



بررسی اثرات عصاره چای سبز بر سطح چربی خون در موش صحرایی

*
حسین رخشنده^۱، فرجاد امان اللهی^۲

^۱ مربی گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ^۲ دانشجوی داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۷/۲۲

خلاصه

مقدمه: گیاه چای سبز با نام علمی Camellia sciences از جمله گیاهان دارویی پر مصرف در آسیا است. تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که ترکیبات کاتشین مشتق شده از چای سبز دارای خاصیت کاهش دهندگی سطح کلسترول پلاسما و سرعت جذب آن در دستگاه گوارش هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات عصاره آبی چای سبز بر سطح چربی خون در رت می باشد.

روش کار: تعداد ۳۲ سر رت ویستار با وزن 200 ± 10 گرم و سن ۲-۴ ماهه در ۴ گروه شامل A کنترل منفی، B کنترل مثبت اسید نیکوتینیک، C درمان با عصاره آبی و D به عنوان پیشگیری با عصاره آبی تقسیم گردیدند. جهت ایجاد شرایط هیپر لیپید میک از غذای غنی شده با کلسترول ۲٪ استفاده گردید. گروه D از ابتدا با عصاره و غذای غنی شده تغذیه شد. گروه های B و C در پایان هفته ششم پس از افزایش معنی دار سطح چربی خون به ترتیب در معرض اسید نیکوتینیک 25 mg/kg/day و عصاره آبی قرار گرفتند. عصاره آبی چای سبز به روش عصاره گیری با آب اتیل استات و پس از حذف حلال، با غلظت 100 mg/kg/day به روش گاواژ به حیوانات خوراندند. سطوح کلسترول (ch)، تری گلیسیرید (TG)، HDLc، LDLc و وزن حیوانات هر هفته اندازه گیری گردید. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شد. اثر مصرف عصاره چای سبز بر سطح چربی خون به وسیله تست آماری AVONVA و Unpaired t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار بودن داده ها در نظر گرفته شد.

نتایج: در گروه درمان (C) به ترتیب سطح Ch ($p < 0.001$ - $33/3$)، TG ($p < 0.001$ - $40/7$)، LDLc ($p < 0.001$ - $30/2$)، HDL ($p < 0.001$ - 40) کاهش یافت. همترازی داده ها در گروه D و میانگین تغییرات ۱۰٪ ($p < 0.001$) در سطوح مورد مطالعه نشان دهنده ثابت ماندن چربی خون بوده است. در گروه کنترل مصرف اسید نیکوتینیک باعث کاهش سطوح پلاسمایی مورد نظر شد ($p < 0.001$). بررسی داده های وزن رت ها نشان دهنده کاهش ۸٪ وزن گروه های در معرض عصاره بوده است ($p < 0.01$).

نتیجه گیری: مقایسه بین گروه کنترل مثبت و گروه های درمان و پیشگیری نشان دهنده خاصیت آنتی هایپر لیپیدمیک عصاره آبی چای سبز می باشد. بر اساس این مطالعه، مصرف روزانه چای سبز به صورت دم کرده در کنار رعایت یک رژیم غذایی مطلوب نقش بسزایی در کاهش خطر ابتلا به بیماری های مرتبط با سطح بالای چربی خون خواهد داشت.

کلمات کلیدی: چای سبز، کلسترول، عصاره آبی، آنتی هایپر لیپید کمیک، اسید نیکوتینیک

* مشهد- بلوار وکیل آباد- مجتمع دانشگاهی- دانشکده داروسازی، کد پستی: ۹۱۷۷۵۱۳

تلفن: ۰۹۱۵۳۲۵۱۷۰۸، نمابر: ۰۵۱۱-۸۸۲۳۲، email: pharmacy_mashad@yahoo.com

مقدمه

چای سبز *Camellia sciensis* به عنوان یکی از رایج ترین نوشیدنی های مورد استفاده در چین و ژاپن و به عنوان یک داروی گیاهی در بیش از ۳۰ کشور دنیا مصرف می شود. چای سبز حاوی مقدار قابل توجهی ترکیبات کاتشن و مشتقات آن شامل اپی کاتیشن (EC) اپی کاتیشن گالات (ECG) اپی گالوکاتیشن (EGC) و اپی گالوکاتیشن گالات (EGCG) میباشد. اپی گالوکاتیشن -O- گالات به عنوان فعالترین کاتیشن موجود در چای بز به دلیل دارا بودن خواص ویژه ای چون اثرات ضد رطانی و آنتی اکسیدانی از اهمیت خاصی برخوردار است (۱-۳). برخی از یافته های *in vitro* نشان دهنده توانایی EGCG در بلوک کردن میسر رشد بسیاری از سلول های سرطانی می باشد (۴). از سویی نتایج مطالعات *in vivo* انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی، حاکی از اثرات قابل توجه EGCG بر کاهش رشد انواع مختلفی از تومورهای سرطانی ایجاد شده توسط مواد شیمیایی سرطانزا می باشد (۴). در برخی از مطالعات از چای سبز به عنوان یک مهار کننده قوی Angiogenesis یاد شده است (۴). تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که مصرف چای سبز در ارتباط مستقیم با کاهش چربی در خون و بافت های بدن می باشد. کاهش جذب کلسترول به عنوان یک مکانیسم اثر چای سبز در فرآیند کاهش کلسترول پلاسما شناخته شده است. این مکانیسم براساس نتایج مطالعات حیوانی بدست آمده است (۵ و ۶). در برخی از مطالعات مشاهده شده است که مصرف EGCG باعث مهار جذب کلسترول C^{14} از دستگاه گوارش شده است (۹). به عبارت دیگر EGCG با کاهش حلالیت چربی های غذایی در محیط نمک های صفراوی مانع جذب شده و به طور مستقیم باعث کاهش سطح چربی خون می شود (۱۰). بدیهی است با کاهش جذب چربی از دستگاه گوارش و افزایش بازجذب اسیدهای صفراوی به واسطه مصرف چای سبز، باعث کاهش سطح کلسترول ذخیره ای کبد می شود (۷-۸). به نظر می رسد افزایش فعالیت رسته های LDL و سنتز مضاعف کلسترول در کبد یک مکانیسم جبرانی در جهت رفع این کاهش باشد (۱۱). این اثر در مطالعاتی که در آنها به بررسی نقش Tiqueside در مهار جذب کلسترول و Chlestyramine در مهار باز جذب اسیدهای صفراوی پرداخته شده است، مورد توجه قرار گرفته (۱۲ و ۱۳). افزایش رسته های LDL به عنوان یک عامل واسطه با افزایش حذف LDL از چرخه گوارش باعث

کاهش سطح کلسترول پلاسما می شود. به عبارت دیگر افزایش سنتز کبدی کلسترول، یک مکانیسم جبرانی در برابر داروهای کاهش دهنده سطح چربی خون و حتی عصاره چای سبز می باشد (۱۱). مطالعات *In vitro* (۱۶-۱۴) پیرامون چای سبز و ترکیبات کاتشن موجود در آن، شواهدی را فراهم آورده است که نشان دهنده قابلیت این مواد در ایجاد اختلال در فعالیت رسته های LDL و تعدیل متابولیسم کلسترول در سلول های HepG2 است. یافته های غیر مستقیم مطالعات *in vivo* نشان دهنده این واقعیت هستند که تغذیه رت های در معرض غذاهای چرب به همراه EGCG، باعث کاهش سطح کلسترول C_{14} تزریق شده به پلاسما می شود (۹). افزایش کلیرانس کلسترول از پلاسما احتمالاً در ارتباط مستقیم با فعالیت نامنظم رسته های LDL به عنوان مهمترین مکانیسم در حذف استرول های کلسترول از پلاسما باشد (۱۱). تاکنون هیچ مطالعه *In vivo* در جهت بررسی اثرات چای سبز یا عصاره آن بر رسته های LDL انجام نشده است. یافته های کمی پیرامون اثرات چای سبز بر سنتز کلسترول موجود است. مطالعات *In vitro* انجام شده، هیچ اثری از چای سبز بر فعالیت ۳- هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل کو آنزیم (HMG-CoA)A ردو کتاز نشان نداده اند (۷ و ۸). آنزیم HMG-CoA ردو کتاز سرعت حذف را در بیوسنتز کلسترول کاتالیز می کند. اما اندازه گیری فعالیت آن به صورت *In vitro* ممکن است همیشه منعکس کننده سطح سنتز کلسترول نباشد. به عنوان مثال ترکیبات استاتین باعث کاهش مهار سنتز کلسترول نشده، بلکه به صورت *In vitro* باعث تعادل فعالیت HMG-CoA ردو کتاز می شود (۱۷ و ۱۸). در جامعه حال حاضر عوامل متعددی باعث افزایش سطح چربی خون و ابتلا به بیماری های هایپرلیپیدمیک چون گرفتگی عروق و به دنبال آن انفارکتوس میوکارد، سیروز کبدی ناشی از کبد چرب می شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرات چای سبز بر کاهش سطح چربی خون در رت هایپرلیپیدمیک ناشی از رژیم غنی از کلسترول می باشد.

روش کار

۱ - تهیه عصاره چای سبز

چای سبز مورد استفاده در این مطالعه از مراتع کشت چای از شمال ایران در استان گیلان تهیه گردید و پس از تأیید مرکز هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد جهت تهیه عصاره مورد استفاده

گروه C عصاره آبی چای سبز با غلظت ۱۰۰mg/kg/day قرار گرفتند. وزن تمام رت ها هر هفته اندازه گیری گردید.

۳ - مطالعات آماری

تمام داده ها پس از حذف خطاهای موجود، به صورت $\text{Mean} \pm \text{SD}$ نشان داده شد. رابطه بین مصرف چای سبز و پاسخ دهی به درمان و کاهش سطح چربی خون توس نرم افزار آماری Prism.Ver ۵ و تست ANOVA و Unpaired t-test مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر معنی داری آزمون ها پس از محاسبات آماری استخراج گردید.

نتایج

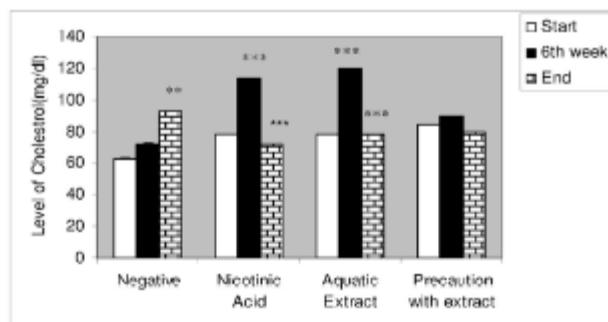
بررسی اثرات درمانی عصاره چای سبز بر سطوح چربی خون

پس از تجربه و تحلیل داده های حاصل از اندازه گیری سطوح چربی خون، نتایج به صورت نمودارهای ۱ تا ۴ نمایش داده شد. سطح کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL در پایان هفته ۶ از حداکثر مقدار پلاسمایی خود برخوردار بودند. پس از آغاز درمان با اسید نیکوتینیک به عنوان کنترل مثبت و عصاره آبی به عنوان درمان در ابتدای هفته ۶ تا پایان هفته ۱۲، تمامی سطوح کاهش معناداری پیدا کردند ($P < 0.001$). مقایسه داده ها در زمان آغاز مطالعه و در پایان هفته های ۶ و ۱۲ در گروه D هیچ گونه تفاوت معناداری را در طول مطالعه نشان نمی دهد. در نتیجه مقادیر در این گروه در یک سطح بوده که نشان دهنده توانایی عصاره چای سبز در پیشگیری از افزایش سطح چربی خون می باشد. تحلیل داده های حاصل از توزین هفتگی رت ها در تمام گروه ها، نشان دهنده کاهش معنی دار در گروه B به میزان ۱۰٪، گروه C به مقدار ۸٪ و در گروه D به میزان ۳٪ بوده است. رت ها در گروه کنترل منفی (A) از ۲۱٪ افزایش برخوردار بودند ($P < 0.01$).

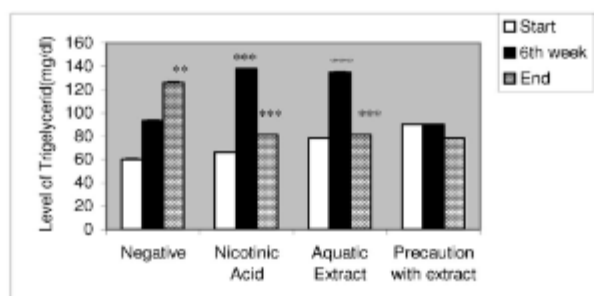
قرار گرفت. برگ های سبز چای پس از خشک شدن در هوای آزاد، توسط دستگاه خردکن به قطعات کوچکتر تقسیم گردید. جهت تهیه عصاره آبی از روش عصاره گیری آبی و تخلیص با اتیل استات استفاده کردیم. بر این اساس پس از مخلوط کردن ۲۰۰ گرم پودر چای سبز و ۱ لیتر آب 95°C ، مخلوط حاصل را به یک بشر منتقل و توسط هیتر با درجه حرارت 45°C به مدت ۸ ساعت عمل عصاره گیری انجام گردید. پس از جدا کردن و صاف کردن مخلوط، به منظور تخلیص ترکیبات فنولی از دیگر مواد موجود در فاز آبی، میزان ۵۰۰cc اتیل استات به فاز آبی برای مدت ۱۵ دقیقه اضافه گردید. پس از این مدت فاز اتیل استاتی جدا گردید و پس از حذف حلال اتیل استات، میزان ۲۳/۴ گرم عصاره خشک بدست آمد.

۲ - مطالعات حیوانی

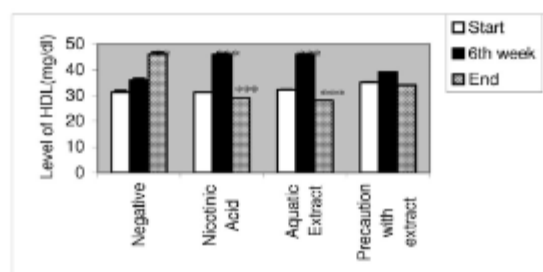
تعداد ۳۲ سر رت نر و بیستار با میانگین وزنی 200 ± 10 گرم و سن ۴-۲ ماه از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه گردید و به صورت جداگانه در قفس های حاوی آب و غذای کافی در محیطی با درجه حرارت $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و رطوبت $55 \pm 5\%$ و سیکل روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری گردیدند. جهت تطابق حیوانات با محیط جدید ۵ روز قبل از آغاز مطالعه به محل آزمایشات منتقل شدند. پس از این مدت ضمن توزین رت ها، به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل کنترل منفی (A)، کنترل مثبت (B)، درمان (C) و پیشگیری (D) تقسیم شدند. تمامی گروه ها جهت ایجاد شرایط هایپرلیپیدمیک از ابتدای مطالعه برای مدت ۸۰ روز توسط غذای غنی شده با کلسترول ۲٪ تغذیه شدند. در گروه D جهت بررسی اثرات پیشگیری چای سبز از ابتدا با عصاره ۱۰۰mg/kg/day آبی چای سبز در آب مصرفی تغذیه گردیدند. میزان کلسترول (Ch)، تری گلیسرید (TG)، LDL و HDL هر هفته اندازه گیری گردید. تمام حیوانات قبل از انجام هر مرحله خونگیری به مدت ۱۲ ساعت در حالت ناشتا قرار گرفتند. جهت اندازه گیری سطوح چربی مورد نظر میزان 1°C خون توسط لوله مویینه هپارینه از سینوس پشت چشم رت استخراج شد و به مدت 15^{min} در دستگاه سانتریفوژ با rpm/min ۳۵۰۰ در 40°C سرم آن جدا گردید. در پایان هفته ششم پس از افزایش معنی دار سطوح Ch، TG، LDL و HDL ($P < 0.001$)، به مدت ۷ هفته گروه B در معرض اسید نیکوتینیک به میزان ۲۵ mg/kg/day و



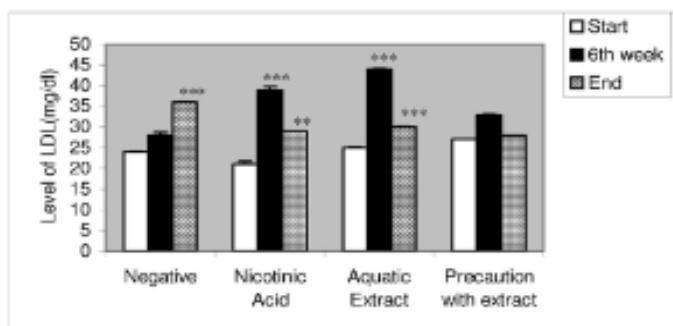
شکل ۱: مقایسه نتایج حاصل از محلول آبی عصاره غلی چای سبز بر سطح کلسترول در گروه های درمان (C) و پیشگیری (D) در مقایسه با گروه کنترل مثبت در طول ۱۲ هفته. عصاره آبی و اسید نیکوتینیک پس از افزایش معنا دار سطح کلسترول در پایان هفته ۶ ام در اختیار گروه ها قرار گرفت. نتایج به صورت Mean $\pm$ S.E.M نشان داده شد و تست های ANOVA و Un paired t-test جهت آنالیز داده ها استفاده شد. ($P < 0.01$ و $P < 0.001$).



شکل ۲: مقایسه نتایج حاصل از محلول آبی عصاره غلی چای سبز بر سطح تری گلیسرید در گروه های درمان (C) و پیشگیری (D) در مقایسه با گروه کنترل مثبت در طول ۱۲ هفته. عصاره آبی و اسید نیکوتینیک پس از افزایش معنا دار سطح تری گلیسرید در پایان هفته ۶ ام در اختیار گروه ها قرار گرفت. نتایج به صورت Mean $\pm$ S.E.M نشان داده شد و تست های ANOVA و Un paired t-test جهت آنالیز داده ها استفاده شد. ($P < 0.001$).



شکل ۳: مقایسه نتایج حاصل از محلول آبی عصاره غلی چای سبز بر سطح HDL در گروه های درمان (C) و پیشگیری (D) در مقایسه با گروه کنترل مثبت در طول ۱۲ هفته. عصاره آبی و اسید نیکوتینیک پس از افزایش معنا دار سطح HDL در پایان هفته ۶ ام در اختیار گروه ها قرار گرفت. نتایج به صورت Mean $\pm$ S.E.M نشان داده شد و تست های ANOVA و Un paired t-test جهت آنالیز داده ها استفاده شد. ($P < 0.001$).



شکل ۴: مقایسه نتایج حاصل از محلول آبی عصاره غلی چای سبز بر سطح LDLc در گروه های درمان (C) و پیشگیری (D) دو مقایسه با گروه کنترل مثبت در طول ۱۲ هفته. عصاره آبی و اسید نیکوتینیک پس از افزایش معنا دار سطح LDLc در پایان هفته ۶ ام در اختیار گروه ها قرار گرفت. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ نشان داده شد و تست های ANOVA و Un paired t-test جهت آنالیز داده ها استفاده شد. ($^{***}P < 0.001$ و $^{**}P < 0.01$).

بحث

خون به خوبی نشان می دهد (۱۹). بنابراین کاهش سنتر کلسترول و دیگر اشکال لیپیدی موجود در خون را می توان با این مکانیسم توجیه کرد که ترکیبات کاتیشن چای سبز اثرات کاهش دهنده گی بیشتری در سنتر کلسترول نسبت به افزایش فعالیت رسپتورهای LDL دارند، به عبارت دیگر نقش عمده این ترکیبات مهار سنتر ترکیبات استرولی در کبد می باشد و افزایش فعالیت رسپتورهای LDL به عنوان یک عامل پشتیبان در کاهش چربی خون محسوب می شود. کاهش سنتر لیپیدها و خصوصاً کلسترول که عامل اصلی در بروز بیماری های قلب و عروق می باشد، منجر به تحلیل رفتن سایز و اندازه active pool می شود. کلسترول ضمن اتصال به active pool باعث تنظیم شدن رسپتورهای LDL میشود. این اثر ترکیبات کاتیشن مشابه عمل داروهای مورد استفاده در هاپر لیپیدمی مانند لوواستاتین، سیموواستاتین و پروواستاتین که باعث کاهش سنتر کلسترول و افزایش فعالیت رسپتورهای LDL می شود (۲۰ و ۲۱). چای سبز به عنوان یک گیاه دارویی در بسیاری از موارد درمانی دیگر مانند درمان گیاهی برخی از سرطان های پوست، در درمان تومورهای ناشی از مواد شیمیایی سرطان زا و استفاده به عنوان یک ترکیب دارویی با خاصیت آنتی اکسیدان و گسترش قابل ملاحظه کشت آن از اهمیت بالقوه ای برخوردار است. طبق اعلام سازمان FAO بیش از ۳۰ درصد از مرگ و میر سالانه جهان ناشی از ابتلا به بیماری های قلب و عروق می باشد. نتایج این مطالعه نشان دهنده این موضوع است که استفاده از چای سبز در کنار مصرف صحیح غذاهای حاوی مقادیر بالای چربی، می تواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده در ابتلا به این

اثرات هاپر لیپیدمیک چای سبز به توانایی مهار جذب کلسترول و دیگر ترکیبات لیپیدی از غشای روده نسبت داده شده است (۹ و ۱۰). مشاهدات Chan et al (۷) نشان دهنده عدم توانایی ترکیبات کاتیشن چای سبز در تغییر دادن فعالیت آنزیم کلسترول آسپیل ترانسفراز که نقش محدود کننده سرعت استریفیکاسیون یا جذب روده ای کلسترول و لیپیدها را داراست، می باشد (۱۱). بنابراین عصاره چای سبز حاوی کاتیشن ها قادر به مهار جذب استرول ها در روده از طریق کاهش فعالیت ذاتی روده در جذب کلسترول نمی باشد. طبق نظر Ikeda et al (۱۰) ترکیبات کاتیشن بیشتر با دخالت در شکل گیری میسل های صفراوری در لومن روده، باعث مهار جذب لیپیدها از جدار روده می شود. بی نظمی در فعالیت رسپتورهای LDL که در این مطالعه به عنوان یکی از مکانیسم های محتمل که ترکیبات کاتیشن توانایی ایجاد آن را داشته و باعث بروز هاپر لیپیدمی می شود، در مطالعات متعدد دیگری بر روی حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (۸-۱۰). به نظر نمی رسد که کاهش سنتر کلسترول در کبد در ارتباط با افزایش دفع کلسترول و یا اسیدهای صفراوی تشکیل دهنده میسل های ناقل لیپید باشد. بلکه ترکیبات کاتیشن چای سبز با مکانیسمی مجزا به طور مستقیم باعث مهار سنتر کلسترول و دیگر لیپیدهای مشتق از کلسترول می شوند. و با توجه به اینکه این ترکیبات توانایی جذب شدن و ورود به سیستم گردش خون را داشته، امکان اندازه گیری سطح پلاسمایی و بافتی آنها نیز وجود دارد، که خود تاثیر این ترکیبات را در کاهش سطح چربی

تقدیر و تشکر

در پایان لازم است از توجه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که متقبل هزینه‌های این طرح بوده و دیگر همکاران محترم در تمامی بخش‌های آزمایشگاهی تشکر و سپاسگذاری می‌نمایم.

دسته از بیماری‌ها باشد. از طرفی این مقوله توجه ویژه دیگر گروه‌های تحقیقاتی رشته داروسازی اعم از فارماکولوژی جهت بررسی و تعیین مکانیسم اصلی دارو، گروه سم‌شناسی و فارماکودینامی جهت مطالعه اثرات توکسیسیته احتمالی عصاره و گروه فارماسیوتیکس به منظور تهیه یک شکل فرمولاسیون از گیاه جهت حضور در بازار دارویی و تامین بخشی از نیازهای بیماران به یک داروی ایمن را می‌طلبد. امید است در آینده‌ای نزدیک، با وجود مقادیر فراوان تولید چای در کشور، شاهد حضور یک داروی گیاهی جدید باشیم.

References:

- 1- Riemersma R.A, Rice-Evans C.A, Tyrrell R.M, Clifford M.N, Lean M.E. Tea flavonoids and cardiovascular health, *Q. J. Med* 2001; 94: 277-282.
- 2- Vinson J.A, Teufel K. Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant, and fibrinolytic mechanisms, *J. Agric. Food Chem* 2004; 52: 3661-3665.
- 3- Koo M.W.L, Cho C.H. Pharmacological effects of green tea on the gastrointestinal system, *Eur. J. Pharmacol* 2004; 500: 177-185.
- 4- Fassina G, Vene R, Morini M, Minghelli S, Benelli R , Noonan D.M , Albini A .Mechanisms of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3- gallate, *Clin. Cancer Res* 2004; 10: 4865-4873.
- 5- Matsuda H, Chisaka T and Kubomura Y. Effects of crude drugs on experimental hypercholesterolemia. I: tea and its active principles. *J. Ethnopharmacol* 1986; 17:213-224.
- 6- Yang T.T, Koo M.W. Hypocholesterolemic effects of Chinese tea, *Pharmacol Res* 1997; 35 505-512.
- 7- Chan P.T, Fong W.P .Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamsters (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet, *J Nutr* 1999; 129: 1094-1101.
- 8- Yang T.T , Koo M.W. Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal lipid excretion, *Life Sci* 2000; 69:411-423.
- 9- Chisaka T, Matsuda H, Kubomura Y, Mochizuki M, Yamahara J, Fujimura H. The effect of crude drugs on experimental hypercholesterolemia: mode of action of epigallocatechin gallate in tea leaves, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1988; 36: 227- 233.
- 10- Ikeda I, Imasato Y. Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats, *Biochim Biophys Acta* 1992; 1127: 141- 146.
- 11- Brown M.S and Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science* 1986; 232: 34-47.
- 12- Harwood Jr H.J, Chandler C.E, Pharmacologic consequences of cholesterol absorption inhibition: alteration in cholesterol metabolism and reduction in plasma cholesterol concentration induced by the synthetic saponin beta-tigogenin cellobioside (CP-88818; tiqueside), *J Lipid Res* 1993; 34: 377-395.
- 13- Dory L, Bhattacharyya A, Strong J, Chappuis C, Hepatic low density lipoprotein receptors, HMG-CoA reductase, and plasma lipids and apolipoproteins in high- and low-responding rhesus monkeys: effect of cholestyramine treatment, *J Lipid Res* 1990; 31: 279-287.
- 14- Bursill C, Roach P.D, Bottema C.D, Pal S. Green tea upregulates the low-density lipoprotein receptor through the sterol-regulated element binding protein in HepG2 liver cells, *J Agric Food Chem* 2001; 49 : 5639-5645.
- 15- Bursill C.A , Roach P.D. Modulation of cholesterol metabolism by the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in cultured human liver (HepG2) cells, *J Agric Food Chem* 2006; 54: 1621-1626.
- 16- Kuhn D.J, Burns A.C, Kazi A, Dou Q.P. Direct inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway by ester bond-containing green tea polyphenols is associated with increased expression of sterol regulatory element-binding protein and LDL receptor, *Biochim Biophys Acta* ;2004; 1682 : 1-10.
- 17- Kovanen P.T, Bilheimer D.W, Goldstein J.L, Jaramillo J.J , Brown M.S. Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog, *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 1194-1198.
- 18- Kita T, Brown M.S and Goldstein J.L, Feedback regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in livers of mice treated with mevinolin, a competitive inhibitor of the reductase, *J Clin Invest* 1980; 66: 1094-1100.
- 19- Suganuma M, Okabe S. Wide distribution of [3H](*-*)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue, *Carcinogenesis* 1998; 19: 1771-1776.

- 20- Roach P.D, Kerry N.L, Whiting M.J and Nestel P.J, Coordinate changes in the low density lipoprotein receptor activity of liver and mononuclear cells in the rabbit, *Atherosclerosis* 1993; 101: 157-164.
- 21- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors, *J Lipid Res* 1992; 33: 1569-1582.