

表没食子儿茶素没食子酸酯抗肿瘤作用机制的研究进展

董雅楠

天津市蓟州区人民医院 药剂科, 天津 301900

摘要: 绿茶中的活性成分已经被证明具有预防和控制癌症的作用, 其中表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 抗癌活性最高。EGCG 能够通过调控氧化应激、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤血管形成、诱导肿瘤细胞凋亡等途径实现抗肿瘤效果。因此对 EGCG 抗肿瘤作用机制的进行了综述, 以期 EGCG 的临床应用提供参考。

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; 氧化应激; 细胞周期; 肿瘤血管形成; 细胞凋亡

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-1008-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.043

Research progress on anticancer mechanism of (-)-epigallocatechin gallate

DONG Ya-nan

Department of Pharmacy, The People's Hospital of Jizhou District, Tianjin, Tianjin 301900, China

Abstract: The active ingredients in green tea have been proved to have anticancer effects, and (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) had the highest anticancer activity. EGCG could achieve anticancer effects by regulating oxidative stress, blocking tumor cell cycle, inhibiting tumor angiogenesis, and inducing cancer cell apoptosis. This article reviews the mechanism of anticancer action of EGCG in order to provide reference for its clinical application.

Key words: EGCG; oxidative stress; cell cycle; tumor angiogenesis; cell apoptosis

癌症迄今为止仍然是全球的主要健康问题, 据统计, 目前每年新增癌症患者已接近 2 000 万例^[1]。在过去几十年来推出的抗肿瘤药物中, 有一大部分出自于天然产物, 通过自然形成的天然产物已经成为了新兴的抗肿瘤药物来源^[2-4]。绿茶中的活性成分已经被证明具有预防和控制癌症的作用, 包括(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、(-)-表没食子儿茶素 (EGC)、(-)-表儿茶素-3-没食子酸酯 (ECG) 和(-)-表儿茶素 (EC) 等, 其中 EGCG 占总含量的 50%以上, 抗癌活性最高^[5]。EGCG 的光谱特征与黄烷醇类物质相同, 它的相对分子质量为 458, 分子式为 C₂₂H₁₈O₁₁, 其分子结构由 3 个稳定的芳香环和 1 个吡喃环连接在一起, 因此在室温下和水中的化学性质较稳定。这种化学结构还使 EGCG 具有更强的抗氧化性, 其抗氧化能力至少是维生素 C 的 100 倍, 是维生素 E 的 25 倍^[6]。除此之外, EGCG 是一种同时具有亲水、亲脂两种特性

的分子^[7], 不但可以广泛分布在体液环境中, 而且可以通过细胞膜的胞吞和胞吐作用进入细胞, 与细胞内相应靶点结合。通过近几十年来对 EGCG 的活性研究发现, EGCG 可以直接靶向肿瘤细胞, 通过干扰与细胞生长有关的信号转导途径^[8], 与相关蛋白质发生物理结合^[9], 抑制相关基因和蛋白的表达, 进而诱导肿瘤细胞增殖周期阻滞和细胞凋亡^[10]。EGCG 能够通过调控氧化应激、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤血管形成、诱导肿瘤细胞凋亡等途径实现抗肿瘤效果。因此本文对 EGCG 抗肿瘤作用机制进行综述, 以期 EGCG 的临床应用提供参考。

1 调控氧化应激

依据细胞种类、自身浓度和胞内环境的不同, EGCG 能够表现出抗氧化、促氧化两种特性。

1.1 抗氧化

EGCG 的结构中富含多个酚羟基, 可以与多种金属离子结合, 使其失去原本的活性, 降低对机体

收稿日期: 2022-11-18

基金项目: 省部共建食品营养与安全国家重点实验室开放课题 (20210829)

作者简介: 董雅楠 (1984—), 女, 天津人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: dongyanan1210@126.com

的毒性^[11]，也可通过提高抗氧化酶的活性或直接对自由基等有害氧化物进行清除，无论在体内外都能有效降低机体内活性氧（ROS）系列物的产生。研究表明，EGCG 可以通过调节核转录因子- κ B（NF- κ B）和核内激活蛋白（AP-1）等调控细胞信号转导通路，进而抑制氧化还原敏感性转录因子的表达^[12]。除此之外，EGCG 还能够通过提高一些抗氧化酶的活性，如超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶等，并抑制一氧化氮合酶（NOS）活性，从而降低细胞内氧化应激反应，达到抗氧化的目的^[13]。已有研究证实，EGCG 可以通过抗氧化作用修复机体内海马体因过氧化受到的损伤^[14]，修复肾脏因氧化受到的损伤，有效降低人类罹患肝癌的风险，维持肝功能的正常运行^[15-16]。

1.2 促氧化

除了抗氧化功能，EGCG 可以由于 EGCG 醌、二聚醌等化合物的存在发生自氧化^[17]。EGCG 可以通过邻苯三酚产生 H_2O_2 或通过调节 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶导致细胞内大量累积 ROS 物质^[18]，造成细胞过氧化的环境，从而使肿瘤细胞产生不同程度的损伤或死亡。有研究发现，EGCG 在不同细胞内表达水平存在差异性，能够使化疗药物对正常细胞的不良反应降低，并使其对肿瘤细胞的杀伤作用增加^[19-20]。

另有研究发现，EGCG 在高浓度时起到促进氧化的作用，可诱导 ROS 水平升高，最终致使肿瘤细胞凋亡。在低浓度时可以抑制氧化应激反应修复细胞的氧化损伤，保护正常的组织细胞不会受到致癌因子的损伤^[21-23]。EGCG 对于细胞氧化应激反应的调节已被认定是其抗肿瘤的分子机制之一。

2 阻滞肿瘤细胞周期

肿瘤细胞与正常细胞一样，同样具有自身的细胞增殖周期，但由于其周期调节机制发生失调，致使细胞不断增殖。因此，通过诱导细胞周期阻滞是一种有效的治疗癌症的方法。

在细胞增殖周期内，相关细胞周期蛋白在周期内各个检测点中发挥至关重要的作用，与维持细胞周期的稳定进行密不可分。在胃癌细胞系 MGC803 的研究中，观察到 EGCG 可以使 Cyclin E 的表达量减少，降低 Rb 蛋白的磷酸化水平，而 Rb 蛋白的磷酸化状态又决定着细胞周期能否顺利进行，所以当 MGC803 被 EGCG 处理时，可以被阻滞在 G_1 期停止增殖^[24]。在胃癌细胞系 NCI-N87 中，研究发现

EGCG 可以呈剂量相关性对周期蛋白依赖性激酶 CDK4 的活性起抑制作用，同时减少细胞周期蛋白 Cyclin D1 在细胞内的表达，将肿瘤细胞的增殖阻止在 G_0/G_1 期^[25]。在人乳腺癌 MCF-7 中，EGCG 也被证明可以使相关蛋白 Cyclin D、Cyclin E 的表达降低，同时使 Rb 蛋白呈现高水平的磷酸化状态，进而抑制激酶 CDK2 和 CDK4 的表达，在此期间促进抑癌基因 p53 编码相关蛋白，诱导细胞发生凋亡^[26]。在人乳腺癌细胞系 MDA-MB-435 中，EGCG 被证明通过促进 CDK 抑制剂 p21^{waF1/Cip1} 的表达进而抑制周期蛋白激酶，影响细胞周期期间的转换，将肿瘤细胞阻滞在 G_0/G_1 期^[27]。EGCG 在许多类型的癌症细胞系中都存在类似上述周期阻滞的机制，目前已被发现的细胞还包括人结肠癌细胞系 LoVo^[28]、人表皮癌细胞系 A431^[29]、人前列腺癌细胞系 LNCaP 和 DU145^[29]以及人宫颈癌细胞系 CaSki^[30]。

除此之外，人们在对肝癌细胞系 HCCLM6 的研究中发现，EGCG 还可以特异性地降低肿瘤细胞内线粒体膜电位，将肿瘤细胞阻滞在 G_0/G_1 期^[31]。研究证实，EGCG 可以抑制表皮生长因子受体（EGFR）依赖的蛋白激酶 B（Akt）的活化，使肿瘤细胞停止增殖甚至发生凋亡^[32]。

3 抑制肿瘤血管生成

肿瘤的发生、转移与血管的生成有着密不可分的关系。在良性肿瘤内只有稀疏的血管生成，并且生长速度缓慢，而在恶性肿瘤内血管则是高密度，并迅速的生成^[33-34]。因此，通过肿瘤细胞内血管生成的抑制已经成为一种治疗癌症的得力手段。研究证实，EGCG 可以通过抑制血管内皮细胞生长因子（VEGF）的形成、VEGF 与受体的结合和 VEGF 受体磷酸化 3 个方面抑制细胞内 VEGF 的表达，最终抑制肿瘤血管的生成。

赵志成等^[35]研究发现，缺氧诱导因子-1（HIF-1）是 VEGF 的上游活化因子，EGCG 对肝癌细胞系 HepG2 的抑制作用很可能就是通过干预 HIF-1 α /VEGF 信号转导通路而实现的。肖秀丽等^[36]发现，在肝癌细胞系 SMMC-7721 中，EGCG 可以使 VEGF mRNA 低表达，进而抑制肿瘤细胞生长。Lee 等^[37]发现，当使用 EGCG 对慢性淋巴细胞白血病（CLL）B 细胞进行治疗时，EGCG 可以很大程度上使 VEGF 受体的磷酸化受到抑制，进而使细胞在 VEGF 的合成和释放途径上受到阻碍，最终导致肿瘤细胞发生死亡。另外，EGFR 作为 VEGF 的上游调节因子，

当其受到 EGCG 抑制时, VEGF 的表达也相应受到抑制, 影响肿瘤细胞生长^[38-39]。这些实验结果均表明 EGCG 可以通过作用于 VEGF 有效抑制肿瘤血管的生成, 最终治疗癌症。

4 诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是人体的一种正常的生物现象, 其作用机制是通过特定的内源、外源信号来调节细胞凋亡, 并通过细胞凋亡机制的精确调节, 从而有效地清除体内多余的、损伤的细胞, 在人体的发育中起着重要作用。正常细胞突变为肿瘤细胞, 大部分都是因为细胞内凋亡机制发生失调, 导致细胞不正常增殖, 因此, 通过相关途径诱导肿瘤细胞发生凋亡成为了最直接有效的抗肿瘤方法, 现在用于治疗癌症的大部分药物都是通过诱导肿瘤细胞凋亡来实现抗癌效果的。

EGCG 可以通过抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 和 Bcl-XL 在肿瘤细胞中的表达, 同时诱导促凋亡蛋白 Bax、BaK 的表达, 进而激活细胞凋亡途径来促使肿瘤细胞产生凋亡^[40]。林晓贞等^[41]在研究口腔癌耐药细胞株 KBV200 时发现, EGCG 能够逆转该细胞对于长春新碱的耐药性, 增强其对裸鼠移植瘤的抑制作用, 经研究发现 EGCG 很可能就是通过降低细胞内 Bcl-2 蛋白的表达, 同时增加 Bax 蛋白的表达, 促使细胞发生凋亡而增强药物药效。周薇等^[42]、梁清清等^[43]研究证实 EGCG 能够抑制核转录因子 p65 表达, 使细胞内促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白的比值升高, 进而使细胞凋亡关键酶 Caspase-3 活化, 并使其 mRNA 水平升高, 诱导人胃癌细胞系和肝癌细胞系发生细胞凋亡。Hastak 等^[44]通过对前列腺癌细胞系 LNCaP 的研究发现, EGCG 可以通过促进抑癌基因 p53 表达, 并增强 p21WAF1 和 Bax 的活性, 致使 Bax/Bcl-2 的比例升高, 导致肿瘤细胞凋亡。

FAS 是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族中的一员, 因此 Fas-Fas 配体对细胞凋亡至关重要。在 EGCG 治疗白血病细胞系 U937 的研究中发现, EGCG 能与 Fas 蛋白靶向结合, 启动由 Fas 介导的细胞凋亡途径, 通过增加凋亡关键酶 Caspase-8 在细胞内的表达量, 最终导致白血病细胞死亡^[45]。更有研究表明, EGCG 能够通过降低转录激活因子 STAT3 的磷酸化水平, 从而诱导细胞凋亡^[46]。

5 其他途径

在动植物的基因表达调控系统中, 有一类由内

源基因编码的短链 RNA 分子, 它们不编码任何蛋白, 却能影响诸多生物的转录后翻译, 这类分子被称为 miRNA。已有研究指出, EGCG 能够通过调控多种 microRNA 的表达从而发挥其抗癌活性, 如 EGCG 可增加抑癌基因 miR-1 在细胞内的表达水平来抑制骨肉瘤细胞的增殖^[47-48]; EGCG 可以抑制致癌因子 miR-21, 激活抑癌因子 miR-330 的表达, 从而对前列腺肿瘤的生长起到一定的抑制作用^[49]。

端粒酶是真核细胞内的一种核糖核酸-蛋白复合物, 通常位于染色体末端, 具有反转录活性, 对于维持细胞基因组完整性和控制细胞凋亡发挥着重要作用。早有研究发现 EGCG 能够对端粒酶发挥强烈的抑制作用^[50]。Mittal 等^[51]对乳腺癌细胞系 MCF-7 研究发现, EGCG 可以抑制端粒酶结构中的催化亚基 hTERT, 影响其活性, 呈剂量相关性地抑制细胞内的端粒酶活性, 诱导肿瘤细胞发生凋亡。对宫颈癌细胞的研究发现 EGCG 的抗癌效果很大程度上与端粒酶失活有关^[52]。

鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 是促进肿瘤发展的关键酶, 可诱导细胞内聚胺的形成, 调控细胞的生长和癌变。Afaq 等^[53]证明 EGCG 可选择性抑制肿瘤细胞内的 ODC 酶, 阻碍肿瘤细胞的增殖。在结肠癌细胞系 HT-29 中, 人们发现 EGCG 可以抑制基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 蛋白在细胞内的表达, 影响肿瘤细胞向其他部位的转移受到干扰^[54]。其次, 该研究还发现干扰 IGF/IGF-1R 系统可以影响结肠癌细胞的发生、发展。高漓等^[55]在对前列腺癌细胞系 PC-3 的研究中发现, EGCG 能够降低肿瘤细胞内凋亡抑制因子 survivin 的表达, 促使细胞凋亡。

除此之外, 某些金属离子的存在能够明显增加 EGCG 对肿瘤细胞生长的抑制作用。如当细胞内有 Zn^{2+} 存在时, EGCG 对前列腺癌细胞系 PC-3 迁移率的抑制作用增强, 下调胞内 MMP-9 蛋白的活性能力升高^[56]。当细胞内有 Cd^{2+} 存在时, 能够加快 EGCG 促进肿瘤细胞凋亡的进程, 并降低其膜的流动性, 有效抑制肿瘤细胞的迁移和生长^[57]。

6 结语

纵观近年来天然产物 EGCG 对人类健康方面的巨大进展, EGCG 由于其对机体的不良反应较小, 又有很高的生物活性, 在医药方面已经受到越来越多研究者的重视。作为绿茶中最主要的有效成分之一, EGCG 除了在抗癌方面发挥着重要功能^[58]外, 其在抗炎^[59-60]、抗菌、抗感染^[61-63]等方面也扮演着

重要角色,相信未来 EGCG 作为新型抗肿瘤药物必将具有巨大的发展潜力和开发前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] Soheil M, Mehran F, Sonia N, *et al.* *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15625-15658.
- [3] Koehn F E, Carter G T. The evolving role of natural products in drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(3): 206-220.
- [4] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(3): 461-477.
- [5] Tsukamoto S, Kumazoe M, Huang Y, *et al.* SphK1 inhibitor potentiates the anti-cancer effect of EGCG on leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2016, 178(1): 155-158.
- [6] Katiyar S K, Elmets C A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(6): 1307-1313.
- [7] Lee K J, Lee S H. Extraction behavior of caffeine and EGCG from green and black tea [J]. *Biotechnol Bioproc E*, 2008, 13(5): 646-649.
- [8] Hong Z, Chen J X, Yang C S, *et al.* Gene regulation mediated by microRNAs in response to green tea polyphenol EGCG in mouse lung cancer [J]. *BMC Genom*, 2014, 15(Suppl 11): S3.
- [9] Na H K, Surh Y J. Intracellular signaling network as a prime chemopreventive target of (-)-epigallocatechin gallate [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2006, 50(2): 152-159.
- [10] Singha B, Shankar S, Srivastava R. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms, perspectives and clinical Biochemical applications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(12): 1807-1821.
- [11] Chan S, Kantham S, Rao V M, *et al.* Metal chelation, radical scavenging and inhibition of A β 42 fibrillation by food constituents in relation to Alzheimer's disease [J]. *Food Chem*, 2016, 199: 185-194.
- [12] Song X, Du J, Zhao W, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms and the combined applications [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2017, 20(10): 872-885.
- [13] 高文波, 翁国斌. 绿茶多酚抗氧化作用及其机制研究进展 [J]. 国际药理学杂志. 2009, 36(5): 332-335.
- [14] 尹述婷. EGCG 对铅致大鼠海马神经元突触可塑性和氧化损伤的修复作用及机制 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2009.
- [15] Zhen M C, Wang Q, Huang X H, *et al.* Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits oxidative damage and preventive effects on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18(12): 795-805.
- [16] El-Mowafy A M, Al-Gayyar M M, Salem H A, *et al.* Novel chemotherapeutic and renal protective effects for the green tea (EGCG): Role of oxidative stress and inflammatory-cytokine signaling [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(14): 1067-1075.
- [17] Sang S, Yang I, Buckley B, *et al.* Autooxidative quinone formation in vitro and metabolite formation in vivo from tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: Studied by real-time mass spectrometry combined with tandem mass ion mapping [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(3): 362-371.
- [18] Collins Q F, Liu H Y, Pi J, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), A green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5"-AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 30143- 30149.
- [19] Pistollato F, Iglesias R C, Ruiz R, *et al.* The use of natural compounds for the targeting and chemoprevention of ovarian cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 411: 191-200.
- [20] Wang J, Jing Y. Cancer cell killing via ROS: To increase or decrease, that is the question [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 1875-1884.
- [21] Zhang H, Cao D, Cui W, *et al.* Molecular bases of thioredoxin and thioredoxin reductase-mediated prooxidant actions of (-)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(12): 2010-2018.
- [22] Lambert J D, Elias R J. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: A role in cancer prevention [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1): 65-72.
- [23] Yang A C, Lee M Y, Sang S, *et al.* Mechanism of action of (-)-epigallocatechin-3-gallate: Auto-oxidation-dependent inactivation of epidermal growth factor receptor and direct effects on growth inhibition in human esophageal cancer KYSE 150 cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 8049-8056.
- [24] 陈志鸿, 罗招阳, 周秀田, 等. EGCG 诱导人胃癌细胞 G₁ 期阻滞 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2005, 2(1): 30-33.
- [25] Ma Y, Shi Y, Li W, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate

- regulates the expression of Kruppel-like factor 4 through myocyte enhancer factor 2A [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19(2): 217-226.
- [26] Lin J K, Liang Y C, Lin-Shiau S Y. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(6): 911-915.
- [27] 李鹤成, 陆劲松, 侯意枫, 等. EGCG 对人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞株细胞增殖的抑制及机制 [J]. 中国癌症杂志, 2004, 14(1): 9-11.
- [28] Tan X, Hu D, Li S, *et al.* Differences of four catechins in cell cycle arrest and induction of apoptosis in LoVo cells [J]. *Cancer Lett*, 2000, 158(1): 1-6.
- [29] Gupta S, Hussain T, Mukhtar H. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 410(1): 177-185.
- [30] Ahn W S, Huh S W, Bae S M, *et al.* A major constituent of green tea, EGCG, inhibits the growth of a human cervical cancer cell line, CaSki cells, through apoptosis, G1 arrest, and regulation of gene expression [J]. *DNA Cell Biol*, 2003, 22(3): 217-224.
- [31] 张云娟. 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 对人肝癌细胞的抑制作用 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [32] Sah J F, Balasubramanian S, Eckert R, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12755-12762.
- [33] Riechelmann R, Grothey A. Antiangiogenic therapy for refractory colorectal cancer: Current options and future strategies [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(2): 106-126.
- [34] Valeria S, Oronzo B, Luigi L, *et al.* Targeting angiogenesis in biliary tract cancers: An open option [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 418.
- [35] 赵志成, 庄莉, 贾长库, 等. EGCG 抑制肝癌细胞株 HepG2 增殖及 HIF-1 α /VEGF 的表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(4): 713-720.
- [36] 肖秀丽, 郭庆喜, 蒲霞, 等. 绿茶提取物 EGCG 对人肝癌裸鼠移植瘤凋亡和血管生成的影响 [J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(5): 511-515.
- [37] Lee Y K, Bone N D, Strega A K, *et al.* VEGF receptor phosphorylation status and apoptosis is modulated by a green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), in B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 788-794.
- [38] Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, *et al.* (-)-Epigallocatechin gallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 185(3): 247-252.
- [39] Sur S, Pal D, Mandal S, *et al.* Tea polyphenols epigallocatechin gallate and theaflavin restrict mouse liver carcinogenesis through modulation of self-renewal Wnt and hedgehog pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 27: 32-42.
- [40] Byun E H, Fujimura Y, Yamada K, *et al.* TLR4 signaling inhibitory pathway induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate through 67-kDa laminin receptor [J]. *J Immunol*, 2010, 185(1): 33-45.
- [41] 林晓贞, 梁钢, 唐安洲, 等. EGCG 对裸鼠移植瘤中人口腔表皮样癌耐药细胞凋亡的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(2): 195-199.
- [42] 周薇, 戴奇刚, 利华, 等. EGCG 通过下调 Bcl-2, NF- κ B (p65) 表达, 活化 Caspase-3 诱导人胃癌细胞凋亡的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4): 530-533.
- [43] 梁清清, 石英, 李卫国. 绿茶多酚诱导肝癌细胞凋亡时 Caspase-3 蛋白活性与 mRNA 的变化 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(23): 9907-9909.
- [44] Hastak K, Gupta S, Ahmad N, *et al.* Role of p53 and NF- κ B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(31): 4851-4859.
- [45] Hayakawa S, Saeki K, Sazuka M, *et al.* Apoptosis induction by epigallocatechin gallate involves its binding to Fas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(5): 1102-1106.
- [46] Park G, Yoon B S, Moon J H, *et al.* Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses collagen production and proliferation in keloids via inhibition of the STAT-3 pathway [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 2429-2441.
- [47] Zhu K, Wang W. Green tea polyphenol EGCG suppresses osteosarcoma cell growth through upregulating miR-1 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4373-4382.
- [48] Jiang L, Tao C, He A, *et al.* Overexpression of miR-126 sensitizes osteosarcoma cells to apoptosis induced by epigallocatechin-3-gallate [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1): 383.
- [49] Siddiqui I A, Asim M, Hafeez B B, *et al.* Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer [J]. *FASEB J*, 2010, 25(4): 1198-1207.
- [50] Naasani I, Oh-Hashi F, Oh-Hara T, *et al.* Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 824-830.
- [51] Mittal A, Pate M S, Wylie R C, *et al.* EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis [J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(3): 703-710.
- [52] Yokoyama M, Noguchi M, Nakao Y, *et al.* The tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate effects on growth, apoptosis, and telomerase activity in cervical cell lines [J].

- Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 197-204.
- [53] Afaq F, Adhami V M, Ahmad N, *et al.* Inhibition of ultraviolet B-mediated activation of nuclear factor κ B in normal human epidermal keratinocytes by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1035-1044.
- [54] 张淳, 周萍, 陈卫昌, 等. EGCG 对结肠癌 HT-29 细胞基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. *中国微循环*, 2009, 13(1): 19-21.
- [55] 高漓, 张天禹, 尤剑鹏, 等. EGCG 诱导前列腺癌细胞 PC-3 凋亡及对 Survivin 蛋白表达的影响 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2011, 40(5): 580-584.
- [56] 张岚翠, 沈生荣, 孙世利, 等. 锌离子存在下 EGCG 对前列腺癌细胞生长的影响 [J]. *分子细胞生物学报*, 2008, 41(6): 443-449.
- [57] 孙世利, 于海宁, 凌彩金, 等. Epigallocatechin Gallate (EGCG)与 Cd^{2+} 对前列腺癌细胞 PC-3 生长的抑制作用 [J]. *农业生物技术学报*. 2009, 17(5): 902-907.
- [58] 李晓阳, 吴志平, 王梦馨, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗癌分子机制及其应用的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(13):3217-3229.
- [59] Pan M H, Chiou Y S, Wang Y J, *et al.* Multistage carcinogenesis process as molecular targets in cancer chemoprevention by epicatechin-3-gallate [J]. *Food Funct*, 2011, 2(2): 101-110.
- [60] Hong J, Smith T J, Ho C T, *et al.* Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(9): 1175-1183.
- [61] Reygaert W C. Green tea catechins: Their use in treating and preventing infectious diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9105261.
- [62] Remely M, Ferk F, Sterneder S, *et al.* EGCG prevents high fat diet-induced changes in gut microbiota, decreases of DNA strand breaks, and changes in expression and DNA methylation of Dnmt1 and MLH1 in C57BL/6J male mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3079148.
- [63] Xu J, Xu Z, Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1337.

[责任编辑 解学星]