

表没食子儿茶素没食子酸酯抗肺癌的作用机制研究进展

杨茜茹¹, 张宇¹, 赵洪彬¹, 赵越¹, 李天翔¹, 李光达², 卢泰成³, 李媛⁴, 侯丽^{1*}, 王婧^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 陆军军医大学第二附属医院 中医科, 重庆 400037

3. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

4. 北京中医药大学东直门医院通州院区, 北京 101199

摘要: 肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)在茶多酚中的含量最高、活性最强, 具有多种药理作用。EGCG可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、调控肺癌表观遗传、抑制肿瘤血管生成、诱导细胞自噬、延缓或逆转肿瘤耐药、调节机体免疫功能。总结了EGCG抗肺癌的作用机制研究进展, 以期为肺癌的综合治疗和新药研发提供参考。

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; 肺癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞迁移; 表观遗传; 血管生成; 细胞自噬; 耐药; 免疫功能

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)01-0215-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.035

Research progress on mechanism of epigallocatechin gallate against lung cancer

YANG Qianru¹, ZHANG Yu¹, ZHAO Hongbin¹, ZHAO Yue¹, LI Tianxiang¹, LI Guangda², LU Taicheng³, LI Yuan⁴, HOU Li¹, WANG Jing¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

3. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

4. Tongzhou Branch, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101199, China

Abstract: Lung cancer is one of the malignant tumors with the highest incidence rate and mortality rate worldwide, posing a serious threat to human health. Epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant and bioactive component in tea polyphenols, exhibits various pharmacological activities. EGCG can inhibit tumor cell proliferation, induce cell apoptosis, suppress cell migration and invasion, regulate lung cancer epigenetics, inhibit tumor angiogenesis, induce autophagy, delay or reverse tumor drug resistance, and modulate immune function. This article summarizes the research progress on the mechanisms of EGCG against lung cancer, aiming to provide references for comprehensive lung cancer treatment and new drug development.

Key words: epigallocatechin gallate; lung cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell migration; epigenetics; angiogenesis; autophagy; drug resistance; immune function

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 在我国亦位居恶性肿瘤发病率和死亡率的首位, 严重威胁人类健康^[1]。肺癌根据病理分型可分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌, 其中非小细胞肺癌

占比 85%^[2]。肺癌早期多无明显症状, 确诊时多已进入中晚期, 预后较差。尽管手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合手段不断发展, 但患者的 5 年生存率仍不理想^[3]。近年来, 具有较高安全

收稿日期: 2025-08-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82172760); 中央高水平中医医院临床科研业务费资助(CZ015)

作者简介: 杨茜茹, 女, 博士研究生。E-mail: 330523443@qq.com

*通信作者: 王婧, 女, 教授, 博士生导师, 博士, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: jwang2936@126.com

侯丽, 女, 教授, 博士生导师, 博士, 研究方向为中西医结合防治血液病、恶性肿瘤。E-mail: houli1203@126.com

性和较低不良反应的天然产物及其活性单体，因多靶点、多通路作用机制而在肺癌防治中成为研究热点^[4]。茶多酚是茶叶中最重要的天然活性成分之一，其中以表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）含量最高、活性最强^[5]。大量研究表明，EGCG 具有抗氧化、抗炎、抗血管生成、调节免疫等多种药理作用^[6]，并在多种肿瘤的预防和治疗研究中显示出良好前景^[7-9]。在肺癌相关研究中，EGCG 已被证实能够通过调控多条信号通路抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、调控肺癌表观遗传、抑制肿瘤血管生成、诱导细胞自噬、延缓或逆转肿瘤耐药、调节机体免疫功能。近年来，随着分子生物学和药理学研究的深入，EGCG 在抗肺癌作用机制方面的研究不断增多，为其在临床防治中的应用提供了重要的理论基础。本文总结了 EGCG 抗肺癌的作用机制研究进展，以期为肺癌的综合治疗和新药研发提供参考。

1 抑制细胞增殖

在非小细胞肺癌中，磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（PI3K/Akt/mTOR）、表皮生长因子受体/丝裂原活化蛋白激酶（EGFR/MAPK）、Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）等信号通路常处于异常激活状态，驱动肿瘤细胞持续增殖和存活^[2]。EGCG 能够多靶点干预这些核心通路，从而有效抑制细胞增殖。研究显示，在 A549 细胞中，EGCG（20~60 μmol/L）处理 24~48 h 可显著降低 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 的表达水平，并阻断下游效应分子 S6K 和 4E-BP1 的活化，从而抑制蛋白质合成，并诱导细胞在 G₁ 期停滞^[7]。另一研究表明，EGCG（40 μmol/L）处理 48 h 可下调细胞周期素 D1（Cyclin D1）和细胞周期蛋白依赖性激酶 4（CDK4）蛋白水平，进一步延缓细胞周期进程^[10]。在 EGFR/MAPK 信号通路方面，EGCG（25~40 μmol/L）干预 24~48 h 能够抑制 EGFR 的磷酸化，阻断细胞外信号调节激酶（ERK）1/2 和 c-Jun 氨基端激酶（JNK）的级联激活，进而下调多种促增殖基因的表达^[11]。此外，在 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）耐药细胞模型中，EGCG（30 μmol/L）处理 48 h 与 TKI 联用表现出协同抑制效应，可部分逆转耐药性^[12]。在 Wnt/β-catenin 通路方面，EGCG（50 μmol/L）作用 24 h 可促进 β-catenin 的磷酸化和降解，抑制其进入细胞核，并降低 Cyclin D1、c-Myc 等靶基因的转录活性^[13]。在 A/J 小鼠经 NNK 诱导的肺癌模型中，

长期 ig EGCG 可显著减少肺肿瘤数量和体积，并降低肿瘤组织中血管内皮生长因子（VEGF）、基质金属蛋白酶（MMP）-9 的表达，进一步验证了其抑制细胞增殖的作用^[14]。综上所述，EGCG 在 20~60 μmol/L 浓度下处理 24~48 h，可多靶点、多通路抑制肺癌细胞异常增殖，涉及 PI3K/Akt/mTOR、EGFR/MAPK、Wnt/β-catenin 等多条关键信号通路，为其在肺癌防治中的应用提供了坚实的分子学依据。

2 诱导细胞凋亡

EGCG 能够通过多种信号机制协同诱导肺癌细胞凋亡，包括氧化应激反应调控、转录因子活性抑制以及线粒体通路激活等。在 A549 细胞中，EGCG（20~80 μmol/L）处理 24~48 h 可显著提升细胞内活性氧（ROS）水平，导致线粒体膜电位下降，并促进细胞色素 c 释放，从而依次激活半胱天冬酶（Caspase）-9 和 Caspase-3，引发线粒体依赖性凋亡程序^[15]。在 H1299 细胞实验中，EGCG 同样可诱导 ROS 的过量积累，该效应可被 ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸部分逆转，提示 ROS 在 EGCG 介导的凋亡中具有关键的上游调控作用。此外，EGCG 对核因子-κB（NF-κB）信号通路具有显著干预作用。NF-κB 是调节 B 淋巴细胞瘤 2（Bcl-2）、X 连锁凋亡抑制蛋白（XIAP）、存活蛋白等抗凋亡蛋白表达的关键转录因子，其持续活化常与肺癌细胞长期存活密切相关^[16]。EGCG（40~60 μmol/L）处理 24~48 h 能阻断核因子 κB 抑制因子 α（IκBα）的磷酸化和降解，抑制 p65 亚基的核转位，从而降低抗凋亡基因的转录活性^[17]。动物实验亦显示，EGCG 干预可显著降低肺癌组织中 NF-κB 的活性，并与凋亡指数升高呈正相关。在调控 Bcl-2 家族蛋白方面，EGCG（30~50 μmol/L）处理 24~48 h 可上调 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白（Bax）/Bcl-2 比值，促进促凋亡信号传导，并进一步激活 Caspase-3，推动细胞进入不可逆的死亡阶段^[18]。在裸鼠异种移植瘤模型中，EGCG 处理不仅延缓肿瘤生长，还可显著提高肿瘤细胞的凋亡指数，与体外研究结果一致^[19]。综上所述，EGCG 在 20~80 μmol/L 浓度下处理 24~48 h 可通过 ROS 介导的线粒体损伤、NF-κB 通路抑制、Bcl-2 家族平衡调控等多重机制协同作用，全面促进肺癌细胞凋亡的发生。

3 抑制细胞迁移和侵袭

肺癌细胞的迁移和侵袭依赖于细胞外基质降解、细胞骨架重塑和上皮-间质转化等过程，EGCG

可在多个环节发挥抑制作用。研究显示, EGCG (20~40 μmol/L) 干预 H460 细胞 24 h 后可显著下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 降低细胞基质降解和侵袭能力^[20]。在 A549 细胞中, EGCG (30 μmol/L) 处理 48 h 能够抑制上皮-间质转化过程, 下调 N-神经钙黏蛋白和波形蛋白, 同时上调 E-钙黏蛋白的水平, 从而阻断上皮-间质转化进程, 减弱细胞迁移潜能^[21]。此外, EGCG 对黏附相关信号通路亦有显著干预作用。在 H1299 细胞中, EGCG (25~50 μmol/L) 处理 24~48 h 可抑制焦点黏附激酶 (FAK) 及其下游 Src 的磷酸化, 降低肿瘤细胞黏附和运动能力^[22]。动物实验进一步证实, EGCG 干预能够显著减少小鼠肺转移结节的数量, 与 MMP 表达降低和上皮-间质转化抑制密切相关。综上所述, EGCG 在 20~50 μmol/L 浓度下处理 24~48 h, 可通过下调 MMP、抑制上皮-间质转化和阻断 FAK/Src 通路多重机制协同抑制肺癌细胞的侵袭和迁移。

4 调控肺癌表观遗传

表观遗传调控在肺癌发生、进展中发挥重要作用, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA (ncRNA) 的表达调节。EGCG 在表观遗传调控方面同样具有重要作用, 能够多层次干预这些过程, 从而影响癌基因与抑癌基因的转录状态。EGCG (20~50 μmol/L) 干预 H1299 细胞 72 h 可显著抑制 DNA 甲基转移酶 DNMT1 的活性, 降低肿瘤抑制基因的甲基化水平, 从而恢复其转录表达, 促进细胞周期阻滞和凋亡^[23]。研究表明, EGCG (30 μmol/L) 处理 48 h 能够抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 活性, 增加组蛋白乙酰化水平, 从而增强下游抑癌基因的转录活性^[24]。此外, EGCG 对 miRNA 表达也有一定调控作用。在 A549 细胞中, EGCG (40 μmol/L) 干预 24~48 h 可显著上调 miR-210、miR-16 等 miRNA 的水平, 从而间接调节凋亡和增殖相关通路的基因表达^[25]。这些结果提示, EGCG 可通过多层次的表观遗传机制参与肺癌发生、发展的调控。综上所述, EGCG 在 20~50 μmol/L 浓度下处理 24~72 h, 可通过抑制 DNA 甲基化、增强组蛋白乙酰化和调控 miRNA 表达等多种方式发挥表观遗传调控作用, 为其抗肺癌效应提供了新的分子学依据。

5 抑制肿瘤血管生成

血管生成在肺癌的发生、进展中起着至关重要的作用, EGCG 在多项研究中被证实具有显著的抗血管生成效应。在 A549 细胞中, EGCG (40 μmol/L)

处理 24 h 可显著下调 VEGF 的表达, 并抑制血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的磷酸化水平, 从而阻断下游血管生成信号传导^[26]。在人脐静脉内皮细胞中, EGCG (20~40 μmol/L) 干预 24 h 能明显抑制细胞增殖和管腔形成能力, 提示其对肿瘤血管新生具有直接抑制作用^[27]。此外, EGCG 对缺氧诱导因子低氧诱导因子-1α (HIF-1α) 也有重要的调节作用。在 Lewis 肺癌模型中, EGCG (50 μmol/L) 处理 48 h 能降低 HIF-1α 蛋白水平, 进一步减少 VEGF 的转录和分泌, 从而抑制新生血管生成^[28]。这些结果说明, EGCG 通过 VEGF/VEGFR、HIF-1α 等信号通路多靶点干预血管生成过程。综上所述, EGCG 在 20~50 μmol/L 浓度下处理 24~48 h, 可通过下调 VEGF/VEGFR2 表达、抑制 HIF-1α 稳定性以及阻断内皮细胞管腔形成等多重机制发挥显著的抗血管生成作用, 为其抑制肺癌进展提供了分子学依据。

6 诱导细胞自噬

自噬在肿瘤中具有双重作用, 既可促进肿瘤细胞存活, 也可在某些条件下诱导细胞死亡。EGCG 在自噬调控方面表现出双向作用。在 A549 细胞中, EGCG (20~40 μmol/L) 处理 24 h 可显著提高 LC3-II/I 比值和 Beclin-1 的水平, 并伴随自噬小体数量增加, 提示其能激活自噬通路^[15]。在 H460 细胞实验中, EGCG (50 μmol/L) 处理 48 h 可通过抑制 Akt/mTOR 信号途径诱导自噬, 并与凋亡协同增强细胞死亡^[29]。此外, EGCG 对于不同细胞环境下的自噬效应可能存在差异。有研究报道, EGCG (30 μmol/L) 干预 24 h 在某些非小细胞肺癌细胞中表现为抑制过度自噬, 从而避免细胞获得存活优势^[30]。这一现象提示 EGCG 可根据细胞应激状态在“促进自噬”与“抑制自噬”之间发挥动态调控作用。综上所述, EGCG 在 20~50 μmol/L 浓度下处理 24~48 h, 可通过 Akt/mTOR、Beclin-1/LC3 等信号通路调控自噬, 并在一定程度上与凋亡发生协同效应, 提示其在肺癌细胞存亡平衡中具有重要的调节作用。

7 延缓或逆转肿瘤耐药

肺癌的化疗和靶向治疗耐药是影响临床疗效的重要难题。EGCG 在逆转肺癌细胞耐药方面展现出潜在价值。在顺铂耐药的 A549/DDP 细胞中, EGCG (20~50 μmol/L) 处理 48 h 可显著下调多药耐药相关基因 *MDR1* 及其产物 P-糖蛋白 (P-gp) 的表达, 增强顺铂的细胞毒性, 从而提高细胞对化疗的敏感性^[31]。此外, 在 EGFR-TKI 耐药的非小细胞

肺癌细胞模型中, EGCG (30 μmol/L) 处理 48 h 与吉非替尼联用能够抑制 Akt/ERK 信号通路, 表现出协同抑制效应, 并在一定程度上逆转对 TKI 的耐药性^[13]。动物实验亦证实了 EGCG 的逆转耐药作用。在 Lewis 肺癌异种移植瘤模型中, EGCG 与顺铂联用能显著减缓肿瘤生长, 且耐药性相关基因的表达水平明显下降, 提示 EGCG 在体内也具有改善耐药表型的潜力^[32]。综上所述, EGCG 在 20~50 μmol/L 浓度下处理 48 h, 可通过下调 MDR1/P-gp、抑制 Akt/ERK 等关键信号通路发挥逆转化疗和靶向治疗耐药的作用, 为其作为辅助用药提供了实验依据。

8 调节机体免疫功能

肿瘤免疫微环境在肺癌的发生、发展和治疗应答中具有关键作用。肺癌的免疫微环境通常呈免疫抑制状态, 包括效应性 T 细胞功能受损、抑制性免疫细胞增多以及免疫检查点分子的高表达。EGCG 被证实可以通过多种机制改善免疫抑制状态, 其作用主要体现在增强抗肿瘤免疫反应和削弱免疫逃逸能力。研究发现, 在肺癌细胞与巨噬细胞的共培养体系中, EGCG (30 μmol/L) 处理 24 h 可显著抑制肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 伴随 M1 型标志性细胞因子如白细胞介素 (IL)-12、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 表达上调, 而 M2 型相关因子如 IL-10、精氨酸酶-1 (Arg-1) 下调, 从而改善免疫抑制性的肿瘤微环境^[33]。此外, EGCG 对免疫检查点的调节亦有报道。在 A549 细胞中, EGCG (20~40 μmol/L) 处理 24~48 h 可以显著降低程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的蛋白表达, 减少其与程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合的可能性, 从而增强 CD8⁺ T 细胞的杀伤活性^[34]。动物实验显示, EGCG 干预可促进肿瘤浸润性 T 细胞比例增加, 并降低免疫抑制细胞数量, 从而进一步增强抗肿瘤免疫反应^[35]。综上所述, EGCG 在 20~40 μmol/L 浓度下处理 24~48 h, 可通过抑制 M2 型极化、促进 M1 型免疫应答以及下调 PD-L1 表达等多重机制, 改善肿瘤免疫微环境, 增强机体对肺癌的免疫监视和清除作用。

9 结语

EGCG 是茶叶中含量最丰富、活性最强的天然成分, 可通过多靶点、多通路作用在抑制肺癌细胞增殖、诱导凋亡、抑制迁移和侵袭、调控表观遗传、抑制血管生成、诱导自噬、延缓或逆转耐药以及改善免疫微环境等方面发挥重要作用, 并在动物实验中得到进一步验证。这些结果提示 EGCG 在肺癌综

合防治中具有潜在应用价值。目前 EGCG 在临床应用方面仍存在一些问题, 如口服生物利用度有限、临床研究不足等。但随着纳米递送系统、结构修饰以及联合用药等策略的探索, 其稳定性、疗效有望得到显著提升。未来应进一步阐明其作用靶点和分子机制, 并开展系统临床研究, 以推动其转化应用。综上所述, EGCG 兼具来源广泛、安全性较高和多靶点作用的优势, 随着精准医学和新型药物递送技术的发展, EGCG 有望突破临床应用瓶颈, 成为肺癌综合防治体系中的重要组成部分。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- Herbst R S, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- 李琦, 王慧, 张建国. 中药在肺癌防治中的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1045-1053.
- Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols for health promotion [J]. *Life Sci*, 2007, 81(7): 519-533.
- 杨清香, 陈玲, 曾令兵. 茶多酚药理作用及应用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2016, 37(12): 400-406.
- Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, et al. EGCG inhibits activation of the PI3K/Akt pathway in human lung cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(2): 195-202.
- 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.
- 孔德栋, 李惠, 王娟. 茶多酚对肿瘤免疫逃逸的抑制机制研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(2): 204-210.
- Li G X, Chen Y K, Hou Z, et al. Pro-oxidative activities and dose-response relationship of (-)-epigallocatechin-3-gallate in the inhibition of lung cancer cell growth: A comparative study *in vivo* and *in vitro* [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5): 902-910.
- Masuda M, Suzui M, Lim J T, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway, and suppresses lung cancer cell growth [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(1): 24-27.
- Chen T C, Wang C J, Yu H S, et al. EGCG reverses

- gefitinib resistance in non-small cell lung cancer by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1567-1574.
- [13] Kim J, Zhang X, Rieger-Christ K, et al. Green tea polyphenol EGCG suppresses Wnt/β-catenin signaling in lung cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(1): 43-54.
- [14] Yang C S, Wang X, Lu G, et al. Cancer prevention by tea: Animal studies, molecular mechanisms and human relevance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(6): 429-439.
- [15] Kuo P L, Lin C C. Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate induces p53-dependent apoptosis in human lung cancer A549 cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30(11): 795-801.
- [16] Yang F, Oz H S, Barve S, et al. Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha production and lethality in a murine model [J]. *J Nutr*, 2001, 131(7): 1900-1903.
- [17] Ahmad N, Gupta S, Mukhtar H. Green tea polyphenol EGCG differentially modulates nuclear factor-κB in normal versus malignant cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 376(2): 338-346.
- [18] Nakagawa H, Hasumi K, Woo J T, et al. Generation of reactive oxygen species by green tea polyphenol EGCG and its anti-apoptotic effect in human lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 316(3): 658-665.
- [19] Shimizu M, Shirakami Y, Moriwaki H. Targeting receptor tyrosine kinases for chemoprevention by green tea catechin, EGCG [J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9(6): 1034-1049.
- [20] Luo K W, Wei C, Lung W Y, et al. EGCG inhibits invasion and migration of lung cancer cells by down-regulating MMP-2 and MMP-9 [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(6): 1743-1748.
- [21] Kim Y H, Jeong D W, Pak S C, et al. EGCG suppresses epithelial-mesenchymal transition in A549 lung cancer cells [J]. *Life Sci*, 2013, 93(1): 25-31.
- [22] Jiang P, Xu C, Xu W, et al. EGCG inhibits focal adhesion kinase-mediated signaling pathway and suppresses migration of human lung cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1334-1340.
- [23] Fang M Z, Wang Y, Ai N, et al. Tea polyphenol EGCG inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7563-7570.
- [24] Thakur V S, Gupta K, Gupta S. Green tea polyphenols inhibit histone deacetylase activity in prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): E705-E715.
- [25] Tsang W P, Kwok T T. Epigallocatechin gallate up-regulates miR-16 and induces apoptosis in human cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(2): 140-146.
- [26] Li X, Zhu F, Jiang J, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IGF-I-stimulated lung cancer angiogenesis *in vitro* and *in vivo* by targeting VEGF/VEGFR signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12): 2750-2759.
- [27] Shi J, Liu F, Zhang W, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits tumor angiogenesis via suppression of HUVEC migration and tube formation [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 291-297.
- [28] Shi J, Wei N, Yang W, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits HIF-1α-dependent angiogenesis induced by nicotine in lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2972-2980.
- [29] Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. Green tea and EGCG in cancer prevention and treatment: Molecular mechanisms and human relevance [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 305: 83-93.
- [30] Chen D, Wan S B, Yang H, et al. EGCG, a major green tea catechin, suppresses autophagy and triggers apoptosis in human lung cancer cells [J]. *Autophagy*, 2011, 7(6): 624-625.
- [31] Liang G, Tang A, Lin X, et al. Green tea catechins enhance the chemotherapeutic sensitivity of lung cancer through reversing multidrug resistance by downregulating MDR1/P-glycoprotein [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(3): 603-610.
- [32] Luo K W, Lung W Y, Chun X, et al. EGCG in combination with cisplatin suppresses tumor growth and reverses drug resistance in lung cancer xenograft models [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(1): 122-130.
- [33] Kang N J, Lee K W, Lee D E, et al. EGCG modulates macrophage polarization and suppresses tumor-promoting M2 phenotype in the tumor microenvironment [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(11): 2301-2310.
- [34] Lim J Y, Park H M, Yoon J H, et al. Epigallocatechin-3-gallate downregulates PD-L1 expression and enhances cytotoxic T lymphocyte activity in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8249.
- [35] Wang P, Henning S M, Heber D. Epigallocatechin-3-gallate enhances anti-tumor immunity in murine lung cancer models through modulation of immune checkpoints and tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(10): e1626005.