

- [6] Wang X L. *Organic Chemistry* (有机化学) [M]. Beijing: Higher Education Press, 1997.
- [7] Chen Z Q, Wang G X, Xu G Y. *Colloid and Interphase Chemistry* (胶体和界面化学) [M]. Beijing: Higher Education Press, 2001.
- [8] Qin T Q, Ceng S X. The function of sound field in flocculation separation of the colloidal system [J]. *South China Univ Technol: Nat Sci* (华南理工大学学报:自然科学版), 1999, 27(12): 94-99.
- [9] Yan H. An application of natural clearing medium in clearing crafts of extraction liquid of Chinese herbs [J]. *Guid J Tradit Chin Med* (中医药导报), 2005, 11(1): 80-82.
- [10] Hou X M, Wang G Y. Application of clarifier in Chinese traditional medicine preparation [J]. *Tianjin Pharm* (天津药学), 2005, 17(2): 67-69.
- [11] Zhang G Z, Kang Y, Feng Y. Application of flocculation technology in the purification of Chinese traditional medicine [J]. *Chem Ind Eng* (化学工业与工程), 2003, 20(6): 377-384.
- [12] Zhang J W, Wang Z Y. The method and mechanism of selective flocculation (I): method of increasing or decreasing active sites of particles [J]. *J Filtr Separ* (过滤与分离), 2005, 15(1): 1-4.
- [13] Zhang J W, Wang Z Y. The method and mechanism of selective flocculation (II) [J]. *J Filtr Separ* (过滤与分离), 2005, 15(2): 1-3.
- [14] Mathur S, Singh P, Moudgil M. Advances in selective flocculation technology for solid-solid separations [J]. *Int J Miner Process*, 2000, 58: 201-222.
- [15] Ma Y, Wang N D, Shao H. Preparation of chitosan loaded bentonite absorbent [J]. *Chin J Appl Chem* (应用化学), 2004, 21(6): 597-600.

儿茶素类对前列腺癌作用的研究进展

杨军国¹, 于海宁², 孙世利¹, 沈生荣¹

(1. 浙江大学 茶学系, 浙江 杭州 310029; 2. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310032)

摘要: 前列腺癌是中老年男性最多见的恶性肿瘤之一。儿茶素在防治前列腺癌中已经表现出令人兴奋的结果, 可以抑制前列腺癌细胞增殖, 诱导前列腺癌细胞凋亡, 对前列腺癌形成中的关键酶进行调控。就儿茶素对前列腺癌的作用机制进行综述, 并对前景提出了展望。

关键词: 前列腺癌; 儿茶素; 表没食子儿茶素没食子酸酯

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)08-1275-04

Advances in studies on catechins on prostate cancer

YANG Jun-guo¹, YU Hai-ning², SUN Shi-li, SHEN Sheng-rong¹

(1. Department of Tea Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China; 2. College of Pharmacy, Zhejiang Industrial University, Hangzhou 310032, China)

Key words: prostate cancer; catechin; (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)

前列腺癌高发于中老年男性, 在欧美等西方国家是最多见的恶性肿瘤之一, 是男性第 2 位的癌症致死病因。在我国, 前列腺癌发病率低于欧美, 这可能与我国民众普遍饮茶有关系。流行病学调查发现, 有规律的饮用绿茶能降低前列腺癌的发病率。实践也已证实茶具有多种保健功效, 其中对多种癌症具有防治作用, 如肺癌、乳腺癌、前列腺癌等。

儿茶素类药物是茶叶中最主要。多元酚类成分, 其主要成分有儿茶素(catechin)、表没食子儿茶素、没食子酸酯(EGCG)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)、表儿茶素(EC)、儿茶素没食子酸酯(CG)等。自 Liao 等^[1]报道注射 EGCG 可以减少裸鼠前列腺肿瘤细胞的大小以来, 许多学者通过细胞、动物实验对儿茶素抗前列腺癌的效果和机制进行了研究。目前, 有关儿茶素的抗前列腺癌的作用机制, 各国学者结合其分子结构和生物学活性, 从不同

水平、不同方面做了有效的探讨。

1 抑制前列腺癌细胞生长增殖和抗血管形成机制

前列腺癌是异质性肿瘤, 由雄激素依赖和非依赖细胞组成, 其代表性癌细胞株为 LNCaP、PC-3、DU145。不同浓度的 EGCG 在一定程度上能抑制非激素依赖型细胞 DU145 和 LNCaP 生长增殖, 抑制率与 EGCG 的浓度呈剂量效应关系, 与时间也有一定的相关性^[2-4]。众多的研究证实了儿茶素能使前列腺癌细胞维持在原初水平, 不扩散, 具有抑制前列腺癌细胞生长增殖的作用。

Jung 等^[5]研究表明儿茶素通过阻断血管内皮生长因子(VEGF), 从而抑制癌细胞生长、增殖, VEGF 为儿茶素与前列腺癌细胞的作用位点^[6]。早在 30 年前, Folkman 就提出肿瘤的生长和增殖决定于新血管形成的程度, 并认为它是肿瘤治疗上一个可能的靶点。人体内存在一种血管新生的开关系

收稿日期: 2005-09-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30470198); 中国博士后科学基金资助项目(200436486)

作者简介: 杨军国(1980—), 男, 山东泰安人, 现就读于浙江大学农学院茶学系, 攻读博士学位, 从事茶叶生物化学与综合利用方面的研究。 Tel: 13336096366 (0571)86971926 E-mail: shrshen@zju.edu.cn

统,包括新血管生长刺激因子和抑制性因子,当两者失去平衡,新血管生长刺激因子占有优势时,使肿瘤快速增长;相反,血管生长就停止,甚至萎缩。因此,抗血管生成成为肿瘤防治的一个研究方向。这种新血管生长因子包括成纤维细胞状生长因子(basic fibroblast-like growth factor)、血管内皮生长因子、白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)和转移生长因子 β (TGF- β)等。研究发现,0.5~1 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 具有降低 IL-8 的作用,在 0.1~0.3 $\mu\text{mol/L}$ 的低浓度下即可抑制血管形成^[7]。Lamy 等^[8]研究表明 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 的 EGCG 和 CG 可以完全抑制 VEGF 受体的酪氨酸磷酸化过程,EGC 的抑制浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 。茶叶中的儿茶素类化合物抗血管生成机制引起关注是因为其抑制血管生成的有效浓度甚低,和饮茶者血管中存在的儿茶素类化合物浓度相当,被认为茶叶抗癌机制中最具说明力的一种。

2 诱导前列腺癌细胞凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,是一种不同于细胞坏死的自然死亡过程。细胞凋亡的形态特征表现为:细胞浓缩、细胞核凝集、染色体断裂形成核碎片、凋亡小体形成。诱导肿瘤细胞凋亡,已成为癌症治疗的有效方法。诱导前列腺癌细胞凋亡也成为儿茶素抗前列腺癌机制的主要研究方向。

2.1 对前列腺癌细胞生长周期的调控:研究发现,儿茶素能影响前列腺癌细胞生长周期的调节因子,激活细胞内的某种机制启动程序,造成某一生成时期受阻,引起癌细胞无法分化而死亡。Gupta 等^[4,9]研究发现 EGCG 诱导前列腺癌细胞 LNCaP 和 DU145 凋亡,是基于 G_0/G_1 期受阻;进一步研究表明,EGCG 能诱导 G_1 期 ckis 表达,从而抑制 G_1/G_0 期起作用的细胞周期素激酶抑制剂 cyclin-cdk 络合物的形成,对细胞周期有阻滞作用。

另一方面,儿茶素能阻断有丝分裂信号传导。研究发现,EGCG 能抑制 MAPK 家族中细胞外信号调节酶 1 和 2 (Erk1/2)的磷酸化,从而抑制 p38 MAPK 的活性^[10]。Siddiqui 等^[11]研究也证实了 EGCG 对 PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)构体活化和 Erk1/2 途径有调节作用,发现儿茶素能降低 DU145 和 LNCaP 细胞的 PI3K 和 phospho-Akt 的水平,增加 Erk1/2 活性,提高抗癌作用。Bhatia 等^[2]研究 EGCG 对前列腺癌细胞 DU145 作用中发现,100~200 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 能完全抑制转化生长因子 α (TGF- α)诱导的表皮生长因子受体 erbB1 和细胞质信号靶位点 Shc 的活性,进而抑制了有丝分裂信号和传导和改变细胞周期调节因子,诱导前列腺癌细胞凋亡。

2.2 对前列腺癌细胞的 DNA 损伤:在生物体内,DNA 在细胞分裂和遗传转移中发挥着重要的作用。众多研究证实,儿茶素可以抑制诱变剂诱导的 DNA 突变及机体自身基因突变,对正常细胞中的 DNA 的损伤有保护和修复作用。但是,人们利用电泳技术发现 EGCG 对正常细胞中的 DNA 损伤有抑制作用,却可以诱导癌细胞 DNA 断裂^[12]。有报道 EGCG 能通过损伤 DNA 诱导前列腺癌细胞的凋亡^[13]。在研究 EGCG 对前列腺癌细胞的作用中,凝胶电泳能检测发现

到 DNA 条带典型的凋亡碎片,从而验证了 EGCG 对前列腺癌细胞 DNA 有损伤作用。

2.3 对前列腺癌细胞基因的调控:细胞癌基因是正常细胞基因组的固有成员,在正常生理情况下,它们不表达或有限表达,但是大量研究表明,前列腺癌发病与基因表达异常有关。癌基因的激活和/或抑癌基因的缺失参与前列腺癌的发生及发展,其中抑癌基因的失活在该病发病中较常见。当抑癌基因受内外各种因素作用而失活时,其基因产物可使细胞生长分化失控,增加了细胞转化的可能性,这些改变使肿瘤细胞具有了生存优势。已经证实,在前列腺癌发病中,相关的凋亡基因如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)基因家族、p53(核内磷酸蛋白)、视网膜母细胞瘤基因(Retinoblastoma, Rb)、p16(多肿瘤抑制基因, MTS)都有缺失或异常表达。

Kazi 等^[14]研究发现,儿茶素能抑制 Bcl-x(L)磷酸化,诱导前列腺癌细胞凋亡。有研究表明,EGCG 通过 2 种途径诱导 LNCaP 细胞凋亡^[15]:1)通过丝氨酸残基磷酸化调节 p53 稳定性及 p14ARF 介导的 MDM2 蛋白表达的下调;2)减小 NF-kappa β (核因子)活性,从而降低促凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。p53 稳定性的增加使得抑癌基因活性增强,EGCG 对 p53 和 NF-kappa β 同时调节,促使 Bcl-2 处于促进凋亡的状态。进一步研究^[16]发现,EGCG 对半胱氨酸蛋白酶(caspase)活性的调节在第 2 条途径中起着关键作用,其调节作用存在剂量时间依赖关系。此外,EGCG 通过诱导 LNCaP 中抑制生长基因的表达,降低 G 蛋白信号网络相关蛋白的表达,从而诱导其凋亡^[6]。EGCG 也能有效抑制激素依赖性前列腺癌细胞 LNCaP 中雄性激素调节基因 hK2 的表达,及前列腺癌起始因子诱发的雄性激素可诱导性,阻止前列腺癌的进一步恶化^[17]。

2004 年,Caporali 等^[18]在研究中发现儿茶素能抑制人前列腺上皮细胞 SV-40 的无限增殖和肿瘤的分化,此过程中伴随着增强 caspase 级联活性和 CLU(clusterin)蛋白累积。免疫化学实验证实 CLU 蛋白在前列腺癌起始阶段和扩增阶段都表现出下调,从而认为 CLU 蛋白可能是一个新的前列腺癌抑制基因。

2.4 其他因素:大量研究表明,活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与细胞凋亡过程,一定浓度的氧自由基可直接诱导细胞发生凋亡。已有学者^[19]在研究儿茶素对前列腺癌细胞作用时,检测到了活性氧的存在,并认为活性氧的存在诱导了前列腺癌细胞的凋亡,但儿茶素却又是活性氧的清除剂,具体作用机制还不清楚,有待进一步深入研究。

3 对前列腺癌中关键酶的调控

酶类在前列腺肿瘤的形成中发挥着各种作用,有些起激活作用,有些起抑制作用。而儿茶素抗前列腺癌机制与其对这些关键酶的抑制和激活有密切关系。

3.1 脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS):近年研究表明,脂肪酸合酶(FAS)在肿瘤组织中高表达,而在正常组织中水平较低。FAS 作用的产物是肿瘤细胞增殖的物质和能量来源,提示根据 FAS 分布特点,选择性的抑制 FAS,以减

少肿瘤细胞生存和增殖所需的结构脂肪酸已成为肿瘤化学治疗的一种新思路。比利时研究人员报道了 EGCG 可抑制人类恶性肿瘤过度表达的 FAS, 从而诱导前列腺癌细胞凋亡。EGCG 对前列腺癌细胞 LNCaP 中 FAS 有剂量依赖性的抑制作用, 这为 EGCG 是由抑制 FAS 介导了其抗癌效应提供了证据^[20]。进一步研究发现, 儿茶素的没食子酸酯基部分在抑制 FAS 的酮脂酰还原酶活性中是关键的作用部分^[21]。

3.2 5- α 还原酶: 前列腺的生长、发育依赖于雄性激素。前列腺癌的形成依赖于 5- α 还原酶, 它催化睾酮转化形成更有活性的雄性激素二氢睾酮(DHT), 然后 DHT 结合到雄性激素受体(AR), 一起参与到前列腺癌的形成和发展过程中。由此, 5- α 还原酶成为治疗前列腺癌的关键靶点。但也有人提出, 将儿茶素对雄性激素及其受体的功能抑制, 视为一个研究的方向^[22]。Hiipakka 等^[23]研究结果显示了 EGCG 能有效抑制 5- α 还原酶活性, 体外对 I 型和 II 型 5- α 还原酶 IC₅₀ 为 15 和 74 $\mu\text{mol/L}$, ECG 的活性略高于 EGCG, 分别为 11 和 69 $\mu\text{mol/L}$ 。从而说明儿茶素能通过抑制 5- α 还原酶活性在抗前列腺癌中发挥作用。

3.3 基质金属蛋白酶: 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是茶叶抗癌机制研究中异常活跃的一类酶, 它们对癌细胞转移是必不可少的。因此抑制 MMP 活性的化合物能有效控制前列腺癌细胞转移, 其中研究最多的是白明胶酶 A(MMP-2)和白明胶酶 B(MMP-9)。

已有研究表明, 儿茶素类成分对 MMP-2 和 MMP-9 存在直接抑制性。Demeule 等^[24]研究发现, EGCG 对 MMP-2 和 MMP-9 抑制作用最明显, 而 EC、EGC 对两者作用效果不显著。就机制来说, Vayalil 等^[25]研究认为 EGCG 通过 2 条途径来实现: 1) 抑制 Rrk1/2 磷酸化和 p38 途径; 2) 抑制转录因子 c-jun 和核因子 NF- κ B 的活化。但也研究发现^[26], PSA (prostate-specific antigen) 是 EGCG 对 MMP-2 和 MMP-9 抑制作用的中介。EGCG 不仅能抑制前列腺癌细胞中的 PSA 表达, 而且对其功能表现出抑制效果, 并呈现剂量依赖效应。现在, 儿茶素对 MMP 系统的抑制作用已经备受关注, 主要是因为与对其他关键酶类的抑制作用相比, 表现出了低抑制浓度。

3.4 环氧合酶: 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)也是一种与肿瘤促发过程密切相关的关键酶, 是花生四烯酸合成前列腺素的限速酶。目前发现 COX 至少有 2 种同工酶, 即 COX-1 和 COX-2。COX-1 是结构型酶, 体内大多数正常组织都可表达; 而 COX-2 是诱导型酶, 在许多病态条件下都出现高表达, 包括多种癌症在内。研究发现^[27], 在前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC-3 的 mRNA、蛋白质水平上, EGCG 能抑制性的抑制 COX-2, 而不影响到 COX-1 的表达, 进而影响到花生四烯酸代谢过程。而且, 30 $\mu\text{g/mL}$ 的 EGCG、EGC 和 ECG 可抑制 COX 催化的花生四烯酸活性 30%~75%, 以 EGC 活性最强^[28]。可以说, 儿茶素对环氧合酶的抑制是降低前列腺癌的一个重要机制。

3.5 端粒酶: 端粒酶(telomerase)是控制癌细胞增殖能力的

一种关键酶。自 1994 年 Kim 等开始用一种灵敏的、基于 PCR 的端粒酶检测法 TRAP(telomeric repeat amplification protocol)来探测人体组织中的端粒酶活性后, 已证明包括前列腺癌在内的 90% 的恶性肿瘤组织都检测出端粒酶活性, 而大多数体细胞则没有检出端粒酶活性。Naasani 等^[29]研究表明, 儿茶一纱对端粒酶有很强的抑制活性。其中以 EGCG 最强, ECG 次之, ECG 和 EC 也有一定的抑制活性。可见, 儿茶素对端粒酶的抑制在其抗前列腺癌机制中发挥着一定的作用, 但还未见这方面的相关报道。

4 儿茶素与金属离子的相互作用对前列腺癌细胞的调控

金属离子是人体需要的营养元素, 是众多酶的辅基或代谢过程的催化剂, 其不足和过量必将导致代谢紊乱, 诱发各种疾病。其中, 锌、镉和铜对前列腺癌的发生显得尤为重要。流行病学调查表明, 前列腺癌发病率在不同种族和地区表现出较大差异, 锌与镉是较重要的环境因子, 两者参与到前列腺癌的发生过程中。前列腺癌发生时, 组织中含锌量明显低于正常组织, 含镉量明显高于正常组织, 证实了锌与镉元素与前列腺癌发生关系密切。而且, Zn^{3+} 与 Cd^{2+} 是代谢上互相拮抗的两种 2 价金属离子, 可竞争性地于同一酶或蛋白质结合, 体内的浓度呈负相关。早在 20 世纪 70 年代就有人指出, 前列腺肿瘤组织中 Cd^{2+} 浓度的升高抑制前列腺对 Zn^{2+} 的吸收, Zn^{2+} 是 5- α 还原酶激活剂, 其缺乏可抑制睾酮向二氢睾酮的转化, 导致前列腺中睾酮的积累, 这可能是引起前列腺癌的一个重要因素。

儿茶素与金属离子的作用已有报道, 金属离子能作为催化剂催化儿茶素自动氧化, 或者与儿茶素发生络合反应、氧化还原反应, 产生自由基和稳定的络合物, 但作用机制取决于作用条件。这样, 儿茶素就能阻止某些重金属或过渡金属离子的吸收, 降低其毒性。Yu 等^[19]研究发现儿茶素与金属离子共存时抑制前列腺癌细胞生长的作用效果显著。在 Cu^{2+} 存在时, 儿茶素能显著降低前列腺癌细胞的生长能力, 但也指出该结果与两者浓度和加入的先后顺序有关系, 还伴随有少量自由基的产生, 并推断其为前列腺癌细胞生长受到抑制和凋亡的关键因子。儿茶素能与金属离子络合, 而且其络合物的生物学活性研究已经备受学者的关注。本实验室正是在此基础上, 研究儿茶素对前列腺癌细胞中的锌、镉离子失衡的调节, 以寻求对前列腺癌发病机制研究的新突破点。

5 结语

前列腺癌是威胁人类生命的恶性肿瘤之一, 高发于中老年男性。近年研究表明, 儿茶素具有明显抑制前列腺癌细胞的生长和诱导凋亡作用, 但是儿茶素作为单独药物开发具有相当大的难度。Hussain 等^[27]研究认为儿茶素与其他治疗前列腺癌药物结合使用, 能提高药物选择性和药效, 表明儿茶素可作为抗癌药物的有钐辅助药物具有广阔的应用前景。

儿茶素在抗治前列腺癌中已经表现出令人兴奋的结果, 但是儿茶素的不同构效在对前列腺癌的作用效果方面体现出差异性, 不同单体之间起协同效应关系, 尤其 EGCG、ECG 在体内表现出很高的活性, 但具体的作用机制还不清楚。诱

导癌细胞凋亡研究已在成为人们普遍关注的生命科学领域中一大热点,也成为儿茶素抗前列腺癌作用机制的研究重点。但是EGCG作为主要活性成分,其生物利用度却很低,在进入人体后会很快代谢转化成其他儿茶素单体和代谢物,而且儿茶素在人体内吸收也快,降解也快,这对儿茶素在前列腺癌应用方面提出了新的探索。

References:

- [1] Liao S. Growth inhibition and regression of human prostate and breast tumors in athymic mice by tea epigallocatechin gallate [J]. *Cancer Lett*, 1995, 96(2): 239-243.
- [2] Bhatia N, Agarwal R. Hydrogen peroxide-mediated prooxidant activity of epigallocatechin 3-gallate in human prostate carcinoma DU145 cells; effect on cell growth and viability, and MAP kinase [J]. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 2000, 41: 533-538.
- [3] Bhatia N, Zi X, Agarwal R, et al. Enhanced polyphenolic nature of flavonoid antioxidant plays a detrimental role in the activation of survival factor Akt and apoptosis in prostate cancer DU145 cells: A comparison of silymarin, genistein and EGCG [J]. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1999, 40: 533-536.
- [4] Gupta S, Ahmad N, Nieminen A L, et al. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (—)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 164(1): 82-90.
- [5] Jung Y D, Kim M S, Shin B A, et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(6): 844-850.
- [6] Adhami V M, Admad N, Mukhtar H, et al. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention [J]. *J Nutr*, 2003, 133(7): 2417-2424.
- [7] Cao Y H, Cao R H, Brakenhielm E, et al. Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13: 380-390.
- [8] Lamy S, Gingras D, Beliveau R, et al. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(2): 381-385.
- [9] Gupta S, Hussain T, Mukhtar H, et al. 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.
- [10] Maeda-Yamamoto M, Suzuki N, Sawai Y, et al. Association of suppression of extracellular signal-regulate kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 1858-1863.
- [11] Siddiqui I A, Adhami V M, Afaq F, et al. Modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B-and mitogen-activated protein kinase-pathways by tea polyphenols in human prostate cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(2): 232-242.
- [12] Roy M, Chakrabarty S, Sinha D, et al. Anticlastogenic, antigentoxic and apoptotic activity of epigallocatechin gallate: a green tea polyphenol [J]. *Mutat Res*, 2003, 523-524: 33-41.
- [13] Paschka A G, Butler R, Young C Y, et al. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (—)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *Cancer Lett*, 1998, 130(1-2): 1-7.
- [14] Kazi A, Smith D M, Zhong Q, et al. Inhibition of bc1-x(1) phosphorylation by tea polyphenols or epigallocatechin-3-gallate is associated with prostate cancer cell apoptosis [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(4): 765-771.
- [15] Hastak K, Gupta S, Ahmad N, et al. Role of p53 and NF-kappa B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(31): 4851-4859.
- [16] Gupta S, Hastak K, Afaq F, et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis [J]. *Oncogene*, 2004, 23(14): 2507-2522.
- [17] Ren F, Zhang S, Mitchell S H, et al. Tea polyphenols down-regulate the expression of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2000, 19: 1924-1932.
- [18] Caporali A, Davalli P, Astancolle S, et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(11): 2217-2224.
- [19] Yu H N, Yin J J, Shen S R. Growth inhibition of prostate cancer cells by epigallocatechin gallate in the presence of Cu²⁺ [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(3): 462-466.
- [20] Brusselmans K, De Schrijver E, Heyns W, et al. Epigallocatechin-3-gallate is a potent natural inhibitor of fatty acid synthase in intact cells and selectively induces apoptosis in prostate cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(6): 856-862.
- [21] Wang X, Song K S, Guo Q X, et al. The galloyl moiety of green tea catechins is the critical structural feature to inhibit fatty-acid synthase [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(10): 2039-2047.
- [22] Lee H H, Ho C T, Lin J, et al. Theaflavin-3, 3'-digallate and penta-O-galloyl-beta-D-glucose inhibit rat liver microsomal 5alpha-reductase activity and the expression of androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7): 1109-1118.
- [23] Hiipakka R A, Zhang H Z, Dai W, et al. Structure-activity relationships for inhibition of human 5alpha-reductases by polyphenols [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63: 1165-1176.
- [24] Demeule M, Brossard M, Page M, et al. Matrix metalloproteinase inhibition by green tea catechins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1478(1): 51-60.
- [25] Vayalil P K, Katiyar S K. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and-9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappa B in human prostate carcinoma DU-145 cells [J]. *Prostate*, 2004, 59(1): 33-42.
- [26] Pezzato E, Sartor L, Dell'Aica I, et al. Prostate carcinoma and green tea, PSA-triggered basement membrane degradation and MMP-2 activation are inhibited by (—)epigallocatechin-3-gallate [J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(5): 787-792.
- [27] Hussain T, Gupta S, Adhami V M, et al. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits COX-2 without affecting COX-1 expression in human prostate carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(4): 660-669.
- [28] 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.
- [29] Naasani I, Oh-Hara 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: 824-830.