

表没食子儿茶素没食子酸酯对增殖性疾病生长因子的诱捕作用

张百川, 孟祥晨*, 张明江

(东北农业大学食品学院 乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要:流行病学研究证明, 绿茶能有效地预防如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、动脉硬化等恶性增殖性失调疾病。绿茶对癌症的预防作用主要是由于它含有黄酮类活性成分——儿茶素, 而表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin 3-O-gallate, EGCG)是绿茶中主要的一种儿茶素, 它通过各种药理作用, 引起肿瘤细胞的凋亡, 降低恶性增生性心血管疾病的发生。然而, 儿茶素对增殖性疾病的作用机制尚未完全确定。概述 EGCG 在调节癌症发生过程中的关键作用机制, 特别强调了其对增殖性生长因子的诱捕作用。

关键词: EGCG; 增殖性疾病; 生长因子

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)01-0151-03

Trapping of growth factors of proliferative diseases by epigallocatechin gallate

ZHANG Bai-chuan, MENG Xiang-chen, ZHANG Ming-jiang

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, School of Food Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Key words: epigallocatechin gallate (EGCG); proliferative diseases; growth factors

茶, 尤其是绿茶, 是世界上消费量最大的饮料之一。流行病学研究表明上海饮茶者的胃癌发生率很低^[1]。也有报道指出: 在中国绿茶消费区, 前列腺癌发生率是全世界最低的^[2]。在日本也有类似的报道, 每天饮用 10 杯茶的女性平均要比每天饮用少于 3 杯的女性晚 8.7 年发生癌症, 同样男性要晚 3 年^[3]。这些调查结果促使世界科学组织去揭示绿茶这令人吃惊的抗癌特性。从此, 人们把关注的焦点放在如何从绿茶提取物中获得特殊成分来抑制增殖性疾病。研究发现: 绿茶提取物对癌症的作用机制是不同的。Yang 等^[4]认为, 绿茶儿茶素的抗增殖作用可由它们的抗氧化特性来解释。而表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是绿茶中主要的一种儿茶素, 本文中论述了 EGCG 预防癌症等增殖性疾病的作用机制及其对促癌生长因子与其他增殖性疾病生长因子的诱捕作用。

1 绿茶中的儿茶素

绿茶中的儿茶素属于黄烷醇类化合物, 它是茶叶中多酚类物质的主要成分, 是 2-苯基苯并吡喃的衍生物, 其基本结构包括 A、B 和 C 3 个基本环核。根据儿茶素 B 环和 C 环连接基团的不同, 又可分为 4 种主要类型^[5]: 表儿茶素(epicatechin gallate, EC)、表没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECG)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)。其中 EGCG 及其抗癌活性得到了最广泛的关注。EGCG 占总儿茶素的 10%~50%, 其既有抗金属蛋白酶(antimatrix metalloproteinase)活性, 又有抗血管生成活性(antiangiogenesis activities)^[6], 而且它是所有儿茶素中抗氧

化活性最强的, 其抗氧化活性是维生素 C、维生素 E 的 25~100 倍。

儿茶素抗癌机制的形式多种多样, 其中 EGCG 具有抑制癌细胞生长和刺激吞噬的作用^[7], 其抑制细胞增殖的作用机制: 1) 作为抗氧化剂, 清除体内自由基^[8]; 2) 抑制参与细胞合成的酶活及 DNA 合成^[9]; 3) 干预细胞间接触^[10]; 4) 抑制细胞分裂所需的细胞间通讯^[11]。

2 EGCG 对生长因子的诱捕

生长因子是细胞外的信号蛋白, 它们对动物组织中细胞的生长、增殖、分化起促进作用, 其中包括血小板源生长因子(platelet-derived growth factors, PDGF) AA、BB、AB, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF) 等。大多数细胞有丝分裂的信号是通过多种生长因子与其细胞表面的酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, PTKs)结合并转导到细胞核中, 进而引起基因表达、DNA 合成和细胞增殖^[12]。

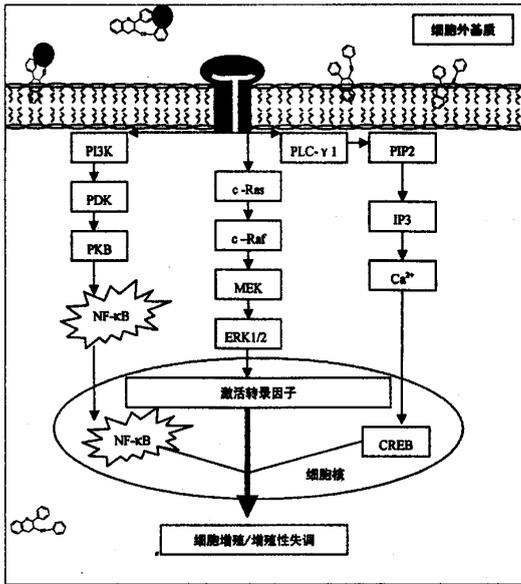
只有在 3 位上有没食子酸残基的儿茶素对肿瘤细胞增殖有较强的抑制作用, EGCG 就是其中的一种。其抑制细胞增殖的主要作用机制是与生长因子结合, 使之不能起到刺激增殖的作用。抑制作用如图 1 所示^[13]。

生长因子可诱导不同底物蛋白的酪氨酸磷酸化, 其中包括磷脂酶 C- γ 1 (phospholipase C- γ 1, PLC- γ 1)、磷酸酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase)及胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular response kinase, ERK 1/2)。PLC- γ 1 的活化导致磷脂纤维糖 4, 5-二磷酸盐水解成 IP₃。IP₃ 引发内质

收稿日期: 2006-01-04

作者简介: 张百川(1981—), 女, 黑龙江省肇源人, 硕士在读, 研究方向为功能性食品。

* 通讯作者 孟祥晨 E-mail: xchmeng@hotmail.com Tel: (0451)55191813



●: 生长因子; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; NF-κB: 真核细胞核转录因子 κB; PDK: 磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶; PKB: 蛋白激酶 B; CREB: cAMP 反应元件结合蛋白; PIP2: 磷酸肌醇脂; IP3: 三磷酸有醇

●: growth factor; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; NF-κB: nuclear factor κB; PDK: phosphoinositide dependent protein kinase; PKB: protein kinase B; CREB: cAMP response element binding protein; PIP2: phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate; IP3: trisphosphateinositol

图 1 EGCG 对促细胞增殖生长因子的抑制作用

Fig. 1 Inhibition of EGCG on growth factor-induced cell proliferation

网组织中 Ca²⁺ 的释放,因此增加了胞液中 Ca²⁺ 的浓度。胞液中 Ca²⁺ 浓度的增加活化了其中的蛋白激酶,最终对基因转录产生作用,因此引起细胞增生(即有丝分裂发生)。

然而,在 EGCG 存在的情况下,EGCG 与生长因子发生不可逆的结合。如果 EGCG 已与膜结合,此时 EGCG 结合生长因子就被固定在膜上,从此生长因子也就不可以与各自的同源受体相结合。

2.1 EGCG 对 EGFR 信号转导的影响:EGFR 为 EGF 受体,位于细胞膜上,EGF 与 EGFR 结合后,激活酪氨酸蛋白激酶,从而启动和刺激细胞内的信号转导途径,促进细胞的分裂增殖。EGF 不仅可以促进细胞的分裂增殖,并可使正常的细胞恶变。研究表明,在癌前病变和肿瘤细胞中 EGFR 蛋白表达增加,若抑制该受体蛋白表达或与 EGF 的结合,则可抑制细胞的增殖。一般来讲,受体均为磷蛋白,受体的磷酸化可激活受体。EGCG 则是通过抑制受体磷酸化,进而达到抑制细胞增殖的目的。

EGCG 首先阻断 EGF 结合到受体上,然后抑制 RTK 的活性。RTK 中酪氨酸的磷酸化过程是其中重要的一环,EGCG 可使这种磷酸化过程降低 30%~50%。当 RTK 接受外来信号后,转导到蛋白酪氨酸激酶,再通过细胞内的转导

物 Raf(致癌基因 Ras 活化因子)转导到促细胞分裂剂激活的蛋白激酶(MAPK),再转导到细胞核内部。

Macuda 等^[14]研究证明 EGCG 可抑制人 A431 上皮癌细胞 EGCG 的磷酸化,从而抑制 EGF 与受体的结合,抑制由 EGFR 介导的酪氨酸蛋白激酶通路,从而抑制细胞增殖^[15]。此外,Macuda 还发现 EGCG 可抑制二甲基苯并蒽(DMBA)诱发的金黄色地鼠口腔癌 EGFR 的表达,是其抑制口腔肿瘤的一个重要机制^[16]。

2.2 EGCG 对 VEGF 信号转导的影响:血管生成因子是一大类生长因子或细胞因子类的多肽物质,导致新生血管形成,其中,血管内皮生长因子(VEGF)在血管形成过程中起重要作用。大量研究表明,其在肿瘤生长与转移过程中血管生成起着重要作用。VEGF 是一种内皮细胞的分裂素,常常与诱导癌症发生的血管生成有关^[16],几乎在目前已知的所有肿瘤中都有表达,因此,EGCG 通过抑制 VEGF 因子分泌或下调其受体的表达,可以有效地抑制肿瘤内皮细胞生长和血管生成,从而阻止肿瘤的生成和转移^[17]。

Neuhaus 等^[18]的研究表明,用 EGCG 对肿瘤的治疗会使人脐动脉内皮细胞(human umbilical arterial endothelial cell, HUAEC)分裂素受到抑制。另外,用 EGCG 预处理细胞,发现 EGCG 能剂量依赖性的抑制 VEGF 诱导的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的磷酸化,从而抑制细胞的有丝分裂。Nam 等^[19]的研究发现,在肿瘤位点上,EGCG 发挥着诱捕 VEGF、抑制新血管形成等重要作用。除此之外,EGCG 还可与一些有关增生的蛋白质相结合。总之,EGCG 除与生长因子结合之外,它对 VEGF 诱导内皮细胞分裂素的抑制作用将导致对内细胞增生的持续性抑制。因此,EGCG 或其他植物源儿茶素类成分都是预防或治疗增殖性疾病的首选。

2.3 EGCG 对 PDGF 的诱捕:诸如 ECG、CG、EGCG 这样的在结构的 3 位上有酰基的儿茶素类成分,都能够调节 PDGF Rβ 信号转导,也都可以抑制血管平滑肌细胞有丝分裂发生^[20]。而 EGCG 对促 PDGF 细胞信号及有丝分裂的抑制作用应归咎于 EGCG 可结合到不同的细胞室中,导致 PDGF 与非受体结合位点发生的不可逆的结合,从而致使大多数 PDGF 与各自受体结合率降低。此外,EGCG 的抑制作用是在 PDGF 信号转换早期阶段发生(也就是在 PDGF R 自动磷酸化的位点上)。EGCG 在膜上结合没有改变膜的流动性等物理特性,而且,嵌入 EGCG 的膜结构并没有发生任何扭曲变形^[21]。当 EGCG 直接与 PDGF-BB 结合时,并没有受到任何阻力作用。因此,EGCG 对有丝分裂的抑制作用主要是通过 EGCG 合并或吸附在质膜上,防止 PDGF-BB 与专一受体上相结合,从而对 PDGF 配体进行诱捕来完成的。这就是说游离 EGCG(如非膜结合的 EGCG)结合的 PDGF 仍然是可以自由移动的,也可以交叉结合并能以正常的方式活化特定的受体。当 EGCG 吸附于膜上与 PDGF 配体发生不可逆结合后,膜上的 EGCG 配位联合体就固定不动了,因此其结合配体转导信号的能力也就消失了,它不能自由移动去与特定受体接触,也不能交叉结合。这就是所谓的配体诱

捕^[21]。EGCG 的这种分子活动方式为解释儿茶素的抗增生作用提供了一个极具说服力的模型。

3 结语

近来,人们为合成对癌症及心脑血管疾病有治疗作用的 RTK 抑制剂进行了深入研究^[22,23],但其确切机制尚未明确,因而有关其作用机制的研究还有待进一步加强。

而通过对 EGCG 的研究发现,其除与 PDGF 等生长因子直接结合外,膜结合的 EGCG 对促 PDGF 等生长因子有丝分裂会发生非竞争性抑制,进而导致了对细胞增生的持续性抑制。当前对 EGCG 的抑制作用机制的研究,将有助于更好地认识儿茶素对动脉硬化等增生性疾病所发挥的有益作用。总之,EGCG 或其他植物源的儿茶素都可用于预防增殖性失调类疾病。

References:

[1] Xu Y C, Shen H B. An intervention trial with tea on high risk population of primary liver cancer in Qidong [J]. *Chin J Dis Control Prev* (疾病控制杂志), 1997, 1(3): 173-175.
 [2] Gupta S, Ahmad N, Mohan R R, et al. Prostate cancer chemoprevention by green tea; *in vitro* and *in vivo* inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 2115-2120.
 [3] Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, et al. Mechanistic findings of green tea as cancer preventive for humans [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999, 220: 225-228.
 [4] Yang C S, Chung J Y, Yang G, et al. Tea and tea polyphenols in cancer prevention [J]. *J Nutr*, 2000, 130: 472S-478S.
 [5] Ahmad N, Mukhtar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implication [J]. *Nutr Rev*, 1999, 57: 78-83.
 [6] Cao Y, Can R, Brakenhielm E. Antiangiogenic mechanisms of diet derived polyphenols [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13: 380-390.
 [7] Ahn W S, Huh S W, Bac S M, et al. A major constituent of green tea, EGCG, inhibits the growth of a human cervical cancer cell line, CsSkj cells, through apoptosis, G(1) arrest, and regulation of gene expression [J]. *DNA Cell Biol*, 2003, 22: 217-224.
 [8] Hakim I A, Harris R B, Brown S, et al. Effect of increased tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study [J]. *J Nutr*, 2003, 133: 3303S-3309S.
 [9] Bachrach U, Wang Y C. Cancer therapy and prevention by green tea: role of ornithine decarboxylase [J]. *Amino Acids*,

2002, 22: 1-13.
 [10] 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-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells [J]. *Prostate*, 2004, 59: 33-42.
 [11] Wang Z Y, Huang M T, Ho C T, et al. Inhibitory effect of green tea on the growth of established skin papillomas in mice [J]. *Cancer Res*, 1992, 52: 6657-6665.
 [12] Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15: 197-204.
 [13] Benzie I F, Szeto Y T, Strain J J, et al. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans [J]. *Nutr Cancer*, 1999, 34: 83-87.
 [14] Macuda M, Suzui M, Lim J T, et al. Epigallocatechin-3-gallate decreases VEGF production in head and neck and breast carcinoma cells by inhibiting EGFR-related pathways of signal transduction [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2003, 2: 350-359.
 [15] Macuda M, Suzui M, Weinstein I B. Effects of epigallocatechin-3-gallate on growth, epidermal growth factor receptor signaling pathways, gene expression, and chemosensitivity in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7: 4220-4229.
 [16] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy [J]. *Oncologist*, 2004, 9: 2-10.
 [17] Zhang Y Y, Shen S R. Inhibitory effects of tea catechins on tumor angiogenesis [J]. *Chin J Cell Biol* (细胞生物学杂志), 2005, 27: 267-272.
 [18] Neuhaus T, Pabst S, Stier S, et al. Inhibition of the vascular-endothelial growth factor-induced intracellular signaling and mitogenesis of human endothelial cells by epigallocatechin-3 gallate [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483: 223-227.
 [19] Nam S, Smith D M, Dou Q P. Ester bond-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 13322-13330.
 [20] Tachibana H, Koga K, Fujimura Y, et al. A receptor for green tea polyphenol EGCG [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11: 380-381.
 [21] Weber A A, Neuhaus T, Skach R A, et al. Mechanisms of the inhibitory effects of epigallocatechin-3 gallate on platelet-derived growth factor-BB-induced cell signaling and mitogenesis [J]. *FASEB J*, 2004, 18: 128-130.
 [22] Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, et al. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents [J]. *FASEB J*, 2002, 16: 2-14.
 [23] Levitzki A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development [J]. *Science*, 1995, 267: 1782-1788.

空心胶囊商讯

绍兴中亚胶囊有限公司是与马来西亚合资的专业生产销售药用空心胶囊的生产企业,地处唐诗之路天姥山麓,104 国道,风景秀丽、环境幽雅、气候宜人,对药品(胶囊)生产有着得天独厚的自然条件。

公司严格按照 GMP 标准规范生产,产品指标完全达到并超过《中国药典》2005 年版标准。是国家食品药品监督管理局空心胶囊定点生产企业。公司年产空心胶囊 50 亿粒,严格选用优质药用明胶为原料生产 00#、0#、1#、2#、3#、4# 和安全胶囊 A、B 型等不同规格、颜色的机制硬胶囊;并且已成功开发了植物胶囊并出口世界各地。

在满足各制药企业的同时,公司又为方便医院诊所和科研机构等,开设小客户服务中心,零售空心胶囊及与之配套的胶囊套合板、胶囊填充机等胶囊制剂设备,热忱欢迎各胶囊制剂单位来电咨询。公司先进的全自动胶囊生产线与高素质的企业员工向您承诺,携手中亚是您明智的选择。

地址:浙江省新昌县儒岙镇 邮编:312560 联系人:张小姐

电话:0575-6060562 E-mail: feima666@126.com