儿茶素对前列腺癌发生发展中的关键酶类作用研究进展

杨军国[1]，李心泓[2]，孙世利[1]，于海宁[3]，张岚翠[1]，沈生荣[4*]

(1. 浙江大学 茶学系，浙江 杭州 310029；2. 杭州市药品检验所，浙江 杭州 310017；
3. 浙江工业大学药学院，浙江 杭州 310032；4. 浙江大学生物系统工程与食品科学学院，浙江 杭州 310029)

摘 要：前列腺癌的发生发展受大量酶类控制，以酶类为靶标治疗前列腺癌成为新策略。儿茶素能有效抑制前列腺癌发生发展中关键酶类的活性，对前列腺癌发生发展中关键酶类包括基质金属蛋白酶、脂肪酸合酶、环氧合酶、端粒酶、5α-还原酶的肿瘤生物学意义，以及与儿茶素作用的研究进行综述与分析，以期为进一步研究提供依据。

关键词：前列腺癌；酶；儿茶素；表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)

中图分类号：R286.91 **文献标识码**：A **文章编号**：0253-2670(2008)10-1587-04

Advances in studies on key enzymes associated with effect of catechins on initiation and promotion of prostate cancer

YANG Jun-guo[1], LI Xin-hong[2], SUN Shi-li[1], YU Hai-ning[3], ZHANG Lan-cui[1], SHEN Sheng-rong[4]

(1. Department of Tea Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China; 2. Hangzhou Institute for Drug Control, Hangzhou 310017, China; 3. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China; 4. Department of Food Science and Nutrition, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Key words: prostate cancer; enzyme; catechins; EGCG

前列腺癌是致男性死亡列第2位的常见疾病。近年来，我国前列腺癌的发病率呈逐年递增和年轻化趋势，研究其有效治疗方法刻不容缓。前列腺癌的发生发展受大量酶类控制，有的起激活作用，有的起抑制作用。因此，以酶类为靶标成为前列腺癌治疗研究领域中的新思路和新策略，能够对控制前列腺癌发生发展的酶类起作用的物质如儿茶素等引起了众多学者的关注。

大量研究已揭示了儿茶素的抗癌活性及其机制，儿茶素主要包括表儿茶素(EC)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)和表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)等。儿茶素与前列腺癌发生发展中一些关键酶类的相互作用备受关注，认为儿茶素抗前列腺癌与其对关键酶类的抑制和激活作用密切相关。

1 前列腺癌发生发展中关键酶类的肿瘤生物学意义

肿瘤的形成要经历引发、促发和蔓延3个阶段，而每个阶段均受大量酶类控制。前列腺癌的发生发展过程中，同样存在多种酶类的异常表达，被视为治疗前列腺癌的作用靶标。

1.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase，MMPs)：MMPs是一类Zn^{2+}依赖性内源蛋白水解酶，能降解正常细胞和肿瘤细胞间结构性支撑网络成分，促进肿瘤细胞侵袭和转移。在前列腺肿瘤的侵袭和转移中，MMPs扮演着重要角色[1]。较之于良性前列腺增生组织，MMPs在前列腺癌组织中有高表达，且随格里森积分的增加而增强，尤以MMP-2和MMP-9的活性水平提高显著，与前列腺癌的临床分期密切相关。有研究表明，MMP-13可作为前列腺癌的诊断指标，而MMP-2和MMP-9能应用于前列腺癌的早期诊断[2]。体外研究也证实，在不同的前列腺癌细胞体系中，雄性激素非依赖型DU-145和PC-3细胞中的MMPs表达均高于雄性激素依赖型细胞LNCaP，说明MMPs在前列腺癌的侵袭和转移中起重要作用[3]。骨骼是前列腺癌最常见的转移靶器官，MMPs能够降解骨基质，当PC-3细胞转移至骨骼时，产生并分泌MMPs，使用MMPs抑制剂能抑制前列腺癌骨转移。骨组织提取物之所以能够使人前列腺癌细胞的趋化作用和侵袭能力显著增强，就是骨连接素增强其中的MMPs活性所致。

膜型基质金属蛋白酶(membrane-type matrix metalloproteinase，MT-MMP)是一类基质金属蛋白酶家族新成员，它们均通过一个疏水性C末端锚定于细胞膜并限制于细胞表面活动。所鉴别出第一个膜型基质金属蛋白酶现在称为MT1-MMP，并发现其是细胞表面MMP-2酶原激活剂。近年研究表明，MT1-MMP在降解骨基质和前列腺肿瘤转移中起着关键性作用，提示其可成为预防前列腺癌的有效靶标[4]。

收稿日期：2008-05-05
基金项目：国家自然科学基金资助项目(30470198)
作者简介：杨军国(1980—)，男，山东泰安人，现浙江大学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
*通讯作者 沈生荣 Tel：(0571)86971926 E-mail：shrshen@zju.edu.cn

万方数据

1.2 脂肪酸合酶(fatty acid synthase，FAS)：肿瘤细胞的异常快速代谢已在大半个世纪前为人们所认识，但直到 20 世纪 80 年代中期，才确定了内源脂肪酸是肿瘤细胞异常快速代谢所需脂肪酸的重要来源。FAS 是脂肪酸生物合成过程中将小分子碳单位聚合成长链脂肪酸的关键酶。近年研究表明，FAS 在肿瘤组织中高表达，而在正常组织中量较低，其作用的产物是肿瘤细胞增殖的物质和能量来源，提示 FAS 可成为肿瘤治疗的靶点。FAS 在肿瘤中的过度表达首先体现于肿瘤抗原 519(OA-519)的鉴定。Shurbaji 等[5]采用组织化学技术研究了前列腺癌中 OA-519(FAS)的免疫反应性和肿瘤发展程度的相关性，结果发现其与前列腺癌进展程度显著相关，认为 OA-519(FAS)免疫反应性可作为前列腺癌诊断的指标；同时也在早期前列腺癌中观察到 OA-519(FAS)的免疫反应性，提示其免疫反应性结果可用于前列腺癌的早期诊断。在前列腺组织中能观察到高水平的 FAS 表达，这表明 FAS 作为肿瘤治疗靶点提供了可行的途径。究其作用机制，Bandyopadhyay 等[6]研究后认为 PTEN 基因受到抑制和磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 激酶通路在肿瘤细胞的 FAS 蛋白过度表达中起重要作用。

1.3 环氧合酶(cyclooxygenase，COX)：COX 是一种双功能酶，存在两种异构体，COX-1(结构型)和 COX-2(诱导型)，前者在多数组织细胞内呈稳定表达，主要参与机体各种生理功能的调节；后者在正常组织中多不表达，由其催化的花生四烯酸的代谢物前列腺素 E_2(PGE_2)也被证明也癌细胞的增殖、有丝分裂发生、侵袭力和血管生成有关。在前列腺癌组织中 COX-2 呈现过度表达。COX-2 可作为一种刺激因子在肿瘤发生中起作用，其持续和过量表达就会引发细胞循环的异常调节，从而促进肿瘤的发生，选择性的抑制 COX-2 可作为一种治疗前列腺癌的有效策略[7]。便在包括 LNCaP、PC-3、DU145 等多种前列腺癌细胞体系有报道显示 COX-2 表达下调或者检测不到[8]。可见 COX-2 在泌尿系肿瘤发生发展中的作用机制尚不够明确。而最近，前列腺癌中 COX-2 的表达已被确立为根治性前列腺切除术后疾病复发的独立预测因素[9]。

1.4 端粒酶(telomerse)：端粒酶作为一种特殊的 DNA 聚合酶，其活化可导致细胞发展成为永生化细胞或无限增殖的癌细胞，被视为恶生肿瘤的重要标志之一。而良性肿瘤和正常体细胞(非生殖细胞)缺乏或存在微量的端粒酶活性，前列腺癌组织中可检测出端粒酶活性，这与前列腺癌病理分化程度、临床分期及转移情况呈正相关。最近研究发现，利用端粒酶活性，可以检测到大多数前列腺癌患者的循环癌细胞(Circulating tumor cells，CTCs)，这在临床上具有重要的治疗意义和预后价值[10]。但也有学者认为端粒酶的活性与前列腺癌患者血清前列腺特异抗原(PSA)水平、Gleason 评分无相关性[11]。因此，有关前列腺组织中端粒酶活性与其生物学行为的关系尚未完全阐明，待进一步研究。

1.5 5α-还原酶(5α-reductase)：5α-还原酶是一种微粒体蛋白，是人体内将睾酮转化为双氢睾酮的关键酶，存在 I 型和 II 型。雄激素的主要形式就是通过睾酮经 5α-还原酶转化为双氢睾酮，然后作用于靶细胞，发挥作用。前列腺癌的发生依赖于雄激素的存在，一般认为，I 型 5α-还原酶发挥重要作用。有研究证明，在前列腺癌组织中 I 型 5α-还原酶的活性比良性前列腺增生组织高，且与肿瘤的恶性程度及分级相关[12]。但有关 II 型 5α-还原酶与前列腺癌之间的关系，却存在争议。现主要认为 II 型 5α-还原酶与前列腺癌的复发有着重要关系，表现为 II 型 5α-还原酶活性增高，且有 II 型 5α-还原酶向 I 型 5α-还原酶转化；此外 II 型 5α-还原酶基因变异也存在诱发前列腺癌的危险[13,14]。目前，关于 5α-还原酶作用机制以及在细胞中的分布存在众多分歧，尚待进一步研究。

2 儿茶素与前列腺癌中关键酶的作用

2.1 儿茶素类对前列腺癌中关键酶类的抑制：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；流动病学也证实茶具有多种保健功效，对前列腺癌具有预防作用，且业已证实其主要功能性成分为儿茶素。纵观近几年揭示儿茶素抗前列腺癌机制的研究报道，其中儿茶素对前列腺癌中新的治疗靶点酶类的研究逐渐成为热点。研究表明，儿茶素能够有效抑制前列腺癌发生发展过程中起作用的关键酶类的活性，如 FAS、白明胶酶 A(MMP-2)、白明胶酶 B(MMP-9)、COX-2、端粒酶、5α-还原酶等，其中尤以 EGCG 和 ECG 的抑制活性为最高(表 1)[15~19]，从而可调控前列腺癌的发生发展。可以说，儿茶素类对前列腺癌中酶类的抑制作用已经被视为茶叶抗前列腺癌最有说服力的机制。

表 1 儿茶素对前列腺癌关键酶的调节

Table 1 Modulation of catechins on key enzymes in prostate cancer

酶	作用机制	活性	活性程度
FAS	肿瘤细胞增殖的物质和能量来源	抑制	CG，IC_{50}=1.5 μmol/L
MMP-2、MMP-9	与肿瘤生长、转移有关	抑制	EGCG，IC_{50}=0.1～0.3 μmol/L
COX-2	与癌细胞的增殖、有丝分裂发生、侵袭力和血管生成有关	抑制	ECG=30 μg/mL，抑制 COX-2 催化花生四烯酸活性 30%～75%
端粒酶	细胞永生化，使肿瘤细胞有增殖的活性	抑制	EGCG IC_{50}=1 μmol/L
5-α 还原酶	与前列腺癌的发病机制有关	抑制	ECG 对 1 型和 2 型 5-α 还原酶的 IC_{50}为 11 和 69 μmol/L

儿茶素类对酶类的作用之所以备受关注，其原因：一是儿茶素类对酶类起效浓度甚低。EGCG 对端粒酶的 IC_{50}为 1 μmol/L，这与饮茶(中等饮用量)后血液中 EGCG 的浓度(0.3～0.4 μmol/L)接近[15]；EGCG 对 MMP 酶类的 IC_{50}在 0.3 μmol/L 左右，就可以使人体恶性胶质瘤细胞对原 MMP-2 酶的释放量减少 50%，而该浓度与人体内实际 EGCG 浓度相一致[20]；30 μg/mL 的 EGCG、EGC 和 ECG 可使 COX 催化的花生四烯酸活性抑制 30%～75%[21]。所有这些表明儿茶素对前列腺癌发生发展中的关键酶类具有有效的抑制作用，且一般的饮茶量已起到抑制酶活性预防前列腺癌的作用。二是儿茶素主要活性成分 EGCG 降解产物对这些酶表现出更高的抑制活性。Naasani 等[15]研究茶叶中儿茶素对端粒酶的作用时，发现 EGCG 和其他多酚类化合物在模拟人体血液中

万方数据

很易分解成EGCG的B环开环氧化物，这些代谢物对端粒酶的抑制活性提高了20倍之多，认为EGCG及类似结构的多酚化合物起前体药物的作用，当被人体吸收时，便进行变构，增强对端粒酶的抑制活性，其IC_{50}仅为0.3 μmol/L，与饮茶体内实际EGCG浓度相一致。三是儿茶素能够选择性地抑制与前列腺癌发生发展相关酶类的活性，而对人体中有益的解毒酶类起到激活作用。有学者体外研究证实，在前列腺癌细胞LNCaP和PC-3的mRNA和蛋白水平上，EGCG选择性地抑制了COX-2的活性，却对COX-1的表达没有影响[22]。人体中有许多解毒酶类，他们对减少致癌物质的形成和积累起重要作用。研究表明，实验动物饲喂0.2%绿茶多酚水溶液可明显提高解毒酶的活性，如谷胱甘肽过氧化物酶活性提高86%～129%，接触酶活性提高59%～92%，NADPH-醌氧化还原酶活性提高53%～71%，谷胱甘肽-S-转移酶活性提高28%～30%[23]，这是一个令科学家们十分欣喜的研究成果。

2.2 儿茶素与前列腺癌关键酶类的作用机制

2.2.1 儿茶素作用的构效关系：茶叶中的儿茶素属于黄烷醇类化合物，是茶叶中多酚类物质的主体成分。儿茶素是2-苯基苯并吡喃的衍生物，其基本结构包括A、B两个苯环和C吡喃环。EGCG、ECG作为儿茶素的主要活性成分，在结构上增加了一个D环没食子酰基结构(图1)。众多研究表明，儿茶素结构上的多羟基和没食子酰基结构决定了儿茶素的生物学活性，因此这也被视为儿茶素与酶类起作用的结构位点。在与FAS的作用中，Wang等[24]研究认为儿茶素的没食子酰基部分在抑制FAS的酮脂酰还原酶活性中是关键的作用部位。最近，有学者发现，对比于EGCG和ECG，绿茶提取物(green tea extract，GTE)在抑制FAS上表现出更高的活性，并认为这归功于CG(epigallocatechin gallate)的作用，其IC_{50}为1.5 μmol/L，结果提出儿茶素结构中B、C、D环是起作用的主要位点[25]。同样地，在研究EGCG结构与5-α还原酶作用之间的关系时，用长链脂肪酸替换EGCG中没食子酸酯基团后，细胞中5-α还原酶活性受到抑制，认为EGCG中儿茶酚基是起作用的重要官能团[18]。由此可见，儿茶素的结构影响着与酶类作用的活性，导致不同儿茶素单体其抑制效果不同，其中以EGCG、ECG活性最高，这可能与没食子酸结构的加入，增加其与酶类的作用位点有关。

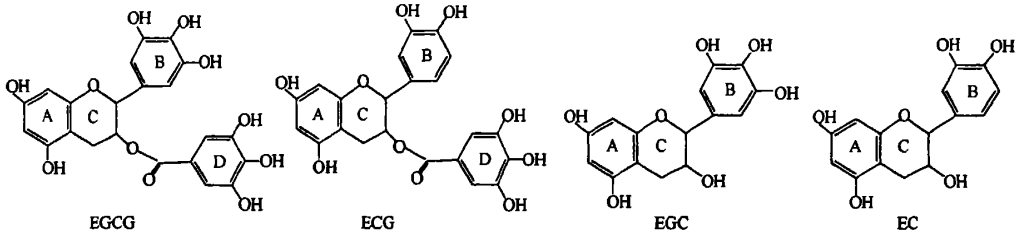

图1 EGCG、ECG、EGC、EC结构式

Fig. 1 Structures of EGCG, ECG, EGC, and EC

2.2.2 儿茶素类对酶类合成信号转导的调控：酶的表达过程都伴随着相关的信息传递过程，因此在传递过程中，EGCG及其他儿茶素类可以发挥多方位的抑制效应，以达到阻断信息传递和调控酶活性的目的。研究证明，酶表达过程中起重要作用的转录因子AP-1和核因子κB(NF-κB)都能受到EGCG的抑制，从而减少了前列腺癌发展中起关键作用的酶类如COX-2、MMP-9的表达[26,27]。EGCG也可以通过调节细胞外信号调节激酶1和2(EPK1/2)和Akt信号蛋白，来达到降低酶活性的目的。比如EGCG对ERK1/2磷酸化的抑制导致MMP-2和MMP-9的mRNA表达受到抑制，从而使相应的酶的活性降低[28]。此外，EGCG还能通过抑制磷脂酰肌糖3-激酶/Akt信号蛋白和蛋白激酶级联反应信号通路，而降低FAS的表达[29]。EGCG等多酚化合物也可以是酶的直接抑制物，如对白明胶酶类，这方面也有学者给出了证明[30]。

3 结语

近年来，以酶类作为前列腺癌的治疗靶标成为新的思路和策略。作为天然产物的儿茶素与前列腺癌发生发展中酶类的作用日益引起学者们的重视，从不同方面、不同水平进行了探讨和研究。儿茶素能有效抑制前列腺癌发展中的关键酶类活性，且有效浓度甚低，在一定程度上更有力地证明了儿茶素抗前列腺癌的作用机制。但是，在研究中也不乏存在一些问题。已经证明EGCG、ECG等主要儿茶素类化合物对前列腺癌中关键酶类能起到有效抑制作用，在人体中儿茶素类吸收快，降解也快，这就对儿茶素的生物利用度提出了要求。因此，儿茶素在体内的代谢研究，以及代谢后产物的生物活性研究逐步成为热点。但可喜的是，有研究证明EGCG和其他多酚化合物分解的氧化产物对端粒酶的抑制活性提高了20倍之多；另一方面，儿茶素类对前列腺癌发生发展中起作用的关键酶类有效地选择性抑制，能提高药物选择性和药效，表明儿茶素作为抗癌药物的有效辅助药物具有广阔的应用前景。

参考文献：

[1] Pulukuri S M, Rao J S. Matrix metallo- proteinase-1 promotes prostate tumor growth and metastasis [J]. *Int J Oncol*, 2008, 32(4): 757-765.

[2] Morgia G, Falsaperla M, Malaponte G, *et al*. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers prostate cancer [J]. *Urol Res*, 2005, 33(1): 44-50.

[3] Jung M, Romer A, Keyszer G, *et al*. Mrna expression of the five membrane-type matrix metalloproteinases MT1-MT5 in human prostatic cell lines and their down-regulation in human malignant prostatic tissue [J]. *Prostate*, 2003, 55(2): 89-98.

[4] Bonfil R D, Dong Z, Trindade Filho J C, *et al*. Prostate cancer-associated membrane type 1-matrix metalloproteinase:

万方数据

a pivotal role in bone response and intraosseous tumor growth [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6): 2100-2111.

[5] Shurbaji M S, Kalbfleisch J H, Thurmond T S. Immunohistochemical detection of a fatty acid synthase(OA-519) as a predictor of progression of prostate cancer [J]. *Hum Pathol*, 1996, 27(9): 917-921.

[6] Bandyopadhyay S, Pai S K, Watabe M, *et al*. FAS expression inversely correlates with PTEN level in prostate cancer and a PI 3-kinase inhibitor synergizes with FAS siRNA to induce apoptosis [J]. *Oncogene*, 2005, 24(34): 5389-5395.

[7] Aparicio Gallego G, Diaz Prado S, Jiménez Fonseca P, *et al*. Cyclooxygenase-2 (COX-2): a molecular target in prostate cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(11): 694-702.

[8] Subbarayan V, Sabichi A L, Llansa N, *et al*. Differential expression of cyclooxygenase-2 and its regulation by tumor necrosis factor-alpha in normal and malignant prostate cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2720-2726.

[9] Cohen B L, Gomez P, Omori Y, *et al*. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is an independent predictor of prostate cancer recurrence [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(5): 1082-1087.

[10] Fizazi K, Morat L, Chauveinc L, *et al*. High detection rate of circulating tumor cells in blood of patients with prostate cancer using telomerase activity [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 518-521.

[11] Zhang W, Kapusta L R, Slingerlaand J M, *et al*. Telomerase activity in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia and benign prostatic epithelium [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(4): 619-621.

[12] Thomas L N, Douglas R C, Lazier C B, *et al*. Levels of 5alpha-reductase type 1 and type 2 are increased in localized high grade compared to low grade prostate cancer [J]. *J Urol*, 2008, 179(1): 147-151.

[13] Titus M A, Gregory C W, Ford O H, *et al*. Steroid 5alpha-reductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4365-4371.

[14] Hayes V M, Severi G, Padilla E J, *et al*. 5alpha-Reductase type 2 gene variant associations with prostate cancer risk, circulating hormone levels and androgenetic alopecia [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(4): 776-780.

[15] 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.

[16] Zhen M C, Huang X H, Wang Q, *et al*. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses rat hepatic stellate cell invasion by inhibition of MMP-2 expression and its activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(12): 1600-1607.

[17] 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.

[18] 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(6): 1165-1176.

[19] Banerjee S, Manna S, Mukherjee S, *et al*. Black tea polyphenols restrict benzopyrene-induced mouse lung cancer progression through inhibition of COX-2 and induction of caspase-3 expression [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2006, 7(4): 661-666.

[20] Annabi B, Lachambre M P, Bousquet-Gaqnon N, *et al*. Green tea polyphenol (−)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in gliblastoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1542(1-3): 209-220.

[21] 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.

[22] 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.

[23] Khan S G, Katiyar S K, Aqarwal R, *et al*. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemprevention [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(14): 4050-4052.

[24] 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.

[25] Zhang R, Xiao W, Wang X, *et al*. Novel inhibitors of fatty-acid synthase from green tea (*Camellia sinensis* Xihu Longjing) with high activity and a new reacting site [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2006, 43(1): 1-7.

[26] 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(1): 33-42.

[27] Peng G, Dixon D A, Muga S J, *et al*. Green tea polyphenol (−)-epigallocatechin-3-gallate inhibits cyclooxygenase-2 expression in colon carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(5): 309-319.

[28] Maeda-Yamanoto M, Suzuki N, Sawai Y, *et al*. Aossociation of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(7): 1858-1863.

[29] Pan M H, Lin C C, Lin J K, *et al*. Tea polyphenol (−)-epigallocatechin 3-gallate suppresses heregulin-betal-induced fatty acid synthase expression in human breast cancer cells by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase cascade signaling [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(13): 5030-5037.

[30] Demeule M, Brossard M, Page M, *et al*. Matrix metalloproteinase inhibition by green tea catechism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1478(1): 51-60.

《中草药》杂志参考文献撰写要求

从2008年第1期开始本刊所刊用文章文后的参考文献使用原语种撰写，按照国家标准《文后参考文献著录规则》(GB/T7714-2005)书写。具体参考文献书写示范例见本刊2008年第39卷第1期上刊登的“《中草药》杂志2008年投稿须知”。

万方数据