

DOI: 10.13376/j.cblls/2022132

文章编号: 1004-0374(2022)09-1190-09

天然产物EGCG作为肿瘤辅助治疗药物的 分子机制及其应用研究进展

苟 惠^{1#}, 陈 平^{2#}, 耿瑞蔓³, 刘 戟³, 吴文兵^{4*}

(1 西南医科大学附属医院, 药学部, 泸州 646000; 2 遂宁市中心医院, 药学部, 遂宁 629000;

3 四川大学华西基础医学与法医学院, 生物化学与分子生物学教研室, 成都 610041;

4 西南医科大学基础医学院, 生物化学与分子生物学教研室, 泸州 646000)

摘要: 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 是绿茶的主要活性成分, 具有抑制氧化应激和炎症、降低血脂和血糖的功能。近年来, EGCG 的抗肿瘤活性受到人们的广泛关注。EGCG 和其他多酚类物质常被用作辅助抗癌药物, 在与常规治疗手段如化疗 / 放射治疗相结合时, EGCG 能发挥增敏剂的作用, 并能改善放疗化疗治疗肿瘤时产生的副作用。该文将概述 EGCG 抗肿瘤的机制、作为肿瘤辅助治疗药物的应用及其局限性, 以及未来的研究方向, 为 EGCG 的抗肿瘤研究和应用提供参考。

关键词: EGCG; 肿瘤辅助治疗药物; 细胞周期阻滞; 细胞凋亡; 自噬

中图分类号: R915 **文献标志码:** A

Research progress in molecular mechanism and application of natural product EGCG as a tumor adjuvant therapeutic agent

GOU Hui^{1 #}, CHEN Ping^{2 #}, GENG Rui-Man³, LIU Ji³, WU Wen-Bing^{4*}

(1 Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

2 Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, China; 3 Department of Biochemistry and Molecular Biology, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4 Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) is the main active component of green tea, which has the functions of inhibiting oxidative stress and inflammation, lowering blood lipid and blood sugar. In recent years, the antitumor activity of EGCG has received extensive attention. EGCG and other polyphenols are often used as adjuvant anticancer drugs. When combined with conventional treatments such as chemotherapy/radiotherapy, EGCG can act as a sensitizer and reduce the side effects of radiotherapy and chemotherapy for tumors. This article will outline the anti-tumor mechanism of EGCG, the application and limitations of EGCG as an adjuvant tumor therapy drug, and the future research direction, so as to provide reference for the anti-tumor research and application of EGCG.

Key words: EGCG; tumor adjuvant therapeutic agent; cell cycle arrest; apoptosis; autophagy

收稿日期: 2022-01-27; 修回日期: 2022-03-14

基金项目: 西南医科大学人才引进科研启动项目(00170015); 西南医科大学校级科研项目(2021ZKQN019)

#共同第一作者

*通信作者: E-mail: wuwenbing5@vip.163.com; Tel: 15196090101

恶性肿瘤是造成人类死亡的主要原因之一, 当前, 确诊率最高的癌症是女性乳腺癌 (占总病例的 11.7%), 其次是肺癌 (11.4%)、结直肠癌 (10.0%)、男性前列腺癌 (7.3%) 和胃癌 (5.6%)。肺癌也是导致癌症死亡的主要原因 (占癌症死亡总数的 18.0%), 其次是结直肠癌 (9.4%)、肝癌 (8.3%)、胃癌 (7.7%) 和女性乳腺癌 (6.9%)^[1]。目前, 外科手术、化疗和放疗等仍是治疗癌症的常用手段。虽然用于治疗癌症的化疗药物可以缓解症状并延长患者的寿命, 但是许多药物都有副作用, 包括骨髓抑制、胃肠道反应、心脏损伤、肝肾功能障碍、皮疹、手足综合征等^[2-3]。同时, 化疗后期也常出现不同程度的肿瘤耐药, 影响药物的治疗效果。

研究发现, 天然产物不仅有协同抗肿瘤的效果, 还能通过减少放化疗期间的副作用来提高患者生活质量^[4]。这些天然产物对各种类型的癌症都有治疗效果, 它们或通过改变癌症的发生发展进程, 或阻断如细胞分化、细胞生长、血管生成、凋亡和转移等显示出其有效性^[5-8]。笔者实验室的前期研究也表明, 从地衣门植物中分离出来的松萝酸和茶叶中的儿茶素成分 EGCG 能增强 DNA 损伤类化疗药物的抗结直肠癌作用^[9-10]。

虽然基于化学全合成或高通量筛选建立的化合物库仍是临床药物的主要来源, 但植物来源和天然前体半合成的化合物仍然最常见^[11]。因此, 在不对正常细胞构成毒性的前提下, 寻找能够选择性地抑制肿瘤发生、发展、转移和消除肿瘤干细胞的天然化合物已成为当前的研究热点。越来越多的研究表明, 酚类化合物具有潜在地抑制癌细胞侵袭和转移的作用, 如余甘子、初榨橄榄油、鞣花酸和绿茶提取物等。该文将概述儿茶素类化合物 EGCG 抗肿瘤的分子机制、作为肿瘤辅助治疗药物的应用及其局限性等, 为 EGCG 的抗肿瘤研究和应用提供参考。

1 EGCG概述

儿茶素为茶树的主要次级代谢产物, 也是绿茶中的主要生物活性成分, 约占茶叶干重的 12%~24%。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 是一类常见的儿茶素类化合物, 约占茶叶中儿茶素的 50%~80%^[12]。EGCG 是 2-连苯酚基苯并吡喃环与没食子酸形成的酯, 由三个必需的环 (A、B 和 C) 和一个含 D 环的没食子酰基组成 (图 1)。

许多酚羟基分布在其 A、B 和 D 环上, 重要的

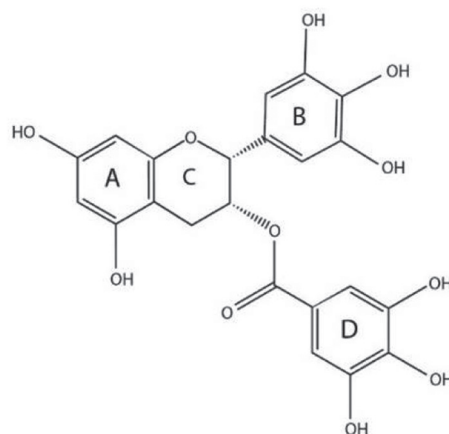


图1 EGCG的结构

是, B 和 D 环上存在三个邻酚羟基, 使其具有很强的抗氧化及清除自由基的能力。儿茶素环上没食子酰基部分的数目和位置以及羟基会影响 EGCG 的药理特性。

除常见的自由基清除能力外, EGCG 还被报道具有抑制氧化应激和炎症、降低血脂和血糖作用^[13]。最近十几年间, EGCG 的抗肿瘤活性逐渐引起科学家的重视, 它可以遏制多种肿瘤的产生和发展, 例如乳腺癌^[14]、肺癌^[15]、肝癌^[16]和结直肠癌^[17], EGCG 还可以降低癌症的复发率^[18]。

2 EGCG抗肿瘤的机制

EGCG 的抗癌机制包括血管生成抑制、肿瘤细胞死亡诱导和肿瘤生长抑制。许多研究表明, EGCG 可通过消除炎症因子来预防结直肠癌的发展^[19], 并且可以通过调节细胞代谢途径诱导胃癌细胞凋亡^[20]。EGCG 可以增强其他抗癌药物的活性^[21], 逆转癌症对化疗药物的耐药性, 并降低肿瘤的术后复发。此外, EGCG 的抗氧化和抗炎作用与改善肿瘤治疗的不良副作用有关。研究表明 EGCG 在预防和拮抗肿瘤, 特别是消化道肿瘤方面具有良好的作用^[22]。

EGCG 可以口服给药, 并能与消化道上皮细胞直接接触, 使大部分药物在胃肠道中起效。大量的体外、体内和临床研究表明, EGCG 可通过与肿瘤细胞表面的 67 kD 层黏连蛋白受体 (67 kDa laminin receptor, 67LR) 结合而预防多发性胃肠道肿瘤^[23]。EGCG 可以调节周期蛋白依赖性激酶 (CDK)、细胞周期蛋白 (Cyclin) 和 CDK 抑制剂 (CDKI) 等, 从而阻止肿瘤细胞的生长。EGCG 还可以改变存活素 (survivin) 和 PI3K 表达及相关通路, 诱导肿瘤细胞

凋亡；EGCG 可以调节基质金属蛋白酶活性，干扰肿瘤血管生成，并最终抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[24]。EGCG 安全且耐受性好^[25]，并且可以利用茶叶大量制备^[26]，具有很好的抗肿瘤，特别是消化道肿瘤潜力。

概括起来，EGCG 抗肿瘤的作用机制可能体现在以下几个方面（图 2）。

2.1 EGCG可诱导肿瘤细胞周期阻滞

肿瘤细胞与正常细胞一样，具有完整的生长周期，直接受诸如 Cyclin、Rb 和 CDK 等蛋白的调节。EGCG 使细胞周期检查点相关蛋白 p-Chk1、p-p53 和 p21 Waf1/Cip1 表达上调，而 cdc2 和 Cyclin b1 表达下调，从而诱导 PANC-1 细胞的 S/G₂ 期细胞周期阻滞^[27]。较高浓度 EGCG (100 μg/mL) 和槲皮素 (150 μg/mL) 还可以协同诱导 HCT116 细胞的 G₁ 期细胞周期阻滞，这可能是由于药物阻止了 DNA 的复制及细胞进入 G₂ 期，导致细胞分裂减少，并对癌细胞生长产生整体抑制作用所致^[28]。CDK、Cyclin 和 CDKI 决定了细胞周期进程和细胞存活。研究表明，EGCG 等多酚类化合物阻滞细胞周期与促进 CDKI 中 CIP (CDK interacting proteins)/KIP (kinase inhibitory proteins) 家族的 p27kip1 和 p57Kip2 (简称 p27 和 p57) 表达有关^[29]。

2.2 EGCG可诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡在细胞发育和代谢中起着至关重要的作用，诱导肿瘤细胞凋亡是去除肿瘤细胞的主要途径^[30]。细胞凋亡抑制蛋白 2 (cIAP2) 通过泛素化降

解 Caspases，在三阴性乳腺癌中上调，亚过氧基苯胺异羟肟酸 (SAHA) 与 EGCG 联合应用能降低 cIAP2 表达，增加促凋亡的 Caspase 7 的表达^[31]。Zhao 等^[32] 通过表面等离子体共振 (surface plasmon resonance, SPR) 和核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 技术观察到了 EGCG 可以结合在 p53 的无序 N 端结构域 (N-terminal domain, NTD) 上，从而干扰 p53 与其调节性 E3 连接酶 MDM2 的相互作用，抑制 MDM2 对 p53 的泛素化，稳定 p53 的抗肿瘤活性，p53 的 NTD 可能成为癌症药物的重要靶点。EGCG 诱导细胞凋亡的方式复杂而多样，许多机制仍不清楚。未来癌症研究的主要方向之一便是研究肿瘤细胞凋亡的分子机制，以便更有效地诱导该过程。

2.3 EGCG的表观遗传学调控效应

EGCG 对肿瘤的抑制作用除了通过激活 / 抑制参与肿瘤细胞周期、细胞凋亡的多种信号通路外，还可以调控 DNA 甲基化或甲基转移酶、组蛋白乙酰化或去乙酰化酶引起的表观遗传改变^[33]。除此之外，EGCG 还可以调控非编码 RNA (如 miRNAs)，几种 miRNA 被鉴定为 EGCG 的直接靶标，如 miR-210、Let-7、miR-34、miR-16 等，这些 miRNA 可以对多种靶蛋白产生调控作用^[34]。EGCG 抑制 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的活性，使抑癌基因 P16 和 P21 去甲基化而表达上调，最终诱导凋亡，抑制肿瘤形成^[35]。Hu 等^[36] 采用基因组研究和生物信息学相结合的方法，分析了 EGCG

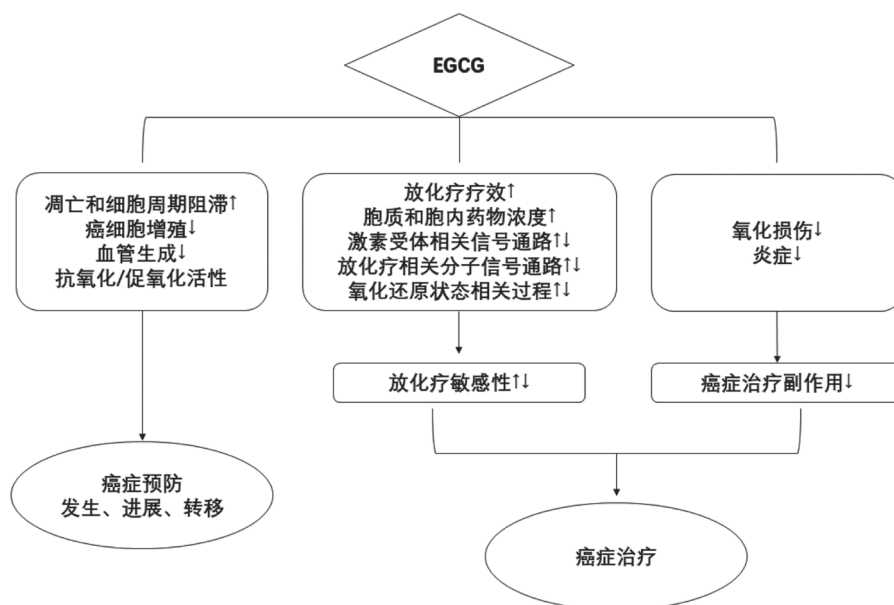


图2 EGCG在癌症预防和治疗中的作用。(↑升高，↓降低，↑↓调控)

治疗的肺癌细胞和对照组中 lncRNA 和 mRNAs 的表达水平, 发现 960 个 lncRNA 在 EGCG 治疗后发生了显著的改变, 这些 lncRNAs 分布在几乎所有的人类染色体上, 这些差异表达的 lncRNAs 主要参与了细胞周期和有丝分裂过程。

2.4 EGCG抑制端粒酶活性

正常细胞因端粒复制机制造成 DNA 损失而诱发衰老。然而, 大多数癌细胞通过端粒酶的表达来绕过这一限制。因此, 抑制端粒酶活性可能是潜在的癌症治疗策略。EGCG 氧化分解产生的没食子酰基可通过表观遗传学调控, 抑制端粒酶正常功能必不可少的人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 亚基, 降低细胞活力, 并诱导细胞衰老和凋亡^[37]。在用 70 $\mu\text{mol/L}$ EGCG 处理人小细胞肺癌细胞 24 h 后, 端粒酶活性下降 50%~60%; 当处理时间达到 36 h, 细胞发生凋亡。值得注意的是, 尽管抑制端粒酶是一种有前途的新辅助疗法, 但端粒酶激活在某些细胞中可能是有益的^[38]。2019 年的一项 EGCG 抗 U251 胶质母细胞瘤细胞的研究证实, EGCG 不仅可以引起端粒缩短所致的衰老加剧, 还能引起与端粒无关的基因毒性, 这可能与 EGCG 引起的 DNA 还原性损伤和拓扑异构酶 II 抑制有关^[39]。

2.5 EGCG抑制肿瘤转移和血管生成

肿瘤血管不仅为肿瘤的生长和发展提供氧气和营养, 还为肿瘤细胞的转移创造了条件。肿瘤血管生成受关键酶如 MMP-9 调节, EGCG 和绿茶多酚可以降低 MMP-2/MMP-9 的明胶溶解活性, 抑制前列腺癌细胞的侵袭和迁移, 接受前列腺切除术的患者服用 800 mg EGCG (Polyphenone) 长达 6 周的临床试验结果表明, 血浆 MMP 组织抑制剂 TIMP-3 表达升高^[40]。EGCG 能阻止“钙黏蛋白开关”, 降低 TCF8/ZEB1、 β -Catenin 和 Vimentin 的表达水平, 抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。EGCG 通过抑制 IGFR 磷酸化和诱导 Akt 降解, 以时间依赖的方式抑制 Akt 通路, 提高吉西他滨抗胰腺癌细胞迁移和侵袭的敏感性^[41]。

3 EGCG作为肿瘤辅助治疗药物的应用研究进展

3.1 以EGCG为基质的纳米共载药系统可实现药物靶向治疗

EGCG 虽然对肿瘤治疗有益, 但是细胞穿透性差、细胞的外排机制和葡萄糖醛酸苷结合速率过快

限制了其治疗潜力。因此, 采用纳米给药系统以提高 EGCG 的生物利用度引起了研究人员极大的关注。Hajipour 等^[42]设计制备了一种包覆有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginyl-glycyl-aspartic acid, RGD) 基序的 EGCG 纳米脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC), 该基序可被多数癌症中过表达的整合素所识别从而介导细胞内吞作用。MTT 实验表明, 表面带有 RGD 基序的 EGCG-NLC 具有更强的抗增殖作用, 细胞摄取也更多, 与多柔比星联用也能诱导更强的细胞凋亡。Tsai 等^[43]通过层层组装法制备了 EGCG 和明胶-阿霉素 (DOX-GLU) 交替包被的金纳米粒子 (DOX-GLT/EGCG AuNPs), 其兼具了金纳米粒子的靶向性、EGCG 与癌细胞层黏连蛋白受体的结合特异性, 以及阿霉素的化疗活性。结果表明, DOX-GLT/EGCG AuNPs 可通过层黏连蛋白受体介导的内吞作用和 DOX 对基质金属蛋白酶的响应性释放显著抑制 PC-3 细胞的生长。

EGCG 不仅可以制备纳米粒子达到缓释的目的, 还可以作为药物载体、分散剂或包覆材料与其他药物发挥联合抗肿瘤的作用。Tang 等^[44]设计制备了一种 EGCG 功能化甲壳素-厚朴酚纳米颗粒 (CE-HK NPs), 该粒子能有效抑制肺癌 A549 和肝癌 HepG2 细胞的增殖, 并诱导 HepG2 细胞 G₂/M 期阻滞, 降低线粒体膜电位并促进细胞凋亡。CE-HK NPs (40 mg/kg) 对 HepG2 移植小鼠肿瘤生长的抑制率为 83.55% ($p < 0.05$), 远高于游离厚朴酚 (40 mg/kg) 的 30.15%。雄黄可以通过调节关键的凋亡基因来增强白血病和实体肿瘤对化疗药物的敏感性, Fang 等^[45]合成了一种 EGCG 包覆的纳米雄黄粒子 (EGCG-RNPs)。体外实验表明, 纳米粒子具有缓释的特点, 相比纳米雄黄颗粒 (RNPs) 和单独两药混合组 (EGCG+RNPs), EGCG-RNPs 对急性早幼粒细胞白血病细胞 HL-60 的抗增殖作用更强, 砷 (As) 的细胞外排更慢而摄取更高, 且浓度依赖性抑制荷瘤小鼠的肿瘤生成。

3.2 EGCG能作为临床化疗药物的增效剂

在包括头颈部癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌和胃癌在内的 13 个体内实验中, EGCG 使异种移植小鼠模型的肿瘤体积均有不同程度的减小, 证明了 EGCG 联合治疗增强了化疗药物的抗癌活性。值得注意的是, EGCG 和紫杉醇、EGCG 和多西紫杉醇的联合用药使小鼠体内的前列腺癌 PC-3 ML 细胞移植瘤完全清除^[46]。EGCG 和抗癌药物联合使用可以使肿瘤体积显著减少约 70.3%, 单独使

用 EGCG 或绿茶提取物的疗效略低于单独使用抗癌药物的疗效。当完全消除小鼠体内肿瘤所需的 EGCG 量转化为人体所需的 EGCG 量时,大致相当于 6~9 杯绿茶,即 1.37~2.05 克/天/人^[47-48]。

常用于治疗癌症的化疗药物,如阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、阿糖胞苷等,在使用时通常会有一些不良反应,如疲劳、脱发、感染、恶心和呕吐、食欲改变,以及其他生理和生化过程的变化等。天然化合物与化疗药物的协同效应已被较多的研究证实,并且药物联用也有助于减轻药物相关的毒性。在一项基于骨肉瘤的研究中,Wang 等^[21]评价了 EGCG 和阿霉素在抑制骨肉瘤中的作用。结果表明,儿茶素在通过靶向 LncRNA SOX2OT 变异体 7 减少阿霉素诱导的促存活自噬,以及抑制 Notch3/DLL3 信号通路中起作用,为开发靶向骨肉瘤干细胞的抗肿瘤药物提供了依据。Luo 等^[49]通过体外膀胱癌细胞 SW780 和 T24 及裸鼠体内实验证实,EGCG 可以通过 NF- κ B/MDM2/p53 途径增强多柔比星对膀胱癌的抗肿瘤作用,血液生化指标也未检测到肌酸激酶(CK)、ALT 和 AST 的显著增加。

越来越多的证据表明,自噬的激活和自噬性细胞死亡是一些抗肿瘤药物的主要作用机制,如奥沙利铂和硼替佐米。Hu 等^[50]发现 EGCG 可以通过促进顺铂和奥沙利铂诱导的自噬作用增强对结直肠癌细胞的毒性。博莱霉素是由轮枝链霉菌(*Streptomyces verticillus*)制备的另一种抗肿瘤化疗药物,通过诱导 DNA 氧化损伤抑制癌细胞增殖。博莱霉素对正常细胞的毒性会引起免疫系统损伤、色素沉着、肺炎和肺纤维化,这些都是由氧化还原状态紊乱所介导的。EGCG 与博莱霉素的联用通过激活 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9,上调 Bcl-2 和 p53 诱导更广泛的细胞凋亡,能更好地抑制宫颈癌细胞生长,博莱霉素的 ROS 诱导和 EGCG 的抗氧化性结果说明细胞可能存在一个凋亡程序的 ROS 阈值,两者的平衡对细胞命运的决定至关重要,其机制可能涉及 ROS 对线粒体功能的调控和对凋亡的诱导^[51]。

3.3 EGCG能降低肿瘤细胞的多药耐药

EGCG 能抑制多药耐药性食管鳞状细胞癌细胞株 Eca109 的 ATP 结合盒亚家族 G 成员 2(ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) 表达。与阿霉素单独作用相比,EGCG 与之联合作用 24 h, Eca109/ABCG2 细胞凋亡率增加,提示 EGCG 可通过降低 ABCG2 的表达,逆转多药耐药,增强抗癌作用^[52]。在体外人为诱导的 5-FU 耐药胃癌细胞株

SGC7901/FU 和 MGC803/FU 中,EGCG 能抑制耐药株中的耐药相关基因 MDR-1 (multi-drug resistance gene) 和 ATP 结合盒转运蛋白家族成员 P-gp (P-glycoprotein) 的表达,从而抑制细胞增殖和克隆形成。SGC7901/FU 的小鼠体内成瘤实验表明,EGCG 与 5-FU 联用比单用组对肿瘤和两种耐药基因/蛋白的抑制作用更强,这可能是通过抑制上游的 TFAP2A/VEGF 信号通路而实现的^[53]。La 等^[54]将 EGCG 用于结直肠癌细胞考察其对 5-FU 的增敏作用,结果表明 EGCG 的联用可将 HCT116 和 DLD1 细胞的 5-FU 作用 IC₅₀ 分别由 (40 ± 4.2) μ mol/L 和 (150 ± 6.4) μ mol/L 降至 (5 ± 0.36) μ mol/L 和 (11 ± 0.96) μ mol/L。EGCG 可抑制 GRP78,激活 NF- κ B 通路,提高 miR-155-5p 表达,抑制其靶基因 MDR1,从而阻断 5-FU 的外排,增加胞内 5-FU 积累使 caspase-3 和 PARP 活化,Bcl-2 减少和 Bad 增加,最终导致肿瘤细胞凋亡。

3.4 EGCG能增强化疗药物对肿瘤干细胞的杀伤作用

肿瘤微环境是复杂的,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤微环境的重要组成部分。这类细胞具有自我更新的能力,并导致肿瘤细胞的异质性。CSCs 对常规抗增殖药物具有耐药性,利用植物化合物类分子靶点的独特性和多向性,与传统抗癌药物的组合能更好地抑制 CSCs 的生长并诱导其分化,防止其产生耐药性^[55]。EGCG 可以调控不同类型的肿瘤干细胞标志物,特别是与 CSCs 的自我更新和多能性维持相关的转录因子的表达^[18,56-57]。

神经球培养(neurosphere culture)是一种常用的、简便的富集胶质瘤干细胞样细胞(glioma stem-like cells, GSLCs)的方法。EGCG 与替莫唑胺协同作用,可以降低胶质瘤 CSCs 的神经球形成和多药耐药性相关的 P-gp 的表达,提高其对替莫唑胺的药物敏感性^[58]。在鼻咽癌模型中,EGCG 能抑制鼻咽癌球形细胞的形成,降低干性基因的表达,增强顺铂的毒性,这可能与 EGCG 抑制 STAT3 磷酸化水平有关^[59]。磷酸二酯酶(PDEs)能够破坏 cGMP 或 cAMP 磷酸二酯键,EGCG 可诱导对胰腺 CSCs 有抑制作用的 cGMP,EGCG 与 PDE3A 抑制剂的联用对原代培养的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞的 CSCs 特性有更强的抑制作用。在小鼠的胰腺癌 Panc-1 异种移植模型中,联合用药对肝转移的抑制效果显著优于药物单用组,且不会影响常见的 EGCG 剂量毒性相关的血清 ALT 和 AST 水平^[60]。

3.5 EGCG联用能预防肿瘤和缓解治疗副作用

来自细胞、动物和流行病学的研究表明, EGCG 的抗氧化和抗慢性炎症的特性可能使其具有良好的癌症化学预防作用。Hassanein 等^[61]将非甾体类抗炎药物舒林酸与 EGCG 或黄酮类化合物山奈酚 (kaempferol, KMP) 联用以评估药物对大鼠癌前病变的预防作用。结果表明, EGCG 或 KMP 联合使用提高了舒林酸的活性, 产生了更强的抗氧化、抗炎、抗细胞增殖和促凋亡活性。此外, 联用还改善了 1,2-二甲肼 (1,2-dimethyl hydrazine, DMH) 诱导的结肠组织增生性改变, 降低了隐窝多发性病灶的数量。Li 等^[62]研究了 EGCG 和来源于十字花科蔬菜的萝卜硫素 (SFN) 联用对乳腺癌的预防和治疗作用。研究表明, 两种食源性化合物可以协同抑制癌前细胞和转化细胞, 但对正常乳腺细胞无潜在毒性, 这种抑制作用可能与关键肿瘤相关基因的表现调控有关。动物试验结果也显示出这两种药物对早期转化型乳腺癌的抑制作用比癌前病变更有效。

晚期肺癌患者需要顺序或同步进行放化疗, 但治疗往往会导致严重的不良反应, 其中, 急性放射性食管炎 (acute radiation-induced esophagitis, ARIE) 是 III 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 或有限期小细胞肺癌 (limited stage small cell lung cancer, LD-SCLC) 放化疗的主要非血液学毒副作用^[63]。在中国, 利多卡因、地塞米松和庆大霉素的混合物 (mixture of lidocaine, dexamethasone and gentamycin, mLDG) 是 ARIE 的主要治疗药物, 但 mLDG 的有效性尚未得到临床试验的证实。Zhao 等^[64]开展的一项针对 EGCG 在肺癌放疗患者中对 ARIE 的保护作用的三臂随机试验表明, EGCG 能有效缓解晚期肺癌患者的 ARIE, 且无明显副作用, 预防性应用 EGCG 在治疗食道炎方面略胜于治疗性应用。

4 EGCG抗肿瘤局限性

EGCG 虽然具有多种生物活性, 但仍有其应用局限性。EGCG 的生物利用度较差, 在胃肠道中不能完全被吸收, 到达靶器官/组织的量相对较低, 并且它在体内快速代谢, 导致生物活性大大降低。通常, EGCG 不会产生较高的口服吸收和生物利用度, 并且在摄入后 1~2 h 内儿茶素的最高血浆浓度为 1~2 mol/L。首次给药后 24 h 内迅速吸收, 且血浆浓度明显回复基线^[65]。EGCG 的稳定性低和口服生物利用度低限制了其在防治肿瘤中的应用, 这些局限性表明, 在临床上将 EGCG 用作肿瘤的治疗药

物之前, 还有很长的路要走。

EGCG 具有安全且耐受性好等优点, 低至中等剂量的 EGCG 对人体几乎没有危害。它可以预防消化道肿瘤的发生, 可以用作饮食添加剂。在低剂量 (EGCG <67.8 mg/kg) 下, EGCG 不会诱导活性氧的产生和器官毒性, 并且其活性与所用治疗剂量有关^[66]。但要取得好的效果通常需要高剂量, 然而, 高剂量的 EGCG 会引发一系列毒性副作用, 如肝毒性、恶心、失眠、腹部疼痛和腹泻等, 从而限制了其开发和使用^[67]。

EGCG 作为辅助抗肿瘤药物可以与其他化疗药物联用, 从而起到协同抗癌作用。但值得注意的是, 当 EGCG 与一些抗癌药物相互作用时, 会影响该药物的抗肿瘤活性和生物利用度。例如, EGCG 和吉非替尼的组合降低了吉非替尼的生物利用度^[68]。因此, EGCG 联用时的有效性和安全性研究便尤为重要。

5 展望

随着医学的发展和知识的更新, 癌症治疗进入了多元化的综合治疗阶段。许多学者提出了“与癌共生” (survival with cancer) 的概念, 他们认为控制癌症并使癌细胞长期处于“静态”和“冬眠”状态, 比设法减少肿瘤和完全杀死所有的癌细胞更重要, 而与此理念相符的补充和替代药物 (complementary and alternative medicine) 可能会发挥重要作用^[69]。因此, 包括 EGCG 等膳食补充剂或抗肿瘤辅助治疗药物在内的产品应被用作替代治疗策略, 这将有利于预防或治疗因癌症化疗和放疗引起的副作用^[69-70], 提高患者生活质量, 防止复发并延长患者生存期^[71]。

未来的研究应侧重大型动物实验和随机双盲临床研究, 以进一步验证 EGCG 对肿瘤的拮抗机制, 开发 EGCG 衍生物, 提高 EGCG 稳定性和生物利用度。开展此类研究将为肿瘤的化疗提供足够的理论基础, 并为新一代 EGCG 抗肿瘤药物的未来发展奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [2] Subramaniam S, Selvaduray KR, Radhakrishnan AK. Bioactive compounds: natural defense against cancer? *Biomolecules*, 2019, 9: 758

- [3] Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*, 2019, 54: 407-19
- [4] Moody R, Wilson K, Jaworowski A, et al. Natural compounds with potential to modulate cancer therapies and self-reactive immune cells. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 673
- [5] Yan X, Qi M, Li P, et al. Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell Biosci*, 2017, 7: 50
- [6] Hsu HY, Hwang PA. Clinical applications of fucoidan in translational medicine for adjuvant cancer therapy. *Clin Transl Med*, 2019, 8: 15
- [7] Wang Z, Qi F, Cui Y, et al. An update on Chinese herbal medicines as adjuvant treatment of anticancer therapeutics. *Biosci Trends*, 2018, 12: 220-39
- [8] Saggam A, Tillu G, Dixit S, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal: a potential therapeutic adjuvant in cancer. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112759
- [9] Wu W, Dong J, Gou H, et al. EGCG synergizes the therapeutic effect of irinotecan through enhanced DNA damage in human colorectal cancer cells. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 7913-21
- [10] Wu W, Gou H, Dong J, et al. Usnic acid inhibits proliferation and migration through ATM mediated DNA damage response in RKO colorectal cancer cell. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22: 1129-38
- [11] Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. *Biotechnol Adv*, 2015, 33: 1582-614
- [12] Rahmani AH, Al Shabrmi FM, Allemailem KS, et al. Implications of green tea and its constituents in the prevention of cancer via the modulation of cell signalling pathway. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 925640
- [13] 刘正国. EGCG对人甲状腺癌细胞的抑制作用及其机制研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2019
- [14] Zan L, Chen Q, Zhang L, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses growth and tumorigenicity in breast cancer cells by downregulation of miR-25. *Bioengineered*, 2019, 10: 374-82
- [15] Rawangkan A, Wongsirisin P, Namiki K, et al. Green tea catechin is an alternative immune checkpoint inhibitor that inhibits PD-L1 expression and lung tumor growth. *Molecules*, 2018, 23: 2071
- [16] Lai YH, Sun CP, Huang HC, et al. Epigallocatechin gallate inhibits hepatitis B virus infection in human liver chimeric mice. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18: 248
- [17] Shin CM, Lee DH, Seo AY, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal polyps among patients who underwent endoscopic removal of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2017, 37: 452-8
- [18] Fujiki H, Watanabe T, Sueoka E, et al. Cancer prevention with green tea and its principal constituent, EGCG: from early investigations to current focus on human cancer stem cells. *Mol Cells*, 2018, 41: 73-82
- [19] Yang CS, Wang H. Cancer preventive activities of tea catechins. *Molecules*, 2016, 21: 1679
- [20] Ma J, Shi M, Li G, et al. Regulation of Id1 expression by epigallocatechin-3-gallate and its effect on the proliferation and apoptosis of poorly differentiated AGS gastric cancer cells. *Int J Oncol*, 2013, 43: 1052-8
- [21] Wang W, Chen D, Zhu K. SOX2OT variant 7 contributes to the synergistic interaction between EGCG and Doxorubicin to kill osteosarcoma via autophagy and stemness inhibition. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 37
- [22] Bimonte S, Albino V, Piccirillo M, et al. Epigallocatechin-3-gallate in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma: experimental findings and translational perspectives. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 611-21
- [23] Byun EB, Kim WS, Sung NY, et al. Epigallocatechin-3-gallate regulates anti-inflammatory action through 67-kDa laminin receptor-mediated tollip signaling induction in lipopolysaccharide-stimulated human intestinal epithelial cells. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46: 2072-81
- [24] Liu L, Hou L, Gu S, et al. Molecular mechanism of epigallocatechin-3-gallate in human esophageal squamous cell carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Oncol Rep*, 2015, 33: 297-303
- [25] Hastak K, Gupta S, Ahmad N, et al. Role of p53 and NF- κ B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. *Oncogene*, 2003, 22: 4851-9
- [26] Ye JH, Li NN, Lu JL, et al. Bulk preparation of (-)-epigallocatechin gallate-rich extract from green tea. *Food Bioprocesses*, 2014, 92: 275-81
- [27] Wei R, Wirkus J, Yang Z, et al. EGCG sensitizes chemotherapeutic-induced cytotoxicity by targeting the ERK pathway in multiple cancer cell lines. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 692: 108546
- [28] Al-Ghamdi MA, Al-Enazy A, Huwait EA, et al. Enhancement of Annexin V in response to combination of epigallocatechin gallate and quercetin as a potent arrest the cell cycle of colorectal cancer. *Braz J Biol*, 2021, 83: e248746
- [29] Russo GL, Stampone E, Cervellera C, et al. Regulation of p27(Kip1) and p57(Kip2) functions by natural polyphenols. *Biomolecules*, 2020, 10: 1316
- [30] Shankar S, Ganapathy S, Hingorani SR, et al. EGCG inhibits growth, invasion, angiogenesis and metastasis of pancreatic cancer. *Front Biosci*, 2008, 13: 440-52
- [31] Steed KL, Jordan HR, Tollefsbol TO. SAHA and EGCG promote apoptosis in triple-negative breast cancer cells, possibly through the modulation of cIAP2. *Anticancer Res*, 2020, 40: 9-26
- [32] Zhao J, Blayney A, Liu X, et al. EGCG binds intrinsically disordered N-terminal domain of p53 and disrupts p53-MDM2 interaction. *Nat Commun*, 2021, 12: 986
- [33] Yang L, Zhang W, Chopra S, et al. The epigenetic modification of epigallocatechin gallate (EGCG) on cancer. *Curr Drug Targets*, 2020, 21: 1099-104
- [34] Li F, Qasim S, Li D, et al. Updated review on green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate as a cancer epigenetic regulator. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83: 335-52
- [35] Xie CR, You CG, Zhang N, et al. Epigallocatechin gallate

- preferentially inhibits O-methylguanine DNA-methyltransferase expression in glioblastoma cells rather than in nontumor glial cells. *Nutr Cancer*, 2018, 70: 1339-47
- [36] Hu DL, Wang G, Yu J, et al. Epigallocatechin-3-gallate modulates long non-coding RNA and mRNA expression profiles in lung cancer cells. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 1509-20
- [37] Berleth JB, Liu C, Love WK, et al. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG. *J Cell Biochem*, 2008, 103: 509-19
- [38] Sadava D, Whitlock E, Kane SE. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate inhibits telomerase and induces apoptosis in drug-resistant lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360: 233-7
- [39] Udroui I, Marinaccio J, Sgura A. Epigallocatechin-3-gallate induces telomere shortening and clastogenic damage in glioblastoma cells. *Environ Mol Mutagen*, 2019, 60: 683-92
- [40] Deb G, Shankar E, Thakur VS, et al. Green tea-induced epigenetic reactivation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 suppresses prostate cancer progression through histone-modifying enzymes. *Mol Carcinog*, 2019, 58: 1194-207
- [41] Wei R, Penso NEC, Hackman RM, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) suppresses pancreatic cancer cell growth, invasion, and migration partly through the inhibition of Akt pathway and epithelial-mesenchymal transition: enhanced efficacy when combined with gemcitabine. *Nutrients*, 2019, 11: 1856
- [42] Hajipour H, Hamishehkar H, Nazari Soltan Ahmad S, et al. Improved anticancer effects of epigallocatechin gallate using RGD-containing nanostructured lipid carriers. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46: 283-92
- [43] Tsai LC, Hsieh HY, Lu KY, et al. EGCG/gelatin-doxorubicin gold nanoparticles enhance therapeutic efficacy of doxorubicin for prostate cancer treatment. *Nanomedicine*, 2016, 11: 9-30
- [44] Tang P, Sun Q, Yang H, et al. Honokiol nanoparticles based on epigallocatechin gallate functionalized chitin to enhance therapeutic effects against liver cancer. *Int J Pharm*, 2018, 545: 74-83
- [45] Fang W, Peng ZL, Dai YJ, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate encapsulated realgar nanoparticles exhibit enhanced anticancer therapeutic efficacy against acute promyelocytic leukemia. *Drug Deliv*, 2019, 26: 1058-67
- [46] Stearns ME, Wang M. Synergistic effects of the green tea extract epigallocatechin-3-gallate and taxane in eradication of malignant human prostate tumors. *Transl Oncol*, 2011, 4: 147-56
- [47] Fujiki H, Sueoka E, Watanabe T, et al. Synergistic enhancement of anticancer effects on numerous human cancer cell lines treated with the combination of EGCG, other green tea catechins, and anticancer compounds. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141: 1511-22
- [48] Fujiki H, Sueoka E, Watanabe T, et al. Primary cancer prevention by green tea, and tertiary cancer prevention by the combination of green tea catechins and anticancer compounds. *J Cancer Prev*, 2015, 20: 1-4
- [49] Luo KW, Zhu XH, Zhao T, et al. EGCG enhanced the anti-tumor effect of doxorubicine in bladder cancer via NF- κ B/MDM2/p53 pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 606123
- [50] Hu F, Wei F, Wang Y, et al. EGCG synergizes the therapeutic effect of cisplatin and oxaliplatin through autophagic pathway in human colorectal cancer cells. *J Pharmacol Sci*, 2015, 128: 27-34
- [51] Alshatwi AA, Periasamy VS, Athinarayanan J, et al. Synergistic anticancer activity of dietary tea polyphenols and bleomycin hydrochloride in human cervical cancer cell: caspase-dependent and independent apoptotic pathways. *Chem Biol Interact*, 2016, 247: 1-10
- [52] Liu L, Ju Y, Wang J, et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells. *Pathol Res Pract*, 2017, 213: 1242-50
- [53] Tang H, Zeng L, Wang J, et al. Reversal of 5-fluorouracil resistance by EGCG is mediate by inactivation of TFA-P2A/VEGF signaling pathway and down-regulation of MDR-1 and P-gp expression in gastric cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 82842-53
- [54] La X, Zhang L, Li Z, et al. (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG) enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-FU by inhibiting GRP78/NF- κ B/miR-155-5p/MDR1 pathway. *J Agric Food Chem*, 2019, 67: 2510-8
- [55] Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - Repositioned drug combinations. *Cancer Lett*, 2018, 433: 53-64
- [56] Naujokat C, Mckee DL. The "Big Five" phytochemicals targeting cancer stem cells: curcumin, EGCG, sulforaphane, resveratrol and genistein. *Curr Med Chem*, 2021, 28: 4321-42
- [57] Jiang P, Xu C, Zhang P, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits self-renewal ability of lung cancer stem-like cells through inhibition of CLOCK. *Int J Mol Med*, 2020, 46: 2216-24
- [58] Zhang Y, Wang SX, Ma JW, et al. EGCG inhibits properties of glioma stem-like cells and synergizes with temozolomide through downregulation of P-glycoprotein inhibition. *J Neurooncol*, 2015, 121: 41-52
- [59] Lin CH, Chao LK, Hung PH, et al. EGCG inhibits the growth and tumorigenicity of nasopharyngeal tumor-initiating cells through attenuation of STAT3 activation. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 2372-81
- [60] Kumazoe M, Takai M, Hiroi S, et al. PDE3 inhibitor and EGCG combination treatment suppress cancer stem cell properties in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*, 2017, 7: 1917
- [61] Hassanein NMA, Hassan ESG, Hegab AM, et al. Chemopreventive effect of sulindac in combination with epigallocatechin gallate or kaempferol against 1,2-dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in rats: a comparative study. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32: e22198
- [62] Li Y, Buckhaults P, Cui X, et al. Combinatorial epigenetic

- mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals. *Epigenomics*, 2016, 8: 1019-37
- [63] Guerra JLL, Wei Q, Yuan X, et al. Functional promoter rs2868371 variant of HSPB1 associates with radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with radio(chemo)therapy. *Radiother Oncol*, 2011, 101: 271-7
- [64] Zhao H, Jia L, Chen G, et al. A prospective, three-arm, randomized trial of EGCG for preventing radiation-induced esophagitis in lung cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 186-91
- [65] Oritani Y, Setoguchi Y, Ito R, et al. Comparison of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) and O-methyl EGCG bioavailability in rats. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 1577-82
- [66] Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, et al. Repeated dose studies with pure epigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicol Rept*, 2016, 3: 336-45
- [67] Peter B, Bosze S, Horvath R. Biophysical characteristics of proteins and living cells exposed to the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCg): review of recent advances from molecular mechanisms to nanomedicine and clinical trials. *Eur Biophys J*, 2017, 46: 1-24
- [68] Ge J, Tan BX, Chen Y, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med*, 2011, 89: 595-602
- [69] Qi F, Zhao L, Zhou A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer. *Biosci Trends*, 2015, 9: 16-34
- [70] Zhang QY, Wang FX, Jia KK, et al. Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1253
- [71] Sun X, Zhang X, Nian JY, et al. Chinese herbal medicine as adjunctive therapy to chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 3281968