

- 22 潘毓宣,董淑琴,田欣欣,等. 利用聚合酶链反应 (PCR) 体外扩增核酸法诊断结核性脑膜炎的研究. 北京医学, 1992; 14(4) :212
- 23 张德胜,时荣技,马中奎,等. 酶联免疫吸附实验检测人体囊虫病抗体的研究. 中华实验临床免疫学杂志, 1991; 3(3) :13
- 24 段亚清,王金莉,王晓峰,等. 应用 ELISA 方法检测体液(斑) 血型物质的研究. 白求恩医科大学学报, 1993; 19(3) :303
- 25 张其,毛裕民,林祥华. PCR 技术检测孕妇外周血中胎儿细胞的研究. 第二军医大学学报, 1993; 14(5) :418
- 26 刘敬忠. PCR 技术及其在中国人地中海贫血基因突变类型和产前诊断中的应用. 医学研究通讯, 1992; 21(8) :27
(1995 - 09 - 04 收稿, 1996 - 10 - 11 修回)

绿茶多酚对肿瘤的预防研究

广西医科大学一附院 张世珍 (南宁 533000)

绿茶是新鲜茶叶经高温蒸发或干燥制成。茶多酚是从茶叶中提取的一种多酚类化合物,是茶叶中的主要物质,主要成分是儿茶素,约占茶多酚总量的 80%。经国内外科学家研究认定茶多酚具有预防肿瘤的作用,现综述如下:

1 绿茶多酚的组成及化学结构

绿茶多酚是由 30 多种酚类物质所组成,按其化学结构不同可分为 4 类。儿茶素:属黄烷醇类,占茶叶干重的 12% ~ 24%。黄酮及黄酮醇类:主要是黄酮醇及其苷类,占茶叶干重的 3% ~ 4%。花白素及花青素:花白素占干重的 2% ~ 3%,花青素只占 0.01% 左右。酚酸类及缩酚酸类:约占 5%。

2 绿茶多酚对肿瘤的化学预防作用

许多研究表明,绿茶对实验性肿瘤具有一定的化学预防作用,并证实其主要物质基础是茶多酚,其他物质如维生素 C、E、胡萝卜素、微量元素 Zn、Se 等物质也有一定的作用^[1-4]。也含有许多人体必需的营养成分如蛋白质、氨基酸。陈志英等证实绿茶能有效地抑制黄曲霉素 B₁ 致大鼠肝癌作用,无论在摄入黄曲霉素 B₁ 前、中或后,都有明显的效果,而且发现绿茶抑制黄曲霉素 B₁ 致肝癌作用强于红茶^[5]。王志英等采用全阶段皮肤致癌模型,发现涂抹绿茶多酚可以抑制 3-甲基胆蒎(MCA)对 BALB/C 小鼠皮肤肿瘤的诱发。在两个阶段皮肤致癌模型上也证实涂抹或喂养绿茶水浸泡液,能抑制直接致癌物和间接致癌物。是茶多酚的主要成分 EGCG 发挥作用^[6]。研究还表明喂以绿茶水提取物不但可以保护紫外线诱发的日光灼伤,而且能有效地抑制紫外线/12-O-四癸酰基-佛波-B-乙酸酯。罗德元等在甲基亚硝基胍诱发 LACA 小鼠肺癌模

型上,可观察到绿茶不仅使肺癌发生率从 79.75% 下降到 13.59%,而且改变了肺肿瘤良性、恶性及病理类型的构成比,恶性肿瘤和癌前病变减少^[7]。还有研究表明无论在给予亚硝胺期喂以绿茶水,或在亚硝胺诱发后喂给,都明显抑制了小鼠肺部前胃肿瘤的发生^[8]。徐勇报道绿茶能有效地防止 N-亚硝基甲基苄胺(NMBZA)的两种前体物亚硝酸钠(NaNO₂)和甲基苄胺诱发大鼠食道肿瘤的作用^[9]。绿茶对其他实验性动物肿瘤如原发性肝癌、胰腺癌、十二指肠肿瘤、结肠癌、乳腺癌等也有一定的预防作用。因此,绿茶对化学诱发的抑制作用具有广谱性。

此外,绿茶提取物能抑制移植癌(小鼠艾氏腹水癌, S180)的生长,并提高荷瘤小鼠的生存率^[10]。体外研究表明,绿茶提取物对某些肿瘤细胞(BGC-823, L1210, HeLa, KB)的生长也有一定的抑制作用,高浓度时有明显的杀伤作用^[11]。说明茶叶不但具有阻断肿瘤发生的作用,还具有直接的抗肿瘤作用。

3 绿茶多酚化学预防作用机理

3.1 抑制前体化合物形成终致癌物 Stich 等发现绿茶可抑制甲基脲亚硝化之前和之后的致突变性。徐勇等报道茶浓缩汁通过抑制前体物在体内合成 NMBZA 达到抑制食道肿瘤的发生^[9]。徐国平等^[12]研究了绿茶对胃癌高发区人群体内 N-亚硝基脯氨酸(NPRO)合成的影响,结果表明茶叶提取物对不同胃粘膜病变的受试者内源性 NPRO 合成均有十分明显的阻断作用,并对本底 NPRO 合成也有显著影响,提示对酸催化性亚硝化反应(ACN)和生物催化性亚化反应(BCN)过程均有明显的抑制效果。但也有报道茶多酚在低浓度促进亚硝化,高浓度抑制亚硝化,说明茶多酚与 N-亚

硝基化合物的反应具有两重性^[13]。主要原因在于茶多酚对亚硝基化合物的合成受 pH 值、亚硝酸根和酚的相对含量等因素的影响。

3.2 抗癌抗突变 癌症的病因尽管有多种说法,但它的发生都经历着由人体正常细胞通过各种致癌因素引发而变成变异细胞,再通过各种内在和外界因素的进一步促发,变成前癌细胞,然后再发展成癌细胞这样一个过程。因此,从正常细胞发展成癌细胞都要经历引发 (Initiation) 和促发 (Promotion) 两个阶段。变异细胞如果没有经过促发阶段就不会变为前癌细胞和癌细胞^[14],所以具有抑制引发和促发作用的化合物一般也就具有抗癌的效应。国内外的许多研究证明,茶叶和茶叶中的有效组分(如儿茶素类化合物)不但具有抑制引发作用的活性,而且具有抑制促发作用的活性。其抗癌抗突变的机理是:抗氧化作用;清除自由基;调整引发物质的代谢过程;抑制致癌基因和 DNA 的共价结合;抑制细胞增殖过程及抑制亚硝化过程等。

3.3 对自由基的清除作用 自由基生物学和自由基医学理论认为:人体的衰老、病变、致癌过程和辐射损伤等都与体内过量自由基的产生有关^[15]。而茶多酚则在消除活性自由基上表现出特异的功效。因茶多酚是一类氧化还原电位较低的还原剂,能提供氢质子与体内自由基结合起来清除过量自由基,避免生物大分子的损伤,并能抑制细胞色素 P450 参与的亲电子代谢物的形成,参与辅酶 的电子传递链来终止自由基的反应^[16]。根据量子化学计算结果,没食子儿茶素清除自由基的供氧中心在 B 环,而非没食子儿茶素在 A 环上^[17],前者 B 环上电子云密度最大,后者 A 环上最大。自由基清除动力学研究表明每分子非脂型没食子儿茶素可清除 2 分子自由基,每分子脂型没食子儿茶素可清除 6 分子自由基,由此可见脂型没食子儿茶素具有较强的清除自由基能力^[18,19]。许多研究证明,茶多酚能调动或激活机体的内源性抗氧化系统,有利于预防或减轻自由基的损伤。Knan 等^[20]给 SKH-1 裸鼠喂饲 0.2% 茶多酚溶液 30 天后,裸鼠小肠、肝和肺的谷胱甘肽过氧化酶、过氧化物还原酶的活性明显增高,肝和小肠的谷胱甘肽硫转酶 (GST) 的活性也明显增高。这足以说明茶多酚的肿瘤化学预防作用与通过提高抗氧化和生物转化二相酶的活性来清除体内过量自由基有关。

3.4 保护细胞的过氧化损伤 许多学者研究发现绿茶多酚物质可以抑制脂质过氧化,包括四氯化碳、亚硝胺代谢引发的脂质过氧化。涂抹或腹腔注射 GTP 可以防止 TPA 引发的小鼠耳朵水肿。喂以绿茶水可以保护

紫外线所引起的皮肤表皮损伤。Chen 等和 Ito 等发现,绿茶和红花多酚物质可以抑制致癌物或 X 线引起的染色体畸形和细胞形态转化。Lin 等(1990 年)报道了儿茶素可以抑制 NNK 所诱发的大鼠肝 DNA 单键断裂。最近又发现 EGCG 可以抑制 TPA 所产生的 HeLa 细胞 8-羟基-脱氧鸟苷(8-OH-DG)形成。这就进一步证明绿茶多酚可以预防细胞或细胞核大分子受到的过氧化损伤。

3.5 抑制促癌物,阻断癌细胞形成 茶多酚具有显著的抗促癌作用^[21],程书钧等的研究表明,绿茶提取物(GTE)对抑制癌细胞起重要作用的谷胱甘肽硫转酶和超氧化物歧化酶(SOD)有提高活性的功效。试验每天给小鼠喂饲 5 mg GTE,19 天后其肝脏中谷胱甘肽硫转酶活性增高 36%,SOD 活性增高 25%^[22]。程书钧还证明,绿茶提取物可通过抑制 TPA 诱导的炎症反应;抑制 TPA 诱导鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性增高;消除 TPA 人白细胞产生的含氧自由基;清除 TPA 对细胞间通讯的抑制作用;而发挥抗促癌作用^[23]。程书钧等在试验中用 BALB/3 T3 肿瘤细胞接种培养,加入癌启动剂 3-甲基胆蒎(MCA)和促癌剂 TPA 后,肿瘤细胞大量恶性转化,如果事先加绿茶提取物,恶性转移率明显减少,抑制率可达 77.3%~91.1%,如果事后加入绿茶提取物,抑制率也可达 59.8%~86.4%。阎玉森^[24]的研究表明,绿茶提取物对癌细胞 DNA 的合成有明显的抑制作用,同时对癌细胞由 DNA 合成前期(G 期)向 DNA 合成后期(S 期)转化也有抑制作用,因此也就抑制了癌细胞的分裂和增生。

综上所述,绿茶多酚的生物活性十分广泛,其是很有前途的肿瘤化学预防剂。根据国内外许多科学家的研究证明,其防癌作用机理与影响酶系统,阻断致癌物生成、抑制促癌物的作用、抑制癌细胞增生、抗氧化清除自由基和增强免疫功能等有关。由于其作用机理十分复杂,虽然当前茶多酚的防癌研究得到了很大进展,但很多仍然是初步研究结果,要使绿茶多酚发挥显著的防癌功效,为用于高危人群的干预试验提供充分的理论依据,还需进行大量实验研究工作,特别从致癌物代谢过程及基因水平方面作深入的研究。

参考文献

- 1 Xu Y, Hoct, Amin SC et al. Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenols as antioxidants. *Cancer Res*, 1992;52:3875
- 2 Nishida H, Omori M, Fukutomi Y et al.

- Inhibitory effects of epigallocatechin gallate on spontaneous hepatoma in C3H/HCNcrj mice and human hepatoma derived pLC/pRFL5 cells. Jpn J (cancer) Res*, 1994;85:221
- 3 Yamane T, Hagiwara N, Tatchishi M et al. Inhibition of azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats by green tea polyphenols fraction. *Jpn J Cancer Res*, 1991;82:1336
- 4 Katiyar SK, Agarwal R, Mujhtar H. Protection against malignant conversion of chemically induced benign skin papillomas to squamous cell carcinomas in senescent mice by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Cancer Res*, 1993;53:5409
- 5 李璠, 严瑞琪, 覃国忠, 等. 绿茶抑制黄曲霉素 B₁ 致大肝癌作用的时间效应关系. *广西医学院学报*, 1989;6(1):10
- 6 Katiyar SK, Agarwal R, Wang Zr et al. Epigallocatechin-3-gallate in camellia leaves from Himalayan region of sikkim: inhibitory effects against biochemical events and tumor initiation in senescent mouse skin. *Nutr cancer*, 1992;18:72
- 7 罗德元, 李玉琼. 绿茶对甲基硝基亚硝基胍诱发 LACA 小鼠肺癌及癌前病变的预防作用. *华西医科大学学报*, 1992;23(4):433
- 8 Wang ZY, Hang JY, Huang MT et al. Inhibition of N-nitrosodichthylamine and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane induced tumorigenesis in A/J mice by green tea and black tea. *Cancer Res*, 1992;52:1943
- 9 徐勇, 韩驰. 茶叶阻断 N-亚硝基甲基胍体内合成与防止大鼠食道肿瘤发生的研究. *中华预防医学杂志*, 1991;25(4):201
- 10 叶钟沈, 叶泉声, 李子瑜, 等. 茶叶对小白鼠移植性肿瘤的影响. *肿瘤*, 1984;4(3):128
- 11 沈贤骏, 王云霞, 冯素瑜. 绿茶儿茶素对体外培养细胞生长的影响. *中华肿瘤杂志*, 1992;14(3):190
- 12 徐国平, 宋圃菊. 茶叶阻胃癌高发区人体内源性 N-亚硝基脯氨酸合成. *北京医科大学学报*, 1991;23(2):115
- 13 吴永宁, 王淮洲. 茶叶中影响 N-亚硝化反应有效成分的初步探讨. *营养学报*, 1987;(9):304
- 14 Omori M, Proceed of Internat. Symp on Tea sci 1991;8:26 ~ 29 Sbizuoka, Japan, 230 ~ 235
- 15 陈璠, 周玖. 自由基医学. 广州. 人民军医出版社, 1991
- 16 Wang ZY, Bickers DR, Mukhtar H. Interaction of epicatechins derived from green tea with rat hepatic cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*, 1988;16(1):93
- 17 Zhao BL, Lin SH, Shen YS et al. Scavenging effect of catechin on free radicals studied by molecular orbital calculation. *Acta pharmacol Sin*, 1992;13:9
- 18 沈贤强, 沈生带. 表没食子儿茶素没食子酸脂对活性氧自由基的清除作用机制. *中国药理学报*, 1994;15(4):350
- 19 Uchida S, Edamatsu R, Hiramatsu M et al. Condensed tannins scavenge oxygen free radicals. *Mol Cell Biochem*, 1987;15:831
- 20 Khan SG, Katiyar S, Agarwal R et al. Enhancement of antioxidant and phase I enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. *Cancer Res*, 1992;52:4050
- 21 Wang ZY, Huang MT, Ferraro T et al. Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-o-tetradecanoyl phorbol-13-acetate in the skin of SKH-1 mice. *Cancer Res*, 1992;52:1162
- 22 程书钧. 绿茶多酚抑制突变和癌变的研究进展. *癌变、畸变、突变*, 1989;1(1):1
- 23 程书钧, 何其悦, 黄茂端, 等. 绿茶提取物抑制 TPA 促癌作用及其机制的研究. *中国科学院学报*, 1989;11(4):259
- 24 阎玉森. 中国绿茶的抗肿瘤作用. 龙雾茶提取物抗癌体外实验. *茶叶科学*, 1989;19(2):161
(1996-07-06 收稿)