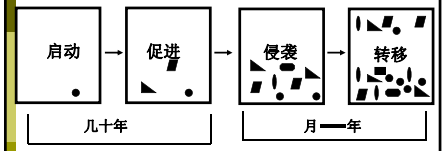
茶多酚对肿瘤化学预防的最新进展

冯 晴
南京医科大学公共卫生学院
营养与食品卫生学系
qingfeng@njmu.edu.cn
025-86862078
13584059768

报告内容

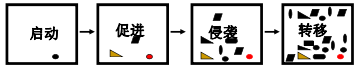
- 肿瘤化学预防概念
- 茶多酚的化学预防效果
  - 动物、细胞模型
  - 流行病学研究（人群研究）
- 茶多酚在肿瘤治疗中的辅助作用
- 未来研究方向

肿瘤发生过程



化学预防 （Chemoprevention）

- 定义：用食品或药物中的化学物质预防肿瘤的发生，或使肿瘤细胞分化逆转，从而达到预防恶性肿瘤的目的。 1976年 Dr. Michael Sporn 提出

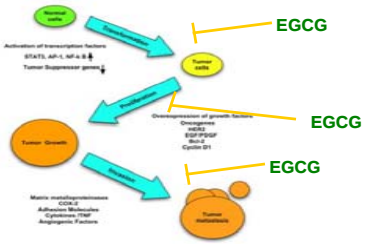


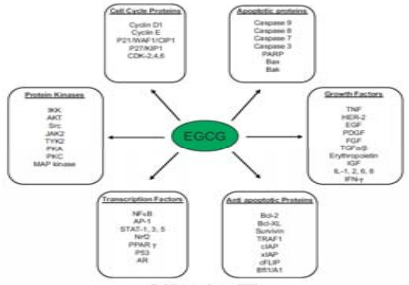
Chemoprevention Therapy

找出发展进程的控制点
以这些控制点为靶标

常见食源性化学预防物质

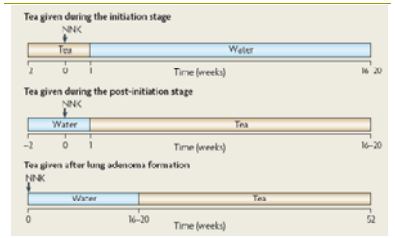
茶多酚的化学预防特性





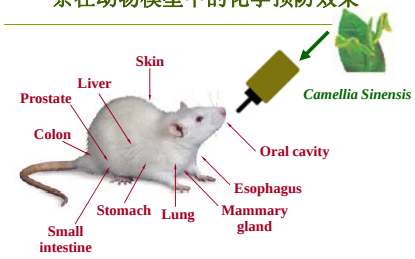
Singh BN et al Biochem Pharmacol 2011 Jul 30. [Epub ahead of print]

肿瘤化学预防的动物研究模型（例）



Yang CS et al. Nature Rev. Cancer 9: 429-439, 2009.

茶在动物模型中的化学预防效果



茶多酚的化学预防效果（动物模型）

- **抑制肺癌形成**
  用NNK诱发的大鼠、小鼠和仓鼠模型中都一致 需要浓度较高的茶多酚
  绿茶效果较好
- **抑制消化道肿瘤**
  MNNG诱发仓鼠、大鼠食管肿瘤模型中 绿茶和红茶一样 有效
  PhIP诱导的肠道肿瘤小鼠模型中，茶多酚的抑制作用一致，大鼠模型中结果不一致；有意思的是，先给大鼠高脂肪饮食，反而增加肿瘤发生
- **抑制前列腺癌**
  抑制小鼠模型中肿瘤发生和远处转移

Table 1 | **Inhibitory effects of tea and tea constituents in animal models***

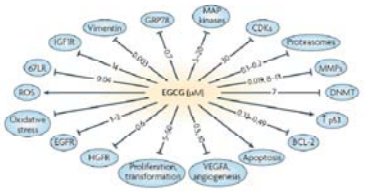
Site	Number of studies showing inhibitory effects	Numer of studies showing no inhibitory effects
Lung	20 (1)	2
Oral cavity	6	0
Oesophagus	4	0
Stomach	9	0
Small intestine	8	1
Colon	11 (3)	1
Skin	22 (1)	0
Prostate	4 (5)	0
Breast	8	0
Liver	2	1
Bladder	3 (1)	0
Pancreas	2 (2)	0
Thyroid	1	0

*The data were obtained by a literature search of PubMed from 1965 to 2008 of animal carcinogenesis models. The number of xenograft studies is shown in parentheses.

大部分的动物实验证明茶多酚抑制肿瘤发生发展

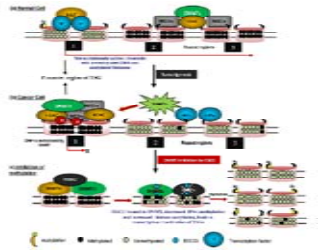
Yang CS et al. Nature Rev. Cancer 9: 429-439, 2009.

结合细胞模型研究茶的化学预防机制

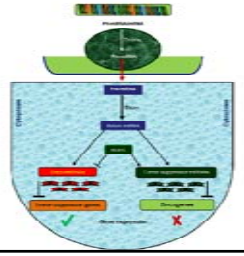


Yang CS et al. Nature Rev. Cancer 9: 429-439, 2009.

茶多酚对甲基化修饰的影响



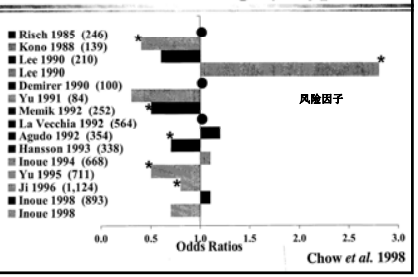
茶多酚对microRNA的调节作用



茶化学预防的流行病学进展

- **病例对照研究和前瞻性研究**
  病人和正常人 --- 比较调查研究
  正常人群开始调查—跟踪—发病 调查研究
- **基于问卷调查的流行病学研究**
- **定量测定茶多酚水平与肿瘤发病风险相关的流行病学研究**

Odds Ratios for Stomach Cancer and Tea Drinking by Type



Chow *et al.* 1998

茶化学预防的流行病学进展

127 项病例对照研究 51项 即40％
90 项前瞻性研究中，19项 即21％

茶降低肿瘤发病风险

绿茶效果比红茶好

Table 2 | **Studies on tea consumption and the risk of human cancer***

Site	Type of tea	Cohort studies		Case–control studies	
		Risk reduction	No risk reduction	Risk reduction	No risk reduction
Colon	Green	2	5	4	3
	Black	2	0	4	12
Lung	Green	0	3	2	3
	Black	0	0	6	4
Stomach	Green	7	6	8	8
	Black	0	0	4	5
Oesophagus	Green	0	3	3	4
	Black	0	1	3	1
Breast	Green	3	4	3	0
	Black	1	3	1	0
Prostate	Green	2	3	2	0
	Black	1	3	1	2
Ovaries	Green	1	0	1	0
	Black	1	1	0	0
Pancreas	Green	0	3	1	1
	Black	0	4	1	3
Kidney and bladder	Green	0	1	0	4
	Black	1	4	2	5
Other	Green	0	3	5	1
	Black	2	3	1	3

*These data were obtained by a literature search of Pubmed from 1950 to 2005. The number of studies showing risk reduction or

人群调查茶的抗癌效果不尽一致

客观测量茶多酚水平与肿瘤发病风险的人群研究

王娇 等 2011,31（6）肿瘤 553-557

流行病研究中的影响因子

- 烟酒和激素的影响

• 在不抽烟和不喝酒人群中， 喝绿茶显著减少食管癌

Gao et al., J. Natl. Cancer Inst., 86: 855, 1994

• 不抽烟人群中，喝绿茶减少肠癌的发生；在抽烟人群中却没有作用

Yang G Carcinogenesis. 2011 Sep 8. [Epub ahead of print

• 不抽烟的绝经妇女中，绿茶能减少甲状腺肿瘤的发生

Michikawa T Cancer Causes Control. 2011 Jul;22(7):985-93.

流行病研究中的影响因子

- 茶多酚的浓度

大于150克/月 即每天2-3杯茶 防食管癌

Gao et al., J. Natl. Cancer Inst., 86: 855, 1994

大于250克/月 防乳腺癌

Zhang M et al Carcinogenesis 28:1074-8 2007

茶摄取过多 加剧了黄曲霉素对肝脏损伤

Sasazuki, S. et al *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**, 343–351 (2008)

流行病研究中的影响因子

- 茶多酚的体内代谢和响应差异
- 体内茶多酚含量的生物标志

Perspective Study on Gastric Cancer in Shanghai

Sun et al. Carcinogenesis 23: 1497-1503, 2002.

- **A nested case-control study in men (101 cases after >4 years follow-up) in the Shanghai Cohort.**
- **Urinary polyphenols and metabolites to reflect tea consumption.**
- **Urinary "EGC positivity" inversely associated with gastric cancer (OR = 0.52; 95% CI = 0.28-0.97).**
- **The protective effect primarily seen among subjects with low serum carotenes.**

用绿茶提取物作临床试验的方法和标准已经定下

STUDY PROTOCOL Open Access

Protocol for MInimizing the Risk of Metachronous Adenomas of the CoLorectum with Green Tea Extract (MIRACLE): a randomised controlled trial of green tea extract versus placebo for nutriprevention of metachronous colon adenomas in the elderly population

茶在肿瘤治疗中的辅助作用

1.减少化疗药物毒性

- **EGCG通过减缓STAT1的磷酸化从而改善顺铂引起的听力伤害；**
  Schmitt NC J Neurosci. 2009，29:3843-51.
- **EGCG减缓顺铂引起的肾毒性**
  Sahin K Life Sci. 2010，87: 240-5.
  El-Mowafy AM et al Nat ProdRes. 2011 Apr;25(8):850-6.
- **EGCG还通过抗氧化作用从而抑制由DDP引起的二次肿瘤，例如在小鼠模型中，抑制由顺铂引起的肺癌**
  Mimoto J Carcinogenesis. 2000，21:915-9.
  Yang CS Exp Lung Res. 2005, 31:135-44.

茶在肿瘤治疗中的辅助作用

2. 与抗肿瘤药物的增效作用

•EGCG可使恶性胶质瘤、卵巢癌对DDP的敏感性；

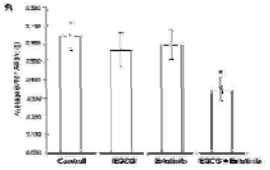
•茶多酚与化疗药物EGFR的拮抗剂erlotinib联用以及和c-Met抑制剂SU11274联用对非小细胞肺癌的抑制可以提高数倍。

Suganuma M Cancer Sci. 2011，102:317-23.

Table 3. Enhancements of growth inhibitory effects by combining (-)-epigallocatechin gallate and anticancer drugs

Anticancer drugs	Cancer (cell lines)	Effects
5-Fluorouracil	Head and neck squamous cell carcinoma (YCU-N861, YCU-H891)	Synergistic growth inhibition
Taxol	Head and neck squamous cell carcinoma (YCU-H891) Breast carcinoma (BT-474)	Synergistic growth inhibition
Doxorubicin	Hepatocellular carcinoma (BEL-7404/DOX)	Synergistic growth inhibition Decreased tumor volume
Gefitinib	Lung cancer (PC-9, A549)	Synergistic growth inhibition
Erlotinib	Head and neck squamous cell carcinoma (Tu177, Tu212, 886LN, SQCCY1, SQCCY38)	Synergistic growth inhibition Decreased tumor volume

Combinations of EGCG and erlotinibare effective at slowing the growth of H460 tumors



Milligan, S.A., et al., Clin Cancer Res, 2009. 15(15): p. 4885-94.

未来的研究方向

- 茶多酚在人体内的作用机制
- 寻找能反映茶多酚长期摄入量的稳定可靠生物学指标
- 明确人群中茶多酚对哪些肿瘤的预防
- 在临床中作为肿瘤辅助治疗的效果及机制