

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.07.012

· 综述 ·

表没食子儿茶素-3-没食子酸酯预防和治疗的口腔癌的研究进展

刘恩言, 贺兵, 李明云

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医学院, 四川 成都(610041)

【摘要】 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等多种作用, EGCG对于口腔癌的防治及其抗癌机制的探究是研究热点, 本文就EGCG对于口腔癌的防治作用及其抗癌机制做一综述, 研究显示, EGCG可以调控多条细胞代谢信号通路, 如G蛋白偶联受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、Wnt信号通路, 并且可以调控DNA甲基化与作用于口腔癌细胞的RNA中, 直接或间接通过口腔癌细胞信号传导网络抑制口腔癌前病变及口腔癌的发生发展。EGCG与5-氟尿嘧啶联合应用能够增强疗效, 降低副作用, 有望作为预防和治疗的新型药物。

【关键词】 天然药物; 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯; 口腔癌; 化疗; 预防; 口腔癌前状态; 口腔黏膜下纤维化; 信号通路; 作用机制; 5-氟尿嘧啶; 伐地那非

【中图分类号】 R78;R739.85 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)07-0468-04

【引用著录格式】 刘恩言, 贺兵, 李明云. 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯预防和治疗的口腔癌的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(7): 468-471.

Research progress on epigallocatechin-3-gallate in the prevention and treatment of oral cancer LIU Enyan, HE Bing, LI Mingyun. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LI Mingyun, Email: limingyun@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232

【Abstract】 Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) has antibacterial, anti-inflammatory, antitumor, and other functions. EGCG and its anticancer mechanism are hot research topics in the prevention and treatment of oral cancer. In this paper, the prevention and treatment effects of EGCG on oral cancer and its anticancer mechanism are reviewed. The results show that EGCG can regulate multiple cell metabolic signaling pathways, such as the G protein coupled receptor signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK), and the Wnt signaling pathway, and it can regulate DNA methylation and act on RNA of oral cancer cells directly or indirectly through the oral cancer cell signal transduction network to inhibit the development of oral precancerous lesions and oral cancer. EGCG combined with 5-fluorouracil can enhance the curative effect and reduce adverse effects and is expected to be a new drug for the prevention and treatment of oral cancer.

【Key words】 natural medicine; epigallocatechin gallate; oral cancer; chemotherapy; prevention; oral precancerous state; oral submucous fibrosis; signal pathway; mechanism; 5-fluorouracil; valdenafilmechanism

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(7): 468-471.

口腔癌是最常见的头颈部恶性肿瘤, 发病率较高且患者预后差^[1-2]。口腔癌是一种多因素疾

病^[3-4], 其传统治疗方式以手术为主, 辅以化疗^[5], 因此在天然药物中筛选研发高效、低毒的抗口腔癌药物是当前研究热点之一。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是茶多酚中最重要的活性成分, 具有多种有益于人体健康的作用, 正是极少数能满足口腔癌化学防治剂要求的活性物质。

【收稿日期】 2019-07-05; **【修回日期】** 2020-03-15

【基金项目】 国家自然科学基金青年项目(81400501、81500811)

【作者简介】 刘恩言, 本科, Email: liuenyanAPT@163.com

【通信作者】 李明云, 副教授, 博士, E-mail: limingyun@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232

1 EGCG对口腔癌细胞的作用机制

EGCG是存在于绿茶中的一种多酚类化合物,具有多种抗炎^[6]、抗氧化^[7]和骨调节特性^[8]。近年来,大量关于抗肿瘤治疗的研究表明EGCG可单独或与标准疗法联合作为口腔癌的治疗药物,可以增强疗效,并且可减少肿瘤患者治疗的副作用^[9]。目前已证实EGCG可对口腔癌细胞信号传导网络的影响可以是直接的,也可以是间接的,其作用于口腔癌细胞信号网络的多条信号传导通路,从而减少癌细胞的侵袭和迁移,改变癌细胞的细胞周期,诱导癌细胞的凋亡与自噬,抑制癌细胞增殖,以及发挥体内抗肿瘤作用。

1.1 EGCG作用于口腔癌细胞信号通路

有大量研究证实EGCG可用于口腔癌细胞信号网络的多条信号传导通路,包括:代谢途径、细胞周期/有丝分裂、轴突引导、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用、神经生长因子信号通路、内质网蛋白加工、G蛋白偶联受体信号通路、Wnt信号通路等主要信号通路^[10]。具体作用位点包括:下调Hippo-TAZ^[11]、AKT/STAT3信号通路^[12]的表达,抑制癌细胞的增殖,减少癌细胞的侵袭和迁移。

1.2 EGCG与口腔癌细胞DNA甲基化

有研究显示,在EGCG治疗口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell cancer, OSCC)细胞后癌细胞发生改变的84个基因中,57个高甲基化,24个低甲基化。高甲基化基因的生物学功能包括转运、细胞周期、转导、氧化过程和凋亡,而低甲基化基因位点丰富,涉及细胞凋亡、转导、氧化过程和细胞黏附,从而诱导癌细胞的凋亡与自噬^[10]。

1.3 EGCG作用于口腔癌细胞RNA基因

研究者发现EGCG可上调与下调口腔癌细胞RNA基因,如miR204基因的差异性表达^[13]。差异表达基因参与细胞凋亡、转运、转录、细胞增殖、转移酶活性、细胞黏附、氧化过程和细胞周期等生物学功能,同样可以减少癌细胞的侵袭和迁移、改变癌细胞的细胞周期、诱导癌细胞的凋亡与自噬、抑制癌细胞增殖。

2 EGCG对口腔癌的预防

口腔癌多由口腔癌前病变或癌前状态发展而来,对口腔癌前病变和癌前状态的早期诊断治疗,对口腔癌的预防有积极作用^[14]。口腔黏膜下纤维

化(oral submucosal fibrosis, OSF)是一种癌前状态,主要见于南亚和东南亚国家^[15]。早期诊断OSF恶变并及时治疗,对预防OSCC有积极作用。

研究表明EGCG可以通过抑制OSF疾病进展,阻止OSF恶变,从而预防口腔癌的发生。Hsieh等^[16]将EGCG作用于人颊黏膜成纤维细胞(buccal mucosa fibroblasts, BMFs),结果显示EGCG可以通过抑制槟榔碱诱导的BMFs中转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF $\beta 1$)活化,有效阻止槟榔碱引起的OSF的发生。另两项研究中^[17-18],他们发现EGCG可通过降低TGF $\beta 1$ 诱导的BMFs中早期生长反应蛋白-1(early growth response-1, Egr-1)的活化,阻断了TGF $\beta 1$ 产生胶原的能力,得出EGCG可能成为一种新的预防或治疗OSF药物的结论。Chang等^[19]的研究结果证实EGCG也可以通过抑制血栓素诱导的TGF $\beta 1$ 活化,阻止OSF发生。Lee等^[20]的研究发现抗氧化剂EGCG能抑制槟榔碱上调的谷氨酰胺转移酶-2(transglutaminase-2, TGM-2)表达,可作为控制OSF的有效药物。

综上所述,目前OSF的致病机制仍不明确,但大量文献证据表明TGF β 与OSF的发展有关。EGCG可以通过多种方式抑制TGF $\beta 1$ 活化,从而阻止OSF的发生。虽然目前相关临床研究较少,但这些基础试验结果为使用EGCG单一防治口腔癌或结合靶向药物(如表皮生长因子受体抑制剂、纳米颗粒靶向给药体系)进行长期临床试验提供了强有力的理论依据。

3 EGCG在口腔癌治疗中的作用

目前口腔癌治疗仍遵循综合治疗(comprehensive therapy)方式,是根据现有治疗手段的作用机制及特点,结合肿瘤及宿主情况而制定的多手段执行方案,目前以化疗-手术-放疗有序综合方案最成熟^[21]。现已有大量研究证明EGCG有希望可以作为口腔癌靶向治疗的小分子药物或与其它传统化疗药物联用以达到控制口腔肿瘤发展,减少不良反应与耐药性的目的,增强口腔癌的治疗效果。

3.1 EGCG单独作为化疗药物

多数研究证明EGCG对来自不同细胞系的口腔癌细胞有抑制其增殖分化和细胞凋亡,阻止口腔癌细胞迁移的作用。Yoshimura等^[22]通过体外实验和小鼠体内异种移植实验发现EGCG通过影响

口腔鳞癌细胞系 HSC-3 细胞的细胞周期和细胞凋亡,在体内外均能显著抑制细胞增殖。然而,Pons-Fuster López 等^[23]在探究 EGCG 作为口腔癌化疗药物的潜在作用中得到的研究结果显示 EGCG 并未降低口腔鳞癌细胞系 PE/CA-PJ15 细胞的活力,也没有促进癌细胞凋亡。但研究发现 EGCG 能够减少口腔癌细胞迁移,剂量依赖性地改变细胞周期,阻滞细胞周期使癌细胞停留在 G0/G1 期,故 EGCG 对口腔癌细胞仍具有潜在的化疗作用。

综上所述,有关 EGCG 抗口腔癌机制的研究中,除 EGCG 抗癌细胞转移和影响癌细胞周期已被证明外,其它机制仍然存在较大争议,但所有相关研究均认为 EGCG 具有单独作为口腔癌化疗药物的潜力。

3.2 EGCG 联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)辅助放疗

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是一种通过抑制胸腺苷酸合成酶活性发挥作用的抗代谢化疗药物,它已广泛用于单独或与其他药物和/或放疗联合治疗头颈部、结直肠和其他类型的癌症^[24]。Pons-Fuster López 等^[23]的体外研究发现,EGCG 和 5-FU 的联合使用降低了口腔鳞癌 PE/CA-PJ15 和 H357 细胞系的癌细胞活力同时阻止了癌细胞的迁移,并在很大程度上改变了癌细胞的细胞周期。在传统治疗后,口腔癌有较高几率再次复发主要是源于出现了化疗耐药的癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)。目前的化疗药物如顺铂、5-FU 等,已经在临床上用于治疗 OSCC,若临床上 EGCG 参与上述药物的辅助治疗,不仅可以增强化疗药物的效果,还可以减少因长期放化疗而出现的口干、味觉异常、腹泻、贫血^[25]等不良反应,有利于提高口腔癌患者的生存质量。

3.3 EGCG 联合伐地那非

研究表明了 EGCG 联合伐地那非可以抑制口腔鳞癌细胞系 CAL-27、SCC-25 以及 KB 细胞的增殖,动物实验证明 EGCG 联合伐地那非能够降低癌移植瘤模型的体积和质量。伐地那非是一种高效的、高选择性的口服磷酸二酯酶 V 型抑制剂,临床上主要用于治疗有勃起功能障碍的患者,并不是治疗口腔癌的常规药物,但目前已有有研究表明伐地那非及其同系物能够成功逆转癌细胞对多种抗癌药物的耐药性^[26]。因此,尽管该研究证明 EGCG 联合伐地那非对癌细胞多重耐药有逆转作用,具有相当的抗癌潜力,但此联合用药方案对口腔癌的临床治疗作用需要进一步探索。

4 展 望

目前,在口腔癌前状态防治方面的基础实验较多,证据充足,但临床试验研究较少。曾有试验探究 EGCG 喷雾剂、漱口水、混合软膏、茶提取物胶囊等药物剂型治疗口腔白斑患者后的临床效果,结果表明 EGCG 相比于对照组有临床意义,但无统计学意义。尽管如此,笔者认为不应该忽视 EGCG 药物用于防治口腔癌的巨大潜力。未来,通过 EGCG 治疗口腔癌前状态,如 OSF 等相关的临床研究需要科研人员做更多的实践与探索。

迄今为止,EGCG 防治口腔癌的临床资料较少,未见 EGCG 治疗临床上口腔癌患者的尝试。这是由于 EGCG 也有一些缺点正在限制其临床转化,包括生物利用度差、代谢快、膜通透性差等缺陷。因此,为这些有益的治疗药品开发一种有效的传递方法将成为 EGCG 转化为临床治疗口腔癌新方式的一个里程碑。理想的口腔癌化学防治药物应具备以下特点:①无毒或毒性反应小;②疗效显著;③给药途径尽量为口服等非创伤性途径;④副作用小;⑤作用机制明确;⑥价格低,易于民众接受。随着大量针对 EGCG 对于口腔癌药用实验研究的开展,已经证明了 EGCG 的抗肿瘤活性,未来 EGCG 可能会应用于小分子药物,成为靶向治疗口腔癌的理想选择。

参考文献

- [1] Gupta B, Johnson NW, Kumar. Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge[J]. *Oncology*, 2016, 91(1): 13-23.
- [2] Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 1-11.
- [3] Lam JO, Lim WY, Chow KY, et al. Incidence, trends and ethnic differences of oropharyngeal, anal and cervical cancers: Singapore, 1968-2012[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0146185.
- [4] St John MA. Inflammatory mediators drive metastasis and drug resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(Suppl 3): S1-11.
- [5] Ren S, Cheng X, Chen M, et al. Hypotoxic and rapidly metabolic PEG-PCL-C3-ICG nanoparticles for fluorescence-guided photothermal/photodynamic therapy against OSCC[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(37): 31509-31518.
- [6] Wu YR, Choi HJ, Kang YG, et al. *In vitro* study on anti-inflammatory effects of epigallocatechin-3-gallate-loaded nano- and microscale particles[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12:7007-7013.
- [7] Shin JH, Jeon HJ, Park J, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative stress-induced cellular senescence in human mesenchymal stem cells via Nrf2[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 1075-

- 1082.
- [8] Chen ST, Kang L, Wang CZ, et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate decreases osteoclastogenesis via modulation of RANKL and osteoprotegerin[J]. *Molecules*, 2019, 24(1). doi: 10.3390/molecules24010156.
- [9] Pons-Fuster López, E Wang, Tong Q, et al. Potential chemotherapeutic effects of diosgenin, zoledronic acid and epigallocatechin-3-gallate on PE/CA - PJ15 oral squamous cancer cell line[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 82: 141-146.
- [10] Chen LL, Han WF, Geng Ying, et al. A genome-wide study of DNA methylation modified by epigallocatechin-3-gallate in the CAL-27 cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5886-5890.
- [11] Li A, Gu K, Wang Q, et al. Epigallocatechin-3-gallate affects the proliferation, apoptosis, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma through the hippo-TAZ signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 2615-2627.
- [12] Yuan CH, Horng CT, Lee CF, et al. Epigallocatechin gallate sensitizes cisplatin-resistant oral cancer CAR cell apoptosis and autophagy through stimulating AKT/STAT3 pathway and suppressing multidrug resistance 1 signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(3): 844-845.
- [13] Yu CC, Chen PN, Peng CY, et al. Suppression of miR-204 enables oral squamous cell carcinomas to promote cancer stemness, EMT traits, and lymph node metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20180-20192.
- [14] 张圃, 张春谊, 王安辉, 等. 口腔癌的三级预防及临床实施[J]. *实用口腔医学杂志*, 2018, 34(3): 430-432.
Zhang P, Zhang CY, Wang AH, et al. Three level prevention and clinical implementation of oral cancer[J]. *J Practl Stomatol*, 2018, 34(3): 430-432.
- [15] Angadi PV, Rao SS. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: revisited[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2011, 15(1): 1-9.
- [16] Hsieh YP, Wu KJ, Chen HM, et al. Arecoline activates latent transforming growth factor β 1 via mitochondrial reactive oxygen species in buccal fibroblasts: Suppression by epigallocatechin-3-gallate[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(6): 527-534.
- [17] Hsieh YP, Wu KJ, Chen HM, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits transforming-growth-factor- β 1-induced collagen synthesis by suppressing early growth response-1 in human buccal mucosal fibroblasts[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(2): 107-113.
- [18] Hsieh YP, Chen HM, Chang JZ, et al. Arecoline stimulated early growth response-1 production in human buccal fibroblasts: Suppression by epigallocatechin-3-gallate[J]. *Head Neck*, 2015, 37(4): 493-497.
- [19] Chang JZ, Hsieh YP, Lin WH, et al. Activation of transforming growth factor- β 1 by thrombin via integrins α v β 1, α v β 3, and α v β 5 in buccal fibroblasts: suppression by epigallocatechin-3-gallate[J]. *Head Neck*, 2017, 39(7): 1436-1445.
- [20] Lee SS, Chen YJ, Tsai CH, et al. Elevated transglutaminase-2 expression mediates fibrosis in areca quid chewing-associated oral submucosal fibrosis via reactive oxygen species generation[J]. *Clin Oral Investig*, 2016, 20(5): 1029-1034.
- [21] Parikh P, Patil V, Agarwal JP, et al. Guidelines for treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(2): 89-94.
- [22] Yoshimura H, Yoshida H, Matsuda S, et al. The therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate against human oral squamous cell carcinoma through inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis: *in vitro* and in vivo murine xenograft study[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 1139-1148.
- [23] Pons-Fuster López E, Gómez García F, López Jornet P. Combination of 5-Fluorouracil and polyphenol EGCG exerts suppressive effects on oral cancer cells exposed to radiation[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 101: 8-12.
- [24] Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(3): 386-396.
- [25] Minhas S, Kashif M, Altaf W, et al. Concomitant-chemoradiotherapy-associated oral lesions in patients with oral squamous-cell carcinoma[J]. *Cancer Bio Med*, 2017, 14(2): 176-182.
- [26] Xu HB, Shen FM, Lv QZ. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in drug-resistant human gastric cancer cells by inhibition of cyclooxygenase-2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 1-7.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号