

EGCG和染料木黄酮在肿瘤细胞信号传导中的作用

靳西凤, 冉志华

靳西凤, 冉志华, 上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市
消化疾病研究所 上海市 200001

通讯作者: 冉志华, 200001, 上海市, 上海交通大学医学院附属仁
济医院, 上海市消化疾病研究所. violetmoodee1210@126.com
电话: 021-63260930

收稿日期: 2006-03-30 接受日期: 2006-05-08

摘要

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)和染料木黄酮是两种天然的食物组份, 具有多种抗癌功效, 其抑制肿瘤发生的途径一直备受关注. 两者均可抑制特异的酪氨酸激酶(RTKs)及其相应的下游信号通路RAS/MAPK和PI3K/AKT途径, 从而发挥其抗肿瘤作用. 近年来, 两者在临床研究方面也有较大的开展, 但需相关的临床实验研究来确定其最佳剂量、方案、毒性和临床效率, 以便达到临床的最优化治疗.

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; 染料木黄酮; RTK超家族; HER家族; RAS/MAPK; PI3K/AKT

靳西凤, 冉志华. EGCG和染料木黄酮在肿瘤细胞信号传导中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(15):1507-1511

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1507.asp>

0 引言

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是绿茶茶多酚中的一种单体成份. 染料木黄酮(genistein)是大豆异黄酮的一种, 以游离形式存在. 两者对不同的癌细胞系的生长、增殖均具有抑制作用. 现对 EGCG和染料木黄酮在干扰信号传导方面进行综述, 主要介绍2条涉及酪氨酸激酶并与细胞的凋亡和存活密切相关的通路: (1)RAS/MAPK信号通路; (2)依赖磷酸肌醇(PI3P)的PI3K/AKT细胞存活信号通路.

1 HER超家族及其信号传导途径

1.1 HER家族 膜相关RTKs借助于特异的受体位于膜的表面, 在细胞的生长、增殖、分化等过程中起重要的调节作用, 并与肿瘤的发生密切相关. EGFR(erB1)、HER2(neu/erbB2)、

HER3(erbB3)和HER4(erbB4)同属 I 类受体酪氨酸激酶(RTK)超家族, 通常称为HER家族^[1]. EGFR可与TGF α , EGF等其他配体结合得以活化, 但并未发现有HER2的特异配体^[1]. 与配体结合引起受体同二聚化和异二聚化, 并活化受体酪氨酸激酶, 使酪氨酸残基自身磷酸化, 并启动细胞内的级联信号通路. HER2是erbB家族其他成员优先选择的异二聚体配体^[1].

1.2 RAS/MAPK通路及PI3K/AKT信号通路 在各种外在刺激的作用下RAS/MAPK均可被激活, 激活后的RTKs在这条信号通路中起着重要的作用. 活化后的RTK激活衔接蛋白(adaptor protein)Grb2, Shc和Sos, 然后激活RAS, 活化后的Ras蛋白可进一步活化Raf1蛋白, 这反过来又激活MEK1/2, 活化后的MEK1/2再磷酸化ERK1(p44^{MAPK}), ERK2(p42^{MAPK})^[2]. 除ERK1/2信号通路, JNK1/2/3和p38 α / β / γ 信号通路作用也各不相同. 这些信号通路相互独立, 又有共同之处^[3]. 现在普遍认为, ERK通路, JNK通路和p38通路之间的平衡决定了细胞的命运. MAPKs(ERK, JNK, p38)一旦被激活后就能够磷酸化ELK, c-jun和AP-1等转录因子^[3-4]. PI3K是erbB家族的又一个效应子. 丝/苏氨酸激酶与PI3K相互依存、相互影响而得以激活. 其中能使PI3Ks发挥作用关键的丝/苏氨酸激酶就是蛋白激酶B(PKB, 或叫做AKT). PI3K被活化后, 合成第二信使PIP3, PIP3是募集和磷酸化膜表面丝氨酸/苏氨酸激酶B(PKB, 或叫做AKT)所必要的. AKT可直接磷酸化Bad, 增强Bcl-xL的抗凋亡功能^[5], 同时他也可抑制Caspase-9的催化活性来抑制凋亡的进程^[6]. 而且, AKT通过活化NF- κ B可提高细胞的生存. RAS/MAPK和PI3K/AKT信号通路在很多肿瘤中失调, 因此作用于以上信号通路在癌的预防和治疗将是一个有效的策略^[7-8]. 激活蛋白-1(AP-1)和核因子- κ B(NF- κ B)分别是Ras/MAPK和PI3K/AKT信号通路的下游的重要调节子. AP-1是一个复杂的二聚体, 包括Jun和Fos. 生长因子、细胞因子、癌蛋白诱导AP-1复合体结合到TRE序列(位于基因启动子区域), 在细胞

■背景资料

EGCG是茶多酚抑制肿瘤最重要的成分, 研究中证实EGCG在体内可广泛分布于皮肤、食管、胃、肠、肝脏、胰腺、前列腺等多个组织及器官, 并且没有毒副作用. 因此EGCG作为一种安全有效的肿瘤抑制药物正在受到越来越多的关注, 而被进一步用于肿瘤的化疗预防及辅助治疗. 染料木黄酮在大豆中的含量高, 较易供应, 可为预防癌症的有力工具. EGCG和染料木黄酮在某种程度上抗肿瘤作用类似. 两者均可抑制特异的酪氨酸激酶(RTKs)及其相应的下游信号通路RAS/MAPK和PI3K/AKT途径最终抑制AP-1和NF- κ B活性, 从而起到抗肿瘤细胞增殖及促凋亡作用.

■研发前沿

EGCG和染料木黄酮在临床应用方面也得到了较大的开展,许多人工合成类似物已经应用于临床的研究,发展同其他抗(肿)瘤剂的协同作用,提高肿瘤预防和治疗的效率是两类药物未来研究的重点。

增殖、生存、发育分化和转化中起着重要的作用。AP-1的功能性活动同肿瘤诱发和恶化都存在关联。NF- κ B与家族Rel有较强的同源性,合称NF- κ B/Rel家族。大多数细胞中,p65和p60是NF- κ B活性形式的重要成份。通常所说的NF- κ B和Rel/NF- κ B家族即为p50/p65。AP-1和NF- κ B的活化能够独立也可协同调节特异靶基因的表达。

2 信号传导

2.1 EGCG EGCG可通过抑制肿瘤细胞HER家族的3个成员:EGFR,HER2和HER3的及其下游信号分子的活化并使其发生细胞周期阻滞,诱导其凋亡。EGCG抑制EGFR活化及EGFR依赖性ERK1/2和AKT的活化。同时伴随下游底物(p90RSK,FKHR,BAD)磷酸化水平降低。这些变化同p53、p21(WAF-1)和p27(Kip-1)水平的提高,Cyclin E蛋白水平及CDK2激酶活性的降低有关。因此细胞发生G1期阻滞。持久的EGCG处理则导致凋亡细胞死亡。除通过抑制EGFR发生作用外,EGCG可直接抑制ERK1/2和AKT,因此EGCG可同时在多重水平抑制EGF-依赖性信号通路,但是EGCG的抑制是选择性的,并不抑制JNK的活化。以上提示:EGCG选择性抑制EGF-依赖性激酶来抑制细胞增生^[9]。HER2的过表达同乳腺癌的发展及预后相关。EGCG抑制小鼠乳房肿瘤病毒(MMTV) N639的细胞生长。因为EGCG抑制了基底Her2/neu受体酪氨酸磷酸化,因此经由Her2/neu/PI3K/AKT/NF- κ B信号通路来抑制其信号传导。EGCG同样抑制SMF和Ba/F3 2+4细胞中的基底受体磷酸化,因此对EGCG对于那些her2/neu过表达的肿瘤辅助治疗有重要的作用^[10],此类报道也见于头颈鳞状上皮细胞癌(HNSCC)等的研究中^[11]。EGFR和HER2蛋白在结肠癌细胞中而不是正常胎儿结肠细胞(FHC)中过表达并持续性激活。EGCG和poly E(去咖啡因绿茶儿茶素混合物制剂)两者都优先抑制结肠癌(Caco2, HCT116, HT29, SW480, SW837)细胞而非正常胎儿结肠细胞的生长,同EGFR和HER2蛋白的磷酸化形式减少及ERK和AKT磷酸化水平降低有关。两者也抑制AP-1, c-fos, NF- κ B和Cyclin D1启动子的转录活性,进而活化Caspase3和Caspase9,通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡,并使细胞发生G1期阻滞^[12]。另有试验证实EGCG可同时抑制EGFR,HER2和HER3活化。HER3在SW837结肠癌细胞高度表达,EGCG干预SW837结肠癌细胞后,使EGFR,HER2和

HER3磷酸化水平降低,同时降低下游信号蛋白Erk和Ak的磷酸化,伴随COX-2蛋白和其mRNA水平的降低,进而诱导肿瘤细胞凋亡。基因分析显示:EGCG抑制COX-2,AP-1,NF- κ B的启动因子活性^[13]。总之,以上试验中EGCG对信号分子的作用解释了其抗增殖及促凋亡作用。

EGCG抑制胰岛素生长因子-1(IGF-1)是其抑制RTK相关信号通路的一个例子。IGF/IGF-1R体系,包括胰岛素生长因子IGF,胰岛素生长因子-1受体(IGF-1R)和胰岛素生长因子-1结合蛋白(IGFBPs)蛋白。他们在直肠结肠癌的发展中起着重要的作用。IGF-1R蛋白在结肠癌细胞caco-2,HT29,SW837和SW480高度表达,并在SW837和SW480细胞处于组成性活化状态。EGCG干预结肠癌细胞后引起IGF-1R受体磷酸化(活化)形式的减少,使IGF-1蛋白及其mRNA水平降低,但是增加IGFBP-3蛋白和其mRNA水平。EGCG使水解IGFBP-3的MMPs-7,MMPs-9的mRNA的水平降低,同时升高诱导IGFBP-3的TGF- β 2的表达。因此,EGCG作为受体酪氨酸激酶家族的抑制者参与了抗细胞增生作用^[14]。近来研究表明,给予转基因鼠口腔灌注茶多酚,可抑制前列腺癌发展和恶化,这与其降低IGF-1水平,减弱下游信号分子AKT和ERK活性及降低VEGF,MMPs-2和MMPs-9水平相关^[15]。MMPs的过表达同肿瘤细胞的侵袭及转移密切相关。EGCG可通过促分裂原活化蛋白激酶依赖性途径来抑制MMP-2,MMP-9表达。例如EGCG抑制佛波酯肉豆蔻酸酯(或盐)(PMA)诱导的人胃癌细胞(AGS)侵袭及MMP-9的表达,并呈现剂量依赖性方式,而且EGCG可降低其MMP-9的转录活性。这是因为EGCG阻断ERK,JNK和p38的活化并抑制其相应下游基因AP-1和NF- κ B的活性^[16-18]。但是EGCG以剂量和时间依赖性方式增加细胞内外MMP-7酶原的水平,并明显上调其mRNA的表达。这是其通过活化JNK1/2诱导产生的,与ERK1/2和p38 MAPK活性无关。同时可诱导c-Jun磷酸化,增加AP-1的DNA结合活性。但超氧化物歧化酶等可中断EGCG诱导的MMP-7酶原的产生^[19]。

最后,EGCG通过抑制EGFR相关性信号传导通路分子可抑制VEGF的产生,从而抑制肿瘤血管发生^[20]。EGCG通过抑制VEGF-诱导的AKT的活性和VE-钙黏蛋白磷酸化来抑制内皮血管的形成^[21]。此外,EGCG也可抑制IL-8的产生进而抑制肿瘤血管的形成。在对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的研究中发现:EGCG明显抑制

VEGFR2同VEGF复合体的形成,使PI3K激酶活性呈现剂量依赖性降低,降低NF- κ B与DNA结合活性,使IL-8 mRNA及蛋白水平降低,使有丝分裂减弱进而影响血管的形成^[22]。EGCG通过抑制以上两条信号转导通路在不同的肿瘤细胞系中还有其独特的作用。脂肪酸合酶(FAS)是脂肪形成的关键酶,在乳腺癌细胞(MCF-7)中高表达。EGF可提高其表达水平。但是EGCG可同时抑制其蛋白水平和mRNA水平发生。这是因为EGCG抑制AKT的活化,阻断Sp-1结合到其靶区。由此可知:茶多酚通过下调EGFR/PI3K/AKT/Sp-1信号通路抑制FAS表达,同时抗乳腺癌细胞增殖^[23]。此外,EGCG也可通过增强PI3K/AKT信号通路抑制糖原合成酶(GSK)对神经细胞发挥保护作用^[24-25]。

2.2 染料木黄酮 染料木黄酮的抗氧化性和抗增殖是其抗癌效果的主要原因,而且他在大豆中的含量高,较易供应,因此染料木黄酮可为预防癌症的有力的工具。染料木黄酮通过调节细胞信号转导通路抑制乳腺癌、肠癌、肺癌、白血病、前列腺癌等多种癌细胞的生长。生长因子受体的PTK活性在细胞促有丝分裂信号转导过程中起重要作用。一旦生长因子受体PTK活性受到抑制,就会影响到促有丝分裂的转导,从而抑制细胞增殖。染料木黄酮可显著抑制酪氨酸受体超家族成员及其下游信号分子。而且染料木黄酮是公认的酪氨酸激酶抑制剂。在转基因鼠模型(TRAMP)前列腺癌中,染料木黄酮可明显下调其RTKs、EGFR和IGF-1R活性,也降低下游效应分子ERK1/2磷酸化水平,从而抑制肿瘤细胞增生^[26]。染料木黄酮下调的酪氨酸激酶相关蛋白、EGFR、IGF-1R及下游的MAPK ERK1/2为其在前列腺癌的化学预防方面提供了一个新的机制。此外,染料木黄酮可下调HER-2/neu, HER3和HER4介导的下游信号传导通路分子如AKT等,发挥其抗肿瘤作用^[27-28]。另有试验证实:染料木黄酮通过抑制IGF-1R进而抑制PI3K/AKT信号通路来抑制结肠癌细胞HT-29和Caco-2增殖并诱导其凋亡。染料木黄酮降低IGF-1R蛋白水平而非ErbB2和ErbB3蛋白水平,染料木黄酮并不改变胰岛素受体底物1(IRS-1),PI3K的p85调节亚单位或AKT蛋白水平,但是降低IGF-1R、IRS-1和AKT的磷酸化水平,同时使募集到IGF-1R的p85调节亚单位减少^[29]。

虽然多数学者认为染料木黄酮对PTK活性的抑制作用是其抗癌效应的重要分子机制,但

是染料木黄酮的抗肿瘤细胞增殖效应并非都是通过抑制PTK活性实现的。有人在对前列腺细胞DU-145的研究中证实,染料木黄酮并不阻断其表皮生长因子受体(EGF-R)的自身磷酸化^[30]。染料木黄酮也可同时抑制AKT和MAPK下游信号分子NF- κ B、AP-1来发挥抗肿瘤作用^[31]。有人在对乳腺癌的研究中发现,染料木黄酮抗增殖促凋亡作用在某种程度上是通过下调AKT和NF- κ B通路实现的。凝胶移动检测显示:乳腺癌细胞被转染有AKT cDNA后,NF- κ B的DNA结合活性被其诱导。因此NF- κ B和AKT信号通路间存在交叉会话。染料木黄酮干预可抑制EGF和AKT诱导的NF- κ B的活性。由以上可知:染料木黄酮引起的NF- κ B的失活是由AKT信号通路介导的^[32]。此外,染料木黄酮也可通过抑制ERK进而抑制AP-1活性诱导乳腺癌细胞凋亡,并使其发生细胞周期阻滞^[33]。

此外,体外试验还发现,染料木黄酮可提高某些药物的抗癌效果。这也是其通过抑制不同的信号传导途径实现的。PI3K途径控制结肠癌细胞的存活及其药物耐药性。PI3K抑制剂(LY294002)除阻断AKT的磷酸化外,可使细胞内阿霉素浓度增加3倍,并以竞争性方式抑制药物的输出。而染料木黄酮抑制药物流出效率类似于LY294002。因此染料木黄酮可以用来辅助治疗耐药性肿瘤^[34]。染料木黄酮也可应用于放疗的辅助治疗。如染料木黄酮可增强食管鳞状癌细胞对放射的敏感性,这也是其通过抑制p42/p44ERK, AKT/PKB生存信号通路实现的^[35]。其他学者也证实染料木黄酮联合化疗药物是高表达EGFR的肿瘤的潜在治疗策略^[36]。

3 EGCG和染料木黄酮在临床方面的应用

EGCG和染料木黄酮在临床应用方面也取得了很大的进步。梅奥诊所开展的临床试验证实:EGCG诱导大部分慢性淋巴细胞性白血病(CLL)患者的白血病B细胞凋亡细胞死亡。在公开此发现后,4例慢性淋巴细胞性白血病患者开始自愿服用茶多酚制剂,并有客观的临床表现,而且其中的3例患者符合部分标准反应标准。B细胞性恶性肿瘤的患者偶尔可有自发的缓和和退化的症状,但这种事件很少见。这几例患者在临床、实验室或/和X线照片影像学进展方面均较为稳定。因此,在其被广泛推荐使用前,需要临床实验来确定其最佳剂量、方案、毒性和临床效率,以便达到临床的最优化治疗^[37]。

■同行评价

本文选题明确,较详细的列出将文献中研究结果,所引用的参考文献较新,内容有一定的科学参考价值。

现在临床上应用的许多药物是染料木黄酮的合成类似物, 如phenoxodiol. 他是新一代的抗肿瘤药物, 可调节多条信号转导通路, 并诱导肿瘤细胞凋亡^[38]. 他在治疗卵巢癌和前列腺癌方面前景较好^[39-41], 同时也具有治疗许多其他实体瘤和血液科相关肿瘤的潜能. phenoxodiol现在在美国和澳大利亚已被开发到II期实验阶段, 以治疗晚期癌症.

总之, EGCG和染料木黄酮均是多效的天然活性物质, 具有较强的抗肿瘤活性. 两者均可抑制包括生长因子介导的细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶(MAPK)依赖性和酪氨酸激酶依赖性信号传导通路. 近来的一期、二期临床试验也在探讨服用绿茶茶多酚及染料木黄酮的患者情况. 而且他们毒性小, 价格低廉, 药源充足, 很有开发前景. 未来研究领域可着眼于: 确定其直接靶向分子, 提高其体内的新陈代谢及生物利用度, 发展同其他抗(肿)瘤剂的协同作用, 提高肿瘤预防和治疗的效率, 减少其潜在副作用.

4 参考文献

- Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-3167
- Anderson NG, Maller JL, Tonks NK, Sturgill TW. Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase. *Nature* 1990; 343: 651-653
- Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002; 298: 1911-1912
- Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signaling cascades. *Nature* 2001; 410: 37-40
- Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME. AKT phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; 91: 231-241
- Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, Frisch S, Reed JC. Regulation of cell death protease Caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998; 282: 1318-1321
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501
- Sebolt-Leopold JS. Development of anticancer drugs targeting the MAP kinase pathway. *Oncogene* 2000; 19: 6594-6599
- Sah JF, Balasubramanian S, Eckert RL, Rorke EA. Epigallocatechin-3-gallate inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway. Evidence for direct inhibition of ERK1/2 and AKT kinases. *J Biol Chem* 2004; 279: 12755-12762
- Pianetti S, Guo S, Kavanagh KT, Sonenshein GE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3 gallate inhibits Her-2/neu signaling, proliferation, and transformed phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res* 2002; 62: 652-655
- Masuda M, Suzui M, Lim JT, Weinstein IB. Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3486-3491
- Shimizu M, Deguchi A, Lim JT, Moriwaki H, Kopelovich L, Weinstein IB. (-)-Epigallocatechin gallate and polyphenon E inhibit growth and activation of the epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 signaling pathways in human colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2735-2746
- Shimizu M, Deguchi A, Joe AK, Mckoy JF, Moriwaki H, Weinstein IB. EGCG inhibits activation of HER3 and expression of cyclooxygenase-2 in human colon cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 2005; 5: 69-78
- Shimizu M, Deguchi A, Hara Y, Moriwaki H, Weinstein IB. EGCG inhibits activation of the insulin-like growth factor-1 receptor in human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 947-953
- Adhami VM, Siddiqui IA, Ahmad N, Gupta S, Mukhtar H. Oral consumption of green tea polyphenols inhibits insulin-like growth factor-I-induced signaling in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8715-8722
- Kim HS, Kim MH, Jeong M, Hwang YS, Lim SH, Shin BA, Ahn BW, Jung YD. EGCG blocks tumor promoter-induced MMP-9 expression via suppression of MAPK and AP-1 activation in human gastric AGS cells. *Anticancer Res* 2004; 24: 747-753
- Vayalil PK, Katiyar SK. 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. *Prostate* 2004; 59: 33-42
- Maeda-Yamamoto M, Suzuki N, Sawai Y, Miyase T, Sano M, Hashimoto-Ohta A, Isemura M. Association of suppression of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by epigallocatechin gallate with the reduction of matrix metalloproteinase activities in human fibrosarcoma HT1080 cells. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1858-1863
- Kim M, Murakami A, Kawabata K, Ohigashi H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate promotes pro-matrix metalloproteinase-7 production via activation of the JNK1/2 pathway in HT-29 human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1553-1562
- Masuda M, Suzui M, Lim JT, Deguchi A, Soh JW, Weinstein IB. Epigallocatechin-3-gallate decreases VEGF production in head and neck and breast carcinoma cells by inhibiting EGFR-related pathways of signal transduction. *J Exp Ther Oncol* 2002; 2: 350-359
- Tang FY, Nguyen N, Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis *in vitro* through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of AKT molecule. *Int J Cancer* 2003; 106: 871-878
- Rodriguez SK, Guo W, Liu L, Band MA, Paulson EK, Meydani M. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, inhibits vascular endothelial growth factor angiogenic signaling by disrupting the formation of a receptor complex. *Int J Cancer* 2006; 118: 1635-1644

- 23 Yeh CW, Chen WJ, Chiang CT, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of fatty acid synthase in MCF-7 breast cancer cells by tea and tea polyphenols: a possible mechanism for their hypolipidemic effects. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 267-276
- 24 Koh SH, Kim SH, Kwon H, Park Y, Kim KS, Song CW, Kim J, Kim MH, Yu HJ, Henkel JS, Jung HK. Epigallocatechin gallate protects nerve growth factor differentiated PC12 cells from oxidative-radical-stress-induced apoptosis through its effect on phosphoinositide 3-kinase/Akt and glycogen synthase kinase-3. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 118: 72-81
- 25 Koh SH, Kim SH, Kwon H, Kim JG, Kim JH, Yang KH, Kim J, Kim SU, Yu HJ, Do BR, Kim KS, Jung HK. Phosphatidylinositol-3 kinase/Akt and GSK-3 mediated cytoprotective effect of epigallocatechin gallate on oxidative stress-injured neuronal-differentiated N18D3 cells. *Neurotoxicology* 2004; 25: 793-802
- 26 Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 171-180
- 27 Katdare M, Osborne M, Telang NT. Soy isoflavone genistein modulates cell cycle progression and induces apoptosis in HER-2/neu oncogene expressing human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 2002; 21: 809-815
- 28 Stoica GE, Franke TF, Wellstein A, Morgan E, Czubayko F, List HJ, Reiter R, Martin MB, Stoica A. Heregulin-beta1 regulates the estrogen receptor-alpha gene expression and activity via the ErbB2/PI 3-K/Akt pathway. *Oncogene* 2003; 22: 2073-2087
- 29 Kim EJ, Shin HK, Park JH. Genistein inhibits insulin-like growth factor-I receptor signaling in HT-29 human colon cancer cells: a possible mechanism of the growth inhibitory effect of Genistein. *J Med Food* 2005; 8: 431-438
- 30 朱俊东, 杨家驹. 大豆异黄酮抗癌作用的研究进展. 国外医学卫生学分册 1998; 25: 257-259
- 31 Valachovicova T, Slivova V, Bergman H, Shuherk J, Sliva D. Soy isoflavones suppress invasiveness of breast cancer cells by the inhibition of NF-kappaB/AP-1-dependent and -independent pathways. *Int J Oncol* 2004; 25: 1389-1395
- 32 Gong L, Li Y, Nedeljkovic-Kurepa A, Sarkar FH. Inactivation of NF-kappaB by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. *Oncogene* 2003; 22: 4702-4709
- 33 Dampier K, Hudson EA, Howells LM, Manson MM, Walker RA, Gescher A. Differences between human breast cell lines in susceptibility towards growth inhibition by genistein. *Br J Cancer* 2001; 85: 618-624
- 34 Abdul-Ghani R, Serra V, Gyorffy B, Jurchott K, Solf A, Dietel M, Schafer R. The PI3K inhibitor LY294002 blocks drug export from resistant colon carcinoma cells overexpressing MRP1. *Oncogene* 2006; 25: 1743-1752
- 35 Akimoto T, Nonaka T, Ishikawa H, Sakurai H, Saitoh JI, Takahashi T, Mitsuhashi N. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, enhanced radiosensitivity in human esophageal cancer cell lines in vitro: possible involvement of inhibition of survival signal transduction pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 195-201
- 36 Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res* 1999; 19: 221-228
- 37 Shanafelt TD, Lee YK, Call TG, Nowakowski GS, Dingli D, Zent CS, Kay NE. Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies. *Leuk Res* 2006; 30: 707-712
- 38 Alvero AB, O'Malley D, Brown D, Kelly G, Garg M, Chen W, Rutherford T, Mor G. Molecular mechanism of phenoxodiol-induced apoptosis in ovarian carcinoma cells. *Cancer* 2006; 106: 599-608
- 39 Sapi E, Alvero AB, Chen W, O'Malley D, Hao XY, Dwipoyono B, Garg M, Kamsteeg M, Rutherford T, Mor G. Resistance of ovarian carcinoma cells to docetaxel is XIAP dependent and reversible by phenoxodiol. *Oncol Res* 2004; 14: 567-578
- 40 Brown DM, Kelly GE, Husband AJ. Flavonoid compounds in maintenance of prostate health and prevention and treatment of cancer. *Mol Biotechnol* 2005; 30: 253-270
- 41 Choueiri TK, Wesolowski R, Mekhail TM. Phenoxodiol: isoflavone analog with antineoplastic activity. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 104-107

电编 张敏 编辑 潘伯荣