

- elimination patterns[J]. *J Forensic Sci* 1993, 38; 285-291.
- [3] Ramchandani VA, Kwo PY, Li TK. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women[J]. *J Clin Pharmacol* 2001, 41; 1345-1350.
- [4] Moreno A, Pares X. Purification and characterization of a new alcohol dehydrogenase from human stomach[J]. *J Biol Chem* 1991, 266; 1128-1133.
- [5] Birley AJ, James MR, Dickson PA, Montgomery GW, Heath AC, Whitfield JB, Martin NG. Association of the Gastric Alcohol Dehydrogenase Gene *Adh7* with Variation in Alcohol Metabolism[J]. *Hum Mol Genet* 2007.
- [6] Crabb DW. Ethanol oxidizing enzymes; roles in alcohol metabolism and alcoholic liver disease[J]. *Prog Liver Dis* 1995, 13; 151-172.
- [7] Lieber CS, Schmid R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro[J]. *J Clin Invest* 1961, 40; 394-399.
- [8] Lieber CS. Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS); the first 30 years(1968-1998)-a review[J]. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, 23; 991-1007.
- [9] Pestalozzi DM, Buhler R von Wartburg JP, Hess M. Immunohistochemical localization of alcohol dehydrogenase in the human gastrointestinal tract[J]. *Gastroenterology* 1983, 85; 1011-1016.
- [10] 孙冀平, 沈蓓英. 蛋白肽饮料的醒酒机理和制备工艺的探讨[J]. *食品与发酵工业*, 1999, 25; 64-66.
- [11] 张振伎. 纳洛酮治疗酒精中毒疗效分析[J]. *中华医学写作杂志*, 2003, 10; 527-528.
- [12] 刘 强. 解酒方药的研究近况[J]. *山东中医杂志*. 1997, 16; 44-46.
- [13] 陈绍红, 钟赣生, 李爱里, 等. 枳椇子对酒后血中乙醇质量浓度和肝乙醇脱氢酶活性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31; 1094-1096.
- [14] 刘亚千, 李春海, 杨更禄, 等. 不醉丹的有效性研究[J]. *实验动物科学与管理*. 2006, 23; 7-8.
- [15] 雷红伟, 杨敏, 江南, 等. 复方解酒药对急性乙醇中毒的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 23; 3310-3311.
- [16] 王春华, 杨志兰, 段淑云, 等. 加味葛花解酲汤灌胃干预急性重症酒精中毒的临床研究[J]. *实用临床医学*, 2005, 6; 30-32.
- [17] 毕业东, 郭富成, 张德祥. 葛柏解酒液防治小鼠急性酒精中毒作用机理的实验研究[J]. *江西中医学院学报*, 2005, 17; 50-51.
- [18] 刘春梅, 李 彤. 解酒口服液的药理研究[J]. *长春中医学院学报*, 2003, 19; 81.
- [19] 金东洙, 李美子, 陈正爱. 解酒乐对小鼠抗醉解酒作用的影响[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17; 1476-1477.
- [20] 项 伟, 夏延斌, 余望怡, 等. 金葛露及其配方物质的解酒效果研究[J]. *中国酿造*, 2007, 168; 31-34.

茶多酚抑制肿瘤的分子机制研究进展

翁鹭娜^{1,2}, 黄河宁² (1. 厦门市药品检验所 厦门 361012; 2. 厦门大学生命科学学院细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室 厦门 361005)

摘要: 茶多酚对肿瘤形成的各个阶段都有预防和抑制作用, 本文就茶多酚对抑制肿瘤的分子机制研究进展作一综述。

关键词: 茶多酚; 分子机制; 肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2008)-04-0007-04

恶性肿瘤的防治一直是国际性的重要研究课题, 随着中草药抗肿瘤研究成为热门, 与人们生活息息相关的茶叶引起科学界的极大的关注。茶叶具有多种生物学活性和药理作用, 其主要有效成分茶多酚能够介导预防和抵抗肿瘤作用, 动物实验与人群研究提示, 茶叶或其提取物的使用增加与癌症患病率的降低有明显的正相关性。虽然目前茶多酚抗癌、防癌机理仍未完全明了, 但近年来人们对茶多酚抑制肿瘤分子机制的各个环节进行了研究, 取得了许多突破, 为茶多酚的临床应用获得了一些理论依据; 加强茶多酚抗肿瘤分子机制的研究仍然是今后的努力方向, 现就茶多酚对肿瘤防治的分子机制研究进展作一综述。

作者简介: 翁鹭娜, 女(1972-12-), 毕业于华西医科大学。厦门大学生命科学院硕士研究生。职称: 副主任药师。联系电话: 0592-5619827

1 茶多酚的组成

茶多酚(Tea Polyphenols, TP)属于植物混合多羟基酚类, 是儿茶素(黄烷醇类)、花色素类(花青素和花白素)、黄酮类(黄酮与黄酮醇类)和缩酸及缩酚酸类等集中于茶叶中的一群多酚复合物的总称。其中儿茶素占60%~80%。儿茶素主要由表没食子儿茶素[(-)-epigallocatechin, EGC]、右旋儿茶素[(+)-catechin, DC]、表儿茶素[(-)-epicatechin, EC]、表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin gallate, EGCG]和表儿茶素没食子酸酯[(-)-epicatechin gallate, ECG]以及其他经氧化所形成的茶色素类物质(Tea Pigments, TPs)等组成^[1,2], 其中EGCG的含量最高, 占儿茶素的80%^[5]。

2 茶多酚的吸收、分布和代谢简介

动物实验研究结果暗示^[4,5,6], 含漱茶溶液后, 所有儿茶素可通过口腔黏膜吸收迅速分布于唾液和血浆, 口服茶溶液

后,儿茶素经食道入胃和小肠,并由小肠黏膜吸收入门静脉,在肝脏中酶的作用下转化为各种代谢物,并随着血液循环系统广泛分布于全身各组织和器官,包括脑、心、肺、脾脏、胰腺、乳腺、子宫、睾丸、膀胱、骨骼、皮肤等,90%以上的儿茶素经代谢后由粪便或经肾脏随尿液排出,EGCG在口腔及体内转化为EGC,EGC可以由胆汁或尿液排泄。大部分儿茶素的代谢产物为糖苷化代谢物,其次为硫苷化代谢物。茶多酚的药代动力学特性使之有利于发挥抗多种肿瘤的药理作用。

3 茶多酚防治肿瘤分子机制

肿瘤和癌病变的发生都经历着由人体正常细胞通过致癌因素的引发变成变异细胞,在各种内、外因的进一步促发下变成前癌细胞,而后发展为癌细胞的过程。癌变的形成是多因素、多步骤、多基因突变的过程,许多化学致癌物及物理因素能诱发和促进肿瘤形成,而茶多酚对肿瘤形成的各个阶段都有预防和抑制作用。

3.1 抑制致癌物前体的代谢活化 茶多酚对化学致癌物的诱变作用有强烈的抑制作用。大多数的化学诱变剂或致癌剂需要肝细胞微粒体细胞色素 P450 或其他酶代谢系统活化为亲电子物质才能发挥其致癌活性。茶多酚可以调节致癌物活化过程中 I 相酶(如细胞色素 P450)及 II 相酶(如谷胱甘肽-S-转移酶 GST)活性而抑制致癌物前体的代谢活化。

茶多酚能够调节谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、酯还原酶、谷胱甘肽-S-转移酶的活性,抑制癌基因的表达。Khan 等^[7]给 SKH-1 裸鼠喂食 0.2% 茶多酚 30 天后,其内脏器官肝、肺、小肠等的谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物还原酶及 GST 的活性增加;在抗 B(a)P(多环芳烃化合物,为前致癌物)致癌作用中,冯磊等认为茶多酚通过抑制 CYP1A 1 基因编码产物的形成及/或直接抑制其活性,减少或阻断化学致癌物在体内的代谢活化而发挥其化学预防肿瘤的作用^[8]。

3.2 抑制肿瘤细胞增殖/诱导细胞凋亡 恶性肿瘤细胞的增殖是肿瘤发展的必要阶段,抑制多种肿瘤细胞增殖是茶多酚重要的抗癌机制。茶多酚通过抑制多种肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤的生长、侵袭和转移。Lin J K 等发现茶多酚有抑制肿瘤细胞增殖作用,可将人类乳腺肿瘤细胞 HL F-7 阻滞于 G1 期,使 Rb 蛋白由高磷酸化转入低磷酸化状态,抑制 CDK2 及 CDK4 活性,诱导 p21 与 p27 的表达^[9];Huang M T 等用 EC-CG 局部处理不同种系鼠的皮肤,表明可明显抑制表皮鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性,从而抑制表皮变异细胞的增殖^[10]。

许多致癌物通过微粒体酶系代谢后表现出致癌和致突变性,茶多酚可通过和细胞色素 P450 活化系统结合并抑制依赖 P450 的各功能,从而抑制前诱变剂或前致癌剂的生物转化,阻止致癌物与 DNA 之间加合物形成,抑制肿瘤细胞增殖。Fujiki 等报导茶多酚抑制能 3-甲基胆蒎(MCA)、直接致癌物 7,8-二醇-苯并芘环氧化物(BOP)和间接致癌物苯并芘(BP)或二甲基苈蒎(DMBA)引发的小鼠皮肤癌的形成^[11];赵燕等用茶多酚与人急性早幼粒白血病细胞(HL-60)作用,可观察到细胞凋亡小体,并发现茶多酚对 HL-60 细胞凋亡的诱导活性平行于它的细胞杀伤作用,提示茶多酚通过对拓扑异构酶

的抑制而诱导细胞凋亡^[12]。

恶性肿瘤在攻击入侵周围细胞时,通过与大分子蛋白 Laminin 的高度粘附达到潜在转移作用,Laminin 存在于细胞外基质中,具有与细胞沟通能力,67kD Laminin(67/ LR)受体和 Laminin 有高亲和力^[13,14],Tachibana^[15]等发现 EGCG 通过直接结合 67/ LR 达到抑制肿瘤生长的作用,与清水对照组比较,有 67/ LR 的人类肺癌细胞经 EGCG 处理后其生长受到明显抑制,无 67/ LR 的肺癌细胞经 EGCG 处理后生长不受影响。

3.3 抑制肿瘤细胞 DNA 的复制、减少 DNA 损伤 DNA 的复制是恶性肿瘤细胞分裂增殖的必须条件,致癌物通过改变 DNA 而诱导突变,突变的 DNA 不断复制导致肿瘤发生。茶多酚可以干预 DNA 的复制,抵抗诱变,从而达到防治肿瘤的目的。

DNA 拓扑异构酶是一种存在于细胞核内的酶,茶多酚通过抑制 DNA 拓扑异构酶 II 和抑制与 DNA 合成有关的酶与 DNA 结合而抑制肿瘤细胞增殖促进细胞凋亡,茶多酚抑制 DNA 拓扑异构酶的活性,造成 DNA 链解旋障碍,抑制与 DNA 合成有关的酶与 DNA 结合,同时,在 DNA 复制过程中,茶多酚抑制肿瘤细胞 DNA 引物酶-多聚酶 α 复合体的活性,阻碍 DNA 的复制。赵燕等用茶多酚与人急性早幼粒白血病细胞(HL-60)作用,可观察到细胞凋亡小体,提示茶多酚可以通过对拓扑异构酶的抑制,直接渗入肿瘤细胞 DNA 中,损伤 DNA 使之裂解成较大的核酸片段,破坏肿瘤细胞 DNA 复制,从而出现细胞凋亡^[12]。

体内的脂质过氧化物损伤和自由基反应可引发机体系列病变,在诱导细胞突变和癌变过程中起着重要的媒介作用,过量的自由基可造成细胞大分子,特别是 DNA 结构和功能破坏,如造成 DNA 碱基的损伤、DNA 链的断裂。茶多酚的抗氧化作用被认为是防治癌症最重要的机理,茶多酚是强金属离子螯合剂,含多个酚性羟基,可氧化成醌类,提供氢质子与体内的过量的自由基结合,具有显著清除自由基作用并抑制细胞内活性氧,茶多酚同时增强谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物还原酶及谷胱甘肽硫转移酶的活性,影响细胞的氧化还原状态,减少 DNA 损伤,促进 DNA 修复。杨贤强等实验结果表明,茶多酚复合体及主要儿茶素单体对氧自由基的清除率大于 98% 以上,且呈量效关系^[16]。

3.4 阻滞肿瘤细胞的细胞周期 茶多酚能阻滞多种肿瘤细胞的生长周期,诱导肿瘤细胞凋亡,达到抗癌作用。在细胞的周期调控中,D1,CDK4,CDK6 等细胞周期素(cyclin)是细胞周期素依赖激酶(CDK)的正调节因子,能激活 CDK;WAF1/p21,KIP1/p27,p16,p18 则为 CDK 的负调节因子。Ahmad 等发现 EGCG 能明显促进抑制子 WAF1/p21,KIP1/p27,p16,p18 的蛋白表达,下调 D1,CDK4,CDK6 等正调节子的表达,从而抑制与 cyclin E,cyclin D1,CDK2,CDK4 相关的激酶活性,阻滞肿瘤细胞周期,使 G0/G1 细胞增多,抑制了细胞的生长,并具有剂量依赖性^[17]。Liberto 等也报道 EGCG 能诱导 p21 的表达,抑制 cyclin D1 相关的激酶活性,影响其磷酸化,干预肿瘤细胞周期^[18],认为茶多酚使鼻咽癌 S 期细胞增多,

G1期细胞减少,肿瘤细胞被停滞于G1/S检查点,EGCG能抑制表皮生长因子(EGF)刺激的G0或G1中期乳腺癌细胞MCF-7进入S期^[18]。Khafef等发现EGCG可将口腔的正常黏膜细胞、白斑细胞和鳞癌细胞的生长阻滞于G1期^[19]。谢冰芬等用流式细胞术发现茶多酚使鼻咽癌CNE2细胞停滞G1期并诱导其凋亡^[20]。

茶多酚能抑制癌基因的表达,而实现抗癌作用。张春燕等研究结果显示儿茶素能抑制肿瘤促进剂TPA引发的C-fos, c-myc癌基因的表达,而对抑癌基因(Rb)有正调节作用,从而抑制细胞恶性转化^[21]。符移才等报道茶多酚能较好的促进正常皮肤角质细胞从G1期和静止期G0转向有丝分裂合成期S和G2/M期,抑制正常皮肤角质细胞凋亡达到预防癌变作用^[22]。野生型p53基因是肿瘤细胞生长的负调节因子,其高表达对细胞恶变和增殖有抑制作用,p53能与特定DNA结合,诱导细胞生长停滞于G1期。研究发现茶多酚能同时影响雄性激素敏感型(LNCAp)与雄性激素不敏感型(DU145)的人前列腺肿瘤细胞的增殖,在LNCAp细胞的p53表达增加,在DU145细胞中(携带突变型p53)则没有,但能够同时诱导WAF1/p21的表达^[23]。黎丹戎等也报道经茶多酚处理后的BEL-7402型肝癌细胞的p53突变蛋白表达比未经茶多酚处理时变弱,甚至不表达^[24]。

3.5 阻断肿瘤细胞信号传导通路 茶多酚可通过抑制核蛋白因子(NF- κ B)而选择性阻断肿瘤细胞信号传导通路,参与肿瘤细胞增殖的抑制。NF- κ B是调节和控制细胞生长/增殖、免疫/炎症反应以及粘附基因表达的转录因子,在胞浆中存在,并被I κ B结合抑制。细胞内高浓度的一氧化氮(NO)可与氧原子反应歧化产生具基因毒性的致癌物亚硝酸盐,前列腺素(PGs)在肿瘤的发生也有广泛的生物学作用,NF- κ B可特异性结合到诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和环氧合酶2(COX-2)基因的启动子,激活iNOS mRNA和COX-2 mRNA的表达,诱导iNOS和COX-2的转录,从而增加体内的NO和PGs。EGCG可通过抑制I κ B蛋白的磷酸化而阻断NF- κ B结合到iNOS和COX-2的启动子,抑制iNOS和COX-2的转录诱导^[25]。由肿瘤坏死因子TNF- α 诱导的酪氨酸激酶受体信号通路也是NF- κ B的激活通路之一,EGCG可通过抑制NF- κ B,从而抑制TNF- α 基因的表达^[26]。

茶多酚可抑制肿瘤促进剂诱导的激活蛋白AP-1活性的增高,阻断AP-1信号通路。AP-1是一类与NF- κ B有共同调控机制的核转录因子,其活化能参与细胞周期调控,使细胞周期异常启动,与细胞的异常增殖、转化和凋亡有关。Chung J Y等研究发现茶多酚可显著下调AP-1的反式激活活性,抑制c-Jun N端激酶(JNK)途径而干预MAPK信号通路,干预AP-1信号通路,导致细胞周期素E和D的依赖的激酶活性降低,细胞被阻滞G1期,使JB6细胞生长被抑制^[27]。

茶多酚还可抑制肿瘤促进剂TPA诱导的PKC信号通路活化,抑制TPA与受体作用,阻碍5-三磷酸腺苷和TPA结合到PKC的能力。绿茶提取物、EGCG能够抑制肿瘤促进剂teleocidin对PKC的激活,Komori等把绿茶提取物、EGCG抑制肿瘤促进剂、激素、生长因子与受体的相互作用,称为封闭

作用(sealing effect)^[28]。此外,表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因的表达产物,EGCG能抑制表皮生长因子(EGF)引起的EGFR自体磷酸化并阻止两者的结合,从而阻滞有丝分裂的信号传递,抑制肿瘤增生^[29]。

3.6 其他抑制肿瘤分子机制 茶多酚能够抑制端粒酶活性。端粒酶为一种特殊的核糖核酸的酶,具有RNA依赖的DNA合成酶的活性,它的活化导致肿瘤细胞的永生。Nansani等研究认为茶多酚对端粒酶有直接抑制作用,引起肿瘤细胞端粒缩短、染色体改变,同时抑制与细胞寿命相关的 β -半乳糖苷酶的表达^[30]。黎丹戎等以肝癌细胞株BEL-7402为研究模型,发现经茶多酚处理的BEL-7402癌细胞的端粒酶活性比对照组明显下降,同时发现,经茶多酚处理后的BEL-7402癌细胞的p53突变蛋白表达,比未经茶多酚处理时变弱,甚至不表达,提示茶多酚可能通过抑制端粒酶活性和抑制癌基因的表达,从而达到抗肿瘤作用^[24]。

此外,茶多酚还有抑制放射线或TPA诱导的表皮鸟氨酸脱羧酶和环氧化酶,抑制蛋白激酶C和细胞增殖,抗炎活性和加强细胞间和缝隙连接等作用^[31],抑制肿瘤细胞的核苷转运,阻断外源性核苷对抗代谢药的抵消作用,增强阿糖胞苷、氨甲蝶呤对癌细胞的杀伤作用^[32]。

参考文献

- [1] Li C, Meng X, Winnik B, Lee M J, et al. Analysis of urinary metabolites of tea catechins by liquid chromatography/ Electrospray ionization mass spectrometry [J]. Chem. Res. Toxicol., 2001, 14: 702-707.
- [2] 黄河宁, 胡晓慧等. 质谱技术研究儿茶素及儿茶素锗多聚体特性 [J]. 分析化学, 2006, 34: 52-55.
- [3] Graham HN. Green tea composition, and polyphenolchemistry [J]. Prev Med. 1992, 21(3): 334-350.
- [4] Masumi Suganuma, Sachiko Okabe, Masumi Oniyama, et al., Wide distribution of epigallocatechin-3-gallate, a Cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue [J]. Carcinogenesis, 1998, 19(10): 1771-1776.
- [5] Jennifer L. Donovan, Jennifer R. Bell, Sidika Kasim-Karas, et al., Catechin is present as metabolites in human plasma after consumption of red wine [J]. J Nutr, 1999, 129: 1662-1668.
- [6] Yang CS, Lee M J, Chen L. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities; implication in human cancer prevention studies [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 1999, 8(1): 83-89.
- [7] Khan SG, et al. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice, possible role in cancer chemoprevention [J]. Cancer Res., 1992, 52(14): 4050.
- [8] 冯磊, 等. 茶多酚对人羊膜上皮细胞FL系EROD活性的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1996, 12(5): 467.
- [9] Lin J K, Liang Y C, Lin-Shiau S Y. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade [J]. Biochem Pharmacol, 1999, 58(6): 911-915.
- [10] Huang M T, Ho C T, Wang Z Y. Inhibitory effect of topical application of a green tea polyphenol fraction on tumor initiation and promotion on mouse skin [J]. Carcinogenesis, 1992, 13(6): 947-954.
- [11] Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, et al. Cancer inhibition by green

- tea. [J] Mutat Res. 1998 402(18): 307-310.
- [12]赵燕,曹进等.茶多酚在体外诱导HL-60细胞的凋亡[J].中国病理生理杂志,1999,5(3):264-267.
- [13]Dave U, Thursz M R, Ebrahim H Y, Burke M M, Townsend E R and Walker M M. Distribution of Laminins in the basement membranes of the upper gastrointestinal tract and Barrett's oesophagus[J]. Pathol. 2004, 202: 299-304.
- [14]Aritas Y, Kara O, Bedirli A, Sakrak O, Soyuer I. The importance of the Tumor Basement Membrane Laminin and LRP/ MVP Receptors in Breast Cancer[J]. The Breast Journal. 2003. 9(4): 339-340.
- [15]许心青,黄华涛.茶EGCG抗癌机理研究的最新进展[J].茶叶,2004,30(3):141-142.
- [16]陈留记,杨贤强.茶提取物和茶多酚抗突变机理研究[J].天然产物研究与开发,2001,13(2):84-89.
- [17]Ahmad N, Gupta S, Mukhtar H, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate differentially modulates nuclear factor- κ B in cancer cells versus normal cells[J]. Arch Biochem Biophys. 2000, 376(2): 338-346.
- [18]Liberto M, Cobrinik D. Growth factor-dependent induction of p21 (CIP1) by the green tea polyphenol epigallocatechin gallate [J]. Cancer Lett. 2000, 154(2): 151-161.
- [19]Khafef Avi, Stimson P, Schantz SP, et al. Green tea regulate cell cycle progression in oral leukoplakia[J]. Head Neck, 1998, 20(6): 528-534.
- [20]郝东磊,谢冰芬等.茶多酚对人鼻咽癌CNE2细胞周期影响的流式细胞术的检测[J].国外医学,1998,25(5):64.
- [21]张春燕,赵清正,程书均,等.绿茶抗氧化剂成分抑制促癌作用的分子机理[J].中华肿瘤杂志,1992,14(5):352.
- [22]符移才,魏少敏,林惠芬,等.茶多酚对皮肤角质细胞生长与凋亡的影响[J].卫生研究,2000,16(3):310-312.
- [23]Gupta S, Ahmad N, Nieminen H, et al. Growth Inhibition, Cell-Cycle Dysregulation, and Induction of Apoptosis by Green Tea Constituent (-)-Epigallocatechin-3-gallate in Androgen-Sensitive and Androgen-Insensitive Human Prostate Carcinoma Cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol. 2000, 164(1): 82-90.
- [24]黎丹戎,唐东平,张丽生,等.茶多酚对肝癌细胞生长及端粒酶活性抑制的研究[J].肿瘤防治研究,2001,5:367.
- [25]Surch YJ, Chun KS, Cha HH, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation[J]. Mutat Res. 2001, 480-481: 243-68.
- [26]Yang FJ, De Villiers WJ S, McClain CJ, et al. Green tea polyphenols block endoxin-induced tumor necrosis factor production and lethality in a murine models[J]. J Nutr. 1998, 128(12): 2334-2340.
- [27]Chung J Y, Huang C, Meng X. Inhibition of activator protein 1 activity and cell growth by purified green tea polyphenols in H-ras-transformed cells: structure-activity relationship and mechanism involved [J]. Cancer Res. 1999, 59(18): 4610-4617.
- [28]Komori A, Yatsunami J, Okabe S. Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols[J]. Jpn J Clin Oncol. 1993, 23(3): 186-190.
- [29]Liang YC, Lin-Shiau SY, Chen CF, et al. Suppression of extracellular signals and cell proliferation through EGF receptor binding epigallocatechin gallate in human A431 epidermoid carcinoma cells[J]. J Cell Biochem. 1997, 67(1): 55-65.
- [30]Nansani I, Seimiya H, Tsuno T. Telomerase inhibition, telomere shortening and senescence of cancer cells by tea catechin[J]. Biochem Biophys Res Commun. 1998, 249(2): 391-396.
- [31]Stoner GD, Mukhtar H. Polyphenols as cancer chemopreventive agents[J]. J Cell Biochem Suppl. 1995, 22: 169-180.
- [32]甄永苏.天然来源的新型抗肿瘤生化调节剂[J].国外医学,1998,25(5):7-8.

胰岛素抵抗的炎症机制及治疗研究进展

周媛¹,刘保林¹,唐宁²(1.中国药科大学中药药理教研室 南京 210038; 2.南京晓庄学院生命科学系 南京 211171)

摘要:炎症因素是胰岛素抵抗(IR)的诱因,IR也可诱发炎症。细胞因子肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素(IL)系列能降低机体组织细胞对胰岛素的敏感性,来自脂肪等组织的细胞因子和炎症敏感蛋白如抵抗素、脂联素、C反应蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂(PAFI)等对胰岛素抵抗的发生也有重要作用。抗炎药物能改善胰岛素抵抗的状态。我们就胰岛素抵抗的炎症机制以及治疗展开综述。

关键词:胰岛素抵抗;炎症;糖尿病

中图分类号:R969.4 文献标识码:A 文章编号:1006-3765(2008)-04-0010-04

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)指胰岛素的敏感性和反应性减低,是胰岛素在糖摄取和利用方面以及其他方面作用受损,单位胰岛素产生的生物学效应低于预期正常水平,即

胰岛素对胰岛素敏感组织(主要指脂肪、肝和肌肉等外周组织)作用降低,我们可以将之理解为胰岛素“贬值”,也就是说胰岛素效应减弱、生理功能(如胰岛素降低血糖的能力)在下降,不能发挥应有的作用。肥胖是引起胰岛素抵抗最常见的原因,而肥胖症被认为是一慢性、低度持续性炎症过程^[1]。在

作者简介:周媛,女(1981-),2005级硕士。联系电话:13913808495