基于免疫调节探讨茶多酚及表没食子儿茶素没食子酸酯的抗肿瘤机制Δ

李光达*，王　婧，许　晶，谢美雯，周义斌，侯　丽#（北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科，北京　100700）

中图分类号　R96　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）24-3067-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.25

摘　要　茶多酚是茶叶的主要活性物质之一，表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）则是茶多酚发挥生物作用的主要活性成分。二者作为免疫调节剂可用于肿瘤的治疗。本文从提高免疫效应、改善免疫逃逸两个方面综述茶多酚及EGCG的抗肿瘤作用机制。结果发现，茶多酚及EGCG不仅可以通过活化免疫细胞与促进细胞因子分泌来提高抗肿瘤免疫效应，还可通过调节免疫抑制细胞、调控免疫检查点、调节细胞因子、抑制免疫调节酶与Janus激酶/信号转导和转录激活子（JAK/STAT）通路来改善肿瘤免疫逃逸，在肿瘤免疫治疗方面具有较大潜力。

关键词　茶多酚；表没食子儿茶素没食子酸酯；免疫调节；免疫效应；免疫逃逸；抗肿瘤；机制

Investigation on anti-tumor mechanism of tea polyphenol and epigallocatechin gallate based on immunity regulation

LI Guangda, WANG Jing, XU Jing, XIE Meiwen, ZHOU Yibin, HOU Li (Dept. of Oncology and Hematology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT　Tea polyphenol (TP) is the main active constituent in tea, and epigallocatechin gallate (EGCG) is the main active constituent of TP that plays a biological role. Both of them can be used as immunomodulators in the treatment of tumor. In this paper, the anti-tumor mechanism of TP and EGCG was summarized from two aspects: enhancing immune effect and improving immune escape. The results showed that TP and EGCG could not only enhance the anti-tumor immune effect by promoting the activity of immune cells and the secretion of cytokines, but also improve tumor immune escape by regulating immunosuppressive cells, immune checkpoints, cytokines, immunomodulatory enzymes and JAK/STAT pathway, which has great potential in tumor immunotherapy.

KEYWORDS　tea polyphenols; epigallocatechin gallate; immunoregulation; immune effect; immune escape; antitumor; mechanism

茶多酚是普遍存在于茶叶中的多羟基酚类化合物，约占绿茶干质量的30%[1]。儿茶素是茶多酚的主要成分，其中表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin-3-gallate，EGCG）占儿茶素的50%～70%，是绿茶最主要的儿茶素，也是绿茶发挥药理作用的最主要成分。茶多酚及EGCG对肺癌、乳腺癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌等均具有良好的抑制作用[2]，其可能的作用机制包括抗增殖、抗迁移、促凋亡、抗血管生成等[3]。此外，免疫调节也是茶多酚及EGCG发挥抗肿瘤作用的重要机制之一[4－5]。由于肿瘤与免疫系统之间存在肿瘤免疫循环，肿瘤特异性抗原会激活免疫系统，启动抗肿瘤免疫效应，一系列免疫相关事件逐步发生并重复扩展，进而消灭肿瘤细胞[6]。其中各种调节因素的失衡，是抗肿瘤免疫失效的主要原因。目前已经开发出了一系列肿瘤免疫治疗方法，但西医的肿瘤免疫治疗方法在获得抗肿瘤疗效的同时也可能产生严重的不良反应。茶多酚及EGCG作为免疫调节剂用于肿瘤治疗已有初步报道，本文将从提高免疫效应及改善免疫逃逸角度，综述茶多酚及EGCG的抗肿瘤机制，旨在为肿瘤免疫治疗提供参考。

1　提高免疫效应

茶多酚及EGCG作为免疫调节剂，可激活免疫系统、促进免疫调节，进而通过活化特定免疫细胞、促进细胞因子分泌等方式来激活免疫系统以杀伤肿瘤细胞，达到治疗肿瘤的目的。茶多酚及EGCG等成分调节肿瘤免疫的作用机制见表1。

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82172760）；首都卫生发展科研专项项目（No.首发2020-2-4193）

＊**第一作者**　博士研究生。研究方向：中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail：liguangdachn@163.com

通信作者　主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中西医结合防治恶性肿瘤与血液病。E-mail：houli1203@126.com

表1　茶多酚及EGCG等成分调节肿瘤免疫的作用机制

机制分类		具体分子机制	成分	肿瘤类型	研究载体	参考文献
提高免疫效应	活化免疫细胞	促进T、B细胞增殖	EGCG	白血病	荷瘤动物	[7]
		促进NK细胞活化	EGCG	白血病、膀胱癌	荷瘤动物	[7－8]
		促进巨噬细胞吞噬	EGCG	白血病	荷瘤动物	[7]
		改善免疫细胞平衡	茶多酚、茶多酚胶囊	肺癌	人体	[9－10]
	促进细胞因子分泌	提高TNF-α水平	EGCG	乳腺癌	荷瘤动物	[11]
		促进IL-2表达	EGCG	黑色素瘤	细胞	[12]
		上调IL-12表达	绿茶多酚、EGCG	皮肤癌	荷瘤动物	[13－14]
改善免疫逃逸	调节免疫抑制细胞	抑制MDSCs	标准茶多酚制剂、EGCG	自发性神经母细胞瘤、乳腺癌	荷瘤动物、细胞	[15－17]
		抑制Treg	绿茶提取物	慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病	人体	[18－19]
		调节TAM	EGCG	乳腺癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤	荷瘤动物、细胞	[11,20－21]
	调控免疫检查点	抑制PD-1表达	EGCG、儿茶素	非小细胞肺癌、黑色素瘤	细胞、荷瘤动物	[12,22]
	调节细胞因子	降低TGF-β水平	EGCG、绿茶提取物	前列腺癌、慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、乳腺癌	人体、细胞	[18－19,23]
		降低IL-10水平	绿茶提取物	慢性淋巴细胞白血病	人体	[18]
		降低IL-6水平	EGCG	前列腺癌、乳腺癌、胃癌	细胞	[11,23－24]
		降低CSF-1水平	EGCG	乳腺癌	细胞	[11]
		抑制IFN-γ表达	EGCG	乳腺癌	细胞	[25]
		抑制VEGF表达	EGCG、绿茶多酚	子宫内膜癌、皮肤癌	荷瘤动物	[13,20]
	抑制免疫调节酶与JAK/STAT通路	抑制IDO上调	EGCG	结肠癌、口腔癌	荷瘤动物、细胞	[26－28]
		抑制JAK/STAT通路	EGCG、绿茶提取物	结肠癌、口腔癌、肺肿瘤、黑色素瘤、胰腺癌、头颈部鳞癌、乳腺癌	细胞、荷瘤动物	[12,22,27－31]

NK细胞：自然杀伤细胞；TNF-α：肿瘤坏死因子α；IL-2：白细胞介素2；MDSCs：髓系抑制性细胞；Treg：调节性T细胞；TAM：肿瘤相关巨噬细胞；PD-1：程序性死亡蛋白1；TGF-β：转化生长因子β；CSF-1：集落刺激因子1；IFN-γ：γ-干扰素；VEGF：血管内皮生长因子；IDO：吲哚胺2，3-双加氧酶；JAK/STAT：Janus激酶/信号转导和转录激活子

1.1　活化免疫细胞

已有研究表明，茶多酚及EGCG具有广泛的人体免疫调节作用，可通过活化T细胞、自然杀伤（natural killer cell，NK）细胞以及激活巨噬细胞等方式来增强免疫效应[32]。而对于肿瘤疾病，茶多酚及EGCG同样可以通过激活免疫反应来抑制肿瘤进展，如不同剂量的EGCG可以分别增强白血病BALB/c小鼠巨噬细胞的吞噬作用、NK细胞活性以及促进T细胞及B细胞增殖，且具有一定的安全性[7]；EGCG对于NK细胞活性的增强作用同样在膀胱癌模型小鼠中被证实[8]。临床研究中，茶多酚被证实可以改善肺癌患者化疗前后Th1/Th2细胞的平衡进而增强机体的抗肿瘤免疫效应[9]，也可通过上调$CD4^+$/$CD8^+$细胞来改善晚期非小细胞肺癌患者的免疫功能[10]。由此可见，肿瘤的免疫杀伤过程由多种效应细胞参与，其中包括细胞毒性$CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞、NK细胞等。除此之外，B细胞、巨噬细胞等免疫细胞也同样存在于肿瘤微环境中，各个细胞间的协同作用可抑制肿瘤的发展。茶多酚及EGCG可通过活化上述免疫细胞、改善免疫细胞平衡发挥抗肿瘤免疫效应，从而杀伤肿瘤细胞。

1.2　促进细胞因子分泌

在肿瘤免疫反应中通常需要肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素2（interleukin 2，IL-2）、IL-12等多种细胞因子的调节，激活免疫促进细胞因子可以增强抗肿瘤免疫效应。研究表明，茶多酚在乳腺癌小鼠模型中可增加肿瘤微环境TNF-α水平[11]，并可恢复黑色素瘤肿瘤特异性$CD3^+$T细胞中IL-2的表达[12]，而TNF-α与IL-2不仅能够增强树突状细胞（dendritic cell，DC）的抗原呈递功能，还可增加巨噬细胞的毒性作用[33]。茶多酚对于IL-12的调节多见于光诱导的皮肤癌相关研究，其可上调小鼠皮肤或引流淋巴结中IL-12的表达，修复DNA损伤同时诱导免疫调节[13－14]。IL-12通常具有调节T细胞生长和T细胞功能的作用，可通过刺激γ-干扰素（Interferon-γ，IFN-γ）的产生来增强Th1细胞的发育。Katiyar等[14]研究发现，茶多酚及EGCG可通过IL-12依赖性DNA修复来抑制紫外线诱导的免疫抑制，防止紫外线诱导的小鼠皮肤肿瘤发展。由此可见，茶多酚及EGCG可通过提高TNF-α水平、促进IL-2和IL-12表达发挥抗肿瘤作用。

2　改善免疫逃逸

肿瘤细胞在生长过程中可以通过募集免疫抑制细胞或分子、修饰自身表面抗原及改变肿瘤微环境等方式逃离免疫系统的监控，进而发生免疫逃逸，导致肿瘤进展。茶多酚及EGCG可通过多种机制改善免疫逃逸，其中包括调节免疫抑制细胞、调控免疫检查点、调节细胞因子以及抑制免疫调节酶与Janus激酶/信号转导和转录激活子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）通路等，具体内容见表1。

2.1 调节免疫抑制细胞

2.1.1 抑制髓系抑制性细胞 髓系抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）是来源于骨髓的免疫抑制细胞。正常情况下，未成熟的骨髓细胞可分化为粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞，而肿瘤患者体内骨髓细胞分化发生阻滞形成MDSCs，并在细胞因子等作用下持续扩增，最终在肿瘤微环境中介导免疫逃逸[34]。2013年Santilli等[15]首次证实，免疫逃逸过程中茶多酚可通过抑制MDSCs扩增进而增强抗肿瘤免疫效应。其通过体内实验发现，标准茶多酚制剂可减少肿瘤浸润MDSCs数量，抑制小鼠自发性神经母细胞瘤的发展；同时体外实验也证实，标准茶多酚制剂可阻滞MDSCs发育及运动，并通过激活67 kDa层粘连蛋白受体及诱导粒细胞集落刺激因子促进MDSCs分化，从而改善肿瘤免疫抑制状态。在此基础上，国内学者也证实，EGCG同样可以通过调控MDSCs来抑制乳腺癌肿瘤细胞免疫逃逸，显著增强荷瘤小鼠体内$CD4^+$T细胞及$CD8^+$T细胞表达，抑制肿瘤生长[16-17]。由此可见，茶多酚及EGCG均可通过调节MDSCs来发挥抗肿瘤作用，但其详细的作用机制仍然需要进一步研究，例如茶多酚及EGCG对MDSCs黏附受体及MDSCs分化能力的影响、对细胞因子产生能力的影响以及对肿瘤浸润淋巴细胞的具体作用等。

2.1.2 抑制调节性T细胞 调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）是调节机体免疫反应的T细胞亚群，在维持免疫耐受性和抑制自身免疫方面具有关键作用，但在肿瘤微环境中，其免疫抑制作用会影响机体的抗肿瘤免疫效应并促进肿瘤生长。目前已有越来越多的研究表明，肿瘤患者外周血中Treg含量显著升高[35]，而Treg在肿瘤组织中的大量浸润也与不良的预后有关[36]。据报道，慢性淋巴细胞白血病患者在口服绿茶提取物后外周血中Treg及淋巴细胞含量均显著降低，同时血液中参与免疫抑制的细胞因子IL-10及转化生长因子β（transforming growth factor β，TGF-β）水平也同样降低[18]。此外，在另一项关于老年急性髓系白血病的研究中也得到了相似的结论[19]。由此可见，茶多酚作为免疫调节剂，已被证实可以通过抑制Treg发挥抗肿瘤作用。

2.1.3 调节肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAM）是肿瘤微环境中参与免疫调节的主要细胞之一，其在不同因素的影响下可极化为经典活化型（M1型）与替代活化型（M2型）巨噬细胞，前者在抗肿瘤中发挥重要作用，而后者则可抑制抗肿瘤免疫效应，促进肿瘤进展。在肿瘤微环境中，M1型巨噬细胞通常被肿瘤细胞释放的细胞因子极化为M2型，但二者均具有高度的可塑性，在药物干预作用下可以互相转化。Jang等[11]在小鼠乳腺癌模型中通过检测相关趋化因子及M1、M2型巨噬细胞相关细胞因子，证实EGCG可以抑制TAM浸润并促进M2型巨噬细胞向M1型极化，进而达到抑制肿瘤生长的作用。EGCG同样也可以在异种移植瘤模型中下调趋化因子人趋化因子配体12，抑制表达血管内皮生长因子A的TAM浸润，从而抑制子宫内膜癌血管生成[20]。此外，EGCG对TAM极化的调节作用在胶质母细胞瘤的治疗中也有报道[21]。由此可见，EGCG可通过抑制TAM浸润、调节TAM极化，发挥抗肿瘤作用。

2.2 调控免疫检查点

肿瘤细胞中免疫检查点分子的相互作用是指通过抑制T细胞对肿瘤细胞的识别来降低抗肿瘤的免疫反应，其中程序性死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）及其配体（PD-L1）是肿瘤发展过程中最重要的免疫检查点分子之一。肿瘤细胞表面的PD-L1与T细胞表面的PD-1相互结合可介导肿瘤细胞的免疫逃逸。近年来，基于PD-1/PD-L1的免疫检查点抑制剂已广泛应用于各类肿瘤的治疗[37]，但其低反应率与免疫相关不良事件仍然是目前的主要问题[38]。Rawangkan等[12]通过观察儿茶素抗PD-1/PD-L1的作用，发现其可抑制PD-L1表达和肺癌细胞生长。该结论同样在黑色素瘤细胞中得到了验证[12,22]。基于以上结果，有学者通过分子对接、分子动力学模拟等方法证实EGCG与PD-L1二聚体具有一定亲和力，进而抑制PD-1与PD-L1的相互作用[39]。近期也有研究建立了含有EGCG的分子递送系统，使得EGCG发挥出更显著的PD-L1调控作用，增强了EGCG的免疫治疗效果[40]。由此可见，茶多酚及EGCG可以作为免疫检查点抑制剂发挥抗肿瘤作用。

2.3 调节细胞因子

在肿瘤发展的过程中，肿瘤细胞与周围环境之间通过多种细胞因子保持复杂的、动态的相互作用，逐步演化形成具有肿瘤免疫抑制性的微环境，这有利于肿瘤细胞逃避机体免疫的识别和攻击，增强其侵袭和转移能力。EGCG及绿茶提取物可降低TGF-β及IL-10的水平[18-19,23]，一方面可以诱导T细胞向Treg转化，另一方面也可抑制免疫细胞的活化，促进肿瘤进展。目前已有研究证实，肿瘤局部及患者血清中TGF-β及IL-10水平升高会影响预后，EGCG的应用则可通过改善这一情况抑制肿瘤进展[41]。EGCG还可降低肿瘤微环境中IL-6水平[11,23-24]，通过激活JAK/STAT通路、促进免疫抑制因子

的表达等多种机制来影响肿瘤的免疫逃逸[42]。除细胞因子外，一些生长因子如集落刺激因子1（colony-stimulating factor 1，CSF-1）等也可发挥免疫抑制作用。EGCG同样可通过降低CSF-1水平来抑制其诱导TAM形成[11]。此外，EGCG还对IFN-γ[25]、VEGF[13,20]等具有一定的抑制作用，进而通过降低肿瘤免疫抑制，发挥抗肿瘤功效。由此可见，茶多酚与EGCG可以在不同程度上调节多种细胞因子，从而打破肿瘤免疫抑制的平衡，遏制肿瘤进展。

2.4 抑制免疫调节酶与JAK/STAT通路

在肿瘤微环境中，除了具有免疫抑制作用的细胞因子外，吲哚胺2，3-双加氧酶（indoleamine 2，3-dioxygenase，IDO）等免疫调节酶也同样影响肿瘤的发生发展。IDO在肿瘤微环境中高表达会影响预后[43]，一系列IDO抑制剂也进入了抗肿瘤临床试验阶段[43-44]。研究发现，EGCG是一种有效的IDO抑制剂，可以在偶氮甲烷诱导的结肠癌前病变大鼠模型中抑制肿瘤引起的IDO上调，进而预防结肠癌发生[26]。在体外实验中，EGCG同样也可抑制IFN-γ诱导的结肠癌细胞、口腔癌细胞中IDO的表达[27-28]。

EGCG通常是通过抑制IDO的上游JAK/STAT通路来发挥对IDO的抑制作用，该通路在IFN-γ调节IDO表达的过程中发挥重要作用，其激活可以诱导MDSCs的扩增活化[45]，同时也能诱导PD-L1表达进而增强肿瘤细胞的免疫逃逸[46]。目前EGCG通过抑制JAK及STAT激活调节IDO抗肿瘤的作用已在口腔癌及结肠癌细胞中被证实[27-28]。在肺癌及黑色素瘤中，EGCG则可通过阻断JAK/STAT信号传导，降低PD-L1 mRNA及蛋白水平的表达而发挥抑制肿瘤生长的作用[12,22]。同时，EGCG在胰腺癌[29]、头颈部鳞癌[30]、乳腺癌[31]中同样具有抑制JAK/STAT通路，发挥抗肿瘤作用的潜力。

3 总结与展望

茶多酚及EGCG调节免疫抗肿瘤的机制是多方面的，其不仅可以通过活化免疫细胞与促进细胞因子分泌来提高抗肿瘤免疫效应，还可通过调节免疫抑制细胞、调控免疫检查点、调节细胞因子、抑制免疫调节酶与JAK/STAT通路来改善肿瘤免疫逃逸，在肿瘤免疫治疗方面具有较大潜力。但仍然存在一些不确定性：（1）茶多酚及EGCG对细胞因子及免疫细胞的调节是多方面的，其作为一种免疫调节剂同样具有广泛的抗炎作用。已有研究报道，茶多酚可以抑制TNF-α、IL-2、IL-12等细胞因子的产生并可能促进Treg等免疫抑制细胞的活化从而抑制炎性反应[47-48]。EGCG可能通过降低结肠黏膜中TNF-α、IL-12等细胞因子的mRNA表达，从而抑制慢性炎症诱导的结肠癌的发展[49]。事实上，细胞因子的多效性与重叠性使得其在人体免疫系统中的作用相对复杂，用药剂量、细胞因子的来源与靶向均可影响不同疾病的治疗，甚至在不同肿瘤中同一药物对细胞因子的调控作用也各不相同。这提示今后对茶多酚及EGCG的研究应更加精准化，如进一步开展用药的剂量剂型、给药方式不同对于体内细胞因子变化的影响等相关研究，从而避免上述原因所导致的副作用。（2）茶多酚在体外与体内研究中得到的结果不总一致，尤其在肿瘤周围通常无法达到有效的作用浓度，这可能与茶多酚的脂溶性低、代谢不稳定及生物利用度差有关。因此目前已经开发出了很多茶多酚的衍生物以及纳米载体等技术[3]，虽然促进了茶多酚研究的发展，但仍需要更多临床试验验证其可行性。（3）目前茶多酚及EGCG的研究大多集中于T细胞介导的细胞免疫方面，除被证明可以促进B细胞增殖外，抗肿瘤体液免疫的研究相对较少。同时有研究表明，EGCG与DNA疫苗联合使用可以增强肿瘤特异性T细胞免疫反应进而增强抗肿瘤作用[50]。这提示茶多酚联合EGCG的调节免疫作用在肿瘤治疗中具有一定的潜力，此方向的研究应更加深入。（4）在临床研究方面，关于绿茶降低肿瘤风险的作用在各项研究之间得到的结论有所不同，除大部分积极的结果外，一部分研究表明茶多酚的摄入与肿瘤的发生发展无关联[51]，这可能与不同的肿瘤类型、不同的茶制剂的种类及浓度、不同人群及吸烟或肥胖等混杂因素有关[4]。在今后的研究中仍需要标准化设计的流行病学及干预研究，以探索绿茶及其成分在人体中的抗肿瘤活性。

参考文献

[1] XING L，ZHANG H，QI R，et al. Recent advances in the understanding of the health benefits and molecular mechanisms associated with green tea polyphenols[J]. J Agric Food Chem，2019，67（4）：1029-1043.

[2] 葛华，丛聪，詹皓. 茶多酚抑制肿瘤作用研究进展[J]. 人民军医，2020，63（1）：92-95.

[3] THAKUR V S，GUPTA K，GUPTA S. The chemopreventive and chemotherapeutic potentials of tea polyphenols [J]. Curr Pharm Biotechnol，2012，13（1）：191-199.

[4] SHIRAKAMI Y，SHIMIZU M，MORIWAKI H. Cancer chemoprevention with green tea catechins：from bench to bed[J]. Curr Drug Targets，2012，13（14）：1842-1857.

[5] MOODY R，WILSON K，JAWOROWSKI A，et al. Natural compounds with potential to modulate cancer therapies and self-reactive immune cells[J]. Cancers（Basel），2020，

12(3):E673.
[6] 向莉,王爱荣,江高峰. 肿瘤免疫循环调节研究进展[J]. 肿瘤药学,2021,11(4):420-425.
[7] HUANG A C, CHENG H Y, LIN T S, et al. Epigallocatechin gallate(EGCG), influences a murine WEHI-3 leukemia model *in vivo* through enhancing phagocytosis of macrophages and populations of T- and B-cells[J]. In Vivo,2013,27(5):627-634.
[8] HSIEH D S. The treatment of bladder cancer in a mouse model by epigallocatechin-3-gallate-gold nanoparticles[J]. Biomaterials,2011,32(30):7633-7640.
[9] 陈清勇,方睿,杨凌,等. 化疗对肺癌患者外周血Th1/Th2的影响及茶多酚的调控研究[J]. 临床内科杂志,2007(5):307-309.
[10] 陆鸿飞. 绿茶茶多酚胶囊联合化疗抑制晚期非小细胞肺癌新生血管生成的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
[11] JANG J Y, LEE J K, JEON Y K, et al. Exosome derived from epigallocatechin gallate treated breast cancer cells suppresses tumor growth by inhibiting tumor-associated macrophage infiltration and M2 polarization[J]. BMC Cancer,2013,13:421.
[12] RAWANGKAN A, WONGSIRISIN P, NAMIKI K, et al. Green tea catechin is an alternative immune checkpoint inhibitor that inhibits PD-L1 expression and lung tumor growth[J]. Molecules,2018,23(8):E2071.
[13] KATIYAR S, ELMETS C A, KATIYAR S K, et al. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair[J]. J Nutr Biochem,2007,18(5):287-296.
[14] KATIYAR S K. Green tea prevents non-melanoma skin cancer by enhancing DNA repair[J]. Arch Biochem Biophys,2011,508(2):152-158.
[15] SANTILLI G, PIOTROWSKA I, CANTILENA S, et al. Polyphenon E enhances the antitumor immune response in neuroblastoma by inactivating myeloid suppressor cells [J]. Clin Cancer Res,2013,19(5):1116-1125.
[16] 徐平. EGCG通过调控MDSCs介导免疫抑制阻滞肿瘤免疫逃逸研究[D]. 杭州:浙江大学,2016.
[17] XU P, YAN F, ZHAO Y, et al. Green tea polyphenol EGCG attenuates MDSCs-mediated immunosuppression through canonical and non-canonical pathways in a 4T1 murine breast cancer model[J]. Nutrients, 2020, 12(4): E1042.
[18] D'ARENA G, SIMEON V, DE MARTINO L, et al. Regulatory T-cell modulation by green tea in chronic lymphocytic leukemia[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013, 26(1):117-125.
[19] CALGAROTTO A K, LONGHINI A L, PERICOLE DE SOUZA F V, et al. Immunomodulatory effect of green tea treatment in combination with low-dose chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients with myelodysplasia-related changes[J]. Integr Cancer Ther, 2021,20:15347354211002647.
[20] WANG J Z, MAN G, CHAN T H, et al. A prodrug of green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate(ProEGCG) serves as a novel angiogenesis inhibitor in endometrial cancer[J]. Cancer Lett,2018,412:10-20.
[21] MUKHERJEE S, BAIDOO J N E, SAMPAT S, et al. Liposomal TriCurin, a synergistic combination of curcumin, epicatechin gallate and resveratrol, repolarizes tumor-associated microglia/macrophages, and eliminates glioblastoma (GBM) and GBM stem cells[J]. Molecules, 2018,23(1):E201.
[22] RAVINDRAN MENON D, LI Y, YAMAUCHI T, et al. EGCG inhibits tumor growth in melanoma by targeting JAK-STAT signaling and its downstream PD-L1/PD-L2-PD1 axis in tumors and enhancing cytotoxic T-cell responses[J]. Pharmaceuticals(Basel),2021,14(11):1081.
[23] MUKHERJEE S, SIDDIQUI M A, DAYAL S, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses proinflammatory cytokines and chemokines induced by Toll-like receptor 9 agonists in prostate cancer cells[J]. J Inflamm Res, 2014, 7: 89-101.
[24] 朱宝和,何裕隆,詹文华,等. EGCG抑制IL-6诱导肿瘤血管生成的作用及机制[J]. 中国普通外科杂志,2011,20(7):725-730.
[25] SALEH F, RAGHUPATHY R, ASFAR S, et al. Analysis of the effect of the active compound of green tea(EGCG) on the proliferation of peripheral blood mononuclear cells [J]. BMC Complement Altern Med,2014,14:322.
[26] OGAWA K, HARA T, SHIMIZU M, et al. Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. Cancer Sci,2012,103(5):951-958.
[27] OGAWA K, HARA T, SHIMIZU M, et al.(-)-Epigallocatechin gallate inhibits the expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in human colorectal cancer cells[J]. Oncol Lett,2012,4(3):546-550.
[28] CHENG C W, SHIEH P C, LIN Y C, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase, an immunomodulatory protein, is suppressed by(-)-epigallocatechin-3-gallate via blocking of gamma-interferon-induced JAK-PKC-delta-STAT1 signa-

ling in human oral cancer cells[J]. J Agric Food Chem, 2010,58(2):887-894.

[29] TANG S N, FU J, SHANKAR S, et al. EGCG enhances the therapeutic potential of gemcitabine and CP690550 by inhibiting STAT3 signaling pathway in human pancreatic cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31067.

[30] LIN H Y, HOU S C, CHEN S C, et al. (-)-Epigallocatechin gallate induces Fas/CD95-mediated apoptosis through inhibiting constitutive and IL-6-induced JAK/STAT3 signaling in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(10): 2480-2489.

[31] GONZALEZ SUAREZ N, RODRIGUEZ TORRES S, OUANOUKI A, et al. EGCG inhibits adipose-derived mesenchymal stem cells differentiation into adipocytes and prevents a STAT3-mediated paracrine oncogenic control of triple-negative breast cancer cell invasive phenotype[J]. Molecules, 2021, 26(6): 1506.

[32] WANG S, LI Z, MA Y, et al. Immunomodulatory effects of green tea polyphenols[J]. Molecules, 2021, 26(12): 3755.

[33] PALUCKA A K, et al. The basis of oncoimmunology[J]. Cell, 2016, 164(6): 1233-1247.

[34] 梁春艳,邢海洲,姜中兴. 髓源性抑制细胞在肿瘤免疫中的作用[J]. 河南医学研究, 2021, 30(28): 5374-5378.

[35] HATZIOANNOU A, BOUMPAS A, PAPADOPOULOU M, et al. Regulatory T cells in autoimmunity and cancer: a duplicitous lifestyle[J]. Front Immunol, 2021, 12: 731947.

[36] 李赟. MDSCs、Tregs、PD-L1与晚期胃癌化疗疗效及预后关系[D]. 石河子:石河子大学, 2020.

[37] 周姚邑,赵新新,陈沅沅,等. 肿瘤免疫检查点抑制剂及其联合疗法的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 890-896.

[38] LI B, CHAN H L, CHEN P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3009-3025.

[39] GUO Y, LIANG J, LIU B, et al. Molecular mechanism of food-derived polyphenols on PD-L1 dimerization: a molecular dynamics simulation study[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 10924.

[40] WU P, ZHANG H, YIN Y, et al. Engineered EGCG-containing biomimetic nanoassemblies as effective delivery platform for enhanced cancer therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(15): e2105894.

[41] 张永珍. 血清中细胞因子TNF-α、IL-10、TGF-β1的水平在肝癌患者中的表达意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(8): 53-54.

[42] CASEY S C, AMEDEI A, AQUILANO K, et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment[J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35: S199-S223.

[43] GUO Y X, LIU Y, WU W, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (Ido) inhibitors and their nanomedicines for cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2021, 276: 121018.

[44] 张康平,张琪,于恺英,等. 吲哚胺2,3-双加氧酶抑制剂临床研究现状[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 20-26.

[45] SALMINEN A, KAUPPINEN A, KAARNIRANTA K. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(8): 1049-1064.

[46] ZERDES I, MATIKAS A, BERGH J, et al. Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations[J]. Oncogene, 2018, 37(34): 4639-4661.

[47] HUANG S C, KAO Y H, SHIH S F, et al. Epigallocatechin-3-gallate exhibits immunomodulatory effects in human primary T cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 550: 70-76.

[48] AZAMBUJA J H, MANCUSO R I, VIA F, et al. Protective effect of green tea and epigallocatechin-3-gallate in a LPS-induced systemic inflammation model[J]. J Nutr Biochem, 2022, 101: 108920.

[49] SHIRAKAMI Y, SHIMIZU M, TSURUMI H, et al. EGCG and polyphenon E attenuate inflammation-related mouse colon carcinogenesis induced by AOM plus DDS [J]. Mol Med Rep, 2008, 1(3): 355-361.

[50] KANG T H, LEE J H, SONG C K, et al. Epigallocatechin-3-gallate enhances $CD8^+$ T cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination[J]. Cancer Res, 2007, 67(2): 802-811.

[51] FILIPPINI T, MALAVOLTI M, BORRELLI F, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 3: CD005004.

(收稿日期:2022-07-18 修回日期:2022-11-24)

(编辑:邹丽娟)