

# 表没食子儿茶素没食子酸酯的抗感染作用研究进展

韩晓阳<sup>a</sup>, 陈悦<sup>a</sup>, 杨洋<sup>b</sup>, 徐薇<sup>b</sup>, 卫林<sup>b\*</sup> (苏州大学, a.基础医学与生物科学学院, b.生物医学研究院, 江苏 苏州 215123)

**摘要:** 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是茶多酚的主要组成成分。EGCG 具有多种生物学功能, 包括抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎症、抗衰老、抗肥胖、抗糖尿病、心血管疾病的预防和保护、免疫调节、神经保护等生物学功能。本文主要归纳了 EGCG 在治疗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染中的潜在作用, 在耐药细菌感染中的预防和治疗作用, 以期 EGCG 在抗感染药物开发方面提供一定的理论依据。

**关键词:** 表没食子儿茶素没食子酸酯; 新型冠状病毒; 耐药细菌; 预防作用

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)20-2616-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.20.025

引用本文: 韩晓阳, 陈悦, 杨洋, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯的抗感染作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2616-2620.

## Advances in the Anti-infective Effects of Epigallocatechin Gallate

HAN Xiaoyang<sup>a</sup>, CHEN Yue<sup>a</sup>, YANG Yang<sup>b</sup>, XU Wei<sup>b</sup>, WEI Lin<sup>b\*</sup> (Soochow University, a.School of Biology & Basic Medical Science, b.Institutes of Biology and Medical Sciences, Soochow 215123, China)

**ABSTRACT:** Epigallocatechin gallate(EGCG) is the main component of tea polyphenols. EGCG exhibited diverse biological functions, such as anti-bacterial, anti-fungal, anti-viral, anti-tumor, anti-inflammatory, anti-aging, anti-obesity, anti-diabetic, cardiovascular disease prevention and protection, immune regulation, and neuroprotection. The article mainly summarized the potential role of EGCG in the treatment of new coronavirus(SARS-CoV-2) infections, preventive effects in(drug-resistant) bacterial infections, as well as therapeutic effects in drug-resistant bacterial infections to provide a theoretical basis for EGCG in the development of clinical anti-infective drugs.

**KEYWORDS:** epigallocatechin gallate; SARS-CoV-2; drug-resistant bacteria; preventive effect

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是绿茶中含量最为丰富的一种多酚儿茶素。EGCG 约占绿茶中总儿茶素的 59%, 相较于其他儿茶素如表没食子儿茶素(19%)、表儿茶素没食子酸酯(13.6%)和表儿茶素(6.4%)<sup>[1]</sup>, 所占含量比例最高。自从 19 世纪对茶叶中有效成分及其生物学功能开展研究以来, 研究结果表明 EGCG 具有抗细菌<sup>[2]</sup>、抗真菌<sup>[2]</sup>、抗病毒<sup>[2]</sup>、抗肿瘤<sup>[3-4]</sup>、抗炎症<sup>[5]</sup>、免疫调节<sup>[6]</sup>等重要的生物学功能, 在药物研发和健康饮品开发中具有巨大的潜力。本文述了 EGCG 在治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)感染中的作用, 以及 EGCG 在耐药细菌感染中的预防和治疗作用, 以期 EGCG 在抗感染药物开发方面提供一定的理论依据。

### 1 EGCG 治疗 COVID-19 的潜在作用

COVID-19 的突然暴发对全球公共健康构成了巨大威胁。当前, 用于治疗 COVID-19 的药物

和疫苗也正在研制和试验中。EGCG 作为一种广谱抗病毒的天然化合物, 对 COVID-19 也具有潜在的治疗作用。

#### 1.1 EGCG 对 SARS-CoV-2 中重要蛋白的潜在作用

EGCG 可能会通过与 SARS-CoV-2 的胰凝乳蛋白酶样蛋白酶 3CLpro、Spike 蛋白受体结合域、葡萄糖调节蛋白 GRP78、RNA 依赖性 RNA 聚合酶相互作用, 进而起到抗 SARS-CoV-2 的作用<sup>[7]</sup>。

**1.1.1 EGCG 对 3CLpro 的潜在作用** 3CLpro 是在 SARS-CoV-2 中发现的一种重要酶, 在病毒成熟阶段负责蛋白水解功能, 是抗冠状病毒药物最重要的靶标之一, 最新的研究指出<sup>[7-8]</sup>, EGCG 有可能具有抑制 3CLpro 的酶活性, 进而抑制 SARS-CoV-2 的感染。

**1.1.2 EGCG 对 Spike 蛋白受体结合域的潜在作用** 冠状病毒的 Spike 蛋白受体结合域(receptor-binding domain, RBD)位于 S1 亚基上的 Spike 蛋

基金项目: 国家自然科学基金项目(31870868); 苏州大学第二十二批大学生课外学术科研基金(KY20200904B)

作者简介: 韩晓阳, 男 Tel: 18896738361 E-mail: hanxiaoyang981216@126.com \*通信作者: 卫林, 男, 博士, 硕导, 副教授 Tel: 13862565319 E-mail: weilin1005@126.com

白的主要结合域,可以与宿主细胞的血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)形成受体复合体。研究发现 RBD 的任何改变,都可能引起 SARS-CoV-2 感染力的丧失。而 EGCG 可能会作用于 Spike 蛋白受体结合域,进而抑制 RBD-ACE2 复合物的形成,发挥抗病毒作用<sup>[10]</sup>。

**1.1.3 EGCG 对葡萄糖调节蛋白 GRP78 的潜在作用** 葡萄糖调节蛋白 GRP78 又被称为结合免疫球蛋白(binding immunoglobulin protein, BiP),是一种在内质网内腔中发现的伴侣蛋白。SARS-CoV-2 的 Spike 蛋白可以与 GRP78 相互作用,是介导 SARS-CoV-2 侵入宿主细胞的重要蛋白,提示 GRP78 是治疗 COVID-19 的一个重要的潜在药物靶点。而 EGCG 可能会作用于 GRP78,进而发挥抗 SARS-CoV-2 的作用<sup>[10-12]</sup>。

**1.2 EGCG 对 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的潜在作用**

RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)是 SARS-CoV-2 RNA 合成过程中的一个关键酶。一项研究采用了分子动力学模型、药动学[指机体对外源化学物的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)及排泄(excretion)过程,ADME]预测等方式,发现 EGCG 与 RNA 依赖性 RNA 聚合酶之间具有高亲和力,且结合后的构象高度稳定,具有良好的药动学特性。提示了 EGCG 具有作为 SARS-CoV-2 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂的潜力。但仍需进行进一步的体外和体内研究来验证<sup>[13]</sup>。

**1.3 EGCG 对核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)的潜在作用机制**

SARS-CoV-2 对呼吸道上皮细胞中的 ACE2 受体具有很高的亲和力,是冠状病毒表面 Spike 蛋白的受体,可以促进病毒的结合与入侵。而 Nrf2 的激活,可减少呼吸道上皮细胞中 ACE2 受体的表达,进而抑制病毒的入侵。类黄酮类物质(如 EGCG)对转录因子 Nrf2 具有激活作用,进而预防或降低 SARS-CoV-2 的感染<sup>[14]</sup>。

**1.4 EGCG 在 COVID-19 炎症调控中的潜在作用**

COVID-19 患者在临床上通常会发展为急性肺炎,会导致患者体内出现细胞因子风暴综合征。目前,在 COVID-19 临床治疗中使用的最有效的抗炎药是那些广泛应用于治疗自身免疫性疾病的

细胞因子定向生物抑制剂。有研究提示;EGCG 在抵抗自身免疫性疾病(有大量细胞因子产生)中的功效较强,可以使许多不同的自身免疫性疾病的患者体内恢复自然的免疫平衡,且 EGCG/绿茶提取物补充剂的安全性在许多临床试验中都有据可查<sup>[15]</sup>。加上 EGCG 还具有抗纤维化作用以及同时下调多种炎症介质表达和信号传导的能力。这些均提示了 COVID-19 患者使用 EGCG 作为补充疗法的可能性,体现出 EGCG 作为一种抗 COVID-19 药物的安全天然补充剂的潜力。

**2 EGCG 对细菌感染的预防作用**

众多研究都将目光集中在 EGCG 对细菌感染的治疗功效上,但对其针对细菌感染的预防功效却报道较少。

**2.1 EGCG 对膀胱感染的预防作用**

有研究将小鼠随机分成 4 个处理组并以静脉留置针经尿道向膀胱内灌注 PBS 缓冲液(对照组)以及 0.5, 1, 2, 4 mmol·L<sup>-1</sup> EGCG(实验组),麻醉状态下保持 30 min。在小鼠术后正常饮食 24 h 后,以同样的注射方式向小鼠膀胱灌注 50 μL 大肠杆菌(*Escherichia coli* ATCC25922)(1×10<sup>8</sup> CFU),并同样保持 30 min。随即在 48 h 后处死小鼠进行病理学检测和细胞因子检测。实验结果显示,对照组和 0.5 mmol·L<sup>-1</sup> EGCG(实验组)中小鼠膀胱黏膜上皮细胞的脱落情况明显,uroplakin 膜蛋白<sup>[16]</sup>被明显破坏,膀胱黏膜上皮损伤极为严重,而随着实验组中 EGCG 浓度的逐渐升高,其膀胱黏膜上皮的损伤逐渐减弱。此外,小鼠膀胱组织匀浆中的 IL-6 和 G-CSF 的表达水平随着 EGCG 浓度的升高而显著下降,在 EGCG 浓度达到 4 mmol·L<sup>-1</sup> 时,IL-6 和 G-CSF 的表达水平最低,表明在该浓度下,EGCG 预防炎症的效果最佳。尽管该实验并未对 EGCG 如何预防小鼠急性膀胱炎的机制做进一步的探究,但实验结果依旧表明了 EGCG 对于细菌感染引起的急性膀胱炎具有很好的预防效果<sup>[17]</sup>。

**2.2 EGCG 对急性细菌性脓毒血症的预防作用<sup>[18]</sup>**

笔者课题组发现 EGCG 显示出对包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在内的细菌感染的有效预防作用。笔者分别以腹腔注射、尾静脉注射和灌胃的方式,用 EGCG 预先处理小鼠,再用细菌感染小鼠诱导急性细菌性脓毒血症,结果显示 EGCG 预处理可显著降低小鼠的细菌载量,提高致死剂

量细菌感染的小鼠的生存率,在采用盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的小鼠脓毒血症模型中,也得到了相似的结论。给小鼠腹腔注射 EGCG 可促进吞噬细胞(中性粒细胞、单核/巨噬细胞)迁移至腹腔局部。值得注意的是,EGCG 不能直接诱导中性粒细胞和巨噬细胞迁移,而是通过激活巨噬细胞来引起吞噬细胞的迁移。EGCG 可在巨噬细胞和小鼠体内显著诱导趋化因子和细胞因子的产生。EGCG 可诱导巨噬细胞 p38 和 JNK 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)磷酸化。用 p38 和 JNK MAPKs 抑制剂处理巨噬细胞后,EGCG 诱导的趋化因子和细胞因子水平显著降低。此外,67 kDa 层黏连蛋白受体(67-kDa laminin receptor, 67LR)是 EGCG 激活巨噬细胞免疫应答的受体。综上揭示了 EGCG 预防细菌感染的新机制:EGCG 能够通过 67LR/p38/JNK 信号通路诱导巨噬细胞产生趋化因子和细胞因子,从而增加了小鼠腹腔和外周血中的中性粒细胞和单核/巨噬细胞的数量,进而起到了对急性细菌性脓毒血症的预防作用<sup>[18]</sup>。

### 3 EGCG 对耐药细菌的抗菌活性

EGCG 具有广谱抗菌作用,对于耐药细菌感染也具有多种治疗作用。Sudano 等<sup>[19]</sup>制备了耐四环素的金黄色葡萄球菌和表面葡萄球菌,并发现 EGCG 能够减少耐四环素金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌临床分离株的黏液产生,并抑制它们的生物膜形成,进而起到抗菌作用。

EGCG 可通过破坏铜绿假单胞菌的群体感应系统来发挥抗菌作用<sup>[20]</sup>。铜绿假单胞菌中的功能性淀粉样蛋白原纤维可以起到结合并保留群体感应分子的功能,而 EGCG 可以抑制铜绿假单胞菌的功能性淀粉样纤维的形成,还可以促进淀粉样蛋白原纤维的结构重塑,形成非淀粉样的聚集体,进而干扰铜绿假单胞菌的群体效应。相似的机制在艰难梭菌等耐药细菌中也有报道<sup>[21-22]</sup>。

EGCG 还可以通过抑制耐万古霉素的梭杆菌属毒力因子硫化氢的产生,起到抗耐药菌的作用<sup>[23]</sup>。

在大多数的研究中都有提到,EGCG 可与抗菌药物产生协同作用,增强抗菌药物对耐药菌的杀菌效果。有报道指出,EGCG 可以增加抗菌药物在细菌内的聚集量<sup>[24]</sup>。当用 EGCG 和环丙沙星联合处理肺炎克雷伯菌时,环丙沙星的聚集量在

EGCG 预处理的肺炎克雷伯菌细胞内增加了约 17 倍,这表明 EGCG 可以提高细菌胞内的环丙沙星浓度,从而增强了环丙沙星的抗菌效果<sup>[24]</sup>。药物外排泵(MexAB-OprM)与铜绿假单胞菌的多药耐药性质密切相关,EGCG 可抑制该药物外排泵进而增加抗菌药物在铜绿假单胞菌中的聚集量,促进抗菌药物的杀菌作用<sup>[25]</sup>。也有研究报道了 EGCG 可以逆转金黄色葡萄球菌对甲氧西林的耐受性,但具体的机制有待于进一步的研究<sup>[26]</sup>。目前,有观点认为 EGCG 可以抑制细菌内青霉素结合蛋白 2,进而逆转金黄色葡萄球菌的抗药性,以此联合抗菌药物起到杀菌作用<sup>[2,27-28]</sup>。由此可见,EGCG 可以通过增加细菌胞内的抗菌药物浓度、增加耐药菌对抗菌药物的敏感性等方式,与抗菌药物产生协同作用,增强抗菌药物对耐药菌的杀菌作用。

### 4 讨论

EGCG 具有广谱的抗细菌、抗真菌和抗病毒的功能,且可以通过多种机制抑制细菌、真菌和病毒的感染,在抗感染治疗中,具有良好的应用前景。目前,在临床治疗中的主要趋势还是将 EGCG 与抗感染类药物联合使用,通过鸡尾酒式疗法来治疗感染性疾病。

EGCG 的感染机制也是近年来关于 EGCG 的重要研究方向之一。总而言之,微生物膜,包括细菌的细胞膜、生物膜和病毒包膜,可能是 EGCG 抵抗微生物感染的一个重要靶点。特别是对于细菌而言,EGCG 介导的细胞膜完整性的破坏,不仅会直接诱导细菌的死亡,还会增强耐药性病原株对传统抗菌药物的敏感性,起到抗药性逆转的特殊效应。在过去的 30 年中,EGCG 作为一种在抗感染、抗肿瘤、抗肥胖等多方面均展现出独特治疗价值的天然活性分子,在临床治疗中的实际应用正受到越来越多科学家的关注。最近,EGCG 对 COVID-19 的潜在治疗能力更是进一步证明了其在抗感染治疗中的重要意义<sup>[7]</sup>。

在实际临床应用中,EGCG 的安全性十分可靠<sup>[29]</sup>。EGCG 已经被应用于人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染诱发的子宫颈癌的临床治疗中。有临床数据显示,在 8 例患有 HPV 感染引起的高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)的子宫颈癌患者中,经

过口服 EGCG 胶囊 8~12 周后, 有 5 例完全康复。另有研究显示, 7 例处于子宫颈上皮内瘤变 3 期 (cervical intraepithelial neoplasia III, CIN III) 的患者在接受 EGCG 治疗后, 有 5 例患者的 HPV DNA 检测由阳性转为阴性<sup>[30]</sup>。

由此可见, EGCG 在抗感染的治疗和预防中具有有良好的应用前景, 但也有许多困难与挑战需要克服。目前, 随着抗菌药物的滥用, 越来越多的耐药性病原微生物不断出现。然而, 病原微生物对 EGCG 的耐受情况未知, 有待深入研究。其次, 新的病原微生物也在不断涌现, 诸如 SARS-CoV-2, EGCG 对新型病原微生物的作用与机制的研究应当与时俱进。此外, EGCG 与抗感染药物的联合使用会产生协同作用, 应该在更多的临床抗感染药物中广泛评价联合使用的效果, 促使 EGCG 能够较好地运用到临床感染性疾病的实际治疗中。

## REFERENCES

- [1] MCKAY D L, BLUMBERG J B. The role of tea in human health: An update[J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(1): 1-13.
- [2] STEINMANN J, BUER J, PIETSCHMANN T, et al. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(5): 1059-1073.
- [3] 陈清勇, 钱利生, 郭勇, 等. 茶多酚抗肿瘤的分子生物学研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2001, 18(3): 175-178.
- [4] LI J J, XU Q, LUO C, et al. EGCG induced apoptosis by regulating DNA-binding protein Ku70 in lung cancer cells[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(22): 2773-2779.
- [5] OHISHI T, GOTO S, MONIRA P, et al. Anti-inflammatory action of green tea[J]. *Antinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2016, 15(2): 74-90.
- [6] JEONG E, LEE J Y. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(3): 379-392.
- [7] MHATRE S, SRIVASTAVA T, NAIK S, et al. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of 2019-nCoV: A review[J]. *Phytomedicine*, 2021(85): 153286. Doi: 10.1016/j.phymed.2020.153286.
- [8] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574.
- [9] PRAJAPAT M, SARMA P, SHEKHAR N, et al. Drug targets for corona virus: A systematic review[J]. *Indian J Pharmacol*, 2020, 52(1): 56-65.
- [10] IBRAHIM I M, ABDELMALEK D H, ELSHAHAT M E, et al. 2019-nCoV spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction[J]. *J Infect*, 2020, 80(5): 554-562.
- [11] ALLAM L, GHRIFI F, MOHAMMED H, et al. Targeting the GRP78-dependant SARS-CoV-2 cell entry by peptides and small molecules[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2020(14): 1177932220965505. Doi: 10.1177/1177932220965505.
- [12] BHATTACHARJEE R, DEVI A, MISHRA S. Molecular docking and molecular dynamics studies reveal structural basis of inhibition and selectivity of inhibitors EGCG and OSU-03012 toward glucose regulated protein-78 (GRP78) overexpressed in glioblastoma[J]. *J Mol Model*, 2015, 21(10): 272. Doi: 10.1007/s00894-015-2801-3.
- [13] SINGH S, SK M F, SONAWANE A, et al. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: An *in-silico* analysis[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020: 1-16.
- [14] MENDONCA P, SOLIMAN K F A. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 659. Doi:10.3390/antiox9080659.
- [15] MENEGAZZI M, CAMPAGNARI R, BERTOLDI M, et al. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in diseases with uncontrolled immune activation: Could such a scenario be helpful to counteract 2019-nCoV?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5171. Doi: 10.3390/ijms21145171.
- [16] LV Y S, GAO R, LIN Q M, et al. The role of TSG-6 and uroplakin III in bladder pain syndrome/interstitial cystitis in rats and humans[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(11): 1242-1249.
- [17] 刘述成. 表没食子儿茶素没食子酸酯对大肠杆菌引起的膀胱上皮感染预防和治疗作用的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [18] YANG Y, HAN X Y, CHEN Y, et al. EGCG induces pro-inflammatory response in macrophages to prevent bacterial infection through the 67LR/p38/JNK signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(20): 5638-5651.
- [19] SUDANO ROCCARO A, BLANCO A R, GIULIANO F, et al. Epigallocatechin-gallate enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cells[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(6): 1968-1973.
- [20] STENVANG M, DUEHOLM M S, VAD B S, et al. Epigallocatechin gallate remodels overexpressed functional amyloids in *Pseudomonas aeruginosa* and increases biofilm susceptibility to antibiotic treatment[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(51): 26540-26553.
- [21] ZHU J, HUANG X, ZHANG F, et al. Inhibition of quorum sensing, biofilm, and spoilage potential in *Shewanella baltica* by green tea polyphenols[J]. *J Microbiol*, 2015, 53(12): 829-836.
- [22] YUN B, OH S, SONG M, et al. Inhibitory effect of epigallocatechin gallate on the virulence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027[J]. *J Food Sci*, 2015, 80(12): 2619.

- M2925-M2931.
- [23] BEN LAGHA A, HAAS B, GRENIER D. Tea polyphenols inhibit the growth and virulence properties of *Fusobacterium nucleatum*[J]. *Sci Rep*, 2017(7): 44815. Doi:10.1038/srep44815.
- [24] DEY D, GHOSH S, RAY R, et al. Polyphenolic secondary metabolites synergize the activity of commercial antibiotics against clinical isolates of  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(2): 272-282.
- [25] KANAGARATNAM R, SHEIKH R, ALHARBI F, et al. An efflux pump (MexAB-OprM) of *Pseudomonas aeruginosa* is associated with antibacterial activity of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)[J]. *Phytomedicine*, 2017(36): 194-200.
- [26] YAM T S, HAMILTON-MILLER J M, SHAH S. The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and beta-lactamase production in *Staphylococcus aureus*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1998, 42(2): 211-216.
- [27] LEVINGER O, BIKELS-GOSHEN T, LANDAU E, et al. Epigallocatechin gallate induces upregulation of the two-component VraSR system by evoking a cell wall stress response in *Staphylococcus aureus*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012, 78(22): 7954-7959.
- [28] STAPLETON P D, SHAH S, EHLERT K, et al. The  $\beta$ -lactam-resistance modifier (-)-epicatechin gallate alters the architecture of the cell wall of *Staphylococcus aureus*[J]. *Microbiology*, 2007, 153(7): 2093-2103.
- [29] HASTAK K, GUPTA S, AHMAD N, et al. Role of p53 and NF-kappaB in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(31): 4851-4859.
- [30] AHN W S, YOO J, HUH S W, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2003, 12(5): 383-390.

收稿日期: 2021-02-02

(本文责编: 陈怡心)

中国现代应用药理学  
http://www.chinjmap.com