

# ชาเขียวกับมะเร็ง

รุ่งตะวัน สุภาพผล, ก.บ., ก.ม., ป.ด.\*

อธิคม สุภาพผล, ก.บ., พ.บ., ว.ว. ศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา\*\*

## บทคัดย่อ

สารสำคัญหลักในชาเขียวคือสารในกลุ่ม polyphenols 4 ชนิดคือ epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) และ epigallocatechin-3-gallate (EGCG) สารสำคัญเหล่านี้มีการดูดซึมอย่างรวดเร็วและความเข้มข้นสูงในกระแสเลือด รวมทั้งสามารถกระจายได้ทั่วร่างกาย และมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายด้าน เช่น ฤทธิ์ในการต้านสารอนุมูลอิสระ และการก่อมะเร็ง เป็นต้น

การศึกษาฤทธิ์การต้านมะเร็งชนิดต่างๆ ของชาเขียวมีการเผยแพร่ไว้อย่างหลากหลาย กลไกการต้านมะเร็งสันนิษฐานไว้หลายลักษณะเช่น การต้านสารอนุมูลอิสระ กระตุ้นระบบทำลายสารพิษ เร่งกระบวนการ apoptosis ยับยั้งฤทธิ์ของ tyrosine kinase ลดการหลั่ง tumor necrosis factor-alpha ยับยั้งการสังเคราะห์สารก่อมะเร็ง ป้องกันการก่อกลายพันธุ์ ลดการสังเคราะห์ nitric oxide ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด และอื่นๆ

## Abstract Green tea and cancers

Roongtawan Supabphol, B.Sc. (Pharm), M.Sc. (Physiology), Ph.D. \*

Athikom Supabphol, B.Sc. (Pharm), M.B.B.S.\*\*

The main active constituents found in green tea were known as four polyphenols, epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) and epigallocatechin-3-gallate (EGCG). These were rapidly absorbed with high concentration in bloodstream and widely distributed to many organs. Many biological activities of green tea have been mentioned, such as free radical scavenging activity and antimutagenic effect.

Numerous biological activities have been reported for the anticarcinogenic effect of green tea to varieties of cancers. Several mechanisms have been studied, antiscavenging effect, stimulation of detoxification system, apoptotic induction, inhibition of tyrosine kinase, reduction of tumor necrosis factor-alpha, delay the carcinogen synthesis, decrease the mutation rate, reduction of nitric oxide synthesis, antiangiogenesis, etc.

(MJS 2002 ; 9 : 34 - 45)

\* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

\*\* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University



## บทนำ

การดื่มน้ำชาถือเป็นการแสดงออกทางวัฒนธรรมที่ดั่งงามของทั้งโลกตะวันออกและตะวันตก โดยมีรากฐานมาจากความเชื่อที่ว่าน้ำชามีผลบำรุงสุขภาพร่างกายในลักษณะต่างๆ โดยเฉพาะระบบทางเดินอาหาร ประชากรส่วนใหญ่เกือบ 80% จากทุกมุมโลกนิยมบริโภคชาดำ ส่วนที่เหลือจะบริโภคชาเขียว ซึ่งเป็นที่นิยมกันอย่างแพร่หลายในประเทศญี่ปุ่น จนสามารถกล่าวได้ว่าไม่มีประชาชนในประเทศญี่ปุ่นคนใดที่ไม่รู้จักชาเขียว ทั้งชาดำและชาเขียวเป็นต้นชาที่มีต้นกำเนิดเดียวกัน ต่างกันที่กระบวนการผลิต ชาดำจะนำใบชามาทำการหมักเสียก่อนที่จะทำให้แห้ง การหมักทำให้ใบชาเปลี่ยนเป็นสีดำ เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์บางชนิดในใบชา (เช่น polyphenol oxidase) กับ tannin และ catechins ทำให้สาร polyphenols เปลี่ยนไปเป็น phlobaphenes และเกิดเป็น aromatic compounds ขณะที่ชาเขียวได้จากการนำใบชาสดมาอบไอน้ำตากแห้งหรืออบให้แห้ง เป็นการทำให้เอนไซม์ polyphenol oxidase สูญเสียสภาพ (inactivation) จึงได้ส่วนประกอบที่ไม่เหมือนกัน<sup>1</sup>

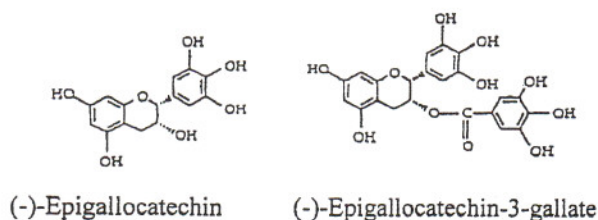
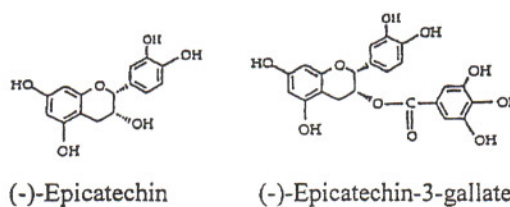
เมื่อก้าวถึงชาเขียวในวงการวิจัยจะเป็นที่เข้าใจกันเป็นสากลว่าหมายถึง *Camellia sinensis* ในตระกูล Theaceae เป็นไม้ที่มีสีเขียวตลอดปี อาจเป็นไม้พุ่มขนาดเล็กๆ หรือไม้ใหญ่สูงถึง 30 ฟุต ปกติการทำไร่ชาเขียวจะปลูกให้สูงประมาณ 2-5 ฟุต เก็บเมื่อเป็นใบอ่อน ส่วนใบแก่ๆ ถือว่ามีคุณภาพไม่ดี<sup>2</sup>

## สารสำคัญในชาเขียว

ใบชาเขียวมีสารกลุ่ม polyphenols เป็นส่วนประกอบหลัก สารสกัดจากชาเขียวมีปริมาณ polyphenols อยู่สูงถึง 30-40% สาร polyphenols ส่วนใหญ่เป็น flavonol ที่เรียกกันว่า catechins สาร primary catechins ในชาเขียวมี 4 ชนิดหลักๆ (ภาพที่ 1) คือ epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) และ epigallocatechin-3-gallate (EGCG)<sup>3,4</sup>

สาร polyphenols อื่นๆ ได้แก่ flavonol, glycoside และ depside เช่น chlorogenic acid,

coumaroylquinic acid และ theogallin (3-galloquinic acid) สำหรับสารอื่นๆ ที่พบเป็นส่วนประกอบในชาเขียว ได้แก่ quinic acid, carotenoids, caffeine, lignin, trigalloylglucose, protein, chlorophyll, caffeine, methylxanthine (theo-phylline, theobromine และ theanine) และเกลือแร่ชนิดต่างๆ ที่แปรตามส่วนประกอบของดิน เกลือแร่หลักที่พบมากคือ aluminium และ manganese นอกจากนี้ชาเขียวยังมีสารประกอบบางชนิดเหมือนชาดำ ได้แก่ thearubigen, theaflavin และ theaflavic acid เป็นต้น<sup>2-7</sup>



ภาพที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของสาร catechin สำคัญๆ 4 ชนิดที่มีอยู่ในชาเขียว คือ epicatechin (EC), epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) และ epigallocatechin-3-gallate (EGCG)<sup>4</sup>

EGCG เป็นสาร catechin ที่มีปริมาณมากกว่าสาร catechin อื่นในชาเขียว รายงานการวิจัยจำนวนมากเชื่อว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสำคัญในชาเขียวในกลุ่ม polyphenols ส่วนใหญ่มาจาก EGCG ฤทธิ์สำคัญและมีการกล่าวอ้างถึงอยู่บ่อยมากคือการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ก่อให้เกิดผลดีต่อสุขภาพตามมาอีกหลายอย่าง เช่น ลดการอักเสบ ลดการเกิด atherosclerosis ลด lipid peroxidation ลด neutrophil migration<sup>8-13</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์ของชาเขียว

หลักฐานที่ทำให้ชาเขียวมีความน่าสนใจในการนำมาศึกษาก็คือเรื่องของเภสัชจลนศาสตร์ สาร

catechins ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและพบความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration,  $C_{max}$ ) ภายใน 1.4–2.4 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าเร็วมาก ประเด็นสำคัญก็คือ มีปริมาณสาร catechins ในกระแสเลือดมีสูงเป็นหลัก ร้อยนาโนกรัมต่อมิลลิลิตรพลาสมา เช่น การรับประทานชาเขียว (decaffeinated green tea solid) ในขนาด 1.5–4.5 กรัม จะให้ปริมาณสาร EGCG, EGC และ EC ในขนาด 326, 550 และ 190 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ โดย EGCG มีเวลาครึ่งชีวิต (half life) 5.0–5.5 ชั่วโมง ในขณะที่ EGC และ EC มีเวลาครึ่งชีวิตสั้นกว่าคือประมาณ 2.5–3.4 ชั่วโมง ทั้งนี้สาร catechin ในกระแสเลือดส่วนใหญ่ประมาณ 60% พบในส่วน protein-rich plasma มีส่วนน้อยประมาณ 23% พบใน high-density lipoprotein (HDL)<sup>6, 14–16</sup>

สาร EGCG ที่เข้าสู่ร่างกายจะกระจายไปได้ทั่วร่างกาย เช่น ตับ ปอด ตับอ่อน เต้านม สมอง ไต หัวใจ มดลูก ม้าม รังไข่ อัณฑะ ผิวหนัง และระบบทางเดินอาหารทั้งหมด ตั้งแต่ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่<sup>17</sup>

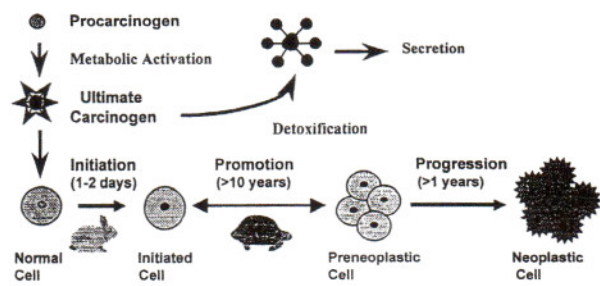
ข้อดีอีกประการหนึ่งของชาเขียวก็คือ การรับประทานนมร่วมกับชาเขียวจะไม่มีผลกระทบต่อ การดูดซึมของสาร catechins ซึ่งดูได้จากปริมาณสาร catechins ในกระแสเลือดไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อรับประทานนมควบคู่ไปกับชาเขียว<sup>18</sup>

### กลไกการเกิดมะเร็ง

การเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) เป็นกระบวนการที่มีความซับซ้อน ประกอบด้วยหลายขั้นตอน (multi-stages) ที่แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนหลักดังแสดงในภาพที่ 2<sup>19</sup> คือ

(1) **Initiation** เริ่มต้นจากเซลล์ในเนื้อเยื่อปกติได้รับสารก่อมะเร็งที่อาจออกฤทธิ์ก่อมะเร็งได้เองหรือมี reactive metabolite ไปออกฤทธิ์ก่อมะเร็ง ทำให้ DNA เกิดความเสียหาย เมื่อเซลล์นั้นได้รับสารก่อมะเร็งบ่อยๆ ก็จะทำให้ DNA เสียสภาพและเปลี่ยนแปลงไป เกิดเป็นการกลายพันธุ์ (mutation)

(2) **Promotion** เซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutated cell) จากในข้อ (1) จะแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวน



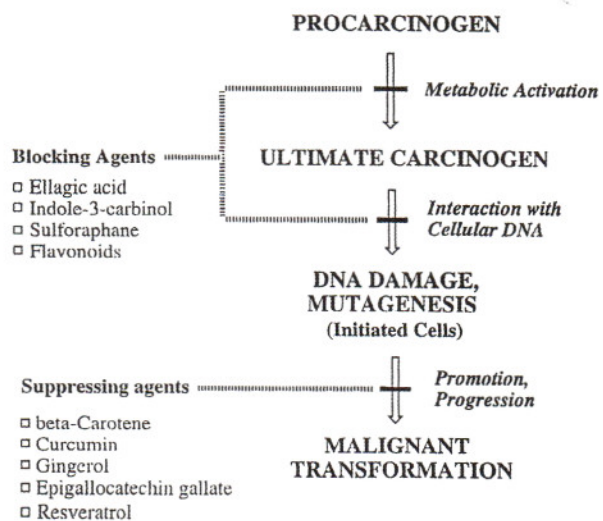
ภาพที่ 2 แผนภาพแสดง multi-stage carcinogenesis<sup>19</sup>

จนเกิดเป็นก้อนเนื้ออกที่มีความสามารถพิเศษคือสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ดี

(3) **Progression** เป็นพัฒนาการของเซลล์เนื้ออกให้มีคุณสมบัติพิเศษหลายประการคือ แบ่งเซลล์ได้มาก แทรกแซงเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasiveness) ได้ดี และแพร่หลายไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกาย (metastasis) ได้อย่างรวดเร็ว

### กลไกการต้านมะเร็ง

คำว่า chemoprevention ถูกนำมาใช้โดย Sporn MD และคณะในปี ค.ศ. 1984 ในปีต่อมา Wattenberg LW ใช้คำ chemopreventive agent เป็นครั้งแรก ปัจจุบันแบ่งสาร chemopreventive agent ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่<sup>19</sup> คือ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 แผนภาพแสดงกลไก chemopreventive ของสารจากธรรมชาติหลาย ๆ ชนิด รวมทั้งสาร polyphenols จากชาเขียว<sup>19</sup>



(1) **Blocking agent** คือ สารที่ยับยั้งกระบวนการ initiation โดยการยับยั้งการเกิดสารก่อมะเร็งหรือกระทำการอย่างใดอย่างหนึ่งที่ป้องกันมิให้สารก่อมะเร็งสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลเช่น DNA RNA หรือโปรตีนใดๆ

(2) **Suppressing agent** คือ สารที่ยับยั้ง malignant expression ของ mutated cell ในกระบวนการ promotion หรือ progression

สาร chemopreventive agent หลายชนิด เช่น curcumin และ resveratrol มีคุณสมบัติเป็นทั้ง blocking และ suppressing agent

### ฤทธิ์การต้านมะเร็งของชาเขียว

สาร polyphenols ในชาเขียวสามารถเกิดปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลในร่างกาย ก่อให้เกิดการทำงานทางชีวภาพได้หลายลักษณะ เช่น ปรับการทำงานของเอนไซม์ antioxidant และ chelating agent การวิจัยส่วนใหญ่จึงเน้นไปที่บทบาทของการทำหน้าที่เป็นสารบำรุงสุขภาพ แต่เนื่องจากชาเขียวมีคุณสมบัติต่อสุขภาพได้ในหลายๆ แง่ กลไกการออกฤทธิ์โดยละเอียดจึงยังทราบกันไม่สมบูรณ์ แต่ก็เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าชาเขียวมีผลยับยั้งกระบวนการเกิดเนื้องอกซึ่งมีชื่อเรียกกันค่อนข้างหลากหลายเช่น tumor initiation, tumorigenesis และ tumor promotion<sup>20-21</sup> รวมทั้งลดอัตราการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative effect) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า ชาเขียวหรือสารสำคัญในชาเขียวโดยเฉพาะที่กล่าวถึงกันมากคือ EGCG เป็นสารสำคัญที่มีฤทธิ์ป้องกันมะเร็งได้หลายชนิด<sup>21-27</sup> รวมทั้งสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากได้แม้ให้ในความเข้มข้นต่ำ หากให้ในความเข้มข้นสูงจะยับยั้งได้โดยสมบูรณ์ โดยผ่านกลไกของ cell signaling และยับยั้ง cell cycle<sup>28</sup> ผลการวิจัยในอดีตที่กล่าวถึงฤทธิ์ทางชีวภาพของชาเขียวในการต้านมะเร็งมีดังต่อไปนี้<sup>7</sup>

**1. ต้านสารอนุมูลอิสระ** ชาเขียวมีความสามารถในการลด oxidative stress ได้ดีคือ มี antioxidant และ free radical scavenging activity สูงทั้งการวิจัยในลักษณะ in vitro และ in vivo<sup>29-35</sup> สาร polyphenols ที่สำคัญของชาเขียวคือ EGCG มีความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ดีมาก และดีกว่าสาร

theaflavin และ thearubigin ในชาดำ EGCG สามารถลดการสังเคราะห์ hydrogen peroxide ที่เกิดจากแสงอุลตราไวโอเล็ต<sup>36</sup> ลดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ในปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดจากสารก่อมะเร็งบางชนิดได้<sup>35</sup> และลดการเจริญของเซลล์มะเร็งบางชนิดด้วยการลดการสังเคราะห์ hydrogen peroxide ภายในเซลล์<sup>37</sup>

EGCG ต้านกระบวนการ lipid peroxidation ในเซลล์ตับหนูทดลองได้สูงใกล้เคียงกับสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันมาตรฐานอื่นๆ เช่น glutathione, butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, วิตามินซี และวิตามินอี<sup>29</sup> หนูทดลองที่ได้รับชาเขียวจึงมักจะมี marker ของปฏิกิริยาออกซิเดชันลดลง เช่น ter-butylhydroperoxide-inducer lipid peroxidation ในไตลดลง<sup>30</sup> การทำลายสาย DNA ที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันลดลง<sup>31</sup>

ผู้บริโภochaเขียวจะมีค่า antioxidant activity ในเลือดสูงกว่าคนปกติ<sup>38</sup> ชาเขียวมีบทบาทสำคัญในการลดปริมาณ low density lipoprotein (LDL)-cholesterol และยับยั้งปฏิกิริยา Cu<sup>2+</sup>-mediated oxidation ของ LDL<sup>32,33</sup> ความเสียหายที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของ LDL-cholesterol ก็น้อยตามไปด้วย จึงมีผลลดอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคต่างๆ ของระบบไหลเวียนโลหิต<sup>39-41</sup>

**2. กระตุ้นระบบการทำลายสารพิษ (detoxification system)** ชาเขียวมีผลกระตุ้น metabolic enzyme ใน phase I และ phase II ของกระบวนการกำจัดสารพิษ (detoxification) ในเซลล์ตับ สารก่อมะเร็งก็ถูกเปลี่ยนไปเป็น detoxified metabolite และขับออกจากร่างกาย โดยพบว่าสาร polyphenols จากชาเขียวกระตุ้น mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway ที่มีผลโดยตรงต่อการทำงานของ antioxidant responsive element (ARE) ให้ ARE ไปกระตุ้นกระบวนการ transcription ของ phase II detoxifying enzymes ของยาหลายๆ ชนิด ดังจะเห็นได้จากการป้อนชาเขียวชนิด lyophilized 0.5% ให้แก่หนู (mice) เพศเมียเป็นเวลา 18 วัน สามารถกระตุ้นกระบวนการ liver microsomal glucuronidation ของ estrone, estradiol และ 4-nitrophenol ได้ถึง 33-37, 12-22 และ 172-191% ตามลำดับ<sup>42-44</sup> Agarwal K ยืนยันว่า



EGCG กระตุ้น ERK ซึ่งเป็น MAPK ชนิดหนึ่ง<sup>28</sup>

**3. Apoptosis** สาร EGCG ในชาเขียวสามารถเร่งกระบวนการ apoptosis ของเซลล์มะเร็งหลายชนิดได้ เช่น human epidermoid carcinoma cell (A431), human carcinoma keratinocyte (HeCaT), human prostate carcinoma cell (DU 145) และ mouse lymphoma cell (LY-R) เป็นต้น ข้อดีมากของชาเขียวคือจะไม่ส่งผลเร่งกระบวนการ apoptosis ในเซลล์ปกติ เช่น normal epidermal keratinocyte<sup>17</sup> สาร EGCG ที่ความเข้มข้น 40 มิลลิโมลาร์ สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์ fibroblast มนุษย์ที่ได้รับไวรัส SV40 (SV40 virally-transformed WI 38 human fibroblast, WI 38 VA) โดยเร่งการเกิด apoptosis และไม่มีผลต่อเซลล์ fibroblast ปกติของมนุษย์ (WI 38) เลย ในกรณีที่เพิ่มความเข้มข้นเป็น 200 มิลลิโมลาร์ นาน 8 ชั่วโมง เซลล์ WI 38 VA ถึง 50% เกิดภาวะ apoptosis ขณะที่เซลล์ WI 38 ธรรมดาเกิด apoptosis เพียง 1% เท่านั้น เซลล์มะเร็งชนิดอื่น เช่น เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Caco-2) เซลล์มะเร็งเต้านม (Hs578 T) ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน<sup>3</sup>

**4. ยับยั้ง tyrosine kinase activity** คือ มีผลยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณ (cell signaling) ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>28</sup> เชื่อว่ากลไกของ antiproliferative effect จะผ่านทางกรยับยั้ง tyrosine kinase activity ลด c-jun mRNA expression และยับยั้งกระบวนการ JNK-1 activation สาร EGCG สามารถยับยั้งมิให้ epidermal growth factor (EGF) จับกับ EGF receptor ทำให้กระบวนการ tyrosine kinase activation เกิดขึ้นไม่ได้ ผลที่เกิดตามมาก็คือการทำงานต่างๆ ของเซลล์ที่มีความสำคัญ (ได้แก่ กระบวนการ mitogenesis และ cell proliferation) ดำเนินต่อไปไม่ได้ นอกจาก EGCG แล้วยังพบว่า EGC มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ coronary artery ของมนุษย์ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ aorta ในหนูทดลอง และกระต่ายได้อีกด้วย<sup>9, 45, 46</sup>

ปกติเมื่อ EGF จับกับ EGF receptor จะเกิดกระบวนการ autophosphorylation ของ EGF receptor ก่อนที่จะมีการทำงานอื่นๆ ของเซลล์ตามมา มีรายงานการวิจัยแสดงไว้ว่านอกจากจะยับยั้งมิให้ EGF จับกับ EGF receptor แล้ว EGCG ยังมีผลยับยั้งกระบวนการ

autophosphorylation ของ EGF receptor ได้อีกด้วย ดังนั้นเมื่อพิจารณาโดยการทำงานภาพรวมของ EGCG ต่อการยับยั้งการเกิดเนื้องอก คือ การยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของสารเร่งการเจริญเติบโตบางชนิด (growth factor-associated signal transduction pathway)<sup>46-48</sup>

**5. ยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$**  สารในกลุ่ม tumor promotor เช่น 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) ที่ออกฤทธิ์ผ่านทางกระตุ้น protein kinase C และ okadic acid ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphatase 1 และ 2A (PP-1 และ PP-2A) TPA และ okadic acid กระตุ้น tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene expression EGCG ยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$  ในเซลล์ BALB/3T3 ที่ถูกกระตุ้นด้วย okadic acid<sup>20, 38, 49-50</sup>

**6. ยับยั้งการสังเคราะห์สารก่อมะเร็ง** ปกติสารในกลุ่ม nitrite และ secondary amines ที่อยู่ในกรดจะได้รับ proton แล้วเปลี่ยนไปเป็น nitrous acid (HNO<sub>2</sub>) ต่อจากนั้น nitrous acid 2 โมเลกุลจะรวมตัวกันเป็น nitrogen trioxide (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ทำหน้าที่เป็น nitrosating species ที่ทำปฏิกิริยากับ unprotonated amine เกิดเป็นสารก่อมะเร็งคือ nitrosamine<sup>51</sup> การบริโภคอาหารที่มีสาร nitrate สูง จะเพิ่มการขับ nitrate และ N-nitrosodimethylamine (NDMA) ทางปัสสาวะ หากมีการบริโภคชาเขียววันละ 4 ถ้วยร่วมกับอาหารประเภทนี้จะลดการขับ NDMA ออกมาในปัสสาวะในวันที่ 4-7 หลังการเริ่มดื่มน้ำชาเขียว แต่จะไม่เห็นผลในวันแรกๆ คือวันที่ 1-3 หลังการเริ่มดื่มน้ำชาเขียว อาจเนื่องมาจากสาร polyphenols ยับยั้งการเกิด NDMA ในร่างกาย<sup>52</sup>

**7. ป้องกันการเกิด mutagenicity และ genotoxicity** EGCG มีผลในด้านนี้อย่างเด่นชัด<sup>53, 54</sup> การศึกษาในมนุษย์พบว่าสารกลุ่ม polyphenols ในชาเขียวมีฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ที่เกิดจากบุหรี่ โดยยับยั้งกระบวนการ sister-chromatid exchange (SCE) และเมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์ปอดของมนุษย์ (A 549) ในห้องปฏิบัติการด้วยสาร polyphenols ในชาเขียวเป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนที่จะได้รับควันบุหรี่หรือ hydrogen peroxide เป็นเวลา 30 นาที จะลดการแตกหักของสาย DNA ลงได้ จึงสันนิษฐานว่าสาร polyphenols ใน



ชาเขียวอาจยับยั้งความเสียหายของสาย DNA ที่เกิดจากสาร oxidants ต่างๆ ได้<sup>54, 55</sup>

**8. ลดการสังเคราะห์ nitric oxide** EGCG สามารถยับยั้งเอนไซม์ nitric oxide synthase โดยลดการสังเคราะห์ lipopolysaccharide ที่กระตุ้น transcription factor ที่สำคัญคือ NF kappa B ในเซลล์ macrophage<sup>56, 57</sup> จึงมีผลลดการสังเคราะห์ nitric oxide ที่เกิดจากแสงอุลตราไวโอเล็ตได้ดี<sup>36</sup>

**9. ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenesis)** ปัจจุบันเริ่มมีความสนใจชาเขียวในแง่ของ การต้านการสร้างหลอดเลือด ปกติการดื่มชาเขียว ความเข้มข้น 1.25% ซึ่งมีสารสำคัญคือ EGCG 708 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะทำให้มีระดับ EGCG ในกระแสเลือดประมาณ 0.1–0.3 ไมโครกรัม และต้อง ดื่มชาเขียว 2–3 ถ้วยจึงจะมีสารสำคัญในกระแสเลือด สูงเช่นนี้ เมื่อทำการวิจัยในหนูทดลองปรากฏว่าการดื่ม ชาเขียวในขนาดความเข้มข้นนี้สามารถยับยั้งการทำ งานของสารเร่งการเจริญ (growth factor) ที่เร่งการ สร้างหลอดเลือดใหม่ (เช่น vascular endothelial growth factor, VEGF) ในกระจกตาได้อย่างมีนัยสำคัญ ถึง 35–70% จากผลการวิจัยนี้ทำให้สันนิษฐานว่า ชาเขียวมิได้เพียงแต่ป้องกันการเจริญของเซลล์มะเร็ง เท่านั้น อาจจะสามารถลดอาการตาบอดที่เกิดจากโรค เบาหวานได้อีกด้วย<sup>23</sup>

ดังกล่าวมาแล้วว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในการ ต้านมะเร็งของชาเขียวคือ EGCG ผลจากการทดสอบ ฤทธิ์การต้านการเจริญของหลอดเลือดของ EGCG ด้วย วิธี chick chorioallantoic membrane ก็พบว่ามียุทธ ิ์ต้านการเจริญของหลอดเลือดในลักษณะที่แปรตาม ขนาดของ EGCG (dose-dependent) และเมื่อศึกษา ความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเซลล์บุผิว หลอดเลือดในห้องปฏิบัติการ ก็พบการตอบสนองเช่น เดียวกันคือ ยับยั้งการเจริญของเซลล์บุผิวหลอดเลือด ในลักษณะที่แปรตามขนาดของ EGCG และไม่มีผลต่อ เซลล์ประเภทอื่นๆเลย<sup>23</sup>

**10. กลไกอื่นๆ** ซึ่งอาจเกี่ยวข้องโดยตรงหรือโดยทางอ้อมกับกลไกในข้อ (1) – (9) ได้แก่

(1) ยับยั้ง cyclin-dependent kinase (CdK) 2 และ 4

(2) กระตุ้น CdK inhibitor p21 และ p27

(3) ยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่ G1 phase ใน เซลล์ MCF-7<sup>9</sup> ดังเช่นที่ Agarwal R รายงานไว้ ว่า EGCG สามารถยับยั้ง cell cycle ของเซลล์มะเร็ง ต่อมลูกหมาก<sup>28</sup> ปกติการแบ่งตัวของเซลล์ถูกกระตุ้น ด้วย ROS และ oxidative mitotic signal transduction และจะถูกยับยั้งได้ด้วยสาร polyphenols ในสารชนิด ต่างๆ โดยเฉพาะ EGCG<sup>9</sup>

(4) ยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase<sup>34</sup>

(5) ยับยั้งกระบวนการ transcription ที่ อาศัย AP-1<sup>58, 59</sup> แล้ว

(6) มีผลบางอย่างต่อ c-myc และ c-jun expression ในกระบวนการเกิดมะเร็ง<sup>60</sup>

(7) ยับยั้งการทำงานของ telomerase<sup>61</sup>

## ชาเขียวกับมะเร็งบางชนิด

ผลจากการศึกษาย้อนหลังในประชากรญี่ปุ่นพบว่าผู้ที่ดื่มชาเขียวเป็นประจำจะเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง น้อยมาก สาร polyphenols โดยเฉพาะ EGCG เป็น สารประกอบหลักของชาเขียวที่มีฤทธิ์ป้องกันมะเร็ง หลายๆ ชนิด<sup>62–65</sup> และสามารถยับยั้งมะเร็งที่เกิดจาก การได้รับสารก่อมะเร็ง heterocyclic amine<sup>66, 67</sup> ข้อดี อย่างมากของชาเขียวมี 2 ประการ ประการแรกคือสาร สำคัญซึ่งหมายถึง polyphenols โดยเฉพาะ EGCG กระจายตัวไปได้ทั่วทุกอวัยวะในร่างกายจึงคาดว่าน่า จะได้ผลดีในมะเร็งหลายๆ ชนิด ข้อดีอีกประการหนึ่งคือ ชาเขียวใช้ได้กับมะเร็งทั้งในแง่ป้องกันก่อนที่เกิดมะเร็ง และใช้ได้ผลดีหลังจากเกิดมะเร็งขึ้นแล้ว<sup>17</sup>

**มะเร็งตับ** ผลการศึกษาในเซลล์มะเร็งตับพบว่า สาร polyphenols ที่ออกฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีที่สุดคือ EGCG โดยในความเข้มข้นต่ำๆ จะกระตุ้น MAPKs ได้ ทั้ง 3 ชนิด คือ ERK, JNK และ p38 ในลักษณะที่ แปรผันตามความเข้มข้นและระยะเวลาที่ได้รับ ซึ่งจะมี ผลควบคุม gene ของ phase II detoxifying enzyme และ antioxidant response element (ARE) ในขณะที่ ความเข้มข้นสูงๆ จะกระตุ้น MAPKs บางชนิดอยู่เป็น เวลานานเช่น JNK ที่ก่อให้เกิดการกระตุ้น caspase-3 และกระบวนการ apoptosis ต่อมา<sup>21</sup>



ชาเขียวอาจยับยั้งความเสียหายของสาย DNA ที่เกิดจากสาร oxidants ต่างๆ ได้<sup>54, 55</sup>

**8. ลดการสังเคราะห์ nitric oxide** EGCG สามารถยับยั้งเอนไซม์ nitric oxide synthase โดยลดการสังเคราะห์ lipopolysaccharide ที่กระตุ้น transcription factor ที่สำคัญคือ NF kappa B ในเซลล์ macrophage<sup>56, 57</sup> จึงมีผลลดการสังเคราะห์ nitric oxide ที่เกิดจากแสงอุลตราไวโอเล็ตได้ดี<sup>36</sup>

**9. ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenesis)** ปัจจุบันเริ่มมีความสนใจชาเขียวในแง่ของการต้านการสร้างหลอดเลือด ปกติการตีมน้ำชาเขียวความเข้มข้น 1.25% ซึ่งมีสารสำคัญคือ EGCG 708 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะทำให้มีระดับ EGCG ในกระแสเลือดประมาณ 0.1–0.3 ไมโครกรัม และต้องดื่มน้ำชาเขียว 2–3 ถ้วยจึงจะมีสารสำคัญในกระแสเลือดสูงเช่นนี้ เมื่อทำการวิจัยในหนูทดลองปรากฏว่าการดื่มน้ำชาเขียวในขนาดความเข้มข้นนี้สามารถยับยั้งการทำงานของสารเร่งการเจริญ (growth factor) ที่เร่งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (เช่น vascular endothelial growth factor, VEGF) ในกระจกตาได้อย่างมีนัยสำคัญถึง 35–70% จากผลการวิจัยนี้ทำให้สันนิษฐานว่าน้ำชาเขียวมิได้เพียงแต่ป้องกันการเจริญของเซลล์มะเร็งเท่านั้น อาจจะสามารถลดอาการตาบอดที่เกิดจากโรคเบาหวานได้อีกด้วย<sup>23</sup>

ดังกล่าวมาแล้วว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของชาเขียวคือ EGCG ผลจากการทดสอบฤทธิ์การต้านการเจริญของหลอดเลือดของ EGCG ด้วยวิธี chick chorioallantoic membrane ก็พบว่ามียูทิต้านการเจริญของหลอดเลือดในลักษณะที่แปรตามขนาดของ EGCG (dose-dependent) และเมื่อศึกษาความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเซลล์บุผิวหลอดเลือดในห้องปฏิบัติการ ก็พบการตอบสนองเช่นเดียวกันคือ ยับยั้งการเจริญของเซลล์บุผิวหลอดเลือดในลักษณะที่แปรตามขนาดของ EGCG และไม่มีผลต่อเซลล์ประเภทอื่นๆ เลย<sup>23</sup>

**10. กลไกอื่นๆ** ซึ่งอาจเกี่ยวข้องโดยตรงหรือโดยทางอ้อมกับกลไกในข้อ (1) – (9) ได้แก่

(1) ยับยั้ง cyclin-dependent kinase (CdK) 2 และ 4

(2) กระตุ้น CdK inhibitor p21 และ p27

(3) ยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่ G1 phase ในเซลล์ MCF-7<sup>9</sup> ดังเช่นที่ Agarwal R รายงานไว้ว่า EGCG สามารถยับยั้ง cell cycle ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>28</sup> ปกติการแบ่งตัวของเซลล์ถูกกระตุ้นด้วย ROS และ oxidative mitotic signal transduction และจะถูกยับยั้งได้ด้วยสาร polyphenols ในสารชนิดต่างๆ โดยเฉพาะ EGCG<sup>9</sup>

(4) ยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase<sup>34</sup>

(5) ยับยั้งกระบวนการ transcription ที่อาศัย AP-1<sup>58, 59</sup> แล้ว

(6) มีผลบางอย่างต่อ c-myc และ c-jun expression ในกระบวนการเกิดมะเร็ง<sup>60</sup>

(7) ยับยั้งการทำงานของ telomerase<sup>61</sup>

## ชาเขียวกับมะเร็งบางชนิด

ผลจากการศึกษาย้อนหลังในประชากรญี่ปุ่นพบว่าผู้ที่ดื่มน้ำชาเขียวเป็นประจำจะเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งน้อยมาก สาร polyphenols โดยเฉพาะ EGCG เป็นสารประกอบหลักของชาเขียวที่มีฤทธิ์ป้องกันมะเร็งหลายๆ ชนิด<sup>62–65</sup> และสามารถยับยั้งมะเร็งที่เกิดจากการได้รับสารก่อมะเร็ง heterocyclic amine<sup>66, 67</sup> ข้อดีอย่างมากของชาเขียวมี 2 ประการ ประการแรกคือสารสำคัญซึ่งหมายถึง polyphenols โดยเฉพาะ EGCG กระจายตัวไปได้ทั่วทุกอวัยวะในร่างกายจึงคาดว่าน่าจะได้ผลดีในมะเร็งหลายๆ ชนิด ข้อดีอีกประการหนึ่งคือชาเขียวใช้ได้กับมะเร็งทั้งในแง่ป้องกันก่อนที่เกิดมะเร็งและใช้ได้ผลดีหลังจากเกิดมะเร็งขึ้นแล้ว<sup>17</sup>

**มะเร็งตับ** ผลการศึกษาในเซลล์มะเร็งตับพบว่าสาร polyphenols ที่ออกฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีที่สุดคือ EGCG โดยในความเข้มข้นต่างๆ จะกระตุ้น MAPKs ได้ทั้ง 3 ชนิด คือ ERK, JNK และ p38 ในลักษณะที่แปรผันตามความเข้มข้นและระยะเวลาที่ได้รับ ซึ่งจะมีผลควบคุม gene ของ phase II detoxifying enzyme และ antioxidant response element (ARE) ในขณะที่ความเข้มข้นสูงๆ จะกระตุ้น MAPKs บางชนิดอยู่เป็นเวลานานเช่น JNK ที่ก่อให้เกิดการกระตุ้น caspase-3 และกระบวนการ apoptosis ต่อมา<sup>21</sup>



**มะเร็งเต้านม** EGCG มีผลลดการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ<sup>68</sup> และเซลล์บุผิวต่อมน้ำนมปกติที่ได้รับสารก่อมะเร็ง<sup>69</sup> โดยเร่งการเกิด apoptosis<sup>70</sup> Valcic S และคณะก็ยืนยันว่าสาร polyphenols ในชาเขียวยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งหลายๆ ชนิดที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการรวมทั้งมะเร็งเต้านม<sup>71</sup> Kavanagh KT และคณะก็สนับสนุนความคิดนี้และรายงานเพิ่มเติมอีกว่าเซลล์มะเร็งเต้านมที่ได้รับสาร EGCG จะมีกระบวนการ proliferation ลดลงอย่างเห็นได้ชัดเจน โดยเร่งการสังเคราะห์ p27 (Kip 1) cyclin-dependent kinase inhibitor (CKI)<sup>25</sup>

ในการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวนมากถึง 5,264 รายย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-1998 ใน Aichi Cancer Center ประเทศญี่ปุ่นสรุปว่า ผู้ที่บริโภคชาเขียววันละหลายๆ ถ้วยจะลดอัตราเสี่ยงในการกลับเป็นใหม่ของมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup> และในปี ค.ศ. 1999 Fujiki H และคณะก็รายงานผลจากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 472 รายที่อยู่ใน stage I, II และ III พบว่า การดื่มชาเขียวช่วยลดการแพร่กระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งรั้ง โดยเฉพาะในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ครั้นเมื่อตามศึกษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม stage I และ II นี้ไป 7 ปี จะเห็นว่าการดื่มชาเขียวสามารถลดการกลับเป็นใหม่ (recurrent) ของมะเร็งเต้านม stage I และ II ได้ โดยพบอัตราการกลับเป็นใหม่เพียง 16.7% ในผู้ป่วยที่ดื่มชาเขียววันละอย่างน้อย 5 ถ้วย และอัตราการกลับเป็นใหม่เพิ่มเป็น 24.3% ในผู้ป่วยที่ดื่มชาเขียว 4 ถ้วยหรือน้อยกว่านี้ แต่ในผู้ป่วย stage III ชาเขียวจะไม่ช่วยให้ดีขึ้นเลย เมื่อศึกษาในห้องปฏิบัติการที่ใช้เซลล์มะเร็งเต้านมชนิด estrogen-dependent MCF-7 cell line พบว่า EGCG และสารประกอบบางตัวในชาเขียวยับยั้งมิให้ tumor promoter, growth factor และฮอร์โมนบางชนิด (เช่น estrogen) จับกับตัวรับเฉพาะหรือที่เรียกว่า มี sealing-off effect<sup>72</sup>

Kavanagh KT และคณะรายงานผลของชาเขียวในการป้องกันมะเร็งเต้านมทั้งในหนูทดลองว่าสามารถยืดระยะเวลาของการเกิดมะเร็งเต้านม ลดอัตราในการเกิดมะเร็ง และความรุนแรงของมะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นในหนูทดลองที่ได้รับสารก่อมะเร็ง คือ 7,12-dimethylbenz

(a) anthracene (DMBA) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในอดีตว่า green tea catechin สามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งเต้านมในหนูทดลองที่ได้รับ 7,12-dimethylbenz [alpha] anthracene (DMBA)<sup>73</sup> และ 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] -pyridine (PhIP) ได้<sup>74</sup>

**มะเร็งต่อมลูกหมาก** ผลจากการศึกษาด้วยการเพาะเลี้ยงเซลล์ในห้องปฏิบัติการและการศึกษาในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นฤทธิ์ของสาร catechin ในการต้านมะเร็งต่อมลูกหมาก EGCG สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากหลายชนิด ได้แก่ LNCaP, PC-3 และ DU 145 ผ่านทางการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ที่สังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลง nuclear morphology และ DNA fragmentation ครั้นเมื่อศึกษาการระบาดวิทยาจะเห็นว่า ผู้ที่บริโภคชาเขียวอย่างสม่ำเสมอมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากน้อยมาก<sup>64, 68, 75, 76</sup>

**มะเร็งของระบบทางเดินอาหาร** เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารของมนุษย์ (KATO III) ที่ได้รับสารสกัดจากชาเขียวหรือ EGCG จะไม่สามารถเจริญเติบโตต่อไปได้และเกิดภาวะ apoptosis มีการแตกหักของสาร DNA ออกเป็น oligonucleosomal-sized fragments การศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรจีนพบว่า การบริโภคชาเขียวลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ทวารหนัก และตับอ่อนได้<sup>77, 78</sup>

Halliwell และคณะเสนอแนวความคิดไว้ในปี ค.ศ. 2000 ว่า สารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่สำคัญอยู่ในทางเดินอาหาร เนื่องจากสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันจะมีปริมาณในทางเดินอาหารสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในกระแสเลือด สันนิษฐานว่าสารต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันส่วนที่อยู่ในระบบทางเดินอาหารก่อนการดูดซึมนี้จะป้องกันการเกิดมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งของทวารหนักได้<sup>79</sup>

**มะเร็งผิวหนัง** เป็นมะเร็งที่สามารถป้องกันและรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นการใช้สารประเภท chemopreventive agent เพื่อป้องกันและลดอัตราการกลับเป็นใหม่ของมะเร็งชนิดนี้จะทำให้ปัญหามะเร็ง



ผิวแห้งลดลงได้มาก ปัจจุบันมีการนำสารกลุ่ม polyphenols ในชาเขียวซึ่งได้รับการยอมรับว่ามีความสามารถในการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันสูง<sup>45, 80, 81</sup> มาใช้เพื่อป้องกันอันตรายอันเกิดจากแสงแดดซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งผิวหนัง<sup>40, 82, 83</sup> ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว (skin care products) หลายชนิดมีชาเขียวเป็นส่วนผสมอยู่<sup>84</sup>

รายงานการต้านมะเร็งผิวหนังของชาเขียวนับว่ามีมากพอสมควร Record IR และ Dreosti IE รายงานไว้ในปี ค.ศ. 1998 ว่า ชาเขียวสามารถลดการเกิดมะเร็งผิวหนังในหนูทดลองที่ได้รับแสงอุลตราไวโอเล็ต<sup>38</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 2000 Katiyar SK และคณะรายงานว่า ชาเขียวมีฤทธิ์ในการป้องกันมะเร็งผิวหนัง<sup>85</sup> ในปีเดียวกัน Stratton SP และคณะนำชาเขียวมาทำการศึกษาดังกล่าวใน phase I, II และ III ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังและอธิบายกลไกระดับโมเลกุลในการป้องกันมะเร็งผิวหนังของชาเขียวว่ามีกลไกผ่านทางวิธีการแปลสัญญาณ (signal transduction pathway) ของ ras และ activator protein-1 (AP-1)<sup>86</sup> กลไกสำคัญในการป้องกันมะเร็งผิวหนังของชาเขียวคือการลดปริมาณ hydrogen peroxide ทั้งนี้ hydrogen peroxide เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทำให้สาย DNA ผิดไปจากปกติได้<sup>87</sup>

การให้ชาเขียวในรูปแบบของการรับประทานและการทาผิวจะลดการอักเสบและการแบ่งเซลล์ผิวหนังได้<sup>88</sup> สำหรับกลไกในระดับโมเลกุลนั้น ultraviolet B มีผลกระตุ้นกระบวนการ transcription ที่อาศัย AP-1 และ nuclear factor (NF) kappa B แต่สาร EGCG ในชาเขียวมีผลยับยั้ง epidermal growth factor (EGF) แล้วยับยั้งกระบวนการ transcription จาก AP-1 และ NF kappa B ได้<sup>44, 89, 90</sup>

### ขนาดของชาเขียวใช้รับประทาน

ชาเขียวมีประโยชน์ต่อร่างกายก็จริง แต่ก็ต้องระวังการบริโภคที่มากเกินไป เพราะอาจเกิดพิษจาก caffeine ได้ เช่น การนอนไม่หลับ หน้าแดง ปัสสาวะบ่อย กล้ามเนื้อกระตุก หัวใจเต้นเร็ว ระบบประสาทผิดปกติ โดยทั่วไปผลดังกล่าวมักไม่รุนแรงเท่าใดนัก เนื่องจากชาเขียวมี caffeine น้อยมากเมื่อเทียบกับกาแฟ

คือชาเขียว 1 ถ้วยมี caffeine เพียง 50 มิลลิกรัม ขณะที่กาแฟ 1 ถ้วย มี caffeine 150 มิลลิกรัม<sup>3</sup>

แม้ว่าการวิจัยจำนวนมากจะยืนยันฤทธิ์การต้านเนื้องอกของชาเขียวได้ แต่ก็ต้องรับประทานในปริมาณสูงจึงจะได้สาร catechin ปริมาณมากเพียงพอ โดยทั่วไปชาเขียว 1 ถ้วย มีสาร polyphenol 50-400 มิลลิกรัม และจากการศึกษาประมาณว่าต้องดื่มชาเขียววันละ 10 ถ้วย จึงจะได้ฤทธิ์ chemopreventive effect นั่นคือจะต้องรับประทานสาร polyphenol 500 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง<sup>3, 91</sup>

### ความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ทางคลินิก

การค้นคว้าวิจัยทางเภสัชวิทยาของชาเขียวในหลายๆ ลักษณะ เช่น เซลล์ที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการในสัตว์ทดลอง รวมทั้งการศึกษาทางระบาดวิทยาด้วยการสำรวจความสามารถของชาเขียวในการลดอัตราเสี่ยงของการเป็นมะเร็งหลายๆ ชนิดในหลายประเทศ<sup>92-95</sup> ก่อให้เกิดการค้นคว้าวิจัยชาเขียวตลอดมาจนเป็นที่ยอมรับกันว่า ชาเขียวมีฤทธิ์ในการต้านมะเร็งที่น่าจะผ่านทางกลไกของการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน ยกตัวอย่างเช่น Boon H และคณะทำการสำรวจผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศแคนาดาในปี ค.ศ. 2000 พบว่า การนำการแพทย์ทางเลือก เช่น ชาเขียวมาใช้กับมะเร็งเต้านมก็พบว่า มีแนวโน้มในทางที่ดี<sup>96</sup> ขณะที่ Katiyar SK และคณะก็ทำการศึกษาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งที่สหรัฐอเมริกาว่า ชาเขียวให้ผลในการป้องกันมะเร็งผิวหนัง<sup>97</sup> และในปีเดียวกันนี้ Wang HK ก็รายงานการนำสารสกัดจากชาเขียว GTE-TP91 มาทดลองกับผู้ป่วยมะเร็งใน clinical trial phase I ในสหรัฐอเมริกาแล้ว<sup>24</sup>

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (clinical trial phase I) ของชาเขียวกำลังดำเนินการอยู่ที่ MD Anderson Cancer Center โดยความร่วมมือกับ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของการดื่มชาเขียววันละ  $\leq 10$  ถ้วย หรือ  $> 2.4$  ลิตรต่อวันในผู้ป่วยมะเร็ง 30 รายที่มีก้อนเนื้องอก (advanced solid tumor) ทั้งนี้ให้ผู้ป่วยบริโภคผงชาเขียว (formulated powdered green tea) ในรูปแคปซูลเป็นเวลา  $\geq 6$  เดือน<sup>7</sup>



การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยากันอย่างต่อเนื่องในระดับเซลล์และโมเลกุล ระบาดวิทยา และการริเริ่มนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก เหล่านี้เป็นแนวโน้มที่บ่งบอกอย่างค่อนข้างชัดเจนว่า นอกจากการบริโภคเพื่อบำรุงสุขภาพตามปกติแล้ว โอกาสที่จะนำชาเขียวมาสกัดหรือกระทำการอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อนำมาใช้ในทางคลินิกก็มีความเป็นไปได้สูงมาก

### ข้อคิดในการบริโภคชาเขียว

ปัจจุบันกลไกการออกฤทธิ์ของชาเขียวยังไม่เป็นที่ยืนยันแน่นอน แต่ก็เชื่อว่าจะมีผลดีต่อสุขภาพในหลายๆ ประเด็นดังกล่าวมาแล้ว โดยเฉพาะในเรื่องของการต้านสารอนุมูลอิสระและปฏิกิริยาออกซิเดชัน<sup>9</sup> ลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง<sup>50, 71, 92, 98, 99</sup> ลดปริมาณไขมันในกระแสเลือด<sup>22, 23</sup> นอกจากนี้ชาเขียวยังมีฤทธิ์อื่นๆ ที่ดีต่อสุขภาพแต่ไม่สามารถนำมากล่าวในรายละเอียดได้หมด ณ ที่นี้ เช่น ยับยั้งการแข็งตัวของเกร็ดเลือด<sup>100, 101</sup> ลด activity ของ phospholipase A2<sup>101</sup> ลดการอักเสบ<sup>102</sup> ลดการก่อตัวของหลอดเลือด<sup>102</sup> ปกป้องตับจากสารพิษต่างๆ<sup>43</sup> ประกอบกับการดื่มชาเขียวก็นับเป็นวัฒนธรรมที่ดีในการดื่มชาโดยเฉพาะประชากรทางเอเชียอยู่แล้ว และมีราคาไม่แพงนัก ดังนั้นในการสนับสนุนให้ดื่มชาเขียวเป็นประจำเพื่อบำรุงสุขภาพและป้องกันโรคร้ายไข้เจ็บในอนาคตก็น่าจะเป็นเรื่องดีอย่างหนึ่งในชีวิตประจำวัน

ขณะเดียวกันก็ไม่ควรลืมว่าการบริโภคชาเขียวด้วยการชงน้ำร้อนดื่มร้อน ผู้บริโภคจะได้รับสาร caffeine ไปด้วยในเวลาเดียวกัน ผู้ป่วยโรคหัวใจและผู้ที่ย่านหลับยากควรต้องตระหนักในข้อนี้ แม้ caffeine ในส่วนนี้จะไม่มากเท่าการดื่มกาแฟแต่หากดื่มชาเขียวมากๆ ก็ต้องคำนึงถึงสาร caffeine ไปด้วย ข้อเตือนใจอีกประการหนึ่งคือการบริโภคสารทุกชนิดควรอยู่ในระดับพอดี สิ่งใดที่มากเกินไปก็อาจก่อให้เกิดโทษได้ อย่างน้อยก็ทำให้ตับและไตต้องทำงานหนักในการทำลายและขับออกจากร่างกาย

### หนังสืออ้างอิง

1. Alschuler L. Green Tea : Healing tonic. Am J Nat Med 1998; 5 ; 28-31.
2. Ahmad N, Hasan M. Green tea polyphenols and cancer : biological mechanisms and practical implications. Nutrition Review 1999 ; March ; 78-83.
3. Brown MD. Green tea (*Camellia sinensis*) extract and its possible role in prevention of cancer. Altern Med Rev 1999; 4 ; 360-70.
4. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols : prevention of cancer and optimizing health. Am J Clin Nutr 2000 ; 71 : 1698S-1702S.
5. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. Prev Med 1992 ; 21 : 334-50.
6. Yang CS, Chen L, Lee MJ, Balentine D, Kuo MC, Schantz SP. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998 ; 7 : 351-4.
7. Astill C, Birch MR, Dacombe C, Humphrey PG, Martin PT. Factors affecting the caffeine and polyphenol contents of black and green tea infusions. J Agric Food Chem 2001 ; 49 : 5340-7.
8. Mukhtar H, Ahmad N. Green tea in chemoprevention of cancer. Toxicol Sci 1999 ; 52 : 111-7.
9. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. Biochem Pharmacol 1999 ; 58 : 911-5.
10. Riemersma RA, Rice-Evans CA, Tyrrell RM, Clifford MN, Lean ME. Tea flavonoids and cardiovascular health. QJM 2001 ; 94 : 277-82.
11. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. Mutat Res 2001 ; 475 : 89-111.
12. Colic M, Pavelic K. Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. J Mol Med 2000 ; 78 : 333-6.
13. Katiyar SK, Elmets CA. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection (Review). Int J Oncol 2001 ; 18 : 1307-13.
14. Benzie IF, Szeto YT, Strain JJ, Tomlinson B. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. Nutr Cancer 1999 ; 34 : 83-7.
15. Chen L, Lee MJ, Li H, Yang CS. Absorption, distribution, elimination of tea polyphenols in rats. Drug Metab Dispos 1997 ; 25 : 1045-50.
16. Van het Hof KH, Wiseman SA, Yang CS, Tijburg LB. Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption. Proc Soc Exp Biol Med 1999 ; 220 : 203-9.



17. Suganuma M, Okabe S, Sueoka N, Sueoka E, Matsuyama S, Imai K, Nakachi K, Fujiki H. Green tea and cancer chemoprevention. *Mutat Res* 1999 ; 428 : 339-44.
18. Van het Hof KH, Kivits GA, Weststrate JA, Tijburg LB. Bioavailability of catechins from tea : the effect of milk. *Eur J Clin Nutr* 1998 ; 52 : 356-9.
19. Surh YJ. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Research* 1999 ; 428 : 305-27.
20. Yang CS, Yang GY, Landau JM, Kim S, Liao J. Tea and tea polyphenols inhibit cell hyperproliferation, lung tumorigenesis, and tumor progression. *Exp Lung Res* 1998 ; 24 : 629-39.
21. Chen C, Yu R, Owuor ED, Kong AN. Activation antioxidant-response element (ARE), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and caspases by major green tea polyphenol components during cell survival and death. *Arch Pharm Res* 2000 ; 23 : 605-12.
22. Abdulla M, Gruber P. Role of diet modification in cancer prevention. *Biofactors* 2000 ; 12 : 45-51.
23. Inoue M, Tajima K, Mizutani M, Iwata H, Iwase T, Miura S, Hirose K, Hamajima N, Tominaga S. Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence : follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Lett* 2001 ; 167 : 175-82.
24. Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs* 2000 ; 9 : 2103-19.
25. Kavanagh KT, Hafer LJ, Kim DW, Mann KK, Sherr DH, Rogers AE, Sonenshein GE. Green tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. *J Cell Biochem* 2001 ; 82 : 387-98.
26. Weisburger JH. Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tea. *Food Chem Toxicol* 1999 ; 37 : 943-8.
27. Kuroda Y, Hara Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutat Res* 1999 ; 436 : 69-97.
28. Agarwal R. Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem Pharmacol* 2000 ; 60 : 1051-9.
29. Yoshino K, Hara Y, Sano M, Tomita I. Antioxidative effects of black tea theaflavins and thearubigin on lipid peroxidation of rat liver homogenates induced by tert-butyl hydroperoxide. *Biol Pharm Bull* 1994 ; 17 : 146-9.
30. Sano M, Takahashi Y, Yoshino K, Shimoi K, Nakamura Y, Tomita I, Oguni I, Konomoto H. Effect of tea (*Camellia sinensis* L.) on lipid peroxidation in rat liver and kidney : a comparison of green and black tea feeding. *Biol Pharm Bull* 1995 ; 18 : 1006-8.
31. Yoshioka H, Kurosaki H, Yoshinaga K, Saito K, Yoshioka H. Beta-ray-induced scission of DNA in tritiated water and protection by a green tea percolate and (-)-epigallocatechin gallate. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997 ; 61 : 1560-3.
32. Miura S, Watanabe J, Sano M, Tomita T, Osawa T, Hara Y, Tomita I. Effects of various natural antioxidants on the Cu<sup>2+</sup>-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *Biol Pharm Bull* 1995 ; 18 : 1-4.
33. Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, Yoshida H, Ayaori M, Nishiwaki M, Yonemura A, Hara Y, Nakamura H. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 261-6.
34. Aucamp J, Gaspar A, Hara Y and Apostolides Z. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). *Anticancer Res* 1997 ; 17 : 4381-5.
35. Hasaniya N, Youn K, Xu M, Hernaez J, Dashwood R. Inhibitory activity of green and black tea in a free radical generating system using 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline as substrate. *Jpn J Cancer Res* 1997 ; 88 : 553-8.
36. Katiyar SK, Mukhtar H. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment to mouse skin prevents UVB-induced infiltration of leukocytes, depletion of antigen-presenting cells, and oxidative stress. *J Leukoc Biol* 2001 ; 69 : 719-26.
37. Yang GY, Liao J, Kim K, Yurkow EJ, Yang CS. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis* 1998 ; 19 : 611-6.
38. Record IR and Dreosti IE. Protection by black tea and green tea against UVB and UVA + B induced skin cancer in hairless mice. *Mutat Res* 1998 ; 422 : 191-9.
39. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 491S-499S.
40. Hoggson JM, Puddey IB, Croft KD, Burke V, Mori TA, Caccetta RA, Beilin LJ. Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 : 1103-7.
41. Yang CS. Tea and health. *Nutrition* 1999 ; 15 : 946-9.
42. Weisburger JH. Tea and health : the underlying mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999 ; 220 : 271-5.
43. Scott Luper, ND. A review of plants used in the treatment of liver disease: part two. *Altern Med Rev* 1999 ; 4 : 178-89.
44. Manson MM, Holloway KA, Howells LM, Hudson EA, Plummer SM, Squires MS, Prigent SA. Modulation of signal-transduction pathways by chemopreventive agents. *Biochem Soc Trans* 2000 ; 28 : 7-12.
45. Liang YC, Lin-shiau SY, Chen CF, Lin JK. Suppression of extracellular signals and cell proliferation through EGF receptor binding by (-)-epigallocatechin gallate in human A431 epidermoid carcinoma cells. *J. Cell. Biochem.* 1997 ; 67 : 55-65.
46. Ahn HY, Hadizadeh KR, Seul C, Yun YP, Vetter H, Sachinidis A. Epigallocatechin-3 gallate selectively inhibits the PDGF-BB-induced intracellular signaling transduction pathway in



- vascular smooth muscle cells and inhibits transformation of sis-transfected NIH 3T3 fibroblasts and human glioblastoma cells (A172). *Mol Biol Cell* 1999 ; 10 : 1093-104.
47. Liang YC, Chen YC, Lin YL, Lin-Shiy SY, Ho CT, Lin JK. Suppression of extracellular signals and cell proliferation by the black tea polyphenol, theaflavin-3,3'-digallate. *Carcinogenesis* 1999 ; 20 : 733-6.
  48. Sachinidis A, Seul C, Seewald S, Ahn H, Ko Y, Vetter H. Green tea compounds inhibit tyrosine phosphorylation of PDGF beta-receptor and transformation of A172 human glioblastoma. *FEBS Lett* 2000 ; 471 : 51-5.
  49. Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka E, Suga K, Imai K and Nakachi K. A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-alpha, and cancer preventive agents (-)- epigallocatechin gallate and green tea-a review. *Cancer Detect Prev* 2000 ; 24 : 91-9.
  50. Fujiki H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999 ; 125 : 589-97.
  51. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res* 1988 ; 202 : 307-24.
  52. Vermeer ITM, Moonen EJC, Dallinga JW, Kleinjans JCS, van Maanen JMS. Effect of ascorbic acid and green tea on endogenous formation of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosopiperidine in humans. *Mutat Res* 1999 ; 428 : 353-61.
  53. Weisburger JH, Rivenson A, Aliaga C, Reinhardt J, Kelloff GJ, Boone CW, Steele VE, Balentine DA, Pittman B, Zang E. Effect of tea extracts, polyphenols, and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 ; 217 : 104-8.
  54. Catterall F, Souquet JM, Cheynier V, de Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Clifford MN, Ioannides C. Differential modulation of the genotoxicity of food carcinogens by naturally occurring monomeric and dimeric polyphenolics. *Environ Mol Mutagen* 2000 ; 352 : 86-98.
  55. Weisburger JH, Dolan L, Pittman B. Inhibition of PhIP mutagenicity by caffeine, lycopene, daidzein, and genistein. *Mutat Res* 1998 ; 416 : 125-8.
  56. Soliman KF, Mazzio EA. In vitro attenuation of nitric oxide production in C6 astrocyte cell culture by various dietary compounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 ; 218 : 390-7.
  57. Chan MM, Fong D, Ho CT, Huang HI. Inhibition of inducible nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity by epigallocatechin gallate, a natural product from green tea. *Biochem Pharmacol* 1997 ; 54 : 1281-6.
  58. Lee SF, Lin JK. Inhibitory effects of phytopolyphenols on TPA-induced transformation, PKC activation, and *c-jun* expression in mouse fibroblast cells. *Nutr Cancer* 1997 ; 28 : 177-83.
  59. Dong Z, Ma W, Huang C, Yang CS. Inhibition of tumor promoter-induced activator protein 1 activation and cell transformation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechin gallate, and theaflavins. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 414-9.
  60. Chen ZP, Schell JB, Ho CT, Chen KY. Green tea epigallocatechin gallate shows a pronounced growth inhibitory effect on cancerous cells but not on their normal counterparts. *Cancer Lett* 1998 ; 129 : 173-9.
  61. Naasani I, Seimiya H, Tsuruo T. Telomerase inhibition, telomere shortening, and senescence of cancer cells by tea catechins. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 249 : 391-6.
  62. L'Allemain G. Multiple actions of EGCG, the main component of green tea. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 721-4.
  63. Yang CS, Lee MJ, Chen L, Yang GY. Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1997 ; 105 : 971-6.
  64. Kohlmeier L, Weterings KG, Steck S, Kok FJ. Tea and cancer prevention : an evaluation of the epidemiologic literature. *Nutr Cancer* 1997 ; 27 : 1-13.
  65. Katiyar SK, Mukhtar H. Tea antioxidants in cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997 ; 27 : 59-67.
  66. Hirose M, Takahashi S, Ogawa K, Futakuchi M, Shirai T. Phenolics : blocking agents for heterocyclic amine-induced carcinogenesis. *Food Chem Toxicol* 1999 ; 37 : 985-92.
  67. Oguri A, Suda M, Totsuka Y, Sugimura T, Wakabayashi K. Inhibitory effects of antioxidants on formation of heterocyclic amines. *Mutat Res* 1998 ; 402 : 237-45.
  68. Liao S, Umekita Y, Guo J, Kokintis JM, Hiipakka RA. Growth inhibition and regression of human prostate and breast tumors in athymic mice by tea epigallocatechin gallate. *Cancer Lett* 1995 ; 96 : 239-243.
  69. Katdare M, Singhal H, Newmark H, Osborne MP, Telang NT. Prevention of mammary preneoplastic transformation by naturally-occurring tumor inhibitors. *Cancer Lett* 1997 ; 111 : 141-7.
  70. Hibasami H, Achiwa Y, Fujikawa T, Komiya T. Induction of programmed cell death (apoptosis) in human lymphoid leukemia cells by catechin compounds. *Anticancer Res* 1996 ; 16 : 1943-6.
  71. Valcic S, Timmermann BN, Alberts DS, Wachter GA, Krutzsch M, Wymer J, Guillen JM. Inhibitory effect of six green tea catechins and caffeine on the growth of four selected human tumor cell lines. *Anticancer Drugs* 1996 ; 7 : 461-8.
  72. Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka E, Suga K, Imai K, Nakachi K, Kimura S. Mechanistic findings of green tea as cancer preventive for humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999 ; 220 : 225-8.
  73. Hirose M, Hoshiya T, Akagi K, Futakuchi M, Ito N. Inhibition of mammary gland carcinogenesis by green tea catechins and other naturally occurring antioxidants in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz[alpha]



- anthracene. *Cancer Lett* 1994 ; 83 : 149-56.
74. Hirose M, Akagi K, Hasegawa R, Yaono M, Satoh T, Hara Y, Wakabayashi K, Ito N. Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis by antioxidants in F344 female rats. *Carcinogenesis* 1995 ; 16 : 217-21.
75. Gupta S, Ahmad N, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea. *Semin Urol Oncol* 1999 ; 17 : 70-6.
76. Paschka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett* 1998 ; 130 : 1-7.
77. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998 ; 31 : 151-9.
78. Hibasami H, Komiya T, Achiwa Y, Ohnishi K, Kojima T, Nakanishi K, Akashi K, Hara Y. Induction of apoptosis in human stomach cancer cells by green tea catechins. *Oncol Rep* 1998 ; 5 : 527-9.
79. Halliwell B, Zhao K, Whiteman M. The gastrointestinal tract : a major site of antioxidant action? *Free Radic Res* 2000 ; 33 : 819-30.
80. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Boone CW, Malone WA, Hawk ET, Lieberman R, Lawrence JA, Kopelovich L, Ali I, Viner JL, Sigman CC. Progress in cancer chemoprevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 889 : 1-13.
81. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Malone WA, Boone CW, Kopelovich L, Hawk ET, Lieberman R, Lawrence JA, Ali I, Viner JL, Sigman CC. Progress in cancer chemoprevention : development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000 ; 130 : 467S-471S.
82. Weisburger JH. Approaches for chronic disease prevention based on current understanding of underlying mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 : 1710S-1714S.
83. Lin JK and Liang YC. Cancer chemoprevention by tea polyphenols. *Proc Natl Sci Coun Repub China B* 2000 ; 24 : 1-13.
84. Ahmad N, Mukhtar H. Cutaneous photochemoprotection by green tea : a brief review. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001 ; 14 : 69-76.
85. Khafif A, Schantz SP, al-Rawi M, Edelstein D, Sacks PG Green tea regulates cell cycle progression in oral leukoplakia. *Head Neck* 1998 ; 20 : 528-34.
86. Stratton SP, Dorr RT, Alberts DS. The state-of-the-art in chemoprevention of skin cancer. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 1292-7.
87. Wei H, Frenkel K. Relationship of oxidative events and DNA oxidation in SENCAR mice to in vivo promoting activity of phorbol ester-type tumor promoters. *Carcinogenesis* 1993 ; 14 : 1195-201.
88. Bickers DR, Athar M. Novel approaches to chemoprevention of skin cancer. *J Dermatol* 2000 ; 27 : 691-5.
89. Dong Z. Effects of food factors on signal transduction pathways. *Biofactors* 2000 ; 12 : 17-28.
90. Surh Y, Chun K, Cha H, Han SS, Keum Y, Park K, Lee SS. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phyto-chemicals : down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappaB activation. *Mutat Res* 2001 ; 480-481 : 243-68.
91. Pietta PG, Simonetti P, Gardana C, et al. Catechin metabolites after intake of green tea infusions. *Biofactors* 1998 ; 8 : 111-8.
92. Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka N, Komori A, Sueoka E, Koza T, Tada Y, Suga K, Imai K, Nakachi K. Cancer inhibition by green tea. *Mutat. Res* 1998 ; 402 : 307-10.
93. Nakachi K, Suemasu K, Suga K, Takeo T, Imai K, Higashi Y. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* 1998 ; 254-61.
94. Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 1038-49.
95. Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev Med* 1997 ; 26 : 769-75.
96. Boon H, Stewart M, Kennard MA, Gray R, Sawka C, Brown JB, McWilliam C, Gavin A, Baron RA, Aaron D and Haines-Kamka T. Use of complementary / alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario : prevalence and perceptions. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2515-21.
97. Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 989-94.
98. Suganuma M, Okabe S, Oniyama M, Tada Y, Ito H, Fujiki H. Wide distribution of [3H](-)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. *Carcinogenesis* 1998 ; 19 : 1771-6.
99. Kang WS, Lim IH, Yuk DY, Chung KH, Park JB, Yoo HS, Yun YP. Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-epigallocatechin gallate. *Thromb Res* 1999 ; 96 : 229-37.
100. Yang JA, Choi JH, Rhee SJ. Effects of green tea catechin on phospholipase A2 activity and antithrombus in streptozotocin diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999 ; 45 : 337-46.
101. Tariq M, Haqqi, Donald D. Anthony, Sanjay Gupta, Nihal Ahmad, M.-S. Lee, Ganesh K Kumar, Hasan Mukhtar. Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 4524-9.
102. McCarty MF. Polyphenol-mediated inhibition of AP-1 transactivating activity may slow cancer growth by impeding angiogenesis and tumor invasiveness. *Med Hypotheses* 1998 ; 50 : 511-4.