

茶叶功能成分预防心血管疾病研究进展

李秀平^{1,2}, 欧阳建^{1,2}, 周方^{1,2}, 黄建安^{1,2,3}, 刘仲华^{1,2,3,*}

(1.湖南农业大学 茶学教育部重点实验室, 湖南 长沙 410128; 2.国家植物功能成分利用工程技术研究中心, 湖南农业大学, 湖南 长沙 410128; 3.植物功能成分利用省部共建协同创新中心, 湖南 长沙 410128)

摘要: 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生主要受环境与遗传因素的影响, 其主要病因包括高血糖、高脂血症等血液异常以及糖尿病和动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等, 所造成的相关代谢性疾病成为个人繁重的健康负担。本文综述了茶叶中茶多酚类物质、儿茶素聚合类物质、茶多糖等功能成分以及与天然产物协同预防CVD的研究现状, 总结了以上功能成分通过降糖降脂、调节肠道功能、预防AS及相关保护作用改善CVD的主要机制, 并对茶叶功能成分的利用与研究方向进行了展望。旨在为饮茶预防亚健康及茶叶功能产品研发提供理论参考。

关键词: 茶叶功能成分; 代谢疾病; 协同作用; 心血管疾病; 机理

Recent Advances in Research on Functional Components in Tea that Can Prevent Cardiovascular Disease

LI Xiuping^{1,2}, OUYANG Jian^{1,2}, ZHOU Fang^{1,2}, HUANG Jian'an^{1,2,3}, LIU Zhonghua^{1,2,3,*}

(1. Key Lab of Tea Science, Ministry of Education, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. National Research Center of Engineering Technology for Utilization Ingredients from Botanicals, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 3. Co-innovation Center of Education Ministry for Utilization of Botanical Functional Ingredients, Changsha 410128, China)

Abstract: The occurrence of cardiovascular disease (CVD) is mainly affected by the environment and heredity, and the major causes include blood abnormalities such as hyperglycemia and hyperlipidemia, as well as diabetes and atherosclerosis (AS). CVD has become a heavy health burden on individuals. The current status of research on the preventive effect of tea functional ingredients such as polyphenols, polymerized catechins and polysaccharides alone and in combination with natural products on CVD is summarized. The major underlying mechanisms are reviewed such as by reducing blood glucose and lipids, regulating intestinal function, preventing AS or exerting other related protective effects. Directions for future utilization and research of tea functional components are also proposed. This review will provide a theoretical reference for the prevention of sub-health by drinking tea and for the development of functional tea products.

Keywords: tea functional components; metabolic disease; synergistic effect; cardiovascular disease; mechanism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20191015-137

中图分类号: TS272.5

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2020) 21-0311-10

引文格式:

李秀平, 欧阳建, 周方, 等. 茶叶功能成分预防心血管疾病研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(21): 311-320. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20191015-137. <http://www.spkx.net.cn>

LI Xiuping, OUYANG Jian, ZHOU Fang, et al. Recent advances in research on functional components in tea that can prevent cardiovascular disease[J]. Food Science, 2020, 41(21): 311-320. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20191015-137. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2019-10-15

基金项目: 现代农业产业技术体系建设专项 (CARS-19-C01); “十三五”国家重点研发计划重点专项 (2018YFC1604405); 国家自然科学基金面上项目 (31471590); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31100501; 31801547)

第一作者简介: 李秀平 (1995—) (ORCID: 0000-0001-8343-7117), 男, 硕士研究生, 研究方向为茶叶加工及功能成分化学。

E-mail: 1366325754@qq.com

*通信作者简介: 刘仲华 (1965—) (ORCID: 0000-0003-0000-4565), 男, 教授, 博士, 研究方向为茶叶加工理论与技术、茶叶深加工与功能成分利用、茶与健康。E-mail: zhonghua-liu@hunau.edu.cn

茶是营养成分和功能成分丰富的饮品,迄今为止,国内外对茶与健康的关系开展了大量研究。茶叶中有利于预防心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的主要功能性成分,包括茶多酚类物质(儿茶素(tea catechins)、黄酮及黄酮醇类)、儿茶素类聚合物(茶黄素(theaflavins, TFs)、茶红素(thearubigins, TRs)、茶褐素(theabrownins, TBs)、聚酯型儿茶素(theasinensins, TSs)、乌龙茶聚合多酚(oolong tea polymerization polyphenols, OTPP))以及茶多糖(tea polysaccharide, TP)等^[1-3]。医学研究表明,胰岛 β 细胞异常、胰岛素敏感性低、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)以及糖代谢能力的降低是高血糖发生的主要机制。促进胰岛 β 细胞功能的恢复、改善胰岛素分泌可以起到降低血糖的作用;甘油三酯(triglyceride, TG)与总胆固醇(total cholesterol, TC)水平过高导致的血脂异常是CVD的常见病因^[4-9]。而高血糖是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2D)的主要症状,大多数患者还会出现血脂异常,是最终发生肾病综合征以及CVD的重要病因^[10]。继发性高脂血症的发生主要是由于代谢系统的紊乱,相比单纯性高血糖,高血脂与高血糖合并症状更易引起CVD^[10-11]。

本文在整理大量文献的基础上,重点就以上功能性成分预防CVD作用的研究现状进行概述,总结了其他物质如水苏糖(stachyose tetrahydrate, ST)、大麦 β -葡聚糖(barley β -glucan, BG)、二烯丙基二硫化物等与茶叶功能成分在改善CAD方面的协同作用,阐述了茶叶功能成分预防CVD的主要作用机制,并对茶叶功能成分的研究应用进行了展望。

1 茶多酚类物质

茶叶中茶多酚类(tea polyphenols, TPs)具有降血糖、降血脂功效的物质主要包括以儿茶素为主体的黄烷醇类、以2-苯基色原酮基本结构的黄酮类及黄酮醇类。表型儿茶素主要有表儿茶素(epicatechin, EC)、表没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECG)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG) 4种,对儿茶素进行修饰后的儿茶素衍生物在功效上更强,扩展了其应用领域^[12]。茶叶中主要的3种黄酮醇山柰素(kaempferol, KPF)、槲皮素、杨梅素与糖结合形成黄酮苷类也是重要作用成分。

1.1 茶多酚类物质的降血糖作用

诸多国内外学者通过一系列动物实验^[13-22]与临床研究^[19,23-25]发现TPs或其单体成分能通过不同途径起到降血糖的作用。其中,Butacnum等^[23]通过临床双盲随机对照

实验证实了不同剂量的TPs和红茶聚合多酚对正常受试者和糖尿病前期患者餐后血糖增量具有明显降低作用。实验表明,EGCG可明显抑制体重增加,降低空腹血糖以及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平,从而认为EGCG能够有效抵御肥胖与高血糖^[13-15,26-27]。T2D以及糖代谢紊乱性疾病治疗重点在于减轻IR和增强胰岛素信号传导通路。Lu Gan等^[14]从非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)入手,发现EGCG可增强胰岛素清除和小鼠肝脏中胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)活性以及相关蛋白的表达,且具有剂量依赖性,进而认为IDE可能是治疗NAFLD的药物靶点。

减少葡萄糖摄取是预防和治疗高血糖的另一方法。Liu Jie^[16]和Tenore^[28]等发现食用高直链淀粉的小鼠餐后血糖浓度低且峰值明显延迟,TPs与直链淀粉可能具有相互作用,能够减少葡萄糖的吸收。IR的降低可能与抑制炎症有关^[17]。细胞实验证实了富含EC食品可通过减少内脏脂肪组织炎症来减轻相关IR,并且表明EC通过减轻脂肪细胞内质网与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的氧化应激(oxidative stress, OS)和核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)(致炎信号通路)活化起到抗炎效果^[18]。EC还具有与2,3-二羟基苯甲酸(2,3-dihydroxybenzoic acid, DHBA)相同的功效,能够控制葡萄糖吸收和降低磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的水平来达到调节肾脏葡萄糖稳态,并且激活大鼠肾细胞中的磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)途径增强胰岛素信号传导^[19]。

大样本跟踪研究发现,在一定量范围内黄酮及黄酮醇类长期摄入量每增加2.5倍,T2D发生率降低26%^[29]。Zhang Yanling等^[30]观察到KPF与胰岛 β 细胞株共育能抑制凋亡信号胱天蛋白酶-3(caspase-3, CASP3)的活化,PI3K特异性抑制剂研究表明KPF的抗细胞凋亡依赖于PI3K/AKT和c-AMP/PKA途径。而灌胃KPF(50 mg/(kg m_b · d))则降低了小鼠丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PCase)活性、下调糖异生过程,且高剂量KPF显著降低了糖尿病大鼠血糖水平($P < 0.05$),并上调胰岛素敏感性^[31-32]。此外,Luo Cheng等^[32]首次证实KPF与阿司匹林具相似效果,可能通过抑制肝脏IKK β (催化亚基)/NF- κ B信号来控制NF- κ B/P65的磷酸蛋白水平,达到调节肝脏炎症并治疗糖尿病大鼠的作用。另外,二氢杨梅素能激活腺苷酸活化蛋白激酶-过氧化物辅激活因子1 α 去乙酰化酶3(AMPK-PGC-1 α Sirt3)信号通路,上调胰岛素信号传导以及骨骼肌胰岛素敏感性^[31]。以上研究表明茶叶中存在的黄酮醇类可通过上调胰岛 β 细胞活性、增强胰岛素敏感性、促进胰岛素信号传导和抗炎等机制来控制血糖。

1.2 茶多酚类物质的降血脂作用

基础研究表明,儿茶素能有效下调TG、TC和LDL含量^[13-14,17,26,28,33-36]。长时间高水平的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是导致高脂血症的直接因素,并对胰岛β细胞功能有一定负作用。TPs中EGC、EGCG可通过直接抑制脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)活性或通过PI3K-AKT信号传导下调过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferators-activated receptors γ, PPARγ)和FAS表达水平达到减少TG的效果^[33,37-38]。另外,Ge Hu等^[39]研究表明,ECG和EGCG能通过下调甲羟戊酸途径中的3种酶(甲羟戊酸激酶(mevalonate kinase, MKK)、甲羟戊酸5-焦磷酸脱羧酶(mevalonate 5-diphosphate decarboxylase, MDD)和焦磷酸法尼酯合成酶(farnesyl pyrophosphate synthetase, FPPS))的活性来抑制胆固醇合成。

临床实验证实了持续摄入含有高水平儿茶素的绿茶能显著降低体脂含量、体质量和LDL氧化能力,减少CVD患病风险^[24-25]。受试者在补充红茶(含有高水平的没食子酸衍生物(50.0 ± 0.4) mg/L、黄烷-3-醇(42 ± 2) mg/L、黄酮醇(32 ± 1) mg/L和TFs(90 ± 1) mg/L) 84 d后发现空腹血糖(18.4%)和甘油三酯(35.8%)水平明显下降($P < 0.001$)^[24]。

黄酮类化合物与EGCG等具有相似的降血脂作用。通过模拟人体肠道吸收环境发现,槲皮素和EGCG对抑制胆固醇酯酶有良好的效果,而对于降低胆固醇在胶束中的溶解度来说,EGCG和苦味素的作用最佳^[40]。Lee等^[41]实验表明,KPF降低TG积累具有剂量以及时间依赖性,这与KPF可能与过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptors α, PPARα)结合刺激FA氧化信号传导有关。

1.3 茶多酚类物质的肠道调节作用

肠道微生物的组成与机体糖脂代谢有密切联系,TPs可通过平衡肠道微生物群来调节糖脂代谢。TPs或其单体EGCG能够调节高糖脂饮食后肠道微生物群的丰富度、多样性及稳定性,并且降低肠胃胆汁酸含量,增加胆固醇和脂质的排泄,对高脂饮食诱导的肥胖具有显著抑制作用^[21,26,42]。实验表明,TPs通过增加拟杆菌门的相对丰度和降低厚壁菌门的相对丰度或降低厚壁菌门与拟杆菌门的比值(F/B)来调节实验鼠盲肠微生物群的组成并提高盲肠微生物多样性^[38,43-44]。而Xia Yun等^[43]使用16S rRNA高通量测序发现TPs可能通过刺激II型分泌系统(type II secretion system, T2SS)、T3SS、延伸因子(elongation factors, EF)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPD)的表达促进了嗜黏蛋白阿克曼氏菌的生长并且改变了大鼠盲肠菌群构成($P < 0.05$)。然而,临床实验通过对志愿者12周的

研究认为绿茶对肠道微生物组成没有显著影响^[45],但也有研究表明饮用绿茶2周改变了志愿者口腔和肠道微生物群^[46],这可能与时间及环境条件有关,在无恶性干扰下机体调节肠道菌群至初态或稳态,还需进一步进行对照实验证实。

1.4 茶多酚类物质的肝保护及预防AS作用

肝脏作为人体最重要的代谢和解毒器官,时刻参与糖脂代谢。绿茶多酚或单体(-)-表没食子儿茶素3-O-甲基没食子酸酯((-)-epigallocatechin-3'-O-methylether gallate, EGCG3''Me)、二氢杨梅素能显著下调谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,并上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,起到肝脏保护的作用^[42,47-51]。通过对NAFLD患者临床实验发现,儿茶素及其单体EGCG能改善ALT及8-异前列腺素水平^[52]。EGCG在对抗肝脏组织脂质过氧化和炎症以及改善脂肪变性、小叶炎症及肝脏气球样变等方面都具有剂量依赖性^[13,52-54]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是CVD最常见病因,预防血管内皮功能障碍和改善平滑肌细胞功能可有效保护血管内环境,大幅减少CVD的发生^[55-60]。Yin Jianguo^[55]和Liu Shumin^[56]等认为EGCG通过Jagged-1(通路关键效应蛋白)/Notch信号(调节细胞生长信号通路)传导途径保护人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)免受氧化型低密度脂蛋白诱导的内皮功能障碍,并可通过调节线粒体细胞凋亡和PI3K/AKT/eNOS信号传导途径来预防同型半胱氨酸诱导的HUVECs凋亡。有研究认为TPs能够明显抑制人体血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)迁移与增殖^[61]。黄酮醇的抗AS活性强于黄烷酮和黄酮,但KPF、槲皮素和杨梅素都可通过抗炎、抑制LDL氧化方面保护肝脏,增强肝脏活力^[31,57,61]。

2 儿茶素类聚合物

2.1 儿茶素类聚合物的降血糖作用

研究发现茶叶加工过程形成的色素对高血糖血脂具有调节作用。细胞以及动物实验均表明TFs和TBs有降血糖作用^[27,62-65],而TFs在蔗糖负荷实验中能明显抑制小鼠血糖水平升高^[62]。胰岛素是影响血糖水平变化的重要因素,基于TFs的保健饮料能降低大鼠血清胆固醇、LDL和TG浓度,而含有TFs和TRs的饮料也能最大程度降低血糖浓度和增加胰岛素浓度^[63]。Tong Tuantuan等^[64]对棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导具有胰岛素抵抗的HepG2细胞研究发现,TFs能够逆转PA对HepG2细胞摄取2-(N-7-硝基-2,1,3-苯并噻二唑-4-氨基)-2-脱氧-D-葡萄糖的抑制作用

($P<0.05$), 并通过胰岛素受体底物1/AKT/葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporters 4, GLUT4) 途径改善PA诱导的HepG2细胞的葡萄糖摄取和胰岛素敏感性。

改善机体对葡萄糖的摄取能力, 可以缓解血清高血糖状态。Qiu Ju等^[65]首次发现50 $\mu\text{mol/L}$ 的聚酯型儿茶素A (theasinesin A, TSA) 和聚酯型儿茶素B相当于1 $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素能促进大鼠骨骼肌细胞摄取葡萄糖, 揭示了TSs通过激活钙调素激酶 (calcium/calmodulin kinase kinase, CAMKK) 介导的AMPK磷酸化信号通路刺激大鼠骨骼肌细胞摄取葡萄糖。最近有研究表明TFs处理显著改变了盲肠和结肠中的细菌群落结构, 提示TFs对小鼠降血糖作用与调节肠道微生物群相关^[66]。此外, 含有大量TBs的速溶黑茶在体外对 α -葡萄糖苷酶活性抑制率达81.8%, 可改善餐后高血糖症状^[27]。

2.2 儿茶素类聚合物的降血脂作用

流行病学研究发现, 长期饮茶人体TG、TC含量比较稳定^[29]。相对于儿茶素, 红茶中的TFs对FAS的抑制效果更好, 能够有效调节细胞脂质代谢, 降低细胞脂质水平, TFs还能够清除肝细胞脂肪堆积, 增强肝脏脂质代谢, 起到防治高血脂的作用^[67]。抑制胰脂肪酶 (pancreatic lipase, PL) 活性能降低肠胃对脂肪的吸收, TFs对PL活性的半抑制浓度为 (1.9 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$ ^[34], TBs对PL活性抑制率为68.6%^[27], 而普洱茶TBs剂量依赖性抑制PL, 半抑制浓度为25.96 mg/mL^[22]。乌龙茶加工产生的OTPP也具降脂作用^[48,68]。Toyoda-Ono等^[68]以500 mg/kg m_0 和1 000 mg/kg m_0 OTPP给药量使得实验小鼠血浆甘油三酯曲线下面积分别减少53%和76%, 说明有效缓解了小鼠餐后高甘油三酯血症。

2.3 儿茶素类聚合物的肠道调节作用

调控肠胃菌群多样性与丰富性以及通过胆汁酸代谢途径抑制胆固醇吸收是儿茶素类聚合物对肠道功能的主要调节机制。TFs、TRs和TBs能极显著抑制高脂饮食大鼠TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高 ($P<0.01$), 并且能够抑制高脂饮食导致的肠道菌群物种丰度和菌群多样性的降低 ($P<0.05$)^[69-70]。另外, TFs还能与磷脂酰胆碱 (phosphatidyl cholines, PC) 特异性结合形成具有抵抗胆盐消化作用的沉淀, 降低胆固醇在胆固醇胶束中的溶解度能有效减少对脂肪的吸收^[2]。Huang Fengjie等^[71]研究发现TBs通过抑制胆盐水解酶活性, 增加回肠结合胆汁酸含量, 从而抑制肠道法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR) -成纤维细胞生长因子15/19 (fibroblast growth factor 15/19, fgf15/19) 信号通路, 同时增强胆汁酸生成替代途径相关限制酶基因的表达, 产生肝鹅去氧胆酸, 使得肝脏FXR-小异二聚体配体 (small heterodimer partner, shp) 信号通路和肝脏脂肪分解被激活, 进而

达到降血脂的作用。而肠道菌群对于小肠FXR核受体以及肝FXR受体均有一定的调节作用, 以上实验表明TBs可能通过肠道菌群-FXR轴调节脂质代谢。

2.4 儿茶素类聚合物的肝肾脏保护及预防AS作用

每日补充红茶能够增强肝脏抗氧化性和改善血管内环境代谢^[24]。对灌胃TFs和TBs的大鼠肝肾功能测试结果表明ALT活力和硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 值显著降低, 且胰岛素水平、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平、血液学参数升高, 其中以TFs和TBs组合处理组效果最好^[72-73]。Murad等^[72]建立乙酰氨基酚 (acetaminophen, AP) 毒性模型, 发现茶黄素因其抗氧化性可以保护小鼠免受AP诱导的肝毒性与肾毒性的影响。而富含TBs的速溶黑茶其超氧自由基和羟自由基清除活性强于其他类黑茶, 可有效保护肝脏^[27]。

保护肝脏功能与预防AS有着关联作用。Hung等^[54]实验发现乌龙茶中的EGCG二聚体TSA可抑制肝星状细胞生成来减弱肝纤维化改善肝功能, 进一步抑制转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 下调肝脏 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达, 缓解心脏及血管疾病。血管内皮功能会直接影响血管内代谢环境。TFs在大于10 mg/L时可减轻HUVECs受到同型半胱氨酸诱导的DNA损伤, 其主要机制与抗氧化活性下调MDA水平、上调SOD以及GSH-Px活性有关^[58]。血管内皮功能指数反映了血管内皮功能。Dagmar等^[59]研究证实500 mg TFs使血管反应性充血指数 (reactive hyperemia index, RHI) ($\text{RHI}=0.19$ 、 $P=0.06$) 得到改善, 而300 mg能显著增加RHI ($\text{RHI}=0.28$ 、 $P=0.02$)。另外, TFs处理能够抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导蛋白I κ B α 和NF- κ B/p65磷酸化导致的NF- κ B活化, 进一步抑制LPS诱导上皮细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和内皮细胞黏附分子表达^[60]。上述研究表明TFs能够预防血管内皮功能障碍, 有效保护血管内代谢环境, 但AS的病因极为复杂^[58-60], 茶叶功能成分预防AS的作用机制还有待研究。

3 茶多糖

对TP的结构进行测定, 发现其可能是一种酸性杂多糖^[74]。从血糖血脂常规指标检测来看, TP表现出了显著的降糖降脂效果^[51,74-79]。TP的多样性结构决定了其作用机制范围广且复杂。

3.1 茶多糖的降血糖作用

调节胰岛功能与改善IR是降低血糖的有效途径。

宋林珍等^[74]采用龙井老茶叶中提取的TP对小鼠进行灌胃实验,结果发现小鼠血糖浓度从18.98 mmol/L降至5.80 mmol/L ($P>0.05$)。TP组的小鼠血糖水平呈剂量依赖性下降,对胰岛 β 细胞以及胰岛素的影响表现为促进修复、增加分泌、减轻IR^[74-75,80]。Li Shuqin等^[75]研究表明TP可致血清胰岛素水平下降,并通过参与PI3K/AKT信号通路上调关键蛋白PI3K、p-AKT和GLUT4,提高T2D小鼠模型的胰岛素敏感性。人体消化系统能够直接影响体内血糖水平,TP通过cAMP-PKA途径增强胰岛素分泌,并且可抑制消化酶(α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶)活力以及调节肠道微生物群,降低葡萄糖扩散与吸收速率,使葡萄糖被大肠中微生物群代谢为促进健康的短链脂肪酸^[78,80-81]。

3.2 茶多糖的降血脂作用

脂质谱异常是T2D患者发生CVD的主要决定因素。Li Shuqin等^[75]的实验表明800 mg/kg m_b TP能够使T2D小鼠血清TG水平接近正常。部分研究结果显示,TP干预组与高脂组相比显著降低了小鼠血清TC、TG和LDL-C的水平^[51,75,78-79]。但也有实验表明TP对小鼠血清TC、TG和LDL-C无明显影响,却能够大幅降低肝组织中TC和TL含量以及肝质量,减轻肝脏脂质积累^[77,82]。茶叶活性成分在体内代谢利用程度各不相同,TP是否能明显改善血清脂质指标以及在降血脂效果上存在争议,在动物实验和临床实验上存在多大差异尚不明确。但有研究发现TP增加了膳食脂肪的粪便排泄,可大幅降低脂质的消化和吸收^[77,80]。

调节脂质代谢相关基因的表达能够加强脂质代谢。茯砖茶TP可以上调肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase-1, CPT-1)和PPAR γ ,且高剂量给药组高脂饮食小鼠的CPT-1、PPAR γ 、甾醇调节元件结合蛋白1c(sterol-regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c)、FAS和肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)水平接近正常组^[82]。

3.3 茶多糖的抗氧化保护作用

抗氧化活性是TP起到保护肝脏作用的最重要原因,其作用机理主要是增强抗氧化物因子表达和清除自由基活性^[78-79,83]。AST和ALT活性是衡量肝细胞损伤程度敏感可靠的指标,研究表明,黄山毛峰绿茶多糖(Huangshan maofeng green tea polysaccharide, HMTTP)和冬青苦丁茶多糖(Ilex Kuding tea polysaccharide, IKTP)能够剂量依赖性(200~800 mg/kg m_b)抑制血清AST和ALT活性的增加($P<0.01$),加强了肝脏T-SOD和GSH-Px活性^[78-79]。而从茶树叶、花和种子中分离出的TP具有超氧阴离子和羟自由基清除活性,表现出强抗氧化作用^[83]。肝脏组织的病理学分析能观察到肝脏的变化状态。Wu Tao等^[51]研究发现TP组的肝组织切片脂滴明显减少甚至没有。对给药CCl₄以及HMTTP结合的小鼠肝细胞病理学检测结果表明:800 mg/kg m_b HMTTP干预能防止肝细胞坏死,甚至使肝细胞形态接近正常肝细胞,证明HMTTP具有较强的

肝脏保护作用^[78]。另外,IKTP能降低主动脉血管内皮受到高脂饮食的损伤且具有浓度依赖性,表明IKTP能保护血管组织,缓解血管功能障碍^[79]。

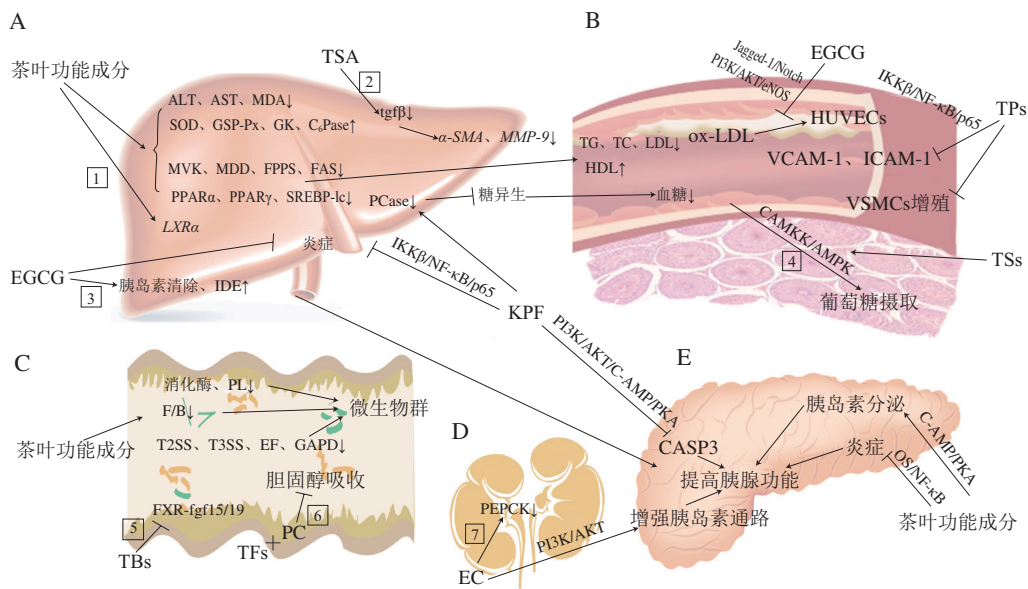
4 茶与天然产物改善CVD的协同效应

4.1 茶叶功能成分与天然产物协同作用

茶叶功能成分除自身作用外,还与其他天然产物结合具有协同增益效应。TPs与其他物质组成的混合膳食能更有效改善CVD风险因素^[84-86]。由白藜芦醇、番茄红素、儿茶素、VE和VC以及鱼油的抗炎饮食混合物(anti-inflammation diet mixture, AIDM)喂养人C-反应蛋白转基因小鼠和AS模型,结果表明,与安慰剂相比,AIDM使得AS发生率降低了96%,平行减少了血清淀粉样蛋白A和ICAM-1的表达^[84]。组合使用TFS、儿茶素和绞股蓝皂苷,对清除肝细胞脂肪堆积具有明显的协同作用^[67]。部分物质与茶多酚组合使用在预防相关疾病方面更有优势。Li Wenfeng等^[86]给高果糖饮食小鼠喂养TPs和ST混合物,给药混合物的小鼠脂肪质量、脂质谱平衡、抗氧化作用和肝保护作用效果均强于两者单独使用($P<0.05$),认为ST增强了TPs的吸收与保肝效果。可溶性膳食纤维BG与TPs组合在糖脂代谢和抗氧化作用方面优于TPs或BG。病理学分析结果表明,TPs+BG与单独使用TPs或BG相比较,在减少肝细胞空泡化和脂肪囊肿、减少局部灶性病变方面更有效。而富硒绿茶和霍吉多糖联合使用也能明显增强小鼠SOD和GSH-Px活性^[76],金丝桃苷的金露梅叶提取物与TPs在抗氧化作用同样表现出了优异的协同作用^[35]。在调节代谢相关基因和蛋白的表达方面,绿茶提取物(green tea extract, GTE)与其他物质组合能调节脂质代谢过程中SREBP-1c和PPAR蛋白的表达,降低下游FAS水平^[85,87]。

4.2 天然产物增强茶叶功能成分生物利用度

茶叶中部分功能成分在人体中的生物利用度较低,较大程度上降低了其健康功效。利用胡椒碱和含VC与木糖醇的配方可以提高儿茶素肠道摄取转运和利用度,并且该配方能够显著增加儿茶素在人体肠道中的积累^[88-89]。最近,Cheng Mei等^[36]将EGCG3''Me包埋于纳米球(壳聚糖(chitosan, CS)和酪蛋白磷酸肽(casein phosphopeptides, CPP)组成)中,有效改善了EGCG3''Me活性释放,提高其利用效率。GTE和异麦芽低聚糖(isomalto-oligosaccharides, IMOS)联用在改善高脂饮食小鼠的口服糖耐量和胰岛素敏感性指数以及血脂水平等方面比单独给药更有效^[44]。联用给药可抑制高脂饮食对小鼠肝脏甘油激酶和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)表达的影响来调节肝脏糖脂



A.增强肝脏的糖脂代谢; B.调节血管代谢内环境; C.调节肠道功能; D.调节肾脏葡萄糖稳态; E.调节胰腺功能。1.调节LXR α 水平, LXR是代谢综合征核受体之一; 2. TSA通过改善肝功能, 抑制TGF- β 来调节 α -SMA、MMP-9以缓解CVD; 3. EGCG增强胰岛素清除和IDE活性及相关蛋白表达, 缓解体内高胰岛素带来的胰岛功能紊乱; 4. TSs具胰岛素相似功能, 激活CAMKK/AMPK磷酸化信号通路刺激大鼠骨骼肌细胞摄取GLU; 5. TBs通过肠道菌群-FXR轴调节代谢作用; 6. TFs与PC生成抗胆盐的沉淀, 抑制胆固醇吸收; 7. EC通过降低肾脏PEPCK表达量水平维持肾脏GLU稳态。图中箭头表示诱导或调节, —|抑制或下调。

图1 茶叶功能成分预防CVD的主要作用机制

Fig. 1 Major mechanisms by which tea functional components can prevent CVD

代谢, 并有效调节小鼠肠道微生物的组成, 防止高脂诱导盲肠短链脂肪酸含量的减少。其他物质通过增强茶叶调节肠道菌群和丰富度也能有效提高降血糖血脂作用^[36,80-81,90]。

茶叶功能成分与天然产物的协同作用表现在增强茶叶功能成分的利用、相互促进吸收以及功能协同作用等方面。但是成分之间的协同作用机制尚不清楚, 研究茶叶与其他物质所产生的协同效应在开发相关功能产品和预防CVD方面具有广阔前景。

归纳国内外学者研究的茶叶功能成分通过降血糖、降血脂、预防糖尿病以及抗AS作用预防CVD的主要作用机理, 汇总出主要作用机制示意图见图1。

5 结语

综上所述, 上述茶叶功能成分在细胞、动物以及临床实验中均表现出了预防CVD的功效。部分成分作用机理较为复杂同时具有相似性, 在降糖方面, TP与TP主要调节PI3K/AKT途径、cAMP/PKA途径以及糖代谢相关酶的活性调节血糖水平, 儿茶素聚合物主要参与AMPK磷酸化过程^[19,30-31,64-65,75,80]。在减轻不同部位IR信号通路机制方面较为复杂且无系统研究。而在降脂方面, 通过抑制或促进相关脂代谢酶, 或通过PI3K-AKT信号通路下调PPAR γ 和PPAR α 以及相关蛋白减少各项

指标^[33,39,85,87]。抗氧化作用大部分则通过抑制NF- κ B和Jagged-1/Notch信号通路来减轻炎症、保护肝脏细胞以及预防血管功能障碍, 从而达到改善肝功能和抗AS功效^[55-56,60]。茶叶提取物还能改善肠道菌群环境, 有利于调节位于肠胃的代谢通路(如胆汁酸代谢), 也能改善肠胃功能对糖脂的合理吸收。

膳食干预是目前降糖降脂及预防CVD比较有效的方法。治疗糖尿病、AS及CVD的药物一般以治为主, 且具有一定副作用, 在预防方面没有明显作用。Manville等^[91]最新研究表明, 传统降血压药用植物通过激活血管中钾离子控制通道KCNQ5达到软化血管的目的。利用其他能够加强降糖降脂、预防糖尿病及AS和物质吸收的植物成分与茶叶或上述成分产生协同增效作用具有较广应用前景。当前茶叶与人体膳食大数据跟踪研究较少, 上述报道为研究植物成分与茶叶功能成分相互作用以及基于食物的功能性成分用于膳食和开发相关功能性产品提供了依据。

纵观国内外研究报道, 茶叶功能成分在药用机理方面的研究还处在动物实验阶段, 由于CVD发病机制极为复杂, 茶叶功能成分预防CVD作用还有待更深入的探索。首先, 茶叶中许多成分的作用机制研究不完全, 是功能成分还是其代谢产物的功效作用尚不明确。有相关研究表明TFs在小鼠体内的主要代谢产物为没食子酸, 而在人体中的主要代谢产物为没食子酸和邻苯三酚^[92]。

研究茶叶成分在动物以及人代谢途径中的变化是探究其作用机制的一个基础方向。其次, 茶叶功能成分之间存在着相互作用。咖啡碱、EGCG以及L-茶氨酸在对大鼠附睾精子的存活及抗氧化性方面具有协同作用^[93], EGCG在改善肝肾毒性、放射性保护和抑制癌细胞等方面均有报道, 但高剂量EGCG对大鼠代谢功能却有副作用^[94], 而L-茶氨酸对EGCG毒性具有解毒作用。然而上述功能成分以及与其他天然产物相结合在预防CVD是否也具有协同或拮抗作用还有待研究, 相互作用机制还有待探索。最后, 在茶叶功能成分预防CVD的研究方面, 鲜有从细胞、动物以及临床的系统性研究。上述成分在临床实验方面主要为流行病学调查, 鲜有代谢机制的深入研究。在确定其药理作用及毒理性的前提下, 临床实验是研究茶叶功能成分药用机制的重要基础和突破方向。

目前, 针对上述疾病的预防和治疗是从事食品研究人员的重要方向。从茶学领域方面来看, 调节代谢是茶叶功能成分的一个重要利用方向。各类成分之间以及与其他药食同源成分科学组配是茶叶功能成分的应用方向, 而茶叶与其他天然物质在实验基础上相结合的应用也是一个创新点。国内外众多文献报道了天然植物辣木叶在养殖领域的应用, 作为一种天然添加剂其在促进生育、生长以及肉质等方面具有良好的效果。同样, 茶叶中的多种成分单体及复杂化合物在养殖领域的应用也具有较大空间。在食品领域方面, 茶叶功能成分不断应用于调味品、乳制品、饮料类以及其他休闲食品等, 将茶叶功能成分融入食品领域也是重要发展方向。

参考文献:

- [1] 林智, 吕海鹏, 张盛. 茶叶活性成分的化学和药理作用[J]. 中国茶叶, 2018, 40(11): 1-6.
- [2] NARAI-KANAYAMA A, SARUWATARI K, MORI N, et al. Theaflavin-3-gallate specifically interacts with phosphatidylcholine, forming a precipitate resistant against the detergent action of bile salt[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2018, 82(3): 466-475. DOI:10.1080/09168451.2017.1422967.
- [3] NAKAMURA M, MIURA S, TAKAGAKI A, et al. Hypolipidemic effects of crude green tea polysaccharide on rats, and structural features of tea polysaccharides isolated from the crude polysaccharide[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2016, 8(3): 321-330. DOI:10.1080/09637486.2016.1232376.
- [4] 向阳. 花草茶对脂质代谢的调控作用研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2016: 2-7.
- [5] 张雄燕. 双歧杆菌四联活菌片对血糖控制欠理想2型糖尿病患者肠道菌群及胰岛β细胞功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(12): 1433-1436. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201812015.
- [6] 白钰, 吕全胜, 马晓丽. 高膳食纤维低血糖生成指数饮食对2型糖尿病患者肠道菌群和血糖的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(20): 2469-2472. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.20.023.
- [7] 吕华伟, 罗蒙, 李宇霞, 等. 基于胰岛素受体信号通路的中药降糖活性成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019(19): 4158-4164.
- [8] LENHARD J M. Lipogenic enzymes as therapeutic targets for obesity and diabetes[J]. Current Pharmaceutical Design, 2011, 17(4): 325-331. DOI:10.2174/138161211795164185.
- [9] CORDONIER E L, JARECKE S K, HOLLINGER F E, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylases by sorafenib A prevents lipid accumulation and adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 780: 202-208. DOI:10.1016/j.ejphar.2016.03.052.
- [10] VOGTLER J J. Introduction to pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy: pathophysiology and clinical aspects[M]// ROELOFS J J, VOGT L. Diabetic nephropathy. Cham: Springer, 2019: 83-87.
- [11] FAN D, LI L, LI Z, et al. Effect of hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. Lipids in Health and Disease, 2018, 17(1): 102. DOI:10.1186/s12944-018-0676-x.
- [12] 陆昌琪, 毛世红, 童华荣, 等. 儿茶素及其衍生物合成研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(11): 316-326. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201811048.
- [13] AHMAD R S, BUTT M S, SULTAN M T, et al. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia[J]. Journal of Translational Medicine, 2015, 13(1): 1-9. DOI:10.1186/s12967-015-0436-x.
- [14] LU Gan, MENG Zijun, XIONG Ribo, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate ameliorates insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease mice[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2015, 36(5): 597-605. DOI:10.1038/aps.
- [15] USHIRODA C, NAITO Y, TAKAGI T, et al. Green tea polyphenol (epigallocatechin-3-gallate) improves gut dysbiosis and serum bile acids dysregulation in high-fat diet-fed mice[J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 2019, 65(1): 34-46. DOI:10.3164/jcfn.18-116.
- [16] LIU Jie, WANG Mingzhu, PENG Shanli, et al. Effect of green tea catechins on the postprandial glycemic response to starches differing in amylose content[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(9): 4582-4588. DOI:10.1021/jf200355q.
- [17] HEBER D, ZHANG Y, YANG J, et al. Green tea, black tea, and oolong tea polyphenols reduce visceral fat and inflammation in mice fed high-fat, high-sucrose obesogenic diets[J]. Journal of Nutrition, 2014, 144(9): 1385-1393. DOI:10.3945/jn.114.191007.
- [18] BETTAIEB A, CREMONINI E, KANG H, et al. Anti-inflammatory actions of (-)-epicatechin in the adipose tissue of obese mice[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2016, 81: 383-392. DOI:10.1016/j.biocel.
- [19] ÁLVAREZ-CILLEROS D, MARTÍN M Á, RAMOS S. (-)-Epicatechin and the colonic 2,3-dihydroxybenzoic acid metabolite regulate glucose uptake, glucose production, and improve insulin signaling in renal NRK-52E cells[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(4): 1700470. DOI:10.1002/mnfr.201700470.
- [20] LINYING S, TING Z, YONG Z, et al. Dihydromyricetin improves skeletal muscle insulin sensitivity by inducing autophagy via the AMPK-PGC-1α-Sirt3 signaling pathway[J]. Endocrine, 2015, 50(2): 378-389. DOI:10.1007/s12020-015-0599-5.
- [21] HUANG J M, FENG S M, LIU A, et al. Green tea polyphenol EGCG alleviates metabolic abnormality and fatty liver by decreasing bile acid and lipid absorption in mice[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(4): 1700696. DOI:10.1002/mnfr.201700696.
- [22] 李祥龙, 李晓梅, 杨煦, 等. 黑茶茶褐素与茶多糖对脂肪酶的抑制作用[J]. 食品与机械, 2018, 34(3): 27-31; 58. DOI:10.13652/j.issn.1003-5788.2018.03.006.

- [23] BUTACNUM A, CHONGSUWAT R, BUMRUNGPET A. Black tea consumption improves postprandial glycemic control in normal and pre-diabetic subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2017, 26(1): 59-64. DOI:10.6133/apjcn.112015.08.
- [24] BAHORUN T, LUXIMON-RAMMA A, NEERGHEEN-BHUNJUN V S, et al. The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population[J]. Preventive Medicine, 2012, 54: 98-102. DOI:10.1016/j.ypmed.
- [25] SUZUKISUGIHARA N, KISHIMOTO Y, SAITA E, et al. Green tea catechins prevent low-density lipoprotein oxidation via their accumulation in low-density lipoprotein particles in humans[J]. Nutrition Research, 2016, 36(1): 16-23. DOI:10.1016/j.nutres.2015.10.012.
- [26] WANG L, ZENG B H, LIU Z W, et al. Green tea polyphenols modulate colonic microbiota diversity and lipid metabolism in high-fat diet treated HFA mice[J]. Journal of Food Science, 2018, 83(3): 864-873. DOI:10.1111/1750-3841.
- [27] WANG Y W, ZHANG M Y, ZHANG Z Z, et al. High-theabrownins instant dark tea product by *Aspergillus niger* via submerged fermentation: alpha-glucosidase and pancreatic lipase inhibition and antioxidant activity[J]. Journal of The Science of Food and Agriculture, 2017, 97(15): 5100-5106. DOI:10.1002/jsfa.8387.
- [28] TENORE G C, STIUSO P, CAMPIGLIA P, et al. *In vitro* hypoglycaemic and hypolipidemic potential of white tea polyphenols[J]. Food Chemistry, 2013, 141(3): 2379-2384. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.04.128.
- [29] JACQUES P F, CASSIDY A, ROGERS G, et al. Higher dietary flavonol intake is associated with lower incidence of type 2 diabetes[J]. Journal of Nutrition, 2013, 143(9): 1474-1480. DOI:10.3945/jn.113.177212.
- [30] ZHANG Yanling, LIU Dongmin. Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function[J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 670(1): 325-332. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.08.011.
- [31] ALKHALIDY H, MOORE W, WANG A, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2018, 58: 90-101. DOI:10.1016/j.jnutbio.
- [32] LUO Cheng, YANG Hui, TANG Chengyong, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- κ B signal in type 2 diabetic rats[J]. International Immunopharmacology, 2015, 28(1): 744-750. DOI:10.1016/j.intimp.
- [33] 李锋, 王贤波. 茶叶中EGC对高脂大鼠的降血脂作用[J]. 浙江农业科学, 2012(1): 32-34. DOI:10.16178/j.issn.0528-9017.2012.01.007.
- [34] GLISAN S L, GROVE K A, YENNAWAR N H, et al. Inhibition of pancreatic lipase by black tea theaflavins: comparative enzymology and *in silico* modeling studies[J]. Food Chemistry, 2017, 216: 296-300. DOI:10.1016/j.foodchem.2016.08.052.
- [35] LIU Z, LUO Z, JIA C, et al. Synergistic effects of *Potentilla fruticosa* L. leaves combined with green tea polyphenols in a variety of oxidation systems[J]. Journal of Food Science, 2016, 81(5): C1091-C1101. DOI:10.1111/1750-3841.13292.
- [36] CHENG Mei, ZHANG Xin, MIAO Yingjie, et al. The modulatory effect of nanocomplexes loaded with EGCG3''Me on intestinal microbiota of high fat diet-induced obesity mice model[J]. Journal of Food Biochemistry, 2018, 42(2): 1-8. DOI:10.1111/jfbc.12501.
- [37] LIN J K, LINSHIAU S Y. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2006, 50(2): 211-217. DOI:10.1002/mnfr.200500138.
- [38] WANG L, ZENG B, ZHANG X, et al. The effect of green tea polyphenols on gut microbial diversity and fat deposition in C57BL/6J HFA mice[J]. Food & Function, 2016, 7(12): 4956-4966. DOI:10.1039/c6fo01150k.
- [39] GE Hu, LIU Jinggong, ZHAO Wenxia, et al. Mechanistic studies for tri-targeted inhibition of enzymes involved in cholesterol biosynthesis by green tea polyphenols[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2014, 12(27): 4941-4951. DOI:10.1039/c4ob00589a.
- [40] 苏建辉, 马朝阳, 杨鹿, 等. 槲皮素、EGCG对胆固醇酯酶活性和胆固醇胶束抑制作用研究[J]. 食品工业科技, 2015, 36(11): 346-349. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2015.11.062.
- [41] LEE B, KWON M, CHOI J S, et al. Kaempferol isolated from *Nelumbo nucifera* inhibits lipid accumulation and increases fatty acid oxidation signaling in adipocytes[J]. Journal of Medicinal Food, 2015, 18(12): 1363-1370. DOI:10.1089/jmf.2015.3457.
- [42] CHENG M, ZHANG X, MIAO Y, et al. The modulatory effect of (-)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG3''Me) on intestinal microbiota of high fat diet-induced obesity mice model[J]. Food Research International, 2017, 92: 9-16. DOI:10.1016/j.foodres.2016.12.008.
- [43] XIA Yun, TAN Donghong, AKBARY R, et al. Aqueous raw and ripe Pu-erh tea extracts alleviate obesity and alter cecal microbiota composition and function in diet-induced obese rats[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2019, 103(4): 1823-1835. DOI:10.1007/s00253-018-09581-2.
- [44] SINGH D P, SINGH J, BOPARAI R K, et al. Isomaltoligosaccharides, a prebiotic, functionally augment green tea effects against high fat diet-induced metabolic alterations via preventing gut dysbacteriosis in mice[J]. Pharmacological Research, 2017, 123: 103-113. DOI:10.1016/j.phrs.2017.06.015.
- [45] JANSSENS P L, PENDERS J, HURSEL R, et al. Long-term green tea supplementation does not change the human gut microbiota[J]. PLoS ONE, 2016, 11(4): e0153134. DOI:10.1371/journal.pone.0153134.
- [46] YUAN X J, LONG Y, JI Z H, et al. Green tea liquid consumption alters the human intestinal and oral microbiome[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(12): e1800178. DOI:10.1002/mnfr.201800178.
- [47] TAMARU S, OHMACHI K, MIYATA Y, et al. Hypotriglyceridemic potential of fermented mixed tea made with third-crop green tea leaves and camellia (*Camellia japonica*) leaves in Sprague-Dawley rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(24): 5817-5823. DOI:10.1021/jf400938h.
- [48] CUI Y, YANG X, LU X, et al. Protective effects of polyphenols-enriched extract from Huangshan Maofeng green tea against CCl₄-induced liver injury in mice[J]. Chemico-Biological Interactions, 2014, 220: 75-83. DOI:10.1016/j.cbi.2014.06.018.
- [49] 王莹. 二氢杨梅素保护ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠的作用及其机制[J]. 中成药, 2018, 40(3): 511-516. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.002.
- [50] 蒋慧颖. 红茶调节肠道菌群与抗肥胖功效研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2018: 59-61.
- [51] WU Tao, XU Jinling, CHEN Yijun, et al. Oolong tea polysaccharide and polyphenols prevent obesity development in Sprague-Dawley rats[J]. Food & Nutrition Research, 2018, 62: 1-14. DOI:10.29219/fnr.v62.1599.
- [52] SAKATA R, NAKAMURA T, TORIMURA T, et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration

- in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A double-blind placebo-controlled study[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 32(5): 989-994. DOI:10.3892/ijmm.2013.1503.
- [53] CHEN C, LIU Q, LIU L, et al. Potential biological effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 62(6): 1700483. DOI:10.1002/mnfr.201700483.
- [54] HUNG W L, YANG G, WANG Y C, et al. Protective effects of theasinensin A against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. *Food & Function*, 2017, 8(9): 3276-3287. DOI:10.1039/c7fo00700k.
- [55] YIN Jianguo, HUANG Fang, YI Yuhong, et al. EGCG attenuates atherosclerosis through the Jagged-1/Notch pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 37(2): 398-406. DOI:10.3892/ijmm.2015.2422.
- [56] LIU Shumin, SUN Zhengwu, CHU Peng, et al. EGCG protects against homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cells apoptosis by modulating mitochondrial-dependent apoptotic signaling and PI3K/Akt/eNOS signaling pathways[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(5): 672-680. DOI:10.1007/s10495-017-1360-8.
- [57] MAO Z, GAN C, ZHU J, et al. Anti-atherosclerotic activities of flavonoids from the flowers of *Helichrysum arenarium* L. MOENCH through the pathway of anti-inflammation[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(12): 2812-2817. DOI:10.1016/j.bmcl.2017.04.076.
- [58] WANG W, SUN Y, LIU J, et al. Protective effect of theaflavins on homocysteine-induced injury in HUVEC cells *in vitro*[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2012, 59(5): 434-440. DOI:10.1097/FJC.0b013e318248aeb3.
- [59] DAGMAR F, YOUNG D G, ROELAND V K, et al. Effect of tea theaflavins and catechins on microvascular function[J]. *Nutrients*, 2014, 6(12): 5772-5785. DOI:10.3390/nu6125772.
- [60] SONG Y A, PARK Y L, YOON S H, et al. Black tea polyphenol theaflavin suppresses LPS-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression via blockage of NF- κ B and JNK activation in intestinal epithelial cells[J]. *Inflammation Research*, 2011, 60(5): 493-500. DOI:10.1007/s00011-010-0296-z.
- [61] BERTIN R, CHEN Z, MARIN R, et al. Activity of myricetin and other plant-derived polyhydroxyl compounds in human LDL and human vascular endothelial cells against oxidative stress[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 82: 472-478. DOI:10.1016/j.biopha.2016.05.019.
- [62] MASUMI T, HIROAKI T, ASUKA S, et al. Synthesis of theaflavins with *Camellia sinensis* cell culture and inhibition of increase in blood sugar values in high-fat diet mice subjected to sucrose or glucose loading[J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(36): 5038-5040. DOI:10.1016/j.tetlet.2014.07.092.
- [63] IMRAN A, BUTT M S, ARSHAD M S, et al. Exploring the potential of black tea based flavonoids against hyperlipidemia related disorders[J]. *Lipids in Health & Disease*, 2018, 17(1): 57. DOI:10.1186/s12944-018-0688-6.
- [64] TONG Tuantuan, REN Ning, SOOMI P, et al. Theaflavins improve insulin sensitivity through regulating mitochondrial biosynthesis in palmitic acid-induced HepG2 cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3382. DOI:10.3390/molecules23123382.
- [65] QIU Ju, MAEKAWA K, KITAMURA Y, et al. Stimulation of glucose uptake by theasinensins through the AMP-activated protein kinase pathway in rat skeletal muscle cells[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 87(2): 344-351. DOI:10.1016/j.bcp.2013.10.029.
- [66] CHEN T, LIU A B, SUN S, et al. Green tea polyphenols modify the gut microbiome in db/db mice as co-abundance groups correlating with the blood glucose lowering effect[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(8): e1801064. DOI:10.1002/mnfr.201801064.
- [67] 张聪, 谭蓉, 孔俊豪, 等. 茶黄素、儿茶素和绞股蓝皂苷复方制剂降脂作用研究[J]. *茶叶科学*, 2014, 34(4): 401-407. DOI:10.13305/j.cnki.jts.2014.04.013.
- [68] TOYODA-ONO Y, YOSHIMURA M, NAKAI M, et al. Suppression of postprandial hypertriglyceridemia in rats and mice by oolong tea polymerized polyphenols[J]. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, 2007, 71(4): 971-976. DOI:10.1271/bbb.60635.
- [69] 唐飞, 艾于杰, 张善明, 等. 不同年份青砖茶改善小鼠胃肠道功能的研究[J]. *华中农业大学学报*, 2018, 37(1): 82-88. DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2018.01.013.
- [70] 蒋慧颖, 马玉仙, 曾文治, 等. 茶黄素、茶红素与茶褐素对高脂饮食大鼠肠道菌群的影响[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(20): 274-279; 351. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2018.20.046.
- [71] HUANG Fengjie, ZHENG Xiaojiao, MA Xiaohui, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4971. DOI:10.1038/s41467-019-12896-x.
- [72] MURAD H A S, HABIB H, KAMEL Y, et al. Thearubigins protect against acetaminophen-induced hepatic and renal injury in mice: biochemical, histopathological, immunohistochemical, and flow cytometry study[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2016, 39(2): 190-198. DOI:10.3109/01480545.2015.1070170.
- [73] IMRAN A, ARSHAD M U, ARSHAD M S, et al. Lipid peroxidation diminishing perspective of isolated theaflavins and thearubigins from black tea in arginine induced renal malfunctional rats[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2018, 17(1): 157. DOI:10.1186/s12944-018-0808-3.
- [74] 宋林珍, 朱丽云, 高永生, 等. 茶多糖的结构特征与降血糖活性[J]. *食品科学*, 2018, 39(19): 162-168. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201819025.
- [75] LI Shuqin, CHEN Haixia, WANG Jia, et al. Involvement of the PI3K/Akt signal pathway in the hypoglycemic effects of tea polysaccharides on diabetic mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 81: 967-974. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.09.037.
- [76] CHEN G J, YUAN Q X, SAEEDUDDIN M, et al. Recent advances in tea polysaccharides: Extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 153: 663-678. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.08.022.
- [77] NAKAMURA M, MIURA S, TAKAGAKI A, et al. Hypolipidemic effects of crude green tea polysaccharide on rats, and structural features of tea polysaccharides isolated from the crude polysaccharide[J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2017, 68(3): 321-330. DOI:10.1080/09637486.2016.1232376.
- [78] LU X S, ZHAO Y, SUN Y F, et al. Characterisation of polysaccharides from green tea of Huangshan Maofeng with antioxidant and hepatoprotective effects[J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(4): 3415-3423. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.06.058.
- [79] ZHAI X C, REN D Y, LUO Y Y, et al. Chemical characteristics of an Ilex Kuding tea polysaccharide and its protective effects against high fructose-induced liver injury and vascular endothelial dysfunction in mice[J]. *Food & Function*, 2017, 8(7): 2536-2547. DOI:10.1039/c7fo00490g.
- [80] CHEN G J, CHEN R S, CHEN D, et al. Tea polysaccharides as potential therapeutic options for metabolic diseases[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 67(19): 5350-5360. DOI:10.1021/acs.jafc.8b05338.

- [81] CHUNG J O, YOO S H, LEE Y E, et al. Hypoglycemic potential of whole green tea: water-soluble green tea polysaccharides combined with green tea extract delays digestibility and intestinal glucose transport of rice starch[J]. *Food & Function*, 2019, 10(2): 746-753. DOI:10.1039/c8fo01936c.
- [82] CHEN G J, XIE M H, WAN P, et al. Fuzhuan brick tea polysaccharides attenuate metabolic syndrome in high-fat diet induced mice in association with modulation in the gut microbiota[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(11): 2783-2795. DOI:10.1021/acs.jafc.8b00296.
- [83] WANG Y F, MAO F F, WEI X L. Characterization and antioxidant activities of polysaccharides from leaves, flowers and seeds of green tea[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 88(1): 146-153. DOI:10.1016/j.carbpol.2011.11.083.
- [84] VERSCHUREN L, WIELINGA P Y, VAN DUYNENVOORDE W, et al. A dietary mixture containing fish oil, resveratrol, lycopene, catechins, and vitamins E and C reduces atherosclerosis in transgenic mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2011, 141(5): 863-869. DOI:10.3945/jn.110.133751.
- [85] PAN M H, YANG G L, LI S M, et al. Combination of citrus polymethoxyflavones, green tea polyphenols, and lychee extracts suppresses obesity and hepatic steatosis in high-fat diet induced obese mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(11): 1601104. DOI:10.1002/mnfr.201601104.
- [86] LI Wenfeng, HUANG Di, GAO Anning, et al. Stachyose increases absorption and hepatoprotective effect of tea polyphenols in high fructose-fed mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2016, 60(3): 502-510. DOI:10.1002/mnfr.201500547.
- [87] BAE J, KUMAZOE M, FUJIMURA Y, et al. Diallyl disulfide potentiates anti-obesity effect of green tea in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 64: 152-161. DOI:10.1016/j.jnutbio.2018.10.014.
- [88] LAMBERT J D, HONG J, KIM D H, et al. Piperine enhances the bioavailability of the tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice[J]. *Journal of Nutrition*, 2004, 134(8): 1948-1952. DOI:10.1093/jn/134.8.1948.
- [89] CHUNG J H, KIM S, LEE S J, et al. Green tea formulations with vitamin C and xylitol on enhanced intestinal transport of green tea catechins[J]. *Journal of Food Science*, 2013, 78(5): C685-C690. DOI:10.1111/1750-3841.12112.
- [90] LIN R, HE X, CHEN H F, et al. Oil tea improves glucose and lipid levels and alters gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. *Nutrition Research*, 2018, 57: 67-77. DOI:10.1016/j.nutres.2018.05.004.
- [91] MANVILLE R W, VAN DER HORST J, REDFORD K E, et al. KCNQ5 activation is a unifying molecular mechanism shared by genetically and culturally diverse botanical hypotensive folk medicines[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(42): 21236-21245. DOI:10.1073/pnas.1907511116.
- [92] PEREIRA-CARO G, MORENO-ROJAS J M, BRINDANI N, et al. Bioavailability of black tea theaflavins: absorption, metabolism, and colonic catabolism[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(26): 5365-5374. DOI:10.1021/acs.jafc.7b01707.
- [93] DIAS T R, ALVES M G, CASAL S, et al. The single and synergistic effects of the major tea components caffeine, epigallocatechin-3-gallate and L-theanine on rat sperm viability[J]. *Food & Function*, 2016, 7(3): 1301-1305. DOI:10.1039/c5fo01611h.
- [94] ISBRUCKER R A, EDWARDS J A, WOLZ E, et al. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: Dermal, acute and short-term toxicity studies[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44(5): 636-650. DOI:10.1016/j.fct.2005.11.003.