

DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2024.10.029

茶黄素在代谢综合征中相关作用机制的研究进展

张晨¹, 陈晓晶¹, 刘琨毅², 毕煜辰¹, 徐紫芸¹, 方崇业^{1*}

(1. 云南农业大学 茶学院, 食品科学技术学院, 云南 昆明 650201; 2. 宜宾职业技术学院 五粮液技术与食品工程学院, 四川 宜宾 644100)

摘要: 代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是代谢系统疾病中一组慢性进行性疾病,其发生与发展过程涉及多种代谢因子和信号网络。可食用的天然植物成分由于其安全性和良好的耐受性,被广泛应用于代谢性疾病的预防和控制。茶黄素作为茶叶中天然成分,具有多种生理活性,已有较多研究表明其食用价值。综述近年来茶黄素在预防和缓解代谢综合征中应用的研究结果,并总结其主要的的作用机制,以期茶黄素在代谢综合征相关疾病中更进一步的应用提供理论支撑。

关键词: 代谢综合征;微循环;微循环障碍;茶黄素;信号通路

Research Progress on the Mechanism of Theaflavins in Metabolic Syndrome

ZHANG Chen¹, CHEN Xiaojing¹, LIU Kunyi², BI Yuchen¹, XU Ziyun¹, FANG Chongye^{1*}

(1. College of Tea Science, College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, Yunnan, China; 2. School of Wuliangye Technology and Food Engineering, Yibin Vocational and Technical College, Yibin 644100, Sichuan, China)

Abstract: Metabolic syndrome (MetS) is a group of chronic progressive diseases within the metabolic system, involving various metabolic factors and signaling networks in its occurrence and development. Edible natural plant ingredients, due to their safety and good tolerability, are widely used in the prevention and control of metabolic diseases. Theaflavins as natural components in tea, possess various physiological activities, and numerous studies have demonstrated their nutritional value. This review summarized the research findings on the application of theaflavins in the prevention and alleviation of MetS in recent years, and summarized their main mechanisms of action, aiming to provide theoretical support for further applications of theaflavins in diseases related to MetS.

Key words: metabolic syndrome; microcirculation; microcirculation disorders; theaflavins; signaling pathway

引文格式:

张晨, 陈晓晶, 刘琨毅, 等. 茶黄素在代谢综合征中相关作用机制的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2024, 45(10): 217-224.

ZHANG Chen, CHEN Xiaojing, LIU Kunyi, et al. Research Progress on the Mechanism of Theaflavins in Metabolic Syndrome [J]. Food Research and Development, 2024, 45(10): 217-224.

1 代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)

1.1 概述及流行病学

代谢综合征是由机体脂肪、蛋白质及碳水化合物等代谢异常聚集而成的复杂的代谢紊乱症候群,包括

中枢性肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化血脂异常和高尿酸血症等^[1]。近年来,大量流行病学研究表明, MetS 的发病率和流行率逐年大幅增加,目前, MetS 的全球患病率约占世界人口的四分之一^[2]。

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202203AP140011)

作者简介: 张晨(1996—), 女(汉), 硕士研究生, 研究方向: 茶叶功效及其作用机制。

*通信作者: 方崇业(1979—), 男(汉), 副教授, 博士, 研究方向: 茶叶功效及其作用机制。

1.2 MetS 的发病机制

目前,尚没有一套完整的研究可以全面解释 MetS 的发病机制。对于 MetS 的最合理的假说是由过量的脂肪酸辅助的胰岛素抵抗,是不适当的脂肪分解的结果,内脏脂肪积累已被确认是通过诱发胰岛素抵抗和慢性低级别炎症引发 MetS 的关键因素^[3]。Reaven^[4]提出胰岛素抵抗是 MetS 的根本原因。即使在调整了基线肥胖、脂肪分布和其他混杂因素后,仍有许多研究均表明高胰岛素血症与 MetS 的发生有关^[5]。

1.3 微循环障碍与 MetS

由微血管连接起来的血液循环又称为“微循环”,即作为淋巴循环的起始部位,供血微小动脉中的血液、组织细胞以及细胞间隙的组织间液、微小淋巴管盲端之间的物质交换;而微血管与心脏的活动频率并不同步,其有自己特定的活动规律,从而驱动着微血管中的血流活动,起到二次调节供血的作用,又称为“人体第二心脏”^[6]。如若机体内细胞复制所需要的营养组分供应受到阻碍或是细胞自身的代谢废物没有能够被及时排出,从而无法进行正常的细胞生命活动,亦或是一定数量的动脉毛细血管发生阻塞造成局部血液循环障碍等,便会引发微循环障碍。障碍一旦发生,外界病原微生物侵袭机体,或是细胞无法正常为机体提供能量和所需的激素与酶等物质,无法进行新细胞的复制,会导致机体组织器官炎症的发生,进而使机体出现相关代谢性疾病,如表 1 所示。随后若微循环障碍所覆盖的区域越来越广、数量越来越多时,人体自身的免疫系统如淋巴 B 细胞、T 细胞、白细胞等无法正常发挥免疫机制将抗性物质运输至感染处抵御外界病害入侵,进而无法通过炎症反应有效调节微循环场所的正常生命活动,便会导致相关 MetS 的发生^[7]。

表 1 人体中微循环障碍发生部位及相关代谢性疾病
Table 1 Places of microcirculation disorders and related metabolic diseases in humans

障碍发生部位	相关代谢性疾病
消化系统	口腔疾病、消化不良、便秘腹泻、胃炎、胆囊炎、结肠炎、胃溃疡、痔疮等 ^[8]
循环系统	高血脂、高血糖、高尿酸、动脉粥样硬化、冠心病、脑梗塞等 ^[9]
呼吸系统	鼻炎、慢性咽喉炎、慢性气管炎、肺炎等 ^[10]
内分泌系统	甲亢、甲减、胰腺炎、糖尿病、肥胖等 ^[11]
泌尿系统	尿毒症、肾炎、膀胱炎、糖尿病肾病等 ^[12]
生殖系统	卵巢囊肿、前列腺炎、尿道炎、月经不调等 ^[13]
神经系统	神经炎、脑神经损伤、阿尔兹海默病、帕金森等 ^[14]
运动系统	痛风、关节炎、肩周炎、肌肉抽搐、颈椎病等 ^[15]

2 茶黄素的结构和功能

茶黄素是红茶中主要的功能性植物化学物质之一,占红茶中固体干重的 2~20 g/kg。茶黄素的主要结

构是一个七元苯丙邻酚酮环,脱羧的同时能够与表儿茶素没食子酸融合^[16]。茶黄素本身是一个混合物,目前已经分离得到 20 多种单体,其中以茶黄素(theaflavin, TF₁)、茶黄素-3-没食子酸酯(theaflavin-3-gallate, TF_{2A})、茶黄素-3'-没食子酸酯(theaflavin-3'-gallate, TF_{2B})和茶黄素-3,3'-二酸酯(theaflavin-3,3'-digallate, TF₃)最为常见。研究表明,无论是茶黄素还是茶黄素中的单体在抗氧化、降脂、抗炎、抗肿瘤等多个方面均有不同程度的作用,因此具有很大的研究价值及发展前景。有研究表明,茶黄素能够显著降低平均血压(mean blood pressure, MBP),提高主动脉内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthases, eNOS)的水平改变血液动力学,从而对机体微循环有显著的保护作用,能够预防或阻止一些代谢综合征的发生与进程^[17]。因此,需对茶黄素在具体代谢综合征发生发展中的作用及机制进行详细论述。

3 茶黄素在代谢综合征发生发展中的作用及机制

3.1 肥胖

肥胖是一种与心血管疾病相关的慢性代谢障碍,具有发病和死亡风险。肥胖患病率的变化主要受生物、环境和行为因素的影响,包括遗传、药物、肠道微生物群,特别是热量摄入增加和体力活动减少。目前已知有 200~300 个基因被确定为体重增加的危险因素,其中包括与能量摄入调控相关的基因肥胖和肥胖相关基因和黑皮质素 4 受体基因、影响基础代谢率的基因肾上腺素受体基因和解偶联蛋白基因、影响脂肪细胞储存脂肪及代谢的基因过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)和 G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位编码基因等。红茶及其提取物尤其是茶黄素已被证实能够很大程度减少糖的消耗和总能量的摄入,以此对肥胖有所抑制作用,现有相关研究已阐明其部分的作用机制。

3.1.1 调节脂肪合成及分解相关基因表达

Pan 等^[18]使用英红 NO.9 红茶(yinghong number.9 black tea infusion, Y9 BTI, 茶黄素含量为 0.56%)喂食小鼠两周。结果显示,灌胃了 Y9 BTI 的小鼠体重远低于对照组小鼠,并且其肝脏激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)和单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinases, AMPK)表达显著上调,增加了 p-AMPK 和 p-LKB1 的含量,细胞表面死亡受体脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)显著减少,白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、环氧酶(cyclooxygenase-2, Cox-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达降低。因此 Y9 BTI 的摄入补充减少了的小鼠饲料摄入量,可能是通过抑制脂质吸收作用的。Xu 等^[19]的研究发现,对摄入高脂

肪饮食 (high-fat diet, HFD) 诱导的肥胖小鼠口服红茶提取物 (black tea extract, BTE) 后, 可显著降低小鼠体重。Lin 等^[20]对在脂肪酸超负荷条件下的 HepG2 细胞及动物模型给予茶黄素进行干预, 发现了茶黄素能够通过 LKB1 和活性氧途径刺激腺苷-磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 活化蛋白激酶 AMPK 来抑制乙酰辅酶 A 羧化酶活性, 从而显著减少脂质积累, 抑制脂肪酸合成并刺激脂肪酸氧化, 由此得出 AMPK 是茶黄素治疗减少肝脏脂质积累的关键组成部分。郭郁^[21]使用红茶提取物灌胃肥胖大鼠模型, 结果显示红茶提取物均可使肥胖大鼠体重及相关脂肪系数发生显著降低, 后续对各处理组大鼠脂肪及肝脏中表达量有差异的基因进行筛选, 最终得到红茶提取物的干预能够下调差异基因的表达量, 从而影响 AMPK 信号通路, 激活 AMPK, 发挥抑制前脂肪细胞分化及脂肪酸合成等作用。Cai 等^[22]研究肥胖小鼠口服茶黄素 9 周后, 结果显示茶黄素的摄入能够激活沉默调节蛋白 6/AMPK/胆固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein - 1, SREBP-1)/脂肪酸合成酶信号通路, 从而抑制肥胖小鼠肝脏中脂质的合成和积累, 由此降低肥胖小鼠的体重, 并改善因肥胖造成的肝脏脂质积累和损伤的情况。

上述研究表明, 含有茶黄素的红茶提取物能够减少相关脂肪生成基因的表达, 增加脂肪酸氧化基因的表达, 增强脂肪分解基因的表达, 从而缓解脂肪沉积、防治肥胖症发生。并且揭示了茶黄素对肥胖症发挥作用的主要方式是通过激活 AMPK 信号通路, 以此抑制胆固醇和甘油三酯的生成, 实现促进“糖”和“脂肪”的燃烧。

3.1.2 抑制脂肪酸合酶的表达

除去调节脂肪相关基因表达外, 茶黄素还能够通过直接影响酶活性控制脂肪的生成。杜亚涛等^[23]通过分析 BTE 和茶黄素抑制 FAS 的稳态动力学, 得到其半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 16 (干重) μg/mL 和 1.27 μg/mL, 抑制活性高于绿茶, 且 BTE 和 TFs 与 FAS 在单独酮酰还原反应中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 呈竞争性关系, 由此推断出 FAS 的酮酰还原中心的 NADPH 结合位点可能是 BTE 和 TFs 抑制 FAS 活性的作用位点之一。随后通过大鼠口服 BTE 和 TFs 的实验结果显示大鼠肝脏中的 FAS 活性显著降低, 证实了茶黄素能够通过抑制脂肪酸合酶的活性, 以此能够在一定程度上改善肥胖症。Yeh 等^[24]研究发现 FAS 在恶性人乳腺癌 (michigan cance foundatuon-7, MCF-7) 细胞中过表达, 并且经过表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 诱导后会进一步表达增强, 由此使用茶黄素对 EGF 诱导的 MCF-7 细胞进行干预, 结果显示其 FAS 表达被显

著抑制, 进一步研究发现茶黄素主要通过抑制 PKB 的激活并阻断 SREBP-1 与其靶位点结合, 从而显著抑制 EGF 诱导的 MCF-7 细胞内的脂质合成, 最终得到茶黄素是通过下调 EGF 受体/磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylin-ositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/SREBP-1 信号通路以此抑制 FAS 的表达, 发挥降脂作用。Weng 等^[25]研究了茶黄素对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 FAS 表达的影响及作用机制, 结果显示茶黄素能够阻断 EGF 诱导的细胞中 SREBP-1 的核转位和 ERK1/2 和 PKB 的磷酸化。

由此可见, 茶黄素能够通过直接结合 FAS 的酮酰还原中心的 NADPH 位点抑制 FAS 酶活性, 亦或是通过调节 EGF 受体/PI3K/PKB/SREBP-1 信号通路抑制 FAS 表达, 从而阻断脂肪酸合成的代谢通路, 达到抑制脂肪生成的效果。

3.2 II 型糖尿病

II 型糖尿病是以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对不足或胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗的一类糖尿病。其发病主要包含两个基本环节, 即 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗。已有研究表明, II 型糖尿病的发病机制包括胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 基因变异导致 β 细胞损伤, 而对葡萄糖敏感度下降, 造成胰岛素分泌不足; 葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter type 2, GLUT2) 数量不足使肝葡萄糖摄取减少, 肝糖输出增加; 线粒体 DNA 突变或缺失引起 β 细胞氧化代谢改变, ATP 生成障碍; 基因点突变产生变异胰岛素, 生物活性大幅降低等, II 型糖尿病相关发病原理见图 1。

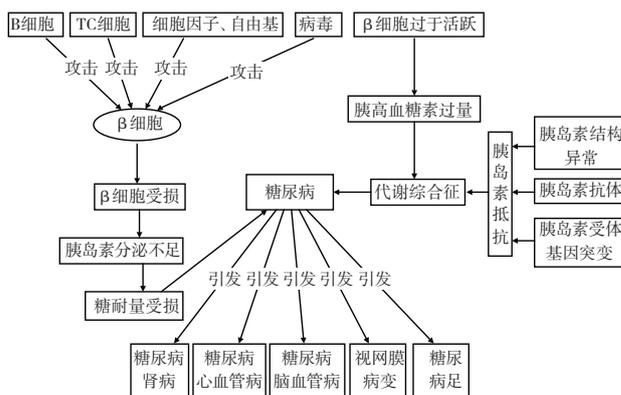


图 1 II 型糖尿病相关发病原理

Fig.1 Pathogenesis of type 2 diabetes

3.2.1 增加葡萄糖转运蛋白的表达

血液中的葡萄糖通过 GLUT2 转运蛋白进入 β 细胞, 随后产生 ATP 及一系列化学反应, 生产出大量胰岛素, 胰岛素进入血液后输送至肌肉和肝脏细胞, 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 将葡萄糖运送至肌肉和肝脏细胞, 以糖原形式储存, 从而降

低血液中的葡萄糖含量。II型糖尿病发病原因之一是葡萄糖转运蛋白表达量低或是不表达,从而无法激活肌肉及肝脏细胞对葡萄糖的转化,造成葡萄糖在血液累积,产生不良反应。Tong等^[26]使用茶黄素处理了棕榈酸诱导的HepG2胰岛素抵抗细胞,结果显示,在不产生细胞毒性的剂量下,茶黄素能通过提高胰岛素抵抗细胞总的和膜结合的GLUT4的表达,增加磷酸-PKB[丝氨酸473(serine 473, Ser 473)]的水平,减少胰岛素受体底物1在Ser307中的磷酸化水平显著增加胰岛素抵抗细胞的葡萄糖摄入量,并且还能提高线粒体DNA拷贝数,促进线粒体的生物生成,下调磷酸葡萄糖酸脱氢酶-1 β mRNA的水平,增加多梳蛋白抑制复合物mRNA的表达,由此一定程度上改善游离脂肪酸诱导的肝细胞胰岛素抵抗,改善包括II型糖尿病在内的相关胰岛素代谢异常。

因此茶黄素能够通过提高相关葡萄糖转运蛋白的表达,从而加速肌肉和肝脏细胞对血液中的葡萄糖的利用率,一定程度改善胰岛素抵抗。

3.2.2 提高胰岛素敏感度和分泌水平

II型糖尿病患者对胰岛素不敏感,因此改善细胞对胰岛素的灵敏度能够极大程度提高患者对血液中葡萄糖的利用率。在临床上能够观察到当摄入糖水后,胰岛素便能很快调动并发挥作用,但如若直接将葡萄糖注射到血管中时,胰岛素反而上升缓慢,已有相关研究证实口服茶黄素能够改善机体对胰岛素的敏感度,也对其作用机制进行了相关探讨。Miyata等^[27]使用0.1%的茶黄素灌胃II型糖尿病小鼠6周后,其血清葡萄糖水平降低了30%以上,表明茶黄素能够在II型糖尿病小鼠中诱导抗高血糖反应。Gothandam等^[28]使用高脂饮食和小剂量的链脲霉素建立糖尿病大鼠模型,随后对糖尿病大鼠灌胃茶黄素进行干预治疗,实验结束后发现茶黄素的干预能够显著降低糖尿病大鼠的血浆葡萄糖、胰岛素抵抗平衡模型(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和糖化血红蛋白的水平,同时显著增加其血浆胰岛素、总血红蛋白的含量,并且显著改善糖尿病大鼠体内碳水化合物代谢的关键酶、脂质过氧化标志物、抗氧化酶、糖原含量、糖原合成酶及糖原磷酸化酶的活性,使之均接近正常水平,由此得出茶黄素主要通过其所具有的抗氧化活性对糖尿病有一定程度的改善作用。Wang等^[29]对高脂饮食和链脲霉素诱导的II型糖尿病小鼠连续5周灌胃茶黄素,实验结束后其生化分析结果显示茶黄素的抗糖尿病活性与二甲双胍相当,验证了茶黄素对糖尿病有一定程度的改善效果。小鼠肝脏RNA测序结果显示有9条明显富集的KEGG途径主要与胰腺分泌、脂肪、蛋白质和甘油酯的消化和代谢及紧密连接有关,实时荧光定量聚合酶链式反应和免疫组化结果显示茶

黄素能够通过改善胰腺功能和肠道紧密连接,增加胰腺中的羧酸酯脂肪酶、糜蛋白酶原B、胰腺甘油三酯脂肪酶和糜蛋白酶样弹性蛋白酶3B,以及肠道中Cingulin和Claudin-1的表达,下调肝脏中过氧化物酶增殖体激活受体辅酶(peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator, PGC)1 α 和1 β ,由此改善II型糖尿病小鼠的线粒体的生物生成,从而通过体内实验进一步验证了茶黄素对II型糖尿病的作用机制。

因此,基于II型糖尿病的发病原理,茶黄素除能够提高葡萄糖转运蛋白的表达,其对II型糖尿病的作用机制还表现在能够提高患者对胰岛素的敏感度。具体作用形式可能为口服茶黄素后,茶黄素进入小肠刺激其分泌某些酶及激素,从而在糖分经过小肠时,分泌的物质能够进入血液刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,由此降低患者血液中的葡萄糖含量。因此为了能够最大程度提高茶黄素的降糖效用,提高其肠道利用率就十分重要。

3.3 动脉粥样硬化

血管内皮损伤、脂质代谢异常、血流动力学损伤、遗传、物理化学损伤,多种复杂因素网络交叉作用于血管壁,最终导致血管壁慢性炎症发生,形成动脉粥样硬化。

3.3.1 调节炎性细胞因子的释放抑制炎症反应

有研究显示,炎性细胞因子可介导动脉粥样硬化的所有阶段,其中TNF- α 在NF- κ B和PPAR- γ 的相互作用下能上调低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)跨内皮细胞的细胞转运,促进LDL在血管壁滞留。Wang等^[30]使用3种不同浓度的茶黄素(5、10、20 mg/L)和0.5 mmol/L半胱氨酸共同处理人类血管内皮细胞(human vascular endothelial cells, HUVECs),建立高半胱氨酸诱导的血管内皮细胞损伤模型,并评估茶黄素对其保护作用。结果显示,茶黄素可以减少高半胱氨酸诱导的活性氧产生,调节因高半胱氨酸造成的分泌功能障碍,由此得出茶黄素抑制高半胱氨酸诱导的损伤的机制可能与其抗氧化活性和调节内皮细胞源性因子的分泌有关,从而能够一定程度上阻碍动脉粥样硬化的发生与发展。Loke等^[31]使用茶黄素干预载脂蛋白E基因敲除[apolipoprotein e, ApoE(-/-)]小鼠的动脉粥样硬化病变程度,结果显示茶黄素能够显著降低ApoE(-/-)小鼠主动脉F(2)-异前列腺素、血管超氧化物、血管白三烯B(4)和血浆-sP-选择素浓度,增强血管内皮NO合酶活性、血红素加氧酶1蛋白含量和尿硝酸盐的排泄,由此通过减轻炎症,提高NO生物利用度的诱导血红素加氧酶1的途径显著改善ApoE(-/-)小鼠主动脉窦和胸主动脉的动脉粥样硬化病变情况。

因此,茶黄素能够在血管内皮细胞受到损伤时,一

定程度减少炎性细胞因子的产生,增加血管内皮相关抗氧化酶的活性,发挥抗氧化作用,抑制炎症反应的发生,从而阻止动脉粥样硬化的发生进程。

3.3.2 调整血脂改善脂质代谢异常

在高胆固醇血症患者体内,血液循环中存在致敏性的中性粒细胞。在这种情况下,嗜中性粒细胞 ROS 的形成与血浆中甘油三酯和 LDL 胆固醇水平有密切联系。最新研究结果显示,超氧化物释放的增长率以及患者体内中性粒细胞 CD11b 表面表达水平的提升高脂血症有紧密联系。因此当血液中致敏性、亢奋性的中性粒细胞增多时,便会影响脂质代谢,造成动脉粥样硬化。Zeng 等^[32]首先施以 ApoE(-/-)小鼠 HFD 并同时使用茶黄素静脉注射的方式进行干预 12 周,结果显示茶黄素确实能有效降低 HFD 喂养的小鼠血脂水平和 MDA 的产生,同时增强了抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性,抑制了动脉粥样硬化斑块的形成和主动脉的组织学改变过程。随后为进一步探究其作用机制,同样使用茶黄素处理 HUVEC 细胞,发现茶黄素的干预能够有效保护 HUVEC 细胞免受胆固醇引起的氧化损伤,降低细胞内 ROS 和 MDA 的水平,提高抗氧化酶的活性。茶黄素能够显著增加细胞内小分子 RNA 24(microRNA-24, miR-24)的水平,miR-24 则能够影响 Nrf₂ 的激活。

由此得知,茶黄素可能通过激活 miR-24 介导的核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)信号通路降低血液中胆固醇或甘油三酯以及血清高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的含量,改善血脂状况,以此阻止动脉粥样硬化的发生与发展。

3.4 高尿酸血症

除却遗传因素外,机体内嘌呤代谢异常即蛋白质代谢异常便会产生高尿酸血症。当机体摄入蛋白质后,蛋白质会降解为氨基酸,氨基酸再降解的过程中会产生一些代谢中间产物,机体内的酶会将这些中间产物转化为次黄嘌呤,嘌呤会经过氧化转变成尿酸,此时如若体内控制尿酸生成的酶不足或缺乏,不能完全分解蛋白质,其中间产物嘌呤便会在机体内积累,随后导致血液中尿酸生成过多在器官组织中沉积,引发疾病。

3.4.1 降低尿酸含量

刘妍等^[33]使用喂食特制饲料的方法建立新慢性高尿酸血症小鼠模型,随后连续灌胃高尿酸血症小鼠不同浓度的茶黄素和茶褐素,21 d 后检测小鼠各项指标,结果显示,灌胃茶黄素(800 mg/kg)能够显著降低高尿酸血症小鼠血清中尿酸、AST、ALT、腺苷酸脱氢酶(adenylate dehydrogenase, ADA)、CRE 的含量,而灌胃不同浓度的茶褐素反而均能升高小鼠血清中的尿酸含量,

由此初步能够得知茶黄素能够对高尿酸血症小鼠的尿酸含量有明显的降低作用,而茶褐素则没有降低高尿酸血症小鼠尿酸含量的作用。为进一步验证茶黄素对高尿酸血症的改善作用,吴淑慧等^[34]采用氧嗪酸钾诱导建立了高尿酸血症小鼠模型,随后分别使用不同剂量的茶黄素(6、20、60 mg/kg)和别嘌呤(10 mg/kg)连续给药 7 d。结果显示,经茶黄素中、高剂量处理的高尿酸血症小鼠其血清中尿酸(uric acid, UA)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平均显著降低,说明茶黄素能够对高尿酸血症有良好的改善作用。

以上研究表明,茶黄素能够直接减少因蛋白质降解不完全而在机体中累积的尿酸含量,具体的作用机制有待进一步深入研究。

3.4.2 抑制黄嘌呤氧化酶活性

Lin 等^[35]研究了茶黄素对黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的作用,结果显示茶黄素对 XO 为一种强有力的抑制剂,能够显著抑制 XO 产生尿酸。而其发挥抑制剂作用的主要驱动因素是疏水性和氢键,茶黄素能与活性 XO 周围的一些残基相互作用,包括 Glu-879、Pro-1012、Val-1011、Thr-1010、Lys-771、Glu-802、Pro-1076、Leu-873、Leu-1014、Asn-768、Leu-648 和 Phi-649^[36]。周启蒙等^[37]使用腹腔注射氧嗪酸钾建立小鼠高尿酸血症模型,建模成功后通过连续两周灌胃茶黄素进行干预处理。实验结束后,通过荧光定量聚合酶链式反应 qRT-PCR 测定肾脏与尿酸合成与排泄相关基因的 mRNA 表达,Western Blot 测定肾脏尿酸盐转运体 URAT1 与有机阴离子转运体 OAT1 蛋白的表达情况。结果显示,茶黄素的干预能够显著升高高尿酸血症小鼠肾脏中 NPT4、GLUT9、URAT1 的 mRNA 和 GLUT9 蛋白的表达水平,显著降低 OAT1、OAT2、PDZK1 的表达水平。Tai 等^[38]进一步分离纯化得到 3 种茶黄素单体 TF1、TFDG 和 TF-3-G,分别用于干预治疗小鼠高尿酸血症,结果显示 3 种单体均能抑制 ADA 和 XOD 的活性,下调 GLUT9 和 URAT1 的基因和蛋白质表达,上调 OAT1 的基因和蛋白质表达以及 ABCG2、OCTN1、OCT1/2 的基因表达,同时还能降低血清 BUN 和 Cr 值,改善高尿酸血症小鼠的肾脏损害,由此能够得出茶黄素对缓解高尿酸的作用机制可能与减少炎症细胞的数量和激活 Nrf₂/HO-1 途径有关。

根据已有研究可知,茶黄素除了能够直接清除血液中的过量尿酸,其对高尿酸血症的缓解机制还包括能够直接结合 XO,使其失活,或是通过调节相关基因通路,以此抑制 XO 相关酶的活性,避免多余尿酸的生成与沉积。

3.5 气道黏液高分泌

气道黏液高分泌是各种致病因素引起气道黏膜产生过量黏液的病理生理过程,其会导致气道阻塞,进而发生气体交换功能障碍、通气与灌注比例失调等病理生理异常,在慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)、支气管哮喘(哮喘)、支气管扩张症、肺囊性纤维化等慢性气道炎症性疾病的进展与转归中起重要作用。

3.5.1 下调表皮生长因子受体水平

邬海桥等^[39]通过人中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)刺激人肺腺癌细胞A549,从而建立炎症反应时气道黏液高分泌模型,并辅以茶黄素和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptors, EGFR)阻断剂(AG1478)进行干预。将经四甲基偶氮唑盐法测定了细胞活性的A549细胞分为对照组、HNE处理组、茶黄素组、AG1478组和茶黄素+AG1478组,结果显示HNE处理组的细胞黏蛋白5AC(MUC5AC)的mRNA和蛋白及EGFR的mRNA和蛋白的积分吸光度和P-EGFR、P-ERK1/2的蛋白表达、P-p38的表达均较对照组显著升高,由此说明该炎症反应时气道黏液高分泌模型建立成功。经茶黄素与AG1478预处理后,与HNE组相比,EGFR、P-EGFR、P-ERK1/2、P-p38均显著下调,而茶黄素+AG1478组的MUC5AC mRNA和MUC5AC的下调程度较两者单独使用均更显著。

由此能够得知茶黄素对炎性气道黏液高分泌形成有显著的抑制作用,而其作用机制可能是通过下调EGFR水平,减少EGFR的活化,部分遏制EGFR信号转导途径及细胞外信号调节激酶从而对下游途径产生影响。

3.5.2 抑制炎症因子释放

文秀芳等^[40]用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)建立了体外大鼠气道上皮细胞炎症损伤模型,并使用不同浓度的茶黄素进行干预。结果显示茶黄素能够显著抑制LPS诱导的炎症细胞中TNF- α 、IL-6的分泌及TLR4基因的表达,由此得出茶黄素可能通过抑制TLR4基因的表达及LPS/TLR4信号传导通路而减少炎症因子的释放,从而缓解因炎症刺激造成的气道上皮细胞损伤的程度。因此,在以上研究的基础上,张冰洁等^[41]发现信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)能够通过参与多种重要的转录因子、转录共调控因子互相作用,经乙酰化作用调节基因转录、靶蛋白活性等,从而对相关代谢起到调控作用,因此通过沉默SIRT1通路进一步深入探究茶黄素对慢性间歇性低氧幼鼠气道起到损伤及重塑的作用机制。其使用幼鼠建立慢性间歇低氧幼鼠模型,设置空气对照组、模型组、抑制剂组(茶黄素+SIRT1抑制剂nicotinamide)及茶黄素组,结果显示模型组幼鼠肺泡灌洗液(bron-

choalveolar lavage fluid, BALF)中细胞总数及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞数量均增加,血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor metalloproteinases-1, TIMP1)含量显著增加,肺组织中MDA含量升高、SOD活力降低,p-AMPK、SIRT1、过氧化酶增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1 α)蛋白表达量显著降低,肺组织可见大量上皮细胞脱落,气管壁增厚,大量炎症细胞浸润。而与之相比,抑制剂组幼鼠BALF中细胞总数及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞数量均减少,血清中VEGF、MMP-9、TIMP1含量显著降低,肺组织中MDA含量降低、SOD活力升高,p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达量显著增加,肺组织气管壁明显增厚,上皮细胞脱落、炎症细胞浸润程度减轻。而茶黄素组与抑制剂组相比,其幼鼠BALF中细胞总数及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞数量减少,血清中VEGF、MMP-9、TIMP1含量降低,肺组织中MDA含量降低、SOD活力升高,p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达增强,由此能够得出茶黄素对慢性间歇性低氧幼鼠气道损伤及重塑可能是通过上调SIRT1通路作用的结果。

由此可知,茶黄素还能显著抑制TLR4基因通路的表达,以此减少相关炎症因子的分泌,上调SIRT1基因通路的表达,促使发生损伤的气道细胞重塑,从而阻止气道黏液高分泌的发展。

3.6 肠道微生物群的调节

人体肠道中的微生物在合成机体必需的维生素和营养素、保护宿主免受病原体的入侵及调节免疫宿主反应方面有重要作用。正常情况下,肠道菌群与宿主及外部环境保持动态平衡,特别与代谢综合征的发生紧密相关。

3.6.1 茶黄素在肠道的代谢物质可以参与机体保护

人类摄入红茶后,仅有微量的茶黄素被上消化道吸收,剩下大部分茶黄素经肠道微生物分解成各类物质,参与到机体内的多种代谢过程当中。研究结果显示未被消化、吸收和利用的茶黄素到达肠道后便会发生环裂解、还原、水解、脱羧和二羟基化等反应。肠道中的菌群如双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)等能够将茶黄素水解转化为TF1、TF2A、TF2B、没食子酸和邻苯三酚等代谢产物,其中没食子酸则进一步转化为3-和4-没食子酸甲酯、邻没食子甲酸苄基-1-硫酸盐和邻没食子甲酸苄基-2-硫酸盐。除此以外,茶黄素还能转化为其他一些较小的酚类化合物,如5-(3',4'-二羟基)- γ -戊内酯和3-(3',4'-二羟基)丙酸。Pereira-Caro等^[42]发现茶黄素在结肠内的

两种关键代谢物,3-4'-羟基苯丙酸和没食子酸,能够参与保护神经细胞免受氧化应激敏感菌株的伤害。

3.6.2 茶黄素的摄入能影响肠道菌群组成结构

茶黄素与 EGCG 具有相似的黄烷-3-醇构建基,能够对肠道菌群的组成结构产生影响,对其起到一定的调节作用^[43]。Chen 等^[44]在雌性小鼠饮食中添加茶黄素,持续 7 周后对小鼠肠道微生物进行 16S rRNA 基因测序,结果显示,茶黄素的处理能够显著改变小鼠盲肠和结肠中的菌群群落结构,但对回肠的菌群群落结构没有明显影响。Liu 等^[45]在体外粪便发酵过程中使用茶黄素进行干预处理,结果显示其能促进拟杆菌属(*Bacteroides*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)的生长,抑制普雷沃氏菌属(*Prevotella*)和梭杆菌属(*Fusobacterium*)的生长。Xu 等^[19]对茶黄素如何通过调节肠道菌群结构对相关代谢性疾病的作用机制进行深入研究,其使用红茶提取物对肥胖小鼠进行干预,结果显示,茶黄素能够通过调节胆汁酸代谢,增加二级/一级胆汁酸比例,促进短链脂肪酸的生成,增加饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸的含量,进而能够增加相关的有益菌群数量及代谢物质,对因代谢性疾病造成的肠道屏障损伤有一定程度的改善作用。

4 展望

代谢综合征涉及多种发病机制及途径,茶黄素能够调节脂质、糖代谢、肠道菌群,影响多条信号通路及相关基因表达等多种方式来对各个代谢性疾病产生一定程度的预防与改善作用,特别是能够改善血液动力,保护微循环,从源头对 MetS 发挥预防效能。但是由于茶黄素的生物利用率较低,导致其在机体内的作用率也较低,因此,提高茶黄素在机体内的稳定性的策略有待进一步开发。并且由于涉及多种信号网络,还需要更多的研究便于深入了解茶黄素在多组学整合中的有益作用。此外,针对茶黄素单体在 Mets 中的研究还较少,在少数疾病中,茶黄素中的单体会产生相互竞争的关系,从而导致茶黄素对这些疾病没有显著的改善疗效,因此,需要进一步针对这些情况进行更为深入的研究。

参考文献:

- [1] JACKSON - MORRIS A M, NUGENT R, RALSTON J, et al. Strengthening resistance to the COVID-19 pandemic and fostering future resilience requires concerted action on obesity[J]. *Global Health Action*, 2020, 13(1): 1804700-1804700.
- [2] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. *Current Hypertension Reports*, 2018, 20(2): 12.
- [3] MCCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. *Clinics in Dermatology*, 2018, 36(1): 14-20.

- [4] REAVEN G M. Role of insulin resistance in human disease[J]. *Diabetes*, 1988, 37(12): 1595-1607.
- [5] HAFFNER S M, VALDEZ R A, HAZUDA H P, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)[J]. *Diabetes*, 1992, 41(6): 715-722.
- [6] SCANAVINI-FILHO M A, BERWANGER O, MATTHIAS W, et al. Effects of ticagrelor and clopidogrel on coronary microcirculation in patients with acute myocardial infarction[J]. *Advances in Therapy*, 2022, 39(4): 1832-1843.
- [7] 朱春临,高洁. 冠状动脉微循环障碍与代谢综合征的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(3): 273-279.
ZHU Chunlin, GAO Jie. *Advances in coronary microvascular dysfunction and metabolic syndrome*[J]. *Chinese General Practice*, 2024, 27(3): 273-279.
- [8] TILG H, ZMORA N, ADOLPH T E, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20: 40-54.
- [9] KASPER P, MARTIN A, LANG S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review[J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2021, 110(7): 921-937.
- [10] PETERS U, DIXON A E, FORNO E. Obesity and asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141(4): 1169-1179.
- [11] ODEGAARD J I, CHAWLA A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 172-177.
- [12] PEITZSCH C, GORODETSKA I, KLUSA D, et al. Metabolic regulation of prostate cancer heterogeneity and plasticity[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 82: 94-119.
- [13] AGATA M, DOROTA B O, MIROSLAW W et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in pregnancy: A review[J]. *Current Diabetes Reviews*, 2023, 19(1): 1573-3998.
- [14] OSBORN O, OLEFSKY J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18: 363-374.
- [15] MYERS J, KOKKINOS P, NYELIN E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1652.
- [16] SHI M, LU Y T, WU J L, et al. Beneficial effects of theaflavins on metabolic syndrome: From molecular evidence to gut microbiome [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(14): 7595.
- [17] SAITO A, NAKAZATO R, SUHARA Y, et al. The impact of theaflavins on systemic- and microcirculation alterations: The murine and randomized feasibility trials[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 32: 107-114.
- [18] PAN S S, DENG X M, SUN S L, et al. Black tea affects obesity by reducing nutrient intake and activating AMP-activated protein kinase in mice[J]. *Molecular Biology Reports*, 2018, 45(5): 689-697.
- [19] XU J L, LI M X, ZHANG Y, et al. Huangjinya black tea alleviates obesity and insulin resistance via modulating fecal metabolome in high-fat diet-fed mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2020, 64(22): 2000353.
- [20] LIN C L, HUANG H C, LIN J K. Theaflavins attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells s[J]. *Journal of Lipid Research*, 2007, 48(11): 2334-2343.
- [21] 郭郁. 红茶提取物减肥活性及其机理研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2016.
GUO Yu. Study on anti-obesity activity of black tea extract and its mechanism[D]. Tianjin: Tianjin University of Science & Technol-

- ogy, 2016.
- [22] CAI X Q, LIU Z H, DONG X, et al. Hypoglycemic and lipid lowering effects of theaflavins in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Food & Function*, 2021, 12(20): 9922-9931.
- [23] 杜亚涛, 赵颖, 吴晓东, 等. 红茶萃取物及茶黄素对两类酮酰还原酶的抑制作用[J]. *中国科学院研究生院学报*, 2005(6): 45-50.
DU Yatao, ZHAO Jiong, TIAN Weixi, et al. Inhibition of two type of B-Ketoacyl reductase by black tea and theaflavins[J]. *Journal of University of Chinese Academy of Sciences*, 2005(6): 45-50.
- [24] YEH C W, CHEN W J, CHIANG C T, et al. Suppression of fatty acid synthase in MCF-7 breast cancer cells by tea and tea polyphenols: A possible mechanism for their hypolipidemic effects[J]. *The Pharmacogenomics Journal*, 2003, 3(5): 267-276.
- [25] WENG M S, HO C T, HO Y S, et al. Theanaphthoquinone inhibits fatty acid synthase expression in EGF-stimulated human breast cancer cells via the regulation of EGFR/ErbB-2 signaling[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 218(2): 107-118.
- [26] TONG T T, REN N, SOOMI P, et al. Theaflavins improve insulin sensitivity through regulating mitochondrial biosynthesis in palmitic acid-induced HepG2 cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3382.
- [27] MIYATA Y, TAMARU S, TANAKA T, et al. Theaflavins and theasinensin A derived from fermented tea have antihyperglycemic and hypotriacylglycerolemic effects in KK-a(y) mice and Sprague-Dawley rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(39): 9366-9372.
- [28] GOTHANDAM K, GANESAN V S, AYYASAMY T, et al. Antioxidant potential of theaflavin ameliorates the activities of key enzymes of glucose metabolism in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 2019, 24(1): 41-50.
- [29] WANG K X, WU J F, CHEN S N, et al. Transcriptome analysis provides insight into the anti-diabetic mechanism of theaflavins in high-fat diet and streptozotocin-induced mice[J]. *Food & Function*, 2022, 13(4): 2033-2043.
- [30] WANG W X, 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.
- [31] LOKE W M, PROUDFOOT J M, HODGSON J M, et al. Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2010, 30(4): 749-757.
- [32] ZENG J, DENG Z H, ZOU Y X, et al. Theaflavin alleviates oxidative injury and atherosclerosis progress via activating microRNA-24-mediated Nrf2/HO-1 signal[J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(6): 3418-3427.
- [33] 刘妍, 张鲁榕, 吴亮宇, 等. 茶黄素、茶褐素对新慢性高尿酸血症模型小鼠尿酸含量的影响[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(2): 312-316, 329.
LIU Yan, ZHANG Lurong, WU Liangyu, et al. Effect of theaflavins and theabrownines on the uric acid contents in a new mice model of chronic hyperuricemia[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2020, 41(2): 312-316, 329.
- [34] 吴淑慧, 於洪建, 於天, 等. 茶黄素对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(2): 226-230.
WU Shuhui, YU Hongjian, YU Tian, et al. Uric acid-lowering effect of theaflavin on hyperuricemia mice[J]. *Drugs & Clinic*, 2021, 36(2): 226-230.
- [35] LIN J K, CHEN P C, HO C T, et al. Inhibition of xanthine oxidase and suppression of intracellular reactive oxygen species in HL-60 cells by theaflavin-3, 3'-digallate, (-)-epigallocatechin-3-gallate, and propyl gallate[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(7): 2736-2743.
- [36] CHEN J M, LI Q L, YE Y L, et al. Inhibition of xanthine oxidase by theaflavin: Possible mechanism for anti-hyperuricaemia effect in mice[J]. *Process Biochemistry*, 2020, 97: 11-18.
- [37] 周启蒙, 赵晓悦, 王海港, 等. 茶黄素降低高尿酸血症小鼠血清尿酸的作用与机制探究[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(14): 1631-1638.
ZHOU Qimeng, ZHAO Xiaoyue, WANG Haigang, et al. Mechanism and uric acid reducing effects of theaflavin on potassium oxonate-induced hyperuricemia in mice[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(14): 1631-1638.
- [38] TAI L L, LIU Z H, SUN M H, et al. Anti-hyperuricemic effects of three theaflavins isolated from black tea in hyperuricemic mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 66: 103803.
- [39] 邬海桥, 丁阳平, 周向东. 茶黄素双没食子酸酯对炎性气道黏液高分泌的影响[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(1): 18-21.
WU Haiqiao, DING Yangping, ZHOU Xiangdong. Effects of theaflavin-3, 3'-digallate on inflammation airway mucous hypersecretion[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2009, 25(1): 18-21.
- [40] 文秀芳, 陈霞, 邬海桥, 等. 茶黄素在大鼠气道上皮细胞炎症损伤中的作用及可能机制[J]. *重庆医学*, 2014, 43(21): 2756-2758.
WEN Xiufang, CHEN Xia, WU Haiqiao, et al. Effect of theaflavin on LPS-induced inflammatory injury of rat airway epithelial cell and possible mechanism[J]. *Chongqing Medicine*, 2014, 43(21): 2756-2758.
- [41] 张冰洁, 邓敏超, 魏农, 等. 基于 SIRT1 通路茶黄素对慢性间歇低氧幼鼠气道损伤及重塑的作用机制研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(10): 16-21.
ZHANG Bingjie, DENG Minchao, WEI Nong, et al. Mechanism of theaflavins on airway injury and remodeling in infant rats with chronic intermittent hypoxia based on SIRT1 pathway[J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 27(10): 16-21.
- [42] 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.
- [43] OWUOR P O, OBANDA M. The use of green tea (*Camellia sinensis*) leaf flavan-3-ol composition in predicting plain black tea quality potential[J]. *Food Chemistry*, 2007, 100(3): 873-884.
- [44] CHEN T T, LIU A B, SUN S L, 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): 1801064.
- [45] LIU Z B, DE BRUIJN W J C, BRUINS M E, et al. Microbial metabolism of theaflavin-3, 3'-digallate and its gut microbiota composition modulatory effects[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(1): 232-245.