

茶多酚调节肠道菌群及抗肥胖作用研究进展

张志勇, 李 婷*, 朱慧芳, 谢朝霞, 王春艳

(廊坊卫生职业学院, 廊坊 065001)

摘 要: 茶是世界上最受欢迎的饮料之一, 其含有丰富的茶多酚, 近来, 茶多酚对肠道菌群的调节作用引起了学术界的关注。肥胖可以导致心血管疾病、糖尿病、癌症等慢性疾病, 因此抗肥胖物质的研究与开发也是当下的研究热点之一, 茶多酚的抗肥胖作用也是其中的重要领域。本综述总结了茶多酚、肠道菌群以及肥胖三者的作用关系, 并对近 5 年相关的非临床以及临床研究进行了总结分析。总结发现茶多酚可以调节肠道菌群组成, 而肠道菌群也可以影响茶多酚的吸收与代谢。茶多酚可以通过增加益生菌的丰度以及调节能量消耗、营养物质消化吸收、脂质分解代谢和抑制脂肪细胞合成等方式发挥抗肥胖作用。目前对于茶多酚调节肠道菌群和抗肥胖作用的研究以动物模型为主, 且大多实验结果证实了茶多酚的肠道菌群调节作用及抗肥胖作用, 但是作用剂量尚不明确, 且茶多酚剂量毒性研究不足。另外该领域临床研究不足, 需要在未来进行更大样本量和更长时间的研究, 以实现茶渣等副产物的高价值利用并减少肥胖相关疾病。

关键词: 茶多酚; 肠道菌群; 抗肥胖

Research progress on the regulation of gut microbiota and anti-obesity effect of tea polyphenols

ZHANG Zhi-Yong, LI Ting*, ZHU Hui-Fang, XIE Chao-Xia, WANG Chun-Yan

(Langfang Health Vocational College, Langfang 065001, China)

ABSTRACT: Tea is one of the most popular beverages in the world. It is rich in tea polyphenols. Recently, the regulation effect of tea polyphenols on gut microbiota has attracted academic attention. Obesity can cause chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes, and cancer. Therefore, the research and development of anti-obesity substances is also one of the current research hotspots, and the anti-obesity effect of tea polyphenols is also an important field. This review summarized the relationship between tea polyphenols, gut microbiota and obesity, and analyzed related non-clinical and clinical studies in the past 5 years. It was found that tea polyphenols can regulate the composition of gut microbiota, and gut microbiota can also affect the absorption and metabolism of tea polyphenols. Tea polyphenols can play an anti-obesity role by increasing the abundance of probiotics and regulating energy consumption, nutrient digestion and absorption, lipid catabolism and inhibition of adipocyte synthesis. Moreover, current research on the role of tea polyphenols in regulating gut microbiota and anti-obesity is mainly based on animal models, and most of the experimental results had confirmed the intestinal gut microbiota and anti-obesity effect of tea polyphenols, but the dose is not clear, and the research on the dose toxicity of tea polyphenols is insufficient. In addition, clinical research in this field is insufficient, and research with larger sample size and longer time is required in the future. In order to achieve high-value utilization of by-products such as tea residue and reduce obesity-related diseases.

*通信作者: 李婷, 高级讲师, 主要研究方向为内科教学和临床。E-mail: hd5060@163.com

*Corresponding author: LI Ting, Senior Lecturer, Langfang Health Vocational College, Langfang 065001, China. E-mail: hd5060@163.com

KEY WORDS: tea polyphenols; gut microbiota; anti-obesity

0 引言

茶是世界上消费量最大的非酒精饮料之一,根据不同的发酵工艺,茶被分为不同的种类,如绿茶(非发酵)、乌龙茶(半发酵)、红茶(全发酵)、普洱茶(微生物发酵)和黑茶(后发酵茶)^[1]。茶中含有丰富的茶多酚,由于发酵过程中茶多酚物质发生了一系列的氧化、聚合、降解反应,不同的茶叶中茶多酚的种类不同^[2]。在红茶中,主要的活性多酚包括茶黄素和茶红素,绿茶中的主要茶多酚包括表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、表儿茶素-3-没食子酸酯、表没食子儿茶素,表儿茶素和没食子儿茶素^[1]。

肥胖是全球性的健康挑战之一,影响超过 6.5 亿成年人,体重增加是心血管疾病、2 型糖尿病和几种癌症等非传染性疾病的主要风险因素^[3]。多年来,茶多酚的抗氧化活性和抗炎特性在治疗肥胖、糖尿病等疾病方面的作用被广泛研究,茶多酚与肠道菌群之间的相互作用是其中的重要研究领域之一^[4]。肠道菌群的定义是存在于人体肠道内的微生物生态系统或群落,其主要由细菌、原生动、真核生物(如真菌)组成,多样化的微生物群是身体健康的重要指标^[5]。茶多酚的生物利用度较低,大量茶多酚无法通过小肠被吸收,达到结肠后受到肠道菌群的酶促作用被加速代谢,同时也影响肠道菌群的组成^[6]。

明确茶多酚,肠道菌群以及抗肥胖三者的相互作用及其机制对于茶叶的高价值利用与肥胖的治疗具有重要的意义。虽然目前有很多学者对茶多酚对肠道菌群影响以及抗肥胖作用做出了研究,但是不同的茶叶类型和研究方法可能得到不同的结果,且未见将三者互相作用关系整合分析的研究成果。因此,本文对茶多酚对肠道菌群及抗肥胖作用的研究进行了综述分析,以期为该领域未来的研究提供理论基础。

1 茶多酚-肠道菌群-肥胖三者间的相互作用机制

1.1 茶多酚与肠道菌群的相互作用

茶多酚可以促进潜在有益细菌的生长,同时也可以阻碍一些潜在微生物的生长^[4]。首先,茶多酚可以通过影响微生物代谢调节肠道菌群组成。茶多酚与肠道菌群有双向调节作用。一方面,茶多酚影响微生物群的组成,另一方面肠道菌群可以促进茶多酚代谢并产生其他生物活性物质^[7]。ZHOU 等^[6]对绝经妇女进行了长达 12 个月的研究,结果证实了这一理论。受试者的肠道菌群代谢促进绿茶多酚代谢形成苯基- γ -戊内酯和苯戊酸,而这些代谢产物会抑制微生物代谢形成芳香族氨基酸代谢物,包括硫酸吡啶酚、

苯乙酰谷氨酰胺和马尿酸。硫酸吡啶酚和其他色氨酸代谢物可能通过激活芳烃受体介导从而造成心脏毒性,从而导致慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)相关心血管并发症中的促氧化、促炎症、促凝血和促凋亡作用,因此茶多酚可以通过调节肠道菌群发挥抗氧化及抗炎症作用。另外,和其他酚类化合物一样,茶多酚是植物次生代谢物,其主要功能是保护植物免受细菌、昆虫等的某些侵害或感染,因此茶多酚可以通过破坏细菌细胞膜对蜡样芽孢杆菌、空肠弯曲杆菌、产气荚膜梭菌、大肠杆菌、幽门螺杆菌、嗜肺军团菌、分枝杆菌等细菌产生抑制作用^[8]。

1.2 茶多酚通过调节肠道菌群发挥抗肥胖作用

茶多酚可以通过调节肠道菌群发挥抗肥胖的作用。LIAO 等^[9]研究证实绿茶可以增加小鼠肠道菌群中的双歧杆菌。双歧杆菌具有产生短链脂肪酸的功能^[9-10],短链脂肪酸可以为人类提供 80~200 kcal/d 的能量,而且短链脂肪酸也是短链脂肪酸 G 蛋白偶联受体 Gpr41 和 Gpr 的信号分子^[11],可以通过调节食欲,抑制脂肪生成,诱导白色脂肪组织褐变达到抗肥胖的作用^[12]。因此,双歧杆菌可以通过产生短链脂肪酸协助机体抗肥胖。另外, HUSSAIN 等^[13]研究发现与无菌小鼠相比,摄入儿茶素后,常规小鼠的厚壁菌门与拟杆菌门比例显著降低,附睾脂肪、肝脏重量、葡萄糖水平、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平显著降低,该研究可以证实茶多酚可以通过调节肠道菌群抑制肥胖。厚壁菌和拟杆菌是成人肠道中的两种主要的有益细菌^[7]。拟杆菌是革兰氏阴性菌,可以分解代谢多种聚糖,而厚壁菌是革兰氏阳性菌,在肠道内主要分解代谢膳食纤维^[14]。LEY 等^[15]于 2005 年首次提出厚壁菌与拟杆菌的比例对肥胖动物的影响,他们发现与瘦小鼠相比,遗传性肥胖 ob/ob 小鼠的厚壁菌丰度更高,而拟杆菌丰度比瘦小鼠低 50%,此研究同时证明增加厚壁菌与拟杆菌的比值可以明显促进小鼠的肥胖。LEY 等^[16]在人体临床实验中也得到了类似的结论,肥胖受试者的肠道菌群中厚壁菌门比例较高,而接受了减肥治疗后,拟杆菌的相对比例增高。很多研究都证实厚壁菌与拟杆菌比例较低可以在一定程度上治疗肥胖^[17-18]。然而,有些人体实验不仅不能证实低比例的厚壁菌和拟杆菌可以治疗肥胖,而且还报告了相反的情况。VRIEZE 等^[19]发现肥胖者肠道中的拟杆菌的相对丰度比瘦体受试者少,且超重受试者的肠道拟杆菌属的比例更高。因此,目前的很多动物模型证实茶多酚可以降低肠道中厚壁菌与拟杆菌比值,但是其比值与抗肥胖作用的关系仍存在争议,需要继续研究。

1.3 茶多酚抗肥胖的其他途径

茶多酚主要通过调节能量消耗、营养物质消化吸收、

脂质分解代谢、脂质合成对体重产生影响^[20]。首先, 茶多酚可以增加能量消耗以消散过多的储存能量。人体有两种类型的脂肪组织, 白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)^[21]。WAT 可以储存能量保存甘油三酯并释放与新陈代谢、炎症和胰岛素抵抗有关的激素和细胞因子, 而 BAT 通过产热和热调节耗散一定的能量来维持体温, BAT 的激活与静息代谢率的增加有关, 并以热量的形式增加能量消耗。茶多酚可以通过激活 BAT, 诱导褐变以及上调 *UCP-1* 表达以及 AMPK 信号通路发挥抗肥胖作用^[10]。其次, 茶多酚可以干扰胃肠道中营养物质的消化和吸收过程, 从而减少能量摄入而呈现有益于减肥的作用^[10]。CHEN 等^[22]发现摄入 EGCG 的小鼠的粪便中脂质增加, 这个现象可以证实 EGCG 降低了饮食中脂质的吸收。此外, EGCG 可以通过减少脂肪和氮的排泄来减少食物来源的能量需求, 从而减少脂质进入脂肪组织、肝脏和骨骼肌, 同时茶多酚可以抑制胰脂肪酶的活性, 从而减缓大鼠对膳食脂肪的吸收^[23]。茶也可以通过刺激葡萄糖转运蛋白 4 从细胞内池转移到骨骼肌中的质膜从而增加骨骼肌中的葡萄糖摄取而减少脂肪组织中的葡萄糖摄取, 从而有利于抗肥胖作用^[23]。第三, 茶多酚通过上调 *HSL* 和 *ATGL* 基因的表达来刺激脂肪分解, 并通过调节过氧化物酶体增殖剂激活受体 δ (peroxisome proliferator activated receptors δ , PPAR δ)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1)和 AMPK 蛋白的水平来促进脂肪酸氧化, 从而增加脂质分解代谢, 防止肥胖^[10]。茶多酚还可以通过降低脂肪酰辅酶 A 去饱和酶等脂肪生成酶, 并降低脂肪生成转录因子的表达来抑制脂肪组织中的脂质合成^[24]。第四, 茶多酚可以减少脂肪合成。茶多酚可以通过激活 AMPK/CPT-1A 降低小鼠的体重和脂肪堆积^[25]。AMPK 是真核细胞能量状态的主要传感器, 可以协调特定组织的生长和代谢, AMPK 活化可以降低细胞中丙二酰辅酶 A 水平, 进而上调 CPT-1 水平, CPT-1 有助于消耗脂肪供能并分解体内储存的脂肪^[26]。茶多酚也可以通过激活 AMPK 下调 *FAS/GSK-3 β /PGC-1 α* 和 *IL-6/TNF α* 达到抗肥胖的效果^[25]。*FAS* 是脂肪生成蛋白的主要调控因子, 其活性也受 AMPK 调控^[25]。茶多酚也可以通过 *LKB1/AMPK* 途径调节脂肪形成过程^[27]。上游激酶 *LKB1* 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶, 可直接磷酸化并激活 AMPK^[27]。茶多酚还可能通过激活 *Wnt/ β -catenin* 通路信号传导来改善肥胖表型^[28]。*Wnt/ β -catenin* 可以通过阻断过氧化物酶体增殖物激活受体-g 和 *CCAAT/增强子结合蛋白- α* 等脂肪生成相关基因的诱导来抑制脂肪生成^[29]。

2 茶多酚调节肠道菌群及抗肥胖作用的研究

2.1 茶多酚调节肠道菌群作用的研究

茶多酚调节肠道菌群的研究的大多都是基于动物模

型以及细胞模型, 表 1 总结了相关研究的对象以及主要结论。由表 1 可以看出, 所有的非临床研究结果均显示摄入茶饮料或茶多酚产品可以明显改变肠道菌群的组成, 而且大部分研究表明, 摄入茶多酚 4 周以上可以明显降低厚壁菌和拟杆菌的比值。除了厚壁菌与拟杆菌相关的研究结果, 表 1 也总结了茶多酚种类及浓度, 基本上摄入茶多酚 2 周以上后, 高脂饮食小鼠的肠道菌群紊乱得到了扭转。但是其中有些实验中使用的浓度过高, 达到了茶多酚推荐使用量的 5、10 和 20 倍^[35]。另外很多研究是将茶叶提取物掺入小鼠的食物或饮食中使小鼠自由摄入, 因此无法确定茶多酚的实际摄入量。MURAKAMI^[41]研究证实, 高剂量绿茶多酚(1%)可以引起肾毒性和肝毒性, 并增加小鼠结肠炎和结肠癌的发生几率。但是, 除了 ELMASSRY 等^[32]研究表明摄入低于 659 mg/(kg·bw·d⁻¹) 的儿茶素不会引起肝脏毒性, 200 mg/(kg·bw·d⁻¹) 的儿茶素可以显著调节肠道菌群, 其他研究并未确认其剂量效应关系, 因此有必要测定茶多酚与调节肠道菌群的剂量效应关系以及毒性^[9,30,42]。

虽然动物模型和细胞模型具有取样方便, 学术伦理要求较易满足, 以及非研究因素易于控制等优点, 但是宿主对微生物感染的耐受性在不同物种间差异很大, 因此很难将体外模型和动物模型的结果转换为人类。由于临床研究受试者较难募集, 而且除摄入定量茶多酚外, 其他变量较难控制, 如生活规律, 饮食习惯, 生活环境等, 因此只有很少学者基于人体临床实验对茶多酚对肠道菌群的影响进行了研究^[42-43]。YUAN 等^[42]对 2 周连续每天摄入 400 mL 绿茶的 12 名受试者的肠道菌群进行了研究, 其结果与动物模型一致, 受试者的厚壁菌门与拟杆菌门的比例减小, 脂多糖合成减少。但是 JANSSENS 等^[43]对 58 名白人受试者进行了 12 周的实验得到了不同的结果。受试者每天摄入 9 粒含有 0.06 g 儿茶素的绿茶茶多酚胶囊, 12 周后发现正常体重和超重受试者的肠道菌群与安慰剂组相比没有明显差异。两组实验结果的不同可能是由于受试者数量与茶多酚摄入量的不同。未来仍需更多临床实验验证茶多酚对于人体肠道菌群的影响。

2.2 茶多酚的抗肥胖作用的研究

大部分对于茶多酚抗肥胖作用的研究都基于动物模型及细胞模型, 表 2 总结了近 5 年相关实验的研究对象及主要结论。由表 2 可知, 大部分茶多酚抗肥胖研究使用高脂饮食小鼠模型, 最短的实验时间是 2 周^[27], 最长为 12 周^[44]。虽然几乎所有的实验结果都显示茶多酚可以有效抑制小鼠脂肪生成, 但是仅有 ZANG 等^[28], CHEN 等^[25]和 LI 等^[26]的研究证实与对照组相比, 茶多酚可以显著降低小鼠的体重。另外, 利用细胞模型^[47]和

斑马鱼模型^[28]等替代毒理实验也被用于茶多酚抗肥胖研究,这些研究方法可以减少对实验动物的伤害同时降低实验成本,特别是细胞模型可以在 4 d 内证实茶多酚对于脂肪生成具有抑制作用,但是这些方法只能对茶多酚的单一作用路径进行证实而无法说明茶多酚除抑制脂肪生成之外的效果,例如减少能量摄入、改善肠道菌群、增加脂肪分解等。

由表 2 可以看出,近 5 年对茶多酚抗肥胖作用仅有两个针对人类的临床研究。NABI 等^[50]征集了 84 名伊朗北部人作为志愿者,让他们连续 12 周在早餐和午餐后 30 min 喝一杯绿茶,结果发现第 8 周和第 12 周受试者的体重和体质指数有显著下降,而腰围、腰臀比没有明

显变化。该结果可能是因为研究时间过短,虽然受试者的脂肪生成减少,但是并没有影响腰围和腰臀比。NICOLETTI 等^[51]要求 11 名严重肥胖女性每天服用 2 粒 450.7 mg EGCG 的脱咖啡因绿茶胶囊,连续服用 8 周,但是结果显示受试者的体重,体重指数和脂肪量没有明显变化。这两个临床试验结果的差异可能由于受试者人数相差过大,而且 NICOLETTI 等^[51]的研究中的受试者群体为严重肥胖女性,她们可能受身体健康因素,饮食习惯与生活习惯等方面的影响超过了茶多酚的抗肥胖作用。未来,有必要针对不同群体对茶多酚抗肥胖作用作更多的临床研究,并确认可以发挥抗肥胖效果的茶多酚最低摄入量,并考虑其剂量安全性。

表 1 基于动物模型及细胞模型研究茶多酚对肠道菌群影响的研究
Table 1 Studies on the effects of tea polyphenols on gut microbes based on animal models and cell models

研究对象	研究物质及浓度	研究时长	主要结论	参考文献
高脂饮食老年大鼠	2% (m:m, 下同)氧化型茶多酚	8 周	氧化型茶多酚可以明显降低厚壁菌和拟杆菌的比值	[2]
高脂饮食小鼠	青砖毛茶(茶水比 1:50, g:mL)	16 周	青砖毛茶可以降低厚壁菌门与拟杆菌的比值,增加乳杆菌和双歧杆菌的丰度	[30]
糖尿病 db/db 小鼠	1%绿茶粉或 2%绿茶热水提取物(儿茶素均为 0.2%)	14 d	增加了乳酸杆菌、双歧杆菌、细小杆菌和毛螺菌科的丰度,减少了有害菌 Tyzzerella 和 Turicibacter	[31]
高脂饮食小鼠	98.5%去咖啡因绿茶,多酚含量为 0.5%(相当于人类 4~6 杯茶)	14 周	显著降低拟杆菌门与厚壁菌门的相对比例和细菌多样性	[32]
人体结肠模型	绿茶热水提取物 0.67 mg/mL	48 h	显著降低厚壁菌门和拟杆菌门的丰度比例,降低对肠道菌群多样性	[33]
高脂饮食小鼠	红茶热水提取物	4 周	红茶提取物可以逆转高脂饮食造成的微生物群紊乱	[34]
高脂饮食小鼠	茯茶沸水提取物 [247.5~990.0 mg/(kg·d)]	无说明	高浓度提取物可以增加厚壁菌门,减少拟杆菌门,增加微生物丰度,促进益生菌,减少病原菌数量	[35]
定植了健康人类粪便微生物的高脂饮食小鼠	绿茶多酚 0.1%	8 周	改善肥胖引起的肠道菌群失调,厚壁菌门和拟杆菌门比例下降	[36]
高脂饮食小鼠	0.4~1.6 g/L 绿茶多酚	16 周	增加肠道中双歧杆菌的数量	[9]
定植了健康人类粪便微生物的高脂饮食小鼠	0.05%~0.8%茶多酚	8 周	低剂量的茶多酚逆转高脂饮食造成的微生物失调,低剂量增加小鼠肠道的乳酸菌	[37]
高脂饮食小鼠	0.1%乌龙茶多酚	4 周	拟杆菌门大量增加而厚壁菌门减少	[38]
定植了健康人类粪便微生物的高脂饮食小鼠	0.1%乌龙茶多酚	0~8 周	改善高脂饮食引起的肠道菌群失调,降低了厚壁菌门/拟杆菌门的比例	[39]
高脂饮食小鼠	绿茶,普洱生茶,普洱熟茶 (177.0~239.0 mg/g)	17 周	饮用普洱茶后高脂饮食小鼠的肠道菌群接近普通小鼠,厚壁菌门丰度增加,拟杆菌门相对丰度的减少	[40]

表 2 基于动物模型及细胞模型研究茶多酚抗肥胖作用的研究
Table 2 Studies on the effects of tea polyphenols on anti-obesity based on animal models and cell models

研究对象	研究物质及浓度	研究时长	主要结论	参考文献
高脂饮食小鼠	黑茶提取物粉末(100~400 mg/kg)	12 周	当给肥胖小鼠施用黑茶提取物粉末时, 体重和食物摄入减少、甘油三酯、低密度脂蛋白、胆固醇降低, 而高密度脂蛋白胆固醇增加。肝脏内的脂肪变性和炎症评分降低, 附睾脂肪细胞内的脂肪细胞大小减少。	[44]
高脂饮食小鼠	氧化茶多酚	12 周	茶多酚显着抑制戊糖磷酸途径、淀粉和蔗糖代谢、甲烷代谢、脂肪酸生物合成、初级胆汁酸生物合成、次级胆汁酸生物合成的途径。	[45]
高脂饮食大鼠	乌龙茶多糖与茶多酚	6 周	乌龙茶茶多酚可以有效降低血清瘦素水平, 显著改善血脂和抗氧化水平, 但是没有显著减轻大鼠体重	[46]
高脂饮食小鼠	陈年绿茶水	7 周	陈年绿茶通过激活 AMPK/CPT-1A 和下调 FAS/GSK-3 β /PGC-1 α 和 IL-6/TNF α 降低小鼠的体重和脂肪堆积	[25]
标准饮食 ICR 小鼠	0.5~2.0 g/(kg·bw)红茶水提取物	2 周	中高剂量组小鼠的体重明显低于对照组, 且红茶水提取物可以减小小鼠食量, 并通过 LKB1/AMPK 途径调节脂肪形成过程。	[27]
3T3-L1 鼠细胞	100 μ mol/L (-)-表没食子儿茶素和没食子酸	4 d	表没食子儿茶素和没食子酸处理小鼠脂肪细胞导致脂肪生成的剂量依赖性抑制	[47]
成年斑马鱼	250 μ g/(kg·bw·d ⁻¹)儿茶素	3 周	儿茶素可能通过激活 Wnt/ β -catenin 和 AMPK 通路信号传导来改善肥胖表型。	[28]
高脂饮食小鼠	100~200 mg 茯砖茶提取物	12 周	茯砖茶提取物通过上调棕色脂肪细胞特异性基因(包括解偶联蛋白 1)的表达来增强能量消耗并促进皮下脂肪组织的褐变。	[48]
高脂饮食大鼠	2% (m:m)普洱茶提取物	12 周	普洱茶提取物可以显著减轻大鼠体重和脂肪组织并上调 MC4R 基因和蛋白表达	[49]

3 结束语

本文针对近年来茶多酚调节肠道菌群以及抗肥胖作用的研究进行了总结和分析, 得到了以下结论。第一, 茶多酚可以通过调节微生物代谢调节肠道菌群组成, 同时微生物可以代谢茶多酚并产生其他生物活性物质。第二, 茶多酚可以通过增加双歧杆菌等益生菌的丰度提高短链脂肪酸的生成量, 并可以通过调节厚壁菌和拟杆菌比例达到抗肥胖的作用。此外, 茶多酚还可以通过调节能量消耗、营养物质消化吸收、脂质分解代谢、脂质合成对体重产生影响, 一些动物模型以及细胞模型研究揭示了其减少脂肪合成的分子机制。总体来说, 茶多酚可以通过激活上游激酶 LKB1 激活 AMPK, AMPK 一方面可以降低细胞中丙二酰辅酶 A 水平, 进而上调 CPT-1 加速消耗脂肪, 另一方面下调 FAS, 抑制脂肪生成蛋白。另外, 茶多酚也可以通过激活 Wnt/ β -catenin 通路信号抑制脂肪生成相关基因。第三,

大部分针对茶多酚调节肠道菌群的研究都是非临床实验, 且结果证明摄入茶多酚 4 周以上可以明显改善肠道菌群组成, 但是临床实验较小, 且实验结果不同, 未来仍需继续加大样本量并延长研究时间。目前研究茶多酚抗肥胖作用也是动物模型为主, 临床研究较少, 且由于实验样本量, 研究群体以及研究时长相差较多, 无法证实茶多酚在人体中的抗肥胖作用。而且, 大部分研究都是将茶多酚拌入食物让受试动物自主进食, 因此无法确认茶多酚的实际摄入量, 从而无法证实茶多酚与微生物调节及抗肥胖作用的剂量效应关系。

茶多酚在调节肠道菌群以及抗肥胖方面的作用引起了学者们的广泛关注, 本文总结了近 5 年的相关研究, 可以看出, 在茶多酚改善肠道菌群以及抗肥胖的研究方面, 近年的研究方法主要是动物模型, 而针对人类的临床研究较少, 且受试者较少, 时间较短。可能由于动物模型用时较短, 费用较小, 且相对于人类志愿者, 动物研究对象更

易获得,且更好控制除茶多酚摄入量之外的其他变量。但是动物模型结果转换为人类结果目前还具有挑战性,而且动物模型摄入量较高,鲜有研究涉及毒理实验,因此,茶多酚发挥其改善肠道菌群及抗肥胖作用的最低剂量以及其安全性还需要更多研究。其次,需要进一步探索茶多酚和其他不同生物活性化合物的可能协同作用,例如咖啡因和儿茶素的消耗是否可以协同增加脂肪氧化和能量消耗。在完善相关研究后,基于茶多酚的抗肥胖产品可能可以使得茶渣等副产品得到高价值利用,并有效减少肥胖相关疾病。

参考文献

- [1] MALONGANE F, MCGAW LJ, MUDAU FN. The synergistic potential of various teas, herbs and therapeutic drugs in health improvement: A review [J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(14): 4679–4689.
- [2] 张蒙, 聂妍, 颜平, 等. 氧化型茶多酚对高脂饮食老年大鼠肠道微生物的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2021, (12): 1–12.
ZHANG M, NIE Y, YAN P, *et al.* Effects of oxidized tea polyphenols on gut microbes in aged rats with high-fat diet [J]. *Genom Appl Biol*, 2021, (12): 1–12.
- [3] ROAGER HM, CHRISTENSEN LH. Personal diet-microbiota interactions and weight loss [J]. *Proc Nutr Soc*, 2022, 81: 1–12.
- [4] SERGIO PB, BEATRIZ NP, ALICIA M, *et al.* Green tea and its relation to human gut microbiome [J]. *Molecules*, 2021, 14(2): 738–754.
- [5] KHAIRUDIN MAS, JALIL AMM, HUSSIN N. Effects of polyphenols in tea (*Camellia sinensis* sp.) on the modulation of gut microbiota in human trials and animal studies [J]. *Gastroenterol Insight*, 2021, 12(2): 202–216.
- [6] ZHOU Y, ZHANG N, ARIKAWA AY, *et al.* Inhibitory effects of green tea polyphenols on microbial metabolism of aromatic amino acids in humans revealed by metabolomic analysis [J]. *Metabolites*, 2019, 9(5): 96–103.
- [7] BOND T, DERBYSHIRE E. Tea compounds and the gut microbiome: Findings from trials and mechanistic studies [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2364–2377.
- [8] LIU Z, BRUINS ME, NI L, *et al.* Green and black tea phenolics: Bioavailability, transformation by colonic microbiota, and modulation of colonic microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(32): 8469–8477.
- [9] LIAO ZL, ZENG BH, WANG W, *et al.* Impact of the consumption of tea polyphenols on early atherosclerotic lesion formation and intestinal bifidobacteria in high-fat-fed ApoE^{-/-} mice [J]. *Front Nutr*, 2016, 3: 42.
- [10] XU XY, ZHAO CN, LI BY, *et al.* Effects and mechanisms of tea on obesity [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021. DOI: 10.1080/10408398.2021.1992748
- [11] BROWN AJ, GOLDSWORTHY SM, BARNES AA, *et al.* The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(13): 11312–11319.
- [12] XIONG RG, ZHOU DD, WU SX, *et al.* Health benefits and side effects of short-chain fatty acids [J]. *Foods*, 2022, 11(18): 2863–2887
- [13] HUSSAIN K, YANG Y, WANG J, *et al.* Comparative study on the weight loss and lipid metabolism by tea polyphenols in diet induced obese C57BL/6J pseudo germ free and conventionalized mice [J]. *Food Sci Human Wellness*, 2022, 11(3): 697–710.
- [14] SUN Y, ZHANG S, NIE Q, *et al.* Gut firmicutes: Relationship with dietary fiber and role in host homeostasis [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, (1): 1–17
- [15] LEY RE, BÄCKHED F, TURNBAUGH P, *et al.* Obesity alters gut microbial ecology [R]. 2005.
- [16] LEY RE, TURNBAUGH PJ, SAMUEL K, *et al.* Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444: 21–28.
- [17] COSTELLO EK, STAGAMAN K, DETHLEFSEN L, *et al.* The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1255–1262.
- [18] TANG WHW, KITAI T, HAZEN SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease [J]. *Circul Res*, 2017, 120(7): 1183–1196.
- [19] VRIEZE A, NOOD E, HOLLEMAN F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913–916
- [20] ZHAO Y, ZHANG X. Interactions of tea polyphenols with intestinal microbiota and their implication for anti-obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(3): 897–903.
- [21] MARLATT KL, RAVUSSIN E. Brown adipose tissue: An update on recent findings [J]. *Curr Obesit Reports*, 2017, 6(4): 389–396.
- [22] CHEN YK, CHEUNG C, REUHL KR, *et al.* Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(21): 11862–11871.
- [23] SUN NN, WU TY, CHAU CF. Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment [J]. *Molecules*, 2016, 21(10): 1351–1374
- [24] LI H, KEK HC, LIM J, *et al.* Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate counteracts daytime overeating induced by high-fat diet in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(12): 2565–2575.
- [25] CHEN R, LAI X, XIANG L, *et al.* Aged green tea reduces high-fat diet-induced fat accumulation and inflammation via activating the AMP-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Food Nutr Res*, 2022, 66: 7293–7319.
- [26] LI F, GAO C, YAN P, *et al.* EGCG reduces obesity and white adipose tissue gain partly through AMPK activation in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1366–1373.
- [27] PAN S, DENG X, SUN S, *et al.* Black tea affects obesity by reducing nutrient intake and activating AMP-activated protein kinase in mice [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(5): 689–697.
- [28] ZANG L, SHIMADA Y, NAKAYAMA H, *et al.* RNA-seq based transcriptome analysis of the anti-obesity effect of green tea extract using zebrafish obesity models [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3256–3267.
- [29] HUANG H, LIU Q, LIU L, *et al.* Effect of epigallocatechin-3-gallate on proliferation and phenotype maintenance in rabbit articular chondrocytes *in vitro* [J]. *Exp Therapeut Med*, 2015, 9(1): 213–218.
- [30] 冯琳, 龚自明, 刘盼盼, 等. 青砖毛茶对高脂饮食小鼠肠道微生物的影响[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(7): 87–96.
FENG L, GONG ZM, LIU PP, *et al.* Effects of green brick hair tea on intestinal microbes in mice with high-fat diet [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2021, 21(7): 87–96.

- [31] WU G, LIU AB, XU Y, *et al.* The effects of green tea on diabetes and gut microbiome in db/db mice: Studies with tea extracts vs. tea powder [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 4679–4689.
- [32] ELMASSRY MM, CHUNG E, CAO JJ, *et al.* Osteoprotective effect of green tea polyphenols and annatto-extracted tocotrienol in obese mice is associated with enhanced microbiome vitamin K2 biosynthetic pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 86: 1–10.
- [33] XU M, YANG K, ZHU J. Monitoring the diversity and metabolic shift of gut microbes during green tea feeding in an *in vitro* human colonic model [J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5101–5121.
- [34] LIU X, HU G, JIA J, *et al.* Black tea reduces diet-induced obesity in mice via modulation of gut microbiota and gene expression in host tissues [J]. *Nutrients*, 2022, 14(8): 1635–1657.
- [35] ZHOU C, ZHOU X, WEN Z, *et al.* Compound Fu brick tea modifies the intestinal microbiome composition in high-fat diet-induced obesity mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(10): 5508–5520.
- [36] ZHANG X, ZHANG M, HO CT, *et al.* Metagenomics analysis of gut microbiota modulatory effect of green tea polyphenols by high fat diet-induced obesity mice model [J]. *J Funct Foods*, 2018, 46: 268–277.
- [37] 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 Funct*, 2016, 7(12): 4956–4966.
- [38] CHENG M, ZHANG X, ZHU J, *et al.* A metagenomics approach to the intestinal microbiome structure and function in high fat diet-induced obesity mice fed with oolong tea polyphenols [J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 1079–1087.
- [39] ZHANG X, CHEN Y, ZHU J, *et al.* Metagenomics analysis of gut microbiota in a high fat diet-induced obesity mouse model fed with (–)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG3"me) [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(13):1800274–1800284
- [40] 赵岩. 基于肠道菌群探讨普洱茶预防和改善肥胖的相关机制[D]. 泉州: 华侨大学, 2022.
- ZHAO Y. Exploring the mechanism of Pu-erh tea to prevent and improve obesity based on intestinal flora [D]. Quanzhou: Huaqiao University, 2022.
- [41] MURAKAMI A. Dose-dependent functionality and toxicity of green tea polyphenols in experimental rodents [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 1(557): 3–10.
- [42] YUAN X, LONG Y, JI Z, *et al.* Green tea liquid consumption alters the human intestinal and oral microbiome [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(12): 1800178–1800188.
- [43] JANSSENS PLHR, 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.
- [44] LIM HJ, LIM TJ, LEE JH, *et al.* Anti-obesity effects of dark tea extracts by down-regulation of C/EBP α and PPAR γ *in vivo* [J]. *Int Inst Anticancer Res*, 2022, 36(4): 1753–1760.
- [45] LIU Z, CHEN Q, ZHANG C, *et al.* Comparative study of the anti-obesity and gut microbiota modulation effects of green tea phenolics and their oxidation products in high-fat-induced obese mice [J]. *Food Chem*, 2022, 367: e130735.
- [46] WU T, XU J, CHEN Y, *et al.* Oolong tea polysaccharide and polyphenols prevent obesity development in Sprague–Dawley rats [J]. *Food Nutr Res*, 2018, 62: 1–8.
- [47] KIM HS, MOON JH, KIM YM, *et al.* Epigallocatechin exerts anti-obesity effect in brown adipose tissue [J]. *Chem Biod*, 2019, 16(10): e190034.
- [48] YOO A, JUNG KM, AHN J, *et al.* Fuzhuan brick tea extract prevents diet-induced obesity via stimulation of fat browning in mice [J]. *Food Chem*, 2022, 377: e132006.
- [49] 易娟, 尹龙武, 王伟, 等. 普洱茶提取物对单纯性肥胖大鼠MC4R基因表达的影响[J]. *激光生物学报*, 2021, 30(3): 284–288.
- YI J, YIN LW, WANG W, *et al.* Effects of Pu'er tea extract on the expression of MC4R gene in simple obese rats [J]. *Acta Laser Biol*, 2021, 30(3): 284–288.
- [50] NABI BN, SEDIGHINEJAD A, HAGHIGHI M, *et al.* The anti-obesity effects of green tea: A controlled, randomized, clinical trial [J]. *Iranian Red Crescent Med J*, 2018, 20(1): e55950.
- [51] NICOLETTI CF, DELFINO HBP, PINHEL MAS, *et al.* Impact of green tea epigallocatechin-3-gallate on hif1- α and mtorc2 expression in obese women: Anti-cancer and anti-obesity effects? [J]. *Nutr Hospital*, 2019, 36(2): 315–320.

(责任编辑: 韩晓红 黄周梅)

作者简介

张志勇, 副教授, 主要研究方向为外科教学和临床。

E-mail: zhangzhiyong120@163.com

李 婷, 高级讲师, 主要研究方向为内科教学和临床。

E-mail: hd5060@163.com