普洱茶对膳食诱导肥胖大鼠降低体质量及调节细胞因子的作用

冯 伟[1]，王雪青[1,*]，陈 沛[1]，安文文[1]，张超英[1]，李生英[1]，燕 强[1]，王鹏基[1]，白晓丽[2]，李长文[2]
（1.天津商业大学生物技术与食品科学学院，天津市食品与生物技术重点实验室，天津 300134；
2.云南天士力帝泊洱生物茶集团有限公司，云南 普洱 665100）

摘 要：为探究普洱茶的减肥机理和保健功效，本研究以正常体质量的雄性SD大鼠作为正常对照组，将膳食诱导的肥胖SD大鼠随机分为5 组（每组8 只）：肥胖对照组，西布曲明阳性对照组和低、中、高剂量普洱茶处理组，每天灌胃给药，每周测体质量，连续给药42 d后禁食24 h，眼底取血，测定血清中的葡萄糖、胰岛素、瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、白细胞介素（interleukin，IL）-1α、IL-1β、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）的水平。结果表明：低、中、高剂量普洱茶处理组与肥胖对照组相比，大鼠体质量分别显著下降了24.80%、26.59%和27.62%（$P<0.05$）；LDL-C浓度显著下降了7.11%、9.11%和25.74%（$P<0.05$），葡萄糖浓度极显著下降了57.3%、67.1%、72.7%（$P<0.01$），胰岛素含量下降了8.6%、17.2%、41.7%，瘦素质量浓度极显著下降了68.6%、66.8%和64.6%（$P<0.01$），VEGF质量浓度极显著下降了45.3%、44.6%、40.5%（$P<0.01$），TNF-α质量浓度极显著下降了25.0%、27.8%、33.3%（$P<0.01$）；HDL-C浓度显著升高了20.4%、22.2%、25.0%（$P<0.05$）；脂联素质量浓度显著增加了5.9%、7.6%和9.7%（$P<0.05$），IL-1α质量浓度升高，IL-1β质量浓度降低，调节了IL-1α/IL-1β的比例，因此，普洱茶对高脂饮食诱导的肥胖大鼠具有减轻体质量和调节细胞因子的作用。

关键词：普洱茶；饮食诱导肥胖；细胞因子；体质量

Pu-erh Tea Inhibits Body Mass Gain and Modulates Cytokine Profiles of Nutritionally Obese Sprague-Dawley Rats

FENG Wei[1], WANG Xueqing[1,*], CHEN Pei[1], AN Wenwen[1], ZHANG Chaoying[1], LI Shengying[1], YAN Qiang[1], WANG Pengji[1], BAI Xiaoli[2], LI Changwen[2]
(1. Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, College of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China; 2. Yunnan Tasly Deepure Biological Tea Group Company Limited, Puer 665100, China)

Abstract: In order to explore the antiobesity mechanism and health benefits of Pu-erh tea, SD rats with normal body mass were used as the normal control group, and nutritionally induced obese SD rats were randomly divided into five groups of 8 rats each: obese model group, sibutramine positive control group, and low-, middle-, and high-dose Pu-erh tea groups. The rats were administered with Pu-erh tea by gavage for 42 successive days, and their body masses were measured once a week. Glucose (Glu), insulin, leptin, adiponectin, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), interleukin-1 alpha/beta (IL-1α/β) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels were determined in the serum of rats in each group after 24 h fasting. Compared with the obese control, the body mass in the low-, middle-, and high-dose Pu-erh tea groups decreased by 24.8%, 26.59% and 27.62% ($P < 0.05$), respectively, serum Glu by 57.3%, 67.1% and 72.7% ($P < 0.01$), LDL-C by 7.11%, 9.11% and 25.74% ($P < 0.05$), insulin

收稿日期：2018-03-05
基金项目：天津市自然科学基金重点项目（18JCZDJC98200）；云南天士力帝泊洱生物茶集团有限公司资助项目（20100908）；天津市高等学校创新团队项目（TD13-5087）；天津商业大学大学生研究训练计划（SRT）基金项目（201610069023）；天津市应用型专业（生物工程）建设项目

第一作者简介：冯伟（1991—）（ORCID: 0000-0002-1900-498X），男，硕士研究生，研究方向为减肥降糖功能食品。E-mail: 18822526142@163.com
*通信作者简介：王雪青（1964—）ORCID: 0000-0002-1477-3210），女，教授，博士，研究方向为天然活性物质。E-mail: wxqing@tjcu.edu.cn

by 8.6%, 17.2% and 41.7%, leptin by 68.6%, 66.8%, 64.6% ($P < 0.01$), VEGF by 45.3%, 44.6%, 40.5% ($P < 0.01$), and TNF-α by 25.0%, 27.8%, 33.3% ($P < 0.01$); whereas HDL-C significantly increased by 20.4%, 22.2% and 25.0% ($P < 0.05$), and adiponectin by 5.9%, 7.6% and 9.7% ($P < 0.05$), respectively. Moreover, Pu-erh tea increased IL-1α and reduced IL-1β, thereby modulating the ratio of IL-1α to IL-1β. Therefore, Pu-erh tea obviously reduces body mass gain and modulates cytokine profiles in high-fat diet-induced obese rats.

Keywords: Pu-erh tea; nutritional adiposity; cytokines; body mass

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-051

中图分类号：R151.4 文献标志码：A 文章编号：1002-6630（2019）11-0175-07

引文格式：

冯伟, 王雪青, 陈沛, 等. 普洱茶对膳食诱导肥胖大鼠降低体质量及调节细胞因子的作用[J]. 食品科学, 2019, 40(11): 175-181. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-051. http://www.spkx.net.cn

FENG Wei, WANG Xueqing, CHEN Pei, et al. Pu-erh tea inhibits body mass gain and modulates cytokine profiles of nutritionally obese Sprague-Dawley rats[J]. Food Science, 2019, 40(11): 175-181. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-051. http://www.spkx.net.cn

普洱茶是以云南产大叶种晒青毛茶为原料，经后发酵生产的一种散茶或紧压茶。普洱茶可以用来预防一些慢性疾病，如肥胖[1-3]、糖尿病[4-5]、血脂异常[6-7]、缺血性心脏病[8-10]和癌症[10-11]。这些严重威胁人体健康的慢性病与肥胖密切相关。因此，控制体质量可以降低人类患慢性疾病的风险，改善生活质量。当能量摄入大于消耗时，多余的脂肪会堆积在脂肪细胞中，使脂肪细胞膨胀变大，引发肥胖症。因此，脂肪组织历来被认为是巨大的能量储存器官。然而，脂肪组织更像是一个分泌器官，当通过自分泌、旁分泌和内分泌系统与其他细胞相互作用时，脂肪组织会分泌许多细胞因子，包括肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）、抵抗素、白细胞介素（interleukin，IL）-1、脂联素和瘦素[12-13]。同时，在免疫反应、生长、细胞分化和凋亡的生理过程中，脂肪组织也可分泌这些因子。许多研究表明，肥胖是一种促炎症状态，并且涉及抗炎性脂肪因子（如脂联素）的减少和促炎性细胞因子水平（例如IL-1）的增加[14]。进一步的证据表明，一些慢性疾病常常引起体内细胞因子水平的变化[15-17]。因此，从天然植物中摄取一些具有调节细胞因子作用的活性物质，可能是一种治疗或预防这些慢性病的有效方法。研究已证实，普洱茶能减轻体质量和降低血脂水平[18-19]，清除自由基和抗氧化活性[20]，降低氧化胁迫和肝保护作用[21]。普洱茶的这些干预慢性病发生的保健机制亟待进一步研究。普洱茶对肥胖机体失衡的细胞因子的影响尚鲜见报道，尤其是通过饮用普洱茶对肥胖及相关细胞因子的影响与关系尚不清楚。因此，本实验研究普洱茶热水提取物对小鼠血清细胞因子的调节作用，以期阐释普洱茶的减肥机理和保健功效。

1 材料与方法

1.1 动物、材料与试剂

SPF级雄性SD大鼠，体质量170～200 g，购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心，生产许可证编号：SCXK-（军）2007-004。基础饲料（含30%（质量分数，下同）玉米、20%豆粕、16%麦麸、10%鱼粉、0.5%各种维生素、2%盐和6.5%高粱）、高脂饲料（含60%基础饲料、4%乳粉、20%猪油、10%蔗糖和6%蛋黄）天津Research Diets公司。

普洱茶干粉由云南天士力帝泊洱生物茶叶集团有限公司提供。制备工艺为茶水比1:10（*m*/*V*），水温90 ℃，浸提30 min，收集浸液，重复1 次，合并2 次浸提液，减压蒸馏，喷雾干燥成粉。普洱茶成粉主要成分为茶色素（49.44%，其中茶褐素占47.32%）、蛋白质（25.75%）以及多糖（16.74%）。

西布曲明 太极集团重庆涪陵制药厂；鼠细胞因子试剂盒 美国Millipore公司；胰岛素、脂联素、瘦素酶联免疫吸附检测试剂盒 北京尚柏生物医学技术有限公司。

1.2 仪器与设备

3K15冷冻离心机 德国Sigma公司；Luminex200液体芯片扫描仪 美国Millipore公司；MULTISKAN MK3全自动多功能酶标仪、Wellwash 4Mk2半自动洗板机 美国Thermo公司；UV-2550紫外分光光度计 日本岛津公司；DH4000型电热恒温培养箱 天津Teste公司。

1.3 方法

1.3.1 动物饲养及分组

48 只雄性SD大鼠随机分为6 组，每组8 只，（23±2）℃条件下饲养。正常组（1 组）喂普通饲料，高脂组（5 组）喂高脂饲料。每周称大鼠体质量，喂养

8 周后，高脂饲料喂养大鼠的体质量比普通饲料喂养的高20%，成功建立了饮食诱导的肥胖模型。

将8 只正常体质量雄性SD大鼠作为正常对照组，40 只肥胖雄性SD大鼠分为以下5 组：肥胖对照组、西布曲明阳性对照组（灌胃6 mg/（kg·d）西布曲明）、低剂量普洱茶组（灌胃0.83 g/（kg·d）普洱茶）、中剂量普洱茶组（灌胃1.66 g/（kg·d）普洱茶）和高剂量普洱茶组（灌胃2.5 g/（kg·d）普洱茶）。每天早上9:00灌胃、称质量，自由饮水，每周测量体长（从鼻子到肛门），计算不同时间的Lee's指数。42 d后禁食24 h，将所有大鼠乙醚麻醉后，称体质量，眼底取血，处死。取肾周和附睾脂肪用生理盐水清洗并称质量[22-23]。收集的血液经3 000 r/min离心5 min，取上清液，用于测定细胞因子含量和生化指标。样品于－80 ℃下冷冻备用。Lee's指数和脂肪系数分别按照式（1）、（2）计算。

$$\text{Lee's指数}=\sqrt[3]{\frac{\text{体质量/g}}{\text{体长/cm}}}\times 100 \quad (1)$$

$$\text{脂肪系数/\%}=\frac{\text{肾和附睾脂肪质量/g}}{\text{体质量/g}}\times 100 \quad (2)$$

1.3.2 细胞因子TNF-α、VEGF、IL-1α和IL-1β质量浓度的测定

血清中的细胞因子TNF-α、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、IL-1α和IL-1β水平的测定选用液体芯片试剂盒方法。每次测量样品需要10 μL，将标准品和样品加在96 孔板上，并使用xPONENT3.1软件，通过标准品的质量浓度来测定细胞因子质量浓度，重复一次，具体操作依据说明书进行。

1.3.3 胰岛素含量、瘦素和脂联素质量浓度的测定

使用酶联免疫吸附检测试剂盒测定血清胰岛素含量和瘦素、脂联素质量浓度。

1.3.4 生化指标检测

葡萄糖（血糖）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）浓度采用全自动生化分析仪按照试剂盒说明进行测定。

1.4 数据统计分析

数据处理采用SPSS 16.0软件进行方差分析，实验结果以$\bar{x}\pm s$表示，组间显著性分析采用非参数Mann-Whitney检验。

2 结果与分析

2.1 普洱茶对大鼠体质量的影响

由图1可知，与肥胖对照组相比，6 周后普洱茶组SD大鼠体质量显著下降（$P<0.05$），普洱茶高、中、低剂量组大鼠体质量分别降低了27.62%、26.59%和24.80%；阳性对照组大鼠体质量减少了21.5%（$P<0.05$）。因此，低剂量普洱茶与西布曲明具有同样的降低体质量作用，随着剂量的增加，减肥效果优于西布曲明。

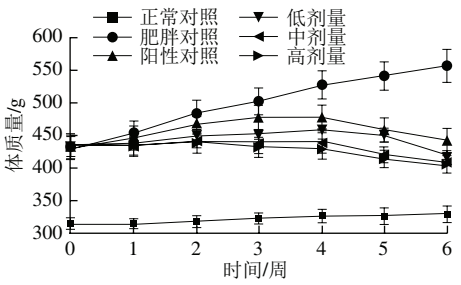
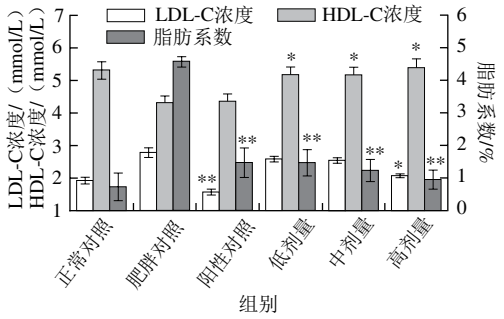


图 1 普洱茶对SD大鼠体质量的影响

Fig. 1 Effect of Pu-erh tea on body mass of SD rats

当能量摄入大于消耗时，多余的能量以脂肪形式贮存堆积在脂肪组织的细胞中，引起肥胖症。通过膳食诱导的大鼠肥胖模型在某种程度上与人肥胖症具有相似的形成机制。能量摄入过多首先表现为血糖升高，机体只能产生过多的胰岛素促使剩余能量被脂肪组织摄取、利用及合成脂肪。脂肪组织能分泌一些激素，如瘦素等，因此，出现肥胖意味着机体中的脂质、胆固醇、葡萄糖、胰岛素和瘦素水平增加，而高胰岛素和瘦素水平又反过来会刺激食欲，导致肥胖加重，这样的恶性循环会引起胰岛素和瘦素的生物学反应低于预计正常水平，从而产生抗性。因此，糖尿病、心血管疾病等疾病与肥胖密切相关。本实验结果证明，普洱茶具有减肥作用，这与他人的研究结果[1-3]一致。

2.2 普洱茶对肥胖大鼠脂质代谢的影响



与肥胖对照组相比，*.差异显著（$P<0.05$），**.差异极显著（$P<0.01$）。下同。

图 2 普洱茶对肥胖大鼠HDL-C、LDL-C浓度和脂肪系数的影响

Fig. 2 Effect of Pu-erh tea on the levels of HDL-C, LDL-C and fat coefficient in serum of SD rats

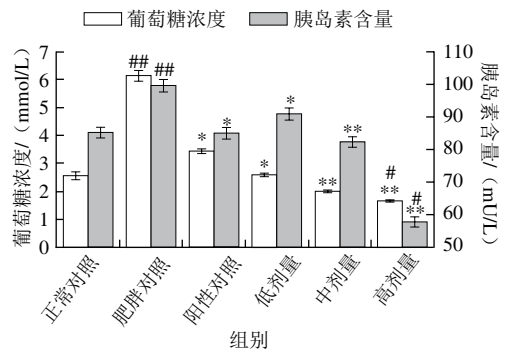
脂肪系数用来描述肥胖的程度，尤其是反映内脏脂肪的积累程度。由图2可知，低、中和高3 种剂量的普洱茶处理使SD肥胖大鼠的脂肪系数由肥胖对照组的（4.60±0.14）%分别降至（1.47±0.41）%、（1.23±0.36）%和（0.97±0.29）%（$P<0.01$）。而阳

性对照组脂肪系数降至（1.49±0.45）%（$P<0.01$），与低剂量普洱茶的效果相当。实验结果表明，与肥胖对照组对比，3 种剂量的普洱茶组和阳性对照组中内脏脂肪含量极显著减少（$P<0.01$），而且，普洱茶处理组内脏脂肪的减少呈剂量依赖性。

由图2可知，与肥胖对照组相比，低、中和高剂量普洱茶处理组的HDL-C浓度分别增加了20.4%、22.2%、25.0%（$P<0.05$），而阳性对照组的HDL-C浓度仅升高1.5%（$P>0.05$）。与肥胖对照组相比，低、中和高剂量普洱茶处理组LDL-C浓度分别降低了7.11%、9.11%和25.74%（$P<0.05$），而阳性对照组LDL-C浓度则降低了43.9%（$P<0.01$）。以上结果表明，普洱茶能显著提高HDL-C浓度，明显降低LDL-C浓度，且高剂量组作用效果显著，反映出普洱茶具有纠正异常血脂的作用，而减肥药物西布曲明对HDL-C浓度的提高不明显，对调节LDL-C浓度有显著的作用。

HDL-C和LDL-C是血清中胆固醇的2 种主要类型。HDL-C的主要功能是将过量的胆固醇从肝外组织转运到肝脏进行代谢，而LDL-C的主要功能是将胆固醇从肝脏转运到其他组织。HDL-C黏度低，在血液循环期间能保持血液的液化状态并防止过多胆固醇的积累。而LDL-C黏度高、流动性差，这使得LDL-C在从肝脏转移到其他器官过程中，更容易发生沉积而最终导致动脉硬化。最近的研究证实，肥胖与HDL-C负相关，有助于预防动脉硬化和降低冠心病死亡率[24-25]。肥胖的本质是机体的能量摄入大于消耗。这种正能量的高糖高脂饮食可刺激机体合成内源性的甘油三酯和LDL-C，增加了机体患心血管疾病的风险。普洱茶能提高肥胖大鼠血清中的HDL-C浓度，降低LDL-C浓度，在纠正异常血脂作用同时，可能对心血管疾病有预防和保健作用。

2.3 普洱茶对血糖和胰岛素水平的影响



与正常对照组相比，#.差异显著（$P<0.05$）；##.差异极显著（$P<0.01$）。下同。

图 3 普洱茶对肥胖大鼠血清中血糖和胰岛素水平的影响

Fig. 3 Effect of Pu-erh tea on the levels of Glu and insulin in serum of SD rats

由图3可知，肥胖对照组的血糖和胰岛素水平显著高于正常体质量大鼠的（分别提高了138%和16.7%，$P<0.01$）。而经过3 种不同剂量的普洱茶组处理后，血糖浓度和胰岛素含量明显下降。与肥胖对照组（（6.13±0.18）mmol/L）相比，低剂量组和中剂量组的血糖浓度分别降至（2.62±0.07）mmol/L和（2.02±0.06）mmol/L，接近正常对照组（（2.57±0.15）mmol/L）水平。但高剂量组血糖浓度比正常对照组低35%（$P<0.05$），说明普洱茶不宜超量饮用，特别是对于低血糖患者。胰岛素含量变化与血糖浓度的相似，与肥胖对照组比较，低、中、高剂量组分别降低了8.6%、17.2%和41.7%，且中剂量普洱茶组胰岛素含量略低于正常对照组（$P>0.05$），而高剂量组则显著低于正常对照组（$P<0.05$）。在实验剂量范围内，胰岛素含量的降低程度取决于普洱茶的剂量。中剂量普洱茶的胰岛素含量降低效果大致与西布曲明相当，接近正常对照组。

2.4 普洱茶对肥胖大鼠细胞因子的影响

2.4.1 普洱茶对脂联素和瘦素质量浓度的调节作用

免疫和脂肪细胞可以分泌各种细胞因子和激素，这些因子作为化学信号，具有细胞调节功能。其种类繁多、数量庞大且存在复杂的相互关系，构成了一个复杂的细胞因子网络。基于免疫应答或其在炎症反应中的作用，将细胞因子分为3 类，即炎性细胞因子、抑炎性细胞因子和趋化因子。许多研究表明，慢性疾病或亚健康状态与细胞因子网络的不平衡密切相关[16-17]。具有肥大脂肪细胞的脂肪组织历来被认为是巨大的能量储存器，但最近的研究表明，这种组织也是人体内最大的分泌器官[12-13,26]。脂肪细胞因子水平会随着脂肪细胞数量的改变而增加或减少，从而导致体内细胞因子网络的不平衡。脂肪组织分泌的许多激素和细胞因子已被鉴定，其中瘦素、脂联素和TNF-α是脂肪组织分泌的非常重要的激素和细胞因子。

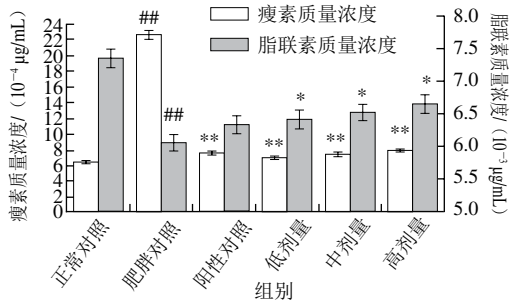


图 4 普洱茶对肥胖大鼠血清中脂联素和瘦素质量浓度的影响

Fig. 4 Effect of Pu-erh tea on the levels of leptin and adiponectin in serum of SD rats

瘦素和脂联素是由脂肪细胞分泌的激素。由图4可知，与正常对照组相比，肥胖对照组脂联素质量浓度

下降18%（$P<0.01$），而瘦素质量浓度显著升高（达350%）（$P<0.01$），说明肥胖可导致激素失衡。与肥胖对照组比较，各剂量普洱茶组均可极显著降低血清瘦素质量浓度，而使脂联素质量浓度显著增加，说明普洱茶具有调节激素的功能。与肥胖对照组相比，低、中、高剂量普洱茶组的瘦素质量浓度从（22.60±0.67）×10^{-4} μg/mL分别降至（7.10±0.20）×10^{-4}、（7.50±0.25）×10^{-4} μg/mL和（8.00±0.26）×10^{-4} μg/mL，分别下降了68.6%、66.8%和64.6%（$P<0.01$）；脂联素质量浓度从（6.080±0.012）×10^{-3} μg/mL分别增加到（6.440±0.013）×10^{-3}、（6.540±0.013）×10^{-3} μg/mL和（6.670±0.014）×10^{-3} μg/mL，分别增加了5.9%、7.6%和9.7%（$P<0.05$），普洱茶中剂量组瘦素（（7.10±0.20）×10^{-4} μg/mL）和脂联素（（6.540±0.013）×10^{-3} μg/mL）质量浓度分别接近正常对照组的瘦素（（6.50±0.19）×10^{-4} μg/mL）和脂联素（（7.36±0.14）×10^{-3} μg/mL）质量浓度。与肥胖对照组相比，阳性对照组瘦素质量浓度（（7.70±0.22）×10^{-4} μg/mL）下降65%；脂联素质量浓度（（6.350±0.013）×10^{-3} μg/mL）增加4.4%。结果表明：普洱茶和西布曲明都能降低瘦素水平，且中剂量普洱茶与西布曲明的作用效果相同；在调控脂联素水平作用方面，普洱茶比西布曲明效果更好。

脂联素（也称为Acrp30、apM1）是一种与肥胖程度呈负相关的抗炎因子，是调节许多代谢过程（包括葡萄糖调节和脂肪酸分解代谢）的蛋白激素。这种激素通过上调胰岛素受体和胰岛素受体底物1（insulin receptor substrate 1，IRS-1）的表达，激活5'-AMP蛋白激酶，磷酸化乙酰辅酶A，通过促进脂肪氧化而抑制动脉粥样硬化并降低血糖水平，从而提高胰岛素敏感性并降低血糖肝脏或肌肉细胞中的甘油三酯含量[27]。由图4可知，普洱茶处理的肥胖大鼠脂联素质量浓度显著提高；血清中的血糖质量浓度和胰岛素含量降低，胰岛素敏感性增加。而脂联素是脂质和葡萄糖代谢过程中的重要调节因子，这意味着普洱茶可用于干预和治疗2型糖尿病，即与胰岛素抵抗和非肥胖高血糖有关的代谢综合征。

瘦素是由脂肪组织分泌的一种激素，其与下丘脑神经细胞上的瘦素受体结合，产生饱食反应等一系列生理效应。瘦素在体内通过调控机体的食欲来实现对体质量的调节及体脂的自稳。肥胖者体内血液循环中存在与瘦素功能拮抗的物质（甘油三酯）或者同时存在瘦素介导的神经信号传导通路异常（瘦素受体转运效率下降），使机体的这种自稳调节系统遭受不同程度的破坏，表现为肥胖者体内瘦素水平往往很高，产生瘦素抵抗[28]。因此，减少脂肪含量可以减弱瘦素抵抗和胰岛素抵抗。实验结果显示，低剂量普洱茶即可显著降低膳食诱导的大鼠体内的瘦素质量浓度（图4），有效缓解由肥胖引起的瘦素抵抗。

2.4.2 普洱茶对TNF-α、VEGF质量浓度及Lee's指数的调节作用

TNF-α是由单核细胞和巨噬细胞分泌的炎性细胞因子；然而研究表明，这种细胞因子也在脂肪细胞中表达，其水平与血清胰岛素水平[29]以及葡萄糖和脂质代谢[30]密切相关。癌细胞的生长和代谢取决于血管生成。VEGF是最有效的促血管生长因子，其主要生物学功能是促进血管生成。一些癌症，如乳腺癌、肺癌、食管癌、胃癌和结肠癌，往往导致机体具有很高的VEGF水平[31-32]。因此，在筛选抗癌药物时，降低VEGF的表达至关重要。然而，越来越多的证据表明癌症与肥胖有关，肥胖人群的患癌风险远高于正常体质量人群[33]。

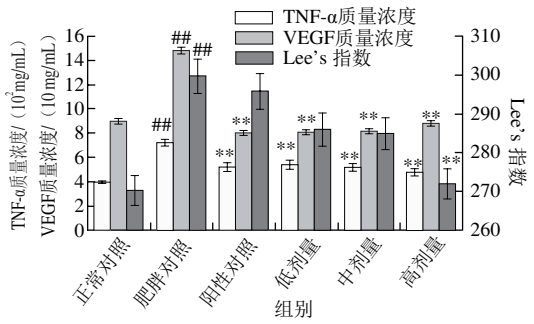


图5 普洱茶对肥胖大鼠血清中的TNF-α、VEGF质量浓度和Lee's指数的影响

Fig. 5 Effect of Pu-erh tea on TNF-a, VEGF levels and Lee's index in serum of SD rats

低、中、高剂量普洱茶组的Lee's指数分别从肥胖对照组的299.7±4.5降至286.1±4.3、284.9±4.3和271.9±4.0，且TNF-α和VEGF质量浓度极显著下降（$P<0.01$）（图5）。与正常对照组相比，肥胖对照组TNF-α和VEGF质量浓度分别升高了180%和163%。与肥胖对照组比较，低、中、高剂量普洱茶组的血清TNF-α质量浓度分别极显著降低了25.0%、27.8%、33.3%（$P<0.01$），VEGF质量浓度分别极显著降低45.3%、44.6%、40.5%（$P<0.01$）。在降低TNF-α质量浓度方面，普洱茶的剂量效应不明显；而在降低VEGF质量浓度方面，普洱茶没有剂量效应。因此，本实验的结果也证实，肥胖是身体的炎症状态，普洱茶可以通过调节细胞因子平衡来改善炎症状态。

TNF-α是一种重要的炎性细胞因子，具有抑制或杀死肿瘤细胞、促进细胞增殖分化等多种功能。除了单核细胞和激活的巨噬细胞，脂肪细胞也可以产生TNF-α[30]。由图5可知，与正常对照相比，肥胖组的TNF-α质量浓度显著增加。长时间维持较高的TNF-α质量浓度会抑制葡萄糖转运蛋白4的mRNA表达，同时增加IRS-1的丝氨酸磷酸化水平，抑制IRS-1的酪氨酸磷酸化，降低IRS-1蛋白表达水平。这些变化中断胰岛素的信号转导，导致胰岛素抵抗。实验结果表明，肥胖对照组TNF-α质量浓度和

胰岛素含量分别比正常组高80%和63%（$P<0.01$），葡萄糖浓度和瘦素质量浓度分别是正常对照组的2.39 倍和3.48 倍。因此，肥胖大鼠出现瘦素和胰岛素抵抗以及高血糖症。肥胖使炎性细胞因子保持在高水平，而抗炎性细胞因子保持在较低水平，导致细胞因子的失衡。

血管生成对于癌细胞的快速生长和繁殖非常重要，因为它们需要血液运输足够的能量和氧气。许多动物实验和临床实验表明，大多数癌细胞系可以表达高水平的VEGF[31-32]，例如乳腺癌、结肠直肠癌和胃癌患者机体的VEGF水平急剧增加。因此，VEGF可能是癌症与肥胖之间的重要联系。流行病学研究也显示肥胖增加了与癌症相关的危险因素[33]。实验结果表明，普洱茶能降低VEGF质量浓度，提高脂联素水平，改善炎症和抗炎症细胞因子的平衡，降低癌症的发病风险。

2.4.3 普洱茶对IL-1α和IL-1β质量浓度的调节作用

IL-1是参与炎症反应，细胞生长和皮层组织修复的多效细胞因子[14]。IL-1超家族含有3 个成员：IL-1α、IL-1β和IL-1受体拮抗剂。IL-1α（含159 个氨基酸）和IL-1β（含153 个氨基酸）由不同的基因分别编码，氨基酸顺序仅有26%的同源性，但是具有相同的受体和相似的生物活性，在多数细胞中它们表现为促炎作用[34]。但是，IL-1α主要在细胞中发挥作用。

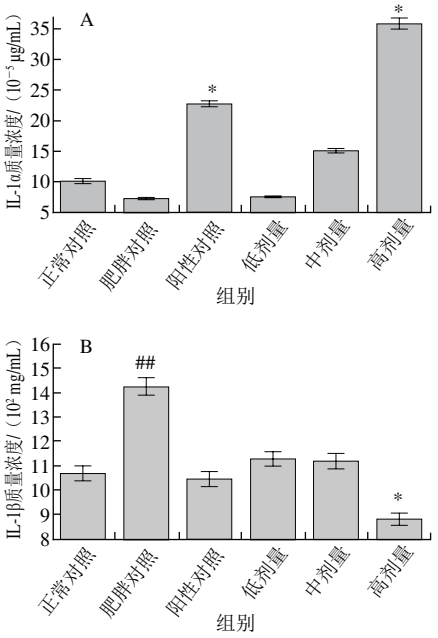


图6 普洱茶对IL-1α（A）和IL-1β（B）质量浓度的影响

Fig. 6 Effect of Pu-erh tea on the levels of IL-1α (A) and IL-1β (B) in serum of SD rats

由图6可知，肥胖能够导致血清中的IL-1α质量浓度降低，肥胖对照组与正常对照组比下降26.6%（$P<0.05$），而使IL-1β质量浓度升高37.6%（$P<0.01$），而灌胃普洱茶后，IL-1α质量浓度升高，IL-1β质量浓度降低，呈剂量依赖性。西布曲明具有相同的效果，即纠正失衡的IL-1α/IL-1β比例，说明2 种因子有不同的作用，特别是在肥胖这种慢性系统炎症过程中，发挥着不同的作用。

3 结 论

普洱茶能降低饮食诱导的肥胖大鼠的体质量，Lee's指数和脂肪系数，通过降低LDL-C水平和升高HDL-C水平，纠正失衡的脂质代谢。普洱茶能显著的降低瘦素水平，改善肥胖引起的瘦素抵抗。普洱茶具有显著降低血糖和胰岛素水平的功能，仅使用低剂量的普洱茶，肥胖小鼠的血糖和胰岛素水平就能回到正常对照水平。普洱茶能降低炎症因子TNF-α和VEGF的质量浓度，提高脂联素等抗炎细胞因子水平，调节炎症和抗炎过程的平衡，调节IL-1α/IL-1β的比例。因此，普洱茶可以用作潜在的健康饮料，用于预防或治疗许多与营养性肥胖相关的疾病。

参考文献：

[1] 苏静静, 王雪青, 宋文军, 等. 普洱茶茶色素对小鼠的预防肥胖作用[J]. 食品工业科技, 2014, 35(19): 346-350. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2014.19.067.

[2] SANO M, TAKENAKA Y, KOJIMA R, et al. Effects of Pu-erh tea on lipid metabolism in rats[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986, 34(1): 221-228.

[3] QI Y, HOU I C, FUJITA H, YAZAWA K, et al. Antiobesity effects of Chinese black tea (Pu-erh tea) extract and gallic acid[J]. Phytotherapy Research, 2012, 26(4): 475-481. DOI:10.1002/ptr.3602.

[4] TANG W, LI S, LIU Y, et al. Anti-diabetic activity of chemically profiled green tea and black tea extracts in a type 2 diabetes mice model via different mechanisms[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(4): 1784-1793. DOI:10.1016/j.jff.2013.08.007.

[5] 苏静静, 王雪青, 宋文军, 等. 普洱茶对小鼠血糖的干预作用[J]. 食品科学, 2014, 35(9): 260-263. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201409051.

[6] CAO Z H, GU D H, LIN Q, et al. Effect of Pu-erh tea on body fat and lipid profiles in rats with diet-induced obesity[J]. Phytotherapy Research, 2011, 25(2): 234-238. DOI:10.1002/ptr.3247.

[7] 陈亚蓝, 王雪青, 王怡雯, 等. 普洱茶茶色素对HepG2细胞脂质代谢的影响及作用机理[J]. 食品科学, 2017, 38(17): 203-209. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201717033.

[8] DEKA A, VITA J A. Tea and cardiovascular disease[J]. Pharmacological Research, 2011, 64(2): 136-145. DOI:10.1016/j.phrs.2011.03.009.

[9] 希雨. 常饮黑茶可以保护心脏健康[J]. 国外医药(植物药分册), 2000, 15(5): 228-229.

[10] YANG C S, WANG H, SHERIDAN Z P. Studies on prevention of obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases and cancer by tea[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2018, 26(1): 1-13. DOI:10.1016/j.jfda.2017.10.010.

[11] ZHAO L J, JIA S T, TANG W R, et al. Pu-erh tea inhibits tumor cell growth by down-regulating mutant p53[J]. International Journal

of Molecular Sciences, 2011, 12(11): 7581-7793. DOI:10.3390/ijms12117581.

[12] JUGE-AUBRY C E, HUENRICHOT E, MEIER C A. Adipose tissue: a regulator of inflammation[J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, 19(4): 547-566. DOI:10.1016/j.beem.2005.07.009.

[13] LANTHER N, LECLERCQ I A. Adipose tissues as endocrine target organs[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014, 28(4): 545-558. DOI:10.1016/j.bpg.2014.07.002.

[14] STOLARCZYK E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2017, 37(12): 35-40. DOI:10.1016/j.coph.2017.08.006.

[15] LU X, HUANG Y, ZHANG H, et al. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2017, 123: 1-2. DOI:10.1016/j.jri.2017.08.007.

[16] BURKHOLDER B, HUANG R Y, BURGESS R, et al. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 1845(2): 182-201. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.01.004.

[17] MIRHAFEZA S R, MOHEBATI M, FEIZ K M, et al. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension[J]. Journal of the American Society of Hypertension, 2014, 8(9): 614-623. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.01.004.

[18] LEE L K, FOO K Y. Recent advances on the beneficial use and health implications of Pu-Erh tea[J]. Food Research International, 2013, 53(2): 619-628. DOI:10.1016/j.foodres.2013.02.036.

[19] KUBOTA K, SUMI S, TOJO H, et al. Improvements of mean body mass index and body weight in preobese and overweight Japanese adults with black Chinese tea (Pu-Erh) water extract[J]. Nutrition Research, 2011, 31(6): 421-428. DOI:10.1016/j.nutres.2011.05.004.

[20] FAN J P, FAN C, DONG W M, et al. Free radical scavenging and anti-oxidative activities of an ethanol-soluble pigment extract prepared from fermented Zijuan Pu-erh tea[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 59(9): 527-533. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.047.

[21] SU J J, WANG X Q, SONG W J, et al. Reducing oxidative stress and hepatoprotective effect of the water extracts from Pu-erh tea on rats fed with high-fat diet[J]. Food Science and Human Wellness, 2016, 5(4): 199-206. DOI:10.1016/j.fshw.2016.09.002.

[22] 昝玉玺, 王天云, 董卫华, 等. 高脂饲料诱发大鼠肥胖模型的实验研究[J]. 现代预防医学, 2008, 35(16): 3131-3132. DOI:10.3969/j.issn.1003-8507.2008.16.037.

[23] 陈沛, 王雪青, 宋文军. 普洱茶茶色素对营养性肥胖SD大鼠减肥作用研究[J]. 食品研究与开发, 2011, 32(7): 169-171. DOI:10.3969/j.issn.1005-6521.2011.07.050.

[24] EMANUELE D A, PEI G, LISA P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction[J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2012, 307 (23): 2499-2506.

[25] SUPERKO H R, PENDYALA L, WILLIAMS P T, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease[J]. Journal of Clinical Lipidology, 2012, 6(6): 496-523. DOI:10.1016/j.jacl.2012.03.001.

[26] ZWICK R K, GUERRERO-JUAREZ C F, HORSLEY V, et al. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue[J]. Cell Metabolism, 2018, 27(1): 68-83. DOI:10.1016/j.cmet.2017.12.002.

[27] JAGANATHAN R, RAVINDRAN R, DHANASEKARAN S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2018, 42(4): 446-456. DOI:10.1016/j.jcjd.2017.10.040.

[28] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2015(5): 327-333.

[29] WALSH J M, MCGOWAN C A, BYRNE J A, et al. The association between TNF-α and insulin resistance in euglycemic women[J]. Cytokine, 2013, 64(1): 208-212. DOI:10.1016/j.cyto.2013.07.001.

[30] PORTER M H, CUTCHINS A, FINE J B et al. Effects of TNF-α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations[J]. Journal of Laboratory & Clinical Medicine, 2002, 139(3): 140-145. DOI:10.1067/mlc.2002.121552.

[31] NAIKOO N A, DIL-AFROZE, RASOOL R, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF), its role in progression and prognosis of non-small cell lung carcinoma[J]. Cancer Genetics, 2017, 216/217: 67-73. DOI:10.1016/j.cancergen.2017.07.005.

[32] ABDEL-RAHMAN O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2015, 93(1): 18-27. DOI:10.1016/j.critrevonc.2014.05.012.

[33] LOUIE S M, ROBERTS L S, NOMURA D K. Mechanisms linking obesity and cancer[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2013, 1831 (10): 1499-1508. DOI:10.1016/j.bbalip.2013.02.008.

[34] PALOMO J, DIETRICH D, MARTIN P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family: balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 76(1): 25-37. DOI:10.1016/j.cyto.2015.06.017.