

十两茶水提物降糖作用及机制研究

黄春桃¹, 杜万红^{1,2*}, 刘仲华³, 吴浩人⁴, 刘小阳², 施兆鹏³

(1. 湖南师范大学第二附属医院, 中国湖南长沙 410003; 2. 解放军第 163 医院, 中国湖南长沙 410003; 3. 湖南省天然产物工程技术研究中心, 中国湖南长沙 410128; 4. 湖南省茶业有限公司, 中国湖南长沙 410005)

摘要: 探讨了湖南安化黑茶的主要品种十两茶水提物的降糖作用及机制. 选用 6~8 周龄 db/db 自发性糖尿病模型小鼠, 每日灌胃给予 3 个不同剂量的十两茶水提物 (100、200、400 mg/kg), 连续 28 d. 每周测定空腹血糖值, 实验结束时检测糖耐量和胰岛素水平. 研究结果显示, 十两茶水提物 400 mg/kg 给药 28 d 就能显著降低 db/db 糖尿病小鼠空腹血糖和改善其对葡萄糖耐受能力. 同时, 十两茶水提物能显著降低 db/db 糖尿病小鼠血清胰岛素水平, 增加葡萄糖耐量试验胰岛素的释放. 结果显示十两茶水提物对 2 型糖尿病小鼠具有很好的降糖作用, 其作用机制与增加胰岛素敏感性有关.

关键词: 黑茶; 十两茶; 糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)03-0233-04

Research on the Anti-diabetic Effects of Shi-liang Tea Extract

HUANG Chun-tao¹, DU Wan-hong^{1,2*}, LIU Zhong-hua³, WU Hao-ren⁴,
LIU Xiao-yang², SHI Zhao-peng³

(1. The Second Affiliated Hospital, Hunan Normal University, Changsha 410003, Hunan, China;
2. The 163rd Hospital of PLA, Changsha 410003, Hunan, China; 3. Hunan Provincial Research Center of Natural Products,
Changsha 410128, Hunan, China; 4. Hunan Tea Company Limited, Changsha 410005, Hunan, China)

Abstract: The effect of shi-liang tea extract, a major Anhua deep-black tea, on blood glucose in db/db diabetic mice, was studied. The three different dose of water extract shi-liang tea (100, 200 or 400 mg/kg) were orally treated per day in 6~8 week-old db/db diabetic mice for 28 days. The level of fast blood glucose (FBG) was determined per week in the experiment period, and glucose tolerance and insulin level were determined at the end of the experiment. Treatment with shi-liang tea (400 mg/kg) for 28 days could markedly decrease FBG and insulin level in db/db diabetic mice. This treatment also improved the glucose tolerance and increase insulin release in glucose load experiment in db/db diabetic mice. The water extract of shi-liang tea exert a strong lowering-glucose effect and its effect may be related to increasing sensibility of tissues to insulin.

Key words: deep black tea; shi-liang tea; diabetes; insulin resistance

(*Life Science Research*, 2012, 16(3): 233~236)

糖尿病是严重危害人类健康的主要疾病之一, 是人类致死、致残的主要原因. 糖尿病的发病率逐年增加, 其中 2 型糖尿病的发病率占糖尿病发病率的 90% 以上^[1]. 人类普通 2 型糖尿病的发病有两大机制: 胰岛素抵抗及胰岛 B 细胞功能受损. 环境因素如高脂高能量饮食所致的超重及肥胖在

胰岛素抵抗的发生中起重要的作用. 2 型糖尿病的特征有肥胖、高血糖、高胰岛素血症. 糖尿病治疗药物很多, 但大多不能根治, 并且还有强烈的副作用. 目前, 人们已经把目标转移到一些降糖植物上, 把它作为糖尿病的辅助治疗. 经过前人的初步研究证明, 茶叶具有明显的降糖效果.

收稿日期: 2012-04-01; 修回日期: 2012-05-18

基金项目: 湖南省科技厅科技计划项目资助(2008FJ3056); 湖南省教育厅科技项目资助(10C0957)

作者简介: 黄春桃(1978-), 女, 湖南桃源人, 硕士研究生, 主要从事天然产物药理学研究; * 通讯作者: 杜万红(1963-), 男, 湖南安乡人, 湖南师范大学第二附属医院主任医师, 博士, 硕士生导师, 主要从事天然产物药理学及老年病研究, Tel: 0731-84184071, E-mail: duge@263.net.

作为我国的主要饮品,茶具有抗衰老、调血脂和降糖等功效^[2,3]。研究报道,多种品种的茶叶如绿茶、乌龙茶、普洱茶等的降血糖作用与茶叶中富含多酚类化合物和多糖类化合物有关^[4,5]。十两茶属于湖南黑茶之花卷茶中一种,产于湖南安化一带。我们前期研究发现,在高胆固醇大鼠模型,十两茶水提物能显著降低血脂水平,并明显改善血管内皮依赖性舒张功能^[6]。为了确证十两茶水提物是否具有降糖作用,本实验使用 2 型糖尿病小鼠作为模型观察了十两茶水提物对血糖的影响并探讨其作用机制。

db/db 糖尿病小鼠是从 C57BL/6J 小鼠中筛选出的一株突变系,突变基因(*ab*)位于 4 号染色体,纯合子(db/db)/J 鼠表现为不育、肥胖、多饮多食,逐渐发展为严重的糖尿病伴有明显的高血糖、高胰岛素血症和胰岛素等特征,是一种先天肥胖性 2 型糖尿病小鼠模型。因此,本实验采用 db/db 糖尿病小鼠作为 2 型糖尿病动物模型^[7]。

1 实验材料

1.1 受试药物

十两茶水提物由湖南农业大学茶学重点实验室提供,实验临用时用双蒸水配制成相应浓度,现配现用。

1.2 实验动物

6~8 周龄雄性 *BKS.Cg-m +/+ Leprdb/J*(db/db) 自发性 2 型糖尿病小鼠,体重 25~30 g,对照组为 *BKS.Cg-m* 野生型小鼠,体重 16~20 g,均由南京大学模式动物研究所提供。

1.3 其他试剂

葡萄糖氧化酶法试剂盒为中生北控生物科技公司产品;小鼠 ELISA 胰岛素试剂盒为武汉博士德生物工程公司产品。

2 实验方法

2.1 实验设计

检测 db/db 自发性糖尿病模型小鼠空腹血糖水平,筛选出空腹血糖值大于 11.1 mmol/L 的小鼠按血糖高低并考虑体重分层随机分为 5 组,每组 6 只,即模型组、阳性对照组罗格列酮(5 mg/kg)、十两茶水提物 3 个剂量组(100 mg/kg、200 mg/kg 和 400 mg/kg),给药组按每 10 g 0.2 mL 灌胃给予相应药物,每日一次,连续 28 d。正常对照组为 6 只 *BKS.Cg-m* 正常小鼠。正常对照组和模

型组每日按每 10 g 0.2 mL 灌胃给予双蒸水,每日一次,连续 28 d。

每周测量一次体重,分别于药后第 7、14、21 d,禁食不禁水 4 h 后灌胃给药,分别测定药后 1 h 的空腹血糖值。28 d 检测空腹血糖、糖耐量、胰岛素水平。

2.2 血糖的测定

按照葡萄糖氧化酶法,检测血糖水平。

2.3 血清胰岛素水平检测

使用小鼠 ELISA 胰岛素试剂盒进行检测。

2.4 糖耐量测定

给药第 28 d,禁食不禁水 4 h 后灌胃给药,测定药后 1 h 的血糖值作为服糖前的血糖值,服糖前的血糖值测定完毕,立即灌胃葡萄糖 2.5 g/kg,测定给糖后 1 h、2 h 及 3 h 的血糖值。

2.5 统计方法

所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。用 SPSS13.0 进行统计学处理,组间差异采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)和 LSD post hoc test。双侧 $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

3 实验结果

3.1 十两茶水提物对糖尿病小鼠的体重的影响

如表 1 所示,db/db 糖尿病小鼠体重显著高于同周龄正常小鼠($P < 0.01$)。给药期间内,十两茶水提物在 200 和 400 mg/kg 剂量从给药后第 21 d 开始表现抑制糖尿病小鼠体重增长的趋势,在第 28 d 与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。而罗格列酮 5 mg/kg 也从给药后第 21 d 开始表现抑制糖尿病小鼠体重增长的趋势,在第 28 d 与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

3.2 十两茶水提物对糖尿病小鼠的空腹血糖的影响

如图 1 所示,db/db 糖尿病小鼠空腹血糖水平显著高于同周龄正常小鼠($P < 0.01$)。给药期间内,十两茶水提物在 200 和 400 mg/kg 剂量从给药后第 21 d 开始表现抑制糖尿病小鼠空腹血糖增长的趋势,在第 28 d 与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。而罗格列酮 5 mg/kg 在给药后 14~28 d 内均可显著降低 db/db 糖尿病小鼠空腹血糖。

3.3 十两茶水提物对糖尿病小鼠的胰岛素水平的影响

如表 2 所示,db/db 糖尿病小鼠空腹血清胰岛素水平显著高于同周龄正常小鼠($P < 0.01$)。给

表 1 十两茶水提物对 db/db 糖尿病小鼠体重的影响
Table 1 Effect of shi-liang tea extract on body weight in db/db diabetic mice

Group	Dose/(mg·kg ⁻¹)	Body weight/g				
		1 th Day	7 th day	14 th day	21 th day	28 th day
Normal group	-	17.0 ± 1.1	18.1 ± 1.2	19.8 ± 1.2	21.3 ± 1.3	22.5 ± 1.1
Diabete model group	-	27.2 ± 1.2 ^{##}	29.3 ± 1.2 ^{##}	31.0 ± 1.3 ^{##}	33.2 ± 0.9 ^{##}	35.7 ± 0.9 ^{##}
Shi-liang tea (L) group	100	26.9 ± 1.4	28.9 ± 1.3	31.0 ± 1.3	33.4 ± 1.2	35.1 ± 1.2
Shi-liang tea (L) group	200	27.6 ± 1.1	29.6 ± 1.1	31.2 ± 1.0	32.3 ± 1.1	31.2 ± 1.0*
Shi-liang tea (H) group	400	27.3 ± 1.0	29.3 ± 1.1	30.5 ± 1.0	30.4 ± 0.9*	30.3 ± 0.8**
Rosiglitazone group	5	27.1 ± 1.3	29.4 ± 1.3	29.4 ± 1.2	29.2 ± 1.3*	28.7 ± 1.4**

注: 动物数 = 6, 均数±标准差. ^{##}P<0.01 vs 正常对照组; *P<0.05, **P< 0.01 vs 糖尿病模型组.
Notes: N = 6, $\bar{x} \pm s$. ^{##}P< 0.01 vs Normal group; *P<0.05, **P< 0.01 vs Diabete model group.

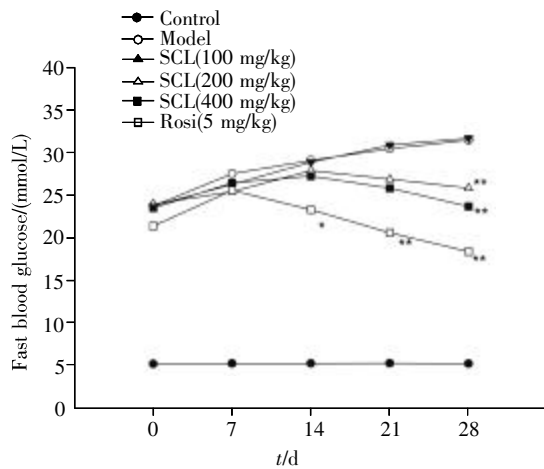


图 1 十两茶水提物对 db/db 糖尿病小鼠空腹血糖的影响

动物数=6, 均数±标准差. *P<0.05, **P<0.01 vs 糖尿病模型组.

Fig.1 Effect of shi-liang tea extract on level of fast blood glucose in db/db diabetic mice

N=6, $\bar{x} \pm s$. *P<0.05, **P<0.01 vs Diabete model group.

药 28 d 后, 十两茶水提物 400 mg/kg 能显著降低血清胰岛素水平 (与模型对照组比较, P<0.01); 而罗格列酮 5 mg/kg 在给药后 28 d 可显著降低 db/db 糖尿病小鼠空腹血清胰岛素水平 (与模型对照组比较, P<0.01).

3.4 十两茶水提物对糖尿病小鼠的糖耐量的影响

如图 2 所示, 十两茶水提物 400 mg/kg 能显著抑制糖尿病小鼠灌胃葡萄糖 1~3 h 的血糖值增高 (与模型对照组比较, P<0.01); 而罗格列酮 5 mg/kg 显著抑制糖尿病小鼠灌胃葡萄糖 1~3 h 内的血糖值增高 (与模型对照组比较, P<0.05 或 P<0.01).

3.5 十两茶水提物对糖尿病小鼠糖耐量试验胰岛素水平的影响

如图 3 所示, 糖尿病小鼠灌胃给予葡萄糖后血清胰岛素水平增加不明显, 且峰值在 2 h 后出现; 而十两茶水提物 400 mg/kg 和罗格列酮 5 mg/kg 能显著增加糖尿病小鼠灌胃给予葡萄糖后

表 2 十两茶水提物对 db/db 糖尿病小鼠空腹血清胰岛素水平的影响

Table 2 Effect of shi-liang tea extract on level of fast insulin in db/db diabetic mice

Group	Dose/(mg·kg ⁻¹)	Level of plasma insulin/(IU·L ⁻¹)	
		The first day	The 28 th d
Normal group	-	19.75 ± 4.21	23.18 ± 4.83
Diabete model group	-	43.18 ± 5.20 ^{##}	52.11 ± 5.23 ^{##}
Shi-liang tea (H) group	400	49.51 ± 4.08	36.56 ± 4.28**
Rosiglitazone group	5	48.12 ± 5.73	33.38 ± 4.22**

注: 动物数=6, 均数±标准差. ^{##}P<0.01 vs 正常对照组; **P< 0.01 vs 糖尿病模型组.

Notes: N=6, $\bar{x} \pm s$. ^{##}P<0.01 vs Normal group; **P<0.01 vs Diabete model group.

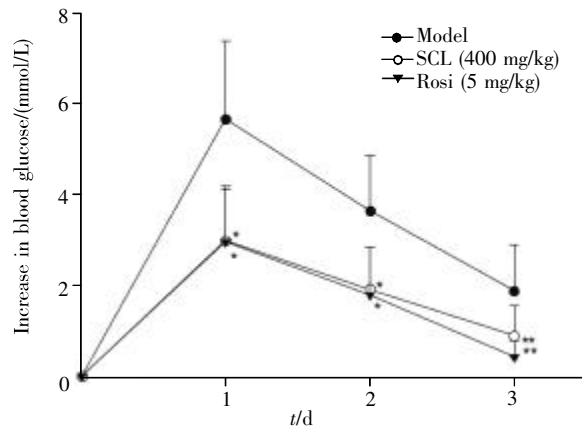


图 2 十两茶水提物对 db/db 糖尿病小鼠糖耐量的影响
动物数=6, 均数±标准差. *P<0.05, **P< 0.01 vs 糖尿病模型组.

Fig.2 Effect of shi-liang tea extract on glucose tolerance in db/db diabetic mice

N=6, $\bar{x} \pm s$. *P<0.05, **P<0.01 vs Diabete model group.

血清胰岛素水平的增加, 并且峰值出现在 1 h (与模型对照组比较, P<0.01). 罗格列酮 5 mg/kg 对糖尿病小鼠灌胃给予葡萄糖后血清胰岛素水平变化无明显影响.

4 讨论

db/db 糖尿病小鼠是一种先天肥胖性 2 型糖

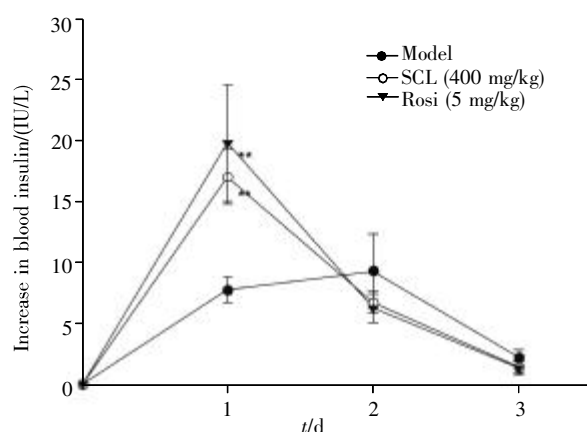


图3 十两茶水提取物对 db/db 糖尿病小鼠糖耐量试验胰岛素水平的影响

动物数=6, 均数±标准差. ** $P<0.01$ vs 糖尿病模型组.

Fig.3 Effect of shi-liang tea extract on insulin level of glucose tolerance test in db/db diabetic mice

$N=6$, $\bar{x}\pm s$. ** $P<0.01$ vs Diabete model group.

糖尿病小鼠模型, 糖尿病病程与人类极为相似, 在试验期间(8~12 周龄)表现出肥胖、高血糖、高胰岛素血症, 是目前公认的最佳 2 型糖尿病动物模型^[7]. 本实验结果显示, 十两茶水提取物有明显的降糖作用. 在十两茶水提取物 400 mg/kg 给药 28 d 能显著降低 db/db 糖尿病小鼠空腹血糖和改善其对葡萄糖耐受能力, 其作用与胰岛素增敏剂罗格列酮 5mg/kg 作用相当, 但起效较慢. 同时, 十两茶水提取物能显著降低 db/db 糖尿病小鼠血清胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性. 因此, 十两茶水提取物抗糖尿病作用是改善 db/db 糖尿病小鼠的耐糖功能和胰岛素抵抗, 使葡萄糖刺激性胰岛素分泌反应恢复正常.

关于茶叶提取物降糖作用, 国内外已有大量的研究. 在临床前动物实验研究, 大多数研究者都认为无论是绿茶还是黑茶其提取物都具有一定的降血糖效果, 能够降低空腹血糖和血浆中胰岛素的浓度, 增加葡萄糖载体的表达, 对于降低和恢复糖尿病大鼠血浆中葡萄糖的水平具有重要的作用. 在临床实验研究, 尽管不少研究发现茶叶提取物能够改善健康人体内胰岛素的敏感性和口服葡萄糖的耐受量, 显著降低 2 型糖尿病患者血

糖水平, 具有明显的降血糖效果^[8,9]. 但是有学者的研究结果显示茶叶提取物对糖尿病患者的空腹血糖水平和胰岛素抵抗性几乎没有影响, 没有表现出降糖效果^[10]. 这种临床上效果的差异可能是由于各个研究者所选用的茶叶提取物均为自制, 其成分和含量存在很大的差异, 特别是茶多酚和茶多糖的含量差异可能导致了结果的不稳定.

参考文献 (References):

- [1] ALI D, KUNZEL C. Diabetes mellitus: update and relevance for dentistry[J]. Dentistry Today, 2011, 30(12): 45-46, 48-50.
- [2] 黄春桃, 杜万红. 茶叶的药理作用研究新进展[J]. 中南药学 (HUANG Chun-tao, DU Wan-hong. New Progress on tea pharmacologic effects[J]. Central South Pharmacy), 2010, 8(9): 692-695.
- [3] DI CASTELNUOVO A, DI GIUSEPPE R, IACOVIELLO L, et al. Consumption of cocoa, tea and coffee and risk of cardiovascular disease[J]. European Journal of Internal Medicine, 2012, 23(1): 15-25.
- [4] MALIK V S, POPKIN B M, BRAY G A, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2010, 33(11): 2477-2483.
- [5] CROZIER A, JAGANATH I B, CLIFFORD M N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health[J]. Natural Product Reports, 2009, 26(8): 1001-1043.
- [6] 杜万红, 刘仲华, 施玲, 等. 十两茶提取物抗高脂诱导家兔动脉粥样硬化形成涉及调节 ADMA/NO 通路[J]. 中国临床药理学与治疗学 (DU Wan-hong, LIU Zhong-hua, SHI Ling, et al. Involvement of ADMA/NO pathway in antiatherosclerotic properties of the extract of shi-liang tea in hypercholesterolemic diet-fed rabbits[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics), 2008, 13(7): 747-752.
- [7] KOBAYASHI K, FORTE T M, TANIGUCHI S, et al. The db/db mouse, a model for diabetic dyslipidemia: molecular characterization and effects of Western diet feeding[J]. Metabolism, 2000, 49(1): 22-31.
- [8] VENABLES M C, HULSTON C J, COX H R, et al. Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008, 87(3): 778-784.
- [9] HOSODA K, WANG M F, LIAO M L, et al. Nihyperglycemic effect of oolong tea in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1714-1718.
- [10] RYU O H, LEE J, LEE K W, et al. Effects of green tea consumption on inflammation, insulin resistance and pulse wave velocity in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2006, 71(3): 356-358.