

· 实验研究 ·

EGCG 对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗影响及机制*



刘畅, 梁惠, 刘爽, 陈思淼, 张婉君, 马爱国, 张华琦

【摘要】目的 观察表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响并探讨其机制。**方法** 大鼠随机分为对照组(10 只)和造模组(80 只), 造模组大鼠采用高脂高糖饲料喂养结合腹腔一次性注射 35 mg/kg 链脲佐菌素(STZ)构建 2 型糖尿病模型, 将建模成功的 50 只大鼠随机分为模型组(蒸馏水)、二甲双胍组(300 mg/kg)、EGCG 低、中、高剂量组(25、50、100 mg/kg), 每组 10 只; 灌胃干预 6 周后, 测定大鼠体重和空腹血糖(FBG)与血清胰岛素(INS)水平, 计算胰岛素敏感性指数(ISI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。利用实时荧光定量 PCR(real time-PCR)和蛋白质印迹法(WB)检测大鼠肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和骨骼肌葡萄糖转运体 4(GLUT4)mRNA 和蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠体重明显降低、空腹血糖、HOMA-IR 明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, EGCG 中剂量组大鼠血清 INS、ISI、HOMA-IR 均明显下降($P < 0.05$)。与对照组比较, 模型组大鼠肝脏 PEPCK mRNA 与蛋白表达水平升高、骨骼肌 GLUT4 mRNA 与蛋白表达水平降低($P < 0.05$); 与模型组比较, EGCG 高剂量组大鼠肝脏 PEPCK 的 mRNA 和蛋白表达水平明显降低、骨骼肌 GLUT4 mRNA 和蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。**结论** EGCG 可在一定程度上改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗, 其机制可能与增强胰岛素敏感性和抑制肝脏糖异生功能并增加骨骼肌中葡萄糖的转运有关。

【关键词】 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG); 糖尿病; 胰岛素抵抗; 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK); 葡萄糖转运体 4(GLUT4)

中图分类号:R 151.2 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)10-1363-05 DOI:10.11847/zgggws1124868

Effect and mechanism of epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance in type 2 diabetic rats

LIU Chang, LIANG Hui, LIU Shuang, et al (*Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Public Health, Qingdao University, Qingdao, Shandong Province 266021, China*)

【Abstract】Objective To observe the effect and mechanism of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on insulin resistance in type 2 diabetic rats. **Methods** Totally 90 Sprague-Dawley rats were randomly divided into a normal control group (10 rats) and a model group (80 rats). The rat model of type 2 diabetes mellitus (T2DM) was established with high fat and sugar diet combined with intraperitoneal injection of 35 mg/kg streptozotocin (STZ). Fifty T2DM model rats were randomly divided into five groups (10 in each group): a positive control group (with distilled water), metformin group (300 mg/kg), low-, moderate-, and high-EGCG group (25, 50, 100 mg/kg). By the end of 6-week intragastric treatment, the body weight, fasting blood glucose (FBG) and serum insulin (INS) level were measured, and insulin sensitivity index (ISI) and homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. The mRNA and protein expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) in liver tissue and glucose transporter 4 (GLUT4) in skeletal muscle were detected with real-time fluorescence quantitative PCR (real time-PCR) and Western blot. **Results** Significantly decreased body weight but increased FBG and HOMA-IR were detected in T2DM model rats compared to those in the normal control rats ($P < 0.05$ for all). Significantly lower serum INS but higher ISI and HOMA-IR were observed in the rats of moderate-EGCG group than those in the T2DM model rats (all $P < 0.05$). In comparison to the normal control rats, the T2DM model rats had significantly increased PEPCK mRNA expression in liver tissues but decreased GLUT4 mRNA expression in skeletal muscles (both $P < 0.05$); while, the rats treated with high-EGCG had significantly lower PEPCK mRNA expression in liver tissues but higher GLUT4 mRNA expression in skeletal muscles than the T2DM model rats (both $P < 0.05$). **Conclusion** EGCG can improve insulin resistance to a certain extent in type 2 diabetic rats and the effect may be related to the enhancement of insulin sensitivity, the inhibition of hepatic gluconeogenesis, and the increase of glucose transport in skeletal muscle.

【Key words】 epigallocatechin-3-gallate; diabetes; insulin resistance; phosphoenolpyruvate carboxykinase; glucose transporter-4

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是糖尿病中最常见的一种形式, 2 型糖尿病患者约占糖

尿病患者总数的 90%~95%。预计到 2030 年, 全球 T2DM 患者将增加到 4.39 亿^[1]。遗传、环境以及

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81803220); 山东省自然科学基金(ZR2016HB18)

作者单位: 青岛大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 山东 青岛 266021

作者简介: 刘畅(1995-), 女, 山东寿光人, 硕士在读, 研究方向: 营养与疾病。

通信作者: 张华琦, E-mail: huaqi_erin@163.com

数字出版日期: 2019-08-06 13:27

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20190806.1326.026.html>

不合理的饮食和不良生活方式等多重危险因素之间的相互作用,最终导致了 T2DM 发生发展^[2]。治疗 T2DM 的一线药物虽然有着良好的降糖效果,但可能会引起胃肠道不适、乳酸中毒和维生素 B₁₂ 缺乏等副作用^[3],因此,寻找更加安全有效的天然降血糖成分已经成为目前研究热点。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是绿茶中含量最丰富的儿茶素,约占儿茶素含量的 50%~70%^[4],是一种典型的含 8 个游离羟基的黄酮-3-醇酚类化合物^[5]。研究表明,它具有抗氧化、抗癌、抗菌和神经保护功能^[6],EGCG 能够降血糖、改善胰岛素敏感性及维持稳定的空腹血糖胰岛素水平,具有一定的治疗糖尿病效果^[7-8],但其作用机制尚不清楚。胰岛素抵抗是 T2DM 的主要病理特征,通常被定义为胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性和反应性降低,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态^[9-11]。胰岛素抵抗主要发生在肝脏和骨骼肌中,分别表现为肝脏糖异生增加和骨骼肌中葡萄糖转运体 4(glucose transporter-4, GLUT4)转运葡萄糖的能力下降^[12]。本研究通过观察 EGCG 对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响及肝脏糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和 GLUT4 的 mRNA 和蛋白表达变化,探讨 EGCG 改善 2 型糖尿病的机制,旨在为 EGCG 开发用于糖尿病患者的治疗或辅助治疗提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 Sprague-Dawley 大鼠 90 只,体重(200±20)g,购自山东省鲁抗制药有限公司,动物生产许可证号:SCXK(鲁)20140007。大鼠饲养于青岛大学公共卫生学院 SPF 级动物实验室,饲养环境温度(23±2)℃,湿度(55±10)%,12 h/12 h 光照黑暗循环,自由摄食饮水。

1.2 主要试剂与仪器 普通大鼠颗粒饲料(AIN-93G)、大鼠高脂高糖饲料(山东省鲁抗制药有限公司);链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(上海麦克林生化科技有限公司);柠檬酸缓冲液(北京索莱宝科技有限公司);二甲双胍、EGCG(大连美仑生物技术有限公司);酶联免疫(ELISA)试剂盒(武汉优尔生商贸有限公司);CX4 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司);ELx808 酶标仪(西安明克斯检测设备有限公司);DYY-60 型电泳仪(北京六一仪器厂);Realplex4 型荧光定量 PCR 仪(美国 Eppendorf 公司);Nano Photometer Peal P330 微量核酸蛋白分析仪(德国 Implen 公司);UVP 凝胶成像系统(美国 Thermo 公司)。

1.3 动物模型建立及分组处理 大鼠适应性喂养

1 周后随机分为对照组(10 只)和造模组(80 只)。对照组大鼠食用基础饲料(蛋白质占 20%以上,脂肪 4%,粗纤维 5%,灰分 8%,水分 10%),造模组大鼠食用在 AIN-93G 饲料基础上调整的高脂高糖饲料;喂养 4 周后,2 组大鼠隔夜禁食,造模组大鼠经腹腔一次注射剂量为 35 mg/kg STZ,对照组大鼠注射等剂量柠檬酸缓冲液;1 周后尾静脉取血测定血糖水平,若空腹血糖>16.7 mmol/L,则判定 T2DM 造模成功。剔除未成模和死亡大鼠后,将成模的 T2DM 大鼠按体重随机分成 5 组,分别为模型组(蒸馏水)、二甲双胍组(300 mg/kg)、EGCG 低、中、高剂量组(25、50、100 mg/kg),每组 10 只,连续灌胃 6 周,大鼠自由饮水和进食。6 周末,大鼠禁食不禁水 12 h,给予 3%戊巴比妥钠麻醉处死大鼠,腹主动脉取血。室温静置 30 min 以上,在 4℃条件下,3 000 r/min 离心 10 min,留取血清用于生化指标检测;留取肝脏、骨骼肌组织保存于-80℃冰箱备用。

1.4 指标与方法

1.4.1 大鼠日常行为状况观察及体重测定 实验期间每天观察大鼠的皮毛光泽、体型、活动度、反应度、进食和饮水等日常行为状况,每周称重 1 次,记录大鼠的体重变化情况。

1.4.2 大鼠空腹血糖和胰岛素测定 使用全自动生化分析仪测定大鼠空腹葡萄糖水平(FBG),利用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清胰岛素(insulin, INS)水平,根据空腹血糖水平和空腹胰岛素水平计算胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI)和胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。

1.4.3 大鼠肝脏中 PEPCK 和骨骼肌中 GLUT4 mRNA 表达检测 采用实时荧光定量 PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-PCR)法,使用 Primer 5.0 软件根据各基因的序列信息设计相关引物,使用 β-actin 作为内参。提取肝脏和骨骼肌中总 RNA 后,再将 RNA 逆转录为 cDNA。PCR 实验扩增条件为:第一步,95℃预变性 10 min;第二步,95℃变性 15 s,60℃退火并延伸 30 s,72℃延伸 30 s,共 40 个循环。引物序列为:β-actin,上游引物 5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3',下游 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3',扩增长度 150 bp;PEPCK,上游引物 5'-CCCAGGAAGTGAGGAAGTTTGT-3',下游 5'-GGAGCCGTCGCAGATGTG-3',扩增长度 77 bp;GLUT-4,上游引物 5'-CCGGGACACTATACCTATTCA-3',下游 5'-AGGACCAGTGTCCCAGTCACTC-3,扩增长度 138 bp。

1.4.4 大鼠肝脏中 PEPCK 和骨骼肌中 GLUT4 蛋白表达检测 采用蛋白免疫印迹法(Western blot, WB),

取大鼠肝脏和骨骼肌组织, RIPA 裂解液提取总蛋白, 蛋白变性后使用二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 法测蛋白浓度, 取蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 分离后, 电转移至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上, 室温下封闭 PVDF 膜 60 min; 加入 I 抗 (1 : 1 000) 孵育 4 ℃ 过夜; 洗膜, 加入 II 抗 (1 : 10 000) 孵育室温 1 h。洗膜后电化学发光液 (electrogenenerated chemiluminescence, ECL) 显影, 凝胶成像系统成像, 用 imageJ 软件分析蛋白条带灰度值, 蛋白表达水平用目的蛋白与内参蛋白灰度比值来表示。

1.5 统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 当数据满足正态分布且方差齐时, 采用均数 ± 标准差形式进行描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用最小显著差法; 当数据不满足正态分布或方差不齐时, 采用中位数及四分位数间距的形式进行统计描述, 采用 Kruskal-Wallis 检验进行统计推断, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EGCG 对大鼠日常行为状况及体重影响 (图 1) 对照组大鼠皮毛光泽、体型及日常活动正常, 反应灵敏; 模型组及 EGCG 低剂量组大鼠皮毛光泽差、体型消瘦、活动度低、反应迟钝; 二甲双胍组大鼠皮毛光泽稍差、体型消瘦、活动度稍低、反应稍

迟; EGCG 中、高剂量组大鼠皮毛光泽较差、体型消瘦, 活动度和反应度介于模型组 and 二甲双胍组之间。与对照组比较, 其余各组大鼠体重均明显下降 ($P < 0.05$)。

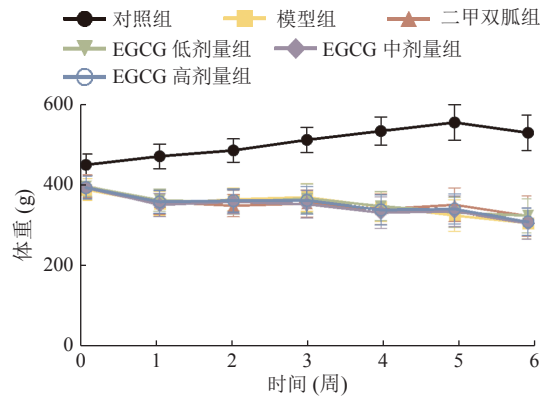


图 1 EGCG 对大鼠体重影响

2.2 EGCG 对大鼠血糖、胰岛素、ISI 和 HOMA-IR 影响 (表 1) 结果显示, 与对照组比较, 模型组、二甲双胍组、EGCG 低、中、高剂量组大鼠空腹血糖、HOMA-IR 水平明显升高, ISI 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 二甲双胍组大鼠空腹血糖、INS、HOMA-IR 水平明显下降, ISI 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, EGCG 中剂量组大鼠血清 INS 水平明显下降 ($P < 0.05$); EGCG 高剂量组大鼠血清 INS、HOMA-IR 水平明显下降, ISI 水平明显升高 ($P < 0.05$)。

表 1 EGCG 对大鼠空腹血糖、INS、ISI 和 HOMA-IR 影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别(mg/kg)	FBG (mmol/L)	INS (mU/L)	ISI	HOMA-IR
对照组	5.5 ± 0.6	29.75 ± 4.1	- 5.12 ± 0.42	6.57 ± 1.16
模型组	23.73 ± 6.91 ^a	33.04 ± 2.93	- 6.75 ± 0.57 ^a	35.25 ± 10.28 ^a
二甲双胍组	15.35 ± 4.26 ^{ab}	29.07 ± 3.76 ^b	- 5.85 ± 0.55 ^{ab}	18.99 ± 5.04 ^{ab}
EGCG 25	23.13 ± 4.59 ^a	30.14 ± 4.04	- 6.63 ± 0.58 ^a	29.68 ± 9.18 ^a
50	22.46 ± 5.29 ^a	29.39 ± 4.12 ^b	- 6.54 ± 0.69 ^a	28.54 ± 8.89 ^a
100	20.35 ± 4.16 ^a	28.93 ± 3.58 ^b	- 6.23 ± 0.52 ^{ab}	25.67 ± 9.91 ^{ab}

注: 与对照组比较, a $P < 0.05$; 与模型组比较, b $P < 0.05$ 。

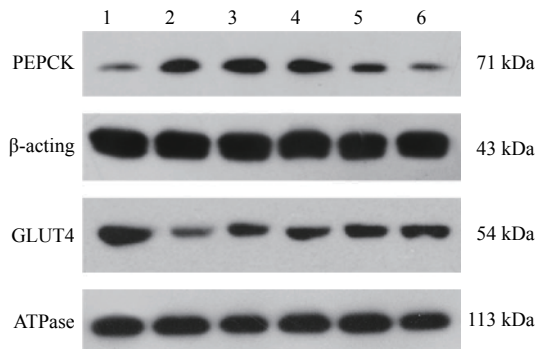
2.3 EGCG 对大鼠肝脏 PEPCK 和骨骼肌 GLUT4 mRNA 表达影响 (表 2) 结果显示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝脏中 PEPCK mRNA 表达水平明显升高、骨骼肌中 mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, EGCG 中、高剂量组大鼠肝脏中 PEPCK mRNA 表达水平明显降低, EGCG 高剂量组大鼠骨骼肌中 mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。

表 2 EGCG 对大鼠肝脏 PEPCK 和骨骼肌 GLUT4 mRNA 表达影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别(mg/kg)	PEPCK	GLUT4
对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	3.27 ± 0.34 ^a	0.52 ± 0.18 ^a
二甲双胍组	2.98 ± 0.29 ^a	1.26 ± 0.24 ^b
EGCG 25	3.09 ± 0.33 ^a	0.65 ± 0.11 ^a
50	2.58 ± 0.36 ^{ab}	0.78 ± 0.12
100	2.37 ± 0.28 ^{ab}	0.85 ± 0.17 ^b

注: 与对照组比较, a $P < 0.05$; 与模型组比较, b $P < 0.05$ 。

2.4 EGCG 对大鼠肝脏 PEPCK 和骨骼肌 GLUT4 蛋白表达影响 (图 2, 表 3) 结果显示, 与对照组比较, 模型组、EGCG 中、低剂量组、二甲双胍组大鼠肝脏中 PEPCK 蛋白表达均明显升高, 骨骼肌中 GLUT4 蛋白表达均明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, EGCG 中、高剂量组大鼠肝脏 PEPCK 蛋白表达明显降低, 骨骼肌中 GLUT4 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$)。



注: 1 对照组; 2 模型组; 3 二甲双胍组; 4~6 EGCG 低、中、高剂量组。

图 2 EGCG 对大鼠肝脏 PEPCK 和骨骼肌 GLUT4 蛋白表达影响

表 3 EGCG 对大鼠肝脏 PEPCK 和骨骼肌 GLUT4 蛋白表达影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别(mg/kg)	PEPCK	GLUT4
对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型组	2.93 ± 0.70 ^a	0.41 ± 0.12 ^a
二甲双胍组	3.65 ± 0.13 ^a	0.62 ± 0.07 ^a
EGCG 25	2.95 ± 0.62 ^a	0.62 ± 0.20 ^a
50	2.11 ± 0.12 ^{ab}	0.70 ± 0.24 ^{ab}
100	1.78 ± 0.59 ^b	0.75 ± 0.13 ^b

注: 与对照组比较, a $P < 0.05$; 与模型组比较, b $P < 0.05$ 。

3 讨论

2 型糖尿病的发展通常与胰腺 β 细胞功能障碍和各种胰岛素靶组织 (如肝脏、肌肉和脂肪细胞) 的胰岛素抵抗有关^[13]。胰岛素抵抗是指在正常的血浆胰岛素水平下, 靶组织不能产生正常的协调降糖反应, 包括抑制内源性葡萄糖生成、抑制脂肪分解、阻碍细胞摄取可用的血浆葡萄糖, 以及减少净糖原的合成^[14]。正常的胰腺 β 细胞可以通过增加胰岛素分泌或增强 β 细胞活性来补偿胰岛素抵抗。一旦出现明显的高血糖, 胰腺 β 细胞功能就会逐渐恶化, 胰岛素抵抗加剧, 形成恶性循环, 最终引起多系统损伤^[13, 15]。因此, 改善糖代谢紊乱、减轻胰岛素

抵抗对于 2 型糖尿病的治疗具有重要意义。

HOMA-IR 是流行病学研究中用于评估胰岛素抵抗的常用指标, HOMA-IR 数值越高表明个体胰岛素抵抗越严重^[16]。ISI 可反映机体对胰岛素的敏感性, ISI 值越低表明机体胰岛素敏感性越差。本研究采用小剂量 STZ 腹腔注射结合高脂高糖饮食喂养的方法建立 2 型糖尿病大鼠模型^[17], 结果显示, 与对照组比较, 糖尿病模型组大鼠表现为体重明显减轻, 空腹血糖、INS、HOMA-IR 水平明显升高, 而 ISI 值明显降低; 与模型组比较, EGCG 组大鼠空腹血糖、INS、HOMA-IR 水平均有不同程度下降, ISI 值有所升高。提示, 模型组大鼠已经出现胰岛素敏感性下降和胰岛素抵抗现象, 而 EGCG 能够改善胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗。研究表明, EGCG 能够增强机体对胰岛素的敏感性^[18]。Anderson 等^[19]发现茶水提取物中的 EGCG 使得大鼠附睾的脂肪细胞胰岛素活性上升 (17.5 ± 2.3)%。Jang 等^[20]研究显示, 给予小鼠 EGCG 补充剂 (50 mg/kg) 10 周后, 小鼠的胰岛素敏感性有所增强。

PEPCK 是糖异生关键酶, 胰岛素可以通过磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶/丝氨酸蛋白激酶 (phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路下调 PEPCK 的基因表达, 从而减弱糖异生作用, 降低血糖^[21]。体外实验显示, EGCG 能模拟胰岛素的作用负调控肝癌细胞中 PEPCK 基因表达, 明显减少肝葡萄糖的生成^[22-24]。GLUT4 在调节胰岛素刺激的骨骼肌和脂肪组织的葡萄糖转运中起着关键作用, 是预防高血糖的靶分子^[25]。研究表明 EGCG 可以通过 PI3K/Akt 信号通路增强骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取, 促进 GLUT4 转运至细胞膜^[26]。也有动物实验显示, 单次口服 75 mg/kg EGCG 可促进大鼠骨骼肌中 GLUT4 易位^[27]。本研究结果显示, 与模型组比较, 中、高剂量 EGCG 组大鼠肝脏中 PEPCK mRNA 和蛋白表达水平明显降低, EGCG 高剂量组大鼠骨骼肌中 GLUT4 mRNA 和蛋白表达水平均明显升高。提示, EGCG 可能通过增强 PI3K/Akt 通路信号传导来减弱肝脏糖异生功能并增加葡萄糖的转运, 从而改善胰岛素抵抗。

综上所述, EGCG 能够在一定程度上改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗, 其机制可能与 EGCG 增强胰岛素敏感性、下调 PEPCK 的表达抑制肝脏糖异生作用以及上调骨骼肌中 GLUT4 的表达增加肌肉组织对葡萄糖的摄取有关。

参考文献

- [1] Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, et al. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(11): 1185 – 1200.
- [2] Cuschieri S. Type 2 diabetes – an unresolved disease across centuries contributing to a public health emergency[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 450 – 453.
- [3] Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1586 – 1593.
- [4] Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols in promotion of human health[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1).
- [5] Gan RY, Li HB, Sui ZQ, et al. Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): an updated review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(6): 924 – 941.
- [6] Chakrawarti L, Agrawal R, Dang S, et al. Therapeutic effects of EGCG: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(8): 907 – 916.
- [7] Li Y, Wang C, Huai Q, et al. Effects of tea or tea extract on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of ten randomized controlled trials[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(1): 2 – 10.
- [8] 张灵枝, 邓旭铭, 潘顺顺, 等. EGCG 防治糖尿病作用及机制研究进展[J]. *华南农业大学学报*, 2017, 38(5): 50 – 55.
- [9] 曹梅, 韩睿. EGCG 与胰岛素抵抗[J]. *医药前沿*, 2014(25): 38 – 39.
- [10] Sampath KA, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(2): 98 – 103.
- [11] Chakraborty C, Doss CG, Bandyopadhyay S, et al. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2014, 5(5): 697 – 712.
- [12] Basu R, Basu A, Johnson CM, et al. Insulin dose-response curves for stimulation of splanchnic glucose uptake and suppression of endogenous glucose production differ in nondiabetic humans and are abnormal in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(8): 2042 – 2050.
- [13] Kaneto H. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(12): 2003 – 2007.
- [14] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133 – 2223.
- [15] 万丽梅, 刘赫. 胰岛素抵抗的现代看法及分类探讨[J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(3): 4 – 6.
- [16] Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, et al. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(2): 138 – 142.
- [17] 郭毅炜, 申琪, 管芳圆, 等. 稻谷胚芽对糖尿病大鼠糖代谢紊乱的改善作用[J]. *环境与职业医学*, 2019, 36(2): 99 – 105.
- [18] 高媛圆, 毛立民, 徐平, 等. 茶多酚防治 2 型糖尿病的分子机理研究进展[J]. *茶叶科学*, 2015(3): 239 – 247.
- [19] Anderson RA, Polansky MM. Tea enhances insulin activity[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50(24): 7182 – 7186.
- [20] Jang HJ, Ridgeway SD, Kim JA. Effects of the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on high-fat diet-induced insulin resistance and endothelial dysfunction[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(12): E1444 – E1451.
- [21] Smith GC, Turner N. FOXO1 is the headline Akt regulating hepatic glucose metabolism[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(8): 2436 – 2438.
- [22] Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, et al. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents[J]. *J Nutr*, 2006, 136(10): 2512 – 2518.
- [23] Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, et al. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(38): 34933 – 34940.
- [24] Collins QF, Liu HY, Pi J, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5'-AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 30143 – 30149.
- [25] Ueda-Wakagi M, Hayashibara K, Nagano T, et al. Epigallocatechin gallate induces GLUT4 translocation in skeletal muscle through both PI3K- and AMPK-dependent pathways[J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4223 – 4233.
- [26] Xu L, Li W, Chen Z, et al. Inhibitory effect of epigallocatechin-3-O-gallate on alpha-glucosidase and its hypoglycemic effect via targeting PI3K/AKT signaling pathway in L6 skeletal muscle cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 605 – 611.
- [27] Ueda M, Nishiumi S, Nagayasu H, et al. Epigallocatechin gallate promotes GLUT4 translocation in skeletal muscle[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(1): 286 – 290.

收稿日期: 2019 - 06 - 25

(解学魁编校)