

## WX-JT 复方降血糖作用研究

许扬<sup>1</sup>, 刘春丽<sup>2</sup>, 刘彪<sup>2</sup>, 刘颖<sup>2</sup>, 马勇<sup>2</sup>, 郑定宗<sup>2</sup>, 刘利波<sup>2</sup>,  
袁勇<sup>3</sup>, 姜大磊<sup>4</sup>, 黄允瑜<sup>5</sup>, 姜森<sup>6</sup>, 郭树仁<sup>2\*</sup>

- (1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193;  
2. 北大维信生物科技有限公司, 北京 100080; 3. 青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266003;  
4. 青岛市市立医院, 山东 青岛 266000; 5. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;  
6. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 研究 WX-JT 复方对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用, 评价 WX-JT 复方长期给药对 II 型糖尿病 KK-A<sup>y</sup> 小鼠血糖相关指标影响。方法: ①体外反转肠囊试验: 采用大鼠小肠制备反转肠囊作为  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的来源, 采用经  $\alpha$ -淀粉酶消化后的淀粉溶液作为底物, 与不同浓度阿卡波糖及 WX-JT 复方于 37 °C 反应 2 h, 通过最终葡萄糖产生量计算受试药的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制率。②正常小鼠淀粉耐量试验: 正常 ICR 小鼠禁食 20 h 后单次 ig 给予 3 g·kg<sup>-1</sup> 淀粉溶液及 45.24, 90.48, 180.96 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT 复方, 测定给予淀粉 0, 30, 60, 120 min 后血糖, 评价药物对血糖升高的抑制作用。③长期给药对 II 型糖尿病小鼠血糖的影响: 采用自发 II 型糖尿病模型 KK-A<sup>y</sup> 小鼠, 分为模型对照组、阿卡波糖组、WX-JT 复方低剂量组 (180.96 mg·kg<sup>-1</sup>) 和高剂量组 (361.92 mg·kg<sup>-1</sup>), 正常对照组采用 C57 BL/6J 小鼠。连续 ig 给药 9 周, 定期测定空腹血糖和非空腹血糖值; 试验结束前进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 和糖基化血红蛋白 (HbA1c) 测定。结果: 7 ~ 189 mg·L<sup>-1</sup> WX-JT 复方体外能浓度依赖地抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性, 抑制率为 16.6% ~ 86%; 90.48, 180.96 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT 复方明显降低正常小鼠淀粉耐量试验餐后 30, 60 min 血糖; 180.96, 361.92 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT 复方长期给药显著降低自发 II 型糖尿病模型 KK-A<sup>y</sup> 小鼠空腹血糖、非空腹血糖和糖化血红蛋白水平, 改善口服葡萄糖耐量, 并呈明显量效关系。结论: WX-JT 复方具有明确的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用, 长期给药明显改善 KK-A<sup>y</sup> 小鼠血糖相关指标, 表明 WX-JT 复方通过抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性而发挥降血糖作用。

**[关键词]** WX-JT 复方;  $\alpha$ -葡萄糖苷酶; II 型糖尿病

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0161-05

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20120411.0913.008 **[网络出版时间]** 2012-04-11 9:16

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0916.008.html>

## Study on the Hypoglycemic Effect of WX-JT Compound

XU Yang<sup>1</sup>, LIU Chun-li<sup>2</sup>, LIU Biao<sup>2</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>, MA Yong<sup>2</sup>, ZHENG Ding-zong<sup>2</sup>,  
LIU Li-bo<sup>2</sup>, YUAN Yong<sup>3</sup>, JIANG Da-lei<sup>4</sup>, HUANG Yun-yu<sup>5</sup>, JIANG Miao<sup>6</sup>, GUO Shu-ren<sup>2\*</sup>

- (1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 2. Beijing Peking University WBL Biotech Co., Ltd., Beijing 100080, China;  
3. The Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, China;  
4. Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China; 5. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 6. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the inhibitory activity of WX-JT on alpha glucosidase and the effects of WX-JT (a compound Chinese medicine) on indexes associated with blood glucose in type 2 diabetic KK-A<sup>y</sup>

**[收稿日期]** 20111124(003)

**[基金项目]** “重大新药创制”科技重大专项“十一五”计划(2009ZX09103-325)

**[第一作者]** 许扬, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理学及创新中药研究, Tel:010-62817236, E-mail:vascular.888@126.com

**[通讯作者]** \* 郭树仁, 研究员, E-mail:guosrpku@263.net

mice. **Method:** ① Everted rat intestine experiment: normal adult Wistar rats were sacrificed and whole small intestine was removed and made into intestinal sac. The intestinal sac was placed inside the conical flask with stopper containing substrate with WX-JT and acarbose. After incubating at 37 °C for 2 h, liquid in all conical flask was collected and the glucose level was measured. ② *In vivo* evaluation of oral starch tolerance experiment. Forty ICR mice were randomly divided into 5 groups, the fasting blood glucose was measured after all mice were fasted for 12 h. Mice in WX-JT group and acarbose group were given starch solution after acute treatment at 45.24, 90.48, 180.96 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT and acarbose respectively, and mice in control group were given starch solution in the same volume by gavage. The blood glucose was measured respectively at 30, 60, 120 min after oral administration. ③ All mice were divided into untreated group, acarbose group, WX-JT low (180.96 mg·kg<sup>-1</sup>) and high dose (361.92 mg·kg<sup>-1</sup>) treatment group according to FBG and weight. Ten C57 BL/6J mice were taken as normal group. Acarbose and WX-JT were given by oral administration for 9 weeks. Mice in normal group and untreated group were administered orally with sterile water in the same dosage. Fasting blood glucose was detected in every odd week and non-fasting blood glucose was detected in each even week. Oral glucose tolerance (OGTT) was detected 9 weeks later. The level of glycohemoglobin (HbA1c) was measured after all the mice were sacrificed. **Result:** ① The everted rat intestine experiment showed that 7-189 mg·L<sup>-1</sup> WX-JT could inhibit the activity of alpha glucosidase enzyme *in vitro* in concentration-dependent manner and the inhibition rate was 16.6%-86%. ② Oral starch tolerance experiment indicated that WX-JT could decrease the postprandial blood glucose in mice at 30 min and 60 min after oral administration, which revealed that 90.48, 180.96 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT could inhibit the activity of α-glucosidase enzyme *in vivo*. ③ At 3 and 9 weeks after treatment with 180.96, 361.92 mg·kg<sup>-1</sup> WX-JT, the fasting blood glucose, non-fasting blood glucose and the level of HbA1c in KK-A<sup>y</sup> mice decreased remarkably in dose-dependent manner. Oral glucose tolerance test revealed that WX-JT could improve the glucose tolerance of KK-A<sup>y</sup> mice. **Conclusion:** Both *in vivo* and *in vitro* experiment indicate that WX-JT can inhibit the activity of α-glucosidase enzyme. After a long-term administration with WX-JT, the indexes associated with blood glucose in type 2 diabetic KK-A<sup>y</sup> mice decreased significantly, which indicates that WX-JT can decrease blood glucose by inhibiting the activity of α-glucosidase enzyme.

[ **Key words** ] WX-JT compound; α-glucosidase enzyme; type 2 diabetes

糖尿病与癌症、心血管疾病并称为世界三大疾病,至今尚缺可根治的药物<sup>[1]</sup>。α-葡萄糖苷酶在机体多种代谢功能中起关键作用,与许多因代谢紊乱失调引起的疾病如糖尿病、癌症、病毒感染等密切相关。α-葡萄糖苷酶抑制剂的主要作用是竞争性抑制消化道内 α-葡萄糖苷酶的活性,从而延缓寡聚糖向葡萄糖的转化,降低餐后血糖水平<sup>[2]</sup>。目前,临床上应用的 α-葡萄糖苷酶抑制剂主要有阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖,其化学结构都为低聚糖结构类似物,作用靶点明确,降血糖作用确切,但是治疗作用单一,主要是降低餐后血糖,对空腹血糖并无明显的降低作用。传统中药防治 II 型糖尿病有着不可取代的优势,可通过多成分多靶点发挥治疗作用,从天然植物中寻找有效的 α-葡萄糖苷酶抑制剂将为治疗糖尿病提供新的方法<sup>[3]</sup>。

WX-JT 复方是由桑白皮和葛根两味中药经提取及纯化所得的中药复方,已有大量研究表明,桑白

皮具有 α-葡萄糖苷酶抑制作用,葛根也是治疗糖尿病的传统用药,二者合用可能用于糖尿病的治疗。本研究采用体外试验和体内试验评价 WX-JT 复方的 α-葡萄糖苷酶抑制作用,并进一步采用自发 II 型糖尿病 KK-A<sup>y</sup> 小鼠,观察 WX-JT 复方长期给药的降血糖作用。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar 大鼠,雄性,8 周龄,体重 160 ~ 180g,SPF 级。由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物合格证号为 SCXK(京)2009-0008。ICR 小鼠,雄性,6 周龄,体重 28 ~ 30g,SPF 级。由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物合格证号为 SCXK(京)2009-0007。KK-A<sup>y</sup> 小鼠,雌性,6 周龄,体重 32 ~ 36 g,SPF 级。C57 BL/6J 小鼠,雌性,6 周龄,体重 21 ~ 22 g。由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物合格证号为 SCXK(京)2009-0004。动物饲养和实验均在中国医学科学院

北京协和医学院药用植物研究所实验动物研究中心进行,合格证号为 SYXK(京)2008-0019。

**1.2 仪器** 稳豪型血糖仪(美国强生公司生产),VersaMax 连续波长酶标仪(美国 MDC 公司生产),DCA Vantage 糖化血红蛋白分析仪(西门子公司生产,德国)。

**1.3 试剂与药品** WX-JT 复方由北京北大维信生物科技有限公司提供。阿卡波糖(acarbose),德国拜耳公司生产,批号 BJ01063。葡萄糖测定试剂盒:中生北控生物科技股份有限公司生产,批号 112661。糖化血红蛋白测定试剂盒:西门子公司生产,批号 0966。

## 2 方法

**2.1 反转肠囊法** 处死 12 只 150 ~ 180 g 健康雄性 Wistar 大鼠,取出小肠并切成 7 ~ 8 cm 的小段,制备反转肠囊。将所有肠囊放于 25 mL 具塞三角瓶中,瓶内有 6 mL 1% 淀粉溶液(Krebs-Henseleit 缓冲液配制)、 $\alpha$ -淀粉酶(4 000 U·kg<sup>-1</sup>淀粉)及不同浓度阿卡波糖及 WX-JT 复方,在 37 °C 反应 2 h,然后加入 10  $\mu$ L 1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 终止反应。通过测定反应液中葡萄糖水平,计算阿卡波糖及 WX-JT 复方对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的抑制率。

**2.2 淀粉耐量试验** 雄性 ICR 小鼠,随机分为 5 组,分别为空白对照组、阿卡波糖组及 WX-JT 复方 3 个剂量组。小鼠禁食不禁水 20 h 后测定空腹血糖,然后 ig 给予 3 g·kg<sup>-1</sup>糊化后淀粉溶液及各受试药,其中阿卡波糖剂量为 10 mg·kg<sup>-1</sup>,WX-JT 低、中、高剂量组给药剂量分别为 45.24, 90.48, 180.96 mg·kg<sup>-1</sup>,对照组 ig 给予淀粉溶液,于 ig 后 30, 60, 120 min 测定血糖。

### 2.3 WX-JT 复方长期给药实验

**2.3.1 动物分组与给药** KK-A<sup>y</sup> 小鼠适应性喂养 1 周以后,按照空腹血糖和体重进行分组,分为模型对照组、阿卡波糖组、WX-JT 低剂量和高剂量组,每组 10 只。另取 10 只 C57 BL/6J 小鼠作为正常对照组。阿卡波糖组给药剂量为 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。WX-JT 复方低、高剂量组分别为 180.96, 361.92 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,正常组及模型组给予等体积无菌水。各组均为 ig 给药,连续给药 9 周。每周称重 1 次,根据体重调整给药量。

**2.3.2 观测指标与检测** 采用割尾法取血,利用中生北控葡萄糖检测试剂盒,分别于奇数周检测空腹血糖,于偶数周检测非空腹血糖;给药第 9 周进行口

服葡萄糖耐量实验。终末取血后测试糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

**2.4 数据处理** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 15.0 统计软件进行统计,各组比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 体外对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的影响** 用反转肠囊法对 WX-JT 复方和阿卡波糖的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用进行了比较,阿卡波糖体外 IC<sub>50</sub> 为 12.28 mg·L<sup>-1</sup>,WX-JT 体外 IC<sub>50</sub> 为 32.39 mg·L<sup>-1</sup>。见表 1。

表 1 WX-JT 与阿卡波糖  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用的比较( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	质量浓度/mg·L <sup>-1</sup>	抑制率/%
阿卡波糖	0.80	12.46 ± 3.37
	2.41	23.12 ± 2.54
	7.22	43.57 ± 4.57
	21.67	55.92 ± 5.13
	65.00	78.34 ± 4.22
WX-JT	2.334	-0.51 ± 1.99
	7.002	16.49 ± 0.77
	21.006	36.74 ± 8.35
	63.018	66.50 ± 10.33
	189.054	85.94 ± 4.42

**3.2 WX-JT 复方单次给药对正常 ICR 小鼠淀粉耐量试验的影响** 给药前各组 ICR 小鼠血糖无明显差异。口服含药淀粉溶液之后,阿卡波糖组小鼠 30, 60 min 血糖与对照组相比均有明显统计学差异(*P* < 0.01)。WX-JT 高剂量和中剂量组均能显著降低小鼠餐后 30, 60 min 血糖水平,且有明显剂量效应关系,见表 2。

**3.3 WX-JT 复方对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠空腹血糖的影响** 药物干预 2 周后,除正常组外,其他各组小鼠空腹血糖与模型组相比,无显著性差异。灌胃 4 ~ 8 周后,WX-JT 高、低剂量组的空腹血糖值均较模型组显著降低,并呈剂量依赖性(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 3。

**3.4 WX-JT 复方对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠非空腹血糖的影响** 药物干预 3 周后,WX-JT 高剂量组与模型组相比,非空腹血糖显著降低(*P* < 0.01),药物干预 5 周以后,WX-JT 高、低剂量均能有效降低 KK-A<sup>y</sup> 小鼠非空腹血糖,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 2 WX-JT 复方单次给药对正常 ICR 小鼠淀粉耐量实验的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$			
		0 min	30 min	60 min	120 min
对照	-	4.6 ± 0.5	15.8 ± 3.5	12.3 ± 1.7	7.1 ± 1.1
阿卡波糖	10	4.5 ± 0.6	7.9 ± 0.9 <sup>2)</sup>	8.7 ± 1.2 <sup>1)</sup>	6.9 ± 0.6
WX-JT	45.24	4.7 ± 0.8	11.2 ± 2.2	10.8 ± 1.6	8.1 ± 1.5
	90.48	4.6 ± 0.8	8.3 ± 1.6 <sup>2)</sup>	10.8 ± 2.0	8.0 ± 1.2
	180.96	4.5 ± 0.9	6.0 ± 1.0 <sup>2)</sup>	6.5 ± 0.9 <sup>2)</sup>	7.4 ± 1.1

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 ~ 5 同)。

表 3 WX-JT 复方连续给药对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠空腹血糖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$			
		2 周	4 周	6 周	8 周
空白	-	5.5 ± 0.7 <sup>2)</sup>	5.6 ± 0.6 <sup>2)</sup>	5.6 ± 1.1 <sup>2)</sup>	5.6 ± 0.6 <sup>2)</sup>
模型	-	9.4 ± 2.2	15.5 ± 4.9	16.8 ± 2.8	18.4 ± 2.3
阿卡波糖	20	8.9 ± 1.4	12.2 ± 4.1	12.2 ± 3.5 <sup>1)</sup>	13.7 ± 1.9 <sup>2)</sup>
WX-JT	180.96	8.2 ± 2.3	10.8 ± 3.3 <sup>1)</sup>	11.9 ± 1.3 <sup>2)</sup>	15.5 ± 1.6 <sup>1)</sup>
	361.92	8.7 ± 1.0	10.1 ± 3.7 <sup>1)</sup>	11.4 ± 3.4 <sup>1)</sup>	15.2 ± 1.0 <sup>2)</sup>

表 4 WX-JT 复方连续给药对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠非空腹血糖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	非空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		
		3 周	5 周	7 周
空白	-	5.7 ± 0.7 <sup>2)</sup>	5.8 ± 0.6 <sup>2)</sup>	5.8 ± 1.0 <sup>2)</sup>
模型	-	15.3 ± 4.4	19.0 ± 6.1	23.9 ± 4.5
阿卡波糖	20	12.2 ± 4.1	14.8 ± 5.6	18.8 ± 4.9 <sup>1)</sup>
WX-JT	180.96	11.8 ± 2.0	13.3 ± 4.8 <sup>1)</sup>	18.9 ± 4.4 <sup>1)</sup>
	361.92	8.3 ± 1.2 <sup>2)</sup>	13.7 ± 4.4 <sup>1)</sup>	19.2 ± 3.3 <sup>1)</sup>

3.5 WX-JT 复方连续给药 9 周对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠 OGTT 和糖化血红蛋白(HbA1c)水平的影响 药物干预 9 周后,阿卡波糖能使模型小鼠口服葡萄糖后 30,60,120 min 的血糖明显降低。WX-JT 复方不同剂量给药能使模型小鼠 OGTT 试验中 30,60,120 min 的血糖显著降低,且具有明显的量效关系。

各组给药 9 周后,模型组小鼠 HbA1c 水平较正常组有显著统计学差异 ( $P < 0.01$ ),表明模型小鼠长期处于高血糖状态。WX-JT 小剂量有降低 HbA1c 水平的趋势,阿卡波糖组及 WX-JT 大剂量组与模型组相比,均能显著降低 HbA1c 水平 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 WX-JT 复方连续给予 9 周对 KK-A<sup>y</sup> 小鼠 OGTT 和 HbA1c 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	OGTT/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$				HbA1c /%
		0 min	30 min	60 min	120 min	
空白	-	4.5 ± 0.7 <sup>2)</sup>	10.1 ± 1.6 <sup>2)</sup>	7.0 ± 0.8 <sup>2)</sup>	5.5 ± 0.5 <sup>2)</sup>	4.4 ± 0.1 <sup>2)</sup>
模型	-	16.4 ± 2.8	29.7 ± 2.8	22.0 ± 2.7	18.8 ± 2.8	9.4 ± 1.1
阿卡波糖	20	14.7 ± 4.5	26.1 ± 3.4 <sup>1)</sup>	18.5 ± 4.2 <sup>1)</sup>	15.1 ± 3.8 <sup>1)</sup>	7.9 ± 0.7 <sup>2)</sup>
WX-JT	180.96	13.6 ± 3.1	25.3 ± 3.8 <sup>1)</sup>	16.5 ± 3.5 <sup>2)</sup>	15.0 ± 4.0 <sup>1)</sup>	8.6 ± 0.6
	361.92	13.6 ± 4.2	23.1 ± 3.7 <sup>2)</sup>	16.1 ± 3.4 <sup>2)</sup>	13.9 ± 3.4 <sup>2)</sup>	7.5 ± 1.8 <sup>1)</sup>

#### 4 讨论

现代药理学已证明  $\alpha$ -葡萄糖苷酶参与多种生物过程,如碳水化合物的消化,糖蛋白的生物合成等。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂可以通过抑制该酶活性延迟或减少餐后血糖升高<sup>[4-5]</sup>,从而发挥降低血糖及治疗 II 型糖尿病作用。

体内外研究均表明,WX-JT 复方对  $\alpha$ -葡萄糖苷

酶活性具有明显抑制作用。体外反转肠囊试验表明,此复方能浓度依赖的抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,其  $\text{IC}_{50}$  仅为阿卡波糖的 2.6 倍。小鼠淀粉耐量试验中,此复方能明显降低餐后 30,60 min 血糖,且量效关系明显。

为评价 WX-JT 复方长期给药的降血糖作用,采用 KK-A<sup>y</sup> 小鼠作为 II 型糖尿病动物模型,该模型小

鼠具有高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗等多种特征,是一种理想人类 II 型糖尿病动物模型<sup>[7-8]</sup>。据文献报道,无论是雌性还是雄性 KK-A<sup>y</sup> 小鼠均处于明显高血糖状态,被广泛应用于糖尿病领域研究<sup>[9-10]</sup>。本试验选用雌性 KK-A<sup>y</sup> 小鼠作为高血糖动物模型,同时以基因同源性的 C57BL/6J 雌性小鼠作为对照。选择血糖相关系列指标,包括空腹血糖、非空腹血糖、HbA1c 以及口服葡萄糖耐量试验等,评价 WX-JT 的降血糖作用。

非空腹血糖与糖尿病并发症及死亡率关系密切,降低非空腹血糖是预防糖尿病、减少并发症和降低死亡率的重要措施之一<sup>[11-12]</sup>。结果表明,给药 3 周,高剂量组非空腹血糖明显下降,给药 5 周及 7 周,各剂量 WX-JT 复方均能明显降低模型小鼠非空腹血糖,具有一定量效及时效关系,提示 WX-JT 复方降低 KK-A<sup>y</sup> 小鼠非空腹血糖作用确切。

空腹血糖为糖尿病常规检测指标。结果表明,给药 2 周, WX-JT 复方具有降低模型小鼠空腹血糖趋势,给药 4, 6, 8 周,各剂量 WX-JT 复方空腹血糖均显著降低,量效和时效关系明显,提示 WX-JT 复方具有降低模型小鼠空腹血糖作用。

OGTT 反映机体血糖调节能力和胰岛功能,是评价糖尿病治疗药物药效的重要指标。结果显示,各剂量 WX-JT 复方连续口服给药 9 周,能明显降低模型小鼠给予葡萄糖后 30, 60, 120 min 血糖,量效关系明显,说明 WX-JT 复方长期给药能明显改善 KK-A<sup>y</sup> 小鼠胰岛功能。作用机制可能与 WX-JT 复方持续改善高血糖状态,从而降低高血糖对胰岛  $\beta$ -细胞的毒性有关。

HbA1c 能客观反应取血前 2~3 个月血糖控制水平,其量与血糖浓度呈正相关,可以较好地反应糖尿病血糖控制的情况以及与血糖控制有关的各种糖尿病并发症的发生情况<sup>[13-14]</sup>。本研究显示,模型小鼠 HbA1c 水平明显高于空白对照组,说明 KK-A<sup>y</sup> 小鼠血糖处于持续升高状态,小剂量 WX-JT 复方连续给药 9 周具有降低模型小鼠 HbA1c 水平的趋势,而大剂量降低 HbA1c 作用显著,量效关系明显,说明 WX-JT 复方长期给药能明显降低 KK-A<sup>y</sup> 小鼠 HbA1c 水平。

综上所述,体内外研究表明, WX-JT 复方具有较强  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用,长期给药能明显改善 II 型糖尿病 KK-A<sup>y</sup> 小鼠血糖相关指标,降血糖作用确切,具有较大开发价值。

## [参考文献]

- [ 1 ] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P Z. 2010 Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2010, 87:4.
- [ 2 ] 王黎霞,施顺清. 治疗 2 型糖尿病中药制剂的研究进展[J]. *中草药*, 2003, 34(12):9.
- [ 3 ] 严哲琳,孙文,杨美娟,等. 翻白草水提取物对自发 II 型糖尿病 db/db 小鼠降糖作用的研究[J]. *环球中医药*, 2011, 4(5):348.
- [ 4 ] 谭永霞,王洪庆,陈若芸. 长穗桑中的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂成分研究[J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(18):1376.
- [ 5 ] 张琪,陈宁,陈国广,等. 小麦  $\alpha$ -淀粉酶抑制剂降血糖作用的实验研究[J]. *中国新药杂志*, 2006, 16(5):432.
- [ 6 ] Schinner S, Scherbaum W A, Bornstein S R, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance [J]. *Diabetic Med*, 2005, 22(6):674.
- [ 7 ] Zang Y, Sato H, Igarashi K. Anti-diabetic effects of a kaempferol glycoside-rich fraction from unripe soybean (Edamame, *Glycine max* L. Merrill. Jindai) leaves on KK-A<sup>y</sup> mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(9):1677.
- [ 8 ] Yang Z H, Miyahara H, Hatanaka A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-A<sup>y</sup> Mice with genetic type 2 diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, (10):120.
- [ 9 ] Muto G, Satoh J, Muto Y, et al. Adjuvant-induced improvement of glucose intolerance in type 2 diabetic KK-A<sup>y</sup> mice through interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. *Clin Immunol*, 2000, 97(3):259.
- [ 10 ] Katsuno K, Fujimori Y, Ishikawa-Takemura Y, et al. Long-term treatment with sergliflozin etabonate improves disturbed glucose metabolism in KK-A<sup>y</sup> mice [J]. *Eur Pharmacol*, 2009, (1/3)618:98.
- [ 11 ] 刘瑞丽,丁美萍,徐雯,等. 葡萄糖苷酶抑制剂研究进展[J]. *药物生物技术*, 2009, 16(4):388.
- [ 12 ] 顾觉奋,陈紫娟. 葡萄糖苷酶抑制剂的研究及应用[J]. *药学进展*, 2009, 33(2):62.
- [ 13 ] 薄海美,田春雨,李继安. 银耳多糖对实验性 II 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(8):1926.
- [ 14 ] 吴永华,张捷. 糖尿病的实验室检测指标及其临床应用[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(3):436.

[责任编辑 聂淑琴]