

ET 由血管内皮细胞合成释放,是体内作用最强的缩血管活性多肽之一。DM 时血浆 ET 与尿 ET 显著升高引起 DN 的发生^[9]。其发病机制可能为 ET 促进肾小球入球、出球小动脉收缩,尤其出球小动脉收缩明显,增加肾小球内压;同时产生炎症递质和细胞外基质,促进肾小球硬化及肾损害。本试验结果表明,经羟苯磺酸钙治疗后, TXB₂、ET 有所下降, NO 上升,证明羟苯磺酸钙可通过减少血栓素 A₂ 生成、清除氧自由基、降低血液黏稠度而改善组织缺血缺氧及血管应变能力,从而减少 ET 的诱导合成;羟苯磺酸钙能减轻血管内皮损伤和细胞凋亡及清除自由基抗氧化,减少自由基和脂质过氧化物对内皮细胞的损伤,增加内皮细胞 NO 合成酶活性,使 NO 合成增加,实现对肾脏的保护作用^[10]。同时有效对抗 Ang II、ET-1 等所致的血管收缩。羟苯磺酸钙还能保持内皮细胞间胶质的牢固性,减少内皮细胞的脱落,抑制基底膜胶原蛋白的合成,阻止毛细血管基底膜的增厚,从而可以减轻 DN 病患者尿蛋白排泄。此外,羟苯磺酸钙可减少多种血管活性物质如组胺、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素、TXB₂、血小板激活因子合成,并抑制血管活性物质对血管通透性的影响。

本研究通过长期应用羟苯磺酸钙治疗早期 DN,取得良好的临床效果,患者依从性良好,服药期间无明显不良反应,无脱落,值得推广。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.11.016

[参考文献]

[1] KEANE W F, ZHANG Z, LVLE P A, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study [J]. *Clin J Am Soc*

Nephrol, 2006, 1(4):761-767.

[2] 栾 军, 多贝斯[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(10):711.

[3] RIBEIRO M L, SERES A L, CARNEIRO A M, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study [J]. *Craefes Arch Clin Expophthalmol*, 2006, 244(12):1591-1600.

[4] SCHNAACKENBERG C G. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 282(2):R335.

[5] AKSUN A S, OZMEN B, OZMEN D, et al. Serum and urinary nitric oxide in type 2 diabetes with or without microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration [J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(6):343-348.

[6] BANDA N, NAKAMURA T, MATSUMURA M, et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy [J]. *Kinney Int*, 2000, 58(2):648-686.

[7] SCIVITTARO V, GANZ M B, WEISS M F. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta(II) in neonatal mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278(4):676-678.

[8] RADKO K. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(6):1121-1137.

[9] ITOH Y, NAKAI A, KAKIZAWA H, et al. Alteration of endothelin concentration in STZ-induced diabetic rat nephropathy. Effects of a PGI(2) derivative [J]. *Hormone Res*, 2001, 56(5-6):165-171.

[10] GARAY R P, HANNAERT P, CHIAVAROLI C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy [J]. *Treat Endocrinol*, 2005, 4(4):221-232.

α-葡萄糖苷酶抑制药类中药研究进展

张海凤¹, 董亚琳², 刘琳娜¹, 张 琰¹

(1. 第四军医大学唐都医院药剂科, 西安 710038; 2. 西安交通大学第一附属医院药剂科, 710061)

[摘 要] 该文介绍近年国内 α-葡萄糖苷酶抑制药研究领域较热门的中药及其筛选方法, 概括目前葡萄糖苷酶抑制药研究现状, 旨在探讨该领域研究重点和发展方向, 为发现新型降糖药物寻找思路。

[关键词] α-葡萄糖苷酶抑制药; 中药; 筛选方法

[中图分类号] R965.1; R286

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2010)11-1442-05

随着人们生活方式的改变和老龄化社会的到来, 糖尿病的发病率上升, 且发病人群日趋年轻化, 糖尿病已经成为仅次于癌症和心血管疾病之后的第三大疾病。在糖尿病的治疗中, 降低餐后血糖、减少糖尿病慢

性并发症的发生是一个重要内容。α-葡萄糖苷酶抑制药(简称 α-GI)是一类新型口服降糖药, 已被广泛应用于临床, 这类药物可以明显降低 2 型糖尿病患者餐后血糖水平, 减少糖尿病并发症。目前临床常用的 α-GI

有阿卡波糖(拜糖平)、伏格列波糖(倍欣)等。 α -GI 的作用机制是抑制小肠黏膜刷状缘 α -葡萄糖苷酶对食物中淀粉、糖类的降解,延迟并减少葡萄糖吸收,从而降低餐后血糖。该类药物适用于各类型糖尿病,有效率 50%~60%,一般不会引起低血糖反应。我国饮食以碳水化合物为主, α -GI 能更好地发挥其降糖作用。但目前临床应用的 α -GI 种类太少,没有更多的选择余地,而且还存在一些不良反应。因此开发高效、低毒的 α -GI 具有巨大的社会效益和经济效益。我国中药资源丰富,大多数有降糖活性的药物尚未进行深入系统的活性成分研究,因此从天然植物和药物中寻找新的低毒、高效 α -GI 具有广阔的发展前景。

1 中药中 α -GI 研究

目前已研究的降糖中药中大多是通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性而延缓肠道对单糖的吸收,起到降低餐后血糖的作用。研究较多的有五倍子、虎杖、桑枝等中药,其中五倍子、大黄、山茱萸、甘草和赤芍作用比较显著,多位学者对它们进行了深入的研究。

1.1 五倍子 五倍子,别名文蛤、百虫仓、木附子等,始载于《开宝本草》,具有敛肺降火、涩肠止泻、固精缩尿、止汗、止血、解毒、敛疮、收脱肛及直肠坠下等多种临床功效。五倍子是我国特有产物,各种五倍子中都含有大量的树脂、脂肪、淀粉、蜡质等成分,五倍子心还含有蛋白质等成分,但是这些成分普遍缺乏生理活性,应用有一定局限^[1]。五倍子的药理活性比较复杂,其主要活性部分为五倍子鞣质以及由其水解产生或原药含有的没食子酸。临床研究表明,五倍子的其他成分也有一定活性。有文献报道,五倍子油对糖尿病有一定疗效^[2]。五倍子油的化学成分为癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸等,与其他种子油比较,五倍子油含有大量月桂酸和肉豆蔻酸。

1.2 大黄 大黄为蓼科多年生草本植物掌叶大黄(*Rheumpalmatum* L.)、唐古特大黄(*Rheumtanguticum Maximex* Reg.)或药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)的根和根茎。大黄为传统中药,使用历史悠久。具有泻热通便、凉血解毒、逐瘀通经的功效,另外还具有利胆、保肝、抗菌、抗病毒、抗炎、止血、降脂、抗肿瘤等多种生理活性,临床用途广泛^[3]。现代药理研究表明,大黄有降糖作用,大黄在临床上也常用于治疗糖尿病(消渴病)。多糖是大黄中重要有效部位,已有研究表

明大黄多糖对糖尿病小鼠及正常小鼠有降糖作用,其原因可能是大黄多糖能减弱四氧嘧啶对胰岛 β 细胞的损伤或改善受损伤的 β 细胞功能,也可能与抑制糖原分解有关^[4]。

1.3 山茱萸 山茱萸为山茱萸科灯台树属植物山茱萸(*Cornus officinalis Siebet Zucc*)除去种子的成熟干燥果肉,主要药效成分包括苷类(马钱素)、有机酸类(熊果酸、没食子酸)和鞣质类等,具有补益肝肾、收敛补血、利尿降压、健胃明目、强力、延年等作用^[5]。山茱萸具有抗糖尿病作用,有学者研究不同提取溶剂提取的山茱萸降血糖的作用,发现山茱萸水煎液和醇提液可显著降低糖尿病小鼠血糖,并进一步发现了山茱萸醇提物对正常大鼠血糖无明显影响,而对肾上腺素或四氧嘧啶诱发糖尿病模型动物有明显降血糖作用,并对链脲佐菌素诱导所形成的 2 型糖尿病也有一定的治疗作用,可使 2 型糖尿病模型大鼠进食量及饮水量显著下降,进食后血糖水平显著降低。而山茱萸乙醚及乙酸乙酯提取物对采用链脲佐菌素制备的糖尿病模型亦有明显的降糖作用。以上研究均发现,熊果酸是山茱萸的主要有效成分。山茱萸醇提液通过促进非胰岛素依赖型糖尿病大鼠胰岛修复增生,增加进食后胰岛素分泌,使骨骼肌等外周组织 GLUT4mRNA 和蛋白表达增加,发挥快速转运葡萄糖的作用^[6]。大多数研究表明,山茱萸降血糖有效成分是熊果酸和齐墩果酸。但后来有研究发现,山茱萸醇提取物熊果酸含量较高而水提物无熊果酸,山茱萸水提取液对四氧嘧啶所致糖尿病模型大鼠的降糖作用较醇提取物显著。唐成康等^[7]从山茱萸水提液中分离得到 α -淀粉酶抑制药山茱萸糖蛋白,能在底物淀粉存在的情况下抑制 α -淀粉酶活性,而抑制糖类在消化道内的吸收,因此被认为是一种潜在的治疗糖尿病的药物。山茱萸环烯醚萜总苷能抑制糖尿病大鼠肾皮质晚期糖基化终末化产物的形成,使其受体 mRNA 表达水平下降,从而具有减轻糖尿病肾病病变的作用,可改善肾功能,缓解肾脏损伤^[8]。另外,山茱萸环烯醚萜总苷能下调糖尿病模型大鼠可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,部分恢复一氧化氮(NO)和 ET 动态平衡,提示其可保护血管内皮细胞,改善糖尿病血管并发症^[9]。

1.4 甘草 甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)为豆科植物光果甘草、胀果甘草的干燥根和根茎,性平,味甘,有补脾益气、清热解毒、镇咳祛痰、缓急定痛、调和诸药解百毒等功效,有“国老”之称。现代研究表明,甘草主要成分有三萜类化合物(甘草甜素、甘草次酸等),

[收稿日期] 2010-01-18 [修回日期] 2010-03-15

[作者简介] 张海凤(1983-),女,甘肃武威人,药师,硕士,主要从事临床药理学工作。电话:029-84777631, E-mail: zhanghf83@163.com。

黄酮类化合物(甘草黄碱酮、异甘草黄酮、甘草素等)及甘草多糖类化合物等3大类,有诸多药理作用,广泛应用于临床^[10]。甘草酸又称甘草皂苷、甘草甜素,是甘草中最重要的有效成分之一,具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、调节免疫功能等作用,临床被广泛用于保护肝脏、防止肝硬化和治疗各种急慢性肝炎、支气管炎和艾滋病。随着研究的深入,甘草酸类物质降血脂、抗动脉粥样硬化、改善肾功能等方面作用正得到逐步开发^[11]。甘草黄酮是一类生物活性较强的物质,有抗溃疡、抗菌、抗炎、解痉、降血脂、镇痛等作用,另外有研究证实甘草中的黄酮类成分有明显的抗氧化作用,甘草黄酮还具有防治艾滋病的功效^[12]。多糖大多具有抗肿瘤和促进免疫、抗炎、抗病毒、抗凝血、降血糖、抗衰老等广泛的生物活性。研究表明,甘草多糖也具有抗肿瘤和促进免疫等药理作用^[13]。研究表明,甘草总水提物具有一定的 α -葡萄糖苷酶抑制作用,许有瑞等^[14]进一步对甘草水提液的乙酸乙酯等萃取部分进行研究,结果发现甘草水提液的乙酸乙酯萃取部分具有很好的 α -葡萄糖苷酶抑制活性。

1.5 赤芍 赤芍为毛茛科芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*P. veitchii* Lynch.)的干燥根。赤芍中有丰富的苷类化合物,主要含有芍药苷(paeoniflorin)、羟基芍药苷(oxypaeoniflorin)、芍药内酯苷(albiflorin)、苯甲酰羟基芍药苷(benzoyloxy-paeoniflorin)、苯甲酰芍药苷(benzoylpaeoniflorin)、芍药花苷(paeonin)、氧化芍药苷(oxypaeoniflorin)、丹皮酚(paenol)、丹皮酚原苷(paenolide)、丹皮酚苷(paeoniside)、芍药苷元(paeoniflorigenone)、芍药新苷(lactiflorin)、没食子酰芍药苷(galloylpaeoniflorin)。此外还含有没食子酸、没食子酸甲酯、没食子酸乙酯、香荚兰酸、鞣花酸、水杨酸、芍药苷元酮(paeoniflorigenone)、逆没食子鞣质(ellagitannin)、pedunculagin、galonlpeduncul gain、eugeniin、胡萝卜甾醇(daucosterol)、 β -谷甾醇、苯甲酸、赤芍精(d-儿茶精)、赤芍甲素、赤芍乙素、没食子酸丙酯、棕榈酸、鞣质、糖、淀粉、蛋白质、脂肪、树脂、挥发油、新萜类palbinne等成分^[15]。赤芍具有广泛的药理活性,如抑制血小板聚集、抑制红细胞凝集、抗血栓作用、抗动脉粥样硬化作用。赤芍提取物对烫伤大鼠早期心肌功能改变具有保护作用,对细动脉的收缩有明显的拮抗作用,对烫伤后大鼠肠系膜细动脉血流速度有一定稳定作用,还可减少烫伤后细静脉的白细胞黏附。赤芍注射液有降低门脉高压的作用。赤芍总苷对大鼠神经细胞缺血损伤具有保护作用。赤芍能增强实验大鼠血管内皮生长因子(VEGF)表达及肿瘤血管形

成,可促进肿瘤侵袭和转移的发生。赤芍、栀子、荆芥、浮萍、茯苓所组成的复方有很好的保肝作用。另外,赤芍具有清除活性氧自由基的作用^[16]。

关于具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用中草药的报道还很多,因此从天然产物中开发利用 α -GI具有广阔的前景。

2 α -GI 筛选方法

2.1 酶-抑制药模型

2.1.1 以4-硝基酚- α -D-吡喃葡萄糖苷(PNPG)为底物的酶-抑制药筛选模型 PNPG是麦芽糖类似物,以PNPG为底物测定中草药提取物或降糖活性成分对 α -葡萄糖苷酶抑制活性大小,从中草药中筛选降糖活性强的成分是目前最常用、最经典的筛选方法^[17]。其基本操作过程如下:首先向磷酸钾缓冲液的酶活力测定系统中加入 α -葡萄糖苷酶,37℃保温10min,加入PNPG后,37℃反应10min,加入碳酸钠(Na_2CO_3)终止反应,在400nm波长处测定酶作用下释放的硝基酚吸光度。然后再取筛选样品加入酶活力测定系统中,先将酶于37℃保温10min,再加底物37℃反应10min,加入 Na_2CO_3 终止反应,在400nm波长处测定酶作用下释放的硝基酚吸光度。最后将2次吸光度值相比即得抑制百分率。这一筛选方法的建立为 α -GI的体外筛选奠定了基础,被公认为对 α -GI的研究具有里程碑式意义。该筛选过程经济、快捷,并可进行体外直接筛选,特别适用于 α -GI的初步筛选。应用PNPG为底物的酶-抑制药筛选模型,已从中草药中筛选到一批具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性的降糖活性成分,有的已广泛应用于临床实践。沈忠明等^[18]采用PNPG酶活性测定方法从几十种有降糖功效的中药材中筛选出具有显著抑制 α -葡萄糖苷酶活性的中药五味子,但是还不清楚其抑制成分的结构和物质基础。由于该模型只能筛选到对麦芽糖酶有强活性的抑制类药物,无法同时筛选到同时对 α -淀粉酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等 α -糖苷酶具有抑制作用的 α -GI,更无法直接评价筛选得到的降糖物质在体内的药效作用。因此,该方法筛选得到的 α -GI假阳性率高,体内外活性差异较大或体内活性低,临床效果不理想。

2.1.2 以淀粉、蔗糖、麦芽糖为底物的酶-抑制药筛选模型 作为第2代酶-抑制药筛选模型,以淀粉、蔗糖、麦芽糖等 α -葡萄糖苷酶直接水解物为底物的筛选模型的具体筛选过程,与以PNPG为底物的筛选模型基本相同,只是所用底物不同。该模型具有以下优点:①具有PNPG底物筛选模型经济、快捷的优点,可在体外进行筛选;②筛选得到的 α -GI靶向作用具体,作用机

制确切。 α -淀粉酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等 α -葡萄糖苷酶是体内碳水化合物消化吸收的关键酶,其作用底物分别为淀粉、蔗糖、麦芽糖等。如果一种物质抑制 α -淀粉酶水解淀粉,或抑制蔗糖酶水解蔗糖,或抑制麦芽糖酶水解麦芽糖,则该物质就具有相应酶抑制活性;如果同时具有 ≥ 2 种的酶抑制作用,则该物质就具有 ≥ 2 种相应酶的抑制活性;③与 PNPG 底物筛选模型相比,假阳性率较低。另外,这种筛选模型还具有定向筛选的特点。基于上述优点,第 2 代酶-抑制药筛选模型是一种行之有效的筛选方法。全吉淑等^[19]以大豆为研究对象,以蔗糖-小鼠小肠黏膜蔗糖酶、麦芽糖-小鼠小肠黏膜麦芽糖酶为筛选模型,报道了大豆异黄酮和皂苷的 IC_{50} 值分别为 11.5 和 57 $g \cdot L^{-1}$ 。近年来以淀粉、蔗糖、麦芽糖为底物的酶-抑制药筛选模型所使用的 α -淀粉酶大多为猪胰型酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等,其他 α -葡萄糖苷酶大多来源于酵母。猪、酵母遗传型存在的差异造成它们所表达的酶也必然有差异。这一事实使该筛选模型无法做到与糖尿病患者体内情况完全一致,也无法直接评价 α -GI 的体内药效,最终还需要高血糖动物模型的药理实验。

2.2 高血糖动物筛选模型 高血糖动物模型具体的筛选思路是:首先构建高血糖动物模型,然后将待筛样品注射或灌胃到该动物模型,通过观察动物血糖浓度变化评价该样品的药效作用,最后进行作用机制和作用靶位研究。主要包括四氧嘧啶、肾上腺素、氨基葡萄糖等所致的动物高血糖模型和原发性糖尿病小鼠(NOD 小鼠)模型。DB/DB 肥胖糖尿病小鼠是目前用于研究人类糖尿病的最好动物模型^[20]。四氧嘧啶所致高血糖动物模型由于构建方法成熟,以及由四氧嘧啶破坏胰岛 β 细胞所致的高血糖具有代表性而得到广泛应用。采用该筛选模型筛选药物的突出困难是实验周期长、耗资大、化合物用量大、难度大,无法做到同时进行上百种中草药或其成分筛选,更不能阐明其作用的有效成分及作用的特定靶点。但具有检测方法比较深入细致、结果相对可靠等优点。因此基于高血糖动物模型的方法不太适合大量筛选要求,但可用于进一步生物活性验证。

2.3 微孔板筛选模型 为了筛选到强抑制活性的 α -GI,研究人员往往必须同时检测数百种中草药甚至上千种活性组分对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。李婷等^[21]建立的 96 孔微孔板筛选方法可进行体外高通量筛选。由于使用样品小体积,微孔板筛选模型灵敏度高,筛选结果正确可靠,并具有体外高通量筛选等优点。因此,该方法将对高活性降糖活性成分的筛选起

到巨大推动作用。

2.4 固定化酶筛选模型 α -葡萄糖苷酶在跨越双分子层膜多肽链锚定在膜上时,N 端在内,C 端在外。在体外进行 α -GI 筛选时,如果在筛选实验中得到的 α -GI 是通过与 α -葡萄糖苷酶的 N 端相互结合而抑制其活性,那么,从理论上讲,该抑制药在体内不会发挥抑制 α -葡萄糖苷酶的作用。固定化酶筛选模型通过把 α -葡萄糖苷酶的 N 端固定在载体上^[22],模拟其在体内的存在状态,从中草药中筛选出作用于 α -葡萄糖苷酶 C 端的 α -GI。这种筛选方法既可排除作用于 N 端抑制药的假阳性,又可直接在体外评价 α -GI 的体内作用效果,还可以研究一些已知能够治疗糖尿病的天然产物的作用机制。与游离酶比较,固定化酶筛选模型的酶由于 N 端被固定,其空间结构有所制约,从而使与底物结合受到一定程度的限制,导致其在实验中的活力偏低,但这正是它模拟酶的体内情况,所以实验中反映出来的数据更接近体内真实作用情况。另外也有人将 α -葡萄糖苷酶固定在磁毫微球上后,其余操作和 α -葡萄糖苷酶体外筛选模型相同。该方法的主要优点是利用磁场的辅助,可以很容易地将 α -葡萄糖苷酶从反应混合物中分离出来,因此可以比较容易地纯化反应物,也可以使 α -葡萄糖苷酶重复利用^[23]。固定化酶筛选模型对于筛选传统中药中的 α -葡萄糖苷酶有很好的应用前景。

2.5 Caco-2 细胞模型 人结肠腺癌细胞(the human colon adenocarcinoma cellines,简称 Caco-2 细胞)的结构和生化作用类似于人小肠上皮细胞,分化的 Caco-2 细胞与人小肠上皮细胞相似,能表现出与糖消化、吸收及葡萄糖衍生物相关的酶/蛋白。含有与小肠刷状缘上皮相似的酶系和紧密连接复合物,因此目前已有探索将该模型应用于 α -GI 筛选^[24-25],由于 Caco-2 细胞单层上所表达的 α -葡萄糖苷酶与人体小肠的 α -葡萄糖苷酶具有较好的同源性,故与其他模型相比较,其特异性、敏感性更适用于中药微量降糖有效成分的筛选,而且可以减少假阳性结果。该模型的建立和使用也为筛选 α -GI 提供了一种新的思路和方法。

3 展望

虽然 α -GI 的研究早在国外早已开始,但 α -葡萄糖苷酶及其抑制药的研究属于新研究领域,仍有许多地方尚未研究清楚。例如抗糖尿病机制仍有待于进一步阐明,符合一般结构类型的抑制药的抑制机制是什么。随着糖尿病、肥胖症等患者数量的增加和低龄化,尽快研发各种新的降糖因子,包括葡萄糖苷酶抑制药类药物已迫在眉睫。国外主要倾向于化学和生化合成

相结合,疗效虽好,但人体不良反应大。从国内该方面的研究来看,目前大多还局限于从中草药中粗提或尝试从微生物中提取,所得药物服用安全,但因纯度偏低,不方便大规模生产。未来的研究着重于对中草药提取物活性物质进行分离纯化和充分研究其构效关系的基础上,运用化学方法对活性基团结构进行分子修饰,以期获得抑制活性更强的 α -GI,并进一步开发应用于临床治疗糖尿病。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.11.017

[参考文献]

- [1] 刘起中,张可可. HPLC 法测定五倍子中没食子酸的含量[J]. 中草药, 2002, 33(5):427.
- [2] 蒲晓峰,杨奎,侯世祥. 五倍子降血糖有效组分的药理筛选[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(19):1470-1472.
- [3] 兰志琼,卢先明,蒋桂华,等. 药用大黄叶泻下、止血作用的实验研究[J]. 中药材, 2005, 28(3): 204-206.
- [4] 李道中. 掌叶大黄多糖对高血糖小鼠及正常小鼠的降糖作用[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(3):309-310.
- [5] 林丽文,王传功,李军,等. 枸杞山茱萸水煎液对小鼠抗疲劳和耐低氧作用的研究[J]. 济宁医学院学报, 2006, 29(3): 33-34.
- [6] 宋琦,周亚滨. 中药山茱萸药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2009, 23(2): 24-25.
- [7] 唐成康,高小平,徐大勇,等. 山茱萸糖蛋白的纯化及部分理化性质研究[J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(12):147-151.
- [8] 许惠琴,朱荃山. 茱萸环烯醚萜总苷对实验性糖尿病肾病的保护作用[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(6): 342-344.
- [9] 皮文霞,蔡宝昌,许惠琴,等. 山茱萸环烯醚萜总苷对糖尿病血管并发症模型大鼠血清 SOD 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1):23-24.
- [10] 陈红. 甘草药理作用概述[J]. 海峡药学, 2005, 17(4):37-41.
- [11] 张翠玲. 甘草酸药理作用及临床应用[J]. 社区医学杂志, 2008, 20(6): 13-14.
- [12] 汪河滨,周忠波,罗锋,等. 甘草黄酮提取方法及抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9):6-7.
- [13] 胡菁,敖明章,崔永明,等. 甘草多糖的抗肿瘤活性及对免疫功能的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(5):911-913, 938.
- [14] 许有瑞,倪京满,孟庆刚,等. 甘草中 α -葡萄糖苷酶抑制剂的初步研究[J]. 中药材, 2005, 28(10):890-891.
- [15] 杨媛媛,周刚,马晓康,等. 赤芍的研究进展[J]. 医药导报, 2008, 27(1): 7-8.
- [16] 阮金兰,赵钟祥,曾庆忠,等. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9):569.
- [17] DUPLEX W, MARIE-CHRISTINE L, DAVID D C, et al. α -Glucosidase inhibitory constituents from stem bark of *Terminalia superba* (Combretaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(15):2096-2100.
- [18] 沈忠明,李英,姜宏,等. 降糖中药对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2000, 21(2): 69-70.
- [19] 全吉淑,尹学哲,张帅. 大豆胚轴提取物体外对小肠黏膜蔗糖酶、麦芽糖酶及葡萄糖转运活性的影响[J]. 食品科学, 2004, 25(1):161-163.
- [20] SUNG H K, SUN H H, SE Y C. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice [J]. *J Ethnopharm*, 2006, 104(1-2):119-123.
- [21] 李婷,张小东,宋聿文,等. 一种用微孔板筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂的方法[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(10): 1128-1134.
- [22] 卢大胜,吕敬慈,雍克岚,等. 用固定化酶筛选模型从天然产物中筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(12):1411-1414.
- [23] HU F L, DENG C H, ZHANG X M. Development of high performance liquid chromatography with immobilized enzyme onto magnetic nanospheres for screening enzyme inhibitor [J]. *J Chromatog B*, 2008, 871(1):67-71.
- [24] HANSAWASDI C, KAWABATA J. Alpha-glucosidase inhibitory effect of mulberry (*Morus alba*) leaves on Caco-2 [J]. *Fitoterapi*, 2006, 77(7-8): 568-573.
- [25] CHINAMI K, OGUSA K, KYOKO I, et al. *In vitro* inhibition of glycogen-degrading enzymes and glycosidases by six-membered sugar mimics and their evaluation in cell cultures [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7330-7336.