



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103070880 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201310035607. 9 期), 251-257.

(22) 申请日 2013. 01. 30 审查员 孟晋东

(73) 专利权人 广东药学院
地址 510008 广东省广州市大学城外环东路
280 号

(72) 发明人 潘育方 杨慧文 刘莉

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

代理人 方振昌

(51) Int. Cl.

A61K 31/715(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

(56) 对比文件

蔡凌云等. 白藜多糖的提取工艺和含量
比较. 《光谱实验室》. 2009, 第 26 卷 (第 2

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

白藜多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了白藜多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用, 本发明通过实验证明, 白藜多糖可明显增加糖尿病小鼠的体重, 其对体重的恢复能力与二甲双胍接近, 还证明白藜多糖具有较好的降血糖作用, 白藜多糖不影响正常小鼠的血糖, 且对糖尿病小鼠的血糖恢复效果明显, 高剂量组与对照药物二甲双胍的治疗效果最为接近。而白藜是一种纯天然的植物, 传统中药的耐药性通常较低, 在糖尿病治疗过程中增添重要的使用, 可降低西药带来的副作用; 且白藜中多糖含量最高的是其茎部, 具有价格低廉的优点, 因此白藜降糖作用的开发具有极高的经济价值。

1. 白藜多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用。
2. 根据权利要求 1 的应用,其特征在于:白藜多糖的提取工艺:将干燥的白藜药材粉碎,然后水提,得到的水提液依次进行浓缩、除蛋白、醇沉、过滤、干燥,得白藜多糖。
3. 根据权利要求 2 的应用,其特征在于:水提方法:向粉碎后的白藜中加 3 ~ 5 倍重量的水,70 ~ 90℃水浴浸提,过滤,得水提液。
4. 根据权利要求 2 的应用,其特征在于:除蛋白方法:向浓缩后的水提液中加入木瓜蛋白酶,木瓜蛋白酶的加入量为 15 ~ 25 万 IU/g 干燥的白藜药材,40 ~ 60℃水浴,然后加热除酶。
5. 根据权利要求 2 的应用,其特征在于:白藜多糖的提取工艺:将干燥的白藜药材粉碎,加入 3 ~ 5 倍重量的水,70 ~ 90℃水浴浸提 5 ~ 7 h,过滤,得到的水提液浓缩,加入木瓜蛋白酶,木瓜蛋白酶的加入量为 15 ~ 25 万 IU/g 干燥的白藜药材,40 ~ 60℃水浴 3 ~ 5 h,然后加热除酶,冷却后,加入 75 ~ 95% 乙醇进行醇沉,过滤,干燥,得白藜多糖。
6. 根据权利要求 2 ~ 5 任一项所述的应用,其特征在于:白藜药材为五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的根、根皮、茎、叶中的至少一种。
7. 根据权利要求 6 所述的应用,其特征在于:白藜药材为五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的茎。
8. 根据权利要求 7 所述的应用,其特征在于:白藜茎多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用。
9. 根据权利要求 1 的应用,其特征在于:白藜多糖与药学上可接受的辅料相结合,制备成任何一种药学上可接受的剂型。

白筋多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及白筋多糖的一种新用途,具体涉及白筋多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用。

背景技术

[0002] 目前,糖尿病已成为继肿瘤、心血管病变之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病,糖尿病在发达国家以及发展中国家均是一个日益严重的问题,它造成了严重而代价巨大的后果,包括失明、心脏病、肾病以及糖尿病引起的并发症。目前,在我国 40 岁以上人群中糖尿病患病率为 5.89%,且呈明显的上升趋势,根据国际糖尿病联盟的估计,在未来 20 年内中国的糖尿病患者数目将突破 5000 万。现在的糖尿病有扩大化和年轻化的倾向,如何防治糖尿病已成为目前医药界重点关注的一大课题。

[0003] 目前市面上推广使用的治疗糖尿病药物,其作用机制主要:1) 刺激胰岛 β -细胞分泌胰岛素;2) 降低肠道对葡萄糖吸收;3) 抑制肝糖产生;4) 增强周缘组织对胰岛素敏感性。且现有的糖尿病治疗药物仍以西药为主,而西药比较常见的缺点是具有耐药性和副作用,同时现有市面可见的糖尿病治疗西药,副作用小的通常价格较高。

[0004] 白筋(*Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.) 又称鹅掌筋、三加皮、刺三加等为五加科 (Araliaceae) 五加属 (*Acanthopanax*) 攀援状灌木。白筋化学成分丰富,含有黄酮、皂苷、强心苷、多糖、香豆素等药用成分。白筋中多糖含量高,尤其是茎部的多糖含量,目前尚没有白筋多糖具有降低血糖的活性的报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于为现有制备治疗糖尿病药物技术领域提供一种新途径,提供白筋多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用。

[0006] 本发明采用的技术方案是:

[0007] 白筋多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用。

[0008] 优选的,白筋多糖的提取工艺:将干燥的白筋药材粉碎,然后水提,得到的水提液依次进行浓缩、除蛋白、醇沉、过滤、干燥,得白筋多糖。

[0009] 优选的,水提方法:向粉碎后的白筋中加 3 ~ 5 倍重量的水,70 ~ 90℃ 水浴浸提,过滤,得水提液。

[0010] 优选的,除蛋白方法:向浓缩后的水提液中加入木瓜蛋白酶,木瓜蛋白酶的加入量为 15 ~ 25 万 IU/g 干燥的白筋药材,40 ~ 60℃ 水浴,然后加热除酶。

[0011] 优选的,白筋多糖的提取工艺:将干燥的白筋药材粉碎,加入 3 ~ 5 倍重量的水,70 ~ 90℃ 水浴浸提 5 ~ 7h,过滤,得到的水提液浓缩,加入木瓜蛋白酶,木瓜蛋白酶的加入量为 20 万 IU/g 干燥的白筋药材,40 ~ 60℃ 水浴 3 ~ 5h,然后加热除酶,冷却后,加入 75 ~ 95% 乙醇进行醇沉,过滤,干燥,得白筋多糖。

[0012] 优选的,白筋多糖的提取工艺:将干燥的白筋药材粉碎,加入 40 倍重量的水,80℃

水浴浸提 6h, 过滤, 得到的水提液浓缩, 加入木瓜蛋白酶, 木瓜蛋白酶的加入量为 20 万 IU/g 干燥的白筋药材, 50℃ 水浴 4h, 然后加热除酶, 冷却后, 加入 95% 乙醇进行醇沉, 过滤, 干燥, 得白筋多糖。

[0013] 优选的, 白筋药材为五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的根、根皮、茎、叶中的至少一种。

[0014] 优选的, 白筋药材为五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的茎。由于白筋(五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr.) 茎部的多糖含量最高, 优选从白筋茎部提取多糖。

[0015] 优选的, 白筋茎多糖在制备治疗糖尿病药物中的应用, 所述白筋茎多糖是从五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的茎中提取的多糖。

[0016] 优选的, 白筋多糖与药学上可接受的辅料相结合, 制备成任何一种药学上可接受的剂型。

[0017] 本发明通过动物实验说明白筋多糖可明显增加糖尿病小鼠的体重, 白筋多糖高低两个剂量组的体重与二甲双胍组相比, 体重的增长率较为接近, 说明白筋多糖对体重的恢复能力与二甲双胍接近。

[0018] 本发明通过动物实验说明白筋多糖不影响正常小鼠的血糖。白筋多糖低、高剂量组对小鼠的血糖恢复效果明显, 高剂量组的血糖恢复效果最好, 与对照药物二甲双胍的治疗效果最为接近, 其血糖值和正常组相比无显著性差异, 说明白筋多糖具有较好的降血糖作用。

[0019] 本发明的有益效果是:

[0020] 本发明通过实验证明, 白筋多糖可明显增加糖尿病小鼠的体重, 其对体重的恢复能力与二甲双胍接近, 还证明白筋多糖具有较好的降血糖作用, 白筋多糖不影响正常小鼠的血糖, 且对糖尿病小鼠的血糖恢复效果明显, 高剂量组与对照药物二甲双胍的治疗效果最为接近。而白筋是一种纯天然的植物, 传统中药的耐药性通常较低, 在糖尿病治疗过程中增添重要的使用, 可降低西药带来的副作用; 且白筋中多糖含量最高的是其茎部, 具有价格低廉的优点, 因此白筋降糖作用的开发具有极高的经济价值。

具体实施方式

[0021] 下面结合具体的实验对本发明作进一步的说明, 但并不局限于此。

[0022] 白筋多糖的提取

[0023] 称取干燥的粉状的白筋药材(五加科五加属植物 *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr. 的茎)430g, 加入 4 倍重量的蒸馏水, 80℃ 恒温水浴锅中浸提 6h, 过滤残渣, 再抽滤滤液以去除沉淀, 在 80℃ 下浓缩至原来溶液体积的 1/4, 向浓缩后的水提液中加入木瓜蛋白酶, 木瓜蛋白酶的加入量为 20 万 IU/g 干燥的粉状的白筋药材, 50℃ 水浴 4h, 加热除酶(100℃ 置于 30s), 冷却后, 加 4 倍体积的 95% 乙醇进行醇沉, 置于 4℃ 过夜, 3500r/min 离心 10min, 取沉淀, 然后抽滤、烘干, 得到白筋多糖, 4℃ 密封干燥保存。按蒽酮-硫酸法测定所得白筋多糖中多糖含量为 46.6%, 按原料白筋药材重量计, 白筋多糖中多糖含量为 9.203mg/g。

[0024] 糖尿病小鼠模型的制作

[0025] 取 80 只 20 ~ 22g 健康昆明种雄性小鼠适应性喂养三天,禁食(不禁水)8 小时,一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ) 150mg/kg,对照组注射等体积生理盐水,72h 后,禁食 12h,剪尾取血采用血糖仪测定空腹血糖值,以血糖值大于 11.1mmol/L 的小鼠为糖尿病小鼠,选取 STZ 造模成功的小鼠进行降血糖实验。

[0026] 实验分组及处理

[0027] 将昆明种雄性小鼠分为 6 组:正常对照组、高血糖模型组、二甲双胍治疗组、白藜多糖低剂量、高剂量治疗组、白藜多糖高剂量对照组,每组 9 只小鼠。其中,二甲双胍治疗组灌胃 $125\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 二甲双胍,白藜多糖高、低剂量治疗组分别灌胃 $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 白藜多糖,白藜多糖高剂量对照组灌胃 $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 白藜多糖,正常对照组和高血糖模型组灌胃等体积生理盐水,正常对照组和白藜多糖高剂量对照组的小鼠均为正常小鼠,非糖尿病小鼠,其余各组小鼠均为 STZ 造模成功的小鼠,即糖尿病小鼠。各组小鼠自由饮水进食,连续给药 14 天。最后一次给药后禁食 12h,剪尾取血,通过血糖仪测定空腹血糖。测定后,心脏取血,并解剖摘取肝、脾、肾及胸腺四个脏器,称重。血清分离,用试剂盒测定小鼠的生化指标。

[0028] 数据处理

[0029] 各组实验结果以表示,采用 SPSS (17.0) 软件进行 t 检验,比较组间差异, $P < 0.05$ 为显著性差异, $P < 0.01$ 为极显著性差异。

[0030] 白藜多糖对小鼠体重的影响:

[0031] 通过 14 天的持续观察,实验发现正常小鼠的体重均快速增加至约 30g 后处于稳定状态,且活动敏捷,毛色更有光泽。STZ 造模 72h 后,糖尿病小鼠均出现“三多一少”的典型症状,即饮水增多、进食增多、排尿增多、体重减轻。随着白藜多糖及二甲双胍的治疗进行,“三多一少”的症状逐渐缓解,体重逐步缓慢增加,而高血糖模型组小鼠体型消瘦,体重明显较低。各组连续给药 14 天后,各组小鼠的体重结果见表 1 和表 2。

[0032] 表 1 白藜多糖对正常小鼠的体重影响($\bar{x} \pm s$)

组别	给药前(g)	给药后(g)	增加值(g)
正常对照组	27.53±0.59	29.87±1.12	2.34±0.53
白藜多糖 高剂量对照组 ($200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	26.87±1.74	29.47±1.59	2.60±0.15

[0034] 表 2 白藜多糖对 STZ 致糖尿病小鼠的体重值的影响($\bar{x} \pm s$)

[0035]

组别	给药前(g)	给药后(g)	增长率 (%)
正常对照组	27.53±0.59	29.87±1.12	8.5
高血糖模型组	19.28±2.91*	19.62±1.93**	1.76
盐酸二甲双胍组	20.04±0.46**	24.28±3.07*	21.15
白藜多糖低剂量 (100mg/kg·d)	20.05±0.25**	23.13±3.35*	15.36
白藜多糖高剂量 (200mg/kg·d)	20.02±1.07**	23.68±0.48**·#	18.28

[0036] 注：与正常对照组相比：**：P < 0.01，*：P < 0.05

[0037] 与高血糖模型组相比：##：P < 0.01，#：P < 0.05

[0038] 由表 1 可见，正常对照组和白藜多糖高剂量对照组均为正常的小鼠，由两组小鼠的体重变化可知，连续灌胃 200mg·kg⁻¹·d⁻¹ 白藜多糖对正常小鼠体重值不会造成显著性影响，表明白藜多糖不会影响正常小鼠的体重增长。

[0039] 由表 2 可见，给药前的结果显示，注射 STZ 后，高血糖模型组、二甲双胍组和白藜多糖低、高剂量组的体重与正常对照组相比，具有极显著差异 (P < 0.01)，说明 STZ 可导致显著的体重减轻。给药后的结果可见，白藜多糖低、高剂量组的体重值与高糖模型组相比均有较大增加，其中，高剂量组具有显著性差异 (P < 0.05)，说明白藜多糖可明显增加糖尿病小鼠的体重。白藜多糖高低两个剂量组的体重与二甲双胍组相比，体重的增长率较为接近，说明白藜多糖对体重的恢复能力与二甲双胍接近。

[0040] 白藜多糖对小鼠空腹血糖的影响

[0041] STZ 造模成功后的小鼠空腹血糖值显著高于正常值，经过 14 天灌胃白藜多糖，白藜多糖高低剂量组小鼠的空腹血糖值均显著下降，明显低于高血糖模型组。各组小鼠空腹血糖值的结果见表 3 和表 4。

[0042] 表 3 白藜多糖对正常小鼠的血糖影响

组别	给药前(g)	给药后(g)	增加值(g)
正常对照组	8.70±0.38	9.28±0.63	0.58±0.25
白藜多糖 高剂量对照组 (200 mg/kg·d)	8.30±0.37	8.50±0.37	0.20±0.00

[0044] 表 4 白藜多糖对 STZ 致糖尿病小鼠的血糖值的影响

组别	给药前(g)	给药后(g)	抑制率 (%)
正常对照组	8.70±0.38	9.28±0.63	-6.67
高血糖模型组	17.13±2.08**	17.95±2.02**	-4.79
盐酸二甲双胍组	17.18±3.23**	9.51±0.48##	44.64
[0045] 白藜多糖低剂量 (100mg/kg·d)	17.20±1.99**	12.75±2.61*, #	25.87
白藜多糖高剂量 (200mg/kg·d)	17.28±0.98**	10.65±3.42#	38.37

[0046] 注：与正常对照组相比：** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$

[0047] 与高血糖模型组相比：## : $P < 0.01$, # : $P < 0.05$

[0048] 由表 3 可知,小鼠的灌胃 $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 白藜多糖溶液 14 天,对正常小鼠血糖值不会造成显著性的影响,这样就表明了 $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 白藜多糖不影响正常小鼠的血糖。

[0049] 由表 4 可知,给药前的结果显示,注射 STZ 后,高血糖模型组、二甲双胍组和白藜多糖低、高剂量组的血糖值与正常对照组相比具有极显著差异 ($P < 0.01$),说明 STZ 所致糖尿病模型是成功的。给药后的结果可以看出,高血糖模型组的血糖值较为稳定,没有出现自我恢复的现象。二甲双胍组的血糖值与高血糖模型组相比具有极显著性差异 ($P < 0.01$),说明实验方法是有效的。分析各个剂量组的情况,低、高剂量组治疗效果明显,高剂量组的血糖恢复效果最好,与对照药物二甲双胍的治疗效果最为接近,其血糖值和正常组相比无显著性差异,说明白藜多糖具有较好的降血糖作用。