



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101007017 B

(45) 授权公告日 2010.12.15

(21) 申请号 200710026300.7

A61K 127/00(2006.01)

(22) 申请日 2007.01.15

A61K 135/00(2006.01)

(73) 专利权人 暨南大学

地址 510632 广东省广州市黄埔大道西 601 号

(56) 对比文件

CN 1559539 A, 2005.01.05, 说明书第 1-2 页, 权利要求 1.

(72) 发明人 张晓琦 叶葳 叶文才 夏涛

CN 1338275 A, 2002.03.06, 说明书第 1-2 页, 权利要求 1.

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有限公司 44245

审查员 邢振兰

代理人 陈燕娴

(51) Int. Cl.

A61K 31/7068(2006.01)

A61K 36/605(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

A61K 31/4965(2006.01)

A61K 125/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物, 含有胞苷 (cytidine)、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪 [2-(1', 2', 3', 4' - tetrahydroxybutyl)-5-(2'', 3'', 4'' - trihydroxybutyl)-pyrazine] 及 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin) 三种成分。该提取物可由桑属植物的叶、树枝和根皮提取获得, 可用于制备治疗和预防糖尿病的药物。

CN 101007017 B

1. 一种具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,其特征在于:该提取物是由桑属植物广东桑的叶、树枝和根皮提取获得;所述提取物含有胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪及 1-脱氧野尻霉素三种成分。

2. 根据权利要求 1 所述的具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,其特征在于:所述胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪及 1-脱氧野尻霉素三种成分的质量比为 1~100:1~100:1~100。

3. 根据权利要求 2 所述的具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,其特征在于:所述胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪及 1-脱氧野尻霉素三种成分的质量比为 1:2:14。

4. 根据权利要求 1 所述的具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,其特征在于由下述方法获得:取干燥广东桑叶细粉,用水或 10-95%乙醇或甲醇回流或渗滤提取,合并提取液,回收至无醇味,加入乙醇或甲醇进行醇沉,离心或过滤除去沉淀,上清液通过酸性离子交换树脂,分别用水及氨水洗脱,氨水部分浓缩干燥得含 10%以上的胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪及 1-脱氧野尻霉素的总生物碱提取物。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物在制备治疗和预防糖尿病的药物中的应用。

6. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在于:所述治疗和预防糖尿病的药物按常规方法制备成片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂或针剂。

具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物及其制备方法及其医药用途。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种常见的由遗传和环境因素引起的内分泌代谢疾病。据世界卫生组织 (WHO) 统计,目前全球糖尿病患者已超过 1.5 亿,我国目前的糖尿病患者约为 2 千多万,预计到 2025 年将达到 4 千万左右。糖尿病及其慢性并发症已成为继心脑血管和肿瘤之后,严重威胁人类健康的第三大疾病。糖尿病的治疗主要从促胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性、抑制糖苷水解酶活性、激动过氧化物酶体增生激活受体 g (PPAR- g) 等几个方面着手。其中, α -糖苷酶抑制剂是八十年代出现的一类新型的治疗糖尿病药物,其主要作用机制是通过竞争性抑制小肠上段的 α -糖苷水解酶活性,减少和延缓了碳水化合物的吸收,从而达到降低血糖的目的。现临床应用的糖苷水解酶抑制剂药物有阿卡波糖 (Acarbose)、伏格列波糖 (Voglibose)、乙格列酯 (Emiglitate)、米格列醇 (Miglitol) 等。

[0003] 中国专利 ZL01113191.8 介绍了“具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物、其制备方法及其用途”,但该专利没有涉及从广东桑 (*M. atropurpurea* Roxb.) 中提取制备中药提取物,并且提取物中没有涉及到胞苷、2-(1', 2', 3', 4' -四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' -三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素中的任何一种化学成分。中国专利 ZL200410018677.4 介绍了“具有 α -糖苷酶抑制活性的药物组合物及其用途”,但该专利没有涉及从广东桑 (*M. atropurpurea* Roxb.) 中提取制备中药提取物,并且提取物中没有涉及到胞苷、2-(1', 2', 3', 4' -四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' -三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素中的任何一种化学成分。

[0004] 广东桑 (*M. atropurpurea* Roxb.) 为中国和广东地区最广泛分布的桑属植物,其叶的提取物能明显改善糖尿病小鼠的高血糖症状,具有良好的降血糖作用,并且呈显著的剂量-效应关系,且效果优于降糖药格列本脲,但其活性成分和作用机制不清 [邹宇晓,郑祥明,廖森泰等. 桑宁茶降血糖作用研究,食品科学,2003, (7):124-127]。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物的活性成分及其制备方法和应用。

[0006] 本发明的具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,含有胞苷 (cytidine)、2-(1', 2', 3', 4' -四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' -三羟基丁基)-吡嗪 [2-(1', 2', 3', 4' -tetrahydroxybutyl)-5-(2'', 3'', 4'' -trihydroxybutyl)-pyrazine] 及 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin) 三种成分。

[0007] 所述胞苷 (cytidine)、2-(1', 2', 3', 4' -四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' -三羟基丁基)-吡嗪 [2-(1', 2', 3', 4' -tetrahydroxybutyl)-5-(2'', 3'', 4'' -trihydroxybutyl)-pyrazine] 及 1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin) 三种成

分可按任意比例配比。作为优选方案,该三种成分的质量比依次为(1~100):(1~100):(1~100)。作为最佳方案,该三种成分的质量比依次为1:2:14。

[0008] 所述具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物,可由桑属植物的叶、树枝和根皮提取获得,优选从广东桑(*Morus atropurpurea* Roxb.)的叶、树枝和根皮中提取获得。

[0009] 所述具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物可由下述方法获得:取干燥广东桑叶细粉,用水或10-95%乙醇或甲醇回流或渗滤提取,合并提取液,回收至无醇味,加入乙醇或甲醇进行醇沉,离心或过滤除去沉淀,上清液通过酸性离子交换树脂,分别用水及氨水洗脱,氨水部分浓缩干燥得含10%以上的胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素的总生物碱提取物。

[0010] 所得含10%以上的胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪和1-脱氧野尻霉素的总生物碱提取物依次通过HZ-202强碱性离子交换树脂,HD-2弱酸性阳离子交换树脂,Dowex1×2(OH⁻型)离子交换树脂,SephadexLH-20柱层析分离分别得到胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪和1-脱氧野尻霉素纯品。

[0011] 上述具有 α -糖苷酶抑制剂活性的中药提取物可用于制备治疗和预防糖尿病的药物。该治疗和预防糖尿病的药物可按常规方法制备成各种剂型,如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂或针剂等等。

[0012] 为了确定广东桑叶的降血糖的有效成分或有效部位,我们采用了活性指导下的靶向追踪分离方法进行研究,并对各分离部位进行活性测试。实验结果表明,从广东桑叶中分离出的胞苷(cytidine)、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪[2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-5-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl)-pyrazine]、1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin)及含有该三种成分的有效部位均具有强的抑制 α -糖苷酶活性和降血糖的作用。

[0013] 本发明证明,胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素及含有以上三种成分的有效部位具有强的抑制 α -糖苷酶活性作用,单独口服含有胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪及1-脱氧野尻霉素三种成分的有效部位可以有效抑制 α -糖苷酶活性从而达到降低血糖的目的。

具体实施方式

[0014] 本发明可以通过以下实施例进行详细说明,但并不仅仅局限于以下实施例。

[0015] 实施例一、提取物的制备

[0016] 干燥广东桑叶细粉500g,用4L 60%乙醇回流提取2小时,过滤。滤渣再加3L 60%乙醇回流提取2小时,过滤。合并提取液,回收至无乙醇味,加入等体积乙醇,离心除去沉淀,上清液通过732(H⁺型)强酸性离子交换树脂,分别用水2L及0.5N氨水4L洗脱,氨水部分,浓缩干燥得2g茛三酮反应为阳性的含10%以上的胞苷、2-(1',2',3',4'-四羟基丁基)-5-(2'',3'',4''-三羟基丁基)-吡嗪和1-脱氧野尻霉素的总生物碱提取物。

[0017] 实施例二、提取物的制备

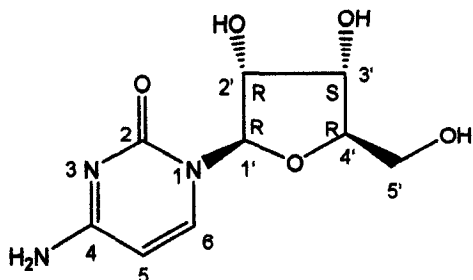
[0018] 干燥广东桑叶细粉2000g,用20L 50%乙醇渗滤提取,合并提取液,回收至无乙醇

味,加入等体积乙醇,离心除去沉淀,上清液通过 732(H⁺型)强酸性离子交换树脂,分别用水 3L 及 0.5N 氨水 6L 洗脱,氨水部分,浓缩干燥得 5g 茛三酮反应为阳性的含 10% 以上的胞苷、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪和 1- 脱氧野尻霉素的总生物碱提取物。总生物碱提取物依次通过 HZ-202 强碱性离子交换树脂,HD-2 弱酸性阳离子交换树脂,Dowex1×2(OH⁻型)离子交换树脂,Sephadex LH-20 柱层析分离分别得到胞苷(96%, 32mg)、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪(95%, 57mg)和 1- 脱氧野尻霉素(98%, 400mg)纯品。经分别与其文献报道的 IR、UV、MS 和 NMR 数据比较,确定了以上三个化合物的结构式。

[0019] 实施例三、化合物的结构

[0020] (1) 胞苷的结构为:

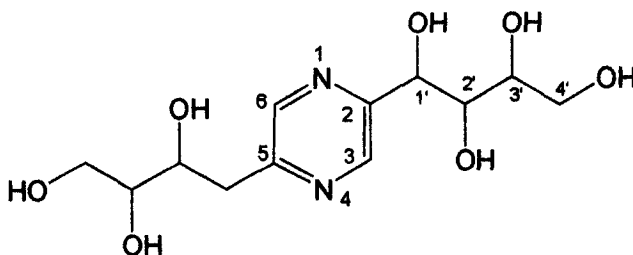
[0021]



[0022] 无色针晶(甲醇), C₉H₁₃N₃O₅, 茛三酮显紫色。ESI-MS m/z : 266[M+Na]⁺, 509[2M+Na]⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ : 7.90(1H, d, J = 7.6Hz, H-6), 6.04(1H, d, J = 7.6Hz, H-5), 5.78(1H, d, J = 3.6Hz, H-1'), 4.23(1H, t, J = 4.8Hz, H-2'), 4.11(1H, t, J = 5.6Hz, H-3'), 4.05(1H, m, H-4'), 3.84(1H, dd, J = 12.8, 2.4Hz, H-5a'), 3.72(1H, dd, J = 12.8, 4.4Hz, H-5b')。¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ : 162.5(C-4), 153.1(C-2), 143.1(C-6), 95.6(C-5), 90.3(C-1'), 84.1(C-4'), 74.0(C-2'), 69.2(C-3'), 60.6(C-5')。

[0023] (2) 2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪的结构为:

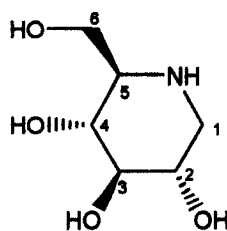
[0024]



[0025] 无色针晶(甲醇), C₂₇H₃₂O₁₄, 茛三酮显紫色。ESI-MS m/z : 327[M+Na]⁺, 303[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ : 8.60(1H, s, H-3), 8.42(1H, s, H-6), 5.05(1H, s, H-1'), 3.94(1H, m, H-2''), 3.79-3.73(4H, m), 3.60-3.55(3H, m), 3.10(1H, br d, J = 14.4Hz, H-1''), 2.87(1H, m, H-1'')。¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ : 154.0(C-2), 153.2(C-5), 144.1(C-6), 142.2(C-3), 74.4(C-3''), 73.4(C-2'), 71.4(C-1'), 71.3(C-2''), 71.1(C-3'), 63.0(C-4'), 62.5(C-4''), 37.5(C-1'')。

[0026] (3) 1- 脱氧野尻霉素的结构为:

[0027]



[0028] 无色晶体(甲醇), mp 196 ~ 198 °C, C₆H₁₃O₄N, 茛三酮显紫色。ESI-MS m/z : 162[M-H]⁻, 186[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ : 2.35(1H, dd, J = 12.2, 10.9Hz, H-1a), 2.44(1H, ddd, J = 9.1, 6.2, 2.9Hz, H-5), 3.01(1H, dd, J = 12.2, 5.1Hz, H-1e), 3.12(1H, t, J = 9.1Hz, H-4), 3.20(1H, t, J = 9.1Hz, H-3), 3.38(1H, ddd, J = 10.9, 9.1, 5.1Hz, H-2), 3.52(1H, dd, J = 11.7, 6.2Hz, H-6a), 3.72(1H, dd, J = 11.7, 2.9Hz, H-6b)。 ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ : 48.6(C-1), 60.4(C-5), 61.3(C-6), 70.8(C-2), 71.4(C-4), 78.3(C-3)。

[0029] 实施例四、动物急性毒性试验

[0030] 口服给药

[0031] 健康雄性小鼠, 体重 18-22 克, 分别用胞苷-2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素及含有以上成分的广东桑有效部位或组合物(胞苷-2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素比例为 1 : 2 : 14) 配成水溶液灌胃 1.0g/kg, 连续一周, 未见小鼠死亡。

[0032] 注射给药

[0033] 健康雄性小鼠, 体重 18-22 克, 分别用胞苷-2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素及含有以上成分的广东桑有效部位或组合物(胞苷-2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪和 1-脱氧野尻霉素比例为 1 : 2 : 14) 配成水溶液进行腹腔注射, 连续一周, 观察小鼠死亡情况。广东桑有效部位的 LD₅₀ 值为 4.82 ± 0.63g/kg、胞苷 5.00g/kg 未见死亡、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪 LD₅₀ 值为 3.67 ± 0.51g/kg、1-脱氧野尻霉素 LD₅₀ 值为 4.97 ± 0.44g/kg。

[0034] 实施例五、抑制糖苷酶的活性实验

[0035] 广东桑提取物和化合物胞苷-2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素分别用生理盐水溶液配制, 取样品溶液 20.0 μl (样品终浓度分别为 0, 0.2, 0.5, 2, 8, 32, 128mg/L) 与 2.0 μl 葡萄糖苷酶 (0.02U/μl) 混合, 溶于 pH = 7.0 的 0.05M 磷酸盐缓冲溶液中, 在 37 °C 温育 30 分钟, 加入底物对-硝基苯酚葡萄糖苷 (2.0mg/ml), 混合均匀后测试 λ = 400nm 处的吸光度随反应时间的变化。并同时按文献测试未加抑制剂时酶和底物在相同条件下反应时吸光度随反应时间的变化。利用专业数据处理软件 Microcal Origin Professional 处理实验数据, 以反应进程线的直线斜率为反应速度, 将该反应速度值设为纵坐标, 以抑制剂浓度为横坐标作图, 可得到的抑制剂对葡萄糖苷酶的 IC₅₀ 值 (半数抑制浓度——即使葡萄糖苷酶的水解淀粉等多糖的能力下降为原来的一半时, 所需要的抑制剂浓度)。以在本实验条件下每分钟释放 1.0 μmol PNP 为一个酶活力单位。阿卡波糖作为阳性对照组, 同时设定空白和阴性对照组。

结果见表 1。

[0036] 表 1. 样品对 α -葡萄糖苷酶和麦芽糖酶抑制活性的实验结果

[0037]

样品	α -葡萄糖苷酶的 IC50	麦芽糖酶的 IC50		
(mg/L)	(nmol/L)	(mg/L)	(nmol/L)	
阿卡波糖 (acarbose)	9.23	0.014	11.3	0.017 - -
广东桑提取物 (实施例一)	10.3	-	34.1	0.028 0.023
广东桑提取物 (实施例二)	10.2	-	32.4	0.347
胞苷 (cytidine)	2.45	0.01	6.8	
2-(1',2',3',4' - 四羟基丁基)-5-(2'',3'',4'' - 三羟基丁基)-吡嗪	1.9	0.007	6.23	
1-去氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin)	40.0	0.245	56.6	

[0038] 实施例六、对正常小鼠糖耐量的影响

[0039] (1) 实验材料及仪器

[0040] 阿卡波糖 (Acarbose, 拜糖苹), 德国拜耳公司; 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ), Sigma 公司, 临用前用柠檬酸缓冲液配成浓度为 1% 的 STZ 溶液; 罗康全活力型血糖仪, 罗氏公司; 广东桑提取物, 自制。

[0041] (2) 实验动物

[0042] 7 周龄 18-22g 雄性清洁级昆明种小鼠, 购自广东省医学实验动物中心 (合格证号 SCXK(粤)2003-2002)。饲养温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 照明时间 12h/d (7:00 ~ 19:00 开灯)。

[0043] (3) 实验方法

[0044] 取 50 只雄性小鼠, 测空腹血糖, 随机分为正常对照组、阳性药 (拜糖苹 $15.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对照组; 广东桑提取物低剂量组 ($7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中剂量组 ($15.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和高剂量组 ($30.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 共 5 组, 每组 10 只小鼠。给药组小鼠经口给予 0.1ml 10g^{-1} 广东桑提取物水溶液, 对照组给予等容量水。10min 后灌胃 (ig) 淀粉 ($10\text{g}/\text{kg}$) 0.5ml, 分别于给淀粉后 0.5h、1h、2h 测血糖。结果见表 2。

[0045] (4) 实验结果

[0046] 表 2 广东桑提取物对正常小鼠糖耐量的影响

[0047]

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	空腹血糖 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.5h 血糖 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1h 血糖 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2h 血糖 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组		3.06 ± 0.12	15.03 ± 2.31	16.31 ± 3.12	6.21 ± 0.21
拜糖苹	15.0	3.13 ± 0.06	$4.0 \pm 0.51^{**}$	$5.32 \pm 0.78^{**}$	$3.6 \pm 0.45^{**}$
广东桑提取物 (实施例二)	7.5	3.50 ± 0.21	$11.0 \pm 1.36^*$	$12.56 \pm 2.10^*$	$5.34 \pm 0.37^*$
广东桑提取物 (实施例二)	15.0	3.24 ± 0.13	$8.05 \pm 1.47^*$	$9.12 \pm 1.42^*$	$5.28 \pm 0.56^*$
广东桑提取物 (实施例二)	30.0	3.09 ± 0.53	$5.1 \pm 1.82^{**}$	$6.01 \pm 0.98^*$	$4.68 \pm 0.39^*$

[0048] *P < 0.05, **P < 0.01vs 对照组

[0049] 由表 2 可见,正常小鼠给淀粉后 0.5h、1h 血糖显著升高,2h 后血糖基本恢复至空腹血糖值。广东桑提取物能够显著降低小鼠给淀粉后 0.5h、1h 血糖值,高剂量还能够显著降低 2h 血糖。

[0050] 实施例七、对链尿佐菌素模型小鼠空腹血糖的影响

[0051] (1) 实验材料及仪器

[0052] 阿卡波糖 (Acarbose, 拜糖苹), 德国拜耳公司; 链尿佐菌素 (streptozotocin, STZ), Sigma 公司, 临用前用柠檬酸缓冲液配成浓度为 1% 的 STZ 溶液; 罗康全活力型血糖仪, 罗氏公司; 广东桑提取物, 自制。

[0053] (2) 实验动物

[0054] 7 周龄 18-22g 雄性清洁级昆明种小鼠, 购自广东省医学实验动物中心 (合格证号 SCXK(粤)2003-2002)。饲养温度 23±2℃, 照明时间 12h/d(7:00 ~ 19:00 开灯)。

[0055] (3) 实验方法

[0056] 取 60 只雄性小鼠, 除 10 只作为正常对照组外, 其余小鼠均腹腔注射 100mg/kg 链尿佐菌素溶液, 72h 后尾部取血测血糖值, 选血糖 > 11mmol/L 的小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 即: 糖尿病模型组 (DM); 广东桑提取物低剂量组 (7.5mg·kg⁻¹)、中剂量组 (15.0mg·kg⁻¹) 和高剂量组 (30.0mg·kg⁻¹)。每天灌胃 1 次, 连续给药 30d, 每 10d 称体重 1 次, 根据体重调整给药量; 分别于第 10, 20, 30d 末次 ig 2h 后 (禁食 12h), 小鼠尾部取血测血糖值。正常对照组及模型对照组灌胃给予等量生理盐水。结果见表 3。

[0057] (4) 实验结果

[0058] 表 3 广东桑提取物对链尿佐菌素模型小鼠空腹血糖的影响

[0059]

组别	剂量 (mg·kg ⁻¹)	空腹血糖 (mmol·L ⁻¹)	10d 血糖 (mmol·L ⁻¹)	20d 血糖 (mmol·L ⁻¹)	30d 血糖 (mmol·L ⁻¹)
正常对照组		3.06±0.12	3.43±0.31	3.81±0.12	3.31±0.11
模型组		17.23±3.24**	19.3±2.62**	21.03±4.18**	22.15±3.42**
拜糖苹	15.0	16.13±2.06**	13.07±1.53** △△	11.32±2.78** △△	9.62±1.54** △△
东桑提取物	7.5	16.50±1.31**	14.24±1.96** △△	13.36±2.18** △△	11.37±1.36** △△
物(实施例	15.0	16.06±2.43**	13.24±1.37** △△	12.34±1.56** △△	10.67±0.90** △△
二)	30.0	15.99±2.83**	12.24±2.69** △△	10.51±2.18** △△	9.46±2.45** △△

[0060] **P < 0.01vs 正常对照组; △△ P < 0.01vs 模型组

[0061] 由表 3 可以看出, 模型组小鼠与正常对照组相比, 血糖水平明显升高, 说明使用链尿佐菌素造成糖尿病小鼠模型成功。与模型对照组相比, 广东桑提取物低、中、高剂量组在第 10d 血糖已明显降低, 第 20d、30d 血糖较第 10d 有所降低, 与模型组具有显著性差异 (P < 0.01)。以上实验结果表明, 服用广东桑提取物对链尿佐菌素糖尿病小鼠的空腹血糖水平具有明显的改善作用。

[0062] 将上述实施例中得到含有胞苷、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪及 1-脱氧野尻霉素以上三种成分、总含量为 10-90%, 从桑提取出的有效部位与辅料按处方量混合, 制粒, 可制成片剂、胶囊剂等剂型, 作为 α-糖苷酶抑制剂用于治疗糖尿病。

[0063] 从以上研究结果, 可以得出本发明具有下述优点:

[0064] 1. 本发明从我国丰富的植物资源中发现含有胞苷、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素以上三种成分组成的、总含量为 10-90% 的广东桑有效部位在制药中的新资源。

[0065] 2. 本发明中的含有胞苷、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素三种成分的有效部位成分明确, 毒性小, 药理作用强, 具有良好的药用前景。

[0066] 3. 本发明中的物质原料广东桑资源广泛、价廉, 制备工艺简单。

[0067] 4. 本发明中的含有胞苷、2-(1', 2', 3', 4' - 四羟基丁基)-5-(2'', 3'', 4'' - 三羟基丁基)-吡嗪、1-脱氧野尻霉素以上三种成分组成的、总含量为 10-90% 的有效部位可与药学上可接受的赋型剂一起, 采用本领域的常规方法制备成各种剂型, 如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、针剂等。给药剂量为 10-500mg/ 人 / 次, 每天 1-3 次。