

表 2 口服阿莫西林 克拉维酸钾、安克对大肠杆菌感染小鼠的体内抗菌作用							
Table 2 In vivo antibacterial activity comparison of oral amoxicillin potassium clavulanate and Anke on E. coli infection in mice							
药物	组别	给药剂量 (mg/kg)	对数剂量 (x)	动物数 (只)	死亡数 (只)	死亡率 (%)	回归几率 (y)
阿莫西林克拉维酸钾分散片	1	7	0.845 10	10	1	10	3.859 93
	2	5.95	0.774 52	10	3	30	4.315 99
	3	5.058	0.703 98	10	4	40	4.771 77
	4	4.299	0.633 37	10	6	60	5.228 02
	5	3.654	0.562 77	10	7	70	5.684 19
	6	3.106	0.492 20	10	9	90	6.140 16
安克	1	7	0.845 10	10	1	10	3.936 92
	2	5.95	0.774 52	10	3	30	4.382 69
	3	5.058	0.703 98	10	5	50	4.828 19
	4	4.299	0.633 37	10	6	60	5.274 15
	5	3.654	0.562 77	10	7	70	5.720 03
	6	3.106	0.492 20	10	9	90	6.165 71

3 讨 论

克拉维酸钾的抗菌及抑酶作用以及与 β 内酰胺类抗生素的协同作用,国外已有许多报道^[2,3]。本文报道国产克拉维酸钾与阿莫西林 1:2 联合制剂的体内抗菌作用。克拉维酸钾因其具有 β 内酰胺结构而具有微弱的抗菌活性,将它作为一种抗生素并无使用价值,但它具有与青霉素母核相似的立体结构,与 β 内酰胺酶有亲和性,使细菌产生 β 内酰胺酶受到抑制, β 内酰胺类抗生素与之联用时免受酶水解,从而起到对临床产 β 内酰胺酶耐药菌的协同抗菌作用。以本文研究的结果表明阿莫西林/克拉维酸钾分散片对产 β 内酰胺酶金黄色葡萄球菌、大肠杆菌感染具有明显疗效两药联用,可增强对耐药菌的抗菌效果。

参 考 文 献

[1] 吕 媛,李家泰. B 内酰胺抑制剂与 B 内酰胺类抗生素联合应用的抗菌作用评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 14(1): 53~57.

[2] Папамин СМ, Пиколова ТИ, Родина СВ, Игнатьевы ВЛ. Антимикробная активность β -лактамных антибиотиков [J]. Антибиотики, 1980, 1(6): 51.

[3] Pall AP, Geddes AM, Darey PG, et al. Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical bacteriological and pharmacological study [J]. The Lancet 1980, 22(5): 620~621.

论 著

[文章编号] 1673-7768(2008)04-0510-03

多穗柯总黄酮的降糖作用[▲]

韦宝伟,李 茂,李伟芳 (广西中医药研究院,南宁 530022)

[摘要] 目的 探讨广西野生多穗柯的血糖调节作用,为开发广西多穗柯资源奠定基础。方法 用甲醇-正丁醇提取,柱层析分离制备多穗柯总黄酮;用链脲菌素或四氧嘧啶诱发高血糖大小鼠模型,测定多穗柯总黄酮灌胃给药后模型动物的空腹血糖和葡萄糖耐量。结果 多穗柯总黄酮显著降低高血糖模型大鼠和小鼠的空腹血糖,显著提高模型大鼠和小鼠的葡萄糖耐量。结论 多穗柯总黄酮具有改善链脲菌素或四氧嘧啶诱发的高血糖和糖耐量作用。

[关键词] 多穗柯;总黄酮;高血糖;降糖作用;糖耐量

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A

Hypoglycemic actions of flavanoids from lithocarpus litseifolius

WEI Bao-wei LI Mao LI Wei-fang (Guangxi Institute of Traditional Chinese Medical & Pharmaceutical Sciences Nanning 530022, China)

[Abstract] Objective To explore the hypoglycemic actions of flavanoids from Lithocarpus litseifolius (FLL) for future development of the natural resources in Guangxi province. Methods FLL was prepared by extraction with MeOH-Butanol followed by column chromatography. Models of hyperglycemia induced by streptozocin or alloxan in rats or mice were used, and the serum glucose level in the fasted animals and glucose tolerance were determined following intra-gastric administration of the flavanoids. Results Decreased serum glucose level in the fasted rats and mice with hyperglycemia significantly and significantly enhanced glucose tolerance of the animals following administration of FLL were found in this study. Conclusion FLL can improve the serum glucose level and glucose tolerance in streptozocin or alloxan-induced hyperglycemia in rats and mice.

[Key words] Lithocarpus polystachyus; Lithocarpus polystachyus; Flavanoids; Hypoglycemia; Glucose tolerance

[▲]广西科学研究与技术开发计划项目 (桂科攻 0718002-2-13)

多穗柯为壳斗科柯属植物 [*lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun *Lithocarpus polystachyus* (W all) rehd], 主要分布于广西百色、凌云、平果、那坡、隆林、大明山和河池等地区的山地密林中, 资源丰富。多穗柯叶含有较多黄酮类成分, 周文华等^[1~3]从中分离到高达 12.6% 的二氢查耳酮 (包括三叶苷、根皮苷、3-羟基根皮苷), Dong等^[4]用大孔树脂制备分离到 3.3% 的根皮苷 (纯度达到 99.87%)。为了确定广西野生多穗柯的血糖调节作用, 本文对其总黄酮进行初步的药理学研究。

1 实验材料

1.1 受试药物 多穗柯总黄酮制备: 取干燥多穗柯嫩叶, 粉碎成粗粉, 经甲醇回流热提得甲醇提取物, 用水溶甲醇提取物, 水溶物用乙醚抽提除去叶绿素等杂质, 水层用正丁醇抽提三次得正丁醇提取物。正丁醇提取物用硅胶柱层析分离, 以 $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} = 30 : 10 : 1$ 洗脱, 洗脱液浓缩, 真空干燥, 得到总黄酮提取物。

1.2 阳性对照药 优降糖, 批号 20060125, 天津太平洋制药有限公司出品。

1.3 试验试剂 血糖测定试剂盒 (葡萄糖氧化酶法), 北京利德曼生化技术有限公司产品。

1.4 实验动物 雄性昆明种小鼠, 体重 26~30 g SPF级, 合格证号 0000926; Wistar雄性大鼠, 体重 180~200 g SPF级, 合格证号 0000928。购自广西实验动物中心, 许可证号: SCXK 桂 2003-0003。

1.5 实验仪器 CL-7300全自动生化分析仪为日本岛津公司出品。

1.6 数据统计处理软件 SPSS 14.0统计软件包。数据以均数±标准差表示。以 $P < 0.05$ 为差异显著性界限。用单向方差 (oneway ANOVA) 检验, 如果方差齐, 用 LSD法进行多组间差异的显著性分析 (post hoc tests); 如果方差不齐, 用 Tamhane法进行多组间差异的显著性分析。

2 实验方法与结果

2.1 对四氧嘧啶诱发小鼠高血糖的影响 取雄性小鼠 60只, 留 10只作空白对照组, 其余静脉注射四氧嘧啶 80 mg/kg体重造高血糖模型, 7 d后测空腹血糖值。选取空腹血糖值在 12.0 mmol/L以上的小鼠 50只, 按血糖水平均匀分为 5组: 模型对照组、优降糖对照组、多穗柯总黄酮低剂量、中剂量和高剂量组, 每组 10只。除空白对照组和模型对照组灌胃蒸馏水外, 其余 4个给药组动物按体重分别给优降糖 0.3 g/kg 多穗柯总黄酮 0.2、0.4和 0.8 g/kg 给药容积均为 0.1 ml/10 g体重, 每天给药一次, 连给 7 d末次给药后 1.5 h 眼内眦取血, 分离血清。按照试剂盒说明书输入参数, 用全自动生化分析仪测血清葡萄糖。与模型对照组比较, 空腹血糖值降低有统计学意义, 判定受试药物具有降低血糖作用。

结果见表 1。多穗柯高、中剂量组和优降糖组的血糖均低于模型对照组, 组间差异具有统计学意义, 提示多穗柯总黄酮具有降低血糖作用。

表 1 多穗柯总黄酮对四氧嘧啶型高血糖小鼠空腹血糖的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of flavanoids from lithocarpus litseifolius on blood glucose in fasted mice with hyperglycemia induced by alloxan ($\bar{x} \pm s$)				
	n	剂量 (g/kg)	给药前血糖 (mmol/L)	给药后血糖 (mmol/L)
模型对照组	10		20.05±3.13	18.44±3.15
空白对照组	10		5.53±0.72 [△]	5.60±0.66 [△]
优降糖组	10	0.3	20.34±3.04	12.17±2.73 [△]
多穗柯总黄酮组	10	0.2	18.71±3.35	16.14±2.64
多穗柯总黄酮组	10	0.4	18.82±2.62	15.88±1.94 [*]
多穗柯总黄酮组	10	0.8	18.49±2.74	14.16±3.32 [#]

注: 与模型对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$, [△] $P < 0.001$, 下同。
2.2 对高血糖小鼠糖耐量的影响 小鼠禁食 24 h 静脉注射四氧嘧啶, 造高血糖模型, 造模型成功后分组方法同 2.1, 分组后各组小鼠禁食 3~5 h 然后和多穗柯总黄酮优降糖组分别灌胃给予不同剂量的多穗柯总黄酮和优降糖, 模型对照组给予蒸馏水, 20 min 后, 各组灌胃给予葡萄糖溶液 2.0 g/kg 给葡萄糖溶液后测定 0、0.5、2 h 的血糖值, 计算各个动物血糖曲线下面积 = $0.25 \times (0 \text{ h 血糖值} + 4 \times 0.5 \text{ h 血糖值} + 3 \times 2 \text{ h 血糖值})$ 。与模型对照组比较, 如果血糖曲线下面积降低有统计学意义, 判定受试药物具有提高糖耐量作用。

结果见表 2。多穗柯高、中剂量组和优降糖组的血糖曲线下面积均低于模型对照组, 组间差异具有统计学意义。提示多穗柯总黄酮具有提高小鼠糖耐量作用。

表 2 多穗柯总黄酮对四氧嘧啶型高血糖小鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of flavanoids from lithocarpus litseifolius on glucose tolerance in mice with hyperglycemia induced by alloxan ($\bar{x} \pm s$)				
	n	剂量 (g/kg)	血糖曲线下面积 (h·mmol/L)	
模型对照组	10		47.41±4.89	
空白对照组	10		18.48±2.46 [△]	
优降糖组	10	0.3	41.84±4.07 [*]	
多穗柯总黄酮组	10	0.2	43.72±3.16	
多穗柯总黄酮组	10	0.4	41.85±4.42 [*]	
多穗柯总黄酮组	10	0.8	39.37±3.74 [△]	

2.3 对链脲菌素诱发大鼠高血糖的影响 取雄性大鼠 60只, 留 10只作空白对照组, 其余静脉注射链脲菌素 80 mg/kg体重造高血糖模型, 7 d后测空腹血糖值。选取空腹血糖值在 12.0 mmol/L以上的大鼠 50只, 按血糖水平均匀分为 5组: 模型对照组、优降糖对照组、多穗柯总黄酮低剂量、中剂量和高剂量组, 每组 10鼠。除空白对照组和模型对照组灌胃蒸馏水外, 其余 4个给药组动物按体重分别给优降糖 0.15 g/kg 多穗柯总黄酮 0.1、0.2和 0.4 g/kg 给药容积均为 1.0 ml/100 g体重, 每天给药一次, 连给 7 d末次给药后 1.5 h 眼内眦取血, 分离血清。按照试剂盒说明书输入参数, 用全自动生化分析仪测血清葡萄糖。与模型对照组比较, 空腹血糖值降低有统计学意义的, 判定受试药物具有降低血糖作用。

结果见表 3。多穗柯高、中剂量组和优降糖组的血糖均低于模型对照组, 组间差异具有统计学意义, 提示多穗柯总黄酮具有降低血糖作用。

表 3 多穗柯总黄酮对链脲菌素型高血糖大鼠空腹血糖的影响 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Effects of flavonoids from *Lithocarpus litseifolius* on blood glucose in fasted rats with hyperglycemia induced by streptozocin ($\bar{x}\pm s$)

	n	剂量 (g/kg)	给药前血糖 (mmol/L)	给药后血糖 (mmol/L)
模型对照组	10		21.89 $\pm$ 4.27	20.30 $\pm$ 3.88
空白对照组	10		5.78 $\pm$ 0.84 [△]	6.07 $\pm$ 0.92 [△]
优降糖组	10	0.15	21.71 $\pm$ 3.98	13.41 $\pm$ 3.10 [△]
多穗柯总黄酮组	10	0.1	20.77 $\pm$ 4.19	17.58 $\pm$ 4.30
多穗柯总黄酮组	10	0.2	20.79 $\pm$ 4.97	16.46 $\pm$ 3.37 [*]
多穗柯总黄酮组	10	0.4	21.54 $\pm$ 4.36	14.81 $\pm$ 3.20 [#]

2.4 对高血糖大鼠糖耐量的影响 大鼠禁食 24 h 给予链脲菌素 80 mg/kg 静脉注射造模,造模型成功后分组方法同 2.3 分组后各组大鼠禁食 3~5 h,然后和多穗柯总黄酮优降糖组分别灌胃给予不同剂量的多穗柯总黄酮和优降糖,空白对照和模型对照组给予蒸馏水,20 min 后,各组灌胃给予葡萄糖溶液 2.0 g/kg 给葡萄糖溶液后测定 0、0.5、2 h 的血糖值,计算各个动物血糖曲线下面积(=0.25×(0 h 血糖值+4×0.5 h 血糖值+3×2 h 血糖值)。与模型对照组比较,如果血糖曲线下面积降低有显著性意义,判定受试药物具有提高糖耐量作用。

结果见表 4。多穗柯高、中剂量组和优降糖组的血糖曲线下面积均低于模型对照组,组间差异具有统计学意义。提示多穗柯总黄酮具有提高大鼠糖耐量作用。

表 4 多穗柯总黄酮对链脲菌素型高血糖大鼠糖耐量的影响 ($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Effects of flavonoids from *Lithocarpus litseifolius* on glucose tolerance in rats with hyperglycemia induced by streptozocin ($\bar{x}\pm s$)

	n	剂量 (g/kg)	血糖曲线下面积 (h·mmol/L)
模型对照组	10		45.94 $\pm$ 4.18
空白对照组	10		17.02 $\pm$ 2.35 [△]
优降糖组	10	0.15	40.24 $\pm$ 4.51 [#]
多穗柯总黄酮组	10	0.1	41.31 $\pm$ 5.80
多穗柯总黄酮组	10	0.2	40.95 $\pm$ 5.05 [*]
多穗柯总黄酮组	10	0.4	38.36 $\pm$ 4.71 [#]

3 讨论

胰岛素抵抗与长期的高血糖有关,根皮苷通过阻断肠道葡萄糖转运蛋白,抑制葡萄糖吸收,减少血糖来源;通过阻断肾小

管葡萄糖转运蛋白,抑制肾小管对葡萄糖的重吸收机制,促进糖排泄,降低血糖,减少高血糖的毒性反应,使胰岛素抵抗大鼠的糖耐量和胰岛素敏感性恢复正常^[5~7]。本课题制备的多穗柯总黄酮对四氧嘧啶诱发的小鼠高血糖模型,链脲菌素诱发大鼠高血糖模型都显示出降低空腹血糖作用,对高血糖大鼠和小鼠的糖耐量也有提高作用,可能与本品含有较高的根皮苷有关。多穗柯总黄酮中除了根皮苷是有效成分外,大量的三叶苷对糖苷酶具有良好的抑制作用,从而保护根皮苷免受肠道糖苷酶的水解,提高其生物利用度。根皮苷水解产生的根皮素(其甙元)具有调节脂肪细胞的分化和功能,降低胰岛素抵抗作用,可能对 2 型糖尿病的治疗也有利^[8]。

参 考 文 献

[1] 杨大坚,钟炽昌,肖倬殷.甜茶化学成分研究 I.甜味成分研究[J].中草药,1991,22(3):99~101.
[2] 杨大坚,钟炽昌,肖倬殷.甜茶化学成分研究 II.黄酮类成分[J].中草药,1991,22(5):198~201.
[3] 周文华,水谷健二,田中治.湖南甜茶的甜味成分研究[J].食品科学,1992,(4):17~19.
[4] Dong H, Ning Z, Yu L, et al. Preparative separation and identification of the flavonoid phlorizin from the crude extract of lithocarpus polystachyus rehd[J]. Molecules 2007, 12: 552~562.
[5] Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, et al. Phlorizin: a review[J]. Diabetes Metab Res Rev 2005, 21: 31~38.
[6] Barbara BK, Gerald IS, Ralph AD, et al. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression[J]. J Clin Invest 1991, 87: 561~570.
[7] Kim YW, Kim JY, Lee SK. Effects of phlorizin and acipimox on insulin resistance in STZ diabetic rats[J]. J Korean Med Sci 1995, 10(1): 24~30.
[8] Hassan M, El Yazidi C, Landrier JF, et al. Phloretin enhances adipocyte differentiation and adiponectin expression in 3T3-L1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun 2007, 361: 208~213.

临床研究

[文章编号] 1673-7768(2008)04-0512-03

安珐特联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 28 例

陈焯彬,姚钦江 (广西钦州市第一人民医院感染科, 535000)

[摘要] **目的** 观察安珐特片联合恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的临床疗效。**方法** 52 例慢性乙型肝炎患者,分治疗组 28 例,口服安珐特联合恩替卡韦治疗;对照组 24 例,单纯口服恩替卡韦。追踪观察两组治疗前、后肝功能:总胆红素(Tbil)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)及血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)等指标变化情况。**结果** 治疗组在血清肝纤维化各项指标和 A/G 比值等方面较治疗前均有明显改善($P<0.01$),与对照组比较差异有显著性($P<0.01$)。**结论** 安珐特联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎在抗纤维化方面有协同作用,同时可促进白蛋白的合成。

[关键词] 慢性乙型肝炎;纤维化;安珐特;恩替卡韦

[中图分类号] R 512.62

[文献标识码] A