



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111375020 A

(43)申请公布日 2020.07.07

(21)申请号 201811626580.X

(22)申请日 2018.12.28

(71)申请人 中国科学院生物物理研究所  
地址 100101 北京市朝阳区大屯路15号  
申请人 中国中医科学院广安门医院

(72)发明人 仝小林 陈畅

(74)专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250

代理人 李敏

(51) Int. Cl.

A61K 36/8964(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

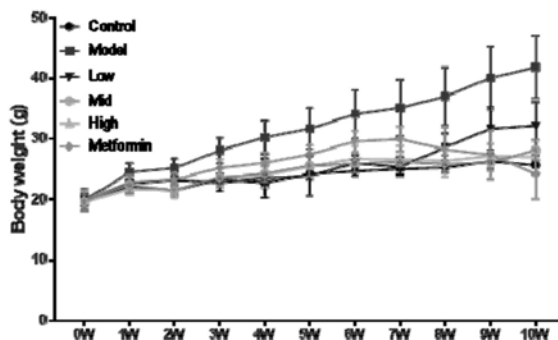
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

一种治疗糖尿病的药物组合物和制备方法及其用途

(57)摘要

本发明属于药品领域,具体涉及一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物和制备方法及其用途。该药物组合物包括如下重量份的原料药:枸杞子5-30份、桑叶5-60份、知母5-60份、赤芍5-60份和西洋参3-15份。上述药物组合物诸药相伍,共奏益气滋阴,清热生津之功,可临床应用于中老年IGT患者,动物试验表明,本发明的药物组合物可以显著抑制体重增长、空腹血糖的增加以及改善糖耐量异常,说明本发明的药物组合物对于治疗糖尿病具有显著的疗效。



1. 一种药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:  
枸杞子5-30份、桑叶5-60份、知母5-60份、赤芍5-60份和西洋参3-15份。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-20份、桑叶10-30份、知母10-30份、赤芍10-30份和西洋参5-12份。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:  
枸杞子30份、桑叶5份、知母5份、赤芍5份和西洋参3份;或  
枸杞子5份、桑叶30份、知母10份、赤芍10份和西洋参3份;或  
枸杞子20份、桑叶10份、知母15份、赤芍15份和西洋参15份;或  
枸杞子5份、桑叶60份、知母60份、赤芍30份和西洋参9份;或  
枸杞子5份、桑叶30份、知母60份、赤芍30份和西洋参9份;或  
枸杞子10份、桑叶15份、知母15份、赤芍15份和西洋参6份。
4. 一种权利要求1-3任一项所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混合均匀后进行提取,将所得的提取液,浓缩,即得。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,进行煎煮,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5~15重量倍量的水煎煮,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。
6. 根据权利要求4或5所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮1-3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5~15重量倍量的水煎煮1-3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏。
7. 根据权利要求4或5或6所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。
8. 一种中药制剂,其特征在于,以权利要求1-3任一项所述的药物组合物或者包括权利要求4-7任一项所述的制备方法制备得到的药物组合物为活性成分,加入常规辅料,按照常规工艺,制成临床上可接受的片剂、胶囊剂、散剂、合剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、煎膏剂、贴膏剂、栓剂、气雾剂、软膏剂或注射剂。
9. 权利要求1-3任一项所述的药物组合物、权利要求4-7任一项所述的制备方法制备得到的药物组合物或权利要求8所述的中药制剂在制备治疗糖尿病的药物中的应用。
10. 根据权利要求9所述的用途,其特征在于,所述糖尿病包括糖耐量受损。

## 一种治疗糖尿病的药物组合物和制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于药品领域,具体涉及一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物和制备方法及其用途。

### 背景技术

[0002] 糖尿病(diabetes)是一种以高血糖为特征的内分泌代谢性疾病,是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、自由基毒素和精神因素等各种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退或胰岛素抵抗等引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。糖尿病按照发病机理的不同,主要可分为1型糖尿病和2型糖尿病。1型糖尿病大约占糖尿病的10%以下。2型糖尿病又名非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM),糖尿病占糖尿病患者90%以上。因此,防治2型糖尿病具有非常重要的意义。

[0003] 糖尿病前期是2型糖尿病发生的必经阶段,也是糖尿病发展过程中唯一可逆阶段,因此,积极控制糖尿病前期,做好糖尿病一级预防,是防治糖尿病的重中之重。在糖尿病前期,糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT)患者是2型糖尿病患者的后备军。2017年我国的IGT患病人数达0.486亿,占总糖尿病患病总人数的42.48%。研究表明,若对IGT不进行干预,70%的IGT患者最终将发展为糖尿病,年转换率为1.5%~10%。中老年IGT主要是因为胰岛功能下降,糖调节能力降低所致,其发病率明显高于年轻人,并且相较于年轻人其脏器功能下降,需要更强力的干预手段预防其发展为糖尿病。

[0004] 国内外大量流行病学和临床试验的结果证明,IGT可以通过生活方式干预和/或药物治疗延缓T2DM的发生,甚至逆转为正常人。然而,目前尚无药物被证明对IGT患者有长期疗效和卫生经济学益处,因此,各国制定的糖尿病指南对预防糖尿病尚无推荐药物。“治未病”是中医的特色和精髓,其“未病先防”的理念用于应对当前糖尿病爆发式增长有独到优势,“端口前移”、开展慢病防控研究是当前医学研究的重点。在当前社会条件下,利用中医“治未病”的优势和特色,不仅能减少糖尿病的发生,而且可以大大降低医疗支出。然而目前,针对性治疗IGT患者的中药较少,适合于不同症候的IGT患者的药物可选择性低,不利于糖尿病的防治。

### 发明内容

[0005] 因此,本发明要解决的技术问题在于提供一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物和制备方法及其用途。

[0006] 为此,本发明提供了如下的技术方案:

[0007] 本发明提供了一种药物组合物,包括如下重量份的原料药:

[0008] 枸杞子5-30份、桑叶5-60份、知母5-60份、赤芍5-60份和西洋参3-15份。

[0009] 在所述的药物组合物中,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-20份、桑叶10-30份、知母10-30份、赤芍10-30份和西洋参5-12份。

[0010] 在所述的药物组合物中,包括如下重量份的原料药:

- [0011] 枸杞子30份、桑叶5份、知母5份、赤芍5份和西洋参3份；或
- [0012] 枸杞子5份、桑叶30份、知母10份、赤芍10份和西洋参3份；或
- [0013] 枸杞子20份、桑叶10份、知母15份、赤芍15份和西洋参15份；或
- [0014] 枸杞子5份、桑叶60份、知母60份、赤芍30份和西洋参9份；或
- [0015] 枸杞子5份、桑叶30份、知母60份、赤芍30份和西洋参9份；或
- [0016] 枸杞子10份、桑叶15份、知母15份、赤芍15份和西洋参6份。
- [0017] 本发明提供了一种所述的药物组合物的制备方法，包括以下步骤：
- [0018] 按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参，混合均匀后进行提取，将所得的提取液，浓缩，即得。
- [0019] 在所述的药物组合物的制备方法，包括以下步骤：
- [0020] 按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参，混匀后，进行煎煮，以混匀的原料药的总重量为基准，每次加入5~15重量倍量的水煎煮，合并药液，过滤，将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏，即得。
- [0021] 在所述的药物组合物的制备方法中，包括以下步骤：
- [0022] 按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参，混匀后，煎煮1-3次，以混匀的原料药的总重量为基准，每次加入5~15重量倍量的水煎煮1-3h，合并药液，过滤，将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏。
- [0023] 在所述的药物组合物的制备方法中，包括以下步骤：
- [0024] 按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参，混匀后，煎煮2次，以混匀的原料药的总重量为基准，每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h，合并药液，过滤，将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏，即得。
- [0025] 本发明提供了一种中药制剂，以所述的药物组合物或者包括所述的制备方法制备得到的药物组合物为活性成分，加入常规辅料，按照常规工艺，制成临床上可接受的片剂、胶囊剂、散剂、合剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、煎膏剂、贴膏剂、栓剂、气雾剂、软膏剂或注射剂。
- [0026] 所述常规辅料为：填充剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、基质等。填充剂包括：淀粉、预胶化淀粉、乳糖、甘露醇、甲壳素、微晶纤维素等；崩解剂包括：淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠等；润滑剂包括：硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石粉、二氧化硅等；助悬剂包括：聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、琼脂、羟丙基甲基纤维素等；粘合剂包括，淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等；甜味剂包括：糖精钠、阿斯帕坦、蔗糖、甜蜜素、甘草次酸等；矫味剂包括：甜味剂及各种香精；防腐剂包括：尼泊金类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸及其盐类、苯扎溴铵、醋酸氯乙定、桉叶油等；基质包括：PEG6000、PEG4000、虫蜡等。
- [0027] 本发明提供了所述的药物组合物、所述的制备方法制备得到的药物组合物或所述的中药制剂在制备治疗糖尿病的药物中的应用。
- [0028] 所述的用途，所述糖尿病包括糖耐量受损。
- [0029] 本发明通过大样本临床研究及流行病调查，发现了IGT人群的发病特点及主要证候，如下：糖尿病前期属于中医“脾瘴”范畴，为食、气、血、火、湿、痰“六郁”与虚（脾虚及气阴两虚）共同作用的结果。如《素问·奇病论》云：“此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥

也,肥者,令人内热;甘者,令人中满,故其气上溢,转为消渴。”长期过食肥甘厚味醇酒炙煨会损伤肝脾,滋腻碍胃,致脾胃运化不及,食郁中焦,则脾胃气机壅滞,肝木疏泄不及,日久成气郁;郁久化热,且肥甘之品令湿热内生;积滞日久则形成痰郁、痰湿、痰浊、痰热;气郁可致血行缓慢,脉络郁滞,血行艰涩受阻,形成血郁。上述病理变化最终形成食、气、火、痰、湿、血六郁。根据糖尿病前期患者体质不同,主要分为脾胃壅滞、肝气郁滞、湿热蕴脾、脾虚痰湿、气阴两虚证五个证型(《糖尿病中医药临床循证实践指南》)。中老年IGT患者多属本虚标实,肝肾之气阴不足为本,表现为视物昏花、腰酸膝软、自汗盗汗,因阴液不足而易生燥生热,常致口干,又因先天难以滋养后天,致脾胃运化乏力,而形成痰浊、气滞等标实之征。治疗当以滋养先天,固精培元为主,兼以养阴清热为辅,再根据病理产物的不同随证加减。

[0030] 本发明技术方案,具有如下优点:

[0031] 1. 本发明提供的一种药物组合物,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-30份、桑叶5-60份、知母5-60份、赤芍5-60份和西洋参3-15份;上述组合物中,枸杞子为君药,性甘平、归肝肾经,为平补肾精肝血之品,具有滋补肝肾、益精明目的功效,对肝肾阴虚所致的潮热盗汗、消渴等衰老表现均有助益,《本草备要》载其“滋肾益气,生精助阳,……治啗干消渴”。桑叶为臣药,性甘寒,有清肺润燥、平肝清肝之功,辅助枸杞清肝热、平肝阳,用于治肝阴不足,肝阳上亢所致的视物昏花、口干口苦等症。知母和赤芍为佐药,两者均可清热泻火,知母入肺、胃,赤芍入肝,可清因阴不足而生的虚火,知母泻热滋阴,赤芍清热凉血,两药共用可清虚热,滋阴液。《神农本草经》载知母“主消渴热中……补不足,益气”。西洋参为佐药,具有补气养阴,清热生津亦,其药性凉、润,对阴虚内热者尤益,又因年老体衰,加之久病易损元气,加西洋参可固本培元,扶正祛邪。诸药相伍,共奏益气滋阴,清热生津之功。

[0032] 本发明组合物的药理研究如下:枸杞子对造血功能及免疫均有促进作用,可以抗衰老、抗突变,又有降血糖、降血脂、保肝的功能,对中老年因胰岛功能下降所致的糖耐量受损者尤益。鲜桑叶煎剂对多种原因引起的动物高血糖症均有降糖作用,所含脱皮固酮能促进葡萄糖转化为糖原。知母所含的知母聚糖A、B、C、D均有降血糖的作用。方中多药均有降糖、降脂之功,可靶向控糖,截断疾病进展之势。

[0033] 2. 本发明提供的中药组合物可临床应用于治疗糖尿病,尤其是糖耐量受损患者,伴有视物模糊、腰膝酸软、口干、气短乏力、自汗盗汗等症状。视物模糊、腰膝酸软严重者加大枸杞用量;气短、口干、自汗盗汗者加重枸杞子、西洋参用量;血糖偏高者加重桑叶、知母、赤芍用量。

## 附图说明

[0034] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0035] 图1是本发明实验例中高脂诱导小鼠体重增长的影响曲线图;

[0036] 图2是本发明实验例中高脂诱导小鼠空腹血糖增长的影响曲线图;

[0037] 图3是本发明实验例中高脂诱导小鼠糖耐量的影响曲线图;

[0038] 图4是本发明实验例中高脂诱导小鼠糖耐量的柱状图。

## 具体实施方式

### [0039] 实施例1

[0040] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子10g、桑叶15g、知母15g、赤芍15g和西洋参6g。

[0041] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0042] 实施例2

[0043] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、桑叶5g、知母5g、赤芍5g和西洋参3g。

[0044] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0045] 实施例3

[0046] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、桑叶30g、知母10g、赤芍10g和西洋参3g。

[0047] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0048] 实施例4

[0049] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子20g、桑叶10g、知母15g、赤芍15g和西洋参15g。

[0050] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0051] 实施例5

[0052] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、桑叶60g、知母60g、赤芍30g和西洋参9g。

[0053] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0054] 实施例6

[0055] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、桑叶30g、知母60g、赤芍30g和西洋参9g。

[0056] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

#### [0057] 实施例7

[0058] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、桑叶60g、知母5g、赤芍60g和西洋参3g。

[0059] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮1次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入15重量倍量的水煎煮3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

#### [0060] 实施例8

[0061] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、桑叶5g、知母60g、赤芍5g和西洋参15g。

[0062] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5重量倍量的水煎煮1h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

#### [0063] 实施例9

[0064] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、桑叶30g、知母10g、赤芍30g和西洋参5g。

[0065] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入8重量倍量的水煎煮2.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

#### [0066] 实施例10

[0067] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子20g、桑叶10g、知母30g、赤芍10g和西洋参12g。

[0068] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入7重量倍量的水煎煮1h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

#### [0069] 实施例11

[0070] 本实施例提供了一种治疗糖尿病尤其是糖耐量受损的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子12g、桑叶20g、知母20g、赤芍20g和西洋参8g。

[0071] 所述治疗糖尿病的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、桑叶、知母、赤芍和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入12重量倍量的水煎煮2h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0072] 实验例本发明药物组合物的治疗糖尿病的研究

[0073] 1. 实验材料与仪器

[0074] 健康雄性C57BL/6J小鼠60只,7周龄,购于南京大学模式动物研究所。小鼠在无特定病原体级(SPF级,specific pathogen-free)条件下单笼饲养,饲以标准饲料喂养。环境温度控制在22-25℃,湿度为55±5%,12/12小时光照黑暗循环(光照时间7:00-19:00),自由获取食物和饮水。

[0075] 普通饲料:小鼠维持饲料,北京科奥协力饲料有限公司。

[0076] 高脂饲料:Rodent Diet with 60kcal%Fat (D12492,Research Diets)

[0077] 电子计重器:计重电子秤(DS-425,寺冈)

[0078] 手持血糖仪:(ACCU-CHEK performa,Roche)

[0079] 2. 实验方法

[0080] 2.1 实验分组

[0081] 将上述小鼠随机分成6组,每组10只,具体分组如下:

[0082] ①空白对照组:喂食普通饲料,以等体积无菌饮用水灌胃,给药方式每日一次。

[0083] ②高脂模型组:喂食高脂饲料,以等体积无菌饮用水灌胃,每日一次。

[0084] ③阳性对照组:二甲双胍,以250mg/kg/d以等体积灌胃,每日一次。

[0085] ④低剂量组:取0.5倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物,以等体积,每日一次。

[0086] ⑤中剂量组:取实施例1中最终制备得到的药物组合物,以等体积灌胃,每日一次。

[0087] ⑥高剂量组:取2倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物,并以等体积灌胃,每日一次。

[0088] 2.2 给药方法

[0089] 采用预防性给药的方式,所用7周龄C57BL/6J小鼠适应性饲养一周后,于8周龄开始除空白对照组给予普通饲料外,其余组均给予60%的高脂饲料,并同时给予各组药物干预(按照上述实验分组信息中给药)。给药过程中仍高脂诱导,给药周期为10周。

[0090] 2.3 实验数据检测与处理

[0091] 2.3.1 检测指标

[0092] 体重:用电子计重器称小鼠体重并记录,1次/周,称量时间固定。

[0093] 空腹血糖:通过手持血糖仪检测血糖值,测定时间固定,检测前禁食8h,1次/2周,测血糖当日不给药。

[0094] OGTT:连续给药至最后一周进行OGTT检测,小鼠禁食8h,取出至试验台,适应环境5~10min后开始试验,腹腔注射质量浓度20%葡萄糖,剂量为1g/kg,分别于0min、15min、30min、60min、120min尾尖采血测血糖,计算相对血糖变化比值(即时血糖/0min血糖),以及血糖曲线下面积(area under the curve,AUC)。

[0095] 2.3.2 数据分析

[0096] 对各指标的分析,采用单变量统计检验方法比较不同组别的样本的差异。对于正态分布的数据,采用ANOVA(多组检验)和Student's t-test(两组检验)进行分析;对于非正态分布的数据,采用Kruskal-Wallis H-test(多组检验)以及Mann-Whitney U test(两组检验)进行分析。



## [0097] 3.实验结果

## [0098] 3.1体重

[0099] 各组小鼠的0W(0周)基础体重基本一致,随着给药时间的增加,高脂模型组小鼠的体重呈现持续增长状态;给药组小鼠的体重增长速度相对高脂模型组而言相对较缓,对高脂诱导小鼠的体重增长具有一定的抑制作用,特别是药物组合物中/高剂量组的抑制效果更佳。具体结果见表1及图1。

[0100] 表1.本发明药物组合物对高脂诱导小鼠体重增长的影响(n=10,x±s)(单位:g)

[0101]

组别	0W	1W	2W	3W	4W	5W
空白对						
照组	19.65±1.26	22.01±0.80	21.57±0.78	23.34±0.89	22.83±0.82	24.17±0.82
高脂模						
型组	19.93±1.83	24.44±1.53 <sup>##</sup>	25.17±1.58 <sup>##</sup>	28.07±2.10 <sup>##</sup>	30.24±2.79 <sup>##</sup>	31.72±3.38 <sup>##</sup>

[0102]

低剂量						
组	19.96±0.95	22.60±0.74 <sup>**</sup>	23.27±0.90 <sup>**</sup>	22.81±1.36 <sup>**</sup>	23.55±3.20 <sup>**</sup>	23.88±3.26 <sup>**</sup>
中剂量						
组	19.62±1.47	22.40±1.45 <sup>**</sup>	21.53±1.21 <sup>**</sup>	23.59±1.56 <sup>**</sup>	24.19±1.31 <sup>**</sup>	25.54±1.77 <sup>**</sup>
高剂量						
组	19.58±0.58	21.74±0.90 <sup>**</sup>	21.58±0.87 <sup>**</sup>	23.69±1.39 <sup>**</sup>	23.92±1.94 <sup>**</sup>	25.42±1.91 <sup>**</sup>
二甲双						
胍组	19.90±1.63	22.86±1.11 <sup>**</sup>	23.31±0.94 <sup>**</sup>	25.17±1.45 <sup>**</sup>	26.04±1.66 <sup>**</sup>	27.47±1.48 <sup>**</sup>

[0103] 续上表

[0104]

组别	6W	7W	8W	9W	10W
空白对					
照组	24.61±0.79	25.00±0.99	25.20±0.77	26.28±1.33	25.64±1.49
高脂模					
型组	34.06±4.01 <sup>##</sup>	35.12±4.66 <sup>##</sup>	37.03±4.80 <sup>##</sup>	40.08±5.25 <sup>##</sup>	41.88±5.15 <sup>##</sup>
低剂量					
组	25.95±1.35 <sup>**</sup>	25.35±1.51 <sup>**</sup>	28.60±2.28 <sup>**</sup>	31.68±3.53 <sup>**</sup>	32.22±3.88 <sup>**</sup>
中剂量					
组	25.84±1.60 <sup>**</sup>	26.20±0.90 <sup>**</sup>	25.80±1.50 <sup>**</sup>	26.04±1.32 <sup>**</sup>	28.09±1.74 <sup>**</sup>
高剂量					
组	26.71±2.12 <sup>**</sup>	26.56±2.28 <sup>**</sup>	26.37±2.63 <sup>**</sup>	27.14±2.01 <sup>**</sup>	27.00±2.63 <sup>**</sup>
二甲双					
胍组	29.57±1.74	29.97±2.06	28.25±3.63 <sup>**</sup>	27.36±4.00 <sup>**</sup>	24.21±4.18 <sup>**</sup>

[0105] 注:与空白对照组比较,##P<0.01;与高脂模型组比较,\*\*P<0.01。

## [0106] 3.2空腹血糖

[0107] 各组小鼠的0W(0周)基础空腹血糖基本一致,随着给药时间的增加,高脂模型组小

鼠的空腹血糖逐渐增加,特别是在6W(6周)之后增加迅速;给药组小鼠的空腹血糖增加速度相对高脂模型组而言相对较缓,对高脂诱导小鼠的空腹血糖增加具有一定的抑制作用,特别是中/高剂量组的持续抑制效果更佳。具体结果见表2及图2。

[0108] 表2. 本发明药物组合物对高脂诱导小鼠空腹血糖增长的影响 (n=10,  $x \pm s$ ) (单位:mmol/L)

[0109]

组别	0W	2W	4W	6W	8W	10W
空白对照组	7.73±2.24	5.50±1.26	6.23±1.39	6.19±1.06	7.17±1.43	6.37±1.19
高脂模型组	7.75±1.82	8.45±1.44 <sup>###</sup>	8.21±1.67 <sup>###</sup>	12.95±1.90 <sup>###</sup>	14.10± <sup>###</sup>	13.99±1.39 <sup>###</sup>
低剂量组	7.67±1.59	6.72±1.48 <sup>*</sup>	7.61±1.38	10.20±1.89 <sup>**</sup>	10.45±1.60 <sup>**</sup>	10.18±2.26 <sup>**</sup>

[0110]

中剂量组	7.74±1.34	6.59±1.59 <sup>*</sup>	6.77±1.87	7.58±1.46 <sup>**</sup>	7.95±1.29 <sup>**</sup>	7.93±1.16 <sup>**</sup>
高剂量组	7.68±1.01	6.85±1.56	7.19±1.66	8.41±1.16 <sup>**</sup>	7.88±1.45 <sup>**</sup>	8.27±0.97 <sup>**</sup>
二甲双胍组	7.73±1.05	8.71±1.53	7.05±0.86	8.99±1.30 <sup>**</sup>	6.74±1.88 <sup>**</sup>	7.21±2.40 <sup>**</sup>

[0111] 注:与空白对照组比较,###P<0.01;与高脂模型组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01。

[0112] 3.30GTT

[0113] 由OGTT试验结果可知,与空白对照组比较,高脂模型组小鼠在给糖后0、30、60、120min血糖值显著升高(P<0.01);与高脂模型组比较,中、高剂量组显著降低给糖后0、60、120min小鼠血糖值(P<0.05、P<0.01),低剂量组则效果较弱,降低了给糖后120min小鼠血糖值(P<0.01)。

[0114] 各给药组曲线下面积均显著低于高脂诱导组曲线下面积(其中低剂量组较弱,P>0.05;其余组,P<0.01),说明各组药物均能抑制口服葡萄糖引起的血糖升高,增强小鼠机体对糖耐受的能力,中、高剂量组比低剂量组效果更加明显。具体结果见表3及图3-4。

[0115] 表3. 本发明药物组合物对高脂诱导小鼠糖耐量的影响 (n=6,  $x \pm s$ )

[0116]

组别	血糖值 (mmol/L)					AUC (h·mmol/L)
	0min	15min	30min	60min	120min	
空白对照组	6.82±1.12	18.62±2.23	9.83±1.56	8.25±0.46	6.15±0.60	18.46±1.22
高脂模型组	13.03±1.88 <sup>###</sup>	24.18±3.59	19.40±1.52 <sup>###</sup>	17.17±2.04 <sup>###</sup>	13.00±1.53 <sup>###</sup>	34.33±3.62 <sup>###</sup>
低剂量组	10.58±1.40	22.18±2.49	17.74±3.23	16.65±1.99	9.83±0.76 <sup>**</sup>	30.89±2.98
中剂量组	7.40±1.04 <sup>**</sup>	20.88±5.25	15.38±3.37	11.03±3.40 <sup>**</sup>	7.00±1.40 <sup>**</sup>	23.69±5.60 <sup>**</sup>
高剂量组	7.52±1.80 <sup>*</sup>	22.18±2.36	17.87±3.32	11.77±2.33 <sup>*</sup>	7.58±1.17 <sup>**</sup>	25.80±4.06 <sup>**</sup>
二甲双胍组	8.53±2.36	18.73±4.16	14.93±2.01	11.50±1.33 <sup>*</sup>	7.58±0.66 <sup>**</sup>	23.77±2.46 <sup>**</sup>

[0117] 注:与空白对照组比较,### $P < 0.01$ ;与高脂模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

[0118] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

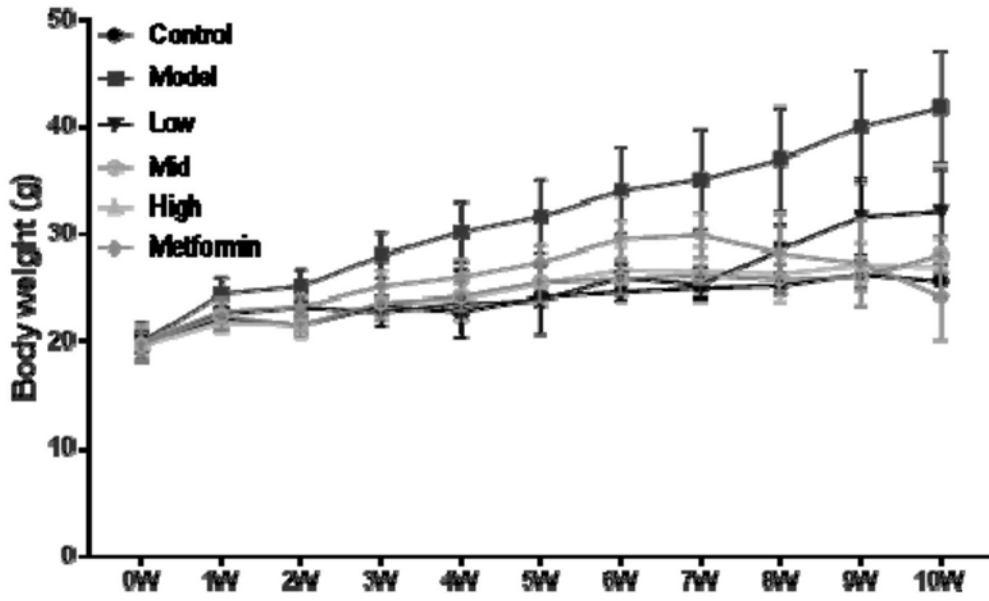


图1

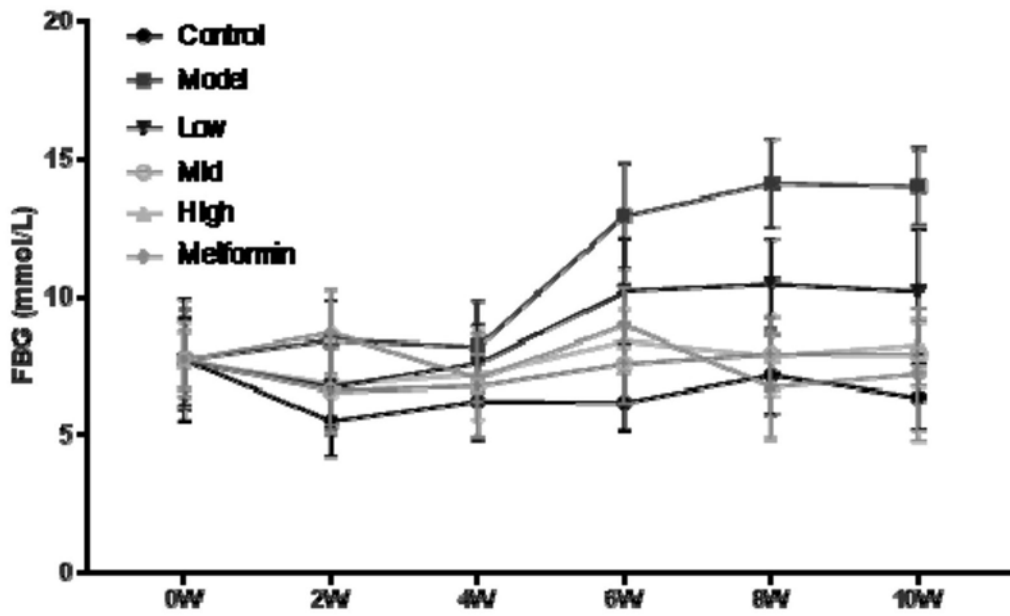


图2

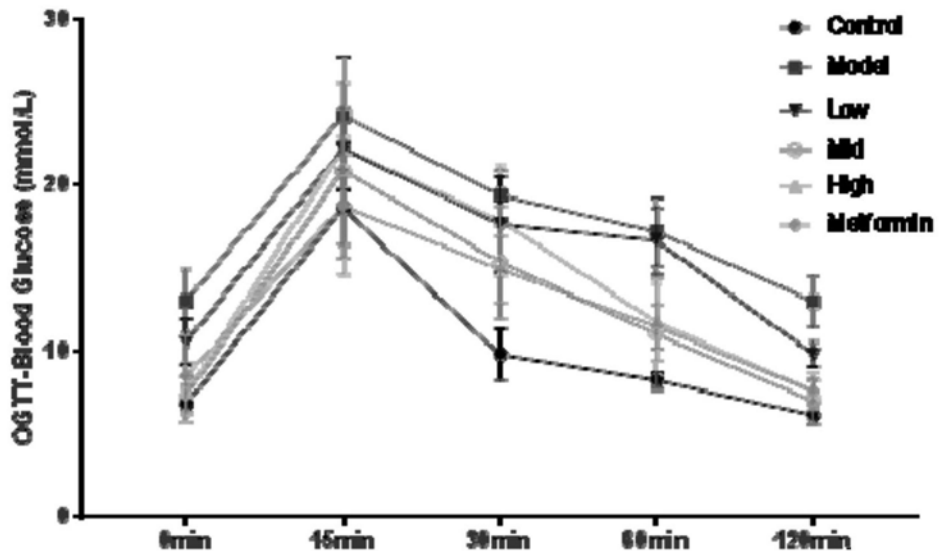


图3

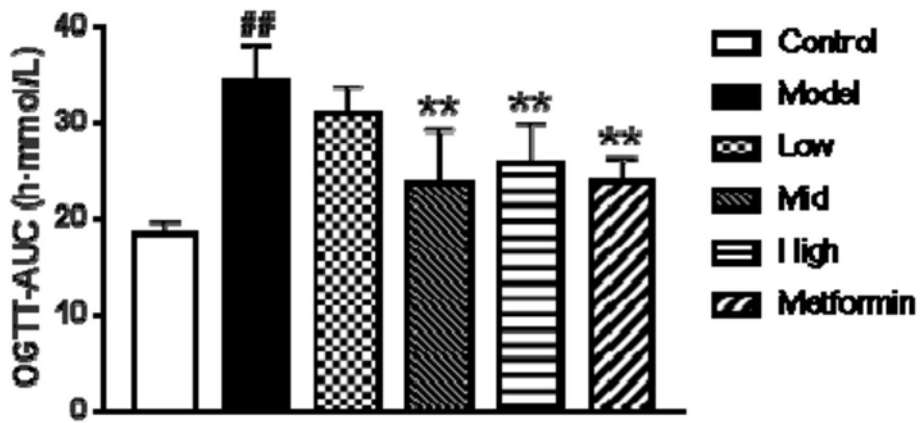


图4