

不同生长期罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的体外抑制作用研究^①

孟凡燕¹, 肖颖梅², 王亚军³, 王勤¹, 夏星^{1②}

(1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530001 E-mail: 1313770493@qq.com;

2. 广西桂林市人民医院, 广西 桂林 541001;

3. 河南省南阳市张仲景医院, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 研究不同生长期罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的体外抑制作用。**方法** 选用果实生长期为 30 d、50 d、90 d 的罗汉果皂苷提取物, 在 α -葡萄糖苷酶与 4-硝基苯- α -D-吡喃葡萄糖苷(PNPG)作为底物的反应体系中筛选出具有良好抑制作用的罗汉果提取物, 并观察罗汉果皂苷对 Caco-2 细胞 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。**结果** 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶活性抑制作用与剂量正相关, 50 d 罗汉果皂苷提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用强于 30 d 和 90 d 罗汉果皂苷。经酶动力学研究发现, 50 d 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用属于混合型抑制。50 d 罗汉果皂苷在 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ 范围内对 Caco-2 细胞 α -葡萄糖苷酶活性呈现先促进后抑制的趋势。浓度为 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 和 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 时的罗汉果皂苷能一定程度上抑制 Caco-2 细胞 α -葡萄糖苷酶活性。**结论** 生长期 50 d 的罗汉果皂苷类提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用强于其他生长期(30 d、90 d)的罗汉果皂苷提取物, 能在体外剂量依赖性地直接抑制 α -葡萄糖苷酶的催化活性, 并抑制 Caco-2 细胞 α -葡萄糖苷酶活性。

关键词: 罗汉果皂苷; 不同生长期; α -葡萄糖苷酶

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)04-0359-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.04.002

Inhibitory effects of different growth period Mogroside on α -glucosidase *in vitro*

Meng Fanyan¹, Xiao Yingmei², Wang Yajun³, Wang Qin¹, Xia Xing¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China

E-mail: 1313770493@qq.com;

2. Guilin People's Hospital, Guilin 541001, Guangxi, China;

3. Nanyang Municipal Zhangzhongjing Hospital, Nanyang 473000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To study the inhibitory effects of different growth period Mogroside on α -glucosidase *in vitro*. **Methods** The Mogroside extract used in this study were extracted from Fructus Momordicae with fruit growth period of 30 days, 50 days and 90 days. The Fructus Momordicae extract with good inhibition effect were screened out using reaction system with substrates of α -glucosidase and PNPG. And inhibition effect of mogroside on α -glucosidase of Caco-2 cells was investigated. **Results** Mogroside had better inhibition on α -glucosidase activity, and its inhibitory effect on α -glucosidase activity had a significant positive correlation with dose. 50-day mogroside extract had better inhibition on α -glucosidase than 30-day and 90-day mogroside extracts. The enzyme kinetics study results showed that inhibition effect of 50-day mogroside on α -glucosidase belonged to mixed inhibition. 50-day mogroside in dosage range from 0.05 to 50 $\mu\text{g/ml}$

① 基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目重大专项(桂科重 1355001-2-3, 桂科重 14124002-8); 广西自然科学基金项目(2015GXNSFAA139177, 2012GXNSFBA053090)

② 通讯作者

tended to inhibit the α -glucosidase activity of Caco-2 cell after promoting. Mogroside at concentration of 5.00 $\mu\text{g/ml}$ and 10.00 $\mu\text{g/ml}$ could inhibit α -glucosidase activity in Caco-2 cells. **Conclusion** Inhibition effect of 50-day mogroside extract on α -glucosidase was greater than other growth period (30 d, 90 d) mogroside extract, inhibition on α -glucosidase activity in vitro depends on dosage and 50-day mogroside extract can also inhibit α -glucosidase activity of Caco-2 cells.

Key words: Mogroside; different growth periods; α -glucosidase

糖尿病为当今社会的高发性代谢病,随着社会的发展,人们的饮食习惯发生了巨大的改变,过多糖类、脂肪和蛋白质的摄入使得糖尿病的发病人数迅速上升。当前治疗糖尿病的口服降糖药物中, α -葡萄糖苷酶抑制剂主要针对餐后血糖的升高进行控制,减轻餐后血糖的波动,在糖尿病的临床治疗中得到广泛应用。但目前使用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂品种较少,且阿卡波糖等药物大多会引起腹胀、腹痛、腹泻、胃肠痉挛性疼痛、顽固性便秘、恶心、呕吐、食欲减退等不良反应。因此从安全性较高的天然药物中研究 α -葡萄糖苷酶的抑制剂类成分对于开发降血糖药物具有重要意义。

罗汉果 [*Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey] 是葫芦科 (Cucurbitaceae) 罗汉果属多年生草质藤本植物,主要分布在我国广西、广东、贵州、湖南,其中广西桂北地区是其最主要的产地。在本课题组的前期研究中已经发现,不同生长期的罗汉果提取物对正常小鼠餐后血糖的生成有明显的抑制作用,提示罗汉果提取物中可能含有较高活性的 α -葡萄糖苷酶抑制类成分^[1]。为进一步从罗汉果中筛选高活性 α -葡萄糖苷酶抑制剂,本实验研究在体外反应体系中的 α -葡萄糖苷酶抑制作用,筛选出具有良好抑制效果的生长期罗汉果。并采用 Caco-2 结肠癌细胞作为研究模型,研究不同生长期罗汉果皂苷对细胞 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。

1 实验材料与方法

1.1 细胞来源 Caco-2 细胞购于中国科学院细胞库。

1.2 主要试剂 阿卡波糖(批号:P500253), α -葡萄糖苷酶(批号:110M7420V), 4-硝基苯- α -D-吡喃葡萄糖苷(PNPG, 批号:BCBD7865V)均为 SIGMA-ALDRICH 产品。胰酶(批号:J100701), 胎牛血清 FBS(批号:GXM0109), 均为 HyClone 产品; DMEM 高糖培养液(批号:8114415), 为 Gibco 产品。

1.3 主要仪器 Aqualix-5 纯水仪, 默克密理博实验室设备(上海)有限公司; EPOCH 全波长酶标仪, 美国伯腾(BioTek)仪器有限公司; DLE560 超净工作

台, 德国 PMV 公司; Forma 311 二氧化碳培养箱, 美国 Thermo Scientific 公司; DMIKB 倒置相差显微镜, 徕卡显微镜(中国)有限公司生产。

1.4 实验方法

1.4.1 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 将阿卡波糖和罗汉果皂苷用 PBS(pH=6.8)配制成 31.6 mg/ml、15.8 mg/ml、7.9 mg/ml、3.9 mg/ml、1.9 mg/ml、1 mg/ml, 分别各取 20 μl ; α -葡萄糖苷酶配成 0.5 u/ml, 取 15 μl , 加入 96 孔板中。之后加入 PNPG(4 mmol/L)补充总体积至 200 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10 min。立即用酶标仪检测 405 nm 处吸光度值, 按下列公式计算抑制率:

抑制率 = (反应组 OD 值 - 阴性组 OD 值) / (正常组 OD 值 - 空白组 OD 值) $\times 100\%$ 。

以样品浓度(或浓度的对数)为横坐标, 以抑制百分率为纵坐标, 做图, 并计算抑制 α -葡萄糖苷酶的 IC_{50} 。

1.4.2 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制动力学实验 取 50 d 罗汉果皂苷用 PBS 配制成不同浓度(0 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml、20 mg/ml), 分别各取 20 μl 。分别加入 0.5 u/ml α -葡萄糖苷酶, 同时设空白组, 37 $^{\circ}\text{C}$ 温浴预热 10 min 后加入不同浓度(8 mg/ml、4 mg/ml、2 mg/ml、1 mg/ml、0.5 mg/ml、0.25 mmol/L)的 PNPG 作为底物溶液, 总体积为 200 μl 。同 1.4.1 方法测定酶活力。以底物 PNPG 浓度的倒数(1/[S])作为横坐标, 反应速率的倒数(1/v)作为纵坐标画出 Lineweaver-Burk 双倒数图, 分别绘制不同浓度罗汉果皂苷的抑制作用动力学曲线。X 轴上的截距为米氏常数的倒数(1/ K_m), Y 轴上的截距为最大反应速度的倒数(1/ V_{max}), 即 K_m = 斜率/Y 轴上截距。判断罗汉果皂苷的抑制作用类型。

1.4.3 细胞培养条件 Caco-2 细胞培养于含 20% 胎牛血清的 DMEM 高糖(4.5 g/L D-glucose)培养液中。置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养, 隔天更换一次新鲜培养液。

1.4.4 罗汉果皂苷的细胞毒性实验 设置不同浓度罗汉果皂苷给药组、正常组和空白组, 每组 3 个复孔。

取处于对数生长期的细胞,消化后用完全培养液调整细胞浓度为 5×10^5 个/毫升和 2×10^5 个/毫升,除空白孔外(加入完全培养液),将细胞悬液接种于 96 孔细胞培养板中。 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 5% CO_2 的培养箱中培养 24 h 后,用完全培养液配制 $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $0.05\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的罗汉果皂苷溶液,并加入相对应孔中,正常组和空白组加入等量的完全培养液。继续培养 24 h,每孔中加入 5 mg/ml 的 MTT 溶液 $20\text{ }\mu\text{l}$,培养 4 h 后。吸弃所有孔中培养液,每孔加入 $150\text{ }\mu\text{l}$ DMSO,振荡 10 min,后用酶标仪测量其在 570 nm 处的吸光度值。

以正常组细胞活力为 100%,按以下公式计算各组细胞相对活力:

细胞活力(%)=(给药组 OD 值-空白组 OD 值)/(正常组 OD 值-空白组 OD 值) $\times 100\%$ 。

1.4.5 罗汉果皂苷对 Caco-2 细胞葡萄糖苷酶活力的影响 Caco-2 细胞以每孔 2×10^5 个/毫升的浓度接种于 24 孔板中,待培养 21 d 后用 PBS 洗 2 次,加入用不含血清高糖 DMEM 培养液配置的 50 d 罗汉果皂苷(药物终浓度: $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$),并加入 $200\text{ }\mu\text{l}$ 蔗糖(终浓度为 10 mmol/L)。放入细胞培养箱中培养 2 h,取细胞培养液测定其葡萄糖浓度。以培养液中葡萄糖浓度的相对增加量来反应细胞 α -葡萄糖苷酶分解蔗糖能力,观察 α -葡萄糖苷酶活力的变化。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,实验数据正态分布时以 $(\bar{x}\pm s)$ 的形式表示,呈偏态分布则采用 M(Q)的形式表示,正态分布数据及偏态分布数据的组间差异分别采用 t 检验、Kruskal wallis 检验进行统计,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 不同生长期的罗汉果皂苷在体外抑制 α -葡萄糖苷酶的抑制率见表 1,量效关系曲线见图 1。各生长期的罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶有不同程度的抑制效果。50 d 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用最强, IC_{50} 为 $(0.906\pm 0.081)\text{ mg/ml}$ 。而 30 d、90 d 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制强度弱于 50 d 罗汉果皂苷, IC_{50} 分别为 $(1.650\pm 0.193)\text{ mg/ml}$ 和 $(1.446\pm 0.127)\text{ mg/ml}$,分别与 50 d 罗汉果皂苷 IC_{50} 比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。同时阿卡波糖抑制 α -葡萄糖苷酶的 IC_{50} 为 $(0.320\pm 0.042)\text{ mg/ml}$,30 d、50 d、90 d 罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶作用的 IC_{50} 与阿卡波糖对 α -葡萄糖苷酶作用的 IC_{50} 比较,差异均有

统计学意义($P<0.001$)。

表 1 不同生长期罗汉果皂苷抑制 α -葡萄糖苷酶的抑制率 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$, %)				
浓度 (mg/ml)	30 d 罗汉 果皂苷	50 d 罗汉 果皂苷	90 d 罗汉 果皂苷	阿卡波糖
3.16	65.218 $\pm$ 6.013	81.867 $\pm$ 15.297	72.638 $\pm$ 42.142	85.777 $\pm$ 1.073
1.58	49.674 $\pm$ 2.148	65.644 $\pm$ 6.050	50.805 $\pm$ 18.382	82.878 $\pm$ 0.418
0.79	33.000 $\pm$ 0.526	44.410 $\pm$ 1.048	32.120 $\pm$ 3.452	71.179 $\pm$ 0.511
0.39	16.935 $\pm$ 1.733	26.903 $\pm$ 0.734	19.314 $\pm$ 3.698	53.101 $\pm$ 1.503
0.19	5.505 $\pm$ 1.199	15.628 $\pm$ 2.022	12.246 $\pm$ 0.915	36.948 $\pm$ 0.064
0.10	0.145 $\pm$ 3.301	9.803 $\pm$ 1.403	9.377 $\pm$ 1.905	27.283 $\pm$ 0.205

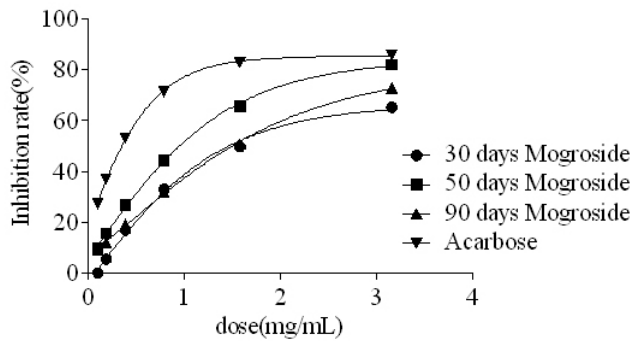


图 1 不同生长期罗汉果皂苷对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用的量效关系图 ($n=3$)

2.2 罗汉果皂苷抑制 α -葡萄糖苷酶的酶动力学特征 50 d 罗汉果皂苷在体外抑制 α -葡萄糖苷酶的 Lineweaver-Burk 双倒数图见图 2 及表 2。底物浓度在 $0.25\sim 8\text{ mmol/L}$ 范围下,50 d 罗汉果皂苷的应用浓度增加,引起最大反应速率 V_{max} 明显减小,不同浓度的 50 d 罗汉果皂苷的酶抑制效应图相交于第三象限。Lineweaver-Burk 双倒数图具体参数见表 2。将抑制剂 50 d 罗汉果皂苷的浓度从 0.5 mg/ml 提高至 2 mg/ml ,抑制常数 K_m 略有增加。

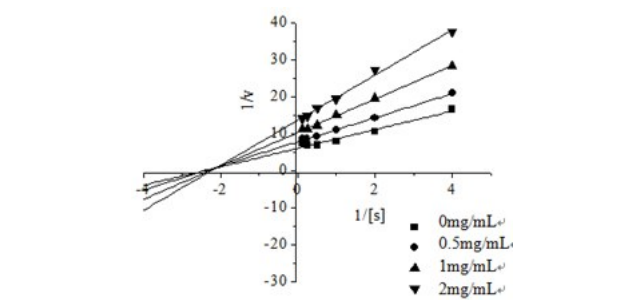


图 2 50 d 罗汉果皂苷抑制 α -葡萄糖苷酶的 Lineweaver-Burk 双倒数图 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

表 2 Lineweaver—Burk 双倒数图双倒数曲线参数一览表

浓度 (mg/ml)	截距 ($\bar{x}\pm s$)	斜率 ($\bar{x}\pm s$)	Km (mg/ml)
2.0	13.653±0.480	6.084±0.255	0.4456
1.0	10.309±0.168	4.508±0.089	0.4373
0.5	7.801±0.148	3.247±0.079	0.4162
0.0	6.056±0.421	2.504±0.223	0.4135

2.3 50 d 罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞活力的影响
罗汉果皂苷在 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ 范围内对 Caco—2 细胞活力没有明显的抑制作用。并且在浓度低于 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下时,罗汉果皂苷表现出增加细胞活力的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。可以认为 50 d 罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞的最大无毒浓度高于 50 $\mu\text{g/ml}$,可进一步在低于该浓度的范围内观察 50 d 罗汉果皂苷抑制细胞葡萄糖苷酶活力的作用。

表 3 不同浓度 50 d 罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞活力的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

细胞浓度 (个/毫升)	50 d 罗汉果皂苷($\mu\text{g/ml}$)			
	50	5	0.5	0.05
5×10^5	98.95±3.26	100.87±3.09	103.84±3.32	106.48±1.53
2×10^5	100.29±5.39	99.55±4.86	103.70±6.73	107.53±3.5

2.4 罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞 α —葡萄糖苷酶活力的影响
50 d 罗汉果皂苷在 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 和 1 $\mu\text{g/ml}$ 时对 Caco—2 细胞 α —葡萄糖苷酶活力有一定程度的促进作用,但各组间差异无统计学意义($P>0.05$);而浓度增加至 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 和 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 时,罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞 α —葡萄糖苷酶活力却呈现出抑制的趋势,但各组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 50 d 罗汉果皂苷对 Caco—2 细胞葡萄糖苷酶活力的影响 [$M(Q)$]

药物浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	葡萄糖浓度变 化量(mmol/L)	抑制率 (%)	Kruskal wallis 检验	
			平均秩次	χ^2
0.0	1.379 (0.740, 2.018)	—	10.00	5.729
0.5	2.498 (1.970, 3.025)	—151.74 (—204.93, —98.56)	16.25	
1.0	1.865 (1.413, 2.321)	—38.86 (—84.75, 7.02)	11.00	
5.0	0.559 (0.000, 1.118)	46.57 (—12.66, 100.00)	7.75	
10.0	0.733 (0.199, 1.268)	26.09 (—27.78, 79.95)	7.50	

3 讨论

α —葡萄糖苷酶可以从低聚糖类底物的非还原性末端切开 α —1,4 糖苷键,释放出葡萄糖,或将游离出的葡萄糖残基以 α —1,6 糖苷键转移到另一个底物上。在小肠中,刷状缘上 α —葡萄糖苷酶将食物中的淀粉、麦芽糖、蔗糖等碳水化合物降解为葡萄糖,并经小肠吸收进入血液,其活性的增加使得食物中多糖类物质转化为血糖的效率增加,有助于升高餐后血糖^[2]。在体外能够抑制 α —葡萄糖苷酶的植物提取物,经口服后对实验动物餐后血糖会产生显著的抑制效果,降低饮食带来的餐后血糖增加^[3]。

本实验研究了不同生长期罗汉果皂苷提取物体外抑制 α —葡萄糖苷酶的活性,通过与阳性对照药阿卡波糖进行比较发现,罗汉果皂苷具有较好的抑制活性,且对 α —葡萄糖苷酶活性抑制作用与剂量具有较大相关性,随着浓度的增加,抑制率不断增强。经过 Lineweaver—Burk 的双倒数作图法,可以看出罗汉果皂苷抑制 α —葡萄糖苷酶活性的作用属于混合型抑制。实验说明罗汉果降血糖作用机制之一是抑制 α —葡萄

糖苷酶的活性,可能具有与阿卡波糖相同的作用机制。为在分子及基因水平上进一步研究其降糖机制提供了依据。

从这三种不同生长期罗汉果皂苷提取物对 α —葡萄糖苷酶的活性抑制情况来看,尽管这些提取物的抑制活性强弱不同,但是所有的罗汉果皂苷提取物对 α —葡萄糖苷酶都有一定的抑制活性作用,可能是含有相同的或相关的活性物质所致,不同生长期提取物的酶抑制活性强弱存在差别,可能是在不同生长期罗汉果皂苷提取物中,活性成分的含量及种类存在差异所致。在本课题组的前期研究中已经发现,用不同生长期罗汉果提取物对小鼠餐后血糖生成影响的实验发现,不同生长期罗汉果提取物均能不同程度地升高小鼠餐后胰岛素水平,在同等剂量下,90 d 成熟罗汉果提取物对胰岛素的刺激作用强于 60 d 罗汉果提取物;但在体外对 α —葡萄糖苷酶活性的抑制实验中发现,90 d 成熟罗汉果提取物对 α —葡萄糖苷酶的抑制能力远不及 60 d 罗汉果^[1]。研究发现,生长日龄在 30 d 以前的嫩果主要含有苦味的二糖苷即罗汉果苷 II,30 d 后开

始有罗汉果苷Ⅲ出现,苷Ⅱ、苷Ⅲ随着生长期的增加而减少,随后有罗汉果甜苷Ⅴ生成并逐渐增加,到生长期 80 d 后含量达到最高^[4-5]。但不同生长期罗汉果皂苷中,主要是哪种罗汉果苷对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用,还是几种罗汉果苷相互作用的结果还有待进一步实验研究证实。

Caco-2 细胞源自人体结肠癌,其结构和功能与人类分化的小肠上皮细胞相似,该细胞与小肠同样具备微绒毛的结构,同时也含刷状缘上皮相关的酶系^[6],因此常应用于活性成分的吸收潜力研究^[7]。Caco-2 细胞可用于研究化学物质的毒性作用^[8],也可于研究活性成分在人体的吸收及排除等转运机制;最重要的是,可借助 Caco-2 细胞研究营养活性成分、植物性成分在肠道代谢机制如降血糖作用的机制研究^[9]。就亚显微结构而言,Caco-2 细胞与人体小肠上皮细胞形态学结构相类似,同样具备细胞极性和紧密连接。此外,人体小肠上皮细胞的胞饮功能稳定性可保持 20 d 左右,而 Caco-2 细胞在这一功能性与之相同^[10]。正是 Caco-2 细胞与小肠上皮细胞性质的相似性使得药物的跨膜转运能够顺利进行。除此之外,存在于 Caco-2 细胞中的转运系统、代谢酶与正常小肠上皮相似,如蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶、碱性磷酸酶、谷氨酰胺转氨酶、葡萄糖醛酸酶、糖类、二肽和氨基酸等^[11]。正是由于这些存在于 Caco-2 细胞中各类胃肠道相关的代谢酶,使得药物在 Caco-2 细胞中具有与人体相类似的吸收环境。

本研究证明罗汉果皂苷本身对 Caco-2 细胞并无抑制其生长的作用。5 $\mu\text{g/ml}$ 和 10 $\mu\text{g/ml}$ 浓度时的罗汉果皂苷表现出抑制 α -葡萄糖苷酶活性的趋势。在 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 和 1 $\mu\text{g/ml}$ 对 Caco-2 细胞 α -葡萄糖苷酶活力有一定程度的促进作用,是否因为细胞活力增加而导致罗汉果皂苷无法有效抑制 α -葡萄糖苷酶活力有待进一步的实验证实。Caco-2 细胞模型上所表达的 α -葡萄糖苷酶具有人源性,所以与其他模型相比,其特异性和敏感性更适用于研究中药微量降糖

有效成分,这将为筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂提供新的思路和方法。在本实验的基础上,可通过继续研究在 Caco-2 细胞模型上罗汉果皂苷对于蔗糖酶、麦芽糖酶、淀粉酶等其他二糖酶的抑制效果,研究罗汉果皂苷对葡萄糖转运蛋白的影响,以便于进一步研究其降血糖机制。

参考文献:

- [1] 夏星,钟振国,刘慧娟,等.不同生长期罗汉果提取物对小鼠餐后血糖生成的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):166-170.
- [2] 刘瑞丽,丁美萍,徐雯,等. α -葡萄糖苷酶抑制剂研究进展[J].药物生物技术,2009,16(4):388-392.
- [3] 张波,李学刚,罗旭梅,等.桑枝提取物对 α -葡萄糖苷酶活性及餐后血糖的影响[J].时珍国医国药,2014,26(6):1325-1327.
- [4] 李典鹏,陈月圆,潘争红,等.不同生长日龄罗汉果苷类成分变化研究[J].广西植物,2004,24(6):546-549.
- [5] 刘金磊,李典鹏,黄永林,等.HPLC 法测定不同生长期罗汉果苷ⅡE,Ⅲ,Ⅴ的含量[J].广西植物,2007,27(4):665-668.
- [6] 杨秀伟,杨晓达,王莹,等.中药化学成分肠吸收研究中 Caco-2 细胞模型和标准操作规程的建立[J].中西医结合学报,2007,5(6):634-641.
- [7] 刘东,张程亮,杨燕,等.人结肠癌 Caco-2 细胞羧酸酯酶的表达及代谢活性[J].世界华人消化杂志,2010,18(3):294-297.
- [8] 孙海燕,廖晓慧,彭光华,等.Caco-2 细胞模型及其在食品营养物质吸收研究中的新进展[J].时珍国医国药,2007,18(10):2573-2575.
- [9] 潘国宇,王广基,孙建国,等.小檗碱对葡萄糖吸收的抑制作用[J].药学学报,2003,38(12):911-914.
- [10] 杨晓改,袁兰,王夔,等.Caco-2 细胞单层模型比较两种具类胰岛素效应的氧钒配合物的小肠吸收能力[J].科学通报,2002,47(20):1550-1555.
- [11] 吴涛,郑娟,张程亮,等.中药肠吸收的研究进展[J].药物与临床,2013,10(6):30-35.

收稿日期:2016-04-27;修回日期:2016-06-23