

# 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒与二甲双胍联用对糖尿病模型小鼠的降糖作用研究<sup>△</sup>

李云巍<sup>1\*</sup>, 李玲<sup>2#</sup> (1.昆明市儿童医院药剂科, 昆明 650034; 2.昆明医科大学生物医学工程中心, 昆明 650031)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0886-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.07

**摘要** 目的:研究双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒(BFOV)与二甲双胍联用对糖尿病模型小鼠的降糖作用。方法:取小鼠尾静脉注射四氧嘧啶建立糖尿病模型后,随机分为模型组、BFOV(18 mg/kg)组、二甲双胍(125 mg/kg)组及联用组,另取正常小鼠作为正常对照组,每组10只;除正常对照组和模型组小鼠灌胃生理盐水外,其余各组小鼠灌胃相应药物,每日1次,连续4周。给药期间,每周检测各组小鼠给药1h后的非空腹血糖水平,给药结束后取各组小鼠肝脏和肌肉,检测其肝糖原、肌糖原、游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHO)、己糖激酶(HK)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)水平。结果:与正常对照组比较,其余各组小鼠给药期间的非空腹血糖水平均明显升高( $P<0.01$ ),除联用组外其余各组小鼠的肝糖原、肌糖原均明显降低( $P<0.05$ );模型组和BFOV组小鼠的FFA、CHO均明显升高( $P<0.05$ ),仅模型组小鼠的TG明显升高( $P<0.05$ );BFOV组和联用组小鼠的HK明显升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,联用组小鼠给药2周后非空腹血糖水平、FFA、TG、CHO均明显降低( $P<0.05$ ),肝糖原、肌糖原均明显升高( $P<0.05$ );BFOV组和联用组小鼠的HK均明显升高( $P<0.05$ );BFOV组、二甲双胍组及联用组小鼠的pAMPK/tAMPK均明显升高( $P<0.05$ ),其中联用组小鼠的HK和pAMPK/tAMPK升高更明显( $P<0.05$ ),其余各组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:BFOV与二甲双胍联用对糖尿病模型小鼠糖脂代谢紊乱具有协同改善作用,其作用机制可能与激活AMPK有关。

**关键词** 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒;二甲双胍;糖尿病;小鼠;己糖激酶;腺苷酸活化蛋白激酶

**Hypoglycemic Effect of Bis( $\alpha$ -furancarboxylato)oxovanadium Combined with Metformin on Diabetic Mice**  
LI Yun-wei<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming 650034, China; 2.Bioengineering Center of Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study hypoglycemic effect of bis( $\alpha$ -furancarboxylato)oxovanadium (BFOV) combined with metformin on diabetic mice. METHODS: Mice was given alloxan via tail vein to induce diabetic model, and then randomly divided into model group, BFOV group (18 mg/kg), metformin group (125 mg/kg) and drug combination group with 10 mice in each group. 10 healthy mice were included in normal control group. Normal control group and model group were given normal saline, while other groups were given relevant medicines intragastrically once a day for consecutive 4 weeks. Postprandial blood glucose of mice was determined 1 h after medication every week during treatment. Liver tissue and muscle of mice were sampled at the end of medication. The levels of liver glycogen, muscle glycogen, free fatty acid (FFA), triglyceride (TG), total cholesterol (CHO), hexokinase (HK) and 5-AMP activated protein kinase (AMPK) were determined. RESULTS: Compared with normal control group, postprandial blood glucose of mice were increased significantly in other groups ( $P<0.01$ ), and the glycogen content of hepatic and skeletal muscle were decreased significantly in those groups except for drug combination group ( $P<0.05$ ); the levels of FFA and CHO in model group and BFOV group were increased significantly ( $P<0.05$ ); TG of model group was increased significantly ( $P<0.05$ ); HK of BFOV group and drug combination group were increased significantly ( $P<0.05$ ). Compared with model group, postprandial blood glucose, FFA, TG and CHO of drug combination group were decreased significantly 2 weeks after medication ( $P<0.05$ ), while the glycogen content of hepatic and skeletal muscle were increased significantly ( $P<0.05$ ); HK of BFOV group and drug combination group both were increased significantly ( $P<0.05$ ); pAMPK/tAMPK of BFOV group, metformin group and drug combination group were all increased significantly ( $P<0.05$ ); the increase of HK and pAMPK/tAMPK were more significant in drug combination group ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance among other groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: BFOV combined with metformin has synergic effect on glucose and lipid metabolism disorder in diabetic model mice, and its mechanism may be associated with the activation of AMPK.

**KEYWORDS** Bis( $\alpha$ -furancarboxylato)oxovanadium; Metformin; Diabete; Mice; Hexokinase; 5-AMP activated protein kinase

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81260502)

\* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0871-63309256。

E-mail:liywei-2007@163.com

# 通信作者:研究员, 博士。研究方向:内分泌药理学。E-mail:

kmli62@yahoo.com.cn

钒作为人体必需的微量元素,能增加胰岛素受体对胰岛素的敏感性,是“胰岛素的促进剂”,可用于治疗和缓解1型和2型糖尿病<sup>[1]</sup>。因此近年来钒化合物作为抗糖尿病药物在国内外引起了广泛的关注。双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒(BFOV)是昆明贵金属研究所设计合成的以糠醛在人体内的代谢产物 $\alpha$ -呋喃

甲酸为配体的新型有机钒配合物(专利号:ZL00128053.8),在多种糖尿病模型动物上均已显示出明显的降低血糖和改善脂质代谢紊乱的作用<sup>[2-4]</sup>。虽然钒是人体必需的微量元素,但钒的安全摄入量很小,提示有机钒的化合物作为药物,特别是需要长期使用的药物,其剂量应严格控制,以避免人体内钒过量引起中毒。

二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物,在临床应用已有50多年的历史。近年来研究表明,二甲双胍可明显减弱外周组织的胰岛素抵抗,其对代谢综合征的改善作用优于磺脲类药物<sup>[5]</sup>,因此受到越来越多的重视,但同时也存在服药量大和长期使用减效的现象。本研究采用BFOV与二甲双胍联合用药,观察其对四氧嘧啶致糖尿病模型小鼠糖代谢和脂代谢的影响,并初步探讨其机制,旨在为BFOV与二甲双胍联合治疗糖尿病提供实验和理论依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

CL-770型临床分光光度计(日本岛津公司);电泳仪、转移电泳仪(北京六一厂)。

### 1.2 药品与试剂

BFOV(昆明贵金属研究所合成并提供,分子质量:289,含钒量:17.61%);二甲双胍片(北京四环制药有限公司,批号:20070606,规格:每片0.25 g);葡萄糖测定试剂盒(上海荣盛生物技术有限公司);甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHO)试剂盒(中生北控生物技术有限公司);游离脂肪酸(FFA)、肌糖原、肝糖原、己糖激酶(HK)试剂盒(南京建成生物工程研究所);腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(pAMPK)(美国Cell Signaling公司)。

### 1.3 动物

健康ICR小鼠,♂,体质量25~30 g,由昆明医科大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号为SCXK(滇)2005-2008。

## 2 方法

### 2.1 糖尿病模型小鼠的制备

参照文献<sup>[5]</sup>选用小鼠50只,禁食6 h,自由饮水,自尾静脉注入四氧嘧啶60 mg/kg,建立高血糖模型。于造模后第4天自小鼠尾静脉取血,用葡萄糖氧化酶法测血糖水平,血糖水平大于11.1 mmol/L的小鼠作为糖尿病模型小鼠。

### 2.2 分组与给药

将糖尿病模型小鼠随机分为模型组、BFOV(18 mg/kg)组、二甲双胍(125 mg/kg)组及其联用组,另取正常小鼠作为正常对照组,每组10只。除正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水外,其余各组小鼠按体质量灌胃给予相应药物20 ml/kg。联用组小鼠先给予BFOV 18 mg/kg,2 h后再给予二甲双胍125 mg/kg,每日1次,连续4周。

### 2.3 指标检测

2.3.1 非空腹血糖水平 实验期间,每组小鼠每周自尾静脉取血,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平。动态观测小鼠非空腹血糖水平,即给药1 h后测得的血糖水平变化。

2.3.2 HK、肌糖原、肝糖原、FFA、TG、CHO、AMPK 实验结束时,取各组小鼠的肝脏、肌肉,分别按试剂盒操作说明测定其HK活性和肝糖原、肌糖原、FFA、TG、CHO含量;用蛋白印迹(Western blotting)法检测肝脏中总AMPK(tAMPK)、pAMPK表达。

### 2.4 统计学分析

采用SPSS 11.5统计软件进行统计学处理。数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 非空腹血糖水平

与正常对照组比较,其余各组小鼠给药期间的非空腹血糖水平均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );实验期间持续在高血糖水平,血糖水平均大于11.1 mmol/L。与模型组比较,联用组小鼠给药2周后非空腹血糖水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );BFOV组、二甲双胍组小鼠的非空腹血糖水平仅有降低趋势,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。其余各组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组小鼠给药期间的非空腹血糖水平比较见表1。

表1 各组小鼠非空腹血糖水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$ )  
Tab 1 Comparison of postprandial blood glucose of mice among those groups( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$ )

组别	给药时间,周				
	0	1	2	3	4
正常对照组	5.08 ± 0.17	5.15 ± 0.21	5.33 ± 0.24	5.09 ± 0.26	5.11 ± 0.31
模型组	19.51 ± 1.80*	25.57 ± 4.94*	25.98 ± 3.27*	25.87 ± 3.36*	24.93 ± 3.06*
BFOV组	19.52 ± 1.97*	23.24 ± 4.28*	23.33 ± 5.02*	23.64 ± 4.99*	23.03 ± 3.84*
二甲双胍组	19.52 ± 2.10*	22.57 ± 3.23*	22.97 ± 2.99*	22.87 ± 1.98*	22.09 ± 3.03*
联用组	19.51 ± 0.87*	20.77 ± 1.88*	21.72 ± 3.80**	21.73 ± 2.92**	20.95 ± 2.34**

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P < 0.05$

Note:vs. normal control group,\* $P < 0.01$ ; vs. model group,\*\* $P < 0.05$

### 3.2 肝脏中HK活性

正常对照组、模型组、BFOV组、二甲双胍组及其联用组小鼠肝脏中HK活性分别为(1.54 ± 0.58)、(1.10 ± 0.44)、(1.81 ± 0.76)、(1.59 ± 0.71)、(2.79 ± 0.99) U/g(prot)。与正常对照组和模型组比较,BFOV组和联用组小鼠肝脏中HK活性明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与BFOV组和二甲双胍组比较,联用组小鼠肝脏中HK活性也明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余各组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3.3 肌糖原、肝糖原含量

与正常对照组比较,模型组、BFOV组和二甲双胍组小鼠的肌糖原和肝糖原含量均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与模型组比较,联用组小鼠的肌糖原和肝糖原含量均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );BFOV组和二甲双胍组小鼠的肌糖原和肝糖原含量均有升高趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。其余各组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组小鼠给药后的肌糖原、肝糖原含量比较见图1。

### 3.4 肝脂质含量

与正常对照组比较,模型组小鼠肝组织中CHO、TG、FFA含量均明显升高,BFOV组小鼠肝组织中CHO、FFA含量均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与模型组比较,联用组小鼠肝组织中CHO、FFA含量均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余各组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组小鼠给药后的FFA、TG、CHO含量比较见表2。

### 3.5 肝脏中AMPK表达

结果表明,与模型组比较,BFOV组、二甲双胍组及联用组小鼠肝脏中pAMPK/tAMPK均明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与BFOV组和二甲双胍组比较,联用

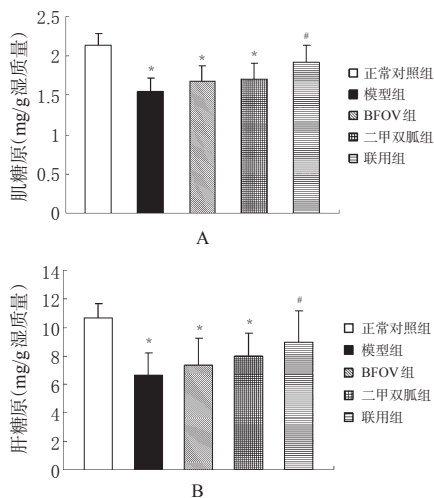


图1 各组小鼠肝糖原、肌糖原含量比较

A. 肌糖原; B. 肝糖原

注:与正常对照组比较, \* $P < 0.01$ ;与模型组比较, # $P < 0.05$

Fig 1 Comparison of the glycogen content of hepatic and skeletal muscle among those groups

A. muscle glycogen; B. liver glycogen

Note: vs. normal control group, \* $P < 0.01$ ; vs. model group, # $P < 0.05$

表2 各组小鼠FFA、TG、CHO含量比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 Comparison of the contents of FFA, TG and CHO among those groups ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	TG, mmol/L	CHO, mmol/L	FFA, $\mu\text{mol/g prot}$
正常对照组	0.72 $\pm$ 0.08	0.41 $\pm$ 0.02	61.21 $\pm$ 2.68
模型组	0.91 $\pm$ 0.08**	0.51 $\pm$ 0.06**	81.07 $\pm$ 13.36**
BFOV组	0.84 $\pm$ 0.11	0.47 $\pm$ 0.06*	74.64 $\pm$ 17.78*
二甲双胍组	0.83 $\pm$ 0.11	0.45 $\pm$ 0.09	71.99 $\pm$ 11.56
联用组	0.81 $\pm$ 0.09*	0.44 $\pm$ 0.07*	65.57 $\pm$ 12.14*

注:与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, # $P < 0.05$

组小鼠肝脏中pAMPK/tAMPK明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余各组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组小鼠肝组织中tAMPK、pAMPK表达的电泳图见图2, pAMPK/tAMPK灰度值比较见图3。

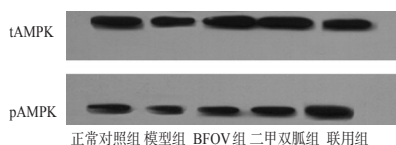


图2 各组小鼠肝组织中tAMPK、pAMPK表达的电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of the expression of tAMPK and pAMPK in liver tissue of mice among those groups

#### 4 讨论

本实验以四氧嘧啶作为诱导剂复制了糖尿病模型小鼠,发现较低剂量的BFOV或二甲双胍单独给药时仅有降低糖尿病模型小鼠血糖水平的趋势( $P > 0.05$ ),而两者联合用药却显著降低了糖尿病模型小鼠的非空腹血糖水平。前期研究表明,灌胃给予BFOV剂量达到28.9~57.8 mg/kg,才能降低糖尿病模型小鼠的血糖水平;而与二甲双胍联合用药后,仅用18 mg/kg BFOV就可明显降低糖尿病模型小鼠血糖水平<sup>[2]</sup>。这同

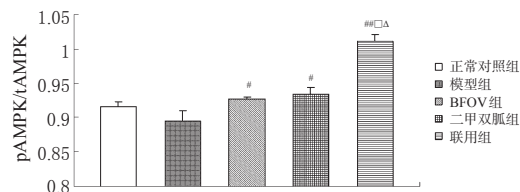


图3 各组小鼠肝组织中pAMPK/tAMPK灰度值比较

注:与模型组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ;与BFOV组比较, □ $P < 0.05$ ;与二甲双胍组比较, ^ $P < 0.05$

Fig 3 Comparison of pAMPK/tAMPK in liver tissue of mice among those groups

Note: vs. model group, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; vs. BFOV group, □ $P < 0.05$ ; vs. metformin group, ^ $P < 0.05$

时也降低了二甲双胍的用量(125 mg/kg,相当于临床用量的6倍),提示BFOV能够通过与口服降糖药二甲双胍联合使用而降低钒的用量。

糖原是体内糖的储存形式,其主要储存于肝脏和骨骼肌中。有研究发现,糖尿病患者肝糖原合成功能降低<sup>[6-7]</sup>,而肌糖原含量明显低于正常人群<sup>[8]</sup>。本研究也显示,四氧嘧啶性糖尿病模型小鼠的肌糖原、肝糖原含量显著低于正常对照组小鼠,而单独使用BFOV或二甲双胍仅有增加糖尿病模型小鼠糖原合成的趋势;但两者联合使用却能显著增加肌糖原、肝糖原的含量,表明BFOV与二甲双胍联合使用增强了骨骼肌和肝脏对葡萄糖的处理能力,使肌糖原、肝糖原的合成增加,以促进体内血糖的去路来调节体内糖代谢的动态平衡。

HK是糖酵解的关键酶之一,在葡萄糖的利用中起重要作用。本实验发现,BFOV也能显著增加糖尿病模型小鼠肝脏中HK的活性,二甲双胍则不然;而当两者联合使用时糖尿病模型小鼠中HK活性大幅升高,提示BFOV和二甲双胍的联合使用能显著增加糖尿病模型小鼠的HK活性,从而增加葡萄糖的氧化,提高对葡萄糖的利用,起到协同降糖的作用。

糖尿病在糖代谢紊乱的同时,还存在脂代谢紊乱。前期研究表明,BFOV有抑制脂肪分解、促进脂质合成的作用<sup>[9]</sup>。在本实验中,BFOV和二甲双胍灌胃给药后显著降低了糖尿病模型小鼠肝脏中TG、CHO、FFA的含量,提示BFOV和二甲双胍联合使用能协同改善脂代谢紊乱,减轻脂毒性,且有利于糖尿病并发症的预防与治疗。

AMPK是一种重要的蛋白激酶,可以增加骨骼肌对葡萄糖的摄取,增加糖原合成,抑制糖异生,抑制脂解作用,抑制脂肪酸合成,减轻胰岛 $\beta$ 细胞的脂毒性等<sup>[10]</sup>。近年来研究发现,二甲双胍是先通过激活AMPK,再通过AMPK抑制下游相关酶的活性来调节糖和脂肪的代谢<sup>[11-12]</sup>。在本实验中也发现,二甲双胍增加了糖尿病模型小鼠AMPK的活性,另外值得注意的是BFOV也增加了AMPK的活性,提示BFOV除通过促进胰岛素信号转导发挥作用外,激活AMPK是另一条重要途径。这是首次发现钒类化合物具有激活AMPK活性的作用,但究竟是直接激活AMPK还是通过上游激酶激活AMPK还不清楚,值得进一步研究。此外,本研究发现联用组糖尿病模型小鼠AMPK的活性增加更显著,优于单独使用BFOV或二甲双胍,提示BFOV和二甲双胍对AMPK的活性有协同激活作用。

综上所述,BFOV和二甲双胍联合用药对糖尿病模型小鼠糖脂代谢紊乱的改善具有协同作用,其作用机制可能与协同激活AMPK途径来增加机体对葡萄糖的储存和利用而使血糖降低有关;另外,其还可通过激活AMPK来抑制脂肪分解,抑制脂肪酸和胆固醇合成,从而改善脂代谢紊乱。

# 一枝蒿不同溶剂提取物抗病毒作用的谱效关系研究<sup>△</sup>

秦子茹<sup>1,2\*</sup>, 贺金华<sup>2</sup>, 顾政一<sup>2#</sup>, 沙先谊<sup>3</sup>(1.新疆医科大学药学院药剂教研室, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆药物研究所, 乌鲁木齐 830004; 3.复旦大学药学院药剂教研室, 上海 201203)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0889-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.08

**摘要** 目的:研究一枝蒿不同溶剂提取物抗病毒作用的谱效关系。方法:采用高效液相色谱(HPLC)法构建一枝蒿不同溶剂提取物的指纹图谱;进行体外抗流感病毒、乙型肝炎病毒试验,比较其生理活性的差异;采用灰色关联度分析其谱效关系。结果:在构建的一枝蒿不同溶剂提取物的HPLC指纹图谱中确定了9个共有特征峰;各特征峰所代表的各化学成分(以特征峰编号作为该特征峰所代表的化学成分名称)在抗流感病毒中作用的大小顺序依次为9>4>8>6>1>3>7>2>5;在抗乙型肝炎病毒中作用大小顺序依次为7>9>5>8>4>2>1>6>3。结论:一枝蒿不同溶剂提取物的HPLC指纹图谱具有明显的差异,其抗病毒活性与指纹图谱具有一定的相关性。

**关键词** 一枝蒿;提取物;高效液相色谱法;指纹图谱;谱效关系

## Study on the Spectrum-effect Relationship of Anti-virus Effect of *Artemisia rupestris* Extracts from Different Solvents

QIN Zi-ru<sup>1,2</sup>, HE Jin-hua<sup>2</sup>, GU Zheng-yi<sup>2</sup>, SHA Xian-yi<sup>3</sup>(1.Dept. of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2.Xinjiang Institute of Materia Medic, Urumqi 830004, China; 3.Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the spectrum-effect relationship of anti-virus effect of *Artemisia rupestris* extracts from different solvents. METHODS: The fingerprint chromatogram of *A. rupestris* extracts from different solvents was constructed by HPLC. The differences of physiological activity were compared by anti-influenza virus and anti-hepatitis B virus tests *in vitro*. The spectrum-effect relationship was analyzed using gray relational grades. RESULTS: Nine characteristic peaks were determined in the HPLC fingerprint chromatogram of *A. rupestris* extracts from different solvents. The represented chemical composition of each characteristic peak (characteristic peak number as the name of the chemical composition of this characteristic peak) on the contribution of different peak to inhibit the influenza virus was ranked with 9>4>8>6>1>3>7>2>5; the contribution of different peak to inhibit the hepatitis B virus was ranked with 7>9>5>8>4>2>1>6>3. CONCLUSIONS: There are significant differences in HPLC fingerprint chromatogram of *A. rupestris* extracts from different solvents, and their antiviral activity are correlated with fingerprint chromatogram.

**KEYWORDS** *Artemisia rupestris*; Extracts; HPLC; Fingerprint chromatogram; Spectrum-effect relationship

## 参考文献

- [1] Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds[J]. *Diabet Med*, 2005, 22(1): 2.
- [2] 谢明进, 刘伟平, 李玲, 等. 双(α-呋喃甲酸)氧钒的合成和抗糖尿病活性[J]. *化学学报*, 2002, 60(5): 892.
- [3] Xie M, Gao L, Li L, et al. A new orally active antidiabetic vanadyl complex: bis(α-furancarboxylato)oxovanadium(IV)[J]. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(2): 546.
- [4] Niu Y, Liu W, Tian C, et al. Effects of bis(α-furancarboxylato)oxovanadium(IV) on glucose metabolism in fat-fed/streptozotocin-diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 572(2/3): 213.
- [5] Vogel HG, Vogel WH. 药理学实验指南: 新药发现和药理学评价[M]. 杜冠华, 李学军, 张永祥, 译. 北京: 科学出版社, 2001: 699-700.
- [6] Bischof MG, Bernroider E, Krssak M, et al. Hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes after long-term near normoglycemia[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 49.
- [7] Krssak M, Brehm A, Bernroider E, et al. Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(12): 3 048.
- [8] He J, Kelley DE. Muscle glycogen content in type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(5): E1 002.
- [9] 李艳蓉, 高丽辉, 马燕琳, 等. 双(α-呋喃甲酸)氧钒的胰岛素样作用[J]. *药学报*, 2008, 43(3): 318.
- [10] 解雪芬, 朱毅. AMPK与代谢综合征[J]. *基础医学与临床*, 2006, 26(1): 27.
- [11] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1 167.
- [12] 李星霞, 余奇, 郭澄. 二甲双胍的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(8): 760.

(收稿日期: 2014-06-03 修回日期: 2014-09-08)

(编辑: 张 静)

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.U1303224)

\* 硕士研究生。研究方向: 药学。E-mail: 281528274@qq.com

# 通信作者: 研究员。研究方向: 药物新制剂与新剂型。电话: 0991-2828537。E-mail: zhengyi087@126.com