

何首乌中二苯乙烯氧苷降血糖靶点筛选及体内外降血糖活性研究

史永恒^{1,2}, 袁欣¹, 党明¹, 张晓双¹, 刘继平^{1,2}, 王斌^{1,2*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省中医药管理局中药药效机制与物质基础重点实验室, 陕西 咸阳 712046

摘要: 目的 研究何首乌中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2- β -D-葡萄糖苷 (简称二苯乙烯氧苷, TSG) 降血糖的靶点以及体内外抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 和 α -葡萄糖苷酶的活性。方法 采用分子对接法考察 TSG 与糖尿病相关靶点的结合强弱, 糖尿病相关靶点结构取自蛋白质数据库或文献; 采用荧光标记的脱氧葡萄糖 (1-NBDG) 和 4-硝基苯基- α -D-葡萄糖苷 (PNPG) 作为底物对 TSG 进行体外抑制 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶活性测试, 采用大鼠口服糖耐量实验及促尿糖实验对 TSG 进行体内活性测试。结果 TSG 与 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶的分子对接得分分别为-9.35 和-5.44, 接近阳性对照的-9.79 和-5.58, 表明 TSG 可能对 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用; 体外实验显示, TSG 在浓度为 10 μ mol/L 时对 SGLT 的抑制率为 21.6%, 在 100 μ mol/L 对 α -葡萄糖苷酶的抑制率达 32.5%, 大鼠体内实验显示 TSG 在 120 mg/kg 时血糖抑制率为 (9.3 $\pm$ 1.0)%, 尿糖量为 (435.5 $\pm$ 84.0) mg/kg, 体现出一定的降血糖作用。结论 TSG 体外具有抑制 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶活性, 体内具有较弱的降血糖和促尿糖活性, 有可能作为一类具有双靶点抑制作用的降血糖药物的先导化合物。

关键词: 何首乌; 二苯乙烯氧苷; 分子对接; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; α -葡萄糖苷酶; 降血糖活性

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4378-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.017

Target screening and antihyperglycemic activity on SGLT2 and α -glucosidase *in vitro* and *in vivo* of TSG from *Polygonum multiflorum*

SHI Yong-heng^{1,2}, YUAN Xin¹, DANG Ming¹, ZHANG Xiao-shuang¹, LIU Ji-ping^{1,2}, WANG Bin^{1,2}

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Key Laboratory of Pharmacodynamics and Material Basis of Chinese Medicine, Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: **Objective** To study the mechanism that TSG can reduce plasma glucose level by inhibiting sodium-dependent glucose cotransporters 2 (SGLT2) and α -glucosidase *in vitro* and *in vivo*. **Methods** Molecular docking method was used to study the binding affinities of TSG and diabetes related targets. The structures of targets were taken from Protein Data Bank or references. 1-NBDG and PNPG were used as the substrates for the inhibition assays of TSG against SGLT2 and α -glucosidase respectively *in vitro*. The antihyperglycemic activity of TSG was operated by oral glucose tolerance test (OGTT) and urinary glucose excretion (UGE) test in rats. **Results** TSG was identified as the inhibitors of SGLT2 with the docking score of -9.35 less than -9.79 of dapagliflozin as the positive control and α -glucosidase with the docking score of -5.44 compared to -5.58 of acarbose as the positive control. TSG showed the inhibitory rate of 21.6% at the dose of 10 μ mol/L against SGLT2 and 32.5% at the dose of 100 μ mol/L *in vitro* test. Compared with model group, the group of 120 mg/kg dose had significant difference ($P < 0.05$) but the overall effect was not as strong as dapagliflozin in OGTT and UGE test. The result of rat *in vivo* test showed that glucose inhibition rate of TSG (120 mg/kg) was (9.3 $\pm$ 1.0)%, urinary glucose content was (435.5 $\pm$ 84.0) mg/kg, which showed certain hypoglycemic effect. **Conclusion** TSG exhibited antiglycemic activity through inhibiting SGLT2 and α -glucosidase, which was considered to be a new lead compound of dual target inhibitors.

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb.; TSG; molecular docking; sodium-dependent glucose cotransporters 2; α -glucosidase; antihyperglycemic activity

收稿日期: 2019-04-03

基金项目: 陕西省教育厅专项科研项目 (18JK0224); 陕西中医药大学学科创新团队 (2019-YL13)

作者简介: 史永恒, 讲师, 博士, 研究方向为天然来源先导化合物的设计、合成与构效关系的研究。

Tel: 18291497169 E-mail: shiyongheng1986@aliyun.com

*通信作者 王斌 E-mail: wangbin812@126.com

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 在中国传统医药中应用非常广泛, 是许多处方药的重要组成药物。何首乌具有保护肝脏、抗氧化、抗炎、抗老化、修复 DNA、调血脂等生物活性。研究表明何首乌的乙醇提取物能显著降低高血糖模型大鼠的血糖水平, 其机制可能与提高胰岛素表达、抑制胰岛细胞凋亡有关^[1], 而何首乌的甲醇提取物可显著抑制 α -葡萄糖苷酶的活性^[2]。现代药理学研究表明何首乌中的天然产物 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2- β -O-葡萄糖苷(简称二苯乙烯苷, TSG) 具有降血糖作用^[3]; 袁炜^[4]发现何首乌中的 TSG 对 α -葡萄糖苷酶有抑制活性; 王婷等^[5]发现 TSG 在 100 mg/kg 通过抑制氧化应激可有效降低胰岛素抵抗指数, 提高胰岛素敏感指数, 改善糖脂代谢紊乱, 本课题组前期研究发现与 TSG 具有极其相似结构的 3,4',5-三羟基二苯乙烯-3- β -O-葡萄糖苷(虎杖苷) 及其衍生物具有抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 的作用^[6]。故基于以上基础, 本研究拟通过分子对接法初步筛选 TSG 可能的降血糖靶点, 并对得分较好的靶点进行体内活性验证, 从而初步揭示 TSG 降血糖作用及其机制。

1 材料

1.1 药品及主要试剂

荧光脱氧葡萄糖 (1-NBDG, 药明康德新药开发有限公司, 批号 ET4099-7-P1); 达格列净(原料药, 质量分数>98%, 上海瀚香生物科技有限公司, 批号 2014102202); 4-硝基苯基- α -D-葡萄糖苷 (PNPG, 批号 20171026)、阿卡波糖(批号 20170828)、TSG(批号 20171105, 质量分数>98%), 成都艾娜华化学制

剂有限公司; 其他所用试剂均为商业用分析纯。

1.2 细胞与动物

稳定过表达 SGLT2 的人胚胎肾上皮细胞 HEK293, 由中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心提供, 培养于高糖 DMEM 培养液中(含 10%胎牛血清、50 U/mL 青霉素及 50 μ g/mL 链霉素), 培养条件为 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、湿度 95%; SPF 级 SD 雄性大鼠, 体质量为 180~220 g, 由西安交通大学医学部实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(陕) 2012-003。

1.3 仪器

Radiance 2100 CLSM 激光共聚焦扫描显微镜 (Bio-Rad 公司); MCO-15AC CO₂ 培养箱 (Sanyo 公司); Enspire 荧光酶标仪 (Perkinelmer 公司); Contour plus 拜安进血糖仪 (Bayer 公司)。

2 方法

2.1 分子对接实验

从蛋白质数据库 (www.rcsb.org) 依次下载糖尿病相关靶点(表 1) 的晶体结构, 对于没有晶体结构的 GPR40 和 SGLT2, 其结构取自文献并分别选择 GW9508^[7]和达格列净^[8-9]作为阳性对照, 其他靶点以晶体结构原配体为阳性对照。在 Schrödinger 软件中对受体结构用 Protein Preparation Wizard 模块分别进行加氢、加电荷、去除结晶水等处理, 并在 Glide 模块中以原配体为中心(GPR40 和 SGLT2 以文献报道活性位点残基为中心)生成格点文件; 以 LigPrep 模块进行配体处理, 选择 Epik 方法生成 pH 值为 7 $\pm$ 2 的所有可能构象。最后, 采用 Glide 模块进行分子对接, 精度选为标准精度。

表 1 糖尿病相关靶点及 PDB 编号

Table 1 Diabetes target proteins and PDB code

靶点名称	靶点缩写	PDB 编号	阳性对照物
过氧化物酶体增殖体激活受体 γ	PPAR γ	2F4B	EHA
醛糖还原酶	AR	1EL3	I84 (IDD384)
磷酸二酯酶 3B	PDE3B	1SO2	666
蛋白酪氨酸磷酸酶 1B	PTP1B	2NT7	902
钠-葡萄糖协同转运体	SGLT2	无 ^[7]	达格列净
G-蛋白偶联受体 40	GPR40	无 ^[8]	GW9508
α -葡萄糖苷酶	α -glucosidase	5NN8	ACR (Acarbose)
二肽基肽酶-4	DPP4	1X70	715 (Sitagliptin)
葡萄糖激酶	GK	5V4X	8WJ
11 β -羟基类固醇脱氢酶	11 β -HSD	3H6K	33T
腺苷酸激活蛋白激酶	AMPK	5UFU	85V
果糖-1,6-二磷酸酶	FBP1	3A29	2T0

2.2 体外抑制 SGLT2 活性实验

采用稳定过表达 SGLT2 的 HEK293 细胞模型,并以新的、稳定的 1-NBDG 为底物进行葡萄糖转运实验,按照文献评价方法^[10]初步评价化合物对模型细胞的 SGLT2 摄取功能的抑制强度。将浓度为 3×10^8 个/L 的过表达 SGLT2 的 HEK293 细胞按 100 μ L/孔细胞铺板,90%融合后,低糖无血清 DMEM 培养基处理 2 h,非特异性摄取缓冲液 (Na^+ -free buffer) / Na^+ 依赖性摄取缓冲液 (Na^+ -buffer) 洗 1 遍,加入含有 1-NBDG (100 μ mol/L) 的摄取液进行葡萄糖摄取。 Na^+ -buffer 含 120 mmol/L NaCl、4.7 mmol/L KCl、1.2 mmol/L MgCl_2 、2.2 mmol/L CaCl_2 、10 mmol/L Hepes, pH 7.4。 Na^+ -free buffer 含 140 mmol/L 氯化胆碱、4.7 mmol/L KCl、1.2 mmol/L MgCl_2 、2.2 mmol/L CaCl_2 、10 mmol/L Hepes, pH 7.4。将浓度均为 10 μ mol/L 的达格列净和 TSG 溶液按 50 μ L/孔依次加入到上述培养板中,各设 3 个复孔,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 摄取 4 h;加入预冷的终止液(含有 0.5 mmol/L 根皮苷的摄取缓冲液);荧光显微镜下观察细胞内荧光强度。0.1 mol/L NaOH 裂解细胞,转移至 96 孔透明底黑板中,采用荧光酶标仪检测细胞内 1-NBDG 的含量(激发波长/发射波长:485 nm/535 nm)。采用荧光酶标仪检测细胞裂解液的荧光强度。

2.3 体外抑制 α -葡萄糖苷酶活性实验

以文献报道的方法测定 TSG 抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[11-12]。本实验分为阳性对照组(阿卡波糖 100 μ mol/L)、对照组和 TSG 组(100 μ mol/L),在 160 μ L 的 96 孔板中进行,每组 3 个平行孔。在孔中依次加入 20 μ L 0.1 mol/L 的磷酸缓冲液(pH 7.0)、20 μ L 底物溶液(2.5 mmol/L 的 PNPG 溶于 0.1 mol/L 磷酸缓冲液)和 20 μ L 100 μ mol/L 的 TSG 溶液,混合均匀,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴振荡 10 min,混合均匀后,再加入 20 μ L 的 α -葡萄糖苷酶溶液(0.2 U/mL 的 α -葡萄糖苷酶溶解于含有 0.2% BSA 的 0.01 mol/L 的磷酸缓冲液),充分混匀,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴反应 20 min。结束后加入 80 μ L 0.2 mol/L 的 Na_2CO_3 溶液终止反应。由于 PNPG 在 α -葡萄糖苷酶的作用下能水解产生葡萄糖和 4-硝基苯,而 4-硝基苯在 405 nm 处有最大吸收,测定其吸光度(A)值,根据公式便可计算出各样品的抑制率。

$$\text{抑制率} = 1 - (A_{\text{受试}} - A_{\text{对照}}) / (A_{\text{阳性}} - A_{\text{对照}})$$

2.4 体内降血糖活性实验

2.4.1 大鼠高血糖模型制备 将 60 只体质量 180~200 g 的雄性 SD 大鼠于 SPF 级实验室进行适应性饲

养 1 周,造模前禁食 12 h,自由饮水,取 8 只大鼠作为对照组,其余 52 只大鼠 ip 链脲佐菌素(60 mg/kg)-柠檬酸钠缓冲液,3 d 后,除去死亡的 2 只大鼠,其他大鼠尾尖取血,选取血糖值大于 16.7 mmol/L 的作为高血糖模型大鼠,共 45 只,任选其中的 40 只为实验用模型大鼠。

2.4.2 大鼠口服糖耐量和尿糖的测定 将 40 只糖尿病模型大鼠随机分为 5 组,每组 8 只,代谢笼中饲养,分别为模型组、达格列净(阳性药,10 mg/kg)组和 TSG (30、60、120 mg/kg^[13-14])组。各组大鼠禁食 16 h 后,ig 给药,对照组和模型组给予相同体积的生理盐水,给药组 ig 给予相应的药物,0.5 h 后各组大鼠再 ig 给予葡萄糖溶液(2 g/kg)。采用血糖仪测定大鼠给予葡萄糖后 0、30、60、120、180、240 min 时血糖值,记录血糖变化。根据葡萄糖耐量曲线下面积(AUC)计算血糖抑制率。同时收集当天 24 h 内大鼠尿液,采用葡萄糖测定试剂盒测定尿液中葡萄糖的浓度,计算每只大鼠的尿糖量。

$$\text{血糖抑制率} = (\text{AUC}_{\text{模型}} - \text{AUC}_{\text{药物}}) / (\text{AUC}_{\text{模型}} - \text{AUC}_{\text{对照}})$$

2.5 统计学分析

数据的统计分析采用 SPSS 19.0 软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 TSG 与糖尿病相关靶点的分子对接结果

分子对接结果见表 2。TSG 与 SGLT2 的对接结果最好,得分为-9.35,略弱于阳性对照达格列净的-9.79,两者的差异度[差异度=(TSG 对接得分的绝对值-阳性对照药对接得分的绝对值)/阳性对照药对接得分的绝对值]为-4.4%,TSG 与 SGLT2 中的 Asn75、Glu99、Asn101 和 Trp291 形成 5 个氢键。从图 1-A 中可知 TSG 与 SGLT2 受体的静电作用与达格列净相近,但由于 TSG 的胍元部分的疏水占据情况不如达格列净,使得 TSG 与 SGLT2 的总体作用强度不及达格列净,因此对基于 TSG 的分子结构,设计新的化合物可能获得对接打分更好的化合物;其次在图 1-B 中 TSG 与 α -葡萄糖苷酶的对接结果良好,对接得分为-5.44,略弱于阳性对照的-5.58,差异度仅为-2.5%,其与酶中的 Arg281、Asp282 和 Asp518 形成 4 个氢键;而 TSG 与其他靶标的对接得分普遍远弱于阳性对照。从分子对接结果可知,TSG 对 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶结合强,而对其他靶点作用弱,因此推测 TSG 有可能通过抑制双靶点 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶发挥其降血糖作用。

表 2 TSG 与糖尿病靶点的分子对接结果

Table 2 Molecule docking of TSG and diabetes target proteins

靶点	阳性得分	TSG 对接得分	得分差异度/%	TSG 与靶点的结合氢键数
PPAR γ	-11.17	-8.10	-27.5	4 (Glu259、Thr268、Gly284)
AR	-7.65	-6.70	-12.4	3 (Trp20、His110、Val297)
PDE3B	-10.17	-9.38	-7.8	3 (Glu851、Asp937、Gln988)
PTP1B	-9.28	-5.63	-39.3	6 (Asp29、Asp48、Arg254、Gly259、Gln262)
SGLT2	-9.79	-9.35	-4.5	4 (Asp285、Asp518、Arg281)
GPR40	-9.02	-7.91	-12.3	6 (His86、Ala146、Ala173、Asn244、Arg258)
α -glucosidase	-5.58	-5.44	-2.5	4 (Arg281、Asp282、Asp518)
DPP4	-6.81	-5.40	-20.7	4 (Glu205、Glu206、Tyr662)
GK	-10.76	-8.60	-20.1	5 (Arg63、Gly97、Gln98、Tyr214)
11 β -HSD	-8.72	-8.07	-7.5	2 (Leu171、Pro178)
AMPK	-8.11	-6.40	-21.1	5 (Val11、Lys29、Lys31、Arg107、Asp108)
FBP1	-8.73	-5.78	-33.8	4 (Glu20、Thr31、Asp178)

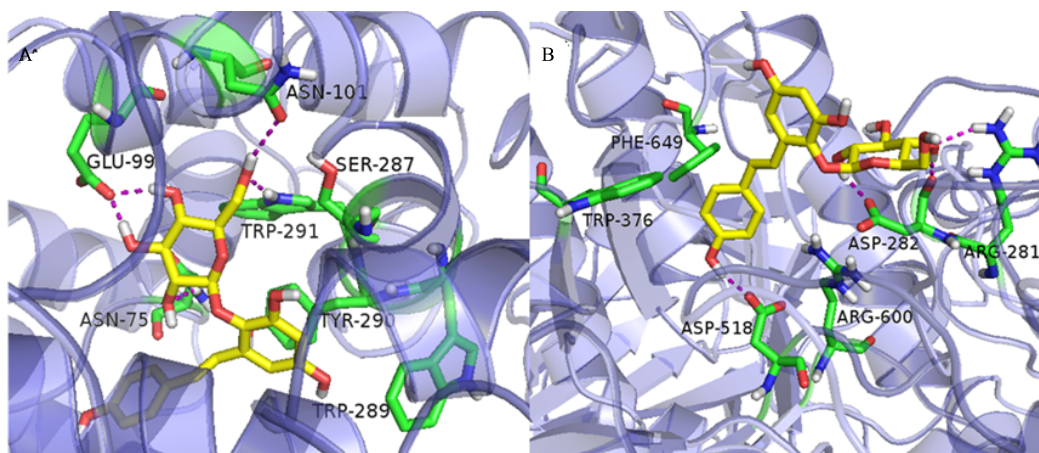


图 1 TSG 与 SGLT2 (A) 和 α -葡萄糖苷酶 (B) 的结合模式

Fig. 1 Binding modes of TSG with SGLT2 (A) and α -glucosidase (B)

3.2 TSG 对 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶活性的影响

体外活性测试表明, TSG 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 SGLT2 的抑制率只有 21.6%, 远远低于同浓度阳性对照药达格列净的 101.7%; 而 TSG 在 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖苷酶的抑制率达 32.5%, 低于同浓度阳性对照药阿卡波糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制率 63.7%。TSG 对 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶有双靶点抑制作用, 但作用强度低于阳性对照药达格列净和阿卡波糖。

3.3 对糖尿病大鼠口服糖耐量和尿糖的影响

结果见表 3, TSG 在尿糖和糖耐量实验中分别表现出一定的促尿糖活性和降血糖活性。在糖耐量实验中, TSG 在 30、60、120 mg/kg 时, 血糖抑制率分别为 4.5%、5.2%、9.3%; 在尿糖实验中, 随着

表 3 TSG 对大鼠口服糖耐量和尿糖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 OGTT and UGE for TSG ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	血糖 抑制率/%	尿糖量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)
对照	—	—	29.5 $\pm$ 2.5
模型	—	—	115.5 $\pm$ 16.5 $^{\Delta}$
达格列净	10	55.2 $\pm$ 6.1	4 865.5 $\pm$ 314.5**
TSG	30	4.5 $\pm$ 0.4	167.5 $\pm$ 38.5
	60	5.2 $\pm$ 0.3	267.4 $\pm$ 62.5
	120	9.3 $\pm$ 1.0	435.5 $\pm$ 84.0*

与对照组比较: $^{\Delta}P < 0.05$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$^{\Delta}P < 0.05$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

TSG 剂量的增大, 尿糖量逐渐增加, 但与模型组比较, 只有 120 mg/kg 剂量组差异显著($P < 0.05$)。

对比同一剂量下,随着尿糖量的增加,TSG 的血糖抑制率也增加,但 TSG 对 2 个指标的药效强度都远远低于达格列净(10 mg/kg)。

4 讨论

临床研究表明,SGLT2 抑制剂具有高效、安全和耐受的特点,已成为一种新的有效控制血糖水平的治疗方法,单独使用或者联合其他降糖药使用时药效温和,耐受性好,低血糖风险低^[15-16],而 α -葡萄糖苷酶抑制剂已是一种成熟的降血糖药物,临床应用广泛,但是兼有抑制 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶活性的药物报道较少。

本实验研究结果显示,TSG 在与 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶的分子对接中表现出良好的结合能力,与阳性对照的得分相差度很小,显示 TSG 可能对 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶同时具有抑制作用;体外实验也验证了这一理论推测,在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时 TSG 对 SGLT2 的抑制率为 21.6%,在 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖苷酶的抑制率达 32.5%,而阿卡波糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制率也仅为 63.7%,因此 TSG 在体外实验中呈现出很好的双靶点抑制活性,是潜在的一类具有 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶双靶点抑制活性的化合物。为了进一步评价 TSG 的降血糖活性,本研究对高血糖模型大鼠 ig TSG,观察 TSG 在大鼠体内对口服糖耐量和尿糖量的影响。结果显示,TSG 的血糖抑制率和尿糖量的增加呈现剂量依赖性,说明 TSG 可通过抑制肾脏 SGLT2 的活性,从而降低血糖。但与模型组比较,其降血糖活性只有在 120 mg/kg 剂量时才存在显著差异($P < 0.05$),因此 TSG 的体内降血糖活性并不理想。这可能与 TSG 的分子结构有关。TSG 具有二苯乙烯氧苷结构,携带有多个醇羟基和酚羟基,极性大,在大鼠体内不易吸收^[17]、生物利用度低,而且在体内结构不稳定、易被 β -葡萄糖苷酶代谢,导致活性大大减弱^[18]。

因此 TSG 作为兼有 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶双靶点抑制活性的化合物,虽然体外活性表现较好,但体内活性并不理想,不适宜作为 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶双靶点先导化合物。不过基于 TSG 的分子结构可以设计、合成新的双靶点化合物,如将分子结构中的部分羟基酯化或者醚化,增大分子的脂溶性,提高分子的生物利用度;如将氧苷设计为碳苷或者氮苷等苷类化合物,避免 β -葡萄糖苷酶的水解,增加其稳定性,延长其半衰期等参数,这对寻

找兼有 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶双靶点抑制活性的新型降血糖化合物有很好的指导意义。

参考文献

- [1] 陈俊,李兴,朱丽英,等.制何首乌对链脲佐菌素糖尿病大鼠降血糖作用及其机制探讨[J].中国临床药理学杂志,2015,31(1):52-55.
- [2] 康文艺,张旭,刘瑜新.何首乌对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性[J].精细化工,2009,26(10):965-967.
- [3] Tang W, Li S, Liu Y, *et al.* Anti-diabetic activities of cis-andtrans-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -glucopyranoside from *Polygonum multiflorum* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(8): 1600871.
- [4] 袁炜.何首乌的化学成分研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [5] 王婷,范益.何首乌二苯乙烯苷对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的影响[J].中国医药导报,2016,13(14):25-28.
- [6] 史永恒,张玲钰,姚东风,等.虎杖苷及其衍生物抑制 SGLT2 降血糖活性研究[J].中国现代应用药理学,2018,35(11):1684-1688.
- [7] Tikhonova I G, Sum C S, Neumann S, *et al.* Bidirectional, iterative approach to the structural delineation of the functional "chemoprint" in GPR40 for agonist recognition [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(13): 2981-2989.
- [8] Liu W, Wang H, Meng F. In silico modeling of aspalathin and nothofagin against SGLT2 [J]. *Theor Comp Chem*, 2015, 14(8): 1550056.
- [9] 史永恒,邓颖颖,刘继平,等.葛根素抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 活性发挥促尿糖作用研究[J].药物评价研究,2017,40(10):1395-1400.
- [10] Zhang X, Wang Y, Ye F. Development of a method to study the activity and selectivity of SGLT2 inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin*, 2017, 52(6): 897-903.
- [11] 李婷,张小东,宋聿文,等.一种用微孔板筛选 α -葡萄糖苷酶抑制剂的方法[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(10):1128-1134.
- [12] 田金英,周莹,陈玲,等.中药新配方景丹胰敏剂治疗代谢综合征的方剂研究[J].中国中药杂志,2016,42(2):272-278.
- [13] Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, *et al.* Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007,

- 320(1): 323-330.
- [14] Fujimori Y, Katsuno K, Ojima K, *et al.* Sertgliflozin etabonate, a selective SGLT2 inhibitor, improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker fatty rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 609(1/3): 148-154.
- [15] Vallon V, Thomson S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyper-glycaemia: The pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-225.
- [16] Minze M G, Will K J, Terrell B T, *et al.* Benefits of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control-A focus on metabolic, cardiovascular and renal outcomes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(6): 509-517.
- [17] 王春英, 李 敏, 袁志芳, 等. 二苯乙炔苷大鼠在体胃肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1215-1219.
- [18] Lv G, Lou Z, Chen S, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside from traditional Chinese medicine *Polygonum multiflorum* following oral administration to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(2011): 449-456.