

虚拟筛选荭草素和异荭草素降血糖靶点和体外活性评价

赵晨颖^{1,2}, 韩雪^{1,2}, 贺一凡^{1,2}, 史海龙^{1,2}, 王斌^{1,2}, 卫昊^{1,2}, 史永恒^{1,2*}, 刘继平^{1,2}

1. 陕西中医药大学, 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** 研究荭草素和异荭草素降血糖的靶点及其体外活性。**方法** 从蛋白质数据库 (www.rcsb.org) 获取糖尿病相关靶点蛋白结构, 利用虚拟分子对接打分评价荭草素和异荭草素与糖尿病相关靶点的结合强弱; 基于分子对接的结果, 采用荧光标记的 1-脱氧葡萄糖 (1-NBDG)、4-硝基苯基- α -D-葡萄糖苷 PNDG (PNPG)、对硝基苯酚磷酸酯 (pNPP) 作为底物对荭草素和异荭草素进行体外抑制 α -葡萄糖糖苷酶、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 活性评价。**结果** 荭草素与 α -葡萄糖糖苷酶、SGLT2、和 PTP1B 的分子对接得分分别为-5.67、-9.32、-4.75, 异荭草素与 α -葡萄糖糖苷酶、SGLT2 和 PTP1B 的分子对接得分分别为-5.34、-8.63、-4.93, 而阳性对照药与靶标的分子对接得分依次是-5.58、-9.79、-9.28。体外实验显示, 荭草素对 α -葡萄糖糖苷酶、SGLT2、PTP1B 的抑制率依次是 (16.7 $\pm$ 5.8) %、(15.4 $\pm$ 1.2) %、(3.0 $\pm$ 0.5) %, 异荭草素对 α -葡萄糖糖苷酶、SGLT2、PTP1B 的抑制率依次是 (11.8 $\pm$ 3.8) %、(9.4 $\pm$ 1.1) %、(-3.8 $\pm$ 0.6) %, 而阳性对照对 α -葡萄糖糖苷酶、SGLT2、PTP1B 的抑制率依次为 (63.7 $\pm$ 5.8) %、(92.7 $\pm$ 8.8) %、(73.4 $\pm$ 8.3) %。**结论** 荭草素和异荭草素对 SGLT2 和 α -葡萄糖糖苷酶具有一定的抑制活性, 对 PTP1B 几乎没有抑制作用, 且荭草素的体外活性略强于异荭草素, 荭草素有可能作为一类具有双靶点作用的降血糖药物的先导化合物。

关键词: 荭草素; 异荭草素; 分子对接; α -葡萄糖糖苷酶; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)02-0304-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.005

Hypoglycemic targets of orientin and isoorientin based on virtual screening and *in vitro* test

ZHAO Chenying^{1,2}, HAN Xue^{1,2}, HE Yifan^{1,2}, SHI Hailong^{1,2}, WANG Bin^{1,2}, WEI Hao^{1,2}, SHI Yongheng^{1,2}, LIU Jiping^{1,2}

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

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

Abstract: Objective To study the hypoglycemic target of orientin and isoorientin and their activities *in vitro*. **Methods** The structure of diabetes-related target proteins was obtained from the www.rcsb.org database, and the binding of orientin and isoorientin to diabetes-related target proteins was evaluated by virtual molecular docking score, the inhibitory effects of orientin and isoorientin on α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B *in vitro* were evaluated by using 1-NBDG, PNDG and PNPP as substrates. **Results** The molecular docking scores of orientin with α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B were -5.67, -9.32, and -4.75, respectively. Molecular docking scores of isoorientin with α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B were -5.34, -8.63, and -4.93, respectively, while the molecular docking scores of positive control drug and target were -5.58, -9.79 and -9.28, respectively. The inhibition rates of orientin on α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B were (16.7 $\pm$ 5.8) %, (15.4 $\pm$ 1.2) %, and (3.0 $\pm$ 0.5) %, respectively. The inhibitory rates of isoorientin on α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B were (11.8 $\pm$ 3.8) %, (9.4 $\pm$ 1.1) %, and (-3.8 $\pm$ 0.6) %, respectively. The inhibition rates of α -glucosidase, SGLT2, and PTP1B in positive control were (63.7 $\pm$ 5.8) %, (92.7 $\pm$ 8.8) %, and (73.4 $\pm$ 8.3) %, respectively. **Conclusion** Orientin and isoorientin showed certain inhibitory activities on SGLT2 and α -glucosidase, and had little inhibitory effect on PTP1B, and

收稿日期: 2023-08-04

基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划 (2019JQ-401); 陕西中医药大学校级科研课题 (2020GP32)

作者简介: 赵晨颖, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药单体及其衍生物构效关系。E-mail: zcy1493824085@163.com

*通信作者: 史永恒, 男, 副教授, 药理学博士。E-mail: yhshi@sntcm.edu.cn

orientin was slightly stronger than isorientin *in vitro*, orientin may be a potential lead compound for a class of hypoglycemic agents with dual-target effects.

Key words: orientin; isorientin; molecular docking; SGLT2; α -glucosidase; PTP1B

糖尿病是以机体对糖利用效率降低引起的血糖过高为主要特征的代谢性疾病,进而引起蛋白质和脂肪代谢异常,后期会逐渐导致眼、心、脑、肾、足等多器官急慢性并发症。2015—2017 年我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%,达 1.56 亿人^[1]。因此,寻找治疗糖尿病的药物是药物研究的热点。

荭草素和异荭草素是一类黄酮碳苷类化合物,为蓼科植物荭草 *Polygonum orientale* L. 的主要活性成分,在西番莲、决明、黄荆、竹叶、满天星、麻花芫等中药材中也存在。近年来的药理学研究表明,荭草具有丰富的药理活性,其主要活性成分荭草素和异荭草素具有心血管保护、抗衰老、抗肿瘤、抗炎、调血糖等药理作用^[2-4]。荭草素和异荭草素可以改善脂肪细胞中的葡萄糖代谢,维持肝细胞的底物利用率来改善胰岛素抵抗现象已被证实^[5],但关于其降血糖的靶点及体外活性研究较少。

本研究拟通过虚拟分子对接筛选中药荭草中黄酮碳苷类有效成分荭草素和异荭草素可能的降血糖靶点,并对关键靶点进行体外活性测试,从而揭示荭草素和异荭草素降血糖作用及其作用机制。

1 材料

1.1 药品及主要试剂

荭草素(成都曼思特化学制剂有限公司,质量分数 $\geq 98\%$,批号 20171105);异荭草素(成都曼思特化学制剂有限公司,质量分数 $\geq 98\%$,批号 20171105);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(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,成都华娜化学制剂有限公司,批号 20171026);阿卡波糖(成都艾娜华化学制剂有限公司,批号 20170828);DMEM 培养基(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号 GP21110161645);胰蛋白酶(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号 CR2112015);磷酸缓冲液(武汉普诺赛生命科技有限公司,批号 WH0022A071);氯化胆碱、氯化钾、氯化镁、氯化钙(天津市天力化学试剂有限公司)。

1.2 细胞

稳定过表达钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 的 HEK293 (人胚胎肾上皮细胞),稳定

高表达蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 的 293T 细胞(人胚肾细胞),由中国医学科学院协和细胞中心提供。

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)。

2 实验方法

2.1 分子对接

从 www.rcsb.org 网站依次下载糖尿病相关靶点在 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,并采用 Glide 模块以原配体为中心(GPR40 和 SGLT2 以文献报道活性位点残基为中心)生成格点文件;采用 LigPrep 模块对配体进行处理,采用 Epik 方法生成 pH (7 $\pm$ 2) 的所有可能构象,采用 Glide 模块以标准精度进行分子对接,得出分子对接结果,并计算阳性对照物与荭草素/异荭草素的分子对接得分差异度。

得分差异度 = (阳性对照物得分 - 荭草素/异荭草素对接得分) / 阳性对照物得分

2.2 体外抑制 SGLT2 活性实验

本研究采用稳定过表达 SGLT2 的人胚肾细胞(HEK293)模型,并以 1-NBDG 为底物进行葡萄糖转运实验,采用文献报道^[6]的方法初步评价化合物对 HEK293 细胞 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,采用低糖无血清 DMEM 培养基处理 2 h 后,用非特异性摄取缓冲液(Na⁺-free buffer)/Na⁺依赖性摄取缓冲液(Na⁺-buffer)清洗 1 遍,再加入含有 1-NBDG (100 μ mol/L) 的摄取液进行葡萄糖摄取。

在上述培养板中按 50 μ L/孔依次加入荭草素、异荭草素和达格列净(3 个平行浓度)溶液,浓度均为 1×10^{-5} mol/L,在 37 $^{\circ}$ C 下摄取 4 h;然后加入含有 0.5 mmol/L 根皮苷的摄取缓冲液使反应停止;在荧光显微镜下观察细胞内荧光强度。将 0.1 mol/L NaOH 裂解细胞转移至底部透明的 96 孔黑板中,采用荧光酶标仪检测细胞内 1-NBDG 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,结果以荧光强度/蛋白含量来表示。

2.3 体外抑制 α -葡萄糖苷酶活性实验

采用文献报道的方法^[7-8]评价荳蔻素和异荳蔻素对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。实验将分为对照组、荳蔻素(100 $\mu\text{mol/L}$)组、异荳蔻素(100 $\mu\text{mol/L}$)组、阿卡波糖(100 $\mu\text{mol/L}$)组,在 160 μL 的 96 孔板开展,每组 3 个平行孔。将 20 μL 0.1 mol/L 磷酸缓冲液(pH 7.0)、20 μL 底物溶液(2.5 mmol/L pNPG 溶于 0.1 mol/L 磷酸缓冲液)和 20 μL 100 $\mu\text{mol/L}$ 待测药物依次加入孔中,混匀,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中振荡 10 min 后,再加入 20 μL α -葡萄糖苷酶溶液(在含有 0.2% BSA 的 0.01 mol/L 磷酸缓冲液中加入 0.2 U/mL α -葡萄糖苷酶,溶解),充分混匀,然后放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 20 min。结束后加入 80 μL 0.2 mol/L 碳酸钠溶液中止反应,采用酶标仪在 405 nm 处测定其吸光度(A),最后根据公式计算出各样品的抑制率。

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

2.4 体外抑制 PTP1B 活性实验

采用文献报道的方法^[9]测定荳蔻素和异荳蔻素对 PTP1B 的抑制活性。本实验分为对照组、荳蔻素(100 $\mu\text{mol/L}$)组、异荳蔻素(100 $\mu\text{mol/L}$)组、阳性对照化合物 V^[10](100 $\mu\text{mol/L}$)组,PTP1B 酶稀释至 0.5 ng/ μL 待用,以 pNPP 作为 PTP1B 的底物,每组 3 个平行孔。在 160 μL 的 96 孔板中,将 10 μL 待测物与 5 μL PTP1B 于室温下共孵 5 min,后依次加入 35 μL 反应液(含有 50 mmol/L HEPES、5 mmol/L DTT、150 mmol/L NaCl、2 mmol/L EDTA)和 50 μL pNPP 溶液(2 mmol/L, pH 7.0),在 30 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 10 min,加入 25 μL 3 mol/L 氢氧化钠溶液

终止酶反应。水解产物对硝基苯酚钠在 405 nm 处有很强吸收,采用酶标仪测定 405 nm 处的 A,根据公式计算出各样品的抑制率。

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

2.5 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 荳蔻素和异荳蔻素与糖尿病相关靶点的分子对接结果

从 www.rcsb.org 网站下载糖尿病相关靶点的晶体结构,见表 1。荳蔻素和阳性对照物与糖尿病靶点的分子对接结果以结合能表示见表 2,其中 SGLT2、 α -葡萄糖苷酶与阳性对照物达格列净和阿卡波糖的分子对接结果分别-9.79 kcal/mol(1 cal=4.4 J)、-5.58 kcal/mol;而荳蔻素与 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶对接得分分别为-9.32 kcal/mol、-5.67 kcal/mol,其与阳性对照物得分差异度分别为 4.80%、1.59%,分子对接结果差异度小。其中荳蔻素与 SGLT2 中的 Thr153、Trp291、Ser460 形成 4 个氢键,与 α -葡萄糖苷酶中的 Asp282、Asp518、Arg600、Asp616 形成 6 个氢键。

异荳蔻素和阳性对照物与糖尿病靶点的分子对接结果见表 3,异荳蔻素与 SGLT2 中的 Asn75、Aer460、Ser400 形成 4 个氢键,对接结果为-8.63kcal/mol,其与阳性对照物达格列净对接得分相比其差异度为 11.84%;与 α -葡萄糖苷酶中的 Asp282、Arg281、Asp404、Phe525、Asp616 形成 5 个氢键,对接结果为-5.34 kcal/mol,比阳性对照药阿卡波糖的-5.58 kcal/mol 略弱,但二者的差异度为仅 4.30%。异荳蔻素与其他靶点的分子对接普遍较

表 1 糖尿病相关靶点及 PDB 编号
Table 1 Diabetes-related targets and PDB numbers

靶点名称	英文缩写名称	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
G-蛋白偶联受体 40	GPR40	5TZY ^[11]	GW9508
钠-葡萄糖协同转运体	SGLT2	3DH4 ^[12]	达格列净
α -葡萄糖苷酶	α -glucosidase	5NN8	阿卡波糖
二肽基肽酶-4	DPP4	1X70	西格列汀
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

弱,而与 PTP1B 的分子对接结果仅为-4.93 kcal/mol,其与阳性对照物化合物 902 的差异度达 46.88%。

由表 2、3 可知,荳草素和异荳草素在糖尿病靶标中,对 α-葡萄糖苷酶有较强的结合作用,其次对 SGLT2 也具有较好的结合能力,但对 PTP1B 的结合能力很弱。因此。荳草素和异荳草素的降血糖作用可能是通过抑制双靶点 α-葡萄糖苷酶和 SGLT2 发挥。

3.2 荳草素和异荳草素抑制 α-葡萄糖苷酶、SGLT2、PTP1B 活性

体外活性测试结果表明,在 100 μmol/L 时荳草素对 α-葡萄糖苷酶的抑制率为 (16.7±5.8) %,异荳草素对 α-葡萄糖苷酶的抑制率为 (11.8±3.8) %,同浓度的阳性对照药阿卡波糖对 α-葡萄糖苷酶的抑制

率为 (63.7±5.8) %;荳草素对 SGLT2 蛋白的抑制率为 (15.4±1.2) %,异荳草素对 SGLT2 抑制率为 (9.4±1.1) %,而同浓度的阳性对照药达格列净对 SGLT2 的抑制率为 (92.7±8.8) %;荳草素对 PTP1B 的抑制率仅为 (3.0±0.5) %,异荳草素对 PTP1B 的抑制率为 (-3.8±0.6) %,同浓度的阳性对照药 V 对 PTP1B 的抑制率为 (73.4±8.3) %,见表 4。

4 讨论

糖尿病的药物治疗靶点多,药物多,但糖尿病发病率高,严重影响人们的身心健康和生活质量,且许多治疗糖尿病的药品商品化严重,成本高,且药物之间的相互作用与不良反应较多^[13],而传统中药在治疗糖尿病时可能耐受性较强,不良反应较

表 2 荳草素与糖尿病靶点的分子对接结果
Table 2 Molecular docking results of orientin and diabetes target

靶点	阳性对照物对接得分	荳草素对接得分	得分差异度/%	残基
PPARγ	-11.17	-7.31	34.56	Gly258、Glu291
AR	-7.65	-6.48	15.29	Ala299
PDE3B	-10.17	-8.65	14.95	Arg828、Glu851、Thr893、Asp937
PTP1B	-9.28	-4.75	48.81	Ser28、Asp48、Asp49、Gly259
SGLT2	-9.79	-9.32	4.80	Thr153、Trp291、Ser460
GPR40	-9.02	-7.73	14.30	Val141、Ala146、Cys170、Ala173、Asn244
α-glucosidase	-5.58	-5.67	1.59	Asp282、Asp518、Arg600、Asp616
DPP4	-6.81	-5.51	19.09	Glu205、Glu206、Val207、Arg358
GK	-10.76	-6.12	43.12	Arg63、Ser64、Gly97、His218
11βHSD	-8.72	-7.43	14.79	Pro178、Asp259、Thr264
AMPK	-8.11	-5.13	36.74	Asp88、Gln109、Asn110、Asn111
FBP1	-8.73	-6.03	30.93	Glu20、Thr31、Val160、Asp178、Cys179

表 3 异荳草素与糖尿病靶点的分子对接结果
Table 3 Molecular docking results of isoorientin and diabetes target

靶点	阳性对照物对接得分	异荳草素对接得分	得分差异度/%	残基
PPARγ	-11.17	-7.03	37.06	Lys265、Thr268、Glu272、Ser342
AR	-7.65	-6.22	18.69	Val47、Tyr48、Ala299
PDE3B	-10.17	-9.10	10.52	Tyr736、His737、His825、Glu851、Thr952
PTP1B	-9.28	-4.93	46.88	Arg47、Asp48、Gly220、Arg221
SGLT2	-9.79	-8.63	11.84	Asn75、Ser400、Aer460
GPR40	-9.02	-5.07	43.79	Tyr91、Pro168、Cys170、Tyr240
α-glucosidase	-5.58	-5.34	4.30	Arg281、Asp282、Asp404、Phe525、Asp616
DPP4	-6.81	-5.95	12.63	Arg125、Glu206、Arg358、Tyr547
GK	-10.76	-6.24	42.01	Arg63、Glu96、Gly97
11βHSD	-8.72	-7.23	17.08	Ala172
AMPK	-8.11	-5.55	31.57	Asp20、Lys29、Lys31
FBP1	-8.73	-5.25	39.86	Thr27、Gly28、Glu29、Thr31

表 4 荳草素、异荳草素对 SGLT2、α-glucosidase、PTP1B 蛋白的抑制率的影响

Table 4 Effects of orientin and isoorientin on the inhibition rates of SGLT2, α-glucosidase and PTP1B proteins

化合物	SGLT2 蛋白抑制率/%	化合物	葡萄糖苷酶蛋白抑制率/%	化合物	PTP1B 蛋白抑制率/%
荳草素	15.4±1.2	荳草素	16.7±5.8	荳草素	3.0±0.5
异荳草素	9.4±1.1	异荳草素	11.8±3.8	异荳草素	-3.8±0.6
达格列净	92.7±8.8	阿卡波糖	63.7±5.8	化合物 V	73.4±8.3

少,因此从天然药物中寻求治疗糖尿病的药物研究一直是药学研究的热点。SGLT2 抑制剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂均是良好的降血糖药物^[14-16],但是兼有抑制 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶的药物报道较少。

在靶点筛选中发现,荭草素和异荭草素对 α -葡萄糖苷酶具有较好的结合作用,其分子对接得分与阳性对照药阿卡波糖基本接近,但其细胞实验发现荭草素和异荭草素在 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖苷酶的抑制率分别为 $(16.7 \pm 5.8)\%$ 、 $(11.8 \pm 3.8)\%$,均对 α -葡萄糖苷酶表现出温和的抑制作用;荭草素和异荭草素对 SGLT2 也表现出较好的结合作用,其分子对接得分与阳性对照药达格列净的差异度分别为 4.80%、11.84%,但细胞实验显示二者对 SGLT2 的抑制率分别为 $(15.4 \pm 1.2)\%$ 、 $(9.4 \pm 1.1)\%$,均有一定的抑制活性;在 PTP1B 的研究中,荭草素和异荭草素在分子对接均表现出对该蛋白弱的结合作用,在细胞实验中几乎无抑制作用。因此,荭草素和异荭草素可同时抑制 α -葡萄糖苷酶和 SGLT2 2 个蛋白,呈现出很好的双靶点降血糖作用,是潜在的一类具有 SGLT2 和 α -葡萄糖苷酶双靶点抑制的化合物。

对比荭草素和异荭草素,可以发现,荭草素对 α -葡萄糖苷酶和 SGLT2 2 个蛋白表现出较强的抑制作用。在分子对接中,荭草素与阿卡波糖的分子对接差异度为 1.59%,优于异荭草素与阿卡波糖分子对接差异度 4.30%,荭草素与达格列净的分子对接差异度为 4.80%,也优于异荭草素与达格列净分子对接差异度 11.84%;在细胞实验中,荭草素在 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖苷酶 SGLT2 蛋白的抑制率分别为 $(16.7 \pm 5.8)\%$ 、 $(15.4 \pm 1.2)\%$,均优于异荭草素对 α -葡萄糖苷酶 SGLT2 蛋白抑制活性的 $(11.8 \pm 3.8)\%$ 、 $(9.4 \pm 1.1)\%$ 。因此,荭草素比异荭草素具有更好的靶点抑制活性,可能比异荭草素具有更好的降血糖作用。

综上,荭草素和异荭草素对 SGLT2 和 α -糖苷酶均具有一定的抑制活性,对 PTP1B 基本没有抑制作用,且荭草素的体外活性略强于异荭草素。荭草素有可能作为一类具有双靶点作用的降血糖先导化合物,对其开展进一步研究,拓展荭草素在降血糖方面的应用,对新型降血糖药物的研发具有一定

意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [2] 袁莉, 王晓, 李庆舒, 等. 天然黄酮异荭草素研究进展 [J]. 食品与生物技术学报, 2020, 39(7): 21-27.
- [3] 闫科润, 沈玥, 李宁, 等. 异荭草素调控糖尿病的作用机制研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(22): 338-344.
- [4] 王俊博, 陈龙浩, 黄涛阳, 等. 木犀草素和异荭草素对 Caco-2 细胞中 α -葡萄糖苷酶及葡萄糖吸收的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(2): 405-408.
- [5] Mazibuko-Mbeje S E, Mthembu S X H, Tshiitamune A, et al. Orientin improves substrate utilization and the expression of major genes involved in insulin signaling and energy regulation in cultured insulin-resistant liver cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6154.
- [6] Zhang X L, Wang Y N, Ye F. Development of a method to study the activity and selectivity of SGLT2 inhibitors [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, 52(6): 897-903.
- [7] 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): 1128-1134.
- [8] 田金英, 周莹, 陈玲, 等. 中药新配方景丹胰酶剂治疗代谢综合征的方剂研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 272-278.
- [9] Du X, Zhang S E, Liu J Z, et al. Design, synthesis and evaluation of malonic acid-based PTP1B inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(3): 367-373.
- [10] 尹雯雯, 陈正, 汤雁波, 等. 苯甲酰磺胺噻唑类 PTP1B 抑制剂的构效关系研究 [J]. 药科学报, 2014, 49(5): 632-638.
- [11] 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.
- [12] Liu W, Wang H J, Meng F C. In silico modeling of aspalathin and nothofagin against SGLT2 [J]. *J Theor Comput Chem*, 2015, 14(8): 1550056.
- [13] 杜伟奇, 施秀芳, 邱明艳, 等. 治疗糖尿病药物的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 67-69.
- [14] 袁转兴, 王彩云, 魏润嫦. SGLT2 抑制剂在糖尿病患者中的临床应用进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(7): 179-181.
- [15] 张远超, 陆付耳. α -葡萄糖苷酶抑制剂治疗糖尿病的研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004(2): 125-127.
- [16] 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): 1408-1413.

[责任编辑 高源]