

## 新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂筛选及药理作用研究进展

阎成烜<sup>1, 2</sup>, 郭崇真<sup>1, 2</sup>, 林建阳<sup>1, 2\*</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

**摘要:**  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂能有效降低餐后血糖, 为临床一线降糖用药之一。近年来报道了大量新化合物作为 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂, 不仅可以起到降糖的作用, 而且还具有抗溶酶体堆积病、抗病毒、抗菌和抗癌的药效。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂新型化合物按照产出途径主要有微生物代谢产物、天然产物与化学合成产物。就近年来开发的多种类型的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂及其抗癌、抗病毒和抗溶酶体堆积病作用进行了综述, 旨在为 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂或临床前候选药物提供更好的研究方向。

**关键词:**  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂; 2型糖尿病; 作用机制; 药理作用; 抗病毒; 抗溶酶体堆积病

**中图分类号:** R977.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0440-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.029

## Research progress of screen and pharmacological effect for novel $\alpha$ -glucosidase

YAN Chengda<sup>1,2</sup>, GUO Chongzhen<sup>1,2</sup>, LIN Jianyang<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

**Abstract:** Alpha-glucosidase inhibitor is one of the first-line antidiabetic medication which could reduce postprandial blood glucose effectively. In recent years, a substantial number of new compounds have been reported as alpha-glucosidase inhibitors, have multiple physiological effects including hypoglycemic effects, anticancer, antiviral, and anti-lysosomal storage disorders effect. The main types of new alpha-glucosidase inhibitor are microbial metabolites, natural products and chemically synthesized products. This review presents the various types of alpha-glucosidase inhibitors developed in recent years and its pharmacological effects, aimed to provide guidance to alpha-glucosidase inhibitors or clinical candidates.

**Key words:** Alpha-glucosidase; type 2 diabetes mellitus; mechanism of action; pharmacological effect; research progress; antiviral; anti-lysosomal storage disorders

糖尿病是一种复杂的代谢性疾病, 其临床主要诊断特点是高血糖。糖尿病的地区患病率从非洲的5.1%到北美和加勒比地区的11.4%不等, 其中75%以上的患者生活在低收入和中等收入国家<sup>[1]</sup>。2017年, 中国成年人中糖尿病的加权患病率为11.2%, 由此估计中国糖尿病的总患病人数为1.3亿, 其中男性患者7 030万, 女性患者5 940万<sup>[2]</sup>。从1990年到2016年, 中国的糖尿病的全年龄段患病率从3.7%上升到6.6%, 全年龄段糖尿病死亡率上升了63.5%<sup>[3]</sup>。所以, 糖尿病的治疗仍需要更加安全

有效的治疗方案。

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂是临床治疗2型糖尿病的一线药物之一, 其主要药理机制是抑制小肠刷状缘上的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶对于碳水化合物转化, 从而降低餐后血糖<sup>[4-8]</sup>。该类药物具有安全性高、起效快且副作用小的特点<sup>[9]</sup>。目前, 临床治疗中较为常用的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂类药物主要有米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acabose)。虽然该类药物与其他药物相比具有较高的安全性, 但也会引起患者的一些不良反应,

收稿日期: 2020-07-16

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81302841); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划(LJQ2014086)

第一作者: 阎成烜, 男, 硕士研究生, 研究方向为临床前药代动力学。E-mail: yanchengda1@126.com

\*通信作者: 林建阳, 女, 教授、博士生导师、主任药师, 研究方向为临床前药代动力学和药物质量评价。Tel: (024)83282828

E-mail: linjianyangdy@126.com

如肝肾损伤、呕吐、恶心等<sup>[10-11]</sup>。此外,由于现有的这3种上市药物的单糖或拟糖骨架结构的制备工艺较复杂,易受到多种因素干扰,导致产量不高。因此,本文对一些新发现的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂进行综述,大多数已经被证明在体外具有药效、且合成路线简单;还总结了 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂除降糖作用外的其他药理活性,希望对今后的新药研发有一定的启发作用。

## 1 新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选

目前主要从微生物代谢产物、天然产物、化学合成物中筛选新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。

### 1.1 微生物代谢产物

目前,在临床上应用较为广泛的3种 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂都是来自于微生物的次级代谢,采用筛选和基因工程改造等方法提高产量纯度的产物。因此,研究人员都努力从微生物中寻找更有效、安全和高产量的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。

如果将生物学、酶工程和途径优化相结合的方法进行合理的设计,利用大肠杆菌作为异种宿主生物,把果糖-6-磷酸作为合成的关键前提,优化培养基条件,可以使合成1-脱氧野尻霉素产量大大提高<sup>[12]</sup>。丹参内生真菌拟茎点霉属 *Phomopsis* sp. YE3250的发酵液中新的多氧环己烯类化合物,不仅体外药效优于阳性对照药阿卡波糖,还对3种人类肿瘤细胞株(Hela、MCF-7、NCL-H460)和5种致病真菌(白色念珠菌、黑曲菌、稻瘟病菌、燕麦镰孢菌、紧密着色芽生菌)均表现出抑制活性<sup>[13]</sup>。

海洋真菌中枝孢菌属 *Cladosporium* sp. HNWSW-1和炭角菌属 *Xylaria* sp. HNWSW-2的发酵培养物中分别发现了2种新的含琥珀酰亚胺的衍生物和一种细胞松弛素衍生物,衍生物分别对Hela和BEL-7042细胞表现出细胞毒性,还体现出对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的抑制活性<sup>[14-15]</sup>。

红树林内生真菌木霉属 *Trichoderma* sp. 307与约氏不动杆菌共同培养后,获得了一种新的缩酚酸环醚及其他已知类似化合物,部分化合物具有 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的抑制活性,半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为8.1至11.2  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[16]</sup>。

### 1.2 天然产物

对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有抑制作用的化合物也广泛存在于天然植物中。现今国内外的研究,集中趋势就在于天然 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选,这也为后续开发更加安全有效的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂提供了充足的结构库。

Ghani等<sup>[17]</sup>在前期研究基础上,对鹰爪豆 *Retama raetam* (Forssk.) Webb & Berthel. 成分进行分离和表征,发现其中最有效的抑制剂是retamasin H(K<sub>i</sub>=12.06  $\mu\text{mol/L}$ ),它是一种异黄酮,在C6处具有 $\gamma$ -内酯取代基,对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有非竞争性抑制作用。该化合物的有效活性似乎主要是由于 $\gamma$ -内酯的存在,这种结果也在分子对接实验中得到了验证。

有研究<sup>[18]</sup>采用膜色谱法分别分离阿洛尼亚黑果 *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott.、石榴 *Punica granatum* L.和红葡萄 *Vitis vinifera* L.的提取物,并使用正己烷沉淀法、高效逆流色谱法(HPCCC)进行再次分离,对分离的不同化合物进行筛选,其中黄酮醇类、鞣花鞣质类和花青素类化合物对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶体外抑制活性优于阿卡波糖,IC<sub>50</sub>分别为(87.2 $\pm$ 5.9)、(57.2 $\pm$ 6.4)、(65.0 $\pm$ 1.4)  $\mu\text{g/mL}$ 。

Yang等<sup>[19]</sup>在木本植物沉香 *Aquilaria malaccensis* Lam.的乙醚萃取物中发现最有效的化合物agarozizanol E是一种新的齐扎烷型倍半萜类化合物,它是一种非竞争性的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,通过与 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性位点相互作用而阻断了催化反应。Sari等<sup>[20]</sup>研究了当地民间医学中一种叫壳斗科栎树 *Quercus coccifera* L.的树皮,并测试了其提取物中分离的化合物对于 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的抑制作用,其中(-)-8-氯儿茶素是最有效的分离物,体外抑制活性强于阿卡波糖,IC<sub>50</sub>值为(3.26 $\pm$ 0.08)  $\mu\text{g/mL}$ 。

Li等<sup>[21]</sup>在小蓟草 *Cirsium setosum* (Willd.) Besser ex M.Bieb. 提取物中分离出8个天然化合物,5个系首次发现,其中化合物3 $\beta$ -羟基-30-过氧羟基-20-蒲公英甾烯、3 $\beta$ -羟基-22 $\alpha$ -甲氧基-20-蒲公英甾烯、3 $\beta$ ,22 $\alpha$ -二羟基-20-蒲公英甾烯、3 $\beta$ -羟基-20-蒲公英甾烯-22-酮表现出较好的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶体外抑制作用,强于阳性对照阿卡波糖,IC<sub>50</sub>值分别为(18.34 $\pm$ 1.27)、(17.49 $\pm$ 1.42)、(22.67 $\pm$ 0.25)  $\mu\text{mol/L}$ 。

在海洋生物提取物中也有报道,在无脊椎海洋生物贪婪偕海绵 *Dysidea avara*、海绵 *Ircinia variabilis* 有关联的弧菌 *Vibrio* sp. 和芽孢杆菌 *Bacillus* sp. 的提取液中,研究人员发现了一种二酮哌嗪(DKP)的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,其体外抑制活性大于阿卡波糖<sup>[22]</sup>。

### 1.3 化学合成物

除微生物代谢产物与天然产物外, $\alpha$ -葡萄糖苷

酶抑制剂的化学合成物也大量涌现。不过由于其大多结构较为复杂,单独合成难度大,故现有化学合成物大多是在已发现的天然产物的结构基础上加以修饰改良的。有效低毒的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的化学合成方法也是 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂研究开发中的热点。

通过对桦木酮酸的C2、C3、C20和C28位点进行修饰,Khusnutdinova等<sup>[23]</sup>获得了19个含氮的羽扇烷三萜类化合物,对它们的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶体外抑制活性的研究发现,2,3-吡啶-铂酸是母体三萜类化合物抑制活性的4.5倍,分子对接的模拟实验进一步表明了这是由于其C28侧链与 $\alpha$ -葡萄糖苷酶变构位点亚袋形成的额外极性相互作用导致的。

Dan等<sup>[24]</sup>制备了2,4-二羟基-5-甲基苯乙酮衍生物并评价了它们的体外 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性。研究发现化合物4-乙酰基-2,6-二溴-3-羟基苯基-2-硝基苯甲酸酯是最有效的,体外研究中比阳性对照药阿卡波糖活性高32倍,能显著减弱小鼠的餐后血糖。Zhong等<sup>[25]</sup>合成了一系列针对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的新型齐墩果酸类似物,在体内和体外评价了它们的生物活性,发现无论是体内和体外,该系列化合物均表现出显著的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性,并且细胞毒性实验也证明活性化合物对正常3T3细胞系有高度安全性。Wang等<sup>[26]</sup>合成了一系列新取代的3-[4-(苯基磺酰胺)苯甲酰]-2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物,并在其A环对位上尝试了不同取代基,研究发现,磺酰胺查尔酮结构的大部分化合物对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶都具有较好的体外抑制活性,其中药效最好的化合物 $IC_{50}$ 达到 $(0.025 \pm 0.005) \mu\text{mol/L}$ ,而阳性对照药阿卡波糖的 $IC_{50}$ 为 $(29.26 \pm 3.23) \mu\text{mol/L}$ 。Adib等<sup>[27]</sup>设计合成了23个稠合咪唑-咪唑化合物,发现所有合成的咪唑-咪唑都具有 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用。此外,对其中最有效的1-(4-溴苯基)系列化合物1-(4-溴苯基)-8-甲氧基-3-苯基-6,11-二氢-5H-咪唑并[1',5':1,2]吡啶基[3,4-b]咪唑和1-(4-氯苯基)系列化合物1-(4-氯苯基)-8-甲基-3-苯基-6,11-二氢-5H-咪唑基[1',5':1,2]吡啶基[3,4-b]咪唑的计算机模拟研究证实,这些化合物与 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性位点中的关键残基具有相互作用。

此外, $\alpha$ -葡萄糖苷酶和蛋白酪氨酸磷酸酶1B被认为是治疗II型糖尿病的重要靶点,Ferhati<sup>[28]</sup>基于该理论基础合成了一系列具有硝基芳环和亚氨基糖结构的双靶点化合物,这些化合物不仅对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有较好的抑制活性,又可以对蛋白酪氨酸

磷酸酶1B保持较好活性。这为开发疗效好、毒性低、产量高的合成 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂提供了良好的思路与理论基础。

与传统 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂药物相比,新型药物可以被较好的吸收,而不仅是肠道内的局部作用,可以多靶点产生药理活性。对于新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的开发和筛选,也促使了该类药物的其他药理作用的发现。近来的研究表明, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂除了降糖活性外,还具有抗癌、抗病毒、抗溶酶体堆积病等药理作用。

## 2 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的药理作用

### 2.1 抗癌作用

Liu等<sup>[29]</sup>基于山莨菪碱的活性结构单元合成了一系列 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,其中 $\alpha$ -取代芳基乙酸酯的Schiff碱显示出抗人结肠癌细胞HCT-116,人肝癌细胞HepG2,人胃癌细胞BGC-823,人非小细胞肺癌细胞NCI-H165和人卵巢癌细胞A2780的抗肿瘤活性,而当中具有硫脲部分的化合物具有最佳的抗肿瘤活性, $IC_{50}$ 分别为1.91、2.18、7.27、1.98、2.11 ng/mL。

Shuang等<sup>[30]</sup>将0.02%和0.1%的1-脱氧野尻霉素加入饲料,研究对于小鼠结肠癌的影响,发现与正常诱因组、空白对照组和热量限制组相比,1-脱氧野尻霉素干预组的肿瘤发生率和数量显著降低,且以剂量相关方式抑制肿瘤发生率和数量。而且还发现,1-脱氧野尻霉素是通过使促凋亡的Bax增加,抑制凋亡Bcl-2的mRNA减少来抑制肿瘤。

Zhao等<sup>[31]</sup>对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂与糖尿病患者癌症风险的影响进行了系统评价和Meta分析,对观察性研究进行Meta分析发现, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的使用可降低糖尿病患者罹患癌症的风险,尤其是胃肠癌。在台湾健康保险研究数据库大型糖尿病队列的大规模研究中,发现阿卡波糖可降低糖尿病患者发生结直肠癌的风险,且剂量相关<sup>[32]</sup>。

许多糖蛋白的异常糖基化变化都被发现与癌症进展和转移相关。sp2-亚氨基糖类聚精胺衍生物是已发现的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,并报道具有抗肿瘤活性。Gueder<sup>[33]</sup>研究了该类化合物对于细胞迁移的影响和潜在分子机制,发现其导致人乳腺癌细胞(MCF-7)的迁移急剧减少且不影响细胞增殖,并通过分子机制证明其抗肿瘤细胞迁移的机制是抑制肿瘤细胞表面N-糖基化蛋白的表达。

### 2.2 抗病毒

$\alpha$ -葡萄糖苷酶I和II还参与顺序修剪病毒包膜

糖蛋白N-连接寡糖中3个末端葡萄糖。Ma等<sup>[34]</sup>使用CRISPR/Cas9建立了敲除内质网(ER) $\alpha$ -葡萄糖苷酶I或II表达的Huh 7.5衍生细胞系,发现感染细胞系中登革病毒(Dengue virus, DENV),黄热病病毒(yellow fever virus, YFV)和寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)的复制减少,这为 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的抗病毒作用提供了强有力的支持。含氧烷基氨基糖衍生物CM-9-78和CM-10-18在体内体外都具有良好 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性<sup>[35]</sup>,可有效抑制DENV对A549细胞的感染,半数有效浓度(EC<sub>50</sub>)分别为1.5、1.1  $\mu\text{mol/L}$ 。CM-10-18在口服剂量为32.4 mg/kg的药动学研究显示,其在小鼠体内具有良好的药动学特性,生物利用度可达56%。

此外,基于脱氧野尻霉素(DNJ)的亚氨基糖在丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)、牛病毒性腹泻病毒(Bovine Viral Diarrhea virus, BVDV)的组织培养替代模型中,也发现具有抗病毒活性,Howe等<sup>[36]</sup>也证实了该活性的机制是通过抑制ER  $\alpha$ -葡萄糖苷酶介导产生的效应。对两种亚氨基糖 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂N-丁基-脱氧野尻霉素(NB-DNJ)和N-壬基-脱氧野尻霉素(NN-DNJ)对人甲型流感病毒(N3N2)的作用及其机制的研究发现<sup>[37]</sup>,两种化合物均以毒株特异性方式在3种人甲型流感病毒的细胞培养物中显示出依赖于流感血凝素的抗病毒活性,效果最显著的IC<sub>50</sub>值达0.4  $\mu\text{mol/L}$ 。Lee等<sup>[38]</sup>使用甲醇提取可食用蘑菇蓝凤尾菌,发现提取物可对新城疫病毒(Newcastle Disease virus, NDV)感染的幼鼠肾脏细胞表面NDV-血凝素神经酰胺酶(HN)蛋白的表达有抑制作用,因此猜测其有抗HDV活性。

### 2.3 抗溶酶体堆积病

溶酶体堆积病是指因溶酶体酶缺失、酶结构缺陷,使细胞中酶特异对应的底物无法水解而堆积在溶酶体中导致的疾病。其主要有蓬佩病(Pompe Disease, PD)、戈谢病(Gaucher Disease, GD)和法布里病(Fabry Disease, FD)等几种类型。I-型戈谢病是一种罕见的遗传性溶酶体堆积病,由溶酶体酶葡萄糖脑苷酶活性低下引起,而葡萄糖神经酰胺合成酶是合成葡萄糖脑苷酶的关键酶<sup>[39]</sup>。美格鲁特是一种从天然植物产物的亚氨基糖结构修饰优化而来的葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂,Machaczka等<sup>[40]</sup>对口服美格鲁特治疗I-型戈谢病的临床实验进行了回顾性的单中心分析。结果显示,不良反应与生活质量下降是患者终止治疗的主要原因。所以,还需

要进一步的研究来提高药物的耐受性以达到最佳治疗效果。

### 3 结语

新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂虽然没有阿卡波糖等已上市药物的单糖或拟糖骨架结构,但与其相比,体外的抑制活性甚至是几十倍或者上千倍。Wang等<sup>[26]</sup>化学合成产物3-[4-(苯基磺酰胺)苯甲酰]-2H-1-苯并吡喃-2-酮在体外的IC<sub>50</sub>可达到(0.025 $\pm$ 0.005)  $\mu\text{mol/L}$ ,活性是阿卡波糖的1 000多倍。由此可见,天然产物和化学合成产物的新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂具有非常大的开发潜力。

在对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂进行开发时,微生物产物较化学合成与天然产物相比,提纯较为困难,产量不高,优化成本大。因此,应对天然结构或天然结构修饰的化学合成 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂进行进一步的开发与筛选,以获得更多工艺简单、产量充足的新的前体药物。也有人建立了 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的固定化酶筛选模型<sup>[41]</sup>。这些研究将会为后续开发与探索其他药效提供了分子素材,也为开发更优的化合物提供了大量的结构母核。

除了传统的降糖作用外,新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂还可以抑制癌细胞或被病毒感染细胞表面糖蛋白的生成,进而达到抗癌、抗病毒的药理作用。因此,筛选和开发出新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,可以对于多种疾病产生治疗作用,具有非常广阔的应用前景。

不过,大部分的新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂仅仅还停留在体外研究的阶段,在动物体内的药效仍有待进一步的研究。而往往候选化合物在体内的药效会与体外不完全一致,这意味着在未来的研究中,除了在酶活性测定法等高通量筛选的基础上,还应对体外药效较好的化合物在动物体内做进一步的研究,以开发出安全有效、治疗领域广的新型 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Zaccardi F, Webb D R, Yates T, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective [J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1084): 63-69.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [3] Liu M, Liu S W, Wang L J, et al. Burden of diabetes,

- hyperglycaemia in China from 1990 to 2016: Findings from the 1990 to 2016, global burden of disease study [J]. Diabet Metab, 2019, 45(3): 286-293.
- [4] Poovitha S, Parani M. *In vitro* and *in vivo*  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter melon (*Momordica charantia* L.) [J]. BMC Compl Altern Med, 2016, 16(Suppl 1): 185.
- [5] Melo E B D, Gomes A D S, Carvalho I.  $\alpha$ - and  $\beta$ -glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity [J]. Tetrahedron, 2006, 62(44): 10277-10302.
- [6] Lin A H, Lee B H, Chang W J. Small intestine mucosal  $\alpha$ -glucosidase: A missing feature of *in vitro* starch digestibility [J]. Food Hydrocoll, 2016, 53(FEB.): 163-171.
- [7] Bedekar A, Shah K, Koffas M. Natural products for type II diabetes treatment [J]. Adv Appl Microbiol, 2010, 71: 21-73.
- [8] Kim Y M, Jeong Y K, Wang M H, et al. Inhibitory effect of pine extract on  $\alpha$ -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia [J]. Nutrition, 2005(6), 21: 756-761.
- [9] 黄河, 房树华, 王娜, 等. 米格列醇对比阿卡波糖治疗2型糖尿病患者有效性和安全性的Meta分析 [J]. 抗感染药理学, 2019, 16(1): 20-25.  
Huang H, Fang S H, Wang N, et al. A Meta-analysis on efficacy and safety of miglitol in treating type 2 diabetes mellitus patients with acarbose [J]. Anti Infect Pharm, 2019, 16(1): 20-25.
- [10] Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2007, 6(1): 20.
- [11] Vichayanrat A, Ploybutr S, Tunlakit M, et al. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients [J]. Diabet Res Clin Pract, 2002, 55(2): 99-103.
- [12] Rayamajhi V, Dhakal D, Chaudhary A K, et al. Improved production of 1-deoxynojirimycin in *Escherichia coli* through metabolic engineering [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2018, 34(6): 77.
- [13] Huang R, Jiang B G, Li X N, et al. Polyoxygenated cyclohexenoids with promising  $\alpha$ -glycosidase inhibitory activity produced by *Phomopsis* sp. YE3250, an endophytic fungus derived from *Paeonia delavayi* [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66 (5): 1140-1146.
- [14] Wang P, Cui Y, Cai C, et al. Two new succinimide derivatives cladosporitins A and B from the mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. HNWSW-1 [J]. Mar Drugs, 2019(1), 17: 4.
- [15] Wang P, Cui Y, Cai CH, et al. A new cytochalasin derivative from the mangrove-derived endophytic fungus *Xylaria* sp. HNWSW-2 [J]. J Asian Nat Prod Res, 2018, 20(10): 1002-1007.
- [16] Zhang L, Niaz S I, Wang Z, et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory and cytotoxic botryorhodines from mangrove endophytic fungus *Trichoderma* sp. 307 [J]. Nat Prod Res, 2018, 32(24): 2887-2892.
- [17] Ghani U, Nur-E-Alam M, Yousaf M, et al. Natural flavonoid  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from *Retama raetam*: enzyme inhibition and molecular docking reveal important interactions with the enzyme active site [J]. Bioorg Chem, 2019, 87: 736-742.
- [18] Ostberg-Potthoff J J, Berger K, Richling E, et al. Activity-guided fractionation of red fruit extracts for the identification of compounds influencing glucose metabolism [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1166.
- [19] Yang L, Yang Y L, Dong W H, et al. Sesquiterpenoids and 2-(2-phenylethyl)chromones respectively acting as  $\alpha$ -glucosidase and tyrosinase inhibitors from agarwood of an *Aquilaria* plant [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34 (1): 853-862.
- [20] Sari S, Barut B, Özel A, et al. Tyrosinase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential of compounds isolated from *Quercus coccifera* bark: *in vitro* and *in silico* perspectives [J]. Bioorg Chem, 2019, 86: 296-304.
- [21] Li X, Zhong X, Wang X, et al. Bioassay-guided isolation of triterpenoids as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from *Cirsium setosum* [J]. Molecules, 2019, 24 (10): 1844.
- [22] Abd El-Hady F K, Fayad W, Iodice C, et al. Investigating on the correlation between some biological activities of marine sponge-associated bacteria extracts and isolated diketopiperazines [J]. Curr Microbiol, 2017, 74(1): 6-13.
- [23] Khusnutdinova E F, Petrova A V, Thu H N T, et al. Structural modifications of 2, 3-indolobetulonic acid: design and synthesis of highly potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. Bioorg Chem, 2019, 88: 102957.
- [24] Dan W J, Zhang Q, Zhang F, et al. Benzonate derivatives of acetophenone as potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: synthesis, structure-activity relationship and mechanism [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34 (1): 937-945.
- [25] Zhong Y Y, Chen H S, Wu P P, et al. Synthesis and biological evaluation of novel oleanolic acid analogues as potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2019, 164: 706-716.
- [26] Wang Y L, Zhang T J, Liang J W, et al. Synthesis and biological evaluation of new substituted 3- [4-(phenylsulfonamido)benzoyl] -2H-1-benzopyran-2-one derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. J Chem, 2014(12):1-6.
- [27] Adib M, Peytam F, Shourgeshty R, et al. Design and

- synthesis of new fused carbazole-imidazole derivatives as anti-diabetic agents: *in vitro*  $\alpha$ -glucosidase inhibition, kinetic, and *in silico* studies [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29 (5): 713-718.
- [28] Ferhati X, Matassini C, Fabbrini M G, et al. Dual targeting of PTP1B and glucosidases with new bifunctional iminosugar inhibitors to address type 2 diabetes [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 534-549.
- [29] Liu J, Chen C, Wu F, et al. Study on the synthesis and biological activities of  $\alpha$ -substituted arylacetates derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(7): 1715-1719.
- [30] Shuang E, Yamamoto K, Sakamoto Y, et al. Intake of mulberry 1-deoxynojirimycin prevents colorectal cancer in mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(1): 47-52.
- [31] Zhao Y, Wang Y, Lou H, et al. Alpha-glucosidase inhibitors and risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (46): 81027-81039.
- [32] Tseng Y H, Tsan Y T, Chan W C, et al. Use of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: A nationwide, population-based cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(11): 2068-2074.
- [33] Gueder N, Allan G, Telliez M S, et al. sp(2)-Iminosugar  $\alpha$ -glucosidase inhibitor 1-C-octyl-2-oxa-3-oxocastanospermine specifically affected breast cancer cell migration through Stim1,  $\beta$ 1-Integrin, and FAK signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3631-3640.
- [34] Ma J, Zhang X, Soloveva V, et al. Enhancing the antiviral potency of ER  $\alpha$ -glucosidase inhibitor IHVR-19029 against hemorrhagic fever viruses *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2018, 150: 112-122.
- [35] Chang J, Schul W, Butters T D, et al. Combination of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and ribavirin for the treatment of dengue virus infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2011, 89 (1): 26-34.
- [36] Howe J D, Smith N, Lee M J, et al. Novel imino sugar  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as antiviral compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013(16), 21: 4831-4838.
- [37] Hussain S, Miller J L, Harvey D J, et al. Strain-specific antiviral activity of iminosugars against human influenza A viruses [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70 (1): 136-152.
- [38] Lee D, Boo K H, Lee J M, et al. Anti-viral activity of blue chanterelle (*Polyozellus multiplex*) that inhibits  $\alpha$ -glucosidase [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2013, 22(3): 747-750.
- [39] Nalysnyk L, Sugarman R, Cele C, et al. Budget impact analysis of eliglustat for the treatment of gaucher disease type 1 in the United States [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(10): 1002-1008.
- [40] Machaczka M, Hast R, Dahlman I, et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution [J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(1): 28-34.
- [41] 朱连连, 栾晓宁, 窦德强.  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂固定化酶模型的建立及其对孔雀草不同组分的筛选 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(11): 2776-2780.
- Zhu L L, Luan X N, Dou D Q. Establishment of an immobilized enzyme model for  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and screening on the compositions in *Tagetes patula* [J]. *Drugs Chin*, 2018, 33(11): 2776-2780.

[责任编辑 李红珠]