

【综述】

中药来源醛糖还原酶抑制剂的研究进展

赵雨婷, 冯心池*

天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 醛糖还原酶抑制剂是治疗糖尿病并发症的重要药物之一, 可通过抑制体内高血糖状态下被激活的多元醇通路中醛糖还原酶的活性而减少山梨醇的蓄积, 预防和延缓糖尿病及其并发症的发生发展。中药来源的醛糖还原酶抑制剂来源更加广泛, 显示了良好的应用前景。综述了2010—2020年报道的来源于中药的醛糖还原酶抑制剂及其在改善糖尿病并发症症状等方面取得的研究进展, 主要包括生物碱类、黄酮类、酚酸类、皂苷类、多糖类, 以及中药提取物, 以期为新药研发提供依据。

关键词: 醛糖还原酶抑制剂; 中药活性成分; 黄酮类; 生物碱类; 糖尿病并发症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 06-1338-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.032

Research progress of aldose reductase inhibitors derived from traditional Chinese medicine

ZHAO Yuting, FENG Xinchu

School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Aldose reductase inhibitors are one of the important drugs for the treatment of diabetic complications, which can reduce the accumulation of sorbitol by inhibiting aldose reductase in the polyol pathway activated under the condition of hyperglycemia in the body, and prevent and delay the occurrence and development of diabetes and its complications. Aldose reductase inhibitors derived from traditional Chinese medicine are more widely available, which shows a good application prospect. The aldose reductase inhibitors derived from traditional Chinese medicine and their research progress in improving the symptoms of diabetes complications from 2010 to 2020 are reviewed in order to provide the basis for the research and development of new drugs. The aldose reductase inhibitors in this review mainly include alkaloids, flavonoids, phenolic acids, saponins, polysaccharides and several herbal extracts.

Key words: aldose reductase inhibitors; active ingredients of traditional Chinese medicine; flavonoids; alkaloids; diabetes complications

醛糖还原酶(aldose reductase)属于还原型辅酶II(NADPH)依赖型醛酮还原酶家族,可催化多种醛,包括醛形式的葡萄糖以及具有芳香环结构或脂肪链结构的醛,还原为它们相应的醇,是体内多元醇通路的关键限速酶^[1]。在糖尿病高糖情况下,细胞内的高血糖可激活人体内醛糖还原酶,促使体内的葡萄糖通过多元醇旁路代谢通路大量转化为强极性的山梨醇。山梨醇不能自由透过细胞膜,所以

大量在细胞内蓄积造成高渗状态,引起一系列代谢失调问题,如在肾脏影响肾小球及肾小管的滤过和重吸收造成糖尿病肾病,高渗状态使神经细胞肿胀、变性,甚至坏死从而导致周围神经病变以及糖尿病视网膜病变、糖尿病足等一系列糖尿病并发症^[2]。因此,多元醇通路的关键限速酶醛糖还原酶成为抗糖尿病药物作用的热门靶点。

目前对于醛糖还原酶抑制剂的研究已取得一

收稿日期: 2020-12-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973565);国家重大新药创制专项(2017ZX09301005)

第一作者: 赵雨婷(1999—),女,研究方向为中药学。E-mail: 13939115568@163.com

*通信作者: 冯心池(1988—),女,博士研究生,副教授,研究方向为中药分析。Tel: (022)59596221 E-mail: xiaochi0211@163.com

定成效,如化学合成药物依帕司他、托瑞司他等,但由于此类药物副作用大,限制了其临床使用,迫切需要开发新的更安全有效的醛糖还原酶抑制剂^[3]。中药来源的醛糖还原酶抑制剂主要分为生物碱类、黄酮类、酚酸类、皂苷类、多糖类等,来源广泛,副作用小,在治疗糖尿病并发症方面显示了良好的应用前景^[4]。本文综述了2010—2020年研究发现的具有醛糖还原酶抑制作用的中药活性成分及提取物的研究进展,如小檗碱、芦丁、异甘草素、黄芪甲苷、绿原酸、青钱柳多糖等,阐述其在糖尿病及其并发症上的应用,并对其发展前景进行了展望,希望能为糖尿病新药的开发提供新思路。

1 生物碱类

生物碱为自然中一类含氮的碱性有机化合物,多数具有显著的药理活性,是中草药中重要的有效成分之一,如小檗碱具有抗菌消炎的药理活性、麻黄碱具有显著的中枢兴奋作用等。随着对生物碱药理作用研究的深入,发现小檗碱、川芎嗪、木兰花碱等均具有较强的醛糖还原酶抑制活性,可以从多方面改善糖尿病并发症的发生发展,且抑制活性与公认的黄酮类醛糖还原酶抑制剂相当,值得进一步开发探索。

1.1 小檗碱

小檗碱是一种异喹啉类生物碱,是黄柏 *Phellodendron chinense* Schneid.、黄连 *Coptis chinensis* Franch.、青牛胆 *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep. 等的主要活性成分。有人研究发现链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠ig给予小檗碱50 mg/kg, 28 d后晶状体醛糖还原酶活性显著降低至正常水平^[5]。

Manoj等^[6]通过体外实验发现25 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱可以显著降低高糖环境下血小板中醛糖还原酶活性从而改善血小板聚集和凋亡,减缓糖尿病引起的动脉粥样硬化的发展。Gupta等^[7]比较了小檗碱的盐酸盐、硫酸盐和氢碘酸盐的醛糖还原酶抑制活性,结果显示这3种小檗碱的盐对大鼠晶状体醛糖还原酶均有较强的体外抑制活性,半数抑制浓度(IC_{50})分别为13.98、13.45、32.84 nmol/L,与阳性对照药槲皮素(IC_{50} 为11.15 nmol/L)的活性相当。

1.2 川芎嗪

川芎嗪属于吡嗪类生物碱,主要存在于伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 根茎、姜科植物温莪术 *Curcuma wenyujin* Y.H.Chen et C.Ling 根茎中。Zhong等^[8]将盐酸川芎嗪片用于治疗糖尿病

大鼠,分别ig给药50、100、200 mg/(kg·d),连续8周,检测结果显示川芎嗪各剂量组大鼠血糖均明显降低,显著延缓了红细胞和肾组织醛糖还原酶活性的升高。

Wang等^[9]的临床研究发现,糖尿病患者静滴给予川芎嗪100 mg治疗两周后,患者血糖显著降低,血清中红细胞醛糖还原酶活性显著降低。谭明珠等^[10]认为川芎嗪可能是通过抑制醛糖还原酶活性来抑制凋亡相关基因Bcl-2和Bax的表达从而减缓糖尿病及其并发症的发展。

1.3 木兰花碱

木兰花碱属于阿朴菲型生物碱,广泛分布于毛茛科、木兰科、防己科等植物中。有人从红景天 *Rhodiola crenulata* (Hook. f. et Thoms.) H. Ohba 中提取分离得到药根碱、非洲防己碱、木兰花碱单体,体外实验表明3种生物碱均可抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性(IC_{50} 为3.23、3.45、1.25 $\mu\text{g/mL}$),以木兰花碱抑制醛糖还原酶活性最强,与阳性对照组槲皮素(IC_{50} 为1.08 $\mu\text{g/mL}$)相当^[11]。Cherku等^[12]给予STZ诱导的糖尿病大鼠木兰花碱100 mg/(kg·d)治疗,持续4周后,采集治疗组大鼠的脑组织,制备匀浆液并测定其中醛糖还原酶的活性,结果发现木兰花碱可显著降低糖尿病大鼠脑组织中醛糖还原酶活性。

2 黄酮类

黄酮类化合物是被报道最多的中药来源的醛糖还原酶抑制剂,槲皮素、水飞蓟素、木犀草素、葛根素等是已被公认的黄酮类醛糖还原酶抑制剂,常作为醛糖还原酶活性检测的阳性对照,本文主要综述近十年来报道的黄酮类醛糖还原酶抑制剂。

2.1 黄芩苷

黄芩苷是从黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中提取分离出来的一种黄酮类化合物。周锦良^[13]发现黄芩苷低、高剂量均可改善D-半乳糖胺(D-gal)诱导的糖基化大鼠血糖升高、糖耐量减退的症状,同时显著抑制糖基化大鼠红细胞醛糖还原酶的活性,改善高胰岛素血症。Yang等^[14]在常规对症治疗的基础上给予糖尿病患者黄芩苷800 mg/次、3次/d,持续治疗6个月,发现黄芩苷治疗组患者血糖水平下降、血细胞醛糖还原酶活性较治疗前显著降低。

2.2 鸢尾苷

鸢尾苷是从豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的花中分离得到的黄酮类化合

物,在机体可发生生物转化,形成鸢尾苷元,鸢尾苷元是鸢尾苷主要生物活性成分,为鸢尾科植物特征性成分,主要存在于鸢尾属和射干属植物的根茎中。Qu等^[15]考察了鸢尾苷及其5种代谢产物对大鼠晶状体醛糖还原酶的抑制活性,IC₅₀值为1.4~15.5 μmol/L,其中鸢尾苷和鸢尾苷元IC₅₀分别为12.1、6.43 μmol/L,弱于阳性对照组依帕司他(IC₅₀=0.15 μmol/L)。

Kim等^[16]研究发现毛叶山槐 *Maackia amurensis* Rupr. et Maxim. 醋酸乙酯提取物对大鼠晶状体醛糖还原酶具有较高的抑制活性,进一步采用柱色谱等方法并以抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性为导向进行分离,从醋酸乙酯部位分离鉴定得到6个醛糖还原酶抑制剂,即绿原酸、鸢尾苷、染料木黄酮、芒柄花黄素、白藜芦醇、大豆苷(IC₅₀为4.2、50.4、57.1、69.2、117.6、151.9 μmol/L),其黄酮类化合物中以鸢尾苷抑制醛糖还原酶活性最强。

2.3 芦丁

芦丁是一种天然的黄酮苷,以芸香科植物芸香草 *Cymbopogon distans* (Nees) Wats.、豆科植物槐 *Sophora japonica* Linn. 的干燥花蕾、金丝桃科植物红旱莲 *Hypericum ascyron* L.、蓼科植物荞麦 *Fagopyrum esculentum* Moench. 含量最为丰富,可以作为芦丁的提取原料。Patil等^[17]考察了多种膳食类黄酮对牛晶状体醛糖还原酶的抑制能力,结果发现芦丁(IC₅₀为10.1 μmol/L)和水飞蓟素(IC₅₀为12.10 μmol/L)均表现出较强的醛糖还原酶抑制活性。Reddy等^[18]发现,芦丁在高糖条件下能够抑制人红细胞中山梨醇的积累,显著抑制红细胞醛糖还原酶活性(IC₅₀为13 μmol/L)。Lu等^[19]从银杏 *Ginkgo biloba* L. 叶中提取分离得到芦丁单体,并研究芦丁对STZ诱导的糖尿病性白内障大鼠的影响,90 mg/kg 给药10周后通过体外实验发现芦丁可显著抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性,延缓糖尿病大鼠晶状体混浊的进展。

2.4 异甘草素

异甘草素是异黄酮类化合物,主要存在于豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 等植物根或根茎中。Lee等^[20]从甘草中提取分离得到甘草素、异甘草素、半甘草异黄酮,研究发现甘草素、异甘草素、半甘草异黄酮非竞争性抑制糖尿病大鼠晶状体中醛糖还原酶(IC₅₀=2.0、3.4、1.8 μmol/L)和人重组醛糖还原酶(IC₅₀=21.9、27.5、10.6 μmol/L)的活性,

也能减少糖尿病大鼠晶状体内山梨醇生成。Reddy等^[21]合成了C-糖基化的异甘草素衍生物,通过体外实验得到生物利用度较高的C-糖基化异甘草素(IC₅₀为21 μmol/L),与天然产物O-葡萄糖苷-异甘草素(IC₅₀为19 μmol/L)对大鼠晶状体醛糖还原酶对抑制作用相似。

2.5 槲皮素、木犀草素衍生物

Zizkova等^[22]制备了一系列O-取代槲皮素衍生物,以改善槲皮素的生物利用度并考察其抑制醛糖还原酶的活性,结果显示氯萘醌槲皮素、单氯萘基槲皮素、槲皮素、单乙酰阿魏基槲皮素在体外均可显著抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性(IC₅₀分别为2.10、14.09、13.06、18.66 μmol/L)。Hwang等^[23]从日本野木瓜 *Stauntonia hexaphylla* (Thunb.) Decne. 叶中分离得到2种木犀草素衍生物单体,体外实验发现这里两种单体均可显著抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性(IC₅₀=7.34、16.10 μmol/L),且活性强于阳性对照药槲皮素(IC₅₀=18.09 μmol/L)。

3 皂苷类

近年来发现的皂苷类醛糖还原酶抑制剂的数量在逐渐上升,其醛糖还原酶抑制活性较强如黄芪甲苷、呋甾皂苷、甘草酸等,同一中药内多种结构的皂苷类化合物可能均有具有醛糖还原酶抑制活性如三七总皂苷,值得进一步深入研究确定其最佳构效关系、最大有效浓度等。

3.1 三七总皂苷

三七总皂苷是三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen 的活性成分,目前从三七中分离得到的皂苷已达70多种,具有多种药理活性。杨立华等^[24]通过体外实验发现,三七皂苷R₁可抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性(IC₅₀为0.180 μmol/L),且活性优于阳性对照药槲皮素(IC₅₀为0.205 μmol/L)。简伟杰^[25]研究发现三七皂苷类成分对晶状体来源的醛糖还原酶(LAR)、肾脏来源的醛糖还原酶(KAR)活性具有双向调节作用,其激动或抑制醛糖还原酶活性与水溶解性及体系内浓度有一定关系,水溶性差的单体皂苷高浓度时表现为激动作用,而低浓度时则表现为抑制作用。

3.2 人参皂苷

人参皂苷是一种固醇类化合物,主要存在于人参属药材中,是五加科植物人参的主要活性成分。Fatmawati等^[26]为阐明人参皂苷抑制醛糖还原酶的构效关系,测定了一系列人参皂苷对人重组醛糖还原酶的抑制活性,结果表明仅有20(S)-人参皂苷

Rh₂ 具有较强醛糖还原酶抑制活性, IC₅₀ 为 147.3 μmol/L, 说明人参皂苷 C-20 羟基的立体化学可能在醛糖还原酶抑制中起重要作用。Meng 等^[27] 研究发现人参皂苷 Rg₂、Rg₁、Rd 可反竞争性抑制牛晶状体醛糖还原酶活性, IC₅₀ 分别为 31.415、38.632、97.584 mg/L, 且抑制作用随浓度的增加逐渐增强。

3.3 黄芪甲苷

黄芪甲苷即黄芪苷 IV, 多从豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根中提取分离得到, 是黄芪中生物活性最强的有效成分。Ding 等^[28] 采用黄芪甲苷 (9 mg/kg) ig 给药治疗糖尿病小鼠, 持续 20 周后通过化学发光分析法发现黄芪甲苷能显著降低视网膜组织中醛糖还原酶和血细胞醛糖还原酶活性至正常水平, 改善多元醇通路, 缓解视网膜神经节细胞功能障碍。Yang 等^[29] 从正常大鼠晶状体中提取醛糖还原酶, 在含有 NADPH、醛糖还原酶、DL-甘油醛体系中加入黄芪甲苷单体, 测得黄芪甲苷抑制醛糖还原酶活性 (IC₅₀ 为 0.003 85 μmol/L) 远强于阳性对照药槲皮素 (IC₅₀ 为 0.205 μmol/L)。

3.4 呋甾皂苷

呋甾皂苷是一类具有多种生物活性的三萜以及甾体的糖缀合物, 是药用植物川麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl.、刺蒺藜 *Tribulus terrestris* L. 等的活性成分。Motaal 等^[30] 用 70% 乙醇提取卤果树 *Balanites aegyptiaca* Del. 中有效成分, 并以体外实验测量提取组分对大鼠肝脏醛糖还原酶抑制能力为导向, 分离得到 5 种呋甾皂苷衍生物, 其抑制醛糖还原酶活性的 IC₅₀ 分别为 1.9、1.3、5.6、5.1、5.1 μmol/L, 均高于阳性对照药槲皮素 (IC₅₀ 为 6.6 μmol/L)。Ezzat 等^[31] 也从卤果树中提取分离得到 3 种呋甾皂苷衍生物, 体外实验发现 3 种呋甾皂苷衍生物均可抑制大鼠肾脏醛糖还原酶, IC₅₀ 分别为 12.22、28.55、1.04 μg/mL, 进一步的体内实验验证了其降低血糖、改善糖尿病并发症的作用。

3.5 甘草酸

甘草酸又称为甘草甜素, 是中药甘草的最主要的活性成分, 属于五环三萜皂苷, 现已可人工合成, 具有多种药理活性。Wang 等^[32] 以含 0.05%、0.1%、0.2% 甘草酸的饲料喂养给糖尿病小鼠, 连续喂养 9 周后, 通过体外实验测得 0.2% 甘草酸喂养组大鼠肾脏醛糖还原酶活性显著下降, 抑制率为 57.14%, 且甘草酸对醛糖还原酶抑制活性呈浓度相关性上升。

丁颖超等^[33] 给糖尿病大鼠 ig 甘草酸 30 mg/(kg·d), 给药 16 周后发现甘草酸能够在不降低大鼠血糖的情况下抑制肾脏组织醛糖还原酶活性, 下调醛糖还原酶 mRNA 的表达, 抑制多元醇通路的过度激活来发挥其肾功能保护作用。

4 酚酸类

酚酸类化合物是植物众多次生代谢产物中较为重要的一类化合物, 目前对于酚酸类醛糖还原酶抑制活性的研究, 多是从已分离得到的化合物如绿原酸、肉桂酸等入手, 采用软件模拟分子对接的方式预测其醛糖还原酶活性, 需要进一步进行在体实验等验证其疗效。

4.1 绿原酸和新绿原酸

绿原酸又名咖啡单宁酸, 是一种天然的多酚类化合物。Jung 等^[34] 采用生物活性为导向对山地蒿 *Artemisia brachyloba* Franch. 提取物进行分离测定, 经过反复柱色谱法得到绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸, 通过体外实验测得其均能抑制大鼠晶状体醛糖还原酶活性, IC₅₀ 分别为 4.36、11.13、19.19 μmol/L。Alim 等^[35] 测量了几种酚酸体外抑制大鼠肾脏醛糖还原酶的活性, 结果发现仅绿原酸和单宁酸具有抑制活性, IC₅₀ 分别为 0.50、5.47 μmol/L, 其中绿原酸对醛糖还原酶抑制类型为混合型抑制。Purnamasari 等^[36] 用硅树脂分析了 12 种浆果酚酸对醛糖还原酶的抑制活性, 使用 Autodock 软件模拟酚酸与醛糖还原酶活性口袋的对接情况, 结果表明绿原酸和新绿原酸与醛糖还原酶的亲和力高于依帕司他, 两种化合物在醛糖还原酶活性侧的结合位置与依帕司他的结合位置相同, 这表明这 2 种化合物具有开发为醛糖还原酶抑制剂的潜力。

4.2 肉桂酸

肉桂酸是从肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 或安息香 *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hart. 中分离出的有机酸, 也可人工合成, 在体内可由肉桂醛迅速转化形成。徐多多^[37] 对玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 提取物在大鼠体内的代谢进行了研究, 得到玄参主要入血成分有肉桂酸, 哈巴昔、哈巴俄昔, 并体外检测入血成分对大鼠晶状体醛糖还原酶的抑制活性, 结果显示仅肉桂酸 (0.96 mmol/L) 具有抑制醛糖还原酶活性, 有效抑制率为 21.52%。Sivakumari 等^[38] 使用 ArgusLab 软件对肉桂醛、肉桂酸和肉桂醇与醛糖还原酶进行分子对接研究, 结果表明所有化合物均对醛糖还原酶具有抑制活性, 其中肉桂醛抑制醛糖还原酶活性最强。

4.3 石斛酚

石斛酚是从兰科植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl.、鼓槌石斛 *D. chrysotoxun* Lindl. 或流苏石斛 *D. fimbriatum* Hook. 中分离提取的联苳类酚性化合物^[39]。魏小勇等^[40]采用紫外分光光度法表征石斛酚对醛糖还原酶的抑制作用及抑制类型, 结果发现石斛酚对醛糖还原酶的抑制作用与浓度呈正相关(IC_{50} 为2.12 mmol/L), 属于非竞争性抑制。Wu等^[41]的体外实验证实了石斛酚可能结合并插入醛糖还原酶基因碱基对的双螺旋结构, 抑制人晶状体上皮细胞中醛糖还原酶基因的表达, 从而表现出对白内障良好的治疗效果。张梅等^[42]通过实验发现了石斛酚(5 μ mol/L)可以抑制醛糖还原酶的表达来抑制多元醇通路, 延迟晶状体混浊, 保持晶状体的透明度。方花等^[43]采用分子对接方式发现若将石斛酚和同样具有醛糖还原酶抑制能力的丁香酸同用, 则可增强对醛糖还原酶的抑制能力, 联用时抑制率提升至95.37%。

5 多糖类

多糖类醛糖还原酶抑制剂近年来被发现、报道的数目很少, 虽然多糖类醛糖还原酶抑制剂活性不及黄酮类、生物碱类等成分, 但是来源却较前几种化合物广泛、易得, 可常见于蔬菜、水果等食品中, 值得进一步研究探索。

5.1 南瓜多糖

南瓜多糖是从南瓜 *Cucurbita moschata* (Duch. ex Lam.) Duch. ex Poiret. 中提取的主要的活性成分, 已有研究证实南瓜多糖有明显降血糖作用, 可改善糖尿病及其并发症。Wang等^[44]的研究发现南瓜多糖水溶液浓度与醛糖还原酶抑制率呈正相关, 南瓜多糖水溶液浓度为500 μ g/mL时, 对醛糖还原酶的抑制率可达58.7%, 但其活性低于阳性对照药依帕司他。

5.2 青钱柳多糖

青钱柳多糖是胡桃科植物青钱柳 *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk. 水提取的主要活性成分, 其降血脂和降血糖作用已成为近年来研究热点。Wang等^[45]发现青钱柳叶水提取物的主要成分为青钱柳多糖, 且青钱柳水提取液20 mg/mL表现出较强的抗醛糖还原酶能力, 可显著非竞争性抑制家兔晶状体醛糖还原酶活性(IC_{50} 为1.13 mg/mL)。

6 中药提取物

除了中药活性单体外, 许多中药提取物也被报道具有显著抑制醛糖还原酶的活性, 待进一步研

究。目前有研究发现金露梅 *Potentilla fruticosa* L. 水提取物^[46]、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (BerK.) Sacc. 水提取物^[47]、绿茶 *Camellia sinensis* (L.) O. Ktze. 提取物^[48]、新疆两色金鸡菊 *Coreopsis tinctoria* Nutt. 正丁醇提取物^[49]、牛蒡花 *Arctium lappa* L. 和朝鲜锦带花 *Weigela florida* (Bunge) A. DC. 甲醇提取物^[50]、蜂斗菜 *Petasites japonicas* (Sieb. et Zucc.) F. Schmidt 正丁醇和醋酸乙酯提取物^[51]等均对醛糖还原酶具有抑制活性, IC_{50} 分别为0.742、0.551、1.3、0.001 5、0.007 64、0.000 17、0.000 14、0.001 33、0.000 26 mg/mL, 均优于阳性对照药依帕司他。

7 结语

中药中的活性成分来源广泛, 不良反应小, 价格便宜, 从中草药中寻找高效、副作用小的醛糖还原酶抑制剂仍是近年来的热点。目前已发现大量能够抑制醛糖还原酶的中药, 并从中分离得到了多种活性成分。在发现的各类醛糖还原酶抑制剂中, 黄酮类成分研究较为广泛, 报道的数目最多, 且活性较好; 近年来生物碱类、酚酸类、皂苷类醛糖还原酶抑制剂的数量在逐渐上升, 而且抑制醛糖还原酶活性的功效与黄酮类相当; 多糖类醛糖还原酶抑制剂研究相对较少, 依旧存在较大的研究空白。

虽然目前已报导的中药来源的醛糖还原酶抑制剂数目众多, 但目前进入临床试验, 具有显著降糖作用的只有小檗碱、川芎嗪和黄芩苷, 目前已有大量临床试验表明生物碱类成分对糖尿病并发症如糖尿病肾病有良好的治疗作用^[52], 说明生物碱类的醛糖还原酶抑制剂值得进一步开发; 进入在体实验的有木兰花碱、芦丁、甘草酸、黄芪甲苷、呋甾皂苷, 虽然仅呋甾皂苷在体实验发现其有降血糖作用, 但以上化合物却均可延缓动物模型糖尿病并发症的发生发展, 其深入机制值得进一步探索。目前, 针对中药来源的醛糖还原酶抑制剂的研究主要集中在活性成分的分离纯化、抑制醛糖还原酶活性的体外研究以及活性成分连续给药后对实验动物醛糖还原酶活性的影响等。作用机制研究主要集中在活性成分与醛糖还原酶的分子对接研究以及实验动物水平对醛糖还原酶基因表达的调控。更深入的作用机制的研究可作为进一步研究方向, 如: 活性成分通过何种机制抑制醛糖还原酶活性(竞争性、非竞争性, 可逆、非可逆性等)以及活性成分调控醛糖还原酶基因表达所涉及的信号通路等。

醛糖还原酶抑制剂作为糖尿病及其并发症的

治疗药物疗效确切,但是关于中药来源的醛糖还原酶抑制剂的研究多停留在体外和在体实验动物水平,临床研究少之又少。同时,中药活性单体成分多存在结构不稳定、生物利用度差、量效关系不稳定、药理作用与功效不一致、药效作用的双向性、成药性低、许多中药活性成分对实验动物有效但在人体身上不明显等等问题,这些中药来源的活性成分是否能被开发为醛糖还原酶抑制剂进行临床应用,仍需进一步的临床研究来验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Türkeş C, Demir Y, Beydemir Ş. Anti-diabetic properties of calcium channel blockers: inhibition effects on aldose reductase enzyme activity [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2019, 189(1): 318-329.
- [2] Quattrini L, La Motta C. Aldose reductase inhibitors: 2013-present [J]. Exp Opin Therap Patents, 2019, 29(3): 199-213.
- [3] Grewal A S, Thapa K, Kanojia N, et al. Natural compounds as source of aldose reductase (AR) inhibitors for the treatment of diabetic complications: a mini review [J]. Curr Drug Metab, 2020, 21(14): 1091-1116.
- [4] 黄梦媛. 从天然药物中提取醛糖还原酶抑制剂及其活性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015: 10-16.
Huang M Y. Study on the extraction and activity of aldose reductase inhibitors from natural medicines [D]. Changchun: Jilin University, 2015: 10-16.
- [5] Maria Z, Weronika W, Magdalena K, et al. Effect of berberine on glycation, aldose reductase activity, and oxidative stress in the lenses of streptozotocin-induced diabetic rats in vivo-a preliminary study [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4278.
- [6] Manoj P, Mahadevappa H, Kempaiah K, et al. Berberine mitigates high glucose-potentiated platelet aggregation and apoptosis by modulating aldose reductase and NADPH oxidase activity [J]. Free Rad Biol Med, 2019, 130: 196-205.
- [7] Gupta S, Singh N, Jaggi A S. Alkaloids as aldose reductase inhibitors, with special reference to berberine [J]. J Altern Compl Med, 2014, 20(3): 195-205.
- [8] Zhong J, Qin W, Qing Y, et al. Effects of ligustrazine on blood rheology, aldose reductase and renal function in diabetic nephropathy rats [J]. Chin Tradit Patent Med, 2017, 39(11): 2231-2235.
- [9] Wang J H, Hui S D. Study of ligustrazine on chronic complication of diabetes [J]. Mod J Integ Tradit Chin West Med, 2010, 19(14): 1706-1708.
- [10] 谭明珠, 刘长山, 苏绍娟, 等. 川芎嗪对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病的治疗意义 [J]. 中国药业, 2014, 23(21): 7-9.
Tan M Z, Liu C S, Sun S J, et al. Therapeutical significance of ligustrazine for treating streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. Chin Pharm, 2014, 23(21): 7-9.
- [11] Mayurkumar B Patel, Shrihari Mishra. Isoquinoline alkaloids from *Tinospora cordifolia* inhibit rat lens aldose reductase [J]. Phytother Res, 2012, 26(9): 1342-1347.
- [12] Cherku P D. Inhibitory activity of leaf extract of *Tinospora cordifolia* and magnoflorine on aldose reductase for control of diabetes [J]. Int J Green Pharm, 2019, 13(3): 186-192.
- [13] 周锦良. 黄芩苷、二甲双胍和氨基胍对D-半乳糖诱导大鼠体内蛋白非酶糖基化-氧化应激、醛糖还原酶活性及胰岛素抵抗作用 [J]. 广州医科大学学报, 2014, 42(5): 16-20.
Zhou J L. Effects of baicalin, metformin and aminoguanidine on D-galactose-induced non-enzymatic protein glycosylation-oxidative stress, aldose reductase activity and insulin resistance in rats [J]. J Guangzhou Med Unive, 2014, 42(5): 16-20.
- [14] Yang M Z, Kan L, Wu L Y, et al. Effect of baicalin on renal function in patients with diabetic nephropathy and its therapeutic mechanism [J]. Exp Therap Med, 2019, 17(3): 2071-2076.
- [15] Qu J, Wu Z, Gao J, et al. Excretion of tectoridin metabolites in rat urine and bile orally administrated at different dosages and their inhibitory activity against aldose reductase [J]. Fitoterapia, 2014, 99: 99-108.
- [16] Kim S B, Hwang S H, Wang Z, et al. Rapid identification and isolation of inhibitors of rat lens aldose reductase and antioxidant in *Maackia amurensis* [J]. Biomed Res Int, 2017, 1-10. Doi:10.1155/2017/4941825.
- [17] Patil K K, Gacche R N. Inhibition of glycation and aldose reductase activity using dietary flavonoids: A lens organ culture studies [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 98: 730-738.
- [18] Reddy G B, Muthenna P, Akileshwari C, et al. Inhibition of aldose reductase and sorbitol accumulation by dietary rutin [J]. Curr Sci, 2011, 101(9): 1191-1197.
- [19] Lu Q, Hao M, Wu W, et al. Antidiabetic cataract effects of GbE, rutin and quercetin are mediated by the inhibition of oxidative stress and polyol pathway [J]. Acta Biochim Polo, 2018, 65(1): 35-41.
- [20] Lee Y S, Kim S H, Jung S H, et al. Aldose reductase inhibitory compounds from *Glycyrrhiza uralensis* [J].

- Biol Pharm Bull, 2010, 33(5): 917-921.
- [21] Reddy M R, Aidhen I S, Reddy U A, et al. Synthesis of 4-C- β -D-Glucosylated isoliquiritigenin and analogues for aldose reductase inhibition studies [J]. Eur J Organ Chem, 2019, 2019(24): 3937-3948.
- [22] Zizkova P, Stefek M, Rackova L, et al. Novel quercetin derivatives: from redox properties to promising treatment of oxidative stress related diseases [J]. Chem Biol Interact, 2017, 265: 36-46.
- [23] Hwang S H, Kwon S H, Kim S B, et al. Inhibitory activities of *Stauntonia hexaphylla* leaf constituents on rat lens aldose reductase and formation of advanced glycation end products and antioxidant [J]. Biol Med Res Int, 2017. doi:10.1155/2017/4273257.
- [24] 杨立华. 复方血栓通胶囊有效成分及配比对醛糖还原酶的活性抑制作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014: 41-45.
Yang L H. Study on the inhibitory effect of active components and ratio of compound Xueshuantong Capsule on aldose reductase activity [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2014: 41-45.
- [25] 简伟杰. 三七皂苷类成分对醛糖还原酶活性的影响研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 108-122.
Jian W J. Effect of Saponins of *Panax notoginseng* on Aldose Reductase Activity [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2016: 108-122.
- [26] Fatmawati S, Ersam T, Yu H, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 as aldose reductase inhibitor from *Panax ginseng* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(18): 4407-4409.
- [27] Meng F, Su X, Liu F, et al. et al. Inhibitory effect of ginsenoside on aldose reductase [J]. Chin Pharmacol Bull, 2011, 27(6): 827-830.
- [28] Ding Y, Yuan S, Liu X, et al. Protective effects of astragaloside IV on db/db mice with diabetic retinopathy [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112207.
- [29] Yang L, Tang M, Liu J, et al. Inhibitory effects of major components of Fufang Xueshuantong Capsule on aldose reductase [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30: 586-589.
- [30] Motaal A A, El-Askary H, Crockett S, et al. Aldose reductase inhibition of a saponin-rich fraction and new furostanol saponin derivatives from *Balanites aegyptiaca* [J]. Phytomedicine, 2015, 22(9): 829-836.
- [31] Ezzat S M, Abdel Motaal A, El Awdan S A W. In vitro and in vivo antidiabetic potential of extracts and a furostanol saponin from *Balanites aegyptiaca* [J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 1931-1936.
- [32] Wang Z, Hsieh C H, Liu W, et al. Glycyrrhizic acid attenuated glycativ stress in kidney of diabetic mice through enhancing glyoxalase pathway [J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(7): 1426-1435.
- [33] 丁颖超, 刘长山, 李 萍, 等. 甘草酸对糖尿病大鼠肾脏氧化应激及醛糖还原酶水平的影响 [J]. 中日友好医院学报, 2012, 26(2): 93-96.
Ding Y C, Liu C S, Li P, et al. Effects of glycyrrhizin on oxidative stress and aldose reductase in rats with diabetic nephropathy [J]. J China-Japan Friend Hosp, 2012, 26(2): 93-96.
- [34] Jung H A, Islam M D N, Kwon Y S, et al. Extraction and identification of three major aldose reductase inhibitors from *Artemisia montana* [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(2): 376-384.
- [35] Alim Z, Kiliç N, Şengül B, et al. Inhibition behaviours of some phenolic acids on rat kidney aldose reductase enzyme: an in vitro study [J]. J Enzy Inhib Med Chem, 2017, 32(1): 277-284.
- [36] Purnamasari V, Estiasih T, Sujuti H, et al. Computational study of the potential of phenolic acids berries as an inhibitor of aldose reductase for diabetes mellitus treatment[A]/IOP Conference Series: Earth and Environmental Science [C]. Indonesia: IOP Publishing, 2020.
- [37] 徐多多. 玄参大鼠体内代谢成分分析及其对醛糖还原酶抑制活性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 59-64.
Xu D D. Study on metabolic components and inhibitory activity of aldose reductase in rats of *Radix Scrophulariae* L [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2016: 59-64.
- [38] Sivakumari K, Rathinabai A, Kaleena P K, et al. Molecular docking study of bark-derived components of *Cinnamomum cassia* on aldose reductase [J]. Indian J Sci Technol, 2010, 3(8): 1081-1088.
- [39] 任 刚, 陈优婷, 叶金宝, 等. 铁皮石斛叶的化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3637-3644.
Ren G, Chen Y T, Ye J B, et al. Phytochemical investigation of leaves of *Dendrobium officinale* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(14): 3637-3644.
- [40] 魏小勇, 高欣欣, 顾 琼, 等. 石斛酚对醛糖还原酶的抑制作用及其机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 1-4.
Wei X, Gao X, Gu Q, et al. Inhibition of gigantol on aldose reductase and its mechanism [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2011, 22(1): 1-4.
- [41] Wu J, Li X, Wan W, et al. Gigantol from *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. binds and inhibits aldose reductase gene to exert its anti-cataract activity: An in vitro mechanistic study [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 255-261.

- [42] 张梅, 李春霞, 韦芳, 等. 石斛酚对高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞的保护作用 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(2): 209-213.
Zhang M, Li C X, Wei F, et al. Protective effect of gigantolon human retinal microvascular endothelial cells induced by high glucose [J]. Int Eye Sci, 2019, 19(2): 209-213.
- [43] 方花, 戚辉, 高欣欣, 等. 石斛酚与丁香酸协同对醛糖还原酶的抑制作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(1): 1-4.
Fang H, Qi H, Gao X, et al. Inhibitive effect and mechanism of the combination of gigantol and syringic acid on aldose reductase [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2012, 23(1): 1-4.
- [44] Wang X, Zhang L S, Dong L L. Inhibitory effect of polysaccharides from pumpkin on advanced glycation end-products formation and aldose reductase activity [J]. Food Chem, 2012, 130(4): 821-825.
- [45] Wang X H, Li W Z, Kong D. Cyclocarya paliurus extract alleviates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and aldose reductase [J]. Renal Fail, 2016, 38(5): 678-685.
- [46] 李美华, 王渭清, 曾阳, 等. 金露梅提取物对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶和醛糖还原酶的抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(4): 470-475.
Li M H, Wang W Q, Zeng Y, et al. Inhibition of *Potentilla fruticosa* extracts on α -amylase, α -glucosidase and aldose reductase [J]. J Chin Pharm Univ, 2018, 49(4): 470-475.
- [47] 陈佳, 张小惠, 沈杰, 等. 鲜冬虫夏草抗氧化和醛糖还原酶抑制活性的研究 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2020, 41(4): 87-90.
Chen J, Zhang X H, Shen J, et al. Studies on antioxidant capacity and aldose inhibitory activity of fresh *Ophiocordyceps sinensis* [J]. J Yangzhou Univ: Human Social Sci Ed, 2020, 41(4): 87-90.
- [48] Wu Y T, Du W H, Shi L et al. Vasculoprotective Effects of water extracts of black, green and dark tea *in vitro* [J]. Nat Prod Comm, 2017, 12(3): 387-390.
- [49] 张婷, 李慧芳, 王露, 等. 新疆两色金鸡菊对自由基的清除能力及醛糖还原酶活性的抑制作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 371-376.
Zhang T, Li H F, Wang L, et al. Inhibitory effects of extracts from *Coreopsis tinctoria* Nutt. in Xinjiang on free radical scavenging and aldose reductase activity [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2016, 27(3): 371-376.
- [50] Quilantang N G, Lee J S, Ryu S H, et al. Inhibitory effects of *Synurus excelsus* and *Weigela subsessilis* on aldose reductase and HPLC-UV analysis of scopolin, scopoletin, and quercetin [J]. J Appl Biol Chem, 2018, 61: 135-139.
- [51] Lee D G, Lee K H, Park K W, et al. Isolation and identification of flavonoids with aldose reductase inhibitory activity from *Petasites japonicus* [J]. Asian J Chem, 2015, 27: 991-994.
- [52] 赵隆, 吉金山, 李宝莉, 等. 中药生物碱类化合物治疗糖尿病肾病实验的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 117-122.
Zhao L, Ji J S, Li B L, et al. Advances in experimental studies of the treatment of diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine alkaloids [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 117-122.

[责任编辑 李红珠]