

## 选择性抑制 11 $\beta$ -HSD1 的天然产物研究进展

曾 金, 谭钦刚\*

桂林医学院, 广西 桂林 541004

**摘要:** 11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ -HSD) 是糖皮质激素的代谢酶。研究表明, 抑制局部 11 $\beta$ -HSD 亚型 11 $\beta$ -HSD1 的高表达, 降低糖皮质激素的局部效应, 成为治疗糖尿病和代谢综合征的一种新策略, 所以选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂的研究, 将成为 2 型糖尿病新药开发的一个方向。天然产物是新药开发的宝库和源泉, 综述近 10 年来关于选择性抑制 11 $\beta$ -HSD1 的天然产物的研究进展, 以期对 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂的研究开发提供参考。

**关键词:** 选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂; 天然产物; 2 型糖尿病; 代谢综合征; 新药开发

**中图分类号:** R284; R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253 - 2670(2017)18 - 3864 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.029

## Research progress on natural products with selective inhibition against 11 $\beta$ -HSD1

ZENG Jin, TAN Qin-gang

Guilin Medical University, Guilin 541004, China

**Abstract:** 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) is a metabolic enzyme of glucocorticoid. Growing evidence suggests that inhibiting over-expression of 11 $\beta$ -HSD1 and reducing partial effects of glucocorticoid could be the strategy to treat type 2 diabetes, as well as metabolic syndrome. Researching and developing selective 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors may become a new direction. As natural products (NPs) have represented a cornerstone of pharmaceutical research, literatures on the development of natural products with selective inhibition against 11 $\beta$ -HSD1 published during the last 10 years were selected, and the inhibitors were classified according to the way how to find them. This paper will provide reference for the further research on the selective 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors.

**Key words:** selective 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors; natural products; type 2 diabetes; metabolic syndrome; development of new drug

糖尿病 (diabetes mellitus) 是由多种遗传和环境因素相互作用而引起的一组慢性代谢异常综合征, 是由于胰岛素相对或绝对缺乏, 以及周围靶组织对胰岛素不同程度的抵抗引起的碳水化合物、蛋白质、脂肪代谢紊乱造成的。众所周知, 糖尿病的发病率逐年增加, 且对人类健康危害较大, 因此, 对于糖尿病治疗药物的研究开发一直是研究者关注的重点<sup>[1-2]</sup>。11 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ -HSD) 是糖皮质激素的代谢酶, 分为 2 个亚型: 11 $\beta$ -HSD1 和 11 $\beta$ -HSD2。11 $\beta$ -HSD1 具有双重作用, 既有氧化酶作用, 又有还原酶作用, 但在体内主要以还原酶为主, 在共济协调因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 的参与下, 使无活性的皮质酮转换为有

活性的皮质醇, 活化糖皮质激素, 从而提高组织局部的糖皮质激素水平; 而 11 $\beta$ -HSD2 催化皮质醇向皮质酮转化, 使糖皮质激素失活。11 $\beta$ -HSD1 通过调节局部糖皮质激素的活性, 参与胰岛素抵抗、肥胖、2 型糖尿病和高血压等代谢综合征的病理生理过程。实验研究表明, 局部 11 $\beta$ -HSD1 的高表达, 是肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征的重要发病机制之一。因此, 抑制局部 11 $\beta$ -HSD1 的高表达, 降低糖皮质激素的局部效应, 可成为治疗 2 型糖尿病和代谢综合征的一个新方法; 而抑制 11 $\beta$ -HSD2 时会发生高血压、低血钾以及干扰类固醇激素代谢, 故 11 $\beta$ -HSD2 抑制剂不宜应用于代谢综合征的治疗。选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂的研究, 可成为 2 型糖尿病新靶点药物开发的一个方向<sup>[3-7]</sup>。

收稿日期: 2017-04-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360477); 广西自然科学基金资助项目 (2012GXNSFB053085, 2016GXNSFAA380268)

作者简介: 曾 金, 女, 主管药师, 药学硕士在读。E-mail: zjjasmine@sina.com

\*通信作者 谭钦刚, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为植物次生代谢产物及其抗糖尿病活性研究。E-mail: qgtan@glmc.edu.cn

天然产物的结构和生物活性的多样性,以及传统药物长期应用所证明的有效性和安全性,使得天然药物成为新药研发的宝库和重要的源泉。据报道,美国 FDA 从 1981—2014 年批准的 50% 的新药都直接或间接来源于天然产物<sup>[8]</sup>。国内外学者对 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂的研究进展也进行过综述<sup>[9-18]</sup>,其中报道了一些天然 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂,如甘草酸、雌激素、维生素 A、黄酮类、厚朴酚等,这些天然产物有非选择性抑制剂,也有选择性抑制剂。本文综述近 10 年来从不同途径筛选选择性 11 $\beta$ -HSD1 天然抑制剂的研究进展,以期对 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂的研究开发提供一定参考。

### 1 从具有降糖活性的传统药物中筛选选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂

Rollinger 等<sup>[19]</sup>从 6 种传统的抗糖尿病药用植物提取物中筛选选择性 11 $\beta$ -HSD1 天然抑制剂,发现传统药用植物枇杷叶 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 的甲醇提取物和二氯甲烷提取物都显示对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性,且对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性要高于对 11 $\beta$ -HSD2 的抑制活性,其中二氯甲烷提取物抑制 11 $\beta$ -HSD1 的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 (24 $\pm$ 3)  $\mu$ g/mL,是 11 $\beta$ -HSD2 IC<sub>50</sub> 值的 1/3。在进行配体为基础的药效基团模型虚拟筛选 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂时,得到了具有抑制 11 $\beta$ -HSD1 活性的科罗索酸 (corosolic acid),其是枇杷叶提取物中活性较强的成分。对用生物导向的方法从枇杷叶的二氯甲烷提取物中分离和鉴定的 12 个已知三萜类化合物的分析表明,具有选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性的均是乌索烷型五环三萜酸;且构效关系研究表明,羧基的位置和衍生化是选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性的关键影响因素;与其他合成抑制剂有所不同,有催化活性的氨基酸残基在三萜类化合物与 11 $\beta$ -HSD1 之间的结合过程中的作用并不是很重要。

Atanasov 等<sup>[20]</sup>研究表明,烤制咖啡豆提取物的 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性高于生咖啡豆,并证明了咖啡因、咖啡酸、绿原酸均不是咖啡中 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性成分。Gumy 等<sup>[21]</sup>也发现烤咖啡豆显示选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性,推断咖啡豆提取物中的 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性成分为多酚或黄酮类似物。Mohan 等<sup>[22]</sup>通过 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性为导向,筛选鉴定出芒果叶中的 1,2,3,4,6-五-O-没食子酰基- $\beta$ -D-葡萄糖 (PGG, **1**) 为降糖有效成分。研究表明,

PGG 对 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性强于阳性对照药生胃酮;且其抑制 11 $\beta$ -HSD1,从而降低糖皮质激素水平,并没有产生下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴和肾上腺激活的副作用,表明其安全性高,可成为用于治疗肥胖性 2 型糖尿病的植物源新药。黄连素 (小檗碱,黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的有效成分) 的降血糖及改善骨骼肌胰岛素抵抗实验表明<sup>[23]</sup>,模型组大鼠骨骼肌的 11 $\beta$ -HSD1 及糖皮质激素受体 (GR) 蛋白表达增加,而黄连素能够显著下调糖尿病模型大鼠 11 $\beta$ -HSD1 及 GR 的蛋白表达。

苦瓜 *Momordica charantia* L. 在亚洲、南美、加勒比及东非地区都是传统抗糖尿病药物,目前苦瓜提取物作为食品补充剂用于降血糖。Blum 等<sup>[24]</sup>研究表明,苦瓜提取物能选择性抑制 11 $\beta$ -HSD1, EC<sub>50</sub> 为 (2.63 $\pm$ 0.50) g/mL,对 11 $\beta$ -HSD2 没有抑制作用。文献报道<sup>[25]</sup>从苦瓜甲醇提取物分离到 3 个 cucurbitane 型三萜 (2~4),所以推测苦瓜提取物中含有选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂。

茶树 *Camellia sinensis* (L.) O. Ktze. 在中国有着千年的种植和饮用历史,常饮有降低血糖的益处。Hintzpeter 等<sup>[26]</sup>对几种茶及其主要活性成分多酚类进行测试时发现绿茶对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性最高, IC<sub>50</sub> 值为 3.749 mg/mL,且绿茶中主要的酚类成分表没食子酰儿茶素-3-没食子酰酯 (epigallocatechin-3-gallate) 抑制活性最高;分子对接研究证实其能与 11 $\beta$ -HSD1 的活性部位结合。Azwan 等<sup>[27]</sup>研究了棕榈油中的生育三烯酚 (palm tocotrienol) 对大鼠的肠系膜脂肪组织沉积和 11 $\beta$ -HSD1 在肠系膜脂肪细胞表达的影响,结果表明棕榈生育三烯酚能轻微增加大鼠的肠系膜脂肪组织沉积,也能够抑制 11 $\beta$ -HSD1 在肠系膜脂肪细胞的表达。Natarajan 等<sup>[28]</sup>在寻找副作用少又有效的降糖天然药物过程中,发现了具有多种药理活性的印度传统草药刚毛扁担杆 *Grewia hirsute* Vahl., 以及从其中分离得到的有降糖活性的化合物 (4Z,12Z)-cyclopentadeca-4,12-dienone (**5**),并且将该化合物作为配体与各种糖尿病靶点蛋白进行分子对接研究。对接研究结果显示, (4Z,12Z)-cyclopentadeca-4,12-dienone 能与包括 11 $\beta$ -HSD1 在内的 7 个糖尿病靶点蛋白对接良好,表明此化合物可进一步研究开发为新的糖尿病治疗药物。

化合物 **1**~**5** 的结构见图 1。从具有降糖活性的传统药物中筛选的结果见表 1。

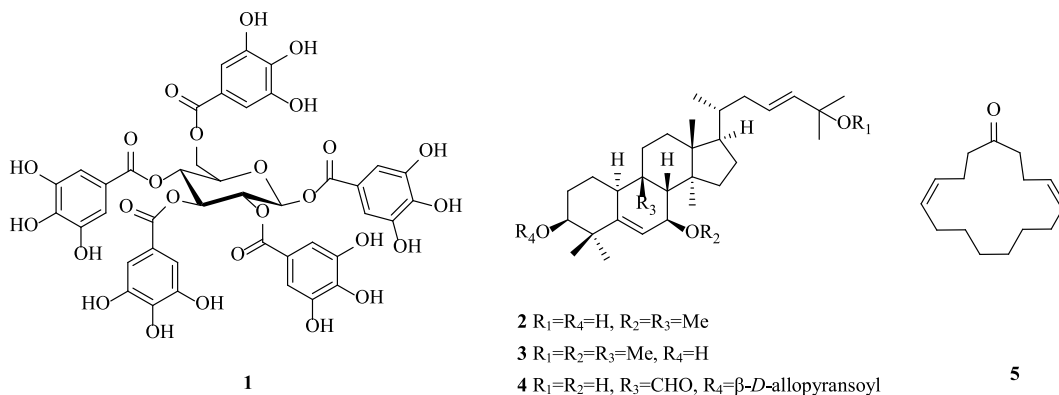


图 1 化合物 1~5 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—5

表 1 从具有降糖活性的传统药物中筛选的结果

Table 1 Natural products from traditional medicinal plants with hypoglycemic activity

具降糖活性的传统药用植物	成分	参考文献
枇杷叶	三萜酸	19
烤制咖啡豆	多酚或黄酮	20-21
芒果叶	1,2,3,4,6-五-O-没食子酰基- $\beta\text{-D}$ -葡萄糖 (PGG)	22
黄连	黄连素 (小檗碱)	23
苦瓜	三萜	24-25
绿茶	表没食子酰儿茶素-3-没食子酰酯	26
棕榈	生育三烯酚	27
印度草药 <i>Grewia hirsuta</i>	(4Z,12Z)-cycloheptadeca-4,12-dienone	28

## 2 从天然化合物库筛选选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂

Feng 等<sup>[29]</sup>通过临近闪烁分析 (SPA) 已有天然化合物对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性, 筛选出最有潜力的大黄素, 体外实验表明其抑制重组人和鼠 11 $\beta$ -HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 186 和 86 nmol/L, 提示大黄素类似物可作为治疗 2 型糖尿病或代谢综合征的药物。Hu 等<sup>[30]</sup>在测试天然化合物对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性时, 测得姜黄素对人和鼠的 11 $\beta$ -HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 5.78 和 2.29  $\mu\text{mol/L}$ , 对人和鼠的 11 $\beta$ -HSD2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 14.56 和 11.92  $\mu\text{mol/L}$ , 证明了姜黄素对 11 $\beta$ -HSD1 有选择性抑制活性。该研究也证明了 12 个姜黄素类似物都有选择性抑制 11 $\beta$ -HSD1 活性, 且姜黄素类似物的选择性要高于姜黄素。Park 等<sup>[31]</sup>从韩国化学库的天然产物提取物中高通量筛选 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂时, 发现丹参酮 II<sub>A</sub> 以浓度依赖的方式对鼠和人 11 $\beta$ -HSD1 过表达细胞和 3T3-L1 脂肪细胞有抑制活性, 且对鼠肝脏和脂肪细胞的 11 $\beta$ -HSD1 有抑制活性, 因此推断丹参酮 II<sub>A</sub> 及其衍生物可作为开发治疗糖尿病药物的先导化合物。在美洲, 黄连木的

油脂胶用于包括糖尿病在内的多种疾病的治疗。Vuorinen 等<sup>[32]</sup>用一个基于药效团的虚拟筛选方法从天然化合物库中筛选 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂时, 筛选出了黄连木胶中的主要成分乳香二烯酮酸 (masticadienonic acid) 和异乳香二烯酮酸 (isomasticadienonic acid) 在微克级别上对 11 $\beta$ -HSD1 的抑制活性要好于 11 $\beta$ -HSD2, 是有选择性的 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂。Kotte 等<sup>[33]</sup>利用药效基团模式虚拟筛选的方法筛选 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂时, 从 18 500 个化合物中选出 1 376 个进行分子对接, 对接测试的 12 个结果经过类药五规则过滤 (lipinski like filters) 后, 得到 4 个化合物 2-(3-amino-2,4-dibromo-6-hydroxyphenyl) acetic acid (6)、methyl-4-{{[(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl) methyl] carbamoyl} amino} butanoate (7)、4,6-dibromo-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one (8) 和 eudistomin E (9)。这些化合物可进一步进行优化, 有助于从天然产物中预测新颖的 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂。

化合物 6~9 的结构见图 2。从天然化合物库中筛选出的选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂见表 2。

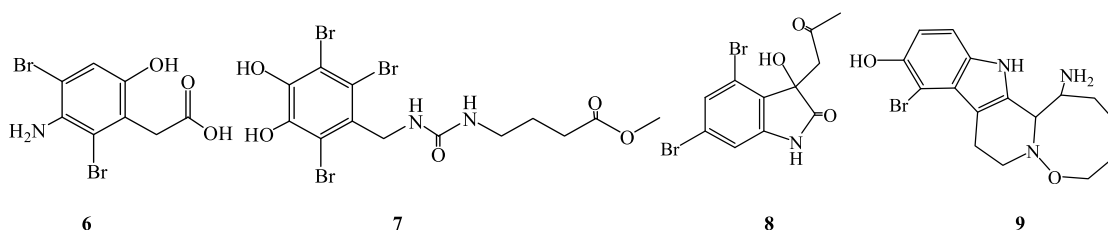


图 2 化合物 6~9 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 6—9

表 2 从天然化合物库中筛选出的选择性 11β-HSD1 抑制剂  
Table 2 Selective 11β-HSD1 inhibitors from natural compounds database

化合物	参考文献
大黄素 (emodin)	29
姜黄素 (curcumin)	30
丹参酮 II <sub>A</sub> (tanshinone II <sub>A</sub> )	31
乳香二烯酮酸 (masticadienonic acid)	32
异乳香二烯酮酸 (isomasticadienonic acid)	32
2-(3-amino-2,4-dibromo-6-hydroxyphenyl) acetic acid	33
methyl-4-{{[(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl) methyl] carbamoyl} amino} butanoate	33
4,6-dibromo-3-hydroxy-3-(2-oxopropyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-2-one	33
eudistomin E	33

### 3 从真菌或药用植物中筛选选择性 11β-HSD1 抑制剂

药用植物或者菌类的化学成分和药理活性研究是寻找选择性抑制 11β-HSD1 的天然化合物的另一个途径。

Sun 等<sup>[8]</sup>从一种葡萄的内生真菌 *Penicillium commune* 的培养基中分离得到 1 个三萜 penicopeptide A (12)。研究表明, 该三萜对重组人 11β-HSD1 蛋白有显著的抑制活性, IC<sub>50</sub> 值为 (9.07±0.61) μmol/L, 分子对接实验表明该三萜与 11β-HSD1 酶的活性位点比较接近, 这可能是其产生选择抑制活性的原因。Aoyagi 等<sup>[34]</sup>从胶孢炭疽菌 *Colletotrichum gloeosporioides* SANK 21404 的培养基中分离得到倍半萜 colleteic acid (10), 该化合物抑制人和鼠 11β-HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 13 和 460 nmol/L, 并呈量效关系, 但对人 11β-HSD2 没有抑制作用。

Han 等<sup>[35]</sup>从割舌树属中的 *Walsura*

*cochinchinensis* (Baill.) 中发现化合物 cochinchinoid K (11) 抑制 11β-HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.82 μmol/L。Hao 等<sup>[36]</sup>从传统中药血见愁 *Teucrium viscidum* Blume 中分离到 4 个三萜 3β-hydroxy-urs-30-*p*-Z-hydroxyl-cinnamoyloxy-12-en-28-oic-acid、3β-hydroxy-urs-30-*p*-*E*-hydroxycinnamoyloxy-12-en-28-oic-acid、2α, 3β, 19α-trihydroxy-urs-12-en-28-oic-acid 及熊果酸 (ursolic acid), 发现熊果酸对 11β-HSD1 有较强的抑制活性, 其余三萜没有明显的活性。Feng 等<sup>[37]</sup>从铜陵白姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的根茎中分离得到 3 个化合物, 即姜酮酚 (13)、(*E*)-[6]-shogaol (14) 和 (5*R*)-acetoxo-[6]-gingerol (15), 对鼠和人 11β-HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 1.09 和 1.19 μmol/L, 1.12 和 1.21 μmol/L, 1.30 和 1.23 μmol/L, 但上述化合物对鼠和人的 11β-HSD2 都没有抑制活性。多穗柯 *Lithocarpus polystachyus* Rehder 的叶子作为甜茶有降血压的作用。Ning 等<sup>[38]</sup>从多穗柯的壳斗中得到 5 个三萜及其衍生物, 对 11β-HSD1 都有一定的抑制活性, 其中 lithocarpic acid O (16) 抑制鼠和人的 11β-HSD1 的 IC<sub>50</sub> 值分别是 0.49 和 1.1 μmol/L。Chen 等<sup>[39]</sup>从湖北荚迷 *Viburnum hupehense* Rehder 中得到 hupehenol A~E (17~21), 其对 11β-HSD1 均有抑制活性, 其中 hupehenol B、E 的 IC<sub>50</sub> 值分别是 15.3 和 34.0 nmol/L, hupehenol C、D 对人的 11β-HSD1 抑制活性与鼠的 11β-HSD1 抑制活性相比具有高度的选择性。谭钦刚等<sup>[40]</sup>对苦楝 *Melia azedarach* L. 中的三萜和甾体成分及其降糖活性进行研究, 结果表明, 苦楝酸对人 11β-HSD1 的 IC<sub>50</sub> 为 54.15 nmol/L, 且具有良好的选择性。Qi 等<sup>[41]</sup>在研究大戟 *Euphorbia antiqorum* L. 地上部分的化学成分时, 分离得到 18 个二萜 euphorantin A~R 和 4 个已知的类似物, 临近闪烁分析 (SPA) 测试其对人与鼠的 11β-HSD1 抑制活性, 其中二萜 euphorantin A (22)、euphorantin N (23)、3,12-

diacetyl-7-benzoyl-8-nicotinylingol ( 24 ) 对鼠 11β-HSD1 有抑制活性, IC<sub>50</sub> 值分别为 12.0、6.4 和 0.41 μmol/L。

从真菌或其他药用植物中筛选的选择性 11β-HSD1 抑制剂见表 3 和图 3。

#### 4 结语

本文综述近 10 年来选择性 11β-HSD1 天然抑制剂的研究进展发现, 传统降糖药物的降糖活性成分和降糖机制多样化, 从药用植物和菌类中发现的显示 11β-HSD1 抑制活性的成分多数都是三萜类。因此, 三萜类化合物可能成为新型 11β-HSD1 抑制剂。

目前, 已在临床上使用的选择性 11β-HSD1 抑制剂有噻唑烷二酮类、贝特类等药物, 另一方

表 3 真菌或药用植物中的 11β-HSD1 抑制剂

Table 3 11β-HSD1 inhibitors from fungi or medicinal plants

菌类或药用植物	显示 11β-HSD1 抑制活性的成分	成分类型	参考文献
青霉菌	penicopeptide A	三萜	8
胶孢炭疽菌	colletoic acid	倍半萜	34
割舌树	cochininoid K	三萜	35
血见愁 (山藿香)	ursolic acid	三萜	36
姜	姜酮酚等		37
多穗石栎	lithocarpic acid O	三萜	38
湖北茛菪	hupehenol A~E	三萜	39
苦楝	苦楝酸	三萜	40
大戟	euphorantin A 等	二萜	41

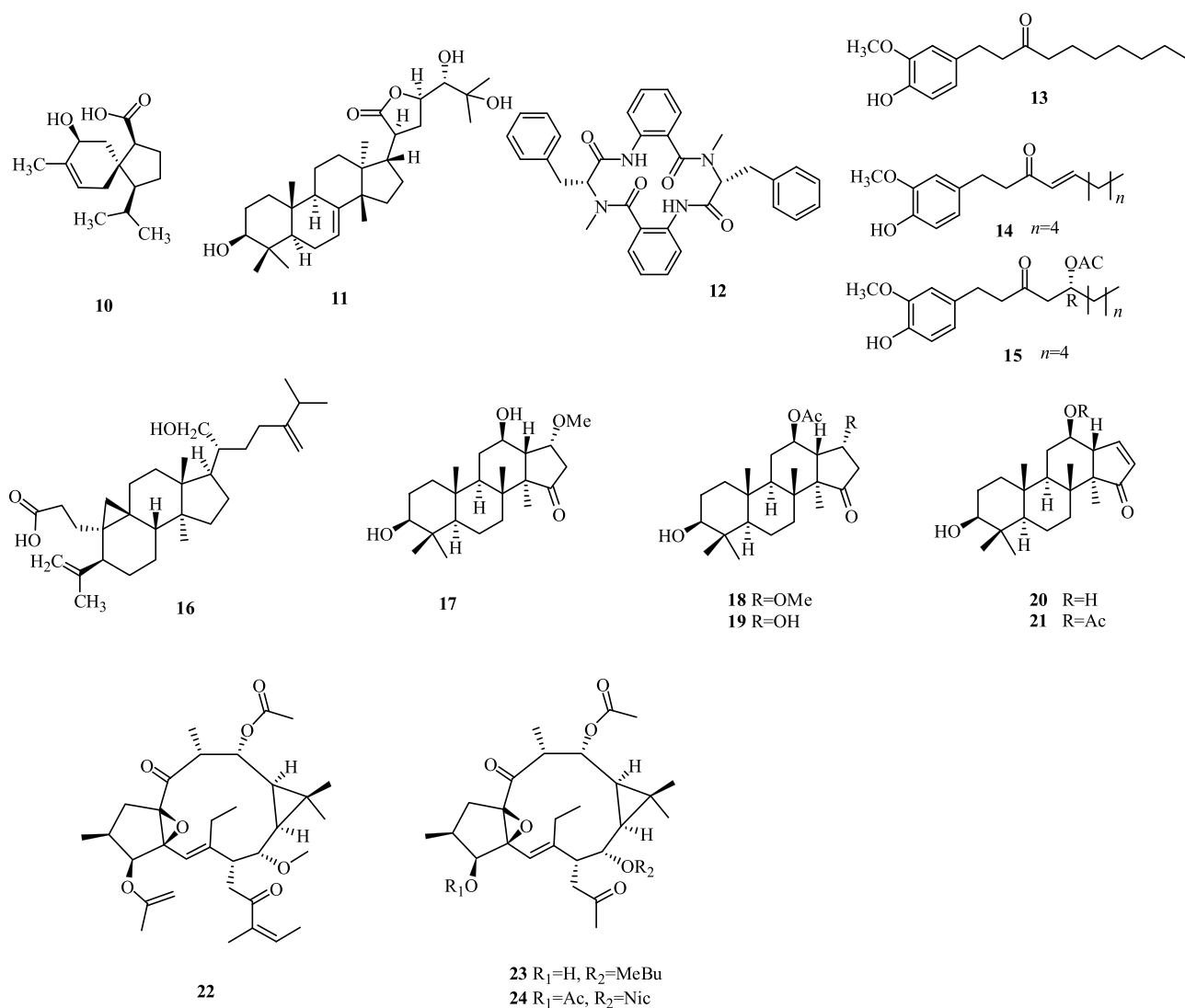


图 3 化合物 10~24 的结构

Fig. 3 Structures of compounds 10—24

面, 由于天然产物结构和活性多样性是新药开发的源泉, 人们也一直致力于从天然产物中发现选择性 11 $\beta$ -HSD1 抑制剂。从目前研究结果看, 虽然所发现的天然产物的 11 $\beta$ -HSD1 抑制活性不同, 选择性强弱不一, 但对这些化合物进行结构改造或修饰将可能发现新的有潜力的药物, 推动糖尿病临床治疗药物的更新换代。

#### 参考文献

- [1] 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] 苗 雷. 传统中药中二肽基肽酶 IV 抑制剂的筛选及体内药效学的初步研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [3] 陈 娜, 姚 兵. 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶与 2 型糖尿病 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(3): 245-247.
- [4] 刘 斌, 缪 珩. 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 与代谢综合征的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(10): 1849-1851.
- [5] 崔同军, 叶 磊, 辛 婧. 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶通过改变糖皮质激素活性参与机体多个病理环节 [J]. 医学综述, 2013, 19(1): 40-42.
- [6] 段 霞, 赵 玲, 钟建庭. 新的 2 型糖尿病治疗靶点——11 $\beta$ -HSD1 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(22): 5309-5310.
- [7] 梁菁菁, 蒋 威. 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂的临床应用 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(2): 149-151.
- [8] Sun W G, Tong Q Y, Zhu H C. Novel small molecule 11 $\beta$ -HSD1 inhibitor from the endophytic fungus *Penicillium commune* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26418.
- [9] 向 青, 许 文, 黄鸣清, 等. 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 及其抑制剂在代谢综合征中的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(18): 2169-2173.
- [10] 刘永贵, 解学星, 吴 疆, 等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 222-227.
- [11] 陈玉鹏, 黄 芳. 中药活性成分治疗糖尿病胰岛素抵抗的机制研究进展 [J]. 药学进展, 2016, 40(3): 197-204.
- [12] 谢志军, 沈 洁, 刘芬芬. 中药单体对糖皮质激素受体调节作用研究评述 [J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 97-100.
- [13] 杨 颖. 中药及天然药物有效成分改善脂肪细胞胰岛素抵抗的机制 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(3): 256-259.
- [14] 曲 伸, 葛 亦. 糖尿病新型治疗药物开发展望 [J]. 医药专论, 2016, 37(6): 361-365.
- [15] 王 毅. 厚朴中的厚朴酚选择性抑制 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2002, 24(1): 38-39.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其有效成分的抗糖尿病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(1): 1-5.
- [17] Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: Novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? [J]. *Metabolism*, 2013, 62(1): 21-33.
- [18] Schweizer R A, Atanasov A G, Frey B M, et al. A rapid screening assay for inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases (11beta-HSD): Flavanone selectively inhibits 11beta-HSD1 reductase activity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 212(1/2): 41-49.
- [19] Rollinger J M, Kratschmar D V, Daniela S, et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibiting constituents from *Eriobotrya japonica* revealed by bioactivity-guided isolation and computational approaches [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 18(4): 1507-1515.
- [20] Atanasov A G, Dzyakanchuk A A, Schweizer R A S, et al. Coffee inhibits the reactivation of glucocorticoids 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: A glucocorticoid connection in the anti-diabetic action of coffee? [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(17): 4081-4085.
- [21] Gumy C, Thurnbichler C, Aubry E M, et al. Inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by plant extracts used as traditional antidiabetic medicines [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(3): 200-205.
- [22] Mohan C G, Viswanatha G L, Savinay G, et al. 1, 2, 3, 4, 6-Penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose, a bioactivity guided isolated compound from *Mangifera indica* inhibits 11 $\beta$ -HSD1 and ameliorates high fat diet-induced diabetes in C57BL/6 mice [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(5): 417-426.
- [23] 塔提阿娜. 黄连素改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用及机制初探 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [24] Blum A, Loerz C, Martin H J, et al. *Momordica charantia* extract, a herbal remedy for type 2 diabetes, contains a specific 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor [J]. *J Steroid Biochem*, 2012, 128(1/2): 51-55.
- [25] Harinantenaina L, Tanaka M, Takaoka S, et al. *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(7): 1017-1021.
- [26] Hintzpeter J, Stapelfeld C, Loerz C, et al. Green tea and one of its constituents, epigallocatechine-3-gallate, are potent inhibitors of human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84468.
- [27] Azwan D K, Fariyah H S, Fairus A, et al. Effect of palm oil (*Elaeis guineensis*) tocotrienols on mesenteric adipose

- tissue deposition and the expression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme (11 $\beta$ -HSD1) in adrenalectomized rats treated with dexamethasone [J]. *Clin Ter*, 2015, 166(3): 99-104.
- [28] Natarajan A, Sugumar S, Bitragunta S, *et al.* Molecular docking studies of (4Z,12Z)-cyclopentadeca-4,12-dienone from *Grewia hirsuta* with some targets related to type 2 diabetes [J]. *BMC Complem Altern Med*, 2015, 15: 73.
- [29] Feng Y, Huang S L, Dou W, *et al.* Emodin, a natural product, selectively inhibits 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced obese mice [J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 161(1): 113-126.
- [30] Hu G X, Lin H, Lian Q Q, *et al.* Curcumin as a potent and selective inhibitor of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1: Improving lipid profiles in high-fat-diet-treated rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e49976.
- [31] Park, S B, Park, J S, Jung, W H, *et al.* Identification of a novel 11 $\beta$ -HSD1 inhibitor from a high-throughput screen of natural product extracts [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 102: 245-253.
- [32] Vuorinen A, Seibert J, Papageorgiou V P, *et al.* *Pistacia lentiscus* oleoresin: virtual screening and identification of masticadienonic and isomasticadienonic acids as inhibitors of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 [J]. *Planta Med*, 2015, 81(6): 525-532.
- [33] Kotte S C B, Tulam V K, Raghavan S, *et al.* Identification of novel inhibitors of 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 1 from natural products library through docking and pharmacophore modeling [J]. *Int J Res Pharm Chem*, 2012, 2(1): 137-145.
- [34] Aoyagi A, Ito-Kobayashi M, Ono Y, *et al.* Colleteic acid, a novel 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor from *colletotrichum gloeosporioides* SANK 21404 [J]. *J Antibiot*, 2008, 61(3): 136-141.
- [35] Han M L, Shen Y, Wang G C, *et al.* 11 $\beta$ -HSD1 Inhibitors from *Walsura cochinchinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(7): 1319-1327.
- [36] Hao X C, Zhang J W, Xia G X, *et al.* New Triterpenoid from *Teucrium viscidum* [J]. *Molecules*, 2013, 18(1): 1262-1269.
- [37] Feng T, Su J, Ding Z H, *et al.* Chemical constituents and their bioactivities of “Tongling White Ginger” (*Zingiber officinale*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(21): 11690-11695.
- [38] Ning R N, Wang H M, Shen Y, *et al.* Lithocarpic acids O-S, five homo-cycloartane derivatives from the cupules of *Lithocarpus polystachyus* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(23): 5395-5398.
- [39] Chen X Q, Shao L D, Mahesh P, *et al.* Hupehenols A-E, selective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) inhibitors from *Viburnum hupehense* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(2): 330-334.
- [40] 谭钦刚, 赖春华, 张贵杰, 等. 苦楝中的三萜类和甾体成分及其抗糖尿病活性研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(7): 913-918.
- [41] Qi W Y, Zhang W Y, Shen Y, *et al.* Ingol-type diterpenes from *Euphorbia antiquorum* with mouse 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition activity [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(6): 1452-1458.