

新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降血糖药的合成及其活性研究^Δ

王 谦^{1,2*}, 边晓丽^{1#}, 樊向妮¹, 罗振吉¹, 赵桂兰¹(1.西安交通大学医学院, 西安 710061; 2.陕西科技大学生命科学与工程学院, 西安 710021)

中图分类号 R914.5; R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0019-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.07

摘要 目的:合成一种新型葡萄糖苷化合物,并对其 α -葡萄糖苷酶抑制活性及降低餐后血糖活性进行初步研究,为寻找具有新型结构的 α -葡萄糖苷酶抑制剂类降血糖药奠定基础。方法:取邻苯二甲酰亚胺经硝化、成盐得4-硝基酞酰亚胺钾盐,再与葡萄糖经乙酰化、溴化得到的溴代葡萄糖反应后去乙酰基得到目标化合物。以阿卡波糖为阳性对照药,对目标化合物进行酵母和小鼠肠来源的 α -葡萄糖苷酶(麦芽糖酶、乳糖酶和淀粉酶)体外抑制活性[以半数抑制浓度(IC₅₀)为指标]的测定,以及灌胃给药2 h内小鼠餐后血糖水平变化的初步研究。结果:合成了目标化合物,其结构经质谱(MS)及核磁共振(¹H-NMR)确证;目标化合物对4种酶的活性抑制强弱顺序为:酵母 α -葡萄糖苷酶、麦芽糖酶、乳糖酶、淀粉酶(IC₅₀分别为1.49、33.7、101.1、>200 μ mol/L);其可降低正常小鼠餐后血糖,其与阳性对照药、空白组餐后2 h时血糖水平分别为(10.6 \pm 0.4)、(7.4 \pm 1.0)、(11.9 \pm 0.7) mmol/L。结论:合成了一种新的葡萄糖苷化合物5-硝基-2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-异吲哚-1,3-二酮;其体外具有明显的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,体内具有降低正常小鼠餐后血糖的活性但不及阿卡波糖。

关键词 5-硝基-2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-异吲哚-1,3-二酮; α -葡萄糖苷酶抑制剂;合成;体外抑制活性;小鼠;血糖水平

Synthesis of New Type α -Glucosidase Inhibitor Hypoglycemic Drugs and Its Activity Study

WANG Qian^{1,2}, BIAN Xiao-li¹, FAN Xiang-ni¹, LUO Zhen-ji¹, ZHAO Gui-lan¹(1.School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2.College of Life Science&Engineering, Shaanxi University of Science&Technology, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize new type glucosaminidase compound, and to study its activity of α -glucosidase and postprandial blood glucose, and to lay a foundation for the development of new type α -glucosidase inhibitor hypoglycemic drugs. METHODS: Phthalimide was nitrified and salified to produce 4-nitro phthalimidopotassium. Target product was obtained after 4-nitro phthalimidopotassium reacted with acetylyzed and bromized glucose, following by deacetylation. The IC₅₀ of α -glucosidase (maltase, lactase and amylase) from yeast and mice intestines were determined using acarbose as positive control. Postprandial blood glucose was determined in mice within 2 h after i.g. administration. RESULTS: The target product was synthesized and its structure was confirmed by MS and ¹H-NMR. It showed significant dose dependent inhibitory activity against yeast α -glucosidase with IC₅₀ of 1.49 μ mol/L, maltase with IC₅₀ of 33.7 μ mol/L, lactase with IC₅₀ of 101.1 μ mol/L and amylase with IC₅₀>200 μ mol/L. Target product could reduce postprandial blood glucose of normal mice (11.9 \pm 0.7 mmol/L), 2 h postprandial blood glucose of mice given target product and positive control were(10.6 \pm 0.4) mmol/L and (7.4 \pm 1.0) mmol/L. CONCLUSIONS: New type glucosaminidase compound 5-nitro-2-(β -D-glucopyranosyl)-1H-isoindeole-1,3-dione (NGID) is synthesized and the compound has obvious inhibition effect on α -glucosidase *in vitro*, but it is not as good as acarbose in reducing postprandial blood glucose.

KEY WORDS 5-nitro-2-(β -D-glucopyranosyl)-1H-isoindeole-1,3-dione; α -Glucosidase inhibitor; Synthesis; Inhibitory effect *in vitro*; Mice; Blood glucose

服务质量和医院的形象、声誉^⑧。

参考文献

[1] 软博网.浅析医院信息系统的发展及未来[EB/OL].(2010-01-04) [2012-01-11].http://www.mesworld.cn/72-1/1983.htm.

[2] 嵇晓轶.试论门诊药房的综合管理[J].卫生软科学,1996,22(6):112.

[3] 杨立飞,强莉萍.医院门诊急诊应急方案的实施与应用[J].

常州实用医学,2011,27(4):277.

[4] 嘉兴市南湖区中心医院.医院信息管理系统应急预案[EB/OL].(2011-10-11) [2012-01-11].http://wenku.baidu.com/view/a223675277232f60ddcca14b.html.

[5] 丁光超.网络故障时门诊药房紧急行为预案探讨[J].西北药学杂志,2007,22(6):344.

[6] 寿张轩,金雪.自动化建设给我院门诊药房带来的改变[J].中国药房,2012,23(1):45.

[7] 匡长春,谢峻,刘宏.利用流程再造优化门诊药房服务[J].中国药房,2011,22(5):418.

[8] 方家树,倪弘.门诊急诊应急系统方案的设计与应用[J].中国病案,2007,8(11):29.

(收稿日期:2012-01-13 修回日期:2012-03-01)

^Δ基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21172177)
* 讲师,硕士。研究方向:抗糖尿病药物。E-mail: wangqian@sust.edu.cn
通信作者:副教授,硕士研究生导师。研究方向:降血糖药物的设计合成。E-mail: bianxl@mail.xjtu.edu.cn

糖尿病的主要危害是高血糖诱发血管病变进而导致多种并发症发生^[1-2],而血糖的波动较持续性高血糖更易导致血管损伤^[3-5]。餐后高血糖是导致血糖波动的主要原因之一,对于饮食结构以碳水化合物为主的亚洲人群更为突出。 α -葡萄糖苷酶抑制剂(α -Glucosidase inhibitor, α -GI)通过延缓碳水化合物的分解而降低餐后高血糖,对于控制餐后血糖波动及其糖尿病并发症具有其独特的优势。寻找新型 α -GI成为抗糖尿病药物研究的热点之一^[6]。本课题组在设计合成新型 α -GI的研究中发现,具有取代基的酞酰亚胺类化合物(如图1中的化合物1)具有明显的 α -葡萄糖苷酶抑制活性(另文报道)。为了增加水溶性,在4-硝基酞酰亚胺的氮上引入吡喃葡萄糖基,合成了氮苷化合物5-硝基-2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1*H*-异吲哚-1,3-二酮(5-nitro-2-(β -D-glucopyranosyl)-1*H*-isoindeole-1,3-dione, 化合物2,即目标化合物),对其 α -葡萄糖苷酶抑制活性及降低餐后血糖活性进行了研究,以为开发新型 α -GI奠定了基础。

具有抑酶活性的酞酰亚胺类化合物的结构通式见图1。

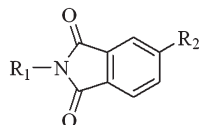


图1 具有抑酶活性的酞酰亚胺类化合物的结构通式
Fig 1 Structure of phthalimide compound with enzyme inhibition activity

1 材料

X-5 数字显示显微熔点测定仪(郑州泽铭科技有限公司); Bruker AVANCE II 300 型核磁共振(NMR)仪、API-QTRAP 53200 液相色谱-质谱(MS)联用仪(日本岛津制作所);罗氏血糖仪(德国罗氏诊断公司)。

α -葡萄糖苷酶(来源于酵母,加拿大 Bio Basic Inc 公司,批号:201004AX,活力:42 U/mg);4-硝基苯- α -D-吡喃葡萄糖苷(PNP-G,美国 Sigma 公司,批号:2009J03T4,纯度:>99.5%);阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公司,批号:201001040002,规格:每片 100 mg);酞酰亚胺、无水葡萄糖均为分析纯;合成所用其他化学试剂均为市售分析纯或化学纯。

昆明小鼠,♂,动物合格证号:陕动证字 08-004,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。

罗氏血糖试纸(德国罗氏诊断公司,批号:201007050411);葡萄糖测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:20100924)。

2 方法与结果

2.1 目标化合物的合成

2.1.1 4-硝基酞酰亚胺钾盐的合成。

以邻苯二甲酰亚胺(化合物3)为原料,按文献^[7]方法制备4-硝基酞酰亚胺钾盐(化合物5),合成路线见图2。

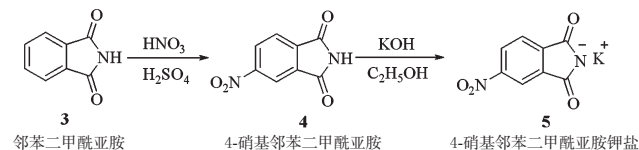


图2 4-硝基酞酰亚胺钾盐的合成路线

Fig 2 Synthetic route of 4-nitro phthalimidopotassium

2.1.2 目标化合物的合成。

合成路线见图3。

2.1.3 目标化合物的合成方法。

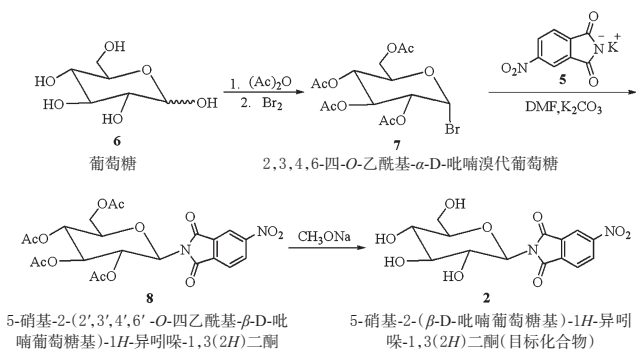


图3 目标化合物的合成路线

Fig 3 Synthetic route of target compound

(1)2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃溴代葡萄糖(化合物7)的制备:于100 ml 三口瓶中加入乙酸酐 30 ml(273.2 mmol),冷却至 5 °C,搅拌下加入高氯酸数滴。室温升高至 30 °C,分批加入葡萄糖(并保持温度不超过 40 °C),室温搅拌至澄清。将反应混合物降温至 20 °C 以下,加入红磷 4.5 g(36.1 mmol),滴加 2 ml 溴水,其间控制滴加速度,使混合物温度不超过 20 °C,室温搅拌 3 h。向反应瓶中加入 60 ml 氯仿,抽滤,滤液中加入 50 g 碎冰,待冰全部溶化后转入分液漏斗中,分出有机层,并用氯仿萃取 2 次。合并氯仿层,依次用水、饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠洗涤。氯仿层用无水硫酸钠干燥。55 °C 减压蒸除溶剂,得到微黄色油状物。将所得油状物溶于 20 ml 乙醚中,加入石油醚(15 ml),渐渐析出白色沉淀。静置过夜,抽滤得到白色固体 14.05 g,收率为 81.5%,熔点(mp)为 87~88 °C(文献^[8]值:88~89 °C)。

(2)5-硝基-2-(2',3',4',6'-*O*-四乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1*H*-异吲哚-1,3(2*H*)二酮(化合物8)的制备:于100 ml 三口瓶中加入 3 g 化合物5(13 mmol)和 20 ml *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF),搅拌 0.5 h 后,滴加化合物7的 DMF 溶液。滴加完毕后,边搅拌边升温至 80 °C,反应 55 min 后 DMF 基本澄清。降至室温,抽滤除去反应生成的 KBr。减压蒸干 DMF,得到黄色固体,经石油醚-乙酸乙酯(8:1)重结晶,得黄色晶体 3.3 g,收率为 82.4%,mp 为 155~156 °C,¹H-NMR[二甲基亚砜(DMSO)], δ : H:2.02~2.11 (m, 12H, CH₃), 3.72~3.76 (m, 1H, GH-5), 4.09~4.23 (m, 2H, GH-6), 5.01~5.23 (m, 4H, GH1-4, *J*_{1,2}=8.5), 8.39(d, 1H, ArH), 8.62(d, 1H, ArH), 9.07(s, 1H, ArH)。

(3)目标化合物的合成:取 3 g 化合物8(6 mmol)于 40 ml 无水甲醇中,搅拌下滴加 0.5 mol/L 甲醇钠(2.4 ml),10 min 后溶液开始变混浊,有沉淀析出,置于冰箱过夜,收集析出物,干燥得粗品 2.2 g,用无水乙醇重结晶,得白色粉末 2.0 g,收率为 68.5%,mp 为 188~190 °C,*m/z*: 354.03, ¹H-NMR(DMSO), δ : 2.2(s, 4H, 4×OH), 3.732~3.78(m, 1H, GH-5), 4.09~4.23(m, 2H, GH-6), 5.03~5.24(m, 4H, GH1-4, *J*_{1,2}=8.4), 8.40(d, 1H, ArH), 8.63(d, 1H, ArH), 9.07(s, 1H, ArH)。

葡萄糖经乙酰化及溴化,得到2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃溴代葡萄糖(化合物7),经经化反应将其引入到4-硝基酞酰亚胺的氮上得到对应的葡萄糖氮苷(化合物8),去乙酰基后得到目标化合物2,其结构经NMR及¹H-NMR等得以确证。

以下试验中计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的采用单因素方差分析(One-way ANOVA),不符合正态分布的采用非参数检验(Nonparametric test)。率的比较采用卡方检验(Chi-square test)。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2.2 对酵母 α -葡萄糖苷酶和鼠肠 α -葡萄糖苷酶的抑制活性研究

2.2.1 对酵母 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。

反应体系: α -葡萄糖苷酶溶液 10 U/ml(10 μ l), PNP-G 溶液 20 μ mol/ml(10 μ l),加入化合物 2 溶液(浓度为 1 mmol/ml),体积分别为 10、20、30、40、50 μ l。化合物 2 溶液以 DMSO-磷酸盐缓冲溶液(1:9)混合溶液为溶剂,最后加入终止剂碳酸钠,总体积为 100 μ l。阿卡波糖为阳性对照,质量浓度为 20 mg/ml(参照文献^[9]),加入体积分别为 10、20、30、40、50 μ l;同时以 α -葡萄糖苷酶溶液、PNP-G 溶液、缓冲溶液以及终止剂的混合液为空白对照。

具体操作过程:取酶液 10 μ l 于 37 $^{\circ}$ C 温孵 30 min,分别加入浓度为 1 mmol/ml 的化合物 2 溶液 10、20、30、40、50 μ l,混匀后于 37 $^{\circ}$ C 保温 10 min,再加入 PNP-G 5 μ l,37 $^{\circ}$ C 保温 10 min 后,加入终止剂混匀。吸取 20~40 μ l 反应试液,稀释至 3 ml 后,在 400 nm 波长处测定溶液吸光度,计算抑制率(IR, %),以产生 50% 抑制活性时对应的化合物浓度值(半数抑制浓度, IC_{50})表示抑制剂的活性,并用 Xlfit 软件中的 4Parameter Logistic Model 计算 IC_{50} 值。 $IR = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100\%$, A_0 为未加抑制剂的吸光度, A_1 为加入酶抑制剂后的吸光度。

2.2.2 对鼠肠 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。

(1)小鼠小肠黏膜酶液的制备。小鼠禁食不禁水 12 h 后处死,快速切取完整的结肠,去除系膜组织和十二指肠,用冷生理盐水冲洗肠腔,除去内容物。将漂洗后的肠段用冷生理盐水漂洗干净后,用玻片小心刮取黏膜组织,于冰浴中制备匀浆。然后以 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液、分装、快速冰冻, -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存。(2)抑酶活性测定。取 0.1 ml 小鼠小肠酶液 37 $^{\circ}$ C 下孵育 15 min,加入浓度为 1 mmol/ml 的化合物 2 溶液 10、30、50、70、90 μ l 后,继续保温 30 min,分为 3 组:分别加入 50 μ l 0.05 mol/L 的麦芽糖、乳糖和淀粉,在 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确反应 60 min 后,即入沸水浴终止反应;同时做空白对照,即另取 0.1 ml 小鼠肠酶液,在沸水中加热灭活后,加入 50 μ l 0.05 mol/L 的麦芽糖、乳糖和淀粉,其余步骤同上。取反应液 10 μ l 于 EP 管中,再加入葡萄糖测试盒中 A 试液 500 μ l、B 试液 500 μ l 后混匀,37 $^{\circ}$ C 下保温 10 min。取此反应试液 50 μ l,稀释至 3 ml,于 505 nm 波长下测定其吸光度。按照试剂盒方法计算葡萄糖的生成量。以阿卡波糖为阳性对照,加入的质量浓度为 20 mg/ml,体积为 10、30、50、70、90 μ l;同时设定空白对照。按下式计算 IR,并根据 IR 计算 IC_{50} 值: $IR = (\text{样品组葡萄糖含量} / \text{空白对照组葡萄糖含量}) \times 100\%$ 。

抑酶活性测定结果显示,化合物 2 对酵母 α -葡萄糖苷酶表现出明显的抑制活性,其 IC_{50} 远小于阿卡波糖;对鼠肠 α -葡萄糖苷酶的麦芽糖酶的抑制作用明显,对乳糖酶的抑制作用次

之,而对淀粉酶的抑制活性较弱。表明化合物 2 抑制 α -葡萄糖苷酶、麦芽糖酶和乳糖酶的活性较阿卡波糖强,具体详见表 1。

表 1 目标化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性结果($n=3$)
Tab 1 Enzyme inhibition activity of target compound on α -glucosidase ($n=3$)

α -葡萄糖苷酶	IC_{50} , μ mol/L	
	化合物 2	阿卡波糖
α -葡萄糖苷酶(酵母)	1.49*	231.9
麦芽糖酶(小鼠小肠)	33.7*	>250
乳糖酶(小鼠小肠)	101.1*	>250
淀粉酶(小鼠小肠)	>200	>250

与阿卡波糖比较: * $P < 0.05$

vs. acarbose: * $P < 0.05$

2.3 对小鼠餐后血糖的影响^[10]

取正常小鼠,禁食不禁水 12 h,筛选出空腹血糖水平为 4.0 mmol/L 左右的小鼠,随机分为 3 组,每组 10 只。空白组:淀粉(2 g/kg);受试药物(化合物 2)组:淀粉(2 g/kg)+化合物 2 (25 mg/kg);阿卡波糖组:淀粉(2 g/kg)+阿卡波糖(25 mg/kg)。分别在灌胃后 0.5、1.0、2.0 h 尾静脉取血测定血糖,初步观察化合物 2 对小鼠餐后血糖的影响。经统计学处理结果显示,受试药物(化合物 2)组与空白组和阿卡波糖组比较均有显著性差异,表明化合物 2 能降低餐后血糖水平,但其降低血糖活性不及阳性对照药阿卡波糖,详见表 2 及图 4。

表 2 各组小鼠餐后血糖水平比较

Tab 2 Comparison of postprandial blood glucose of mice in each group

组别	药物剂量, 小鼠体重, 空腹血糖,		餐后血糖, mmol/L			
	mg/kg	g	mmol/L	0.5 h	1.0 h	2.0 h
空白	0	23.6 \pm 1.68	4.1 \pm 0.3	11.0 \pm 2.3*	12.4 \pm 1.0*	11.9 \pm 0.7*
目标化合物	25	24.9 \pm 0.99	3.9 \pm 0.2	8.2 \pm 1.7**	11.1 \pm 1.0**	10.6 \pm 0.4**
阿卡波糖	25	24.9 \pm 1.22	3.9 \pm 0.1	5.2 \pm 0.9*	7.5 \pm 0.8*	7.4 \pm 1.0*

与空白组比较: * $P < 0.05$; 与阿卡波糖组比较: * $P < 0.05$

vs. blank control group: * $P < 0.05$; vs. acarbose group: * $P < 0.05$

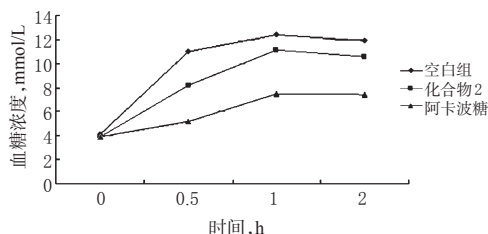


图 4 各组小鼠餐后血糖水平比较曲线

Fig 4 Comparison of postprandial blood glucose curves of mice in each group

3 讨论

葡萄糖在 1 位成苷键时,可能有 α 型和 β 型 2 种构型:在 β 构型中, H_1 和 H_2 都处于 a 键,二者之间的偶合常数通常在 8~13 之间;而 α 构型时 H_1 和 H_2 分别处于 e 键和 a 键,二者之间的偶合常数较小,通常在 2~6 之间。根据文献^[9]方法制备 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃溴代葡萄糖,当 4-硝基酰亚胺钾盐与其反应时,从 β 位进攻得到 β 型构型产物,产物的偶合常数也证

明其构型为 β 型。

越来越多的临床及实验研究^[1]表明,餐后高血糖导致的血糖波动已成为多种糖尿病并发症尤其是心血管疾病发病的独立危险因素。 α -GI通过阻断碳水化合物在肠道的分解,延缓葡萄糖的生成和吸收,减缓餐后血糖波动,对于控制糖尿病并发症的独特优势越来越突出。本文在前期对酞酰亚胺类衍生物研究的基础上,合成了化合物2,体外抑酶活性测定结果表明,该化合物对 α -葡萄糖苷酶具有较强的抑制作用,尤其是对酵母 α -葡萄糖苷酶表现出较低的IC₅₀值。对鼠肠 α -葡萄糖苷酶,该化合物主要是抑制双糖酶(麦芽糖酶、乳糖酶),对淀粉酶活性较差。通过计算机辅助药物设计软件进行 Docking 分析显示,该分子与 α -葡萄糖苷酶蛋白活性催化区域的氨基酸残基间可形成多个氢键,从分子水平阐明化合物2对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用提供了依据,详见图5。

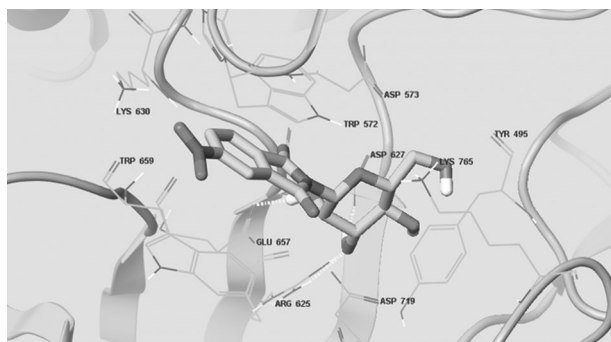


图5 α -葡萄糖苷酶活性位点与化合物2的氢键结合示意图
Fig 5 Hydrogen bond binding mode of compound 2 and the active site of α -glucosidase

由于饮食中的碳水化合物(多糖)被水解后主要以麦芽糖和异麦芽糖为主,因此对麦芽糖酶抑制活性更强的化合物,更有利于控制餐后葡萄糖的生成^[12]。体外抑酶活性预示化合物2可能具有降低餐后血糖的活性。但通过初步研究该化合物对正常小鼠餐后血糖的作用,发现该化合物的体内降血糖活性不及阿卡波糖,可见其体外较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性在正常小鼠体内并未显现。其原因可能是多方面的,例如,动物模型的选择、给药方式等。本研究只初步观察了对正常小鼠进食(淀粉)时血糖的影响,而对糖尿病时鼠小肠 α -葡萄糖苷酶高表达情况下的作用有待进一步探索^[12]。阿卡波糖对 α -葡萄糖苷酶抑制活性较好,而目标化合物主要抑制双糖酶,对淀粉酶活性较差,在显效时序上也有差别。化合物体内显效受众多因素的影响,如在消化道的稳定性、对靶酶的亲和性等,也不排除体外活性假阳性的可能。由于体外 α -葡萄糖苷酶为游离状态,而 α -葡萄糖苷酶在跨越小肠上皮细胞双分子层时被多肽链锚定在膜上,N端向内,C端向外,这样如果体外试验中 α -GI作用于游离 α -葡萄糖苷酶的N端,则检测到的体外抑制活

性不能在体内重现。笔者就可能的影响因素将做进一步的实验探讨,为该化合物的进一步开发应用及设计活性更强、性能更优良的 α -GI提供实验依据。

综上所述,本文合成了一种新的葡萄糖氮苷化合物5-硝基-2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-异吡啶-1,3二酮,其对 α -葡萄糖苷酶尤其是双糖酶具有强体外抑制活性,但体内降低正常小鼠餐后血糖活性不及阿卡波糖。

参考文献

- [1] 韦昭. 糖尿病并发症的防治进展[J]. 中华实用心脑血管病杂志, 2008, 16(8): 61.
- [2] Matteo A. Cardiovascular prevention in type 2 diabetes mellitus patients: the role of oral glucose-lowering agents[J]. *Diabetes and Its Complications*, 2009, 23(2): 427.
- [3] Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability[J]. *Diabetes Metab Res*, 2009, 25(2): 199.
- [4] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11): 1 349.
- [5] Nalysnyk L, Hernandez-medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(6): 288.
- [6] 翟清波, 李诚, 王静, 等. 植物多酚降血糖和降血脂作用研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 279.
- [7] Leopold FL, Henry S. The preparation of 4-nitrophthalimide and derivatives[J]. *J Chem Soc*, 1931: 79.
- [8] 邓小娟, 万谦宏. 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基异硫氰酸酯的合成与应用[J]. 精细化工, 2005, 22(4): 307.
- [9] 庞宗然, 裴凌鹏. 药桑不同提取物对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(11): 2 733.
- [10] 张琪, 陈宁, 陈国广, 等. 小麦 α -淀粉酶抑制剂降血糖作用的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2006, 6(15): 432.
- [11] 孙向东, 付丽琳. 餐后高血糖的危害及其干预策略[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(5): 4.
- [12] 王竹, 杨月欣. 植物化学物 α -葡萄糖苷酶抑制剂样降血糖作用及其评价方法[J]. 国外医学卫生学分册, 2008, 35(6): 355.

(收稿日期: 2012-01-10 修回日期: 2012-10-12)