

# 分子对接虚拟筛选六味地黄方中 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

徐青青<sup>1,2</sup>, 肖敏<sup>1,2</sup>, 王鹏<sup>1,2</sup>, 杨光明<sup>1,3\*</sup>, 潘扬<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023;

2. 南京中医药大学药用菌与中药生物技术研究所, 南京 210023;

3. 江苏省中药炮制重点实验室, 国家中医药管理局中药炮制标准重点实验室, 南京 210023)

**[摘要]** 目的: 传统名方六味地黄方(LWDH)对治疗2型糖尿病具有较好疗效, $\alpha$ -葡萄糖苷酶( $\alpha$ -GC)是2型糖尿病发生发展的关键靶点, 该文采用虚拟筛选技术分析LWDH中抑制 $\alpha$ -GC活性的有效成分。方法: 从文献中获取LWDH中已知的21种主要化学成分及代谢产物结构组成配体分子库, 采用分子对接法将配体与 $\alpha$ -GC的C端,N端分别逐一对接后, 进行复合物自由结合能的数据分析; 并以 $\alpha$ -GC抑制剂阿卡波糖(ACR)的结合能作为阈值, 预测LWDH中抑制 $\alpha$ -GC活性潜在的有效成分。结果: 与ACR和 $\alpha$ -GC之N端,C端的结合能( $-38.38, -36.38 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ )相比较, 分别有2种LWDH的主要成分与 $\alpha$ -GC的N端或C端结合能较低, 其作用力主要为氢键和范德华力, 且这几种成分均属于组成药物泽泻中的四环三萜类化合物。结论: 基于分子对接的虚拟筛选可推断LWDH中抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的有效物质, 为深入开展六味地黄方治疗2型糖尿病的机理研究提供了科学数据。

**[关键词]** 六味地黄方; 虚拟筛选;  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂; 分子对接; 2型糖尿病

**[中图分类号]** R289;G353.11;R22;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0064-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2018050064

## Virtual Screening of Active $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors from Liuwei Dihuang Prescription Using Molecular Docking

XU Qing-qing<sup>1,2</sup>, XIAO Min<sup>1,2</sup>, WANG Peng<sup>1,2</sup>,

YANG Guang-ming<sup>1,3\*</sup>, PAN Yang<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Institute of Medical Fungi and Phyto-Biotech, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

3. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Key Laboratory for Standardization of Chinese Medicine Processing Under State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** Traditional famous prescription Liuwei Dihuang prescription (LWDH) has a good effect in treating type 2 diabetes.  $\alpha$ -Glucosidase ( $\alpha$ -GC) is the key target of development of type 2 diabetes. In this paper, we analyzed active  $\alpha$ -GC inhibitors from LWDH by using virtual screening technique. **Method:** We obtained structures of 21 known main chemical components and metabolites in LWDH from literatures to compose the molecular ligand library. Ligands were combined with  $\alpha$ -GC at terminal N and terminal C by using molecular docking. After docking, the lowest binding energy (LBE) of the complexes was calculated to predict potential active  $\alpha$ -GC inhibitors, with LBEs of  $\alpha$ -GC inhibitor acarbose (ACR) as the threshold ( $-38.38, -36.38 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$  at terminals N and C, respectively). **Result:** Two components in LWDH, which belong to tetracyclic

**[收稿日期]** 20170727(007)

**[基金项目]** 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD);江苏高校品牌专业建设工程项目(PPZY2015A070)

**[第一作者]** 徐青青,在读硕士,从事中药有效成分研究,Tel: 025-86798185,E-mail:523203678@qq.com

**[通信作者]** \*杨光明,博士,副研究员,从事中药炮制与中藏药有效成分研究工作,Tel: 025-86798185,E-mail:yghmm0901@hotmail.com;

\*潘扬,博士,研究员,从事中药化学与生物技术研究工作,Tel: 025-86798185,E-mail:y.pan2006@163.com

triterpenoids of *Alismatis Rhizoma*, had lower LBEs with  $\alpha$ -GC than ACR at terminals N and C, respectively, with hydrogen bonds and Van der Waals force as the main acting forces. **Conclusion:** Virtual screening based on molecular docking could help us to predict active  $\alpha$ -GC inhibitors in LWDH, and provide scientific evidence for further studies on the mechanism of LWDH in the treatment of type 2 diabetes.

[**Key words**] Liuwei Dihuang prescription; virtual screening;  $\alpha$ -glucosidase inhibitor; molecular docking; type 2 diabetes

小分子(配体)与靶蛋白(酶)结合并相互作用可激活或抑制该酶的活性<sup>[1]</sup>。分子对接(Docking)是基于化学结构的药物设计中最常用的虚拟筛选方法之一,且能阐明药物作用的生化过程<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶( $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -GC)抑制剂通过延缓碳水化合物化合物的消化,减少机体对葡萄糖的吸收,达到调整血糖水平、治疗糖尿病的作用<sup>[3]</sup>。阿卡波糖作为新型  $\alpha$ -GC 抑制剂可用于防治 2 型糖尿病,尤其适用于喜食含高碳水化合物食物的东方人群<sup>[4]</sup>。绝大部分  $\alpha$ -GC 抑制剂来源于天然药物<sup>[5]</sup>或中药<sup>[6]</sup>,如 1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin, DNJ)即是一种存在于桑叶(茶)或芽孢杆菌中抑制  $\alpha$ -GC 活性、降血糖的生物碱<sup>[7-8]</sup>; *N*-羟乙基 DNJ(商品名米格列醇)和 *N*-正丁基 DNJ(商品名米格鲁特)的成功开发上市,是 DNJ 衍生化研究领域最成功的商业范例<sup>[9]</sup>。

传统名药六味地黄丸处方(Liuwei Dihuang prescription, LWDH)来源于宋代医家钱乙的《小儿药证直诀》,是化裁改造张仲景的“肾气丸”所得滋阴补肾的经典名方<sup>[10]</sup>,现收载于 2015 年版《中国药典》<sup>[11]</sup>。临床运用已发现 LWDH 对 2 型糖尿病的疗效显著,具有降低血糖、减少糖尿病并发症的作用,还能减轻糖尿病的基本症状<sup>[12]</sup>。近年来,体外研究亦证实六味地黄丸浸膏对  $\alpha$ -GC 活力具抑制作用,并可能与酚、糖苷类化合物有关<sup>[13]</sup>。LWDH 由地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓 6 味组成,所含成分十分复杂,仅采用 LC-MS 就鉴定出其中 40 种化学成分,用药后在大鼠血中尚鉴定出 LWDH 的 6 种原型成分和 9 种代谢产物<sup>[14]</sup>。鉴于分子对接虚拟筛选中药复方有效成分报道较少,本文针对精准的  $\alpha$ -GC 靶标,采用基于分子对接的虚拟筛选技术,对六味地黄方中已知的 21 种主要化学成分及代谢产物抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性进行对比和分析;并以上市的  $\alpha$ -GC 抑制剂阿卡波糖(以下简称 ACR)的结合能作为阈值,预测其与  $\alpha$ -GC 的结合模式,旨在从分子水平阐明六味地黄方治疗 2 型糖尿病的药效物质基础,并为从复杂的中药复方中筛选  $\alpha$ -GC

抑制剂提供有价值的理论依据。

## 1 材料

**1.1 小分子配体数据库** 查询相关资料,获得六味地黄方各药味:地黄<sup>[15-16]</sup>、山茱萸<sup>[17]</sup>、山药<sup>[18-19]</sup>、泽泻<sup>[20]</sup>、牡丹皮<sup>[21]</sup>、茯苓<sup>[22]</sup>主要的化学成分,并运用 ChemDraw 软件绘制其平面结构。各化合物的结构式见图 1。

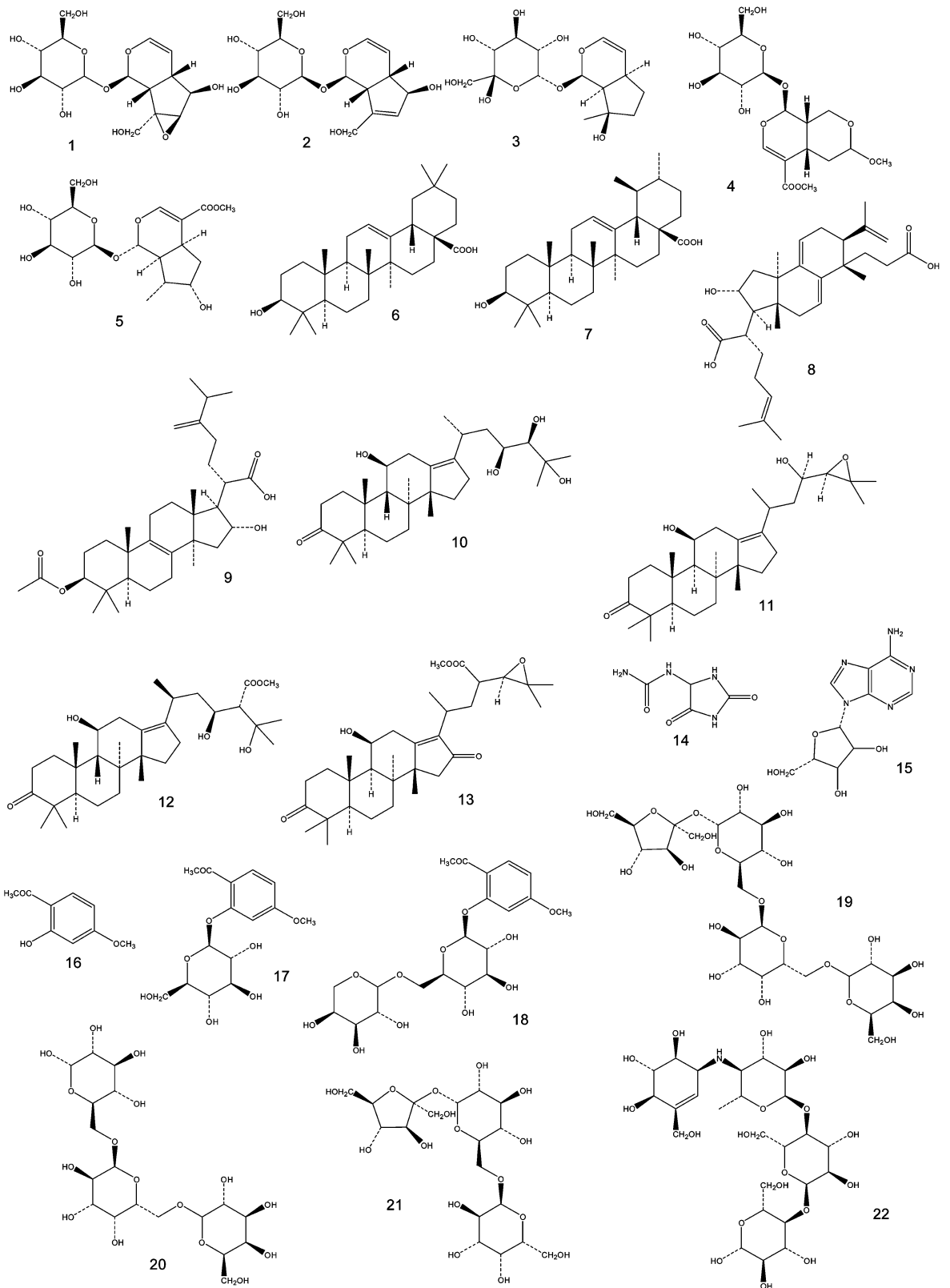
**1.2  $\alpha$ -GC 空间立体结构**  $\alpha$ -GC 的 N 端和 C 端与阿卡波糖复合物晶体三维结构文件均来源于 RCSB 蛋白数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/home>),N 端和 C 端的 PDB code 分别为 2QMJ,3TOP<sup>[23-24]</sup>,作为计算机分子对接的受体模型。运用 Chimera(Ver. 1.10.2)软件,去除包括 ACR, GOL, HOH, NAG 和 SO<sub>4</sub> 等小分子;为了使运算更加快捷,3TOP 只保留有活性位点<sup>[23-24]</sup>的 A 链。同样方法,再次导入原 2QMJ,3TOP 晶体结构,只保留结合 ACR 小分子的酶复合物,作为分子对接的模板,复合物三维结构见图 2。

**1.3 分子对接软件** AutoDock 4.2.5 软件是一款开源的分子模拟软件,它提供了半经验的自由能计算方法来评价受体和配体之间的能量匹配,主要应用于执行配体-蛋白分子对接,由美国 Scripps 生物医学研究所 Olson 实验室开发与维护。AutoDock 包括 AutoGrid 和 AutoDock 2 个程序,其中 AutoGrid 主要负责格点中相关能量的计算;而 AutoDock 则负责构象搜索及评价<sup>[25-26]</sup>。该软件的拉马克遗传算法(LGA)把遗传算法和局部搜索结合在一起,遗传算法用于全局搜索;而局部搜索用于能量优化。分子对接中的“盒子”是指蛋白质的活性区域,用来筛选与蛋白质结合最为紧密的小分子化合物。

AutoDock Tools 1.5.4 软件:是针对 AutoGrid 和 AutoDock 程序开发的图形化分子可视化及对接辅助工具,由 Scripps 研究所的 Molecular Graphics Laboratory 在 Python Molecular Viewer 基础上开发。

## 2 方法与结果

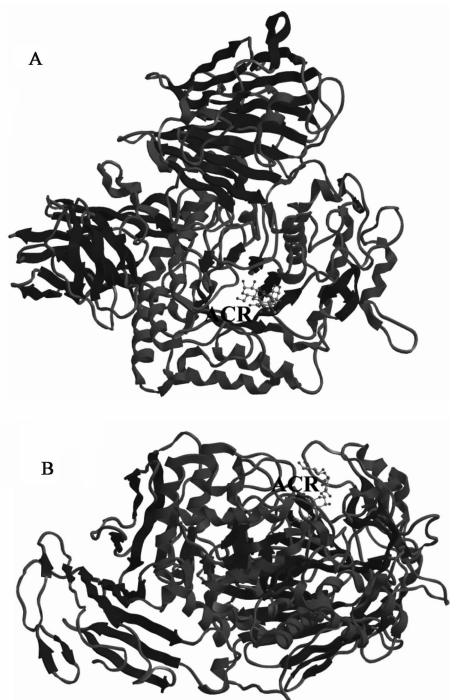
**2.1 分子优化与盒子选择配体分子优化** 需要用到 Chemoffice(Ultra Ver. 12.0),GaussView(Ver.



1. 梓醇; 2. 桃叶珊瑚苷; 3. 益母草苷; 4. 莫诺苷; 5. 马钱苷; 齐墩果酸; 7. 熊果酸; 8. 茯苓新酸 B; 9. 茯苓酸; 10. 泽泻醇 A; 11. 泽泻醇 B; 12. 泽泻醇 A-24-乙酸酯; 13. 泽泻醇 C-23-乙酸酯; 14. 尿囊素; 15. 腺苷; 16. 丹皮酚; 17. 丹皮酚苷; 18. 丹皮酚原苷; 19. 水苏糖; 20. 甘露三糖; 21. 棉籽糖; 22. 阿卡波糖

图 1 六味地黄方中小分子配体的化学结构

Fig. 1 Structures of of small molecular ligands in LWDH



A. 2QMJ(N 端);B. 3TOP(C 端 A 链)

图 2  $\alpha$ -GC-阿卡波糖复合物的三维结构

Fig. 2 Three-dimensional structure of  $\alpha$ -glucosidase-acarbose complex

5.08) 和 Chimera 3 个软件。运用 ChemBiodraw 软件绘制以上 21 种化合物的分子 2D 平面图,通过 ChemBio3D 将平面图转化为立体图形,同时进行能量的初步优化<sup>[27]</sup>,导出 .pdb 格式的文件;GaussView 则为 Gaussian 的图形用户界面,用于设置和提交 Gaussian 计算任务,对配体进行预处理,以使配体分子更接近天然构象,显示并给出分子最小能量的结果<sup>[28]</sup>,保存为 .mol2 文件;最后以 Chimera 程序加载极性氢原子、电荷,另存为 .pdb 文件,备用。以上经预处理的受体蛋白质也是以 Chimera 程序加上极性氢原子、赋予电荷,并采用 LGA 法进行能量最小化,备用。

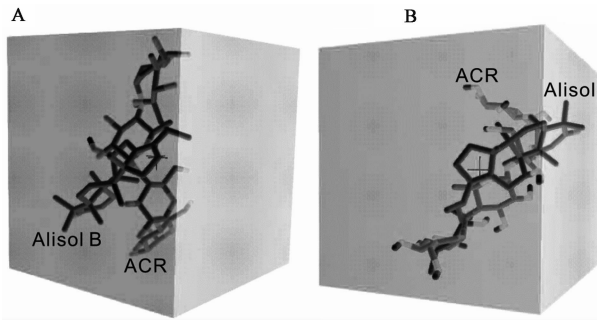
分子对接的成功,找到合适的“盒子”参数是关键。2QMJ,3TOP 分子的活性中心及盒子参数均以上市的  $\alpha$ -GC 抑制剂阿卡波糖为标准进行设置确定。为了确保盒子参数的可靠性和最优性,应该设置不同的盒子参数值,在不同的盒子参数下,2QMJ 和 3TOP 逐一与 ACR 进行分子对接,之后整理数据,相互比较选择一个最合适的盒子参数作为六味地黄方中所有分子对接时盒子的参数。本次实验设置了 5 个不同的盒子数值,进行了 5 次模拟分子对接,根据最低结合能,最终确定最佳盒子参数以及最

佳对接活性中心,网格盒子大小:60 Å × 60 Å × 60 Å;格点间距:0.375 Å;网格盒子中心坐标为:N 端  $x = -31.426, y = 35.7, z = 21.426$ ;C 端  $x = -21.741, y = -6.435, z = -5.067$ 。

**2.2 分子对接** 运用 AutoDock 软件程序,经大量实验证明,与受体对接的小分子配体,选择最大旋转键数目,即采用全柔性对接法,全柔性对接法要比半柔性对接法效果要好。设置最佳盒子参数,并设定 Docking 过程的参数如下:遗传算法的运行数(number of GA runs)50;群体规模大小(population size)150;重新运算的最大评估数(Maximum Number of evals)中型(medium)25 000 000;最大的遗传世代(maximum number of generations)27 000;自动存活的最佳个体最大数量(maximum number of top individuals automatically survive)1;基因突变率(rate of gene mutation)0.02;交叉率(rate of crossover)0.8;遗传算法的交叉模式(GA crossover mode)twopt;基因突变的柯西分布均值(mean of cauchy distribution for gene mutation)0.0;基因突变的柯西分布的方差(variance of cauchy distribution for gene mutation)1.0;基因选择最差个体的数量(number of generations for picking worst individual)10。

采用 Autodock 软件的全柔性对接法,选择最大旋转键数目将六味地黄方中获取的 21 种化学成分与  $\alpha$ -GC 进行对接,通过对接结果查看能量分布结果,分析小分子与受体作用的结合能。根据与  $\alpha$ -GC 结合能的大小,筛选出六味地黄方中有效的小分子。**2.2.1 对接过程的验证** 在本文的  $\alpha$ -GC 靶蛋白的晶体结构中含有原始配体阿卡波糖,采用 AutoDock 对接流程得到的 LWDH 成分(以泽泻醇 B 为例)的复合物构象与原始配体复合物的构象在所选盒子参数下能够较好的重合,见图 3。证明该对接可以较好地重复出配体受体原来的结合模式,分子对接盒子参数设置比较合理。

**2.2.2 对接的结果** 将 21 个六味地黄方成分和上市药物 ACR 分别与 2QMJ,3TOP 进行对接,所得最低结合能值(LBE)见表 1。ACR 与  $\alpha$ -GC 之 N 端( $-38.38 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ )和 C 端( $-36.38 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ )的最低结合能相比较,4 种泽泻四环三萜类化合物均显示出与  $\alpha$ -GC 较强的结合力,但仅其中的 2 种成分泽泻醇 B( $39.43 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),泽泻醇 C-23-乙酸酯( $37.63 \cdot \text{mol}^{-1}$ )与 C 端 LBE 低于 ACR;而与 N 端的结合力以泽泻醇 A,B 与 ACR 的 LBE 数值比较接近( $-33.57, -32.52 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ )。此结果通过查阅相



A. 2QMJ; B. 3. TOP(图中十字代表活性中心)

图 3 配体泽泻醇 B 与靶点 ROCK1 对接构象与原始 (ACR) 构象的比较

Fig. 3 Comparison between docking and original (ACR) conformation of ligand alisol B and target ROCK1

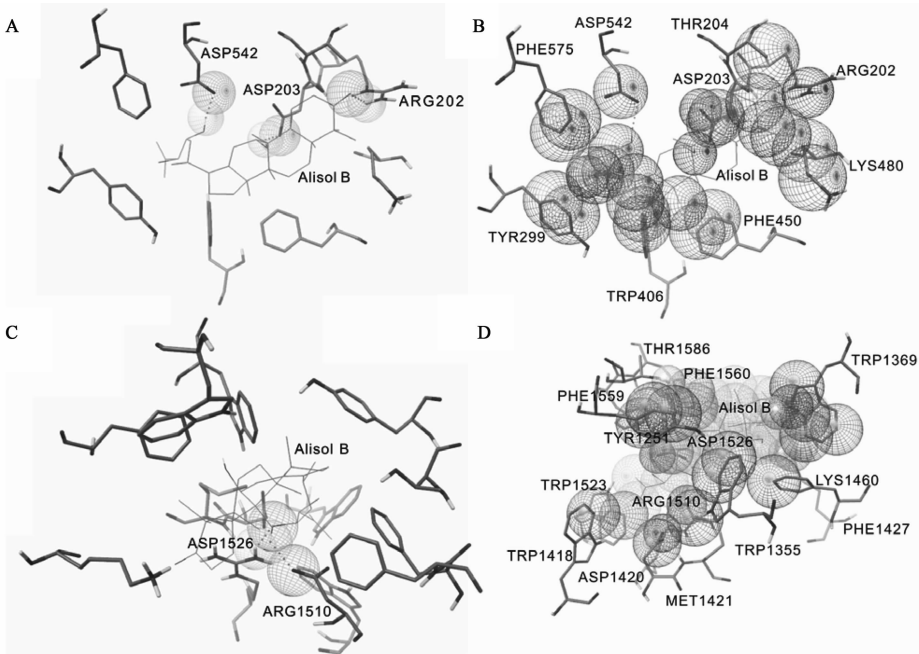
关文献后发现尚未见报道,是否确属 LWDH 治疗糖尿病的主要功效成分有待进一步探索。有人报道地黄寡糖对 2 型糖尿病动物模型和正常大鼠高血糖模型均有显著的降血糖活性<sup>[29]</sup>,但经计算未发现 3 种地黄寡糖及代谢物与  $\alpha$ -GC 之间有强的结合力,推测地黄寡糖可能通过不同的作用机制而发挥治疗 2 型糖尿病的作用。另有文献报道了  $\alpha$ -GC 抑制实验中泽泻提取物和单体物质组合的降血糖作用,核苷类成分腺嘌呤并未显示出很强的抑制  $\alpha$ -GC 的活性<sup>[30]</sup>,笔者选择了腺苷进行了计算比较,结果也提示腺苷与  $\alpha$ -GC 的亲合力不强。尚有研究表明,山茱萸水粗提物和乙酸乙酯萃取物对  $\alpha$ -GC 具有很好

的抑制活性,水粗提物对  $\alpha$ -GC 抑制率略高于 ACR,推测可能与山茱萸所含皂苷有关<sup>[31-32]</sup>。经计算的山茱萸中 2 个皂苷元齐墩果酸 ( $-34.49 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ ),熊果酸 ( $-34.78 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) 与  $\alpha$ -GC 的 C 端 LBE 接近于 ACR,与文献报道基本一致。

作为潜在的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,对接结果以泽泻醇 B 的 LBE 相对较好,它与 2QMJ 的结合位点由 ARG202, THR204, ASP203, LYS480, PHE450, TRP406, TYR299, PHE575 和 ASP542 等氨基酸残基构成,与 ARG202, ASP203 和 ASP542 等 3 个氨基酸各自形成较强的氢键作用;与 3TOP 的结合位点则由 PHE1427, TRP1355, MET1421, LYS1460, TRP1369, ASP1420, ARG1510, TRP1418, TRP1523, PHE1559, ASP1526, THR1586, PHE1560 和 TYR1251 等氨基酸残基构成,与 ARG1510 和 ASP1526 等 2 个氨基酸各自形成较强的氢键作用。此外,范德华力在二者的结合中也起到了至关重要的作用,说明泽泻醇 B 与  $\alpha$ -GC 的 N 端和 C 端靶标的活性口袋均有很好的空间及电性的互补特征,易于形成稳定的结合构象。泽泻醇 B 与  $\alpha$ -GC 相互作用力详见图 4。

### 3 讨论与结论

分子对接是通过受体特征及受体与药物分子之间的相互作用来进行药物设计的方法。由于配体和蛋白质的结构不是一成不变的,所以它们之间的关系以“手与手套”来比喻比“锁与钥匙”更合适<sup>[33]</sup>。



N 端:A. H 键, B. 全部结合点; C 端:C. H 键, D. 全部结合点(力场均以网纹球表示;氢键以虚线表示)

图 4 泽泻醇 B 与  $\alpha$ -GC 相互作用力

Fig. 4 Interaction between alisol B and  $\alpha$ -glucosidase

表 1 六味地黄方 21 种化学成分与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的分子对接

Table 1 Molecular docking of 21 chemical components of LWDH prescription and  $\alpha$ -glucosidase

结构类别	No.	名称	英文名	来源	最低结合能/ $J \cdot mol^{-1}$	
					N 端	C 端
环烯醚萜类	1	梓醇	catalpol	地黄	-20.00	-19.34
	2	桃叶珊瑚苷	aucubin		-17.50	-22.02
	3	益母草苷	ajugol		-12.18	-31.18
	4	莫诺苷	morroniside	山茱萸	-17.04	-15.82
	5	马钱苷	loganin		-19.09	-22.60
五环三萜类	6	齐墩果酸	oleanic acid		-24.49	-34.49
	7	熊果酸	ursolic acid		-24.70	-34.78
三环三萜类	8	茯苓新酸 B	poricoic acid B	茯苓	-16.16	-25.99
四环三萜类	9	茯苓酸	pachymic acid		-21.22	-31.69
	10	泽泻醇 A	alisol A	泽泻	-33.57	-33.74
	11	泽泻醇 B	alisol B		-32.52	-39.43
	12	泽泻醇 A-24-乙酸酯	alisol A 24-acetate		-28.88	-27.63
	13	泽泻醇 C-23-乙酸酯	alisol C monoacetate		-28.97	-37.63
乙内酰胺类	14	尿囊素	allantoin	山药	-23.82	-19.51
核苷类	15	腺苷	adenosine		-20.43	-19.59
酚酸类	16	丹皮酚	paeonol	牡丹皮	-22.26	-24.78
	17	丹皮酚苷	paeonoside		-26.62	-23.82
	18	丹皮酚原苷	paeonolide		-25.74	-17.37
寡糖类	19	水苏糖	stachyose	地黄	-2.93	-1.05
	20	甘露三糖	manninotriose		-8.71	-16.20
	21	棉籽糖	raffinose		-4.31	-2.18
上市药物	22	阿卡波糖*	ACR*		-38.38	-36.38

注：\* 作为阈值参考。

在分子对接过程中,配体和蛋白质调整其构象以实现总体“最佳拟合”,并且导致这种构象整体结合的过程称为“诱导拟合”<sup>[34]</sup>,通过计算来预测两者间的结合模式与亲和力,从而进行药物的虚拟筛选。

近年来,分子对接已成为计算机辅助药物研究领域中的重要技术,但采用此技术筛选成方制剂中活性成分的研究并不多见。本文以六味地黄方为研究对象,采用分子对接技术虚拟筛选方中抑制  $\alpha$ -GC 活性的有效物质,发现泽泻醇 B 与  $\alpha$ -GC 的结合与上市药物阿卡波糖相当。本研究拓展了分子对接技术在中药成方药效物质基础与作用机制方面的应用,并从分子水平阐述了六味地黄方降血糖作用的机制,为深入其治疗 2 型糖尿病的机制研究提供了科学依据。

【致谢】南京中医药大学药学院 2015 级硕士生陆杨对本课题软件计算方面的指导和帮助。

【参考文献】

[ 1 ] Suresh P S, Kumar A, Kumar R, et al. An in silico approach to bioremediation; laccase as a case study [ J ]. J Mol Graph Model, 2008, 26(5) :845-849.

[ 2 ] Kitchen D B, Decornez H, Furr J R, et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications [ J ]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(11) :935-949.

[ 3 ] Tiwari A K, Kumbhare R M, Agawane S B, et al. Reduction in post-prandial hyperglycemic excursion through alpha-glucosidase inhibition by beta-acetamido carbonyl compounds [ J ]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(14) :4130-4132.

[ 4 ] ZHU Q B, TONG Y Z, WU T X, et al. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic Meta-analysis [ J ]. Clin

- Ther, 2013, 35(6):880-899.
- [ 5 ] Benalla W, Bellahcen S, Bnouham M. Antidiabetic medicinal plants as a source of alpha glucosidase inhibitors [ J ]. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6 ( 4 ) : 247-254.
- [ 6 ] 季芳,肖国春,董莉,等.药用植物来源的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂研究进展[J].*中国中药杂志*, 2010, 35(12):1633-1640.
- [ 7 ] Vichasilp C, Nakagawa K, Sookwong P, et al. Development of high 1-deoxyojirimycin (DNJ) content mulberry tea and use of response surface methodology to optimize tea-making conditions for highest DNJ extraction [ J ]. *LWT-Food Sci Technol*, 2012, 45 ( 2 ) : 226-232.
- [ 8 ] Onose S, Ikeda R, Nakagawa K, et al. Production of the  $\alpha$ -glycosidase inhibitor 1-deoxyojirimycin from *Bacillus species* [ J ]. *Food Chem*, 2013, 138(1):516-523.
- [ 9 ] 杨青,郑晓瑞,陈红梅,等. 1-脱氧野尻霉素衍生物的研究进展[J].*中国生化药物杂志*, 2010, 31(1):1-5.
- [ 10 ] 李慧平,年莉.六味地黄丸方剂的来源与方名释义 [ J ]. *天津中医药*, 2013, 30(3):157-158.
- [ 11 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [ M ]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:704-705.
- [ 12 ] 周彦琳,刘鹏,王馨苑.六味地黄丸治疗糖尿病研究进展 [ J ]. *实用中医药杂志*, 2010, 26(3):198-199.
- [ 13 ] 吴慧平,张喆.六味地黄丸浸膏对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶作用研究 [ J ]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(36):5559-5560, 5700.
- [ 14 ] 赵新峰,孔宏伟,汪江山,等. UFLC-ESI-IT-TOF 鉴定六味地黄丸中的化学成分和代谢成分 [ J ]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2009, 11(1):153-157.
- [ 15 ] 刘彦飞,梁东,罗桓,等.地黄的化学成分研究 [ J ]. *中草药*, 2014, 45(1):16-22.
- [ 16 ] 郑年新.地黄寡糖与六味地黄多糖的药代动力学及代谢 [ D ]. 北京:军事医学科学院, 1999.
- [ 17 ] CAO G, ZHANG Y, CONG X D, et al. Research progress on the chemical constituents and pharmacological activities of Fructus Corni [ J ]. *J Chin Pharm Sci*, 2009, 18:208-213.
- [ 18 ] 白冰,刘绣华,王勇,等.怀山药化学成分研究 [ J ]. *化学研究*, 2008, 19(3):67-69.
- [ 19 ] 邵礼梅,许世伟.山药化学成分及现代药理研究进展 [ J ]. *中医药学报*, 2017, 45(2):125-127.
- [ 20 ] 徐硕,夏路风,金鹏飞,等.泽泻的化学成分及生物活性研究进展 [ J ]. *中国医药导报*, 2015, 12(27):47-51.
- [ 21 ] 姜志虎.牡丹皮的化学成分研究 [ D ]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009.
- [ 22 ] 王利亚,万惠杰.茯苓化学成分的研究 [ J ]. *中草药*, 1998, 29(3):145-148.
- [ 23 ] Sim L, Quezada-Calvillo R, Sterchi E E, et al. Human intestinal maltase-glucoamylase: crystal structure of the N-terminal catalytic subunit and basis of inhibition and substrate specificity [ J ]. *J Mol Biol*, 2008, 375(3):782-792.
- [ 24 ] REN L M, QIN X H, CAO X F, et al. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase [ J ]. *Protein Cell*, 2011, 2(10):827-836.
- [ 25 ] Morris G M, Huey R, Lindstrom W, et al. AutoDock4 and AutoDockTool4: Automated docking with selective receptor flexibility [ J ]. *J Comput Chem*, 2009, 30:2785-2791.
- [ 26 ] Goodsell D S, Morris G M, Olson A J. Automated docking of flexible ligands: Applications of AutoDock [ J ]. *J Mol Recognit*, 1996, 9(1):1-5.
- [ 27 ] Madlung A. Digital chemical intelligence [ J ]. *Science*, 1999, 285(5435):1866-1867.
- [ 28 ] Publisher's note: Sir John A. Pople, 1925-2004 [ J ]. *J Comput Chem*, 2004, 25(9):fm v-viii.
- [ 29 ] 曾艳,贾正平,张汝学,等.地黄寡糖在2型糖尿病大鼠模型上的降血糖作用及机制 [ J ]. *中国药理学通报*, 2006, 22(4):411-415.
- [ 30 ] 卢艳梅.色谱法分离泽泻降血糖活性成分的研究 [ D ]. 南昌:南昌大学生命科学与食品工程学院, 2014.
- [ 31 ] 王俊霞,武晓红,李昌勤,等.山茱萸提取物对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的抑制作用 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(5):74-76.
- [ 32 ] 马庆一,陈丽华,杨海延,等.山茱萸中 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选 ( I ) [ J ]. *食品科学*, 2007, 28(1):167-170.
- [ 33 ] Jorgensen W L. Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding [ J ]. *Science*, 1991, 254(5034):954-955.
- [ 34 ] WEI B Q, Weaver L H, Ferrari A M, et al. Testing a flexible-receptor docking algorithm in a model binding site [ J ]. *J Mol Bio*, 2004, 337(5):1161-1182.

[责任编辑 顾雪竹]