

Progress in Hypoglycemic and Lipid-Lowering Drugs

Bo Li^{1,2}, Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: *huwx66@163.com

Received: Oct. 7th, 2018; accepted: Oct. 24th, 2018; published: Oct. 31st, 2018

Abstract

Diabetes and hyperlipidemia are important diseases that threaten human health. The research on related drugs and their targets has been paid close attention. This article mainly describes the targets of 9 hypoglycemic drugs and the targets of 9 lipid-lowering drugs, as well as a brief introduction of some drugs related to the targets.

Keywords

Hypoglycemic Drugs, Lipid-Lowering Drugs, Target, Pharmacological Activity

降糖降脂药物研究进展

李 博^{1,2}, 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *huwx66@163.com

收稿日期: 2018年10月7日; 录用日期: 2018年10月24日; 发布日期: 2018年10月31日

摘 要

糖尿病和高脂血症是威胁人类健康的重要病患, 其相关药物及其作用靶点研究一直受到人们的关注。本

*通讯作者。

文章引用: 李博, 胡文祥. 降糖降脂药物研究进展[J]. 比较化学, 2018, 2(4): 142-160.

DOI: 10.12677/cc.2018.24017

文主要叙述了9个降糖药物的作用靶点及9个降脂药物的作用靶点, 以及简要介绍了部分作用靶点的相关药物。

关键词

降糖药物, 降脂药物, 作用靶点, 药理作用

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重威胁人类健康的慢性代谢疾病, 主要特征是血糖高于正常范围, 通常是由于胰岛素分泌不足或胰岛素难以发挥正常作用所导致的。糖尿病主要分为 I 型和 II 型两种: I 型糖尿病, 属于先天发病型, 是胰岛素依赖型糖尿病(Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM); II 型糖尿病为成年发病型, 是非胰岛素依赖型糖尿病(Non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)。其中 II 型患者占糖尿病病例的 90%以上。患病时间较长、病情较重的糖尿病患者通常有冠心病、脑血管疾病、肾病、下肢坏死等并发症, 是一种复杂的多发病。

目前全世界约 6%的人口受糖尿病的困扰。2013 年我国成人糖尿病患病率达 11.6%, 且以每年 75 万新增患者的速度增加[1]。DM 目前虽然还不能根治, 但良好的血糖控制可以减少糖尿病患者慢性并发症的发生[2]。

全球每年约有 1200 万人死于心血管病和脑中风, 高脂血症引起的动脉粥样硬化是造成冠心病、高血压和脑血管疾病的主要原因。高脂血症主要是指血清总胆固醇(TC)或甘油三酯(TG)水平过高和(或)血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平过低。

随着人类社会的发展和水平的提高, 糖尿病和高脂血症患者越来越多, 已经逐步发展成为一个严重的社会问题, 引起了各国政府的高度重视。治疗糖尿病和高脂血症的高效低毒的药物研究发展显得越来越迫切。

2. 降糖药物的研究进展

迄今为止, 治疗 2 型糖尿病药物的种类很多, 既有传统的磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 也有很多新型作用机理的药物。此外, 还有一些中成药如黄连素等在糖尿病治疗中也发挥着越来越重要的作用[3]-[10]。

2.1. 葡萄糖激酶激动剂

葡萄糖激酶(Glucokinase, GK)是一种己糖激酶, 有 465 个氨基酸, 分子量 51,919, 等电点 4.85, 存在于成熟肝细胞和胰岛 β 细胞中。葡萄糖激酶作为胰岛 β 细胞的葡萄糖传感器, 在肝细胞葡萄糖利用的调节中起着重要作用[11]。葡萄糖激酶促进肝糖原合成, 刺激胰岛素分泌及催化葡萄糖转变为 6-磷酸葡萄糖, 均是葡萄糖代谢中极为关键的过程。因此, 葡萄糖激酶活性异常在糖代谢紊乱的发生发展中起着重要的作用[12]。GK 作为葡萄糖感受器, 参与糖代谢的各条途径, 在脑组织(主要是下丘脑部)和小肠内分泌细胞也有少量表达[13]。目前, 有多个葡萄糖激酶激动剂已进入 I 期临床或临床前的研究阶段(见表 1) [14]。

Table 1. Glucokinase stimulators in R&D**表 1.** 研发中的葡萄糖激酶激动剂

药物名称	研发公司	状态
PF-04937319	辉瑞	II 期
GKM-001	Advinus	II 期
GK1-399	TransTech	II 期
TMG-123	日本帝人株式会社	I 期
HMS-5552	华领医药	I 期
DS-7309	第一三共株式会社	I 期
MK-0599	默克	I 期
Glucokinase activators, Takeda	武田加州公司	临床前
LY-2608204	Eli Lilly and Company	临床前
Glucokinase activators, Poxel	Poxel SA	临床前
Glucokinase activators, Sanwa Kagaku Kenkyusho	4SC Discovery GmbH、三和化学研究所	临床前
LC-280391	LG 生命科学	临床前
Glucokinase/PPAR-gamma activators	北京协和医院	临床前

此外, 新型葡萄糖激酶激动剂还包括: C5-烷基-2-甲基脲取代的吡啶类、乙酰基苯甲酰胺衍生物等[15] [16]。

2.2. 胰高血糖素抑制剂

近年来, 胰高血糖素对 2 型糖尿病发病的重要影响引起医学研究者的广泛关注。糖尿病是由于胰岛 β 细胞分泌胰岛素减少和 α 细胞分泌胰高血糖素过多共同导致, 2 型糖尿病患者胰高血糖素高于健康人群。大量临床试验证实: 无论是口服降糖药物还是胰岛素均可使 2 型糖尿病患者胰高血糖素水平下降, 提示胰高血糖素与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关[17]。基于胰高血糖素的糖尿病治疗药物中, 胰高血糖素主要作用于肝脏, 启动糖原分解和糖异生, 导致内源性葡萄糖生产迅速增加。内源性胰高血糖素能快速升高血糖, 作为严重低血糖的急救药物应用于临床; 胰高血糖素受体抑制剂的研发起源于糖尿病患者胰高血糖素的过度分泌, 抑制胰高血糖素的作用能降低患者血糖[18] [19]。目前, 胰高血糖素受体抑制剂的部分研发药物见表 2 [14]。

Table 2. Glucagon receptor antagonists in R&D**表 2.** 研发中的胰高血糖素受体抑制剂

药物名称	研发公司	状态
PF-06291874	辉瑞	II 期
LY-2409021	Eli Lilly and Company	II 期
ISIS-GCGRRx	Isis Pharmaceuticals Inc	II 期
LGD-6972	Ligand Pharmaceuticals Inc	I 期
GCGR antagonists, Mitsubishi Tanabe Pharma	田边三菱制药	临床前
DSR-17759	日本住友制药会社	临床前
GCGR antagonists, Merck & Co	默克研究实验室	临床前

此外, 咪喃-2-碳酰肼、基于吡啶/吡啶的和基于螺环咪唑酮的一系列胰高血糖素受体抑制剂等也有所发现[20] [21] [22]。

2.3. G 蛋白偶联受体 119 激动剂

G 蛋白偶联受体 119 是治疗 2 型糖尿病的新靶点, 它主要在胰腺、肝脏和胃肠道中表达。GPR119 激动剂使细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平上升, 导致胰岛素分泌增加, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和抑胃肽(GIP)的释放增加[23] [24] [25]。GIP 可以刺激胰岛素释放, 抑制胰高血糖素的分泌。正常情况下体内活性 GLP-1 会被二肽基肽酶(DPP-4)迅速降解, 而 DPP-4 抑制剂可以抑制体内 GLP-1 降解。

GLP-1 与胰岛 β 细胞上 GLP-1 受体结合可以促进胰岛素分泌, 抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素, 从而降低血糖。并可刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化, 抑制胰岛 β 细胞凋亡[26]。目前 GPR119 激动剂的部分研发药物见表 3 [14]。

Table 3. GPR119 agonists in R&D
表 3. 研发中的 GPR119 激动剂

药物名称	研发公司	状态
DS-8500	第一共株式会社	II 期
MBX-2982	CymaBay Therapeutics Inc	II 期
ZYG-19	Zydus-Cadila Group	I 期
BMS-903452	百时美施贵宝	I 期
GPR119 agonists, Amgen Inc	Amgen	临床前
YH-Chem 1	Yuhan Corp	临床前
GPR119 agonists, KRICT	韩国化工研究院	临床前
RP-9056	Rhizen Pharmaceuticals SA	临床前
GPCR119 agonists, AstraZeneca	阿斯利康	临床前
GPCR119 agonists, Eli Lilly	Eli Lilly and Company	临床前
GPCR119 agonists, Neurocrine Biosciences/Boehringer Ingelheim	勃林格殷格翰; Neurocrine Biosciences Inc	临床前
GPR119 agonists, LG Life Sciences	LG 生命科学	临床前

此外, 5-氟-4,6-二烷氧基嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物、噻吩并嘧啶衍生物、5-(2-((1-(苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氧基)吡啶-4-基)-1,2,4-恶二唑、新型 N-(3-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基氧基)苯基)苯磺酰胺 GPR119 激动剂等也有所发现[27] [28] [29] [30] [31]。

2.4. 腺苷酸活化蛋白激酶激动剂

腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)是一类重要的蛋白激酶, 广泛存在于真核细胞中, 对机体能量代谢平衡起调节作用, 被称为“细胞能量调节器”。近年研究发现, AMPK 的激活可使机体分解代谢增强, 合成代谢减弱, 减少脂质沉积, 促进脂肪酸氧化和线粒体生物合成, 增强胰岛素敏感性, 而抑制下丘脑 AMPK 活性, 则机体食物或能量摄入减少。AMPK 信号通路可能是代谢性疾病防治的新靶点[32] [33] [34]。胰岛素抵抗 IR(IR 是指肝脏、肌肉和脂肪等组织对胰岛素生物效应的反应性下降, 以葡萄糖和脂肪酸代谢异常为特征)是 2 型糖尿病及其它代谢性疾病如

肥胖、高血压、冠心病和卒中等发病的共同病理基础。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)在葡萄糖、脂肪酸代谢方面起到了关键作用, 并对食物摄取和体重具有调节作用。因此, AMPK 与 IR 密切相关[35]。目前 AMPK 激动剂的部分研发药物见表 4 [14]。

Table 4. AMPK stimulators in R&D

表 4. 研发中的 AMPK 激动剂

药物名称	研发公司	状态
imeglimin	Poxel SA	II 期
bempedoic acid	Esperion Therapeutics Inc	II 期
O-304	Baltic Bio AB; Betagenon AB	I 期
KU-5039	Kareus Therapeutics SA	I 期
AMPK activators, TG Biotech	TG Biotech Inc	临床前
DC-250188	中国科学院上海药物研究所	临床前
WCH-016	广东众生药业股份有限公司广东华南新药创制中心	临床前
AMPK activators, Rigel Pharmaceuticals	Rigel Pharmaceuticals Inc	临床前
CNX-012 program	勃林格殷格翰	临床前
AMPK stimulators, Poxel	Poxel SA	临床前
Debio-0930B	Debiopharm SA	临床前

2.5. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂

研究证实, 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP-1B)主要通过以下几方面参与 2 型糖尿病的发生: 1) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)是胰岛素信号转导的主要负调控因子, 对 2 型糖尿病的发生、发展有重要作用。PTP-1B 通过使胰岛素受体及其底物酪氨酸去磷酸化而阻断胰岛素的信号转导。2 型糖尿病患者和动物模型 PTP-1B 的表达水平和活性均明显提高, 引起胰岛素抵抗, 而 PTP-1B 基因被敲除的小鼠胰岛素敏感性却升高。2) 参与对胰岛 β 细胞数量的调节。3) 与瘦素抵抗及脂代谢异常关系密切, 由此引发并加重 2 型糖尿病。因此, 深入研究 PTP-1B 及其有效的抑制剂对于 2 型糖尿病的治疗具有良好的发展前景[36] [37] [38]。目前 PTP-1B 抑制剂的部分研发药物见表 5 [14]。

Table 5. PTP-1B inhibitors in R&D

表 5. 研发中 PTP-1B 抑制剂

药物名称	研发公司	状态
ISIS-PTP-1BRx	Isis Pharmaceuticals Inc	II 期
TTP-814	TransTech Pharma Inc	II 期
KY-226	Kyoto Pharmaceutical Industries Ltd.	临床前
PTP-1B inhibitors, Chinese Academy of Sciences	中国科学院	临床前
MP-1	中国科学院上海药物研究所	临床前
KD-10	同济医学院	临床前
PTP-1B inhibitors, Aurigene	Aurigene Discovery Technologies Ltd.	临床前
PTP-1B inhibitors, Kaneq Bioscience	Kaneq Bioscience Ltd.	临床前
CCF-06240	中国医学科学院药物研究所	临床前
PTP-1B inhibitors, Lupin	Lupin Ltd.	临床前
PTP-1B inhibitors, Central Drug Research Institute	Central Drug Research Institute	临床前

此外, 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂还包括: 2,4-二羟基卤代烷衍生物和 2-取代的乙烯磺酸酯衍生物等[39] [40]。

2.6. 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 抑制剂

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是胰岛素的拮抗激素之一, 在糖、蛋白质、脂肪、水盐代谢及应激反应中发挥重要作用。过量 GC 可诱导机体产生胰岛素抵抗而致糖、脂代谢紊乱, 促进 T2DM 的发生和发展。而 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -hydroxy steroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD1)是 GC 的代谢酶, 将组织中无活性的 GC 转化为有活性的 GC, 扩大局部激素生物效应。11 β -HSD1 抑制剂能减少 GC 的生成及活化, 从而提高脂肪组织、骨骼肌和肝脏内胰岛素的敏感性。所以, 11 β -HSD1 已成为研发治疗 2 型 DM 药物的靶点[41] [42]。目前 11 β -HSD1 抑制剂的部分研发药物见表 6 [14]。

Table 6. 11 β -HSD1 inhibitors in R&D

表 6. 研发中的 11 β -HSD1 抑制剂

药品名称	研发公司	状态
VTP-34072	勃林格殷格翰; Vitae Pharmaceuticals Inc	II 期
11 β -HSD1 inhibitors, Wenzhou Medical College/Rockefeller University	洛克菲勒大学 温州医科大学	临床前
11 β -HSD1, AstraZeneca	阿斯利康	临床前
HIS-388	东丽株式会社	临床前
KR-1-2	韩国化工研究院	临床前
11 β -HSD1, Toray Industries	东丽株式会社	临床前
EQ-1280	Ahn-Gook Pharmaceuticals Co Ltd; Equis&Zaroo Co Ltd	临床前
11 β -HSD1, Poxel	Poxel SA	临床前
CNX-010	Connexios Life Sciences Pvt Ltd	临床前

2.7. 糖原合成酶激酶 3 β 抑制剂

糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。抑制 GSK3 β 可以在提高胰岛素敏感性和促进胰岛 β 细胞增殖这两个方面产生潜在的抗糖尿病效果。如果在细胞中过度表达 GSK3 β 会引起胰岛素信号传导受阻, 导致胰岛素抵抗的发生。因此, 开发抑制剂作用于 GSK3 β 有利于增强细胞中胰岛素信号的传递, 增加胰岛素敏感性并促进糖原的生物合成[43]。

2.8. 过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR γ)激动剂

过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), PPAR 存在 3 种亚型, 即 PPAR α , PPAR δ 和 PPAR γ , PPAR γ 参与调节脂质的合成、碳水化合物的代谢、脂肪细胞的分化及胰岛素抵抗等多种生理和病理过程, 是胰岛素的增敏剂—噻唑烷二酮类药物(troglitazone, TZDs)作用的受体[44] [45]。

2.9. 二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂

二肽基肽酶 4(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶。DPP-4 在肠道中表达最高, 在肝脏、胰腺、胎盘、胸腺也有表达。肠促胰岛素(incretin)是一类在肠道生成的具有促胰岛素分

泌作用的多肽激素, 在人体内主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)。DPP-4 可以灭活多种生物活性肽, 包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)。

其中, GLP-1 的作用特点包括: ① 在餐后生成, 以葡萄糖依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素从而降低血糖, 不易诱发低血糖; ② 抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素; ③ 延迟胃排空从而有利于餐后血糖的控制; ④ 降低食欲, 减少食物的摄入; ⑤ 抑制肠道分泌脂蛋白并可能降低作为心血管疾病危险因子的餐后高血脂, 从而具有心脏保护作用; ⑥ 在体外可调节胰岛 β 细胞再生、增殖和存活。DPP-4 抑制剂(图 1)可以使 DPP-4 失活, 从而不分解 GLP-1, 通过提高 GLP-1 的水平, 发挥控制血糖的作用, 是目前治疗糖尿病的主攻方向之一。

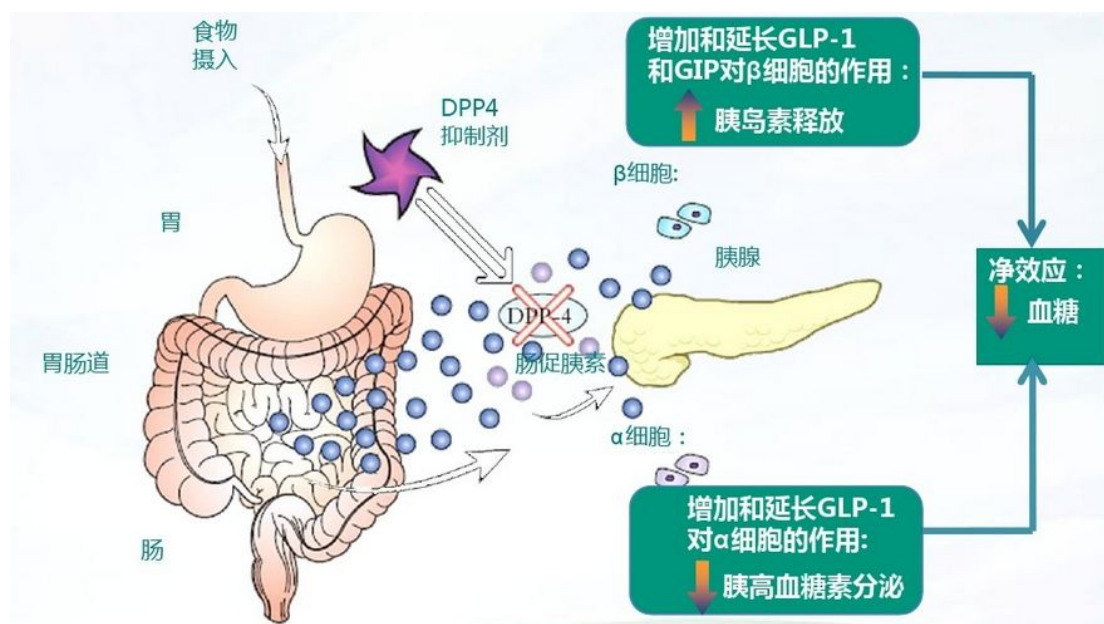


Figure 1. Mechanism of action of DPP-4 inhibitor

图 1. DPP-4 抑制剂作用机理

世界范围内已上市多种 DPP-4 抑制剂: 西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)、吉格列汀(gemigliptin)和替格列汀(teneligliptin)等。

3. 降脂药物的研究进展

血脂异常是动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的重要危险因素, 调脂药物治疗的主要目标是降低血浆低密度脂蛋白, 升高高密度脂蛋白。胆固醇转运蛋白(NPC1L1), 胆固醇酰基转移酶(ACAT), 微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP), 单酰基甘油酰基转移酶(MAGT), 二酰基甘油酰基转移酶(DAGT), 过氧化物酶体增生激活型受体(PPAR), 法尼醇 x 受体(FxR), 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)等是参与血脂代谢的重要蛋白, 也是调脂药物作用相关的靶点, 在调脂药物的开发和临床用药选择上具有重要参考价值[46][47]。近年来, 中药在调节血脂血压方面也发挥了重要作用[48][49][50]。

3.1. 胆固醇转运蛋白

胆固醇转运蛋白(NPC1L1)是近年来人们研究高脂血症的重点内容, 该蛋白已被证实参与胆固醇的肠道

吸收和胆汁分泌中发挥了关键作用。NPC1L1 调节体内胆固醇的生物合成, 是维持生物体胆固醇动态平衡的重要因素, 同时也是新型降脂药物依泽替米贝的作用靶点。依泽替米贝通过与 NPC1L1 结合, 抑制 NPC1L1 的转运功能而降低血脂[51]。

3.2. 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶

羟甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂, 是一类有希望的血脂调节药物。HMG-CoA 还原酶催化 HMG-CoA 生成二羟甲基戊酸(MVA), 是合成胆固醇的关键一步, 所以 HMG-CoA 还原酶是催化胆固醇合成的限速酶。由于其作用机制新颖, 疗效显著, 毒副作用小, 耐受性好, 被认为是防治心血管病的一个突破性进展。目前在美、日、中等国临床广泛应用的就有洛伐汀(Lovastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿伐他汀(atovastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)等药物[52]。

3.3. 胆汁酸受体(FXR)

法尼酯衍生物 X 受体(FXR)是一种胆汁酸受体, 在肝和肠中高表达并且在胆汁酸代谢和胆固醇代谢中发挥重要作用。鹅去氧胆酸和其它胆汁酸是 FXR 天然配体。FXR 在调节肝脏甘油三酯水平方面也很重要, 有望成为降低胆固醇, 治疗某些心血管病及肝脏疾病的治疗靶点[53] [54] [55]。FXR 部分激动剂有咖啡豆(Cafestol) [56]、鹅去氧胆酸(Chenodeoxycholic acid)、胆甾酸(Obeticholic acid)、非那明(Fexaramine)。FXR 激动剂可作为非酒精性脂肪肝病的治疗药物[57]。

3.4. 脂肪酸合成酶

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)是催化脂肪酸合成的并起重要作用的限速酶, 肥胖就是由于它过度的表达, 导致了生物体内脂肪的沉积。然而当脂肪酸合成酶的活力较低时, 脂肪酸不能及时的催化生产, 而是在逐渐在细胞内堆积, 通过对下丘脑进行作用, 从而来控制食物的摄入量。可见要达到降低食欲的目的, 可以通过抑制 FAS 的活性来减少脂肪的合成, 人体脂肪组织脂肪酸合成酶基因的表达与肥胖和 2 型糖尿病有关。哺乳动物 FAS 是一种很有前途的药物靶标: 它可以通过抑制与 FAS 功能相关的化合物来使动物减轻体重, 具有研究多种疾病的潜在价值[58] [59] [60]。

FAS 抑制剂的研究, 对于抑制内源性脂肪酸的生物合成从而有效控制肥胖和癌症的发生、发展有着重要的意义, 已发现 FAS 小分子抑制剂浅蓝菌素、C75 能导致多种癌细胞的凋亡, 但由于低效、毒性高、性能不稳定等因素限制了其临床应用, 因此开发高效、低毒、性能稳定的 FAS 抑制剂成为当前该领域研究的热点, 为肥胖和癌症提供新的有效治疗方法[61]。

3.5. 前蛋白转化酶枯草溶菌酶

前蛋白转化酶枯草溶菌酶 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9)通过与 LDLR(肝细胞表面低密度脂蛋白受体)结合, 降解 LDLR, 从而升高血液中 LDL-C 水平, 阻断 PCSK9 与 LDLR 的结合, 已经成为血脂异常一个新的治疗靶点。研究发现, PCSK9 过多表达可引起广泛动脉粥样硬化, 而 PCSK9 缺乏则可降低心血管疾病风险, 因此认为 PCSK9 参与了动脉粥样硬化的过程。因此, 抑制 PCSK9 浓度水平, 成为降低动脉粥样硬化性心血管疾病的一个新靶点[62] [63] [64]。

2007 年, 第一个 PCSK9 抑制剂诞生, 后续出现不同途径的 PCSK9 抑制剂, 主要包括: 1) 抑制 PCSK9 的合成: 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)、小分子干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA); 2) 抑制 PCSK9 与 LDL-R 结合: 单克隆抗体、小分子多肽。目前已进入临床研究阶段的 PCSK9 抑制剂见表 7 [65]。

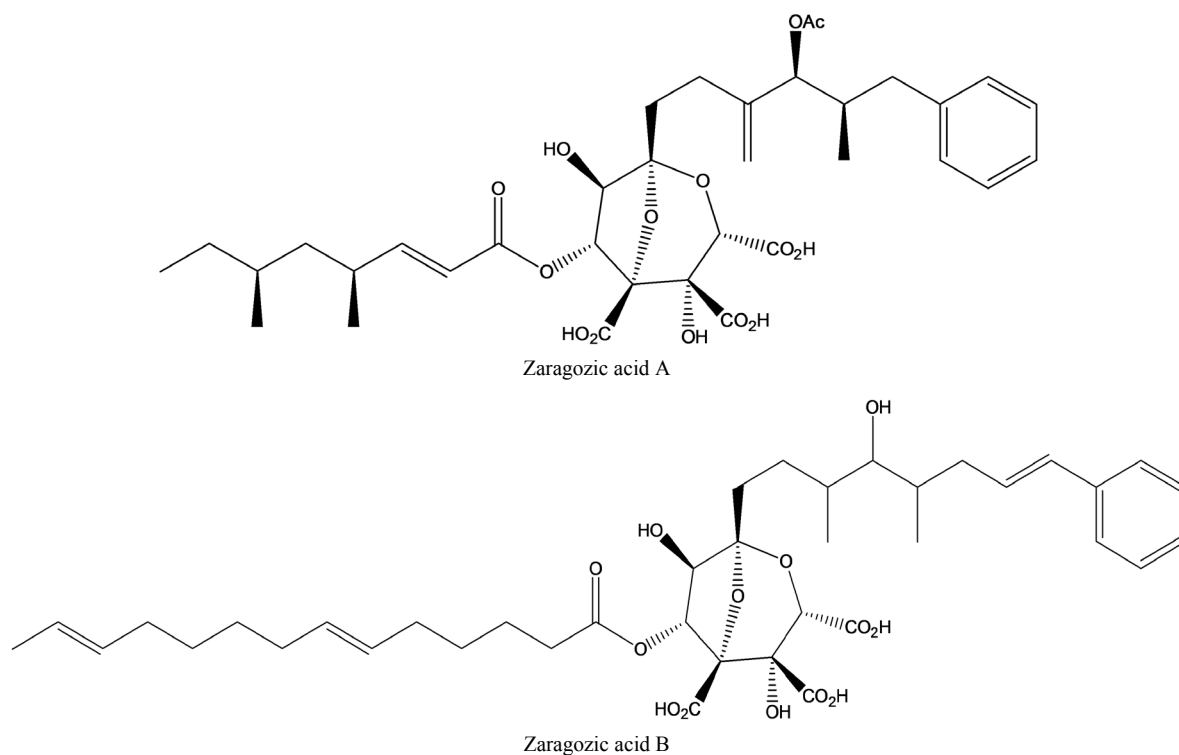
Table 7. PCSK9 inhibitors in R&D
表 7. 研发阶段的 PCSK9 抑制剂

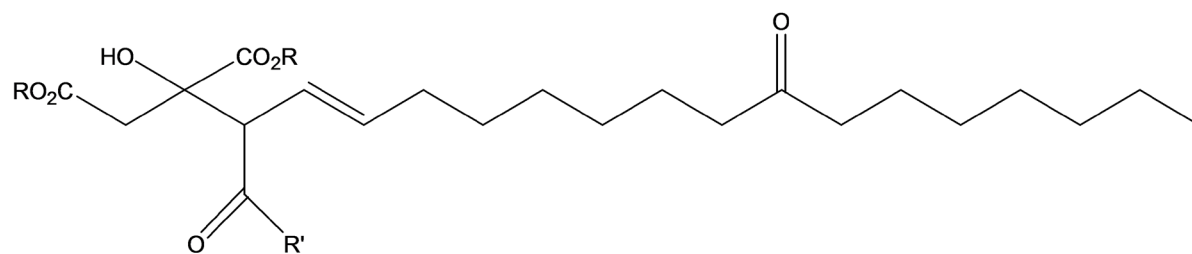
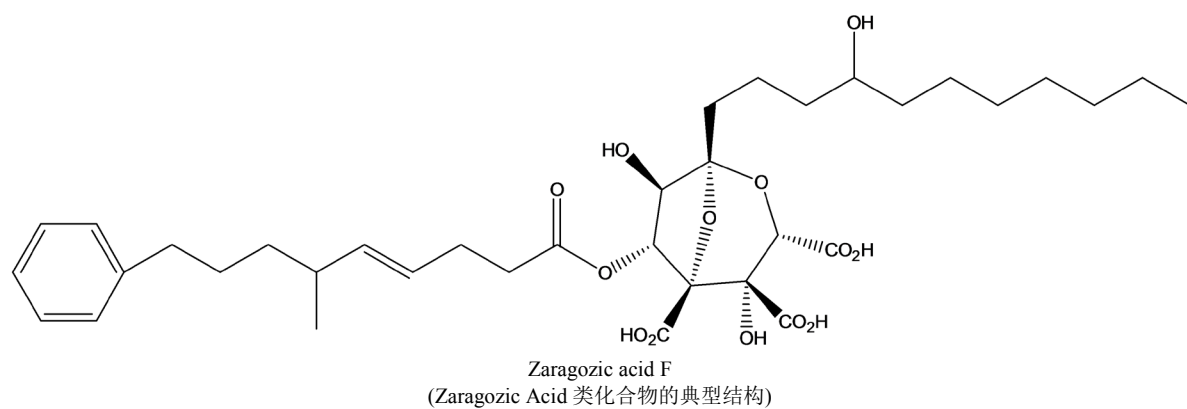
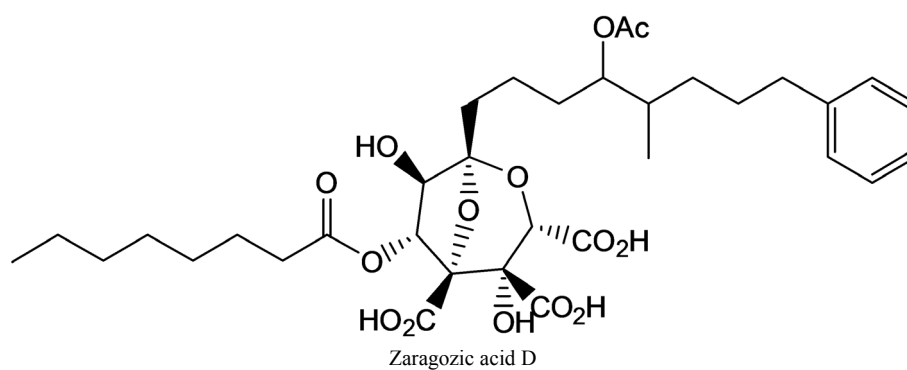
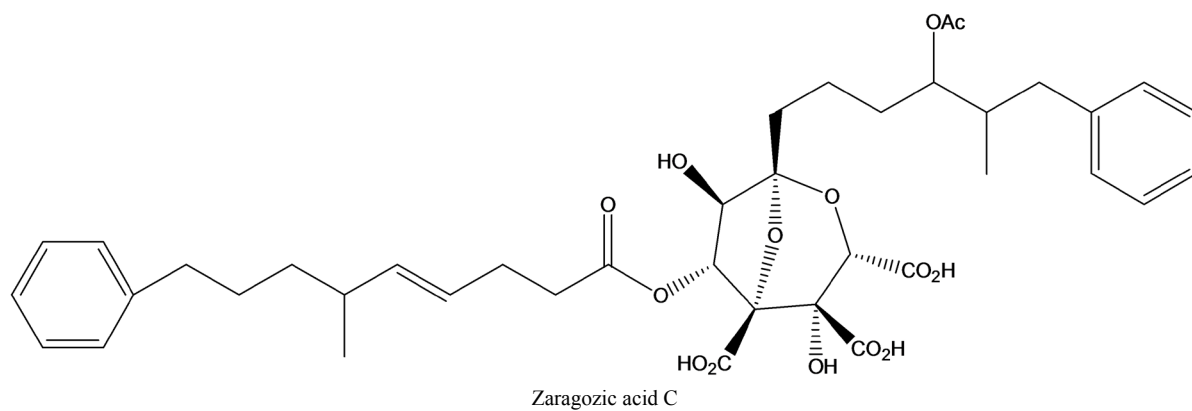
药物名称	公司	类型	临床分期
Evolocumab (AMG-145)	Amgen	单克隆抗体	III 期
Alirocumab (REGN-727/SAR-236553)	Regeneron/Sanofi	单克隆抗体	III 期
Bococizumab (PF-04950615/RN-316)	Pfizer/Rinat	单克隆抗体	III 期
LY-3015014	Eli Lilly	单克隆抗体	III 期
RG-7652	Roche/Genentech	单克隆抗体	II 期
ALN-PCS	Alnylam Pharmaceuticals	小分子干扰 RNA	I 期
SPC-5001	Santaris	锁核酸	I 期

3.6. 角鲨烯合成酶

角鲨烯合成酶(squalene synthetase, SQS)是体内胆固醇合成、代谢途径中的一种重要酶, 它能催化两分子法呢基二磷酸(FPP)经还原性二聚作用, 产生中间体前角鲨烯二磷酸, 在 NADPH(还原型辅酶 II 或还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)的还原作用下, 前角鲨烯二磷酸生成角鲨烯, 后者再进一步合成生成胆固醇。抑制的 SQS 活性, 就能减少角鲨烯的生成量, 从而降低胆固醇的水平。SQS 抑制剂不仅能降低血浆胆固醇水平, 还可以降低血浆甘油三酯水平。所以, SQS 抑制剂的研究也已成为降血脂药物研发的一个重要方向[66]。

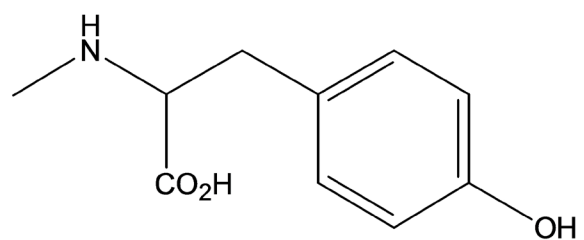
角鲨烯合成酶抑制剂分为 Zaragozaic Acid 类、Viridiofungin 类、Schizostatin、Bisabosqual 类、CJ-15,183 及相关化合物等(见图 2) [66]。

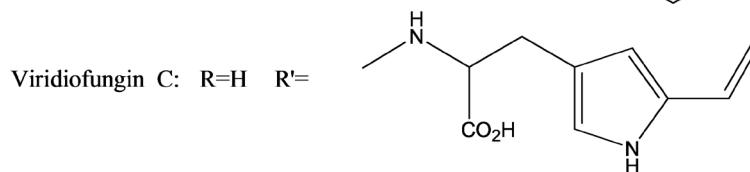
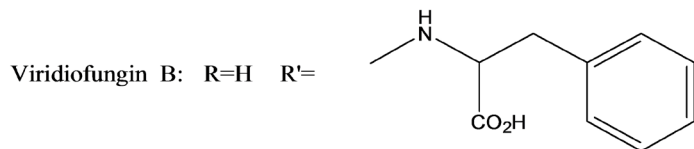




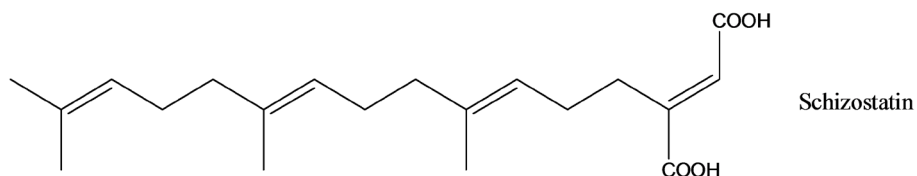
Viridifungin A: R=H;CH₃

R' =

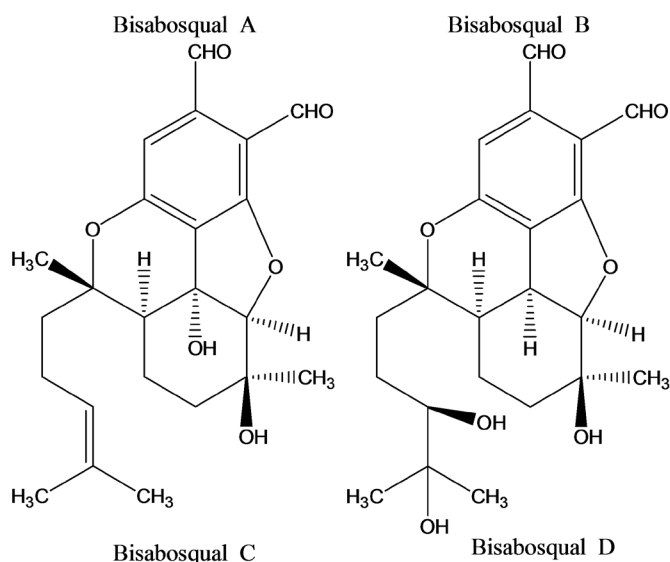
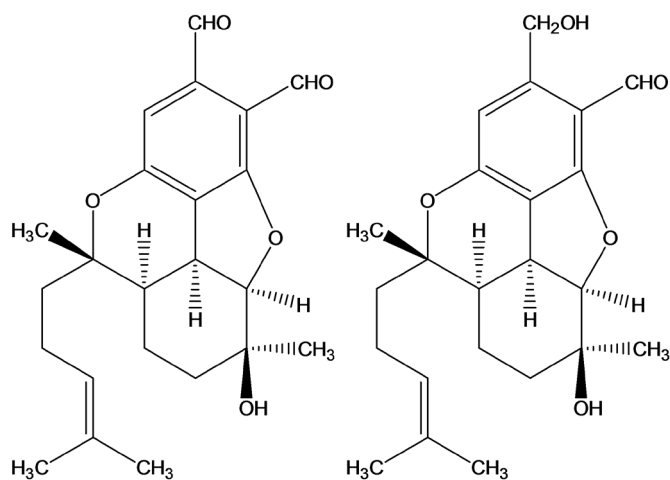




(Viridiofungin 类化合物的典型结构)



(schizostatin 的化学结构)



(Bisabosquals 的结构)

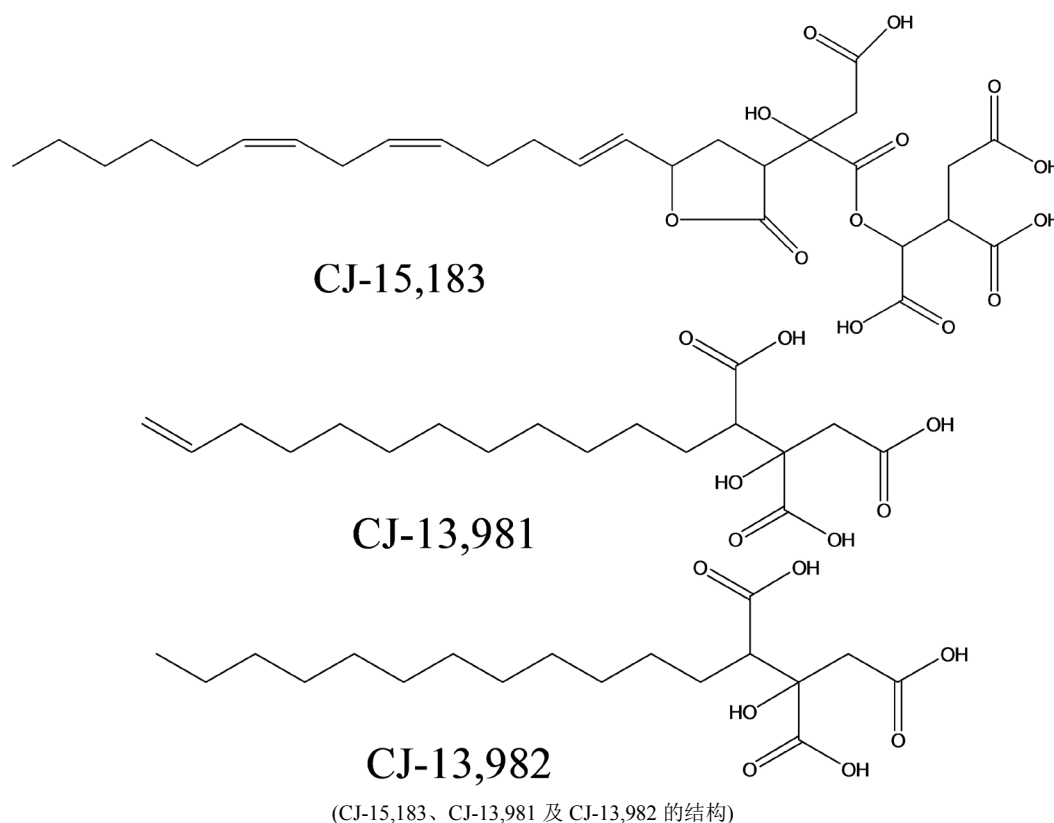


Figure 2. Molecular structure of several classes of squalene synthetase inhibitors
图 2. 几类角鲨烯合成酶抑制剂的分子结构

3.7. 过氧化物酶体增殖激活受体 α

过氧化物酶体增殖激活受体 PPAR (Peroxisome proliferators-activated receptor)受体主要有三个亚型,即 α 、 β 、 δ 。这三种亚型有不同的生物学作用。PPAR α 被激活后能降低血浆中低密度脂蛋白和甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白水平;还能调节炎症反应,改善胰岛素的耐受性。PPAR α 激动剂的分类和 PPAR α 激动剂的分子结构式,见表 8、图 3 [67]。

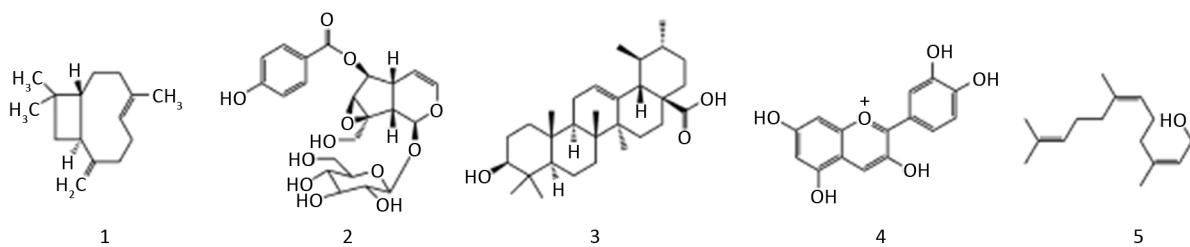
Table 8. PPAR α Agonist classification

表 8. PPAR α 激动剂分类

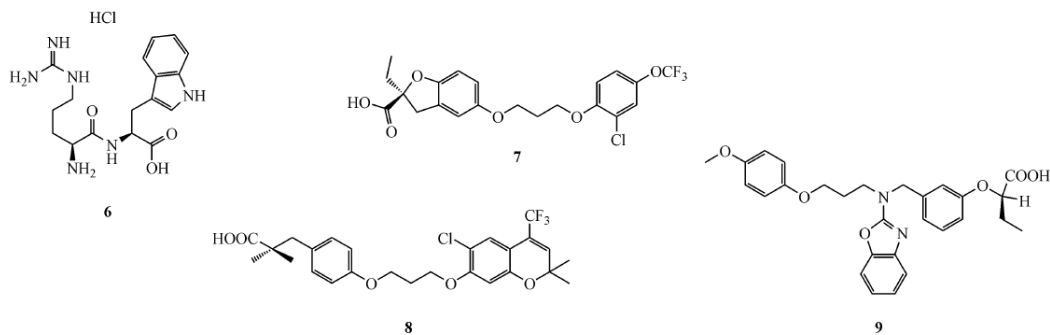
来源	结构类型	PPAR α 激动剂	研究阶段
天然型	内源性类	不饱和脂肪酸	临床前
		反式的石竹烯(1)	临床前
	天然提取类	梓昔(2)	临床前
		乌索酸(3)	II 期临床
		花青素(4)	I 期临床
		法尼醇(5)	临床前

Continued

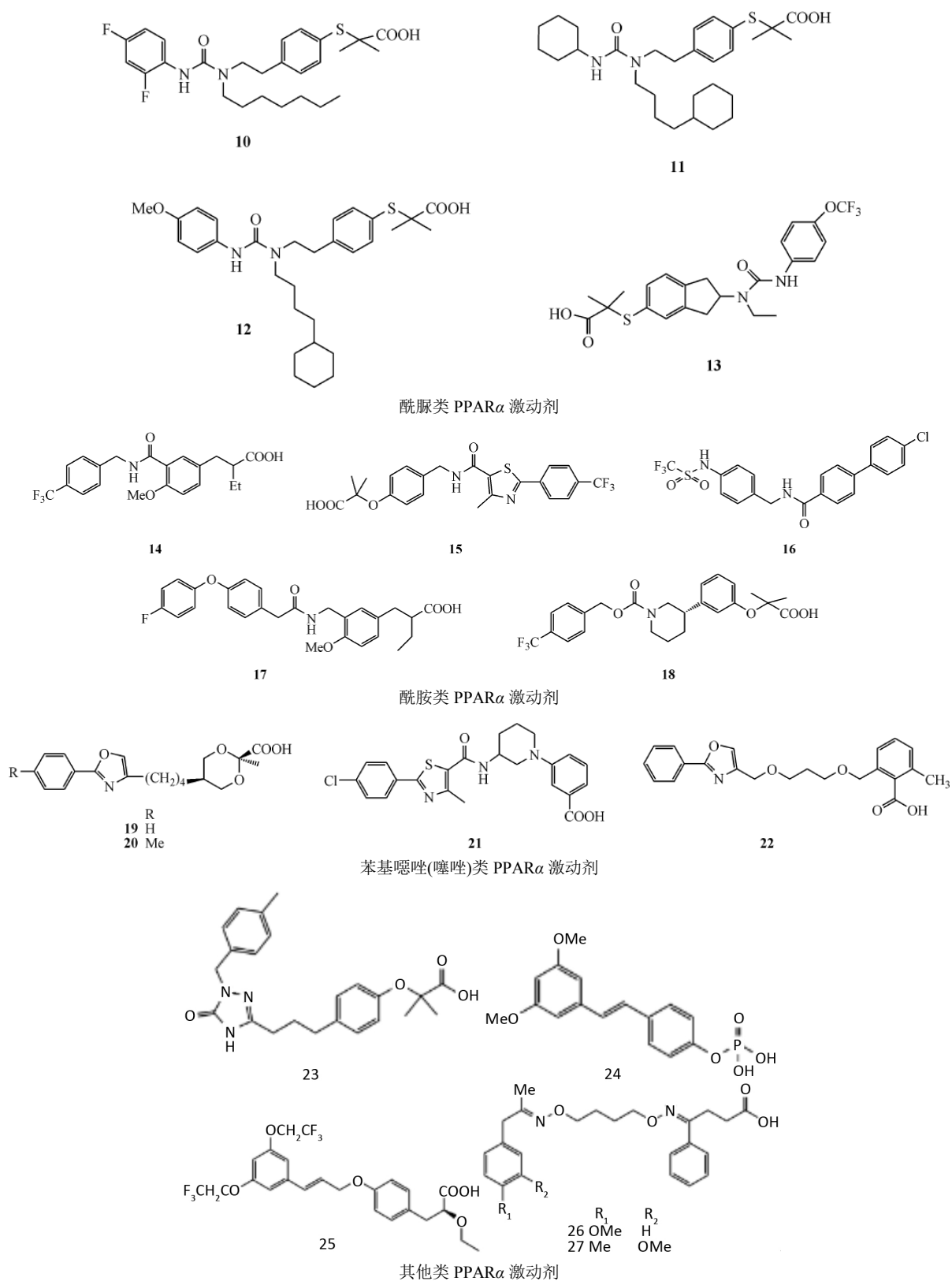
合成型	苯基并杂环类	化合物(6)	临床前
		化合物(7)	临床前
		化合物(8)	临床前
		K-877(9)	III 期临床
		GW9578(10)	临床前
	酰胺类	GW7647(11)	临床前
		KSM-01(12)	临床前
		化合物(13)	临床前
		KCL1998001079(14)	临床前
	酰胺类	GW590735(15)	II 期临床
		化合物 16	临床前
		化合物 17	临床前
		CP-900691(18)	临床前
		化合物 19	临床前
		NS-220(20)	临床前
		其他类	紫檀芪磷酸酯(24)
	苯基噁唑(噻唑)类	KRP-105(21)	临床前
		AVE8134(22)	临床前
		LY518674(23)	II 期临床
	其他类	化合物(25)	临床前
		化合物(26)	临床前
		化合物(27)	临床前



天然植物中提取的 PPAR α 激动剂



苯基并杂环类 PPAR α 激动剂

Figure 3. Molecular structure of PPAR α agonist图 3. PPAR α 激动剂的分子结构

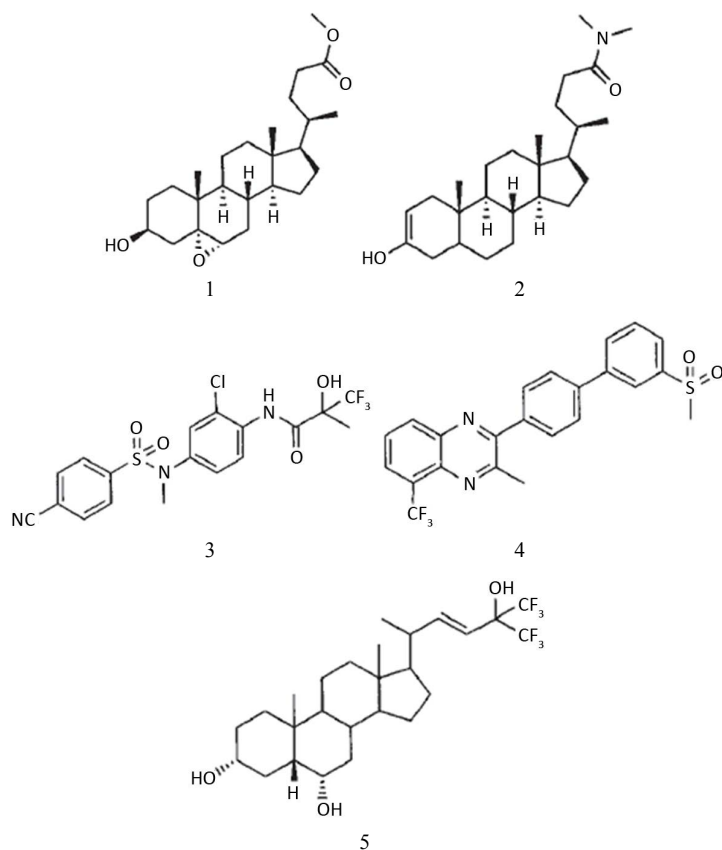
3.8. 过氧化物酶体增殖激活受体 γ

过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ), 目前, 已知 PPAR γ 在脂肪细胞生成、糖脂代谢以及炎症等多种生物学过程中发挥关键作用。PPAR γ 的激动剂可以改善机体的胰岛素抵抗, 降低血糖水平, 减少炎症的发生, 因而被广泛应用于糖尿病、高血脂、动脉硬化、肥胖、癌症和氧化应激等疾病的临床治疗中。鉴于 PPAR γ 在脂肪生成、肥胖症及其相关疾病中的重要作用, PPAR γ 基因一直是脂肪生物学和医学研究的热点[68] [69]。

PPAR α/γ 双重激动剂可以改善胰岛素抵抗、调节体内糖代谢、脂代谢、调控脂肪细胞的分化, 有望成为治疗 2 型糖尿病的新型药物。研究资料表明, 副作用小且药效良好的 PPAR α/γ 双重激动剂有: TZD18、Netoglitazone (MCC-555, RWJ-241947)、Naveglitazar (LY519818)、Chiglitazar (CS038) [70]。

3.9. 肝 X 受体

哺乳动物体内存在两种 LXR(Liver X Receptor)亚型: LXR α 和 LXR β , 二者在 DNA 结合区和配体结合区约有 80%的氨基酸同源。LXR 是肝脏中丰富表达的一种核受体。天然 LXR 甾体类激动剂化合物 1、化合物 2, 由于它们不会引起甘油三酯升高相应副作用, 因而有望成为预防和治疗动脉粥样硬化的潜在候选药物。合成型 LXR 激动剂化合物 3、化合物 4 对 LXR β 的选择性和亲和力较好。因为同时激活 LXR α 和 LXR β 亚型容易形成脂肪肝, LXR β 选择性激动剂可避免此风险。因此, 化合物 3、化合物 4 是治疗动脉粥样硬化的潜在候选药物。此外, 胆汁酸类胆固醇化合物 5 也是强效的 LXR 激动剂[71]。LXR 的主要作用机制是调节胆固醇的逆向转运及其排泄。而在胆固醇吸收、合成方面作用较弱或作用极微。LXR 通过调节胆固醇外流、胆汁酸转化、脂肪酸合成及几种脂质转运蛋白从而维持脂质的动态平衡。LXR 除调节脂质代谢外, 还有调节糖的代谢、抗炎、抗免疫等方面的作用[72] [73]。



4. 小结与展望

本文叙述了 9 个降糖药物的作用靶点及 9 个降脂药物的作用靶点及相关典型药物。在今后的科研中可在目前已发现的并具有良好的降糖、降脂作用的药物的基础上, 依据药物设计原理改造并修饰已有的药物或依据受体的天然配体设计新药。运用分子对接及分子动力学模拟等方法, 继续探究药物与靶向受体的结合效果, 为药物的深入研发奠定理论基础。

参考文献

- [1] 朱芳莹, 董正伟, 朱文渊, 柳志强. 糖尿病治疗药物及其合成进展[J]. 发酵科技通讯, 2016, 45(3): 175-181.
- [2] 晏黎, 田静. 降糖药物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2008, 5(2): 22-23.
- [3] 胡文祥, 等. 一种降糖及降脂药物组合物及其制备方法[P]. 中国发明专利, ZL200710179390.3.
- [4] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 小檗碱结构修饰的研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2018, 40(1): 1-7.
- [5] 韩谢, 邵开元, 胡文祥. 微波辐射合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. 微波化学, 2017, 1(1): 8-14.
- [6] Xie, H., Shao, K.Y. and Hu, W.X. (2018) Synthesis of 9-Substituted Berberine Derivatives with Microwave Irradiation. *Chemical Research in Chinese Universities*, **1**, 1-7.
- [7] Hamid, A., Yusoff, M.M., Liu, M., *et al.* (2015) α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Constituents of *Tinospora crispa*: Isolation and Chemical Profile Confirmation by Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight/Mass Spectrometry. *Journal of Functional Foods*, **16**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.04.011>
- [8] Zhang, J., Tang, H., Deng, R., *et al.* (2015) Berberine Suppresses Adipocyte Differentiation via Decreasing CREB Transcriptional Activity. *Plos One*, **10**, e0125667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125667>
- [9] Choi, Y.J., Lee, K.Y., Jung, S.H., *et al.* (2017) Activation of AMPK by Berberine Induces Hepatic Lipid Accumulation by Upregulation of Fatty Acid Translocase CD36 in Mice. *Toxicology & Applied Pharmacology*, **316**, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.12.019>
- [10] Sun, Y., Xia, M., Yan, H., *et al.* (2018) Berberine Attenuates Hepatic Steatosis and Enhances Energy Expenditure in Mice by Inducing Autophagy and Fibroblast Growth Factor 21. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 374-387. <https://doi.org/10.1111/bph.14079>
- [11] Kietzmann, T. and Ganjam, G.K. (2005) Glucokinase: Old Enzyme, New Target. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **6**, 705-713. <https://doi.org/10.1517/13543776.15.6.705>
- [12] 郑宏庭, 邓华聪. 葡萄糖激酶与糖尿病的研究进展[J]. 中国临床康复, 2004, 8(27): 5960-5961.
- [13] 黄卉, 申竹芳. 以葡萄糖激酶为靶点的抗糖尿病新药研究[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1025-1029.
- [14] 刘永贵, 解学星, 吴疆, 沈雪砚, 陈常青. 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.
- [15] Du, X.H.H., Xiong, R.J., Dransfield, Y., Park, P., Kohn, J., Pattaropong, T.J., Lai, V., Fu, S.J., Jiao, Z., Chow, X.Y., Jin, D., Davda, L., Veniant, J., Anderson, M.M., Baer, D.A., Bencsik, B.R., Boyd, J.R., Chicarelli, S.A., Mohr, M.J., Wang, P.J., Condroski, B., De Wolf, K.R., Conn, W.E., Yang, M.T.T., Aicher, J., Medina, T.D., Coward, J.C., Houze, P. and Jonathan, B. (2014) C5-Alkyl-2-Methylurea-Substituted Pyridines as a New Class of Glucokinase Activators. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **12**, 1284-1289. <https://doi.org/10.1021/ml500341w>
- [16] Lee, P.K., Hyun, B.M., Han, K.H., Lee, T., Choi, D.H. and Ho, H. (2015) Design and Synthesis of Acetylenyl Benzamide Derivatives as Novel Glucokinase Activators for the Treatment of T2DM. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **3**, 296-301. <https://doi.org/10.1021/ml5004712>
- [17] 孟梅. 胰高血糖素与 2 型糖尿病[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(2): 160-164.
- [18] 李柯, 吴霞, 邵加庆. 基于胰高血糖素的糖尿病治疗药物研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(1): 15-18.
- [19] Young, A. (2005) Inhibition of Glucagon Secretion. *Advances in Pharmacology*, **52**, 151-171. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(05\)52008-8](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(05)52008-8)
- [20] Lin, S., *et al.* (2015) A Novel Series of Indazole-/Indole-Based Glucagon Receptor Antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 4143-4147. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08.015>
- [21] Hasegawa, F., *et al.* (2014) Discovery of Furan-2-Carbohydrazides as Orally Active Glucagon Receptor Antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 4266-4270. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.025>
- [22] De Mong, D., Dai, X., Hwa, J., Miller, M., Lin, S.-I., Kang, L., Stamford, A., Greenlee, W., Yu, W., Wong, M., Lavey,

- B., Kozlowski, J., Zhou, G., Yang, D.-Y., Patel, B., Soriano, A., Zhai, Y., Sondey, C., Zhang, H., Lachowicz, J., Grotz, D., Cox, K., Morrison, R., Andreani, T. and Cao, Y. (2014) The Discovery of N-((2H-Tetrazol-5-yl)methyl)-4-((R)-1-((5r,8R)-8-(tert-butyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-yl)-4,4-dimethylpentyl)benzamide (SCH 900822): A Potent and Selective Glucagon Receptor Antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, **6**, 2601-2610. <https://doi.org/10.1021/jm401858f>
- [23] 刘浩淼, 胡晓雯, 周金培, 张惠斌. G 蛋白偶联受体 119 激动剂及其构效关系的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(1): 11-19.
- [24] Ohishi, T. and Yoshida, S. (2012) The Therapeutic Potential of GPR119 Agonists for Type 2 Diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **3**, 321-328. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.657797>
- [25] Shigeru, Y. (2011) GPR119 Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. 第一届内分泌与代谢大会论文集, 169.
- [26] 姜思屹, 于萍, 李强. G 蛋白偶联受体 119 激动剂在 2 型糖尿病治疗中的应用[J]. 中国医药, 2015, 10(10): 1566-1568.
- [27] Gillespie, P., Goodnow Jr., R.A., Saha, G., Bose, G., Moulik, K., Zwingelstein, C., Myers, M., Conde-Knape, K., Pietranico-Cole, et al. (2014) Discovery of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Derivatives as GPR119 Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **3**, 949-953. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.063>
- [28] Jeon, M.-K., Lee, K.M., Kim, I.H., Jang, Y.K., Kang, S.K., Lee, J.M., Jung, K.-Y., Kumar, J.A., Rhee, S.D., Jung, W.H., Song, J.S., Bae, M.A., Kim, K.R. and Ahn, J.H. (2014) Synthesis and Biological Evaluation of Thienopyrimidine Derivatives as GPR119 Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 4281-4285. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.020>
- [29] Wang, Y., Yu, M., Zhu, J., Zhang, J., Kayser, F., Medina, J.C., Siegler, K., Conn, M., Shan, B., Grillo, M.P., Liu, J. and Coward, P. (2014) Discovery and Optimization of 5-(2-((1-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)oxy)pyridine 4-yl)-1,2,4-oxadiazoles as Novel GPR119 Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **4**, 1133-1137. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.127>
- [30] Yu, M., Zhang, J., Wang, Y., Zhu, J., Kayser, F., Medina, J.C., Siegler, K., Conn, M., Shan, B., Grillo, M.P., Coward, P. and Liu, J. (2014) Discovery and Optimization of N-(3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c] pyridin-4-yloxy)phenyl) Benzenesulfonamides as Novel GPR119 Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1**, 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.053>
- [31] Buzard, D.J., Kim, S.H., Lehmann, J., Han, S., Calderon, I., Wong, A., Kawasaki, A., Narayanan, S., Bhat, R., Gharbaoui, T., Lopez, L., Yue, D., Whelan, K., Al-Shamma, H., Unett, D.J., Shu, H.H., Tung, S.F., Chang, S., Chuang, C.F., Morgan, M., Sadeque, A., Chu, Z.L., Leonard, J.N. and Jones, R.M. (2014) Discovery and Optimization of 5-fluoro-4,6-dialkoxypyrimidine GPR119 Agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 4332-4335. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.071>
- [32] 俞牧雨, 殷峻. 腺苷酸活化蛋白激酶调节糖脂代谢的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 109-111.
- [33] Zhang, B.B., Zhou, G. and Li, C. (2009) AMPK: An Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*, **9**, 407-416. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.03.012>
- [34] Hardie, D.G. (2008) AMPK: A Key Regulator of Energy Balance in the Single Cell and the Whole Organism. *International Journal of Obesity*, **32**, S7-S12. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.116>
- [35] 胡淑国. 腺苷酸活化蛋白激酶与胰岛素抵抗[J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(3): 137-140.
- [36] 王淼, 邹大进. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 与 2 型糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(6): 388-390.
- [37] 丁玉静, 刘德敏. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 及其抑制剂与 2 型糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(s): 6-8.
- [38] Yip, S.-C., Saha, S. and Chernoff, J. (2010) PTP1B: A Double Agent in Metabolism and Oncogenesis. *Trends in Biochemical Sciences*, **35**, 442-449. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.03.004>
- [39] Xie, C., Sun, Y., Pan, C.Y., Tang, L.M. and Guan, L.P. (2014) 2,4-Dihydroxy-chalcone Derivatives as Novel Potent Cell Division Cycle 25B Phosphatase Inhibitors and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. *Die Pharmazie*, **4**, 257-262.
- [40] Liu, J., Deng, X., Jin, Y., Xu, B., Liu, W., et al. (2015) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 2-Substituted Ethenesulfonic Acid Ester Derivatives as Selective PTP1B Inhibitors. *Die Pharmazie*, **7**, 446-451.
- [41] 张晶晶, 蔡金艳, 郭姣. 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 在 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 食品与药品, 2017, 19(2): 142-146.
- [42] Webster, S.P. and Pallin, T.D. (2007) 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitors as Therapeutic Agents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **12**, 1407-1422. <https://doi.org/10.1517/13543776.17.12.1407>
- [43] 王薪宁, 徐斌, 周金培, 张惠斌. 基于新靶点的抗糖尿病药物研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2015, 46(2): 141-152.

- [44] 张莉静, 卢曦. 基于 PPAR 抗糖尿病药物的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2004, 31(5): 287-291.
- [45] Lu, J.X., Lei, L., Huan, Y., Li, Y.Q., Zhang, L.J., Shen, Z.F., Hu, W.X. and Feng, Z.Q. (2014) Design, Synthesis, and Activity Evaluation of GK/PPAR γ Dual-Target-Directed Ligands as Hypoglycemic Agents. *ChemMedChem*, **9**, 922-927. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201400009>
- [46] 王海勇. 降血脂药物的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2004, 31(3): 160-166.
- [47] 李慧, 景贤, 邓晓兰, 欧阳冬生. 调脂药物的作用靶点[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(1): 101-108.
- [48] He, K., Kou, S., Zou, Z., et al. (2016) Hypolipidemic Effects of Alkaloids from *Rhizoma Coptidis* in Diet-Induced Hyperlipidemic Hamsters. *Planta Medica*, **82**, 690-697. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568261>
- [49] Thomson, D.M. and Winder, W.W. (2009) AMP-Activated Protein Kinase Control of Fat Metabolism in Skeletal Muscle. *Acta Physiologica*, **196**, 147-154. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01973.x>
- [50] Wang, C., Huang, Z., Wang, L., et al. (2014) Application of Berberine Derivative in Preparation of Drug for Treating Atherosclerosis. CN 103804374 A.
- [51] 张艳平, 许崇利, 刘霞, 高飞, 武蓉, 欧阳红生, 逢大新, 许崇波. 胆固醇转运蛋白 NPC1L1 的研究进展[J]. 中国动物检疫, 2012, 29(6): 76-79.
- [52] 何菊英, 唐敏, 藏雷. 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂抗高脂血症的研究进展[J]. 中国临床康复, 2003, 7(30): 4130-4131.
- [53] 李烁, 张志文, 管又飞. 胆汁酸受体 FXR 的研究进展[J]. 生理科学进展, 2003, 34(4): 314-318.
- [54] Forman, B.M., Goode, E., Chen, J., Oro, A.E., Bradley, D.J., Perlmann, T., Noonan, D.J., Burka, L.T., McMorris, T., Lamph, W.W., Evans, R.M. and Weinberger, C. (1995) Identification of a Nuclear Receptor That Is Activated by Farnesol Metabolites. *Cell*, **81**, 687-693. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90530-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90530-8)
- [55] Jiao, Y., Lu, Y. and Li, X.Y. (2015) Farnesoid X Receptor: A Master Regulator of Hepatic Triglyceride and Glucose Homeostasis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **36**, 44-50. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.116>
- [56] Ricketts, M.L., Boekschoten, M.V., Kreeft, A.J., Hooiveld, G.J., Moen, C.J., Müller, M., Frants, R.R., Kasanmoentalib, S., Post, S.M., Princen, H.M., Porter, J.G., Katan, M.B., Hofker, M.H. and Moore, D.D. (2007) The Cholesterol-Raising Factor from Coffee Beans, Cafestol, as an Agonist Ligand for the Farnesoid and Pregnane X Receptors. *Molecular Endocrinology*, **21**, 1603-1616. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0133>
- [57] Carr, R.M. and Reid, A.E. (2015) FXR Agonists as Therapeutic Agents for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, **3**, 14. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0500-2>
- [58] 张芮, 陈斯钰. 脂肪酸合成酶(FAS)的研究综述[J]. 农村经济与科技, 2018, 29(13): 103-105.
- [59] Liang, Y., Ma, X.F., Hao, J., Hou, Y.F. and Tian, W.X. (2007) Natural Inhibitors of Fatty Acid Synthase from Fruits. *Proceeding of the International Enzyme Engineering Conference*, 87.
- [60] Tian, W., Ma, X., Zhang, S., Sun, Y. and Li, B. (2011) Fatty Acid Synthase Inhibitors from Plants and Their Potential Application in the Prevention of Metabolic Syndrome. *Clinical Oncology and Cancer Research*, **1**, 1-9.
- [61] 敏霞, 巫冠中. 脂肪酸合成酶与疾病[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(9): 210-212.
- [62] 王世鹏. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与心血管疾病关系研究进展[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(6): 685-688.
- [63] Gouni-Berthold, I. and Berthold Heiner, K. (2014) PCSK9 Antibodies for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Nutrients*, **12**, 5517-5533.
- [64] Verbeek, R.S., Hovingh, R.M. and Kees, G. (2015) PCSK9 Inhibitors: Novel Therapeutic Agents for the Treatment of Hypercholesterolemia. *European Journal of Pharmacology*, No. A, 38-47.
- [65] 曾雨薇. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(3): 341-345.
- [66] 顾觉奋, 牛佳. 角鲨烯合成酶抑制剂降血脂作用及机制的研究进展[J]. 药学进展, 2007, 31(1): 15-20.
- [67] 胡越, 许军, 刘燕华, 王增涛, 黄黎敏, 方加龙, 王晨. PPAR α 激动剂降血脂作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 118-124.
- [68] 崔婷婷, 邢天宇, 褚衍凯, 李辉, 王宁. PPAR γ 在脂肪生成中的遗传和表观遗传调控[J]. 遗传, 2017, 39(11): 1066-1077.
- [69] Peymani, M., Ghaedi, K., Irani, S. and Nasr-Esfahani, M.H. (2016) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Activity Is Required for Appropriate Cardiomyocyte Differentiation. *Cell Journal (Yakhteh)*, **18**, 221-228.
- [70] 荆丹清, 尹士男, 毋义明. PPAR α/γ 双重激动剂研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2007(4): 46-49.
- [71] 梁瑜, 郭长彬, 张冲, 侯振更. 肝脏 X 受体激动剂研究进展[J]. 药学学报, 2012, 47(4): 427-433.

- [72] 顾文娟, 李江. 肝脏 X 受体研究在心血管疾病中的应用展望[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010, 31(1): 52-54.
- [73] 刘接卿. 三种中药的化学成分及其活性研究[J]. 博士学位论文, 北京: 首都师范大学, 2009.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4127, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: cc@hanspub.org