

## • 综 述 •

11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂的临床应用梁菁菁<sup>1</sup>, 蒋 威<sup>2</sup>

【摘要】近年来,有研究发现 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶可能参与了以 2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、高血压等为主要表现的代谢综合征的病理生理过程,选择性的 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂很有可能成为治疗糖尿病、肥胖症等疾病的新药。本文就 11 $\beta$ -HSD 的作用、11 $\beta$ -HSD 抑制剂种类与作用等作一综述。

【关键词】11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶;11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂;糖尿病;肥胖

【中图分类号】R969;R587.1 【文献标志码】A 【文章编号】1672-271X(2012)02-0149-03

糖尿病是机体糖代谢异常所致的常见病,根据国际糖尿病联盟统计,目前全球糖尿病患者有 2.33 亿,而且每年新发 700 万患者,预计 2025 年全球将有 3.80 亿人患糖尿病。其病因尚不明确,缺乏根治手段。近年来发现 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ -HSD)可调节糖皮质激素在局部组织器官中的水平,并可能参与以 2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、高血压等为主要表现的代谢综合征的病理过程,因而 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂(inhibitors of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ -HSD 抑制剂)很可能成为治疗糖尿病、肥胖症等疾病的新药。本文就 11 $\beta$ -HSD 的作用、11 $\beta$ -HSD 抑制剂种类与作用等作一综述。

## 1 11 $\beta$ -HSD 概述

11 $\beta$ -HSD 是短链脱氢酶/还原酶(SDR)家族的一员。它是一种微粒体酶,在体内催化有活性的 C<sub>11</sub>-羟基化糖皮质激素(皮质醇、皮质酮)与无活性形式的 C<sub>11</sub>-酮类代谢物质(可的松,11-脱氢皮质酮)之间的相互转化<sup>[1]</sup>。它有两种同工酶,分别被命名为:11 $\beta$ -HSD 1 型(11 $\beta$ -HSD1)和 11 $\beta$ -HSD 2 型(11 $\beta$ -HSD2)。体外研究证实这两种同工酶都具有还原酶活性和脱氢酶活性,但体内研究<sup>[2]</sup>却发现 11 $\beta$ -HSD1 是主要的还原酶,而 11 $\beta$ -HSD2 是一种脱氢酶。

11 $\beta$ -HSD1 是一种低亲和力的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(还原型)[NADP(H)]依赖性脱氢酶/氧化

还原酶,在肝脏组织和脂肪组织、胎盘组织和脑组织中广泛表达<sup>[3]</sup>。它的主要作用是使无活性的皮质酮转换为有活性的皮质醇,从而提高组织局部的糖皮质激素水平。研究表明<sup>[4]</sup>11 $\beta$ -HSD1 在脂肪组织的过度表达,可导致糖耐量受损及胰岛素抵抗加剧、游离脂肪酸和甘油三酯增加、瘦素抵抗以及血压增高。因此近年来 11 $\beta$ -HSD1 被视为治疗糖尿病、肥胖等代谢综合征的新靶点。

11 $\beta$ -HSD2 是一种高亲和力的辅酶 I-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的脱氢酶,催化皮质醇向皮质酮转化<sup>[5-7]</sup>。它主要存在于肾脏、胎盘中,为正在发育的胎儿提供应对来自母体的糖皮质激素的屏障<sup>[8]</sup>。11 $\beta$ -HSD2 被视为治疗癌症、炎症调控的新靶点。Rabbitt 等<sup>[9]</sup>用基因转染的方法发现:细胞在稳定转染了 11 $\beta$ -HSD2 的基因后,细胞增殖明显超过转染了 11 $\beta$ -HSD1 基因的细胞,进一步证明了 11 $\beta$ -HSD2 在肿瘤发生中的重要作用。Suzuki 等<sup>[10]</sup>观察到糖皮质激素可通过增加细胞内 11 $\beta$ -HSD2 的活性来降低自身在细胞内的浓度,从而减轻抗炎反应。因为抑制 11 $\beta$ -HSD2 时会发生高血压、低血钾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。

## 2 11 $\beta$ -HSD1 的作用

**2.1 11 $\beta$ -HSD1 与 2 型糖尿病** 2 型糖尿病的特征就是胰岛素分泌不足以及胰岛素抵抗。糖皮质激素对胰岛素有拮抗作用,其机制为一方面通过诱导糖异生的关键酶如磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(PEPK)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的合成,增加肝糖输出;另一方面抑制肝外组织摄取和利用葡萄糖,升高血糖,降低对胰岛素的敏感性。11 $\beta$ -HSD1 为专一的还原酶,它能够增强糖皮质激素的活性。而且 11 $\beta$ -HSD1

作者简介:梁菁菁(1987-),女,江苏南京人,硕士研究生,从事内分泌研究治疗工作

作者单位:1. 211222 江苏南京,解放军 73017 部队;2. 200433 上海,第二军医大学研究生管理大队临床 6 队

不仅可以直接影响胰岛素敏感性,还可以影响胰岛素分泌<sup>[11]</sup>,这一结论在 Davani 等<sup>[12]</sup>对转基因小鼠的实验中得到证实。

**2.2  $11\beta$ -HSD1 与肥胖** 糖皮质激素导致向心性肥胖的原因在于其对脂肪细胞分化的促进作用。目前普遍认为,向心性肥胖的发病机制亦有糖皮质激素在网膜脂肪组织中由无活性形式向活性形式转换,使脂肪组织的功能和分布发生改变,糖皮质激素通过  $11\beta$ -HSD1 的自分泌和(或)旁分泌方式调节和促进脂肪细胞分化,并允许其持续分化,由此可知  $11\beta$ -HSD1 是脂肪合成的关键酶之一。Veilleux 等<sup>[13]</sup>实验表明抑制肥胖妇女网膜脂肪细胞内的  $11\beta$ -HSD1 能加快脂肪分解,降低胆固醇、脂联素水平,还可减轻胰岛素抵抗。Kannisto 等<sup>[14]</sup>对比双胞胎中  $11\beta$ -HSD1 含量的异同,发现胖的一方体内  $11\beta$ -HSD1 的表达高于瘦的一方, $11\beta$ -HSD 的活性随着体重指数(BMI)的数值变化,由此证实在获得性肥胖的患者中  $11\beta$ -HSD 的表达较高。 $11\beta$ -HSD 与肥胖的发生和发展息息相关。

### 3 $11\beta$ -HSD 抑制剂

肥胖和 2 型糖尿病联系紧密,常有集中发生在一个患者身上的倾向。而  $11\beta$ -HSD 抑制剂可以同时改善肥胖和治疗 2 型糖尿病,因此可以推断  $11\beta$ -HSD 抑制剂对 2 型糖尿病患者可能是最有效的药物。Stimson 等<sup>[15]</sup>对基因敲除大鼠的实验也予以证实。

**3.1 非选择性的  $11\beta$ -HSD 抑制剂** 非选择性的  $11\beta$ -HSD 抑制剂主要有甘草次酸(Glycyrrhetic acid, GA)和甘玻酸(carbenoxolone, CBX)。GA 主要用于皮肤过敏或者感染的治疗。近年来国外应用  $\beta$ -甘草次酸( $\beta$ -GA)治疗各种对干扰素有抵抗作用的乙型、丙型肝炎<sup>[20]</sup>。CBX 主要用于治疗各种慢性溃疡。目前对 CBX 的功能研究较为透彻。CBX 可降低空腹血糖和胰岛素水平,减少甘油三酯和游离胆固醇水平<sup>[16]</sup>,实验<sup>[17]</sup>证明其在小鼠体内可减少动脉粥样硬化病变的面积。CBX 还可以提高健康成年男性和 2 型糖尿病患者的认知能力<sup>[18]</sup>。

**3.2 选择性的  $11\beta$ -HSD1 抑制剂** 药理学研究显示选择性的  $11\beta$ -HSD1 抑制剂可以降低肝脏和脂肪组织中皮质醇浓度,局部增强胰岛素敏感性,减少糖异生,甚至可以降低体重。美替拉酮是临床上使用的一种弱效的  $11\beta$ -HSD1 抑制剂,目前主要用于库欣综合征的诊断。噻唑烷二酮类(PPAR 激动剂)药物是我们所熟知的胰岛素增敏剂,它可以通过部分

抑制  $11\beta$ -HSD1 的基因表达,导致肝脏细胞内糖皮质激素浓度的下降,从而发挥降糖作用。芳基磺酰噻唑衍生物(ARST)包括 BVT. 528、BVT. 14225、BVT. 2733,前两者能够有效抑制人  $11\beta$ -HSD1 的水平,而后者只能抑制鼠  $11\beta$ -HSD1 的水平<sup>[19]</sup>。Wamil 等<sup>[20]</sup>实验证实:BVT. 2733 能够降低磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 mRNA 水平,降低血糖及胰岛素浓度,增加胰岛素敏感性,尤其适用于 2 型糖尿病大鼠。最近,中草药中也发现了选择性  $11\beta$ -HSD 抑制剂。研究<sup>[21]</sup>发现:一种可从多种中草药如大黄和虎杖等中提取的天然物质——大黄素,也是  $11\beta$ -HSD1 的强效选择性抑制剂,可以抑制糖皮质激素的效果,改善糖尿病患者血糖水平和胰岛素抵抗症状,对 2 型糖尿病有一定疗效。

目前很多公司已经开展了对  $11\beta$ -HSD 抑制剂的动物实验与临床实验。如默克公司<sup>[22]</sup>研制的选择性  $11\beta$ -HSD 抑制剂 344 具有降脂、降糖作用,并可降低动脉粥样硬化的发病率;安进公司<sup>[23-24]</sup>的 2922 则提高了胰岛素敏感性。 $11\beta$ -HSD 抑制剂,尤其是选择性  $11\beta$ -HSD 抑制剂可能作为治疗肥胖症以及 2 型糖尿病的一种药物而得到推广。糖尿病是心血管疾病的主要独立危险因素<sup>[25]</sup>,目前很多实验已经证实  $11\beta$ -HSD 是治疗 2 型糖尿病以及肥胖的潜在靶点,同时  $11\beta$ -HSD 抑制剂还具有降低心血管疾病发生风险、治疗癌症以及治疗支气管哮喘等作用。目前有很多不同类型的抑制剂已可化学合成,相信在不久的将来, $11\beta$ -HSD 抑制剂能广泛应用于糖尿病等疾病的治疗。

### 【参考文献】

- [1] Edwards CR, Stewart PM, Burt D, et al. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor[J]. Lancet, 1988, 2(8618): 986-989.
- [2] Crandall J, Schade D, Ma Y, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(10): 1075-1081.
- [3] Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response[J]. Endocr Rev, 2004, 25(5): 831-866.
- [4] Mondok A, Varga I, Glaz E, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in acromegalic patients with normal or impaired carbohydrate metabolism[J]. Steroids, 2009, 74(9): 725-729.
- [5] Agarwal AK, Mune T, Monder C, et al. NAD(+) -dependent isoform of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Cloning and characterization of cDNA from sheep kidney[J]. J Biol Chem, 1994, 269(42): 25959-25962.

- [6] Stewart PM, Whorwood CB, Mason JI. Type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in foetal and adult life [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1995, 55 (5-6) : 465-471.
- [7] Stewart PM, Whorwood CB. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid hormone action [J]. Steroids, 1994, 59 (2) : 90-95.
- [8] Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming [J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1032 (12) : 63-84.
- [9] Rabbitt EH, Ayuk J, Boelaert K, et al. Abnormal expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pituitary adenomas: a prereceptor determinant of pituitary cell proliferation [J]. Oncogene, 2003, 22 (11) : 1663-1667.
- [10] Suzuki K, Nakajima H, Ikeda K, et al. IL-4-Stat6 signaling induces tristetraprolin expression and inhibits TNF-alpha production in mast cells [J]. J Exp Med, 2003, 198 (11) : 1717-1727.
- [11] Stulnig TM, Waldhäusl W. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2004, 47 (1) : 1-11.
- [12] Davani B, Khan A, Hult M, et al. Type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase mediates glucocorticoid activation and insulin release in pancreatic islets [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (45) : 34841-34844.
- [13] Veilleux A, Rhéaume C, Daris M, et al. Omental adipose tissue type 1 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase oxoreductase activity, body fat distribution, and metabolic alterations in women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (9) : 3550-3557.
- [14] Kannisto K, Pietiläinen KH, Ehrenborg E, et al. Overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance: studies in young adult monozygotic twins [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (9) : 4414-4421.
- [15] Stimson RH, Andrew R, McAvoy NC, et al. Increased whole-body and sustained liver cortisol regeneration by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obese men with type 2 diabetes provides a target for enzyme inhibition [J]. Diabetes, 2011, 60 (3) : 720-725.
- [16] Nuotio-Antar AM, Hachey DL, Hasty AH. Carbenoxolone treatment attenuates symptoms of metabolic syndrome and atherogenesis in obese, hyperlipidemic mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293 (6) : E1517-1528.
- [17] Tomlinson JW, Sherlock M, Hughes B, et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in vivo limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (3) : 857-864.
- [18] Sandeep TC, Yau JL, MacLulich AM, et al. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 (17) : 6734-6739.
- [19] Hult M, Shafqat N, Elleby B, et al. Active site variability of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase revealed by selective inhibitors and cross-species comparisons [J]. Mol Cell Endocrinol, 2006, 248 (1-2) : 26-33.
- [20] Wamil M, Seckl JR. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a promising therapeutic target [J]. Drug Discov Today, 2007, 12 (13-14) : 504-520.
- [21] Feng Y, Huang SL, Dou W, et al. Emodin, a natural product, selectively inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced obese mice [J]. Br J Pharmacol, 2010, 161 (1) : 113-126.
- [22] Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K, et al. 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice [J]. J Exp Med, 2005, 202 (4) : 517-527.
- [23] Véniant MM, Hale C, Komorowski R, et al. Time of the day for 11beta-HSD1 inhibition plays a role in improving glucose homeostasis in DIO mice [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11 (2) : 109-117.
- [24] Lloyd DJ, Helmering J, Cordero D, et al. Antidiabetic effects of 11beta-HSD1 inhibition in a mouse model of combined diabetes, dyslipidaemia and atherosclerosis [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11 (7) : 688-699.
- [25] 孙国栋, 范茂丹, 周 杨, 等. 不同糖代谢状态疗养员动脉硬化检测结果及影响因素分析 [J]. 东南国防医药, 2011, 13 (3) : 236-238.

( 收稿日期:2012-01-09)

( 本文编辑:张仲书)