

# Research Progress on Inhibitors of Natural Protein Tyrosine Phosphatase-1B

Zhongqiu Guo, Xin Wang, Jiajing Han, Yu Liu\*

School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning  
Email:2360930345@qq.com, \*liuyu0710@163.com

Received: Oct. 17<sup>th</sup>, 2018; accepted: Nov. 1<sup>st</sup>, 2018; published: Nov. 8<sup>th</sup>, 2018

## Abstract

Protein tyrosine phosphatase-1B (PTP1B) is a major negative regulator in insulin signal transduction pathways. In recent years, as a new target for the treatment of type 2 diabetes, the study of PTP1B inhibitors has attracted extensive attention. PTP1B disrupts the insulin signal transduction by dephosphorylating phosphotyrosine residues of insulin receptor and its substrates. China has plenty of plant resources, through the extraction of natural products, some active PTP1B inhibitors can be obtained. The discovery of highly effective inhibitors of PTP1B can provide a new way to treat type 2 diabetes. In this paper, according to the structural types of PTP1B inhibitors, the research progress of some representative natural PTP1B inhibitors is reviewed, including bromophenol compounds, brass compounds, terpenoid compounds, coumarin compounds and others, which shows that further study of PTP1B and its potent inhibitors have good prospects for the treatment of type 2 diabetes.

## Keywords

Protein Tyrosine Phosphatase-1B, Type 2 Diabetes, Inhibitors, Natural Compound

# 天然蛋白酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂的研究进展

郭忠秋, 王欣, 韩佳婧, 刘宇\*

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳  
Email:2360930345@qq.com, \*liuyu0710@163.com

收稿日期: 2018年10月17日; 录用日期: 2018年11月1日; 发布日期: 2018年11月8日

## 摘要

蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP1B)是胰岛素信号转导途径中重要的负调控因子。PTP1B通过使胰岛素受体磷酸化抑制胰岛素信号转导。中国拥有丰富的植物资源,通过天然产物的提取,可以获得一些活性PTP1B抑制剂。发现高效的PTP1B抑制剂可以为治疗2型糖尿病提供新的途径。本文根据PTP1B抑制剂的类型,对部分代表性天然PTP1B抑制剂的研究进展进行了综述,包括溴酚类化合物、十字花科化合物、萜类化合物、香豆素类化合物等,结果表明进一步研究PTP1B及其强效抑制剂具有良好的发展前景。

及其底物的酪氨酸残基去磷酸化从而破坏胰岛素信号转导。近年来,作为治疗2型糖尿病的新靶点,有关PTP1B抑制剂的研究引起了广泛关注。中国有丰富的植物资源,通过对天然产物进行提取,可以获得一些有活性的PTP1B抑制剂。高效PTP1B抑制剂的发现可以为2型糖尿病的治疗提供新的途径。本文根据PTP1B抑制剂的结构类型,综述了一些具有代表性的天然PTP1B抑制剂的研究进展,包括溴酚类化合物,黄铜化合物,萜类化合物,香豆素类化合物等。表明深入研究PTP1B及其有效的抑制剂对于治疗2型糖尿病具有很好的发展前景。

## 关键词

蛋白酪氨酸磷酸酶-1B, 2型糖尿病, 抑制剂, 天然化合物

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

现如今,随着人们生活水平的提高,糖尿病已经逐渐成为威胁人类健康的重大疾病。糖尿病是由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起的一种疾病,以高血糖为典型的临床症状,它可以引发视网膜病变、心血管疾病等一系列并发症,严重时甚至危及生命[1]。2型糖尿病在糖尿病患者中占绝大多数,主要是由于胰岛素抵抗作用,使靶细胞对胰岛素的敏感性下降,对葡萄糖的摄取能力降低,最终导致血液中的葡萄糖含量升高[2]。随着人们对胰岛素生理功能研究的不断深入,发现了一些治疗糖尿病的新靶点。其中,蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP1B)是胰岛素信号传导重要的负调控因子,在胰岛素信号的传递过程中起着十分重要的作用,通过抑制PTP1B的活性可以提高靶细胞对胰岛素的敏感性[3],在糖尿病的治疗中有着十分广阔的应用前景。

## 2. PTP1B 简介

PTP1B是蛋白酪氨酸磷酸酶家族(PTPs)的一员,于1988年从人胎盘组织中分离出来,是一种由435个氨基酸残基构成的胞内酶,可以在内质网表面广泛富集[4]。PTP1B的N末端含有由半胱氨酸残基(Cys215)和精氨酸残基(Arg221)组成的催化活性中心,指向胞浆方向,可以与胰岛素受体结合[5]。以C末端的35个特异性氨基酸将PTP1B定位在内质网表面[6]。PTP1B通过与蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTK)协同作用维持细胞内蛋白酪氨酸磷酸化水平的动态平衡,是细胞信号转导机制的重要组成部分。PTP1B是胰岛素信号传导重要的负调控因子,可以去磷酸化蛋白酪氨酸,阻碍胰岛素信号的传导,引发2型糖尿病。

PTP1B的结构特征包括:1)活性位点,PTP1B的催化结构域是由240个氨基酸残基组成的序列,是PTP酶家族共有的保守区域[7]。其中PTP1B的催化活性中心由Cys215残基组成,可以与底物的磷酸基结合从而发生水解作用,是保持PTP1B的酶活性必不可少的结构[8]。2)WPD环,含有Asp181残基,可以参与酶的催化过程,促进底物去磷酸[9]。结合底物之后,该环的构象会改变,促进与底物之间的作用。3)第二结合位点,该位点不在PTP1B的保守区域,位于活性中心附近[10]。根据以上结构分析,为我们筛选具有更高亲和性和选择性的PTP1B抑制剂奠定了重要的理论基础。PTP1B的结构见图1。

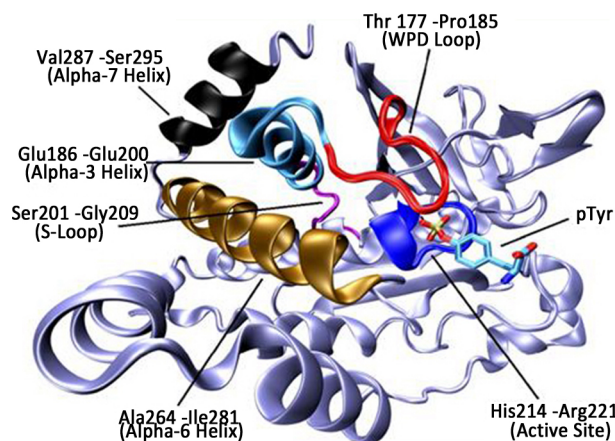


Figure 1. X-ray crystallography of PTP1B

图 1. PTP1B 的 X 衍射图

### 3. PTP1B 与 2 型糖尿病的关系

PTP1B 的高表达与 2 型糖尿病的发生有着密切的联系,当细胞内 PTP1B 的浓度较高时会引起胰岛素抵抗,从而引发 2 型糖尿病[11]。McGuire 等人发现,与胰岛素敏感受试者相比胰岛素抵抗的受试者具有更高的体脂百分比和更高的血糖,肌肉组织中具有较高水平的 PTP1B [12]。Dadke 等人发现 PTP1B 可以与胰岛素受体相互作用从而阻碍胰岛素信号的传导,PTP1B 敲除的小鼠具有较强的胰岛素敏感性,胰岛素抵抗的糖尿病大鼠体内发现了较高水平的 PTP1B [13]。在瞬时转染的脂肪细胞中发现了高水平的 PTP1B,PTP1B 的过度表达会导致 GLUT4 介导的葡萄糖转运减少[14]。

#### 3.1. PTP1B 与胰岛素抵抗

PTP1B 是胰岛素信号转导重要的负调控因子,可以使胰岛素受体及其底物去磷酸化而失活,阻断胰岛素信号的传导。Cicirelli 等人通过向爪蟾卵母细胞中注射 PTP1B 来研究其体内葡萄糖的代谢水平,结果显示 PTP1B 可以抑制胰岛素信号途径[15]。Klaman 等人通过基因敲除研究发现,PTP1B 基因敲除的小鼠对胰岛素的敏感性要显著强于野生型小鼠,肝脏组织中胰岛素受体磷酸化水平显著增强( $P < 0.05$ ) [16]。

#### 3.2. PTP1B 与胰岛 $\beta$ 细胞损伤

研究发现,在 2 型糖尿病动物模型的中存在明显的  $\beta$  细胞功能受损的现象,会导致  $\beta$  细胞分泌胰岛素减少[17]。吴鸿采用 Ad-PTP1B 腺病毒转染实验,构建胰岛  $\beta$  细胞 PTP1B 过表达模型,观察 PTP1B 的含量对胰岛  $\beta$  细胞的分泌功能的影响。观察到 PTP1B 在胰岛细胞中的表达对  $\beta$  细胞胰岛素分泌功能有显著降低作用[18]。Kushner 等人通过实验证明,PTP1B 敲除小鼠胰岛  $\beta$  细胞的面积明显小于正常小鼠,胰岛素分泌量减少。如果同时剔除 PTP1B 和胰岛素受体底物-2,则小鼠胰岛  $\beta$  细胞的面积变大[19]。由此可见 PTP1B 可以调节胰岛  $\beta$  细胞的动态平衡。

#### 3.3. 参与瘦素信号传导

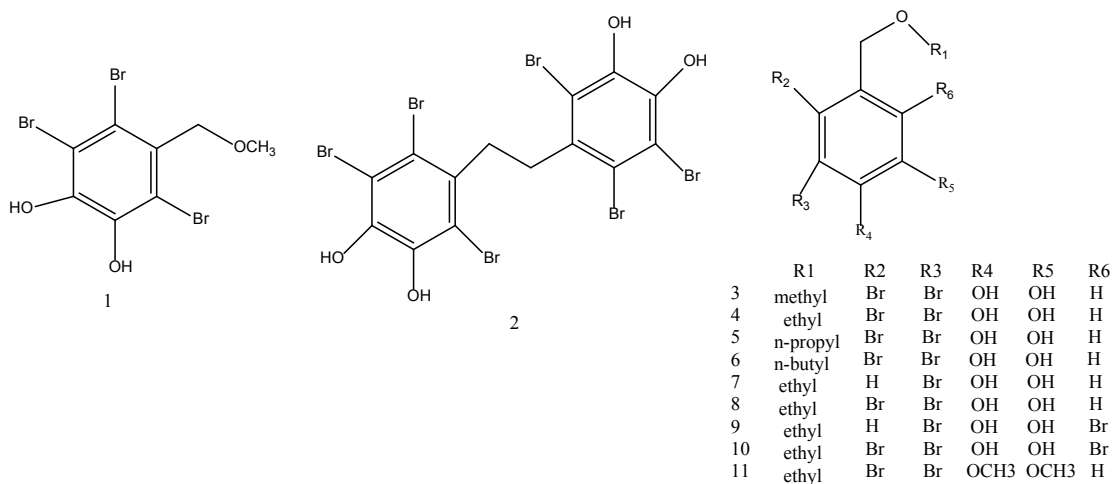
瘦素是一种可以调节人体脂肪含量的激素,它是由脂肪组织分泌的[20]。研究发现,在糖尿病动物模型中存在着瘦素代谢紊乱的现象,瘦素代谢异常会导致肥胖的发生。PTP1B 在瘦素信号的传导过程中起着重要作用,可以使瘦素受体相关激酶 JAK-2 去磷酸化而失活[21],从而阻断瘦素信号的传导。与野生型小鼠相比,PTP1B 基因敲除的小鼠瘦素敏感性升高,瘦素引起的下丘脑转化及转录活化因子-3 酪氨酸磷酸化水平升高[22],最终导致其食欲受到抑制,脂肪组织减少,体重下降。

## 4. 天然 PTP1B 抑制剂的研究进展

PTP1B 是胰岛素信号传导过程中重要的负调节因子,是近年来发现的用于治疗 2 型糖尿病的新靶点。在胰岛素敏感细胞中使用 PTP1B 抑制剂可以促进胰岛素受体及其底物的磷酸化,增加葡萄糖的摄取,对糖尿病的治疗可以产生显著效果。抑制 PTP1B 可以增强胰岛素的敏感性、调节脂肪代谢,对 2 型糖尿病、肥胖症和高血脂都具有很好的治疗效果[23]。我国植物资源丰富,通过对天然产物进行提取,可以得到一些具有活性的 PTP1B 抑制剂。以此类天然产物为母核结构,对其化学结构进行修饰,从而制备高效的 2 型糖尿病治疗药物,具有广泛的研究前景。近年来,对天然产物的开发和利用逐渐成为科学研究的热点,引起了国内外研究人员的广泛重视。我国研究人员充分利用丰富的植物资源,从天然产物中分离出大量结构新颖的 PTP1B 抑制剂,为 2 型糖尿病的治疗提供了广阔的研究平台。本文将根据天然 PTP1B 抑制剂的类型,对其进行简要综述。

### 4.1. 溴酚类化合物

研究发现,海藻中富含种类丰富的天然卤酚类化合物,其中,溴酚类化合物不仅具有新颖的化学结构,还表现出广泛的药理活性,包括 PTP1B 抑制活性、抗肿瘤活性、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性等[24]。Liu 等人从红藻中纯化出溴酚化合物 1、2,显示非常有效的 PTP1B 抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 3.9 和 3.5  $\mu$ M [25]。这些初步数据表明溴酚衍生物中溴原子和侧链的数量可能影响其 PTP1B 的抑制活性。朱承根,田金英等人在大量前期研究的基础上,制备了新型溴酚衍生物 3~11,并初步探讨了其结构中羟基、溴原子的数目及位置的变化以及苄基醚烷基链的长度对 PTP1B 抑制活性的影响[26]。体外 PTP1B 抑制活性实验结果显示:烷基链为三个碳原子的溴酚化合物活性最好;二溴代物比单溴、三溴代物活性好,就二溴代物而言,两个溴原子处于邻位的活性高于处于对位的活性;酚羟基被甲基化后化合物的活性降低。杨猛等人通过对海洋藻类的提取分离得到了溴酚类化合物 BPN,通过对 BPN 进行结构修饰得到了新型结构的 HPN,其体外 PTP1B 抑制活性增强。通过对 HPN 的异丙氧基进行修饰,设计合成新型化合物 12、13 [27]。体外 PTP1B 抑制活性检测结果显示:接入噻唑环结构的化合物 PTP1B 酶抑制活性较高,在溴酚类化合物中引入噻唑环结构,可以模拟磷酸化酪氨酸(pTyr)底物,竞争性地与 PTP1B 的活性位点结合,从而抑制 PTP1B 的作用,改善化合物的活性。吴国耀等人利用杂环化合物(2,4-噻唑啉二酮、海因)对海藻中提取的卤代苯酚类化合物进行结构修饰,合成化合物 14~19,提高对 PTP1B 的抑制活性[28]。通过对结构进行分析发现酚羟基的引入,溴原子数目的增加能够提高对 PTP1B 的抑制作用。化合物 1~19 的结构见图 2。



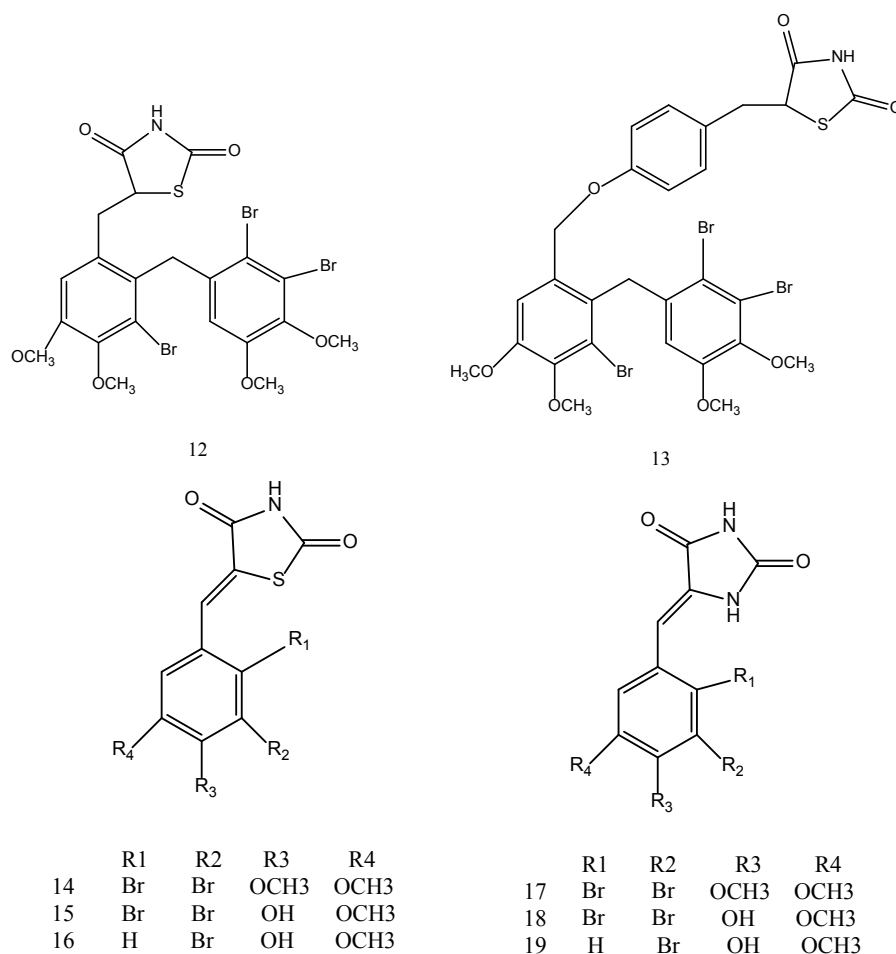


Figure 2. Structure of compounds 1~19  
图 2. 化合物 1~19 的结构

## 4.2. 黄酮类化合物

类黄酮是广泛分布于植物界的多酚化合物,由 15 个碳原子组成,其基本结构特征是由两个苯环通过 3 碳键连接而成[29]。研究发现黄酮类化合物具有广泛的生物性质,包括抗过敏,抗炎,抗糖尿病等,一些类黄酮还具有 PTP1B 抑制活性[30]。Paoli 等人通过大量前期研究发现 morin 具有潜在的抗糖尿病活性,可以激活胰岛素代谢途径并充当胰岛素敏化剂,具有较强的 PTP1B 抑制活性[31]。并通过进一步筛选得到了具有较好 PTP1B 抑制活性的类黄酮化合物 20~22。研究表明槲皮素[32],木犀草素[33],芹菜素[34]和山奈酚[35]等类黄酮都具有 PTP1B 抑制活性。Progenca 等人以上述物质为原料合成类黄酮化合物 23~27 [36]。对其体外 PTP1B 抑制活性进行测定,结果显示化合物 26、27 具有最佳抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 10 ± 1 μM 和 16 ± 2 μM。表明弱极性取代基, -OBn 和 -OMe 基团增加了 PTP1B 抑制能力。Quang 的观点与其一致,他认为黄酮类化合物存在极性较小的取代基结构通常有利于对 PTP1B 的抑制活性,而添加极性基团,如 -OH,可能会降低它们抑制 PTP1B 的能力[37]。Cui 等人通过对刺桐类植物的研究,分离出具有 PTP1B 抑制活性的黄酮类化合物 28-30,提出了化合物具有异戊二烯基结构会表现出强烈的 PTP1B 抑制活性[38]。这表明异戊二烯基部分在黄酮类抑制剂中起重要作用。Zhang 等人合成了一系列唑基黄酮类化合物,通过对其 PTP1B 抑制活性进行考察发现三唑基黄酮化合物 31 具有最佳抑制活性,IC<sub>50</sub> 值为 1.6 μM,

且具有较低的细胞毒性[39]。化合物 20~31 的结构见图 3。

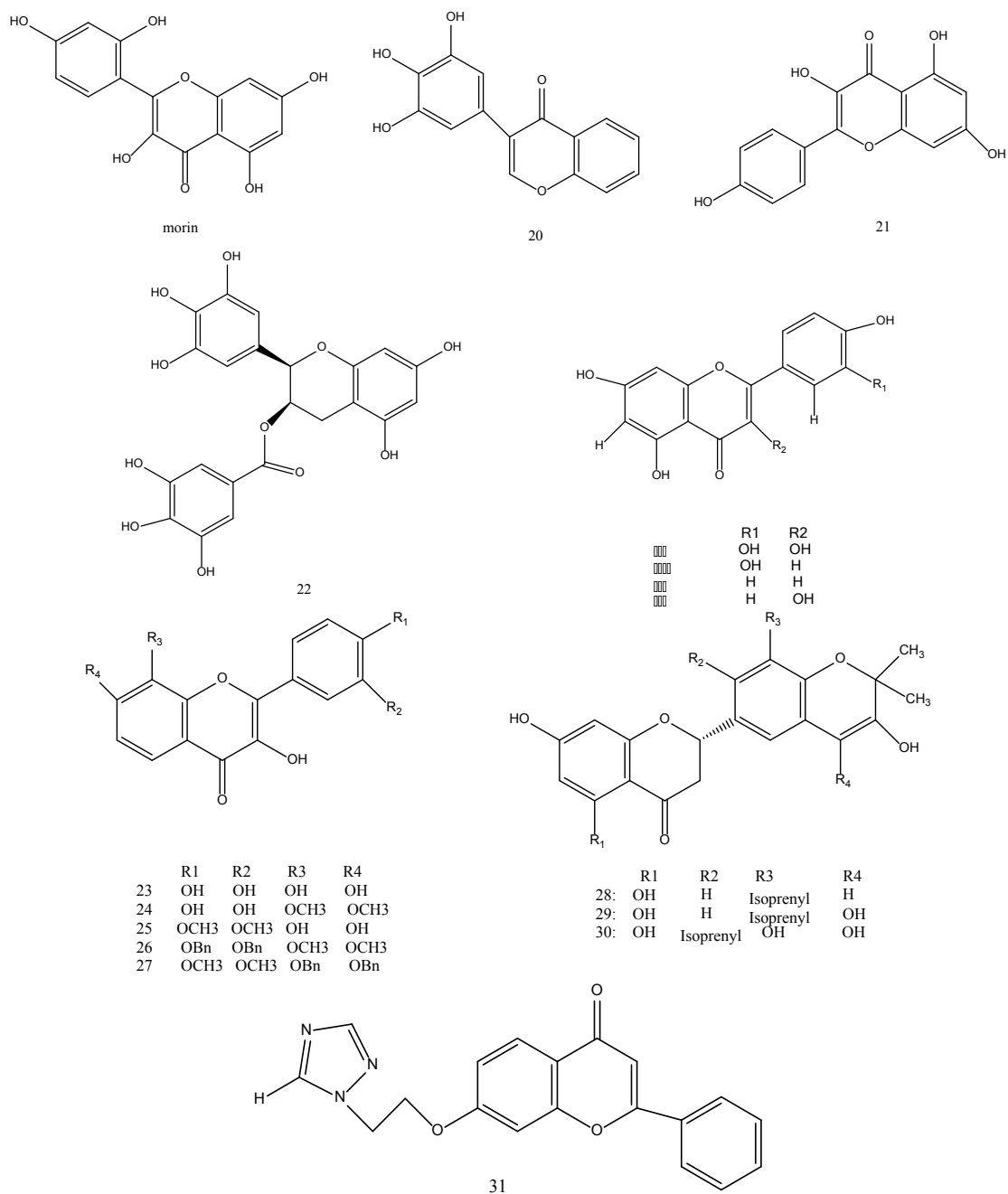


Figure 3. Structure of compounds 20~31

图 3. 化合物 20~31 的结构

### 4.3. 萜类化合物

倍半萜类被认为是具有 PTP1B 抑制活性的化合物，许多科学家都发现了倍半萜类 PTP1B 抑制剂。Huang 等人从海绵中提取了具有强烈 PTP1B 抑制活性的倍半萜类化合物 32，其  $IC_{50}$  值为  $1.9 \mu\text{g/mL}$  [40]。Choi 等人从雪莲花根中提取了倍半萜类 PTP1B 抑制剂 33、34 [41]。Abdjul 等人从海绵中提取了具有强

烈 PTP1B 抑制活性的倍半萜类化合物 35~38 [42]。Jung 等人从龙牙草的根中提取出一系列二萜类化合物，其中化合物 39、40 具有强烈的 PTP1B 抑制活性[43]，表明二萜类化合物的分子类型和分子中存在的取代基种类对化合物的活性至关重要。来自 *G. pentaphyllum* 的三萜类化合物 41-44 显示出较强的 PTP1B 抑制活性[44]。Li 等人报道了七种类型的三萜类化合物 45~51，具有对 PTP1B 的强抑制作用，具有 4.1 至 13.6  $\mu\text{M}$  的低  $\text{IC}_{50}$  值[45]。以上信息说明，天然来源的萜类化合物可能是 PTP1B 抑制剂的良好候选物。化合物 32~51 的结构见图 4。

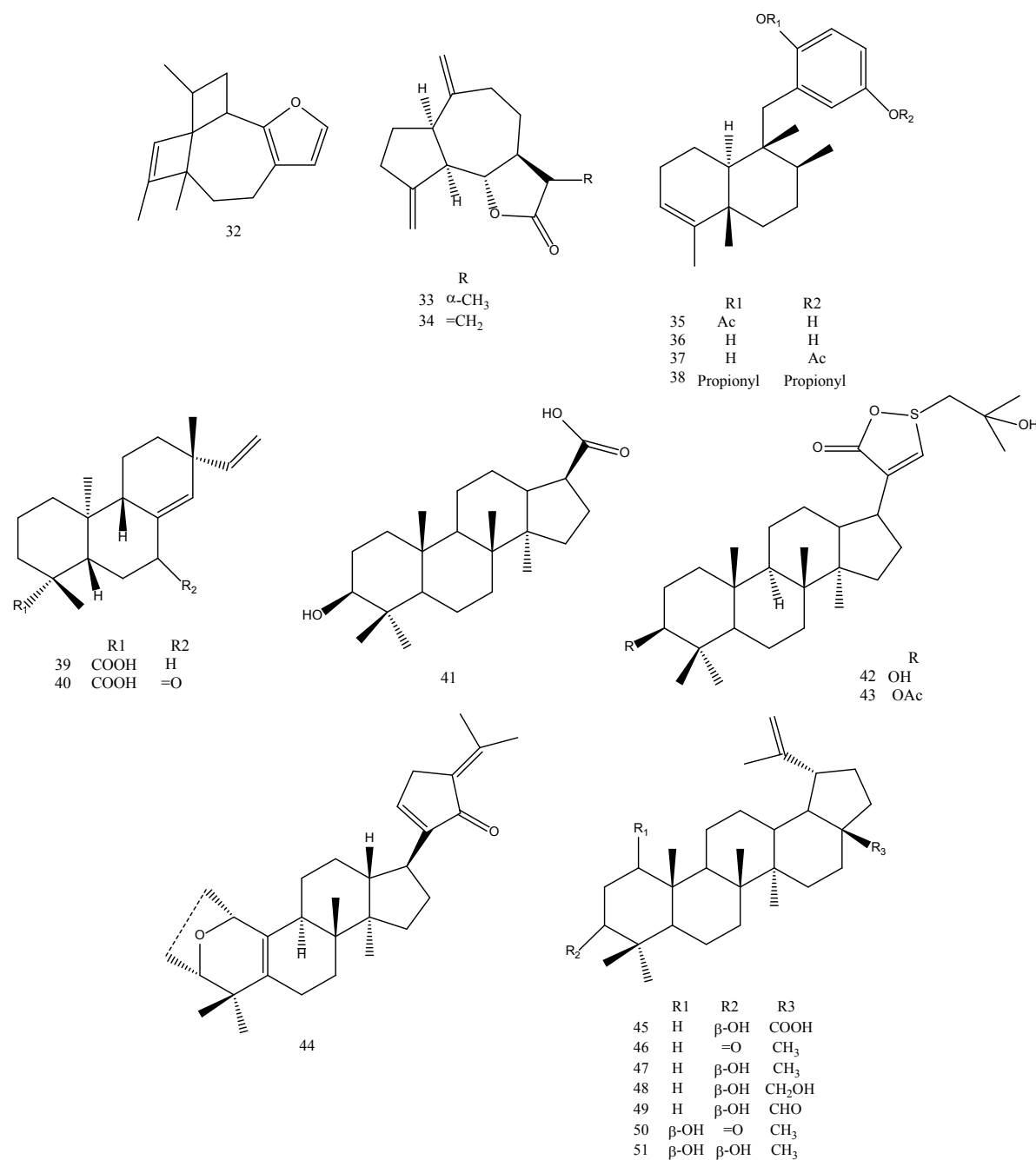


Figure 4. Structure of compounds 32~51

图 4. 化合物 32~51 的结构

#### 4.4. 香豆素类化合物

香豆素是天然存在的芳香杂环类的一种, 于 1822 年首次从 *Dipteryx odorata* 中分离出来[46], 具有广泛的生物活性, 如抗微生物, 抗肿瘤、抗血小板聚集和抗癌活性等[47]。两种来自 *Artemisia capillaris* 的香豆素衍生物 52、53 表现出良好的 PTP1B 抑制活性[48]。Ali 等人从草本植物 *Angelica decursiva* 中鉴定出有效的抗糖尿病药物, 对其进行进一步提取分离出天然香豆素衍生物 54~57, 并对其 PTP1B 抑制活性进行评估, 结果显示所有香豆素均具有显著 PTP1B 抑制活性[49]。来自 *Angelica keiskei* 的茎的香豆素衍生物 58~61, 经证实具有 PTP1B 的抑制活性[50]。化合物 52~61 的结构见图 5。

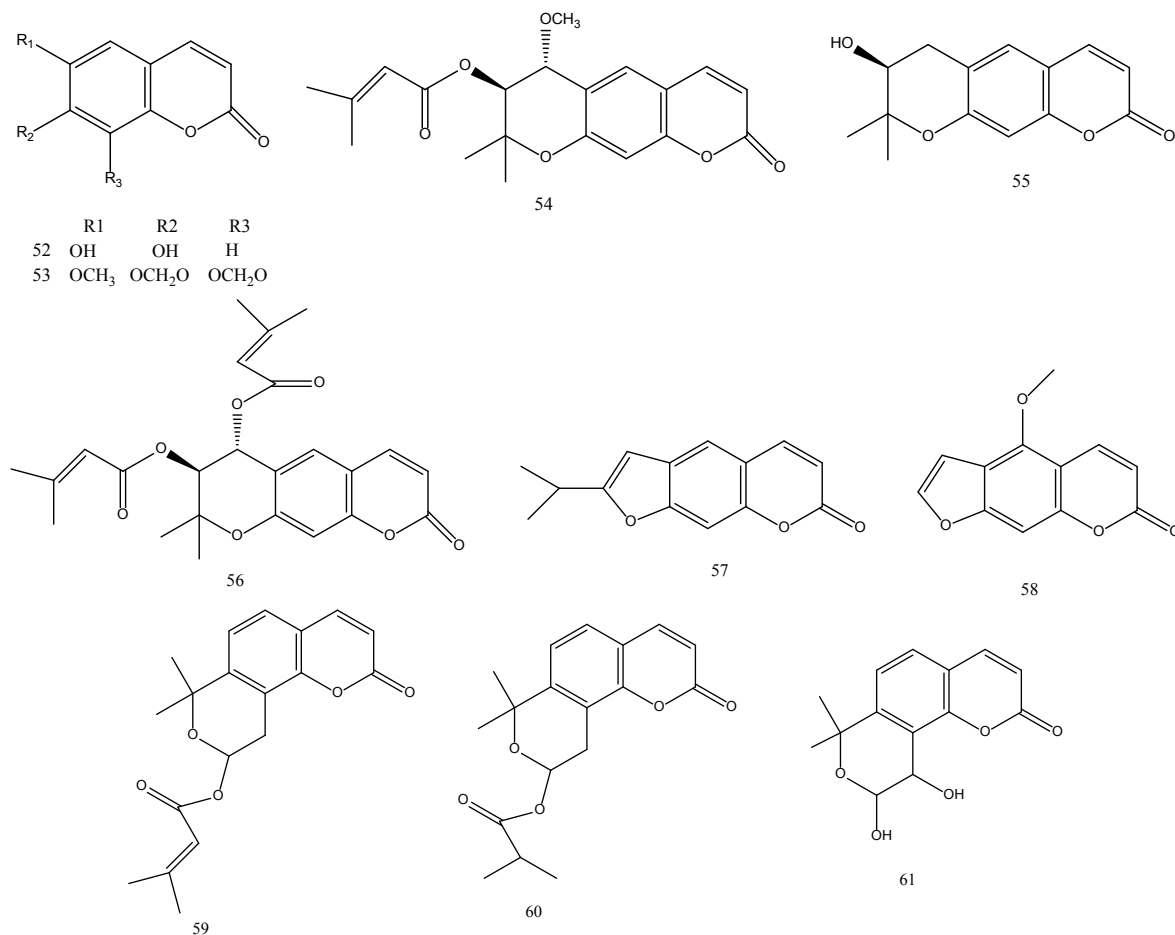


Figure 5. Structure of compounds 52~61

图 5. 化合物 52~61 的结构

#### 4.5. 其他类化合物

Henki 等人从海绵中提取出新型 PTP1B 抑制剂 Cladosporamide A, 其 IC<sub>50</sub> 值为 48 μM [51]。Feng 等人从绿藻中分离出了 2 个具有 PTP1B 抑制活性的香草酸类化合物 62、63 [52]。Liang 等人发现多羟基类固醇 PTP1B 抑制剂 64 [53]。化合物 65、66 是从绿藻中提取的两种生物碱, 显示有效的 PTP1B 抑制活性 [54]。另外, Steinmann 等人提出饱和脂肪酸如棕榈酸、硬脂酸、花生酸, 不饱和脂肪酸如岩芹酸、油酸、亚麻酸均可以表现出对 PTP1B 的强烈抑制[55]。这些脂肪酸的 PTP1B 抑制作用与双键的数目无关, 它们取决于碳原子的数量。从海洋真菌中提取出来的具有不饱和脂肪酸侧链的化合物 67, 对 PTP1B 活性显示



出强烈的抑制作用[56]。Chen 等人从黄连中发现了具有 PTP1B 抑制活性的木质素类化合物 68~72 [57]。化合物 62~72 的结构见图 6。

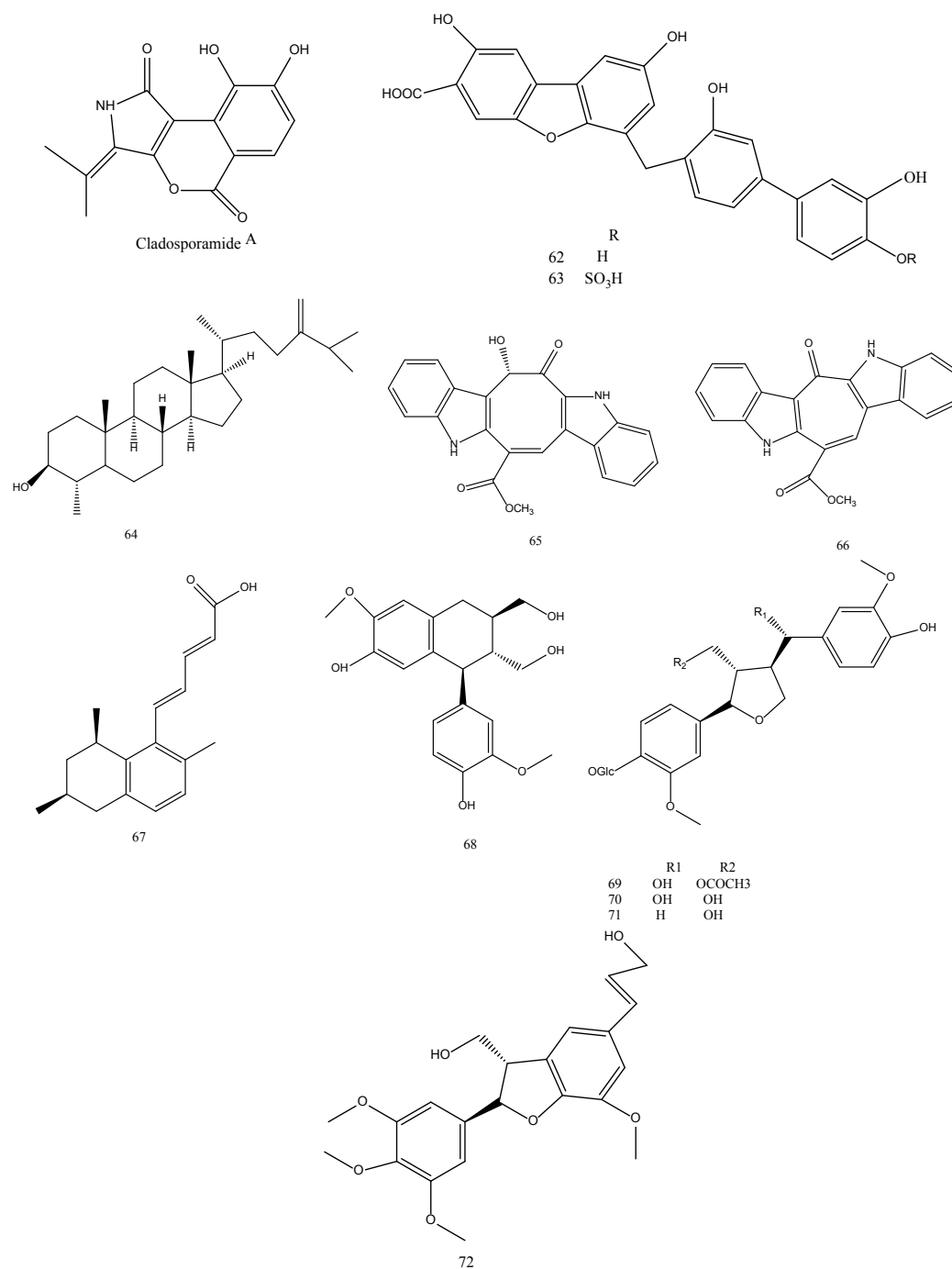


Figure 6. Structure of compounds 62~72

图 6. 化合物 62~72 的结构

## 5. 展望

作为抗 2 型糖尿病的新靶点，关于 PTP1B 及其抑制剂的研究引起了国内外研究人员的广泛关注。我

国开展了大量有关 PTP1B 抑制剂的药物设计和合成研究, 发现了大量选择性高的特异性抑制剂。目前, 虽然很多 PTP1B 抑制剂都表现良好的生物活性, 但是 PTP1B 与 PTPs 的活性结构和结合位点有一定的相似性, 使其抑制剂对 PTP1B 的选择性较差, 限制了它的成药性, 因此开发高效的 PTP1B 抑制剂是未来的研究重点。中国植物资源丰富, 植物药开发潜力巨大, 加强抑制 PTP1B 天然植物活性成分的研究可以为 2 型糖尿病的治疗提供新的途径。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 孟艳秋, 刘文虎, 刘凤鑫, 等. 抗 2 型糖尿病药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 461-464.
- [3] Maheshwari, N., Karthikeyan, C., Trivedi, P., *et al.* (2018) Recent Advances in Protein Tyrosine Phosphatase 1B Targeted Drug Discovery for Type II Diabetes and Obesity. *Current Drug Targets*, **19**, 551-575.
- [4] Chen, X., Gan, Q., Feng, C.G., *et al.* (2018) Virtual Screening of Novel and Selective Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B over T-Cell Protein Tyrosine Phosphatase Using a Bidentate Inhibition Strategy. *The Journal of Chemical Information and Modeling*, **58**, 837-847. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00040>
- [5] 王欣, 许潇, 孙瑞, 等. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 及其小分子抑制剂的研究进展[J]. 北方药学, 2014, 11(11): 92-94.
- [6] 刘霞, 冯长根. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂研究进展[J]. 科技导报, 2012, 30(10): 72-79.
- [7] Hajfg, B.J. (2015) Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Substrates and Metabolic Regulation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **37**, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.020>
- [8] Barford, D., Flint, A.J. and Tonks, N.K. (1994) Crystal Structure of Human Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Science*, **263**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1126/science.8128219>
- [9] Xiao, P., Wang, X., Wang, H.M., *et al.* (2014) The Second-Sphere Residue T263 Is Important for the Function and Catalytic Activity of PTP1B via Interaction with the WPD-Loop. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **57**, 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.10.004>
- [10] Puius, Y.A., Zhao, Y., Sullivan, M., *et al.* (1997) Identification of a Second Aryl Phosphate-Binding Site in Protein-Tyrosine Phosphatase 1B: A Paradigm for Inhibitor Design. *Biochemistry*, **94**, 13420-13425.
- [11] Panzhinskiy, E., Ren, J. and Nair, S. (2013) Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Insulin Resistance: Role of Endoplasmic Reticulum Stress/Reactive Oxygen Species/Nuclear Factor Kappa B Axis. *PLoS ONE*, **8**, e77228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077228>
- [12] Mcguire, M.C., Fields, R.M., Nyomba, B.L., *et al.* (1991) Abnormal Regulation of Protein Tyrosine Phosphatase Activities in Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Humans. *Diabetes*, **40**, 939-942. <https://doi.org/10.2337/diab.40.7.939>
- [13] Dadke, S.S., Li, H.C., Kusari, A.B., *et al.* (2000) Elevated Expression and Activity of Protein-Tyrosine Phosphatase 1B in Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Type II Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **274**, 583-589. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3188>
- [14] Chen, H., Wertheimer, S.J., Lin, C.H., *et al.* (1997) Protein-Tyrosine Phosphatases PTP1B and Syp Are Modulators of Insulin-Stimulated Translocation of GLUT4 in Transfected Rat Adipose Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 8026-8031. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.12.8026>
- [15] Cicirelli, M.F., Tonks, N.K., Diltz, C.D., *et al.* (1990) Microinjection of a Protein-Tyrosine-Phosphatase Inhibits Insulin Action in Xenopus Oocytes. *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, **87**, 5514-5518. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.14.5514>
- [16] Klamann, L.D., Boss, O., Peroni, O.D., *et al.* (2000) Increased Energy Expenditure, Decreased Adiposity, and Tissue Specific Insulin Sensitivity in Protein-Tyrosine Phosphatase 1B-Deficient Mice. *Molecular and Cellular Biology*, **20**, 5479-5489. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.15.5479-5489.2000>
- [17] Fernandez, R.R., Vieira, E., Garcia, R.P.M., *et al.* (2014) Protein Tyrosine Phosphatase-1B Modulates Pancreatic  $\beta$ -Cell Mass. *PLoS ONE*, **9**, e90344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090344>
- [18] 吴鸿. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 对  $\beta$  细胞胰岛素分泌功能及其胰岛素信号转导通路的影响[D]: [博士学位论文]. 上海: 第二军医大学内分泌与代谢病专业, 2009.
- [19] Kushner, J.A., Haj, F.G., Klamann, L.D., *et al.* (2004) Islet-Sparing Effects of Protein Tyrosine Phosphatase-1B Deficiency Delays Onset of Diabetes in InsRS2 Knockout Mice. *Diabetes*, **53**, 61-66. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.61>
- [20] 郭伍斌, 马新, 刘翔. 血清胰岛素、瘦素及 CRP 在乳腺癌合并 2 型糖尿病患者中的表达水平及其临床意义[J]. 中

国医学创新, 2017, 14(3): 13-16.

- [21] Lund, I.K., Hansen, J.A., Andersen, H.S., *et al.* (2005) Mechanism of Protein Tyrosine Phosphatase 1B-Mediated Inhibition of Leptin Signalling. *Journal of Molecular Endocrinology*, **34**, 339-351. <https://doi.org/10.1677/jme.1.01694>
- [22] Cheng, A., Uetanli, E.N., Simoncic, P.D., *et al.* (2002) Attenuation of Leptin Action and Regulation of Obesity by Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Developmental Cell*, **2**, 497-503. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(02\)00149-1](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(02)00149-1)
- [23] 张雪莲, 郑海洲, 郑智慧. PTP1B 作为药物靶点的研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2017, 38(4): 173-178.
- [24] Liu, M., Hansen, P.E. and Lin, X.K. (2011) Bromophenols in Marine Algae and Their Bioactivities. *Marine Drugs*, **9**, 1273-1292. <https://doi.org/10.3390/md9071273>
- [25] Liu, X., Li, X.M., Gao, L.X., *et al.* (2011) Extraction and PTP1B Inhibitory Activity of Bromophenols from the Marine Red Alga *Symphocladia latiuscula*. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, **29**, 686-690. <https://doi.org/10.1007/s00343-011-0136-1>
- [26] 朱承根, 田金英, 叶菲, 等. 溴酚衍生物的合成及其蛋白酪氨酸磷脂酶 1B 抑制剂活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2015, 25(6): 424-429.
- [27] 杨猛, 高天虹. 原料药 HPN 制备工艺的优化以及新型 PTP1B 抑制剂的设计、合成以及生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [28] 吴国耀. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂的化学合成及活性研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [29] Halbwirth, H. (2010) The Creation and Physiological Relevance of Divergent Hydroxylation Patterns in the Flavonoid Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **11**, 595-621. <https://doi.org/10.3390/ijms11020595>
- [30] Kumar, S. and Pandey, A.K. (2013) Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, **2013**, Article ID: 162750.
- [31] Paoli, P., Cirri, P., Caselli, A., *et al.* (2013) The Insulin-Mimetic Effect of Morin: A Promising Molecule in Diabetes Treatment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1830**, 3102-3111. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.01.017>
- [32] Jiang, L., Numonov, S., Bobakulov, K., *et al.* (2015) Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. *Molecules*, **20**, 11257-11271. <https://doi.org/10.3390/molecules200611257>
- [33] Choi, J.S., Islam, M.N., Ali, M.Y., *et al.* (2014) The Effects of Cglycosylation of Luteolin on Its Antioxidant, Anti-Alzheimer's Disease, Anti-Diabetic, and Anti-Inflammatory Activities. *Archives of Pharmacal Research*, **37**, 1354-1363. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0351-3>
- [34] Choi, J.S., Islam, M.N., Ali, M.Y., *et al.* (2014) Effects of C-Glycosylation on Anti-Diabetic, Anti-Alzheimer's Disease and Anti-Inflammatory Potential of Apigenin. *Food and Chemical Toxicology*, **64**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.020>
- [35] Na, B., Nguyen, P.H., Zhao, B.T., *et al.* (2016) Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitory Activity and Glucosidase Inhibitory Activity of Compounds Isolated from *Agrimonia pilosa*. *Pharmaceutical Biology*, **54**, 474-480. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1048372>
- [36] Progenca, C., Freitas, M., Ribeiro, D., *et al.* (2017) Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Study. *Food and Chemical Toxicology*, **111**, 474-481. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.039>
- [37] Quang, T.H., Ngan, N.T.T., Yoon, C.S., *et al.* (2015) Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors from the Roots of *Cudrania tricuspidata*. *Molecules*, **20**, 11173-11183. <https://doi.org/10.3390/molecules200611173>
- [38] Cui, L., Thuong, P.T., Lee, H.S., *et al.* (2008) Flavanones from the Stem Bark of *Erythrina abyssinica*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 10356-10362. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.012>
- [39] Zhang, L., Ge, Y., Song, H.M., *et al.* (2018) Design, Synthesis of Novel Azolyl Flavonoids and Their Protein Tyrosine Phosphatase-1B Inhibitory Activities. *Bioorganic Chemistry*, **80**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.008>
- [40] Huang, X.C., Li, J., Li, Z.Y., *et al.* (2008) Sesquiterpenes from the Hainan Sponge *Dysidea septosa*. *Journal of Natural Products*, **71**, 1399-1403. <https://doi.org/10.1021/np8002035>
- [41] Choi, J.Y., Na, M., Hwang, I.H., *et al.* (2009) Isolation of Betulinic Acid, Its Methyl Ester and Guaiane Sesquiterpenoids with Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity from the Roots of *Saussurea lappa* C.B. Clarke. *Molecules*, **14**, 266-272. <https://doi.org/10.3390/molecules14010266>
- [42] Abdjul, D.B., Yamazaki, H., Takahashi, O., *et al.* (2016) Sesquiterpene Hydroquinones with Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activities from a *Dysidea* sp. Marine Sponge Collected in Okinawa. *Journal of Natural Products*, **79**, 1842-1847. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00367>
- [43] Jung, H.J., Jung, H.A., Kang, S.S., *et al.* (2012) Inhibitory Activity of *Aralia continentalis* Roots on Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Rat Lens Aldose Reductase. *Archives of Pharmacal Research*, **35**, 1771-1777.

<https://doi.org/10.1007/s12272-012-1009-7>

- [44] Zhang, X.S., Bi, X.L., Wan, X., *et al.* (2013) Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Effect by Dammarane-Type Triterpenes from Hydrolyzate of Total *Gynostemma pentaphyllum* Saponins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.10.097>
- [45] Li, J.L., Lli, N., Zhang, N., *et al.* (2014) Lupane Terpenoids Isolated from *Betula platyphylla* Suk of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity. *Natural Product Research and Development*, **26**, 1398-1401.
- [46] Jain, P.K. and Joshi, H. (2012) Coumarin: Chemical and Pharmacological Profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2**, 236-240.
- [47] Ishita, I.J., Nurul, I.M., Kim, Y.S., *et al.* (2016) Coumarins from *Angelica decursiva* Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Nitrite Oxide Production in RAW 264.7 Cells. *Archives of Pharmacal Research*, **39**, 115-126. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0668-6>
- [48] Nuru, I.M., Jung, H.A., Sohn, H.S., *et al.* (2013) Potent  $\alpha$ -Glucosidase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors from *Artemisia capillaris*. *Archives of Pharmacal Research*, **36**, 542-552. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0069-7>
- [49] Ali, M.Y., Jannat, S., Jung, H.A., *et al.* (2016) Coumarins from *Angelica decursiva* Inhibit  $\alpha$ -Glucosidase Activity and Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Chemico-Biological Interactions*, **252**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.020>
- [50] Li, J.L., Gao, L.X., Meng, F.W., *et al.* (2015) PTP1B Inhibitors from Stems of *Angelica keiskei* (Ashitaba). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**, 2028-2032. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.003>
- [51] Henki, R., Hiroyuki, Y., Shino, S., *et al.* (2018) Cladosporamide A, a New Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor, Produced by an Indonesian Marine Sponge-Derived Cladosporium sp. *Journal of Natural Medicines*, **72**, 779-783. <https://doi.org/10.1007/s11418-018-1193-y>
- [52] Feng, Y.J., Carroll, A.R., Addepalli, R., *et al.* (2017) Vanillic Acid Derivatives from the Green Algae *Cladophora socialis* as Potent Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. *Journal of Natural Products*, **70**, 1790-1792. <https://doi.org/10.1021/np070225o>
- [53] Liang, L.F., Wang, X.J., Zhang, H.Y., *et al.* (2013) Bioactive Polyhydroxylated Steroids from the Hainan Soft Coral *Simularia depressa* Tixier-Durivault. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 1334-1337. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.087>
- [54] Yang, H., Liu, D.Q., Liang, T.J., *et al.* (2014) Racemosin C, a Novel Minor Bisindole Alkaloid with Protein Tyrosine Phosphatase-1B Inhibitory Activity from the Green Alga *Caulerpa racemosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **16**, 1158-1165. <https://doi.org/10.1080/10286020.2014.965162>
- [55] Steinmann, D., Baumgarther, R.R., Heiss, E.H., *et al.* (2012) Bioguided Isolation of (9Z)-Octadec-9-Enoic Acid from *Phellodendron amurense* Rupr. and Identification of Fatty Acids as PTP1B Inhibitors. *Planta Medica*, **78**, 219-224. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280377>
- [56] Quang, T.H., Ngan, N.T.T., Ko, W., *et al.* (2014) Tanzawaic Acid Derivatives from a Marine Isolate of *Penicillium* sp. (SF-6013) with Anti-Inflammatory and PTP1B Inhibitory Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 5787-5791. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.035>
- [57] Chen, G.C., Li, X.L., Chen, G., *et al.* (2016) Isolation and Identification of Lignans Chemical Constituents from *Coptis chinensis* and Their Inhibitory Activity to Protein Tyrosine Phosphatase-1B. *China Pharm*, **27**, 2197-2199.

**Hans 汉斯**

#### 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: 2160-441X, 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: [pi@hanspub.org](mailto:pi@hanspub.org)