

• 综 述 •

治疗2型糖尿病的新靶点药物研究进展

刘永贵, 解学星, 吴 疆, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 糖尿病是一种代谢障碍性疾病, 患病率逐年上升, 已成为全球慢性非传染性疾病中最具流行性的疾病。糖尿病患者中以2型糖尿病患者为主, 占比超过90%。现有糖尿病治疗药物主要包括磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂。它们在降糖控糖作用机制上各具特点和优势, 但仍不能满足临床治疗的需求。随着研究人员的不断探索, 一些治疗2型糖尿病的新靶点化合物已进入临床 I、II 期研究, 并有多化合物处于临床前研发中, 有望成为2型糖尿病的治疗药物。介绍了葡萄糖激酶激动剂、胰高血糖素受体拮抗剂、G 蛋白偶联受体 119 (GPR119) 激动剂、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 激动剂、游离脂肪酸受体 1 (FFAR1) 激动剂、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂和 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1) 抑制剂的作用机制、研发进程和注意事项, 希望为2型糖尿病治疗药物的研发提供参考。

关键词: 2型糖尿病; 药物靶点; 葡萄糖激酶激动剂; 胰高血糖素受体拮抗剂; GPR119 激动剂; AMPK 激动剂; FFAR1 激动剂; PTP-1B 抑制剂; 11 β -HSD1 抑制剂

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)02-0222-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.025

Research progress on drugs with new targets in treatment of type 2 diabetes

LIU Yong-gui, XIE Xue-xing, WU Jiang, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Diabetes is a kind of metabolic disorders. Its incidence is rising year by year, and has become one of the most popular non-communicable chronic diseases in the world. Above 90% of diabetic patients suffer type 2 diabetes. The current drugs for type 2 diabetes mainly include sulfonylureas, biguanides, glinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitor, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors, and sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. Each has its characteristics and advantages on the hypoglycemic mechanism of controlling sugar, but can not meet the clinical demand. With the constant efforts of researchers, a lot of compounds with new targets for type 2 diabetes have been in phase I, or II clinical study, and a few are in pre-registration condition, which is expected to clinical application in treatment of type 2 diabetes mellitus as new drugs. In this paper, mechanisms of new targets, research process and notice of drugs for anti-type 2 diabetes, such as glucokinase agonists, glucagon receptor antagonists, G-protein coupled receptor 119 (GPR119) agonists, AMP-activated protein kinase (AMPK) agonists, free fatty acid receptor 1 (FFAR1) agonists, protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors, and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) inhibitors are reviewed, which could provide a reference for R & D of drugs for type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus; drug target; Glucokinase stimulator; Glucagon receptor antagonist; GPR119 agonist; AMPK stimulator; FFAR1 agonist; PTP-1B inhibitor; 11 β -HSD1 inhibitor

糖尿病是一种因胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用不足所致的以高血糖为主要特征的代谢紊乱综合征。糖尿病的慢性高血糖与多种器官损害、功能

障碍有关。而糖尿病中以2型为主, 占比超过90%^[1]。糖尿病的患病率逐年上升, 已成为全球非传染性疾病中最具流行性的疾病。据国际糖尿病联盟 (IDF)

收稿日期: 2015-01-07

作者简介: 刘永贵 (1976—), 男, 副研究员, 主要从事内分泌系统和呼吸系统用药信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: liuyg@tjipr.com

发布的数据, 2013 年全球糖尿病的患病率为 8.3%, 患病人数达 3.82 亿。2013 年有 510 万人死于糖尿病, 而糖尿病的相关医疗费用则高达 5 480 亿美元。到 2035 年, 这一数字还将大幅上升, 全球糖尿病患病率将达到 10.1%, 患病人数 5.92 亿, 医疗支出将达到 6 270 亿美元^[2]。而我国的糖尿病患病率已超过全球平均水平, 达到了 11.6%^[3]。

目前, 已上市的 2 型糖尿病治疗药物种类很多, 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 2006 年后迅速成长的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂^[4-6]。而每类治疗药物在降糖控糖中各具特色, 在临床中获得了广泛应用。不过, 它们也或多或少存在着不足。因此, 研究人员在不断探索新的靶点, 希望能找出更为可行的治疗方案。如葡萄糖激酶、游离脂肪酸受体 1 (FFAR1) 激动剂、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂等靶点虽然还未有上市药物, 但已有多种化合物进入了临床研究, 未来有可能会成为 2 型糖尿病治疗药物。

1 葡萄糖激酶激动剂

葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是糖酵解的第一步反应关键酶, 在控制血糖平衡和代谢中扮演着重要角色, 主要分布于肝细胞和胰岛 β 细胞中。当血糖升高时, 葡萄糖激酶能促进胰岛细胞分泌胰岛素, 肝脏糖原合成, 迅速降低过高的血糖^[7]。研究显示, 胰腺 β 细胞葡萄糖激酶缺陷小鼠会出现严重高血糖症状而死亡, 而肝中缺乏葡萄糖激酶的小鼠胰岛素分泌受损。相比之下, 无论是糖尿病还是非糖尿病小鼠, 肝脏葡萄糖激酶过度表达均使其糖耐量增加^[8]。

2 型糖尿病患者体内葡萄糖激酶活性受限, 而葡萄糖激酶激动剂能调节葡萄糖激酶活性, 具有促进胰岛素分泌和减少肝脏糖原产生的双重作用, 在 2 型糖尿病治疗方面有着很大潜力, 近年来一直被研究者所关注。

目前, 该类化合物中辉瑞公司的 PF-04937319、Advinus 公司的 GKM-001 和 TransTech 公司的 GK1-399 已进入 II 期临床, 并有多化合物已进入 I 期临床或临床前的研究阶段^[9], 见表 1。

但是, 葡萄糖激酶在胰腺作为葡萄糖的感应器, 调控胰岛素的分泌, 非常敏感, 微小的活性变化即可导致血糖代谢异常。而且葡萄糖激酶没有负反馈机制, 即磷酸化葡萄糖不会抑制其活性, 所以理论

表 1 研发中的葡萄糖激酶激动剂

Table 1 Glucokinase stimulators in R&D

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	礼来	临床前
glucokinase activators, Poxel	Poxel SA	临床前
glucokinase activators, Sanwa	4SC Discovery GmbH、 Kagaku Kenkyusho	临床前 三和化学研究所
LC-280391	LG 生命科学	临床前
glucokinase/PPAR-gamma activators	北京协和医学院	临床前

上分泌胰岛素的信号可以不受控制地放大。这或许会导致致命的低血糖, 也会加快 β 细胞衰竭, 致使治疗失败。默克公司 MK0941 就因高剂量导致严重低血糖等原因而被迫终止^[10]。因此, 如何能克服该类问题, 将是该类药物发展中的一大障碍。

2 胰高血糖素受体拮抗剂

胰高血糖素又称升糖素, 是由胰岛 α 细胞分泌的一种激素。它能促进糖异生和肝糖原分解, 进而升高血糖。胰高血糖素对血糖的调节作用与胰岛素相反。二者在体内共同维持着血糖的平衡^[11-12]。因此, 胰高血糖素对空腹及餐后血糖的稳定具有重要作用。

胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GR) 是 B 型 G 蛋白偶联受体家族成员之一, 主要存在于肝脏, 少量存在于肾脏、心脏、脂肪等组织中。胰高血糖素升血糖作用主要是通过激活肝脏的胰高血糖素受体实现的。研究显示, 胰高血糖素受体敲除小鼠体质量和饮食摄入量下降, 血糖水平下降, 灌胃后腹内糖耐量改善, GLP-1 水平升高, 胃排空下降。并能抵抗链脲佐菌素诱导的高血糖和 β 细胞损害^[13]。

目前, 该类药物中辉瑞公司的 PF-06291874、礼来制药公司的 LY-2409021 和 Isis 公司的 ISIS-GCGRRx 已经进入 II 期临床, 还有 4 个化合物处于临床前研究阶段或 I 期临床^[9], 见表 2。

表 2 研发中的胰高血糖素受体拮抗剂

Table 2 Glucagon receptor antagonists in R&D

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

虽然,胰高血糖素受体拮抗剂可用于糖尿病治疗,但也具有低血糖风险。此外,研究表明当 α 细胞过量产生胰高血糖素时可导致高胰高血糖素血症,而后者可能增加胰腺肿瘤风险^[11]。

3 G 蛋白偶联受体 119 激动剂

G 蛋白偶联受体 119 (GPR119) 是 G 蛋白偶联受体家族成员之一,主要分布在胰岛 β 细胞和胃肠道内分泌细胞表面,尤其是胰岛 β 细胞最多。敲除 GPR119 基因小鼠的胰岛素分泌及糖耐量均显著下降。GPR119 激动剂可促进胰岛素分泌,而这种作用呈显著的葡萄糖剂量相关性^[14]。GPR119 激动剂也能剂量相关地促进胃肠道 L 细胞分泌 GLP-1,并对 GLP-1 分泌具有间接调节作用。GPR119 激动剂还有降低体质量的潜力^[15]。因而 GPR119 激动剂成为了近年来糖尿病新药研发的一个热点。

目前,该类药物中第一三共株式会社的 DS-8500 和 CymaBay 公司的 MBX-2982 已进入 II 期临床,Zydus-Cadila Group 公司的 ZYG-19 和百时美施贵宝公司的 BMS-903452 进入了 I 期临床,并有多化合物处于临床前研究^[9],见表 3。

不过,有些研究指出,GPR119 活化可能影响骨骼肌和心肌的代谢健康,如诱发炎症等,因而 GPR119 激动剂的成药安全性有待进一步研究来证实^[16]。此外,GPR119 激动剂降糖疗效普遍较弱^[17],如何能提升疗效也是未来研究中需解决的问题。

4 腺苷酸活化蛋白激酶激动剂

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,对维持细胞的能量平衡具有重要作用。AMPK 在肝、脑、骨骼肌等许多组织中均有表达。AMPK 作为能量感

表 3 研发中的 GPR119 激动剂

Table 3 GPR119 agonists in R&D

药物名称	研发公司	状态
DS-8500	第一三共株式会社	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,	安进	临床前
Amgen Inc		
YH-Chem 1	Yuhan Corp	临床前
GPR119 agonists,	韩国化工研究院	临床前
KRICT		
RP-9056	Rhizen Pharmaceuticals SA	临床前
GPCR119 agonists,	阿斯利康	临床前
AstraZeneca		
GPCR119 agonists,	礼来	临床前
Eli Lilly		
GPCR119 agonists,	勃林格殷格翰; Neurocrine	临床前
Neurocrine Biosciences/	Biosciences Inc	
Boehringer Ingelheim		
GPR119 agonists, LG	LG 生命科学	临床前
Life Sciences		

受酶,当细胞能量水平低时被激活,并刺激骨骼肌摄取葡萄糖,脂肪和其他组织氧化脂肪酸,并降低肝葡萄糖生成^[18]。研究显示,代谢综合征或 2 型糖尿病患者体内 AMPK 失调,而激活 AMPK 可明显改善患者胰岛素敏感性和代谢健康^[18]。

二甲双胍是糖尿病治疗的一线标准用药,在临床中被广泛使用,近年来对其降糖机制的研究发现,其主要降糖靶标就是 AMPK^[19]。因此,AMPK 有可能成为治疗 2 型糖尿病及代谢综合征的希望靶点。

目前,该类药物中 Poxel SA 公司的 imeglimin、Esperion 公司的 bempedoic acid 已进入 II 期临床,还有 2 个化合物也进入了 I 期临床^[9],见表 4。

但由于 AMPK 广泛存在,激活脑和心脏中的 AMPK 有可能产生未知的副作用,因而如何增加特异性和选择性将是该类药物研发急需解决的问题。

5 游离脂肪酸受体 1 激动剂

游离脂肪酸受体 1 (free fatty acid receptor 1, FFAR1) 又称 GPR40,是 G 蛋白偶联受体家族成员之一,在人体内由 FFAR1 基因编码。它是游离脂肪酸内源性受体,在肝脏、心脏、骨骼肌、胰腺和脑等

表4 研发中的 AMPK 激动剂
Table 4 AMPK stimulators in R&D

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

组织中都有表达, 其中胰腺和脑组织中量较丰富, 尤其胰岛 β 细胞的表达最高。它在体内充当营养传感器, 用于调节能量平衡^[20]。通过激活 FFAR1, 即与长链游离脂肪酸结合, 能增加葡萄糖依赖性胰岛素分泌^[21]。因而, FFAR1 激动剂有望用于 2 型糖尿病治疗。

目前, 该类品种中日本烟草公司与 Akros 公司联合开发的 JTT-851 已进入 II 期临床, Piramal 公司的 P-11187 和礼来公司的 LY-2881835 也已进入 I 期临床, 此外, 还有多种化合物处于临床前研究中^[9], 见表 5。

然而, 长期慢性游离脂肪酸水平升高, 有可能产生脂毒性, 导致细胞功能障碍。武田公司的 FFAR1 激动剂 TAK-875 曾经被寄予了厚望, 但在 III 期临床因肝毒性而被迫终止^[22], 给该类药物的研发带来很大的打击。

6 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂

蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B) 是一种富含酶, 几乎在所有的组织中都有表达。PTP-1B 是胰岛素信号的负调节物, 通过胰岛素受体去磷酸化而起作用。在胰岛素抵抗和肥胖患者体内, PTP-1B 的活性增强^[23]。缺乏 PTP-1B 的小鼠表现出胰岛素活性增强, 并抑制了肥胖的发展。通过对肥胖的糖尿病小鼠 PTP-1B 的调节, 降低了血糖, 胰岛素水平趋于正常。而高脂肪饮食后, PTP-1B 基因去除小鼠胰岛素活性增强, 体质量增加减少^[24]。

表5 研发中的 FFAR1 激动剂
Table 5 FFAR1 agonists in R&D

药物名称	研发公司	状态
JTT-851	日本烟草公司、Akros Pharma Inc	II 期
P-11187	Piramal Enterprises Ltd	I 期
LY-2881835	礼来	I 期
HD-6277	Hyundai Pharmaceutical	临床前
dual GPR40/GPR120 agonists, University of Southern Denmark	丹麦南丹麦大学	临床前
GPR40 agonists, Jiangsu Hengrui Medicine	江苏恒瑞医药	临床前
dual GPR40/120 agonists, Advinus	Advinus Therapeutics Ltd	临床前
TUG-770	丹麦南丹麦大学	临床前
GPR 40 agonists, Connexios Life Sciences	Connexios Life Sciences Pvt Ltd	临床前

PTP-1B 对胰岛素受体及其底物的磷酸化水平起着重要的负调控作用。PTP-1B 抑制剂通过抑制 PTP-1B 的活性, 能提高机体对胰岛素的敏感性, 从而达到控制血糖的目的。目前, 该类化合物中 Isis 制药公司的 ISIS-PTP-1BRx 和 TransTech 公司的 TTP-814 已进入 II 期临床, 并有多化合物处于临床前研究阶段^[9], 见表 6。

表6 研发中 PTP-1B 抑制剂
Table 6 PTP-1B inhibitors in R&D

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
PTP1B 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
PTP1B inhibitors, Aurigene Technologies Ltd	Aurigene Discovery	临床前
PTP1B 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
PTP1B inhibitors, Lupin	Lupin Ltd	临床前
PTP1B inhibitors, Central Drug Research Institute	Central Drug Research Institute	临床前

PTP-1B 所属的 PTPs 家族中包含 100 多种酶, 有很高的同源性^[25]。因此 PTP-1B 抑制剂在抑制 PTP-1B 的同时可能会对同家族其他酶也产生抑制作用, 产生不可预知的不良反应, 所以如何提高 PTP-1B 抑制剂的选择性成为其研发中的一个重要问题。

7 11 β -羟类固醇脱氢酶 1 抑制剂

高水平糖皮质激素能促进糖异生, 降低组织对胰岛素的敏感性, 诱发胰岛素抵抗, 并与血脂异常、内脏肥胖密切相关。11 β -羟类固醇脱氢酶 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD) 是一种酶, 有两种亚型, 分别为 11 β -HSD1 和 11 β -HSD2。11 β -HSD1 是糖皮质激素调节酶, 在肝脏、脂肪、骨骼肌、胰岛等主要代谢组织中具有高表达^[26]。11 β -HSD1 能催化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。11 β -HSD2 主要存在肾脏和结肠, 它的作用与 11 β -HSD1 相反, 通过转化活性的皮质醇为无活性的皮质酮而使糖皮质激素失活^[27]。11 β -HSD1 基因敲除的小鼠, 对肝脏以及脂肪胰岛素敏感性显著增加, 而且它们的过氧化物酶体增值物激活受体 (PPAR)- γ 的表达也显著增加^[28]。抑制 11 β -HSD1 能降低糖皮质激素活性, 改善胰岛素抵抗, 减少肝糖输出, 达到控制血糖的目的。此外, 抑制 11 β -HSD1 还有降低体质量的潜力^[29]。因而 11 β -HSD1 有潜力成为糖尿病治疗的新的药物靶点。

目前, 该类药物中已有勃林格殷格翰公司与 Vitae 公司联合开发的 VTP-34072 (BI-135585) 进入 II 期临床, 并有多化合物处于临床前研究^[9], 见表 7。

除了以上靶点外, 还有一些的靶点, 如胰岛淀粉样多肽 (IAPP)、GPBAR1 (TGR5)、ERR- α 、GPR109A、GSK-3 β 等, 虽然它们尚处于研发初期, 但它们在降糖、控糖或保护胰岛 β 细胞方面能力的证据越来越多, 或许未来有可能成为抗糖尿病药物的潜在靶点。

8 结语

虽然, 针对葡萄糖激酶、胰高血糖素受体等靶点还未有上市药物, 离临床应用还有很大的距离, 但是它们每类中都有品种进入了 I、II 期临床研究, 并有多化合物处在临床前研究之中。而且, 其中有多款化合物已有辉瑞、礼来等跨国大制药企业参与, 提示这些靶点未来有可能成为 2 型糖尿病药物研发的一个方向。

表 7 研发中的 11 β -HSD1 抑制剂

Table 7 11 β -HSD1 inhibitors in R&D

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,	洛克菲勒大学; Wenzhou Medical College\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

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67-S74.
- [2] International Diabetes Federation. 国际糖尿病联盟 (IDF) 糖尿病地图 (第 6 版) [EB/OL]. (2013-12-10). [2015-01-02]. http://www.idf.org/sites/default/files/ZH_6E_Atlas_full.pdf.
- [3] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] 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.
- [5] 刘永贵, 田红, 解学星, 等. 治疗 2 型糖尿病的非胰岛素类药物的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(2): 108-113.
- [6] 郝晨伟, 李正翔. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(5): 463-471.
- [7] Matschinsky F M, Zelent B, Doliba N M, *et al.* Research and development of glucokinase activators for diabetes therapy: theoretical and practical aspects [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(203): 357-401.
- [8] Pal M. Recent advances in glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Drug Discov Today*, 2009, 14(15/16): 784-792.
- [9] Thomson Reuters. Cortellis [DB/OL]. [2014-12-13].

- <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/>.
- [10] Meininger G E, Scott R, Alba M, *et al.* Effects of MK-0941, a novel glucokinase activator, on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(12): 2560-2566.
- [11] D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(Suppl 1): 126-132.
- [12] Hancock A S, Du A, Liu J, *et al.* Glucagon deficiency reduces hepatic glucose production and improves glucose tolerance in adult mice [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(8): 1605-1614.
- [13] Conarello S L, Jiang G, Mu J, *et al.* Glucagon receptor knockout mice are resistant to diet-induced obesity and streptozotocin-mediated beta cell loss and hyperglycaemia [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(1): 142-150.
- [14] Chu Z L, Jones R M, He H, *et al.* A role for beta-cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucose-dependent insulin release [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2601-2609.
- [15] Lauffer L M, Iakubov R, Brubaker P L. GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell [J]. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1058-1066.
- [16] Cornall L M, Mathai M L, Hryciw D H, *et al.* Is GPR119 agonism an appropriate treatment modality for the safe amelioration of metabolic diseases [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(4): 487-498.
- [17] Nunez D J, Bush M A, Collins D A, *et al.* Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: results from two randomized studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92494.
- [18] Coughlan K A, Valentine R J, Ruderman N B, *et al.* AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 241-253.
- [19] Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167-1174.
- [20] Ichimura A, Hirasawa A, Hara T, *et al.* Free fatty acid receptors act as nutrient sensors to regulate energy homeostasis [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 89(3/4): 82-88.
- [21] Shapiro H, Shachar S, Sekler I, *et al.* Role of GPR40 in fatty acid action on the beta cell line INS-1E [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(1): 97-104.
- [22] Takeda Pharmaceutical Company Limited. Takeda announces termination of fasiglifam (TAK-875) development [EB/OL]. (2013-12-27). [2014-12-13]. http://www.takeda.com/news/2013/20131227_6117.html
- [23] Johnson T O, Ermolieff J, Jirousek M R. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(9): 696-709.
- [24] Barr A J. Protein tyrosine phosphatases as drug targets: strategies and challenges of inhibitor development [J]. *Future Med Chem*, 2010, 2(10): 1563-1576.
- [25] Tiganis T, Kemp B E, Tonks N K. The protein-tyrosine phosphatase TCPTP regulates epidermal growth factor receptor-mediated and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(39): 27768-27775.
- [26] Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 1139-1206.
- [27] Gathercole L L, Lavery G G, Morgan S A, *et al.* 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: translational and therapeutic aspects [J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(4): 525-555.
- [28] Mondok A, Varga I, Glaz E, *et al.* 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in acromegalic patients with normal or impaired carbohydrate metabolism [J]. *Steroids*, 2009, 74(9): 725-729.
- [29] Stimson R H, Walker B R. The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome [J]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2013, 15(2): 37-48.