

## 白藜芦醇类似物的合成及抗糖尿病活性

关 丽<sup>1</sup>, 李小宁<sup>2</sup>, 李爱云<sup>3</sup>, 苏琬真<sup>3</sup>, 银瑞佳<sup>1</sup>, 高 璐<sup>1</sup>, 李伟泽<sup>1</sup>

(1 西安医学院药学院, 西安 710021; 2 陕西省药品和疫苗检查中心, 西安 710065; 3 山西医科大学生理学系/细胞生理学教育部重点实验室, 太原 030001)

**[摘要]** **目的:**合成白藜芦醇类似物,考察其抗糖尿病活性及作用机制。**方法:**以不同取代的苯胺和不同取代的苯甲醛为原料,在乙醇回流下合成了白藜芦醇类似物,并测试其在棕榈酸(palmitic acid, PA)刺激下对胰岛 $\beta$ 细胞的保护作用,同时探究优势化合物抗糖尿病的作用机制。**结果:**大部分化合物在PA刺激下对胰岛 $\beta$ 细胞有保护作用,化合物JA10和JA12具有明显的细胞保护作用。分子机制研究显示,化合物JA10和JA12可以减少PA刺激下细胞内活性氧的生成,同时可以抑制炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的基因表达。**结论:**白藜芦醇类似物JA10和JA12是潜在的抗糖尿病新化学实体。

**[关键词]** 糖尿病;白藜芦醇类似物;胰岛 $\beta$ 细胞保护作用;作用机制

**[中图分类号]** R914.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1768-06

## Synthesis of resveratrol analogues and evaluation of their anti-diabetic activity

GUAN Li<sup>1</sup>, LI Xiao-ning<sup>2</sup>, LI Ai-yun<sup>3</sup>, SU Wan-zhen<sup>3</sup>, YIN Rui-jia<sup>1</sup>, GAO Lu<sup>1</sup>, LI Wei-ze<sup>1</sup>

(1 College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2 Shaanxi Pharmaceutical and Vaccine Inspection Center, Xi'an 710065, China; 3 Key Laboratory of Cellular Physiology, Ministry of Education/Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To synthesize resveratrol analogues and investigate their anti-diabetic activity and related mechanism. **Methods:** Using different substituted anilines and different substituted benzaldehydes as raw materials, resveratrol analogs were synthesized under ethanol reflux, and their protective effects on pancreatic  $\beta$  cells were tested under the stimulation of palmitic acid (PA). The anti-diabetic mechanism of the dominant compounds was explored. **Results:** Most of the compounds have protective effects on pancreatic  $\beta$  cells, and the compounds JA10 and JA12 have significant cytoprotective effects. Molecular mechanism studies showed that the compounds JA10 and JA12 reduced the generation of reactive oxygen, and inhibited the gene expression of inflammatory factors IL-1 $\beta$  and IL-6. **Conclusion:** The resveratrol analogs JA10 and JA12 are potential antidiabetic new chemical entities.

**[Key words]** diabetes; resveratrol analogues; pancreatic  $\beta$ -cells protection; molecular mechanism

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的慢性代谢疾病。根据国际糖尿病联盟的最新数据显示,2021年成年人糖尿病确诊人数达到5.37亿,预计到2030年将增至6.43亿,到2045年将增至7.83亿<sup>[1]</sup>,严重

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(82004075);陕西高校青年创新团队建设资助项目(陕教[2019]90号);西安医学院科技创新团队配套(2021TDPT04);药理学省级重点学科建设项目重点资助项目(2016YXXX01, 2016YXXX07);西安医学院大学生创新创业训练项目(121521073);陕西省科技厅资助项目(2013-JC-QN-0827)

**[作者简介]** 关丽,女,副教授,研究方向:新药设计合成与筛选。联系电话:(029)86177539,E-mail:guanli0246@163.com。

**[通讯作者]** 李伟泽,男,教授,研究方向:新药研究与开发。联系电话:(029)86177039,E-mail:weizeli@126.com。

危害人类健康并造成严峻的社会经济负担。2型糖尿病患者约占所有糖尿病病例的90%以上,其持续的高血糖症状导致多种糖尿病并发症的发生发展<sup>[2]</sup>。近年来,研究表明脂肪酸代谢紊乱导致胰岛β细胞分泌胰岛素相对不足是导致2型糖尿病患者血糖水平升高的主要原因<sup>[3]</sup>。因此,开发能够保护胰岛β细胞功能免受脂肪酸代谢损伤的新药是2型糖尿病重要的治疗方案和策略。

天然白藜芦醇具有抗炎<sup>[4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>、抗糖尿病<sup>[6]</sup>等生物活性,但由于其吸收不良、生物利用度低和代谢快速<sup>[7]</sup>,不能作为药物直接使用,因此对白藜芦醇分子进行化学结构修饰可能得到活性更强的衍生物。有文献报道,希夫碱结构单元是治疗糖尿病的活性片段<sup>[8-9]</sup>,因此本文将白藜芦醇的烯炔双键改变为希夫碱结构,设计合成一系列白藜芦醇类似物;通过测试其对棕榈酸(palmitic acid, PA)刺激下胰岛β细胞的保护作用,筛选出白藜芦醇类似物中具有明显抗糖尿病活性的优势化合物,进一步进行机制研究考察优势化合物对炎症因子和活性氧簇的影响,报道如下。白藜芦醇化学结构式见图1。

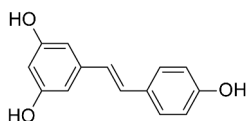


图1 白藜芦醇的化学结构式

## 材 料

### 1 仪器

NMR Avance-300MHz 核磁共振仪(德国 Bruker

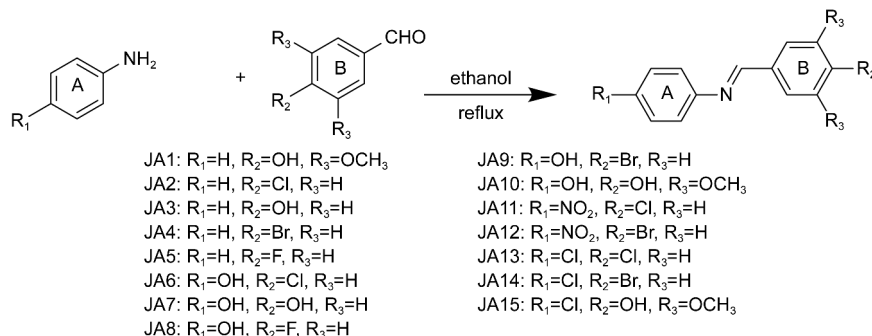


图2 白藜芦醇类似物的合成路线

**1.1 (E)-2,6-二甲氧基-4-(苯基亚氨基)甲基苯酚(JA1)** 淡黄色结晶,产率为89.6%,mp:174.5℃~

公司);ESI-MS 质谱仪(美国 Angilent 公司);TR6000 全自动酶标仪(深圳雷杜公司);SW-CJ-2FD 超净工作台(苏净集团苏州安泰空气技术有限公司);HF90/HF240 型 CO<sub>2</sub> 培养箱(香港力康生物科技控股集团);SC-3610 离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);LightCycler<sup>®</sup> 96 Real-Time PCR 系统(美国 Roche 公司);IX73P1F 倒置荧光显微镜(日本 Olympus 公司)。

### 2 试剂

所有取代苯甲醛和取代苯胺均购自阿拉丁公司;二甲基亚砜(DMSO,国药集团化学试剂有限公司);硅胶 GF254 薄层预制板(青岛海洋化工厂);柱层析硅胶(上海谱振生物科技有限公司);所有使用的试剂均为化学或分析纯,一般均不经纯化直接使用。小鼠胰岛β细胞 Min6[青旗(上海)生物科技发展有限公司];DMEM 培养基(Hyclone)、胎牛血清(Gibco)、细胞增殖检测试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)和活性氧(ROS)检测试剂盒均购自大连美仑生物技术有限公司;白介素(IL)-1β, IL-6, β-actin 引物和总 RNA 提取试剂、反转录及扩增试剂均购自日本 TaKaRa 公司。

## 方法与结果

### 1 合成部分

白藜芦醇衍生物的制备方法见图2。具体合成方法为:以不同取代的苯胺和不同取代的苯甲醛为原料,用无水乙醇作溶剂,在80℃加热回流条件下合成15个具有相同结构不同取代基的白藜芦醇类似物。

175℃;<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.15(1H, br. s, OH), 8.64(1H, s, N=CH), 7.41(2H, t, J =

7.7 Hz, H-2, 6), 7.26(2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2', 6'), 7.23(3H, m, H-1, 3, 5); ESI-MS  $m/z$  258.1  $[M + H]^+$ 。

**1.2 (E)-1-(4-氯苯基)-N-苯基甲亚胺 (JA2)** 淡黄色结晶, 产率为 73.20%, mp: 59 °C ~ 61 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.64 (1H, s, N = CH), 7.97(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', 5'), 7.60(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', 6'), 7.43(2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2, 6), 7.28(2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-1, 3); ESI-MS  $m/z$  216.1  $[M + H]^+$ 。

**1.3 (E)-4-((苯基亚氨基)甲基)苯酚 (JA3)** 淡黄色结晶, 产率为 84.8%, mp: 194 °C ~ 196 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.14 (1H, br. s, OH), 8.45(1H, s, CH = N), 7.77(2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2, 6), 7.39(2H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-3, 5), 7.19(3H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2, 4, 6), 6.88(2H, d,  $J = 8.56$  Hz, H-3', 5'), ESI-MS  $m/z$  198.1  $[M + H]^+$ 。

**1.4 (E)-1-(4-氟苯基)-N-苯基甲亚胺 (JA4)** 橙黄色结晶, 产率为 85.9%, mp: 70 °C ~ 73 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.63(1H, s, N = CH), 7.89(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', 5'), 7.74(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', 6'), 7.43(2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3, 5), 7.27(3H, t,  $J = 8.3$  Hz, H-2, 4, 6); ESI-MS  $m/z$  200.1  $[M + H]^+$ 。

**1.5 (E)-1-(4-溴苯基)-N-苯基甲亚胺 (JA5)** 白色结晶, 产率为 86.1%, mp: 39 °C ~ 40 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.63(1H, s, N = CH), 7.98(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', 5'), 7.83(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', 6'), 7.48(2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3, 5), 7.32(3H, t,  $J = 8.3$  Hz, H-2, 4, 6); ESI-MS  $m/z$  260.0  $[M + H]^+$ 。

**1.6 (E)-4-((4-氯亚苄基)氨基)苯酚 (JA6)** 淡黄色结晶, 产率为 84.5%, mp: 178.5 °C ~ 181 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.59 (1H, s, OH), 8.64(1H, s, CH = N), 7.92(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', 5'), 7.57 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', 6'), 7.23(2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3, 5), 6.82 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2, 6); ESI-MS  $m/z$  232.1  $[M + H]^+$ 。

**1.7 (E)-4-((4-羟基苄基)氨基)苯酚 (JA7)** 淡黄色结晶, 产率为 81.05%;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.04 (H, br. s, 4'-OH), 9.41 (H, br. s, 1'-OH), 8.45 (1H, s, CH = N), 7.96(2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', 5'), 7.12(2H, d,  $J = 8.48$  Hz, H-2', 6'), 6.87(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3, 5), 6.78

(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2, 6); ESI-MS  $m/z$  214.1  $[M + H]^+$ 。

**1.8 (E)-4-((4-氟亚苄基)氨基)苯酚 (JA8)** 淡黄色结晶, 产率为 81.7%, mp: 209 °C ~ 212 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.54 (H, br. s, OH), 8.62(1H, s, CH = N), 7.96(2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3', 5'), 7.34 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2', 6'), 7.21(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3, 5), 6.82(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2, 6); ESI-MS  $m/z$  216.1  $[M + H]^+$ 。

**1.9 (E)-4-((4-溴亚苄基)氨基)苯酚 (JA9)** 淡黄色结晶, 产率为 77.47%, mp: 150 °C ~ 151 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.58 (H, br. s, OH), 8.62(1H, s, CH = N), 7.85(2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3', 5'), 7.71(2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-2', 6'), 7.23(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3, 5), 6.82(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2, 6); ESI-MS  $m/z$  276.0  $[M + H]^+$ 。

**1.10 (E)-4-(((4-羟基苯基)亚氨基)甲基)-2,6-二甲氧基苯酚 (JA10)** 橙黄色结晶, 产率为 80.67%, mp: 202 °C ~ 205 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.43 (H, br. s, 1-OH), 9.02 (1H, br. s, 4'-OH), 8.45 (1H, s, CH = N), 7.20(2H, s, H-2', 6'), 7.14(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3, 5), 6.79(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2, 6), 3.84(6H, s, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$  274.1  $[M + H]^+$ 。

**1.11 (E)-1-氯-4-(4-硝基苯乙烯基)苯 (JA11)** 淡黄色结晶, 产率为 88.32%, mp: 218 °C ~ 220 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.67(1H, s, CH = N), 8.28(2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', 5'), 7.99(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3, 5), 7.631(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2, 6), 7.45(2H, s,  $J = 8.8$  Hz, H-2', 6'); ESI-MS  $m/z$  261.0  $[M + H]^+$ 。

**1.12 (E)-1-溴-4-(4-硝基苯乙烯基)苯 (JA12)** 白色结晶, 产率为 86.67%, mp: 156 °C ~ 160 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.67(1H, s, CH = N), 8.30(2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-3', 5'), 7.94(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3, 5), 7.78(2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2, 6), 7.47(2H, s,  $J = 8.9$  Hz, H-2', 6'); ESI-MS  $m/z$  305.0  $[M + H]^+$ 。

**1.13 (E)-N,1-双(4-氯苯基)甲亚胺 (JA13)** 淡黄色结晶, 产率为 81.1%, mp: 160 °C ~ 161 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.67 (1H, s, CH = N), 7.97(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3', 5'), 7.62(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2', 6'), 7.50(2H, d,  $J =$

8.7 Hz, H-2, 6), 7.33(2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3, 5); ESI-MS  $m/z$  250.1  $[M + H]^+$ 。

**1.14 (E)-1-(4-溴苯基)-N-(4-氯苯基)甲酰胺 (JA14)** 白色结晶,产率为 77.34%, mp:108 °C ~ 110 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.66 (1H, s, CH = N), 7.90(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3', 5'), 7.76(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2', 6'), 7.50(2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2, 6), 7.33(2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3, 5); ESI-MS  $m/z$  294.0  $[M + H]^+$ 。

**1.15 (E)-4-(((4-氯苯基)亚氨基)甲基)-2,6-二甲氧基苯酚 (JA15)** 橙黄色结晶,产率为 77.52%, mp:136 °C ~ 137 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.57(1H, br. s, OH), 8.50(1H, s, CH = N), 7.46(2H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-2, 6), 7.26(2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3, 5), 7.24(2H, s, H-2', 6'), 6.0(6H, s,  $2 \times \text{OCH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$  292.1  $[M + H]^+$ 。

## 2 活性部分

**2.1 细胞培养及药物配制** 胰岛  $\beta$  细胞 (Min6 细胞) 培养于 37 °C、含 5%  $\text{CO}_2$  的培养箱中,细胞融合度达 80% 时用于细胞传代或接种于细胞培养板中。

采用 PBS 配制 10% 牛血清白蛋白 (BSA); PA 粉末用乙醇溶解后加入 50  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  NaOH 溶液配制成 30  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的工作液,临用前用含 0.55% fatty acid free-BSA 的 DMEM 稀释至所需浓度;化合物用 DMSO 溶解并用 PBS 稀释成 10  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的工作液,临用前用 DMEM 稀释至所需浓度。

**2.2 实时定量 PCR** Min6 细胞接种于 6 孔板中于细胞孵箱培养过夜,加入终浓度为 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的化合物溶液并加入终浓度为 0.3  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 PA 孵育 24 h 后,每孔加入 800  $\mu\text{L}$  TRIzol 提取 mRNA;根据 RNA 反转录试剂盒说明书反转为 cDNA,并根据 RNA 扩增试剂盒说明书采用荧光定量 PCR 仪扩增。 $\beta$ -actin 作为对照基因。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	CGCAGCAGCACATCAACAAGAGC	TGTCTCATCCTGGAAGTCCACG
<i>IL-6</i>	CCACTTCACAAAGTCGGAGGCTTA	TGCAAAGTGCATCATCGTTGTTC
<i><math>\beta</math>-actin</i>	CACTATTGGCAACGAGCGGTTCCG	ACGGATGTCAACGTCACACT

**2.3 统计学分析** 实验结果用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析,数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2.4 测定 PA 刺激下化合物对细胞的保护作用

胰岛  $\beta$  细胞分泌的胰岛素能够发挥降血糖作用。因此,降糖药物具有胰岛  $\beta$  细胞保护作用。PA 诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡是常用的体外糖尿病损伤模型造模方法<sup>[10]</sup>。通过对比化合物组和 PA 损伤模型组的细胞活力,判断化合物是否对胰岛  $\beta$  细胞有保护作用。

Min6 细胞融合度达到 80% 时,将细胞均匀接种于 96 孔培养板中,于 37 °C,5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养过夜。加入化合物和 PA 处理 24 h 后采用 CCK-8 试剂测定细胞活力,结果见表 2。可以看出化合物 JA6,JA7,JA9,JA10 和 JA12 均对 PA 刺激下胰岛  $\beta$  细胞有保护作用,其中化合物 JA10 和化合物 JA12 的活性较强,因此进一步研究了其保护胰岛  $\beta$  细胞的作用机制。

表 2 白藜芦醇类似物的抗凋亡活性

化合物编号	细胞存活率/%	化合物编号	细胞存活率/%
JA1	41.7	JA9	59.8
JA2	47.4	JA10	103.6
JA3	47.5	JA11	37.2
JA4	42.8	JA12	63.4
JA5	42.6	JA13	46.6
JA6	51.9	JA14	43.0
JA7	54.9	JA15	43.3
JA8	43.0	PA 模型组	43.8

**2.5 活性氧簇抑制活性测试** ROS 是调节生理细胞功能的重要信号分子<sup>[11]</sup>。然而,过量 PA 产生过量的 ROS 会导致氧化应激和细胞死亡<sup>[12]</sup>。ROS 不仅可以直接损伤细胞或组织,还可以间接激活一系列与损伤相关的信号通路。胰岛  $\beta$  细胞对氧化应激高度敏感,因此,通过荧光显微镜观察细胞内 ROS 的含量可以判断化合物是否通过减少细胞内 ROS 的生成发挥其细胞保护作用。如图 3 所示,与空白组细胞

相比,PA 模型组明显增加了细胞内 ROS 的产生,而化合物 JA10 和 JA12 可以抑制 ROS 的产生,显著降

低细胞内 ROS 水平,因此化合物 JA10 和 JA12 可能通过抑制 ROS 的生成发挥其细胞保护作用。

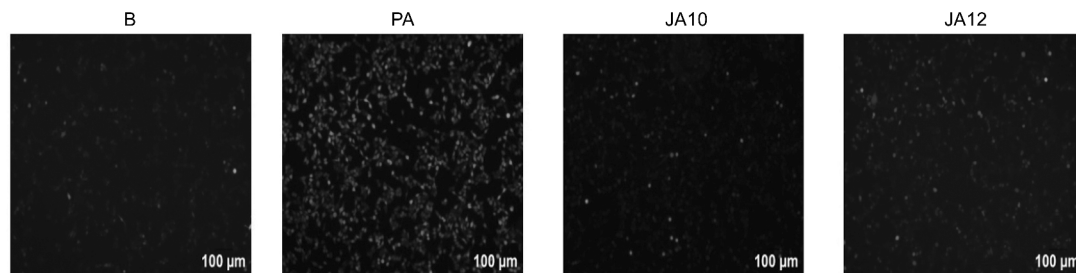
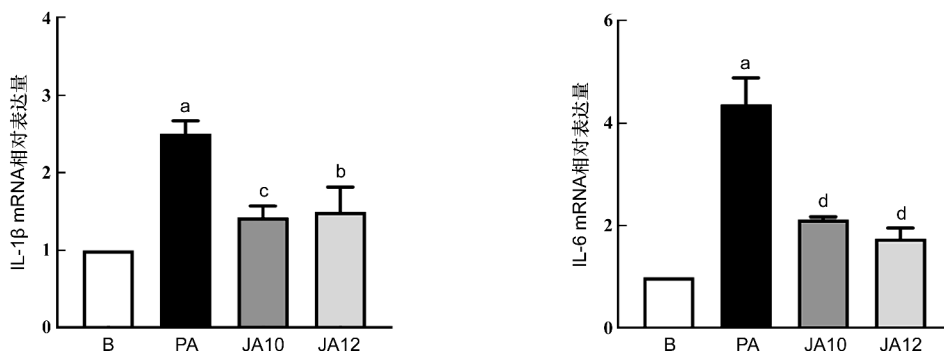


图3 化合物 JA10 和 JA12 减少 PA 诱导的 Min6 细胞中 ROS 的产生

**2.6 炎症因子基因表达的影响** 饱和脂肪酸可以通过直接激活和继发于氧化和内质网应激的方式触发胰岛  $\beta$  细胞中的炎症通路<sup>[13]</sup>。炎症细胞因子(如 IL-1 $\beta$ , IL-6)的表达可能潜在地诱导胰岛  $\beta$  细胞功能障碍或细胞凋亡,并与 2 型糖尿病的发病机制密切相关<sup>[14]</sup>。如图 4 所示,与空白组细胞相比,

PA 处理组显著增加 Min6 细胞中炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因的表达,而化合物 JA10 和 JA12 能够降低暴露于 PA 的 Min6 细胞中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因的表达,显示出其抗炎活性。因此化合物 JA10 和 JA12 可能通过抑制炎症反应发挥其细胞保护作用。



B:空白组;PA:PA 处理组;JA10,JA12:化合物组;与 B 组比较,a: $P < 0.001$ ;与 PA 组比较,b: $P < 0.05$ ,c: $P < 0.01$ ,d: $P < 0.001$

图4 化合物 JA10 和 JA12 抑制炎症细胞因子的基因表达( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 4$ )

## 讨 论

本研究以不同取代的苯甲醛和苯胺为原料,在乙醇回流条件下得到 15 个白藜芦醇类似物 JA1 ~ JA15,并考察了它们对 PA 刺激下的胰岛  $\beta$  细胞的保护作用。活性结果显示,化合物 JA6, JA7, JA9, JA10 和 JA12 均对 PA 刺激下胰岛  $\beta$  细胞有保护作用。构效关系分析表明:当 A 环中  $R_1$  为羟基时,除了 B 环为 F 取代的化合物,其余都表现出了明显的胰岛  $\beta$  细胞保护作用,当 B 环  $R_3$  取代也有羟基时(即化合物 JA10),活性最强,提示化合物中羟基越多,活性越强。此外 JA12 中  $R_1$  为硝基、 $R_2$  为溴时,

也表现出了较好的活性。

以 JA10 和 JA12 为代表化合物,考察其对 ROS 的抑制作用和对细胞炎症因子表达的影响。结果表明,化合物 JA10 和 JA12 均可以抑制 PA 刺激下 ROS 的产生,同时降低 PA 刺激下 Min6 细胞中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 基因的表达,显示出它们显著的抗氧化和抗炎活性。后续将主要针对 JA10 和 JA12 抗氧化和抗炎的信号通路进行深入研究。

## [参 考 文 献]

- [1] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas[M]. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
- [2] PAPTAEODOROU K, BANACH M, BEKIARI E, et al. Com-

- plications of diabetes 2017 [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3086167.
- [3] JOHNSTON LW, HARRIS SB, RETNAKARAN R, *et al.* Association of NEFA composition with insulin sensitivity and beta cell function in the Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation (PROMISE) cohort [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 821 – 830.
- [4] MENG TT, XIAO DF, MUHAMMED A, *et al.* Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol [J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 229.
- [5] XIA N, DAIBER A, FÖRSTERMANN U, *et al.* Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12): 1633 – 1646.
- [6] HUANG DD, SHI GJ, JIANG YP, *et al.* A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109767.
- [7] PEDROSO J, SCHNEIDER SE, LIMA-REZENDE CA, *et al.* Evaluation of resveratrol and piceatannol anticonvulsant potential in adult zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(11): 3250 – 3260.
- [8] AFZAL HR, KHAN NUH, SULTANA K, *et al.* Schiff bases of pioglitazone provide better antidiabetic and potent antioxidant effect in a streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rodent model [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(6): 4470 – 4479.
- [9] JAMIL W, SHAIKH J, YOUSUF M, *et al.* Synthesis, anti-diabetic and in silico QSAR analysis of flavone hydrazide Schiff base derivatives [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021: 1 – 16.
- [10] ZHENG S, CHEN NX, KANG XJ, *et al.* Irisin alleviates FFA induced  $\beta$ -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 740 – 751.
- [11] REN Y, SHEN HM. Critical role of AMPK in redox regulation under glucose starvation [J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101154.
- [12] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(11): 915 – 932.
- [13] LYTRIVI M, IGOILLO-ESTEVE M, CNOP M. Inflammatory stress in islet  $\beta$ -cells: therapeutic implications for type 2 diabetes? [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 40 – 45.
- [14] ROHM TV, MEIER DT, OLEFSKY JM, *et al.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 31 – 55.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-11-03