

钒配合物的生物效应、分子机制和药物发现

董雅琼^{1,2}, 张悦^{1,2}, 杨晓达^{1,2*}

(1. 北京大学医学部药学院化学生物学系暨天然药物和仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 2. 北京大学国家中医药管理局中药配伍减毒重点实验室, 北京 100191)

[摘要] 钒化合物可以通过改善葡萄糖和脂质代谢, 促进胰岛素信号转导, 发挥降血糖以及胰岛素保护作用; 同时, 其还能抑制多种肿瘤的增殖和诱导肿瘤细胞凋亡, 并通过多种作用方式限制肿瘤细胞的侵袭和转移。钒配合物具有良好的药理学特性, 在生理介质中, 可以通过复杂的物种变化与各种细胞内靶标相互作用。过去 20 年, 研究者对钒化合物生物活性及其分子机制获得了较为深入的认识, 从而推动了该类化合物的理性分子设计和药物发现。综述钒化合物抗糖尿病和抗肿瘤的药理作用及潜在分子机制研究, 并简述其药物设计及药物发现的策略。

[关键词] 钒配合物; 糖尿病; β -细胞保护; 氧化应激; 神经保护; 抗肿瘤

[中图分类号] O614.511; R914.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 04-0256-13

Bioactivity, Molecular Mechanism and Drug Discovery of Vanadium Complexes

DONG Yaqiong^{1,2}, ZHANG Yue^{1,2}, YANG Xiaoda^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs & Department of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center; 2. State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory of Chinese Medicine Compatibility and Toxicity Reduction, Peking University, Beijing 100191, China)

[Abstract] Vanadium compounds can improve the glucose and lipid metabolism, and promote insulin signal transduction, thus exerting hypoglycemic effects and insulin protection. At the same time, they can inhibit the proliferation of tumors, induce tumor apoptosis, and limit the invasion and metastasis of tumor cells through a variety of ways. With their good pharmacokinetic properties, vanadium complexes in physiological media may interact with a variety of intracellular targets through a complex speciation change. In the past two decades, great progress has been made in the study of the biological activities and molecular mechanisms of vanadium compounds, which accelerated its rational drug design and discovery. This paper reviews the pharmacological action and potential molecular mechanism of vanadium compounds against diabetes and tumors, as well as the strategy for drug design and discovery of vanadium compounds.

[Key words] vanadium; diabetes; β -cell protection; oxidative stress; neuroprotection; anti-tumor effect

钒是重要的生命必需元素之一, 在元素周期表中处于 V B 族, 属于过渡金属。钒的价层电子结构为 $3d^34s^2$, 具有 +3、+4 和 +5 多种化合价态, 其中一些典型钒化合物结构如图 1 所示。在一些海洋生物中, 钒可作为卤素氧化酶的活性中心, 并以 +3 价的离子 (V^{3+}) 存储于细胞中^[1]。而在高等动物体内, 钒通常以结合 ATP 的形式存在, 但生理意义尚不明确。在细胞和生理介质中, 钒主要以 +4 价的

VO^{2+} 氧钒离子 (vanadyl) 配合物以及 +5 价的钒酸根 (vanadate) 或多聚钒酸根的形式存在。

根据离子的相似性作用原理^[2], 钒化合物具有广泛和多样的生物活性, 可干预体内钙、铁和磷酸盐代谢过程和细胞氧化还原调节。因此, 钒化合物具有多种药理活性, 如降糖^[3]、减肥^[4]、心脏保护^[5]、神经保护^[6]和促伤口/骨愈合^[7]等。目前对钒化合物类药物的研究主要集中于其抗糖尿病和抗肿瘤活性, 特别是前者, 得到了广泛的关注^[8-9]。

1 钒化合物的抗糖尿病作用和分子机制

早在 1899 年, 钒酸盐饮水就被用来治疗糖尿病患者^[10]。20 世纪 80 年代, 钒化合物的类胰岛素样作用得到确认, 因此成为抗糖尿病候选化合

接受日期: 2019-10-16

项目资助: 国家自然科学基金面上项目 (No. 21571006, No. 21771010)

*** 通讯作者:** 杨晓达, 教授;

研究方向: 化学生物学和药物发现;

Tel: 010-82805611; **E-mail:** xyang@bjmu.edu.cn

物而受到研究者广泛关注^[11-12]。20世纪90年代, 研究人员将联麦氧钒 [bis(maltolato)oxovanadium, BMOV]^[13] 及其乙基衍生物——乙基麦芽酚氧钒 [bis(ethylmaltolato)oxovanadium, BEOV, 研发代号: AKP-020] 作为新型胰岛素增强剂 (结构式如图1), 开展了其临床治疗2型糖尿病的工作^[3,14]。遗憾的是, AKP-020最终因商业和潜在安全性因素于2009年终止于II期临床研究。

不过, 在过去20年中, 钒制剂作为食物补充剂以及2型糖尿病和并发症的替代药物而得到广泛应用^[15]。多项体内外研究不断证实了钒化合物的降血糖作用^[3]。钒化合物降糖制剂的优点包括: 可口服、对1型和2型糖尿病均有效、降糖作用持久, 且对防治糖尿病代谢综合征有益。实际上, 钒化合物在降糖的同时, 也发挥了胰岛 β 细胞保护^[16-17]、心脏保护^[5]、抗抑郁和神经保护^[6]、改善脂代谢^[18]、改善细胞抗氧化系统^[19]和改善伤口愈合^[7]等综合抗糖尿病疗效。

在BEOV的临床试验期间, 其配合物的药动学

(pharmacokinetics, PK) 特性获得了很好的阐明^[14]。总结目前的研究发现, 钒化合物吸收后, 根据其配合物的稳定性, 会与生物介质发生配体交换。在细胞中, 主要以大量的+4价离子及其配合物(90%~95%)及少量的+5价配合物(5%~10%)的形式存在^[20-21]。氧钒配合物通常形成一水合配合物, 几何结构在方锥体和八面体结构之间达到平衡^[22-24]。在血清中, 钒配合物及其水合形式可结合多种血清蛋白, 如转铁蛋白、白蛋白和免疫球蛋白^[25-26], 主要以钒-配体-人血清白蛋白(V^{IV}OL-HSA)三元配合物的形式存在^[25]。白蛋白和转铁蛋白均能促进体内钒的转运, 但白蛋白可能是更重要的药物载体^[27]。钒配合物一般具有中等至良好的生物膜渗透性[表观渗透系数(P_{app}) $> 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$]^[28-29]。BMOV的绝对口服生物利用度为21%~35%^[24, 30-31], 与生物膜渗透性最好的双乙酰丙酮氧钒[bis(acetylacetonato)oxovanadium, VO(acac)₂] (结构式如图1)的生物利用度相当, 这可能与钒配合物的药动学曲线上似乎存在的一个表观“存储池”有关。

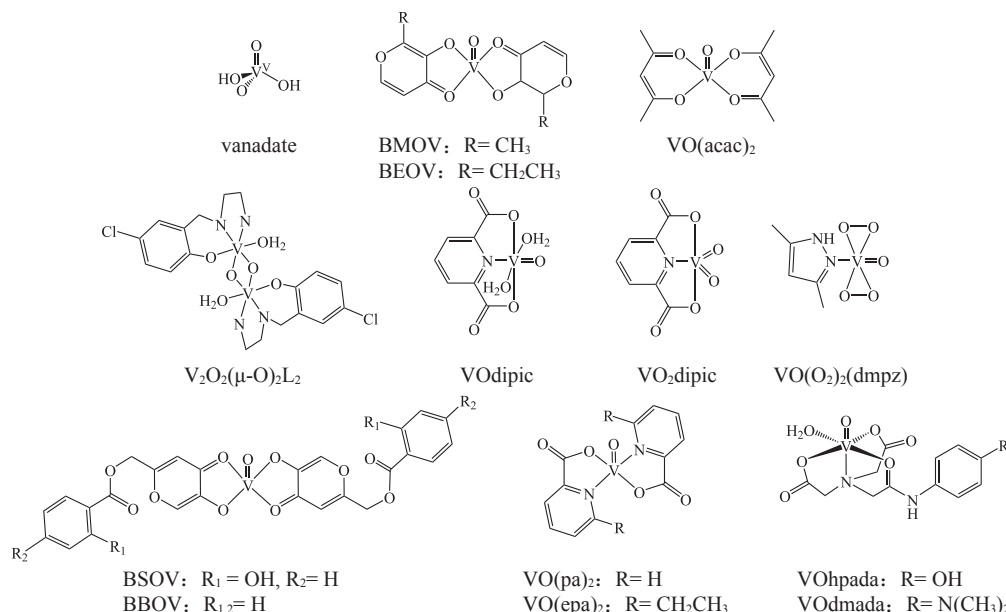


图1 典型抗糖尿病钒化合物的化学结构式

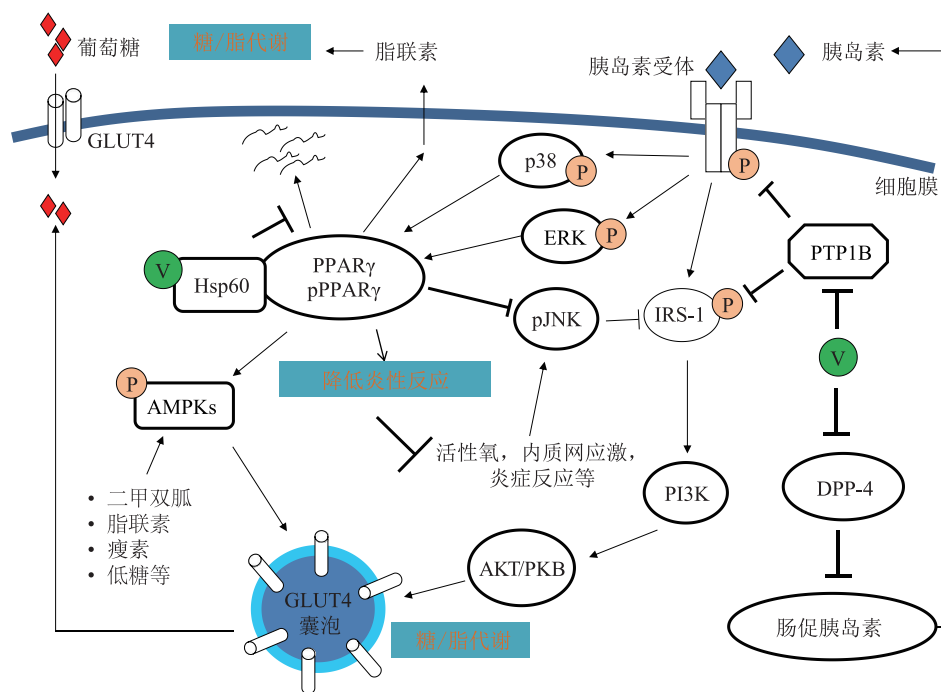
Figure 1 Structures of typical anti-diabetic vanadium compounds

钒化合物的有效降糖剂量介于0.05~0.6 mmol·kg⁻¹·d⁻¹, 但当剂量超过0.2 mmol·kg⁻¹·d⁻¹时, 大多数钒化合物会导致食欲抑制, Malabu等^[32]发现, 该作用抑制于下丘脑食欲中枢, 而非胰岛素样作用,

可能是钒化合物发挥减肥作用的原因。研究表明: 钒化合物可在转录水平调节多种糖尿病致病基因^[33]的表达, 包括糖代谢、脂代谢、氧化应激、肌肉结构、蛋白质分解和生物合成等代谢功能基因组。钒化合

物的作用主要表现为胰岛素增强和组织/细胞保护, 其作用的主要分子途径包括促胰岛素信号转导、降

低胰岛素抵抗、改善糖脂代谢(机制总结如图2所示)、胰岛素 β 细胞保护和神经保护作用。



GLUT4: glucose transporter 4 (葡萄糖转运蛋白4); Hsp60: heat shock protein 60 (热休克蛋白60); AMPKs: AMP-activated protein kinases (AMP依赖的蛋白激酶); PPAR γ : peroxisome-proliferator-activated receptor γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ); pPPAR γ : phosphorylated peroxisome-proliferator-activated receptor γ (磷酸化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ); ERK: extracellular regulated protein kinases (细胞外调节蛋白激酶); pJNK: phosphorylated c-Jun N-terminal kinase (磷酸化c-Jun氨基末端激酶); AKT/PKB: protein kinase B (蛋白激酶B); IRS-1: insulin receptor substrate-1 (胰岛素受体底物1); PI3K: phosphatidylinositol 3 kinase (磷脂酰肌醇3激酶); PTP1B: protein tyrosine phosphatase 1B (蛋白酪氨酸磷酸酶1B); DPP-4: dipeptidyl peptidase-4 (二肽基肽酶4)

图2 钒化合物的胰岛素增强作用的机制

Figure 2 Insulin enhancement mechanism of vanadium compounds

1.1 促胰岛素信号转导

胰岛素由胰腺 β 细胞分泌(见图2), 到达目标组织后, 胰岛素首先与胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合, IR是跨膜糖蛋白受体的 α 亚单位, 形成受体-配体复合物。然后激活 β 亚单位上的酪氨酸激酶并触发对接蛋白的激活, 即胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)^[34]。随后, IRS激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K), 从而导致蛋白激酶B(AKT/PKB)的激活, 进而激活葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)。此外, PI3K-AKT/PKB信号可能刺激重要的代谢功能, 如脂类、蛋白质和糖原的合成。总的来说, 胰岛素信号促进细胞中葡萄糖的利用。

钒化合物可能与胰岛素信号转导中的几个靶点相互作用, 其中一个公认的靶点是蛋白酪氨酸磷酸

酶1B(PTP1B), 它是一种通过脱磷酸化作用对IR和IRS的活性进行负调节的因子。研究表明: 与野生型小鼠相比, 持续高脂饮食的PTP1B基因敲除小鼠对肥胖的抵抗力和胰岛素敏感性增加^[35], 因此PTP1B被认为是治疗2型糖尿病的一个有希望的潜在治疗靶点。

钒酸盐是多种磷酸酶的非特异竞争性强抑制剂^[36-37]。钒化合物抑制PTP1B的机制是与酶活性中心结合。其结合模式是钒酸根呈三角双锥构型, 赤道氧原子与PTP1B的p环结合, 顶部位置分别与半胱氨酸残基Cys215的硫原子和底物肽的酪氨酸氧相结合; 研究发现, 基本上钒化合物-磷酸酶复合物中, 只有钒酸盐保留在特征结构中^[37]。这表明, 当钒配合物与磷酸酶作用时, 无论其原始结构如何, 配体的主要作用是将钒酸根传递到酶^[36]。即使+4价钒

配合物 BMOV 等, 在与 PTP1B 相互作用时, 其与酶活性中心结合的氧钒离子实际上都发生了形态变化, 转化为钒酸根。此外, 大多数钒配合物具有与钒酸盐类似的抑制活性, 其抑制常数 (K_i) 范围差别在 1 000 倍以内^[36]。不过, 钒配合物似乎在蛋白酪氨酸磷酸酶的同工酶 [T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 (T-cell protein tyrosine phosphatase, TCPTP), 巨核细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (megakaryocyte protein tyrosine phosphatase 2, PTPMEG2), 含 C-*Src* 同源序列的酪氨酸磷酸酶 SHP-1、SHP-2] 中, 对 PTP1B 的特异性略高^[38]。只是由于总体亲和力水平还是不够高 ($\lg K_i$ 为 5~7), 当钒化合物浓度在 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或以上时, 会诱导活性氧 (ROS) 水平升高^[39-44], 导致活性中心的 Cys 氧化失活, 从而使其作用复杂化。为此, Crans^[37] 观察到底物肽 DADEYL 存在下, 钒酸盐抑制剂的亲和力远高于所有其他钒化合物, 据此提出通过利用有机配体和磷酸酶之间的额外相互作用, 可以显著提高钒配合物的抑制效力和作用特异性。这一策略有望成为钒配合物磷酸酶抑制剂设计的通用策略。

PTP1B 的抑制曾被认为是钒化合物胰岛素增强效应的主要原因。然而, *PTP1B* 基因敲除大鼠的表型与用钒化合物^[37] 治疗的糖尿病大鼠表型并不相同。因此, 抑制 PTP1B 只是钒化合物的作用机制之一, 尤其是高浓度下的快速降糖作用。

1.2 降低胰岛素抵抗

胰岛素抵抗与肥胖和 2 型糖尿病密切相关, 2 型糖尿病最初可能表现为高胰岛素血症, 但随后表现为胰岛素不足和胰岛素抵抗^[45]。研究表明: 胰岛素抵抗是炎症、内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激、氧化应激、线粒体功能障碍和自噬失调等复杂相互作用的结果; 其中, 应激激活的 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 已越来越被认为是胰岛素抵抗的中枢介质^[46-47]。JNK 是 3 种主要的丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 之一, 可能是应激与代谢性疾病之间的关键联系蛋白。JNK 被磷酸化激活后, 导致 IRS-1 在一些丝氨酸残基如 Ser307 的磷酸化增加, 从而抑制下游 PI3K-AKT/PKB 信号传导过程 (见图 2); 抑制 JNK 活性能改善胰岛素抵抗

和葡萄糖耐受性^[46-47]。笔者课题组发现, 钒配合物在体内和体外均可抑制肝脏、脂肪和肌肉组织中的 JNK 活化^[48-50]。Niu 等^[50] 发现, VOdmada (结构见图 1) 可有效改善 B6-BKS (D)-Lepr^{db}/JNju (*db/db*) 胰岛素抵抗小鼠的高胰岛素血症, 同时提高其葡萄糖耐受性并使血糖水平正常化。钒配合物抑制 JNK 的分子机制可能与调节未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 有关。

钒配合物也能抑制二肽基肽酶-4 (DPP-4), 分子模拟表明, 钒配合物可以很好地嵌入 DPP-4 酶域的活性位点裂缝中^[51]。DPP-4 是一种负责肠促胰岛素 [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多肽 (gastric inhibitory peptide, GIP)] 降解的抗原酶; DPP-4 抑制剂可延长体内肠促胰岛素效应, 导致胰岛素分泌增加, 胃排空减少, 胰高血糖素降低, 从而降低血糖水平^[52-53]。DPP-4 目前是降糖药 (如西他列汀) 和某些生物活性药物如黄连素的靶点。

1.3 改善糖脂代谢

研究表明: 钒化合物可作为一般转录调节剂, 并使多种糖尿病致病基因的蛋白表达正常化, 其中包括许多葡萄糖/脂类代谢酶, 如肝葡萄糖转运蛋白 2、激素敏感脂肪酶、肌肉己糖激酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、丙酮酸激酶^[54-56]。钒化合物作为降糖药, 不仅可以降低血液循环中葡萄糖水平, 而且可以改善脂质代谢, 例如降低血脂水平 (即三酰甘油和胆固醇^[3, 54, 57]), 纠正低脂血症^[57], 降低游离脂肪酸 (FFA) 水平^[4]。

钒化合物降血糖和降血脂双重作用的分子机制尚未完全阐明。然而, PPAR γ 最近被认为是一个关键的作用靶点^[48-49, 58]。PPAR γ 调节脂肪细胞分化、脂/葡萄糖代谢和炎症过程^[59-60], 可通过 2 种途径激活: 胰岛素等激素^[61-62] 和 PPAR γ 配体激动剂 [如噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD)]^[63-65]。

激活 PPAR γ 可改善 2 型糖尿病患者全身 (脂肪、骨骼肌和肝脏) 胰岛素敏感性^[63-65]。不过, 脂肪组织被认为是 TZD 介导胰岛素敏感性作用的主要靶组织。在脂肪组织中, PPAR γ 活化促进脂肪生成,

从而降低血液循环中 FFA 的水平。在成熟脂肪细胞中, PPAR γ 活化诱导许多参与胰岛素信号转导的基因的表达并增加了脂联素的产生。脂联素是一种众所周知的胰岛素增敏激素, 可激活 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 信号且同时减少引起胰岛素抵抗的 TNF- α 和抵抗素的产生。此外, PPAR γ 还可以降低许多组织, 特别是心血管内皮的炎症反应。因此, PPAR γ 在糖尿病和其他代谢性疾病 (如血脂异常、脂肪变性等) 的药物发现中一直是有吸引力的靶标。

钒化合物可在纳摩尔至微摩尔浓度调控 PPAR γ 的表达和磷酸化修饰^[50, 66]。例如, 在 *db/db* 小鼠中, 其可上调脂肪、骨骼肌和胰腺组织^[48, 50, 58] 中的 PPAR γ 水平和下游基因如脂联素^[49, 58] 的表达, 进而在脂肪和骨骼肌中激活 AMPK 和 PPAR α 信号转导、促进能量平衡和糖脂代谢^[49, 58] (见图 2)。然而, 在肝组织^[50] 和 3T3-L1 前脂肪细胞^[4] 中, 钒配合物则降低 PPAR γ 水平。其中的生物学意义有待进一步阐明, 推测可能与抑制脂肪在肝脏沉积有关。但是在肝脏中, 钒化合物仍然能增加 AKT/PKB 活化和抑制 JNK 磷酸化^[50], 显示其降低了肝组织的胰岛素抵抗等活性。

钒化合物激活 PPAR γ 有 2 种可能途径。其一, 氧钒离子能以高亲和力 ($\lg K_i = 13 \sim 15$) 与相对分子质量为 60 000 的热休克蛋白 Hsp60 结合, 诱导 PPAR γ -Hsp60 蛋白相互作用^[48-49]。钒诱导的 PPAR γ -Hsp60 相互作用可以阻止 TNF- α 诱导的 PPAR γ 降解, 从而提高 PPAR γ 的蛋白质水平; 并且, 钒化合物可增强胰岛素或其他 PPAR γ 配体诱导的 PPAR γ 磷酸化, 而不改变磷酸化模式^[48]。其二, 钒化合物可抑制 Wnt3a^[67], 后者能抑制 PPAR γ 及其靶基因表达^[68]。钒抑制 Wnt3a 的原因尚不清楚。不过, Wnt3a 和 UPR^[69] 之间相互关联, 推测氧钒离子可能通过调节 UPR 信号转导抑制 Wnt3a (见图 3)。由于钒化合物诱导 PPAR γ 的上调和活化作用与 TZD 药物明显不同, 因此钒化合物不会产生 TZD 药物副作用^[64, 70], 这是钒化合物较 PPAR γ 配体激动剂的一个优势。

1.4 胰岛 β 细胞保护

钒化合物对 1 型糖尿病 [如链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病] 具有有效和长

期的降血糖作用。研究发现, 治疗后的动物都部分恢复了胰腺功能^[71]。研究表明: 钒化合物治疗维持 STZ 诱导的糖尿病大鼠的胰岛 β 细胞结构^[72], 并促进了 β 细胞的增殖和再生^[73]。钒化合物预防胰岛萎缩的效果优于胰岛素^[16-17], 而与葡萄糖毒性的缓解关系不大^[17]。因此钒化合物具有 β 细胞保护的作用, 这是与普通降糖药物相比的一个优点。

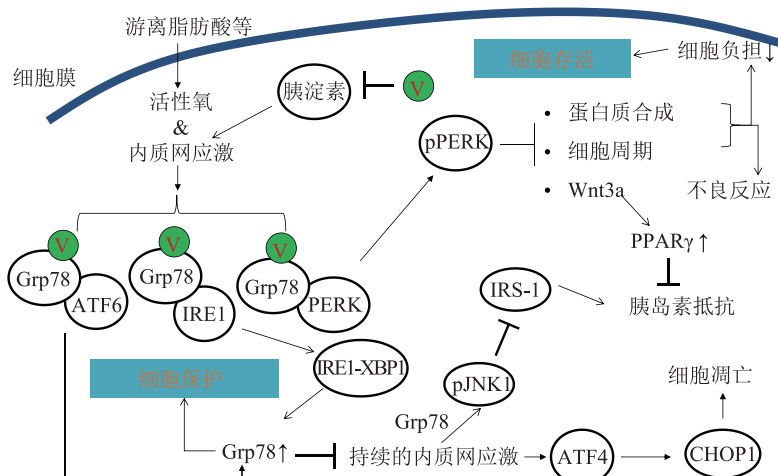
钒化合物对胰腺 β 细胞的保护作用有 2 种途径 (见图 3): 1) BMOV 和其他钒配合物及其转化产物均与胰岛淀粉样多肽 (islet amyloid polypeptide, IAPP) 表现出高亲和力, 并抑制 IAPP 的病理聚集^[74]; 2) 氧钒离子调节细胞 UPR, 这是 β 细胞保护的主要机制^[75]。

UPR 是细胞响应 ER 应激等损伤的一类防御途径^[76]。ER 是蛋白质折叠和加工、脂质合成和钙储存的细胞器。在应激条件下, 例如错误折叠蛋白超载或 Ca^{2+} 耗竭, 各种 ER 受体从分子伴侣免疫球蛋白重链结合蛋白 / 相对分子质量为 78 000 (BIP/Grp78) 的葡萄糖调节蛋白上解离, 启动下游的信号转导。在轻度或暂时性的 ER 应激中, 蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶 Perk 途径被激活, 导致蛋白质翻译减少和细胞增殖停滞, 从而防止了进一步的蛋白质超载; 同时, 肌醇酶 1-X 盒连接蛋白 1 (IRE1-XBP1) 和 (或) 转录因子 6 (ATF6) 等信号激活, 从而上调多种蛋白质伴侣 (包括 BIP/Grp78) 的表达, 用于结合、修复和清除错误折叠蛋白。如果 ER 应激过于强烈或持续过长 (如肥胖状态), 延长的 IRE1 将激活 JNK 信号通路, 从而导致胰岛素耐受。此外, 转录因子 4 (ATF4) 被激活, 导致 CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白 1 (CHOP1) 活化。CHOP1 会引起抗凋亡线粒体蛋白 Bcl-2 的下调, 导致线粒体途径的细胞凋亡 (见图 3)。研究发现, ER 应激在胰腺细胞变性和胰岛素抵抗发展中起着重要作用; 通过血管紧张素 II 受体阻滞剂替米沙坦^[77] 抑制 ER 应激, 可使 STZ 诱导糖尿病的发生率降低一半以上。

笔者课题组发现, 钒配合物 VO(acac)₂ 在纳摩尔至微摩尔浓度范围内本身不会影响 UPR, 但可以促进 FFA 诱导的 BIP/Grp78 的表达, 且降低应激下

的促凋亡蛋白 CHOP 水平; 同时, 钒配合物恢复了 FFA 干扰的细胞内 Ca^{2+} 稳态^[75], 从而显著降低了 FFA 诱导的 β 细胞损伤。此外, 钒配合物促进 FFA 诱导的 Perk 信号转导, 也导致胰岛素合成减少。上述结果一方面有助于保持 ER 稳态、减轻 ER 应激状

态下的 β 细胞负担, 同时确保已合成胰岛素的折叠和分泌, 并减少作为 1 型糖尿病“自身抗原”来源的错误折叠胰岛素^[78]。另一方面, Perk 通路的增强可抑制 Wnt 活性, 从而上调 PPAR γ 水平^[69]。



Grp78: glucose regulated protein78 (葡萄糖调节蛋白 78); ATF6: activating transcription factor 6 (激活转录因子 6); IRE1: inositol-requiring enzyme 1 (肌醇酶 1); PERK: protein kinase R-like ER kinase (蛋白激酶 R 样内质网激酶); IRE1-XBP1: inositol-requiring enzyme 1/X-box-binding protein 1 (肌醇酶 1-X 盒连接蛋白 1); pPERK: phosphorylase protein kinase R-like ER kinase (磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶); IRS-1: insulin receptor substrate-1 (胰岛素受体底物 1); pJNK1: phosphorylase c-Jun N-terminal kinase 1 (磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 1); ATF4: activating transcription factor 4 (激活转录因子 4); PPAR γ : peroxisome-proliferator-activated receptor γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ); CHOP1: CCAAT enhancer binding protein-homologous protein 1 (CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 1)

图 3 钒化合物对未折叠蛋白响应的调控作用

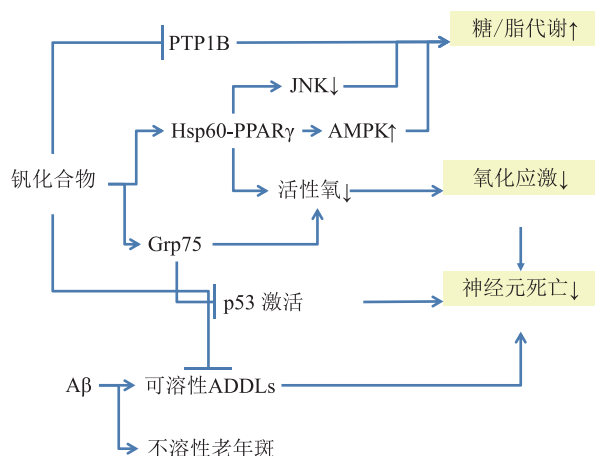
Figure 3 Regulation of vanadium compounds on the response of unfolded proteins

1.5 神经保护作用

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 已被证实与糖尿病密切相关^[79-80]。2 型糖尿病患者发生 AD 的风险比正常人群高约 2 倍。研究发现, AD 和糖尿病存在许多共同的病理现象, 相互促进彼此的病理进程^[81-82]。超过 80% 的 AD 患者都存在明显的胰岛素抵抗, 且血糖水平不正常。AD 的重要病理因子 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 可导致线粒体功能和动态损伤, 激活 JNK 和 CDK5, 从而抑制胰岛素信号转导; 反之, 胰岛素抵抗则导致细胞 PI3K-AKT/PKB 信号下降, 导致糖原合成酶激酶 GSK-3 β 活性升高, 从而引起 Tau 过度磷酸化; 而 Tau 过度磷酸化诱导神经纤维缠结 (NFT), 这是导致神经元死亡的直接原因。此外, A β 可与胰岛素竞争结合胰岛素降解酶 (IDE), 相互抑制对方的分解。因此, 一些研究人员将 AD 称为 3 型糖尿病^[80]。

笔者课题组发现, 钒配合物可显著改善因高血

糖而受损的空间学习和记忆^[83]。研究发现, 对 APP/PS1 模型小鼠经口给予亚降糖剂量 (0.1 mmol \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹) 的 VO(acac)₂, 明显改善了小鼠的认知表型, 并减少了小鼠的神经元的缺失^[84]。有趣的是, 钒配合物的作用不受 A β 沉积的影响, 也不减少 APP/PS1 小鼠脑组织 A β 斑块数量。不过, 钒配合物显著减少了水溶性 A β 寡聚体, 支持了水溶性 A β 寡聚体才是真正毒性 A β 物种的观点。机制研究表明 (见图 4): 钒配合物是通过激活 PPAR γ -AMPK 的信号转导通路增强细胞糖代谢和能量生产, 从而提高细胞活力, 并进一步抑制 GSK-3 β 活化、延缓进一步的 Tau 病理发生。此外, 钒配合物上调了线粒体伴侣蛋白 Grp75 的表达水平。Grp75 增加不仅可抑制 ROS 产生, 且可以抑制氧化应激诱导的 p53 核转位, 进而抑制 AD 病理相关的神经细胞凋亡。抗糖尿病钒配合物的抗 AD 作用及其应用是未来值得深入研究的新课题。



A β : amyloid β -protein (β -淀粉样蛋白); PTP1B: protein tyrosine phosphatase 1B (蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B); JNK: c-Jun N-terminal kinase (c-Jun 氨基末端激酶); Hsp60: heat shock protein 60 (热休克蛋白 60); PPAR γ : peroxisome-proliferator-activated receptor γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ); AMPK: AMP-activated protein kinase (AMP 激活的蛋白激酶); Grp75: glucose regulated protein 75 (葡萄糖调节蛋白 75); ADDLs: amyloid beta-derived diffusible ligands (A β -淀粉样蛋白源扩散配体)

图 4 钒化合物抗阿尔茨海默病作用机制

Figure 4 Anti-Alzheimer's disease mechanism of vanadium compounds

2 钒配合物的抗肿瘤作用及机制

很早发现, 钒化合物具有显著的肿瘤预防作用, 虽然这可能是由于上述调节机体能力代谢和抗炎、抗氧化等而发挥的作用, 但研究亦发现钒化合物可减少 DNA 的烷基化^[85], 从而降低 DNA 突变的发生, 这可能是钒化合物发挥肿瘤预防作用的机制之一。近 10 年来, 钒化合物的抗肿瘤作用受到了研究者的关注。钒化合物能够抑制多种肿瘤的增殖和诱导肿瘤细胞凋亡, 也能通过多种作用方式限制肿瘤细胞的侵袭和转移^[86-87]。其具有多样化的抗肿瘤机制, 主要包括: 1) 直接与 DNA 骨架的磷酸基团结合, 诱导 DNA 损伤, 但其结合方式不同于顺铂^[88]; 2) 促进活性氧 (ROS) 的生成, 通过氧化应激相关信号途径导致细胞凋亡^[88-90]; 3) 通过增强 c-fos 相关信号转导或抑制某些关键磷酸酶, 导致细胞周期阻滞^[90-91]; 4) 调节癌细胞能量代谢, 抑制 Warburg 效应^[92]; 5) 诱导癌细胞自噬^[93]; 6) 诱导肿瘤细胞失巢凋亡^[90, 94]; 7) 通过与 miRNA 结合, 抑制肿瘤生长^[95]等。

值得一提的是, 钒化合物的抗肿瘤作用相比铂族药物来说一般作用较弱, 但钒化合物诱导某些肿瘤细胞凋亡的能力明显大大高于正常细胞, 并且对两者的作用模式也不同^[42]。例如对 HepG2 肝癌细胞, VO(acac)₂ 可通过诱导持续的 ERK 磷酸化激活

而降低磷酸化 Rb 蛋白水平, 从而使 HepG2 细胞生长阻滞于 G₁/S 期, 进而诱导肿瘤细胞凋亡; 而相同浓度的 VO(acac)₂ 并不影响正常 L-02 肝细胞的增殖。高浓度的 VO(acac)₂ 在正常肝细胞中通过诱导氧化应激导致细胞毒性, 抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 处理可抑制这种毒性; 但 NAC 处理不能抑制 VO(acac)₂ 对肿瘤细胞的毒性^[42, 96]。笔者课题组推测细胞周期调节机制的不同可能与抑制某些关键磷酸酶、导致蛋白质磷酸化修饰的差异有关^[97]。细胞的生长调节因细胞类型和生长周期的不同而不同, 因此增殖 (肿瘤) 细胞和非增殖 (组织) 细胞对钒配合物处理的反应存在差异。再如, 钒配合物可对 2 种细胞类型的干扰素的应答分别进行调节^[98], 从而使肿瘤细胞 (而非正常组织) 对干扰素和溶瘤病毒感染更为敏感^[99]。因此, 有望建立基于钒配合物预处理的新型抗癌生物疗法。

在各种肿瘤细胞中, 神经母细胞瘤细胞系可能对钒化合物治疗最为敏感。最近笔者课题组发现, 钒配合物对神经母细胞瘤细胞系的毒性 (IC₅₀ 为 5~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 与顺铂相当 (IC₅₀ 为 0.6~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 是对正常原代神经元细胞毒性 (IC₅₀ 约为 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的 15 倍。进一步的对比研究表明^[97], 钒配合物通过浓度依赖的 2 条途径抑制神经母细胞瘤生长: 一是诱导细胞周期蛋白 cyclin D 过表达, 通

过 cyclin D 介导的未知途径诱导细胞凋亡; 二是在高浓度时 ($> 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 抑制多种细胞周期相关的磷酸酶 (钙调神经磷酸酶和 Cdc25C) 的活性, 导致细胞周期阻滞和最后的细胞凋亡。这 2 条途径均为非 p53 依赖的, 因此, 钒配合物的凋亡诱导模式对发现新的抗癌药物、克服因 p53 突变引起的化疗耐药性很有意义。

值得一提的是, 神经母细胞瘤是继白血病和脑癌之后儿童中第三常见的癌症^[100]。在儿童癌症死亡病例中, 约 15% 与神经母细胞瘤有关^[101]。目前该癌症使用顺铂药物 (顺铂、卡铂) 与其他药物 (如阿霉素) 联合化疗。然而, 顺铂药物对神经母细胞瘤细胞和正常神经细胞表现出相当接近的细胞毒性^[96]。事实上, 周围神经毒性一直是顺铂药物^[102] 的主要剂量限制性副作用^[103-104]。因此, 钒化合物在神经母细胞瘤等中枢神经系统肿瘤的治疗中具有较大的潜力。

3 钒配合物药物设计和药物发现

对钒化合物的生物学效应和分子机制的研究表明, 钒化合物是继顺铂之后具有巨大开发潜力的金属药物。显然, 钒化合物在动物体内外试验中均表现出有效的降血糖作用, 并在治疗代谢综合征方面取得了成功, 使其成为有前途的抗糖尿病药物。虽然人们对钒金属毒性的忧虑一时难以消除, 但以往的研究表明, 钒的毒性虽然复杂, 但主要与金属引起的氧化应激有关^[105], 因此是可预计和可控制的。

笔者课题组对抗糖尿病钒化合物的理性结构设计曾有较全面的综述^[106]。未来的重点依然是如何控制金属离子的体内物种变化。物种变化问题对于所有金属药物都是一个重要的问题和挑战^[107]。在生物体内, 过渡金属配合物都会发生复杂的化学反应和物种变化, 例如水化、水解、配体交换、氧化还原反应和与蛋白质分子的非共价结合 (之后常发生与蛋白质分子的配体交换) 等。这些变化将导致药物失效或产生毒性, 并且会导致配合物的体内活性与体外筛选结果严重不一致。

对于抗糖尿病钒配合物, 如前所述, 配体的作用是将活性氧钒离子或钒酸根传递到其靶酶/蛋白质^[108-109], 其中重要的靶蛋白为热休克蛋白家族 (如

Hsp60、Grp78 和 Grp75 等) 和蛋白磷酸酶 PTP1B。钒酸根及目前已知的氧钒配合物与 PTP1B 的结合作用 ($\lg K_i$ 为 6~8)^[36], 与其对生物介质中各种分子的非特异性结合作用 (通常为 $\lg K_i$ 为 4~7) 相当。因此, 如何设计与 PTP1B 更稳定和更特异性结合的钒配合物是未来设计抗糖尿病钒化合物的一个重要工作。而氧钒离子具有与 Hsp60 结合的高亲和性 ($\lg K_i$ 为 13~15)^[106], 从热休克蛋白家族的结构相似性推测, 钒化合物与其他热休克蛋白家族靶蛋白的结合也应在此范围, 因此, 稳定常数 ($\lg K_s$) 在 8~12 范围内的氧钒配合物既可以避免非特异性结合, 又能高效地向靶蛋白递送氧钒离子。总结以往研究的经验, 笔者课题组提出钒配合物理性设计的要点为:

1) 氧化数为 +4 或 +5 的钒配合物, 尤其是 +4 价的钒配合物, 更适合于制备安全的抗糖尿病药物; 2) 配合物的稳定性高 ($\lg K_s$ 为 7~13), 这样可以有效和特异地释放钒离子; 3) 配合物与白蛋白结合并保持结构完整, 将使钒配合物在体内的分布具有良好的特性; 4) 具有抗炎和抗氧化活性的结构的引入, 将有利于平衡治疗性能和副作用。笔者课题组最近制备的氨基三乙酸衍生物氧钒配合物 VOhpada^[58] 和 VOdmada 系列化合物, 其 $\lg K_i$ 约为 11。与其他钒配合物相比, 这些化合物的治疗指数均显著提高。

钒化合物的另一个潜在应用是抗肿瘤作用。抗肿瘤钒化合物的设计与抗糖尿病钒配合物的设计在许多方面相似, 比如对特定磷酸酶的抑制剂设计, 如何提高抑制剂与靶酶的亲和力及结合的特异性是一个巨大的挑战。特别是, 目前机制研究虽然阐明了其作用的分子途径, 但尚未明确其中的靶分子。因此, 通过理性设计抗肿瘤钒配合物目前还存在巨大的困难, 期待今后在钒配合物抗肿瘤药理分子机制领域的重大发现。

从目前已知的钒化合物药理作用的分子机制来看, 钒化合物还有许多潜在的应用空间有待深入探索。例如抗糖尿病钒配合物的抗 AD 应用, 进一步探索设计新型抗 AD 钒配合物。近来, 笔者课题组意识到, 从金属离子的相似性作用规律出发^[2], 探索金属离子调节体内应激响应是未来发现高效低毒金属药物的重要策略^[105, 110]。目前的研究表明, 钒

配合物与热休克蛋白家族具有较特异的相互作用, 针对热休克蛋白家族研究钒化合物的生物活性及药理作用是未来钒配合物药物研究大有可为的领域。

4 结语

过去 20 年, 研究者对钒化合物生物活性及其分子机制获得了较为深入的认识, 推动了钒化合物特别是抗糖尿病钒配合物的药理机制研究和理性分子

设计。钒配合物具有良好的药动学特性, 在生理介质中, 可以通过复杂的物种变化与各种细胞内靶标进行相互作用。研究表明, 钒化合物可以通过改善葡萄糖和脂质代谢, 促进胰岛素信号转导, 发挥降血糖以及胰岛素保护作用。除了抗糖尿病药物, 钒配合物在抗肿瘤和抗 AD 药物上也具有巨大的开发潜力。相关研究也将是具有巨大发展前景的研究领域。

[参考文献]

- [1] Crans D C, Mahroof-Tahir M, Keramidis A D. Vanadium chemistry and biochemistry of relevance for use of vanadium compounds as antidiabetic agents[J]. *Mol Cell Biochem*, 1995, 153(1/2): 17-24.
- [2] Wang K. The analogy in chemical and biological behaviour between non-essential ions compared with essential ions[J]. *S Afr J Chem*, 1997, 50(4): 232-239.
- [3] Thompson K H, Lichter J, LeBel C, et al. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future[J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(4): 554-558.
- [4] Carpeno C, Garcia-Vicente S, Serrano M, et al. Insulin-mimetic compound hexakis (benzylammonium) decavanadate is antilipolytic in human fat cells[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(4): 143-153.
- [5] Cong X Q, Piao M H, Li Y, et al. Bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) attenuates apoptosis in high glucose-treated cardiac cells and diabetic rat hearts by regulating the unfolded protein responses (UPRs)[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 173(2): 390-398.
- [6] Liu Z Q, Li P T, Zhao D, et al. Protection by vanadium, a contemporary treatment approach to both diabetes and focal cerebral ischemia in rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 145(1): 66-70.
- [7] Ippolito J A, Krell E S, Cottrell J, et al. Effects of local vanadium delivery on diabetic fracture healing[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(10): 2174-2180.
- [8] Huang M L, Wu Y L, Zhao P, et al. Update of metal-based drugs: problems and approaches for solution[J]. *Prog Chem*, 2013, 25(4): 650-660.
- [9] Bishayee A, Waghray A, Patel M A, et al. Vanadium in the detection, prevention and treatment of cancer: the *in vivo* evidence[J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(1): 1-12.
- [10] Lyonnet B, Martz X, Martin E. L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium[J]. *La Presse Médicale*, 1899, 32: 191-192.
- [11] Shechter Y, Karlish S J. Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions[J]. *Nature*, 1980, 284(5756): 556-558.
- [12] Heyliger C E, Tahiliani A G, McNeill J H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats[J]. *Science*, 1985, 227(4693): 1474-1477.
- [13] McNeill J H, Yuen V G, Hoveyda H R, et al. Bis(Maltolato) oxovanadium(IV) is a potent insulin mimic[J]. *J Med Chem*, 1992, 35(8): 1489-1491.
- [14] Thompson K H, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I[J]. *J Inorg Biochem*, 2006, 100(12): 1925-1935.
- [15] Forouhar E, Sack P. Non-traditional therapies for diabetes: fact or fiction[J/OL]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2012, 2(2): 18447[2019-10-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882364>. DOI: 10.3402/jchimp.v2i2.18447.
- [16] Mohammadi M T, Pirmoradi L, Mesbah F, et al. Trophic actions of oral vanadium and improved glycemia on the pancreatic beta-cell ultrastructure of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *JOP*, 2014, 15(6): 591-596.
- [17] Pirmoradi L, Mohammadi M T, Safaei A, et al. Does the relief of glucose toxicity act as a mediator in proliferative actions of vanadium on pancreatic islet beta cells in streptozotocin diabetic rats?[J]. *Iranian Biomed J*, 2014, 18(3): 173-180.
- [18] Liu F, Xie M, Chen D, et al. Effect of V(IV)O(dipic-Cl)(H₂O)₂ on lipid metabolism disorders in the liver of STZ-induced diabetic rats[J/OL]. *J Diabet Res*, 2013, 2013: 956737[2019-10-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691525>. DOI: 10.1155/2013/956737.
- [19] Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunalı S, et al. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats[J]. *Bosnian J Basic Med Sci*, 2014, 14(2): 105-109.
- [20] Crans D C, Zhang B, Gaidamauskas E, et al. Is vanadate reduced by thiols under biological conditions? Changing the redox potential of V(V)/V(IV) by complexation in aqueous solution[J]. *Inorg*

- Chem*, 2010, 49(9): 4245-4256.
- [21] Sanna D, Buglyo P, Micera G, *et al.* A quantitative study of the biotransformation of insulin-enhancing VO^{2+} compounds[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15(6): 825-839.
- [22] Mustafi D, Makinen M W. Structure and conformation of bis(acetylacetonato)oxovanadium(IV) and bis(maltolato)oxovanadium(IV) in solution determined by electron nuclear double resonance spectroscopy[J]. *Inorg Chem*, 2005, 44(16): 5580-5590.
- [23] Lodyga-Chruscinska E, Micera G, Garribba E. Complex formation in aqueous solution and in the solid state of the potent insulin-enhancing $\text{V}^{\text{IV}}\text{O}^{2+}$ compounds formed by picolinate and quinolate derivatives[J]. *Inorg Chem*, 2011, 50(3): 883-899.
- [24] Iglesias-Gonzalez T, Sanchez-Gonzalez C, Montes-Bayon M, *et al.* Absorption, transport and insulin-mimetic properties of bis(maltolato)oxovanadium (IV) in streptozotocin-induced hyperglycemic rats by integrated mass spectrometric techniques[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402(1): 277-285.
- [25] Correia I, Jakusch T, Cobbinna E, *et al.* Evaluation of the binding of oxovanadium(IV) to human serum albumin[J]. *Dalton Trans*, 2012, 41(21): 6477-6487.
- [26] Bordbar A K, Creagh A L, Mohammadi F, *et al.* Calorimetric studies of the interaction between the insulin-enhancing drug candidate bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) and human serum apo-transferrin[J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(4): 643-647.
- [27] Makinen M W, Salehitazangi M. The structural basis of action of Vanadyl (VO^{2+}) chelates in cells[J/OL]. *Coord Chem Rev*, 2014, 279: 1-22[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010854514001891>. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.003.
- [28] Xie M J, Yang X D, Liu W P, *et al.* Insulin-enhancing activity of a dinuclear vanadium complex: 5-chloro-salicylaldehyde ethylenediamine oxovanadium(V) and its permeability and cytotoxicity[J]. *J Inorg Biochem*, 2010, 104(8): 851-857.
- [29] Yang X G, Wang K, Lu J F, *et al.* Membrane transport of vanadium compounds and the interaction with the erythrocyte membrane[J]. *Coord Chem Rev*, 2003, 237(1/2): 103-111.
- [30] Zhang S Q, Zhong X Y, Lu W L, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the insulin-mimetic agent vanadyl acetylacetonate in non-diabetic and diabetic rats[J]. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(5): 1064-1075.
- [31] Zhang S Q, Zhong X Y, Chen G H, *et al.* The anti-diabetic effects and pharmacokinetic profiles of bis(maltolato)oxovanadium in non-diabetic and diabetic rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(1): 99-105.
- [32] Malabu U H, Dryden S, McCarthy H D, *et al.* Effects of chronic vanadate administration in the STZ-induced diabetic rat. The antihyperglycemic action of vanadate is attributable entirely to its suppression of feeding[J]. *Diabetes*, 1994, 43(1): 9-15.
- [33] Willsky G R, Chi L H, Liang Y L, *et al.* Diabetes-altered gene expression in rat skeletal muscle corrected by oral administration of vanadyl sulfate[J]. *Physiol Genomics*, 2006, 26(3): 192-201.
- [34] Folli F, Saad M J, Kahn C R. Insulin receptor/IRS-1/PI 3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance[J]. *Acta Diabetol*, 1996, 33(3): 185-192.
- [35] Scior T, Guevara-Garcia J A, Do Q T, *et al.* Why antidiabetic vanadium complexes are not in the pipeline of "Big Pharma" drug research? A critical review[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(25): 2874-2891.
- [36] McLauchlan C C, Peters B J, Willsky G R, *et al.* Vanadium-phosphatase complexes: phosphatase inhibitors favor the trigonal bipyramidal transition state geometries[J/OL]. *Coord Chem Rev*, 2015, 301: 163-199[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010854514003555>. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.12.012.
- [37] Crans D C. Antidiabetic, chemical, and physical properties of organic vanadates as presumed transition-state inhibitors for phosphatases[J]. *J Organ Chem*, 2015, 80(24): 11899-11915.
- [38] Han H, Lu L P, Wang Q M, *et al.* Synthesis and evaluation of oxovanadium(IV) complexes of Schiff-base condensates from 5-substituted-2-hydroxybenzaldehyde and 2-substituted-benzenamine as selective inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *Dalton Trans*, 2012, 41(36): 11116-11124.
- [39] Yang X G, Yang X D, Yuan L, *et al.* The permeability and cytotoxicity of insulin-mimetic vanadium compounds[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(6): 1026-1033.
- [40] Zhang Y, Yang X D, Wang K, *et al.* The permeability and cytotoxicity of insulin-mimetic vanadium (III, IV, V)-dipicolinate complexes[J]. *J Inorg Biochem*, 2006, 100(1): 80-87.
- [41] Aureliano M. Decavanadate: a journey in a search of a role[J/OL]. *Dalton Trans*, 2009(42): 9093-9100[2019-10-26]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2009/dt/b907581j/unauth#!divAbstract>. DOI: 10.1039/b907581j.
- [42] Wang Q, Liu T T, Fu Y, *et al.* Vanadium compounds discriminate hepatoma and normal hepatic cells by differential regulation of reactive oxygen species[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15(7): 1087-1097.
- [43] Zhao Y B, Ye L H, Liu H X, *et al.* Vanadium compounds induced

- mitochondria permeability transition pore (PTP) opening related to oxidative stress[J]. *J Inorg Biochem*, 2010, 104(4): 371-378.
- [44] Shi Z, Liu, H., and Yang, X. Vanadium stimulates mitochondrial ROS production in different ways[J/OL]. *J Chin Pharm Sci*, 2011, 20: 498-504[2019-10-26]. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-XYGZ201105012.htm. DOI: 10.5246/jcps.2011.05.063.
- [45] Czech M P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 804-814.
- [46] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(2): 174-184.
- [47] Pal M, Febbraio M A, Lancaster G I. The roles of c-Jun NH₂-terminal kinases (JNKs) in obesity and insulin resistance[J]. *J Physiol*, 2016, 594(2): 267-279.
- [48] Zhao P, Yang X. Vanadium compounds modulate PPAR γ activity primarily by increasing PPAR γ protein levels in mouse insulinoma NIT-1 cells[J]. *Metallomics*, 2013, 5(7): 836-843.
- [49] Wu Y, Huang M, Zhao P, *et al.* Vanadyl acetylacetonate upregulates PPAR γ and adiponectin expression in differentiated rat adipocytes[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2013, 18(6): 623-631.
- [50] Niu X, Yang J C, Yang X D. Synthesis and anti-diabetic activity of new *N, N*-dimethylphenylenediamine-derivatized nitrilotriacetic acid vanadyl complexes[J/OL]. *J Inorg Biochem*, 2017, 177: 291-299[2019-10-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709620>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.06.017.
- [51] Xie M J, Zhu M R, Lu C M, *et al.* Synthesis and characterization of oxidovanadium complexes as enzyme inhibitors targeting dipeptidyl peptidase IV[J/OL]. *J Inorg Biochem*, 2017, 175: 29-35[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013416304093>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.06.014.
- [52] Scheen A J. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects[J]. *Expert Opin Drug Met*, 2016, 12(12): 1407-1417.
- [53] Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(3): 203-216.
- [54] Liu J C, Yu Y, Wang G, *et al.* Bis(acetylacetonato)-oxovanadium(IV), bis(maltolato)-oxovanadium(IV) and sodium metavanadate induce antilipolytic effects by regulating hormone-sensitive lipase and perilipin via activation of Akt[J]. *Metallomics*, 2013, 5(7): 813-820.
- [55] Wei D, Li M, Ding W. Effect of vanadate on gene expression of the insulin signaling pathway in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2007, 12(8): 1265-1273.
- [56] Ahmed El-Shazly S, Ahmed M M, Ibrahim Z S, *et al.* Synthesis, characterization, and efficacy evaluation of a new anti-diabetic vanadyl(II) thiamine hydrochloride complex in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 28(2): 227-239.
- [57] Morsy M D, Abdel-Razek H A, Osman O M. Effect of vanadium on renal Na⁺, K⁺-ATPase activity in diabetic rats: a possible role of leptin[J]. *J Physiol Biochem*, 2011, 67(1): 61-69.
- [58] Wang N, Wang Z, Niu X, *et al.* Synthesis, characterization and anti-diabetic therapeutic potential of novel aminophenol-derivatized nitrilotriacetic acid vanadyl complexes[J/OL]. *J Inorg Biochem*, 2015, 152: 104-113[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013415300404>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.07.012.
- [59] Ivanova E A, Myasoedova V A, Melnichenko A A, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma agonists as therapeutic agents for cardiovascular disorders: focus on atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(7): 1119-1124.
- [60] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, *et al.* PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 36-49.
- [61] Li D C, Kang Q H, Wang D M. Constitutive coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ), a novel coactivator of PPAR γ that promotes adipogenesis[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(10): 2320-2333.
- [62] Werman A, Hollenberg A, Solanes G, *et al.* Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ). Differential activity of PPAR γ 1 and -2 isoforms and influence of insulin[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(32): 20230-20235.
- [63] Chen Y D, Ma H M, Zhu D S, *et al.* Discovery of novel insulin sensitizers: promising approaches and targets[J/OL]. *PPAR Res*, 2017, 2017: 1-13[2019-10-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474250/>. DOI: 10.1155/2017/8360919.
- [64] Davidson M A, Mattison D R, Azoulay L, *et al.* Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2018, 48(1): 52-108.
- [65] Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: from past to present[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2017, 126: 879-893[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523416310261>. DOI: 10.1016/

- j.ejmech.2016.12.020.
- [66] Niu X, Xiao R, Wang N, *et al.* The molecular mechanisms and rational design of anti-diabetic vanadium compounds[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(8): 811-822.
- [67] Mukherjee S, Chattopadhyay M, Bhattacharya S, *et al.* A small insulinomimetic molecule also improves insulin sensitivity in diabetic mice[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169809[2019-10-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224995/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0169809.
- [68] Kawai M, Mushiaki S, Bessho K, *et al.* Wnt/Lrp/ β -catenin signaling suppresses adipogenesis by inhibiting mutual activation of PPAR γ and C/EBP α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(2): 276-282.
- [69] Carson B B. Perk dependent inhibition of Wnt signaling by the unfolded protein response[D]. Ithaca: Cornell University, 2015.
- [70] Kraakman M J, Liu Q M, Postigo-Fernandez J, *et al.* PPAR γ deacetylation dissociates thiazolidinedione's metabolic benefits from its adverse effects[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2600-2612.
- [71] Zhang L, Zhang Y, Xia Q, *et al.* Effective control of blood glucose status and toxicity in streptozotocin-induced diabetic rats by orally administration of vanadate in an herbal decoction[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(9): 2996-3002.
- [72] Ahmadi S, Karimian S M, Sotoudeh M, *et al.* Pancreatic islet beta cell protective effect of oral vanadyl sulphate in streptozotocin-induced diabetic rats, an ultrastructure study[J]. *Pak J Biol Sci*, 2010, 13(23): 1135-1140.
- [73] Missaoui S, Ben Rhouma K, Yacoubi M T, *et al.* Vanadyl sulfate treatment stimulates proliferation and regeneration of beta cells in pancreatic islets[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 540242[2019-10-26]. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2014/540242/>. DOI: 10.1155/2014/540242.
- [74] He L, Wang X, Zhao C, *et al.* Inhibition of human amylin fibril formation by insulin-mimetic vanadium complexes[J]. *Metallomics*, 2014, 6(5): 1087-1096.
- [75] Gao Z L, Zhang C Y, Yu S W, *et al.* Vanadyl bisacetylacetonate protects beta cells from palmitate-induced cell death through the unfolded protein response pathway[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2011, 16(5): 789-798.
- [76] Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar K M. Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 412-421[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816312890>. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.018.
- [77] Li X, Yuan L, Li J, *et al.* Blockade of renin angiotensin system increased resistance to STZ-induced diabetes in rats with long-term high-fat diet[J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2: 618923[2019-10-26]. https://www.researchgate.net/publication/233806664_Blockade_of_Renin_Angiotensin_System_Increased_Resistance_to_STZ-Induced_Diabetes_in_Rats_with_Long-Term_High-Fat_Diet. DOI: 10.1155/2012/618923.
- [78] Fonseca S G, Burcin M, Gromada J, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6): 763-770.
- [79] Ridler C. Alzheimer disease: misfolded diabetes-mellitus peptide seeds amyloid-beta aggregation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(3): 128.
- [80] Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, *et al.* Can alzheimer disease be a form of type 3 diabetes?[J]. *Rejuven Res*, 2012, 15(2): 217-221.
- [81] Vignini A, Giulietti A, Nanetti L, *et al.* Alzheimer's disease and diabetes: new insights and unifying therapies[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(3): 218-227.
- [82] Haan M N. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(3): 159-166.
- [83] Mao X, Zhang L, Xia Q, *et al.* Vanadium-enriched chickpea sprout ameliorated hyperglycemia and impaired memory in streptozotocin-induced diabetes rats[J]. *Biomaterials*, 2008, 21(5): 563-570.
- [84] Dong Y Q, Stewart T, Zhang Y, *et al.* Anti-diabetic vanadyl complexes reduced Alzheimer's disease pathology independent of amyloid plaque deposition[J]. *Sci China Life sci*, 2019, 62(1): 126-139.
- [85] Michibata H, Ueki T. Advances in research on the accumulation, redox behavior, and function of vanadium in ascidians[J]. *Biomol Concepts*, 2010, 1(1): 97-107.
- [86] Pisano M, Arru C, Serra M, *et al.* Antiproliferative activity of vanadium compounds: effects on the major malignant melanoma molecular pathways[J]. *Metallomics*, 2019, 11(10): 1687-1699.
- [87] Dankhoff K, Ahmad A, Weber B, *et al.* Anticancer properties of a new non-oxido vanadium(IV) complex with a catechol-modified 3,3'-diindolylmethane ligand[J/OL]. *J Inorg Biochem*, 2019, 194: 1-6[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013419300273>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.02.005.
- [88] Evangelou A M. Vanadium in cancer treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 42(3): 249-265.
- [89] Krejsa C M, Nadler S G, Esselstyn J M, *et al.* Role of oxidative stress in the action of vanadium phosphotyrosine phosphatase inhibitors. Redox independent activation of NF- κ B[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(17): 11541-11549.

- [90] Markopoulou S, Kontargiris E, Batsi C, *et al.* Vanadium-induced apoptosis of HaCaT cells is mediated by c-fos and involves nuclear accumulation of clusterin[J]. *FEBS J*, 2009, 276(14): 3784-3799.
- [91] Seeley W W. Mapping neurodegenerative disease onset and progression[J/OL]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2017, 9(8): a023622[2019-10-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28289062>. DOI: 10.1101/cshperspect.a023622.
- [92] Kim J W, Dang C V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 8927-8930.
- [93] Jin S H, Wei J Y, You L S, *et al.* Autophagy regulation and its dual role in blood cancers: a novel target for therapeutic development (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39 (6): 2473-2481.
- [94] Goncalves A P, Videira A, Soares P, *et al.* Orthovanadate-induced cell death in RET/PTC1-harboring cancer cells involves the activation of caspases and altered signaling through PI3K/Akt/mTOR[J]. *Life Sci*, 2011, 89(11/12): 371-377.
- [95] Quattrocchi M, Palazzolo G, Agnolin I, *et al.* Synthetic sulfonylhydrazones-1 positively regulates cardiomyogenic microRNA expression and cardiomyocyte differentiation of induced pluripotent stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(8): 2006-2014.
- [96] Wick A, Wick W, Hirrlinger J, *et al.* Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: *in vitro* paradigm of differential neurotoxicity[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(5): 1067-1074.
- [97] Zhang Y, Wang L C, Zeng K W, *et al.* Vanadyl complexes discriminate between neuroblastoma cells and primary neurons by inducing cell-specific apoptotic pathways[J/OL]. *J Inorg Biochem*, 2018, 188: 76-87[2019-10-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121400>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.08.005.
- [98] Selman M, Rousso C, Bergeron A, *et al.* Multi-modal potentiation of oncolytic virotherapy by vanadium compounds[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(1): 56-69.
- [99] Allsup D, Harris R, Baker P, *et al.* Protein-tyrosine phosphatase activity maintains the viability of hairy cells and modulates their response to interferon- α [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(12): 2351-2358.
- [100] Brodeur G M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(3): 203-216.
- [101] Whittle S B, Smith V, Doherty E, *et al.* Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(4): 369-386.
- [102] Argyriou A A, Bruna J, Marmiroli P, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(1): 51-77.
- [103] Donzelli E, Carfi M, Miloso M, *et al.* Neurotoxicity of platinum compounds: comparison of the effects of cisplatin and oxaliplatin on the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y[J]. *J Neurooncol*, 2004, 67(1/2): 65-73.
- [104] Screnci D, McKeage M J. Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches[J]. *J Inorg Biochem*, 1999, 77(1/2): 105-110.
- [105] Shukla R, Barve V, Padhye S, *et al.* Reduction of oxidative stress induced vanadium toxicity by complexing with a flavonoid, quercetin: a pragmatic therapeutic approach for diabetes[J]. *Biomaterials*, 2006, 19(6): 685-693.
- [106] Niu X, Xiao R Y, Wang N, *et al.* The molecular mechanisms and rational design of anti-diabetic vanadium compounds[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(8): 811-822.
- [107] Levina A, Crans D C, Lay P A. Speciation of metal drugs, supplements and toxins in media and bodily fluids controls *in vitro* activities[J/OL]. *Coord Chem Rev*, 2017, 352: 473-498[2019-10-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001085451630474X>. DOI: 10.1016/j.ccr.2017.01.002.
- [108] Levina A, Lay P A. Stabilities and biological activities of vanadium drugs: what is the nature of the active species?[J]. *Chem Asian J*, 2017, 12(14): 1692-1699.
- [109] Levina A, McLeod A I, Gasparini S J, *et al.* Reactivity and speciation of anti-diabetic vanadium complexes in whole blood and its components: the important role of red blood cells [J]. *Inorg Chem*, 2015, 54(16): 7753-7766.
- [110] 董雅琼, 牛霞, 肖茹月, 等. 钒配合物的药理作用和理性药物设计 [J]. *中国科学: 化学*, 2017, 47(2): 162-171.



【专家介绍】 杨晓达: 分析化学博士, 北京大学药学院教授, 博士生导师, 入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”, 国家自然科学基金化学生物学通信评审专家, 教育部学位论文评审专家, 美国堪萨斯大学(The University of Kansas, USA) 和北京医科大学博士后。主要致力于化学生物学和药物发现研究, 主持国家自然科学基金等研究项目, 在 *Adv Mater*、*Theranotics*、*Anal Chem*、*Nanoscale*、*Biochemistry*、*J Inorg Biochem*、*Int J Pharm*、*Pharm Res* 等学术期刊发表论文 100 余篇, 出版专著 3 部, 编写国家“十一五”和“十二五”规划教材 2 套; 荣获北京市科技进步奖二等奖(2002)和高校自然科学奖二等奖(2012 & 2013)等奖项。