

钒化合物对糖代谢作用的研究进展

(综述)

浙江医科大学内分泌研究室 周嘉强 童钟杭 审校

自1979年来,钒酸盐已在多种细胞模型中被证实具有胰岛素样作用,而且在动物模型中也观察到钒酸盐可以降低糖尿病大鼠的血糖水平。近年来对不同钒化合物的胰岛素样作用研究甚多。作者就钒盐的降血糖作用机理,及不同钒化合物剂型对糖代谢作用的研究进展作一介绍。

1 钒盐对糖代谢的作用

钒有多种化合物,有人认为五价钒酸盐(vanadate)主要存在于细胞外,抑制 Na^+-K^+ 交换,进入细胞后演变为四价氧钒基(vanadyl)而产生胰岛素样作用^[1]。

钒盐的降糖途径和胰岛素一样,也是使血糖来源减少,去路增加。首先,钒酸盐可以加快葡萄糖载体传递速度,促进葡萄糖从细胞外进入细胞内^[2]。其次,可提高葡萄糖激酶活性,促进葡萄糖磷酸化^[3]。此外,钒酸盐促进葡萄糖氧化,既可通过糖酵解途径也可经磷酸戊糖途径产生 $^{14}\text{CO}_2$ 。钒酸盐还可以促进糖原合成,抑制糖异生^[4],并能使细胞膜上胰岛素受体发生降调节作用^[5]。这些都类似胰岛素对糖代谢的作用。

2 钒盐对糖代谢的作用机理

关于钒盐对糖代谢作用机理众说纷纭。有人认为钒酸盐对糖代谢作用并不依赖胰岛素,因为钒酸盐不能使正常动物和糖尿病动物的内源性胰岛素水平增加^[6]。钱玉宁等^[7]

用钒酸钠治疗链脲佐菌素所致的糖尿病大鼠高血糖,通过糖耐量试验及离体胰腺灌流,观察到钒酸钠不能刺激胰岛素分泌增加,提示钒酸钠降糖作用不需要胰岛素介导,而可能通过胰岛素靶器官起作用。

目前主要观点有:①钒盐可抑制磷酸酪氨酸磷酸酶活性。近来观察到糖尿病者脂肪细胞磷酸酪氨酸磷酸酶活性增加而增强了胰岛素受体的脱磷酸作用,经钒酸盐治疗后,此酶活性恢复正常^[8]。②钒盐能直接诱导酪氨酸磷酸化。Tamara等已证实,钒酸盐象胰岛素一样,可以使胰岛素受体 β -亚基酪氨酸残基磷酸化增加,进而刺激了受体蛋白激酶活性,引起一连串磷酸化作用,导致胰岛素生物效应^[4]。但是有人认为,钒酸盐可以直接作用于胰岛素受体后水平,与受体磷酸化关系不大^[9]。③钒盐系通过激活 GLUT_4 转运基因,或使转运基因从细胞器内转移到质膜,直接激活葡萄糖转运^[10]。Michel等发现,钒酸盐刺激葡萄糖吸收的机理至少部分是由于葡萄糖转运蛋白从细胞器内转移并聚集在质膜上所致^[11]。④通过增加细胞内钙浓度继而抑制 $\text{Ca}^{++}-\text{Mg}^{++}-\text{ATP}$ 酶活性^[12]。⑤刺激 NADH 氧化酶和 H_2O_2 形成^[13]。

最近报道,钒酸盐对胰高血糖素、糖皮质激素、肾上腺素这三个主要胰岛素拮抗激素无明显作用。提示钒酸盐提高葡萄糖内环境的稳定性,主要是由于改善外周组织对胰岛素的抵抗性所致^[14]。

3 钒化合物剂型及其毒性

寻找新型安全、有效的口服降糖药是当今糖尿病研究的重要课题。钒酸盐的胰岛素样作用已得到公认,有可能用于糖尿病的治疗,但是还需进一步研究钒盐的毒性问题。

Heyliger 等观察到,饮水中钒酸钠浓度只有达到 0.8 g/L 时才有降血糖作用,在饮水中加入 80 mmol/L 氯化钠可以降低钒酸盐毒性^[6]。但是有人报道,高浓度的钒酸钠可导致大鼠严重腹泻而脱水致死。这就要求我们寻找其它低毒钒盐,如硫酸氧钒(vanadyl sulfate)等。已知硫酸氧钒的毒性比钒酸盐还小,而且钒是以氧钒基形式存在于细胞内的。Cros 等把硫酸氧钒(VO_2SO_4)加到糖尿病鼠的饮水中,发现用硫酸氧钒控制糖尿病状态,比钒酸盐有更好的耐受性。而且用硫酸氧钒治疗不需加入氯化钠,就可使烦渴、高血糖、高血脂、心脏收缩功能损害等许多指标恢复正常。在他们的另一研究中,还发现用氧钒基治疗能够增强胰岛素的降血糖作用。长期给予小剂量硫酸氧钒和胰岛素,结果使链脲佐菌素诱导的胰岛素依赖的糖尿病鼠的血糖恢复正常,加入小剂量硫酸氧钒可使胰岛素的降血糖作用增加,提示两者有相加作用。用钒酸钠代替氧钒基也可得到同样的效果。链脲佐菌素所致的糖尿病鼠用硫酸氧钒治疗 3 周,在停药后可维持正常血糖水平 13 周,此时组织中钒浓度已不能测出,提示硫酸氧钒有长期效应。实验鼠胰腺的组织学检查显示胰腺结构部分保留,而葡萄糖负荷和胰岛素释放试验却显示胰岛素分泌缺乏,与未治疗的糖尿病鼠一样。因此,钒的长期效应最可能是由于延长了外周组织对内源性胰岛素的敏感性^[15]。

氧钒基衍化物的潜在毒性仍是糖尿病治疗中的主要问题。Mongold 等研究了硫酸氧钒的毒理作用:在饮水中加入不同浓度(0.25~0.75 g/L)的硫酸氧钒治疗糖尿病鼠,进行

血液学检查和组织学检查^[16]。结果发现硫酸氧钒浓度增加,体内吸收也增加,而在骨、肝和肾脏中钒浓度最高,达到有效水平。这提示钒盐治疗糖尿病鼠主要是通过增加肝糖原而不是肌糖原来起作用的,在控制血糖中,肝脏起了主要作用。肌肉中低钒浓度可能不直接影响糖代谢,而增加肌肉对胰岛素的敏感性。Cam 等研究证实,硫酸氧钒可使血糖、甘油三脂和胆固醇恢复正常。延迟 2 周开始治疗,并不影响硫酸氧钒降血糖作用,而延长硫酸氧钒治疗时间达 5 个月,无明显肝、肾中毒表现。其降糖作用是通过增强外周组织糖利用,刺激胰岛素受体激酶,延长受体活性,可能还有受体后作用达到的^[17]。

最近,Lonnroth 等首次报道,在人类脂肪细胞中起胰岛素样作用的是钒酸盐过氧化物(permanganate)而不是钒酸盐^[18]。在离体人体脂肪细胞中分别加入胰岛素或不同浓度的钒酸盐(0~10 mmol/L)或过氧化钒酸盐(0~5 mmol/L),钒酸盐和过氧化钒酸盐都不影响¹²⁵I-胰岛素结合力和胰岛素敏感性。钒酸盐对¹⁴C-u-葡萄糖摄取无明显作用,而 0.1 mmol/L 过氧化钒酸盐就有胰岛素样反应($P<0.001$)。钒酸盐或过氧化钒酸盐与胰岛素合用无相加作用。0.1 mmol/L 钒酸盐过氧化物就能象胰岛素一样抑制去甲肾上腺素刺激的脂肪分解,但不能抑制 cAMP 类似物 N⁶-monobutyl-cAMP 刺激的脂肪分解,提示钒酸盐过氧化物系通过激活磷酸二酯酶而起作用。Eriksson 等^[19]还报道,钒酸盐增加鼠脂肪细胞表面的胰岛素结合位点,使胰岛素剂量反应曲线左移,但在人类脂肪细胞中却无此作用,钒酸盐过氧化物也无类似作用。钒化合物对人体细胞的糖代谢作用还有待于深入研究。

总之,钒盐的降血糖作用已得到确认,而钒盐对糖代谢的作用机理及对人体细胞的糖代谢作用有待于进一步研究。寻找高效、低毒的合适钒化合物剂型,仍是今后的研究方向

之一。钒化合物有可能作为一种新型的降糖药应用于临床。

参 考 文 献

1. Degani H, et al. *Biochemistry*, 1981, 20(20): 5795
2. Dubyak GR, Kleineller A. *J Biol Chem*, 1980, 255(11): 5306
3. Gil J, et al. *J Biol Chem*, 1988, 263(4): 1868
4. Tamura S, et al. *J Biol Chem*, 1984, 259(10): 6650
5. Marshall S, Monzon R. *Endocrinology*, 1987, 121(3): 1116
6. Heyliger CE, et al. *Science*, 1985, 227(4693): 1474
7. 钱玉宁 钱荣立. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 8(2): 97
8. Begum N, et al. *Diabetes*, 1991, 40(12): 1620

9. Green A. *Biochem J*, 1986, 238(3): 663
 10. Strout HV, et al. *Endocrinology*, 1990, 126(5): 2728
 11. Michel R, et al. *Mol Cell Biochem*, 1992, 109(2): 149
 12. Delfert DM, McDonald JM. *Arch Biochem Biophys*, 1985, 241(2): 665
 13. Ramasarma T, Crane FL. *Curr Top Cell Regul*, 1981, 20: 247
 14. Brichard S M, et al. *J Endocrinol*, 1991, 131(2): 185
 15. Cros G, et al. *Mol Cell Biochem*, 1992, 109(2): 163
 16. Mongold JH, et al. *Pharmacol Toxicol*, 1990, 67(3): 192
 17. Cam M C, et al. *Diabetologia*, 1993, 36(3): 218
 18. Lonnroth P, et al. *Diabetologia*, 1993, 36(2): 113
 19. Eriksson JW, et al. *Diabetologia*, 1992, 35(6): 510
- (1994年3月2日收稿, 同年6月23日修回)

(紧接第216页)咖啡色不等,有时可见到胶冻样物质。显微镜下可见到不同比例的 Antoni A 区和 Antoni B 区混合结构, Antoni A 区内长梭形瘤细胞平行整齐地排列,形成栅栏状或漩涡状,伴有很多纤维;而 Antoni B 区内的细胞则大小不一,排列不规则,结构疏松,其间常有小囊,含有较多的粘液或水肿液。本组4例囊性变者均发生在鼻窦,瘤体结构以 Antoni B 区明显;鼻腔5例中有4例以 Antoni A 区为主,可见 Antoni B 区是囊性化的一个潜在基础。加上鼻窦肿瘤早期不易发觉,待瘤体日渐长大,血供不良引起退行性变,这可能是出现囊性变的主要因素^[6]。出血的多少可影响囊液的色泽。

2.3 临床表现 与其它神经源性肿瘤一样,本病的症状和体征,视起源神经累及的解剖部位和受压迫的邻近器官而定。神经鞘瘤的特点是离心性生长,神经束不进入肿瘤内部。一般长于体表或软组织内的神经鞘瘤少有神经症状,位于鼻窦者由于瘤体逐渐长大,窦腔受压,容易出现神经症状,本组5例都有不同程度的局部麻木或疼痛感。值得注意的是,暴露在鼻腔内的神经鞘瘤表面复有呼吸上皮,加之有鼻腔分泌物附着,外观很象息肉,本组就有4例曾误诊为息肉;此外与内翻性乳头

状瘤的外观也较相似,因此,对于成年人单侧鼻腔息肉样新生物,术前需作活检以明确诊断。少数肿瘤有色素沉着,临床易误诊为黑色素瘤,若遇此,作活检时要慎重。病史中有典型出血或因继发感染致瘤体表面充血者,需与血管瘤相鉴别。

2.4 恶变 神经鞘瘤很少发生恶变,但本组有3例位于上颌窦者发生恶变,2例属网状型伴囊变,另1例难于分型。

2.5 治疗 本病对放疗不敏感,以手术治疗为主,术中遇有瘤体与神经主干相连时应仔细剥离。对有恶变者首次手术力求根治,本组1例上颌窦肿瘤恶变患者在第1、2次手术后均在短期内复发,除了该肿瘤属晚期之外,与手术不够彻底有关。

参 考 文 献

1. Iwamura S, et al. *Arch Otolaryngol*, 1972, 96(8): 176
 2. Enion DS, et al. *J Laryngol Otol*, 1991, 105(7): 578
 3. Sterens DJ, et al. *Laryngol Otol*, 1988, 102(3): 256
 4. 杨振伦,等. 中华耳鼻喉科杂志, 1984, 19(1): 38
 5. Miglets AW, et al. *Arch of Otolaryngol*, 1983, 109(6): 417
 6. Webex AL, et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1978, 87(2): 436
- (1994年8月25日收稿, 1995年4月12日修回)