



钒配合物的药理作用和理性药物设计

董雅琼, 牛霞, 肖茹月, 张悦, 夏青, 杨晓达*

北京大学天然和仿生药物国家重点实验室及药学院化学生物学系, 北京大学医学部, 北京 100191

*通讯作者, E-mail: xyang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-07-15; 接受日期: 2016-12-06; 网络版发表日期: 2017-01-18

国家自然科学基金(编号: 21571006, 21271012)和方正创新药物基金支持项目资助

摘要 自19世纪90年代以来, 钒配合物的药物发现及其基础研究有了很大的进展, 但仍然存在很多亟待解决的问题. 本文综述了钒配合物的抗肿瘤、抗糖尿病作用和分子机制, 及其潜在新作用——抗阿尔茨海默症的作用, 也介绍了钒配合物的毒性作用及其机制研究. 另外, 本文在阐明其药理作用和毒性作用分子机理的基础上, 综述了钒配合物的理性药物设计, 包括基于与靶蛋白作用的钒配合物、基于BMOV先导化合物的钒配合物和基于抗氧化策略的钒配合物等. 未来抗糖尿病钒配合物的理性药物设计的关键仍是如何平衡其潜在毒性与抗糖尿病药理活性, 而通过抗氧化策略的钒配合物设计或许是解决这一关键问题的有效途径.

关键词 钒配合物, 糖尿病, 阿尔茨海默症, PPAR, A β

1 引言

钒在元素周期表上是VB族过渡金属元素, 是重要的生命必需元素之一. 钒的价层电子结构为 $3d^3 4s^2$, 具有+3、+4和+5多种化合价态. 除了在个别低等海洋生物中, 钒可以+3价的 V^{3+} 离子存储于细胞中^[1], 在动物体内和生理条件下, 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)/多聚钒酸根的形式存在. 根据离子的相似性作用原理, 钒化合物可干预体内钙、铁、磷酸盐代谢和氧化还原过程, 因此具有广泛和多样的生物活性.

抗糖尿病和抗肿瘤活性, 是钒化合物两大主要药理活性, 特别是前者, 得到了广泛的关注和研究^[2-4]. 从19世纪90年代, 研究者发现无机钒酸盐具有降低糖尿病患者尿糖的作用, 到20世纪70~80年代, Dubyak等^[5]在体外脂肪细胞模型中证实钒酸根和氧钒配合物

具有类胰岛素作用^[6]. 在20世纪90年代, 钒化合物研究出现重大的进展, 其中氧钒配合物BMOV (bis(mal-tolato)oxovanadium)及其专利模拟药BEOV (商品名为AKP-020)作为一种新型增强胰岛素, 在临床上用于治疗II型糖尿病. 不幸的是, AKP-020因在患者身上引发肾改变副作用的原因, 在2009年终止于临床II期试验^[7].

但是, 抗糖尿病钒化合物仍是目前最有发展前景的金属药物之一. 在阐明其药理作用和毒性作用分子机理的基础上, 通过理性药物设计, 未来有可能实现钒配合物临床药物开发和应用的突破^[8].

2 钒化合物的药理/毒性作用及分子机制

2.1 钒配合物的抗糖尿病作用及机制

各种钒配合物都有明确的降糖和降低高血糖相

引用格式: 董雅琼, 牛霞, 肖茹月, 张悦, 夏青, 杨晓达. 钒配合物的药理作用和理性药物设计. 中国科学: 化学, 2017, 47: 162-171
Dong Y, Niu X, Xiao R, Zhang Y, Xia Q, Yang X. The pharmacological/toxicological effects and rational drug design of vanadium complexes. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 162-171, doi: 10.1360/N032016-00145

关并发症的作用^[1-9]. 尽管分子机制尚未得到完全阐明, 但越来越多的研究表明钒配合物发挥了胰岛素增敏和对胰岛、心脏和神经等组织保护作用^[10-21], 其机制可能包括多种分子作用和细胞信号转导过程(图1): (1) 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶1B (proteintyrosine phosphatase 1B, PTP1B)的活性. 无论+4或+5价的钒化合物都可作为磷酸根类似物, 抑制PTP1B等磷酸酯酶的活性^[22-24]. 一般的, 胰岛素结合于胰岛素受体(insulin receptor, IR)后, 自身磷酸化活化并导致胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)的磷酸化, 进而激活PI3K-PKB/Akt信号转导, 调节细胞葡萄糖的摄入和利用^[25]. 钒化合物抑制PTP1B可增强IR和IRS的磷酸化, 以此增强胰岛素的作用^[26,27]. 虽然这是获得广泛认可的钒化合物的作用机制, 但一些研究表明, 在降糖剂量下, 动物组织PKB/Akt的激活并不显著. (2) 钒化合物可诱导Hsp60-PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)蛋白质相互作用, 导致PPAR γ 的蛋白质水平增加并通过调节PPAR γ 的磷酸化修饰, 进而激活PPAR γ -AMPK (AMP-activated protein kinase)信号转导^[28-31], 从而消除组织的胰岛素抵抗. 同时, 钒化合物通过激活PPAR γ 也能够抑制c-Jun氨基端激酶(JNK)磷酸化^[31], 而后者是造成胰岛素抵抗的重要原因. 钒化合物也同时上调脂联素水平和激活PPAR α , 进而提高细胞的能量代谢水平、改善糖/脂代谢^[28,29]. 此外, 由于PPAR γ 是炎症反应的重要调节因子^[32], 因此可能解

释了钒化合物的抗炎作用机制. (3) 增强组织和细胞的抗氧化能力^[33-35]. 在降糖剂量下, 钒配合物可提高组织和细胞的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶的水平, 降低脂质过氧化. (4) 钒配合物可激活内质网应激(endoplasmic reticulum, ER)相关的未折叠蛋白响应(unfolded protein responses, UPR), 上调保护性伴侣蛋白Grp78 (78 kDa glucose regulated protein)的表达, 抑制C/EBP同种蛋白质CHOP介导的细胞凋亡, 从而保护胰岛细胞^[11]. 此外, 钒对于胞内钙代谢及pH的影响对于其类胰岛素和组织保护效应也发挥重要作用^[12].

2.2 钒配合物的抗肿瘤作用及机制

很早就发现钒化合物具有显著的肿瘤预防作用^[9], 虽然可能是由于上述调节机体能力代谢和抗炎、抗氧化作用, 但研究亦发现钒化合物可降低DNA的烷基化^[36,37], 从而降低DNA突变的发生, 这可能是钒化合物肿瘤预防的机制之一. 而在钒化合物抗肿瘤方面, 其作用涉及了调节miRNA表达、调节干细胞分化、抑制肿瘤生长和肿瘤转移、诱导肿瘤细胞凋亡等多个方面^[38,39]. 但具体的分子机制尚待进一步地确认和阐明.

一些研究显示, 钒化合物诱导某些肿瘤细胞凋亡的能力明显高于正常细胞, 并且对两者的作用模式也不同^[40-42]. 对HepG2肝癌细胞, VO(acac)₂可通过诱导持续的ERK磷酸化激活降低磷酸化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, 通过抗氧化剂NAC处理可抑制这种毒性; 但NAC处理则不能抑制VO(acac)₂对肿瘤细胞的毒性^[40-42]. 研究阐明, 钒化合物区分肿瘤细胞和正常细胞不同作用的机制, 对未来发现对肿瘤细胞具有特异性的杀伤作用的金属药物具有重要的意义.

2.3 抗阿尔茨海默症作用——钒配合物生物活性研究的新方向

近年来发现, 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)和糖尿病有许多共同的病理现象, 而且相互促进病理进程^[43-45]. 因此, AD被一些研究者称为III型糖尿病^[45]. 一方面, 淀粉样蛋白(A β)可导致线粒体功能和动态损伤, 激活两个重要的激酶JNK和cdk5, 导致胰岛

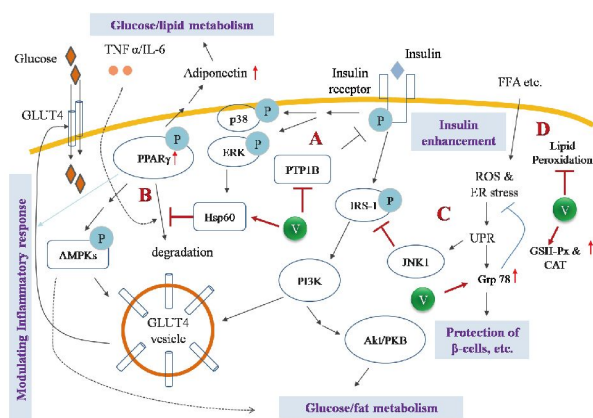


图1 钒化合物抗糖尿病作用的分子机制. A: 抑制PTP1B活性途径; B: 激活PPAR γ -AMPK途径, PPAR γ 激活的同时可抑制JNK的磷酸化活化, 从而消除胰岛素抵抗; C: 调节抗氧化能力途径; D: 调控未折叠蛋白响应(网络版彩图)

素抵抗。另一方面, 胰岛素抵抗则导致细胞PI3K/Akt信号下降, 使糖原合成酶激酶GSK-3 β 活性升高, 促进tau过度磷酸化。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(图2)。在超过80%的AD患者身上, 都有不正常的血糖水平或是胰岛素抵抗症状; 而II型糖尿病患者罹患AD的风险比健康人群高2倍多。

一系列研究表明, 胰岛素增敏剂有可能成为新的抗AD药物^[12,46,47]。而钒化合物正是一种新型的胰岛素增敏剂, 可能会成为有效延缓或抑制神经退行性疾病发生和发展的潜在药物。理论上, 钒化合物可通过上述机制消除胰岛素抵抗, 改善神经细胞的能量代谢。同时, 钒化合物可以通过PI3K-Akt/PKB或PPAR γ -AMPK信号转导途径促进GSK-3 β 磷酸化失活^[46], 从而抑制GSK-3 β 引起的tau过度磷酸化。此外, Akt/PKB的活化可上调IDE, 增加A β 的降解。研究发现, 钒化合物可以抑制胰岛淀粉样多肽(IAPP)的聚集和对胰岛细胞的损伤^[12]。提示在神经系统中, 钒化合物有可能同样抑制A β 形成的毒性寡聚物对神经元的损伤作用。一项临床调查表明, 富钒饮水的糖尿病患者和非糖尿病人的脑认知能力都保持得较好^[47]。

2.4 钒配合物的毒性作用及机制

钒化合物的细胞响应表现为典型的双向浓度依赖响应: 一般地, 在nM~ μ M浓度下, 钒化合物表现为促进细胞活力的作用; 而在较高浓度(>10 μ M)时, 逐渐表现出细胞毒性作用, 并随细胞种类不同(如正常和肿瘤细胞)而差别巨大。在正常人体中, 血液中的钒含量甚微, 约为0.78 μ mol/L, 人及动物每日需要的钒最多约为

20 μ g (主要通过饮食)^[48]。除了浓度及剂量的影响, 钒化合物的毒性大小还受钒的化合特性及化学存在形式的影响^[49]。钒化合物对生物体有一定的毒性, 随着钒化合态的升高而增大, 其中+5价钒的毒性最大^[50]。体外研究表明, 钒化合物在生物体内的毒性主要有长期大剂量注射表现的生长发育障碍、胚胎畸形等; 在肝、肾、骨骼等器官和组织内的蓄积并引发病变等; 口服引起的腹泻等急毒反应和其他胃肠道症状等。但早期人群研究及BMOV/BEOV的I、II期临床研究表明, 钒化合物总体上是一种毒性很低的化合物。

高剂量时, 钒化合物的急性毒性涉及了消化道刺激、免疫抑制和致癌等多个方面^[51-53]。机制研究表明, 钒化合物主要富集于细胞线粒体, 抑制线粒体呼吸链功能、诱导细胞活性氧升高^[41,54-57]。氧化应激和呼吸抑制可能是钒化合物毒性的主要机制。研究发现, 抗氧化剂应当能够有效地阻止钒化合物的毒性作用。合成和天然抗氧化剂均可减轻或消除钒化合物对线粒体的毒性作用^[41,58-61]。Vc/Zn联合制剂^[61]和某些黄酮化合物^[62-66]可有效消除钒化合物对细胞连接的破坏; 槲皮素阻止偏钒酸诱导的半胱氨酸氧化, 但不影响其抑制ATPase的作用^[58]; 尼古丁可阻止偏钒酸引起的胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱转运体的表达下降^[31]; 丹参提取物可消除口服偏钒酸钠的毒性表现, 并促进其降糖和抗糖尿病的效应^[67]; 一项历时14个月的研究表明, 茶叶成分不仅可以基本消除偏钒酸盐对动物的毒性, 而且在5个月时, 动物的高血糖症消失, 9个月后, 动物不需要服用任何药物就可保持血糖正常^[68]。

钒化合物的长期慢性毒性是更为关注的问题, 然而导致BEOV临床研究终止的“肾脏变化”的病理及机制目前未见报道, 也未曾观察到长期钒化合物给药对正常动物的肾脏功能有明显作用^[69]。我们近期研究发现, 长期(7个月)给药在ICR系小鼠中可导致轻度的氧化应激, 服用抗氧化剂可予消除; 而在db/db糖尿病小鼠中引起了一定比例肾间质水肿现象(RIE)^[70]。RIE和动物的低血清白蛋白水平明显一致。我们推测, 钒化合物可能在肝组织诱导/加重了包括UPR在内的应激响应, 从而抑制了白蛋白合成。此外, 钒化合物抑制JNK活性, 有研究表明, JNK抑制剂虽然改善胰岛素抵抗, 但在糖尿病动物中JNK抑制剂反而加重动物的蛋白尿现象^[71]。两种原因之一或联合造成了糖尿病动物的血清白蛋白水平过低, 从而诱发RIE。理论上, 使用抗氧

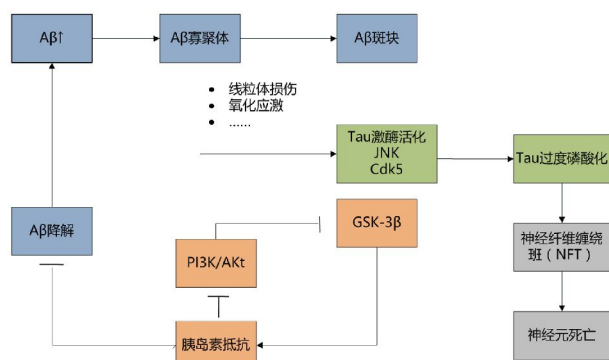


图2 阿尔茨海默症(AD)的淀粉样蛋白(A β)理论和神经损伤的恶性循环机制(网络版彩图)

化剂和抗炎药物有可能阻止钒化合物导致RIE的发生.

3 抗糖尿病钒配合物的理性药物设计

虽然钒配合物具有抗糖尿病和抗肿瘤/肿瘤预防的作用,但在钒配合物理性药物设计方面,抗肿瘤药物的研究存在缺乏典型的先导化合物以及作用机制尚不清楚的严重障碍.因此,本文主要综述抗糖尿病钒配合物的理性药物设计.

钒类配合物设计最根本的问题是如何平衡其潜在毒性与抗糖尿病药理活性.钒的配位模式、价态以及对称构型,所形成配合物的热力学和动力学稳定性、良好的抗氧化活性和抗炎活性等都可能是调节钒化合物毒性和药效平衡的关键因素.

3.1 基于与靶蛋白作用的钒配合物

基于药物靶蛋白/酶的结构和与药物的作用是理性药物设计的一个主流策略.PTP1B是钒化合物发挥胰岛素增敏作用的主要靶分子之一,研究者一直致力于开发新型降糖钒配合物PTP1B抑制剂^[34,72-76].钒酸盐和氧钒配离子都是各种磷酸酶的非特异性抑制剂,包括如T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(TCPTP)、巨核细胞蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP-MEG2),Src同源性磷酸酶1(SHP-1)、Src同源性磷酸酶2(SHP-2)和PTEN(phosphatase and tensin homolog)等.但相比其同功酶,钒配合物对PTP1B的抑制作用更为特异^[76].钒配合物抑制剂多是以三齿ONO席夫碱配体和两齿NN配体为基础的氧钒混配化合物^[77,78].研究显示,钒配合物的结构有很多种几何形状,有正方锥形和扭曲的八面体形^[76].从酶动力学模式上,钒配合物的作用包括了竞争性抑制和非竞争性抑制机制^[76],这就是说,钒配合物的结构和PTPs的构象会影响整体上对PTP的抑制作用.因此,对有机配体进行特定的结构上的修饰,可能提高配合抑制某种磷酸酯酶(如PTP1B)活性的特异性^[76].不过,从构效关系出发,设计特异性PTP1B抑制剂还未十分有效.此外,由于钒配合物通过多种机制发挥抗糖尿病效果,根据任何单一机制,如PTP1B抑制设计具有抗糖尿病效果的钒药物可能并不完善,因此要设计合理的钒配合物,则需要从多方面考虑.

除了各种磷酸酯酶外,还有多种钒化合物的作用重要靶分子.例如,热休克蛋白家族,如Hsp60、Hsp90和Grp78等^[3].但是,钒化合物与这些蛋白质分子相互作用的研究还很缺乏,目前尚不足以支撑相关的理性

药物设计.

3.2 基于BMOV先导化合物的钒配合物

基于先导化合物的结构设计新的药物,是理性药物设计最为常见的策略之一.BMOV是最早被确认具有明确降糖作用的氧钒有机配体配合物,其化学和药理学研究最为透彻.基于BMOV的结构,设计新型钒配合物,从而进一步提高钒元素的生物利用度和降低钒的毒性.配体的选择一般为无毒的有机化合物,其中一些配体也具有降血糖的生物活性或抗氧化抗炎活性等,从而在降低毒性的同时,最大程度地提高其抗糖尿病活性^[79-81].

目前已经有较多的具有降低血糖功能和类胰岛素生物活性的钒配合物的研究,从结构类型上,主要有氧钒配合物(oxovanadium compounds)、过氧钒类配合物(peroxovanadium compounds)、羟胺钒配合物(hydroxylamine vanadium compounds)等,而以氧钒配合物研究最为广泛.其中研究较多的有机分子配体主要有:吡喃酮类配体、吡啶甲酸及吡啶二甲酸类配体、氨基酸及其衍生物类配体和含氮硫等配位原子的杂配体等.本文简述几类研究较多的氧钒配合物的研究状况.

3.2.1 氧钒-麦芽酚配合物

麦芽酚(3-羟基-2-甲基-4-吡喃酮, maltol)是常见的食品添加剂.麦芽酚及其衍生物分子是两齿配体,去质子化基团与 VO^{2+} 配位形成中性的金属配合物^[82],其具有 $\text{VO}(\text{O})_4$ 配位方式,结构式如图3所示.麦芽酚本身也没有活性,形成的氧钒配合物具有较好的溶解度和膜渗透性^[82],从而配合物比无机钒盐(如硫酸氧钒)有更好的口服药物生物利用度和药物疗效^[54,55].

BMOV由McNeil等^[83]报道在I型糖尿病模型大鼠上取得了较好的降血糖效果.2003年McNeil课题组^[84]

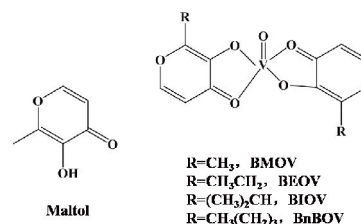


图3 麦芽酚(maltol)及其BMOV、BEOV、BIOV和BnBOV的化学结构

以BMOV为先导化合物,以乙基、异丙基、正丁基分别取代吡喃环上的甲基,合成了几种类似结构的双氧配体钒配合物3-羟基-2-乙基-4-吡喃酮(BEOV)、3-羟基-2-异丙基-4-吡喃酮(BIOV)、3-羟基-2-正丁基-4-吡喃酮(BnBOV)等系列化合物(结构式如图3所示),并报道了BMOV和这几种类似的双氧配体钒配合物的降血糖实验结果。之前有研究表明,化合物的脂溶性会影响钒配合物的类胰岛素活性,即吡喃环上烷基链的延长可以使钒配合物的脂溶性增加并增加化合物的降糖活性^[85]。但对于BMOV、BEOV、BIOV和BnBOV系列配合物,随着吡喃环上烷基链的延长,其相应的类胰岛素活性并没有依次增加。这也表明配体及配合物的脂溶性并不是影响钒配合物活性的唯一因素^[82]。

在几种类似结构的双氧配体钒配合物中,具有良好药代动力学参数和药效的BEOV(商品名为AKP-020)进入了I和II期临床试验^[86]。在第I期试验中,每日口服剂量范围为10~90 mg的BEOV无副作用,血清生化指标均保持在正常范围内。然而,II期临床试验中,BEOV虽然达到了良好的降糖效果,但患者肾功能发生了变化,所以作为新药开发的BEOV被迫停止。

以5-羟基-2-羟甲基-4-吡喃酮作为配体的钒配合物VO(ka)₂与BMOV结构类似,且合成方法基本相同^[87-89]。实验研究表明,在剂量相同的条件下,VO(ka)₂与BMOV组小鼠在服药后血糖均可显著降低,但24 h后,VO(ka)₂组的小鼠又处于高血糖状态,而BMOV组治疗的小鼠血糖水平仍然趋于正常。而且实验研究表明,如果要达到同样的降糖效果,VO(ka)₂所需剂量是BMOV所需剂量的2~3倍。因此,BMOV系列氧钒配合物中,吡喃环上取代基的种类和位置将很大程度上影响氧钒配合物的降糖活性。

3.2.2 氧钒-吡啶羧酸配合物

吡啶-2-甲酸(2-pyridinecarboxylic acid)是人体必需氨基酸——色氨酸在人体内代谢的中间产物,与麦芽酚相似,吡啶-2-甲酸也是被批准使用的食品添加剂^[90]。吡啶-2-甲酸作为配体能与钒形成许多不同类型的配位化合物,研究表明,吡啶-2-甲酸还可以增加中心离子钒的氧化还原稳定性^[90]。同BMOV一样,VO(Pa)₂在溶液中具有令人满意的水解稳定性。BMOV虽然水解稳定性较高,但在水溶液中随pH的变化,4价和5价钒

的自动氧化还原反应很容易自发地进行^[90]。VO(Pa)₂的稳定性比BMOV好,这一体系中4价的氧钒和5价的二氧钒之间的转化被抑制^[91]。VO(Pa)₂除可改善I型糖尿病大鼠血糖水平外,一些血生化指标均有改善,降糖效果可以持续至给药期之外^[92]。VO(Pa)₂是一个具有口服活性的胰岛素类似物,但不能增加实验动物血液中胰岛素水平,且服用剂量比BMOV高^[90]。

通过合成吡啶甲酸为配体的5种氧钒化合物:吡啶二甲酸氧钒(VO-DPA)、吡啶甲酸酞胺氧钒(VO-PAM)、甲基吡啶甲酸氧钒(VO-MPA)、吡啶甲酸氧钒(VO-PA)^[93]和5-碘-吡啶甲酸氧钒(VO(ipa)₂)^[94],考察了吡啶甲酸氧钒配合物的结构与其抗糖尿病性能之间的关系。研究发现,其吡啶环上有一个给电子基团的VO-MPA和Vo(ipa)₂表现出较好的胰岛素活性效果,而Vo(ipa)₂比VO(Pa)₂和VO-MPA具有更强的降血糖效应,且其降血糖效应持续至给药结束两周之后。后续的研究表明,吡啶环上基团的取代位置对甲酸氧钒配合物活性也有影响^[78,95]。

吡啶二甲酸也是制备钒类配合物的较优配体^[96,97]。吡啶二甲酸是一个多齿配体,毒性小且具有较好的脂溶性和水溶性。2000年,NH₄[(VO₂dipic)]在糖尿病猫的模型上取得了降血糖的效果,且在临床上血生化指标表现正常且无中毒迹象^[96]。NH₄[(VO₂dipic)]代表了第一个被研究的具有降血糖活性的5价钒配合物^[98]。为了研究V价态对胰岛素增敏作用的影响,不同氧化态(+3、+4、+5价)的Vdipic配合物(图4)被合成并得到了较为深入的溶液化学和生物活性探讨^[34,55,98-102]。研究表明,5价Vdipic(V5dipic)比其他价态的配合物表现出更好的膜渗透性,而且水溶液中存在离子对的情况下,其渗透率更可以显著提高16倍^[55]。吡啶二甲酸钒配合物的化学修饰也会影响其降糖活性,V4dipic-Cl和V5dipic-Cl化合物用于治疗可以显著降低动物体内的丙二醛(MDA)并可以增加抗氧化酶^[34]。但对氯化芳

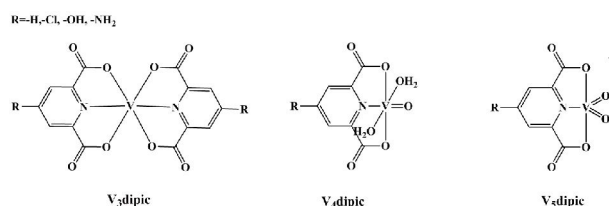


图4 不同氧化态(+3、+4、+5价)的Vdipic配合物的化学结构

环、胺或羟基修饰的影响却非常有限. 因此, 吡啶二甲酸钒类配合物在溶液的稳定性, 以及在细胞内的氧化还原反应能力, 可能是其改善类胰岛素活性至关重要的因素^[99].

3.2.3 含有氮硫等配位原子的杂配体氧钒配合物

除了上述氧氮为配位原子的配合物外, 其他杂原子配位形式 $\text{VO}(\text{N}_4)$ 、 $\text{VO}(\text{S}_4)$ 、 $\text{VO}(\text{N}_2\text{S}_2)$ 的配合物也可具有类胰岛素性质^[103,104]. 不过一系列S取代的吡喃酮为配体的氧钒化合物 $\text{V}^{\text{IV}}\text{OL}_2$ 和 $\text{V}^{\text{III}}\text{L}_3$ 的钒配合物的合成研究发现, 这些氧钒配合物虽然表现出较高的氧化还原稳定性, 但在模型动物上未表现出降血糖活性^[105,106]. 推测可能是因为配合物超快速的分解和使配合物在体内的停留时间过短从而未来得及发挥应有的降血糖效果^[106].

3.3 基于抗氧化策略的钒配合物

应用多功能配体是增强钒元素药理活性和控制其毒性的重要方法, 而如何选择配体的功能则十分关键. 早期将二甲双胍或噻唑烷二酮类(TZDs)降糖药物与氧钒离子形成配合物^[98,102,107], 然而此类药物在降糖效应上并没有观察到任何协同或加和作用. 近年来, 氧钒配合物诱导 $\text{PPAR}\gamma$ -AMPK信号转导的机制被阐明后, 发现钒与二甲双胍或TZDs有着重叠的作用机制, 这可能解释了上述药物设计思路并不成功的原因. 而前述实验观察到抗氧化剂不仅不影响(乃至加强)钒配合物的降糖效应, 而且有效降低了钒配合物的毒性. 将抗氧化剂/抗炎药物结构引入钒配合物分子可能是一种有效的实用策略.

3.3.1 氧钒-天然抗氧化分子配合物

天然黄酮是一类非常良好的抗氧化剂, 其中的许多黄酮分子含有双齿配位结构, 可与氧钒离子形成较为稳定的配合物. 对槲皮素、姜黄素和3-羟基黄酮等与氧钒离子的配合物研究表明^[62,63, 79,80,108], 钒-黄酮配合物具有较低的毒性和一定的降糖作用, 并能降低糖尿病动物的氧化应激和逆转代谢改变^[64,65]. 然而, 比较一系列氧钒-黄酮化合物的生物活性发现^[66], 这些配合物的羟基自由基清除能力(HRSC index)较黄酮配体明显减弱, 并且化合物的降糖效果也显著低于BMOV. 这可能说明, 通过直接形成配位键的方式引入抗氧化分子可能并非一种好的策略, 因为两者形成的较稳定的配位键可能妨碍了彼此生物活性的发挥.

3.3.2 具有抗氧化活性的多功能配体氧钒配合物

在吸取氧钒-黄酮配合物经验的基础上, 以BMOV为先导结构, 将水杨酸结构通过可水解的酯键引入到曲酸吡喃酮母核的2位, 从而制备了新型钒配合物BSOV (bis((5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl) methyl 2-hydroxybenzoato) (图5)^[81,109]. 水杨酸是经典的具有抗氧化/抗炎活性的苯甲酸类化合物. 对比BMOV、仅含苯甲酸结构的对照化合物BBOV^[81]和BSOV发现, 3种配合物的抗氧化活性(HRSC index)均明显高于配体本身; 此外, 3种化合物的动物口服毒性(LD_{50})和HRSC index亦成明显的负相关关系^[81]. 动物实验表明, BSOV的降糖作用与BMOV相当^[109]. 并且在不抑制小鼠食欲的低剂量下(0.06~0.1 mmol/(kg d)), BSOV仍可发挥显著的抗糖尿病效果^[29]. 长期(7个月)给药实验表明, 0.1 mmol/(kg d)的BSOV即可维持糖尿病db/db小鼠在正常血糖水平, 明显低于BMOV所需的维持剂量(0.18 mmol/(kg d))^[110]. 此外, BSOV在导致肾间质水肿肾毒性的发生率也远低于BMOV, 显示了抗氧化策略的初步成功.

为提高钒配合物的水溶性和膜渗透性, 应用氨基三乙酸结构作为配体母核, 合成了氨基三乙酸氨基酚类衍生物氧钒配合物(图5)^[69]. 氨基三乙酸是一种常见的氨羧络合剂, 具有分子量小、水溶性好、体内代谢性质良好等特点. 对HK-2细胞毒性评价结果表明, 配合物的 IC_{50} 总体和其抗氧化性趋势一致, 即抗氧化性越高, 细胞毒性越小. 在II型糖尿病db/db小鼠模型上测试了化合物VOphpada的抗糖尿病作用, 结果表明, VOphpada的降糖作用明显优于BMOV, 0.1 mmol/(kg d)剂量的

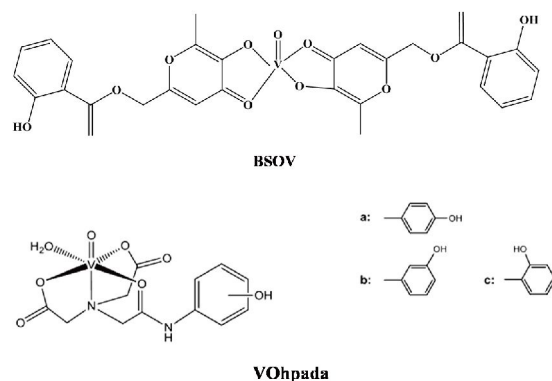


图5 BSOV和氨基三乙酸氨基酚类衍生物氧钒配合物(VOphpada)的化学结构

VOPhpa可在2周内有效降低动物血糖至正常水平并改善葡萄糖耐受力、减轻高血糖/脂引起的应激效应. 机制研究表明, VOPhpa在动物肌肉和脂肪组织增加了PPAR α 和 γ 的表达、激活Akt和抑制JNK磷酸化活化, 再次说明钒配合物的降糖效应涉及多种机制, 而调节PPAR α / γ 是其中的关键环节之一, 显示钒化合物作为整体的胰岛素增敏剂和能量代谢调节剂在代谢性疾病的治疗中具有远大的发展前景.

4 结论

钒配合物具有多种药理活性, 包括抗糖尿病、抗肿瘤和潜在的抗AD作用. 钒配合物在抗肿瘤作用上具有区分正常细胞和肿瘤细胞的特点, 未来通过细致深入的研究阐明这种分辨作用的机制, 将是抗肿瘤钒

化合物实现突破的关键. 相比而言, 钒化合物抗糖尿病药理和毒理作用的机制已经得到了较为深入的研究阐明. 在正效应方面, 钒化合物的胰岛素增敏作用和细胞保护作用通过了多靶点作用的机制, 至少包括了抑制PTP1B、激活PPARs-AMPK信号转导、调节未折叠蛋白响应(UPR)和调节组织抗氧化能力等方面; 在负效应方面, 钒诱导的氧化应激、炎症反应和过度的UPR响应导致的白蛋白合成抑制可能是其潜在的药物副作用的原因. 这些机制的阐明和以往抗糖尿病钒化合物研究的经验为理性药物设计奠定了扎实的基础. 但无论是抗糖尿病还是抗肿瘤钒配合物理性药物设计, 未来的关键问题仍然是如何平衡其潜在毒性与抗糖尿病药理活性, 而通过抗氧化策略的钒配合物设计或许是解决这一关键问题的有效途径.

参考文献

- Crans DC, Mahroof-Tahir M, Keramidas AD. *Mol Cell Biochem*, 1995, 153: 17–24
- Huang ML, Wu YL, Zhao P, Yang XD. *Prog Chem*, 2013, 25: 650–660
- Thompson KH, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig C. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 554–558
- Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH. *Science*, 1985, 227: 1474–1477
- Dubyak GR, Kleinzeller A. *J Biol Chem*, 1980, 255: 5306–5312
- Shechter Y, Karlsh SJD. *Nature*, 1980, 284: 556–558
- Carroll JM. *Mod Asian Stud*, 2009, 4: 14633–1493
- Niu X, Xiao R, Wang N, Wang Z, Zhang Y, Xia Q, Yang X. *Curr Top Med Chem*, 2015, 16: 811–822
- Kieler J, Gromek A, Nissen NI. *Acta Chir Scand Suppl*, 1965, 343: 154–164
- Ahmadi S, Karimian SM, Sotoudeh M, Bahadori M, Dehghani GA. *Pak J Biol Sci*, 2010, 13: 1135–1140
- Gao Z, Zhang C, Yu S, Yang X, Wang K. *J Biol Inorg Chem*, 2011, 16: 789–798
- He L, Wang X, Zhao C, Zhu D, Du W. *Metallomics*, 2014, 6: 1087–1096
- Missaoui S, Ben Rhouma K, Yacoubi MT, Sakly M, Tebourbi O. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 1–7
- Pirmoradi L, Mohammadi MT, Safaei A, Mesbah F, Dehghani GA. *Iran Biomed J*, 2014, 18: 173–180
- Mohammadi MT, Pirmoradi L, Mesbah F, Safaei A, Dehghani GA. *JOP*, 2014, 15: 591–596
- Bhuiyan MS, Fukunaga K. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110: 1–13
- Guo JY, Han CC, Liu YM. *Evid-Based Compl Alt*, 2010, 7: 387–389
- Liu Z, Li P, Zhao D, Tang H, Guo J. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 145: 66–70
- Ghareeb DA, Hussen HM. *Neurosci Lett*, 2008, 436: 44–47
- Han F, Shioda N, Moriguchi S, Qin ZH, Fukunaga K. *Neuroscience*, 2008, 151: 671–679
- Guo JY, Li CY, Wang J, Liu YM, Zhang JH. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 10.1093
- Etcheverry SB, Apella MC, Baran EJ. *J Inorg Biochem*, 1984, 20: 269–274
- Ray WJ, Puvathingal JM. *Biochemistry*, 1990, 29: 2790–2801
- Wever R, Krenn BE, De Boer E, Offenberger H, Plat H. *Prog Clin Biol Res*, 1988, 274: 477–493
- Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59:195–200
- Folli F, Saad MJA, Kahn CR. *Acta Diabetol*, 1996, 33: 185–192
- Saltiel AR, Pessin JE. *Trends Cell Biol*, 2002, 12: 65–71
- Zhao P, Yang X. *Metallomics*, 2013, 5: 836–843
- Wu Y, Huang M, Zhao P, Yang X. *J Biol Inorg Chem*, 2013, 18: 623–631

- 30 Hwang SL, Chang HW. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360: 401–409
- 31 Huang M, Wu Y, Wang N, Wang Z, Zhao P, Yang X. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 157: 242–248
- 32 Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. *BBA-Mol Basis Dis*, 2011, 1812: 1007–1022
- 33 Kim AD, Zhang R, Kang KA, You HJ, Kang KG, Hyun JW. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 147: 16–24
- 34 Xie M, Chen D, Zhang F, Willsky GR, Crans DC, Ding W. *J Inorg Biochem*, 2014, 136: 47–56
- 35 Yilmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, Akev N, Can A, Yanardag R. *Bosnian J Basic Med*, 2014, 14: 105–109
- 36 Michibata H, Ueki T. *Biomol Concepts*, 2010, 1: 97
- 37 Winter PW, Al-Qatati A, Wolf-Ringwall AL, Schoeberl S, Chatterjee PB, Barisas G, Roess DA, Crans DC. *Abstr Pap Am Chem S*, 2012, 37: 1979–1986
- 38 Molinuevo MS, Cortizo AM, Etcheverry SB. *Cancer Chemoth Pharm*, 2008, 61: 767–773
- 39 León IE, Butenko N, Di Virgilio AL, Muglia CI, Baran EJ, Cavaco I, Etcheverry SB. *J Inorg Biochem*, 2014, 134: 106–117
- 40 Fu Y, Wang Q, Yang XG, Yang XD, Wang K. *J Biol Inorg Chem*, 2008, 13: 1001–1009
- 41 Wang Q, Liu TT, Fu Y, Wang K, Yang XG. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15: 1087–1097
- 42 Strianese M, Basile A, Mazzone A, Morello S, Turco MC, Pellicchia C. *J Cell Physiol*, 2013, 228: 2202–2209
- 43 Vignini A, Giulietti A, Nanetti L, Raffaelli F, Giusti L, Mazzanti L, Provinciali L. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9: 218–227
- 44 Grens K. *Scientist*, 2007, 21: 78
- 45 Haan MN. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2: 159–166
- 46 Vardatsikos G, Mehdi MZ, Srivastava AK. *Int J Mol Med*, 2009, 24: 303–309
- 47 Edwards M, Hall J, O'Bryant S. *Alzheimer's Dement*, 2012, 8: P316
- 48 Byrne AR, Kosta L. *Sci Total Environ*, 1979, 13: 87–90
- 49 Poledniok J, Buhl F. *Talanta*, 2003, 59: 1–8
- 50 Rawal SB, Singh MV, Salhan A, Selvamurthy W, Tyagi AK, Kumar S. *Int J Biometeorol*, 1997, 40: 95–98
- 51 Al-Bayati MA, Giri SN, Raabe OG, Rosenblatt LS, Shifrine M. *J Environ Pathol Toxicol*, 1989, 9: 435–455
- 52 Schlake HP, Bertram HP, Husstedt IW, Schuierer G. *Clin Neurol Neurosurg*, 1994, 96: 92–95
- 53 Boulassel B, Sadeg N, Roussel O, Perrin M, Belhadj-Tahar H. *Forensic Sci Int*, 2011, 206: e79–e81
- 54 Yang XG, Yang XD, Yuan L, Wang K, Crans DC. *Pharm Res*, 2004, 21: 1026–1033
- 55 Zhang Y, Yang XD, Wang K, Crans DC. *J Inorg Biochem*, 2006, 100: 80–87
- 56 Zhao Y, Ye L, Liu H, Xia Q, Zhang Y, Yang X, Wang K. *J Inorg Biochem*, 2010, 104: 371–378
- 57 Chen WP, Tang JL, Bao JP, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11: 23–28
- 58 Fraqueza G, Batista de Carvalho LAE, Marques MPM, Maia L, Ohlin CA, Casey WH, Aureliano M. *Dalton Trans*, 2012, 41: 12749–12758
- 59 Azami K, Tabrizian K, Hosseini R, Seyedabadi M, Shariatpanahi M, Noorbakhsh F, Kebriaeezadeh A, Ostad SN, Sharifzadeh M. *Neurotoxicol*, 2012, 33: 44–52
- 60 Zhao YB, Shi Z, Ye LH, Liu HX, Yang XD, Wang K. *J Chin Pharm Sci*, 2009, 18: 225–231
- 61 Xu Z, Wang X, Xiao RY, Yang XD. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22: 5
- 62 Shukla R, Barve V, Padhye S, Bhonde R. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 4961–4965
- 63 Shukla R, Padhye S, Modak M, Ghaskadbi SS, Bhonde RR. *Rev Diabet Stud*, 2007, 4: 33–33
- 64 Shukla R, Barve V, Padhye S, Bhonde R. *Biometals*, 2006, 19: 685–693
- 65 Pillai SI, Subramanian SP, Kandaswamy M. *Chem-Biol Interact*, 2013, 204: 67–74
- 66 Pillai SI, Subramanian SP, Kandaswamy M. *Eur J Med Chem*, 2013, 63: 109–117
- 67 Zhou L, Chow MSS, Zuo Z. *Int J Pharmaceut*, 2009, 379: 109–118
- 68 Clark TA, Heyliger CE, Kopilas M, Edel AL, Junaid A, Aguilar F, Smyth DD, Thliveris JA, Merchant M, Kim HK, Pierce GN. *Metabolism*, 2012, 61: 742–753
- 69 Wang N, Wang Z, Niu X, Yang X. *J Inorg Biochem*, 2015, 152: 104–113
- 70 Sanchez-Gonzalez C, Lopez-Chaves C, Trenzado CE, Aranda P, Lopez-Jurado M, Gomez-Aracena J, Montes-Bayon M, Sanz-Medel A, Llopis J. *Sci World J*, 2014, 2014: 706074
- 71 Ijaz A, Tejada T, Catanuto P, Xia X, Elliot SJ, Lenz O, Jauregui A, Saenz MO, Molano RD, Pileggi A, Ricordi C, Fornoni A. *Kidney Int*, 2009, 75: 381–388
- 72 Lu L, Yue J, Yuan C, Zhu M, Han H, Liu Z, Guo M. *J Inorg Biochem*, 2011, 105: 1323–1328
- 73 McLauchlan CC, Hooker JD, Jones MA, Dymon Z, Backhus EA, Greiner BA, Dorner NA, Youkhana MA, Manus LM. *J Inorg Biochem*, 2010, 104: 274–281

- 74 Scior T, Guevara-Garcia JA, Melendez FJ, Abdallah HH, Do QT, Bernard P. *Drug Des Dev Ther*, 2010, 4: 231–242
- 75 Zorzano A, Palacin M, Marti L, Garcia-Vicente S. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 559–566
- 76 Han H, Lu L, Wang Q, Zhu M, Yuan C, Xing S, Fu X. *Dalton Trans*, 2012, 41: 11116–11124
- 77 Lu L, Wang S, Zhu M, Liu Z, Guo M, Xing S, Fu X. *Biometals*, 2010, 23: 1139–1147
- 78 Yuan C, Lu L, Gao X, Wu Y, Guo M, Li Y, Fu X, Zhu M. *J Biol Inorg Chem*, 2009, 14: 841–851
- 79 Storr T, Mitchell D, Buglyó P, Thompson KH, Yuen VG, McNeill JH, Orvig C. *Bioconjugate Chem*, 2003, 14: 212–221
- 80 Yuen VG, Bhanot S, Battell ML, Orvig C, McNeill JH. *Can J Physiol Pharm*, 2003, 81: 1049–1055
- 81 Wei Y, Zhang C, Zhao P, Yang X, Wang K. *J Inorg Biochem*, 2011, 105: 1081–1085
- 82 张其颖. 生物小分子钒配合物的合成、表征及抗糖尿病活性研究. 博士学位论文. 上海: 华东师范大学, 2010
- 83 McNeill JH, Yuen VG, Hoveyda HR, Orvig C. *J Med Chem*, 1992, 35: 1489–1491
- 84 Orvig C, Thompson KH, Liboiron BD, McNeill JH, Yuen VG. *J Inorg Biochem*, 2003, 96: 14
- 85 Adachi Y, Yoshikawa Y, Yoshida J, Kadera Y, Katoh A, Takada J, Sakurai H. *Biochem Bioph Res Co*, 2006, 345: 945–950
- 86 Thompson KH, Orvig C. *J Inorg Biochem*, 2006, 100: 1925–1935
- 87 Sakurai H, Sano H, Takino T, Yasui H. *J Inorg Biochem*, 2000, 80: 99–105
- 88 Sarkar AR, Mandal S. *Met Based Drugs*, 2000, 7: 157–164
- 89 Sakurai H, Katoh A, Kiss T, Jakusch T, Hattori M. *Metallomics*, 2010, 2: 670–682
- 90 Crans DC, Yang LQ, Alfano JA, Austin LT, Jin WZ, Elliott CM, Gaidamauskas E, Godzala ME, Hutson AD, Kostyniak PJ, Willsky GR. *Abstr Pap Am Chem S*, 2003, 225: U10
- 91 Liboiron BD, Thompson KH, Hanson GR, Lam E, Aebischer N, Orvig C. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 5104–5115
- 92 Ogino J, Sakurai K, Yoshiwara K, Suzuki Y, Ishizuka N, Seki N, Suzuki Y, Koseki H, Shirasawa T, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. *J Endocrinol*, 2006, 190: 739–747
- 93 Hamstra BJ, Houseman ALP, Colpas GJ, Kampf JW, LoBrutto R, Frasch WD, Pecoraro VL. *Inorg Chem*, 1997, 36: 4866–4874
- 94 Takino T, Yasui H, Yoshitake A, Hamajima Y, Matsushita R, Takada J, Sakurai H. *J Biol Inorg Chem*, 2001, 6: 133–142
- 95 Zabierowski P, Szklarzewicz J, Gryboś R, Modryl B, Nitek W. *Dalton Trans*, 2014, 43: 17044–17053
- 96 Crans DC. *J Inorg Biochem*, 2000, 80: 123–131
- 97 Buglyó P, Crans DC, Nagy EM, Lindo RL, Yang L, Smee JJ, Jin W, Chi LH, Godzala ME Iii, Willsky GR. *Inorg Chem*, 2005, 44: 5416–5427
- 98 Crans DC, Mahroof-Tahir M, Johnson MD, Wilkins PC, Yang L, Robbins K, Johnson A, Alfano JA, Godzala ME Iii, Austin LT, Willsky GR. *Inorg Chim Acta*, 2003, 356: 365–378
- 99 Willsky GR, Chi LH, Godzala Iii M, Kostyniak PJ, Smee JJ, Trujillo AM, Alfano JA, Ding W, Hu Z, Crans DC. *Coordin Chem Rev*, 2011, 255: 2258–2269
- 100 Li M, Ding W, Smee JJ, Baruah B, Willsky GR, Crans DC. *Biometals*, 2009, 22: 895–905
- 101 Smee JJ, Epps JA, Ooms K, Bolte SE, Polenova T, Baruah B, Yang L, Ding W, Li M, Willsky GR, la Cour A, Anderson OP, Crans DC. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 575–584
- 102 Li M, Smee JJ, Ding W, Crans DC. *J Inorg Biochem*, 2009, 103: 585–589
- 103 Sakurai H, Hamada Y, Shimomura S, Yamashita S, Ishizu K. *Inorg Chim Acta*, 1980, 46: L119–L120
- 104 Sakurai H, Taira Z, Sakai N. *Inorg Chim Acta*, 1988, 151: 85–86
- 105 Monga V, Thompson KH, Yuen VG, Sharma V, Patrick BO, McNeill JH, Orvig C. *Inorg Chem*, 2005, 44: 2678–2688
- 106 Monga U, Kerrigan AJ, Thornby J, Monga TN, Zimmermann KP. *J Rehabil Res Dev*, 2005, 42: 391–399
- 107 Xie MJ, Niu YF, Yang XD, Liu WP, Li L, Gao LH, Yan SP, Meng ZH. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 6077–6084
- 108 Woo LCY, Yuen VG, Thompson KH, McNeill JH, Orvig C. *J Inorg Biochem*, 1999, 76: 251–257
- 109 Wei YB, Yang XD. *Biometals*, 2012, 25: 1261–1268
- 110 Wang ZW, WN, Huang ML, Yang XD. *J Chinese Pharm Sci*, 2015, 24: 734–743

The pharmacological/toxicological effects and rational drug design of vanadium complexes

Yaqiong Dong, Xia Niu, Ruyue Xiao, Yue Zhang, Qing Xia, Xiaoda Yang^{*}

State Key Laboratories of Natural and Mimetic Drugs and Department of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

**Corresponding author (email: xyang@bjmu.edu.cn)*

Abstract: Since 1990s, great progress has been made in the studies of vanadium drug discovery and relevant fundamental researches. However, there remain many concerns to be clarified. In this review, studies on the anti-diabetic and anti-tumor effects of vanadium complexes and the relevant molecular mechanisms were summarized, the potential use for treatment of Alzheimer's disease was indicated, and the toxicity and mechanism of the vanadium complexes were also discussed. Based on the molecular mechanism of the pharmacological/toxicological effects of vanadium complexes, three strategies for rational vanadium drug design were discussed, i.e. structural designs based on interaction with vanadium binding proteins, BMOV as lead compound, and antioxidant incorporation. The key issue for rational drug design of anti-diabetic vanadium complexes will still be how to balance the potential toxicity and pharmacological activities, and antioxidant strategies may be an effective way to the solution.

Keywords: vanadium complexes, diabetes, Alzheimer disease, PPAR, A β

doi: [10.1360/N032016-00145](https://doi.org/10.1360/N032016-00145)