钒化合物药用研究前景展望

杨晓改*, 李逸, 刘会雪, 卞卫霞, 洪艺华

北京大学药学院化学生物学系, 北京 100191

*通讯作者, E-mail: yxg@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-07-08; 接受日期: 2016-09-30; 网络版发表日期: 2016-12-27

国家自然科学基金(编号: 21171011, 21671009)资助项目

摘要 本文针对钒化合物在药用研究中的挑战, 结合国内外在相关领域的主要进展, 从其作用机制的化学基础出发, 分析了钒化合物可能的作用物种以及钒化合物所诱导产生的活性氧物种在其生物效应中的作用; 同时, 从疾病之间的相互联系, 探讨了如何有效利用钒化合物生物效应的特点, 并进一步指出钒化合物在药用研究中的前景及未来的研究策略。

关键词 钒化合物, 胰岛素信号通路, 活性氧物种, 糖尿病, 肿瘤, 阿尔茨海默症

1 引言

从第一例关于钒化合物具有降糖作用的研究报告^[1], 到2003年双乙基麦芽酚氧钒(IV)进入一期临床试验^[2], 再到2008年中止二期临床试验。100多年来, 关于钒化合物的研究已经历了几个起伏阶段。近年来, 已有针对它们的生物效应及其作用机制方面的多篇综述^[3-7]。这些文章涉及钒化合物研究的主要方面, 包括抗糖尿病效应^[2,8,9]、抗肿瘤作用^[10]、神经保护作用^[11,12]等。这些评述一方面在蛋白质、细胞或动物模型的层次上, 总结了钒化合物在生物介质中的物种、基本的生物化学反应以及对相应信号通路的激活和合成策略等方面的主要进展; 另一方面也提出钒化合物在药用研究中所面临的主要问题。总结来说, 这些问题主要涉及以下3个方面: (1) 需确定引起钒化合物生物效应的主要作用物种; (2) 需阐明钒化合物诱导产生活性氧的倾向性在其活性中所发挥的作用; (3) 需

明确钒化合物多样化的生物效应是否会引起毒性, 是否可在提高或保持其活性的同时避免其可能的副反应。这些问题的解决显然会引起钒化合物研究模式的改变, 为钒化合物在药用研究中指明方向。因此, 本文结合国内外以及本研究组的一些主要研究进展, 对上述问题进行探讨。

目前的研究结果表明, 无论钒化合物是简单的钒酸钠或硫酸氧钒, 还是各种有机氧钒配合物; 无论其中钒的氧化态是5价或4价, 这些化合物中的绝大多数均可激活胰岛素信号通路, 在效应上具有相似性; 而胰岛素信号路径被认为与糖尿病、癌症、阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)等多种疾病相关, 在细胞的代谢和增殖两方面处于一个中心调控地位, 是一个联系细胞的代谢、增殖、存活以及生长等多种生物学效应的平台^[13]。因此, 本文首先针对胰岛素信号通路的调控进行分析。

引用格式: 杨晓改, 李逸, 刘会雪, 卞卫霞, 洪艺华. 钒化合物药用研究前景展望. 中国科学: 化学, 2017, 47: 144-154
Yang X, Li Y, Liu H, Bian W, Hong Y. Promise and prospects of vanadium compounds in medicinal research. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 144-154, doi: [10.1360/N032016-00141](https://doi.org/10.1360/N032016-00141)

2 胰岛素信号通路的激活与调控

2.1 胰岛素信号通路与多种疾病的相关性

糖尿病是一类由于胰岛素分泌不足或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病, 其核心问题是糖脂代谢的紊乱, 而胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素, 可同时促进糖原、脂肪和蛋白质的合成. 它是通过与细胞表面的胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合后起作用的^[14].

如图1所示, 在代谢方面, 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B, PKB, 又称AKT)信号通路可作为胰岛素介导的主要通路, 参与体内糖脂代谢的病理生理过程的调节. 当胰岛素与IR结合后, 会激活胰岛素受体磷酸激酶使受体自磷酸化, 磷酸化后的受体可致胰岛素受体底物1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)磷酸化, 磷酸化的IRS-1通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶导致磷脂酰肌醇依赖蛋白激酶(phosphatidylinositol dependent kinase 1, PDK1)的激活, 后者可使蛋白激酶磷酸化, 使其激活, 激活的PKB/AKT具有多种底物. 例如, 它可以催化糖原合成酶激-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的磷酸化, 使之失去活性, 促进糖原合成; 也可作用于葡萄糖载体(glucose transporter 4, GLUT4), 促进GLUT4的合成、分泌, 并能通过磷酸化AS160使其失活, 促进GLUT4向细胞膜的转位. GLUT4对血糖的调节极其重要, 可使细胞内的葡萄糖摄入增加, 从而达到降低血糖的目的. AKT还可间接抑制PKA的磷酸化,

因此可抑制PKA调控脂代谢的两个关键蛋白——激素敏感脂酶(hormone sensitive lipase, HSL)和脂滴包被蛋白(perilipin)的活性^[15], 进而抑制脂解.

在增殖方面, 磷酸化的IRS-1的下游有2条互相关联的途径. (1) 通过Ras/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)信号路径对细胞的生长状态进行调节. (2) IRS-1通过激活PI3K/AKT路径, 磷酸化多种与细胞增殖、凋亡、周期阻滞有关的蛋白, 调控细胞生长. 包括激活抗凋亡的蛋白如Bad、caspase等, 抑制CyclinD1的降解, 促进细胞增殖和存活. AKT还可参与mTOR (mammalian target of rapamycin)的调节, mTOR是雷帕霉素(rapamycin)的靶分子, 属于丝氨酸/苏氨酸激酶, 在被PI3K/AKT活化后, 可磷酸化S6K1和4E-BP1, 促进蛋白质合成. 这也是有研究者认为胰岛素及胰岛素类似物的使用有可能诱发肿瘤的原因^[16]. 研究也显示, 胰岛素以及类胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)可在受体以及受体后水平通过调节代谢和促有丝分裂效应, 引起肿瘤的启动以及发展^[17-19]. 但双胍类的抗糖尿病药物如二甲双胍(metformin)却被发现与某些抗癌特性有关^[20], 尽管对它如何发挥抗癌效应还不确定, 但近年的研究结果显示, 包括二甲双胍和苯乙双胍在内的这类药物可通过抑制线粒体的氧化磷酸化过程对癌细胞发挥直接细胞毒性效应^[21]. 这说明, 一些降糖药物有可能通过不同的作用机制规避胰岛素引起的诱发肿瘤的风险.

另外, 胰岛素信号通路也是糖尿病与阿尔茨海默症相关的信号通路的交叉路径. 因此, 胰岛素信号通路异常目前被认为与认知功能障碍有关^[22]. 近年来的流行病学证据也表明, 糖尿病与AD的发病率之间具有正相关性^[23]. 尽管AD的病因及分子机制至今尚不明确, 其病理特征也很多, 但大脑局部尤其是海马区 and 大脑皮层的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β) 在胞外沉淀形成老年斑(senile plaque, SP)、脑神经细胞内的Tau蛋白的异常磷酸化聚集形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)以及大量的神经元丢失(neuronal loss)是被公认的3个重要病理特征. 研究显示, Tau蛋白和A β 均可受胰岛素信号通路的调控^[22,24]. AKT激活抑制GSK-3 β 的活性后, 可导致Tau蛋白的过度磷酸化受到抑制, A β 的水平下降; AKT的激活还可导致胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)的高表达, 从而导致A β 的降解.

图1 胰岛素信号通路与可能导致的生物学效应(网络版彩图)

因此, 钒化合物若能调控胰岛素信号通路, 应有可能干预糖尿病、肿瘤以及AD的发生和发展。

2.2 活性氧物种与胰岛素信号通路调控的关系

活性氧物种(reactive oxygen species, ROS)主要包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等。近年的研究已表明, ROS之间可发生转化, 其中过氧化氢(H_2O_2)具有一定的稳定性, 可作为主要的信号分子, 通过改变细胞的氧化还原状态影响信号转导通路中关键调控蛋白的活性, 从而调节细胞的物质代谢与能量代谢, 最终影响细胞的生命活动, 决定细胞的命运^[25]。

研究表明, 蛋白质酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPase)在信号通路的调控中有重要作用, 其功能可受ROS调控(图2), PTPs家族活性部位的基本结构为Cys-X-X-X-X-Arg(X代表任意氨基酸, Cys代表半胱氨酸, Arg代表精氨酸), 由于其催化部位的保守氨基酸精氨酸显碱性, 使得cysteine-SH的 pK_a (K_a 为酸解离常数)较小, 易形成带负电荷的硫醇盐(thiolate), 这也使得PTPase易被 H_2O_2 氧化为次磺酸或形成二硫键, 从而失去酯酶的活性, 但此活性可被胞内含巯基的还原性物种如谷胱甘肽(glutathione, GSH)恢复, 所以此过程可以是可逆的; 但当进一步被氧化成亚磺酸或磺酸时, PTPs的活性就会发生不可逆的丧失^[26]。

胰岛素信号通路中, 蛋白质酪氨酸磷酸酶PTP1B(protein tyrosine phosphatase 1B)被认为是主要的负调控因子, 抑制它的活性, 可使IR以及IRS的磷酸化水平有一定的持续性, 它也被认为是治疗II型糖尿病以及胰岛素抵抗等相关疾病的靶点^[27]。另外, PTEN(phosphatase and tensin homologue)作为PTPase, 可以作用于胰岛素信号通路中的磷脂信号分子PIP3(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate), 使其脱磷酸化, 从而导致胰岛素信号减弱。可见, 若能降低效应细胞中PTPase的活性, 应

可以改善胰岛素抵抗的状况。事实上, 胰岛素可通过位于细胞膜和胞内膜的NADPH氧化酶产生的ROS作为第二信使^[28], 造成PTP1B以及PTEN活性位点半胱氨酸的瞬时氧化, 从而增强胰岛素信号通路的激活^[29]。尽管AKT的激活可导致抗氧化酶的表达水平降低, 如磷酸化FoxO; 但活性氧水平的升高又会动员抗氧化酶的表达, 从而维持细胞的氧化还原状态。因此, 细胞对于ROS的水平是精密调控的, 并不能简单地认为ROS的产生一定引起毒副作用^[30]。

3 钒化合物调控胰岛素信号通路的机制

钒化合物对胰岛素信号通路的激活目前被认为是主要通过抑制PTP1B以及PTEN来实现的。一般认为主要通过两种方式: 结构抑制和ROS调控。

3.1 结构抑制

结构抑制这种抑制方式最初是考虑到钒酸根与磷酸根在结构上的相似性, 因此认为钒酸根可干预磷酸根参与的磷酸化反应^[7,31]。X射线衍射结果显示, 钒酸根可以三角双锥几何构型占据酶的活性位点, 与酶结合形成稳定的过渡态, 这是其抑制酶活性的可能原因^[32]。另外, 还有研究指出, VO^{2+} 也可抑制多种酶的活性, 其机制可能是由于在 $\text{pH}>6$ 且浓度较低时, 游离 VO^{2+} 主要是以 $\text{VO}(\text{OH})_3^-$ 形式存在, 而 $\text{VO}(\text{OH})_3^-$ 在结构上与 $\text{VO}(\text{OH})_3(\equiv\text{H}_3\text{VO}_4)$ 相似, 因而, 与钒酸根类似, VO^{2+} 也可能同样以三角双锥几何构型占据酶的活性位点, 抑制酶的活性^[33,34]。也就是说, 无论是钒酸根还是有机氧钒配合物, 均可在磷酸转移反应中形成五配位的三角双锥的过渡态配合物, 从而在结构上抑制磷酸酯酶的脱磷酸化作用^[35]。

基于PTP1B或其他磷酸酯酶为靶点, 从结构抑制为出发点的钒化合物的合成设计有不少报道^[35,36]。同时, 也有研究认为, 有机钒化合物的配体与PTP1B酶的非催化区域的结合可增强其选择性, 因此有可能通过对配体的修饰实现钒化合物对酶的选择性抑制^[37]。但这种合成策略, 从其降糖效应或对酶的抑制常数(K_i)来看, 都未对钒化合物的活性产生决定性的影响。因此, Crans等^[36]提出, 钒化合物的研究策略应着重于开发新型的药剂, 从而提高其转运、溶解度以及生物利用度。但以改善钒化合物的生物利用度为合成策略的新型有机钒化合物已有大量报道。在此策略的指

图2 ROS对PTPase活性的调控示意图(网络版彩图)

导下, 已合成大量以 $\text{VO}(\text{S}_2\text{O}_2)$ 、 $\text{VO}(\text{O}_4)$ 、 $\text{VO}(\text{N}_2\text{S}_2)$ 、 $\text{VO}(\text{S}_4)$ 和 $\text{VO}(\text{N}_2\text{O}_2)$ 为配位形式的新型有机钒化合物, 尽管在链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠或ob/ob肥胖糖尿病小鼠模型体内实验中均表现出良好的降糖活性^[8], 但这些化合物在降糖活性方面并无显著差别. 因此, 仅从提高化合物的生物利用度的角度出发并不能解决本质问题.

究竟钒化合物抑制酯酶的方式是什么? 氧化态的改变在其活性中是否有决定性作用? 什么才是活性物种? 这是诠释其生物效应机制的核心问题, 也会直接影响到化合物的合成策略. 此问题的解决显然与钒化合物在水溶液中的物种分布和转化有关, 而这又与化合物的种类、浓度、pH、作用时间以及所研究的体系相关. 目前, 由于检测手段的限制, 大多数研究仅局限于缓冲溶液或模型系统(如提取的蛋白质). 针对钒化合物不同氧化态的检测技术有核磁共振与顺磁共振技术, 由于它们只能针对特定的氧化态进行检测, 所以检测结果偏重于对化合物的稳定性以及解离后通过配体交换形成的新物种的推测, 但却难以外推到体液或靶细胞的情况, 也因此难以解释不同氧化态的钒化合物之间效应的相似性. 例如, 乙酰丙酮氧钒($\text{VO}(\text{acac})_2$)和偏钒酸钠(NaVO_3)为不同氧化态的具降糖活性的化合物, 常被作为模型化合物用于机制研究, 对其在无细胞体系的物种分布和转化均有较深入的研究^[38-41], 但从这些结果中却很难确定其引起生物学效应的活性物种. 近年来, X射线吸收光谱技术的发展(包括X射线近边吸收和扩展X射线吸收), 使得对细胞中钒化合物的物种分布的研究成为可能. 已有研究初步显示^[42], 以一定浓度的钒酸钠或双麦芽酚氧钒($\text{VO}(\text{ma})_2$)处理肝细胞和脂肪细胞一定时间后, 它们在细胞中的氧化态的分布可达到相对恒定的比例, 两种氧化态可在细胞体系中共同存在. 这在某种程度上也说明, 能够在细胞内发生氧化态的转变才可能是钒化合物引起生物学活性的关键因素. 这种氧化态转换的最终结果可能导致细胞内活性氧物种的产生.

3.2 活性氧物种在钒化合物对胰岛素信号通路调控中的作用

如图3所示, 在生理条件下, 钒化合物主要存在两种价态: V(V) 和 V(IV) , 这两种氧化态容易相互转化, 这种转化可发生在细胞膜上, 也可发生在胞质中, 有研究指出了钒化合物在细胞膜中发生单电子反应的

可能机理^[43]. 偏钒酸钠(V(V))在细胞膜中可以和超氧阴离子发生反应, 生成 V(IV)-OO , 继而氧化 NADH ; 而偏钒酸根离子和超氧阴离子的再生又可导致一个连锁反应的发生. 超氧阴离子的清除剂(超氧化物歧化酶)可以阻止反应的发生, 而膜上 NADPH 氧化酶可诱导产生超氧阴离子从而激发反应的进行^[44]. 在胞质中, V(V) 可被胞内的 GSH 还原成 V(IV) ^[45], V(V)/V(IV) 通过类Fenton和Haber-Weiss反应来产生 ROS , 从而调节细胞的生命活动^[41,46].

有研究提示, 某些钒化合物如 $[\text{VO}_2\text{dipic}]^-$ 可以穿透细胞膜界面进入到膜内疏水的环境, 发生单电子传递(V(V)/V(IV))或双电子传递(V(V)/V(III))^[47]. 这种双电子传递(V(V)/V(III))可以造成 ROS 的消除, 从而稳定细胞内 ROS 的水平.

由于 PTP1B 和 PTEN 这两种酯酶的活性位点都存在半胱氨酸残基, 可被内源性的 H_2O_2 可逆氧化形成二硫键, 若钒化合物可以产生活性氧物种, 那么就有可能抑制 PTP1B 的活性. 另外, 细胞膜上的 NADPH 氧化酶或胞质内生成的 H_2O_2 均可介导4价或5价钒氧化生成过氧钒化合物^[44,48]. 这种就地(*in situ*)或自发生成的过氧钒化合物对 PTPase 的抑制应更具有选择性, 已有研究表明, 它们也有抑制 PTP1B 的作用^[49]. 毛细管液-质联用色谱结果证实, 过氧钒化合物与 PTPase 的作用位点在 PTPase 的半胱氨酸催化亚基上, 其不同的作用浓度可能造成半胱氨酸残基上的 $-\text{SH}$ 被氧化的程度不同, 这说明高浓度过氧钒化合物会导致不可逆氧化^[50], 但显然可通过控制剂量和作用时间来避免这种不可

图3 钒化合物诱导产生ROS以及发生物种转换的可能机制(网络版彩图)

逆作用。

若在体外将钒化合物与过量 H_2O_2 混合,使分子中心的钒原子与氧原子形成过氧键,就可得到过氧钒化合物。在合成过程中,若待钒化合物与 H_2O_2 形成过氧键后,加入过氧化氢酶(catalase),即可去除过量的 H_2O_2 ,但过氧钒化合物中的过氧键依然可稳定存在^[50],这提示 H_2O_2 与钒形成的过氧键的稳定性高于 H_2O_2 中的过氧键。由于稳定性更高的过氧钒中间物的形成,保护了 H_2O_2 免受胞内抗氧化酶的消除,因此,可预计其有效作用浓度会大大降低。图4为一些含有机配体的过氧钒配合物,体内外研究结果表明,它们均具有良好的抗糖尿病活性^[51]。

4 ROS在钒化合物生物效应中的作用

4.1 ROS在钒化合物抗糖尿病效应中的作用

若钒化合物的抗糖尿病效应与激活胰岛素信号通路有关,而钒化合物在胰岛素靶细胞中引起的活性氧水平升高又可抑制此通路的负调控蛋白,那么抑制活性氧水平,就应降低此通路的活性,影响其生物学效应。以脂肪细胞为例,以3种具有抗糖尿病活性的钒化合物 NaVO_3 、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 、 $\text{VO}(\text{ma})_2$ 为模型化合物(图5),说明ROS如何影响钒化合物抑制脂解的效应。

如图6所示的是这3种钒化合物如何通过PI3K/AKT通路抑制3T3L1脂肪细胞在高糖刺激下引起的脂肪分解^[52,53]。这种效应也体现在钒化合物对脂解关键调控蛋白激素敏感脂酶(hormone sensitive lipase, HSL)和脂滴包被蛋白(perilipin)活性的抑制上。

图4 典型过氧钒化合物的结构

图5 3种钒化合物的结构式

图6 钒化合物抑制脂解的可能机制^[52,53] (网络版彩图)

研究表明, $\text{VO}(\text{acac})_2$ 能浓度依赖地持续激活AKT和ERK的活性。应用PI3K的特异抑制剂Wortmannin或AKT的抑制剂AKTi抑制AKT的活性后, HSL Ser660位点和Perilipin磷酸化水平也得到部分恢复, $\text{VO}(\text{acac})_2$ 抗脂解效应也随之减弱。这表明 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 可能通过AKT依赖的路径发挥抑制脂解的作用。应用特异的丝裂原活化蛋白激酶激酶-1 (MAP kinase kinase 1, MEK1)抑制剂MEK Inhibitor I抑制ERK的活性后, $\text{VO}(\text{acac})_2$ 的抗脂解效应并没有改变,说明 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 对ERK的激活在其抑制脂解中不起关键作用。

当 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 、 $\text{VO}(\text{ma})_2$ 或 NaVO_3 处理脂肪细胞后,可检测到细胞内 H_2O_2 水平升高;而NADPH氧化酶抑制剂二苯基氯化碘盐(diphenyleneiodonium chloride, DPI)以及香兰基甲基酮(apocynin)可抑制 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 诱导产生的 H_2O_2 ,同时也降低了 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 对AKT及下游糖代谢调节蛋白AS160和GSK3 β 的磷酸化,这说明ROS可在促进葡萄糖转运以及糖原合成中起作用。当DPI抑制ROS的水平升高后,钒化合物引起脂肪细胞甘油释放量下降,这表明ROS可促进脂解。但另一方面,钒化合物却可抑制脂解,蛋白免疫印迹的结果显示,ROS水平的下降可降低钒化合物引起的AKT的活性以及脂代谢信号路径中的关键调控蛋白HSL以及perilipin的磷酸化水平。这说明ROS也可能通过激活AKT信号通路而不是通过其直接作用,从而抑制脂解、促进葡萄糖转运和糖原合成。

从上述结果可见, NaVO_3 与 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 和 $\text{VO}(\text{ma})_2$ 的结构和氧化态均不同,但其效应和机制类似。尽管不能排除它们对胰岛素信号通路上某些调控蛋白的直接抑制,但它们在细胞体系内均可存在两种氧化

态^[42],并能诱导活性氧水平的升高.更重要的是,研究表明,ROS是通过激活AKT信号通路而不是通过其直接作用而发挥抑制脂解的效应.但钒化合物在效应剂量下所引起的ROS水平升高是否仅通过激活相应的信号通路发挥作用,而不会导致胰岛素靶细胞或其他细胞的氧化性损伤,还需进一步研究.

4.2 ROS在钒化合物抗肿瘤效应中的作用

抗肿瘤药物研发的关键问题之一是如何提高抗肿瘤药物对肿瘤细胞的特异性和选择性.已有研究显示,与相应的正常细胞相比,肿瘤细胞具有较高的ROS本底水平^[54],因此,针对肿瘤与正常细胞在ROS水平上的差异,也可能是实现选择性调控的途径之一.

我们以4.1节中的3种钒化合物(图5)对正常细胞与肿瘤肝细胞的效应,说明钒化合物的选择性作用.人肝癌细胞HepG2与正常肝细胞相比,其本底ROS水平较高,这种差异性可能是导致钒化合物对其不同响应的原因.相比于人正常肝细胞,3种钒化合物对人肝癌细胞HepG2具有更强的抑制作用;进一步的研究显示,钒化合物并不引起肝癌细胞HepG2的胞内活性氧水平的显著升高,但可高强度激活ERK信号,从而引起人肝癌细胞HepG2 G₁/S细胞周期阻滞;但其对正常肝细胞的毒性却依赖于钒化合物引起的细胞活性氧水平的提高^[55],结果还表明,钒化合物与抗氧化剂的联用可降低对正常细胞的毒性同时不影响其抗肿瘤活性^[55].

另外,选取了钒酸根类似物MoO₄²⁻和WO₄²⁻,这两种化合物在生理条件下无氧化还原性,但在结构上可作为磷酸根类似物,与钒酸根类似.在排除3种含氧酸类磷酸根类似物的细胞摄入能力的差异后,结果显示它们对肿瘤细胞活性的抑制与其本身的特性有关.如图7所示,钒酸根可以通过诱导前列腺癌细胞PC-3以及DU145产生活性氧,从而抑制细胞周期调控蛋白Cdc25C的活性(Cdc25C也为PTPase,其活性位点为半胱氨酸),降低Cdc2的活性,导致G₂/M周期阻滞;而钼酸根和钨酸根同样作为磷酸根类似物,却不能诱导活性氧水平的上升.在考虑到相同细胞摄入量的情况下,其抑制肿瘤细胞的效应却不显著.这表明,活性氧物种的产生在3种磷酸根类似物抑制磷酸酯酶的活性中占主要作用^[56].

4.3 ROS在钒化合物神经保护中的作用

具有抗糖尿病活性的钒化合物在多种不同类型

图7 偏钒酸钠抑制肿瘤细胞活力的可能机制^[56] (网络版彩图)

的研究模型中已表现出良好的神经保护作用.近年来,一些过氧钒配合物,如bpV(phen)和bpV(pic) (图4)不仅显示出良好的降糖活性,还呈现出潜在的神经保护效应,其神经保护作用在多种神经退行性疾病模型中均已得到证实,不仅能够改善脊髓损伤的成年大鼠的运动神经功能^[57,58],还能够促进缺血性脑损伤和新生儿肺炎链球菌脑膜炎大鼠的神经功能恢复^[11,12].此外, bpV(phen)对于中脑注射神经毒素6-羟基多巴胺(6-OHDA)引起的多巴胺能黑质纹状体的神经元退化具有保护作用,提示其有可能成为帕金森氏症的新的治疗策略^[59].

但钒化合物发挥神经保护效应的作用机制仍未完全明确,大多数研究认为,其神经保护作用与其作为蛋白酪氨酸磷酸酯酶抑制剂对PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路的激活有关^[58,60-68].有研究认为过氧钒化合物是通过抑制PTEN而激活AKT,从而发挥神经保护效应^[58].

除过氧钒化合物以外,尚不明确其他钒化合物是否也是通过诱导ROS的产生引起PI3K/AKT通路的激活,从而发挥神经保护作用,有待进一步的研究.

5 钒化合物生物效应的多样性以及应用优势

由于钒化合物的抗糖尿病效应对神经细胞的保护作用与其抗肿瘤活性之间存在一定的矛盾性,一方面是对正常细胞的正面保护作用,另一方面是对肿瘤细胞的负面抑制作用,那么,钒化合物的作用如何体现选择性?尤其是对治疗糖尿病等与年龄相关的慢性疾病来说,其可能的毒副作用是关注的焦点.但从其作用机制分析来说,钒化合物多样化的生物效应若

针对一定的病理状态, 还可能成为其应用的优势. 以下从两个方面对这种可能性进行探讨.

5.1 基于糖尿病和癌症两种疾病发病率之间的相关性

糖尿病和癌症是严重威胁人类健康的两大类慢性疾病. 越来越多的研究以及流行病学调查显示, 这两种疾病具有相关性, 糖尿病患者罹患恶性肿瘤的风险会大大增加^[69,70]. 但由于胰岛素信号途径的激活与促进癌细胞增殖具有一定的相关性, 因此在控制血糖和抑制癌细胞增殖之间存在矛盾, 理想的情况是一种药物可同时改善这两种疾病的状况. 但目前, 未发现有能改善糖尿病症状的抗癌药, 但却发现一些抗癌药有导致和加剧糖尿病的情况^[71]; 降糖药除二甲双胍类具抗肿瘤效应外^[72], 促进胰岛素分泌的抗糖尿病药物一般被认为都有可能促进癌症的发生和发展^[73]. 因此, 对这两种疾病共存的患者的药物治疗是目前临床上面临的一个困境.

令人感兴趣的是, 一些钒化合物显示出与二甲双胍类似的双重效应, 既具有降糖作用, 又有抗癌活性^[55,74~76], 但目前国内外缺乏对于钒化合物这两种效应之间相关性的研究.

值得注意的是, II型糖尿病人群患胰腺癌的风险升高了近1倍. 同时, 超过80%的胰腺癌患者会发生糖代谢功能障碍^[77,78]. 由于目前对胰腺癌的早期诊断及治疗手段十分有限, 它已成为全世界死亡率最高的癌症之一^[79]. 研究表明, 约90%的胰腺癌患者中会发生*K-RAS*基因突变, 但目前以*K-RAS*为靶点的药物研发均不理想^[80]. 许多小分子药物的研发主要针对其下游调控的PI3K/AKT以及MAPK/ERK两条通路进行抑制. 由于AKT的激活在细胞糖脂代谢中发挥关键的调控功能, 因此对PI3K/AKT通路的抑制会引发高血糖等副作用^[81,82]; 而对于MAPK/ERK通路的激活在胰腺癌的发生、发展以及转移过程中的作用, 目前还存在争议^[83]. 本课题组以恶性程度较高的腹水转移型人胰腺癌细胞系AsPC-1为模型, 研究了不同价态的具有抗糖尿病活性的3种钒化合物(偏钒酸钠(Vanadate)、双乙酰丙酮氧钒($\text{VO}(\text{acac})_2$)和双乙基麦芽酚氧钒($\text{VO}(\text{ema})_2$))对人胰腺癌细胞AsPC-1的增殖抑制效应及其机制^[84]. 结果表明, 具不同氧化态的钒化合物在对胰腺癌细胞的抑制及其机制上未表现出显著差异性, 均可引起细胞的G₂/M期周期阻滞, 表现在细胞G₂/M期转换

的关键调控蛋白Cdc25C蛋白水平的下降、Cdc2磷酸化水平的升高以及周期蛋白抑制因子p21表达的增加等方面. Vanadate和 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 均可引起PI3K/AKT与MAPK/ERK两条信号通路的激活, 且ERK激酶的过度激活在钒化合物诱导的G₂/M周期阻滞中发挥了关键作用; 但AKT通路的激活在其中不发挥主导性作用. 这说明, 钒化合物可通过过度激活MAPK/ERK, 抑制胰腺癌细胞的活性而同时保持AKT的活性. 以上两种钒化合物均可诱导胞内ROS水平的上升, 且可介导上述两条信号通路的激活, 导致周期蛋白Cdc25C蛋白失活. 尽管钒化合物会引起胞内ROS水平的升高, 胞内ROS却稳定在一定水平, 不随作用时间的延长而持续升高, 这说明胞内可能存在着负反馈调节. 对抗氧化系统的检测结果表明, 经钒化合物处理后, 一方面胞内GSH的水平显著增加; 另一方面, 尽管AKT的激活可引起FoxO3a的钝化磷酸化增强, 但同时也伴随着其总蛋白水平的代偿性升高, 其最终结果是胞内抗氧化酶的MnSOD和Catalase的表达水平并无显著改变. 这说明钒化合物尽管可诱导胞内ROS水平的上升, 引起氧化应激, 但可能不会引起氧化损伤.

因此, 研究钒化合物如何干预细胞的代谢途径和增殖、存活以及生长的信号转导途径, 将有利于发挥钒化合物作为抗糖尿病或抗肿瘤药物的优势, 也有助于阐明这两种疾病的联系.

5.2 基于糖尿病与阿尔茨海默症发病率之间的相关性

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种发病进程缓慢且随着时间不断恶化的持续性神经功能障碍疾病. 流行病学研究表明, II型糖尿病患者罹患AD的风险是健康人群的3倍; 而在超过80%的AD患者身上也观察到了血糖水平的不正常或胰岛素抵抗症状^[69]. 也有研究证据显示, AD患者表现出胰岛素缺乏或胰岛素抵抗以及胰岛素信号转导受损^[22,85], 在发病过程中也会出现大脑胰岛素敏感性降低、葡萄糖利用率降低和能量代谢受损等大脑功能代谢失调, 因此, AD也被称为“III型糖尿病”^[86].

基于胰岛素信号通路在AD发生发展过程中的潜在作用, 能够改善胰岛素信号通路的药物将有可能影响AD的病发过程, 从而成为AD的潜在防治药物. 例如, 碳酸锂作为双向抑郁症的一线治疗药物, 能够抑制GSK-3 β 的活性, 人群实验结果也表明, 碳酸锂可

延缓痴呆的发展,提示其可能成为AD治疗的候选药物^[87,88].所以,基于糖尿病和AD病理特征和机制的相关性,将抗糖尿病药物用于AD治疗应是一合理的策略.目前已有研究证实临床上用来治疗糖尿病的药物胰岛素生长因子-1、胰高血糖素样肽-1、罗格列酮以及胰岛素等均可改善AD实验模型和临床病例的认知状况^[24],也有研究认为这些药物也能引起肿瘤的发生^[69].

钒化合物是一类具有类胰岛素或胰岛素增敏效应的潜在抗糖尿病治疗药物.钒化合物对AKT的激活,一方面可促进大脑的葡萄糖代谢,缓解AD发生过程中大脑由于葡萄糖利用和能量代谢缺陷导致的认知障碍;另一方面,钒化合物对AKT的激活可抑制GSK-3 β 的活性,从而可降低A β 的水平和抑制tau蛋白的过度磷酸化.已有研究指出,钒化合物能够保护小鼠的神经元,缓解小鼠记忆障碍症状^[89],提示钒化合物具有神经保护效应,且与胰岛素信号通路的激活有关.值得注意的是,不同于引起胰岛素分泌增加或其他胰岛素类似物的降糖药物,钒化合物被认为有可能避免引起肿瘤或心血管疾病的风险^[18,90,91].

总之,研究钒化合物对胰岛素信号通路调控的机制,不仅有助于钒化合物的进一步研发,也将有助于

研究如何利用其来阻断两种疾病的联系,从而预防、治疗或推迟两种疾病的发生或发展^[3].

6 总结

钒化合物具有多样化的生物学效应,这些生物学效应的化学基础应具有共性.从目前的研究来看,钒化合物对细胞氧化还原状态的调控显然在其引起的生物学效应方面是非常重要的影响因素.ROS正负两方面的作用与其种类、剂量强度、作用位置与持续时间等都有关系,如何保证钒化合物所产生ROS的量只是作为细胞正常信号调节的一部分,而不引起毒性或副反应,通过改善过氧钒化合物的配体是否能有效实现这种调节作用适度性,还需进一步的研究.

由于从多因素及内在相互联系的病理环节中寻找防治药物就可能预防、治疗或推迟不止一种疾病的发生或发展.而现有研究也显示,糖尿病、老年退行性病变以及癌症作为慢性病,其发病率存在相关性;因此,对钒化合物多种生物学效应机制的研究将有利于发挥钒化合物的优势,也有助于研发在临床上兼顾多种疾病治疗的钒化合物,为其在医药中的应用提供理论依据.

参考文献

- 1 Shechter Y, Karlsh SJD. *Nature*, 1980, 284: 556–558
- 2 Thompson KH, Orvig C. *J Inorg Biochem*, 2006, 100: 1925–1935
- 3 Yang XG, Wang K. *Curr Top in Med Chem*, 2016, 16: 675–676
- 4 Yang XG, Wang K. Chemical, biochemical, and biological behaviors of vanadate and its oligomers. In: Muller W, Wang X, Schroder H, eds. *Biomedical Inorganic Polymers: Progress in Molecular and Subcellular Biology*. Germany: Springer Berlin Heidelberg, 2013. 1–18
- 5 Pessoa JC. *J Inorg Biochem*, 2015, 147: 4–24
- 6 Rehder D. *Metallomics*, 2015, 7: 730–742
- 7 杨晓改, 王琴, 刘竟成, 王夔. 化学进展, 2009, 21: 890–895
- 8 Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D. *Coord Chem Rev*, 2015, 301–302: 24–48
- 9 Thompson KH, McNeill JH, Orvig C. *Chem Rev*, 1999, 99: 2561–2572
- 10 Kioseoglou E, Petanidis S, Gabriel C, Salifoglou A. *Coord Chem Rev*, 2015, 301–302: 87–105
- 11 Zhang QG, Wu DN, Han D, Zhang GY. *FEBS Lett*, 2007, 581: 495–505
- 12 Sury MD, Vorlet-Fawer L, Agarinis C, Yousefi S, Grandgirard D, Leib SL, Christen S. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 201–208
- 13 Dann SG, Selvaraj A, Thomas G. *Trends Mol Med*, 2007, 13: 252–259
- 14 Cohen P. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 867–873
- 15 Ducharme NA, Bickel PE. *Endocrinology*, 2008, 149: 942–949
- 16 Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M. *Horm Canc*, 2012, 3: 137–146
- 17 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. *Endocrine Related Cancer*, 2009, 16: 1103–1123
- 18 Jacob P, Chowdhury TA. *QJM-Int J Med*, 2015, 108: 443–448

- 19 Grimaldi-Bensouda L, Marty M, Pollak M, Cameron D, Riddle M, Charbonnel B, Barnett A, Boffetta P, Boivin J, Evans M, Rossignol M, Benichou J, Abenheim L. *Lancet*, 2010, 376: 769–770
- 20 Pernicova I, Korbonits M. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 143–156
- 21 Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, Bayraktar EC, Thiru P, Yucel B, Wang T, Chen WW, Clish CB, Sabatini DM. *Nature*, 2014, 508: 108–112
- 22 Candeias E, Duarte AI, Carvalho C, Correia SC, Cardoso S, Santos RX, Plácido AI, Perry G, Moreira PI. *IUBMB Life*, 2012, 64: 951–957
- 23 Hao K, Di Narzo AF, Ho L, Luo W, Li S, Chen R, Li T, Dubner L, Pasinetti GM. *Mol Aspects Med*, 2015, 43–44: 66–76
- 24 Ahmad W. *Mol Neurobiol*, 2013, 47: 399–424
- 25 Rhee SG. *Science*, 2006, 312: 1882–1883
- 26 Tonks NK. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 833–846
- 27 Zhang S, Zhang ZY. *Drug Discov Today*, 2007, 12: 373–381
- 28 Tiganis T. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32: 82–89
- 29 Mahadev K, Wu X, Zilbering A, Zhu L, Lawrence JTR, Goldstein BJ. *J Biol Chem*, 2001, 276: 48662–48669
- 30 Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. *Cellular Signalling*, 2012, 24: 981–990
- 31 杨晓改, 杨晓达, 王夔. 化学进展, 2002, 14: 279–286
- 32 Brandao TAS, Hengge AC, Johnson SJ. *J Biol Chem*, 2010, 285: 15874–15883
- 33 Peters KG, Davis MG, Howard BW, Pokross M, Rastogi V, Diven C, Greis KD, Eby-Wilkens E, Maier M, Evdokimov A, Soper S, Genbauffe F. *J Inorg Biochem*, 2003, 96: 321–330
- 34 Rehder D. *Future Med Chem*, 2012, 4: 1823–1837
- 35 Crans DC, Tarlton ML, McLauchlan CC. *Eur J Inorg Chem*, 2014, 2014: 4450–4468
- 36 McLauchlan CC, Peters BJ, Willsky GR, Crans DC. *Coord Chem Rev*, 2015, 301–302: 163–199
- 37 Crans DC. *J Org Chem*, 2015, 80: 11899–11915
- 38 Amin SS, Cryer K, Zhang B, Dutta SK, Eaton SS, Anderson OP, Miller SM, Reul BA, Brichard SM, Crans DC. *Inorg Chem*, 2000, 39: 406–416
- 39 Cantley LC Jr, Aisen P. *J Biol Chem*, 1979, 254: 1781–1784
- 40 Heinz A, Robinson KA, Grantham JJ. *J Lab Clin Med*, 1982, 100: 593–612
- 41 Yang X, Wang K, Lu J, Crans DC. *Coord Chem Rev*, 2003, 237: 103–111
- 42 Levina A, McLeod AI, Pulte A, Aitken JB, Lay PA. *Inorg Chem*, 2015, 54: 6707–6718
- 43 Darr D, Fridovich I. *Archives Biochem Biophys*, 1984, 232: 562–565
- 44 Minasi LA, Willsky GR. *J Bacteriol*, 1991, 173: 834–841
- 45 Macara I, Kustin K, Cantleyjr L. *Biochimica Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1980, 629: 95–106
- 46 Yang XG, Yang XD, Yuan L, Wang K, Crans DC. *Pharm Res*, 2004, 21: 1026–1033
- 47 Crans DC, Trujillo AM, Pharazyn PS, Cohen MD. *Coord Chem Rev*, 2011, 255: 2178–2192
- 48 Ramasarma T. *Proc Indian Natl Sci Acad B*, 2003, 69: 649–672
- 49 Capella LS, Gefé MR, Silva EF, Affonso-Mitidieri O, Lopes AG, Rumjanek VM, Capella MAM. *Archives Biochem Biophys*, 2002, 406: 65–72
- 50 Huyer G, Liu S, Kelly J, Moffat J, Payette P, Kennedy B, Tsapralis G, Gresser MJ, Ramachandran C. *J Biol Chem*, 1997, 272: 843–851
- 51 Sugiyama H, Matsugo S, Misu H, Takamura T, Kaneko S, Kanatani Y, Kaido M, Mihara C, Abeywardana N, Sakai A, Sato K, Miyashita Y, Kanamori K. *J Inorg Biochem*, 2013, 121: 66–76
- 52 Liu JC, Yu Y, Wang G, Wang K, Yang XG. *Metallomics*, 2013, 5: 813–820
- 53 Li Y, Liu JC, Yu Y, Bian WX, Hu X, Yang XG. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24: 726–733
- 54 Trachootham D, Alexandre J, Huang P. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 579–591
- 55 Liu JC, Yu Y, Bian WX, Hu X, Yang XG. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24: 726–733
- 56 Liu TT, Liu YJ, Wang Q, Yang XG, Wang K. *J Biol Inorg Chem*, 2012, 17: 311–320
- 57 Nakashima S, Arnold SA, Mahoney ET, Sithu SD, Zhang YP, D'Souza SE, Shields CB, Hagg T. *J Neuroscience*, 2008, 28: 7293–7303
- 58 Walker CL, Walker MJ, Liu NK, Risberg EC, Gao X, Chen J, Xu XM. *PLoS One*, 2012, 7: 315–326
- 59 Yang P, Dankowski A, Hagg T. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 1332–1340
- 60 Kawano T, Fukunaga K, Takeuchi Y, Morioka M, Yano S, Hamada J, Ushio Y, Miyamoto E. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2001, 21: 1268–1280
- 61 Yano S, Morioka M, Fukunaga K, Kawano T, Hara T, Kai Y, Hamada J, Miyamoto E, Ushio Y. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2001, 21: 351–360
- 62 Hasegawa Y, Hamada JI, Morioka M, Yano S, Kawano T, Kai Y, Fukunaga K, Ushio Y. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2003, 23: 1040–1051
- 63 Matsumoto J, Morioka M, Hasegawa Y, Kawano T, Yoshinaga Y, Maeda T, Yano S, Kai Y, Fukunaga K, Kuratsu J. *J Pharmacology Exp Therapeutics*, 2006, 318: 982–991

- 64 Hasegawa Y, Morioka M, Hasegawa S, Matsumoto J, Kawano T, Kai Y, Yano S, Fukunaga K, Kuratsu JI. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317: 875–881
- 65 Shioda N, Ishigami T, Han F, Moriguchi S, Shibuya M, Iwabuchi Y, Fukunaga K. *Neuroscience*, 2007, 148: 221–229
- 66 Feng Y, Bhatt AJ, Fratkin JD, Rhodes PG. *Brain Res Bull*, 2008, 76: 102–108
- 67 Shioda N, Han F, Morioka M, Fukunaga K. *Neuroscience*, 2008, 155: 876–887
- 68 Clark O, Daga S, Stoker AW. *Cancer Lett*, 2013, 328: 44–54
- 69 Chowdhury TA. *QJM-Int J Med*, 2010, 103: 905–915
- 70 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1674–1685
- 71 Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, Kitabchi AE, Wake RW. *BJU Int*, 2007, 100: 1060–1065
- 72 Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1620–1625
- 73 Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. *Diabetes Care*, 2006, 29: 254–258
- 74 Fu Y, Wang Q, Yang XG, Yang XD, Wang K. *J Biol Inorg Chem*, 2008, 13: 1001–1009
- 75 Li J, Elberg G, Crans DC, Shechter Y. *Biochemistry*, 1996, 35: 8314–8318
- 76 Bishayee A, Waghray A, Patel MA, Chatterjee M. *Cancer Lett*, 2010, 294: 1–12
- 77 Li D. *Mol Carcinog*, 2012, 51: 64–74
- 78 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. *Br J Cancer*, 2005, 92: 2076–2083
- 79 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9–29
- 80 Thomas RK, Baker AC, Debiase RM, Winckler W, Laframboise T, Lin WM, Wang M, Feng W, Zander T, MacConaill L, Macconnaill LE, Lee JC, Nicoletti R, Hatton C, Goyette M, Girard L, Majumdar K, Ziaugra L, Wong KK, Gabriel S, Beroukhi R, Peyton M, Barretina J, Dutt A, Emery C, Greulich H, Shah K, Sasaki H, Gazdar A, Minna J, Armstrong SA, Mellinghoff IK, Hodi FS, Dranoff G, Mischel PS, Cloughesy TF, Nelson SF, Liao LM, Mertz K, Rubin MA, Moch H, Loda M, Catalona W, Fletcher J, Signoretti S, Kaye F, Anderson KC, Demetri GD, Dummer R, Wagner S, Herlyn M, Sellers WR, Meyerson M, Garraway LA. *Nat Genet*, 2007, 39: 347–351
- 81 Foukas LC, Claret M, Pearce W, Okkenhaug K, Meek S, Peskett E, Sancho S, Smith AJH, Withers DJ, Vanhaesebroeck B. *Nature*, 2006, 441: 366–370
- 82 Yap TA, Garrett MD, Walton MI, Raynaud F, de Bono JS, Workman P. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8: 393–412
- 83 Deschenes-Simard X, Kottakis F, Meloche S, Ferbeyre G. *Cancer Res*, 2014, 74: 412–419
- 84 Wu JX, Hong YH, Yang XG. *J Biol Inorg Chem*, 2016, 21: 919–929
- 85 Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1316–1338
- 86 Grens K. *Scientist*, 2007, 21: 78
- 87 Vo TM, Perry P, Ellerby M, Bohnert K. *Ann Clin Psychiatry*, 2015, 27: 49–54
- 88 Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. *British J Psychiatry*, 2015, 207: 46–51
- 89 Han F, Shioda N, Moriguchi S, Qin ZH, Fukunaga K. *Neuroscience*, 2008, 151: 671–679
- 90 Nandish S, Bailon O, Wyatt J, Smith J, Stevens A, Lujan M, Chilton R. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13: 123–128
- 91 Levina A, Lay PA. *Dalton Trans*, 2011, 40: 11675–11686

Promise and prospects of vanadium compounds in medicinal research

Xiaogai Yang^{*}, Yi Li, Huixue Liu, Weixia Bian, Yihua Hong

Department of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

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

Abstract: Considering the challenges to vanadium compounds in medicinal research, and based on the latest advances in the related fields, the possible working species and the role of the induced generation of reactive oxygen species in their biological effects were examined on the chemical basis underlying the mechanism of vanadium compounds. The issue of how to take advantage of diverse biological effects of vanadium compounds was explored in terms of the correlation between various diseases. Furthermore, the promise and prospects of vanadium compound in medicine were also indicated.

Keywords: vanadium compounds, insulin signaling pathway, reactive oxygen species, diabetes, cancer, Alzheimer's disease

doi: [10.1360/N032016-00141](https://doi.org/10.1360/N032016-00141)