

- ferase in hepatoma enhances expression of Golgi phosphoprotein 2 in a fucosylation-independent manner[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1):203-208.
- [5] Gong Y, Long Q, Xie H, et al. Cloning and characterization of human Golgi phosphoprotein 2 gene(GOLPH2/GP73/GOLM1) promoter[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4):713-720.
- [6] 陈旺, 杨华瑜, 毛一雷, 等. 高尔基蛋白 73 单克隆抗体在肝细胞肝癌诊断中的价值[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(1):39-44.
- [7] Gu Y, Chen W, Zhao Y, et al. Quantitative analysis of elevated serum Golgi protein-73 expression in patients with liver diseases[J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46(1):38-43.
- [8] Yao S, Zhang J, Chen H, et al. Diagnostic Value of Immunohistochemical Staining of GP73, GPC3, DCP, CD34, CD31, and Reticulin Staining in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(9):639-648.
- [9] Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease-and cell-specific expression of GP73 in human liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 9(6):1087-1095.
- [10] 徐炜, 高国生. HBV 感染者血清 GP73 的检测及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(6):81-83.
- [11] 魏红山, 李鑫. HCV/HIV-1 合并感染者血清 GP73 变化特征[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(8):778-781.
- [12] Rubin J, Ayoub N, Kaldas F, et al. Management of recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: a systematic review[J]. *Exp Clin Transplant*, 2012, 10(6):531-543.
- [13] Fares N, Péron JM. Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma[J]. *Rev Prat*, 2013, 63(2):216-217.
- [14] 姚西宁, 王清明. 高尔基体蛋白 73 与肝癌诊断[J]. *生命的化学*, 2010, 30(3):1000-1336.
- [15] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. *Gastroenterol*, 2010, 45(12):1272-1282.
- [16] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(6):1007-1012.
- [17] 陈琳, 曹亚丽. 肝癌患者血清高尔基体蛋白 73 检测及其意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(17):2056-2059.
- [18] Sun Y, Yang H, Mao Y, et al. Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(7):1207-1212.
- [19] Ozkan H, Erdal H. Diagnostic and prognostic validity of Golgi protein 73 in hepatocellular carcinoma[J]. *Digestion*, 2011, 83(1/2):83-88.
- [20] Wei H, Li B, Zhang R, et al. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e53862.
- [21] Lorinda M, Wright, Dominik Huster, et al. Hepatocyte GP73 expression in Wilson disease[J]. *Hepatol*, 2009, 51(3):557-564.
- [22] Zhang F, Gu Y, Li X, et al. Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GP73) expression in lung adenocarcinoma tissue[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(2):983-991.
- [23] Kristiansen G, Fritzsche FR, Wassermann K, et al. GP73 protein expression as a novel tissue biomarker for prostate cancer: implications for tissue-based diagnostics[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(2):939-948.
- [24] Varambally S, Laxman B, Mehra R, et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(2):1285-1294.
- [25] Fritzsche FR, Kristiansen G, Riener MO, et al. GOLPH2 expression may serve as diagnostic marker in seminomas[J]. *BMC Urol*, 2010, 10(1):4.
- [26] Chen LG, Wang HJ, Yao HB, et al. GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(1):132.

(收稿日期:2014-03-05)

## • 综 述 •

## 双(α-呋喃甲酸)氧钒抗糖尿病作用研究进展

李佳承<sup>1</sup>综述, 赵先英<sup>2△</sup>审校

(1. 第三军医大学学员旅十一营, 重庆 400038; 2. 第三军医大学药理学系化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 双氧钒; 胰岛素样效应; 二甲双胍

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)15-2060-03

糖尿病系一组由于胰岛素分泌缺陷及其生物学作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。它能引起一系列严重的并发症而导致各种脏器, 尤其是眼、肾、神经及心血管系统的长期损害、功能不全甚至衰竭。2011 年, 在欧洲糖尿病学会(EASD)上, IDF 发布最新数据显示, 2011 年全世界糖尿病患者人数已达 3.66 亿, 较 2010 年增加近 30%。每年有 460 万人死于糖尿病, 用于糖尿病的医疗费用高达 4 650 亿美元。2012 年 1 月 9 日, 中国健康教育中心公布了由中国疾控中心慢病中

心等机构于 2010 年联合开展的“中国慢病监测及糖尿病专题调查”报告, 结果显示中国 18 岁及以上居民糖尿病患病率为 9.70%, 60 岁以上老年人患病率高达 19.6%, 全国约有成年糖尿病患者 9 700 万人<sup>[1]</sup>。钒是人体必需的微量元素, 在葡萄糖的代谢过程中起着重要作用<sup>[2]</sup>。早在 1979 年, 有学者就曾经指出钒酸盐能直接影响离体组织的细胞糖代谢, 刺激糖转运、氧化和抑制肝糖原异生<sup>[3]</sup>。而此后大量研究也证实糖尿病患者体内存在钒的缺乏和不足, 补充钒化合物可改善病情, 降低

血糖。此外,生物化学研究表明钒可加速葡萄糖磷酸化,促进葡萄糖氧化,增加糖原的合成,因而能调节糖的代谢。

## 1 钒化合物的胰岛素样效应

**1.1 胰岛素效应** 胰岛素是人体内唯一的降糖激素,由胰岛β细胞合成分泌,与胰岛靶细胞的特异性受体结合而发挥生物学效应。胰岛素在调节机体糖代谢,脂肪代谢和蛋白质代谢方面有着重要作用<sup>[4]</sup>,其作用机制是当胰岛素与受体(IR)的α-亚单位结合后,使IR的β-亚单位的酪氨酸发生磷酸化,激活受体蛋白酪氨酸激酶(IR-PTK),使PTK的催化位点与ATP和受体底物相接触,使受体底物蛋白上的酪氨酸残基磷酸化<sup>[5-6]</sup>。

胰岛素的生理作用是通过多个信号通路来实现的,其中主要有磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)途径、Ras-MAP激酶途径、Cbl/CAP途径。并且葡萄糖的转运过程与PI3K途径及Cbl/CAP途径密切相关,其中的任何一个途径受阻都会出现葡萄糖的转运障碍。

**1.2 钒化合物的胰岛素样效应** 目前研究人员对钒化合物胰岛素样效应的分子机制尚不完全了解,但实验证明其分子机制可能会涉及3种过程:(1)与胰岛素或者受体结合,增强胰岛素和受体间的结合力;(2)促进胰岛素引发的细胞信号传导过程,如胰岛素受体的酪氨酸激酶、胞质中小分子的酪氨酸激酶、信号通路中MAP激酶和S6激酶都是钒化合物作用的可能位点;(3)促进葡萄糖的吸收,抑制脂类代谢<sup>[7]</sup>。目前的研究表明,钒可以恢复糖尿病大鼠骨骼肌和心脏部位胰岛素敏感性葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)的表达及其在细胞表面的转位<sup>[8]</sup>。

## 2 双(α-咪喃甲酸)氧钒的合成与抗糖尿病活性

双(α-咪喃甲酸)氧钒(BFOV, C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>7</sub>V)率先由昆明贵金属研究所设计合成,是以糠醛在人体内的代谢产物α-咪喃甲酸为配体的新型有机钒配合物<sup>[9]</sup>。

**2.1 双(α-咪喃甲酸)氧钒的合成** 取一定量的α-咪喃甲酸,加热溶解后,加入BaSO<sub>4</sub>,在45℃下反应3~5h,过滤除去过量的BaSO<sub>4</sub>,母液低温浓缩即可得到α-咪喃甲酸钒粗品。可通过重结晶进一步提纯,纯化后的α-咪喃甲酸钒与硫酸氧钒以等摩尔比混合,反应2~3h后,过滤除去BaSO<sub>4</sub>,将母液浓缩即得绿色双(α-咪喃甲酸)氧钒结晶。

**2.2 双(α-咪喃甲酸)氧钒的抗糖尿病活性及作用机制** 从BFOV的合成至今,很多研究人员都对于其抗糖尿病的活性抱有很大兴趣。早期实验发现,BFOV对四氧嘧啶和链脲佐菌素(STZ)诱导的I型糖尿病动物具有明显的降糖作用,对高脂、小剂量STZ诱导的II型糖尿病动物也有明显降糖作用,并且可以增加胰岛素敏感度和改善糖尿病大鼠的脂代谢紊乱。实验表明<sup>[10]</sup>,STZ大鼠在持续灌胃给药2周后,血糖水平开始下降,给药4周后,高剂量给药组大鼠血糖水平降至11.1 mmol/L;正常对照组与正常给药组大鼠的血糖水平无明显不同。近年来,研究人员通过实验对其作用机制进行研究。实验数据表明<sup>[11]</sup>,BFOV与胰岛素相似,能浓度依赖性的促进脂肪细胞摄取2-脱氧-D-[<sup>3</sup>H]-葡萄糖,并将其转化为脂质。此外,研究发现BFOV可以抑制FFA的释放,降低糖尿病大鼠糖化血红蛋白的含量,明显改善糖尿病小鼠的耐糖量,这证明BFOV与胰岛素相似,具有抗脂解作用,可以增加肌糖原和肝糖原的含量,这有利于降低糖尿病的脂毒性。

然而,研究者用STZ糖尿病小鼠和ICR小鼠进行实验<sup>[11]</sup>,实验证明按不同浓度和剂量对STZ糖尿病小鼠灌注

BFOV 0.5 h内,未见动物出现异常。15 h后动物出现死亡直至68 h。死亡动物的尸检发现部分动物胃肠道胀气,其他脏器未见明显肉眼可见病理改变;ICR小鼠BFOV灌胃的LD<sub>50</sub>及95%可信限为733.5(650.0~827.7)mg/kg,死亡原因是胃肠道毒性。国内外的相关研究表明:经消化道进入体内的钒大多未经吸收便随粪便排出,而少量被吸收的钒尽在血液中停留约7 min,便进入骨骼、肾脏和肝脏中储藏<sup>[12]</sup>。针对BFOV在不同浓度条件下对机体的胃肠道有不同程度影响等问题,更多的研究人员选择把研究方向转向将BFOV与其他临床应用药物配合使用,从而起到更加明显的治疗作用。

## 3 双(α-咪喃甲酸)氧钒与其他抗糖尿病药物的协同降糖作用

**3.1 双(α-咪喃甲酸)氧钒与二甲双胍的协同降糖作用** 二甲双胍(Met)是目前应用最广泛的抗糖尿病药物,主要用于治疗II型糖尿病。美国糖尿病协会(ADA)和美国临床内分泌学专家协会(AACE)均认为Met有良好的安全性和效果。当然,推荐Met作为首选的抗糖尿病药物,是由于Met不仅可以在降低II型糖尿病患者血糖的同时不引起明显低血糖,还可以提高胰岛素敏感性,减少胰岛素抵抗和空腹胰岛素水平,而这些作用的重要体现是在于Met能够上调IR的表达和酪氨酸激酶的活性等方面<sup>[13-15]</sup>。已经有实验证明Met和BFOV的联合用药可降低四氧嘧啶糖尿病小鼠的血糖,改善葡萄糖耐量异常,增加肝糖原含量。BFOV(20 mg/kg)和Met(100 mg/kg)联合用药有可协同改善高脂喂养C57BL/6J小鼠的胰岛素抵抗、改善HFC57小鼠的脂代谢紊乱、降低血清和肝脏中NO和MDA水平,下调iNOS活力等重要作用。联合用药的细胞实验数据显示BFOV和Met可协同促进HepG2细胞糖原合成和糖摄取,而这一作用可能整合了多靶点的作用,从而较全面的改善模型动物的糖尿病状态<sup>[16]</sup>。

**3.2 双(α-咪喃甲酸)氧钒和六味地黄丸的协同降糖作用** 糖尿病在临床虽可分为阴虚、血瘀、阴阳两虚、气阴两虚等型,但以气阴两虚型最为常见。糖尿病在中医学中根本病理是肾阴亏虚。也有学说<sup>[17]</sup>认为:肾阴是糖尿病的主要病机,且是肝阳上亢和肺胃燥热的病理基础。而中药六味地黄丸的主要成分中,熟地、山萸肉、山药药善滋肾胃真阴;茯苓泻通泻火、丹皮清除虚火,所以有研究显示六味地黄丸能够改善2型糖尿病大鼠的脂糖代谢<sup>[18-19]</sup>。长期服用六味地黄丸不仅能够改善2型糖尿病大鼠的体质量、血糖、血脂水平,而且能够改善胰岛素抵抗,降低血清中RBP4水平。在临床治疗中,对糖尿病的免疫功能有很好的调节作用。实验证明<sup>[20]</sup>:当体内红细胞免疫功能低下时,服用六味地黄丸明显使PBC-C3bRR和RBC-ICR升高,CIC降低,从而提高红细胞的免疫功能。因此,BFOV和六味地黄丸的联合用药是否具有减毒增效的作用成为研究的又一大热点。

**3.2.1 联合用药对糖尿病大鼠血糖血脂的影响** 通过将传统中药六味地黄丸与BFOV联合用于四氧嘧啶糖尿病大鼠并观察其血糖血脂,研究人员发现,联合用药组相对于单纯BFOV用药组的降糖效果更加快速和明显。并且,联合用药组可以显著降低糖尿病大鼠的总胆固醇水平和升高糖尿病大鼠的高密度脂蛋白水平<sup>[21]</sup>。

**3.2.2 联合用药对糖尿病大鼠抗氧化损伤作用的影响** 有实验结果显示<sup>[22-23]</sup>,六味地黄丸可增强SOD活力,降低MDA含量,清除体内有毒的,阻止其发生自由基连锁反应,增强正常

动物免疫器官清除自由基的能力,减少生物体损伤程度。糖尿病患者体内自由基增多,体内不饱和脂肪酸在自由基的攻击下发生脂质过氧化反应加速,MDA 增加,随着糖尿病病程发展,SOD 的活性也会出现下降现象。实验证明:单纯 BFOV 用药组对四氧嘧啶糖尿病大鼠血清 T-SOD 的活性和 MDA 无明显改善趋势;而六味地黄丸与 BFOV 的联合用药组可明显增强 T-SOD 的活性,并有降低的趋势。

**3.2.3 联合用药对正常小鼠一般生殖毒性的影响** 研究人员将正常雄性大鼠,正常雌性大鼠分组,再向每组大鼠注射不同浓度的 BFOV 和不同浓度的联合用药,检测雄鼠在交配完成后的相关指标和雌鼠在交配后第 14 天胎鼠的相关指标。实验显示<sup>[25]</sup>:各组雄鼠的毛色光亮,摄食,饮水,排泄等活动均正常且各组雄鼠的生育率无显著不同;各组的雌鼠毛色光亮,摄食,饮水,排泄等活动均正常,除高剂量 BFOV 组雌鼠受孕率和妊娠率减少外,其余各组均无明显差异;各组胎鼠中,高剂量 BFOV 组胎鼠的活胎数目少于其他各组,其他各组间无明显不同。可见,各剂量 BFOV 组和各剂量的联合用药组对各组雌雄鼠均未出现急性中毒现象,但高剂量 BFOV 组对雌雄鼠活动能力,交配时间,妊娠率及胎鼠的活胎率均有不同程度的影响,而高剂量 BFOV 的联合用药组对雌雄鼠未出现任何异常现象。

#### 4 结 语

从近期的实验研究中不难发现,BFOV 在糖尿病临床治疗领域具有很好的应用前景,在其对糖尿病大鼠血糖和血脂影响的实验中,BFOV 都表现出十分明显的降糖和降脂作用,特别是在将 BFOV 和其他抗糖尿病类药联合使用时,其协同作用更为显著。但是对于 BFOV 在体内代谢的毒性影响,也要给予充分重视,所以为了此类药物可以更好的应用于临床,必须采取一些方式降低其对胃肠道的毒性影响,如继续尝试与其他药物的联合使用,或研究 BFOV 的衍生物对胃肠道的影响等。

#### 参 考 文 献

[1] 钱荣立. 重视对儿童青少年糖尿病的预防——保护我们的未来[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(11): 803-804.

[2] Krosniak M, Francik R, Kowalska J, et al. Effects of vanadium complexes supplementation on V, Fe, Cu, Zn, Mn, Ca and K concentration in STZ diabetic rat's spleen[J]. Acta Pol Pharm, 2013, 70(1): 71-77.

[3] Morsy MD, Abdel-Razek HA, Osman OM. Effect of vanadium on renal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase activity in diabetic rats; a possible role of leptin[J]. J Physiol Biochem, 2011, 67(1): 61-69.

[4] Zuo YQ, Liu WP, Niu YF, et al. Bis( $\alpha$ -furancarboxylato)oxovanadium(IV) prevents and improves dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Pharm Pharmacol, 2008, 60(10): 1335-1340.

[5] Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space[J]. Trends Cell Biol, 2002, 12(1): 65-71.

[6] 伊正辉. 胰岛素信号传导与胰岛素在胰腺外分泌的作用[J]. 中国医学创新, 2010, 10(1): 187-189.

[7] 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.

[8] Gao L, Niu Y, Liu W, et al. The antilipolytic action of bis( $\alpha$ -furancarboxylato)oxovanadium(IV) in adipocytes[J]. Clin Chim Acta, 2008, 388(1/2): 89-94.

[9] 李艳蓉, 高丽辉, 马燕琳, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒的胰岛素样作用[J]. 药学报, 2008, 43(3): 318-322.

[10] 高丽辉, 李玲, 谢明进, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒对 STZ 大鼠血糖的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2004, 26(4): 187.

[11] 李艳蓉, 李玲. 新型钒配合物双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒的降糖作用及机理分析[J]. 昆明医学院学报, 2006, 27(2): 86.

[12] 谢明进, 刘伟平, 李玲, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒的合成和抗糖尿病活性研究[J]. 化学学报, 2002, 60(5): 892-896.

[13] Caicedo M, Jacobs JJ, Reddy A, et al. Analysis of metal ion-induced DNA damage, apoptosis, and necrosis in human (Jurkat) T-cells demonstrates  $\text{Ni}^{2+}$  and  $\text{V}^{3+}$  are more toxic than other metals;  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Be}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mo}^{5+}$ ,  $\text{Nb}^{5+}$ ,  $\text{Zr}^{2+}$ [J]. J Biomed Mater Res A, 2008, 86(4): 905-913.

[14] Avci CB, Harman E, Dodurga Y, et al. Therapeutic Potential of an Anti-diabetic Drug, Metformin: Alteration of miRNA expression in Prostate Cancer Cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2): 765-768.

[15] Hussey EK, Kapur A, O'Connor-Semmes R, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate, a novel SGLT2 inhibitor, and metformin when co-administered in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013, 14(1): 25.

[16] Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure. Systematic Review[J]. Bri Med J, 2007, 335(1): 497.

[17] 李林忆, 侯国江, 孙素娟, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒(BFOV)和二甲双胍(Met)的抗糖尿病协同作用及其机制研究[J]. 中国药理通讯, 2012, 29(3): 56-57.

[18] 张聘年, 曹生有. 六味地黄丸临床运用举隅[J]. 中医研究, 2013, 26(2): 48-49.

[19] 张龙, 张洪艳. 六味地黄丸对 2 型糖尿病大鼠血清 RBP4 及血糖血脂的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 20(9): 2127-2129.

[20] 冯莉, 徐秀梅, 张艳军, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒与六味地黄丸联合使用对糖尿病大鼠抗氧化损伤作用的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2008, 20(6): 408-410.

[21] 曹建恒. 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者红细胞免疫功能调节作用的影响[J]. 新中医, 2005, 30(3): 45-46.

[22] 杨琳, 冯莉, 徐倩, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒与六味地黄丸联合应用对糖尿病大鼠血糖血脂影响的实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2009, 32(8): 320-322.

[23] 杨琳, 冯莉, 卢斌, 等. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒与六味地黄丸联合应用对糖尿病大鼠减毒增效作用的实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 31(6): 78-80.

[24] 刘金友, 邓宝康, 陈首云. 六味地黄丸治疗高脂血症 66 例疗效观察[J]. 中华中西医杂志, 2005, 10(19): 719-721.

[25] 王宇春, 谢明进, 陈首云. 双( $\alpha$ -呋喃甲酸)氧钒与六味地黄丸联合使用对正常小鼠一般生殖毒性的实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2008, 12(1): 258-260.