

钒抗糖尿病作用分子机制的研究进展

李艳蓉综述, 李玲* 审校

(昆明医学院云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650031)

摘要: 钒是人体的微量元素, 具有胰岛素样作用。动物实验证明, 钒类化合物可明显改善 1 型和 2 型糖尿病动物的糖稳态和胰岛素抵抗, 部分临床试验也显示出一定的疗效, 但其作用机制并不完全清楚。本文就钒抗糖尿病作用的分子机制作一综述。

关键词: 钒; 糖尿病; 作用机制

中图分类号: R977.1⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2006)02-0114-03

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷和(或)其生物学作用障碍引起的以高血糖为主要特征的代谢性疾病, 其治疗主要依赖于胰岛素和一些口服降糖药。每天注射胰岛素给病人带来了许多痛苦和不便, 且价格昂贵, 而现有的口服降糖药也不尽如人意, 因此, 许多研究者正致力于寻找胰岛素类似物和高效低毒的口服降糖药来治疗糖尿病。

早在 19 世纪, 钒作为人体的微量元素曾经用于治疗人类的一些疾病, 如营养不良、贫血和结核病等。20 世纪 80 年代以来, 大量研究表明, 钒类化合物能调节糖代谢, 具有“胰岛素样”作用。体外研究发现, 无机钒盐具有促进脂肪细胞的葡萄糖转运和转化, 增加大鼠膈肌和肝细胞的糖原合成和抑制肝糖异生等胰岛素样作用。体内研究表明, 钒类化合物能降低糖尿病动物的血糖水平, 改善糖耐量, 对 1 型和 2 型糖尿病均有较好的治疗作用^[1]。最近研究表明, 钒的作用与糖尿病时糖脂代谢异常的严重程度有关, 其降糖作用依赖于体内残存的胰岛素, 而对胰岛素水平和效应均正常的动物影响不明显, 并且在体外实验中, 常需较高浓度的钒 ($0.5 \sim 1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 方能显示胰岛素样作用, 而体内治疗的有效浓度则低于 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 因此提出, 钒还可能是一种“胰岛素的促进剂”, 但确切的作用机制尚不清楚, 本文就其抗糖尿病作用的分子机制作一综述。

1 胰岛素作用的信号转导过程

胰岛素作为体内唯一的降糖激素, 由胰岛 β 细胞合成分泌后, 与胰岛素靶细胞的特异性受体结合而发挥生物学效应。胰岛素受体 (IR) 介导的信号转导过程如图 1^[2]。胰岛素与 IR 的 α -亚单位结合后, 引起构象改变, 使 IR- β 亚单位的酪氨酸磷酸化, 激活胰岛素受体蛋白酪氨酸激酶 (IR-PTK), 进而使胰岛素受体底物 (IRS) 的多个酪氨酸残基磷酸化, 启动如下两条信号通路: (1) IRS-1 与 Grb-2-SOS (growth factor receptor binder-2-mammalian son of sevenless) 复合物结合后刺激 p21ras, 激活 Raf, 促分裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK) 和两种同工酶形式的促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK), p44^{mapk} (胞外信号调节激酶-1, ERK1) 和 p42^{mapk} (ERK2)。激活的 ERK1/2 又使下游的核糖体蛋白激酶 p90^{rsk} 磷酸化和活化。ERK1/2 和 p90^{rsk} 被转入胞核, 在胞核使转录因子磷酸化并激活基因转录。(2) IRS 复合物激活了磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K)^[3]。PI3-K 在磷脂酰肌醇环的 3 个部位发生磷酸化, 产生 3 磷酸化的磷脂酰肌醇 (PI), 如磷脂酰肌醇三磷酸 (PIP₃)、活化磷脂依赖性激酶 (PK) 及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 激活下游的信号蛋白激酶 (PK), 如 PKB (Akt), p70^{S6K} 和 PKC-zeta, 从而发挥胰岛素的葡萄糖转运、糖原合成和蛋白合成等生物学效应。

促进 IR 和 IRS 的酪氨酸磷酸化在启动胰岛素信号转导中至关重要, 而蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTPase) 催化的 IR 和 IRS 脱磷酸化则能减弱和终止胰岛素的作用。

2 钒抗糖尿病作用的分子机制

目前研究认为, 钒对此信号转导过程的作用靶点可能为两个: (1) PTPase; (2) 脂质磷酸酶, 即磷酸

收稿日期: 2005-10-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30260118)

作者简介: 李艳蓉 (1976-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 药理学, 现在长治医学院药理学教研室工作, Tel: 0355-3151463, E-mail: liyanrong910@sohu.com

* 通讯作者: 李玲, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 药理学, Tel: 0871-5332956, Fax: 0871-5316884, E-mail: kmli62@yahoo.com.cn

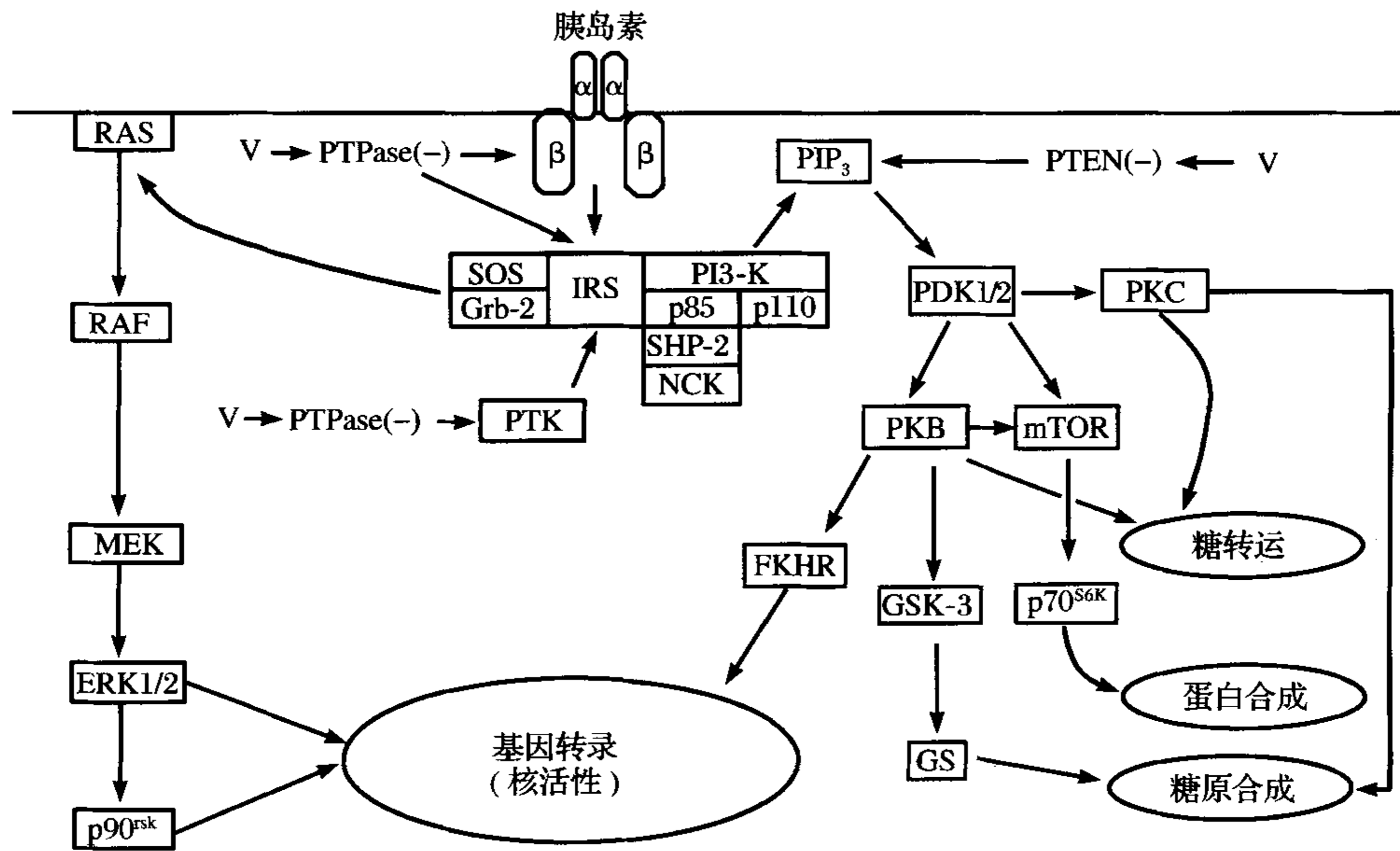


图1 胰岛素受体信号转导过程简图及钒化合物(V)对此过程的可能作用靶点

PTPase: 蛋白酪氨酸磷酸酶; PIP₃: 磷脂酰肌醇三磷酸; PTEN: 弹力蛋白类似物; IRS: 胰岛素受体底物; PTK: 蛋白酪氨酸激酶; PKB: 蛋白激酶 B; PKC: 蛋白激酶 C; PDK1/2: 磷脂依赖性激酶 1/2; FKHR: FKHR 转录因子; GSK-3: 糖原合成酶激酶-3; GS: 糖原合成酶; MEK: 促分裂原活化蛋白激酶激酶; ERK1/2: 胞外信号调节激酶 1/2

酶和弹力蛋白类似物(PTEN)。

2.1 影响蛋白酪氨酸磷酸酶

无机磷酸盐及其衍生物是蛋白激酶和磷酸酶的固有配体,通过加入或脱去高能磷酸基团而活化或失活蛋白质,参与细胞内的信号转导。钒类化合物在磷酸酯的水解反应中具有与磷酸盐相似的三角双锥构型,也有与磷酸根一样的四面体结构和原子电荷分布,因而可以模拟磷酸酯的功能,干预信号转导;此外,钒作为一种过渡金属,主要以 V³⁺, V⁴⁺ 和 V⁵⁺ 的形式存在于生物体内,而且可以阳离子和阴离子的形式直接进入或通过取代酶中的其他金属间接进入生物大分子以发挥其生物学效应^[4]。

体外研究表明,钒可抑制多种形式的 PTPase 活性,包括 Src 同源结构域 2(SH-2)的 PTPase、PTP-1B 和总 PTPase,糖尿病动物实验也得到类似结果^[5,6]。Huyer 等用质谱研究发现,过氧钒化合物能与提纯的重组人胎盘 PTPase 活性部位谷胱甘肽的巯基作用而抑制 PTPase 的活性。研究表明,钒盐通过抑制 PTPase 的活性,阻止 IR-β 亚单位的酪氨酸脱磷酸化,从而增加 IRS-1 磷酸酪氨酸的含量,激活胰岛素信号通路^[7]。但钒刺激 IRS-1 的酪氨酸磷酸化,最终激活 PI3-K/PKB 信号系统的确切机制还未阐明。

早期研究显示,钒可刺激大鼠脂肪细胞 IR-β 亚单位的酪氨酸磷酸化,钒酸钠(NaOV)能部分逆转

STZ 性糖尿病大鼠降低的 IR-β 亚单位的酪氨酸磷酸化,却并不影响肝脏 IR-PTK 的活性。但是后续的研究并不支持此观点,未观察到 NaOV 或硫酸氧钒(VS)可使脂肪细胞、人 IR 过表达的 CHO-HIR 细胞和大鼠膈肌 IR-β 亚单位的酪氨酸磷酸化,提示 IR-β 亚单位的酪氨酸磷酸化和 IR-PTK 的活化并非钒盐胰岛素样作用的启动机制。但值得注意的是,过钒酸盐(pervanadate)或三氧钒酸盐(peroxovanadium)与无机钒盐不同,它们的胰岛素样作用则与 IR-PTK 的活化及促进 IR-β 亚单位酪氨酸磷酸化有关,这可能与钒的构型有关。

研究表明,钒能刺激 IRS-1 酪氨酸的磷酸化,并且可以激活 PI3-K,也能刺激脂肪细胞和 CHO-HIR 细胞 ERK1/2 的磷酸化和活化^[8,9]。VS 促进了 IRS-1 和 PI3-K 的 P 85α-亚单位相互作用,形成更为稳定的复合物,从而增加胰岛素刺激的 PI3-K 和 ERK1/2 活化的数量和持续时间^[7]。有趣的是,PI3-K 的抑制剂渥曼青霉素(wortmannin)和 LY294002,能减弱 VS 对 ERK1/2 通路的激活,削弱 NaOV 和 VS 刺激大鼠脂肪细胞和心肌细胞的糖摄取和 GLUT4 转位,以及大鼠脂肪细胞和 CHO-HIR 细胞的糖原合成和脂质生成作用,提示渥曼青霉素敏感性 PI3-K 在钒类化合物的胰岛素样作用中起重要作用^[2]。最近研究发现,钒可时间-剂量依赖性地增加 PI3-K 的活性,以

及 p70^{S6K}在 Thr421/Ser424 和 Thr389 位点的磷酸化、PKB 在 Ser473 和 Thr308 位点的磷酸化,PKB 的激活依赖于 PKC-zeta 的移位^[8,10,11]。

PKB 是 PI3-K 的下游效应因子,NaOV 和 VS 能激活多种细胞(如 CHO-HIR 细胞、脂肪细胞、骨骼肌细胞株 L6 和成人心肌细胞)的 PKB,继而催化其下游底物磷酸化,如 FKHR 转录因子(forkhead transcription factor)和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的磷酸化,导致这些酶失活,从而减少了糖异生酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6P)的基因表达,抑制糖异生^[12]。但也有研究报道,双麦芽酚氧钒[bis(maltolato)oxovanadium, BMOV]并未改变 STZ 大鼠或 fa/fa Zucker 大鼠骨骼肌 PI3-K、PKB 和 GSK-3 的活性^[13,14]。

2.2 影响脂质磷酸酶

钒的另一个靶点可能是脂质磷酸酶,即 PTEN,它可使 PIP₃ 去磷酸化,对 PI3-K 信号转导产生负性调节。研究结果发现,反义寡核苷酸(ASO)特异性地抑制 PTEN 的表达后,可导致 ob/ob 和 db/db 糖尿病小鼠的血糖恢复正常^[15]。

2.3 作用于胰岛素受体的下游位点

研究表明,钒的胰岛素样效应似乎可绕过胰岛素触发的早期磷酸化脱磷酸化级联反应,而影响葡萄糖代谢。即使胰岛素转导途径不能正常发挥作用,钒也有降糖作用。因此认为,钒的作用位点位于 IR 的下游,可能与胞浆内 PTK 的激活有关^[2]。实验结果表明,当脂肪细胞由于胰岛素的过度刺激,半数以上的 IR 失活时,钒仍能对葡萄糖代谢起同等的刺激作用。另外,可观察到口服钒治疗的降糖效应,但并未发现 IR 激酶活性的改变。

3 结语

钒类化合物的抗糖尿病作用已得到广泛证实,其分子作用机制与激活胰岛素信号转导途径中的关键激酶如 PI3-K/PKB 和 ERK 有关;且由于 PTPase 是胰岛素信号转导的负调节剂,钒也可能通过抑制 PTPase 活性而促进胰岛素的信号转导和作用。总之,钒影响代谢和信号转导的作用靶点仍有许多不明之处,其分子作用机制也众说纷纭,有待进一步的研究阐明。

参 考 文 献

[1] Mohammad A, Sharma V, McNeill JH. Vanadium increases GLUT4

in diabetic rat skeletal muscle[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 233(1/2):139 - 143.

- [2] Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds[J]. *Diabet Med*, 2005, 22(1):2 - 13.
- [3] White MF. IRS proteins and the common path to diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(3):E413 - E422.
- [4] Scior T, Guevara-García A, Bernard P, et al. Are vanadium compounds drugable? Structures and effects of antidiabetic vanadium compounds: a critical review[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5(11):995 - 1008.
- [5] Mohammad A, Wang J, McNeill JH. Bis(maltolato)oxovanadium(IV) inhibits the activity of PTP1B in Zucker rat skeletal muscle *in vivo*[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 229(1/2):125 - 128.
- [6] Zinker BA, Rondinone CM, Trevillyan JM, et al. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(17):11357 - 11362.
- [7] Theberge JF, Mehdi MZ, Pandey SK, et al. Prolongation of insulin-induced activation of mitogen-activated protein kinases ERK1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase by vanadyl sulfate, a protein tyrosine phosphatase inhibitor[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 420(1):9 - 17.
- [8] Zhang Z, Gao N, He H, et al. The role of phosphatidylinositol-3 kinase in vanadate-promoted S phase entry[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255(1/2):239 - 245.
- [9] Molero JC, Perez C, Martinez C, et al. Activation of MAP kinase by insulin and vanadate in adipocytes from young and old rats[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 189(1/2):77 - 84.
- [10] Zhang Z, Gao N, He H, et al. Vanadate activated Akt and promoted S phase entry[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255(1/2):227 - 237.
- [11] Li J, Dokka S, Wang L, et al. Activation of PKC is required for vanadate-induced phosphorylation of protein kinase B(Akt), but not p70^{S6K} in mouse epidermal JB6 cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255(1/2):217 - 225.
- [12] Marzban L, Rahimian R, Brownsey RW, et al. Mechanisms by which bis(maltolato)oxovanadium(IV) normalizes phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase expression in streptozotocin-diabetic rats *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(12):4636 - 4645.
- [13] Domingo JL. Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: a review of their toxic effects[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2002, 88(2):97 - 112.
- [14] Semiz S, McNeill JH. Oral treatment with vanadium of Zucker fatty rats activates muscle glycogen synthesis and insulin-stimulated protein phosphatase-1 activity[J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 236(1/2):123 - 131.
- [15] Butler M, McKay RA, Popoff IJ, et al. Specific inhibition of PTEN expression reverses hyperglycemia in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1028 - 1034.