

多金属氧酸盐抗氧化特性及其在糖尿病治疗的研究进展

王 力^{1,2}, 杨 晗^{1,2}, 罗 丹^{1,2}, 陈丙年³, 张清稳^{1,2}, 倪 辉^{1,2}

(1. 集美大学海洋食品与生物工程学院, 福建 厦门 361021; 2. 福建省食品微生物与酶工程重点实验室, 福建 厦门 361021; 3. 厦门大学医院外科, 福建 厦门 361005)

[摘要] 对多金属氧酸盐抗氧化特性及其在糖尿病治疗方面的研究进行综述。分析糖尿病的葡萄糖氧化途径、多元醇通路、晚期糖基化终末产物途径、蛋白激酶通路、己糖胺途径等氧化应激产生机制, 并对多金属氧酸盐在糖尿病治疗方面的研究进行了展望。

[关键词] 多金属氧酸盐; 糖尿病; 抗氧化

[中图分类号] O 641.4; R 578.1

Research Progress on Antioxidant Properties of Polyoxometalates and Its Application in the Treatment of Diabetes

WANG Li^{1,2}, YANG Han^{1,2}, LUO Dan^{1,2}, CHEN Bingnian³, ZHANG Qingwen^{1,2}, NI Hui^{1,2}

(1. College of Ocean Food and Biological Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, China;
2. Fujian Key Laboratory of Food Microbiology and Enzyme Engineering, Xiamen 361021, China;
3. Department of Surgery, Xiamen University Hospital, Xiamen 361005, China)

Abstract: Research progress on antioxidant properties of polyoxometalate and its application in the treatment of diabetes were reviewed, including the oxidative stress responsive mechanisms involved in glucose oxidative pathway, polyol pathway, advanced glycation end products pathway, protein kinase pathway, hexosamine pathway, and so on. The prospects of the treatment of diabetes research in the future was also addressed.

Keywords: polyoxometalates; diabetes mellitus; antioxidation

0 引言

多金属氧酸盐 (polyoxometalates, POMs) 是一类多金属氧簇化合物, 已有近 200 a 的研究历史^[1]。随着技术的发展, POMs 的合成与表征手段也在不断发展, 合成过程中将 POMs 中具有缺位结构的杂多酸离子与金属离子进行配位并修饰, 或引入稀土离子形成稀土多金属氧酸盐。POMs 的经典结构有 Keggin、Dawson、Silverton、Anderson、Waugh、Lindqvist 等^[2]。POMs 在生物^[3]、光 (电) 催化^[5]、医药^[6]、纳米修饰电极^[7]、氧化催化^[8]等领域的研究日益增多。此外, POMs 与多学科交叉融合, 也为其他相关学科的科研工作者提供新的研究思路, 在医药方面的抗癌^[9]、抗病毒^[10]、抑

[收稿日期] 2021-08-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (21871110); 福建省自然科学基金项目 (2020J01674); 福建省大学生创新创业项目 (S202110390088)

[作者简介] 王力 (1965—), 女, 教授, 博导, 从事多酸化学与酶学研究。E-mail: wanglimerry@jmu.edu.cn

<http://xuebaobangong.jmu.edu.cn/zkb>

菌^[11], 以及糖尿病领域^[12]展现出较好的应用前景。

近年来, POMs 化合物在药物化学方面的研究进展引人注目^[13], 它在应用方面的价值及可开发前景引起了众多化学、生物、医药等领域研究者的关注^[14-18]。相关研究^[19]结果发现, POMs 在糖尿病方面具有降血糖作用, 但 POMs 对糖尿病的作用机制还不明确, 有待进一步研究。越来越多的研究表明, 氧化应激在糖尿病的发病机制中起主要作用^[20], 氧化应激中产生的自由基及几条主要通路会造成机体损伤, 最终引起糖尿病并发症等疾病。抗氧化剂的作用是作为还原剂, 给未配对的氧电子提供质子氢, 而 POMs 可作为一种抗氧化剂, 处于还原状态的 POM 簇可以作为良好的还原剂。本文对 POMs 在糖尿病治疗和抗氧化方面的应用进行综述, 并对其在糖尿病方面的研究进行了展望。

1 糖尿病氧化应激机制

1.1 糖尿病

糖尿病是一种常见的代谢性疾病, 主要由遗传、年龄、种族、环境等因素引起^[21], 它使机体内的糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱, 同时伴随水、电解质代谢紊乱, 最终造成急性并发症^[22]。糖尿病一般分为 1 型、2 型、特殊类型和妊娠型 4 种类型^[23], 2 型糖尿病外的类型仅占约 5%~10%。在我国, 近 30 a 来, 糖尿病从少见病变成常见病, 糖尿病在疾病中的比例已达到 11.6%。由 2019 年国际糖尿病联盟公布的数据来看, 中国、印度、美国糖尿病患者分别为 1.164, 0.77, 0.31 亿人, 位居世界前三。全球 48.1% 的糖耐量受损人群的年龄在 50 岁以下, 其中 20~39 岁的年轻人占 28.3%, 这类人群一旦最终发展为糖尿病, 将意味着其一生将与糖尿病相伴^[24]。迄今为止, 有双胍类、苯甲酸衍生物类、二肽基肽酶-4 抑制剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂等口服降血糖药可供患者使用^[25]。

1.2 氧化应激产生机制

氧化应激是机体在不利环境因素中被刺激所产生的一种应激反应^[26], 糖尿病发生后氧化应激增加, 最终将造成机体自身的细胞和组织损伤^[27]。被刺激后的机体损伤主要是由于体内生产出超出自身清除程度、严重影响自身氧化平衡的自由基, 主要是活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 产生较多, 造成失衡。氧化应激的主要通路有葡萄糖氧化途径、多元醇通路、晚期糖基化终末产物途径、蛋白激酶通路、己糖胺途径等。

1.2.1 葡萄糖氧化途径

在线粒体中, 葡萄糖含量过高使 ROS 产生并大量积累, 糖尿病患者正是由于胰岛素不能正常分泌造成血糖升高, 在 ROS 生成期间, 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 过程生成大量还原性电子载体^[28], 生成 ROS 的时间增加, 造成 ROS 大量积累。在线粒体中, 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 催化 $O_2^{\cdot -}$ 生成 H_2O_2 , 使 ROS 生成明显增加, 而 ROS 是氧消耗和细胞代谢的副产物^[29]。

1.2.2 多元醇通路

多元醇通路是导致糖尿病患者氧化还原失衡的一个主要途径, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 对底物葡萄糖进行催化, 最终将其还原为山梨醇, 醛糖还原酶在多元醇通路中起到限制性作用^[30]。山梨醇再通过山梨醇脱氢酶转化为果糖, 并还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH), 造成机体氧化还原失衡^[31], 使得 ROS 生成明显增加, 氧化应激增强。多元醇通路还会导致 NADPH 酶和一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性增强, 氧化平衡失调, 造成 ROS 明显增加。NADPH 氧化酶和线粒体对糖尿病患者来说至关重要, 它们不仅与 ROS 的生成密切相关, 还与胰岛素有关, 直接干扰胰岛素信号^[32]。

1.2.3 晚期糖基化终末产物途径

糖尿病患者由于长时间血糖升高, 大量葡萄糖堆积, 其另一条氧化还原失衡的通路是细胞无氧糖酵解反应, 胞内葡萄糖与 DNA 等分子发生一系列特殊反应, 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 大量生成^[33]。AGEs 与其受体相结合, 诱导细胞内信号相互传递, 氧化应激增

强^[34], 增加细胞内 ROS 的生成, 从而导致慢性肌纤维损伤^[35]。

1.2.4 蛋白激酶通路

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路也是造成糖代谢紊乱的通路之一^[36]。PKC 是一个蛋白质家族, 它通过一系列反应中的磷酸化过程调节其他蛋白质的活性。在高血糖环境下, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶被抑制而导致甘油醛-3-磷酸的积累, 在此情况下, 二羟丙酮-3-磷酸 (dihydroxyacetone-3-phosphate, DHA-3-P) 水平升高, DHA-3-P 随后被还原为甘油-3-磷酸, 甘油-3-磷酸又与脂肪酸结合, 通过 1-酰基甘油-3- β -酰基转移酶和磷脂酸盐磷酸水解酶的作用推动二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 的合成。DAG 含量升高使 PKC 通路被激活, 从而诱发 ROS 等高活性分子大量生成, 通过诱导合成酶发生解偶联, 引起内皮细胞的凋亡^[37]。

1.2.5 己糖氨途径

己糖氨途径使糖尿病及其相关并发症 (肾病) 中的毒性和促氧化作用发生^[38]。果糖-6-磷酸 (F-6-P) 被葡萄糖-果糖酰胺转移酶 (glucose fructosamide transferase, GFAT) 代谢为葡萄糖-6-磷酸 (G-6-P), 随后通过乙酰葡萄糖胺-1-磷酸尿苷转移酶 (UDP-N) 转化为尿苷二磷酸-乙酰葡萄糖胺 (UDP-GlcNAc)^[39]。在正常血糖水平下, 极少量的 F-6-P 从糖酵解进入己糖氨途径; 在高血糖条件下, 过量的 F-6-P 被引导到己糖氨途径。因此, GFAT 的活性被上调, UDP-GlcNAc 水平升高, 随后 O-氨基葡萄糖-N-乙酰转移酶活性升高^[40]。

氧化应激通路的具体机制如图 1 所示。

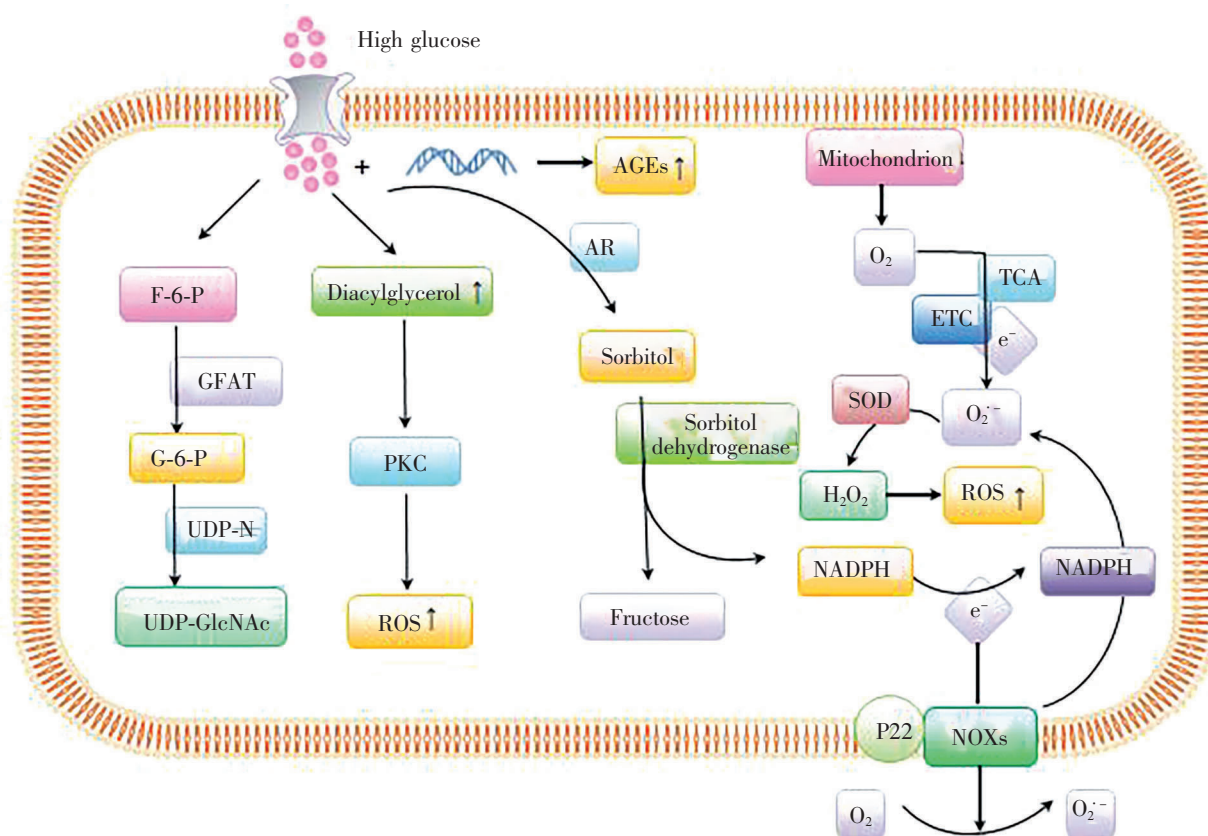


图 1 氧化应激产生机制

Fig.1 Mechanisms of oxidative stress

2 POMs 在抗氧化中的应用

2017 年, Reddy 等^[41]对 $[V_6O_{19}]^{8-}$ 家族进行研究, 对多酸-有机杂化物 $TBA_2[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3C-$

<http://xuebaobangong.jmu.edu.cn/zkb>

$\text{NH-CO-C}_{11}\text{H}_9\text{O}\}_{2}]$ 、 $\text{TBA}_2[\text{V}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{C-NH-CO-C}_{10}\text{H}_8\text{NO}\}_{2}]$ 和 $\text{TBA}_2[\text{V}_6\text{O}_{13}\{(\text{OCH}_2)_3\text{C-NH-CO-C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}\}_{2}]$ 进行合成、表征及体外抗氧化研究, 标准抗氧化实验对 3 个杂化物的抗氧化性能进行评价, 以 $\text{TBA}_3[\text{H}_3\text{V}_{10}\text{O}_{28}]$ 为对照化合物, 以抗坏血酸为标准。实验结果证明, 杂化物优于未衍生化的化合物, 杂化物表现出更好的抗氧化性能, 为寻找出一种可靠的无机杂化合成抗氧化剂提供了可能。

2015 年, Reddy 等^[42] 基于 $[\text{P}_2\text{V}_3\text{W}_{15}\text{O}_{62}]^{9-}$ 团簇的以萘酚-酰胺-Tris 衍生物为有机单元的共价聚甲醛杂化物, 对其进行合成, 并使用标准技术对杂化产物进行表征, 对其进行体外抗氧化实验, 发现该化合物在体外标准实验条件下具有中等的抗氧化活性, 团簇上的钒在电子转移方面具有重要作用, 钒可以在 +4 和 +5 氧化态之间穿梭。该结果对 POMs 抗氧化性的评估具有重要的意义。

2021 年, Gong 等^[43] 研究 10 核杂原子簇合物 $\text{SbW}_8\text{O}_{30}$, 通过蛋白质组学分析得出, $\text{SbW}_8\text{O}_{30}$ 通过影响蛋白质的表达来抑制 ATP 的产生, $\text{SbW}_8\text{O}_{30}$ 对体内代谢功能和活性氧应激引起的细胞增殖进行阻滞, $\text{SbW}_8\text{O}_{30}$ 的氧化还原机制使 FAD/FMN 结合酶低表达。 $\text{SbW}_8\text{O}_{30}$ 保护过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶, 阻止 ROS 伤害细胞, 表明 POMs 可能是特异的氧化、抗氧化调节剂。

2016 年, Ueda 等^[44] 用聚吡咯、聚 3, 4-乙二氧基噻吩和聚苯胺 3 种导电聚合物, 研究了几种 Keggin 型 POMs, 还对 POMs 固定电极在不同条件下的伏安行为进行研究, 最终选择最合适的 $\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ -PPy 电极作为氧化还原探针。同时, 对几种典型的抗氧化剂的抗氧化活性进行电位法评价, POMs 固定在电极上, 评价食品的抗氧化能力, 该方法显示出 POMs 用于检测抗氧化剂的抗氧化能力具有很高的潜力。

2021 年, Yadav 等^[45] 研究了 POMs 对氧化铈纳米颗粒 (ceria nanoparticles, CeNPs) 的模拟酶活性的影响, 表明 CeNPs 具有生物酶模拟活性, 可以清除细胞培养和动物模型中的活性氧和氮, 保护机体免受亚硝化和氧化应激的有害影响。磷钼酸和磷钨酸都是电子密集型分子, 表现出快速、可逆的多电子氧化还原反应, 磷钨酸与 CeNPs 的相互作用提高了 CeNPs (3+) 的 SOD 活性和类过氧化氢酶活性, CeNPs (4+) 表现出了很好的类过氧化氢酶活性, 这种活性在与 POMs 相互作用后得到了增强。细胞研究表明, CeNPs-磷钨酸可以作为一种有效的抗氧化剂来降解细胞质中多余的 H_2O_2 。

3 POMs 在糖尿病治疗中的应用

1985 年, Heyliger 等^[46] 报道, 钒酸盐像胰岛素一样能刺激酪氨酸残基上的胰岛素受体磷酸化, 证实钒酸盐类似于胰岛素在受体磷酸化上有相似的作用, 在糖原合成酶和糖酵解等细胞实验上也有相似的作用。

1992 年, Fillat 等^[47] 对类似于钒酸盐的钼酸盐和钨酸盐在离体肝细胞中葡萄糖代谢应用进行了研究, 结果表明, 3 个化合物均在糖酵解途径上具有胰岛素样作用。对于糖原磷酸化酶的激活, 钒酸盐是这 3 种化合物中最有效的, 但是否对糖尿病动物起到正常血糖胰岛素样作用还有待进一步研究。

1998 年, Foster 等^[48] 发现, 钨 (钒、钼、磷) 酸盐具有共同的四面体结构, 作为 G-6-P 酶水解抑制剂, 它不仅催化单元的活性部位, 还与酶的磷酸底物竞争。钨酸盐通过抑制肝脏葡萄糖输出来降低血糖水平, 钨酸盐的急性胰岛素样作用可能包括对肝脏产生的关键酶 G-6-P 酶进行抑制。

2001 年, Nomiya 等^[49] 对糖尿病小鼠进行体内实验, 研究了加钒和不加钒的 POMs 对全无机组成的金属氧化物簇的拟胰岛素效应, 几种同源 POMs 和钒取代 POMs 均有降血糖作用。单体钨酸盐和钒酸盐, 钨酸盐和钒酸盐簇合物的结构因素可能在它们的生物学作用中发挥重要作用。

2014 年, Ilyas 等^[50] 合成不同的多氧钨酸盐, 并在体外/体内评价其对糖苷酶、醛糖还原酶和 AGEs 的作用, 以寻找一种可能限制糖尿病相关并发症的新的治疗方法。体内外实验数据证实, $[\text{P}_6\text{W}_{18}\text{O}_{79}]^{20-}$ 和 $[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40}]^{6-}$ 可作为糖尿病的一种新的治疗方法。

2015 年, Balici 等^[51] 使用 POMs 对糖尿病大鼠治疗 3 周后, 与对照组相比, 血糖水平有统计学意义的降低。经治疗的糖尿病大鼠胰腺 β 细胞的超微结构分析证实, 多酸有助于抑制链脲佐菌素所致的细胞变性, 胰岛素的囊泡数量有所增加。对实验组大鼠肝细胞超微结构的研究表明, 化合物也有保肝作用。这两种化合物通过阻止链脲佐菌素诱导的胰腺 β 细胞凋亡和刺激胰岛素合成而达到降血糖作用。

2020 年, 卢晶晶等^[52]在轮型簇钼多金属氧酸盐研究中合成并表征 4 种化合物, 通过酶动力学分析发现, 4 种化合物均有较好的抑制效果, 4 种化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制机理为可逆性。

2020 年, 迟国祥^[53]在关于多金属氧酸盐研究中, 对 Keggin 型和 Dawson 型多酸在体外进行 α -葡萄糖苷酶抑制效果和机理的研究, 酶动力学研究确定化合物的 IC_{50} 、抑制机理、抑制类型和抑制常数, 分子对接实验确定化合物与 α -葡萄糖苷酶的结合能力, 验证酶动力学。与临床应用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖进行对照, 结果可知, 磷钼酸的 IC_{50} 是阿卡波糖的 117 倍; 通过分子对接模拟研究证实多酸与底物结合位点相互作用的抑制类型, 多酸主要通过氢键和范德华力相互作用力与 α -葡萄糖苷酶位点氨基酸相结合。实验结果为设计具有良好抑制效果、较低毒性、较好生物活性的多酸以及治疗糖尿病的药物提供了可能。关于对 α -葡萄糖苷酶的相关实验和酶动力学结果如表 1 所示, 分子对接模拟研究结果如表 2 所示。

表 1 合成化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制效果Tab. 1 Inhibition effect of synthetic compounds on α -glucosidase

化合物 Compound	结构类型 Structure type	$IC_{50}/$ ($mmol \cdot L^{-1}$)	抑制机理 Inhibition mechanism	抑制类型 Inhibition type	抑制常数 Inhibition constant	
					$K_i/$ ($mmol \cdot L^{-1}$)	$K_{is}/$ ($mmol \cdot L^{-1}$)
$H_5GaMo_{12}O_{40}$	Keggin	615.10 ± 17.00	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.630 0	—
$H_4SiMo_{12}O_{40}$	Keggin	33.71 ± 0.76	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.032 0	—
$H_3PMo_{12}O_{40}$	Keggin	6.14 ± 0.38	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.018 0	—
$Na_6PMo_{11}FeO_{40}$	Keggin	161.90 ± 7.68	可逆的 Reversible	非竞争型 Non-competitive	0.312 0	0.412
$Na_7PMo_{11}CrO_{40}$	Keggin	126.20 ± 3.70	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.278 0	—
$Na_7PMo_{11}CoO_{40}$	Keggin	103.10 ± 2.88	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.121 0	—
$Na_7PMo_{11}ZnO_{40}$	Keggin	99.23 ± 2.24	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.059 0	—
$Na_4PMo_{11}VO_{40}$	Keggin	52.33 ± 1.41	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.146 0	—
$Na_7PMo_{11}MnO_{40}$	Keggin	47.66 ± 1.15	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.079 0	—
$Na_7PMo_{11}NiO_{40}$	Keggin	37.29 ± 1.72	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.049 0	0.109
$H_7P_2Mo_{17}VO_{62}$	Dawson	164.20 ± 14.20	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.328 0	—
$H_8P_2Mo_{16}V_2O_{62}$	Dawson	117.40 ± 3.64	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.278 0	—
$H_9P_2Mo_{15}V_3O_{62}$	Dawson	57.01 ± 2.11	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.024 0	—
$H_{10}P_2Mo_{14}V_4O_{62}$	Dawson	127.130 ± 4.01	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.110 0	—
$H_{11}P_2Mo_{13}V_5O_{62}$	Dawson	99.650 ± 2.45	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.053 0	—
$H_4PMo_{11}VO_{40}$	Keggin	61.950 ± 1.136	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.070 2	0.000 739
$H_5PMo_{10}V_2O_{40}$	Keggin	67.597 ± 0.339	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.097 2	0.000 168
$H_6PMo_9V_3O_{40}$	Keggin	9.639 ± 0.432	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.012 1	0.001 350
$H_7PMo_8V_4O_{40}$	Keggin	51.570 ± 0.783	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.037 3	0.000 822
$H_8PMo_7V_5O_{40}$	Keggin	47.331 ± 0.928	可逆的 Reversible	混合型 Mixed	0.032 3	0.000 242
$H_6P_2Mo_{18}O_{62}$	Dawson	$0.000 174 \pm 0.000 014 6$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.008 8	0.000 017
$H_8P_2Mo_{17}CrO_{62}$	Dawson	$0.115 \pm 0.001 63$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.044 3	—
$H_8P_2Mo_{17}MnO_{62}$	Dawson	$0.082 \pm 0.005 52$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.053 9	0.000 237
$H_8P_2Mo_{17}CuO_{62}$	Dawson	$0.040 \pm 0.000 61$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.048 5	0.002 590
$H_8P_2Mo_{17}ZnO_{62}$	Dawson	$0.117 \pm 0.000 868$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.308 0	0.012 800
$H_8P_2Mo_{17}FeO_{62}$	Dawson	$0.504 \pm 0.005 07$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.114 0	—
$H_8P_2Mo_{17}CoO_{62}$	Dawson	$0.402 \pm 0.003 81$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.494 0	0.000 366
$H_8P_2Mo_{17}NiO_{62}$	Dawson	$0.293 \pm 0.013 7$	可逆的 Reversible	竞争型 Competitive	0.374 0	0.007 670

表 2 分子模拟结果及配体周围重要氨基酸汇总
Tab. 2 Molecular simulation results and the surrounding important amino acids with the ligand

化合物 Compound	自由能 Binding free energy	氨基酸 Amino acid	
		氢键 H-bonding	分子间作用力 Intermolecular force
$H_5GaMo_{12}O_{40}$	-11.680	Ser240、Asp242	—
$H_4SiMo_{12}O_{40}$	-13.620	Ser240、His280、Pro312、Arg315	—
$H_3PMo_{12}O_{40}$	-14.800	Tyr158、Ser240、Asp242、His280、Ser311、Arg315	—
$Na_7PMo_{11}NiO_{40}$	—	Ser240、His280、Ser311、Pro312、Arg315	Tyr158、Asp307、Thr310
$H_9P_2Mo_{15}V_3O_{62}$	—	Tyr158、Asp242、His280、Ser311	Ser240、Arg315
$H_6PMo_9V_3O_{40}$	-18.700	Arg442、Glu411、Asn350、Arg315、Tyr72、Glu277、Arg213	His351、Thr306、Tyr347、Gln279、Tyr158、Asp352、Phe159、Phe178、Leu219、Val216、Phe303
$H_8PMo_7V_5O_{40}$	-22.450	Arg442、Asp352、Arg315、Glu277、Gln279、Tyr158	Glu411、Asp307、Thr306、Phe159、Phe303、Val216、Phe178
$H_6P_2Mo_{18}O_{62}$	-29.196	Arg213、Arg442、Arg446、His351、Arg315、Gln279、Asp215、Glu277、Asp352、Glu411、Tyr158	Phe159、Phe178、Phe303、Val216、Asp307、His280
$H_8P_2Mo_{17}CrO_{62}$	-27.403	Arg446、Asp352、Arg442、Gln279、Asp307、Arg213、Asn350	Phe159、Phe178、Leu219、Val216、Phe303
$H_8P_2Mo_{17}CuO_{62}$	-27.044	Arg446、Asp352、Arg442、Gln279、Asp307、Arg213、Asn350	Phe159、Phe178、Leu219、Val216、Phe303

4 结论

自由基副产物 ROS 过度产生会引起氧化应激,引起有氧生命系统的细胞损伤。氧化应激与糖尿病等疾病的发病机制有关,是糖尿病及其并发症发病的关键因素。抗氧化剂是减慢、阻止或中和自由基对靶分子的氧化损伤的一类物质,抗氧化剂的摄入对糖尿病治疗的作用值得研究。目前,POMs 在药物化学领域展现出较好的应用前景,一批以靶向药物为代表的新型的治疗糖尿病的方法也逐步出现,为研究多酸在糖尿病中的抗氧化作用机理研究提供了可能。期待未来会有更多、更安全、更有效的新型的治疗糖尿病的药物和治疗方法出现。

[参考文献]

- [1] 谢乐芳,李莉莉,陈丙年,等. $H_8[P_2Mo_{17}Co(OH_2)O_{61}]$ 和 $H_8[P_2Mo_{17}Ni(OH_2)O_{61}]$ 的抑酶活性研究 [J]. 分子科学学报, 2017, 33(5): 380-384.
- [2] 叶丽,刘亚青,巨修练. 酪氨酸酶抑制剂的研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2013, 30(8): 14-20.
- [3] 刘术侠,翟宏菊,王恩波,等. 多金属氧酸盐的抗艾滋病病毒活性和机理的探讨 [J]. 东北师大学报 (自然科学版), 2004, 36(1): 55-61.
- [4] 李莉,郭伊苻,周萍,等. 孔道结构 $H_3PW_{12}O_{40}/TiO_2$ 的制备及其可见光光催化降解水溶性染料的性能 [J]. 催化学报, 2005, 26(3): 209-215.
- [5] 邓玲娟,杨春. Sn^{IV} 取代的 Keggin 型多金属氧酸盐的合成及光催化性能 [J]. 应用化学, 2007, 24(2): 139-143.
- [6] 刘杰,王恩波,计亮年. 多金属氧酸盐抗病毒药物研究 [J]. 化学进展, 2006(1): 114-119.
- [7] 王秀丽,康振辉,兰阳,等. 多金属氧酸盐纳米粒子修饰电极的制备及电催化研究 [J]. 东北师大学报 (自然科学版), 2002, 34(1): 117-120.
- [8] 胡长文,甄慧,许林,等. 多金属氧酸盐的氧化性及氧化催化作用研究新进展 [J]. 分子科学学报, 1997,

- 13(1): 45-55.
- [9] 王路,周百斌,刘家仁. 抗癌多金属氧酸盐 [J]. 化学进展, 2013, 25(7): 1131-1141.
- [10] 刘术侠,王春玲,于森,等. 含有金刚烷胺的多金属氧酸盐的合成和抗流感病毒活性 [J]. 化学学报, 2005, 63(12): 1069-1074.
- [11] 陈丙年,冯珍鸽,王力. 含硅多金属氧酸盐的抑菌作用 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(5): 1033-1036.
- [12] 甄如月,朱莉. 多金属氧酸盐及其衍生物在药物方面的研究进展 [J]. 南华大学学报(自然科学版), 2020, 34(2): 91-97.
- [13] 骆昱晖,杨菲菲,张宏. 多酸化合物的药学应用进展 [J]. 常州大学学报(自然科学版), 2014, 26(4): 23-29.
- [14] 宋芳源,丁勇,赵崇超. 多金属氧酸盐催化的水氧化研究进展 [J]. 化学学报, 2014, 72(2): 133-144.
- [15] 冯珍鸽. 多金属氧酸盐的制备及抑菌抑酶性能研究 [D]. 厦门:集美大学, 2011.
- [16] 胡长文,黄如丹. 多金属氧酸盐化学研究进展与展望 [J]. 无机化学学报, 2003, 19(4): 337-344.
- [17] 赵文秀,彭军,董顺福,等. 多金属氧酸盐抗艾滋病病毒活性研究进展 [J]. 中国医药导报, 2007(22): 25-26.
- [18] 谢杨林,刘霞,冯长根. 多金属氧酸盐抗肿瘤活性研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(3): 225-228.
- [19] VINCENT R R, APPUKUTTAN D, VICTOR D J, et al. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus [J]. European Journal of Dentistry, 2018, 12(2): 225-231.
- [20] 马晶,吴东红,柳杰,等. Graves病患者血清氧化应激水平的变化 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5890-5892.
- [21] 毛刘锋. 内质网应激在2型糖尿病动脉粥样硬化小鼠脂肪肝形成中的机制探讨 [D]. 济南:山东师范大学, 2009.
- [22] 李馨. α -葡萄糖苷酶抑制剂 TD-01 和米格列醇的药物动力学研究 [D]. 长春:吉林大学, 2006.
- [23] 李雅珊. 靛玉红类 α -葡萄糖苷酶抑制剂的活性与机理研究 [D]. 天津:天津科技大学, 2016.
- [24] 中华医学会糖尿病分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [25] 郭凤霞,曾阳,陈振宁. 来源于天然产物的 α -葡萄糖苷酶抑制剂筛选研究进展概述 [J]. 青海师范大学学报(自然科学版), 2012, 28(1): 76-80.
- [26] 王志新,徐高磊,王延芬,等. 氧化应激和抗氧化剂在糖尿病并发症发生发展中可能的作用 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(4): 12-15.
- [27] 舒毅,钟历勇. 氧化应激与糖尿病 [J]. 东南大学学报(医学版), 2005(1): 64-67.
- [28] 杨前勇,邹大进. 糖尿病中的氧化损伤与抗氧化研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(增刊1): 8-10.
- [29] ZHAO C, LAI S S, WU D S, et al. miRNAs as regulators of antidiabetic effects of fucoidans [J]. eFood, 2019, 1(1): 1-10.
- [30] 谢春晓. 铁过载与2型糖尿病非酒精性脂肪肝病严重程度的关系探讨 [D]. 天津:天津医科大学, 2016.
- [31] 郭沛艳,于德民. 氧化应激在糖尿病神经病变中的作用 [J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2004(5): 8-10.
- [32] BROWNEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.
- [33] YAMAMOTO M, SUGIMOTO T. Advanced glycation end products, diabetes, and bone strength [J]. Current Osteoporosis Reports, 2016, 14(6): 320-326.
- [34] 裴庆. 胰岛素调控糖尿病创面血管周细胞功能及机制研究 [D]. 上海:上海交通大学, 2016.
- [35] RIUZZI F, SORCI G, SAGHEDDU R, et al. Rage in the pathophysiology of skeletal muscle [J]. Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle, 2018, 9(7): 1213-1234.
- [36] 万静,刘丽梅. 氧化应激—抗氧化系统与糖尿病肾病 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(增刊1): 18-20.
- [37] GRACEFFA V. Therapeutic potential of reactive oxygen species: state of the art and recent advances [J]. SIAS Technology, 2021, 26(2): 140-158.
- [38] IGHODARO O M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 108: 656-662.
- [39] SCHLEICHER E D, WEIGERT C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy [J]. Kidney

- International, 2000, 58: 13-18.
- [40] FIGUEROA-ROMERO C, SADIDI M, FELDMAN E L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy [J]. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2008, 9(4): 301-314.
- [41] REDDY P G, ANGAJALA G, MATHAROO N, et al. Vanadium cluster-based inorganic-organic covalent hybrids: synthesis, structure and *in vitro* antioxidant properties [J]. Chemistryselect, 2017, 2(34): 11235-11239.
- [42] REDDY P G, SATYANARAYANA V S V, DUBEY V, et al. $[P_2V_3W_{15}O_{62}]^{9-}$ cluster based covalent polyoxometalate-organic hybrid: synthesis, structure, self-assembly and *in vitro* antioxidant activities [J]. Inorganic Chemistry Communications, 2015, 56:65-68.
- [43] GONG L G, DING W Q, CHEN Y, et al. Inhibition of mitochondrial ATP synthesis and regulation of oxidative stress based on $\{SbW_8O_{30}\}$ determined by single-cell proteomics analysis [J]. Angewandte Chemie-International Edition, 2021, 60(15): 8344-8351.
- [44] UEDA T, OKUMURA T, TANAKA Y, et al. New electrochemical evaluation of the antioxidant capacity of beverages with polyoxometalates as redox probes [J]. Analytical Sciences, 2016, 32(8): 825-830.
- [45] YADAV N, SINGH S. Polyoxometalate-mediated vacancy-engineered cerium oxide nanoparticles exhibiting controlled biological enzyme-mimicking activities [J]. Inorganic Chemistry, 2021, 60(10): 7475-7489.
- [46] HEYLIGER C E, TAHILIANI A G, MCNEILL J H. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats [J]. Science, 1985, 227(4693): 1474-1477.
- [47] FILLAT C, RODRIGUEZGIL J E, GUINOVAR T J J. Molybdate and tungstate act like vanadate on glucose metabolism in isolated hepatocytes [J]. Biochemical Journal, 1992, 282:659-663.
- [48] FOSTER J D, YOUNG S E, BRANDT T D, et al. Tungstate: a potent inhibitor of multifunctional glucose-6-phosphatase [J]. FASEB Journal, 1998, 12(8): 125-132.
- [49] NOMIYA K, TORII H, HASEGAWA T, et al. Insulin mimetic effect of a tungstate cluster: effect of oral administration of homo-polyoxotungstates and vanadium-substituted polyoxotungstates on blood glucose level of STZ mice [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2001, 86(4): 657-667.
- [50] ILYAS Z, SHAH H S, AL-OWEINI R, et al. Antidiabetic potential of polyoxotungstates: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. Metallomics, 2014, 6(8): 1521-1526.
- [51] BALICI S, WANKEU-NYA M, RUSU D, et al. Ultrastructural analysis of *in vivo* hypoglycemic effect of two polyoxometalates in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Microscopy and Microanalysis, 2015, 21(5): 1236-1248.
- [52] 卢晶晶, 王瑞芳, 王力, 等. 轮型钼簇对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. 集美大学学报 (自然科学版), 2020, 25(4): 265-271.
- [53] 迟国祥. α -葡萄糖苷酶抑制剂的功能性研究 [D]. 厦门: 集美大学, 2020.

(责任编辑 马建华 英文审校 刘静雯)