# 抗糖尿病/抗AD钒配合物药物开发

**项目简介**

研发背景：糖尿病和老年痴呆症（Alzheimer’s disease, 简称 AD）是目前影响人类健康和社会发展的重大疾病。糖尿病和AD之间存在密切联系，因此AD也被某些研究者称为三型糖尿病。目前AD无药可治；而糖尿病已经有了很多的“血糖控制”药物。然而，糖尿病的真正危害不是高血糖，而是高血糖相关的糖尿病并发症。最新的研究表明，目前方式的严格血糖控制并不能给大多数病人带来降低糖尿病并发症的收益；相反，此类血糖控制可能带来低血糖和死亡率升高的风险。因此，美国医师协会(ACP)建议：大多数 2 型糖尿病患者的控制目标应该是糖化血红蛋白水平在7~8%之间（即平均血糖在8~11mM 范围）。而这一理想控糖并降低糖尿病并发症的目标可由钒配合物药物实现。

抗糖尿病钒配合物曾经在2009年前在美国进入二期临床研究。但由于美国金融危机影响和当时测试的钒配合物BEOV的潜在肾脏副作用，BEOV的开发在2009年终止。本研究室从2009年通过长期研究，成功解析了钒配合物药理作用和毒理作用的分子机制，通过理性药物设计，得到了VOdmada等系列新型具有自主知识产权的配合物，有效解决了以前钒配合物存在的问题。在多种二型糖尿病动物上具有良好的控糖和预防并发症的疗效，并且明显延长了动物的寿命。而在APPS1动物模型上，则能够有效抑制淀粉样蛋白对脑组织的损伤，成功维持动物的记忆和认知水平。

前景预测：VOdmada有望开发成功为I类口服抗糖尿病（而非仅仅控糖）新药，以及I类口服抗AD新药。开发策略可根据市场及FDA政策择优选择。

成果特点：VOdmada钒配合物抗糖尿病药物和已有的口服控糖药物相比。现有药物均以胰岛素及其信号通路为靶点，而钒配合物的抗糖尿病作用则以调节细胞应激响应为起点，发挥多种作用，主要包括：激活Hsp60-PPARγ-AMPK信号转导，发挥胰岛素增敏和促进脑、肌肉、脂肪、肝脏等组织的葡萄糖/脂肪代谢的作用。在此方面，钒配合物的作用相当于现有的药物二甲双胍和吡格列酮联用；调节未折叠蛋白响应，促进Grp78表达，进而发挥保护胰岛细胞和促进胰岛细 胞恢复的作用；调节线粒体应激，促进Grp75表达，进而发挥保护脑神经细胞作用；减肥和寿命延长作用（药理分子机制有待阐释）。

**项目团队**



杨晓达教授毕业于北京大学，获教育部新世纪优秀人才（2004）。中华预防医学会自由基医学专委会常委和 Journal of Inorganic Biochemistry、《中国稀土学报》（中英文版）、Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences 等编委。杨晓达教授主要从事细胞无机化学研究，致力于代谢性疾病相关的金属代谢和细胞信号转导，进而基于 ADMET-Act 一体化策略进行药物的理性设计和开发。

**应用范围**

二型糖尿病治疗； 一型糖尿病辅助治疗； AD 治疗以及糖尿病并发 AD 的预防。

**项目阶段**

已完成实验室阶段的研究(包括动物实验的药效、药代和毒性部分）。

**知识产权**

已申请相关专利。

**合作方式**

技术转让 、技术许可 、技术入股、合作开发。

**联系方式**

邮箱：[lixinran@bjmu.edu.cn](mailto:lixinran@bjmu.edu.cn)