

多金属氧酸盐抗肿瘤研究进展

甘强¹, 刘霞², 冯长根¹

1. 北京理工大学机电学院, 北京 100081

2. 中国农业大学理学院, 北京 100193

摘要 多金属氧酸盐以显著的抗肿瘤、抗病毒和抗菌等药物活性在药物化学领域引起广泛关注。利用其独特的结构可修饰性特点,可引入不同种类有机或无机基团,合成多种功能性化合物。研究人员对于合成高效低毒的多金属氧酸盐药物,阐明其药物作用机制做出了大量的研究工作。本文概述了近年来有机或有机金属多金属氧酸盐衍生物的抗肿瘤研究,重点阐述了多金属氧酸盐的抗肿瘤机制及生物学效应,包括氧化还原理论、核酸降解、诱导凋亡、诱导自噬性死亡、以及对机体免疫的影响,并展望了多金属氧酸盐抗肿瘤研究的发展方向。

关键词 多金属氧酸盐;抗肿瘤;氧化还原;细胞凋亡

中图分类号 R963, R979.1

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.31.012

Research Progress on Antitumor Effect of Polyoxometalates

GAN Qiang¹, LIU Xia², FENG Changgen¹

1. School of Mechatronical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

2. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract Polyoxometalates have attracted much attention in the field of medicine because of their good bioactivities, including antitumor, antibacterial and antiviral activities. With its unique characteristics in structure, polyoxometalates could be modified by introducing different types of organic or inorganic groups into their structure, to improve their stability and bioactivity. The synthesis of new polyoxometalates with high bioactivities and low toxicity is an issue widely studied. This paper reviews studies of polyoxometalates derivatives, the antitumor mechanism and the biological effects of polyoxometalates in recent years. Organic and organometallic derivatives have remarkable antitumor activities against several types of tumor cells. According to the oxidation-reduction theory, the antitumor activity of polyoxometalates is related with the oxidation-reduction property of polyanions, and the theory is well supported by many evidences. However, the nucleic acid degradation effect observed in the *in vitro* implies that polyoxometalates could suppress tumor growth by the interaction with DNA or RNA. Moreover, it is found that polyoxometalates have effects on apoptosis, autophagic cell death and the immune system in the process of tumor inhibition, where the apoptosis effect plays an important role in the antitumor activity of polyoxometalates.

Keywords polyoxometalates; antitumor; oxidation-reduction; apoptosis

0 引言

多金属氧酸盐(Polyoxometalates, POMs)是一种重要的金属氧簇化合物,由W, Mo等过渡金属与O结合形成多聚阴离子,与K⁺, NH₄⁺等平衡离子结合而成。POMs具有结构可修饰性强,毒副作用低,合成方法成熟、成本低廉等优点,在抗肿瘤、抗病毒和抗菌等药物化学领域有广泛研究^[1-3]。POMs的抗

肿瘤研究已有40多年历史,早期研究集中于(NH₄)₁₇Na[NaSb₅W₂O₈₆], (NH₃Pr)₆[Mo₇O₂₄]·3H₂O等少数几种化合物,近年来利用POMs独特的结构可修饰性特点^[4],研究人员在POMs中引入稀土元素^[5]、有机或有机金属基团,以及制备POMs纳米材料^[6-7],有效地提高了抗肿瘤活并降低其毒性。其中POMs有机和有机金属衍生物具有较好的生物相容性和肿瘤靶向

收稿日期:2011-05-16;修回日期:2011-10-08

基金项目:《科技导报》博士生创新研究资助计划项目(kjdb200902-11)

作者简介:甘强,博士研究生,研究方向为多酸抗肿瘤药物,电子信箱:ganqiang0@gmail.com;冯长根(通信作者),教授,研究方向为多酸药物化学和光催化作用,电子信箱:cgfeng@wuma.com.cn

性,是当前 POMs 抗肿瘤研究的重要内容。

明确药物作用机制是当前 POMs 抗肿瘤研究中的重要课题。1988 年 Yamase 等^[8]提出氧化还原假设,首次指出 POMs 的抗肿瘤活性与其多聚阴离子氧化性相关,近 10 年来抗肿瘤机理研究发展迅速,研究人员先后发现 POMs 具有诱导细胞凋亡,诱导自噬性死亡,影响机体免疫等多种生物效应^[9-11],以及 POMs 与酶、核酸等多种生物分子存在相互作用^[12-13],有望进一步揭示其抗肿瘤机制。2007 年谢杨林等^[14]对具有抗肿瘤活性的钨系和钼系的 POMs 进行了综述,但未对其抗肿瘤活性及其抗肿瘤机制进行分析,本文重点综述了有机和有机金属 POMs 衍生物的抗肿瘤活性,并对其氧化还原、核酸降解等抗肿瘤作用机制,以及凋亡、自噬性死亡等生物学效应进行了归纳总结。

1 POMs 抗肿瘤药物研究

1.1 POMs 有机衍生物

不同类型 POMs 与有机基团的结合方法有较大差别,同多钼酸盐可通过复分解或缩合反应,用有机基团取代多聚阴离子表面的 O 或 Mo=O,而钨酸盐衍生物可通过自组装反应,与具有强给电子能力、含大 π 共轭的有机基团形成配位,构造新型功能性化合物^[15]。

在多聚阴离子内部引入有机基团、或与氨基酸等小分子阳离子结合,可改变多聚阴离子表面氧原子的电荷密度,提高 POMs 与靶分子的结合活性,增强药物活性并降低毒性。含甘氨酸的磷钼酸盐(HGly)₄[HPMo₁₂O₄₀]₂·22H₂O 对 HeLa 细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)为 11.4 μ g/mL,而 H₃PMo₁₂O₄₀ 对 HeLa 细胞的 IC₅₀ 为 90 μ g/mL,说明结合甘氨酸后 POMs 的抗肿瘤活性提高^[16]。POMs 有机衍生物[NH₃(CH₂)₂NH(CH₂)₂NH₃][V₆O₁₄]^[17]和 (PPh)₂[Mo₃O₆(μ -O)₂-(2,5-DHBA)₂]^[18]也具有高抗肿瘤活性和低毒性。

POMs 结合药物分子的研究也值得关注。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是一种阻止肿瘤细胞嘧啶类核苷酸合成的抗代谢药物,对多种肿瘤有较好疗效,但毒副作用较大。把 5-FU 与 POMs 结合,得到的化合物 C₂₀H₁₉F₅N₁₀BW₁₂O₅₂ 对 SMMC-7721 细胞的抑制活性高于 5-FU,体内实验还表明, C₂₀H₁₉F₅N₁₀BW₁₂O₅₂ 和 5-FU 对小鼠的半数致死剂量(LD₅₀)分别为 1117.38 和 220mg/kg,说明 5-FU 结合钨钼酸后体内毒性降低^[19],结构类似的 POMs 抗肿瘤化合物有 C₁₂H₁₆N₆F₃SiW₁₂O₄₉^[20]、C₄H₄FN₂O₂H₂PW₁₂O₄₀·8H₂O^[21]和 C₄H₄FN₂O₂H₃SiW₁₂O₄₀·12H₂O^[3]。刘霞等^[22]合成了含磺胺的化合物(C₆H₉N₂O₂S)₃HP₂Mo₁₈O₆₂·15H₂O 和(C₆H₉N₂O₂S)₃HP₂Mo₁₅V₃O₆₂·8H₂O,两化合物对前列腺癌 PC-3M 的 IC₅₀ 分别为 38 和 11 μ g/mL,治疗指数分别为 12.07 和 26.82,当浓度低于 100 μ g/mL 时,化合物对人胚胎成纤维细胞无明显毒性。

1.2 POMs 有机金属衍生物

1978 年, Klemperer 等^[23]首次把环戊二烯钛(CpTi)³⁺(Cp= η^5 -C₅H₅)引入到 α -PW₁₁O₃₉ 骨架中,合成了有机金属化合物 α -

[(CpTi)H₃PW₁₁O₃₉]⁴⁺。近年来研究发现多种含 RSn, RGe, CpTi(R 为羧基、酯基或氰基)等有机金属基团的 Keggin 型杂多钨酸盐具有较高的抗肿瘤活性^[24-27]。

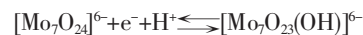
有机金属基团有利于 POMs 透过细胞膜进入肿瘤细胞内,增强 POMs 抗肿瘤活性。抗肿瘤化合物[Me₄N]₄H₅[(HOOCCH₂CH₂Ge)₃(SbW₉O₃₃)₂]在给药剂量为 52.20 μ g/mL 时,对 S180 细胞和 HeLa 细胞的抑制率分别为 99.30%和 98.81%,在体内实验中给药剂量为 25 μ g/mL 时,能使大鼠体内 S180 肿瘤重量减小 51.9%^[28]。有机锡衍生物[(R₁Sn)₃(PW₉O₃₄)₂]⁹⁻, [(R₁Sn)P₂W₁₇O₆₁]⁷⁻, [(R₂Sn)₃(PW₉O₃₄)₂]⁹⁻, [(R₂Sn)P₂W₁₇O₆₁]⁷⁻(R₁=CH₃OCCCH₂CH₂, R₂=CH₃OCCCH(CH₃)CH₂)中,含三取代基团的化合物对 SSMC-7721 细胞的抗肿瘤活性高于单取代化合物^[29]。

Cp₂TiCl₂ 等有机钛化合物具有抗肿瘤活性, Wang 等把 (CpTi)³⁺引入杂多钨酸盐中,先后合成了 [(CpTi)XW₉O₃₇]⁷⁻(X=Si, Ge, Ga, B)^[30-31], γ -[(CpM)₂SiW₁₀O₃₉]⁶⁻(M=Ti, Zr)^[32], 均能抑制 SSMC-7721 和 HeLa 肿瘤细胞。其中钴钨酸盐[CoW₁₁O₃₉(CpTi)]⁷⁻对 SSMC-7721 和 HeLa 细胞的 IC₅₀ 分别为 3.2 μ mol/L 和 11.5 μ mol/L。毒性实验表明, [CoW₁₁O₃₉(CpTi)]⁷⁻对小鼠灌胃给药的 LD₅₀ 为 2898mg/kg, 对外周血淋巴细胞和骨髓细胞的半数细胞毒性浓度分别为 442 μ mol/L 和 730 μ mol/L, 说明具有较低毒性^[33]。

2 POMs 抗肿瘤作用机制

2.1 POMs 抗肿瘤的氧化还原假设

同多钼酸盐(NH₃Pr)₆[Mo₇O₂₄]₃·3H₂O(简称 PM-8)对 Co-4 结肠癌、Meth-A 恶性肿瘤和 MX-1 人乳腺癌等具有广谱抗肿瘤活性,且抑制活性优于 5-FU 和尼莫司汀等抗肿瘤药物^[34]。Yamase 等^[8]研究表明,用 [NH₄]⁺和 K⁺替换 PM-8 的阳离子 [NH₃Pr]⁺不影响抗肿瘤活性,而化合物 [NH₃Pr]Cl 无抗肿瘤作用,说明多阴离子 [Mo₇O₂₄]⁶⁻对抗肿瘤活性起决定作用。在构效关系研究的基础上, Yamase 等^[8,34]提出氧化还原假设,认为 PM-8 在肿瘤细胞内发生氧化还原反应,生成同多钼酸盐 [NH₃Pr]₆[Mo₇O₂₃(OH)]·nH₂O(PM-17)杀伤肿瘤细胞, PM-17 在正常细胞中被重新氧化为 PM-8,对正常细胞产生毒性,反应式如下



对多种有机或有机金属 POMs 衍生物的研究也表明, POMs 的抗肿瘤活性与多聚阴离子的氧化还原性相关^[26,33,35]。氧化还原假设是 POMs 抗肿瘤领域首被广泛接受的理论,指出了 POMs 的氧化性与抗肿瘤活性之间的构象关系,推动 POMs 抗肿瘤研究进入系统性阶段,但未明确药物作用靶点。黄素单核苷酸(Flavin Mononucleotide, FMN)是线粒体呼吸链的电子载体,而该电子传递过程伴有 ATP 的生成。Yamase 等^[36-37]研究发现, POMs 能与 FMN 结合生成物质的量比为 1:1 的 [Mo₇O₂₄]⁶⁻-FMN 配合物,发生单电子还原反应,因此 PM-8 可能是通过结合 FMN 抑制 ATP 的合成,从而产生抗肿瘤作用^[37]。

2.2 POMs 与核酸的相互作用

抗肿瘤药物如铂类配合物等以 DNA 为主要分子靶标,通过与 DNA 碱基产生链内及链间交联, 阻断肿瘤细胞分裂而导致肿瘤细胞死亡。Yamase 等^[6]的早期研究发现 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 与质粒 pBR322 之间不能形成交联, 只存在较弱的相互作用。而近年来发现 POMs 对核酸具有体外降解活性, 而 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 等同多阴离子对磷酸二酯键的降解活性与其结构不稳定性有关。

$\beta\text{-K}_4\text{H}_3[\text{SiW}_9\text{O}_{37}(\text{CpTi})_3] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ 对 SSMC-7721 细胞和 HeLa 细胞均有抑制活性, 通过琼脂糖凝胶电泳检测表明, 该化合物在水溶液中能使小鼠基因组 DNA 发生降解, 改变质粒 DNA 构象, 其抗肿瘤能力与 DNA 降解活性有关^[33,38]。

2008 年起 Parac-Vogt 小组^[39-42]进行了大量研究发现, 多聚阴离子在体外条件下能使磷酸二酯键水解, 且多聚阴离子未被还原。双(对硝基苯基)磷酸酯(BNPP)和 2-羟丙基-p-硝基苯基磷酸二酯(HPNP)分别是 DNA 和 RNA 的模型化合物。 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 能使 BNPP 的磷酸二酯键水解, 生成对硝基苯磷酸酯, 反应过程中部分 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 转化为 $[\text{P}_2\text{Mo}_5\text{O}_{23}]^{6-}$, 且 Mo^{4+} 未被还原^[39]。研究还表明, $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$, $[\text{V}_4\text{O}_{12}]^{4-}$ 和 $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ 均能水解 HPNP 的磷酸二酯键^[40-41], $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ 对 BNPP 也有降解活性^[42], 反应结束后 Mo^{4+} 或 V^{5+} 均未被还原。多聚阴离子降解磷酸二酯键的活性与其在水溶液中的稳定性有关, $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 和 $[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]^{6-}$ 在水溶液中易失去部分金属氧簇结构, 与 BNPP 或 HPNP 结合后使磷酸二酯键发生水解^[42], 而 $[\text{W}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 在水溶液中较为稳定, 因而对 BNPP 或 HPNP 无降解活性^[40]。

3 POMs 抗肿瘤化合物的生物学效应

3.1 POMs 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞中正常的细胞凋亡失衡, 而通过诱导凋亡抑制肿瘤, 是当前抗肿瘤药物研发和治疗肿瘤的重要策略。Ogata 等^[9,11,43]用 PM-8 和 PM-17 分别作用 AsPC-1 胰腺癌细胞和 MKN45 胃癌细胞, 发现肿瘤细胞出现凋亡小体和 DNA ladder 等凋亡特征, 说明 PM-8 和 PM-17 均能诱导肿瘤细胞凋亡。PM-17 作用肿瘤细胞 48h 后, AsPC-1 和 MKN-45 细胞的凋亡率分别为 23.1% 和 77.8%, 且凋亡调控蛋白 caspases-3 被激活^[11]。

细胞凋亡信号传递主要包括死亡受体诱导的凋亡途径和线粒体凋亡途径, 前者被包含凋亡刺激的外在信号激活, 后者由内在信号激活, 如化学试剂造成 DNA 损伤和氧化应激等。结合氧化还原假设, Yanagie 等^[44]推测 PM-8 诱发了肿瘤凋亡的线粒体途径, 即 PM-8 在细胞内与 FMN 结合, 阻断线粒体中电子传递过程, 从而抑制 ATP 生成, 刺激凋亡信号传递并激活凋亡蛋白 caspases-3, 诱发肿瘤细胞凋亡。

值得注意的是, $(\text{GlyH})_4\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_8(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2)_2[\text{SiW}_9\text{Ti}_3\text{O}_{40}]$ 和 $\text{Na}_4\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6\text{V}_{10}\text{O}_{28} \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ 在诱导肿瘤凋亡的同时, 还能阻断肿瘤细胞周期于 G₁/S 期或 S 期^[45-47], 提示 POMs 化合物的诱导凋亡作用与细胞周期阻断作用之间可能存在

联系。

3.2 POMs 诱导肿瘤细胞自噬性死亡

自噬性死亡是有别于凋亡的另一种细胞程序性死亡方式, 其形态特征是细胞内生成包裹胞质组分和细胞器的自噬体囊泡, 随后自噬体囊泡与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 其中的蛋白质、核酸等组分在溶酶体作用下降解。Ogata 等^[11]分别将 IC₅₀ 浓度的 PM-8 和 PM-17 作用于 AsPC-1 细胞和 MKN45 细胞 24h 后, 电子显微镜检测两种肿瘤中出现大量囊泡和自噬体等形态学变化。

LC3 是哺乳动物微管偶联蛋白, 修饰后成为膜结合蛋白 LC3-II, LC3-II 定位于自噬体, 是自噬体的标志分子。通过编码 GFP-LC3 蛋白的质粒转染实验和 Western blot 检测发现, PM-17 作用 AsPC-1 和 MKN45 肿瘤细胞后, 肿瘤细胞中 LC3 和 LC3-II 表达均增加, 说明 PM-17 能诱发 AsPC-1 细胞和 MKN45 细胞的自噬性死亡^[11]。

3.3 POMs 的免疫调节作用

除了直接杀伤肿瘤细胞, POMs 还可能通过提高机体的免疫力而发挥其抗肿瘤作用。 $\alpha\text{-K}_8\text{H}_2(\text{SiW}_9\text{Ti}_3\text{O}_{40}) \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ (简称 $\alpha\text{-Ti}_3$) 对 H22 肝癌等多种肿瘤均有抑制活性, 刘娅等^[48]首次通过免疫学检测表明, $\alpha\text{-Ti}_3$ 在抗肿瘤的同时, 还能增强胸腺细胞自发掺入量和脾细胞对 ConA 的反应性, 促进脾细胞 S 期 DNA 的合成, 提高机体的免疫机能。实验发现, 具有抗肿瘤活性的 $\text{K}_8(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2)_2[\text{SiW}_9\text{Ti}_3\text{O}_{40}]$ 能提高小鼠淋巴细胞转化功能, 增强 NK 细胞的活性^[46]。

CD39 是一种 ATP 双磷酸酶, 能使 ATP 和 ADP 水解为 AMP, 在调节性 T 细胞和血管内皮细胞中均有表达, 而 CD4⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞表达的 CD39 能抑制 NK 细胞的抗肿瘤免疫应答^[49]。2006 年, Müller 等^[13]发现具有抗肿瘤活性的 $\text{K}_8\text{H}_2[\text{TiW}_{11}\text{CoO}_{40}]$ 对 CD39 具有较强体外抑制活性, 抑制常数 K_i 为 $0.140\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Sun 等^[10]的进一步研究表明, POMs 能显著抑制 WT 小鼠中黑色素瘤增殖, 但是对 CD39 基因敲除小鼠的黑色瘤无抑制作用, 说明 POMs 可能通过抑制 CD39 活性影响机体抗肿瘤免疫功能。该研究有助于揭示 POMs 免疫调节作用的分子机制。

4 结论与展望

以 POMs 为母体合成结构新颖的功能性化合物, 已成为 POMs 化学的研究热点。近年来 POMs 抗肿瘤研究取得较大进展, 多种 POMs 衍生物表现出优异的活性, POMs 还与多种生物分子存在相互作用, 而 POMs 的多种生物学效应表明其抗肿瘤作用可能存在多种影响因素, 所以为准确反映 POMs 的药物作用机制, 需要考虑到各种生物学效应的影响。当前 POMs 抗肿瘤基础研究还存在诸多不足, 如药物代谢动力学和毒性作用机制方面鲜见报道, 抗肿瘤机制不明确等。因此, 阐明 POMs 结构与药物活性或毒性之间的关系, 明确药物作用靶点, 通过现代药物设计筛选出高效低毒的抗肿瘤药物, 是将来 POMs 抗肿瘤的研究重点。

参考文献 (References)

- [1] Rhule J T, Hill C L, Judd D A, *et al.* Polyoxometalates in medicine[J]. *Chemical Reviews*, 1998, 98(1): 327-357.
- [2] 冯长根, 熊宇迪, 刘霞. 钨磷(硅)酸磺胺盐电荷转移配合物的合成、光谱学与抗菌活性[J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(6): 1441-1445.
Feng Changgen, Xiong Yudi, Liu Xia. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, 30(6): 1441-1445.
- [3] Feng C G, Wang S S, Liu X. Synthesis, spectral characteristics and antitumor activity of tungstosilicic polyoxometalate containing 5-fluorouracil[J]. *Polish Journal of Chemistry*, 2009, 83(12): 2079-2087.
- [4] Proust A, Thouvenot R, Gouzerh P. Functionalization of polyoxometalates: Towards advanced applications in catalysis and materials science [J]. *Chemical Communications*, 2008(16): 1837-1852.
- [5] Liu J F, Chen Y G, Meng L, *et al.* Synthesis and characterization of novel heteropoly-tungstoarsenates containing lanthanides $[\text{LnAs}_4\text{W}^{40}\text{O}_{140}]^{25-}$ and their biological activity[J]. *Polyhedron*, 1998, 17(9): 1541-1546.
- [6] Menon D, Thomas R T, Narayanan S, *et al.* A novel chitosan/polyoxometalate nano-complex for anti-cancer applications [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 84(3): 887-893.
- [7] Wang X H, Li F, Liu S, *et al.* New liposome-encapsulated-polyoxometalates: Synthesis and antitumoral activity [J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2005, 99(2): 452-457.
- [8] Yamase T, Fujita H, Fukushima K. Medical chemistry of polyoxometalates. Part I. Potent antitumor activity of polyoxomolybdates on animal transplantable tumors and human cancer xenograft[J]. *Inorganica Chimica Acta*, 1988, 151(1): 15-18.
- [9] Ogata A, Mitsui S, Yanagie H, *et al.* A novel anti-tumor agent, polyoxomolybdate induces apoptotic cell death in AsPC-1 human pancreatic cancer cells[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2005, 59(5): 240-244.
- [10] Sun X, Wu Y, Gao W, *et al.* CD39/ENTPD1 expression by CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells promotes hepatic metastatic tumor growth in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 1030-1040.
- [11] Ogata A, Yanagie H, Ishikawa E, *et al.* Antitumour effect of polyoxomolybdates: Induction of apoptotic cell death and autophagy in *in vitro* and *in vivo* models[J]. *British Journal of Cancer*, 2008, 98(2): 399-409.
- [12] Seko A, Yamase T, Yamashita K. Polyoxometalates as effective inhibitors for sialyl- and sulfotransferases [J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009, 103(7): 1061-1066.
- [13] Müller C E, Iqbal J, Baqi Y, *et al.* Polyoxometalates—a new class of potent ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase (NTPDase) inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(23): 5943-5947.
- [14] 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.
Xie Yanglin, Liu Xia, Feng Changgen. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2007, 34(3): 225-228.
- [15] Proust A, Villanneau R. Functionalization of polyoxometalates: Achievements and perspectives [M]/Pope M T, Müller A. Polyoxometalate chemistry: From topology via self-assembly to applications. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001: 23-38.
- [16] Han Z B, Chang Y P, An H Y, *et al.* Synthesis, crystal structure and biological activity of a novel amino acid salt $(\text{HGly})_4[\text{HPMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ [J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2003, 19(1): 15-19.
- [17] Fu P P, Wang X L, Wang E B, *et al.* Synthesis, structure characterization and biological activity of layered vanadium oxides $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3][\text{V}_6\text{O}_{14}]$ [J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2005, 21(5): 509-511.
- [18] Thomadaki H, Karaliota A, Litos C, *et al.* Enhanced antileukemic activity of the novel complex 2,5-dihydroxybenzoate molybdenum (VI) against 2,5-dihydroxybenzoate, polyoxometalate of Mo(VI), and tetraphenylphosphonium in the human HL-60 and K562 leukemic cell lines[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(6): 1316-1321.
- [19] 李娟, 李静, 齐燕飞, 等. 12-钨硼酸 5-氟尿嘧啶盐的合成及抗癌活性研究[J]. *高等学校化学学报*, 2004, 25(6): 1010-1012.
Li Juan, Li Jing, Qi Yanfei, *et al.* *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2004, 25(6): 1010-1012.
- [20] Li J, Wu X Y, Li J, *et al.* A novel 5-fluorouracil salt of 12-silicatungstic acid: Synthesis, structure characterization and antitumor activity [J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 2005, 21(2): 127-130.
- [21] 王帅帅, 刘霞, 冯长根. 含有 5-氟尿嘧啶的多金属氧酸盐的合成及光谱研究[J]. *北京理工大学学报*, 2009, 29(2): 160-163.
Wang Shuashuai, Liu Xia, Feng Changgen. *Transactions of Beijing Institute of Technology*, 2009, 29(2): 160-163.
- [22] 刘霞, 赵军, 冯长根. 含有磺胺的多金属氧酸盐的合成及抑制前列腺癌细胞 PC-3M 作用的研究[J]. *化学学报*, 2006, 64(19): 1988-1992.
Liu Xia, Zhao Jun, Feng Changgen. *Acta Chimica Sinica*, 2006, 64(19): 1988-1992.
- [23] Ho R K C, Klempner W G. Polyoxoanion supported organometallics: Synthesis and characterization of $\alpha\text{-}[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ti}(\text{PW}_{11}\text{O}_{39})]^{+}$ [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1978, 100(21): 6772-6774.
- [24] Wang X H, Dai H C, Liu J F. Synthesis and characterization of organotin-substituted heteropoly tungstosilicates and their biological activity I [J]. *Polyhedron*, 1999, 18(17): 2293-2300.
- [25] Wang X H, Dai H C, Liu J F. Synthesis, properties and biological activity of organotin decatungstophosphates, Part 2[J]. *Transition Metal Chemistry*, 1999, 24(5): 600-604.
- [26] 刘景福, 王晓红, 孙振刚, 等. 有机和有机金属多酸化合物生物活性研究[J]. *应用化学*, 2001, 18(5): 357-359.
Liu Jingfu, Wang Xiaohong, Sun Zhengang, *et al.* *Chinese Journal of Applied Chemistry*, 2001, 18(5): 357-359.
- [27] Li J X, Tan R X, Li R, *et al.* Syntheses, properties and biological activity of organogermanium substituted heteropolytungstates[J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2007, 10(2): 216-219.
- [28] Li J X, Zhai F Y, Wang X H, *et al.* Synthesis and biological activity of triorganogermanium substituted heteropolytungstates [J]. *Polyhedron*, 2008, 27(4): 1150-1154.
- [29] Wang X H, Liu J F. Synthesis and characterization of organotin substituted heteropolytungstophosphates and their biological activity[J]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2000, 51(1): 73-82.
- [30] Wang X H, Liu J F, Chen Y G, *et al.* Synthesis, characterization and biological activity of organotitanium substituted heteropolytungstates[J]. *Dalton Transactions*, 2000(7): 1139-1142.
- [31] Wang X H, Li J X, He J H, *et al.* Synthesis, properties and biological activity of organotitanium substituted heteropolytungstates [J]. *Metal Based Drugs*, 2001, 8(4): 179-182.
- [32] Wang X H, Liu J T, Li J X, *et al.* Synthesis, characterization and *in vitro* antitumor activity of diorganometallo complexes γ -Keggin anions [J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2001, 4(7): 372-374.
- [33] Wang X H, Liu J F, Li J X, *et al.* Synthesis and antitumor activity of cyclopentadienyltitanium substituted polyoxotungstate $[\text{CoW}_{11}\text{O}_{39}(\text{CpTi})]^{7-}$ $(\text{Cp}=\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ [J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2003, 94 (3): 279-

- 284.
- [34] Yamase T. Polyoxometalates for molecular devices: Antitumor activity and luminescence[J]. *Molecular Engineering*, 1993, 3(1-3): 241-262.
- [35] Li J, Qi Y F, Li J, et al. Heteropolymolybdate-amino acid complexes: Synthesis, characterization and biological activity [J]. *Journal of Coordination Chemistry*, 2004, 57(15): 1309-1319.
- [36] Tomita K, Yamase T, Shishido K. Medical chemistry of polyoxometalates. part 2: Enzymatic study on binding of heptamolybdate to DNA[J]. *Inorganica Chimica Acta*, 1989, 157(2): 167-169.
- [37] Yamase T, Tomita K. Medical chemistry of polyoxometalates. Part 3. Electrochemical study of a 1:1 polyoxomolybdate-flavin mononucleotide complex in aqueous solutions[J]. *Inorganica Chimica Acta*, 1990, 169(2): 147-150.
- [38] 李建新, 王英, 王晓红, 等. β - $K_4H_3[SiW_9O_{37}(CpTi)_3] \cdot 11H_2O$ 环戊二烯钛多酸衍生物与 DNA 作用研究 [J]. 高等学校化学学报, 2003, 24(2): 214-215.
Li Jianxin, Wang Ying, Wang Xiaohong, et al. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2003, 24(2): 214-215.
- [39] Cartuyvels E, Absillis G, Parac-Vogt T N. Questioning the paradigm of metal complex promoted phosphodiester hydrolysis: $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ polyoxometalate cluster as an unlikely catalyst for the hydrolysis of a DNA model substrate[J]. *Chemical Communications*, 2008(1): 85-87.
- [40] Absillis G, Cartuyvels E, Van Deun R, et al. Hydrolytic cleavage of an RNA-model phosphodiester catalyzed by a highly negatively charged polyoxomolybdate $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ cluster[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(51): 17400-17408.
- [41] Steens N, Ramadan A M, Parac-Vogt T N. When structural and electronic analogy leads to reactivity: the unprecedented phosphodiesterase activity of vanadates [J]. *Chemistry Communications*, 2009(8): 965-967.
- [42] Steens N, Ramadan A M, Absillis G, et al. Hydrolytic cleavage of DNA-model substrates promoted by polyoxovanadates [J]. *Dalton Transactions*, 2010(2): 585-592.
- [43] Mitsui S, Ogata A, Yanagie H, et al. Antitumor activity of polyoxomolybdate, $[NH_3Pr]_6 [Mo_7O_{24}] \cdot 3H_2O$, against, human gastric cancer model[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006, 60(7): 353-358.
- [44] Yanagie H, Ogata A, Mitsui S, et al. Anticancer activity of polyoxomolybdate[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006, 60(7): 349-352.
- [45] 张学军, 常雅萍, 刘建辉, 等. 甘氨酸-钼磷酸盐抗肿瘤作用的机理研究[J]. 免疫学杂志, 2002, 18(5): 404-405.
Zhang Xuejun, Chang Yaping, Liu Jianhui, et al. *Immunological Journal*, 2002, 18(5): 404-405.
- [46] 张松龄, 梅少林, 常雅萍, 等. 三取代型钛钨硅酸盐体内抑瘤效应的免疫机制探讨[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(5): 650-652.
Zhang Songlin, Mei Shaolin, Chang Yaping, et al. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2005, 21(5): 650-652.
- [47] Zhai F Y, Wang X H, Li D L, et al. Synthesis and biological evaluation of decavanadate $Na_4Co(H_2O)6V_{10}O_{28} \cdot 18H_2O$ [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2009, 63(1): 51-55.
- [48] 刘娅, 谢林, 刘景福, 等. 九钨三钛硅酸盐抗肿瘤作用及其机理研究 [J]. 白求恩医科大学学报, 1999, 25(3): 241-243.
Liu Ya, Xie Lin, Liu Jingfu, et al. *Journal of Norman Bethune University of Medical Science*, 1999, 25(3): 241-243.

(责任编辑 岳臣)

· 学术动态 ·

“第五届构造地质与地球动力学 学术研讨会”征文



由中国地质大学(武汉)、中国地质学会构造地质学与地球动力学专业委员会及国家自然科学基金委员会地球科学部主办, 2012年3月30日—4月1日在武汉市召开“第五届构造地质与地球动力学学术研讨会”。

征文范围: 板块构造和全球动力学; 大陆克拉通、前寒武纪构造与超大陆演化; 造山带构造过程与动力机制 1 中亚造山带、2 青藏高原、3 中央造山带; 3-4 华南造山带; 大陆深俯冲和超高压变质作用; 中国中生代构造与动力学; 构造地貌、活动构造、地震与灾害; 大陆深部构造、岩石流变学与构造模拟; 盆地构造与能源; 矿田构造与成矿作用。

论文截止日期: 2012年2月15日。

联系电话: 15007153443。

电子信箱: jfzhang@cug.edu.cn。

大会网站: <http://dxy.cug.edu.cn/ssg2012/>。