

多金属氧酸盐抗肿瘤活性研究进展

谢杨林¹综述,刘 霞²,冯长根¹审校

关键词:多金属氧酸盐;抗肿瘤活性

中图分类号:O635.2; R979.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)03-0225-04

0 引言

多金属氧酸盐是一类具有空间网络结构的多核金属-氧簇合物,由过渡金属离子(如 W、V、Mo 等)与氧高度聚合形成^[1]。含一类酸酐的多金属氧酸盐叫同多化合物,含两类或两类以上酸酐的叫杂多化合物。1826 年, Berzerius 用钼酸铵和磷酸合成了历史上第一个杂多化合物——12-钼磷酸铵 $(\text{NH}_4)_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ 。1864 年, Marignac 合成了 12-钨硅酸 $\text{H}_4[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, 从而真正开拓了多酸研究的新时代^[2]。经过百余年的发展,多金属氧酸盐已广泛应用于工业催化、药物化学、材料化学等领域中。在药物化学上的应用研究主要集中在抗肿瘤、抗病毒、抗艾滋病、抗血凝和抗风湿等方面,本文着重概述钨系、钼系多金属氧酸盐抗肿瘤活性的研究进展。

1 钨系

1.1 一般的钨系杂多化合物

1971 年, Raynaud 等^[3]在体外试验中,首次发现杂多阴离子 $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 能够抑制 MoMSV(莫罗尼氏鼠科肉瘤病毒)在胚胎鼠纤维原细胞中的转移活动。

1972 年, Michelon 等报道了一种穴状结构的铈钨酸盐杂多化合物 $(\text{NH}_4)_{17}\text{Na}[\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]$ (代号为 HPA-23) 对病毒的 DNA、RNA 聚合酶具有抑制作用^[4]。1974 年, Jasmin 等^[5]发现 HPA-23 能够抑制由病毒诱发的肿瘤,用 HPA-23 治疗感染了 FLV(血友白血病病毒)的小鼠,可使小鼠脾重减轻,增加平均延活时间;还能使预种了 MoMSV 的新生小鼠身上的肿瘤延迟出现。

从 1973 年到 1984 年的十余年间,对多酸的研究主要集中在几种多钨酸上,并相继发现 $[\text{BW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 、 $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ 、 $[\text{As}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$ 等杂多阴离

子在体外和体内实验条件下,均表现出较高的抗病毒和抗肿瘤活性^[1]。

1985 年, HPA-23 在法国和美国被应用于临床治疗艾滋病时,发现其不仅抗病毒活性低,而且还伴有明显的肝脏毒性、肾脏毒性和血小板减少等副作用,于是停止了临床的使用^[6]。为了寻找到高效、低毒的药物,人们利用多酸的分子多样性和可修饰性,向杂多化合物中引入稀土元素和有机基团,发现修饰后的杂多化合物具有较高的生物活性和较低的毒副作用。

1.2 含稀土元素的钨系杂多化合物

1996 年刘景福等^[7]报道,稀土杂多化合物 $\text{A}_m[\text{XW}_{10}\text{O}_{36}]$ (A 为碱金属离子、 H^+ 、 NH_4^+ 等, X 为稀土元素) 具有抑制 Meth-A (肉瘤) 和 MX-1 (肺癌) 的抗肿瘤活性和低的毒性,以 100 mg/kg 的 $\text{Na}_9[\text{EuW}_{10}\text{O}_{38}]$ 对植有 Meth-A 的小鼠用药 14 天后,肿瘤重量为 1 186.4 μg , 平均成活期为 31.8 天;而空白对照组肿瘤重量为 2 676.0 μg , 平均成活期为 25.9 天。以 100 mg/kg 的 $\text{Na}_9[\text{GdW}_{10}\text{O}_{38}]$ 对植有 MX-1 的小鼠用药 10 天后,肿瘤体积为 783.2 mm^3 , 停药后第 15 天为 1 098.6 mm^3 ; 而空白对照组对应数据分别为 1 818.2 mm^3 和 4 021.5 mm^3 。显然,停药后药物仍维持着较强的抑制肿瘤增殖的作用。

2000 年刘景福等^[8]又研究了穴状稀土杂多阴离子 $[\text{TbAs}_4\text{W}_{40}\text{O}_{140}]^{25-}$ 及 $[\text{PrSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]^{16-}$ 的钾盐、铵盐在体外、体内实验条件下的抗肿瘤活性。 $\text{TbAs}_4\text{W}_{40}$ 和 $\text{PrSb}_9\text{W}_{21}$ 对 H_{22} (小鼠肝癌细胞)、 B_{16} (小鼠黑色素瘤细胞) 及 HL-60 (人早幼粒白血病细胞) 具有明显的体外抑瘤效应: 当 $\text{TbAs}_4\text{W}_{40}$ 和 $\text{PrSb}_9\text{W}_{21}$ 的浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 对 H_{22} 的抑制率分别为 61.0% 和 84.1%, 对 B_{16} 的抑制率分别为 40.4% 和 53.7%; 而当它们的浓度为 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 对 HL-60 的抑制率就分别达到 35% 和 62%。细胞浓度为 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 时, $\text{EuAs}_4\text{W}_{40}$ 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 剂量组对乳腺癌活体细胞的抑制率为 57%, $\text{TbAs}_4\text{W}_{40}$ 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 剂量组对直肠癌活体细胞的抑制率为 65%。 $\text{TbAs}_4\text{W}_{40}$ 和 $\text{PrSb}_9\text{W}_{21}$ 还可使体内植有 S_{180} (腹水型肉瘤细胞) 和 H_{22} 的小鼠肿瘤重量明显减轻 37.2% 以上,

收稿日期:2006-02-28;修回日期:2006-05-27

作者单位:1. 100081 北京理工大学新医药研究开发中心;2. 中国农业大学理学院

通讯作者:冯长根

作者简介:谢杨林(1981-),男,硕士,主要从事多酸药物化学的研究

显示出了较好的体内抑瘤作用。

1.3 含有机基团的钨系杂多化合物

2002 年 Sun 等^[9]经空穴聚氧合阴离子与 PhP(S)Cl₂ 或 C₆H₁₁P(S)Cl₂ 反应,合成了有机硫代磷酸聚氧合钨酸盐 R₂[XW₁₁O₃₉]ⁿ⁻、R₂[P₂W₁₇O₆₁]⁶⁻、R₂[PW₉O₃₄]⁵⁻(X = P、Si、Ge、B、Ga 等,R = PhP(S)、C₆H₁₁P(S))等系列化合物,它们均表现出一定的抗真菌(如酵母菌)和抗肿瘤(如乳腺癌)活性。

2002 年 Wang 等^[10]合成 Keggin 型有机金属取代多金属氧酸盐的异构体 K₄H₃[(CH₃CO₂CH₂CH₂Sn)₃(-GeW₉O₃₇)]·10H₂O,并进行抗肿瘤活性研究,发现拥有相同聚阴离子和有机金属基团的化合物,不论是有机金属单取代、多取代还是形成夹心结构的化合物,其抗肿瘤活性的强弱与聚阴离子的氧化能力是一致的。该研究为进一步合成具有高效抗肿瘤活性的杂多化合物提供了理论依据。

2003 年 Wang 等^[11]制备了一种新的杂多钨酸盐 [CoW₁₁O₃₉(CpTi)]⁷⁻(Cp = η^5 -C₅H₅)。当用药量为 15mg/kg 时,对 SSMC-7721(肝癌细胞)的抑制率为 41.9%;当用药量为 200mg/kg 时,对 HL-60 和 HLC(肺癌细胞)的抑制率分别为 72.2%、61.7%,可见化合物对这 3 种癌细胞均有显著的抑制作用。同时这种化合物的 LD₅₀ 为 2 898mg/kg,LD₅₀ 95%可信区间为 2 797~3 004 mg/kg,属低毒类化合物。

2004 年张澜萃等^[12]以体外培养的 HL-60、B₁₆ 为靶细胞,采用³H-TdR 掺入法观察了 3 种有机膦杂多化合物 [Bu₄N]₄H[PhP(S)]₂[GaW₁₁O₃₉]、[Bu₄N]₅K[PhP(S)]₂[P₂W₁₇O₆₁]和 [Bu₄N]₃H[PhP(S)]₂[SiW₁₁O₃₉]对 HL-60 和 B₁₆ 的抑制作用。结果表明:(1)3 种有机膦杂多化合物对 HL-60 和 B₁₆ 均有较好的抑制作用,且随着化合物浓度的增大,抑制作用增强;(2)在同一浓度下,[Bu₄N]₅K[PhP(S)]₂[P₂W₁₇O₆₁]对 HL-60 的抑制作用大于 B₁₆,而 [Bu₄N]₃H[PhP(S)]₂[SiW₁₁O₃₉]对 B₁₆ 的抑制作用大于 HL-60。

1.4 纳米尺寸的钨系杂多化合物

2003 年王晓红等^[13]首次利用现代制药技术中的纳米技术,以杂多化合物 -K₈H₆[Si₂W₁₈Ti₆O₇₇](简记为 -Si₂W₁₈Ti₆)和脂质体合成了平均粒径为 76nm,分布在 60~150nm 之间的 -Si₂W₁₈Ti₆脂质体纳米粒子。用微量细胞培养四氮唑(MTT)法测定了不同粒径的纳米粒子在体外对 HeLa(人宫颈癌细胞)和 HL-60 的抗肿瘤活性,结果发现多金属氧酸盐形成脂质体纳米粒子后,由于受到脂质体双分子层的保护而提高了稳定性、活性和靶向性,降低

了其毒副作用。-Si₂W₁₈Ti₆为 50μg/ml 时,对 HeLa 的抑制率为 66.3%;在纳米脂质体中,-Si₂W₁₈Ti₆为 8.09 μg/ml,粒径为 150nm 时,抑制率达到 70.4%,相同浓度下粒径为 60nm 时,抑制率可达到 100%。显然,多酸脂质体纳米粒子的抗肿瘤活性大大高于多金属氧酸盐。

2003 年他们又发现^[14],淀粉在水中膨胀具有凝胶的特性,有助于它在人体内的分布运转和在病变区的浓集。利用反相微乳液聚合方法^[15],以可溶性淀粉和实验中合成的 K₆H₂[CoW₁₁TiO₄₀]·12H₂O(简记为 CoW₁₁Ti)为基本试剂,三氯氧磷为交联剂,制备了平均粒径为 50 nm,分布在 22.8~100 nm 之间的 CoW₁₁Ti/淀粉纳米复合物。由于受到淀粉纳米粒子的保护,多酸化合物的酸碱稳定性提高。用 MTT 法测定了纳米复合物对 HeLa 和 HL-60 的体外抗肿瘤活性。在复合物中,CoW₁₁Ti 为 13.2μg/ml 时,对 HeLa 和 HL-60 的抑制率都达到 100%;而单纯的 CoW₁₁Ti 在 50μg/ml 时,抑制率仅分别为 69.4%和 76.2%。所以,该纳米复合物比多金属氧酸盐的抗肿瘤活性高。

1.5 生物活性显著的钨系杂多化合物

2004 年 Botto 等^[16]报道,含钒、钼、钨的杂多化合物是一类具有多种重要的生物活性的聚阴离子化合物,如抑制特定的生物酶、抗病毒、抗肿瘤等。在水溶液中,由 Na₈H[PW₉O₃₄]·24H₂O(II)、CoCl₂和过量 KCl 制得了 K₁₀[(PW₉O₃₄)₂Co₄(H₂O)₂](I),研究了其对 UMR₁₀₆(小鼠骨肉瘤细胞)和 MC₃T₃E₁(颅造骨细胞)增殖的生物活性。结果表明,化合物(II)不能抑制 UMR₁₀₆的增殖,对 MC₃T₃E₁还有促使增殖的作用,而化合物(I)对这两种肿瘤细胞的增殖都表现出很强的抑制作用。因此,化合物(I)有可能用作抗肿瘤药物。

2004 年 Sun 等^[17]报道了用荧光光谱和 CD 光谱研究在 Keggin 型杂多化合物 K₅[SiW₁₁O₃₉]Co(简记为 KSiWCo)和人类基本纤维原细胞生长因子 bFGF 之间的交互作用。结果表明:KSiWCo 对 bFGF 的粘合使得 bFGF 发生构象改变。细胞增殖化验显示在较低摩尔比率内,KSiWCo 会刺激 bFGF 的有丝分裂活性;在较高摩尔比率内,KSiWCo 会抑制 bFGF 的有丝分裂活性。因此,KSiWCo 用作抗肿瘤药物有着潜在的可能性。

2004 年李娟等^[18]报道,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,但该药毒副作用较大,使其临床应用受到一定限制。以 5-Fu 为有机分子给体,借助分子自组装,在室温下与杂多钨酸盐 K₅[BW₁₂O₄₀]·nH₂O(简记为 KBW)发生反

应,合成了具有 Keggin 结构的 $C_{20}H_{19}F_5N_{10}[BW_{12}O_{52}]$ (简记为 WBF),并通过 MTT 法对该化合物进行了体外抗 SSMC-7721 的活性研究。当浓度为 $1.29\mu\text{mol/L}$ 时,对 SSMC-7721 的抑制率达到 50% 以上;WBF 对 SSMC-7721 的 IC_{50} 低于对照组 5-Fu 和 KBW,表明 5-Fu 与 KBW 形成的 WBF 具有协同的抗肿瘤活性。急性毒性实验表明,WBF 对小鼠的 LD_{50} 为 1117.38 mg/kg , $LD_{50} 95\%$ 可信区间为 $911.59 \sim 1369.6\text{ mg/kg}$,最大耐受剂量为 500 mg/kg ,绝对致死剂量为 2500 mg/kg 。与 5-Fu 的毒性(小鼠 1 次灌胃给药的 LD_{50} 为 220 mg/kg)相比,5-Fu 与 KBW 形成 WBF 后使 5-Fu 的毒性降低。所以 WBF 具有较高的抗肿瘤活性和较低的毒性。

2 钼系

2.1 钼系同多、杂多化合物

1988 年 Yamase 等^[19]发现 $(NH_3Pr^I)_6[Mo_7O_{24}] \cdot 3H_2O$ (代号为 PM-8) 具有较好的体内抗肿瘤活性且无细胞毒性。1993 年 Yamase^[20]报道,PM-8 对于 Meth-A、MX-1、MM-46 (乳腺癌)、Co-4 (结肠癌)、OAT (肺癌) 等均具有较大的抑制作用。例如,PM-8 对 Meth-A 和 MM-46 的抑制率达 80%,对移植于鼠的 MX-1 抑制率达 73%。

1996 年刘术侠等^[21]采用 MTT 法,检测了不同种类钼系杂多化合物对肿瘤细胞的体外抑制作用,讨论了钼系杂多阴离子结构对抗肿瘤活性的影响。结果表明:杂多阴离子的空间体积越小,对肿瘤细胞的抑制作用越强。在 Anderson、Keggin、Dawson 结构及 111、217 双系列结构的杂多化合物中,Anderson 及 Keggin 结构的空间体积相对较小,其抗肿瘤活性也相对较强。文献还讨论了取代原子、还原态及反荷阳离子等因素对抗肿瘤活性的影响:(1) 钨取代钼原子时对肿瘤细胞的抑制作用减弱,并且被钨取代的钼原子数越多,抗肿瘤活性越弱;而钼取代钼原子时,抗肿瘤活性却有所增强。(2) 将 Keggin 结构钼硅、钼锆、钼磷、钼砷杂多酸还原为杂多蓝(杂多蓝除阴离子骨架发生轻微畸变外仍保持原来的母体酸或盐的结构)时,发现杂多蓝对肿瘤细胞的 IC_{50} 明显低于其相应的母体,显示出优于母体的抗肿瘤活性。(3) 反荷阳离子为不同的碱金属离子时,对肿瘤细胞的抑制作用无明显影响;反荷阳离子为过渡金属离子时,会使抑制作用降低;但反荷阳离子为稀土离子时,抑制作用则有所增强。这些规律为进一步合成新型的抗肿瘤药物提供了重要的理论依据。

2.2 含有机基团的钼系杂多化合物

2002 年 Han 等^[22]报道了 $(HAla)_8(H_3O)_{10}[PMo_{12}O_{40}]_6 \cdot 22H_2O$ (Ala = alanine, 丙氨酸) 的合成,表征发现该化合物为正交的斜方晶系。经抗肿瘤活性测试,该杂多化合物具有抗 Pc-3m (前列腺癌细胞) 和 HeLa 的生物活性。

2002 年韩正波等^[23]制备了一种三斜晶系的新型有机-无机杂化材料,化学式是 $(C_3H_5N_2)_4 \cdot [PMo^V Mo_{11}VI O_{40}] \cdot 4DMF \cdot 2H_2O$ ($C_3H_5N_2 = \text{imidazolium}$, 质子化咪唑)。采用 MTT 法,对其体外抗 Pc-3m 活性及毒性进行了研究,并与钼磷酸进行了对比。结果表明:该化合物对 Pc-3m 的抑制率可达 88%,而钼磷酸对 Pc-3m 的最高抑制率仅为 31%。同时,该化合物 $400\mu\text{g/ml}$ 时没有显示出毒性,故有望成为新型的抗肿瘤药物。

2003 年 Zhang 等^[24]合成并表征了 $[La(NMP)_4(H_2O)_4][HGeMo_{12}O_{40}] \cdot 2NMP \cdot 3H_2O$ ($NMP = N\text{-methyl-2-pyrrolidone}$, N-甲基-2-吡咯烷酮),为单斜晶系空间群。抗肿瘤活性实验结果表明:所合成的化合物具有抗 HeLa 和 Pc-3m 的作用。

2003 年张学军等^[25]采用 MTT 法进行体外抑瘤效应测定,观察了甘氨酸-钼磷酸盐 $(GlyH)_4[PMo_{12}O_{40}] \cdot 5H_2O$ (简记为 GP; Gly = glycine, 甘氨酸) 对肿瘤细胞生长的抑制作用及对荷瘤小鼠的抑瘤效应。体外实验表明,GP 对 HeLa、Pc-3m、S₁₈₀、Lung cancer (原代肺癌细胞) 的生长有明显抑制作用 ($P < 0.05$),并呈一定的量效关系。 $100\mu\text{g/ml}$ 时对 HeLa 的抑制率达 95.92%,对 Pc-3m 的抑制率达 95.11%。体内实验表明,给药组能够抑制 S₁₈₀ 的生长,明显延长小鼠生命期。急性毒性实验中, LD_{50} 为 2735.27 mg/kg , $LD_{50} 95\%$ 可信区间为 $1931.97 \sim 3872.58\text{ mg/kg}$ 。该研究表明,GP 属高效、低毒抗肿瘤药物,可抑制多种人癌细胞的生长。

2003 年韩正波等^[26]报道,氨基酸侧链官能团能与多金属氧酸盐形成新型配合物。了解氨基酸和肽与多金属氧酸盐的相互作用对于深入研究多酸药物化合物的抗肿瘤及抗病毒机理很有意义。由 $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ 和甘氨酸二肽 $(Gly-Gly)$ 在酸性条件下合成了有机-无机杂化材料 $\{[Na_2(H_2O)_4]_2[-Mo_8O_{26}(Gly-Gly)_2]\} \cdot 4H_2O$, 并发现 $[-Mo_8O_{26}(Gly-Gly)_2]$ 单元与 $[Na_2(H_2O)_4]$ 单元之间存在弱的相互作用,可形成无限二维平面结构。

2005 年 Li 等^[27]将鸟氨酸 ($C_5H_{12}N_2O_2$) 引入到 Keggin 型多金属氧酸盐中,合成了 3 种新型杂多化合物: $(C_5H_{13}N_2O_2)_2(H_3O)[PMo_{12}O_{40}] \cdot 8H_2O$ 、 $(C_5H_{14}N_2O_2)_2[SiMo_{12}O_{40}] \cdot 12H_2O$ 和 $(C_5H_{14}N_2O_2)_2[GeMo_{12}O_{40}] \cdot 12H_2O$ 。X 单晶衍射表明,这 3 种化

合物的结构中,在质子化鸟氨酸阳离子、水分子和杂多阴离子之间包含有 N—H...O 和 O—H...O 氢键,因此表现出多金属氧酸盐和质子之间的相互作用。在抗肿瘤活性研究中发现,这些化合物对 HeLa 的 IC₅₀ 依次为 17.81、41.88、12.51 μmol/L,对 PC-3m 的 IC₅₀ 依次为 20.58、79.87、12.67 μmol/L,可见抑瘤效果显著。

3 研究方向

尽管多金属氧酸盐作为抗肿瘤药物研究已取得很大成果,但目前对其作用机制、构效关系及药物动力学尚不明确。所以今后的研究主要是应用研究理论研究再应用研究的过程:(1)根据已有经验设计并合成大量新的杂多化合物,以寻找具有良好临床价值的抗肿瘤药物;(2)进一步把杂多化合物的性能与组成、结构关联起来,深入研究杂多化合物的抗肿瘤活性机理,搞清楚结构与生物活性之间的内在联系;(3)在研究得到性能与组成、结构关系的基础上,设计并合成具有更高的抗肿瘤活性和更低的毒性的新型多金属氧酸盐。

参考文献:

- [1] Pope M T. Heteropoly and isopoly oxometalates; 王恩波,沈恩洪,黄如丹,等译. 杂多和同多金属氧酸盐[M]. 长春:吉林大学出版社,1991.1-70.
- [2] 王恩波,胡长文,许林. 多酸化学导论[M]. 北京:化学工业出版社,1998.1-4.
- [3] Raynaud M, Chermann J C, Plata F, et al. Viral inhibitors of murine leukemia-sarcoma group. Tungstosilicate [J]. C R Acad Sci Ser D, 1971, 272(2): 347-348.
- [4] Fischer J, Richard L, Weiss R. The structure of the heteropoly tungstate. An inorganic cryptate[J]. J Am Chem Soc, 1976, 98(10): 3050-3052.
- [5] Jasmin C, Chermann J C, Herve G, et al. In vivo inhibition of murine leukemia and sarcoma viruses by the heteropolyanion 5-tungst-2-antimoniate[J]. J Natl Cancer Inst, 1974, 53(2): 469-474.
- [6] 向明礼,赵志刚,袁支润,等.多酸药物研究进展[J].西南民族大学学报(自然科学版),2003,29(3):288-293.
- [7] 刘景福,陈亚光.同多和杂多化合物作为抗肿瘤和抗 HIV-1 药物研究进展[J].化学通报,1996,(6):6-12.
- [8] 刘景福,陈亚光,马建方,等.穴状稀土杂多化合物的生物活性研究[J].中国稀土学报,2000,18(3):282-285.
- [9] Sun ZG, Liu J T, Ma J F, et al. Synthesis and biological activity of organothiophosphoryl polyoxotungstates [J]. Metal-Based Drugs, 2002, 8(5): 257-262.
- [10] Wang XH, Liu J T, Zhang RC, et al. Synthesis of isomers of organotin substituted polyoxotungstates and comparison of the antitumor activity of isomers[J]. Main Group Metal Chemistry, 2002, 25(9): 535-539.
- [11] Wang XH, Liu JF, Li JX, et al. Synthesis and antitumor activity of cyclopentadienyltitanium substituted polyoxotungstate [CoW₁₁O₃₉(CpTi)]⁷⁻ (Cp = ^s-C₅H₅) [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2003, 94(3): 279-284.
- [12] 张澜萃,于鑫慧,谷源鹏,等.有机膦多酸化合物的生物活性研究[J].辽宁师范大学学报(自然科学版),2004,27(4):444-445.
- [13] 王晓红,王立敏,刘景福.纳米尺寸多酸脂质体复合物的合成及抗肿瘤活性研究[J].高等学校化学学报,2003,24(1):17-20.
- [14] 王晓红,王立敏,李凤,等. CoW₁₁Ti/淀粉纳米复合物的合成与表征[J].高等学校化学学报,2003,24(12):2158-2160.
- [15] 徐相凌,殷亚东,葛学武,等.微乳液聚合研究进展[J].高等学校化学学报,1999,20(3):478-485.
- [16] Botto Irma L, Barrio Daniel A, Eguzquiza Maria G, et al. Synthesis, characterization and bioactivity of polyoxometalates on osteoblasts in culture[J]. Metal Ions in Biology and Medicine, 2004, 7: 159-162.
- [17] Sun LW, Wu Q, Liu N, et al. Effects of K₅SiW₁₁O₃₉Co on mitogenic activity of basic fibroblast growth factor[J]. Chemistry Letters, 2004, 33(3): 298-299.
- [18] 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.
- [19] Yamase T, Fujita H, Fukushima K. Medical chemistry of polyoxometalates: Part 1. Potent antitumor activity of polyoxomolybdates on animal transplantable tumors and human cancer xenograft[J]. Inorganica Chimica Acta, 1988, 151(1): 15-18.
- [20] Yamase T. Polyoxometalates for molecular devices: Antitumor activity and luminescence [J]. Molecular Engineering, 1993, 3(1-3): 241-262.
- [21] 刘木侠,刘彦勇,刘杰,等.钼系杂多、同多配合物抗肿瘤活性(II)[J].应用化学,1996,13(2):104-106.
- [22] Han ZB, Wang EB, Luan GY, et al. Synthesis, structure characterization and biological activity of a novel amino acid salt (HAla)₈(H₃O)₁₀[PMo₁₂O₄₀]₆·22H₂O[J]. Chemical Research in Chinese Universities, 2002, 17(4): 356-361.
- [23] 韩正波,常雅萍,栾国有,等.新型有机-无机杂化材料(C₃H₅N₂)₄·PMo^VMo₁₁V₁O₄₀·4DMF·2H₂O的合成、结构及前列腺癌活性研究[J].高等学校化学学报,2002,23(9):1660-1663.
- [24] Zhang H, Lan Y, Duan LY, et al. Synthesis, properties and crystal structure of a new 12-molybdo-germanic salt of lanthanum coordinated to N-Methyl-2-Pyrrolidone[J]. Journal of Coordination Chemistry, 2003, 56(2): 85-94.
- [25] 张学军,常雅萍,韩正波.甘氨酸-钼磷酸盐体内外抗肿瘤作用的研究[J].吉林大学学报(医学版),2003,29(1):58-61.
- [26] 韩正波,安海燕,王力,等.有机-无机杂化材料{[Na₂(H₂O)₄]₂[-Mo₈O₂₆(Gly-Gly)₂]}·4H₂O的合成及晶体结构[J].高等学校化学学报,2003,24(9):1558-1560.
- [27] Li J, Qi YanF, Li J, et al. Heteropolymolybdate-amino acid complexes: synthesis, characterization and biological activity [J]. Journal of Coordination Chemistry, 2005, 57(15): 1309-1319.

[编辑:安凤]