

DOI:10.19431/j.cnki.1673-0062.2020.02.014

多金属氧酸盐及其衍生物在药物方面的研究进展

甄如月,朱莉*

(北京联合大学 生物化学工程学院,北京 100023)

摘要:多酸和基于多酸的化合物由于其特殊结构和性能,成为非常有前途的金属药物。讨论了多酸及其衍生物,特别是多酸基有机无机杂化物在抗肿瘤、抗病毒和抗菌方面的研究进展。

关键词:多金属氧酸盐;药物活性;抗肿瘤;抗病毒;抗菌

中图分类号:0641.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-0062(2020)02-0090-07

Research Progress of Medicinal Activities of Polyoxometalates and Polyoxometalates Derivatives

ZHEN Ruyue, ZHU Li*

(College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China)

Abstract: Polyoxometalates and polyoxometalates-based compounds become promising metal drugs due to their special structure and properties. This paper briefly discussed polyoxometalates and their derivatives, especially in the research progress of organic-inorganic hybrids in antitumor, antiviral and antibacterial.

key words: polyoxometalates; medicinal activities; antitumor; antiviral; antibacterial

0 引言

多金属氧酸盐(简称多酸, POMs),是由前过渡金属离子形成的氧阴离子簇,构成多酸的金属阳离子典型的有 V(V), Nb(V), Ta(V), Mo(VI), W(VI)等。多酸有多种多样的结构和形态,包括 Lindqvist, Keggin, Dawson, Anderson,

Wang 和 Silverton 型,使其在许多领域具有广泛的应用价值,如催化、光、电化学、磁以及生物医药^[1]。造成多酸结构变化的原因之一是它们的构象变化(由于凝聚聚集和结构组装),这种变化源于环境参数,如溶液 pH、浓度和共存的外来无机和/或有机物质。因此,在生理条件下,多酸可以在多种生物系统中诱导一些修饰,如对受体的

收稿日期:2020-02-04

基金项目:北京联合大学人才强校计划支持项目(BPHR2017ES02)

作者简介:甄如月(1992-),女,硕士研究生,主要从事生物活性物质的合成,表征及性质等方面的研究。E-mail: ruyuezhn@163.com。*通信作者:朱莉(1969-),女,教授,博士,主要从事多酸化学、生物化学等方面的研究。E-mail: x694200@163.com

吸附,物质渗透细胞膜,以及能够独立或协同工作的多种酶。多酸与多个生物分子靶点的相互作用,将为一种新型无机医学的发展提供基础,也将极大地提高对相互作用物种在生物学和临床研究中的机制的认识^[2]。

多酸在生物医药方面有潜在的应用,这是由于其作为无机药物具有诸多优点,例如价格廉价,容易合成,同时又具有抗病毒,抗肿瘤,抗细菌活性等,表现为诱发细胞凋亡,抑制 ATP 的产生。本文重点介绍近几年来多酸在药物方面的研究进展。

1 抗肿瘤作用

T. Yamase 在 1988 年发现了 $[\text{NH}_3\text{Pr}^{\text{I}}]_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (PM-8) (图 1(a)) 在体内实验中有潜在的抗癌活性,能够抵抗 MX-1 人胸腺癌, Meth-A 肉瘤以及 MM46 腺癌。这是第一例体内实验证实多酸具有抗癌活性^[3]。然而 PM-8 作用于上述癌症细胞的分子机制并不清楚,2005 年,通过描述 PM-8 抵抗 AsPC-1 人胰腺癌的潜力,探索其抗癌机制,结果表明,PM-8 的抗肿瘤活性源于激活了细胞凋亡途径。 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 与核黄素-5-磷酸能够产生 1:1 的化合物。核黄素-5-磷酸是黄素蛋白 (flavoprotein) 的辅基,对电子传递起着重要的作用,从 NADH 传到辅酶 Q,同时伴随 ATP 的产生。在肿瘤细胞线粒体, $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ 与核黄素-5-磷酸 1:1 化合物的产生,抑制了 ATP,结果产生抗癌活性。细胞凋亡途径可能与这个假说有关^[4]。之后,又以 PM-8 为光还原,得到 $[\text{Me}_3\text{NH}]_6[\text{H}_2\text{Mo}_7\text{O}_{28}(\text{OH})_{12}(\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_3)_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (PM-17) (图 1(b)),能够抑制裸鼠模型 AsPC-1 异种移植物的生长以及导致肿瘤细胞的形态变化。PM-8 的一些抗癌活性源于其还原态,比如 PM-17^[5]。2013 年,王露等报道一例新型抗肿瘤试剂, $[(\text{W}(\text{OH})_2)_2(\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_3)_2(\text{Na}_4(\text{H}_2\text{O})_{14})(\text{BiW}_9\text{O}_{33})_2](\text{Him})_2 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$,对人类胃癌细胞 (SGC-7901) 有明显的抑制功效^[6]。2014 年,Y. Zhang 等合成了四种杂多钨酸盐,研究表明这些杂化化合物表现出有效的抗人体胃癌细胞 (SGC7901) 和人肝癌细胞 (HepG2) 活性,并指出 $[\text{Cu}(\text{en})_2]^{2+}$ (en = 乙二胺) 在抗癌活性中扮演了主要作用^[7]。2016 年,Z. M. Zhang 等报道了具有单一手性的结晶物,将多酸阴离子 $\{\text{CoSb}_6\text{O}_4(\text{H}_2\text{O})_3[\text{Co}(\text{hmta})\text{SbW}_8\text{O}_{31}]_3\}^{15-}$ (hmta = 环六亚甲基四胺) 与 $\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ 抗衡阳离子通过氢键连接,以手性方式破坏对称结构,得

到单一手性材料并且对各种癌症细胞表现了高的毒性,尤其是卵巢癌细胞^[8]。

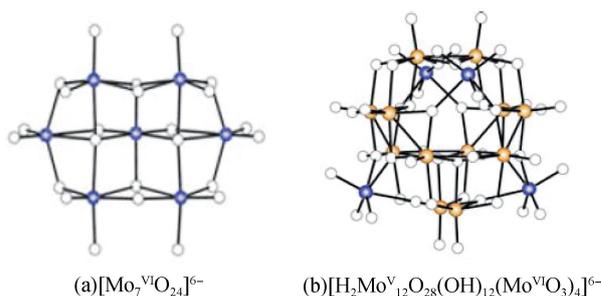


图 1 具有抗癌活性的多酸结构

Fig. 1 The structure of anticancer POMs

多酸的抗肿瘤活性引起了研究者的关注,为提高活性,一种方法是将具有生物活性的有机配体接到无机多酸上,然而生物活性分子有效修饰多酸的困难性使得这方面成果非常少,其发展与应用于临床癌症治疗受到限制。2015 年,L. Fu 等合成两亲性有机无机混合物,将长链有机烷氧硅烷脂接到多酸上,从而能够利用更有生物兼容性的有机配体提高多酸化合物的生物特异性和生物活性,详细研究揭示,此混合物两亲性的特征使自组装形成的小囊泡容易与细胞膜结合,然后被细胞吸收,因此大大增加抗癌活性,初步研究抗癌机制是由细胞凋亡引发细胞死亡^[9]。2016 年,T. D. Sun 等用两亲性分子 DSPE-PEG₂₀₀₀ 包裹有机铂 (IV) 取代的 Keggin 型多酸 ($[\text{PW}_{11}\text{O}_{40}(\text{SiC}_3\text{H}_6\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]^{3-}$ (简称为 $\text{Pt}^{\text{IV}}\text{-PW}_{11}$) (图 2),通过动物实验证实能够高效抑制人结直肠癌,优于传统的顺铂,并且相比于顺铂,此化合物对于实验老鼠的负面效应可以忽略。详细的研究揭示细胞死亡的机制在于四价铂还原为二价铂,DNA 与二价铂取代的多酸结合,随后细胞凋亡^[10]。2012 年,Oldfield 课题组等合成了钨、钼、钒多酸结合生物性双膦酸盐 $\text{H}_2\text{O}_3\text{PC}(\text{R})(\text{OH})\text{PO}_3\text{H}_2$ (R = $\text{C}_3\text{H}_6\text{NH}_2$, Ale; R = $\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_3)_2$, Sul; R = $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$, Zol) 的化合物,细胞测试结果表明该系列化合物能抑制人类非小细胞肺癌 (NCI-H460),乳腺癌 (MCF-7) 和中枢神经系统肿瘤 (SF-268)^[11-12]。2015 年与 2017 年,该课题组又合成了几种多酸-双膦酸盐化合物,结果发现这些化合物能够抵抗胸腺癌或人类非小细胞肺癌 (NCI-H460),并指出选择合适的杂金属与双膦酸盐配体对于化合物的活性有非常重要的作

用。研究人员将其中最具有活性的化合物 $\text{Mo}_4\text{Zol}_2\text{Mn}(\text{III})$ 完成体内实验,第一次揭示了杂多金属氧酸盐-双膦酸盐混合物在体内能显著降低肿瘤生长^[13-14]。2014年,S. She 等选择能够抗病毒、抗帕金森病的阿曼他丁药物作为胺配体,以 DCC 脱水,合成单取代 Lindqvist 型多酸 $(n\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\equiv\text{NC}_{10}\text{H}_{15})]$ (图3) 促进 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡^[15]。2016年,S. She 等为了增加多酸的清除效率,减少多酸对人体的毒副作用,又合成能够降解的有机衍生多酸,即 $[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\equiv\text{NC}_6\text{H}_4-2-\text{CH}_3-6-\text{CON}(\text{Cy})-\text{CO}-\text{NH}-\text{Cy})]^{2-}$ (POM-AMB-acy) (图4)。衍生物最终降解为 MoO_4^{2-} , 是人体钼元素最常见,最容易排出的形式。实验表明 POM-AMB-acy 能够穿越血脑屏障,增强了抵抗恶性胶质瘤细胞活性^[16]。

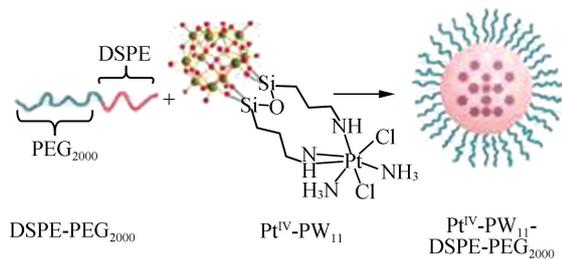


图2 $\text{Pt}^{\text{IV}}\text{-PW}_{11}\text{-DSPE-PEG}_{2000}$ 纳米粒子形成

Fig. 2 Preparation and characterization of $\text{Pt}^{\text{IV}}\text{-PW}_{11}\text{-DSPE-PEG}_{2000}$ nanoparticles

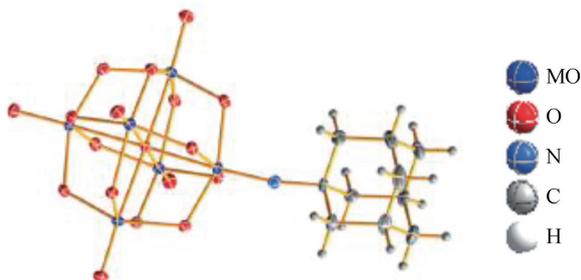


图3 $(n\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\equiv\text{NC}_{10}\text{H}_{15})]$ 结构

Fig. 3 The structure of $(n\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Mo}_6\text{O}_{18}(\equiv\text{NC}_{10}\text{H}_{15})]$

2 抗病毒作用

首次报道多酸的生物活性源于 $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 。 $[\text{Na}(\text{SbW}_7\text{O}_{24})_3(\text{Sb}_3\text{O}_7)_2]^{18-}$, $[(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_4(\text{WO}_2)_4]^{28-}$ 在体内体外实验表现抵抗各种各样的逆转录 RNA 与 DNA 病毒,Raynaud 和 Jasmin

组证实 $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 体外实验与 $[\text{NH}_4]_{17}\text{Na}[\text{Na}(\text{SbW}_7\text{O}_{24})_3(\text{Sb}_3\text{O}_7)_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (HPA-23) 体内实验能够抑制弗里德氏白血病病毒与小鼠肉瘤病毒^[17-22]。HPA-23 及其它钨酸盐具有抑制人免疫缺陷型病毒(HIV)作用。由于体外试验中表现出较好效果,HPA-23 在法国和美国很快被应用于临床,但临床发现其抗病毒活性低,而且伴随明显副作用,从而阻碍了实验进一步研究^[23-24]。迄今为止研究的所有多酸中,HPA-23 是唯一进展到临床试验的化合物。这些结果促使一些课题组去研究低毒多酸抗病毒试剂,之后合成了许多毒性小的新型抗病毒多酸,比如 Keggin 型多氧钨酸盐 $[\text{K}_7(\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ (PM-19) (图5) 被认为是一种潜在的抗病毒药物,在体外和体内能够有效抑制广谱 DNA 病毒,包括单纯疱疹病毒(HSV) HSV-1 和 HSV-2,胸苷激酶缺乏(TK-) HSV 突变体和人类胞病毒(HCMV)以及 RNA 病毒 HIV。阿昔洛韦(ACV)是被批准用于治疗 HSV 的药物,体内实验,PM-19 抗 HSV-2 活性优于 ACV。PM-19 在体内的显著疗效源于多种机制,涉及到对病毒复制的直接抑制作用(抑制病毒吸附)以及观察到 HSV-2 感染的免疫抑制小鼠宿主介导的抗病毒反应(巨噬细胞活性的激活)^[25-27]。

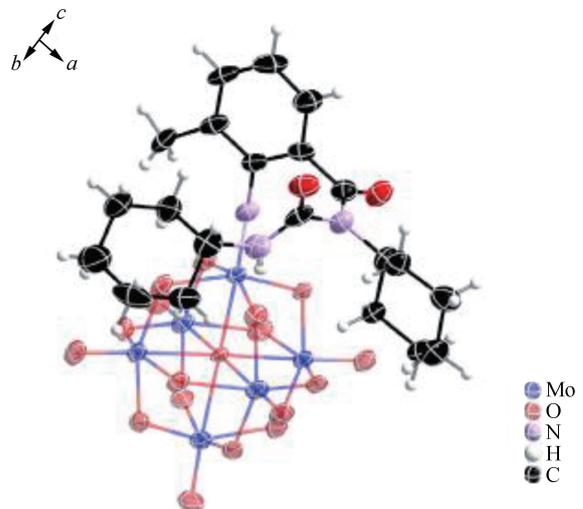


图4 POM-AMB-acy 结构

Fig. 4 The structure of POM-AMB-acy

2011年,合成钛取代的杂多钨酸盐 $[\text{K}_4(\text{H}_2\text{O})_8\text{Cl}][\text{K}_4(\text{H}_2\text{O})_4\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}] \cdot \text{NH}_2\text{OH}$ 在体外能有效抑制乙肝(HBV)复制,此外,对 MDCK 细胞的 SARS 病毒有高的抑制活性^[28]。

2014 年研究发现 $\text{Cs}_2\text{K}_4\text{Na} [\text{SiW}_9\text{Nb}_3\text{O}_{40}]$ (POM93) 因为位于细胞表面,具有广谱的抗病毒活性,包括抗流感病毒(流感 A/B),HBV,HSV-1 和 HSV-2^[29]。2017 年,S. Wang 等以 PM-19 为先导化合物,合成了 20 种吡啶多酸 ($\text{A}_7\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}$),细胞毒性试验表明吡啶多酸对 TZM-b1 细胞毒性非常低,并且对 HIV-1 病毒有很高的抑制活性^[30]。X. L. Wang 等报道了 Keggin 型多酸 (PT-1, $\text{K}_6\text{HPTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}$) 抗 HIV 能力,发现 PT-1 对一组不同的 HIV-1 有很高的抵抗效应,并且表现为低细胞毒性与低基因毒性。文章阐述了 PT-1 阻止 HIV-1 进入和复制的作用机理:PT-1 在感染的早期阶段发挥作用,部分间接与 gp41 NHR 作用,阻碍 CD_4 受体的 gp-120 结合区域^[31]。

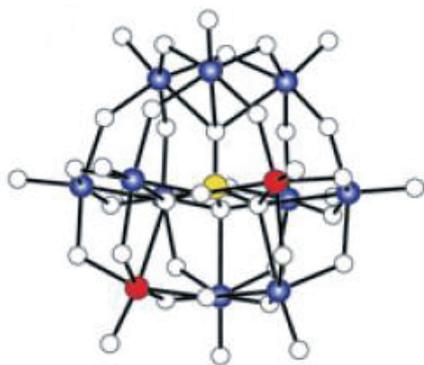


图5 PM-19 结构

Fig. 5 The structure of PM-19

3 抗菌作用

最近的研究表明基于多酸的银化合物具有抗菌活性,主要归功于银组成部分。已经报道的抗菌活性的多酸基 $\text{Ag}(I)$ 化合物都具有相似的化学成分,报道如下:2014 年,L. Wang 等首次以多酸阴离子为模板,合成了 $\{M@M_{12}\}$ 型立方体拓扑结构的纳米分子风车状多核银簇,具有明显抵抗大肠杆菌活性,对照实验表明抗菌活性主要源于 Ag 。2015 年,X. X. Lu 等报道了水热条件下合成的 Ag 配位的高分子,即 $\{\text{Ag}_3(\text{bpy})_6[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]\}$ (1), $\{\text{Ag}_5(\text{H}_2\text{biim})_2(\text{HbiimNO}_2)_2[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]\}$ (2), $\{\text{Ag}_7(\text{pytz})_4[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]\}$ (3) ($\text{bpy} = 2,2'$ -联吡啶, $\text{H}_2\text{biim} = 2,2'$ -联咪唑, $\text{pytz} = 4$ -(1H-四唑-5-yl)吡啶),发现三种化合物具有抗革兰氏阴性细菌功能,抗菌活性主要归结于 Ag 组分。2017 年,Hu 等合成的五种基于多酸的 $\text{Ag}(I)$ 苯乙烷新化

合物具有抗菌与抗真菌性质,在相同的实验条件下,这些化合物与庆大霉素和/或两性霉素 B 等效化,可被视为强效抗生素,抗菌活性有可能来源于 $\text{Ag}(I)$ 离子^[32-34]。2015 年,R. Xing 等合成的 Keggin 型铜取代磷钼酸 $\text{Na}_7\text{PMo}_{11}\text{CuO}_{40}$ (简写 PMo_{11}Cu) 不仅具有抗菌功效,而且能抑制蘑菇酪氨酸酶与黑色素的形成。 PMo_{11}Cu 能不同程度的抑制藤黄八叠球菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌的增殖,且对抗球菌的效果优于杆菌, PMo_{11}Cu 可能成为新的食品防腐剂或杀虫剂^[35]。将伤口 pH 从碱性调节到酸性是减少伤口微生物定植和感染的一种简单而有力的方法。2018 年,R. H. Piva 等提出了具有本征酸性表面 pH 的纳米复合材料作为一种新型抗菌伤口敷料。该材料由含有纳米粒子磷钨杂多酸铯盐 ($\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) 的琼脂糖基纳米复合材料组成,抵抗嗜中性病原体,包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母菌、丝状真菌,表现为广谱杀灭活性。纳米抗菌剂 $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ 是一种高效的、自我控制的质子传递剂,能将纳米复合材料的表面 pH 降低到 $7.0 > \text{pH} \geq 3.0$ 。纳米复合膜含质量含量为 20% 的 $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ 表面 pH 值为 3.0,抗菌活性最高。通过定量逆转录聚合酶链反应,因为在大肠杆菌中通过转录诱导谷氨酸依赖的耐酸性基因,证实了纳米复合材料抑菌机制是由酸诱导。此外,纳米复合膜不损害皮肤,实验兔子皮肤模型没有衍生水肿或红斑。这种材料的伤口护理安全性是由于重金属杂多阴离子 ($[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$) 的低释放所致,无纳米粒子浸出且质子控制释放,可使人体皮肤无刺激性酸值^[36]。

多酸领域的一个主要研究方向是有机-无机杂化物的合成,引入有机配体有利于扩大多酸的结构和功能,为多酸的进一步应用打开大门。有机功能化多酸在生物活性方面尤其令人关注,因为它们不仅增强了多酸在某些介质中的稳定性,而且还增强了它们与生物重要靶标的相互作用。以这样的方法,多酸的抗菌性能得到极大的改善。2016 年 Y. N. Zhang 等将天然活性成分四氢小檗碱与 Keggin 型多酸连接,探索出第一例通过分子间相互作用力,连接的 $(\text{THB})_3(\text{H}_5\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})$ (1) 和 $(\text{THB})_3(\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40})$ (2) ($\text{THB} =$ 四氢小檗碱),研究两种化合物抗金黄色葡萄球菌与大肠杆菌能力优于母体化合物。作者推测化合物的四氢小檗碱分子表面电荷分布可能通过氢键被表面

氧原子丰富的多阴离子改变,同时,引入四氢小檗碱分子到 Keggin 型多酸表面也能改善多酸的电子分布,极性和氧化还原电势,以至于改变四氢小檗碱和多酸对目标生物大分子的识别和反应,导致抗菌活性改变,确切的抗菌机制正在进一步探索中^[37]。Kortz 组首次合成了一系列含有有机锑的多氧钨酸盐(POT),并且在多种菌株上测试了抗菌活性,合成不同结构的混合物具有不同的 MIC 值,表明结构与负电荷对生物功能有重要的影响。此课题组在 2015 年又合成 $[(\text{PhSb}^{\text{III}})\{\text{Na}(\text{H}_2\text{O})\}\text{As}_2^{\text{III}}\text{W}_{19}\text{O}_{67}(\text{H}_2\text{O})]^{11-}$, $[(\text{PhSb}^{\text{III}})_2\text{As}_2^{\text{III}}\text{W}_{19}\text{O}_{67}(\text{H}_2\text{O})]^{10-}$ 和 $[(\text{PhSb}^{\text{III}})_3(\text{B-a-As}^{\text{III}}\text{W}_9\text{O}_{33})_2]^{12-}$, 这些同构化合物包含不同数量 $\{\text{PhSb}^{\text{III}}\}$ 基团,对测试的不同细菌菌株表现抵抗能力,随着 $\{\text{PhSb}^{\text{III}}\}$ 基团数量增加,抗菌活性也会增强,揭示了有机基团结构对于生物有效性的影响。这是第一个明确抗菌多酸的结构-活性关系,有可能通过微调或合成量身定制的杂化多酸来增强生物活性的效果。抗菌实验表明混合物 POT 含有的有机基团 $\{\text{PhSb}^{\text{III}}\}$ 比无机部分的活性高 4~7 倍,证明有机基团是提高抗菌活性的根本原因。相关研究又合成与上述结构相似的三种有机-无机杂化物,但具有 Me_2NCH_2 衍生 $\{\text{PhSb}^{\text{III}}\}$ 基团,为了测试杂化物 POT 中有机基团的变化对其抗菌活性的影响。结果表明这些杂化物活性明显低于非衍生部分。由此可见, $\{\text{PhSb}^{\text{III}}\}$ 基团的微小变化也会使杂化物 POT 生物活性发生显著变化,这表明有机基团的数量和种类都是最终影响生物活性的关键因素^[38-41]。含有 Keggin POT $[\text{HSiW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, 钴(II)阳离子,以及临床公认的抗菌剂加替沙星($\text{C}_{19}\text{FH}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$),组成的有机-无机抗菌杂化物 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{C}_{19}\text{FH}_{22}\text{N}_3\text{O}_4)_3][\text{C}_{19}\text{FH}_{23}\text{N}_3\text{O}_4][\text{HSiW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 23\text{H}_2\text{O}$ (图 6)明显抵抗金黄色葡萄球菌和大肠杆菌。同一摩尔浓度,该杂化物在本研究中抗菌活性最强,表明药物与 $[\text{HSiW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$ 具有协同作用^[42]。 $\{[\text{Zn}(\text{HPPA})_2\text{H}_2\text{O}]_2[\text{H}_2\text{ZnW}_{12}\text{O}_{40}]\} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (HPPA=吡哌酸),由多酸和喹诺酮类抗生素组成的生物活性有机-无机杂化结构见图 7,代表了第一例抗菌药修饰的钨锌多酸,分子结构中包含左右双链类似 DNA 螺旋链。抗阴性大肠杆菌与阳性金黄色葡萄球菌实验表明,滤纸上携带的新化合物与 HPPA 有明显活性,由于 HPPA 能够抗菌,推测新化合物的抗菌活性来源于 HPPA^[43]。

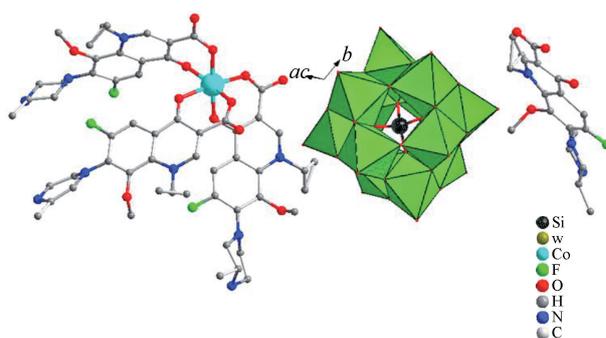


图 6 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{C}_{19}\text{FH}_{22}\text{N}_3\text{O}_4)_3][\text{C}_{19}\text{FH}_{23}\text{N}_3\text{O}_4][\text{HSiW}_{12}\text{O}_{40}]$ 结构

Fig. 6 Structure of $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{C}_{19}\text{FH}_{22}\text{N}_3\text{O}_4)_3][\text{C}_{19}\text{FH}_{23}\text{N}_3\text{O}_4][\text{HSiW}_{12}\text{O}_{40}]$

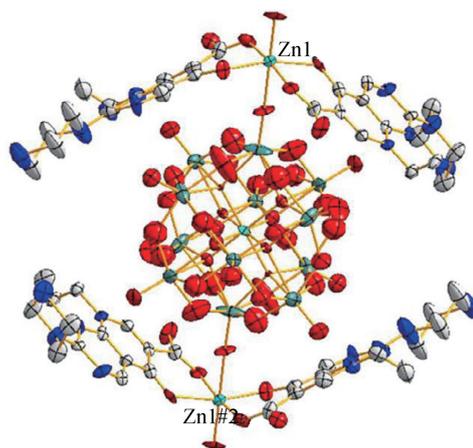


图 7 $\{[\text{Zn}(\text{HPPA})_2\text{H}_2\text{O}]_2[\text{H}_2\text{ZnW}_{12}\text{O}_{40}]\}$ 结构

Fig. 7 Structure of $\{[\text{Zn}(\text{HPPA})_2\text{H}_2\text{O}]_2[\text{H}_2\text{ZnW}_{12}\text{O}_{40}]\}$

4 结 论

多酸在药物方面,如抗肿瘤、抗病毒、抗细菌具有一定的应用价值。从 HPA-23 的临床应用失败,到对多酸药物的不断探索;从单纯的多酸无机部分的改造研究,到有机基团修饰或者基于共价结合的各种各样的生物活性分子的修饰,多酸类药物表现出很大的开发潜力和良好的应用前景。然而,引入具有一定功能的有机基团或者生物配体的多酸药物合成仍然很缺乏,多酸类药物作用机理方面的研究仍然很薄弱,相关研究人员对多酸类药物构效关系以及药物与细胞的作用方式仍然陌生,多酸药物在动物实验、药物动力学以及临床方面的研究很少。对机理和构效关系的研究有利于理解不同种类多酸所表现的药物活性与毒性差异,也有利于新型高效低毒药物的设计与开发。因此,未来除了设计合成有一定功能的有机配体

或生物配体的多酸药物外,动物实验、药物动力学实验、构效关系,作用机理等方面的研究也将成为多酸药物研究的另一重要方面。未来,在理论与实验基础研究指导下,有目的性的设计合成高效、低毒的新型多酸药物是努力的方向。

参考文献:

- [1] 王恩波,李阳光,鹿颖,等.多酸化学概论[M].长春:东北师范大学出版社,2009:1-416.
- [2] YAMASE T. Polyoxometalates active against tumors, viruses, and bacteria[J]. *Progress in molecular & subcellular biology*, 2013, 54(54):65-116.
- [3] 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.
- [4] OGATA A, MITSUI S, YANAGIE H, et al. A novel antitumor agent, polyoxomolybdate induces apoptotic cell death in AsPC-1 human pancreatic cancer cells[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2005, 59(5):1-244.
- [5] OGATA A, YANAGIE H, ISHIKAWA E, et al. Antitumor 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.
- [6] WANG L, ZHOU B B, YU K, et al. Novel antitumor agent, trilaenary Keggin-type tungstobismuthate, inhibits proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Inorganic chemistry*, 2013, 52(9):5119-5127.
- [7] ZHANG Y, SHEN J Q, ZHENG L H, et al. Four polyoxonibate-based inorganic-organic hybrids assembly from bicapped heteropolyoxonibate with effective antitumor activity[J]. *Crystal growth & design*, 2014, 14(1):110-116.
- [8] ZHANG Z M, DUAN X P, YAO S, et al. Cation-mediated optical resolution and anticancer activity of chiral polyoxometalates built from entirely achiral building blocks[J]. *Chemical science*, 2016(7):4220-4229.
- [9] FU L, GAO H Q, YAN M, et al. Polyoxometalate-based organic-inorganic hybrids as antitumor drugs[J]. *Small*, 2015, 11(24):2938-2945.
- [10] SUN T D, CUI W, YAN M, et al. Target delivery of a novel antitumor organoplatinum(IV)-substituted polyoxometalate complex for safer and more effective colorectal cancer therapy in vivo[J]. *Advanced materials*, 2016, 28(34):7397-7404.
- [11] COMPAIN J D, MIALANE P, MARROT J, et al. Tetra- to dodecanuclear oxomolybdate complexes with functionalized bisphosphonate ligands: Activity in killing tumor cells[J]. *Chemistry*, 2010, 16(46):13741-13748.
- [12] MOLL E H, ZHU W, OLDFIELD E, et al. Polyoxometalates functionalized by bisphosphonate ligands: Synthesis, structural, magnetic, and spectroscopic characterizations and activity on tumor cell lines[J]. *Inorganic chemistry*, 2012, 51(14):7921-7931.
- [13] SAAD A, ZHU W, ROUSSEAU G, et al. Polyoxomolybdate bisphosphonate heterometallic complexes: Synthesis, structure, and activity on a breast cancer cell line[J]. *Chemistry*, 2015, 21(29):10537-10547.
- [14] BOULMIER A, FENG X, OMS O, et al. Anticancer activity of polyoxometalate-bisphosphonate complexes: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo results[J]. *Inorganic chemistry*, 2017, 56(13):7558-7565.
- [15] SHE S, BIAN S, HAO J, et al. Aliphatic organoimido derivatives of polyoxometalates containing a bioactive ligand[J]. *Chemistry*, 2014, 20(51):16987-16994.
- [16] SHE S, BIAN S, HUO R, et al. Degradable organically-derivatized polyoxometalate with enhanced activity against glioblastoma cell line[J]. *Scientific reports*, 2016, 6:33529.
- [17] RAYBAUD N, JASMIN C, HUPPERT J, et al. Study of antiviral activity of mineral condensed polyanions. II. Effect on vesicular stomatitis virus[J]. *Revue européenne d'études cliniques et biologiques european journal of clinical & biological research*, 1972, 17(17):295-299.
- [18] JASMIN C, RAYBAUD N, CHERMANN J C, et al. In vitro effects of silicotungstate on some RNA viruses[J]. *Biomedicine*, 1973, 18(4):319-327.
- [19] HAAPALA D K, JASMIN C, SINOUSSE F, et al. Inhibition of tumour virus RNA-dependent DNA polymerase by the heteropolyanion, silicotungstate[J]. *Biomedicine*, 1973, 19(1):7-11.
- [20] JASMIN C, CHERMANN J C, HERVE G, et al. In vivo inhibition of murine leukemia and sarcoma viruses by the heteropolyanion 5-tungsto-2-antimoniate[J]. *Journal of the national cancer institute*, 1974, 53(2):469-474.
- [21] CHERMANN J C, SINOUSSE F C, JASMIN C. Inhibition of RNA-dependent DNA polymerase of murine oncornaviruses by ammonium-5-tungsto-2-antimoniate[J]. *Biochemical & biophysical research communications*, 1975, 65(4):1229-1236.
- [22] LARNICOL N, AUGERY Y, LE B K C, et al. In vivo effect of a new mineral condensed ion (HPA 39) on murine Friend leukaemia[J]. *Journal of general virology*, 1981, 55(1):17-23.
- [23] ROZENBAUM W, DORMONT D, SPIRE B, et al. Antimoniotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrome[J]. *Lancet*, 1985, 325(8426):450-451.
- [24] MOSKOVITZ L B. Clinical trial of tolerance of HPA-23 in patients with acquired immune deficiency syndrome[J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1988, 32(9):1300-1303.
- [25] INOUE Y, TAKE Y, TOKUTAKE Y, et al. Inhibition

- of replication of human immunodeficiency virus by a heteropolyoxotungstate (PM-19) [J]. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 1990, 38(1): 285-287.
- [26] FUKUMA M, SETO Y, YAMASE T. In vitro antiviral activity of polyoxotungstate (PM-19) and other polyoxometalates against herpes simplex virus [J]. *Antiviral research*, 1991, 16(4): 327-339.
- [27] IKEDA S, NISHIYA S, YAMAMOTO A, et al. Activity of the Keggin polyoxotungstate PM-19 against herpes simplex virus type 2 infection in immunosuppressed mice: role of peritoneal macrophage activation [J]. *Journal of medical virology*, 2010, 41(3): 191-195.
- [28] QI Y F, ZHANG H, WANG J, et al. In vitro anti-hepatitis B and SARS virus activities of a titanium-substituted-heteropolytungstate [J]. *Antiviral research*, 2012, 93(1): 118-125.
- [29] WANG J, LIU Y, XU K, et al. Broad-spectrum antiviral property of polyoxometalate localized on a cell surface [J]. *Acs applied materials & interfaces*, 2014, 6(12): 9785-9789.
- [30] WANG S, SUN W, HU Q, et al. Synthesis and evaluation of pyridinium polyoxometalates as anti-HIV-1 agents [J]. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2017, 27(11): 2357-2359.
- [31] WANG X L, WANG J, ZHANG W M, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 entry by a kegginn polyoxometalate [J]. *Viruses*, 2018, 10(5): 265.
- [32] WANG L, YANG W T, ZHU W, et al. A nanosized {Ag@Ag₁₂} "Molecular Windmill" templated by polyoxometalates anions [J]. *Inorganic chemistry*, 2014, 53(21): 11584-11588.
- [33] LU X X, LUO Y H, LU C, et al. Assembly of three new POM-based Ag(I) coordination polymers with antibacterial and photocatalytic properties [J]. *Journal of solid state chemistry*, 2015, 232(1): 123-130.
- [34] HU T, LI Y H, KUANG X F, et al. Synthesis and characterization of polyoxometalate-based silver(I) phenylethyne compounds with antibacterial and antifungal activities [J]. *CrystEngComm*, 2017, 19(25): 3445-3454.
- [35] XING R, WANG F, DONG L, et al. Inhibitory effects of Na₇PMo₁₁CuO₄₀ on mushroom tyrosinase and melanin formation and its antimicrobial activities [J]. *Food chemistry*, 2016, 197: 205-211.
- [36] PIVA R H, ROCHA M C, PIVA D H, et al. Acidic dressing based on agarose/Cs_{2.5}H_{0.5}PW₁₂O₄₀ nanocomposite for infection control in wound care [J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2018, 10(37): 30963-30972.
- [37] ZHANG Y N, ZHANG D J, ZHANG J Y, et al. Synthesis, characterization and antibacterial properties of two POM-based supramolecular compounds with the natural active ingredient: (THB)₃(H₅PMo₁₂O₄₀) and (THB)₃(H₃PW₁₂O₄₀) [J]. *Inorganic chemistry communications*, 2016, 74: 6-11.
- [38] MARIA B S, GARZA L F P, GAUTAM B, et al. Synthesis and biological activity of organoantimony(III)-containing heteropolytungstates [J]. *Inorganic chemistry*, 2012, 51(21): 12015-12022.
- [39] YANG P, BASSIL B S, LIN Z G, et al. Organoantimony(III)-containing tungstoarsenates(III): From controlled assembly to biological activity [J]. *Chemistry-a european journal*, 2015, 21(44): 15600-15606.
- [40] YANG P, LIN Z G, BASSIL B S, et al. Tetra-antimony(III)-bridged 18-tungsto-2-arsenates(V), [(LSb^{III})₄(A-α-As^VW₉O₃₄)₂]¹⁰⁻ (L = Ph, OH): turning bioactivity on and off by ligand substitution [J]. *Inorganic chemistry*, 2016, 55(8): 3718-3720.
- [41] PENG Y, LIN Z G, ALFAROESPINOZA G, et al. 19-tungstodiarisenate(III) functionalized by organoantimony(III) groups: tuning the structure-bioactivity relationship [J]. *Inorganic chemistry*, 2016, 55(1): 251-258.
- [42] LIU H, ZOU Y L, ZHANG L, et al. Polyoxometalate cobalt-gatifloxacin complex with DNA binding and antibacterial activity [J]. *Journal of coordination chemistry*, 2014, 67(13): 2257-2270.
- [43] LI L, SHA J Q, ZONG X M, et al. Study on the Keggin zinctungstates based hybrid compound with like DNA spiral chain [J]. *Journal of molecular structure*, 2014, 1064(1): 94-99.

(责任编辑:周泉)

(上接第89页)

- [21] HAO Y Q, ZHANG Y T, RUAN K H, et al. A highly selective long-wavelength fluorescent probe for hydrazine and its application in living cell imaging [J]. *Spectrochimica acta part a-molecular and biomolecular spectroscopy*, 2017, 184(5): 355-360.
- [22] GUO Z Q, PARK S, YOON J, et al. Recent progress in the development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging applications [J]. *Chemical society reviews*, 2014, 43(1): 16-29.
- [23] LIU J W, YIN Z. A novel NIR-emissive probe with large Stokes shift for hypochlorite detection and imaging in living cells [J]. *Talanta*, 2019, 196(1): 352-356.
- [24] HU Q H, HUANG Q X, MAO Y, et al. A near-infrared large Stokes shift probe based enhanced ICT strategy for F⁻ detection in real samples and cell imaging [J]. *Tetrahedron*, 2019, 75(51): 130762.

(责任编辑:扶文静)