

多酸药物化学研究进展

刘霞¹, 熊宇迪² (1. 中国农业大学理学院, 北京 100094; 2. 北京理工大学新医药开发研究中心, 北京 100081)

摘要:目的 介绍近年来多酸药物化学的研究进展。方法 查阅国内外文献进行归纳和总结。结果和结论 多酸具有抗艾滋病、抗肿瘤、抗病毒以及抗糖尿病的作用, 具有很大的研究开发潜力和良好的应用前景。

关键词: 多酸; 药物化学; 进展

中图分类号: R916.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)04-0282-04

Research Progress of Medicinal Chemistry of Polyoxometalates

LIU Xia¹, XIONG Yu-di² (1. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094, China; 2. Research and Development Center of New Medication, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the research progress of medicinal chemistry for polyoxometalates in recent years. **METHODS** Literatures within and outside China were inquired, generalized and summarized. **RESULTS AND CONCLUSION** Polyoxometalates play a role in anti-HIV, anti-tumor, anti-virus and anti-diabetes fields, which have potentials of research and developments with good application prospects.

KEY WORDS: polyoxometalates; medicinal chemistry; progress

自 1826 年 Berzerius 合成第一个杂多酸-12-钼磷酸铵 $(\text{NH}_4)_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 以来, 多酸化学已经成为无机化学中一个重要的研究领域。多酸分为同多酸和杂多酸, 其中杂多酸种类繁多、结构独特、性能优异, 已被广泛应用在催化、功能材料、相转移等多个领域中^[1-2]。1971 年 Raynaud 等^[3]首次报道了杂多阴离子 $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 的抗病毒活性, 开创了多酸的药物化学。近年来, 多酸在抗艾滋病、抗肿瘤和抗病毒方面取得了令人瞩目的成就。周友亚等^[4]从多酸细胞的渗透作用、体外和体内的抗病毒、体内抗肿瘤等方面进行了综述。笔者从抗艾滋病、抗肿瘤、抗病毒、抗糖尿病的新视角全面综述了多酸的药物化学。

1 抗艾滋病病毒作用

$(\text{NH}_4)_{17}\text{Na}[\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ (PM-23) 是最早作为抗艾滋病病毒的杂多化合物, 由于临床发现有较强的不良反应, 便停止了作抗艾滋病药物的使用。20 世纪 80 年代, 用于抗艾滋病病毒的药物主要集中在与 HPA-23 结构类似的化合物上, 但没有取得突破性进展。

Keggin 结构钨系杂多化合物具有抗艾滋病病毒活性的

作用, 其中 $\text{K}_7\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (PM-19) 最为突出, 它对艾滋病病毒引起的细胞病变有较强抑制作用, 毒性低, PM-19 是第一个在体外抑制艾滋病病毒的杂多酸盐。2002 年刘术侠等^[5]合成了系列钨系杂多蓝的稀土钆盐, 发现 Keggin 结构钨铈四电子稀土钆盐杂多蓝的抗艾滋病病毒活性作用较强, 其治疗指数 (TI) 为 81, 远远超过 DS, 见表 1。

2004 年刘术侠等^[6]合成了 8 种含甘氨酸的钨系杂多蓝, 发现了其抗艾滋病病毒活性随还原电子数目增多而增加, 其中含有甘氨酸的十二钨铈四电子杂多蓝有较高的治疗指数 (TI 206), 该类化合物的抗 HIV-1 活性是在病毒感染早期, 通过抑制艾滋病病毒在靶细胞表面吸附而发挥作用的。王恩波等对钨磷、钨硅、钼磷、钼硅杂多蓝进行系统地抗艾滋病病毒活性的研究, 结果发现含钨的杂多蓝作用较强。此外, 他们在钨磷稀土钆盐杂多蓝抗艾滋病病毒活性的研究上也取得了可喜的成就。

2 抗肿瘤作用

1974 年 Jasmin 等^[7]首次发现 HPA-23 能够抑制由病毒引起的肿瘤。迄今为止发现能够抗肿瘤的多酸主要有同多

表1 抗艾滋病病毒的杂多化合物

Tab 1 Anti-hiv heteropoly compounds

化合物	TC ₅₀ /μg · mL ⁻¹	IC ₅₀ /μg · mL ⁻¹	TI
SmHSiW ₁₂ O ₄₀	298	8.7	34
SmH ₃ SiW ₁₂ O ₄₀ (2e)	329	4.4	75
SmH ₅ SiW ₁₂ O ₄₀ (4e)	379	6.1	62
SmHGeW ₁₂ O ₄₀	362	6.8	53
SmH ₃ GeW ₁₂ O ₄₀ (2e)	348	5.6	62
SmH ₅ GeW ₁₂ O ₄₀ (4e)	430	5.3	81
SmPSiW ₁₂ O ₄₀	289	6.6	44
SmPH ₂ SiW ₁₂ O ₄₀ (2e)	318	4.8	66
SmPH ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ (4e)	320	4.6	70
SmAsW ₁₂ O ₄₀	265	6.5	41
SmH ₂ AsSiW ₁₂ O ₄₀ (2e)	254	6.0	42
SmH ₄ AsSiW ₁₂ O ₄₀ (4e)	320	6.2	51
HPA-23	42	3.2	13
PM-19	280	5.5	51
AZT	2.1	0.0021	1000
DS	697	10.1	69

钼酸盐、Anderson 结构以及 1: 10, 1: 13 的系列杂多钨酸盐。

刘景福等^[8,9]在多酸抗肿瘤研究方面所做的主要贡献是发现了系列稀土、过渡金属三元取代的杂多钨酸盐。1999 年刘娅等^[10]首次将 α-K₈H₂[SiW₉Ti₃O₄₀] · 15H₂O (α-Ti₃) 用于抗肿瘤及免疫学效应的研究,通过对小鼠肝癌细胞、Lewis 肺癌细胞、S₁₈₀ 腹水瘤细胞的体外抑瘤作用及荷瘤小鼠免疫功能的观察,发现 α-Ti₃对荷瘤小鼠的瘤重有减轻作用,能增加胸腺细胞自发渗量、脾细胞对 ConA 的反应性,以及促进脾细胞 S 期 DNA 的合成。并提出其抗肿瘤机制除与 PM-8 类似外,对增加小鼠胸腺和脾细胞免疫功能也是可能的作用机制之一,由此将 α-Ti₃在药学上的应用向前推进了一步。刘术侠等^[11]对 13-钒镍(锰)杂多阴离子的稀土镨盐进行抗肿瘤的研究,结果发现,13-钒镍(锰)酸镨在体外对人的结肠癌、肝癌、黑色素瘤、乳腺癌、食道癌、鼻咽癌均有较强的杀伤作用,结果见表 2。

表2 Pr₂H[NiV₁₃O₃₈] · 15H₂O 体外抑制各种人癌细胞的作用

Tab 2 Inhibitory effects of Pr₂H[NiV₁₃O₃₈] · 15H₂O on human cancer cells *in vitro*

癌细胞	浓度/μmol · L ⁻¹	抑制率/%
结肠癌	0.125	12.3
	0.25	71.4
	0.50	97.9
肝癌	0.25	5.4
	0.50	79.8
	1.00	94.6
	0.50	69.7
黑色素瘤	1.00	81.1
	0.125	1.3
乳腺癌	0.25	15.4
	0.50	55.3
	1.00	86.4
	0.125	20.3
食道癌	0.25	32.5
	0.50	97.6
	0.125	20.8
鼻咽癌	0.25	37.9
	0.50	95.4

王晓红等^[12-13]先后发现了 γ-Keggin 型双有机金属配合物 γ-[(R₂Sn)₂SiW₁₀O₃₈]⁶⁻[R = MeOCOCH₂CH₂, MeOCOCH(Me)CH₂, NCCH₂CH₂], γ-[(CpTi)₂SiW₁₀O₃₈]⁶⁻(Cp = -η⁵-C₅H₅), γ-[(CpZr)₂SiW₁₀O₃₈]⁶⁻和茂钛取代的钨酸盐[CoW₁₁O₃₉(Cp-Ti)]⁷⁻(Cp = -η⁵-C₅H₅)具有抑制人肝癌、宫颈癌、结肠癌作用。2005 年李娟等^[14]合成了含有鸟氨酸的多金属氧酸盐 (C₅H₁₂N₂O₂)(H₃O)PMo₁₂O₄₀ · 8H₂O, (C₅H₁₂N₂O₂)₂SiMo₁₂O₄₀ · 12H₂O, (C₅H₁₂N₂O₂)₂GeMo₁₂O₄₀ · 12H₂O, 并发现这些化合物在体外对人体癌细胞 HeLa、Pc-3m 具有抑制作用。

李娟等^[15]合成了 12-钨硼酸 5-氟尿嘧啶盐 C₂₀H₁₉F₅N₁₀BW₁₂O₅₂(WBF), 并进行了体外抗肝癌活性和毒性的研究。WBF 对人肝癌细胞(SMMC-7721)的抑制率随着浓度的增加而增大,当浓度为 1.29 × 10⁻⁶ mol · L⁻¹时,对肝癌细胞的抑制率达到 50% 以上,IC₅₀值低于阳性对照物 5-氟尿嘧啶。急性毒性实验研究发现,LD₅₀为 1117.38 mg · kg⁻¹,LD₅₀95% 可信范围为 911.59 ~ 1369.6 mg · kg⁻¹,最大耐受剂量为 500 mg · kg⁻¹,绝对致死剂量为 2500 mg · kg⁻¹,其毒性小于阳性对照物 5-氟尿嘧啶,为低毒、高效的抗癌物质。

2006 年刘霞等^[16]合成了含有磺胺的多金属氧酸盐 (C₆H₉N₂O₂S)₃HP₂Mo₁₈O₆₂ · 15H₂O (SPOM-1) 和 (C₆H₉N₂O₂S)₃H₈P₂Mo₁₅V₃O₆₂ · 8H₂O (SPOM-2), 并在人雄激素非依赖性前列腺癌细胞系 PC-3M 内对合成的多金属氧酸盐进行了抗肿瘤活性的研究。发现 SPOM-1, SPOM-2 在体外能明显抑制前列腺癌 PC-3M 细胞,并呈一定的量效关系,EC₅₀ 分别为 38, 11 μg · mL⁻¹, TI 分别为 12.07, 26.82。当 SPOM-1, SPOM-2 浓度为 100 μg · mL⁻¹时, 既在体外对细胞没有明显的毒性,又能在体外明显抑制前列腺癌 PC-3M 细胞。

2006 年 Mitsui 等^[17]对同多酸盐 [NH₃Prⁱ]₆[Mo₇O₂₄] · 3H₂O (PM-8) 进行抑制人胃癌细胞株 MKN45 活性研究, 体外实验发现化合物的 IC₅₀ 值低达 500 μg · mL⁻¹。通过荷瘤小鼠的抑瘤作用实验同样显示出了该化合物对 MKN45 肿瘤细胞的强抑制作用。

2007 年 Li 等^[18]合成了六种有机锆取代的杂多钨酸盐 [(RGe)XW₁₁O₃₉]ⁿ⁻(R = HOOCCH₂CH₂, HOOCCH₂(m-NO₂C₆H₄)CH); X = Ge, Si, P), 并进行了抗 S180 癌细胞与白血病活性研究,发现有机锆基团的引入能显著提高杂多钨酸盐的抗肿瘤活性,当化合物浓度为 53 μg · mL⁻¹时,对两种癌细胞的抑制率均在 85% 以上。

3 抗病毒作用

杂多酸对狂犬病毒、羊的搔痒病毒、疱疹病毒、鼠的白血病和肉瘤病毒、流感病毒、狐脑炎病毒以及土豆 X-病毒、黄瓜花叶病毒、番茄花叶病毒等均有较强的抗活性作用。

王恩波等于 1998 年开始对杂多酸的抗病毒活性进行研究,研究主要集中在杂多酸和杂多蓝抗流感病毒上。刘杰等^[19]合成了过渡金属取代型硼稀土杂多蓝,发现稀土元素为 Ce 的杂多蓝 CeH₃[BW₁₁Co(H₂O)O₃₉]抗流感病毒效果尤为突出,抗病毒活性优于母体杂多酸。Keggin 结构钼锆稀土 LnH₃(GeMo₁₂O₄₀) · nH₂O (2e) 杂多蓝和 LnH₅(GeMo₁₂O₄₀)

• $\text{nH}_2\text{O}(4\text{e})$ 杂多蓝对小鼠感染 FM_1 均有治疗效果,且含锗的二电子杂多蓝抗病毒效果好,腹腔注射优于口服给药的抗病毒效果^[20]。在无毒浓度下, $\text{K}_5[\text{SiW}_{11}\text{VO}_{40}] \cdot (\text{HPC}-1)$ 、 $\text{K}_6[\text{BW}_{11}\text{MnO}_{40}] \cdot \text{nH}_2\text{O}(\text{HPC}-9)$ 具有较强的抗狐脑炎病毒活性,其中 HPC-9 的半数有效浓度为 $8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,半数中毒浓度为 $530 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,抗病毒指数为 660^[21]。Shibro 等^[22]发现 $\text{KnX}[(\text{VO}_3)(\text{SbW}_9\text{O}_{33})_2 \cdot \text{mH}_2\text{O} (\text{n} = 10, \text{X} = \text{Na}, \text{m} = 26; \text{n} = 11, \text{X} = \text{H}, \text{m} = 27)]$ 具有广谱抗病毒活性,对登革热病毒、A 型流感病毒、呼吸合胞体病毒、2 型流感病毒、犬瘟热病毒及 HIV-1 病毒均有效,且毒性低 ($\text{CC}_{50} > 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。抗病毒机制的研究表明,该类化合物抗病毒效应表现在病毒感染的初期阶段。2005 年刘术侠等^[23]合成了含有金刚烷胺的多金属氧酸盐 $\text{K}_4(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N})_5\text{CeW}_{10}\text{O}_{36} \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{APOM}-5)$, $\text{K}_4(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N})_5\text{PrW}_{10}\text{O}_{36} \cdot 2\text{H}_2\text{O}(\text{APOM}-6)$, $\text{K}_3(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N})_4\text{NiV}_{13}\text{O}_{38} \cdot \text{H}_2\text{O}(\text{APOM}-12)$, $\text{K}_3(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N})_4\text{MnV}_{13}\text{O}_{38} \cdot \text{H}_2\text{O}(\text{APOM}-13)$,在狗肾细胞内 APOM-13 对流感病毒 A, B 均有明显的抑制作用,APOM-12 只有在高浓度时对流感病毒 A, B 有抑制作用。APOM-12 和 APOM-13 对流感病毒感染 MDCK 细胞病变(CPE)具有明显的抑制作用,且浓度越大抑制作用越明显。

2007 年 Hu 等^[24]对钽取代的五种杂多酸盐异构体 $[\text{a-PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]^{7-}$ 进行抗 SARS 病毒的模拟计算研究,结果表明此类杂多酸能与影响 SARS 病毒复制的关键蛋白酶 3CL^{pro} 形成稳定化合物,从而抑制 SARS 病毒。该研究显示了杂多酸与蛋白酶 3CL^{pro} 之间的相互作用,并为将来抗 SARS 病毒药物的设计提供了新依据。

2001 年刘杰等^[25]对铌取代型钨硅杂多酸进行抗番茄花叶病毒活性的筛选研究,找到了抗病毒的最佳制剂 $\text{K}_4\text{H}_{12}[\text{Si}_2\text{W}_{14}\text{Nb}_{10}\text{O}_{79}]$ 。2005 年王丽君等^[26]对系列杂多化合物 $\text{MH}_3\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40} (\text{M} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr})$, $\text{MH}_2\text{PMo}_{12}\text{O}_{40} (\text{M} = \text{La}, \text{Pr})$, $\text{KNaH}_4[\text{SiNb}_3\text{W}_9\text{O}_{40}]$, $\text{K}_7[\text{Si}(\text{NbO}_2)_3\text{W}_9\text{O}_{37}]$, $\text{K}_5[\text{Si}(\text{NbO}_2)_3\text{W}_{11}\text{O}_{39}]$, $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_7[\text{Si}(\text{Nb}_3\text{O}_2)_3\text{W}_9\text{O}_{37}]$ 和 $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]_5[\text{Si}(\text{NbO}_2)_3\text{W}_{11}\text{O}_{37}]$ 进行了抗番茄花叶病毒(TOMV)作用的研究,结果发现抗病毒的最佳浓度为 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;含有稀土 Ce 和 Pr 的抗病毒效果好于 La,水溶性大的钾盐比水溶性小的胺盐效果好,其中 $\text{PrH}_2\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ 的抗病毒效果最优秀。Bi 等^[27]报道了 $(\text{Gly})_2\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ 在浓度为 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$ 时能够有效抑制黄瓜花叶病毒,抗病毒指数为 14.1,用该药物喷洒 15 d 后植物生长速度较对照组快,对植物的生长具有促进作用。这些研究为防治植物病毒提供了一个新途径。

4 抗糖尿病作用

用于抗糖尿病的多酸主要集中在钼的同多酸上。多酸治疗糖尿病的里程碑是 1985 年 Heyliger 等^[28]首次发现了含钼酸盐的饮用水能使糖尿病鼠的血糖大幅度下降。研究证明钼酸盐的降血糖作用机制为激活胰岛素受体,影响细胞内第二信使,增强细胞内蛋白酪氨酸磷酸化水平^[29]。多酸抗糖尿病的又一个里程碑是 2001 年 Nomiyi 等^[30]首次发现了

杂多酸的降血糖活性作用。通过灌胃 Keggin, Dawson 型杂多钼酸盐及钒取代的杂多钼酸盐给 STZ 糖尿病大鼠,发现钒取代的杂多钼酸盐具有类胰岛素活性。其中 Dawson 型结构的杂多酸 $[\alpha\text{-P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$, $[\alpha\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{V}^{\text{V}}\text{O}_{62}]^{7-}$, $[\alpha\text{-1,2,3-P}_2\text{W}_{15}\text{V}_3^{\text{V}}\text{O}_{62}]^{9-}$ 比 Keggin 型结构的杂多酸 $[\alpha\text{-PW}_{12}\text{O}_{40}]^{3-}$, $[\alpha\text{-PW}_{11}\text{V}^{\text{V}}\text{O}_{40}]^{4-}$, $[\alpha\text{-1,2-PW}_{10}\text{V}_2^{\text{V}}\text{O}_{40}]^{5-}$, $[\alpha\text{-1,2,3-PW}_9\text{V}_3^{\text{V}}\text{O}_{40}]^{6-}$, $[\alpha\text{-1,4,9-PW}_9\text{V}_3^{\text{V}}\text{O}_{40}]^{6-}$ 降血糖效果好。该项研究为杂多酸的药物化学注入了新的活力。

5 结束语

近几十年来,多酸类药物的研究不断取得突破性成就。多酸药物在抗 HIV, 抗肿瘤和抗病毒等方面具有一定的优势。未来多酸药物的研究,还需从理论上进一步阐述多酸药物的作用机制,解释不同多酸所表现的药物活性与毒性差异,以定量构效关系方法开展间接药物设计研究,以全新药物设计方法和数据库搜寻方法开展直接药物设计研究,以获得高效、低毒的新型多酸药物,从而推动多酸药物的研究向临床阶段发展,并最终筛选出高效、低毒的多酸新药。多酸类药物的研究具有很大的开发潜力和良好的应用前景。

参考文献

- [1] DING Y, GAO Q, WANG B, *et al.* Epoxidation of α, β -unsaturated carbonyl compounds over Keggin heteropoly compounds[J]. J Mol Catal, 2005, 19(2): 146-149.
- [2] WANG E B, LIU X, WANG Z P. Phase transfer chemistry of heteropolyanions 1. research on salvation behavior of substituted Keggin and Dawson anions in the Non-Polar solvents[J]. Chin Sci Abstr Ser B, 1995, 14(1): 4.
- [3] RAYNAUD M, CHERMANN J C, PLATA F, *et al.* Inhibiteurs des virus du groupe leucemie-sarcome murins[J]. C. R. Acad. Sci., Ser. D. 1971, 272(2): 347-348.
- [4] ZHOU Y Y, LI M X. Application of Polyoxometalate in Medicine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2003, 20(2): 124-127.
- [5] LIU S X, LI Y X, HAN Z B, *et al.* Synthesis, anti-HIV-1 activity and toxicity of new rare earth-containing heteropoly blues[J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2002, 23(5): 777-782.
- [6] LIU S X, WANG E B, ZHAI H J, *et al.* Synthesis, anti-HIV-1 activity study of Keggin type heteropoly blues containing glycine[J]. Acta Chim Sin(化学学报), 2004, 62(2): 170-175.
- [7] JASMIN C, CHERMANN J C, HERVE, *et al.* In vivo inhibition of murine leukemia and sarcoma viruses by the heteropolyanion 5-tungsto-2-antimonate[J]. J Nat Cancer Inst. 1974, 53: 469-474.
- [8] LIU J F, LIU S X, QU L Y, *et al.* Derivatives of the 21-tungsto-9-antimonate heteropolyanion[J]. Trans Met Chem, 1992, 17: 311-313.
- [9] LIU J F, ORTEGA F, POPE M T, *et al.* Trimetallo derivatives of lacunary 9-tungstosilicate heteropolyanions[J]. J Chem Soc Dalton Trans, 1992, 21(12): 1901-1906.
- [10] LIU Y, XIE L, LIU J F, *et al.* Study on the effect and mechanism of tumor inhibition of -Ti[J]. J Norman Bethune Univ Med Sci(白求恩医科大学学报), 1999, 25(3): 241-243.
- [11] LIU S X, LIU Y Y, WANG E B. Synthesis of lanthanide 13-heteropolyvanadates of manganese(IV) and nickel(IV) and investigation of antitumor activity of praseodymium salts I. [J]. Acta Chim Sin(化学学报), 1996, 54: 673-678.

- [12] 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]. *Inorg Chem Commun*, 2001, 4(7): 372-374.
- [13] 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]. *J Inorg Biochem*, 2003, 94(3): 279-284.
- [14] LI J, QI Y F, LI J, *et al.* Heteropolymolybdate-amino acid complexes: synthesis, characterization and biological activity[J]. *J Coord Chem*, 2005, 57(15): 1309-1319.
- [15] LI J, LI J, QI Y F, *et al.* Synthesis and Anti-liver Cancer Activity of 5-Fluorouracil Salt of 12-Tungstoboric Acid[J]. *Chem Res Chin Univ*(高等学校化学学报), 2004, 25(6): 1010-1012.
- [16] LIU X, ZHAO J, FENG C G. Studies on the synthesis of polyoxometalates containing sulfanilamide and their inhibition to prostate cancer cell PC-3M[J]. *Acta Chim Sin*(化学学报), 2006, 64(19): 1988-1992.
- [17] MITSUI S, OGATA A, YANAGIE H, *et al.* Antitumor activity of polyoxomolybdate: $[\text{NH}_3\text{Pr}^+]_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, against, human gastric cancer model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60: 353-358.
- [18] LI J X, TAN R X, LI R, *et al.* Syntheses, properties and biological activity of organogermanium substituted heteropolytungstates[J]. *Inorg Chem Commun*, 2007, 10: 216-219.
- [19] LIU J, MEI W J, LI A X, *et al.* Inhibition of influenza virus infections in MDCK cells by rare earth borotungstates heteropoly blues with mixed valence[J]. *Chem Res Chin Univ*(高等学校化学学报), 2004, 25(1): 1-6.
- [20] LIU J, ZHANG Q L, WANG L J, *et al.* Synthesis, properties and antiviral activity of Keggin molybdoxogermanium heteropoly blues[J]. *Chem Res Chin Univ*(高等学校化学学报), 2000, 21(12): 1791-1796.
- [21] LIU J, WANG L J, MEI W J, *et al.* Activity of heteropoly compounds for anti-fox encephalitis virus[J]. *Chin J Appl Chem*(应用化学), 2000, 17(5): 495-498.
- [22] SHIBRO S, SHUICHI M, EIICHI K, *et al.* Broad spectrum anti-RNA virus activities of titanium and vanadium substituted polyoxotungstates[J]. *Antiviral Res*, 2003, 58: 265-271.
- [23] LIU S X, WANG C L, YU M, *et al.* Synthesis and anti-influenza virus activity of polyoxometalates containing amantadine[J]. *Acta Chim Sin*(化学学报), 2005, 63(12): 1069-1074.
- [24] HU D H, SHAO C, GUAN W, *et al.* Studies on the interactions of Ti-containing polyoxometalates (POMs) with SARS-CoV 3CL^{pro} by molecular modeling[J]. *J Inorg Biochem*, 2007, 101: 89-94.
- [25] LIU J, PAN G H, MEI W J, *et al.* Synthesis, crystal structure and bioactivity of heteropolyoxotungstates substituted by niobium[J]. *Chin J Appl Chem*(应用化学), 2001, 18(3): 220-224.
- [26] WANG L J, JIANG H. Research of the Resistance of Certain Multiple Compounds Against the Viruses on the Leaves and Flowers of Tomatoes[J]. *J Beihua Univ: Nat Sci*(北华大学学报: 自然科学版), 2005, 6(3): 221-223.
- [27] BI L H, HE Q Z, JIA Q, *et al.* Synthesis, properties and crystal structure of $(\text{Gly})_2\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [J]. *J Mol Struct*, 2001, 597(1-3): 83-91.
- [28] 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: 1474-1476.
- [29] LI C S, PERIYASAMY S, LI D, *et al.* Vanadate increases glucocorticoid receptor mediated gene expression: a novel mechanism for potentiation of a steroid receptor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, 80: 35-47.
- [30] NOMIYA K, TORII H, HASEGAWA T, *et al.* Insulin mimetic effect of a tungstate cluster. Effect of oral administration of homopolyoxotungstates and vanadiumsubstituted polyoxotungstates on blood glucose level of STZ mice[J]. *J Inorg Biochem*, 2001, 86: 657-667.

收稿日期: 2006-12-28