

• 药物化学 •

# 金属配合物抗癌药物研究

任宏斌, 魏 红(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 本文就顺铂和席夫碱金属配合物抗癌药物作用机理以及活性研究作了阐述。

关键词: 顺铂; 席夫碱; 金属配合物; 抗癌活性

中图分类号: R979.1

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2001)02- 0117- 03

癌症是严重危害人类健康的主要疾病之一, 寻找高效低毒的抗癌药一直是人类孜孜以求, 不懈奋斗的目标。化疗是治疗癌症的重要手段, 60 年代末, 顺铂( II) 抗癌作用的发现及临床应用, 开辟了金属配合物抗癌药物研究的新领域。经过不断的实践和探索, 目前国内外在该领域的研究范围十分广泛, 已取得令人鼓舞的成果, 并且仍是当前和今后研究

的前沿和热点。

## 1 铂配合物抗癌作用

许多证据表明 DNA 是顺铂作用的主要靶分子, 但不是唯一的靶分子。王夔曾提出金属-细胞相互作用的多靶模型<sup>[1]</sup>, 细胞中的蛋白质、膜蛋白和磷脂都有可能成为靶分子, 顺铂药物与细胞的相互作用如图 1 所示<sup>[2]</sup>。

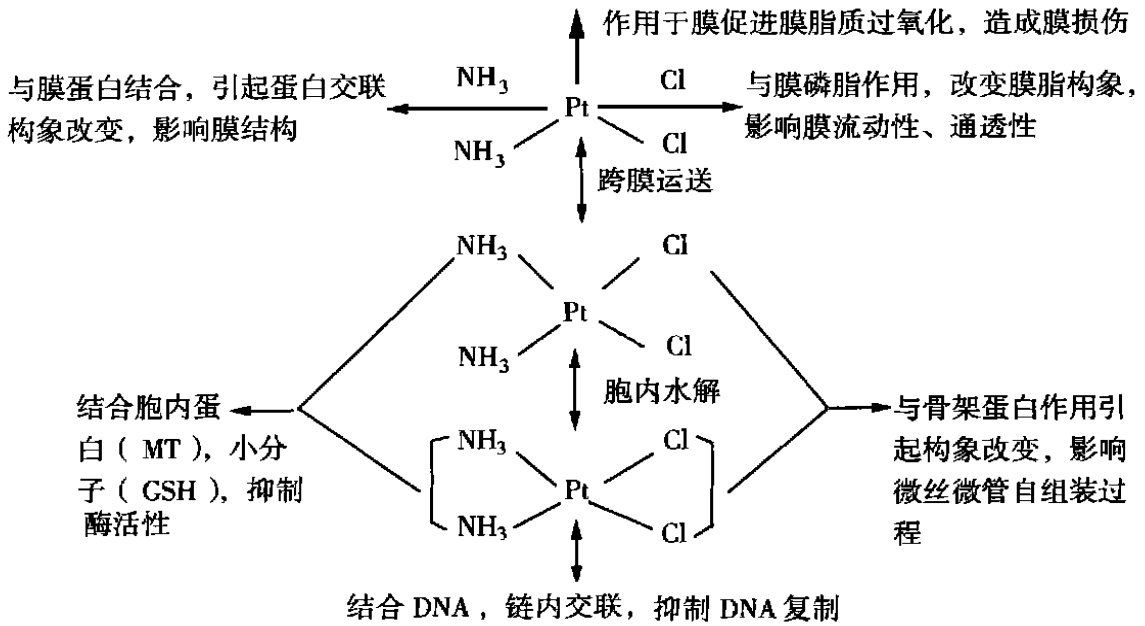


图 1 顺铂和细胞的相互作用

实验结果证实细胞膜是细胞外金属配合物进攻的前沿, 膜结合分子如磷脂和蛋白是首先受到攻击的靶分子。同时, 研究表明顺铂与膜蛋白的结合常数明显大于 DPPC 脂质体的结合常数, 即铂配合物优先与膜蛋白结合<sup>[3,4]</sup>。用<sup>1</sup>H NMR 研究水铂在氘代氯仿溶液中与 DPPC 脂质体的相互作用, 结果表明水铂(顺 DAP) 结合引起构象改变<sup>[3]</sup>。在真实的细胞膜上铂是否与磷脂头基结合, 这种作用机理还有待于进一步研究。顺铂与膜作用时会对膜的结构和功能产生影响。卢景芬等的自旋标记 ESR 结果表

明铂配合物的结合引起磷脂相变温度升高, 膜的流动性下降。苏雅娴等通过荧光漂白的方法发现艾氏腹水肝癌细胞用顺铂类似物二氯二甲基多巴胺合铂处理后膜磷脂的侧向扩散增强和恢复率降低, 表明铂结合后磷脂分子扩散难度增加<sup>[3]</sup>。卢景芬等用不同长链自旋标记物标记在膜的不同深度, 测定了细胞外抗坏血酸阴离子进膜后引起标记物 ESR 信号随时间的改变, 结果表明顺铂能增加膜对小分子和离子的通透性<sup>[5]</sup>。卢景芬等通过自旋捕获 ESR 研究给出了顺铂及其类似物促进兔肝微粒体产生自由

基的有利证据,说明铂作用于膜通过产生自由基造成膜的脂质过氧化,从而导致膜损伤<sup>[6]</sup>。

## 2 席夫碱金属配合物抗癌作用

**2.1 含硫席夫碱金属配合物** 含硫席夫碱及其金属配合物具有良好的抑菌、抗癌和抗病毒的生物活性。这类席夫碱配体主要是由氨基硫脲缩合而成。不同的缩氨基硫脲和过渡金属形成的配合物抗癌活性差异很大,深入研究这类配合物及其抗癌活性有重要的理论和实际意义。刘建宁等合成了一系列的缩氨基硫脲过渡金属配合物,结果表明,苯甲醛缩氨基硫脲和3-硝基苯甲醛缩氨基硫脲与Cu、Co、Zn、Mn所形成的配合物抗癌活性均强于配体,Zn(II)和Cu(II)配合物对腹水癌细胞的杀死率均为100%<sup>[7]</sup>。小鼠体内抗癌活性实验表明,配合物Cu(HL)Cl, Zn(HL)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cu(HL)SCN, Zn(HL)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(L: 苯甲醛缩氨基硫脲)均能延长荷S<sub>180</sub>腹水瘤小鼠的存

活时间和抑制S180实体瘤的生长<sup>[8,9]</sup>。

**2.2 氨基酸类席夫碱配合物** 席夫碱类有机化合物具有一定的抗肿瘤活性,当它与金属离子生成配合物后抗肿瘤效果更为明显。氨基酸作为生命的内源物质,将其引入药物分子,可增加药物的脂溶性,促进细胞对药物的吸收,同时降低药物的毒性。因此氨基酸类席夫碱金属配合物抗癌药物的研究具有重要的理论和现实意义。陈建化等<sup>[10]</sup>等合成了N-(2-羟基萘甲醛)甘氨酸席夫碱配体及其铜(II)、镍(II)的配合物,通过动物体内抗癌活性试验表明,配体对小白鼠EAC(艾氏腹水癌细胞)无抑制作用,而其铜配合物却有一定的抑制作用。孔德源等<sup>[11,12]</sup>利用邻香兰醛,甘氨酸,L-甲硫氨酸和α-丙氨酸等合成了三种氨基酸类席夫碱配体,合成路线及配体结构如下:

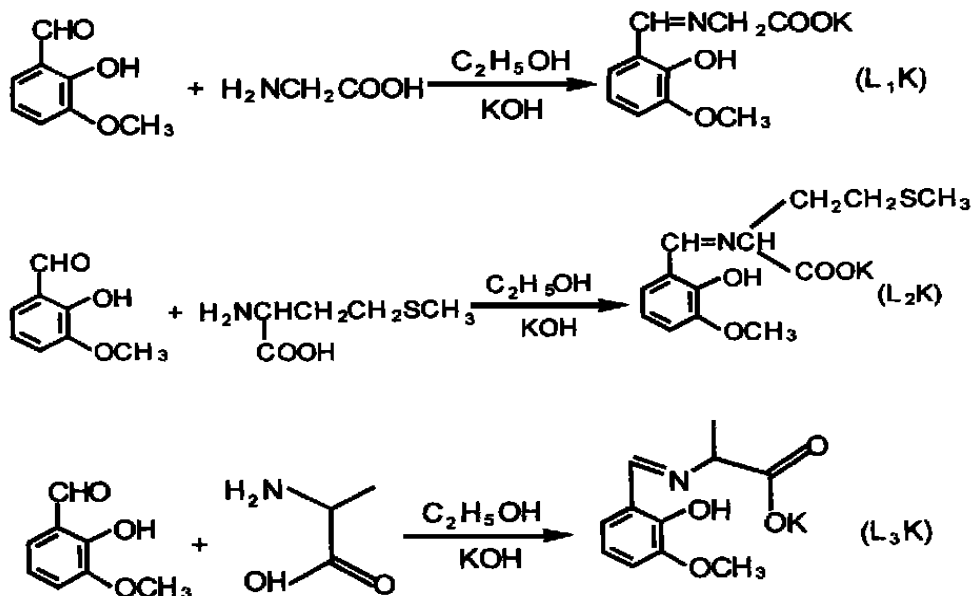


图2 L<sub>1</sub>K, L<sub>2</sub>K 和 L<sub>3</sub>K 的合成路线和结构

通过该类配体稀土配合物对肿瘤细胞 HL-60 体外活性筛选结果来看,邻香兰醛缩甘氨酸类席夫碱稀土配合物的抗肿瘤活性低于邻香兰醛甲硫氨酸类席夫碱稀土配合物。后者所筛选的四个配合物在浓度为 10 $\mu$ g/mL 时,对 HL-60 的抑制率均高于 50%,可作为抗肿瘤药进行更深入的研究。两者的活性差异可能与氨基酸的结构有关。配体 L<sub>3</sub>K 对 BEL-7404(人肝癌细胞株)和 HL-60(人白血病细胞株)这两种肿瘤细胞株的活性都很低,生成配合物后活性都明显增加。这可能是由于稀土离子半径和 Ca<sup>2+</sup> 离子具有可比性,可能会替代癌细胞中的 Ca<sup>2+</sup> 而抑制 DNA 的复制和合成,从而干扰肿瘤细胞的

生长,导致肿瘤细胞死亡。

已有研究表明,席夫碱金属配合物抗癌药物研究具有良好前景,不仅合成容易,原料易得,并且水溶性和脂溶性都较好,因而从事该领域研究是一项很有意义的工作。

## 3 结语

除顺铂和席夫碱金属配合物抗癌药物研究之外,还有许多十分活跃的研究领域。如抗癌活性金属茂类化合物研究;有机锡配合物抗癌活性及作用机理研究;钕、铈等过渡金属以及稀土元素配合物抗癌活性和作用机理研究等。因有专门文章进行了评述,本文不再赘述。

金属配合物抗癌药物具有抗癌活性强、抗癌谱广的特点。但也存在着毒副作用大、脂/水溶性小以及稳定性差等不足。如何有效地克服上述制约金属配合物抗癌药物临床应用的难题,将成为该领域今后研究的重点和关键所在。相信随着新化合物的不断涌现和作用机理以及构效关系等研究的逐步深入和明晰,金属配合物抗癌药物必将以其独特的疗效在治疗恶性肿瘤方面大显身手。

参考文献:

[1] Wang K. Biological metal ligand systems [J]. Pure Appl. Chem, 1988, 60(8): 1279.  
 [2] 王 夔, 韩万书. 中国生物无机化学十年进展[M]. 北京: 高等教育出版社, 1997. 133.  
 [3] 王 夔, 陈宝卫, 李荣昌, 等. 顺铂与细胞膜的相互作用[J]. 自然科学进展, 1991(6): 481.  
 [4] 陈宝卫, 王 夔. 顺二氯二氨合铂(II)与红细胞膜蛋白的相互作用[J]. 高等学校化学学报, 1991, 12(7): 857.  
 [5] Lu J F, Wang K, Sun X Z, et al. Effect of cisplatin and its analogues

on the permeability of human erythrocyte membrane[J]. Metal Based Drugs, 1995, 2(2): 73.  
 [6] Wang K, Lu J F, Li R C. The event that occur when cisplatin encounters cells[J]. Coordination Chem. Rev, 1996, 153: 53.  
 [7] 刘建宁, 董彦杰, 王国维, 等. 缩氨基硫脲过渡金属配合物及其抗癌活性[J]. 甘肃科学学报, 1998, 10(2): 69.  
 [8] 刘建宁, 董彦杰, 高贵香, 等. 苯甲醛缩氨基硫脲过渡金属配合物及其抗癌活性[J]. 肿瘤, 1998, 18(3): 168.  
 [9] 刘建宁, 帅淑霞, 高 虹. 苯甲醛缩氨基硫脲与  $Cu^{2+}$ 、 $Co^{2+}$ 、 $Ni^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$  (SCN)<sub>2</sub> 配合物的抗癌活性研究[J]. 兰州医学院学报, 1997, 23(1): 22.  
 [10] 陈建华, 李常胜, 李习俊. N-(2-羟基萘甲醛)甘氨酸席夫碱及其铜(II)、镍(II)配合物的合成、表征和抗癌活性[J]. 中国药物化学杂志, 1995, 5(3): 192.  
 [11] 孔德源, 章雄文, 朱 勤, 等. 氨基酸类席夫碱稀土配合物的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志, 1998, 9(4): 245.  
 [12] 孔德源, 谢毓元. 氨基酸类席夫碱稀土配合物的合成及抗肿瘤活性 II [J]. 中国药物化学杂志, 1999, 9(3): 162.

收稿日期: 2000- 09- 15

• 短篇报道 •

辅酶 Q<sub>10</sub>对 LDL 氧化的抑制作用  
 ——论辅酶 Q 在动脉粥样化形成中的保护机制

刘 悦, 唐全红(华北石油勘察设计院情报室, 任丘 062552)

关键词: 辅酶 Q<sub>10</sub>; LDL

中图分类号: R965. 1 文献标识码: D 文章编号: 1006- 0111(2001) 02- 0119- 01

低密度脂蛋白(LDL) 通常认为是形成动脉粥样化的一种重要的初期物质, 因此, 补充抗氧化剂以削弱 LDL 氧化作用和减少动脉粥样化形成, 已引起人们极大关注。对 LDL 抗氧化作用的研究大多集中在  $\alpha$ -生育酚( $\alpha$ -TOH) 上, 从生物学和化学上讲它是维生素 E 中最富活性的 1 种, 是从人体 LDL 中提取出的并且具有一定水平的主要脂溶性抗氧化剂。除了  $\alpha$ -TOH 外, 循环的 LDL 中还含有少量的辅酶 Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>; 辅酶 Q 的简化形式)。最新研究表明, 离析的 LDL,  $\alpha$ -TOH 事实上可在脂蛋白的脂类中充当抗氧化剂或还原剂。该项研究论述了经基团引发氧化的 LDL 中的  $\alpha$ -TOH 分子活动, 以及 CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> 如何影响还原剂的作用或增强维生素的抗氧化作用。并且评价冠状动脉疾病患者的血浆和内膜中的  $\alpha$ -TOH 和 CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> 的含量, 探讨其含量与动脉粥样化形成的潜在关系。

不同于主张  $\alpha$ -TOH 抗氧化作用分子机理的“常规”观点。TMP 的生理关系似乎取决于作为引起体内 LDL 氧化改变媒介的基团通量的情况。如果体内的基团通量明显小, 那么通过 TMP 进行的 LDL 氧化初期阶段以及保持还原剂的含量, 对于保持体内维生素储备都很重要。实际上,  $\alpha$ -TOH 或许不能限制晚期动脉粥样化斑, 而 CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> 对斑可能有限制作用, 这有待进一步研究。CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub> 是直接和 LDL 有关的主要还原剂, 因此, 建议日后通过临床试验测试抗氧化剂微量营养素对减小动脉粥样硬化危险程度时, 应考虑的不仅仅是补充维生素 E, 而应同时补充辅酶 Q。这样, 平均 1 克分子 LDL 至少含有 1 摩尔的高效还原剂 CoQ<sub>10</sub>H<sub>2</sub>。

(摘自: Inhibition of LDL Oxidation by Ubiquinol- 10 A Protective Mechanism for Coenzyme Q in Atherogenesis. Mol Aspects Med. 1997; 18(Supplement). PP. S85- S103.)

收稿日期: 2000- 07- 6

据研究表明, 生育酚居间的过氧化作用(TMP) 显然