

稀土酰基吡唑啉酮邻菲咯啉配合物的合成、表征及其生物活性

何其庄* 马树芝 许东芳

(上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200234)

摘要: 以稀土、邻菲咯啉、1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-5-吡唑啉酮为原料在无水乙醇溶液中反应, 制备了一类新型稀土三元配合物, 通过元素分析、摩尔电导、基质辅助激光解析/电离质谱、 ^1H 核磁共振谱、红外光谱、拉曼光谱、紫外光谱、热重-差热分析及电子显微镜等手段对其进行了表征, 确定了该配合物的化学组成: $\text{RE}(\text{PMBP})_3\text{Phen}$ ($\text{RE}=\text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Y}^{3+}, \text{Er}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$), 抗菌实验结果表明, 稀土三元配合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌有较强的抑制作用, 抗菌谱广。通过 *MTT* 比色法对配合物诱导癌细胞凋亡能力做了初步研究, 结果表明其具有较强的抑杀癌细胞的作用。

关键词: 配合物; 抗菌; 抗肿瘤

中图分类号: O614.33; O641.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2007)10-1723-06

Synthesis, Characterization and Biological Activity of Rare Earth Complexes with Acylpyrazolone and *o*-Phenanthroline

HE Qi-Zhuang* MA Shu-Zhi XU Dong-Fang

(College of Life and Environmental Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)

Abstract: New solid ternary complexes of rare earth with *o*-phenanthroline(Phen) and 1-Phenyl-3-methyl-4-benzoyl-5-pyrazolone (HPMBP) were synthesized in ethanol solution. The complexes were characterized by elemental analysis, molar conductance, MALDI-MS, ^1H NMR, IR, Raman, UV-Vis, TG-DTA, TEM. The compositions of the complexes were confirmed to be $\text{RE}(\text{PMBP})_3\text{Phen}$ ($\text{RE}=\text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Y}^{3+}, \text{Er}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$). The antibacterial activities testing indicates that all these solid ternary complexes have antibacterial ability against *Escherich coli*, *Staphy lococcus aureus*, *Candida albican*. The antimicrobial spectrum of the complexes is broad. The cancer cells were withered by the complex as shown by *MTT* study.

Key words: complex; antibacterial; anti-tumour

稀土是一类具有特殊结构和性质的元素, 稀土元素不仅大量用于工业, 而且在农业和医学领域也有广泛应用^[1,2]; 邻菲咯啉具有杀菌和荧光性质, 本身也是一种良好的配体, 能和许多物质形成稳定的配合物, 被广泛应用于制备生物大分子探针、发光材料及抗菌抗肿瘤药物等领域^[3]。酰基吡唑啉酮亦具有良好的生物活性, 稀土酰基吡唑啉酮配合物的抗菌活性已有报道^[4]。本文首次合成了一种新型的稀土

酰基吡唑啉酮邻菲咯啉三元配合物, 探讨了这类配合物的光谱学性质, 研究了其与微生物 (细菌与真菌) 以及与癌细胞的作用方式与机制, 为该类配合物在杀菌抗癌药物领域的应用提供了一定的依据。

1 实验部分

1.1 试剂

RE_2O_3 ($\text{RE}=\text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Y}^{3+}, \text{Er}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$), 纯度 99.9%

收稿日期: 2007-06-12。收修改稿日期: 2007-08-29。

国家自然科学基金(No.20671063), 上海市科委纳米技术专项(No.0552nm036, No.0652nm046)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: hqz@shnu.edu.cn

第一作者: 何其庄, 女, 57 岁, 教授, 博士生导师; 研究方向: 生物无机化学。

以上(上海跃龙有色金属有限公司);邻菲咯啉(Phen·H₂O),分析纯(上海试剂三厂);4-苯甲酰基-3-甲基-1-苯基-2 吡唑啉-5-酮(HPMBP),分析纯(国药集团化学试剂有限公司);营养肉汤培养基、营养琼脂培养基、沙堡肉汤培养基、沙堡琼脂培养基、生化试剂(上海疾病预防控制中心);小牛血清 FBS,RPMI 1640 培养基,MTT 试剂,十二烷基磺酸钠 SDS(上海华美生物公司)。革兰氏阴性细菌大肠杆菌(8099)、革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌(ATCC6538P)、真菌白色念珠菌(ATCC10231)均由中国科学院上海药物研究所提供;靶细胞,K562 早幼粒性白血病癌细胞,由中国科学院上海细胞所提供;无水乙醇,化学纯(上海振兴化工一厂);二次蒸馏水。

1.2 三元配合物的合成

将 3 mmol HPMBP 溶于 60 mL 无水乙醇,用 3 mmol·L⁻¹ NaOH 溶液调节 pH 值至 7.0 左右,缓慢滴加溶有 3 mmol 稀土氯化物水溶液 10 mL,水浴 60 ℃搅拌 0.5 h,滴加溶有 3 mmol 邻菲咯啉无水乙醇溶液 10 mL,继续恒温搅拌 3.0 h,冷至室温,减压抽滤,所得沉淀用水和无水乙醇反复洗涤,干燥后研成粉末置于干燥器中保存。

1.3 平板抑菌圈法

(1)抗菌剂的配制:将稀土三元配合物、1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-5-吡唑啉酮、稀土氯化物、邻菲咯啉配成浓度为 0.005 mol·L⁻¹ 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶液。(2)抑菌片的制备:取无菌并干燥的滤纸片,每片滴加抗菌剂溶液 20 μL,然后将滤纸片平放于清洁的无菌培养皿内,置温箱(37 ℃)中烘干后备用。(3)试验菌的接种:用接种环刮一环大肠杆菌或金黄色葡萄球菌于灭过菌的 100 mL 营养肉汤培养基(刮一环白色念珠菌于灭过菌的 100 mL 沙堡肉汤培养基),置于恒温箱(37 ℃)中培养 24 h,分别取 20 mL 灭过菌的营养琼脂培养基及沙堡琼脂培养基于灭过菌的培养皿,静置冷却,用无菌棉拭子蘸取浓

度为 5×10⁵~5×10⁶ mL⁻¹ 大肠杆菌或金黄色葡萄球菌悬液,在营养琼脂培养基表面均匀涂抹 3 次(白色念珠菌均匀涂抹于沙堡琼脂培养基)。(4)抗菌剂样片贴放:用无菌镊子取样片贴放于染菌平板表面,盖好培养皿,置 37 ℃培养箱,培养 16~18 h 后,用游标卡尺测量抑菌环直径(包括贴片)。

1.4 MTT 法(四甲基偶氮唑蓝微量酶反应比色法)

MTT 最初是用于分析活的、具有代谢活性的哺乳动物细胞活力的一种方法,通过分光光度计测定 MTT-formazan 吸光度(*A*),以数值形式反映出细胞的活力^[5-7]。该方法的优点在于可以在细胞线粒体酶的水平上定量地反映出细胞的活力,具有灵敏度高、重复性好、经济快速、易自动化等特点,已被广泛应用于研究处理因素对细胞生长的影响^[8,9]。

将肿瘤细胞用含 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基至对数增殖期,用白细胞计数法对其进行细胞计数。将 K562 癌细胞浓度调整为 1×10⁵ mL⁻¹。细胞悬液中含 20% FBS,RPMI 1640 培养基和不同浓度的配合物(用少量 DMSO 溶解),接种于 96 孔细胞培养板,每孔 100 μL,并设 1 对照组,每组 8 个复孔。将细胞培养板放入 5%CO₂,饱和温度(37 ℃)培养 48 h;终止培养前 4 h,每孔加入 10 μL MTT,继续培养 4 h。终止培养时每孔加入 100 μL 10%SDS,室温静置过夜,用酶联免疫检测仪测定各孔在 570 nm 的吸光度值,按下式计算细胞生长抑制率:抑制率=(1-*A*_{实验}/*A*_{对照})×100%,作图。

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成和一般性质

配合物的化学组成以及在 DMF 中的摩尔电导率见表 1。

配合物的外观大都为淡黄色粉末,其溶解性与配体不同。配合物不溶于水、乙醇、乙醚、甲醇;能溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、丙

表 1 配合物的元素分析数据和摩尔电导率

Table 1 Compositions and molar conductivity of rare earth complexes

Complex	RE / %	C / %	H / %	N / %	<i>A</i> / (S·cm ² ·mol ⁻¹)
Sm(PMBP) ₃ Phen	12.92(12.96)	65.12(65.10)	4.05(4.03)	9.65(9.63)	8.6
Eu(PMBP) ₃ Phen	13.07(12.99)	65.00(65.03)	4.04(4.01)	9.63(9.66)	8.9
Y(PMBP) ₃ Phen	8.09(7.99)	68.70(68.69)	4.27(4.30)	10.18(10.11)	9.0
Er(PMBP) ₃ Phen	14.18(14.11)	64.18(64.13)	4.00(4.03)	9.50(9.42)	10
Gd(PMBP) ₃ Phen	13.44(13.43)	64.73(64.68)	4.02(4.00)	9.59(9.57)	11

*data in parentheses are theoretical value.

酮。常温下,配合物的 DMF 溶液(浓度为 $1.00 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的摩尔电导率都很小,如表 1 所示,说明产物在 DMF 溶剂中不电离,以中性分子存在^[10]。

2.2 热分析

在流速为 $100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的空气气氛中,进行热重-差热分析。升温速率 $10 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,升温范围从 25~701 $^{\circ}\text{C}$,配合物与游离配体相比,它们的热谱图有明

显差别。HPMBP(烯醇式)熔点为 86~88 $^{\circ}\text{C}$,邻菲咯啉熔点为 93~94 $^{\circ}\text{C}$,形成三元配合物后,熔点明显升高。5 种配合物的热谱图形很相似,在 229~231 $^{\circ}\text{C}$ 出现了骨架断裂吸热峰,在 400~550 $^{\circ}\text{C}$ 出现了 3 个氧化分解放热峰,并伴随发生显著失重现象,热分解最终产物是稀土氧化物,配合物的失重率与此相符。

表 2 配合物的差热-热重数据

Table 2 TD-DTA data of the complexes

Complex	Endothermic peak of framework rupture / $^{\circ}\text{C}$	Exothermic peak of decomposition / $^{\circ}\text{C}$			Weight lossness / %
		I	II	III	
Sm(PMBP) ₃ Phen	230.35	402.10	444.96	546.99	14.89(14.99)
Eu(PMBP) ₃ Phen	229.66	403.16	454.37	548.82	15.02(15.13)
Y(PMBP) ₃ Phen	231.89	405.76	457.45	550.01	10.25(10.27)
Er(PMBP) ₃ Phen	229.16	407.35	459.12	551.12	16.15(16.21)
Gd(PMBP) ₃ Phen	231.46	408.16	459.31	553.13	15.42(15.50)

*data in parentheses are theoretical value.

2.3 配合物的红外光谱分析

5 种配合物具有相似的红外光谱的主要吸收频率,但明显区别于游离配体。如图 1,原配体在 3 100 cm^{-1} 左右出现属于酰基吡唑啉酮的烯醇式羟基的强、宽吸收带,该峰在配合物中均消失,表明配体以烯醇式存在,形成配合物后去质子化配位^[11]。游离配体羰基的 $\nu_{\text{C=O}}$ 从 1 621 cm^{-1} 位移至 1 609~1 614 cm^{-1} 附近说明羰基氧原子参与了配位^[12]。

自由配体吡唑啉酮环的 $\nu_{\text{C=C}}$ 从 1 449 cm^{-1} 移至 1 478~1 481 cm^{-1} ,螯合环的 C-O 伸缩振动从 1 373 cm^{-1} 移至 1 351~1 359 cm^{-1} 。这些变化表明,由于配位原子的成键作用而影响了相关基团的键力常数,致使振动频率变化。同时在配合物中发现 420 cm^{-1} 左右新峰可归属为 $\nu_{\text{RE-O}}$ ^[13]。

游离的邻菲咯啉有 4 个特征吸收峰,在

843 cm^{-1} 和 734 cm^{-1} 处为 C-H 面外弯曲振动峰,在 1 647 cm^{-1} 处为 C=C 伸缩振动峰,在 1 589 cm^{-1} 处为 C=N 伸缩振动峰。形成配合物后 C-H 面外弯曲振动移至 835 cm^{-1} 、755 cm^{-1} 左右,邻菲咯啉骨架上的 C=

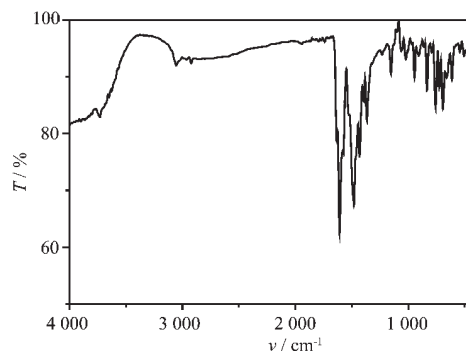


图 1 Eu(PMBP)₃Phen 的红外光谱

Fig.1 IR spectrum of the complex Eu(PMBP)₃Phen

表 3 配体及配合物的红外光谱

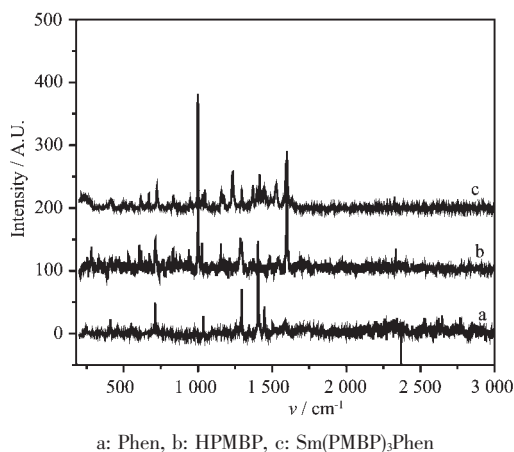
Table 3 IR data of ligands and complexes

Compound	Vibration group							
	HPMBP / cm^{-1}				Phen / cm^{-1}			
	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{RE-O}}$
HPMBP	3100	1621	1449	1373				
Phen					843	734	1647	1589
Sm(PMBP) ₃ Phen		1610	1481	1353	835	752	1636	1578
Eu(PMBP) ₃ Phen		1613	1479	1351	833	753	1635	1577
Y(PMBP) ₃ Phen		1612	1481	1351	834	755	1636	1578
Er(PMBP) ₃ Phen		1612	1478	1353	835	753	1637	1578
Gd(PMBP) ₃ Phen		1614	1481	1352	836	756	1636	1578

C 的伸缩振动频率移至 $1\,636\text{ cm}^{-1}$ 左右, C=N 伸缩振动移至 $1\,578\text{ cm}^{-1}$ 左右, 分别向低波数移动了 $10\sim 12\text{ cm}^{-1}$, $10\sim 11\text{ cm}^{-1}$, 说明邻菲咯啉分子中的 2 个氮原子上的孤对电子可能与稀土离子发生双齿配位, 形成五元螯环。

2.4 配合物的拉曼光谱分析

如图 2, 自由配体 HPMBP 的芳环的伸缩振动吸收峰为 $1\,596$ 、 $1\,547$ 、 $1\,506$ 、 $1\,482\text{ cm}^{-1}$, 配位后向高频移动, 苯环的面内弯曲振动 C-C 为 $1\,153$ 、 $1\,000\text{ cm}^{-1}$, 配合物的面内弯曲振动 C-C 移动至 999 cm^{-1} , 此振动对红外光谱是非活性的, 而对拉曼光谱是活性的, 其峰的强度很大。Phen 的芳环振动峰分别为 $1\,617$ 、



a: Phen, b: HPMBP, c: $\text{Sm}(\text{HPMBP})_3\text{Phen}$

图 2 配体和配合物的拉曼谱图

Fig.2 Raman Spectra of the ligands and complex

$1\,602$ 、 $1\,587$ 、 $1\,564\text{ cm}^{-1}$, 在配合物中为 $1\,636$ 、 $1\,606$ 、 $1\,576$ 、 $1\,566\text{ cm}^{-1}$, 可见 Phen 的芳环伸缩振动在配合物中向高频移动。这是由于 Phen 氮原子与金属离子产生配位键, 使得氮原子参与芳环共轭的孤电子离域到配位键上, 增强了芳环的键级所致。在配合物的 Raman 光谱中出现了新的峰 270 、 419 cm^{-1} , 可归属为 RE-N, RE-O 之间的伸缩振动峰。

2.5 配合物的基质辅助激光解析/电离质谱分析

MS(MALDI)测得的分子离子峰 $m/z:(M^+, 1\,163)$, 分子量值与预计值一致, 在 $m/z=886$ 左右出现基峰, 可归属为 $[\text{Sm}(\text{HPMBP})_2\text{Phen}]^+$ 及其同位素质点的离子峰, 在 $m/z=706$ 左右出现的峰可归属为 $[\text{Sm}(\text{HPMBP})_2]^+$ 及其同位素质点的离子峰。

2.6 配合物的 ^1H NMR 分析

在 DMSO 溶剂中, 配合物碳上氢核的化学位移与配体相比均发生不同程度的偏离, 表示游离配体与稀土离子发生配位作用。

配合物与游离配体 Phen 比较, 形成配合物后, $\text{H}_{3,8}$ 、 $\text{H}_{4,7}$ 及 $\text{H}_{5,6}$ 的氢核化学位移略有增大, 可能是由于配位后 Phen 的非环上的氮原子给出电子, 因此使非环上的电子云密度降低, 使各碳上氢核向低场移动, 化学位移增大; $\text{H}_{2,9}$ 的氢核化学位移降低, 可能是由于氢原子与溶剂中的氧原子或席夫碱上的氧原子形成氢键, 使核外电子云密度增加, 使氢核向高场移动。

表 4 配体及配合物的 ^1H NMR

Table 4 ^1H NMR data of ligands and complex

Compound	HPMBP	Phen			
	-CH ₃ -	H _{2,9}	H _{3,8}	H _{4,7}	H _{5,6}
HPMBP	2.05(s, 3H)				
Phen·H ₂ O		9.12(d, 2H)	7.74(t, 2H)	8.44(d, 2H)	7.86(s, 2H)
$\text{Sm}(\text{HPMBP})_3\text{phen}$	1.88(s, 9H)	9.09(d, 2H)	8.00(t, 2H)	8.49(d, 2H)	8.39(s, 2H)
Δ	-0.17	-0.03	+0.26	+0.05	+0.53

配合物与游离 HPMBP 的 ^1H NMR 比较, 形成配合物后, 其甲基低场移动, 这可能是因为 HPMBP 中的羧基与稀土离子配位后, 由于电子云发生了偏移, 使得其甲基处氢的电子云相应减少, 故上述氢的化学位移向低场移动。

2.7 配合物的紫外光谱分析

以 DMF 为溶剂, 5 种配合物具有相似的紫外光谱带。酰基吡唑啉酮的最大吸收峰为 197.5 nm 、 285.5 nm , 分别对应于配体中苯环和共轭羰基的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 的电子跃迁峰, 形成配合物后, 这 2 个吸收峰

红移至 202 nm 、 $301\sim 302\text{ nm}$ 。可能是由于配体与 RE(III)配位成键后, 使得配位原子周围电子密度变化, 发生电荷迁移而影响了相关共轭分子轨道的能级状态, 使能量降低, 从而产生红移现象。

游离配体邻菲咯啉在紫外光区($180\sim 400\text{ nm}$)产生强烈的吸收谱带, 其最大吸收峰 195.5 、 224.0 、 272.5 nm , 均是芳环上 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁吸收峰, 形成三元配合物后, 这些吸收峰均发生了红移。这是由于形成三元配合物后, 邻菲咯啉环上的氮原子的配位作用, 大共轭体系的电子云沿配位键向稀土离子移动,

使苯环上的共轭减少,电子云重新分布,吸收峰红移。

酰基吡唑啉酮与稀土金属离子的配合物大多为 8 配位^[14],综上所述,配合物的结构初步推断如图 3。



图 3 配合物的可能结构

Fig.3 Possible coordination structure of complexes

2.8 透射电子显微镜(TEM)

从图 4 中我们可以看出该配合物为粒径在 60~100 nm 之间的形貌规则的纳米棒。

2.9 抑菌实验

根据抑菌圈大小可以初步判断物质的抑菌能力大小,抑菌圈直径大于 20 mm 表示具有强抑菌效果,抑菌圈在 10~20 mm 之间为中等抑菌,抑菌圈小于 10 mm 为弱抑菌(滤纸片直径为 5 mm)。抑菌实验结果表明:(1)配合物对细菌和真菌的抑制作用都比较好,且配合物的抑菌效果大大好于单独的稀土氯化物,1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-5-吡唑啉酮。(2)配合物对革兰氏阴性细菌大肠杆菌的抑制效果比配体邻

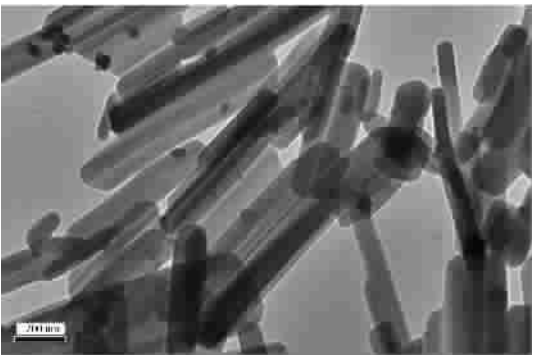


图 4 Sm 配合物的 TEM 照片

Fig.4 TEM image of the Sm complex

菲咯啉稍差,但对革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌与真菌白色念珠菌的抑制效果明显好于邻菲咯啉。且从热分析数据可以看出,配合物的热稳定性远好于配体邻菲咯啉,因此配合物有一定的应用价值。(3)稀土配合物的抑菌活性随配合物的浓度增加,抑菌活性也增强。

稀土离子具有拮抗 Ca^{2+} 的作用, Ca^{2+} 又是维持细胞正常活动的离子,因此稀土离子对细菌细胞正常生命活动造成干扰,引起细胞死亡。另外稀土离子或稀土配合物进入细胞内,与细胞内的 DNA、酶、蛋白质等生物分子作用,并可阻碍 DNA 到 RNA 的转录,使细胞的生长代谢受到抑制^[15]。由于稀土配合物中含有邻菲咯啉,它与生物分子如 DNA、RNA 等有很强的亲合性,而 DNA、RNA 是传递信息的物质基础,所以稀土配合物的生物活性明显优于稀土离子,更易通过细胞膜进入细胞,导致细胞死亡。

表 5 配合物的抑菌圈直径

Table 5 Antibacterial *in vitro* activity expressed as diameter of growth inhibition area

Compound tested	Concentration / (mol·L ⁻¹)	Diameter of growth inhibition area / mm		
		Bacterial strain		
		<i>E. coli</i> ATCC11229	<i>S.aureus</i> ATCC6358 P	<i>C.albicans</i> ATCC10231
RECl ₃	0.005	0	0	0
HPMBP	0.005	9	9	0
Phen	0.005	15	12	10
Sm(PMBP) ₃ Phen	0.005	13	18	12
Eu(PMBP) ₃ Phen	0.005	14	19	12
Y(PMBP) ₃ Phen	0.005	14	19	13
Er(PMBP) ₃ Phen	0.005	13	20	12
Gd(PMBP) ₃ Phen	0.005	14	19	13

2.10 MTT 法结果

MTT 法(四甲基偶氮唑蓝微量酶反应比色法)用于检测细胞活力或化学物质的细胞毒性作用,其基

本原理是活细胞内线粒体琥珀酸脱氢酶催化 MTT 降解形成蓝紫色的甲臞,甲臞的量与活细胞数和细胞的功能状态呈正相关。细胞活性越大,吸光值越

高。在细胞培养结束前 4 h 加入活细胞的线粒体脱氢酶能将染料 MTT 转变为不可溶的紫色甲臞颗粒,后者被 SDS 溶解后测定吸光值反映出活细胞的代谢水平,死细胞则无此酶活性。

如图 5,实验结果表明:配合物有较强的抗癌作用,随着配合物浓度的升高,抑制率逐渐增高。配合物的半数抑制浓度 ID_{50} 在 $0.001 \sim 0.01 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间,一般当合成药物的 $ID_{50} < 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,判断样品有活性^[16]。

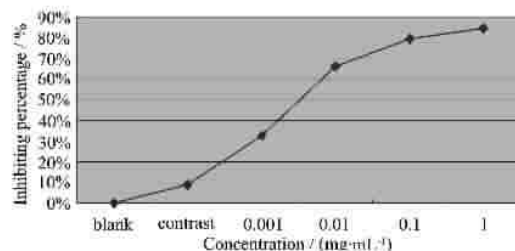


图 5 Sm 配合物对 K562 癌细胞生长周期的抑制百分率

Fig.5 Inhibiting percentage of K562 tumor cells growth cycle

表 6 MTT 比色法检测配合物对 K562 癌细胞生长周期的抑制百分率

Table 6 Inhibiting percentage of K562 tumor cells growth cycle detected by MTT reduction assay

Concentration / (mg·mL ⁻¹)	Inhibiting Percentage / %							
	LaCl ₃	HPMBP	Phen	Sm ³⁺	Eu ³⁺	Y ³⁺	Er ³⁺	Gd ³⁺
Blank(H ₂ O)	0	0	0	0	0	0	0	0
Contrast(solvent)	8.80	8.80	8.80	8.80	8.80	8.80	8.80	8.80
0.001	11.47	13.48	33.69	32.40	34.22	36.53	35.63	36.88
0.01	13.71	19.93	43.38	66.03	60.35	68.23	70.36	71.53
0.1	20.92	54.69	63.29	79.84	76.35	80.56	81.26	82.56
1	53.48	66.65	70.34	84.93	78.53	87.56	88.35	89.55

多数抗肿瘤药物主要通过诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用,其效能与其诱导细胞凋亡的能力密切相关。细胞凋亡是在基因调控下发生的细胞自杀行为。细胞在各种因素如 DNA 损伤药物、生长因子撤出等作用下,细胞凋亡调控基因的表达发生改变,同时引起一系列生化变化,如细胞内 Ca^{2+} 水平升高, pH 值下降,某些蛋白酶活性增高,最终发生细胞凋亡。杂环化合物邻菲咯啉与生物分子如 DNA, RNA 有很强的亲和性^[17], 稀土离子具有较强的渗透细胞的作用。我们利用杂环化合物, 稀土离子和酰基吡唑啉酮的协同作用, 使它们三者合成配合物后具有更好的使癌细胞凋亡能力。稀土配合物通过细胞膜进入细胞, 对 DNA、RNA 具有催化断裂的作用, 能高效的切断 DNA 及 RNA 中的磷酸二酯键, 后将其水解、切割成大小不等的片段, 使细胞 DNA 修复失败, 激活凋亡基因, 从而导致细胞的凋亡。

参考文献:

- [1] GUO Bo-Sheng(郭伯生). *Xitu (Rare Earths)*, **1999**, **20**(1):64~67
- [2] Anghileri L J. *Ar Zneim-Forsch (Drug Res.)*, **1973**, **25**(5):793~795
- [3] YANG Jing(杨静), HE Qi-Zhuang(何其庄), YU Hui(郁慧), et al. *Zhongguo Xitu Xuebao (Journal of Rare*

Earths), **2006**, **24**(1):103~109

- [4] LI Jin-Zhou(李锦州), AN Yu-Mei(安郁美), WANG Tian-Chi(王天赤), et al. *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2004**, **20**(8):983~986
- [5] Altmen F P. *Prog. Histochem. Cytochem.*, **1976**, **9**(3):1~52
- [6] Mosmann T. *Immunol Methods*, **1983**, **65**(1):55~63
- [7] Comley J C, Turner C H. *Int. J. Patasitol*, **1990**, **20**(2):251~255
- [8] HUO Xiao-Lin(霍小林), ZHENG Tao(郑涛), SONG Tao(宋涛). *Zhongguo Yixue Wulixue Zazhi (Chinese Journal of Medical Physics)*, **2003**, **20**(1):62~63
- [9] CAI Yu(蔡宇). *Zhongliu (Tumor)*, **2004**, **24**(3):240~241
- [10] Geary W J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, **7**:81~121
- [11] Faniran J A, Patel K S. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1974**, **36**(36):1547~1551
- [12] CHEN Dian(陈滇), WU Jin-Guang(吴瑾光), LI Sheng-Chong(李声崇), et al. *Yingyong Huaxue (Chinese Journal of Applied Chemistry)*, **1983**, **1**(1):15~21
- [13] Okafor E C. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1980**, **42**(6):1151~1159
- [14] LI Hong-Xin(李红新), LI Jin-Zhou(李锦州). *Huaxue Gongchengshi (Chemical Engineer)*, **2006**, **20**(7):25~27
- [15] HOU An-Xin(侯安新), LIU Yi(刘义), HUANG Wei-Guo(黄伟国), et al. *Huaxue Xuebao (Acta Chimica Sinica)*, **2003**, **61**(9):1382~1387
- [16] Twentyman P R, Fox N E, Rees J K. *Br. J. Haematol*, **1989**, **71**(1):19~22
- [17] Wang X L, Chao H, Li H, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, **98**(3):423~429