

稀土配合物生物活性的研究进展

谢雨甜¹, 王金^{1,2*}

¹南通大学化学化工学院, 江苏 南通

²南通智能与新能源材料重点实验室, 江苏 南通

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年11月1日; 发布日期: 2022年11月8日

摘要

稀土金属离子具有独特的构造和生理活性, 受到科研工作者的广泛重视。稀土离子与有机配体在一定条件下能够生成稀土配合物, 生成的配合物大都兼具稀土与配体的功能。将稀土与具有抑菌、抗病毒、抗肿瘤等活性的配体进行配位结合, 形成的稀土配合物具有更好的稳定性、适应性以及活性, 在研发高效低毒的抗菌、抗病毒、抗肿瘤药物方面具有很高的应用价值。文中介绍了稀土配合物的种类, 综述了稀土配合物在抑菌、抗癌等方面的研究进展, 指出稀土及其配合物在生物医药领域具有十分广阔的应用前景。

关键词

稀土, 配合物, 结构, 生物活性

Progress in Bioactivity of Lanthanide Complexes

Yutian Xie¹, Jin Wang^{1,2*}

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong Jiangsu

²Nantong Key Laboratory of Intelligent and New Energy Materials and Devices, Nantong Jiangsu

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Nov. 1st, 2022; published: Nov. 8th, 2022

Abstract

Lanthanide ions have been paid much attention by researchers because of their unique structural and physiological activities. Lanthanide complexes can be formed with rare earth ions and organic ligands under certain conditions, and most of the resulting complexes have both rare earth and

*通讯作者。

ligand functions. By combining lanthanide ions with ligands with antibacterial, antiviral and anti-tumor activities, the lanthanide complexes formed have better stability, adaptability and activity, and have high application value in the research and development of antibacterial, antiviral and anti-tumor drugs with high efficiency and low toxicity. In this paper, the types of lanthanide complexes are introduced, and the research progress of rare earth complexes in bacteriostasis and anticancer is reviewed. It is pointed out that lanthanide ions and its complexes have a very broad application prospect in the field of biomedicine.

Keywords

Lanthanide, Coordination Compounds, Structure, Bioactivity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细菌感染引发的许多重大疾病造成了全球范围内死亡率的显著提高[1]。细菌感染疾病种类繁多,临床上一种细菌能感染不同部位而引起不同疾病。常见的细菌感染疾病主要包括由金黄色葡萄球菌感染心血管系统引发的心内膜炎、心包炎,头颅外伤后感染引起的脑膜炎,感染上皮肤、软组织、呼吸道、肺部部位诱发的各种感染疾病,大肠杆菌感染肺部部位引发支气管炎、肺炎和胸膜炎,感染腹膜、胃肠道以及胆道等部位引发腹膜炎、胃肠炎、胆囊炎,感染泌尿及女性生殖系统引发的膀胱炎、盆腔炎、附件炎等疾病以及葡萄球菌、链球菌、流感杆菌感染眼耳鼻喉口部位诱发的各种细菌性炎症[2] [3]。目前的抗菌药物如抗生素、磺胺类、咪唑类、硝基咪唑类、喹诺酮类和其他化学药物在临床使用中出现了或药价昂贵,或细菌产生耐药性,或毒副作用严重等问题,合成研究新的高效低毒的抑菌药物尤为重要[4]。

人们常常将元素周期表中 IIIB 族的钪(^{21}Sc)和钇(^{39}Y)和镧系元素(La 镧、Ce 铈、Pr 镨、Nd 钕、Pm 钷、Sm 钐、Eu 铕、Gd 钆、Tb 铽、Dy 镝、Ho 钬、Er 铒、Tm 铥、Yb 镱、Lu 镥,用 Ln 代表)等 17 种元素统称为稀土元素[5]。稀土元素具有特殊的结构和性质,能与具有特定生理活性的配体结合形成稀土配合物,享有“新材料的宝库”之称[6]。稀土金属内部具有不满的 f 电子层,独特的亚层结构及丰富的能级跃迁决定了稀土在能源、生物等领域的广泛用途[7]。稀土的药用及药理学研究自 19 世纪开始就得到了广泛关注。人们发现草酸铈可用于治疗海洋性晕眩和妊娠呕吐。简单的无机铈盐,如硫酸铈钾,在 1906 年就已经作为外用杀菌药在欧洲市场出售[8]。后来经过大量研究,可以证明稀土元素是具有生理活性的元素,作为抗炎、杀菌药物对枯草芽胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等能表现出很强的抑菌作用,尤其是对白色念珠菌的抑制效果甚至超过了青霉素。这在寻找高效杀菌、抗炎的新药物方面有很高的应用价值[9]。

随着配位化学的发展,稀土配合物不断被合成,对于稀土配合物活性的研究也逐渐成为人们关注的重点。研究者们发现一些合成的稀土配合物的抑菌性能比单独的稀土简单盐类的抑菌性能更强[10]。大量实验结果也表明,稀土配合物对菌体具有双向调节作用,能够在很大程度上改变、修饰和增强稀土的生物活性,且属于毒性较低的物质。不仅如此,稀土配合物的生物活性比单独的配体和离子更高,其毒性作用反而降低,稀土配合物的毒性低于许多有机合成物或过渡金属配合物的毒性[11] [12]。因此,研究稀土配合物的生物活性,对探索新的高效低毒、副作用小的稀土抑菌药物具有十分重要的意义。此外,稀

土配合物的结构复杂、性能独特, 不同种类的稀土配合物需要用不同的方法来合成, 划分十分细致, 难以总结一个大多数配合物都适配的合成模式。

2. 抑菌性稀土配合物的种类及特点

随着稀土在工业、农业、生物医药等领域的深入研究及广泛应用, 大量稀土配合物已经被成功合成[13][14][15][16]。与配体和稀土离子相比, 稀土配合物具有更高的应用价值, 更好的稳定性、适应性以及灵敏度[17]。在光电材料、荧光发光、生物医学等领域得到广泛应用。自 20 世纪 60 年代以来, 人们陆续发现稀土化合物具有一系列特殊的药效作用, 如治疗烧伤、抗凝血、镇痛、抗炎及抑菌、抗动脉硬化、抗肿瘤等[18]。近年来, 更多有关稀土化合物的研究逐渐展开。目前, 稀土配合物合成研究的重点内容是将具有特定生理活性的配体与稀土离子进行配位结合。具有抑菌性的稀土配合物的研究主要集中在对具有相关生理活性的配体与稀土金属离子配位上。根据配体的种类及报道的配合物的多少, 可以将具有相关活性的稀土配合物大致分为 Schiff 碱类, 咪唑、嘧啶和吡啶类, 和其他配体的稀土配合物等[18]。其中, 对于 Schiff 碱类稀土配合物, 咪唑、嘧啶和吡啶类稀土配合物的抑菌性能研究较为广泛。

2.1. Schiff 碱类稀土配合物

席夫碱因具有含碳氮双键的亚胺或甲亚胺特性基团而能与大多数金属离子发生配位, 生成特殊活性的配合物。按照结构类型可以将 Schiff 碱配合物分为含硫 Schiff 碱稀土配合物、氨基酸型 Schiff 碱稀土配合物、大环 Schiff 碱稀土配合物和多核稀土 Schiff 碱配合物。一般采用直接合成法、分步合成法、模板合成法、逐滴反应法等不同的方法对不同类型的 Schiff 碱稀土配合物进行合成。直接合成法产率高且简便快速, 但易发生副反应; 分步合成法是将直接合成法分两步进行, 产率较高且产品纯净, 无副反应; 模板合成法能够合成分步合成法无法得到的大环 Schiff 碱稀土配合物, 产率高、选择性好、反应时间短且操作简便; 逐滴反应法用于合成微溶于有机溶剂的 Schiff 碱的配合物[19]。目前已有大量的席夫碱金属配合物被广泛应用于分析化学、无机化学、有机化学、生物化学、药学、催化、腐蚀、光致变色等领域。此外, 有研究表明, 一些席夫碱类化合物具有优良的杀菌、抗癌作用, 由于化合物的脂溶性和细胞穿透性更强, 它的抗菌谱更广且不易产生耐药性, 具有很高的医药价值。近些年来, 不少研究发现席夫碱配体与稀土离子作用生成席夫碱稀土配合物后, 具有比稀土化合物更强的抑菌、杀菌、抗病毒、抗肿瘤的生物学活性, 引起了研究者的广泛关注[20][21]。

氨基酸的席夫碱稀土配合物表现出较好的抗菌、抗癌、抗病毒的生物活性, 且在催化维生素 B6 转化氨基酸、可逆载氧等方面都具有重要研究意义[22]-[27]。氨基酸作为生命内源物质, 将其引入药物分子能够增加药物的脂溶性, 促进细胞对药物的吸收并降低药物的毒性[28]。稀土 Salphen 席夫碱配合物是一类结构特殊、功能和合成均相对容易的化合物。该化合物具有抑菌、杀菌、抗肿瘤、抗病毒等作用, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和霉菌均有不同程度的抑制作用, 且配合物的抑菌效果随菌液浓度的降低而增强。水杨醛缩邻苯二胺 Salphen 型席夫碱稀土配合物已经在化学研究、化工产品和生物医学等多个领域成功应用。然而在众多稀土席夫碱配合物之中, 对于稀土离子与水杨醛缩邻苯二胺配位形成的配合物的相关研究相对较少[29]。

水杨酸类稀土配合物具有很好的杀菌、消炎、解热、镇痛、抗毒的药理活性。生物活性较形成配合物前均有所加强, 有些毒性也随之降低。部分配合物甚至比临床药物效果更好, 作用更快。从其显著的生物活性来看, 水杨酸类稀土配合物具有非常重要的研究价值。在众多水杨酸类稀土配合物中, 水杨酸类席夫碱配合物具有很高的稳定性, 但目前的相关研究并不太多[30]。

2.2. 咪唑、嘧啶和吡啶类稀土配合物

以稀土金属离子为配位中心, 咪唑、嘧啶和吡啶及其衍生物作为配体进行配位合成的多元配合物具有广泛的配位性和多变配位数, 有良好的抗炎、抗菌、抗癌、抗肿瘤等生物活性[31] [32]。因而受到人们的广泛重视。

咪唑享有“生命配体”的美誉。自然界中, 咪唑作为酶的活性中心功能基团, 参与了不少重要的生物化学反应, 对生命活动起着十分重要的作用。其中, 联咪唑衍生物在生理和药理上具有特殊性质。含有 2 个咪唑环的 2,2-联咪唑是一个多质子给予双齿配体, 能够与许多金属形成具有独特结构的配合物, 是配位化学及相关领域的重要研究对象之一, 在生物学上也有广泛的用途[33]。对于嘧啶类稀土化合物的研究主要以硫代嘧啶、氟尿嘧啶、四氧嘧啶、磺胺嘧啶及其衍生物的稀土配合物为重点。其中, 一定量的铈离子与磺胺嘧啶配合, 所得配合物的抑菌效果较好, 其抑菌能力远高于磺胺嘧啶, 且稍低于磺胺嘧啶银[11]。有研究显示, 吡啶类稀土配合物因配体中含有能够软化稀土离子的吡啶氮而能达到与 DNA 的多位点结合, 从而增强与 DNA 的结合能力, 使药物分子能够快速与目标分子结合以提高抗癌活性并同时降低毒性[34]。

2.3. 其他配体的稀土配合物

稀土邻菲罗啉配合物的抗菌作用也被广大科研工作者所注意, 但近期的新研究不多。邻菲罗啉具有较大的刚性芳香环, 稀土邻菲罗啉配合物是一类具有独特的稳定性和良好的抗炎、杀菌、抗癌活性的配合物[35]。李晓慧等人在乙醇-水介质中, 经 60°C 水浴加热合成了三种稀土(La, Ce, Er)-L-亮氨酸-邻菲罗啉三元配合物。经过抗菌活性测试, 发现稀土离子与 L-亮氨酸对枯草芽孢杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均无抑菌效果, 而三元配合物的抑菌作用强于邻菲罗啉且具有中等抑菌效果。配合物对三种细菌都有较好的抑制作用, 对大肠杆菌的抑制效果尤其显著。试验结果显示, 这种配合物的抑菌作用明显强于 L-亮氨酸、稀土氯化物和邻菲罗啉, 这可能与稀土离子具有拮抗细胞内 Ca^{2+} 的作用有关。而配合物对革兰氏阴性菌(大肠杆菌)的抑菌效果强于对革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)的抑菌效果, 这可能是由于二者的细胞壁结构不同, 革兰氏阳性菌的细胞壁强度明显高于革兰氏阴性菌。在三种配合物中, 铈-L-亮氨酸-邻菲罗啉稀土配合物对大肠杆菌具有最好的抑菌效果, 这可能与稀土铈是重金属有关[36]。

近期, 科研工作者对其他配体稀土配合物的抑菌性的研究不断展开。以文献[37]为例, 科研人员成功合成并表征了基于 Hpiv 配体的一系列多功能配合物, 且为了更好地研究稀土过渡金属配合物 $\{\text{Et}_3\text{NH}[\text{Ln}_3\text{TM}_2(\text{OH})_6(\text{piv})_{10}(\text{H}_2\text{O})_2]\}$ (Hpiv = 戊酸; TM = Cr^{III} , Ln = Ho^{III} , Er^{III} ; TM = Al^{III} , Ln = Ho^{III} , Er^{III})、Hpiv 配体以及金属盐对于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生物活性, 研究者重新合成了稀土镧系配合物 $\{\text{Y}_3\text{Cr}_2\}$, $\{\text{Ln}_3\text{Cr}_2\}$ (Ln = Dy, Tb, Gd)和 $\{\text{Ln}_3\text{Al}_2\}$ (Ln = Dy, Tb, Gd)作为比较, 将上述配合物进行抗菌活性测试。试验结果表明, Hpiv 配体和过渡金属盐对两种细菌均无抑制作用, 而所有配合物都对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有明显的抑制作用。其中配合物 $\{\text{Et}_3\text{NH}[\text{Er}_3\text{Al}_2\text{L}_{10}(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_2]\}$ 对两种细菌均有较好的抑菌效果, 属于中等抑菌剂。并且配合物 $\{\text{Et}_3\text{NH}[\text{Er}_3\text{Al}_2\text{L}_{10}(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_2]\}$ 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性随着浓度的增加而显著提高。在整个浓度范围内, 配合物对金黄色葡萄球菌的抗菌效果略好于大肠杆菌。试验证明镧系过渡金属配合物与稀土过渡金属配合物相比, 稀土镧配合物具有更好的脂溶性和细胞穿透性。抗菌谱更广, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和真菌的抗生素耐药性尤其低。这为镧系配合物的潜在应用以及抗菌药物的开发提供了基础研究。

3. 稀土配合物抑菌性能研究进展

适宜浓度的稀土元素在生长前期对微生物生长有轻微刺激作用, 但随着培养时间的延长, 促进作用

减弱。一定浓度稀土离子可使细菌类的代谢过程停止, 所以抗菌作用强。稀土具有抗炎、杀菌等生物活性, 以抗炎药物为配体形成的稀土配合物也具有一定的抗炎功能, 且二者间可能发生协同作用[18]。研究人员将不同的稀土化合物与其他具有抗菌活性的物质配位, 合成了一系列新型的稀土配合物, 它们相较于配体或稀土化合物表现出更好的抗菌活性[38]。不同稀土离子与相同配体进行配位, 形成的稀土配合物的抑菌性能有所不同。以文献[39]为例, 研究者以水杨醛缩 5-氨基水杨酸为配体, 合成了重、中、轻三种新的 Schiff 碱稀土配合物, 并对其进行了抑菌活性的测试。配合物的组合为 $[C_{28}H_{20}N_2O_8RE] \cdot 2H_2O$ (RE 为 La, Ce, Pr, Gd, Dy, Er)。结果表明, 轻稀土配合物的抑菌效果比重稀土配合物的更好, 抑菌效果随着原子序数的增加而降低, 其中抑菌效果最好的就是镧配合物。研究各种稀土配合物的抗炎杀菌、抗病毒、抗癌抗肿瘤等作用有利于相关领域医药的发展。

3.1. 稀土及其配合物对正常细胞的生物效应

大量研究表明, 许多稀土配合物在抗菌、抗病毒、抗癌、抗肿瘤等方面有很好的生物活性, 具有较高的医学应用价值。然而, 稀土并非人体所必需的元素[40]。在研究稀土配合物应用于抗菌、抗病毒、抗癌、抗肿瘤等人体疾病治疗方面, 必然会涉及到稀土金属对人机体的毒害作用。进一步考察稀土配合物的生物活性及其对正常细胞的生物效应对生态环境和人类健康都有着重要意义[41]。

稀土配合物具有多种生物活性, 能够对细胞的生长产生不同的影响[42]。高剂量的稀土会对 DNA 的复制与转录造成影响, 使细胞遗传物质钝化而产生中毒症状, 抑制细胞的生长[17]。

王宗惠[43]和申治国[44]等研究者的报道表明, 在相同试验条件下, 稀土对肿瘤细胞和正常细胞产生不同的作用。为进一步比较不同稀土离子的作用, 刘会雪等人采用 MTT 法对 16 种稀土金属离子在不同浓度下对人体正常肝细胞株 7701 生长的影响进行了考察, 并与稀土对人宫颈癌 HeLa 细胞响应的不同进行了比较。研究表明, 稀土具有剂量效应, 对细胞生长的影响存在浓度依赖性(低浓度增殖, 高浓度诱导细胞凋亡); 不同稀土金属离子对细胞的作用强度不同; 两种细胞对稀土的响应也不同。实际上, 稀土所表现出的细胞毒性作用的本质是稀土诱导细胞发生凋亡[45]。

细胞培养实验表明, 较高浓度($> 3 \times 10^{-5}$ mol/L)的 YCl_3 还可改变红细胞膜蛋白构象并导致膜骨架蛋白的交联或聚合, 使红细胞变形性降低而引起溶血, 低浓度(0.5 μ mol/L)则影响很小。文献[46]发现动物服用不同剂量的稀土化合物会产生不同的效应。在灌胃(10~20 mg/kg 剂量)后的 24 h 内, 大鼠体内的代谢受到了影响, 而停药 58~72 h 后恢复正常。实验结果显示: 长时间服用稀土化合物会减弱肾小管细段上皮细胞基底部分存在的水通道的基因表达, 会影响到肾小管功能进而对体内的电解质平衡造成影响。文献[47]从细胞和分子两个水平研究了稀土化合物 $TbCl_3$ 对成骨细胞 MC3T3-E1 增殖、分化和矿化功能的影响。结果显示, 在两种水平下, 低浓度的 $TbCl_3$ 促进 MC3T3-E1 细胞的成骨分化及矿化功能, 而高浓度的 $TbCl_3$ 则呈现出抑制作用。可见浓度是决定稀土及其配合物对细胞影响的重要因素之一。

稀土及其配合物对于农作物细胞也会产生一定的影响。稀土元素可以促进农作物增产。将稀土和同样具有促进农作物生长作用的吡啶羧酸类化合物相结合, 形成的稀土配合物对植物的生长具有协同作用。文献以吡啶-3-乙酸为配体, 合成了稀土铈的配合物并对其进行实验研究[48]。由试验数据(表 1)可知吡啶乙酸稀土配合物的发芽率明显高于纯水作用下以及单纯稀土硝酸盐的绿豆发芽率, 即吡啶乙酸与稀土硝酸盐在形成稀土配合物后, 对植物生长起到协同促进作用[49]。由文献可知, 不同浓度和剂量的稀土元素对细胞质膜、细胞周期及细胞凋亡等都具有不同的影响[40]。

3.2. 稀土配合物抗菌、抗病毒研究

抗菌剂一般可以分为无机抗菌剂、有机抗菌剂和天然抗菌剂[5]。相比有机抗菌剂, 无机抗菌剂具有

Table 1. The data of mung bean's germination percentage [49]**表 1.** 绿豆种子发芽率数据表[49]

样品(19.0℃下)	绿豆 48 h 后发芽率		
	平行试验 1	平行试验 2	平行试验 3
H ₂ O	78/100	79/100	78/100
C ₁₀ H ₉ NO ₂	82/100	80/100	81/100
Ho(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	84/100	84/100	83/100
Ho(L) ₃ ·2H ₂ O	89/100	85/100	86/100

广谱、安全、持久等优点。以纳米 TiO₂ 为代表的光催化型无机抗菌剂是推广应用的主要无机抗菌剂之一。刘雪峰等人采用浸渍法, 以纳米锐钛矿型 TiO₂ 粉体和硝酸铈为原料制备了稀土元素铈负载纳米 TiO₂ 抗菌剂。该研究在三种光照环境下对配合物的抗菌性能进行测定。由测定结果可知, 在三种环境下纳米 TiO₂ 空白样对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和枯草芽胞杆菌的混合菌液都几乎没有抑制作用。原因是根据光催化抗菌机理, 只有受到紫外或近紫外光照射之后的纳米 TiO₂ 才能激发羟基自由基等光活性粒子, 进而起到抗菌作用。而该研究中三种环境下的光强度较弱, 不满足使纳米 TiO₂ 激发出光活性粒子的条件。此外, 测试结果证明稀土元素铈负载纳米 TiO₂ 抗菌剂在日光照射下具有比在黑暗中更加优异的抗菌性能, 这是稀土激活光催化抗菌以及稀土元素铈离子溶出抗菌协同作用的结果[49]。

席夫碱稀土配合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有不同程度的抑菌作用, 且配合物的抑菌效果随着菌液浓度的降低而增强[50]。李晓东等人先后合成了一系列稀土 Salphen 席夫碱配合物、席夫碱稀土铈配合物以及稀土席夫碱邻菲罗啉三元配合物, 并对配合物的抗菌活性进行研究。经抑菌活性试验测定结果(表 2)证明, 四种 Salphen 席夫碱稀土配合物 LRE(NO₃)₂·4H₂O (RE = La, Nd, Sm, Gd)对白色念珠菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有较好的抑制作用[20]。由于配体对三种菌均无抑制作用, 可证明稀土配位金属离子具有抑菌效应。在四种配合物中, LSm(NO₃)₂·4H₂O (图 1)的抑菌效果最好, 结果表明该配合物抑菌作用较为有效的浓度为 $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [20]。

Table 2. Antibacterial activity zone of complex LSm(NO₃)₂·4H₂O (diameter of antibacterial zone /mm) [20]**表 2.** 配合物 LSm(NO₃)₂·4H₂O 的抑菌活性圈(抑菌圈直径/mm) [20]

配合物	菌液浓度 mol·L ⁻¹	抑菌圈直径/mm		
		大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
L	0.003	0	0	0
Lla(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0.003	14	19	15
LNd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0.003	16	19	15
LSm(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0.003	18	21	17
LGd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	0.003	15	18	16

在前期合成 Salphen 型席夫碱配体及配合物的基础上, 李晓东等人以四乙酰丙酮铈配合物[Ce(acac)₄]和 Salphen 型水杨醛缩邻苯二胺席夫碱为原料合成了双齿 Salphen 型席夫碱铈金属配合物(SB-Ce)并研究其抑菌作用。经抑菌活性试验(表 3)证明, SB-Ce 配合物(图 2)对枯草杆菌、大肠杆菌、酵母菌和金黄色葡萄球菌都有一定的抑制作用, 其中对金黄色葡萄球菌的抑菌性能最好[21]。当悬浊液浓度不变化时, 配

合物对 4 种菌种的抑菌性能随着其浓度的下降而降低, 且对不同菌种的抑菌活性具有一定的选择性[21]。

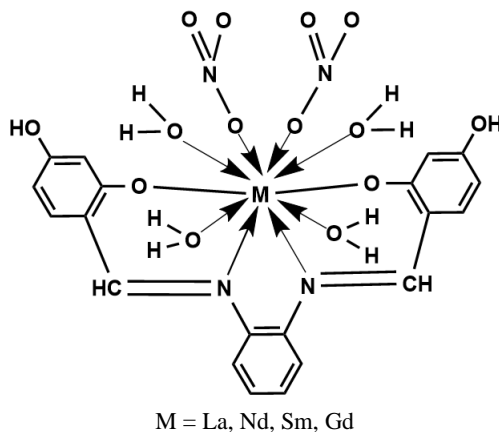


Figure 1. Schematic diagram of structure of complex $M(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$

图 1. 配合物 $M(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ [20] 的结构示意图

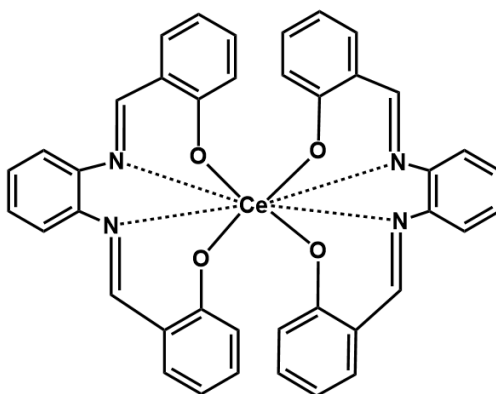


Figure 2. Complex of Schiff base cerium (Se-Ce)

图 2. Schiff 碱铈配合物(Se-Ce) [21]

Table 3. Bacteriostasis activity of compounds [21]

表 3. 各类化合物的抑菌活性圈

化合物	Se-Ce 配合物浓度 ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	悬菌液浓度 ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	抑菌圈直径/mm		
			大肠杆菌	枯草杆菌	金黄色葡萄球菌
Se-Ce	10^{-2}	10^{-3}	11	10	11
Se-Ce	10^{-3}	10^{-3}	9	10	11
Se-Ce	10^{-4}	10^{-3}	9	9	10
Se-Ce	10^{-2}	10^{-4}	11	11	12
Se-Ce	10^{-3}	10^{-4}	10	11	11
Se-Ce	10^{-4}	10^{-4}	10	10	11
Schiff 碱	10^{-2}	10^{-3}	0	0	0
DMF	10^{-2}	10^{-3}	0	0	0

Table 4. Bacteriostasis activity of compounds [34]**表 4.** 各类化合物的抑菌活性圈

配合物	抑菌圈平均直径/mm		
	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
L	0	0	0
RELa(o-phen) ₂ Cl·2H ₂ O	15.6	18.2	16.2
REPr(o-phen) ₂ Cl·2H ₂ O	15.3	19.8	16.5
RENd(o-phen) ₂ Cl·2H ₂ O	16.7	20.3	16.9
RESm(o-phen) ₂ Cl·2H ₂ O	17.1	20.7	17.8

Table 5. Bacteriostasis activity of RESm (o-phen)₂Cl·2H₂O complexes [34]**表 5.** 配合物 RESm(o-phen)₂Cl·2H₂O 的抑菌活性圈

配合物浓度	抑菌圈平均直径/mm		
	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
$1.0 \times 10^{-1} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	21.2	23.3	20.2
$1.0 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	20.4	23.3	18.7
$1.0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18.5	20.6	18.8
$1.0 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18.1	20.2	17.8
$1.0 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	16.2	19.7	15.4

在李晓东的报道中, 通过新型稀土席夫碱邻菲啰啉配合物的抗菌测试结果, 表明四种 REM(o-phen)₂Cl·2H₂O (M = La²⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺)配合物对白色念珠菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有中等强度的抑制作用。检测(表 4, 表 5)发现在四种稀土席夫碱邻菲啰啉三元配合物中, 配合物 RESm(o-phen)₂Cl·2H₂O 的抑菌效果最好, 并在此基础上研究发现配合物的抑菌活性随着浓度的降低而逐渐下降, 浓度为 $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时下降明显[34]。

文献合成了具有含氮、硫杂环的席夫碱[33]。与通常的席夫碱相比, 这种杂环席夫碱含有额外的 S、O 等电子给体, 能够得到更加稳定的配合物以及更高的生物活性。由抑菌试验结果可知, 配体与配合物均对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用, 且对大肠杆菌的抑菌效果更好。这可能是因为分子中同时含有 S、O 这两种原子且配合物 La(L)phen(NO₃)₃C₂H₅OH·CH₃OH 球形的形貌不利于穿透金黄色葡萄球菌较厚的细胞壁。

稀土三元配合物对白色念珠菌、大肠杆菌和金黄色葡萄菌具有较强的抑菌作用, 属于广谱抗菌剂[51]。程宁宁等人以稀土氯化物、联咪唑和噻吩甲酰三氟丙酮为原料制备了一系列新型稀土三元配合物 Ln(TTA)₃L (Ln = Nd³⁺, Eu³⁺, Er³⁺; TTA = 噻吩甲酰三氟丙酮; L = 联咪唑)。通过抑菌试验结果可知, 三元配合物具有一定的抗菌性能且抑菌效果比单独配体好, 这是因为稀土离子与配体起到了抗菌协同作用[33]。为进一步研究稀土、氨基酸和邻菲啰啉类三元配合物的杀菌、抗癌、及其与 DNA 相互作用等生物活性, 何其庄等人用稀土氯化物、L-天冬氨酸和邻菲啰啉制备了 5 例新型稀土三元配合物: RE(Asp)₃PhenCl₃·3H₂O (RE: La³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺, Y³⁺; Asp = L-天冬氨酸; Phen = 邻菲咯啉)并进行抑菌实验及癌细胞调往实验。经抑菌实验结果证明, 配合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌都具有较好的抑菌作用, 对大肠杆菌的抑制效果尤其好。这是由于金黄色葡萄球菌的细胞壁比大肠杆菌

更加坚韧。此外, 与单独配体相比, 稀土配合物的抗菌作用增强。这可能是因为螯合效应增强细胞膜的脂溶性, 从而使配合物能够更好地穿透微生物细胞膜的类脂层[51]。

除细菌之外, 病毒也是引发传染、诱发疾病的主要原因。稀土配合物的抗病毒活性研究主要集中在抗免疫缺陷病毒(HIV)和抗乙肝(HBV)上[17] [52]。文献[53]研究了稀土与杀鼠灵和 4-羟基香豆素的配合物对人类 HIV 的抗性, 结果显示配合物的活性并不会影响病毒的早期复制, La 的抗 HIV 活性接近其无毒的浓度, 而 Nd、Ce 和 Nd 的抗病毒活性有限。文献[54]针对 HBV, 合成了系列新型稀土杂多化合物。以 HepG22.2.15 细胞株为细胞模型, 筛选出代号为 PTW-6 的稀土杂多化合物进行研究。经各种测验结果显示: PTW-6 对细胞内、上清中 HBVDNA 均有抑制作用, 且抑制作用随着浓度的升高而增强。此外, PTW-6 对细胞内 HBVmR-NA 同样存在较好的抑制作用, 且浓度和抑制率间存在较好的剂量依赖关系。

3.3. 稀土配合物抗癌、抗肿瘤研究

对于抗癌药物的研究一直以来都是人们关注的热点。1975 年有研究发现稀土氨基酸配合物具有抗肿瘤活性, 此后研究者对稀土抗肿瘤药物的相关研究不断增多[55]。

核磁共振成像技术是对肿瘤及其他病变组织进行临床诊断和生物体内研究的有利工具。引入在人体内能够保持稳定的顺磁性化合物, 并依据病变组织与正常组织中顺磁性物质的积聚浓度不同才能满足病变组织与正常组织有足够的反差。相比临床使用的二乙三胺五乙酸稀土配合物, 陈德福等人合成了更加稳定的氮杂大环多羧酸稀土配合物 $\text{Na}[\text{Ln}(\text{DOTMA})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Er}$), 具有很好的应用前景, 有利于抗癌抗肿瘤技术的进一步发展[56]。

稀土配合物对癌细胞的亲和力较强, 且能干扰癌细胞的代谢与 DNA 的合成。通过改变细胞膜的流动性、通透性、细胞膜表面 ATP 酶活性、细胞内外离子交换及细胞有丝分裂等多种途径, 能对细胞产生一定的影响[13]。文献[57]报道了小鼠在口服混合稀土配合物后, 在一定程度上产生了预防肿瘤的作用。随着研究的深入, 人们发现稀土与具有抗肿瘤活性的配体形成的配合物对癌细胞显示较强的抑制作用, 配合物的生物活性优于单独的配体及离子。

有研究证明含有席夫碱双键的有机化合物具有一定的抗肿瘤活性, 且当其与金属离子形成配合物之后抗肿瘤效果显著增强[58] [59]。孔德源合成了邻香兰醛缩甘氨酸类和邻香兰醛缩甲硫氨酸类两类席夫碱稀土配合物, 通过抗肿瘤活性实验关于配合物对肿瘤细胞 HL-60 的体外活性初步筛选的结果显示, 相较前者而言, 邻香兰醛缩甲硫氨酸类席夫碱稀土配合物的抗肿瘤活性更高, 这可能与氨基酸的结构有关(表 6) [60]。

Table 6. Antitumor activities to HL-60 tumor cell line *in vitro* [60]

表 6. HL-60 肿瘤细胞系的体外抗肿瘤活性研究

Compd.	Absorbance (A)		Inhibition (100%)		Compd.	Absorbance (A)		Inhibition (100%)	
	$100/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$10/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$100/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$10/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		$100/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$10/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$100/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$10/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
control group	0.17				Dy-L ₁	0.07	0.16	58.8	5.9
La-L ₁	0.06	0.15	64.7	11.8	La-L ₂	0.02	0.07	88.2	58.8
Nd-L ₁	0.07	0.12	58.8	29.4	Sm-L ₂	0.02	0.07	88.2	58.9
Sm-L ₁	0.07	0.12	58.8	29.4	Eu-L ₂	0.02	0.08	88.2	52.9
Eu-L ₁	0.06	0.10	64.7	41.2	Dy-L ₂	0.01	0.07	94.1	58.8

此外, 一些稀土氨基酸配合物也具有一定的抗肿瘤活性, 能抑制肿瘤生长。文献[51]采用 MTT 比色法抗癌实验对稀土天冬氨酸邻菲罗啉三元配合物有关 K562 早幼粒细胞性白血病癌细胞的抑制作用展开研究。实验结果表明, 配合物的抗癌作用较强, 且随着配合物浓度的升高, 抑制率逐渐增高。当配合物的浓度达到 $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 癌细胞基本上全部凋亡。多数抗肿瘤药物主要通过诱导细胞凋亡的方式发挥抗肿瘤作用, 药物的抗肿瘤效能与诱导细胞凋亡的能力密切相关。由于稀土天冬氨酸邻菲罗啉三元配合物中的邻菲罗啉对 DNA, RNA 等生物分子具有很强的亲和性, 且稀土离子渗透细胞的能力很强, 配合物能够通过细胞膜进入细胞, 通过催化断裂 DNA 和 RNA、切断其中磷酸二酯键以及水解、切割等作用最终杀死癌细胞。

4. 结论

稀土配合物因为其优越的稳定性、适应性及活性等性能引起广大研究者的注意, 有关稀土配合物抑菌性能方面的研究越来越多。稀土席夫碱配合物的抑菌性能的研究比较成熟, 对于各种类型的席夫碱稀土配合物的抑菌作用的研究在该领域中占据重要地位, 稀土三元配合物也同样具有较好的抑菌效果。相当大一部分的稀土配合物都能够适用于对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的抑制, 而对于能够抑制其他细菌的稀土配合物的相关研究还需进一步开展。除上述稀土配合物外, 氨基酸类、水杨酸类、氮杂环类、芳香杂环类等稀土配合物在抑菌、抗病毒、抗癌、抗肿瘤等方面都具有一定的作用, 但没有 Schiff 碱稀土配合物的相关研究完备, 仍需要科研工作者的更多研究。此外, 对于稀土配合物剂量和其对细胞的影响的关系问题也需要研究者开展更进一步的研究。研究更多稀土配合物对不同细菌的抑菌性能, 有助于探索更多更高效的新型抗菌药物。由于具有出色的抑菌、消炎、抗癌等性能, 稀土及其配合物在生物医药领域具有非常广阔的应用前景。

基金项目

江苏省高校自然科学研究基金(NO. 19KJB430030)和南通市科技项目(NO. JC2020130, JC2020133, JC2020134)资助。

参考文献

- [1] 张亚青, 李林瑶, 郝梦琪, 等. 细菌感染成像的研究进展[J]. 高等学校化学学报, 2021, 42(11): 3265-3276.
- [2] 杜春雨. 中药抑制金黄色葡萄球菌的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(31): 64-67.
- [3] 李想, 李萍, 韩奎文. 革兰氏阴性杆菌的分布特点及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(12): 2121-2123.
- [4] Andiappan, K., Sanmugam, A., Deivanayagam, E., *et al.* (2019) Schiff Base Rare Earth Metal Complexes: Studies on Functional, Optical and Thermal Properties and Assessment of Antibacterial Activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, **124**, 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.251>
- [5] 何东山. 稀土配合物的合成及其抑菌活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东工业大学, 2013.
- [6] 焦晨婕, 周彦芳, 章红飞, 钟荣. 稀土有机配合物的研究进展及应用[J]. 江西化工, 2019(2): 61-65. <https://doi.org/10.14127/j.cnki.jiangxihuagong.2019.02.018>
- [7] 杨华. 简述稀土元素分析化学中的配位化合物[J]. 内蒙古石油化工, 2004, 30(6): 26-28.
- [8] 唐慧安, 赵爱萍, 刘妍, 等. 稀土生物无机化学近十年的进展[J]. 天水师范学院学报, 2003, 23(2): 19-23.
- [9] 高霞, 潘会宾, 李宝剑, 等. 1,5-双(苯并三氮唑)戊烷钬配合物的抑菌性研究[J]. 化学工程与装备, 2016(12): 7-10.
- [10] 向硕. 芳香杂环羧酸稀土配合物的合成、表征及抑菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2018. <https://doi.org/10.27345/d.cnki.gsnnyu.2018.000356>
- [11] 项楠. 稀土及其配合物在生物医药上的研究进展[J]. 生物学杂志, 2009, 26(4): 65-68.
- [12] 林木, 向华, 唐晖然, 等. 稀土氨基酸配合物应用研究综述[J]. 广东微量元素科学, 2016, 23(1): 9-16.

- <https://www.cnki.net/kcms/doi/10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.2016.01.002.html>
- [13] Liu, Y.C. and Yang, Z.Y. (2009) Synthesis, Crystal Structure, Antioxidation and DNA Binding Properties of Binuclear Ho(III) Complexes of Schiff-Base Ligands Derived from 8-Hydroxyquinoline-2-Carboxyaldehyde and Four Aroylhydrazines. *Journal of Organometallic Chemistry*, **694**, 3091-3101. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.05.031>
- [14] Xu, D., Ma, S., Du, G., *et al.* (2008) Synthesis, Characterization, and Anticancer Properties of Rare Earth Complexes with Schiff Base and O-Phenanthroline. *Journal of Rare Earths*, **26**, 643-647. [https://doi.org/10.1016/S1002-0721\(08\)60153-2](https://doi.org/10.1016/S1002-0721(08)60153-2)
- [15] Ni, X., Zhu, W. and Shen, Z. (2010) Controlled Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone Catalyzed by a Rare Earth Schiff-Base Complex. *Chinese Journal of Catalysis*, **31**, 965-971. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(10\)60096-4](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(10)60096-4)
- [16] Wang, B.D., Yang, Z.Y., Qin, D.D. and Chen, Z.N. (2008) Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity and DNA-Binding Properties of the Ln(III) Complexes with Ethylenediiminobi(6-Hydroxychromone-3-Carbaldehyde) Schiff-Base. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **194**, 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.07.024>
- [17] 石少明, 覃江克, 陈振锋, 等. 具有药用活性的稀土配合物在医药领域中的应用[J]. 华西药学杂志, 2013, 28(3): 317-320. <https://doi.org/10.13375/j.cnki.wcjs.2013.03.001>
- [18] 张金超, 杨梦苏. 稀土配合物药物研究进展[J]. 稀有金属, 2005(6): 919-926. <https://doi.org/10.13373/j.cnki.cjrm.2005.06.025>
- [19] 张秀英, 张有娟, 李青, 杨林. 我国 Schiff 碱稀土配合物的研究进展[J]. 化学研究与应用, 2002, 14(1): 9-14.
- [20] 李晓东, 朱元成, 杨玲娟, 等. 稀土席夫碱配合物的合成及生物抑菌活性研究[J]. 天水师范学院学报, 2012, 32(5): 12-15.
- [21] 李晓东, 朱元成, 杨金凤. 席夫碱稀土铈配合物的合成、表征及抗菌活性[J]. 应用化工, 2012, 41(10): 1693-1696. <https://doi.org/10.16581/j.cnki.issn1671-3206.2012.10.006>
- [22] 毕思玮, 高恩庆, 田君濂, 等. N-亚水杨基氨基酸 3D 金属配合物的合成、表征和抑菌活性[J]. 应用化学, 1995(6): 13-16.
- [23] 李锦州, 蒋礼, 安郁美. 酰基吡唑啉酮缩氨基酸席夫碱的合成及与稀土配位性能和生物活性研究[J]. 中国稀土学报, 2004, 22(2): 189-192.
- [24] Lin, Y., An, W., Ge, X., Liu, M., *et al.* (2019) Synthesis, Characterization and Cytotoxic Activity of Diorganotin Complexes with Schiff Base Derived from Salicylaldehyde and L-Tyrosine. *Journal of Coordination Chemistry*, **72**, 987-1001. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1584796>
- [25] Hodnett, E.M. and Mooney, P.D. (1970) Antitumor Activities of Some Schiff Bases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **13**, 786. <https://doi.org/10.1021/jm00298a065>
- [26] Szpoganicz, B. and Martell, A.E. (1989) Comparative Mechanisms of Vitamin B6-Catalyzed β -Decarboxylation and β -Dephosphonylation in Model Systems. *Biochimie*, **71**, 591-597. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(89\)90192-2](https://doi.org/10.1016/0300-9084(89)90192-2)
- [27] Garai, M., Dey, D., Yadav, H.R., *et al.* (2017) Synthesis and Phosphatase Activity of a Cobalt(II) Phenanthroline Complex. *Journal of Chemical Sciences*, **129**, 1513-1520.
- [28] Cox, P.J. (1979) Cyclophosphamide Cystitis—Identification of Acrolein as the Causative Agent. *Biochemical Pharmacology*, **28**, 2045-2049. <https://doi.org/10.1007/s12039-017-1355-6>
- [29] 李晓东, 杨玲娟, 朱元成, 等. 稀土水杨醛 Salphen 希夫碱配合物的合成与表征[J]. 资源开发与市场, 2012, 28(1): 3-5.
- [30] 张秀英, 张有娟, 雷雪峰. 水杨酸类稀土配合物的研究进展[J]. 稀土, 2004, 25(6): 63-67.
- [31] 何其庄, 马树芝, 许东芳. 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[J]. 无机化学学报, 2007, 23(10): 1723-1728.
- [32] 何水样, 胡亭, 杨锐, 等. 稀土与水杨醛-1H-苯并三唑乙酰脲配合物的合成及抑菌实验[J]. 应用化学, 2003, 20(3): 205-209.
- [33] 程宁宁, 陈小轲, 徐莹豪, 等. 稀土三元配合物的合成、表征及其抗菌活性研究[J]. 应用化工, 2011, 40(3): 395-397+401.
- [34] 李晓东, 朱元成, 王晓峰, 等. 稀土席夫碱邻菲咯啉三元配合物的合成及活性研究[J]. 材料导报, 2013, 27(4): 63-66.
- [35] 陈小轲, 徐莹豪, 许东芳, 等. 稀土三元配合物的合成、表征及其生物活性研究[J]. 应用化工, 2011, 40(10): 1680-1682+1685.

- [36] 李晓慧, 王卫东, 胡远亮, 等. 稀土(La, Ce, Er)-L-亮氨酸-邻菲罗啉三元配合物的合成及其抑菌活性[J]. 中国稀土学报, 2012, 30(1): 1-6.
- [37] Ren, J., Wei, X.Q., Xu, R.S., *et al.* (2021) A Potential Ferromagnetic Lanthanide-Transition Heterometallic Molecular-Based Bacteriostatic Agent. *Journal of Molecular Structure*, **1229**, 129783-129789. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129783>
- [38] 范琼琪, 张雪, 田莉琪, 等. 稀土元素及其配合物生物学效应研究进展[J]. 生命科学仪器, 2008, 6(8): 3-8.
- [39] 李璐, 温永清, 赵长玉. 水杨醛缩 5-氨基水杨酸 Schiff 碱及其稀土配合物合成、表征和抑菌活性[J]. 化工管理, 2020(23): 118-119.
- [40] 李伟, 建生, 堡垒, 等. 稀土元素对生物机体剂量效应机理的研究[J]. 生命科学研究, 2001, 5(S1): 215-222.
- [41] Fricker, S.P. (2006) The Therapeutic Application of Lanthanides. *Chemical Society Reviews*, **35**, 524-533. <https://doi.org/10.1039/b509608c>
- [42] 邹彤彤, 沈华, 邹世渠, 等. 5 种稀土生物的细胞毒性研究[J]. 工业卫生与职业病, 1992, 18(2): 82.
- [43] 王宗惠, 苏英, 庞新民, 李冬英. 混合硝酸稀土对人正常细胞及癌细胞生长作用的体外观察[J]. 卫生毒理学杂志, 1994(3): 197-199. <https://doi.org/10.16421/j.cnki.1002-3127.1994.03.022>
- [44] 申治国, 雷衡毅, 杜柳涛, 杨杏芬, 杨燕生. 铈对培养肝细胞的影响[J]. 中山大学学报(自然科学版), 1999, 38(3): 110-113.
- [45] 刘会雪, 杨晓达, 王夔. 稀土对人正常肝细胞株 7701 和人宫颈癌 Hela 细胞生长的影响及其诱导细胞凋亡的作用[J]. 中国稀土学报, 2006, 24(4): 484-488.
- [46] 聂毓秀, 周莉, 黄可欣, 等. 长期服用稀土化合物对肾小管水通道影响的免疫细胞化学研究[C]. 解剖学杂志——中国解剖学会 2002 年年会文摘汇编. 中国解剖学会, 2002: 291.
- [47] 刘丹丹, 葛昆, 孙静, 等. 稀土化合物 $TbCl_3$ 对成骨细胞系 MC3T3-E1 增殖、分化和矿化功能的影响[J]. 无机化学学报, 2016, 32(4): 583-588.
- [48] 李君, 张玲, 杨再磊. 稀土 Ho-吡啶-3-乙酸配合物的合成及其生物活性的研究[J]. 生物技术世界, 2012, 10(6): 43-45.
- [49] 刘雪峰, 涂铭旌. 稀土负载型纳米 TiO_2 抗菌剂的开发及其抗菌机理研究[C]. 第四届中国抗菌产业发展大会论文集. 全国卫生产业企业管理协会抗菌产业分会. 2004.
- [50] 陆晓红, 林秋月, 刘卫东, 等. 新型稀土 Schiff 碱配合物的合成、表征和抗菌活性[J]. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2006, 29(2): 172-176.
- [51] 何其庄, 郁慧, 周美峰, 等. 稀土天冬氨酸邻菲咯啉三元配合物的合成、表征及其生物活性研究[J]. 中国稀土学报, 2007, 25(2): 150-156.
- [52] Liu, J., Mei, W.J., Xu, A.W., *et al.* (2004) Synthesis, Characterization and Antiviral Activity against Influenza Virus of a Series of Novel Manganese-Substituted Rare Earth Borotungstates Heteropolyoxometalates. *Antiviral Research*, **62**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2003.12.004>
- [53] Manolov, I., Raleva, S., Genova, P., *et al.* (2006) Antihuman Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Activity of Rare Earth Metal Complexes of 4-Hydroxycoumarins in Cell Culture. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2006**, Article ID: 071938. <https://doi.org/10.1155/BCA/2006/71938>
- [54] 吴新宇, 牛俊奇, 吴获, 等. 新型稀土杂多化合物对乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. 吉林大学学报, 2007, 32(2): 223-226.
- [55] 陈子彬. 稀土/稀土-过渡金属配合物的合成、结构及发光性质[D]: [硕士学位论文]. 金华: 浙江师范大学, 2020.
- [56] 陈德福, 金天柱. 稀土氮杂大环多羧酸配合物 $Na[Ln(DOTMA)(H_2O)] \cdot 2H_2O$ 的合成与表征[J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(8): 1179-1181.
- [57] 纪云晶, 王宗惠. 稀土与肿瘤关系的探讨[J]. 毒理学杂志, 1994(3): 164-170.
- [58] Hodnett, E.M. and Dunn III, W.J. (1972) Cobalt Derivatives of Schiff Bases of Aliphatic Amines as Antitumor Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **15**, 339. <https://doi.org/10.1021/jm00273a037>
- [59] K Singh, K., Kumari, S. and Jana, A. (2019) A Pt(II)-Based Hexagonal Ionic Supramolecular Coordination Complex and Its DNA Interactions. *ChemistrySelect*, **4**, 8255-8262. <https://doi.org/10.1002/slct.201901844>
- [60] 孔德源, 章雄文, 朱勤, 等. 氨基酸类 Schiff 碱稀土配合物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志, 1998, 8(4): 14-18+22.