

密度泛函法研究抗癌性钌配合物 NAMI-A 酸性条件下水解机理*

陈锦灿¹, 廖思燕², 郑康成²

(1. 广东医学院分析中心, 广东 湛江 524023;
2. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘要:用量子化学密度泛函(DFT)方法,研究了第一个进入临床的抗癌性钌配合物[ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)](NAMI-A)在酸性条件下的第一步水解反应。气相中,在UB3LYP/(LanL2DZ+6-31G(d))水平上对水解反应中各中间体、过渡态进行几何结构和振动频率的计算与分析。随后,用更高级基组,即在UB3LYP/(LanL2DZ(f)+6-311++G(3df,2pd))水平上进行单点能计算,并采用CPCM模型考虑溶剂化效应。通过计算不仅获得了反应中相关的几何和电子结构特征及详细的反应势能面,还得出酸性条件下,NAMI-A中的DMSO基团易于水解,同时伴随着Cl缓慢水解的结论,这与实验结果相吻合。该研究工作可为深入理解抗癌性钌配合物NAMI-A的水解机理提供有意义的理论参考。

关键词: NAMI-A; 抗癌剂; 酸性条件; 水解机理; 密度泛函理论(DFT)

中图分类号: O641 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579(2010)03-0055-06

A DFT Study on the Hydrolysis Mechanism of the Anticancer Complex NAMI-A under Acidic Condition

CHEN Jincan¹, LIAO Siyan², ZHENG Kangcheng²

(1. Analysis Centre of Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524023, China;
2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: The density functional theory (DFT) combined with the conductor-like polarizable calculation model (CPCM) was used to investigate the first hydrolysis step under acidic condition of a Ru(III) complex [ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)] (NAMI-A) and the first ruthenium anticancer complex that has entered clinical testing. Full geometry optimizations and frequency calculations for each transition states and intermediate species were carried out at the UB3LYP/(LanL2DZ+6-31G(d)) level in gas phase. Single-point energies were calculated at the UB3LYP/(LanL2DZ(f)+6-311++G(3df,2pd)) level based on the optimized structures in acidic solution. The geometrical and electronic structures, and detailed energy profiles during the hydrolysis processes of the complex were investigated. It was found interestingly that the hydrolysis of DMSO ligand in acidic solution has thermodynamic preference over the hydrolysis of Cl atom, which was in good agreement with the experimental results. Thus this work can offer a significant theoretical reference for deeply understanding the hydrolysis mechanism of NAMI-A.

Key words: NAMI-A; anticancer drug; acidic condition; hydrolysis mechanism; density functional theory (DFT)

* 收稿日期: 2009-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20673148, 20903027); 广东省自然科学基金资助项目(9452402301001941)

作者简介: 陈锦灿(1980年生), 女, 讲师; E-mail: jincanchen@126.com

近年来,非铂类金属抗肿瘤药物的研究得到了很大的发展,其中最受人们关注的是钌配合物。钌配合物具有低毒性,强的 DNA 结合能力,国际上已普遍认为,钌配合物将成为最有前途的抗癌药物之一。该类配合物中研究最多的是 Sava 等^[1]合成的 ImH [*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)] (NAMI-A, 图 1), 目前, NAMI-A 已经完成了 I 期临床实验,并于 2003 年进入了 II 期临床实验阶段。与顺铂相比, NAMI-A 可以选择性的抑制转移瘤的增长,并且毒副作用较小^[2-3]。所以, NAMI-A 在治疗癌症的临床上比顺铂有着更广阔的发展空间。

尽管 NAMI-A 的抗癌作用机理还不完全清楚,但是药物在体内迅速水解,形成各种各样的活性前体这样的水解机理似乎被人们所接受^[4]。一些实验结果表明,在生理条件下 (pH = 7.4), 配合物相对活泼,要经历两步两个 Cl 的水解过程,生成更加活泼的水解产物,且可以被分光光度计所检测^[4-6]。而在酸性条件下 (pH = 3 ~ 5), 除了 Cl 被水分子取代外,同时伴随着 DMSO 基团的水解,最后有可能形成以 O 原子为桥键的多聚物^[6-7]。显然, NAMI-A 中 Cl 或 DMSO 配体的水解是其进一步活化反应的前提。水解产物可以和生物分子靶标键合,这可能是 NAMI-A 产生生物活性的原因。所以,深入研究 NAMI-A 水解机理对于理解药物作用模式有重要的作用,从而有助于设计新型 Ru (III) 抗癌性药物。

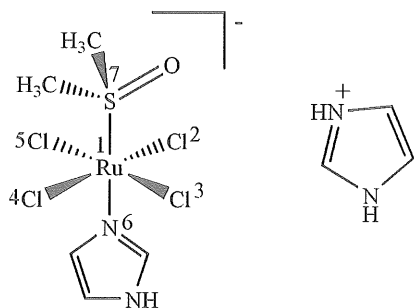


图 1 ImH [*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)] (NAMI-A) 的结构示意图

Fig. 1 Structural schematic diagram of ImH [*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)] (NAMI-A)

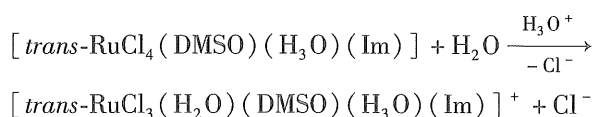
最近,本文作者曾用密度泛函 (DFT) 等理论方法研究了 NAMI-A 在生理条件下第一步和第二步的水解过程^[8-9], Re 课题组也对 NAMI-A 在中性条件下的水解过程进行了深入的理论研究^[10]。然而,至今尚未发现 NAMI-A 在酸性条件下水解机理的理

论研究的报道。由于缓冲溶液的酸碱度往往与药物的水解密切相关,因此本文利用 DFT 方法并结合导体极化连续模型 (conductor-like polarizable continuum model, CPCM), 进一步研究 NAMI-A 在酸性条件的水解行为^[6-7,11-12]。同时,由于在酸性条件下 NAMI-A 的水解过程比较复杂,实验中也没有得到详细的水解产物,所以,我们仅对 NAMI-A 的第一步水解过程进行理论探讨。

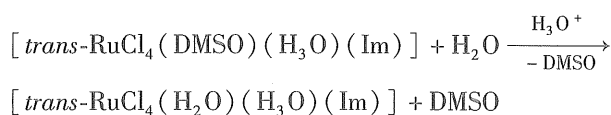
1 计算方法

在酸性条件下, NAMI-A 的第一步水解有两个路径,分别称为路径 1 (path1) 和路径 2 (path 2)。路径 1 指一个水分子取代一个 Cl 原子, 路径 2 指一个水分子取代 DMSO 基团, 如下式

Path 1



Path 2



计算时,在体系中加入一个酸性质子 H₃O⁺来模拟酸性环境。因三价钌配合物的中心离子外层电子具有 d⁵ 构型,所以处于基态的该类配合物理论上具有低、中、高三种自旋态,即: S = 1/2, S = 3/2, S = 5/2。截止到目前为止,实验方面还没有关于基态 Ru (III) 配合物自旋多重态方面的报道。本文作者已报道的理论研究结果表明,该类配合物处于低自旋态的几何结构最稳定^[9,13]。因此,本文中涉及钌配合物的全部计算都采用低自旋态。并且大量研究表明:利用 UB3LYP/(LanL2DZ + 6 - 31G (d)) 方法对该类配合物进行几何优化的几何参数与实验值较接近,在此几何优化基础上的进一步的理论研究都得到了很好的结果^[9-10,13]。因此,本文中,气相中的几何优化和频率分析采用非限制性的 B3LYP 泛函 (UB3LYP) 及混合基组 LanL2DZ + 6 - 31G (d), Ru 原子用有效核心势基组 LanL2DZ, 其它原子采用标准分裂基组 6 - 31G (d)。为了得到反应势能面精确的能量,对所研究体系在更高基组 LanL2DZ (f) + 6 - 311 + + G (3df, 2pd) 水平上进行单点能计算 (在水溶液中)。即 Ru 原子用有效核心势基组 LanL2DZ 并增加 f 轨道成分,极化系数为 ζ_f = 1.235^[14], 其它原子采用分裂基组 6 - 311 + + G (3df, 2pd)。同时,

采用 CPCM 模型考虑溶剂的影响。通过内禀反应坐标 (IRC) 计算, 验证了过渡态的正确性。从过渡态的稳定构型分别向前 (forward) 向后 (reverse) 进行搜索, 得到反应物和产物。全部的计算都采用 Gaussian 03 量子化学软件在高性能计算集群计算机上进行^[15]。

2 结果与讨论

2.1 几何结构特征

图 2 表示 NAMI-A 在酸性条件下第一步水解过程中过渡态、中间体的优化几何构型, 主要的优化几何参数列于表 1。总体来说, 没有直接涉及到反应的配体的键长随反应的进行变化较小; 在反应物过程中, 质子型的水分子 H_3O^+ 与 DMSO 中的 O 原子形成了键; 进攻的水分子主要与带负电荷的 Cl 形成氢键。下面分析 NAMI-A 酸性条件下第一步水解反应中的中间体和过渡态的几何结构特征。

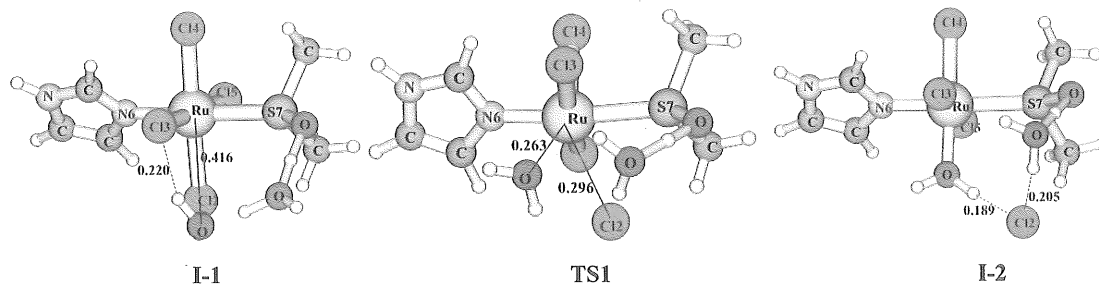
在 path 1 路径中, 水分子来取代配合物中的一个 Cl 配体。在第一个中间体 $[RuCl_4(DMSO)(H_3O)(Im)] \cdots H_2O$ I-1 中, 来进攻的水分子与 Cl3 形成氢键, 键长 $R(Cl3-H_{wat})$ 为 0.220 nm。过渡态 TS1 虚频为 129 cm^{-1} , 具有五角双锥构型。在此结构中, Ru-Cl2 键即将断裂, Ru-O(wat)

表 1 在 UB3LYP/ (LanL2DZ + 6-31G (d)) 基组水平上, NAMI-A 在酸性条件下第一步水解中过渡态、中间体主要的优化几何参数

Table 1 Main optimized geometric parameters for all transition states and intermediate species of the first hydrolysis process of NAMI-A under acidic condition at the level of UB3LYP/ (LanL2DZ + 6-31G (d))

R/nm	Path 1			Path 2		
	I-1	TS1	I-2	I-1'	TS1'	I-2'
Cl2 - Ru	0.249	0.296	0.437	0.247	0.243	0.242
Cl3 - Ru	0.247	0.252	0.247	0.242	0.248	0.244
Cl4 - Ru	0.242	0.242	0.240	0.240	0.249	0.252
Cl5 - Ru	0.245	0.244	0.245	0.249	0.244	0.249
N6 - Ru	0.203	0.204	0.203	0.203	0.201	0.204
S7 - Ru	0.255	0.257	0.259	0.255	0.320	0.378
O(wat) - Ru	0.416	0.263	0.208	0.415	0.319	0.221
键角/ (°)	Path 1			Path 2		
	I-1	TS1	I-2	I-1'	TS1'	I-2'
Cl2 - Ru - Cl3	91.2	—	—	88.8	91.3	93.1
Cl2 - Ru - Cl4	177.5	—	—	179.6	179.8	177.7
Cl2 - Ru - Cl5	89.6	—	—	91.3	90.2	89.4
Cl3 - Ru - Cl4	88.2	84.9	90.7	91.0	88.6	87.2
Cl4 - Ru - Cl5	91.0	86.1	93.2	88.9	89.9	90.0
Cl5 - Ru - N6	90.9	87.7	92.2	91.4	93.4	90.8
N6 - Ru - S7	173.4	173.4	172.7	173.3	—	—
O(wat) - Ru - Cl2	48.4	60.1	—	47.2	65.5	81.0
O(wat) - Ru - Cl3/S7	47.2	71.3	86.2	78.2	—	—

Path 1



Path 2

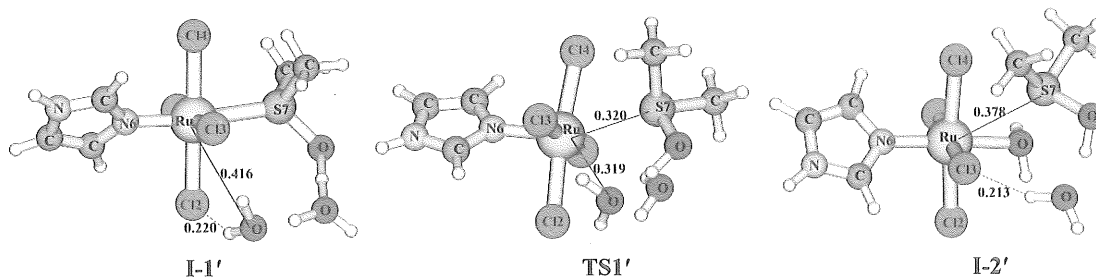


图 2 NAMI-A 酸性条件下第一步水解中过渡态、中间体的优化几何构型及主要键长/nm

Fig. 2 Optimized structures and the main bond lengths/nm for all transition states and intermediate species of the first hydrolysis process of NAMI-A under acidic condition

键即将形成,其余的三个 Cl 原子处于垂直于分子中心轴的同一个平面上。从中间体 I-1 到过渡态 TS1, 进攻的水分子中的 O 原子与金属 Ru 原子间的距离由 0.416 nm 减小到 0.263 nm, 而 Ru-Cl2 的键长从 0.249 增加到 0.296 nm。在第二个中间体 $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})(\text{DMSO})(\text{H}_3\text{O})(\text{Im})]^+\cdots\text{Cl}^-$ I-2 中, Cl2 原子已经完全被水分子所取代, 水分子中的 O 原子与 Ru 的距离为 0.208 nm, 形成八面体构型的结构。将要离去的 Cl2 原子与已经配位的水分子中的 H 原子及 H_3O^+ 中的氢原子形成距离分别为 0.189 和 0.205 nm 的分子间氢键。在 path 2 路径中, 水分子来取代配合物中的 DMSO 配体。在第一个中间体 $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H}_3\text{O})(\text{Im})]\cdots\text{H}_2\text{O}$ I-1' 中, 来进攻的水分子与 Cl2 原子形成氢键, 键长 $R(\text{Cl2}-\text{H}_{\text{wat}})$ 为 0.220 nm。从中间体 I-1' 到过渡态 TS1', 进攻的水分子中的 O 原子与金属 Ru 原子间的距离由 0.416 减小到 0.319 nm, 而 Ru-S7 的键长从 0.255 增加到 0.320 nm。在第二个中间体 $[\text{RuCl}_4(\text{H}_2\text{O})(\text{H}_3\text{O})(\text{Im})]\cdots\text{DMSO}$ I-2' 中, DMSO 配体完全被水分子所取代, 水分子中的 O 原子与 Ru 的距离为 0.221 nm, 形成六配位八面体构型的结构。在 TS1' 和 I-2' 结构中, DMSO 和 H_3O^+ 脱离开, DMSO 中的 O 原子带走了 H_3O^+ 中的一个 H 原子。

总之, 酸性条件下两个路径的水解过程具有相似的结构特征, 表 1 中的几何参数表明水解反应中的几何变化主要发生在八面体构型的中心平面上。

表 2 酸性条件下 NAMI-A 的水解反应中过渡态、中间体中主要原子上净电荷布居

Table 2 Main atomic net charge populations of all transition states and intermediate species of the first hydrolysis process of NAMI-A under acidic condition

Charge		I-1(I-1')	TS1(TS1')	I-2(I-2')
Path 1	Ru	0.551 8	0.651 8	0.671 1
	Cl2	-0.526 5	-0.648 4	-0.694 1
	O(wat)	-0.966 0	-0.976 7	-0.917 6
Path 2	Ru	0.548 8	0.737 3	0.747 0
	S7	1.084	1.034	1.037
	O(wat)	-0.966 2	-1.015 0	-0.928 8

2.2 电子结构特征

根据自然电荷布局分析 (NPA), 反应中间体、过渡态的重要原子的净电荷的变化列于表 2 中。与水解反应中几何结构的变化相对应, 原子净

电荷显著的变化主要发生在与反应直接相关的 3 个原子上, 即: 中心 Ru 原子, 进攻的 O 原子, 离去的 Cl 配体或 DMSO 配体中的 S 原子。在 path 1 中, 随着反应的进行, 作为离去基团的 Cl^- 离子的电荷变得更负, 具有正电荷的中心原子 Ru 上的电荷 Q_{Ru} 变得更正, 而进攻的 O 原子上的负电荷是先增后减。以上现象表明, 与反应相关的原子之间存在着电荷转移, 即负电荷从中心 Ru 原子向配体 Cl 原子转移。然而, Cl 原子得到的负电荷比 Ru 原子失去的负电荷要多。为了满足反应中的电荷守恒, 在形成相对稳定的中间体化合物时, 进攻的水分子中 O 原子上的负电荷减少。在 path 2 中, 作为离去基团 DMSO 中 S 上的正电荷有减少的趋势, Ru 和 O 原子上的电荷变化趋势和 path 1 中的相同。

从表 2 还可以看到, 由于 Cl/DMSO 基团被水分子的取代导致金属中心原子 Ru 上的电子密度降低, 从而易于被亲核试剂进攻, 如被血清转运蛋白和 DNA 核苷等生物靶标分子的亲核进攻^[16-17]。另外, 在 path 2 路径中的 Ru 原子上的电荷增加幅度比在 path 1 路径中的大, 即: $\Delta Q_{\text{Ru}}(\text{path 2}) > \Delta Q_{\text{Ru}}(\text{path 1})$ 。这说明 path 2 路径中的水解产物更易于被亲核试剂进攻, 这与我们计算的该路径活化能垒较低相一致 (见 2.3 水解反应势能面)。虽然抗癌性 Ru (III) 配合物的水解反应及与靶标的作用非常复杂, 但以上的电子结构特征分析表明该类配合物的水解产物与 DNA 靶标的键合作用有密切关系, 并在其作用机理中扮演重要角色。

总之, 酸性条件下 NAMI-A 水解反应中, 主要原子上电荷变化特征与中性条件下配合物水解反应中的相似。

2.3 水解反应势能面

通过模拟酸性环境, 计算了 NAMI-A 第一步水解反应, 得出该条件下两个不同路径的反应势能面。计算的水解反应中间体, 过渡态的相对能量及他们的溶剂化能, 熵和热力学修正等列于表 3。在此基础上, 水解反应相应的反应势能面显示在图 3 中。

从图 3 可以看出, path 2 的能垒 ($65.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 比 path 1 的能垒 ($112.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 低很多。说明在酸性环境下, NAMI-A 很容易发生 DMSO 基团的水解, 而 Cl 的水解还会发生 (能垒低于 $125 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 但比较缓慢。这与实验现象非常吻合^[6-7]。另外, path 1 是吸热反应, 吸收的能量为 $13.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, path 2 为放热反应, 放出的能量为 $7.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 也同样说明了 path 2 路径易于进行。

表3 酸性条件下, NAMI-A 第一步水解反应中相对总能量、溶剂化能、焓、焓、自由能的热力学修正、相对焓和吉布斯自由能¹⁾

Table 3 Relative ZPE-corrected total energies, solvation free energies, entropies, thermal contributions to enthalpies and free energies, relative enthalpies, and Gibbs free energies, calculated for all intermediate species and transition states of the first hydrolysis step of NAMI-A under acidic condition

species	$\Delta E_{\text{tot/ZPE}}(\text{g})^{\text{a}}$	$G_{\text{solv}}^{\text{b}}$	$\Delta E_{\text{tot}}(\text{aq})^{\text{a}}$	$G_{\text{therm}}^{\text{c}}$	$H_{\text{therm}}^{\text{c}}$	$\Delta H^{\circ}(\text{aq})^{\text{d}}$	S^{d}	$\Delta G^{\circ}(\text{aq})^{\text{d}}$
I-1	0	-77.4	0	432.2	646.4	0	171.5	0
Path 1 TS	118.8	-89.1	116.7	437.6	646.0	107.1	167.3	112.1
I-2	10.5	-79.9	8.4	438.1	646.8	8.4	167.3	13.8
I-1'	0	-79.1	0	431.8	646.0	0	171.8	0
Path 2 TS'	35.1	-54.4	49.8	437.2	649.8	63.6	170.5	65.3
I-2'	6.3	-90.8	-12.1	429.7	653.1	1.3	179.1	-7.9

1) $\Delta E_{\text{tot/ZPE}}(\text{g})$, G_{solv} , $\Delta E_{\text{tot}}(\text{aq})$, G_{therm} , H_{therm} , $\Delta H^{\circ}(\text{aq})$, $\Delta G^{\circ}(\text{aq})$ 的单位为 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, S 的单位为 $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$
 E_{tot} , the single-point energy calculated at the level of UB3LYP/ (LanL2DZ (f) + 6-311 + G (3df, 2pd)), based on structures optimized at the UB3LYP/ (LanL2DZ + 6-31G (d)) level.

b The solvation energy corrections to the single-point energies calculated using the CPCM solvation model at the level of UB3LYP/ (LanL2DZ (f) + 6-311 + G (3df, 2pd)).

c Thermal correction obtained through frequency calculation at the level of UB3LYP/ (LanL2DZ + 6-31G (d)) at 298.15 K and 1 atm for the optimized stationary point geometries.

d Total enthalpies, and Gibbs free energies were obtained as follows: $H^{\circ}(\text{aq}) = E_{\text{tot/ZPE}}(\text{g}) + G_{\text{solv}} + H_{\text{therm}}$; $G^{\circ}(\text{aq}) = E_{\text{tot/ZPE}}(\text{g}) + G_{\text{solv}} + G_{\text{therm}}$; $G^{\circ}(\text{aq}) = H^{\circ}(\text{aq}) - 298.15 S^{\circ}$.

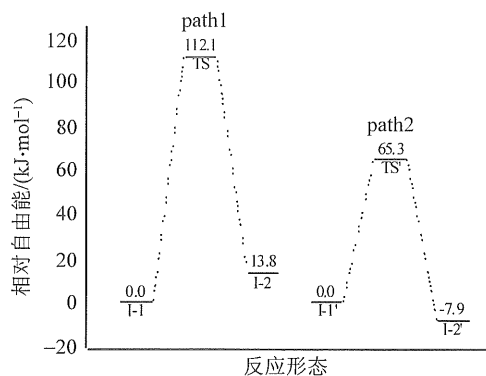


图3 NAMI-A 酸性条件下水解反应的自由能势能面
 Fig. 3 Calculated free energy profile ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) for the first aquation step of NAMI-A under acidic condition

3 结论

本文用量子化学密度泛函的方法, 计算研究了抗癌性钌配合物 NAMI-A 酸性条件下第一步水解反应过程。采用 CPCM 模型考虑溶剂化效应。最终得到反应中过渡态、中间体的结构特征及详细的反应势能面。计算结果表明: ①过渡态具有五角双锥的几何构型, 反应过程中主要的几何变化主要发生在与八面体主轴垂直的中心平面上; ②电子结构特征分析表明该类配合物的水解产物易被生物大分子靶标进攻; ③酸性环境对 NAMI-A 的水解影响很大,

不仅可以影响水解速率, 还影响到反应路径; ④酸性条件下, DMSO 基团易于水解, 同时伴随 Cl 的缓慢水解。

参考文献:

- [1] HOTZE A C G, BACAC M, VELDERS A H, et al. New cytotoxic and water-soluble bis(2-phenylazopyridine) ruthenium(II) complexes[J]. J Med Chem, 2003, 46: 1743-1750.
- [2] SAVA G, GAGLIARD R, BERGAMO A, et al. Treatment of metastases of solid mouse tumors by NAMI-A: comparison with cisplatin, cyclophosphamide and dacarbazine[J]. Anticancer Res, 1999, 19: 969-972.
- [3] ZORZET S, BERGAMO A, COCCHIETTO M, et al. Lack of In vitro cytotoxicity, associated to increased G(2)-M cell fraction and inhibition of matrigel invasion, may predict In vivo-selective antimetastasis activity of ruthenium complexes[J]. J Pharmacol Expl Ther, 2000, 295: 927-933.
- [4] MESTRONI G, ALESSIO E, SAVA G, et al. Water-soluble ruthenium(III)-dimethyl sulfoxide complexes: chemical behaviour and pharmaceutical properties[J]. Metal Based Drugs, 1994, 1: 41-63.
- [5] CLARKE M J, ZHU F, FRASCA D R. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2511-2533.

- [6] SAVA G, BERGAMO A, ZORZET S, et al. Influence of chemical stability on the activity of the antimetastasis ruthenium compound NAMI-A [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38: 427 - 435.
- [7] BOUMA M, NUIJEN B, JANSEN M T, et al. A kinetic study of the chemical stability of the antimetastatic ruthenium complex NAMI-A [J]. *Int J Pharm*, 2002, 248: 239 - 246.
- [8] FORESMAN J B, FRISCH A E. Exploring chemistry with electronic structure methods [M]. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Gaussian Inc, 1996: 6.
- [9] CHEN J C, CHEN L M, LISO S Y, et al. A theoretical study on the hydrolysis process of the antimetastatic ruthenium(III) complex NAMI-A [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 7862 - 7869.
- [10] BEŠKER N, COLETTI C, MARRONE A, et al. Aquation of the ruthenium-based anticancer drug NAMI-A: a density functional study [J]. *J Phys Chem B Lett*, 2008, 112: 3871 - 3875.
- [11] PAVELKA M, FATIMA M, LUCAS A, et al. On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin [J]. *Chem Eur J*, 2007, 13: 10108 - 10116.
- [12] BARONE V, COSSI M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model [J]. *J Phys Chem A*, 1998, 102: 1995 - 2001.
- [13] CHEN J C, CHEN L M, LIAO S Y, et al. The hydrolysis process of the anticancer complex [ImH] [trans-RuCl₄(Im)₂]: a theoretical study [J]. *Dalton Trans*, 2007, 32: 3507 - 3515.
- [14] EHLERS A W, BÖHME M, DAPPRICH S, et al. A set of f-polarization functions for pseudo-potential basis sets of the transition metals Sc-Cu, Y-Ag and La-Au [J]. *Chem Phys Lett*, 1993, 208: 111 - 114.
- [15] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 03 revision D. 1 [M]. Wallingford, CT: Gaussian Inc, 2005.
- [16] KHALAILA I, BERGAMO A, BUSSY F, et al. The role of cisplatin and NAMI-A plasma-protein interactions in relation to combination therapy [J]. *Int J Oncol*, 2006, 29: 261 - 268.
- [17] BRABEC V, NOVÁKOVÁO, DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity [J]. *Drug Resist Updates*, 2006, 9: 111 - 122.

(上接第 54 页)

参考文献:

- [1] KIRNEVA N A. Recent developments in electron cyclotron current drive [J]. *Plasma Phys Control Fusion*, 2001, 43 (12A): A195 - A206.
- [2] PRATER R. Heating and current drive by electron cyclotron waves [J]. *Phys of Plasma*, 2004, 5 (11): 2349 - 2376.
- [3] ROBINSON D C, COX M, LLOYD B, et al. Progress with heating and current drive technologies [J]. *Fusion Eng And Des*, 1999, 46 (2): 355 - 370.
- [4] THUMM M. MW gyrotron development for fusion plasma applications [J]. *Plasma Phys Controlled Fusion*, 2003, 45 (12A): A143 - A161.
- [5] THUMM M. Development of output windows for high-power long-pulse gyrotrons and EC wave applications [J]. *Int J Infrared Millim Waves*, 1998, 19 (1): 3 - 14.
- [6] 宋绍栋, 刘永, 张锦华, 等. HL-2A 装置 ECRH 波迹和功率沉积计算 [J]. *核聚变与等离子体物理*, 2007, 27 (2): 123 - 126.
- [7] ZHOU J, LIU Y. Design of the electron cyclotron resonance heating transmission system for HL-2A [J]. *Plasma Sci and Tech* 2004, 6 (2): 2189 - 2193.
- [8] KARNEY C F F. Fokker-Planck and quasilinear codes [J]. *Computer Physics Report*, 1986, 4: 183 - 244.
- [9] SIMONETTO A, SHOUCRI M, FARINA D, et al. A numerical code for the solution of the relativistic bounce-averaged Fokker-Planck equation [R]. Milano Italy, IFP-CNR Internal Report, FP 00/08, 2000.
- [10] 龚学余, 彭晓炜, 谢安平, 等. 托卡马克等离子体不同运行模式下的电子回旋波电流驱动 [J]. *物理学报*, 2006, 55 (3): 1307 - 1314.
- [11] 石秉仁, 石迎天, 袁保山. HL-2A 单偏滤器的位形特征 [J]. *核聚变与等离子体物理*, 2005, 25 (2): 81 - 86.
- [12] 石秉仁, 曲文孝, 李芳著. 欧姆驱动托卡马克平衡位形的确定 [J]. *核聚变与等离子体物理*, 2006, 26 (1): 1 - 7.
- [13] 石秉仁, 石迎天. HL-2A 装置电子回旋共振加热波迹和功率沉积剖面的分析计算 [J]. *核聚变与等离子体物理*, 2007, 27 (1): 1 - 6.