

海绵中活性化学成分的研究进展

许 嵘¹, 顾 琼², 汪洪玲³, 许娇娇², 唐生安^{2*}

1. 泉州医学高等专科学校 药学院, 福建 泉州 362011
2. 天津医科大学 药学院 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070
3. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

摘 要: 海洋生物海绵的活性化学成分研究一直都是海洋药物研究的焦点。目前, 从海绵中发现了大量的具有抗微生物、抗炎、抗肿瘤、抗病毒和免疫调节等活性的化学成分, 其按照化学结构类型可分为脂类、大环内酯类、肽类、生物碱类、甾醇类和萜类等, 并且有很多化合物已经进入临床研究。对近年来从海绵中发现的活性化学成分进行综述。

关键词: 海绵; 海洋药物; 活性化学成分; 生物碱类

中图分类号: R282.77 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)12 - 1433 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.025

Research progress on bioactive constituents from marine sponge

XU Rong¹, GU Qiong², WANG Hong-ling³, XU Jiao-jiao², TANG Sheng-an²

1. Department of Pharmacy, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362011, China
2. Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics (Theranostics), School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
3. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Study on the chemical constituents and biological activities from marine sponge is a hotspot in the research of marine natural products. So far, a lot of bioactive constituents with the biological activities such as antimicrobial, anti-inflammation, antitumor, antiviral, and immunoregulation are found from various kinds of sponge. According to the chemical structure type, they can be divided into lipids, macrolides, peptides, alkaloids, steroids, and terpenoids. And some compounds have entered clinical study. This article reviews the bioactive constituents from the marine sponge in recent years.

Key words: marine sponge; marine drugs; bioactive constituents; alkaloids

海绵为最简单的多细胞动物, 是一种原始而奇妙的生物过滤器。大多数海绵来源于海洋, 少部分存在于淡水河流或湖泊中。海绵分布广泛, 从赤道到两极, 从浅海到深海海域都有海绵的存在。自然界中海绵的种类约有 15 000 种, 其颜色、形状千姿百态, 大小、质量相差非常大。简单原始的海绵在海底的生存能力非常强, 很多海绵对其他海洋生物具有拒食作用, 而且也不会被微生物分解。这些现象提示海绵体内应该存在一种化学防御机制, 即通

过体内代谢出丰富的化学物质来抵御外敌的侵扰。

目前, 已经从海绵中发现了大量的具有抗微生物、抗炎、抗肿瘤、抗病毒和免疫调节等活性的化学成分^[1]。从海绵中分离得到的化学成分按照化学结构类型可分为脂类、大环内酯类、肽类、生物碱类、甾醇类和萜类等。由于海绵中存在着结构和数量丰富的, 且有很大成药性的活性化学成分, 使得海绵中天然产物研究一直都是海洋天然产物研究的焦点。本文对近年来海绵中活性化学成分的研究进

收稿日期: 2014-11-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81102371); 天津市应用基础及前沿技术研究计划(10JCYBJC15000)

作者简介: 许 嵘(1978—), 男, 讲师。Tel: 13515055886 E-mail: xurong197886@sina.com

*通信作者 唐生安, 副教授, 主要从事海洋药物研究。Tel: 13752768595 E-mail: tangshengan@tjmu.edu.cn

展进行了综述。

1 脂类

1.1 多烯炔类成分

Aratake 等^[2]从印度尼西亚海绵 *Haliclona* sp. 中分离得到一种多元不饱和溴代脂肪酸 6-bromo-icosa-3Z,5E,8Z,13E,15E-pentaene-11,19-dienoic acid (1), 并通过核磁数据确定了其结构。将分离得到的该化合物纯化后进行细胞实验, 研究表明其对 NBT-T2 大鼠膀胱上皮细胞有细胞毒性, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 值为 36 μg/mL。

Watanabe 等^[3]从 *Strongylophora* 属海绵中分离得到 3 个多烯炔类成分 strongylodiol A、B、C, 它们对 Molt-4 肿瘤细胞有非常显著的细胞毒活性, IC₅₀ 值分别为 0.35、0.85、0.80 μg/mL。

1.2 过氧化物

Plakinidae 类过氧化物在海绵中比较常见, 该

类成分在 C-3、6 位存在过氧桥, 同时在 C-3、4、6 位有烷基链取代。Ernesto 等^[4]从中国南海简易扁板海绵 *Plakortis simplex* 中分离得到 plakortide H (2)、I、J, 运用波谱学和化学的方法解析了其平面结构, 并利用改良的 Mosher 法确定 C-3、4、6 手性位点的绝对构型。plakortide H、I、J 对鼠纤维肉瘤细胞 WEHI 164 显示出较强的活性, 其 IC₅₀ 值分别为 7.1、9.5、8.2 μg/mL。并阐述了该类化合物的构效关系, 认为过氧环是其具有细胞毒活性的活性位点, 若过氧环被破坏, 其细胞毒活性则会消失。

Dai 等^[5]通过活性筛选及分离手段从海绵 *Diacarnus levii* 中分离得到 4 种结构新颖的 norsesterterpene 过氧化物 diacarnoxides A~D, 其中 diacarnoxide B (3) 显示出显著的活性, 可以抑制低氧状态下肿瘤细胞的生长。

海绵中分离得到的脂类化合物的结构见图 1。

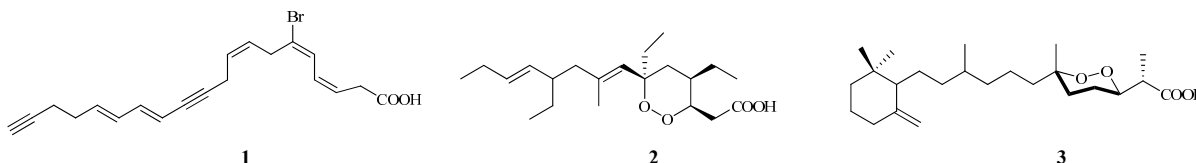


图 1 海绵中分离得到的脂类成分的结构

Fig. 1 Structures of lipids from marine sponges

2 大环内酯类

来自海绵的大环内酯类化合物结构新颖、药理活性多样, 其已经引起越来越多的海洋药物研究人员的关注。

Johnson 等^[6]从海绵 *Cacospongia mycofijiensis* 中分离得到大环内酯类聚酮化合物 fijianolides A (4)、B (5), 及 6 种新型的 fijianolides D~I。fijianolides A、B 具有类似于紫杉醇的微管稳定作用, 其中 fijianolides B 的作用强于 fijianolides A, 且在严重联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠肿瘤细胞体内评价中发现: fijianolides B 可持续阻断 HCT-116 肿瘤细胞的生长长达 28 d。fijianolides D~I 在体外实验中也显示了一定的抗 HCT-116 和 MDA-MB-435 细胞系活性, 其中 fijianolides E、H 可以阻断细胞的有丝分裂。

Chevallier 等^[7]从巴布亚新及利亚海绵 *Ircinia* sp. 中分离得到一种有强细胞毒性的的大环内酯类化合物 tedanolide C 及其类似物。体外试验表明该化合物对 HCT-116 细胞有强的细胞毒性, 从细胞周期分析中发现其可使细胞分裂停留在 S 期。

Singh 等^[8]从新西兰海绵 *Mycale hentscheli* 中分离得到亚微克级的大环内酯类化合物 peloruside A、B。其中 peloruside B 可以促进微管的聚合, 同紫杉醇一样可以阻断细胞的有丝分裂在 G₂ 期。

海绵中分离得到的大环内酯类化合物的结构见图 2。

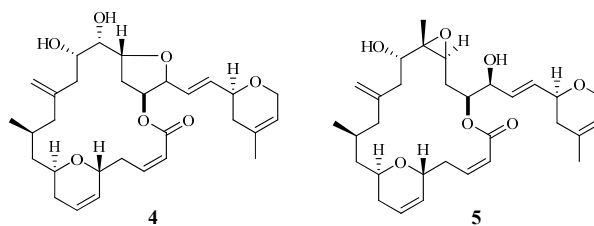


图 2 海绵中分离得到的大环内酯类成分的结构

Fig. 2 Structures of macrolides from marine sponges

3 肽类

在近 30 年中, 研究人员从海绵中发现了大量结构新颖且药理活性强的肽类成分, 部分化合物结构见图 3。海绵肽类化合物的研究能够取得如此大的进展, 主要有以下几个原因: (1) 制备型高效液相色谱等分离纯化技术的快速发展与应用; (2) 结构

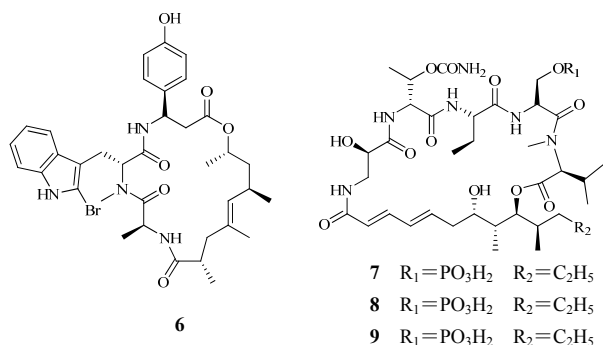


图 3 海绵中分离得到的肽类成分的结构

Fig. 3 Structures of peptides from marine sponges

鉴定方面, 波谱解析技术的进展, 特别是 2D-NMR 和质谱等技术在海洋肽类结构测定方面的巨大推动作用。很多海绵环肽类成分由于 N-端的封闭、β-或 γ-氨基酸残基以及 D-型氨基酸等新氨基酸存在, 已经不能通过 Edman 降解来获取氨基酸序列的分析结果; (3) 手性分离技术的发展, 使研究人员能够用极少量的样品就可以确定某一氨基酸的绝对构型。

Ebada 等^[9]从印度尼西亚的加里曼丹岛海绵 *Jaspis splendens* 中分离得到化合物 jaspamide (6) 和其两个衍生物 jaspamide Q、R。通过 1D 和 2D NMR 核磁数据、质谱分析比较得到了 jaspamide 的准确结构。jaspamide Q、R 可以抑制小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞的增殖, IC₅₀ 值 < 0.1 μg/mL。

Plaza 等^[10]从帕劳群岛深水水域海绵 *Theonella swinhoei* 中分离得到 3 种新的类似于 anabaenopeptin 的多肽类化合物 paltolides A、B、C。paltolides A、B、C 在细胞实验中并没有显示出抗 HIV-1 活性或细胞毒性, 但在亚微摩尔级显示出对羧肽酶的选择性抑制。

Plaza 等^[11]从海绵 *Siliquariaspongia mirabilis* 中分离得到 6 种新的环肽化合物, 它们分属于 celebesides A、B、C (7~9) 和 theopapuamides B、C、D。celebesides A 在单轮传染性实验中抗 HIV-1 活性的 IC₅₀ 值为 (1.9±0.4) μg/mL, 而在非磷酸化的模拟实验中, celebesides A 即使在 50 μg/mL 这样的高浓度下仍无活性。theopapuamides A、B、C 对人体结肠癌细胞 HCT-116 显示出细胞毒性, IC₅₀ 值为 2.1~4.0 μg/mL, 并且有强的抗真菌活性。

Ratnayake 等^[12]从巴布亚新几内亚的海绵 *Theonella swinhoei* 中分离得到一种结构新颖的环肽 theopapuamide, 该化合物对 CEM-TART 和 HCT-116 细胞系均具有强的细胞毒性, 半最大效应浓度

(EC₅₀) 值分别为 0.5、0.9 μmol/L。

Robinson 等^[13]从两种海绵 *Auletta* sp. 和 *Jaspis splendens* 中分离得到 jaspakinolide 和 11 个 jaspakinolide 类似物, 其中有 7 个化合物为新化合物。jaspakinolide B 显示出非常强的细胞毒性, 对人体直肠结肠恶性腺瘤细胞 HCT-116 的 IC₅₀ 值 < 1 nmol/L, 但是在细胞微丝试验中, 即使 IC₅₀ 值为 80 nmol/L 时也没有显示出微丝破坏活性。

4 生物碱类

生物碱类成分是海绵化学成分研究的一个非常重要的领域。该类成分结构独特, 其中许多化合物具有抗肿瘤、降压、广谱抗菌、抗病毒等生物活性。因此药物开发人员对从中寻找治疗人类重大疾病的特效药物寄予了厚望。

4.1 吡啶类生物碱

Dai 等^[14]从海绵 *Smenospongia cerebriformis* 中分离得到 2 个新化合物 dictazoline A (10)、B (11), 以及 2 个已知化合物 tubastrindole A、B, 活性筛选结果表明该类化合物既没有显示出明显的细胞毒性, 也没有抗菌活性。

4.2 β-咪啉类生物碱

Inman 等^[15]从巴布亚新几内亚海绵 *Hyrtios reticulatus* 中分离得到 1 个 β-咪啉生物碱 hyrtiocarboline (12), 该化合物可选择性抑制 H522-T1 肺非小细胞、MDA-MB-435 黑素瘤细胞、U937 淋巴瘤细胞系的增殖。同时在该属海绵中还分离得到 dragmacidonamine A (13)、B。

4.3 异喹啉类生物碱

异喹啉类生物碱具有很好的抗微生物、抗肿瘤等药理活性。ecteinascidin 743 (14) 的开发成功使我们认识到了该类化合物具有广阔的新药开发前景^[16]。

Pettit 等^[17]从海绵 *Cribrrochalina* sp. 中分离得到了 3 个异喹啉生物碱 cribrostatin 3 (15)、4、5, 并通过 X 单晶衍射确定了其立体构型。cribrostatin 3、4、5 显示出很强的抑制卵巢癌细胞 Ovar-3 增殖的活性, 其 IC₅₀ 值分别为 0.77、2.20、0.18 μmol/L, 对鼠白血病细胞 P388 也有很好的抑制增殖的活性, IC₅₀ 值为 2.49、24.6、0.045 μg/mL。另外, 这 3 个化合物还具有一定的抗微生物活性。

4.4 溴代酪氨酸类生物碱

溴代酪氨酸类生物碱是一类生物活性广泛的成分。Carney 等^[18]从海绵 *Pasammampylisilla purpurea* 中分离得到 bastadine (16), 其对多种肿瘤细胞均表

现出较弱的细胞毒性, 在 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 对结肠腺癌、人肺癌细胞 A5499、鼠淋巴白血病细胞 P388 和人体肿瘤细胞 HT-2 有毒性; 当浓度为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 其对无肿瘤 CV-1 猴肾细胞有一定的毒性。另外, bastadine 对拓扑异构酶 II (IC_{50} 值为 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及脱氢叶酸盐还原酶 (IC_{50} 值为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 有抑制作用。

Galeano 等^[19]从加勒比海绵 *Verongula rigida* 分离得到 9 种 bromotyrosine 衍生的化合物, 其中 purealidin B (17)、11-hydroxyaerotherionin (18) 在 10、5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时对利什曼原虫和疟原虫显示出选择性抗寄生虫活性。

4.5 吡咯类生物碱

Mao 等^[20]从海绵 *Mycale* sp. 中分离得到 18 个结构新颖的脂溶性的 2,5-二取代吡咯类成分 (19)。这些化合物具有一定的阻断缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 活性的作用, IC_{50} 值 < 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。作用机制研究表明, 该类化合物在一定浓度下可通过阻断 NADH-泛醌氧化还原酶 (复合物 I) 来抑制线粒体的呼吸作用, 以此来阻断 HIF-1 的活性。

Liu 等^[21]通过活性追踪及色谱方法从海绵 *Dendrilla nigra* 中分离得到 4 个结构新颖的具有分子靶向抗肿瘤活性的片罗素类成分 neolamellarin A、neolamellarin B、5-hydroxyneolamellarin B 和 7-hydroxyneolamellarin A (20)。7-hydroxyneolamellarin A 可以阻断低氧诱导下 T47D 细胞中的 HIF-1 活性, IC_{50} 值为 1.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 也可以抑制血管内皮生长因子 (VEGF), 使其停留在分泌蛋白水平。

季红等^[22]从中国南海海绵 *Iotrochota* sp. 中分离得到 purpurone (21), 它是该属海绵中的特征性成分和主要抗氧化活性成分, 其清除 DPPH 自由基的 IC_{50} 值为 19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

4.6 其他

Morgana 等^[23]从海绵 *Petrosaspongia mycofijiensis* 中分离得到 mycothiazole 及类似物 8-O-acetylmicothiazole、4,19-dihydroxy-4,19-dihydromicothiazole; mycothiazole 可以抑制低氧诱导下肿瘤细胞中 HIF-1 的生成, IC_{50} 值为 1 nmol/L, 抑制体外低氧刺激下肿瘤血管的生成, 并在体外实验中还表现出一定的神经毒性。

Coello 等^[24]从肯尼亚的拉姆岛海绵 *Mycale* sp. 中分离得到一种环状二胺 1,5-diazacyclohenicosane (22), 并运用 HR-ESI-MS 和 1D、2D-NMR 等波谱学方法确定了其结构。该化合物对 A549、HT29 和 MDA-MB-231 肿瘤细胞株显示出中等强度的抑制

增殖活性, IC_{50} 值分别为 5.41、5.07、5.74 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

Hermawan 等^[25]从海绵 *Leucetta* sp. 中分离得到一种新型聚炔类生物碱 2-(hexadec-13-ene-9,11-diynyl-methyl-amino)-ethanol (23), 并通过核磁数据确定其结构。该生物碱对 NBT-T2 细胞具有较强的细胞毒性, IC_{50} 值为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

张浩等^[26]从中国南海海绵 *Axinella* sp. 中分离得到 hymenialdisine (24) 和 debromohymenialdisine (25)。这两种化合物为吡咯烷生物碱成分, 都是 MAPK 途径抑制剂, 其中 hymenialdisine 可以有效抑制影响丝裂原激活的蛋白激酶 1 的活性, 其 IC_{50} 值为 6 nmol/L, 对 GSK-3 激酶以及 CDK 家族也显示出很强的抑制活性, 其 IC_{50} 值为 10~700 nmol/L。debromohymenialdisine 能够具有抑制 G₂ 期 DNA 损伤检查点、检查点激酶 1 (Chk1) 和 2 (Chk2) 的活性, IC_{50} 值分别为 8、3、315 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

海绵中分离得到的生物碱类成分的结构见图 4。

5 甾醇

甾醇是一类分子中环戊烷骈多菲甾核的化学成分, 是某些激素的前体, 也是生物膜的重要组成部分。甾醇是存在于任何一种生物体内的化学成分。目前在海洋生物中发现了 200 多种单羟基甾醇, 大部分在海绵中都可以找到。另外, 从海绵中还分离得到了大量的多羟基甾醇类成分, 这些成分大都具有显著的生理活性。

Whitson 等^[27]从菲律宾海绵 *Spheciospongia* sp. 中分离得到 3 种新的甾醇硫酸盐 spheciosterol sulfates A (26)、B、C, 通过 1D、2D-NMR 和 HR-ESI-MS 等波谱方法确定了它们的结构。这些化合物都可以阻断蛋白激酶 C ζ (PKC ζ) 的活性, IC_{50} 值分别为 1.59、0.53、0.11 $\mu\text{mol}/\text{L}$; 在细胞实验中显示其也可以阻断 NF- κ B 的活性, EC_{50} 值为 12~64 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

黄孝春等^[28]从我国南海的葛麻海绵 *Biemna fortis* Topsent 中分离得到 9 个甾体。这些化合物均为首次从葛麻海绵中分离得到, 其中化合物 cholest-4-ene-3,6-dione (27) 在淋巴细胞转移实验中对 T 和 B 淋巴细胞的增殖显示出显著的抑制活性。另外, 对蛋白质酪氨酸磷酸酯酶 PTP1B 也有显著的抑制活性, 其 IC_{50} 值为 1.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

Morinaka 等^[29]从海绵 *Phorbis amaranthus* 中分离得到 5 种新的甾体咪唑类化合物 amaranzole B (28)~F 和已知结构的 amaranzole A (29)。amaranzole B~F 属于含有不同羟苯咪唑基侧链的类似物。amaranzole

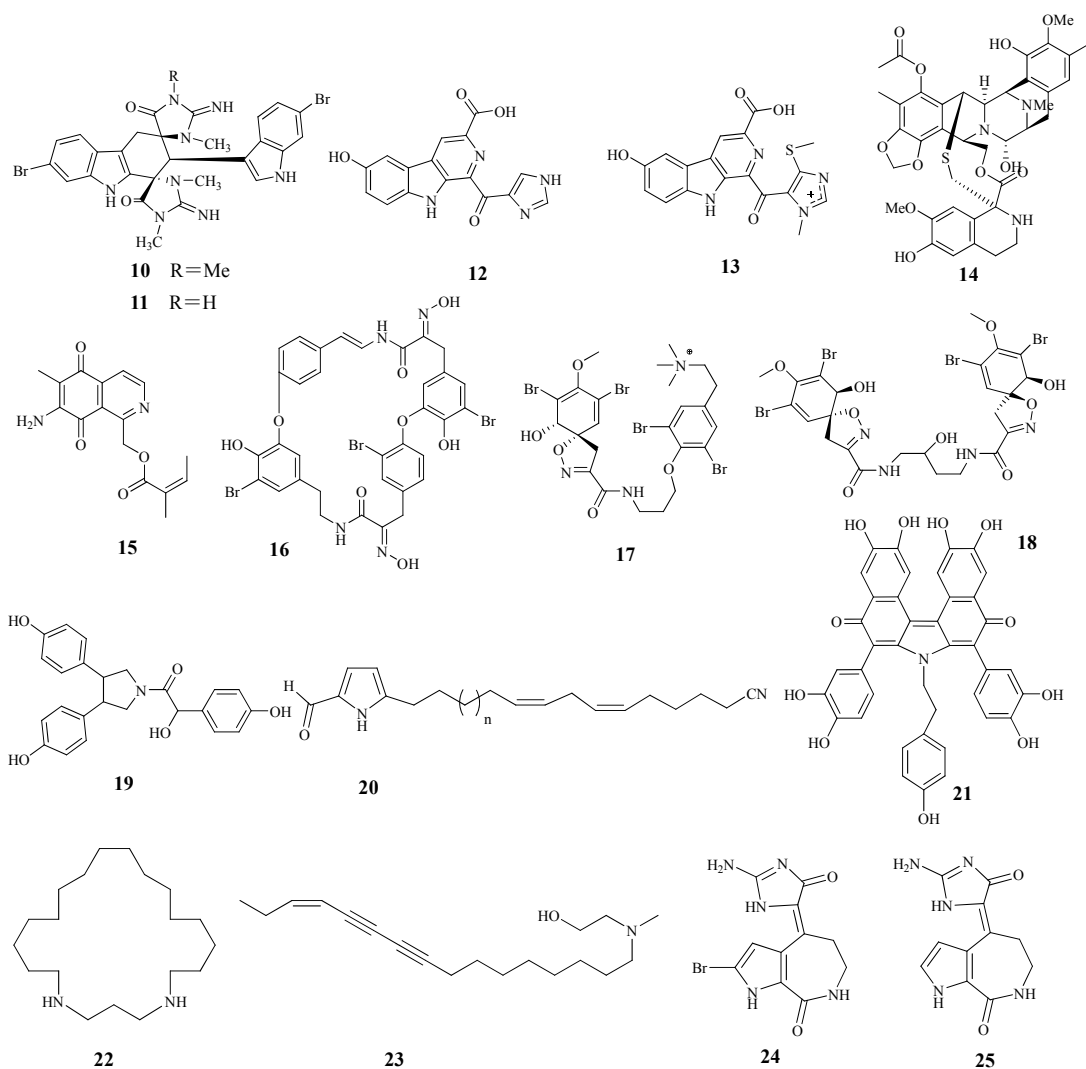


图 4 海绵中分离得到的生物碱类成分的结构

Fig. 4 Structures of alkaloids from marine sponges

A、C、D 中 C₂₄ 位的 C-N 被 C-O 键取代分别得到化合物 amaranzole B、E 和 F。这两类咪唑类类似物很可能是由于烯丙基的重排，即 C₂₄-N 和 C₂₄-O 交换，同时伴随 CO₂ 的脱去而形成的。人结肠癌细胞 HTC-116 细胞毒活性测试结果表明，amaranzole A 无显著毒性 (IC₅₀ > 32 μg/mL)。

Whitson 等^[30]从菲律宾的科隆岛海绵 *Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa* 样品中分离得到 3 个新的硫酸取代的甾醇的二聚体化合物 fibrosterol sulfates A、B、C，其中化合物 fibrosterol sulfates A (30)、B (31) 具有较强的蛋白激酶 CPKCK 抑制活性，IC₅₀ 值分别为 16.4、5.6 μmol/L。

Fattorusso 等^[31]从 *Cliona nigricans* 中分离得到两个结构骨架异常奇特的甾体 clionastatins A (32)、B (33)。clionastatins A、B 为首次发现在自然界中

存在的多卤代 androstane 类甾体，它们对鼠纤维肉瘤细胞 WEHI 164、鼠巨噬细胞 RAW 264-7 和人单核细胞 THP-1 显示出中等强度的细胞毒活性，其 IC₅₀ 值为 0.8~2.0 μg/mL。

Lu 等^[32]从昆士兰北部海床收集得到的海绵 *Sollasella moretonensis* 中分离得到两种 A 环为芳香环的胆汁酸 3-hydroxy-19-nor-1,3,5(10),22-cholatetraen-24-oic acid 和 3-hydroxy-19-nor-1,3,5 (10)-cholatrien-24-oic acid。

从海绵中分离得到的部分甾醇类成分的结构见图 5。

6 萜类

萜类化合物是一类分子结构中具有 (C₅H₈)_n 单元的不饱和烷烃及其衍生物。海绵中的萜类化合物结构类型多种多样，并且具有强烈生理活性。

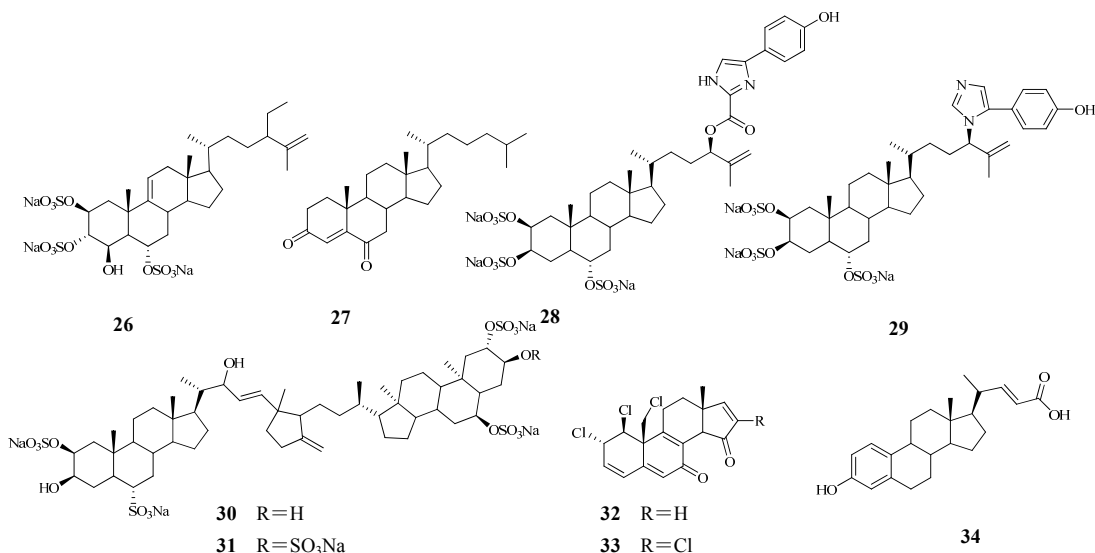


图 5 海绵中分离得到的部分甾醇类成分的结构
Fig. 5 Structures of steroids from marine sponges

6.1 倍半萜

Xu 等^[33]从海绵 *Hyrtios* sp. 中分离得到一种新的倍半萜 - 二氢醌 puupehanol (35) 及已知的化合物 puupehenone 和 chloropuupehenone。puupehenone 显示出强的抗新隐球菌和念珠菌活性, 最低杀真菌浓度 (MFC) 值分别为 1.25、2.50 μg/mL。

6.2 二倍半萜

黄孝春等^[34]从南海偃海绵属海绵 *Dysidea villosa* 中分离得到 5 种 scalarane 型二倍半萜化合物。抗肿瘤活性筛选结果表明, scalaradial 对 HL-60、BEL-7402、MDA-MB-435 等肿瘤细胞株具有显著的抑制活性, IC₅₀ 值分别为 3.4、5.8、4.8 μmol/L。

邱彦等^[35]从中国南海海绵 *Hyrtios erectus* 中分离得到 8 个二倍半萜类化学成分, 通过采用多种色谱手段进行分离纯化, 应用多种波谱分析技术, 并结合文献对照, 对所分离到的化合物进行了结构鉴定。其结构分别为 furoscalarol、12-*O*-deacetyl-furoscalarol、16-deacetyl-12-*epi*-scalarafuran acetate、isoscalarafuran-A、scalarin (37)、12-*O*-deacetyl-19-deoxyscalarin、12-*epi*-deoxyscalarin、21-hydroxy-deoxyscalarin。

印度尼西亚海绵 *Lendenfeldia* sp. 的脂类提取物可以抑制低氧诱导的 T47D 胸腺瘤细胞中 hypoxiainducible factor-1 的活性。Dai 等^[36]通过色谱分离技术分离得到结构已知的 homoscalarane 型二倍半萜 16β,22-dihydroxy-24-methyl-24-oxoscalaran-25,12β-olactone (38)、24-methyl-12,24,25-trioxoscalar-

16-en-22-oic acid、12,16-dihydroxy-24-methylscalaran-25,24-olide、PHC-4 and scalarherbacin A。它们不仅能够抑制低氧诱导的 HIF-1 的活性 (IC₅₀ 值为 0.64~6.9 μmol/L), 还有抑制 T47D 和 MDA-MDA-MB-231 胸腺肿瘤细胞的增殖活性。

6.3 三萜

海绵中三萜的种类和数量都相对较少, 主要可以分为异臭椿型、siphonella 型和羊毛甾烷型 3 大类。

Dai 等^[37]通过活性筛选及多种分离手段从南海海绵 *Axinella* sp. 中分离得到 7 个结构新颖的 sodwanone 三萜类化合物 3-*epi*-sodwanone K (39)、3-*epi*-sodwanone K-3-acetate、10,11-dihydrosodwanone B、sodwanones T~W 和结构新颖的 yardenone 三萜类化合物 12*R*-hydroxyyardenone, 以及结构已知的化合物 sodwanone A、sodwanone B、yardenone。sodwanone V 可同时阻断低氧诱导和铁离子螯合剂 (1,10-邻二氮杂菲) 诱导下 T47D 胸腺肿瘤细胞中 HIF-1 的活性 (IC₅₀ 值为 15 μmol/L)。化合物 3-*epi*-sodwanone K、sodwanones T、10,11-dihydrosodwanone B 和 sodwanone A 可以抑制 T47D 细胞中 HIF-1 的活性。化合物 3-*epi*-sodwanone K-3-acetate 对 T47D 细胞有一定的细胞毒性 (IC₅₀ 值为 22 μmol/L), 化合物 sodwanones V 对 MDA-MB-231 胸腺肿瘤细胞有一定的细胞毒性 (IC₅₀ 值为 23 μmol/L)。

唐生安等^[38]采用多种色谱手段对中国南海海绵 *Jaspis* sp. 的化学成分进行了分离纯化, 应用波谱分析技术 (包括 IR、MS、2D-NMR 等), 并结合文

献对照, 对所分离到的化合物进行了结构鉴定, 分别为异臭椿类三萜化合物 stellettin A (40) ~D、H、I、rhabdastrellic acid A 和 geoditin B。该类化合物具

有很强的抗肿瘤、抗病毒等生理活性, 所以极具研究开发和应用价值。

海绵中分离得到的萜类化合物的结构见图 6。

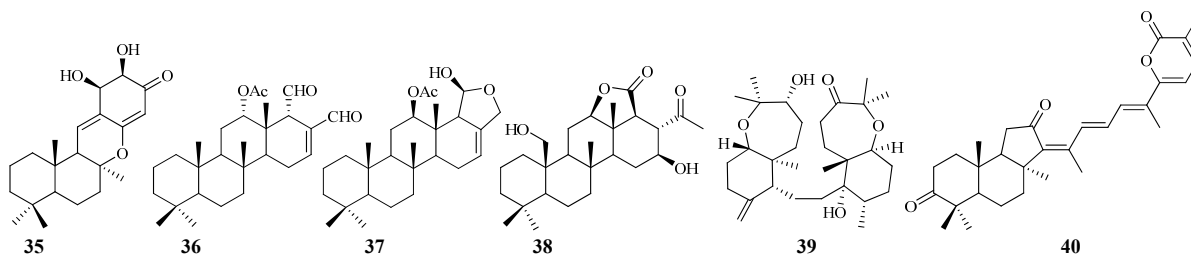


图 6 海绵中分离得到的部分萜类成分的结构

Fig. 6 Structures of terpenoids from marine sponges

7 展望

海洋是生命来源的摇篮, 是全球生态环境的重要组成部分。和陆地环境相比, 海洋中生物的生长环境具有一定的特殊性, 如高盐、高压、缺氧、缺少光照等。在这种特殊的环境下, 海洋生物在生长和代谢过程肯定会与陆地生物存在很大的差异, 它们的次生代谢产物化学结构特殊, 生物活性新颖, 是开发海洋药物的重要资源^[39]。近年来, 海洋生物尤其是海绵在药物研究领域显现出中的重要性促使各国政府竞相投入巨资进行海洋天然产物和海洋药物的研究。我国海绵资源极为丰富, 据估计约有 5 000 种, 但报道过化学成分的海绵却很少, 这与我国丰富的海绵生物资源很不相称。为了更好的利用这些海绵资源, 寻找更多具有生理活性的先导化合物, 开发有药用前景的海洋天然产物, 寻求更理想的治疗药物, 这需要广大研究者潜心研究, 还需投入更多的人力、物力!

参考文献

- [1] 王旭东, 范伟, 于豪冰, 等. 扁板海绵属化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1633-1645.
- [2] Aratake S, Trianto A, Hanif N, et al. A new polyunsaturated brominated fatty acid from a *Haliclona* sponge [J]. *Mar Drugs*, 2009, 7(4): 523-527.
- [3] Watanabe K, Tsuda Y, Yamane Y, et al. Strongylodiols A, B and C, new cytotoxic cetylenic alcohols isolated from the *Okinawan* marine sponge of the genus *Strongylophora* as each enantiomeric mixture with a different ratio [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(48): 9271-9276.
- [4] Ernesto F, Tagliatalata-Scafati O, Di Rosa M, et al. Metabolites from the sponge *Plakortis simplex*. Part 3: Isolation and stereostructure of novel bioactive cycloperoxides and diol analogues [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(40): 7959-7967.
- [5] Dai J, Liu Y, Zhou Y D, et al. Hypoxia-selective antitumor agents: norsesterterpene peroxides from the marine sponge *Diacarnus levii* preferentially suppress the growth of tumor cells under hypoxic conditions [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(1):130-133.
- [6] Johnson T A, Tenney K, Cichewicz R H, et al. Sponge-derived fijianolide polyketide class: further evaluation of their structural and cytotoxicity properties [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(16): 3795-3803.
- [7] Chevallier C, Bugni T S, Feng X, et al. Tedanolide C: a potent new 18-membered ring cytotoxic macrolide isolated from the Papua New Guinea marine sponge *Ircinia* sp. [J]. *J Org Chem*, 2006, 71(6): 2510-2513.
- [8] Singh A J, Xu C X, Xu X, et al. Peloruside B, a potent antitumor macrolide from the New Zealand marine sponge *Mycale hentscheli*: isolation, structure, total synthesis, and bioactivity [J]. *J Org Chem*, 2010, 75(1): 2-10.
- [9] Ebada S S, Wray V, de Voogd N J, et al. Two new jaspamide derivatives from the marine sponge *Jaspis splendens* [J]. *Mar Drugs*, 2009, 7(3): 435-444.
- [10] Plaza A, Keffer J L, Lloyd J R, et al. Paltolides A-C, anabaenopeptin-type peptides from the palau sponge *Theonella swinhoei* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(3): 485-488.
- [11] Plaza A, Bifulco G, Keffer J L, et al. Celebesides A-C and theopapuamides B-D, depsipeptides from an Indonesian sponge that inhibit HIV-1 entry [J]. *J Org Chem*, 2009, 74(2): 504-512.
- [12] Ratnayake A S, Bugni T S, Feng X, et al. Theopapuamide, a cyclic depsipeptide from a Papua New Guinea lithistid sponge *Theonella swinhoei* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(11): 1582-1586.
- [13] Robinson S J, Morinaka B I, Amagata T, et al. New structures and bioactivity properties of jaspakinolide

- (jaspamide) analogues from marine sponges [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(4): 1651-1661.
- [14] Dai J, Jiménez J I, Kelly M, *et al.* Dictazoline A and B, bispiroimidazolidinones from the marine sponge *Smenospongia cerebriformis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1287-1290.
- [15] Inman W D, Bray W M, Gassner N C, *et al.* A β -carboline alkaloid from the Papua New Guinea marine sponge *Hyrtios reticulatus* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 255-257.
- [16] Aune G J, Furuta T, Pommier Y. Ecteinascidin 743: a novel anticancer drug with a unique mechanism of action [J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13(6): 545-555.
- [17] Pettit G R, Knight J C, Collins J C, *et al.* Antineoplastic agents 430. Isolation and structure of cribrostatins 3, 4, and 5 from the republic of maldives cribrochalina species [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(6): 793-798.
- [18] Carney J R, Scheuer P J, Kelly-Borges M. A new bastadin from the sponge *Psammaphysilla purpurea* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(1): 153-157.
- [19] Galeano E, Thomas O P, Robledo S, *et al.* Antiparasitic bromotyrosine derivatives from the marine sponge *Verongula rigida* [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9(10): 1902-1913.
- [20] Mao S C, Liu Y, Morgan J B, *et al.* Lipophilic 2,5-disubstituted pyrroles from the marine sponge *Mycale* sp. inhibit mitochondrial respiration and HIF-1 activation [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(11): 1927-1936.
- [21] Liu R, Liu Y, Zhou Y D, *et al.* Molecular-targeted antitumor agents. 15. Neolamellarins from the marine sponge *Dendrilla nigra* inhibit hypoxia-inducible factor-1 activation and secreted vascular endothelial growth factor production in breast tumor cells [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(11): 1741-1745.
- [22] 季红, 刘永宏, 袁枚, 等. 南海海绵 *Iotrochota* sp. 中抗氧化活性成分的研究 [J]. 华西药学杂志, 2009, 24(2): 118-119.
- [23] Morgana J B, Mahdi F, Liu Y, *et al.* The marine sponge metabolite mycothiazole: a novel prototype mitochondrial complex I inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(16): 5988-5994.
- [24] Coello L, Martín M J, Reyes F. 1,5-diazacyclohenicosane, a new cytotoxic metabolite from the marine sponge *Mycale* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2009, 7(3): 445-450.
- [25] Hermawan I, de Voogd N J, Tanaka J. An acetylenic alkaloid from the calcareous sponge *Leucetta* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9(3): 382-386.
- [26] 张浩, 靳艳, 张卫. 南海海绵 *Axinella* sp. 中两个含吡咯七元环内酰胺生物碱的分离鉴定 [J]. 中药材, 2006, 29(12): 1299-1301.
- [27] Whitson E L, Bugni T S, Chockalingam P S, *et al.* Spheciosterol sulfates, PKC ζ inhibitors from a philippine sponge *Spheciospongia* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1213-1217.
- [28] 黄孝春, 刘海利, 郭跃伟. 南海蓖麻海绵 *Biemna fortis* Topsent 化学成分及其生物活性 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(5): 348-353.
- [29] Morinaka B I, Pawlik J R, Molinski T F. Amaranzoles B-F, imidazole-2-carboxy steroids from the marine sponge *Phorbis amaranthus*. C₂₄-N- and C₂₄-O-analogues from a divergent oxidative biosynthesis [J]. *J Org Chem*, 2010, 75(8): 2453-2460.
- [30] Whitson E L, Bugni T S, Chockalingam P S, *et al.* Fibrosterol sulfates from the Philippine sponge *Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa*: sterol dimers that inhibit PKC ζ [J]. *J Org Chem*, 2009, 74(16): 5902-5908.
- [31] Fattorusso E, Tagliatela-Scafati O, Petrucci F, *et al.* Polychlorinated androstanes from the burrowing sponge *Cliona nigricans* [J]. *Org Lett*, 2004, 6(10): 1633-1635.
- [32] Lu Z, Van Wagoner R M, Harper M K, *et al.* Two ring-a-aromatized bile acids from the marine sponge *Sollasella moretonensis* [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(10): 1571-1574.
- [33] Xu W H, Ding Y, Jacob M R, *et al.* Puupehanol, a sesquiterpene-dihydroquinone derivative from the marine sponge *Hyrtios* sp. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(21): 6140-6143.
- [34] 黄孝春, 刘海利, 郭跃伟, 等. 两种南海偃海绵 *Dysidea villosa* 和 *Dysidea marshalla* 的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(6): 425-429.
- [35] 邱彦, 邓志威, 裴月湖, 等. 中国南海海绵 *Hyrtios erectus* 中二倍半萜类化学成分 [J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 137-141.
- [36] Dai J Q, Liu Y, Zhou Y D, *et al.* Cytotoxic metabolites from an Indonesian sponge *Lendenfeldia* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(11): 1824-1826.
- [37] Dai J Q, James A F, Zhou Y D, *et al.* Sodwanone and yardenone triterpenes from a South African species of the marine sponge *Axinella* inhibit hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) activation in both breast and prostate tumor cells [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(12): 1715-1720.
- [38] 唐生安, 邓志威, 李军, 等. 南海海绵 *Jaspis* sp. 中的异臭椿类三萜成分 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(4): 213-218.
- [39] 曹桂东, 张红军, 骆昉, 等. *Phakellia* 属海绵次生代谢产物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 130-135.