•专 论•

# 海洋天然产物研究与新药开发

史清文*，李力更，王于方
河北医科大学 药学院 天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

**摘 要** 近年来海洋天然产物越来越引起科学家们的关注。在浩瀚的海洋中存在着大量超乎人们想象的化学结构新颖、生物活性多样、作用机制独特的次生代谢产物。海洋天然产物已成为发现重要先导药物的主要源泉。本文主要探讨近年来发现的重要的海洋天然活性产物以及在新药开发中所起的作用。

**关键词** 海洋天然产物；新药；研究与开发
**中图分类号**：R282.77 **文献标志码**：A **文章编号**：1674–6376（2010）03–0165–10

# Research of marine natural products and new drugs development

SHI Qing-wen*, LI Li-geng, WANG Yu-fang
Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**Abstract** Marine natural products have increasingly captured the attention of scientists in recent years. There are great amount of secondary metabolites including unique chemical structure, various potent biological activities, and special physiological mechanism in the vast oceans. Marine natural products have become one of the most important resources of novel leading compounds especially for the critical diseases. This article mainly discussed the roles of important marine natural products and development of new drugs.

**Key words:** marine natural products; new drugs; research and development

生命起源于海洋，海洋特殊生态环境中的生物资源已成为拓展天然药用资源的新空间，也是目前资源最丰富、保存最完整、最具有新药开发潜力的新领域。海洋生物的多样性加之特殊的生活环境注定了海洋生物次生代谢产物的多样性。在浩瀚的海洋中一定存在着大量超乎人们想象的化学结构新颖、生物活性多种多样、作用机制独特的次生代谢产物。近 30 年来，海洋天然产物越来越受到科学家的重视，并已经成为发现重要先导药物的主要源泉和研制开发新药的基础[1-3]。国内曾有专家对海洋天然产物研究的历史、现状和未来等做了一定的介绍[4,5]，本文主要探讨近年来发现的可能作为先导化合物的海洋天然活性产物。

## 1 具有抗肿瘤活性的海洋天然产物

大量研究表明海洋生物的次生代谢产物中很多具有非常好的抗肿瘤活性，而抗肿瘤药物的研究也是目前药物研究与开发中的重中之重。专家预言：新一代抗癌药物很可能就来自海洋。海洋大环内酯类化合物大多具有一定的抗癌活性。Ecteinascidin 743（Et-743，**1**）是从海洋被囊动物红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 中发现的含有四氢异喹啉的大环内酯类生物碱，近来研究表明它对晚期软组织癌症如直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等有显著疗效[6]，在美国已进入了Ⅲ期临床而且用于乳腺癌的Ⅲ期临床研究已取得了很好的结果。2007 年 9 月欧盟已批准该药（商品名 Yondelis）用于晚期软组织肿瘤的治疗。目前已从海洋代谢物中发现 26 个 Ecteinascidin 743 的类似物，并可能有更多新的发

收稿日期：2010-02-28
基金项目：河北省引进留学人员基金（2008-2010）、河北省自然科学基金（08B032）、河北省卫生厅基金（05089）以及河北省中医药管理局基金（2006053）、河北医科大学教育科学研究重点课题（09zd-17）资助项目。
* 通讯作者 史清文，Tel:（0311）86265634, E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

现。苔藓虫素（Bryostain-1，**2**）是 1982 年从采集于加利福尼海湾的总合草苔虫中分离得到的[7]，对急性白血病细胞、慢性淋巴细胞及 HL 260 白血病均有明显的诱导分化作用并抑制其生长，目前已完成 80 多例Ⅱ期临床研究。研究表明，苔藓虫素类化合物除了直接杀死癌细胞外还能促进造血功能，是一类极有希望的低毒性抗癌药物。2008 年从新西兰海绵 *Mycale* sp.和 *M. hentscheli* 中分得的 peloruside A（**3**）具有抗肿瘤细胞毒性且有与紫杉醇类似的作用机制[8]。从 *Amphidinium* Clap. et Lachmann 属不同的菌株培养液中分离得到 45 个含 12～26 元环不等的大环内酯类化合物 Amphidinolides，如：amphidinolides B、C、J、H、N（**4**～**8**）和 amphidinolide B4（**9**），它们大多具有很强的细胞毒性，对 $L_{1210}$ 和 KB 细胞的 $IC_{50}$ 最低分别可达到 0.14 ng/mL 和 0.06 ng/mL[9]。从海洋甲藻 *Prorocentrum* sp.中分离出来 2 个含有 17 元环的大环内酯类细胞毒素 formosalides A 和 B（**10**、**11**），其分子结构中的双键均为顺式并含四氢吡喃环和四氢呋喃环，还含有一个 14 个碳的侧链[10]。体外实验表明 formosalides A and B 有很好的抗人类 T 细胞白血病淋巴瘤（$LD_{50}$ 分别为 0.54、0.43 μg/mL）和 DLD-1 恶性腺瘤活性（$LD_{50}$ 分别为>40、2.73 μg/mL）。化合物 **1**～**11** 的结构式见图 1。

脱氢膜海鞘素（dehydrodidemnin B，**12**，图 2）是来自海鞘 *Aplidium albicans* 的一种抗肿瘤海洋环

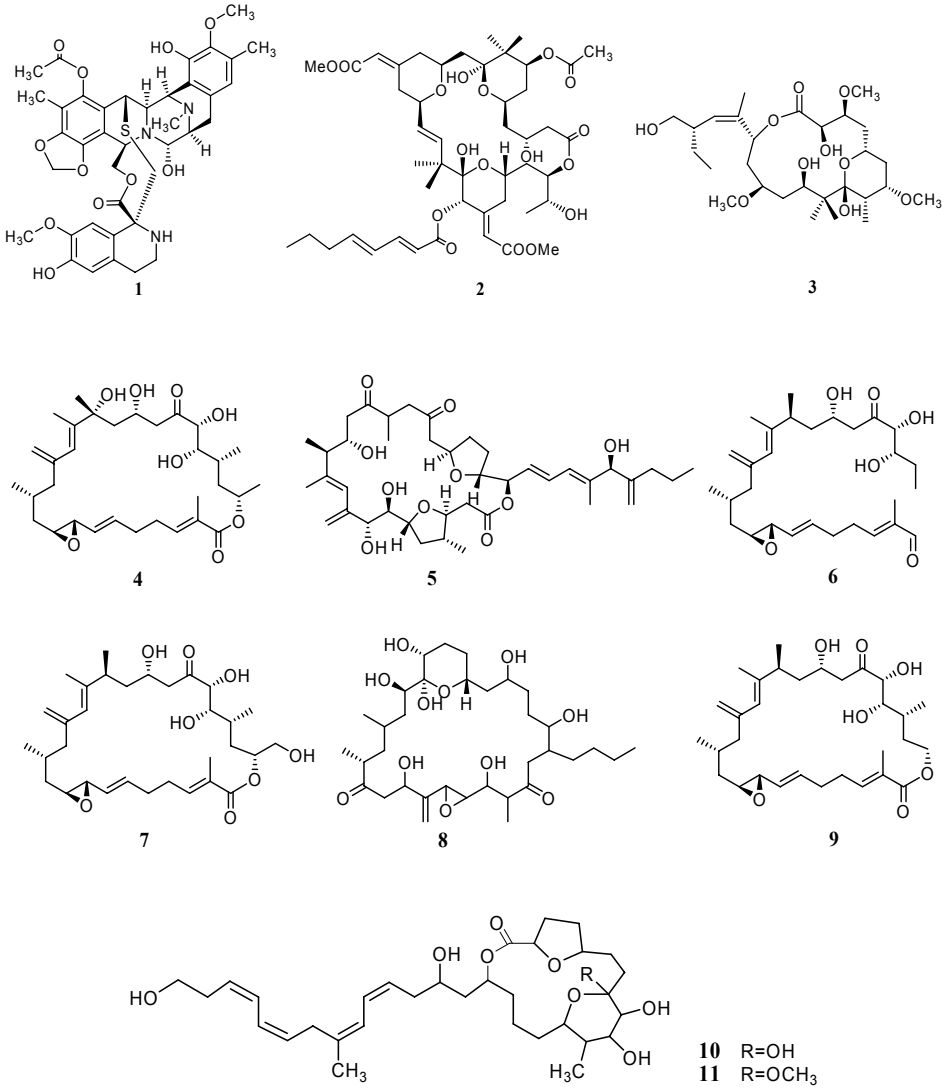
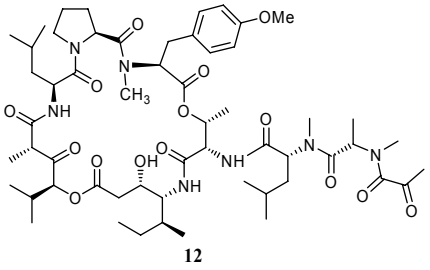



**图 1　化合物 1～11 的结构**

**Fig. 1　Structures of compounds 1～11**

肽化合物，对甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、淋巴瘤、肾癌等的体内外试验均表现出广泛的抗肿瘤活性，其特点是可以直接杀死癌细胞，活性是紫杉醇（Taxol）的 80 倍且没有心脏毒性。1991 年被投入到抗实体肿瘤和非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床试验，目前正进行治疗前列腺癌和膀胱癌的 II 期临床试验，已有 400 多病人得到了治疗。西班牙的 Pharma Mar 公司于 2005 年宣布脱氢膜海鞘素（商品名 Aplidin）是目前最有希望进入医药市场的海洋药物[11]。

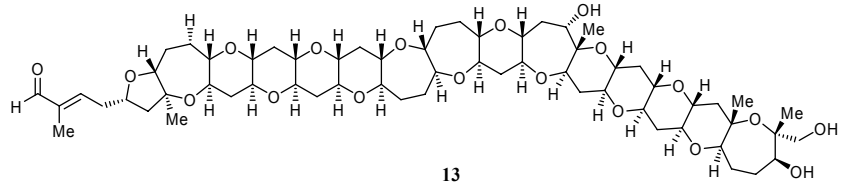



12

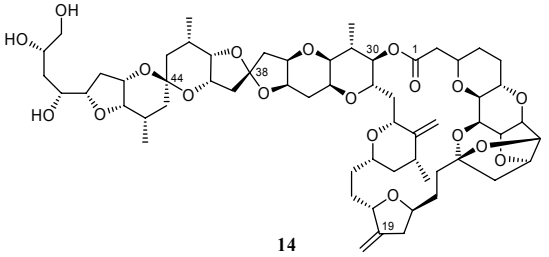
**图 2 Dehydrodidemnin B 的结构**

**Fig. 2 Structure of Dehydrodidemnin B（Aplidin）**

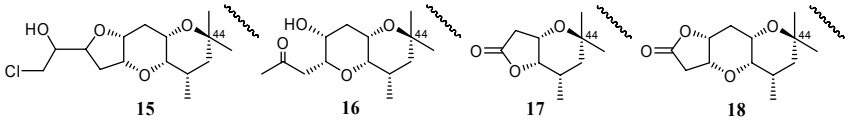
很多海洋聚醚类化合物也有很强的抗肿瘤细胞活性。如 2005 年从海洋藻类 *Karenia mikimotoi* 中分离出的聚醚 gymnocin B（**13**），其分子结构中含有 15 个连续的饱和醚环，这是迄今已知含连续醚环数量最多的聚醚类化合物[12]，gymnocin B 在 1.7 μg/mL 即显示了对小鼠白血病细胞 P388 的细胞毒中分离得到 4 个骨架异构化聚醚 halichondrin B 类化合物（**15**～**18**），在对小鼠白血病细胞 P388 体外活性试验中，这些化合物与 halichondrin B（**14**）一样都有非常好的活性，而且结构与活性关系研究证明影响生物活性的部位主要是 C1～C30 之间的结构，而这几个化合物在此部位均具有相同的结构[13]。化合物 **13**～**18** 的结构见图 3。



13



14

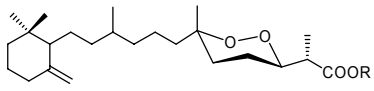


15 16 17 18

**图 3 化合物 13～18 的结构**

**Fig. 3 Structures of compounds 13～18**

2007 年从生长在西太平洋巴布亚新几内亚海域海绵 *Diacarnus levii* 中分离得到的具有细胞毒性的、含过氧链降倍半萜类化合物 diacarnoxides A 和 B（**19**、**20**，图 4）[14]。生物活性实验显示 diacarnoxide B（**20**）在缺氧条件下对 MCF-7 和 MDA-MB-231 等乳腺癌细胞具有细胞毒性（MCF-7：常氧组 $IC_{50}$=13.8 μmol/L，缺氧组 $IC_{50}$=6.6 μmol/L；MDA-MB-231：常氧组 $IC_{50}$=13.3 μmol/L，缺氧组 $IC_{50}$=5.6 μmol/L），研究还发现结构中存在的过氧基团使活性增加。这也是第一个与广泛应用于研究缺氧细胞毒素替拉扎明（Tirapazamine）结构完全不同类型的缺氧细胞毒素。




**19** R=$CH_3$ **20** R=H

**图 4 化合物 Diacarnoxides A 和 B 结构**

**Fig. 4 Structures of compounds diacarnoxides A and B**

从新西兰海绵 *Latrunculia* sp.中发现了 3 个属于 discorhabdins 类生物碱的二次代谢产物 (+)-(6*R*,8*S*)-1-thiomethyldiscorhabdin G*/I（**21**）和一对对映体 16*α*,17*α*-dehydrodiscorhabdin W（**22**、**23**），生物活性实验表明它们具有非常强烈的抗大鼠白血病 P388 恶性肿瘤细胞抗增殖活性（$IC_{50}$ 分别为 0.28、0.45 μmol/L）[15]。最近有报道[16]发现从海绵 *Xestospongia* sp.中得到 2 个分子中含二聚四氢四喹啉结构的生物碱即同时含有 ecteinascidin 结构和 Renieramycin 结构的天然产物 renieramycins T 和 U（**24**、**25**），生物活性试验表明 renieramycins T（**24**）显示了对几种人类肿瘤细胞很强的细胞毒性（$IC_{50}$ 值范围在 4.7～98 nmol/L）。化合物 **21**～**25** 的结构见图 5。

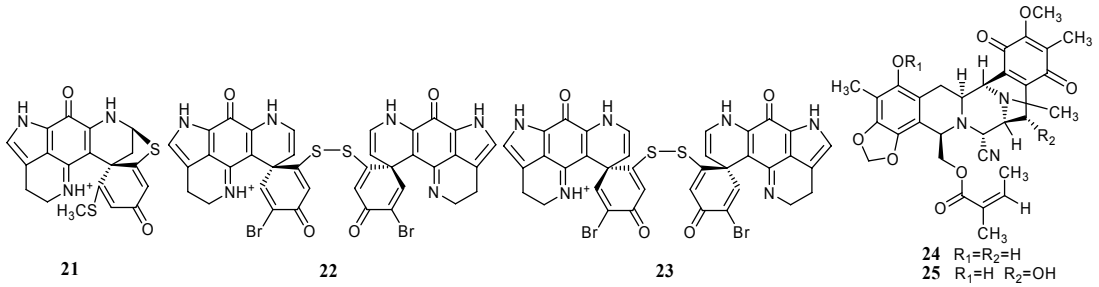



**图 5 化合物 21～25 的结构**

**Fig. 5　Structures of compounds 21～25**

从海洋链霉菌（marine *Streptomycetes*）中发现 2 个结构新颖的抗肿瘤抗生素化合物 chinikomycins A 和 B（**26**、**27**，图 6），后者实际为前者的醌式结构[17]。体外抗肿瘤活性实验表明此二化合物对包括肺癌细胞系 LXFA629L 和 LXFL529L、乳腺癌细胞系 MAXF401NL、黑色素瘤细胞系 MEXF462NL、肾肿瘤细胞系 RXF944L 和子宫癌细胞系 UXF1138L 等人体肿瘤细胞有明显的抑制作用。

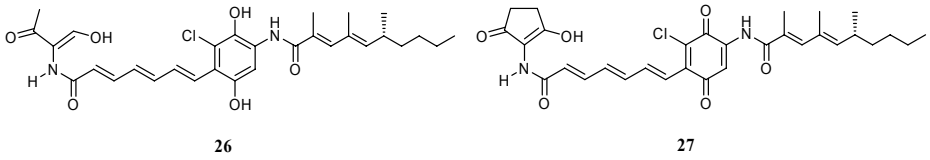



**图 6　化合物 chinikomycins A 和 B 的结构**

**Fig. 6　Structures of compounds chinikomycins A and B**

从海洋微生物菌株 *Chaetomium globosum* 中分离到 7 个新的分子中含有吡喃环结构的化合物 chaetomugilins I～O（**28**～**34**），生物活性试验表明这几个化合物均有明显抑制 P388、HL-60、L1210 和 KB 等肿瘤细胞增殖的作用[18]。从海绵 *Rhabdastrella globostellata* 中又分离到 11 个新的异臭椿烷（isomalabaricane）类三萜化合物（**35**～**45**），抗肿瘤试验表明这些三萜类化合物都具有非常强的抗小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞活性，但对人宫颈癌 HeLa 细胞和大鼠嗜铬细胞瘤 PC-12 仅有中等强度的活性甚至没有活性[19]。化合物 **28**～**45** 的结构见图 7。

## 2　具有抗菌抗炎抗病毒活性的海洋天然产物

karatungiols A 和 B（**46**、**47**）为从海洋甲藻 *Amphidinium* sp.中分离出来的具有抗真菌活性的多羟基化合物，它们结构中含有一个 69 个碳原子的骨架，骨架上含有一个羰基、24 或 25 个羟基和 2 个四氢吡喃环[20]。从海洋甲藻 *Amphidinium carterae* 菌株中分离出 1 个多羟基鱼毒素化合物 carteraol E（**48**），在其 69 个碳原子组成的线性结构中含有 3 个四氢吡喃环和 19 个羟基以及羰基。carteraol 具有非常强的鱼毒性（Ichthyotoxicity）（$LD_{50}$=0.28 μmol/L）和抗真菌活性[21]。化合物 **46**～**48** 的结构见图 8。

从生长在希腊海域的海草 *Cymodocea nodosa* 中分离得到 4 个新的代谢物（**49**～**52**，图 9），其中化合物 **52** 是第一个从海洋生物中发现的含溴原子的西松烷（briarane）型二萜类化合物。在对它们进行多药耐药性（multidrug-resistant，MDR）以及抗菌活性试验中，它们的活性均强于现有抗金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 药物标准，特别是化合物 **51** 是活性最强的[22]。由于它们结构比较简单，可成为通过结构修饰或化学合成开发抗菌活性药物的前体化合物。

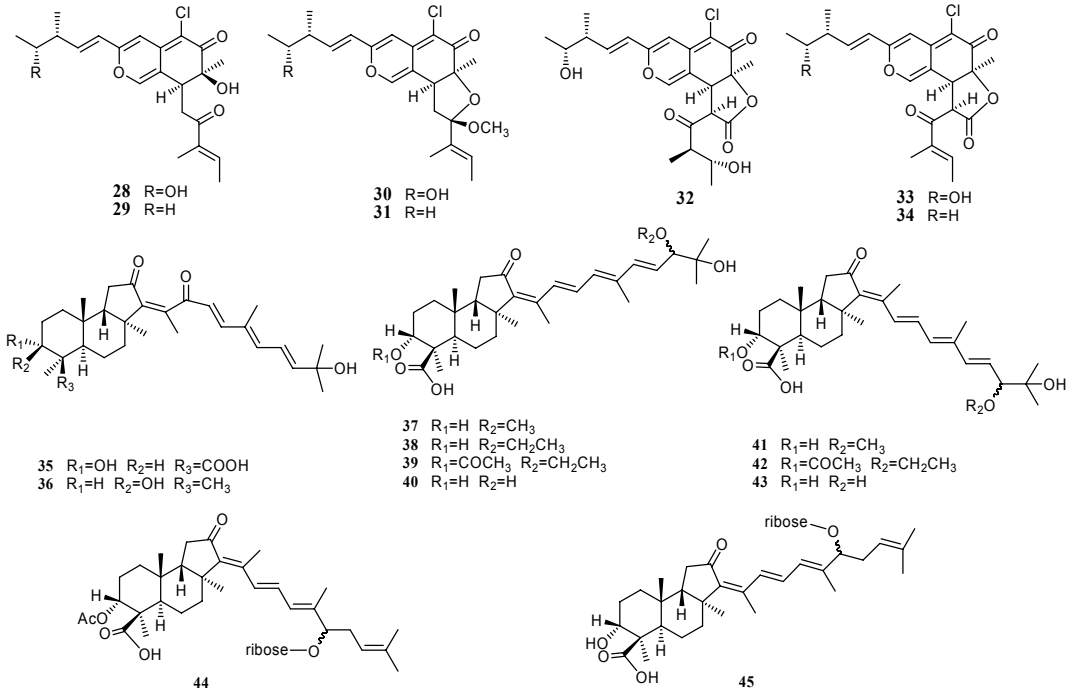



**图 7 化合物 28～45 的结构**

**Fig. 7 Structures of compounds 28～45**

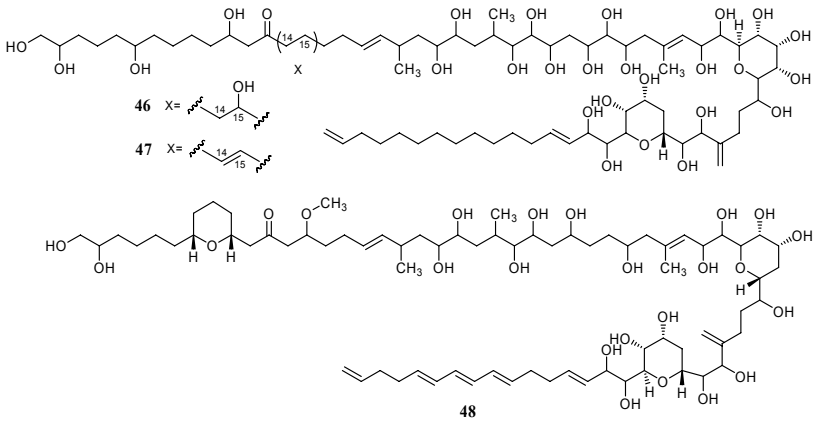



**图 8 化合物 46～48 的结构**

**Fig. 8 Structures of compounds 46～48**

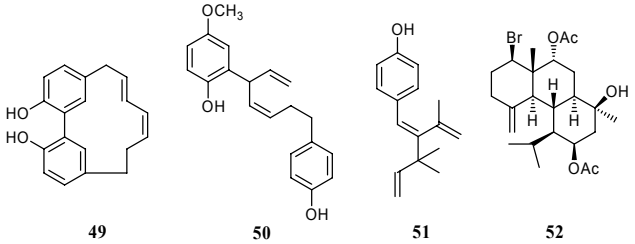


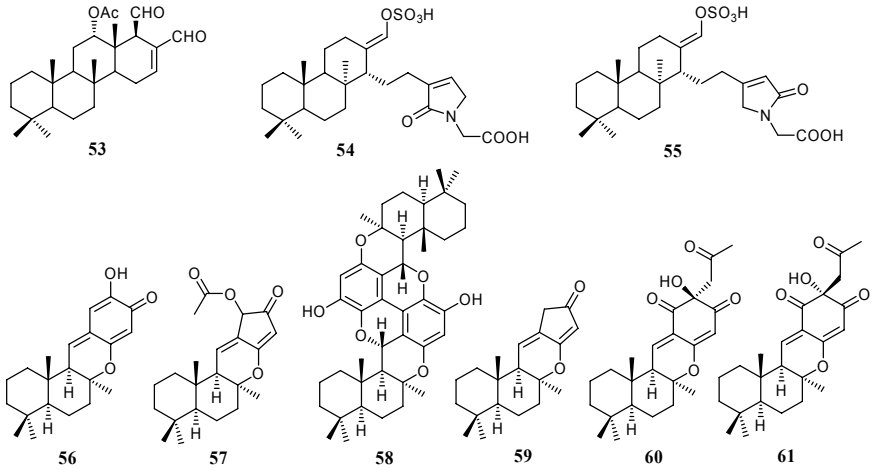

**图 9 化合物 49～52 的结构**

**Fig. 9 Structures of compounds 49～52**

Scalaradial（**53**）是从海绵 *Cacospongia mollior* 中得到的含有 1,4-二醛基特殊结构的海洋二倍半萜类化合物，体外和体内试验表明可通过选择性抑制 $sPLA_2$ 酶而具有抗炎活性[23]。从海绵 *Coscinoderma mathewsi* 中分离到 2 个新的含 N 原子的粉背蕨烷型（cheilanthane）二倍半萜类化合物 coscinolactams A、

B（**54**、**55**），具有中等程度的抗炎活性如抑制 $PGE_2$ 和促进 NO 生成[24]。此 3 个化合物均可作为新型抗炎药物的前体化合物。从海绵 *Dysidea* 中分离得到了 puupehenone（**56**）及其同系物（**57**～**61**）并对所有化合物进行了 NADH 氧化酶活性试验以及抗菌、抗真菌活性实验[25]。puupehenone（**56**）具有强力抑制 NADH 氧化酶的活性（$IC_{50}$≈1.3 μmol/L），其它化合物也都有中等强度的抗菌、抗真菌活性。化合物 **53**～**61** 的结构见图 10。

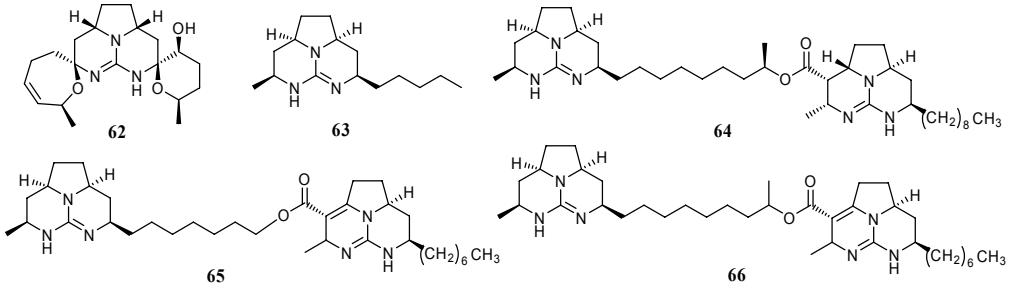
从生长在牙买加海域的海绵 *Monanchora unguifera* 中分离得到 5 个新的多环胍类生物碱 16*β*-hydroxycrambescidin 359（**62**）和 batzelladines K、L、M、N（**63**～**66**）（图 11）[26]，其中 batzelladines L 和 M 等显示了对抗 AIDS 病毒强烈的活性。生物活性实验显示 batzelladine L（128）对抗结核分枝杆菌 *Mycobacterium intracellulare* 的 $IC_{50}$ 值为 0.25 μg/mL，活性甚至略高于环丙沙星（Ciprofloxacin）；对抗肿瘤细胞株如 DU-145、IGROV、SK-BR3、Leukemia L-562、PANCL、HeLa、SK-MEL-28、A549、HT-29、LOVO 和 LOVO-DOX 等也有明显的活性（$GI_{50}$=0.23～4.96 μg/mL）。




53　54　55　56　57　58　59　60　61

**图 10　化合物 53～61 的结构**

**Fig. 10　Structures of compounds 53～61**



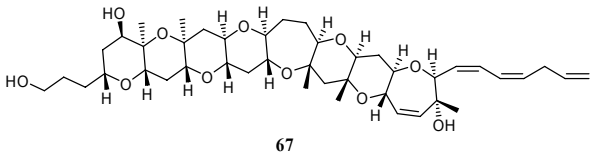

62　63　64　65　66

**图 11　化合物 62～66 的结构**

**Fig. 11　Structures of compounds 62～66**

## 3　具有心脑血管活性的天然海洋产物

岩沙海葵毒素（palytoxin，PTX）是目前已知的最强的冠脉收缩剂，作用强度比血管紧张素强 100 倍。从 *Gambierdiscus toxicus* 中分离得到的 gambierol（**67**）（图 12）为岩沙海葵毒素的类似物，其可抑制 $K^+$ 通道，$IC_{50}$=1.8 ng/mL、$LD_{50}$=50 μg/kg[27]。岩沙海葵毒素类化合物目前的作用机制还不是特别清楚，目前对其毒理学和药理学研究正在进行深入研究，非常有希望开发成特效抗肿瘤和新型治疗心脑血管疾病药物。




67

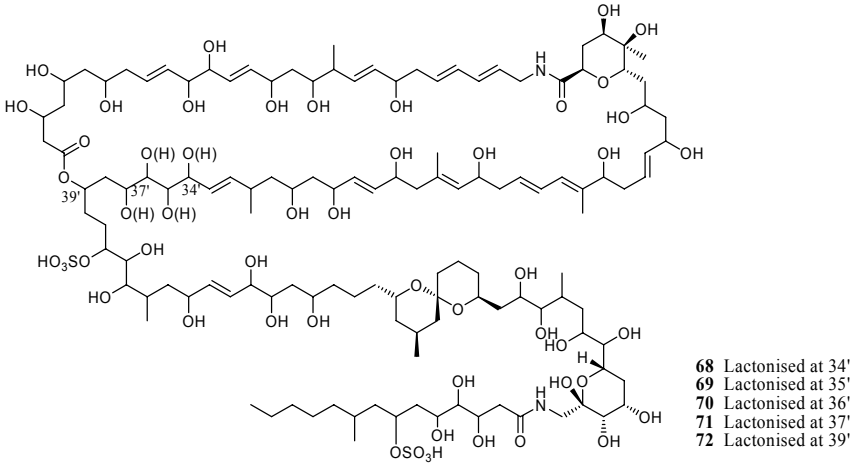
**图 12　化合物 67 的结构**

**Fig. 12　Structure of compound 67**

从 *Symbiodinium* sp.中分离得到 zooxanthellatoxins 类型、在已知结构中含有最大环的大环内酯类化合物 zooxanthellamides（**68**～**73**），它们都具有促使血管收缩作用，$EC_{50}$ 为 0.39 μmol/L [28]。其中含六十二元环、相对分子质量高达 2 859 的 symbiodinolide（**73**）则是强效电压依赖性 N-型 $Ca^{2+}$通道激动药[29]。化合物 **68**～**73** 的结构见图 13。

## 4 具有其它生物活性的天然海洋产物

大田软海绵酸（okadaic acid，OA）最初是从海绵 *Halichondria okadaii* 中分离得到含有 38 个碳脂肪酸的多醚结构化合物。近期研究[30]表明大田软海绵酸不仅是一种肿瘤促进剂，还能抑制由钙激活的磷脂依赖的蛋白激酶，是一种特殊的蛋白质磷酸酯酶-1、2A 和 2B 的抑制剂，是可以用于研究细胞调控的工具药。从生长在澳大利亚的海绵 *Acanthella costata* 中又得到 1 个新的 phakellins 类生物碱 (-)-dibromophakellin（**74**），其可作为 $\alpha_{2B}$ 肾上腺激动药（$EC_{50}$=4.2 μmol/L）。通过衍生化反应对其进行结构与活性的研究证明若 C-5 位上的 Br 被其它基团所取代，则其肾上腺兴奋活性将消失[31]。从海绵中得到的生物碱 xestospongin B（**75**）可以抑制 $IP_3$ 诱导的 $Ca^{2+}$信号[32]。化合物 **74**、**75** 的结构见图 14。从海洋链霉菌代谢物 *Streptomyces* sp. strain H668 中分离出 1 个新的聚醚类化合物（**76**，图 15），体外活性试验表明其对抗恶性疟原虫有非常明显的活性（$IC_{50}$ 值范围在 100～200 ng/mL），但对正常的细胞没有毒性，有望成为第一个来自海洋的抗疟药物[33]。



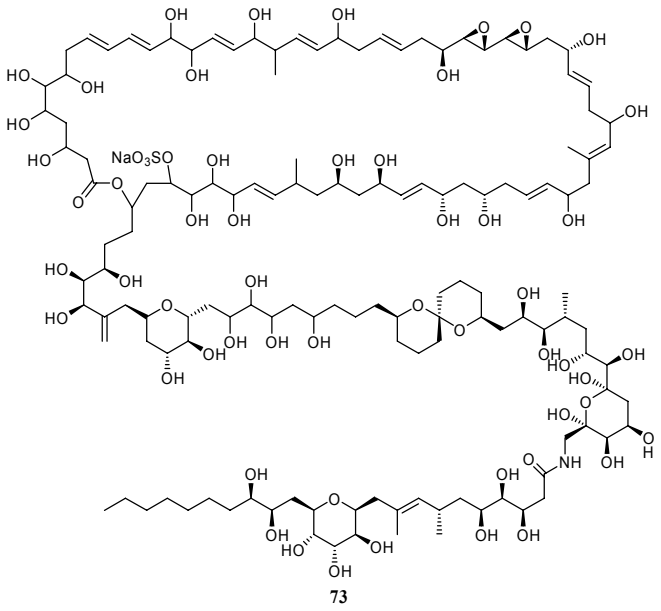




**图 13 化合物 68～73 的结构**

**Fig. 13 Structures of compounds 68～73**

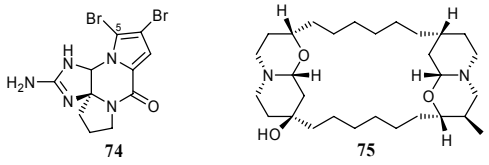


**图 14　化合物 74 和 75 的结构**

**Fig. 14　Structures of compounds 74 and 75**

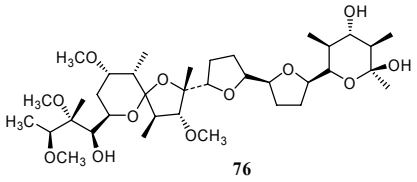


**图 15　化合物 76 的结构**

**Fig. 15　Structure of compound 76**

从甲藻 *Amphidinium klebsii* 中分离出 10 余个多羟基长链代谢物即 amphidinols 类化合物，如具有最短碳骨架主链和硫酸酯基的 AM7（**77**，图 16）等。此类化合物的结构与活性关系实验表明结构中所具有的疏水性多烯链是增强生物活性所必须的，而多羟基链的长度与化合物分子形成的中心通道孔径大小没有太大关系[34,35]。从海洋甲藻 *Karlodinium veneficum* 中产生的代谢产物最近也发现 1 个新的 amphidinols 的类似物 KmTx 1（**78**，图 16）[36]。多羟基结构可能在进入细胞膜中起着关键作用，所以此类化合物也可用于聚合羟基链与细胞膜通透性关系方面的研究。

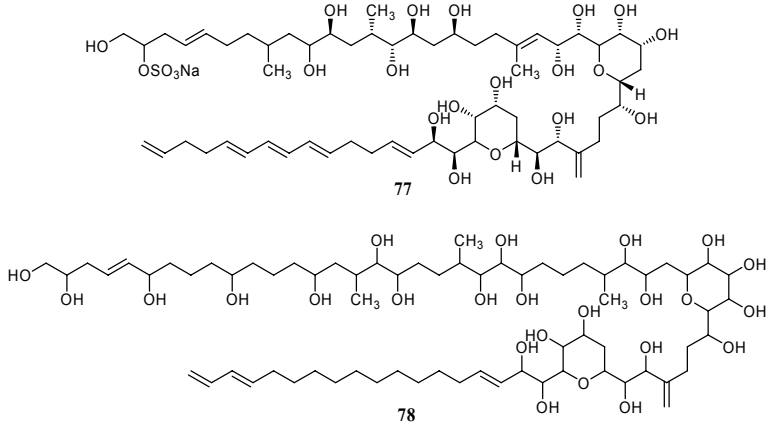


**图 16　化合物 77 和 78 的结构**

**Fig. 16　Structures of compounds 77 and 78**

## 5　结语

近 30 多年来尤其是近 5 年各国科学家对海洋生物及其代谢产物进行了较广泛深入地研究，海洋天然产物与陆生天然产物相比所具有的更加复杂多样、新颖奇特的结构以及多元化的生物活性和机制远远超出科学家们的想象。目前已从海洋生物中分离鉴定出超过 30 000 个海洋天然物质，这些丰富多彩的海洋次生代谢产物已经成为研制开发新药的基础，其中已有 50 余种生物活性显著的海洋天然产物进入了Ⅰ期和Ⅱ临床或临床前研究，还有一些海洋天然产物的衍生物也已经进入了临床研究（**79**～**84**，图 17），有望成为人类目前亟需的药物[37-41]。

我国海洋天然产物的研究与国际水平还有相当大的差距，目前还主要集中在海洋小分子化合物的研究，结构复杂的聚醚、大环内酯、超级碳链化合物基本上还没有涉及，研究单位也只有少数几家。我国目前陆地植物天然产物研究水平已与国际水平接近，但普遍存在化学研究与生物学研究脱节、未能形成有机整体的问题。化学与生物学功能研究结合不紧密，突出表现为追求新化合物的发现及文章发表，而活性研究较少或研究不深入；研究对象偏倚，重视研究容易产生新化合物且前人研究少的冷僻植物，忽视临床疗效确切的常用中药和民间药研究；缺少适合天然药物特点的生物活性筛选模型或筛选模型选择不合理；更缺乏深入的化学生物学研究工作。

随着社会的迅猛发展、科技的飞速进步、人类对药物的巨大需求以及对海洋研究与开发的逐渐重视，相信占地球表面积 71.2%、生物总量占地球总生物量的 87%的海洋必将为人类健康的发展做出更大贡献。

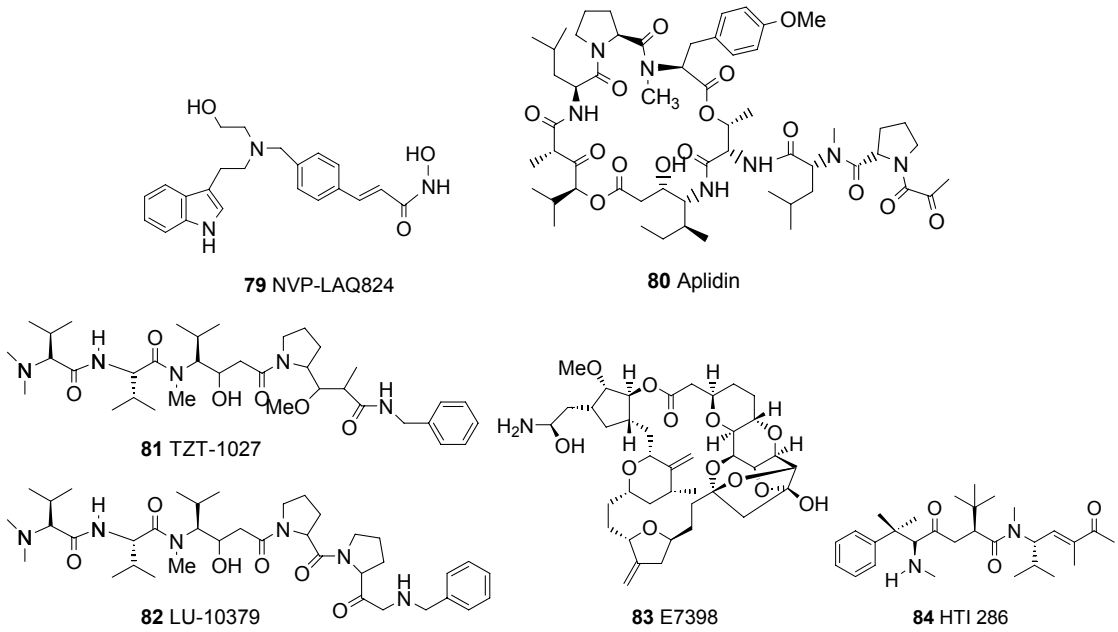



**图 17 化合物 79～84 的结构**

**Fig. 17 Structures of compounds 79～84**

**参考文献：**


[1] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al*. Drug development from marine natural products [J]. *Nat Rev, Drug Discov*, 2009, 8:69-85.

[2] Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. [J]. *Drug Discov Tod*, 2003, 8:536-544.

[3] 林文翰. 我国海洋生物的药学研究思考 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(1):10-14.

[4] 郭跃伟. 海洋天然产物和海洋药物研究的历史现状和未来[J]. 自然杂志, 2009, 31(1):27-32.

[5] 史清文, 霍长虹, 李力更, 等. 海洋天然产物研究的历史回顾 [J]. 中草药, 2009, 40(11):1687-1695.

[6] Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 322-337.

[7] Pettit G R, Herald C L, Hogan F. *Biosynthetic Products for Anticancer Drug Design and Treatment: Bryostatins, in Anticancer Drug Development* [M]. Baguley BC, Kert DJ. Editor, *Academic Press, San Diego*, 2002.

[8] Barthomeuf C, Bourguet-Kondracki M L, Kornprobst J M. Marine metabolites overcoming or circumventing multidrug resistance mediated by ATP-dependent transporters: a new hope for patient with tumors resistant to conventional chemotherapy [J]. *Anti-Cancer Age Med Chem*, 2008, 8: 886-903.

[9] Kobayashi J. Amphidinolides and its related macrolides from marine dinoflagellates [J]. *J Antibiot*, 2008, 61(5): 271-284.

[10] Lu C K, ChenY M, Wang S H, *et al*. Formosalides A and B, cytotoxic 17-membered ring macrolides from a marine dinoflagellate *Prorocentrum* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50:1825-1827.

[11] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al*. Drug development from marine natural products. [J]. *Nat Rev, Drug Discov*, 2009, 8:69-85.

[12] Masayuki S, Yoshihisa T, Yuki I, *et al*. Gymnocin-B with the largest contiguous polyether rings from the red tide dinoflagellate, *Karenia* (formerly *Gymnodinium*) *mikimotoi* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46:3537-3540.

[13] Hickford S J H, Blunt J W, Munro M H G. Antitumour polyether macrolides: Four new halichondrins from the New Zealand deep-water marine sponge *Lissodendoryx* sp. [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17:2199-2203.

[14] 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: 130-133.

[15] Tanja G, Brent R C. New natural products in the discorhabdin A- and B-series from New Zealand-sourced *Latrunculia* spp. Sponges [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65:6335-6340.

[16] Naomi D, Yumiko T, Sachiyo Y, *et al*. Chemistry of renieramycins. Part 7: Renieramycins T and U, novel renieramycin–ecteinascidin hybrid marine natural products from Thai sponge *Xestospongia* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50:4276-4278.

[17] Li F C, Rajendra P M, Qin S, *et al.* Chinikomycins A and B: Isolation, Structure Elucidation, and Biological Activity of Novel Antibiotics from a Marine *Streptomyces* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 349-353.

[18] Yasuhide M, Takeshi Y, Atsushi N, *et al*. Chaetomugilins I-O, new potent cytotoxic metabolites from a marine-fish-derived *Chaetomium* species. Stereochemistry and biological activities [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65:7580-7586.

[19] Mostafa F, Edrada R A, Rainer E, *et al*. Cytotoxic isomalabaricane triterpenes from the marine sponge *Rhabdastrella globostellata* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 211-218.

[20] Kazuto W, Tomoyuki K, Kaoru Y, *et al*. Karatungiols A and B, two novel antimicrobial polyol compounds, from the symbiotic marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47:2521-2525.

[21] Huang S J, Kuo C M, Lin Y C, *et al*. Carteraol E, a potent polyhydroxyl ichthyotoxin from the dinoflagellate *Amphidinium carterae* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50:2512-2515.

[22] Ioanna K, Michael S, Mire Z, *et al*. New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa* [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 1696-1702.

[23] Maria C M, Agostino C, Claudio N C, *et al*. Scalaradial, a dialdehyde-containing marine metabolite that causes an unexpected noncovalent $PLA_2$ inactivation [J]. *Chem Biochem*, 2007, 8:1585-1591.

[24] Simona D M, Carmen F, Maria Valeria D A, *et al*. Coscinolactams A and B: new nitrogen-containing sesterterpenoids from the marine sponge Coscinoderma mathewsi exerting anti-inflammatory properties [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65:2905-2909.

[25] Ciavatta M L, Gresa M P L, Gavagnin M, *et al*. Studies on puupehenone-metabolites of a *Dysidea* sp.: structure and biological activity [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63:1380-1384.

[26] Hua H M, Peng J, Dunbar D C, *et al.* Batzelladine alkaloids from the caribbean sponge *Monanchora unguifera* and the significant activities against HIV-1 and AIDS opportunistic infectious pathogens [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63:11179-11188.

[27] Ghiaroni V, Sasaki M, Fuwa H, *et al*. Inhibition of voltage-gated potassium currents by gambierol in mouse taste cells [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85: 657-665.

[28] Onodera K, Nakamura H, Oba Y, *et al*. Zooxanthellamide Cs: vasoconstrictive polyhydroxylated macrolides with the largest lactone ring size from a marine dinoflagellate of *Symbiodinium* sp. [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127, 10406-10411.

[29] Kita M, Ohishi N, Konishi K, *et al*. Symbiodinolide, a novel polyol macrolide that activates N-type $Ca^{2+}$ channel, from the symbiotic marine dinoflagellate *Symbiodinium* sp. [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63:6241-6251.

[30] Cruz P G, Daranas A H, Fernández J J, *et al*. DTX5c, a new OA sulphate ester derivative from cultures of *Prorocentrum belizeanum* [J]. *Toxicon*, 2006, 47: 920-924.

[31] Rohan A D, Gregory A F, Melissa S, *et al*. (-)-Dibromophakellin: An $\alpha_{2B}$ adrenoceptor agonist isolated from the Australian marine sponge, *Acanthella costata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 2497-2500.

[32] Jaimovich E, Mattei C, Liberona J L, *et al*. Xestospongin B, a competitive inhibitor of IP3-mediated $Ca^{2+}$ signalling in cultured rat myotubes, isolated myonuclei, and neuroblastoma (NG108-15) cells [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579: 051-2057.

[33] Na M K, Meuj D A F, Kevin D, e*t al*. A new antimalarial polyether from a marine *Streptomyces* sp. H668 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49:6282-6285.

[34] Nagy M, Shigeru M, Toshihiro H, *et al*. Isolation and structure elucidation of a new amphidinol with a truncated polyhydroxyl chain from *Amphidinium klebsii* [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61:8606-8610.

[35] Nagy M, Toshihiro H, Shigeru M, *et al*. Structures of new amphidinols with truncated polyhydroxyl chain and their membrane-permeabilizing activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14:6548-6554.

[36] Ryan M V W, Jonathan R D, Masayuki S, *et al*. Isolation and characterization of karlotoxin 1, a new amphipathic toxin from *Karlodinium veneficum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49:6457-6461.

[37] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al*. Drug development from marine natural products [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8:69-85.

[38] Glaser K B, Mayer A M S. A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78:440-448.

[39] Folmer F, Houssen W E, Scott R H, *et al*. Biomedical research tools from the seabed [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10:145-152.

[40] Tan L T. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68:954-979.

[41] Simmons T L, Andrianasolo E, McPhail K, *et al*. Marine natural products as anticancer drugs [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4: 333-342.