

• 专论 •

海洋天然产物研究概述

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 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注意, 在浩瀚的海洋中存在着大量令人激动、活性独特、结构新颖的次生代谢产物。海洋天然产物已成为发现重要先导药物和新的生物作用机制的主要源泉。对目前海洋天然产物研究概况进行综述, 其中重点介绍大环内酯类和聚醚类等化合物。

关键词: 海洋天然产物化学; 海洋药物; 大环内酯类; 聚醚类

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1031-17

Research outline of marine natural products

SHI Qing-wen, LI Li-geng, HUO Chang-hong, ZHANG Man-li, WANG Yu-fang

(Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences,

Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Ocean is a unique and excellent source that provides a diverse array of intriguing natural products. Marine natural products have been demonstrated with significant and extremely potent biological activities, which captured the attention of natural products chemists in the past few decades. It is increasingly recognized that a wealth of fascinating natural products and novel chemical entities will play a dominant role in the discovery of useful leading compounds for the development of pharmaceutical agents and provide useful probes to lead to breakthroughs in a variety of life-science fields. The outline of marine natural product research is summarized concisely and the emphasis is focused on the macrolides and polyethers in this paper.

Key words: chemistry of marine natural products; marine medicines; macrolides; polyethers

近一个世纪以来, 随着各种色谱技术特别是高效液相色谱技术、结构鉴定技术如各种二维核磁共振技术和各种串联质谱技术的发展, 天然产物化学研究取得了长足的进步, 天然产物因其新颖的结构和特殊的生物活性有的直接成为临床应用药物, 有的为合成药物提供了设计模版。1981—2002 年全球范围公布的 877 个新药物实体中, 有 61% 的药物或直接来源于天然产物或受天然产物的启发而设计合成的衍生物^[1]。在抗肿瘤药物方面, 天然产物的表现尤为突出^[2-4]。在过去的 100 年间, 天然产物化学研究的对象主要是陆生植物资源, 近 20 年来随

着陆地资源的减少、人口的增加和科技水平的迅猛发展, 人类面临的可持续发展与资源匮乏以及环境恶化的矛盾日益突出, 以开发海洋资源为标志的“蓝色革命”(blue revolution)正在形成前所未有的浪潮, 发达国家对海洋资源的争夺也日益白热化。生命起源于海洋, 海洋生物种类繁多, 按生物学统计高达 30 多门 50 余万种, 生物总量占地球总生物量的 87%。与对陆生生物的研究相比, 人们对海洋生物的认识还相当有限, 可能有相当数量的海洋生物如海洋微生物和无脊椎动物等目前并未发现, 估计海洋生物总种类要比现在发现的还要多数倍, 海洋生

* 收稿日期: 2009-12-31

基金项目: 河北省引进留学人员基金资助项目(2008-2010); 河北省自然科学基金资助项目(08B032, C2010000489); 河北省卫生厅基金资助项目(05089); 河北省中医药管理局基金资助项目(2006053); 河北医科大学教育科学研究重点课题(09zd-17)

作者简介: 史清文(1964—), 男, 河北人, 现为河北医科大学教授、博士生导师、药学院副院长、天然药物教研室主任、中国药学会中药与天然药物专业委员会委员。2000 年在日本东北大学获博士学位, 同年到加拿大国家科学研究所作博士后和研究助理工作。2004 年返校后破格晋升为教授, 并被评为河北省高校青年骨干教师、河北医科大学学术带头人, 省级精品课程《天然药物化学》负责人。已主持完成了国家 863 课题和国家留学基金委课题各一项。主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。已在国际专业杂志上发表论文 90 余篇, 应邀为国际专著撰稿 3 篇。2006—2009 年连续 4 年分别去日本东北大学和加拿大麦吉尔大学作为期 3 个月的访问交流研究。曾获第 9 届中国药学会-施维雅药物青年化学奖、2008 年度河北省自然科学二等奖(第一研究人)及河北省中医药学会科学技术一等奖(第一研究人)等。

* 通讯作者 史清文 Tel: (0311) 86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

物的利用率更是不足1%。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,占地球表面积71.8%的浩瀚海洋将成为21世纪的大药库。本文简要总结目前海洋天然产物研究概况,其中重点介绍大环内酯类和聚醚类海洋天然产物。

1 现代海洋天然产物研究的历史回顾

现代海洋产物的研究始于20世纪30年代,当时国外少数科学家已经注意到了海洋天然产物的发展潜力^[5,6],但是由于20世纪40年代末至50年代正是磺胺药物和抗生素药物发展的黄金时代,人们对海洋天然产物的发展潜力普遍认识不足,加之海洋天然产物结构又比较复杂,测试条件尚不成熟,这些科学家的研究并没有引起人们足够的重视。到20世纪50年代末至60年代初,随着人类生活和科技水平的提高以及合成药物暴露出来的一些严重后果,特别是以“反应停事件”(thalidomide tragedy)为代表的合成药物的致畸、致癌等不良反应,使人们越来越关注环境污染、生态平衡以及与化学致畸、致癌的关系,在西方发达国家产生了“回归自然”(return to nature)的“绿色浪潮”。特别是随着1964年河豚毒素(tetrodotoxin)结构鉴定的完成和1969年美国科学家从加勒比海柳珊瑚 *Plexaura homomalla* (Esper) 中分离得到质量分数高达1.4%的前列腺素(15R)-PGA₂^[7],极大地激发了科学家对来自海洋生物活性物质的兴趣,被认为是推动海洋药物发展的契机,从而促进了对海洋生物次生代谢产物的研究。20世纪60年代末至70年代初,海洋天然产物的研究出现了一个小高潮,“从海洋中获取药物”(drugs from the sea)的概念开始逐渐被人们接受。20世纪70年代海洋天然产物的研究对象主要是萜类化合物(包括卤代的单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜)以及一些卤代的C₁₅-乙酸原类化合物^[8],大量含卤素原子的萜类有机物从海洋生物中不断地被发现,改变了以往人们认为卤代有机化合物在自然界中很少存在甚至认为卤代有机化合物均有毒的不正确看法。但受当时客观科技条件的限制,总的来说研究结果并不尽如人意。

到20世纪70年代后期特别是从80年代开始,随着各种二维核磁技术以及软离子质谱技术(如FAB-MS/MS和FD-MS/MS)的逐渐应用和成熟,大大加快了对海洋天然产物研究的进程,使得一些结构比较复杂的海洋天然产物的鉴定成为可能^[9]。

20世纪80年代开至90年代,海洋天然产物的研究在发达国家开始进入黄金时代,一些结构复杂的海洋天然产物(如聚醚类、多肽类、大环内酯类、生物碱类、前列腺素类、多糖类和长链脂肪族化合物)完成了结构鉴定和生物活性研究,其中不乏相对分子质量超过2 000甚至3 000的超级碳链(super-carbon chain)化合物。由于这些海洋天然产物新颖的化学结构和独特专一的生物活性,许多国家都把开发利用海洋资源作为一项基本国策。目前,美国、日本、欧共体国家和新西兰、澳大利亚等国家在海洋天然产物研究方面比较领先。在2007年由新西兰科学家Blunt和Munro编著的《海洋天然产物词典》(*Dictionary of Marine Natural Products*)一书中记载了截止到2006年中期共发现的3万余种海洋天然产物^[10,11]。另外,仅2006年2007年就分别发现新的海洋天然产物779个和961个^[12,13]。

我国海洋天然产物研究起始于20世纪70年代末。1978年中山大学的龙康候小组率先对我国南海的珊瑚类生物进行了比较系统的化学成分研究,1985年就曾发现具有双十四元环的新型四萜化合物。20世纪末我国政府也意识到了海洋生物资源的重要性,加大了对海洋产物的研发力度,但由于样品的采集、快速处理、品种鉴定以及结构鉴定、经费投入等方面的原因,目前在我国仅有上海、北京和广州的几个研究小组从事海洋天然产物的研究^[14,15]。总体上看,我国海洋天然产物的研发尚处于起步阶段,与发达国家相比还有很大的差距,还远远不如对陆生植物天然产物的研究。

2 海洋天然产物的特点

海洋作为一个超级巨大的“立体水球”,是一个有巨大时空尺度的开放型的复杂体系,从海洋中出现最原始的生命开始到现在已有40多亿年的历史。从最初简单的单细胞生物开始,在数10亿年的生命演化过程中创造出了丰富多彩的海洋生物世界。海洋生物的生活环境与陆生生物相比有很大的不同,高盐、高压、寡营养、低温,但相对恒温(火山口附近有高温、极地地区还有超低温)以及有限的光照和缺氧等特殊的环境决定了海洋生物次生代谢产物与陆生生物的次生代谢产物相比有其非常独特的特点。

2.1 存在大量含卤有机物:海洋天然产物最重要的特点就是元素的组成。由于海水富含卤素,因而导致海洋生物含有很多共价结合的含卤有机物,有时卤原子的量可达分子中元素总数的70%以上,最常见的是含溴、其次是含氯和碘。含有多卤素是海洋

天然产物所特有的,而有机溴化物和碘化物迄今尚未在陆源生物的代谢产物中发现。

在陆生生物体内次级代谢过程中卤素的利用仅在极少数细菌中偶尔观察到,而在海洋生物体内则是常见的,海水中的卤素不仅能进入各种结构的化合物中,而且在各类化合物的生物合成过程中起着非常重要的作用,特别是溴离子诱导作用产生的分子环化或重排。如在藻类特别是红藻中常发现卤代的萜类化合物,这些萜类化合物大多具有广谱抗菌活性。以海藻为食的海洋动物海兔以及海绵和 *Lemnalia* 属珊瑚等海洋生物也常常含有卤代萜类化合物。

2.2 结构独特复杂多变且生物活性强: 一些海洋毒素(marine toxins)是海洋生物的防御物质,由于释放后很快被海水稀释,为了达到防御的作用,其活性往往超强。如河豚毒素(tetrodotoxin, TTX, **1**)最初是在1909年因研究河豚鱼卵的神经毒性成分而发现的,但直到1964年才确定其结构是一种复杂的笼形原酸酯类生物碱^[16,17]。TTX是迄今为止在自然界中发现的最为奇特的小分子天然产物之一,不仅结构新颖而且性质独特,在有机溶剂和水中都不溶解,仅溶于醋酸等酸性溶剂,并且在碱性和强酸性溶剂中不稳定;在溶液中以两种平衡体的形式存在等。TTX毒性极大,其LD₅₀为8.7 μg/kg,是氰化物的1000倍;局部麻醉作用是普鲁卡因(procaine)的4000倍,可用作某些癌症后期的缓解药。然而更有意义的是TTX的作用机制与陆地发现的毒素不同,其在极低的浓度就能选择性地抑制Na⁺通过神经细胞膜,但却允许K⁺通过,是神经生物学和药理学研究极为有用的工具药。

目前最引人注目的另一个海洋毒素是1993年村田道雄和安元健发现的刺尾鱼毒素(maitotoxin, MTX, **2**)^[18,19],其分子式为C₁₆₄H₂₅₆O₆₈S₂N₄₂,相对分子质量高达3422,是目前发现的最复杂的一个聚醚梯(polyether ladder)类化合物,它的结构鉴定代表着现代鉴定技术在天然产物化学结构研究中的最高应用水平。MTX的毒性极为强烈(LD₅₀=0.05 μg/kg),是非蛋白毒素中毒性最强的物质,其毒性比河豚毒素强近200倍,为岩沙海葵毒素(palytoxin)9倍,1 mg MTX可以致100万只小鼠于死地。MTX属于典型的Ca²⁺通道激动剂,可增加细胞膜对Ca²⁺的通透性,是研究Ca²⁺通道药理作用特异性工具药。

二倍半萜在陆生生物中比较罕见,但在海洋微

生物和海绵中却较多,1996—2006年仅从海绵中分离出的呋喃二倍半萜就达260多个^[20]。海洋二倍半萜的生理活性主要包括细胞毒性、抗微生物、抗血小板凝聚、生物拒食,尤其是在抗炎活性方面更为突出^[21]。Manoalide(**3**)是从海绵 *Luffariella variabilis* 中分离得到的线型二倍半萜类化合物^[22],具有抗炎活性^[23],是第1个选择性作用于磷脂酶A₂(PLA₂)以及对磷脂酶C、鸟氨酸脱羧酶、醛糖还原酶等多种酶具有抑制作用的活性物质;对环氧酶(COX)与脂氧酶(LOX)有双重抑制作用;对细胞膜Ca²⁺通道也有阻滞作用。Manoalide曾进入II期临床研究并成为研究阻断PLA₂的常规工具药,现已有商品出售。

再如特殊结构的含氮代谢物。从 *Halichona* sp. 属海绵中分离得到的manzamine A(**4**)对P388肿瘤细胞的IC₅₀值为0.7 μg/mL^[24]。8-羟基manzamine A衍生物还被作为抗疟药的前药。从十几种海绵中分离出的数十种manzamine类生物碱大多具有抗癌和抗疟活性。

从印度洋蠕虫 *Cephalodiscus gilchristi* Ride-wood 和海鞘 *Ritterella tokiokal* 中得到的30余个甾醇二聚体生物碱对多种肿瘤细胞株都具有很强的抑制活性且作用机制独特^[25]。其中ritterazine A(**5**)对P388肿瘤细胞的IC₅₀值为0.018 ng/mL^[26],而cephalostatin 1(**6**)是美国国立癌症研究所(NCI)筛选的抗癌活性最强的天然产物之一^[27]。

角鲨胺(squalamine, **7**)是从白斑角鲨 *Squalus acanthias* (Squalidae)的胃和肝脏中分离出的阳离子氨基甾醇类化合物^[28],具有独特的抗肿瘤、抑制血管生成和广谱抗微生物活性,可抗革兰阴性细菌、革兰阳性细菌、真菌以及浮游生物。角鲨胺通过选择性地抑制H⁺/Na⁺交换而发挥其抗血管生成作用,可以降低肿瘤中的血管密度,诱导细胞凋亡,I期临床试验结果显示其耐受性良好。研究还证实角鲨胺能够阻滞血管内皮生长因子(VEGF)导致的MAP酶激活、血管内皮细胞增生以及提高顺铂的细胞毒作用,而且在体外对肿瘤细胞无毒性,因此目前正在进行角鲨胺与铂类抗肿瘤药物的联合用药治疗非小细胞肺癌、卵巢癌等II期临床试验^[29]。化合物**1**~**7**的结构式见图1。

2.3 结构中含有罕见或特殊基团: 海洋生物次级代谢产物不仅含有结构独特的骨架,有的还含有一些特殊的取代基团,如氯代碳酰亚胺基、异氰基、胍基、环多硫醚、过氧基以及自然界罕见的丙二烯基或乙

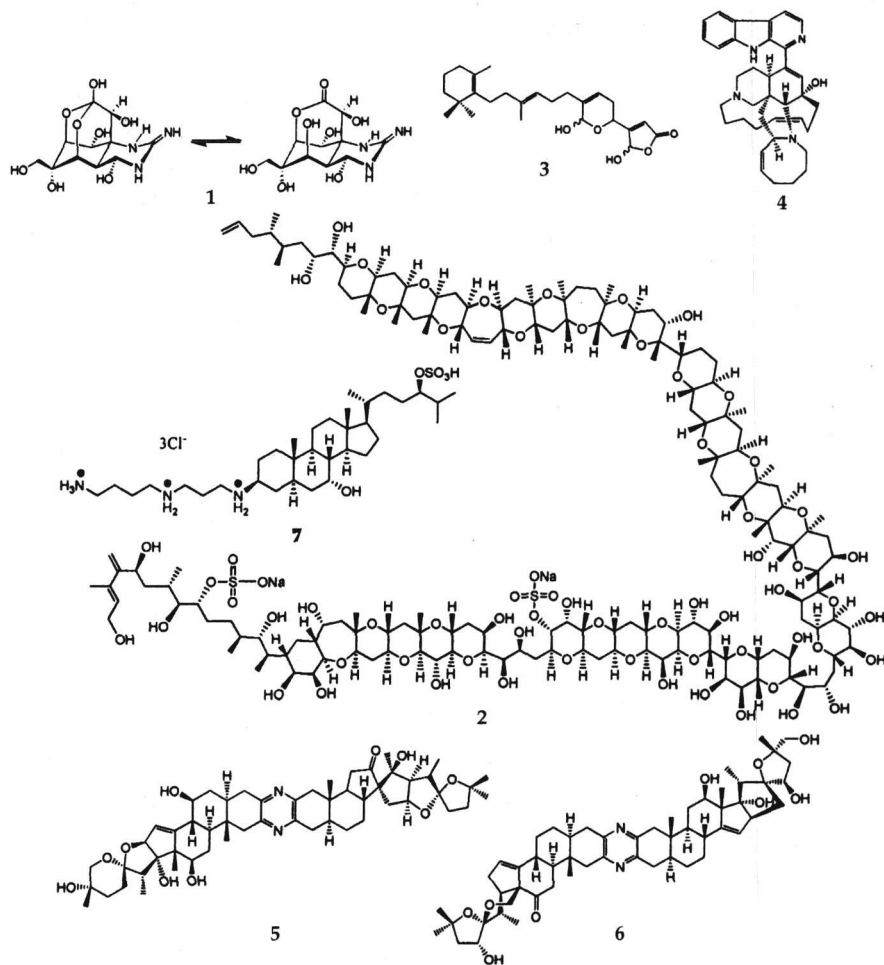


图1 化合物1~7的结构式

Fig 1 Structures of compounds 1-7

炔基等。这些罕见基团在海洋天然产物中的发现使科学家大开眼界,也扩大了天然成分中存在多种多样基团的范围。

含氯代碳酰亚胺基团的化合物在陆生生物中从未发现过,而含此基团的天然海洋产物主要是从海绵中分离得到的萜类化合物,分析可能是异脲母体经生物氯化作用而生成,如从海绵中 *Pseudaxinyssa pitys* 得到的化合物 *stylotellane C* (8)。

从海绵 *Acanthella klethra* 中分离得到的含异氰基的化合物 *axisonitrile-3* (9) 对疟原虫 *Plasmodium falciparum* 的 IC_{50} 为 16.5 ng/mL,并且没有毒性^[31]。从海绵 *Axinyssa aplysinoides* Dendy 得到的 *axiplyn A* (10) 是含有异硫氰基的倍半萜, LD_{50} 1.5~1.8 μ g/mL^[32]。从生长在澳大利亚东海岸的海绵 *Acanthella cavernosa* (Dendy) 中分离得到了 10-isothiocyanatoguaiane (11) 和 7-isocyanato-7,8-dihydroabisabolene (12)^[33],目前尚未见其生物活性报道。

最著名的含胍基的海洋天然产物就是河豚毒素

(TTX)。此外从生长在马达加斯加 Nosy Be 岛海域的海绵 *Monanchora dianchora* 中也分离得到了多环生物碱 *ptilomycalin D* (13) 等一系列含胍基的海洋生物碱^[34]。

第1个从自然界得到的环状多硫化合物 2-methylpropane-1,2-dithio (14) 来自 *Cytophaga* 菌株培养液并通过合成证明了其结构^[35,36]。Varicin (15) 是从海藻 *Lissoclinum vareau* 中分离的环状多硫化合物^[37],具有十分显著的抗肿瘤活性,人肠癌试管混合实验发现其活性比已知的治疗药物 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的细胞毒性高 100 倍。Gymnorrhizol (16) 为从中国广西红树林木榄 *Bruguiera gymnorrhiza* (Linn.) Savigny 中得到的一个具有新颖骨架的、含多个硫原子的大环化合物^[38]。

含有丙二烯基或乙炔基的海洋次生代谢产物如从红藻 *Laurencia decumbens* 中得到 *laurendecumallenes A, B* (17, 18) 及 *laurendecumenynes A, B* (19, 20) 属于 C_{15} -乙酸原类化合物 (C_{15} -acetogenins)^[39]。

目前在自然界发现的过氧化物约 600 余个, 绝大多数来源于海洋生物, 如 laurendecumenynes A 以及从西太平洋巴布亚新几内亚地区海绵 *Diacarnus levii* 中分离得到的降倍半萜类 diacarnoxides A、B (21、22)。研究发现过氧化基团可使其具有的细胞毒性活性增加^[40]。实验表明: diacarnoxide B 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 $IC_{50} = 13.8 \mu\text{mol/L}$, 缺氧组 $IC_{50} = 6.6 \mu\text{mol/L}$; MDA-MB-231: 常氧组 $IC_{50} = 13.3 \mu\text{mol/L}$, 缺氧组 $IC_{50} = 5.6 \mu\text{mol/L}$)。Diacarnoxide B 也是第 1 个与广泛应用于研究缺氧活化细胞毒素替拉扎明 (Tirapazamine) 结构完全不同的、新类型的缺氧细胞毒素。化合物 8~22 的结构式见图 2。

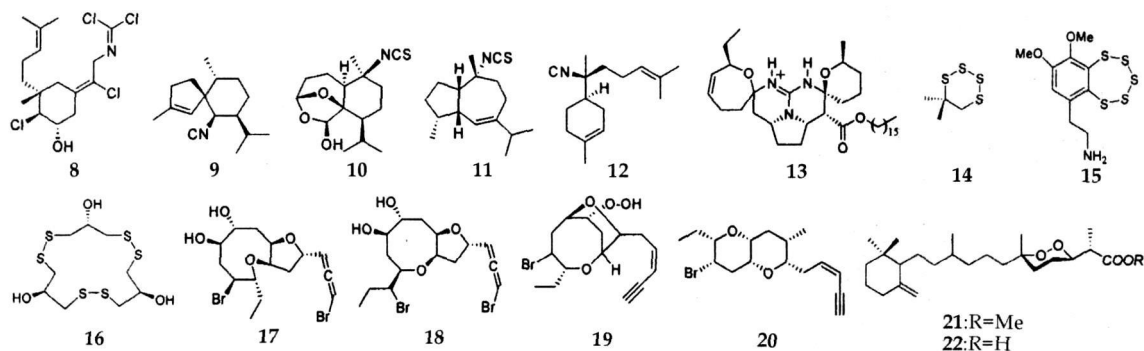


图 2 化合物 8~22 的结构

Fig 2 Structures of compounds 8—22

3 海洋天然产物主要结构类型

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。与陆生植物相比, 海洋生物次生代谢产物的多样性不仅表现在元素种类、取代基类型等特点上, 更主要表现在骨架类型的特殊性方面, 海洋天然产物结构的多样性已经远远超出了科学家的想象。以下对结构特殊和生物活性显著的海洋天然产物, 如大环内酯类、聚醚类以及长链多元醇类、多肽类化合物、含胍基毒素、前列腺素类的研究进展进行总结。

3.1 大环内酯类 (macrolides): 大环内酯类是海洋生物特别是海洋微生物中常见的一类化合物, 其特点是结构中含有一个内酯环, 现已发现的内酯环有 8 元环至 68 元环大小不等。大环内酯类化合物的前体物是长链不饱和脂肪酸。因其结构中常含有双键、羟基等基团, 在次生代谢过程中会发生氧化、脱水等化学反应, 所以结构中还含有各种含氧环, 以 3 元氧环和 6 元氧环为常见。该类海洋产物的代表是苔藓虫素类 (bryostatins) 和 ecteinascidin-743。大环内酯类化合物通常有抗肿瘤活性。

3.1.1 苔藓虫素类: 1968 年美国亚利桑那州立大学的 Pettit 小组首次发现了总合草苔虫 *Bugula neritina* L. 提取物的抗癌活性, 1982 年从采集于加利福尼亚海湾的总合草苔虫中分离得到第 1 个有抗癌活性的大环内酯化合物苔藓虫素 (bryostatin-1, 23), 并用 X 衍射确定了其结构^[41]。此后又从不同海域

产的总合草苔虫中分得 20 个此类化合物, 其中 3 个化合物 (bryostatin-2, 3, 7) 已经完成了全合成。目前得到的苔藓虫素类结构上的主要差别在于 G-7 和 G-20 位的取代基不同, 化学 O 型 (基因 D 型, 如 bryostatin-1) 在 G-20 位含 2, 4-二烯辛酸酯链, 而化学 M 型 (基因 S 型, 如 bryostatin-10, 24) 在 G-20 位不含酯链。两种化学型的线粒体 COI 序列有约 8% 的差异。基因 D 型分布在深水区, 基因 S 型分布在浅水区。

苔藓虫素类化合物对白血病、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌及淋巴瘤皆有明显的疗效。Bryostatin-1 为特殊抗肿瘤药物, 作用于蛋白激酶 C (PKC), 对白血病人血液中分离的急性白血病细胞、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。此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^[42]。

3.1.2 Ecteinascidin 743 (E-743): 1971 年美国伊利诺斯大学的一个实验室发现加勒比海红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* Herdman 的提取物具有抗癌活性, 1990 年从中分离出活性成分 ecteinascidin-743 (E-743, 25), 并用 NMR 和 X 衍射法确定其为复杂的四氢异喹啉大环内酯生物碱^[43]。目前已得到 26 个此类化合物, 相对分子质量介于 520~850, 其中 E-743 的量最高 (0.000 1%)。

Et-743 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, 目前在美国已进入了 II 期临床, 而且用于乳腺癌的 II 期临床研究已取得了很好的结果^[44, 45]。它的半合成与全合成工作也已完成(哈佛大学的 Corey 小组已于 1996 年完成了其全合成)。由于半合成的原料比较丰富而能够进行商业化生产, 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, 成为第 1 个现代海洋药物。

3.1.3 其他大环内酯: 大环内酯类化合物 laulimalide (fijanolid B, **26**) 和 isolaulimalide (fijanolid A, **27**) 是从海绵 *Spongia mycofijiensis*、*Hyattella* sp.、*Fasciospongia rimosa*、*Chromodoris lochi* 和 *Dactylospongia* sp. 等中得到的。Liaulimalide 对人卵巢癌细胞 SKOV-3 的抑制作用 ($IC_{50} = 11.5 \text{ nmol/L}$) 是紫杉醇的六分之一(紫杉醇 $IC_{50} = 1.7 \text{ nmol/L}$), 而对耐药性的 SKVLB 细胞株的作用却是紫杉醇的 800 倍^[46]。从新西兰海绵 *Mycale* sp. 和 *Mhentscheli* 中分得的 peloruside A (**28**) 也具有细胞毒性, 且与紫杉醇类似的作用机制^[47, 48]。

大环内酯类化合物还可以成苷。1991 年在关岛、2002 年在菲律宾共发生两起造成 11 人死亡的中毒事件, 起因是误食了含有毒性成分的红藻, 后来从红藻 *Gracilaria edulis* (Gmel.) Silva 和 *Acanthophora specifera* 中分离出毒性成分 polycavernoside A (**29**) 和 polycavernoside C (**30**)^[49, 50], 实验发现它们对小鼠的腹腔注射最小致死量为 0.2~0.4 mg/kg, 致死原因正在研究中。

日本北海道大学的小林淳一小组从 *Amphidinium* 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, 其中 amphidinolides B (**31**)、C (**32**)、J (**33**)、H (**34**)、N (**35**) 和 B4 (**36**), 具有很强的细胞毒性, 对 L1210 和 KB 细胞的 IC_{50} 最低分别可达到 0.14 ng/mL 和 0.06 ng/mL^[51~55]。

从 *Symbiodinium* sp. 中分离得到的 zooxanthellamides (**37**~**41**) 是目前确定的结构最大的大环内酯类化合物, 具有收缩血管的作用, EC_{50} 为 $0.39 \mu\text{mol/L}$ ^[56]; 而 62 元环的 symbiodinolide (**42**) 则是 Ca^{2+} 通道激动剂^[57]。

此外, 还从海洋微生物中分离出一些含有硼原子、镁原子和镍原子的大环内酯以及一些含有大环内酯的聚醚类、生物碱类、二萜类、前列腺素类、肽类等化合物。大环内酯在细胞毒性、神经毒性、抗病毒

和抗真菌方面的生物活性引起了有机合成化学家的极大兴趣^[58]。化合物 **23**~**42** 的结构式见图 3。

3.2 聚醚类化合物(polyethers): 聚醚类化合物是海洋生物中的一类毒性成分, 是海洋天然产物的重要分支。日本学者目前在此领域的研究居领先地位。该类化合物的结构特点: 具有很高的杂原子对碳原子的比例; 结构特殊、新颖, 相对分子质量大; 活性强、剧毒; 广谱药效、作用机制独特, 多数对神经系统或心血管系统具有高特异性作用等。常见的有聚醚梯、线性聚醚、大环内酯聚醚和聚醚三萜等 4 大类, 其中以聚醚梯和线性聚醚因结构巨大、毒性强而著名。聚醚梯类毒素目前已发现有 100 余种, 除刺尾鱼毒素(maitotoxin, MTX, **2**) 外, 还以短裸甲藻毒素(brevetoxin)和西加毒素(ciguatoxin)为代表。聚醚梯的共同特点: 分子骨架是由一系列含氧 5~9 元醚环邻接稠合而成, 形成一种陡坡式的梯形线状分子; 分子骨架具有相同的立体化学特征, 稠环间以反式构型相连, 相邻醚环上的氧原子交替位于环的上端或下端; 分子的两端大多为醛酮酯、硫酸酯、羟基等极性基团。线性聚醚以岩沙海葵毒素(palytoxin)和大田软海绵酸(okadaic acid)为代表, 它们的毒性机制和陆地上的毒素不同。对这类物质的研究为化学、生命科学提供了一些从陆源天然产物中难以得到的信息。聚醚类毒素有望在研制新型心血管药和抗肿瘤药中发挥重要作用。

聚醚类化合物的全合成已成为天然产物全合成的一个重要分支, 复杂的结构、数量巨大的异构体对合成化学家构成了极大的挑战, 也发明了一些新的合成方法。目前为止, MTX(**2**)的全合成还没有完成, 著名的美国加利福尼亚大学 Nicolaou 教授领导的研究小组为了证明部分科学家对该化合物局部立体结构的怀疑已完成了部分片段的合成。

3.2.1 短裸甲藻毒素类: 短裸甲藻毒素(brevetoxin, BTX)-A(**43**)和 B(**44**)是从在墨西哥海湾形成赤潮的渦鞭毛藻 *Karenia brevis* 中分到的毒素成分, BTX-B 和 BTX-A 分别于 1981 由哥伦比亚大学中西香尔教授为核心的研究小组^[59]和 1987 年由爱尔兰籍日本学者清水教授为核心的研究小组^[60]用 X 衍射法确定了结构。

BTX-A 是佛罗里达赤潮中最主要的毒素成分, 而 BTX-B 是世界范围内赤潮中最主要毒素成分。短裸甲藻毒素属于神经性贝毒(neurotoxic shellfish poisoning, NSP), 可以诱导 Na^{+} 内流, 从而导致肌肉和神经细胞的去极化。BTX-B 是第 1 个确定结

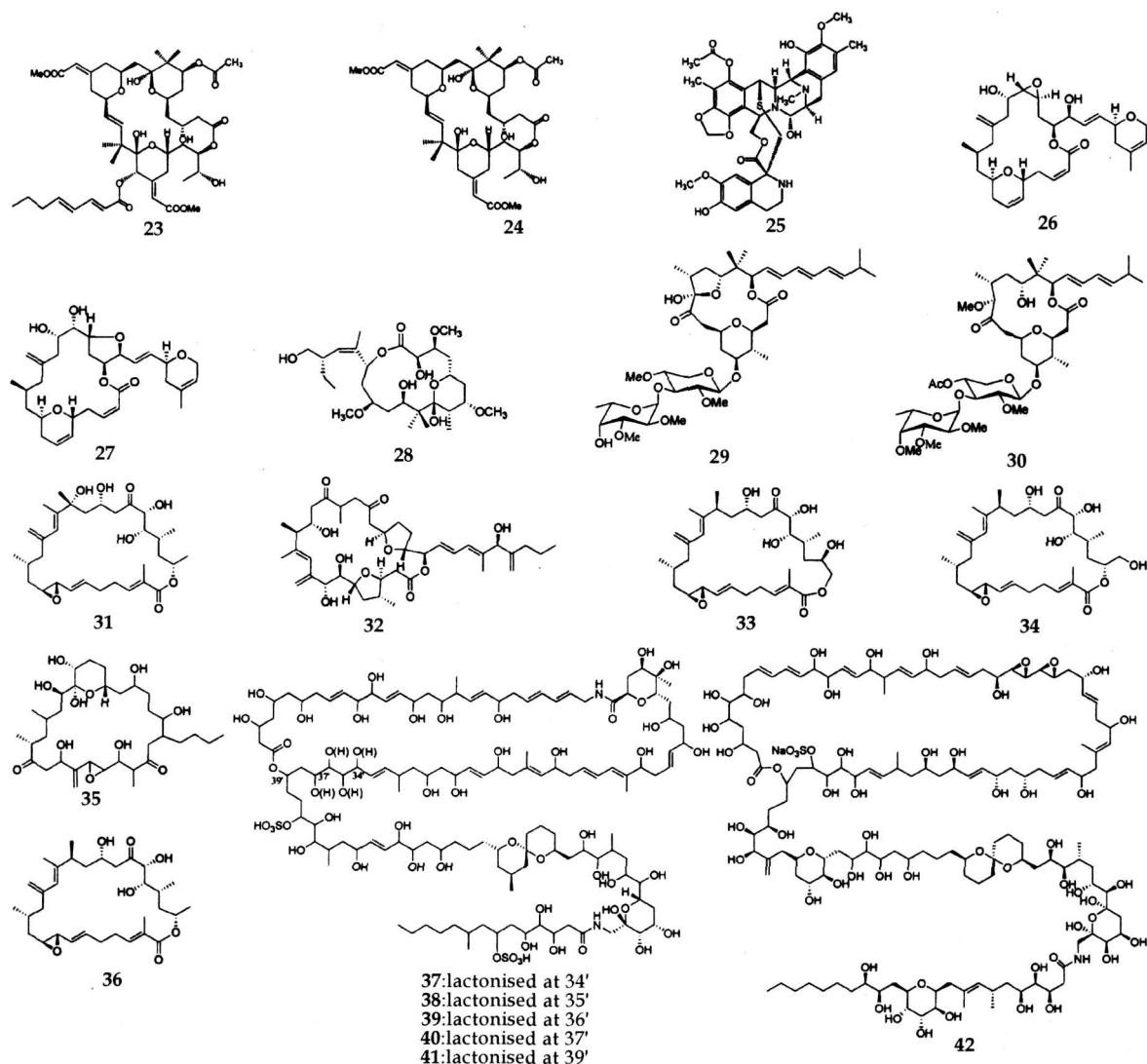


图 3 化合物 23~ 42 的结构式

Fig 3 Structures of compounds 23—42

构的聚醚类毒素成分, Nicolaou 小组花费 12 年的时间完成了它的全合成。目前从自然界还发现了 2 个半短裸甲藻毒素, 它们的聚醚环的长度只有短裸甲藻毒素的一半。

3.2.2 西加毒素类: 西加毒素 (ciguatera toxin, CTX, 45) 又称鱼肉毒素, 是引起人类中毒分布最广的一种毒素, 全世界每年约引起 2~6 万人中毒, 其 LD_{50} 为 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$, 毒性约是河豚毒素的 40 倍。西加毒素和刺尾鱼毒素 (MTX, 2) 都属于西加鱼毒素类 (ciguatera fish poisoning, CFP)。1994 年美国夏威夷大学 Scheuer 小组从 100 kg 鳗鱼的 75 kg 内脏中分离出 1.3 mg 的 CTX 纯品并确定了其相对分子质量, 遗憾的是当时没能确定出其结构式^[6]。1989 年日本的安元健等从 4 000 kg 鳗鱼的 1 255 kg 内脏中分离出 0.35 mg 的 CTX 纯品, 并利用核磁共振技术结合质谱技术确定了结构^[62]。CTX 是电

压依赖性 Na^+ 通道激动剂, 可作为研究兴奋细胞膜结构与功能以及局麻药作用机制的分子探针^[63]。日本东北大学平间正博小组经过 12 年的努力于 2001 年完成了其全合成。

后来从鱼类和藻类中又有几个 CTX 的同系物 (46~49) 被分离得到。经研究发现来自鱼类中的 CTX 同系物含氧较多、极性较大、毒性也大, 其中自冈比藻 *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo 中得到的同系物 (CTX-4B, 47) 的极性和毒性较小。CTX-4B 可能作为 CTX 的前体物在鱼中被氧化酶氧化后转化成 CTX, 毒性比氧化前增加 10 倍。目前分离或检测到的该类化合物共有 30 多个^[64]。

3.2.3 虾夷扇贝毒素类: 虾夷扇贝毒素 (yessotoxin, YTX, 50) 是 1987 年从受毒的扇贝 *Patinopecten yessoensis* (Jay) 的消化腺中分离得到的^[65]。YTX 也属于聚醚类毒素, 分子骨架由 11 个

连续的醚环组成, 其中一端含有两个硫酸酯基, 另一端是含有 9 个碳的不饱和链, 此类化合物具有亲脂性和一定的亲水性。目前已鉴定了 36 个此类化合物的结构。曾经一度把虾夷扇贝毒素称之为腹泻性贝毒, 但它们并不像大田软海绵酸或 dinophysistoxin-1 那样引起腹泻, 也不抑制蛋白硫酸酯酶^[66, 67]。因此, 根据这一类重要的毒素的肝毒性作用, 现暂时称之为肝毒性贝毒(hepatotoxic shellfish poisoning, HSP)。

3.2.4 岩沙海葵毒素类: 岩沙海葵毒素(palytoxin, PTX, **51**)是从岸沙海葵 *Palvthora toxicus* 以及 *P. vestitus*、*P. mamillosa* 和 *P. caribaeorum* 中分离得到的毒性成分, 是另一类型的复杂长链聚醚类化合物, 分子中同样含有高度氧化的碳链, 但多数羟基呈游离状态, 仅部分羟基形成醚环, 属于水溶性聚醚。历经 10 年努力终于在 1981 年底完成岩沙海葵毒素分子结构的鉴定, 成为现代光谱技术和化学方法相结合在复杂天然产物结构鉴定中又一经典例证。1985 年日本的上村等又从 *P. tuberculosa* 中分离出 PTX 的同系物 homopalytoxin (**52**)、bishomopalytoxin (**53**) 和 dideoxypalytoxin (**54**)。1995 年安元健小组从渦鞭毛藻也分得 5 个岩沙海葵毒素类似物。PTX 的毒性极为强烈(LD_{50} 为 $0.15 \mu\text{g/kg}$), 比河豚毒素高一个数量级, 是非蛋白毒素中毒性最强的物质之一。PTX 是目前最强的冠脉收缩剂, 作用强度比血管紧张素 II 强 100 倍。研究还表明 PTX 具有显著的抗肿瘤活性, 当注射剂量为 $84 \mu\text{g/kg}$ 时, 能抑制艾氏腹水瘤细胞的生长, 若增加剂量不但可使瘤体消失而且可使动物存活。PTX 还是一种新型的溶细胞素, 它能使 Na^+ 通道开放, 对离子通透性的作用正好与河豚毒素相反。PTX 的分子式为 $\text{C}_{129}\text{H}_{221}\text{O}_{54}\text{N}_3$, 相对分子质量高达 2 677, 含有 64 个手性碳和 7 个双键, 理论上共有 2^{71} 个立体异构体。哈佛大学的岸义人小组历经 14 年的努力终于在 1994 年完成了 PTX 的全合成, 该化合物是目前完成全合成的相对分子质量最大、手性碳最多的天然产物, 其全合成过程堪称攀登有机化学界的珠穆朗玛峰^[68~71]。

从 *Gambierdiscus toxicus* 中分离得到的 gambieric acids A~D (**55**~**58**) 具有较好的抗真菌活性, 其中 gambieric acid A 的抗真菌活性是两性霉素 B(amphotericin B) 的 2 000 倍, 是目前抗真菌活性最强的化合物^[72, 73]。而从 *G. toxicus* 中分离得到的 gambierol (**59**) 则可抑制 K^+ 通道, 其 IC_{50} 为

1.8 ng/mL, LD_{50} 为 $50 \mu\text{g/kg}$ ^[74]。

3.2.5 含有氢化吡喃螺环的大环内酯聚醚类(spiro-ring assembled macrolides): 1993 年从东印度洋海绵 *Spongia* sp. 中分离得到 spongistatin-1 (**60**), 而后又从同种海绵中分得 spongistatin-2 (**61**) 和 3 (**62**), spongistatin-4~9 则是从海绵 *Spirastrella spinispurullifera* 中发现的^[75~77], 其中 spongistatin-1~4 (**60**~**63**) 和 6 (**64**) 具有相同的骨架。此类化合物也属于大环内酯聚醚类。Spongistatin-1 对多种肿瘤模型表现出强烈的细胞毒性, 其中对大鼠白血病细胞 L1210 的 IC_{50} 平均值为 20 pmol/L , 是目前已进入抗肿瘤临床 I 期试验 dolastatin-10 活性的 12 倍。Spongistatin-2 是一种高效抗有丝分裂剂, 它对谷氨酸诱导的细胞微管蛋白的聚合具有抑制作用, IC_{50} 为 $3.6 \mu\text{mol/L}$, 其活性稍小于 dolastatin-10, 但强于 halichondrin B (**65**)^[78, 79]。

3.2.6 软海绵素类化合物: 此类聚醚化合物仅在局部形成大环, 如 halichondrin B (**65**) 和 norhalichondrin B (**66**)。它们最早是从日本海绵 *Halichondria okadai* 得到, 随后其类似物从不同海域各种不相关的海绵中分离得到。此类化合物可能来源于某种共同的微生物。

研究发现软海绵素类化合物(halichondrins)是微管蛋白的强抑制剂, 可非竞争性地结合到微管蛋白的长春碱结合位点, 并导致细胞阻滞于 $G_2 \sim M$ 期, 且伴随着有丝分裂的纺锤体断裂。Halichondrin B 的抗肿瘤活性非常显著, 对 B-16 黑色素瘤细胞的 IC_{50} 仅为 $0.095 \mu\text{g/mL}$, 当给予接种了 B-16 黑色素瘤细胞和 P388 白血病细胞的小鼠 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 时生命延长率分别为 244% 和 236%^[80], 已被美国 NCI 选定为抗癌药物的先导化事物。Halichondrins 系列化合物中的 isoiomahalichondrin B 也是从 *Lissodendoryx* sp. 中分离出来的^[81], 同样极具开发价值。从新西兰的深海海绵 *Lissodendoryx* sp. 中又发现了 4 种新的软海绵素, 提供了软海绵素类抗肿瘤药的更多选择^[82]。

3.2.7 Azaspir acids (AZAs): Azaspir acid (AZA-1, **67**) 的发现是源于 1995 年荷兰人因食用爱尔兰 Killary 港养殖的贻贝 *Myzithis edulis* 而发生的中毒事件, 因此曾称为 Killary toxin-3 (KT-3)^[83, 84], 后来又将这种毒素称之为 azaspiracid shellfish poisoning (AZP)。AZAs 类毒素在结构上与其他毒素显著不同, 它们是末端含有羧基、螺环的含氮聚醚。目前已发现此类化合物 11 个(**67**~**77**)^[85, 86]。

此类化合物中毒症状主要是恶心、呕吐、腹泻和胃痉挛等^[87, 88], 类似于腹泻性贝毒中毒但又明显不同于大田软海绵酸引起的中毒^[89]。AZA-1 并不能显著地改变电压门控的 Na^+ 或 Ca^{2+} 的流量^[90], 说明这种毒素不是依赖电压门控通道而影响突触在神经网络传递的。

3.2.8 大田软海绵酸类: 大田软海绵酸(okadaic acid, 78)最初是从海绵 *Halicondria okadae* 中分离得到的、含有 38 个碳脂肪酸的多醚结构化合物。1976—1982 年在日本有 1 000 多人因食用了扇贝肉而发生腹泻性中毒(diarrhetic shellfish poisoning, DSP), 同时在墨西哥、西班牙、斯坎德维亚半岛、荷兰、法国和南非也发生了类似的中毒现象, 通过研究表明其毒性成分就是大田软海绵酸。大田软海绵酸具有较强的细胞毒性, 其 LD_{50} 为 $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$, 对 P388 和 L1210 细胞的 ID_{50} 分别为 $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 和 $17 \mu\text{g}/\text{L}$ 。目前大田软海绵酸类化合物共发现 20 余个, 其中大田软海绵酸及其类似物 dinophysistoxin-1~3(DTX-1~3, 79~81)是引起人类食用贝壳类发生腹泻性中毒的主要毒素, DTX-4(82)毒性较小^[91]。最近, 又有几个大田软海绵酸的衍生物包括 19-表大田软海绵酸(19-*epi*-okadaic acid, 83)以及含有硫酸酯基的水溶性衍生物等被分离得到^[92~94]。

大田软海绵酸不仅是一种肿瘤促进剂, 其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, 可以用于研究细胞调控的工具药^[91, 95~97]。

3.2.9 其他聚醚类化合物: 1975—1981 年日本人因吃牡蛎 *Pinna pectinata* (Linnaeus) 而发生食物中毒的多达 2 500 人。1995 年日本的上村大埔等从引起食物中毒的牡蛎中分离得到的毒性成分 pinna-toxins A~D(84~87)是一类含有氢化呋喃与氢化吡喃螺环的大环聚醚生物碱。Pinnatoxin A 属于神经性毒素, 对小鼠的 LD_{50} 为 $180 \mu\text{g}/\text{kg}$, 其还可以激活 Ca^{2+} 通道。Pinnatoxins B 和 C 的毒性 ($\text{LD}_{50} = 22 \mu\text{g}/\text{kg}$) 可以与河豚毒素相媲美。虽然 pinnatoxin D 的毒性比较弱但有很好的细胞毒性, 对小鼠白血病 P388 细胞的 IC_{50} 为 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[99~101]。

Spirolides A~D(88~91)最初是从加拿大贻贝和扇贝的消化腺中分离得到的毒性成分, 而后又从 *Alexandrium ostenfeldii* 中分离得到^[102], spiro-lides 属于快速作用于蕈毒碱(muscarine)和烟碱(nicotine)受体的毒素^[103, 104]。从日本牡蛎 *P. pen-guin* 中分离得到 3 个剧毒的 pinnatoxins 类衍生物

pteriatoxins A~C(92~94)的侧链上均含有一个半胱氨酸残基^[105]。化合物 43~94 的结构式见图 4。

除以上介绍的几大类聚醚以外, 在海洋生物中还存在其他类型的聚醚化合物, 如三萜聚醚、长链多羟基聚醚等。如从涡鞭毛藻 *Amphidinium kledbsii* (NIES-613) 中分离得到的 amphidinol-1~12 是一组特殊的聚醚, 其结构中含有 2 个四氢吡啶环、共轭的烯烃和多羟基脂肪链, 大多有抗真菌和溶血活性; 从 *Symbiodinium* sp. 分离得到的 zooxanthell amides A 和 B 是含有 128 个碳和 38 个羟基的长链聚醚。

聚醚类化合物是海洋赤潮中常见的一大类毒性成分, 属于超级碳链化合物, 已引起了生物科学家和化学家们的极大兴趣, 但是究竟什么原因可引发赤潮还有待于进一步研究。

3.3 肽类化合物(peptides): 近来在海洋药物研究中一个值得重视的最新进展是海洋环肽的发现。肽类化合物是海洋生物中所具有的另一类生物活性成分, 主要来源于进化程度较低的动物, 如海绵、水母、海兔、海葵、芋螺等。由于海洋环境的特殊, 组成海洋肽类的氨基酸除了常见的氨基酸外还有大量特殊的氨基酸。海洋多肽的研究涉及有机化学、生物化学、药理学、毒理学和神经生理学等多学科、多领域。国内目前研究较多的芋螺毒素(conotoxins, CTXs)是一类由 7~41 个氨基酸残基组成的、具有神经药理活性的多肽, 其对受体具有高选择性和亲和性, 为神经生理学科中研究鉴定受体及其分子调控机制提供了丰富的分子探针。

3.3.1 膜海鞘素类: 近来在海洋药物研究中一个值得重视的最新进展是海洋环肽(cyclopeptides)的发现, 此方面的研究已成为海洋天然药物研究最活跃的领域之一。目前已从海洋生物中分离出 300 多种环肽类化合物, 如膜海鞘素类化合物是一组从加勒比海被囊动物 *Trididemnum solichrm* 中分离出来的具有抗病毒和细胞毒活性的环状缩肽化合物, 其中膜海鞘素 B(didemnin B, 95)的体内筛选结果表明其具有强烈的抗 P388 白血病和 B16 黑色素瘤活性, 还可诱导 HL-60 肿瘤细胞的迅速完全凋亡以及许多转化细胞的凋亡, 但对静息的正常外周血单核细胞不起作用, 是第 1 个在美国进入临床研究的海洋天然产物, 并作为一种新型抗肿瘤尤其是抗乳腺癌药物即将推向市场, 目前 didemnin B 已经完成人工全合成。脱氢膜海鞘素(dehydrodidemnin B, 商品名 Aplidin, 96)是来自地中海海鞘 *Aplidium albicans* 的一种抗肿瘤环肽, 被认为是膜海鞘素中一

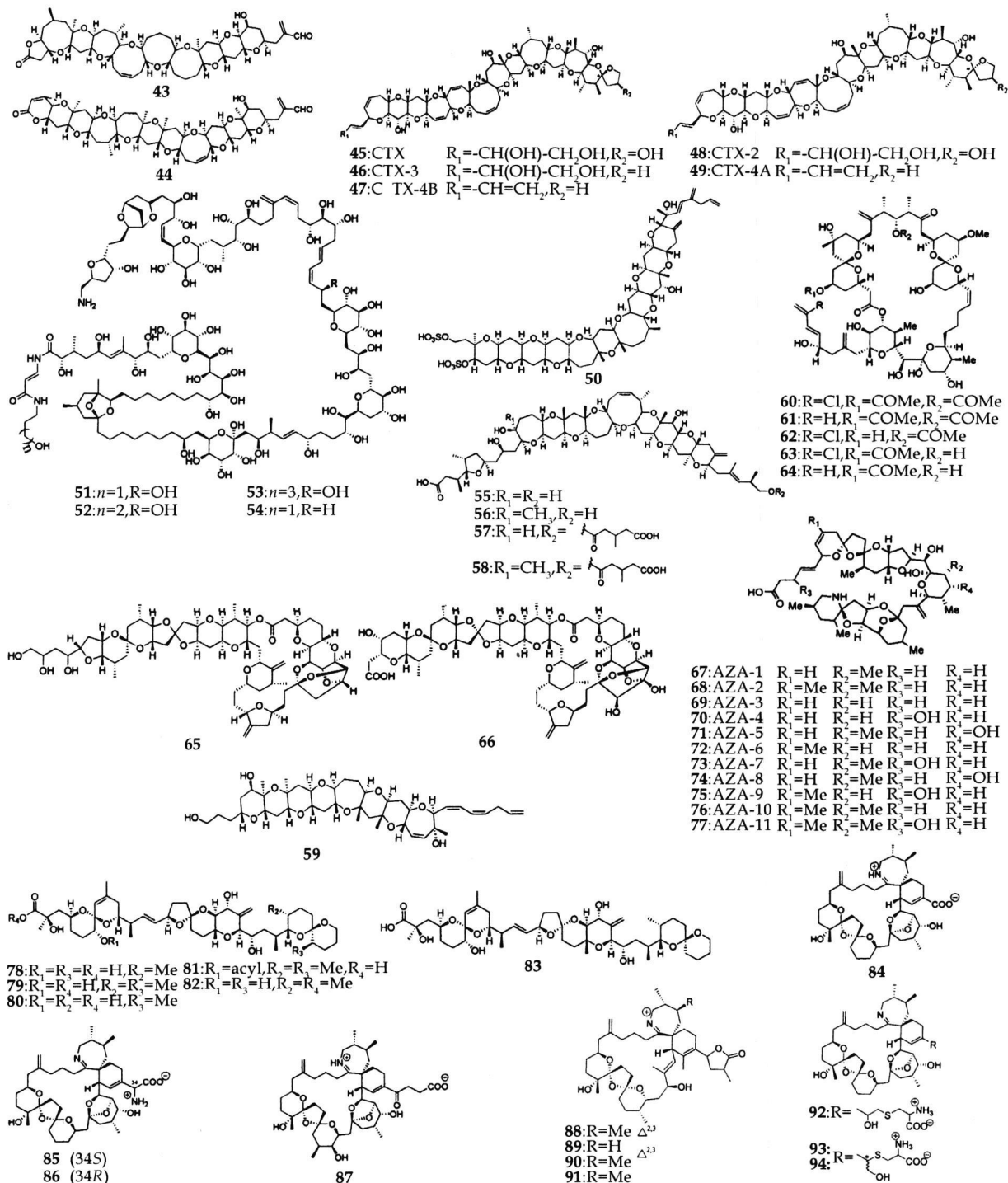


图 4 化合物 43~94 的结构式

Fig 4 Structures of compounds 43-94

个羰基被还原的二级代谢产物,但毒性和活性已发生很大变化。

脱氢膜海鞘素在对甲状腺癌、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,活性是膜海鞘素的 20 倍、紫杉醇的 80 倍且没有心脏毒性。1991 年 Aplidin 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 2 月曾宣布 Aplidin 是第 2 个最有希望进入医药市场的海洋药物^[106]。

3.3.2 海兔毒肽类: 1981 年美国亚利桑那大学的 Pettit 小组开展对海兔中抗肿瘤活性多肽成分的研究

究,已从中分得18个含有特殊氨基酸的较短链状肽类化合物海兔毒肽(dolastatins-1~18),它们都具有强烈抑制肿瘤细胞生长的活性,是目前已知来源的抗肿瘤剂中活性最强的一类,其中dolastatins-10、15(97、98)的 IC_{50} 值分别为0.59、2.9 nmol/L。

Dolastatin-10是一种五肽,能与微管蛋白结合在一个特殊的位点,从而抑制微管蛋白的聚合^[82],曾进入用于治疗乳腺癌、肝癌、实体肿瘤和白血病的II期临床研究^[107,108]。根据美国NCI的恶性B16黑色素瘤试验,其治疗响应的使用剂量只需11 μ g/kg,对P388白血病细胞的 IC_{50} 为0.104 ng/mL,是目前已知最强的抗癌物质^[109]。除抗肿瘤活性外,最近又发现dolastatin-10具有强烈的抗真菌活性。Dolastatin-15是另一个已经进入II期临床研究的多肽,对P388白血病细胞的 ED_{50} 为0.0024 μ g/mL。Pettit小组还对dolastatin-10和15进行了全合成、结构修饰及构效关系等研究,由它们衍生的数个先导化合物已作为抗胰腺癌、前列腺癌、肺癌、皮肤癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌和淋巴系统肿瘤等用药被开发进入临床或临床前研究,其中dolastatin-15的衍生物LU-103793(cematodin, 99)和XL-651是一类新型强效的微管蛋白结合肽类化合物^[110]。

3.3.3 Kahalalides: Kahalalides类化合物最初是从海洋软体动物*Elysia rufescens*中分离的一组环肽类化合物,包括7个环肽和3个直链肽^[111]。后来发现软体动物*Elysia rufescens*食用的绿藻*Bryopsis* sp.中也含有微量的此类环肽化合物,如kahalalide G等^[112]。欧洲于2000年批准kahalalide F(100)用于治疗AIPC(非雄激素依赖型前列腺癌)I期临床研究,目前正在进行治疗前列腺癌II期临床研究。Kahalalide F具有与其他抗肿瘤药不同的作用机制,它可选择性地改变肿瘤细胞的溶酶体膜,干扰前列腺、结直肠和肺癌细胞系的溶酶体功能,通过非凋亡机制的细胞死亡程序诱导细胞死亡,而不是阻滞细胞周期和降解DNA;另外,在动物模型中其显示对肺癌和乳腺癌有抗肿瘤活性,在治疗前列腺癌II期临床研究的试验结果也表明一些病人的前列腺特异性抗原(PSA)浓度有所降低。

3.4 前列腺素类化合物:前列腺素类化合物(prostanoids or: prostaglandins, PGs)是一类具有重要的生理活性、含20个碳的不饱和脂肪酸衍生物。从海洋生物柳珊瑚中发现前列腺素类化合物是海洋天然产物研究最重大成果之一,它们的发现不但推动了对前列腺素类化合物研究的发展,也促进了对海洋

生物活性物质更深入的研究。前列腺素类化合物由1个环戊烷骨架与1个七碳侧链、1个八碳侧链(两个侧链以单键或双键取代基方式连接在环戊烷骨架上)组成的20个碳的非二萜类化合物(被认为是前列酸的衍生物)。目前从珊瑚中得到的前列腺素类化合物约有90个,根据五元环上的取代类型可分为9组(PGA-PGI),根据侧链上双键的数目还可进一步分类。在哺乳动物中发现的前列腺素类在C15位均为S构型,而在海洋动物中发现的前列腺素在C15位绝大多数为R构型(仅少数为S构型),主要原因应该是生物合成途径的不同。

前列腺素类化合物主要来自珊瑚特别是软珊瑚和柳珊瑚、少数海藻(如红藻)以及个别的软体动物,它们除了具有前列腺素样活性外,还表现出一定的抗肿瘤活性,特别是含有卤元素的前列腺素类化合物。从日本海洋动物*Palythoa kochii*中分得的PGA₂(101)具有和紫杉醇相同的促进微管聚集作用机制,但细胞毒性(IC_{50} = 70 μ g/mL)较紫杉醇弱^[113]。从日本软珊瑚*Clavularia viridis* Quoy中还分离出来含有罕见的碘、溴取代的和一些特殊结构骨架的前列腺素类化合物^[114],其中碘取代的前列腺素类化合物具有较强的细胞毒活性。最近从台湾八放珊瑚*Clavularia viridis*分得7个新的前列腺素类化合物,包括4个卤代物bromovulone II、iodovulone II、bromovulone III和iodovulone III(102~105),其中bromovulone II对前列腺癌细胞(PG-3)和结肠癌细胞(HT-29)的 IC_{50} 为0.5 μ mol/L^[115]。研究还发现构型与活性有关,如(15R)-PGA₂没有生物活性而(15S)-PGA₂有生物活性,但是可以通过化学反应把它们转化成活性较强的PGE₂和PGF₂。

3.5 石房蛤毒素类化合物:海洋生物中存在大量的含有胍基的生物碱(guanidine alkaloids),其特殊的结构带来特殊的生物活性。该类化合物除河豚毒素(TTX, 1)外^[116,117],最著名的就是石房蛤毒素类化合物(saxitoxins)。此类化合物是由石房蛤*Saxidomus giganteus*滤食甲藻*Alexandrium* sp.和蓝藻*Gymnodinium* sp.后在体内蓄积的毒素,因中毒后会产生麻痹性中毒反应,又称麻痹性贝毒(paralytic shellfish poisons)。目前该类化合物约有28个^[118],主要分为石房蛤毒素(saxitoxin, STX, 106)和新石房蛤毒素(neo-saxitoxin, neo-STX, 107)两大类型。STX的 LD_{50} 为10 μ g/kg,是海洋生物中毒性最强烈的麻痹性毒素之一^[118]。淡水中的蓝

绿藻 *A. flosaquae* 也可产生 STX 和 neo-STX。2008 年在加拿大产生赤潮的微藻 *Alexandrium tamarense* 中检测出 5 种石房蛤毒素的类似物, 现已确定了其中 4 种化合物的结构 (108~111) [119]。

石房蛤毒素类化合物在特殊的 Na^+ 通道和膜通道起作用, 已成为显微外科手术的一种辅助药物。由于这些麻痹性贝毒的结构彼此还有一定的差异, 与 Na^+ 通道的亲和力不同而导致毒性不同, 其中含有氨甲酰基的石房蛤毒素的毒性最强, 而氨甲酰基中的氨基被亚硫酸化后毒性最弱, 但后者在类似胃酸的酸性环境中很容易转化成毒性较强的前者 [120]。

3.6 其他类型的海洋天然产物: 海洋天然产物除了上述主要结构类型以外, 还含有一些在陆生植物中罕见、生物活性显著、结构新颖特殊的代谢物, 如生物碱类、 C_{15} -乙酸原(聚乙酰)类、长链多烯酮类、单萜、二萜、三萜以及过氧化物等, 其中很多已成为新药研发的先导化合物。

Curacin A (112) 是在海洋微生物加勒比海鞘丝藻 *Lyngbya majuscula* 得到的含有罕见噻唑环的海洋代谢产物, 该化合物能选择性地对结肠、肾、乳腺肿瘤细胞有抗增殖和细胞毒性并有紫杉醇一样的微管蛋白抑制作用 ($\text{IC}_{50} = 1 \mu\text{mol/L}$)。目前正在从以 curacin A 为先导化合物合成的一系列衍生物中筛选新一代抗肿瘤药物 [121, 122]。

从海绵中得到的生物碱 xestospongin B (113) 可以抑制 IP_3 诱导的 Ca^{2+} 信号 [123]。从 *Laurencia glandulifera* 和 *L. nipponica* 分得的含有溴原子的 C_{15} -乙酸原类化合物 laureatin (114) 具有很好的杀幼蚊活性 ($\text{IC}_{50} = 6 \times 10^{-8}$)。从红藻 *Laurencia obtusa* 中分离得到两种溴代醚类微量成分 (115、116) 具有较强的细胞毒活性 [124]。从红藻 *Laurencia* sp. 得到的 *lembyne-A* (117) 具有抗菌活性 [125]。

从红藻 *Portieria hornemannii* 中分得的卤代单萜 halomon (118) 具有抗癌活性, 药理研究表明该化合物不仅具有独特的作用机制, 而且对通常不敏感的癌细胞系具有选择性活性, 已被 NCI 确定为抗癌先导化合物。从红藻 *Laurencia* sp. 中得到的二萜木糖苷 mailiohydrin (119) 具有细胞毒性 [126]。从珊瑚 *Eunicea fusca* 和 *Pseudopterogorgia elisabethae* 中分离得到的 Lobane 型二萜阿拉伯苷类化合物 fuscoidin B (120) 和 amphilectane 型二萜木糖苷类化合物 pseudopterogorgia A (121) 在局部炎症活性实验中发现可以选择性地抑制白三烯 (leukotri-

enes, LTs) 的合成, 具有与吲哚美辛 (indomethacin) 同等甚至更强的抗炎活性, 是一个潜在的非甾体类抗炎药 [127, 128]。Eleutherobin (122) 最初从澳大利亚水域软珊瑚 *Eleutherobia* sp. 中得到 [129], 具有类似紫杉醇的抗癌机制, 对乳腺癌、肾癌、卵巢癌及肺癌等细胞有极高的选择性, 是未来几年有望发展成为抗癌药物的候选化合物, 也是唯一进入临床抗肿瘤研究的珊瑚代谢产物。而从海洋青蓝菌得到的脂肪酸 majusculic acid (123) 均有显著的抗真菌活性 ($\text{MIC} = 8 \mu\text{mol/L}$) [130]。从褐藻 *Callophycus serratus* 分得的 bromophycolides H (124) 是一个含有苯甲酰基的溴代的大环内酯二萜, 对乳腺癌细胞 DU 4475 有很强的抑制作用 ($\text{IC}_{50} = 3.88 \mu\text{mol/L}$) [131]。从不同海域的 *Briareum* 属的珊瑚中分离出数 10 种 Asbestinane 型和数 10 种 Briarane 型二萜, 这两类化合物大多具有选择性肿瘤细胞毒活性, 从 *B. asbestinum* 中分离得到的 asbestinin A (125) 还具有乙酰胆碱拮抗活性, 并且对 histamine 也显示拮抗作用 [132]。从不同海域的 *B. excavatum* 中分离得到的 excavatolide A (126) 对 KB 细胞有选择性抑制活性, EC_{50} 为 $2.5 \mu\text{g/mL}$; excavatolide C (127) 对 P388 肿瘤细胞有显著的细胞毒活性, EC_{50} 为 $0.3 \mu\text{g/mL}$ [133]。化合物 95~127 的结构式见图 5。

4 海洋天然产物的主要活性与开发

海洋天然产物新颖奇特的化学结构赋予它们强烈而特异的生物活性, 特别是对肿瘤、神经、心血管等严重疾病的特殊效应更加令人振奋。在已经发现的具有形形色色生物活性的海洋次生代谢产物中, 最引人注目的是抗肿瘤活性化合物, 现已发现的海洋生物提取物中至少有 10% 具有抗肿瘤活性。海洋生物活性物质的抗肿瘤作用机制亦呈多样性, 有以影响 DNA、RNA、蛋白质生物合成的, 也有以干扰细胞有丝分裂或诱导细胞内信息分子的改变为主的。海洋生物世界已成为具有新作用机制的抗癌药物的最重要来源, 对它们的研究已经为有机化学、生物学提供了一些从陆源天然产物中难以预料的信息, 一些特殊的海洋生物次生代谢产物的独特作用机制已成为研究生命科学和基础药理学的探针和工具药 [134]。除了上述抗肿瘤、抗炎及在心脑血管方面的活性外, 海洋次生代谢产物的生物活性还表现在抗病毒、抗真菌、抗氧化、抗痉挛、抗癌、杀虫、抗附着和酶抑制活性等多方面。

我国从 20 世纪 80 年代开始利用高科技手段

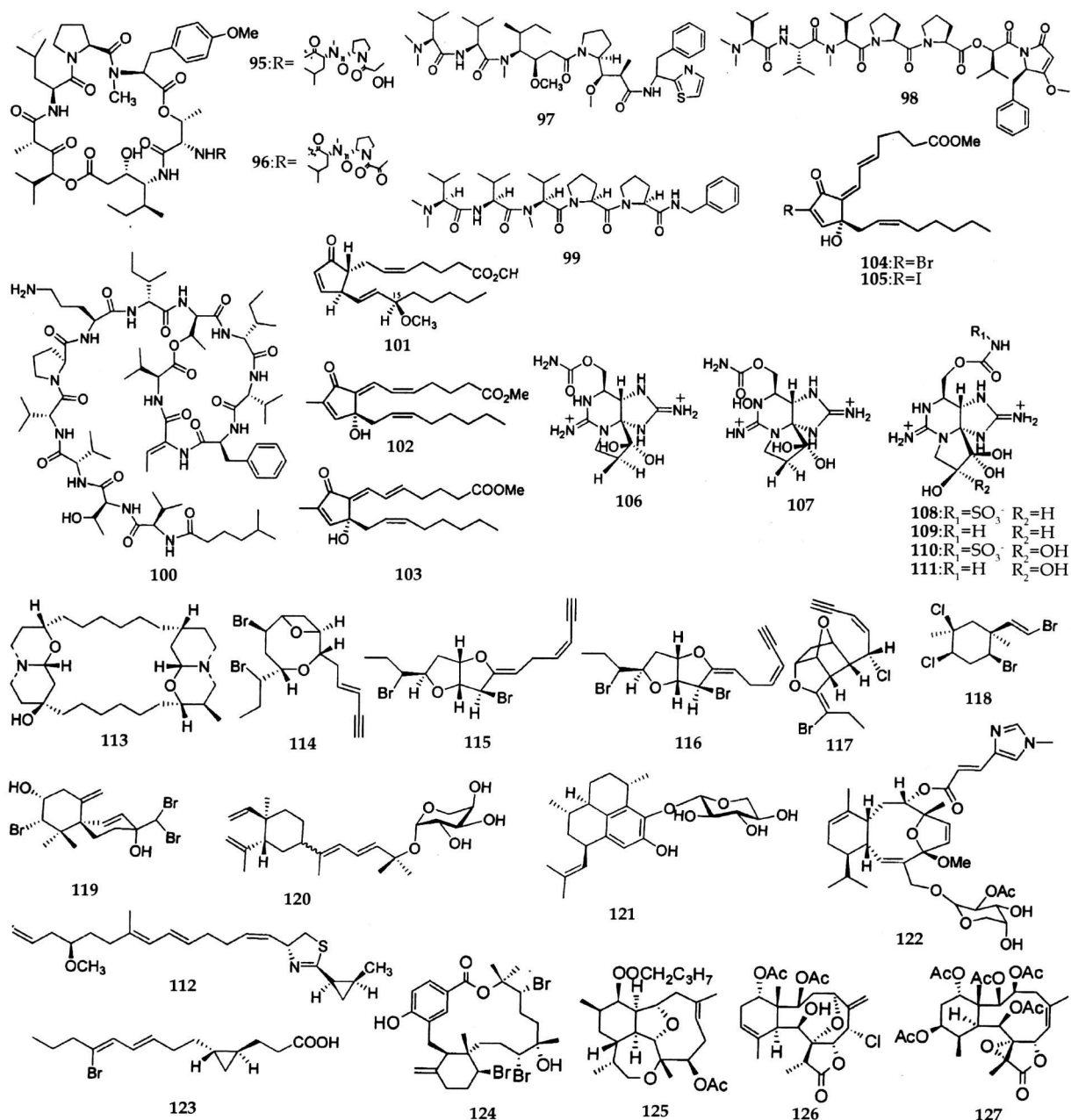


图 5 化合物 95~127 的结构

Fig 5 Structures of compounds 95—127

陆续开发出一些海洋药物,包括河豚毒素(止痛)、珍珠精母注射液(治疗子宫功能性出血)、刺参多糖钾注射液(抗癌)、海星胶代血浆、角鲨烯(鱼肝油)、褐藻淀粉硫酸酯(治疗心血管疾病)、藻酸双酯钠(治疗心血管疾病)等。其中最引人注目的是河豚毒素,可代替吗啡、杜冷丁等起止痛作用而无成瘾性,并对心脑血管疾病及高血黏度综合征的防治具有显著疗效。幻芋螺中芋螺毒素是一种新型的镇痛药,用于癌症、艾滋病和长期恶性疼痛的治疗^[135]。头孢菌素钠(cephalosporin natrium, cefalotin)为从海洋微生物中发现并开发成功的第 1 个“海洋新型抗生

素”,开创了开发海洋新抗生素药的先例,我国已将其发展成为第 4 代先锋霉素。预测新一代抗生素将来源于海洋微生物。

5 结语

从海洋中出现最原始的生命开始到现在已有 40 多亿年的历史,在几十亿年的生命演化过程中大自然创造出了丰富多彩的海洋生物世界。海洋生物种类繁多、数量庞大,与陆生植物相比,人们对海洋生物的认识还相当有限。特别是近 20 年来由于全球气候的变化和环境污染的日益加重,导致许多海洋生物在人类还未来得发现它们就已灭绝,因此加

强对海洋生物的保护与研究已是迫在眉睫。

海洋是大自然赏赐给科学家进行药物研究的广阔领域。30 余年来各国科学家对海洋藻类、微生物、海绵、棘皮动物、腔肠动物、软体动物、被囊类动物和苔藓虫类等海洋生物进行了广泛的研究, 从中分离和鉴定出了 3 万余个海洋天然活性物质, 其中已有 50 余个进入了 I 期和 II 期临床或临床前研究^[136~138]。海洋天然产物独具的奇特而多元化的化学结构是陆生天然产物所无法比拟的, 其复杂程度远远超出了我们的想象, 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^[139~142]。同时, 海洋次生代谢产物的新颖结构和独特的作用机制不仅极大地促进了生命科学的发展, 也为有机合成化学等多学科的发展注入了动力。随着科技的进步和对海洋研究与开发的重视, 3.6 亿平方公里的浩瀚海洋中蕴藏着的丰富多彩的海洋生物必将为人类健康和科学的发展做出更大贡献^[138~146]。

参考文献:

- [1] Newman D J, Gragg G M, Snader K M. Natural products as sources of new drugs over the periods 1981–2002 [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1022–1037.
- [2] Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules [J]. *Nature*, 2004, 342: 829–837.
- [3] Bailly C. Ready for a comeback of natural products in oncology [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77: 1447–1457.
- [4] Chin Y W, Balunas M J, Chai H B, et al. Drug discovery from natural sources [J]. *AAPS J*, 2006, 8: E239–E253.
- [5] Bergmann W, Johnson T B. The chemistry of marine animals. I. The sponge *Microciona praelifera* [J]. *Z Physiol Chem*, 1933, 222: 220–226.
- [6] Bergmann W, Feeney R J. Contributions to the study of marine products. XXII. The nucleosides of sponges I [J]. *J Org Chem*, 1951, 16: 981–987.
- [7] Weinheimer A J, Spraggins R L. The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15- ϵ -PGA₂ and its acetate, methyl ester) in the Gorgonian *Plexaura homomalla* chemistry of coelenterates. XV [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 59: 5185–5188.
- [8] Faulkner D J. Interesting aspects of marine natural products chemistry [J]. *Tetrahedron*, 1977, 33: 1421–1443.
- [9] 史清文, 霍长虹, 李力更, 等. 海洋天然产物化学研究的歷史回顾 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1687–1695.
- [10] Blunt J W, Munro M H G. *Dictionary of Marine Natural Products* [M]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2007.
- [11] Krohn K. Dictionary of Marine Natural Products [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4956–4957.
- [12] Blunt J W, Copp B R, Hu W P, et al. Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 170–244.
- [13] Blunt J W, Copp B R, Hu W P, et al. Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 35–94.
- [14] 孙晶波, 林厚文, 李水林, 等. *Halichondria* 属软海绵次生代谢产物及其生物活性 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 609–613.
- [15] 罗雄明, 漆淑华, 田新朋, 等. 海洋放线菌 *Salinispora pacifica* 发酵液的化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1710–1712.
- [16] Daly J W. Marine toxins and nonmarine toxins: convergence or symbiotic organisms [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(8): 1211–1215.
- [17] Ohyanu N, Nishikawa T, Isobe M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(29): 8798–8805.
- [18] Murata M, Yasumoto T. The structure elucidation and biological activities of high molecular weight algal toxins: maitotoxin, prymnesins and zooxanthellatoxins [J]. *Nat Prod Rep*, 2000, 17(3): 293–314.
- [19] Murata M, Yasumoto T. Marine toxins [J]. *Chem Rev*, 1993, 93(5): 1897–1909.
- [20] Liu Y H, Zhang S, Jung J H, et al. Bioactive furanosesterterpenoids from marine sponges [J]. *Top Heterocycl Chem*, 2007, 11: 231–258.
- [21] Keyzers R A, Davies-Coleman M T. Anti-inflammatory metabolites from marine sponges [J]. *Chem Soc Rev*, 2005, 34: 355–365.
- [22] De Silva E D, Scheuer P J. Manoalide, an antibiotic sesterterpenoid from the marine sponge *Luffariella variabilis* (Polejaeff) [J]. *Tetrahedron Lett*, 21: 1611–1614.
- [23] Jacobs R S, Culver P, Langdon R, et al. Some pharmacological observations on marine natural products [J]. *Tetrahedron*, 1985, 41: 981–984.
- [24] Sakai R, Higa T, Jefford C W, et al. Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge [J]. *J Am Chem Soc*, 1986, 108: 6404–6405.
- [25] Moser B R. Review of cytotoxic cephalostatins and ritterazines: isolation and synthesis [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 487–491.
- [26] Fukuzawa S, Matsunaga S, Fusetani N. Ritterazine A, a highly cytotoxic dimeric steroidal alkaloid, from the tunicate *Ritterella tokiokal* [J]. *J Org Chem*, 1994, 59: 6164–6166.
- [27] Pettit G R, Inoue M, Kamano Y, et al. Antineoplastic agents. 147. Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor cephalostatin I [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 2006–2007.
- [28] Moore K S, Wehrli S, Roder H, et al. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 1354–1358.
- [29] Sills A K, Williams J I, Tyler B M, et al. Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth *in vivo* and perturbs embryonic vasculature [J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 2784–2792.
- [30] Wratten S J, Faulkner D J. Carbonimidic dichlorides from the marine sponge *Pseudaxinyssa pitys* [J]. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 7367–7368.
- [31] Angerhofer C K, Pezzuto J M, König G M, et al. Antimalarial activity of sesquiterpenes from the marine sponge *Acanthella klethra* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55: 1787–1789.
- [32] Sorek H, Zelikoff A L, Benayahu Y, et al. Axiplins A–E, new sesquiterpene isothiocyanates from the marine sponge *Axinyssa aplysinoides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 2200–2203.
- [33] Jumaryatno P, Stapleton B L, Hooper J N A, et al. A comparison of sesquiterpene scaffolds across different populations of the tropical marine sponge *Acanthella cavernosa* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1725–1730.
- [34] Bensemhoun J, Bombarda I, Aknin M, et al. Ptilomycalin D, a polycyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora dianchora* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 2033–2035.
- [35] Braid M, Kokotailo G T, Landis P S, et al. Synthesis and structure of a novel macrocyclic polydisulfide [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 6160–6162.
- [36] Sobik P, Grunenberg J, Brööröczy K, et al. Identification, synthesis, and conformation of tri- and tetrahydropyranes from marine bacteria [J]. *J Org Chem*, 2007, 72: 3776–3782.
- [37] Davidson B S, Molinski T F, Barrows L P, et al. Varacin: a novel benzopentathiepin from *Lissoclinum vareau* that is cytotoxic toward a human colon tumor [J]. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 4709–4710.
- [38] Sun Y Q, Guo Y W. Gymnorhizol, an unusual macrocyclic polydisulfide from the Chinese mangrove *Bruguiera gymnor-*

- rhiza [J] *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 5533-5535
- [39] Ji N Y, Li X M, Li K, *et al* Laurendecumallenes A-B and laurendecumenynes A-B, halogenated nonterpenoid C15-acetogenins from the marine red alga *Laurencia decumbens* [J] *J Nat Prod*, 2007, 70: 1499-1502
- [40] Dai J, Liu Y, Zhou Y D, *et al* Hypoxia-selective antitumor agents: Norsesesterterpene 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
- [41] Pettit G R, Herald C L, Hogan F I *Biosynthetic Products for Anticancer Drug Design and Treatment: Bryostatins, in Anticancer Drug Development* [M] San Diego: Academic Press, 2002
- [42] Mutter R, Wills M I Chemistry and clinical biology of the bryostatins [J] *Bioorg Med Chem*, 2000, 8: 1841-1860
- [43] Rinehart R L Antitumor compounds from tunicates [J] *Med Res Rev*, 2000, 20(1): 1-27
- [44] Corey E J, Gin D Y, Kania R S Enantioselective total synthesis of Ecteinascidin-743 [J] *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 9202-9203
- [45] Cuevas C, Francesch A I Development of Yondelis (trabectedin, ET-743) I A semisynthetic process solves the supply problem [J] *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 322-337
- [46] Mooberry S L, Tien G, Hernandez A H, *et al* Laulimalide and isolatulimalide, new paclitaxel-like microtubule stabilizing agents [J] *Cancer Res*, 1999, 59: 653-660
- [47] West L Y, Northcote P T, Battershill C N Peloruside A: A potent cytotoxic macrolide isolated from the New Zealand marine sponge *Mycaela sp* [J] *J Org Chem*, 2000, 65: 445-449
- [48] 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
- [49] Yotsu-Yamashita M, Haddock R L, Yasumoto T Polycavernoside A: a novel glycosideic macrolide from the red alga *Polycavernosa tsudai* (*Gracilaria edulis*) [J] *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 1147-1148
- [50] Yotsu-Yamashita M, Abe K, Seki T, *et al* Polycavernoside C and C2, the new analogs of the human lethal toxin polycavernoside A, from the red alga, *Gracilaria edulis* [J] *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 2255-2259
- [51] Kobayashi J, Ishibashi M Bioactive metabolites of symbiotic marine microorganisms [J] *Chem Rev*, 1993, 93: 1753-1769
- [52] Kobayashi J, Ishibashi M Amphidinolides: Unique macrolides from marine dinoflagellates [J] *Heterocycles*, 1997, 44: 543-572
- [53] Kobayashi J, Shimbo K, Kubota T, *et al* Bioactive macrolides and polyketides from marine dinoflagellates [J] *Pure Appl Chem*, 2003, 75: 337-342
- [54] Kobayashi J, Tsuda M Amphidinolides, bioactive macrolides from symbiotic marine dinoflagellates [J] *Nat Prod Rep*, 2004, 31: 77-93
- [55] Kobayashi J Amphidinolides and its related macrolides from marine dinoflagellates [J] *J Antibiot*, 2008, 61(5): 271-284
- [56] 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
- [57] 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
- [58] Shindo M Total synthesis of marine macrolides [J] *Top Heterocycl Chem*, 2006, 5: 179-254
- [59] Lin Y Y, Risk M, Ray S M, *et al* Isolation and structure of brevetoxin B from the red tide dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (*Cymnodinium breve*) [J] *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 6773-6775
- [60] Pawlak J, Tempesta M S, Golik J, *et al* Structure of brevetoxin A as constructed from NMR and mass spectral data [J] *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 1144-1150
- [61] Scheuer P J Ciguatoxin and its off-shoots: chance encounter en route to a molecular structure [J] *Tetrahedron*, 1994, 50(1): 3-18
- [62] Murata M, Legrand A M, Ishibashi Y, *et al* Structures of ciguatoxin and its congener [J] *J Am Chem Soc*, 1989, 111(24): 8929-8932
- [63] Nicholson G M, Lewis R J Ciguatoxins: Cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function [J] *Mar Drugs*, 2006, 4: 82-118
- [64] Yasumoto T Chemistry, etiology, and food chain dynamics of marine toxins [J] *Proc Japan Acad Ser B*, 2005, 81: 43-51
- [65] Murata M, Masanori K, Lee J S, *et al* Isolation and structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning [J] *Tetrahedron Lett*, 1987, 28: 5869-5872
- [66] Paz B, Daranas A H, Norte M, *et al* Yessotoxins, a group of marine polyether toxins: an overview [J] *Mar Drugs*, 2008, 6: 73-102
- [67] Bowden B F Yessotoxins-polycyclic ethers from dinoflagellates: relationships to diarrhetic shellfish toxins [J] *Toxin Rev*, 2006, 25: 137-157
- [68] Kishi Y Palytoxin: an inexhaustible source of inspiration—personal perspective [J] *Tetrahedron*, 2002, 58(21): 6239-6258
- [69] Moore R E, Bartolini G I Structure of palytoxin [J] *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2491-2494
- [70] Uemura D, Hirata Y, Iwahita T, *et al* Studies on palytoxins [J] *Tetrahedron*, 1985, 41: 1007-1017
- [71] Kishi Y Palytoxin: an inexhaustible source of inspiration—personal perspective [J] *Tetrahedron*, 2002, 58: 6239-6258
- [72] Nagai H, Murata M, Torigoe K, *et al* Gambieric acids: new potent antifungal substances with unprecedented polyether structures from a marine dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* [J] *J Org Chem*, 1992, 57: 5448-5453
- [73] Nagai H, Torigoe K, Satake M, *et al* Gambieric acids: Unprecedented potent antifungal substances isolated from cultures of a marine dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* [J] *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 1102-1103
- [74] Ghironi 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
- [75] Pettit G R, Cichacz Z A, Gao F, *et al* Antineoplastic agents 2571 Isolation and structure of spongistatin I [J] *J Org Chem*, 1993, 58: 1302-1304
- [76] Fusetani N, Shinoda K, Matsunaga S Bioactive marine metabolites 481 Cinachyrolide A: a potent cytotoxic macrolide possessing two spiro ketals from marine sponge *Cinachyra sp* [J] *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 3977-3981
- [77] Kobayashi M, Aoki S, Sakai H, *et al* Altohyrtin A, a potent antitumor macrolide from the Okinawan marine sponge *Hyrtiosaltum* [J] *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 2795-2798
- [78] Jrg Pietruszka Spongistatins, cynachyrolides, or altohyrtins? marine macrolides in cancer therapy [J] *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2629-2636
- [79] Uckun F M, Mao C, Jan S T, *et al* Spongistatins as tubulin targeting agents [J] *Curr Pharm Des*, 2001, 7: 1291-1296
- [80] Uemura D, Takahashi K, Yamamoto T Norhalichondrin A: an antitumor polyether macrolide from a marine sponge [J] *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 4796-4798
- [81] Litaudon M, Hart J B, Blunt J W, *et al* Isohomohalichon-

- drin B, a new antitumour polyether macrolide from the New Zealand deep water sponge *Lissodendorys* sp. [J] *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9435-9438
- [82] 黄 歆, 杨尚金 1 与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究进展 [J] *现代药物与临床*, 2010, 25(1): 1-5
- [83] McMahon T, Silke J. Winter toxicity of unknown aetiology in mussels [J] *Harmful Algae News*, 1996, 14: 2
- [84] Satake M, Ofuji K, Naoki H, *et al*. Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels, *Mytilus edulis* [J] *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 9967-9968
- [85] Amzil Z, Sibat M, Royer F, *et al*. First report on azaspiracid and yessotoxin groups detection in French shellfish [J] *Toxicon*, 2008, 52: 39-48
- [86] James K J, Sierra M D, Lehane M, *et al*. Detection of five new hydroxyl analogues of azaspiracids in shellfish using multiple tandem mass spectrometry [J] *Toxicon*, 2003, 41: 277-283
- [87] Ofuji K, Satake M, McMahon T, *et al*. Two analogs of azaspiracid isolated from mussels, *Mytilus edulis*, involved in human intoxication in Ireland [J] *Nat Toxins*, 1999, 7: 99-102
- [88] Ito E, Satake M, Ofuji K, *et al*. Multiple organ damage caused by a new toxin azaspiracid, isolated from mussels produced in Ireland [J] *Toxicon*, 2000, 38: 917-930
- [89] Campas M, Prieto-Simon B, Marty J L. Biosensors to detect marine toxins: Assessing seafood safety [J] *Talanta*, 2007, 72: 884-895
- [90] Kulagina N V, Twiner M J, Hess P, *et al*. Azaspiracid-1 inhibits bioelectrical activity of spinal cord neuronal networks [J] *Toxicon*, 2006, 47: 766-773
- [91] Yasumoto T, Murada M, Oshima Y, *et al*. Diarrhetic shellfish toxins [J] *Tetrahedron*, 1985, 41: 1019-1025
- [92] Cruz P G, Daranas A H, Fernandez J J, *et al*. 19-Epikadaic acid, a novel protein phosphatase inhibitor with enhanced selectivity [J] *Org Lett*, 2007, 9: 3045-3048
- [93] Briiton R, Roberge M, Brown C, *et al*. New okadaic acid analogues from the marine sponge *Merrittium axeat* and their effect on mitosis [J] *J Nat Prod*, 2003, 66: 838-843
- [94] Suarez-Gomez B, Souto M L, Norte M, *et al*. Isolation and structural determination of DTX-6, a new okadaic acid derivative [J] *J Nat Prod*, 2001, 64: 1363-1364
- [95] Tachibanat K, Scheuer P, Tsukitani Y, *et al*. Okadaic Acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Haliclondria* [J] *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2469-2471
- [96] Fernandez J J, Suarez-Gomez B, Souto M L, *et al*. Identification of new okadaic acid derivatives from laboratory cultures of *Prorocentrum lima* [J] *J Nat Prod*, 2003, 66: 1294-1296
- [97] Cruz P G, Daranas A H, Fernandez J J, *et al*. DTX-5c, a new OA sulphate ester derivative from cultures of *Prorocentrum belizeanum* [J] *Toxicon*, 2006, 47: 920-924
- [98] Kita M, Uemura D. Bioactive heterocyclic alkaloids of marine origin [J] *Top Heterocycl Chem*, 2006, 6: 157-179
- [99] Chou T, Kamo O, Uemura D. Relative stereochemistry of pinnatoxin A, a potent shellfish poison from *Pinna muricata* [J] *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 4023-4026
- [100] Chou T, Haino T, Kuramoto M, *et al*. Isolation and structure of pinnatoxin D, a new shellfish poison from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J] *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 4027-4030
- [101] Takada N, Umemura N, Suenaga K, *et al*. Pinnatoxins B and C, the most toxic components in the pinnatoxin series from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J] *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 3491-3494
- [102] Falk M, Burton I W, Hu T, *et al*. Assignment of the relative stereochemistry of the spirolides, macrocyclic toxins isolated from shellfish and from the cultured dinoflagellate *Alexandrium ostenfeldii* [J] *Tetrahedron*, 2001, 57: 8659-8665
- [103] Gill S, Murphy M, Clausen J, *et al*. Neural injury biomarkers of novel shellfish toxins, spirolides: a pilot study using immunochemical and transcriptional analysis [J] *Neurotoxicology*, 2003, 24: 593-604
- [104] Molgo J, Girard E, Benoit E. Cyclic imines: an insight into this emerging group of bioactive marine toxins [J] *Phycotoxins*, 2007, 319-335
- [105] Takada N, Umemura N, Suenaga K, *et al*. Structural determination of pteriatoxins A, B and C, extremely potent toxins from the bivalve *Pteria penguin* [J] *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 3495-3497
- [106] Vera M D, Joullie M M. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research [J] *Med Res Rev*, 2002, 22: 102-145
- [107] Pettit G R, Kamano Y, Dufresne C, *et al*. Isolation and structure of the cytostatic linear depsipeptide dolastatin 15 [J] *J Org Chem*, 1989, 54: 6005-6006
- [108] Sone H, Shibata T, Fujita T, *et al*. Dolastatin H and isodolastatin H, potent cytotoxic peptides from the sea hare *Dolabella auricularia*: isolation, stereo structures, and synthesis [J] *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 1874-1880
- [109] Marks R S, Graham D L, Sloan J A, *et al*. A Phase Study of the dolastatin 15 analogue LU 103793 in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J] *Am J Clin Oncol*, 2003, 26(3): 336-337
- [110] Poncet J. The dolastatins, a family of promising antineoplastic agents [J] *Curr Pharm Des*, 1999, 5: 139-162
- [111] Hamann M T, Scheuer P J, Kahalalide F. A bioactive depsipeptide from the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens* and the green alga *Bryopsis* sp. [J] *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 5825-5826
- [112] Hamann M T, Otto C S, Scheuer P J. Kahalalides: bioactive peptides from a marine mollusk *Elysia rufescens* and its algal diet *Bryopsis* sp. [J] *J Org Chem*, 1996, 61: 6594-6600
- [113] Han C G, Shi X J, Sakagami Y, *et al*. Prostaglandins from a zoanthid: pacitaxel like neurite-degenerating and microtubule-stabilizing activities [J] *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70: 706-711
- [114] Iwashima M, Terada I, Okamoto K, *et al*. Tricyclocavulone and clavubicyclone, novel prostanoid-related marine oxylipins, isolated from the Okinawan soft coral *Clavularia viridis* [J] *J Org Chem*, 2002, 67(9): 2977-2981
- [115] Shen Y C, Cheng Y B, Lin Y H, *et al*. New prostanoids with cytotoxic activity from Taiwanese octocoral *Clavularia viridis* [J] *J Nat Prod*, 2004, 67: 542-546
- [116] Noguchi T, Arakawa O. Tetrodotoxin distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication [J] *Mar Drugs*, 2008, 6: 220-242
- [117] Ngy L, Tada K, Yu C F, *et al*. Occurrence of paralytic shellfish toxins in Cambodian Mekong pufferfish *Tetraodon turgidus*: selective toxin accumulation in the skin [J] *Toxicon*, 2008, 51: 280-288
- [118] Llewellyn L E. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors [J] *Nat Prod Rep*, 2006, 23: 200-221
- [119] Acersano C D, Walter J A, Burton I W, *et al*. Isolation and structure elucidation of new and unusual saxitoxin analogues from mussels [J] *J Nat Prod*, 2008, 71: 1518-1523
- [120] Shimizu Y. In *Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection* [M]. New York: Marcel Dekker Inc., 2000
- [121] Gerwick W H, Proteau P J, Nagle D G, *et al*. Structure of curacin A, a novel antimitotic, antiproliferative and brine shrimp toxic natural product from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* [J] *J Org Chem*, 1994, 59: 1243-1245
- [122] Wipf P, Reeves J T, Day B W. Chemistry and biology of curacin A [J] *Curr Pharm Design*, 2004, 10: 1417-1437
- [123] Jaimovich E, Mattei C, Liberona J L, *et al*. Xestospongins

- B, a competitive inhibitor of IP₃-mediated Ca²⁺ signalling in cultured rat myotubes, isolated myonuclei, and neuroblastoma (NG 108-15) cells [J] *FEBS Lett*, 2005, 579: 2051-2057
- [124] Pai V J, Fenical W I Bromide ether from red algae *Laurencia obtusa* [J] *Science*, 1983, 221: 747-749
- [125] Charles S V, Motonari D, Minoru S, *et al* Antibacterial halogenated metabolites from the Malaysian *Laurencia* species [J] *Phytochemistry*, 2003, 58: 291-297
- [126] Francisco M E Y, Erickson K L Mæilihydrin, a cytotoxic chamigrene dibromohydrin from a Philippine *Laurencia* species [J] *J Nat Prod*, 2001, 64: 790-791
- [127] Shin J, Fenical W I Fuscoides A-D: anti-inflammatory diterpenoid glycosides of new structural classes from the caribbean gorgonian *Eunicea fusca* [J] *J Org Chem*, 1991, 56: 3153-3158
- [128] Rodriguez I I, Shi Y P, Garca O J, *et al* New pseudopterosin and secopseudopterosin diterpene glycosides from two Colombian isolated of *Pseudopterogorgia elisabethae* and their diverse biological activities [J] *J Nat Prod*, 2004, 67: 1672-1680
- [129] Lindel T, Jensen P R, Fenical W, *et al* Eleutherobin, a new cytotoxin that mimics paclitaxel (taxol) by stabilizing microtubules [J] *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8744-8745
- [130] MacMillan J B, Molinski T F Majusculic acid, a brominated cyclopropyl fatty acid from a marine cyanobacterial mat assemblage [J] *J Nat Prod*, 2005, 68: 604-606
- [131] Kubanek J, Prusak A C, Snell T W, *et al* Bromophycolides G-I from the Fijian red alga *Callophycus serratus* [J] *J Nat Prod*, 2006, 69: 731-735
- [132] Stierle D B, Carte B, Faulkner D J, *et al* The asbestins, a novel class of diterpenes from the gorgonian *Briareum asbestinum* [J] *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5088-5092
- [133] Sheu J, Sung P, Cheng M, *et al* Novel cytotoxic diterpenes, excavatolides A-E, isolated from the Formosan Gorgonian *Briareum excavatum* [J] *J Nat Prod*, 1998, 61: 602-608
- [134] Newman D J, Cragg G M Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials [J] *J Nat Prod*, 2004, 67(8): 1216-1238
- [135] Halai R, Craik D J Conotoxins: natural product drug leads [J] *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 526-536
- [136] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al* Drug development from marine natural products [J] *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 69-85
- [137] Glaser K B, Mayer A M S A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality [J] *Biochemical Pharmacol*, 2009, 78: 440-448
- [138] 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
- [139] Haefner H Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates [J] *DDT Bull*, 2003, 8(12): 536-544
- [140] Peng J G, Shen X Y, Sayed K E, *et al* Marine natural products as prototype agrochemical agents [J] *J Agric Food Chem*, 2003, 51(8): 2246-2252
- [141] Tan L T Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery [J] *Phytochemistry*, 2007, 68: 954-979
- [142] Blundin G Biologically active compounds from marine organisms [J] *Phytother Res*, 2001, 15: 89-94
- [143] Hill R A Marine natural products [J] *Annu Rep Prog Chem, Sec B*, 2004, 100: 169-189
- [144] Joulle M M, Vera M D Natural products as probes of cell biology 20 years of didemnin research [J] *Med Res Rev*, 2002, 22(2): 102-145
- [145] El-Sayed K A, Dunbar D C, Perry T L, *et al* Marine natural products as prototype insecticidal agents [J] *J Agric Food Chem*, 1997, 45: 2735-2739
- [146] Elyakov G B, Stonik V A Marine bioorganic chemistry as the base of marine biotechnology [J] *Russ Chem Bull Int Ed*, 2003, 52: 1-19

第三届中国医药现代化国际科技大会学术征文通知

第三届中国医药现代化国际科技大会将于 2010 年 11 月 25) 26 日在四川成都召开。现将有关征文等项通知如下:

1. 征文内容

分会一 中医药创新与发展政府论坛: 围绕中医药多边国际合作、标准化建设等征文。

投稿邮箱: icetcm[CD# * 2]1@163.com

分会二 中医药学的现代理念与基础理论研究: 围绕中医药现代理念、基础理论及作用机制等征文。

投稿邮箱: icetcm3rd@163.com

分会三 中医药防治慢性疾病与疗效评价研究: 围绕慢性疾病中医药诊疗方案、疗效评价等征文。

投稿邮箱: icetcm2010clinic@126.com

分会四 中医药防治重大传染病的研究: 围绕重大传染病中医药诊疗方案、疗效评价等征文。

投稿邮箱: hui931222@sina.com

分会五 中药资源的可持续开发和保护: 围绕中药资源保护、中药材规范化种植、质量标准等征文。

投稿邮箱: liu[CD# * 2]xianwu@yahoo.com.cn

分会六 中药创新与产业发展: 围绕中药新药研究开发、关键共性技术及产业发展等征文。

投稿邮箱: tcm028@126.com

分会七 民族医药发展与创新: 围绕民族医药的保护、传承与发展等征文。

投稿邮箱: gujiancd@163.com

详细征文要求及更多会议信息请关注大会网站(<http://www.icetcm.org>)。

2. 联系人: 彭腾 学术委员会办公室(成都中医药大学科技处)

Tel: 86-28-61800101, 13880376673 E-mail: kjchjz@163.com