

# 海洋天然产物研究现状与展望

曾陇梅\*

**【摘要】** 海洋天然产物是目前天然产物化学中最活跃的研究领域之一,近年来,从海洋生物中分离到许多化学结构和生理活性令人瞩目的新化合物。本文简述了这一领域的进展与展望。

人类对陆地天然产物的研究已有两百年历史。海洋天然产物化学是人们对陆地天然产物研究的延伸。虽然人们很早以前便懂得利用某些海洋生物及其制品来治病,但从60年代后才开始对海洋天然产物做深入研究。1964年河豚毒素结构测定成功,以及1969年首次从加勒比海的柳珊瑚(*Plexaura homomalla*)中发现高含量的前列腺素15R-PGA<sub>2</sub>,引起了有机化学家和药物化学家的极大兴趣。70年代以后,国际上迅速地形成了研究海洋天然产物的热潮。20年来,从海洋生物中获得了许多化学结构和生理活性上令人瞩目的新化合物,重要的发现至今仍层出不穷,海洋天然产物化学已成为目前天然产物化学中最活跃的研究领域之一。

## 一、海洋天然产物研究的重要成果

### 1. 毒素

**河豚毒素(Tetradotoxin, TTX)** TTX存在于若干种鲀鱼的卵巢中,具有强烈的神经毒性,半致死剂量为8微克/公斤,是最早受到重视的海洋生物毒素,但其化学结构直至1964年才被确定。TTX具有很强的局部麻醉作用,麻醉效果比普鲁卡因强4000倍。小剂量的TTX在临床上用于松弛肌肉痉挛和减轻晚期癌患病人的痛苦。更有意义的是其作用机理与陆地生物毒素有显著不同,它能阻止钠离子通过细胞膜,抑制神经冲动的传导。因此,TTX是目前药理研究的重要工具药。

**海藻毒素** 首先被发现的石房蛤毒素(Saxitoxin, STX)或称双鞭毛藻毒素(Dinoflagellatoxin)来源于引起赤潮的双鞭毛藻。STX是继TTX之后所得到的另一种毒素,两者都是神经毒素,分子中都含有胍基。STX的半致死剂量为5—10微克/公斤。其麻醉作用与TTX相似。近年来,从美国佛罗里达沿海引起赤潮的短裸甲藻(*Gymnodinium brevis* Davis)中分离到三种结构类型不同于STX的毒素Brevetoxin(BTX),其物理性质及生理作用也与STX相反,它是脂溶性物质,能活化钠离子通道。

**西加毒素(Ciguatoxin)** 西加毒素存在于许多鱼类及某些无脊椎动物中。它所引起的中毒症遍及热带和亚热带地区,因此受到普遍重视。现已查明,剧毒的岗比甲藻是西加毒素的唯一生源前体。西加毒素中毒是这种生源前体在食物链中富集后被食用所致,即人畜<sup>食虫</sup>礁鱼类<sup>吞食</sup>剧毒岗比甲藻。西加毒素的毒性很强,半致死剂量为0.45微克/公斤,分子量为1112,可能的分子式是C<sub>53</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>24</sub>,化学结构仍在研究中。它的主要生理功能是增加膜兴奋

\* 中山大学化学系

时的钠渗透,所产生的极化作用能被河豚毒素和细胞外钙离子阻滞,因此,可认为西加毒素能颞颥河豚毒素。反之,河豚毒素可为西加毒素的解毒剂。

**沙海葵毒素 (Palytoxin, PTX)** 1971年, Moore等报道从 *P. toxica* 中分离到沙海葵毒素,其毒性远远超过河豚毒素和海藻毒素,鼠腹腔注射的半致死剂量为 0.4 微克/公斤。PTX 具有多种生理活性,是目前最强的冠状动脉收缩剂,比血管紧张素 II 的活性强 100 倍以上。此外,它还具有强抗肿瘤活性,用量在 84 微克/公斤时便能 100% 抑制艾氏腹水瘤。PTX 不是多糖或多肽,而是 Polyketide。除天然大分子化合物外,它是分子最大,结构最复杂而且毒性最大的有机化合物。PTX 未能获得单晶进行 x-衍射分析,其化学结构完全借助化学降解、核磁共振及质谱等方法测定,经过 10 年努力,才于 1981 年解决。这项成果被誉为 80 年代天然产物化学的重大成就。

## 2. 抗肿瘤活性物质

美国国家肿瘤研究所每年筛选 3 万种以上的抗肿瘤药物,来自海洋生物的占 5%,其中发现有抗肿瘤活性的约占 1%,可见从海洋生物中寻找抗肿瘤药物的潜力很大。临床用于治疗白血病的阿拉伯糖胞甙 (D-arabinosyl cytosine) 便是以海绵中分离到的海绵尿核甙 (Spongouridine) 为结构模式研制出来的药物。

近年,从海洋生物中分离到不少有抗癌活性的物质,例如,从软海绵 *Pandaros acanthifolium* 中分离到的 *Acanthifolicin* 具有很强的毒性,它对 P-388 和 L-1210 细胞的半有效剂量依次为  $2.8 \times 10^{-4}$  和  $3.9 \times 10^{-3}$  微克/毫升。新近, Uemura 及 Yasamuda 等分别从海绵 *Halichondria okadai* Kadota 分离到强抗癌活性的 *Norhalichondrin-A* 和 *B*, 这些都是具有特殊结构的聚醚类化合物。新近从海绵中分离到一系列结构特殊的大环内酯对细胞也有很强的毒性。从海绵 *Coospongia scalaris* 还发现一种二倍半萜醛 *Deacetyl scalarial*, 它对 L-1210 白细胞亦有很强的毒性,半抑制剂量为 0.38 微克/毫升。

1980年,爱尔兰等首先报道从海鞘中分离到具有强抗癌活性的五种环肽,其中活性最强的是 *Ulithiacyclamide*, 它对 L-1210 白血病细胞的半抑制剂量为 0.35 微克/升。其后, Reinehart 又从另一种海鞘中分离到 *Didemine A, B* 及 *C* 三种环肽,它们对 RNA 病毒和 DNA 病毒的增殖有抑制作用,对白血病细胞和  $B_{16}$  黑色素瘤细胞有显著毒性。三者中以 *Didemine B* 的活性最强,它对 L-1210 细胞的半抑制量仅为 0.001 微克/毫升。对感染 P-388 白血病和黑色素瘤的小白鼠可延长生命,效果分别为 199% 和 160%, 目前正在临床进行试验。Hamamoto 也从澳大利亚采集到的一种未定名的海鞘中分离到一个新的环肽 *Ascidacyclamide*, 它对多瘤病毒感染的 PV<sub>4</sub> 培养细胞有很强的毒性,浓度在 10 微克/毫升时,抑制率达 100%。

除海鞘外, Pettit 从印度洋海兔 *Dolabella* 中分离到 9 种具有抗肿瘤作用的环肽 *Dolastatin 1-9*。其中以 *Dolastatin-1* 的活性最强,对  $B_{16}$  黑色素瘤的治疗剂量仅为 11 微克/公斤,是目前已知的活性最强的抗肿瘤物质。

从海藻中也分离到不少抗癌活性物质,去溴海兔毒素 (*Debromoplysiatoxin*) 及其类似物 *Oscilatoxin* 是较早发现的抗 P-388 白血病的化合物。鞘丝藻毒素 (*Lyngbyatoxin-A*) 也有类似的生理作用。最近的重要发现之一是从凹顶藻 *Laurencia obtusa* 中分离到一种含多氧杂环的新型碳架的三萜,它对 P-388 细胞株有很强毒性,半抑制剂量为 0.3 纳克/毫升。

从其他海洋生物,如珊瑚、被囊及裸鳃等动物中都分离到强抗癌活性的物质。例如,新近从八放珊瑚 *Teleostea riise* 中分离到的 Punaglandin, 有显著的抑制 L-1210 白细胞增殖作用, 半抑制剂量为 0.02 微克/毫升; 从被囊动物 *Eudistona divaceum* 分离到的 Eudistomin-C 和 E, 对 HSV-1 病毒有极强抑制作用; 从裸鳃 *Hexabranhus sanguineus* 的卵中获得一种罕见的含三个吡啶环的大环内酯 Ulapualide-A 及 B 等, 也具有很强的抑制 L-1210 白细胞作用, 半抑制剂量为 0.01—0.03 微克/毫升。

### 3. 前列腺素

前列腺素由于具有极显著的生理活性和广谱药理作用而受重视。前列腺素主要是从哺乳动物体内取得, 由于含量低, 合成困难, 限制了应用。1969 年 Weinheimer 报道, 从加勒比海柳珊瑚 *Plexaura homomalla* 分离到高含量 (1.8%) 的前列腺素 15R-PGA<sub>2</sub>。不久, 又从同属的柳珊瑚 *P. homomalla* var. (S) 中分离到 15S-PGA<sub>2</sub> (1.4%), 后者与来源于哺乳动物的构型及生理活性完全相同, 这是令人十分兴奋的重大发现。

其后, 又陆续从柳珊瑚 *Euplexaura erecta* 及日本近海的软珊瑚 *Lobophyton depressum* 中分离到 PGF<sub>22</sub>, 从软珊瑚 *Clavularia viridis* 也分离到七种具有前列腺素碳架的类似物。近年的一个重要发现是从海藻江蓠 *Gracilaria verrucosa* 及 *G. chorda* 分离到前列腺素 PGE<sub>2</sub> 及 PGA<sub>2</sub>。因为江蓠可以人工繁殖, 给这一发现带来开发前景。

### 4. 农药

沙蚕毒素是从海洋生物异足索沙蚕及马陆中分离出的杀虫有效成分。继沙蚕毒素的结构阐明之后, 日本武田药厂合成了许多沙蚕毒素类似物, 并进行了构效关系的研究, 发现了结构更简单, 而且能有效地药杀鳞翅目幼虫的化合物巴丹 (Padon)。巴丹在日本已广泛应用, 并大量出口, 这是海洋生物活性物质研究与应用相结合的成功例子之一。10 多年来, 美国圣地亚哥加州大学海洋研究所的 W. Fenical 教授一直致力于从海藻中分离有杀虫或杀菌作用的农药研究, 获得不少有应用前景的成果。

### 5. 对有机化学发展的促进

有机化学是在天然产物研究的基础上发展起来的。近 20 年来, 从海洋生物中发现许多结构特异的新化合物, 其中尤以萜类化合物的新发现最为突出。例如, 10 年间仅从凹顶藻属即得到 26 种类型碳架共 400 多种新的萜类。二倍半萜是萜类中最新的成员, 1965 年 D. Arigoni 首次报道第一个二倍半萜 Gascardic acid 的结构。近 10 多年间, 仅从海绵中便分离到将近 150 个新的二倍半萜, 占目前已知二倍半萜的三分之二以上。胡萝卜素是经典的四萜化合物, 已发现有 100 多年, 然而在自然界中从未发现过非胡萝卜素类型的碳骨架的四萜化合物。1985 年, 中山大学苏镜娉等<sup>[1, 2]</sup>首次从软珊瑚中分离到两个具有双十四元环碳架的新型四萜, 打破了胡萝卜素碳骨架统治的历史。海洋天然产物研究对甾醇化学发展也有很大促进, 1972—1976 年仅 4 年间, 从海洋生物中获得甾醇的种类是过去所有甾醇总和的二倍。1983 年, 仅从一种海绵中便分离到 24 种新甾醇。事实上, 常常在一种海绵生物体内便含有 50 种左右的甾醇, 它们的结构非常相似, 含量又甚微。为此, D. Jerrassi 将各种经典的、近代的分离方法与色谱-质谱联用等方法结合运用, 解决了海绵中的甾醇分离鉴定问题。迄今, 从海洋生物中已分离到了各种类型支链的甾醇, 为探讨甾醇的生源提供了充分的依据。除上述两大类化合物外, 从海洋生物中还发现不少生物碱、肽类、大环内酯及聚醚类等复杂的化合物, 大大

地促进了结构测定与有机合成的方法学发展,其中沙海葵毒素的全合成被认为是80年代有机合成的顶峰。

## 二、我国海洋天然产物研究近况

我国海洋天然产物研究工作基本上是在70年代末才开始的。10多年来,在这一领域的研究工作不断向广度和深度发展,取得了一系列成果,其中不少工作达到国际水平。

### 1. 发现了一批具有生理活性的新化合物

在海洋生物的次生代谢物质研究中,中山大学<sup>[3]</sup>等较系统地研究了我国南海的软珊瑚、柳珊瑚以及某些海绵、藻类等生物中的次生代谢物质,发现了一系列的倍半萜、二萜、四萜、甾醇、神经酰胺及其他类型的新化合物,其中不少具有明显生理活性。例如,从软珊瑚 *Sarcophyton tortuosum* 分离到的扭曲肉苕甲酯,不仅是一个具有新颖独特碳架的四萜化合物,而且有细胞毒性和显著的收缩子宫的活性,这项成果受到国内外同行的重视。从柳珊瑚 *Gorgonian suberogogia* sp. 中分离到的柳珊瑚酸是具有显著抗神经毒活性的二萜酸。另外,从软珊瑚中分离到7-羟基-8-甲氧基-4(1H)喹啉酮则有显著的心血管生理活性<sup>[4]</sup>,很有希望成为有临床价值的心血管疾病药。对柳珊瑚酸和7-羟基-8-甲氧基-4(1H)喹啉酮都进行了部分合成及构效关系的研究,取得了有价值的成果。新近,又从海绵中分离到5个二倍半萜,对二倍半萜化学作出了贡献。上述成果达到国际水平。

### 2. 研制了一批获准生产的产品<sup>[5]</sup>

**河豚毒素(TTX)** 已由军事医学科学院、药物化学研究所与河北水产研究所于1982年研制成功。现在产品已远销西欧、北美等地。我国研制 TTX 的成功,结束了日本三共公司独家垄断国际市场的局面。目前 TTX 主要作为神经生物学、生理及药理学的重要试剂。

**鲎试剂** 于1982年通过鉴定,现已由厦门及广西北海等地生产。鲎试剂用于热源测定,具有操作简便、灵敏度高、特异性好及反应快等特点,已广泛用于临床及药物检验。

**珍珠精母注射液** 是由珍珠贝生殖巢的提取液制成的一种治疗子宫出血的制剂,其有效成分经中山大学研究清楚,主要是牛磺酸。

**藻酸丙酯硫酸酯钠(PSS)** 是一种半合成药物,临床试验证明对缺血性心、脑血管疾病及高血粘度综合症的防治具有显著效果。主要由青岛海洋大学、青岛医学院及青岛第三制药厂联合研制成功,1985年通过鉴定。

**藻酸丙二酸** 由青岛海洋化工厂研制成功,1985年通过鉴定,是良好的水包油型乳化剂,对油脂有较强的乳化性能,是乳白鱼肝油及蜂王浆制剂的良好乳化剂。

**人造皮肤** 由青岛海洋大学研制成功,是一种以脱乙酰甲壳素为主要原料制成的复合材料。这种人造皮肤对组织不引起异物反应,能在体内慢慢溶解吸收,有促进伤口愈合作用。该产品获第37届布鲁塞尔尤里卡世界发明博览会金质奖。

**海星胶代血浆** 是含多种氨基酸的血浆代用品,临床用于抗休克,总有效率94.4%。胶凝点低,适于寒冷地区应用,是一种性质稳定的新型血浆代用品。由解放军海军401,404医院研制成功,1984年通过鉴定。

**刺参多糖** 由天津药物研究所研制成功,1984年通过鉴定。这种注射液有增强机体免疫的功能,对肿瘤有明显的抑制生长作用,且有抗肿瘤向肺转移的作用。

上述成果说明,10年来我国在海洋天然产物的基础研究和应用研究方面都有较大的发展。但与国际上的研究情况相比,差距仍然是较大的。

### 三、对海洋天然产物研究的展望

海洋天然产物化学研究,不仅对于发现新型药物,而且对于农药、食品以及有机化学、生物学、药理学的发展都有很大的促进。海洋生物为了适应在海洋中生存,其自身会产生一些具有特殊功能的次生代谢产物。例如,膝壶贻贝、珊瑚等能在水中分泌出一种粘着物使自身固附在礁石上,海绵和软珊瑚等能产生一种化学防御物,防止其他生物体粘着在它们身上,海鞘能从海水中富集钒,许多海洋生物自身能发光等等,研究清楚这些成分的化学结构,对于研制具有特殊功能的新型材料有重要意义。海洋占地球表面积71%,80%的动物生活在海洋,海洋生物未知的还很多,已被研究的是非常有限的,所以,开展这一领域的研究有着广阔的前景。

我国在开展海洋天然产物研究方面有很多有利条件。我国海域辽阔,海洋生物资源丰富,在海洋生物学方面研究也有较好的基础。我国海洋天然产物的研究起步不算太晚,1978年全国科学大会上确定了开展这一领域的研究,其后又创办了《海洋药物》杂志(现改名为《中国海洋药物》)。中山大学,青岛海洋大学,山东海洋药物研究所等单位都于70年代后期相继开展了这方面研究,取得不少成果。相信,在国家的支持下,研究工作尽可能采用先进技术与手段,密切化学、海洋生物学及药理学等方面的跨学科协作,加强国内和国际间的学术交流与合作,我国海洋天然产物研究必能赶上世界先进水平。

### 参 考 文 献

- [1] Su Jingyu, Long Kanghou, Pang Tangsheng, He Cunheng, Clardy, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 177.
- [2] 苏镜娱,龙康侯,彭唐生,曾陇梅,郑启泰,林秀云,中国科学, B 辑, 1988, (1), 8.
- [3] 曾陇梅,有机化学, 1989, 9, 402.
- [4] 龙康侯,鞠昭年,林永成,许实波,谢琪璇,谢瑞文,中山大学学报, 1984, 4, 85.
- [5] 关美君,丁源,中国海洋药物, 1989, 1, 25.

## RECENT DEVELOPMENTS AND PERSPECTIVES ON THE RESEARCH OF MARINE NATURAL PRODUCTS

Zeng Longmei

(Zhongshan University)

### Abstract

Marine natural products chemistry is one of the most active research fields of natural products chemistry. In recent years, a great deal of new compounds with unusual and interesting chemical structures and significant biological activities were found from various marine organisms. The present article describes recent progress and perspectives in this field.