

# 海绵抗肿瘤活性成分研究进展\*

王焕南 孙一甲 综述 张震<sup>△</sup> 审校

(济宁医学院药学院,日照 276826)

**摘要** 海绵在其长期进化过程中形成了特殊的代谢过程,产生了许多结构新颖和生物活性显著的次级代谢产物,这些次级代谢产物已成为开发海洋药物或先导化合物的重要来源。本文主要从近几年来研究者对海洋不同海绵属来源的生物碱类、萜类、大环内酯类等化合物进行综述,介绍了其化学结构和抗肿瘤活性,为海洋天然产物的开发提供一定参考。

**关键词** 海绵;抗肿瘤活性;生物碱;萜类化合物;大环内酯

中图分类号:R282.77 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)08-271-08

## Recent progress in anti-tumor active metabolites from sponges

WANG Huannan, SUN Yijia, ZHANG Zhen

(College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

**Abstract:** Sponges have established special metabolic processes to adapt the ocean environment during the long evolvement. Many secondary metabolites have been generated from sponges with novel structures and various potent biological activities, which can be used in the development of marine drugs and lead compounds. In this review, we mainly summarized the chemical structure and antitumor activity of alkaloids, terpenoids, macrolides and other compounds from the sponges. The review aims to provide useful information for developing marine natural products.

**Keywords:** Sponges; Anti-tumor activity; Alkaloids; Terpenoids; Macrolides

海洋生物由于其特殊的生存环境,在长期进化过程中,产生了独特的次级代谢产物。这些代谢产物具有与陆地天然产物不同的结构和良好的生物活性,是开发新型药物或先导化合物的重要资源。海绵属于最原始的无脊椎动物门,在地球上已生存数百万年。由于海绵不能移动,缺乏物理防御,更容易受到海洋食肉动物如鱼、乌龟和脊椎动物的影响。为维护其自身不受威胁,海绵自身产生一系列具有防御性化学活性物质来抵御捕食者或对抗竞争者,而这些活性化合物正被用于研究抗病毒、抗炎以及抗肿瘤等重大疾病的新型药物。其中,一些具有抗炎、抗肿瘤的活性化合物正处于临床和临床

前试验阶段<sup>[1]</sup>。研究发现,海绵的次级代谢产物具有显著的化学多样性,主要包括生物碱类、萜类、大环内酯类等<sup>[2]</sup>。本文主要从近几年海绵中抗肿瘤活性成分进行综述,为进一步新型天然药物的开发与利用提供理论基础。

### 1 生物碱类

生物碱类化合物是海绵次级代谢产物中一类重要的化学成分,该类化合物数量众多、结构独特,其中多数化合物具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、酶抑制、抗菌等生物活性<sup>[3]</sup>。见图 1。

#### 1.1 吡咯烷类生物碱

吡咯烷类生物碱是一类具有五元氮杂环结构的化合物。近年来,研究发现的吡咯烷类生物碱主要来自海绵,其在抗肿瘤药用价值方面拥有良好的生物活性,因此,吡咯烷类生物碱逐渐成为药物化学家的研究热点。见图 1、表 1。

\* [基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2016BL05);山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0413);济宁医学院教师科研扶持基金项目(JYFC2018KJ026)

<sup>△</sup> [通信作者] 张震, E-mail: zhangzhen\_1029@126.com

Hertiani 等<sup>[4]</sup>从印度尼西亚海绵 *Agelas linnaei* 中分离得到 16 个溴吡咯生物碱,其中 11 个为新的天然产物且具有独特的生物活性,如化合物 *Agelanesins A-D* (1-4) 对小鼠 L5178Y 淋巴瘤细胞细胞毒活性的  $IC_{50}$  值为  $9.25 \sim 16.76 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。宋淑梅等<sup>[5]</sup>从澳大利亚厚皮海绵 *Craniella australiensis* 分离得到生物碱 *Aldisin* (5) 和 *2-Bromoaldisin* (6)。抗肿瘤活性研究发现,化合物 *Aldisin* 和 *2-Bromoaldisin* 对 U251 胶质瘤细胞、Caco-2 HCT116 结肠癌细胞、A498 肾癌细胞、7721 肝癌细胞抑制作用具有较好的剂量依赖性,均随着其浓度的升高而显著增强,且化合物 *Aldisin* 处理 7721 细胞的  $IC_{50}$  为达到  $67.56 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。此外,Plisson 等<sup>[6]</sup>从海绵 *Callyspongia* sp 分离出 4 种新的溴吡咯烷类生物碱 *Callyspongisines A-D* [7-10],体外生物活性研究表明,该类化合物能有效抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 5、糖原合成酶激酶 3 和酪蛋白激酶 1 (CK1) 的活性。

Hamed 等<sup>[7]</sup>从红海海域海绵 *Stylissa carteri* 中分离得到 15 种吡咯烷生物碱,其中,化合物 (+) *dibromophakelline* (11) 和 *Z-3-bromohymenialdisine* (12) 对小鼠 L5178Y 淋巴瘤细胞具有较强的细胞毒作用,其增殖抑制率分别为 57% 和 60.5% ( $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ),化合物 (-) *clathramide C* (13), *Z-spongiacidin D* (14), *Z-hymenialdisine* (15) 和 *3,4-dibromo-1H-pyrrole-2-carbamide* (16) 的细胞毒性相对较弱,而其他化合物对此肿瘤细胞没有抑制作用。

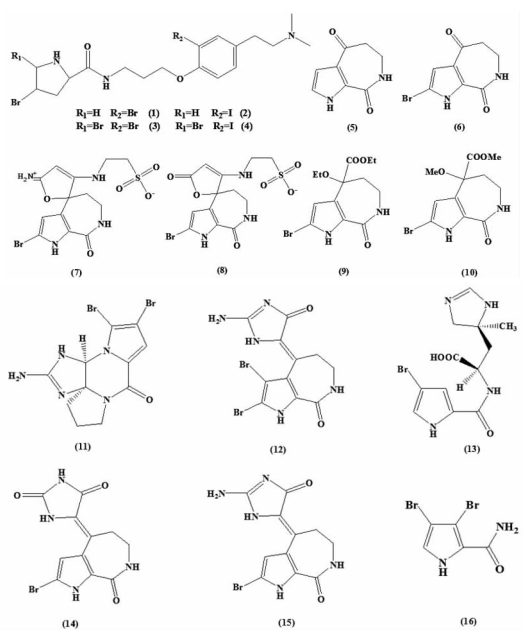


图 1 吡咯烷类生物碱化合物

## 1.2 Aaptamine 类生物碱

Aaptamine 类生物碱是一类以苯并二氮杂萘为母核结构的海洋来源特征生物碱,是海绵 *Aaptos* 属中最常见的次级代谢产物。Aaptamine 类化合物多数具有清除自由基、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、酶抑制剂、抗寄生虫等生物活性,其中,抗肿瘤效果最为显著<sup>[8]</sup>。见图 2、表 1。

Liu 等<sup>[9]</sup>从采自中国南海西沙群岛的海绵 *Aaptos Suberites* 中分离得到 4 个以 C-3-C-3'、C-3-C-6' 键链接两个 aaptamine 单体结构单元的新颖骨架聚合型的 aaptamine 生物碱 *suberitine A-D* (18-21),活性研究表明,C-9 位带有羰基的化合物 19、21 对 P388 肿瘤细胞细胞毒活性较强, $IC_{50}$  分别为  $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $3.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另外,Pham 等<sup>[10]</sup>从采自印度尼西亚安汶海域的海绵 *Aaptos suberitoides* 中分离得到 4 个已知 aaptamine 类生物碱 (*aaptamine* (17)、*9-demethyl-aaptamine* (22)、*8,9,9-trimethoxy-9H-benzo [ de ] [ 1, 6 ]-naphthyridine* (23) 和 *8-methoxybenzimidazo [ 6, 7, 1-def ] [ 1, 6 ]-naphthyridine* (24)) 和 4 个新的 aaptamine 类生物碱 (*11-methoxy-3H-naphthyridino- [ 6, 5, 4-def ]-quinoxalin-3-one* (25), *2, 11-dimethoxy-3H- [ 1, 6 ]-naphthyridino- [ 6, 5, 4-def ]-quinoxalin-3-one* (26) 和 *5-benzoyldemethyl-aaptamine* (27)、*3-aminodemethyl (oxy) aaptamine* (28)),抗肿瘤活性研究发现,化合物 17、22 和 27 对鼠淋巴瘤细胞增殖具有较强的抑制作用, $IC_{50}$  值分别为  $8.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $5.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Gan 等<sup>[11]</sup>从中国南海西沙海绵 *Aaptos aaptos* 分离得到 9 个 Aaptamine 类化合物,其中 3 个为新化合物。体外活性研究表明,化合物 29、30 及 31 对宫颈癌细胞 (HeLa) 和人白血病细胞 (K562) 具有较强的细胞毒活性, $IC_{50}$  值为  $0.9 \sim 12.32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;而化合物 31、32 对 MCF-7 乳腺癌细胞和 U937 淋巴瘤细胞抑制活性较强, $IC_{50}$  值为  $1.62 \sim 4.62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Aaptamine 类生物碱因其优良的抗肿瘤活性,该类化合物被认为是最有前景的抗肿瘤活性先导分子之一。然而,Aaptamine 及其衍生物产生抗肿瘤活性的分子机制尚不明确。近年来,研究显示 Aaptamine 可以通过相对较弱的亲和力插入到 DNA 中,从而发挥抗肿瘤活性作用。Jin 等<sup>[12]</sup>研究发现 aaptamine 在  $GI_{50}$  为  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的情况下通过诱导 P21 的表达,阻断 G2/M 期,从而对人慢性髓原白血病细胞 K562 产生抗肿瘤活性。此外,

Dyshlovoy 课题组研究了 aaptamine 及其衍生物对人生殖细胞癌细胞系 NT2 和 NT2-R 具有相同的抗癌作用,同时可引起这些细胞蛋白质组的变化。为了进一步探讨 aaptamine 及其衍生物的作用机制, Dyshlovoy 等<sup>[13]</sup> 研究了 aaptamine (17), demethyl (oxy) aaptamine (30) 和 iso-aaptamine (33) 对人生殖癌细胞系中的抗癌活性。研究发现,三种化合物在较低浓度 ( $IC_{50}$  为  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 时能够阻滞细胞周期 G2/M 期,而在高浓度条件下,能诱导细胞凋亡。化合物 30 主要作用于 TNF, 而化合物 33 作用于 myc、P53 和 TNF 等,从而对 NT2-R 人胚胎癌细胞系表现出高效的诱导细胞凋亡能力。Wu 等<sup>[14]</sup> 研究发现化合物 33 能够通过 p62 依赖氧化应激,从而引起乳腺癌细胞 T-47D 细胞的凋亡和自噬。

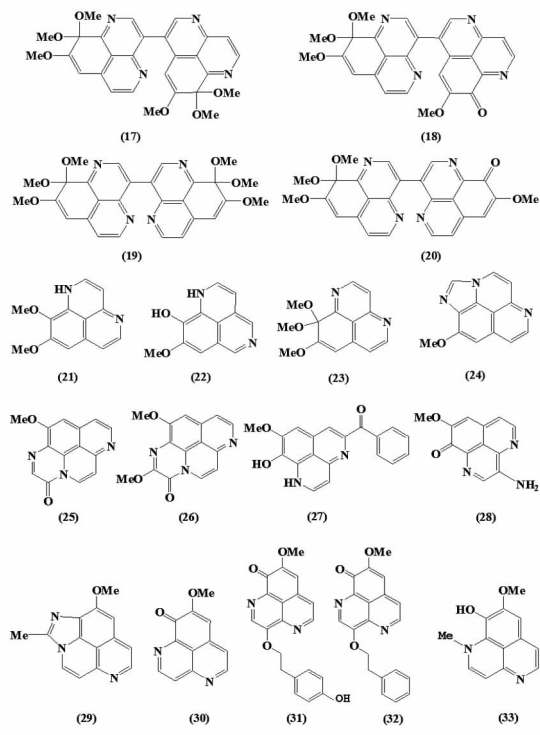


图 2 Aaptamine 类生物碱化合物

### 1.3 二萜生物碱

二萜生物碱是海绵次级代谢产物中主要的萜类生物碱,具有复杂的多环含氮结构,该类化合物在抗肿瘤以及抗炎抗菌等方面具有多种药理作用。

Hertiani 等<sup>[4]</sup> 从海绵 *Agelas nakamurai* 中分离得到新二萜生物碱 (–)-agelasine D (34) 和 (–)-ageloxime D (35), 其中化合物 34 对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 表现一定的抑制作用,其  $IC_{50}$  为  $4.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而化合物 35 对 L5178Y 的抑制作用则较弱,

$IC_{50}$  为  $12.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。通过对其构效关系进一步的研究发现,化合物 35 结构上的嘌呤碱基团 –NH<sub>2</sub> 被氧化成 =N–OH, 因而降低了对 L5178Y 的抑制作用。此外, Pettit 等<sup>[15]</sup> 从海绵 *Agelas* 中分离出 3 种新型二萜生物碱 Axistatins (36–38), 并对其进行体外抗肿瘤筛选,发现该 3 种生物碱对小鼠的乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、淋巴白血病、神经癌等细胞的增殖等均呈现一定的抑制作用。见图 3、表 1。

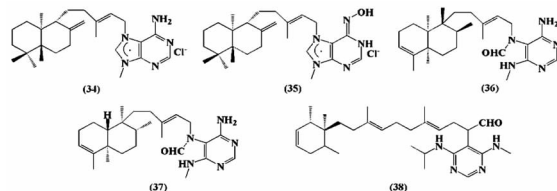


图 3 二萜类生物碱化合物

表 1 海绵中生物碱类化合物对不同细胞系的毒性

| 化合物 | 细胞系    | $IC_{50}/EC_{50}$ /抑制率 (%)                          | 文献来源 |
|-----|--------|-----------------------------------------------------|------|
| 1-4 | L5178Y | $9.25 \sim 16.76 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | [4]  |
| 5   | 7721   | $67.56 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$            | [5]  |
| 11  | L5178Y | 57% ( $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )       | [7]  |
| 12  | L5178Y | 60.5% ( $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )     | [7]  |
| 18  | P388   | $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$             | [9]  |
| 20  | P388   | $3.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$             | [9]  |
| 21  | L5178Y | $8.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$             | [10] |
|     | NT2    | $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [13] |
| 22  | L5178Y | $0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$             | [10] |
| 27  | L5178Y | $5.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$             | [10] |
| 29  | HeLa   | $12.32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$           | [11] |
|     | K562   | $10.63 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$           | [11] |
| 30  | HeLa   | $6.90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
|     | K562   | $0.90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
|     | MCF-7  | $4.62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
|     | U937   | $2.76 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
| 31  | K562   | $7.71 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
| 32  | MCF-7  | $7.35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
|     | U937   | $1.70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [11] |
| 34  | L5178Y | $4.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [4]  |
| 35  | L5178Y | $12.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$            | [4]  |

## 2 萜类化合物

海绵产生的次级代谢产物中,萜类化合物是迄今为止发现最多的化合物之一,萜类化合物的骨架结构为五碳异戊二烯,这些异戊二烯结构单元可衍生大量不同种类的衍生物,因而也具有了多样的化

学结构和生物学活性(见图4、表2)。Diaz-Marrero 等<sup>[16]</sup>首次从采自巴布亚新几内亚海绵属 *Dysidea* sp. 中分离得到萜类化合物3'-aminoavarone (39), 且发现其对 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞和人结肠癌细胞 (LS174T) 具有较强的抑制活性, 其  $IC_{50}$  值分别为  $2\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Adriana A. 等<sup>[17]</sup>从海绵 *Agelas clathrodes* 的次级代谢产物中分离出萜类化合物 Agelasine B (40), 研究发现, Agelasine B 对 2 种 MCF-3、SFB3 人乳腺癌细胞和 PC-3 前列腺细胞表现出较强的细胞毒活性, 其  $IC_{50}$  值分别为  $2.99\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $3.22\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $6.86\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。进一步通过共聚焦显微镜研究表明, Agelasine B 诱导了 MCF-3、SKBr3 和 PC-3 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的大幅增加, 且对内质网  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase (SERCA) 能够产生有效的抑制作用, 从而减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 并且在能够激活 caspase-8 的同时而不影响 caspase-7 的活性。该研究表明该化合物可诱导 MCF-3、SFB3 和 PC-3 的凋亡, 并在阻断 SERCA 活性后促使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放增加。

李媛等<sup>[18]</sup>在细薄星芒海绵中分离到 5 个萜类化合物, 其中 22,23-dihydrostellettin D (41), jaspolid B (42) 和 jaspolid A (43) 为新型的天然化合物。体外活性研究发现, 3 种化合物对 U937 细胞增殖具有明显的抑制作用, 浓度为  $0.01\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 抑制率可达 39% ~ 75%; 而在相同浓度下, 对恶性胶质瘤 (U87MG) 的抑制率仅在 15% ~ 28%。此外, Jiao 等<sup>[19]</sup>从海绵 *D. avara* 的次级代谢产物中分离得到 4 种新型萜类化合物 dysidav-arones A-D, 研究了该系列化合物对 MDA-MB-231、A549、QGY7703 人肝癌细胞以及 HeLa 等细胞系的抑制作用, 结果表明, dysidav-arones A (44) 仅对 HeLa 细胞具有一定的抑制作用, 其  $IC_{50}$  值为  $39.9\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 而 dysidav-arones D (45) 对 4 种癌细胞株均具有一定强度的抑制作用, 其  $IC_{50}$  值分别为  $28.8\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $21.4\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $11.6\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $28.1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2014 年, Tang 等<sup>[20]</sup>从海绵 *Jaspis stellifera* 中分离出萜类化合物 Stelletin B (46), 研究了其对 39 种人癌细胞系的体外抗肿瘤活性, 结果发现 Stelletin B 对 SF295 人胶质母细胞瘤细胞系的生长具有高效的抑制作用,  $GI_{50}$  为  $0.01\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而对人 HMEC 微血管内皮细胞, 人 RPTEC 肾近端小管上皮细胞, 人 NHBE 肺细胞和人 PrEC 前列腺上皮细胞等正常细胞系表现出较弱的抑制活性。因此, 与

人正常细胞系相比, 化合物 46 对癌细胞的细胞毒性具有相对选择性。Tang 等进一步研究了 Stelletin B 对 SF295 细胞的体外抗肿瘤作用的分子机制。结果表明, Stelletin B 以浓度依赖性方式诱导 SF295 细胞凋亡, 同时, Stelletin B 可增加 ROS 的产生以及 PARP 的裂解。对抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制的研究表明, Stelletin B 有效地抑制 Akt 的磷酸化, 对 p-ERK 和 p-p38 没有活性, 通过抑制 PI3K / Akt 途径, 从而抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡。然而, Stelletin B 并不抑制 PI3K 活性, 这表明化合物 Stelletin B 的直接靶标可能是 PI3K 以外的 Akt 途径上游的信号蛋白。

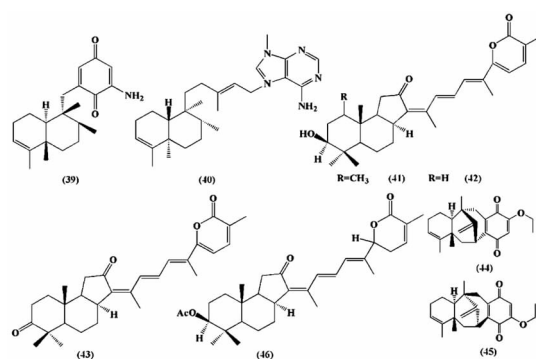


图4 萜类化合物

表2 海绵中萜类化合物对不同细胞系的毒性

| 化合物   | 细胞系        | $IC_{50}/EC_{50}$ /抑制率 (%)                           | 文献来源 |
|-------|------------|------------------------------------------------------|------|
| 39    | MDA-MB-231 | $2\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$                     | [16] |
|       | LS174T     | $20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$                    | [16] |
| 40    | MCF-3      | $2.99\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [17] |
|       | SFB3       | $3.22\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [17] |
|       | PC-3       | $6.86\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [17] |
| 41-43 | U937       | 39% ~ 75% ( $0.01\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) | [18] |
| 44    | HeLa       | $39.9\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [19] |
| 45    | MDA-MB-231 | $28.8\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [19] |
|       | A549       | $21.4\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [19] |
|       | QGY7703    | $11.6\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [19] |
|       | HeLa       | $28.1\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [19] |
| 46    | SF295      | $0.01\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$              | [20] |

### 3 大环内酯类

早期从海绵次级代谢产物分离出的大环内酯类化合物主要用来研究其抗菌、抗炎等生物活性。近年来, 研究者发现大环内酯类化合物对多种肿瘤

细胞也具有一定的抑制作用<sup>[21]</sup>。见图 5、表 3。

表 3 海绵中大环内酯类化合物对不同细胞系的毒活性

| 化合物     | 细胞系                       | IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> /抑制率(%) | 文献来源 |
|---------|---------------------------|--------------------------------------------|------|
| 47      | HCT-116                   | 3 nmol · L <sup>-1</sup>                   | [22] |
|         | MDA-MB-435                | 7 nmol · L <sup>-1</sup>                   | [22] |
| 52      | A459, PANC-1, DLD-1, P388 | 3.3 ~ 8.3 nmol · L <sup>-1</sup>           | [23] |
| 53      | AsPC-1                    | 43 nmol · L <sup>-1</sup>                  | [21] |
| 54      | AsPC-1                    | 3.7 μmol · L <sup>-1</sup>                 | [21] |
| 55 ~ 60 | MCF-7                     | 0.02 ~ 0.47 μmol · L <sup>-1</sup>         | [24] |
| 61      | PC3                       | 0.81 μmol · L <sup>-1</sup>                | [25] |
| 63      | L5178Y                    | 320 nmol · L <sup>-1</sup>                 | [27] |
|         | J16 T                     | 70 nmol · L <sup>-1</sup>                  | [27] |
|         | B 淋巴细胞 Ramos              | 60 nmol · L <sup>-1</sup>                  | [27] |

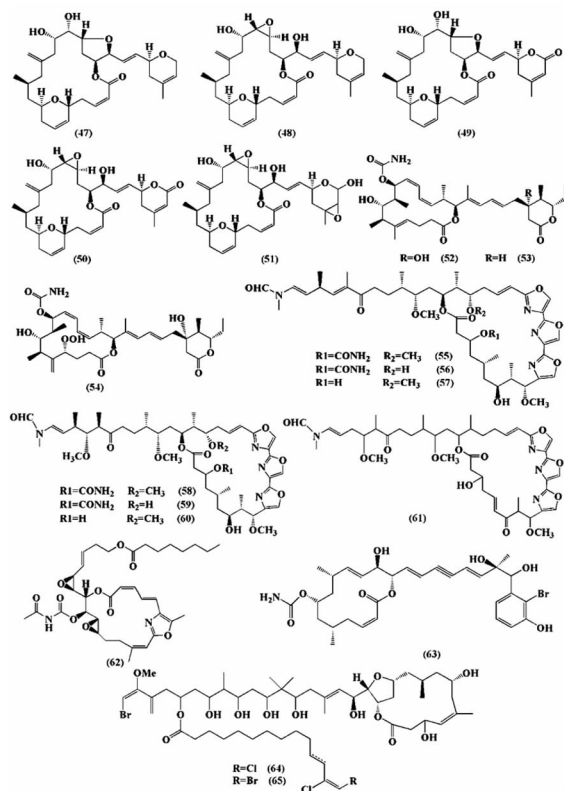


图 5 大环内酯类化合物

Johnson 等<sup>[22]</sup>从海绵 *Cacospongia* 属中分离得到 8 种大环内酯类化合物,包括 *fijianolides* A (47)、*fijianolides* B (48) 及 6 种新型的化合物 *fijianolides* D-I, 其中, 化合物 47 表现出对 HCT-116 和人乳腺癌细胞系 (MDA-MB-435) 非常强的细胞增殖抑制活性, IC<sub>50</sub> 分别为 3 nmol · L<sup>-1</sup> 和 7 nmol · L<sup>-1</sup>;

其它 6 种化合物 *fijianolides* D-I 在结构上与 *fijianolides* A 或 *fijianolides* B 区别在于其大环内酯的 C-20 侧链取代基不同, 但仅有化合物 *fijianolides* D (49)、*fijianolides* E (50) 和 *fijianolides* G (51) 对两种细胞系的抑制活性相对较强。化合物 *fijianolides* E 和 *fijianolides* G 作用方式与 *fijianolides* B 相似, 通过干扰肿瘤细胞的有丝分裂, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 但作用效果弱于 *fijianolides* B; 荷瘤 SCID 小鼠体内研究发现, *fijianolides* B 对 HCT-116 人结肠癌的抑制作用长达 28d。Paterson 等<sup>[23]</sup>从海绵属 *Leiodermatium* sp. 中分离出大环内酯类天然产物 *Leiodermatolide* (52), 研究发现其能够较强的抗有丝分裂作用并且对 A459、PANC-1、DLD-1 和 P388 等肿瘤细胞具有强的细胞增殖抑制作用, IC<sub>50</sub> 值为 3.3 ~ 8.3 nmol · L<sup>-1</sup>, 对 NCI/ADR-Res 细胞抑制作用相对较弱, IC<sub>50</sub> 为 233 nmol · L<sup>-1</sup>。2017 年, Wright 等<sup>[21]</sup>从采自佛罗里达州的海绵 Genus *leiodermatolide* 中分离出 2 种化合物 52 的同系物 *Leiodermatolides* B (53) 和 C (54), 体外活性测试发现 *Leiodermatolides* B 可抑制人胰腺癌细胞系 AsPC-1 的增殖, 其 IC<sub>50</sub> 值为 43 nmol · L<sup>-1</sup>, 而 *Leiodermatolide* C 对 AsPC-1 的抑制作用比 *Leiodermatolide* B 低 85 倍以上, 其 IC<sub>50</sub> 值仅为 3.7 μmol · L<sup>-1</sup>。

Thanchanok 等<sup>[24]</sup>从海绵 *Pachastrissa nux* 中分离得到 6 个 *Kabiramides* 类化合物 (55-60), 发现此类化合物均对 MCF-7 人乳腺癌细胞具有较强的细胞毒活性, IC<sub>50</sub> 值分别为 0.02 ~ 0.47 μmol · L<sup>-1</sup>。Shin 等<sup>[25]</sup>研究了从海绵 *Chondrosia corticata* 中分离得到大环内酯类化合物 *Halichondramide* (HCA, 61) 的抗肿瘤活性, 结果表明, HCA 对人前列腺癌 PC3 细胞系具有较强的细胞增殖抑制作用 (IC<sub>50</sub> 为 0.81 μmol · L<sup>-1</sup>)。进一步研究发现 HCA 能够抑制 PC3 细胞潜在的转移性分子标记的表达和肝再生磷酸酶-3 (PR L-1), 除此之外, HCA 也能够有效的抑制 PC3 细胞的迁移和侵染。Nathalie 等<sup>[26]</sup>从马达加斯加岛附近海绵 *Fascaplysinopsis* sp. 中分离得到一系列 *Salarin* 化合物, 其中, *Salarin* C (62) 对 K562 白血病细胞具有良好的细胞增殖抑制作用和肿瘤细胞凋亡的诱导作用。在慢性粒细胞白血病 (CML) 模型中研究发现 *salarin* C 能够诱导细胞周期阻滞, 细胞凋亡和 DNA 损伤, 在低氧条件下, Sal-

arin C 浓度依赖性地抑制干细胞的潜在功能。

Callyspongiolide (63) 是一种从海绵 *Callyspongia* sp. 分离到的大环内酯类化合物, 对小鼠 L5178Y 淋巴瘤细胞和人 J16 T 白血病细胞和 B 淋巴细胞 Ramos 均有较强的抑制作用,  $IC_{50}$  值分别为  $320 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $60 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  [27]。Adriana 等 [28] 从海绵 *Petrosiidae* 分离得到 3 种聚酮大环内酯类化合物 Phormidolides A-C, 细胞毒活性研究发现, Phormidolides B (64) 和 C (65) 对 A549、HT-29 和 MDA-MB-231 3 种癌细胞具有良好的细胞增殖抑制作用。

#### 4 其他类

海绵的次级代谢产物的结构新颖多样, 还包括甾类、聚酮类、核苷类、多肽类以及酰胺类等。见图 6。

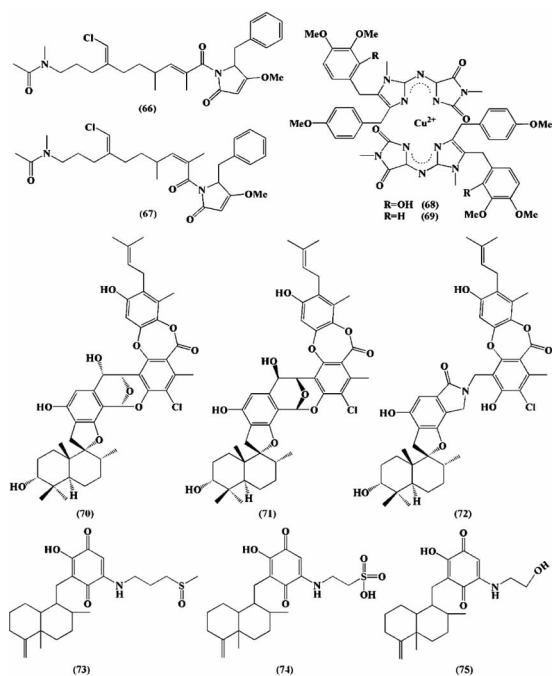


图 6 其他类化合物

Roberta 等 [29] 深入研究加勒比海海绵属 *Smenospongia* 的次级代谢产物, 分离出含有杂化肽/聚酮类化合物 smenamides A (66) 和 B (67), 体外活性研究结果表明, 化合物 66 和 67 可诱导肺癌细胞系 (Calu-1) 凋亡, 表现出较强的细胞毒性, 其  $IC_{50}$  值分别为  $48 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $49 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2017 年, An 等 [30] 对黄色海绵属 *Leucetta chagosensis* 产生的次级代谢产物进行化学成分分析, 分离出 3 种

新的咪唑类生物碱铜配合物 chagosendine A-C。研究发现配合物 chagosendine A (68) 和 chagosendine B (69) 对 K562, 人肝癌细胞 (HepG2) 和 HeLa 具有显著的生物活性。同年, Liu 等 [31] 从海绵 *Niphates recondite* 中分离得到 3 种新型的类胡萝卜素类似物 Chartarolides A-C (70-72)。体外活性研究发现, 该类化合物可抑制小鼠杂交瘤细胞、肝癌细胞、髓系肿瘤细胞和酪氨酸激酶受体 B 细胞 (TrKB) 等相关蛋白激酶的活性, 从而表现出显著的细胞毒活性。另外, 2018 年, Takuya 等 [32] 从采集越南海绵属 *Spongia* sp. 中提取出 3 种新型的倍半萜醌类化合物 langcoquinones D-F (73-75), 并对其体外活性研究测试, 结果表明化合物 73 对 3 种人癌细胞系 A549, MCF7, HeLa 和正常细胞系 (WI-38 成纤维细胞) 均具有显著的细胞毒活性, 其  $IC_{50}$  值与阳性对照 5-氟尿嘧啶的水平相当 ( $IC_{50}$  值为  $5.6 \sim 8.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 而化合物 74 和 75 对上述细胞均无细胞毒活性。

#### 5 结语

海绵次级代谢产物具有化学结构和生物活性多样性, 日益成为科研工作者研究热点。同属海绵因其生长地域的不同, 产生的次级代谢产物也具有较大差异, 这些次级代谢产物多数具有良好的生物活性, 特别是抗肿瘤活性, 因此, 从海绵次级代谢产物分离的天然产物是寻找高效低毒药物或先导化合物的重要来源。虽然海绵的次级代谢产物含量丰富, 但是野外采集海绵属的技术问题以及海绵次级代谢产物含量低、不稳定等因素, 成为目前研究的难点之一。对海绵天然产物进行化学合成、生物合成及靶向分子化学修饰 [33], 寻找更好生物活性的先导化合物, 从而对临床患者实施个性化治疗, 将是未来对海绵次级代谢产物研究的重点之一。

#### 参考文献:

- [1] Martins A, Vieira H, Gaspar H, et al. Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmeceutical industries: tips for success [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12 (2): 1066-1101. DOI: 10.3390/md12021066.
- [2] 李聪, 许焕丽, 刘明, 等. 诱导细胞凋亡的海洋抗肿瘤药物研究进展 [J]. *药学报*, 2016, 51 (9): 1394-

1400. DOI:10. 16438/j. 0513-4870. 2016-0035.
- [3] Anjum K, Abbas SQ, Shah SA, et al. Marine sponges as a drug treasure [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2016, 24 (4): 347-362. DOI:10. 4062/biomolther. 2016. 067.
- [4] Hertiani T, Edrada-Ebel R, Ortlepp S, et al. From anti-fouling to biofilm inhibition: new cytotoxic secondary metabolites from two Indonesian Agelas sponges [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18 (3): 1297-1311. DOI:10. 1016/j. bmc. 2009. 12. 028.
- [5] 宋淑梅, 郑亚旭, 佟长青, 等. 澳大利亚厚皮海绵化学成分分离鉴定及其抗肿瘤活性研究 [J]. *大连海洋大学学报*, 2016, 31 (4): 426-430. DOI:10. 16535/j. cnki. dlhyxb. 2016. 04. 013.
- [6] Plisson F, Prasad P, Xiao X, et al. Callyspongisines A-D; bromopyrrole alkaloids from an Australian marine sponge, *Callyspongia* sp [J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12 (10): 1579-1584. DOI:10. 1039/c4ob00091a.
- [7] Hamed ANE, Schmitz R, Bergermann A, et al. Bioactive pyrrole alkaloids isolated from the Red Sea: marine sponge *Stylissa carteri* [J]. *Z Naturforsch C*, 2018, 73 (5/6): 199-210. DOI:10. 1515/znc-2017-0161.
- [8] Calcabrini C, Catanzaro E, Bishayee A, et al. Marine sponge natural products with anticancer potential: an updated review [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15 (10): E310. DOI:10. 3390/md15100310.
- [9] Liu CX, Tang XL, Li PL, et al. Suberitine A-D, four new cytotoxic dimeric aaptamine alkaloids from the marine sponge *Aaptos suberitoides* [J]. *Org Lett*, 2012, 14 (8): 1994-1997. DOI:10. 1021/ol3004589.
- [10] Pham CD, Hartmann R, Müller WE, et al. Aaptamine derivatives from the Indonesian sponge *Aaptos suberitoides* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76 (1): 103-106. DOI:10. 1021/np300794b.
- [11] Gan JH, Hu WZ, Yu HB, et al. Three new aaptamine derivatives from the South China Sea sponge *Aaptos aaptos* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17 (12): 1231-1238. DOI:10. 1080/10286020. 2015. 1118465.
- [12] Jin MH, Zhao WN, Zhang YW, et al. Antiproliferative effect of aaptamine on human chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (11): 7352-7359. DOI:10. 3390/ijms12117352.
- [13] Dyshlovoy SA, Venz S, Shubina LK, et al. Activity of aaptamine and two derivatives, demethyloxyaaptamine and isoaaptamine, in cisplatin-resistant germ cell cancer [J]. *J Proteomics*, 2014, 96: 223-239. DOI:10. 1016/j. jprot. 2013. 11. 009.
- [14] Wu CF, Lee MG, El-Shazly M, et al. Isoaaptamine induces T-47D cells apoptosis and autophagy via oxidative stress [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16 (1): E18. DOI: 10. 3390/md16010018.
- [15] Pettit GR, Tang YP, Zhang QW, et al. Isolation and structures of axistatins 1-3 from the Republic of Palau marine sponge *Agelas axifera* Hentschel [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76 (3): 420-424. DOI: 10. 1021/np300828y.
- [16] Diaz-Marrero AR, Austin P, Van Soest R, et al. Avinosol, a meroterpenoid-nucleoside conjugate with anti-invasion activity isolated from the marine sponge *Dysidea* sp [J]. *Org Lett*, 2006, 8 (17): 3749-3752. DOI: 10. 1021/ol061333p.
- [17] Pimentel AA, Felibertt P, Sojo F, et al. The marine sponge toxin agelasine B increases the intracellular Ca (2+) concentration and induces apoptosis in human breast cancer cells (MCF-7) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69 (1): 71-83. DOI: 10. 1007/s00280-011-1677-x.
- [18] 李媛, 林厚文, 田向荣, 等. 细薄星芒海绵的三萜成分研究 [J]. *中南药学*, 2013, 11 (4): 261-264. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672. 2981. 2013. 04. 007.
- [19] Jiao WH, Huang XJ, Yang JS, et al. Dysidavarones A-D, new sesquiterpene quinones from the marine sponge *Dysidea avara* [J]. *Org Lett*, 2012, 14 (1): 202-205. DOI:10. 1021/ol202994c.
- [20] Tang SG, Zhou QX, Guo WZ, et al. In vitro antitumor activity of stellettin B, a triterpene from marine sponge *Jaspis stellifera*, on human glioblastoma cancer SF295 cells [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12 (7): 4200-4213. DOI: 10. 3390/md12074200.
- [21] Wright AE, Roberts JC, Guzmán EA, et al. Analogues of the potent antitumor compound leiodermatolide from a deep-water sponge of the genus *leiodermatium* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80 (3): 735-739. DOI: 10. 1021/acs. jnatprod. 6b01140.
- [22] Johnson TA, Tenney K, Cichewicz RH, et al. Sponge-derived fijianolide polyketide class: further evaluation of their structural and cytotoxicity properties [J]. *J Med Chem*, 2007, 50 (16): 3795-3803. DOI: 10. 1021/jm070410z.
- [23] Paterson I, Dalby SM, Roberts JC, et al. Leiodermatolide, a potent antimitotic macrolide from the marine

- sponge *Leioderma* sp[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50 ( 14 ): 3219-3223. DOI: 10. 1002/anie. 201007719.
- [24] Sirirak T, Kittiwisut S, Janma C, et al. Kabiramides J and K, trisoxazole macrolides from the sponge *Pachastrissa nux*[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74 ( 5 ): 1288-1292. DOI: 10. 1021/np100886y.
- [25] Shin Y, Kim GD, Jeon JE, et al. Antimetastatic effect of halichondramide, a trisoxazole macrolide from the marine sponge *Chondrosia corticata*, on human prostate cancer cells via modulation of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mar Drugs*, 2013, 11 ( 7 ): 2472-2485. DOI: 10. 3390/md11072472.
- [26] Ben-Califa N, Bishara A, Kashman Y, et al. Salarin C, a member of the salarin superfamily of marine compounds, is a potent inducer of apoptosis[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30 ( 1 ): 98-104. DOI: 10. 1007/s10637-010-9521-4.
- [27] Pham CD, Hartmann R, Böhler P, et al. Callyspongiolide, a cytotoxic macrolide from the marine sponge *Callyspongia* sp[J]. *Org Lett*, 2014, 16 ( 1 ): 266-269. DOI: 10. 1021/ol403241v.
- [28] Lorente A, Gil A, Fernández R, et al. Phormidolides B and C, cytotoxic agents from the sea: enantioselective synthesis of the macrocyclic core[J]. *Chemistry*, 2015, 21 ( 1 ): 150-156. DOI: 10. 1002/chem. 201404341.
- [29] Teta R, Irollo E, Della Sala G, et al. Smenamides A and B, chlorinated peptide/polyketide hybrids containing a dolapyrrolidinone unit from the Caribbean sponge *Smenospongia aurea*. Evaluation of their role as leads in antitumor drug research[J]. *Mar Drugs*, 2013, 11 ( 11 ): 4451-4463. DOI: 10. 3390/md11114451.
- [30] An B, Yin FL, de Voogd NJ, et al. Chagosendines A-C, new metal complexes of imidazole alkaloids from the calcareous sponge *leucetta chagosensis* [ J ]. *Chem Biodivers*, 2018, 15 ( 2 ): DOI: 10. 1002/cbdv. 201700481.
- [31] Liu D, Li Y, Li XD, et al. Chartarolides A-C, novel meroterpenoids with antitumor activities [ J ]. *Tetrahedron Letters*, 2017, 58 ( 19 ): 1826-1829. DOI: 10. 1016/j. tetlet. 2017. 03. 079.
- [32] to T, Nguyen HM, Win NN, et al. Three new sesquiterpene aminoquinones from a Vietnamese *Spongia* sp. and their biological activities[J]. *J Nat Med*, 2018, 72 ( 1 ): 298-303. DOI: 10. 1007/s11418-017-1130-5.
- [33] 刘娟娟, 李丹阳, 孙正阳, 等. 抗肿瘤多肽研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2017, 40 ( 4 ): 240-244. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2017. 04. 003.

(收稿日期 2018-08-30)

(本文编辑:石俊强)

(上接第 270 页)

- [7] 刘颖, 单庆莲. 长春地区孕中期产前筛查血清标志物中位数的建立及临床应用研究[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26 ( 31 ): 4826-4827.
- [8] 龙耀, 刘艳秋, 马鹏鹏, 等. 江西省中北部地区孕中期唐氏综合征筛查血清标志物中位数的构建[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42 ( 7 ): 831-835. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2017. 07. 015.
- [9] 汤欣欣, 毛华芬, 许天龙, 等. 连云港地区孕中期产前筛查血清标志物中位数的建立及临床应用研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 ( 18 ): 3779-3781. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 18. 48.
- [10] 苏立, 倪敏, 赵德华, 等. 河南地区孕中期唐氏综合征筛查人群中位数研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 ( 8 ): 1576-1578. DOI: 10. 7620 /zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 08. 03.
- [11] 李华锋, 张艳丽, 杨海林, 等. 临沂地区孕中期产前筛查血清标志物中位数方程的建立及其与体重相关性研究[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2014, 36 ( 6 ): 401-408. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0947. 2014. 06. 001.
- [12] 黄芳, 王黎芳, 王昊, 等. 正常孕中期孕妇血清学产前筛查指标中位数数据库的建立[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41 ( 5 ): 55-58. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-548X. 2012. 05. 018.
- [13] 姚克文, 张会臣, 李静, 等. 孕中期母血清学产前筛查预防出生缺陷研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26 ( 9 ): 91-93. DOI: 10. 13404/j. cnki. cjbh. 2018. 09. 040.

(收稿日期 2019-05-17)

(本文编辑:甘慧敏)