

海藻抗肿瘤物质的筛选及其活性研究概况*

范 晓 韩丽君 徐年军

(中国科学院海洋研究所)

国际上海洋药物研究的热潮自 20 世纪 60 年代开始, 20 世纪 70—80 年代开展了大规模筛选, 迄今为止发现具有抗肿瘤、抗病毒、抗心血管疾病、增强免疫系统等活性的海洋生物活性物质 5000 余种。海洋天然产物的药理活性侧重于抗肿瘤方面, 从海藻中发现的抗肿瘤活性物质占有重要的地位, 因为海藻具有较好的生物多样性, 而且其多变的生态环境和原始的进化地位使其拥有许多结构独特的活性物质, 其研究始于巨大鞘丝藻的脂溶性提取物抗白血病活性的发现。20 世纪 80 年代初美国和日本的科学家开始系统地筛选海藻的抗肿瘤活性物质, 发现了许多新的化合物, 如从松香藻中分离的 Halomon, Scytophycin B 目前已进入临床前药理评估阶段。

海洋药物的发展首先应着重可再生资源的开发和利用方面的研究, 而海藻是一种取之不尽的药源物质, 随着现代化生物技术的发展, 特别是生物工程技术的发展和应用, 基本上解决了药源藻类的养殖问题, 为海藻抗肿瘤物质的研究提供了充足的材料和可行性, 迄今海藻抗肿瘤生物活性物质的研究已取得了引人注目的成就。本文根据有关文献着重就海藻中抗肿瘤活性物质的筛选, 以及相应的活性化合物作一综述。

一、海藻抗肿瘤活性物质的筛选

1. 微藻抗肿瘤物质的筛选

微藻由于其个体小、分布地域广、个体变异大等特点, 因此从中提取抗肿瘤物质的几率较大, 目前很多研究已表明微藻中含有很多重要的活性物质 (Gerwick *et al.*, 1994)。同时由于生物反应器、细胞培养、生物工程等技术的提高, 微藻中抗肿瘤物质研究在近年得到了很大的发展。

Patterson 等 (1984) 对 47 种海藻的 60 多个样品的提取物进行了抗小鼠 P388 淋巴白血病和 Ehrlich 腹水瘤活性的筛选, 发现 5 个藻种的 7 个样品的提取物对 P388 淋巴白血病的 T/C 值大于 150%, 它们是多变鱼腥藻 (*Anabaena variabilis*) 的二氯甲烷溶液, 巨

* 中国科学院海洋研究所调查研究报告第 4066 号。
国家自然科学基金资助项目, 29932030 号。
收稿日期: 2000 年 6 月 7 日。

大鞘丝藻 (*Lyngbya majuscula*) 的水溶液、己烷溶液、乙酸乙酯提取液, 念珠藻 (*Nostoc muscorum* J. A. G.) 的水提取物, 颤藻 (*Oscillatoria* sp.) 的水溶液, 以及裙带菜 (*Undaria pinnatifida* Sur.) 的 30% 乙醇提取物。而颤藻 (*Oscillatoria* sp.) 的水溶液和 *n*-丁醇提取液还能有效的抑制 Ehrlich 腹水瘤。

Mynderse 等 (1977) 从许多海洋蓝藻的氯仿提取物对 P388 淋巴白血病的筛选中发现, 颤藻属 *Oscillatoriaceae* 的提取物具有抗 P388 活性, 其中 *Lyngbya*, *Oscillatoria-Schizothrix* 的混合物和 *Symploca* 的粗提物具有最显著的活性。

Gerwick 等 (1994) 对赤道附近的微藻进行了酶抑制剂的筛选, 其作用的酶为蛋白激酶 C (PKC)、pp60v-sar 蛋白质酪氨酸激酶 (PTK) 和次黄苷单磷酸脱氢酶 (IMPDH), 结果见表 1。

表 1 几种藻类对 3 种激酶的活性几率

属名	IMPDH (次黄苷单磷酸脱氢酶)	PTK (蛋白质酪氨酸激酶)	PKC (蛋白激酶 C)
<i>Cyanophyta</i>	1/156	1/167	2/155
<i>Cryptophyta</i>	1/11	0/12	0/12
<i>Chrysophyta</i>	3/41	6/65	1/43
<i>Phaeophyta</i>	3/46	1/48	2/47
<i>Rhodophyta</i>	11/132	0/143	3/140
<i>Chlorophyta</i>	4/36	0/40	1/39
Other	1/25	0/26	0/26

2. 大型藻抗肿瘤物质的筛选

大型藻在自然界分布较广, 种类繁多, 同时由于其个体较大, 有些种类早已人工养殖, 因而资源很丰富, 是海洋生物中最重要的再生生物资源。

Numuta 等 (1991) 采用 P388 细胞筛选了 24 种大型海藻特定组分的己烷、氯仿、三氯甲烷提取物的细胞毒活性, 结果表明, 马尾藻 (*Sargassum tortile*) 的甲醇提取物的氯仿组分对 P388 细胞有较大的活性, 其中含有二羟马尾藻醌 (Dihydroxysargaquinone) 和马尾藻萜醇 (Sargatriol), 前者是主要的细胞毒成分, 后者也具有中度的活性; 鼠尾藻 (*S. thunbergii*) 也具有较高的活性。

Harada 等 (1997) 首先对日本沿海 306 种海藻的 1446 个样品的体外抗肿瘤活性进行了检测和筛选, 发现被筛选的 93 种褐藻中的 36 种, 151 种红藻中的 30 种, 51 种绿藻中的 4 种具有对小鼠淋巴白血病的细胞毒活性; 然后他们又对有活性的提取物再进行对正常细胞 NH-3T3 的细胞毒活性筛选, 结果发现, 大多数海藻提取物对癌细胞与正常细胞具有几乎相同的细胞毒作用, 但少数海藻的提取物具有选择性杀灭癌的活性, 如绿藻中的 *Caulerpa racemosa* var. *laete-virence*, *Halimeda discoide*, 红藻中的 *Galaxaura fastigata*, *Grateloupia filicina* 等, 褐藻中的 *Chordaria flagelliformis*, *Ecklonia cava*, *Eisenia bicyclis*, *Scytosiphon lomentaria*, *Sargassum yendoi*, *Sargassum macrocarpum* 等。上述藻类中有 4 种对 L₁₂₁₀ 细胞有很强细胞毒性, 而对正常细胞活性较小。拟刚毛藻 (*Cladophoropsis vaucheri*-

naformis) 的甲醇提取物对 L_{1210} 细胞有最强的选择性抑制作用, 对 86% 的正常细胞的细胞毒性不明显。实验还证明, 拟刚毛藻的甲醇提取物只对 L_{1210} 和 P388 起作用, 在浓度为 50 mg/mL 时 L_{1210} 细胞被完全抑制, 而正常细胞 NIH-3T3 不受影响, 此活性成分可能是小分子。

殷丽明等 (1988) 对青岛沿海常见海藻抗肿瘤活性的研究中发现, 红藻门的海萝 (*Gloiopeltis furcata*)、海头红 (*Plocamium telfairiae*)、蜈蚣藻 (*Grateloupia filicina*)、江蓠 (*Gracilaria verrucosa*)、软骨藻 (*Chondria* sp.) 在体外抑瘤试验中对癌细胞有直接抑制作用, 其中海头红能有效地抑制 S-180 和 Hela 细胞, 绿藻门的刺松藻 (*Codium fragile*) 在美兰法试验中发现对 S-180 细胞有抑制作用。

Mizukoshi 等 (1992) 发现 29 种海藻的水溶性组分具有很强的药理学活性, 3 种提取物对小鼠皮下移植的 B-16 黑色素瘤有抑制作用, 1 种提取物 *Amphiroa aberrans* 有高达 77.4% 的活性。展枝马尾藻 (*S. patens*)、腺隆马尾藻 (*S. micracanthum*)、石花菜 (*Gelidium amansii*)、胶皮藻 (*Gloiophloea okamurai*) 和海萝 (*G. furcata*) 可诱导抗肿瘤因子的形成。

Mayer 等 (1987) 对 Argentina 南海岸海藻进行了药物筛选, 结果发现, 巨藻 (*Macrocystis pyrifera*) 的粗提物对小鼠快速生长的 P388 淋巴白细胞和 Ehrlich 癌细胞系有抗肿瘤活性, 并对小鼠 P388 细胞和人 KB 细胞有细胞毒活性, 但分离纯化的褐藻聚糖、褐藻酸钠和昆布多糖都不具有抗肿瘤活性。

俄国科学家从黑海藻中发现许多有抗肿瘤潜力的藻种, 包括有钝形凹顶藻 *Laurencia obtusa*, 网地藻 *Dictyota dichotoma*, 囊叶藻 *Cystoseira crinita*、*Cystoseira barbata*, 石莼 *Ulva rigida*, 缘管浒苔 *Enteromorpha linza*, 刚毛藻 *Cladophora* sp., 小球藻 *Chlorella pyrenoidosa*, 前沟藻 *Amphidinium*, 鳍藻 *Dinophysis*, 裸甲藻 *Gymnodinium*、*Gyrodinium*, 原甲藻 *Prorocentrum*, 颤藻 *Oscillatoria*, 螺旋藻 *Spirulina* 等 (Nekhoroshev, 1996)。

二、海藻中的抗肿瘤活性化合物

1. 蓝藻、甲藻的抗肿瘤活性化合物

从巨大鞘丝藻 (*Lyngbya majuscula*) 中分离出两种新型的免疫抑制肽 Microcolins A 和 Microcolins B, 在其体外有明显的抗小鼠 P388 白血病细胞活性, $IC_{50} = 0.4 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (Koelm et al., 1992)。从巨大鞘丝藻的深水变种中分离出的鞘丝藻毒素 A (Lyngbyatoxin A) 对小鼠 P388 白血病细胞有抑制作用, 它同时也是一种肿瘤促进剂; 从巨大鞘丝藻中还发现 Lyngbyastatin 2, Lyngbyatoxins B, C 等是具有生物活性的物质。海兔毒素 (aplysiatoxin)、去溴海兔毒素 (debromoaplysiatoxin) 的真正来源是巨大鞘丝藻, 后者对 P388 白血病有一定效果, 小鼠试验中的使用剂量为 $1.5 \text{ } \mu\text{g/只}$, 存活期可延长 70% (Mynderse, 1977)。Malyngamide D 和 Malyngamide D acetate 是巨大鞘丝藻的次级代谢物, 前者对 KB 细胞有细胞毒活性, $IC_{50} < 30 \text{ } \mu\text{g/mg}$ (Gerwick et al., 1987), Malyngmides 系列还有 Malyngmide H, Malyngmide M, N 等 (Kan et al., 1998)。Moore 等 (1990) 从巨大鞘丝藻中分离出 2 个有细胞毒活性的链状多肽 majusculamide D 和 deoxymajusculamide D。Gerwick 等 (1992) 从蓝藻 *Chrysosphaerum taylori* 中分离出有细胞毒的代谢物

hormothamnione, 它是一种苯乙烯色酮, 能抑制 P388 和 HL-60 白血病细胞, 其 IC_{50} 分别为 4.6 ng/mL 和 0.1 ng/mL, 药理研究表明它能抑制 RNA 合成。Moore 等 (1990) 从一种金藻中也分离出了 Hormothamnione A, 并具有同样的活性。Hormothamnion A 是 *Hormothamnion enteromorphoides* 的代谢物, 它具有抗 P388 和 HL-60 活性和抗微生物活性 (Gerwick *et al.*, 1992)。从 *Hormothamnion enteromorphoides* 中分离的特殊多肽也具有较大的细胞毒作用。Gerwick 等 (1994) 从 *Poteriochromonas malhamensis* 中提取的 Malhamensilipin A 具有抑制 PTK 酶的活性, 其 IC_{50} 为 35 μ mol/L。

颤藻属 (*Oscillatoria*) 海藻中含有抗癌活性的大环内酯, Oscillatoxin A 是从墨绿颤藻 (*Oscillatoria nigroriridis*) 和裂须藻 (*Schizothrix calcicola*) 的混合样品中分离得到的。从尖头颤藻 (*Oscillatoria acutissima*) 中分离出的大环内酯 acutiphycin 及其 20, 21-双脱氢化合物具有较强的细胞毒活性。

甲藻中的前沟藻 (*Amphidinium* sp.) 能产生一系列的大环内酯类物质, 其中 Amphidinolide A 具有体外抗肿瘤活性, Amphidinolide B 对小鼠 L_{1210} 和 KB 细胞的 IC_{50} 分别为 0.00014 μ g/mL 和 0.0042 μ g/mL, Amphidinolide J 对 L_{1210} 和 KB 细胞的 IC_{50} 分别为 2.7 μ g/mL 和 3.9 μ g/mL。从另一种前沟藻中分离出了 Amphidinolide B 和一种新的具有细胞毒活性的 Amphidinolide D (Kobayashi *et al.*, 1993)。

大田软海绵酸 (Okadaic acid) 是 C38 长链脂肪酸的多醚衍生物, 最初是从海绵 *Halichondria okadai* 中分离出来的, 在浓度为 5 μ g/g 时能抑制 80% 的 KB 细胞的生长, 后来证明它是海洋原甲藻 (*Prorocentrum lima*) 的次级分泌物, 可以从人工培养原甲藻中获得, 但目前仍不能商业化生产。Okadaic acid 也是一种肿瘤促进剂, 能抑制由钙激活的磷脂依赖的蛋白激酶 (Arteche *et al.*, 1995), 还能体外抑制蛋白质磷酸酶-1 和蛋白质磷酸酶-2A。Haystead 等 (1989) 进一步证明 Okadaic acid 能在完整的细胞内迅速刺激蛋白质磷酸化, 其行为在各种代谢过程中类似蛋白质磷酸酶抑制剂。

2. 红藻的抗肿瘤活性化合物

从钝形凹顶藻 (*Laurencia obtusa*) 中分离出的一系列多卤代倍半萜都具有细胞毒活性。从 *L. obtusa* 中分离出 2 个角鲨烯三萜骨架的溴代醚: thysiferol 及 23-乙酸酯, 后者具有显著的细胞毒活性, 对 P388 白血病细胞株的 IC_{50} 为 0.0003 μ g/mL; 日本的钝形凹顶藻的甲醇提取物对 P388 的 IC_{50} 为 0.18 μ g/mL。更进一步的深入研究获得 5 个新的细胞毒三萜: 15 (28)-anhydrothysiferyl diacetate, 15-anhydrothysiferyl diacetate, magireol-A, magireol-B, magireol-C (Paul, 1987)。

从钝形凹顶藻中分离的多卤代倍半萜 Isoibutisol acetate 和 Isoibutisol 能抑制 Hela 229 细胞生长, 其 IC_{50} 分别为 4.5 μ g/mL 和 10 μ g/mL。Erickson 等 (1995) 从巨大鞘丝藻 (*L. majuscula*) 中分离出 7 种新的倍半萜, 其中过氧化物 Majapolene A 在美国国家肿瘤研究所的筛选中被证实具有对 NCI-60 细胞系的中度细胞毒活性。

从凹顶藻 (*Laurencia brongniartii*) 中分离出一系列溴代吡啶生物碱, 其中 2, 3, 5, 6-四溴吡啶对 L_{1210} 白血病有细胞毒性, IC_{50} 为 3.6 μ g/mL; 它还具有抗菌活性。凹顶藻 (*L. filiformis*) 的次级代谢物溴代倍半萜 aplysistain 对 P388 和 KB 细胞的 IC_{50} 分别为 2.7 μ g/mL 和 2.4 μ g/mL。溴代二萜 lamouroux 是由 *L. obtusa* 中分离到的新的细胞毒物质, 具有 A-seco-parguerane 骨架, 体外试验对 B16 黑色素瘤的 IC_{50} 为 0.78 μ g/mL; 另外具有

细胞毒性的溴代二萜 (1, 1-Bromoobtus-1-ene-3, 11-diol) 对 KB 和 P388 的 IC_{50} 分别为 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 10 $\mu\text{g/mL}$, 它可能是凹顶藻的代谢物 (苏镜娱, 1992a)。

从松香藻 (*Portieria hornemannii*) 中提取的多卤代单萜化合物 Halomon 对不同肿瘤细胞敏感性不同, 如对黑色素瘤、P388 和 L_{1210} 的 IC_{50} 仅为脑肿瘤、肾肿瘤和克隆肿瘤的 0.001。从不同产地的 *P. hornemannii* 中已发现 halomon 类似物 10 个以上, 各种类似物对不同肿瘤细胞的活性也有所不同, 药理研究表明, 该系列的化合物具有独特的作用机制, 参与小鼠及人的肝细胞色素 P_{450} 酶的代谢, 而且对通常不敏感的癌细胞系具有选择性活性, 它是 Boyd 小组于 1992 年首次分离出的抗肿瘤成分, 目前已进入临床前药理评估阶段 (Egorin, 1997)。

海头红属海藻含有许多链状和环状多卤单萜, 海头红 (*Plocamium cartiginum*) 产生的多卤代单萜能抑制 Hela 癌细胞, 其中有两种四卤化合物的 IC_{50} 为 50 $\mu\text{g/mL}$ 。从赤道红藻 *Plocamium hamatum* 中分离出一系列多卤代单萜化合物, 其中部分复合物具有中度细胞毒活性 (Konig, 1999)。从乳节藻 (*Galaxaura marginata*) 中分离出 7 个甾醇类化合物, 其中 24-hydroperoxycholesta-5, 25-dien-3 β -ol, 25-hydroperoxycholesta-5, 23 (E)-dien-3 β -ol, 24, 25-epoxy-6 β -hydroxycholest-4-en-3-one 都是第一次分离出来的天然产物, 并对多种肿瘤细胞有很强的细胞毒性。从乳节藻中还发现了 4 个新的具有显著细胞毒活性的氧合链甾醇 (Sheu *et al.*, 1997)。

苏镜娱等 (1992b) 从中国南海耳壳藻 (*Peyssonnelia caulifera*) 中分离出的一种高单萜内酯 Caulilide 对艾氏腹水瘤和 S-180 肿瘤细胞的 IC_{50} 分别是 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 2.4 $\mu\text{g/mL}$ 。

3. 褐藻抗肿瘤活性化合物

褐藻中的主要抗肿瘤成分为褐藻多糖。鼠尾藻 (*S. thunbergii*) 的多聚糖组分 GIV-A ($\alpha_D^{25} = 127$) 在剂量为 20 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 时对 Ehrlich 腹水瘤可有选择性抑制活性。GIV-A 可能含 L-岩藻聚糖, 它是以一种所谓网状内皮系统激活剂而产生作用的, 能加强巨嗜细胞的吞噬作用和化学发光作用 (Zhang, 1995), 这表明岩藻聚糖的抗肿瘤作用可能和加强机体免疫作用相关 (Itoch *et al.*, 1993)。裂叶马尾藻的水提物对小鼠 S-180 腹水瘤和实体瘤具有抑制活性。铜藻 (*S. horneri*)、半叶马尾藻 (*S. hemiphyllum*) 的多糖组分、糖蛋白组分和低分子成分在小鼠体内对 S-180 和 Ehrlich 腹水瘤都有抑瘤活性。

Yamamoto 等 (1985) 从微劳马尾藻 (*S. fulvellum*) 中提取的褐藻酸钠能抑制移植的小鼠 S-180 肉瘤细胞, 另外, 低含量硫酸酯的褐藻酸钠能抑制由 1, 2-二甲胂诱变引起的小鼠小肠癌的发生。从日本可食性褐藻中提取的褐藻糖胶能有效的抑制 L_{1210} 白血病细胞和小鼠 180 肉瘤细胞的生长。从泡叶藻 (*Ascophyllum nodosum*) 中提取的低分子量褐藻糖胶对 CL_{99} 成纤维细胞和腺癌克隆株 Colo320DM 的抑制率分别为 85% 和 50%, 其活性浓度分别为 10 $\text{m}\mu\text{g/mL}$ 和 100 $\text{m}\mu\text{g/mL}$ (Ellouali *et al.*, 1993)。

从新西兰褐藻 (*Landsburgia quercifolia*) 中分离出的脱氧拉帕醇 (Dexylapachol) 有抗真菌和抗肿瘤作用, 对 P388 白血病细胞的 $IC_{50} = 0.6 \text{ m}\mu\text{g/mL}$; 从 *L. quercifolia* 中还提取出了其他化合物, 如 2-(3-甲基-2-丁烯基)-2,3-环氧-1,4-萘醌, 4,4-二甲基缩酮等, 能转化为脱氧拉帕醇的 2,3-环氧化物同样具有抗 P388 白血病细胞的功能 (Perry *et al.*, 1991)。

网地藻属海藻能提取出结构独特的有中度环形的二萜类化合物 (Xenicane), 它含有

一类由环壬烷骨架组成的复合物,是其他天然产物中所没有的。由日本冲绳采集的网地藻(*Dictyota dichotoma*)中获得的3个Xenicane二萜(dictyclide A, B及nordictyolide)都具有抗肿瘤活性。Ishitsuka等(1988)从网地藻(*D. dichotoma*)中分离出的4种新的Xenicane型二萜(4-acetoxidyctyolactone, dictyotalide A, dictyotalide B和nordictyotalide)对B16小鼠黑素瘤细胞都有体外抑瘤活性,其 IC_{50} 分别为1.57 $\mu\text{g/mL}$, 2.57 $\mu\text{g/mL}$, 0.58 $\mu\text{g/mL}$, 1.58 $\mu\text{g/mL}$ 。从网地藻(*Dictyota* sp.)中分离得到的8个新Dolabellane型二萜,其中一种具有显著的细胞毒性。从另一种网地藻中分离得到的Dolabellane-3和16-二烯衍生物对KB肿瘤细胞有明显的细胞毒活性。

从厚缘藻(*Dilophus lighlatus*)中分离出一种新的Xenicane型二萜Dilopholide和4种已知的萜类化合物,5种复合物对哺乳细胞瘤:KB、P388、人肺癌细胞(NSCLC-N6)、表达多种抗药性基因的小鼠白血病(P388/DOX)都具有细胞毒活性(Bouaicha *et al.*, 1993)。

4. 绿藻抗肿瘤活性化合物

松藻(*C. pugniformis*)的多糖组分、糖蛋白和低分子成分在小鼠体内对S-180和Ehrlich腹水瘤都有抑瘤活性。松藻(*C. fragile*)和紫菜(*Porphyra yezoensis*)的蛋白质多糖组分对180肉瘤细胞有抗肿瘤和免疫抑制作用,它们在浓度为50 mg/kg时对实体瘤的抑制率分别为53.0%和17.35%。杉叶蕨藻(*Caulerpa taxifolia*)的主要代谢物倍半萜Caulerpenyne对KB细胞和成纤维细胞具有细胞毒活性,对8种人类起源的肿瘤细胞系具有生长抑制作用,其中对一种克隆直肠癌最敏感,其 $IC_{50} = 6.1\text{--}7.7 \text{ mmol/L}$ (Fischel *et al.*, 1995)。从绿藻*Neomeris annulata*中分离的8个含卤倍半萜都具有细胞毒活性和植物毒性。

三、结 语

我国海域辽阔,海藻资源丰富,利用藻类生产抗肿瘤物质很有潜力。美国NCI每年筛选约 3×10^4 个新的抗肿瘤化合物,约5%来自海洋生物,估计约3.5%的海藻提取物对P388白血病细胞、KB细胞具细胞毒活性,深入研究可望开发出新型抗肿瘤药物。近10年来,国际上海洋药物的研究日益深入,多种海洋天然产物已进入临床实验阶段。随着新的疾病的发现,人们必将加大海洋药物研究的力度,去开发新的结构特异的新药(范晓等,1999)。目前国内海藻抗肿瘤药物的报道日益增多,如中国医学科学院药物研究所谭锐等(1992)从大团扇藻中分离得到的一种7a-羟基岩藻甾醇,对人早幼粒白血病细胞HL-60有很强的分化诱导活性,能使实体瘤和白血病细胞分化为近似正常细胞。苏镜娱等(1992)从南海耳壳藻中分离的高单萜酯(Caulilide)对艾氏腹水瘤及S-180肿瘤细胞的 IC_{50} 分别为0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和2.5 $\mu\text{g/mL}$ 。唐书明(1999)等将抗肿瘤的别藻兰蛋白基因转到大肠杆菌中,运用微生物发酵技术高效表达,取得了很好的效果。

海藻抗肿瘤药物的开发研究是一项耗时长、高投入的研究,需要多学科,多方位的协作配合。我国海洋抗肿瘤药物的研究必须立足于我国特有的海洋资源,并对其进行大规模的系统的药理筛选,结果分析和临床研究,才能真正高效率地发现具有活性强、结构独特的海洋抗肿瘤药物。人们未知的任何海洋生物都可能成为抗肿瘤化合物的重要生

产者, 因此, 海藻抗肿瘤药物的研究需要大范围 and 广泛的筛选, 建立海藻药物资源库, 同时, 运用高通量筛选技术进行抗肿瘤筛选。此外, 海藻资源的持续性是人们关心的重要问题。目前进入临床研究的化合物 Didemnin B., Halomon 等均来源于天然资源, 然而大量海洋生物资源的采集是很困难的, 所以摸索海藻人工培养的方法和技术、利用生物工程技术培养藻类或运用基因工程技术克隆表达抗肿瘤活性化合物都是可选择的重要途径。总之, 海洋生物将是下个世纪人们研究的重要药物资源, 海藻抗肿瘤活性研究有着十分广阔的前景。

参 考 文 献

- 苏镜娉, 1992a, 海藻化学及药理学研究概况, 中国海洋药物, 42 (2): 25—37。
- 苏镜娉、杨小双, 1992b, 耳壳藻 *Peyssonnelia caulifera* 抗肿瘤有效成分的研究, 中国海洋药物, 43 (3): 1—3。
- 范晓、严小军等, 1999, 国外海洋药物研究前沿与我国的发展战略, 中国海洋药物, 70 (2): 42—45。
- 殷丽明、魏云莉等, 1988, 青岛沿海常见海藻抗肿瘤及抗菌活性初报, 中国海洋药物, 1/2: 39—41。
- 唐书明、秦松等, 1999, 基因重组别藻蓝蛋白对小鼠 S180 肉瘤的抑制作用, 药物生物技术, 6 (3): 168—170。
- 谭锐、刘红岩等, 1992, 团扇藻中一种新型的分化诱导剂 7 α -羟基岩藻甾醇, 中国海洋药物, 43 (3): 4—5。
- Arteche, E. et al., 1995, Calcium dependence of the mechanical response evoked by okadaic acid in smooth muscle, *Planta Med.* Feb, 61 (1): 13—17。
- Bouaicha, N. et al., 1997, Determination of okadaic acid by micellar electrokinetic chromatography with ultraviolet detection, *Toxicol. Feb*, 35 (2): 273—281。
- Bouaicha, N. et al., 1993, Cytotoxic diterpenoids from the brown alga *Dilophus ligulatus*, *J. Nat. Prod.*, 56 (10): 1747—1752。
- Egorin, M. J., 1997, In vitro metabolism by mouse and human liver preparations of halomon, an antitumor halogenated monoterpene, *Cancer Chemother Pharmacol*, 41 (1): 9—14。
- Ellouali, M. et al., 1993, Antitumor activity of low molecular weight fucans extracted from brown seaweed *Ascophyllum nodosum*, *Anticancer-Res.* 13 (6A): 2011—2020。
- Erickson, K. L. et al., 1995, Majapolene A, a cytotoxic peroxide and related sesquiterpenes from the red alga *Laurencia majuscula*, *J. Nat. Prod.*, Dec, 58 (12): 1848—1860。
- Fischel, J. L. et al., 1995, Cell growth inhibitory effects of caulerpenyne, a sesquiterpenoid from the marine algae, *Caulerpa taxifolia*, *Anticancer. Res.*, 15 (5B): 2155—2160。
- Gerwick, W. H. et al., 1992, Total structure of hormothamnin A, a toxic cyclic undecapeptide from the tropical marine cyanobacterium *Hormothamnion enteromorphoides*, *Tetrahedron*, 48: 2313—2324。
- Gerwick, W. H. et al., 1994, Screening cultured marine microalgae for anticancer-type activity, *J. Appl. Phycol.*, 6: 143—149。
- Gerwick, W. H. et al., 1987, Two malyngamides from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula*, *Phytochemistry*, 26: 1701—1704。
- Harada, H. et al., 1997, Selective antitumor activity in vitro from marine algae from Japan coast, *Biol. Pharm. Bull.*, 20 (5) 541—546。
- Haystead, T. A. J. et al., 1989, Effect of the tumor promoter okadaic acid on intracellular protein phosphorylation and metabolism, *Nature*, 337: 78—80。
- Ishtitsuka, M. et al., 1988, Antitumor Xenicane and Norxenicane Lactones from the Brown Alga *Dictyota dichotoma*, *J. Org. Chem.*, 53: 5010—5013。
- Itoch, H. et al., 1993, Antitumor activity and immunological properties of marine algae polysaccharides, especially fuoidan, prepared from *Sargassum thunbergii* of Phaeophyceae, *Anticancer Res.*, 13 (6A): 2045—2052。

- Kan, Y. *et al.*, 1998, Malynamides M and N from the Hawaiian Red Alga *Gracilaria coronopifolia*, *J Nat Prod.* Jan 23, 61 (1): 152—155.
- Kobayashi, J. *et al.*, 1993, Amphidinolide J: A Cytotoxic macrolide from the marine Dinoflagellate *Amphidinium* sp. Determination of the absolute stereochemistry, *J. Org. Chem.*, 58 (10): 44—47.
- Koike, K. *et al.*, 1998, Occurrence of okadaic acid-producing *Prorocentrum lima* on the Sanriku coast, north ern Japan, *Toxicon.*, 36 (12): 2039—2042.
- König, G. M. *et al.*, 1999, *Plocamium hamatum* and its monoterpenes: chemical and biological investigations of the tropical marine red alga, *Phytochemistry*, 52 (6): 1047—1053.
- Mayer, A. M. S. *et al.*, 1987, Biological activity in *Macrocystis pyrifera* from Argentina: sodium alginate, fucoidan and laminaran. I. Antitumor, cytotoxicity and humoral immune response, *Hydrobiologia*, 151/152: 483—489.
- Mizukoshi, S. *et al.*, 1992, Search for bioactive substances from marine algae. Bull. Fac. Bioresour. Mie. Univ. Miedai. Seibutsushigen. Kiyo, 8 : 27—34.
- Moore, B. S. *et al.*, 1990, Paracyclophanes from blue-green algae, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 : 4061—4063.
- Mynderse, J. S. *et al.*, 1977, Antileukemia activity in the *Osillatoriaceae*: isolation of Debromoplysiatoxin from *Lyngbya*, *Science*, 196 : 538—540.
- Nekhoroshev, M. V., 1996, The Black Sea algae are potential source of terapevtic antitumor drugs, *Al'-gologiya*, 6 (1): 86—90.
- Numata, A. *et al.*, 1991, Cytotoxic activity of marine algae and a cytotoxic principle of the brown alga *Sargassum tortile*, *Chem. Pharm Bull*, 39 (8): 2129—2131.
- Paul, V. J. *et al.*, 1987, in Scheuer P. J., Bioorganic Marine Chemistry. Vol. 1, Springer-Verlag, 4.
- Patterson, G. M. L. *et al.*, 1984, Antineoplastic evaluation of marine algal extracts, *Bot. Mar.*, 27 : 485—488.
- Perry N. B., *et al.*, 1991, A cytotoxic and antifungal 1, 4-naphthoquinone and related compounds from a New Zealand brown alga, *Landsburgia quercifolia*, *J. Nat. Prod.*, 54 (4): 978—985.
- Sheu, J. H. *et al.*, 1997, Study on cytotoxic oxygenated desmosterols isolated from the red alga *Galaxaura marginata*, *J. Nat. Prod.*, 60 (9): 900—903.
- Yamamoto, I. *et al.*, 1985, Effect of dietary seaweed preparation on 1, 2-dimethylhydrazine-induced intestinal carcinogenesis in rats, *Canc. Lett.*, 26 : 241—251.
- Zhang, C., 1995, Antitumor active fucoidan from the brown seaweed, umitoranoo (*Sargassum thunbergii*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59 (4): 563—567.

SCREENING OF ANTITUMOR COMPOUNDS AND THE ACTIVITY SUBSTANCES FROM MARINE ALGAE*

Fan Xiao, Han Lijun, Xu Nianjun

(Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences)

ABSTRACT

The research of marine anti-tumor drugs develops rapidly, and marine algae are kinds of unique potentially pharmaceutic materials and some of them can be cultivated. It is very important for exploiting and utilizing the resource of marine algae before studying marine drugs. This paper reviews the works on screening of anti-tumor substances in marine algae and the compounds with antitumor activities.

Different methods have been applied to evaluate the anti-neoplastic activities of marine algal extracts. Antitumor activities are determined by inhibiting KB human carcinoma cells, P388 lymphocytic leukemia or Ehrlich ascites tumor. They are also evaluated in a series of mechanismbased anticancer screens, including protein kinase C (PKC), protein tryosine kinase (PTK) and inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH).

About 70 compounds with anti-tumor activities from marine algae have been reviewed in this paper. Many of them are important, such as Halomon, which isolated from marine red alga *Portieria hornemanni*. More than 10 halomon-related anti-tumor monoterpenes have been identified and are useful in clinical experiment. Malyngamide D is metabolites of *Lyngbya majuscula*, and it produces a highly cytotoxic profile against KB cells. Amphidinolid J is a cytotoxic macrolide from the marine dinoflagellate *Amphiolinium* sp. Other cytotoxci substances, such as okdaic acid, lyngbyatoxin A, debromoaplysiatoxin, hormothamnione, hormothamnin A, 15(28)-anhydrothysiferyl diacetate, 15-anhydrothysiferyl diacetate, magireol-A, magireol-B, magireol-C, 15 (28)-anhydrothysiferyl diacetate, 15-anhydrothysiferyl diacetate, magireol-A, magireol-B, magireol-C, caulilide, dextrylapachol, dilopholide and caulerpenyne are also introduced.

* Contribution No. 4066 from the Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences.