

海洋天然产物及其抗炎活性的研究进展

赵博闻, 刘雨晴, 吴海歌*

大连大学生命科学与技术学院 辽宁省糖脂代谢研究重点实验室, 大连 116622

摘要:炎症是具有血管系统的活体组织应对刺激所发生的防御反应,在疾病的发生发展中具有重要作用,如关节炎、哮喘和阿尔茨海默病等。目前常用的抗炎药主要有非甾体类抗炎药、甾体类抗炎药和生物制剂,但由于甾体类和非甾体类抗炎药常伴有副作用问题、生物制剂价格较昂贵而受到一定限制。海洋是生物的重要栖息地,蕴藏着极其丰富的天然产物,随着近年来对海洋资源的开发,人们从海洋生物中提取出了许多具有抗炎活性的天然产物,如萜类、甾醇类、多糖、生物碱、脂肪酸和蛋白质等,本文综述了近年来具有抗炎活性的海洋天然产物及其衍生物的研究进展,以期对开发高效安全抗炎药物提供一定帮助。

关键词:炎症;抗炎;天然产物;海洋生物

中图分类号: Q71

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.7.028

Research Progress on Marine Natural Products and Their Anti-inflammation Activity

ZHAO Bo-wen, LIU Yu-qing, WU Hai-ge*

College of Life Science and Technology, Dalian University, Key Laboratory of Glycolipid Metabolism of Liaoning Province, Dalian 116622, China

Abstract: Inflammation is the defense reaction in response to stimulations of various injury factors in the living tissues with vascular system, which plays an important role in the disease development, such as arthritis, asthma, Alzheimer's disease, etc. Drugs for inflammation diseases mainly include non-steroidal, steroidal anti-inflammatory drugs and biologicals, pitifully restricted in a way due to the certain side effects of non-steroidal and steroidal anti-inflammatory drugs, and the fancy price of biologicals. Recently, with the development of marine resources, a lot of natural products with anti-inflammatory activity have been extracted from marine organisms, grown in the complicated ocean, extremely rich in natural products. Those are classified as terpenoids, sterols, polysaccharides, alkaloids, fatty acid, protein and the others. Here, the research progress of the marine natural products and their derivatives with anti-inflammatory activity in recent years were reviewed, in order to provide some reference for developing efficient safety anti-inflammatory drugs.

Key words: inflammation; anti-inflammation; natural products; marine organisms

炎症是哺乳动物中具有血管系统的活体组织抵抗内外界感染和刺激的防御性反应,在免疫反应中具有重要作用。通常情况下,炎症反应能防止机体进一步损伤起到保护作用,但当炎症长期存在则会加重疾病,机体总是能通过一定机制平衡炎症和抗炎过程,但过度炎症和炎症敏感受损则会扰乱免疫系统,影响机体行使免疫功能。目前,临床上应用的抗炎药物主要有非甾体类、甾体类抗炎药和生物制剂,但由于副作用问题,生物制剂价格昂贵,所以受到一定限制。天然产物由于副作用小,并且具有较

好的生物活性,近年来逐渐受到重视。海洋环境特殊复杂,生物种类新奇多样,生存和代谢方式特殊,故海洋天然产物的特异结构和药理作用是其他化合物无可比拟的。随着结构测定、有机合成技术和生物分析技术的发展,许多海洋天然产物被发现,如萜类、甾醇类、多糖、生物碱、脂肪酸和蛋白质等,进一步研究发现,有些海洋天然产物还具有一定的抗炎作用。本文我们综述了近年来具有抗炎活性的海洋天然产物的研究进展,以期能让相关人员更好地了解海洋抗炎产物。

1 抗炎机理概述

促炎症因子合成酶主要包括诱导型一氧化氮合

酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), iNOS 能够促进一氧化氮(nitric oxide, NO)生成, COX-2 能够促进前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE-2)生成。在炎症初期阶段,中性粒细胞趋走于损伤组织,释放超氧阴离子和弹性蛋白酶杀死入侵的病原体。所以,抑制 iNOS 和 COX-2 表达,促进超氧负离子生成和弹性蛋白酶分泌可以作为评估药物发挥抗炎作用的指标^[1]。常用的体内抗炎活性研究模型有两种:(1)通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)或者其他炎症药物刺激巨噬细胞或小胶质细胞发生炎症反应,然后检测药物对 iNOS 和 COX-2 蛋白或 mRNA 表达的抑制作用,或者对下游炎症因子合成或释放的抑制作用评估药物的抗炎能力,如白介素 6(interleukin 6, IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、PGE-2、NO、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等;(2)通过药物激活中性粒细胞,然后检测药物对超氧阴离子的生成或者弹性蛋白酶分泌的影响检测其抗炎活性。常用的体外抗炎活性研究模型是,通过足底注射卡拉胶或其他致炎因子诱发炎症,然后通过检测炎症部位改善情况评估抗炎效果。由于在炎症前期能诱导组织胺、5-羟色胺和缓激肽的释放,在后期会促进 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 和 IL-6 等促炎因子大量生成及释放以及 iNOS、COX-2 和脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)大量表达,因此也可以通过检测这些炎症标志物水平进一步评估药物抗炎活性。

2 海洋天然产物及抗炎活性

由于海洋资源丰富,海洋生物种类繁多,海洋环境复杂多变,从海洋生物中提取的活性物质具有更多更强的生物活性,所以,从海洋生物中开发新药也将是未来药物研发的主要方向之一。现将海洋天然产物如萜类、甾醇类、多糖、生物碱、脂肪酸和蛋白质等及其抗炎机制做一综述。

2.1 萜类

海洋萜类化合物主要来源于海洋藻类、海绵和珊瑚动物。痛风是由单钠尿酸盐沉积所致的关节病,在急性痛风的治疗过程中常伴有炎症发生。研究发现,从台湾软珊瑚 *Lemnalia cervicorni* 提取的 lemnalol (1) 是一种倍半萜化合物(图 1),能显著减轻小鼠机械性触诱发痛,改善关节肿胀和足水肿,从

而缓解由尿酸一钠(monosodium urate, MSU)诱导的小鼠痛风性关节炎;进一步研究发现,化合物 1 也能降低炎细胞浸润,抑制滑膜组织中 COX-2、iNOS 和 c-FOS 表达,表明化合物 1 可通过抗炎和镇痛作用缓解痛风^[2]。

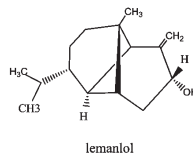


图 1 Lemnalol 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of lemnalol

从台湾柳珊瑚 *Rumphella antipathies* 提取的石竹烯类倍半萜化合物 rumphellols A (2)、B (3)^[3] 和 rumphellaone C (4) (图 2)^[4], 能抑制人中性粒细胞中超氧阴离子的生成和弹性蛋白酶的释放。TNF- α 是一种典型的炎症因子,在多种疾病中,抑制 TNF- α 的生成对细胞具有重要作用。Strepsesquiritriol (5)^[5] 是从海洋放线菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 10355 中分离出来的一种倍半萜,其构架为(1R,2R,4S,5S,8S,10S)-4,9,9,10-四甲基-2,5,10-三羟基三环,能够抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 TNF- α 的生成,表明其也具有一定的抗炎作用。

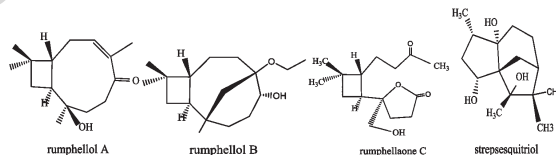


图 2 Rumphellols A、B、rumphellaone C 和 strepsesquiritriol 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of rumphellols A, B, rumphellaone C and strepsesquiritriol

Lochmolins A (6)、B (7)、C (8)、D (9)^[6] 是从台湾软珊瑚 *Sinularia lochmodes* 提取的倍半萜(图 3),能够抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 COX-2 的释放,但对 iNOS 的表达却没有影响。当用药浓度在 100 μM 时,化合物 6 对 COX-2 的抑制水平能到 $1.7 \pm 1.3\%$,有望被开发为 COX-2 抑制剂。而从台湾软珊瑚 *Lemnalia flava* 提取的倍半萜 flavalin A (10),能抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达, iNOS 和 COX-2 的 ED_{50} 分别为 4.8 ± 0.3 和 $6.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$,表明其能通过抑制炎症蛋白 iNOS 和 COX-2 的表达发挥神经保护作用^[7]。

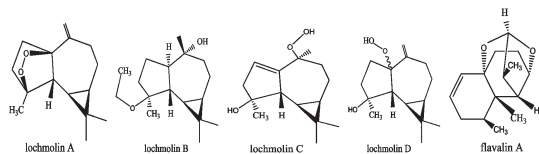


图3 Lochmolins A-D 和 flavalin A 的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of lochmolins A-D and flavalin A

海洋二萜化合物的化学结构变化比倍半萜更多,其合成前体被认为是牻牛儿基牻牛儿醇焦磷酸酯,软珊瑚次生代谢产物中的二萜类常常具有抗炎作用。

Excavatolide B (**11**)^[8]是从台湾柳珊瑚 *Briareum excavatum* 提取的二萜化合物(图4),能够抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 小鼠巨噬细胞中促炎因子 COX-2 和 iNOS mRNA 的表达,进一步研究发现,化合物 **11** 能够显著减轻卡拉胶引发的炎症反应,减轻机械痛敏、热痛敏和足肿,抑制炎症组织中的 iNOS 表达及炎细胞渗透,表明化合物 **11** 具有一定的镇痛和抗炎作用。在 HepG2 细胞中,从越南软珊瑚 *Lobophytum crassum* 中提取的西松烷二萜 crassumol E (**12**)^[9]能显著抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 转录的激活,同时也能抑制 COX-2 和 iNOS mRNA 的表达,从而发挥抗炎作用。

单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP1)是一种趋化细胞因子,具有趋化和激活单核细胞的双重活性,在机体炎性时大量释放。 γ 干扰素诱导蛋白 10(IFN- γ -induced protein 10, IP-10)属趋化因子亚家族,由单核细胞和内皮细胞等在 IFN- γ 和 TNF 诱导下表达,可趋化活化 T 细胞和单核细胞,与免疫反应和炎症疾病密切相关。Pseudopterane (**13**)^[10]是从八放珊瑚 *Pseudopterogorgia acerosa* 提取出来的二萜,在 LPS 诱导的原代小鼠巨噬细胞中,化合物 **13** 能显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、COX-2、iNOS、IP-10 和 MCP1 的表达。进一步

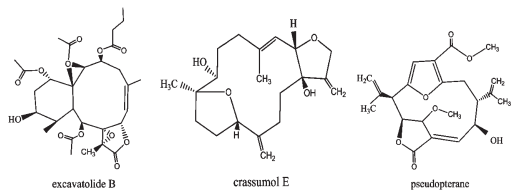


图4 Excavatolide B, crassumol E 和 pseudopterane 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of excavatolide B, crassumol E and pseudopterane

研究发现,化合物 **13** 能抑制 I κ B- α 的降解和 NF- κ B 的激活,抑制巨噬细胞激活的标志物 CD80 和 CD86 的表达,表明化合物 **13** 可能通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎作用。

2.2 甾醇类

法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X receptors, FXR)是一种在肝肠系统等组织器官表达的胆汁酸受体,属于核受体超家族。孕烷 X 受体(pregnanane X receptor, PXR)是核受体超家族成员之一,能通过调节下游靶基因的表达直接参与机体脂质、胆固醇和糖代谢,在机体代谢、维持机体内环境稳态中起重要调节作用。研究发现,从海洋生物中提取的甾醇常作为核受体配体发挥抗炎活性^[11]。

Solomonsterol A (**14**)是从海绵 *Theonella swinhoei* 提取的孕烷 X 受体激动剂(图5),在小鼠炎性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)模型中,能促进 IL-10 和转生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达,能通过抑制 NF- κ B 活性减轻炎症^[12]。在类风湿性关节炎小鼠模型中,化合物 **14** 能保护实验动物免受系统炎症,抑制 IFN- γ 、IL-17、TNF- α 和巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α)的表达,改善血浆中 c 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)水平从而发挥抗炎作用^[13]。

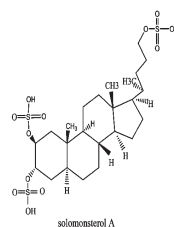


图5 Solomonsterol A 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of solomonsterol A

从软珊瑚 *Scleronephthya gracillimum* 中提取的孕烷甾醇 sclerosteroids J(**15**)、K(**16**)、M(**17**)和 N(**18**)具有一定的抗炎作用(图6)。化合物 **16** 和 **17** 能降低 iNOS 的积累,化合物 **15** ~ **18** 能够有效抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 中 COX-2 的积累^[14]。Ergosta-7, 22-dien-3-ol (**19**)是从多棘海星 *Marthasterias glacialis* 提取的甾醇化合物,在 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型中,能抑制 NF- κ B、iNOS、IL-6 和 COX-2 的表达发挥抗炎活性,进一步研究发现化合物 **19** 能够通过 CHOP 调控的内质网

应激调控炎症过程^[15]。

激活的骨髓树突状细胞 (bone-marrow derived dendritic cells, BMDCs) 在免疫和炎症反应中具有重要作用, 能通过病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 刺激炎症因子 IL-12p40、IL-6 和 TNF- α 的表达。在 LPS 激活的 BMDCs 模型中, 从海星 *Astropecten polyacanthus* 中提取的甾醇化合物 astropectensteroid 5 (**20**) 和 7 (**21**) (图 7), 能够抑制 TNF- α 的表达, IC₅₀ 分别为 4.94 \pm 0.12 和 7.00 \pm 0.16 μ M, 对 IL-12 p40 生成的抑制 IC₅₀ 分别 1.82 \pm 0.11 和 3.90 \pm 0.14 μ M, 对 IL-6 的表达的抑制作用 IC₅₀ 分别为 5.76 \pm 0.14 μ M 和 2.61 \pm 0.10 μ M, 表明其具有一定的抗炎作用^[16]。

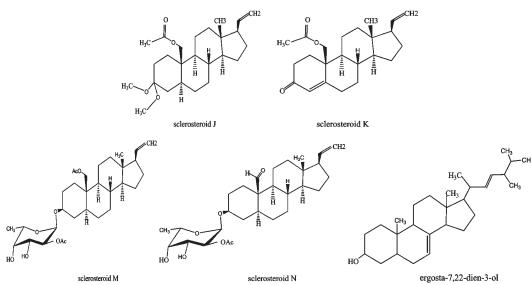


图 6 Sclerosteroids J、K、M、N 和 ergosta-7,22-dien-3-ol 的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of sclerosteroids J, K, M, N and ergosta-7,22-dien-3-ol

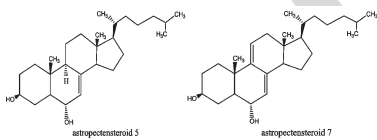


图 7 Astropectensteroid 5 和 7 的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of astropectensteroid 5 and 7

2.3 多糖

多糖和糖苷是参与细胞各种生命现象的重要物质, 能激活免疫细胞, 提高机体免疫功能, 海洋多糖主要包括海藻酸盐、紫菜聚糖和盐藻多糖等, 研究发现有些海洋多糖还具有一定抗炎作用^[17]。

从海洋红藻 *Digenea simplex* 中提取的多糖能改善卡拉胶诱导的水肿, 降低组胺、5-羟色胺和缓激肽诱导的炎症, 能抑制中性粒细胞向小鼠腹腔腔和爪子的转移, 在腹腔液中检测发现, TNF- α 和 IL-1 β 的浓度也受到抑制^[18], 表明其能通过抑制促炎因子的表达发挥抗炎作用。从海洋绿藻 *Caulerpa mexicana* 提取的硫酸多糖具有抗炎和镇痛作用, 在卡拉胶、葡

萄聚糖、组胺或 5-羟色胺建立的足水肿模型中, 该糖能够降低卡拉胶诱导的足水肿和髓过氧化物酶的活性, 也能抑制葡萄聚糖和组胺诱导的足水肿, 但是不能抑制 5-羟色胺诱导的足水肿, 表明 5-羟色胺不是该多糖发挥抗炎消肿的靶目标^[19]。

血红素氧合酶 1 (hemoxygenase-1, HO-1) 是一种热休克蛋白, 也是血红素降解过程中的限速酶, HO-1 能将具有氧化性的血红素分解生成具有抗氧化性的胆红素和抗炎作用的 CO, 从而发挥抗炎活性。来自绿藻 *Caulerpa racemosa* 的硫酸多糖具有抗炎和镇痛活性, 在卡拉胶和葡萄聚糖诱导的炎症小鼠模型中, 该糖能显著降低小鼠腹腔白细胞数量, 减轻足水肿, 进一步研究发现, 能降低小鼠爪中的髓过氧化物酶的浓度, 当用 HO-1 特异性抑制剂 ZnPP 处理后, 该糖的抗炎作用受到抑制, 表明该糖的抗炎作用在一定程度上是依赖 HO-1 的^[20]。

2.4 生物碱

Convolutamydine A (**22**) 是从海洋苔藓中提取的羟吲哚生物碱, 有两种类似物 ISA003 (**23**) 和 ISA147 (**24**) (图 8)。在小鼠福尔马林致痛实验中, 它们能显著抑制小鼠舔掌反应; 在小鼠皮下气囊 (subcutaneous air pouch, SAP) 慢性炎症模型中, 通过足下注射卡拉胶诱发炎症反应, 经药物处理后发现, 三种生物碱均能显著抑制白细胞浸润, 减少 NO、IL-6、PGE-2 和 TNF- α 的生成, 抑制 COX-2 和 iNOS 的表达, 表明这三种生物碱具有一定的抗炎和镇痛作用^[21]。

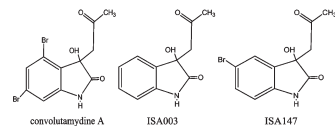


图 8 Convolutamydine A、ISA003 和 ISA147 的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of convolutamydine A, ISA003 and ISA147

Neoechinulin A (**25**) 是从海洋真菌 *Eurotium* sp. SF-5989 提取的生物碱 (图 9), 能显著抑制 NO 和 PGE-2 的生成及 iNOS 和 COX-2 的表达, 进一步研究发现, 化合物 **25** 能通过抑制 I κ B- α 的激活和降解阻断 RAW264.7 巨噬细胞中 NF- κ B 的激活, 抑制 p38 蛋白的磷酸化, 表明化合物 **25** 可能通过抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK 通路激活抑制炎症反应^[22]。在 BV2 小胶质细胞炎症模型中, 化合物 **25** 能显著抑制 A β 42 诱导的小胶质细胞的激活, 降低 ROS 和

RNS 的生成,同时还能抑制 IL-6、TNF- α 和 PGE-2 等炎症因子的释放以及 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达。进一步研究发现,化合物 **25** 还能抑制激活的小胶质细胞诱发的 PC-12 细胞的凋亡,抑制 p38、NF- κ B 和凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK-1) 的激活,表明化合物 **25** 能通过抑制 p38 和 NF- κ B 通路抑制炎症,通过抑制 ASK-1 的激活抑制凋亡^[23]。

Chaetoglobosin Fex (**26**) 是海洋真菌 *Chaetomium globosum*. QEN-14 提取的一种生物碱(图 9)。在腹膜巨噬细胞和小鼠 RAW264.7 巨噬细胞中,化合物 **26** 能抑制 LPS 诱导的 IL-6、MCP1, 和 TNF- α 的生成及 mRNA 的表达,进一步研究发现,化合物 **26** 能抑制 LPS 诱导的 I κ B 的降解和 p65 蛋白的入核,降低 ERK1/2、p38 和 JNK 的磷酸水平,表明化合物 **26** 可能通过抑制 NF- κ B 和 ERK、p38 和 JNK 信号通路的激活抑制炎症的发生^[24]。

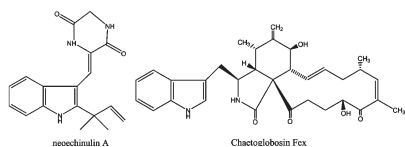


图 9 Neoechinulin A 和 Chaetoglobosin Fex 的化学结构

Fig. 9 Chemical structures of neoechinulin A and Chaetoglobosin Fex

2.5 脂肪酸

二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) (**27**) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) (**28**) (图 10) 是来自鱼肝油的 ω -3 多聚不饱和脂肪酸 (ω 3 polyunsaturated fatty acids, ω 3-PUFAs), 具有较好的抗炎作用^[25]。化合物 **27** 能生成类二十烷酸, 化合物 **27** 和 **28** 能生成抗炎因子和消退素 protectins 和 maresins。 ω 3-PUFAs 能够降低动脉粥样硬化和心血管疾病的发生几率, 巨噬细胞在主动脉瘤的病理发展过程中具有重要作用, 在腹主动脉瘤 (abdominal aortic aneurysm, AAA) 小鼠模型中, 化合物 **27** 和 **28** 能显著抑制 AAA 的形成和巨噬细胞浸润, 抑制 TNF- α 、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9 和 MCP1 在主动脉中的表达, 进一步研究发现, 它们还能抑制巨噬细胞促炎因子标志物精氨酸酶 2 的表达, 促进巨噬细胞中抗炎因子标志物 Ym1 的表达, 表明化合物 **27** 和 **28** 能抑制腹主动脉瘤的形成及大动脉和巨噬细胞的炎症反应^[26]。

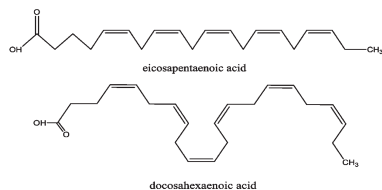


图 10 EPA 和 DHA 的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of EPA and DHA

缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤会使单核巨噬细胞发生炎症, 在 I/R 模型中, 化合物 **27** 和 **28** 能显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、可溶性细胞间黏附分子-1、趋化因子巨噬细胞化学引诱物蛋白 1、巨噬细胞炎症蛋白 2 和高迁移族蛋白-1 的表达, 进一步研究发现, 化合物 **27** 和 **28** 能抑制 TLR4 和 NF- κ B 蛋白的表达, 表明 ω -3PUFAs 能通过抑制 TLR4 和 NF- κ B 抑制缺血再灌注诱发的炎症反应^[27]。

2.6 蛋白质和多肽

凝集素是从各种植物、无脊椎动物和高等动物中提纯的糖蛋白, 在细胞识别和粘着反应中起重要作用。研究发现, 海洋生物中也有凝集素, 有些还具有一定的抗炎作用^[28]。

从绿藻 *Caulerpa cupressoides* 提取的海藻凝集素具有一定的抗炎和镇痛作用。在酵母聚糖诱导的颞下颌关节炎模型中, 先用该凝集素预保护半小时, 然后用酵母聚糖诱导炎症, 发现, 凝集素能显著降低小鼠关节痛同时抑制白细胞浸润、抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的生成及髓过氧化物酶活性, 推测该凝集素能通过抑制 IL-1 β 和 TNF- α 来改善颞下颌关节疼痛和炎症反应^[29]。在卡拉胶诱导的足水肿模型中, 该凝集素能显著降低足水肿和中性粒细胞渗透, 抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 COX-2 的表达, 也能抑制葡萄糖聚糖和组胺诱导的足水肿, 但对 5-羟色胺和缓激肽诱导的足水肿没有效果, 表明该凝集素的抗炎作用可能与组胺受体及抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 COX-2 的表达有关^[30]。

宿主防御肽 (host defense peptides, HDPs) 又称抗菌肽, 是参与机体先天性免疫系统的重要物质, 天然抗菌肽通常是由 30 多个氨基酸残基组成的碱性小分子多肽, 这些肽通常具有一定的抗炎、调控免疫活性和自噬过程等生理活性。

从海洋真鲷 *Chrysophrys major* 提取的抗菌肽 chrysophsin-1 具有抗肿瘤和调控炎症的作用^[31], 体

外实验发现,该抗菌肽能破坏癌细胞膜,但却不影响凋亡蛋白 caspase-3、-8 和 -9 的活性,进一步研究发现,该抗菌肽能抑制 LPS 激活的 RAW264.7 巨噬细胞中 TNF- α 的释放,表明该抗菌肽具有一定的抗肿瘤和炎症调控作用。

辅助性 2 型 T 细胞(helper T cell 2, Th2)能分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等,能刺激 B 细胞增殖并产生免疫球蛋白 G1(immunoglobulinG1, IgG1)和 IgE 抗体,与体液免疫有关。Epinecidin-1 是从海洋石斑鱼 *Epinephelus coioides* 分离出来的抗菌肽,在绿脓杆菌诱导的炎症模型中,该抗菌肽能显著促进 IgG1 分泌,但对 IgGm、IgG2 的分泌没有显著差异,表明该抗菌肽能激活 Th2 细胞应对绿脓杆菌引发的炎症反应。进一步研究发现,该抗菌肽能促进 LPS 激活的 RAW264.7 巨噬细胞中 IL-10 的分泌,但却对 TNF- α 的分泌没有明显作用,表明该抗菌肽能通过促进抗炎因子的分泌发挥抗炎作用^[32]。

2.7 其他类型

Lyprinol(29)是从新西兰青蚝 *Perna canaliculus* 中提取的由甘油三酯、甾醇酯、甾醇、极性脂和游离脂肪酸组成的混合物。在炎性肠病中,化合物 29 能抑制髓过氧化物酶活性,临床研究发现化合物 29 能在骨关节炎、类风湿性关节炎和哮喘病中发挥抗炎作用。在过敏性呼吸道疾病模型中,化合物 29 能降低肺部粘液的生成,然而化合物 29 却没有改变血清中 IgG1 和 IgG2a 水平以及 IL-4、IL-5、IL-13 和 IFN- γ 的释放,表明其能抑制肺部炎症,但具体作用机制还需进一步研究^[33]。从新西兰青蚝 *Perna canaliculus* 提取的 PCSO-524 是由化合物 29 和 omegaXL 组成的混合物,研究发现 PCSO-524 喂食一周后能显著降低哮喘强度,降低白三烯和 8 异前列腺素的浓度,显著抑制 11 β -前列腺素 F2(11 β -prostaglandin F2, 11 β -PGF2)和克拉拉细胞蛋白(clara cell protein, CC16)表达,哮喘症状明显改善,表明 PCSO-524 对哮喘和支气管炎具有一定的治疗作用^[34]。

5-Hydroxy-3, 6, 7, 8, 3', 4'-hexamethoxyflavone(5HHMF)(30)是从海藻 *Hizikia fusiforme* 中提取多羟基黄酮类化合物(图 11),在 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症模型中,能显著抑制 NO 的生成和 iNOS 的表达,抑制的 I κ B 的磷酸化以及 NF- κ B 亚基 p50 和 p65 的核转移,表明化合物 30 能够通过抑制 NF- κ B 活性抑制 iNOS 的表达^[35]。在 LPS 诱导的 RAW264.7 小鼠巨噬细胞炎症模型中,化合物 30 能

显著抑制 PGE-2 和 NO 的生成及 iNOS 和 COX-2 的表达,抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌及 mRNA 的表达,抑制 NF- κ B 的核转移及 I κ B 的磷酸化与降解发挥抗炎作用^[36]。此外,化合物 30 也能通过核因子相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的激活增加 HO-1 的表达,增加 Nrf2 的特异性 DNA 结合活性,敲除 Nrf2 基因能改变化合物 30 对 NO 的抑制作用,表明化合物 30 也可能通过调控 Nrf2 依赖的 HO-1 活性抑制 NO 的生成发挥抗炎作用^[35]。氧杂蒽酮具有抗高血压、抗惊厥、抗血栓和抗肿瘤等活性,从海洋真菌 *Stachybotry sp.* HH1 ZDDS1F1-2 提取的氧杂蒽酮化合物 stachybotryflavone 3(31)、stachybotryflavone 4(32)和 stachybotryflavone 11(33)能显著抑制 COX-2 的表达,表明其也具有一定的抗炎活性^[37]。

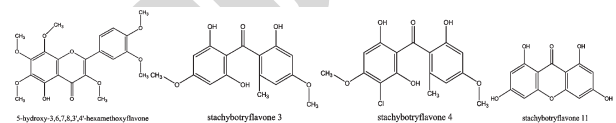


图 11 5HHMF、stachybotryflavone 3、4 和 11 的化学结构
Fig. 11 Chemical structures of 5HHMF, stachybotryflavone 3, 4 and 11

3 前景及展望

炎症是许多重大疾病发生和发展的重要因子,因此,调控炎症水平是治疗相关疾病的重要步骤。海洋是生物最大的栖息地,由于其复杂多变的环境,使海洋生物也各具特色,随着现代提取分离分析技术进步,从海洋生物中分离得到新的化合物已相对比较容易,但将其开发成新药还面临许多问题,如从纽形动物门海生蠕虫中分离出来的纽虫生物碱 anabaseine,它的合成衍生物 GTS-21 在前期基础研究发现,能抑制中枢神经系统中胶质细胞和外周巨噬细胞中 α 7 烟碱乙酰胆碱受体的表达抑制促炎因子的生成,表明 GTS-21 具有一定的抗炎作用。在对类风湿性关节炎病人的治疗检测中也发现 GTS-21 能显著抑制促炎因子的表达,在对 GTS-21 精神分裂症和阿尔茨海默病患者的治疗中发现,GTS-21 能改善患者的认知能力而起到一定的神经保护作用。然而在二期临床时,GTS-21 对神经认知的改善水平却不尽人意,因此要想投入市场仍需大量研究。海洋生物活性物质虽然活性高,但含量少且多数结构较为复杂,临床开发相对较难,不过,随着人们对

疾病机理和药物作用机理的深入研究,从海洋生物中提取的天然抗炎产物被研发出在市场广泛应用的药物也将成为可能。

参考文献

- 1 Wei WC, *et al.* Anti-inflammatory activities of natural products isolated from soft corals of Taiwan between 2008 and 2012. *Mar Drugs*, 2013, 11 :4083-4126.
- 2 Lee HP, *et al.* Soft coral-derived lemnalol alleviates monosodium urate-induced gouty arthritis in rats by inhibiting leukocyte infiltration and iNOS, COX-2 and c-Fos protein expression. *Mar Drugs*, 2013, 11 :99-113.
- 3 Chung HM, *et al.* Rumphellols A and B, new caryophyllene sesquiterpenoids from a Formosan gorgonian coral, *Rumphella antipathies*. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 :15679-15688.
- 4 Chung HM, *et al.* Rumphellaones B and C, new 4, 5-seco-caryophyllane sesquiterpenoids from *Rumphella antipathies*. *Molecules*, 2014, 19 :12320-12327.
- 5 Yang XW, *et al.* Strepesquitriol, a rearranged zizaane-type sesquiterpenoid from the deep-sea-derived actinomycete *Streptomyces sp.* SCSIO 10355. *J Nat Prod*, 2013, 76 :2360-2363.
- 6 Tseng YJ, *et al.* Lochmolins A-G, new sesquiterpenoids from the soft coral *Sinularia lochmodes*. *Mar Drugs*, 2012, 10 :1572-1581.
- 7 Lu Y, *et al.* Nardosinane sesquiterpenoids from the Formosan soft coral *Lemnalia flava*. *J Nat Prod*, 2011, 74 :169-174.
- 8 Lin YY, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic effects of the marine-derived compound excavatolide B isolated from the culture-Type Formosan gorgonian *Briareum excavatum*. *Mar Drugs*, 2015, 13 :2559-2579.
- 9 Cuong NX, *et al.* Cembranoid diterpenes from the soft coral *Lobophytum crassum* and their anti-inflammatory activities. *Chem Pharm Bull*, 2014, 62 :203-208.
- 10 González Y, *et al.* A pseudopterane diterpene isolated from the octocoral *Pseudopterogorgia acerosa* inhibits the inflammatory response mediated by TLR-ligands and TNF-alpha in macrophages. *PLoS One*, 2013, 8 (12) :e84107.
- 11 Fiorucci S, *et al.* Marine sponge steroids as nuclear receptor ligands. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33 :591-601.
- 12 Sepe V, *et al.* Total synthesis and pharmacological characterization of solomonsterol A, a potent marine pregnane-X-receptor agonist endowed with anti-inflammatory activity. *J Med Chem*, 2011, 54 :4590-4599.
- 13 Mencarelli A, *et al.* Solomonsterol A, a marine pregnane-X-receptor agonist, attenuates inflammation and immune dysfunction in a mouse model of arthritis. *Mar Drugs*, 2014, 12 :36-53.
- 14 Fang HY, *et al.* Cytotoxic and anti-inflammatory metabolites from the soft coral *Scleronephthya gracillimum*. *Mar Drugs*, 2013, 11 :1853-1865.
- 15 Pereira DM, *et al.* Anti-inflammatory effect of unsaturated fatty acids and Ergosta-7, 22-dien-3-ol from *Marthasterias glacialis*: prevention of CHOP-mediated ER-stress and NF- κ B activation. *PLoS One*, 2014, 9 (2) :e88341.
- 16 Thao NP, *et al.* Anti-inflammatory components of the starfish *Astropecten polyacanthus*. *Mar Drugs*, 2013, 11 :2917-2926.
- 17 Vo TS, *et al.* The beneficial properties of marine polysaccharides in alleviation of allergic responses. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59 :129-138.
- 18 Pereira JG, *et al.* Polysaccharides isolated from *Digenea simplex* inhibit inflammatory and nociceptive responses. *Carbohydr Polym*, 2014, 108 :17-25.
- 19 Carneiro JG, *et al.* Peripheral antinociception and anti-inflammatory effects of sulphated polysaccharides from the alga *Caulerpa mexicana*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115 :335-342.
- 20 Ribeiro NA, *et al.* Sulfated polysaccharides isolated from the green seaweed *Caulerpa racemosa* plays antinociceptive and anti-inflammatory activities in a way dependent on HO-1 pathway activation. *Inflamm Res*, 2014, 63 :569-580.
- 21 Fernandes PD, *et al.* Anti-inflammatory properties of convolutamydine A and two structural analogues. *Life Sci*, 2014, 116 (1) :16-24.
- 22 Kim KS, *et al.* Anti-inflammatory effect of neoechinulin A from the marine fungus *Eurotium sp.* SF-5989 through the suppression of NF- κ B and p38 MAPK Pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 macrophages. *Molecules*, 2013, 18 :13245-13259.
- 23 Dewapriya P, *et al.* Neoechinulin A suppresses amyloid- β oligomer-induced microglia activation and thereby protects PC-12 cells from inflammation-mediated toxicity. *Neurotoxicology*, 2013, 35 :30-40.
- 24 Dou H, *et al.* Chaetoglobosin Fex from the marine-derived endophytic fungus inhibits induction of inflammatory mediators via Toll-like receptor 4 signaling in macrophages. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34 :1864-1873.
- 25 Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851 :469-484.
- 26 Yoshihara T, *et al.* Omega 3 polyunsaturated fatty acids suppress the development of aortic aneurysms through the inhibition of macrophage-mediated inflammation. *Circ J*, 2015, 79 :1470-1478.

- 27 Zhang R, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the increase in cytokines and chemotactic factors induced *in vitro* by lymph fluid from an intestinal ischemia-reperfusion injury model. *Nutrition*, 2015, 31:508-514.
- 28 Cheung RC, *et al.* Marine lectins and their medicinal applications. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99:3755-3773.
- 29 da Conceição Rivanor RL, *et al.* A lectin from the green seaweed *Caulerpa cupressoides* reduces mechanical hyper-nociception and inflammation in the rat temporomandibular joint during zymosan-induced arthritis. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1):34-43.
- 30 de Queiroz IN, *et al.* Dual effects of a lectin from the green seaweed *Caulerpa cupressoides* var. *lycopodium* on inflammatory mediators in classical models of inflammation. *Inflamm Res*, 2015, 64:971-982.
- 31 Hsu JC, *et al.* Characteristics of the antitumor activities in tumor cells and modulation of the inflammatory response in RAW264.7 cells of a novel antimicrobial peptide, chrysophsin-1, from the red sea bream (*Chrysophrys major*). *Peptides*, 2011, 32:900-910.
- 32 Lee SC, *et al.* The antimicrobial peptide, epinecidin-1, mediates secretion of cytokines in the immune response to bacterial infection in mice. *Peptides*, 2012, 36:100-108.
- 33 Wood LG, *et al.* Lyprinol reduces inflammation and improves lung function in a mouse model of allergic airways disease. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40:1785-1793.
- 34 Mickleborough TD, *et al.* Marine lipid fraction PCSO-524 (lyprinol/omega XL) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma. *Respir Med*, 2013, 107:1152-1163.
- 35 Kang CH, *et al.* 5-Hydroxy-3,6,7,8,3'4'-hexamethoxyflavone inhibits nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia via NF- κ B suppression and Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57:119-125.
- 36 Kim MJ, *et al.* Anti-inflammatory effects of 5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone via NF- κ B inactivation in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophage. *Mol Med Rep*, 2014, 9:1197-203.
- 37 Qin C, *et al.* Sesquiterpenoids and xanthenes derivatives produced by sponge-derived fungus *Stachybotry sp.* HH1 ZS-DS1F1-2. *J Antibiot*, 2015, 68:121-125.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

丁克	王红兵	戈惠明	尹文兵	尹胜	吕兆林
DING Ke	WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LV Zhaolin
伍婉卿	刘相国	孙昊鹏	孙桂波	孙黔云	李芸霞
WU Wanqing	LIU Xiangguo	SUN Haopeng	SUN Guibo	SUN Qianyun	LI Yunxia
李良成	李国友	邱莉	汪海波	沐万孟	张炳火
LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li	WANG Haibo	MU Wanmeng	ZHANG Binghuo
陈益华	林茂祥	林昌俊	欧阳杰	易华西	罗应刚
CHEN Yihua	LIN Maoxiang	LIN Changjun	OU Yangjie	YI Huaxi	LUO Yinggang
周文	胡友财	袁涛	夏永刚	高慧敏	唐金山
ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao	XIA Yonggang	GAO Huimin	TANG Jinshan
黄胜雄	韩淑燕	蓝蔚青	廖晨钟	潘卫东	薛永波
HUANG Shengxiong	HAN Shuyan	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	PAN Weidong	XUE Yongbo