

海洋微生物来源的甾体化合物及其生物活性研究进展

林啟福¹,甘春芳^{2*},崔建国^{2*}¹钦州学院 广西北部湾海洋生物多样性养护重点实验室,钦州 535011;²广西师范学院化学与材料科学学院,南宁 530001

摘要:海洋微生物因其特殊的生存环境,使其具有独特的代谢途径和机体防御机制,从而能产生许多结构特殊、活性显著的化合物,被认为是最具开发前景的新药源。目前来源于海洋微生物的活性物质主要包括生物碱类、大环内酯类、肽类、甾体类、萜类、聚酮类、糖苷类等。本文综述了近年来从海洋放线菌、海洋真菌、海洋细菌以及海洋微藻中分离得到的具有生物活性的甾体化合物。

关键词:海洋微生物;甾体化合物;生物活性;研究进展

中图分类号:O629.2

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.7.028

Advances in The Research of Bioactive Steroids Derived from Marine Microorganisms

LIN Qi-fu¹, GAN Chun-fang^{2*}, CUI Jian-guo^{2*}¹Guangxi Key Laboratory of Beibu Gulf Marine Biodiversity Conservation, Qinzhou University, Qinzhou, 535011, China;²College of Chemistry and materials Science, Guangxi Teachers Education University, Nanning 530001, China

Abstract: Due to their special living environment, marine microbes have unique metabolic pathways and body defense mechanisms that can make them produce many compounds with special structures and remarkable bioactivity. Therefore, marine microbes are considered as the most promising drug source. The active substances derived from marine microorganisms mainly include alkaloids, macrolides, peptides, steroids, terpenes, polyketones, glycosides and the like. This article describes the bioactive steroidal compounds isolated from marine actinomycetes, marine fungi, marine bacteria, and marine microalgae.

Key words: marine microbes; steroid; biological activity; research progress

生命的起源来自海洋,海洋生物量占地球生物总量的80%以上^[1],其中的微生物资源种类可达2亿~10亿种^[2]。特殊的海洋环境,如高盐、高压、低温、低营养或无光照等,造就了海洋微生物种类的特殊性,使其具有独特的代谢途径和机体防御机制,产生的代谢物化学结构复杂而多样^[3]。近年来,从海洋微生物中发现了大量结构新颖、活性显著的次生代谢产物,引起了国内外研究者的广泛关注。此外越来越多的实验证明,来自海洋动植物活性物质的真正生物源是海洋微生物^[4],因而海洋微生物被认为是最具开发前景和可持续性利用的新药源^[3],成为当今世界药物研发的热点,并取得了丰硕的成果。

海洋微生物来源的活性物质主要包括生物碱类、大环内酯类、肽类、甾体类、萜类、聚酮类、糖苷类等,生物活性则主要包括抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、缓解心血管、调节内分泌及神经系统等。

甾体化合物是一类广泛存在于动植物体内的天然化合物,大量具有显著生理活性的甾体化合物不断地从海洋生物中被发现,主要来源于海绵、海星、软珊瑚以及海洋微生物的代谢产物。本文从海洋放线菌、海洋真菌、海洋细菌和海洋微藻中近年来发现的甾体化合物及其生物活性研究进行综述。

1 海洋放线菌来源的甾体化合物

海洋放线菌具有丰富的多样性,广泛栖息于动植物体表、体内、海水及海底沉积物中,按其生活环境可大体分为共生海洋放线菌、极端环境海洋放线菌、海洋固有放线菌^[5]。报道显示,海洋放线菌的活性产物大部分来自链霉菌属^[6]。

收稿日期:2018-01-03 接受日期:2018-03-21

基金项目:国家自然科学基金(21762008,21562007);广西北部湾海洋生物多样性养护重点实验室自主项目(2017ZC02)

* 通信作者 E-mail:cuijg1954@126.com, ganchunfang2008@126.com

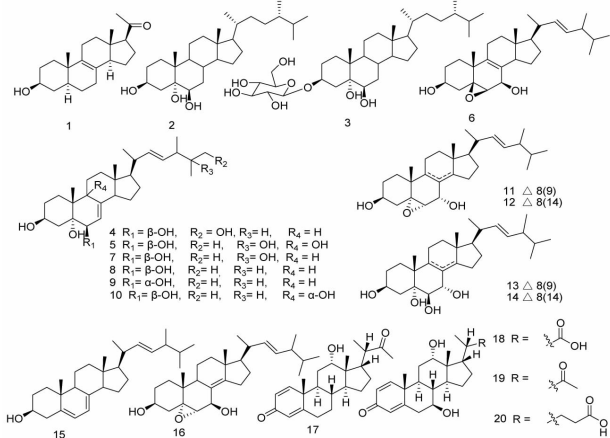


图1 海洋放线菌来源的甾体化合物

Fig. 1 Steroids from marine actinomycetes

Zhang 等^[7]从中国南海海洋沉积物中分离得到链霉菌 *streptomyces* sp. SCSIO 03219, 并从其代谢产物中分离出了一个结构特殊的孕烯醇酮类似物 **1**, 该化合物与孕烯醇酮不同之处为其双键位于 8, 9-位。马菁菁等^[8]从海洋链霉菌 *streptomyces* sp. No. 172221 的菌液中分离得到化合物 **2** ~ **3**, 其中麦角甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3-O- β -D 葡萄糖苷 (**3**) 是首次从放线菌中分离得到。Zhang 等^[9, 10]从红树林的海洋沉积物中分离得到阿南德氏链霉菌 *Streptomyces anandii*, 并从其菌体的代谢产物中分离出了十三个麦角甾醇类化合物 **4** ~ **16**, 其中化合物 **4** ~ **6** 在此之前未见文献报导。通过生物活性研究表明: 化合物 **6**, **11**, **13** 和 **14** 表现出一定的细胞毒性, 其对人乳腺癌细胞 MCF-7、人神经癌细胞 SF-268 以及人肺癌细胞 NCI-H460 的 IC₅₀ 值在 13.0 到 27.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

Simmons 等^[11]从海绵 *Suberites japonicas* 组织中分离得到马杜拉放线菌属 *Actinomadura* sp. SBMs009, 并从其菌体的代谢液中分离出甾酮 **17** ~ **20**。生物活性研究发现: 化合物 **18** 具有中等强度的细胞毒性, 其对小鼠成纤维细胞 L929 的 IC₅₀ 接近 30 μM , 在所有分离得到的化合物当中, 其对糖皮质激素受体 GR 易位具有最强的抑制活性; 而化合物 **20** 则对转录因子蛋白 NF- κB 核易位表现出较好的抑制活性, 其 IC₅₀ 为 71 μM 。

2 海洋真菌来源的甾体化合物

海洋真菌是海洋微生物的重要组成部分, 其形态和结构具有多样性。特殊的海洋环境使其产生的

活性代谢产物大多具有作用独特、结构新颖的特点, 从而成为继海洋放线菌之后的又一研究热点。海洋真菌大多数栖于某种基物而生活, 根据栖生习性的不同可分为寄生藻体真菌、寄生动物体真菌、红树林真菌、木生真菌以及海草真菌等。目前报导的来源于海洋微生物的甾体化合物大部分来源于海洋真菌, 其活性主要关注于抗肿瘤和抗菌等方面。

2.1 寄生藻体真菌来源

Mabrouk 等^[12]从海藻寄生真菌 *Varicosporina ramulosa* 的次级代谢产物中分离得到已知的麦角甾醇化合物 **15**, 研究表明该化合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有一定的抑制活性, 同时还表现出一定的抗肿瘤活性, 其对肝癌细胞 HEPG2 和肺癌细胞 H460 的 IC₅₀ 值分别为 99.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 74.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

Cui 等^[13]从海洋棕藻 *Sargassum kjellmanianum* 中的寄生真菌 *Aspergillus ochraceus* EN-31 的代谢产物中分离得到化合物 **21** ~ **23**, 其中化合物 **21** 对人大细胞肺癌细胞 NCI-H460, 人肝癌细胞株 SMMC-7721 和人胰腺癌细胞 SW1990 均表现出较好的细胞毒性, IC₅₀ 值分别为 5.0、7.0 和 28.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 同时化合物 **22** 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 也表现出一定的细胞毒性, IC₅₀ 为 28.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Miao 等^[14]通过培养棕藻来源的真菌 *Aspergillus versicolor*, 从其代谢液中分离纯化得到甾体化合物 **24** ~ **26**, 化合物 **24** 和 **26** 中甾核的 5, 8-位存在一个过氧桥键, 其中化合物 **24** 的结构较为特殊, 是首次发现的甾体和氧杂蒽酮的二聚体, 该化合物表现出弱的抑菌活性。Ebada 等^[15]从棕藻 *Sargassum* 中分出曲霉 *Aspergillus* sp. BM05 和未知菌种 BM05BL, 并从这两株真菌共同的发酵液中分离得到甾体化合物 **27** ~ **29**, 其中化合物 **27** 为首次报导的化合物, 细胞毒性表明, 这些化合物对 K562、HCT116 等四株人肿瘤细胞均具有不同程度的抑制活性, IC₅₀ 值在 10 到 100 μM 之间。

Gao 等^[16]通过培养海洋红藻内生真菌 *Penicillium chrysogenum* QEN-24S, 从其代谢产物中分离得到九个甾体化合物, 其中化合物 **30** ~ **32** 为新化合物, 通过初步生物活性探究实验发现化合物 **30** 表现出潜在的抗菌活性和细胞毒性。Qiao 等^[17]从红藻寄生的黄曲霉菌 *Aspergillus flavus* 的发酵液中分离出甾体化合物 **10** 和 **33** ~ **36**, 化合物 **33** 具有弱的抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 但对植物致病真菌镰刀菌 *Colletotrichum lagenarium* 和尖孢镰刀菌 *Fusarium oxysporum* 并未具有抑制活性。Qiao 等^[18]还从红藻

内生真菌 *Aspergillus oryzae* 的代谢产物中分离得到甾体化合物 **9**, **26** 和 **36** ~ **38**, 其中, 化合物 **36** 和 **37** 具有抑制乙酰胆碱酯酶活性。Elsebai 等^[19] 从红藻来源的真菌 *Phaeosphaeria spartinae* 发酵液中分离出甾体羧酸 **39**。Cho 等^[20] 采用活性追踪分离法从红藻寄生真菌 *Leucothrix mucor* 的代谢产物中分离得到多羟基甾醇 **40** ~ **41**, 通过研究其防污活性发现: 这两个化合物均能抑制石莼游动孢子的沉降, 其 EC_{50} 值在 1.2-2.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, 同时均具有抑制硅藻生长的活性, 其 EC_{50} 为 5.2 到 7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间; 此外还测得这两个化合物的最小抑菌浓度值分别为 32 ~ 56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 66 ~ 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

Qiao 等^[21] 还通过培养从绿藻中分离出的赤散囊菌 *Eurotium rubrum*, 从其菌体代谢液中分离得到化合物 **42** ~ **46**, 进一步研究发现这些化合物同样具

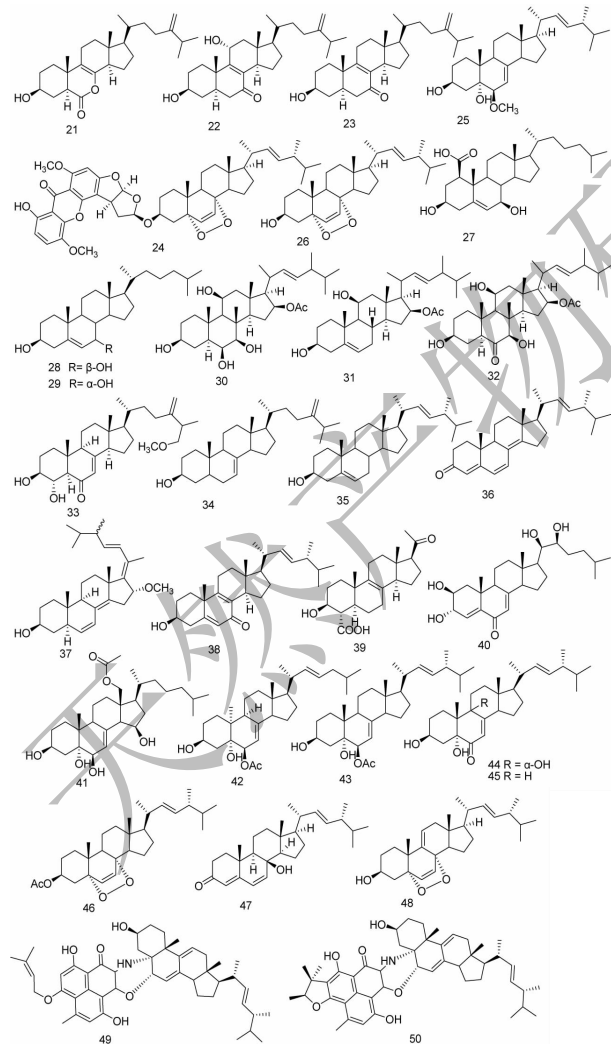


图2 寄生藻体真菌来源的甾体化合物

Fig. 2 Steroids from seaweed-derived fungus

有弱的抑制乙酰胆碱酯酶的活性。Liu 等^[22] 从绿藻 *Codium fragile* 的新鲜组织中分离得到曲霉 *Aspergillus ustus*, 并从其发酵液中分离得到甾体化合物 **47** ~ **48**, 化合物 **47** 甾核中存在一个 8-羟基, 此前未见报导, 抑菌实验发现其表现出弱的抑菌活性。Elsebai 等^[23] 从绿藻浒苔 *Enteromorpha sp.* 中分离出真菌 *Coniothyrium cereal*, 并从其培养液中分离出两个甾体和次联苯甲酮的二聚体 **49** ~ **50**, 这两个化合物对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*, 大肠杆菌 *Escherichia coli* 等菌株表现出一定的抑菌活性。

Wang 等^[24] 从褐藻门裙带菜 *Undaria pinnatifida* 中分离出其内生真菌 *Guignardia sp.*, 并从其次级代谢产物的乙酸乙酯相中分离出麦角甾醇 **15** 及麦角甾醇过氧化物 **26**, 通过生物活性测试表明这两个化合物具有较好的抑菌活性, 其中化合物 **26** 对犬小孢子菌、红色毛癣菌和絮状表皮癣菌的 MIC 值分别为 10, 15 和 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而化合物 **15** 对犬小孢子菌和红色毛癣菌的 MIC 值均为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外, 化合物 **26** 还表现出一定的抗肿瘤活性, 其对入鼻咽癌 KB 细胞的 IC_{50} 值为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.2 寄生动物体真菌来源

Wang 等^[25] 从胶州湾采集的苔藓虫 *Bugula sp.* 中分离得到海洋来源的根霉属真菌 *Rhizopus sp.*, 并从其菌体发酵液中分离出甾体化合物 **51** ~ **57**, 进一步的细胞毒性研究发现大部分化合物都表现出一定的细胞毒性, 其中化合物 **54** 的抑制活性最为显著, 测得其对小鼠白血病细胞 P388、人早幼粒白血病细胞 HL-60、人肺癌细胞 A-549 和人肝癌细胞 BEL-7402 的 IC_{50} 值分别为 1.4、0.3、4.9 和 5.2 μM 。同时其同分异构体化合物 **53** 对肿瘤细胞株 P388 和 HL-60 也表现出显著的抑制活性, IC_{50} 值分别为 1.8 和 0.5 μM 。化合物 **53** 和 **54** 甾核中都存在一个特别的 5,6-及 8,14-双键与 7-羰基共轭的两个双键与一个羰基共轭的双共轭结构。

Amagata 等^[26] 采用两种不同的培养基, 培养了从海绵 *Halichondria* 中分出的内生真菌 *Gymnascella dankaliensis*, 并从其代谢产物中分离出结构特殊的甾体化合物 **58** ~ **64**, 除了化合物 **60** 以外其他分离出的化合物均表现出抑制小鼠白血病细胞 P388 生长增殖的活性, 同时化合物 **58** 还表现出抑制人肿瘤细胞生长增殖的活性。Kumla 等^[27] 从海绵 *Aka coralliphaga* 中分离得到真菌 *Neosartorya fennelliae* KU-FA 0811, 并从其菌体发酵液中分离纯化得到结构特

殊的甾体化合物 **65**, 化合物 **65** 具有 C-环缩环 D-环扩环的特殊甾核结构, 通过活性研究发现该化合物具有抑制粪肠球菌 ATCC 29212 和耐药性粪肠球菌 A5/102 的活性。Pang 等^[28] 从海绵来源的真菌 *Cladosporium* sp. SCSIO41007 的代谢产物中分离出甾体化合物 **66** ~ **69**, 其中化合物 **67** 表现出抗病毒活性, 其对流感病毒 H3N2 的 IC_{50} 为 $16.2 \mu\text{M}$ 。Harms 等^[29] 从海绵寄生的子囊真菌 *Dichotomomyces cejpui* 代谢产物中分离得到甾体化合物 **70** ~ **72**, 其中 **71** ~ **72** 属于甾体皂甙类化合物, 化合物 **72** 可降低 β -淀粉体肽 A β -42 的活性, 具有开发作为治疗神经退行性阿尔茨海默病药物的潜力。Liu 等^[30] 从海绵寄生真菌 *Penicillium* sp. 的发酵液中分离得到一个特殊的具有 A-Homo-B-Homo 甾核结构的甾体衍生物 **73**, 该化合物具有弱的抑制乙酰胆碱酯酶 (AchE) 活性, IC_{50} 值为 $166.0 \mu\text{M}$ 。

赵琨等^[31] 通过分离海绵共附生真菌 *Pleosporaceae* sp. 的代谢产物, 得到甾体化合物 **8**、**15**、**26**、**48** 和 **74**, 这些化合物均为首次从 *Pleosporaceae* 属真菌中分离得到, 生物活性研究表明化合物 **8**、**26** 和 **74** 对卤虫 *A. salina* 表现出较强的致死活性。此外 **26** 还对藤壶幼虫附着表现了强的抑制活性, 其 EC_{50} 为 $0.85 \mu\text{g/mL}$ 。Wang 等^[32] 从中国南海丰肉结海绵的寄生真菌 *Nectria* sp. HLS206 代谢产物中分离得到已知甾醇化合物 **75** ~ **77**。此外, 巩婷等^[33] 通过分离纯化丰肉结海绵相关真菌 HLS111 的代谢产物, 从中分离得到甾体化合物 **78** ~ **79**。

Yu 等^[34] 从珊瑚来源真菌 *Cladosporium* sp. WZ-2008-0042 的发酵液中分离得到甾体化合物 **15**、**26**、**48**、**67** 及 **80** ~ **82**, 对所得化合物的活性进行分析: 化合物 **26**、**48**、**67** 和 **82** 表现出抗 RSV 病毒的活性, IC_{50} 值在 0.11 到 $0.17 \mu\text{M}$ 之间; 同时所分离得到的甾体化合物均具有抑制乙酰胆碱酯酶 (AchE) 的活性; 化合物 **15** 还表现出抗痢疾杆菌 *Shigella dysenteriae* 的活性。Chen 等^[35] 从珊瑚中分离得到真菌 *Aspergillus* sp., 并从其菌体代谢液中分离纯化得到化合物 **83** ~ **84**, 进一步研究发现, 化合物 **83** 具有抑制藤壶幼虫附着的活性, 其 EC_{50} 值为 $18.40 \pm 2.0 \mu\text{g/mL}$ 。Hao 等^[36] 从珊瑚来源真菌 *Aspergillus* sp. XS-2009-0B15 的次级代谢产物中分离得到甾体化合物 **85**, 并发现 **85** 对嗜盐四联球菌 *Tetragenococcus halophilus* 具有中等强度的抑制活性。宫俊等^[37] 从中国南海黑乳海参共附生白色侧

齿霉菌 *Engyodontium album* 的次生代谢产物中分离出五个已知的化合物 **5**、**15**、**25**、**26** 和 **45**, 该研究是对黑乳海参共附生白色侧齿霉菌次生代谢产物的首次报道, 这五个化合物均为首次从白色侧齿霉菌 *Engyodontium album* 中分离得到。

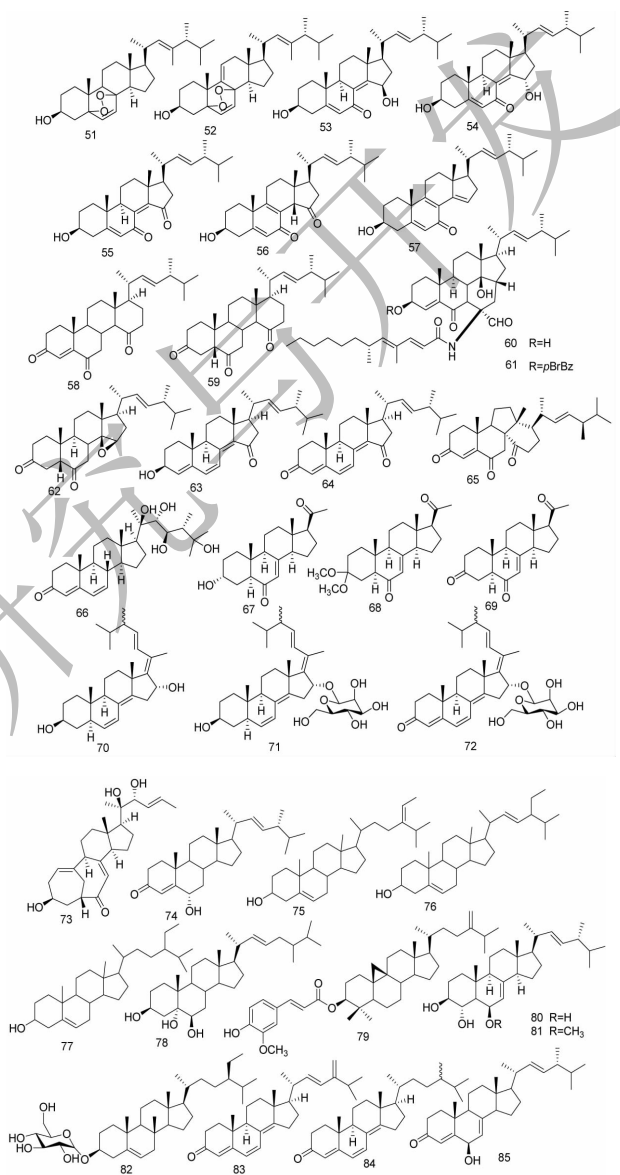


图 3 寄生动物体真菌来源的甾体化合物

Fig. 3 Steroids from marine animal-derived fungus

2.3 红树林真菌来源

李想等^[38] 从红树植物内生真菌 *Penicillium* sp. 的代谢物中分离得到已知甾体化合物 **15** 和 **36**, 并研究了其生物活性, 发现化合物 **32** 在 $250 \mu\text{M}$ 的浓度下对 3α -HSD 脱氢酶有弱的抑制活性。魏美燕等^[39] 和 Yang 等^[40] 分别从红树林沉积物分离得到真菌 *Penicillium* sp. 386 和 *Xylariaceae* sp. DPZ-

SY43, 从其次级代谢产物中均分离得到甾醇 **15** 和 **26**。Zhou 等^[41] 从红树林植物木榄寄生真菌 *Penicillium* sp. 的代谢产物中分离得到乙酸甾醇酯 **86**。Gao 等^[42] 从分离自红树林土壤的海洋真菌 *Aspergillus awamori* 代谢液中分离得到甾体环氧化物 **87** 和 **88**, 并测得其对人肺癌细胞 A549 的 IC₅₀ 值分别为 70 μM 和 64 μM。

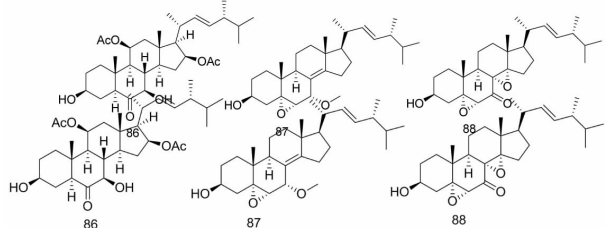


图4 红树林真菌来源的甾体化合物

Fig. 4 Steroids from mangrove fungus

2.4 木生真菌来源

San-Martin 等^[43] 从海洋沉积物中分离得到海洋真菌 *Geotrichum* 2S21, 并进一步从其菌体发酵液中分离得到甾体化合物 **15**、**26**、**36** 和 **89**。Zheng 等^[44] 在咸水环境中培养分离自海洋沉积物表面的耐盐曲霉属真菌 *Aspergillus flocculosus* PT05-1, 从其代谢液中得到甾体化合物 **8**、**23**、**90** ~ **91**。进一步生物活性测试发现化合物 **23**、**90** 和 **91** 表现出较好的抗肿瘤活性, 其对人早幼粒白血病细胞 HL-60 和人肝癌细胞 BEL-7402 的 IC₅₀ 值均在 12 ~ 18 μM 之间, 同时化合物 **90** 和 **91** 还表现出显著的抗菌活性, 其对白色念珠菌 *Candida albicans*, 绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa* 和产气肠杆菌 *Enterobacter aerogenes* 的 MIC 值分别为 3, 3, 3, 3, 1.6 μM 和 1.9, 7.5, 7.5 μM。

You 等^[45] 从中国南海海洋沉积物中分离得到真菌 *Trichoderma* sp., 并从其代谢产物中纯化得到甾体化合物 **92**。李乐军等^[46] 从分离自南海沉积物的海洋真菌菌核青霉 *Penicillium sclerotiorum* FS50 的大米发酵提取物中分离纯化得到胡萝卜甾 **93**, 该化合物具有增强免疫、抗肿瘤的作用。Xu 等^[47] 从海洋真菌 *Cladosporium cladosporioides* PXP-49 的代谢物中分离得到带有结晶水的麦角甾醇衍生物 **94**。姚遥等^[48] 从海泥中分离纯化出海洋真菌 *Gliocladium* sp., 从其代谢产物中得到麦角甾醇 **15** 和甲基麦角甾醇 **95**。Xia 等^[49] 采用硫酸二乙酯 (DES) 诱变海洋真菌产紫青霉 *Penicillium purpurogenum* G59, 得

到其抗肿瘤突变体 AD-1-2, 然后从其代谢液的 EtO-Ac 提取相中分离得到结构特殊的甾体类化合物 **73** 和 **96** ~ **108**, 生物活性测试结果表明这些化合物均表现出一定的抑制人类肿瘤细胞生长增殖活性。

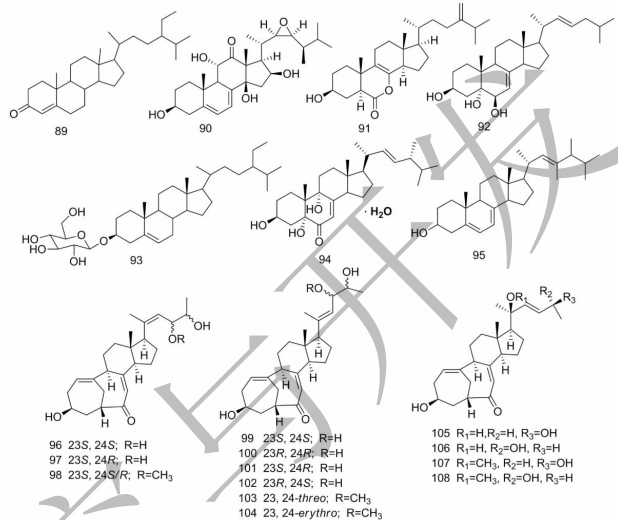


图5 木生真菌来源的甾体化合物

Fig. 5 Steroids from lignicolous fungus

3 海洋细菌来源的甾体化合物

海洋细菌是海洋微生物中分布最广、数量最大的一类生物, 是活性代谢产物的主要来源之一。但至今只有少数种类的细菌被发现能够产生甾体化合物^[50]。

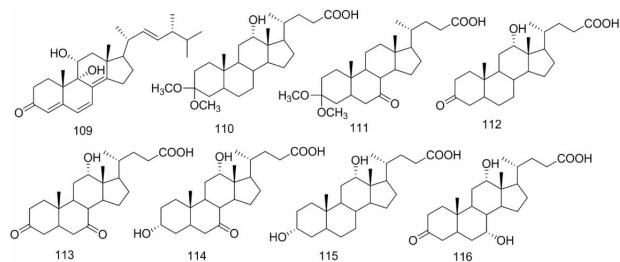


图6 海洋细菌来源的甾体化合物

Fig. 6 Steroids from marine bacteria

Gawas 等^[50] 从新型粘液细菌 *Sorangineae* 的代谢产物氯仿-甲醇提取相中分离纯化得到具有高度共轭结构的甾体化合物 **109**, 并通过体外抑制肿瘤细胞生长增殖活性研究发现该化合物对人结肠腺癌细胞 SW480 具有较好的抑制活性, IC₅₀ 值为 10 μM。

Li 等^[51] 从海绵寄生嗜冷杆菌 *Psychrobacter* sp. 的活性代谢产物中分离得到胆酸衍生物 **110** ~ **116**,

其中化合物 **110** 为首次报道。进一步通过活性研究发现 **110** 的细胞毒性不明显,但当浓度达到 $87.3 \mu\text{g/mL}$ 对 NO 和细胞白介素 IL-6 的产生具有抑制作用;化合物 **111** ~ **115** 当浓度达到 $30 \mu\text{g/well}$ 时,则选择性的对某些人类致病菌表现出抑制活性;此外,化合物 **115** 还具有较好的细胞毒性,其对入肺癌细胞 A549、人卵巢腺癌细胞 SK-OV-3 等人类肿瘤细胞株的 IC_{50} 值在 $11 \sim 14 \mu\text{g/mL}$ 之间。

4 海洋微藻来源的甾体化合物

海洋微藻在海洋生物资源中占有十分重要的地位,是海洋药物的一个重要来源,目前报导的海洋微藻来源的甾体化合物主要是从红藻门、棕藻门等微藻中被分离纯化得到。

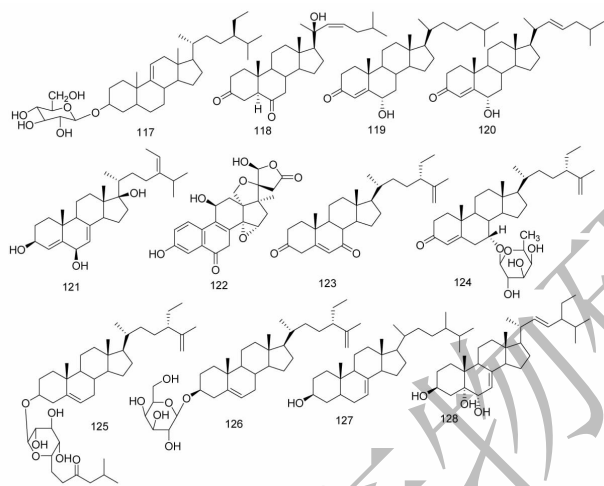


图7 海洋微藻来源的甾体化合物
Fig. 7 Steroids from marine microalgae

Aydogmus 等^[52]通过分离纯化红藻 *Gracilaria verrucosa* 的甲醇粗提物,得到甾体皂甙化合物 **117**。Bultel-Ponce 等^[53]测试了红藻 *Hypnea musciformis* 的二氯甲烷/乙酸乙酯萃取相的生物活性,发现其具有 PPE 弹性蛋白酶抑制活性,并进一步分离纯化得到甾体化合物 **118** ~ **120**。

Jung 等^[54]用二氯甲烷、乙酸乙酯等不同有机相萃取可食用棕藻 *Ecklonia stolonifera* 的甲醇粗提物,通过测试各相提取物的活性,发现二氯甲烷相提取物具有显著的抑脂活性,并从中分离纯化得到甾体化合物 **75**,随后进一步研究了该化合物的抑脂活性,实验表明其能有效抑制 PPAR γ 和 C/EBP α 基因的表达,从而减少 3T3-L1 前脂肪细胞脂质积累,具有开发成为减肥药的潜力。Kumar 等^[55]从棕藻

Turbinaria conoides 的环己烷提取相中分离纯化得到化合物 **75**、**121** ~ **122**,并通过抑菌测试发现这三个化合物均表现出中等强度的抑菌活性,其对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis* 等六种菌株的 MIC 值在 2 到 $16 \mu\text{g/mL}$ 之间。

Shaiq Ali 等^[56]从采自阿拉伯海岸绿藻 *Codium iyengarii* 甲醇提取物的乙酸乙酯相中分离出四个甾体及甾体苷元化合物 **123** ~ **126**,通过抑菌实验发现化合物 **124** 和 **126** 对于白喉杆菌 *Corynebacterium diphtheriae*、大肠杆菌 *Escherichia coli*、肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumonia* 等菌株表现出中等强度的抑菌活性。

Kim 等人^[57]从硅藻舟型藻 *Navicula incerta* 中分离得到甾醇 **76**,进一步研究发现该化合物具有诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡的活性,并具有被开发作为抗肝癌药物的潜力。张玲等^[58]从小球藻 *Chlorella sorokiniana* 发酵液的石油醚萃取相中分离得到甾体化合物 **26**、**127** ~ **128**,这三个化合物均是首次从该植物属中分离得到。

5 结语

综上所述,海洋微生物资源极其丰富、种类繁多,特殊的生境使其能够产生大量结构新颖、活性独特的化合物,是新药及其先导化合物的重要来源,具有十分广阔的应用前景。甾体化合物是海洋微生物产生的主要活性物质之一,从海洋微生物中分离得到的甾体化合物往往具有较为特殊的结构或官能团,同时这些化合物通常还表现出显著的抗肿瘤、抗菌等生物活性。可以看出,化合物结构上的微小差别就能引起其生物活性上的显著差异,将这些化合物作为先导化合物,对于开发新型、高效的甾体药物具有重要意义。此外,现代生物信息技术、基因工程技术、微生物培养及发酵等生物技术的迅速发展,可为海洋微生物活性物质的开发利用和工业化生产提供保障,使海洋微生物成为最具开发前景和可持续性利用的新药源。

参考文献

- 1 Yin MM (尹慢慢), et al. Antimicrobial activity of the secondary metabolites from marine microorganisms: research advances [J]. *J Int Pharm Res* (国际药学研究杂志), 2014, 41: 641-647.

- 2 Zhang S(张偲), *et al.* The study of diversities of marine microbes in China [J]. *Bull Chin Acad Sci* (中国科学院院刊), 2010, 25: 651-658.
- 3 Chen G(陈钢), *et al.* Review in studies on antitumor metabolites from marine microorganisms [J]. *J Zhejiang J Zhejiang Ocean Univ; Nat Sci* (浙江海洋学院学报, 自科版), 2008, 27: 321-326.
- 4 Proksch P, *et al.* Drugs from the seas-current status and microbiological implications [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 59: 125.
- 5 Wang HY(王海雁), *et al.* Advances on diversity and metabolites of actinomycetes from the ocean [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物杂志), 2010, 29(1): 67-74.
- 6 Bull AT, *et al.* Marine actinobacteria: perspectives, challenges, future directions [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2005, 87(1): 65-79.
- 7 Zhang Y, *et al.* 03219A, a new $\Delta 8,9$ -pregnene isolated from *Streptomyces* sp. SCSIO 03219 obtained from a South China Sea sediment [J]. *J Antibiot*, 2013: 1-5.
- 8 Ma JJ(马菁菁), *et al.* Secondary metabolites from marine actinomycete *Streptomyces* sp.(No. 172221) [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物杂志), 2010, 29(2): 6-9.
- 9 Zhang YM, *et al.* Ergosterols from the culture broth of marine *Streptomyces anandii* H41-59 [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14: 84.
- 10 Zhang YM(张杨梅), *et al.* Cytotoxic sterols from marine derived *Streptomyces* SP H41-59 [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 28: 690-695.
- 11 Simmons L, *et al.* Bendigoles D-F, bioactive sterols from the marine sponge-derived *Actinomadura* sp. SBMs009 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 6570-6575.
- 12 Atalla MM, *et al.* Production of some biologically active secondary metabolites from marine-derived fungus *Varicosporina ramulosa* [J]. *Mal J Microbiol*, 2008, 4(1): 14-24.
- 13 Cui CM, *et al.* 7-Nor-ergosterolide, a pentalactone-containing norsteroid and related sterols from the marine-derived endophytic *Aspergillus ochraceus* EN-31 [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1780-1784.
- 14 Miao FP, *et al.* Secondary metabolites from an algicolous *Aspergillus versicolor* strain [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 131-139.
- 15 Ebada SS, *et al.* A new cytotoxic steroid from co-fermentation of two marine alga-derived micro-organisms [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28: 1241-1245.
- 16 Gao SS, *et al.* Penicisteroids A and B, antifungal and cytotoxic polyoxygenated sterols from the marine alga-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* QEN-24S [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 2894-2897.
- 17 Qiao MF, *et al.* Steroids and an oxylipin from an algicolous isolate of *Aspergillus flavus* [J]. *Magn Reson Chem*, 2011, 49: 366-369.
- 18 Qiao MF, *et al.* Asporergosterol, a new steroid from an algicolous isolate of *Aspergillus oryzae* [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5: 1575-1578.
- 19 Elsebai MF, *et al.* Caught between triterpene-and steroid-metabolism: 4a-Carboxylic pregnane-derivative from the marine alga-derived fungus *Phaeosphaeria spartinae* [J]. *Steroids*, 2013, 78: 880-883.
- 20 Cho JY. Antifouling steroids isolated from red alga epiphyte filamentous bacterium *Leucothrix mucor* [J]. *Fish Sci*, 2012, 78: 683-689.
- 21 Qiao MF, *et al.* Steroids from an endophytic *Eurotium rubrum* strain [J]. *Chem Nat Comp*, 2017, 53: 678-681.
- 22 Liu XH, *et al.* Ergosteroid derivatives from an algicolous strain of *Aspergillus ustus* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28: 1182-1186.
- 23 Elsebai MF, *et al.* Unusual nitrogenous phenalenone derivatives from the marine-derived fungus *Coniothyrium cereal* [J]. *Molecules*, 2016, 21: 178.
- 24 Wang FW. Bioactive metabolites from *Guignardia* sp., an endophytic fungus residing in *Undaria pinnatifida* [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(1): 72-76.
- 25 Wang FZ, *et al.* Six new ergosterols from the marine-derived fungus *Rhizopus* sp [J]. *Steroids*, 2008, 73: 19-26.
- 26 Amagata T, *et al.* Variation in cytostatic constituents of a sponge-derived *Gymnascella dankaliensis* by manipulating the carbon source [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1731-1740.
- 27 Kumla D, *et al.* A new dihydrochromone dimer and other secondary metabolites from cultures of the marine sponge-associated fungi *Neosartorya fennelliae* KUFA 0811 and *Neosartorya tsunoda* KUFC 9213 [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15: 375.
- 28 Pang XY, *et al.* Three new highly oxygenated sterols and one new dihydroisocoumarin from the marine sponge-derived fungus *Cladosporium* sp. SCSIO41007 [J]. *Steroids*, 2018, 129: 41.
- 29 Harms H, *et al.* A β -42 lowering agents from the marine-derived fungus *Dichotomomyces ceipii* [J]. *Steroids*, 2015, 104: 182-188.
- 30 Liu YF, *et al.* Citrinin derivatives and unusual C25 sterols from a sponge-derived *Penicillium* sp. fungus [J]. *Chem Nat Comp*, 2016, 52: 548-551.
- 31 Zhao K(赵琨), *et al.* The sterols and their bioactivities of a sponge-derived fungus *Pleosporeaceae* SP [J]. *J Ocean Univ Chin* (中国海洋大学学报), 2011, 41(12): 81-85.
- 32 Wang RS, *et al.* Isolation of metabolic products from the fungus *Nectria* sp. HLS206 that is associated with the marine

- sponge *Gelliodescarnosa* collected from the South China Sea [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21: 183-186.
- 33 Gong T(巩婷), et al. Bioactive metabolites isolated from the fungus *Penicillium chrysogenum* HLS111 associated with the marine sponge *Gelliodes carnosa* [J]. *Chin Med Biotech*(中国医药生物技术), 2014, 9: 174-179.
- 34 Yu ML, et al. A new antiviral pregnane from a gorgonian derived *Cladosporium* sp. fungus [J]. *Nat Prod Res*, 2017, DOI: 10.1080/14786419.2017.1342086.
- 35 Chen M, et al. Bioactive steroid derivatives and butyrolactone derivatives from a gorgonian-derived *Aspergillus* sp. Fungus [J]. *Chem Biodiver*, 2015, 12: 1398-1406.
- 36 Hao JD, et al. Cytochalasins from the gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. XS-2009-0B15 [J]. *Chem Nat Comp*, 2017, 53: 732-735.
- 37 Gong J(官俊), et al. Steroids from fungus *Engyodontium album* associated with the South China Sea cucumber *Holothuria nobilis* Selenka [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*(第二军医大学学报), 2013, 34: 310-314.
- 38 Li X(李想), et al. Isolation and structures of two steroids from mangrove endophyte *Penicillium* sp [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2007, 19: 420-422.
- 39 Wei MY(魏美燕), et al. Reinvestigation on the secondary metabolites of marine fungus *Penicillium* sp. from the South China Sea [J]. *J Sun Yat-Sen Univ; Nat Sci*(中山大学学报: 自科版), 2010, 49(4): 77-80.
- 40 Yang B, et al. Xylaolide A, a new lactone from the fungus *Xylariaceae* sp. DPZ-SY43 [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28: 967-970.
- 41 Zhou ZF, et al. A new cyclic peptide and a new steroid from the fungus *Penicillium* sp. GD6 isolated from the mangrove *Bruguiera gymnorrhiza* [J]. *Helve Chim Acta*, 2014, 97: 1564-1570.
- 42 Gao H, et al. New oxidized sterols from *Aspergillus awamori* and the endo-boat conformation adopted by the cyclohexene oxide system [J]. *Magn Reson Chem*, 2010, 48: 38-43.
- 43 San-Martin A, et al. Steroids from the marine fungus *Geotrichum* sp [J]. *J Chil Chem Soc*, 2008, 53: 1388-1389.
- 44 Zheng JK, et al. Antimicrobial ergosteroids and pyrrole derivatives from halotolerant *Aspergillus flocculosus* PT05-1 cultured in a hypersaline medium [J]. *Extremophiles*, 2013, 17: 963-971.
- 45 You JL, et al. Trichoderone, a novel cytotoxic cyclopentenone and cholesta-7, 22-diene-3 β , 5 α , 6 β -triol, with new activities from the marine-derived fungus *Trichoderma* sp [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2010, 37: 245-252.
- 46 Li LJ(李乐军), et al. Secondary metabolites from the solid culture of marine fungal strain *Penicillium sclerotiorum* FS50 [J]. *Mycosystema*(菌物学报), 2015, 34: 117-123.
- 47 Xu ZH, et al. (22E, 24R)-3 β , 5 α , 9 α -Trihydroxyergosta-7, 22-dien-6-one monohydrate [J]. *Acta Cryst*, 2011, E67: o1141-o1142.
- 48 Yao Y(姚遥), et al. Steroid and phenolic compounds from marine fungus *Gliocladium* sp [J]. *Chin J Spec Lab*(光谱实验室), 2010, 27: 1268-1272.
- 49 Xia MW, et al. Three new and eleven known unusual C25 steroids; activated production of silent metabolites in a marine-derived fungus by chemical mutagenesis strategy using diethyl sulphate [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 1545-1568.
- 50 Gawas D, et al. A highly conjugated dihydroxylated C28 steroid from a *Myxobacterium* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 1281-1283.
- 51 Li HY, et al. Bile acid derivatives from a sponge-associated bacterium *Psychrobacter* sp [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32: 857-862.
- 52 Aydogmus Z, et al. Studies on chemical constituents of *Gracilaria verrucosa* [J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22: 1589-1596.
- 53 Bultel-Ponce V, et al. New ketosteroids from the red alga *Hypnea musciformis* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 1715-1718.
- 54 Jung HA, et al. Anti-adipogenic activity of the edible brown alga *Ecklonia stolonifera* and its constituent fucosterol in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37: 713-720.
- 55 Kumar SS, et al. New antifungal steroids from *Turbinaria conoides* (J. Agardh) Kutzing [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24: 1481-1487.
- 56 Ali MS, et al. Steroid and antibacterial steroidal glycosides from marine green alga *Codium Iyengarii* Borgesen [J]. *Nat Prod Lett*, 2002, 16: 407-413.
- 57 Kim YS, et al. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells [J]. *BMB Rep*, 2014, 47: 433-438.
- 58 Zhang L(张玲), et al. Studies on chemical compounds of *Chlorella sorokiniana* [J]. *Chin J Chin Mat Med*(中国中药杂志), 2015, 40: 1325-1329.