

## 海洋抗炎活性物质研究进展

孙国权<sup>1</sup>,李玲<sup>1</sup>,易杨华<sup>1</sup>,胡宏岗<sup>2</sup>,游亮<sup>3</sup> (1. 第二军医大学海洋药物研究中心,上海 200433; 2. 第二军医大学有机化学教研室,上海 200433; 3. 第二军医大学药物化学教研室,上海 200433)

**摘要** 海洋抗炎活性物质由于具有独特的作用机制,受到越来越多的重视,已经成为当前抗炎活性物质的研究热点之一。本文对海洋抗炎活性物质的研究现状进行了综述。

**关键词** 抗炎作用;海洋生物活性物质

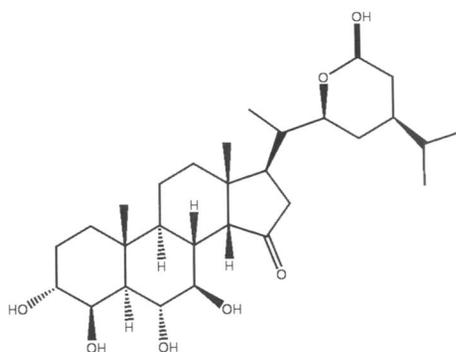
**中图分类号:** R971<sup>+</sup>.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2008)02-0093-04

炎症介质参与了许多疾病的发病过程,一些炎症性疾病(如类风湿性关节炎、风湿热、骨关节炎)、哮喘、慢性阻塞性肺部疾患、创伤、烧伤、内毒素休克、阿尔茨海默病,甚至心衰等都有炎症介质的参与<sup>[1]</sup>。目前,临床应用较为广泛的抗炎药物主要为非甾体类抗炎药物,然而非甾体类抗炎药物由于抑制 COX-1 的合成,具有胃肠道毒性,偶尔也有肝肾毒性等<sup>[2~4]</sup>。为了消除 COX-1 的抑制作用,科研人员一直在寻找副作用少的抗炎药物<sup>[5]</sup>。海洋由于特殊的生理环境,产生众多的具有生物活性的物质,从海洋中寻找抗炎药物,已成为抗炎药物研究的热点之一。目前,科学家已经从海绵、海藻及软体珊瑚等海洋生物中分离得到大量具有抗炎活性的化合物,其中一些具有较高活性的化合物已进入临床研究,这些化合物为抗炎活性药物的设计提供了宝贵的分子模型,为海洋抗炎药物的研究开发提供了重要的先导化合物,本文现将研究较为深入的具有抗炎活性海洋物质总结如下:

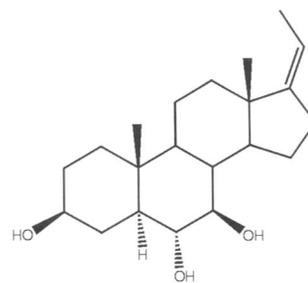
### 1 考替特罗及其衍生物

加拿大研究人员 Burgoyne 和 Andersen 等从海绵 *Petrosia contignata* Thiele 提取分离到化合物考替特罗,是一种高度氧化的类固醇类化合物,是第一个从天然产物中分离出的具有 14- $\beta$ H 结构的类固醇,其侧链的半缩醛官能团,在类固醇类化合物中以前也未见报道,药理实验表明,它具有较好的平喘和抗炎活性<sup>[6,7]</sup>。后经加拿大 Inflazyme 公司开发成平喘药考替特罗。由于考替特罗的结构复杂性和药代动力学存在不稳定性,为了得到生物学活性更好并具有商业价值的新药,加拿大学者对考替特罗的类似物进行了深入的研究,并合成了化合物 IPL576,09,

其显示了良好的抗炎平喘效果。在啮齿动物过敏性肺炎模型实验中,口服剂量为 5 mg/kg 的 IPL576,09 对炎症反应有 80% 的抑制性,而口服剂量为 50 mg/kg 的考替特罗仅为 60%,体内实验数据显示, IPL576,09 显著的减少了炎症调控因子(例如:肿瘤坏死因子 $\alpha$ , 己糖胺酶,前列腺素 D<sub>2</sub>,白介素 5)的释放<sup>[8]</sup>。目前 IPL576,09 作为抗炎平喘药,已进入二期临床研究。同时作为 IPL576,09 的衍生物 IPL-512,602, PL-550,260 作为抗炎平喘药分别进入一、二期临床研究阶段。



考替特罗



IPL576,09

### 2 petrosia spongibide M<sup>[9]</sup>

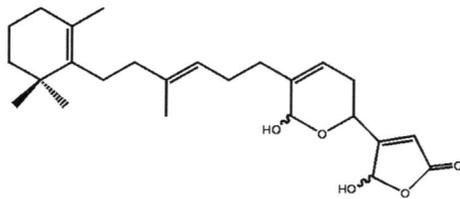
自从 1980 年科学家发现化合物 manoalide

作者简介:孙国权(1980-),男,硕士研究生。Tel: (021)25070467,

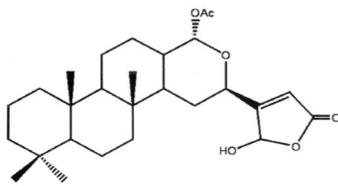
E-mail: stridesun@126.com.

通讯作者:李玲。Tel: (021)25070466, E-mail: lilingty@hotmail.com.

(MLD)<sup>[10]</sup>以来,包含 羟基丁烯酸内酯的海洋二倍半萜化合物一直被认为具有潜在抗炎活性天然产物进行研究。至今分离到许多具有相关分子结构的化合物,例如 *seco*-manoalide, *luffariellolides*, *luffariellins*, *luffolide*, *cacospongionolides*,以及最新从软珊瑚 *Pseudopterogorgia elisabethae* 提取分离到的 *petrosaspongiolides*M (PM),他们都具有不可逆性抑制 PLA<sub>2</sub> 的作用,对 PM 的体内和体外药理实验发现,PM 对蜂毒 PLA<sub>2</sub> 的 IC<sub>50</sub> 值为 0.6 μm,而在相同条件下,MLD 的值为 7.5 μm,在剂量依赖性模型下,他可以减少前列腺素 E<sub>2</sub>,肿瘤坏死因子,白细胞三烯的产生,通过干预核因子 B,他可以调控诱生型环氧合酶 (NOS)和一氧化氮合酶的表达。在给药剂量为 10 mg/Kg 下,对于胃黏膜没有显著的副作用,可以口服给药。因此人们越来越关注 PM 分子类似物的结构优化,以其得到更好的治疗急慢性炎症的药物。从软珊瑚 *Pseudopterogorgia elisabethae* 获取的 *Methopterosin* 具抗炎作用,目前已经处于一期临床阶段。



manoalide

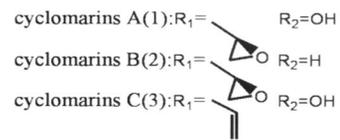
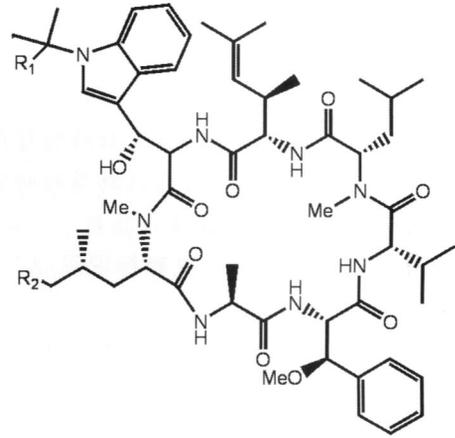


petrosaspongiolide M

### 3 cyclomarins<sup>[11]</sup>

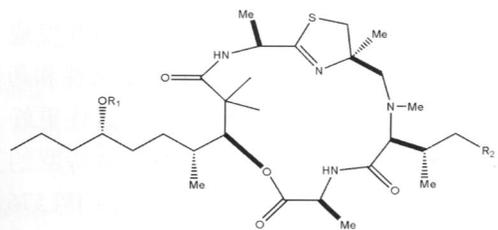
中国学者从圣地亚哥附近海域采集的细菌中分离得到 3 个新的具有生物活性的代谢物 *cyclomarin* A, B, C, 其均为环七肽类化合物。体内体外实验显示, *cyclomarin* A 具有显著的抗炎活性,在佛波脂 (PMA) 诱导的大鼠耳部水肿测定实验中,以标准测试剂量 50 mg/ear, *cyclomarin* A 对水肿有 92% 的抑制性,相同的方法下, *cyclomarin* A 显示有较强的体内活性 (以 30 mg/kg 为给药剂量,腹腔内注射,对水肿有 45% 的抑制性),显示 *cyclomarin*s 具有潜在的

抗炎药物应用前景。中科院上海有机所的研究人员对 *cyclomarin* C 进行了合成的研究。目前已经进入临床前研究阶段。



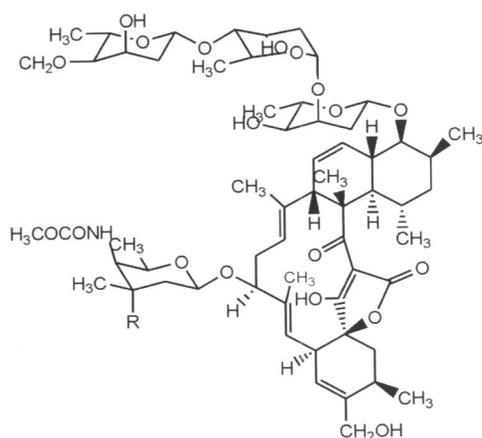
### 4 halipeptin A<sup>[12]</sup>

意大利学者对采自瓦努阿图岛海域的海绵 *Haliclona* sp 进行了提取分离,从中分离出 2 个新的代谢产物 *halipeptin* A and B, 为 16 元缩肽类化合物。其中 *halipeptin* A 具较强的抗炎活性, *halipeptin* A 对于小鼠爪水肿抑制作用显示了良好的剂量依赖性,以较低的体内吸收剂量 300 μg/kg 注射, *halipeptin* A 对小鼠水肿有 60% 的抑制作用,显示了显著的抗炎作用。在相同的试验条件下,使用标准的抗炎药物吲哚美辛和萘普生 (ED<sub>50</sub> 分别为 12 mg/kg 和 40 mg/kg) 进行对照, *halipeptin* A 的抗炎活性分别是吲哚美辛和萘普生的 40 倍和 150 倍。 *halipeptin* A 在体内也具有非常好的抗炎作用。目前,日本学者已经完成了化合物 *halipeptin* A 的全合成工作,其生物活性以及药理研究正在进一步的进行<sup>[13]</sup>。

halipeptin A (1): R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OHhalipeptin B (2): R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OH

## 5 lbophorin A、B<sup>[14]</sup>

Jiang等从加勒比海棕藻 *Lobophora variegata* (Dictyotales)表面采集的细菌发酵液中提取得到 2 个新的大环内脂类化合物 lbophorin A and B,药理实验表明其具有广泛的抗炎作用。抗炎模型为巴豆醇十四酸酯醋酸盐诱导的大鼠耳部水肿模型,以常规剂量 50 μg/ear局部敷用, lbophorin A 减少水肿面积 86%,相同实验条件下, lbophorin B 减少水肿面积 84%,远远高于常规抗炎药物吲哚美辛的 72%,更为重要的是通过腹膜内注射给药实验, lbophorin B 以 30 mg/kg 的剂量体内实验,减少水肿 34%。基于上述试验 lbophorins 具有良好的抗炎活性,其作用机制有待于进一步的阐明。



lbophorin A, R = NH<sub>3</sub> lbophorin BR = NO<sub>2</sub>

## 6 来自 *Ulva conglobata*<sup>[15]</sup>

韩国学者对采自韩国斧山的海藻 *Ulva conglobata*进行了提取分离,并将其甲醇提取物对小鼠的海马细胞和小神经胶质细胞的神经保护作用 and 抗炎作用进行了研究。有足够的证据表明神经炎症是神经退行性紊乱,包括阿尔海默茨病 (AD)病理过程重要的发病机理之一<sup>[16]</sup>,AD 的治疗过程中使用抗炎药物可以减缓 AD 的进程。研究者调查了 *Ulva conglobata*的甲醇提取物对谷氨酸诱导下海马 HT22 细胞产生的神经毒性作用的影响,同时也研究了对干扰素诱导的 BV2 细胞的小神经胶质细胞激活的神经保护作用,研究结果表明,海藻 *Ulva conglobata*的甲醇提取物显著的减弱了谷氨酸对海马 HT22 细胞的神经毒性,抑止了因干扰素作用 BV2 细胞的一氧化碳的产生,发现 *Ulva conglobata*的甲醇提取物几乎完全抑制了促炎活化酶 COX-2 和 NOS 的表达。说明 *Ulva conglobata*对于神经炎症相关的神经退行性改变具有潜在的治疗作用。有望成为治疗与

炎症相关的神经性疾病新药。

## 7 墨角藻聚糖<sup>[17]</sup>

NO 在 NOS 诱导活化的巨噬细胞中过量产生,在严重炎症疾病中起了重要的作用,像败血病和关节炎<sup>[18,19]</sup>。墨角藻聚糖是一种硫化的海洋多糖,韩国学者考察了墨角藻聚糖对巨噬细胞系 RAW264.7 中 NOS 的表达的影响。在静态巨噬细胞中,低浓度的墨角藻聚糖 (10 μg/mL)增加了 NOS 的基础表达,同时也发现在脂多糖 (LPS) 激活的 RAW264.7 细胞中,墨角藻聚糖抑制了 NOS 的释放,蛋白印记分析显示墨角藻聚糖抑制了 NOS 在基因 LPS 诱导下的表达,此外,核因子 (NF-β) 和激活蛋白 (AP-1) 的激活是 NOS 基因转录激活的关键步骤,因此,墨角藻聚糖选择性对 AP-1 激活 (AP-1 的激活是在活化的巨噬细胞中, NOS 产生所必需的)。墨角藻聚糖对 AP-1 的激活的这种抑制作用是与抗炎作用密切相关的。可见,墨角藻聚糖对炎症疾病的治疗有潜在的应用前景。

目前,随着现代提取分离分析技术的不断进步,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着许多的问题,如药物来源问题。海洋生物活性物质在具有高活性的同时,多数结构较为复杂,含量少,直接利用海洋生物作为原料进行提取分离难以满足市场需求。同时许多活性物质具有复杂的结构,目前还很难通过全合成的手段获得目标化合物。因此,半合成技术在海洋药物研究开发中十分重要。另外,海洋生物技术是海洋药物产业化的主导技术和关键手段,相信随着合成技术和海洋生物技术的进一步发展,海洋抗炎药物必将迎来广阔的明天。

## 参考文献:

- [1] Mann DL. Inflammatory mediators in heart failure: homogeneity through heterogeneity[J]. *Lancet*, 1999, 353 (9167): 1812.
- [2] Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abalde JG, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 172.
- [3] Stichtenoth DO, Frølich JC. COX-2 and the kidneys[J]. *Curr Pharm Des*, 2000, 6: 1737.
- [4] Wamer TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase - 1 rather than cyclo - oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 7563.
- [5] Sugaya K, Uz T, Kumar V, et al. New anti - inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2000, 82: 85.
- [6] Burgoyne DL, Andersen RJ. Contignasterol, a highly oxygenated

- steroid with the "Unnatural" 14 configuration from the marine sponge *Petrosia Contignata* Thiele, 1899 [J]. *J Org Chem*, 1992, 57: 525.
- [7] Branley AM, Langlands JM, Burgoyne DL. ZP-94005, Contignasterol-Pneumocort RTM [J]. *Drugs of the Future*, 1994, 19(8): 738.
- [8] Shen YP and Burgoyne DL. Efficient synthesis of IPL576, 092: A novel Anti-Asthma Agent [J]. *J Org Chem*, 2002, 67: 3908.
- [9] Fabrizio DP, Agostino C, *et al* molecular basis of phospholipase A<sub>2</sub> inhibition by Petrospongolide M [J]. *ChemBio Chem*, 2002, 3: 664.
- [10] Potts BCM, Faulkner DJ, Jacobs RS. Phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors from marine organisms [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55: 1701.
- [11] Wen SJ, Hu TS, Yao ZI. Macrocyclization studies and total synthesis of cyclomarin C, an anti-inflammatory marine cyclopeptide [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 4931.
- [12] Antonio R, Giuseppe B, Clelia G. Halipeptins A and B: Two novel potent anti-inflammatory cyclic depsipeptides from the Vanuatu marine sponge *Haliciona* species [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 10870.
- [13] Sousuke H, Kazuishi M, Yasumasa H. Total synthesis of halipeptin A, a potent anti-inflammatory cyclopeptide from a marine sponge [J]. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47: 1081.
- [14] Jiang ZD, Paul R. Lobophorins A and B, new anti-inflammatory macrolides produced by a tropical marine bacterium [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9: 2003.
- [15] Jin DQ, Lin CS, Sung JY, *et al* *Ulva conglobata*, a marine alga, has neuroprotective and anti-inflammatory effects in murine hippocampal and microglial cells [J]. *Neuroscience Letters*, 2006, 402: 154.
- [16] McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003, 27: 741.
- [17] Jin WY, Se YY, Soo JO, *et al* Bifunctional effects of fucoidan on the expression of inducible nitric oxide synthase [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006, 346: 345.
- [18] Szabo C. Role of nitric oxide in endotoxic shock, An overview of recent advances [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 851: 422.
- [19] Weinberg JB. Nitric oxide synthase 2 and cyclooxygenase 2 interactions in inflammation [J]. *Immunol Res*, 2000, 22: 319.

收稿日期: 2007-03-10

## · 药物不良反应个案报告 ·

### 苦碟子注射液致病人头痛眩晕 1 例

蒋 李, 曹洪江, 高 伟 (中国人民解放军第 456 医院药剂科, 山东 济南 250031)

中图分类号: R286      文献标识码: D      文章编号: 1006-0111(2008)02-0096-01

#### 1 临床资料

患者, 男, 54 岁, 住院号 141536, 因冠心病于 2007 年 6 月 15 日来我院心血管内科就诊, 医嘱给予苦碟子注射液 20 mL, qid, 舒血宁注射液 10 mL, qid, 首次给药给予 0.9% 氯化钠注射液 + 苦碟子注射液 (沈阳双鼎制药有限公司, 批号: 06110101) 20 mL 静脉滴注, 10 min 后患者出现轻微头痛、眩晕, 疑为滴速过快, 请示医生后减慢滴速, 15 min 后患者表述仍有眩晕感, 且不能耐受, 立即停药, 并给予吸氧治疗, 20 min 后患者眩晕感基本消失, 次日再次应用苦碟子注射液 20 mL 静滴时, 又出现头痛、眩晕, 考虑为苦碟子注射液引起, 即停止苦碟子注射液治疗。

#### 2 讨论

苦碟子注射液是由菊科植物苦碟子 (学名抱茎苦卖菜) 制成的静脉注射液, 主要成分为腺苷类及黄酮类物质。苦碟子具有扩张脑血管, 改善循环、增强纤溶酶活性, 抑制血小板聚集, 消除氧自由基等药理作用, 广泛用于脑梗死、冠心病的治疗。药物说明书未有有关不良反应的说明, 文献报道亦少见。本例患者为冠心病病人, 入院后应用苦碟子注射液后出现头痛、眩晕。故考虑为苦碟子注射液引起, 随即停用该药, 上述症状消失; 1 d 后重复应用该药, 又发生上述情况, 停药后消失。病人头痛、眩晕与应用苦碟子注射液密切相关, 其原因有待进一步研究, 提醒应用时注意。

收稿日期: 2007-07-16