

赤潮生物毒素的药理作用研究进展*

侯建军^{1,2}, 黄邦钦¹, 王大志¹, 赖红艳²

随着环境污染的加剧和人类寿命的延长,许多新的疾病和顽症威胁着人们的健康,人类迫切需要寻找新的特效药物来治疗这些疾病。科学家纷纷将目光投向海洋,利用赤潮毒素作为药物方面的研究将成热点,如利用麻痹性贝毒素可制成高效麻醉剂,利用腹泻性贝毒素来探讨人体内蛋白酶的作用机制等,表明赤潮毒素作为生化和药物研究的工具前景广阔。赤潮是赤潮生物如藻类暴发性增殖引起海水变色的一种生态现象。某些赤潮藻为了生存和发展,会产生一些他感作用物质或有毒的次生代谢物质如毒素。这些毒素的化学结构新颖、生物活性特异、毒性强烈,分子量较小,可将其作为新化合物的导向物质、药物来源和科研工具,从中寻求治疗药物^[1]。对赤潮生物毒素这类自然产物,我们在思考如何预防其毒性的同时,也应该深入研究如何变害为宝,充分利用其生物活性去造福人类。本文就赤潮生物毒素药理作用研究及意义作一综述。

1 赤潮生物毒素的研究现状、特点及意义

海洋生物毒素包括赤潮毒素均属于天然毒素,赤潮生物毒素是海洋生物中存在的一类高活性特殊代谢成分。人类对海洋生物毒素的研究和利用已有悠久的历史。目前,生物毒素已成为生命科学中十分活跃的新领域和重要的交叉学科,即毒素学^[2]。1968年美国国家癌症研究院(NIC)开始对海洋生物资源的抗癌活性进行筛选使海药研究成为一个独立领域。NIC对海洋赤潮藻等生物进行了广泛的研究,从中分离和鉴定出了许多种天然活性物质。它们的特异化学结构让陆生天然活性物质无法比拟,其中有许多具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗凝血等药理活性作用,成为研制开发新药的基础^[3]。由于条件所限,对赤潮生物毒素的提取存在着技术上的困难和限制,发现的赤潮毒素药种类还不多,开发速度比较缓慢^[4]。随着先进设备不断问世,研究技术不断完善,再加上现代化的贮藏、药物制剂技术,尤其是现代生物工程技术,使赤潮毒素药物的开发成为可能。

大量研究表明,赤潮生物毒素有着十分广泛的生物活性。通常这些毒素对于其作用的靶器官和靶生物是有害的。赤潮生物毒素常以某种高特异性作用方式作用于酶、受体、离子通道、基因等靶位,产生各种不同的致死或毒害效应^[3]。然而,对于非靶器官和非靶生物,赤潮毒素却能产生有益的生物效应,尤其是可用作人类治病防病的药物。许多高毒性赤潮毒素对生物神经系统或心血管系统具有高特异性作用,可发展成神经系统或心血管系统药物的重要先导化合物。这些毒素

分子以较低的剂量或受控剂量作用于不同的受体位点时,产生了十分有效的治疗作用。其中一个例子就是使用不同的毒素剂量作为降压药物,有着非常显著的疗效^[5]。许多毒素药物是通过注射给药的方式,由血液循环直接传送到靶器官。口服给药对毒素类药物意义不大,但口服却是人们最重要的服药方式,因此赤潮生物毒素的生物特性要求对其分子结构进行修饰,使其更适合于在体内安全地进行传送。但它是如何特异地、高选择地干扰人体最重要的部位和心理过程,如神经系统、细胞生长等,揭开这个谜就能给人类寻找新药以很多有益的启示。从赤潮生物毒素中寻找新药将是颇具前景的方向,因赤潮生物毒素不但可以直接作为临床药物,还可以作为药物的前体和类似物,作为导向化合物为药物分子设计(如新药模型和结构构架)提供有价值的线索和思路,更能为发现药物作用靶位发挥特殊作用。随着疾病谱的不断变化,对新药的要求与日俱增,赤潮生物毒素正是令人瞩目的新药潜在领域,研究方式也由广泛筛选转向多层次深入研究。现代新药发展更侧重于生物学的新发现,新药物靶位的出现对创新药物的研究必然会产生重要的启示。用已获得的赤潮生物毒素合成高效低毒的配位化合物药物,将是海洋药物一个重要的新兴领域^[3,5]。

2 赤潮生物毒素的种类及其药理作用

目前发现的赤藻毒素主要属于贝毒毒类,因在这几类贝毒素中,绝大多数贝毒的中毒暴发都与赤潮有关。即便赤潮生物在水中密度不大、水面清澈尚不足以形成赤潮时,有害藻所分泌的毒素仍然有可能使鱼、贝染毒。贝毒素一般为微型赤潮藻类产生,如在甲藻属中,有20%能产生有毒物质。微藻成为某些食草鱼、贝的食源,有毒藻形成的赤潮中含有剧毒的神经毒素、肝毒素和内毒素等化合物,通过食物链被鱼、贝富集和代谢,从而危及人类健康,故贝毒素又称为algae toxins^[6,7]。赤潮毒素中的聚醚类毒素是海洋天然产物特有的一类化学结构,如西加鱼毒素(CTX),刺尾鱼毒素(MTX)等。这些毒素的药理作用机制特殊,常作用于控制生命过程的关键靶位,如神经受体、离子通道、生物膜等,成为新药开发的特殊模式结构。当前研究较多、药理活性和化学结构较清楚的海洋生物毒素约50种,其中具有抗心脑血管疾病的赤潮活性毒物质有:岗比毒甲藻(*Gambierdiscus toxicus*)产生CTX,具有强心功效,链膝沟藻(*Gonyaulax catenella*)产生的石房哈毒素(STX),具有降压作用。从海蛤*Cyclina sinensis*提取的蛤素(mercenene)有很好的抗癌作用^[4];从甲藻*Gambierdiscus toxicus*分离的聚醚大环内酯化合物goniodonin A有抗真菌活性^[8]。利马原甲藻(*Prorocentrum lima*)的次级分泌物大田软海绵酸(OA),对KB细胞有很强的抑制作用,也是一种肿瘤促进剂^[9]。在蓝藻毒素中,巨大鞘丝藻(*Lyngbya majuscula*)酯溶性提取物具有抗白血病活性。巨大鞘丝藻主要能产生成分为吡啶生物碱的鞘丝藻毒素(lgynbyatoxin)和去溴海葵毒素(Debromoaplysiatoxin, DAT)。DAT对白血病细胞有一定的

* 基金项目: 2004年度厦门市科技创新基金项目, 2004年福建省海洋与渔业局科技项目; 国家自然科学基金(40076031, 40376032)资助

作者单位: 1. 近海海洋环境科学国家重点实验室(厦门大学)/环境科学研究中心, 厦门361005;

2. 湖北民族学院医学院生物化学与分子生物学教研室
作者简介: 侯建军(1967-), 男, 土家族, 湖北恩施人, 教授, 博士, 主要从事环境科学和分子生态学研究。

通讯作者: 黄邦钦

抑制作用,并作为肿瘤促进剂。从巨大鞘丝藻的浅水变种可以提取到一种含氮的鞘丝藻毒素(Lyngbyatoxin A, LA),属于吡啶生物碱类,对白血病细胞有细胞毒性,也是肿瘤促进剂。从 *L. majuscula* 中发现 lyngbyatoxin B 和 lyngbyatoxin C 能与 ^3H -12-O-十四烷酰基佛波醇-13-醋酸盐发生特殊地结合,使其表现出与 LA 不同的活性,同时也是一种肿瘤促进剂^[10]。从夏威夷岛的巨大鞘丝藻中能分离出水溶性和醚溶性两种毒素,均具有细胞毒性和抗病毒活性,对人 O 型和 A 型细胞有凝集作用。从海洋蓝藻 *Chrysothrix taylori* 中提取的 hormot hamnion A 对 P₃₈₈ 淋巴细胞和白细胞都有细胞毒性,并且此藻中还能分离出另一种细胞活性物质 6-desmethoxyhormot hamnion, 为对肿瘤细胞具高度选择性的细胞毒素,并具有抗真菌活性^[11]。金藻类的 *Prymnesium parvum* 产生的毒素有细胞和鱼毒性,具溶血和解痉作用,对艾氏腹水瘤细胞也有毒性。硅藻 *Pseudonitzschia* 能产生一种有刺激性的类似神经递质谷氨酸盐的软骨藻酸(DA)^[12]。棕囊藻(*Phaeocystis pouchetii*)的提取物含有的毒性成分是一种溶血性和麻醉特性的毒素,且具有鱼毒性^[13]。从 *Caulerpaceae caulerpa* 和 *C. trifaria* 中也首次发现了含有 1,4-二己酰氧基丁二烯的结构片段的代谢物,这些物质具有广谱的抗菌活性。Caulerpenyne 是 *C. taxifolia* 的次生代谢物质,为含有炔键的倍半萜,有细胞毒性和有效的抗癌和抗真菌活性^[14]。

3 赤潮生物毒素药理作用的分子机理

石房蛤毒素(STX)是最为人所知的麻痹性贝毒素(PSP),为热稳定性神经毒素。STX 在肠胃中能迅速被吸收,在尿中排出。STX 通过与细胞膜外表面非常接近的钠通道受体位点紧密结合,抑制了钠离子的暂时通透性。可应用 STX 作为一种探针协助研究钠离子与钾离子的独立膜通道,其为一种阻塞物,以 1:1 的高特异性位点亲和力占用钠通道外开口附近位点,减少钠通道的数量,阻碍钠离子通过神经细胞膜,干涉神经细胞内信号传递,从而可防止外周神经和骨骼肌产生冲动。STX 对骨骼肌具有直接的效应,可阻塞肌肉活动电压而无需细胞去极化;它终止外周神经传导,但在神经肌肉的连接处并没有类似南美箭毒的活性^[15,16]。

腹泻性贝毒素(DSP)类的大田软海绵酸(OA)是脂溶性的,它是哺乳动物细胞液中蛋白磷酸化酶、磷酸酯酶的有效阻遏剂,这两个酶可以使丝氨酸与苏氨酸去磷酸化。同霍乱弧菌一样,它可能通过激活磷酸化作用来诱导腹泻,磷酸化作用可以控制肠内细菌钠排出,两者的机制不同。OA 也可以调整细胞第二信使 Ca^{2+} 浓度的变化。它可显著提高分离的几内亚猪心肌细胞 L 形 Ca^{2+} 内流。OA 不仅可作为促肿瘤物,也具有反转部分致癌基因的细胞转化能力^[17,18]。

神经性贝毒素(NSP)中的 Brevetoxins(BTXs)是脂溶性的多醚化合物。这种毒素是去极化物质,它可以打开细胞膜电压依赖性钠通道,产生钠离子不可控制的内流。这种对兴奋细胞膜性质的改变是通过加强钠离子内流入细胞而实现。这种内流可以通过外加河豚毒素(TTX)来阻碍。Watanabe 等发现 BTX 可以结合在钠通道上 h 阀的一个分开的位点,引起神经递质从自主神经末端释放。尤其可以释放乙酰胆碱,引起气管平滑肌收缩和大量杆状细胞脱落。由于 BTX 也是吞噬细胞如巨噬细胞和淋巴细胞中溶酶体蛋白酶(组织蛋白酶)的阻遏剂,这也可能产生急性和慢性的免疫效应。也曾有研

究对其抑制组织蛋白酶的机制表示质疑^[19,20]。

属于失忆性贝毒素(ASP)的软骨藻酸(DA)及其天然化学衍生物可作为一种有效的兴奋神经传递素。DA 与它的生化类似物—红藻氨酸、谷氨酸都是热稳定化学物,作用于中枢神经系统相同受体位点。在动物中,DA 有效性是红藻氨酸的 4 倍,谷氨酸的 30~100 倍。Novelli 的研究表明,从贻贝中提取的 DA 对培养人神经元的神经毒性比纯化的 DA 更强,即使在次毒性剂量时。这被认为是由于谷氨酸和天冬氨酸对 DA 的强化效应。谷氨酸与天冬氨酸在贻贝器官中有高浓度存在,能与神经毒产生协同效应^[21]。

两种与西加鱼毒相关的最常见的毒素是 Ciguatoxin (CTX) 和 Maitotoxin (MTX)。CTX 为脂溶性物质,可以打开细胞膜上电压依赖性钠通道,引起细胞膜去极化^[22]。CTX 与 STX 相似,它是钠离子载体。岗比甲藻类可产生 MTX,是经食物链蓄积于刺尾鱼体内的一类结构独特的海洋生物毒素。MTX 是已知毒性最强的非蛋白海洋毒素。目前已成功地从岗比甲藻和刺尾鱼体内分离纯化了 MTX。

蓝绿藻毒素包括神经性、肝脏毒性、皮肤毒性类毒素。皮肤毒素主要有 aplysiatoxins 和 lyngbyatoxin,通常在海洋发生蓝绿藻赤潮时能检测到这些毒素。微囊藻素(microcystin)是从蓝细菌(cyanobacteria)或蓝藻,主要是从铜绿微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)中发现一大类约 50 多种结构相似的环肽类肝脏毒素。微囊藻素-LR 对大鼠肝细胞、人成纤维细胞、人内皮细胞、大鼠早幼粒细胞的形态、生化、特别是对细胞凋亡有重要影响^[23]。

4 赤潮生物毒素药物开发技术及前景展望

研究赤潮类生物活性物质将是海药研究的重要方向。已经发现许多赤潮毒素具有良好的药理活性,并得到开发利用,或者已经应用于临床^[3]。目前完全可以利用那些结构已清楚,且具配位能力的活性有机成分来合成和筛选具有优良药理活性的高效药物,形成系列药物。还可以利用现代生物工程技术,提高赤潮毒素物质的质和量。虽然赤潮生物活性物质有多种医药作用,但提取量甚微,不利于工业化生产。现代生物工程技术的发展将为这些生物活性物质的工业化生产创造条件。基因工程、酶工程、细胞工程、代谢工程等现代生物工程技术均可用于赤潮毒素药物的研究与开发,有些已经取得了一定的成果。这些新的、先进的技术将逐步应用于赤潮生物毒素物质分离、纯化及产品制备,如超临界流体萃取、双液相萃取、灌注层析、分子蒸馏、膜分离等现代分离技术以及提高化合物活性的分子修饰、组合化学技术,加速药物研制的计算机辅助药物设计技术等^[17]。随着技术的发展,现有技术将不断完善,新的技术也会不断出现,将带动赤潮生物毒素的研究与开发以更快的速度发展。

参考文献

- Wallace R W. Drugs from the sea: harvesting the results of aeon chemical evolution[J]. Mol med Today, 1997, 3(7): 291-295.
- 宋杰军,毛庆武. 海洋生物毒素学[M]. 北京:北京科学技术出版社,1996. 102-110.
- William F. New pharmaceuticals from marine organisms[J]. Marine biotechnology, 1997, 15: 339-341.
- Cannon J B. pharmaceuticals and Drug Delivery Aspects of Heme and Porphyrin Therapy[J]. J Pharm Sci, 1993, 83(15): 435-442.
- David J C, Martin J S. Marine toxins as a starting point for drugs. In: Seafood and freshwater toxins: pharmacology, physiology, and dr

- tection[M]. edited by Luis M. Botana. New York. Basel: Marcel Dekker Inc, 2000. 715- 740.
- 6 Takeshi Y. Marine toxins[J]. Chem Rev, 1993, 5: 1897- 1901.
 - 7 Soames Mraic C P. Shellfish poisoning[J]. Chem In Aust, 1995, 62(2): 22- 28.
 - 8 Hanuhiko F, Makoto S, Kazuo H, et al. Synthetic studies on a marine polyether toxin, gambierol: stereo selective synthesis of the FGH ring system via B alkyl Suzuki coupling[J]. Tetrahedron, 2000, 41: 8371- 8376.
 - 9 Koike K, Sato S, Yamaji M, et al. Occurrence of okadaic acid producing *Prorocentrum liam* on the Sanriku coast, Northern Japan[J]. Toxicon, 1998, 36(12): 2039- 2045.
 - 10 Osborne N J T, Web P M, Show G R. The toxins of *Lyngbya marjuscula* and their human and ecological health effects[J]. Environment International, 2001, 27: 381- 389.
 - 11 Barrow R A, Moore R E, Li L H, et al. Synthesis of 1-aza-cryptophycin, an unstable cryptophycin. An unusual skeletal rearrangement[J]. Tetrahedron, 2000, 56: 3339- 3346.
 - 12 Rue E, Bruland K. Domoic acid binds iron and copper: a possible role for the toxin produced by the marine diatom *Pseudo nitzschia*[J]. Marine Chemistry, 2001, 76: 127- 135.
 - 13 Stabell O B, Randi T A, Hans C E. Toxin peculiarities of the marine alga *Phaeocystis pouchetii* detected by in vivo and in vitro bioassay methods[J]. Aquatic Toxicology, 1999, 44: 279- 286.
 - 14 Barbier P, Guise S, Huitore P, et al. Caulerpenyne from *Caulerpa taxifolia* has an antiproliferative activity on tumor cell line SK-N-SH and modifies the microtubule network[J]. Life Sciences, 2001, 70: 415- 421.
 - 15 Kelso G J. Identification and characterization of novel sodium channel toxins from the sea anemone *Anthopleura xanthogrammica*[J]. Toxin, 1998, 36(1): 41- 49.
 - 16 Usup G, Leaw C P, Cheah M Y, et al. Analysis of paralytic shellfish poisoning toxin congeners by a sodium channel receptor binding assay[J]. Toxicon, 2004, 44(1): 37- 43.
 - 17 Fleming L E, Stinn J. Shellfish Poisonings[J]. Travel Medicine, 1999, 3: 1- 6.
 - 18 Creppy E E, Traore A, Baudrimont I, et al. Recent advances in the study of epigenetic effects induced by the phycotoxin okadaic acid[J]. Toxicology, 2002, 181: 433- 439.
 - 19 Watanabe T, Lockey R F, Krzanowski J J. Airway smooth muscle contraction induced by ptychodiscus *brevis* (*Red tide*) toxin as related to a trigger mechanism of bronchial asthma[J]. Immuno Allergy Pract, 1988, 10(5): 185- 192.
 - 20 Nozawa A, Tsuji K, Ishida H. Implication of brevetoxin B₁ and PbTx-3 in neurotoxic shellfish poisoning in New Zealand by isolation and quantitative determination with liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Toxicon, 2003, 42(1): 91- 103.
 - 21 Novelli A, Kispert J, Fernandez Sanchez T, et al. Domoic acid containing toxic mussels produce neurotoxicity in neuronal cultures through a synergism between excitatory amino acids[J]. Brain Research, 1992, 577: 41- 48.
 - 22 Fairey E R, Edmunds JS, Ramsdell JS. A cell based assay for brevetoxins, saxitoxins and ciguatoxins using a stably expressed c-fos luciferase reporter gene[J]. Anal Biochem, 1997, 251: 129- 132.
 - 23 Chorus I, Bartram J. Toxic Cyanobacteria in Water: a Guide to their Public Health Consequences, monitoring and Management[C]. Chorus I, Bartram J, (Eds). London: E&FN Spon, 1999, 68- 79.

收稿日期: 2004 09 06

(宋艳萍编辑 赵淑艳校对)

文章编号: 1001-0580(2005)04-0499-01 中图分类号: R 691.3 文献标识码: B

【基层公共卫生】

中药治疗女性生殖道解脲支原体感染效果分析

王毅敏

解脲支原体是引起非淋菌性尿道炎(宫颈炎)的一个主要病原体,女性生殖道的解脲支原体感染,有逐年增加的趋势。为了探讨中药对女性生殖道解脲支原体感染的疗效,我们以清热解毒药为主组成的“抗炎 I 号”方治疗女性生殖道解脲支原体(UU)感染 65 例,取得了较好的临床效果。现将结果报告如下。

对象与方法 (1)对象:所有病例均来自我院门诊患者,共 126 例。年龄 21~42 岁,平均 32.6 岁,病程 6 d~62 d,平均 27.1 d。就诊前曾使用抗生素治疗的患者 67 例。126 例患者按随机方法分为治疗组(65 例)和对照组(61 例)。(2)标本采集及检测方法:标本采集前 1 周内停止使用各种抗生素及阴道内纳药。取样时将消毒棉拭子伸入宫颈口内约 1.5~2.0 cm 处,无菌条件下接种于 UU 培养液内,置 37℃培养箱内培养,24 h 后培养基变红色者为阳性。疗程结束后一周复查。(3)治疗方法:治疗组使用“抗炎 I 号”方:银花 30 g,蒲公英 20 g,白花蛇舌草 15 g,炒黄柏 15 g,苦参 15 g,半枝莲 15 g,败酱草 15 g,赤芍 10 g,丹皮 10 g,生苡仁 15 g,水煎 150 ml,每

次口服 50 ml,2 次/d,连续 2 周。对照组使用强力霉素治疗,每次 0.1 g,每日 2 次,连续 2 周。

结果 一般情况比较:治疗组和对照组年龄、病程及治疗前用药情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)治疗后解脲支原体培养结果:疗程结束后,解脲支原体培养,治疗组 65 例,54 例培养阴性,占 83.1%。对照组 61 例,40 例培养阴性,占 65.6%。(3)治疗前用药患者治疗后解脲支原体培养:治疗组与对照组培养阴性例数分别为 29,18,治愈率分别为 82.9%,56.3%,经 χ^2 检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨论 本对照组采用强力霉素治疗,治愈率为 65.6%,表明至少有 34.4% 女性宫颈感染的解脲支原体对强力霉素耐药,曾使用过抗菌药物的患者对强力霉素耐药性要高于未使用过抗菌药物的患者,前者的耐药性可达 43.7%,上述结果也提示,不合理的使用抗菌药物是导致解脲支原体耐药性不断增强的原因之一。

通过用中药“抗炎 I 号”对 65 例女性进行宫颈解脲支原体感染的治疗,其治愈率为 83.1%,明显高于对照组。对曾使用过抗菌药物的女性宫颈解脲支原体感染患者也可达到同样的治愈率(82.9%)。

作者单位:沈阳市和平区中医院,110001

作者简介:王毅敏(1965-),女,江苏海门人,副主任医师,本科,主要从事妇科中医病治疗工作。

收稿日期:2004 10 11

(蔡天德编辑 赵淑艳校对)