

海葵化学成分及生物活性研究进展

Review of sea anemones compound and bioactivity

史文军¹, 秦松³, 张朝晖^{1,2}, 吴建平²

(1. 江苏大学 药学院, 江苏 镇江 212001; 2. 江苏省海洋水产研究所, 江苏 南通 226007; 3. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264003)

中图分类号: R931.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2013)12-0122-10

海葵(sea anemone)又名海菊花,多指腔肠动物门(Coelenterata)珊瑚虫纲(Anthozoa)海葵目(actiniaria)动物。海葵一般分为爱氏海葵科、链索海葵科、细指海葵科、投海葵科、固边海葵科和绿海葵科等 6 科 37 种^[1]。海葵体型大多呈圆筒状,触手以辐射对称状在口周围形成数轮,广泛分布在热带和温热带海域,主要固着在海中岩石上或泥沙中。我国海域均有分布,如:黄侧花海葵(*Anthopleura xanthogrammica*)、太平洋侧花海葵(*A.pacifica*)、纵条矾海葵(*Haliplanella luciae* Hand)、中华仙影海葵(*Cereus sinensis* Verrill)等。海葵具有滋阴壮阳、收敛止泻、燥湿杀虫等功效,民间主要用来治疗痔疮、脱肛、饶虫病和体癣等。

对海葵化学成分的研究始于 20 世纪 70 年代^[2-3],海葵触手中含有丰富的具有神经毒、细胞毒,以及溶细胞作用的蛋白质和多肽类化合物。另外随着对海葵化学成分研究的不断深入,还从海葵中分离得到了神经酰胺、甘油酯、甾醇、嘧啶和生物碱等化合物。

海葵化学成分具有多种生物活性。如从黄海葵中得到的海葵毒素 Ap-A 和 Ap-B 具有增强心肌收缩作用,其药效大大强于 G-毒毛旋花苷^[4],被认为是潜在的抗心衰药物;袁兆新等^[5]的研究表明,海葵毒素 PsTX 对人神经胶质瘤细胞的凋亡具有一定诱导作用;Tejuca 等^[6]研究了 3 种不同海葵毒素的细胞毒性及作用机理,发现这 3 种毒素可以在肿瘤细胞膜上成孔,从而杀死肿瘤细胞。此外,海葵化学成分还具有降压、抗菌、镇痛、中枢神经抑制等作用^[7]。由于海葵化学成分具有的广泛生物学活性,使其成为海洋天然产物化学研究热点之一^[8]。本文就海葵化学成分及生物活性研究作一综述。

1 蛋白肽类成分与生物活性

海葵体内分布着腔肠动物所特有的刺丝囊(主要

分布于触手中),当海葵捕食或者抵御外敌时,能够分泌大量的有毒活性物质。这些活性物质主要是蛋白质和多肽类,具有神经毒、细胞毒、溶细胞、蛋白酶抑制剂等作用^[3]。海葵中蛋白质和多肽类毒素的研究是对海葵化学成分及生物活性研究最为广泛和深入的一类。

1.1 神经毒类成分与生物活性

海葵神经毒素主要作用于细胞膜上的钠、钾等离子通道,通过改变通道活性而起到特定生物活性^[2,9-10]。Norton 等^[11]根据氨基酸序列差异将海葵钠离子通道毒素分为 3 种类型,即 1 型、2 型和 3 型。其中 1 型和 2 型钠离子通道毒素通常由 46~49 个氨基酸残基组成,分子中均含有 6 个半胱氨酸并形成 3 对二硫键;从海葵中分离得到的 1 型钠离子通道毒素有 ApA、ApB 和 ATX II 等;2 型钠离子通道毒素有 RT I 和 RT II 等。3 型钠离子通道毒素通常由 27~32 个氨基酸残基组成,相对较短,分子中含有 8 个半胱氨酸形成 4 对二硫键;从海葵中分离得到的 3 型钠离子通道毒素有 DaI、DaII 和 ATX III 等。1 型和 3 型钠离子通道毒素虽然在氨基酸序列上差异较大,但他们与钠离子通道的结合位点是相同的^[12]。根据氨基酸一级结构的不同,钾离子通道毒素也被分为 3 种类型,即 1 型、2 型和 3 型。1 型钾离子通道毒素由 35~37 个氨基酸残基组成,分子中含有 6 个半胱氨酸形成 3 对二硫键,1 型钾离子通道毒素主要作用于外向延迟整流钾离子通道(Kv)^[13];从海葵中分离得到的 1 型钾离子通道毒素有 *Stichodactyla helianthus* 中的

收稿日期: 2012-12-25; 修回日期: 2013-03-12

基金项目: 南通市生物技术和新医药计划项目(编号 AS20120006)

作者简介: 史文军(1987-), 男, 安徽六安人, 硕士研究生, 研究方向: 天然产物化学, E-mail: muzhiye080326@126.com; 张朝晖, 通信作者, 电话: 13951791950, E-mail: zzh6495@eyou.com

ShK^[14]、*Bunodosoma granulifera* 中的 BgK^[15] 和 *Anemonia erythraea* 中的 AETX K^[16] 等。2 型和 3 型钾离子通道毒素目前研究发现的还不多, 2 型有从迎风海葵中分离得到的 AsKC-1、AsKC-2 和 AsKC-3^[17]; 3 型有从 *Anemonia sulcata* 中分离得到的 BDS-I 和 BDS-II^[18]、从 *Anthopleura elegantissima* 中分离得到的 APETx1^[19]。还有些神经毒素如 APETx2^[20] 和 APHC1^[21], 作用于细胞膜上除钠、钾离子通道以外的其他离子通道。

部分海葵多肽类神经毒素具有增强心肌收缩力的活性, 这类多肽与神经和肌肉的快速电压依赖性钠离子通道结合, 可引起钠离子通道开放而导致心肌收缩力增强^[22], 它们的强心作用不受利血平及 α 、

-肾上腺受体阻断剂的影响, 也不影响心率和血压, 比现有的洋地黄毒苷类强心药物具有效果好、副作用小的优点^[22-24]。Cline EI 等^[25]从 *Urticina piscivora* 分离得到 UpI, 进一步研究证明这个多肽具有很好的强心作用。王维荣等^[26]从青岛海葵中分离得到 Ap-QD1 和 Ap-QD2, 这 2 个多肽的氨基酸序列和从黄海葵中分离得到的强心多肽 AP-A 和 AP-B 极为接近, 进一步小鼠离体心脏实验证明 Ap-QD1 和 Ap-QD2 具有强心作用。黄焰等^[27]研究了 AP-Q 对大鼠和豚鼠心室肌单个细胞钾离子电流的影响, 研究表明 AP-Q 对 I_{to} 、 I_{K1} 和 K_1 具有增大作用, 这说明 AP-Q 具有增强心肌收缩的作用。海葵重组神经毒素 rhk2a 对心肌组织能产生很强的正性肌力作用, 但其存在稳定性差, 毒性大等问题, 黄雅俊等^[28]对 rhk2a 的 N-末端进行修饰, 实验显示修饰后的 rhk2a 在强心作用上虽有所减弱, 但稳定性增强、毒性减弱, 而且相对于乙酰毛茛菪, 其强心效果更明显。

海葵 *Stichodactyla helianthus* 中的神经毒素 ShK 是一种强烈的 Kv1.3 通道阻断剂, 而 Kv1.3 离子通道在由 T 和 B 淋巴细胞引起的自身免疫紊乱中起到很重要的作用, 所以 ShK 可以对自体免疫性疾病起到免疫调节作用^[29]。

海葵中还有一类神经毒素只对甲壳类动物具有麻痹或致死作用, 但对哺乳动物无明显生物活性, 其作用靶点尚不清楚, 如: BcIV^[30]、AETX-II 和 AETX-III^[31], Am-I 和 Am-II^[32] 等。BcIV 是 Joacir Stolarz Oliveira 等从 *B.caissarum* 中得到的一种新蛋白, 实验显示其对梭子蟹 *Callinectes danae* 具有微弱的麻痹作用, 它的最小致死剂量大约是 2 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Tomohiro Honma 等^[33]从 *Stichodactyla haddoni* 得到 4

种多肽, SHTX I-IV, 其中 SHTX I-III 对蟹具有麻痹作用, SHTXIV 对蟹具有致死作用; Tomohiro Honma 等^[34]还从 *Dofleinia armata* 和 *Entacmaea ramsay* 2 种海葵中得到 3 个对蟹具有毒性的多肽类, 这 3 个多肽序列之间具有很高的相似性。除以上这些报道外, Kazuo Shiomi^[35-36]、Hiroshi Nagai^[37] 等也从得到了一些对蟹或虾具有麻痹或致死作用的成分。这类毒素的性质使其有望开发成有机绿色杀虫剂。

1.2 溶细胞毒类成分与生物活性

海葵溶细胞毒素主要是在细胞膜上成孔, 然后导致细胞的溶解, 根据这类毒素的分子量不同, 将其分为 4 类。第 1 类分子质量 5~8 kDa, 由具有抗组胺活性的多肽构成, 且这类毒素的溶血活性不被鞘磷脂阻断; 第 2 类分子质量 20 kDa 左右, 这类毒素是海葵溶细胞毒素中研究最多并相对透彻的一类, 包括一些碱性蛋白, 溶细胞活性可被鞘磷脂阻断; 第 3 类分子质量 30~40 kDa, 由带有或不带有磷脂酶的溶细胞素构成; 第 4 类分子质量 80 kDa 左右, 由单一的溶细胞素构成, 溶细胞活性可被磷脂和胆固醇阻断^[38-39]。

海葵溶细胞毒素具有很强的溶细胞毒性, 可以导致许多细胞和细胞器的裂解^[40]。Gary R. Groten-dorst 和 David A. Hessinger^[41]从 *Aiptasia pallida* 中分离得到一类具有溶细胞作用的蛋白, 对其进行了溶血活性的分析, 发现这类蛋白对小鼠红细胞具有很强的破坏作用。Yawen Wang 等^[42]发现 HMgIII 具有溶解人类红细胞作用, 在 Wang 等的实验系统中, 样品和红细胞悬浮液的体积比为 1 : 20, 37 $^{\circ}\text{C}$ 放置 20 min, 有 30%~100% 的红细胞溶解。Bragadeeswaran Subramanian 等^[7]从 4 种海葵中分别得到蛋白提取物, 并对这些蛋白的溶细胞活性进行了测定, 发现 *P.indicus* 对鸡血细胞具有较强的溶细胞活性、*H.magnifica* 和 *P.sinensis* 对鸡血细胞和山羊血细胞的溶细胞活性较弱; *S.haddoni* 对鸡血细胞和山羊血细胞具有很强的溶细胞活性。Batista 等^[43]发现, EqII 浓度小于 0.1 nmol/L 时也可以引起中仓鼠肺纤维肿瘤细胞 V-79-379A 变得扁平, 失去微绒毛和表面囊泡化, 当浓度增大时, 可以导致这类细胞的溶解。Jiang 等^[44]发现 SrcI 可导致体外培养的人分化胃癌细胞 BGC-823、人肝癌细胞 BEL-7402、热非小细胞肺癌细胞 NSCIC 破裂。除此之外, Abel Santamaria^[45]、Maria Cristina Pico^[46]、Elena V. Klyshko^[47]、Joacir

Stolarz de Oliveira^[48]等都通过实验验证了海葵的溶细胞活性。

1.3 其他蛋白多肽类成分与生物活性

欧阳平等^[49]研究了重组海葵溶细胞素(Src)对离体大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响,实验中应用了不同浓度的 Src 分别刺激血管平滑肌细胞(VCMC)并设立对照,结果显示,Src 对大鼠血管平滑肌细胞增殖有一定的抑制作用,特别是浓度 100 mg/L 以上时抑制作用明显。而血管平滑肌细胞(VSMC)增殖是动脉粥样硬化及血管成形术后再狭窄的主要病理基础之一。所以 Src 具有抗动脉硬化的潜在作用。

张军东等^[50]从太平洋侧花海葵分离得到 Ant-5,体外抗真菌实验表明,这个物质对受试菌株中的红色毛癣菌和申克氏孢子菌具有抗菌活性。

Kazuo Shiomi 等^[36]从海葵中得到的一种多肽 gigantoxin I,其氨基酸序列与哺乳类动物的表皮生长因子有 31%~33% 相似,进一步 A431 细胞实验证明 gigantoxin I 可以与 A431 细胞上的表皮生长因子受体相互作用,这就说明其具有与表皮生长因子类似的活性。

Ricardo B. Cunha 等^[51]研究了海葵中 CGX 的活性,在注射给药后,引起实验狗的一系列行为改变,包括面部和头部的间断性不自主颤抖、唾液分泌量增多、跳动、和前肢阵挛性的颤抖等,脑电图显示这些行为改变逐渐演化成持续 8~12 h 的癫痫,这与毛果芸香碱样急性癫痫模型相似。这说明 CGX 具有很强的致癫痫活性,可在抗癫痫药物研究中用于造模。

随着研究人员对海葵研究的不断深入,新发现的蛋白多肽类成分也越来越多:Armando Alexei Rodriguez 等^[52]利用反相色谱法和质谱技术对从 *Stichodactyla helianthus* 和 *Bunodosoma granulifera* 分泌物中得到的神经毒成分进行了分析,并通过焦磷酸测序技术对这些多肽的 cDNA 进行了测序,鉴定出了 5 种新的 APETx 类多肽神经毒素。这 5 种神经毒素和 1 型钠离子通道海葵毒素具有相同作用。

Armando A. Rodriguez 等^[53]利用 pH 梯度离子交换色谱、凝胶色谱和反相色谱组成的多维色谱法对 *Phymanthus crucifer* 的分泌物进行了首次研究,用 MALDI-TOF-MS 作为检测器,得到了一系列分子质量在 2.0~3.5 kD 之间的神经毒类多肽。

Andre Junqueira Zaharenko 等^[54]利用电刺激法从 *Bunodosoma cangicum* 中得到毒液,然后将这些毒液用 Sephadex G-50 凝胶色谱法进行分离,将第 3 峰

部分的神经毒液再用反相高效液相色谱进行制备,并经紫外和质谱检测鉴定后得到 3 种 1 型钠离子通道毒素:CGTX-II、-AITX-Bcgl_a 和 -AITX-Bcgl_b,进一步研究表明这 3 种多肽类毒素对钠离子通道具有特异的选择性,可作为钠离子通道特异性探针发挥作用。

杨林等^[55]对舟山黄海葵进行了研究,生物体经试剂粗提后用高效液相色谱进行分离分析,得到 1 种含 48 个氨基酸残基的新型多肽 AX-1,并对其进行了质谱鉴定和三维结构模拟。运用膜片钳技术检测 AX-1 对大鼠背根神经节细胞的河豚毒素-敏感性和河豚毒素-不敏感型钠离子通道的影响,发现这个多肽是一种兴奋性多肽毒素,可作为一种潜在的强心药物。

Steve Peigneur 等^[56]利用反相高效液相色谱法对从 *Anthopleura elegantissima* 中得到的成分进一步纯化,得到毒素 APEKTx1,这是 1 种新的含有 63 个氨基酸残基的 2 型钾离子通道海葵多肽毒素,实验研究表明这种毒素是具有 Kunitz 类蛋白酶和钾离子通道双重阻断作用的活性物质。APEKTx1 特异性阻断 Kv1.1 钾离子通道,同时它是 1 种竞争性胰蛋白酶抑制剂。

Mikiko Maeda 等^[57]先利用凝胶色谱法对 *Cryptodendrum adhaesivum*、*Heterodactyla hemprichii* 和 *Thalassianthus aster* 3 种海葵进行粗提,在这 3 种海葵的粗提物中都发现了高分子质量和低分子质量的神经毒素;接着作者又用反相高效液相色谱法对这些粗提物中低分子质量毒素进行了进一步的分离纯化,并分别得到 1 个 -TLTX-Ca1_a 毒素、2 个 -TLTX-Hh1_a 和 -TLTX-Hh1_c 毒素、1 个 -TLTX-Ta1_a 毒素,这几个毒素分子中氨基酸序列式很接近的,都属于 2 型钠离子通道海葵毒素中新发现的成员。

Andrej Razpotnik 等^[58]先利用有机溶剂对 *Urticina crassicornis* 进行粗提,然后将粗提物经 Sephadex G-50 凝胶色谱柱和阳离子交换高效液相色谱柱分离纯化,得到具有溶细胞作用的多肽类成分 Ucl,其分子质量为 30 kD。海葵中部分蛋白多肽类毒素氨基酸序列见下表 1。

海葵蛋白多肽类成分具有相对保守的氨基酸组成序列,特别是在 N-末端,同源性非常高,这可能是海葵蛋白多肽类成分具有以上特殊生物活性的原因所在。从以上内容可以看出神经毒类成分中,无论是钠离子通道毒素还是钾离子通道毒素,都具有一定数量半胱氨酸形成的二硫键,这些二硫键使得神

表 1 部分蛋白质、多肽类毒素氨基酸序列

名称	氨基酸序列
Ap-A	GVSCLCDSGSPVRGNTLSGTLWLYPSPGCPGWHNCKAHGPTIGWCCCKQ
Ap-B	GVPCLCDSGPRPRGNTLSGILWFYPSGCPGWHNCKAHGPNIGWCCCK
SHK	RSCIDTIPKSRCAICCKHSMKYRSICRKICGC
BgK	VCRDWFKETACRHAHSLCNCRTSCKYRANCAKTCELC
AsKC-1	INKDCLLPMDVGRCSRASHPRYYNSSSRKCEKFIYGGCRGNANNFHTLEECEVCGVR
AsKC-2	INKDCLLPMDVGRCSRARHPRYYNSSSRKCEKFIYGGCRGNANNFITKKECEKVCVGR
AsKC-3	INGDCELPKVVGRCSRARFPRYYNLSRRKCEKFIYGGCGGNANNFHTLEECEKVCVGRS
BDS-I	AAPCFCSGKPGRGLDWILRGTCPPGGYGYISNCYKWPNICCYPH
BDS-II	AAPCFCPGKPDRLDWILRGTCPPGGYGYTSNCYKWPNICCYPH
APETx1	GTTCYCGKTIGIYWFGTKTSPNRGYTGSCGYFLGICCYPVD
BcIV	GLPCDCCHGHTGTIYWLNYYSKCPKGYGTGRCRYLVGSCCYK
APETx2	GTACSCGNSKGIYWFYRPSCTDRGYTGSCRYFLGTCTPAD
Am-II	ALLSCRCEGKTEYGDKWLPHGGCPNNYGYNYKCFMKPGAVCCYPQN
CGTX-II	GVACRCDSGPTVVRGDSLSGTLWLTGGCPSGWHNCRGSGPFIGYCCCK
δ -AITX-Bcg1a	GVPCLCDSGSPVRGNTLSGTVWVFGCPSGWHICTSDGPTIGSCCKK
δ -AITX-Bcg1b	GVPCLCDSGSPVRGDTLSGTVWVFGCPSGWHICTSDGPTIGSCCKK
AX-1	GGVPCLCDSGSPVRGNTLSGIIWLAGCPSGWHNCKAHGPTIGWCCCKQ
APEKTx1	INSICLLPKKQGFCRARFPRFYNSSTRRCCEMFYGGCGGGNANNFNTLEECEKVCLGYGEA WKAP
δ -TLTX-Ca1a	VACKDDDDGPDVRSATFTGTVDLGCNSGWEKCASYYTVIADCCRKPRG
δ -TLTX-Ta1a	VACKDDDDGPDIRSATLTGTVDLGCDEGWEKCASYYTVIADCCRRPRS

经毒类成分结构相对稳定，这可能有利于活性结构域的形成，而这些活性结构域又可以与细胞膜上的特殊离子通道特异性结合，产生特殊的生物活性。溶细胞毒素类成分中，第 1、2 和 3 类毒素 pI 多数都在 8.0 以上，只有第 4 类毒素的 pI 在 5.0 左右，这说明组成海葵溶细胞毒素类成分的氨基酸多数为碱性氨基酸，而溶细胞毒素和细胞膜上的特殊“靶点”相互作用时是具有阳离子选择性的^[39]，所以这些碱性氨基酸对溶细胞毒素的生物活性可能起到至关重要的作用。但由于对海葵蛋白多肽类成分的结构与其生物活性关系的研究还并不深入，所以这方的研究还有待进一步的加深。

2 酰胺类成分与生物活性

张淑瑜等^[59-61]采用稻瘟霉模型生物活性追踪法，通过色谱技术对太平洋侧花海葵 *Anthepleura pacifica* 中的活性成分进行了比较全面的分离鉴定，得到了一系列化合物，其中包括 7 种酰胺类(图 1)成分：2S, 3R, Δ^4 (E), Δ^8 (E)-十八碳鞘氨醇-正十六碳酰胺(1)、2S, 3R, Δ^4 (E), Δ^8 (E)-十八碳鞘氨醇-正十四碳酰胺(2)、 $\Delta^{4,5}$ (E), $\Delta^{8,9}$ (E)-鞘氨醇-正十六碳酰胺(3)、

N-羟乙基-N-十四酰-(2S, 3R)-十八碳鞘氨醇-4(E), 8(E)-二烯(4)、N-羟乙基-N-(9Z-十六烯酰)-(2S, 3R)-十八碳鞘氨醇-4(E), 8(E)-二烯(5)、N-羟乙基-N-十六酰-(2S, 3R)-十八碳鞘氨醇-4(E), 8(E)-二烯(6)、N-羟乙基-N-(13Z-二十二烯酰)-(2S, 3R)-十八碳鞘氨醇-4(E), 8(E)-二烯(7)。其中 2S, 3R, Δ^4 (E), Δ^8 (E)-十八碳鞘氨醇-正十六碳酰胺、2S, 3R, Δ^4 (E), Δ^8 (E)-十八碳鞘氨醇-正十四碳酰胺、 $\Delta^{4,5}$ (E), $\Delta^{8,9}$ (E)-鞘氨醇-正十六碳酰胺和 N-羟乙基-N-十四酰-(2S, 3R)-十八碳鞘氨醇-4(E), 8(E)-二烯都具有抑制稻瘟霉菌丝生长或导致菌丝生长形态异常的活性。

崔萍等^[62]从纵条矶海葵中也分离得到了 $\Delta^{4,5}$ (E), $\Delta^{8,9}$ (E)-鞘氨醇-正十六碳酰胺。

3 甾体类成分与生物活性

张淑瑜等^[60]从太平洋侧花海葵 *Anthepleura pacifica* 中得到了 5 α , 8-过氧麦角甾-6, 22-二烯-3-醇(8)，见图 2。相关活性研究未见报道。

4 糖和糖苷类成分与生物活性

郑淑贞等^[63]首次对生长于我国南海西沙群岛的

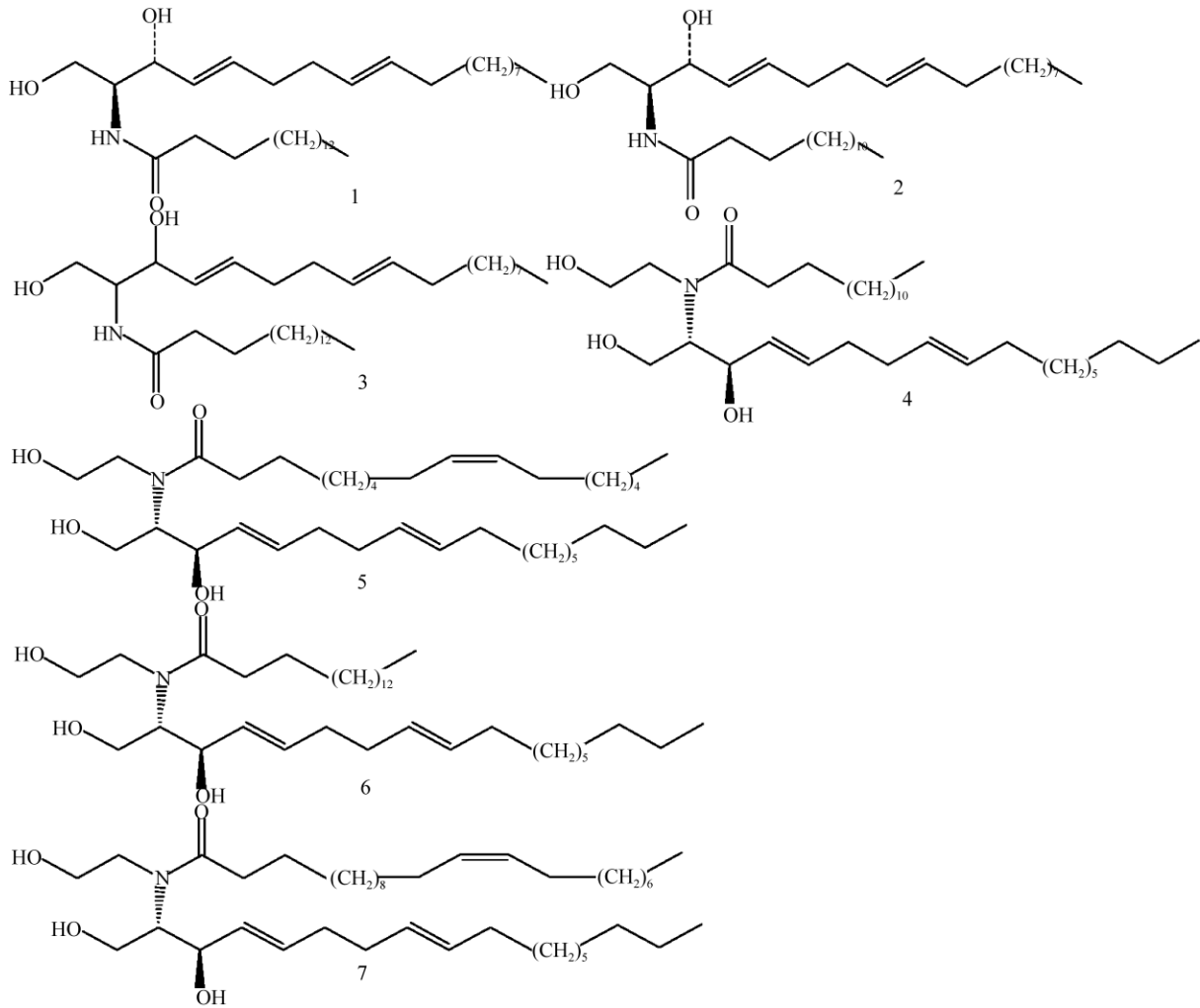


图 1 酰胺类

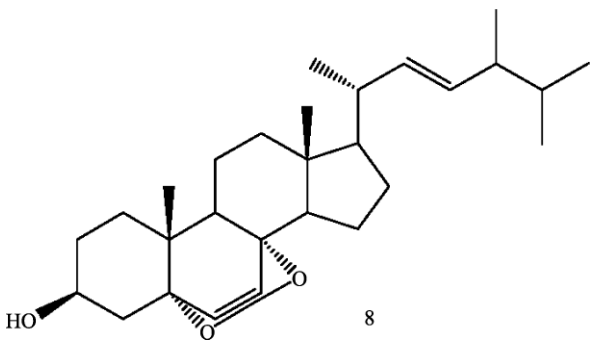


图 2 甾体类

斯式花群海葵 *Zoanthus stephensoni* 化学成分进行了研究, 从中分离得到了 2 个组分不同的多糖, 对这 2 个多糖组分中的单糖进行了初步鉴定。并对分离得到的 2 组多糖成分进行了后续活性研究, 离体兔心脏实验显示多糖 I 能使心脏冠脉流量显著减少, 心脏收缩力增强; 多糖 II 能使心脏冠脉流量显著增加, 心脏收缩力显著增强, 大鼠实验表明这两组多糖都具有显著的降压作用^[64]。

刘兴杰等^[65]用碱提法从绿疣海葵 *Anthopleura midori* 中分离得到了酸性粘多糖。傅宏征等^[66]从黄海葵 *Anthopleura xanthogrammica* 中分离得到了 1-甲氧基-β-半乳糖苷(9), 见图 3。

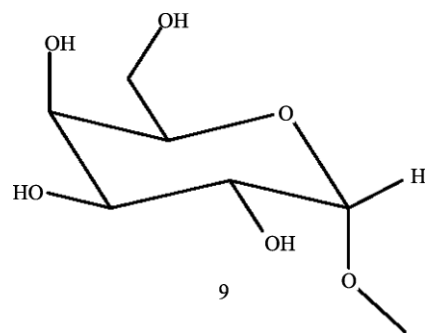


图 3 糖和糖苷类

5 脂肪酸和甘油酯类成分与生物活性

傅宏征等^[67]从青岛产黄海葵 *Anthopleura xanthogrammica* 的乙酸乙酯提取物中首次分离得到 5 个

化合物(图 4), 分别为 2 个脂肪酸: 9,12-十八碳二烯酸(10)和 9,14-二十二碳二烯酸(11); 3 个甘油酯: 1-*o*-十六碳烷酰-2-*o*-(9-十八碳烯酰)-3-*o*-(9,12-十八碳二烯酰)甘油酯(12)、1-*o*-十六碳烷酰基-3-*o*-(14-二十碳烯酰基)甘油酯(13)和 1-*o*-(9,12-十八碳二烯酰基)-2-*o*-(9,12-十八碳二烯酰基)甘油酯(14)。张淑瑜等^[59]同样从太平洋侧花海葵 *Anthopleura pacifica* 中分离

得到了一些脂肪酸和脂类: 棕榈酸甲酯(15)、花生酸甲酯(16)和 1-*o*-蜡酰甘油酯(17)等。

崔萍等^[62]用雄性SD大鼠研究了纵条矶海葵油的降血脂活性, 实验表明低剂量(8 mg/kg)组大鼠与模型组比较没有显著性差异, 这说明低剂量组降血脂效果不明显; 高剂量(33 mg/kg)组与模型组比较有显著性差异, 这说明高剂量组降血脂作用明显。

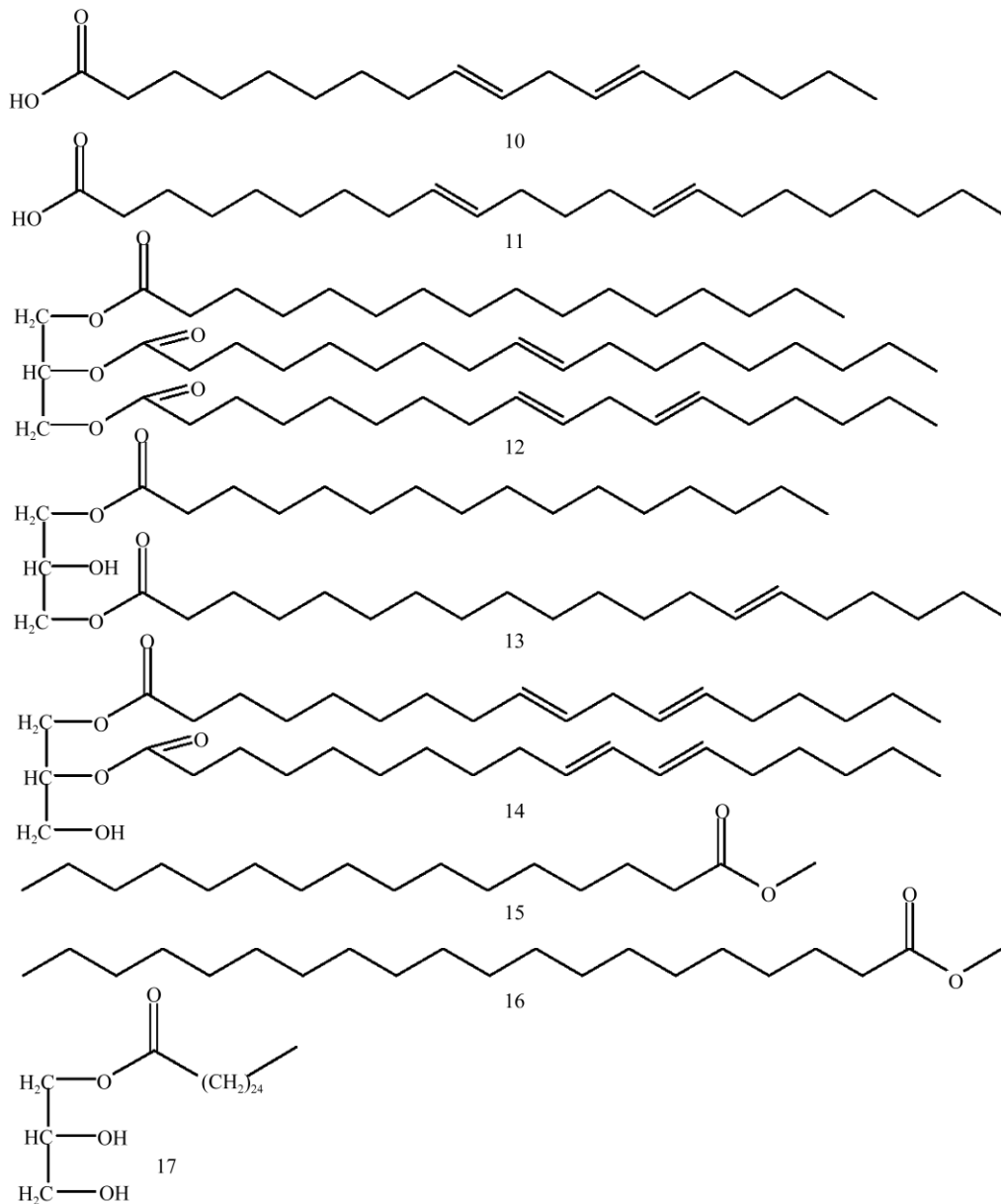


图 4 脂肪酸和甘油酯类

6 生物碱类成分与生物活性

陆亚男等^[68]采用HPLC等多种色谱方法对纵条矶海葵 *Haliplanella luciae* Hand 中的生物碱类成分进行了

研究, 鉴定得到了3个吲哚生物碱成分(图5): tryptoline(18)、1-甲基四氢-β-咔啉(19)和 β-吲哚乙胺(20); 以及1个嘌呤生物碱成分: 2-甲基氨基-3-甲基-6-甲基氨基-9-氢-嘌呤(21), 见图5。相关活性研究未见报道。

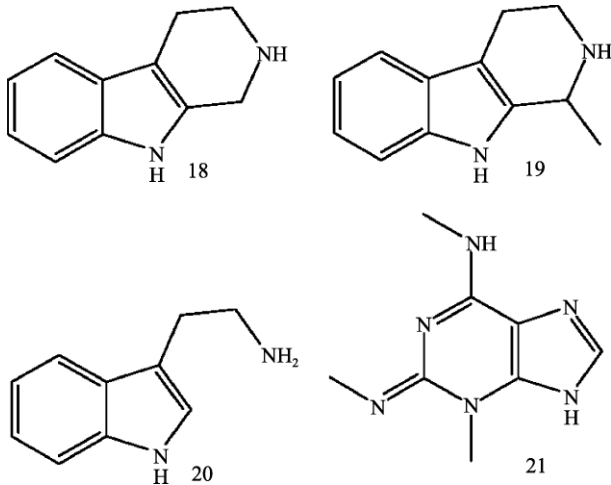


图 5 生物碱类

7 结语

综上所述,海葵含有多种具有广泛生物活性的化合物,其中多肽和蛋白质类毒素由于其多样的神经毒、细胞毒、溶细胞、降压和强心等生物活性,引起人们的广泛关注,一些多肽和蛋白质类毒素有望开发成治疗心血管疾病药物和抗癌药物。海葵中还含有神经酰胺、甾醇、甘油酯、生物碱和多糖等化合物,这些成分也具有一定的生物活性。目前研究主要集中在多肽和蛋白质类,对其他的小分子非肽化合物研究并不多。本文认为,在研究海葵多肽和蛋白质类成分的同时,应加强对海葵小分子活性物质的研究;另外,也可通过建立海葵的基因库,利用蛋白质基因组学寻找出活性显著的多肽和蛋白质类物质的原基因,利用基因克隆并在菌体表达的方法得到大量的活性多肽和蛋白质类物质。

我国沿海海葵资源丰富,特别是随着吴建平^[69-72]对中华仙影海葵进行人工繁育并养殖成功,这使利用海葵资源进行产业化综合开发成为可能。

参考文献:

- [1] 张淑瑜,伊扬华,汤海峰,等. 海葵目动物化学成分及生物活性的研究概况[J]. 中国海洋药物, 2002, 3: 48-52.
- [2] 廖智,王日昕. 海葵多肽类神经毒素的结构与药理学功能[J]. 浙江海洋学院学报, 2008, 27(2): 183-190.
- [3] 黄方吕,郑淑贞. 海葵中的生物活性物质[J]. 化学通讯, 1987, 4: 58-61.
- [4] 缪宇平. 海洋生物毒素——一类重要的新药研究先导

化合物[J]. 海洋渔业, 2004, 26(2): 140-145.

- [5] 袁兆新,孙明莉,赵冰,等. 海葵毒素对神经胶质瘤细胞的凋亡诱导作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(5): 594-596.
- [6] Tejuca M, Anderluh G, Dalla Serra M. Sea anemone cytotoxins as toxic components of immunotoxins[J]. Toxicon, 2009, 54(8): 1206-1214.
- [7] Bragadeeswaran Subramanian, Thangaraj Sangappellai, Rajiv Chandra Rajak, et al. Pharmacological and biomedical properties of sea anemones *Paracondactylis indicus*, *Paracondactylis sinensis*, *Heteractis magnifica* and *Stichodactyla haddoni* from East coast of India[J]. Asian Pac J Trop Med, 2011, 4(9): 722-726.
- [8] 黄宗国. 中国海洋生物种类与分布[M]. 北京: 海洋出版社, 1990: 284.
- [9] 邴晖,高炳森,于海鹏,等. 海洋生物毒素研究新进展[J]. 海南大学学报, 2011, 29(1): 78-83.
- [10] 傅余强,顾谦群,方玉春,等. 海洋生物中蛋白质、肽类毒素的研究新进展[J]. 中国海洋药物, 2000, 2: 47-48.
- [11] Norton R S. Structure and structure-function relationships of sea anemone proteins that interact with the sodium channel[J]. Toxicon, 1991, 29(9): 1051-1084.
- [12] Yehu Moran, Dalia Gordon, Michael Gurevitz. Sea anemone toxins affecting voltage-gated sodium channels-molecular and evolutionary features[J]. Toxicon, 2009, 54(8): 1089-1101.
- [13] Middleton R E, Sanchez M, Linde A R, et al. Substitution of a single residue in *Stichodactyla helianthus* peptide, ShK-Dap22, reveals a novel pharmacological profile[J]. Biochemistry, 2003, 42(46): 13698-13707.
- [14] Castaneda O, Sotolongo V, Amor A M, et al. Characterization of a potassium channel toxin from the Caribbean sea anemone *Stichodactyla helianthus*[J]. Toxicon, 1995, 33(5): 603-613.
- [15] Cotton J, Crest M, Bouet F, et al. A potassium-channel toxin from the sea anemone *Bunodosoma granulifera*, an inhibitor for Kv1 channels, revision of the amino acid sequence, disulfide-bridge assignment, chemical synthesis, and biological activity[J]. Eur J Biochem, 1997, 244(1): 192-202.
- [16] Hasegawa Y, Honma T, Nagai H, et al. Isolation and

- cDNA cloning of a potassium channel peptide toxin from the sea anemone *Anemonia erythraea*[J]. *Toxicon*, 2006, 48(5): 536-542.
- [17] Schweitz H, Bruhn T, Guillemare E, et al. Kaliclidines and kaliseptine. Two different classes of sea anemone toxins for voltage-sensitive K⁺ channels[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(42): 25121-25127.
- [18] Diocot S, Schweitz H, Beress L, et al. Sea anemone peptides with a specific blocking activity against the fast inactivating potassium channel Kv3.4[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(12): 6744-6749.
- [19] Diocot S, Loret E, Bruhn T, et al. APETx1, a new toxin from the sea anemone *Anthopleura elegantissima*, blocks voltage-gated human ether-a-go-go-related gene potassium channels[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(1): 59-69.
- [20] Diocot S, Baron A, Rash L D, et al. A new sea anemone peptide, APETx2, inhibits ASIC3, a major acid-sensitive channel in sensory neurons[J]. *Embo J*, 2004, 23(7): 1516-1525.
- [21] Andreev Y A, Kozlov S A, Koshelev S G, et al. Analgesic compound from sea anemone *Heteractis crispera* is the first polypeptide inhibitor of vanilloid receptor 1 (TRPV1)[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(35): 23914-23921.
- [22] Schweitz Z H, Vincent J P, Barhanin J, et al. Purification and pharmacological properties of eight sea anemone toxins from *Anemonia sulcata*, *Anthopleura xanthogrammica*, *Stoichactis giganteus* and *Actinodendron plumosum*[J]. *Biochemistry*, 1981, 20(18): 5245-5252.
- [23] 张鹤林, 张吉德译. 黄海葵 *Anthopleura xanthogrammica* 及 *A. Elegantissima* 的强心多肽[J]. *中国海洋药物*, 1982, 2: 57-60.
- [24] Micheal J G, Kenneth M B. Cloning and expression of wild-type and mutant forms of the cardiotoxic polypeptide anthopleurin-B[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(20): 13956-13963.
- [25] Cline E I, Wolowyk M W, Wiebe L I, et al. Isolation and characterization of a novel cardiac stimulatory and hemolytic protein from the sea anemone *Urticina piscivora*(Sebens and Laakso)[J]. *Pharm Sci*, 1995, 1(4): 155-162.
- [26] 王维荣, 黄伟达, 王京端, 等. 青岛海葵强心活性多肽的分离纯化与氨基酸组成分析[J]. *复旦大学学报*, 1996, 35(6): 656-660.
- [27] 黄焰, 侯月梅, 范平, 等. 海葵素对大鼠和豚鼠心室细胞钾电流的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2009, 44(21): 1633-1636.
- [28] 黄雅俊, 黄慧, 潘育方, 等. 聚乙二醇海葵神经毒素的修饰反应条件及药效研究[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(7): 589-593.
- [29] Victor Chi, Pennington M W, Norton R S, et al. Development of a sea anemone toxin as an immunomodulator for therapy of autoimmune diseases[J]. *Toxicon*, 2012, 59(4): 529-546.
- [30] Joacir Stolarz Oliveira, Andre Junqueira Zaharenko, Wilson Alves Ferreira Jr, et al. BcIV, a new paralyzing peptide obtained from the venom of the sea anemone *Bunodosoma caissarum* A comparison with the Na⁺ channel toxin BcI II[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1764(10): 1592-1600.
- [31] Shiomi K, Qian W H, Lin X Y, et al. Novel polypeptide toxins with crab toxicity from the sea anemone *Anemonia erythraea*[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1335(1-2): 191-198.
- [32] Honma T, Hasegawa Y, Ishida M, et al. Isolation and molecular cloning of novel peptide toxins from the sea anemone *Antheopsis maculata*[J]. *Toxicon*, 2005a, 45(1): 33-41.
- [33] Tomohiro Honma, Shino Kawahata, Masami Ishida, et al. Novel peptide toxins from the sea anemone *Stichodactyla haddoni*[J]. *Peptides*, 2008, 29(4): 536-544.
- [34] Tomohiro Honma, Takeshi Iso, Masami Ishida, et al. Occurrence of type 3 sodium channel peptide toxins in two species of sea anemones (*Dofleinia armata* and *Entacmaea ramsayi*)[J]. *Toxicon*, 2003, 41(5): 637-639.
- [35] Kazuo Shiomi, Wen Hong Qian, Xin Yu Lin, et al. Novel polypeptide toxins with crab lethality from the sea anemone *Anemonia erythraea*[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1335(1-2): 191-198.

- [36] Kazuo Shiomi, Tomohiro Honmaa, Masao Ide, et al. An epidermal growth factor-like toxin and two sodium channel toxins from the sea anemone *Stichodactyla gigantea*[J]. *Toxicon*, 2003, 41(2): 229-236.
- [37] Hiroshi Nagai, Naomasa Oshiro, Kyoko Takuwa-Kuroda, et al. Novel proteinaceous toxins from the nematocyst venom of the Okinawan sea anemone *Phyllodiscus semoni* Kwietniewski[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 294(4): 760-763.
- [38] Heidi Irais Monroy-Estrada, Lourdes Segura-Puertas, Sonia Galvan-Arzate, et al. The crude venom from the sea anemone *Stichodactyla helianthus* induces haemolysis and slight peroxidative damage in rat and human erythrocytes[J]. *Toxicology in Vitro*, 2007, 21(3): 398-402.
- [39] Gregor Anderluh, Peter Macek. Cytolytic peptide and protein toxion from sea anemones(Anthozoa: Actinaria)[J]. *Toxicon*, 2002, 40(2): 111-124.
- [40] 刘伟, 王娟, 姜孝玉, 等. 海葵溶细胞素的研究进展[J]. *海洋科学*, 2005, 29(4): 56-62.
- [41] Gary R Grotendorst, David A Hessinger. Purification and partial characterization of the phospholipase A₂ and cytolytic factor from sea anemone (*Aiptasia pallida*) nematocyst venom[J]. *Toxicon*, 1999, 37(12): 1779-1796.
- [42] Yawen Wang, Kim Lee Chua, Hoon Eng Khoo. A new cytolytin from the sea anemone, *Heteractis magna*: isolation, cDNA cloning and functional expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1478(1): 9-18.
- [43] Batista U, Jezernik K. Morphological changes of V-79 cells after equinatoxin II treatment[J]. *Cell Biol*, 1992, 16(2): 115-123.
- [44] Jiang X Y, Yang W L, Chen H P, et al. Cloning and characterization of an acidic cytolytin cDNA from sea anemone *Sagartia rosea*[J]. *Toxicon*, 2002, 40(11): 1563-1569.
- [45] Abel Santamaria, Judith Sanchez-Rodriguez, Alejandro Zugasti, et al. A venom extract from the sea anemone *Bartholomea annulata* produces haemolysis and lipid peroxidation in mouse erythrocytes[J]. *Toxicology*, 2002, 173(3): 221-228.
- [46] Maria Cristina Pico, Ariel Basulto, Alberto del Monte, et al. Cross-reactivity and inhibition of haemolysis by polyclonal antibodies raised against St II, a cytolytin from the sea anemone *Stichodactyla helianthus*[J]. *Toxicon*, 2004, 43(2): 167-171.
- [47] Elena V Klyshko, Marina P Issaeva, Margarita M Monastyrnaya, et al. Isolation, properties and partial amino acid sequence of a new actinoporin from the sea anemone *Radianthus macrodactylus*[J]. *Toxicon*, 2004, 44(3): 315-324.
- [48] Joacir Stolarz de Oliveira, André Junqueira Zaharenko, José Carlos de Freitas, et al. Caissarolysin I(Bcs I), a new hemolytic toxin from the Brazilian sea anemone *Bunodosoma caissarum*: Purification and biological characterization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(3): 453-461.
- [49] 欧阳平, 姜孝玉, 杨文利, 等. 重组海葵溶细胞素对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(11): 994-996.
- [50] 张军东, 曹永兵, 张芳芳, 等. 22种海洋生物成分的体外抗真菌作用[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(11): 1318.
- [51] Cunha R B, Santana A N C, Amaral P C, et al. Primary structure, behavioral and electroencephalographic effects of an epileptogenic peptide from the sea anemone *Bunodosoma cangicum*[J]. *Toxicon*, 2005, 45(2): 207-217.
- [52] Armando Alexei Rodriguez, Juliana Silva Cassoli, Zhi Qiang Dong, et al. Peptide fingerprinting of the neurotoxic fractions isolated from the secretions of sea anemones *Stichodactyla helianthus* and *Bunodosoma granulifera*. New members of the APETx-like family identified by a 454 pyrosequencing approach[J]. *Pptides*, 2012, 34(1): 26-38.
- [53] Armando A Rodriguez, Ludger Standker, Andre J Zharenko, et al. Combining multidimensional liquid chromatography and MALDI-TOF-MS for the fingerprint analysis of secreted peptides from the unexplored sea anemone species *Phymanthus crucifer* [J]. *J Chromatogr B*, 2012, 903(1-2): 30-39.
- [54] André Junqueira Zaharenko, Emanuele Schiavon, Wilson Alves Ferreira Jr, et al. Characterization of

- selectivity and pharmacophores of type 1 sea anemone toxins by screening seven Nav sodium channel isoforms[J]. *Peptides*, 2012, 34(1): 158-167.
- [55] 杨林, 荣明强, 刘少华, 等. 舟山黄海葵兴奋性毒素 AX-1 的分离纯化及鉴定[J]. *中国海洋药物*, 2012, 31(2): 25-33.
- [56] Steve Peigneur, Bert Billen, Rita Derua, et al. A bifunctional sea anemone peptide with Kunitz type protease and potassium channel inhibiting properties[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(1): 81-90.
- [57] Mikiko Maeda, Tomohiro Honma, Kazuo Shiomi. Isolation and cDNA cloning of type 2 sodium channel peptide toxins from three species of sea anemones (*Cryptodendrum adhaesivum*, *Heterodactyla hemprichii* and *Thalassianthus aster*) belonging to the family Thalassianthidae[J]. *Comp Biochem Physiol B*, 2010, 157(4): 389-393.
- [58] Andrej Razpotnik, Igor Krizaj, William R Kem, et al. A new cytolytic protein from the sea anemone *Urticina crassicornis* that binds to cholesterol-and sphingomyelin-rich membranes[J]. *Toxicon*, 2009, 53(7-8): 762-769.
- [59] 张淑瑜, 易杨华, 汤海峰, 等. 太平洋侧花海葵中的化学成分(III)[J]. *西北药学杂志*, 2003, 18(1): 8-10.
- [60] 张淑瑜, 易杨华, 汤海峰, 等. 太平洋侧花海葵中的化学成分(I)[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(3): 250-253.
- [61] 张淑瑜, 易杨华, 汤海峰, 等. 太平洋侧花海葵中四个神经酰胺的鉴定[J]. *药学学报*, 2003, 38(5): 350-353.
- [62] 崔萍, 樊成奇, 邵盛男, 等. 纵条矾海葵低级性成分及其油脂的降血脂活性研究[J]. *海洋渔业*, 2010, 32(3): 239-243.
- [63] 郑淑贞, 潘亮君, 黄方吕, 等. 斯式花群海葵多糖 I 和 II 的组成研究[J]. *广州化学*, 1991, 3: 52-56.
- [64] 郑淑贞, 黄方吕, 潘亮君, 等. 斯氏花群海葵多糖对大白鼠血压和兔离体心脏灌流的影响[J]. *广州化学*, 1991, 4: 53-57.
- [65] 刘兴杰, 刘传琳, 任虹, 等. 海葵等四种动物粘多糖碱提取的比较研究[J]. *烟台大学学报*, 2001, 14(14): 264-268.
- [66] 傅宏征, 张晓威, 张礼和, 等. 黄海葵的化学成分研究(I)[J]. *中国海洋药物*, 1998, 1: 13-16.
- [67] 傅宏征, 张礼和, 林文瀚. 黄海葵的化学成分研究(II)[J]. *中国海洋药物*, 1998, 3: 7-11.
- [68] 陆亚男, 樊成奇, 奚敦宇, 等. 纵条矾海葵中的生物碱成分研究[J]. *中国海洋药物*, 2010, 29(1): 45-49.
- [69] 吴建平, 杨海萍, 刘海林, 等. 中华仙影海葵(*Cereus sinensis* Verrill)的人工繁育试验(上)[J]. *休闲渔业*, 2011, 3: 70-71.
- [70] 吴建平, 刘海林, 杨海萍, 等. 中华仙影海葵亲体驯养的初步试验[J]. *水产养殖*, 2011, 32(4): 47-49.
- [71] 吴建平, 杨海萍, 刘海林, 等. 中华仙影海葵(*Cereus sinensis* Verrill)的人工繁育试验(下)[J]. *休闲渔业*, 2011, 4: 72.
- [72] 吴建平, 杨海萍, 刘海林, 等. 中华仙影海葵早期发育的初步研究[J]. *上海海洋大学学报*, 2011, 20(6): 826-828.

(本文编辑: 康亦兼)