

# 海洋生物抗肿瘤作用研究现状

## STATUS ON ANTITUMOR EFFECT OF MARINE LIVING BEINGS

李 翊<sup>1</sup> 王继业<sup>2</sup> 毛文君<sup>3</sup> 赵 林<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> 海军 401 医院 青岛 266071)

(<sup>2</sup> 山东海洋技术开发中心 青岛 266071)

(<sup>3</sup> 青岛海洋大学 266003)

(<sup>4</sup> 空军第七训练团卫勤教研室 济南 250031)

肿瘤是目前人类死亡的第一“杀手”,每年因此死亡约  $7 \times 10^6$  人。因此,寻找抗肿瘤药物与保健食品已引起人们的广泛兴趣。海洋是人类赖以生存和发展的资源宝库,占地球表面积 71% 的浩瀚海洋中生活着地球上 80% 的生物类群,海洋生物的多样性和特殊性,为人类提供了结构新颖、功能独特的生理活性物质。在此,仅就海洋生物抗肿瘤作用研究现状作一概略性论述。

### 1 海藻

海藻具有较强的抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。利用海藻提取物及海藻粉在小鼠身上做抑癌试验,发现由腹腔注射海藻提取物者对小鼠肉瘤 S-180 有较高的抑制率:三石海带为 94.8%,长海带为 92.3%,普通海带为 65%。用含有 2% 海带粉的饲料喂食因注射甘油二甲醚(DMH)致癌物而使诱发肠癌的小鼠时,试验组 10 只小鼠中有 3 只患了肿瘤,而对照组有 7 只患肿瘤。海藻的胞壁物质半纤维素和纤维素,具有降低血中胆固醇、调节肠胃功能,预防肠道肿瘤的功能。褐藻中的胞间物质藻酸具有抗肿瘤作用。红藻紫菜属中的琼脂,含有金属卟啉 D、L-系硫酸半乳聚糖,以小鼠口服金属卟啉可显示其抗肿瘤活性(Ehrlich 肿瘤),腹腔注射时同样显示了显著的抗肿瘤作用。另外,鼠尾藻、萱藻、羊栖菜、昆布、裙带菜等都有明显的抗肿瘤作用,被推荐为抗肿瘤食物。

另外,许多微藻中含有结构独特的抗肿瘤物质,一种甲藻前沟藻(*Amphidinium* sp.)中含有一种大环内酯活性物质前沟藻内酯(Amphidinolide-A),它具有体外抗肿瘤的活性。Paul 从一种海洋衣藻(*Chlamydomonas* sp.)中分离出一种 L 型天冬酰胺酶,其中有限制性抗肿瘤活性。螺旋藻多糖具有抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。

Gerwick 等从热带海洋蓝藻肠形链丝藻(*Homothamniion enteromorphoides*)中得到一种特殊的细菌

毒性多肽,它对多种癌细胞有较强的毒性。自 1981 年 Moore 等就对陆生、淡水、海水环境中生长的蓝藻进行分离培养,并对它们的水溶性和脂溶性提取物进行活性试验,结果发现在 1 000 余种蓝藻培养品系中有 67 个具有抗肿瘤活性,并对其中 15 个品系进行了详细研究,已鉴定 12 种类型的结构独特的化合物。

### 2 鱼类

鱼类有很好的抗肿瘤作用,在这方面应首推鲨鱼。从双髻鲨鱼的体表分泌物中分离出一种超强的抗肿瘤物质,它可立即阻止恶性肿瘤细胞的生长与扩散,同时能逐渐切断癌细胞与周围组织的联系及血液供应,使癌细胞萎缩而脱落。鲨鱼骨中含有软骨素,这是一种硫酸多糖,在髻鲨和姥鲨中均有这种软骨成分。动物试验证明,该成分能抑制肿瘤周围血管的生长,使肿瘤细胞缺乏营养而萎缩<sup>[1]</sup>。鲨鱼肝中含有一种角鲨烯成分,是一种阻止癌细胞转移的物质,抗肿瘤效果显著。一些国家已将其开发成抗肿瘤制剂。在鱼类中,鱼油成分(特别是 EPA、DHA)及一些鱼毒(如:河豚毒素)等,都有很好的抗肿瘤效果,对乳腺癌、直肠癌、食道癌、胃癌、鼻咽癌及结肠癌都有预防及辅助治疗效果<sup>[4]</sup>。

### 3 棘皮动物和贝类

从刺参(*Stichopus japonicus*)中提取的酸性粘多糖对移植性实验肿瘤有较显著疗效,尤其对 MA 737 乳腺癌的疗效更为显著,对 S-180 肉瘤的治疗作用也很明显。虾夷扇贝中提取的一种分子量为 90 000 的糖蛋白,以  $80 \times 10^{-6}$  投喂小鼠,抑瘤率达 73.9%;从扇贝闭壳肌中提取的糖蛋白也有抗肿瘤活性,当把它注射到小鼠瘤时,5 周后肿瘤消失。另外从扇贝的卵巢中提取糖蛋白,对白血病也很有效;从蛤肉中提取的称为

收稿日期:1997 年 7 月 3 日

蛤素的物质, 实验证明对小鼠肉瘤及腹水瘤都有抑制和缓解作用; 从大盘鲍的煮汁中, 提取出分子量为  $29 \times 10^4$  的糖蛋白成分, 以  $80 \times 10^{-6}$  投喂患肉瘤的小鼠中, 有 5 只完全治愈。另外, 牡蛎提取物具有抑制小鼠肝癌和裸鼠体内人结肠癌的生长<sup>[2]</sup>。

#### 4 海绵

海绵中含有丰富的抗肿瘤活性物质。由海绵 (*Verongia aerophoba*) 产生的酪氨酸代谢物, 能抑制上皮细胞生长因子受体 (EGFR) 蛋白激酶的磷酸化作用, 因而对高表达的乳腺癌、肺癌有极强的抑制作用, 当其浓度为  $0.25 \sim 0.5 \text{ mmol/L}$  时, 即可使肿瘤细胞死亡。新西兰及冲绳群岛海绵中提取的杂环类化合物对 P388 肿瘤细胞系、HL-60、HT-29、A549 人肿瘤细胞系以及 B16 黑色素瘤、Lewis 肺癌、M5076 卵巢癌等皆有抑制作用。从软海绵中分离得到一种  $C_{38}$  脂肪酸聚醚衍生物, 具有较强的抗肿瘤作用。另外, 从海绵中提取的多种物质如奥卡达酸 (Okadaic acid)、居台海绵内酯 (Tedanolide)、花萼海绵素 A (Calyculin A)、沙偏海绵酮 (A tenarone)、去乙酰基阶梯海绵醇 (Desacetylscalaradiol)、曼支海绵胺 A (Manzamine A)、迪斯柯哈丁海绵素 C (Discorhabdin C) 及普里阿斯诺海绵素 A (Ptilanosin A) 等都有不同的抗肿瘤活性, 而且有些专一性高, 活性极强。

#### 5 珊瑚与海藻

不同种类的珊瑚中多含有抗肿瘤活性物质, 海洋前列腺素最早发现于柳珊瑚中, 以后又从其他种类珊瑚中发现前列腺素化合物, 它们因具有抗肿瘤活性而引人注目。在我国南海西沙群岛采集的软珊瑚中分离得到 5 种不饱和内酯环的二萜化合物, 能抑制 S-180 腹水瘤细胞, 且能显著升高 cAMP 水平与抑制癌细胞的合成<sup>[3]</sup>。此外, 从其他种类珊瑚中得到的萜类化合物也具有较强的抗肿瘤作用。

海藻毒素具有极强的抗肿瘤活性, 沙海藻中分离

出 4 种抑制 P388 淋巴细胞白血病 PS 的低分子量肽类, 它们对体外的 PS 瘤系细胞毒的  $ED_{50}$  分别为  $0.0023 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.0200 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.0018 \mu\text{g/ml}$  和  $0.022 \mu\text{g/ml}$ 。从加勒比海海藻中提取的海藻毒素是一种分子量为  $17400 \sim 18200$  的多肽, 对肿瘤细胞均具有抑制作用。

#### 6 海鞘

海鞘中含有各种抗肿瘤活性物质。从加勒比海海鞘中分离得到抗肿瘤的三个环肽类化合物, 在小鼠肿瘤模型中显示抗 P388 白血病和 B16 黑色素瘤的作用。红海紫色海鞘分离得到的含四环吡啶环的生物碱化合物, 对体外培养的神母细胞瘤细胞系, 可诱导细胞良性分化, 抑制肿瘤细胞的增殖。从冲绳产的海鞘分离得到的一个五环芳香族生物碱, 及由海鞘分离得到的一组含酰胺基侧链的四环芳香族生物碱, 对小鼠白血病 L1210 和人上皮癌 KB 细胞皆有强烈的细胞毒性<sup>①</sup>。

此外, 从海参、海星、苔藓虫和海胆中也发现多种活性物质, 它们或具有强烈的细胞毒作用, 或显示出抗肿瘤、抗病毒、抗真菌等药理活性。

#### 参考文献

- [1] 王能贻译, 1995. 渔业机械仪器 4: 23~24.
- [2] 王颖, 1997. 中国海洋药物 16(1): 18~22.
- [3] 李瑞声, 1994. 中国海洋药物 13(1): 34~36.
- [4] Rose, D. P. and Cohen, L. A., 1988. *Carcinogenes* 9(4): 603-605.
- [5] Ziegler, R. G., 1989. *J. Nutr.* 119: 116-122.

① 缪辉男, 1996. 全国首届海洋生命活性物质与天然药物学术讨论文集. 92~95.