

文章编号:1004-7271(2002)02-0167-04
·综述·

海鞘的药用价值及其研究进展

The drug value and progress in studies of Ascidian

贺诗水, 成永旭

(上海水产大学渔业学院, 上海 200090)

HE Shi-shui, CHENG Yong-xu

(Fisheries College, Shanghai Fisheries University, Shanghai 200090, China)

关键词 海鞘 活性物质

Key words Ascidian; active substance

中图分类号 S917.4 文献标识码: A

近年来,随着人们对海洋资源认识的提高,以及现代生物技术在海洋药物研究中的应用,海洋天然药物的研究开发逐步深入,对海鞘的研究逐渐得到越来越多的化学家和药物学家的重视,从中发现了不少结构新颖、活性独特的化合物,成为海洋天然药物研究的热点之一;同时,由于海鞘在进化上所处的特殊地位,它又受到动物学者、进化论者和比较内分泌学者的高度关注,因此,海鞘成为科学工作者竞相研究的热点。从海鞘中提取的环肽 Didemni-B 在美国已作为一种新型抗肿瘤药物进入二期临床试验阶段,其药效大大高于一般的抗肿瘤药物^[1]。由海鞘中得到了两个其他环肽化合物 Et729 和 Et743 中,由于对肺癌及其他实体瘤有明显的抑制作用,现也进入临床试验阶段。我国海鞘资源相当丰富,目前已发现有 103 种海鞘,其中渤海有 5 种,黄海有 21 种,东海有 24 种,南海有 53 种。种类分布从北往南逐渐递增,其主要种类有:米氏小叶鞘 *Leptoclinium mitsukurii*、星座美洲海鞘 *Amaroucium constellatum*、长纹海鞘 *Ascidia longistriata*、玻璃海鞘 *Ciona intestinalis*、史氏菊海鞘 *Botryllus schlosseri*、瘤状菊海鞘 *Botryllus tuberatus*、紫拟菊海鞘 *Botrylloides violaceus*、冠瘤海鞘 *Styela canopus*、乳突皮海鞘 *Molgula manhattensis*、青岛菊海鞘 *Botryllus tsingtaoensis*、西门登拟菊海鞘 *Botryllus simdensis*、柄海鞘 *Styela clava* 和中国瘤海鞘 *Styela sinensis* 等^[2]。但我国有关海鞘研究却鲜有报道,本文综述了国内外有关海鞘研究的现状,希望能起到抛砖引玉的作用。

1 海鞘的分类地位及主要结构特征

海鞘(Ascidian)属于脊索动物门(Chordates),尾索动物亚门(Urochordata),海鞘纲(class Ascidiacea)。它与尾索动物亚门的另外两个纲一起被称为被囊动物。全世界大约有 2 000 种被囊动物,其中海鞘占大多数^[3]。海鞘身体由上下两部构成,上部为构成动物主体的“萼杯”,下部是支撑这一“萼杯”的粗茎。整个身体全部包裹在一个结实的被囊之内。“萼杯”的顶部和背方分别有进水管和出水管,不定期携氧气、食物的颗粒和水流从进水管导入“萼杯”内宽大咽腔进行呼吸作用,析出的食物颗粒则沿着腹面称作柱构造的“食物槽”导入咽腔下方的消化道,最终产生的废水和粪便则通过出水管排出体外。海鞘的主

要结构特征:具脊索,但只存在于幼体,成体包围在被囊中,脊索是一条由含胶质的细胞所组成的支持身体纵轴的棒状结构,位于神经索腹侧,消化管的背方,背神经索呈管状,位于消化管背方,消化管前端咽部两侧有成对排列的鳃裂,直接或间接和外界相通,又称咽鳃裂。

2 海鞘的生态习性

2.1 生活习性

海鞘分布十分广泛,在潮间带、开放的海域和深海海洋均有分布,其幼体营自由生活,成体通常营固着生活,依靠其基部固着在海底岩石、贝壳、船帮及各类海中固定设施上。形态多姿多样,有单体和群体之分,单体通常大于群体,单体海鞘可以大到15cm或小到1cm,群体有的厚达5cm,有的仅非常瘦小和柔软,不论群体或单体,海鞘都喜欢生活在无大浪却有海水流动的地方。海鞘经常与管栖毛类、藤壶及苔藓虫附着在一起,而且许多海鞘具有聚生的附着习性,即幼体附着在亲体邻近,其中柄瘤海鞘的聚生现象尤为明显,它除了可以成簇密集生活以外,还可以附着在其它个体上,同时,又被别的个体附着,呈现垒叠的聚生现象。这种聚生现象利于它们对附着基、饵料和空间的争夺,这在种群的繁衍上具有重大意义^[2]。

2.2 繁殖习性

海鞘的生殖通常有无性生殖和有性生殖两种方式,群体常以有性生殖和出芽两种方式进行繁殖。大多数海鞘是雌雄同体,有的具有一对精巢,有的具有两对,少数是雌雄异体,某些种类虽然是雌雄同体,如瘤海鞘属 *Styela partite*,但自身却无法进行繁殖。海鞘分胎生和卵生,大部分情况下,胎生种类个体较大,其卵相对较小但数量多,如瘤海鞘属 *Styela* 0.15mm,玻璃海鞘属 *Ciona* 0.17mm。而卵生种类个体较小,其卵大但数量少,如菊海鞘属 *Botryllus* 0.42mm,而且单体的卵蛋黄比群体在单体较为常见,而体内受精多在群体。

3 海鞘药物开发

3.1 基础理论方面

关于海鞘其基础理论方面的研究报道较少。郑成兴^[2]、葛国昌和臧衍蓝^[4]对我国沿海海鞘的种群及物种多样性进行了研究;厦福祺^[5]、田军和薛群基^[6]、李克元和刘志颖^[7]对海鞘的危害及其防治方法进行了研究;孙燕玲^[8]、张继红和方建光^[9]研究了几种常见海鞘的呼吸代谢和排泄规律;方永强^[10]对皱瘤海鞘神经复合体与性腺发育相关性进行了研究;Pond和Sargent^[11]分析了浮游性海鞘 *Doliolitt gegenbauri* 的脂类组成;Manni等^[12]等研究了海鞘胚胎发育过程中神经原质发生机制;Kawamura和Sugino^[13]研究证实上皮细胞和间叶细胞在海鞘出芽生殖中发挥重要作用。

3.2 生理活性物质提取方面

近年来,在海鞘化学方面取得重大进展,大量具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎及酶抑制活性的化合物被发现,主要是生物碱、肽类和非氮化合物三类物质。Ryuichi等^[14]首次从海鞘 *Trididemnum solidum* 中分离出 didemins A、B 的 C,它们都具有体内和体外抗病毒和抗肿瘤活性,其中 Didemin B 的活性最强,在 0.1 μ g/mL 量时,对乳腺癌、卵巢癌具有明显的抑制活性,同时它还有明显的免疫抑制活性,体内活性较临床应用的环孢菌 A 强 1000 倍。McDonald等^[15]从采自新加坡的海鞘 *Lissoclinum patella* 中分离出 2 个环八肽 patellamide E 和 F,其中 patellamide E 在体外对人结肠癌细胞仅显示微弱的细胞毒性,patellamide F 对 NCI 的 60 个人类肿瘤细胞群 IC₅₀ 平均值为 13 μ mol/L。Williams 和 Jacobs^[16]从海鞘 *Lissoclinum patella* 发现一种环八肽化合物 patellamide D,它与人类白血病的治疗有关,同时对某些药物有协同作用,如在 patellamide D 存在的情况下,长春碱 vinblastine 的 IC₅₀ 平均值从 100ng/mL 降至 1.5ng/mL。Cooray等^[17]从一种海鞘中发现一个具有五环结构的生物碱 shermilamine A,该生物碱具有抗病毒和抗癌生物活

性功能。Kim 等^[18]和 Carroll 等^[19]分别从澳大利亚海鞘中发现四环生物碱 pantherinine 和碘代酪酸生物碱,其中 pantherinine 具有中等毒性,对 P₃₈₈ 鼠白血病细胞的 LD₅₀为 4.5 μg/mL,而碘代酪酸生物碱对谷胱甘肽降解酶有抑制作用。Liebrich 等^[20]在采自未污染的海域海鞘 *Pyura stolonifera* 肝脏中发现镉结合蛋白。Kerr 和 Miranda^[21]研究证实海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 的提取物能以半胱氨酸和酪氨酸为原料合成一种具有抗癌功能的生物碱。Murray 等^[22]从一种澳大利亚海鞘中提取出 7 种生物碱 Aplidites(A-G)。Sachiko 等^[23]从日本鹿奥海湾采集的海鞘 *Halocynthia roretizi* 中发现 4 个含硫化合物,这些化合物均以硫酸盐的形式存在,显示抗菌活性。Negm 等^[24]从海鞘血细胞中提取出一种 LYT-1 糖蛋白,该糖蛋白与从鼠胸腺细胞中提取的 LYT-1 糖蛋白具有相似的结构。Junichi 等^[25]和 Ishibashi 等^[26]分别从日本冲绳海鞘 *Pseudodistoma kanko* 中分离出吡啶生物碱 pseudodistomin C 和 A,它们在体外对人淋巴瘤和人表皮癌 KB 细胞有抑制作用。Nair 等^[27]从海鞘中得到一种钙调凝集素。Minuzzo 等^[28]从海鞘中分离出 ET-743,它具有抗肿瘤作用。Di-Fiore 等^[29]从海鞘中分离出两种促性腺激素释放激素 GnRH。王超杰等^[30]、王艳红等^[31]、焜成立等^[32]分别对冠瘤海鞘、长纹海鞘和柄海鞘的化学成分进行了分析,徐赤等^[33]、顾谦群等^[3]分别对柄海鞘中的淄醇化合物和酚类衍生物进行了分离、鉴定。

4 展望

虽然近年来有关海鞘的研究,特别是海鞘化学已取得较大进展,大量具有抗肿瘤病毒、抗菌、抗炎及酶抑制活性的化合物被发现,但在海鞘基础理论方面还很不足,有待于进一步研究,主要是以下几个方面:在我国沿海海域开展海鞘资源的调查;研究海鞘的生物学特性及其生活史;开展海鞘人工繁殖及增殖方面的研究,以满足海鞘生理活性物质提取的资源需要;深入研究海鞘体内的生物活性物质及其应用。

参考文献:

- [1] Rinehart K L, Kishore V J, Nagarajan S, et al. Total synthesis didemmins A, B and C [J]. J Am Chem Soc, 1987, 109: 846-850.
- [2] 郑成兴, 黄, 渤海沿岸污损生物中的海鞘类 [J]. 动物学报, 1988, 34(2): 180-188.
- [3] 顾谦群, 焜成立, 方玉春, 等. 柄海鞘 *Styela clava* 化学成分的研究 [J]. 中国海洋药物, 2000, 1: 4-7.
- [4] 葛国昌, 臧衍蓝. 胶州湾海鞘类 II 柄海鞘科 [J]. 山东海洋学院学报, 1987, 17(4): 95-101.
- [5] 厦福祖. 筏式养殖鲍鱼中常见的敌害生物 [J]. 水产科学, 1992, 11(6): 23-24.
- [6] 田 军, 薛群基. 低表面能涂层材料降低海洋生物污损的研究 [J]. 环境科学, 1997, 18(2): 40-42.
- [7] 李克元, 刘忠颖. 柄海鞘对栉孔扇贝养殖的危害和预防措施 [J]. 水产科学, 1999, 18(1): 25-27.
- [8] 孙燕玲. 不同季节海鞘虑水率的测定 [J]. 海洋水产研究, 1996, 17(2): 103-107.
- [9] 张继红, 方建光. 几种常见海鞘的呼吸代谢研究 [J]. 中国水产科学, 2000, 17(1): 16-19.
- [10] 方永强. 厦门皱瘤海鞘性腺发育的组织学研究 [J]. 台湾海峡, 1997, 16(3): 275-279.
- [11] Pond D W, Sargent J R. Lipid composition of the pelagic tunicate *Dolioletta gegenbaueri* [J]. J Plankton Res, 1998, 20(1): 169-174.
- [12] Manni L, Lane N J, Sorrentino M, et al. Mechanism of neurogenesis during the embryonic development of a tunicate [J]. J Comp Neurol, 1999, 412(3): 527-541.
- [13] Kawamura K, Sugino Y M. Cell adhesion in the process of asexual reproduction of tunicates [J]. Microsc Res Tech, 1999, 44(4): 269-278.
- [14] Ryuichi S, Stroh J G, Sullins D W, et al. Seven new didemnins from the marine tunicate *Trididemnum solidum* [J]. Am Chem Soc, 1995, 117: 3734-3736.
- [15] McDonald L A, Swersey J C, Ireland C M, et al. Botryllamide A-D, new brominated tyrosine derivatives from styelid ascidians of the genus *Botryllus* [J]. Tetrahedron, 1995, 51(18): 5237-5240.
- [16] Williams A B, Jacobs R S. A marine natural product, patellamide D, reverses multidrug resistance in a human leukemic cell line [J]. Cancer Lett, 1993, 71: 97-102.
- [17] Cooray N M, Scheuer P J, Parkanyi L, et al. Shermilamine A: A pentacyclic alkaloid from a Tunicate [J]. J Org Chem, 1988, 53(19): 619-620.
- [18] Kim J, Pordesimo E O, Toth S I, et al. Pantheinine: a cytotoxic aromatic alkaloid and 7-deazanosine from the ascidian *Aplidium patheridium* [J]. J Nat Prod, 1993, 56(10): 1813-1817.

- [19] Carroll A R ,Bowden B F ,Coll J C ,et al. Studies of Australian ascidians II . Novel cytotoxic iodotyrosine-based alkaloids from colonial ascidians [J]. Aust J Chem ,1993 ,46 :825 - 829 .
- [20] Liedbrich W ,Brown A C ,Botes D P. Cadmium-binding proteins from a tunicate ,*Pyura stolonifera*[J]. Comp Biochem Physiol C ,1995 ,112C (1) : 35 - 42 .
- [21] Kerr R G ,Miranda N F. Biosynthetic studies of ecteinascidins in the marine tunicate *Ecteinascidia turbinata*[J]. J Nat Prod Lloydia ,1995 ,58(10) : 1618 - 1621 .
- [22] Murray L ,Lin T K ,Currie G ,et al. Plidites (A - G) : Macrocyclic orthonitrites from an Australian tunicate ,*Aplidium* [J]. Aust J Chem ,1995 ,48 (7) : 1 253 - 1 256 .
- [23] Sachiko T ,Haruko K ,Hiroshi H ,et al. Antibacterial and antifungal sulfated *alkane* and *alkenes* from hepatopancreas of the ascidian *Halocynthia roretzi*[J]. J Nat Prod ,1994 ,57(11) : 1 606 - 1 671 .
- [24] Negm H I ,Mansour M H ,Cooper E L. Identification and structural characterization of LYT - 1 glycoproteins from tunicate hemocytes and mouse thymocytes[J]. Comp Biochem Physiol B ,1991 ,99B(4) : 741 - 749 .
- [25] Junichi K ,Kazushi N ,Yukiko D ,et al. Pseudodistomin C : A new piperidine alkaloid with unusual absolute configuration from the Okinawan tunicate *Pseudodistoma kanoko*[J]. J Org Chem ,1995 ,60 : 6 941 - 6 945 .
- [26] Ishibashi M ,Deki K ,Kobayashi J. Revised structure of pseudodistomin A , a piperidine alkaloid isolated from the Okinawan tunicate *Pseudodistoma kanoko*[J]. J Nat Prod Lloydia ,1995 ,58(5) : 804 - 806 .
- [27] Nair S V ,Pearce S ,Geen P L ,et al. A collectin-like protein from tunicate[J]. Comp Biochem Physiol B ,2000 ,125(2) : 279 - 289 .
- [28] Minuzzo M ,Marchini S ,Broggini M ,et al. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin - 743 [J]. Proc Natl Acad Sci USA ,2000 ,97(12) : 6 780 - 6 784 .
- [29] Di-Fiore M M ,Rastogi R K ,Cecilian F ,et al. Mammalian and chicken I forms of gonado tropin-releasing hormone in the gonads of a protochordate *Ciona int* of gonado tropin-releasing hormone in the gonads of a protochordata *Ciona int estinalis*[J]. Proc Natl Acad Sci USA ,2000 ,97(5) : 2 343 - 2 348 .
- [30] 王超杰 ,苏镜娉 ,曾陇梅. 冠瘤海鞘的化学成分研究 [J]. 中国海洋药物 ,2000 ,1 : 1 - 3 .
- [31] 王艳红 ,闫素君 ,苏镜娉 ,等. 长纹海鞘的化学成分研究 [J]. 中山大学学报(自然科学版) ,1999 ,38(2) : 118 - 121 .
- [32] 焜成立 ,顾谦群 ,方玉春 ,等. 柄海鞘 *Styela clava* 化学成分的研究 [J]. 青岛海洋大学学报 ,2000 ,30(2) : 255 - 258 .
- [33] 徐 赤 ,宋 妮 ,赵 锐 ,等. 柄海鞘中的缙醇化合物的分离和鉴定 [J]. 青岛海洋大学学报 ,2000 ,31(1) : 87 - 91 .