

天然药物化学史话：海洋毒素

王磊¹, 李鹭², 张连珊^{3*}, 佟苗苗¹, 付炎¹, 李力更^{1*}

1. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017

2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

3. 河北医科大学基础医学院, 河北 石家庄 050017

摘要: 海洋的特殊生存环境造就了海洋中奇特及庞大的生物种类, 其中某些海洋生物会产生结构新颖、生物活性独特且对其他生物产生异常敏锐刺激甚至灭绝作用的次生代谢产物即海洋毒素。从化学角度分析, 海洋毒素主要是复杂结构的聚醚类化合物。海洋毒素虽然给人类带来了一定的危险, 但是也引起科学家特别的关注, 这些海洋毒素不仅可以作为药物的先导化合物, 而且可以直接作为生命科学的研究工具。对目前分离得到的一些重要的海洋毒素按照化学结构分类进行了简要总结, 为其进一步研发提供一定的参考。

关键词: 海洋毒素; 海洋代谢产物; 生物活性; 药物研发; 天然药物化学

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1672-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.033

Historical story on natural medicinal chemistry: Marine toxins

WANG Lei¹, LI Zhi², ZHANG Lian-shan³, TONG Miao-miao¹, FU Yan¹, LI Li-geng¹

1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

3. College of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Marine special living environment creates large and strange species in the ocean. The marine toxins of the secondary metabolites produced by some marine creatures with novel structures and special biological activities have extremely sensitive or exterminating effect on other living things. From the chemical point of view, marine toxins are mainly polyether compounds with complex structures. Although marine toxins may bring certain danger to humans, they have attracted the special attention of scientists. Marine toxins can be used not only as lead compounds for drug discovery, but also as research tools in life science. In this paper, some important marine toxins isolated so far are briefly summarized according to their chemical structures, which provided some reference for further research and development.

Key words: marine toxins; marine metabolites; bioactivity; drug research and development; natural medicinal chemistry

占地球表面积超过 70% 的海洋是生命的发源地。从海洋中开始出现生命特征开始计, 已经历约 40 多亿年的历史。据专家调查, 海洋中现有生物总种类超过 1000 万种, 生物总量约占地球总生物量

的 90%。正是海洋中如此巨大的资源, 特别是海洋特殊的生态环境, 使得更多的科学家越来越重视海洋生物的研究, 海洋生物的次生代谢产物也成了药物研发者寄予希望的领域, 非常渴望能从其中获得

收稿日期: 2022-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82073681); 河北省省级科技计划资助项目 (19274801D); 河北省自然科学基金项目 (H2022206327, H2020206584, H2020206563); 河北省高等教育教学改革研究与实践项目 (2021GJJG145)

作者简介: 王磊 (1978—), 男, 河北保定人, 博士, 教授, 主要从事药物设计、合成与评价研究及有机化学、药物化学的教学工作。

Tel: (0311)86266712 E-mail: hmuwanglei@hebm.edu.cn

*通信作者: 张连珊 (1962—), 女, 河北廊坊人, 博士, 教授, 主要从事新药临床前安全性评价和毒性病理学的科研和教学工作。

Tel: (0311)86265644 E-mail: lianshanzh@163.com

李力更 (1963—), 男, 河北唐山, 教授, 主要从事天然产物中活性成分研究及天然药物化学的教学工作。

Tel: (0311)86265634 E-mail: 411588398@qq.com

重大发现^[1-2]。

近年来对海洋毒素 (marine toxins) 的研究越来越引起科学家们的重视。海洋毒素是海洋生物次生代谢产物中非常重要的一大类物质, 指某些海洋生物体内具有特殊活性、对其他生物体具有敏锐刺激甚至灭绝作用的次生代谢产物。相对于蛋白类毒素, 海洋毒素属于相对分子质量较低的化合物, 绝大部分具有新颖奇特的化学结构, 而且这些特殊结构的化合物大多数仅仅在海洋生物的次生代谢产物中被发现。从化学结构角度, 海洋毒素可以分聚醚类、生物碱类、大环内酯类等, 但是大多数为结构复杂的聚醚类成分, 所以海洋毒素最初以及现在主要所指的是这类化合物。也可以根据人类对海洋毒素产生的中毒症状不同, 大致分类为腹泻性贝毒、麻痹性贝毒、神经性贝毒、记忆缺失性贝毒等^[3]。

从生物活性角度看, 海洋毒素大多是海洋生物对其他生物进行捕杀或者对天敌进行防御的化学物质, 海洋生物在释放这些毒素时, 由于巨量的海水稀释作用, 所以海洋毒素即使在浓度极低的情况下仍然会显示出极大的毒性即杀伤力。对已发现的海洋毒素进行药理研究表明, 海洋毒素大多具有非常高的生物活性选择性以及特异的细胞毒性, 主要作用于其他生物体的神经系统、心血管系统, 海洋毒素不仅可以作为开发抗癌、心血管等药物的先导化合物, 同时也可以为药物研发提供更多的基础试剂^[4-5]。

海洋生物也是人类重要的食物来源, 人类在食用海洋食物时也会遇到海洋生物体内的各种代谢产物即毒素的侵害。本文对目前发现的对人类有较大影响的代表性海洋毒素, 从化学结构角度进行了简要总结, 为其进一步研发提供一定的参考。

1 聚醚类海洋毒素 (polyether marine toxins)

从化学结构角度分析, 海洋毒素主要指海洋聚醚类化合物, 即分子结构中含有多个含氧醚环的海洋天然产物。此类化合物的杂原子与碳原子的比例

很高, 相对分子质量较大, 生物活性广泛, 作用机制独特, 大多对神经或心血管系统有高特异性作用, 是海洋天然产物中最主要、最重要的一类毒性成分。海洋聚醚类毒素分子按照化学结构, 又分为梯形聚醚、线形聚醚、大环内酯聚醚等。目前已经公开报道海洋聚醚成分近 200 个, 其中具有明显毒性且特殊结构特征的 10 余个。以下简要总结介绍代表性聚醚类海洋毒素。

1.1 梯形聚醚类 (ladder-like polyethers)

此类海洋毒素分子结构骨架由多个含氧 5~9 元的醚环相互稠合而成, 形成一种陡坡式的梯形, 醚环之间以反式构型连续稠和, 相邻醚环上的氧原子交替位于环的上端或下端, 分子梯形的两端大多为连有醛酮酯、硫酸酯、羟基等极性基团。

短裸甲藻毒素 (brevetoxin) A (BTX-A, 1)、B (BTX-B, 2) 是从墨西哥海域中生长的涡鞭毛藻 *Gymnodinium breve* (*Ptychodiscus brevis*) 中分离得到的海洋毒素, 结构见图 1。1981 年哥伦比亚大学 Nakanishi Koji (中西香尔) 教授用 X-衍射法首先确定了 BTX-B 的化学结构^[6]。中西香尔教授是当代最著名的天然产物化学家, 对天然产物化学的发展做出了杰出贡献, 包括确定了 250 多个结构独特且具有良好的生物活性的天然产物等。BTX-A 和 BTX-B 的骨架结构类似于梯状, 其中一端都是易于发生化学反应的 α,β -不饱和醛, 但是 BTX-A 的另一端是五元饱和内酯, 而 BTX-B 的另一端是六元不饱和内酯。美国 Nicolaou 教授领导的团队历经 12 年于 1995 年首先完成了 BTX-B 的全合成^[7], 后在 1998 年又完成了 BTX-A 的全合成^[8]。BTX-A 和 BTX-B 属于神经性毒素, 可造成肌肉麻痹, 通过食用受此类毒素污染的贝类严重威胁生命安全, 而且有可能通过沿海地区的气溶胶传播, 对呼吸道产生刺激作用。目前已经发现约 10 个短裸甲藻毒素类化合物的类似物^[9-11]。

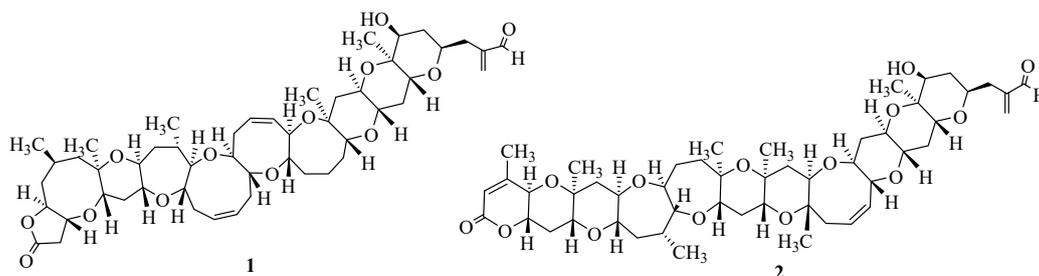


图 1 BTX-A (1)、BTX-B (2) 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of BTX-A (1) and BTX-B (2)

1989年,日本科学家 Yasumoto Takeshi (安元健) 团队从 4000 kg 鳗鱼 *Gynnothorax jauanicus* 内脏中纯化出 0.35 mg 西加毒素 (又称雪卡毒素, ciguatoxin, CTX, **3**, 图 2) [12-14], 并最终确定了其化学结构, 也属于梯形聚醚类化合物。此前美国科学家曾经从 1100 kg 鳗鱼的 75 kg 内脏中分离出 1.3 mg 西加毒素, 但是仅仅确定了相对分子质量, 没有能够确定结构式。CTX 的半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) 为 0.45 μg/kg, 比河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的毒性还要强 100 倍, 是重要的神经毒素。另外, CTX 的生物毒性比较特殊, 对人类的神经系统、心血管系统、消化系统等有较高的选择性作用, 属于新型电压依赖性 Na⁺通道激动剂, 目前在药理毒理研究中常作为研究细胞膜结构与功能、局麻药作用机制的分子探针使用。据调查, CTX 每年大约造成 5 万人中毒, 是造成人类中毒分布最广、人数最多的一种海洋毒素之一。2001 年日本科学家 Hirata Masahiro (平田正博) 完成了 CTX 的全合成。目前发现 CTX 的类似物有 30 余个 [15-18]。

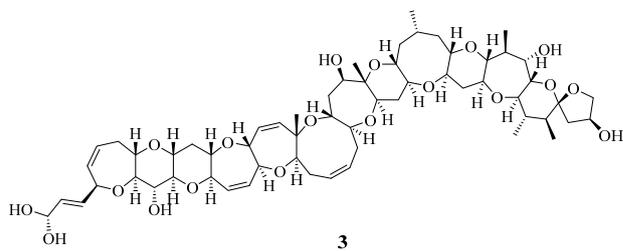
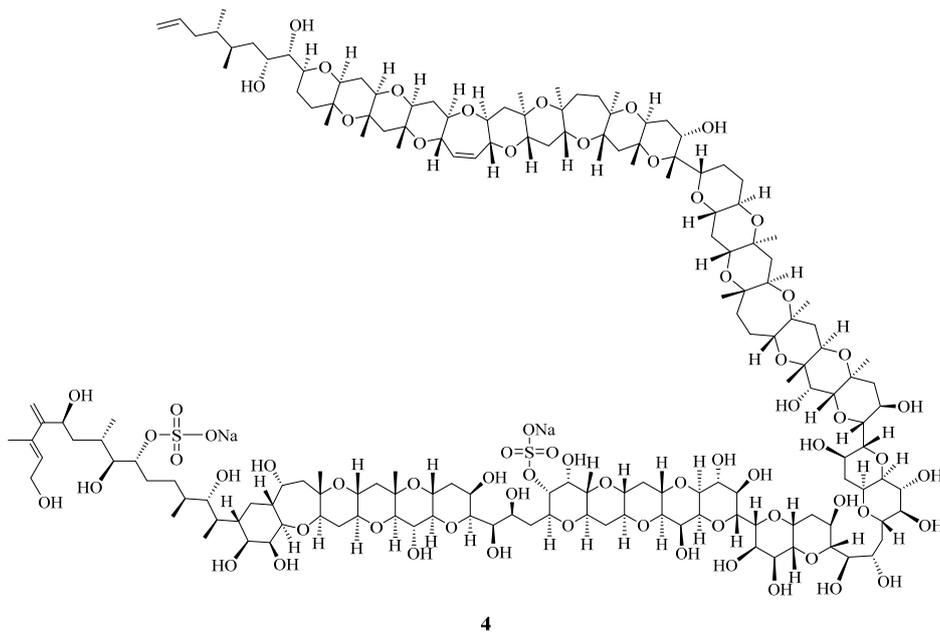


图 2 CTX 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of CTX

1992 年日本科学家安元健团队从海澡 *Gambierdiscus toxicus* 中发现了刺尾鱼毒素 (maitotoxin, MTX, **4**, 图 3), MTX 的相对分子质量高达 3422, 是一个非常引人关注的梯形聚醚, 特别是其毒性非常强烈, LD₅₀ 仅为 0.05 μg/kg, 是目前毒素中毒性最强、相对分子质量最大的非蛋白类化合物。药理实验表明, MTX 属于 Ca²⁺离子通道激动剂, 可作为研究 Ca²⁺药理活性的特异性工具药, MTX 还可以参与神经生长因子的生物作用 [19-21]。MTX 是目前发现的最为复杂的海洋聚醚类化合物, 其结构的成功确定标志着现代结构鉴定技术的最高水平 [22]。



4

图 3 MTX 的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of MTX

2005 年从赤潮甲藻 *Karenia mikimotoi* 中分离出 1 个结构中含有 15 个连续饱和醚环的梯形聚醚 gymnocin B (**5**, 图 4), 这个化合物是已知含有连续醚环最多的聚醚类分子, 其结构的一端连接的侧链中含有不饱和双键且与醛基共轭。实验表明其具有

明显的细胞毒作用 [23]。

1.2 线性聚醚类 (linear polyethers)

此类海洋毒素的分子结构中仅部分具有醚环结构, 醚环一般为孤立或者与其他醚环以螺环的结构连接, 同时醚环上大多还连接羟基或者侧链, 且侧

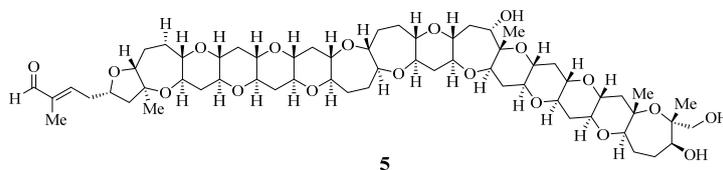


图 4 Gymnocin B 的化学结构

Fig. 4 Chemical structure of gymnocin B

链也大多连接游离的羟基或不饱和双键。

1981 年, 日本科学家 Yoshimasza Hirata (平田义正) 和美国科学家 Richard E. Moore 几乎同时报道了岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX, 6, 图 5) 的立体结构。PTX 最早是从海洋生物软体生物岩沙海葵 *Palythoa toxica* 分离得到的海洋毒素, 其分子结构中含有 64 个手性碳和 7 个不对称双键, 是一个复杂的长链聚醚类化合物^[24-25]。药理实验发现其

LD₅₀ 为 0.15 μg/kg, 比 TTX 的毒性还要高一个数量级, 也是毒性最强的代表性非蛋白毒素之一。更多生物活性研究表明, PTX 对离子通透性的作用与 TTX 相反, 能使 Na⁺通道开放; 也是目前发现的最强的冠脉收缩剂, 作用强度比血管紧张素 II 强约 100 倍; 还具有明显的抗肿瘤活性^[26-27]; PTX 还是一种新型的溶细胞素^[28]。目前已经发现 PTX 的类似物大约有 10 个。

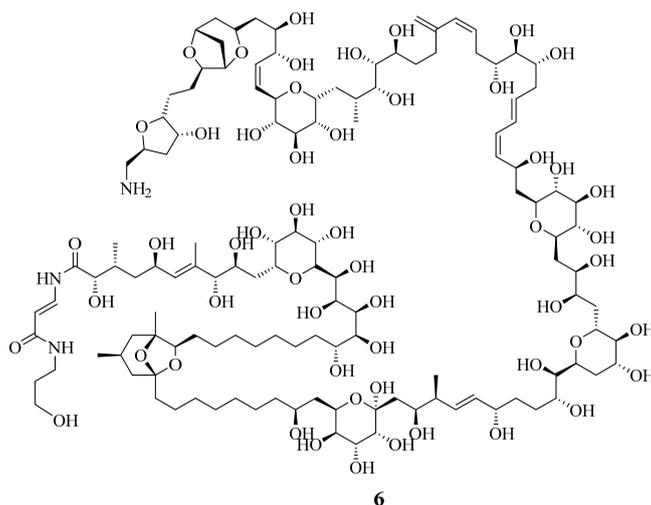


图 5 PTX 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of PTX

美国哈佛大学的 Yoshito Kishi (岸义仁) 领导的 28 人团队历经 14 年终于在 1994 年完成了 PTX 的全合成。PTX 是一个非常复杂的线性聚醚类分子, 理论上应该有 2⁷¹ 个立体异构体, 是目前成功完成全合成的天然产物中相对分子质量最大、手性碳最多的化合物。PTX 的全合成堪称成功攀登有机合成领域的珠穆朗玛峰^[29-30]。

20 世纪 70~80 年代在日本及欧洲等地发生多起食用海鲜贝类引起腹泻的事件发生, 初步判断可能是食用的贝类中有某种毒素造成的, 后来经过深入研究, 发现了其中的海洋毒素大田软海绵酸^[31] (okadaic acid, OA, 7, 图 6)。从化学角度看, OA 是

1 个具有 38 个碳的线型聚醚类化合物, 特别是结构中的一端还有 1 个羧基。由于其最先是在 1981 年从大田软海绵 *Halichondria okadai* 中分离得到, 因此得名。进一步对生物链研究表明, OA 最初由海洋微藻产生, 然后海绵通过滤食微藻而将其浓集于体内^[32-33], 海洋贝类再食用藻类而蓄积在体内, 最终造成食用者中毒。药理研究表明, OA 能抑制人体内的蛋白激酶, 具有非常强的细胞毒性, OA 可引起许多类型细胞生长抑制或凋亡, 包括肠细胞、神经元、肝细胞、血细胞等。该过程涉及的机制包括调节特定基因表达、降低线粒体膜电位、活化多个半胱天冬酶亚型、细胞色素 C 从线粒体膜间隙释放到细胞

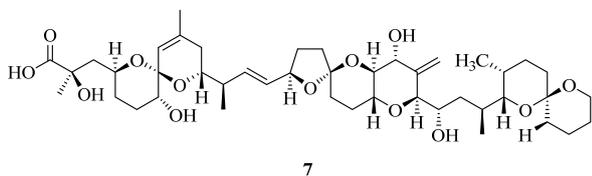


图 6 OA 的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of OA

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
8 AZa-1	H	Me	H	H
9 AZa-2	Me	Me	H	H
10 AZa-3	H	H	H	H
11 AZa-4	H	H	H	OH
12 AZa-5	H	Me	OH	H
13 AZa-6	Me	H	H	H
14 AZa-7	H	Me	H	OH
15 AZa-8	H	Me	OH	H
16 AZa-9	Me	H	H	OH
17 AZa-10	Me	Me	OH	H
18 AZa-11	Me	Me	H	OH

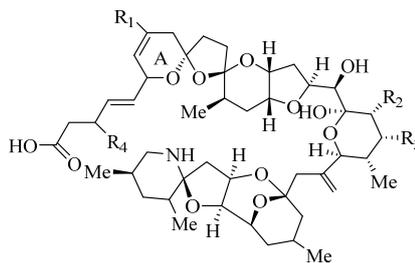


图 7 AZa-1 (8) 及其类似物 (9~18) 的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of AZa-1 (8) and its analogs (9—18)

10 余个类似物 (9~18, 图 7) [41-42]。此类毒素也是线形聚醚结构, 但是在结构的一端连接含有不饱和羧基的侧链, 另一端为 1 个含有氮原子的六元环与 1 个含氧五元形成螺环结构。药理研究表明, AZA-1 未显著改变电压门控的 Na⁺、Ca²⁺ 的流量, 说明这种毒素并非依赖电压门控通道而影响突触在神经网络传递 [43]。

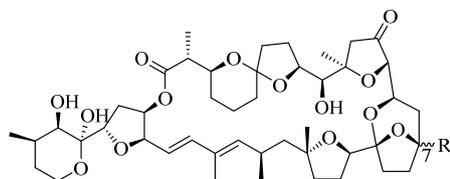
1.3 大环内酯聚醚类 (macrolide polyethers)

此类海洋毒素的分子中不但含有多个醚环, 而且醚环首尾相连或局部以酯键成环形成大环内酯结构。食用贝类造成腹泻的海洋毒素还包括扇贝毒素类 (pectenotoxins, PTXs) 和虾夷扇贝毒素类 (yessotoxins, YTXs), 中毒严重者还会造成肝脏受损, 因此也称其为肝毒性贝毒 (hepatotoxic shellfish

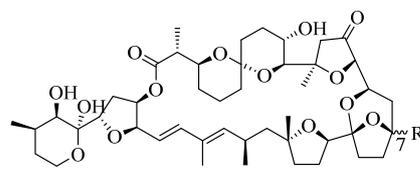
质基质、抑制蛋白质合成和破坏细胞骨架。目前已经发现 OA 的类似物约有 20 个, 它们均具有相似的生物活性 [34-36]。1995 年在爱尔兰发生因食用海洋食品贻贝 *Mytilus edulis* 的中毒事件, 中毒症状主要是恶心、呕吐伴随腹泻及胃部痉挛等 [37-38], 科学家后来从可能造成中毒的贝类中提取到了原多甲藻酸 (azaspiric acid, AZa-1, 8, 图 7) [39-40], 目前已发现

poisoning) [44-45]。研究表明, 此 2 类海洋毒素并不是由海洋贝类产生, 而是海洋贝类在食用某些海洋甲藻后在体内积蓄导致的, 毒素是某些甲藻在生长代谢过程中产生的。PTXs 不但具有聚醚类的结构特点, 而且其分子中多个醚环首尾相连或局部成环, 形成大环内酯结构, 可归属于大环内酯聚醚类。扇贝毒素 (pectenotoxin, PTX) 及其类似物 (19~28) 的化学结构见图 8。药理实验证明此类海洋毒素对肿瘤细胞有较强的细胞毒性, 诱导肿瘤细胞的凋亡程度高于同一组织的正常细胞, 推测肌动蛋白骨架是 PTXs 的主要分子作用靶点 [46]。

虾夷扇贝毒素 (yessotoxin, YTX, 29, 图 9) 是 1986 年从扇贝 *Patinopecten yessoensis* 的消化腺中发现的 [47]。YTX 是典型的梯形结构的聚醚类海洋



19 PTX1	R = CH ₂ OH	C*-7 = R
20 PTX2	R = CH ₃	C*-7 = R
21 PTX3	R = CHO	C*-7 = R
22 PTX4	R = CH ₂ OH	C*-7 = S
23 PTX5	R = COOH	C*-7 = R
24 PTX6	R = COOH	C*-7 = S



25 PTX7	R = COOH	C*-7 = R
26 PTX8	R = CH ₂ OH	C*-7 = S
27 PTX9	R = COOH	C*-7 = S
28 PTX10	R = unidentified	

图 8 PTX 类似物 (19~28) 的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of PTX's analogs (19—28)

毒素, 骨架中含有 11 个连续的醚环, 结构中的一端含有 2 个硫酸半酯基, 另一端是含具有 3 个双键的不饱和侧链, 具有亲脂性和一定的亲水性。YTX 可引起多种细胞的凋亡, 如神经母细胞瘤细胞 BE(2)-M17、

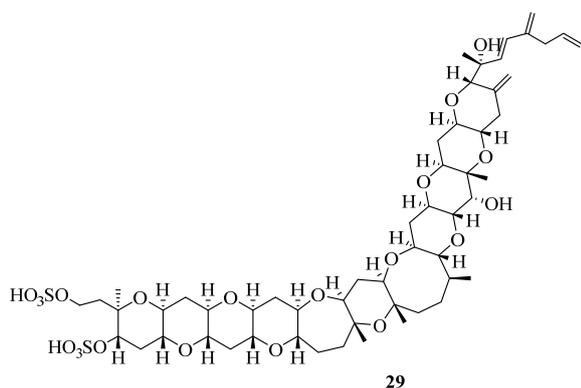


图 9 YTX 的化学结构

Fig. 9 Chemical structure of YTX

人宫颈癌 HeLa S3 细胞、小脑神经元、鼠成肌细胞 L6、小鼠脑瘤细胞 BC3H1、小鼠成纤维细胞 NIH3T3、犬肾细胞 MDCK、乳腺癌细胞 MCF-7 和人肝癌细胞 HepG2、Bel7402、HL7702 等, 被认为是研究多种细胞死亡途径的宝贵工具^[48]。目前已鉴定出近 40 个类似物^[49]。

1.4 长链多羟基聚醚 (polyethers with long-chain and multi-hydroxyl groups)

近年从海洋生物特别是藻类中发现较多长链多羟基聚醚类化合物, 它们很可能是聚醚的前体化合物。例如, 从海洋甲藻 *Amphidinium carterae* 菌株中分离出的多羟基鱼毒素 carterao E (30, 图 10), 其 69 个碳原子组成的线性骨架上连接 3 个四氢吡喃环和 19 个羟基、1 个羰基, 实验表明 carterao E 具有非常强的鱼毒性 (ichthyotoxicity, LD₅₀ = 0.28 μmol/L) 和抗真菌活性^[50]。

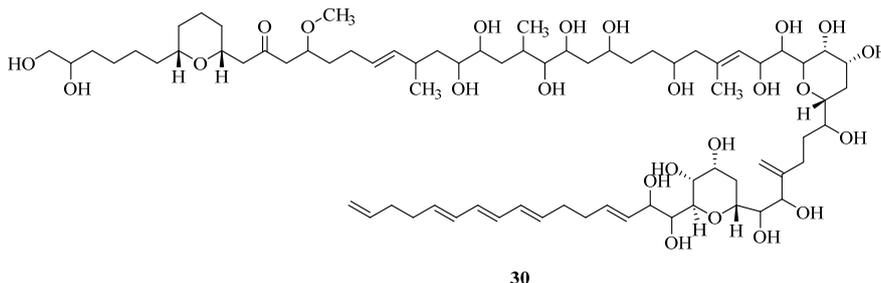


图 10 Carterao E 的化学结构

Fig. 10 Chemical structure of carterao E

1.5 螺胺类聚醚 (spiroimine polyethers)

此类海洋毒素的化学特征是分子中含有氮原子的螺胺 (spiroimine) 结构, 其毒性类似 TTX, 属于神经性毒素。1975—1981 年日本人因吃牡蛎 *Pinna pectinata* 而发生食物中毒的多达 2500 人^[51-52], 1995 年日本科学家从牡蛎中分离出 4 个毒性成分 pinnatoxins A~D (31~34, 图 11)^[53-54], 其中 pinnatoxins B、C (32、33) 的结构中更是有 α-氨基酸侧链。2014 年从中国南海采集的藻类

Vulcanodinium rugosum 中又分离得到了 pinnatoxin H (35, 图 11)^[55]。从新西兰海域采集的牡蛎中分离得到的 gymnodimine (36, 图 12) 结构中除含有螺亚胺环外, 还含有 1 个不饱和五元内酯环侧链^[56]。1995—1996 年, 在对软体动物提取物中毒性化合物的常规监测中, 从加拿大东南沿海捕获的扇贝 *Placopecten magellanicus* 和贻贝 *Mytilus edulis* 内脏中又分离出若干个螺胺的化合物 (37~42, 图 13) 及其可能的前体物或水解物 (43、44, 图 13)^[57-58]。

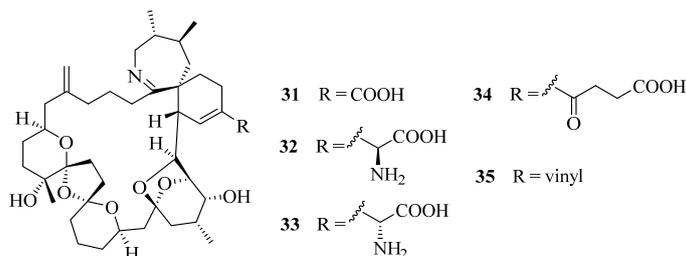


图 11 Pinnatoxins A~D (31~34)、H (35) 的化学结构

Fig. 11 Chemical structures of pinnatoxins A—D (31—34) and H (35)

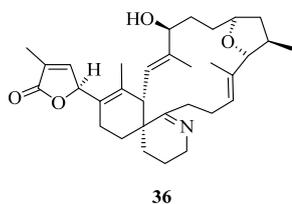


图 12 Gymnodimine 的化学结构

Fig. 12 Chemical structure of gymnodimine

此类海洋毒素分子中氮原子在螺环结构中大多以亚胺的形式存在,有的毒素同时还含有内酯结构,药理实验表明,此类毒素大多具有明显的增加 Ca^{2+} 通道功能^[59]。目前已发现的螺胺类海洋产物约 100 个^[60]。这些螺胺类海洋毒素虽然也可以列为生物碱类化合物,但是从结构上分析,大多也符合聚醚类骨架的结构特点。

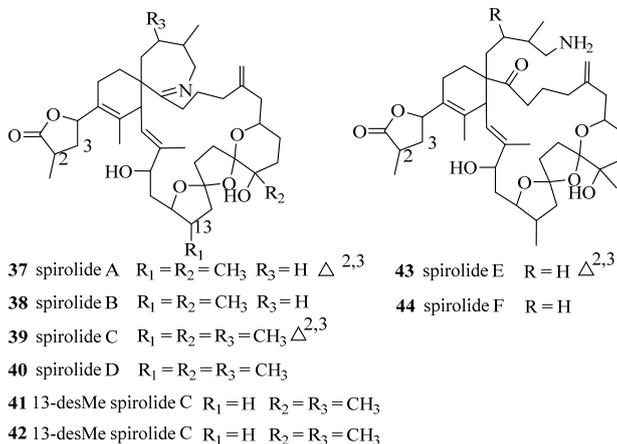


图 13 化合物 37~44 的化学结构

Fig. 13 Chemical structures of compounds 37—44

2 其他结构类型的海洋毒素

2.1 海洋生物碱类毒素 (marine alkaloid toxins)

海洋毒素除了聚醚类成分占主要外,也有其他结构类型的毒素成分对人类造成危害。在海洋生物体中也存在如陆生植物中数量众多、生理活性特殊、

结构新颖且复杂的生物碱类化合物,已发现的海洋生物碱总数量约占海洋天然产物总量的 15%。海洋生物碱大多具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎等活性。其中最著名的生物碱类海洋毒素为 TTX (45, 图 14)。

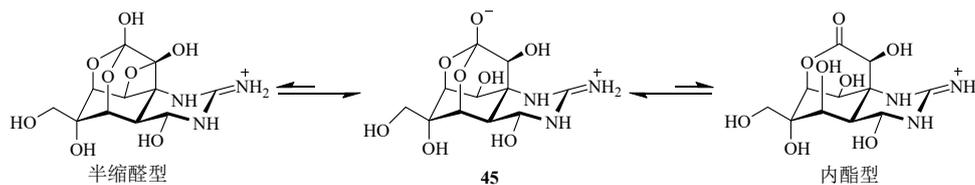


图 14 TTX 的化学结构

Fig. 14 Chemical structure of TTX

海洋生物是日本的主要食物来源之一,而在因食用海洋食物引起的中毒事件中,TTX 占据主要原因。据统计,仅 1972—1993 年的 22 年间日本全国发生食用河豚(puffer)中毒而死亡竟高达近 300 人。早在 1909 年研究者将从河豚的鱼卵中提取得到的毒性成分命名为河豚毒素,但是结构一直没有被确定^[61]。直到 1964 年在日本召开的第 3 届国际天然产物化学大会上,日本的 Hirata Yoshimasa (平田正义)、Tsuda Kyosuke (津田恭介)、美国的 Woodward

3 个研究团队同时报道了 TTX 的结构,一时引起科学界的轰动。TTX 的分子式为 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$, 相对分子质量为 319, 是 1 个含有胍基、结构高度紧凑且呈笼形的原酸酯类生物碱。TTX 分子中几乎所有的碳均为手性碳原子,在碱性和强酸性溶剂中不稳定,在有机溶剂和水中都不易溶解而仅溶于醋酸等弱酸性溶剂,在游离状态下可能以 3 种形态相互平衡的混合物存在(图 14),是在自然界中发现的结构最奇特的分子之一。1972 年完成了 TTX 外消旋体的

全合成, 2003 年美国科学家和日本名科学家分别采用不同的路线完成了 TTX 的不对称全合成^[62]。

药理实验发现, TTX 的 LD₅₀ 为 8.7 μg/kg, 是氰化物的 1000 倍, 对人的最小致死量 (minimum lethal dose, MLD) 为 10 000 MU (相当 TTX 结晶约 2 mg), 是毒性最强的小分子非蛋白神经毒素之一。TTX 能选择性地抑制 Na⁺通过神经细胞膜, 但却允许 K⁺通过, 可作为神经生物学和药理学研究的工具药。TTX 局部麻醉作用是普鲁卡因 (procaine) 的 4000 倍, 临床上可用于治疗各种神经疼痛、创伤及缓解晚期肿瘤患者的疼痛等。目前已经发现 TTX 类似物 10 余个^[63-64]。

另一个重要类型的生物碱类海洋毒素是石房蛤毒素 (saxitoxin, STX, 46) 和新石房蛤毒素 (neo-saxitoxin, neo-STX, 47), 结构见图 15。有人在食用某些贝类后出现神经麻痹性中毒, 很短时间即会出现中毒症状, 严重者造成死亡。后来经研究发现了 STX 和 neo-STX, 这 2 个毒素是海洋毒素中毒性最强的麻痹性毒素之一^[65]。其分子结构是高度紧凑的立体笼状分子, 1 个含有胍基的六元环与另 1 个含有胍基的五元环彼此并联, 另有 1 个碳酰半胺通过碳酰半酯键与含有胍基的六元环相连构成一个侧链。根据进一步研究推测, STX 及其类似物可能最初还是产生于海洋藻类, 后经食物链传递被贝类食用后在体内蓄积。药理实验也表明, 此类毒素的作用机制与 TTX 类似, 使神经传导发生困难, 对人的中枢神经系统产生麻痹, 造成人或其他生物呼吸衰竭甚至死亡。研究发现 STX 还具有高效的镇痛、局麻或解痉等作用, 已成为药理学研究的工具药以及外科手术的辅助药物。据报道, 约 0.5 mg 的 STX 即可使人毙命, 其毒性与人工合成的神经毒气沙林 (sarin, LD₅₀=0.172 mg/kg) 相同, 在国际条约中已被列为禁用的化学武器。目前已发现 STXs 类化合物约 30 多个, 如 2008 年从加拿大海域生长的贻贝 *Alexandrium tamarense* 中又检测出 5 个 STX 的类似物^[66]。

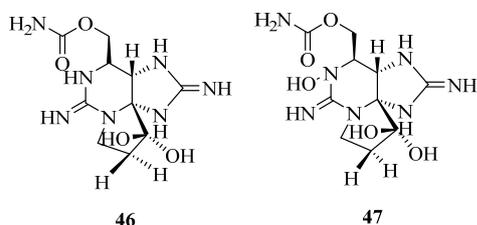


图 15 STX (46) 和 neo-STX (47) 的化学结构

Fig. 15 Chemical structures of STX (46) and neo-STX (47)

2.2 海洋氨基酸 (marine amino-acid) 和多肽类毒素 (polypeptide toxins)

20 世纪 80 年代末, 在加拿大发生因食用海洋贻贝 *Mytilus edulis* 造成百人食物中毒的事件, 中毒症状主要是呕吐、腹泻且同时有记忆丧失症状, 严重者处于昏迷状态, 最终造成 3 人死亡。科学家对可能引起中毒的食物进行研究后, 于 1989 年从中毒者食用的贻贝中分离得到了含有氨基酸骨架的羧酸类成分软骨藻草酸 (又称多莫酸, domoic acid, DA, 48, 图 16)。进一步的调查发现 DA 的最初来源是贻贝滤食的藻类^[67-69]。药理研究表明, DA 的 LD₅₀ 约 10 mg/kg, 具有一定兴奋作用及驱虫作用, 可作为神经传导研究的工具试剂^[70]。

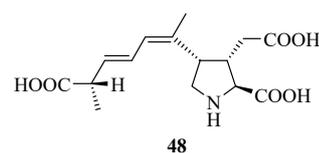


图 16 DA 的化学结构

Fig. 16 Chemical structure of DA

1970 年在斐济岛曾发生一起食用海洋生物海兔 *Dolabella auricularia* 导致的食物中毒事件, 主要表现为全身刺痛、发热、呕吐、腹泻, 严重者会出现肌肉麻痹、神经紊乱、呼吸困难等症状。后来从海兔 *Dolabella auricularia* 中分离得到 18 个含有特殊氨基酸的肽类化合物海兔毒素 (dolastatins 1~18)^[71]。抗肿瘤实验表明, 其中海兔毒素 10 (49, 图 17) 的 IC₅₀ 为 0.5 nmol/L, 具有较强烈抑制肿瘤细胞生长的活性^[72]。

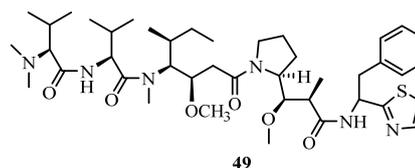


图 17 海兔毒素 10 的化学结构

Fig. 17 Chemical structure of dolastatin 10

目前发现的芋螺毒素类 (conotoxins, CTXs) 由 7~41 个甚至更多氨基酸残基组成, 此类毒素主要存在于海洋软体生物芋螺的腺体中。芋螺毒素属于神经毒素, 能造成人类或其他动物神经性麻痹, 严重者死亡。芋螺在全球广泛分布, 大约有数百种之多。每种芋螺的体内产生的芋螺毒素成分为多肽类分子的混合物, 而且多肽的种类及数量各有不同, 其中可能

在几十甚至上百种之多。目前的研究表明,芋螺毒素具有相对分子质量较小,但生物活性及选择性高的特点,能特异性地作用于乙酰胆碱受体、其他神经递质的各种受体亚型及钠、钾和钙等多种离子通道,不仅可直接作为药物,还可作为理想的分子模板用于开发新药先导化合物,对研究神经生物学具有较大意义^[73-74]。由于芋螺毒素的提取分离以及结构研究非常困难,对其更深入的研究正在进行中。

3 讨论

3.1 海洋毒素的生物来源或生物合成途径

海洋毒素特别是海洋聚醚类毒素与已发现的陆生天然产物毒素有明显的不同,不但化学结构新颖奇特,而且毒性和机制各有不同。对海洋毒素深入了解后,发现化学结构仍可能存在更为复杂的骨架结构。例如,1988年从微藻 *Prorocentrum lima* 中分离得到的 prorocentrolide (50, 图 18) 是 1 种既含

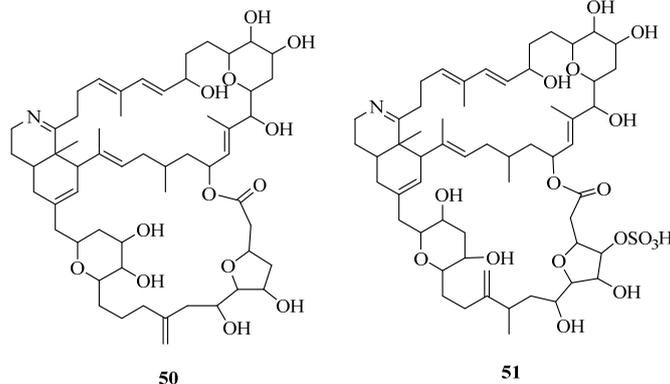


图 18 Prorocentrolides A (50) 和 B (51) 的化学结构

Fig. 18 Chemical structures of prorocentrolides A (51) and B (52)

先导化合物,而且可以直接作为生命科学的研究工具,如 TTX、STX 已经在神经生物学、药理学领域成为标准工具试剂,临床上也可用于治疗各种神经肌肉痛、创伤及癌痛、局部麻醉药等;CTX、刺尾鱼毒素(maitotoxin)、岩沙海葵毒素(palytoxin)等可作为研究兴奋细胞膜结构与功能、抗肿瘤作用机理的分子探针,OA 可用作研究细胞调控的工具试剂等^[78-80]。

通过研究芋螺毒素(conotoxins)的构效关系后开发的具有高效镇痛作用的 ziconotide (52, 图 19) 已经作为药物(商品名 Prialt)被美国 FDA(2004 年)、欧盟欧洲药品评估局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)(2005 年)批准上市。Prialt 的镇痛效果约为吗啡的千倍,而且

有亚胺氮原子又含有大环内酯结构,同时还含有多个醚环的新型骨架的分子^[75],1996 年从另一种微藻 *P. maculosum* 中分离得到了具有类似结构的化合物 prorocentrolide B (51, 图 18)^[76],这 2 个化合物均可以在几分钟内致大鼠死亡,目前这种快速致毒机理还在研究中^[77]。

虽然人类可能是整个食物链中最后的中毒者,但是很多海洋毒素的前体物来自食物链最前端的海洋藻类,然后在下一个食物链生物体内继续转化;或者海洋藻类产生的毒素直接在下一个食物链生物体内不断蓄积,从而影响下一个食物链的生物。对天然产物在生物体内的代谢途径包括其转化途径即生物合成途径的研究,也是近年来科学家越来越重视的研究内容,特别是针对海洋藻类的研究。

3.2 海洋毒素的应用

很多已经发现的海洋毒素不仅可以作为药物的

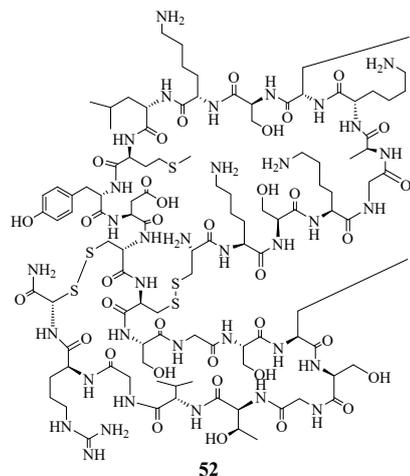


图 19 Ziconotide 的化学结构

Fig. 19 Chemical structure of ziconotide

没有成瘾性,是第1个来自于海洋的肽类药物^[2,81-82]。

根据海兔毒素 10 开发的靶向抗肿瘤新药 brentuximab vedotin (商品名为 Adcetris, **53**, 图 20)

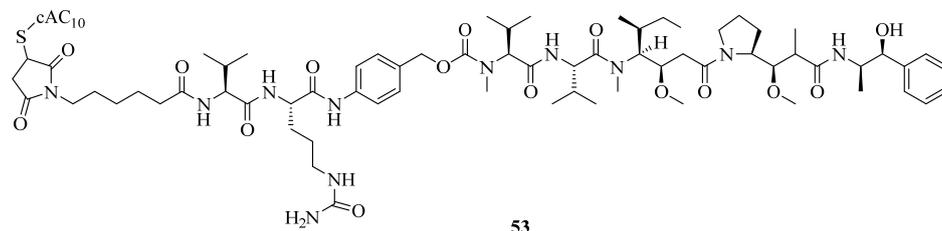


图 20 Brentuximab vedotin 的化学结构

Fig. 20 Chemical structure of brentuximab vedotin

4 展望

海洋是大自然赋予天然产物化学家进行药物研究的广阔领域,特别是近几十年来各国科学家对海洋生物如藻类、微生物、海绵、棘皮动物、腔肠动物、软体动物、被囊类动物和苔藓虫类等进行了广泛的研究,从中分离和鉴定出了约 30 000 余种海洋天然活性物质,并且已有 50 余种进入了临床和临床前研究。对海洋聚醚毒素的深入研究已经为化学、生命科学提供了一些从陆生天然产物中难以预料的信息,并且在心血管药物、抗肿瘤药物研发中发挥重要作用。对海洋毒素的研究不仅会促进天然产物化学研究的发展,也会极大地促进各个学科的发展^[84-86]。浩瀚且深不可测的海洋必将不断地为人类提供结构新颖、生物活性独特的海洋毒素,并贡献出人类亟需的药物^[87-88]。

海洋生存环境的巨大差异意味着生物种类的多样性,生物种类的多样性意味着其次生代谢产物结构的多样性,次生代谢产物结构的多样性意味着其生物活性的多样性,生物活性的多样性意味着开发新药的巨大可能性。相信海洋毒素或者海洋天然产物会给人类带来更多的惊喜。

本文是作者所编写的天然药物化学史话系列文章之一。谨以此文纪念史清文教授(1964—2020)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭瑞霞,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:天然产物化学研究的魅力[J].中草药,2015,46(14):2019-2033.
- [2] 王思明,王于方,李勇,等.天然药物化学史话:来自海洋的药物[J].中草药,2016,47(10):1629-1642.
- [3] 李勇,杨雁,史清文,等.海洋毒素研究进展[J].天然

已经在 2011 年被美国 FDA 批准用于治疗霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)和系统性间变性大细胞淋巴瘤^[2,83]。

产物研究与开发,2011,23(3):582-589.

- [4] Al-Sabi A, McArthur J, Ostroumov V, *et al.* Marine toxins that target voltage-gated sodium channels [J]. *Mar Drugs*, 2006, 4(3): 157-192.
- [5] 史清文,李力更,王于方,等.海洋天然产物化学研究新进展[J].药学学报,2010,45(10):1212-1223.
- [6] Lin Y Y, Risk M, Ray S M, *et al.* Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*) [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(22): 6773-6775.
- [7] Nicolaou K C. The total synthesis of brevetoxin B: A twelve-year odyssey in organic synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35(6): 588-607.
- [8] Nicolaou K C, Yang Z, Shi G, *et al.* Total synthesis of brevetoxin A [J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 264-269.
- [9] Baden D G. Brevetoxins: Unique polyether dinoflagellate toxins [J]. *FASEB J*, 1989, 3(7): 1807-1817.
- [10] Dechraoui M Y, Naar J, Pauillac S, *et al.* Ciguatoxins and brevetoxins, neurotoxic polyether compounds active on sodium channels [J]. *Toxicon*, 1999, 37(1): 125-143.
- [11] Dechraoui M Y B, Tiedeken J A, Persad R, *et al.* Use of two detection methods to discriminate ciguatoxins from brevetoxins: Application to great barracuda from Florida Keys [J]. *Toxicon*, 2005, 46(3): 261-270.
- [12] Murata M, Legrand A M, Ishibashi Y, *et al.* Structures of ciguatoxin and its congener [J]. *J Am Chem Soc*, 1989, 111(24): 8929-8931.
- [13] Satake M, Morohashi A, Oguri H, *et al.* The absolute configuration of ciguatoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(46): 11325-11326.
- [14] Scheuer P J. Ciguatera and its off-shoots-chance encounters en route to molecular structure [J]. *Tetrahedron*, 1994, 50: 3-18.
- [15] Lewis R J, Vernoux J P, Brereton I M. Structure of

- Caribbean ciguatoxin isolated from *Caranx latus* [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(24): 5914-5920.
- [16] Lewis R J. The changing face of ciguatera [J]. *Toxicon*, 2001, 39(1): 97-106.
- [17] Hamilton B, Hurbungs M, Jones A, *et al*. Multiple ciguatoxins present in Indian Ocean reef fish [J]. *Toxicon*, 2002, 40(9): 1347-1353.
- [18] Hamilton B, Hurbungs M, Vernoux J P, *et al*. Isolation and characterisation of Indian Ocean ciguatoxin [J]. *Toxicon*, 2002, 40(6): 685-693.
- [19] Nanthakumar A, Nasir M S, Karlin K D, *et al*. A cytochrome c oxidase reactivity model: Generation of a peroxo-bridged iron/copper dinuclear complex [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(16): 6564-6566.
- [20] Yasumoto T, Murata M. Marine toxins [J]. *Chem Rev*, 1993, 93(5): 1897-1909.
- [21] Murata M, Yasumoto T. The structure elucidation and biological activities of high molecular weight algal toxins: Maitotoxin, prymnesins and zooxanthellatoxins [J]. *Nat Prod Rep*, 2000, 17(3): 293-314.
- [22] Nicolaou K C, Frederick M O. On the structure of maitotoxin [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(28): 5278-5282.
- [23] Satake M, Tanaka Y, Ishikura Y, *et al*. Gymnocin-B with the largest contiguous polyether rings from the red tide dinoflagellate, *Karenia* (formerly *Gymnodinium*) mikimotoi [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(20): 3537-3540.
- [24] Moore R E, Bartolini G. Structure of palytoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(9): 2491-2494.
- [25] Uemura D, Hirata Y, Iwashita T, *et al*. Studies on palytoxins [J]. *Tetrahedron*, 1985, 41(6): 1007-1017.
- [26] Guennoun-Lehmann S, Fonseca J E, Horisberger J D, *et al*. Palytoxin acts on Na(+), K (+)-ATPase but not nongastric H(+), K (+)-ATPase [J]. *J Membr Biol*, 2007, 216(2/3): 107-116.
- [27] Coca R, Soler F, Fernández-Belda F. Characterization of the palytoxin effect on Ca²⁺-ATPase from sarcoplasmic Reticulum (SERCA) [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 478(1): 36-42.
- [28] Li S N, Wattenberg E V. Differential activation of mitogen-activated protein kinases by palytoxin and ouabain, two ligands for the Na⁺, K⁺-ATPase [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 151(2): 377-384.
- [29] Kishi Y. Palytoxin: an inexhaustible source of inspiration—personal perspective [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(32): 6239-6258.
- [30] 李鹭, 刘诣, 李力更, 等. 天然药物化学史话: 岩沙海葵毒素的全合成 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2630-2633.
- [31] Tachibana K, Scheuer P J, Tsukitani Y, *et al*. Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria* [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103(9): 2469-2471.
- [32] Yasumoto T. Fish poisoning due to toxins of microalgal origins in the Pacific [J]. *Toxicon*, 1998, 36(11): 1515-1518.
- [33] Zhou J, Fritz L. Okadaic acid antibody localizes to chloroplasts in the DSP-toxin-producing dinoflagellates *Prorocentrum lima* and *Prorocentrum maculosum* [J]. *Phycologia*, 1994, 33(6): 455-461.
- [34] Yasumoto T, Murata M, Oshima Y, *et al*. Diarrhetic shellfish toxins [J]. *Tetrahedron*, 1985, 41(6): 1019-1025.
- [35] Fernández J J, Suárez-Gómez B, Souto M L, *et al*. Identification of new okadaic acid derivatives from laboratory cultures of *Prorocentrum lima* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(9): 1294-1296.
- [36] Cruz P G, Daranas A H, Fernández J J, *et al*. DTX5c, a new OA sulphate ester derivative from cultures of *Prorocentrum belizeanum* [J]. *Toxicon*, 2006, 47(8): 920-924.
- [37] Ofuji K, Satake M, McMahon T, *et al*. Two analogs of azaspiracid isolated from mussels, *Mytilus edulis*, involved in human intoxication in Ireland [J]. *Nat Toxins*, 1999, 7(3): 99-102.
- [38] Ito E, Satake M, Ofuji K, *et al*. Multiple organ damage caused by a new toxin azaspiracid, isolated from mussels produced in Ireland [J]. *Toxicon*, 2000, 38(7): 917-930.
- [39] McMahon T, Silke J. Winter toxicity of unknown aetiology in mussels [J]. *Harmful Algae News*, 1996, 14: 2.
- [40] Satake M, Ofuji K, Naoki H, *et al*. Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels, *Mytilus edulis* [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(38): 9967-9968.
- [41] Amzil Z, Sibat M, Royer F, *et al*. First report on azaspiracid and yessotoxin groups detection in French shellfish [J]. *Toxicon*, 2008, 52(1): 39-48.
- [42] James K J, Sierra M D, Lehane M, *et al*. Detection of five new hydroxyl analogues of azaspiracids in shellfish using multiple tandem mass spectrometry [J]. *Toxicon*, 2003, 41(3): 277-283.
- [43] Kulagina N V, Twiner M J, Hess P, *et al*. Azaspiracid-1 inhibits bioelectrical activity of spinal cord neuronal networks [J]. *Toxicon*, 2006, 47(7): 766-773.
- [44] Lee J S, Igarashi T, Fraga S, *et al*. Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellate species

- [J]. *J Appl Phycol*, 1989, 1(2): 147-152.
- [45] Terao K, Ito E, Oarada M, *et al.* Histopathological studies on experimental marine toxin poisoning—5. The effects in mice of yessotoxin isolated from *Patinopecten yessoensis* and of a desulfated derivative [J]. *Toxicon*, 1990, 28(9): 1095-1104.
- [46] Arias H. Marine toxins targeting ion channels [J]. *Mar Drugs*, 2006, 4(3): 37-69.
- [47] Murata M, Kumagai M, Lee J S, *et al.* Isolation and structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(47): 5869-5872.
- [48] Espiña B, Rubiolo J A. Marine toxins and the cytoskeleton: Pectenotoxins, unusual macrolides that disrupt actin [J]. *FEBS J*, 2008, 275(24): 6082-6088.
- [49] Tubaro A, Dell'ovo V, Sosa S, *et al.* Yessotoxins: A toxicological overview [J]. *Toxicon*, 2010, 56(2): 163-172.
- [50] Huang S J, Kuo C M, Lin Y C, *et al.* Carteraol E, a potent polyhydroxyl ichthyotoxin from the dinoflagellate *Amphidinium carterae* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50(21): 2512-2515.
- [51] Uemura D, Chou T, Haino T, *et al.* Pinnatoxin A: A toxic amphoteric macrocycle from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(3): 1155-1156.
- [52] Uemura D, Chou T, Haino T, *et al.* Pinnatoxin A: A toxic amphoteric macrocycle from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(3): 1155-1156.
- [53] Uemura D, Chou T, Haino T, *et al.* Pinnatoxin A: A toxic amphoteric macrocycle from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(3): 1155-1156.
- [54] Chou T, Haino T, Kuramoto M, *et al.* Isolation and structure of pinnatoxin D, a new shellfish poison from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(23): 4027-4030.
- [55] Selwood A I, Wilkins A L, Munday R, *et al.* Pinnatoxin H: A new pinnatoxin analogue from a South China Sea *Vulcanodinium rugosum* isolate [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(40): 5508-5510.
- [56] Seki T, Satake M, MacKenzie L, *et al.* Gymnodimine, a novel toxic imine isolated from the Foveaux strait oysters and *Gymnodinium* sp. [J]. *Tetra Lett*, 1995, 36: 7093-7096.
- [57] Hu T M, Curtis J M, Walter J A, *et al.* Characterization of biologically inactive spirolides E and F: Identification of the spirolide pharmacophore [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(43): 7671-7674.
- [58] Guéret S M, Brimble M A. Spiroimine shellfish poisoning (SSP) and the spirolide family of shellfish toxins: Isolation, structure, biological activity and synthesis [J]. *Nat Prod Rep*, 2010, 27(9): 1350-1366.
- [59] Kita M, Uemura D. Iminium alkaloids from marine invertebrates: Structure, biological activity, and biogenesis [J]. *Chem Lett*, 2005, 34(4): 454-459.
- [60] O'Connor P D, Brimble M A. Synthesis of macrocyclic shellfish toxins containing spiroimine moieties [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24(4): 869-885.
- [61] 平田義正. 天然物有机化学 [M]. 东京: 岩波书店 1981: 1-308.
- [62] 郭瑞霞, 李力更, 王磊, 等. 天然药物化学史话: 河豚毒素 [J]. *中草药*, 2014, 45(9): 1330-1335.
- [63] Yasumoto T, Yotsu M, Murata M, *et al.* New tetrodotoxin analogs from the newt *Cynops ensicauda* [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110(7): 2344-2345.
- [64] Noguchi T, Arakawa O. Tetrodotoxin: distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication [J]. *Mar Drugs*, 2008, 6(2): 220-242.
- [65] Llewellyn L E. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors [J]. *Nat Prod Rep*, 2006, 23(2): 200-222.
- [66] Dell'Aversano C, Walter J A, Burton I W, *et al.* Isolation and structure elucidation of new and unusual saxitoxin analogues from mussels [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(9): 1518-1523.
- [67] Iverson F, Truelove J, Nera E, *et al.* Domoic acid poisoning and mussel-associated intoxication: Preliminary investigations into the response of mice and rats to toxic mussel extract [J]. *Food Chem Toxicol*, 1989, 27(6): 377-384.
- [68] Perl T M, Bédard L, Kosatsky T, *et al.* An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(25): 1775-1780.
- [69] Zatorre R J. Memory loss following domoic acid intoxication from ingestion of toxic mussels [J]. *Can Dis Wkly Rep*, 1990, 16(Suppl 1E): 101-103.
- [70] Pulido O M. Domoic acid toxicologic pathology: A review [J]. *Mar Drugs*, 2008, 6(2): 180-219.
- [71] Pettit G R, Kamano Y, Herald C L, *et al.* The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: Dolastatin 10 [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109(22): 6883-6885.
- [72] Kindler H L, Tothy P K, Wolff R, *et al.* Phase II trials of dolastatin-10 in advanced pancreaticobiliary cancers [J]. *Invest New Drugs*, 2005, 23(5): 489-493.
- [73] Livett B G, Gayler K R, Khalil Z. Drugs from the sea:

- Conopeptides as potential therapeutics [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(13): 1715-1723.
- [74] 戴秋云. 芋螺毒素的毒理学和药理学研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1397-1410.
- [75] Torigoe K, Murata M, Yasumoto T, *et al.* Prorocentrolide, a toxic nitrogenous macrocycle from a marine dinoflagellate, *Prorocentrum lima* [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110(23): 7876-7877.
- [76] Hu T, DeFreitas A S, Curtis J M, *et al.* Isolation and structure of prorocentrolide B, a fast-acting toxin from *Prorocentrum maculosum* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(11): 1010-1014.
- [77] Shumway S E. A review of the effects of algal blooms on shellfish and aquaculture [J]. *J World Aquac Soc*, 1990, 21(2): 65-104.
- [78] Molinski T F, Dalisay D S, Lievens S L, *et al.* Drug development from marine natural products [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 69-85.
- [79] Camacho F G, Rodríguez J G, Mirón A S, *et al.* Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates [J]. *Biotechnol Adv*, 2007, 25(2): 176-194.
- [80] Dubilier N, Bergin C, Lott C. Symbiotic diversity in marine animals: The art of harnessing chemosynthesis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(10): 725-740.
- [81] Essack M, Bajic V B, Archer J A C. Conotoxins that confer therapeutic possibilities [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(6): 1244-1265.
- [82] Bokor G. Conotoxins: Potential weapons from the sea [J]. *J Bioterr Biodef*, 2012, doi: 10.4172/2157-2526.1000120.
- [83] Bauer A, Brönstrup M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(1): 35-60.
- [84] Morris J C, Phillips A J. Marine natural products: Synthetic aspects [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26(2): 245-265.
- [85] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1457-1463.
- [86] 王磊, 李鹭, 佟苗苗, 等. 天然药物化学史话: 天然产物化学研究与有机化学发展 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6968-6976.
- [87] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 抗癌药物紫杉醇研发历程的思考与分析 [J]. 医学与哲学: A, 2010(6): 6-8, 14.
- [88] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.

[责任编辑 潘明佳]