

# 海洋动植物中生物活性物质的研究概况

## INTRODUCTION ON STUDYING OF ACTIVATE SUBSTANCE FROM MARINE ORGANISM

于富才

(中国科学院海洋研究所 青岛 266071)

近几年来,海洋生物活性物质的研究已引起人们极大重视。海洋药物、海洋保健食品、海洋新材料品种不断涌现。我国有海洋生物 1 400 余种,可供食用的仅为 10%,尚有大量的资源没有被认识和开发,开发利用的前景是相当广阔的,不仅可以向食用、药用方向转化,而且可向化工、饲料、农药、化妆品方向转化。有些海洋生物,虽然没有开发的先例,或者资源量不大,但其活性物质成分和化学结构有可能为开发新药开辟新路。也可以说,这部分资源是将来海洋药物和保健食品研究开发的贮备资源。

### 1 海洋生物毒素

海洋生物毒素是海洋天然产物中的研究对象之一。

发现不少毒素有特殊生理活性,并有很大的药用价值。

至今发现的海洋生物毒素主要有河豚毒素、石房蛤毒素、赤潮生物膝沟藻毒素、沙海葵毒素、短裸甲藻毒素、海蛇毒素、溴海兔毒素、鞘丝毒素、褐舌藻毒素、棕叶藻毒素、凹顶藻毒素和各种海绵动物毒素等<sup>[1]</sup>。

河豚毒素是神经性毒素,LD<sub>50</sub>为 8μg/kg,有局部麻醉作用。石房蛤毒素是继河豚毒素之后又一个引人注目的毒素。最初从阿拉斯加油蛤中分离得到,后来发现其真正来源是双鞭毛藻。这几年,又从赤潮生物膝沟藻侵袭的贝壳类动物中分离得到多种毒素,统称为石房蛤毒素,其中以膝沟藻毒素毒性最强。沙海葵毒素、棕叶藻毒素等都具有抗白血病活性。海蛇毒素的主要成分为蛋白质。实验证明,多种海蛇毒都有一个共同的抗原,并对陆

海洋科学

地多种蛇毒有免疫交叉反应。

## 2 抗癌活性物质

1980年前后,美国国家癌症研究院,每年就有15个新发现的来自海洋的抗癌活性物质。

某些海绵动物的提取物对于离体的Hela细胞具有细胞毒的作用,对腹水癌的生长具有抑制作用,可以延长淋巴细胞性白血病小白鼠的生存时间,降低小白鼠的死亡率,对小白鼠的LD<sub>50</sub>为 $7 \times 10^{-6}$ ,对鼻咽癌细胞的有效抑制浓度为 $7 \times 10^{-9}$ 。采集后的海绵样品用不同方法处理,如晾干、冷冻干燥或浸入乙醇中,结果表明,不同的处理方法对产物的生理活性和光谱性质没有影响。

为了从较易获得的海藻中寻找具有抗癌活性的天然有机物质,对对马沙岛近海的蓝藻中分离出四种抗癌物质,对p-338淋巴白血病有强抑制作用,其中Oscillatorin A的抗癌活性更突出。日本科学家中泽观察了日本近海产的66种绿藻、褐藻和红藻的水提取物对肉瘤180的作用,发现几种褐藻的提取物能有30~60%的抑制率。据报道,某些海藻提取物还能用作肿瘤治疗的辅助剂。

目前已从不同种属的海参中分离到20多种海参皂甙,它们大多具有强烈的生理活性,特别是抗癌活性和抗真菌活性方面。而且这两种生理活性,在同一种皂甙中往往是平行或同时具有的。

来自海洋生物的多种粘多糖,多拥有酸性基因,通常是一类硫酸酯化的氨基多糖。多年的研究证明,它们大都有抗血凝的生理活性。

鲨鱼可堪称古海洋生物,生长在海中已逾1亿7千万年,其生物特征异常,从不患癌症,已引起科学家的极大兴趣。在揭示这一奥秘的探索中,发现鲨鱼的体表分泌物和躯体各部位的软骨组织,均含有酸性粘多糖的化学组分。现已从双髻鲨中分离出一种强抗癌物质——鲨鱼粘多糖,可阻止恶性肿瘤细胞的生长和扩散;这是一个值得注意的动向。

## 3 抗心脑血管病的活性物质

高度不饱和脂肪酸,尤其20碳4烯酸(AA),20碳5烯酸(EPA)和22碳6烯酸(DHA)等,更是科学发达国家作为心脑血管病药物的研究重点。因为W<sup>3</sup>系列的高度不饱和脂肪酸具有防止血小板聚结,降低胆固醇等生理活性,可用作防治冠心病,动脉硬化等疾病的药物,同时,它们也是促进脑细胞生长发育,改善大脑机能、提高智力和记忆力的高级营养品。我们的研究表明,上述

物质在海洋动植物如文昌鱼、鳗鱼、鳕鱼和多管藻等红藻体内含量相当高。日本科学家利用EPA治疗动脉粥样硬化和脑血栓,并将其掺入饲料中饲养斑节对虾,均获得良好效果。

与此同时,对海洋动植物磷脂的研究也取得了可喜的进展,如Bood等报道磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇,可提高麻醉剂与大白鼠脑膜的结合;日本学者则证实了磷脂具有抗氧化活性。最近成溪大学工学部已通过添加适当比例的各种磷脂化合物,成功地抑制了富含EPA和PHA的鱼油的氧化,为磷脂在医学上的应用指出了新的前景。

前列腺素可视为不饱和脂肪酸的衍生物,过去只能从哺乳动物中获取。70年代首次从柳珊瑚中发现,此后便兴起了从海洋生物中寻找前列腺素的热潮,先后从凹顶藻、软珊瑚等海洋生物中分离出前列腺素及其类似物。

海洋生物中含有多种多样的萜烯类化合物<sup>[6]</sup>,其结构特点是分子中含倍半萜以上的萜为主,同时不少萜类化合物含有卤素。这些化合物的某些特性类似于不饱和脂肪酸,其化合物中含有一个到多个异戊二烯分子。这类化合物大都具有毒性,各国科学家正在研究其利用价值,其中最有应用价值的是β-胡萝卜素。

## 4 海洋生物活性物质分离萃取技术

以上概述的海洋生物活性物质,大都是脂溶性的,因此其分离、提取和纯化技术不同于水溶性的化合物。进入80年代以来,原苏联脂化学家除对海洋动植物不饱和脂肪酸开展了广泛的理论研究外,还以碘内酯法将EPA, DHA和AA分离成单体纯品;美国已将EPA和DHA加工制成药品和保健食品,特别是1985年以来,美国、德国、日本、澳大利亚和以色列等国,开始研究用高新技术萃取、分离和纯化高度不饱和脂肪酸,各种复合酯、萜烯类和某些生物毒素等海洋生物活性产物<sup>[3,4]</sup>。

基于这些化合物都含有共轭双键,很容易被空气氧化。因此,采用更新的科学技术提取分离这些生理活性物质,便成为当前科技界瞩目的焦点。目前,各发达国家尤其一些沿海大国,都在积极研究超临界CO<sub>2</sub>流体萃取技术(SC-CO<sub>2</sub>),以期在高度不饱和脂肪酸和萜烯类等生物活性物质的开发上有所创新。

随着对海洋动植物天然活性产物研究的逐渐深入,世界各国都在寻找更合适的原料,探索更新的制备工艺条件。除传统的柱层析<sup>[5]</sup>、真空蒸馏、尿素附加法外,许多新型的有效的分离技术如高效液相色谱、离心分离色谱,碘内酯氧化还原和SC-CO<sub>2</sub>萃取等方法相继投入使

用。由于传统的分离纯化方法不仅工艺繁琐、溶剂用量大,成本高,而且分离产物往往残存不同量的有机溶剂,对人及动物有一定的毒害作用。

采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取技术,可以成功地克服传统方法所存的缺点<sup>[2]</sup>,它是一项工艺流程简单、操作方便、萃取效率高、产品无残毒的高新技术,尤其对不稳定易氧化的物质如分子中含有多个共轭双键的化合物。该项技术的主要特点是:1. CO<sub>2</sub> 是萃取天然生物活性物质的最理想的溶剂,它作为溶剂具有明显的优越性:(1)它是极性物质,超临界下气体粘度低、扩散性高,因而萃取效率高;它又有极高的挥发性,能更容易、更彻底地与任何液态萃取物分离。(2) CO<sub>2</sub> 临界温度为 31.1℃,故可以在较低温度下萃取,这样能较好地避免热敏物质发生降解或其他不希望的副反应。又因为萃取过程在高压下进行,不会有氧气进入操作系统。所以,超临界流体萃取也适合于易氧化物质的分离。同时,产品排放是在有压力下进行的,产品中含有 CO<sub>2</sub> 较多,再加上小量的 CO<sub>2</sub> 排放置换了产品包装容器内的空气,就地加盖密封,即可隔绝空气。(3) CO<sub>2</sub> 价廉易得,萃取过程中循环使用,它无毒,既保证了产品质量,又不会造成环境污染。(4) CO<sub>2</sub> 不可燃,不助燃。2. 超临界萃取装置集萃取分离于一体,大大缩短了工艺流程。3. 采用等级分离,可以富集,从而可能作到根据不同需要,生产不同类型的化合物。4. 对于极易挥发的天然活性物质的萃取,是超临界技术的显著特点,它可以在很低的温度下萃取分离,这是任何有机溶剂所无法作到的。

但是,低温分离结晶法,或 SC-CO<sub>2</sub> 萃取分离技术,所得到的都是化合物的混合物,以高度不饱和脂肪酸为例,它们都不能将 EPA, DHA 和 AA 等分离为单体。从经济方面考虑,大量制取 EPA, DHA 和 AA 是非常必要的。因为这些单一化合物非常昂贵,需要也广。目前最好的分离技术是 Iatgshv 等提出的碘内酯法。这一方法的原理是将上述混合物经氧化反应生成碘和 EPA, DHA 以及 AA 的内酯复合物:  $\delta$ -IL-AA,  $\delta$ -IL-EPA 和  $\delta$ -IL-DHA, 再选择适宜的化学反应条件,将以上三种碘内酯还原便可获取 AA, EPA 和 DHA 单体。

## 5 我国海洋天然活性物质研究近况<sup>[7,8]</sup>

海洋生物活性物质的研究,在我国起步虽晚,但近

几年也作出不少成绩。比较突出的是中山大学曾陇梅和许实波等教授,从南海软珊瑚和海绵等海洋动植物中分离纯化出萜烯类化合物,有的已验证有良好的药用前景。天津药物所从刺参中提取一种刺参酸性粘多糖。经药理实验证明,刺参酸性粘多糖,确有抗肿瘤转移和抑制肿瘤生长的作用。继而研究发现,这种酸性粘多糖有广谱的抗癌作用。刺参酸性粘多糖的另一个值得重视的优点是对人体毒性非常低。中国科学院海洋研究所有关科学家,几年来也开展了海洋动植物中高度不饱和脂肪酸和  $\beta$ -胡萝卜素、藻多糖等的理论和应用方面的研究,并取得了某些阶段性结果。吴超元教授等对  $\beta$ -胡萝卜素的研究已达到应用的水平。1990~1993 年,该所部分科学家同原苏联远东海洋生物研究所 Vaskovsky 和 Svetwshv 教授等合作研究了海参崴和青岛地区部分海洋动植物的高度不饱和脂肪酸、磷脂和糖脂的组成成分,积累了不少资料,有的已撰写出论文,将在国内外有关刊物上发表。此外,中科院海洋研究所的科学家们还对上述某些产物除用改进的色谱分离技术进行定性和定量测定外还进行了 SC-CO<sub>2</sub> 萃取工艺条件的研究,业已取得了结果。

## 参考文献

- [1] Abood, L. G. et al., 1971. *Biochem. Biophys. Acta* 468:54-62.
- [2] Cygnarqwicy-provast, M., et al., 1991. *J. Supercrit. Fluid* 5(1):24-30.
- [3] Gregoridis, P. D. et al., 1971. *FEBSO Lett* 14, 95-99.
- [4] Hara, S. et al., 1992. *J. Jpn. Oil. Chem. Sol.* 41(2): 130-135.
- [5] Higashidate, S. et al., 1990. *J. Chromatogr.* 515:295-303.
- [6] Horrobin, D. F., 1992. *Pro. lipid Res.* 31(3): 163-194.
- [7] Khatimchenko, S. V., 1991. *Phytochemistry* 30(8): 2 639-2 641.
- [8] Stefanov, K, et al., 1988. *Phytochemistry* 27(1): 3 495-3 497.