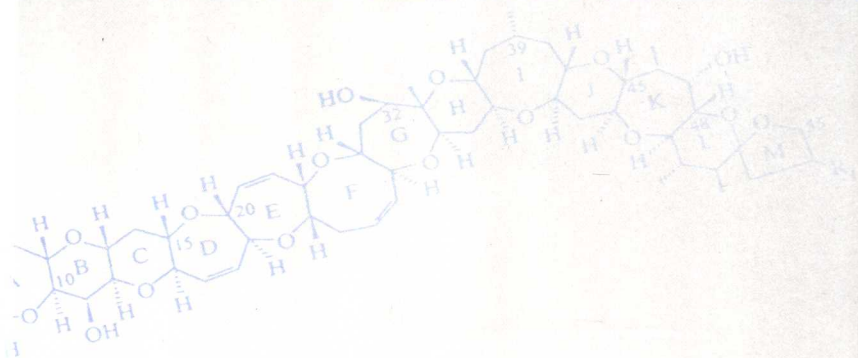


HAIYANG YAOWU DAOLUN

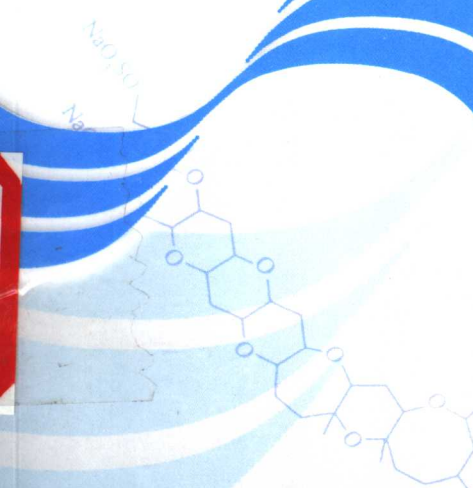


# 海洋药物

主编 易杨华

HAIYANG YAOWU DAOLUN

# 导论



上海科学技术出版社

# 海洋药物导论

主 编 易杨华

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

海洋药物导论 / 易杨华主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2004.9

ISBN 7-5323-7612-5

I.海... II.易... III.海洋药物-研究  
IV.R282.77

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第065818号

世纪出版集团 出版发行  
上海科学技术出版社  
(上海瑞金二路450号 邮政编码200020)  
新华书店上海发行所经销  
南京理工排版校对有限公司排版  
常熟市兴达印刷有限公司印刷  
开本 787×1092 1/16 印张 17.5  
字数 403 000  
2004年9月第1版  
2004年9月第1次印刷  
印数 1-3 100  
定价: 48.00元

---

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,  
请向本社出版科联系调换

## 内 容 提 要

本书扼要介绍了海洋药物研究中发现的各类海洋天然产物,特别是具有生物活性的化学成分分子结构、生物活性和提取分离方法。不仅阐述了各类海洋天然产物的最新研究进展,还重点叙述了国外学者及笔者的部分研究工作实例。内容涉及提取分离方法、质谱和核磁共振等新技术在结构研究中的应用及生物活性研究方法等,既有理论性又有实验方法介绍。因此,本书是一本具有我国特色的新颖的海洋药物研究的参考书,可供海洋药物、天然药物化学、海洋生物化学、海洋水产及海洋生物资源等有关的研究生与科研及教学人员参考。

## 编写人员

主 编 易杨华

副主编 李 玲 汤海峰

编著人员 (以姓氏笔画为序)

马明华 汤海峰 孙 鹏 李 玲

邹峥嵘 张诗龙 张淑瑜 林厚文

易杨华 秦路平

# 前 言

21 世纪是一个海洋的世纪,是人类开发利用海洋资源的新世纪。海洋药物的研究开发即是这一进军号中的一个重要音符。海洋药物经过近二三十年的发展,已经日臻成熟,成为药物化学领域中一个新的学科和未来天然药物发展新的方向。

海洋药物起源于海洋天然产物的研究,但推动该学科发展的主要动力是它所具有的潜在的应用价值。近数十年来,世界上许多出色的科学家付出了艰辛努力,利用现代的提取分离技术和光谱测定方法,从海洋生物中获得了数万种化学成分。经药理活性研究,从中发现了为数众多的活性化学成分,这些活性成分有的已经开发成具有重要价值的治疗药物,有的正在进行研究开发,有的可作为先导化合物来开发新的药物。海洋天然产物由于本身具有活性强、结构新颖等优于陆生生物成分的特点,因而备受世界各国学者的关注。

我国科学家在研究开发海洋药物中做了大量的工作,特别是在海洋药物和保健功能食品的开发应用上取得了显著的成果。在海洋天然产物的研究方面,从我国的海洋资源中发现了大量的新的化学成分,研究较为深入的海洋生物有海绵、珊瑚、海藻、海洋微生物及海洋动物。目前,大量的化学成分分离都能与生物活性研究紧密结合。新的活性成分不断发现,必将成为推动新的海洋药物研发的源泉。在结构研究中,广泛应用多种先进的光谱技术,使结构测定的时间大大缩短,发现了不少结构复杂且类型新颖的化合物。研究工作的水平正在与国际上同类研究工作接轨。

本书各章节的编写以结构类型和生物活性成分为主线,参考了 N. Fusetani 新近出版的《*Drugs from the Sea*》的有关章节,由多年从事本领域研究的学者共同编写完成,并多处引用了作者自己的研究工作作为实例,故具有可靠性和实用性。本书是一本理论与实验并重的参考书,其目的是使开始接触本领域的研究工作者能初窥此领域的理论知识全貌,同时还能进行一定的实验室工作,因而特别适合于研究生和初学者作为入门的参考书。

目前,由于国内外有关海洋药物的专业书籍为数甚少,大多数的研究工作均发表于专业期刊上。本书的出版将有助于读者较全面系统地了解海洋药物的研究与发展现状,对促进我国的海洋药物研究必定会有所帮助。由于编写水平有限,缺点和错误在所难免,敬请批评指正。

编 者

2004 年 4 月

# 目 录

第一章 绪论	1
第一节 海洋抗癌药物	2
第二节 海洋心脑血管药物	3
第三节 海洋抗菌、抗病毒药物	3
第四节 海洋功能食品的研究开发	3
第二章 萜类化合物	5
第一节 单萜类	5
第二节 倍半萜和二萜	5
第三节 研究实例	7
马尾藻属 <i>Sargassum autumnale</i> 中新的内皮素拮抗剂二萜 nahocols 和 isonahocols 的研究	7
第三章 甾体化合物	11
第一节 化学结构与生物活性	11
第二节 研究实例	14
叶托马尾藻中抗肿瘤甾体化合物的研究	14
第四章 海洋烃类化合物及其衍生物	18
第一节 概述	18
第二节 化学结构与生物活性	20
一、脂肪烃类系列衍生物	20
二、环烃系列衍生物	27
三、芳烃系列衍生物	29
四、卤代烃	30
五、其他	31
第三节 研究实例	32
海绵 <i>Leucetta microraphis</i> 化学成分研究	32
第五章 聚醚类	38
第一节 化学结构与生物活性	40
一、脂链聚醚类	40
二、大环内酯聚醚类	44
三、梯形稠环聚醚	48
四、其他聚醚	52
第二节 研究实例	53
短裸甲藻毒素	53

<b>第六章 草苔虫内酯</b> .....	62
第一节 概述 .....	62
第二节 活性成分 .....	62
第三节 提取分离 .....	64
第四节 天然资源和生物合成 .....	65
第五节 人工培养和海水养殖 .....	67
第六节 生物活性 .....	69
一、分子水平作用 .....	70
二、细胞水平作用 .....	72
第七节 临床前研究和临床试验的结果 .....	73
第八节 研究进展 .....	74
一、化学合成 .....	74
二、类似物的研究 .....	75
<b>第七章 海绵活性成分</b> .....	81
第一节 炔类化合物 .....	81
第二节 甾体类化合物 .....	82
第三节 生物碱类化合物 .....	83
第四节 萜类化合物 .....	84
一、三萜类 .....	84
二、C <sub>25</sub> 萜类 .....	85
三、二萜类 .....	85
四、倍半萜类 .....	85
第五节 肽类化合物 .....	85
第六节 大环内酯类化合物 .....	86
第七节 其他类型的化合物 .....	87
第八节 研究实例 .....	88
棕色扁海绵中具抗癌活性的环肽化合物的提取分离与结构测定 .....	88
<b>第八章 海参皂苷</b> .....	96
第一节 概述 .....	96
一、形态 .....	96
二、种类与分布 .....	96
第二节 化学结构 .....	97
一、结构特点 .....	97
二、结构分类 .....	97
第三节 提取分离方法 .....	99
一、样品处理 .....	99
二、溶剂提取 .....	99
三、色谱分离 .....	99
第四节 结构测定 .....	100



一、化学方法	100
二、光谱方法	102
第五节 生物活性	104
一、抗肿瘤活性	104
二、抗真菌活性	104
三、溶血活性	104
四、抗病毒活性	104
第六节 研究实例	104
一、方柱五角瓜参抑制血管生成化学成分研究	104
二、二色桌片参抗肿瘤活性成分研究	109
第九章 海星皂苷	119
第一节 海星甾体皂苷的化学研究	119
一、多羟基甾醇及其糖苷	119
二、环式甾体皂苷	120
三、海星皂苷	121
第二节 海星皂苷的生理和药理活性	127
第三节 海星皂苷的提取分离	127
第四节 海星皂苷的结构鉴定	128
第五节 研究实例	129
面包海星化学成分的研究	129
第十章 海洋多糖	142
第一节 多糖的结构研究	142
一、多糖的结构	142
二、多糖结构的测定	144
第二节 多糖的提取纯化	149
一、提取	150
二、分级	150
三、纯化	151
四、纯度检查	151
第三节 海洋生物多糖	151
一、海藻多糖	152
二、海洋动物多糖	158
第四节 多糖的生物活性和构效关系	162
一、多糖的生物活性	162
二、多糖的构效关系	163
第五节 研究实例	165
钝顶螺旋藻糖缀合物 SPPA-1 的糖链化学结构研究	165
第十一章 海洋肽类活性物质	172
第一节 环肽	172

一、海鞘	172
二、海兔	173
三、海绵	174
四、微藻	176
五、其他海洋生物	177
第二节 肽类毒素	177
一、海葵毒素	178
二、芋螺毒素	179
三、海蛇毒素	184
四、水母毒素	184
五、章鱼毒素	185
六、海胆毒素	185
第三节 其他直链肽类	185
一、海藻凝集素	185
二、藻胆蛋白	186
三、鲎试剂、鲎素及其类似物	186
四、麝香蜥素	187
五、鲨鱼软骨血管形成抑制因子	187
六、降钙素	188
七、其他抗肿瘤直链肽和蛋白质	189
八、海洋生物酶	189
九、来源于蛋白质酶解的活性肽	190
十、抗冻蛋白	190
第四节 糖蛋白	190
一、结构特征	190
二、结构分析	191
三、海洋来源糖蛋白的研究	192
第五节 多肽的分离和分析	193
一、分离方法	193
二、分析方法	194
第十二章 海洋微生物及其代谢产物	198
第一节 海洋微生物的来源、分布和分类	199
第二节 海洋微生物代谢产物的化学特征、分离培养和活性筛选	200
一、海洋微生物产物的化学特征	200
二、分离培养	201
三、活性筛选方法	201
四、提取分离方法	202
第三节 海洋微生物的活性代谢产物	202
一、抗肿瘤活性物质	205

二、抗菌活性物质	207
三、抗病毒活性物质	209
四、抗真菌活性物质	210
五、抗炎性活性物质	211
六、其他生物活性物质	212
第四节 研究实例	212
alteramide A 的分离与鉴定	212
第五节 海洋微生物活性物质的研究前景	213
<b>第十三章 海洋生物资源</b>	<b>215</b>
第一节 海洋生物的分类	215
一、动物学分类	215
二、生态学分类	219
第二节 海洋生物多样性与化学多样性	220
一、海洋生物多样性	220
二、化学多样性	227
第三节 中国海洋药用资源简介	231
一、海洋药用资源的主要特点	232
二、海洋药用资源的发展方向与途径	232
<b>第十四章 海洋生物样品的采集和活性筛选</b>	<b>235</b>
第一节 海洋生物样品的采集与保存	235
一、采集方法	235
二、具体要求	236
三、处置和保存	238
第二节 海洋生物样品的活性筛选	239
一、概述	239
二、样品处理和活性筛选流程	240
三、筛选方法	242
四、海洋生物活性成分的高通量筛选	248

# 第一章 绪 论

海洋是一个巨大的天然产物宝库,在这浩瀚而幽深、占地球表面积 71% 的神秘世界里,生活着近 40 万种生物,约占地球生物物种的 80%。生长在海洋这一特殊环境(高盐、高压、缺氧、缺少光照等)中的海洋生物,在其生长和代谢过程中,产生并积累了大量具有特殊化学结构并具特殊生理活性和功能的物质,是开发新型海洋药物和功能食品的重要资源。目前开发利用海洋生物资源已成为世界各国竞相研究的一个重要领域和发展方向。研究开发海洋天然产物(海洋药物、功能食品、生物材料等)对充分利用我国丰富的海洋资源,提高科学技术水平、发展国民经济都具有重要的战略意义。

世界上海洋药物的研究起始于 20 世纪 50 年代末 60 年代初。美国是最早开展海洋生物活性物质研究的国家。随后各国学者相继开展了海洋生物抗肿瘤、抗病毒、抗真菌、抗心脑血管病、抗艾滋病等活性成分的研究。在过去的几十年间,大约 6 000 多种海洋天然产物被发现,其中有重要生物活性并已申请专利的新化合物有 200 多种。在已发现的这些化合物中,不仅包括了陆地生物中已存在的各种化学结构类型,并且还存在着很多特殊独有的新颖化学结构类型。尤其重要的是,从海洋生物中发现了一系列高效低毒的抗肿瘤化合物,其中有些已进入临床前或临床实验阶段。

当前世界上海洋天然产物的开发研究正方兴未艾,走在这一领域前列的是美国、日本及欧共体成员国,这些科技发达国家投入可观的科研经费,对海洋药物进行开发和研究。

在美国,国家研究委员会(National Research Council)和国立癌症研究所(National Cancer Institute)每年用于海洋药物开发研究的经费各为 5 000 多万美元;近年来,美国国立卫生研究所的海洋药物研究资金已增加到全部研究资金的 11% 以上,与合成药、植物药基本持平。

在日本,日本海洋生物技术研究院(Japan Marine Biotechnology Institute)及日本海洋科学和技术中心(Japan Marine Science and Technology Center)每年用于海洋药物开发研究的经费约为 1 亿多美元。

欧共体:海洋科学和技术(Marine Sciences and Technology 简称 MSAT)计划每年用于海洋药物开发研究的经费约为 1 亿多美元。

有关资料显示,我国目前已有 5 种海洋药物获国家批准上市:藻酸双酯钠、甘糖酯、河豚毒素、多烯康、烟酸甘露醇等;另有 10 种获健字号的海洋保健品。就抗肿瘤海洋药物来说,我国正在开发的有 6-硫酸软骨素,海洋宝胶囊,脱溴海兔毒素,海鞘素 A、B、C,扭曲肉芝酯,刺参多糖钾注射液和膜海鞘素等药物,但其长期疗效还有待于进一步观察评价。此外,在其他方面我国尚有多个国家一类新药进入临床研究,如新型抗艾滋病海洋药物“911”、抗心脑血管疾病药物“D-聚甘酯”和“916”等;国家二类新药治疗肾衰药物“肾海康”等。

海洋药物的研究和开发已向产业化发展,世界海洋生物总产值 1969 年为 130 亿美元,1982 年为 3 400 亿美元,1992 年为 6 700 亿美元,1995 年为 8 000 亿美元,2000 年约达

1.5 万亿美元。

表 1-1 国外正在临床研究的海洋药物

海洋生物来源	化 合 物	作 用	临床阶段
<i>Agelas mauritianus</i> (海绵)	KRN 7000	抗癌	I
<i>Petrosia contignata</i> (海绵)	IPL-567	抗炎	I
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	methopterosin	抗炎/创伤	I
<i>Amphiponus lactifloreus</i>	GTS-21	老年痴呆症/精神分裂症	I
<i>Dolabella auricularia</i> (海兔)	dolastatin 10	抗癌	II
<i>Dolabella auricularia</i> (海兔)	LU 103793	抗癌	II
<i>Conus magnus</i> (芋螺)	ziconotide	镇痛	III
<i>Bugula neritina</i> (草苔虫)	bryostatin I	抗癌	II
<i>Trididemnum solidum</i> (膜海鞘)	didemnin B	抗癌	II
<i>Aplidium albicans</i> (地中海海鞘)	aplidine	抗癌	I/II
<i>Ecteinascidia turbinata</i> (加勒比海鞘)	ecteinascidin 743	抗癌	II/III
<i>Squalus acanthias</i> (白斑角鲨)	squalamine lactate	抗癌	II

## 第一节 海洋抗癌药物

海洋抗癌药物研究在海洋药物研究中一直起着主导作用,科学家预言,最有前途的抗癌药物将来自海洋。现已发现海洋生物提取物中至少有 10% 具有抗肿瘤活性。美国每年有 1 500 个海洋产物被分离出来,1% 具抗肿瘤活性。目前至少已有 10 个以上海洋抗癌药物进入临床或临床前研究阶段。这些药物是:从南非海洋蠕虫 *Cephalodiscus gilchristi* 中提取的 cephalostatins,从太平洋黄海绵 *Lissodendroxy* sp. 中分离到的 halichondrin 和 halistatins,从马尔代夫海域生长的海绵中分离到的 spongistatins,从海兔 *Dolabella auricularia* 分离到的 dolastatin,从总合草苔虫 *Bugula neritina* 中分离到的 bryostatins,从红藻 *Portieria homerhanni* 分离到的 halomon,以及从海鞘中分离到的脱氢 didemnin B 和 ecteinascidin 743 也已进入 II 期临床试验。最近报道,日本学者从海洋 *Aplysia* sp. 的提取物中发现了一种新的 aplyronine A 抗癌活性物质,体内试验中,对 P 388 白血病细胞在剂量为 0.08 ng/kg 时 T/C 为 545%,对肺癌细胞在剂量为 0.08 ng/kg 时 T/C 为 544%,显示出惊人的延长生命的效果,现已完成全合成,是极具临床应用前景的化合物。又据报道,从海绵 *Lallyspongia truncateteleta* sp. 中分离到一种多聚物,命名为 callystatin A,对 KB 细胞显示出极强的活性,IC<sub>50</sub> 为 0.01 ng/kg。从鲨鱼软骨中提取的软骨血管抑制因子(CDI),体内试验显示可明显抑制 S 180 肉瘤的生长。国内外均有鲨鱼软骨制剂用于临床,据有关报道发现对多种恶性肿瘤有一定的治疗作用。

研究趋势:扩大海洋生物的活性筛选,继续寻找高效的抗癌化合物,直接用于临床或作为先导物进行结构改造;开发新的高效低毒的抗癌成分;全合成或人工养殖以及应用生物技术扩大药源。

## 第二节 海洋心脑血管药物

1. 高度不饱和脂肪酸 如二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),两者具有抑制血栓形成和扩张血管的作用,可有效地预防和治疗冠心病。现已有多种制剂用于临床。

2. 海洋生物毒素 有50多种。从岗比毒甲藻 *Gambierdiscus toxicus* 中分离的西加毒素(CTX)具有强心作用。来自麝香蛸 *Eledonemoschats* 唾液腺的麝香蛸毒素是迄今所知最强的降压物质,其效应比硝酸甘油强数千倍。另外,蓝斑环蛸毒素、石房蛤毒素也有较强的降压作用,海兔毒素不仅有强心作用而且有很强的降压作用,河豚毒素(TTX)的抗心率失常作用目前研究较多。

3. 藻酸酯钠类 具有抗血栓、降血脂等作用,已成功应用于临床。

4. 螺旋藻类 对高血脂和动脉粥样硬化有良好的预防和辅助治疗作用。

研究趋势:进一步寻找具有特殊疗效的活性成分。

## 第三节 海洋抗菌、抗病毒药物

与海洋动植物共附生的微生物是一种丰富的抗菌资源,日本学者发现约27%的海洋微生物具有抗菌活性。头孢类抗生素为最早从海洋中发现的抗菌药物,此外从海洋耐、嗜碱放线菌中发现了一类结构新颖的抗生素,如 $\beta$ -内酰胺类抗生素、丁酰苷菌素等。美国国立癌研所从一种蓝细菌 *Nostoc ellipsosporum* 中分离得到一种HIV-灭活蛋白cyanovirin-N(CY-N),由101个氨基酸组成,已通过大肠杆菌基因工程表达成功。在极低浓度下,就能完全消除多种临床分离和实验的HIV-1株的感染性,可望成为一种新的治疗艾滋病的有效制剂。

研究趋势:扩大筛选对象,发现新的抗菌和抗病毒成分。

## 第四节 海洋功能食品的研究开发

功能食品被誉为21世纪食品,代表了当代食品发展的新潮流。功能食品的生理调节功能是因为它含有各种各样的生理活性物质。海洋生物中含有的生物活性物质,是陆生生物所不可比拟的。如何利用海洋生物中的活性成分进行深加工,制成风味独特和保健功效显著的海洋功能食品,是当前面临的一个重要开发研究领域。

1. 牛磺酸 牡蛎、鲍鱼、章鱼、海蜇、蛤蜊、海胆、鳗鱼等含有丰富的牛磺酸。目前国内已将牛磺酸用于老年保健方面,如抗智力衰退、抗疲劳、抗动脉粥样硬化、抗心律失常以及改善充血性心力衰竭等。国外也有将牛磺酸用于儿童保健食品中。

2. 鱼油不饱和脂肪酸和磷脂 具有明显的降血脂、降血糖和改善心脑血管功能的作用,对肝病和肿瘤亦有一定的辅助治疗作用,可刺激机体增强免疫功能。

3. 壳多糖和壳聚糖 具有增强免疫、抗肿瘤、降胆固醇、止血、抑制癌细胞转移和抑制细菌及真菌的生长,加快伤口愈合等多种作用,适合于开发成各种保健食品和手术缝线及人造皮肤。在药物制剂、食品添加剂、化妆品等方面也有着广泛应用前景。

4. 活性多糖 海洋生物含有丰富的活性多糖,并具有抗癌、提高机体免疫和降血糖等特殊生理活性,如海藻硫酸多糖能防止病毒与靶物质结合,干扰 HIV 病毒吸附和渗入细胞,并可与 HIV 形成无感染力的多糖-病毒复合物而发挥抗 HIV 作用。

5. 维生素 盐泽杜氏藻富含的  $\beta$ -胡萝卜素,具有抗氧化和延缓衰老等功效。鱼类中含有丰富的维生素 E,它是一种强的抗氧化剂,可清除自由基和增强人体免疫功能。海洋生物中还含有大量的维生素 A 和 D 等多种有价值的维生素。

6. 膳食纤维 海藻酸、卡拉胶、琼胶等具有预防与消化道、心血管和内分泌失调有关的多种疾病的功效。

7. 矿物元素 海洋生物中含有丰富的而且比例适当的矿物质,如碘、锌、硒、铁、钙和铜等。海藻中含有的活性碘,极易被人体吸收。据世界卫生组织估计,全世界有 10 亿人缺碘,中国占 4.25 亿,因此,利用海藻开发碘保健食品前景广阔。海洋生物也是天然钙的丰富资源,以贝壳为原料加工成的 L-乳酸钙是一种可溶性钙,易于被人体吸收,可用于防治骨质疏松症,还可用于预防结肠癌和高血压等疾病。

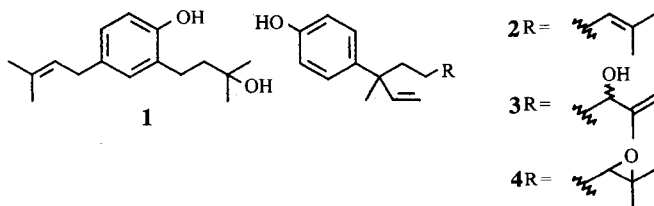
海洋功能食品发展趋势:针对常见病、多发病和疑难病的不同人群,运用多学科的现代高新技术方法,尽可能保留海洋生物的天然特点和营养成分,研究开发高技术含量、高功能、高效益的海洋功能食品新品种。

## 第二章 萜类化合物

在海洋生物中,生物合成的萜类常与醌醇结合形成一类新的天然产物,这是海洋生物代谢的一大特征。这些化合物在文献中被统称作含萜化合物(meroterpenoid)或含异戊二烯结构的芳香族化合物(prenylated aromatic compounds),是由各种无环、单环、双环萜与不同氧化度和取代的芳香基团相结合的产物,许多具有使草食动物拒食的活性。

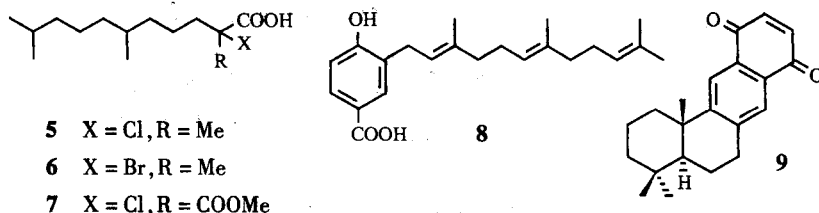
### 第一节 单萜类

毛头藻科(Sporochnaceae)褐藻含有大量半萜、单萜、倍半萜/苯酚化合物。从西澳大利亚的 *Encyothalia cliftonii* 中获得的新化合物 **1** 为双半萜/苯酚<sup>[1]</sup>,而从加勒比海的 *Sporochnus bolleanus* 中发现的 sporochnols A, B, C(**2, 3, 4**) 则为单萜/苯酚结构,其中 **2** 对草食性鱼类有显著拒食活性<sup>[2]</sup>。



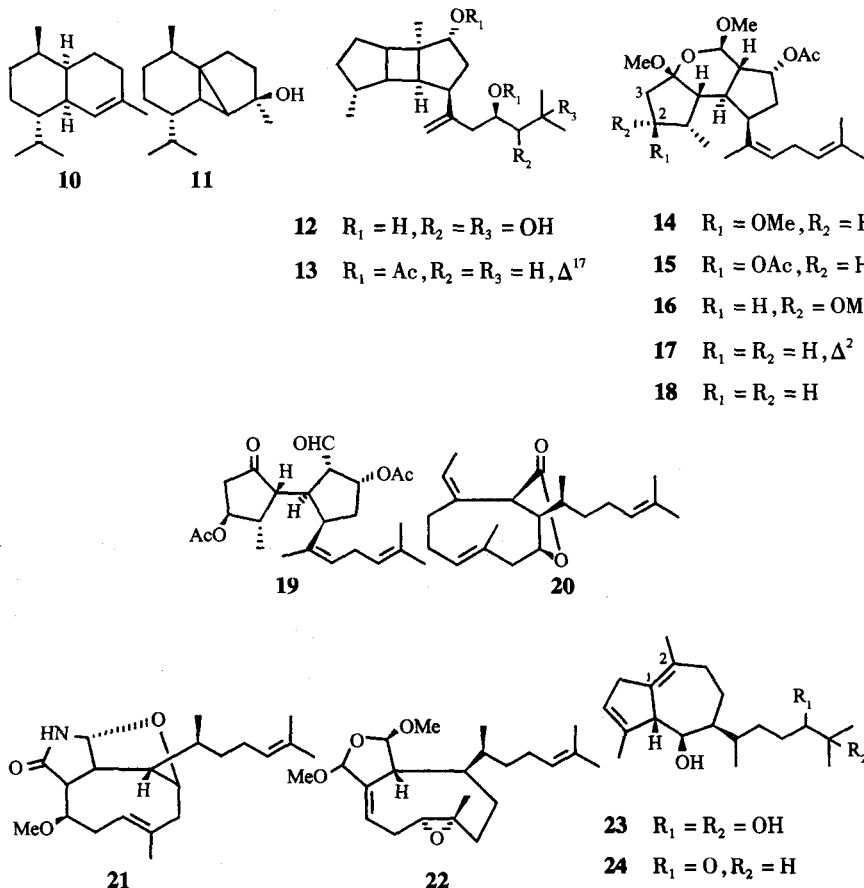
### 第二节 倍半萜和二萜

从海洋生物中分离到的倍半萜类新化合物较少。近年来的报道包括自四迭团扇藻(*Padina tetrastratica*)中得到3个新的卤代失碳倍半萜**5, 6, 7**<sup>[3]</sup>。而自澳大利亚的 *Perithalia caudata* 中分离到1个倍半萜/苯酚化合物4-羟基-3-[[1'-[(2'E, 6'E)-3', 7', 11'-三甲基十二烷-2', 6', 10'-三烯]]-苯甲酸(**8**),由无环倍半萜与对羟基苯甲酸结合,这种类型为首次从自然界发现<sup>[4]</sup>。此外从网地藻科(Dictyotaceae)的波状网翼藻(*Dictyopteris undulata*)中也发现1种使鲍鱼拒食的倍半萜/苯醌 cyclozonarone(**9**)<sup>[5]</sup>。





海洋生物特别是褐藻中的二萜类成分报道众多,网地藻科藻类中存在丰富的二萜,是近年来的研究热点之一。微点雀尾藻(*Taonia atomaria*)中发现了2个新的二萜4-cadinene和4-*epi*-cubebol(**10**,**11**)<sup>[6]</sup>。从边缘列子藻(*Stoechospermum marginatum*)中则得到2个spatane型二萜17,18-epoxy,5(*R*),16-dihydroxyspata-13(14)-ene(**12**)和5(*R*),16(*S*)-diacetoxy spata-13,17-diene(**13**)<sup>[7,8]</sup>。厚缘藻*Dilophus okamurai*中获得的二萜secospatacetal A,B,C,D,E和dilkamural(**14**~**19**)均为开环spatane型,其中dilkamural对G<sup>+</sup>细菌有抑制作用<sup>[9,10]</sup>。自同属的舌形厚缘藻(*D. ligulatus*)中则得到了xenicane型二萜dilopholide(**20**)<sup>[11]</sup>。Xenicane型二萜是褐藻代谢物的特征,不少具有抗肿瘤活性,dilopholide对P388、KB、人肺癌细胞NSCLC-N6及多药耐药性P388/DOX等肿瘤细胞株均显示显著细胞毒性。近年报道的本类型二萜还有网地藻属(*Dictyota*)2种褐藻中发现的joalin(-)(**21**)和dictyoepoxide(**22**),joalin(-)为自然界中首个含氮的xenicane型二萜,而具环氧结构的dictyoepoxide则是一种强效的抗利尿激素V<sub>1</sub>受体拮抗剂,引人注目<sup>[12,13]</sup>。自网地藻(*D. dichotoma*)中尚发现2个新的二萜acutilol A和B(**23**,**24**),为氢化萹型二萜,均具有少见的 $\Delta^1$ 双键,且对草食鱼类和海胆显示拒食活性<sup>[14]</sup>。



从囊链藻科二歧双叉藻(*Bifurcaria bifurcata*)中得到一系列直链二萜。如从采于法国沿海的品种则发现了具 $\beta, \gamma$ -氧桥- $\gamma$ -丁内酯结构的直链二萜化合物bifurcatin(**25**)<sup>[15]</sup>。