



DOI:10.14188/j.ajsh.20260007

海洋活性物质的抗肿瘤作用机制与临床转化进展

刘鑫[†], 黄宇轩[†], 王琳菲, 侯可锐

(武汉大学药学院 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室, 湖北 武汉 430072)

摘要: 海洋活性物质因具有结构新颖、化学骨架多样及生物活性显著等特点, 已成为抗肿瘤药物研究的重要资源。肿瘤的发生发展涉及细胞异常增殖、程序性死亡失衡、耐药形成、侵袭转移及肿瘤微环境重塑等多个关键过程。本文围绕海洋活性物质在肿瘤治疗中的研究进展, 重点阐述其在诱导肿瘤细胞凋亡、铁死亡和自噬, 逆转肿瘤耐药, 抑制侵袭与转移, 以及调控肿瘤微环境等方面的作用及机制, 并对其联合治疗和临床转化前景进行分析。现有研究表明, 该类活性物质可通过多靶点、多途径干预肿瘤进程, 在提高治疗敏感性、增强抗肿瘤效应和改善预后方面具有较大潜力。未来仍需加强其作用机制、药效评价、安全性及临床应用研究, 以推动海洋活性物质在肿瘤防治中的开发与应用。

关键词: 海洋活性物质; 抗肿瘤; 耐药性; 肿瘤微环境; 侵袭与转移

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2026)02-0107-09

Antitumor mechanisms and advances in clinical translation of marine bioactive substances

LIU Xin[†], HUANG Yuxuan[†], WANG Linfei, HOU Kerui

(Key Laboratory of Combinatorial Biosynthesis and Drug Discovery, Ministry of Education, School of Pharmacy, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China)

Abstract: Marine bioactive substances, characterized by novel structures, diverse chemical scaffolds, and significant biological activities, have become an important resource in anticancer drug research. Tumor initiation and progression involve multiple key processes, including abnormal cell proliferation, dysregulation of programmed cell death, development of drug resistance, invasion and metastasis, and remodeling of the tumor microenvironment. This article reviews the research progress of marine bioactive substances in cancer therapy, with a focus on their roles and underlying mechanisms in inducing tumor cell apoptosis, ferroptosis, and autophagy, reversing tumor drug resistance, inhibiting invasion and metastasis, and regulating the tumor microenvironment. Their potential in combination therapy and clinical translation is also discussed. Current studies indicate that these bioactive substances can interfere with tumor progression through multiple targets and pathways, showing considerable potential in improving therapeutic sensitivity, enhancing antitumor efficacy, and improving prognosis. Future research should further strengthen investigations into their mechanisms of action, pharmacodynamic evaluation, safety, and clinical application, so as to promote the development and application of marine bioactive substances in cancer prevention and treatment.

Key words: marine bioactive substances; antitumor; drug resistance; tumor microenvironment; invasion and metas-

收稿日期: 2026-03-25 修回日期: 2026-04-02 接受日期: 2026-04-15

作者简介: 刘鑫(1976-), 女, 教授, 研究方向为细胞药理, E-mail: lx@whu.edu.cn; 黄宇轩, 硕士生, E-mail: 1269158334@qq.com; [†] 为共同第一作者, 对本文有相同的贡献

基金项目: 国家自然科学基金项目(82151217; 81201088; 81472550)

引用格式: 刘鑫, 黄宇轩, 王琳菲, 等. 海洋活性物质的抗肿瘤作用机制与临床转化进展[J]. 生物资源, 2026, 48(2): 107-115.

Liu X, Huang Y X, Wang L F, et al. Antitumor mechanisms and advances in clinical translation of marine bioactive substances [J]. Biotic Resources, 2026, 48(2): 107-115.

tasis

0 引言

恶性肿瘤已成为全球公共卫生的重要威胁。根据世界卫生组织下属国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计,2022年全球新发癌症病例约2 000万例,死亡病例近970万例;预计至2050年,新发病例将突破3 500万^[1-2]。尽管手术、放疗、化疗以及靶向和免疫治疗等综合治疗策略已在一定程度上改善患者预后,但肿瘤治疗仍普遍面临毒副作用、耐药、侵袭转移及免疫抑制微环境等多重挑战^[3]。因此,开发低毒、能够干预肿瘤进展关键节点的新型抗肿瘤药物具有重要意义。

自20世纪60年代全球首个海洋来源抗肿瘤药物阿糖胞苷(cytarabine)获FDA批准上市以来,海洋活性物质凭借独特的化学骨架、多样的生物学活性及多靶点调控潜力,逐渐成为抗肿瘤药物研发的重要先导来源,并推动了部分代表性分子由天然活性成分向临床药物的转化^[4-5]。然而,现有研究多聚焦于来源分类、结构类型或单一机制,虽有助于展示海洋天然产物的化学多样性,但不利于药物作用机理探索及临床转化^[6-7]。本文从肿瘤治疗失败相关的表型出发,系统梳理海洋活性物质在肿瘤进展中的4类主要干预方向:(1)诱导肿瘤细胞死亡,克服死亡逃逸;(2)干预肿瘤适应性耐药,延缓复发并改善治疗应答;(3)阻断肿瘤侵袭与转移,抑制致死性进展;(4)重塑肿瘤免疫微环境,提高抗肿瘤免疫反应及联合治疗潜力。“海洋活性物质”一般包括来源于海洋生物的天然活性化合物,以及基于其先导结构开发的代表性衍生物或临床转化分子。本文旨在通过阐述其关键作用机制、共性调控规律及转化应用路径,为海洋活性物质的基础研究、药物开发及临床转化评价提供参考。

1 海洋活性物质调控肿瘤细胞死亡

肿瘤细胞的死亡逃逸及其伴随的耐药演化,是晚期肿瘤治疗失败、复发以及不良预后重要的生物学基础之一^[8]。围绕这一关键表型,部分海洋活性物质可通过重激活经典凋亡通路、诱导铁死亡、调控自噬依赖性死亡及利用合成致死脆弱性等方式调控肿瘤细胞死亡网络(见图1),提示其在复发难治性肿瘤干预中具有一定潜力^[6,9]。

1.1 逆转凋亡逃逸并重激活经典凋亡通路

凋亡程序的启动与执行依赖于线粒体通路调

控、Caspase级联传导以及p53等关键分子的功能;而晚期肿瘤中p53通路突变、Bcl-2抗凋亡蛋白高表达以及Caspase级联阻滞,可显著削弱肿瘤细胞对传统促凋亡治疗的敏感性^[10-11]。例如,海绵来源的Aplysinamisine I在携带TP53突变(C273Y)的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,)3D球体模型中可激活Caspase-3/7级联反应并诱导线粒体依赖性凋亡,即使3D微环境中伴随Bcl-2蛋白表达水平升高,该分子仍表现出促凋亡活性^[9];海鞘来源的普利肽定(plitidepsin)可结合非激酶靶点翻译延伸因子eEF1A2,诱导肿瘤细胞早期氧化应激,其促凋亡作用可不依赖p53经典通路,从而为p53异常背景下的耐药肿瘤提供可能。上述机制及其抗肿瘤活性已在T细胞淋巴瘤研究中得到验证^[12]。此外,针对Bcl-2这一关键抗凋亡蛋白,岩藻黄质(fucoxanthin)可通过抑制AKT活性下调Bcl-2蛋白水平,从而影响抗凋亡与促凋亡蛋白之间的平衡,见图1(a)。研究还表明,该分子可干扰GLUT1介导的葡萄糖摄取及下游糖酵解相关酶HK2、LDHA的活性,通过代谢——凋亡通路(metabolism-apoptosis crosstalk)发挥抗肿瘤作用^[13]。总体而言,部分海洋活性物质可通过调节p53通路、影响Bcl-2介导的抗凋亡屏障及干扰肿瘤细胞代谢等方式,增强肿瘤细胞对凋亡程序的响应。

1.2 在铁死亡通路中破坏抗氧化防御系统

铁死亡是一种铁依赖性的调节性细胞死亡形式,其核心特征为脂质过氧化物的致死性累积,并受膜脂稳态及GPX4-GSH抗氧化系统调控^[14]。处于间质状态的耐药肿瘤细胞为维持高侵袭性相关的膜脂特征,往往更加依赖GPX4对脂质过氧化物的清除作用,因此呈现出特征性的代谢脆弱性,这也为相关干预提供了切入点^[15]。现有铁死亡诱导策略主要依赖直接抑制GPX4活性,但其效应可能受到代偿通路激活的影响。部分海洋活性物质可通过影响脂质过氧化底物供给及干预抗氧化防御系统,共同促进肿瘤细胞发生铁死亡。一方面,海洋来源的n-3多不饱和脂肪酸(PUFAs)可整合进入肿瘤细胞膜磷脂,并提高膜中易氧化的磷脂酰乙醇胺(PE-PUFAs)比例,从而增加脂质过氧化相关底物^[15];另一方面,海绵来源的活性分子异海松酮(heteronemin)和普洛卡布林(plocabulin)可分别通过诱导GPX4蛋白降解、竞争性结合ACSL4并干预相关脂质代谢过程,削弱肿瘤细胞对脂质过氧化损伤的防

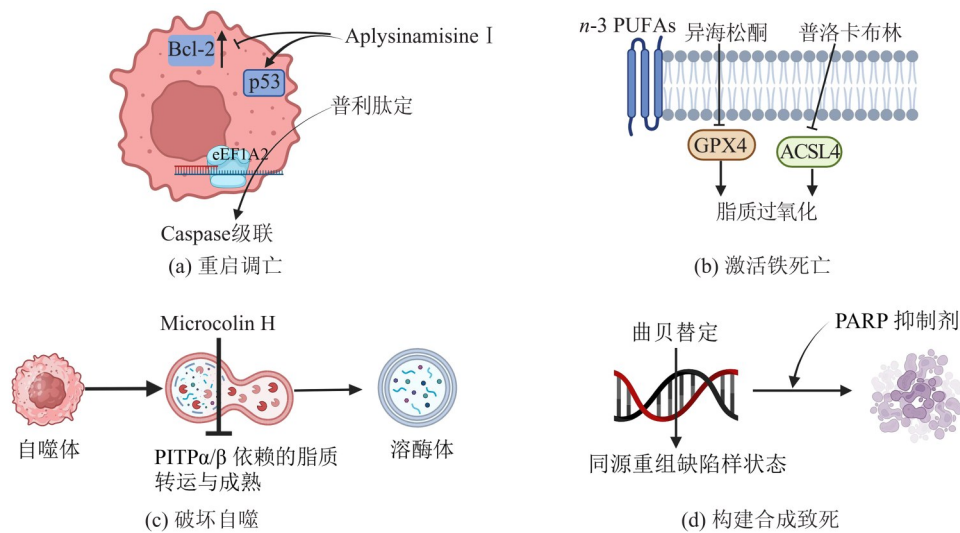


图 1 海洋活性物质调控肿瘤细胞死亡的主要机制

Figure 1 Main mechanisms by which marine-derived bioactive substances regulate tumor cell death

(a): Aplysinamisine I、普利肽定(plitidepsin)等海洋活性物质可绕过 p53/Bcl-2 介导的凋亡逃逸,激活 Caspase 级联反应,重启经典凋亡程序;(b): n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 PUFAs)、异海松酮(heteronemin)和普洛卡布林(plocabulin)可通过膜脂重塑和降低抗氧化,调控 GPX4/ACSL4 相关通路,促进脂质过氧化物积累并诱导铁死亡;(c): Microcolin H 通过非 mTOR 依赖方式干扰 PITPα/β 依赖的脂质转运与自噬体成熟过程,破坏自噬稳态,从而诱导自噬依赖性细胞死亡;(d): 曲贝替定(Trabectedin)可诱导肿瘤细胞形成同源重组缺陷状态,并与 PARP 抑制剂共同产生合成致死效应。

(a): marine-derived bioactive substances such as aplysinamisine I and plitidepsin may reactivate the classical apoptotic program by bypassing p53/Bcl-2-mediated apoptotic escape and activating the caspase cascade; (b): n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), heteronemin, and plocabulin may induce ferroptosis by promoting membrane lipid remodeling, weakening antioxidant defenses, regulating GPX4/ACSL4-associated pathways, and triggering the accumulation of lipid peroxides; (c): microcolin H disrupts PITPα/β-dependent lipid transfer and autophagosome maturation in an mTOR-independent manner, thereby impairing autophagic flux and inducing autophagy-dependent cell death; (d): trabectedin may induce an HRD-like state in tumor cells and, in combination with PARP inhibitors, promote a synthetic lethal effect.

御能力^[14-15]。因此,海洋活性物质诱发的铁死亡对间质态、耐药性以及高侵袭性肿瘤细胞的治疗研究提供新的思路,见图 1(b)。

1.3 在自噬途径中诱导自噬稳态失衡与干预细胞器运输

自噬在肿瘤中具有双重调控作用:适度自噬可作为肿瘤细胞应对应激的存活机制,而当自噬过度激活或自噬体——溶酶体融合受阻时,则可能导致细胞器损伤累积,最终诱导自噬依赖性细胞死亡^[6,16]。现有自噬调节剂多作用于 mTOR 相关通路,但其效果可能受到肿瘤细胞代偿性自噬激活的影响。在这一方面,部分海洋天然产物显示出不同于 mTOR 通路调控剂的干预特点。例如,海绵来源的 Microcolin H 可作用于磷脂酰肌醇转移蛋白(PITPα/β),干扰自噬体膜脂质转运及自噬体成熟过程,从而影响肿瘤细胞的保护性自噬稳态,促进自噬依赖性细胞死亡^[17],见图 1(c)。

1.4 利用合成致死方式治疗肿瘤

肿瘤细胞常伴随特定基因缺陷及功能代偿,从

而形成细胞耐药。与传统细胞毒性治疗主要依赖广泛杀伤效应不同,合成致死(synthetic lethality)策略通过靶向肿瘤细胞相关的基因缺陷或功能依赖关系,有望增强对肿瘤细胞的选择性作用,并在一定程度上降低毒副作用,为克服耐药提供新的思路^[11,18]。在临床转化层面,海洋活性物质不仅参与传统联合治疗,还在构建特定合成致死背景方面具有一定应用潜力。例如,海洋来源的曲贝替定(trabectedin)可下调 BRCA1、RAD51 等同源重组修复关键蛋白的表达,在无 BRCA 胚系突变的肿瘤细胞中,通过药理手段诱发的同源重组缺陷(HRD)状态,与 PARP 抑制剂形成合成致死效应,见图 1(d);该联用策略可能伴随 p53-PUMA-BAX 凋亡轴的重新激活,并在特定实验条件下对原发性 PARP 抑制剂耐药肿瘤细胞显示出较强抑制作用^[11]。合成致死策略的适用范围并不局限于 BRCA 突变背景,亦可通过药理诱导的 HRD 状态进一步拓展潜在应用人群。同时,在 BRCA 野生型卵巢癌模型中,曲贝替定联合 PARP 抑制剂可实现 90% 以上的肿瘤生长抑制,并对原发

耐药表型显示出逆转趋势,从而为无BRCA突变的难治性卵巢癌干预提供研究依据^[11]。

总体而言,海洋活性物质对肿瘤细胞死亡的调控并不局限于单一死亡方式,而是可从凋亡通路重激活、铁死亡敏感性增强、自噬稳态干预以及合成致死脆弱性构建等多个层面影响肿瘤细胞的生存结局。与单纯依赖广泛细胞毒作用的传统治疗模式相比,这类干预更强调围绕特定分子缺陷、代谢脆弱性及适应性生存机制展开调控,因此在耐药、复发及高侵袭性肿瘤细胞的干预中显示出一定潜力^[6,8-11]。

2 海洋活性物质抑制肿瘤细胞耐药

传统观点多将肿瘤耐药归因于稳定的遗传改变,但近年来研究表明,除由基因突变等驱动的遗传性耐药外,不依赖固定遗传改变的非遗传性耐药也是治疗失败的重要原因。其中,药物耐受存活细胞(drug-tolerant persisters, DTPs)是可塑性相关耐药的典型细胞亚群,通常表现为可逆的低增殖和慢循环状态,并伴随表观遗传重塑、代谢适应及抗氧化依赖增强等特征^[19-20]。在化疗暴露早期,癌细胞可出现以自噬激活和DNA损伤修复增强为特征的药物诱导的耐受状态;若药物暴露持续,则可进一步演变为持续耐受状态。这表明,“耐受——持续”并非单一终点,而是一个由早期应激适应逐步向持续存活状态演化的动态过程^[20]。因此,在评价海洋活性物质对状态可塑性相关耐药的干预潜力时,除传统的IC₅₀等效价指标外,还可结合最大抑制效应(E_{max})、残留存活比例以及其对耐受状态维持机制的影响进行综合判断^[21]。

2.1 启动表观遗传与染色质重塑

DTPs的形成与维持很大程度上依赖于细胞状态可塑性,其中,EMT相关转录程序常与慢循环、干性增强及化疗耐受等特征并存^[22-23]。因此,围绕EMT相关状态的表观遗传与染色质重塑,可能成为干预耐药细胞再敏化过程的重要切入点。在三阴性乳腺癌中,海绵天然产物衍生物艾立布林(eribulin)除作为微管抑制剂发挥作用外,还被报道可诱导ZEB1-SWI/SNF相关染色质重塑,从而促使耐药相关细胞由间质样状态向相对敏感的上皮样状态转变,并增强后续对顺铂、紫杉醇等化疗药物的应答^[24]。这提示艾立布林除直接发挥细胞毒效应外,还可能通过重塑细胞状态影响耐药相关细胞的后续治疗敏感性^[24-25]。

2.2 破坏DTPs的代谢稳态

除表观遗传和细胞状态重塑外,部分海洋活性

物质还可以通过DTPs的代谢脆弱性,削弱其在药物压力下的存活优势^[26]。在此基础上,部分海洋活性物质可以通过影响DTPs对氧化应激和代谢波动的适应能力,干预其耐药存活状态^[26]。褐藻来源的岩藻聚糖(fucosan)在乳腺癌4T1球体模型中与化疗药物联用可增强抗肿瘤效应,并伴随氧化还原动态的改变^[27]。考虑到DTPs对氧化还原稳态维持具有较强依赖性,这类作用模式提示岩藻聚糖可能通过干预氧化还原稳态而影响耐受细胞的存活状态,从而为后续非经典细胞死亡相关过程的发生提供一定的生化基础^[26-28]。

2.3 抑制耐受细胞增殖

在状态可塑性相关耐药中,持续耐受状态被认为是耐受细胞维持短期存活的重要表现形式^[19-20,28]。例如,Monanchocidin A在顺铂敏感及耐药生殖肿瘤细胞中均有细胞毒效应,与自噬及溶酶体损伤有关^[29]。另外,3-甲基腺嘌呤可抑制其细胞毒性和蛋白降解过程,也与自噬途径相关^[29]。Psammaplin A在阿霉素耐药MCF-7/ADR乳腺癌细胞及体内移植瘤模型中均表现出抑瘤作用,机制上与SIRT1/p53/DRAM轴介导的自噬相关^[30]。上述研究表明,海洋来源分子可通过调控自噬及应激存活程序干预耐药相关细胞状态^[29-30]。

总的来说,海洋活性物质对耐药的干预主要涉及表观遗传、染色质重塑、氧化还原稳态,以及持续耐受状态与应激适应程序调控等^[24, 26, 29-30]。艾立布林在EMT相关状态重塑及后续治疗敏感性改善方面的证据相对直接^[24-25],而岩藻聚糖、Monanchocidin A和Psammaplin A等海洋来源物质的可从代谢适应干预耐药细胞状态^[27, 29-30]。海洋活性物质在状态可塑性相关耐药中的应用仍以临床前研究为主,未来仍需结合更标准化的DTPs模型及更直接的耐受细胞指标^[19-20, 26, 28]。

3 海洋活性物质对肿瘤侵袭与转移的影响

肿瘤侵袭和转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因之一^[23]。现有研究表明,部分海洋活性物质可从多个层面干预转移相关过程,抑制肿瘤细胞侵袭与转移(图2)^[4, 31]。

3.1 抑制MAPK-MMP通路

肿瘤侵袭依赖于肿瘤细胞突破基底膜及周围致密间质的物理屏障,而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在这一过程中发挥重要作用。MMPs既可通过酶解胶原等基质成分直接削弱组织屏障,也可裂解细胞外基质(extracellular ma-

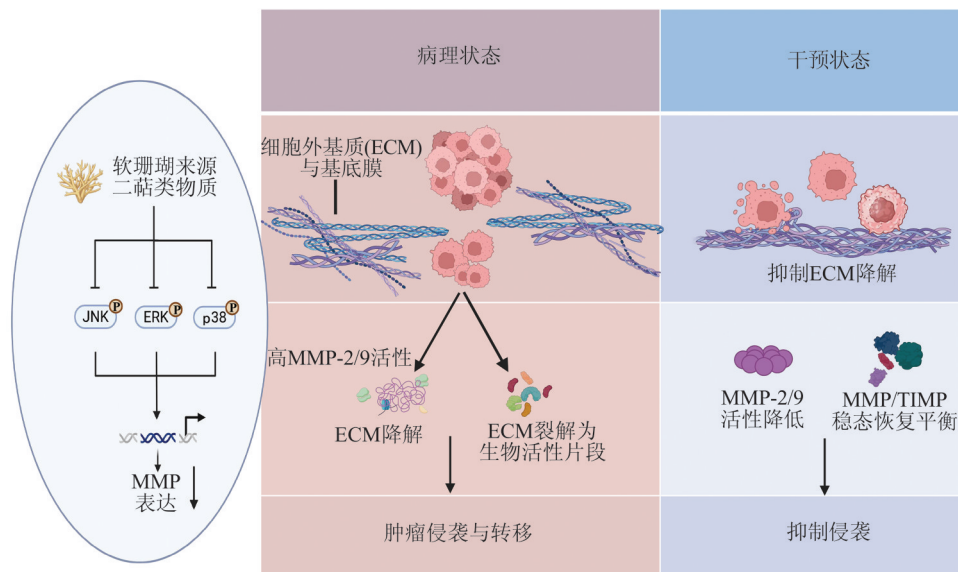


图2 海洋来源活性物质阻断肿瘤侵袭与转移级联过程的主要机制

Figure 2 Main mechanisms by which marine-derived bioactive substances block the cascade of tumor invasion and metastasis

左:在病理状态下,肿瘤细胞通过高活性的基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)降解细胞外基质(ECM)和基底膜,并裂解ECM释放生物活性片段,从而促进肿瘤微环境重塑,最终推动肿瘤细胞侵袭与远处转移;右:在干预状态下,软珊瑚来源二萜类活性物质通过抑制p38、ERK和JNK信号通路活化,下调MMP-2/9的表达并恢复MMP/TIMP稳态,从而减弱ECM降解和基质突破过程,最终抑制肿瘤细胞侵袭与转移。

Left: Under the pathological state, highly active matrix metalloproteinases-2/9 (MMP-2/9) degrade the extracellular matrix (ECM) and basement membrane, while ECM cleavage also releases bioactive fragments that contribute to tumor microenvironment remodeling, thereby promoting tumor invasion and distant metastasis. Right: Under the interventional state, a soft coral-derived diterpenoid suppresses the activation of p38, ERK, and JNK signaling, downregulates MMP-2/9 expression, and restores MMP/TIMP homeostasis, thereby reducing ECM degradation and matrix breakdown and ultimately inhibiting tumor invasion and metastasis.

trix,)并释放具有生物活性的基质片段,从而进一步参与肿瘤微环境重塑(图2左)^[32]。例如,特定软珊瑚(*Sinularia sandensis*)来源的二萜类活性组分可在口腔癌细胞模型中可抑制细胞侵袭与迁移。该成分作用后,细胞内p38、ERK和JNK的磷酸化水平下降,同时MMP-2/MMP-9的表达下调,内源性抑制因子TIMP-1和TIMP-2上调^[33](图2右)。

3.2 破坏细胞骨架

肿瘤细胞迁移依赖于其与ECM的黏附连接以及由细胞骨架张力驱动的前向运动。因此,干预细胞-基质力学连接过程被认为是抑制肿瘤迁移的重要策略^[31, 34]。在肿瘤进展过程中,胶原蛋白的交联增强与纤维线性化排列可形成促肿瘤定向迁移的基质轨道;肿瘤细胞需通过整合素受体感知基质硬度,并招募FAK/Src蛋白形成黏附斑,从而为细胞迁移提供锚定基础^[34]。现有研究提示,部分海洋活性物质可通过影响FAK的磷酸化以及相关黏附信号,破坏肿瘤细胞与基质轨道之间的稳定连接,从而影响其定向迁移能力^[31]。

除黏附形成外,肿瘤细胞迁移还依赖肌动蛋白-肌球蛋白(actomyosin)提供牵引力,该过程主要受Rho GTPase家族,尤其是RhoA调控;同时,细胞核作为细胞内刚度最高的细胞器之一,其形变能力也是细胞穿越致密基质时的重要限制因素^[35]。基于此,海洋活性物质还可通过干预细胞骨架重排和机械张力生成来抑制迁移。例如,特定软珊瑚来源的二萜类活性组分通过抑制RhoA、Rac、FAK等迁移相关调控蛋白,减弱肌动蛋白骨架重排与细胞收缩运动^[33];另一方面,海参皂苷Frondoside A已被报道可抑制乳腺癌细胞迁移并降低体内肺转移,其作用可能与拮抗前列腺素E受体EP2/EP4及抑制相关ERK1/2信号有关^[35-36]。因此,海洋活性物质除可直接干预细胞——基质黏附和细胞骨架动力学外,也可通过调节迁移相关上游信号通路抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

3.3 调节上皮-间质可塑性

处于部分上皮-间质转化(partial EMT)状态的肿瘤细胞,往往同时保留一定的细胞黏附特征和迁

移能力,因此被认为与肿瘤转移潜能、细胞状态可塑性及治疗耐受密切相关^[22]。

部分海洋活性物质可通过抑制 EMT 相关程序或促进上皮样细胞的状态,降低肿瘤细胞的迁移与侵袭能力。岩藻黄质(fucoxanthin)可抑制乳腺癌细胞的循环肿瘤细胞黏附(CTC adhesion)、跨内皮迁移(transendothelial migration)以及 EMT、PI3K/AKT 和 FAK/Paxillin 相关信号,并在体内减少肺微转移灶形成^[37]。此外,在其他肿瘤模型中,岩藻黄质还被报道可作用于 $\beta 1$ integrin,干扰细胞黏附与迁移过程^[38]。这些研究显示,海洋活性物质可通过调节 EMP/partial EMT 相关细胞状态以及黏附-迁移信号网络,从一定程度上影响肿瘤细胞的转移潜能。

总体来看,海洋活性物质对肿瘤侵袭与转移的干预并非局限于单一靶点,而是涉及基质降解、细胞-基质力学连接及上皮-间质可塑性等多个关键环节^[31-38]。未来还需结合临床的转移模型和动态追踪体系,进一步评估海洋活性物质在抑制肿瘤侵袭和转移中的转化价值^[31, 34-35]。

4 海洋活性物质干预免疫抑制性肿瘤微环境

海洋活性物质对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的调控并非单一方向,而是可同时激活抗肿瘤免疫与解除免疫抑制^[6, 39]。在这一过程中,肿瘤微环境的免疫抑制特征往往依赖于髓系细胞的异常极化和功能重编程,包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)以及中性粒细胞等髓系组分^[39-40]。

4.1 重塑免疫抑制微环境

海洋活性物质可通过重塑免疫抑制髓系网络和血管生成过程,在一定程度上削弱肿瘤微环境对肿瘤进展的支持作用^[5, 39-40]。TAMs 的 M2 型极化以及 MDSCs 的局部浸润是维持 TME 免疫抑制的重要机制之一^[39-40]。研究显示,海洋褐藻来源的褐藻寡糖(oligo-fucoidan)与 PARP 抑制剂联用时,可在三阴性乳腺癌模型中下调 TME 中 Arg-1 和 IL-10 的表达水平,并促使 TAMs 由 M2 型向 M1 型表型转换,从而提示其可能通过缓解局部免疫抑制状态,增强对肿瘤复发和转移的控制作用^[18]。

此外,海洋来源硫酸化多糖还被报道具有抗血管生成和抗转移活性,可影响 VEGF 等促血管生成调节因子,并在联合治疗中改善肿瘤微环境的整体状态,参与肿瘤微环境重塑^[5, 18, 39]。

4.2 激活抗肿瘤特异性免疫应答

在缓解免疫抑制微环境的基础上,部分海洋活性物质还可能通过提高肿瘤细胞免疫原性或干预免疫检查点分子的稳定性与表达,进一步影响抗肿瘤免疫反应^[39, 41-42]。例如,微管抑制剂艾立布林已被报道具有诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)的能力,处理后可见 ATP、HMGB1 释放及细胞表面钙网蛋白暴露等典型 ICD 相关标志物变化,通过增强肿瘤细胞免疫原性促进后续抗肿瘤免疫反应^[25, 41]。

另外,海绵来源化合物苯并西普林 C(benzosceptrin C)可通过抑制酰基转移酶 DHHC3 的活性,阻断 PD-L1 的棕榈酰化修饰,促使其由细胞膜转移至胞质并发生溶酶体降解,从而降低肿瘤细胞表面 PD-L1 的稳定性和表达水平。相关研究提示,该分子可能通过缓解肿瘤细胞介导的免疫逃逸,在一定程度上增强 T 细胞相关的抗肿瘤免疫效应^[42]。总体来看,海洋活性物质对免疫抑制性肿瘤微环境的干预主要体现在两个层面:一方面,缓解肿瘤微环境的免疫抑制状态;另一方面,通过提高肿瘤细胞免疫原性或干预免疫检查点相关分子的稳定性与表达,进一步影响抗肿瘤免疫反应^[18, 39-42]。

5 海洋抗肿瘤活性分子的体内药效评价与临床转化应用

建立科学、分层的体内药效评价体系,是海洋来源抗肿瘤活性分子由基础研究走向临床转化的重要前提。针对耐药、免疫调控和转移抑制等不同应用场景,应选择相应的动物模型进行针对性评价^[43]。例如,褐藻寡糖联合 PARP 抑制剂的研究即采用小鼠模型评估其对肿瘤复发、转移及肿瘤微环境相关指标的影响,显示该类免疫完整模型有助于评价海洋活性物质对 TME 重塑和长期获益的综合作用^[18]。在抗转移研究中,海参皂苷 Frondoside A 和岩藻黄质均已在乳腺癌相关模型中显示出抑制转移的体内活性,前者被报道可降低肺转移结节,后者则可通过抑制循环肿瘤细胞黏附和跨内皮迁移减少肺微转移灶形成^[36-37]。

近年来,海洋来源抗肿瘤活性分子的研发理念,正逐步由单纯追求抑制肿瘤生长转向更加重视肿瘤状态调控、长期获益及联合治疗优化的转化框架。在临床应用和转化研究中,给药顺序可能影响 DTPs 的清除效率。以艾立布林为例,已有研究提示其除直接细胞毒作用外,还可通过诱导肿瘤细胞间质——上皮转化和状态重编程,提高肿瘤细胞对

后续传统化疗药物的敏感性^[24-25]。在临床转化层面,海洋活性物质也正在走向平台化开发,例如海兔毒素衍生抗体偶联药物载荷和普利肽定等则体现了海洋来源先导化合物向工程化药物平台和非经典靶点药物拓展的趋势^[7, 12, 44]。

海洋活性物质与现有治疗的协同应用大致可归纳为3类。其一,是通过增强肿瘤细胞免疫原性或解除免疫抑制,提高治疗的敏感性。例如,艾立布林和苯并西普林C分别通过诱导免疫原性细胞死亡相关变化和促进程序性死亡配体1(PD-L1)的溶酶体降解,增强抗肿瘤免疫应答,为提升免疫检查点抑制剂疗效提供潜在依据^[41-42]。其二,拓展治疗适应范围。以曲贝替定为代表的海洋活性物质,可通过诱导同源重组缺陷样脆弱状态,增强PARP抑制剂的作用,为部分BRCA野生型肿瘤提供新的精准治疗思路^[11]。其三,是化疗增敏与辅助治疗优化。已有研究显示,Aplysinamisine I可在三阴性乳腺癌球体模型中与紫杉醇(Taxol)表现出协同作用,而艾立布林则兼具状态调节和后续化疗再敏化潜力^[9, 24-25]。总体来看,海洋活性物质的转化价值,不仅体现在单药活性,更体现在其作为状态调节分子或参与联合治疗时所展现出的应用前景。

6 总结与展望

综上所述,海洋活性物质已展现出较为突出的抗肿瘤潜力。通过对肿瘤进展相关4类关键表型终点的系统梳理可以看出,这类分子的抗肿瘤作用并不局限于直接细胞杀伤,而是可通过诱导合成致死、调节上皮-间质可塑性以及重塑免疫微环境等多种途径,干预肿瘤细胞的生存状态与演化过程。

尽管如此,海洋抗肿瘤药物的临床转化仍面临多重瓶颈^[6]。首先,分子来源和供应的可持续性仍是限制因素,多数海洋活性成分天然含量较低、结构复杂,导致分离制备、全合成及规模化生产均面临较高难度^[4, 6-7]。其次,海洋分子普遍具有多靶点效应,虽然这为其干预肿瘤复杂状态提供了优势,但也增加了作用机制解析、治疗窗界定及潜在毒性评估的难度^[7, 25]。此外,现有临床前评价模型与人体肿瘤长期演化过程中形成的耐药异质性和复杂微环境之间仍存在差距,这在一定程度上限制了部分候选分子的转化效率^[43]。

未来,海洋抗肿瘤药物的研发有望在智能化筛选与工程化开发的推动下进一步加速。一方面,人工智能和深度学习可用于挖掘海洋天然产物及相关生物合成资源中的潜在活性分子,使研发重点逐步由传统细胞毒筛选转向针对肿瘤演化关键环节的功

能性干预。依托海洋天然产物独特的结构特征,这类分子也有望为部分难成药靶点和通路提供新的先导骨架^[4, 6-7]。另一方面,抗体偶联药物等工程化策略,正在为海洋毒素类分子的精准递送和安全应用拓展新的转化路径,例如以海兔毒素衍生载荷为代表的平台化开发^[7]。总体而言,海洋活性物质的化学多样性和机制多样性,使其在未来抗肿瘤药物研发中仍具有重要潜力,并有望为肿瘤耐药和转移干预提供新的转化思路^[6-7, 17]。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74 (3): 229-263.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (3): 209-249.
- [3] Marine J C, Dawson S J, Dawson M A. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2020, 20(12): 743-756.
- [4] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. Journal of Natural Products, 2020, 83 (3): 770-803.
- [5] Turrini E, Maffei F, Fimognari C. Ten years of research on fucoidan and cancer: focus on its antiangiogenic and antimetastatic effects [J]. Marine Drugs, 2023, 21(5): 307.
- [6] Alves C, Diederich M. Marine natural products as anticancer agents 3.0 [J]. Marine Drugs, 2025, 23 (6): 243.
- [7] Pereira R B, Evdokimov N M, Lefranc F, et al. Marine-derived anticancer agents: clinical benefits, innovative mechanisms, and new targets [J]. Marine Drugs, 2019, 17(6): 329.
- [8] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Guzmán E A, Peterson T A, Harmody D K, et al. The marine natural compound aplysinamisine I selectively induces apoptosis and exhibits synergy with taxol™ in triple-negative breast cancer spheroids [J]. Marine Drugs, 2025, 23(10): 380.
- [10] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2023, 22(2): 127-144.

- [11] Kang B, Lee S J, Seol K H, et al. Trabectedin induces synthetic lethality via the p53-dependent apoptotic pathway in ovarian cancer cells without BRCA mutations when used in combination with niraparib [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26 (7) : 2921.
- [12] Alonso-Álvarez S, Pardal E, Sánchez-Nieto D, et al. Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2017, 11: 253-264.
- [13] Niu T T, Chen Y, Sun M M, et al. Fucoxanthin inhibits the proliferation of MOLM13 cells by targeting AKT to disrupt glucose metabolism [J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1601281.
- [14] Singh M, Arora H L, Naik R, et al. Ferroptosis in cancer: mechanism and therapeutic potential [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26 (8) : 3852.
- [15] Wu Y M, Chen X Y, Chen Z C, et al. Targeting ferroptosis in tumors: novel marine-derived compounds as regulators of lipid peroxidation and GPX4 signaling [J]. Marine Drugs, 2025, 23(6): 258.
- [16] Jalali P, Shahmoradi A, Samii A, et al. The role of autophagy in cancer: from molecular mechanism to therapeutic window [J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1528230.
- [17] Zhang J W. Marine-derived compounds: a new horizon in cancer, renal, and metabolic disease therapeutics [J]. Marine Drugs, 2025, 23(7): 283.
- [18] Chen L M, Yang P P, Al Haq A T, et al. Oligo-Fucoidan supplementation enhances the effect of Olaparib on preventing metastasis and recurrence of triple-negative breast cancer in mice [J]. Journal of Biomedical Science, 2022, 29(1): 70.
- [19] Dhanyamraju P K, Schell T D, Amin S, et al. Drug-tolerant persister cells in cancer therapy resistance [J]. Cancer Research, 2022, 82(14): 2503-2514.
- [20] Punzi S, Cittaro D, Gatti G, et al. Early tolerance and late persistence as alternative drug responses in cancer [J]. Nature Communications, 2025, 16: 1291.
- [21] Meyer C T, Wooten D J, Paudel B B, et al. Quantifying drug combination synergy along potency and efficacy axes [J]. Cell Systems, 2019, 8(2): 97-108. e16.
- [22] Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial – mesenchymal transition [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21 (6): 341-352.
- [23] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331(6024): 1559-1564.
- [24] Bagheri M, Mohamed G A, Mohamed Saleem M A, et al. Pharmacological induction of chromatin remodeling drives chemosensitization in triple-negative breast cancer [J]. Cell Reports Medicine, 2024, 5(4): 101504.
- [25] Cortes J, Schöffski P, Littlefield B A. Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications [J]. Cancer Treatment Reviews, 2018, 70: 190-198.
- [26] Zhang Z, Tan Y H, Huang C H, et al. Redox signaling in drug-tolerant persister cells as an emerging therapeutic target [J]. eBioMedicine, 2023, 89: 104483.
- [27] Condori Macuri R M, Alzamora-Gonzales L, Colona-Vallejos E H, et al. Synergistic anticancer activity of fucoidan from *Lessonia trabeculata* combined with chemotherapeutic agents in 4T1 breast spheroids [J]. Marine Drugs, 2025, 23(12): 451.
- [28] Sharma S V, Lee D Y, Li B H, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations [J]. Cell, 2010, 141(1): 69-80.
- [29] Dyshlovoy S A, Hauschild J, Amann K, et al. Marine alkaloid Monanchocidin A overcomes drug resistance by induction of autophagy and lysosomal membrane permeabilization [J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17328-17341.
- [30] Kim T H, Kim H S, Kang Y J, et al. Psammaplin A induces Sirtuin 1-dependent autophagic cell death in doxorubicin-resistant MCF-7/adr human breast cancer cells and xenografts [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2015, 1850(2): 401-410.
- [31] Mudit M, El Sayed K A. Cancer control potential of marine natural product scaffolds through inhibition of tumor cell migration and invasion [J]. Drug Discovery Today, 2016, 21(11): 1745-1760.
- [32] Niland S, Riscanevo A X, Eble J A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(1): 146.
- [33] Fang R Y, Liu Y W, Goan Y G, et al. Suppression of migration and invasion by 4-carbomethoxyl-10-epigyro-sanolide E from the cultured soft coral *Simularia sandensis* through the MAPKs pathway on oral cancer cells [J]. Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, 2024, 2024: 6695837.
- [34] Winkler J, Abisoye-Ogunniyan A, Metcalf K J, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis [J]. Nature Communications, 2020, 11: 5120.
- [35] Agrawal A, Javanmardi Y, Watson S A, et al. Me-

- chanical signatures in cancer metastasis [J]. *NPJ Biological Physics and Mechanics*, 2025, 2: 3.
- [36] Ma X R, Kundu N, Collin P D, et al. Frondoside A inhibits breast cancer metastasis and antagonizes prostaglandin E receptors EP4 and EP2 [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 132(3): 1001-1008.
- [37] Wang W Y, Fu C B, Lin M T, et al. Fucoxanthin prevents breast cancer metastasis by interrupting circulating tumor cells adhesion and transendothelial migration [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 960375.
- [38] Huang H, Zhang W, Wu Q F, et al. Fucoxanthin targets $\beta 1$ integrin to disrupt adhesion and migration in human glioma cells [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(18): 10961-10973.
- [39] Zhong J, Chung S K, Han X L, et al. Harnessing marine algal polysaccharides for combination cancer therapy: pharmacological mechanisms and clinical perspectives [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2025, 16: 1682025.
- [40] 钟波, 唐震. 中性粒细胞调控肿瘤发生、发展与转移的研究进展 [J]. *生物资源*, 2025, 47(4): 317-323.
- Zhong B, Tang Z. The roles of neutrophils in regulating tumorigenesis, development, and metastasis [J]. *Biotic Resources*, 2025, 47(4): 317-323.
- [41] Zang M F, Zheng J, An X Y, et al. Eribulin induction of immunogenic cell death (ICD): comparison with other cytotoxic agents and temporal relationship of ICD biomarkers [J]. *Anticancer Research*, 2025, 45(1): 39-53.
- [42] Wang Q, Wang J X, Yu D P, et al. Benzocseptrin C induces lysosomal degradation of PD-L1 and promotes antitumor immunity by targeting DHHC3 [J]. *Cell Reports Medicine*, 2024, 5(2): 101357.
- [43] Eskow N M, Hernando E. Modeling metastasis - leveraging novel tools to streamline discovery in advanced cancer [J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2025, 18(8): dmm052449.
- [44] Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial [J]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(1): 39-48.