

海洋抗病毒活性的小分子化合物研究概况

刘芳¹, 孙鹏², 李玲², 易杨华² (1. 第二军医大学研究生管理大队 12 队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院海洋药物研究室, 上海 200433)

摘要 海洋是具有生物活性多样性的天然产物宝库, 近年来从海藻、海绵、海鞘、珊瑚、海洋微生物等多种海洋生物中陆续发现了大量的具有抗病毒活性的新次生代谢产物, 结构类型包括了萜类、甾体、生物碱、肽类、大环内酯和脂肪酸衍生物等, 许多化合物的结构十分特异。本文对来自海洋具有抗病毒活性的小分子化合物进行了综述, 为抗病毒药物的研发提供可借鉴的先导化合物。

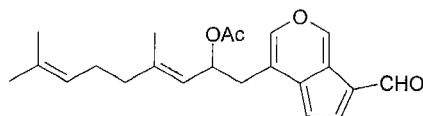
关键词 海洋生物; 抗病毒; 次生代谢产物; 先导化合物

中图分类号: R931 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2005)03-0132-07

SARS 在中国的爆发, 艾滋病发病率在中国的迅速上升, 引起人们对抗病毒药物的极大关注。新病毒的不断出现, 病毒耐药性的日益严重, 成了摆在药物学家面前的严峻挑战。现有的抗病毒药物相对缺乏, 因此迫切需要开发新的抗病毒药物。海洋是天然产物的丰富来源, 近年来从海藻、海绵、海鞘、珊瑚、海洋微生物等多种海洋生物中陆续发现了大量的具有抗病毒活性的化合物, 结构类型包括了萜类、甾体、生物碱、肽类、大环内酯和脂肪酸衍生物等, 许多化合物的结构十分特异。大量的具有特异结构的抗病毒化合物的发现, 为抗病毒新药的研究提供了丰富的先导化合物。海洋来源的具有抗病毒活性的大分子化合物, 如研究较多的海藻多糖, 不在本文的探讨范围之内。下面将根据化合物的来源, 对海洋抗病毒活性的小分子化合物进行综述。

1 来自海藻

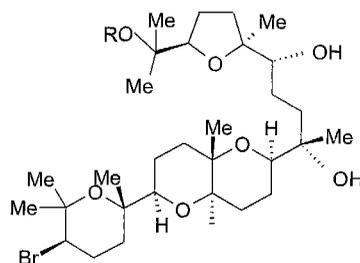
1.1 Halitunal Halitunal (1) 是从海藻 *Hulimeda tuna* 中分离得到一种二萜醛, 体外有抗鼠冠状病毒 A₅₉ 活性, EC₅₀ 为 20 μg/disc^[1]。



(1)

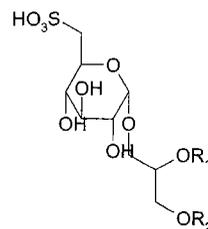
1.2 Thyriferol, Thyriferol 23-acetate Sakemi 从日本冲绳水域中的迷人凹顶藻 (*Liancia venusta*) 中分离到 3 种四环醚化合物, Thyriferol (2)、Thyriferol

23-acetate (3) 和 Venustatriol (4), 对 HSV-1 和 VSV 有抑制活性^[2]。



(2) R=H; 18 β-OH; 19 β-Me
(3) R=Ac; 18 β-OH; 19 β-Me
(4) R=H; 18 β-OH; 19 α-Me

1.3 磺酸脂化合物 Gustafson 等从赖氏鞘丝藻 *Lynbya Lagerheimii* 和纤细席藻中提取一种含磺酸的糖脂(5) ~ (8), 具有抗 HIV 病毒活性, 为一类新的抗 HIV 病毒的化合物, 当前 NCI 正进行临床前研究^[3]。



R1	R2
(5) 16:0 Fatty acid ester	18:3 Fatty acid ester
(6) 16:0	18:2
(7) 16:0	18:1
(8) 16:0	16:1

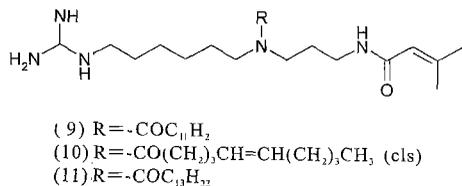
2 来自海绵

2.1 Acarnidines A、B、C^[4] 从加里福尼亚海湾的一

作者简介: 刘芳 (1982-), 女, 本科在读。

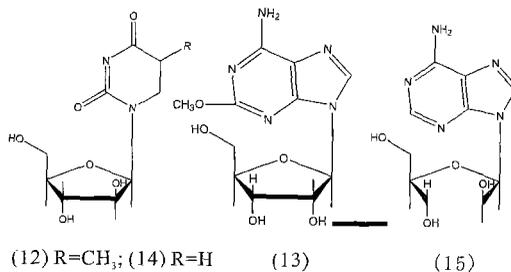
通讯作者: 孙鹏, E-mail: sunpeng78@126.com.

种丰肉海绵属海绵 *Acarinus erihacus* 中分离得到了 acarnidines A (9)、B (10)、C (11), 为胍衍生物, 含有取代高精脒骨架, Acarnidine 及合成的 22 种类似物具有抗 HSV-1 病毒的作用, 但对 DNA 及 RNA 病毒无活性, 对 BSC 细胞系显示较强的细胞毒性。

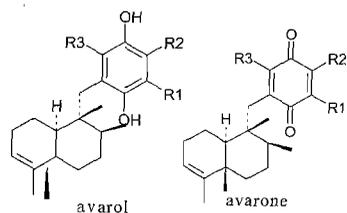


2.2 Arabinosides^[5] Bergamn 从隐瓜海绵 *Cryphl-ethyn crypta* 中分离得到 Spongothymidine (12), spongosine (13) 和 spongouridine (14), 后来从海蜇 *Stomatophns meleagris* 中也分离到。从地中海柳珊瑚 *Eunicella cavolini* 分离得到了阿糖腺苷 ara-A (15)。阿糖腺苷是美国已批准使用的抗病毒药物中唯一天然存在的化合物, 也是第一个用于全身给药治疗单纯疱疹角膜炎和单纯疱疹脑炎的药物。主要抗病毒

机制是抑制病毒 DNA 的合成, 此外也可以通过阻抑 S-腺苷高半胱氨酸水解酶而抑制核酸甲基化^[6]。

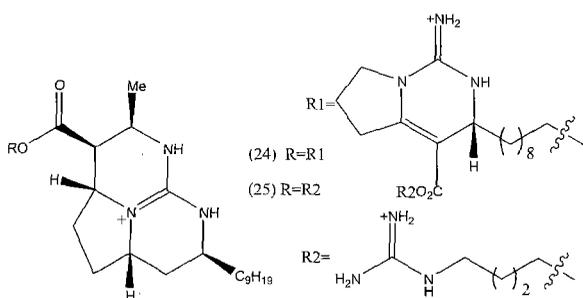


2.3 avarols 和 avarones avarol 和 avarone (16) ~ (23)^[7] 是从贪婪偈海绵 (*Dysidea avara*) 中得到的 2 种抗有丝分裂和抗诱变剂的倍半萜结构化合物, 体外 0.1 μg/mL 时抑制 HIV 复制, 且对正常细胞无细胞毒作用, 其衍生物也具有抗病毒活性。Avarol、avarone 及其衍生物在小鼠和人的淋巴细胞中引起 T-淋巴细胞的抑制。在小鼠体内毒性低。Avarol 在人体外围血淋巴细胞中诱导产生 γ-干扰素。

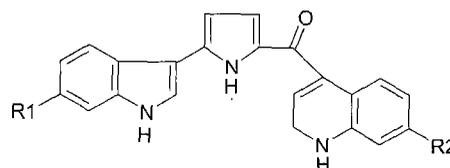


R1	R2	R3	(16) avarol	R1	R2	R3
H	H	H	(17) avarone	H	H	OAc
H	H	H	(18) 3'-hydroxy avarone	H	H	OAc
OH	H	H	(19) 4'6'-dihydroxy avarone	H	OMe	OH
H	OH	OH	(20) 6'-acetoxy avarol	H	H	OAc
			(21) 6'-acetoxy avarone	H	H	OAc
			(22) 6'-hydroxy-4'-methoxy avarone	H	OMe	OH
			(23) 6'-hydroxy avarol	H	H	OH

2.4 Batzelladine Patil 等来自加勒比海海域的海绵 *Batzella* sp. 中分离出一系列的呱呢啉类生物碱 Batzelladine A (24)、B、C 和 D (25)^[8]。Batzelladine A 和 Batzelladine B 能有效阻止 gp120 与 CD₄ 的结合而显抗 HIV 活性, Batzelladine C 和 Batzelladine D 则只显示弱的抗 HIV 活性。



加勒比海深水中的丘海绵属海绵 *Spongosvrites* 中也得到这些化合物。(26) 对 HSV-1 (50 μg/disk)、冠状病毒 A₅₉ (2 μg/disk) 和 VSV 有抗病毒活性; (27) 对 HSV-1 (200 μg/disk) 和冠状病毒 A₅₉ (10 μg/disk) 有抗病毒活性, 而 (28) 仅对冠状病毒 A₅₉ (2 μg/disk) 有活性。这些化合物对 P₃₈₈ 细胞有不同程度的细胞毒性。

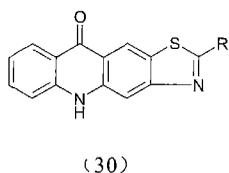
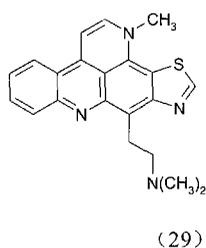


(26) R₁ = H R₂ = OH
 (27) R₁ = Br R₂ = OH
 (28) R₁ = Br R₂ = H 4,5-Dihydro-

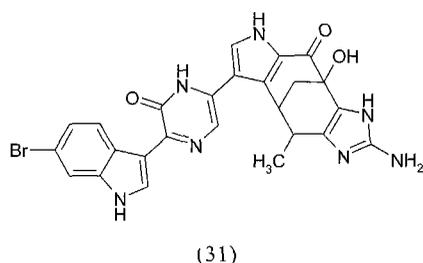
2.5 Bromotopsentin Bartik 从地中海浅水海绵 *Topsentia genitrix* 中分离出一系列 2-吡啶生物碱^[9], topsentin (26)、bromotopsentin (27) 和 4,5-dihydro-6'-deoxy-bromotopsentin (28)。Tsuji 等从

2.6 Dercitin 从拉丁美洲巴哈马群岛水域的渐皮海绵 *dercitus* sp 中分离出 Dercitin (29), (30), 是一类五环芳香吡啶生物碱, 在浓度为 5 μg/disc 时具有抗 HIV 的作用, 此外也显示有细胞毒和免疫抑制作

用^[3]。



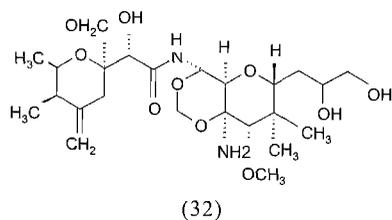
2.7 dragmacidin F 从意大利南海岸海绵中分离得到一种溴吲哚生物碱, dragmacidin F (31), 体外试验证实有抗病毒活性, 对 HSV - 1 和 HIV - 1 的 EC₅₀ 分别为 95.8 μM 和 0.91 μM^[10]。



2.8 Mycalamide A 从山海绵 *Mycale* sp. 中分离到 Mycalamide A (32)^[11], 体内对 RNA 病毒的抑制作用显著, T/C 值 > 350%, 详细结果见表 1。

表 1 Mycalamide A 的抗病毒活性筛选

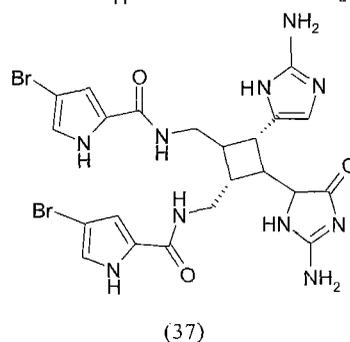
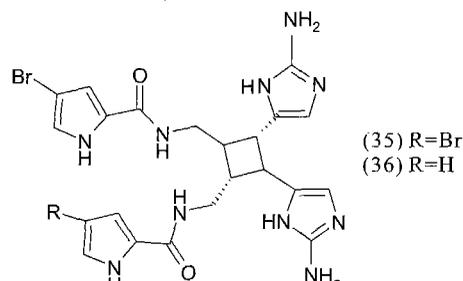
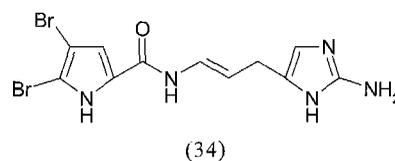
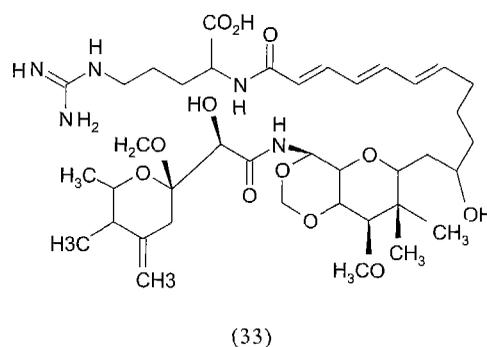
病毒系	100% 抑制浓度 (ng/mL)
单纯疱疹病毒 I 型	2
疱疹性口炎病毒	2
Polio Vaccine Type 1	2
冠状病毒 A ₅₉	10



2.9 Onnamide 从日本的蒂壳海绵 *Theonella* sp. 中分离得到 Onnamide (33), 是 Mycalamide A 的同类化合物, 体外对 HSV - 1、HSV - 2 和冠状病毒 A₅₉ 有抗病毒活性^[12]。

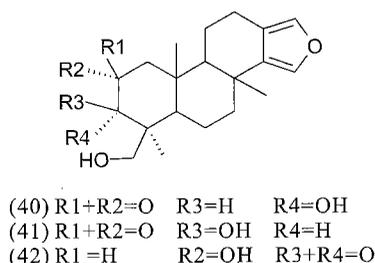
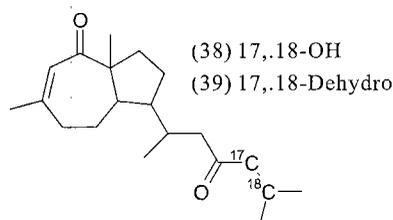
2.10 Oroidin, Sceptrin, Monobromosceptrin 和 Oxysceptrin Rinehart 等从群海绵属海绵 *Agelas coniferina* 和 *A. cf. mauritiana* 中分离到一系列的二聚溴吡咯化

合物, sceptrin (34)、二溴衍生物 oroidin (35)、monobromosceptrin (36) 和 oxysceptrin (37), 浓度为 20 μg/disk 时均有抗 HSV - 1 病毒活性^[13]。

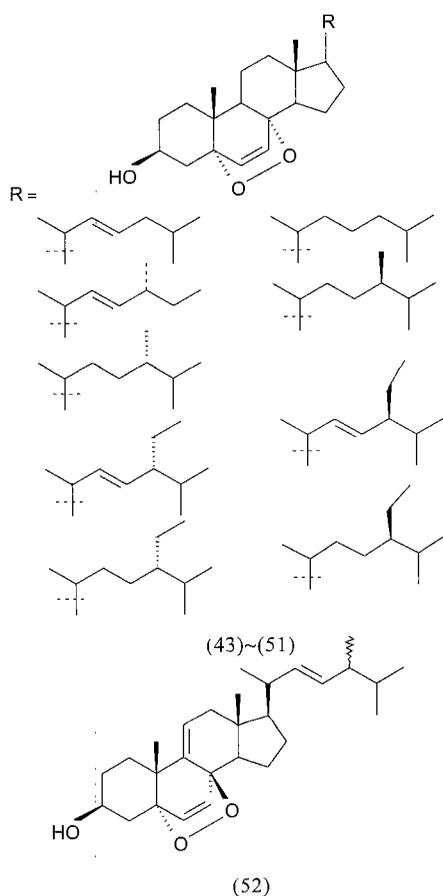


2.11 Reiswiggins A 和 B 从深水显海绵 (*Epipdasis reiswigi*) 中分离到 reiswiggins A (38) 和 B (39), 体外具有强的抗病毒活性^[14]。Reiswiggins A 和 B 在浓度为 2 μg/disk 时, 可完全抑制 I 型单纯疱疹病毒 (HSV - 1) 和疱疹性口炎病毒 (VSV), 亦有抗冠状病毒 A₅₉ 的活性, 但无细胞毒性。

2.12 spongiadiol, epipongiadiol 和 isopongiadiol 从加勒比海深水中的一种角骨海绵属海绵中得到 3 种咪喃二萜烯类化合物, spongiadiol (40), epipongiadiol (41) 和 isopongiadiol (42), 对 HSV - 1 病毒有抑制活性, IC₅₀ 值分别为 0.25、12.5 和 2 μg/mL, 这些化合物对 P₃₈₈ 细胞有细胞毒作用^[15]。

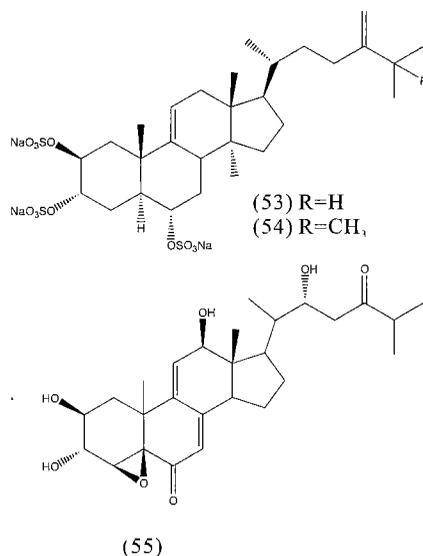


2.13 环二氧类化合物 Anne Geuvin 等从海绵 *Luffaria lacfvariabilis* 中分离得到了 10 个具有不同侧链的 5 α ,8 α -环二氧化合物,化合物(43)~(52),它们的混合物具有抗病毒 HTLV-I 活性,这是首次发现的具有抗病毒 HTLV-I 活性的一组天然化合物,同时混合物在 80mg/mL 浓度对人乳腺癌细胞系 (MCF₇WT) 具有 87% 的抑制率,对 HIV 病毒无抑制作用^[16]。



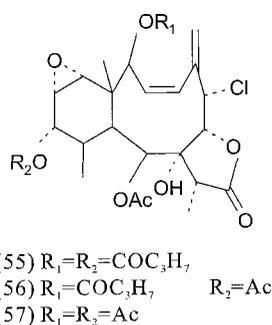
2.14 甾醇硫酸盐 Lerch 等从菲律宾海域的海绵

Xestospongia 中分离得到甾醇硫酸盐类化合物 (53)~(55),它们均可通过抑制 HIV-I 整合酶而具有抗 HIV 病毒活性,IC₅₀值分别为 2.3 (53), 1.8 (54), 26 (55) $\mu\text{g/mL}$ ^[16]。



3 珊瑚

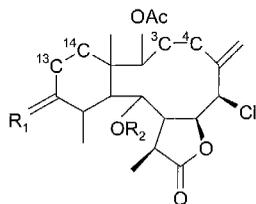
3.1 Britantheins V、Y、Z 从柳珊瑚 *Briarwum asbetisum* 中分离的二萜内酯化合物 Briantheins V(55)、Y(56)和 Z(57),有弱的抗病毒活性,对冠状病毒 IC₅₀值分别为 400, 80 和 50 $\mu\text{g/mL}$,Brianthein Z 在浓度为 80 $\mu\text{g/mL}$ 时有抗 HSV-1 病毒活性^[17]。



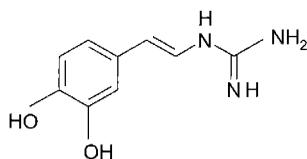
3.2 Solenolide A - F Groweiss 等从八放珊瑚 *Solenopodium* 中分离到 6 种新颖的二萜内酯化合物 Solenolide A - F^[18]。抗病毒试验显示, Solenolide A (58) 具有抑制鼻病毒 (IC₅₀ 为 0.39 $\mu\text{g/mL}$)、脊髓炎质炎病毒 III、疱疹病毒、Ann Arbor 病毒和 Maryland 病毒的活性; Solenolides D (59) 具有抑制塞姆利基森林病毒和 Ann Arbor 病毒的活性; Solenolides E (60) 具有抑制鼻病毒 (IC₅₀ 为 12.5 $\mu\text{g/mL}$)、疱疹病毒和 Ann Arbor 病毒。

3.3 Tubastrine Sakai 和 Higa 从冲绳岛的珊瑚礁上

的华丽筒星珊瑚 (*Tubastrea aerea*) 中分离到 Tubastatine (61), 具有抗 HSV-1 和 VSV 的活性^[19]。



- (58) R₁= α -C₃H₇COO- β -H R₂=H
 (59) R₁= α -OAc β -H R₂=Ac 3,4,13,14-Dicipoxy
 (60) R₁=O R₂=H 13,14-Dehydro

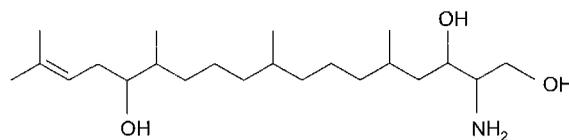


(61)

4 被囊动物

4.1 Aplidiasphingosine Carter 和 Rinehart 从被囊动物 *Aplidium* sp 获得了 Aplidiasphingosine (62), 其前体为鞘胺醇 (sphingosine), 由丝氨酸与相应的二萜酸衍生形成, 对 HSV-1 有抗病毒作用, 对革兰

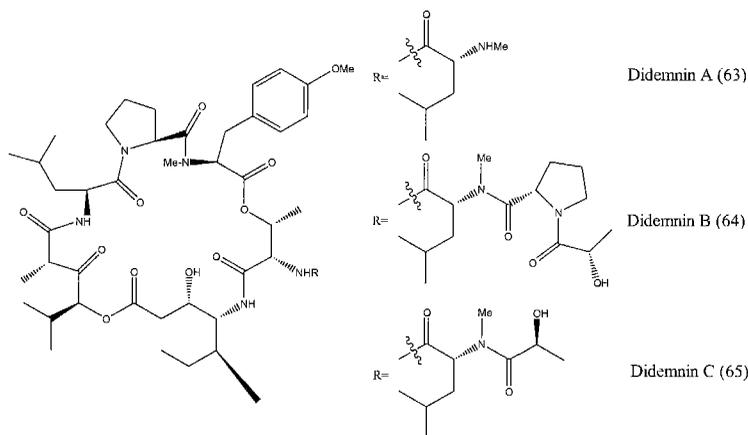
阳性、革兰阴性菌和真菌都有活性, 体外对 KB 和 L1210 肿瘤细胞有细胞毒活性, ED₅₀ 分别为 8.3 和 1.9 μ g/mL^[20]。



(62)

4.2 Didemnins 从加勒比海被囊动物三膜海鞘 *Trididemnum* sp 中分离到膜海鞘素 (Didemnins), 迄今已分离或合成了 12 种此类化合物, 研究最多的是 Didemnin A (63)、B (64) 和 C (65)^[21]。这些化合物具有抗病毒、抗肿瘤和免疫抑制作用。Didemnin A 和 B 抑制 HSV-1 和 HSV-2 复制的 IC₅₀ 值分别为 0.1 M 和 0.05 μ M。

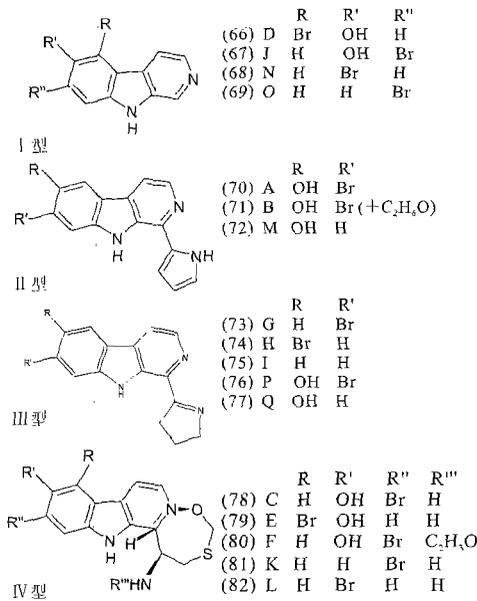
膜海鞘素 A 和 B 对柯萨奇 A21、马鼻病毒、副流感病毒以及单纯疱疹病毒 I 型和 II 型有抗病毒作用, 呈显著的量效关系。膜海鞘素 A 和 B 对裂谷热病毒、委内瑞拉马脑脊髓炎病毒和黄热病毒有明显的活性。对黄热病毒膜海鞘素 B 的活性明显高于膜海鞘素 A。但是, 由于膜海鞘素对病毒感染细胞和宿主正常细胞的抑制程度相同, 膜海鞘素作为抗病毒药物的治疗潜力是有限的。



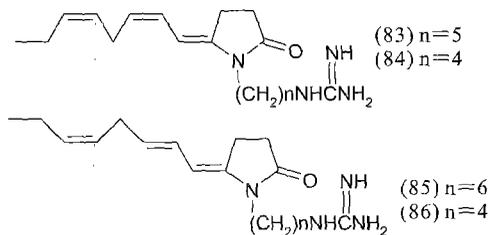
4.3 Eudistomins 从加勒比海群体被囊动物卵圆蕈状海鞘 *Eudistoma olivaceum* 中分离的 β -咪唑衍生物 Eudistomins^[22], 迄今已发现了 17 种该类化合物 (66) ~ (82)。所有样品均具有抗单纯疱疹病毒 I 型的活性, 且无细胞毒性。按其结构类型可分为四类, I 型: 单纯 β -咪唑; II 型: 吡咯 β -咪唑; III 型: 吡咯咪唑 β -咪唑; IV 型即未取代型; 含噁嗪氮杂萜环的四氢- β 咪唑。化合物之间的活性差别很大, 活性最大的为有

噁嗪氮杂萜环的 IV 型化合物, 最低活性浓度可达 0.005 μ g/disc。在这些化合物中 Eudistomin C (78) 和 E (79) 抗 HSV-1 (5-10 ng/disc) 和 HSV-2 (25 ng/disc) 的活性最强。Eudistomin D (66)、H (74)、K (81)、L (82)、N (68) 和 P (76) 的活性较弱 (100-500 ng/disc)。Eudistomin C (78) 和 E (79) 除了对 DNA 病毒单纯疱疹病毒 I 型有强的活性外, 对单纯疱疹病毒 II 型、牛痘病毒及柯萨奇病毒 A21、马鼻病毒

也有活性。C (78) 的活性在当其酚及氨基乙酰化后下降了 100 倍。本类化合物的抗病毒活性与噁嗪氮杂萘环有关, 苯环的影响次之。C-10 氨基的乙酰化对抗病毒活性影响最大。



4.4 Polyandropidines A ~ D 1978 年 Cheng 和 Rinehart 从群体被囊动物 *Polyandropida* sp 中分离到 2 种具有抗菌、抗病毒和细胞毒性的胍类衍生物, Polyandropidines I 和 II^[23]。后来 Carte 和 Faulkner 证实了这些化合物是 4 种化合物 Polyandropidines A (83), B (84), C (85), D (86) 的异构混合物。此种混合物具有弱的抗 HSV-1 病毒活性。

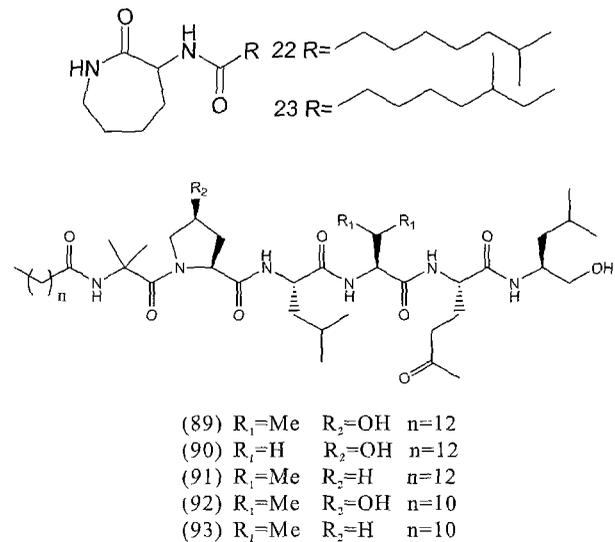


5 海洋微生物

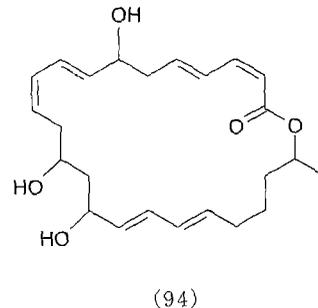
5.1 Caprolactins 从深海沉积物的革兰阳性菌中分离到 2 个己内酰胺化合物, Caprolactins A (87) 和 B (88), 浓度在 100μg/mL 时对 HSV-II 有抑制活性^[24]。

5.2 halovir 从海洋柱霉菌的培养液中分离到系列线性肽 Halovir A (89), B (90), C (91), D (92) 和 E (93), 对 HSV-1 和 HSV-2 均有抗病毒活性^[25]。halovir A-E 对 HSV-1 的 ED₅₀ 值分别是 1.1, 3.5, 2.2, 2.0 和 3.1μM, 脂肪链的长短可能与抗病毒活性有关。Halovir A (89) 同时还对 HSV-2 有抗病

毒活性, ED₅₀ 为 280nM。



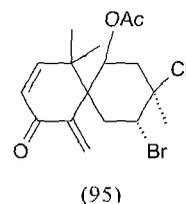
5.3 Macroalctina A Gustafson 等从一种海洋细菌中分离到 8 种新的次生代谢产物, 其中 Macroalctina A (94) 为有显著的抑制 HSV-1 和 HSV-2 的作用 (IC₅₀ 分别为 5.0 和 8.3μg/mL)。在浓度为 10μg/mL 时, 可抑制 HIV 复制并保护 T-淋母细胞^[5]。

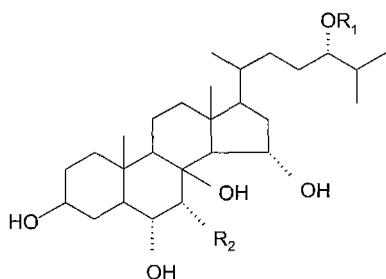


6 其它海洋生物

6.1 花柏烯 (chamigrave) 衍生物 从黑指纹海兔 *Aplysian dactylomela* 的消化腺中得到的花柏烯衍生物 (95), 对 HSV 和 VSV 有抗病毒活性^[31]。

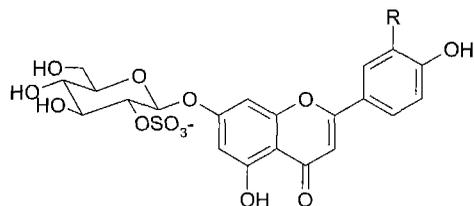
6.2 Crossasretosides B, D 从轮海星 *Crossaster papposus* 分离到的 Crossasretosides B (96) 和 D (97) 在浓度为 1μg/mL 时使假狂犬病病毒的空斑形成降低 25%^[3]。





- (96) $R_1=4\text{-OMe-Xyl-(1-2)-3-OMe-Xyl}$ $R_2=H$
 (97) $R_1=Xyl-(1-2)-3-OMe-Xyl$ $R_2=OH$

6.3 thalassiolins 从加勒比海的海草中分离得到三个黄酮苷类化合物, thalassiolins A(98), B(99), C(100), 7位取代的硫酸酯化 β -D-葡萄糖, 增强了对 HIV 整合酶的抑制作用, thalassiolins A(98) 体外抗 HIV 病毒活性的 IC_{50} 值为 $30\mu M$, 分子模型显示结合位点是在 HIV-1 整合酶的催化区^[26]。



- (98) $R=OH$ (99) $R=OMe$ (100) $R=H$

7 小结

海洋是具有生物活性的天然产物资源的丰富宝库, 近年来海洋生物技术和海洋天然产物研究的迅速发展, 使海洋生物中不断发现有抗病毒活性的新化合物, 为抗病毒药物研究和新药开发开拓了一个新的领域。

参考文献:

- [1] Frank EK, Sarath FG, Sue SC. Halitunal, a unusual diterpene aldehyde from the marine agla *Hulimeda tuna* [J]. *Tetra Lett*, 1991, 32(2): 169.
- [2] Shinichi S, Tatsuo H, Charles WJ, et al. A new, anti-viral, triterpene tetracyclic ether from *Laurencia venusta* [J]. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27(36): 4287.
- [3] 李青选. 海洋产物: 抗病毒药物导向化合物的来源[J]. *中国海洋药物*, 1993, 2(46): 48.
- [4] John WB, Murray HGM, Selwyn CY. A general synthesis of the acamidines [J]. *Tetrahedron Letters*, 1982, 23(27): 2793.
- [5] Murray HG. The search for antiviral and anticancer compounds from marine organisms [A], In: Scheur PJ, ed. *Bioorganic Marine Chemistry 1*, Springer-verlag, Berlin, Beidelberg, 1987: 94.
- [6] 汤雁波, 李卓荣, 核苷类抗病毒药物研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2004, 25(1): 44.
- [7] Shoshana L, Amnon H. The inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by avarol and avarone derivatives [J]. *FEBS Letters*, 1990, 269(1): 131.
- [8] Patil AD, Kumar NV, Kokke WC, et al. Novel alkaloid from the sponge *Batzilla* sp: inhibitors of HIV gp-120 human CD₄ binding [J]. *J Org Chem*, 1995, 60(5): 1182.
- [9] Sandra AM, Raymond JA. Brominated bis(indole) alkaloids from the marine sponge *hexadella* sp [J]. *Tetrahedron*, 1990, 46(3): 715.
- [10] Adele C, Giuseppe B, Ines B, et al. Dragmacidin F: a new antiviral bromoindole alkaloid from the mediterranean sponge *Halicornetox* sp [J]. *Tetra*. 2000, 56: 3743.
- [11] William RR, Thomas GM. Toward the synthesis of mycalamides A, B and onnamide A: a highly stereoselective synthesis of the trioxadecalin ring system [J]. *Tetrahedron Letters*, 1993, 34(34): 5421.
- [12] Shigeki M, Nobuhiro F, Youichi N. Eight new cytotoxic metabolites closely related to onnamide A from two marine sponges of the genus *Theonella* [J]. *Tetrahedron*, 1992, 48(39): 8369.
- [13] Maurer ER, Kluijver MJ, Feio S, et al. Localization and ecological significance of oroidin and sceptorin in the Caribbean sponge *Agelas conifera* [J]. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2003, 31(10): 1073.
- [14] Kashman Y, Hirsch, S, Koehn F, et al. Reiswigins A and B, novel antiviral diterpenes from a deepwater sponge [J]. *Tetrahedron Letters*, 1987, 28(45): 5461.
- [15] Anthony AR, Zhong QS, et al. ¹H and ¹³C NMR assignments and stereochemistry of d,l-isospongiadiol and six spongian intermediates [J]. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1998, 36(5): 325.
- [16] 韩莉姐, 崔建国, 黄初升. 海洋生物中具有生物活性的多羟基甾醇及皂苷[J]. *有机化学*, 2003, 23(3): 305.
- [17] Stephen HG, Thomas RJ, John HC, et al. A new polyfunctional diterpene From the Gorgonian *Biareum polyanthes* [J]. *Tetrahedron Letters*, 1983, 24(7): 691.
- [18] Amiram G. et al. *J Org Chem*, 1988, 53(11): 2401.
- [19] Bok HB, Kwang SI, Won CC, et al. New Acetylenic Compounds from the Stony Coral *Montipora* sp [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63: 1511.
- [20] Kenji M, Takeaki U. A stereocontrolled synthesis of (2R, 3R, 5R, 13R, 14R) - (+) - Aplidiasphingosine, a marine terpenoid [J]. *Tetrahedron Letters*, 1982, 23(33): 3391.
- [21] Matthew DV, Madeleine MJ. Natural products as probes of cell biology 20 years of didemnin research [J], *Medicinal Research Reviews*, 2002, 22(2): 102.
- [22] Jan HM, Hans WS, Erik DC, et al. Antiviral and tumor cell antiproliferative SAR studies on tetracyclic eudistomins-II [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1997, 5(5): 955.
- [23] Brad C, Faulkner DJ. Revised structures for the polyandrocarpidines [J]. *Tetrahedron Letters*, 1982, 23(38): 3863.
- [24] Bradley SD, Robert WS. Isolation and synthesis of caprolactins A and B, new caprolactams from a marine bacterium [J]. *Tetrahedron*. 1993, 49(30): 6569.
- [25] David CR, Sara K, Christopher AK. Halovirs A-E, New Antiviral Agents from a Marine-Derived Fungus of the Genus *Scytalidium* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, 11: 4263.
- [26] David CR, Mark STH, Denise R, et al. Thalassiolins A-C: New Marine-Derived Inhibitors of HIV cDNA Integrase [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 3619.