

# 小月柳珊瑚中生物碱类化学成分及其抗骨肉瘤细胞增殖活性研究\*

## Chemical Compositions of Alkaloids from Marine Gorgonian *Menella kanisa* and Their activities of Anti-proliferation on Human Osteosarcoma Cell U<sub>2</sub>OS

姚金娥<sup>1</sup>, 杨渊<sup>1</sup>, 孙海燕<sup>2</sup>, 唐林<sup>1</sup>, 巫繁菁<sup>1</sup>, 韦玮<sup>1</sup>, 黄慧学<sup>3</sup>, 高程海<sup>4\*\*</sup>

YAO Jin-e<sup>1</sup>, YANG Yuan<sup>1</sup>, SUN Hai-yan<sup>2</sup>, TANG Lin<sup>1</sup>, WU Fan-jing<sup>1</sup>, WEI Wei<sup>1</sup>, HUANG Hui-xue<sup>3</sup>, GAO Cheng-hai<sup>4</sup>

(1. 广西中医骨伤科研究所, 广西南宁 530012; 2. 中国科学院三亚深海科学与工程研究所, 海南三亚 572000; 3. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 4. 广西科学院 广西近海海洋环境科学重点实验室, 广西南宁 530007)

(1. Guangxi Institute of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, Nanning, Guangxi, 530012, China; 2. Sanya Institute of Deep-sea Science and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Sanya, Hainan, 572000, China; 3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi, 530001, China; 4. Guangxi Key Laboratory of Coastal Marine Environmental Science, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China)

**摘要:**【目的】研究小月柳珊瑚(*Menella kanisa*)中生物碱类化学成分及其抗骨肉瘤细胞增殖活性。【方法】采用多种分离方法和波谱分析方法, 对小月柳珊瑚中生物碱类化学成分进行分离和结构鉴定。采用 MTT 法测试部分生物碱类化合物抗骨肉瘤细胞 U<sub>2</sub>OS 增殖活性。【结果】从小月柳珊瑚中分离出 7 个化合物, 分别鉴定为 6-(1'-purine-6', 8'-dionyl)suberosanone (**1**)、1-(3'-carbonylbutyl) purine-6, 8-dione (**2**)、腺嘌呤脱氧核苷(**3**)、次黄嘌呤(**4**)、7-甲基腺嘌呤(**5**)、胸腺嘧啶脱氧核苷(**6**)、尿嘧啶脱氧核苷(**7**)。化合物**1**和**2**对骨肉瘤细胞 U<sub>2</sub>OS 增殖显示出抑制活性, IC<sub>50</sub>值分别为 13.3 μg/mL 和 55.0 μg/mL。【结论】化合物**1**~**7**均首次从小月柳珊瑚中分离得到, 其中化合物**1**和**2**的抗骨肉瘤细胞活性也为首次报道。

**关键词:** 小月柳珊瑚 生物碱 结构鉴定 抗肿瘤细胞活性

**中图分类号:** R284 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-9164(2015)03-0341-05

**Abstract:**【Objective】The alkaloids from marine gorgonian *Menella kanisa* and their activities of anti-proliferation on U<sub>2</sub>OS cancer cell were investigated. 【Methods】The alkaloids were isolated

and purified by column chromatography on silica gel, and their structures were identified by spectral analyses and compared with literatures. The cytotoxicity of compounds 1~2 toward human osteosarcoma cell U<sub>2</sub>OS cancer cell line was evaluated by MTT methods. 【Results】Seven alkaloids were obtained from *M. kanisa* and characterized as 6-(1'-purine-6', 8'-dionyl)suberosanone (**1**), 1-(3'-carbonylbutyl)purine-6, 8-dione

收稿日期: 2015-02-26

修回日期: 2015-03-12

作者简介: 姚金娥(1972-), 女, 主管药师, 主要从事药物科学管理和应用研究。

\* 广西科技攻关项目(桂科攻 1140003B), 三亚市院地科技合作项目(2013YD73), 广西自然科学基金项目(2011GXNSFB018077)资助。

\*\* 通讯作者: 高程海(1979-), 男, 副研究员, 主要从事海洋天然产物研究。

(2), adenine deoxyribonucleoside (3), hypoxanthine (4), 7-methyladenine (5), thymine deoxyribonucleoside (6) and uracil deoxyriboside (7). Compounds 1 and 2 showed moderate cytotoxicity against osteosarcoma U<sub>2</sub>OS cell line with IC<sub>50</sub> of 13.3 and 55.0 μg/mL, respectively. **【Conclusion】**Compounds 1~7 were isolated from gorgonian *M. kanisa* for the first time. The antitumor activity of Compounds 1 and 2 against U<sub>2</sub>OS *in vitro* was also reported for the first time.

**Key words:** *Menella kanisa*, alkaloid, chemical identification, anticancer

## 0 引言

**【研究意义】**广西属于沿海省份,位于北部湾的北部。在广西涠洲岛附近海域,蕴含着较丰富的柳珊瑚资源<sup>[1]</sup>。深入研究柳珊瑚的化学成分,可以丰富海洋天然产物库,为疾病治疗提供新型先导化合物<sup>[2]</sup>。

**【前人研究进展】**柳珊瑚化学成分研究始于20世纪60年代,而广西柳珊瑚化学成分研究始于21世纪初,目前从柳珊瑚中发现几十个具有各种生物活性的甾醇、生物碱、萜类化合物<sup>[3~5]</sup>。**【本研究切入点】**小月柳珊瑚(*Menella kanisa*)俗称海扇,到目前为止,未见该种柳珊瑚化学成分文献报道。骨肉瘤属于原发性恶性骨肿瘤,具有恶性程度高、转移性高、免疫性强的特点。文献报道柳珊瑚生物碱对多种肿瘤细胞如胃癌、肝癌、食管癌、乳腺癌等增殖具有明显抑制作用<sup>[6,7]</sup>,但未见柳珊瑚生物碱抑制骨肉瘤细胞增殖的相关报道。**【拟解决的关键问题】**采用现代色谱分离和光谱分析技术,对小月柳珊瑚中生物碱类化学成分进行研究,并考察部分化合物抑制骨肉瘤细胞U<sub>2</sub>OS的增殖活性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验仪器和材料

Waters 2695 高效液相色谱仪(二极管阵列检测器,分析柱:4.6 mm×150 mm,半制备柱:10 mm×250 mm,5 μm,Phenomenex)(美国 Waters 公司), Bruker Avance 600 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司),N-1100V-W 旋转蒸发仪(日本东京理化株式会社),LCQDecaXP ESI 质谱仪(美国 Finnigan 公司),倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司),流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司),柱层析硅胶(青岛海洋化工有限公司),Sephadex LH-20(美国 GE Healthcare 公司),Anti-phospho-Akt 抗体(美国 Sigma 公司),Anti-phospho-GSK3(美国 Sigma 公司),Anti-FKHRL 抗体(美国 Sigma 公司),高糖 DMEM 培养基(美国 Gibco 公司),胎牛血清(澳大利亚 PAA 公司),色谱纯甲醇(美国 Finsher 公司),其他所用试

剂均为分析纯。

### 1.2 生物材料

2010年9月于广西涠洲岛附近海域采集样品,经中科院南海海洋研究所李秀保副研究员鉴定为小月柳珊瑚。样品编号为2010-GXAS-004,样品保存于广西科学院广西北部湾海洋研究中心。

### 1.3 分离纯化

剪断小月柳珊瑚(湿重约4.2 kg),室温下用乙醇-二氯甲烷(2:1,V:V)浸提3次,每次7 d,将所得的粗提物加1体积水混悬,依次采用有机溶剂乙酸乙酯和正丁醇萃取,减压回收萃取溶剂,得到乙酸乙酯萃取物7.21 g和正丁醇萃取物33.44 g,对乙酸乙酯萃取物和正丁醇萃取物采用硅胶柱色谱和半制备高效液相色谱等方法进行分离纯化。

### 1.4 化合物的结构鉴定

运用<sup>1</sup>H NMR 和<sup>13</sup>C NMR 及文献报道对比方法,对获得的单体化合物1~7进行结构鉴定。

### 1.5 化合物抑制 U<sub>2</sub>OS 活性测试<sup>[8]</sup>

人体骨肉瘤细胞株 U<sub>2</sub>OS 购自美国 ATCC 公司。使用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 DMEM 培养液培养细胞株(37℃,5% CO<sub>2</sub>)。将对数生长期的 U<sub>2</sub>OS 细胞以 1×10<sup>4</sup> 每孔接种于 96 孔板,每孔 180 μL,培养 24 h 待细胞贴壁后,分别加入 10 μL 不同浓度的化合物 1 和 2(2.5 μg/mL、5.0 μg/mL、10.0 μg/mL、20.0 μg/mL、40.0 μg/mL、80.0 μg/mL),设空白对照组和阴性对照组,每组设 4 个复孔,药物作用 72 h,培养结束前 4 h 加入 MTT,继续培养 4 h 后,倾去培养液,加入二甲基亚砜 100 μL,待完全溶解显色后,用酶联仪以 570 nm/630 nm 双波长测定。用 Bliss 法计算抑制细胞生长达 50% 时的药物浓度,以 IC<sub>50</sub> 值表示。应用 SPSS 软件,数据以  $x \pm s$  表示,采用方差分析进行统计学分析, $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果与分析

### 2.1 化合物的分离纯化

乙酸乙酯萃取物(7.21g)采用正相硅胶层析分

离,根据薄层色谱检测结果合并近似流份,共得到 11 个分离部位(A~K)。部位 E 使用正相硅胶层析(Pet : Me<sub>2</sub>CO=10 : 0~0 : 10/V : V)再次分离,根据薄层色谱检测结果合并近似流份,得到 2 个子分离部位 E1 和 E2。用 HPLC(MeOH : H<sub>2</sub>O = 7 : 93/V : V)对 E1 进行分离,得到化合物**7**(3.6 mg)。H 组分使用正相硅胶色谱(CHCl<sub>3</sub> : Me<sub>2</sub>CO = 1 : 0~0 : 1/V : V)再次分离,得到 4 个子分离部位 H1~H4。子部位 H4 经半制备 HPLC(MeOH : H<sub>2</sub>O = 25 : 75/V : V)进行分离,得到化合物**4**(6.7 mg)和**5**(1.8 mg)。I 组分使用正相硅胶色谱(CHCl<sub>3</sub> : Me<sub>2</sub>CO=1 : 0~0 : 1/V : V)再次分离,得到 3 个子分离部位 I1~I3。I2 用半制备 HPLC(MeOH : H<sub>2</sub>O = 5 : 95/V : V)分离得到化合物**3**(1.6 mg)和**6**(1.3 mg)。I3 用半制备 HPLC(流动相 MeOH : H<sub>2</sub>O = 35 : 65/V : V)进行分离得到化合物**1**(2 mg)。

正丁醇萃取物(33.44 g)采用正相硅胶层析,得到 4 个分离部位(L1~L4)。L3 用半制备 HPLC(MeOH : H<sub>2</sub>O = 15 : 85/V : V)进行分离,得到化合物**2**(2.6 mg)。

## 2.2 化合物结构鉴定

化合物**1**~**7**的结构如图 1 所示。

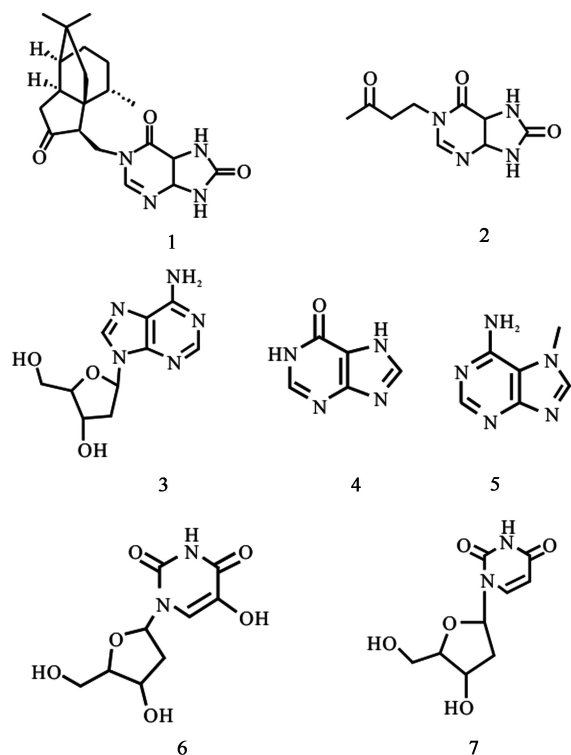


图 1 化合物**1**~**7**的结构

Fig. 1 Structures of compounds **1**~**7**

化合物**1**: 白色粉末; ESI - MS  $m/z$  371 [M - H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Pyr - d<sub>5</sub>) δ<sub>H</sub>: 7.67

(1H, s, H - 2'), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 14.5, 5.0 Hz, H - 6α), 3.90 (1H, dd,  $J$  = 14.5, 9.0 Hz, H - 6β), 3.12 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 5.0 Hz, H - 5), 2.65 (1H, dd,  $J$  = 18.0, 12.0 Hz, H - 3α), 2.42 (1H, dd,  $J$  = 12.0, 7.0 Hz, H - 2), 2.25 (1H, dd,  $J$  = 18.0, 7.0 Hz, H - 3β), 1.88 (1H, m, H - 9α), 1.73 (1H, m, H - 11), 1.63 (1H, d,  $J$  = 14.5 Hz, H - 12α), 1.61 (1H, m, H - 8), 1.55 (1H, m, H - 10), 1.46 (1H, d,  $J$  = 14.5 Hz, H - 12β), 1.22 (1H, m, H - 9β), 1.15 (3H, s, H - 14), 1.10 (3H, s, H - 15), 0.75 (3H,  $J$  = 7.0 Hz, H - 14). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, Pyr - d<sub>5</sub>) δ<sub>C</sub>: 216.5 (s, C - 4), 156.7 (s, C - 4'), 153.5 (s, C - 8'), 151.3 (s, C - 6'), 138.0 (s, C - 2'), 116.7 (s, C - 5'), 56.0 (d, C - 1), 53.3 (d, C - 5), 49.0 (d, C - 11), 47.2 (t, C - 12), 43.2 (d, C - 2), 40.4 (t, C - 6), 40.3 (t, C - 3), 39.2 (s, C - 13), 35.7 (d, C - 8), 34.0 (q, C - 15), 27.4 (t, C - 10), 26.7 (q, C - 14), 26.5 (t, C - 9), 16.5 (q, C - 7)。以上数据与文献 [9] 对照基本一致,因此将化合物**1**鉴定为 6 - (1' - purine - 6', 8' - dionyl) suberosanone。

化合物**2**: 白色粉末; ESI - MS  $m/z$  223 [M - H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ<sub>H</sub>: 8.08 (1H, s, H - 2), 4.57 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz, H - 1'), 3.21 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz, H - 2'), 2.02 (3H, s, H - 4'); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub>: 206.3 (s, C - 3'), 157.4 (s, C - 6), 153.5 (s, C - 8), 151.5 (s, C - 4), 143.4 (d, C - 2), 107.8 (s, C - 5), 44.1 (t, C - 2'), 42.2 (t, C - 1'), 30.0 (q, C - 4')。以上数据与文献 [9] 对照基本一致,因此将化合物**2**鉴定为 1 - (3' - carbonylbutyl) purine - 6, 8 - dione。

化合物**3**: 白色针状结晶; ESI - MS  $m/z$  250 [M - H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub>: 8.18 (1H, s, H - 2), 8.31 (1H, s, H - 8), 6.43 (1H, m, H - 1'), 4.07 (1H, m, H - 3'), 3.83 (1H, t, H - 4'), 3.74 (2H, m, H - 5'), 2.80 (1H, m, H - 2'), 2.41 (1H, m, H - 2''), 7.39 (s, -NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub>: 157.5 (s, C - 6), 153.5 (s, C - 4), 148.7 (s, C - 2), 139.5 (d, C - 8), 119.2 (d, C - 5), 89.9 (d, C - 4'), 87.1 (d, C - 1'), 73.0 (d, C - 3'), 63.6 (t, C - 5'), 41.5 (t, C - 2')。以上数

据与文献 [10] 对照基本一致, 因此将化合物**3** 鉴定为腺嘌呤脱氧核苷。

**化合物 4:** 黄白色晶体粉末; ESI - MS  $m/z$  135  $[M - H]^+$ ;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$ : 8.27 (1H, s, H - 3), 8.01 (1H, s, H - 8);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3OD$ , 150 MHz)  $\delta_C$ : 158.2 (s, C - 1), 155.2 (s, C - 5), 148.2 (s, C - 3), 145.8 (d, C - 8), 124.6 (s, C - 6)。以上数据与文献 [11] 对照基本一致, 因此将化合物**4** 鉴定为次黄嘌呤。

**化合物 5:** 无色针状固体; ESI - MS  $m/z$  150  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta_H$ : 8.18 (1H, s, H - 2), 8.05 (1H, s, H - 8), 7.81, 7.77 (2H, s,  $NH_2$  - 6), 3.40 (3H, s,  $NCH_3$  - 7);  $^{13}C$  NMR (150 MHz, DMSO)  $\delta_C$ : 154.7 (s, C - 6), 152.5 (s, C - 2), 150.3 (s, C - 4), 139.0 (d, C - 8), 118.2 (d, C - 5), 36.8 (q, C - 7)。以上数据与文献 [12] 对照基本一致, 因此将化合物**5** 鉴定为 7 - 甲基腺嘌呤。

**化合物 6:** 白色粉末; EI - MS  $m/z$  243  $[M - H]^+$ ;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$ : 1.88 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.22 (2H, m, H - 2'), 3.72 (2H, m, H - 5'), 3.80 (1H, m, H - 4'), 4.39 (1H, m, H - 3'), 6.28 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H - 1'), 7.81 (1H, s, H - 6), 11.71 (1H, s);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_C$ : 12.4 ( $CH_3$ ), 41.2 (t, C - 2'), 62.8 (t, C - 5'), 72.2 (d, C - 3'), 86.2 (d, C - 4'), 88.8 (d, C - 1'), 111.5 (d, C - 1), 138.1 (s, C - 6), 151.3 (s, C - 2), 164.8 (s, C - 5)。将数据与文献 [13] 对照, 发现以上数据与文献记载基本相符, 因此鉴定出化合物**6** 为胸腺嘧啶脱氧核苷。

**化合物 7:** 白色粉末; ESI - MS  $m/z$  227  $[M - H]^+$ ;  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$ : 11.29 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.26 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 5.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.38 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.19 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta_C$ : 163.7 (s, C - 1), 153.2 (s, C - 3), 142.3 (d, C - 5), 101.3 (d, C - 4), 89.6 (d, C - 1'), 86.8 (d, C - 4'), 72.7 (d, C - 3'), 61.5 (t, C - 5'), 42.5 (t, C - 2')。以上数据与文献 [14, 15] 对照基本一致, 因此将化合物**7** 鉴定为尿嘧啶脱氧核苷。

### 2.3 化合物对骨肉瘤细胞 $U_2OS$ 增长的抑制作用

不同浓度的化合物**1** 和**2** 处理骨肉瘤细胞  $U_2OS$  72 h 后, 与阴性对照组相比, 对骨肉瘤细胞  $U_2OS$  的

繁殖均有不同程度的抑制作用, 其中化合物**1** 的抑制范围为 27.14%~84.37% ( $P < 0.05$ ), 化合物**2** 的抑制范围为 34.70%~71.95% ( $P < 0.05$ ), 化合物**1** 和**2** 均呈现良好的剂量对应关系。经过 SPSS 软件数据后, 得出化合物**1** 和**2** 的  $IC_{50}$  值分别为 13.3  $\mu g/mL$  和 50.0  $\mu g/mL$ 。

### 3 结论

本研究对采自广西涠洲岛海域的小月柳珊瑚中生物碱类化学成分进行了研究, 从中获得了 7 个生物碱类化合物, 分别为 6-(1'-purine-6', 8'-dionyl) suberosanone、1-(3'-carbonylbutyl) purine-6, 8-dione、腺嘌呤脱氧核苷、次黄嘌呤、7-甲基腺嘌呤、胸腺嘧啶脱氧核苷、尿嘧啶脱氧核苷。目前使用的抗骨肉瘤化疗药物毒副作用严重, 并且许多患者对其不敏感, 严重影响了骨肉瘤的治疗效果, 因此开发新的抗骨肉瘤药物变得极为迫切<sup>[16]</sup>。化合物**1** 和**2** 对骨肉瘤  $U_2OS$  细胞增殖有中等的抑制活性, 有进一步研究价值和意义。

### 参考文献:

- [1] 王欣, 黎广钊. 北部湾涠洲岛珊瑚礁的研究现状及展望[J]. 广西科学院学报, 2009, 25(1): 72-75, 80.  
Wang X, Li G Z. The status and prospect of researches on coral reef in Weizhou Island[J]. Journal of Guangxi Academy of Sciences, 2009, 25(1): 72-75, 80.
- [2] Blunt J W, Copp B R, Keyzers R A, et al. Marine natural products[J]. Natural Product Report, 2014, 31(2): 160-258.
- [3] 谢文佩, 林琳, 龙彬, 等. 北部湾网状软柳珊瑚化学成分研究[J]. 广西科学, 2013, 20(2): 165-167.  
Xie W P, Lin L, Long B, et al. Chemical constituents from the Beibu Gulf gorgonian *Suberogorgia reticula* [J]. Guangxi Sciences, 2013, 20(2): 165-167.
- [4] 高程海, 方燕, 易湘茜, 等. 中国柳珊瑚萜类化合物研究新进展[J]. 广西科学院学报, 2013, 29(2): 108-113.  
Gao C H, Fang Y, Yi X X, et al. Advances in studies on terpenoids from gorgonian and their bioactivities [J]. Journal of Guangxi Academy of Sciences, 2013, 29(2): 108-113.
- [5] Gao C H, Wang Y B, Chen Y N, et al. Two new avermectin derivatives from the Beibu Gulf gorgonian *Anthogorgia caerulea* [J]. Chemistry & Biodiversity, 2014, 11(5): 812-818.
- [6] Qi S H. Bioactive Compounds from Marine Gorgonian Corals [M]. Studies in Natural Products Chemistry, 2012: 325-387.

- [7] 孙雪萍,任义,徐艳,等. 丛柳珊瑚 *Euplexaura rhipid - alis* 中细胞毒活性二萜成分分析[J]. 广西科学,2013,20(4):269-271,275.  
Sun X P, Ren Y, Xu Y, et al. Analysis of cytotoxic diterpenoid composition from the gorgonian coral *Euplexaura rhipidalis* [J]. Guangxi Sciences, 2013, 20(4):269-271, 275.
- [8] 葛岩,王医术,高婷,等. 槲寄生碱对低分化骨肉瘤 U<sub>2</sub>OS 的抑制作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2009,35(5):841-843.  
Ge Y, Wang Y S, Gao T, et al. Inhibitory effect of mistletoe alkali on osteosarcoma cells [J]. Journal of Jilin University: Medicine Edition, 2009, 35(5):841-843.
- [9] Qi S H, Zhang S, Huang H. Purine alkaloids from the South China Sea gorgonian *Subergorgia suberosa* [J]. Journal Natural Product, 2008, 71:716-718.
- [10] Rapp M, Cai X, Xu W, et al. Reactions of trimethylsilyl fluorosulfonyl difluoroacetate with purine and pyrimidine nucleosides [J]. Journal of Fluorine Chemistry, 2009, 130(3):321-328.
- [11] Still I W J, Plavac N, McKinnon D M, et al. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of N-, O-, and S-methylated uracil and thiouracil derivatives [J]. Canadian Journal of Chemistry, 1978, 56(5):725-729.
- [12] 郭书举,史大永,李富超,等. 深海芽孢杆菌 E401B03 次生代谢产物分离和结构鉴定[J]. 海洋科学,2012,36(6):28-30.  
Guo S J, Shi D Y, Li F C, et al. Isolation and identification of secondary metabolites produced by a deep-sea *Bacillus* sp. E401B03 [J]. Marine Science, 2012, 36(6):28-30.
- [13] 王萍,漆淑华,黄丽思,等. 南海中华小尖柳珊瑚中嘌呤和嘧啶类化合物的研究[J]. 天然产物研究与开发,2012,24(1):4-7.  
Wang P, Qi S H, Huang L S, et al. Purine and pyrimidine analogues from the South China Sea gorgonian *Muricella flexuosa* [J]. Natural Product Research Develops, 2012, 24(1):4-7.
- [14] Saladino R, Crestini C, Neri V, et al. Origin of informational polymers; The concurrent roles of formamide and phosphates [J]. ChemBioChem, 2006, 7(11):1707-1714.
- [15] 邹峥嵘,易杨华,姚新生,等. 海地瓜化学成分研究[J]. 中国天然药物,2004,2(6):348-350.  
Zhou Z R, Yi Y H, Yao X S, et al. Studies on chemical constituents of *Acaudina molpadioides* simper [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2004, 2(6):348-350.
- [16] 张有为,窦德强,陈英杰,等. 人参皂苷对人体骨肉瘤细胞 U<sub>2</sub>OS 增殖的影响[J]. 中草药,2001,32(3):232-236.  
Zhang Y W, Dou D Q, Chen Y J, et al. Effect of ginsenosides from *Panax ginseng* on proliferation of human osteosarcoma cell U<sub>2</sub>OS [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2001, 32(3):232-236.

(责任编辑:陈小玲)

(上接第 340 页 Continue from page 340)

- [9] Hessner K, Reichert K, Dittmer J. Coastal Application of a Wave Monitoring System Based on a Nautical Radar [C]. IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium, 1999.
- [10] Alpers W R, Hasselmann K. Spectral signal to clutter and thermal noise properties of ocean wave imaging synthetic aperture radars [J]. International Journal of Remote Sensing, 1982, 3:423-446.
- [11] Nieto-Borge J C, Hessner K, Jarabo-Amores P, et al. Signal-to-noise ratio analysis to estimate ocean wave heights from X-band marine radar image time series [J]. Iet Radar Sonar and Navigation, 2008, 2:35-41.
- [12] Doong D J, Wu L C, Kao C C, et al. Wavelet spectrum extracted from coastal marine radar images [J]. 13th Int Offshore Polar Eng Conf, 2003:258-264.
- [13] Chuang L Z H, Wu L C, Doong D J, et al. Two dimensional continuous wavelet transform of simulated spatial images of waves on a slowly varying topography [J]. Ocean Engineering, 2008, 35:1039-1051.
- [14] Wu L C, Chuang L Z H, Doong D J, et al. Ocean remotely sensed image analysis using two-dimensional continuous wavelet transforms [J]. International Journal of Remote Sensing, 2011, 32:8779-8798.
- [15] Chen Z B, He Y J, Zhang B, et al. A new algorithm to retrieve wave parameters from marine X-band radar image sequences [J]. IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing, 2014, 52(7):4083-4091.

(责任编辑:尹 闯)