

海洋生命活性物质和海洋药物的研究与开发

焦炳华 (第二军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

[摘要] 海洋是生物资源的巨大宝库,地球上约 80% 的物种栖息在海洋中。由于特殊的生存环境,海洋生物可合成与陆地生物结构不同的、活性不一的代谢产物,为新药的研究与开发提供了大量的先导化合物。在过去的几十年间,全球范围内已从海洋动、植物及微生物中分离得到 15 000 多个化合物,其中头孢霉素、芋螺毒素、阿糖胞苷和阿糖腺苷等 4 个药物均是以海洋来源先导化合物为基础开发成功的。

[关键词] 海洋生物学;海洋药;化合物

[中图分类号] R 282.77 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)01-0005-03

Research and development of marine bio-active substances and drugs

JIAO Bing-hua (Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] The ocean is a huge resource of organisms and about 80% of the world species live in it. Marine organisms synthesize various structurally-unique and pharmacologically-active metabolites which differ from those derived from the land organisms and serve as lead compounds for drug development. More than 15 000 new compounds have been isolated and identified from marine animals, plants and microorganisms since decades ago, and drugs like cephalosporins, ziconotide (Prialt), cytarabine (AraC) and vidarabine (AraA) were developed using these compounds as precursors.

[KEY WORDS] marine biology; marine drugs; compound

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(1): 5-7]

海洋是一个开放性复杂系统,在海洋特殊的生态环境里生活着 40 多万种动、植物和上亿种微生物。由于特殊的生存环境,海洋生物可合成与陆地生物不同的、化学结构特异的活性物质(化合物)。随着陆地生物资源的不断减少,世界发达国家在开发陆地天然药物和制取化学合成药物的同时,逐渐将重点转向从海洋生物中探索新的药物资源。

1 国际海洋生命活性物质和海洋药物研究概况

20 世纪 90 年代,许多沿海国家都把开发利用海洋作为基本国策。美、日、英、法、俄等国家分别推出包括开发生命活性物质和海洋药物在内的“海洋生物技术计划”、“海洋蓝宝石计划”、“海洋生物开发计划”等,投入巨资发展海洋药物及海洋生物技术,世界上一些著名的大学也相继建立海洋药物研究机构。

走在世界生物制药前列的美国、日本和欧盟等发达国家和地区近年来不断加强海洋药物研究的经费投入。美国 NRI 和 NCI 每年用于海洋药物研究的经费各为 5 000 多万美元;NIH 用于海洋药物研究的基金近年来已增加到 15%,与合成药、植物药基本持平。日本海洋生物技术研究院及日本海洋科学技术中心每年用于海洋药物研究开发的经费约为

1 亿美元。欧盟于 1989 年制定了海洋科学和技术计划(Marine Science and Technology Project),每年用于海洋药物开发研究的经费约为 1 亿美元,由欧洲的 8 个国家 19 个海洋生物科研机构共同承担,主要寻找抗肿瘤和抗艾滋病的海洋药物^[1]。

在过去的几十年间,全世界范围内已从海洋动植物及微生物中分离得到的新型化合物有 15 000 多种。这些已发现的化合物,不仅包括了陆地生物中已存在的各种化学结构类型,并且还发现了很多海洋生物独有的特殊结构类型。一些海洋来源的先导化合物已成功地开发成药物,包括来源于海洋真菌的抗感染药物头孢霉素(cephalosporins)、来源于海绵的抗肿瘤药物阿糖胞苷(cytarabine, AraC)和抗病毒药物阿糖腺苷(vidarabine, AraA)、来源于芋螺的镇痛药芋螺毒素(ziconotide, Prialt)等。国内也批准了来源于藻类的多糖药物藻酸双酯钠(alginic sodium diester)、甘露酯(mannose ester)和烟酸甘露醇(mannitol hexanicotinate)用于心血管疾病的治疗^[2-8]。

目前,全球还有 40 余种海洋新药批准进入临床

[作者简介] 焦炳华,教授,博士生导师,国家高技术发展规划/863 计划海洋生物技术主题组专家。

E-mail: jiaobh@uninet.com.cn

研究。特别值得强调的是,从海洋生物中发现了一系列高效、低毒的抗肿瘤化合物,具有重要的开发意

义^[2~4]。表1列出了10余种重要的海洋新药及其临床研究的适应证。

表1 国外正在临床研究的重要海洋药物
Tab 1 Major marine drugs under clinical trials in the world

生物来源	化合物	应用前景	临床阶段
<i>Agelas mauritianus</i> (海绵)	KRN 7000	抗肿瘤	I
<i>Petrosia contignata</i> (海绵)	IPL-567	抗炎	I
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i> (腔肠动物)	MethoPterosin	抗炎/创伤	I
<i>Amphiponus lactifloreus</i> (线虫)	GTS-21	老年痴呆症/精神分裂症	I
<i>Dolabella auricularia</i> (海兔)	Dolastatin 10	抗肿瘤	II
<i>Dolabella auricularia</i> (海兔)	U103793	抗肿瘤	II
<i>Conus magnus</i> (芋螺)	Ziconotide	镇痛	III
<i>Bugula neritina</i> (草苔虫)	Bryostatin I	抗肿瘤	II
<i>Trididemnum solidum</i> (膜海鞘)	Didemnin B	抗肿瘤	II
<i>Aplidium albicans</i> (地中海海鞘)	Aplidine	抗肿瘤	I / II
<i>Ecteinascidia turbinata</i> (加勒比海鞘)	Ecteinascidin 743	抗肿瘤	II / III
<i>Squalus acanthias</i> (白斑角鲨)	Squalamine lactate	抗肿瘤	II
<i>Cyanobacterium nostoc ellipsosporum</i> (蓝细菌)	Cyanovirin-N	抗 AIDS	II / III

美国 NCI 的科学家从一株海洋蓝细菌 (*Nostoc ellipsosporum*) 分离到一个由 101 个氨基酸组成的抗 HIV 蛋白——cyanovirin-N (CV-N), 它能阻断 HIV 对宿主细胞的黏附和入侵。CV-N 对不同株 HIV 均有显著的抑制活性, 如对 HIV-1 (III B) (以 MT-2 为攻击细胞) 的 EC₅₀ 为 0.000 16 μmol/L, 对 HIV-1 (MN) 的 EC₅₀ 为 0.002 3 μmol/L, 对 HIV-1 (89.6) (以 PBL 为攻击细胞) 的 EC₅₀ 为 0.007 3 μmol/L, 对 HIV-1 (89.6) (以 Mo/M_φ 为攻击细胞) 的 EC₅₀ 为 0.036 8 μmol/L, 对 HIV-1 (RF) (以 CEM-SS 为攻击细胞) 的 EC₅₀ 为 0.000 1 μmol/L。基因工程 CV-N 作为局部用药制剂已进入 II / III 期临床研究^[9]。

2 我国海洋生命活性物质和海洋药物研究概况

我国是海洋大国, 包括渤海、黄海、南海、东海四大海域。海岸线长 1.8 万公里, 岛屿海岸线长 1.4 万公里, 享有主权和管辖权的海域面积约 300 万平方公里, 跨越热带、亚热带、温带、寒带不同气温带。拥有四大类型海洋生态系统, 包括滨海湿地生态系统、珊瑚礁生态系统、上升流生态系统和深海生态系统, 其中蕴藏着丰富的海洋生物资源。

我国海洋药物研究历史悠久, 《神农本草经》、《海药本草》、《本草纲目》和《本草纲目拾遗》都有海洋药物的记载。《中药大辞典》(1977) 载药 5 767 种, 其中海洋药物 144 种。1993 年出版的《中国海

洋药物辞典》收录海洋生物 1 600 条, 其中, 海洋动物药物 1 431 条, 海洋藻类药物 125 条, 其他 44 条。

丰富的海洋资源赐予了宝贵的财富, 为研究开发海洋药物提供了极为有利的条件。目前, 国内沿海省市都建立了相应的研究机构, 有数千名科研人员从事海洋生命活性物质和海洋药物的研究与开发。1996 年, 我国已正式启动了 863 计划海洋生物技术主题, 将海洋生物技术和海洋药物的研究列为重点课题。

我国海洋药物的研究与开发经过多年的努力, 一些项目已取得了可喜的成效。我国科学研究人员迄今已鉴定海洋天然产物 2 000 种左右, 新化合物 200 多种, 申请发明专利 60 余项。我国目前已有 3 种海洋药物获国家批准上市, 包括藻酸双酯钠、甘糖酯、烟酸甘露醇。另外, 我国科学家发现了一批新型抗肿瘤、抗艾滋病、抗心脑血管疾病、抗神经退行性疾病, 以及抗动脉粥样硬化的海洋药物^[3~8]。表 2 列出的为我国正在进行研究和开发的海洋来源新药。

海洋微生物资源极其丰富。近 5 年来, 我室对北起崇明岛, 南至南麂列岛, 东至东极岛海域进行了两次大面积采样, 获得东海来源海洋细菌、放线菌和真菌 16 000 余株。筛选结果表明, 东海海域分离到的海洋微生物中约 3% 左右的菌株具有抗菌和细胞毒活性, 并获得了数十个新结构, 包括 1 个新型环二肽、1 个环八肽和 1 个含氟的新结构^[5, 10, 11]。

表 2 我国正在进行研究和开发的海洋新药
Table 2 New marine drugs under exploitation in China

品名	适应证	研究阶段
911(藻类多糖)	HIV	II
多聚甘酯	脑缺血	II
916(甲壳素衍生物)	动脉粥样硬化	II
K-001(螺旋藻肽聚糖)	肿瘤	II
玉足海参多糖	脑缺血	申请临床批文
HSH-971(藻类多糖)	Alzheimer 病	申请临床批文
A1998(海星甾醇)	心律失常	临床前
鲨鱼肝细胞再生因子(蛋白质)	坏死性肝炎	临床前
Philinopside A	肿瘤	临床前
草苔虫内酯 19	肿瘤	临床前
真菌多糖 YCP	肿瘤	临床前
海葵毒素(肽类毒素)	房颤	临床前
别藻兰蛋白(蛋白质)	肿瘤	临床前
芋螺毒素衍生物 SO3(肽类毒素)	慢性顽固性疼痛	临床前
海鞘醇	病毒性肝炎	临床前
鲨鱼软骨血管抑制因子(蛋白质)	肿瘤	临床前

3 我国海洋药物研究存在的问题与对策

综上所述,我国海洋生命活性物质和海洋药物的研究与开发业已取得了令人鼓舞的成绩,但仍然存在许多问题:(1)已发现的药用海洋生物品种十分有限,主要来自于沿海或近海,与我国海洋庞大的资源总量相比不太相称,特别是微生物、浮游生物的开发偏少;(2)一类海洋新药十分罕见,这与我国新药开发的总体水平一致,创新有待加强,仅仅在剂型上的改进已远远不能满足今后的自身发展与国际竞争的需要;(3)海洋药物在重大疾病治疗方面的潜力还没有得到应有的发挥。

以上这种局面是由其历史原因造成的,海洋药物的系统研究始于 20 世纪 70 年代,海洋天然产物和海洋生物毒素是当时研究的主要内容。由于海洋天然活性物质往往含量极低且结构复杂,难以合成,药源问题成为限制海洋药物发展的主要瓶颈,再加之标本采集手段的限制,直接利用海洋生物很难满足药物开发的需求。由于海洋微生物技术和海洋生物技术的迅速发展,运用海洋生物技术开发海洋药物的研究已引起高度重视。近年来,大量的生物学

及生态学的研究表明,海洋生物活性物质的初始来源大部分甚至可能全部来自低等海洋生物及其共生微生物。而应用基因工程、细胞工程、发酵工程及生物反应器等生物技术生产生命活性物质,对于低等生物来说要比高等生物易于实现得多。因此,海洋生物技术是海洋药物产业化的主导技术和关键手段。

海洋生命活性物质和海洋药物的研究开发是一门新兴的高技术产业,目前仍处于起步阶段。只要政府与有关科研单位抓住机遇,精心组织,增加对海洋药物研究的投入,充分发挥人才和技术优势,抢占海洋制药技术的制高点,就一定能在较短的时间内赶上国际研究的先进水平,必将能够研制出一批具有自主知识产权、具有国际竞争力的海洋新药。

[参考文献]

- [1] The 2000-2005 World Outlook for Biotechnology [M]. Icon Group Ltd. ,2002. 342-366.
- [2] Fusetani N. Drugs from sea[M]. Basel: Karger, 2000. 1-5.
- [3] 焦炳华. 海洋生物制药[M]//朱宝泉. 生物技术制药. 北京: 化学工业出版社, 2004. 264-285.
- [4] 缪辉南, 焦炳华. 海洋生物资源开发研究概况与展望[J]. 氨基酸和生物资源, 1999, 21:12-18.
- [5] 焦炳华, 穆 军, 许强芝, 等. 海洋微生物来源新抗生素的研究[J]. 抗感染药学, 2004, 1: 1-9.
- [6] 易杨华, 焦炳华. 现代海洋药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2005. 1-4.
- [7] 易杨华. 海洋药物导论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004. 1-4.
- [8] 许实波. 海洋生物制药[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003. 1-12.
- [9] Botos I, Wlodawer A. Cyanovirin-N: a sugar-binding antiviral protein with a new twist[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60:277-287.
- [10] 宋志刚, 许强芝, 鲁心安, 等. 利用真菌分生孢子筛选抗真菌活性海洋微生物[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26: 1300-1301.
- [11] 王书锦, 胡江春, 焦炳华, 等. 海洋微生物是创新药物的重要资源[M]//王书锦. 陆地-海洋微生物研究, 理论、应用、新方法. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2005. 106-109.

[收稿日期] 2005-11-09

[修回日期] 2005-12-13

[本文编辑] 尹 茶