

# 中国海洋药物研究的 进展和展望(下)

□ 林文翰 (北京大学天然药物及仿生药物国家重点实验室 北京 100083)

摘 要:本文综述了近年来国内外在海洋生物技术、海洋药物和海洋生物工程方面的研究进展,并就中国海洋生物研究提出了一些看法和建议。

关键词:海洋生物 海洋药物 研究进展

## 3. 抗肿瘤药物

微藻硒多糖:采用生物技术,选用细胞壁薄、富硒能力强的单细胞藻种4号巴甫藻,将亚硒酸钠通过微藻生物转换,获得有机硒多糖,无毒副作用,能增强细胞免疫和体液免疫功能,具有良好的抑制肿瘤作用。

藻兰蛋白(Phycocyanin):为蓝藻、红藻及隐藻中的一种水溶性蛋白色素。现螺旋藻蛋白质含量高达70%以上,可为新的蛋白质资源。山东无棣养殖的螺旋藻含蛋白质68%,其中藻兰蛋白为10%,经分析含有多种氨基酸,特别是人体必需的8种氨基酸均有。中科院海洋

研究所已用基因工程技术生产融合别藻兰蛋白,进行抗肿瘤活性的研究。现已证实藻兰蛋白有促进免疫系统、抑制癌细胞以及光敏作用,是一理想的光敏剂,用于激光治癌无毒副作用。

KEMH:为海洋贝类提取物,经对60例人癌细胞的体外培养,对癌细胞有较强的杀伤作用,对肺癌细胞杀伤率94%,并经病理和电镜观察对癌细胞可造成损伤、退变和坏死。经与环磷酰胺、卡氮芥、甲氨喋呤、丝裂霉素和盐酸阿霉素等5种化疗药物对肺癌、乳癌、胃癌、结肠癌、腹腔癌、肝癌、骨癌、淋巴瘤、黑色素瘤、气管膜瘤等10种不同癌细胞杀伤实验比较,结果显示优于5种抗癌药物。免疫学研究证明本品

具有明显的免疫增强功能,是一种难得的具双功能的抗癌药物,目前已批准作为临床制剂,称“海生素”,以静滴和介入疗法治疗癌症取得较好疗效。

乌鱼墨:乌贼墨很早就作为止血药,现又证明对动物放射病有预防作用。对大鼠的胃液分泌有较强抑制效果。近年从乌鱼墨汁中发现一种全新结构的粘多糖,是由两种单糖呈直线交叉形结合而成,并和蛋白质分子相连,结构较复杂,能抗小鼠纤维系恶性肿瘤,现又证明乌贼墨具有刺激和增强巨噬细胞活性作用和对小鼠移植瘤有抑制作用。现已开发成抗癌新药海墨特。

刺参粘多糖(Acidic mucopolysaccharide Apostichopus japon-

[收稿日期] 2001-7-31

[ World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine ] 23

icus): 为含氨基己糖、己糖醛酸、岩藻糖与硫酸酯基组成的聚合物, 曾制成刺参酸性粘多糖甲注射液, 对肿瘤生长具有明显抑制作用; 对心脑血管等栓塞性疾病的疗效不亚于肝素; 对弥漫性血管内凝血 (DIC) 有较理想的效果。尚有南海产的花刺参酸性粘多糖亦具海参体壁酸性粘多糖的共同特点, 功用亦相似。

海参苷 (Holothurin): 我国海参资源丰富, 现已知辐肛参属 (Actinopyga)、白尼参属 (Bohadshia) 及海参属 (Holothuria) 等近 30 种的海参中均含有海参苷 A, B (或称海参素 A, B), 其苷元结构由于品种不同有些差异, 但均报道有抗肿瘤、抗真菌及抗放等多种作用。

草苔虫素 (Bryostatins): 从苔藓动物总合草苔虫 *Bugula neritina* 中提取出的一种大环内酯类物质, 在研究其构效关系时发现其苔藓吡喃环 (Bryopyran) 及其取代基才是保持活性所必需的组分。迄今草苔虫素的衍生物已得到了 19 个活性单体, 其中 Bryostatin 19 是由我国从采自南海的新鲜样品中分离所得, 体外试验表明, 对 U937 单核细胞白血病细胞株有极强的杀灭作用; 对 HL-60 早幼粒细胞白血病和 K562 白细胞白血病等细胞均有显著的抑制作用。草苔虫素既有抗肿瘤活性又有促进造血的活性, 此种双重作用具有相当重要的临床价值。Bryostatin 已经 FDA 批准, 进入 II 期临床试验。我国第二军医大学和沈阳药科大学合作, 分离得 Bryostatin 19, 后又从南中国海的总和草苔虫中制备了总草苔虫内酯, 对红

白细胞白血病细胞株具有超强的杀灭作用, 是天然产物中对 K562 瘤株抑制作用最强的化学成分。

6-硫代鸟嘌呤 (6-thioguanine, 6-TG): 是从带鱼鳞中提取制成的抗代谢药物, 对各种类型的急性白血病有一定效果, 尤其对其他抗白血病药物产生抗药性的病例, 仍然有效。若与阿糖胞苷等药合用效果更好, 如对胃癌及淋巴肿瘤等。也可用于慢性粒细胞性白血病与骨髓硬化症。对全身性红斑狼疮和结节性动脉炎亦有一定疗效。尔后, 在此基础上又研制成巯嘌呤 (mercaptopurine) 即 6-巯基嘌呤 (6-MP), 对白血病及绒毛膜上皮细胞癌效果更好。6-MP 的衍生物硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZP) 对 T 淋巴细胞的抑制作用较强。

鲨鱼软骨血管形成抑制因子: 用盐酸胍抽提超滤、柱层析等步骤, 从姥鲨软骨中分离得一种血管形成抑制因子, 含 20 种氨基酸。其中以亮氨酸、异亮氨酸最为丰富。鲨鱼软骨作为抗肿瘤药是非特异性的, 是通过阻止肿瘤周围毛细血管生长而达到抑制肿瘤生长的作用。现已有沙克 1 号的产品, 对肺癌、肝癌、乳腺癌、消化道肿瘤、子宫癌、骨癌等的血管网丰富的实体瘤有治疗作用。清华大学附属药厂以鲨鱼软骨提取物与中药地龙提取物组成“清华 2 号”, 其抗癌及止痛效果甚佳。

重组人肿瘤坏死因子 (Recombinant human tumor necrosis factor, rh TNF): 因蓝藻结构简单, 生长迅速, 适应性强, 易于进行遗传操作。现应用 DNA 重组技术, 将  $\alpha$

型重组人肿瘤坏死因子衍生物 cDNA 插入穿梭质粒 PDC-8 上, 构建成穿梭表达载体 PDC-TNF, 然后转入蓝藻的鱼腥藻中进行表达, 培养 14 天后, 经检测显示 rhTNF $\alpha$  已获稳定表达, 表达是占藻体蛋白的 15%, 经超声破碎和层析后, 获得纯度达 90% 的产品, 并具有明显的 L<sub>929</sub> 细胞毒性。利用蓝藻为宿主进行 rhTNF $\alpha$  的生产, 具有生产成本低和易简化纯化工艺等优点, 有实际应用价值。

#### 4. 主要作用于消化、泌尿系统的药物

海星皂苷: 海星纲动物中分离得的皂苷是甾体皂苷, 一般具有抗癌、抗菌、抗炎等作用。海星皂苷的溶血作用比海参皂苷更强, 虽稀释 100 万倍也能使鱼类死亡。从多棘海盘车 (*Asterias amurensis*) 中分离得的海星皂苷 A, B (Asterosaponin A, B) 能使精子失去移动能力, 能间接抑制卵细胞成熟, 阻止排卵。自长棘海星 (*Acanthaster planci*) 和海燕 (*Asterina pectinifera*) 中分出的海星皂苷能抑制流感病毒。从罗氏海盘车 (*Asterias rollentoni*) 提取的总皂苷能提高胃溃疡的愈合率, 其疗效高于甲氰咪胍, 曾以海星为主配合中药制成海洋胃药, 应用于临床。

FPS: 是褐藻中的一种水溶性杂聚多糖, 属褐藻多糖硫酸酯 (Fucoidan), 是褐藻特有的一种化学组分。具有抗凝血、降血脂、防血栓、改善微循环、解毒、抑制白细胞及抗肿瘤和抗炎等作用。临床对心脏、肾血管病, 特别对改善肾功能,

提高肾脏对肌酐清除率尤为明显。在国外首先用于治疗慢性肾衰,挽救尿毒症患者有显著疗效,且无毒副作用。其他如褐藻中的昆布多糖、羊栖藻多糖、海蒿子多糖、鼠尾藻多糖等均有理想的抗肿瘤及免疫调节作用。

### 三、21 世纪中国海洋湖沼药物科学的展望

21 世纪将是海洋经济的世纪,开发海洋已成为世界技术革命重要的领域。江泽民主席 1995 年 10 月 5 日在青岛视察时曾指出:“我们一定要从战略高度认识海洋,增强全民族海洋意识”。为在下个世纪把我国建设成为一个海洋经济大国、强国,必须缩短与先进国家的差距。充分运用我们的优势,加快速度,通过沿海各级政府和各学术团体,把科技力量组织起来,投入国内外研究、开发、利用海洋药用资源的事业中。我国的医药工业是在较薄弱的基础上发展起来的,几十年来以仿制为主。当今已面临着入关挑战,我们必须采取新药研制由仿制转向创新或实现创仿结合的新战略,并选准方向。因此,海洋湖沼资源的药用研究将面临千载难逢的发展机遇。综观我国海洋湖沼药物科学和蓝色医药工业、蓝色保健食品工业的现状、发展趋势潜力,提出如下几点战略设想和建议:

#### 1. 战略设想

(1) 重视海洋微生物资源的研究开发。

抗生素应用已为人类作出了重大贡献。随着对微生物研究不断向

纵深发展,微生物的次级代谢产物已超出抗菌的范围。从海洋极限环境中分离出嗜碱、嗜冷和嗜盐微生物的次级代谢产物能提供多种多样的结构和活性特殊的天然化合物。头孢菌素、小诺霉素都是来自海洋的抗生素。因此,从微生物特别是海洋微生物中寻找生物活性物质,并将其开发研究成特效药物是前途广阔、易获重大科研成果的新领域。

(2) 重视运用海洋生物工程技术研究开发新药。

近年来,世界各国高度重视生物技术的研究,发展十分迅速。我国生物技术产品的研究开发和国外相比差距较小。据大量文献报道,国内外海洋药物学家研究了许多海洋生物和它的次级代谢产物,发现了 5000 余种化学结构新颖独特、生物活性多种多样的天然产物,为新药研究与开发提供了有价值的先导化合物。运用海洋生物工程技术,把海洋生物中含量极微、活性极强的物质或探索出的自然界从未有过的化合物作为新药研究、开发的来源,也是早出、快出特效药物的重要途径。21 世纪是生物工程药物兴起的时期,但从总体情况来看,运用海洋生物工程技术的人数尚不多,课题尚未展开,应当重视这一国际前沿科技的发展动态,加速我国海洋生物工程制药业的步伐,争取和国际同步发展,不断取得国际领先水平的海洋生物工程药物新成果,推动我国海洋药物科学事业的发展。

(3) 重视海洋湖沼天然活性物质提取、分离的技术研究。

海洋药物研究的基本任务就是研究具体有特异活性的海洋天然产物的化学成分,并探索各类成分在海洋或海洋生物中的含量与分布,以便采用现代科技手段直接获取这些成分,为人类防治疾病提供新药。或利用具有特异药理活性成分的化学结构作为模式,进一步合成或半合成具有特殊疗效的新药。这一研究过程,既有基础药学研究,又有应用技术的研究,应当给予特别的重视和支持。

(4) 重视海洋中成药的开发研究。

在中医药理论指导下,开发研制具有特色的海洋中成药、保健品,开拓国内外市场。开拓海洋中成药的出口事业是早出、快出新品种、新剂型的重要手段。为此,开发研究的重点应是海洋湖沼资源的优势结合,对具有确实疗效的古方、验方、秘方、土方进行发掘,配以海洋湖沼资源提取物,以加强疗效,在科学组方的前提下,采用现代制药技术进行最佳工艺研究和质量控制方法的研制,开发出一批高技术含量、高市场容量、高创汇、高创利的海洋中成药、海洋保健食品,形成出口的拳头产品,直接参与国际医药市场的竞争。

(5) 重视海洋湖沼食用资源的综合利用和传统资源的增养殖研究。

①海洋湖沼食用资源(鱼、虾、贝、藻)及其综合利用。

我国海洋湖沼资源丰富,水产品加工遍布沿海各地,海洋生物活性物质亦有很多种类,分布于各门



类的海洋生物体内。海洋湖沼资源的开发,一是食品及其食品工业,二是综合利用研制成药品,如:发展医药工业,变废为宝,变害为利,利国利民。

②海洋非食用资源(棘皮、海绵、腔肠等海洋动物)的开发利用。

海洋药物的开发方向,主要侧重于海洋非食用资源,重点应放在海洋无脊椎动物的研究上。无脊椎动物种类很多,不少种类具有特异的生物活性。据调查,软体动物10万余种,节肢动物数十万种,腔肠动物万余种,海绵动物1万种,棘皮动物6千余种,尾索动物2千余种,资源十分丰富,国内外研究也十分活跃。开发研究海洋非食用资源,有可能获得特效新药,其剩余部分,可综合利用其蛋白质和多糖类,有的可作饲料,物尽其用。

③海洋传统药源的养殖及其加工产业。

我国海洋珍贵药材有着悠久的养殖历史,在实现海洋“农牧化”的过程中,大力发展海洋珍贵药材的增养殖,如:海参、海龟、海龙、海马、鲍鱼、海蟹、海虾等将会取得较大的社会和经济效益。将海珍品进行深加工,利用高科技手段研制开发成保健食品,其经济效益将成几倍或几十倍的增长,必将促进海洋农牧化的空前发展,造成新兴的海洋经济产业,为人类的生存发展作出新的贡献。

(6)重视与世界各国的科技合作,提高我国基础研究的科学水平,缩短与先进国家的差距。

海洋开发具有国际性,由于海

洋环境的特殊性,海洋科学研究活动,国际水域的管理,公有财富的开发利用,都必须进行国际协商与合作。只有国际间密切合作,共同开发海洋资源,才能促进人类海洋科学技术的进步和发展。但国际间的合作是不易的。常因海洋权利的斗争和领先技术的应用,导致国际争端。我们要充分利用国际和平环境,大力开发海洋经济有重大深远意义的课题,注意国际间的纵横关系发展我们自己的事业。尤其是我国科技投入较少,基础研究条件差的国情,借鉴别国的经验,培养自己的海洋药科技队伍。待我国经济发展到有条件支持基础研究时,我们的海洋药学研究队伍已形成,尤其是海洋药物有效成分的研究队伍的形成,对我国创新药物的开发具有十分重大的意义。

(7)重视从事海洋药物研究的科技工作者。

尤其是具有贡献的离退休科技人员,给予充分信任、支持和保护,使其老有所为,发挥余热,为中国海洋湖沼药事业继续奉献有限的余生。

(8)产业化——“蓝色药业”。

2. 几点建议(国家科技部,国家经济贸易委员会,国家药品监督管理局)

(1)对我国沿海海洋药用资源的品种、分布以及民间、少数民族的用药经验,组织调查,摸清家底,有计划地开展研究。

(2)加强海洋药物应用基础研究的资金投入力度,使已有苗头的科研项目,取得较有深度的重大科

技成果。

(3)扩大海洋药物的研究队伍,让从事海洋生化、生物毒理、药效等基础研究的单位和专家加盟研究海洋药物,使研究工作向纵深发展。

(4)对海洋药物的知识产权加大保护力度,防止他人无偿仿制,造成研制者重大损失。

(5)对国家立项的海洋药物项目,加强科技管理,使有限的资金用在刀刃上,防止资金流失。

近年,我国政府对中国海洋药物研究事业显示高度重视。以海洋“863”计划、科技兴海计划为主体的海洋药物研究专题正在开展;国家自然科学基金、国家新药基金等给予大力资助。并相继成立了一批海洋生物研究中心,培养出一批海洋生物分类、化学、药理、生物培养、基因工程等专业人员。以海洋药物为中心的专业化药业逐渐形成。相信在下一世纪海洋药物的研究与开发,将成为中国天然药物研究的新热点。(完)

#### 参考文献

- 1 L. A. M. van der Wielen, L. K. Cabatingan. "Fishing products from the sea-rational downstream processing of marine bioproducts". J. of Biotechnology, 1999, 70: 363.
- 2 Murray H. G. Munro, John W. Blunt et al. "The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential". J. of Biotechnology, 1999, 70: 15.
- 3 Ala Harvey. "Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products". Drug Discovery Techniques, 2000, 5(7): 294.

(责任编辑 柳 莎)

ways, the methods for processing physiological signals of human body and the methods for acquiring the information concerning the characteristics of the functional state of human body; 2. the objectives and development idea of applied research of functional detection in the diagnosis of traditional Chinese medicine, which focus on such tasks as the study on the relevance of the syndromes in traditional Chinese medicine and the change of the inherent functions of human body by detection technology, the study on the relevance of the indications of the “four methods of diagnosis” of traditional Chinese medicine and the change of the inherent functions of human body by detection technology and the study and manufacture of detectors for the functions of human body, which should be provided with features peculiar to traditional Chinese medicine.

**Key Words:** four methods of diagnosis, multi – dimensional information integration, intelligent system of diagnosis, functional detection, diagnosis of traditional Chinese medicine

### **Present Situation of Research on Treatment of Senile Dementia by Traditional Chinese Medicine**

*Zhu Yuelan Pei Qinghua and Tang Qisheng ( Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029)*

With the change of disease varieties and the increase of life expectancy of human beings, the morbidity rates of senile dementia are increasing year by year, which has become a sort of commonly – and frequently – encountered disease and difficult to cure. This paper reviews the nomenclature of the symptoms and signs, the etiology and pathogenesis and the therapeutic rule of senile dementia as well as the present situation of its study through traditional Chinese medicine.

**Key Words:** senile dementia, traditional Chinese medicine

### **Research Progress and Prospects of Marine Drugs in China (Part 2)**

*Lin Wenhan ( Key State Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Beijing University, Beijing, 100083)*

This paper gives a brief review on the recent development of the study on marine biotechnology, new marine drugs and marine bio – engineering at home and abroad and puts forward some personal views and suggestions on the research of marine biology in China.

**Key Words:** marine organisms, marine drug, research progress

### **Diagnostic Criteria and Basic Data Bank in Syndromic Science of Traditional Chinese Medicine**

*Study Group for Strategy on Development of Science and Technology in  
Modernization of Traditional Chinese Medicine*

This article presents the objectives and development idea of the investigation on syndromic science of traditional Chinese medicine, in which emphasis is laid on 1. survey on clinical epidemiology in syndromic science of sub – healthy state and 2. the establishment of the criteria of syndromic diagnosis and its assessment in traditional Chinese medicine. To reveal the distribution characteristics and laws of sub – healthy state in traditional Chinese medicine will enrich modern life sciences as well as the means and ways of treatment of diseases so as to lay the basis for the development of traditional