

主 编 张 文  
副主编 李 玲 吴文惠  
主 审 易杨华

INTRODUCTION OF  
MARINE DRUGS

# 海洋药物导论

第二版

上海科学技术出版社

# 海洋药物导论

(第二版)

主 编 张 文  
副主编 李 玲 吴文惠  
主 审 易杨华

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

海洋药物导论 / 张文主编. — 2 版. — 上海: 上海科学技术出版社, 2012. 9  
ISBN 978 - 7 - 5478 - 1276 - 1

I. ①海… II. ①张… III. ①海洋药物 - 概论  
IV. ①R282. 77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 078166 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行  
上海科学技术出版社  
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)  
新华书店上海发行所经销  
常熟市兴达印刷有限公司印刷  
开本 787 × 1092 1/16 印张 24  
字数: 530 千字  
2004 年 9 月第 1 版  
2012 年 9 月第 2 版 2012 年 9 月第 2 次印刷  
ISBN 978 - 7 - 5478 - 1276 - 1/R · 413  
定价: 58.00 元

---

此书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,  
请向承印厂联系调换



## 内容提要

本书简要介绍海洋药物的发展历程、研究方法和成果及面临的问题。全书共分 16 章,包括总论和各论两个部分。总论部分主要涉及海洋天然产物研究的一般方法、关键技术、热点领域及海洋生物资源等,以方便读者从总体上全面把握学科研究的一般问题;各论部分按照海洋天然产物的结构类型,对海洋天然产物的特性和研究方法进行阐述,并对各类物质研究的重要成果给予介绍,既有试验依据又有理论概括。本书具有显著的学科特色、系统的理论性和科学性,可供海洋药物、天然药物化学、海洋生物化学、海洋水产及海洋生物资源等本科生、研究生及科研人员作为教材和参考书。



# 编写人员

主 编

张 文

副主编

李 玲 吴文惠

主 审

易杨华

编著人员(以姓氏笔画为序)

朱伟明 孙 鹏 李 玲 李志勇 吴文惠

余志刚 张 文 林厚文 易杨华 贾彦兴



# 前 言

21 世纪是一个海洋的世纪,是人类开发利用海洋资源的新世纪。海洋药物的研究开发即是这一进军号中的一个重要音符。海洋药物研究历经 60 余年的发展,已经日臻成熟,成为药物化学领域中一个新的独立学科和未来天然药物新的发展方向 and 增长点。

海洋药物起源于海洋天然产物的研究,但推动该学科发展的主要动力是它所具有的潜在的应用价值。近数十年来,世界上许多出色的科学家付出了艰辛努力,利用现代色谱技术和波谱技术,从海洋生物中获得了两万余种化学成分。经药理活性研究,从中发现了为数众多的活性化学成分,这些活性成分有的已经开发成具有重要价值的治疗药物,有的作为新药候选药物或新药先导化合物正在进行临床或临床前研究。海洋天然产物由于本身具有活性强、结构新颖等优于陆生生物成分的特点,备受世界各国学者的关注。

我国是一个海洋大国,具有利用海洋药物的悠久历史,近年来科学家也相继开展了海洋药物研究及保健功能食品开发应用等方面工作,但是在海洋天然产物应用基础研究以及海洋药物开发研究方面,与发达国家的差距依然显著。其主要原因是相关研究起步晚、基础薄弱、研究手段落后、研究人才匮乏等。针对这种情况,加大对海洋天然产物基础研究的投入,引进先进的研究技术,大力加强专业人才的培养和后备人才的储备,是改变目前落后状态的根本措施,而专业人才的培养是事关学科长远发展的重中之重。

《海洋药物导论》一书就是在上述背景下应运而生的,于 2004 年第一次出版,目的是为海洋药物相关专业研究人员提供入门教材和参考书。该书的编撰和出版,为该专业的教学提供了有益的参考,填补了国内海洋、医药院校相关教学的空白。首版教材出版以后,有力地推动了海洋药物研究的教学和人才培养工作,受到了相关教学单位的欢迎。

鉴于海洋天然产物近年来日新月异的发展及过去 7 年中的课程教学体会,新版《海

洋药物导论》的内容及编排方式在原版的基础上进行了较大的调整,增加了“海洋药物研究的一般方法”、“海洋药物研究的关键技术”、“生物合成研究”、“化学合成研究”等总论及研究热点内容,各论部分章节的编排严格按照化合物的类型予以统一。本书具有学科特色显著,内容新颖且其编排方式深入浅出、易于接受等特点。参加本次编写的专家来自第二军医大学、北京大学、中国海洋大学、上海海洋大学、上海交通大学、中山大学等,多为多年来专业从事海洋药物研究的国内知名学者,有着较高的专业素养和全面的学科知识,使本书更为全面、科学。

由于国内外有关海洋药物的参考书为数甚少,本书成书过程中参照了 *Bioactive Marine Natural Products* 及 *Drugs from the Sea* 两本专著,大多数文献资料均来自不同时期的专业学术期刊。本书的出版将有助于读者全面系统地了解海洋药物的研究与发展现状,对促进我国的海洋药物研究必定有所帮助。由于编者水平有限,缺点和错误在所难免,敬请同道批评指正。

**编 者**

2012年4月



# 目 录

<b>第一章 绪论</b>	1
<b>第二章 海洋药物研究的一般方法</b>	7
<b>第一节 样品采集</b>	7
一、文献调研	7
二、采集方式与采样记录	8
三、采集方法	9
四、样品的处理与保存	10
<b>第二节 活性先导化合物的发现</b>	11
一、有效部位的处理	11
二、活性初筛	12
三、活性化合物的分离纯化	15
四、活性化合物的结构鉴定	18
<b>第三节 化合物的结构优化和构效关系研究</b>	19
一、先导化合物的结构优化	19
二、构效关系	23
<b>第四节 新药的临床前研究及临床试验</b>	27
一、新药临床前研究	27
二、新药临床研究	28
<b>第三章 海洋药物研究的关键技术</b>	32
<b>第一节 生物活性筛选技术</b>	32
一、活性筛选方法	33
二、活性筛选方法实例	34
三、高通量筛选和高内涵筛选	35
<b>第二节 分离纯化技术</b>	37
一、分离纯化的常用技术	38
二、分离纯化的特殊问题	41




第三节	化合物结构鉴定技术	44
一、	平面结构和相对构型	44
二、	绝对构型	48
第四节	海洋微生物活性菌株的分离培养技术	53
一、	分离与纯化	54
二、	海洋微生物的培养	54
第五节	其他关键技术	57
第四章	海洋生物资源	59
第一节	概述	59
第二节	海洋药用生物资源的主要种类及其特性	61
一、	海藻	62
二、	刺胞动物	67
三、	多孔动物	70
四、	软体动物	73
五、	棘皮动物	75
六、	脊索动物	76
七、	海洋微生物	77
第三节	海洋生物资源的新内涵	82
第五章	烃类及其衍生物	88
第一节	概述	88
第二节	化学结构与生物活性	88
一、	脂肪烃系列衍生物	88
二、	环烃系列衍生物	95
三、	芳烃系列衍生物	96
四、	卤代烃系列衍生物	98
五、	其他	102
第三节	理化性质及波谱学特征	103
第四节	提取分离方法及研究实例	104
一、	提取分离方法	104
二、	研究实例	104
第六章	甾体	110
第一节	概述	110
第二节	化学结构与生物活性	110
第三节	理化性质及波谱学特征	117
第四节	提取分离方法及研究实例	122
一、	提取分离方法	122

二、研究实例	122
<b>第七章 萜类</b>	128
第一节 概述	128
第二节 化学结构与生物活性	129
一、单萜	129
二、倍半萜	131
三、二萜	139
四、二倍半萜	143
五、三萜和四萜	144
第三节 理化性质及波谱学特征	146
一、萜类的理化性质	146
二、萜类的波谱学特征	146
第四节 提取分离方法及研究实例	147
一、提取分离方法	147
二、研究实例	148
<b>第八章 大环内酯类化合物</b>	155
第一节 概述	155
第二节 化学结构与生物活性	155
一、简单大环内酯	157
二、氧环大环内酯	158
三、大环多内酯	160
四、类大环内酯	162
第三节 理化性质和波谱学特征	167
一、理化性质	167
二、波谱特征	167
第四节 提取分离方法及研究实例	171
一、提取分离方法	171
二、研究实例	172
<b>第九章 生物碱</b>	178
第一节 概述	178
第二节 化学结构与生物活性	178
一、吡咯型生物碱	178
二、吲哚型生物碱	183
三、其他类型生物碱	185
第三节 理化性质及波谱学特征	186
一、生物碱的物理性质	186

二、生物碱的化学性质	187
三、生物碱的波谱特征	188
第四节 提取分离方法及研究实例	191
一、提取分离方法	191
二、生物碱的结构鉴定	192
三、研究实例	192
<b>第十章 聚醚</b>	199
第一节 概述	199
第二节 化学结构与生物活性	199
一、脂链聚醚	201
二、大环内酯聚醚	206
三、梯形稠环聚醚	210
四、其他聚醚	215
第三节 理化性质及波谱学特征	216
第四节 提取分离方法及研究实例	217
一、提取分离方法	217
二、研究实例	217
<b>第十一章 皂苷</b>	222
第一节 概述	222
第二节 化学结构与生物活性	223
一、海参皂苷	223
二、海星皂苷	225
第三节 理化性质及波谱学特征	228
一、化学方法	228
二、光谱方法	230
第四节 提取分离方法及研究实例	233
一、提取分离方法	233
二、研究实例	233
三、结构测定	243
<b>第十二章 肽类</b>	248
第一节 概述	248
第二节 化学结构与生物活性	248
一、环肽	248
二、直链肽	258
三、其他肽类	259
第三节 理化性质及波谱学特征	266

第四节 提取分离方法及研究实例	267
一、提取分离方法	267
二、研究实例	268
<b>第十三章 多糖</b>	<b>272</b>
第一节 概述	272
第二节 化学结构与生物活性	273
一、多糖的结构层次	273
二、多糖的来源	275
三、多糖的生物活性	282
第三节 理化性质及波谱学特征	284
一、理化性质	284
二、波谱学特征	285
第四节 提取分离方法及研究实例	287
一、提取分离方法	287
二、研究实例	289
<b>第十四章 生物合成研究</b>	<b>293</b>
第一节 概述	293
一、生物合成	293
二、海洋天然产物的生物合成	294
三、生物合成原理	296
第二节 关键技术	304
一、生物合成机制研究技术	304
二、生物合成基因簇的异源表达	305
三、组合生物合成	306
四、基于基因组的生物信息学的分析	308
第三节 研究实例	309
<b>第十五章 化学合成研究</b>	<b>318</b>
第一节 概述	318
第二节 技术方法	321
一、合成策略	321
二、关键技术	323
第三节 研究实例	326
<b>第十六章 海洋药物研究实例</b>	<b>345</b>
第一节 发现	345
一、研究背景与研究简史	345

二、Et-743 的提取与分离	346
三、Et-743 的结构鉴定	347
第二节 化学合成及构效关系研究	351
一、Et-743 的合成研究	351
二、Et-743 及其类似物构效关系研究	358
三、Et-743 成药后药源问题的最终解决方法	358
第三节 Et-743 的药理活性、毒理学、药代动力学研究及临床研究	359
一、Et-743 的抗肿瘤活性研究	359
二、Et-743 的毒理学研究	361
三、Et-743 的药代动力学研究	361
四、临床实验	362
第四节 Et-743 成药上市以及上市后面临的问题	363
结语	367



# 第一章 绪 论

人类目前栖息生活的地球上 70.8% 的面积是海洋。海洋不仅是地球万物的生命之源,亦是地球上生物资源最丰富的领域。据报道,地球上约有 100 万种生物生活在海洋中,已为人类认知或命名的海洋物种为 25 万种。这其中除了已为人类所熟知的鱼、虾、贝类等生物外,仅较低等的海洋生物物种(如海绵,珊瑚,软体动物等)就有 20 多万种。这些海洋生物虽不太为人类所熟悉,但它们在海洋生物食物链中占有重要的地位,起着关键的生态作用。不仅如此,由于海洋生态环境的特殊性(高压、高盐、缺氧、避光),使得各种海洋生物物种之间的生存竞争非常激烈。为能在严酷的环境下进化生存,很多海洋生物在生命过程中代谢产生一些结构特殊、生物活性显著的小分子化学物质即次生代谢产物。这些化学物质的主要作用是防范潜在天敌的进攻、避免海洋微生物及浮游杂物的附着,以及进行物种之间的信息传递,往往具有非常显著的药理生物活性。由于海洋生物与陆地生物生存环境的不同,导致海洋生物次生代谢产物的生物合成途径和反应系统与陆地生物相比有着巨大的差异,因而海洋生物次生代谢产物有着更大的化学多样性。海洋生物资源的相对完整性、丰富的生物多样性以及其次生代谢产物化学结构多样性和显著的药理活性,使之成为创新药物研究的重要源泉。特别是现代医药工业的迅猛发展以及人类对治疗重大疾病高效低毒创新药物的迫切需求,使得世界各国,尤其是西方发达国家,纷纷斥巨资用于海洋生物的资源、化学、生态学、生物活性等多方面的研究,目的是为了从海洋生物资源中寻找能有效预防、治疗严重威胁人类生命健康的创新药物。海洋生物资源是一个巨大的潜在的未來新药来源的宝库已成为一种共识。

国际上对海洋药物(化学和生物功能)的研究起始于 20 世纪 50 年代初。1955 年, Bergmann 和他的同事 Burke 从采自加勒比海域的一种海绵(*Cryptotheca crypta*)中分离得到两种罕见的海绵核苷(spongothymadine)及海绵尿苷(spongouridine)<sup>[1]</sup>,以此为基础研制的阿糖腺苷(Ara-A)和阿糖胞苷(Ara-C)目前仍然是活跃于临床一线的抗病毒和抗肿瘤的重要药物。1964 年日本京都第三届天然产物化学国际会议上报道了河豚毒素(tetrodotoxin)的发现;两年后,抗真菌药物硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)从海洋来源的假单胞菌(*Pseudomonas bromoutilis*)中发现<sup>[2]</sup>,这种抗生素目前仍在应用中。这一系列的重要发现,引起了相关学者对海洋药物的极大兴趣和重视。1967 年,美国海洋技术协会(Marine Technology Society of the United States)在罗德岛大学(University of Rhode Island,

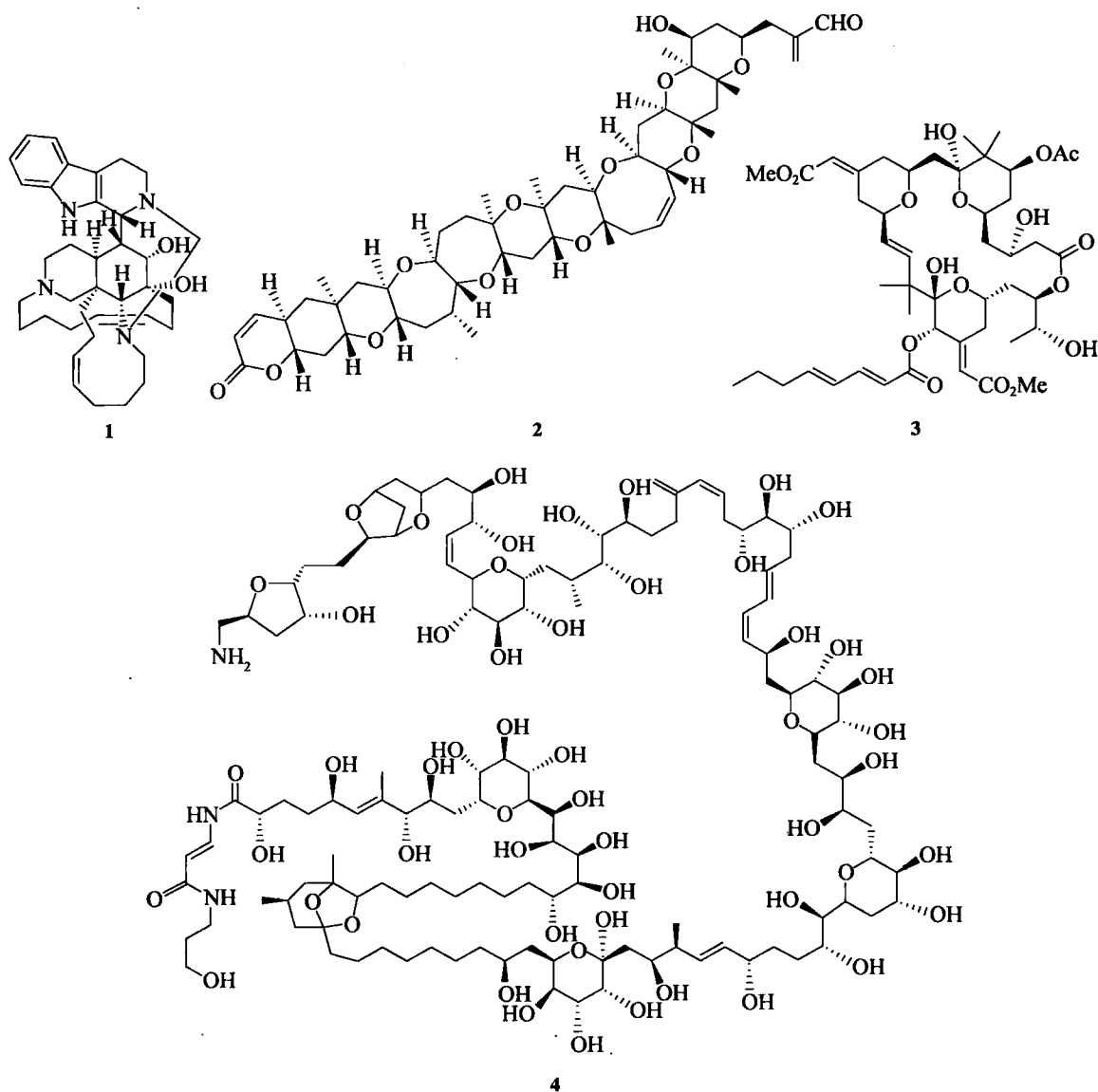
Kingston)主办了题为“向海洋要药”(Drugs From the Sea)专题讨论会,美国国家肿瘤研究院(NCI)随后开展了海洋生物抗肿瘤活性筛选,标志着海洋药物研究已成为一门新兴学科。之后,前列腺素类似物于1969年从柳珊瑚 *Plexaura homomalla* 分离得到<sup>[3]</sup>。前列腺素是具有强烈生理活性和广谱药理效应的物质,由于其在自然中存量极微,合成也很困难,当时价格远远高于黄金价格,限制了对其深入研究。从柳珊瑚发现含量丰富的前列腺素,不但具有重要的学术价值而且具有极高的商业价值,成为当时具有轰动效应的重要事件,并直接导致了第一次海洋天然产物化学研究的高潮。

海洋药物化学与其他学科的关系从一开始便十分密切,并且各个学科之间一直相互渗透、关联、影响。早期的海洋药物化学的研究沿袭和借鉴了植物化学和昆虫生态化学的研究方法和方向,主要以传统的化学手段确定化合物的结构。由于海洋天然产物分子骨架往往十分奇特、新颖、复杂,而且化合物在生物中的含量、得率很低,从而给结构解析、确定带来了相当大的困难,所以开始阶段的研究进展相当缓慢。只是到了20世纪80年代,由于样品采集、储藏、鉴定新技术,色谱分离纯化新技术,波谱结构解析新技术的出现和普遍应用,特别是各种高分辨质谱、高分辨核磁共振技术的迅猛发展,给海洋天然产物的研究带来了极大的推动,使得原来极为困难复杂,耗时耗钱的海洋天然产物结构研究工作变得相对简单,目前甚至不足1 mg的微量样品的复杂结构都能得到确定。新化合物的纯化与鉴定不再是海洋天然产物研究的障碍。而分子水平的生物活性筛选模型及高通量筛选技术的建立,为其生物学活性的发现跟踪提供了技术保障,从而使海洋天然产物研究的高效、精细、目标化和生态化成为可能。由此,以生物活性为先导的对于海洋生物化学成分的研究揭开了新的篇章。

海洋天然产物研究的范围主要包括海洋植物、低等无脊椎动物和微生物三大种群。由于生态环境的巨大差异,海洋生物的次生代谢产物无论结构还是生理功能均与陆地生物有很大不同。其分子结构特点主要表现为分子骨架的重排、迁移和高度氧化,分子结构庞大、复杂、分子中手性原子多。海洋化合物的类型包括萜类、甾体、生物碱、多肽、大环内酯、前列腺素类似物、聚多烯炔化合物、聚醇、聚醚等。海洋次生代谢产物往往结构中含有一些独特的化学功能团,如多卤素取代的化合物,含硫甲胺基的化合物,含脘基、异脘基、异硫脘基的倍半萜和二萜等;许多化合物如以 *māeganedin A* (1)<sup>[4]</sup> 为代表的大环二胺类海洋生物碱的生物合成途径至今仍不清楚。海洋天然产物的复杂分子结构,给其结构鉴定带来了极大挑战。迅速发展的现代波谱学与化学的完美结合与综合运用,为这些化合物的结构鉴定提供了可能的技术手段。一些著名的海洋天然产物如短裸甲藻毒素(*brevetoxin B*, 2)<sup>[5]</sup>、草苔虫内酯(*bryostatin 1*, 3)<sup>[6]</sup>和沙海葵毒素(*palytoxin*, 4)<sup>[7, 8]</sup>都是通过化学手段结合波谱技术(包括单晶X衍射)成功确定结构的范例。特别是水溶性聚醚沙海葵毒素的结构测定历经10年才得以完成,这是综合运用光谱解析和化学方法确定复杂天然产物结构的一个成功典范,是当今天然产物化学的重大成果。而随后完成的对该化合物的全合成,则被认为是现代化学研究领域的重大进展<sup>[9, 10]</sup>,并直接影响了海洋天然产物及相关学科发展达30年之久。

海洋天然产物的另一个重要特点是具有强烈的药理生物活性。以沙海葵毒素为例,其毒性比河豚毒素高一个数量级,是毒性最强的非蛋白毒素之一。研究表明它具有强烈的抗肿瘤活性,以84 μg/kg的剂量给药,就能100%地抑制小鼠艾氏腹水瘤;它还是最强的冠状动脉收缩剂,其效能比血管紧张素Ⅱ高100倍以上。令人感兴趣的是它对离子通道通透性的作用机制与河豚毒素相反,能使钠离子(Na<sup>+</sup>)通道开放。许多海洋化合物显示多种多样

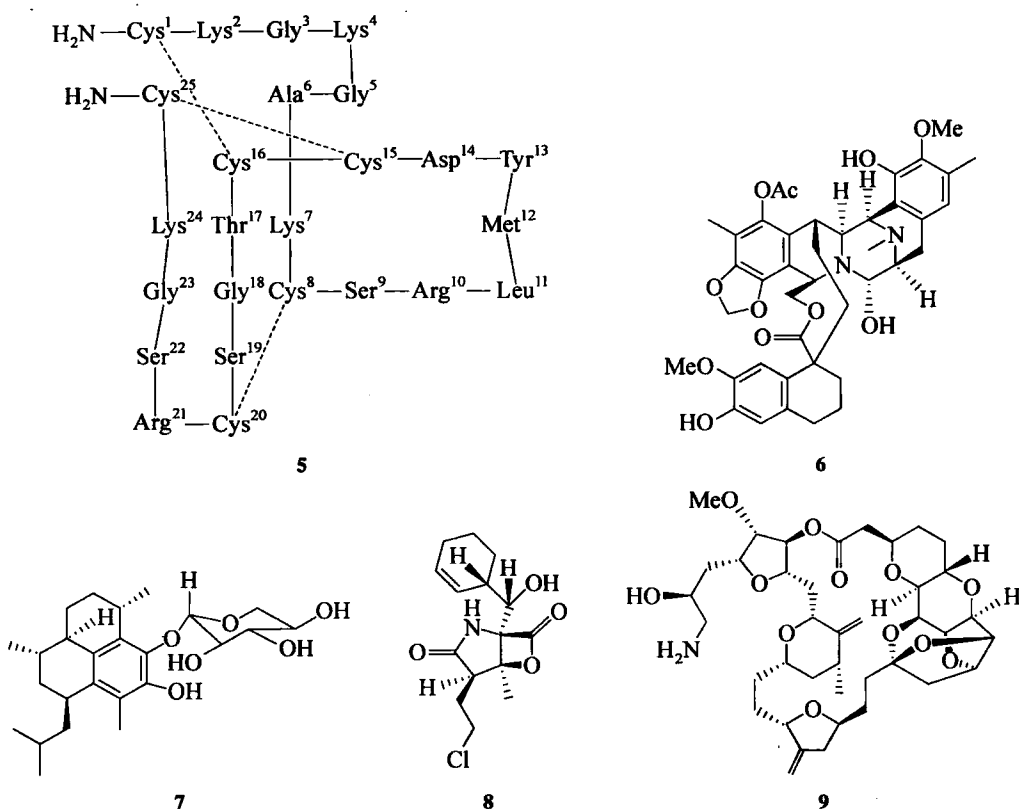
的生物活性,其中以抗菌、抗炎和细胞毒性尤为突出。这些显著的生物活性显示出海洋药物强大的生命力及潜在的药用前景,引起化学家、生物学家、药理学家们的广泛兴趣。



美国是世界上最早开展海洋药物研究的国家。美国国立卫生研究院(NIH)癌症研究所(NCI)每年投于海洋药物研究的科研经费占全部天然药物研究经费的一半以上,他们的巨大投入已获得丰厚的回报。近期获批进入市场的3个海洋来源的新药中有2个是NIH前期资助的项目,包括芋螺毒素(ziconotide, 5)<sup>[11]</sup>及 ecteinascidin 743 (6)<sup>[12]</sup>;其他如 bryostatin 1 (3)<sup>[6]</sup>、pseudopterosin A (7)<sup>[13]</sup>、salinosporamide A (8)<sup>[14]</sup>等目前仍在临床研究阶段,前景看好。在美国科学家的带领下,欧洲、日本及其他国家学者相继开展了海洋生物的化学、生物学、生态学等多方面的基础研究和针对人类重大常见疾病如肿瘤、心血管病的基础研究。日本科学家也从海绵中发现了具有显著抗肿瘤作用的活性物质



halichondrin B<sup>[15]</sup>, 并进行了深入研究。最近, halichondrin B 的结构类似物 eribulin (9) 得到美国 FDA 批准, 成为近年来第 3 个获批进入市场的海洋来源的新药<sup>[16]</sup>。



在过去 40 多年时间里海洋天然产物研究取得了飞速迅猛的发展, 成为当前国际上一个生机勃勃的新兴学科和热点研究领域。科学家已从海洋植物、无脊椎动物等海洋生物中发现了近两万种海洋天然产物。这些海洋化合物具有多方面的生物活性, 如降糖、杀虫、抗炎、抗菌、抗凝血、抗污损、抗肿瘤、抗衰老痴呆等。海洋天然产物数量以平均每 4 年增加 50% 的速度递增。长期的系统研究和持续投入也终于取得了可喜的成果, 除了美国 FDA 已经批准上市的 6 个海洋新药以外, 近十年来进行临床前研究的新药先导化合物多达 1 450 余个, 至少有 14 个进入了临床研究。事实上, 还有很多源于海洋天然产物的药物正处于临床研究的不同阶段, 只是出于知识产权保护和竞争需要而没有公开。

我国是海洋大国, 海域辽阔(享有产权和管辖权的海域面积约 300 万平方公里), 海洋生物资源丰富。目前我国已有记录的海洋生物有 20 278 种, 其中生活在南海的物种就有 13 860 种, 占到了总物种的约 70%。我国不仅海洋生物资源丰富, 而且还是世界上最早利用海洋生物治疗疾病的国家。早在公元前的《尔雅》内就有关于蟹、鱼、藻类用作治病药物的记载。而在《本草纲目》中收录的约 1 892 种药物中, 来源于海洋湖沼生物的药物有近 90 种。

我国虽有历史和资源两方面的优势, 但由于多方面的原因, 在现代海洋天然产物研究方面起步较晚。早期仅有个别学术机构开展了一些零星分散的针对海藻及珊瑚等海洋生物化学成分及生物活性的研究<sup>[17]</sup>。由于海洋天然产物研究本身存在的困难, 加之研究技术手段