



普通高等教育“十二五”规划教材

海洋药物学

王长云 邵长伦 编著



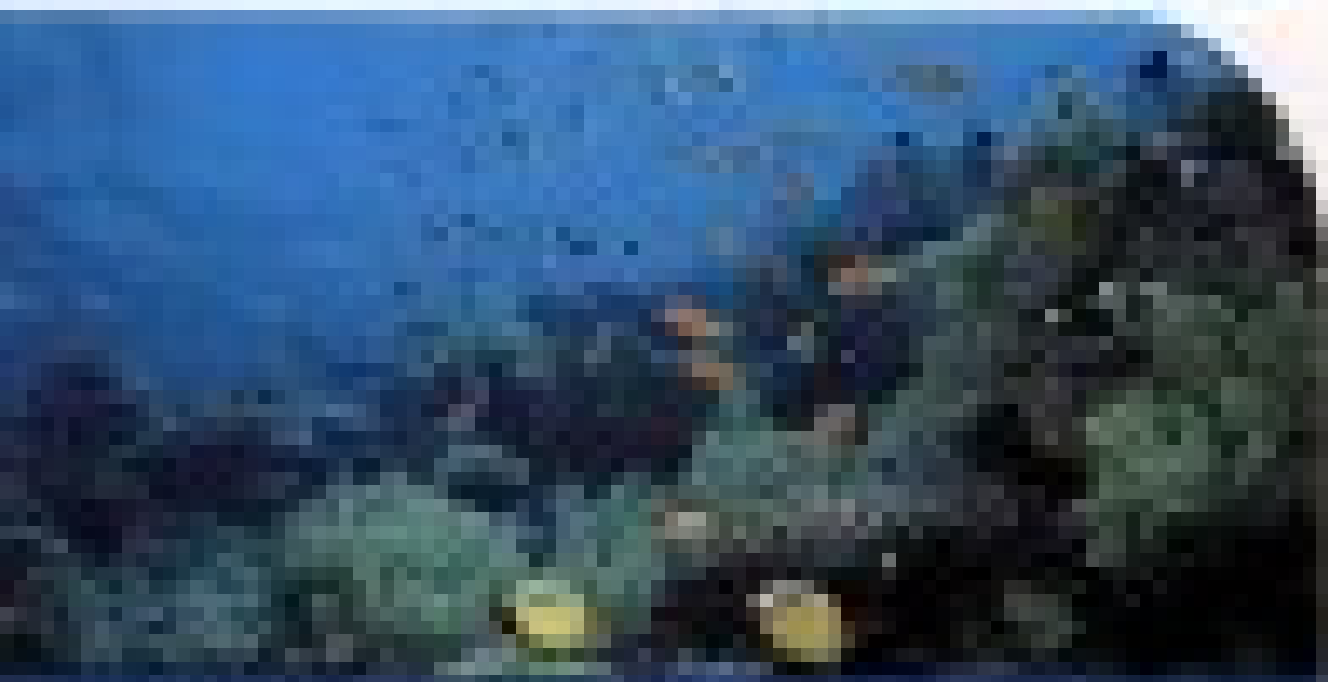
科学出版社



ISSN 1673-159X (印刷版) ISSN 1673-159X (网络版)

海洋药物学

第15卷 第1期 2013年



中国海洋大学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

海洋药物学

王长云 邵长伦 编著

国家教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-05-0600)
国家科技基础性工作专项(2007FY210500)资助

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书主要介绍海洋药物相关基本概念、理论、技术和成果,阐述海洋药物发展的历史背景、发展历程、最新进展和发展动态。全书分为三部分共十一章,结合大量的具有代表性的实例,系统介绍了海洋动物、海洋植物及海洋微生物中次级代谢产物的研究方法、生物来源、结构特点、生物活性和构效关系;重点介绍了代表性的抗肿瘤药物、抗感染药物、镇痛药物和其他药物及药物先导化合物的发现过程、生物来源、结构特点、药理作用、作用机制、化学合成、临床研究及应用等;剖析了海洋药物研究开发的制约因素如药源等问题,展望了未来海洋药物研究开发的前沿方向和发展前景。

本书可作为药学、药物化学、生药学、药理学、药理学、制药工程、生物技术等学科方向的本科生教材和研究生学习参考书;也可作为从事海洋药物、海洋天然产物、海洋天然药物化学、海洋药用生物资源、海洋生物技术等领域和方向研究的科研工作者的参考书;还可作为从事药物开发、规划、管理和制定政策法规的政府部门及管理者的决策性参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

海洋药理学/王长云,邵长伦编著. —北京:科学出版社,2011

普通高等教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-03-030876-4

I. ①海… II. ①王… ②邵… III. ①海洋药物-高等学校-教材
IV. ①R282.77

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 073258 号

责任编辑:莫结胜 夏 梁 刘 晶 / 责任校对:包志虹

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 5 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 5 月第一次印刷 印张:26 1/4 插页:2

印数:1—1 800 字数:619 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序

海洋环境的时空差异，赋予了海洋生物极其丰富的生物多样性，产生了种类繁多、结构新颖、功能独特的天然产物，为人类提供了丰富的药用资源。陆地生物资源由于长期的持续开发利用已日益匮乏，海洋生物资源因此成为人类研究开发药物最后的资源宝库。数千年来人们对海洋生物药用价值的认识，特别是对现代海洋药物的研究，为海洋药物的长远发展奠定了坚实的基础。

国际上，现代海洋药物的研究历经半个多世纪的发展，取得了一系列令人瞩目的成就。到目前为止，已从各类海洋生物中发现 2 万余种海洋天然产物，其中许多化合物结构奇特，活性显著，已成为研究开发海洋药物的宝贵资源。除早期开发的抗癌药物阿糖胞苷、抗病毒药物阿糖腺苷和抗生素头孢菌素外，近年开发的镇痛药物 ziconotide (齐考诺肽, Prialt®)、抗肿瘤药物 ET-743 (Yondelis®) 也先后通过临床研究进入市场。目前，已有 30 余种候选药物先后进入临床研究阶段，并有一批药物先导化合物处于临床前研究阶段。纵观海洋药物的发展历史，不难看出，海洋药物显示了强劲的发展势头，已成为药学研究最有活力的领域。

在国际海洋药物研究的大背景下，中国在 20 世纪 70 年代末也兴起了海洋药物的研究开发热潮。在几代人的努力下，海洋药物的研究取得了可喜的成绩，在国际上逐步占有一定的地位。在此推动下，海洋药物学作为一门新的学科方向，在药学学科中逐步发展、成熟起来。国内许多高等院校、研究机构为培养从事海洋药物研究与开发的高层次专业人才，相继设立了海洋药物相关专业、研究方向或课程，海洋药物学已发展成为一个新的药学学科分支。

但是，在海洋药物相关教学教育中，至今尚无合适的专业性教材。《海洋药物学》正是在这样的背景下产生的。该书的作者在多年从事海洋药物相关研究和药学本科生及研究生教学工作（如《海洋药物学》、《海洋药物学进展》、《现代海洋药物导论》、《海洋天然产物化学》、《海洋化学生态学》等课程）中，积累了大量的相关知识和文献，逐步形成了“海洋药物学讲义”，作为大学本科生及研究生的学习参考资料，并已试用多年。在此基础上，作者对大量的海洋天然产物、海洋药物、海洋药用生物资源的相关资料进行整编，结合自己的科研工作，编著成《海洋药物学》这部教材。

《海洋药物学》系统介绍了海洋天然产物的研究方法、生物来源、化学结构、生物活性和构效关系，重点介绍了具有代表性的抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗疟、镇痛、抗衰老痴呆、抗骨质疏松、抗心脑血管疾病等海洋药物及药物先导化合物的发现过程、药物来源、结构特点、药理作用、作用机制、化学合成、临床研究及应用等，系统梳理了海洋药物的研究历史和现状，并对海洋药物研究开发的制约因素特别是药源问题进行了剖析，提出了海洋药物未来发展的策略性思考。

该书资料来源广泛，内容丰富翔实，在介绍知识的同时，注重启发读者去领悟和思考。十分欣慰期待已久的《海洋药物学》即将出版。我们期待着该书能够对海洋药物学科的教育、教学起到积极的促进作用。

中国工程院院士

曾华诗

2010年8月6日

前 言

海洋药物学是在海洋药物研究开发过程中逐步形成、发展起来的一门新兴交叉应用学科。20 世纪 40 年代现代海洋药物研究开始起步,经过半个多世纪的发展,海洋药物领域取得了令人瞩目的成就,并作为药学研究的新领域,显示了巨大的发展潜力。中国的现代海洋药物研究始于 20 世纪 70 年代,也取得了一些鼓舞人心的成绩。特别是近些年,国内沿海地区各相关医药研究机构 and 高等院校相继成立了数十个海洋药物研究开发实验室、研究室、中心和基地,吸引了一批药学专业人才从事海洋药物的研究、开发、教学、管理等工作。在此背景下,海洋药物研究开发逐步形成一个新兴的学科分支。在最近的学科分类中,海洋药物学被立为新的三级学科。海洋药物学科显示了广阔的发展前景。

据了解,目前国内各院校药学相关专业所开设的专业课程中,由于海洋药物学科的发展,部分院校药学专业所开设的专业课程逐步渗透了海洋药物学的研究内容。事实上,国内已有多所院校的药学、药物化学、生药学、制药工程、生物技术等相关专业开设了《海洋药物学》、《现代海洋药物导论》、《海洋药用生物资源学》、《海洋天然产物化学》等相关课程,特别是《海洋药物学》等课程已成为部分院校药学本科生及研究生教育的特色课程之一。但是,目前国内尚无系统全面介绍海洋药物学基本概念、理论、方法、技术和成果的学术著作,现有的几本专著也不适合初涉海洋药物研究领域学者学习参考,更不适合用作药学本科生、研究生的学习用书,因此迫切需要编写出版适合的书籍。

本书作者多年从事海洋药物相关课程,如《海洋药物学》、《海洋药物学进展》、《现代海洋药物导论》、《海洋天然产物化学》、《海洋化学生态学》等本科生及研究生课程的教学工作,在多年积累的资料和讲义基础上,结合从事海洋药物相关研究开发的成果、实践和心得体会,综合国内外关于海洋药物、海洋天然产物、药用生物资源方面的专著、资料和文献,进行系统梳理整编,试图编写一本适合于药学相关专业本科生及研究生和初涉海洋药物研究的学者的学习用书。《海洋药物学》就是这样一本书,它系统介绍了海洋药物、海洋天然产物等基本概念、理论和研究成果,并运用大量的具体实例,系统介绍海洋天然产物及海洋药物的研究思路、方法和技术,同时分析了海洋药物研究存在的问题和面临的挑战,预测未来的发展趋势和方向,提出未来发展策略。本书要求使用者具备有机化学、生物化学、药物化学、天然药物化学、天然产物化学、药理学、生物学等相关知识背景,可作为药学相关本科专业高年级学生、硕士生、博士生及海洋药物研究人员的学习参考书、辅导资料或教材。

本书获得中国科学院科学出版基金(2008-025)、国家教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-05-0600)、国家科技基础性工作专项(2007FY210500)资助;在《海洋药

物学》原讲义的编写中曾得到中国海洋大学医药学院的专项资助。中国工程院管华诗院士、中山大学林永成教授对本书的编写给予了各方面的关怀和悉心的指导，谨在此对恩师表示衷心的感谢！本书在编写过程中，参考引用了《功能海洋生物分子——发现与应用》（科学出版社，2007）、《现代海洋药物学》（科学出版社，2006）、《海洋微生物及其代谢产物》（化学工业出版社，2003）等著作的部分内容，得到南京大学谭仁祥教授，第二军医大学易杨华教授、焦炳华教授、林厚文教授、张文教授，中国科学院上海药物研究所郭跃伟研究员，北京大学林文翰教授，中山大学余志刚教授、王军教授等专家的指导和帮助，谨在此表示诚挚的谢意！中国海洋大学海洋药物教育部重点实验室历年的硕士生、博士生，特别是李亮、刘新、刘海燕、赵杰、金京、王亚楠、韩磊、孙雪萍、周远明、郑彩娟、孙玲玲、吴泽宏、齐君、孔雯、陈安娜、刘庆艾、刘璐等同学，在文献收集、翻译、图片绘制处理、文稿编排校对等过程中，做了大量细致的工作，王军协助处理部分图片，在此表示由衷的感谢！感谢中国海洋大学教务处曾名湧及医药学院吴强明、李延团、吕志华、李国强、顾谦群、朱伟明、于广利、于文功等各位领导和老师给予的大力支持和帮助！

我们期待着《海洋药物学》对海洋药物、海洋天然产物、海洋药用生物资源、海洋生物技术相关领域的研究能够具有借鉴和参考价值，对海洋药物领域高层次后备人才的培养具有引导和激励作用。本书是首次编写，其中尚有许多不完善、不当甚至错误之处，敬请各位专家、学者、老师、同学批评指正，提出宝贵的改进意见。我们将努力在今后的研究、教学工作中不断改进、完善，使之成为海洋药物领域具有应用、规范、指导、参考价值的学习用书。

编著者

2010年8月2日

目 录

序

前言

导论..... 1

第一部分 海洋天然产物

1 海洋天然产物研究概况.....	12
1.1 海洋天然产物的研究进程.....	12
1.2 海洋天然产物的生物来源.....	14
1.3 海洋天然产物的化学结构.....	17
1.4 海洋天然产物的生物活性.....	23
1.5 海洋天然产物的研究方法.....	28
参考文献	32
2 海洋动物次级代谢产物.....	35
2.1 海绵动物次级代谢产物.....	35
2.2 腔肠动物次级代谢产物.....	60
2.3 软体动物次级代谢产物.....	71
2.4 苔藓动物次级代谢产物.....	79
2.5 棘皮动物次级代谢产物.....	81
2.6 脊索动物次级代谢产物.....	95
参考文献.....	105
3 海洋植物次级代谢产物	120
3.1 海藻次级代谢产物	120
3.2 微藻次级代谢产物	133
3.3 红树林植物次级代谢产物	149
参考文献.....	156
4 海洋微生物次级代谢产物	162
4.1 海洋真菌次级代谢产物	164
4.2 海洋细菌次级代谢产物	176
4.3 海洋放线菌次级代谢产物	190
参考文献.....	197

第二部分 海洋药物与药物先导化合物

5 海洋药物研究概况	204
5.1 海洋药物研究的历史进程	204
5.2 海洋药物研究进展	206
5.3 海洋药物先导化合物的筛选与发现	211
5.4 海洋药物的药源问题	220
参考文献	222
6 海洋抗癌药物与药物先导化合物	225
6.1 抗癌药物 Ara-C	225
6.2 抗癌药物 ET-743	228
6.3 抗癌药物 KRN7000	240
6.4 抗癌药物 aplidine	247
6.5 抗癌药物 bryostatin 1	257
6.6 抗癌药物 dolastatin 10	266
6.7 抗癌药物 halichondrin B	276
6.8 抗癌药物 kahalalide F	284
参考文献	287
7 海洋抗感染药物与药物先导化合物	303
7.1 抗菌药物 cephalosporin C	303
7.2 抗病毒药物 Ara-A	310
7.3 抗病毒药物 avarol	314
7.4 抗病毒药物 eudistomin	316
7.5 抗疟药物 mamzamine	317
参考文献	318
8 海洋镇痛药物及其他药物先导化合物	321
8.1 镇痛药物 ziconotide	321
8.2 镇痛药物和戒毒药物 TTX	328
8.3 抗骨质疏松症药物 zoanthamine	332
8.4 抗老年性痴呆药物 GTS-21	335
8.5 心脑血管药物 PSS	338
8.6 心脑血管药物 PGMS	340
参考文献	341

第三部分 海洋药物研究前瞻

9 海洋药物研究发展趋势	346
9.1 海洋药物的药源问题解决途径	346

9.2 海洋药物研究开发的新资源与新技术 353

参考文献..... 360

10 海洋微生物与微藻药用新资源..... 362

10.1 海洋药源微生物..... 362

10.2 海洋药源微藻..... 372

参考文献..... 379

11 海洋化学生态学研究的启示..... 383

11.1 海洋化学生态系统..... 383

11.2 海洋生物的化学防御机制..... 384

11.3 海洋化学生态学对海洋药物研究的启示..... 398

参考文献..... 399

后记..... 403

索引..... 404

彩图

导 论

在 20 世纪,人们对巨大的海洋药用生物资源进行了世界范围的大规模研究开发,新发现不断拓展着研究领域,新技术不断提升着研究水平。在 21 世纪,国际上海洋药物的研究在药学乃至生命科学领域受到前所未有的高度重视,其无法估量的巨大发展潜力将被充分发挥和挖掘。大半个世纪技术和成果的积累,乃至数千年经验和智慧的积淀,交汇现代高新技术和新兴学科的推动力,使未来海洋药物的研究开发将在新的起点向广度和深度展开,海洋药物学也将作为一个新的药学学科分支快速成长、发展和完善。

(1) 海洋药物发展的历史背景

人类对海洋生物的最初利用是将其作为食物,对有毒及药用生物的了解和利用也有悠久的历史。国际上对海洋生物药用价值的认识可以追溯到数千年前。例如,在古代中国、印度、埃及和罗马等医学典籍中就记载着各种海洋药物和有毒的海洋生物。中国早在汉代的《神农本草经》中就有关于海洋药物的记载。这些记载为现代海洋药物的研究提供了宝贵的历史文献资料。

现代海洋药物的发展有其严峻的历史背景和紧迫的社会需求。由于人类生存的陆地环境日益恶化,陆生资源日益匮乏,严重威胁人类生命健康的疑难病症频频发生,在此情况下,人们把目光敏锐地集中在海洋这个人类赖以生存的“第二疆土”,把解决人类资源危机的希望寄托于这个特殊的生态系统。人类在漫长的生存斗争中已经战胜或控制住了许多疾病。尽管如此,疾病对人类的严重威胁依然存在。许多疑难疾病还没有找到有效的治疗方法和特效药物,如心血管病、脑血管病和恶性肿瘤等疾病日益突出;传染病时有起伏,仍有潜在的威胁;对付病毒感染基本上没有办法,仅中国乙肝病毒感染者就达 1 亿人;最常见的感冒病毒至今难以控制;而曾被制服的结核病等又在全球卷土重来。更为严峻的是,新的疾病不断滋生,严重威胁着人类的健康与生命,最近 30 年内报道的就有玛尔堡病毒病、埃博拉出血热、川崎病、卡紧利阿热、拉沙热、艾滋病、克麦罗沃脑炎、罗斯河热等。现在世界上平均每年新增 2~3 种病毒病。过去只有疯狗病(狂犬症),近些年来又出现了疯牛病、疯羊病、疯猪病、口蹄疫、禽流感、传染性非典型性肺炎(SARS)、甲型 H1N1 流感等。人类通过与疾病的长期斗争,只消灭了一种病毒疾病——天花,而近 30 年时间却又出现了 20 种新的、目前还无法治疗的病毒疾病。此外,由于人类寿命延长,老年性疾病日益突出,包括:老年性痴呆、帕金森症、慢性支气管炎、肺心病、糖尿病、骨质疏松症、骨质增生、冠心病、脑血管病、恶性肿瘤、脏器衰竭、白内障等。随着现代生活方式的变化,又出现了不少“现代文明病”,如工业化社会造成的环境污染引起的中毒、致畸、致癌;旅游业发达引起的传染病;生活水平提高造成的新陈代谢病(如糖尿病、肥胖症及医源性疾病和药源性疾病);现代化生活引发的精神紧张、应激紊乱、焦虑、忧郁等神经精神性疾病,以及吸毒、性病及艾滋病等。这些疑难疾病与人类顽强对抗,向人类提出了新的挑战。可以说,人类与疾

病的斗争尚未有尽头，前面的路任重而道远。随着世界经济与社会发展和人们对化学药品毒副作用的逐渐认识，人类对健康的要求不断提高，严重影响人类健康的疾病谱也发生了变化，对新药的需求与日俱增。人们在热切关注植物与微生物等天然药物资源的同时，将寻求新药的希望寄托于开拓新的天然药物领域，海洋药物是历史发展的必然选择。

现代海洋药物的研究始于 20 世纪 40 年代，兴起于 20 世纪 60 年代。特别是 20 世纪 60 年代以来，鉴于“回归大自然”的社会需求，“向海洋要药”成为国际医药界的热门话题，海洋药物逐渐发展成为令人瞩目的新药研究方向。海洋药物对药理学、生物学乃至生命科学的重要作用，对医药产业及社会、经济发展的现实意义，已逐渐被人们认识。在此背景下，世界各国的药物学家把目光转向了海洋。一些沿海国家，如美国、日本、法国、英国、澳大利亚、中国，以及西欧、北欧诸国，先后将海洋药物的研究开发列入国家重大科技发展计划，展开了大量的海洋生物、化学、药理和毒理研究，进行了广泛的生物活性筛选 (Haefner 2003)，海洋药物的研究和开发形成了多次高潮。

现代海洋药物的发展还具有迅速发展的学科背景。海洋药物研究的物质基础是海洋天然产物，而海洋天然产物和海洋药物的研究与开发需要技术和方法的支持。19 世纪末至 20 世纪初，随着近代化学、生物学及医学的发展，有机化学特别是天然有机化学得以迅速发展。对陆地生物特别是植物天然产物（植物化学）及其天然药物的研究取得了一系列重大成果，天然产物的研究范围逐渐由陆地拓展至海洋生物领域。早期，不少学者发表了有关海洋生物药用前景的论文与专著。例如，20 世纪 40 年代美国学者 Halstead 等对海洋有毒生物进行了广泛调查，出版了《世界有毒及有毒腺的海洋生物》，并于 1965 年、1967 年、1968 年先后出版了 3 本专著，总结了 3000 年以来的大量古代资料 and 近代 20 余年的科学文献，指出具有特异生理活性的物质分布于各门类的海洋生物中，特别是海洋动物中存在着大量的活性物质。这些论著总结了大量的科研文献，吸引了化学家、药理学家、生物学家的广泛兴趣，对海洋天然产物化学、海洋药理学和毒理学的发展起到了推动作用。从 20 世纪 60 年代开始，美国、日本等国学者展开了对海洋生物的采集和生物活性筛选工作，继而进行了化学、药理、毒理的研究。但由于海洋生物的采集有时十分困难，加上对海洋动植物的分类学研究不如陆地动植物清楚，其化学成分的分离和鉴定比陆地植物的成分更为复杂，因此对海洋药物的研究进展较为缓慢。随着生命科学及其相关学科的飞速发展，众多学科领域的研究思路、先进技术和方法逐步渗透到海洋药物的研究开发中，特别是 20 世纪 60—70 年代以来，由于生物技术、分离纯化技术及分析检测技术的长足发展与进步，推动了人类对海洋药用生物的认识、研究及综合开发利用，亦使得海洋药物的研究开发步入飞速发展的新阶段。至 80 年代，人们在该领域的研究已积累了一定的经验，加上新技术、新方法的应用，使海洋天然产物化学的研究出现新的高潮。在海洋药物研究发展的初期，研究工作主要集中在海洋天然产物新结构的发现和具有独特结构化合物的合成上。80 年代以后，对海洋天然产物的生物活性研究引起学术界的重视，并逐渐形成一个明确的研究方向——海洋生物药理学。在海洋生物药理学发展初期，生物活性的研究主要集中在神经系统的膜活性毒素、离子通道活性、抗病毒、抗肿瘤、抗炎等方面。90 年代以后，随着分子和生物药理学实验的发展、重组 DNA 技术及基因分析技术的出现，越来越多的分子受体用于海洋天然产物

药理活性的研究,致使海洋天然产物各种各样的生物活性被发现,海洋药物的研究开发进入新的发展阶段。

(2) 海洋药物发展的药用生物资源基础

海洋药物研究的源头是海洋生物,而海洋生物栖息在海洋水体环境中。海洋环境具有与陆地环境显著不同的特征。地球可谓是一个水的星球,海洋占了地球表面的大部分面积,全球海洋面积 $3.62 \times 10^8 \text{ km}^2$, 约占地球表面积的 71%; 全球海洋平均深度 3800 m, 海洋水量约 $13.7 \times 10^8 \text{ km}^3$, 约占地球总水量 97%。实际上,地球上只有一个大洋,被大陆分隔为 4 个部分:太平洋、大西洋、印度洋和北冰洋。全球海洋是一个具有巨大时空尺度的由物理、化学、生物、地质过程偶联在一起的复杂开放系统。海洋不仅制约着世界气候、大气层、水循环、矿质循环等许多自然过程,而且还是人类赖以生存的海洋食物、药物、材料和能源的宝库。海洋提供了大气中 70% 的 O_2 , 吸收的 CO_2 是大气容量的 60 倍,调节着大气湿度和地球表面温度(吸收太阳能 80%)。阳光、水、空气、矿物等构成了地球生命的基础物质。生活在海洋这一水体环境中的海洋生物具有特殊的新陈代谢机制,使得海洋生物最终将日光转换为化学能量和各种特殊的细胞产物。海洋环境赋予了海洋生物丰富的物种多样性和化学成分多样性,为人类提供了巨大的药用生物资源。

海洋特殊的水体环境造就了海洋生物的特殊性和多样性,赋予了海洋天然产物结构的多样性和复杂性,为海洋药物的筛选和发现提供了宝贵的生物资源和化合物来源。海洋占地球表面积的 71%, 海洋水体体积占生物圈的 95%, 海洋生物占地球生物物种的 80%, 海洋生物总量占地球总生物量的 87%。因此,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区域,是一个巨大的海洋药物资源宝库。已知海洋生物多样性远比陆地生物丰富。例如,目前所发现的 33 个动物门中,海洋生境有 32 个门,其中 15 个门为海洋所特有;相反,陆地生境只有 18 个门,仅有 1 个门为陆地所特有。这个悬殊的比例显示海洋是保存地球上绝大部分生物多样性的地方。目前估计海洋生物有 500 万~5000 万种,已有记载的约 140 万种(管华诗和王曙光 2009)。

海洋生物按其生物学特征可分为海洋植物、海洋动物和海洋微生物三大类。海洋植物仅存在于有足够阳光进行光合作用的上层区,包括海洋低等植物和海洋高等植物两大类。海洋低等植物以海藻为主,包括浮游海藻(如硅藻、甲藻等微藻)和底栖海藻(如褐藻、红藻、绿藻等大型藻类)两类;海洋高等植物(包括滨海湿地植物)以被子植物(如红树植物)和蕨类植物为主。海洋动物不仅生活在海洋表层,而且在海洋各个深度都有其踪迹。主要的海洋动物门类包括海绵动物门(Spongia, 又称多孔动物 Porifera)、腔肠动物门(Coelenterata, 又称刺胞动物,如软珊瑚、柳珊瑚等)、软体动物门(Mollusca, 如芋螺、海兔等)、节肢动物门(Arthropoda)、棘皮动物门(Echinodermata, 如海参、海星、海胆等)、脊索动物门(Chordata)等。脊索动物门又可分为尾索动物亚门(Urochordata, 如背囊动物海鞘等)、头索动物亚门(Cephalochordata)和脊椎动物亚门(Vertebrata)。海洋微生物是指能生活在海洋环境中的微生物,主要包括细菌、真菌、放线菌和病毒等类别。除自由生活在海水和海底沉积物的微生物外,大部分海洋微生物和其他生物存在共生、附生、寄生或共栖关系。海洋微生物种数十分庞大,现知种类达 100 万种以上。

海洋生物不仅具有丰富的物种多样性,还具有丰富的生态多样性、遗传(基因)多样性。海洋生物的生态系统多样性与海洋生物群落的多样性有关。海洋生物群落根据其栖息的环境不同而分为不同类型,如珊瑚礁生物群落、红树林生物群落、河口生物群落、近海生物群落、大洋生物群落、热泉生物群落等,均具有代表性和典型性。某些海洋生态系,如珊瑚礁生态系,其生物多样性可超过陆地热带雨林。这其中除了已为人类所熟知的鱼、虾、贝、藻等生物外,仅海绵动物、腔肠动物(珊瑚等)、软体动物、棘皮动物等低等海洋生物物种就有 20 万种(陈冀胜 1993)。

除物种、遗传、生态多样性外,更重要的是化学成分多样性。海洋生物的生长、发育和代谢与海洋环境密切相关。从热带到寒带,从表层到深海,从低盐海区到高盐海区,海洋环境表现出巨大的差异性,具有寡营养、少光照、缺氧、高盐、高压、高温、低温等特点。在这一特殊的环境中,海洋生物为了在生存竞争中求得个体和种群的生存和繁衍,经过长期的进化演变产生了种类繁多、结构新颖、功能特殊的代谢产物或生理活性物质,形成了复杂的化学生态学特征。海洋生物普遍含有各种功能特异的生物活性物质,在海洋生物之间的生态联系、信息传递、化学防御和进攻机制等方面具有极为重要的作用。海洋生物次级代谢产物的生物合成途径和酶反应系统与陆地生物相比有着巨大的差异,致使海洋生物产生一些化学结构新颖、生物活性多样且显著的海洋天然产物,为药物先导化合物和新药研究与开发提供了大量的模式结构和药物前体(Arai and Kobayashi 2010; 林文翰 2006)。现有的研究成果已表明,海洋生物的多样性及其生物活性物质的结构多样性远远超过陆生生物,这些多样化的生物活性物质正是人类用作药物或进行药物研究开发的化合物基础。

需要指出的是,在海洋生物资源中,低等海洋生物在海洋食物链中占有重要的地位,起着关键的化学生态学作用。在自然环境中,各种海洋生物物种之间的生存竞争十分激烈。很多海洋动物,如无脊椎动物都具有柔软的身体,而且营固着生活。这些海洋生物为维持生存,在漫长的进化过程中具备了化学防御能力。为了能够在严酷的海洋环境下生存,许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,即次级代谢产物,通过麻痹和毒杀方式来抵御海洋环境中的捕食者、竞争者及猎物,或用以防范天敌的进攻和捕猎,避免海洋微生物及污损生物的附着,以及物种之间的信息传递。现代药理研究表明,许多低等海洋生物含有的具有化学生态学作用的次级代谢产物,对人类多种疾病有着很好的药理作用,是海洋药物研究开发的重要药用资源。

(3) 海洋药物发展的主要成就

经过大半个世纪的发展,海洋天然产物和海洋药物的研究有了巨大进展。在此期间,对海洋药用生物资源进行了大规模筛选和开发利用工作,研究的海洋药用生物涉及大多数已知海洋生物种类(王长云等 2005)。其中,鉴于热带海洋无脊椎动物丰富的生物多样性和化合物多样性,其相对而言,被研究得最为充分。随着研究的不断深入,涉及的海洋生物逐渐向远海、深海、极地、高温、高寒、高压等极端环境生物资源方面拓展。人们从海绵、海鞘、珊瑚、软体动物、棘皮动物、苔藓虫、海藻、微生物等海洋生物中分离鉴定了近 20 000 余种新型化合物,其中近半数具有各种生物活性(MarinLit 2010; 傅秀梅和王长云 2006; 王长云等 2005)。大量化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、驱虫、免疫调节、抗心脑血管病、镇痛、抗老年痴呆等作用(Hwang et al. 2010;

Villa and Gerwick 2010; Williams et al. 2010; Yasuhara-Bell et al. 2010; Chakraborty et al. 2009; Fattorusso and Tagliatela-Scafati. 2009; Molinski et al. 2009; Pattan et al. 2009), 如萜类、甾体类、生物碱类、肽类、内酯类、聚醚类、酰胺类等, 显示了广阔的药用开发前景 (Blunt et al. 2010, 2009, 2008, 2007, 2006, 2005; Li et al. 2009; Wu et al. 2008; Singh et al. 2008; Zhang et al. 2006)。其中, 约有 0.1% 的海洋天然产物结构新颖, 活性独特, 极具研究开发潜力, 是药物研究过程中的重要先导化合物来源。自 1974 年阿糖胞苷 Ara C (抗肿瘤药物) 和阿糖腺苷 Ara A (抗病毒药物) 成为处方药物以来, 国际公认的有 3 个 (系列) 海洋药物投入市场并进行大规模应用, 即头孢菌素类 cephalosporins (抗菌药物)、阿糖胞苷 Ara C (抗肿瘤药物)、阿糖腺苷 Ara A (抗病毒药物) 及其衍生物系列。30 年后, 即 2004 年, 来源于海洋芋螺的毒肽 (芋螺毒素) 已开发成镇痛药物, 由美国 FDA 批准伊兰 (Elan) 公司上市, 药物为 ziconotide (齐考诺肽, Prialt®) 鞘内输注液, 治疗用其他治疗方法耐受或无效 (如全身性镇痛、辅助治疗或鞘内输注吗啡) 患者的慢性严重疼痛; 2007 年, 来源于海鞘的生物碱类抗癌药物 ET-743 (Yondelis®) 获得欧盟批准用于治疗软组织肉瘤, 2009 年又获准用于治疗卵巢癌。目前, 一批候选新药及药物先导化合物 (截至 2010 年 6 月达 48 种) 正在进行临床和临床前研究, 而且每年有数百种具有进一步研究价值和开发前景的化合物不断被发现。从全球的角度看, 海洋药物研究领域十分活跃。我们有充分的理由相信, 在今后不长的时间内, 肯定会有几种新的海洋药物问世并进入市场 (Mayer et al. 2010)。

海洋生物已经并将继续成为海洋药物研究开发的资源宝库。目前, 虽然海洋天然产物的数量增长很快, 但只占到了陆地生物中发现化合物数量的 10%, 从已研究的生物资源数量上来看, 目前已被研究过的海洋生物只有几千种, 还不到总数的 1%。由此可见, 海洋生物的研究与开发具有巨大的潜力和发展空间。海洋药用生物资源的研究和开发是一个系统工程, 利用各种现代生物技术的组装和集成对海洋药用生物资源进行合理利用以实现可持续发展已成为国际社会的共识。现代生物技术, 如微生物工程、基因工程、细胞工程、代谢工程、功能基因组学与蛋白质组学等, 将在海洋药用生物资源的保护与高效利用方面发挥重要作用。

(4) 海洋药物发展的制约因素

种类繁多、结构新颖且生理活性独特的海洋天然产物是宝贵的药物来源。随着海洋天然产物研究的发展, 越来越多的天然活性成分从海洋生物体内得以鉴定。然而, 天然的具有生物活性的物质的发现只是药物研究的前奏或开始, 要发展成一种药物还要经过药物化学、药理学、毒理学、药代动力学、临床医学的系统研究。在这一系统研究中, 要解决毒力与效力的关系, 解决药源及药物本身稳定性的问题, 还要解决人类临床应用存在的各种问题。以上问题均得到解决, 才能真正成为一种药物。另外, 一些海洋生物活性物质还具有已知的或潜在的毒副作用, 使其应用也受到限制。

研究开发海洋药物有许多困难。由于海洋特殊的生态环境, 使得海洋生物活性物质具有许多独特的性质。海洋生物活性物质种类繁多, 除具有高活性特点外, 多数结构特异而复杂, 而且往往含量又很少。事实上, 绝大多数海洋生物活性物质含量极微。例如, 西加毒素在鱼体内的含量只有 $1 \times 10^{-9} \sim 10 \times 10^{-9}$, 即从 1000 kg 鱼肉中只能获得

1 mg 西加毒素。这一特征表明,对大部分活性物质来说,直接利用海洋生物作原料进行分离提取是很难满足需求的。因此,获得足够量的活性物质一直是进行实际应用的关键之一。海洋生物资源属可再生资源,但其再生能力是有限的;有些海洋生物的自然资源本身就很少,而海洋活性天然产物的含量又很低,使海洋药用生物资源的开发利用受到极大的限制。此外,由于海洋生物的特殊生活环境,微量存在的生物活性物质又因海洋生物种类、产地、季节不同,其量与质都有明显的变化,因而直接由原生海洋生物形成一个制药产业是相当困难的。

现代的药理研究已证明,来自于海洋动物特别是海洋低等无脊椎动物的天然产物,如大环内酯类、生物碱类、萜类、聚醚类、环肽类及多肽和蛋白类等化合物具有多种药理活性,是药物筛选的最主要的先导化合物来源。但是,无可否认,实际上到目前为止利用这些化合物真正开发成药物的很少。海洋无脊椎动物来源的药物仅有 20 世纪 50 年代从海绵动物分离到的核苷类化合物经修饰后制成的抗病毒药物 Ara-A 和抗肿瘤药物 Ara-C,以及刚刚投放市场的芋螺毒腺来源的肽类毒素镇痛药物 ziconotide 可通过人工合成获得,而目前正在临床研究的来自于海鞘的 aplidine 和 ET-743、来自海兔的 dolastatin 10 和 15,以及来自于总合草苔虫的 bryostatin 1 等,其化合物来源则难以解决,一直困扰着本领域的科学家。相对于已发现的天然活性成分而言,具有产业化开发前景的海洋天然活性化合物很少,其原因主要与这些活性成分的含量极低、自然环境生物资源储量少有关。如何利用现代生物技术开展活性成分的大规模生产是当前海洋药物及海洋药用生物资源研究领域面临的重要问题。

海洋药物研究与开发还具有投资大、周期长等特点。当前国际海洋药物开发的热点除对已知海洋药用生物的研究外,对海洋药用生物资源的调查和筛选仍然是本领域的主要走向。到目前为止,对海洋生物资源的大规模药物筛选研究大部分集中在一些发达国家,以美国、日本和俄罗斯为主,其他重要国家有德国、澳大利亚、西班牙、法国、墨西哥等。由于海洋环境和海洋生物资源的特殊性,对海洋药用生物资源的筛选、发现、调查和研究需要的条件远比对陆生生物进行的工作困难得多,使得海洋药物的研究开发需要高投入。美国、欧盟和日本是本领域起步较早、发展较快、成果显著的国家(地区),并始终处于领先地位。20 世纪 80 年代以后,美国、欧盟与日本相继制订国家研究大计划,大幅度增加投入,形成本领域“三足鼎立”的局面。美国是世界上最早开展现代意义上的海洋药物研究的国家,仅从科研经费的投入便可看出美国对海洋药物研究的重视:美国国家研究委员会(National Research Council)和国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)每年用于海洋药物研究开发的经费各为 5000 多万美元。近年来,美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)的海洋药物研究资金占其研发资金份额已增加到 11% 以上,与合成药、植物药基本持平(易杨华等 2006)。巨大的投入已获得了回报,仅目前正在美国国立癌症研究所进行临床疗效评价的海洋抗癌药物就至少有 6 种。此外还有一些很有前景的海洋药物候选物正在进行临床前研究。除开发治疗癌症的药物外,海洋药物在治疗其他多种疾病方面亦显示了巨大的潜力和广阔的应用前景。例如,从加勒比海的一种柳珊瑚 *Pseudopterogorgia elisabethae* 中发现的活性成分 pseudopterოსins A (Look et al. 1986) 具有很强的抗炎活性而被用于皮肤过敏性疾病的治疗。以上列举的几个例子仅仅是美国国立卫生研究院公开报