



海洋生物资源开发利用高技术丛书

丛书总编 焦炳华

海洋天然产物 与药物研究开发

于广利 谭仁祥 主编

Marine Natural Products Research
and Drug Development

 科学出版社

海洋生物资源开发利用高技术丛书

海洋天然产物与药物研究开发

于广利 谭仁祥 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

为适应海洋药学学科发展,在科技部 863 计划海洋生物资源开发利用技术主题专家组的倡导下,我们组织国内本领域的专家编写了本书。全书共分为九章,第一章为海洋动物来源天然产物研究开发;第二章为海洋植物来源天然产物研究开发;第三章为海洋微生物来源天然产物研究开发;第四章是海洋活性化合物合成及结构优化研究;第五章是海洋天然产物组合生物合成研究;第六章是海洋糖类化合物研究开发;第七章是海洋生物毒素研究开发;第八章是海洋中药研究开发;第九章是临床应用和临床研究中海洋药物介绍。

本书收集整理参编人员多年的研究成果,吸纳汇编本领域国内外大量文献、专利及相关书籍报道的重要突破性研究技术,不仅可作为海洋科技工作者的参考书,也可以作为药学相关专业本科生以及研究生的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

海洋天然产物与药物研究开发/于广利,谭仁祥主编. —北京:科学出版社, 2016.5

(海洋生物资源开发利用高技术丛书)

ISBN 978-7-03-048081-1

I. ①海… II. ①于… ②谭… III. ①海洋生物—研究②海洋药物—研究 IV. ①Q178.53②R282.77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 085576 号

责任编辑:陈 露 高 微/责任校对:杜子昂

责任印制:谭宏宇/封面设计:殷 靓

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>

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 5 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016 年 5 月第一次印刷 印张:26 1/4

字数:604 000

定价:150.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《海洋生物资源开发利用高技术丛书》编委会

丛书顾问

唐启升 管华诗 戚正武 陈冀胜 徐 洵

丛书总编

焦炳华

丛书副总编

张元兴 金显仕

丛书编委（按姓氏笔画排序）

于广利 石 琼 朱蓓薇 杜昱光
宋林生 张 偲 张书军 张玉忠
杨红生 夏金海 谭仁祥 薛长湖

丛书执行秘书

王梁华 陈 露

《海洋天然产物与药物研究开发》编委会

主 编

于广利 谭仁祥

编 委 (按姓氏笔画排序)

于广利	于日磊	万升标	王长云	王梁华	王斌贵	毛文君
史大永	付先军	朱伟明	朱义广	刘红兵	江 涛	江成世
孙 鹏	李 明	李文利	李医明	李英霞	李国强	李德海
杨 震	吴婉莹	邱 进	张 文	张 伟	张元兴	张长生
张黎明	邵长伦	林文翰	林厚文	范崇旭	果德安	季乃云
周祥山	赵 峡	修彦凤	俞 飏	秦路平	徐石海	顾谦群
郭跃伟	黄宝康	管华诗	漆淑华	谭仁祥	戴秋云	鞠建华

Preface | 丛 书 序

海洋是生物资源的巨大宝库,据估计,地球上约 80%的物种生活在海洋,种类超过 1 亿种。种类多样的海洋生物除提供人类优质蛋白质以外,其独特的环境孕育了特有的生命现象。海洋生物在高渗、低温或低氧生境下生存并进化使得它们拥有与陆地生物不同的基因组和代谢规律,合成产生了一系列结构和性能独特、具有巨大应用潜力的功能天然产物,是开发海洋药物、生物制品、食品和其他功能产品的重要资源。

海洋生物技术是现代生物技术与海洋生命科学交叉的产物。现代海洋生物高技术的内涵包括海洋生物基因工程、细胞工程、蛋白质工程和发酵(代谢)工程等。当前,快速发展的海洋生物高技术,极大地推动了海洋生物资源的高效保护与利用以及海洋生物战略性新兴产业的形成与壮大,并已成为世界海洋大国和强国竞争最激烈的领域之一。

自 20 世纪 80 年代以来,美、日、俄等国以及欧盟分别推出了“海洋生物技术计划”、“海洋蓝宝石计划”、“极端环境生命计划”、“生物催化 2021 计划”等,投入巨资加大对海洋生物高技术的研究与应用力度。自 2004 年以来,国际上就接连批准了 6 个海洋药物,产值达到百亿美元;海洋生物制品已成为新兴朝阳产业,一批高性能海洋生物酶、功能材料、绿色农用制剂、健康食品等实现产业化,产值达到千亿美元。我国海洋生物资源丰富,在海洋生物资源开发利用方面具有较好的基础。近年来在国家 863 计划、国家科技支撑计划等的支持下,分别在海洋药物、海洋生物制品、海洋功能基因产品、海洋微生物技术与产品、海水产品加工与高值化利用、海洋渔业资源可持续利用等方面取得了明显的成绩,缩短了与发达国家的差距,为我国海洋生物技术的快速发展奠定了良好的技术、人才和产品基础。随着“建设海洋强国”战略的实施和面向海洋战略性新兴产业发展的国家需求,发展海洋生物高技术创新体系,建设高技术密集型海洋生物新兴产业,实施海洋生物资源高值化开发战略,是我国海洋生物高技术发展的必然之路。

《海洋生物资源开发利用高技术丛书》是在国家 863 计划海洋技术领域办公室、中国 21 世纪议程管理中心的领导下组织编写的。在唐启升、管华诗、戚正武、陈冀胜、徐洵、张偲等院士的指导下,丛书组成了强大的编写队伍,分别由“十二五”863 计划海洋生物资源开发利用技术主题专家组成员和国内著名海洋生物科技专家担纲各分册主编。丛书共分 6 个分册,分别为《生物技术在海洋生物资源开发中的应用》、《海洋生物资源评价与保护》、《海洋天然产物与药物研究开发》、《海洋生物制品开发与利用》、《海洋生物功能基因

开发与利用》和《海洋水产品加工与食品安全》。我们希冀本丛书的问世，为进一步推动我国海洋生物高技术的发展和海洋生物战略性新产业的壮大作出一定的贡献。

本书吸纳了国家海洋领域技术预测和国家“十三五”海洋科技创新专项规划战略研究部分成果。编委会对参与技术预测和规划战略研究专家所贡献的智慧一并表示诚挚的谢意！

任如华

863 计划海洋生物资源开发利用技术主题专家组

2016 年 3 月

Preface | 序 言

海洋是一个具有巨大时空尺度的由物理、化学、生物、地质过程耦合在一起的复杂开放系统，占地球面积约 71%。不同的温度、盐度和深度，使海洋形成了不同的生境板块，纬度梯度、深度梯度、水平梯度对海洋生物生存、繁育的时空分布有重要的影响。海洋生物生存环境特殊，使得它们拥有与陆地生物不同的基因组及代谢规律，可产生结构与活性独特的天然产物，是先导化合物发现以及创新药物开发潜力最大的资源。虽然海洋中生活着 500 万~5000 万种海洋生物和 10 亿多种微生物，但有记载的海洋生物只有 140 万种，已经鉴定和命名的有 25 万种，而进行过系统研究的只有 6000 余种，研究的数量不到记载量的 0.5%，这提示我们海洋具有更大的研究开发空间。

国际上海洋药物的研究始于 20 世纪 40 年代，兴起于 60 年代末和 70 年代初，80 年代以后得到了学术界高度重视，90 年代中后期形成了热潮。在美国“海洋生物技术计划”、欧盟“MAST”计划、日本“海洋蓝宝石计划”、英国“海洋生物开发计划”等推动下，海洋药物的研究发展迅猛，已经成为 21 世纪国际上一个生机勃勃的研究领域。迄今，科学家已从海洋生物中发现了近 3 万种化合物，开发上市了 13 种药物（抗结核药利福霉素，抗生素药物头孢菌素 C，抗癌药物阿糖胞苷，抗病毒药物阿糖腺苷，镇痛药齐考诺肽，降脂药 Lavoza，抗癌药 ET-743，抗难治性乳腺癌药甲磺酸艾日布林，抗霍奇金淋巴瘤药 SGN-35，降脂药伐赛帕，降三酰甘油药 Epanova，抗病毒鼻喷剂 α -卡拉胶以及抗多发性骨髓瘤孤儿药 NPI-0052），有 40 余个化合物处于临床及系统临床前研究，有 1400 余种化合物正在进行成药性评价。

我国自 1978 年“向海洋要药”的提案被国家采纳后，经过 30 多年的发展，在海洋生物医药研发方面取得了丰硕的成果，发现药用海洋生物 1000 余种，分离得到活性海洋小分子天然产物 3000 余种，海洋多糖（寡糖）及其衍生物 500 余种，自主研发上市的海藻酸双酯钠 PSS、甘糖酯、海力特、甘露醇烟酸酯、多烯康、角鲨烯、海昆肾喜等；处于临床研究中的药物有“911”、“916”、“971”、D-聚甘酯、K-001、海参多糖、河豚毒素等，有 20 余种化合物处于临床前研究，表现出巨大的开发潜力。未来 10~20 年，国内外将有一大批海洋新药上市，海洋药物产业化进程会大大加快，海洋生物医药将迎来快速发展的“黄金时代”。虽然近十年来我国海洋天然产物及药物的研究进入了一个快速发展期，在基础和应用研究方面取得了长足进步，逐步缩小了与发达国家的差距，但研究队伍

还不够大,人才培养任务艰巨,尤其反映国内外海洋药物研发新技术进展的相关著作还较少,不利于本领域知识的普及和技术的推广。鉴于此,由国家“十二五”863计划海洋生物资源开发利用技术主题专家组织国内本领域相关专家共同编写《海洋天然产物与药物研究开发》专著显得十分必要。

《海洋天然产物与药物研究开发》分为九章,即海洋动物来源天然产物研究开发、海洋植物来源天然产物研究开发、海洋微生物来源天然产物研究开发、海洋活性化合物合成及结构优化研究、海洋天然产物组合生物合成研究、海洋糖类化合物研究、海洋生物毒素研究开发、海洋中药研究开发,以及临床应用和临床研究中海洋药物介绍。该书收集并整理了我国海洋天然产物及药物研发领域取得的最新科研成果,编著人员均为我国长期从事海洋天然产物及海洋药物研究的科研和教学工作者,书籍内容丰富,涉及面广,采用的技术前瞻性强,学术价值高,适宜用作教学及科研参考书。期待该书的出版,相信它的出版一定会对我国海洋天然产物和药物研发水平的提高,对海洋药物学科发展、教育、教学等工作起到积极的促进作用。

中国工程院院士 管华诗

2016年1月于青岛

Foreword | 前言

海洋占地球表层面积的71%，水体占生物圈的95%，是地球上最大且生态环境最复杂的系统，蕴藏的生物总量占地球的87%；在动物界33个门类中，海洋生境有32个，其中15个为海洋特有。此外，海洋中还有10亿多种海洋微生物，资源极其丰富。由于各种海洋生物常年生活在含盐、寡营养、低温、低光照的海洋环境中，长期的环境适应性使多种海洋生物进化获得了不同于陆生生物的生存策略和代谢机制，能够产生结构多样且活性独特的海洋天然产物，从而为先导化合物的发现和结构优化、海洋创新药物及海洋中药的研究和开发等提供了丰富而独特的化合物资源，海洋生物被认为是最具新药开发潜力的资源。

国际海洋药物的研发始于20世纪40年代，兴起于60年代末和70年代初，80年代进入快速发展期，90年代中后期形成高潮，至今已经成为国际新药研发的热点领域。自Halstead出版了《世界有毒及有毒腺的海洋生物》一书后，Baslow和Scheuer等也先后出版了《海洋药物学》和《海洋天然产物化学》。我国学者也相继出版了《中华海洋本草》以及《现代海洋药物学》、《海洋药物导论》、《海洋药物学》等专著。为了适应海洋药理学学科发展，我们对近年来国内外海洋天然产物及药物研究开发成果进行了整理，编写了《海洋天然产物与药物研究开发》一书。本书共分为九章，第一章为海洋动物来源天然产物研究开发，主要包括海绵、珊瑚、棘皮动物及软体生物来源的海洋天然产物研究及相关新药研究实例；第二章为海洋植物来源天然产物研究开发，主要包括红藻、褐藻、绿藻、微藻、红树林来源的海洋天然产物研究以及相关新药研究实例；第三章为海洋微生物来源天然产物研究开发，主要包括海洋微生物提取分离纯化技术，海洋真菌、放线菌来源的天然产物研究，海洋微生物活性产物规模化发酵技术和海洋微生物来源新药研究实例；第四章是海洋活性化合物合成及结构优化研究，主要包括海洋活性萜类、活性生物碱类、活性多肽类及活性糖苷类以及活性酚类化合物的合成与结构优化研究；第五章是海洋天然产物组合生物合成研究，主要包括海洋天然产物组合生物合成研究进展，聚酮类、聚肽和酮肽杂合类，生物碱类、核苷类和萜类天然产物的组合生物合成研究；第六章是海洋糖类化合物研究开发，包

括海洋糖类化合物的提取与分离纯化技术；海洋糖类化合物结构分析技术，海藻来源、海洋动物来源、海洋微生物来源活性糖类化合物研究，以及海洋糖芯片研究技术；第七章是海洋生物毒素研究开发，包括海洋肽类毒素研究概况，海洋肽类与蛋白类毒素、海洋胍胺类和聚醚类毒素的快速侦检及检定规程，有毒海洋生物致伤防护方法；第八章是海洋中药研究开发，主要包括海洋中药资源调查、海洋中药鉴别与炮制、海洋中药质量标准研究、几种重要海洋中药品种介绍及海洋中药研究实例；第九章是临床应用和临床研究中海洋药物介绍，包括糖苷类、多糖与寡糖类、肽类、生物碱类、萜类和聚醚类海洋药物。

在本书的编写过程中，得到了科技部领导、海洋领域相关专家和参编人员所在实验室多名研究生的大力帮助，在此深表感谢。由于时间仓促，本书难免有不足之处，恳请广大读者批评、指正。

于广利 谭仁祥

2016年2月6日

Contents | 目 录

丛书序
序言
前言

第一章 海洋动物来源天然产物研究开发 1

第一节 海绵来源海洋天然产物研究 2

一、海绵的生物学及生态学特征 2

二、海绵来源的活性天然产物 4

三、海绵来源天然产物的药物开发研究 7

第二节 珊瑚来源海洋天然产物研究 9

一、概述 9

二、柳珊瑚来源的海洋天然活性化合物 9

三、软珊瑚来源的海洋天然活性化合物 13

四、石珊瑚来源的海洋天然化合物 15

第三节 棘皮动物来源海洋天然产物研究 15

一、概述 15

二、结构类型与生物活性 16

三、理化性质及波谱学特征 19

四、提取分离方法及研究实例 21

第四节 软体生物来源海洋天然产物研究 24

一、肽类 24

二、大环内酯类 25

三、聚丙烯酯类 26

四、萜类 27

五、甾体 29

六、生物碱 30

七、其他类型 30

第五节 海洋动物来源先导化合物发现研究实例 31

一、抗肿瘤先导化合物	32
二、抗菌先导化合物	36
三、抗炎先导化合物	37
四、抗病毒先导化合物	38
参考文献	40
第二章 海洋植物来源天然产物研究开发	44
第一节 红藻来源海洋天然产物研究	44
一、红藻天然产物研究概况	44
二、红藻化学成分及其生物活性	45
三、红藻天然产物研究展望	51
第二节 褐藻来源海洋天然产物	52
一、褐藻天然产物研究概况	52
二、褐藻化学成分及其生物活性	53
三、褐藻天然产物研究展望	61
第三节 绿藻来源海洋天然产物	62
一、绿藻天然产物研究概况	62
二、绿藻化学成分及其生物活性	62
三、绿藻天然产物研究展望	69
第四节 微藻来源海洋天然产物研究	69
一、微藻天然产物研究概况	69
二、蓝细菌次级代谢产物研究	71
三、双鞭毛藻次级代谢产物研究	72
四、硅藻次级代谢产物研究进展	75
五、金藻类次级代谢产物研究	76
六、普林藻类次级代谢产物研究	76
七、微藻天然产物研究展望	77
第五节 红树林来源海洋天然产物研究	78
一、红树林植物天然产物研究概况	78
二、红树林植物化学成分及其生物活性	79
三、红树林植物天然产物研究展望	84
第六节 海洋植物来源先导化合物发现实例	85
一、海洋植物来源先导化合物发现概况	85
二、松香藻多卤代单萜 halomon 抗肿瘤活性研究	85
三、羽藻缩肽 kahalalide F 抗肿瘤活性研究	86
四、微藻环肽化合物 apratoxin A 抗肿瘤活性研究	87
五、海洋植物来源先导化合物研究展望	90
参考文献	91

第三章 海洋微生物来源天然产物研究开发	99
第一节 海洋微生物提取分离纯化技术	99
一、海洋微生物的采集	99
二、海洋微生物的分离纯化	100
三、海洋微生物的保存	101
四、海洋微生物的培养	102
五、活性筛选技术	104
六、代谢产物的分离纯化	104
第二节 海洋真菌来源海洋天然产物研究	106
一、海洋曲霉菌产生的活性化合物	107
二、海洋青霉菌产生的活性化合物	109
三、其他属海洋真菌产生的活性化合物	111
第三节 海洋放线菌来源天然产物研究	115
一、海洋放线菌资源	115
二、海洋放线菌次级代谢产物及其生物活性	117
三、海洋放线菌次级代谢产物研究展望	123
第四节 海洋微生物活性产物规模化发酵技术	124
一、海洋微生物的代谢与工程特征	124
二、海洋微生物次级代谢途径及调控	125
三、培养基设计	126
四、海洋微生物的发酵工艺和放大	126
五、总结	130
第五节 海洋微生物来源先导化合物发现实例	131
一、抗肿瘤化合物 lomaiviticin A 研究进展	131
二、抗肿瘤化合物 thiocoraline 研究进展	133
参考文献	136
第四章 海洋活性化合物合成及结构优化研究	143
第一节 海洋活性萜类化合物的合成与结构优化	143
一、海洋萜类天然产物研究进展	143
二、海洋二萜类天然产物的分离、鉴定及活性研究	143
三、cladiellin 类海洋天然产物的分离、鉴定及活性研究	145
四、cladiellin 类海洋天然产物的合成综述	147
五、海洋活性萜类化合物展望	150
第二节 海洋活性生物碱类化合物合成与结构优化	150
一、海洋生物碱类化合物合成与结构优化研究现状	150
二、几类重要海洋生物碱化合物的合成与结构优化	151
三、海洋生物碱类化合物的应用与展望	156
第三节 海洋活性多肽类化合物的合成与结构优化	156

一、海洋活性多肽类化合物研究进展	156
二、芋螺毒素的合成与优化	157
三、海洋环肽 largazole 的合成与优化	161
四、海洋多肽的应用与展望	163
第四节 海洋活性糖苷类化合物的合成与结构优化	163
一、海洋糖苷类化合物合成与结构优化的研究现状	163
二、几种重要海洋糖苷化合物的合成与结构优化	164
三、海洋糖苷类化合物的应用与展望	170
第五节 海洋活性酚类化合物的合成与结构优化	171
一、海洋活性酚类化合物研究进展	171
二、几种重要海洋酚类化合物的合成与结构优化	171
三、海洋来源酚类化合物的应用与展望	176
参考文献	177
第五章 海洋天然产物组合生物合成研究	183
第一节 海洋天然产物组合生物合成研究进展	183
一、海洋天然产物组合生物合成研究的国内外进展	183
二、海洋天然产物组合生物合成研究展望	191
第二节 聚酮类海洋天然产物组合合成	191
一、I 型聚酮类海洋天然产物的组合生物合成	192
二、II 型聚酮类海洋天然产物的组合生物合成	195
第三节 聚肽和酮肽杂合类天然产物组合生物合成	198
一、聚肽类天然产物组合生物合成	198
二、酮肽杂合类天然产物组合生物合成	200
第四节 生物碱类、核苷类和萜类天然产物组合生物合成	204
一、生物碱的组合生物合成	204
二、萜类化合物的组合生物合成	208
三、核苷类化合物 A201A 的组合生物合成	210
参考文献	212
第六章 海洋糖类化合物研究开发	215
第一节 海洋糖类化合物的提取与分离纯化技术	216
一、海洋糖类化合物的提取技术	216
二、海洋糖类化合物的分离纯化技术	218
第二节 海洋糖类化合物结构分析技术	223
一、总糖含量分析	223
二、单糖组成分析	224
三、糖醛酸羧基还原与硫酸酯基脱除方法	228
四、多糖高碘酸氧化、Smith 降解和甲基化分析	229
五、红外光谱分析技术	229

六、核磁共振波谱分析	230
七、质谱分析技术	231
八、海洋多糖相对分子质量分析方法	233
第三节 海藻来源活性糖类化合物研究	233
一、海洋红藻多糖研究	234
二、海洋褐藻多糖研究	237
三、海洋绿藻多糖研究	240
四、海洋微藻多糖研究	242
第四节 海洋动物来源活性糖类化合物研究	245
一、海洋软体动物多糖研究	245
二、海洋棘皮动物多糖研究	248
三、海洋节肢动物多糖研究	251
第五节 海洋微生物来源活性糖类化合物研究	252
一、海洋细菌来源的活性糖类化合物研究	252
二、海洋真菌来源的活性糖类化合物研究	254
三、海洋放线菌来源的活性糖类化合物研究	256
第六节 海洋糖芯片研究技术	256
一、糖芯片的概念及类型	257
二、糖芯片制备技术	257
三、糖芯片技术的应用	260
四、应用举例	261
参考文献	264
第七章 海洋生物毒素研究开发	271
第一节 海洋生物毒素研究概况	271
一、海洋生物毒素分类	271
二、海洋生物毒素的特点	272
三、海洋生物毒素检测方法	273
第二节 海洋肽类毒素快速侦检及检定规程	275
一、化学法分析肽类毒素	275
二、免疫学方法检测肽类毒素	279
三、生物法检测肽类毒素	281
四、生物化学分析检测肽类毒素	282
五、分子生物学方法检测肽类毒素	283
六、小结与展望	283
第三节 海洋蛋白类毒素快速侦检及检定规程	284
一、分泌蛋白类毒素的海洋动物及毒素结构特征	284
二、海洋蛋白毒素的毒理作用	288
三、海洋蛋白类毒素的检测方法	289

四、海洋蛋白毒素中毒检测注意事项	294
第四节 海洋胍胺类和聚醚类毒素快速侦检及检定规程	294
一、胍胺类毒素	294
二、聚醚类毒素	298
第五节 有毒海洋生物致伤防护方法	303
一、常见有毒海洋生物致伤类型与发生原因	303
二、有毒海洋生物致伤主要症状	307
三、有毒海洋生物致伤防治方法	309
参考文献	311
第八章 海洋中药研究开发	318
第一节 海洋中药发展与现状	318
一、海洋中药的历史发展	318
二、海洋中药资源状况	321
三、海洋中药研究与开发	323
第二节 海洋中药药性与功效研究	326
一、海洋中药药性研究	326
二、功效特点	330
第三节 海洋中药鉴别与炮制	330
一、海洋中药的鉴别	330
二、海洋中药的炮制	335
第四节 海洋中药质量标准研究	339
一、海洋植物药质量标准研究	340
二、海洋矿物药质量标准研究	345
三、动物药质量标准研究	347
第五节 研究实例	349
一、海马	349
二、海藻	355
三、牡蛎	360
参考文献	364
第九章 临床应用和临床研究中海洋药物介绍	369
第一节 海洋抗肿瘤药物	369
一、抗白血病药物	369
二、抗软组织肉瘤药物	370
三、抗乳腺癌药物	372
四、抗霍奇金淋巴瘤药物	374
五、抗非小细胞肺癌药物	375
六、其他抗肿瘤药物	376
第二节 海洋抗感染药物	382