

· 临床研究与应用 ·

5-8 近几年海洋药物的临床应用与研究

姜 山¹, 李化琴¹, 邵 磊²

(1. 青岛市第八人民医院 药剂科, 青岛 266001; 2. 山东省海洋药物科学研究所, 青岛 266003)

中图分类号: R931.77 文献标识码: A 文章编号: 1002-3461(2001)01-0042-04

海洋是地球上资源最丰富的领域, 开发海洋药物, 研究海洋天然产物越来越受到重视, 自 70 年代以来, 在海洋生物中已分离出在抗菌、抗病毒、止血、镇痛、抗炎、抗肿瘤和心血管病等方面有重要生理活性的新型化合物数千种, 其中部分已进入临床试验或临床应用。下面将近几年海洋药物在临床上应用研究简述如下:

1 主要作用于心血管系统的药物

1.1 藻酸双酯钠(PSS) PSS 系从褐藻中分离提取, 经处理并人工添加一定官能团组成一种半合成的多糖硫酸酯, 具有抗凝血, 降低血粘度, 降低血脂, 抑制红细胞和血小板聚集, 以及改善微循环的作用, 目前临床在以下方面已经广泛应用: 治疗缺血性心脑血管疾病、慢性心衰, 其中治疗缺血性脑血管疾病总有效率可达 91~98%^[1-3]。

其他功用尚有: 治疗小儿难治性肾病、原发性肾病综合症、隐匿性肾炎^[4-6]; 急性早幼粒细胞白血病中的应用, 常规化疗并用 PSS 治疗急性早幼粒细胞白血病的完全缓解率高达 91%^[7]; 抗炎、抑制免疫反应, 用于治疗淤胆型肝炎^[8]; 治疗偏头痛^[9]。

1.2 甘糖酯(PGMS) 甘糖酯是在对藻酸双酯钠进行较系统的构效关系研究的基础上, 研制的一种低相对分子质量、低抗凝的类肝素海洋药物, 是 PSS 的换代产品, 具有抗凝血、降血脂、降低血粘度、改善微循环等多方面的作用^[10]。治疗高脂血症, 总有效率达 95%^[11]。

1.3 紫菜多糖 条斑紫菜及其提取液的主要成分是紫菜多糖和蛋白质, 而紫菜多糖已分离获得并证明具有降血脂、抗凝血^[12,13]、抗衰老^[14]、抗放射等作用^[15]。

1.4 鱼油 鱼油主要用于治疗和预防高脂血症所致的动脉粥样硬化、冠心病。有舒张血管抗血小板聚集及抗血栓作用, 改善烧伤症状, 减轻脓毒症病情, 且具有抗衰老, 改善老年人记忆以及在器官移植方面的作用等, 可代替非甾体抗炎药治疗免疫异常疾病^[16]。

1.4.1 鱼油具有降脂减肥作用

鱼油降脂丸不仅有较好的降脂作用, 而且还有一定的减肥作用^[17]。

1.4.2 鱼油具有抗心肌缺血, 抗儿茶酚胺和氯化钡诱导的心律失常, 减轻结扎冠脉所致心肌坏死面积, 对抗结扎冠脉再灌所致室颤的发生率等作用^[18,19]。

1.4.3 鱼油具抗衰老^[16], 改善记忆作用^[20]

每天早、晚各服用鳕鱼油胶囊 1.2g, 连续 30d, 对改善学习记忆有一定作用^[20]。另外, 鱼油在临床上还用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、“科思氏症”(节段性回肠炎)等^[16]; 鱼油在器官移植方面的应用, 肾肝进行同种异体移植时, 使用药物预防排斥的同时加用鱼油可提高器官生存率^[16]。

2 抗肿瘤药物

2.1 鲨鱼软骨制剂(Scarp) 鲨鱼软骨制剂是从鲨鱼软骨中提取的一种天然海洋生物制品, 是一种新的极具前途的抗肿瘤药物, 不但可克服放化疗引起的副作用, 还可有效地增

强患者的机体免疫力,现美国、加拿大等国已将鲨鱼软骨提取物制成冲剂、胶囊剂等剂型投放市场。临床上主要用于治疗肿瘤的辅助制剂,能提高患者体质,减轻放、化疗反应^[21]。

2.2 多糖类 昆布多糖、海带多糖、羊栖菜多糖、海藻子多糖等 8 种多糖制成的复方海藻多糖是具有前途的抗癌中药制剂。

2.3 海力特 海力特是从海洋昆布和麒麟菜中提取的一种多糖类药物,具有抗癌及免疫调节的功效。临床上用于治疗慢性乙型肝炎^[22],总有效率为 81.5%,治疗各种肿瘤总有效率为 57.5%(对肝癌好转率为 57.5%,肺癌的好转率为 54.8%)。

2.4 阿糖胞苷(Cytarabine) 国外自 50 年代于隐南瓜海绵中发现了胸腺嘧啶核苷,此后分离出海绵尿苷及海绵核苷。在此基础上,人们合成 D-阿拉伯糖胞嘧啶即现在的阿糖胞苷(Arabinoside Cytosine, Ara-C),临床主要治疗急性白血病及消化道癌,对单纯疱疹性结膜炎亦有效。目前应用最广的抗癌药氟尿嘧啶,也是据此设想合成的^[21]。

2.5 海凝胶 海凝胶是较新的海洋药物与抗癌药物研制成的一种凝胶剂,是治疗尖锐湿疣较理想的药物^[23]。

抗菌抗病毒类药物

1 小诺霉素 又名相模霉素,其组成为 N⁺甲基庆大霉素 C₁₂ 的硫酸盐。抗菌谱近似大霉素,主要用于大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌、沙雷杆菌、绿脓杆菌及肠杆菌属等。兰氏阴性杆菌所引起的呼吸道、泌尿道、腹以及外伤感染,也可用于败血症^[24]。

1 头孢菌素类 是第一次世界大战后,于意大利海岸污水中发现了顶头孢霉真菌(*phalospirum acremonium*),从中分离出青霉素,以此为基础,研制出的一系列半合成抗生素。

氨基糖苷 8510-1 抗生素 是从厦门鼓附近的海底的泥样中分离得一种链霉菌

亚种(*Streptomyces rutgersensis* subsp. *Gulangyunensis*)经发酵提取得 8510-1,分子内含有 Minobio-samine 糖苷及由 3 个氨基酸组成的结构。对绿脓杆菌和一些革壮氏阴性菌有较强活性。

4 主要作用于消化泌尿系统的药物

4.1 褐藻多糖硫酸酯(Fucoidan,简称 FPS)

是从褐藻中提取的特效组分,具有抗凝血、降血脂、抗肿瘤和抗 HIV 作用。治疗心血管疾病效果较好,FPS 治疗慢性肾衰,对中早期肾衰效果好、无毒副作用,特别对改善肾功能、提高肾脏对肌酐清除率效果尤为显著^[25]。国内外首先用于治疗慢性肾衰,挽救尿毒症患者有显著疗效,无毒副作用。

4.2 海星皂苷 海星纲动物中分离的甾体皂苷,具有抗炎、抗菌、抗癌等作用。从罗氏海盘车(*Asterias rollentoni*)提取的总皂苷能提高胃溃疡愈合率,疗效高于甲氰咪胍,曾以海星为主配合中药制成海洋胃药,用于临床^[21]。

4.3 海螵蛸 海螵蛸具有止血、涩经止带、制酸吞酸、敛疮等功效。

4.3.1 可中和过多胃酸,对胃溃疡、十二指肠溃疡、部分慢性胃炎等有效^[26]。

4.3.2 用于皮肤溃疡、褥疮以及配伍黄柏、枯矾等治疗疮疡、湿疹、带状疱疹等^[26]。

4.3.3 海螵蛸粉用于胃部疾病超声诊断^[27]。

5 其他

5.1 甲壳质及其衍生物壳聚糖 甲壳质及其衍生物具有成膜性、可纺性、抗凝血性、促进伤口愈合、防止胃溃疡及降低胆固醇,防止癌细胞转移,消炎消肿等功能^[28]。临床上利用其生物特性制成医用膜、医用线等,主要用于以下几个方面:

5.1.1 甲壳质缝合线用于人体脏器的伤口修复缝合,对皮肤伤口缝合免于拆线,对病人的痛苦及伤口疤痕的形成减少到最低限度;

5.1.2 甲壳质经化学改性后制成人工泪液,用于无泪液患者干燥性角膜炎和结膜炎^[29]。

5.1.3 制造人工皮肤^[32];

5.1.4 甲壳胺用于肿瘤、类风湿性关节炎、糖尿病、高血脂、高血粘、动脉硬化、哮喘病、结核病的辅助治疗^[21,30];

5.1.5 甲壳胺用于制备医用生物薄膜^[31];

5.1.6 甲壳胺治疗急性放射病^[21];

5.1.7 甲壳胺用于骨科疾病的治疗能促进骨缺损的修复且有止血的作用;

5.1.8 采用新型骨架材料甲壳胺制备吡啶辛缓释片^[32];

5.1.9 甲壳胺膜管修复周围神经缺损^[33]。

5.2 螺旋藻(Spirulina) 螺旋藻具有非常丰富的蛋白质、多糖、维生素、微量元素,且其营养成分含量十分均衡、合理。具有提高人体免疫功能、抗肿瘤、辅助激光治癌、抗贫血、降低血脂、抗胃溃疡、抗诱变、抗辐射、抗氧化、抗疲劳、抗病毒和抗过敏等多方面的药理作用,临床上用于辅助肿瘤放疗、化疗,治疗高血脂、防癌增强人体免疫功能^[34]。目前螺旋藻的开发已成为热点,并被誉为 21 世纪的优秀健康食品,螺旋藻的藻蓝蛋白有促进免疫系统抑制癌细胞功效,中科院海洋所已用基因工程技术生产融合别藻兰蛋白。

5.2.1 促进铁的吸收,有效地纠正贫血,在急性白血病患者辅助化疗中有修复正常造血,促进血细胞上升的作用^[35];

5.2.2 能降低血总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Ch)的作用,其中尤以降 TG 为显著^[36];

5.2.3 有清除活性氧中羟自由基作用,从而有抗氧化、抗衰老及抗疲劳的作用^[36~38];

5.2.4 通过增强机体的免疫力而抑制癌细胞增殖的作用^[36];

5.2.5 此外尚有对胃溃疡、糖尿病、高血压病、脂肪肝及肾损害等的防治和保护作用^[36]。

5.3 另外,牡蛎、珍珠作为传统中药材也被广泛应用于临床。珍珠内含丰富的钙质及多种氨基酸和微量元素,具有安定作用及部分免疫功能^[21]。牡蛎具有敛阴、潜阳、止汗、涩

精、化痰、软坚、滋阴养血等的功能^[39]。牡蛎壳主治惊厥、眩晕、自汗、盗汗、遗精、淋浊、崩漏、带下、瘰癧、瘰癧^[39~41]。牡蛎中牛磺酸含量在常见的水产品中含量较高,是一种含硫氨基酸具有多种生理活性,为中枢神经内的抑制性神经递质的神经调节物质。

结语:海洋药物的临床应用日益广泛,研究成果也层出不穷如:Rinehart 从群体海鞘 *Trididemnum solidum* 分离得到膜海鞘素 DidemninB,膜海鞘是第一个进入临床试验的抗癌海洋药物,现作为抗癌药已在美国癌症研究所进行 I 期临床试验;从棘皮动物刺参中分离得到的抗菌活性物质海参毒素 Holo-toxin A、B,现已用于治疗脚气和白癣菌感染症;夏威夷的 Aquasearch 与加拿大 Inflazyme 两公司从 Bryostatin 的衍生物已得到 19 个活性单体,他们既有抗肿瘤活性,又有促进造血活性;从刺参中分离到的刺参苷、乌鱼墨等具有较强的抗放作用;SOD 制剂治疗类风湿性关节炎、心肌缺血、皮炎、视网膜损伤、抗衰、防癌等;我国首次从鲍鱼中分离出鲍鱼多糖,具明显的抗体内肿瘤生长作用,已申请发明专利,有望成为海洋新药;从黄色海绵中分离得到的软海绵素 Halichodrin¹ B 已进入临床试验;河豚毒素具有高效的镇痛、局麻及解痉作用,但因其有效剂量与中毒剂量较接近,因此尚未用于临床^[21,42]。海葵素 AP-Q 是一种从黄海葵中提取分离重组的中海葵毒素(强心多肽,已证实其强心作用是 digoxinum 的 2.7 倍,目前已制得了部分冻干针剂,正采用海洋生物工程技术进行更加深入的研究,并取得阶段性成果,已通过国家科委“九八”中期验收。青岛海洋大学的抗艾滋病海洋药物聚甘古酯、抗缺血性脑栓塞的海洋新药 D-聚甘酯和抗动脉粥样硬化海洋新药几丁糖酯,都取得了重要突破,其中,D-聚甘酯已获准进入 I 期临床研究。

我国是应用海洋湖沼药物最早的国家,目前已开发为“准”字号的海洋药物有 10 几

种,“健”字号海洋药物有 10 多种,保健品则更多。可见我国已逐步开发出一批海洋药物新产品,但目前真正在临床上应用的海洋药物却并不多,我国在海洋药物的研究、开发、转化为生产力等方面仍存在很多问题,面对新的世纪,新的千年,随着向海洋进军,向海洋要药的步伐的加快,相信全社会都会来关注海洋药物的研究、开发、应用,中国的海洋药物必将展现出新世纪的新面貌。

参考文献

- [1] 韩仲岩. PSS 对缺血性脑血管病临床疗效实验室观察及动物实验研究[J]. 中华神经精神科杂志, 1989, 22(20): 99.
- [2] 韩仲岩. 甘露醇和藻酸双酯钠治疗急性脑梗死临床疗效和实验室的对比研究[J]. 中国海洋药物, 1996, 15(2): 38.
- [3] 秦绍森. 甘露醇治疗脑梗塞 30 例[J]. 中国新药, 1998, 7(4): 302.
- [4] 周文丽. 藻酸双酯钠治疗小儿难治性肾病近期临床疗效观察[J]. 中国海洋药物, 1996, 15(2): 42.
- [5] 王新新. 藻酸双酯钠联用激素治疗肾病综合症[J]. 广东医学, 1998, 19(7): 549.
- [6] 宫本凤. 联合应用海通片治疗肾小球病临床观察[J]. 滨州医学院学报, 1996, 19(3): 298.
- [7] 汪洪登. 藻酸双酯钠治疗急性早幼粒细胞白血病中的应用[J]. 中国海洋药物, 1994, 13(4): 34.
- [8] 黄永森. 静脉滴注藻酸双酯钠治疗急性淤胆型肝炎[J]. 中国海洋药物, 1996, 15(3): 40.
- [9] 石亚群. 藻酸双酯钠治疗偏头痛的临床观察[J]. 中国现代医学, 1998, 8(6): 76.
- [10] 韩仲岩. 甘露醇治疗急性脑梗死的实验室研究[J]. 中国海洋药物, 1994, 13(4): 28.
- [11] 晋万强, 徐新, 傅田强等. 海通片与多烯康治疗高脂血症[J]. 中国海洋药物, 1997, 16(2): 48.
- [12] 周慧萍. 紫菜多糖的抗凝血和降血脂作用[J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(6): 358.
- [13] 钱伟端. 紫菜提取液治疗高脂血症疗效观察[J]. 人民军医, 1998, 41(3): 458.
- [14] 周慧萍. 紫菜多糖抗衰老作用的实验研究[J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(4): 231.
- [15] 周慧萍. 紫菜多糖对机体细胞的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(6): 340.
- [16] 谭玲. 鱼油制剂药理作用及临床应用进展[J]. 中国海洋药物, 1998, 17(4): 30.
- [17] 姚文范. 鱼油降脂丸与月见草油丸对血脂、体重、腹围的影响[J]. 首都医药, 1999, 6(4): 33.
- [18] 杨钧团. 中国淡水鱼油制剂治疗高脂血症患者的疗效观察[J]. 临床心血管病, 1999, 15(1): 13.
- [19] 周建政. 鱼油对心脏功能的影响[J]. 中国海洋药物, 1996, 15(1): 32.
- [20] 陈卫东. 鳕鱼油胶囊改善记忆作用的研究[J]. 中国食品卫生, 1999, 11(4): 1.
- [21] 中国第五届海洋湖沼药物学术开发研讨会论文集. 青岛, 1998.
- [22] 潘兆随, 李志娟, 唐保禄等. 海力特治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 中国海洋药物, 1996, 15(1): 36.
- [23] 徐跃林, 李建萍, 关美君等. 海凝胶治疗尖锐湿疣的临床观察[J]. 中国海洋药物, 1997, 16(2): 45.
- [24] 关美君, 丁源. 我国海洋药物主要成分研究概况(1)[J]. 中国海洋药物, 1991, 10(1): 32.
- [25] 徐祖洪, 李智思, 毕爱芳等. 治疗慢性肾炎的海洋新药 FPS 的研究[J]. 中国海洋药物, 1998, 17(4): 41.
- [26] 林乾良. 海洋动物药的临床应用[J]. 海洋药物, 1984, 3(2): 32.
- [27] 俞蓓. 口服海藻酸钠超声诊断胃部疾病的初步应用[J]. 贵州医药, 1996, 20(1): 33.
- [28] 曾名勇. 几种甲壳质衍生物在医药上的应用[J]. 中国海洋药物, 1995, 14(1): 49.
- [29] 王爱勤, 李平, 李琼等. 甲壳质的改性及其在人工泪液中的应用[J]. 中国海洋药物, 1997, 16(1): 14.
- [30] 陈存兰. 壳多糖对骨巨细胞瘤的治疗意义[J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(4): 237.
- [31] 傅朝宏, 杜玉升, 雷万军等. 甲壳胺医用生物高分子薄膜剂的制备[J]. 中国海洋药物, 1995, 14(4): 15.
- [32] 赵瑞芝. 吡啶美辛缓释片制备工艺及体外溶出特性的研究[J]. 中国现代应用药学, 1999, 6: 27.
- [33] 胡勇, 董吟林. 甲壳胺膜管修复周围神经缺损的实验[J]. 安徽医科大学学报, 1999, 2: 34.
- [34] 孙春燕. 螺旋藻的药理和临床研究新进展[J]. 广东药学院学报, 1998, 14(1): 60.
- [35] 黎有文. 螺旋藻的生物学特性及其医用价值[J]. 中国新药与临床, 1998, 18(1): 45.
- [36] 范燕文. 螺旋藻对老年高脂血症患者血脂变化的作用[J]. 中华医学检验杂志, 1997, 20(5): 303.
- [37] 王学宏. 螺旋藻多糖抗氧化作用的实验研究[J]. 青岛医学院学报, 1999, 35(4): 291.
- [38] 左绍远. 螺旋藻多糖抗衰老作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(8): 490.
- [39] 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海, 上海人民出版社[M].
- [40] 刘怀珍. 柴胡加龙骨牡蛎汤的临床应用[J]. 安徽中医学院学报, 1999, 18(2): 24.
- [41] 梁色兰. 玉屏风散合牡蛎散治疗气虚自汗 55 例[J]. 右江民族医学院学报, 1998, 20(2): 272.
- [42] 关美君, 丁源. 我国海洋药物主要成分研究概况(1)[J]. 中国海洋药物, 2000, 19(1): 38.

(收稿日期: 2000-08-28)