

现代生物技术制药丛书

# 海洋生物制药

Marine Biopharmacy

许实波 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

现代生物技术制药丛书

# 海洋生物制药

Marine Biopharmacy

许实波 主编

化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北京·

(京) 新登字 039 号

**图书在版编目 (CIP) 数据**

海洋生物制药/许实波主编. —北京: 化学工业出版社, 2002.10

(现代生物技术制药丛书)

ISBN 7-5025-4104-7

I. 海… II. 许… III. 海洋生物-生物制品: 药物-制造 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 071329 号

---

现代生物技术制药丛书

**海洋生物制药**

Marine Biopharmacy

许实波 主编

责任编辑: 杨燕玲 叶 露

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 潘 峰

\*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行  
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 25 $\frac{1}{4}$  彩插 1 字数 614 千字

2002 年 11 月第 1 版 2002 年 11 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4104-7/Q·35

定 价: 56.00 元

---

**版权所有 违者必究**

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

中国科学院资深院士、著名海洋生物学家、  
中国科学院海洋研究所名誉所长曾呈奎教授，  
为《海洋生物制药》专著题词。

应用现代高新技术  
研制我国海洋生物新药  
为人类健康做出贡献！

曾呈奎

2012.5.28

## 《现代生物技术制药丛书》编委会

- 编委会主任** 甄永苏  
**编委会副主任** 刘海林 肖梓仁 吴剑波 赵贵英  
**委 员** (以姓氏汉语拼音为序)
- 程克棣 中国医学科学院药物研究所 研究员  
董德祥 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员  
劳为德 中国科学院遗传与发育生理学研究所 研究员  
李 元 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员  
刘海林 中国医药生物技术协会 副理事长兼秘书长 研究员  
吴剑波 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员  
吴朝晖 中国医药生物技术协会 副秘书长  
肖梓仁 中国医药生物技术协会 副理事长 研究员  
许实波 中山大学药学院 教授  
叶和春 中国科学院植物研究所 研究员  
赵贵英 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员  
甄永苏 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员 中国工程院院士

## 本册主编与编写人员

- 主 编** 许实波  
**编 写 人 员** (以姓氏汉语拼音为序)
- 邓松之 中国科学院广州化学研究所 研究员  
襄昌贵 中国药科大学中药学院 研究员  
黄 芳 中国药科大学中药学院 助理研究员  
林文翰 北京大学药学院 教授  
刘昌孝 天津药物研究所 研究员  
吕军仪 中山大学生命科学院 教授  
梅雪婷 中山大学药学院 助教  
汤立达 天津药物研究所 研究员  
田义红 天津药物研究所 副研究员  
许东晖 中山大学药学院 副教授  
许实波 中山大学药学院 教授  
张宗鹏 天津药物研究所 研究员  
邹仁林 中国科学院南海海洋研究所 研究员

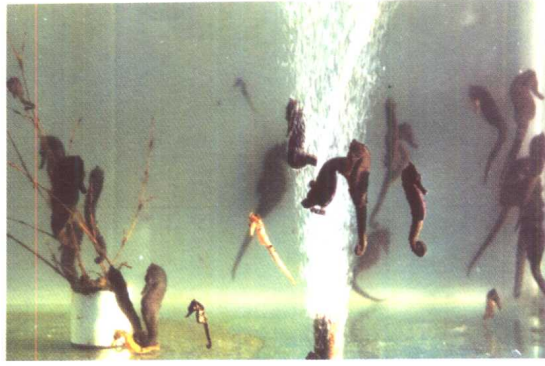


图 5-1 幼海马摄食后的静息状态



图 5-2 养殖的鲜活大海马



图 5-3 工厂化健康养殖的鲜活杂色鲍鱼

## 序

在人类基因组工程和生物信息学的推动下，生物技术创新日新月异，生物医药产业正在经历一个飞速发展的新阶段。生物技术将为人类解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题。发展生物技术产业是我国难得的机遇与挑战。生物技术产业在今后 20 年内，将与 30 年以前的计算机产业一样，对人类生活产生愈来愈大的影响。近几年来，科学家、金融家、企业家对生物医药产业的信心倍增，表现在用于生物医药产业发展的研究和发 展 (R & D) 费用每 5 年翻一番，是世界上用于 R & D 费用最多的产业。在开发生物医药的品种上也正在发生明显的转变，即从治疗一般疾病转向治疗疑难病症，从防治儿童和成人疾病转向防治老年病，从治疗疾病转向提高人的生活质量，从生产药品转向生产功能性食品。

2002 年 5 月 1 日世界卫生组织发表的关于基因研究报告中指出，基因研究可以大幅度地提高发展中国家的医疗保健事业，振兴民族经济。我国在 2001 年已有 20 多种基因工程药物和疫苗被批准进行商业化生产，奠定了我国现代生物技术制药产业的基础。我国政府对发展生物技术极为重视：我国“十五”计划高技术产业化规划中“生物技术产业化工程”已列为十二项重点之一；在我国“十五”计划科技规划中“功能基因组和生物芯片”已列为十二个重点科技专项之一。

2002 年 4 月 18 日美国参议院一致通过一项决议，指定 4 月 21~28 日为“国家生物技术周”，以示国家对生物技术的重视。现代生物技术可提高健康保障水平，振兴医药工业，在农业上可提高产量，改进农产品的质量，并可保护环境。确定“国家生物技术周”的目的是要使美国人民了解生物技术对改善人的生活质量和环境质量是多么重要。

正值国际上生物制药蓬勃发展之时，化学工业出版社组织编写的《现代生物技术制药丛书》即将出版，这是我国生物技术界的一件大事。丛书从理论到实践全面系统地概括介绍了现代生物技术制药的最新进展。丛书包括《基因工程药物》、《抗体工程药物》、《动物细胞与转基因动物制药》、《植物细胞工程制药》、《酶工程制药》、《海洋生物制药》、《微生物制药》、《疫苗技术基础与应用》、《生物制药设备和分离纯化技术》以及《生物制药生产规范与质量控制》10 个分册。本丛书的作者均是国内一流的专家或院士，不仅具有很高的学术水平，而且也有丰富的实践经验。本丛书的宗旨是基础理论与实用技术相结合，并侧重于实用性，它不仅适合于生物制药相关领域的技术人员，也适用于大专院校相关专业的师生们。我坚信，本套丛书的出版必将对提高我国现代生物技术制药水平发挥积极作用，从而促进我国生物医药产业的发展。

中国工程院院士



2002 年 5 月于北京

## 本书序

浩瀚的海洋约三亿六千多万平方公里，占整个地球表面的 71%；地球上的生物资源 80% 生存在海洋里。海洋不仅是人类获取食物的重要来源，也是人类取之不尽的天然药源宝库。我国是世界上最早开发利用海洋药物的国家之一。远在公元前三世纪，我国最早的医学文献《黄帝内经》中，就有以乌贼骨作丸饮、以鲍鱼汁治疗血枯的记载。19 世纪西方医药开始传入我国，致使中医药的发展受到一定的冲击和影响。至 1949 年新中国成立后，在“古为今用，洋为中用”的方针指引下，制定了以继承发扬中医药学为核心的正确政策。先后多次组织科研、教学、生产等方面的专业人员，对国内中药资源进行了大规模调查。1962 年由著名海洋生物学家曾呈奎率领科研人员对我国沿海各地具有驱虫作用的海藻进行了调查研究，开创了近代海洋药用资源调查的先例。1978 年“全国科学大会”上，由关美君提出“向海洋要药”的提案被卫生部采纳后，我国海洋药物的研究从此纳入了国家科技发展规划，迎来了我国海洋药物科学迅速发展的春天。此后，研究人员进行了大量药物资源的资料收集整理工作，但是传统海洋药物（含复方）的制剂缺乏内在质量的控制标准和检测方法，因此从原料、半成品和最终产品的质量控制在，达不到规范化、标准化管理要求，难与国际医药主流市场接轨。针对这种状况，必须加大改革力度，采取强有力措施，首先调动一切医药科研、开发、生产、经营各环节的人力资源，对已批准上市的海洋药物产品，采用现代医药科学技术，按照《中华人民共和国药品管理法》的规定，分批分期开展研究，达到快速适应国际医药主流市场的需求；同时合法保护我国的海洋药物知识产权，尽快办理国际注册手续；应用现代医药、生物科学技术和先进的仪器设备，进行发掘、整理、创新、提高，研制、开发出具有我国自主知识产权的海洋药物，为人类医药保健事业做出新贡献。

中国医药生物技术协会和化学工业出版社顺应当今生物技术和制药技术的发展趋势，共同组织编写了《现代生物技术制药丛书》。该套丛书填补国内该领域的空白，尤其是《海洋生物制药》分册更是前所未有的制药专著，它的问世，必将推动和加速我国海洋药物科学和海洋医药工业的发展。

现代自然科学的迅速发展，带动着海洋科学、医药科学等的不断发展。仅全国各省市先后成立各类中医药科研机构已有百余所，有关海洋、水产、海军等科研单位、高等院校及相关制药企业，亦成立海洋药物研究机构，形成一支海洋药物研发的科技队伍并日益扩大。于《中国海洋药物》杂志及其他医药学杂志上发表的有关海洋药物的论文和科研成就不断涌现。据我们初步统计，截至 20 世纪末，已知活性成分的民间药物、海洋中药、海洋新药、新老制剂及国外已经药用而我国虽有资源但尚未开发的海洋药物，共约 300 多种。可是其中实际应用于临床的尚不足 1/4。究其原因，导致海洋药物向现代药品转化的突破口，主要是增强海洋药物产品的创新能力及解决制药技术的瓶颈问题。由于海洋环境的特殊性、生物的多样性，在几十万种不同门类的生物种群里蕴藏着大量的化学结构新颖、生物活性特异、价值极大的生物活性物质，海洋药物已成为沿海国家从事新药、特药研究的最新领域。近年来虽已从海洋生物中分离出上万个结构各异的次生代谢产物，但进入临床试验或临床前研究的前导化合物仍为数不多。可见海洋生物制药的任务确实甚为艰巨！如 1968 年发现的草苔虫



素 (bryostatin), 现对白血病及多种癌症均有明显疗效, 至今已发现有 19 种具有不同生物活性的同系物, 我国发现的为 bryostatin 19。目前虽经美国 FDA 批准进入 II 期临床研究, 但是历经 30 多年, 国内外尚未开发成正式的临床新药。其主要原因之一, 因苔藓动物中的活性成分含量太低, 仅以百万分之几来测算, 难以大量生产。又如河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 自命名至今已有近百年的历史, 20 世纪 50 年代才制备出河豚毒素的结晶。所以研究采用生物工程技术培养已知生物, 生产所需的海洋生物活性物质, 才是新药研究进入产业化发展的方向。近代研究发现海洋动植物中 80% 以上的活性成分被证明源于海洋微生物。海生毒素的生源学研究证明如河豚毒素、石房蛤毒素等绝大多数海生毒素源于低级海洋生物的菌、藻类, 因此, 应用生物培养、DNA 重组、基因工程等现代生物技术, 将可大量获得海洋生物活性物质, 为现代生物制药提供了直接从海洋资源进行产业化开发的原料来源。另有设想以陆地的药物基因转入海洋生物中表达, 或将海洋药用生物基因转入陆地生物、微生物中表达, 或将海洋药物基因转入海水养殖生物中表达来获取药源。

随着人类基因破译的进展, 不少国家将核酸及其酶和辅酶制成复合剂, 进入体内后成为修复受损基因的原材料, 核酸既保证了健康基因的复制, 也保证了基因的正确表达, 从而延缓甚至逆转某些组织、器官退行性病变的进程, 使体内多种功能得到逐步恢复, 从根本上达到了疾病的防治。我国大量的海洋生物 (尤其是低等生物) 核酸资源非常丰富, 若能从核酸药品、基因工程药品等进行深入、系列的研究开发, 必将在新的世纪里给医药保健事业带来一次新的革命。

21 世纪之初, 美、欧、日等国对海洋药物的研究已制订规划。我国日前曾发布公告: 国家将继续推进现代中药产业化, 以“大品种”为核心, 延伸中药产业链; 以“大企业”为龙头, 形成现代中药的可持续发展体系; 以“大市场”为依托, 促进中药产业的技术升级。尤其要进一步促进具有自主知识产权的重要中药新品种及重大技术的产业化。我国中成药品种繁多, 数千年来祖先遗留下来了数万种中成药方剂及积累的临床宝贵经验, 伟大的中医学就是中华民族最巨大的宝贵遗产和独有的自主知识产权, 我们必须倍加重视, 运用中医药理论作为指导, 采用现代制药技术的先进手段, 对疗效确切的古方、验方、秘方、土方, 加以发掘、创新, 研发出一批高技术含量、高创利、高创汇的海洋中成药及其产品系列。我们必定要充分发挥我国中医药资源优势、海洋药用生物资源优势、群体研发的优势以及传统技术与现代技术结合的优势, 彻底改变我国制药工业以仿制为主的历史, 转向创新或实现创仿结合的新战略, 朝着国家已制订的海洋科技发展规划, 向中医药工业现代化、科学化、国际化的方向迈进, 再创中国历史的辉煌! 祝本书能为海洋生物制药业发展壮大发挥出应有的指导和推动作用! 特为之序。

关美君 丁海

2002 年 5 月

## 前 言

浩瀚的海洋，占地球面积 71%，蕴藏着地球上 80% 的生物资源，有着丰富的与陆地上所没有的药用生物。因此，近代化学家、药物学家对海洋生物的研究寄予很大的期望，希望从辽阔的海洋中能寻找对某些重要疾病、疑难病症有治疗价值的新型药物。从 20 世纪 60 年代开始，世界许多国家都相继将开发研制海洋生物新药作为长期的战略目标，因而相继提出“向海洋进军”，“向海洋要药”，“为了生存，必须把海洋作为开拓地”等重要策略，并已成为世界各国的战略决策。“海洋生物制药”（Marine Biopharmacy）是指应用海洋生物具明确药理作用的活性物质，研制成为海洋生物药物的制药工程。它是药物学新兴发展的重要分支学科体系，它的兴起和发展，就是在此现实的目标指导下，不断发展并趋向成熟。因此，“海洋生物制药”作为药物学新发展的学科，是当前正处于发展阶段的生物医药学科，又是一支与多学科紧密相关的综合性学科，具有重要的理论和实践意义。

我国是海洋大国之一，海域面积辽阔，海岸线漫长，是世界上最早开发利用海洋药物的国家之一。远在公元前三世纪，我国最早的医学文献《黄帝内经》中，便有海洋生物乌贼骨及鲍鱼汁的药用记载，随后历代的医药专著均有海洋生物药物的记载，近 30 年来，随着海洋天然产物资源的研究开发热潮，我国学者发现许多海洋天然产物的新活性物质，有些作为先导化学物，已成功研制成为海洋生物新药。许多新的海洋生物新药、新成果的出现，形成蓬勃发展的新趋势，为我国海洋生物制药创立了坚实的基础，促进我国海洋生物新药的发展。

本书是由化学工业出版社组织编写的《现代生物技术制药丛书》之一。在参照近年为中山大学药学系本科生及研究生主讲《海洋药理学》自编教材的基础上，再行策划并组织国内高等院校、科研机构从事这方面的专家分别撰写。参加本书编写的作者，大多是相关领域的专家，具有坚实的理论基础和丰富的实践经验。书中内容，也大多是他们长期从事海洋生物新药相关领域科学研究和生产实践的知识总结，具有很好的参考和应用价值。它不仅适合于制药企业、高等院校、科研机构等从事海洋生物新药的生产、科研开发和管理方面的人员，而且也适用于大中专本科生、研究生以及其他感兴趣的读者。

本书由中山大学组织有关专家编写，参加编写的单位有国家药品监督管理局天津药物研究所、北京大学、中国药科大学、中国科学院南海海洋研究所、中国科学院广州化学研究所、中山大学等。全书共分 11 章，由许实波教授策划主编。参加编写的人员有：第 1 章，许实波；第 2 章，邹仁林、许实波、窦昌贵、黄芳；第 3 章、第 4 章，邓松之；第 5 章，许东晖、吕军仪、梅雪婷、许实波；第 6 章，许东晖、梅雪婷、许实波；第 7 章，林文翰；第 8 章，许东晖、梅雪婷、许实波；第 9 章，刘昌孝；第 10 章，汤立达、张宗鹏、田义红；第 11 章，许实波。附录由许东晖、梅雪婷、许实波编写。

全书内容主要取材于国内外相关的专著及科技期刊论文，有关新药申报及审批取材于我国国家药品监督管理局发布的相关政策法规，特于各章参考文献中详细列出，以方便读者参考。编写内容结合编者在科研、教学中的成果和实践经验编写而成，有的内容和实例直接引用编者自己的科研成果，编写时贯彻理论结合实际的原则，并反映国内外海洋生物制药的最

新成就和学科发展。

本书撰写过程中得到中国科学院资深院士、著名海洋生物学家、中国科学院海洋研究所名誉所长曾呈奎教授的鼓励和支持，并为本书亲笔题词。全书的组稿和编写过程中，还得到我国海洋生物、海洋药物著名科学家，我国海洋药物学科建设和“中国海洋药物专业委员会”、《中国海洋药物》杂志的开拓者和创建者，青岛药物研究所关美君所长、丁源研究员的鼓励，并为本书写出序文。对此，我们全书的编写人员表示衷心的感谢和深切的感谢！

本书的编写和全书整理编辑过程中，得到我研究室巫志峰等研究生及各编写单位的青年教师、研究生，在资料收集、书稿校对、文献核对等工作上的协助，特表示深切的谢意。

由于首次编写，难度较大，加上撰写时间紧迫和限于水平，难免有不足之处，敬请广大读者批评指正，以便进一步改进。

许实波

于中山大学 时珍堂

2002年5月

# 目 录

第1章 概论 (许实波)	1
1.1 海洋生物制药概述	1
1.1.1 海洋生物制药的涵义及内容	1
1.1.2 海洋药物的品种及特点	1
1.2 海洋生物制药的发展简史	2
1.2.1 国际方面	2
1.2.2 国内方面	4
1.3 海洋生物制药的研究内容及相关学科	7
1.3.1 海洋生物制药的研究内容	7
1.3.2 海洋生物制药的相关学科	7
1.4 海洋药物的研究成果与发展前景	7
1.4.1 海洋药物的研究成果	7
1.4.2 海洋药物的发展前景	10
参考文献	11
第2章 海洋药用生物 (邹仁林 许实波 窦昌贵 黄芳)	13
2.1 海洋水生植物类	13
2.1.1 概述	13
2.1.2 药用品种	13
2.1.3 代表品种	17
2.2 海洋动物类	18
2.2.1 水母类	18
2.2.2 珊瑚类	18
2.2.3 星虫类	19
2.2.4 腹足类	19
2.2.5 双壳类	21
2.2.6 头足类	24
2.2.7 甲壳类	25
2.2.8 肢口类	27
2.2.9 海参类	27
2.2.10 海星类	28
2.2.11 海胆类	28
2.2.12 鱼类	29
2.2.13 爬行类	37
2.2.14 哺乳类	38
2.3 海洋中药	38

2.3.1	概述	38
2.3.2	海洋中药的功效分类	40
2.3.3	海洋中成药	43
	参考文献	47
<b>第3章</b>	<b>海洋生物活性物质 (邓松之)</b>	<b>48</b>
3.1	海洋生物活性物质的资源及其研究领域	48
3.1.1	海洋生物活性物质的资源概况	48
3.1.2	海洋生物样品的采集	48
3.1.3	海洋生物活性物质的研究领域	48
3.2	海洋生物有效化学成分的研究	54
3.2.1	多糖类	55
3.2.2	聚醚类	55
3.2.3	大环内酯	56
3.2.4	萜类	57
3.2.5	生物碱	59
3.2.6	环肽	60
3.2.7	甾醇	61
3.2.8	苷类	62
3.2.9	不饱和脂肪酸	62
	参考文献	63
<b>第4章</b>	<b>海洋生物活性物质研究方法 (邓松之)</b>	<b>65</b>
4.1	海洋生物活性物质的提取与分离	65
4.1.1	海洋生物活性物质的提取	65
4.1.2	海洋生物活性物质的分离与纯化	66
4.1.3	实例	69
4.2	海洋生物活性物质的结构鉴定	70
4.2.1	概述	70
4.2.2	光谱分析在海洋生物活性物质结构鉴定中的应用	71
4.3	海洋生物活性物质的有机合成研究	85
4.3.1	海洋生物活性物质结构鉴定中的有机合成	85
4.3.2	海洋生物活性物质的结构修饰	85
4.3.3	海洋生物活性物质的全合成研究	87
	参考文献	88
<b>第5章</b>	<b>海洋生物制药的生物技术 (许东晖 吕军仪 梅雪婷 许实波)</b>	<b>89</b>
5.1	生物技术在海洋生物制药的应用和发展	89
5.1.1	海洋生物技术是研制海洋生物新药的重要环节	89
5.1.2	现代生物技术对海洋生物制药工程的推动作用	89
5.1.3	海洋生物制药的基因工程技术	90
5.1.4	海洋生物制药细胞工程技术	92
5.2	海洋生物制药发酵工程技术	95

5.2.1	概述	95
5.2.2	海洋微生物发酵生产多烯不饱和脂肪酸	96
5.3	海洋生物制药的酶(蛋白质)抗菌肽工程技术	102
5.3.1	概述	102
5.3.2	海洋生物制药抗菌肽研究	103
5.4	扩展海洋生物制药药源的生物技术	105
5.4.1	海洋生物制药药源瓶颈的解决办法	105
5.4.2	海水养殖中疾病诊断与防治的生物技术	109
5.4.3	防止海洋水产养殖业污染的生物技术	110
5.5	海洋药源生物标准化养殖	112
5.5.1	海洋药源生物海马的工厂化标准化养殖技术	112
5.5.2	海洋药源生物鲍鱼的工厂化标准化养殖技术	119
	参考文献	127
<b>第6章</b>	<b>海洋生物新药的筛选与评价 (许东晖 梅雪婷 许实波)</b>	<b>131</b>
6.1	从海洋微生物中发现和筛选海洋生物新药	131
6.1.1	海洋生物新药的发现与筛选	131
6.1.2	海洋微生物为海洋生物制药提供巨大的新药资源	132
6.1.3	从海洋微生物发现抗肿瘤新药	135
6.1.4	从海洋微生物发现新的抗生素	136
6.1.5	从海洋微生物发现抗病毒、抗真菌海洋生物新药	137
6.1.6	从海洋微生物发现抗炎新药	137
6.2	从微藻中发现和筛选海洋生物新药	138
6.2.1	利用海洋微藻开发海洋生物新药的前景	138
6.2.2	海洋微藻的生物和化学多样性	138
6.2.3	培养微藻筛选活性产物	139
6.2.4	从蓝藻门(蓝绿藻)中发现和筛选海洋生物新药	139
6.2.5	从甲藻门(沟鞭藻)发现和筛选海洋生物新药	140
6.3	从海洋生物毒素发现和筛选海洋生物新药	141
6.3.1	海洋无脊椎动物生物毒素的多样性	141
6.3.2	研究海洋生物毒素以利研制新药	147
6.4	应用心律失常相关基因筛选抗心律失常海洋生物新药	148
6.4.1	心律失常与离子通道	148
6.4.2	CAST的启示与I类抗心律失常药	151
6.4.3	作用于钠通道的海洋生物毒素	152
6.4.4	作用于钙通道的海洋生物毒素	153
6.4.5	心肌细胞钾离子通道电生理和分子药理学研究	154
6.5	海洋生物新药的评价	156
6.5.1	海洋生物制药的评价程序	156
6.5.2	新药评价的基本要求	158
6.5.3	海洋生物新药临床前药理评价的技术要求	159

参考文献	164
<b>第7章 海洋生物新药的药学评价 (林文翰)</b>	171
7.1 海洋生物新药的药学评价技术	171
7.1.1 制备工艺	171
7.1.2 理化性质及化学结构鉴定	174
7.1.3 质量标准	176
7.1.4 稳定性试验	178
7.2 海洋生物新药制剂的研究	180
7.2.1 剂型选择	180
7.2.2 选择依据	180
7.2.3 处方前工作	180
7.2.4 处方筛选与工艺研究	181
7.2.5 放大试验与初步质量评价	182
7.3 海洋生物新药的药理研究	182
7.3.1 药理学实验的基本设备	183
7.3.2 动物实验有关技术	183
7.3.3 药理实验研究中的各种技术	183
7.3.4 抗癌、降血压、降血脂药物的药理学实验方法	184
7.3.5 海洋生物毒素的有关药理研究	187
7.4 海洋生物新药的中试生产	187
7.4.1 中试研究主要任务	187
7.4.2 处方与设备的评价	188
7.4.3 产品的稳定性与均匀性	188
7.4.4 原材料的评价	188
7.4.5 工艺评价	188
7.4.6 设备与人员的要求	189
7.4.7 中试实验室的职责	189
7.4.8 中试条件与批量的选择	189
参考文献	190
<b>第8章 海洋生物活性物质的药理作用 (许东晖 梅雪婷 许实波)</b>	191
8.1 概述	191
8.1.1 海洋天然产物样品的特点	191
8.1.2 药理作用研究的实际意义	192
8.2 具有神经系统作用的海洋生物活性物质	192
8.2.1 具有神经系统药理作用的海洋药用生物	192
8.2.2 具有神经系统药理作用的海洋生物活性物质	193
8.3 具有心血管系统药理作用的海洋生物活性物质	199
8.3.1 具有心血管系统药理作用的海洋药用生物	199
8.3.2 具有心血管系统药理作用的海洋生物活性物质	200
8.3.3 心血管及血液系统海洋生物新药	215

8.4 具有免疫系统药理作用的海洋生物活性物质 .....	216
8.4.1 具有免疫功能的海洋药用生物 .....	216
8.4.2 具有免疫系统药理作用的海洋生物活性物质 .....	216
8.4.3 具有免疫功能的海洋生物新药 .....	220
8.5 具有抗肿瘤药理作用的海洋生物活性物质 .....	221
8.5.1 具有抗肿瘤作用的海洋药用生物 .....	221
8.5.2 具有抗肿瘤药理作用的海洋生物活性物质 .....	222
8.5.3 已研制的抗肿瘤海洋生物新药 .....	238
8.6 具有抗病毒药理作用的海洋生物活性物质 .....	240
8.6.1 抗病毒的海洋药用生物 .....	240
8.6.2 具有抗病毒药理作用的海洋生物活性物质 .....	242
8.6.3 抗病毒感染的海洋生物新药 .....	246
8.7 具有抗菌消炎药理作用的海洋生物活性物质 .....	247
8.7.1 具有抗菌消炎作用的海洋药用生物 .....	247
8.7.2 具有抗菌消炎作用的海洋生物活性物质 .....	247
8.7.3 抗菌消炎的海洋药物 .....	248
8.8 对消化系统、泌尿系统等有药理作用的海洋生物活性物质 .....	248
8.9 海洋生物毒素的药理作用 .....	250
8.9.1 海洋生物毒素及其研究开发 .....	250
8.9.2 海洋生物毒素的药理作用 .....	252
8.9.3 海洋生物毒素应用研究的展望 .....	255
参考文献 .....	257
<b>第9章 海洋生物新药的药物动力学 (刘昌孝)</b> .....	<b>264</b>
9.1 概述 .....	264
9.1.1 药物动力学的发展概况 .....	264
9.1.2 药物动力学研究范畴 .....	265
9.2 药物动力学的基础概念 .....	266
9.2.1 药物体内过程 .....	266
9.2.2 速率论 .....	266
9.2.3 药物动力学模型 .....	268
9.2.4 动力学参数 .....	270
9.2.5 非房室模型的统计矩分析 .....	272
9.2.6 用于药物动力学研究的生物分析方法 .....	273
9.3 临床前药物动力学研究 .....	274
9.3.1 研究目的 .....	274
9.3.2 实验动物的选择 .....	275
9.3.3 给药途径 .....	275
9.3.4 生物样品中药物浓度测定方法 .....	275
9.3.5 检测方法的选择 .....	275
9.3.6 药物动力学试验设计及其参数计算 .....	276



9.3.7	药物分布 .....	276
9.3.8	药物排泄 .....	276
9.3.9	生物转化 .....	277
9.3.10	药物与蛋白结合 .....	277
9.3.11	生物利用度 .....	277
9.4	临床药物动力学评价 .....	277
9.4.1	研究目的 .....	277
9.4.2	临床试验规范 .....	277
9.4.3	试验设计 .....	279
9.4.4	患者药物动力学研究 .....	279
9.4.5	试验设计要点 .....	279
9.4.6	人体生物利用度试验 .....	280
9.4.7	研究报告的要点 .....	280
	参考文献 .....	280
<b>第 10 章</b>	<b>海洋生物新药临床前安全性评价技术 (汤立达 张宗鹏 田义红)</b> .....	<b>282</b>
10.1	概述 .....	282
10.1.1	目的与意义 .....	282
10.1.2	安全性评价在新药发现中的地位 .....	283
10.1.3	安全性评价的管理要求 .....	284
10.2	新药临床前安全性评价的基本内容和要求 .....	284
10.2.1	概述 .....	284
10.2.2	急性毒性试验 .....	285
10.2.3	长期毒性试验 .....	287
10.2.4	局部给药毒性及刺激性试验 .....	291
10.2.5	过敏性试验 .....	295
10.2.6	毒代动力学 .....	296
10.3	特殊毒理学评价技术 .....	297
10.3.1	概述 .....	297
10.3.2	特殊毒理学评价技术的发展 .....	297
10.3.3	特殊毒理学一般技术要求 .....	298
10.3.4	致突变试验 .....	299
10.3.5	生殖毒性试验 .....	305
10.3.6	致癌试验 .....	309
	参考文献 .....	312
<b>第 11 章</b>	<b>海洋生物新药的申报与技术审评 (许实波)</b> .....	<b>313</b>
11.1	海洋生物新药申报的定向与临床前研究 .....	313
11.1.1	海洋生物新药申报的定向 .....	313
11.1.2	新药研究的分类 .....	313
11.1.3	新药(中、西药)的临床前研究 .....	316
11.2	新药审批法规、管理机构与审批基本程序 .....	318