

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 (以汉语拼音为序)

邓松之 中国科学院广州化学研究所 研究员  
林文翰 北京大学药学院 教授  
刘昌孝 天津药物研究院 研究员 中国工程院院士  
梅雪婷 中山大学药学院 助教  
彭学东 中山大学药学院 博士生  
汤立达 天津药物研究院 研究员  
田义红 天津药物研究院 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 天津药物研究院 研究员

《现代生物技术制药丛书》是化学工业出版社重点策划、隆重推出的一套精品图书。该丛书由我国著名生物技术专家甄永苏院士担任编委会主任，相关专业的专家共同撰写。

《海洋生物制药》第二版是在第一版基础上，由国内相关领域在第一线从事研究与应用的专家编写而成。本书收录近年国内外大量的相关文献，以及他们多年的研究经验和学术成果总结而成。全书共12章，分别论述了海洋生物制药的研究与发展、海洋生物活性物质、海洋生物活性物质研究方法、海洋生物活性物质具明显药理作用的研究进展、海洋生物制药的生物技术、海洋生物研制新药的高通量筛选新技术、海洋生物新药的研发进展、海洋生物新药的临床前药理评价、海洋生物制药的药学评价、海洋生物新药的药动力学、海洋生物新药临床前安全性评价技术以及海洋生物新药的申报与技术审评。本书是一部系统全面，理论联系实际，以实用技术为主的著作。

本书可供从事海洋生物资源开发、海洋生物制药、新药研究与开发、制药工程以及制药工业企业、科研院所等相关专业的科研人员以及有关专业的大专院校师生阅读和参考。

#### 图书在版编目 (CIP) 数据

海洋生物制药/许实波主编. —2版.—北京: 化学工业出版社,  
2007. 1

(现代生物技术制药丛书)

ISBN 978-7-5025-9962-1

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 (2007) 第 011146 号

---

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 战河红

装帧设计: 潘峰

---

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码 100011)

印刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 28 $\frac{3}{4}$  字数 757 千字 2007 年 4 月北京第 2 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686)

售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 69.00 元

版权所有 违者必究

此为试读, 需要完整PDF请访问: [www.ertongbook.com](http://www.ertongbook.com)

## 序

浩瀚的海洋约三亿六千多万平方千米，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 3 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。此外，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规范化、标准化的管理要求，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果不断涌现。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、器官退化性病变的进程, 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, 伟大的中医药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

从 20 世纪 60 年代开始, 世界许多国家的化学家、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, 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, 纷纷提出“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, 研制成为海洋生物新药的制药工程。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生物药物的国家之一。远自公元前 3 世纪开始, 我国历代古医药专著, 均有海洋生物药物论述的记载。

近年来, 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, 有些作为先导化合物, 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学科基础, 促进我国海洋生物研制新药的迅速发展。

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。于 2002 年 11 月出版了第一版, 初版问世后, 深得读者欢迎。现应出版社要求和广大读者的需要, 我们在第一版的基础上, 再行策划并组织国内高等院校、科研院所从事这方面的专家学者分别再行撰写, 出版第二版。

全书内容广泛收集近年来国内外学术期刊涉及海洋生物制药的丰富文献资料, 反映国内外海洋生物制药的最新成就和与本书相关学科发展的前沿信息。有关新药申报及审批取材于我国国家食品药品监督管理局发布的相关政策法规, 各章中特列出详细的参考文献, 以方便读者参考查阅。书中有的内容结合编者在科研、教学中的成果和实践经验, 其实例直接引用编者及国内学者新近的科研成果。着重贯彻理论结合实际的原则, 突出海洋生物研制新药的特色, 为读者提供更多的科研实例, 大大充实了本书的内容, 因而全书经增删后撰写成 12 章, 篇幅及字数均相应增加。

参加本书编写的作者, 大多是从事与本书相关领域的专家, 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、生产实践的知识及科研成果的结晶, 具有很好的参考和实际应用价值。它不仅适合于制药企业、高等院校、科研院所等从事海洋生物新药的科研开发、生产和管理方面的人员, 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, 参加本书第二版编写的有北京大学、天津药物研究院、中国科学院广州化学研究所、中山大学等单位的学者。

本书由许实波教授策划主编。各章编写人员如下：第1章，许实波；第2章，邓松之、彭学东；第3章，邓松之；第4章，许东晖、许实波；第5章，许东晖、许实波；第6章，许东晖；第7章，许东晖；第8章，许东晖、梅雪婷、许实波；第9章，林文翰；第10章，刘昌孝；第11章，汤立达、张宗鹏、田义红；第12章，许实波。附录由许东晖、梅雪婷编写。

本书第一版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，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、研究员，以及丁源研究员的鼓励，并为本书第一版撰写序文。对此，我们全书编写人员都表示深深的敬意和衷心的感谢！

本书第二版的编写和全书整理编辑过程中，资料收集、书稿校对、核对文献等工作得到了我研究室张肃博士生、马海萍硕士生等研究生及研究室工作人员罗小菊、宗国巧，以及各编写单位的年轻教师、研究生的协助，特表示深切的谢意。

由于本书涉及范围广泛，编写难度较大，加上近年国内外涉及海洋生物制药相关的科研成果和文献量迅猛增加，且撰写时间紧迫，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 南校区  
时珍堂  
2006年10月

# 第一版前言

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，有些作为先导化合物，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系本科生及研究生主讲《海洋药物学》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。在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，我国全书的编写人员表示衷心的感谢和深切的谢意！

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

<b>第 1 章 海洋生物制药的研究与发展</b> ... 1	
1.1 海洋生物制药概述 ..... 1	
1.2 国外海洋生物制药的研究和发展 ..... 4	
1.3 我国海洋生物制药的研究与发展 ..... 7	
1.4 我国海洋生物新药研制及其产业化 发展 ..... 10	
参考文献 ..... 15	
<b>第 2 章 海洋生物活性物质</b> ..... 18	
2.1 海洋生物活性物质的资源及其研究 领域 ..... 18	
2.2 海洋生物有效化学成分的研究 ..... 24	
参考文献 ..... 34	
<b>第 3 章 海洋生物活性物质研究方法</b> ... 36	
3.1 海洋生物活性物质的提取与分离 ..... 36	
3.2 海洋生物活性物质的结构鉴定 波谱法 ..... 42	
3.3 海洋生物活性物质的有机合成研究 ..... 55	
参考文献 ..... 59	
<b>第 4 章 海洋生物活性物质具明显药理     作用的研究进展</b> ..... 60	
4.1 海洋生物活性物质抗病毒药理作用 的研究进展 ..... 60	
4.2 海洋微生物活性物质抗菌抗炎药理 作用的研究进展 ..... 68	
4.3 海洋生物活性物质免疫调节药理 作用的研究进展 ..... 73	
4.4 海洋生物活性物质抗肿瘤药理作用 的研究进展 ..... 87	
4.5 海洋生物活性物质调血脂、抗血栓、抗 动脉粥样硬化症的药理作用研究进展 ... 134	
4.6 海洋生物活性物质降血糖药理作用的 研究进展 ..... 143	
4.7 海洋生物活性物质抗疲劳药理作用的 研究进展 ..... 144	
4.8 海洋生物活性物质抗辐射防护药理 作用的研究进展 ..... 146	
4.9 海洋生物活性物质抗氧化、延缓衰老 药理作用的研究进展 ..... 150	
4.10 海洋生物活性物质温肾壮阳提高性 功能药理作用的研究 ..... 156	
4.11 海洋生物活性物质具局麻、镇痛药理 作用的研究进展 ..... 160	
4.12 海洋生物活性物质防治前列腺增生 药理作用的研究进展 ..... 164	
4.13 海洋生物活性物质防治老年痴呆症 及阿尔茨海默病药理作用的研究 ..... 165	
参考文献 ..... 165	
<b>第 5 章 海洋生物制药的生物技术</b> ... 176	
5.1 概述 ..... 176	
5.2 海洋生物制药中微生物的研究 ..... 177	
5.3 现代生物技术在海洋药源生物分离、 纯化与筛选的研究 ..... 178	
5.4 海洋生物制药基因工程技术的研究 ... 186	
5.5 应用海洋配位化合物研究海洋生物 新药 ..... 194	
5.6 海洋生物制药细胞工程技术的应用 ... 200	
5.7 海洋生物制药中发酵工程技术的 研究 ..... 203	
5.8 海洋生物制药蛋白质组学的研究 ..... 207	
5.9 海洋生物制药中生物芯片的应用 ..... 208	
参考文献 ..... 212	
<b>第 6 章 海洋生物研制新药的高通量     筛选新技术</b> ..... 215	
6.1 药物筛选的高通量与超高通量筛选 ... 215	
6.2 高通量药物筛选与海洋生物新药开发 研究 ..... 217	
参考文献 ..... 220	
<b>第 7 章 海洋生物新药的研发进展</b> ... 222	
7.1 从海洋微生物中发现和筛选海洋生物 新药 ..... 223	
7.2 从海洋微藻中发现和筛选海洋生物 新药 ..... 228	
7.3 从海洋生物毒素发现和筛选海洋生物 新药 ..... 232	
7.4 应用心律失常相关基因筛选抗心律 失常海洋生物新药 ..... 239	

参考文献	247	10.1 概述	359
<b>第 8 章 海洋生物新药的临床前药理评价</b>	254	10.2 药物动力学的基础概念	361
8.1 海洋生物新药临床前评价概述	254	10.3 临床前药物动力学研究	369
8.2 海洋生物新药临床前药理评价的技术要求	257	10.4 临床药物动力学评价	372
8.3 海洋生物制药药理评价的药理学实验室基本设施及其管理规范	262	参考文献	375
8.4 海洋生物制药药理实验室的 GLP 要求	264	<b>第 11 章 海洋生物新药临床前安全性评价技术</b>	376
8.5 海洋生物心血管系统新药药理评价的实验方法	266	11.1 概述	376
8.6 海洋生物防治神经系统新药药理评价的实验方法	276	11.2 新药临床前安全性评价的基本内容和要求	378
8.7 海洋生物抗抑郁新药药理评价的实验方法	278	11.3 特殊毒理学评价技术	390
8.8 海洋生物防治脑血管病和脑缺血新药药理评价的实验方法	279	参考文献	404
8.9 海洋生物抗肿瘤新药药理评价的实验方法	282	<b>第 12 章 海洋生物新药的申报与技术审评</b>	405
8.10 海洋生物抗感染新药药理评价的实验方法	285	12.1 海洋生物新药申报的定向与临床前研究	405
8.11 海洋生物免疫调节新药药理评价的实验方法	294	12.2 新药审批法规、管理机构与审批基本程序	409
8.12 海洋生物胃肠道新药药理评价的实验方法	302	12.3 海洋生物新药临床研究的申报与审批	414
8.13 海洋生物泌尿系统新药药理评价的实验方法	306	12.4 海洋生物新药证书、生产的申报与审批	420
参考文献	312	12.5 海洋生物新药注册相关的政策法规	423
<b>第 9 章 海洋生物制药的药学评价</b>	313	参考文献	423
9.1 药学的发展促进海洋生物新药药学的	313	<b>附录</b>	425
9.2 海洋生物新药原料药的评价技术	314	附录 1 《中华人民共和国药典》(2005 年版, 一部) 记载的含海洋生物药材及成方名录	425
9.3 海洋生物新药制剂学的研究	329	附录 2 中医历代名方中含海洋生物药材名录	430
9.4 海洋生物新药的中试生产	350	附录 3 《中华人民共和国药典》(2005 年版, 一部) 记载的海洋生物药材品种及功能主治名录	433
参考文献	358	附录 4 制剂通则	434
<b>第 10 章 海洋生物新药的药物动力学</b>	359	索引	441

# 第1章 海洋生物制药的研究与发展

## 1.1 海洋生物制药概述

### 1.1.1 海洋生物制药的涵义及内容

#### 1.1.1.1 海洋生物制药的涵义

海洋生物制药 (marine biopharmacy) 的涵义,是指应用海洋药源生物具明确药理作用的活性物质 (active substance),按制药工程进行系统的研究,研制成为海洋药物的制药工程,是当前正处于发展阶段的生物医药科学领域。

海洋生物制药是新兴制药工业的分支学科,是研究海洋生物的药物来源、分布、形态、鉴别、采集加工、化学成分、药理作用、炮制、制剂、临床前研究及临床应用等多学科的综合科学。海洋生物制药的研究,既有其自身的特点,又需要其他学科相互配合,因而它是一门综合性新兴的制药工程学学科。

#### 1.1.1.2 海洋生物制药的学科内容

海洋生物制药,是药理学 (materia medica) 新兴发展的重要分支学科体系,它和天然药理学 (natural materia medica) 相类似,而又有其自身独特的研究内容、方法、技术体系。它是利用海洋药用生物作为药源,运用药理学手段作为主导,遵循相关药学政策、法规,并通过跨学科系统工程配合的一门学科。它的产生和兴起,标志着医药科学 (medical science) 和海洋科学 (marine science) 向深度和广度发展,逐步形成一门崭新、重要的制药工程学学科。

### 1.1.2 海洋生物制药的品种与特点

#### 1.1.2.1 海洋生物药物品种

我国新药申报审批办法中,没有单独列出海洋药物专项。海洋生物药物的品种,按我国现行的《新药审批办法》,可以概括如下。

(1) 中药 应用我国传统的医药学,在中医药的理论指导下,对海洋药用生物按现代制药工程规范及新药审批法规,研制成为海洋生物中药,属于中药的分类体系。按我国《新药审批办法》分为五类申报审批成新药。

(2) 化学药 (西药) 对海洋药用生物的活性物质,进行化学提取、分离、纯化、结构鉴定,进行新药的筛选评价,明确其药效,经合成或半合成方法,研制成为海洋生物化学新药,属于西药的分类体系。按我国《新药审批办法》分为五类申报审批成新药。

(3) 生物制品 根据我国《新生物制品审批办法》第二条规定,“生物制品是应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织或液体等生物材料制备,用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品”。海洋生物药物新药,应用海洋生物作药源,如按上述生物制品的规范研制而成的新药,应属于海洋生物新的生物制品申报审批。

#### 1.1.2.2 海洋生物药物的特点

(1) 海洋生物药物是新发展的药物研究领域 随着陆地资源的日益减少,人们对化学药品毒副作用的认识逐渐加深,加之严重危害人民生命的常见病、疑难病症长期未能找到理想的防治药物,传统的药物研究手段和方式又很难满足社会需求,海洋药用生物资源便成为医药界关注的新热点。

从 20 世纪 60 年代开始，世界许多发达国家，都相继将开发研制海洋生物新药作为长期的战略目标，竞相投入巨资，进行海洋天然产物和海洋生物药物的研究，海洋药物便成为新发展的新药研究领域，不断发展并趋向成熟。

(2) 海洋生物药物的药源来自海洋药用生物 海洋药物与其他药物不同，它的药源是来自海洋中的药用生物。浩瀚的海洋是生命之源，亦是地球上物质资源最丰富的领域。海洋蕴藏着地球上约 50 万种的生物资源，有着丰富的与陆地上所没有的药用生物。与陆生生物成分相比，海洋生物 (marine organism) 中，含有大量的有机卤化物 (特别是溴化物)、甾衍生物、多氧和多醚类物质等。由于海洋生物物种之间的生态作用，远比陆生生物复杂和广泛，它们特异的化学结构，是陆生天然活性物质无法比拟的。它蕴含着无限潜力，可研制成为防治人类多种疾病、疗效确切的海洋药物。

(3) 海洋生物活性物质含量低微、结构奇特、活性显著，是海洋生物制药先导化合物丰富的来源 海洋药源生物生活在特殊的海洋环境中，具有许多独特的性质特点，如种类繁多、结构奇特、含量低微、生理活性显著。这些特点有利于海洋生物制药的研究开发。但由于海洋药物药源生物的先导化合物含量微少，不少代谢产物化学结构奇特，难以人工化学合成；海洋药源生物生活在海洋特殊环境中，如大量采集，将会破坏海洋的生态环境。因此，海洋生物制药研制的难点主要是药源问题，它影响了新药资源的可持续足量的供应，制约了海洋生物制药的发展。目前，由于海洋生物工程技术的发展，以及海洋药源生物工业化养殖技术的兴起，海洋生物制药资源的可持续发展已逐步得到缓解。

### 1.1.3 海洋生物活性物质

#### 1.1.3.1 蛋白质、多肽类、氨基酸及海洋生物酶

海洋生物中含有胰岛素、海蛇毒液、各种蛋白质和海藻酸、2-丁氨酸等活性成分。

脱氧核糖核酸 (DNA) 是一种聚合物，是一种常见的生化试剂和抗肿瘤、抗病毒药物，对防治老化、增强机体抵抗力、强化生殖能力等具有药理作用。若将 DNA 水解而得到脱氧单核苷酸，可制成肌肉注射液，在临床上治疗恶性肿瘤、急/慢性肝炎、肾炎、肌肉萎缩、心血管病、血小板减少症和白细胞升高等均有一定疗效。

DNA 广泛存在于生物体的细胞核中，作为生产原料的是小牛胸腺，但来源较困难，而从海洋鱼精巢中提取，则不仅原料来源广泛，且价格低廉。

肽类是海洋生物活性物质中数量最庞大的一类化合物，包括海洋肽类毒素与海洋生物活性肽在内，达数万种之多，最受注意的是芋螺毒素、海葵毒素与环肽类化合物。

海洋生物酶 (如从海蛇、海参、松藻等海洋生物得到的多类纤溶酶) 可能成为发展抗血栓药物的新领域。金属硫蛋白酶具抗肿瘤及解毒药理作用，可开发成抗肿瘤药物，具有较好的发展前景。

#### 1.1.3.2 多糖类

多糖是一种天然高分子化合物，由上千个单糖以糖苷键相连形成，如甲壳质、褐藻胶、海糖蛋白、黏多糖等。

#### 1.1.3.3 生物碱

生物碱是含氮的碱性有机化合物，海洋生物中具代表性的有河豚毒素、鸟嘌呤等。

#### 1.1.3.4 不饱和脂肪酸类

不饱和脂肪酸类包括二十碳五烯酸 (EPA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 等。其分子内含有五六个双键，为高度不饱和脂肪酸，在空气中及高温下，易被氧化。主要存在于海产动植物中，如鱼、虾、贝类及海藻中，在一般的海水鱼油中，EPA 和 DHA 含量较高，分别为 4%~9% 和 25%~29%。

### 1.1.3.5 不饱和烃

不饱和烃是角鲨烯等无色油状液体物质，含有 6 个双键的不饱和烃，分子式为  $C_{30}H_{50}$ 。

## 1.1.4 应用海洋生物活性物质研发海洋生物新药的途径与思路

### 1.1.4.1 研发途径

海洋生物天然活性物质的发现，只是药物研究的开始，尽管来自海洋生物的活性化合物很多，但真正研发成海洋生物药物的并不多，海洋生物药物有头孢菌素 C、阿糖胞苷、海人草酸、PSS 系列及鲎试剂等。

以海洋生物活性物质为基础研发海洋生物药物，常用的方法是根据构效关系研究的结果，以海洋生物活性物质为分子模型，通过化学结构改造（分子修饰或人工半合成）或人工全合成，研发成高效低毒的海洋生物药物。

人工半合成适用于从海洋生物中大量获取的活性化合物，而人工全合成一般针对那些活性很强，结构独特，但在原生海洋生物中微量存在，或原生海洋生物资源缺乏，无法用直接提取分离的手段大量获取的化合物。但绝大多数海洋生物活性物质含量极微，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，是很难满足研制成海洋生物药物的需求的。

由于提取分离、分析测试技术的进步，从海洋生物中发现新化合物已变得比较容易。但研发海洋生物药物则有许多困难，关键在于药源难以解决。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。除具有高活性特点外，海洋生物活性物质种类繁多，多数结构特异而复杂，且往往含量很低微。

海洋生物的特殊生活环境，微量存在的生物活性物质，因海洋生物种类、产地、季节不同，其量与质都有明显的变化，因而由原生海洋生物直接形成药物是相当困难的。富含高活性的海洋生物往往结构也比较复杂，因此，很难通过合成的手段获得海洋生物药物的目标化合物。

### 1.1.4.2 研发构思

(1) 研发海洋生物药物必须了解海洋生物活性物质的特点 海洋天然产物的研究具有如下特点：

- ① 海洋天然产物的生物活性多集中在抗肿瘤活性方面；
- ② 海洋生物来源集中在低等动植物，包括海洋微生物，如微藻、细菌、真菌等；
- ③ 海洋生物活性物质的化学结构具有多样性、海洋生物来源也具多样性，且某些活性物质含量特别微量，如苔藓虫素。

有鉴于此，我国海洋生物制药的发展战略，必须立足下述的基本原则，才能产生具有产业化前景、国际化竞争实力的海洋生物新药。

(2) 海洋药源生物大规模样品采集及提取物制备的标准化 发现具有特殊药理活性的新型海洋生物天然产物的前提，首先是具有新型的未被研究的海洋生物样品。

例如，1968 年，Pettit 小组就是在大规模的药理筛选中，才发现苔藓动物具有强烈的抗肿瘤活性，而后经过十年多的努力，终于发现了微量的苔藓虫素；1981 年，Rinhart 小组也是在大规模的样品采集基础上，才发现海兔中含有特殊的抗肿瘤活性成分，经过分离纯化，发现了最早进入临床的海兔毒肽。

大规模的样品采集才能保证样品的生物多样性。从本质上说，单一集中在某一种海洋生物的研究方法与自动化、高通量的研究方法是互相矛盾的。

我国海洋生物非常丰富，具有多样性，品种繁多。国内有关专著已作了著述，其中关于生态与产地、采集与加工的资料是大规模样品采集的良好参考资料。

(3) 海洋生物活性物质自动化高通量的药理筛选 国际上的药物筛选系统已经由整体动

物实验为主转变为体外实验为主，形成了高通量药物筛选模式（high throughput screening, HTS），大规模高效率的药物筛选工作，正在世界先进国家广泛开展起来。

(4) 与现代生物技术相结合，保证海洋生物制药资源的可持续发展与有效利用

① 海洋生物再生资源的优先开发。与生物技术相结合，首先应着重可再生药用生物资源的优先研究与开发，如微生物、海藻、真菌等，这些药源生物的可再生性，将保证海洋生物制药资源的可持续利用。

② 海洋生物养殖的工业化及生物合成。具有生物活性海洋生物的养殖工业及生物合成，例如特殊生物类型，共生生物、极限微生物的培养等，都是海洋生物活性物质必不可少的辅助技术，它将保证这些特殊海洋生物药用资源的可持续发展与有效利用。

③ 生物反应器及基因工程技术的应用。现代生物工程技术，包括生物反应器技术及基因工程技术，都将是海洋生物中某些特殊种类海洋天然产物的潜在生产技术。

(5) 必须立足我国特有海洋药用生物资源研发海洋生物一类新药 由于自动化、高通量药理筛选模型及筛选系统的迅速发展，天然产物高通量筛选的数量和生理活性的种类正在迅速扩大，而组合化学技术和微量结构分析技术的发展，使许多十分复杂的海洋生物天然产物结构为人所知，许多先进国家正在建立与之相关的药理筛选数据库和天然产物分子资源库，以应用于海洋生物制药的研发。

可以肯定，未来 10 年左右，是建立我国独立自主的海洋生物药物研究开发基础的关键阶段。因此，我国海洋生物制药的研究，必须立足于我国独特的海洋药用生物资源，并具有自主知识产权，对其进行大规模、有秩序的药理筛选、结构修饰和临床研究，才能真正高效率地发现具有强大活性、独特结构的海洋天然产物，并形成我国可参与国际市场上竞争的海洋生物一类新药。

## 1.2 国外海洋生物制药的研究和发展

利用海洋生物资源进行药物开发的系统研究，始于 20 世纪 60 年代。国际对海洋药物研究的热潮自 60 年代开始，70~80 年代开展了大规模筛选，并发现多种生物活性化合物，到 20 世纪 90 年代，则有多个海洋生物新药进入临床实验。目前，有 12 个海洋天然产物成为临床实验的抗肿瘤药物。

按照海洋天然产物权威，夏威夷大学 P. J. Scheuer 教授的观点，海洋天然产物的研究，始于 1964 年日本学者对河豚毒素（Tetrodotoxin, TTX）的研究，而 1968 年美国国家癌症研究院（NCI）对海洋生物资源的抗癌活性筛选，使海洋药物的研究成为一个独立的领域。

随着人们对化学药品毒副作用的逐渐认识，加之严重危害人们生命的常见病、疑难病症长期未能找到理想的治疗药物，传统的新药研究手段和方式，又很难满足社会需求，海洋生物资源便成为医药界关注的新热点。各国政府竞相投入巨资，进行海洋天然产物和海洋药物的研究，在全世界范围内，已从海洋动植物及微生物中，分离得到新型化合物 10000 多种，其中申请专利的化合物有 200 余种。

直到 20 世纪 80 年代后期，在科学技术进步的推动下，先进设备不断问世，研究技术不断完善，再加上现代化的贮藏、药物制剂技术尤其是现代生物工程技术的进步，使海洋生物药物的广泛研发成为可能。

在世界各国对海洋生物药物的研究与开发，已获得不少具有突破性的成果，已从微生物、海藻、海绵、海洋腔肠动物、被囊动物、软体动物、棘皮动物及脊索动物体内，分离得到多种新型化合物。主要生物活性表现在抗菌、抗病毒、止血、镇痛、抗炎、抗肿瘤和防治心血管疾病等方面。

第一个海洋生物来源的药物,是 20 世纪 50 年代,从加勒比海的海绵 *Cryptotheca Crypta* 中分离到的 C-核苷-阿糖尿苷、阿糖胸苷为模板,合成阿糖胞苷,研制成抗肿瘤药物。

从目前海洋生物药物研发情况来看,多数由美、日、欧洲的科学家联同国外一些著名的大制药公司共同进行。他们研究的目标物,主要是海绵、软体生物、藻苔虫等一系列海洋无脊椎动物和某些海洋植物(如藻类),因此,这些海洋生物最有可能成为 21 世纪新型海洋生物药物的药源生物。

### 1.2.1 国外对海洋生物制药研究非常重视

在海洋生物药物的开发研究领域走在前列的是美国、日本等科技发达国家,在我国,海洋生物药物研究领域方兴未艾。

仅从科研经费的投入,便可看出美国等发达国家对海洋药物研究的重视。美国国家研究委员会和国立癌症研究所,每年用于海洋药物开发研究的经费各为 5000 多万美元。近年来,美国健康研究院(NIH)的海洋药物资金增长幅度已达 11% 以上,与合成药、植物药基本持平。日本海洋生物技术研究院及日本海洋科学和技术中心每年用于海洋药物开发研究的经费约为 1 亿多美元。海洋药物的研究和开发已向产业化发展,世界海洋生物总产值 1969 年为 130 亿美元,1982 年为 3400 亿美元,1992 年为 6700 亿美元,2000 年约达 15000 亿美元。

欧洲是世界上最早开始海洋生物药物研究的地区之一。由于经济、科技、人才等方面的优势,德国、英国、意大利、法国、西班牙等国在海洋天然产物研究领域一直居世界先进水平。近年来,美、日两国在海洋药物研究方面进展很快,取得了很多重要成果。为了在海洋生物高技术领域能够与美、日相抗衡,西欧许多国家采取了强强联合的策略。

欧共体在 1989 年制定的海洋科学和技术(Marine Sciences and Technology,简称 MAST)计划,即是在这种形式下出台的。“海洋生物资源中寻找新药”(New Pharmaceuticals from Marine Biological Resources),是该计划重点资助的一个大项目。该课题主要包括海洋生物学、生态学、海洋天然产物化学、药理学活性化合物的专利申请等研究内容,由欧洲 8 个国家的 19 个海洋生物科学方面国际一流的科研机构共同承担,其 MAST 计划投入的巨额经费,逐年增加。其主要研究目标,是从世界不同海城(地中海、加勒比海、红海、太平洋、印度洋)的海洋生物中,寻找抗癌和抗艾滋病的海洋药物,并对新的海洋生物活性天然产物加以专利保护。

### 1.2.2 国外海洋生物新药的研究

#### 1.2.2.1 海洋藻类抗艾滋病活性物质的研究

人体免疫缺陷病毒(HIV),是引起获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)的逆转录病毒。从海洋生物中的提取物和化合物,具有抗艾滋病毒的活性。大部分对海洋藻类的抗艾滋病毒活性研究,都集中在红藻和褐藻。早期从藻类分离得硫化多糖进行抗艾滋病毒活性研究,后来的研究证实了其他种类,也具有抗艾滋病毒活性的化合物。

##### (1) 藻类提取物

① 海洋红藻的提取物。海洋红藻 *Schizymenia pacifica* 的柠檬酸缓冲盐粗提物,对禽成髓细胞瘤病毒(AMV)以及劳舍尔鼠类白血病病毒逆转录酶活性具药理作用。

② 褐藻 *Fucus vesiculosus* 的提取物。Beress 等从褐色海藻 *Fucus vesiculosus* 中,分离到具抗艾滋病毒活性的多糖和多酚,其中有些成分既能抑制 HIV 诱导的多核体的形成,也能在不产生毒性的浓度下,抑制 HIV 逆转录酶活性。Beress 等从褐色海藻 *Fucus vesiculosus* 中也分离到具抗艾滋病毒活性的多糖和多酚活性物质。

③ 褐藻 *Sargassum horneri* (Turner) C. Agardh. 的提取物。此化合物具有抗病毒活

性, 包括抑制 HSV-1、人类细胞巨化病毒以及 HIV-1。

④ 红藻 *Agardhiella tenera* 的提取物。从红藻 *A. tenera* 中分离得到的多糖——硫酸半乳糖 (GS), 对 HIV-1 和 HIV-2 的  $IC_{50}$  为  $0.5\sim 0.6\mu\text{g/mL}$ 。GS 能抑制 MT-4 细胞中 HIV-1 和 HIV-2 的细胞病变作用,  $IC_{50}$  分别为  $0.5\mu\text{g/L}$  和  $0.05\mu\text{g/L}$ , 比 5kDa GS 的  $IC_{50}$  高 10 倍。

⑤ 海洋微藻 *Cochlodinium polykrikoides* 的提取物。从海洋微藻 *C. polykrikoides* 中, 分离到细胞外硫酸多糖  $A_1$  ( $1.3\times 10^6\text{Da}$ ) 和  $A_2$  ( $6.3\times 10^5\text{Da}$ )。  $A_1$  和  $A_2$  能抑制在 MDCK 细胞上生长的流行性感胃病毒 A 型和 B 型, 以及在 Hep-2 细胞上生长 RSV A 型和 B 型的细胞病变作用。

⑥ 红藻 *Nothogenia fastigiata* 的提取物。从海洋红藻 *N. fastigiata* 水提取物中, 获得的多糖组分具有抗病毒作用。

⑦ 红藻 *Gigartina skottsbergii* 和 *Cryptopleura ramosa* 角叉菜胶。其抗 HIV 活性物质能抑制阿昔洛韦耐受的变异病毒, 以及从临床分离的疱疹病毒 ( $IC_{50}<1\mu\text{g/mL}$ )。

## (2) 绿藻的活性物质

① 酯类和硫化糖酯类。能产生抗 HIV 高活性的硫化糖酯。

② 多糖类。 *Arthrospira platensis* 的水提取物能抑制 HSV-1、Ayejunie 等, 能抑制人类 T 细胞、外周血单核细胞 (PMBC) 和胰岛细胞 (LC) 中 HIV-1 的复制和多核体的形成。

③ 蓝绿藻 Cyanovirin-N 提取物。Cyanovirin-N (CV-N) 提取物其分子质量为 11Da, 含有 101 个氨基酸的抗病毒肽类, 能阻断灵长类动物逆转录病毒的复制和对细胞引起的细胞病变。

## 1.2.2.2 海洋生物抗肿瘤活性物质的研究

经发现报道有如下抗肿瘤药理作用的活性物质: ① Neomphimedine (NAPM) 的抗肿瘤作用; ② 来自 Halichondrin B 的人工合成物的抗癌作用; ③ 海洋链霉菌的两种抗肿瘤抗生素 (Chinikomycins A and B); ④ 抗肿瘤物质 491; ⑤ 抗肿瘤物质 499。

## 1.2.2.3 海洋生物抗菌活性物质的研究

经发现报道有如下抗菌药理作用的活性物质: ① 海洋细菌 *Pseudoalteromonas X153* 中的新抗菌蛋白; ② 从采集到的海洋沉积物中, 分离到一株链霉菌 *nodosus* (编号: NPS007994) 菌株。这个菌株能产生含硝基-四叉骨针螺旋- $\beta$ -内酯- $\gamma$ -内酰胺抗生素; ③ 海洋纤毛虫 *Euplotes crassus* 具抗菌活性物质 (Euplotin C); ④ Sundarbans 区域海洋环境的抗菌化合物; ⑤ 来自沙蚕的新抗菌肽; ⑥ 具生物活性的放射菌类; ⑦ 泰国海绵 *Axinyssan sp.* 中的新含氮大根香叶烷; ⑧ 海洋沉积物中的抗菌酯; ⑨ 冬季比目鱼 *Pseudopleuronectes americanus* (Walbaum) 中编码抗菌肽的基因; ⑩ 海洋苔藓虫的新生物碱 (Pterocellins); ⑪ 新的抗菌代谢物质; ⑫ 海藻抗菌物质; ⑬ 新抗菌肽 Dolabellin B<sub>2</sub>; ⑭ 海洋生物碱 Haminol、Puloupone 及相关化合物的抗菌活性物质; ⑮ 海绵中四种生物碱毒素的抗菌及细胞毒作用; ⑯ 抗菌几丁质酶; ⑰ 海洋生物混合物 (Chitooligosaccharide) 对口腔致病菌的抗菌作用; ⑱ 海洋软体动物中的抗菌蛋白; ⑲ 海绵的抗菌物质; ⑳ 绿藻中的生物活性类固醇。

## 1.2.2.4 抑制中枢神经系统 (CNS) 功能紊乱海洋生物活性物质的研究

从猎鱼的螺 *C. geographus* 毒液中分离的 Conantokin G (con-G), 具有功能性抑制 NMDA 受体复合物产生体外作用, 抑制谷氨酸盐诱导的神经毒性。

## 1.2.2.5 治疗慢性疼痛止痛药 MVIIA 的研究

Conopeptide MVIIA 是从 *C. magus* 分离得到, 目前正被 Neurex 等用于治疗慢性疼痛的临床研究。临床前研究表明, 可以减轻福尔马林致疼痛大鼠的疼痛反应和行为, 为 MVIIA 的临床使用提供药效依据。