

中国现代海洋药物研究的开拓者

海洋，生命的摇篮

地球上的一切生灵皆出于海洋。38 亿年前 海洋中出现的原始生命形式，为生命的出现提供了可能。在经历了亿万年的进化后 直到 4000 万年前 生命才绽放出最美丽的花朵——人类。

海洋，占据了地球表面积的 70.8% 是一座天然的巨大宝藏，几乎陆地上所有的资源在海洋中都能找到 如矿产资源、生物资源、动力资源、交通资源、海水资源、医药资源，等等。

随着世界人口急剧膨胀、陆地资源日趋枯竭、环境不断恶化这三大难题的凸显，人类较之以前更加清楚地认识到：地球再生资源及非再生资源都是有限的；人类如果无限制地发展自己，地球上有限的土地终有一天将无法提供人们足够的食物。人类要生存，社会要发展 土地何有 希望何在？

答案是：人类未来生存与发展的希望在海洋 这是 20 世纪 80 年代，世界上所有国家的共同声音。由此也拉开了大规模开发利用海洋的帷幕。

有人断言：21 世纪将是海洋世纪。海洋的可持续

开发利用与保护是 21 世纪的显著特征。

20 世纪 90 年代继美国、英国、法国、加拿大等国先后进军海洋后，中国也加入到了向海洋索宝的大军之中。尽管比美英等发达国家晚了 30 多年，但所取得的巨大成就，足以让世界瞩目。

中国是一个海洋大国，拥有 1.8 万千米以上的大陆海岸线，6500 多个岛屿，管辖的海域面积近 300 万平方千米，相当于大陆面积的 1/3。随着科学技术的发展，我国开发利用海洋的技术尽管总体上要比发达国家有较大差距，但也有了长足发展。这些技术主要有海洋监测技术、海洋生物技术、增养殖实用技术、海洋探测与资源开发技术、海洋制药技术，等等。

海洋药物学是一门新兴的交叉应用学科，其研究的内容是药学研究的新领域，其研究开发的成果是高新技术产业一个新的增长点。

人们认识到海洋生物的药物价值，可以追溯到几千年前。约在公元前 3 世纪，我国著名的医学经典《黄帝内经》中就有以乌贼骨做丸，饮鲍鱼汁治血枯的记载。从我国最早的药物专著《神农本草经》到明代李时珍《本草纲目》，直至清朝赵学敏的《本草纲目拾遗》，历经 2000 多年，收录海洋药物 110 余种。新中国成立后的半个世纪，随着中药研究的迅速发展，海洋药物被认识、被收录的种（品）明显增加，1975 年的《全国中草药汇编》收录中草药 4000 余种，其中海洋药物 166 种。1977 年出版的《中草药大辞典》载药 5767 味，其中海洋药物 144 种（128 味）；1983 年由人民卫生出版社组织编写的《原色中国本草图鉴》收录海洋药物 200 种；

1989 年由国家中医药管理局组织编写的巨著《中华本草》按药物种名计算收载药物 8000 ~ 10000 余种 其中海洋药物 802 种。这是我们从事海洋药物研究 从中寻找先导化合物的基础。

药物的研究需要先进技术及方法的支持。20 世纪 60 年代, 随着分离纯化技术及分析检测技术的长足进步, 使人们从海洋生物中获得结构清楚的化合物变得不那么困难 加之当时“回归大自然”的社会需求 使海洋药物的研究无论是在广度还是深度上讲, 都步入了一个新的阶段。1945 年从海洋污泥中分离得到头孢霉素; 1964 年河豚毒素结构测定成功, 并于 70 年代完成了河豚毒素的人工合成; 1965 年 D. Arigoni 报道第一个二倍半萜 (Gassardic acid) 的结构; 1969 年 Weinheimer 报道从加勒比海柳珊瑚分离得到高含量 (1.8%) 的前列腺素 15R - PGA₂ 等。这些成就极大地刺激了化学界对来自海洋生物活性物质的兴趣。此后, 萜类、甾醇、生物碱、肽类、大环内酯及聚醚类等复杂化合物相继被发现, 且层出不穷。如甾醇, 1972 ~ 1976 年仅四年间, 从海洋生物中获得的甾醇的种类是过去所有甾醇总和的 2 倍。据统计, 自 1977 年以来 已从海藻、海绵、腔肠动物、软体动物、棘皮动物及微生物体内 分离得到的化合物达 6000 多种。这些成果令人信服地说明, 海洋是一个多样化化合物的世界, 是手性底物的源库。值得提出的是, 1985 年 中山大学苏镜娱等首次从软珊瑚中分离得到两个具有双十四元环碳架的新型四萜, 打破了胡萝卜素碳骨架统治的历史。同时, 河海葵毒素的全合成亦被认为是 80 年代有机合成的顶

峰。

十几年来，分离纯化及化合物结构分析鉴定技术又有了新的发展。例如，深水采集获取样品的技术，用生物技术直接培养低等海洋生物或细菌从中获取样品的方法等，使采集样品的范围增大；灌注色谱法、经向流动色谱法、亲和色谱等近代高压液相层析技术与荧光检测、免疫化学检测相结合，可以成功地分离纯化得到极微量的海洋生物活性物质；二维核磁共振、X射线衍射方法等技术又使得研究活性物质分子结构及立体结构较易进行。这些技术与方法的新发展，为海洋活性物质的研究开发的快速发展提供了前提条件。应当说明的是，新技术的发展，新方法的建立，加上几十年提取分离纯化的实验经验与技巧，使得海洋活性物质的研究开发又步入了一个新的阶段。

结构新颖、种类繁多的化合物为寻找各种治疗药物的先导化合物提供了宝贵的基础条件。显而易见，将这些化合物做出药用价值的判断，生物学的快速筛选方法是至关重要的。近几十年海洋生物活性物质之所以能以如此快的速度被发现，这与生物学、分子生物学、细胞学等基础研究的迅速发展、不断深入密切相关。

从海洋天然产物中筛选活性物质的渠道很多。科学可靠的体内外药物筛选模型的建立，无疑推动了海洋生物活性物质的研究。

近几年来，随着新技术特别是分子生物学技术的飞速发展，使得活性物质筛选有了新的手段。以含有数十万种样品的化合物库 (Combinatorial Library) 和分子水平的药物筛选模型为基础的大规模筛选 (High -

throughput Screening) 已普遍用于第一步初筛。

用这些体内外的生物学筛选方法, 将已发现的化合物初步判定 大约 3000 种化合物具有这样或那样的生物活性。这些生物活性又大都集中在毒素、抗肿瘤、抗心血管疾病、抗病毒、抗菌等方面, 其中海洋毒素的研究更为活跃。

近几十年海洋药物研究的成就也就体现在这些结构确切且活性明确的化合物上。值得提出的是, 其中少数的化合物已进入药物研究的关键阶段——临床研究。

近十几年医药市场对新药需求的分析提示: 进入 21 世纪时, 新药研究开发的主要目标仍然是严重危害人类生命健康的心脑血管疾病、肿瘤、艾滋病及一些疑难杂症的防治药物。近几十年海洋生物活性物质研究的主要成就也大都集中在这几方面。

1. 海洋抗肿瘤活性物质

海洋抗肿瘤天然产物是各国研究的重点, 已从海绵、海鞘、软珊瑚、柳珊瑚、海兔等海洋生物中分离获得具有抗肿瘤活性的物质 有尿核苷、酰胺类、聚醚类、萜类、大环内酯、肽类等。

尽管海洋抗肿瘤生物活性物质被筛选出很多, 但是真正开发成药的只有阿糖胞苷, 而进入 I、II 期临床研究的也为数很少, 有膜海鞘素、Dolastin、草苔虫素。目前我国已开发的抗肿瘤海洋药物有: 6-硫酸软骨素 海洋宝胶囊 脱溴海兔毒素 海鞘素 A、B、C 刺参多糖甲注射液, H8-72 片剂和膜海鞘素等, 但其长期疗效还有待于进一步观察评价。

2. 海洋生物抗心血管疾病活性物质

对具有抗心血管疾病活性物质的研究是海洋天然产物研究的又一重点，目前已对数千种海洋生物进行了筛选，获得了一批具有药理活性的天然化合物，多为萜类、各种多糖类、喹啉酮类、生物碱、肽类和核苷类物质。对抗心血管疾病的海洋生物活性物质统计资料说明，这类活性物质真正用于临床，特别是投放医药市场的寥寥无几。但有资料表明，我国科研工作者在这方面积累了相当的经验，并取得了可喜的成绩。

3. 海洋抗病毒活性物质

从海洋生物中进行抗病毒活性物质的研究已取得一些进展。30年前，碘苷已成功地用于治疗单纯性疱疹角膜炎。迄今已从海绵、珊瑚、海鞘、凹顶藻等海洋生物中分离提取到萜类、核苷类、生物碱、多糖、杂环类等具有抗病毒活性的化合物。抗病毒海洋生物活性物质已开发为药物用于临床的有碘苷、阿糖腺苷。目前NCI发现的抗HIV的一种蛋白质化合物Cyanovirin-N也已成功地完成了基因表达。另外，我国近期开发的抗病毒感染的药物有河豚腺苷、珍宁注射液和珍珠贝壳层酸性提取物；应用前景见好并且已进入临床研究阶段的药物还有青岛海洋大学研制的新型抗艾滋病海洋药物911。

4. 海洋毒素

海洋毒素研究是天然毒素近代发展最迅速的领域，其研究的主要内容涉及化学和药理学。人们注意到这种特殊的活性物质是海洋生物内的一种内源性生命物质，这种物质的存在与海洋生物的进化发展、生命过

程、生态关系等有内在的相互关系，所以与海洋生物毒素相关的生源学、分子生物学及生态学等方面深层次的研究也正在深入展开。

海洋生物的多样性亦赋予了海洋生物毒素一些重要特点：①化学结构的多样性，海洋生物毒素化学结构的多样性，远远超过了细菌毒素和陆生动物毒素。②高生物活性研究证明，海洋生物毒素具有极强的神经系统、心血管系统或细胞系统活性，多种最强水平的毒素均系海洋生物毒素。③作用机制特殊，海洋生物毒素高生物活性是基于其高选择性的特殊作用机制。海洋毒素常作用于控制生物生命过程的关键靶位。

另外 这些活性化合物化学结构类型非常广泛 如氨基酸、脂肪酸、生物碱、皂甙、萜类、大环内酯、聚醚、肽及蛋白质等。海洋生物毒素的研究工作在海洋生物活性物质开发方面一直处于领先和热点位置，但由于种种原因，真正将海洋生物毒素开发成为药物的目前还寥寥无几。

5. 海洋生物抗菌、抗炎活性物质

海洋生物体内存在着许多抗菌物质。基于现代分离和分析技术的发展，新的实验模型的建立，以及分子生物学研究的飞跃，从海洋生物、海洋微生物中寻找新的抗菌、抗炎物质已进入一个崭新的时代。据不完全统计，海洋生物提取物，特别是微藻提取物或胞外产生抗菌、抗炎的化合物 归纳起来有脂肪酸类、糖酯类、丙烯酸类、苯酚类、溴苯酚类、吡啶类、酮类、多糖、多肽、N-糖苷和 β -胡萝卜素类。尽管最早的一批海洋药物是抗菌药物(头孢菌素)且早已用于临床 随着新技术

的发展，从海洋生物、微生物中寻找抗菌、抗炎物质已进入实质性飞跃阶段，但由于受到一些关键科学技术手段的限制，目前海洋抗生素的开发工作只是刚刚起步。我国科学工作者在开发海洋抗菌抗炎药物方面具有一定的优势，近期已开发了头孢菌素、海生毒素、玉足海参素渗透剂等海洋抗菌药物。

从海洋生物活性物质的研究到海洋药物的开发是一个多学科的交叉、多种技术综合运用过程，研究的深度及获得成果的多少与技术水平密切相关。由于现代合成技术、计算机技术、新材料技术的引入以及分子生物学、生物工程技术的渗透，使得该领域又处于一个空前发展的阶段。可以预见，今后海洋生物活性物质与海洋药物研究开发将会发生日新月异的变化。

在诸多现代技术中，将会对海洋药物的研究开发产生重大影响的有：

首先 随着分子生物学、药理学和自动化技术的飞跃发展，人们可以在很短的时间内对微量物质在每一种所感兴趣的药物靶子上进行生物活性的筛选。这种技术的进步提供了在短时间内筛选大量化合物的能力。此种技术的带动，使得从海洋生物分离提取各种化合物又成了发现大量活性物质的关键环节，所以从海洋生物中获得大量化合物，不但仍将是海洋生物活性物质研究的主要课题，而且也会形成一个新的热潮。

其次 组合化学技术的应用 不仅使海洋生物活性物质进一步开发成海洋药物变得更为现实，同时也拓宽了海洋生物活性物质的研究领域。这是因为，所谓组合化学技术，就是将一些基础小分子通过化学的、生物

的及生物合成的程序，系统地装配为不同组合而后合成为具有多样特征的大量化合物。从该技术可以获得如下提示：海洋是一个获得各种化合物无可比拟的资源宝库，因此它自然就成为组合化学技术的基础分子库；所获得的大量小分子化合物为组合化学技术提供了难得的材料。^②由于组合化学技术的运用，我们有可能将已获得的来自海洋的化合物重新合成数目更为巨大的新化合物，这些新化合物为进一步寻找先导化合物提供了更为广泛的资源基础。来自海洋生物的各种结构新颖的化合物小分子，有的虽然本身没有生物活性，但它可以通通过组合化学技术构成一个新的有生物活性的分子，这就拓宽了获得海洋生物活性物质的范围。

第三 由手性源合成光学活性化合物。生物化学的过程全是在不对称环境中进行的，组成生命的基本物质氨基酸、核苷酸、碳水化合物都具有手性。

手性源 (Chiral Pool)指的是价格低廉、来源方便天然产物 如氨基酸、羟基酸、碳水化合物及其衍生物、萜类、生物碱等。研究发现，这些化合物都是海洋生物天然产物中最主要的类别，且大量存在。但这类化合物不一定都有生物活性，若通过适当的化学手段，如构型保留、转化、手性转换等方法，可以将那些没有生物活性的手性底物转变成具有光学活性的化合物。毫无疑问，这种合成光学活性化合物的各种方法增加了海洋药物研究开发的途径。

第四，海洋生物技术。生物技术向海洋发展是 20 世纪 80 年代的事情。海洋生物技术是以海洋生命科学

为基础，利用海洋生物体系和工程学原理改造海洋生物遗传特性、开发生物制品和保护海洋环境的综合性科学技术。它主要包括海洋生物的基因工程、细胞工程、蛋白质工程和发酵工程。目前引人注目的是基因工程在海洋生物开发，特别是在海洋药物开发方面的应用和发展。

海洋药物基因工程的研究开发主要在三个领域内进行：蛋白类海洋药物的开发及基因工程生产；海洋生物反应器的开发；海洋生物基因库的开发。

将外源基因导入成熟的藻类生物反应器，如能得到稳定的表达，不但可以用于获得目标化合物，还可定向进行药源生物的培养。所以，海洋生物反应器技术的进一步成熟，为人们解决海洋药物产业化的制约因素—药源问题带来了希望。因此，这又是海洋生物活性物质及海洋药物研究开发中的一个热点，它的深入研究及成功应用，会给海洋药物的开发带来革命性变化。

现代技术的出现及综合利用，不但将海洋生物活性物质的研究引向深入，同时也拓宽了研究的领域，给人们以新的启迪。我们有理由相信，现代技术加上几十年海洋药物研究开发的经验与技巧，必将导致海洋药物研究开发在新层面上的繁荣。

说到我国的海洋制药技术，就不能不说到海洋药物的研究与开发，自然地，就不能不说到在该领域做出了开创性成就、贡献卓著的著名科学家，他就是中国工程院院士、青岛海洋大学校长管华诗教授。

管华诗，1939年生 山东夏津人 汉族 中共党员，1964年毕业于山东海洋学院（现青岛海洋大学）水产

品加工专业。历任山东海洋学院水产系助教、讲师、副教授、教授，青岛海洋大学水产学院副院长，八届全国人大代表，青岛海洋大学副校长、党委副书记、党委书记。现任青岛海洋大学校长、博士生导师，山东省政协副主席，山东省科协主席，中国工程院院士，九届全国人大代表。

管华诗教授长期从事海洋药物研究，首创我国海洋药物化学高层次人才培养和研究开发体系。他所研制发明的系列海洋新药和海洋保健食品获多项发明专利，为推进我国海洋药物研究与经济一体化发展及海洋制药业的形成做出重要贡献。

采访科技界名人，尤其是首席科学家，总离不开“成长历程”“成功之路”之类的话题，我们亦不例外。这是因为从这类话题的讨论中，总能够给人以心灵的启迪，有益于人们特别是青少年的成长、成才。

由于管华诗教授太忙，我们的采访几经预约，又几经推迟。终于，一个初夏的晚上，面庞稍显清瘦、着装朴素而整洁的管华诗坐到了我们面前。尽管忙了一天，略显疲惫，但身体状态良好，精神矍铄。

当问起他由一个贫苦农家的孩子，成长为首席科学家的经历，问起他如何走上成功之路时，一向乐观、豁达的管华诗，表情凝重起来，陷入了深深的沉思之中。仿佛又回到了他梦萦情绕的故乡，又忆起了那充满艰辛困苦，却又伴着成功喜悦的求索生涯，想起了那一件件，一幕幕……

中国现代海洋药物研究的开拓者
运河之子

千年运河

卫河古渡界郟城，
一派洪流拱帝京。
万里远通交广地，
四时常带雾烟清。
陆经南北依稀见，
舟舫东西密迤横。
漕运便民充国用，
讴歌击壤乐升平。

明代夏津知县薛正曾在卫运河畔渡口驿临风披襟低吟浅唱，赞叹大运河碧波滚滚、商漕船舶南北穿梭的繁荣景象。

公元 605 年，隋炀帝杨广动用 200 余万民力，历时 6 年，开凿出了世界上最长的人工运河——京杭大运河。大运河全长 1700 余千米，北起北京，南到杭州，经过河北、山东、江苏、浙江四省和北京、天津两市，沟通



千年运河

海河、黄河、淮河、长江、钱塘江五大水系 成为南北交通的大动脉。纵目眺望我国历史上与万里长城齐名的这一伟大工程的时候，谁都要为我国古代劳动人民的智慧和毅力所感动。

1000 多年来，运河母亲以她那丰腴的乳汁无私地养育着两岸子女，并不断地以“运河通则国家兴，运河塞则民生衰”的昭示来表现着她的存在价值。

在千年的历史进程中，大运河创造出丰富的物质和精神财富，极大地促进了祖国政治、经济和文化的发展，为中华文明增添光彩。

今天，把大运河作为一笔宝贵的历史遗产来考察时，会有某些惊人的发现和联想。

运河与长城是中国最著名的宏大工程。可是考究一下其建造目的和作用，我们可以明显地感觉到两者间巨大的差异。运河建造之初，除了为隋炀帝出巡南方

提供便利的运输条件之外，还有一个重要用途，就是南粮北运（漕运），尤其是在后来的历史沿革和社会发展中，运河被人们自豪地称为“大运河”。人们赋予这条漕运通途以“大”的含义，除了突出其长度外，更重要的是对它在中国经济生活中的伟大作用而言的。东部沿运河和沿海一带地区，一直是中国最为发达之地。自苏杭江浙一带到京津地区，正是在隋唐时期逐渐成为中国最为富庶之地的。现在人们置身这一地区，满眼可见人们生活之富裕、安定，观念之先进、超前，使我们不能不遥想起古时的大运河。大运河带给人们的不仅是交通的便利，还有观念的更新，进而带给这一带人们以其他地区不可比拟的优势。返观长城，正如鲁迅先生所说的，它只是中国国民狭隘性的表现和象征，长城带给人们的是闭塞、保守以及落后！偌大个古代帝国，只知道闭守在一堵高墙内部，企图“享受”平安，维护专制统治。两相对比，人们会发现，至今长城一带人们的生活还是比较贫穷。修筑长城不但造成了大量的人力物力的浪费，而且破坏了北方本来就脆弱的植被生态。

由此我们得出一个结论：一个地区、一个国家或一个民族，如果以一种保守、退缩的态度对待外来文化、军事的冲击，那么一定陷于进一步的落后封闭之中；相反，如果以开放、勇敢的姿态去迎接世界的挑战，发展生产、开拓交通，那么这里的经济文化必然会处于发达领先的地位。处于运河两端的北京、天津地区和苏杭一带已经和正在证明着这一点；而处在运河中段的山东聊城、德州地区在古代同样是如此，虽然随着铁路、公路及民航业的发展，运河在这一地区的交通地位已经

几乎荡然无存，但是千百年来运河文化所积淀的悠久的历史传承、尊师重教的良好风尚，却深深地扎下了根。乃至到了近代，这里依然是中国最为重视文化教育的地区，20 世纪初叶发生在中国历史上最为波澜壮阔的五四新文化运动，就与这一地区产生的文化巨人们有密切关系。

沿运河形成的一条经济繁荣带，在中国东部形成南北纵向的强劲辐射，而支撑这条经济带的是不尽的滚滚运河之水、科技的进步和生产关系的改变。当时，我国的水运水平在世界上是处于领先地位的。

沿运河形成的一条教育人才带，使得俊秀辈出。沿河城市人才密度明显高于其他地域城市，尤其是山东沿河城市人才崛起之迅猛，是历史上著名的。明清时期，山东运河地区的教育在山东就已经名列前茅。

浓厚的兴学重教之风是“江山代有才人出”的土壤。

沿河形成的一条有着浓厚市民文化特色的文学艺术带，显现出物质文明与精神文明相辅相成的关系。

沿河形成的一条城市隆起带，连缀起一串经济与社会发展的明珠。

.....

这一片经滔滔运河滋润过的土地，真是钟灵毓秀，人杰地灵！

德州、临清、聊城三个山东西北部城市 构成了鲁西北经济、文化和教育的“金三角”。德州自古就是齐鲁地区的北部重镇；临清亦是借助航运之便利，而在