

· 综述 ·

海洋糖类药物研究进展^{△*}曾洋洋, 韩章润, 杨玫婷, 李春霞, 赵峡, 于广利, 吕志华,
管华诗, 邱培菊*, 张丽娟*

(中国海洋大学医药学院, 海洋药物教育部重点实验室, 山东省糖科学与糖工程重点实验室, 山东 青岛 266003)

摘要:海洋多糖具有抗凝溶栓、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等多种生物活性。过去 11 年(2002~2012)里有关海洋多糖生物活性的英文论文总数比前 10 年(1992~2001)增加了近 4 倍,同时伴随着世界范围内多个制药公司对海洋多糖药物的临床研发的资金投入。国家食品药品监督管理局批准的我国自主研发的第一个海洋多糖药物—藻酸双酯钠(PSS),已用于心脑血管类疾病的治疗近 30 年。本文综述了国内以海洋多糖为原料开发出的 3 种已上市药物(PSS、PGMS、FPS)和 5 种临床研究中的药物(HS971、911、PGS、PS916、HS203)的结构特征、药理活性、临床应用等,并探讨了海洋糖类药物的优缺点,从而为未来海洋多糖类药物的研究与开发提供参考。

关键词:海洋糖类药物;藻酸双酯钠(PSS);聚甘露糖醛酸(HS971);聚甘古酯(911);甘糖酯(PGMS);古糖酯(PGS);几丁糖酯(PS916);寡聚藻甘酸铬钠(HS203);肾海康(FPS)

中图分类号:R914 文献标志码:A 文章编号:1002-3461(2013)02-067-09

海洋多糖来源丰富,海洋动物、海洋植物、海洋微生物都能合成出不同于陆地植物的带有大量电荷(含有糖醛酸及硫酸酯)的多糖^[1],很多种海洋多糖化学结构和生物活性都与一类动物多糖如肝素^[2]类似。海洋多糖具有如抗凝^[3],溶栓^[4],降血糖^[5],抗氧化^[6],抗肿瘤^[7],抗炎^[8],抗菌^[9],抗病毒^[10],抗原虫^[11]等的生物活性。海洋中生物合成量最大的 2 种多糖为褐藻酸与几丁质。褐藻酸是以糖醛酸为基本单位组成的多糖,几丁质是以 N-乙酰葡萄糖胺为基本单位组成的多糖,肝素则是以 N-乙酰葡萄糖胺与糖醛酸为二糖重复单位组成的多糖。研究表明肝素的生物活性在很大程度上取决于其特殊的硫酸酯修饰^[12]。而海洋多糖褐藻酸与几丁质经化学修饰尤其是硫酸化后就具有多种类肝素的生物活性^[13-14]。

经过 80 年的临床实践,肝素及各种低分子量肝素已成为现代医学手术及治疗心血管类等疾病缺乏的不可的药物,年销量已超过 70 亿美元^[15],具

有很大的经济效益,但是肝素提取纯化较为复杂,在 2008 年还发生了导致人死亡的污染肝素事件。海洋糖类药物以硫酸化的褐藻酸与几丁质研究为多,其次为天然海洋植物多糖岩藻硫酸多糖。现如今,海洋糖类药物是全世界范围内多个制药公司的研究热点,过去 11 年(2002—2012 年)里报导海洋硫酸多糖的生物活性的英文论文比前 10 年(1992—2001 年)增加了近 4 倍(基于 PubMed 海洋多糖搜索的统计数据)^[16]。本文综述了国内临床应用及正在开发的 8 种海洋糖药,通过分析这些海洋糖药的化学结构差异,进而对比其呈现在药效学及药代动力学的不同,为世界范围内的海洋多糖类药物的研究与开发提供参考。

1 褐藻酸分级产物及衍生物

褐藻酸是 1 种由多聚甘露糖醛酸和多聚古罗糖醛酸构成的高分子糖类化合物,主要由 $\beta(1\rightarrow4)$ 甘露糖醛酸(mannuronic acid, M)和 $\alpha(1\rightarrow4)$ 古罗糖醛酸(glycuronic acid, G)组成。不同来源的褐

* Δ 基金项目:国家自然科学基金(91129706);山东省科技发展计划(2012GSF11912)资助

作者简介:曾洋洋(1987-),女,在读博士生,研究方向为海洋药物。

* 通讯作者:邱培菊,女,讲师,E-mail: grfqiupaiju@hotmail.com;张丽娟,女,教授,Tel.: 0086-532-82031615,E-mail: lijuangzhang@ouc.edu.cn.

收稿日期:2013-02-25

藻酸,甘露糖醛酸与古罗糖醛酸的相对含量(M/G)不同。对褐藻酸进行降解、分级或氧化可以得到M/G含量不同的组分,对不同组分进行丙二醇(propylene glycol, PRG)酯化/硫酸酯化/金属离子络合,即可以得到结构不同的海洋糖类药物。藻酸双酯钠^[17](propylene glycol alginate sodium sulfate, PSS)是丙二醇酯硫酸酯化的衍生物, M:G \approx 7:3, 相对分子量约为10~20 kD, 相对分子量分布宽度 $<$ 1.8; 甘露糖酯(propylene glycol mannuronate sulfate, PGMS)采用类似PSS的修饰方法得到丙二醇酯硫酸酯聚甘露糖醛酸钠盐^[18], 分子量约5 kD; 寡聚甘露糖醛酸(oligomannuronates, HS971)是经氧化降解得到的还原端

C1位为羧基的寡聚甘露糖醛酸^[19], 分子量约为1.3 kD; 古糖酯(polyguluronate sulfate sodium, PGS)是聚古罗糖醛酸糖环C₂位和C₃位硫酸酯基(-OSO₃-)修饰所得^[20]; 聚甘古酯即泼力沙滋(polymannuroguluronate sulfate, 911)的M:G \approx 4:1, 是将褐藻酸糖环C₂和C₃硫酸酯基(-OSO₃-)修饰而得, 分子量约为8.5 kD^[21]。寡聚藻甘酸铬钠(oligomannuronic acid chromium sodium, HS203)是由寡聚甘露糖醛酸与三价铬离子络合制备的平均分子量低于3kD的糖-铬络合物。结构如图1。

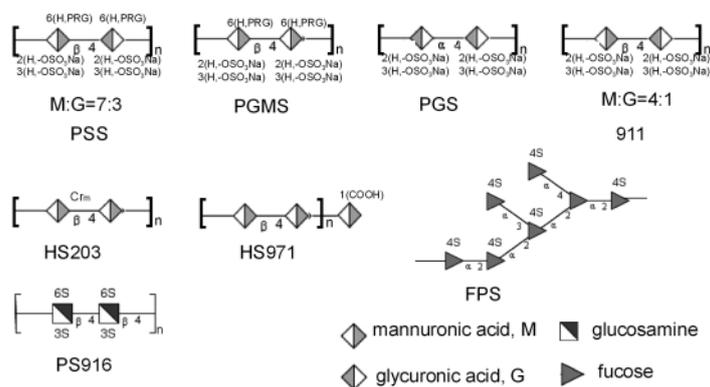


图1 海洋糖类药物的结构图

Fig. 1 The structure of carbohydrate drugs from ocean

以上一系列海洋糖药都是用褐藻酸为基础结构,经过不同降解或是修饰手段获得的糖类药物,它们具有不同的药效学性质,也有不同临床应用。如PSS临床主要用于缺血性心、脑血管系统疾病和高脂血症的预防和治疗^[14]; HS971临床拟用于抗老年痴呆^[22]; PGMS主要用于高血脂症和缺血性心脑血管疾病的防治^[23]; PGS临床上拟用于尿路结石症的防治^[24]; 911在临床则应用于抗艾滋病^[25]。HS203临床上拟用于2型糖尿病的防治^[26]。这些海洋药物都是聚阴离子化合物,具有一些共有的类肝素活性,如PSS与PGMS都有抗凝血^[5]的活性。

海洋糖类药物因其是糖类聚合物,所以糖的性质决定了其在药代动力学分析的方法。如HS203采用柱后荧光衍生法^[27]进行药代动力学分析; PS916则采用荧光标记^[27]的方法进行药代动力学分析; PGMS则用同位素标记^[29]的方法进

行分析。下面将对这些药物的药效学及药代动力学进行简述。

1.1 藻酸双酯钠

PSS是1985年由我国海洋大学管华诗院士^[17]研制开发的世界上第一个海洋类肝素糖类药物,其以褐藻酸为原料,经过降解后丙二醇酯硫酸酯化的衍生物,制备方法^[5]见图2。

1.1.1 药理作用

PSS有多种生物活性。PSS具有较强的聚阴离子性质,可以使富含电荷的细胞表面增强相互间的排斥力,阻抗红细胞之间或红细胞与管壁之间的黏附,改善血液的流变学性质。PSS具有较强的抗凝活性,其抗凝效价相当于肝素的1/3~1/2^[14],而且其相对分子量的大小对FIIa/Fxa有较明显的影响^[30],能阻止血小板对胶原蛋白的粘附,抑制由血管内膜受损和腺苷二磷酸(ADP)凝血酶激活等所致的血小板聚集^[31]; PSS还能显

著降低内皮素(ET-1)、P-选择素(P-selectin)、血管内皮生长因子(VEGF)和血小板活化因子(PAF)的含量,进而起到抑制局部血栓形成,恢复脑部组织供血的作用^[32]; PSS能提高组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)含量,降低组织型纤溶酶原抑制剂(t-PAI)含量^[33]。PSS具有明显的降低血脂

作用,治疗后降低血浆中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL),升高血清高密度脂蛋白(HDL)^[34],能抑制动脉粥样硬化病变的发生和发展,对外周血管有明显的扩张作用,能有效的改善微循环^[35],抑制动脉和静脉内血栓的形成。

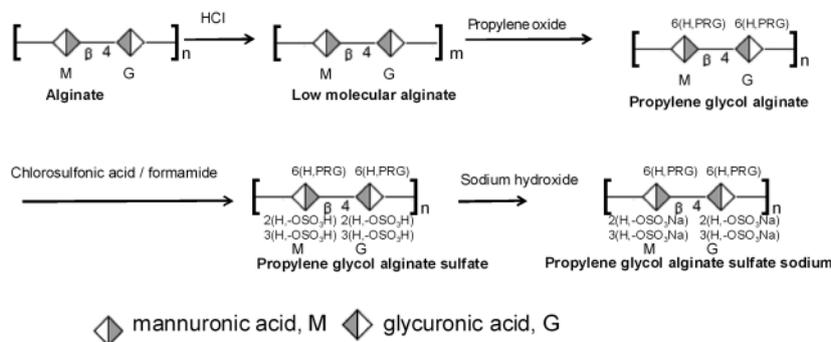


图 2 PSS的合成路线^[19]

Fig. 2 The synthesis procedure of PSS

1.1.2 临床应用

目前国内已批准藻酸双酯钠生产批准文号 294 个,其中片剂 241 个,注射液 53 个。PSS 临床主要用于缺血性心、脑血管系统疾病和高脂血症的预防和治疗。PSS 临床用途如图 3,主要用于高血脂及高血粘^[36]、心脑血管病^[33]、糖尿病及并

症^[35]、皮肤病^[37]、肾病^[38]等。

PSS 作为 1 种在临床上实践多年的药物,常与其他药品联用治疗一系列临床疾病,如与他汀类药物联用^[39]治疗高脂血症,与奥扎格雷钠联用^[40]治疗脑梗塞,与二甲双胍联用^[41]治疗糖尿病等。

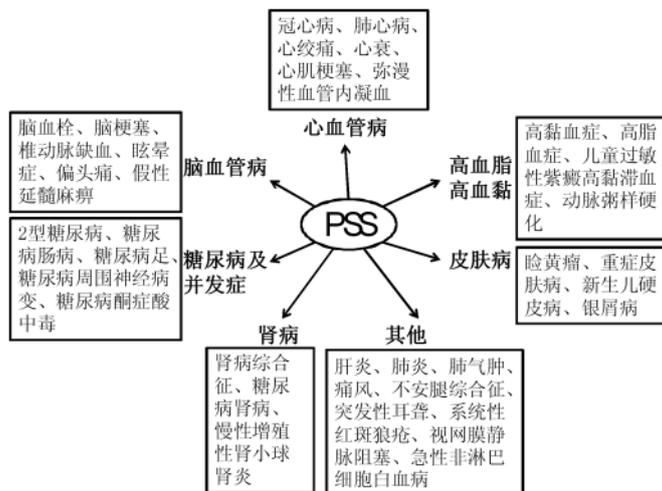


图 3 PSS 的临床应用

Fig. 3 The clinical applications of PSS

1.2 甘糖酯

甘糖酯(propylene glycol mannuronate sulfate, PGMS)是在对 PSS 进行较系统的构效关系研究的基础上,研制的一种低分子海洋类肝素药物,主要用于高血脂症^[42]和缺血性心脑血管疾病

的防治。

1.2.1 药理作用

PGMS 在临床上主要用于高脂血症的预防和治疗,具有明显的降低血浆中的 TC、TG、VLDL、C-反应蛋白^[25],并能升高 HDL 的水平。宫海英

等^[42]通过临床观察 36 例高脂血症患者口服甘糖酯进行治疗的前后对照试验,证实甘糖酯确有降低 VLDL,升高 HDL 的作用。PGMS 在改善血脂的同时亦能较好地改善血液流变学的各项指标,可减少诱发加重心力衰竭的可能。

姜国辉^[43]等通过试验发现 PGMS 可通过抑制凝血系统和激活纤维蛋白溶解系统而发挥其抗血栓作用。PGMS 的抗血栓作用比等抗凝效价肝素稍强,而其体外溶栓作用则明显优于肝素。

翁进等^[44]进行相关试验结果显示,很小剂量(1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的 PGMS 即可明显促进内皮细胞的生长。与之相反,PGMS 不引起平滑肌细胞增殖,提示 PGMS 可发挥良好的抗动脉粥样硬化作用。

PGMS 通过诱导抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)的活性,增加 Cu, Zn-SOD, mRNA 的表达水平,清除体内过多的氧自由基,降低管壁脂质过氧化物的代谢产物丙二醛(MDA)的含量,以达到抗氧化的目的^[45]。

1.2.2 药代动力学研究

盛少虎等^[29]用同位素标记法研究了^[3H] PGMS 1 次灌胃后在小鼠体内的药代动力学,符合一室开放模型。小鼠灌服^[3H] PGMS 25mg/kg 后吸收迅速($t_{1/2Ka}=0.24\text{ h}$),生物利用度高($F=79.3\%$)。其他药代动力学参数为: $t_{1/2\beta}=67\text{ h}$; $Vd=921\text{ mL}$; $Cl=9.58\text{ mL/h}$; $AUC=41.45\text{ mg}/(\text{mL}\cdot\text{h})$; 血浆蛋白结合率为 54.9%。该药广泛分布于肝、肾、脾、胸腺、肾上腺、肺、心、肌肉和脑内。主要经尿道与粪便排泄。

1.3 寡聚甘露糖醛酸

寡聚甘露糖醛酸(oligomannuronates, HS971)作为抗老年痴呆(Alzheimer's disease, AD)一类新药,目前正在 II 期临床研究中^[46]。

1.3.1 药理作用

HS971 以 β 淀粉样蛋白(A β)为作用靶点,通过与 A β 的特异结合,抑制纤维形成,促进纤维解聚^[47],从而拮抗 A β 神经毒性,进而发挥抗老年痴呆作用;HS971 对不同 AD 模型动物的学习记忆功能均具有明显的改善作用,特别是在 APP/PS1 双转基因鼠模型中,HS971 表现出非常好的治疗效果^[22];HS971 通过靶向 A β 的前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)跨膜区,专一性

抑制 A β 1-42 的生成,下调 A β 42/A β 40,可减少线粒体内 A β 及其寡聚体含量发挥线粒体功能保护作用^[46]。

1.3.2 临床药代动力学

刘萍^[48]通过大量制备 HS971 的单克隆抗体,建立了以单克隆抗体为基础的结合 SPR 技术的 HS971 药代动力学研究的免疫学研究方法,考察了 HS971 药代动力学。选择了两名健康人作为受试者,口服 971 后药时曲线符合二房室模型,与新鲜人血浆蛋白的结合率在 50%左右, T_{max} 均为 0.5 h, C_{max} 分别为 14.02、22.78 mg/L。

1.4 古糖酯

1.4.1 药理作用

体外实验表明古糖酯 PGS 对一水草酸钙晶体和 2 种磷酸钙晶体的生长和聚集有很强的抑制活性,且可以显著改变晶体表面的 zeta 电位。细胞和晶体黏附实验结果表明,PGS 可以黏附于一水草酸钙晶体表面,从而抑制晶体向肾小管上皮细胞的黏附^[49]作用。符合尿石症的“大分子抑制学说”。

PGS 可明显降低大鼠肾结石的肾草酸和肾钙含量,并对肾脏结石的沉积、肾脏病变均具有明显的改善作用;对膀胱植入锌粒的大鼠可明显抑制以锌为核心的膀胱结石的形成。PGS 具有明显的预防及治疗肾结石和膀胱结石的作用^[50]。PGS 还具有明显的抗炎作用^[51]。

1.4.2 毒理学研究

PGS 具有良好的安全性。在急性毒性及长期毒性研究方面^[52],管华诗等发现给药组与对照组的大鼠均无明显差异。长期毒性研究方面,PGS 的高、中剂量组在 Beagle 犬上出现轻度的胃肠道反应,凝血时间延长,胸腺萎缩,但在停药 30 d 后各项病理改变明显减轻^[52]。

1.5 聚甘古酯

聚甘古酯(polymannuroguronate sulfate)又称 911、泼力沙滋,用于抗艾滋病(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)的治疗,目前已完成 II 期临床研究。

1.5.1 药理作用

辛理良等^[25]的体外研究表明 911 的抗 AIDS 作用与抑制逆转录酶活性和干扰病毒与细胞的吸附作用有关,并可抑制低毒的 HIV-1 的增

911 通过抑制 HIV-1 的反式转录调节蛋白 (Tat) 对 PKC δ 活化^[53], 从而抑制炎症细胞因子 TNF α , IL-6 及 IL-1 β 的释放, 从而对抗艾滋病及其并发的脑病。

辛现良等还研究了 911 体内对猴免疫缺陷病毒^[54] (simian immunodeficiency viruses, SIV) 增殖的影响, 得到了与体外实验一致的结果。

911 体内对鼠白血病病毒的增殖具有明显的抑制作用^[5]。911 可增强正常小鼠体内外淋巴细胞产生 IL-2, 巨噬细胞产生 IL-1 的能力, 对正常小鼠的自然杀伤细胞活性、溶血素生成也有较好的促进作用^[55]。表明 911 能增强机体的免疫力, 起到免疫调节作用。

1.5.2 药代动力学试验

小鼠静脉注射 911 后, 测得^[3H] 911 符合三房室开放模型。小鼠口服 911 后血药浓度时间曲线符合二房室开放模型。小鼠口服 12.5 mg/kg ^[3H] 911 后, 在所测 12 种组织均有分布, 胃、肠、肾、肝等组织放射性最高, 心、脾、肺、生殖腺、肌肉、脑次之, 骨、脂肪较少。药物可迅速通过血脑屏障分布脑中, 仅略少于肝、肾。^[3H] 911 在小鼠体内稳定, 不易被分解。

1.6 寡聚藻甘酸铬钠药效学研究

HS203 具有模拟胰岛 β 细胞表面乙酰肝素糖链的性质, 其负电荷可以与胰淀素相互作用形成可溶性复合物, 是 1 种以胰淀素为作用靶点的新型抗 2 型糖尿病海洋寡糖药物^[56], HS203 能防止胰淀素在胰岛 β 细胞表面沉积, 促进胰岛素的分泌, 减少淀粉样蛋白沉积, 保护胰岛 β 细胞。分子水平实验表明, HS203 能显著提高骨骼肌细胞和脂肪细胞 GLT-4 mRNA 水平, 提高葡萄糖的运转, 逆转 TNF α 的激活效应, 从而可以解除其对胰岛素的信号传导途径的抑制作用, 能提高胰岛素的敏感性^[26]。HS203 能提高 AMPK 以及 IR、AKT 和 PI3K 磷酸化水平, 表明其通过胰岛素受体通路和 AMPK 通路改善胰岛素抵抗^[57]。HS203 不会造成正常小鼠血糖的降低, 无发生低血糖作用的危险, 50 μ mol/L 下 HS203 具有明显降低血糖作用, 效果好于二甲基双胍; HS203 对 db/db 小鼠有降血脂作用, 显著降低小鼠血清游离脂肪酸 (FFA) 水平。

1.6.2 药代动力学研究

孙淑萌^[27]等用紫外衍生液相及柱后荧光衍生两种方法对 Beagle 犬静脉注射 60mg/kg HS203 的血药浓度进行了测定, 并计算了药代动力学参数, 两种结果都表明 HS203 的药时曲线符合二房室开放模型, 但柱后荧光衍生所需样品量更少。

2 甲壳质衍生物——几丁糖酯

几丁糖酯 (chitosan ester), 即 PS916, 化学名称 β -(1,4) polyglycosamine-3-O-sulfate-6-O-sulfate-6'-O-carboxymethyl ether sodium, (结构如图 1) 是以海洋动物蟹类外壳中所含的甲壳质为基础原料, 经多步分子修饰制得的一种硫酸氨基多糖^[58]。

2.1 药理活性

研究表明 PS916 具有一定的调血脂^[59]、抗氧化^[60]及防止动脉粥样硬化形成^[61]的作用。PS916 能够通过降低血清 TC、TG、VLDL, 升高 HDL 及其亚组分 II (HDL2-C), 减少过氧化酯质 (LPO) 代谢产物丙二醛 (MDA) 生成^[59], 减轻肝脏脂肪样变, 减少动脉粥样斑块的形成。体外研究发现^[61], PS916 对 bFGF 和 IL-1 诱发的平滑肌细胞的增殖具有明显抑制作用。PS916 能明显降低高脂血症大鼠血浆中游离含硫氨基酸的含量^[62]。PS916 还具有抗肿瘤的活性^[63], PS916 与一种或几种多糖联合用药有明显的抗肿瘤作用, 并在 PS916 重量含量在 70%~80% 时药理作用最强。经过系统的临床前药学与生物学研究, PS916 已经国家食品与药品监督管理局批准进入临床研究^[28], 目前正在进行 III 期临床研究。

2.2 药代动力学研究

吕志华^[28]等通过异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记 PS916 的方法进行药代动力学的研究, 结果表明标记的 PS916 含 FITC 0.74%, 高效凝胶色谱法显示标记前后的 PS916 平均分子量及分子量分布宽度未发生显著变化并可在体外稳定存在。大鼠口服和静脉注射 PS916 后, 主要以原型的形式吸收代谢, 在大鼠体内呈线性动力学特征, 并且吸收较慢, 消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 7.84 ± 0.12 h, 口服 PS916 吸收较差, 生物利用度较低, 体内不易蓄积, 且对其代谢酶^[64]无诱导抑制作用, 能透过血脑屏障, 主要是从粪便和尿液中排出体外。

杨志等^[65]用毛细管电泳的方法测得人血清蛋

白与药物 PS916 结合常数,并考察了 PS916 对他汀类药物与蛋白结合的置换作用,实验结果显示 PS916 对他汀类药物并没有置换作用,临床剂量下可放心联用。PS916 与洛伐他汀合用^[66]后的药代动力学研究表明,PS916 增加了洛伐他汀的血药浓度和减少了 $t_{1/2}$;合用普伐他汀^[67],PS916 降低了普伐他汀的达峰血药浓度,同时也显著降低了普伐他汀在雄性大鼠体内的消除速率。

现有资料报道中,未发现 PS916 有明显的毒副作用。

3 褐藻糖胶——肾海康

肾海康(简称 FPS)是一种主要用于慢性肾衰竭治疗的国家二类海洋中药,其主要成分是褐藻多糖硫酸酯。

3.1 化学结构与制备方法

FPS 主要成分是 $\alpha(1\rightarrow2)$ L-岩藻糖-4-硫酸酯,含有少量的 $\alpha(1\rightarrow3)$ 或 $\alpha(1\rightarrow4)$ 岩藻糖分支,硫酸酯主要是在 C_4 位的羟基上^[68]。也称为褐藻糖胶、岩藻聚糖硫酸酯或岩藻聚糖(Fucoidan)等,是褐藻特有的一种化学组分。结构如图 1 所示。

对褐藻多糖硫酸酯分离提取的方法有很多种,主要包括水提取法、酸提取法、碱提取法、酶提取法、溶剂萃取法、超声波提取法等。周裔斌等建立了酸化法提取、纯化海带中多糖类化合物的方法,采用分级沉淀的方式得到不同级别品质的海带多糖,粗糖获得率达 35.1%^[69],纯化后的多糖含量达 96.60%。李鹏程等^[70]发明了以壳聚糖及其衍生物为絮凝剂,从海带浸泡液中絮凝“糖胶”,然后从“糖胶”中提取褐藻多糖硫酸酯的方法。

3.2 药理作用

慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)药理学研究证明,FPS 具有利尿消肿、祛湿化浊、活血化瘀的作用。动物试验证明,FPS 可减轻慢性肾衰竭实验模型大鼠的肾小球肥大、肾小管间质损害,抑制模型大鼠的体液免疫,增加肾脏血流量,且有利尿和减低血总胆固醇、血液黏稠度的作用,使慢性肾衰竭大鼠血清肌酐、尿素氮水平明显减低,血清白蛋白水平明显增加^[71]。在治疗过程中,无明显消化道症状和过敏反应。因此,肾海康对早、中期 CRF 患者可明显改善症状,有良好疗效^[71]。

另外,近几年的研究还发现,FPS 可以抑制腺癌细胞在纤维连接蛋白上的黏附,从而达到抗肿瘤作用^[72],同时 FPS 还可以降低晚期癌症病人使用化学疗法所带来的毒副作用^[73];剂量依赖性地使用 FPS 可以抑制丙型肝炎病毒的复制子表达,有利于慢性丙型肝炎的治疗^[74];Eun-Ju Ko 等^[75]还发现 FPS 可以使患内毒素血症的老鼠存活率增加,同时增强老鼠的脾脏功能;FPS 还有刺激酯质分解的作用,可应用于肥胖的治疗和预防^[76]。除了以上提到的作用之外,FPS 还有很多其他的生物活性和作用,随着研究的不断深入,FPS 必将成为一种临床上多用途的重要药物。

3.3 临床应用研究

中科院海洋研究所对肾海康进行了 II 期临床试验^[77],随机治疗组 110 例,随机对照组 110 例,开放组 190 例,共 410 例。试验结果表明,肾海康对慢性肾衰、中医湿浊证症候改善具有较好疗效,治疗组对湿浊证症候改善的有效率达 85.55%,对湿浊证的主要症状,如恶心、呕吐、纳差、腹胀、身重、困倦、尿少、浮肿等情况的改善率均大于 60%,明显高于对照组。对慢性肾衰具有降低尿素氮、肌酐,改善肾功能,延缓病情进展的临床疗效。治疗组有效稳定率为 78.16%,对照组有效稳定率为 61.82%,总体疗效差异有显著性。对部分稳定的以上病例带药远期随访 1 年,发现仍有一定的控制病情发展作用,未发现明显毒副作用^[68]。

4 结语与展望

多糖类药物带有大量的负电荷,如硫酸根、糖醛酸等,这种负电荷密度大的类肝素药的药用价值已为肝素的 80 年临床实践所肯定。硫酸根含量高的 PSS、PGMS、FPS 都与肝素类似有着很好的抗凝活性。多糖的单糖组成也起着重要的作用,如 PGS 可以与 Ca^{2+} 络合,有着盒式结构,而 PGMS 则呈现一种柔软的状态。多糖结构的修饰也产生出新的药理活性,如与铬络合的 HS203 有着很好的抗 2 型糖尿病的作用,而褐藻酸经丙二醇酯及硫酸化的修饰后就有了很好的降血脂的功用。这些结构与药效关系的基础与临床研究为以后多糖药物的开发提供了很好的思路。

美国及西方国家临床批准用药多为结构确定的小分子药,肝素类药物是经临床批准、世界范围

内广泛使用但无固定结构组成的糖类药物。此类药物均由分子量与硫酸化程度不单一的多糖或寡糖组成,而且在体内的蛋白靶点众多^[2]。一个小分子药同时与多个蛋白靶点相互作用通常被称为小分子药的多药性^[78],而最新研究表明小分子药的多药性是一个普遍现象,即每个临床小分子药平均有 6~7 靶点^[79-80]。多糖类药物的多药性、成分不单一类似于中药,因此除了中国外,其他国家还未开发出海洋硫酸多糖类药物。目前世界范围内开发药物成本极高,在美国开发一个批准药物需 10 亿美金及 15 年时间,另外需要 10 亿美金开发市场。而近年来多个制药公司对海洋多糖药物的临床研究的资金投入^[16]说明在世界范围内人们对多糖类药物的认识已开始发生转变。

近代生物、医学与药学家主要关注基因与蛋白在细胞水平上的生物信息传导事件,并针对生物信息传导链中的关键蛋白靶点开发药物。而大量数据表明细胞外的化学环境往往决定动物的生理及病理过程。近 20 年的分子生物学、遗传学等研究表明^[81],动物体内的肝素类多糖作用在细胞、组织和器官之间的界面处以协调各种生命过程。80 年肝素类药物的临床及近 30 年 PSS 的临床实践证明糖类药物对生命过程的多种协调作用。因此,多糖,尤其是结构多样来源广成本低的海洋多糖,是一个很有前景但近 10 年才被世界关注的一个新药源。

参考文献

- [1] Aquino R S, Grativol C, Mour A O P A. Rising from the sea: correlations between sulfated polysaccharides and salinity in plants[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18862.
- [2] Zhang L. Glycosaminoglycan (GAG) biosynthesis and GAG-binding proteins[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2010, 93: 1-17.
- [3] Pav A O M S, Mour A O P A. Challenges for Heparin Production: Artificial Synthesis or Alternative Natural Sources? [J]. *Glycobiology*, 2012, 2012: 1-6.
- [4] Kiminori M. Recent advances in marine algal anticoagulants [J]. *Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents*, 2004, 2(1): 13-19.
- [5] 于广利,赵峡. 糖药理学[M]. 青岛:中国海洋大学出版社, 2012. 424.
- [6] Rocha De Souza M C, Marques C T, Guerra Dore C M, et al. Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds[J]. *Journal of applied phycology*, 2007, 19(2): 153-160.
- [7] 黄益丽,郑天凌. 海洋生物活性多糖的研究现状与展望[J]. *海洋科学*, 2004(4): 58-61.
- [8] Cumashi A, Ushakova N A, Preobrazhenskaya M E, et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds[J]. *Glycobiology*, 2007, 17(5): 541-552.
- [9] Pierre G, Sopena V E R, Juin C, et al. Antibacterial activity of a sulfated galactan extracted from the marine alga *Chaetomorpha aerea* against *Staphylococcus aureus*[J]. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 2011, 16(5): 937-945.
- [10] Wang W, Wang S, Guan H. The Antiviral Activities and Mechanisms of Marine Polysaccharides: An Overview[J]. *Marine Drugs*, 2012, 10(12): 2795-2816.
- [11] Harikrishnan R, Kim J, Balasundaram C, et al. Dietary supplementation with chitin and chitosan on haematology and innate immune response in *Epinephelus bruneus* against *Philasterides dicentrarchi*[J]. *Experimental Parasitology*, 2012, 131(1): 116-124.
- [12] Pan J, Qian Y, Zhou X, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is not the sole contaminant in heparin[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(3): 203-211.
- [13] Suwan J, Zhang Z, Li B, et al. Sulfonation of papain-treated chitosan and its mechanism for anticoagulant activity [J]. *Carbohydr Res*, 2009, 344(10): 1190-1196.
- [14] 李春霞,孙杨,管华诗. 海洋药物藻酸双酯钠研究进展及启示[J]. *生命科学*, 2012, 9: 1019-1025.
- [15] <http://finance.yahoo.com/news/china-heparin-industry-report-2012-120000145.html> 2013.
- [16] <http://glycomar.com/documents/Oligosaccharidesindrug-discovery2012.pdf> 2013.
- [17] 管华诗. 新药藻酸双酯钠(PSS)的研究[J]. *医学研究通讯*, 1999, 9: 8.
- [18] 高焱,于文功,韩峰,等. 甘糖酯对高脂血症大鼠血脂及脂蛋白脂酶的调节作用[J]. *药学报*, 2002, 37, 9: 687-690.
- [19] 刘斌,王长云,张洪荣,等. 系列甘露糖醛酸寡糖的制备与鉴定[J]. *高等学校化学学报*, 2006, 3: 485-487.
- [20] 管华诗. 一种古糖酯及其制备方法和应用[P]. 中国. 200310105718. 9. 2004-11-10.
- [21] 赵峡,苗辉,范慧红,等. 用 GPC 法测定硫酸多糖 911 的分子量和分子量分布[J]. *青岛海洋大学学报(自然科学版)*, 2000, 30(4): 623-626.
- [22] 耿美玉. 抗衰老痴呆候选海洋寡糖类物质 971 的作用及其机制[Z]. 中国新疆乌鲁木齐: 20078.
- [23] 谭丽娟,王春玲,张文忠. 甘糖酯对冠心病伴高脂血症患者血脂、血清氧化修饰低密度脂蛋白、C-反应蛋白的影响[J]. *中国海洋药物*, 2008, 27(3): 28-30.
- [24] 邓岗,耿美玉,管华诗,等. 大鼠口服古糖酯后尿液中糖胺

- 聚糖的变化及其对一水草酸钙晶体抑制活性的影响[J]. 青岛海洋大学学报(自然科学版),1999,29(4):627-632.
- [25] 辛现良,耿美玉,管华诗,等. 海洋硫酸多糖 911 抗 AIDs 作用机制的初步探讨[J]. 中国海洋药物,2000,19(4):15-18.
- [26] Hao C, Hao J, Wang W, et al. Insulin sensitizing effects of oligomannuronate-chromium (III) complexes in C2C12 skeletal muscle cells[J]. *PLoS one*,2011,6(9):e24598.
- [27] Sun S, Zhao X, Li G, et al. Microanalysis of oligosaccharide HS203 in beagle dog plasma by postcolumn fluorescence derivatization method[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012,89(2):661-666.
- [28] 吕志华. 海洋多糖药物 PS916 的荧光标记及其药代动力学研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2008.
- [29] 盛少虎,李应全,马剑峰,等. 甘露糖在小鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国海洋药物,1995,14(2):15-17.
- [30] Lin C, Guan H, Li H, et al. The influence of molecular mass of sulfated propylene glycol ester of low-molecular-weight alginate on anticoagulant activities[J]. *European Polymer Journal*,2007,43(7):3009-3015.
- [31] 王永久,刘坤,毕仕强,等. 藻酸双酯钠对急性脑梗死患者血浆血管性假血友病因子和血栓调节蛋白的影响[J]. 临床神经病学杂志,2007,20(2):95-97.
- [32] 许继平,周庆博,徐成伟,等. 藻酸双酯钠治疗急性脑梗死的疗效和 4 种血浆生物分子治疗前后比较[J]. 中国新药与临床杂志,2002,21(10):591-594.
- [33] 于涛,张文杰,王宝印,等. 藻酸双酯钠对心绞痛病人血浆 t-PA/PAI-1 的影响及其疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(11):950-951.
- [34] 张秀海,王艳玲,郭爱香,等. 注射用藻酸双酯钠治疗高脂血症 50 例临床观察[J]. 河北医学,2011,17(11):1473-1477.
- [35] 翟红兵,段颖,王永席,等. 藻酸双酯钠治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 实用医技杂志,2007(19):2535-2536.
- [36] 高玲. 藻酸双酯钠治疗高血脂、高血粘 120 例疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2009,6:688-689.
- [37] 汪洋. 藻酸双酯钠的临床应用[J]. 安徽医药,2000(1):20-21.
- [38] 宗毅,孙广秀,刘冰,等. 藻酸双酯钠治疗肾病综合征 20 例疗效观察[J]. 临床荟萃,1991,1:21-22.
- [39] 王启斌. 立普妥联合藻酸双酯钠治疗高脂血症疗效观察[J]. 现代医药卫生,2009,9:1341-1342.
- [40] 吴娱. 奥扎格雷钠和藻酸双酯钠联合应用防治卒中进展[J]. 中国伤残医学,2009,2:77-78.
- [41] 余咏红. 二甲双胍、藻酸双酯钠联合治疗中青年代谢综合征分析[J]. 医学信息(上旬刊),2011,24(7):4147-4148.
- [42] 宫海英,刘希奎. 甘露糖对高脂血症血脂水平和血液流变学影响[J]. 临床荟萃,2000,11:513-514.
- [43] 姜国辉,袁玮,张世玲. 甘露糖的抗血栓作用及其作用机理[J]. 中国海洋药物,1994,1:6-13.
- [44] 翁进,朱雪静,林勇,等. 甘露糖对血小板与内皮细胞功能的影响[J]. 中国医学科学院学报,1997,6:414-418.
- [45] 陈晓,路新枝,高焱,等. 甘露糖抗氧化作用的分子机制[J]. 药化学报,2004,1:13-16.
- [46] 吴彦霖. 抗老年痴呆药物 971 靶向保护线粒体的功能作用及机制研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2010.
- [47] 孔令娜. 海洋硫酸寡糖 HSH-971 防治老年痴呆的药物作用机理[D]. 北京:中国协和医科大学,2005.
- [48] 刘萍. 抗老年痴呆寡糖类药物 971 临床药代动力学方法的建立[D]. 青岛:中国海洋大学,2009.
- [49] 邓岗,张岩,耿美玉,等. 高浓度草酸对古糖酯(G872)与晶体粘附作用的影响[J]. 中国海洋药物,2000,19(5):16-19.
- [50] 赵峡. 聚古罗糖醛酸硫酸酯及其寡糖的制备、结构与活性研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2007.
- [51] Zhao X, Yu G, Guan H, et al. Preparation of low-molecular-weight polyguluronate sulfate and its anticoagulant and anti-inflammatory activities[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2007,69(2):272-279.
- [52] 管华师,李桂玲,赵峡. 一种古糖酯及其制备方法和应用[P]. 中国. 200310105718.9. 2004-11-10
- [53] 惠斌,耿美玉,李静. 硫酸多糖聚古糖酯抑制 HIV-1 反式转录调节蛋白诱导的 THP-1 细胞炎症细胞因子释放及机制探讨[J]. 药化学报,2006,25(4):338-341.
- [54] 辛现良,丁华,耿美玉,等. 海洋硫酸多糖 911 抗艾滋病病毒作用及其机理研究—体内对猴免疫缺陷病毒(SIV)增殖的影响[J]. 中国海洋药物,2000,19(6):4-8.
- [55] 钟剑霞,谢苗,甘纯玢. 海藻硫酸酯多糖抗 HIV 活性的研究现状与展望[J]. 中国药学杂志,2002,12:6-9.
- [56] 赵峡,于广利,管华诗,等. 一种具有抗 II 型糖尿病活性的海洋寡糖化合物[P]. 中国. 200910177710.0. 2010-2-17
- [57] 郝翠. 系列海洋寡糖衍生物的制备及其抗 2 型糖尿病作用机理研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2011.
- [58] 徐家敏,李英霞,吕志华,等. 一种几丁糖酯及其制备方法和应用[P]. 中国. 00129362.1. 2002-6-26
- [59] 丁华,李英霞. 几丁糖酯抗动脉粥样硬化作用研究[J]. 中国海洋药物,2001,20(1):12-16.
- [60] 胡金凤,耿美玉,于广利,等. 甲壳质衍生物 916 体外抗氧化作用的研究[J]. 中国海洋药物,2001,20(1):25-27.
- [61] 胡金凤,耿美玉,陈昆,等. 甲壳质衍生物 916 对家兔实验性动脉粥样硬化的预防作用[J]. 中国海洋药物,2000,19(3):18-21.
- [62] 王远红,徐家敏,耿美玉,等. 海洋硫酸多糖 916 对实验性高脂血症大鼠血浆中含硫氨基酸的影响[J]. 中国海洋药物,2000,19(4):23-24.
- [63] 魏海关. 一种含几丁糖酯的药物组合物及其制备方法与用途[P]. 中国. 200610072801.4. 2007-10-17
- [64] 于玮洁. 海洋硫酸多糖 916 对大鼠 CYP450 不同亚型代谢酶的影响及性别差异的研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2009.
- [65] 杨志. 毛细管电泳方法研究硫酸多糖 916 与人血清白蛋白的相互作用[D]. 青岛:中国海洋大学,2010.

- [66] 孙玮. 海洋硫酸多糖 916 对洛伐他汀在大鼠体内外药代动力学影响[D]. 青岛:中国海洋大学,2008.
- [67] 张瑞丽. 海洋硫酸多糖 916 对普伐他汀在大鼠体内药代动力学影响[D]. 青岛:中国海洋大学,2008.
- [68] 李智恩,张全斌,Others. 褐藻多糖硫酸酯[J]. 精细与专用化学品,2003,11(2):16-17.
- [69] 周裔彬,汪东风,杜先锋,等. 酸化法提取海带多糖及其纯化的研究[J]. 南京农业大学学报,2006,3:103-107.
- [70] 李鹏程,陈晓琳,邢荣娥,等. 一种提取褐藻多糖硫酸酯的方法[P]. 中国. 200710014573. X. 2007-9-19.
- [71] 卞鲁岩,夏平,腊岩. 肾海康治疗慢性肾衰竭疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2004,1:45-46.
- [72] Liu J M, Bignon J, Haroun-Bouhedja F, et al. Inhibitory effect of fucoidan on the adhesion of adenocarcinoma cells to fibronectin[J]. *Anticancer research*, 2005, 25 (3B): 2129-2133.
- [73] Ikeguchi M, Yamamoto M, Arai Y, et al. Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer[J]. *Oncology Letters*, 2011, 2(2):319.
- [74] Mori N, Nakasone K, Tomimori K, et al. Beneficial effects of fucoidan in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *World Journal of Gastroenterology*; WJG, 2012, 18(18):2225.
- [75] Ko E J, Joo H G. Fucoidan Enhances the Survival and Sustains the Number of Splenic Dendritic Cells in Mouse Endotoxemia[J]. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2011, 15(2):89-94.
- [76] Park M K, Jung U, Roh C. Fucoidan from marine brown algae inhibits lipid accumulation[J]. *Marine drugs*, 2011, 9(8):1359-1367.
- [77] 李智恩,张全斌,牛锡珍,等. 褐藻多糖硫酸酯[J]. 精细与专用化学品,2003,2:16-17.
- [78] Jalencas X, Mestres J. On the origins of drug polypharmacology [J]. *Med Chem Comm*, 2013, 1(4):80-87.
- [79] Kell D B, Dobson P D, Bilslan E, et al. The promiscuous binding of pharmaceutical drugs and their transporter-mediated uptake into cells: what we (need to) know and how we can do so[J]. *Drug Discov Today*, 2012, 18(5-6):218-239.
- [80] Lounkine E, Keiser M J, Whitebread S, et al. Large-scale prediction and testing of drug activity on side-effect targets [J]. *Nature*, 2012, 486(7403):361-367.
- [81] Bishop J R, Schuksz M, Esko J D. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology[J]. *Nature*, 2007, 446(7139):1030-1037.

An Overview of Marine Polysaccharide-Derived Drugs in China

ZENG Yang-yang, HAN Zhang-run, YANG Mei-ting, LI Chun-xia, ZHAO Xia, YU Guang-li,
LV Zhi-hua, GUAN Hua-shi, QIU Pei-ju, ZHANG Li-juan

(Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, Key Laboratory of Glycoscience and Glycotechnology of Shandong Province, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract: Published reports on the biological activities of marine polysaccharides increased more than three-fold during the past decade, the activities include but not limited to anticoagulation, antioxidation, antitumor, antiinflammation, antibacteria, antiviral, and antiprotozoan. While several clinical trials of marine polysaccharide-derived drugs are conducting in other countries, the first China SFDA approved such drug, propylene glycol alginate sodium sulfate (PSS), has been used both orally and intravenously for treating cardiovascular diseases in China since 1987. In this article, we will summarize briefly the structure, pharmacology, and clinical use of three China SFDA-approved marine polysaccharide-derived drugs (PSS, PGMS, and FPS) as well as five marine polysaccharide-derived drugs at various clinical development stages (HS971, 911, PGS, PS916, HS203).

Key words: marine drug; propylene glycol alginate sodium sulfate; propylene glycol mannuronate sulfate; oligomannuronates; polyguluronate sulfate sodium; polymannuroguluronate sulfate; oligomannuronic acid chromium sodium; chitosan ester; fucoidan