

把握海洋药物研发的历史机遇

管华诗

中国海洋大学医药学院,海洋药物教育部重点实验室

占地球表层面积 71% 的海洋是一个由物理、化学、生物、地质过程耦合在一起的复杂开放系统。巨大的海洋水体环境造就了多种海洋生态系统,赋予了丰富的生物物种多样性、基因多样性和分子多样性。海洋生物总量占地球总生物量的 87%,已认知的海洋生物达 25 万余种。特别是高压、高盐度、低营养、低(恒)温、低(无)光照、缺氧等特殊环境因素,使得海洋生物产生大量的结构新颖、活性独特的次级代谢产物,以致成为药物先导化合物发现的重要源泉。

海洋天然产物的发现是海洋药物研究的基础。新技术、新方法在天然产物化学研究领域中的广泛应用,大大提高了海洋天然产物发现的效率,大量的新型骨架海洋天然化合物为新药创制提供了坚实的物质支持。自 20 世纪 60 年代以来,海洋天然产物的发现数量急剧增加。截止到 2012 年底,全世界已发现约 2.5 万个海洋天然产物。从 2007 开始,新海洋天然产物年平均发表量超过了 1000 个。已发现的海洋天然产物,几乎涵盖了天然有机化合物的各种结构类型,其中萜类、生物碱类、聚酮类、甾体类,占 80% 以上。研究发现,这些已发现的海洋天然产物 50% 具有各种生物活性。

在大半个世纪海洋天然产物研究积累基础上,海洋药物的研发已见成效。从 1998 年到 2008 年间,处于临床前研究阶段的海洋天然产物中,有 592 个显示抗肿瘤或细胞毒活性,666 个显示抗菌,抗病毒,抗炎,抗凝血,驱虫等其他方面的活性。到目前为止,已有 8 个海洋药物研制成功被 FDA 或 EMEA 批准,用于抗肿瘤、抗病毒及镇痛等治疗。从第一代 2 个海洋药物(阿糖腺苷、阿糖胞苷)(1955 年—1976 年)上市,时隔 30 年,在最近短短的 8 年间,相继有 6 个海洋药物被批准上市,特别是 ET-743、E7389 和 SGN-35 这 3 个极具挑战性的药物研制成功,为今后解决药源、结构复杂难以合成及毒性大难以成药等瓶颈问题提供了科学启迪,为加快海洋现代药物研发进程奠定了技术基础。海洋药物为人类疑难病症的解决带来了值得期待的希望!

我国现代海洋药物的研究开发起始于 20 世纪 70 年代末,21 世纪后进入高速发展期。从各类海洋药源生物中已发现约 3000 个结构新颖的小分子化合物和近 500 个海洋多糖(寡糖)类化合物。从 2001 年至 2010 年,平均每年发现新结构化合物 200~300 个,在国际

上占有相当份额。自 20 世纪 80 年代成功开发出我国第一个现代海洋药物藻酸双酯钠 (PSS) 以来,又有甘糖酯、河豚毒素、多烯康、烟酸甘露醇、海昆肾喜胶囊等十余个海洋药物成功上市,这些成果的转化初步奠定了我国海洋制药业的基础。

中医中药是中华民族传统文化瑰宝之一,拥有独特的理论体系和丰富的临床经验。我国在继承和发展海洋中药方面做了大量的基础性工作,在药源生物资源调查、药用价值评价、药用生物养殖、老药材新药用、有效成分提取分离和药理药效作用研究等方面都取得了一系列重要成果。据《中华海洋本草》(2009 年版)记载,我国海洋药用生物物种达 1479 种,海洋中药材 613 种。无疑,海洋中药资源已成为海洋创新药物的重要源泉,海洋中药的研发也应成为推动未来海洋药物发展的主要着力点之一。

近年来,依靠国家计划的大力支持和日新月异发展的现代科技,在药学界同仁的支持与共同努力下,我国海洋药物的研发无论是在研究范围拓展、研发内容深入、基础理论创新,还是在技术方法集成、成果转化等方面都取得了一批重大创新成果,整体自主创新能力明显增强。纵观当前国际海洋药物研发趋势,回顾总结我国海洋药物发展的基本经验,不难看出,与海洋生物资源质与量相比,其技术贡献度仍显非常有限。

当前,随着人们生活与工作方式的改变,疾病谱发生了显著变化,以往仅仅依靠单一成分单一靶点的新药研究方法策略遇到挑战,新药研发的思路与策略的变革势在必行。在此形势下,海洋药物,特别是海洋中药研发的策略显示出一定的优势。众所周知,海洋药物是综合高值开发海洋生物资源的高端产品;海洋生物制药技术是综合高值开发利用海洋生物资源的技术制高点。在当前我国海洋经济如火如荼发展的浪潮中,海洋生物制药产业倍受关注。国家的需求,人们的期望,给海洋药物的研发事业带来严峻的挑战,同时亦迎来了千载难逢的发展机遇!

药学是一个综合性应用学科,制药技术是多种技术集成的技术体系。由于海洋药物资源的特殊性(资源获得难且目标化合物含量低,化合物结构复杂合成难度大,活性多样但毒性大)对技术综合性的要求更为突出。学科的特点要求从事海洋药物研发必须打破学科壁垒,强化海洋药物研发链中各环节的有效衔接,以期达到加快我国海洋药物研发进程,带动海洋制药业快速发展的目的。