

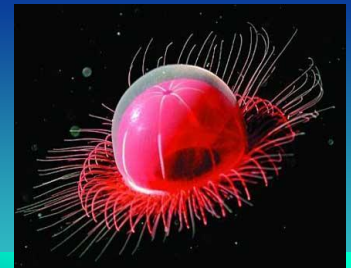
# 海洋生物活性物质研究开发现 状与发展趋势



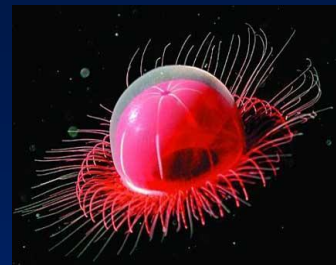
中国海洋大学 李八方

# 前言

- 21世纪是海洋的世纪，是人类研究开发利用海洋资源的世纪。
- 海洋生物活性物质的研究与开发是海洋生物资源研究与开发的重要内容之一。
- 海洋生物活性物质研究是海洋药物、海洋功能食品、海洋生物制品研究的基础。



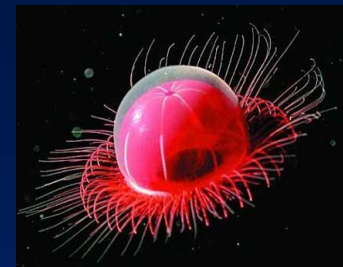
# 前言



## 目前国内有影响的学术著作：

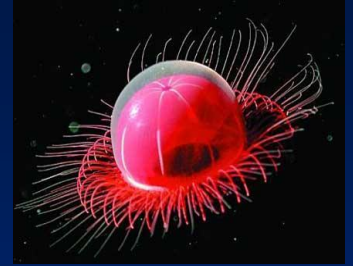
- 1、《海洋生物活性化合物手册》，林永成主编，化学工业出版社，2006年版。
- 2、《功能海洋生物分子》，谭仁祥主编，科学出版社，2007年版。
- 3、《海洋生物活性物质》，李八方主编，中国海洋大学出版社，2007年版。
- 4、《海洋天然产物》，林文翰主编，化学工业出版社，2007年版。
- 5、《中华海洋本草》（海洋天然产物），上中下三卷，  
管华诗、王曙光主编，上海科学技术出版社出版，2009年版。
- 6、《海洋生物活性物质：潜力与开发》，蔡福龙主编，化学工业出版社，  
2014年版
- 7、《海洋生物活性物质》，迟玉森、张付云等著，科学出版社，2017年版

# 1. 海洋生物活性物质的概念



- 海洋生物活性物质（marine bioactive substances）目前还没有被广大学者共同接受的定义。
- 日本学者鸿巢章二和板本周久认为：“所谓生理（或生物）活性物质是指对生命现象具有影响的微量或少量物质。”
- 我国学者李光友认为：海洋生物活性物质主要包括海洋药用物质、生物信息物质、海洋生物毒素和生物功能材料等各种天然产物。
- 本人认为：所谓海洋生物（或生理）活性物质，通常是指来源于海洋生物体的，对生命现象（或生理过程）有调节作用的天然产物，主要是次生代谢产物，它不包括通常意义上的营养物质。

# 1. 海洋生物活性物质的概念



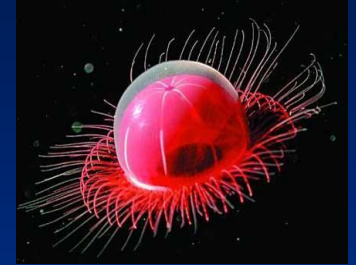
- 海洋生物活性物质的研究始于**20世纪60年代**，它是在**天然产物化学和药理学**研究的基础上发展起来的。
- **生物活性物质研究与天然产物化学研究的根本区别**，在于前者的生物活性和提取过程中活性的保护。**活性实验和活性筛选是活性物质研究的重要内容。**

## 2. 海洋生物活性物质的多样性

- 海洋生物因生活于特定的三维空间、流动及极端的生活环境中，其食物链构成既有序又复杂，生境及生物圈构成较陆地生物有较大差异，这就必然赋予海洋生物特有的生活方式及进化过程，在生物体成分构成及代谢产物上展示有很多特点，活性物质在生理调节功能上也有许多独到之处。
- 至今为止，人们已从海洋生物中发现了三万多种天然产物，其中有两万余种发现具有各种各样的生物活性。



## 2. 海洋生物活性物质的多样性



- 海洋生物活性物质的性质特点：
- 种类繁多，结构特异
- 在已被认识的海洋生物活性物质中，主要有活性蛋白质和肽类、萜类、多糖类、酯类、生物碱类、甾体及皂苷类、缩酮与多醚类、内酯类、其他复合生物大分子等，而且每一类生物活性物质中，又包含着许多结构不同的化合物。
- 例如人们仅从凹顶藻属中就分离到了**26**种新型碳架结构的萜类，从海绵中得到了**150**多种二倍半萜，占目前已知二倍半萜的**2/3**以上，甚至在一种海绵体中就分离出了**350**种甾醇。

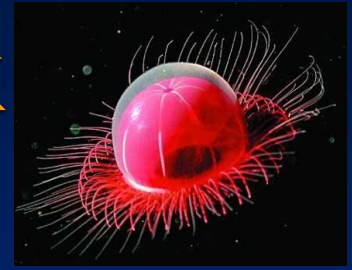
## 2. 海洋生物活性物质的多样性



- 含量微，活性强
- 如西加毒素在鱼体内含量只有 $1\sim 10\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，1 000 kg 鱼中才能提取1 mg。河豚毒素的毒性比合成的战争毒气大上千倍。石房蛤毒素（saitoxin）对神经的麻痹作用比可卡因大10 000倍。
- 当然，也有含量高的情况，如鱼油中的 $\omega-3$ 高度不饱和脂肪酸、牡蛎中的牛磺酸、海带中的褐藻多糖与碘、鱼类中的胶原蛋白等，这些可从生物体中直接提取加以利用。



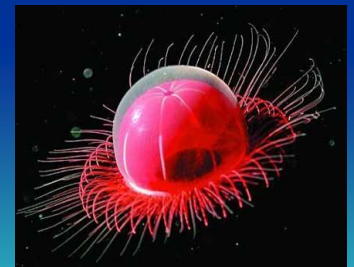
## 2. 海洋生物活性物质的多样性



- 副作用小，活性普遍
- 很多海洋生物活性物质几乎都是无毒物质，如甲壳质、琼胶、褐藻胶、卡拉胶、褐藻糖胶等在进行食品毒理学实验时，当受试动物给药 $10\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时，也显示不出有任何毒性。
- 活性作用很普遍，如美国国立肿瘤研究所对来自海洋的化合物进行抑制肿瘤筛选，发现至少有10%以上的物质有抗P388白血病细胞及KB（人口腔表皮样癌）细胞活性。日本学者对许多来自海洋的微生物进行抗菌活性筛选，发现有27%的海洋微生物物种具有抗菌活性。

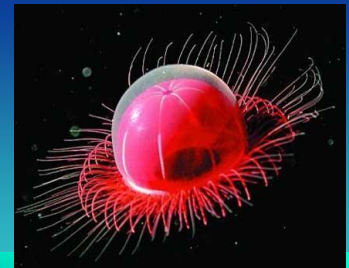
### 3. 海洋生物活性物质的类型

- 对于海洋生物活性物质的分类，学者们还没有有一个统一的认识，常见分类方法有三种，即按照**化合物的种类、物质的活性和物质的生物来源**进行分类。这三种分类方法各有其优缺点，主要是依据研究者的兴趣和关注点不同来划分的。



### 3. 海洋生物活性物质的类型

- (1) 依据化合物的种类
- 可将其分为蛋白质和肽类、氨基酸类、多糖类、酯类、萜类、生物碱类、皂苷类、聚醚类、大环内酯类、脂蛋白类、糖蛋白类、烯类，等等。
- 每一类下面又可分为许多小类，甚至次小类。这种分类会随着更多生物活性物质的发现而不断丰富其家系，发现的种类会越来越多。



# 3. 海洋生物活性物质的类型

## (2) 依照活性物质的功能性质

可将其分为抑制肿瘤的活性物质、增强免疫功能的活性物质、作用于心脑血管系统的活性物质、抗生物氧化的活性物质、作用于神经系统的活性物质、调节血脂的活性物质、调节血糖的活性物质、调节血压的活性物质、抗菌消炎的活性物质和抗病毒的活性物质，等等。

这种分类方法依照药物和保健食品的概念会有一些差异，并且随着研究工作的深入，活性范围也在不断扩展。



# 3. 海洋生物活性物质的类型



- (3) 依照活性物质的生物来源
- 可将其分为来自海洋多孔动物的活性物质、来自海绵动物的活性物质、来自肠腔动物的活性物质、来自软体动物的活性物质、来自棘皮动物的活性物质、来自脊索动物的活性物质、来自微藻的活性物质、来自褐藻的活性物质、来自绿藻的活性物质、来自红藻的活性物质和来自微生物的活性物质，等等。
- 这种分类方法是研究者出于对某一类生物的重视而产生的。

# 4 . 海洋活性物质研究开发现状

- 国外情况：
- 到目前为止，美国、日本、欧洲仍然是海洋活性物质、海洋药物、海洋功能食品研究与开发的先进国家，都设有一批高水平的研究机构，投入的人员、经费巨大，在研究与开发政策上也给予很多支持，并且都有阶段和长期发展规划。由上述国家发起，并反映海洋天然产物研究最高学术水平的“国际海洋天然产物研讨会（**International Symposium on Marine Natural Products**）”，每3年举行一次会议，至今已举行15届，几乎全在欧、美地区举行，并且有2/3以上的特邀报告来自欧洲、美国和日本。



# 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 国内现状：
- 我国海洋生物活性物质研究大约要晚于欧、美**20**年，从**20**世纪**80**年代初才逐步开展起来。**90**年代研究工作已相当活跃。到了**90**年代中期，由于国家“海洋**863**计划”“新药创制计划”的实施，将该领域的研究工作向前推进了一大步，最近**10**年取得了一批重要的成果。
- 每年有**100**多个新活性化合物被发现，一批海洋生物活性物质被开发成保健食品或/和海洋药物、生物制品、功能材料等，目前已开发为“准”字号的海洋药物有近**10**种，即藻酸双酯钠、甘糖酯、多烯康、烟酸甘露醇酯、多康佳、海力特、卡迪康、洛伐他丁、一敷灵等。海洋保健食品**260**多个取得文号。



# 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 几个研究工作比较活跃的领域：
- **抗肿瘤活性物质**
- 海洋抗肿瘤天然产物一直是海洋活性物质研究的重点。人们已从海绵、海鞘、软珊瑚、柳珊瑚、海兔、苔藓虫、海龙、海马等海洋生物中分离获得大量具有抗肿瘤活性的物质，包括核苷酸类、酰胺类、聚醚类、萜类、大环内酯类、肽类等，其中阿糖胞苷等早已开发成药物，更多的新药正处于临床前研究阶段。





## 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 抗心脑血管疾病活性物质
- 对具有抗心脑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，科研人员已获得一批具有药理活性的天然化合物，多为萜类、多糖类、高不饱和脂肪酸类、喹啉酮类、生物碱类、肽类和核苷类等物质。



## 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 抗病毒活性物质
- 从海绵、珊瑚、海鞘、海藻等海洋生物中分离得到的萜类、核苷类、生物碱类、多糖类、杂环类等具有抗病毒活性。已开发上市的药物有阿糖腺苷和磺苷。国内市场上已有珍宁注射液和珍珠贝壳层酸性提取物等。



# 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

## • 抗菌消炎活性物质

- 目前从海洋生物中提取分离的抗菌、消炎化合物有脂肪酸类、糖酯类、丙烯酸类、苯酚类、溴苯酚类、吡啶类、酮类、多糖类、多肽类、N-糖苷类和 $\beta$ -胡萝卜素等。目前国外有多种海洋活性化合物（或类似物）正在临床研究阶段。国内亦已开发了系列头孢菌素、玉足海参渗透剂等海洋抗菌药物。



# 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 寡糖类活性物质的研究
- 近几年来，海洋糖类研究多数集中于酸性多糖研究方面，如从褐藻中提取的岩藻多糖MC26有抗流感病毒效果；从红藻中提取的卡拉胶衍生物具有显著的抗HPV病毒活性等。而自从肝素五糖应用于临床以及磷酸甘露五糖硫酸酯（PI-88）在临床上显示良好的抗肿瘤和抗凝等活性得到认可后，寡糖药物的研究也开始受到关注。寡糖了保健食品的研究与开发，成果更为丰富。



## 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 药物临床研究与开发

- 一批海洋候选新药正在进行临床前和临床研究。如管华诗院士领衔研究开发的抗老年性痴呆海洋药物PV971已经结束III期临床，现在正在申请新药证书，估计会很快上市，这又将成为一项颠覆性的研究成果。



## 4. 我国海洋活性物质研究开发现状

- 功能食品的研究与开发
- 以海洋活性物质为单一原料或主要原料研制开发的保健食品，目前获得国家卫生部或国家食品药品监督管理局批准文号的有**260**多个，并且海洋保健食品、营养食品、化妆品近年来在我国获得了突飞猛进的发展。



# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- (1) 发展分子修饰技术
- 早在上世纪50年代，国外就有学者拟将海藻多糖修饰为肝素的类似物，意在获得类肝素药物，上世纪80年代我国取得了成功。
- **人工半合成**适用于可从海洋生物中大量获取的活性化合物；**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小分子化合物。

# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

## • (2) 生物技术的应用

- 生物工程是以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶学工程为主体的高技术领域，给生物技术类药物的发展带来革命性进程，使医药产业发生巨大变化。海洋生物活性物质的研究，海洋药物、海洋功能食品与海洋功能材料的开发都完全可以应用生物工程学的现有成果，培养药源生物，改造药源生物，提高活性物质的产量，扩大活性物质的来源，在这一领域的研究具有十分广阔的前景。





# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

## • (2) 生物技术的应用

- 目前，在美国、日本、欧洲等发达国家已十分重视这一领域的研究工作，形成了海洋生物学的重要分支，即“海洋生物工程学”。其主要内容是海洋生物活性物质生物采集，培养与品种改良，海洋活性物质的分离、利用与开发等。如美国夏威夷大学已进行了十多年海洋藻类培养、制取生物活性物质的工作，成效显著；日本实现了以单细胞杜氏盐生藻（*Dunaliella salina*）生产 $\beta$ -胡萝卜素。我国也已经应用微藻生产 $\gamma$ -亚麻酸、虾青素。这些工作预示了生物工程手段在海洋生物活性物质研究中的巨大潜力。



# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- **(3) 新药源生物品种发现**
- 新的药源生物品种的发现与活性物质的筛选仍是海洋生物活性物质研究的传统发展方向和发展趋势。
- 我国有着丰富的海洋生物资源，许多生物种类还没有被人们所认识，小型的微藻、微生物资源几乎还是一块未被开垦的处女地，这里更是海洋生物活性物质的巨大宝库。因此，海洋药源生物的发现与活性物质的筛选任重道远，前景无限。



# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- (4) 海洋功能制品研究与开发
- 这主要包括功能食品（营养食品、保健食品、特殊医学用途配方食品等）、医用功能材料和医疗器械、功能性化妆品、农用和畜牧制品等。
- 这方面的研究与开发方兴未艾，许多涉海研发机构和企业都在纷纷介入，成果推出的很快。



# 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- (5) 发挥区位优势海洋生物资源优势
- 每个沿海地区都有自己的优势生物资源，而且特点鲜明。比如我国四大海域都有不同的大型食用藻类、非食用藻类、贝类（牡蛎等）、棘皮动物（海参、海胆、海星等）、鱼类、水产品加工副产物、微藻、微生物等，在他们中间蕴藏着极为丰富的海洋生物活性物质，可以进行很好的开发利用。



# 5 . 我国海洋活性物质研究开发趋势

- (6) 发挥学科与产学研结合优势
- 每个研究单位都有自己的学科优势，在该领域都有很好的工作积累，应该以此为基础，确定有限目标，不断深化和拓宽该研究领域，这样易于获得大的研究成果。
- 在我国现行科研管理体制下，研究工作必须走产学研的道路，与企业一起申报课题，一起建立科研平台。这样比较容易获得政府和企业的支持。



## 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- (7) 进行不同层次、不同阶段产品开发
- 开发海洋药物，可以先在活性物质的功能制品研究与开发方面做起，研究与开发海洋营养食品、功能食品、特殊医学用途配方食品、功能化妆品和医用功能材料等。这样易于获得研究开发成果。
- 海洋功能饮料的研制与开发就是非常正确的选择，她开启了海洋生物活性物质研究与开发的新方向，是将营养学与功效学有机结合的典范，也是推动海洋大健康产业发展的生动实践。



## 5. 我国海洋活性物质研究开发趋势

- 总之，海洋生物活性物质及其功能制品的研究与开发，是海洋生物资源有效利用的重要领域，是目前世界范围内研究的热点领域之一，是比较容易获得研究成果的重要方面。凡是致力于海洋研究与开发的科研院所与高校、产业届，都无疑会给予充分、高度的重视。



# 企业与研究单位携手 开启海洋大健康产业新时代



谢谢