

海洋药物的研发现状及发展思路^{*}

孙继鹏^{1,2}, 易瑞灶¹, 吴 皓², 洪碧红¹, 陈俊德¹

(1. 国家海洋局第三海洋研究所 厦门 361005; 2. 南京中医药大学药学院 南京 210046)

摘 要: 21 世纪全球正在兴起以开发海洋生物资源为标志的“蓝色革命”。向海洋索取动物蛋白、功能食品和特殊活性物质, 已成为世界沿海国家海洋开发的一项重要内容。毋庸置疑, 海洋功能性化合物及海洋创新药物的研发无疑是最重要的产业发展方向之一。文章简要介绍了海洋创新药物的研发现状, 并就目前现状探讨发展思路, 为我国海洋药物的产业化开发提供有益参考。

关 键 词: 海洋生物资源; 海洋药物; 研究现状; 发展思路

随着人民生活水平的提高和健康意识的日益增强。围绕提升人类生活质量、攻克各类重大疾病, 而开展的安全有效功能食品以及安全高效创新药物的研究与开发, 是保障人类健康和社会和谐发展的重大需求。与陆源生物资源相比, 海洋生物中蕴藏着大量结构新颖、生理功能独特的生物活性物质。因此, 海洋生物资源成为新型药物和其他具有独特药用价值生物活性物质的重要源泉, 是巨大的天然药源宝库。本研究介绍了海洋药物的研发现状, 并根据本单位多年来在从事海洋药物开发领域中遇到的问题, 以及海洋药物今后发展对策作一概述。

1 海洋药物研究现状

海洋生物资源是一个巨大潜在的未来新药来源的宝库已成为一种共识, 截至 2008 年, 中国近海已记录的海洋药物及已进行现代化药理学、化学研究的潜在药物资源已达 684 味, 其中动物药 468 味, 植物药 205 味, 矿物药 11 味; 涉及海洋药用动植物 1 667 种 (动物 1 395 种, 植物 272 种), 另有矿物质 18 种^[1]。而海洋微生物由于存在于高盐、高压、低温、低或无光照特征等特殊海洋环境中, 其丰富多样的次级代谢产物显示了巨大的药用开发潜力, 将是未来海洋药物研究的新资源领域, 更是海洋药物的

工业化可持续性发展的新途径。

1.1 国外海洋药物研究现状

近年来国外出现大量涉及药物、功能食品、生物工具药方面的天然产物专利产品。海洋活性物质的药理活性作用主要包括中枢神经作用、抗肿瘤作用、抗菌抗病毒作用、心脑血管系统作用、抗炎、镇痛、抗氧化、降血糖等, 许多化合物具有新药开发潜力。国际上已经投入应用的海洋药物有头孢菌素、阿糖腺苷等。1945 年首次从海洋污泥中分离到顶头孢霉菌, 从中发现了头孢菌素, 以后发展为系列头孢类抗生素。以海洋天然产物为原型发展形成的最早的海洋药物之一——阿糖腺苷, 也是海洋天然产物化学最早的探索性研究成功实例, 临床用于疱疹角膜炎、脑炎和慢性乙肝等, 以此为先导结构, 后续研发了重要的抗 HIV 药物。

已有多种海洋药物即将或已经上市, 开发成功的芋螺毒素镇痛药物 (Ziconotide), 被认为是第一个真正的海洋药物, 前体化合物是芋螺的肽类毒素 ω -conotoxin, 2004 年获得美国 FDA 证书上市, 目前已经可以通过合成获得药源^[2]。还有最可能成为临床海洋抗癌物 ET-743 (Ecteinascidin-743 生物材料中含量仅为 0.0001%) 是从加勒比海被囊类动物海鞘 *Ecteinascidia*

^{*} 基金项目: 海洋公益性行业科研专项 (201205022—8)、福建省科技重大专项 (2010NZ0001) 和福建省科技计划重点项目 (2009N0038)。

turbinate 中提取的一种四氢异喹啉类化合物, 此化合物通过与 DNA 烷基化合从而影响肿瘤增殖细胞 DNA 的转录, 目前 ET-743 可以通过海洋细菌 *Pseudomonas fluorescens* 发酵产物 Cyanosfractin B 半合成制得, 由欧盟委员会批准西班牙 Zeltia 生物制药集团下属 Pharma Mar S. A 公司销售的抗癌新药 Yondelis (活性物质 ET-743) 在 2001 年批准为罕见病药物使用, 2007 年正式批准上市, 专用于晚期软组织肉瘤及卵巢癌^[3-4]。E7389 (Eribulin mesylate) 是一类从海洋生物海绵 *Halichondria okadai* 提取的大环内酯类化合物软海绵素 B 的衍生物, 2010 年由 FDA 批准用于治疗晚期乳腺癌。研究表明: SGN-35 (Brentuximab vedotin) 是一种与 CD30 分子共轭的抗体药物, 对于多次反复治疗的复发及难治性霍奇金淋巴瘤具有令人鼓舞的疗效, 况且用药不良反应可以处理, 目前已进入 III 期临床, Seattle Genetics 公司已在 2011 年向 FDA 提出许可申请^[5]。

在海洋药物研究中, 抗肿瘤药物多年来一直是大家关注的焦点, 目前已有多个抗肿瘤药物进入 I、II 期临床。Monodictysins A-C、Monodictyxanthone 和 Monodictyphenone 是从西班牙 Tenerife 海洋绿藻内部组织分离的真菌 *Monodictys putredinis* 的代谢产物中提取到的活性物质, 这些化合物有预防癌症的潜力^[6]。日本岩崎成夫以稻瘟霉的分生孢子或菌丝形态生长异常为指标, 成功地筛选出了多个具有抗肿瘤、抗真菌活性的化合物, 其中 rhizobiocin 已被成功地开发成为抗肿瘤、抗真菌新药^[7]。从海洋苔藓虫 *Bugula neritina* 中分离得到的苔藓虫素 (bryostatin1) 对白血病、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌及淋巴瘤皆有明显的疗效, 最近由美国 FDA 批准的 II 期临床试验结果显示, 本品与紫杉醇联用治疗晚期食道癌具一定的协同作用, 而与顺铂联用治疗复发性子宫颈癌则未产生明显的临床疗效, 且迄今的观察显示它可能出现副作用, 如肌痛及依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂。进入 I 期临床研究的海洋抗癌药物还有从海绵 *Agelas mauritanus* 提取的 KRN7000 (α -Galcer), 海绵 *Discodermia dissolute* 提取的 Discodermol-

ide, 海蛤蜊 *Elysia rufescens* 提取的 Kahalalide F, 海兔 *Dolabella auricularia* 提取的 ILX651 (Tasidotin), 从 *Pseudoaxysa cantharella* 提取的 Girolline, 来自栖息海底沉积物中放线菌代谢物 NPI-0052 (Salinosporamide A), 可通过合成的海绵 *Hemiasterella minor* 提取类似物 E7974 (Hemiasterlin), SGN-75。进入 II 期临床的有海兔 *Dolabella auricularia* 提取的 Dolastatin-10、LU103793 (Cemadotin-HCl) 和 Cemadotin, 膜海鞘 *Trididemnum Solidum* 提取的 DidemninB, 地中海海鞘 *Aplidium albicans* 提取的 Aplidine, 白斑角鲨 *Squalus acanthias* 提取 Squalamine lactate, 另外还有 GTS-21 (DMXBA)、NPI2358 (Plinabulin)、Plitidepsin、Elisidepsin、PM00104、CDX-011 (Glembatumumab vedotin)、Pseudoperosins 已进入 II 期临床^[8-13]。

在抗菌抗病毒方面, 海洋药物也突显了其巨大的潜力, 美国国立癌症研究所 (NCI) 从一种海洋蓝细菌 (*Nostoc ellipsosporum*) 中分离到一个有 101 个氨基酸组成的 HIV 蛋白 cyanovirin-N (CV-N), 可以阻断病毒对宿主细胞的黏附和入侵, 目前已进入临床研究。经 SPF 分离得到的太平洋履螺 (*Calyptraeidae*)、北峨螺 (*Buccinidae*)、牡蛎 (*Ostreidae*)、菲律宾蛤仔 (*Veneridae*) 和欧洲鸟尾蛤 (*Cardiidae*) 盐酸提取物对 HSV-I 亦表现出显著的抑制作用^[14]。Maier 等从海参 *Staurocucumis liouvillei* 中分离得到的化合物 liouvillosides 108~111 硫酸糖苷, 在浓度 10 $\mu\text{g/mL}$ 时可以强烈的抑制 HSV-1^[15]。Rowley 等^[16] 从加勒比海海草 *Thalassia testudinum* 中分离到了黄酮类糖苷成分 Thalassiolins102~104, 都表现出对 HIV 整合酶的抑制活性。Rechter 最近报道了钝顶螺旋藻多糖不同组分均显示良好的抗病毒作用, 其对巨细胞病毒, HSV-1, HSV-6 及 HIV-1 型的抑制作用较强^[17]。Pereira 等从巴西海藻 (*icetyota menstrualis*) 的二氯甲烷/甲醇提取物中分离得到两个二萜类化合物, 可以有效地抑制 HIV-1 的转录, 影响病毒的复制^[18]。

1.2 国内海洋药物研究进展

我国的海洋生物资源开发与利用呈现出产

业化、规模化、高效化的发展特征,既在客观层面上拓展,又朝微观上深化,催化拉长了产业链条,已成为国际海洋生物技术领域一支重要的研究力量,取得了一批重要的基础研究成果和应用研究成果。

我国成功研制的高纯氨基葡萄糖硫酸盐、海藻纤维、用于生产洗涤剂的海洋生物碱性蛋白酶等均已达到国际先进或国际领先水平,并展现出强劲的发展势头。由国家海洋局第三海洋研究所研制开发的高纯葡糖胺硫酸盐“蓝湾氨糖”,实施成果转化3年余,现除西藏外,全国主要各省、市、自治区均上市,2009年10月获国家体育总局授权,作为国家排球队运动员骨关节保护指定品牌产品。中国海洋大学研制开发的国家一类新药D-聚甘酯(D-polymannuronic acid, DPS),是目前比较理想的治疗急性脑缺血性疾病的药物,现已进入Ⅱ期临床^[19],相信将在不久投入临床,并发挥重要作用。具有自主知识产权的Ⅰ类新药916是以海洋甲壳质为原料经定位分子修饰而获得的一种海洋多糖类药物,临床前药效学试验已证明916可明显降低血清总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇,可用于防治AS形成,减少心、脑血管疾病的发生,目前已完成了Ⅰ期和Ⅱ期临床研究试验工作^[20]。

此外,尚有多个一类新药产品进入临床研究,如新型抗艾滋病海洋药物聚甘古酯“911”、刺参多糖钾注射液和一类戒毒新药河豚毒素“501”等,国家二类新药治疗肾衰药物“肾海康”、抗肿瘤药物“海生素”等^[21]。其中,一类戒毒新药“501”已进入Ⅰ期临床研究后期,在世界范围内有望成为第一个上市的海洋类戒毒药物。而处在Ⅰ期临床的“971”有望成为具有国际影响力的抗老年痴呆创新药物,已转让给美国的公司,转让费8100万美元,成为我国转让给国外的第一个海洋药物,也是我国目前转让费最高的海洋药物范例。

目前正在开发的抗肿瘤药物有6-硫酸软骨素,海洋宝胶囊,脱溴海兔毒素,海鞘素A、B、C,扭曲肉苕酯,海王金牡蛎、909胶囊、长刺海星苷、大田软海绵酸制剂和膜海鞘素等药物。

在开发海洋抗病毒、抗菌及抗炎药物方面也取得较显著成就,从海洋足虫(*Chaetopterus variopedatus*)提取的分子量30 KDa半乳糖凝集素(β -galactose-specific lectin),能阻断感染HIV细胞间的融合过程,抑制HIV-1进入宿主细胞达到抗HIV效果,可以减少因性交感染HIV的风险^[22]。何燕等^[23]研究发现南海常见皱瘤海鞘(*Styela plicata*)、冠瘤海鞘(*Styela canopus*)和大洋纵列海鞘(*Symplegma oceanica*)醇提取物对体外HepG2 2.215细胞有显著的抗乙型肝炎病毒作用。陈美珍^[24]发现龙须菜多糖对抗流感病毒H1N1-364的作用与其含硫酸基含量有关,抗病毒能力在一定范围内随硫酸基含量的增加而增加,当硫酸基含量在13%附近时,其抗病毒能力最强。玉足海参素渗透剂等海洋抗菌药物,海参中提取的海参皂苷抗真菌有效率达88%,是人类历史上从动物界找到的第一种抗真菌皂苷。

我国目前已获批准上市的海洋药物有藻酸双酯钠、甘糖酯、角鲨烯、多烯康和烟酸甘露醇等。

1.3 国内海洋药物基础应用研究

(1) 国内外第一个海洋糖库。以中国工程院院士管华诗教授领衔的科研团队构建了国内外第一个海洋糖库,内含21个系列,164个寡糖,145个糖缀合物,其中98个为新结构。解决了海洋多糖降解、寡糖分离等研究中的一些关键技术问题,首次建立了国内较完善的海洋寡糖及其衍生物制备技术体系。寡糖系列制品质量稳定,单体纯度高,主要技术参数和质量标准达到国际同类制品的水平,技术水平达到国际先进水平,部分制品填补了国内外同类制品的空白,可为海洋糖类创新药物的研发提供可持续发展的物质基础和信息。

(2) 海洋药用生物资源库。海洋微生物菌种库、海洋药源生物基因库、海洋天然产物功能性化合物库、海洋活性天然产物国家标准样品库等的建立,为海洋药物研究提供了基础保障。

(3) 《本草纲目》海洋版——《中华海洋本草》。耗时5年,总计1500万字的巨著《中华

海洋本草》正式面世, 全书共遴选收录海洋药用生物物种 1 479 种, 海洋药物 613 味, 海洋矿物 15 种。海洋药用生物的指纹图谱 21 个, 以及 25 000 个化合物的化学结构图。代表了我国当代海洋药学研究最高和最新的水平, 为未来的海洋生物资源高值开发与海洋药物研发提供了重要的基础资料。

1.4 国内海洋药物产业化发展趋势

在人体健康态和疾病态之间存在一种第三态, 或称诱发态, 一般食品为健康人所摄取, 药物为病人所服用, 保健功能食品为第三态人体设计。药食同源的健康功能食品开发, 成为与海洋创新药物研发并驾齐行的重要内容。2009 年国家生物技术的发展中心发布的一份报告表明, 我国未来 10 余年将形成一批海洋药物和保健食品, 并在抗 HIV、抗肿瘤和国民保健方面发挥重要作用。

随着海洋生物技术的不断进步, 一批新兴的海洋生物产业已在我国沿海地区聚集发展壮大。我国的海洋生物技术研发已从浅海延伸到深海领域, 海洋创新药物已由技术积累进入产品开发阶段。其研究开发逐步走向规范化, 初步形成了以青岛、上海、厦门、广州为中心的 4 个海洋生物技术和海洋药物研发区域中心技术集群。逐步形成以市场为导向, 企业为成果转化主体, 高校和科研院所为技术支撑与依托, 其他社会资源为补充的技术创新格局。

2 海洋药物研发存在的问题

我国海洋药物起步较晚, 20 世纪 90 年代之前并未引起各有关方面的足够重视。目前国内有不少单位从事海洋药物的研究和开发, 也取得了一定的成果, 但与发达国家相比差距较大, 更存在着一些亟待解决的问题。

2.1 药源瓶颈

海洋为我们提供了大量具有新药开发潜力的特殊天然产物, 但海洋资源的利用尚存较大局限, 我国对海洋药用生物资源的调查还不完善, 对这些资源的可开发性了解更少。另外, 由于多数活性成分含量低微和生物的不定域性, 一些关键性的技术问题尚未能真正解决, 像生

物活性成分的活体提取及高效分离等, 一旦新药应用于临床, 除一些丰富海生资源能满足需求外, 多数将受到资源采集的限制。

近几十年来由于缺乏宏观指导和严格管理, 某些不当的、过度的海洋开发利用行为, 不仅直接破坏了近海生物链, 造成包括许多传统重要海洋药用生物(如海马、中华鲎等)在内的海洋药用生物资源濒临枯竭, 而且由于人类活动的强烈干扰, 造成部分海域生态系统和环境严重破坏。最终可能导致经过十多年而研发的海洋新药因药源问题而终结的现象发生。

2.2 海洋生物基础研究不足

海洋生物基础研究是促进海洋药物产业发展的基础与前提, 随着海洋生物技术的不断进步, 一批新兴的海洋生物产业已在我国沿海地区聚集发展壮大。然而, 与国外相比我国海洋生物的化学、生物学、生态学和药理学等多方面的基础理论研究仍十分薄弱, 研究工作的深度与广度与世界先进水平相比存在着明显的差距。目前, 国内的海洋药物研究多停留在初级代谢产物的研发阶段, 对具有特色海洋药物先导化合物报道较少。而对于一些科技发达国家, 他们多注重海洋生物的基础研究, 多学科交叉, 集中研发具有重要生理活性和成药前景的新药先导化合物。因此, 加强海洋生物基础研究已迫在眉睫。

2.3 研发成果转化脱节

我国在海洋生物资源利用技术的成果转化、工程化和产业化研发方面差距较大, 一些极具转化前景的应用性研发技术项目, 虽然具有很好的科研基础, 但由于缺乏必要的工程化研究和中试实验等产业化前期研究而迟迟不能转化。具体原因如下。

(1) 技术成果转化过程中后端的中试研发技术链节点脱节, 无法向企业提供完整成熟的工程化和产业化的工艺技术。大专院校和科研单位在海洋药物的研究方面拥有雄厚的科技开发实力和大量的人才, 但往往对市场需求不如生产厂家敏感, 使得科学技术未能得到充分的利用、最大限度地转化为生产力。

(2) 海洋生物资源开发中试技术平台建设

投入的不足,严重制约了海洋生物资源开发技术的有效转化。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的经费约为3亿多美元。欧共体海洋科学技术中心(MAST)每年投入4亿多美元作为海洋药物研究与开发资金。而我国每年的海洋药物研发经费严重短缺,尚不足5 000万元人民币,尤其缺少现代化仪器设备和实验手段。

(3) 工程技术科技力量的缺乏是海洋生物资源开发产业发展缓慢的关键。我国海洋科技力量虽然具有一定的基础,但科技人才结构合理性较差,基础性研究人才比例大,而工程技术研发和成果转化方面的人才相对缺乏,直接导致了海洋生物资源开发关键技术储备的不足,这也是我国海洋生物资源开发利用产业无法迅速发展的主要原因。

3 制约海洋药物研发应对措施

为实现我国以海洋生物资源为依托的海洋生物高新技术产业朝着又好又快的方向发展,突破制约海洋药物研发“瓶颈”,应针对药物资源开发和产业化转化进行合理调整。

3.1 海洋药源开发

药源问题一直是海洋药物研究开发最重要的制约因素,只有开辟新的资源领域或是探求新的方法和技术,才是解决药源问题的有效途径。

海洋生物占地球生物80%以上,海洋生物的多样性及其生理活性的特殊性均极大地有别于陆生生物。大量的海洋藻类、浮游生物、深海生物及不计其数的海洋微生物,均是研制海洋药物的可用资源。海洋还是新种属微生物及其抗菌物质的生存繁衍地。所以国际上许多大药业公司纷纷投巨资建立海洋真菌与细菌实验室,甚至进行工业化大规模培养。目前Scripps研究所已收集到3 800多种微生物,从中提取了35 000多种物质,通过培养条件的优化,高产率地培养出一批生物活性成分。

海洋活性成分的合成、半合成、化学修饰和生物转化,是海洋药物产业化发展的一条重要途径。生物系统筛选技术、化学生态学、生

物信息学、生物组合化学、基因化学和蛋白质组学、细胞工程、发酵工程或生物反应器等新兴学科、方法和技术,将是未来相当一段时期海洋药物研发最重要的技术支撑;生物酶工程、柱层析分离技术、膜分离优化集成技术、在线自动检测控制系统技术等现代高新技术将是技术成果转向产业化的重要技术手段。

由于早期对海洋药用资源的重视程度不足,海洋生物资源的保护与人工繁育工作仅限于高价值的生物种类,亟须对中国近海药用生物资源进行抢救性保护与研究。今后还应对这些生物种群的基因组学进行研究,构建这些生物的基因库,同时构建种质库,挽救并永久保存这些生物的基因和种质,为后续研究和开发提供长远的资源保障。

3.2 促进研发成果向产业化转化对策探讨

在向海洋要药的潮流中,大批的研究机构和人员投入到海洋药物的开发研究之中,但因种种原因,一大批研究成果却较难转化为实用性产品,以致形成了海洋药物研究轰轰烈烈,而海洋药物的生产却冷冷清清,高效的海洋新药寥寥无几的局面。为使海洋药物产业化的转化与国际接轨,需从如下方面考虑。

(1) 有效研究平台的建立,制药企业与科研单位、高校通力合作,将促进我国海洋药物的科研和临床应用的结合,推动海洋药物产业化。由于海洋药物的开发涉及养殖技术、捕捞技术、现代生物技术、制药技术等多种学科,需要各个领域的密切合作,单靠一个领域的投入,很难取得可产业化的成果。整合科研力量,协调好各科研单位的科研资源,加强企业与科研单位的合作,建立一个联结多方面科研力量和企业合作开发平台。

(2) 设立领军人才引进和海洋生物资源高值开发与海洋新药研发和转化专项资金,注入海洋生物高新技术产业发展的强心剂。对于海洋药物的关键技术攻坚、产品开发和产业化来说,研发资金一直是掣肘难题。从产业化的角度讲,药学层面、临床层面、法规批复等,只要一个链节点出现滞后,产业化就无从说起。在扩大政府公共投入的基础上,可吸引社会风

险投资,鼓励设立生物技术产业投资基金,引导金融机构支持生物产业的发展,完善信贷担保体系,支持企业产品研发。同时提升企业自主研发能力,逐步形成以市场为导向、企业为主体、高校和科研院所为支撑、其他社会资源为补充的技术创新体系。

(3) 建立激励从事应用研究开发科研人员积极性的评价机制。现实中具有应用价值并获得成功转化的科研成果、特别是创新药物的研发,从实验室的应用基础研究到中试放大直至实现产业化,不仅形成成果周期较长,更由于应用技术一定时期的商业性保密导致论文少,现行科技人员技术晋升重论文的评价机制,对调动更多科研人员投入国家与地方需求的应用技术领域极为不利,评价机制亟待改革。

(4) 制定长期的产业、大学、科研机构、政府合作创新的重点战略。通过立法建立有效的产、学、研、官合作机制,把企业和重大科技需求列入国家和地方的重大科技计划,有效整合各种创新资源。合理搭配基础研究、应用研究和开发研究,并使 3 种类型研究在不同时期有所侧重,但又紧密结合。

海洋是人类可持续发展的宝贵财富,蕴含着丰富的海洋生物资源,是拥有巨大可开发潜力的新兴领域。今后,开辟新的海洋生物资源高值开发利用途径,探索新的研究方法和技术,促进研发成果转化,大力发展海洋药物的产业化是海洋药物发展的主流趋势。

参考文献

- [1] 王长云,邵长伦. 中国海洋药物资源及其药用研究调查[J]. 中国海洋大学学报, 2009, 39(4): 669—675.
- [2] GLASER K B, MAYER A M S. A renaissance in marine pharmacology: from preclinical curiosity to clinical reality [J]. Biochemical Pharmacology, 2009, 78: 440—448.
- [3] SOARES D G, ESCARGUEIL A E, POINDES-SOUS V, et al. Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743[J]. Proc. Natl. Acad. Sci, 2007, 104: 13062—13067.
- [4] CARTER N J, KEAM S J. Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer [J]. Drugs, 2007, 67: 2257—2276.
- [5] YOUNES A, BARTLETT N L. Brentuximab vedotin(SGN—35) for relapsed CD30-Positive lymphomas[J]. The New England Journal of Medicine, 2010, 363: 1812—1821.
- [6] KRICK A, KEHRAUS S, GERHÄUSER C, et al. Potential cancer chemopreventive in vitro activities of monomeric xanthone derivatives from the marine algicolous fungus *Monodictys putredinis* [J]. J. Nat Prod, 2007, 70(3): 353—360.
- [7] KOHAYASHI H, SUNAGA R, FURIHATA K, et al. Isolation and structures of an antifungal antibiotics, Fusarielin A, and related compounds produced by a *Fusarium* sp. [J]. J. Antibiotics, 1995, 48(1): 42—46.
- [8] MAYER A M S, GUSTAFSON K R. Marine pharmacology in 2001—2002: antitumour and cytotoxic compounds[J]. Eur. J. Cancer, 2004, 40(18): 2676—2704.
- [9] MAYER A M S, GUSTAFSON K R. Marine pharmacology in 2003—2004: antitumour and cytotoxic compounds[J]. Eur. J. Cancer, 2006, 42(14): 2241—2270.
- [10] MAYER A M S, GUSTAFSON K R. Marine pharmacology in 2005—2006: antitumour and cytotoxic compounds[J]. Eur. J. Cancer, 2008, 44(16): 2357—2387.
- [11] DEUTCH C E, KRUMBHOLZ R, SCHMID S M, et al. Conversion of the anti-tumor agent tasidotin (ILX651) to its active metabolite by prolyl oligopeptidase[J]. Enzyme and Microbial Technology, 2010, 46(3—4): 246—251.
- [12] MACHERLA V R, MITCHELL S S, MANAM R R, et al. Structure-activity relationship studies of salinosporamide A (NPI—0052), a novel marine derived proteasome inhibitor [J]. J. Med. Chem, 2005, 48(11): 3684—3687.
- [13] KUZNETSOV G, TENDYKE K, TOWLE M J, et al. Tubulin-based antimitotic mechanism of E7974, a novel analogue of the marine sponge natural product hemiasterlin[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8: 2852—2860.

- [14] DEFER D, BOURGOUGNON N, FLEURY Y. Screening for antibacterial and antiviral activities in three bivalve and two gastropod marine molluscs [J]. *Aquaculture*, 2009, 293(1-2): 1-7.
- [15] MAIER M S, ROCCATAGLIATA A J, KURISS A, et al. Two new cytotoxic and virucidal trisulfated triterpene glycosides from the antarctic sea cucumber *Staurocucumis liouvillei* [J]. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64: 732-736.
- [16] ROWLEY D C, HANSEN M S T, RHODES D, et al. Thalassiolins A-C: new marine-derived inhibitors of HIV cDNA integrase [J]. *BioorgMed Chem*, 2002, 10: 3619-3625.
- [17] RECHTER S, KONIG T, AUEROCHS S, et al. Antiviral activity of arthrospira-derived spirulan-like substances [J]. *Antiviral Res.*, 2006, 72(3): 197-206.
- [18] PEREIRA H S, Le-ao-Ferreiran L R, et al. Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) [J]. *Antiviral Research*, 2004, 65: 69.
- [19] 方翼, 陈骥, 梁蓓蓓, 等. 单次静滴 D-聚甘酯注射液在中国健康人体的安全性 [J]. *中国临床药理志*, 2004 (20): 283-286.
- [20] 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.
- [21] LU Congxiao, LI Jing, SUN Yongxu, et al. Sulfated polymannuroguluronate, a novel anti-AIDS drug candidate, inhibits HIV-1 Tat-induced angiogenesis in Kaposi's sarcoma cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2007, 74(9): 1330-1339.
- [22] WANG Jianhua, KONG Jing, LI Wei, et al. A β -galactose-specific lectin isolated from the marine worm *Chaetopterus variopedatus* possesses anti-HIV-1 activity [J]. *Toxicology & Pharmacology*, 2006, 142(1-2): 111-117.
- [23] 何燕, 曾凡林, 万新祥. 不同种类海鞘醇提取物抗乙型肝炎病毒作用初步研究 [J]. *中药材*, 2008, 31(8): 1121-1123.
- [24] 陈美珍, 廖灶辉, 陈鸿霖. 龙须菜多糖硫酸基含量对抗流感病毒活性的影响 [J]. *食品科学*, 2008, 29(8): 587-590.