



在全球已上市的16种海洋创新药物中,有两种由我国研发——

“蓝色药库”如何加快开发

深瞳工作室出品

采写:本报记者 宋迎迎
策划:赵英淑 滕继濮

7月1日清晨,中国工程院院士管华诗与往常一样,走进位于青岛海洋生物医药研究院的办公室,查看海洋创新药研发进度表。

今年85岁的管华诗,致力于海洋药物研发40余年。2016年,他倡导发起中国“蓝色药库”开发计划,以海洋生物医药产业崛起为目标,以创制海洋新药为导向,汇聚国际一流海洋药物研发团队,对海洋药用生物资源进行了系统、全面、有序的开发。

“蓝色药库”指海洋中孕育的药用资源。其总量十分丰富,已成为全球关注的生物医药资源。目前,我国“蓝色药库”计划在研新药开发和布局项目达40余个。在全球已上市的16种海洋创新药物中,有两种由我国研发。

为什么要打造“蓝色药库”?海洋创新药物研发有哪些困难?如何提高海洋创新药物研发速度?带着这些问题,科技日报记者进行了深入采访。

蓝色宝库:海洋生物资源丰富

海洋被誉为治疗疾病的“宝库”。早在古代,世界上很多民族便把海洋生物制成药品来治病。例如,罗马人把鲑鱼的倒刺用于治疗牙疼,日本人用河鲀毒素作祛痛剂。

我国是最早使用海洋生物制药的国家之一。国际欧亚科学院院士、青岛海洋生物医药研究院院长杜冠华介绍,在我国著名医学经典《黄帝内经》中,有“以乌贼骨做丸,饮以鲍鱼汁治血枯”的记载。《神农本草经》《新修本草》《本草纲目》等也收录了一些海洋药物。

在世界范围内,对海洋药物的研究始于上世纪四十年代,六七十年代掀起热潮。美、日、英、法、俄、欧盟等国家和地区,分别推出包括开发海洋微生物药物在内的“海洋生物技术计划”“海洋蓝宝石计划”“海洋生物开发计划”“海洋科学与技术计划”等,投入巨资发展海洋药物及海洋生物技术。

为什么要利用海洋天然产物来研发药物?管华诗介绍,海洋生物资源丰富,占地球生物总量的87%,已知的海洋物种超过25万。海洋生物为了适应环境或生存竞争,进化出丰富的具有复杂结构的天然产物,其中众多海洋天然产物具有特殊的药理和毒理性质。

“海洋天然产物结构具有多样性,大约有18%的海洋天然产物与成药库中的分子具有较高的相似度;成药库中有20%的分子可在海洋天然产物中找到相似度较高的分子。海洋天然产物为研发创新药物提供了优良的活性物质。”杜冠华说。

历经全球80余年的研究,国际上已从特殊生境海洋生物中发现了4万余个结构独特的海洋天然产物,其中50%以上具有各种生物活性,具有很强的类药性和成药性。

向海“问”药:环节多困难大

从茫茫大海中筛选出海洋天然产物,发掘

靶向作用药源分子,并进一步开发成治疗重大疾病的创新药物,绝非易事。

记者在采访中了解到,成功上市的海药之所以少,主要有几个原因。一是采样难,获取海洋天然产物,需要科考船和先进深海装备的支撑。二是研发难度大,海洋天然产物结构复杂、含量少,规模化制备难度大。三是研发周期长,从天然产物到活性化合物、先导化合物、候选药物,再到I、II、III期临床试验,需要耗费大量的人力、物力、财力和时间,任何一个环节出问题都会让新药“夭折”。

在中国科学院院士陈凯先看来,海洋药物研发风险比其他药物更大。“国际上药物研发周期一般为10年—15年,而目前上市的海药的研发周期普遍在20年以上。开发海洋药物的周期更长、成本更高,这意味着科研机构、企业需承担更大的风险。”陈凯先说。

尽管如此,我国科研人员和制药公司依然坚持不懈地投入到海洋药物开发之中。2005年,管华诗院士团队构建了包含海洋各种多糖、寡糖及其衍生物的化学结构信息的海洋糖库。其中,有70%的海洋寡糖化合物是在世界范围内首次发现的。海洋糖库的构建,为现代海洋糖类药物的筛选、发现、研制及相关基础研究提供了物质基础和资料。

如何在海量化合物中筛选并发现新药物?常规筛选无异于大海捞针。由管华诗率领的青岛海洋生物医药研究院联合国内优势科研力量,利用超算技术解决了海洋药物筛选难度大的问题。他们构建了全球首个海洋天然产物三维结构数据库,容纳了30117个海洋天然产物的准确三维结构,可直接用于虚拟筛选与智能药物设计。

青岛海洋生物医药研究院海洋医药健康信息中心副主任徐锡明介绍,过去通常采用微量海洋天然产物对特定疾病进行盲试的方法,应用超算技术则是利用大数据计算与高通量筛选,依托超算资源和已建立的数据库资源,将海洋天然产物三维结构与药物分子靶点数据分子对接,就像是将钥匙和锁进行匹配。“这项技术大大缩短了候选化合物的筛选时间,显著降低了海洋药物研发成本。”徐锡明说。

无独有偶。国内多支科研力量也致力于海洋生物制药研发。例如,中国科学院昆明植物研究所与牡丹江友博药业联合开发的低分子量岩藻糖化糖胺聚糖钠(即“注射用YB209”),正在开展I期临床研究;中国科学院海洋研究所研究员张全斌带领的课题组,正运用来源于褐藻的一种昆布多糖,开发糖尿病足治疗药物。

聚集开发:加快产品梯次产出

“我们需要关键技术,但更要有将这些技术产业化的条件。”在管华诗看来,我国海洋药物的出现频率太慢,生物研究与化学研究发展不匹配,影响临床进度,一定程度上延缓了药物服务于人类的速度。

2019年5月,青岛海洋生物医药研究院与制药企业合作,在青岛成立了专注于“蓝色药库”开发利用的新型产学研合作平台,开启了“蓝色药库”聚集开发模式。

聚集开发模式,即瞄准一批创新性强、产业化前景好、示范效果明显、有望冲击临床准

人的海洋新药重大品种,协同攻关,力争在短时间内迅速催生一批海洋I类新药进入临床试验。

“这是产学研合作的一种新模式。它不是一个项目,也不是一年两年就能完成的,而是一个长期的合作模式,目标是实现‘蓝色药库’的有序开发、新药产品的梯次产出。”管华诗说。

青岛海洋生物医药研究院执行院长张栋华介绍,聚集开发模式最显著的优势是加快新药开发进程,提升科技成果转化速度。该模式催生了一大批海洋生物医药创新成果。

我国是全球壳聚糖、海藻酸盐、海洋胶原蛋白等多种海洋生物原料的重要生产基地。这些原料可用于医用降解材料、组织器官诱导再生和修复材料、新型口腔材料、肿瘤介入材料等高值医用材料的开发。

在广州贝奥吉因生物科技股份有限公司(以下简称“贝奥吉因”)的产品橱窗里,海藻酸盐敷料、水胶体敷料、牙齿脱敏剂等被整齐摆放,这些都是依托海洋生物材料研发的高价值医疗器械产品。

“海洋生物材料在医学领域具有较好的生物相容性,经过原料提纯后,可以用于制备高价值医疗器械产品。”贝奥吉因负责人介绍,公司重点利用海洋生物原材料,研发口腔组织修复与再生、骨缺损修复及止血的高价值医疗器械产品。目前,已有多款产品投入临床应用。

鱼皮也能做医用纱布?这听起来不可思议,但在烟台蓝创生物技术有限公司已变成现实。该公司通过自主研发,从废弃的鱼皮中提取有效成分,研发出医用级和试剂级鱼胶原蛋白,可应用于开发组织修复等新型生物医用材料。

海洋药物和海洋生物制品是海洋生物医药产业的两大核心。在管华诗的谋划里,“蓝色药库”不仅要产出创新药械产品,也要研发出大量健康功能产品。目前,“蓝色药库”不断扩容,已形成了海洋创新药物、海洋医疗器械、海洋功能食品、海洋农用产品等产品体系。

产业布局:沿海地区纷纷“下海”

目前,全国范围内已经形成了开发“蓝色药库”的共识,沿海地区纷纷加大对海洋生物医药

行业的投入,初步形成了山东、广东、浙江、福建、广西海洋生物医药产业集聚区。“十四五”期间,多地把海洋药物和生物制品业纳入海洋强省或海洋经济专项规划,福建等地还出台了海洋药物和生物制品业的专项行动方案。

近年来,青岛市先后出台《关于支持“蓝色药库”开发计划的实施意见》《关于支持生物医药产业高质量发展若干政策措施》,充分发挥政策导向性作用,加速海洋生物医药产业集聚成势。目前,青岛聚集了数百家海洋生物医药企业,形成了以西海岸海洋高新区海洋生物产业园、崂山海洋生物特色产业园和高新区蓝色生物医药科技园等以海洋生物为主导产业的特色园区。

无论是立项、投资,还是药物开发、销售推广,企业都发挥了重要作用。随着国家、各省市对海洋生物医药产业加大支持力度,不少企业把发展的目光投向这一“蓝海”。

在福建厦门,蓝湾生物科技公司以海洋生物甲壳质为原料,着力开发海洋多糖系列创新产品,研发的硫酸氨基葡萄糖实现产业化。欧米克生物科技有限公司则利用海洋放线菌发酵生产香兰素,其生物合成香兰素产品占全球60%以上的市场份额。

作为中国第一家海洋药物生产企业,前身为正大制药(青岛)有限公司的青岛国信制药有限公司,拥有目前国内唯一的国家级海洋药物中试基地。2019年,在多年合作生产藻酸双酯钠(PSS)等海洋药物的基础上,该公司与青岛海洋生物医药研究院签订战略合作开发协议,成为新药研发的合伙人。在该公司副总裁陈阳生看来,这个合作过程一举多得:科研机构解决了研究资金不足、缺乏生产场所等问题,企业拓展了研发力量、提高了创新能力。

深耕“蓝海”:多方协同发力

我国海洋药物产业未来如何发展?管华诗认为,我国目前海洋生物医药研发主要是沿海地区的自发行为,海洋新药研发创新力量分散、资源配置重复,有待加强国家层面的顶层设计和推动。此外,社会资本赋能不足,科研机构与企业间的联合机制仍处于探索阶段,海洋生物医药领域产学研深度融合发展格局尚未真正形成。针对上述问题,他正与国内业界知名专家学者一道探讨建设国家级平台的可行性,并建议建设国家

级海洋生物医药综合创新平台,从而汇聚全国资源优势,推动海洋新药创制取得跨越式发展。

“蓝色药库”造福人类。要加强与世界各国在海洋生物医药领域的交流合作,吸引更多国际先进技术进入中国市场。”杜冠华建议,科研院所、高校和企业开展更为紧密的合作,强化产业协同创新和成果转化,共同推动海洋生物医药产业发展。

陈凯先认为,科技发展越来越呈现出融合态势,借助人工智能等新技术,可以赋能海洋药物研究。加快“蓝色药库”开发进程,要坚持全国“一盘棋”,加强顶层规划,发挥资源优势,加强原始创新,推动我国海洋创新药物研发迈向新阶段。

“海洋生物活性物质含量少、结构复杂,化学合成难度大,难以满足毒理、药理、临床研究的需要。”陈凯先指出,我国海洋生物医药产业正处于战略机遇期,拥有广阔的发展前景,但也遇到了资源瓶颈。他认为,海洋微生物是解决这一瓶颈的契机,也是未来创新药物的主流。因此,应该尽快建立海洋微生物资源与信息库,提升海洋微生物的“可培养率”。此外,还可以利用大数据技术,挖掘海洋微生物新分子,储备一批新结构活性药源分子。同时,要做好多重资源养护和多重生境修复,以确保海洋生物资源的可持续性。

张全斌认为,深海、极地是海洋生物新资源发现和利用的潜力板块。要不断拓展生物资源发掘的范围,关注深海、极地等海洋药物活性化合物的发掘,以突破限制海洋新药开发的资源瓶颈。

“蓝色药库”的开发,不仅需要技术筑底、政策托底,也需要资金打底。北京华钙投资管理有限公司总经理安宁表示,海洋生物医药作为投资市场“蓝海中的蓝海”,相比其他产业需要更多耐心资本。他建议,通过设立产业引导基金,撬动社会资本支持研究机构和企业进行前沿技术攻关创新,从而促进海洋生物产业化、商业化。

- 图① 海洋中药。
- 图② 中国工程院院士管华诗(中)与科研人员讨论海洋药用资源开发。
- 图③ 青岛海洋生物医药研究院科研人员正在讨论实验结果。
- 图④ 青岛海洋生物医药研究院实验室。
- 图⑤ 海南省陵水县分界洲岛旅游区近海海域。

视觉中国供图

本版图片除标注外由青岛海洋生物医药研究院提供