

生物产业

我国海洋抗肿瘤药物的产业化出路

林逸君*

(国家海洋局第三海洋研究所 厦门 361005)

摘要 海洋富含结构新颖的抗肿瘤活性物质,已成为全世界普遍关注的研究热点。国际已上市的海洋抗肿瘤药物有阿糖胞苷(Cytarabine)、曲贝替定(Ecteinascidin-743)、甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate)等,还有许多源自海洋生物的抗肿瘤候选药物正在进行临床前和临床研究。我国海洋抗肿瘤物质研究成果在国际上占有相当份额,但与产业化严重脱节。通过了解国内外海洋抗肿瘤药物的研究进展和产业方向,分析了我国海洋抗肿瘤药物产业化过程存在的药源开发不足、知识产权缺乏、资金投入不足、临床周期长等问题,提出了以市场需求,多学科相互交叉为基础,产学研合作模式为主体的自主知识产权药物研究体系,从关键技术、产品市场和产业政策等方面为加速我国海洋抗肿瘤药物的产业化提供有益思考。

关键词 抗肿瘤 产学研合作 知识产权 产业化

中图分类号 Q819

恶性肿瘤严重危害人们的健康,在各类疾病中其死亡率仅次于心血管疾病位居第二^[1]。各国政府、研究机构及制药公司长期以来一直对肿瘤研究和抗肿瘤药物予以高度重视。海洋抗癌活性物质在抗肿瘤药物研究中占据重要地位。海洋环境具有高盐、高压、低温、寡营养等极端环境特点,海洋生物可产生大量功能活性物质,如抗肿瘤、抗菌、抗病毒活性,其大多具有新结构和新作用机制^[2]。

我国的海洋抗肿瘤药物研究工作起步较晚。2009年,《中华海洋本草》巨著面世,为我国的海洋生物资源高值开发与海洋药物研发提供重要的基础资料。全书共遴选收录海洋药用物种以及具有潜在药用开发价值的物质 1500 余种,以及 25000 个化合物的化学结构图^[3]。在建设海洋强国的国家战略背景下,我国海洋抗肿瘤药物产业化应抓住这一重要契机,借鉴国内外研发的成功经验,不断提高海洋综合开发能力。

1 海洋抗肿瘤药物研究开发情况

海洋可为人类提供取之不尽的化合物资源,海洋动物、海洋细菌、放线菌、真菌、藻类、红树林等海洋资源为发现新的抗肿瘤药物提供重要机会^[4]。

1.1 源于海洋动物的抗肿瘤活性物质

人们已从海绵、海兔、海鞘、软体动物等海洋动物中分离获得大量具有抗肿瘤活性的物质,包括嘧啶类、生物碱类、酰胺类、萜类、聚醚类、肽类、内酯类等^[5],如表 1 所示。

海绵是最原始的多细胞动物,从海绵 *Halichondria okadai* 等中分离得到的大环内酯类化合物 E7389 可用于治疗晚期乳腺癌^[6],2010 年美国 FDA 批准其产品甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate, Halaven®)上市。1976 年首次从海兔中发现了环肽类抗肿瘤活性物质,其后从海兔中分离出了一系列小分子多肽 Dolastatins 1-18。其中,Dolastatins-10 和 Dolastatins-15 在美国已进入Ⅱ期临床试验阶段^[7]。海鞘中含有许多重要的活性物质,其中首个具有抗肿瘤活性的环酯肽 Ulithiacyclamide 就是从海鞘 *Lissoclinum patella* 中分离得到^[8]。曲贝替

定 Ecteinascidin 743 (ET-743, Yondelis®) 是从海鞘生物碱中提取的抗肿瘤药物,其抗癌活性比常用抗癌药物高出 1 ~ 3 个数量级^[1,9]。2001 年和 2004 年,欧盟 EMEA 和美国 FDA 分别批准 ET-743 作为治疗软组织肉瘤的抗肿瘤药物。研究表明,多数海洋贝类活性物

质可增强人体免疫能力而达到抑制和消除肿瘤的功效。现在已从海洋硬壳蛤、文蛤等贝类提取物中发现了功能明确的抗肿瘤物质,对肿瘤和白血病有预防和抑制作用。

表 1 源于海洋动物的抗肿瘤活性物质
Table 1 Marine anticancer products separated from animal

抗肿瘤活性物质	海洋动物来源	化学类型	抗肿瘤作用	开发阶段
Cytarabine	海绵	嘧啶类	作用于 DNA 聚合酶	上市
Ecteinascidin743 (Yondelis®) ^[1,9]	被囊动物、细菌源	生物碱类	作用于微管蛋白	上市
E7389 (Eribulin mesylate, Halaven®) ^[6]	海绵	大环聚醚	作用于微管蛋白	上市
Dolastatin-10 ^[7]	软体动物	肽类	作用于微管蛋白	临床 II
Synthadotin (Dolastatin-15 衍生物) ^[7]	软体动物(合成类似物)	肽类	作用于微管蛋白	临床 II
Squalamine	鲨鱼	氨基甾体	作用于磷脂双分子层	临床 II
Bryostatin ^[10]	草苔虫	大环丙酯化合物	诱导分化作用和抑制生长作用	临床 II
Soblidotin (Dolastatin-10 衍生物)	软体动物(合成类似物)	肽类	作用于微管蛋白	临床 I
NVP-LAQ824	海绵(合成类似物)	吲哚肉桂异羟肟酸	作用于组蛋白去乙酰化酶 (HDAC)、DNA 甲基转移酶 (DNMT)	临床 I
Discodermolide	海绵	内酯	作用于微管蛋白	临床 I
Didemnin B	海鞘	环肽类	作用于他克莫司 (FK-506 bp)	临床 II (已停产)
Cemadotin (Dolastatin-15 衍生物)	软体动物(合成类似物)	肽类	作用于微管蛋白	临床 II (已停产)
Dolastatin-15	软体动物	肽类	作用于微管蛋白	临床前,已停产
Halichondrin B	海绵	大环聚醚	作用于微管蛋白	临床前,已停产

1.2 源于海洋植物的抗肿瘤活性物质

海藻也是抗肿瘤活性物质的重要来源之一。近年

来许多结构新颖、抗肿瘤活性显著的酮类、甾体、萜类及含氮类化合物成分从藻类中被发现^[11],如表 2 所示。

表 2 源于海洋植物的抗肿瘤活性物质
Table 2 Marine anticancer products separated from plant

抗肿瘤活性物质	海洋植物来源	化学类型	抗肿瘤作用	开发阶段
Kahalalide F	羽藻、软体动物	环肽类	作用于溶酶体、erbB (跨膜酪氨酸激酶的 EGF 受体家族成员)	临床 II
Halomon ^[12]	红藻	多卤化单萜化合物	细胞毒作用	临床前
19-O-β-D-吡喃葡萄糖基-19-羟基-胆甾-4-烯-3-酮和 19-O-β-DN-乙酰-2-氨基酸吡喃葡萄糖基-19-羟基-胆甾-4-烯-3-酮 ^[13]	红藻	酮	杀伤癌细胞作用	实验研究
Docosahexenoic acid (DHA) ^[14]	海藻	烯酸	免疫作用	实验研究

2010 年, Lin 等^[13] 从红藻 *Peyssonnelia* sp. 中分离获得的新的甾醇类化合物, 其中 19-O-β-D-吡喃葡萄糖基-19-羟基-胆甾-4-烯-3-酮和 19-O-β-DN-乙酰-2-氨基酸吡喃葡萄糖基-19-羟基-胆甾-4-烯-3-酮这 2 种化合物对 11

种肿瘤细胞株的增殖均有抑制作用。海洋来源的二十二碳六烯酸 (DHA) 也可从海藻中提取纯化。研究表明, DHA 可抑制乳腺癌、前列腺癌和结肠癌细胞生长, 人类 DHA 摄取量的增加具有预防癌症发生的作

用^[14]。国家海洋局第三海洋研究所的海洋微藻高密度异养发酵生产 DHA 技术取得突破,成功解决了海洋微藻的育种、DHA 产量、DHA 溶解性等问题^[15],此技术也有望往抗肿瘤药物开发方向发展。

1.3 源于海洋微生物的抗肿瘤活性物质

海洋微生物资源丰富,其次级代谢产物的化学结构独特,近年来每年都有数十种新的天然产物被发现。Thiocoraline^[16], Salinosporamide A^[17], DMMC^[18], Curacin A^[19], Dehydrididemnin B^[20]等源于海洋微生物的抗肿瘤物质已经进入了临床前和临床试验。

海洋细菌是抗肿瘤物质研究报道最多的海洋微生物。Sivapathasekaran 等^[21]报道一株环状芽孢杆菌产生脂肽类活性物质能抑制结肠癌的增殖。Moushumi 等^[22]发现从短小芽孢杆菌 *Bacillus pumilus* MB 40 中分离出酞酸酯类化合物,其对人白血病 K-562 细胞株具有抑制增殖作用。日本学者分离到 1 株黄杆菌属 *Flavobacterium* 海洋细菌,其代谢产物杂多糖

Marinactan,具有增强免疫活性、促进体液免疫和细胞免疫功能,与化疗药物在抗肿瘤方面具有协同作用,已作为治疗肿瘤的佐剂上市。

海洋放线菌的代谢产物也在为抗肿瘤药物提供先导化合物中显示巨大潜能。2009 年 Maloney 等^[23]从一株海洋放线菌(*Saccharomonospora* sp.)中分离获得的抗肿瘤活性生物碱 Lodopyridone-3,对结肠癌 HCT-116 有细胞毒性。

海洋真菌是海洋微生物的重要组成部分,既可生活在水体和海底泥中,又可栖息在海绵、海藻和红树植物等不同的海洋动植物体上。海洋真菌中蕴藏着许多具有独特生物活性的新化合物,是开发新药的宝贵资源。其中,已分离鉴定的红树林真菌超过 200 种,成为海洋真菌的第二大类群。产自红树林真菌 *Phomopsis* sp. A123 的去乙酰真菌环氧乙酯(南强菌素)是天然产物中罕见的、含有氧桥的以环二烯为骨架的化合物,结构十分新颖,有较高的抗肿瘤活性,特别是对乳腺癌、直肠癌、卵巢癌以及胃癌^[24](表 3)。

表 3 源于海洋微生物的抗肿瘤活性物质
Table 3 Marine anticancer products separated from microorganism

抗肿瘤活性物质	海洋微生物来源	化学类型	抗肿瘤作用	开发阶段
Marinactan	细菌	多糖	免疫作用	上市
Dehydrididemnin B ^[20]	被囊动物、细菌、蓝藻源	环肽类	作用于鸟氨酸脱羧酶	临床Ⅱ
Thiocoraline ^[16]	细菌	肽类	作用于 DNA 聚合酶	临床前
Salinosporamide A ^[17]	细菌	双环内酰胺内酯	作用于 20s 蛋白酶体	临床前
DMMC ^[18]	蓝藻	环肽类	作用于微管蛋白	临床前
Curacin A ^[19]	蓝藻	环肽类	作用于微管蛋白	临床前
Marine bacterium derived lipopeptides ^[21]	细菌	脂肽	抑制癌细胞生长	实验研究
bis(2-ethylhexyl) phthalate ^[22]	细菌	酞酸酯类	细胞周期阻滞剂	实验研究
Lodopyridone-3 ^[23]	放线菌	生物碱	细胞毒作用	实验研究
去乙酰真菌环氧乙酯 ^[24]	真菌	酯类	杀伤癌细胞作用	实验研究

2 我国海洋抗肿瘤药物产业化存在问题

21 世纪以后,我国现代海洋药物进入高速发展期,从各类海洋生物中已发现近 3000 个结构新颖的小分子化合物和约 500 个海洋糖类化合物,在国际上占有相当份额,我国已成为海洋抗肿瘤物质研究的主力军^[25]。如图 1 和图 2 所示,2004 年至 2013 年间 Web of Science 收录的海洋抗肿瘤药物文献数量约 5192 篇,而 2004 年至 2013 年间中国学者发表的海洋抗肿瘤药物文献数量共有 398 篇(在 Web of Science 检索),发表论文成果居世界第二位,主要集中在以下 10 大领域:制药学、肿瘤学、分子生物学、化学、遗传学、微生物学、传染病学、植物学、海洋生物学以及科学技术其他领域。

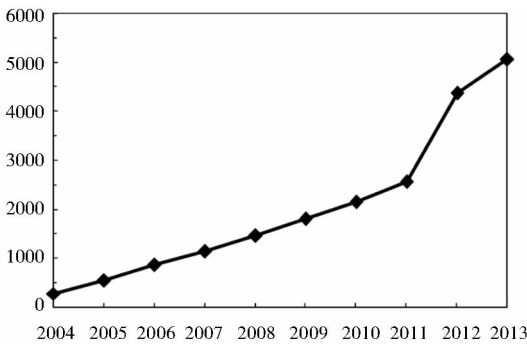


图 1 2004 至 2013 年间 Web of Science 收录的海洋抗肿瘤药物文献数量
Fig.1 The number of recorded literature about marine anticancer drugs in Web of Science from 2004 to 2013

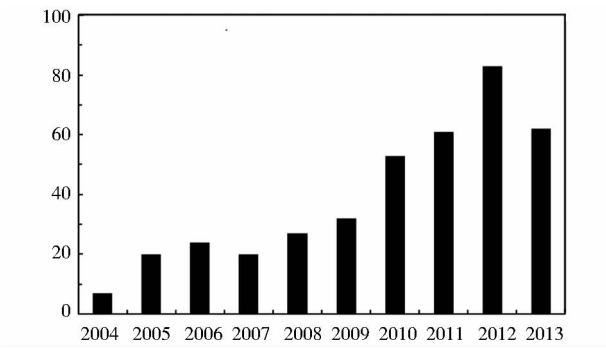


图 2 2004 ~ 2013 年间中国学者每年发表的海洋抗肿瘤药物文献数量

Fig.2 The number of literature about marine anticancer drugs delivered to Web of Science by chinese scholars annually

近十年来,国际已上市的海洋抗肿瘤药物有阿糖胞苷(Cytarabine, Cytosar-U®)、曲贝替定(Trabectedin, Ecteinascidin-743, Yondelis®)、甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate, Halaven®)等^[1],除此之外,还有许多源自海洋生物的抗肿瘤候选药物正在进行临床前和临床研究,预示着海洋抗肿瘤药物产业迎来了空前发展的新阶段。与欧美国家相比,我国大多数海洋抗肿瘤药物研究成果成药率非常低,大部分研究还处于实验室中小试水平,小部分进入临床试验阶段,可是还未有成功产业化上市的海洋抗肿瘤药物,目前市场上也仅有沙克1号、海墨特胶囊等海洋抗肿瘤保健品(表4)。我国海洋抗肿瘤药物研究与产业化严重脱节的主要原因有药源不足、创新不足、资金不足、周期长等。

表 4 国内几种海洋抗肿瘤活性物质的开发情况

Table 4 The development of several marine anticancer products in China

抗肿瘤活性物质	海洋生物来源	化学类型	抗肿瘤作用	开发阶段
硫酸软骨素	鲨鱼	肽类	抑制癌细胞生长作用	保健品(沙克1号)
海墨特	乌贼	多糖蛋白	免疫作用	保健品(海墨特胶囊)
海兔毒素(Dolastatin)	海兔	肽类	抑制癌细胞生长作用	临床试验
海鞘素(Ecteinascidin743)	海鞘	生物碱类	抑制癌细胞生长和诱导细胞凋亡作用	临床试验
膜海鞘素B(Didemnin B)	海鞘	环肽类	细胞毒作用及杀伤癌细胞作用	临床试验
复方海藻多糖(昆布多糖、海带多糖、羊栖菜多糖、海蒿子多糖等8种多糖)	海洋植物	多糖	免疫作用	临床试验
褐藻多糖硫酸酯(Fucoidan, FPS)	海藻	酯多糖类	免疫作用	临床试验
海力特(PC-201)	昆布和麒麟菜	多糖	免疫作用和抑制癌细胞生长作用	临床试验
海生素丸(KEMH)	原生生物	肽类	杀伤癌细胞作用	临床试验
抗肿瘤新药K-001	海洋微生物	-	免疫作用及杀伤癌细胞作用	临床试验
HS-72片剂(蛤素, Mercenene)	文蛤	多肽	免疫作用和抑制癌细胞生长作用	临床前
刺参苷	刺参	苷类	细胞毒作用	实验研究
扭曲肉苕甲酯	软珊瑚	酯类	抑制癌细胞生长和诱导细胞凋亡作用	实验研究
藻蓝蛋白	海藻	肽类	免疫作用及光敏作用	实验研究

2.1 药源问题

在海洋抗肿瘤药物的研究过程中,药源问题是制约因素之一。《中国海洋生物种类与分布》确认的我国海洋生物资源种类达到20278种,其中具有潜在药用价值的约有7500种。但目前仅有1500种左右被描述或初步鉴定,不到100种正在被研究,我国丰富的海洋生物资源还有待开发^[26]。海洋生物资源分布广,密度相对低,而抗肿瘤活性物质在海洋生物体中的含量也极

其低微。与国外研究技术相比,我国的开发水平还较低,一些关键性的技术问题如深海采样技术、分离纯化技术、活性筛选技术等尚待突破,这些也是我国新药开发药源不足的原因。

因此,解决药源问题,加快我国海洋抗肿瘤活性物质领域的基础研究和产品开发,是海洋药物产业化必须首先解决的难题。

2.2 知识产权问题

拥有自主知识产权的药物是企业生存和发展的基础,通过获得长期稳定利润以实现可持续研究开发。国内大部分企业是在生产仿制药,利润低,长期处于全球医药产业链的低端位置^[27]。海洋药物知识产权保护也严重滞后,由于缺乏相关保护意识,一些行业内专家急于发表有关科研论文,导致关键性技术提前公开、泄露而错失专利申请机会。只重研究开发、不重知识产权保护维持的做法,使我国的海洋药物发展处于被动地位。发展海洋抗肿瘤药物,不能走仿制药的老路,应重视拥有自主知识产权的抗肿瘤活性物质的研发,同时要积极推进成果的产业化和市场化。

2.3 资金投入问题

新药研究成果的产业化过程需要大量的资金投入,我国的新药研发资金主要来源于政府和企业。政府财力有限,而新药研发的高风险特点导致缺乏银行贷款资金,因此,我国大部分制药企业不敢向处于早期研究的新药投资。新药研发缺乏投入资金,最终导致研究被迫终止。海洋抗肿瘤药物作为新药研究的一大领域,资金也是其产业化重要保障。

2.4 临床周期问题

抗肿瘤药物的上市许可必须基于Ⅲ期确证性临床研究结果,必须获得试验药物肯定的临床获益结果。由于肿瘤疾病的特点,抗肿瘤药物的临床试验周期一般比较长。从药物筛选到最终产品上市,可长达10年以上,其中药物临床时间往往占大部分。为加快海洋抗肿瘤药物的产业化进程,缩短临床周期是有效手段。

3 我国海洋抗肿瘤药物实现产业化的策略

为促进我国海洋抗肿瘤药物研究成果转化为产品,使国内的海洋药物产业化与国际接轨,需从如下几方面考虑。

3.1 解决药源问题

药源问题一直是海洋药物研发的首要制约因素,通过探求新方法、新技术开辟新的资源领域,同时,构建种质资源库为研发提供充足的资源保障,才是解决药源问题的有效途径。

3.1.1 生物法 随着分子生物学技术在天然产物研究中的广泛应用,利用基因信息进行海洋抗肿瘤活性物质的表达合成、分离纯化和结构鉴定成为开发海洋抗肿瘤活性物质的新途径。将传统的筛选技术与基因表达、微生物发酵技术相结合,可实现抗肿瘤物质的胞

外生产,从而实现工业化生产。但抗肿瘤活性物质发酵生产也存在成分活性低、难分泌到胞外等问题,需要结合生物化学、生物工程及分子药理学等研究技术对其进行系统研究与开发,以解决海洋抗肿瘤活性物质的扩大生产问题。

3.1.2 化学法 人工化学合成、半合成分子结构复杂的海洋抗肿瘤化合物,也是解决抗肿瘤活性物质来源的重要途径。可通过构效关系学确定抗肿瘤活性物质的有效活性基团,保留原活性基团但合成结构较简单的类似物。对于结构不同,却有共同药效的化合物,可设计和合成活性更强的联合化合物^[28]。

3.1.3 药源种质资源库 目前,由国家海洋局第三海洋研究所牵头实施的国家海洋药源生物种质资源库已正式启动建设。该种质资源库将涵盖海洋药源动物库、药源植物库、药源微藻微生物库、核心种质资源库、基因库等五大实体库,发掘汇集海洋药源生物将达6000份以上。我国海洋抗肿瘤药物产业化应抓住这一重要契机,根据《中华海洋本草》等基础研发资料,学习国外海洋抗肿瘤药物研发的成功经验,对我国沿海、周边海域、深海的海洋抗肿瘤药源生物种群进行研究,构建抗肿瘤药源种质资源库、基因库等,为海洋抗肿瘤药物的研发提供长远充足的资源保障。

3.2 获取自主知识产权

在提倡知识产权保护的时代背景下,以“仿制”为主的思想指导下形成的传统医药科研模式已不适应海洋抗肿瘤药物研发的发展要求。发展海洋抗肿瘤药物必须建立以创新为宗旨、以取得自主知识产权为目标、以市场为导向、注重长期效益的良性循环机制。

同时,在海洋抗肿瘤药物的较长研发周期中,必须要有相应的激励机制和配套政策给予保障。国家应对从事新药研究开发的机构采取倾斜政策,加大对具有自主知识产权的抗肿瘤药物研发的科技投入,同时应限制一些低水平重复的研究项目。新药研究机构应采取可行的制度和措施,强化知识产权保护意识,积极鼓励发明创造、调动专利申请人的积极性,把授权专利作为业绩考核指标之一,以利于医药科技工作者致力于创新的工作。

3.3 争取资金支持

国内新药开发主要包括三种形式:第一,院企合作开发。科研院所主要负责技术研发,企业主要负责资金投入,双方共同报批、生产新药。

第二,科技成果转让或许可。科研院所依靠国家

财政资金完成新药研制,并取得临床批件或《新药证书》,再将技术成果转让给企业或许可企业使用。科技成果转化费或许可费用用于其他新药的研究。

第三,科研院所或企业自主研发并自行实现成果产业化。新药产品投产后,市场利润用于支持新的项目研究。

实践表明,在新药开发中,政府、企业、科研院所、市场相互作用,密不可分。目前,我国的海洋抗肿瘤药物研究开发正面临空前的发展机遇。十八大报告中提出“建设海洋强国”的发展目标,国家“十二五”规划对海洋工作做出了专章描述,这都标志着中国海洋事业全面进入到规范化、功能化的发展阶段。国内海洋抗肿瘤药物研究应抓住这一机遇,以市场为导向、政府企业资金投入、政府政策扶持、科研单位积极支持的产学研合作方式,利用国家专项基金、企业资金、风险投资资金,积极建立与国际接轨的药物研发体系和药物产业化模式。

3.4 灵活变换产品定位

由于肿瘤疾病的特点,抗肿瘤药物的临床试验周期一般比较长。为避免患者丧失有效治疗的机会,也避免新药市场被抢占,国家对治疗恶性肿瘤等疑难危重疾病的新药实行特殊审批。但这对加快海洋抗肿瘤活性物质的开发进程来说,还远远不够。

在人体由健康到疾病的过程中,还存在一种诱发态。药物为病人所服用,保健功能食品则为诱发态人体设计。药食同源的健康功能食品开发,成为与海洋抗肿瘤药物研发并驾齐驱的重要内容。研究表明,我国未来10余年将形成一批海洋药物和保健食品,并在抗肿瘤和国民保健方面发挥重要作用^[29]。在海洋抗肿瘤药物研发的较长周期中,可灵活变换产品定位,先开发海洋抗肿瘤保健品抢占市场,同时抓紧药物临床试验,加快海洋抗肿瘤药物的产业化进程。

4 结 语

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。在建设海洋强国的国家战略背景下,我国应积极开辟海洋抗肿瘤资源开发利用途径,通过产学研合作,加速成果转化,推进产品上市,最终与国外海洋抗肿瘤药物竞争,促进我国海洋抗肿瘤药物的产业化发展。

参考文献

[1] Schumacher M, Kelkel M, Dicato M, et al. Gold from the sea;

marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer. *Biotechnology Advances*, 2011, 29(5): 531-547.

[2] Dharmaraj S. Marine streptomyces as a novel source of bioactive substances. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2010, 26(12): 2123-2139.

[3] 管华诗,王曙光. 中华海洋本草. 2009, 232-259.
Guan S H, Wang S G. *China marine materia medica*. 2009, 232-259.

[4] 邢桂兰,田树红,符健. 海洋细菌 SSQ500 的鉴定及其发酵产物抗肿瘤作用机制研究. *微生物学通报*, 2013, 40(6): 1068-1073.

Xing G L, Tian S H, Fu J. Identification of marine bacteria SSQ500 and the antitumor mechanism of fermentation products. *Microbiology China*, 2013, 40(6): 1068-1073.

[5] Newman D J, Cragg G M. Marine-sourced anti-cancer and cancer pain control agents in clinical and late preclinical development. *Marine Drugs*, 2014, 12(1): 255-278.

[6] Huyck T K, Gradishar W, Manuguid F, et al. Eribulin mesylate. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2011, 10(3): 173-174.

[7] Sarfaraj H M, Sheeba F, Saba A, et al. Marine natural products: a lead for anti-cancer. *Indian Journal of Marine Sciences*, 2012, 41: 27-39.

[8] Jiang C S, Muller W E G, Schroder H C, et al. Disulfide and multisulfide-containing metabolites from marine organisms. *Chemical Reviews*, 2011, 112(4): 2179-2207.

[9] Kawagishi F, Toma T, Inui T, et al. Total synthesis of ecteinascidin 743. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(37): 13684-13687.

[10] Pettit G R, Kamano Y, Herald C L, et al. Structure of bryostatins 4. An important antineoplastic constituent of geographically diverse *Bugula neritina* (Bryozoa). *Journal of the American Chemical Society*, 1984, 106(22): 6768-6771.

[11] Liu Y, Morgan J B, Cothandandaswamy V, et al. The Caulerpin pigment caulerpin inhibits HIF-1 activation and mitochondrial respiration. *Journal of Natural Products*, 2009, 72(12): 2104-2109.

[12] Fuller R W, Cardellina J H, Kato Y, et al. A pentahalogenated monoterpene from the red alga *Portieria hornemannii* produces a novel cytotoxicity profile against a diverse panel of human tumor cell lines. *Journal of medicinal chemistry*, 1992, 35: 3007-3011.

[13] Lin A S, Engel S, Smith B A, et al. Structure and biological evaluation of novel cytotoxic sterol glycosides from the marine red alga *Peyssonnelia* sp. . *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18(23): 8264-8269.

[14] Colas S, Mahéo K, Denis F, et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline;

- a role for tumor vascularization. *Clinical Cancer Research*, 2010, 12(19): 5879-5886.
- [15] Cheng R B, Lin X Z, Wang Z K, et al. Establishment of a transgene expression system for the marine microalga *Schizochytrium* by 18S rDNA-targeted homologous recombination. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, 27(3): 737-741.
- [16] Wyche T P, Hou Y, Braun D, et al. First natural analogs of the cytotoxic thiodepsipeptide thiocoraline A from a marine *Verrucosipora* sp. . *The Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76(16): 6542-6547.
- [17] Lam K S, Lloyd G K, Neuteboom S T C, et al. From natural product to clinical trials: NPI-0052 (salinosporamide A), a marine actinomycete-derived anticancer agent. *Natural Products Chemistry for Drug Discovery*, 2010, 355-373.
- [18] Zheng L H, Wang Y J, Sheng J, et al. Antitumor peptides from marine organisms. *Marine Drugs*, 2011, 9(10): 1840-1859.
- [19] Gerwick W H, Hamel E, White J D, et al. Integrating disciplines in the natural products sciences: the story of Curacin A. *Planta Medica*, 2012, 78(11):1-19.
- [20] Lee J, Currano J N, Carroll P J, et al. Didemnins, tamandarins and related natural products. *Natural Product Reports*, 2012, 29(3): 404-424.
- [21] Sivapathasekaran C, Das P, Mukherjee S, et al. Marine bacterium derived lipopeptides: characterization and cytotoxic activity against cancer cell lines. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2010, 16(4): 215-222.
- [22] Moushumi P A, Jayachandran S. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by bis(2-ethylhexyl) phthalate produced by marine *Bacillus pumilus* MB 40. *Chemico-biological Interactions*, 2012, 195(2): 133-143.
- [23] Maloney K N, Macmillan J B, Kauffman C A, et al. Lodopyridone, a structurally unprecedented alkaloid from a marine actinomycete. *Organic Letters*, 2009, 11(23): 5422-5424.
- [24] 陈劲平, 林逸君, 敬科举, 等. 不同流加策略对内生真菌拟茎点霉生产去乙酰真菌环氧酯的影响. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2010, 49(5): 676-681.
- Chen J P, Lin Y J, Jing K J, et al. Effect of different feeding modes on deacetylmycoepoxydiene production by an endophytic fungi *Phomopsis* sp. *Journal of Xiamen University (Natural Science)*, 2010, 49(5):676-681.
- [25] 管华诗. 把握海洋药物研发的历史机遇. *中国海洋药物*, 2013, 1: 14-15.
- Guan H S. Grasp the historical opportunity of marine drug. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2013, 1: 14-15.
- [26] 张书军, 焦炳华. 世界海洋药物现状与发展趋势. *中国海洋药物*, 2012, 2: 012.
- Zhang S J, Jiao B H. Current situation and development trend of marine drugs. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2012, 2: 012.
- [27] 闫娟娟. 我国创新药物实现产业化的策略探讨. *中国医药管理杂志*, 2011, 19(5): 397-399.
- Yan J J. Discussion on the strategy for industrialization of innovative medicine in our country. *Journal of Traditional Chinese Medicine Management*, 2011, 19(5): 397-399.
- [28] Montaser R, Luesch H. Marine natural products: a new wave of drugs?. *Future Medicinal Chemistry*, 2011, 3(12): 1475-1489.
- [29] 孙继鹏, 易瑞灶, 吴皓, 等. 海洋药物的研发现状及发展思路. *海洋开发与管理*, 2013,3:7-13.
- Sun J P, Yi R Z, Wu H, et al. Research status and development ideas of marine drugs. *Ocean Development and Management*, 2013,3:7-13.

Industrialization Strategy Research on Domestic Marine Anticancer Drugs

LIN Yi-Jun

(Third Institute of Oceanography, State Oceanic Administration, Xiamen 361005, China)

Abstract The marine has a largely source of novel compounds with potent anticancer activity and receives extensive attention from researchers. Recent studies in the field of marine anticancer drugs have revealed promising compounds with proven anticancer activity. Three examples are cytarabine, ecteinascidin-743 and eribulin mesylate, which represent the first three described marine anticancer drugs. In addition, there are a number of marine anticancer products in anticancer preclinical or clinical trials. The domestic studies of marine anticancer products play an important role in the international studies. But they are seriously out of line with the

industrialization. The scientific advancements and development directions in marine anticancer drugs were examined. It analysis the industrialization problems in domestic marine anticancer drugs, such as insufficient development of marine anticancer resources, lack of intellectual property rights, insufficient capital investment, long period of clinical trials and so on. In order to solve the problems existing in industrial development and promote the healthy and orderly development of domestic marine anticancer drugs, highlights the viewpoint that the application rate of marine anticancer products can be increased greatly by the research system of autonomous intellectual property drug based on market demand and multidisciplinary technology in the “Industry-University-Institute” cooperation mode. The purpose is to put forward some useful suggestions for the industrialization of domestic marine anticancer drugs from the point of key technologies, market outlook and industrial policies.

Key words Anticancer “Industry-University-Institute” cooperation Intellectual property Industrialization

广 告 索 引

伯乐生命医学产品(上海)有限公司(封面),默克化工技术(上海)有限公司(封二),英潍捷基(上海)贸易有限公司(彩1),Abcam(香港)有限公司(彩2),上海森松制药设备工程有限公司(彩3),镇江东方生物工程设备技术有限责任公司(彩4-5),2015 亚洲疫苗开发领袖峰会(彩6),生物通 2014 年度系列评选活动(彩7),通用电气医疗系统贸易发展(上海)有限公司(目次对页),嘉必优生物工程(武汉)有限公司(中彩1),上海国强生化装备工程有限公司(中彩2-3),第十三届中国国际科学仪器及实验室装备展览会(中彩4),安琪酵母股份有限公司(封三),江苏省科海生物工程设备有限公司(封底)