



海洋中孕育豐富的藥用資源，進入創世紀，人類仍不斷「向海問藥」。近年來更成為全球關注領域。

### 中國自主研發海洋生物醫藥(部分)

- 海洋創新藥物** 抗心腦血管疾病新藥 PSS(藻酸雙酯鈉)、治療阿爾茲海默病的 GV-971(甘露特鈉膠囊)
- 海洋生物醫用材料** 甲殼素基縫合線、海藻酸鹽醫用敷料、殼聚糖基全降解心血管支架
- 海洋功能食品** 褐藻植物飲料、海洋鈣、魚膠原蛋白肽、王子海藻蘇打水
- 海洋化妝品** 海藻保溼面膜、海洋集萃活性精華液

## 海藻治癌三文魚止血 創新成果產出不斷

# 中國「向海問藥」成真

### 中國藍色經濟新版圖 三之三 本系列完

中國古代神話中，出海尋找長生不老藥的故事屢見不鮮，其中最著名的例子是秦始皇派遣方士徐福出海求仙藥……從古代開始，中國人就知道海洋中孕育豐富的藥用資源，進入21世紀，人類仍不斷「向海問藥」，近年來更成為全球關注領域。香港文匯報記者近日走訪山東多家「向海問藥」的研究院及生物科技公司，各類海洋資源被轉化為高價值生物醫藥的神奇景象令人震撼。南極海藻能治癌症，國人喜吃的三文魚經過特殊處理，竟有止血再生功效……一些過去天方夜譚式的夢想今已成真。

●文：香港文匯報記者 丁春麗 濟南報道 圖：香港文匯報濟南傳真

目前全球公認已上市的16個海洋創新藥物中，中國共佔有兩個，且都誕生於山東青島，分別是中國海洋大學管華詩院士團隊原創的抗心腦血管疾病新藥 PSS(藻酸雙酯鈉)和治療阿爾茲海默病的 GV-971(甘露特鈉膠囊)。目前，該團隊研發的一款名為「注射用 BG136」的免疫抗腫瘤海洋一類新藥今年已進入 II 期臨床試驗，這也是全球首個進入臨床研究的免疫抗腫瘤海洋多糖藥物。

「BG136 有望在 2027 年下半年完成 II 期臨床試驗。」BG136 項目總負責人、中國海洋大學醫藥學院教授、青島海洋生物醫藥研究院首席科學家于廣利指出，II 期臨床非常關鍵，BG136 目前就像萬里長征到了爬雪山過草地「最吃勁」的時候，這個過程可能需要兩到三年時間。

BG136 是中國「藍色藥庫」的重點項目之一，BG136 臨床試驗主要面向黑色素瘤和結直腸癌兩個類型的腫瘤，應用於晚期實體腫瘤患者的治療。該藥物來源於生活在 0-5 攝氏度冷水海域的南極海藻。

**製藥「萬中難覓其一」**

「製藥是一個萬里挑一的過程，一萬種化合物中能出一種藥就不錯了，能進入臨床階段的就更少了。」于廣利說，BG136 研發之路的起點可以追溯到 2004 年，管華詩院士團隊開始對百餘種藻類進行收集、提取和分離活性糖類化合物。歷經十餘年，團隊最終從南極海藻中發現了一種結構新穎、活性獨特且擁有自主知識產權的海洋糖類化合物，也就是 BG136。

BG136 是國際上首次將海藻來源的糖類藥物應用於腫瘤的免疫治療，主要通過與免疫細胞表面糖受體結合，靶向激活機體先天免疫系統，進而發揮抗腫瘤作用。

可以想像，如果臨床試驗成功，未來黑色素瘤和結直腸癌的患者將少受痛苦，且有治癒的希望。

#### 「割臂親試」癒合效果

BG136 的成果可能只是海洋藥材寶庫的滄海一粟，目前各國研究人員從海洋生物中發現 4 萬多個化合物，約 70% 具備藥物研發潛力，其成藥性約是陸源生物的 6 倍。寬廣無垠的海洋不僅吸引象牙塔內的科研力量，甚至吸引山東高校的法學教授董書萍跨界投身海洋生物科技領域。

「味……」董書萍當着香港文匯報記者面在自己的胳膊上劃出兩道口子，然後分別塗抹上 PDRN(多聚脫氧核糖核苷酸，「三文魚針」的主要原料)和生理鹽水。塗抹了生理鹽水的傷口還在流血，塗抹了 PDRN 的傷口不僅止血效果顯著，而且三天後癒合良好。

董書萍坦言，這種「割臂親試」的做法，源於創業初期資金不足的無奈，科研人員「赤膊上陣」，就連她自己也記不清當初劃過多少道。團隊篩選了 60 多種海洋生物，最終鎖定三文魚邊角料作為提取源，並通過上萬次實驗攻克純度難題。2021 年寒冬，董書萍與團隊閉關實驗室兩個多月，吃住都在設備旁，只為優化一個關鍵參數。歷時三年，團隊最終解鎖多個 PDRN 基因片段。



●于廣利教授在實驗室指導研究生純化 BG136。

管華詩院士團隊研製的 PSS(藻酸雙酯鈉)成為中國第一個海洋創新藥物。



▲治療阿爾茲海默病的 GV-971(甘露特鈉膠囊)是中國第二個海洋創新藥物。

PDRN 在國際上是醫療美容產品三大主要原材料之一，是從三文魚生殖細胞中提取的特定規格的 DNA 片段。PDRN 的 DNA 與人體構成相似度達 98%，能促進細胞再生，廣泛應用於醫美、日化、醫療器械等領域。此前，該原料被法國壟斷 30 年，國內高端市場全部依賴進口。

#### 原料國產化 破國外壟斷

「中國人應該有能力實現 PDRN 原料國產化。」理想與市場的雙重驅動下，董書萍創辦的瑞吉明(山東)生物科技有限公司成立僅 5 年，已是內地目前唯一產業化生產醫藥級別 PDRN 原料的廠家。目前，公司國內外市場佔有率分別為 60% 和 10%，隨着煙台 1 萬平方米新廠明年投產，年產能將提升至 10 噸，國際市場份額有望達到 50%。

雖然現在還無法向海求得長生不老藥，但中國海洋生物醫藥的進步已然能救人生命。中國有着廣闊的海域面積及漫長的海岸線，無垠的海洋寶庫正等待我們持續地發掘。



●全球首個免疫抗腫瘤海洋糖類藥物 BG136 已開展 II 期臨床試驗。



●明月海藻酸鈉生產車間。

一噸海帶 8,000 元(人民幣，下同)，提取成海藻酸鈉為 1.6 萬元，再加工成海藻酸纖維價值 8 萬元，製成傷口敷料價值達 240 萬元，提純為超純海藻酸鈉後則飆升至 2 億元……在青島明月海藻集團有限公司產品陳列室，這一組數據令人印象深刻。明月海藻副總裁張德蒙告訴香港文匯報記者，從海藻中提取的天然高分子海藻酸鈉的克價遠超黃金，它是一種能治療腫瘤、糖尿病、心力衰竭的高端醫用材料。

毫無疑問，海藻酸鈉是一種優異的海洋生物材料，但由於產品中雜質種類多樣、溶液黏度過高，其超純製備規模化非常困難。張德蒙介紹說，超純海藻酸鈉的產業化主要挑戰在於工藝過程、設備配置、技術參數等產業化關鍵環節無可參考的方案與資料，技術團隊工程化經驗幾乎為零。其團隊 3 人，歷時近 1 月，手舀瓢端數萬升溶液，於 2019 年首次完成了實驗室公斤級超純海藻酸鈉的製備，為超純海藻酸鈉的國產化奠定了重要基礎。2020 年 10 月，團隊終於建成年產 200 公斤體內植入用超純海藻酸鈉生產線，實現了該材料的國產化。

#### 國產化替代 大幅降低醫療成本

2021 年 9 月份，張德蒙主導研究的項目產品——體內植入用超純度海藻酸鈉原料完成 CDE(國家藥品監督管理局藥品審評中心)登記備案，標誌着體內植入用超純海藻酸鈉正式開啟了國產化之路，正式打破美國技術壟斷。此前，美國產品出口中國的價格高達 878 美元/克，而明月海藻的產品定價僅為 300-500 元/克，大幅降低國內醫療成本。

據張德蒙介紹，明月海藻目前年產海藻酸鈉 1.6 萬噸，佔到全球市場的三分之一。明月海藻集團有限公司創建於 1968 年，從最初生產低級工業用海藻酸鈉，到產品從工業級升級至食品級、醫藥級，再到如今的超純級，公司也從一家瀕臨破產的國營老廠成為全球規模最大的海藻酸鈉生產企業。

## 中國「藍色藥庫」提速 海洋新藥進「快車道」

「高校進行基礎研究，海藥院做成果的孵化轉化，藥企進行產業化生產，再到臨床進行應用。」于廣利告訴香港文匯報記者，在管華詩院士的指導下，團隊探索建立了「聚集開發、梯次產出」的海洋藥物成果轉化的新範式，BG136 是「藍色藥庫」眾多項目中的一個，目前有多個新藥陸續申報臨床研究，BG136 的開發不僅積累了原料藥生產、製劑製備等核心技術，還推動了海洋生物醫藥技術體系的標準化。

隨着人工智能與超算技術的應用，「藍色藥庫」研發效率大幅提升。管華詩院士團隊利用超算技術

解決了海洋新藥篩選難度大的「卡脖子」問題，建立了包含約 3 萬個海洋天然產物的三維結構數據庫，新藥發現周期大大壓縮。

#### 聚集開發 梯次產出

在上述大背景下，抗乙型肝炎病毒藥物 LY102 僅用 8 個月完成系統臨床前研究並獲批臨床，成為「藍色藥庫」開發項目的又一突破。抗 HPV 婦科凝膠產品生產上市，是山東省首個經臨床驗證的抗 HPV 二類醫療器械。3 個海洋新藥項目力爭在今年完成

臨床前研究並提交臨床試驗申請，另有一批海洋藥物和高端醫療器械項目正有序推進……于廣利指出，青島海藥院構建了一個項目池，根據項目成熟度不同，作了合理布局，新藥產品已梯次產出。

據了解，山東聚集了 80% 以上的海洋藥物研究資源和力量，海洋生物醫藥研發能力位居全國前列。目前，青島、煙台、威海和日照等城市已形成多個海洋生物醫藥產業集群，初步構建起包括海洋創新藥物、海洋生物醫用材料、海洋功能食品、海洋生物酶製劑、海洋化妝品等在內的產業體系。

## 「原料只有應用到產品裏才會產生價值」

特稿

在于廣利看來，開發「藍色藥庫」是一項複雜漫長的系統工程，具有高技術、高投入、高風險的特點，而目前大部分還是由高校和科研院所完成。「產學研合作是必由之路，需要高校、科研院所和企業緊密的合作，尤其是資金的持續支持。」于廣利說。

也得益於青島區市科技計劃 3,000 萬元人民幣的財政經費支持，張德蒙的超純海藻酸鈉才加快完成了產業化進程。目前，全國已有多家醫藥製劑企業開發的腫瘤栓塞、生物人工肝、醫美填充等水凝膠類醫藥製劑，都應用了明月海藻公司的超純海藻酸鈉。

「僅有原料還不夠，必須提供應用方案，打通產業化『最後一公里』。」張德蒙深知，海藻酸鈉原料只有應用到產品裏才會產生價值。

「現在客戶只需提出對海藻酸鈉的需求，我們就能提供定制化解決方案。」張德蒙說，在「技術+市場」的雙輪驅動模式下，明月海藻公司逐步拓展至食品、化妝品、醫用敷料等領域，海藻纖維敷料遠銷海外，嬰幼兒尿布佔內地代工市場的 80%。

#### 籲政府助力 搭建產業鏈

「海洋生物醫藥的供應鏈太碎片化了。」採訪中，董書萍這句感慨令香港文匯報記者印象深刻。為確保三文魚原料的穩定供應以及溯源，董書萍曾一年時間跑遍全國的三文魚養殖漁場，甚至通過股權投資綁定生產基地。作為一家民營科技企業，

公司成立之初就一直探索供應鏈的搭建，既費時又費力。董書萍亦呼籲政府完善海洋生物醫藥的產業鏈，搭建產業平台，助力企業發展。

2016 年，已經 77 歲的管華詩院士倡導發起中國「藍色藥庫」開發計劃，針對嚴重危害人類健康的重大疾病，創新研製一批海洋藥物。目前，全國範圍內已經形成了開發「藍色藥庫」的共識，初步形成了山東、廣東、浙江、福建、廣西海洋生物醫藥產業集聚區。香港文匯報記者了解到，加強國家層面的頂層設計、建設國家級海洋生物醫藥綜合研創平台也一直是內地業界知名專家學者共同探討和推動的重要議題。