

前沿周刊 / 科技

海洋药物从技术突围到产业领跑

浙江“蓝色药库”频频上新

■ 本报记者 肖淙文 杨群
王艳琼 黄宁璐

约占地球总面积71%的海洋,蕴含着丰富多样的生物资源,被誉为“21世纪人类药物开发的新宝库”。今年7月召开的中央财经委员会第六次会议提出,要做强做优做大海洋产业,发展海洋生物医药、生物制品。

浙江海域广阔,依托丰富的海洋生物资源和科技力量,2024年,浙江海洋药物和生物制品业增加值340亿元,位居全国首位。海洋生物医药已成为浙江特色海洋产业一个新增长极。

今年,浙江“蓝色药库”的新产品、新技术频繁亮相:浙江博锐生物制药有限公司(以下简称博锐生物)研发的靶向抗肿瘤药物进入临床Ⅱ期;浙江工业大学搭建的全球首款海洋微生物次级代谢潜力预测平台,正式对外开放……

从概念走向量产,从传统产品到创新药“金字塔尖”,浙江如何向海问药?

攀创新药塔尖,精准打击癌细胞

海洋生物量约占地球生物总量的87%,低温、高压、黑暗的环境造就了其独特的结构与活性,开发潜力巨大。来源多样、结构新颖的海洋生物资源,为疾病治疗提供了新思路。

浙江大学海洋学院教授马忠俊向记者展示了一组数据:目前,全球已发现4万种海洋天然产物,其开发成创新海洋药物的成药比例约为2000:1,而其他来源的小分子化合物成药比例仅为10000:1。

研发治疗恶性肿瘤等重大疾病的创新药物,便是向海洋创新药的“金字塔尖”进发。

今年6月,台州首家省级“独角兽”企业——博锐生物自主研发的1类创新型治疗用生物制品——注射用BR111完成I期临床试验首例受试者给药。这是一款靶向ROR1双表位的抗体偶联药物(Antibody-Drug Conjugates,以下简称ADC),适用于ROR1阳性血液瘤和实体瘤的治疗。

ADC药物是一种用于治疗恶性重大疾病的新兴靶向药。“传统的小分子毒



诚意药业鱼油软胶囊车间。

素药物半衰期短,且因毒性强,在用药时要着重考量药效与安全的平衡。”博锐生物研究院院长聂磊博士解释,ADC药物将靶向抗体与小分子毒素偶联,宛如为药物装上了“制导系统”,让毒素药物从“地毯式轰炸”升级为“精准打击”。

ADC药物选用的有效载荷有的来源于植物,博锐生物研发的两款ADC药物的有效载荷均来源于海洋生物:BR111采用的有效载荷是一种海绵毒素衍生物艾日布林(Eribulin),另一款BRY812用的是海兔毒素10(Dolastatin 10)的类似物——单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

海兔是一种头上有两对触角的海洋生物,长相可爱,其分泌的挥发性神经毒素,具有极强的抗癌活性,尤其对乳腺癌以及卵巢癌、前列腺癌等生殖类疾病有良好的抑制效果。目前,BRY812已进入临床Ib/II期试验阶段,有望为患者带来新的治疗希望。

业界经常用“三个10”形容创新药物研发的难度——10个亿资金投入、10年时间、不到10%的成功率。

目前,包括博锐生物在内的多家药企,都在布局以小分子药物艾日布林或其衍生物为载药的ADC药物。艾日布林的诞生可以追溯到1986年,科学家从海绵中分离出软海绵素B(Haliclon-drin B)。该化合物展现出极强的体外抗

肿瘤活性。但是每吨海绵仅能提取约400毫克化合物,而临床研究需要10克以上。为破解天然提取的供给瓶颈,科学家经过数十年努力,不断改进软海绵素B的结构,终于合成出被称作“化药成界珠穆朗玛峰”的艾日布林。

“海洋药物研发的风险和难度比其他药物更大,周期更长,成本更高。”聂磊说,目前全球已获批的ADC药物也仅约20款。博锐生物聚焦自身免疫、肿瘤免疫等重大疾病领域开发海洋创新药,注定是一条“艰难而漫长的路”。

勇闯三道关,在大海捞针

我国在海洋天然产物发现领域具有优势,但创新海洋药物的成药比例偏低,在应用上的潜力仍待发掘。

以抗肿瘤药物为例,2021年至2024年间全球面世21种抗肿瘤首创新药,中国只占据3席,且在已进入研发临床阶段的首创新药中,针对我国高发肿瘤的新靶点较少,急需新的抗肿瘤新药。

“从大海中筛选出海洋天然产物,发掘靶向作用药源分子,再开发成治疗重大疾病的创新药物。在真正走向产业化之前,这条道路需要突破重重关卡。”马忠俊说。

首先是采样关。

获取结构新颖、活性良好的深海抗肿瘤药源分子,需要科考船和先进深海装备的支撑。2018年起,浙江大学海洋学院教授陈家旺团队开始从事“建设深渊生物资源勘探、获取、培养及保藏技术体系”相关设备的研发工作。历经4年,他的团队成功研制了深渊沉积物取样装置等装备,填补了国际上全海深耐压取样设备的技术空白。

在先进设备助力下,科考团队的脚步遍及四大洋和南极、北极,并首次挺进万米深渊马里亚纳海沟。这些广泛而深入的采样工作,已经形成一个多达3万余株深海微生物菌种的菌种库,助力相关团队寻找到200余个具有自主知识产权的药源分子。

第二是筛选关。在海量化合物中筛选并发现新药物,难度堪比大海捞针。破局点,在于平台建设。

“我们需要建立自己的数据库,打通海洋创新药物先导物高效发现的‘卡脖子’技术。”浙江工业大学药学院教授,中国药学会海洋药物专委会副主任委员王鸿说。

今年,王鸿团队基于人工智能技术构建的两大数据平台,正式对外开放。

其一,是国产高度自定义化分子网络分析与注释平台,涵盖全球54万天然产物(含海洋生物来源)的200多万一级质谱数据库和47万天然产物的147万二级虚拟质谱数据库。

其二,是全球首款海洋微生物次级

代谢潜力预测平台,目前已完成全球21万细菌(含4万余海洋细菌)编码的130余万基因簇地图绘制。

从获取海洋天然产物,到了解药源作用机制,最终能制作成药还要通过优化关。

“我们利用人工智能辅助药物设计,挖掘与重大疾病有关的新靶标、新作用机制。”马忠俊介绍,团队搭建了基于深度学习的药源分子结构优化平台,通过海量数据训练,可对海洋天然产物进行结构改造,核心优势是提升化合物活性与成药性。

以银屑病治疗为例,马忠俊团队针对ROCK2靶点,从深海的放线菌中提取出化合物,经A1优化后,活性提高100倍以上。实验显示,这种名为A31的抑制剂20毫克/千克给药剂量的疗效,已优于一线药物阿普斯特40毫克/千克剂量的药效。

“我国的银屑病患者超600万人,用药需求很大。”马忠俊说,2012年至今,其团队联合浙江中医药大学陈喆研究员团队,已完成8种小分子的临床前成药性评价。

虾兵蟹将新作为,掘金海洋“一糖一油”

海洋生物医药不只有“高精尖”,还在“接地气”上持续发力。

氨糖、鱼油等起步较早的传统优势品类,便是浙江海洋生物医药扎根大众健康、筑牢产业根基的重要载体。近年来,这些走进日常的“海洋馈赠”,在原料提取、功效升级、应用场景拓展等方面屡获新进展、新突破。

最近,浙江首家海洋生物医药上市企业——浙江诚意药业迎来两件喜事:

位于温州洞头的生产车间里,含量98%的超高纯度EPA鱼油软胶囊正加紧生产,预计于近期上市,将成为国内外已上市鱼油保健品中EPA含量最高的新品。

约500公里外,诚意药业的子公司——福建华康药业有限公司的2000吨医药级氨基葡萄糖(即氨糖)原料药项目主辅车间顺利结顶。投产后,将作为全球产量最大的标准化氨糖智能生产车间,满足国内外对医药级氨糖原料的庞大需求。

—“糖”—“油”,原料正是人们熟悉的海鲜——鱼、虾、蟹。“虾兵蟹将”是如何一步步变为海洋生物医药的?

“节肢动物虾、蟹、昆虫的外壳中存

在一种叫甲壳素的多糖类生物分子,被誉为糖类、蛋白质、脂肪等之外的‘人体第六生命要素’。”诚意药业党委书记、总经理赵春建解释,废弃的虾蟹壳曾是沿海环境污染的来源之一。人们最初将其粗加工后,用做饲料、饵料。随着技术提升,从中提取附加值更高的甲壳素,成为医药企业研发的焦点。

走进诚意药业,展架上摆放的10多罐世界各地不同种类的虾蟹壳,诉说着药品转化的“前世今生”。

虾蟹壳经脱钙、脱脂、去蛋白后,即可提取出甲壳素,再进一步经过水解、精制等流程,转化为水溶性更好、人体更易吸收的氨糖。无添加、无辅料、纯天然的氨糖原料药,被行业内认定为氨糖制剂产品唯一合法原料药来源,由此也被称为“绿色氨糖”。

目前,诚意药业生产的氨糖原料药及胶囊为国内同类产品中销量最大,在全国医院中占有41%以上的市场份额,单品年销售额超5亿元。

位于舟山的浙江仁源海力生制药有限公司,则将两种已知药物进行复方再造,成功研发出由氨糖与吗啡美辛组成的复方制剂——海洋药物新剂型“氨糖美辛缓释胶囊”,有效解决了传统镇痛药副作用强的问题。

不止氨糖,通过构建海洋来源的甲壳类多糖、寡糖及其衍生物的化学结构信息,浙江多家海洋生物医药企业已打造出一座海洋“糖库”。

“我们生产的壳聚糖系列产品,是天然多糖中唯一的碱性多糖,具有良好的生物相容性。”台州玉环的金壳药业负责人林荣业,向记者展示企业新推出的医用敷料和康复凝胶产品,利用壳聚糖天然修复、保湿和抑菌特性,能高效修复受损肌肤,广泛用于医美领域。

作为国内首家取得壳聚糖药用辅料药品生产许可证的企业,金壳药业的雄心不止于此。“我们正在开发高端壳聚糖药用辅料与医用材料,推进壳聚糖医用材料在创伤急救、术后护理、眼科治疗等场景的国产化替代,让壳聚糖不再论吨计,而是以克卖。”林荣业说。

再来看看海洋“油库”。

天然鱼油中的EPA被誉为“血管清道夫”,近两年,诚意药业利用自主研发的工业制备柱超级色谱分离技术,将EPA含量由70%左右提纯至98%以上。今年9月,该企业研发的EPA软胶囊药品,以化药4类通过国家仿制药质量与疗效一致性评价,产品质量和疗效均与国外原研药一致。

面对这片无尽的蔚蓝,海洋生物医药的“宝库”才刚刚开启。

高温烧杀效率提升四成,同步激活自我防护机能

小小3D打印套环解锁肺癌治疗新路径

■ 本报记者 钱关键

肺癌是全球发病率与死亡率双高的癌症。射频消融术作为一种微创治疗手段,凭借创面小、恢复快等优势,已成为肺癌常用的治疗手段。

该技术通过CT引导,将一根缝衣针粗细的钢针刺到肿瘤部位,利用高频电流产生高温杀灭癌细胞。然而,这种疗法存在两大局限:一是面对形态不规则的肿瘤时,热量分布不均,导致疗效“大打折扣”;二是只能清除局部可见肿瘤,难以激活免疫系统对抗转移灶。这一直是令临床医生棘手的难题。

近日,以浙江大学医学院附属第四医院、浙江省肺癌精准诊疗重点实验室研究人员为主的科研团队,在国际材料学领域顶刊之一《Advanced Materials》(《先进材料》),发表一项新研究成果——《一种协同作用的3D打印套环,将射频消融转化为有效的肺癌热免疫疗法》。动物实验显示,这个形似“微型戒指”的装置可精准套在消融针上,通过“热疗增效+免疫激活”双重机制,为肺癌尤其是早期肺肿瘤治疗开辟了新思路。

小小套环藏玄机

射频消融术起源于20世纪90年代,由介入放射学技术发展而来,最初用于治疗肝肿瘤,后逐步发展到肺癌、乳腺癌等治疗。

记者在浙江大学医学院附属第四医院呼吸与危重症医学科,目睹了一场早期肺癌射频消融手术:钢针刺入患者肺部,直径两三厘米的小肿瘤在半小时明显缩小。

“射频消融虽能快速‘烧死’癌细胞,

但常有癌细胞漏网导致复发。”手术结束后,主治医生透露。欧洲医学界一项研究也证实,超四分之一患者,在首次射频消融手术后,出现了局部复发。

三年前,浙江大学医学院附属第四医院党委书记、浙江省肺癌精准诊疗重点实验室主任王凯便开始思考:“能否参照疫苗佐剂原理,在射频消融后给患者注射免疫佐剂,让免疫细胞更好地识别肿瘤抗原(能诱发身体免疫反应的肿瘤标记物),继而吸引免疫系统杀死癌细胞,减少复发率。”带着这个问题,他带领团队投身实验室攻关。

如今研究成果正式揭晓:团队研发的“小套环”是一个“免疫药物配送箱+辅助加热”的“二合一”治疗平台,既能增强治疗效果,又能唤醒机体免疫反应。

这个小小套环的疗效已被实验证据证明:小鼠实验时,消融针“戴”上这个套环后,肺部肿瘤被“烧”掉的面积比传统疗法大40%,肿瘤生长速度放缓,小鼠存活时间明显延长。更关键的是,它还抑制“远处”未被消融处理的肿瘤生长速度。“这说明新疗法激活了小鼠的免疫系统,让身体形成了长期自我防护。”王凯解释道。

功效的奥秘藏在套环的结构设计里。科研团队成员、医院科研部副主任陈炜钰介绍,套环的“包衣”是镁铝层状双氢氧化物构成的免疫佐剂材料。揭开“包衣”,里边呈一个个微孔状小房间,房



科研团队两位成员在实验中。

间里“住着”的是“寡核苷酸”等免疫刺激剂。

论文中提到,镁铝层状双氢氧化物能帮免疫“侦察兵”精准识别肿瘤抗原,“寡核苷酸”则能刺激免疫系统活力,进而杀死癌细胞。

“这个设计充满奇思妙想。3D打印套环既是药物的‘递送车’,也是药物本身。它能随着射频消融针直达病灶,最终达成‘热疗增效+免疫激活’的多重疗效。”恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室副主任周民说,以现有的3D纳米打印技术制作载药套环并不难,难点在于找到一种既能打印成型,又能牢牢贴合在射频消融针头上的生物材料。

三年攻坚破难关

技术创新的思路虽简洁清晰,但要真正实现却难度极高。

王凯坦言,在射频消融时,以套环实

现免疫药物的“同步直达”、一步到位的效果,其实是整个科研实验的最后一环。在此之前,团队在体外细胞和小鼠实验中,进行了大量的“二段式”实验。

所谓“二段式”实验,是指先做射频消融,再注射免疫佐剂。王凯解释,每位患者的癌细胞“基因突变”位点往往不同。这个“突变”可能是独特蛋白分子,也可能是细胞表面的异常糖链结构,它们是抗癌治疗的核心“靶点”,也是难点所在。但癌细胞天生是狡猾分子,不仅隐蔽性强,有的还能释放免疫抑制因子,削弱免疫细胞的攻击能力。团队课题的理论基础,就是沿着“先找到一种针对性药物,在消融后帮助身体提升识别和清除癌细胞的能力”这一方向努力。

历时一年多反复实验,团队终于取得关键突破。他们发现,镁铝层状双氢氧化物等免疫佐剂能像“海绵”一样牢牢吸附肿瘤抗原,在体内形成稳定的“抗原库”,促使免疫细胞更高效地“甄别”并杀伤癌细胞。这让团队看到了希望。

但体外细胞实验的成功,只是万里长征的第一步。“要在动物身上复现这一成果,必须经过生物相容性、肿瘤微环境适配性、器械安全性与机体耐受性三重考验。”陈炜钰说,团队随即马不停蹄投入动物实验。为减少“先消融再注射”的“二段式”治疗方式对实验对象造成的二次创伤,也为避免药物在注射过程中流失,他们又萌生探索“一段式”治疗的想法——让射频消融与免疫佐剂“同步直达”病灶。起初,科研团队尝试将免疫佐剂涂在消融针上,通过冻干或晒干的方式实现药物递送,但由于针头载药量太低,且药物易脱落,多次实验均告失败。就在大家一筹莫展时,团队意外发现,作为免疫佐剂的镁铝层状双氢氧化物,本身就可当作3D打印的基底材料。

“经过反复测试,我们发现用镁铝层状双氢氧化物制成的套环,柔韧性和硬度都能适配消融针,还能在射频高温下逐步溶解释药,一举两得。”陈炜钰说,之后团队进一步优化套环的孔径、形状和药物负载量,并将免疫刺激剂药物直接“打印”进套环,让它具备了“载药递送”和“免疫激活”等多种功能。后续一年多时间里,科研团队反复实验,并在猪肺肿瘤模型中验证了同样的疗效。更令人惊喜的是,实验中,团队发现镁铝层状双氢氧化物还能响应射频电场,提升局部热传导效率、扩大消融面积,实现“热疗增效”。

打开肺癌治疗新思路

回顾实验成果实现和论文发表过程,王凯说,他们实现了多项突破:首次将临床常用的口服药原料镁铝层状双氢氧化物,转化为置入式免疫佐剂使用;首次在肺肿瘤研究中,实现热疗增效、免疫激活与

3D打印精准递送技术“三位一体”整合等。

这些成果的诞生,更是跨界协同的典范。翻阅论文作者可见,科研团队成员涵盖了浙江、上海等多个省市的“产学研”多方力量。值得一提的是,为这项研究提供共聚焦显微镜荧光观察技术支持,助力完成3D打印套环对肿瘤抗原捕捉效验证的美国威斯康星大学麦迪逊分校分子影像学专家、华裔教授蔡伟波,还是陈炜钰在美国攻读博士学位时的导师。此次师徒跨国携手,成了业界一段佳话。

论文发表前一年,浙江省肺癌精准诊疗重点实验室正式通过省级认定。这一平台的落地进一步加速了研究进程。“目前,这项研究已获得国家相关科学基金资助,引起业界广泛关注。”陈炜钰透露,前段时间,上海一家专注于介入消融器械研发的企业还主动上门寻求合作,推动技术成果转化。

“3D打印的优势在于可实现‘量体裁药’,为每位患者定制专属配方。”周民说,若能通过打印材料作为新型置入式免疫佐剂的安全性验证,最有望在三至五年内推进临床试验。

不过,新型医用材料从实验室走向临床,需完成器械毒理实验、生物相容性评估、长期植入安全性观察等一系列复杂流程,这是循序渐进、无法一蹴而就的过程。王凯对此充满信心:“目前我们研究的脚步并未停下,正持续优化3D打印套环辅助治疗方案,积累更多实验数据。”“这项技术一旦通过临床试验验证,应用场景将十分广阔。”从事生物材料研究多年的四川大学生物医学工程学院特聘研究员王书崎表示,其不仅可用于肺癌治疗,未来还有望推广至肝癌、脑瘤等其他实体瘤的治疗。他期待这项科研成果早日走出实验室,为癌症治疗带来新变革,惠及更多患者。