

向海寻药二十六载 海藻里“生”出抗癌药

人民日报记者 李蕊 本报记者 谭琪欣

阅读提要

科学家为何“向海问药”？在中国海洋大学教授、青岛海洋生物医药研究院首席科学家于广利看来，海洋生物在高压、高盐、低温的环境中演化出了陆地生物所没有的化学结构，往往能作用于全新靶点，为难治之症开辟新路径。

你能想象吗？智利渔民餐桌上的海茸，漂洋过海来到中国，摇身一变，成了一针抗癌药。

这款名为BG136的药，是国际上首个进入临床阶段的免疫抗肿瘤海洋新药。从中国海洋大学教授、青岛海洋生物医药研究院首席科学家于广利2000年立项算起，它已历经二十六年。

科学家为何“向海问药”？在于广利看来，海洋生物在高压、高盐、低温的环境中演化出了陆地生物所没有的化学结构，往往能作用于全新靶点，为难治之症开辟新路径。海洋药物研发既是挑战更是中国生物医药实现原创突破的绝佳赛道。

今年5月，自然资源部等八部门发布《关于加快海洋药物和功能制品高质量发展的指导意见》，提出到2030年实现多项海洋创新药上市，产业增加值突破1300亿元。

全球采购，寻一株能抗癌的海藻

中国海洋药物的起步，要从山东青岛的一间实验室说起。

1985年，中国工程院院士、中国海洋大学教授管华诗团队以海带中的褐藻胶（褐藻多糖的一种）为原料，通过分子结构改造，研制出我国首个现代海洋原创药物——藻酸双酯钠（PSS），该药物可抗凝血、抗血栓、改善血液循环，主要用于缺血性心脑血管疾病的辅助治疗。

藻酸双酯钠不仅填补了国内海洋药物的空白，更证明了海藻多糖的药用价值，为后续研究指引了方向。

2000年，国际学界揭开了β-葡聚糖通过特异性受体激活先天免疫的“面纱”，但这层“面纱”背后藏着巨大的未知，于广利团队试图解析其中免疫激活的关键。

最初的探索从陆生真菌入手，然而这条路因菌种和原料不足被迫中断。于是，他们将目光从陆地转向了海洋。

2004年，于广利带领团队像建立“海藻图书馆”一样，从全球各地采购了百余种藻类样本。依托中国海洋大学早期积累的“海洋糖库（糖类化合物资源库）”，他们确定了研究目标：褐藻，因为只有褐藻中的β-葡聚糖才具备激活免疫的潜力。

采购回来的褐藻样本五花八门，有的来自日本海域，有的来自北大西洋，团队最终锁定了智利的“南极海茸”。

于广利介绍，“这种褐藻生长在南极圈附近的深海礁石上，它不像普通海带那样扁平飘逸，而是圆柱形，像一根柔软的管子，表皮坚韧，内部呈中空网状结构，类似鹿茸。它能长到十几米长，在当地巨大的风浪中，能死死固定在岩石上，生命力极强。”

在实验室的分析中，它的β-葡聚糖含量远超其他藻类，结构特殊、水溶性好且满足激活免疫受体的要求。对标已知的免疫活性逻辑，于广利心中有了答案：如果这个海藻来源多糖结构合适，就能做成免疫抗肿瘤药，这便是后来的BG136。

BG136的特别之处，在于它走了一条不同的路。于广利介绍，当下主流的肿瘤免疫治疗（如PD-1抑制剂）相当于“松开刹车”，解除肿瘤对免疫细胞的抑制，但前提是患者实体瘤内需要有能识别肿瘤的免疫细胞。而BG136能增加免疫细胞浸润到肿瘤里，相当于直接“踩下油门”，唤醒先天免疫细胞去攻击肿瘤。

2018年，BG136以5.35亿元的转让额，从中国海洋大学青岛海洋生物医药研究院转入青岛国信制药。

对于广利而言，这笔交易有着更重的分量：“如果不转化，这个化合物只是实验室里的一堆废纸，无法发挥实际效用。”

一款源自深海的新药，自此开始产业化之路。

从实验室到工厂，26批试产解决转化难题

公里海岸线，既是资源的馈赠，也是标准化的噩梦。不同海域的水温、光照、盐度千差万别，加上采收季节和生长年限的影响，不同批次的海藻，活性多糖含量波动幅度高达80%。有的批次几乎提不出有效成分，有的则含量高得惊人。杜昌余形容，当时的状态就像“开盲盒”，根本没法保证临床样品的稳定供应。

作为国际首个进入临床阶段的免疫抗肿瘤海洋多糖1类新药，BG136的转化之路没有经验可供参考。杜昌余决定带领团队去智利，到原产地找答案。

“我们与采收方一同下海、晾晒、分拣，实地摸排。经过三四年的持续研究和积累，引入基因检测和糖谱分析等二十几种检测方法，终于建立了一套严格的三维质量模型。”如此一来，团队就可以不再凭经验看外观，而是能用数据锁定特定海域、特定季节、特定生长年限的“最佳海藻”，质量的稳定性从源头上有了保障。

原料稳了，中试放大（在实验室小试成功后，模拟工厂生产条件进行的大规模验证过程）是下一道坎。“实验室里可以精细操作，但放大后，原

本成熟的小试工艺完全失效了。”杜昌余回忆道，最直接的后果是成本的失控。初期的工艺原料与料液配比高达1:100，物料浓度小、有效成分产率低、物料综合利用率不足，生产成本高到难以承受。

为了跨过这道生死坎，研发团队开启了长达数月的“车间攻坚战”。那段日子，他们吃住都在车间，通过对26批次试产的反复摸索，团队终于摸清了浸提温度、酸碱度等关键参数对多糖分子量的影响规律，并引入低温冷冻干燥工艺替代高温，最大程度锁住了药物的天然活性。

这是一场考验耐心的拉锯战。杜昌余已经记不清“好消息”是在多少次工艺迭代后到来的——核心原料配比从1:100优化至1:10，效率提升了整整十倍。随着合格的原料药晶体稳定流出，工业化生产的全链路终于被彻底打通。

“要成为中国的一类创新药，甚至是全球范围内的原创新药，必须经得起检验。”为此，研发团队做了上百组试验，建立起一套过硬的质量控制体系，将总杂质控制在2%以下，主成分纯度提升至98%以上，硬生生将原本成分复杂的海洋提取物，提纯到了注射级化药的最高标准。

蓝色药库“多点开花” 产业突围进行时

2022年12月，BG136顺利拿到国内1类新药临床批件。目前，该药处于Ⅱ期临床试验阶段，而更大规模的Ⅲ期临床试验，可能还需要5~8年。

杜昌余表示，如果BG136最终上市，将为对现有免疫疗法不响应的患者提供新选择，同时能有效减轻患者的经济负担。

BG136的征程仍在继续，我国海洋生物医药产业也在稳步发展。据自然资源部消息，2025年产业增加值已达996亿元，“十四五”以来增长近四成。其中，壳聚糖、海藻酸钠等原料级产品产量占全球份额超80%，自主研发海洋药物品类约占全球上市总品类28%。目前，全球公认的海洋原创新药有16个，其中两个来自中国，且都诞生于青岛。

《指导意见》提出，支持山东以青岛为核心打造国际知名的“蓝色药库”，创新研发和蓝色健康产业发展聚集区。

当前，青岛蓝色药库已呈现“多点开花”的态势：2024年抗乙肝病毒的LY102获得2类新药临床批件，2025年抗慢阻肺1类新药LY104获临床批件，2026年抗脓毒症血栓症的LY103获批1类新药临床批件。目前，LY102、LY103、LY104即将进入Ⅰ期临床，另有海洋多糖血管栓塞微球LY201等40多个海洋药物和高端生物制品在研。

我国海洋药物研发已实现多元突破，但海洋医药产业的发展瓶颈同样不容忽视。

杜昌余表示，“目前，我国药品注册分为中药、化学药和生物制品三类，没有“海洋药物”这一独立分类。像BG136这样的海洋多糖创新药，只能按化学药或中药申报，而它的分子特性又不同于这两类，导致审评无先例可循。”

中国海洋大学校长张峻峰表示，我国海洋生物医药产业虽增速较快，但仍存在整体规模偏小、对海洋经济贡献度偏低的问题，亟须强化国家顶层设计，将战略性新兴产业的创新优势转化为产业发展优势。

于广利则强调，海洋原创药物是“从0到1”的颠覆性突破，研发周期长、壁垒高，需要持续稳定的资金、人力与平台支撑。

让“深蓝宝藏”加速从大海到实验室，再从实验室走向病床边，是于广利研发海洋药物的初心。回望向海问药二十余载，于广利直言：“我们所做的一切，归根结底都是为了人民健康和高质量生活。”

智利海藻。受访者供图

▲中国工程院院士管华诗（右）和青岛海洋生物医药研究院首席科学家于广利（左）在实验室交流。

受访者供图

海洋药物转化难，主要在于其活性分子结构独特且来源生物量有限。一款陆地来源的小分子化药从筛选到临床试验平均需要5~7年，而海洋多糖药物仅稳定原料就耗去了3年。

“从实验室克级到工厂公斤级，面对几十倍的工艺放大，原料的质量像过山车一样失控。”青岛国信制药研发总监杜昌余这才发现，智利绵延四千

