

我国生化药物的发展概况

总后卫生部药品仪器检验所 刘志邦

一、生化药物的定义与范围

生化药物是指从动物、植物或微生物等生物体中提取分离而得到的用于防治疾病的一类具有生理活性的天然物质，也包括用化学法、微生物发酵法或酶法制备或改造的更为理想的药物。因此生化药物种类甚多，依其药理作用、结构及化学性质，可分为七大类，即激素类、维生素类、蛋白质及氨基酸类、核酸及其衍生物类、酶及辅酶类、醣及多糖类、脂类。我国目前供临床使用的生化药物以从动物的脏器提取分离为主，故又称为脏器生化药物。脏器生化药物的来源及其主要品名如表1。

表1 脏器生化药物的来源及其主要品名⁽¹⁾

来 源	品 名
组 织 和 器 官	1. 大 脑 2. 丘 脑 3. 心脏和动脉管 4. 肝 脏 5. 肺 脏 9. 脾 脏 7. 胃 8. 肠 9. 眼 10. 骨 11. 皮 胆固醇、脑磷脂、卵磷脂、脑啡肽等 生长激素释放因子、生长激素抑制因子 细胞色素C、辅酶A、辅酶Q ₁₀ 等 肝注射液、核糖核酸、辅酶A等 抑肽酶等 脾注射液、脾转移因子、脱氧核武酸钠注射液 胃膜素、胃蛋白酶等 肝素、冠心舒、类肝素等 眼生素、眼宁等 硫酸软骨素、骨宁注射液、蛋白胨等。 明胶、阿胶等。
腺 体	1. 脑垂体 2. 胰 腺 3. 唾液腺 4. 颌下腺 5. 腮 腺 6. 甲状腺 7. 胸 腺 8. 肾上腺 9. 甲状旁腺 10. 卵 巢 11. 辜 丸 12. 松果体 促皮质素、促卵泡激素、生长激素、催产素、加压素等 胰岛素、胰高血糖素、血管舒缓素、胰酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶、胶原酶等。 唾液腺素等 激肽释放酶等 腮腺素等 降钙素、甲状腺素片等 胸腺素等 肾上腺皮质激素等 甲状旁腺素等 松弛肽、子宫松弛因子等 透明质酸酶等 松果体激素等
体 分 液 泌 和 物	1. 血 液 2. 胆 汁 3. 尿 水解蛋白、白蛋白、球蛋白、组氨酸、赖氨酸、精氨酸等 人工牛黄、去氧胆酸、鹅去氧胆酸、胆酸钠等 尿激酶、绒毛膜激素等

其它	1. 胎 盘	胎盘组织液(浆)、胎盘球蛋白和白蛋白等
	2. 毛	胱氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、精氨酸等
	3. 角和蹄角	羚羊角、妇乐宁等
	4. 蛋	溶菌酶等

二、生化药物发展的历史

我国生化药物在解放前是空白，除了生产肝注射液、口服水解蛋白、维他赐保命外，就只有供调味用的谷氨酸。解放后生化药物取得了很大的发展，大致可以分为四个时期：

1. 1949~1955年：这个时期的生化药物几乎都是由私营厂生产的，比较重要的品种有胰岛素、胃蛋白酶、胰酶、人造牛黄、凝血质、维生素A、D、胆固醇、蛋白胨等。

2. 1956~1965年：这是我国生化药物大发展的十年，脏器生化药物的主要品种基本上接近国际水平，激素方面有：结晶胰岛素、促皮质素、催产素、鞣酸加压素、绒毛膜促性腺激素、血管舒缓素等；酶制剂方面有：淀粉酶、胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶、透明质酸酶；多糖方面有：肝素、硫酸软骨素、右旋糖酐；蛋白及氨基酸方面有：硫酸鱼精蛋白注射液、水解蛋白注射液、谷胱甘肽、精氨酸、组氨酸、半胱氨酸等；核酸衍生物方面有：三磷酸腺苷；维生素方面有核黄素、抗坏血酸、维生素B₁₂等。特别突出的成绩是1965年人工合成了结晶牛胰岛素，这是世界公认的第一个具有全部生物活性的人工合成蛋白质，是一项划时代的贡献，为以后人工合成蛋白质开辟了道路。

3. 1966~1976年：在前十年大发展的基础上，1966年以后生化药物本应有较大的发展，但由于“十年动乱”，生化药物的研究和生产处于停滞状态。而这十年正是国际上生化药物发展较快的时期，这就使得我国生化药物研究和生产在接近国际水平方面差距增大了。

4. 1976年以后：粉碎了“四人帮”，

党中央给科学带来了春天，生化药物的研究和生产才又兴旺发展起来。如氨基酸输液的生产配套、甾体激素的微生物转化、二磷酸核苷、环磷酸腺苷、链激酶、天门冬酰胺酶、尿激酶、细胞色素C、溶菌酶、前列腺素E₂、辅酶I、辅酶A、辅酶Q₁₀等都是陆续研究成功并投入生产。

三、生化药物的现状

(一) 我国的现有水平

据《中国药典》(77年)二部和《上海市药品标准》(80年)不完全统计，共收载生化药物(原料)134种，各种制剂162种，共计296种。国外七十年代上市的生化药物总数为140种(载入药典的74种，非药典的66种)，正在研究的生化药物约有180种⁽²⁾。国外生产的主要脏器生化药物，我国多数已有产品或正在研制。从已载入药典的生化药物的品种而言，我国与国外相比基本接近，如表2。从具体内容看，美、英、日三国药典中多几种胰岛素制剂，我国药典中多几种酶制剂。

生化药物工作者结合我国的具体情况，特别是中医中药宝库，还搞了一些具有我国特色的生化药物，如对各种神经痛、风湿性关节炎有效的安络痛；抗恶性肿瘤及治疗消化道溃疡病有效的猴菇菌；对眩晕、神经衰弱、失眠、耳鸣等有效的密环菌粉^(4,5)。我国独创的脏器生化药物有人工牛黄、结晶糜蛋白酶^(6,7)、骨宁注射液⁽⁸⁾、核酸-氨基酸片⁽⁹⁾、妇乐宁等⁽¹⁰⁾。

国内近年来研制和生产的生化药物有猪胰激肽释放酶⁽¹¹⁾、猪苓多糖⁽¹²⁾、胸腺素⁽¹³⁾、降钙素⁽¹⁴⁾、胃肠道激素⁽¹⁵⁾、P-物质⁽¹⁶⁾、胰高血糖素、促黄体激素释放因子、促甲状腺素释放因子等⁽¹⁷⁾。

表 2 国内外药典收载生化药物的品种 (包括各种制剂)

品种与数量 类别	中 国	美 国	英 国	日 本	西 德	苏 联
激 素	10	18	18	13	3	7
蛋白质及氨基酸	4	1	1	4	2	3
酶 及 辅 酶	10	4	3	2	2	2
维 生 素	4	6	1	3	1	3
多 糖	2	3	5	3	1	2
其 他	9	14	6	10	1	5
总 数	39	46	34	35	10	22

(二) 与国外的差距

1. 设备陈旧, 生产工艺落后: 从我国现阶段生化药物的情况来看, 以脏器为原料, 用提取分离方法生产的生化药物, 在品种方面与国际水平比较接近, 但以微生物发酵、酶转化或化学合成生产的生化药物的品种则较少。由于动物的脏器来源有限, 加上设备陈旧, 生产工艺落后, 影响了产品的产率与产量。例如氨基酸在食品、药品、化妆品、饲料等方面有广泛的用途, 日本在六十年代就已进行工业化生产, 1977年产量40万吨左右⁽³⁾。在日本, 赖氨酸、蛋氨酸等人体必须氨基酸的大量生产, 弥补了谷类食物的营养不足, 对增强人民体质产生深远的影响。而我国六十年代部分工厂刚从水解天然蛋白质中提取氨基酸的试制开始, 直到1978年初才召开全国氨基酸科研生产座谈会, 组织全国协作组, 进行氨基酸的科研、生产协调工作, 以生产复合氨基酸大输液为目标, 研制各种氨基酸, 经过几年的努力, 除从水解天然蛋白质中提取氨基酸外, 还以化学合成法或微生物发酵法生产各种氨基酸, 并发展到以酶法制备氨基酸。目前, 我国的氨基酸工业已初具雏型, 生产复合氨基酸大输液的氨基酸品种基本配齐。但产品收率与国际水平的差距仍较大, 如用发酵法生产赖氨酸, 国际先进水平是5%左右, 我国只有

2%⁽³⁾。而日本现在可用石油副产品合成赖氨酸, 成本很低, 很有发展前途。又如酶及辅酶, 目前世界上已投入生产约有120种⁽¹⁸⁾, 而我国正式投入生产的不过20多种⁽³⁾。有的产品虽然在生产上采用了先进工艺, 但产品的收率与国际水平的差距较大, 如以泛酸及腺嘌呤为原料, 用酶转化工艺合成辅酶A, 国际先进水平是3克/升, 而我国则低于1克/升⁽³⁾。

2. 分析检验能力差: 由于我国的生化药物大多从脏器中提取制得, 成分较复杂, 加上缺乏近代的分析仪器和必要的生化试剂, 给分析检定带来一定困难。目前有的品种如硫酸软骨素的含量测定, 现行的有重量法和比色法两种方法^(19, 20), 都存在一定问题; 有的品种, 由于没有合适的含量测定方法, 目前只采用限度检查法, 如胃蛋白酶的消化力测定、胰酶酪蛋白转化力的测定等⁽²¹⁾。有的生化试剂如测定辅酶A用的PTA酶和乙酰磷酸二锂盐; 测定玻璃酸酶的底物玻璃酸钾等, 国内很少厂家生产, 虽然这些试剂都可以自制, 但自制试剂的时间, 要比做检验的时间长得多, 且自制试剂的质量也难保证。

四、生化药物的发展前途

(一) 新技术、新工艺给生化药物的生产制造了条件

我国生产生化药物的传统工艺是从动物的脏器中提取分离,由于原料有限和设备陈旧,因此产量不高,近年来,国际上已采用化学合成法、微生物发酵法、动、植物细胞培养法、酶转化等先进工艺。因为菌种是搞微生物发酵及转化工作的关键,所以,特别要注重菌种选育及变异工作的研究,日本在氨基酸发酵方面一直居于世界的领先地位,就是菌种方面的工作做得好。现在我国生化药物的生产正逐渐采用这些先进方法。

(二) 新的仪器设备给生化药物的分析研究提供了手段

近代生物化学和分子生物学的迅速发展是和新技术的发展分不开的。如塑料薄膜层析、亲和层析、等电聚焦、凝胶电泳、免疫酶标记、放射自显影、放射免疫、对流免疫电泳、火箭电泳、酶电极等被广泛地应用到生化研究中,大大地提高了生化药物分离、分析能力。X-光衍射、核磁共振、自旋标记顺磁共振、激光拉曼光谱、荧光光谱、中子衍射、扫描电镜等新仪器的应用,推动了生化药物研究的进展,如过去分析一个蛋白质的氨基酸组成,要用许多克样品,工作许多年,而现在只需几十微克样品和一小时时间。不过,许多先进的仪器设备我国现在还很少或还没有,随着四个现代化的发展,这些先进的仪器设备也会引进或制造,必将促进我国生化药物的研究和生产的发展。

(三) 设计、研究出更多的新药

近几十年来,寻找新药的成功率很低,在每2000~5000个筛选物质中仅有一种可能用于临床⁽²²⁾。因此,如何更合理地进行药物设计,提高成功率,已为药物化学中重要的问题。而生化药物是一类具有生理活性的物质,它的作用机理在于补充、调整、抑制、替代或纠正人体的代谢,具有针对性强、疗效可靠、毒性低、副作用小、容易被人体吸收等特点,是一类很有发展前途的药物。

在寻找新药方面,生化药物的研究已成为一条重要而可靠的途径。一个新药的设计不能单纯地或半盲目性地改造分子和经典式的药物筛选,而是在分子水平上研究药物的作用机理,搞清生理和病理条件下体内生化反应的特征和关键,探讨病变形形成时一系列生化机理过程,从而更有效地对病找药,如

抗肿瘤药物—谷氨酰胺酸就是这样发现的⁽¹⁸⁾。人们在研究肿瘤病毒的核酸合成时,发现了反转录酶,有人提出这样设想:如果反转录酶被抑制,则肿瘤可望解决⁽¹⁸⁾,这就是设计、研究抗肿瘤药物的途径之一。

近几年来,国家医药管理局已从人才培养、组织科研协作、引进新仪器、设备,改革生产工艺等方面作了巨大的努力,并取得了可喜的成绩,与国际先进水平的差距将会越来越小,相信不久将来,我国生化药物的科研、生产、检验等一定会跨入国际先进水平。

参考文献

- [1] 张天民: 药学通报, 14 (6) : 272, 1979
- [2] 化工部科学技术情报研究所: 国外七十年代生化药物生产科研技术水平和 发展趋势, 1978年5月
- [3] 熊振平: 医药工业, (11) : 1, 1979
- [4] 上海医药工业研究院技术情报站: 原料药工艺汇编资料, 1976年6月
- [5] 上海医药工业研究院: 十年来医药工业技术革新概况及今后发展趋势(生化药物部分), 1978年5月
- [6] 吴县制药厂等: 医药工业, (10) : 5, 1976
- [7] 上海医药工业研究院: 全国新药介绍, 第五辑, 1977年
- [8] 南京生化制药厂: 脏器生化制药, (1) : 1、4、64, 1977年
- [9] 南开大学生化教研究室等: 医药工业, (10) : 16, 1978
- [10] 莱阳生化制药厂等: 山东中医学院学报, (4) : 47, 1978
- [11] 金锡坤等: 医药工业, (7) : 1, 1983
- [12] 沙静妹: 药学通报, 20 (2) : 74, 1985
- [13] 朱诚等: 药学通报, 19 (8) : 51, 1984
- [14] 李建民等: 科学通报, 26 (9) : 576, 1981
- [15] 胡克俊等: 医药工业, (3) : 8, 1980
- [16] P-物质和 P-物质软膏鉴定会资料, 1982年12月
- [17] 陆得漳: 医药工业, (12) : 20, 1983
- [18] 李纯健: 医药工业, (3) : 36, 1982
- [19] 闽卫 [1976] 076号
- [20] 上海市药品标准 (1980)
- [21] 中国药典 (77年) 二部
- [22] 国外医学 (药学分册), 2 (1) : 2, 1975