

现代生化药物

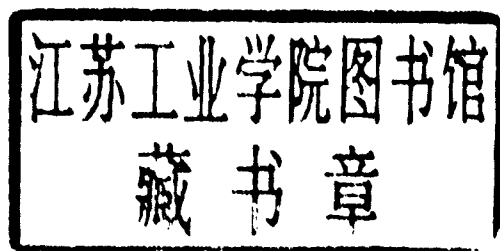
XIANDAI SHENGHUA YAOWU

李良铸 李明晔 张树信 编著

黑龙江科学技术出版社

现代生化药物

李良铸 李明晔 张树信 编著



黑龙江科学技术出版社

中国·哈尔滨

图书在版编目 (CIP) 数据

现代生化药物/李良铸等编著. —哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 2008.4

ISBN 978-7-5388-5717-7

I. 现… II. 李… III. 生物制品: 药物 IV. TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字 (2008) 第031489号

内容提要

本书选择了现代国内外开发与临床常见多用的生化药物, 按生物化学分为氨基酸类、多肽类、蛋白质类、细胞因子类、酶类、核酸类、糖类、脂类、动物制剂和菌体制剂等 150 多种, 共计 11 章编著而成。每篇文章均是独立完整的, 简述每个药物的来源、药理作用、临床应用和制造方法等。比较易读、易懂、易学, 从中可获得新的医药科学知识。

本书可供医疗、制药及相关专业人员、大专院校师生和寻医问药者阅读参考。

责任编辑 曲晨阳

封面设计 何笑莹

现代生化药物

XIANDAI SHENGHUA YAOWU

李良铸 李明晔 张树信 编著

出 版 黑龙江科学技术出版社

(15001 哈尔滨市南岗区建设街41号)

电话 (0451) 53642106 传真53642143 (发行部)

印 刷 哈尔滨精印堂快速印刷有限公司

发 行 黑龙江科学技术出版社

开 本 889 × 1194 1/16

印 张 17.75

字 数 360 000

版 次 2008年6月第一版 · 2008年6月第一次印刷

书 号 ISBN 978-7-5388-5717-7/TQ · 45

定 价 40.00元

前 言

国内外，生化药物已成为现代医药研发生产、临床治疗和营养保健等维护人类健康不可缺少的重要组成部分。特别是基因工程药物问世，更被人们刮目相看。

本书为传播生化药物知识，选择了 150 多种新上市和常见多用的药物汇编而成。按生物化学分为氨基酸类、多肽类、蛋白质类、细胞因子类、核酸类、酶类、糖类、脂类、动物制剂、菌体制剂等，加上绪论，共计十一章。在每一章里，简述了每个药物的来源、成分、性质、药理作用、临床应用及制造方法等，有的配有图解和表格，涵盖了药物的一些主要内容。比较易读，易懂、易学，从中可获得新的医药科学知识。

由于作者在写作过程中参考的资料发表的时间不同，有些内容未必完善，加之本人水平所限，错误或不当之处，期盼并感谢医药同行和读者批评指正。

编 者
2008 年元月

目 录

第一章 绪论	1
一、什么是生化药物?	1
二、现代生物技术与生化药物	3
第二章 氨基酸类药物	5
一、天门冬氨酸及其衍生物	5
二、谷氨酸及其衍生物	7
三、胱氨酸——病后产后和继发性脱发的治疗药	10
四、赖氨酸——第一缺乏氨基酸	12
五、精氨酸——降低血氨水平的治疗药	14
六、氨基酸输液——现代营养治疗输液	16
七、非蛋白氨基酸——一类重要的特殊氨基酸	18
八、牛磺酸——感冒发烧和疼痛的常用药	20
九、 γ -氨基丁酸——各种类型肝昏迷的治疗药	23
十、褪黑素——人体生物节律的调节剂	24
第三章 多肽及多肽激素类药物	28
一、谷胱甘肽——广谱的解毒药	28
二、阿拉瑞林——子宫内膜异位症的治疗药	30
三、胸腺嘧啶——人体免疫功能的调节剂	33
四、胸腺与胸腺素	36
五、亮丙瑞林——癌症的治疗药	38
六、降钙素——第二个血钙浓度的调节剂	40
七、胰高血糖素——促进血糖升高的调节剂	42
八、胰岛素——糖尿病治疗的特效药	43
九、胰泌素——十二指肠溃疡的治疗药	46
十、胆囊收缩素——胆囊和胰脏病的诊治药	49
十一、胃泌素——消化功能低下病的治疗药	51
十二、人生长激素——侏儒症治疗的特效药	54
十三、生长抑素和奥曲肽	56
十四、绒毛膜促性激素——习惯性流产和不孕症的治疗药	60

十五、增血压素与缩宫素	62
第四章 蛋白质类药物	65
一、白蛋白——脑、肝硬化、肾病引起的水肿和腹水的治疗药	65
二、免疫球蛋白——人体免疫功能的增强剂	66
三、金属硫蛋白——生命的卫士和细胞的保护神	69
四、心钠素——充血性心力衰竭和高血压的治疗药	71
五、尿抑制素——急、慢性胰腺炎的治疗药	73
六、细胞色素丙——人体缺氧而导致发病的红色治疗药	75
七、凝血因子Ⅷ——抗甲种血友病的治疗药	77
八、凝血因子Ⅸ——抗乙种血友病的治疗药	80
九、鱼精蛋白——过量肝素和自发性出血的拮抗剂	82
十、胶原蛋白——防止伤口感染加速愈合的敷贴膜剂	84
十一、天花粉蛋白——中期引产死胎及过期流产的高效引产药	87
十二、蓖麻毒蛋白——杀灭癌细胞的“导弹头”	89
十三、植物血球凝集素——急性原发性血小板紫癜的治疗药	90
十四、单克隆抗体——攻克癌症的医用“导弹”	91
第五章 细胞因子类药物	95
一、干扰素——制服病毒的新式武器	95
二、肿瘤坏死因子——杀死癌细胞的治疗药	97
三、白细胞介素-2——肿瘤免疫的治疗药	99
四、基因重组白细胞介素-6——免疫缺陷病的治疗药	103
五、基因重组人表皮生长因子——细胞分裂与修复的广谱促进剂	105
六、基因重组细胞集落刺激因子——细胞免疫的促进剂	108
七、基因重组碱性成纤维细胞生长因子	
——中枢神经与周围神经损伤的治疗药	111
八、红细胞生成素——慢性肾衰竭、贫血的治疗药	113
九、肝细胞生长因子——重型病毒性肝炎的治疗药	115
十、神经生长因子——促进脑神经生长与修复的治疗药	118
第六章 酶类药物	121
一、天门冬酰胺酶——世界第一个治癌的酶制剂	121
二、尿激酶——清除血管障碍物的溶栓药	123
三、纤溶酶原激活剂——效力神速的溶栓药	125

四、基因重组葡激酶——极具潜力的溶栓药	128
五、蛇毒溶解血栓酶	131
六、链激酶和酰化酶	135
七、弹性蛋白酶——抗动脉粥样硬化的防治药	137
八、凝血酶——多种出血性疾病的止血药	139
九、激肽释放酶——适宜老年人的舒张血管药	142
十、超氧化物歧化酶——人体致病自由基的清除剂	144
十一、胃蛋白酶——增强胃消化功能的消化药	146
十二、胰酶——增强肠消化功能的消化药	148
十三、糜胰蛋白酶——治炎性水肿、血肿、粘连的共晶体酶制剂	150
十四、胶原蛋白酶——烧伤洁面清疮脱痂的“刮刀”	151
十五、抑肽酶——抑制蛋白酶损害胰腺或周围组织的治疗药	153
十六、玻璃酸酶——促进药物扩散与吸收的向导药	155
十七、溶菌酶——人体奇妙的“杀菌刀”	156
十八、基因重组 α -脱氧核糖核酸酶和胰脱氧核糖核酸酶	158
第七章 核酸类药物	161
一、腺苷——抗心律失常的治疗药	161
二、阿糖腺苷——乙型肝炎的治疗药	163
三、阿糖胞苷——急性白血病的治疗药	166
四、叠氮胸苷和双脱氧肌苷——两个艾滋病的治疗药	168
五、5'-核苷酸——播散性硬化症的治疗药	170
六、转移因子——细胞免疫的增强剂	172
七、三磷酸腺苷——人体里的能源	173
八、胞二磷胆碱——脑外伤首选治疗药	175
九、辅酶A——细胞代谢的促进剂	177
十、辅酶Q ₁₀ ——心脑血管病的治疗药	179
十一、聚肌胞——高效干扰素的诱导剂	181
第八章 糖类药物	183
一、1, 6-二磷酸果糖——缺氧心脏病的治疗药	183
二、乳果糖和乳糖醇——急慢性肝性脑病的治疗药	185
三、肝素——抗凝血的治疗药	187
四、低分子肝素——深部静脉血栓的高效防治药	188

五、硫酸软骨素——抗血凝和抗血栓的防治药	191
六、右旋糖酐——增血容量的代血浆制剂	193
七、甲壳质和脱乙酰壳多糖——降胆固醇和血脂的治疗药	195
八、透明质酸——理想的天然保湿因子	197
九、香菇多糖——癌症的辅助治疗药	200
十、藻酸双酯钠——缺血性心脑血管病的防治药	202
第九章 脂类药物	205
一、鱼油——降脂健脑的海洋药	205
二、磷脂——促进大脑功能的脑食品 (Brain-food)	208
三、神经节苷脂——神经损伤导致功能障碍的治疗药	211
四、开塞肺和噻吗可坦——呼吸窘迫综合征的特效药	213
五、蜂蜡和蜂蜡素	216
六、前列腺素E ₁ ——闭塞性动脉硬化的治疗药	218
七、卡前列甲酯——终止早、中孕的流产药	221
八、米索前列醇和罗沙前列醇——两个溃疡病的治疗药	223
九、鲨鱼和鲨烯	224
十、胆红素——保护人体不受自由基损害的抗氧化剂	227
十一、癌卟啉——诊治癌症的光敏剂	229
十二、鹅脱氧胆酸和熊脱氧胆酸——胆结石的溶解药	231
十三、斑蝥素和去甲斑蝥素——原发性肝癌的治疗药	233
第十章 动物制剂	235
一、助应素——类风湿性关节炎的治疗药	235
二、脑蛋白水解物注射液——颅脑损伤及脑血管病后遗症的治疗药	237
三、脑苷肌肽注射液——心肌和脑部疾病的治疗药	238
四、动物眼制剂	239
五、胃膜素——胃黏膜的保护药	241
六、复可托和保尔佳——临床治疗用脾制剂	242
七、动物骨制剂——骨关节炎的治疗药	244
八、氨肽素——原发性血小板减少性紫癜的治疗药	247
九、阿胶——贫血、咯血、妇女漏带的传统滋补药	250
十、水蛭和水蛭素	251
十一、蚯蚓和蚯蚓纤溶酶	255

第十一章 菌体制剂	257
一、活细菌制剂或微生态制剂	257
二、白葡萄球菌片及其复方制剂	261
三、安络痛——各种神经痛的镇痛药	262
四、红曲制剂	263
五、灵芝粉和灵芝孢子粉	264
六、茯苓和茯苓多糖	267
七、真菌多糖——人体免疫调节剂	268
名称索引	271
（按笔划排列）	271

第一章 绪论

一、什么是生化药物？

人的一生中都吃过一些各种不同的药物。根据不同来源，由化学合成制备的，如阿斯匹林、双氯灭痛等，称为西药；用中草药材或经加工制成的，如六味地黄丸等，称为中药（中国特有）；还有一类你是否熟识呢？

现代药学中，伴随着生物化学的蓬勃发展，生物体中天然物质，如氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶及辅酶、多糖和脂类等，被愈来愈多地应用于临床，以预防、诊断和治疗疾病，并取得了令人鼓舞的效果。这些生物体内的基本物质，都是保持机体健康状态和战胜疾病的物质基础。因此，把运用生物化学和研究成果，把生物体中起重要生理生化作用的各种活性物质，经过提取、分离和纯化等手段制成药物，或者是把上述已知药物加以结构改造或人工合成，创造出自然界没有的新药物，通常称为生化药物（biochemical drugs）。

生化药物的发展，最初，是从“以脏补脏”的朴素思想和实践经验出发，将动物的内脏进行简易加工，用来防治疾病，曾有过“脏器药品”、“脏器制剂”、“脏器化学药品”等称呼。此后，随着生物化学和医药科学的发展和应用，人们不断地阐明和掌握了天然物质的化学结构、存在状态、分布情况，遂突破了原来以脏器为原料和范畴，且在制造方法上，采用基因工程、酶工程、细胞工程等新技术，不断地获得品种更多、产量更高和疗效更好的生化药物，打破了从天然物中提取的限制，开辟了富有生命力的新领域。国内生化药物的发展与国外有相似之处，也经历了以脏器生化药物为主导阶段。初期产品主要有胰岛素、胃蛋白酶、胰酶、凝血质、胆固醇、胆、人工牛黄等，继后生产的有结晶胰岛素、促皮质素、缩宫素、鞣酸增血压素、绒毛膜促性激素；酶类制剂有胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶、玻璃酸酶、淀粉酶；多糖类制剂有肝素、硫酸软骨素、右旋糖酐；蛋白质、多肽及氨基酸类制剂有鱼精蛋白硫酸盐、水解蛋白注射液、谷胱甘肽、谷氨酸、半胱氨酸、精氨酸、组氨酸；核酸及衍生物类制剂有三磷酸腺苷等。全国各地肉类联合加工厂在综合利用脏器的基础上，由车间发展成为生物化学制药厂，专门生产生化药物。随着改革开放，又逐步发展了氨基酸配套生产、甾体激素的微生物转化，生产出各种核苷酸、二磷酸核苷、环磷酸腺苷、链激酶、天门冬酰胺酶、尿激酶、细胞色素丙、辅酶A、辅酶I、辅酶Q₁₀、溶菌酶、前列腺素E₂等。一般国外有的生化药物，国内基本都有；只是应用现代生物技术获得的生化药物，国内尚有一定差距。

生化药物自然资源十分丰富。按其来源之不同,分为植物、动物、微生物、海洋生物、基因工程药物,既有动物来源又有微生物来源等。这里仅对天然的自然资源作简述。

植物来源 过去研究中草药用植物有效成分时,往往忽视其中的生化成分,有时常把大分子的生化成分当作杂质除去了。因此,植物来源的生化药物品种不多。现在以植物为原料制备生化药物已引起人们的重视,例如,从菠萝和木瓜中制取蛋白酶,从麦芽中制取复合磷酸酯酶,从米糠中制取植酸钙、亚油酸、肌醇、 β -谷固醇,从茨菇中制取蛋白酶抑制剂,从菜豆中制取植物血球凝集素,从蓖麻子、相思子中制取抗癌毒蛋白,从瓜蒌、四季豆和半夏中制取抗生育蛋白,从九兰香制取抗生育多糖等,预计今后将有更大的发展。

动物来源 高等动物的脏器是生化药物的主要资源。在不断扩大其他方面资源的情况下,动物来源的生化药物至今仍占居相当重要的地位。用猪、牛、羊和家禽的大脑、心血管、肝、肾、肺、脾、胃、肠、眼、骨、皮、角、毛发、蛋、胎盘、血、尿、胆汁、脑垂体、胰腺、唾液腺、甲状腺、胸腺、肾上腺、甲状旁腺、精囊、卵巢、睾丸等,可制备上百种生化药物。

微生物来源 近年来采用微生物发酵法生产的生化药物有了迅速的发展,可发掘的潜力很大。微生物品种繁多,菌体或代谢产物种类非常多,又易于培养,繁殖快,产量高,便于大规模工业化生产。此外,还可通过诱变选育良种或用加入前体物质的办法进行发酵,大幅度提高产量。如从食用酵母中提取辅酶 A、细胞色素丙、多种核苷酸、谷胱甘肽等。目前,微生物发酵法生产的生化药物有氨基酸、多肽、蛋白质、酶及辅酶、核酸及其降解物、多糖、脂类多不饱和脂肪酸等。

海洋生物来源 现在提出“向海洋要药”,将浩瀚的大海中具有抗炎、抗感染、抗肿瘤等作用的生物活性物质开发利用起来,这是人类致力于生化药物研究的一个广阔领域。我国是世界上最早开发利用海洋和研究海洋药物的国家之一,具有悠久的历史。我国最早的一部医书《黄帝内经》中就有乌鱼骨作药丸,饮以鲍鱼汁治疗血枯的记载。列入中药的有昆布、海藻、海马、玳瑁等多种海洋生物。近代研究是从海生毒素开始的,很快发现可开发的潜在的生物有效活性物质很多。例如硫酸软骨素、鱼精蛋白、鱼素、河豚毒素等;鱼类垂体神经部分被发现有血管催产素、同娩素、鱼娩素;有的珊瑚中含有天然前列腺素,高达 1.5%,比陆地动物高几千倍,提取成本低,只需合成法制造成本的 1/20;从海棉中得到阿拉伯糖核苷之后,研究成功抗癌药物——阿糖胞苷;从昆布和海藻中提取甘露醇、褐藻酸钠,后者可消除体内放射性锶 ^{90}Sr 的作用,又不影响骨组织中各种矿物质的新陈代谢;从海洋巨藻中提取的物质,已用于 300 多种药物制剂中。一般来说,从海洋生物中制取的药物称海洋药物,世界各国都在加强研究和开发,并初步形成了一门新的学科“海洋药物学”。

另外,还可应用化学合成法和半合成法制造生化药物。对于许多小分子的生化药物如各种氨基酸、较短的多肽等,可实现用人工化学合成或半合成的方法获得,而对

大分子、结构复杂的生化药物还有困难。由于对生化药物的结构与功能之间关系的深入研究,采用化学修饰法施行结构改造,确能达到增强药效、延长作用时间、减少毒副作用和提高作用专一性的目的,为创造新的生化药物和“对病找药”开辟了非常广阔的前景。

据最新信息,世界药学发展已由化学合成逐渐转向天然药物的研究与制造上,人们的注意力日益集中到动植物、微生物和海洋生物上来,这是寻找新药、研发新生化药物的新动向,也是人类充分利用天然资源的又一个新实践。

二、现代生物技术与生化药物

生物技术一词译自英文 Biotechnology, 有的也译为生物工程、生物工艺等。它是综合利用微生物学、分子遗传学、生物化学、细胞生物学等最新研究成果,与化学工程、发酵工业以及电脑相结合形成的一门新兴技术和产业,是世界各国竞争激烈的尖端生物技术领域。自 20 世纪 70 年代以来,生物技术获得了突飞猛进的发展。利用和开发再生资源,革新生产工艺,有效地解决传统技术难以解决的一系列问题,在提供新的生产途径,改进动物、植物和微生物品种等方面均已取得十分优异的效果。在美国、日本、英国、德国、法国、俄罗斯、荷兰、瑞士、比利时、以色列、加拿大等国家都建立了专门研究机构,先后建立了许多公司。美国于 1976 年成立第一家基因工程公司,相继英国的细胞技术公司、剑桥生命科学公司等,至今世界上已形成了一个不消耗地球上有限资源,为生产服务,造福于人类的新型产业。第三世界发展中国家也不甘落后,沙特阿拉伯、印度、巴基斯坦、泰国等积极开展生物技术的研究与开发工作,1982 年在维也纳召开了发展中国家的科学家会议,讨论建立遗传工程中心,扩大生物技术工业上的应用。

我国生物技术研究起步于 20 世纪 70 年代的后期,成立了国家生物技术研究中心,已列入优先研究与开发项目。在多肽测序、DNA 合成、基因扩增等方面,有 20 多项国际生物尖端技术已全部掌握,设备仪器已具备。在医药产品中,我国绝大多数都有能力进行开发,有的已完成技术鉴定,有的正在进行人体实验观察,有的已完成中间放大试验,有的已投入生产,推广应用。如何加快形成高技术的新型产业,如何采取措施加快我国生物技术的发展步伐,是摆在我们面前一项十分重要而又紧迫的任务。

生物技术主要包括有基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等,它们之间既有区别又有相互的密切联系。一般操作过程是,把某种生物细胞即供体细胞的某个或某几个基因的 DNA 分子提取出来或人工合成,在体外借助于酶的作用,人工合成一个大分子的“嵌合体”,再通过存在于细菌中的质粒,即运输载体,携带到宿主细胞(受体细胞)中去,使转移的基因或外源 DNA 分子,在宿主细胞中繁殖和遗传,改变其遗传特性。这样,使细菌像一座“活工厂”生产出人类需要的医药产品及其他有用物质。根据资料,世界上用于临床的有效药品中,在制造工艺过程上,应用了生

物技术的约占 25%~30%。专家们认为,将来的发展,要用生物技术改造传统的医药工业,掀起医药工业上的一场革命。

基因工程即 DNA 重组技术,按照人们的需要,利用分子生物学的方法,分离目的基因或信使 RNA,经过反转录合成相应的 DNA 基因,再适当地剪裁与 DNA 载体重组,然后导入宿主细胞进行克隆和表达,生产人们所需要的各种生化药物。已生产的生化药有人生长激素、胰岛素、干扰素、白细胞介素、胸腺素、淋巴激活素、组织纤溶酶原激活剂、尿激酶等。

酶工程是利用生物体合成的酶,将其固定化(或微生物细胞固定化)装入反应器内,在常温常压下进行的生产工艺过程。酶反应器具有体积小、效率高、节省能源、减少污染等特点,使医药工业的生产发生重大的改革。酶或微生物细胞的固定化方法很多,有吸附于载体、凝胶包埋法等。已在生产应用的有固相氨基酰化酶、青霉素酰氨酶、天门冬氨酸酶、葡萄糖淀粉酶和葡萄糖异构酶等,并发挥了巨大的作用,如用葡萄糖异构酶反应器,将葡萄糖转化成果糖,得到了果糖浆混合物称人造蜂蜜,其中果糖占 42%,每千克固定化酶含载体重量可转化葡萄糖 5~6 吨。

发酵工程是在传统发酵工艺的基础上,利用经典的筛选菌种的方法与基因工程、细胞工程、电脑控制多参数的发酵设备等相结合的生产工艺过程。近年来,发展迅速,应用广泛,已在甾体化合物的转化、生物碱类的转化,抗生素衍生物的生产、核苷酸类化合物的合成、氨基酸类的合成、维生素 C 的合成、多糖类的生产等方面应用。

细胞工程是在细胞水平上进行基因工程的精细操作,在离体的条件下大量培养、繁殖特定的细胞而分泌所需物质的工艺过程。从最近的发展看,利用植物细胞原生质体进行融合培育新的品种,种内或种间的杂交已有 100 多种获得成功。药用植物细胞的大量培养,具有重要的经济意义,如人参、黄连等。动物细胞的大量培养,特别是无血清大量培养技术作为基因工程的宿主细胞,表达的产物可分泌到细胞外,亦能对表达的蛋白质或多肽进行糖基化修饰,有利于基因工程产品的分离、纯化等后处理过程。动物细胞进行融合创造的杂交瘤细胞是单克隆抗体生产的基础,如人工肺癌细胞杂交瘤细胞离体培养,可达到 10^7 个细胞/ml 的密度,产生的单克隆抗体量为 960mg/L 培养液。已生产和投入临床使用的有前列腺素、白细胞介素和肿瘤坏死因子等。

20 世纪 80 年代末,世界研究与开发领先的治疗类药物中,从数量排列上生物技术产品排在第五位,共计 840 个品种,其中已进入临床试验阶段的有 185 个,已批准上市的有 38 个,如人生长激素、干扰素、血液凝固因子(治疗血友病)、TPA、人胰岛素、尿激酶、白细胞介素-2、抗癌抗体、红细胞生成素(EPO)等等。在 35 个领先研究与开发的类别中,把生物技术制造的药品放在第一位;在 35 个新化合物中,生化药物有 5 个,占 14.3%。可以看出,生物技术对开发新的生化药物、改造传统的医药工业、治疗疑难病症等带来革命性的进展。作为新的经济增长点,增长率达 15%~20%,为抢占世界医药市场,已形成具有巨大潜力和发展前途的现代化生物技术产业。

第二章 氨基酸类药物

氨基酸是蛋白质结构的基本单位，是参与生命活动过程的基本物质，是治疗蛋白质代谢和缺损所引起的一系列疾病的重要生化药物。自 20 世纪 50 年代开始，氨基酸及其衍生物，特别是氨基酸输液成为临床治疗不可缺少的重要组成部分，深受医生与患者的欢迎。

氨基酸按是否参与蛋白质合成分为两类：

一类是参与蛋白质合成的称蛋白氨基酸，又自然存在于蛋白质中，共计 18 种，其中，赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸等 8 种，人体不能合成称人体必需氨基酸，余下的称非必需氨基酸，但不是可有可无，不重要。

另一类，不参与蛋白质合成的称非蛋白氨基酸。自然存在的已知 480 多种，多以游离形式存在。在生物体内以微生物和植物较多，具有各种不同的生理生化活性，并已有开发成功、用于临床诊断、治疗与预防疾病的生化药物。

综观氨基酸产品，涵盖着医药品、保健品、化妆品等多方面，已从传统的蛋白氨基酸发展至非蛋白氨基酸，形成了对人类医疗、健康、生活和生产起着愈来愈重要的产品类群，显示出美好的发展前景。

一、天门冬氨酸及其衍生物

天门冬氨酸（Asp）是含在蛋白质中的人体非必需氨基酸，于 1827 年被人们发现，已有 180 年的历史。其分子结构中含有两个羧基（ $-\text{COOH}$ ），呈酸性，又称酸性氨基酸。作为临床治疗药物它有多方面的用途，常常制成盐和衍生物或与其他氨基酸配用，均取得了良好的治疗效果。近年来，俄罗斯科研人员发现天门冬氨酸可以加速 T- 淋巴细胞的产生和增加抗体，具有促进免疫功能的作用，引起人们的关注和兴趣。

天门冬氨酸钾镁盐是它的钾盐和镁盐的混合物，易溶于水。天门冬氨酸对细胞有很强的亲和力，可作为钾、镁盐的一种运输工具或载体，给心肌输送钾、镁离子，维持肌肉的收缩能力，改善心肌收缩功能，可降低氧消耗，使缺氧状态下仍能维持和改善心肌收缩。由冠状动脉循环障碍引起缺氧时，对心肌有保护作用。天门冬氨酸在体内三羧酸循环、鸟氨酸循环（图 2-1）和核酸的合成中都起着重要作用。在鸟氨酸循环中，促使人体代谢中产生的氨和二氧化碳生成尿素，能降低血液中的氨和二氧化碳的含量，增强肝功能，消除疲劳。

临床应用于治疗急性黄疸型病毒性肝炎，疗效十分肯定，退黄疸效果最佳。肝炎

病出现的黄疸是肝细胞受损害而引起的，使用天门冬氨酸钾镁能促进肝细胞功能的恢复，消退黄疸。肝细胞受损害后，除出现黄疸外，肝功能测定中，麝香草酚浊度试验(TTT)、硫酸锌浊度试验(ZnTT)呈阳性，谷丙转氨酶(SGPT)异常升高。在黄疸消退的同时，TTT和SGPT也有好转，以黄疸下降最突出，易被人肉眼观察。对急性无黄疸型病毒性肝炎、慢性迁延性或活动性病毒性肝炎以及肝硬化伴有活动性改变者都有效。急性病变疗效显著，慢性病变疗程要长些。对特殊类型的肝炎如妊娠或婴儿病毒性肝炎，具有更好的效果，不仅可退黄，改善肝功能，而且对早孕反应、小儿恶心、呕吐、电解质紊乱、其他胃肠症状等都有疗效，对胎儿和孕妇无不良影响。在首届全国百病克星大赛评选中，被评为肝炎克星，荣获金奖。

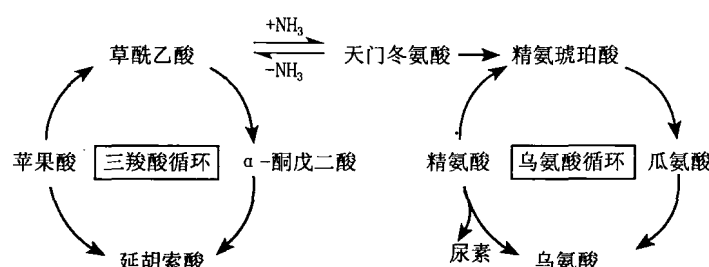


图2-1 天门冬氨酸参与三羧酸循环和鸟氨酸循环简图

使用方法：宜用针剂，将10%天门冬氨酸钾镁注射液20ml加入5%或10%葡萄糖液200ml，静脉缓慢滴入，每日1次，以14d为一个疗程。如果需要可延长疗程。病情好转，可改用口服液。轻型肝炎患者一开始就可用口服液；慢性肝炎患者可较长期应用口服液。

此外，还用于治疗各种心脏病，特别对洋地黄等强心甙类中毒引起的心律失常有良好的疗效，且能解除其恶心、呕吐等中毒症状；治疗肝胆分泌不良、高氨血症、低钾血症、妊娠中毒和眼睛疲劳等；偶有腹部不适、腹泻、恶心等不良反应。注射时，过快会引起恶心、呕吐、血管痛、热感、潮红、血压下降等。急慢性肾衰竭及房导阻滞者忌用。

天门冬氨酸钾是单钾盐，分子中含有一个钾离子，为钾离子的补充剂，作用与天门冬氨酸钾镁相类似，适用于手术前后因用降压利尿药、甾体激素、胰岛素时出现的各种低钾症状，各种心脏病以及周期性手足麻痹、肌无力等先天性钾代谢障碍。

天门冬氨酸钙是易溶于水的中性钙盐，口服吸收好，在肠内被吸收后，自血液输钙至人体的各个组织，优于其他钙制剂。适用于钙缺乏症、钙代谢障碍、孕妇以及出血的预防和治疗；亦用于脑动脉硬化引起的精神紊乱、创伤后的癫痫、早老性精神病、急性期结核性脑膜炎及其后遗症、急性期脑蛛网膜炎和脊髓灰质炎等。

甜天氨酸是甜菜碱与天门冬氨酸形成的化合物，为肝脏、消化器官功能障碍的调节剂，治疗消化不良及其引起的全身症状。

吡天氨酸具有吡多醛和天门冬氨酸两种药物的作用，对疲劳、慢性动脉粥样硬化性循环障碍、多发性神经炎等均有疗效，长期口服使用无副作用。

鸟天氨酸是鸟氨酸与天门冬氨酸形成的复盐，进入人体内发挥两种氨基酸的协同作用，促进尿素生成，降低血氨，加速三羧酸循环和鸟氨酸循环，赋活细胞内呼吸，改善肝脏功能，是降低和解除体内氨的有效药物，其降血氨作用比天门冬氨酸钾镁更强。用于急、慢性肝炎，肝硬变，肝昏迷，高氨血症及改善肝脏手术前后的机能。分有口服和注射两种剂型。成人日剂量 0.5~1g。

精天氨酸是精氨酸和天门冬氨酸结合而成的药物。动物实验表明，能使大白鼠游泳时间提高两倍，对兔的实验性缺氧有保护心脏作用，临床用于减轻疲劳、衰弱、失眠、记忆减退等症状，无毒性。口服，日剂量 1g。

近年来，国外报道了天门冬氨酸的免疫刺激作用。动物实验用雄性小白鼠 406 只，体重 14~16g，给予天门冬氨酸、天门冬氨酸钾镁、胸腺 5 肽和 5 肽胃泌素，进行骨髓 T 细胞前期细胞分化成 T 细胞和免疫影响对比研究，结果表明，不同剂量的天门冬氨酸、天门冬氨酸钾镁和 5 肽胃泌素可导致 T 细胞出现。所出现的 T 细胞不超过总骨髓细胞的 1/3，只有当剂量很小时，T 细胞的出现才下降，而胸腺 5 肽不同，剂量大量时，T 细胞出现率极低，剂量非常小时 T 前期细胞分化成 T 细胞的作用增强。因胸腺 5 肽的氨基酸中，只有色氨酸、缬氨酸和丙氨酸有刺激活性，但比天门冬氨酸弱得多。促进 T 细胞形成天门冬氨酸活性最强。天门冬氨酸的生物效应与 T 细胞有关，与 B 细胞无关。现在认为，肽类的作用，主要与分解出的天门冬氨酸的功能有关，在体内肽类分解时释放出天门冬氨酸而发挥作用。临床应用天门冬氨酸钾镁，使细胞内钾离子和镁离子代谢恢复正常，是细胞内部代谢的活性调节剂；免疫刺激作用是体内 T 细胞体系中的有效活化剂。这些氨基酸的免疫活动性，大多数是蛋白质在胃肠道中被蛋白酶水解后出现的，表明在消化系统的免疫发生过程中起非常重要作用。

天门冬氨酸制备新工艺采用固定化酶进行生物合成，大肠杆菌 5HF3 为菌种，以琼脂为载体包埋成固定化酶，用反丁烯二酸原料生产天门冬氨酸，转化率高于 99%，质量收率为 85% 以上，含量高于 98%。与发酵法相比较，工艺简便，设备投资少，原料易得，转化率高，产品纯度高，无三废污染。

二、谷氨酸及其衍生物

一颗颗亮晶晶的味精，是人们喜欢食用的的调味佳品，以味道鲜美而著称。它的化学名称叫谷氨酸钠，即谷氨酸（ α -氨基戊二酸）的单钠盐。谷氨酸是 1866 年瑞哈辛（Ritthausen）发现的，于 1909 年世界上开始工业化大量生产。最初，用谷物蛋白作原料如豆饼，经水解加工精制得到结晶品，这样做消耗了大量的粮食。1956 年，日本

人首先从天然产谷氨酸的菌种中，人工筛选中诱变产酸率高的新菌种，创造了谷氨酸微生物发酵法，开辟了氨基酸生产的新纪元。

我国自 1962 年开始，连续进行了产谷氨酸菌种的筛选、分类、鉴定和代谢方面的研究，先后采用北京棒状杆菌和钝齿棒状杆菌进行了谷氨酸发酵试验并投入工业化生产。菌种和发酵工艺不断改进，产酸率和产量不断提高，杂酸含量和成本不断降低。

谷氨酸是最先实现微生物发酵法生产的氨基酸。常用的产生菌是谷氨酸棒状杆菌。生物合成原理是：微生物利用碳和氮源，合成自身需要的各种氨基酸，再由 DNA 通过 RNA 指导合成蛋白质，维持其生命活动。而氨基酸的合成不仅在先而且速度也快。已合成的氨基酸，一般储存在细胞内的“氨基酸库”中，以备合成蛋白质的需要。如果给予限量

生物素改变微生物细胞壁的通透性，使大量的谷氨酸分泌到细胞外（发酵液中），人们就可以巧妙地收获微生物制造的谷氨酸（图 2-2）。

谷氨酸除了是机体蛋白质、多肽、核苷酸等合成必不可少的原料之外，还能在中枢神经系统发挥多方面功能。在脑组织中，它是代谢最旺盛的一种氨基酸，为中枢神经系统兴奋性传递介质。据测定，“自由”的谷氨酸和谷氨酰胺在哺乳动物的脑组织中含量最高可达 205mg%，比血浆中含量多 17 倍，被称为“脑粮”。谷氨酸通过谷氨酸脱羧酶的作用，变成 γ -氨基丁酸，为抑制性神经递质，大脑皮层中含量高达 30mg%。在脑活动中，弥补脑中糖储备不足需消耗氨基酸以提供能量，同时放出氨。氨是有害物质，由于脑组织中不能吸收氨合成尿素，只能在三磷酸腺苷（ATP）供能的情况下，通过谷氨酰胺合成酶的作用，将氨和谷氨酸合成无毒性的谷氨酰胺，这是脑中迅速解氨毒的一条重要途径，也是运输和贮存氨的方式。生成的谷氨酰胺经血液运至肾脏被谷氨酰胺酶水解放出谷氨酸和氨。谷氨酸可再被吸收，氨则由尿中排出体外。由此途

