



硫酸软骨素

Chondroitin Sulfate

凌沛学 何兆雄◎主编

张天民◎主审



中国轻工业出版社

硫酸软骨素

主 编 凌沛学 何兆雄
副主编 金 艳 由守谊
主 审 张天民

 中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

硫酸软骨素/凌沛学, 何兆雄主编. —北京: 中国轻工业出版社, 2012. 5

ISBN 978 - 7 - 5019 - 8715 - 3

I. ①硫… II. ①凌…②何… III. ①硫酸软骨素 IV. ①0636. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 043477 号

责任编辑: 江 娟

策划编辑: 江 娟 责任终审: 张乃东 封面设计: 锋尚设计

版式设计: 宋振全 责任校对: 晋 洁 责任监印: 张 可

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 河北高碑店市德裕顺印刷有限责任公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2012 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 17.75

字 数: 414 千字 插页: 1

书 号: ISBN 978 - 7 - 5019 - 8715 - 3 定价: 48.00 元

邮购电话: 010 - 65241695 传真: 65128352

发行电话: 010 - 85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

101490K1X101ZBW



凌沛学 简介

凌沛学，生于1963年11月，我国生化制药专家，博士、研究员。现任山东省药学院院长，山东福瑞达医药集团公司总裁，兼任山东大学教授、博士生导师，北京化工大学、西安交通大学教授，国家糖工程技术研究中心副理事长，国家海洋药物工程技术中心副主任，中国药学会生化与生物技术药物专业委员会副主任委员，中国生物化学与分子生物学会工业生化分会副理事长，山东省重大新药创制中心（国家综合性新药研发技术大平台）副理事长，国家山东创新药物孵化基地课题负责人，《食品与药品》主编，《中国生化药物》杂志和《生物医学工程研究》副主编，《中国药学》杂志、《中国药学年鉴》、《药物生物技术》、《中华临床医药》杂志、《药学实践》杂志编委等职务。

凌沛学教授致力于生化药物的研究和相关产品的开发近30年，带领其创新团队在糖胺聚糖类药物的研发方面有较深的造诣，进行了大量具有开创性的研究，国内首创微生物发酵法工业生产玻璃酸，国际首创将玻璃酸作为给药系统的媒介用于滴眼液，国内率先成功研制眼科及骨科用药玻璃酸钠注射液。成功研制涉及玻璃酸钠、硫酸软骨素、肝素、低分子肝素的产品近百种。其科研成果获国家科技进步二等奖2项、国家科技进步三等奖1项、省和部级科技奖励30余项，获国家授权专利100余项。为我国生化药物的研究、开发和应用做出了突出贡献。

凌沛学教授传承了其恩师、我国著名的生化药学家张天民教授的学术思想，善于将理论和实践成果进行推广，主编出版学术著作8部、教材9部，主译专著1部，在国内外发表论文260余篇。

凌沛学教授1992年起享受国务院政府特殊津贴，1995年获吴阶平-保罗·杨森医药研究奖，1997年获中国有突出贡献中青年专家、山东省专业技术拔尖人才称号，1998年当选山东省十大杰出青年，2000年被评为山东省优秀专业技术人员，2001年获中国优秀科技工作者称号，2003年被评为山东省劳动模范，2004年获中国青年科技奖，2005年获济南市科学技术最高奖，2006年获全国杰出专业技术人才、中国十大创新英才称号，被聘为山东省政府首批“泰山学者”特聘专家，2007年获山东省科学技术最高奖、何梁何利技术与创新奖，2009年应邀出席首都国庆60周年大壮观礼活动，2011年被评为“泰山学者”攀登计划人选。



何兆雄 简介

何兆雄，1938年生，浙江绍兴人。1962年毕业于上海水产学院水产加工专业，高级工程师。

20世纪60年代，何兆雄在长沙肉类联合加工厂初创动物生化制药，是我国生化制药产业的开创人之一。在长期的专业技术工作中积累了坚实的专业理论基础和丰富的实践经验，业绩卓著，是我国生化制药行业资深、杰出的技术专家。曾任长沙肉类联合加工总厂厂长、湖南省人民政府科技专家顾问委员会委员，1992年起享受国务院特殊津贴。曾历任中国药学会生化与生物技术药物专业委员会委员、中国生化制药工业协会技术专家委员会委员、商业部生化制药工业技术职务评审委员会委员和《中国生化药物杂志》编委。

何兆雄高工早年翻译化学专著 *Comprehensive Inorganic Chemistry* (中译名《无机化学大纲》) III~VII卷，由上海科技出版社出版。受生化制药行业主管部门委托，曾与张天民教授等合作编著《动物生化制药学基础》。在学术会议和专业刊物上发表学术论文20余篇。

何兆雄高工现任烟台东诚生化股份有限公司总工程师，从事糖胺聚糖的化学、生理学、制备技术和应用研究。他新近主撰《硫酸软骨素的结构及其在骨关节炎治疗中的应用》发表于《中国药学》杂志。主持哺乳动物心肌高纯度细胞色素C冻干粉末新工艺技术的协作研究，在提取方法和纯化色谱技术上都有创新，获得鉴定专家高度评价，鉴定结论一致认定其技术达到国际先进水平。

本书编委会

主 编	凌沛学	何兆雄
副 主 编	金 艳	由守谊
主 审	张天民	
编著人员	凌沛学	(山东省药科学院)
	何兆雄	(烟台东诚生化股份有限公司)
	金 艳	(山东省生物药物研究院)
	由守谊	(烟台东诚生化股份有限公司)
	黄思玲	(山东福瑞达生物医药有限公司)
	陈祥娥	(山东省生物药物研究院)
	齐东绮	(烟台东诚生化股份有限公司)
	陈建英	(山东省生物药物研究院)
	边 玲	(山东福瑞达医药集团公司)
	张 青	(山东博士伦福瑞达制药有限公司)
	陈 勉	(山东省生物药物研究院)
	易 琼	(烟台东诚生化股份有限公司)
	张天民	(山东省药科学院)

序 言

作为软骨重要组分的硫酸软骨素 (chondroitin sulfate) 是一种糖胺聚糖, 由葡糖醛酸和 *N*-乙酰氨基半乳糖二糖单位重复组成。硫酸软骨素商品的形式大多为钠盐, 主要应用于心血管疾病和骨关节炎等。硫酸软骨素的生理功能主要以其蛋白质复合物的形式体现, 它是细胞外基质的主要组分, 对维持组织的完整性具有重要作用, 并赋予关节软骨抗压、润滑等功能。硫酸软骨素的流失是骨关节炎的主要病因之一。硫酸软骨素常与氨基葡萄糖配合使用, 具有止痛、促进软骨再生、改善关节功能等功效。硫酸软骨素在美国每年的用量达 600 多吨, 中国有 13 亿人口, 是硫酸软骨素消费的巨大潜在市场。

在生物大分子中, 蛋白质和核酸的研究与开发远远早于多糖。近年来由于高分辨质谱和液相色谱的应用, 使化学结构更为复杂的多糖的研究也开始活跃起来。然而目前国内还缺少一本硫酸软骨素的专著。本书内容丰富, 涉及硫酸软骨素的结构、理化性质、制备工艺、分析检验、药理活性、在疾病中的应用等。此外, 本书也提到一些目前尚不成熟但是可能有发展潜力的方向, 如硫酸软骨素的微生物发酵、生物合成路线、在医药领域的潜在应用。这些方法和理论可以促进硫酸软骨素的深入开发和应用。

山东是我国生产硫酸软骨素的主要省份之一, 烟台东诚生化股份有限公司是山东省硫酸软骨素产量较大的企业。山东省药学科学院张天民教授和凌沛学教授自 20 世纪 80 年代以来在肝素、透明质酸和硫酸软骨素等多糖的研究与开发上积累了丰富的经验。我相信由他们组织编写的这本专著对进一步推动我国在这一领域的发展必将发挥重要的作用。

張友南

中国科学院生物化学与细胞生物学研究所 研究员

中国科学院院士

2012 年 4 月 5 日

前 言

硫酸软骨素是一种结构复杂的糖胺聚糖，广泛分布于动物组织的细胞外基质和细胞表面，主要以与蛋白质结合的蛋白聚糖形式存在。目前，硫酸软骨素在国外主要应用于骨关节炎的预防和治疗，国内则多用于心血管疾病和眼科疾病。硫酸软骨素作为症状慢作用药物和膳食补充剂的普及应用，有效地改善了骨关节炎人群的生活质量，减少了非甾体抗炎药的消耗和不良反应。近年来，对其生理功能的深入研究表明，硫酸软骨素具有多种独特的生物活性，使其在抗寄生虫和病毒感染、再生医学、抗肿瘤、组织工程等领域有着引人注目的应用潜力。

不同来源的硫酸软骨素的结构呈现出高度的不均一性，表现在硫酸化位置、硫酸化程度、相对分子质量、葡糖醛酸和艾杜糖醛酸的相对量等。来源于不同物种或同一物种不同组织的硫酸软骨素，其结构不一定相同，甚至同一组织内的硫酸软骨素，其结构也会随生理、病理状态及发育阶段而变化。硫酸软骨素二糖序列测定的方法和结构的完整解析尚不成熟，是其结构-功能关系和生理作用机制研究中有待突破的挑战性课题。

硫酸软骨素的生化性质、药理活性和临床功效与其结构有着密不可分的关系。商品硫酸软骨素是从动物的软骨组织经提取纯化过程制备的，其来源多样，结构不一。制备工艺和杂质等许多因素也会对硫酸软骨素的临床效果产生影响。硫酸软骨素的生物利用度目前仍存在争议，治疗骨关节炎的作用机制尚有待确切诠释。这些都是当前阻碍硫酸软骨素的开发和应用的亟待解决的问题。

我国是全球药物成分和膳食补充剂成分硫酸软骨素的主要供应国。此前，国内尚无针对硫酸软骨素的专著出版。为了使医药科技工作者能够较全面、深入地了解硫酸软骨素的结构、性质、功能及开发、应用前景，在张天民教授的指导下，以山东省药学院凌沛学研究员和烟台东诚生化股份有限公司何兆雄高级工程师为首的专家和科技工作者合作编著了《硫酸软骨素》一书，以期为硫酸软骨素的研究和开发提供帮助。本书主要包括以下几部分内容：硫酸软骨素的结构和理化性质、分离纯化工艺和分析检验策略；低分子硫酸软骨素和硫酸软骨素钙的制备工艺；硫酸软骨素的微生物发酵；生物合成路线；抗炎抗

氧化作用及免疫活性；对神经系统的作用；硫酸软骨素与疾病的关系；在心血管疾病、骨关节炎和眼科疾病防治中的应用；在组织工程中的应用及在医药领域中的潜在应用等。为了提高我国硫酸软骨素产品的质量，有效地解决硫酸软骨素临床效果的差异问题，本书密切联系硫酸软骨素的生产和应用实践，在国内外最新研究成果的基础上，对硫酸软骨素的开发策略提供了有价值的建议。

本书的每一章均独立自成系统，但各章都有必要的相互联系，一些基本概念会重复出现，以便于读者阅读。各章对提及的问题探讨的角度不同，在叙述上会有一些差别，不宜强求统一。

科学的任何领域都有一个逐步发展的过程。在硫酸软骨素的研究前期，曾将其分为硫酸软骨素 A 和硫酸软骨素 C 等，这种提法在目前的文献中仍在沿用。现常用的另一较合理的提法是依据硫酸软骨素经酶解产生的不饱和二糖单位来划分。如果其二糖单位中 4 位硫酸基者最多，可称为硫酸软骨素 A；如果 6 位硫酸化二糖含量最高，可称为硫酸软骨素 C；还可进一步描述其不饱和二糖单位中硫酸软骨素 A 和硫酸软骨素 C 等各占多少。

概括而言，宜从历史发展的角度来分析问题，其中涉及产品名称、生产工艺、检验方法、药理作用和临床应用等。

希望《硫酸软骨素》一书能为多糖药物领域的科技工作者提供有意义的指导，为促进我国多糖类药物的发展做出贡献。

由于编委会成员学术水平有限，本书难免有缺点甚至错误，我们诚恳地欢迎读者提出批评和建议。

最后，对山东省药学科学院和烟台东诚生化股份有限公司在本书编著过程中给予的配合和大力支持表示衷心的感谢！

本书编委会

2012 年 2 月

目 录

1 硫酸软骨素的发展简史	1
1.1 引言	1
1.2 CS 的结构解析史	1
1.3 CS 在组织中分布及含量的研究史	2
1.4 我国 CS 的发展简史	2
1.5 国外 CS 产品的应用简史	3
参考文献	3
2 糖胺聚糖概述	5
2.1 引言	5
2.2 GAG 的结构特征	5
2.3 GAG 的提取	8
2.4 GAG 的回收	9
2.5 GAG 的分离	10
2.6 GAG 的鉴别	11
2.7 结语	12
参考文献	12
3 硫酸软骨素的结构	14
3.1 引言	14
3.2 GAG 的结构	14
3.3 CS/DS 的基本结构和二糖异构体	15
3.4 CS 的定位、功能与生物合成	20
3.5 CS 糖链的连接区及其修饰	20
3.6 CS/DS 的重复二糖区和非还原端	21

3.7 结语 23

参考文献 23

4 硫酸软骨素的理化性质 26

4.1 引言 26

4.2 CS 的化学性质 26

4.3 不同类型 CS 的理化性质 31

4.4 CS 的物理化学性质 32

4.5 不同制备工艺所得 CS 的理化性质 35

参考文献 36

5 硫酸软骨素的制备工艺 39

5.1 引言 39

5.2 以猪软骨为原料的传统工艺 39

5.3 以鲨鱼软骨为原料的一种常见工艺 43

5.4 以鲨鱼软骨为原料的无溶剂力化学提取方法 44

5.5 以鱼软骨为原料的一种酶解，活性炭吸附等工艺 44

5.6 以鲟鱼骨为原料的一种季铵盐纯化等工艺 45

5.7 以鲳鱼软骨为原料的一种超滤纯化工艺 46

5.8 以鲳鱼软骨为原料的包括碱性含醇水解的纯化工艺 46

5.9 基于上述生产工艺的综合讨论 48

参考文献 49

6 硫酸软骨素的含量测定 51

6.1 引言 51

6.2 我国 CS 含量测定的方法 51

6.3 美国 CS 含量测定方法 59

6.4 欧洲 CS 含量测定的方法 61

6.5 CS 产品含量测定方法的综合评述 62

6.6 结语 64

参考文献 64

7 低分子硫酸软骨素 66

7.1 引言 66

7.2 LMWCS 的制备	66
7.3 LMWCS 的功效研究	71
7.4 LMWCS 的应用	74
参考文献	75
8 硫酸软骨素钙	78
8.1 引言	78
8.2 CaCS 的制备	78
8.3 CaCS 的晶体结构	80
8.4 CaCS 的功能和用途	80
8.5 CaCS 在新型羟基磷灰石制备中的作用	81
参考文献	82
9 硫酸软骨素的微生物发酵	84
9.1 引言	84
9.2 细菌 Ch 合酶	85
9.3 Ch 的发酵及分离纯化	86
9.4 CS 的修饰合成	87
9.5 结语	88
参考文献	88
10 硫酸软骨素的生物合成	92
10.1 引言	92
10.2 CS/DS 生物合成的场所	93
10.3 连接区的生物合成	93
10.4 CS 链的聚合	95
10.5 CS 链的硫酸化	99
10.6 差向异构化	102
10.7 结语	102
参考文献	104
11 硫酸软骨素的免疫作用	110
11.1 引言	110

11.2	GAG 的免疫活性概述	110
11.3	CS 对免疫细胞的作用	111
11.4	CS 与自身免疫性疾病的关系	113
11.5	CS 与肿瘤的关系	117
11.6	结语	118
	参考文献	119
12	硫酸软骨素的抗氧化和抗炎活性	125
12.1	引言	125
12.2	活性氧及抗氧化剂	125
12.3	CS 的抗氧化作用	128
12.4	CS 的抗炎作用	133
12.5	结语	135
	参考文献	136
13	硫酸软骨素蛋白聚糖与中枢神经系统	141
13.1	引言	141
13.2	CSPG 的结构、表达规律和生物作用	141
13.3	神经形成阶段的 CSPG	146
13.4	发育脑中的 CSPG	147
13.5	成熟脑中的 CSPG	149
13.6	CSPG 与 CNS 损伤	151
13.7	结语	153
	参考文献	153
14	中枢神经系统中硫酸软骨素蛋白聚糖的结构与功能	158
14.1	引言	158
14.2	CSPG 及其生理功能	159
14.3	CNS 正常生理中 CSPG 的结构与功能	162
14.4	CNS 损伤及病理状态下 CSPG 的变化	164
14.5	结语	166
	参考文献	166

15 硫酸软骨素与疾病的关系	171
15.1 引言	171
15.2 CS/DS 与动脉粥样硬化的关系	171
15.3 CS/DS 与肿瘤的关系	174
15.4 CS 与关节疾病的关系	179
15.5 CS 与阿尔茨海默病	182
15.6 CS 与癭痕瘤	182
15.7 结语	183
参考文献	183
16 硫酸软骨素在医药领域中的潜在应用	190
16.1 引言	190
16.2 CS/DS 的生理功能	190
16.3 CS/DS 用于抗寄生虫和病毒感染	192
16.4 CS/DS 应用于再生医学	194
16.5 CS/DS 开发为抗肿瘤药物	196
16.6 CS 作为载体的应用	197
16.7 结语	199
参考文献	199
17 硫酸软骨素在组织工程中的应用	204
17.1 引言	204
17.2 CS 在皮肤组织工程中的应用	205
17.3 CS 在神经组织工程中的应用	209
17.4 CS 在眼组织工程中的应用	210
17.5 CS 在心脏组织工程中的应用	211
17.6 CS 在软骨和骨组织工程中的应用	212
17.7 结语	217
参考文献	217
18 硫酸软骨素在眼科中的应用	224
18.1 引言	224

18.2 CS 治疗角膜损伤 224

18.3 CS 用于角膜保存 226

18.4 CS 缓解干眼症和视疲劳 228

18.5 CS 作为黏弹剂用于眼科手术 229

18.6 CS 在眼科中的其他应用 231

18.7 结语 232

参考文献 232

19 硫酸软骨素在心血管疾病中的应用 235

19.1 引言 235

19.2 CS 改善血脂的作用 235

19.3 CS 的抗凝血作用 238

19.4 CS 临床应用举例和国产制剂 240

19.5 结语 241

参考文献 241

20 硫酸软骨素治疗骨关节炎的现状和趋势 244

20.1 引言 244

20.2 关节软骨的结构和功能 245

20.3 CS 糖链的化学结构 245

20.4 CS 治疗 OA 的现状 246

20.5 CS 的生化参数表征 251

20.6 CS 治疗 OA 的药效学 253

20.7 CS 的抗炎功效 253

20.8 CS 的药动学和代谢 254

20.9 CS 对关节炎治疗功效的新概念 255

20.10 结语 256

参考文献 257

缩写 259

1

硫酸软骨素的发展简史

1.1 引言

硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS) 是一类硫酸化的酸性黏多糖 (acid mucopolysaccharide), 黏多糖现多称糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG)。根据单糖组成的不同及硫酸基位置、数量的不同, CS 可分为 CS - A、CS - B、CS - C、CS - D 和 CS - E 等类别。有些文献记载, CS 的首次发现始于 1884 年 Krukenberg 等^[1]的研究。实际上早在 1861 年 Fischer 和 Boedeker (Fischer G, Boedeker C. *Ann Chem Pharm*, 1861, 117: 111 - 118)^[2]就从软骨中提取分离出 CS, 因此 CS 的研究至今已有 150 年的历史。但不同类别 CS 的结构直至 20 世纪 60 年代才初步明确。

1.2 CS 的结构解析史^[3]

1889 年, Möerner^[4]鉴定出 CS - A 分子结构中有硫酸基存在。1891 年, Schmiedeberg^[5]将从软骨中提取的 CS - A 命名为 “chondroitin schwefelsäure”, 即 chondroitin sulfuric acid, 并推断该物质分子结构中含有乙酰基、硫酸基、葡糖醛酸和氨基己糖。后来认为 CS - A 中的氨基己糖是氨基葡糖, 直到 1914 年, Levene 等^[6]才正确解析出该氨基己糖的具体结构, 并命名为 chondrosamine (软骨糖胺), 即现在通常使用的 galactosamine (半乳糖胺) 一词。

现在, CS 分子结构中的二糖重复单位已经明确, 但这些结构的解析过程却是漫长的。1914 年, Hebling^[7]从 CS 的酸水解液中分离到一个二糖, 命名为 chondrosine (软骨二糖), 即现在所知的 CS 的脱硫酸化或脱乙酰化二糖。1951 年, Masamune 等^[8]发现软骨二糖呈 Elson - Morgan 阳性反应, 因此确认 CS 结构中在还原末端含有氨基己糖, 因为只有还原末端的氨基己糖才能呈现该反应。基于这一点及高碘酸氧化降解产物, 推测出了 CS 的正确结构。但决定性的结论出自 1954 年和 1955 年 Davidson 和 Meyer 的研究^[9-10]。1954 年, Davidson 和 Meyer 将软骨二糖中的氨基己糖还原为 hexosaminitol (己糖胺醇), 在后续的羧基酯化反应中, 己糖醛酸被还原为葡萄糖。然后发现被还原的二糖只能被 β -糖苷酶断开, 却不能被 α -糖苷酶断开。这些结果确证了软骨二糖中葡糖醛酸和氨基己糖的存在, 且两者是以 β -糖苷键连接的, 并通过茚三酮和高碘酸盐对还原型软骨二糖的系统性降解研究得出, 该 β -糖苷键分别连接于葡糖醛酸的 1-位及氨基己糖的 3-位。1960 年,

Wolfrom 和 Juliano^[11] 提供了一些实验数据再次确证了软骨二糖的结构。

CS 主链中硫酸基的位置是由 Meyer 研究小组和 Mathews 等推断出来的。Meyer 小组等^[12] 的研究表明, CS 降解四糖产物中的糖醛酸因对 β -葡糖醛酸酶敏感从而未被硫酸基取代, 因此表明硫酸基连接于氨基半乳糖残基上。Mathews^[13] 对 CS-A 和 CS-C 的红外光谱进行了研究。CS-C 的红外光谱中硫酸基处于平位 (equatorial sulfate), 而氨基己糖结构中只有 6 位有此可能^[14], 因此推断 CS-C 是 6 位硫酸化。CS-A 的红外光谱表明, 硫酸基处于轴向, 因此推断 CS-A 是 4 位硫酸化。Mathews^[13] 发表于 *Nature* 的论文, 题目为 “Isomeric chondroitin sulfate”, 即《同分异构的硫酸软骨素》, 涉及的 CS-A 和 CS-C 为 isomer (异构体)。

1.3 CS 在组织中分布及含量的研究史

早期的研究多从软骨中提取分离 CS, 但随着众多研究者的不断介入和研究范围的不 断拓宽, 发表于 20 世纪 30~50 年代与 CS 有关的论著揭示, CS 存在于人和动物的很多组 织器官中, 且不同种属、不同组织中 CS 的含量差异较大。

1956 年, Meyer, Davidson, Linker 和 Hoffman 小组^[15] 曾系统性地研究了不同组织中 酸性黏多糖的种类, 不同类别的 CS 是根据提取物在钙盐中的沉淀情况及旋光度的不同来 鉴别的。在他们所研究的不同组织中, 健康的软骨、成骨、腓骨及人骨肿瘤组织如软骨肉 瘤 (chondrosarcoma)、脊索瘤 (chordoma) 等含有 CS-A 和 (或) CS-C, 成年结缔组 织、肌腱和心脏瓣膜中含有 CS-B 和 CS-C。此外, CS-A 还存在于韧带、角膜、牛主 动脉中, CS-B 存在于猪皮中, CS-C 存在于脐带中。

猪鼻中隔中含有 41% 的 CS^[16], 牛或马的鼻中隔或气管软管中含有 36%~39% 的 CS^[17], 而羊气管软管中 CS 占 12.6%, 羊鼻中隔中 CS 占 19%~23%^[18]。

1.4 我国 CS 的发展简史

1958 年, 我国于重庆西南制药厂投产 CS, 后产地增加至多个省市, 产品别名康得 灵^[19-20]。1977 年, 成都制药三厂投产 CS-A。1973 年, 上海医药工业研究院根据成都制 药三厂、上海市食品公司制药厂、沈阳市食品公司生物制药厂及江西省和吉林省有关厂家的 资料整理硫酸软骨素钠 (CS-Na) 的生产工艺, 列入汇编, 相对分子质量 (M_r) 定为 20 000~50 000^[21]。

在 CS 的质量控制方面, 我国最初执行的是地方标准, 后被国家卫生部的部颁标准收 录, 2002 年列为国家药品标准^[22], 现被收载于《中华人民共和国药典》2010 年版二 部^[23]。2002 年的国家药品标准中收载的 CS 原料药有硫酸软骨素 A 钠 (CS-A-Na) 和 供注射用的 CS, 并规定其来源应为猪喉骨、鼻中骨、气管等软骨组织; CS 制剂有 CS 注 射液、CS-A-Na 胶囊和 CS 滴眼液。2010 年版中国药典中收载的 CS 原料药是 CS-Na, 包括 CS-A 和 CS-C, 制剂包括 CS-Na 片和 CS-Na 胶囊, 规定来源与国家药品标准 相同。