

生物药物 研究进展

主审 张天民

主编 凌沛学 王凤山



人民卫生出版社

生物药物 研究进展

主 审 张天民

主 编 凌沛学 王凤山

编 者 凌沛学 王凤山 贺艳丽 郭学平
刘爱华 张 青 荣晓花 翟光喜
姬胜利 任慧霞 崔慧斐 梁 虹
杨盛林 崔向珍 张 潇 张天民

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

生物药物研究进展/凌沛学等主编. —1 版. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 10

ISBN 7-117-06417-X

I. 生… II. 凌… III. 生物制品: 药物-研究-
进展-中国 IV. R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 101363 号

生物药物研究进展

主 编: 凌沛学 王凤山

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 47.5 插页: 2

字 数: 1110 千字

版 次: 2004 年 11 月第 1 版 2004 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06417-X/R·6418

定 价: 88.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

凌沛学研究员简介



生化制药专家凌沛学研究员，生于1963年11月，山东临沐人。现任山东省生物药物研究院院长、山东正大福瑞达制药有限公司总经理，并兼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、中国生化制药工业协会副会长、中国生物化学与分子生物学学会工业生物化学与分子生物学分会副理事长、山东大学博士生导师、中国海洋大学兼职博士生导师、《中国生化药物杂志》副主编以及《中国药学杂志》、《中国药学年鉴》、《中华临床医药杂志》、《药学实践杂志》编委、《食品与药品》主编等职务。

凌沛学研究员致力于生化药物的研究和相关产品的开发近20年，在黏多糖类药物、脂质类药物的研究方面颇有造诣。他先后承担了国家火炬计划、国家星火计划、“八五”攻关、“九五”攻关、山东省科委、山东省计委等科研项目10余项。在国内率先成功研制眼科用药玻璃酸钠注射液；首先用生物发酵法工业生产玻璃酸；首先将玻璃酸钠作为给药系统用于滴眼液；首创玻璃酸钠用于外科术后防粘连；国内率先将玻璃酸钠注射液用于治疗骨关节炎等。共成功研制涉及玻璃酸钠、肝素、低分子肝素的产品20余种，创造了显著的社会效益和经济效益，其科研成果获国家级奖2项，省、部级奖20项，获国家发明专利4项。为我国生化药物特别是黏多糖类药物的研究、开发和应用作出了突出贡献。

凌沛学研究员传承了其恩师、我国著名的生化药学专家张天民教授的学术思想，善于将生化药物研究的理论和实践成果进行推广，已发表论文50余篇，主编出版学术著作4部。其中1997年由人民卫生出版社出版的《生化药物研究》一书被誉为是一部极具研究特色和学术性里程碑式的著作。2000年由中国轻工业出版社出版的《透明质酸》一书是国内第一部关于玻璃酸的专著。2001年由中国医药科技出版社出版的《眼科药物的临床应用与研究》一书被誉为是一部具有实用性和前瞻性的著作。2003年由中国医药科技出版社出版的《玻璃酸钠及其在外科中的应用》一书被誉为是一部高水平的学术性和实用性兼具的好书。

凌沛学研究员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和内贸部科技之星称号，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，并入选中国百千万人才工程第一、二层次遴选，2003年获山东省劳动模范称号，2004年获中国青年科技奖。

王凤山教授简介



王
凤
山

王凤山，男，1961年1月7日生，山东曹县人。1982年7月毕业于山东医学院药学系，获学士学位；1983-1986年在山东医科大学生化药学专业读研究生，获硕士学位；1986年至今在山东大学（2000年以前为山东医科大学）生化制药教研室工作，先后任助教（1986）、讲师（1988）、副教授（1994）和教授（1998）。其间，1995-1996年在英国伦敦大学 Imperial College 研修；1998-2001年在华东理工大学生物化工专业攻读博士，获博士学位。现任山东大学药学院制药工程系副主任、生化与生物技术药物研究所所长、教授、博士生导师。

在教学方面，主要从事山东大学药学院药学系、制药工程系本科生有关生化与生物技术药物的教学工作以及“微生物与生化药学”专业研究生培养工作。主讲的课程有：生化药物（本科生），生物技术制药（本科生），Gene Cloning（本科生）；微生物药理学（研究生），现代分离技术与应用（研究生），生化制药学（研究生）。每年招收硕士研究生1~4名，博士研究生1~3名。

在科学研究方面，主要从事天然来源的多肽类药物、多糖类药物和酶类药物的研究及生物技术药物研究。先后承担或参加科研课题20多项，其中国家863计划1项、国家自然科学基金3项、卫生部课题2项、山东省科委课题1项、山东省自然科学基金1项、山东省教育厅1项，山东省卫生厅3项，济南市科技明星计划1项、山东医科大学1项、横向联合项目多项。1996年获山东省医学科学技术奖二等奖1项、三等奖1项；1996年获山东省教育委员会科学技术进步一等奖1项；1998年获国家内贸局科技进步三等奖1项；2000年获山东省教育委员会科学技术进步二等奖1项。在国内外学术刊物上已发表论文100余篇。

主编的著作有：《生化药物研究》（1997）、《生化制药学》（1998）；参加编写的著作有：《中国商品大辞典药品分册》（1992）、《生物化学》（1993）、《临床免疫学》（2002）、《眼科药物的临床应用与研究》（2002）。

现兼任中国药学会生化与生物技术药物专业委员会委员兼秘书、中国生物化学与分子生物学学会工业生物化学与分子生物化学分会理事、中国生化制药工业协会专家委员会委员、山东省药学会常务理事兼生化药物专业委员会主任委员、山东省医药生物技术学会常务理事以及《中国生化药物杂志》和《中国海洋药物》编委等学术职务。1998-2002年为政协济南市第十届委员会委员，现为政协山东省第九届委员会委员（2003-）。

前言

中国药学会生化与生物技术药物专业委员会名誉主任委员张天民教授从事生化药物的研究与教学工作数十年，在生化药物的研究与开发方面取得了突出的成就。为进一步使他的学术思想、理论和成果为社会服务，我们于1997年选编了他在此前发表或指导研究生发表的有关生化药物的论文，并以《生化药物研究》一书出版。由于该书所刊载的论文翔实，并有丰富的参考文献，实用性强，受到了广大生化药物研究与生产者的欢迎和广泛赞誉。

为了进一步交流生物药物（包括生化药物）的研究成果，我们又选编了自《生化药物研究》出版以来，山东大学药学院生化与生物技术药物研究所和山东省生物药物研究院发表的有关生物药物的论文，并以《生物药物研究进展》一书出版。

本书仍保留了《生化药物研究》一书的风格，即实用和系统。本书的实用性在于所选编的内容结合研究、开发与生产的实践，对实际工作具有指导价值；本书的系统性在于将同一研究对象的论文尽可能地按综述、生产工艺、分析检验、药理作用、制剂和应用的顺序进行编排，便于阅读和理解。

由于论文发表的时间和刊物不同，为了体现论文的原貌，在体例和格式上没有进行过大的改动，但对于原论文中个别印刷错误进行了修正。

本书内容均为原始论文，部分内容受当时研究条件和认识水平以及编选水平所限，不当之处在所难免，敬请读者批评指正。

本书的出版得到了山东正大福瑞达制药有限公司的大力支持，特表示感谢。

编者

2004年8月

目 录

第1章 综述	1
1. 我国生化药物的现状与发展方向	1
2. 生物药物的研究与开发	18
3. 生化药物的研究与开发	21
4. 中国生化制药的回顾和展望(1)	24
5. 中国生化制药的回顾和展望(2)	27
6. 中国生化原料药的现状和展望	32
7. 动物来源糖胺聚糖医药应用进展	35
8. 动物来源生化药物的研究和开发思路	42
9. 动物来源黏多糖药用研究进展	47
10. 眼干燥症药物治疗的研究进展	54
11. 几种重要生化药物在国内的临床应用	59
12. 黏多糖在美容保健食品中的应用	67
13. 生化药物研究(1990~1991年)	69
14. 生化药物研究进展(1993年)	73
15. 生化药物研究进展(1996年)	77
16. 1997年我国生化药物的研究进展	81
17. 1998年我国生化药物的研究进展	86
18. 1999年我国生化药物的研究进展	91
19. 2000年我国生化药物的研究进展	98
20. 2001年我国生化药物的研究进展	104
21. 2002年我国生化药物的研究进展	110
22. The Achievement and Prospect of Biochemical Substances for Drugs in China	117
第2章 玻璃酸	123
1. 透明质酸及其发酵生产概述	123
2. 透明质酸的生产	127
3. 微生物发酵法生产透明质酸	131
4. Preparation of Low Molecular Weight Hyaluronic Acid	134
5. 低分子量及寡聚玻璃酸	135
6. 一种分离纯化透明质酸的新型离子交换剂	138
7. 透明质酸的离子交换层析纯化	142

8. 玻璃酸钠结构及理化性质的研究进展	146
9. 玻璃酸的生理功能	149
10. 透明质酸的稳定性考察	154
11. 不同加热方式对透明质酸钠黏度的影响	157
12. 透明质酸钠细菌内毒素检测	159
13. 透明质酸钠的无菌检查	162
14. 玻璃酸钠的微生物限度检查试验方法的研究	164
15. 透明质酸钠砷盐测定方法探讨	166
16. 玻璃酸钠微生物限度检查的探讨	167
17. 比色法测定正大维他滴眼液中硫酸锌的含量	168
18. PAR-CTAB 比色法测定维他滴眼液中硫酸锌含量	170
19. UV 法和 HPLC 法测定盐酸左氧氟沙星注射液及滴眼液的含量	173
20. Lowry 法和 Bradford 法测定玻璃酸钠中蛋白质含量的比较	175
21. 含玻璃酸钠制剂的应用研究进展	178
22. 玻璃酸潜在的医学应用	182
23. 玻璃酸及其衍生物的临床应用进展	186
24. 玻璃酸钠的临床研究应用进展	193
25. 眼用溶液的载体——玻璃酸钠的作用机制和应用	200
26. 玻璃酸作为滴眼液媒介的机制及药效学研究	203
27. Studies on the Mechanism and Pharmacodynamics of Hyaluronic Acid Used as Vehicle in Eye Drops	207
28. 玻璃酸钠促进角膜上皮损伤愈合作用的机制研究	208
29. 玻璃酸钠在外科的应用	211
30. Application of Sodium Hyaluronate in Surgery	212
31. 透明质酸钠在关节疾病中的应用	213
32. 透明质酸预防关节滑膜切除所致软骨退行性病变的实验研究	217
33. 透明质酸预防外科术后粘连的研究进展	221
34. 透明质酸钠粉雾剂防治开腹术后腹腔粘连的实验研究	225
35. 玻璃酸在烧烫伤治疗中的研究概况	227
36. 玻璃酸钠散剂促进大鼠烫伤愈合的机制研究	231
37. Effect and Mechanism of Sodium Hyaluronate Powder in Promoting the Healing of Scalds in Rats	235
38. 玻璃酸钠散剂对大鼠烫伤治疗作用的实验研究	235
39. 透明质酸的生理功能及其在化妆品和美容保健食品中的应用	238
40. 透明质酸在保健品中的应用	240
41. 玻璃酸钠在美容领域的应用进展	245
42. 玻璃酸钠在治疗干燥综合征中的应用	247
43. 玻璃酸钠在妇产科领域的应用	250
44. Adhesion Prevention Effects of Tolmetin Combined with Hyaluronic Acid	253

45. Clinical Evaluation of Hyaluronic Acid Combined with Tolmetin in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee	257
46. Efficacy Promoting Effect of Hyaluronan on Pilocarpine Nitrate Eye Drops	261
47. The Pharmacokinetics and Bioavailability of Levofloxacin Hydrochloride Vehicled by Sodium Hyaluronate in Ocular Delivery	264
第3章 肝素	266
1. 肝素研究新动向	266
2. 肝素的化学修饰及其修饰产物生物活性的研究进展	270
3. 浅谈肝素钠精品生产的几点体会	275
4. 肝素透皮吸收传递体的研制	276
5. 硫酸乙酰肝素结构与生物活性的关系	279
6. 羊血浆法测定肝素钠效价	284
7. 不同浓度氯化钙溶液对羊血浆法测定肝素钠效价的影响	287
8. 调整羊血浆半凝固度对羊血浆法测定肝素钠效价的影响	289
9. 亚甲蓝比色测定肝素效价	291
10. 肝素钠细菌内毒素检查与热原检查的比较	296
第4章 低分子肝素(类肝素)	299
1. 低分子肝素研究进展	299
2. 类肝素药物的研究与开发	303
3. 低分子肝素研究现状	304
4. 低分子肝素的制备方法及其结构与生物活性的关系	308
5. 低分子肝素分子量的测定	313
6. 低分子肝素分子量测定方法介绍	316
7. 应用比浊法测定低分子肝素钠的含量	320
8. 低分子肝素硫酸根离子与羧酸根离子摩尔比的测定	323
9. 低分子肝素胶囊稳定性的初步研究	325
10. 口服低分子肝素对急性肝损伤家兔血液流变学的影响	327
11. 低分子肝素口服制剂对肝损伤家兔血液流变学及肝脏微循环的影响	329
12. 大鼠口服低分子肝素的绝对生物利用度测定	332
13. 低分子肝素经大鼠胃肠道吸收的研究	335
14. 低分子肝素透皮吸收制剂及其吸收机制的研究	338
15. 低分子肝素外用喷雾剂的研制	340
16. 低分子肝素直肠栓剂的研制及药效学研究	343
17. 低分子肝素脂质体的研究	345
18. 低分子肝素柔性纳米脂质体的研究	349
19. 低分子肝素脂质体喷雾凝胶的研制	353
20. 低分子肝素前体脂质体制剂的研究	358

21. 低分子肝素纳米脂质体的制备及大鼠口服吸收	362
22. 低分子肝素纳米脂质体的制备及家兔鼻腔吸收的研究	365
23. 低分子肝素纳米脂质体经家兔鼻腔吸收的研究	369
24. 低分子肝素肺靶向微球的研究	371
25. 低分子肝素明胶微球的研制及其口服吸收效果观察	376
26. 低分子肝素微囊的制备及其缓释性研究	380
27. 低分子肝素口服制剂的降血脂作用研究	383
28. 低分子肝素口服制剂治疗急性黄疸型肝炎的疗效观察	385
29. 低分子肝素治疗急性黄疸型肝炎 40 例	387
30. Studies of Oral Preparation of Low Molecular Weight Heparin	388
31. 硫酸寡糖的抗炎和抗过敏作用	389
32. 硫酸寡糖对豚鼠气管平滑肌的作用	392
第 5 章 硫酸软骨素和硫酸皮肤素	396
1. 硫酸皮肤素的研究概况	396
2. 硫酸软骨素精制工艺探讨	398
3. 不同工艺制备的硫酸软骨素的理化性质差异	399
4. 硫酸软骨素含量测定方法介绍	403
5. 硫酸软骨素含量测定操作条件的优化	407
6. 硫酸软骨素钠的比浊法测定	409
7. 硫酸软骨素含量测定法的说明与探讨	411
8. 硫酸皮肤素的药理作用研究进展	414
9. 硫酸皮肤素衍生物对大鼠肥大细胞脱颗粒的影响	420
第 6 章 甲壳素	424
1. 国内甲壳素研究与发展	424
2. 甲壳素的制备及其测定方法	427
3. 蜗牛壳甲壳素的制备及其理化性质研究	428
4. 低分子甲壳胺的制备及其理化性质测定	431
5. 壳聚糖季铵盐季铵化度的定量检测方法	433
6. 甲壳素和壳聚糖的资源开发及其药理作用	435
7. 壳聚糖调血脂活性研究概况	440
8. 氯化壳聚糖季铵盐的调血脂活性研究	444
9. 甲壳素和人工皮肤的研制	449
10. 甲壳素的结构修饰及其生物学功能的研究进展	452
第 7 章 氨基酸、多肽和蛋白质类药物	456
1. 氨基酸与生化药物	456
2. 高效液相色谱柱前衍生化法测定食品中的牛磺酸	460

3. 牛磺酸应用于心血管疾病的研究进展	462
4. 高效液相色谱法测定色甘酸钠滴眼液的含量	466
5. 胰蛋白酶抑制剂的临床研究概况	468
6. 抑素的研究概况	472
7. 生长抑素及其结构修饰的研究进展	475
8. 胸腺激素	479
9. 胸腺素及其临床应用	493
10. 胸腺素:结构、功能和治疗应用	497
11. 猪脾来源的免疫抑制组分的制备及其性质的初步研究	500
12. 猪脾来源免疫抑制组分的分离及其化学本质的研究	505
13. 高效液相色谱分离胸腺免疫抑制提取物高活性组分 1 及分离组分的性质	511
14. 测定免疫抑制调节剂活性方法的探讨	513
15. 猪胸腺免疫抑制提取物超滤组分 2 对淋巴细胞增殖的影响	517
16. 口服猪脾来源免疫抑制组分对小鼠免疫功能的影响	519
17. 口服猪脾来源免疫抑制组分抗炎作用的实验研究	522
18. 胸腺来源免疫抑制提取物对不同组织肿瘤细胞作用的研究	525
19. 胸腺免疫抑制提取物对豚鼠支气管平滑肌的影响及平喘作用	527
20. 胸腺提取物舌下片的研究	530
21. 猪蹄甲药用研究概况	532
22. 猪蹄甲的药用概况	534
23. 妇血宁组分的研究Ⅲ. 妇血宁组分 3 的理化性质	538
24. 妇血宁与氨肽素不连续体系 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳特征研究	540
25. 妇血宁组分的药理活性比较	542
26. 胃肠激素的研究概况	546
27. 胃黏蛋白	549
28. 动物脑水解物研究	552
29. 低浓度蛋白质含量测定方法的研究	556
30. 糙皮侧耳糖蛋白的性质及体外抗肿瘤活性研究	559
31. 重组苦瓜蛋白 MAP30 及其制剂的研制	562
32. 胰岛素的现状和展望	563
33. 胰岛素经眼给药制剂的研究	565
 第 8 章 酶类药物	 571
1. 溶菌酶的研究进展	571
2. 酶的自杀底物及其临床应用	573
3. 酶提取和纯化技术的一些提示	574
4. 超氧化物歧化酶的化学修饰	579
5. 聚乙二醇修饰超氧化物歧化酶的研究	585
6. 牛血超氧化物歧化酶的制备及其明胶微囊	589

7. 动物血来源超氧化物歧化酶的制备及其制剂	596
8. 组织凝血活素的新生产工艺	601
9. 低抗凝活性肝素修饰超氧化物歧化酶的药代动力学研究	604
10. 氧化型细胞色素 C 注射液的制备及稳定性研究	607
11. 超氧化物歧化酶在食品和化妆品中的应用及其发酵法生产进展	610
12. 超氧化物歧化酶的临床应用及开发	613
13. 超氧化物歧化酶研究中辩证思想的体现	617
第9章 脂质类药物	621
1. 大豆卵磷脂的开发及应用	621
2. ω -3-海洋甘油三酯简介	627
3. The Effects of ω 3 Fish Oil Enriched With DHA on Memory	629
4. 尿素包合法浓缩鱼油中 EPA 和 DHA 的研究	630
5. 高纯度二十碳五烯酸乙酯的制备	633
6. 高纯度二十二碳六烯酸乙酯的涂银层析法制备	635
7. 二十二碳六烯酸与二甲氨基乙醇复方制剂的临床研究	638
8. 含二十二碳六烯酸和大豆磷脂复方制剂的抗疲劳实验	640
9. 含多不饱和脂肪酸和牛磺酸复方制剂的改善记忆实验	644
10. 胆红素生产工艺的研究	645
11. 钙盐法制备胆红素工艺中几个问题的探讨	647
12. 复方鸡胆粉胶囊的研制及临床应用	650
13. 电生功能水对大豆原料的杀菌作用	652
第10章 动植物组织提取制剂	661
1. 乌贼墨的药用研究概况	661
2. 黑蚂蚁提取工艺研究	666
3. 海星综合利用的研究	670
4. 用海星棘皮作养鲍饵料添加成分的研究	675
5. 海星黄对肾虚大鼠及肾阳虚志愿者的影响	679
6. 麦绿素保健食品的研制	683
7. 五脉地椒挥发油化学成分的研究	685
8. 灵芝菌发酵液制剂中灵芝多糖及总糖含量测定	689
9. 银杏叶提取物(EGb)药理作用	692
10. 山楂的品种特性及其营养与保健价值	695
11. 栉孔扇贝裙边的免疫调节作用的实验观察	697
第11章 其他	700
1. 转基因鸡	700
2. 锁核酸——一种新的反义寡核苷酸	703

3. 基因工程药物浅释	706
4. 克隆技术进展及其医药应用前景	709
5. 纯芦丁的制备	714
6. 曲克芦丁的精制	716
7. 一阶导数差示脉冲极谱法的建立及在药物分析中的应用	719
8. 再结晶精制法	723
9. 关于医院抗菌药物的临床应用	725
第12章 生化制药人物与书刊	729
1. 生化药学家——张天民教授	729
2. 生化制药专家——凌沛学研究员	731
3. 生化制药行业的先导者——唐永业高级工程师	734
4. 生物化学与分子生物学家——张友尚院士	736
5. 我国生化制药企业的杰出技术专家——何兆雄高级工程师	738
6. 评生化制药领域的新作——《生化制药学》	740
7. 《透明质酸》书评	741
8. 评《生化药物研究》	743
9. 《眼科药物的临床应用与研究》——一部具有实用性和前沿性的著作	743
10. 《玻璃酸钠及其在外科中的应用》书评	744
11. 对《药学名词》的一些体会	745
12. 对干扰素名称规范化的意见	747

第 1 章

综 述

1. 我国生化药物的现状与发展方向

袁勤生 王凤山

生化药物 (biochemical drug) 是从生物体分离、纯化所得, 用于预防、治疗和诊断疾病的生化基本物质, 以及用化学合成、微生物合成或现代生物技术制得的这类物质。作为生化药物的生化基本物质, 主要是氨基酸、肽、蛋白质、酶及辅酶、多糖、脂质、核酸及其降解产物。这些成分均具有生物活性或生理功能。

来自生物体的生化基本物质, 有的能用化学合成制取, 如缩宫素等; 有的能用微生物合成制得, 如辅酶 A 等; 有的能用现代生物技术生产, 如重组人胰岛素等, 都属生化药物的范围。还可通过半合成的方法, 制得生化基本物质的衍生物或类似物, 如化学修饰的药用酶等, 一般也属生化药物。

因此, 生化药物的划分是基于物质本身的性质, 而不决定于这些物质的来源和获得这些物质的手段。其来源可以是陆地生物, 也可以是海洋生物。其获得的手段包括从天然产物的分离纯化、化学合成及半合成、微生物合成和用现代生物技术设计与制备等。

生化药物最大的优点是作用专一性强、毒副作用低, 因此越来越受到医生和患者的欢迎和接受, 特别是现代生物技术以及现代分离纯化技术的发展与应用, 使作用特异且质量高的新生化药物以前所未有的速度得到研究、开发与应用, 并在医药产业领域内占有越来越重要的比重。本文就我国生化药物的现状进行概述, 并结合国内外生化药物的研究进展对生化药物的发展方向进行展望。

1 我国生化药物的现状

1.1 我国生化药物品种的发展

由于生化药物具有作用特异性强、毒副作用小、疗效确切等特点, 我国与其他国家一样, 医药研究与开发人员都对生化药物的开发给与了高度的重视, 生化药物已成为我国医药研究最活跃、最受重视的领域。近年来, 生化药物无论在品种上和质量上都有了

较快的发展。不同时期中国药典收载的生化药物品种就是对这一过程的生动反映,见表1。从表1可知,我国生化药物品种在1990年以后有了快速的增加。

表1 不同时期中国药典收载的生化药物品种*

版本	品种数*	主要品种或主要增加品种
1953年	14	胰岛素注射液、脑垂体后叶注射液、胃蛋白酶、胰酶等
1963年	18	催产素注射液等
1977年	31	肝素注射液、细胞色素C、注射用玻璃酸酶、注射用绒促性素等
1985年	33	胰蛋白酶等
1990年	41	注射用糜蛋白酶、注射用抑肽酶、
1995年	70	尿激酶、凝血酶、数种氨基酸等
2000年	134	门冬酰氨酶、尿促性素、重组人生长激素、重组人胰岛素等

* 因个别品种的归属不定,故此表仅供参考

中国药典2000年版二部正文品种第一部分新增300个品种,其中生化药物64个,占21.3%,并首次将两个基因工程药物及其制剂载入药典。我国2000年版药典收载的生化药物原料及其制剂134种(见表2),属于生化药物范畴的辅料10种。

表2 中国药典2000年版二部收载的生化药物(括号内为所在的页码)

氨基酸类药物		
乙酰半胱氨酸(5)	丝氨酸(211)	亮氨酸(525)
喷雾用乙酰半胱氨酸(6)	色氨酸(245)	盐酸半胱氨酸(578)
门冬氨酸(39)	苏氨酸(277)	盐酸赖氨酸(688)
牛磺酸(60)	谷氨酸(308)	盐酸精氨酸(695)
牛磺酸片(61)	谷氨酸片(309)	盐酸精氨酸注射液(696)
牛磺酸散(61)	谷氨酸钠(310)	胱氨酸(739)
牛磺酸颗粒(61)	谷氨酸钠注射液(311)	脯氨酸(772)
甘氨酸(88)	谷氨酸钾注射液(311)	酪氨酸(959)
丙氨酸(97)	苯丙氨酸(364)	醋酸赖氨酸(1034)
甲硫氨酸(161)	组氨酸(440)	缬氨酸(1039)
多肽、蛋白质类药物		
五肽胃泌素(54)	注射用尿促性素(321)	绒促性素(534)
注射用五肽胃泌素(55)	明胶(385)	注射用绒促性素(534)
杆菌肽(278)	吸收性明胶海绵(386)	胰岛素(732)
杆菌肽软膏(278)	重组人生长激素(494)	中性胰岛素注射液(733)
杆菌肽眼膏(278)	重组人生长激素溶液(496)	精蛋白锌胰岛素注射液(733)
缩宫素注射液(1008)	注射用重组人生长激素(496)	硫酸鱼精蛋白(879)
抑肽酶(280)	重组人胰岛素(497)	硫酸鱼精蛋白注射液(880)
抑肽酶注射液(282)	重组人胰岛素注射液(498)	锝[^{99m} Tc]聚合蛋白注射液(978)
尿促性素(321)	精蛋白重组人胰岛素注射液(499)	

酶类药物		
门冬酰胺酶(40)	玻璃酸酶(443)	胰酶(735)
注射用门冬酰胺酶(41)	注射用玻璃酸酶(444)	胰酶肠溶片(737)
胰蛋白酶(734)	胃蛋白酶(466)	胰酶肠溶胶囊(738)
尿激酶(323)	胃蛋白酶片(467)	凝血酶(1056)
注射用尿激酶(325)	胃蛋白酶颗粒(467)	糜蛋白酶(1079)
细胞色素 C 溶液(441)	含糖胃蛋白酶(468)	注射用糜蛋白酶(1080)
细胞色素 C 注射液(442)	胰蛋白酶(734)	
注射用细胞色素 C(442)	注射用胰蛋白酶(735)	
核苷酸类药物		
利巴韦林(301)	氟尿嘧啶(472)	硫鸟嘌呤片(852)
利巴韦林片(302)	氟尿嘧啶软膏(473)	硫唑嘌呤(852)
利巴韦林注射液(302)	氟尿嘧啶注射液(473)	硫唑嘌呤片(853)
利巴韦林滴眼液(303)	氟胞嘧啶(476)	硫嘌呤(952)
利巴韦林滴鼻液(303)	氟胞嘧啶注射液(478)	硫嘌呤片(953)
阿昔洛韦(332)	硫鸟嘌呤(851)	
多糖类药物		
右旋糖酐 20(111)	右旋糖酐 40 氯化钠注射液(114)	右旋糖酐铁片(117)
右旋糖酐 20 葡萄糖注射液(112)	右旋糖酐 70(115)	右旋糖酐铁注射液(117)
右旋糖酐 20 氯化钠注射液(113)	右旋糖酐 70 葡萄糖注射液(115)	肝素钠(314)
右旋糖酐 40(114)	右旋糖酐 70 氯化钠注射液(116)	肝素钠注射液(315)
右旋糖酐 40 葡萄糖注射液(114)	右旋糖酐铁(116)	乙基纤维素(4)
脂质类药物		
十一烯酸(22)	卡前列甲酯栓(134)	辅酶 Q ₁₀ 注射液(769)
十一烯酸锌(23)	异维 A 酸(260)	辅酶 Q ₁₀ 胶囊(769)
大豆油(33)	异维 A 酸胶丸(261)	维 A 酸(781)
大豆油(供注射用)(34)	复方十一烯酸锌软膏(502)	维 A 酸片(782)
去氢胆酸(85)	辅酶 Q ₁₀ (768)	熊去氧胆酸(1006)
去氢胆酸片(86)	辅酶 Q ₁₀ 片(769)	熊去氧胆酸片(1007)
卡前列甲酯(133)		
组织制剂		
垂体后叶粉(392)	甲状腺粉(142)	
垂体后叶注射液(392)	甲状腺片(142)	

除了中国药典 2000 年版收载的生化药物外, 1998 年卫生部颁布的生化药品共 106 个品种中还有 66 个未进入药典的品种; 国家近年来批准的新生化药约 140 种; 原地方标准的生化药物约 500 种, 其中已同意升为国家标准者 300 余种。综合起来, 经批准的我国生化药物(包括原料与制剂)共计 700 余种。

从类别方面, 我国生化药物已涵盖生化药物的各个类别, 国外已有的品种我国基本上都有, 且在某些方面我们有自己的特色。比如胸腺素在我国就是最早上市的, 动物来源的转移因子也是在我国最早开发成功的。

1.2 我国生物技术药物的发展

现代生物技术首先应用的领域是医药领域,在该领域中我国生物医药产业的总体技术水平与国外的差距相对较小。美国 FDA 批准的第一个基因重组药物——重组人胰岛素是在 1982 年,我国批准的第一个基因重组药物——重组人 α -1b 型干扰素是在 1989 年。到目前,我国已开发成功的生物技术药物(不包括疫苗)有 16 种(见表 3)。

表 3 我国已批准上市的生物技术药物

产 品 名 称	适 应 证
重组人 α -1b 型干扰素(rhIFN α -1b)(外用)	疱疹性角膜炎,慢性宫颈炎
重组人 α -1b 型干扰素(rhIFN α -1b)(注射用)	慢性活动性乙型肝炎、丙型肝炎,白血病
重组人 α -2a 型干扰素	带状疱疹,性疣
重组人白介素-2(rhIL-2)	某些肿瘤
重组人 γ 型干扰素(rhIFN- γ)	类风湿性关节炎
重组牛碱性成纤维细胞生长因子(rbFGF)(外用)	烧伤
重组粒细胞集落刺激因子(G-CSF)	升白细胞
红细胞生成素(EPO)	升红细胞
重组粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)	升白细胞
重组链激酶(rSK)	急性心肌梗死
重组表皮生长因子(rEGF)	烧伤
重组 EGF 衍生物	烧伤
重组人 α -2b 型干扰素(rhIFN α -2b)	肝炎
重组胰岛素	糖尿病
重组人生长激素(rhGH)	侏儒症
IL-2- ¹²⁵ Ser	某些肿瘤
重组鼠神经生长因子(rnNGF)	神经修复

1.3 我国近两年来批准临床研究的生化新药品种

2001 年和 2002 年公布的已批准临床研究的新药品种见表 4 和表 5。

表 4 2001 年公布的已批准临床研究的生化新药品种

药品名称	剂型	类别	主要成分或适应证
冻干重组人脑利钠肽	注射剂	—	
冻干重组高效复合 IFN	冻干粉针剂	四加五	治疗耐受的慢性乙型肝炎
醋酸奥曲肽及注射液	原料药、注射剂	四	
苄达赖氨酸片	片剂	二	
外科用冻干人纤维蛋白胶	外科用冻干剂	四	
rbFGF(融合蛋白)外用凝胶	凝胶剂	四	
更昔洛韦眼用凝胶	凝胶剂	四	
鲑鱼降钙素喷鼻剂	喷鼻剂	四	