



1994

医药卫生科学技术进展

中国人民解放军总后勤部卫生部编

军事医学科学出版社

医药卫生科学技术进展

中国人民解放军总后勤部卫生部 编

军事医学科学出版社

内 容 提 要

本书着重介绍医学临床和实验研究方面的新技术,同时还介绍新药研究、细胞因子、基础医学和军事医学方面的一些研究进展。全书 30 篇文章,医学临床和实验研究新技术有胸、腹、子宫腔窥镜治疗技术、扫描探针显微镜、磁共振频谱临床应用、转基因动物和细胞移植技术等。在新药、细胞因子、基础医学和军事医学方面有新药设计、国外新药进展、造血干细胞因子、骨生长调节因子、生物治疗、受体、神经肽、生物技术在军事医学中的应用、军队饮水消毒和核动力舰船防护等。此外还介绍了自由基和 EB 病毒的分子生物学意义。

本书读者为从事医药卫生工作的中高级科研、教学、临床和科研管理人员。

图书在版编目(CIP)数据

医药卫生科学技术进展 / 中国人民解放军总后勤部
卫生部编. -北京: 军事医学科学出版社, 1995.6
ISBN 7-80121-011-5
I. 医… II. 中… III. 医药学-进展-文集 IV. R-53
中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 10328 号

责任编辑: 苗立新

医药卫生科学技术进展

总后勤部卫生部 编

*

军事医学科学出版社出版

(北京太平路 27 号 邮政编码 100850)

北京四环科技印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

* *

开本 787×1092mm 1/16·印张: 9.75 字数: 240 千字

1995 年 4 月第 1 版 1995 年 4 月第 1 次印刷

印数: 1~2 500

定价: 12.00 元

ISBN 7-80121-011-5 / R · 004

368/15

前 言

为了提高医药卫生水平、增强人民健康、使医药卫生工作更好地为国防现代化服务，为社会主义服务，总后勤部卫生部委托军事医学科学院情报研究所主办，聘请军内外医药卫生专家撰稿，编辑出版《医药卫生科学技术进展》一书，供中高级科研、教学、临床和科管人员参阅。《医药卫生科学技术进展》原由人民军医出版社出版，每年一册，自1994年起改由军事医学科学出版社出版。

《医药卫生科学技术进展》反映医学科学领域的一些学科或专业的重要研究进展，在基础医学、预防医学、临床医学、药学、中医学和军事医学等方面进行选题，以最新文献和科研成果材料为素材进行撰写，力求内容新颖、论述全面。因此，《医药卫生科学技术进展》不仅可供科研、教学、临床医务人员学习和了解有关学科、专业的进展情况，而且可作为高级科研人员和科管人员制定规划、计划论证的参考材料。

1994年《医药卫生科学技术进展》共收集30篇文章，重点介绍医学临床和实验研究的新技术，并介绍了新药研究、细胞因子、基础医学和军事医学方面的研究进展。作者在拥有大量文献资料的基础上，结合自己的实践经验，深入地论述了胸、腹、子宫腔窥镜治疗技术、扫描探针显微镜、磁共振、转基因动物和细胞移植技术等。在新药、细胞因子、基础医学和临床医药方面，介绍了国外新药研究进展、新药设计、造血干细胞因子、骨生长调节因子、生物治疗、受体、神经肽、生物技术在军事医学中的应用、军队饮水消毒和核动力舰船防护等研究进展；此外，还介绍了神经细胞钙通道、自由基和EB病毒的分子生物学意义。读者从这些文章中将获得有益的启示。

在1994年《医药卫生科学技术进展》的选题和组稿过程中，军内外有关单位领导和专家给予了大力支持，我们对此表示衷心感谢。

我们期望通过努力，为读者提供有益的科技信息。错误或不当之处，敬请批评指正。

军事医学科学院情报研究所

1994年12月

目 次

国外新药研究进展	姚春芳 恽榴红(1)
受体与新药设计研究进展	温守明(7)
生物技术在合理性药物设计中的应用	曹 巍 缪其宏 武士华(12)
转基因动物技术的研究进展	胡以平(17)
细胞移植的研究进展	李贤初(24)
免疫药理学研究进展	郑钦岳(28)
骨生长调节因子的研究进展	丁真奇 杨立民(35)
造血干细胞因子对于致死性辐射损伤的防治作用	李元敏(41)
内皮衍生松弛因子与临床	高连如 杨 晔(47)
肿瘤生物治疗的现状与发展前景	秦凤华(52)
血液成分治疗的现状及其研究进展	刘景铎(57)
胸腔镜技术的最新发展	崔忠厚(63)
腹腔镜临床应用进展	黄晓强(67)
宫腔镜临床应用进展	王咏梅(70)
扫描探针显微镜——打开生物学奥秘的新钥匙	纪小龙(74)
磁共振频谱学的临床应用	王克勤(78)
放射性核素心肌断层显像的临床应用进展	高汝楨(81)
骨骼肌应用于心脏辅助循环的研究进展	解士胜(83)
真皮下血管网皮瓣的实验研究进展与临床应用	袁相斌(89)
听觉声损伤治疗的研究近况	吴铭权 尹嘉才(94)
电刺激与周围神经再生的研究进展	刘洪飞 刘贤君 谭旭民(99)
受体与信号传递方面的研究进展	卢 建(103)
神经肽研究进展	孙 刚 路长林(107)
胸腺和胸腺素研究进展	张符光 刘佃辛(112)
神经细胞钙通道变化和自由基在创伤性脑水肿中的作用	王国良(118)
EB 病毒的分子生物学研究进展	张俊杰 林万明(124)
环氧化物特殊毒性研究	石 涛(130)
生物技术在军事医学中的应用	武士华(135)
军队饮水消毒与净水装备的研究进展	李君文 蔡心培 张符光(139)
核动力舰船及其支持设施的放射防护研究进展	王月兴(144)

国外新药研究进展

军事医学科学院毒物药物研究所 姚春芳 恽榴红

【摘要】 本文概述了国外新药研究的进展情况，列出了 1993 年世界首次上市的 39 个新药，即新化学实体，以及其中在治疗方面有所突破的 3 个药物。报道了 1994 年 1~9 月首次上市的新化学实体。介绍日本和美国的研究人员对新药研究与开发的风险等级的分析；统计了近几年国外首次上市的新化学实体的类别分布情况，从中看出药物治疗的重要领域仍然是心脑血管疾病、抗感染、中枢神经系统疾病和癌症。对世界药物市场的特点、按药效分类的国际性通用新药的类别，以及国外对本世纪末部分“重磅炸弹”药品的预测作了介绍。

解放以来，我们国内的药物研究单位和生产企业主要是仿制国外的新药来满足国内用药的需求，我国自己创制的一类新药寥寥无几。但从 1993 年起我国对药品实行了专利保护，并对美国、欧共体 12 国、日本、瑞士和瑞典 16 个国家，在 1986 年 1 月 1 日~1993 年 1 月 1 日间在其本国获得了物质专利、且尚未在中国市场上销售的药品也将采取行政保护。这就迫使我国的药物研究单位和生产企业进行调整，从过去主要搞仿制转变为以创制新药为主。为了提高创制新药的成功率，需要了解国外在各主要治疗领域药物应用的现状，新药研究与开发的动态，分析药物市场的状况，根据市场的需求，结合国情选准创制新药的方向及主要药物类型。

在 1970~1989 年的 20 年间，世界上每年首次上市的新原料药，即新化学实体平均为 50 个^[1]。1990~1992 年的 3 年中，每年上市 43 个新化学实体，1993 年上市 39 个新化学实体。开发一个新化学实体所花的时间从 70 年代初的 7.7 年，增加到 1990 年的 12.8 年。对于主要的药物市场而言，新化学实体在它们上市后的有效专利保护期已被缩短至 8 年。另一个趋势是药物的市场渗透速度加快，一个新化学实体从它首次上市至到达几个主要

市场的时间，从 70 年代早期的 8.3 年，缩短为 80 年代的 4.3 年。

虽然 1993 年世界首次上市的新化学实体只有 39 个，比过去 3 年每年有 43 个新化学实体上市下降了 9%，但因为上市的药物有不少具有新的作用方式而令人关注。抗癌药紫杉醇起到细胞微管稳定剂的作用，因而破坏细胞分裂。治疗乳腺癌的 formestane 是研制的第一个专一性芳香酶抑制剂，芳香酶催化雄激素转变为雌激素，抑制这种酶可降低循环中刺激乳腺癌生长的雌激素水平。miltefosine 是第一个以磷脂为基础的新类型抗癌药，它掺合到癌细胞的细胞膜中，减缓肿瘤细胞的增殖。治疗急性腹泻的 acetorphan 是第一个脑啡肽酶抑制剂。精神抑制药利司哌酮（risperidone）是一类新的抗精神病药物——苯并异噁唑中的第一个，它与主要作为多巴胺拮抗剂的常用精神抑制药不同，既阻断 5-HT₂ 受体，又阻断多巴胺 D₂ 受体^[2]。1993 年上市的新化学实体见表 1。

1993 年上市的新化学实体中，在治疗方面有所突破的是治疗多发性硬化症的重组 β 1b-干扰素、治疗阿尔茨海默氏病的他克林和治疗卵巢癌的紫杉醇。这 3 个药物都满足“棘手的医学需求”，即用其它方法治疗无效

表 1 1993 年世界首次上市的新化学实体

药名 / 商品名	创制公司(国家)	作用 / 适应证	首次上市国家
acetorphan(Tiorfan)	Bioprojet(法国)	急性腹泻	法 国
alendronate(Alendros)	Istituto Gentili(意大利)	骨质疏松症	意 大 利
苄拉西坦(aniracetam, Draganon)	罗氏(瑞士)	记忆丧失	日 本
溴莫普林(brodimoprim, Hyprim / Unitrim)	Helsinn(瑞士)	抗菌药	意 大 利
卡麦角林(cabergoline, Dostinex)	Kabi Pharmacia(瑞典)	泌乳抑制剂	比 利 时
头孢吡肟(cefepime, Maxipime)	BMS(美国)	注射用头孢菌素	瑞 典
ceftibuten(Seftem) ¹	Shionogi(日本)	口服头孢菌素	日 本
西诺西泮(cinolazepam, Gerodorm)	Gerot(澳大利亚)	BDZ 类催眠药	澳大利亚
cladribine(Leustatin)	强生(美国)	毛细胞性白血病	美 国
阿糖胞苷 ocfosfate(cytarabine ocfosfate, Starasid) ¹	Yamasa Shoyu(日本)	抗癌药	日 本
地红霉素(dirithromycin, Nortron)	礼来(美国)	口服大环内酯类	西 班 牙
emedastine difumarate(Daren)	Kanebo(日本)	抗哮喘药	日 本
因子 VIII, rDNA(factor VIII, rDNA, Kogenate)	拜尔(德国)	血友病 A	美 国
非氨酯(felbamate, Felbatol)	卡特-华伦士(美国)	癫痫	美 国
formestane(Lentaron)	汽巴-嘉基(瑞士)	乳腺癌	英 国
加巴喷丁(gabapentin, Neurontin)	华纳-朗勃特(美国)	癫痫	英 国
高血糖素, rDNA (glucagon, rDNA, GlucaGen)	Novo Nordisk(丹麦)	低血糖	丹 麦
组氨瑞林(histrelin, Supprelin)	强生(美国)	性早熟	美 国
β -1b 干扰素(interferon beta-1b, rDNA, Betaseron)	先令 AG(德国)	多发性硬化症	美 国
Merieux Varicella 疫苗(Merieux Varicella vaccine)	Pasteur Merieux(法国)	预防水痘	法 国
miltefosine(Miltex)	Asta(德国)	局部用抗癌药	德 国
nadifloxacin(Acuatim)	Otsuka(日本)	局部用喹诺酮	日 本
neticonazole(Atolant)	SS Pharmaceutical(日本)	局部用抗真菌药	日 本
紫杉醇(paclitaxel, Taxol)	BMS(美国)	卵巢癌	美 国
非细胞的百日咳疫苗(pertussis vaccine, acellular, Acelluvax)	Biocine / 汽巴-嘉基 / Chiron(瑞士 / 美国)	预防百日咳	意 大 利
pidotimod(Polimod)	Poli(意大利)	免疫刺激剂	意 大 利
普拉西坦(pramiracetam, Remen)	华纳-朗勃特(美国)	认知增强剂	意 大 利
reviparin sodium(Clivarin)	BASF(德国)	低分子量肝素	德 国
利司哌酮(risperidone, Risperdal)	强生(美国)	精神抑制药	加 拿 大
sarpogrelate(Anplag)	Mitsubishi Kasei(日本)	抗血小板聚集	日 本
sparfloxacin(Spara)	Dainippon(日本)	口服喹诺酮	日 本
sorivudine(Usevir)	Yamasa Shoyu / Nippon Shoji(日本)	抗病毒药	日 本
tacalcitol(Bonalfa)	Teijin(日本)	牛皮癣、角化病	日 本
他克林(tacrine, Cognex)	华纳-朗勃特(美国)	阿尔茨海默病	美 国
tacrolimus(Prograf)	Fujisawa(日本)	免疫抑制剂	日 本
tamsulosin(Harnal)	Yamanouchi(日本)	良性前列腺增生	日 本
托拉塞米(toraseamide, Unat)	Hafslund Nycomed(挪威)	利尿药	德 国
群多普利(trandolapril, Odrik)	Roussel Uclaf(法国)	ACE 抑制剂	法 国
zaltoprofen(Soleton)	Nippon Chemiphar(日本)	非甾体抗炎药	日 本

注: ¹ 1992 年下半年上市。

的疾病；而有可能成为“重磅炸弹”的药物是免疫抑制剂 tacrolimus (FK-506)，在器官移植中将广泛使用该药。表 2 列出了 1994 年 1~9 月首次上市的新化学实体^{〔3~13〕}。

表 2 1994 年 1~9 月世界首次上市的新化学实体

药名	商品名	创制公司(国家)	作用 / 适应证	首次上市国 (上市日期)
actarit	Moba / Orc 1	Mitsubishi Kasei / Nippon Shinyaku(日本)	抗风湿病药	日本(1994 年 5 月)
安吡昔康(ampiroxicam)	Fulcam	辉瑞(美国)	非甾体抗炎药	日本(1994 年 1 月)
人血管紧张素 II (angiotensin II)	Delibart(TY-10721)	东亚营养公司(日本)	强化抗癌药向肿瘤 组织的输送	日本(1994 年 4 月)
cefditoren pivoxil	Meiact	Meiji Seika(日本)	口服头孢菌素	日本(1994 年 5 月)
右旋布洛芬(dexibuprofen)	Seractil	Gebro Fieberunn(奥地利)	治疗关节疾病	奥地利(1994 年 2 月)
efonidipine	Landel	日产化学 / Zeria(日本)	钙拮抗剂	日本(1994 年 4 月)
法昔洛韦(famciclovir)	Famvir	SB(英国)	治疗带状疱疹	英国(1994 年 1 月)
氟伐他汀(fluvastatin)	Lescol	山道上(瑞士)	降血脂药	英国(1994 年 1 月)
gusperimus	Spanidin	日本化药(日本)	免疫抑制剂	日本(1994 年 4 月)
icodextrin	Icodial	ML Labs(英国)	连续的非卧床腹膜透析 用葡萄糖聚合物	英国(1994 年 5 月)
imidapril	Tanatril Novarok	田边制药(日本) 先令(德国)	抗高血压	日本(1993 年 12 月)
irinotecan	Campto / Topotecin	第一制药 / Yakult(日本)	抗癌药(拓扑异构酶-1 抑制剂)	日本(1994 年 4 月)
milnacipran	Dalcipran	Pierre Fabre(法国)	抗抑郁剂	葡萄牙(1994 年 7 月)
nartograstim	Neu-UP	Kyowa Hakko(日本)	治疗白细胞减少症	日本(1994 年 5 月)
那扎西隆(nazasetron)	Seroton	吉富 / 日本烟草公司(日本)	止吐药	日本(1994 年 4 月)
喷妥拉唑(pantoprazole)	Pantoloc Rifum	Byk Gulden(德国) Byk Gulden / Schwarz Pharma	抗溃疡药	德国(1994 年 9 月)
	PENTACOQ PENT-HIBest	Merieux(法国) 巴斯德疫苗研究所(法国)	白喉、破伤风、百日咳、 脊髓灰质炎和 Hib 氏脑 膜炎的五价疫苗	法国(1994 年 1 月)
pumactant	ALEC	Britannia(英国)	早产婴儿呼吸窘迫综合征	英国(1994 年 5 月)
洛库溴铵(rocuronium bromide)	Zemuron(美国) Esmeron(英国)	Organon(美国)	(非去极化神经肌肉阻 断剂)辅助一般的麻醉	美国(1994 年 6 月) 英国(1994 年 6 月)
sobuzoxane	Perazolin	Zenyaku Kogyo(日本)	抗癌药(拓扑异构酶 II 抑制剂)	日本(1994 年 5 月)
stavudine	Zerit	BMS(美国)	治疗 AIDS 和 HIV 感染	美国(1994 年 7 月)
temocapril	Acecol	Sankyo(日本)	抗高血压(ACE 抑制剂)	日本(1994 年 5 月)
venlafaxine	Effexor	Wyeth-Ayerst(英国)	抗抑郁剂	美国(1994 年 4 月)

众所周知, 新药研究是风险很大的投资领域, 过去一般要研究上万个新化合物, 才能有一个新药进入市场。现在, 由于生物技术、计算机辅助药物设计等新技术的应用, 使成功的比例上升为 1 / 4 000, 但与其它领域相比, 新药研究仍然是一个高风险的领域。研制一个新化学实体通常需要几千万甚至几亿美元的研究与开发费用, 但不同治疗领域新化学实体研究与开发的风险是不同的。据日本制药工业协会近期根据 17 家日本制药企业的 283 位研究者与 20 家美国制药公司的 47 位研究者共同完成

的一份报告, 列出 8 个主要治疗领域中新药研究与开发的风险等级^[14]。所谓风险是指研究困难、有效治疗药很少以及较难通过新药审评等因素的综合 (表 3)。两国的科学家认为, 在癌症领域发现有效治疗药的机会最不肯定, 而抗生素的研究, 成功的把握最大。

统计 1990~1993 年世界首次上市的新化学实体的类别分布情况 (表 4), 可以看出药物治疗的重点方面几乎无变化, 新化学实体的重要治疗领域仍是心脑血管系统、抗感染、中枢神经系统和癌症。

表 3 新药研究与开发的风险

治疗领域	日本		美国	
	风险指数	风险等级	风险指数	风险等级
癌 症	4.607	1	5.054	1
生殖-泌尿系	4.140	2	4.393	2
中枢神经系统	4.105	3	4.240	3
代谢/内分泌	4.016	4	4.090	4
免疫/炎症	3.822	5	3.870	5
心脑血管	3.801	6	3.787	6
抗感染	3.723	7	3.209	8
其 它	3.602	8	3.600	7

表 4 1990~1993 年世界首次上市的新化学实体的类别分布

年份	新化学实体 总数	心脑血管药	抗感染药	抗癌药	中枢神经 系统药	占新化学实体 总数的 %
1990	43	11	8	2	6	63
1991	43	10	8	5	4	63
1992	43	7	9	7	3	60
1993	39	5	10	5	7	69

在行之有效的研究开发策略上, 最重要的是冷静地分析国内外医药市场, 以确定新药研究的课题是否符合市场的需要。

据报道, 1992 年世界药物市场 (未包括中国和独联体国家) 的销售额为 2 260 亿美元, 比 1991 年增长 11.4%^[15]。其中美国占

世界药物市场 29% 的份额, 西欧占 32.7%, 日本占 16.3%, 三者共占 78%。由此可见, 当前世界医药市场的特点是美国、日本和西欧三足鼎立, 了解它们的需求及其变化是极其重要的。在发达国家的药物市场中, 按销售额统计, 心脑血管药名列第一^[16], 抗感

染药第二，中枢神经系统药第三，消化系统药第四。发展最迅速的是生物技术药物。世界生物技术药物（包括血液因子、激素、干扰素、白介素、单克隆抗体、疫苗和其它产品）市场近几年发展迅速。1993年已达到90亿美元的规模。生物技术药物市场中占比重最大的是重组血液因子，1993年其销售额总计达到29亿美元，占此类药品总市场的33%，激素产品约占30%，干扰素、白介素占20%，疫苗占9%，单克隆抗体占1%，其它产品占7%。

由于人种与地域的不同，其药品的用法与用量等也不同。这是因为不同人种的人，其药物代谢动力学可能有差异；而所患的疾病也可

能因不同国家的人群在饮食习惯、社会环境方面的差异而有所不同。1992年，日本研究医药市场的专家对世界6大药品消费国（美国、英国、德国、法国、意大利和日本）按药效分类，耗用药品量多的前10个类别进行了分析。结果表明，抗消化性溃疡药与钙拮抗剂的覆盖面最大，它们在6大药品市场上均处于畅销地位；仅在4~5个国家的药品市场上居前10位的是非甾体抗风湿病药、血管紧张素转换酶抑制剂、非麻醉性镇痛药和脑、末梢血管用药；仅在6大药品市场的半数国家中居前10位的是头孢菌素类抗生素和降血脂、动脉硬化用药。这些类别的药物可称为国际性通用药物。

表5 预测2000年的“重磅炸弹”药品

商品名(药名)	创制公司	作用 / 适应证	年销售额 (亿美元)
Epogen / Procrit(红细胞生成素)	约翰逊 / Amgen	贫血症	> 30
Losec(奥美拉唑)	Astra / 默克	抗溃疡	> 20
Neupogen(非尔司亭)	Amgen / 罗氏	化疗后白细胞减少症	> 20
Zocor(辛伐他汀)	默克	降血脂	> 20
Diflucan(氟康唑)	辉瑞	抗真菌	10~20
Flixotide(氟替卡松)	葛兰素	哮喘等	10~20
HGH(人生长激素)	Pharmacia, Genentech, Serono, Lilly, Novo	生长迟缓	10~20
Humulin / Novolin(人胰岛素)	Lilly, Novo	糖尿病	10~20
Imigran(舒马坦)	葛兰素	偏头痛	10~20
Intron A(α -干扰素)	Schering-Plough, 罗氏	癌症 / 丙肝	10~20
Norvasc(氨氯地平)	辉瑞	抗高血压 / 心绞痛	10~20
Pepcid(法莫替丁)	山之内 / 默克	抗溃疡	10~20
Pravachol / Mevalotin (普伐他汀)	BMS / 三共	降血脂	10~20
Prozac(氟西汀)	礼来	抗抑郁	10~20
Vasotec(依那普利)	默克	抗高血压	10~20
Zantac(雷尼替丁)	葛兰素	抗溃疡	10~20
Zoloft(舍曲林)	辉瑞	抗抑郁	10~20

近年来，由于分子生物学、生物技术的研究进展迅速，因此，一些原来认为不可探索或

化学合成的新药，现在已成为可能了。生物技术药物在未来的药物市场中将处于重要的地

位。

国外医药市场分析家预测了本世纪末的部分“重磅炸弹”(指年销售额在 10~20 亿美元,个别可能超过 20 亿美元)药品^[17],详见表 5。

这 17 个药品中,心脑血管药有 4 个、抗感染药 1 个、中枢神经系统药 3 个、抗消化性溃疡药 3 个。这 4 类药共 11 个,占 65%;生物技术药物有 5 个,占 29%。

研究开发新药,需要有基础医学研究的新发现,需要有最新的技术和信息,还要有一流的药物研究者,才能创制出国际性通用的新药。制药企业的生命是依靠不断地开发新药来延续的,企业的经济效益也是由新药来支配的。成功的企业往往是那些在新药研究方面一直保持较大投入的企业。随着科学技术的进步,到本世纪末,将还会有很多治疗疾病的重要的新药被陆续创制出来,为人类的健康服务。

参 考 文 献

- 1 Anon. Output of NCE_s constant over 20 years. *Scrip* 1993; (1792):22
- 2 Nyberg S, et al. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993; 110(3):265
- 3 Anon. Five NCE_s price listed in Japan. *Scrip*, 1994; (1933):23
- 4 Anon. Stavudine approved in the US. *Scrip* 1994; (1937):23
- 5 Anon. First launch for SB's famciclovir--the UK. *Scrip* 1994; (1890):20
- 6 Anon. First pantoprazole launch imminent. *Scrip* 1994; (1954 / 55):24
- 7 Anon. Venlafaxine--a new class of antidepressant. *Scrip* 1994; (1886 / 87):30
- 8 Anon. US launch for venlafaxine. *Scrip* 1994; (1915):21
- 9 Anon. Fluvastatin's first launch in the UK. *Scrip* 1994; (1894):25
- 10 Anon. Pentavalent vaccine launch in France. *Scrip* 1994; (1893):18
- 11 Anon. US / UK launch for Organon's NM blocker. *Scrip* 1994; (1930):24
- 12 Anon. Britannia's ALEC launched in UK. *Scrip* 1994; (1926):29
- 13 Anon. ML Labs' Icodial launched in the UK. *Scrip* 1994; (1931):24
- 14 Anon. Japanese / US views R & D risk areas. *Scrip* 1992; (1763):15
- 15 Kenny M. Single-digit growth for world pharma market. *Scrip Magazine* 1994; (1):32
- 16 Anon. Best selling cardiovasculars. *Scrip* 1993; (1866):27
- 17 Anon. Blockbusters in 2000. *Scrip* 1994; (1948):25

受体与新药设计研究进展

空军总医院 温守明

【摘要】 受体是机体内的生物大分子，可以识别结合特异性配体分子，传递生物信息，引发一系列生理生化效应。受体的变化可导致疾病，而疾病的发生发展又继发受体的变化。许多内源性活性分子和治疗药物是通过受体而发挥作用的。因此，利用受体进行药物设计、筛选和研究是顺理成章的。以往靠经验手工设计药物曾取得了很大成就，但付出的代价也是巨大的。近年来发展起来的基于受体或配体结构的计算机辅助药物设计，在受体的配体和酶抑制剂等研究方面减少了盲目性，成为高特异性药物设计研究的一个重要方向。本文简要介绍受体用于新药设计研究的一些进展。

一、前言

受体 (receptors) 是机体内的生物大分子 (多为蛋白质)，可以识别结合特异性配体分子，传递生物信息，引发一系列生理生化效应。配体 (ligands) 是与受体在结构上有一定互补性，能首先作用于受体的活性分子。受体具有特异性 (配体选择性)、饱和性、可逆性、敏感性 (高亲和力)、竞争性和功能相关性 (效应器偶联及量效关系) 等特征。

众所周知，大多数内源性活性分子和治疗药物在体内是通过受体而发挥作用的，因此可以利用受体进行新药的筛选和药物作用机制的研究。从器官中分离出细胞膜受体作为模型，在体外研究药物的受体技术具有快速、经济、灵敏度高和数据可靠等特点。一个受体实验室一天即可筛选数百个药物，能够及早筛选选择性差的药物和弥补动物试验之不足。目前，世界上大多数制药公司和实验室都已经把受体技术作为常规的药物筛选手段，从而大大增加了药物筛选和研究的速度及准确性。寻找专一性作用于某一受体亚型的激动剂或拮抗剂是开发药物的一个方向。介导镇痛作用的阿片受体有 μ 、 δ 、 κ 三种亚型，吗啡作用于 μ 受体有成瘾

性，而 (±)-反式-N-甲基-N-[2-(1-吡咯烷基)环己基]苯并噻吩-4-乙酰胺 (PD117302) 及其类似物 U50488 是高选择性 κ 受体激动剂，镇痛作用强，成瘾性低，国外已上市^[1]。

受体结构、性质和功能等的变化都可导致疾病，许多疾病的发生发展又可继发受体的变化。因此，受体可以作为药物作用的靶子进行药物的设计和药物的导向转运。以往用经典的和经验式的手工药物设计方法，已经成功地研制出一大批药物应用于临床或将用于临床。这些方法现仍在沿用，但是从手工设计合成的数千个化合物中才能筛选出一个可用于临床的药物，所花费的人力、物力、财力和时间都是巨大的。近年来把计算机图形学应用于药物设计，形成了计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 这样一门新兴学科，它利用电子计算机技术在分子水平上研究药物结构与生物活性之间的关系，并指导设计合成药物或修饰已知药物，以提高药物作用的专一性，为提高药物设计的成功率开辟了一条新的希望之路。CADD 包括在已知受体结构的情况下直接模拟设计配体 (激动剂或拮抗剂) 和在未知受体结构情况下的间接设计配体，二者都有成功的先例，本文简要介绍近年来受体与药物设计研究方面的一些进展。

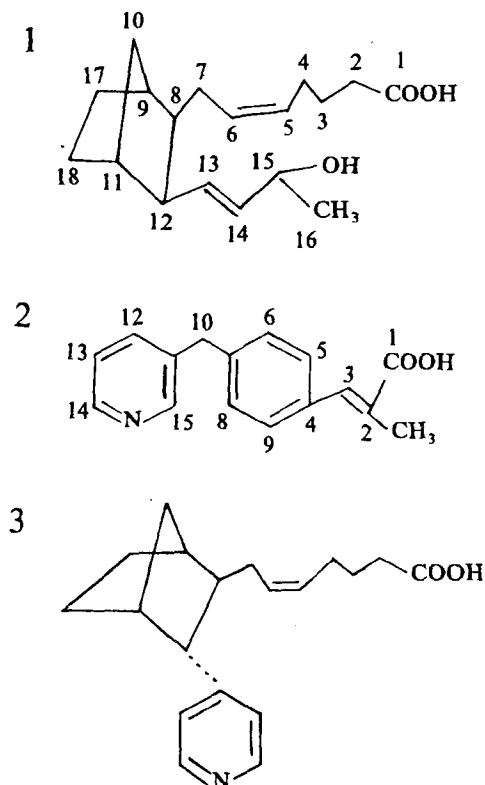
二、基于配体结构的药物设计

由于大多数受体结构还是未知的,对受体的结合部位和功能部位的基本结构了解不深,还不能提供足够的信息用于药物设计。多数药物是根据其已知配体的结构,进行模拟、修饰和改造,观察同系物活性与选择性的变化,通过构效关系的研究找出一些经验规律,然后按照人们的意图设计出新的受体激动剂或拮抗剂等。如根据内源性配体乙酰胆碱的结构和受体局部电荷环境,设计研制出了一系列拟胆碱药和抗胆碱药。

内源性大分子配体作为药物在生产和临床应用上都有一定困难,而其活性中心模拟物作为受体的特异性激动剂或拮抗剂则提供了许多方便。如胸腺生成素是胸腺上皮分泌的 49 肽激素,研究发现其活性中心在第 32~36 位氨基酸(Arg-Lys-Asp-Val-Tyr,即 TP5),TP5 及其类似物具有母体肽的活性,能够诱导淋巴细胞成熟分化和调节成熟 T 细胞功能,国外已用于各种免疫缺陷症和某些肿瘤的治疗,国内亦将于近期面市^[2]。活化的血小板表面粘附蛋白受体(复合糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa)识别结合纤维蛋白原(fg)等粘附蛋白中的 Arg-Gly-Asp(RGD)肽段,导致血小板聚集和血栓形成。人工合成的 RGD 肽类作为拮抗剂能有效地阻断 fg 与其受体(GPⅡb/Ⅲa)的结合,进而抑制血小板聚集和血栓形成,将成为一类有前途的血栓防治药物^[3]。

与同一受体结合的配体化合物,其结构可能差异很大,但可通过计算机找出其共同的三维结构形状,即药效基团构象,以药效构象为基础可设计出先导化合物。例如 Hibert^[4]从甲噻平、螺哌隆、普萘洛尔和丁螺环酮等四个结构完全不同的 5-HT_{1A} 受体拮抗剂之间找出作用于受体同一部位的结构基团(即芳环和碱性氮原子),利用这四个化合物的晶体结构建

立了 5-HT_{1A} 受体模型,并以此模型设计了新拮抗剂。经受体模型分析,新拮抗剂与受体之间能较好地结合,根据与受体的匹配情况成功地预测了新拮抗剂的两种构型对受体的亲和力。



化合物 1 和 2 分别是血栓素(TXA₂)受体拮抗剂(TXRA)和 TXA₂ 合成酶抑制剂(TXSI)。TXSI 的基本结构特征是吡啶环,氮原子与侧链羧基间的距离为 0.9~1.0nm;而 TXRA 除有一个羧基外,还有一个 [2, 2, 1] 双环结构。Bhagwat^[5]认为如果将化合物 1 和 2 的结构拼合,则有可能得到同时具有 TXRA 和 TXSI 双重活性的新化合物。为此,他们利用分子模拟技术对化合物 1 和 2 进行了系列研究,以确定在 TXSI 中具有重要作用的吡啶环连接在 1 的 [2,2,1] 双环上的位置。分子模拟研究的结果表明,以吡啶环连接在

C₁₂ 位最能满足所连接的吡啶环氮原子与化合物 1 中羧基的距离保持在 0.9~1.0nm 的要求。根据这一结果设计的化合物 3 确实显示了较好的 TXSI 作用和中等程度的 TXRA 作用。

三、基于受体结构的药物设计

如果受体结构已知,就可以直接通过计算机图形显示受体的空间结构,模拟药物与受体间的契合情况,并且结合分子力学和分子动力学等方法计算出相互作用时的能量变化以设计出符合受体结构要求的新化合物。Biosym 公司等已经开发了一些实用的计算机软件如 LUDI 和 DOCK 等,可以产生受体和靶域的三维构象,模拟配体进入靶位点过程,根据受体与配体的吻合程度设计新化合物以及预测未知新化合物的活性等。如以 β_2 -肾上腺素能受体为靶设计一类新型的 β_2 -阻断剂作为抗高血压药物^[6]。

受体等生物大分子的三维结构是 CADD 直接药物设计的基础,但这些生物大分子的结构测定比较困难,通常采用 X-衍射结晶学技术来确定,并利用 NMR 中 NOE 技术推测溶液中受体的构象。前者是指晶体结构,与生物活性状态下的结构可能不一样,后者测得的结果代表生物环境下的结构,因此可能更为有用。这两种技术不仅能够提供受体分子的结构信息,而且还可能提供受体-配体复合物的结构信息。

基于蛋白质结构的 CADD 不仅适用于生化药理意义上的受体药物设计,也可以应用到广义受体,即与酶、核酸和抗原等生物大分子作用的药物设计。磷酸磷脂酶 A₂ (PLA₂) 能催化磷酸磷脂水解,释放花生四烯酸,是体内引起炎症的重要介质。根据胰腺-PLA₂ 晶体结构及其疏水性活性中心设计出苄基二氢萘和长链烷基胺两类结构完全不同的化合物,均有较强的抑制 PLA₂ 作用。其它如二氢叶酸还原酶

抑制剂、HIV-1 蛋白酶抑制剂、胸腺嘧啶核苷酸合成酶抑制剂和肾素抑制剂等都有设计成功的例子^[7];在此不一一列举。

将癌基因作为药物设计的靶子,利用反义技术 (antisense technology) 设计反义 RNA 来抑制癌细胞增殖,将是新抗癌药物研究的突破口;运用 CADD 技术通过模拟已知抗肿瘤药物阿霉素等与 DNA 相互作用的过程来设计新的抗癌药物也取得了一些进展^[8]。

四、受体导向药物的设计研究

导向药物 (生物导弹) 就是用对特定器官有特殊亲和力的载体把活性药物定向输送到靶器官。脂质体 (liposomes)、微球体 (microspheres) 和单克隆抗体 (McAb) 等作为运载体的各类导向药物已被广泛深入地研究,有的已经进入临床。但是这些载体还存在免疫原性、分子大、不易透过生物膜而易被网状内皮系统清除等缺点,限制了其应用范围。

体内受体的配体作为药物导向载体,利用受体与配体专一识别结合的机制把药物带到靶细胞,通过受体介导的胞吞作用 (receptor-mediated endocytosis) 主动转运进入细胞发挥药理作用是导向药物研究的一个新方向。在这里,受体不是药物的直接作用对象,而只是作为航标引导配体上连接的药物运送到目的地,所以有人称之为受体介导的药物导航 (receptor-mediated targeting of drugs)。内源性多肽激素、生长因子和糖蛋白配体以及人工仿生合成的外源性配体等都可通过受体介导的胞吞作用进行药物的导航。例如黑激素 (MSH) 连接的化疗药识别黑素瘤上的黑激素受体,定向杀死肿瘤细胞,而对正常细胞毒性很低。巨噬细胞上的甘露糖受体可以介导配体甘露糖化白蛋白连接的免疫增强剂胞壁酰二肽定向激活巨噬细胞的杀肿瘤活性^[9]。

配体作为药物导向载体与脂质体和抗体等相比具有以下特点: (1) 分子大小适中,既可

透过一系列生物学屏障把药物带到靶细胞,又不被网状内皮系统所清除;(2)选择性较高,具有细胞类型特异性和主动转运进入细胞的性质;(3)载药量比较大,可以把有效治疗量的药物带到靶细胞而不丧失配体特异性;(4)没有免疫原性,自身无毒,可生物降解,不影响药物的作用;(5)稳定性较好,可大量制备等。

受体介导药物导向治疗的前提条件是在靶组织有较高密度的某一受体分布,而在其它组织细胞较少或没有这种受体。符合这种条件的典型例子就是去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR),它主要存在于哺乳动物肝细胞膜及细胞内,专一性识别结合去唾液酸糖蛋白配体末端的半乳糖基,又称之为半乳糖受体(GalR)。利用ASGPR的内源性配体(ASOR或ASF)或外源性配体(半乳糖化白蛋白,亦称拟糖蛋白或新糖蛋白,neoglycoproteins, NGA),可把毒性较大的化疗药物导向到肝脏,治疗肝癌、肝炎和控制疟疾的肝期感染等;把肝内缺乏的活性物质如酶和基因等导向到肝细胞内,进行补充治疗;还可把放射性核素 ^{99m}Tc 等导向到肝脏,用以显像检测肝脏功能^[10,11]。

阿霉素和柔红霉素是对肝癌缓解率较高的抗肿瘤药,但因心肾毒性大限制了其连续使用,从而影响疗效。给小鼠静脉注射NGA连接的柔红霉素,30min内70%药物进入肝脏,心肾脾中的药物少于注射量的1%;给肝癌病人连续应用6个月导向柔红霉素无毒性反应,对肝、肾和血液功能无明显影响,也没有抗体产生^[12]。抗病毒药阿糖腺苷(Ara-A)及其单磷酸酯(Ara-AMP)对肝、小肠和骨髓的DNA合成都有很强的抑制作用,与NGA连接的药物在体外实验中主要抑制肝细胞中病毒DNA合成,产生同等抑制作用所需的导向交联药物剂量只需游离药剂量的10%~20%,对小肠和骨髓的影响极小;用于5例HBsAg/ HBV-DNA阳性两年以上的乙型肝炎病人,

其中4例病人HBV-DNA转阴,并未见任何毒副作用^[13]。用ASGP为载体进行抗乙型肝炎病毒反义寡核苷酸的肝脏导向转运,可以使体外肝细胞中HBV的DNA和HBsAg浓度减少80%^[14]。国内也开展了 ^{99m}Tc 标记NGA进行肝脏定位显像、诊断肝脏疾病的研究,取得了满意效果^[15]。

McAb是高度特异性的药物导向载体,用在肿瘤和血栓等定位显像诊断和实验治疗方面已有许多报道。国内学者也做了大量工作,如用抗AFP抗体、抗铁蛋白抗体和抗转铁蛋白受体抗体等进行 ^{99m}Tc 、 ^{131}I 、化疗药物和毒素等的肝癌导向显像诊断和治疗,提高了选择性和活性,降低了毒性,使一些不能切除的晚期肝癌缩小而得以切除。免疫毒素用于白血病、黑素瘤和何杰金氏病等治疗也取得了初步效果^[16]。当前需要解决的问题是降低McAb导向药物的免疫原性和提高在肿瘤部位的药物浓度。

受体和特异性肿瘤抗原的选择性分布以及导向载体(配体或抗体)是导向药物的前提条件。一个理想的受体导向药物除了应该具有选择性高、载药量大和自身无毒无免疫原性等条件外,还要有合适的交联方式和稳定性,即在血浆和细胞外液转运过程中,不释放或很少释放药物,而对靶细胞内的酸性环境或溶酶体水解酶类敏感,释放出药物的活性形式而发挥作用,这是保证导向药物的导向性和有效性的关键。此外,抗体导向药物等的生产应用还存在许多技术问题。

五、结 语

尽管对许多受体的结构和功能、与配体识别结合的立体化学、受体介导的胞吞过程以及受体在疾病过程中的作用等问题尚不清楚,但利用受体进行药物设计、筛选和研究已取得了可喜的成果,随着对以上问题认识的不断深入和计算机技术的迅速发展,受体在药物设计研

究中的作用和比重将会日益增大。

国内一些单位近年来开展了受体筛药、基于受体结构的药物设计和受体导向药物方面的工作,已经具备了计算机工作站和受体模型等基本条件,但专业人才还不配套。如何吸引人才,充分利用现有条件,瞄准国际先进水平协作攻关,还是一个有待解决的问题。

参 考 文 献

1. Millan MJ. *Sci.* 1990; 11(2):70
2. 温守明. 免疫活性肽的研究进展. 见: 李景泰等主编. 临床医学分子生物学现状和未来. 北京: 中国科学技术出版社, 1993:299-310
3. Samanen J, et al. *J Med Chem*, 1991; 34:3114
4. Hibert MF, et al. *J Med Chem* 1988; 31(6):1087
5. Bhagwat SS, et al. *J Med Chem* 1991; 34(6):1790
6. Hass KM, Lybrand TP. *J Mol Biol* 1992; 275:85
7. 高守海. 国外医学药学分册 1993; 20(5):265
8. 杨 洁, 等. 中国药科大学学报 1993; 24(3):187
9. Roche AL. *Ann Inst Pasteur / Immunol* 1986;137c:223
10. Fallon RJ, Schwartz AL. *Adv Drug Deliv Rev* 1989;4:49
11. 温守明. 药学进展 1992;16(1):1
12. Schneider YJ, et al. Drug targeting in human cancer chemotherapy. In: Gregoriades G, et al. eds. *Receptor-Mediated Targeting of Drugs*, New York: Plenum Press 1984; 1-25
13. Fiume L, et al. *Lancet* 1988; July 2:13
14. Wu GY, Wu CH. *Adv Drug Deliv Rev* 1993;12:159
15. 管昌田, 等. 中华核医学杂志 1991;11(4):232
16. 甄永苏. 药学学报 1994;29(1):1

生物技术在合理性药物设计中的应用

军事医学科学院情报研究所 曹 巍 综述 缪其宏 武士华 审校

【摘要】 合理性药物设计是以致病相关物质为靶,以靶的分子结构及结合特征为基础,设计出与其匹配的小分子化合物。这是最近几年来发展起来的理性化药物开发方法,在制药业中正变得越来越重要,代表着新药开发的发展方向。在合理性药物设计中,生物技术起着重要作用。本文将从药物设计靶的选择、靶的来源及药物评估几方面阐述生物技术在合理性药物设计中的应用。

近年来生物技术与药物化学的结合极大地促进了药物开发走向理性化的步伐。现已产生出一种全新的药物开发方法——合理性药物设计(rational drug design),现就从药物发现的途径着手,具体论述合理性药物设计的发展状况,并重点说明生物技术在合理性药物设计中的应用。

一、药物发现的途径

(一) 偶然发现

偶然发现完全是碰运气的方法,它不可能作为药物发现的常规途径。

(二) 随机筛选

随机筛选在早期确实发现了许多药物,在药物研究史上具有重要地位。但是这种方法盲目性大,命中率低,又需要消耗大量人力、物力、财力,类似于大海捞针,但鉴于疾病病理因素的复杂性,至今人们还不能完全预测和控制化合物的生物活性,故随机筛选仍发挥一定作用,同时也是发现先导化合物的途径之一^[1]。

(三) 先导化合物的结构改造

先导化合物的优化已经在新药开发中引入了部分理性化思想。对化合物构象关系的研究及应用,大大提高了新药发现的成功率。但是这种方法得到的是先导化合物的衍生物或类似

物,一般说来,新化合物在生物活性和副作用方面有所改进,但作用本质不可能有重大突破。

(四) 合理性药物设计

伴随着细胞生物学、细胞生物化学的发展积累,人们对生理机制的理解越来越深入,现在已经可能以一种更为理性化的途径设计药物。目前,合理性药物设计正变得越来越重要,代表着新药研究的发展方向。

合理性药物设计是生物技术和传统药物开发优势的结合。生物技术阐明了正常及病理状态的分子机理,传统药物开发提供了所需小分子化合物的化学合成手段。并且合理性药物设计有望克服两者的缺陷。合理性药物设计优于第一代(天然型蛋白质)和第二代(重组型蛋白质)生物技术产品之处包括:合理性药物设计得到的是小分子化合物,减少了免疫原性,适合口服,用药形式不局限于注射,可以长期使用。由于合理性药物设计是针对特定的靶设计得到,因此得到的药物比传统药物开发的产品疗效显著、副作用小。更重要的是,它通过提供更为快速、可靠的确定先导化合物的方法,使制药工业具有大大增加开发有效药物的能力。

简单地打个比喻,传统的药物开发就象是在成千上万把钥匙中寻找,期望碰巧能找到一把与形状未知的锁相匹配的,而合理性药物设