
生化药物研究

王凤山 凌沛学 主编 ● 张天民主审

人民卫生出版社

生化药物研究

主编 王凤山 凌沛学

主审 张天民

编者 王凤山 凌沛学 贺艳丽

郭学平 张天民 姬胜利

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

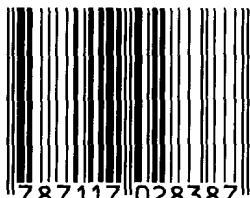
生化药物研究/王凤山, 凌沛学主编. —北京: 人民卫生出版社, 1997

ISBN 7-117-02838-6

I. 生… II. ①王… ②凌… III. 生物制品-研究 N. R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 22246 号

ISBN 7-117-02838-6



9 787117 028387 >

生化药物研究

王凤山 凌沛学 主编

人民卫生出版社出版发行
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16开本 38印张 876千字
1997年12月第1版 1997年12月第1版第1次印刷
印数: 00 001—6 000

ISBN 7-117-02838-6/R·2839 定价: 58.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

生化药学专家——张天民教授



张天民教授任职于山东医科大学药学系，是我国较早从事生化药学工作的专家之一。现担任的社会职务有：中国药学会生化药物专业委员会主任委员，中国生物化学会工业生化专业委员会副主任委员，中国生化制药工业协会技术专家委员会副主任，山东省药学会常务理事，山东生物化学与分子生物学会理事，《中国生化药物杂志》名誉主编，《中国医药工业杂志》、《国外医药》副主编，《中国药学杂志》、《氨基酸和生物资源》、《药物生物技术》、《工业生化杂志》编委。曾任山东省药学会副理事长、卫生部医学科委药学专业委员、山东省医药管理局技术顾问、山东省卫生厅医学科委委员、山东省商业厅生化制药顾问。

张天民教授生于1928年1月，山东安邱市人。1950年毕业于齐鲁大学化学系，同年到山东医学院药学专业任教，历任助教、讲师（1954年）、副教授（1979年）、教授（1985年）。1979年该校组建生化制药教研室和生化药物研究室，他被任命为室主任。

张教授40多年来一直从事化学和药学的教学和科研工作。在70年代中期和80年代初，他先后组办生化制药进修班8期，为解决我国生化制药行业技术人员短缺起到了重要作用，促进了我国生化药物生产的发展。他重视本学科高层次科研人员的培养，指导和培养硕士研究生34名。张教授在教学和科研中，恪守紧密联系生产实践的原则，组织或作为主要研究人员参与研究成功了胸腺素、眼生素、妇血宁、玻璃酸钠、冠心舒、健脾止遗片等经批准生产的生化新药原料和制剂，创造了显著的社会效益和经济效益。

张教授才思敏捷，知识面广而深，所从事的研究涉及生化药物的多个方面，主要有粘多糖类药物、酶类药物、多肽类药物和脂质类药物。他先后承担国家自然科学基金、卫生部、商业部、山东省科委、山东省卫生厅等级别的科研课题10余项，发表论文240余篇；科研成果获全国科学大会奖2项，国家科学技术进步奖三等奖1项，山东省科技进步二等奖3项、三等奖2项，部级一等奖1项、三等奖2项，省厅级奖5项，大学校级奖9项。

张天民教授善于总结、推广生化药物研究的理论和实践成果，主编出版了《动物生化制药学》和《动物生化制药基础》，为生化药学这一学科在我国形成奠定了一定基础。

张天民教授最大的特点是忘我的工作精神和一丝不苟的工作态度，他的为人准则是：“待人以诚，待人以宽”；严于律己、治学严谨和求实、务实。这也是他教育他的学生所遵循的原则。

张天民教授尽管已向高龄迈进，但在改革开放的大好形势下，他的工作能力和热情不减当年，仍一如继往地为我国生化药学的发展辛勤耕耘。

F213/04

前 言

中国药学会生化药物专业委员会主任委员张天民教授从事生化药物的研究与教学数十年，在生化药物几个重要领域的研究取得了较突出的成就。为进一步使他的学术思想、理论和成果为社会服务，我们本着实用性和系统性的原则，将他 20 年来发表或他指导研究生所发表的有关生化药物的部分论文选编成册，以《生化药物研究》一书出版，献给为我国生化药学事业做出重大贡献的张天民教授。

本书的实用性在于所选编的内容均结合研究、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按综述、生产工艺、制剂、分析检验、药理作用 and 应用的顺序进行了编排，使读者便于前后联系和全面理解。

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按现在出版的要求进行过大的改动。

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的影响，加之编选水平所限，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省生物药物研究所在人力和物力上的大力支持，特表示感谢。

编 者

一九九七年八月一日

目 录

第 1 章 综述	(1)
1. 中国生化制药工业协会关于生化药物的定义和范围的建议	(1)
2. 脏器生化药物的概况和展望	(2)
3. 重要生化药物在我国研究概况及展望	(8)
4. 我国一些重要生化药物的研究方向	(20)
5. 几种生化药物的研究进展及开发方向	(26)
6. 日本脏器生化制药考察	(31)
7. 1989 年我国生化药物研究进展	(35)
8. 1990 年我国生化药物研究进展	(39)
9. 1991 年我国生化药物研究进展	(43)
10. 1992 年我国生化药物的研究进展	(48)
11. 1993 年我国生化药物的研究进展	(52)
12. 1994 年我国生化药物的研究进展	(55)
13. 1995 年我国生化药物的研究进展	(60)
14. 1996 年我国生化药物的研究进展	(65)
第 2 章 多糖类药物	(71)
第 1 节 粘多糖综述	(71)
粘多糖的研究概况	(71)
第 2 节 肝素	(80)
1. 肝素及类肝素药物进展	(80)
2. 肝素与低分子肝素的研究进展	(84)
3. 新型肝素研究的进展	(88)
4. 肝素的生产工艺	(92)
5. 肝素提取与纯化的研究	(99)
6. 新型大孔树脂回收肝素离子交换条件的研究	(103)
7. 不同来源肝素的理化性质和生物活性	(110)
8. 肝素组分的理化性质和药理作用	(115)
9. 低抗凝活性肝素组分的研究	(120)
10. 肝素口服制剂的研究	(126)

11. 肝素类化合物透皮吸收制剂的研究前景	(130)
12. 外用肝素类药物制剂的研究进展	(133)
13. 肝素脂质体的制备及药理活性	(135)
14. 肝素的性质和检验	(138)
15. 肝素效价测定用羊血浆的制备技术探讨	(143)
16. 肝素的生色底物测定	(148)
17. 肝素和类肝素药物的生物活性及临床应用	(154)
18. 标准肝素与低分子肝素的药代动力学研究进展	(156)
19. 肝素在自身免疫性疾病治疗中的应用	(160)
20. 海普林软膏治疗外阴瘙痒 67 例	(163)
21. 海普林软膏在治疗烧伤及烧伤疤痕中的应用	(164)
22. 从烧伤局部微循环变化论海普林软膏在烧伤治疗学中的地位	(165)
23. 海普林软膏治疗血栓性静脉炎临床试验总结	(168)
24. 海普林软膏治疗皲裂等症临床观察报告	(170)
第 3 节 低分子肝素	(172)
1. 低分子肝素的研究近况	(172)
2. 高抗血栓活性的低分子肝素	(177)
3. 低抗凝肝素来源的低分子肝素研究	(186)
4. 由低抗凝肝素制得低分子肝素的分子量与抗血栓作用的关系	(189)
5. 低抗凝肝素来源低分子肝素的研制及药代动力学	(192)
6. 低抗凝肝素来源低分子肝素口服制剂的研究	(195)
7. 低分子肝素透皮吸收制剂的研制展望	(201)
8. 低分子肝素透皮吸收制剂的研究	(204)
9. 低分子肝素脂质体透皮吸收制剂的研究	(209)
10. 低分子肝素脂质体喷胶透皮吸收机理的研究	(211)
11. 低分子肝素的一种国际标准	(213)
12. 低分子肝素的免疫活性	(219)
13. 低抗凝活性肝素来源低分子肝素的抗炎活性	(221)
14. 抗栓灵含片临床验证总结	(225)
第 4 节 类肝素	(227)
1. 冠心舒生产工艺简介	(227)
2. 三种猪十二指肠类肝素的理化性质与药理作用	(229)
3. 猪十二指肠碱提类肝素及其组分的理化性质与药理作用	(239)
4. 两种冠心舒对高密度脂蛋白的影响	(244)
5. 抗血栓类肝素的制备及理化性质	(246)
6. 一种抗栓类肝素制剂的稳定性研究	(249)
第 5 节 硫酸软骨素	(252)
1. 各类硫酸软骨素制备方法概述	(252)
2. 硫酸软骨素生产工艺探讨	(256)

3. 不同工艺硫酸软骨素的理化性质和生物活性	(260)
4. 对硫酸软骨素部颁标准中含量测定方法的探讨	(264)
5. 正大角膜宁滴眼液治疗 45 例角膜病的疗效观察	(265)
第 6 节 玻璃酸	(266)
1. 透明质酸研究概况	(266)
2. 透明质酸的研制及应用研究	(272)
3. 人脐带眼科用透明质酸的制备和分析检验	(276)
4. 公鸡冠透明质酸的制备及其理化性质	(282)
5. 牛眼玻璃体透明质酸的研制及应用	(286)
6. 羊眼玻璃体透明质酸钠的制备与分析	(291)
7. 发酵法制备透明质酸	(295)
8. 透明质酸钠在眼科手术中的应用	(298)
9. 玻璃酸钠眼前房注入的实验研究	(300)
10. 玻璃酸钠注射液临床试验总结	(304)
11. 玻璃酸钠在白内障摘除中的应用	(314)
12. 透明质酸在干眼综合征的应用	(316)
13. 润舒滴眼液治疗眼表疾病的临床疗效	(319)
14. 润舒滴眼液治疗角膜、结膜病临床观察	(321)
15. 正大捷普滴眼液治疗单疱病毒性角膜炎	(322)
16. 透明质酸与骨关节疾病	(323)
17. 玻璃酸钠对关节腔内注入木瓜蛋白酶所致兔膝关节退行性改变的改善作用	(326)
18. 玻璃酸钠抑制骨关节固定造成的兔膝关节退行性改变的实验研究	(331)
19. 玻璃酸钠注射液临床验证总结	(335)
20. 透明质酸在化妆品中的应用	(351)
21. 透明质酸的研制及其在化妆品中的应用	(354)
第 7 节 甲壳素	(357)
1. 甲壳素应用研究进展	(357)
2. 甲壳质和人工皮肤的研制	(361)
第 3 章 多肽和蛋白质类药物	(365)
第 1 节 胸腺素	(365)
1. 胸腺素研究进展	(365)
2. 胸腺激素的研究概况	(373)
3. 胸腺素注射液生产工艺	(377)
4. 胸腺素的简易制备工艺	(379)
5. 胸腺素的两种制备工艺对比	(381)
6. 猪胸腺免疫促进提取物栓剂的实验研究	(382)
7. 胸腺素的临床应用	(384)

第2节 胸腺和脾免疫抑制提取物	(387)
1. 胸腺中的淋巴细胞抑素	(387)
2. 抑素的研究进展	(388)
3. 不同免疫活性人胚胸腺提取物的研究	(392)
4. 人胚胸腺提取物的亚组分及其免疫活性	(398)
5. 猪胸腺免疫抑制提取物的研究	(400)
6. 猪、牛胸腺免疫抑制提取物的制备及抑制活性的对比研究	(404)
7. 猪胸腺免疫抑制组分的生化性质和免疫活性	(405)
8. 猪胸腺免疫抑制提取物活性成分的分离和性质	(409)
9. 胸腺免疫抑制提取物抗变态反应作用研究	(413)
10. 胸腺免疫抑制提取物对小鼠免疫功能的影响	(416)
11. 猪脾和胸腺来源免疫抑制物的对比研究	(419)
12. 从猪脾联合制备转移因子与淋巴细胞抑制因子	(426)
13. 猪脾来源的免疫抑制提取物的研究	
I. 免疫抑制提取物的制备及其亚组分的分离	(429)
II. 免疫抑制提取物高活性组分的免疫活性	(432)
第3节 妇血宁	(434)
1. 治疗功能性子宫出血症新药——妇血宁的生产工艺	(434)
2. 妇血宁组分的研究 I. 妇血宁组分的分离与药理作用探讨	(437)
3. 妇血宁组分的研究 II. 妇血宁组分2的分子量、等电点与氨基酸含量	(440)
第4节 胰岛素	(442)
1. 胰岛素经眼给药的研究近况	(442)
2. 胰岛素经眼给药制剂的研究	(446)
第5节 脑水解物	(447)
1. 动物脑水解物研究概况	(447)
2. 动物脑水解物制剂研究	(452)
第6节 生长因子	(453)
生长因子及其研究概况	(453)
第4章 酶类药物	(457)
第1节 超氧化物歧化酶	(457)
1. 超氧化物歧化酶在医药上的研究概况	(457)
2. 猪血超氧化物歧化酶的纯化及其性质研究	(462)
3. 猪肝铜锌超氧化物歧化酶的研究	(465)
4. 酵母SOD的研究	(470)
5. 超氧化物歧化酶冻干制剂及脂质体制剂的研究	(474)
6. 超氧化物歧化酶脂质体的制备及其药物动力学	(481)
7. 牛血红细胞超氧化物歧化酶的制备及其明胶微囊的研究	(484)
8. 超氧化物歧化酶在动物体内的药代动力学和体内过程	(485)
9. 超氧化物歧化酶及其制剂的稳定性	(489)

10. 超氧化物歧化酶的分析方法及其进展	(492)
11. 极谱法测定超氧化物歧化酶的活性	(498)
12. 超氧化物歧化酶的化学修饰	(501)
13. 低抗凝肝素修饰超氧化物歧化酶的研究	(506)
14. 低抗凝活性肝素修饰 SOD 的性质及抗炎活性	(511)
第 2 节 激肽释放酶	(516)
1. 猪颌下腺激肽释放酶生产工艺的探讨	(516)
2. 血管舒缓素的生产工艺和临床应用	(519)
3. 激肽释放酶的生理、药理效应和临床应用	(522)
第 5 章 脂质类药物	(529)
第 1 节 鱼油多不饱和脂肪酸	(529)
1. 鱼油的研究近况	(529)
2. 鱼油多烯脂肪酸的研制	(532)
3. 鱼油中二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的工业制备	(537)
4. 鱼油多不饱和脂肪酸乙酯的制备和生物活性	(540)
5. 鱼油多烯脂肪酸乙酯胶丸的制备及其药物动力学	(543)
6. 气相色谱法测定鱼油及其脂肪酸中二十碳五烯酸和二十二碳 六烯酸的含量	(547)
7. 气相色谱法测定鱼油中的胆固醇	(549)
8. 鱼油多烯脂肪酸甲酯和乙酯对家兔血脂及血液流变学的影响	(551)
9. DHA 改善大鼠记忆作用的实验研究	(555)
10. 鱼油制剂的药理和应用	(558)
第 2 节 胆红素	(559)
1. 不同工艺胆红素异构体的测定及抗氧化性	(559)
2. 钙盐法生产胆红素的研究	(563)
第 6 章 其他	(567)
1. 眼生素的化学成分和疗效作用的初步探讨	(567)
2. 海星综合利用的研究	(569)
3. 海星成分分析及抗阳虚实验研究	(573)
4. pH 的概念及其电测定的原理	(576)
5. pH 电测定用的标准溶液	(580)
6. 酶法测定胆固醇的探讨	(584)
7. 二阶导数差示脉冲极谱法的建立及在药物分析中的应用	(587)
附录 张天民教授发表论文及出版著作目录	(592)

第 1 章 综 述

1. 中国生化制药工业协会关于生化药物的定义和范围的建议

张天民 姚世文 唐永业

我们认为生化药物的定义，可概括为：生化药物是从生物体分离、纯化所得，用于预防、治疗和诊断疾病的生化基本物质，以及用化学合成或现代生物技术制得的这类物质。

对以上定义，需要作一些说明。首先，生化药物的特点，一是来自生物体，二是生物体中的基本生化成分，这是其定义的基本依据。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。

由于各学科的发展、交叉和渗透，并受习惯的影响，药物的分类，没有也不可能严格的界限。生化药物来源于生物体，即来自动物、植物和微生物，但生化药物不包括抗生素，不包括疫苗、菌苗、类毒素、抗毒素等生物制品，也不包括从植物中提取、纯化所得的一些物质如生物碱、有机酸等，从中药中提取的生物活性物质，习惯上仍多属中药的范围。

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法制得，如辅酶 A 等；有的能用现代生物技术制得，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，也是生化药物。

现代生物技术是一种手段，可用于各类药物的研制，如采用深层发酵技术研制中药冬虫夏草，细胞培养生产黄连素，基因工程生产乙型肝炎病毒疫苗等生物制品以及人生长激素等生化药物。生化药物的重要发展方向之一，即利用现代生物技术进行研究和开发。

以上意见可供参考。随着生化药物的发展，对其范围将会有所调整和补充。

〔原文发表于：中国生化药物杂志，1995，(5)：240〕

2. 脏器生化药物的概况和展望

张天民

生化药物是指从动物、植物和微生物等生物体中提取分离的用于防治疾病的天然物质，也包括用生物合成和化学合成制得的上述物质。这一大类药物主要包括氨基酸、多肽、蛋白质、核酸及其降解物、酶与辅酶、维生素、激素、多糖与脂类等。所谓脏器生化药物，乃指从动物来源的生化药物，即从动物的组织、器官、腺体、体液、分泌物以及胎盘、毛、皮、角和蹄甲等所提取的药物。利用内脏器官防治疾病，在我国具有悠久的历史，是祖国医药学宝贵遗产的重要组成部分。我国古代，就有用动物脏器治疗疾病的经验。牛黄、胆汁、胎盘、鸡内金等，历来就是经常采用的药物。在李时珍的《本草纲目》中收集了不少动物药物。脏器生化药物防病治病的作用机制在于补充、调整、抑制、替代或纠正人体的代谢作用，一般具有毒性低、副作用少、容易为人体吸收等特点，其中一部分针对性强，疗效可靠，是目前国际上正在发展的新兴医药工业，是防病治病的重要药源之一。

过去，脏器生化药物大多来源于高等动物的脏器，故有“脏器制剂”之称，其中多数有效成分不明。目前，由动物来源的生化药物多数已能进行分离和纯化，故脏器制剂名称已逐渐不用，而改称为脏器生化药物。这里“脏器”一词，乃指广义而言，包括来自动物的各个部分。“脏器生化药物”即指来自动物的生化药物。这类药物许多是属于高分子物质，现在多数还不能用合成的方法生产，有的物质还需要有同时存在的其它物质的协同作用才能发挥较好的生理功能。

重要的脏器生化药物

一、组织和器官来源

- (1) 大脑：胆固醇、脑磷脂、卵磷脂、P-物质和多种脑啡肽等。
- (2) 丘脑：生长激素释放因子和生长激素抑制因子等。
- (3) 心脏和动脉管：细胞色素 C、辅酶 Q₁₀和辅酶 A 等。
- (4) 肝脏：核糖核酸、肝注射液、肝提取物、肝水解物和辅酶 A 等。
- (5) 肺脏：抑肽酶等。
- (6) 脾脏：脾注射液、肝-脾提取物和脱氧核酞酸钠注射液等。
- (7) 胃：胃膜素和胃蛋白酶等。
- (8) 肠及肠粘膜：P-物质、肝素、冠心舒和其它类肝素等。
- (9) 眼：眼生素和眼宁等全眼提取物。
- (10) 骨：硫酸软骨素、硫酸软骨素 A、骨宁注射液和蛋白胨等。
- (11) 皮：明胶和阿胶等。

二、腺体来源

(1) 脑垂体：促皮质素、促卵泡激素、促黄体生成激素、生长激素、促乳激素、垂体后叶制剂、催产素、加压素和垂体前叶激素制剂等。

(2) 胰腺：胰岛素、胰高血糖素、胰蛋白酶、糜蛋白酶、结晶糜胰蛋白酶、胰酶、蛋白酶抑制剂、激肽释放酶（血管舒缓素）、弹性酶（弹性蛋白酶）、胶原酶、胰类肝素和核酸-氨基酸片等。

(3) 唾液腺：唾液腺素等。

(4) 颌下腺：激肽释放酶等。

(5) 腮腺：腮腺素等。

(6) 甲状腺：降钙素、甲状腺片和干燥甲状腺提取物等。

(7) 胸腺：胸腺素、胸腺生成素 I、II 和胸腺体液因子等。

(8) 肾上腺：肾上腺皮质激素等。

(9) 甲状旁腺：甲状旁腺素等。

(10) 卵巢：松弛肽 (Relaxin) 和子宫松弛因子 (Lututrin) 等。

(11) 睾丸：透明质酸酶等。

(12) 松果体：松果体激素等。

三、体液和分泌物来源

(1) 血液：组氨酸、赖氨酸、精氨酸和水解蛋白等。

(2) 胆汁：人工牛黄、去氢胆酸、鹅去氧胆酸、胆酸钠、胆黄素等。

(3) 尿：尿激酶和绒毛膜激素等。

四、其它来源

(1) 胎盘：胎盘提取物、胎盘球蛋白和白蛋白等。

(2) 毛：胱氨酸、半胱氨酸、赖氨酸和精氨酸等。

(3) 角和蹄甲：羚羊角以及犀角代用品和妇乐宁等。

(4) 蛋：溶菌酶等。

脏器生化药物的近况

目前国内外生产和试用的生化药物，包括制剂在内已达 400 余种。解放前我国的生化药物生产几乎是空白，只有 4~5 种产品。解放后发展迅速，已生产的制剂品种达 160 种左右。国外生产的主要脏器生化药物，我们多数已有产品或正在研制，如人血丙种球蛋白和白蛋白、水解蛋白、胰岛素、绒毛膜激素、促皮质素、催产素、细胞色素 C、血管舒缓素、肝素钠、尿激酶、辅酶 A、辅酶 Q₁₀、三磷酸腺甙、前列腺素 E₂ 等。我国独创的脏器生化药物有人工牛黄、结晶糜胰蛋白酶^[1,2]、骨宁注射液^[2,3]、核酸-氨基酸片^[4]和妇乐宁等^[5]。以自力更生为主，学中有创的产品有眼生素^[2,6]、冠心舒^[2,7]和复方胆龙等。我国脏器生化药物的生产正逐步从生产粗制剂转为重点生产成分或结构较明确的治疗性药物，并开始走我国独创的、中西结合的路，但是我们的品种数量、制剂种类、技术

水平、机械设备等比国外先进水平还有较大差距,尤其是具有特点的药物数量还不多。现将国内外主要脏器生化药物的发展近况简述于下:

一、氨基酸^[8]和蛋白质

氨基酸除供营养外,多数尚有特殊的生理功能。从动物的皮、毛、蹄甲、血细胞、血粉和提取其他药物的渣等水解可制取的氨基酸有胱氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、酪氨酸、脯氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等。随着分离技术的提高,还将增加新的品种。含硫氨基酸有解毒、抗脂肪肝、防止肝坏死的作用;精氨酸等能降低血氨,用于肝昏迷;组氨酸等可治疗胃和十二指肠溃疡;赖氨酸、亮氨酸和异亮氨酸有促进生长的作用。

氨基酸输液包括人体8种必需氨基酸,是大面积创伤及手术前后的良好营养补充剂。日本和美国有多种氨基酸输液配方。水解蛋白注射液除含有8种必需氨基酸外,还有各种小肽。国内已有血纤维酶水解和猪心渣酸水解等工艺。如能利用制药残渣和用途不大的“脏器”,按适当比例混合,水解制备氨基酸比例恰当的水解蛋白注射液,则较为理想。关键是选择具有适当氨基酸组成的原料。

人血液制品已有30多种,如球蛋白、白蛋白、纤维蛋白原、转铁蛋白等。免疫球蛋白制剂已有纯化和专一免疫性产品。动物代血浆系用家畜全血或血浆制成的血浆代用品,因所含蛋白质种类、比例、流动性和沉降常数与人血浆相似而引起重视。制备时必须处理异种血清蛋白,消除种属特异性和破坏血清活性物质。国外还研究了从脏器提取非抗原性注射用蛋白质的方法^[9],用于抗炎症和抗病毒。

二、生物活性多肽

生物活性多肽(不包括多肽激素)近年来发展迅速,不断有强烈生理作用的多肽发现。

血管舒缓激肽(Bradykinin)^[10]是九肽,血液激肽是十肽。这些激肽(Kinin)可引起疼痛,舒张微血管,降低血压。P-物质(Substance P)是一种十一肽^[11],具有降血压和镇静作用。由猪肾脏提取的一种水溶性多肽具有缓和的升压和催产作用。1974年从猪脑提取物中发现有两种由五个氨基酸组成的小肽,是镇痛物质,称为脑啡肽(Enkephalin)^[12]。随后又发现有一系列的类似小肽。从垂体里也找到了具有镇痛作用的物质。骨宁注射液已初步确定其主要有效成分为多肽类物质^[3]。

抑素(Chalone)^[13]是细胞本身产生又作用于其本身的组织增殖抑制因子,具有组织特异性而无种属特异性,有一定抗癌作用。抑素的化学本质是多肽或蛋白质,个别含有核糖核酸。已提供应用的抑素多数是从动物内脏、血液和猪皮提取的。

三、核酸及其降解物

这类药物包括核糖核酸、脱氧核糖核酸及其降解物和衍生物,在用于治疗病毒感染、肿瘤和放射病等方面已愈来愈广泛。初步临床结果表明猪肝核糖核酸对改善肝癌病的主观症状和肝功能、保护血象有一定作用^[14]。免疫核糖核酸的免疫特异性强,没有明显的抗原性和种属特异性,可把人的瘤细胞免疫于大动物,再从动物的淋巴细胞提取以供临

床应用^[15]。脱氧核糖核酸可用于脑缺氧所致脑代谢不良及虚弱病人。

三磷酸腺甙、三磷酸鸟甙和三磷酸胞甙参与机体中间代谢，提供能量。能量合剂——三磷酸腺甙、胰岛素和辅酶 A 的制剂用于垂危病人急救。各种单核甙酸制剂应用于预防和治理放射病、白细胞减少症、血小板减少症以及慢性气管炎。

四、激素

目前各种激素制成制剂的供药用者不断增加，新的激素不断发现，并将结构、功能的研究与作用原理更紧密地结合起来。丘脑下部调节因子至少有 10 种。这些因子进入垂体，控制相应的垂体激素释放，垂体激素再控制各种腺体激素的分泌。重要的内分泌器官除脑垂体外，还有胰腺、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、胸腺、睾丸、卵巢和松果体等。仅脑垂体前叶，所含重要激素就有促卵泡激素、促黄体生成激素、促乳激素、生长激素、促皮质激素和促甲状腺激素等多种。

生长激素是由 190 个氨基酸组成的蛋白质，对侏儒症特效^[16]。牛生长激素经胰蛋白酶处理后对人有一定活性。脑垂体前叶制剂是动物垂体前叶的总提取物，适用于垂体侏儒症、发育不全和甲状腺机能不全。

降钙素 (Calcitonin) 是由 32 个氨基酸组成的多肽，能降低血钙，多用于骨骼转移癌后的高血钙症，可从猪甲状腺分离。国外已有合成商品，1976 年作为新药报道，为冻干制剂^[17]。

我国的胰岛素生产近几年有很大提高。减压浓缩法工艺已较成熟，在机械方面也有许多改进，多数厂每 1kg 胰脏可得胰岛素 1000 单位以上，有些厂如青岛厂已接近国际水平。上海研试成功了“pH 分级提取直接锌沉淀法”，收率超过了 2000 单位。这个工艺和南京研试的用硫酸和盐酸代草酸提取的工艺，都为胰渣的综合利用创造了有利条件。山东的磷酸钙吸附工艺也有新的进展。国外研究了从胰岛素制剂中除去抗原的方法和将猪或牛胰岛素改造为无抗原性的人胰岛素，还制备了一些胰岛素的衍生物，以用于特殊情况的病人。延效或长效制剂收载于各国药典者有 6 种以上^[18]。

国外已经生产了胰高血糖素，用于治疗低血糖病和心力衰竭急救等。在一定时间内，此药还不能用合成的方法生产。

从胸腺提取的胸腺素 (Thymosin)^[19]，纯品含 108 个氨基酸基团，分子量为 12200。临床使用的部分纯化的胸腺素 (组分 5) 含有至少 12 种热稳定的多肽。从胸腺还可以提取胸腺生成素 (Thymopoietin) I 和 II 以及胸腺体液因子 (Thymic humoral factor) 等。山东正试用胸腺素于免疫缺陷病等的治疗^[20]。

松果体提取物^[21]据报道有抗癌作用。松果体中的一种重要成分降黑素，具有抑制性腺发育等功能。

前列腺素^[22]是一类有激素作用的脂溶性物质，广泛存在于体内各种组织和体液，含量极微但活性强，作用广泛。前列腺素有多种，有刺激子宫收缩、降低血压、松弛支气管平滑肌、抑制胃酸分泌和抑制血小板凝聚等作用。它们之中有的已成功用于引产，有的可终止妊娠，有的可用于治疗胃溃疡、高血压和血栓等。

肠胃道激素的研究，近年来有了较快的进展。

五、酶与辅酶

已研究的酶有 1300 多种，药用酶制剂已超过 60 种，其中部分来源于动物。用于消化系统的主要酶制剂有胃酶、胰酶和淀粉酶等。主要消化蛋白质及抗炎的酶制剂有牛胰蛋白酶、牛糜蛋白酶、结晶猪糜蛋白酶和溶菌酶等。尿激酶是用尿分离的抗血栓酶。激肽释放酶可改善血液循环，用于治疗动脉硬化和视网膜血流障碍等。从胰脏来源的弹性酶有降压、降血脂作用，可用于冠心病的防治。细胞色素 C 在组织缺氧、一氧化碳中毒时用于急救。

酶的复方制剂发展较快，根据各种单酶的功能合理地组成复方制剂在临床上有很好的疗效。

辅酶 A 已广泛用于治疗动脉硬化、白细胞减少症、血小板减少性紫癜等。国内采用甲基丙烯酸环氧丙酯二乙胺弱碱阴离子交换树脂吸附工艺使生产过程大为简化^[23]。从心渣提取的辅酶 Q₁₀ 对病毒性肝炎和亚急性肝坏死有一定疗效，对心脏病和高血压也有疗效，目前对其临床应用正在进一步研究中。

六、粘多糖

粘多糖类生化药物近来发展较快。这里所谓粘多糖是指含糖醛酸和氨基糖基团的多糖，是狭义的粘多糖，也称酸性粘多糖。重要的粘多糖有透明质酸、硫酸软骨素 A、B 和 C、肝素、硫酸乙酰肝素（Heparan sulfate）等。粘多糖在抗凝血、降血脂，提高免疫力和抗癌方面都有一定的作用。

美国每年耗用肝素较多，主要用作肾病患者的渗血治疗和急性心肌梗死症。用肝素配合治疗暴发性流脑败血症^[24]和肾炎^[25]，效果较好。肝素具多方面的活性，经过某些结构的改造或分级分离，可降低抗凝血作用而提高降血脂作用。山东用肝素霜治疗面部的所谓“粉刺”有效。随着工艺的改进，我国生产的肝素纯度有很大提高。

高血脂病是冠心病的主要诱因之一，目前抗动脉粥样硬化较好的生化药物就是一些类肝素（Heparinoid）粘多糖类。硫酸软骨素 A 对冠心病及高血脂症有一定疗效。冠心舒和罗马尼亚类似产品是从十二指肠提取的粘多糖。冠心舒在改善和消除心绞痛、心悸、胸闷、气短和心电图方面疗效较好。目前山东正在研制具明显降血脂作用和防治脑血栓的类似产品^[20]。硫酸软骨素注射液能缓解链霉素的副作用^[26]。

七、脂类和其它

《本草纲目》记载了 20 余种动物的胆汁，治疗的疾病达 30 种以上。胆制剂的临床应用，近年来有很大发展，但基本上还未超过《本草纲目》的范畴。在许多疾病上，现在尚未进行研究。

人工牛黄系根据天然牛黄的化学组成加工制成。目前许多中成药的配制，都用人工牛黄代替天然牛黄。鹅去氧胆酸口服溶解胆结石有效，现正进一步临床^[27]。复方猪胆汁制剂如胆莖片、胆麻片、哮喘姜胆片等^[28]，均可用于老年慢性支气管炎。

瑞士的前列腺提取物（商品名 Raveron）用于治疗前列腺肥大和慢性前列腺炎。日本用脑水解物治疗神经衰弱^[29]。眼生素对一些眼病有较好的疗效。山东从猪蹄甲制得的妇

乐宁，对功能性子宫出血疗效较好^[5,20]。

脏器生化药物的展望

一、采用现代化技术和设备，提高药品质量和收率，降低成本

生物物质的特点是种类多，成分复杂，有的成分含量低但活性强，有的成分对热和酸碱度敏感。生物材料又易染菌、腐败和变质。这就需要采用现代化的分离技术和生产的机械化、连续化与自动化。现代化的分离技术如超离心、超滤等等，我们目前尚未广泛采用。有些技术虽然已经采用多年，但水平还不够高。一些较为现代化的设备如连续提取设备、自动离心分离机等，目前还大都没有配备。这都需要积极创造条件，迅速赶上。温度和酸碱度等的自动控制和加强中间品的分析检验也应及早解决。用电子计算机控制药品的生产，将提到日程上来。

二、研究现行工艺和检验方法，进行改革和创新

脏器生化药物的现行生产工艺和检验方法有的比较成熟，有的比较粗糙，有的基本不合理，需要积极研究，采用新技术加以改进。有的工艺虽比较成熟，但仍需在机械和设备上加以改进，也要研究采用新技术。应该研究解决某些产品中现存的质量问题（如热原）。我们还应增加剂型，填补空白。要积极研究一种“脏器”综合利用，联产多种药物的工艺。

三、中西医结合创制我国独特的脏器生化药物

近年来，在发掘中医中药创制我国的脏器生化药物方面已经取得一些成果。人工牛黄经多年临床实践证明效果与天然牛黄基本相同，最近对其工艺进行了改革。胆汁及胆盐药物应进一步继承与发扬祖国医药遗产，进行深入细致的临床观察，在药理、生化方面加强研究，改进、提高和创制胆制剂并配合化学合成途径寻找新药。应用近代生物化学方法，研究和整理祖国医药遗产，创制我国独特的脏器生化药物，将是赶超世界先进水平的重要途径之一。

四、发现和应用新的有效物质

在脏器生化药物中，有些制剂是有效成分不明的提取物或提取液。对其疗效较好的，应探讨其有效成分，且据此改革工艺，提高质量和疗效。

目前新药的研究中，日益把注意力集中到来自动物和植物的组分。下丘脑调节因子和胸腺素的发现，前列腺素、肝素、类肝素、尿激酶以及各种酶制剂的应用等，都展示出脏器生化药物在攻克一些常见病多发病方面的重要地位。脏器生化药物的研究，已成为寻找新药的一个重要方向。随着分子生物学的深入发展，一定会有更多的新脏器生化药物出现。通过对这类药物的研究，会促进按照生物化学的基本理论来寻找和设计新药。利用“脏器”提取的物质，再经生物合成或化学合成制备药物，也应加强研究。

参 考 文 献

- 1 吴县制药厂等：医药工业（10）：5，1976