

生化药知识

李良铸 著

63

上海科学技术出版社

内 容 提 要

生化药物是一类在生物体中起着重要生理生化作用的活性物质，并应用于多种疾病的临床治疗。本书作者在多年实践工作的基础上，汇成此书。书中从常用的胰岛素、免疫球蛋白、胃蛋白酶，到新创制出的干扰素、前列腺素等30种生化药物的来源、应用、用法及注意事项等，都做了深入浅出的说明。本书既是临床医生、药师、某种疾病的患者，也是一个健康人选药用药的好参谋。

生 化 药 知 识

李良铸 著

责任编辑：王春桓

封面设计：张志明

科学普及出版社出版（北京海淀区白石桥路32号）

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

北 京 燕 山 印 刷 厂 印 刷

开本：787×1092毫米1/32 印张：5.125 字数：113千字

1989年10月第1版 1989年10月第1次印刷

印数 1-2250 定价：2.40元

ISBN7-110-01203-4/R·123

前 言

生化药物对防病灭病、维护人体健康起着良好的作用。它来源于动物、植物和微生物等，但主要来源于动物。从动物中提取、分离或人工培养而制成各种剂型的药物，用于临床，在人体内发挥它的特殊功效，深受广大患者的欢迎。我国各地均已开设了生化制药厂与实验研究机构，生化药物的生产和应用将出现兴旺的新局面。

目前，我国人民甚至某些医药卫生界人士，对生化药物还不大熟悉，他们长期受植物药（中药）与化学药品（西药）的影响，对生化药物知之甚少，致使我国已出现的一些有效的生化药物，也未能普遍地推广和使用。编者李良铸在实际工作中，积累了丰富的经验，著成本书。我认为本书的出版，是十分需要和适时的。

本书选择了常用而重要的39种生化药物。对每一种药物，依据不同的历史发展情况，介绍了它的来源、生产方法、主要作用，以及临床应用、用量与用法及与该药物有关的知识，既可帮助读者提高。对生化药物的认识，又可为广泛应用开阔眼界。这不仅满足了医师、药师等卫生工作者的需要，可成为广大群众选择使用药物的好参谋。

生化药物在西欧、美国与日本，数十年前即已被重视。过去我国每年要用很多外汇购进氨基酸类、酶类等药物。如今我国已基本可仿制国外的一切产品，同时，也创制了一些具有独特风格的新生化药，但在质量上、剂型上还需要不断

地改进。当前的问题是要进行广泛的宣传，以唤起人们的重视。

生化药物毒性小、效力高，不少品种可防衰老、抗病毒、补充身体缺少的物质，如胰岛素、激素、酶类等。现在供药用的动物不过数百种，如果充分利用陆地药源与海洋生物体，挖掘其潜力，生化药物将会有飞跃的发展。

为提高我国人民健康水平，更需要有志于生物化学及有关边缘学科的同道共同努力奋斗。

中国药学会副理事长 李维祺

目 录

谈谈生化药物.....	1
第一缺乏氨基酸——赖氨酸.....	6
从毛发中取药——胱氨酸.....	10
谷氨酸家族的药用价值.....	14
现代营养治疗输液——纯结晶氨基酸.....	19
著名降血糖药——胰岛素.....	23
调节血糖升高药——胰高血糖素.....	29
第二个调节血钙的激素——降钙素.....	32
胸腺与胸腺素.....	36
加压素与催产素.....	40
免疫球蛋白.....	45
植物血球凝集素.....	50
制伏病毒的新式武器——干扰素.....	53
胃粘膜的保护药——胃膜素.....	57
传统滋补药——阿胶.....	59
红色蛋白质药——细胞色素C.....	63
胃中消化药——胃蛋白酶.....	67
肠道里的消化药——胰酶.....	71
我国独创的共晶体酶——糜胰蛋白酶.....	75
药物的“向导”——玻璃酸酶.....	78
从人尿里获得的新药——尿激酶.....	81
一个抗血栓新药的诞生——蛇岛蝮蛇抗栓酶.....	85

抗动脉硬化药——弹性蛋白酶·····	89
献给老年人的最好礼物——激肽释放酶·····	93
微妙的杀菌“刀”——溶菌酶·····	96
世界第一个治癌的酶——左旋门冬酰胺酶·····	100
增强机体免疫药——转移因子·····	104
促进细胞代谢药——辅酶A·····	107
高效干扰素诱导剂——聚肌胞·····	111
人体里的能源——三磷酸腺苷·····	113
天然抗血凝药——肝素·····	117
糖胺多糖类药——硫酸软骨素·····	120
增血容量药——右旋糖酐·····	124
人工流产和避孕新药——前列腺素·····	128
鹅脱氧胆酸和熊脱氧胆酸·····	132
宝贵的牛胆石——牛黄·····	136
癞蛤蟆身上的珍宝——蟾酥·····	141
珍贵的芳香药——麝香·····	144
蜜蜂之毒·····	148
检测内毒素的“眼睛”——鲎试剂·····	151

谈谈生化药物

近些年来，伴随着生物化学的蓬勃发展，生物体中的天然物质，如氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶及辅酶、多糖类、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。生化药物就是具体运用生物化学的研究成果，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的药物。生化药物具有针对性强、疗效好、毒副作用小、营养价值高等优点，已被世界各国所重视。据统计共有357种；载入英国药典和副药典的有172种，尚有约200种处于药理研究和临床试验阶段。我国已生产的有近140种，载入药典的有74种，成为防治疾病不可缺少的一支“生力军”。

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的范畴，且在制造方法上，采用基因工程、酶工程、细胞工程等生物工程新技术，不断地获

得品种更多的、产量更高的和疗效更好的生化药物，逐步形成了一个生化制药工业体系。

我国生化制药业在解放前是很落后的，只能生产肝注射液、口服水解蛋白、肾上腺及胎盘等混合制剂。解放后，生化制药业取得了很大的发展。我国与国外生化制药业的发展有相似之处，也是历经了以脏器生化药物为主导的阶段，才逐步进入了以微生物发酵法、酶法和化学合成法为重要手段来制造生化药物的阶段。初期生产的品种主要有胰岛素、胃蛋白酶、胰酶、人造牛黄、凝血质、胆固醇、豚等。1956年至1965年是我国生化制药业大发展的十年，脏器生化药物主要品种基本上都补全了，激素类制剂有结晶胰岛素、促皮质素、催产素、鞣酸加压素、绒毛膜促性腺激素；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（发酵）、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。十年动乱期间，生化药物的研究和生产，遭到了严重的干扰和破坏。1976年粉碎“四人帮”之后，生化药物始再次兴旺起来，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C、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，我国基本上都有。只是应用生物工程技术获得的生化药物极少，与国外相比还有相当大的差距。

生化药物资源十分丰富。按其来源之不同，分有植物生

化药物、动物生化药物、微生物生化药物及合成生化药物。但有时也很难分清，如遗传工程得到的生化药物，既是动物来源又是微生物来源。

植物来源：过去研究中草药和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 -各固醇，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，以九兰香中制取抗生育多糖等。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、脑腺、肾上腺、甲状旁腺、精囊卵巢、睾丸等，可制备上百种的生化药物。

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C、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、多糖类、脂类等。

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二十分之一；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，世界各国都在大力研究，并初步形成了一门新的学科“海洋药理学”。

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，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，为发展新的生化药物和“对病找药”开辟了非常

广阔的前景。

“中国医药学是一个伟大的宝库”。应用近代生物化学方法研究和整理祖国医药学遗产和民间验方，发掘和创造具有我国特色的新生化药物，具有十分重要的意义，也是赶超世界先进水平的重要途径之一。这方面的工作已经开展，期望取得喜人的成果。

第一缺乏氨基酸——赖氨酸

十九世纪中叶，随着生物化学的崛起，揭示蛋白质的化学组成和生化功能，成了人们十分感兴趣的研究课题。1839年，荷兰化学家马尔德（Mulder）首先使用了蛋白质（英文名Protein，是从希腊词πρωτο转化而来，意思是“最原始的”）这个名词。1889年，德里施塞（Drechsel）在研究酪蛋白的水解物中发现了赖氨酸。由于分离技术的限制，当时的赖氨酸是含有精氨酸的混合物。1891年，法国化学家弗歇尔（Fischer）得到纯的赖氨酸，1902年又与他的同事成功地进行了化学合成并确定了化学结构式，1914年用动物实验证明它是必需氨基酸。1950年，美国化学家路斯（Rose）发现了人体对赖氨酸的需要量。从此，人们不断地改革制造方法，开发赖氨酸在食品和医药方面的广泛用途。

赖氨酸是人体必需氨基酸之一。人体不含赖氨酸转化酶，自身不能合成，要百分之百的靠外界食物供应，而有些食物中赖氨酸含量较少，特别是玉米面、大米中含量很低，因此，人体容易缺乏赖氨酸。赖氨酸一旦供应不足或缺乏时，会出现体重减轻、牙齿发育不全等发育不良症状，也会降低机体对其它多种氨基酸的利用率。婴儿和儿童对赖氨酸的需求量比成人要多。婴儿每日每千克体重需99毫克，儿童需44毫克，成人每日每公斤体重有9.4毫克就够了。婴幼儿缺乏赖氨酸会引起蛋白质的不平衡，导致厌食和胃液分泌不足，如果添加

少量的赖氨酸即可显著提高食欲，增加胃酶和胃酸的分泌，促进婴幼儿的生长，同时可提高钙的吸收，加速骨骼生长。世界卫生组织（WHO）和联合国粮农组织（FAO）认为，赖氨酸有助于增强谷物蛋白的利用率，应积极推荐广泛使用。营养学家把赖氨酸列为“第一缺乏氨基酸”。

用氨基酸强化食品，在许多国家十分盛行。若在食品中添加一定量的赖氨酸食用，可明显增加婴幼儿的身长、体重、握力和智力。据资料报道，日本曾在3000名学龄儿童中进行赖氨酸强化食品实验。在一部分儿童食用面包里添加0.2%的赖氨酸，另一部分儿童食用面包里不加赖氨酸，对照食用。一年后，添加者比不添加者，身长平均增加5.7厘米，体重平均增加4.4公斤，手的握力也明显增加。面粉中加入0.2%赖氨酸可使蛋白价从47%提高到71.1%。若加入0.4%赖氨酸和0.15%苏氨酸，就能与牛奶相媲美。0.5千克大米中加入1克赖氨酸和0.5克苏氨酸相当于70克牛肉的营养价值。日本已把赖氨酸作为食品强化剂，收载入《食品添加剂合订书》中。美国也把含赖氨酸食品作为特殊营养食品广泛使用。此外，还有印度、突尼斯、危地马拉等。近年来，我国赖氨酸的生产和应用得到了较大的发展，已问世了赖氨酸强化面包、饼干、糖果等，以赖氨酸为主的小儿用大宝宝灵、小宝宝灵等保健食品，受到广大群众和儿童的欢迎。在我国，如将1978年生产的约3.3亿吨粮食采取添加氨基酸强化的话，就相当于给人们增加8000万吨鲜蛋或4000万吨猪肉所含有的蛋白质。可见，人类采用氨基酸提高天然食物的营养价值，是一项重大发明，是社会进步的表现。

赖氨酸的药用范围也较广，可以单独使用，也可以与多种氨基酸及其它药物配伍使用。如果把它的分子进行修饰或

者进行结构改造，制成新的化合物，则有新的药用价值和治疗效果。例如，复方氨基酸输液是现代著名的营养输液，在临床上，用来治疗不能经肠道补给营养的多种疾病。盐酸赖氨酸注射液，可促进幼儿生长发育；妊娠哺乳期的妇女使用后，可以促进胎儿发育，防止流产和改善母乳质量；老年人和婴儿使用后，能够增进食欲，增强抗病能力，增加血中血红蛋白的含量，提高健康水平。一般婴儿每日用0.25克，幼儿0.5克，成人0.5~1克。在法国赖氨酸抗坏血酸盐已作为食欲促进剂和营养剂。赖氨酸氯化钙合剂可治疗各种缺钙症；赖氨酸铝盐可治胃溃疡；口服赖氨酸泛酸盐可提高白血球含量；赖氨酸乳清酸盐可治疗肝炎、肝硬化、乙醇中毒、痛风等。阿斯匹林是已有八十多年历史的老药，具有良好的解热镇痛、抗风湿和消炎作用。近年来发现它能抑制血小板凝集，从而减少血管内血栓形成的危险，但由于阿斯匹林具有副作用，限制了药效的发挥。法国首先制成赖氨酸阿斯匹林（商品名称Aspegic），随后，联邦德国、日本及我国都相继研制成功并投入临床使用。老药新用改变了给药途径，避免了内服阿斯匹林对胃肠道的刺激，增强了解热镇痛效果。静脉给药的镇痛作用比口服等剂量的阿斯匹林强4~5倍，没有成瘾性。有人认为有希望代替老资格镇痛药——吗啡和杜冷丁。临床可用于喉痛、肝肾绞痛、手术后疼痛及活组织穿刺、窥镜检查、麻醉前给药止痛等。十分有意义的是对赖氨酸进行分子修饰制成的苯磺酰赖氨酸氯甲基酮，动物实验表明可百分之百地预防家兔怀孕，有希望成为新的避孕药。1980年，意大利发明了一个叫苯甲酰苯基丙酸赖氨酸的新药，具有较好的解热镇痛作用。在植物、动物和人体的器官组织中，有人发现一种叫三甲赖氨酸（THL）的物质，经研究证明，对

细胞增殖有促进作用，体外与周围血液淋巴细胞孵育可引起淋巴母细胞转化，据认为可作免疫增强药物。

自然界中，赖氨酸广泛存在于各种生物的蛋白质里。

肉、蛋、乳中含量最高，约占7~9%，鸡卵蛋白中含量高达12.5%，大豆次之，谷物中含量最少，玉米中几乎检测不出来。以玉米为主食的人，最容易缺乏赖氨酸。纯品赖氨酸易吸潮，为了使用方便，易分离纯化，利用其两性性质制成盐酸盐结晶。这种结晶呈白色晶形粉末，无臭，易溶于水中，微溶于乙醇中。它有一个有趣的性质，与葡萄糖共热能产出诱人食欲的面包香味。

据1981年统计，世界赖氨酸总产量为3.5万吨，我国约为5000千克。日本产量最高，1980年产量为3.2万吨。生产方法有化学合成法、提取法、发酵法、酶法，工业化生产主要以发酵法为主。一些科学技术先进的国家如日本、美国正在开发用合成法与酶法、发酵法与酶法相结合，以及采用生物工程技术生产氨基酸。

从毛发中取药——胱氨酸

英国化学家沃斯顿(Wollaston),在1810年从膀胱结石里分离出来一种不溶于水的物质,当时根据“膀胱”这个词,起名叫胱氨酸,是世界上最早发现的氨基酸之一。过了将近一个世纪,1899年,德国化学家莫尔内尔(Mörner)才弄清了它的分子式,证明了胱氨酸不仅在膀胱结石中存在,而且还普遍存在于一切生物体内。其中,以人发、猪毛、羽毛等含量最多,约10~15%。微生物菌体中多数不含或含量很少。

胱氨酸是由两个半胱氨酸组成的,是含硫且于水中溶解度最小的氨基酸。在细胞里极少成游离状态,多以半胱氨酸参入到多肽中(指多种氨基酸连接起来的化合物,生物化学上称为肽)。怎样才能把胱氨酸从蛋白质中提取出来呢?最古老的方法是水解提取法,这一方法至今仍是生化制药上获得胱氨酸的经典生产工艺。这个方法的基本原理是采用加酸加热在水溶液中把蛋白质最终水解成若干氨基酸,再利用各种氨基酸的物理化学性的差异,提取分离出需要的某种氨基酸。加入的酸似“剪刀”,而加热是给予“动力”,将蛋白质分子中氨基酸连接的肽键切断,变成组成蛋白质分子的基本“元件”——氨基酸。

胱氨酸纯品呈白色光泽六角形板状结晶,或结晶性粉末,我国最高收得率为6%,一般收率在4%左右。世界各国均

采用从天然原料中制取胱氨酸的方法，这种酸水解提取法有悠久的历史。它的优点是工艺简便成熟，水解完全彻底，可获得天然胱氨酸。但是设备腐蚀严重，劳动条件差，色氨酸全部被破坏，丝氨酸、酪氨酸部分被破坏。在水解液中含有十几种氨基酸，需要进一步改进分离方法，从而获得多种氨基酸。

现在日本和联邦德国开发化学合成方法。1982年日本建成一个年产200吨合成半胱氨酸的工厂，由乙醛开始，经8步化学反应合成，而联邦德国采用氯乙醛为原料，已得到部分成果。这样可以节省50%的胱氨酸原料。另外，1977年日本报道制造半胱氨酸的研究成果，可完全脱离了人发、猪毛，采用了一种化学和生物学的方法，称酶合成法。这种合成方法，尚在试验阶段，如能实现工业化，将为半胱氨酸和胱氨酸的生产提供一种酶法制造新工艺。

体内的胱氨酸是由蛋氨酸转化而来的，是氨基酸类中最活跃的“分子”之一，在体内转变成半胱氨酸参加蛋白质的合成及其他代谢过程。胱氨酸有促进生长发育、促进毛发生长和防治皮肤老化等作用，是形成皮肤和毛发不可缺少的物质。临床适用于治疗病后和产后以及继发性脱发，但对局部病变、毛囊、破坏所引起的脱发症无效；对先天性高半胱氨酸尿症、肝炎、巨细胞减少症和药物中毒等均有一定疗效；是急性传染病、支气管哮喘、神经痛、湿疹、烧伤等病症的辅助治疗药物。胱氨酸的抗放射线损伤作用是由于胱氨酸变成半胱氨酸后，分子中带有的巯基（-SH）可吸收辐射线，从而保护了细胞的重要成分不致遭到破坏。常用制剂有针剂和片剂，供肌肉注射和口服给药。若将胱氨酸与肌苷配伍制成复方片剂，可用于洋地黄中毒、白血球减少症、心绞痛、冠状动脉供血不足、心肌梗塞等症。