

中国工程科技论坛

创新药物研发方法及策略

Chuangxin Yaowu Yanfa Fangfa Ji Celue

高等教育出版社·北京

中国工程院第165场工程科技论坛——创新药物研发方法及策略研讨会



中国工程科技论坛——创新药物研发方法及策略大会合影

内容提要

本书是中国工程院中国工程科技论坛系列丛书之一。本书汇聚了我
国化学药、生物药、中药三大领域的 23 名科技专家、学者,以"创新药物
研究与开发"为主题的最新学术研究成果报告,系统地总结了国内外创新
药物研究的趋势与进展,探索药物研发的策略与方法,代表着该领域最高
的学术研究水平。专家们所展示的研究成果和对未来行业发展的深入思
考,将进一步激发新思路、引导新方向,有利于推动我国新药创新技术进
步和体系建设。

本书将有助于相关学科的博士、硕士研究生及本科学生对国内外新药
创制研究的现状、问题及发展前沿的认识。本书可为各高校、研究院
所、企业技术研究中心中、高级技术人员的学术研究提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

创新药物研发方法及策略 / 中国工程院编著. -- 北
京 : 高等教育出版社, 2015.3
(中国工程科技论坛)
ISBN 978 - 7 - 04 - 041876 - 7

I. ① 创… II. ① 中… III. ① 药物 - 研制 IV.
① TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 003885 号

总 策 划 樊代明

策划编辑 王国祥 黄慧靖 责任编辑 黄慧靖 张 冉

封面设计 顾 斌 责任印制

出版发行	高等教育出版社	网 址	http://www.hep.edu.cn
社 址	北京市西城区德外大街 4 号		http://www.hep.com.cn
邮政编码	100120	网上订购	http://www.landaco.com
印 刷			http://www.landaco.com.cn
开 本	787 mm × 1092 mm 1/16	版 次	2015 年 3 月第 1 版
印 张		印 次	2015 年 3 月第 1 次印刷
字 数	千字	定 价	60.00 元
购书热线	010 - 58581118		
咨询电话	400 - 810 - 0598		

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换

版权所有 侵权必究

物 料 号 41876 - 00

编辑委员会

主任：桑国卫 樊代明 杨胜利 张伯礼

副主任：陈凯先 陈志南 曹雪涛 饶子和 姚新生

刘昌孝

委员(按拼音字母排序)：

崔 静 端华倩 高秀梅 胡利民 康立源 孔 娅

李冬梅 李 娜 刘二伟 邱 峰 任 明 王 丽

王 涛 王跃飞 薛晓娟 张 杰 张 静 张俊华

张艳军 张志国 郑文科

目 录

第一部分 综述

综述	3
----------	---

第二部分 主题报告及报告人简介

从基因组到创新药物	杨胜利	7
中药产业发展及相关问题的思考	张伯礼	11
化药创新:趋势、挑战和策略思考	陈凯先	16
基于抗体的生物制药产业转化前景	陈志南	22
生物技术药物研制进展	曹雪涛	25
生物医药创新发展的思考	刘昌孝	33
从中药复方制剂出发进行创新药物研究		
开辟中药创新发展的新天地	姚新生	60

第三部分 专题报告及报告人简介

专题 A 化学药组

肩负使命 学习创新	沈竞康	69
中国创新药物研究的机遇与挑战	李 松	71
走出中国特色的新药创制道路	蒋建东	75
光动力药物开发介绍	王海波	78
从盐酸埃克替尼研发谈中国新药创制	丁列明	90

专题 B 生物药组

法规科学在促进医药产业发展中发挥着重要作用	王军志	95
肿瘤微环境中的潜在治疗靶点	罗永章	98
中国疫苗的现状和未来	沈心亮	103
我国抗体药物创新与发展思考	谢良志	113

新型疫苗研究进展·····	邹全明	117
---------------	-----	-----

专题 C 中药组

中药复方新药研究开发的思路与尝试·····	张永祥	131
-----------------------	-----	-----

新形势下中药创新药物的发现与研发·····	屠鹏飞	135
-----------------------	-----	-----

从数字制药到智慧制药:大数据时代的制药工程科技·····	程翼宇	141
------------------------------	-----	-----

从企业角度思考中药创新——天士力的实践体会·····	闫希军	144
----------------------------	-----	-----

中医方剂现代研究的实践与思考——方剂功效物质组学的构想 与建立·····	段金廛	149
---	-----	-----

中药资源产业化过程废弃物的产生及其利用 策略与资源化模式·····	段金廛	吴启南	162
--------------------------------------	-----	-----	-----

中药整体质量控制的相关技术与方法·····	果德安	吴婉莹	176
-----------------------	-----	-----	-----

附录 主要参会人员名单·····			185
------------------	--	--	-----

后记·····			191
---------	--	--	-----

第一部分

综 述

综 述

随着医药科技发展日新月异,特别是实施“重大新药创制”科技重大专项以来,我国医药研发创新体系逐步形成,产业规模日益扩大,人才队伍得以聚集,新药研发和医药产业呈现了快速发展态势。当前,国际医药研发、转化等策略和方法发生了深刻的变革,有必要系统总结我国创新药物研究的经验和不足,学习国外先进经验,更新研发理念,研究我国创新药物研发方法及策略,这对加快建成我国新药创新体系、实现跨越式发展具有重要的战略意义。

在桑国卫院士、杨胜利院士、张伯礼院士的倡导下,以“创新药物研发方法与策略”为主题,举办中国工程院第165场中国工程科技论坛。该场论坛由中国工程院主办,中国工程院医药卫生学部、天津中医药大学和天津市国际生物医药联合研究院承办,于2013年8月17~18日在天津滨海新区成功举行。

第十二届全国人大常委会副委员长、中国药学会理事长桑国卫院士,中国工程院医药卫生部主任杨胜利院士,中国中医科学院院长、天津中医药大学校长张伯礼院士担任大会主席。上海中医药大学校长陈凯先院士,中国人民解放军第四军医大学陈志南院士,中国医学科学院院长曹雪涛院士,天津国际生物医药联合研究院院长饶子和院士担任副主席。中国工程院副院长樊代明院士,天津市副市长何树山出席大会开幕式并致辞。共有来自全国相关领域的180余位专家学者参加了此次研讨会。

大会共安排10场主题报告,桑国卫、杨胜利、张伯礼、陈凯先、饶子和、陈志南、曹雪涛、姚新生、刘昌孝、沈竞康等专家,分别作了以《我国创新药物研发战略与进展》、《从基因组到创新药物》、《中药研发进展及相关问题的思考》、《化学药物:趋势、挑战和策略思考》、《手足口病病毒研究》、《基于抗体的生物技术药物前景》、《生物技术药物研制进展》、《从中药复方制剂出发进行创新药物研究 开辟中药创新发展的新天地》、《生物医药创新发展的思考》、《肩负使命 学习创新》为题的主题报告。

在分组讨论中,开设了化学药、中药、生物药3个分会场,安排了13个引导性发言,与会专家学者分别围绕“国内外创新药物研究的趋势和进展”、“我国创新药物研究的问题和制约因素”、“创新药物研发的策略和方法”、“医药基础研究及转化研究的问题及对策”等4个议题,结合当前国内外新药创制领域的热点和难点问题,进行了深入研讨和交流。

通过主题报告和研讨,使参会代表更加全面地了解了国际制药技术前沿、我国医药产业发展的成绩与存在的问题,对下一步工作的开展是很好的启示,为制定我国医药产业“十三五”发展规划提供了很好的思路和发展建议。

第二部分

主题报告及报告人简介

从基因组到创新药物

杨胜利

中国科学院上海生物工程研究中心

为了准备这次论坛的发言,我浏览文献时感觉到:虽然我们创新药物研究通过重大专项的推动这几年有了明显的进步,但是从基因组到创新药物这条技术主线方面和国外的差距比较大。所以我今天讲的题目就是“从基因组到创新药物”。

转化医学的起点是人类基因组序列,但光知道基因密码是远远不够的,还要进行大量的基础研究,读懂基因密码才能做转化。为解读密码启动的国际合作项目于 2011 年以后在基因组测序的基础上完成了 DNA 编码顺序的百科全书,以 147 个人的细胞株做了 1640 次全基因组的研究和整合,不仅阐明了人类基因组里面 1% 的编码序列的功能,并扩展到基因表达调控和表观基因组的调控,实际上是从 1% 序列辐射到整个的基因组。这也是我们现在做转化医学的基础,有了这基础以后,我们要开展系统生物学的研究,大家知道生命科学研究的轨迹是越来越小,开始是形态和分类的研究,后来通过解剖开展对组织器官的研究,又逐步发展到细胞生物学和分子生物学,20 世纪 50 年代后,几乎科学家的兴趣都集中到某个基因或某个蛋白质。人类基因组计划不仅为我们提供了完整生命密码,而且把我们的思路引导到了系统和整体的研究及了解生命体系。所以这个世纪的生命科学进入了系统生物学的时代。医学系统生物学的研究重点是疾病发生、发展过程中基因型、环境型表型的相互作用。2004 年在 *Omic*s 上发表的一篇文章报道了小鼠动脉粥样硬化的基因、蛋白质和代谢物生物标志物的网络,这是医学系统生物学研究的基本模式,有了这个网络,我们可以用它来监控从健康状态到亚健康,到疾病发生、发展的全过程。

后面要讲的转化医学的一个大平台就是合成生物学,英国工程院发表的英国合成生物学的路线图中强调合成生物学与我们人类的健康及社会的可持续发展都是密切相关的。合成生物学是一个平台技术和转化技术,合成生物学要转化的科学知识包括分子生物学、代谢工程、基因组学和宏基因组学、系统生物学、系统科学等。合成生物学的应用出口包括传感器、诊断、生物能源、生物材料、药物、再生医学和农业等,一半以上的应用出口是在医药领域,希望大家多关注合

成生物学在医学中的应用。

Science 2011 年的一篇综述的标题就是“合成生物学正在走向临床”。这篇文章主要讲了三个方面:合成生理学、合成免疫学、再生医学。合成生理学是一个创新性的概念,就是用细胞把合成的基因器件带到人体,使患者从疾病状态、亚健康状态恢复到健康的状态。这个听起来比较悬,但是已经在动物模型里取得了进展,如通过基因器件维持血糖,或是通过基因器件在动物模型中维持尿酸在健康的水平。合成免疫学也是合成生物学一个分支,包括合成新的治疗性疫苗和免疫细胞分化调节剂,筛选小分子的免疫调节剂,还有新的抗体等。干细胞技术和 3D 打印技术将有力地推动组织和器官的人工合成,加速再生医学的发展。

用微生物生产植物药用成分也是合成生物学研究的一个热点,已成功合成了青蒿素、紫杉醇、丹参酚酸、人参皂苷的前体,植物的 P450 酶、萜类化合物库将是今后研究的热点。萜类化合物库可能是我们创新药物筛选一个很重要的资源库,因为现在已经发表的确定结构的萜类化合物有近 40 000 个,大部分是植物来源的,假如把这个库和酶库结合起来,又可以产生新化合物库。

下面讲一下临床研究,临床研究是转化医学的主要瓶颈之一。

我国是临床资源大国,但临床研究很落后。2000 年联合国教科文组织报道,我国临床医学研究不仅落后于发达国家,而且在金砖五国中排名第四,落后于巴西、印度和南非。

为什么临床研究在转化医学药物研究当中特别重要呢?我们在细胞、动物模型和临床样本做了大量的研究,发现了与众多疾病相关的生物标志物,但大部分没有做验证,特别是临床病理学的验证,无法进一步做转化医学的研究。临床病理学验证包括生物标志物基因结构和调控的变化、这些变化与基因功能和疾病的相关性,以及这些变化与我们现在用的临床病理指标的相关性。

最近我国启动了临床医学研究中心建设,重点推动多中心随机临床研究、前瞻性队列研究、样本库建设、生物标志物临床验证、罕见疾病的研究。

下面简单讲一下分子诊断。分子诊断可用于疾病的预警和诊断、疾病的分型和分期、预后判断。基因组医学研究不仅为分子诊断提供了大量的信息,而且大幅度提升了分子诊断的预测能力,使分子诊断能越来越完美地整合预测医学、预防医学和个性化医学,进入智慧医学的境界。近年来分子诊断取得了实质性的进展,如美国《时代》周刊评选的 2008 年 50 项重大科技突破的第一名就是可用于预测个体性状(包括疾病易感性)的基因芯片。另一个例子是个性化用药的基因芯片,基于肝脏 P450 酶编码基因多态性设计的芯片可预测每个患者的最适用药剂量。北京生物芯片中心研发的预测药物致聋的基因芯片已在多个省市

推广应用。

最后我们进入论坛的主题:创新药物。我对创新药物的理解是:由生物标志物到药靶是创新的源头,监管科学是瓶颈,市场开拓是关键。

怎么从基因组到创新药物呢?

基因组医学研究为我们提供了大量的疾病生物标志物,这是药物研发创新的源头,创新药物研发的第一步就是从众多的生物标志物筛选和验证药靶,这是我国创新药物研发链中的一个薄弱环节,希望重大专项能加大这方面的投入。

对“监管是药物研发的瓶颈”大家深有体会,提升我国监管科学水平是当务之急,这不光是监管部门的事,应以举国之力来突破监管瓶颈,建立各种检测和评估中心配合国家食品药品监督管理局工作。

基因组医学为药物的毒性和疗效评价提供了新思路和新技术,下面主要讲一下用体外模型系统地评价药物的毒性和疗效,这个系统的核心技术是用组学(基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、相互作用组等)高通量技术系统地检测多种人源细胞对药物的应答,然后通过生物信息学整合和运算,做出药物毒性和疗效评价。

基因组医学也为个性化药物的研发提供了信息和技术,我国在药物基因组研究方面已有较好的基础,如能进一步发掘临床资源的优势,可望提升个性化药物研发的国际竞争力。

我国医药企业的国际市场开拓能力与同样以生产仿制药为主的印度和以色列相比虽仍有较大差距,但近年来有所改观,我国成药开始进入国际市场。

创新药物重大专项的实施为我们提供了良好的机遇,强化举国体制,进一步提升创新能力和监管科学水平,增强市场开拓能力,开创我国医药工业的新局面!



杨胜利 中国工程院院士、中国科学院上海生物工程研究中心研究员,生物技术专家。1941年1月出生,江苏太仓人。1962年毕业于上海华东化工学院(现为华东理工大学);1962年9月到中国科学院上海药物研究所工作;1980—1982年在美国加州大学从事博士后研究;1992—1996年担任中国科学院上海生物工程研究中心主任、党委书记;1997年当选为中国工程院院士;2000年起被聘请担任大连化学物理研究所研究员、博士生导师、生物技术部主任。现任中国科学院上海生物工程研究中心研究员、博士生导师,中国科学院生物技术专家委员会主任委员,中国科学院新药专家委员会副主任委员,国家“863”生物技术领域专家委员会委员,上海市科技进步专家咨询委员等,上海交通大学、中国科技大学、华东理工大学兼职教授。

长期从事基因工程在酶、发酵和制药工业中的应用研究和开发。他在主持的青霉素酰化酶基因工程研究中,建立了基因克隆、定位表达系统,并采用DNA体内重组提高质粒的稳定性,优化了宿主和表达的条件,构建了高稳定性、高表达的基因工程菌,主要技术指标优于国际同类基因工程菌。他还在分子药理学、微生物血红蛋白和蛇毒基因工程、蛋白酶蛋白质工程、分子伴侣等方面进行了开拓性的创新研究,取得了一系列成果。1988年获中国科学院科技进步奖一等奖。1989年获中国科学院第二届亿利达科技奖。近几年来,在分子药理学研究、微生物血红蛋白基因研究、蛇毒基因研究等方面不断创新开拓,取得了一系列新成果。在国内外重要科技刊物上发表论文70余篇;培养博士研究生19名、硕士研究生14名。1991年起享受国务院政府特殊津贴,1993年起享受上海市政府特殊津贴。

中药产业发展及相关问题的思考

张伯礼

天津中医药大学

医药产业不仅是推动经济发展的重要动力,更是保护和增进人民健康、维护国家安全和社会稳定的重要基础。医药是高技术、高风险、高投入、高回报的产业,一直是发达国家竞争的焦点,随着经济全球化的发展,国际竞争日趋激烈。

我国生物医药产业已经有了一个良好的基础,从国家层面到各级地方政府不断加大力度支持生物医药产业的发展。医药工业总产值在“十二五”期间仍保持20%的增长速度,2013年医药工业总产值达到2.1万亿元。然而,与世界先进国家的生物医药产业相比,与全面建设小康社会的需求相比,我国生物医药产业还有巨大差距。主要表现在:企业规模小,百亿元以上企业及十亿元以上品种还较少;自主创新能力薄弱,仿制品种多而具有自主知识产权的品种很少;制约生物医药产业发展的一些长期性、深层次问题依然存在。

随着回归自然潮流的涌起,国际市场对天然药物的需求量日益增加,全球草药类产品的市场份额也逐步在加大,到2015年将达到930亿美元,到2017年将超过千亿美元,其中草药约占市场份额的40%。各国竞相采用现代技术研究开发传统医药,抢占国际天然药物市场,这为我国中药开拓国际市场提供了机遇,也是挑战。

一、中药现代化进展

中药产业是我国最重要的民族产业之一,是我国生物医药产业的重要组成部分。随着中药现代化战略的持续推进,使中药产业得到了快速发展。2013年中药工业总产值达5600余亿元,约占我国医药工业总产值的1/3,成为我国医药产业的支柱之一。近些年,在中药工业的带动下,包括中药农业、中药商业、中药保健品、中药日化用品、中药兽药、中药生产设备在内的大中药健康产业年产值已达万亿元规模。

不稳定的药材生产出稳定的药品,依靠的是科技的进步。随着国家在中药创新研究方面投入的加大,特别是重大新药专项的实施,大大推进了中药创新研究的进程,实现了一批关键技术的突破,建成了高水平的研究平台,成效突出。

例如基于整体观的中药药效物质研究技术平台、中药药代动力学研究平台、网络药理学平台、中药安全性研究平台、组分中药研制平台及关键技术等。随着中药研发、生产关键技术的突破,提升了中药品种的科技内涵,从原料到提取物到制剂,质量控制水平,产品批次间的稳定性均大幅度提升。

近年来,中药产业技术升级是行业的主基调,现代中药企业聚集度不断增强。在中国制药工业百强榜中,中药企业占到 1/3。中药企业科研意识普遍提高,研发能力不断增强,以企业为主体的科研意识显著增强,科技投入大幅增加。中药大品种战略取得重要进展,到 2011 年,单品销售额过亿元的中药品种已达 305 个,10 亿元以上的品种达到 20 个,中药大品种群逐步形成。大品种、大企业、大基地,三位一体发展,推动中药制药产业升级换代,提质增效,从粗放式发展,逐步走向创新驱动、集约发展的道路。

中药国际化也取得了突出进展。复方丹参滴丸通过美国 FDA II 期临床评价,III 期临床研究进展顺利,病例募集已经过半;扶正化瘀片 II 期临床已完成,正在制定完善 III 期临床研究方案。血脂康胶囊完成了 II 期临床研究,III 期临床研究即将启动。此外,地奥心血康完成欧盟注册,还有一批品种(如丹参胶囊、浓缩当归丸和银杏叶片)欧盟注册工作也将要完成。丹参、三七、灵芝等 3 种中药 9 个标准被《美国药典》收录,五味子、大枣、桂枝、薏苡仁、金银花、何首乌、化橘红、红参等 8 种中药 24 个标准进入美国药典审核程序,后续还有一批中药标准已经完成起草工作,准备提交美国药典会审核。

二、中药产业发展存在的问题

1. 资源约束、环境约束和技术约束

随着国内外中药需求快速增长,药材资源的约束成为一个重要问题。几千年来中药都是靠野生,但是现在供不应求,濒危药材、动物药材、人工种植等问题凸显,特别是如何做好人工抚育,是一个新的课题。此外,土壤污染、水污染、大气污染,农药残留,重金属超标等问题,对中药材质量会产生不良影响,这需要管理办法和技术手段的革新。包括中药 GAP 种植、复杂成分安全性分析及评价、多成分质量控制及生产等,都需要突破一系列关键技术,很多问题都需要深入研究才能得到很好解决。

2. 中药新药研发中的问题

中药研究与中医临床脱节,导致中药品种临床定位不清、功效雷同、优势不明、低水平重复问题突出。复方中药研发模式滞后,科技内涵不足,对药效物质的评估、有害物质的控制、处方优化、剂型确立,生产工艺优化、质量标准及过程质量控制等,缺乏深入严谨的研究和评估。

中药安全性相关基础研究严重滞后。药典中仍以大毒、小毒、无毒等经验分类方法。传统认为无安全性的药物,随着炮制、配伍及制剂技术的改变,安全性问题也发生变化。目前,对中药毒性物质基础、配伍与毒性、炮制与毒性、制剂与毒性等安全性基础研究滞后,需要进一步强化。

研发力量分散,资源整合不够,举国体制的系统继承研究尚需强化。中药制药企业自主研发能力仍然薄弱,在科技研发方面的投入普遍较低。国外医药企业对科研投入的资金达到每年销售额的 15% ~ 20%, 而我国中药企业对科研的投入平均不到 5%, 这是导致多数中药品种技术含量低、市场竞争力不强的主要原因。而中药研究机构,以基础性理论研究为主,在成药性研究方面重视不够,且各研究所资源分散,各自为战,没有形成多学科交叉、产学研合作,协同创新的研究体系,不利于技术突破和大成果的产出。

3. 中药新药审批问题

目前,中药新药审评管理非常严格,但没有遵循中医药的特点,导致中药新药通过率低,制约了中药新药创新发展的动力。一方面,中药新药申报相关技术规范的自身存在科学性问题,影响了中药品种个性的评价;另一方面,审批过程对中药安全性的认识不足,一旦有不良事件出现,审评基本难以通过,而缺乏对风险和受益的综合评估。

4. 跨国制药集团进军中成药市场

在药物研发领域,传统以靶点导向的新药研发模式,不能满足多靶点慢性疾病的用药需求,且研发投入大、周期长、风险高、回报期短,新药产出与研发投入不成正比,传统的新药研究模式受到挑战。以化学组合为基础、以网络药理学为支撑的复方药物研发成为世界药物研发的前沿。在复方药物研发方面,中药有丰富经验和深厚积淀,跨国制药集团陆续介入到中药研发领域。在过去 10 年间,15 家世界最大的跨国药业公司在植物药方面的科研支出年均增幅达 22.5%, 并先后在华建立研发中心,筹划进军中医药产业的战略布局。

跨国制药集团进军中成药市场,这带来了新技术、新理念,也带来了新的挑战。跨国药业公司以强大资本为后盾,通过兼并收购策略,挤压我民族企业生存空间,同时也将造成我国原创性中医药知识产权丢失,关键技术逆向转移使,传统中医药优势转变成跨国公司的经济效益。

三、中药新药研发相关问题的思考

1. 突出以需求为导向

中药新药研发应以疗效为基础,临床需求为导向,从西医药缺乏有效干预或疗效不理想的病证入手,从中医有临床优势,有望填补空白或弥补不足等方面切

入,从价格优势、安全优势、患者依从性及基层可及性等方面综合分析,在研究设计和实施过程系统考虑。

2. 中药新药研发策略

复方中药研发符合国家制药发展趋势,也是中药的优势和特色所在。中药研究长于西药新药研发的优势和特点在于临床经验的积累。有千百年临床应用历史的经典方剂、名老中医临床经验方、大量的文献资料,都为中药新药的研发提供非常有价值的研究基础。从经方、验方着手开始研究,可大大提高研发成功率,降低研发风险和投入。此外,中药研发以复方中药为主,也需要强调多样化。单体/成分/组分药物是复方中药的有益补充,对提升中药的科技内涵、进军国家主流医药市场具有一定的优势,中西医、国内外都能认可,能够提高中药的市场份额。此外,针对重大疾病防治,通过中成药大品种二次开发,进一步明确品种临床定位和特色优势,提高质量控制水平,补足物质基础和作用规律研究,可培育大品种,投入少、见效快,事半功倍,综合效益显著。

3. 中药安全性基础研究

中药安全性研究,包括系统的常规毒理学研究(毒性分级、量毒、毒效关系、毒性靶器官)、安全性评价新方法、新技术研究(阐明毒性成分、毒性靶器官的相关性)、建立有毒中药质控标准,建立毒性早期预警数据库、风险管理数据库等。对于新药来讲,安全是第一位的,其次才是有效性。中药安全性基础研究的深入、对安全性问题的透彻认识,是中药新药创制的一项重要内容,对中药创新药物成药性和优势评价有非常重要的价值。

4. 中药制药相关技术研究

“好药是生产出来的,不是检验出来的”。药品批次间的一致性将是评价药品质量的关键。中药制药质量的提升,必须依靠生产技术及装备的革新,包括关键工艺识别、工艺参数辨析、多指标评价、生产工艺参数优化等。

5. 发挥市场机制下举国体制的优势

中药研发机构、技术水平、仪器设备、资金投入及人才队伍等方面,总体上讲,还很薄弱,也很分散。在现有条件下,实现跨越式发展,取得标志性成果,必须发挥市场机制下举国体制的优势。应围绕重点问题,如经典方研发、中药安全性研究、国际化注册研究、制药技术研究等方面,采取产学研结合、多学科融合、跨单位协同创新的模式,整合全国资源、优势互补、协同共进、力求突破,最终产出大成果,实现合作共赢、利益共享。

中医学虽然古老,但其理念并不落后,符合先进医学的发展方向。现代生命科学所遇到的诸多困难和挑战,将从中医学中找到解决的思路和方法。中医学面临巨大需求和发展机遇,现代科技发展和多学科交融为中医学现代研究

提供了有力保障。中药现代化取得的突出成绩,为中药及相关产业发展奠定了坚实的基础,同时培育了新型大中药产业。

我国“重大新药创制”专项确立“三步走”的目标,目前已完成了转型,处于快速发展阶段,新药研发的主要技术规范基本实现与国际接轨,研发水平显著提高,与发达国家的差距明显缩小,“十三五”为跨越发展阶段,要达到新药研究开发的综合能力和水平接近国际先进水平。将中医药原创思维与现代科技结合,将产生原创性成果,将开拓新的研究领域,将推动中医药走向国际,为人类健康服务,为中国式办法解决世界医改难题做出贡献!



张伯礼 中国工程院院士。中国中医科学院院长,天津中医药大学校长。教授,博士生导师。“重大新药创制”科技重大专项技术副总师,第十届全国药典委员会执委兼中医专业委员会主任委员,中国中西医结合学会副会长,中华中医药学会副会长,中华预防医学会副会长,教育部高等学校中医学教学指导委员会主任委员,世界中医药学会联合会教育指导委员会主任委员。

从事中医临床、教育和科研工作40余年。在中医药防治冠心病、中风、痴呆等重大疾病方面有丰富经验,临床疗效显著,深受患者欢迎。主持血管性痴呆(VD)系统研究,首次制定了血管性痴呆证类分型标准和按平台、波动、下滑三期证治方案;创立脑脊液药理学方法,揭示了中药对神经细胞保护的作用机制,获国家科技进步奖二等奖。主持开展了第一个中医药对心肌梗死二级预防的循证研究,建立了中医药循证评价系列方法和关键技术,促进了中医药临床研究质量的整体提升。在中药现代化研究方面取得了突出成绩。参加中医药现代化顶层设计,参加起草了《中医现代化科技发展战略》、《中药现代化发展纲要》等文件。连续承担三个国家“973”项目,开展了方剂配伍规律的系统研究,开拓了以组分配伍创制现代中药的新途径。在此基础上研制了一批现代中药,开拓了名优中成药二次开发领域,建立了系列关键技术,推进了中药产品质量和科技内涵的提升。

多年来完成省部级以上科研项目40余项。获国家科技奖励7项、省部级科技奖励20余项。发表论文200余篇。培养毕业博士、硕士研究生160余名,指导3篇博士论文获全国百篇优秀博士论文荣誉。

化药创新:趋势、挑战和策略思考

陈凯先

中国科学院上海药物研究所,上海中医药大学

一、国际化学药研发和产业发展的现状与趋势

1. 全球行业发展状况

医药行业作为高科技的产业,随着全球经济社会发展持续稳定增长,其发展态势呈现以下一些显著特点:① 药物研发重心随世界疾病谱的演变而不断变化,当前,肿瘤、慢性病、老年病已成为研发关注热点;② 产业增速虽有所减缓,但仍是社会刚性需求;③ 新兴国家医药市场不断崛起,在全球医药市场比重快速攀升,从2006年的14%预计增加到2016年的30%;④ 仿制药市场快速增长,市场份额将由2011年的25%增加到2016年的35%,其中新兴国家增加更加明显,将从57%增加到65%;⑤ 基础研究成为药物创新的原动力,2011年FDA(Food and Drug Administration,食品药品监督管理局)批准的新药中有17个被认为是突破性的成果,其中15个源自基础研究的决定性贡献;⑥ 生物药快速增长,化学药仍为市场主导,2010年美国处方药市场十大畅销药中,9个是化学药品,降脂药阿托伐他汀以126亿美元销售收入连续7年高居首位;⑦ 1998—2011年期间,FDA批准新药总数452个,其中小分子药物占69.9%,生物药占30.1%。

2. 面临的问题

全球医药行业发展也面临一些突出问题,主要是:① 药物开发风险增加,据美国药物研究中心(CMR)分析,新开发项目的Ⅱ期临床试验成功率从28%(2006—2007年)降至18%(2008—2009年),近年来新药Ⅲ期临床试验和新药申报的平均成功率已降至50%左右;② 新药研发投入持续高涨,投入产出比持续降低,2004年整个行业的R&D投入为879亿美元,2018年预计将上升为1494亿美元,单个新药的平均投资大幅上升;③ 大量专利药到期,2011—2016年将有2550亿美元销售额的药品失去专利保护,预测销售损失达到1390亿美元,导致大型跨国药企的品牌产业模式下降,经营战略受到挑战。

3. 全球行业发展趋势

为了应对全球医药行业发展面临的问题,各国政府和企业从政策和科技创新策略等方面采取了一系列举措,呈现出一些值得关注的趋势:① FDA 加快新药审批程序,促进新药研发和满足临床紧迫需求;② 为应对竞争、谋求发展,企业合并越演越烈,2009 年并购交易额为 1890 亿美元,2010 年为 750 亿美元,2011 年为 890 亿美元;③ 企业与研究机构加强联合和合作,赛诺菲、诺华、葛兰素史克、默克等一批大药企分别与加州大学旧金山分校、宾州大学、耶鲁大学、Scripps 研究所等大学和研究机构建立了合作关系,2012 年 9 月世界上十大制药巨头联合组建非营利合作组织;④ 系统生物学、纳米、信息等多种技术互相融合,刺激医药产业发展;⑤ 分子靶向治疗药物等生命科学研究成果引领产业发展;⑥ 研发向治疗新机制转变,新机理、新靶点药物成为各大企业必争之地,孤儿药成为新宠;⑦ 个性化医学技术市场增长迅速;⑧ “老药新用”研究加强;⑨ 固定剂量复方制剂的研发得到关注。

二、我国化学药研发和产业发展的现状与趋势

1. 我国行业发展状况

我国医药产业多年来始终保持快速稳定发展,不但数量增长幅度很大,而且质量和水平也有显著提升。概括起来,我国医药行业发展状况表现出以下一些特点:① 普惠药(非专利药、通用名药)在国民健康基本保障中发挥着重要作用;② 中国医药市场发展空间巨大,由于我国人口众多,经济快速发展,正面临老龄化、城市化快速转型,预计到 2015 年我国将可能超过日本,成为世界第二大医药市场,2020 年有可能接近或与美国并列为全球最大医药市场;③ 我国医药产业发展态势总体良好,2011 年医药工业总产值达到 1.57 万亿元,2012 年增至 1.84 万亿元,药品实物产量已跃居世界第一;2009—2011 年医药工业总产值实现了 21% 的年度增长率;经过长期快速发展,我国医药工业占 GDP 的比重显著提高,已从 1978 年的 2.17% 提升至 2010 年的 3.16%;④ 化学药物产业规模和水平都有快速发展,已能生产 10 个专业门类、1500 余种化学原料药、34 个剂型的 4500 余个制剂品种,化学原料药和制剂在我国全部医药产业中占据 46.37%,成为我国医药产业的重要支柱,2011 年化学药总产量已位居世界第一,多个品种的产量居于世界首位。2010 年我国化学原料药出口占据全球化学原料药贸易量的 25%。

2. 面临的问题

在快速发展的同时,我国医药行业也存在一些突出问题,在国际竞争中面临严峻形势,必须引起高度关注。这些问题主要表现在:① 科技创新和成果转化

能力薄弱,药物研发仍以跟踪仿制为主,原始创新不足;② 产业模式粗放,产品结构亟待升级;③ 产业集中度低、低水平重复现象突出,缺乏具有国际影响力的企业;④ 药品质量安全保障水平亟待提高;⑤ 国际制药巨头加紧抢占国内市场,挤压国内企业生存和发展空间;⑥ 虽然努力推进产学研结合,但已建立的产学研联盟相当一部分处于虚化状态,有利于创新的机制和环境需进一步营造;⑦ 政策法规不够健全,管理能力需加强。

尽管近年来中国医药产业发展很快,但与发达国家仍有很大差距,仍然处于“大而不强”的状态。

3. 发展趋势

创新药物的研究与开发,集中体现了生命科学和生物技术领域前沿的新成就与新突破,体现了多学科交叉的高新技术创新与集成。党和政府高度关注医药产业发展,将其确立为战略性新兴产业之一,大力推进。我国医药产业正面临加快发展的重大历史机遇。到2020年,我国新药研究和医药产业要实现从仿制为主走向创新为主、从制药大国走向医药强国的历史性转变。

预计“十二五”期间,我国医药产业仍将保持平均20%的增长速度,增速在全球范围内名列第一,2015年工业总产值将超过3万亿元。在产业继续增长的同时,新药研究创新得到高度关注,被放在突出位置。

2008年起实施的国家科技重大专项“重大新药创制”,大力推动我国药物创新体系建设,成绩显著。以一批综合性大平台为骨干的创新体系建设,提升了我国的原始创新和集成创新能力。一批富有特色的单项平台建设,构成了功能齐全、与国际接轨的新药研发配套能力。以企业为核心的创新孵化基地和产学研联盟建设,推动企业成为技术创新的主体。一批关键技术攻关取得重要进展。我国创新药物研究队伍迅速壮大,水平显著提升。与此同时,药物创新能力显著提高,研发成功一批新药:一些具有新型作用机理和新化学结构的药相继开发上市,明显缩短了与发达国家之间的距离。酪氨酸激酶抑制剂艾克替尼、喹诺酮类抗感染药物安妥沙星、COX-2抑制剂艾瑞昔布是化学药物创新研究的突出成果。一大批新药处于不同开发阶段,其中几十个品种处于临床研究阶段,几百个品种被确定为候选新药,处于临床前研究阶段,同时还发现了一大批活性化合物。

三、化药创新的策略和方法思考

1. 化药创新面临的挑战

随着现代科技日新月异地发展,创新药物研究投入急剧增加,但新药研究的产出却并不理想,新药研究策略和思路面临严重挑战,主要表现在:

- 挑战一:新靶点和新先导结构的发现;

- 挑战二:复杂疾病的作用网络;
- 挑战三:成药性的研究和早期评价。

2. 化药创新的若干策略和方法思考

针对化药创新面临的挑战和我国的实际情况,提出以下对化药创新的若干策略和方法思考。

(1) 制定全面推进的创新策略

要提倡新药研发的多种模式,既要树立自主创新的自信,把首创(first-in-class)作为追求目标,大力加强原始创新;又要注重跟踪创新(fast-follow)和模仿创新(me-too),倡导在这方面加强跟进,取得突破;同时还要开展必要的仿制(copy),在这方面要注重内涵提升。

(2) 转化医学和新药研究模式转变

要高度关注转化医学对新药研究提出的要求和带来的影响,把目前从基础研究向临床研究“单向转化”的新药研究模式转变为两者之间的“双向转化”,即既要重视由基础研究的发现所驱动的新药研究,更要推动由临床研究的需要和发现所驱动的新药研究。

(3) 基于系统生物医学和临床需求的新药研究

心脑血管疾病、神经退行性疾病、代谢障碍性疾病和肿瘤等多因素导致的复杂疾病已成为当代人类面临的主要健康挑战。针对这一情况,要充分应用系统生物医学、多向药理学、网络药理学等新的研究思路、技术方法和研究成果,大力推动以多靶点和网络调控为目标的研究和探索。

(4) 个体化治疗与新药研究

药物的疗效和安全性与人的遗传背景、环境以及两者之间的相互作用密切相关。许多慢性的复杂疾病是高度异质性的疾病,单一靶标、单一尺度的传统用药方法难以有效根治。个体化药物研究和应用已经成为药物研究领域具有重要意义的战略方向,必须充分关注,加强前瞻布局,大力推进。

(5) 生物标志物与新药研究

生物标志物(biomarker)可用于判断药物疗效、评估疾病治疗反应及预后,在药物研究中的重要作用日益凸显。生物标志物的研究和应用,有助于有针对性地探索新的药物和治疗方法,更好地确定药物靶标,更好地阐明药物作用机制,提高药物筛选的成功率,缩短药物研究从实验到临床应用阶段的时间。治疗非小细胞肺癌药物吉非替尼、治疗乳腺癌药物 Herceptin、治疗白血病药物伊马替尼、治疗黑色素瘤药物维罗非尼等新药,在研究和使用过程中,生物标志物均发挥了重要作用。美国 FDA 已对新药研究提出应同时研究相应的生物标志物的要求。我们必须针对国际药物研究发展的新趋势,在新药研究中加强生物标志

物的研究和应用。

(6) 模型化和模拟化方法和策略

模型化和模拟化方法在药物研究中广受关注,已有很大发展。2004年美国FDA发布Critical Path Initiative文件,提出基于模型的药物研发理念(model-based drug development, MBDD)。模型化和模拟化方法不仅有助于发现新的靶点和新的先导结构,用于开展网络药理学的模型化和模拟化研究,还可以用于ADME/T的研究和预测,在临床前研究中发挥重要作用,而且在临床研究中也可得到广泛应用,成为有力的工具。

(7) 瞄准国际前沿,加强原始创新

随着生命科学、生物技术和相关科技领域日新月异地进展,国际新药研究正呈现迅速发展的态势。要关注和瞄准可能产生新突破的重要前沿,加强战略性的前瞻布局,增强原始创新,这应该成为我国加强创新药物研究的重要战略。为此,“重大新药创制”重大专项组织优势队伍在GPCR、表观遗传、离子通道、ADC(antibody-drug conjugate)等方面开展研究,有可能产生具有国际影响的原始创新成果。GPCR研究启动时间不长,已在一些重要的药物作用靶标GPCR的结构生物学研究中取得重要突破和国际领先的成果。

(8) 突出需求导向,解决重大问题

国家经济社会发展和民生的重大需求,对创新药物研究和医药产业发展提出了紧迫的要求,也提供了强大的推动力。重大专项化药研究领域按照“三重”要求(满足重大需求、解决重大问题、聚焦重大品种),围绕抗耐药菌药物研究、广谱抗病毒药物研究、重大疾病手性药物的制备和产业化、用于重大疾病诊治的创新放射性药物研究、儿科用药的开发及相关评价体系的建立等重大需求,组织团队开展攻关研究,以任务带学科,有望取得优异成果,做出重要贡献。

四、努力实现“十二五”化药创新发展目标

“十二五”是我国创新药物研究和医药产业发展的关键时期,化学药物的创新研究承担着重要任务。“十二五”重大专项的目标,是要重点针对恶性肿瘤等10大类(种)重大疾病,开展新药创制。自主创制的新药要在科技内涵方面具有明显的提升,国际化程度显著提高,培育出具有“重磅炸弹”特征的国产品牌药,取得一批新药证书,其中,若干新药要在发达国家完成新药注册,若干新药在国外完成多中心临床试验。

为了完成“十二五”的研究任务,化药创新研究要更加关注研发水平,更加注重创新性,争取产生在国际上有重要影响的新药研究成果;要重点支持采用新策略、新机理、新技术,发现新机制(新靶点或多靶点、分子靶向或信号网络机

制)、新结构的研究,同时要加强发展新剂型、新释药系统。

与此同时,要根据化药创新研发的特点,探索专项组织实施的体制机制。要高度重视我国新药研究中实施“举国体制”的成功经验,抓住重点、加强顶层设计,着眼需要、自上而下组织队伍,勇于实践、探索协同运行的举国机制,明晰职责、形成新的利益机制。要针对重大需求,强化顶层设计,组织优势力量,集中联合攻关,突出目标导向。在管理上,要坚持“三重”原则,突出重点,聚焦目标,加强管理。

“十二五”将成为我国化药创新发展的崛起期,我们要抓住机遇,迎接挑战,努力实现化药发展目标!



陈凯先 中国科学院院士,中国科学院上海生命科学研究所以研究员,上海中医药大学校长,药物化学家。1945年8月28日生于重庆,籍贯江苏南京。1967年毕业于复旦大学。1982年和1985年先后在中国科学院上海药物研究所获硕士和博士学位。中国科学院上海药物研究所研究员、学术委员会主任,“973”项目首席科学家。曾任上海药物研究所所长。1999年当选为中国科学院院士。

主要从事药物化学和创新药物研究,是我国该领域的学术带头人之一。进行药物构-效关系和生物活性小分子化合物结构预测的研究。与研究组同事一起提出和改进了多种计算机辅助药物设计的方法和技术,包括分子疏水作用力场和药物构象研究的方法、药效基团搜寻方法、利用计算机构建具有结构多样性的分子库和模拟筛选的方法等,并应用于多种药物与生物大分子相互作用的分子模拟和理论研究。开展了基于药物与受体三维结构的药物设计研究,其中一些受体的三维结构模型和新药的分子设计得到了实验的验证。近年来和同事一起针对20余个重要的药理作用的靶标分子,进行计算机模拟筛选和初步的药理试验验证,发现有苗头的酪氨酸激酶抑制剂、高活性的PPAR γ 激动剂、小分子b分泌酶抑制剂等先导化合物。曾获法国尼纳舒可伦奖等奖励。

基于抗体的生物制药产业转化前景

陈志南

中国人民解放军第四军医大学

在过去的 20 多年里,世界医药市场发展迅速。至 2012 年,全球医药市场销售额达到 9100 亿美元,其中生物技术药物达到 1500 亿美元,抗体药物销售额为 570 亿美元。我国医药市场的总产值达 17 950 亿元,生物技术药物达到 1820 亿元,2012 年生物技术药物增长速度为 14.3%。据统计,在 2013 全球销售额中排名前 10 位的药物中,就有 5 个抗体和 1 个抗体 Fc 融合蛋白药物位居其中。

单抗已被广泛应用到人类疾病的诊断和治疗中,如自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、移植排斥等。截至目前,FDA 和 EMEA 已批准了超过 43 个单抗,中国食品药品监督管理局(CFDA)也批准了 16 个单抗的治疗应用,主要集中在自身免疫性疾病和恶性肿瘤等。此外,全球已有超过 150 个单抗处于不同临床试验阶段。

生物大分子,特别是作为治疗抗体的靶点分化抗原分子,拥有许多抗原表位(也称抗原决定簇),不同表位往往对应不同的功能,这些表位可被免疫系统识别,包括抗体、B 细胞或 T 细胞等。通常状况下,抗体所针对的表位应用前应被很好的鉴定,以确定该抗体的反应性、可能的交叉和副反应(如自身免疫反应)等。抗体的表位鉴定方法包括竞争检测法、基因片段表达、肽库筛选、MS 和结构解析的 X 射线/NMR 等。

单抗用来进行治疗疾病的机制主要包括抑制细胞信号转导、改变免疫应答(如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和补体依赖性细胞毒性)、靶点中和作用和免疫调理等。

在未来的一段时间,抗体药物的发展趋势将可能会集中以下几个方面,包括 ADCC 增强型抗体、抗体-药物偶联物(ADC)、抗体放射免疫偶联物(ARC)、双功能抗体、全人源抗体和多样的工程抗体组合应用。近两年,许多安全和高效的抗体药物陆续获得批准,如获得 FDA 批准的 ADC 的药物——Brentuximab 和 TDM1。

我们团队长期围绕肿瘤特异性抗原 HAb18G/CD147 进行研究和相关抗体药物的开发。通过解析该抗原和不同系列抗体的晶体复合结构,我们鉴定了该

靶点的3个功能表位,其分别是肿瘤相关抗原表位、负性调节T细胞活化表位和病原体入侵宿主细胞表位。针对该原创性靶点,我们已经或正在开发四代抗体药物:片段抗体、人源化修饰型嵌合抗体、人源化抗体和ADC交联抗体药物,分别用于肿瘤、自身免疫性疾病、疟疾的治疗。

综上,单抗已经被不断证明为肿瘤、感染性疾病和自身免疫性疾病的有效治疗提供了途径。基于单抗的生物制药显示出越来越好的前景,特别是随着相关新技术及下游关键技术的进步,可以预见未来对单抗的需求将会不断增加。



陈志南 中国工程院院士,中国人民解放军第四军医大学细胞工程研究中心、细胞生物学教研室主任、教授、博士生导师。我国肿瘤细胞生物学和生物技术药物领域著名专家。“长江学者与创新团队发展计划”创新团队、军队科技创新群体、总后优秀教学团队带头人。兼任“重大新药创制”国家科技重大专项技术副总师,国家生物产业咨询委员会专家,“863”计划生物和医药技术领域专家,国家药典委员会委员,“973”计划项目首席科学家,中国细胞生物

学会副理事长兼细胞工程与转基因生物分会会长,中国药学会副理事长兼生化与生物技术药物专业委员会主任委员,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会主任委员,中国转化医学与生物技术创新联盟理事长,《生物化学》(*J Biol Chem*)编委。获“全国优秀科技工作者”、“全国优秀骨干教师”、“总后科技金星”称号,并获解放军杰出专业技术人才奖、军队院校育才奖金奖。

长期从事肿瘤相关分子和抗体靶向药物的研究工作,先后承担国家“973”、“863”、重大科技专项、国家自然科学基金等重点、重大项目。首次成功解析了CD147分子晶体结构,并解析了该分子与其3个抗体形成的复合结构,确定了其抗癌、抗炎、抗疟疾3个表位,为研发自主新药确定了全新靶点。于2007年成功上市了我国自主研发的生物制品一类新药肝癌单抗靶向药物“碘[^{131}I]美妥昔单抗注射液”——“利卡汀”,实现了该抗体药物的产业化。同时获得一批自主知识产权的单抗,构建了系列人源化工程抗体,其中,第二代人源化修饰型嵌合抗体——美妥珠单抗注射液(抗肺癌)、第三代人源化美力珠抗炎单抗、人源化美珀珠抗疟疾单抗以及第四代人源化抗体偶联药物(ADC药物)等6项抗体药物相继进入临床前或注册临床等研究。研发了CD147分子免疫组化诊断试

剂盒,已获得生产文号。

先后获国际专利(德国、美国)授权3项,国家发明专利授权22项,软件著作权2项;发表SCI论文83篇;主编专著7部;以第一完成人获国家科技进步奖二等奖1项、省部级科学技术奖一等奖6项。

生物技术药物研制进展

曹雪涛

中国医学科学院

一、引言

生物制药技术作为一种高新技术,是 20 世纪 70 年代初伴随着 DNA 重组技术和细胞杂交瘤技术的发明和应用而诞生的。30 多年来,生物制药技术的飞速成长为医疗业、制药业的发展开辟了广阔的前景,极大地改善了人们的生活,并促进了人类健康事业的发展。生物产业是国家重点发展的科技领域,生物医药技术占到生物产业的近 60%,近几年年均增长速度超过 20%,是生物产业获取未来科技经济竞争优势的重要领域。生物医药技术的发展,也是增强人口质量、提高人民健康水平的有力保证。因此,世界各国都把生物制药确定为 21 世纪科技发展的关键技术和新兴产业。

(一) 国际生物制药现状

近些年,全球生物技术药物产业规模年均增长率在 20% 以上,涌现出一批年销售金额 10 亿美元以上的畅销药,2011 年基因工程药物和疫苗的市场规模已达 1600 亿美元,占全球药品市场的 19%,在 2012 年全球销量最高的 10 种药物中,有 7 种是生物技术药物。生物技术药物在临床用药中的比重也在逐年提升,特别是在产业的高端比重越来越大,预计 2020 年,将超过全球药品销售比重的 1/3。欧美等发达国家在全球生物医药市场中占有绝对优势,全球在研的生物医药有 63% 的品种集中在北美洲,25% 在欧洲、7% 在日本、5% 在其他国家。美国开发产品和市场销售额均占全球 70% 以上,生物制药产业市值高达 3000 亿美元。近几年,美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的新药中,生物制品所占比重在 30% 以上。

(二) 我国生物制药现状和面临的问题

在我国,生物医药产业在 2010 年被国务院纳入国家加快培育和发展的战略性新兴产业,最新版《中华人民共和国药典》(2010 年版)收录的生物技术药物品

种新增数增幅约为 30%,体现出生物技术药物在我国医药领域的作用日益增强,生物制药产业在我国制药工业中的地位日益提高。数据显示,我国生物制药产值在医药总产值中的比重已从 2006 年的 7.91% 升至 2011 年的 16.1%,利润占比则从 2006 年的 10.3% 升至 13.7%。我国已经批准上市的国产生物技术药物中 7 个品种属于在国际上率先上市,包括重组血管内皮抑素、重组葡激酶、重组人碱性成纤维细胞生长因子、神经生长因子等。2010 年,我国的生物技术药物销售已经超过 1200 亿元,其中,疫苗类产品市场规模达到 118 亿元,抗体类产品为 10 亿元,重组蛋白质药物为 50 亿元。

虽然我国生物技术制药的规模不断发展壮大,效益也屡创新高,但是其面临的问题和困难也不容乐观。① 自主创新能力薄弱。目前,我国已能生产一些生物仿制药,在已批准上市的 13 类 25 种 382 个不同规格的基因工程药物和基因工程疫苗产品中,只有 6 类 9 种 21 个规格的产品属于原创,其余的都属于仿制。发达国家生物制药行业的研发投入占产值的比重都在 10% 以上,而我国的比重仅为 1.7%。从知识产权看,我国生物技术领域获国际专利授权的比重也远远低于欧美和日本。② 生物技术制药企业的规模和数量均较小,与发达国家相比仍有较大差距,上市的品种少,成本高,市场占有率低。在基础研究领域的纯化处理技术落后于先进国家,束缚了生物技术产业化的步伐,在重组蛋白质药物领域的企业数量虽然相对较多,但是产品种类较为单一,主要集中在胰岛素、干扰素、生长因子和白介素等。单克隆抗体引领了继重组蛋白药物之后世界生物制药的第二次高潮。IMS 数据 2007 年全球单抗药物已占整个生物技术药物的 34.4%,而在我国仅占 1.7%,远远低于全球平均水平。

二、国际生物技术药物的重点领域和发展趋势

(一) 疫苗

生物技术药物按照产品类型区分,疫苗和抗体是两大最主要成员。疫苗在许多疾病的预防控制中的功绩已为世人所公认。天花和脊髓灰质炎在世界范围内被彻底消灭,充分显示了疫苗对保障人类健康、改善生活质量和推动社会发展的巨大贡献。随着社会发展和生活水平不断提高,人类疾病谱已由传染病向慢性非传染性疾病转移,如心脑血管疾病、慢性呼吸道疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、内分泌系统疾病等,慢性非传染性疾病也被称为“社会传染病”。第 64 届世界卫生大会曾呼吁各国将慢性非传染性疾病防治纳入社会经济发展核心指标,各国政府应像重视 GDP 一样重视慢性非传染性疾病防治工作,将其纳入当地经济社会发展总体规划,国际社会应积极筹措资金,保障经费投入,进一步推动

将慢性非传染性疾病预防指标纳入与卫生相关的联合国千年发展目标。据统计,我国每年用于慢性病的治疗费用高达上百亿元人民币,已经成为患者沉重的经济负担。据世界卫生组织估计,中国在今后 10 年中,慢性病导致的过早死亡将产生 5580 亿美元的经济损失,到 2015 年中国慢性病直接医疗费用将超过 5000 亿美元。目前,大多数的慢性非传染性疾病采用的仍是以“药物”为主的治疗,虽然通过传统的药物治疗可以有效地控制病情,但仍有部分难治性重症患者对上述治疗不耐受、不敏感或经常病情反复恶化而死亡,针对疾病相关自体分子的治疗性疫苗有望成为慢性非传染性疾病的有效治疗手段,展现出广阔的应用前景和产业市场。目前国外已有部分针对慢性非传染性疾病的治疗性疫苗进入临床试验,如 Neovacs 公司开发的 TNF-Kinoid 疫苗在针对克罗恩氏病的 I/II 期临床试验显示了较好的安全性和有效性;Cytos 公司开发的以血管紧张素 II 为靶点的抗高血压疫苗已进入临床 II 期试验,其研发的诱导抗白细胞介素 1- β (IL-1 β) 抗体的疫苗临床 I 期试验中针对 II 型糖尿病患者也显示了良好的疗效;GSK 公司研发的以尼古丁为靶点的戒烟疫苗已经进入 III 期临床试验。但是国内目前相关产品的研发与国外仍存在差距,尚无产品进入临床试验。

(二) 抗体

单克隆抗体引领了继重组蛋白药物之后的世界生物制药第二次高潮。IMS 数据显示 2007 年全球单抗药物已占整个生物技术药物的 34.4%。2010 年单克隆抗体药物以 480 亿美元的销售额继续领跑全球药品市场,2000—2010 年的市场复合增长率高达 32%。2010 年,在全球 20 个处方药和 10 个领先生物技术药物中,单抗分别占了 6 个,每个品种年销售额为 29.36 亿~65.48 亿美元。截至 2012 年已有 29 种治疗性单克隆抗体药物通过 FDA 审批并上市销售,治疗性单抗药物已经成为生物医药的最重要组成部分,已成功用于治疗肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病和移植排斥反应等多种疾病,在疾病治疗上具有广阔的应用前景。全人源单克隆抗体和人源化单克隆抗体成了目前研发的主流和尖端热点,据统计,截至 2011 年,有超过 1000 种抗体药物正在欧盟或者美国进行临床试验,已有约 164 种处于 III 期临床试验,其中全人源化抗体有 55 种(34%),人源化抗体有 88 种(54%),嵌合抗体有 21 种(13%)。基因组学、蛋白质组学的迅猛发展能够为单抗的研究提供更多的新靶点,极大地促进了单克隆抗体的创新。

(三) 细胞治疗

近年来,随着生物治疗在生物医药技术领域取得迅猛发展,细胞治疗作为生

物治疗的重要手段,已成为多种重大和难治性疾病的有效治疗模式。在多种重大疾病的治疗中显示了广阔的前景,如恶性肿瘤、感染性疾病、心脑血管疾病、自身免疫性疾病、抗移植排斥、代谢性疾病、烧伤、创伤后的神经修复、心血管疾病以及疼痛、组织再生、内分泌紊乱的修正等的治疗。目前已有上万项细胞治疗产品在美国和欧洲等国家和地区开展临床研究,受到了各国科学家、政府、医药企业、医疗机构、金融机构、风险投资等的高度重视,许多关键技术已经取得重大突破,部分产品已经成功在多个国家上市。2010年,美国FDA批准了首个细胞治疗性疫苗 Provenge 上市销售治疗前列腺癌,上市后的产值即达到2.3亿美元,而且目前仍然处于不断上升期。Provenge 的获准上市使一个蓄势已久的“细胞治疗性疫苗”狂澜也开始席卷而来,越来越多的研究者已经认识到了细胞治疗性疫苗在医学领域中的巨大潜势。FDA和EMEA(欧洲药品局)均在传统的药品体系下,增加了专门针对细胞类产品的管理机构,与传统药物一起纳入药品监督管理范畴,已有300多项细胞治疗产品在美国和欧洲等国家和地区开展临床研究。目前,细胞治疗产品已经形成了巨大的生物技术产业市场。2006年,黑色素瘤细胞治疗性疫苗在加拿大上市,市场销售已达4亿美元;肾癌细胞治疗性疫苗 Oncophage 在俄罗斯上市,市场销售达到6亿美元;2010年4月,美国FDA批准 Provenge 上市,一个疗程的费用为9.3万美元,当年第三季度的销售额就达到2000万美元。Dendreon公司将同时在新泽西和洛杉矶建立新的细胞治疗工厂,投入使用后,产值和销售将产生飞跃性增长。Provenge 2012年全年的销售额净利润达到3.25亿美元,预计未来一年将超过5亿美元。Provenge 的上市也极大地推动了全球范围内细胞治疗的热潮,未来“分选具有疾病治疗效应的自体前体细胞并加以扩增、过继回输给患者,开展个体化细胞治疗”将成为热点,其中,树突状细胞治疗性疫苗及基因修饰的靶向特异性杀伤性T细胞疗法在恶性肿瘤等重大疾病的治疗中有着广阔的应用前景。

三、肿瘤免疫治疗的转化研究

据《2012中国肿瘤登记年报》统计,目前我国人口每10万人中有286人罹患肿瘤,一生中有22%的概率患癌症,每10万人中有181人患癌死亡,一生中有13%的概率患癌死亡,每分钟就有6人被确诊为癌症,平均每5位癌症患者有3人死亡。肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌、乳腺癌、胰腺癌、淋巴瘤、膀胱癌、甲状腺癌分列目前我国发病率和死亡率最高的肿瘤前10位。肿瘤已成为了严重威胁人民健康的头号杀手之一。由于肿瘤具有高度复杂性、多样性和可变性的生物学特征,揭示肿瘤发生发展机制和探寻治疗肿瘤的方法成为当今科学家面临的重大使命和巨大挑战。从19世纪90年代Coley设计的以细菌产物为基

础的首例肿瘤疫苗,到 20 世纪七八十年代对单抗治疗及细胞因子治疗手段的探索,再到 2010 年美国 FDA 首次正式批准的针对前列腺癌的细胞免疫疗法,肿瘤的免疫治疗经历了百余年的发展与进步。随着人们对机体抗肿瘤免疫应答及肿瘤免疫逃逸机制的认识不断深入,将以免疫细胞、分子、基因为基础的干预手段应用于肿瘤治疗成为科学家关注的重大热点,并取得了令人振奋的临床试验结果。肿瘤的免疫治疗成为继外科手术、放疗、化疗之后第四类已被证明具有显著临床治疗效果及优势的抗肿瘤疗法。目前在临床工作中,免疫疗法已被成功应用于前列腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤的治疗,显著提高了患者的生存质量,成为恶性肿瘤综合治疗中一个不可或缺的重要组成部分。2012 年 12 月 21 日出版的美国 *Science* 杂志将肿瘤免疫治疗列入 2013 年六大值得关注的科学领域之一,指出:科学界近来已经开发了能够驱使人体免疫细胞抗击癌症的药物,并帮助一小部分受癌症困扰的患者战胜疾病。研究人员还预测:将两种针对不同生物通道的靶向免疫疗法结合,将会给癌细胞更强烈的打击;在 2013 年,有望看到联合使用两种疗法抗癌的临床试验结果。

肿瘤免疫治疗主要包括肿瘤疫苗治疗、细胞因子治疗、树突状细胞疫苗、过继性细胞免疫治疗及单克隆抗体免疫治疗等。肿瘤疫苗是近年来国内外研究的热点之一,通过主动诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应,增强机体杀伤肿瘤细胞的能力,从而阻止肿瘤的生长、扩散和复发。用于抗肿瘤治疗的细胞因子主要有干扰素类、白细胞介素类、集落刺激因子类等,其中以 IFN- α 、IL-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子为多。过继性细胞免疫治疗包括细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、DC-CIK 等。单克隆抗体免疫疗法包括酪氨酸激酶抑制剂、抗 EGFR 单克隆抗体、抗血管内皮生长因子单克隆抗体以及其他分子靶向治疗药物等。

2010 年 4 月 29 日,美国 FDA 正式批准了树突状细胞疫苗 Provenge 治疗晚期前列腺癌,这一历史性的突破使得这项经历 15 年、耗费了 60 亿美元的漫长临床研究进入到临床应用阶段,并在全球范围内掀起了“细胞治疗性疫苗”的研究狂潮。区别于之前的两个预防性的肿瘤疫苗,Provenge 作为细胞治疗性疫苗成为首个肿瘤治疗性的疫苗,对于肿瘤的治疗具有划时代的意义。该疗法原理是在体外将前列腺磷酸酯酶与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的融合蛋白致敏自体来源的树突状细胞(dendritic cells, DC),然后将致敏的树突状细胞作为疫苗回输至患者体内,通过激发患者体内肿瘤抗原特异性的细胞免疫应答而特异性杀伤肿瘤细胞,从而达到抑制肿瘤生长和延长患者生存期的作用。其一项 512 名受试者参加的 Provenge 治疗晚期前列腺癌的临床试验结果显示:Provenge 的安

全性良好,治疗组患者中位生存期比对照组延长 4.1 个月(25.8 个月 vs. 21.7 个月),三年生存率比对照组高出约 38% (31.7% vs. 23%),治疗组患者死亡风险比对照组降低了 22.5% (HR = 0.775)。2011 年 10 月 3 日,美国洛克菲勒大学教授 Ralph M. Steinman 因“发现树突状细胞及其在获得性免疫中的作用”获得诺贝尔生理学或医学奖。另外,结肠癌肿瘤细胞治疗性疫苗 OncoVAX 在瑞士、荷兰上市,主要用于治疗 II 期结肠癌手术后的患者,经过 25 年的临床研究,取得了令人振奋的结果:OncoVAX 组 5 年的肿瘤复发率是 21.3%,而对照组为 37.7%, $P = 0.008$,统计学差异显著,OncoVAX 明显减少了肿瘤的复发转移。黑色素瘤细胞治疗性疫苗 Melacine 在加拿大上市、AVAX 技术公司的 M - Vax 在澳大利亚上市、用于治疗神经胶质瘤的 DC 疫苗即 Northwest 生物技术公司研发的 DCVAX - Brain 在瑞士上市、Antigenics 公司的肾细胞癌疫苗 Oncophage 在俄罗斯上市,细胞治疗性疫苗取得的重大技术突破和成功上市极大地推动了个体化细胞治疗的发展。

近年来,肿瘤学的研究日益深入,2000 年,著名肿瘤学家 Hanahan 和 Weinberg 两位教授在他们著名的“The Hallmarks of Cancer”一文中概括总结了恶性肿瘤细胞所具有的“复制用生化、侵袭和转移性、失去生长抑制、诱导血管生成、抵抗细胞死亡、维持增殖信号”等强调肿瘤细胞在肿瘤发生中的核心地位的六大特征。2011 年,Weinberg 和 Hanahan 又在 *Cell* 杂志上发表题为“Hallmarks of Cancer: The Next Generation”的综述,将恶性肿瘤细胞新增四个特征,即“基因组不稳定和突变、细胞能量异常、逃避免疫摧毁以及促进肿瘤炎症”,其中,“逃避免疫摧毁以及促进肿瘤炎症”进一步揭示了肿瘤局部、肿瘤与免疫细胞的相互关系,提出肿瘤微环境是肿瘤的又一显著特征,凸显肿瘤微环境在肿瘤发生、发展中的关键作用,并为肿瘤免疫治疗的研究提供了新思路。

协同刺激/抑制分子是当前肿瘤免疫治疗药物开发的重要靶点,以 B7 家族分子为代表,如 CTLA - 4、PD1、PD - L1、B7H3、B7x 等。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 - 4 (CTLA - 4) 竞争性抑制 T 细胞活化所需的免疫共刺激分子与 T 细胞的结合,针对 CTLA - 4 的单抗靶向阻断辅助信号与 CTLA - 4 分子的结合,使 T 细胞处于活化状态。2011 年,美国 FDA 批准靶向 CTLA - 4 的全人源单克隆抗体 Ipilimumab 上市治疗晚期黑色素瘤。单克隆抗体 (BMS - 936558) 可阻断活化 T 细胞表面的程序性死亡 (PD) - 1 受体,通过抑制 PD - 1 和 PD - 1 配体 (PD - L1) 通路挽救耗竭的 T 细胞,增强抗肿瘤免疫应答,BMS - 936558 治疗肾癌、非小细胞肺癌、前列腺癌和黑色素细胞瘤的 I 期临床试验研究总有效率为 28%,有效患者中三分之二的患者表现出稳定的疗效,长达一年以上,41% 的患者半年内肿瘤无恶化进展。

四、我国肿瘤免疫治疗转化研究面临的挑战和应对策略

尽管免疫疗法对肿瘤的治疗显现出了显著的效果,但是也面临着诸多亟待解决的问题。①从基础研发层面,肿瘤生物学特征复杂多变性决定了肿瘤免疫逃逸是多重因素参与其中的结果,针对单一因素往往在体外能够取得好的实验结果,但是体内抗肿瘤疗效往往差强人意;现有的肿瘤动物模型往往较难预测肿瘤免疫治疗的疗效;缺乏评价肿瘤免疫治疗疗效的明确的生物学标志物等。②从临床应用层面,传统的临床疗效评价体系标准不能确切地认识和评价免疫疗法的治疗效果,对能够与免疫治疗联合协同应用的药物的研究也较为局限等。③从产业化层面,用于肿瘤免疫治疗转化研究的资金投入非常有限,并且由于开展相关临床试验等待获批的时间偏长,也使得很多企业望而却步。

虽然面临诸多的问题,我们同时也欣喜地看到,随着国家科研经费投入的不断提升,科研人才队伍的不断壮大,以及一大批拥有海外教育或工作背景的科研人才的回归,我国免疫学研究整体水平正处在不断攀升并实现巨大飞跃的大好时机,国内外学术交流日益频繁促进了国内的免疫学科研团队以更高、更新的视野开展自主创新型免疫学研究,使得我国肿瘤免疫治疗领域也取得了突破性发展。例如,第二军医大学医学免疫学国家重点实验室牵头研制的树突状细胞瘤苗已经被 SFDA 批准进入 III 期临床试验,多项过继性细胞治疗制品获得 SFDA 批准进入临床研究,有多家实验室和生物技术公司正在研发新一代瘤苗和抗肿瘤抗体。另外,我国肿瘤免疫治疗在面对我国医疗卫生事业的紧迫实际需求的同时,也拥有丰富的临床资源优势,建立良好的临床标本库及患者资料的共享机制对于转化医学的整体发展具有重要意义。我们有理由相信,在我国肿瘤免疫治疗领域已取得的良好成果基础之上,充分发挥我国临床样本资源优势,优化资源配置,与基因组学、蛋白质组学、系统生物学等前沿学科紧密合作,紧跟国际国内免疫学研究前沿趋势,我国肿瘤免疫治疗将取得更大突破,逐步走向国际前沿,为认识肿瘤发生发展机制、抵抗肿瘤、促进肿瘤患者的生存质量,最终促进健康事业的发展做出贡献。



曹雪涛 中国工程院院士、中国医学科学院院长、北京协和医学院院长、医学免疫学国家重点实验室主任。1981—1990年在第二军医大学攻读本科、硕士、博士学位;1990—2010年于第二军医大学担任免疫学教研室讲师、教授,免疫学教研室副主任、主任,第二军医大学副校长兼免疫学研究所所长,全军免疫与基因治疗重点实验室主任;2010年8月至2011年8月任中国医学科学院北京协和医学院副院长;2011年8月至今任中国医学科学院院长。“长江

计划”特聘教授、国家杰出青年科学基金获得者、国家“973”免疫学项目首席科学家、“863”计划医药生物技术领域专家、国家自然科学基金免疫学重大项目和创新团队项目负责人。中国免疫学会理事长、国务院学位评议委员会学科评议组基础医学组召集人、亚太地区免疫学联盟主席(2012—)、第54届国际免疫学联盟 IUIS 执委会委员(2010—)。《中国肿瘤生物治疗杂志》主编, *Cellular and Molecular Immunology* 共同主编, *Gene Therapy* 副主编, *Annual Reviews of Immunology*、*Science Translational Medicine*、*J Immunol*、*J Biol Chem*、*Eur J Immunol*、*Cancer Immunol Immunother*、*Mol Immunol*、*Cancer Science*、*Cell Res* 等杂志编委及其他职务。

长期从事免疫识别与免疫调节的基础研究、肿瘤等重大疾病的免疫治疗与基因治疗的应用研究。至今,以第一完成人获国家自然科学基金二等奖1项、中华医学科技奖一等奖1项、军队科技进步奖一等奖1项、上海市科技进步奖一等奖1项、上海市自然科学奖一等奖3项;申报国家发明专利40余项,已获得国家发明专利16项,获得国家Ⅱ类新药证书2个;获得光华工程奖、长江学者成就奖、中国青年科学家奖、中国十大杰出青年等。以通讯作者共发表SCI收录论文212篇,包括 *Cell*、*Nature Immunology*、*Cancer Cell*、*Immunity*、*PNAS*、*Blood*、*Hepatology* 等;此外,与国内外学者合作在 *Nature Medicine*、*PNAS* 等发表SCI收录论文25篇;论文被SCI他引3500多次;编写和共同主编专著5部,参编11部;50余次应邀赴国外作学术报告;培养的博士生有10名获得全国百篇优秀博士论文。

生物医药创新发展的思考

刘昌孝

天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室

摘要:生物技术、生物信息学和纳米技术为生物医药的发展提供了前所未有的机遇并带来迎接创新挑战的科学基础和力量,理应给传统创新药物研发模式带来革命性变化。回顾半个多世纪的传统创新药物研发模式,不难发现世界高成本、高风险、低效率的研发的的传统模式存在不利于创新发展的问题。面对挑战,第一,应采用先进监管科学技术和新方法,加强生物技术新药的研究开发及药物有效性和安全性风险评估研究;第二,创新药物的“高成本、高风险、低效率”瓶颈需要提升合作效率来突破;第三,根据我国国情,需注意发展分子靶向药物的研发战略和策略,重视给药系统的研究,明确创仿结合发展新药的目标,更需要合理整合研发模式、优化资源配置来提高研发效益;第四,中国特色的自主创新需要国家政策引导,政府在规划、政策、开放和实力建设的四大举措的实现需要企业实力支持和官-产-学-研-企的多元协同创新体制的变革。

关键词:生物经济;生物医药;创新;研究开发;发展战略

一、引言

回顾和总结近 100 年药物发展的历程,经历了天然化学—有机化学—生物科学和信息学发展的研发过程,但在前 50 年,并未形成一种较为理想的研发模式。传统创新医药研发模式可以说是起步于 20 世纪 60 年代,以满足日益增长的医药新产品需求;经历了半个多世纪的发展,世界医药产业成绩斐然。21 世纪是生物科学的世纪,是生物(biology)、生物信息(bioinformation)和纳米(nano)的时代,生物技术(biotechnology)、生物信息学(bioinformatics)和纳米技术(nanotechnology)为生物医药的发展提供了前所未有的机遇并带来迎接创新挑战的科学基础和力量,理应给传统创新药物研发模式带来革命性变化。

2013 年初,本人曾在《中国科学报》发表过有关生物医药发展战略和策略的

观点^[1,2]。2013年6月25~26日,天津国际生物经济大会(2013 International Conference for Bioeconomy)在天津召开,本人从近20位国内外专家在此论坛上所作报告中了解了世界生物医药发展形势,也学习了国内外专家的高见^[3-19],从中学习到不少新思想、新思路和新观点,使本人再次思考我国的创新医药研发问题^[20]。本人在中国工程院第165场中国工程科技论坛上作了题为“生物医药创新发展的思考”的报告。以本人的知识和认识,本文中再就与创新生物医药研发战略和策略有关问题的思考与读者讨论研究。

二、生物医药创新发展的形势

(一) 高成本、高风险、低效率的研发的传统的模式不利于创新发展

21世纪是生物科学的世纪,生物技术、生物信息学和纳米技术为生物医药的发展提供了前所未有的机遇,并带来了迎接创新挑战的科学基础和力量,理应给传统创新药物研发模式带来革命性变化。但是,过早看到变化并非易事。

我们知道,传统创新药物研发模式起步于20世纪60年代,已经过半个多世纪的历程。回顾半个多世纪的历程,不难发现世界高成本、高风险、低效率的研发是一个“万里挑一”的传统模式(图1),多年来,新药研发从活性成分到上市产品的成功率基本保持万分之一的水平,存在不利于创新发展的问題。

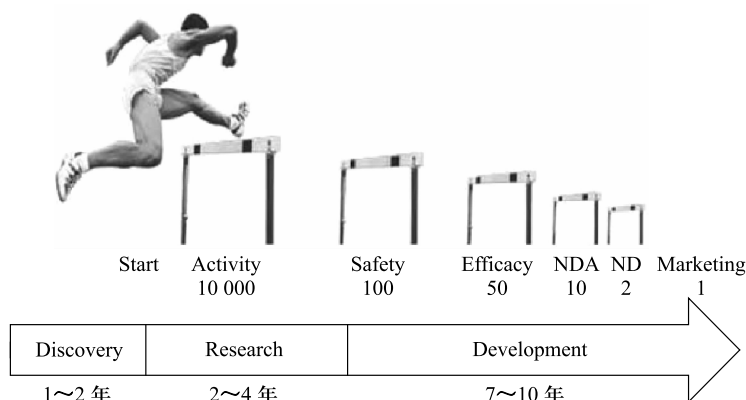


图1 “万里挑一”的传统创新药物研发模式

美国FDA批准上市新药的事实是多年来新药研发从活性成分到上市产品的成功率在降低,研发长过程中蕴含着巨大的风险和投入(图2)。总结美国60多年历史,不难看出新药的靶点多了、监管质量严了、技术水平高了、安全性评价水平高了、政府和产业界投入多了、国家基金多了、毕业的博士多了、发表的论文多了,而新药并不多^[21]。

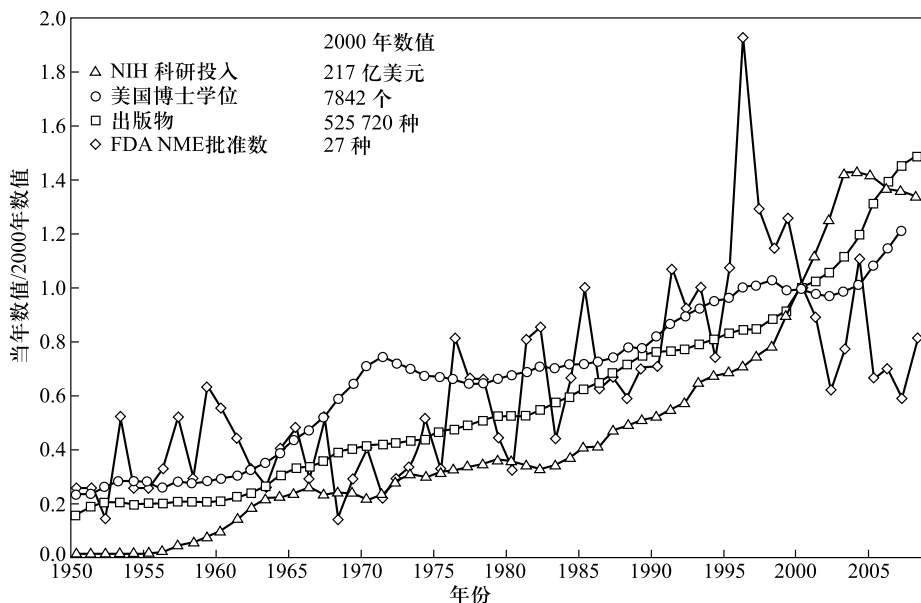


图2 从基础到产品的转化效率在降低

生物医药研发的成功与否,是看其生物医学研究的关键结果能否重现,而且必须重现才能对研发提供科学依据,否则可能没有任何应用价值。当今世界,许多发表的论文不可重现,这与科技浮躁、急功近利有关。这种可悲的事件正如 *Nature* 的一篇文章中所说“具有极大讽刺性的是:在生物医学研究中,至少一件事显然是重复发生的,那就是大量实验研究不具有可重复性”^[22]。

2011年,德国拜尔公司的一项内部调查发现,在67项内部临床前研究中,大约2/3无法验证。2012年,美国加州的安进公司报道,他们对53项关于癌症的论文的重复性研究发现,89%的研究结果无法重复。2013年5月对美国得克萨斯州MD安德森癌症中心的一项调查发现,至少有50%的已发表数据无法重复。这一系列证据说明,如果医学研究存在很大的虚假成分,这对医学研究的健康发展会产生巨大的干扰^[22]。

近20年,靶点发现多了、质量控制技术水平高了、安全性评价研究严格了,而淘汰新药数目并未减少,相反早期上市的新药至今还具有生命力。也就是说,创新投入高、技术进步、利用各类“组学”的解读多病,并没有降低研发成本、提高研发效率和减低研发风险。最新发布的Bristol-Myers Squibb等6个大公司的数据表明,2012年在Ⅲ期临床中失败的6个药物中,有4个是因为药效问题、2个是因为安全性问题。由此看来,其Ⅲ期临床阶段失败的药物主要是因为“药效”,其次是“安全性”。我20年前曾说过“分子不是药”(“Molecule is not

drug”),10年前又说过“活性分子也不是药”(“Active molecule is not drug too”),从分子变成药的过程是一个系统工程研发过程,“成药性”是关键,“风险评估”的转换研究又是关键的关键。充分重视这个关键问题,如何从科学、技术、法规、监管、伦理和产业责任等多角度探讨、研究创新药物研发模式,分析研发瓶颈、难度和挑战是业界的共同关心的问题。

(二) 小分子药物地位不可动摇

图3给出1997年以来,小分子化学(NME)药物和生物大分子(BLA)技术药物历年的比较,小分子药物优势明显。根据目前进展和研发水平,估计未来10年小分子化学药物的创新仍然主导世界新药发展,小公司的前景和多渠道整合研发是世界新药不可抗拒的力量。

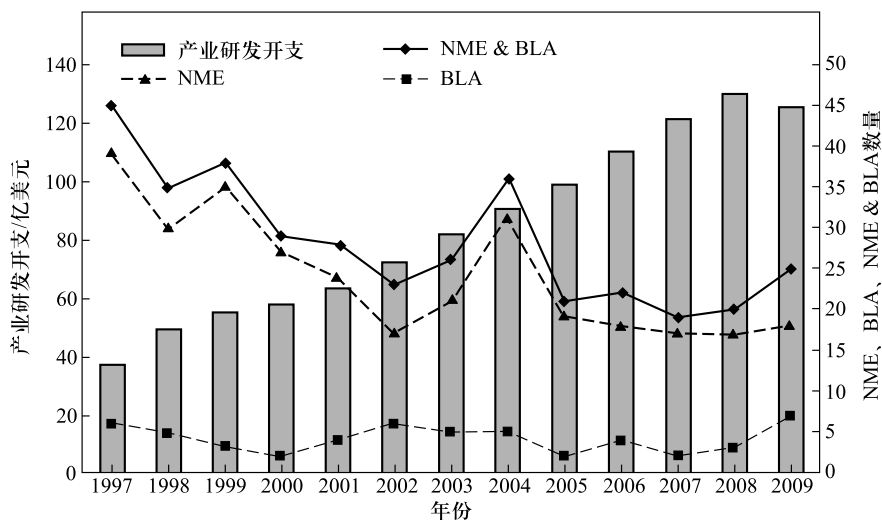


图3 1997—2009年,小分子化学药物和生物大分子技术药物的比较
(资料来源: FDA website and Evaluate Pharm)

从2011年的创新药物数目来看,由于10~20年研发的累积,2011年世界共上市35个新药,远远高于其他年份平均20个新药的水平,其中25个新药是小分子化学药(71%),只有1个是抗体新药(3%),4个激酶抑制剂新药是用于治疗癌症的(11%)。2012年的创新药物形势基本一致,也由于10~20年研发的累积,39个新药上市,为近10年最高,而且本人认为未来不太可能再现高达近40个新药的良好结果。这一年新批准的新药中,27个是小分子化学药(69%),只有1个抗体新药(2%),激酶抑制剂仍然为主导的药物类别,有7个用于治疗癌症和自身免疫疾病的激酶抑制剂(18%)。从1994年第一个抗体药物问世以

来,经过近 20 年的发展,仅仅只有 42 个上市,平均每年 2~3 个新药问世。加之生物技术药物研发难度、质量、疗效和安全性(特别是免疫原性)问题,其新药数目不多。由于生物药物昂贵的费用,以及医疗成本太高、医疗保险导向和政府医保负担等问题,其市场份额不高,发达国家(如美国)的处方量仿制药占到 80% 以上,因此生物技术药物难以成为医药消费的主流。

(三) 小公司的贡献不可忽视

比较大公司与小公司的研发业绩,2011 年跨国大公司自己研发 7 个新药(20%),跨国大公司之间合作开发 2 个新药(心血管/糖尿病),而跨国大公司从小公司收购和与小公司合作开发 13 个新药(59%)。2012 年跨国大公司自己研发 10 个新药(26%),跨国公司之间合作开发 1 个新药(心血管),跨国大公司从小公司收购与小公司合作开发 8 个新药(42%)。从这两年的形势来看,比较 2011 年和 2012 年的数据,也证明了小公司是世界新药不可忽视的力量。

近几年来,尽管创新药物数量在下降,但是大公司从小型生物公司购买的新药还是不少,数据分析表明,在研究期、临床前期、临床 I 期、临床 II 期、临床 III 期和上市期等不同阶段新药的购买数量可以看出小公司对世界医药产业的贡献和地位,特别是临床 II 期、临床 III 期和上市期新药来源于小公司的居多(图 4)。也就说,众多小公司创新研发的结果成就了世界大公司的“重磅炸弹”。

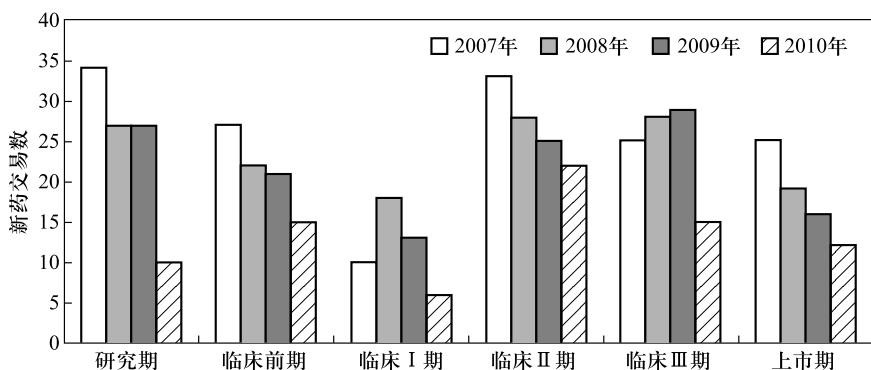


图 4 小公司对世界医药产业的贡献

(资料来源: Burrill & Co., San Francisco)

图 5 所示为美国、日本、英国、德国、瑞士、法国等国大公司受益于小公司的新药数目比较。不难看出,美国大公司是主要受益者,美国大公司善于利用小公司、大学研发力量、异地公司与大学合作力量发展自己的新药。2012 年 Pharmas- set 公司被美国 Gilead Sciences 公司以 110 亿美元收购,临床 II 期的聚合酶抑制

剂 PSI-7977,2013 年 HCV 临床成功并申报 FDA 上市 (Sofosbuvir),口服化学药/不联用干扰素,可能成为治疗丙肝的新标准,Gilead 市值从 370 亿美元上升至 830 亿美元^[15]。又如英国癌症研究所 1993 年发明的 Zytiga (Abiraterone Acetate),是 CYP17 抑制剂,它阻止雄性激素生成,形成不可逆产物而破坏酶 CYP17 的活性,BTG 转让给美国 Cougar Biotech 进入临床,后来强生公司 2009 年以 10 亿美元在临床 II 期收购,美国 FDA 批准上市第一年就成为“重磅炸弹”(销售额近 10 亿美元)。在日本、英国、加拿大和澳大利亚等国,也有不少成功的例子。

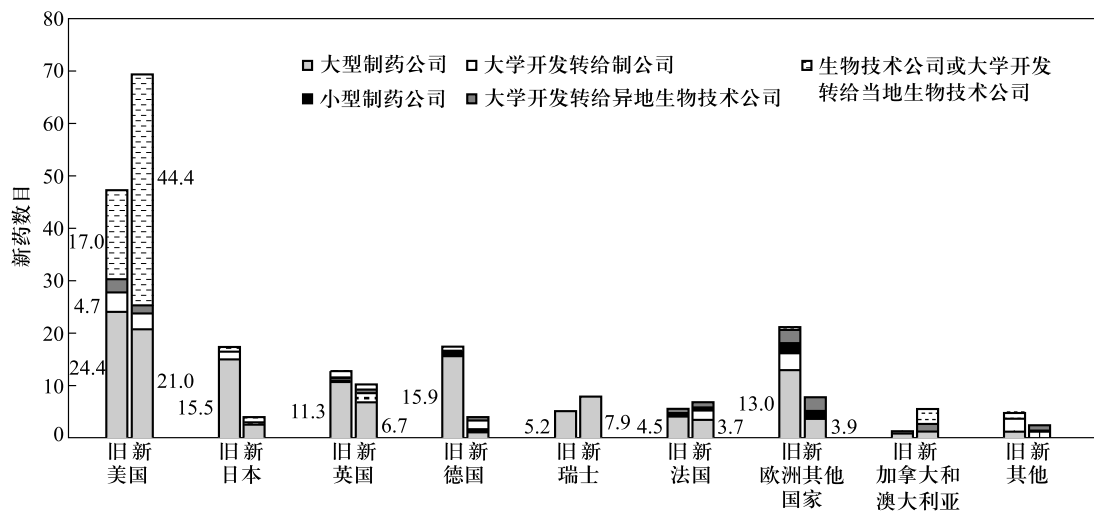


图 5 美国、日本、英国、德国、瑞士、法国等国大公司受益于小公司的新药数目比较

一个重要指标是国际 10 强医药企业中原研药品在研药品总量中所占的比例,2012 年该指标下降明显,从 2011 年的 13.4% 下降至 11.5%,2013 年下降趋势继续呈现,下滑至 11.2%。而小型公司(仅有 1 或 2 种在研药物)的数量再次出现增长,表明一种趋势正在业内延续:大型制药公司在新药研发方面的动作越来越谨慎,而小型制药公司或利基公司的参与在逐渐增多。

从近期 Herper 博士在《福布斯》发表的资料也可以看到小公司的优势:在 98 家公司中,66 家小公司 10 年内推出 1 个新药的成本平均只有 9.53 亿美元,大公司 10 年内开发 8~13 个新药,每个新药的平均开发成本高达约 60 亿美元。可见小公司开发一个新药的成本投入明显低于大公司^[23]。再以 10 年研发总投入分析,10 年投入 200 亿美元的大公司开发一个新药的投入平均为 66.32 亿美元,而投入 10 亿美元的小公司开发一个新药的平均成本为 7.41 亿美元^[23]。表 1 所示为获得新药个数与投入的关系,表 2 为 10 年研发投入与成本的关系。

表 1 获得新药个数与投入的关系

获得新药个数	每个新药的研发成本 (中位数)/亿美元	每个新药的研发成本 (平均数)/亿美元
8 ~ 13	54.59	59.98
4 ~ 6	51.51	50.52
2 ~ 3	18.03	23.03
1	3.51	9.53

表 2 10 年研发投入与成本的关系

10 年研发投入 /亿美元	每个新药的研发成本 (中位数)/亿美元	每个新药的研发成本 (平均数)/亿美元
200	63.48	66.32
50	28.83	29.61
20	19.17	24.80
10	14.59	7.41

比较表 1 和表 2 中的数据,不难看出,成功与失败交织着,公司规模伴随成本在变化,大公司每个新药投入远远大于小公司,这是对研发成本的挑战,长此下去,正如 Susan Desmond-Hellmann 博士所说的,“这简直太疯狂了,这种高投入肯定难以维持的”。同时,也看到大公司之间由于开发策略不同,其研发成本差距也很大,如注重罕见病药物研究的 Alexion 公司开发一个罕见病药物的投入仅 4.9 亿美元。在当今世界,各国面对医疗负担问题,减少新药研发费用,不降低成本,只能让使用者和政府买单,但实际是行不通的。

从全球在研药物研发态势,可给我国新药研发企业的发展方向带来一些启发。① 我国药物研发企业都比较关注心脑血管等患病群体数量巨大的慢性病,我国企业如果千篇一律地注重同一目标开发,会出现市场问题、加剧国内企业的产品竞争和提高研发成本。② 企业关注领域集中,也必然导致竞争性资源在某些领域的资源浪费。③ 我国医药企业多数为中小型的研发创新能力有限的企业,在项目立项时应关注全球的新药研发动态,重视自身优势的发展,发挥产品规模优势,更大程度规避研发风险。④ 如何从我国特有资源和现状出发、选择研发目标、开辟新途径和明确研发策略,显得十分重要。

(四) 生物技术新药的研究开发和风险评估

靶向治疗药物的出现,开启了药物基因组学临床应用。从第一个靶向药物利妥昔单抗,继而诞生了格列卫、易瑞沙、特罗凯、爱必妥、阿瓦斯汀、克卓替尼、Zelboraf、凯美纳等靶向药物。凯美纳带给国内制药行业巨大的鼓舞。2013年5月,华海药业与 Oncobiologics 公司合作4个单抗,3个是靶向药物;2013年5月,贝达-安进合资公司推进帕尼单抗在中国上市,但因其有效率低、耐药性、安全性的风险,尚需经过大量临床才能得到最终结论。

除了抗癌药物外,FDA列出了100多种药物,40多个生物标志物,不同的检测临床价值将生物标志物测定分为3级:①必须检测;②高危患者检测;③建议检测。生物技术药物面临诸多新的挑战:药物分子专利、生物标志物专利、检测方法专利;检测诊断(IVD)存在行业跨界问题(检测外周血、检测病理组织、检测DNA、检测SNP以及融合基因、检测mRNA、检测基因表达水平);注册临床试验阶段的患者入组问题、临床应用问题、医生的观念更新、临床药师的重新定位、制药公司与诊断公司的合作、各个医院检测生物标志物共识功用问题,以及医保政策问题等,都与科学、技术、利益、合作和政策相关。因此,药品研发和诊断试剂研发有利于发挥新药疗效和提高安全性,合作伙伴形式值得重视和探讨。

三、创新生物医药产业和研发的战略思考

(一) 从国家需求出发,部署我国医药产业发展战略

当前,中国的医药产业正处于历史的最好发展时期。政府追加投入、医保覆盖面扩大、基本药物制度建立、基层医疗加强等重大利好政策频频出台,政策环境和市场环境已经开始步入良性发展轨道,特别是“重大专项”计划推进了企业自主创新,逐步提高产业创新能力,迎来了难得的发展机遇。发展医药产业是一项涉及领域广泛的系统工程,需要统筹、协调、形成合力,其中最重要的是完善和优化政策环境。纵观西方医药产业的发展与变迁,中国医药产业如何以史为鉴、结合我国国情、科学地考虑和部署中国医药产业的发展路径十分必要。

从国情出发,我国生物医药产业发展,在制定和部署我国医药产业发展战略和策略时需要考虑以下关系:①民生产业与支柱产业的关系;②供方市场利益与政府负担能力和百姓用得起来的关系;③“重磅炸弹”与安全有效和低价的关系。

(1) 在我国医药产业的民生产业地位不可动摇

从全球来看,发达国家一向重视民生科技,并将解决民生问题作为政府制定科技政策的重要导向。美国政府一直在政策上鼓励企业加大与民生科技相关的

投入。德国则将“以民为本”作为科技发展的出发点和落脚点。日本、韩国在第二次世界大战后的迅速发展,也得益于将资源集中投向民生。2006年日本出台的《第三期科学技术基本计划》是以“为社会和国民支持并将成果还原于民的科技”为目标的计划。韩国则在2000年出台了《长期科技发展规划》,其中提高民众生活质量成为科技发展方向之一。

生物医药产业作为国家战略性新兴产业,更重要的是民生产业,应该担当起更多的社会责任,有对社会公益的贡献,更需要站在服务国家战略的高度承担社会责任。医药产品直接关系到百姓的健康和安全,所以制药企业在追求经济利益的同时,更应勇于承担保障百姓健康和社会责任和诚信。生物医药产业目前面临着人口增长和老龄化、健康保障需求增长、生活水平提高、资源短缺和环境恶化等形势,以及国际贸易保护主义向新兴产业蔓延的趋势。在市场的驱动下,医药企业的确需要智慧地权衡经济利益与社会责任之间的关系。2011年7月,《关于加快发展民生科技的意见》出台,明确加快发展民生科技已成为“十二五”科技工作的重中之重。民生科技是民生产业的基础,但是一些人、一些科研部门和一些科技工作者热衷于“顶天”,不屑于“立地”,不将精力花于实用技术,而热衷于发表更多论文。同时,科技成果的转移转化机制不够健全,科技成果与产业发展之间的“鸿沟”依然较深,专利虽多,但实效差、成果转化率低。一方面是近90%的科研项目通过鉴定后便束之高阁,得不到转移转化;另一方面却是企业自主创新能力不强,缺乏核心技术。目前我国的医药产业,包括化学药物、生物技术药物、中药、医疗器械,研发和技术水平低,其核心技术及设备仍然依赖外国,医药市场已经被国外垄断,三甲医院60%以上的医药市场被外国和外资或合资企业占领。我国医疗器械市场中,核磁、CT等高附加值大型设备市场几乎都被外资公司垄断。

短缺药品是民生产业的重要组成部分,根据其特征和临床应用的需求,包括价格低廉的常用慢病治疗药物、临床抢救药品、中毒解救特效药品、传染病治疗药品、灾害救治药品。这类药品的研发、生产、供应不能靠国外,只能由本国来解决,我国过去行之有效的管理办法也受到企业利益定位的影响,危机随时都可以显现。各国都有对于短缺药品危机的探索,2010年美国有178种短缺药品的记录,对于特殊需求的短缺药品建立国家储备库,政府给予FDA相应权力,给药厂发出供应中断的警告。建议我国政府建立廉价药品储备制度,在税收、补贴、价格、利润等方面给予政策支持。

(2) 供方市场利益与政府和百姓负担能力的关系

医改是世界难题,我国的医改依然是以政府顶层设计与“摸着石头过河”相结合的模式在艰苦探索着。在我国人口老龄化的刚性需求、疾病谱向重大慢性

疾病的变化和危害性严重度的升级带来的医疗需求、新医改投入加大刺激医药消费以及国民收入增加刺激的个体医疗需求等四大需求形势下,所形成的我国医疗服务需求的问题更是我国医改的难题。从医疗经济学角度来看,合理的价值认同度是需求方、供方和资源配置方三方构成的。医疗服务的需求方是患者,是直接消费者;医疗供方是医院、药厂和药商;医疗资源配置方是政府和医保机构。我国国情和政府的体制决定了我国医改行为,医疗资源配置和医保资源的享用不能简单地市场化和交给市场处置,必须明确政府与市场的位置,明确筹资方的政府责任和医保资金管理支付方的责任,明确医院、药企和药商等供方在市场经济中的社会责任。医疗资源不能再在大城市扩张,每年大城市医院规模在增大、医疗收入在以两位数增加,年收入十几亿元、几十亿元,甚至上百亿元在攀升,其中大部分来自患者的支付所得。目前大医院的“看病难”、“看病贵”问题,如果不实行分级治疗、不推广社区首治和转诊、不解决大医院诊断资源共享和用药与效益的关系,看病问题依然是又“难”又“贵”。国家有决心根除“以药养医”或“以药补医”,“公平就医”理顺药品价格,发挥市场配置资源的作用,政府应该取消廉价药的最高限价,或通过税收或补贴的办法,保证廉价药供应到各级医院,让患者对不同价格的同一药物有选择权利,亦满足不同阶层患者需求。

(3) “重磅炸弹”与安全有效和低价的关系

药品是特殊商品,其价格与作用不一定完全成正比,也不完全与药物安全性成反比。创新药物由于研发成本、商业推广宣传以及与药商利益和医院医生利益纠结在一起形成新药价格虚高的天价的格局。据美国一年处方数目的统计,美国一年 40 亿张处方,80% (32 亿张处方)是仿制药物,20% (8 亿张处方)是品牌药物。可前者只占用 20% 的医药费用,而 80% 费用被 20% 的处方占用了。由于药品是特殊商品,不能以价格高低论贡献。因此,本人认为“重磅炸弹”可以是最赚钱的新药,也可以是能广泛使用的能治病的廉价药,如一个药品年处方过亿张,它就是一个“重磅炸弹”。

由于多方面原因,国产的许多仿制药(老药、廉价药)越来越没有市场,而被“新药”、进口药、合资药等“重磅炸弹”所占领。对于许多老药,其疗效肯定、副作用明确,也有对策办法,比新药安全得多。例如,知名的抗结核老药雷米封是价格极低的老药,后来发明的新药(利福平、利福定等)抗结核作用均未超过雷米封。又如抗癌药环磷酰胺、治疗心绞痛的心得安、治疗癫痫的苯妥英、抗过敏的扑尔敏等低价药现均难以从医院和药店获得。实际上,临床对比观察很多进口药发现,国产仿制药与这些进口药并没有疗效和安全性差异。国家应重视廉价药价格改革,使其价位惠及患者,也惠及医药企业。而目前为止的多次降价政策的出发点都是为了使药品的价格更低,使不少药企丧失了对这些廉价药的生

产动力,最终市面上的廉价药出现了有价无市的情况,就算是患者愿意出高价也不见得能买到。因此,对于被纳入低价的药品,实行相关药品生产企业可自主定价的政策才能体现市场需求以及患者和医保方受益原则。

在多种利益驱动下,很多人迷信进口药,认为其价高疗效就高。例如,治疗癌症的新型靶向“替尼”是热点研发药物,一个月用药费用近2万元,半年就是十几万元,药企还对患者承诺,半年有效者可以优惠或免费供药,可是真正得到优惠的患者有多少?真正有效的是多少?几个月出现耐药?严重毒副作用知多少?这不是一下就能回答的问题。有的药品上市不到1年还未形成“重磅炸弹”就被淘汰了,如2012年FDA批准的一种治疗白血病的“替尼”类药物 Ponatinib (泊那替尼),2013年11月就宣布因心血管风险而淘汰。也有的“重磅炸弹”药物用了十年八年还是被淘汰了。医生还必须明白,临床新药研究不等于临床开方治疗患者。从临床研究到临床应用是个复杂的转换研究过程。如不能准确地将临床研究的结果科学地运用到不同患者,这将是带有医疗风险的事情。

(二) 创新药物的“高成本、高风险、低效率”瓶颈需要提升合作效率来突破

当前,“高成本、高风险、低效率”依然是新药创制的主要瓶颈。如何提高研发效率,成为创新研发关注的话题之一。对此,创新型企业各有尺度。本土企业不能一味追求药物创新,而应根据自身资源来定位适合自己的研发模式,通过仿制药的研发,培养人才并积累资金和经验,储备更多资源,逐步向开展创新药研究的方向进发。

从长期计议,全新创新(First-in-class)类创新药物的研发是我国从医药大国转变为医药强国的重要途径。但是,目前根据医药企业不同条件,选择创新研发途径,如Me-better类仿制新药的研发,仍是大多数企业的主要途径,强仿药(Fast Follow-on)类创新活动将成为我国新药研发的重要途径。在未来10年,以仿制药为基础、以创新和国际化为驱动力,我国将会成长和出现一些具有国际影响力的大制药企业。

(三) 合理整合研发模式需要优化资源配置才能产生效益

新药研发是当前国际科技与经济的战略制高点。技术创新不仅是医药科技与经济根本推动力,也是决定产业国际竞争能力的关键因素。桑国卫院士在大会主题报告中讲到,应用国际新药研发的某些新趋势十分重要。药靶发现和基因数据技术的应用,能快速检出和确认靶点,应用代谢途径和基因差异研究使新药的研发更具准确性和有效性,利用药物和基因配对技术发现最合适的治疗对象能提高药物安全性,通过生物标志物的发现能提高创制的预测性,应用

网络药理学和多向药理学的虚拟实验室研究能快捷地研发新药。国际新药研发的某些新趋势,应该为我们创新药所利用,合理整合优秀的研发模式,改变传统的新药研发模式尤为关键。有实力的企业通过并购不仅能增强产品开发能力,获取新品种,同时能避免重复开发和生产,合理调整产品结构。

新药研发模式的探索是国内外医药企业共同面临的关键问题。合理地通过内生式增长、外延式扩张、整合式发展相结合的模式,促使企业长期快速发展。投资于中国境内或境外的医药项目或公司,创新投资应重点抓住早期创新产品的投资机会;并尽可能与国际健康产业风险投资基金合作,获得全球项目资源与投资机会,吸引本土企业与跨国公司的投资资本。如何更安全、更有效、更经济、更快速地进行新药研发并成功上市,也是国内外医药界关注的焦点。

从创新研发策略层面考虑,转换医学具有重要意义,也是整合研发模式的具体体现。在候选靶标和候选药物的临床前评价研究中,通过筛选大规模基因突变动物模型直接用于新药筛选,可以快速验证新药的靶标^[16]。动物模式规范、确认和选择原则,也有利于提高由发现到候选新药的转换研究效率,有利于改变现有的早期研发困境^[17]。以生物学优先模式有尽可能将转换医学运用到研发实践中,充分利用生物标志物(biomarkers)、临床基因组学等技术提高研发效率和产出率^[9]。靶向治疗与基因诊断对个体化治疗发展对药物向临床应用转化,指导新药临床“安全”和“有效”应用具有重要意义。针对新药研发和已上市药物,开展靶向治疗与基因诊断相结合的研究和应用,为我国患者合理用药以及医药产业的“药物与诊断伴随发展”格局提供发展机遇^[18]。

我国的“重大新药创制”重大专项的实施,为优化资源配置、加大新药创制科研投入、鼓励自主创新提供了制度保障和政策引导,但新药研发依然任重道远。如何整合资源,探索适合企业具体情况和优势定位的新药研发模式与发展战略,时刻考验企业决策力。以全球视野加强开放共享与交流合作,推动全球资源的优化配置,推动互利共赢合作发展。我国要实现基本形成具有国际先进水平的产业技术创新体系,依然面临诸多挑战。① 在创新研发能力上,我国生物技术人才存在总体数量不足、缺少尖端人才、产出原始性创新成果和产品的创新创业人才少等问题。② 在产业化和国际化上,我国生物产业的行业管理机制不健全、市场准入政策法规体系不完善、科研与产业协同创新模式不利于双赢发展、缺乏具有核心竞争力和创新活力的企业群体等。必须积极探索国际国内合作新模式,推动全球生物技术、人才、资本、市场资源的优化配置,推动互利共赢合作发展。

(四) 分子靶向药物研发战略

当今抗肿瘤药物研发正在经历从传统细胞毒类药物向分子靶向药物转变的

重大变革。1997年首个小分子靶向药物 Gleevec 成功上市,至今已有 30 多种针对各类信号通路的分子靶向药物成功上市。经历了分子靶向药物研发成功与失败的历程,多种信号分子和通路被确证为抗肿瘤药物的治疗靶点,分子靶向抗肿瘤药物的发展前景看好。进入 21 世纪后的抗肿瘤药物研发战略是在继续深入发展细胞毒性药物的基础上,同时逐渐引入分子靶向性药物的开发。正如张志扬博士在报告中所说,靶点的发现为新药研发、患者基因型分析、降低研发及治疗风险、个体化治疗和合理用药提供了机遇。

从靶向药物治疗的局限性认识研发的难点:靶的有效性不足(单靶点或多靶点);靶的特异性不佳(毒性副作用:心血管消化系统、免疫原性不良反应);靶的干预性效率不高(有效率低与原发性和继发性耐药的关系)。针对其研发难点,必须清醒地认识到,分子靶向药物正在面临临床实践中不断出现的诸多问题与挑战。主要问题有① 获得靶向路径的可靠信息和确定靶点的特征以及不同通路影响靶点的相互作用,致其疗效具有不确定性。② 靶向广谱性与毒副作用互为矛盾,特别是抗体药物的免疫原性与毒性十分复杂。抗原和免疫复合物引起并造成持续的免疫炎症,能对特定的组织器官造成损伤,常通过一种或多种的经典免疫反应,损伤类型的组织病理学损伤取决于免疫反应的定位及类型。目前已知与抗体药物的免疫介导有关的不良反应包括免疫介导小肠结肠炎、免疫介导肝炎、免疫介导肾病、免疫介导内分泌病变和免疫介导其他不良反应,往往成为影响治疗和出现不良反应的重要问题。③ 获得性耐药克服与联合用药等正成为目前分子靶向药物研究关注的热点与前沿。不论是抗体药物,还是抗体-药物偶联物(ADC),耐药问题一直是被关注的尚未解决的问题。针对以上难点,需要重视靶向药物及其治疗的分子生物学基础研究,认识到大多数实体肿瘤都有多靶点、多环节调控过程的特点,认识到目前的转化性研究还远远未能解释所发生的一切临床现象。

靶向治疗新药研发重在基础,分子靶向是基础,以癌症治疗来说,从分子水平认识癌细胞生长、增殖、死亡和转移信号调控;发现细胞靶、识别靶是关键,因为分子靶不只是癌细胞特有的,因此研究系统靶向才是目标,单纯靶向机制不能治愈肿瘤,还必须从大环境、微环境、免疫调节等多管齐下。分子靶向药物的未来研发模式,应以基于生物标志物的个体化药物治疗为目标,以肿瘤信号网络的级联、反馈、代偿、非线性等特征为依据,强化信号调控网络干预、靶向关键节点的抗肿瘤新药研究策略。发展分子靶向抗肿瘤药物和相伴诊断试剂的研发,能为安全有效的临床实验和上市后的推广应用产生深远影响,但是其需要面对多方面的挑战。主要挑战之一是生物标志物的鉴别、准确选择患者的分子信号及其优化并指导用药等问题的解决,得到科学界、医学界和法规的认可并不容易。

总结世界生物医药创新研发历史,借鉴国际经验教训、方法和思路,看到国际上的新药研究战略和策略的变化^[24-27],会给我国药物研发产生影响。风险分担策略、加强转化医学研究、加强学科交叉、加强源头创新、重视新靶标和新化学实体开发、针对问题的快速跟踪、药物的重新评价等均应引起行业重视。针对我国医药产业创新能力仍然不强、技术含量不高的现状,我国医药产业应走出自己的发展模式。

(五) 新型给药系统发展战略

释药技术是发展我国高端药物制剂研发的关键,从产业发展的战略考虑,由于制剂是高技术产业,是低能耗和低污染产业,更是高附加值产业,制剂产业是我国由原料药生产大国向医药产业强国的必由之路,是由医药产业大国向强国发展的需要。从制剂产业发展的策略来看,应开发具有核心竞争力的高端创新制剂,采用多种灵活的合作方式,充分利用国内外的资源和成本优势,找准新的发展方向 and 思路。

结合国际药物制剂发展动态和前沿,考虑我国新型制剂发展的几个问题。

一是必须重视转型发展。世界医药企业相继压缩研发资金,关闭研发机构,或裁减研发人员,多数企业关注新型给药系统(drug delivery system, DDS)的发展。美国2011年新型DDS的市场规模已经达到1535亿美元,与前5年比较,年均增长率近16%。因此可以认为,提升研发速度、减少开发周期、降低研发风险、提高企业利润方面明显优于新实体药物的研发。如美国小公司Elan公司利用纳米技术开发的Hapamune等5个纳米制剂连续被美国FDA批准。

二是鼓励有基础的企业走出去。山东绿叶公司有多个新制剂,有的被中国FDA和美国FDA批准进入临床研究。在全球化发展的背景下,将他们的自主知识产权的品种研发成为国际化的新药是完全可能的。

三是研究新型制剂的基础和应用基础以及产业化开发。我国DDS研发的短板还很多,理论、技术、辅料、工艺、设备等问题是制约其发展的关键问题。国家在“十一五”和“十二五”期间对此加大力度支持,大大调动了研发机构和企业的积极性。在纳米药物制剂方面,美国FDA已经批准多种类型的纳米药物上市,小公司同样能从制剂途径开展创新研发。我国虽然是“纳米研究论文”的生产大国,但是我国至今没有一个纳米药物被批准。

四是加强药用辅料的研发和产业化。中国药用辅料落后:①数量少,《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)中132种,可用的不足500种,美国1500种,欧盟3000种;②中国无辅料研究机构,专业生产企业少;③辅料质量差,可选择性小,质量管理规定和政策出台多、执行难。我国药用辅料的研发应

该从基础、应用、材料、技术和质量多途径入手,不能依赖外国,建议国家立项研发。也不限制采用外国的有用材料、技术为国内企业服务,鼓励国际合作,学习美国采取“公认安全的物质”可以作为辅料的原则,给新药研发一点自由度,进口辅料可否简化评审。

五是我国药品监管部门对制剂产品的审评上,体现以“鼓励创新、确保安全及科学监管”为宗旨,促进新制剂的发展。美国 FDA 在过去 10 年中的最大变革就是从传统的“立法、司法和执法”权力机关发展为以“鼓励创新、确保安全及科学监管”为宗旨的现代化管理机构,与药物注册相关的法典和规章仅透露一个药物安全、有效所应遵循的准则,有利于对原料、辅助材料、新技术、创新剂型方面评估,尤其是将临床研究的审评置于药物审评的核心位置。对于相当多制剂,特别是 OTC 药物制剂,品种应该放开,才能满足不同人群的市场需求。如美国市场的阿司匹林制剂品种规格有 150 多种,布洛芬也近 80 种。要防止我国制剂品种审评以低水平为由,从一个极端走向另一个极端。

(六) 仿制药研发战略

世界各国,包括发达国家的跨国大公司都在做仿制药,这些都是从各自国家医疗保障的社会需求战略出发,为减轻财政负担、控制医药费用支出,降低个人负担,纷纷出台政策鼓励仿制药的开发和使用,控制高价专利药的使用。据 2012 年的数据,美国 40 亿张处方中 80% 为仿制药,一年给政府节省 2000 亿美元。企业发展战略出发,包括跨国大公司都在做仿制药,一些致力于创新药研发的巨头也纷纷进入仿制药研发,以克服创新研发的成本挑战:投资少、周期短、成功率高。时机因素,在全球排名前 20 强的制药企业当中,在 2009—2013 年间,有近 40% 的专利到期。

尽管中国药物研发仍以仿制药为主,但“仿中有创”、“仿创结合”已成为本土企业研发高端仿制药的主要原则。这也是本土医药研发企业的机遇所在,注重实施“仿中有创”、“仿创结合”需要多途径突破专利重围。也需要用广阔的知识和技术,从“老药”中发现新用途、从“淘汰药物”中发现新药、从不同研发期“失败的在研药物”中找新出路。研究原研药品的专利,从多途径利用化合物专利、晶型专利、合成工艺专利、中间体专利、手性拆分专利、制剂专利、适应证专利等专利创新,保护产品的市场利益。仿制药具有风险小、周期短、获得新药的难度高的特点,如结合药物制剂(纳米药物)研发也是有可能创新的^[19]。

化合物专利通常较早到期,如能打破原研产品的晶型专利,仿制药就能在化合物专利到期之后、晶型专利到期之前推出。通过技术创新,提前研发新剂型、新适应证,打破外企原有的药品生命管理周期的战略。由于早期原研产品难以

将药品纯度、安全性等做到最优,本土企业可早期介入,提高纯度、安全性等标准,抢占制高点。

从我国当今创新能力有限和创新投入有限的现状出发,正视专利品牌药发展滞后的局面,重视政策导向,开发满足实际需求的高质量的好仿制药。真正做到内在“质量”一致和临床“疗效”一致,需要产业、监管和医疗三方协力作战,更需要产业、监管和医疗三方练好“内功”。在新兴医药市场,仿制药是否盈利,实际需求起着决定性作用。

(七) 中药现代研究开发和大健康产业战略

1949年新中国成立以后,由于中国共产党和中国人民政府对中医药事业的高度重视,制定了以团结中西医和继承中医药学为核心的中医政策,并采取了一系列有力措施发展中医药事业。随着现代自然科学和中国经济、文化、教育事业的迅速发展,中药学也因此取得了长足进步。民族医药是我国各少数民族传统医药的统称,因其独特的药材资源、配方、医药学理论等浓厚的地域特色而具有特殊的魅力。蒙药、藏药、苗药、维药四大民族药尤为突出。党的十七大、十八大报告强调要扶持中医药和民族医药事业的发展。“十一五”、“十二五”规划对现代中药的创新研发给出了明确的支持方向,均有利于加速中药现代研发的步伐。

(1) 中药质量标准必须主导世界

国家中药资源研究中心必须以资源保护利用为中心,以对中国未来负责任为使命,开展从分子生物学到分子生药学、分子鉴别、组学(基因组学、蛋白组学、代谢组学)的研究是保证中药品种和质量的基础,

DNA 条码技术研究和应用在世界上已经产生重要影响,对中药品质和真伪鉴别及中药市场管理起着重要作用。中国中医科学院中药研究所陈士林教授等开创的中药条码技术在《中国药典》收载的品种中全面真正的推广需要各种条件的保证。

加强《中国药典》中药部分的基础研究和提高英文版质量对中药走向世界意义重大。对于以出口为目标的重点中药产品(药材、提取物和中成药),提高质量才能迎接中药走向世界的挑战;作为药品被西方接受的关键,质量、安全和疗效是起码的三大要素^[28]。2012年10月在美国举行的药材质量会议上,美国中药进口质量总监 Skye Sturgeon 博士明确指出,中国出版的药典、标准、著作是检验中药质量的检测依据,但是他指出从美国市场获得的15个重要样本,按《中国药典》检验,无一个合格,《中国药典》(英文版)翻译水平低、错误多,中英版本不对应。外国专家的中肯意见应该引起我国政府管理部门的重视。

(2) 中药疗效的现代评价必须引起重视,才能做大、做强确有疗效的中成药

产品

以临床研究为重点,开展中药循证医学研究,采用多中心(多个临床研究单位)、大样本(收入大量的病例)、双盲实验(医生与患者都不知道使用的是哪种药物),以保证研究结果客观、公正、权威,是值得提倡的研发策略。吴以岭等研发的专利新药中药芪苈强心胶囊的循证医学研究结果表明,该药既能增强心脏舒缩功能、消除水肿、扩张血管,又能有效地抑制内分泌系统的过度激活、抑制心肌重构,在逆转心衰进程、治疗心肌重构、改善患者预后等方面均有良好疗效,实现对慢性心衰的多途径、多环节、多靶点治疗,可以逐渐减少或停用其他西药,极大降低了医疗费用。据此,建议启动国家药典的重点中成药的临床验证试验。基础研究应引入现代科学、技术和方法,探讨中药作用机制、组方原理和药性与功效关联研究,结合网络药理学和毒理学,开展科学性、有效性和安全性研究。

(3) 中药安全性评价需要国家行动

中医学是我国的瑰宝,是中华民族长期同疾病做斗争的极为丰富的经验总结。然而在治病与保健养生方面的应用中,中药毒副作用时有发生,某些中草药的毒副作用,特别是一些有利尿、活血化瘀、芳香走窜及有剧毒的药物,如木通、雷公藤、斑蝥、草乌、马兜铃、雄黄、朱砂、蜈蚣等多种中草药,若使用时间过长、剂量过大,均会严重损害患者身体健康,不仅引起了国内外人士的高度关注,同时也让医患人员对中药的安全性产生了怀疑。对于收载于《中国药典》的中药材和成药,国家科技部门、中医药管理局和药典委员会筛选出“有毒”中药并已经开始进行研究,全面安全性评价计划还需要多部门多学科合作。经典的“十八反”和“十九畏”通过国家“973”计划和自然科学基金支持已经在进行中。对于国际上的中药安全性问题,如何应对“麻烦”中药的安全性问题,不能只听外国人的指责和曲解,而需要用科学的态度和方法认真研究中药的安全问题。欧美自2001年以来禁止使用含马兜铃酸的中草药,2004年中国国家食品药品监督管理局根据对含马兜铃酸的药材及其制剂不良反应的报道以及对其毒副作用的研究和结果分析,决定加强对含马兜铃酸药材及其制剂的监督管理,凡是含有马兜铃酸的中药制剂一律严格按处方药管理。2013年8月20日,英国药品管理局提醒谨慎选用一些没有经过英国官方注册通过的中药,指出这些中药含有高含量的有害毒素,包括铅、汞、砷。英国药品管理局已通知各中医学会和一些较大的中药店公司,要求上报中成药的库存数量。英国药品管理局表示,计划从2014年初全面禁止中成药在英国的销售。据了解,因为安全质量问题,中药在英国已经很多次遭到了警告和封杀。2013年年初,加拿大卫生部发出了通告,警告公众不要购买服用多款含有超标汞、铅等重金属的中成药。但是,至今其危

害并未消除。在近期刊登在 *Science Translational Medicine* 杂志上的两篇研究论文^[29,30]中,研究人员对那些来自被记录与马兜铃酸有过接触的人的肿瘤进行了观察。研究人员发现了马兜铃酸在患者 DNA 中诱导的损害的突变“特征”及其可能会引起肿瘤等的一系列研究结果。我们应从药材品种资源的选择和炮制工艺消除有害物质的影响,提供安全有效的研究资料公布于世。黄曲霉毒素有如“化学”病毒的问题,经过 50 年的研究发现其对肝的毒性机制有与乙肝病毒感染相似的机制^[31]。中药(也包括食品)黄曲霉毒素的污染防控问题也是值得重视的。

(4) 中药资源保证与大健康需求

野生甚至珍稀濒危物种的中药材来源的局面,加剧了中药产业发展与野生中药材资源供给不足的矛盾,并有可能导致一些中药材品种消失。目前我国对中药材种植投入严重不足,无论是政府还是企业,必须意识到问题的严重性。我国人多地少、资源有限,必须从全球一体化来考虑解决中药材资源问题。未来 10 年,越来越多的中药企业将扩大对中药材种植的投资、规模、产量、研发。境外资源的利用也会大大提高,东南亚、澳大利亚、非洲、南美洲都有可能成为我国中药材资源的提供者或种植基地,能否解决道地药材的种植技术、确保中药材品质的问题是资源利用与发展的关键。到 2020 年,我国中药材的年需求量将达到 700 万~1000 万吨。随着野生资源的减少,野生药材的年供给量也可能保持在 30 万~40 万吨,中药材 95% 将来自人工种植,因此届时我国也有可能成为植物药包括中药材资源的输入国。

大健康产业将是世界经济发展的第五波,发挥中国优势也是国家的战略问题,从中药资源保证与大健康需求上考虑:① 从资源利用型向持续发展型转变;② 大健康产业既要中药,更要中医。

2013 年 7 月 28 日在人民大会堂举行的“传统医学与国民健康高层论坛”上,世界著名经济学家、《财富第五波》的作者、曾任两届美国总统经济顾问的保罗·皮尔泽(Paul Pilzer)以传统医学与健康产业为主体进行了演说。核心有四点:① 美国保健品(食品和医药)产业走入怪圈;② 中医药理应受到欢迎,对世界产生影响;③ 美国人需要中医药,也会影响美国人的健康理念;④ 大健康产业不只是需要现代药物,更需要健康养生知识,需要健康的饮食习惯和营养结构,也需要中医药,发挥中医药优势。他所说的这些,在中药资源濒危、医疗用中药品种短缺、无序开发对生态破坏和国土沙化的当今世界,应该值得我们思考。少用中药、多用不消耗资源的中医疗法(如针刺、推拿、保健体育等)该是明智之举。发挥中医“治未病”的健康管理、催生新型健康产业发展是保障公共健康的重要理念,有利于减少疾病、降低医疗成本、改变现有健康产业结构、影响国家经

济转型。应适当控制提取物出口,减低土地资源消耗、农药化肥消耗,规范生药材和提取物出口管理,加大中成药制剂的研发和出口,防止资源流失。应科学管理及使用短缺和野生中药品种,提高资源保护和可持续发展的认识。

(八) 生物医药标准化战略

制定我国生物医药标准化战略的核心是提高药品标准的适应性和竞争力。医药产品质量和标准被视为保护公众用药安全有效的“防护墙”,受历史条件和我国医药工业发展阶段所限,我国药品标准水平相对较低,普遍存在检测方法落后、专属性不强、不能准确测定有效成分、不能真实反映杂质含量等问题,标准老化问题也较为突出。药品质量不达标甚至引发严重事故的报道频现报端。

我国近些年不断加大对生物医药产业的投入,但是药品标准整体水平仍然偏低,是新兴产业的国家战略必须突破标准化困局的时候了,是在实施中国药品标准化战略需要思考问题的时候了。

从定义来看,药品标准是针对某一目标化合物或处方工艺所作出的基本技术要求,是日常检验或评价药品质量符合性的重要依据之一。一个医药产业的产品质量标准的发展水平代表着一个国家医药行业发展的水平,因为药品标准的完善与否也是工艺水平、分析技术、人员素质等综合实力的最终体现。受历史条件和产业基础所限,我国药品标准普遍存在检测方法落后、专属性不强、不能准确测定有效成分、不能真实反映杂质含量等问题,标准老化问题也较为突出。中药制剂质量和标准问题尤为突出,中药材至今没有国家级的统一标准,以致不同地区生产的原材料有效成分会相差悬殊。药品标准执行情况缺少评估手段,监督缺乏力度,更需建立科学规范的药品标准淘汰机制。

长期以来,我国药品标准提高工作的主导者是政府部门,而企业不愿主动参与,仅是被动执行。企业缺少提高标准的经费投入和技术能力,仅满足于生产的药品符合标准。政府缺乏政策扶持和利益保护措施。企业没有太多机会参与到有关药品标准研究的项目或课题中,也缺乏相应的激励机制。美国 FDA 有着较完善的已上市药品注册数据库,而我国药品标准信息化建设存在滞后的问题,建立统一、动态、高效的药品标准信息平台十分必要。我国目前正在积极推进药品标准化战略,其核心是提高药品标准的适应性和竞争力。在政府引导的同时,首先要使标准适应市场和企业的需求,使企业成为标准化活动的主体,开展本企业的标准化活动,在采纳和吸收国际标准和国家标准的基础上,形成既有自身技术特点又有竞争力的标准。

完善药品标准制定与修订的启动机制、激励机制、评估机制和淘汰机制,加快药品标准信息化建设步伐,建立药品标准信息平台,实现药品标准的公示、发

布、查询、检索、分析、审核等工作网络化和自动化,提高药品标准管理工作的质量和效率。

四、国家重大举措促进生物医药创新发展

(一) 举国体制的重大举措促进生物医药创新发展的 30 年回顾

中国特色的举国行动对促进生物医药创新发展具有重要意义。自主创新需要国家政策引导,政府在规划、政策、开放和实力建设方面的四大举措的实现,需要企业实力支持和官-产-学-研-企的多元协同创新体制变革,提高企业自主创新能力。根据我国国情定位发展,国家制定生物医药的研发战略和策略,根据国家重大需求和民生需求,在一定时期内集中有限资源,整合研发模式,需要优化资源配置来提高研发效益,实现确定的发展目标是必要的。

举国行动中有 4 个具有里程碑意义的事件值得回顾。

(1) 国家医药管理局开始将我国新药发展列入国家战略计划

“文化大革命”后,科学春天到来,迎来了振兴科学技术的时代。1980 年初,国家医药管理局责成中国药学会理事沈家祥负责筹备和策划召开一次我国新药研发研讨会,1980 年 5 月在杭州西湖边的新新公寓举行此次会议。在国家医药管理局支持和中国药学会组织下,在这次会议上,国内专家药学界老前辈如王序、张其楷、楼之岑、彭司勋、李正化、周庭冲、稽毓运等共商我国新药发展。这次会议可以说是我国新药发展的一个里程碑,因为这次会议第一次提出我国新药要走创新路,要以国际规范指导新药研究开发,要建立国家筛选中心,要开展药代动力学研究和新药安全性 GLP 评价研究,要实行药物专利制度。这次会议还第一次邀请美国专家 Wolf 教授参加国内的学术会议。

(2) 成立国家新药研究专家委员会和启动国家新药研究基金

在原国家科学技术委员会和中国人民解放军总后勤部卫生部的支持和参与下,国家医药管理局组织国内多年从事药物研究的专家、教授于 1987 年 3 月 7 日在北京就我国新药研究发展的方针大计进行了认真讨论。37 位专家联名呼吁国家重视新药研究开发,并为此献计献策。会上大家向全国人民代表大会和国务院起草了一份《关于加强我国新药研究的呼吁》。成立了国家新药研究专家委员会,此后国家批准建立国家新药研究办公室,设立和启动了国家新药研究基金,当时国家出资 300 万元,连续 10 年支持了我国一批创新药物的研究。

(3) 新药研发的“1035”工程

我国自 1993 年实施药品专利保护以来,创新药物研究开发得到了国家及有关部门的高度重视与支持,成立了由原国家科学技术委员会牵头、18 个部委组

成的国家新药研究开发协调领导小组,增加了经费投入,并针对新药研究开发程序中的技术关键与薄弱环节制定与实施了国家医药技术创新“1035”工程,即2000年前研制成功10个创新药物,建立5个新药筛选中心、5个药物安全性评价中心(GLP)、5个新药临床试验中心(GCP),作为“九五”期间面对知识产权挑战的一个应急专项行动。实际启动了6个新药筛选中心和重点实验室、6个新药安全评价(GLP)研究中心和实验室、10个新药临床试验(GCP)研究中心的建设。1994—1998年面向全国征集新药研究1600多项,在国家新药研究基金和原国家科学技术委员会社会发展项目支持下,择优支持240项。其中,属于重点项目资助的有80多项,包括I类新药60多项;已获国家I类新药证书的有3项,已批准临床试验的I类新药有18项,另有一批项目已完成或基本完成临床前研究工作。除支持研究创新药物外,也支持了少数中药复方的二次开发,亦取得了成效。复方丹参滴丸和银杏制剂银可灵已通过FDA的新药临床申请,并允许在国内进行预临床研究。

(4) 国家新药创制重大专项计划

在科技部主持下,根据《国家中长期科学和技术发展规划纲要》的部署,国务院决定组织实施“重大新药创制”科技重大专项。这是落实党的十七大和十八大提出的关于提高自主创新能力、建设创新型国家的一项重要举措。该计划是国家“十一五”和“十二五”规划的重要组成部分,“重大新药创制”是我国一项大型科技计划。通过专项的实施,研制一批具有自主知识产权和市场竞争力新药,建立一批具有先进水平的技术平台,形成支撑我国药业自主发展的新药创新能力与技术体系,使我国新药创制整体水平显著提高,推动医药产业由仿制为主向自主创新为主的战略性转变,为人民群众提供更多安全、有效、质量可靠的药品,为人民健康事业做出历史性贡献。在“十一五”期间,本专项设置“创新药物研究开发”、“药物大品种技术改造”、“创新药物研究开发技术平台建设”、“企业新药物孵化基地建设”和“新药研究开发关键技术研究”五个项目。针对恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神性疾病、自身免疫性疾病、耐药性病原菌感染、肺结核、病毒感染性疾病等严重危害人民健康的重大疾病自主研发一批化学药物、现代中药和生物技术新药。根据重大新药创制专项的总体安排,到2010年,我国中央财政将累计投资53亿元,用于支持970个相关课题的研发。在“十二五”期间,重点突出优先支持企业作为技术创新主体、充分体现产学研结合、预期能尽快实现产业化的课题。在“十二五”期间,“新药专项”将进一步围绕研发重大新药的主攻目标,更加突出科技创新能力的提高,更加突出企业技术创新主体的建设,更加突出体制机制创新;加强顶层设计,科学部署任务,进一步突出与确保工作重点,集成优势资源,组织协同攻关,产生一批重要

新药研发与产业化成果,为加快转变经济发展方式、培育与发展战略性新兴产业、服务医药卫生体制改革、保障与改善民生做出重要贡献。为了落实专项计划,国家设立重大专项总体专家组,指导和协调项目计划、评审、实施和验收等工作。

加快培育和发展战略性新兴产业是我国转变经济发展方式、调整产业结构、实现创新驱动发展的一项重大战略任务。自2010年国务院发布《关于加快培育和发展战略性新兴产业的决定》以来,战略性新兴产业保持了较快的发展速度,成为国民经济发展的主要引领力量。国家发展和改革委员会(以下简称发改委)按照《关于加快培育和发展战略性新兴产业的决定》和《“十二五”战略性新兴产业发展规划》的要求,加强宏观引导和组织协调,强化对战略性新兴产业发展的要素支撑。

生物医药“十二五”规划有三个文本。其一为发改委编制的《生物产业发展“十二五”规划》,该规划是由发改委牵头,卫生部、科技部、国家药监局等部委联合参与制定。其二为工业和信息化部(以下简称工信部)编制的《医药工业“十二五”发展规划》,该规划核心思想是“产业转型,技术升级”,不追求当前的速度和数量叠加,这与“十一五”规划有本质区别。产品标准要升级,要更安全、有效,质量保障体系也要提高,这将大大提高我国制药业的生产水平,因此,认为“十二五”期间,我国医药产业将会产生一系列非常好的变化:医药原创能力的提高、我国从仿制药大国走向原创药大国,实现医药产业的“中国梦”。其三为商务部此前发布的《全国药品流通行业发展规划纲要(2011—2015年)》。药品是关系人民生命健康的特殊商品,药品流通行业是关系国计民生的重要行业,而我国医药流通领域的乱在很大程度上形成价格虚高、价格内外有别,出厂价到建议销售价十倍、几十倍、成百倍的虚高,形成药品贵、求药难的局面。如何理清生物医药“十二五”规划的三个文本看来不是容易的事。

医药创新离不开产业发展,不然就是科技与经济“两张皮”,企业不可能形成自主创新的主体、动力和责任。现在中国特色的管理体制,不利于解决科技与经济“两张皮”问题。科技创新项目管理在科技部,临床需求在卫生部(现卫计委),行业管理在工信部,产业布局、项目支持和管理在发改委。创新上游、中游、下游不是一条龙管理,由科技部和卫生部主政的创新医药项目并没有实质性地联合工信部和发改委共同实施。

(二) 中国特色的自主创新需要实力支持和官 - 产 - 学 - 研 - 企的多元协同创新

新化学实体(new chemical entity, NCE),也称为新分子实体(new molecule

entity, NME)。① 首创药 (First-in-class), 这是大家都希望的、想要的, 但风险大、时间长、资源需求巨大, 靠运气。如果跨国公司都做不起的时候, 我们应当考虑中国为什么还是要做的问题。② 类似药 (Me-too/Me-better), 这是当前最适合中国国情的, 跨国公司也在做, 是中国最需要的。今天的成功案例都验证了结构不是崭新的、机理不很清晰也能成功, 也能造福患者, 也能解决吃不起药等难题。③ 最佳药 (Best-in-class), 这主要与公司销售部门推销的业绩和市场定位有关, 并非研发一开始就做出的。

基于中国科技现状、企业实力、水平和能力, 中国特色的创新更需要官 - 产 - 学 - 研 - 企的多元协同创新来担当。① 项目众多, 怎样分析判断评估出好项目、有无致命伤 (show stopper)、验证 (proof) 与排除 (elimination)、从头到尾或串联评估 (A to Z, connecting the dots), 避免通道被卡和资源浪费。② 好项目也是有风险的, 要有适当的风险控制 (太严不好, 扼杀创新; 太松不行, 人命关天责任重大), 需要增量风险 (incremental risks) 的控制。③ 合适的创新门槛、公平对待不同的利益和要求 (跨国公司、国企民企、新兴公司), 药品价格也要兼顾患者的利益和需求 (安全有效) 及承担能力。

(三) 中国特色的自主创新需要国家政策引导

在主题为“创新驱动 跨越发展”的 2013 国际生物经济大会开幕式上, 科技部万钢部长在讲话中指出, 2003—2013 年的 10 年中, 全球发表的生物和医学论文数量占自然科学论文总数的 50.5%, 全球生物产业的产值以超出 GDP 增长 1~2 倍的速度在不断发展。当前生命科学呈现多点突破态势, 生物信息学、生命组学、干细胞和合成生物学等前沿科学的快速发展, 迎来了生物技术发展的新浪潮, 加速推动了生物技术的应用。中国政府将采取四大举措加强生命科学的研究和生物技术的创新, 实现生物技术由技术积累向产业崛起的跨越。有关规划、政策、开放和实力建设的四大举措必将产生积极作用: ① 加强规划引导, 统筹协调国家科技计划对生物技术的支持, 以《生物产业发展“十二五”规划》和《“十二五”生物技术发展规划》为指导, 加强各类发展计划的协同支持; ② 加强政策激励, 进一步改善生物技术的发展环境, 包括: 对于国家重点支持研发的新药要建立与国际接轨的审评机制, 加速推动新药的产业化; 进一步强化技术孵化、产品检验、技术服务等公共体系的建设, 大幅度降低生物技术初创企业的创业成本等; ③ 加强医疗资源的开放共享, 促进生物技术的交流与合作, 包括: 建立国家重点实验室和国家工程技术中心对外开放共享的有效机制, 加速推动生物技术的研发平台、资源信息向企业、社会开放, 提供公共服务; 建立国家生物信息资源管理的办法, 加强生物信息资源的共享与管理等; ④ 加强人才培养和引

进,建立高素质、多层次的生物技术人才队伍,包括:鼓励生物技术与科研机构、高校建立联合的生物技术人才培养基地;进一步增强对于国际生物技术高端人才的引进与合作;对于在科研和生产一线做出重要贡献的科技人才,特别是青年科技人才,给予更多支持。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 2012 生物医药发展战略盘点: 战略与策略的后顾与前瞻(上). 中国科学报·生物周刊, 2013-1-30(5).
- [2] 刘昌孝. 2012 生物医药发展战略盘点: 战略与策略的后顾与前瞻(下). 中国科学报·生物周刊, 2013-2-6(5).
- [3] Sang G W. Keynote Lectures: The new drug R&D and the safety of biological drugs in China. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, 2013: 1-2.
- [4] Wang C. Key project of drug innovation and progress. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013.
- [5] Szumski R. Sino-Canada Vaccine Program. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013.
- [6] Chen Z N. Development of molecular medicine and future of translational research. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 41-44.
- [7] Zhang S H. Advance the abbvie pipeline. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 47-48.
- [8] Constantidines P. Integrated drug discovery and development strategy and models. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 39-40.
- [9] Zhang M Q. Importance of translational medicine in drug discovery. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 45-46.
- [10] Mahato R. Emerging trends in development of small molecules, siRNA and miRNA based therapeutics. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 49-51.
- [11] Varney M. Introduction to genetech research and early development and the translation of biological insights into useful cancer therapies. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 52-53.
- [12] Cooper M. Asian century-entrepreneurs & science. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 61-62.
- [13] Smith M. Therapeutic innovation Australia: Queensland Node-an Australian government initiative for accelerating life sciences research translation. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 63-64.

- [14] Tang L D. Drug discovery & development: Strategies and management. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 59 – 60.
- [15] He W. Small molecular drug innovation & development. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 67 – 69.
- [16] Xu T. Large-scale animal genetic screens for Identifying therapeutic targets and drugs: a solution for the R&D problem of the pharmaceutical Industry. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 70 – 72.
- [17] Shi B. Rodent cancer model for drug development: Regulation, consideration and selection. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 73 – 75.
- [18] Zhang Z Y. Target therapy and personalized medicine. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 55 – 56.
- [19] Zhu D M. Nano medicine: The stars in the evening sky. Abstract: 2013 International Bioeconomy Conference, Session 2: R&D in Drug Innovation, 2013: 76 – 79.
- [20] Liu C X. Rethinking on research and development in innovation of biomedicines. *Drugs and Clinic* 28(4):469 – 475.
- [21] Agarwa P, Searls D B. Can literature analysis identify innovation drivers in drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2009, 8(11):865 – 878.
- [22] Meredith Wadman. NIH mulls rules for validating key results. *Nature*, 2013. DOI:10.1038/500014a.
- [23] Herper M. The cost of creating a new drug now MYM5 billion, pushing big pharma to change. *Forbes, Pharma & Healthcare*, August 11, 2013.
- [24] Williams M. Productivity shortfalls in drug discovery: Contributions from the preclinical sciences? *J Pharmacol Exp Ther.* 2011, 336(1): 3 – 8.
- [25] Orloff J J, Stanski D. Innovative approaches to clinical development and trial design. *Ann Ist Super Sanita.* 2011, 47(1): 8 – 13.
- [26] Bernard Munos. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discovery.* 2009, 8: 959 – 968.
- [27] Schuhmacher A, Germann P G, Trill H, et al. Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discov Today*, 2013. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.07.013.
- [28] Liu C X. Traditional Chinese medicines: The challenge of acceptance by western medicine. *Evaluation of Herbal Medicinal Products*, 2009: 42 – 61.
- [29] Hoang M L, Chen C H, Sidorenko V S, et al. Mutational Signature of Aristolochic Acid Exposure as Revealed by Whole-Exome Sequencing. *Sci Transl Med*, 2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006200.
- [30] Poon S L, Pang S T, McPherson J R, et al. Genome-Wide Mutational Signatures of Aristolochic Acid and Its Application as a Screening Tool. *Sci Transl Med*, 2013. DOI: 10.

1126/scitranslmed.3006086.

- [31] Kensler T W, Roebuck B D, Wogan G N, et al. Aflatoxin: A 50 - year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol Sci*, 2011, 120(S1): S28 - S48.



刘昌孝 中国工程院院士,天津药物研究院研究员。1942年5月生,湖南省永兴县人,中共党员。1965年毕业于北京医学院药学系(现北京大学药学院)。释药技术与药代动力学国家重点实验室主任、天津药物研究院名誉院长和学术委员会主任、天津中医药大学中药学院院长。天津药学会会长、天津药理学学会理事长、国家新药评审委员、中国药理学学会常务理事、中国药理学学会医药工业专业委员会和中国药学会实用药理专业委员会副主任。英文版 *Chinese Herbal Medicines* 副主编和 *Nano Biomedicine & Engineering* 名誉主编、*Acta Pharmacologica Sinica* 和 *Acta Pharmaceutica Sinica* 编委。曾任国家新药研究开发专家委员会委员、国家科技经济专家委员会委员、国家 GLP 专家委员会委员和 *Asian Journal of Pharmacodynamics & Pharmacokinetics* (2001—2010) 学术主编。同时还被聘为天津大学、西安交通大学、中国海洋大学、中国药科大学、沈阳药科大学、河南大学、天津医科大学、天津中医药大学教授和博士研究生导师。

从事药物动力学研究 40 多年,是我国药代动力学的学科带头人之一。1968 年建立国内第一个药代动力学实验室,1975 年第一个将该学科用于新药评价和鉴定,1980 年出版了国内第一本药代动力学专著。20 世纪 70 年代将该学科用于新药研究。1996 年创立国内第一个部级药代动力学重点实验室,2003 年创建天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室。1985 年以来,承担过 30 余项国家科技攻关、国家新药基金、“863”、“973”、国家重大新药创制项目等重大研究课题。作为实用药代动力学计算程序的研究者之一,提出模型优化、自动运算、数据批处理方案,该程序被 4700 余篇公开发表的论文应用或引用。1992—1994 年参与起草国家药物安全性评价管理规范 (GLP) 及其实施细则和验收指南。作为本院项目负责人之一获得 15 个国家新药证书,参与 17 个新药证书项目研究,组织完成国内 150 多新药的药代动力学研究。在国内外发表论文 350 多篇,主编出版中文专著 7 本、英文专著 3 本,参编欧美出版的英文专著 8 本。获得 32 项次国家部省级和国际学术成果奖励。2000 年获得首次香港紫荆

从事药物动力学研究 40 多年,是我国药代动力学的学科带头人之一。1968 年建立国内第一个药代动力学实验室,1975 年第一个将该学科用于新药评价和鉴定,1980 年出版了国内第一本药代动力学专著。20 世纪 70 年代将该学科用于新药研究。1996 年创立国内第一个部级药代动力学重点实验室,2003 年创建天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室。1985 年以来,承担过 30 余项国家科技攻关、国家新药基金、“863”、“973”、国家重大新药创制项目等重大研究课题。作为实用药代动力学计算程序的研究者之一,提出模型优化、自动运算、数据批处理方案,该程序被 4700 余篇公开发表的论文应用或引用。1992—1994 年参与起草国家药物安全性评价管理规范 (GLP) 及其实施细则和验收指南。作为本院项目负责人之一获得 15 个国家新药证书,参与 17 个新药证书项目研究,组织完成国内 150 多新药的药代动力学研究。在国内外发表论文 350 多篇,主编出版中文专著 7 本、英文专著 3 本,参编欧美出版的英文专著 8 本。获得 32 项次国家部省级和国际学术成果奖励。2000 年获得首次香港紫荆

花医学成就奖和医学创新奖。1992 年获得国务院政府特殊津贴, 曾被评为省市级先进工作者、劳动模范和全国劳动模范。2003 年当选为中国工程院院士。

从中药复方制剂出发进行创新药物研究 开辟中药创新发展的新天地

姚新生

暨南大学

任何创新都离不开对传统的学习、继承、理解和发展。众所周知,传统药物、天然药物历来是创新药物研究的重要源泉。在拥有五千年文明史的中国,从积累了丰富临床实践经验的传统中药出发进行创新药物研究,更将证明是一条成功的捷径。

一、传统中医学用于防治疾病的中药产品是方剂, 方剂凝聚着传统中医学的精髓

传统中药在中国天然药物中占的比重最大,对中华民族的繁衍昌盛做出了重大的贡献,构成了天然药物的主体。

传统中药材很少单用,多系组方使用,谓之方剂。方剂多在中医理论指导下,按一定规则由中药材配伍组成,综合考虑了安全性与有效性两个方面。目的是通过药材之间的“相辅、相加、相乘”作用,将药效发挥至最佳,并通过“相反、相左、相克”作用,令毒副作用降至最低。组方配伍不同,不仅作用强度不同,甚至作用性质也随之发生质的改变。故中药的功效及安全性更多地体现在整合后的中药方剂。

中医看病讲究辨证论治,根据患者及病情变化随时调方,故方剂凝聚着传统中医学的精髓,其数量随着历史发展而不断变化。从后汉张仲景所著《伤寒杂病论》中收录的 269 首方剂,到了明朝,已发展为 61 739 首(《普济方》)。现在,在中国批准生产、上市销售的方剂产品约 10 000 种,以《中华人民共和国药典(2010 年版)》一部为例,去掉作为中西药物制剂原料使用的中药材、饮片、提取物之外,真正作为药品收录的成方及单味制剂也有 1062 种,其中,单味制剂 29 种(仅占 2.7%),成方制剂 1033 种(占到 97.2%)。由此可见,传统中医学实际用于防治疾病的中药产品是方剂,而不是中药材。中药方剂产品除日本有少数收录外,其他国家药典都没有,反映了中国传统医药文化的精髓与特色,寄托

着世界人类防治疾病、延年益寿的期望,也是中华民族今后最有可能为世界人类做出贡献的部分。

二、严峻的现实是,我们引以为自豪的传统中药复方制剂产品迄今未能作为药品正式迈出国门、走向世界

主要原因是:

1. 中西方对药品的理念不同

西方,以美国 FDA 为代表,过去只承认纯化合物可以作为药品,不承认混合物可以入药。但是现在情况开始变化。首先,自 1975 年起,日本已有有限的复方制剂(如 146 种医疗用汉方)可以作为药物应用,并已纳入国民健康保险费中支付;而美国 FDA 自批准 Veregen(2006 年)及 Fulizaq(2012 年)药用后,也开启了混合物在美国作为药物应用的新时代。新世纪给传统药物的发展带来了新的机遇。

2. 缺乏按照现代循证医学原则(EBM)提供的临床试验依据

显然,当药品作为商品进入市场广泛流通时,人们更为关注的是其临床功效及安全保障的普遍适用性。迄今,传统中药产品的功效及安全性评价工作多还停留在经验医学的观察阶段,其对广大患者人群的功效及安全保障的普遍适用性缺乏按照现代循证医学原则(EBM,即“双盲对照,随机分组、多中心观察”)提供的临床试验依据。这应当是中药产品走不出国门、走不向世界的根本原因。日本自 1988 年开始采用循证医学原则对汉方药(中药复方制剂)的临床疗效进行重新评价以来,到 2007 年已先后发表了 320 份报告,取得了不少进展。即便如此,据 2008 年日本对 684 位汉方医生的调查结果,主张汉方药(中药复方)按照循证医学原则确认临床疗效依据的人数还高达征集总人数的 62.4%;我国从 2008 年才开始列项进行传统中药产品的现代临床实验研究,比日本晚了整整 20 年。

3. 现行质量监控标准与监控方法难以确保中药复方制剂产品作为复杂体系也能达到现代药物应有的“安全,有效,稳定,可控”的质量要求

用做质量评价的化学指标与该中药复方制剂产品的活性,特别是临床功效或者毒副作用没有关联或者关联甚少;与作为纯化合物使用的绝大多数西药不同,作为复杂体系的中药复方制剂产品,其所用评价指标即使与某个临床功效或者毒副作用相关联,但因为比较单一,无法正确反映中药产品复杂体系多成分作用于人体多靶标、整体调节的特点,难以得到认可;所选化学指标与功效或者毒副作用之间的量-效或者量-毒关系缺乏研究,制定的质量监控标准仍难保证其功效及安全保障对广大患者人群的普遍适用性。

4. 归根结底,是因为对中药复方制剂产品防治疾病的作用物质基础和作用机理缺少科学、有效的研究,未能充分阐明其科学内涵

所选研究对象(中药复方制剂产品)在开展其与功效、安全相关的作用物质基础和作用机理研究前,多数并没有严格按照EBM原则确认其功效及安全保障的普遍适用性;所选试验动物模型或者活性筛选评价体系有一定的片面性,无法正确、全面表达该中药复方制剂产品的临床功效或者毒副作用;临床中/西医生、化学家与生物学家的相互结合很不紧密,研究工作中很少采用化学-生物学结合方法进行活性部位及活性成分的追踪分离;中药产品与功效、安全相关的作用物质基础和作用机理研究难度及工作量很大,导致不少人望而生畏,不敢涉足;国家有关部门对此未能予以高度重视,更缺乏顶层设计、政策协调和资金支持。

三、中药复方制剂与功效及安全性相关的作用物质基础和作用机理研究应当提到国家创新药物研究议事日程

我们要想真正做到结合中国特色,尊重传统、学习传统,在传统的基础上做到创新或者推陈出新,今天就应当提高对中药复方研究意义的高度重视,要将其提到国家创新药物研究的发展战略议事日程,提高认识、坚持方向、聚焦目标、毫不动摇,做好顶层设计与长远规划,举全国之力,才可能取得重要突破。

应当强调,中药,特别是复方制剂,作为复杂体系,其功效或者安全保障不是取决于一个成分,更多可能是依靠多成分在不同层次上对同一个或多个靶标协同发挥作用的综合效果。那种以为用某个单一成分就可以完全代表整个复方制剂的功效或者安全保障的想法可能是一种脱离实际的幻想。阐明中药复方制剂科学内涵,在中药复方基础上进行创新的根本目的是希望中药复方制剂既能继承传统医学千百年来临床实践中积累的宝贵经验,保持和发挥其作为复杂体系“多成分作用于多靶点”、“整体调节”等优势,又能符合现代药物必须具备的“安全、有效、稳定、可控”的质量要求,这不仅是中药产品标准化、规范化、保障人民健康的需要,也是创新中药产品走出国门、走向世界的前提。

四、研究对象首先要按照EBM原则确认其临床功效及安全性

对未能按照EBM原则确认临床功效的中药产品,建议暂时先不要开展作用物质基础以及作用机理的研究。

中药复方制剂产品品种过多,按照EBM原则开展临床疗效的确认试验是个系统工程。建议首先优选那些已经批准生产、销售,临床反应效果好,市售前景看好的重大品种;特别是药典品种及经典方剂;最好是西医药缺乏治疗方法,而中医药有独特疗效的品种。

参照日本的经验,建议在制定试验设计方案时聚焦其主要功效,最好结合传统中医的辨证论治精神,做好患者人群分型工作,以利加强针对性,提高试验结果的可靠性与可用性。

国家应当制定鼓励政策,引导企业主动、积极参与。鉴于中药产品临床效果的评价指标认识不一,建议对按照 EBM 原则进行临床试验(即使未能做出效果)的传统中药产品,一时也不要简单做出“无效”的结论,而应允许在一定期限内继续生产、销售。对按照 EBM 原则确认了临床效果的中药复方产品则应从多方面给予政策的鼓励。

五、中药复方制剂与功效及安全相关的作用物质 基础和作用机理研究的基本思路

1) 不要将方剂拆开,而应将其作为一个整体进行研究。

2) 所选方剂研究对象,其临床功效及安全性的普遍适用性已经按照 EBM 原则进行的临床试验得到了确认。

3) 在此基础上,组织中/西医临床医生、生物学家、药理学家、化学家共同研讨,选择引进或者建立公认可以正确表达其临床功效的动物模型或者活性筛选体系,力求在动物模型上可以表达其临床主要功效。

4) 在上述动物模型或者活性筛选体系指引下,对有效方剂进行分离及活性筛选,确认其活性部位。

5) 对确认的活性部位,采用化学-生物学结合方法,进行活性成分的追踪分离,直到分离纯化获得纯化合物,进行结构鉴定。要特别关注可吸收入血的成分或其代谢产物,以利找到真正的活性成分。有条件时宜采用血清药物化学方法进行研究。

6) 对分离得到的化学成分采用多种靶标/模型/活性筛选评价体系进行活性筛选与评价,探讨其作用机理。结合结构-活性相关性的比较研究,选定可以用做质量监控的指标成分/群(Mark)。

7) 对有效、安全的多个批号商品中的指标成分/群,在进行量-效关系比较研究的基础上,制定指标成分/群有效剂量的波动范围,以确保方剂产品的有效性。

8) 如果在研究过程中发现毒副作用,宜结合临床应用过程中的不良反应,建立适当的毒副作用或不良反应评价体系,进行毒副作用成分的追踪分离,直到获得毒副作用成分,鉴定它们的结构;对毒副作用成分进行结构-毒副作用相关性的比较研究,选定指标性的毒副作用成分。在此基础上测定多批安全有效产品的毒副作用成分的含量,制定其波动范围,以确保产品的安全性。

六、对中药复方作用物质基础和作用机理的研究的基本要求

1) 不求彻底搞清复方制剂中所有的化学成分,但要求基本搞清中药复方产品与功效相关的作用物质基础(有效成分/群),并在量-效关系研究基础上,确保在规定的有效成分/群含量波动范围内,其功效对广大患者人群具有普遍适应性。

2) 不求中药复方制剂产品中无毒副作用杂质,但一定要保证所含毒副作用杂质的含量在规定的安全限度以下,即其安全保障对广大患者人群具有普遍适应性。

3) 要通过对多个安全、有效批号产品的 HPLC 指纹图谱的测试,建立起复方制剂产品 HPLC 指纹图谱的适宜波动范围,确保产品具有良好的稳定性。



姚新生 中国工程院院士,暨南大学药学院名誉院长,暨南大学中药及天然药物研究所所长,沈阳药科大学教授。自 1955 年从东北药学院毕业后,在医药战线长期从事药学、中药学的教学和科研工作。曾任沈阳药科大学校长、国务院学位委员会药学学科评议组召集人、中国药学会副理事长、全国博士后管委会医学专家组成员等。现任国家药典委员会执行委员、4 个国家和 3 个部级重点实验室学术委员、日本汉方药振兴财团评议员等。迄今已培养 10 多名

博士后,60 多名博士(1 名被评为全国百名优秀博士);承担多项国家自然科学基金、“973”计划和省部级科研课题;在国内外学术刊物上发表了 300 余篇学术论文(SCI 收录 270 余篇);获授权专利 23 项;成功研制新药 4 个;获省部级以上奖励 5 项;主编出版了《天然药物化学》、《有机化合物波谱解析》及《超导核磁共振波谱解析》三部全国高等医药院校本科及研究生统编教材,对我国中药及天然药物化学的教育做出了突出贡献。

第三部分

专题报告及报告人简介

专题 A

化学药组

肩负使命 学习创新

沈竞康

中国科学院上海药物研究所

1. 日本医药企业新药研发的启示

武田药品工业株式会社成立于1781年,1945年起致力于向海外拓展,1985年起依托其创新药物研发成果积极推进国际化,在世纪之交以坚实的创新产品线跻身跨国医药企业,成为亚洲首屈一指的医药企业。2012年实现销售收入151亿美元,当年投入研发31亿美元,超过德国拜耳、勃林格殷格翰、美国百事美施贵宝,位居全球医药13强。其著名产品包括亮丙瑞林、吡格列酮、阿格列汀、坎地沙坦酯、阿奇沙坦、雷美替胺、加兰他敏、非布司他、拉索拉唑等,构成了强劲的产品线。

卫材公司初创于1911年,早期依赖进口药物。1938年上市第一个日本本土制造的维生素E产品,以卫生材料制造为主。在度过了其20世纪50年代和60年代艰难的发展期后,积极推进海外发展,并于60年代末加大研发投入。20世纪80年代初,卫材公司开始进入美国市场,并在美国设立研究机构,逐步成为以研究开发医药产品为主的跨国公司。2012年实现销售收入61亿美元,当年研发投入14亿美元,名列全球医药25强。其著名产品包括替普瑞酮、雷贝拉唑、米格列奈钙、多奈哌齐、司来吉兰、倍他司汀、依巴斯汀等,形成了快速发展的局面。

日本医药产业由传统产业走向研发引导的现代医药产业,从Me-too起步走向创新发展的道路,值得我国医药企业转型发展借鉴。

2. 以色列梯瓦医药公司创新的启发

以色列梯瓦制药公司的起步可以追溯到1901年,3位犹太人在耶路撒冷成立了一家公司,通过骆驼和毛驴将药品运送到巴勒斯坦全境。过去30年间,梯瓦制药公司凭借其严密的质量控制体系和始终如一的品质,以每4~5年翻一番的速度,创造了医药企业发展的奇迹,从一个以色列国内企业发展成为全球仿制药的领军企业。2012年,梯瓦制药公司实现销售额收入176.8亿美元,当年投入研发12亿美元,紧随雅培、礼来,成为全球第11位医药企业。该公司开发的治疗多发性硬化症的创新产品醋酸格拉替雷,取得2012年全球药品销售第9位的骄人成绩,实现销售收入33.3亿美元。

纵观梯瓦制药公司的发展历程,总使国人感到似曾相识,从中感悟能否激发

我们的灵感,奋起直追,托起“中国医药梦”。

3. 从近年来上市新药学习创新

回顾近 10 年国际上市医药产品,学习国际创新经验,以满足临床需求为导向,浅谈我国药物创新的立足点。

4. 向跨国药企研发产品线学习创新

剖析跨国药企研发产品线,瞄准国际生命科学发展前沿,寻找我国药物创新突破口。

5. 我国药物创新的机遇和挑战

- 1) 衔接基础研究,注重“转化研究”;
- 2) 整合创新资源,提倡“开放式研究”;
- 3) 聚焦目标,实现突破;
- 4) 专业专注,潜心研究;
- 5) 把握规律,提高效率。

我国“重大新药创制”国家科技专项实施以来,在各级政府的引导下,形成了国家药物创新体系,我国药物创新研发的态势发生了巨大的变化。学术界、产业界携手,大大提升了我国药物创新的能力;一批长期活跃在跨国医药企业的研发骨干加入到中国药物创新大军,更增添了我国药物创新的活力;长期依赖仿制的中国医药企业,开始萌动创新的热情,逐步发挥药物创新的主体作用。但是,由于药物创新的特殊性,我国药物创新依然任重道远。



沈竞康 中国科学院上海药物研究所研究员。

1975年毕业于上海第一医学院药学系,1986年在该校获理学硕士学位,1993年在日本京都大学获药理学博士学位。1994年回国后加入中国科学院上海药物研究所,1995年9月晋升研究员、博士生导师。历任上海药物所科研处处长、副所长。现任所学术委员会副主任,兼任上海医药集团股份有限公司中央研究院院长。主要研究方向为活性天然产物结构修饰,基于化学信息学多样性、类药性化合物库研究,

基于结构和片段的药物先导化合物发现、结构优化及构效关系研究。在国内外学术期刊发表研究论文 90 余篇,申请和获得 30 多项专利,获上海市科技进步奖二等奖、三等奖各 1 项。

中国创新药物研究的机遇与挑战

李 松

中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所

一、引言

我国生物医药产业一直保持年均 15% ~ 30% 的快速增长,大大高于全球医药行业年均增长速度。2010 年,市场规模已超过 7000 亿元,是全球第三大药品市场,并成为各大跨国制药公司争相抢占的新兴市场。迅速提升我国医药产业的创新能力与水平,抵抗国外制药企业对我国市场的瓜分,是我国医药产业所面临的重要挑战。创新是医药产业的核心,近年来在国家科技重大专项的支持下,我国药物的自主创新能力取得了长足的进步,一批具有代表性的创新产品相继问世,如安妥沙星、埃克替尼、帕拉米韦三水合物等,极大地推动了我国医药产业由仿到创的战略转移。但目前已具有的创新能力分散在少数国家级的研究机构以及零星的创新型企业之中,尚未形成规模,难以产生有效的示范与带动作用,创新能力没有真正有效发挥。

进入 21 世纪以来,创新药物研究策略正在由高投入、高风险的串行研发模式向更为高效的并行同步优化研发模式转化,这一过程使我国创新药物研究有机会直接承接国际最先进的成果,在研发策略上实现与国际的同步。人类基因组计划的完成,为创新药物的研究提供了丰富的与疾病密切相关但未经临床验证的挑战性靶标,使我国有机会在创新品种的研究上同发达国家站在同一起跑线。抗体-药物偶联物(ADC)、合成生物学、小分子调控多能干细胞重编程等生物与化学融合技术的出现为重大疾病的治疗及防治药物的发现提供了全新的途径。不断出现的新型病毒、多重耐药菌所致疾病对保障公共卫生安全的战略性药品的研发提出了更紧迫的需求。所有这些为我国创新药物研究能力与水平的提升提供了重要的契机。

二、转换新药研发模式,提高创新效率

众所周知,药物分子是一个多重指标的综合体,传统的药物研究采用逐一解决的串行方案来发展和优化药物分子,从体外活性到动物安全性和有效性,再到

人体安全有效性,在这过程中任何指标的缺陷都将导致研究走向失败。新药研究的发现与开发两个阶段分别呈现不同的特征:前者化合物数量众多,考察评价的指标相对少,资金消耗少;后者化合物数目少,考察评价的指标众多,资金投入巨大,是新药研究投资和风险的集中阶段。越到研发的后期,失败的概率及其所带来的损失越巨大。传统研发模式促使新药的研究与开发成为一项周期长、投资大、风险高的研究。因此,改变现有的新药研发模式,将发现药物的失败因素控制在投入相对较少的先导结构的发现阶段,而不是药物的开发阶段,将是提高新药研发效率的最佳选择。

目前国际新药研发正在朝着这一方向发展,通过不断整合新兴技术来提高候选药物分子成药的可能性,降低研发的风险。根据新药创制的特点,研究工作从过去的单一分子设计小组转向团队研究,由分子生物、结构生物、分子设计、化学合成(生物合成)和药理评价研究工作者协同进行。通过整合药物发现核心技术,在候选药物发现阶段实现对化合物成药性的全面综合评价,系统同步地评价与新药研发相关的海量信息,并综合信息分析确定进入临床前和临床的候选药物,将后期研发的风险控制在研发投入成本相对较低的候选药物发现阶段,在大大降低研发投入的同时提高品种开发的效率。对于投入相对不足的我国,这样的研发模式更应该获得广泛推广和应用。

三、针对重大疾病的挑战性靶标开展创新研究有利于水平的提升

人类基因组计划的完成为重大疾病的治疗提供了丰富的信息资源。对于创新药物而言最直接的作用是提供了海量的全新药物作用靶标。其中,生理功能明确、与疾病的关系基本清楚、尚无上市药物验证其可用性但具有广泛的关注及研发参与度的靶标被称为挑战性靶标。它具有原创性、前沿性和标志性的特征,由于研究的起点基本相同,研发能够与国际同步,更易于产生国际领先的品种,是我国创新药应重点开展的研究领域。目前我国已部分开展了相关的研究,并取得了显著的进展。例如,在国际上率先发现了高活性的动脉粥样硬化挑战性靶标磷脂转移蛋白酶(PLTP)抑制剂,引起了包括阿斯利康在内的多家跨国企业的关注;而基于自主知识产权的挑战性靶标 CKLF1 发展的自身免疫性疾病治疗药物则已进入临床前研究,同等剂量下其治疗效果强于市场一线糖皮质激素药物,同时具有更好的安全性,有望发展成为我国自有的“重磅炸弹”式创新药物。其他的如针对 FKBP 等靶标的研究也处于前沿地位并引起了国际同行的广泛关注。实践表明针对重大疾病的挑战性靶标开展研究对于提升我国创新药物研究的水平和影响力具有重要的促进作用。

四、生物与化学融合技术为重大疾病的治疗 提供了全新的方法和途径

学科交叉对科学技术的推动作用是显而易见的,当前随着抗体-药物偶联物、小分子调控多能干细胞重编程等生物与化学融合技术的出现,为重大疾病的治疗及防治药物的发现提供了全新的途径。抗体-药物偶联物充分利用了抗体药物的靶向性、小分子药物的高效性,率先在肿瘤治疗领域取得了成功。TDM1和SGN-35等二代ADC的上市标志着这一理念的科学性和实用性。从理论上讲,除肿瘤之外,免疫系统疾病、感染性疾病、代谢性疾病等多种疾病都可以利用这一策略实现有效治疗。当然,这还需要适合的抗体、高效的效应分子以及满足特定功能的连接子的发展来实现,还有相当长的一段路要走,这也正给我国研究的及时介入创造了契机。小分子调控多能干细胞重编程的实现从理论上为干细胞治疗的应用扫平了一切障碍,包括干细胞来源的伦理问题、外源性基因表达调控的安全性问题,为重大疾病的治疗提供了全新的途径。值得骄傲的是,该项技术是北京大学邓宏魁教授率先完成的工作,把整个干细胞治疗向前推进了一大步。尽管调控的效率还有待提高、调节的机理尚不明确,但基于已有的基础优势,我国在小分子调控多能干细胞重编程方面应取得更多更大的建树。

五、保障公共卫生安全的战略性药品是我国创新 药物研究的重要任务

进入21世纪以来,新发突发传染性疾病的不断威胁着我国的公共卫生安全,2003年的SARS、2005年的高致病性H5N1、2009年的H1N1、2013年的H7N9给国民经济和社会安定都造成了严重影响;同时由于抗生素的广泛使用和滥用,以MRSA、NDM-1等为代表的多重耐药菌层出不穷,细菌耐药的速度超过新型抗生素产出的速度已是一个不争的事实。在多种已有和新生病原的夹击下,我国的公共卫生安全的形势十分严峻。值得庆幸的是,我国通过应急研发成功地建立了以磷酸奥司他韦胶囊、颗粒剂以及帕拉米韦三水合物注射液为基础的流感药物防控体系,对NDM-1有特效的替加环素也获准上市,基本可以应对现有的威胁。但由于各种病原不断进化的本质,研发和储备应对新发突发传染性疾病的创新品种迫在眉睫。新药研发的长周期性以及新发、突发病毒性疾病和细菌性疾病病原的不可预知性,决定了发展广谱抗病毒、抗多重耐药菌药物,即针对病毒和(或)细菌感染、复制的共性核心环节,规避现有病原的耐药机制等的具有广泛抗病毒或抗细菌药物,是提前准备并及时应对此类疾病的最有效选择。现在这方面的机制已有很多,诸如RNA聚合酶、细菌群体效应、氨酰tRNA合成

酶、细胞内吞调节机制等。我国的相关研究已取得了初步的成果,其中在 RNA 聚合酶抑制剂研究方面已有药物进入临床前研究,而细菌群体效应抑制剂也发现了候选药物。但仅有这些还不够,应尽早开展各方面的研究,做好全面的准备,这对于我国应对新发突发传染性疾疾病具有重要意义。

六、结语

我国医药市场增长迅速,已成为世界第三大医药市场,同时也是制药大国。我国的新药研发经历了 60 多年的发展,有过“青蒿素”的辉煌,更有 97% 仿制的无奈。国民经济和科学技术的发展为我国创新药物的研究提供了新的机遇,在创新能力相对分散的现状下,采用举国体制的支撑下有序地发展我国的医药产业技术创新能力,将是发展我国医药产业的强有力保障。抓住这一机遇,未来我国必将实现向制药强国的转化,由制造型产业转向创新型产业,不仅能够抵抗国外制药企业对我国市场的瓜分,更要向国际市场进军。在满足国内需求的前提下,由医药输入大国转化为输出大国,不仅包括创新品种成果,同时也有高端制剂为代表的品牌药品。历史给了我们这样的机遇,我们应该牢牢抓住,通过有限目标实现重点突破,从而使我国的医药产业迅速成长,并具有应有的国际地位与影响力。



李松 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所研究员。1963 年出生,辽宁本溪人。1992 年博士毕业于吉林大学,1998 年留美回国后就职于中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所至今。主要从事基于新机制新靶标的创新药物研究及相关支撑技术的研究,先后主持了多项国家“973”、“863”、“重大新药创制”专项等与创新药物研究相关的重大科研任务,取得了丰硕的成果。

走出中国特色的新药创制道路

蒋建东

中国医学科学院,北京协和医学院

我国药物大致分为三类:化学药物(小分子药)、生物药(大分子药)和中药。对于化学药物(化学合成药物、抗生素、植物源化合物、短肽等)和生物药(如抗体类、蛋白多肽类、疫苗、糖类等)的研究,我国学者已基本掌握了该领域的国际前沿理论与技术,并且在依据这些知识的基础上做出有一定创新性的工作,比如近年来研发成功的酪氨酸激酶抑制剂埃克替尼(抗癌药物)、COX-2 抑制剂艾瑞昔布(抗炎药物)、玄宁(降血压药物)以及 H1N1 疫苗、EV71 疫苗等。但从整体上看,仍存在两个比较明显的问题:一是缺乏源头创新,研究工作以跟踪西方为主,且多数工作是西方同类药物研究的延伸;二是药物候选物的结构优化(或生物药物选育)研究不够深入,研发出的药物在质量、生物活性、机理等方面缺乏明显优势。另外,中药理论是我国的特长,许多科学家在对此进行研究;然而,由于中药复方物质化学成分与分子机理的复杂性,以及现有技术手段的局限,未知因素较多,研究难度大。虽然中药复方的研究尚没有完全形成国际广泛接受的科学体系,但它可能代表着未来药物治疗的重要方向之一,尤其是对于一些慢性的多因素疾病的治疗。

实际上,相对而言,中国新药研发的原创成果比较集中于天然药物(从药用植物中得到有效化合物),包括 20 世纪 30 年代发现的平喘解痉药物麻黄素、止疼药延胡索素、保护心血管的药物葛根素、解痉药山莨菪碱(654-2)、镇定催眠药物天麻素、心血管用药灯盏花乙素、抗疟疾药物青蒿素、抗菌药物鱼腥草素、抗细菌性腹泻药物黄连素、抗肝炎药物苦参素、抗慢性乙肝药物姜黄素、抗白血病药物甲异靛、抗癌药物喜树碱、保护脑功能药物石杉碱甲、保肝药物联苯双酯、保肝抗肝炎药物双环醇、心脑血管保护药物丹参酮、心脑血管用药丹酚酸、治疗脑溢血的药物丁苯肽以及心功能检测药物去甲乌药碱等,形成了中国原创的天然化学药物群,其中我国原创并被西方临床证明有效的药物有麻黄素(解痉平喘)、青蒿素(抗疟疾)、黄连素(又名小檗碱,降血脂血糖的新用途)、三氧化二砷(抗 M3 型白血病)、喜树碱(抗肿瘤)等。这些药物得到了国际认可,得益于我国循证医学、植物化学、分子生物学等的学科集成性的深入研究,形成了自己的

特点。

由于我国科学技术进步的时段性,中国原创药物的研发很多经历了两次进步:第一次科学访问是在循证医学的基础上运用植物化学的技术和理论发现了这些天然药物的化学结构和药效,并运用于临床(如麻黄素、654-2、天麻素、黄连素等),主要发生在20世纪90年代前;第二次科学访问大致发生在20世纪90年代以后,主要是运用分子生物学理论和高端生物技术重访我国天然药物,逐个解析它们的分子机理和靶点,发现新的用途,研究临床优势,以及为解决资源问题而开展的合成基因簇研究(合成生物学的基础)。目前为止,比较突出的研究有三氧化二砷型白血病的分子基础与临床运用(我国科学家完成)、黄连素(小檗碱)降血脂血糖的基础与临床研究(我国科学家完成)、组合生物合成技术完成的合成生物学药物青蒿素及产业化(美国科学家完成),以及苦参素减少病毒耐药的分子机理与临床抗慢性乙肝的运用(我国科学家研究)等。这些研究均在国际同行中产生了重要的影响,受到高度关注,有效地推进了我国原创药物研究的进步。

在中央政府的强力支持下,我国于2008年开始启动了“重大新药创制”科技重大专项。5年的时间过去了,专项的实施逐步为各类药物(小分子药、大分子药、中药)的创新发现奠定了良好的科学和技术的基础。在跟踪西方前沿的同时,如何吸收其精华,正确运用新技术(合成生物学技术、基因工程技术、云计算/大数据、结构生物学、深度测序、组学技术、化学基因组学、模式生物学等),尽快找到我国原创药物研发的突破点,建立起“以我为主”的新药研发体系,逐渐成为许多中国科学家关切的问题。其中,中国天然药物的研究正在融合植物药物和化学药的科学概念,在分子生物学的支持中走向高端,从化学基础到分子机理再到临床运用,进入了新的阶段。我们考虑,以“循证医学”为基础,结合我国天然药物化学(植物化学)长期以来形成的优势,运用生物学的前沿理论与技术,从人类多因素的慢性疾病切入,有可能探索出一条有中国特色的新药创制之路。



蒋建东 于复旦大学上海医学院获医学博士学位,后赴纽约大学西奈山医学院。1998年回国在中国医学科学院工作,曾任医药生物技术所所长,现任药物所所长,及药物研究院院长。研究抗感染药物,曾获基金委杰出青年,教育部长江学者等。SCI论文120余篇,发表在 *Nature Medicine*, *Cancer Cell*, *Hepatology*, *PNAS* 等杂志上。专利9项,用于临床2项。牵头的抗感染团队获教育部“长江学者创新团队”,国家基金委“创新群体”,及“全国杰出专业技术先进

集体”。抗感染药效关键技术研究于2011年获国家科技进步奖二等奖(第一完成人),抗菌药物小檗碱降血脂研究于2012年获国家自然科学基金二等奖(第一完成人)。国务院学位委员会药学组成员,《药学报》(英文版)——*Acta Pharmaceutica Sinica* 主编。

光动力药物开发介绍

王海波

上海复旦张江生物医药股份有限公司

一、光动力疗法介绍

光动力疗法是 20 世纪 80 年代问世的新治疗方法,迄今为止,已成功地用于治疗多种恶性肿瘤、癌前病变,以及老年性眼底黄斑病变、皮肤鲜红斑痣,疗效令人鼓舞,应用前景十分广阔。

光动力疗法的基础是:光敏剂进入患者体内后,动态浓集于生长异常之组织(如肿瘤、眼底黄斑病变及尖锐湿疣),后者在一定波长激光辐照下,因其所摄入药物(光敏剂)发生光动力敏化反应而产生单线态氧($^1\text{O}_2$)等活性氧物质,导致生物大分子光氧化失活,并由之造成细胞器损伤而破坏目标组织以达到治疗的目的。图 1 所示为光动力效应原理示意图。

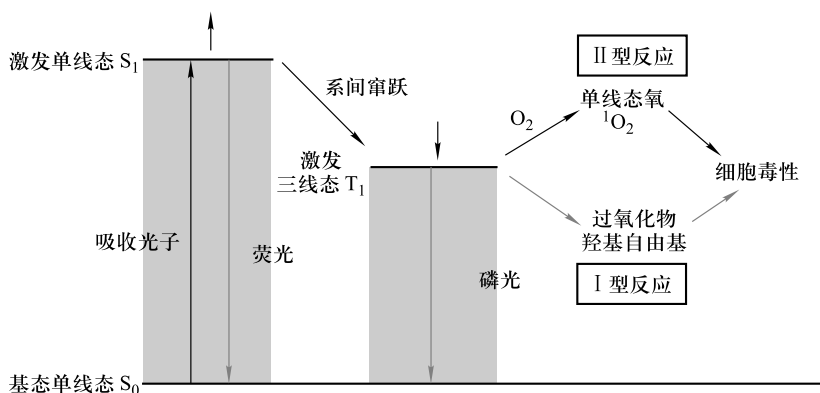


图 1 光动力效应原理示意图

如图 1 所示,光敏剂经特定波长激发,从基态跃迁为激发态,激发态通过①物理退激方式,发出荧光回到基态,临床可用于对肿瘤病灶部位的诊断和肿瘤手术中的荧光指引;②化学退激方式,基态光敏剂将能量传递给周围的氧分子,产生自由基,引发光动力效应,临床上用于浅表性肿瘤、皮肤病变、血管增生性病变更的光动力治疗。

二、国内外光动力药物开发状况

(一) 国内外开发概况

国内外光动力药物开发公司多为中小型、专业化公司,较少涉及光动力之外其他药物的开发,整体开发态势较为分散。从开发光敏剂种类、已上市产品市场规模等方面综合比较,加拿大 QLT Phototherapeutics 公司、挪威 Photocure 公司、中国上海复旦张江生物医药股份有限公司(以下简称复旦张江)具有比较优势。表 1 所示为国内外主要光动力开发公司及项目汇总表。

表 1 国内外主要光动力开发公司及项目汇总表

开发者	光敏剂	适应证	阶段
上海复旦张江 生物医药股份 有限公司	盐酸氨酮戊酸(艾拉)	尖锐湿疣	CFDA 批准
		子宫颈上皮内瘤变	I 期
		脑胶质瘤手术辅助	临床前
		瘢痕	临床前
		痤疮	临床前
	海姆泊芬	鲜红斑痣	CFDA 批准
	多替泊芬	膀胱癌	II 期
重庆华鼎药业	血卟啉(Hematoporphyrin, 喜泊分)	口腔、膀胱与部位表浅癌症	CFDA 批准
福州大学	磺酸铝酞菁(福大赛因)	肿瘤	I 期
QLT Phototherapeutics	卟非姆钠(Photofrin) 维替泊芬(Visudyne)	膀胱癌,食管癌,肺癌	FDA 批准
		AMD	FDA 批准
Axcan	卟非姆钠(Photobarr)	巴雷特食管	EMEA 批准
Pinnacle	卟非姆钠(Photofrin)	恶性胸膜间皮瘤辅助手术治疗	FDA 批准
DUSA Pharmaceuticals	盐酸氨酮戊酸(Levulan)	光化性角化病	FDA 批准
		痤疮	II 期
Photocure	盐酸氨酮戊酸甲酯(Metvix) 盐酸氨酮戊酸己酯(Hexvix)	光化性角化病	EMEA 批准
		膀胱癌诊断	EMEA 批准
		痤疮	II 期
		CIN	IIIb 期
		大肠癌诊断	II 期
Scotia Quanta Nova	替莫泊芬(Temoporfin, Foscan)	头颈部癌	EMEA 批准
Medac	盐酸氨酮戊酸(Gliolan)	恶性脑胶质瘤	EMEA 批准
Biofrotera	盐酸氨酮戊酸(Ameluz)	光角化病	EMEA 批准
Miravant Medical	锡乙基初紫红素	AMD	III 期

续表

开发者	光敏剂	适应证	阶段
Roswell Park Cancer Institute	焦脱镁叶绿酸 a 甲酯己醚	巴雷特食管、 食管癌、肺癌	II 期
Pacific Pharmaceuticals	硼烷化原卟啉(BOPP)	恶性神经胶质瘤	I 期
Pharmacyclics	Lu - Texaphyrins	周边动脉症/乳腺癌 AMD 冠状动脉症	II 期 II 期 I 期
Nippon Petrochemicals	他拉泊芬 (二氢卟吩 e6 单门冬酰胺)	早期肺癌 AMD	日本批准 II 期

(二) 已批准的光敏剂化学实体

国外批准上市的光敏药物包括 7 个化学实体,分别是:卟非姆钠(Porfimer Sodium)、维替泊芬(Verteporfin)、替莫泊芬(Temoporfin)、他拉泊芬(二氢卟吩 e6 单门冬酰胺)、5 - 盐酸氨酮戊酸(5 - aminolevulinic acid, ALA)、5 - 盐酸氨酮戊酸甲酯、5 - 盐酸氨酮戊酸己酯。其中,卟非姆钠、5 - 盐酸氨酮戊酸被美国 FDA 和欧盟 EMEA 批准,维替泊芬被美国 FDA 批准,替莫泊芬、5 - 盐酸氨酮戊酸甲酯和 5 - 盐酸氨酮戊酸己酯被欧盟 EMEA 批准,他拉泊芬被日本批准。

我国正式批准上市销售的光敏药物有 4 个,即 5 - 盐酸氨酮戊酸(复旦张江)、海姆泊芬(复旦张江)、喜泊芬(重庆华鼎)和维替泊芬(进口注册)。表 2 为国内外批准上市的光动力药物汇总表。

表 2 国内外批准上市的光动力药物汇总表

光敏剂	商品名	适应证	批准机构	开发者
	Photobarr	巴雷特食管	EMEA 批准	Axcan
卟非姆钠 (Porfimer Sodium)	Photofrin	膀胱癌、食管癌、 肺癌	FDA 批准	QLT Phototherapeutics
	Photofrin	恶性胸膜间皮瘤 辅助手术治疗	FDA 批准	Pinnacle

续表

光敏剂	商品名	适应证	批准机构	开发者
海姆泊芬 (Hemporfin)	复美达	鲜红斑痣	CFDA 批准	上海复旦张江生物 医药股份有限公司
他拉泊芬 (Talaporfin)	Laserphyrin	早期肺癌	日本批准	Nippon Petrochemicals
替莫泊芬 (Temoporfin)	Foscan	头颈部癌	EMEA 批准	Scotia Quanta Nova
维替泊芬 (Verteporfin)	Visudyne/ 维苏达尔	AMD	FDA 批准	QLT Phototherapeutics
血卟啉 (Hematoporphyrin)	喜泊分	口腔、膀胱与部位 表浅癌症	CFDA 批准	重庆华鼎药业
盐酸氨酮戊酸 (5 - aminolevulinic acid, ALA)	艾拉	尖锐湿疣	CFDA 批准	上海复旦张江生物 医药股份有限公司
	Ameluz	光角化病	EMEA 批准	Biofrotera
	Gliolan	恶性脑胶质瘤	EMEA 批准	Medac
盐酸氨酮戊酸甲酯 (methyl aminolevu- linate, MAL)	Levulan	光化性角化病	FDA 批准	DUSA Pharmaceuticals
	Metvix	光化性角化病	EMEA 批准	Photocure
盐酸氨酮戊酸己酯 (hexaminolevulinate, HAL)	Hexvix	膀胱癌诊断	EMEA 批准	Photocure

(三) 已经批准的适应证(包括部分 II ~ III 期临床)

早期的光敏药物主要用于对恶性肿瘤的光动力治疗,近些年,随着第二代光敏药物的发展,光动力治疗也逐渐应用于非肿瘤疾病,如血管异常增生导致的疾病(鲜红斑痣、眼底黄斑病变)、癌前病变(巴雷特食管、CIN)、皮肤病变(尖锐湿疣、光化性角化病、痤疮等),应用范围十分广泛。另外,应用 ALA - 荧光影像检

测诊断弥散性肿瘤或作为肿瘤外科手术的荧光指引,也很有发展前景。具体总结如下:

1) 浅表性肿瘤:头颈部癌(替莫泊芬),食管癌(卟非姆钠),肺癌(卟非姆钠),巴雷特食管(卟非姆钠),宫颈癌前病变/CIN(盐酸氨酮戊酸己酯),口腔、膀胱与部位表浅癌症(喜泊分);

2) 皮肤增生性病变:光化性角化病(盐酸氨酮戊酸),尖锐湿疣(盐酸氨酮戊酸),痤疮(盐酸氨酮戊酸,盐酸氨酮戊酸己酯);

3) 肿瘤诊断:膀胱癌诊断(盐酸氨酮戊酸己酯),大肠癌诊断(盐酸氨酮戊酸己酯);

4) 肿瘤手术中的辅助治疗:恶性胸膜间皮瘤辅助手术治疗(卟非姆钠)、恶性脑胶质瘤辅助手术治疗(盐酸氨酮戊酸);

5) 血管增生性病变:老年黄斑变性/AMD(维替泊芬)、鲜红斑痣(海姆泊芬)。

(四) 代表性公司和代表性产品

1) QLT Phototherapeutics:代表产品是卟非姆钠(Porfimer Sodium)和维替泊芬(Verteporfin)。卟非姆钠(商品名 Photofrin)是国际上第一个批准上市的光动力药物,用于治疗食管癌、肺癌;维替泊芬(商品名 Visudyne)则是国际上应用最广泛的光动力药物,用于治疗老年黄斑变性(AMD),目前在美国、欧盟、加拿大、中国、日本、印度、澳大利亚、新西兰等上市。

2) Photocure:代表产品是盐酸氨酮戊酸甲酯(商品名:Metvix),用于治疗光化性角化病;盐酸氨酮戊酸己酯(商品名:Hexvix)用于膀胱癌诊断,宫颈癌前病变(CIN)和痤疮的治疗处于Ⅱ期临床阶段。

3) 复旦张江:代表产品是盐酸氨酮戊酸、海姆泊芬和多替泊芬。盐酸氨酮戊酸(商品名:艾拉)用于治疗尖锐湿疣,宫颈癌前病变(CIN)治疗处于临床阶段;海姆泊芬,用于治疗鲜红斑痣;多替泊芬,治疗膀胱癌等,目前处于Ⅱ期临床阶段。

三、复旦张江公司的光动力药物开发

上海复旦张江生物医药股份有限公司密切关注国际科研发展动向,成功构建光动力药物研发平台。经过10余年来卓有成效的研究工作,公司开发了2个全新的化学实体药物(海姆泊芬、多替泊芬,国家1.1类新药),全球首先提出2个全新的光动力治疗新适应证(海姆泊芬治疗鲜红斑痣、艾拉治疗尖锐湿疣)。截至目前,有2个新药处于产业化阶段,2个新药处于临床研究阶段,2个处于临

床前研究阶段。另外,与国内外相关研究机构也进行了广泛的战略合作,初步建立了光敏剂的筛选评价体系,建立光敏剂化合物库,建立光动力剂量学研究等系列评价方法,目标一是筛选全新光敏剂,二是通过分子设计改变已上市光敏剂在临床应用中存在的不足,全面提升其有效性和安全性。

(一) 异常血管增生性病变光动力治疗——一类创新新药海姆泊芬

鲜红斑痣是一种常见的先天性真皮浅层毛细血管网扩张畸形,发病率为3%~5%。它多发于头面颈部,常在出生时或出生后不久出现,患部皮肤呈异常红或紫红色,成年后常出现颜色加深和增厚及结节样改变。本病极少自然消退,不经治疗一般将伴随患者终生,对患者心理和生活质量影响十分严重。临床上除激光光动力外,迄今尚无理想治疗手段。因此,发展一种高选择、高精度的治疗鲜红斑痣的方法一直是国内外皮肤病学中亟待解决的临床难题。

海姆泊芬(原称血卟啉甲醚,又名血卟啉单甲醚,简称 HMME、MHD)是上海复旦张江生物医药股份有限公司研发的一种新的单体卟啉光动力治疗药物,具有组成单一、结构明确、代谢迅速的特点,有利于降低光毒性,缩短避光期。

在国内完成的随机双盲、平行、对照、多中心的Ⅲ期临床试验中,8个中心共440例鲜红斑痣患者,年龄在14岁到65岁之间,按3:1的比例随机分配进入注射用海姆泊芬光动力治疗组(试验组:静脉输注5 mg/kg注射用海姆泊芬加532 nm激光照射,激光能量为96~120 J/cm²)或对照组[第1疗程静脉输注生理盐水(即安慰剂)加激光照射,第2疗程静脉输注5 mg/kg注射用海姆泊芬加激光照射,激光照射条件与试验组相同]。由与本临床试验无关的医学专家组成独立的评价小组,根据患者治疗前后的照片统一判断疗效,疗效分痊愈、显效、有效、无效四级。

结果发现:注射用海姆泊芬5 mg/kg剂量单疗程总有效率为89.7%,总显效率为43.5%,痊愈率为11.2%,疗效显著优于安慰剂组(总有效率为24.5%,总显效率为0.9%,痊愈率为0.0%)。双疗程总有效率为97.4%、总显效率为64.0%、痊愈率为28.1%,双疗程疗效优于单疗程。

安全性方面,治疗局部会发生光动力治疗反应,如瘙痒、烧灼感、疼痛等,为轻中度。患者能够耐受,无须特殊处理,短期内可自行恢复。用药后的不良反应主要有色素沉着和光敏性反应等,其他不良反应均为轻度,不需处理可自行恢复。

海姆泊芬治疗鲜红斑痣这一适应证已获得国家食品药品监督管理局批准,本项目已进入了产业化进程之中,很快将上市销售。

(二) 肿瘤的光动力治疗——一类新药多替泊芬

肿瘤的诊治及预防是现代医学的重要研究课题。从文献报道中尚未发现哪种类型的肿瘤对 PDT(photodynamic therapy, 光动力疗法)完全不起反应,无论是未分化癌或高分化癌、腺癌或鳞癌,都有不同程度的疗效。从肿瘤的生长部位来看,目前主要用于皮肤外生性肿瘤,眼、鼻腔、口腔等腔道肿瘤和纤维内镜能够到达的呼吸道、消化道、泌尿生殖道等部位的恶性肿瘤。早期肿瘤可得到根治,晚期肿瘤可得到改善症状的姑息疗效。

PDT 特异性高,仅对肿瘤细胞起杀伤作用,正常组织细胞不受影响。激光配合纤维内镜,对腔道黏膜癌可做出诊断、治疗,避免了开胸、开腹大手术而得到治疗,特别是对于年老体衰、心肺及肝肾功能不全、血友病等不能接受手术的患者是一种较少的治疗手段。而对于肿瘤患者,有手术机会者应尽量手术切除,对于已有深部浸润或远处转移的肿瘤,不宜单纯采用 PDT,而应进行综合治疗。现有光动力药物国内外已批准或正在审批中的肿瘤方面适应证包括:膀胱癌、梗阻性食管癌、早期食道癌、肺癌、早期口腔癌和呼吸消化道癌、皮肤癌、不能切除胆管癌、辅助治疗脑瘤、辅助治疗间皮瘤、辅助治疗腹膜癌。

上海复旦张江生物医药股份有限公司开发的具有自主知识产权的光动力治癌新药——多替泊芬,与目前国内临床用于光动力治癌药物的混合卟啉制剂不同,多替泊芬具有相对稳定的化学组成、其肿瘤光生物活性成分结构明确、对肿瘤无选择性定位作用的光敏化卟啉含量远低于血卟啉衍生物(HpD)和光敏素Ⅱ或卟非姆钠。

多替泊芬目前正在进行人体临床研究,初步结果显示:多替泊芬使用后的避光期仅1~2周,远低于已上市类似卟啉制剂通常的1~2个月,患者的耐受度有明显改善。

(三) 皮肤疾病光动力治疗——盐酸氨酮戊酸(艾拉)

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒感染所致的生殖器、会阴和肛门部位的表皮瘤样增生,是世界范围内最常见的性传播疾病,在年轻成人中患病率可达0.5%~1%,且每年新增患者75万人。此病不仅患者肉体上十分痛苦,而且精神上也常有耻辱感和犯罪感,特别是此病易复发并极有可能发展成为生殖器癌,对健康侵害极大,对家庭、社会也有一定危害。

ALA 光动力治疗男性尿道尖锐湿疣简单、有效、耐受性好、复发率低,无尿道狭窄等副作用,可望成为男性尿道尖锐湿疣的首选疗法。开发 ALA 光动力治疗尖锐湿疣,并首选男性尿道尖锐湿疣作为适应症将带来可观的社会效益和经济

效益。

目前,上海复旦张江生物医药股份有限公司的光敏新药——艾拉已获准上市,现已在全国大部分三甲医院和皮肤专科医院使用,单品种年销售额超亿元人民币。艾拉-光动力疗法治疗尖锐湿疣也已被写入皮肤科临床诊疗指南,被广大皮肤科医师临床应用。

(四) 盐酸氨酮戊酸(艾拉)——其他适应证拓展

1. 子宫颈上皮内瘤变的光动力治疗——FZGD05

子宫颈癌的发病率在女性恶性肿瘤中高居第二位,仅次于乳腺癌。2002年全球估计有49.3万子宫颈癌新发病例,27.4万妇女死于该病。在国内,每年新增宫颈癌病例约13.5万,占全球发病数量的1/3,约有8万人因此死亡。

子宫颈癌的病程发展一般包括炎症、子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和浸润癌等过程。CIN是一组疾病的统称,包括宫颈不典型增生及宫颈原位癌,由人乳头瘤病毒(HPV)持续感染所致。近年来随着宫颈癌早期筛查的开展,临床上浸润癌的发生率已在下降,而临床的重点转向了大量发现的CIN病例。因此,对CIN进行合理干预对预防其进展至肿瘤具有至关重要的意义。

目前,CIN的治疗方法主要有宫颈病变破坏治疗(ablative modality)、宫颈切除治疗(excisional modality)和全子宫切除等。这些方法机理均为物理破坏或切除,最大缺点是有出血和感染的可能,并可能影响未来的生育。另外,这些疗法均不能针对HPV病毒进行抗病毒治疗。对于反复发生CIN的患者也不能反复进行切除治疗。

我们的临床前研究显示,光动力疗法既能清除CIN病变,也能清除HPV病毒,同时副作用小、耐受性好,具有极高的安全性。

王京等应用上海复旦张江生物医药股份有限公司生产的艾拉对5例CIN患者进行了光动力治疗,患者HPV感染史从6个月到4年以上,CIN为2~3级。结果发现:5例患者经过光动力治疗后,CIN病灶均消退,9个月后均未见复发;其中4例患者9个月随访时HPV病毒转阴;所有患者在治疗过程中均耐受良好,未发现严重不良反应。

因此,光动力疗法治疗HPV持续感染的CIN1的潜在优势在于:①可清除CIN病灶;②可清除HPV病毒;③可重复治疗;④无创,可完整保留宫颈结构与功能;⑤不良反应轻微,耐受性好。

在临床前研究中,依据拟申请适应证的特点,我们在已上市制剂的基础上添加了黏稠剂,临床应用时加水后,可以快速形成具有较高黏度的溶液剂,便于药

物在宫颈局部的滞留。此制剂已申请专利。同时,上海复旦张江生物医药股份有限公司已完成了相关配套设施的开发,包括适用 CIN 治疗的光源设备的开发和适用于宫颈给药的专门的敷药辅助装置,敷药装置已申请发明专利。

此项目于 2011 年 6 月向 CFDA 发起 IND 申请,注册分类为化学药物第一类第六项,于 2012 年 8 月获准进入临床研究,目前正进行 I 期临床研究。

2. 恶性脑胶质瘤的诊断及手术过程荧光导引——FZGD06

胶质瘤是中枢神经系统(CNS)最常见的肿瘤,其中以恶性患者[2007 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类Ⅲ、Ⅳ级]多见,占有胶质瘤的 77.5%。虽然 CNS 恶性胶质瘤的预后取决于多种因素和诊治措施,但是,一般Ⅲ级者生存 2~3 年,Ⅳ级(如胶质母细胞瘤)生存 1 年左右。

近 30 年,原发性恶性脑肿瘤发生率逐年递增,年增长率约为 1.2%,老年人群尤为明显。一般认为恶性胶质瘤的发生是机体内部遗传因素和外部环境因素相互作用的结果,具体发病机制尚不明了。

胶质瘤临床表现主要包括颅内压增高及神经功能缺失的症状及体征。目前,恶性胶质瘤主要依靠 MRI 和 CT 影像学诊断,通过肿瘤切除术或活组织检查术明确病理学诊断,分子、基因水平的病理学诊断研究正逐步深入。对恶性胶质瘤的治疗采取以手术治疗为主,结合放疗、化疗等疗法的综合治疗。手术主张安全、最大范围地切除肿瘤,而功能 MRI、术中 MRI、神经导航等技术的应用促进了该目的的实现。放疗可杀灭或抑制残余肿瘤细胞,延长生存。

由于恶性胶质瘤呈浸润性生长,和正常脑组织间没有明显界限,难以完全切除;生长在重要部位的胶质瘤,或根本不能手术。大部分恶性胶质瘤对放疗不敏感,非常容易复发;而化疗药物因血脑屏障等因素的影响,疗效也不理想;因此脑胶质瘤至今仍是全身肿瘤中预后最差的肿瘤之一。

局部浸润是胶质瘤细胞生长的一个重要特征。脑胶质瘤几乎没有转移,向颅外的远方转移更是罕见。90% 的恶性胶质瘤均复发在原发灶的周围 2 cm 之内。由于胶质瘤复发多局限于原发部位或附近,因而局部杀灭术后残留胶质瘤细胞是预防或延缓肿瘤复发的关键。有文献报道,胶质瘤细胞比其他肿瘤细胞对 PDT 更敏感,因为正常脑组织的血-脑脊液屏障作用可减少光敏剂的进入,而肿瘤组织的血-脑脊液屏障受到破坏,不能阻止大分子光敏剂进入,因而胶质瘤细胞具有高度摄取光敏剂的能力,使光敏剂在肿瘤组织内进一步积聚,这为 PDT 选择性杀伤胶质瘤细胞奠定了基础。

截至目前,PDT 应用于脑胶质瘤的治疗已有大量的文献报道,EMEA 也已批准光敏剂 Gliolan 联合 UVA 光源用于荧光方式导引恶性脑胶质瘤手术,其用药方式为麻醉前约 3 h 口服给药,Ⅲ期临床结果显示:该方法引导下的手术治疗,

患者的肿瘤完全切除比例及 6 月后无进展生存率均明显优于传统手术方式处理。

上海复旦张江生物医药股份有限公司目前正在开展光敏剂 FZGD06 用于恶性脑胶质的光动力诊断及手术过程中对恶性组织的荧光指示新适应证的临床前研究工作,并有意进一步拓展至其他肿瘤疾病(如膀胱癌、胃癌、肺癌、食道癌等)的早期诊断。

(五) 复旦张江新一代光敏剂开发

光敏剂是光动力疗法中的关键要素,光敏剂自身理化特性与光动力治疗的效果密切相关,因此,研发性能更优良的光敏剂是光动力领域最引人关注的焦点。作为一家专注于提供光动力治疗完整解决方案的专业公司,复旦张江一直在思考和探索理想的光动力药物应该具备什么特性,并积极跟踪国际上这一领域的最新动态和进展,同时加强光动力疗法研发中心建设,力争站在国际前沿。因此,复旦张江正极具前瞻性地建设国际首创的光敏剂数据库及化合物库和国内唯一的光敏剂筛选平台,通过该筛选平台对库中的光敏剂进行挖掘筛选,对有潜力的候选化合物进行优化改造,力求开发出更多性能优良的光敏剂并最终成药。

一个理想的光敏剂应该具备选择性富集于靶组织且易于从正常组织清除、具有较高单线态氧产率和足够的光波穿透深度从而保证杀伤效力等特点。而目前用于临床的光敏剂在组织穿透深度、靶向性等方面仍存在不足,影响了疗效,也限制了光动力疗法的应用范围。目前国际上光敏剂的应用研究主要集中在适应证的选择、病灶部位的高分布、生物组织吸收较小、光波长范围内的强吸收、三重态高量子产额、具有符合相应适应症的代谢过程和半衰期等几个方面改进和完善。针对以上问题,复旦张江在新一代光敏剂的开发上主要有两个方向:一是主动筛选和设计全新的光敏剂分子;二是改构已上市光敏剂,目标是解决已有光敏剂在临床应用中的不足,使其更有效、更安全。

全新光敏剂分子开发的技术路线为:首先建立一个专门的光敏剂化合物库,再建立相应的活性测定与筛选平台。主要内容包括建立光敏剂化合物的数据库和网站、建立光敏剂化合物库、建立光敏剂活性测定与筛选平台、制定相应的技术指标、管理规范 and 共享机制等。

(1) 光敏剂化合物的数据库和网站

该项目将应用化学信息学,利用数据挖掘等技术,建立光敏剂化合物数据库系统和网页,为相关领域研发人员提供较为全面的光敏剂化合物信息资源。此外,还将发展光敏剂的分类、性质预测等技术和相关软件,为新一代光敏剂的筛

选、优化改造提供参考,提高研发效率。

项目的具体内容包括建立数据库架构、提取相关文献信息、数据库系统和网络界面的编程、建立化合物的构效关系模型等。数据库将重点整合国内外文献、专利报道的光敏剂理化性质、药代特性等数据;网页版数据库可根据需求提供相应的检索、分析功能。完善后的数据库将向特定用户或公众开放,使其具备资源共享功能。迄今为止,国内外还未有公开报道的光敏剂数据库,该数据库建成后 will 填补这一空白,具有独创性和较大的应用价值。该项目计划与上海高等研究院合作进行。

(2) 光敏剂化合物库及筛选平台

该项目将通过收集各类光敏剂样品或购买相关化合物库,建设一个统一的光敏剂化合物库,统一管理。同时,还将建立光动力活性测定与筛选平台,为光动力治疗创新药物提供候选化合物。

迄今研究发现,可用于光动力治疗疾病的光敏剂主要有三类:卟啉衍生物类、叶绿素衍生物类和化学合成染料类。建立光敏剂实体化合物库的工作将与数据库的工作协作进行,先进行文献、专利检索,获取光敏剂信息并加以筛选,然后通过购买或合成等途径收集、保存、管理化合物样本,逐步建立一个有一定存量的光敏剂化合物库,并进行系统管理。目前,该化合物库已有近 30 个光敏剂,部分来自于我们的前期研究,部分为主动合成。

光敏剂筛选平台将采用体外实验方法,即分子水平和细胞水平的评价方法,对化合物的光动力活性进行评价和筛选。主要内容包括光动力活性指标的确立并建立相应检测系统、建立灵敏稳定的细胞筛选体系和检测平台。

目前公认的光动力治疗分子机制是光敏剂被细胞或组织吸收后,在特定波长光照下产生具有细胞毒作用的活性氧物质,如单线态氧。因此,单线态氧是表征光敏剂光动力活性的重要指标。分子水平上,我们已初步建立了基于荧光探针的单线态氧产率定量检测方法。该方法利用化学捕捉剂与单线态氧发生特异性反应,生成具有特征荧光的稳定产物,与传统的单线态氧检测方法相比,有易操作、灵敏度高的优点,利用该方法可以筛选出具有更高单线态氧产率的光敏剂。我们将不断完善和开发适用于光敏剂筛选的光动力活性指标检测方法和技术,支撑推动筛选平台的发展升级。

利用光敏剂数据库和化合物库获取的化合物,经过筛选平台系统化的分子水平初筛以及细胞水平复筛后,将得到一系列理化性质和光动力活性良好的候选化合物(主要指标包括光敏剂吸收和荧光特性、单线态氧产率、三重态寿命、稳定性及光漂白特性等),对其进行结构优化和改造后,再进行体外、体内的光动力效能及活性评价,流程通过循环反馈,最终获得进入临床的候选光动力药物。

对于已上市光敏剂的改构,目前的研究聚焦在如何使光敏剂在病灶部位高分布以及具有符合相应适应证的代谢过程和半衰期等方面。例如,已上市的卟啉类药物维替泊芬和海姆泊芬均存在血浆蛋白结合率过高(85%以上)的特点,而血浆蛋白是不易渗透过血管进入药物的靶组织(血管壁)的。因此,这两个抗血管增生药物从药动学上均存在缺点,即大部分药物事实上是滞留于血液中而不是分布于靶组织中。这一缺点的临床体现是更高的给药剂量和更长的避光期。我们将对海姆泊芬和维替泊芬等药物以及相关化合物进行合理设计与改构,使其具有更低的水浆蛋白结合率和更高的靶组织分布特性。

综上,复旦张江以开发出理化性质、药效及安全性更好的新一代光敏剂为目标,在已有研究基础上与国内外高水平科研单位积极合作,发展一系列分子水平和细胞水平的光动力活性检测技术、建立数据库系统和化合物库,通过搭建光敏剂活性评价及筛选平台,实现光动力药物候选化合物的发现和优化,为后续的临床研究奠定基础。新一代光动力药物的研发工作将极大促进我国医疗事业的发展,拓展光动力治疗的应用领域,推动我国自主研发的光动力药物走向国际市场,造福更多患者。

王海波 1979—1986年复旦大学本科和硕士毕业。1996年前在复旦大学任教,期间主持多项国家自然科学基金,发表学术论文10余篇,参与编著著作3本。1995年被复旦大学破格提拔为副教授。1990—1993年在校期间还兼任了浙江升华拜克公司总工程师,主持3个新药(Avermectin、Maduramicin和Ivermectin)的研发和生产工作,获得2项新药证书。1996年,创建了中国第一家以新药开发为业态模式的上海复旦张江生物医药股份有限公司,2002年8月成为香港创业板上市公司。17年来,领导复旦张江构建和完善了4个创新药物研发技术平台,即基因工程药物平台、光动力药物研发平台、药物传输技术平台和临床诊断技术平台。开展了约20余项创新药物的研发,并实现了5个药物的上市:国家1.1类新药海姆泊芬、全球首创适应证的光动力药物ALA、全球首仿药物脂质体阿霉素、国内独家开发并上市的基因工程药物tPA、中国第一个建立在国人血清基础上的唐氏综合征筛查系统。目前为国家“重大新药创制”重大专项计划总体专家组成员。

从盐酸埃克替尼研发谈中国新药创制

丁列明

贝达药业股份有限公司

摘要:近期,盐酸埃克替尼Ⅲ期临床研究结果在世界顶级医学权威杂志 *The Lancet Oncology*(《柳叶刀·肿瘤学》)上正式发表。该杂志称“埃克替尼开创了中国抗癌药研发的新纪元”。作为中国第一个具有自主知识产权的小分子靶向抗癌药,埃克替尼历经 10 年成功研发上市,充分体现了中国的特色和优势。特别是“重大新药创制”科技重大专项的举国体制,成功推动了我国新药创制。

一、*The Lancet Oncology*:埃克替尼Ⅲ期临床研究(ICOGEN)结果全文发表

2013 年 8 月 13 日,世界顶级医学权威杂志 *The Lancet Oncology*(《柳叶刀·肿瘤学》)正式发表了盐酸埃克替尼Ⅲ期临床研究的结果。这是该杂志第一次发表中国研制新药的临床研究结果,并发表了一篇编者按,刊文称“埃克替尼开创了中国抗癌药研发的新纪元”(“Icotinib: kick-starting the Chinese anticancer drug industry”)。

编者按指出,“埃克替尼作为中国第一个国产抗肿瘤药,树立了中国肿瘤药发展的里程碑,从早期研究到完成临床研究及上市仅用 8 年时间,共投入 2000 万~3000 万美元,仅国外研发费用的一小部分,具有明显的价格优势(进口药价格的 2/3),年销售已达 1 亿美元。项目得到国家‘重大新药创制’专项的支持,并享受国内的一些优惠政策(如新药审批),可以说是非常完美的中国创新药的一个样板。”

二、盐酸埃克替尼研发历程

埃克替尼的创制成功,充分体现了中国的特色和优势。埃克替尼早期的一些研发工作,如化学文库的设计、筛选和候选化合物的确立等在美国完成,但主要工作是由贝达药业的海归团队 2002 年回国后展开并完成的。在合作单位中国医学科学院肿瘤研究所、北京协和医科大学新药安评中心等机构的支持下,完

成了化学认证、药效学 and 安全性评估等临床前研究,并于2005年10月向国家食品药品监督管理局提交了临床试验申请。因新药研发是一个多学科交叉的研究过程,产学研的结合与配合非常重要。2006年获批进入临床研究后,与“研”的结合就更加紧密,所有的临床研究必须在医院进行,与临床药理和肿瘤专家共同完成。

在Ⅰ期临床研究中,北京协和临床药理基地的胡蓓和姜冀教授做了非常出色的工作,对其人体内的安全性评估,剂量探索、药代动力学分析和药物代谢等进行了系统而深入的研究,发现其在人体内的单剂量给药在1025 mg以上,半衰期为6.4 h,有29个代谢产物。对其中主要的5个代谢产物进行了详细分析。

在了解药物在人体内的基本参数后,我们在晚期非小细胞肺癌病人身上进行了Ⅱ期临床研究,进行剂量和治疗方案的探索,发现75 mg tid 就显现疗效,疾病得到控制,但没有达到缓解(PR);而在100 mg、125 mg 和 125 mg tid 剂量时,出现了疾病缓解(PR),甚至痊愈(CR)。综合半衰期、血药浓度、各剂量组的疗效和安全性,最终确定Ⅲ期临床研究的治疗剂量为125 mg tid。

2010年5月,Ⅲ期临床研究正式揭盲,结果令人惊喜。主要疗效指标无进展生存期(PFS)埃克替尼为4.6个月,高于对照组吉非替尼(3.7个月)34%。虽然未有显著统计学上的差异,但不良反应的发生率和程度明显优于对照组。

2010年7月,我们正式向国家食品药品监督管理局递交了新药证书和生产批文的申请,于2012年6月正式获批,并于2011年8月12日非常隆重地在北京人民大会堂举行了成果发布会。会上,该成果得到领导和专家的高度评价。上市后,虽然在市场准入和后续推广中碰到了很多困难,但销售业绩依然十分亮丽,因该药良好的疗效和安全性得到了专家和患者的高度认可。到目前为止,累计销售超过6亿元;2012年全年销售3.1亿元,今年有望达到5亿元。同时,我们给凡是用药6个月有效的患者都给予后续用药免费,即患者用药最多只需购买6个月,这样大大减轻了长期用药患者的经济负担,体现了非常良好的社会效益。

三、新药创制的经验和体会

正如 *The Lancet Oncology* 在编者按中指出的,埃克替尼的研发成功体现了中国机制的优势,特别是“重大新药创制”科技重大专项的举国体制。重大专项至少在三方面有力地帮助我们。

1) 经费支持。Ⅲ期临床研究采用双盲、随机、阳性对照、多中心研究。该研究在国内第一次采用进口的品牌药为阳性对照进行比较研究,挑战性强,财务压力大,需花费2600多万元购买进口药。时处2008年,全球金融危机爆发,导致投资欠缺,步履维艰。最终,由国家“重大新药创制”科技重大专项及时介入,并

带动地方配套和银行的支持,雪中送炭,让试验及时启动并最终顺利完成了Ⅲ期临床研究。

2) 政策协调,特别是新药审批。新药审批是一个漫长的过程,需面临很长的等待期。我们的项目得到国家“重大专项”“千人计划”和相关领导及部门的高度重视和大力支持,高效审批,使得审批进程大大加快,开启了中国新药评审的先河。

3) 品牌树立。重大专项作为国家项目,对贝达药业的产品上市和市场应用带来了很强的影响力。埃克替尼项目也被科技部列入“十一五”重大科技成果展和战略性新产品。科技部和专项领导亲临埃克替尼成果发布会,高度肯定这一创新成果,并在很多会议上给予表扬和宣传。这都大大提升了埃克替尼的社会影响力和业界的知晓度,推动了它的临床应用。

同时,从企业的角度,我们特别感觉到一些产业政策配套和链接的缺失,包括创新药的招标难、进院难、推广难和进入医保难等。希望国家能制定更能推动这一新兴产业发展的鼓励政策,让创新推动产业发展,也让创新更好地惠及民生。



丁列明 医学博士,美国病理执业医师,毕业于阿肯色大学医学院。浙江贝达药业有限公司董事长,第十二届全国人大代表,中国农工民主党中央生物技术与药学工作委员会副主任,享受国务院政府特殊津贴。

2002年年底回国,创立了浙江贝达药业有限公司。历经10年,成功开发出中国第一个小分子靶向抗癌新药盐酸埃克替尼(凯美纳)。2009年入选国家“千人计划”;2011年获科技部“十一五”国家科技计划执行突出贡献奖;2012年获中国侨界贡献奖,被聘为国家“重大新药创制”总体组专家。

专题 B

生物药组

法规科学在促进医药产业发展中 发挥着重要作用

王军志

中国食品药品检定研究院

法规科学(Regulatory Science)是人用和兽用药物整个生命周期中评价其质量、安全性和有效性的科学,是监管决策的基础,其内容包括基础和应用生物医学科学(如微生物学、遗传学、药理学、生物统计学)、临床试验方法、流行病学和社会科学(如决策科学、风险评估和沟通)等。法规科学研究旨在有助于开发新的工具、标准和方法,评估药物的安全性、有效性、质量和性能,在药物的整个生命周期中,特别是在药物从研发实验室到临床应用的转化中,发挥着关键的不可替代的作用。每个国家和地区在保证药品安全、有效及质量可控的前提下,对创新药物研发给予一定激励的法规政策,主要包括创新药物注册审批政策、创新药物定价政策以及与创新药物研发相关的医疗保险政策等。创新药物研发的药物规制政策涉及国家食品药品监督管理总局、发展和改革委员会、社保局等多个部门,涉及面广,对部门间的协调运作要求较高,在此仅就我国目前药品注册审批的相关政策与美国等制药强国相比存在哪些可改进之处进行分析讨论。

药物审批政策是法规科学的核心内容,创新药物注册审批是政府为了保证拟上市新药的安全性、有效性和质量可控性,在药品上市前对申请人所提交的相关临床前和临床药品试验数据进行的审查和批准过程。通过对美国、欧盟、日本等发达国家相关政策的分析研究,发现药品审批政策主要发挥两大作用:一是作为市场准入的关口,保障药品的安全有效性;二是保护知识产权和技术创新,促进医药技术的创新与发展,从而保证广大百姓医药用品的可及性。

以美国为代表的发达国家新药审批政策与我国相比较,虽然我国药品注册审批政策在很大程度上借鉴了美国的做法,但由于两国医药研发及监管的历史背景和发展程度不同,中美两国创新药物注册审批政策在许多环节还存在差异。我国创新药物注册审批政策尚未能充分发挥其鼓励创新的监管效能,新药研发一直是阻碍我国医药产业深层次发展的关键问题。制药业内的共识是:中国是制药大国,但不是制药强国,在研发、技术创新方面的成果并不理想。在日益激烈的

市场竞争环境下,许多医药企业和科研机构开始致力于创新药的研发,但如果没有良好的研发环境,没有政策和法律上的支持,就很难吸引到足够的资金和人才。

一、目前我国医药领域法规科学方面存在的主要问题

1) 在政策法规层面:我国《药品管理法》及《药品注册管理办法》等系列法律法规已颁布多年,已不能完全适应目前药物研发形势的需要,在一定程度上影响了我国创新药物注册审批政策的监管效能;我国药品研发注册指南文件尚不能满足需求,药物注册的各类指南文件虽不属法规范畴,但却对研发者起着重要的指导作用。美国 FDA 已发布的药品技术指导原则有 470 多个,医疗器械技术指导原则有 200 多个,而我国仅发布药品技术指导原则 66 个,医疗器械技术指导原则制订才刚刚开始,与美国相比,其数量和质量方面都有待提高。

2) 技术支撑层面:审评能力不足,且药品审批人员与制药企业、科研院所间缺乏有效的沟通;标准制定有待加强,产品的竞争首先是标准的竞争,国内企业建立质量标准意识不强,有些技术标准相对滞后,阻碍了研究成果转化;检验技术和标准物质研究水平尚需不断提高,我国的标准物质品种少、种类不全,供应量也偏小,尚不能满足快速发展的生物医药产业需求。

3) 评价与引导机制方面:创新药物和医疗器械研发应该是以满足临床需求为目标,以新靶标、新疗效、新结构、新功能为创新内容。一些创新项目忽视了解决临床需求这一根本目标,为创新而创新。近几年我国的基础研究投入加大,发挥了很好的作用,但是多头立项,多渠道支持,使得研究成果分散,缺乏系统性与有机衔接,有些基础研究目的仅限于发表几篇高分值的论文。学术论文数量众多,然而到最后大部分都束之高阁,能够转化为实际应用的甚少。

二、针对当前制约我国医药产业转化周期关键节点提出的建议

1) 监管法规政策不适应创新药物发展的需求,有待修订完善。我国现行《药品管理法》、《药品注册管理办法》已颁布多年,由于医药产业形势已发生巨大变化,不能覆盖所出现的新问题、新方法,应对其进行持续性、而非周期性的修订。生物药所占比重持续增长,特别是美国、日本、印度等 22 个国家都陆续出台了生物类似药指南,我国应尽快制定出台相关指南。

2) 加快技术指导原则的完善速度。美国药学研究技术指导原则涉及 30 个分类、470 多个技术指导原则,申请人可清晰明了了解各种申报技术要求。而我国技术指导原则仅有 66 个,还不及美国的 1/5,尤其缺乏关键技术、关键品种的技术指导原则。

3) 改革药品审评机制,提高药品审评能力,探索药审部门早期介入、有效沟

通、权力下放、购买服务等新机制。

4) 加强法规科学支撑技术建设。鼓励药检部门早期介入,与企业质管人员及时沟通,解决研发中的技术问题。质量标准与检验检测技术是新药研发成果能否转化到临床的关键技术门槛,在保证药品安全有效方面发挥着重要作用。在化学药品、中药、医疗器械等领域,检验检测技术和方法以及安全评价技术还需进一步提高,借鉴生物技术药物领域的成功经验,充分发挥质量标准、检验技术在转化医学中的助推作用,推动我国医药创新能力逐步达到国际水平。

5) 加强中药标准物质和注射剂质量安全技术平台的建设。加强标准物质研究,加强符合中药特点的科学、量化的中药质量控制技术研究,建立中药安全生产规范、中药质量安全检测技术标准体系和中药中有害残留物风险评估体系三位一体的中药质量安全监控技术体系非常重要,既可为企业和产业健康发展服务,又可为检验机构的能力提高服务,还能为监管部门的风险管理提供技术支持。

6) 完善产品市场准入、淘汰等机制。满足临床需求是转化医学的研究目标,更是药物研发的主攻方向,通过政策引导企业的研发投入和发展方向,将临床需求作为药物研发需求的主要目标,让药品标准提高的成果有的放矢,进一步激发研发、监管单位积极性。建立科学合理的评价机制,允许部分不适应临床需要的产品退出市场,尽早发现和淘汰没有临床价值和安全风险大的品种。



王军志 中国食品药品检定研究院生物制品检定首席专家,副院长,WHO(World Health Organization, 世界卫生组织)生物制品标准化和评价合作中心主任。主持建立了符合国际标准的生物药质量控制和安全评价关键技术体系,整体提高了我国生物药质量控制及安全保障能力;促使中国食品药品检定研究院于2013年成为全球第七个,也是发展中国家首个WHO生物制品标准化和评价合作中心(WHO-CC);先后主持“863”、“重大新药创制”等16项国家

级课题;作为第一作者或通讯作者发表论文117篇,其中包括Lancet等SCI收录论文31篇;获发明专利授权4项;主编《生物技术药物研究开发与质量控制》等3部专著;获国家科技进步奖二等奖3项,国家技术发明奖二等奖1项,省部级科技奖6项;先后获中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖、“全国先进工作者”称号和白求恩奖章等荣誉。

肿瘤微环境中的潜在治疗靶点

罗永章

抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室

我们大家知道,肿瘤新生血管和新生淋巴管在肿瘤微环境的形成和肿瘤转移过程中都起到了非常重要的作用。

在肿瘤血管重建过程中,除了血管新生之外,血管成熟化过程也十分关键,主要表现之一就是血管内皮细胞对于周细胞(pericyte)的招募。以往研究表明,内皮细胞分泌的血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)通过浓度梯度介导周细胞向新生血管内皮的招募作用。但在肿瘤组织中,肿瘤细胞也可以大量分泌PDGF-BB,由肿瘤分泌的PDGF-BB却并没有干扰常规的血管成熟通路(即内皮细胞分泌PDGF-BB定向招募周细胞)。而且,这种肿瘤细胞大量表达的PDGF-BB还介导了更多的周细胞定向招募到内皮细胞周围。因此,我们推测存在其他通路可以弥补PDGF-BB通路的改变,进而调控周细胞招募和血管成熟化的过程。

我们研究发现,在PDGF-BB高表达的肿瘤组织中,肿瘤细胞来源的PDGF-BB能够通过旁分泌通路刺激血管内皮细胞,并促进血管内皮细胞分泌基质衍生因子SDF-1 α ,内皮细胞分泌的SDF-1 α 进而介导周细胞(表达SDF-1 α 的受体CXCR4)招募至新形成的血管内皮管腔。这一研究表明,SDF-1 α /CXCR4通路很可能是肿瘤新生血管形成和成熟化的潜在治疗靶点。

关于新生淋巴管生成是如何被调控的,目前已知存在一系列的生长因子能诱发新生淋巴管生成。其中,VEGF-C和VEGF-D都是非常重要的淋巴管生成促进因子。我们还关注其他促淋巴管生成的因子。前面提到SDF-1 α 可介导周细胞向新生血管内皮的招募作用,除此之外,我们发现SDF-1 α /CXCR4通路在肿瘤淋巴管新生过程中也发挥着重要作用。我们证明SDF-1 α 是一个新的淋巴管生成促进因子。首先,我们用体外细胞趋化实验证明了SDF-1 α 是通过趋化因子受体CXCR4通路招募小鼠淋巴内皮细胞。用CXCR4中和抗体或者其拮抗剂AMD3100能抑制SDF-1 α 诱导的小鼠淋巴内皮细胞的迁移,但并不影响生长因子VEGF-C的活性。为了进一步证明这一点,体内的基质胶栓塞实验检测基质胶中的淋巴管密度得到了与体外趋化实验类似的结果,VEGFR-3

中和抗体也不能抑制 SDF - 1 α 诱导的新生淋巴管生成,而 CXCR4 中和抗体或者拮抗剂 AMD3100 能明显降低 SDF - 1 α 的活性。以上结果说明,SDF - 1 α 促进新生淋巴管生成的活性不依赖于 VEGF - C 通路,而是通过趋化因子受体 CXCR4 直接作用于淋巴内皮细胞。接下来,在人乳腺癌裸鼠原位模型中研究联合阻断 SDF - 1 α 和 VEGF - C 从而控制淋巴转移的情况。结果显示,抗 SDF - 1 α 中和抗体能明显降低乳腺癌肿瘤组织中新生淋巴管密度,而同时用抗体封闭 SDF - 1 α 和 VEGF - C 可以比它们单独封闭能更好地抑制肿瘤新生淋巴管生成。由于肿瘤淋巴管新生可以促进肿瘤的转移,同时 SDF - 1 α 被报道与肿瘤淋巴转移相关,因此,我们进一步分析荷瘤小鼠淋巴转移情况。结果显示,同时封闭 SDF - 1 α 和 VEGF - C 通路的小鼠淋巴几乎没有转移的乳腺癌细胞。该结果证实了我们的设想,一方面封 SDF - 1 α 能抑制乳腺癌细胞的淋巴转移,另外,同时阻断 SDF - 1 α 通路和 VEGF - C 通路的抗体联合多靶点治疗可以更有效的控制肿瘤淋巴转移。

血管抑制剂药物研发是最近 10 多年来的热点。早在 1997 年,哈佛大学 Folkman 实验室就报道了内源性血管抑制剂内皮抑素(英文名:Endostatin)可以抑制小鼠肿瘤且无耐药性。然而,内皮抑素临床试验在美国并未获得成功。临床数据显示,重组人内皮抑素安全性良好,但无确切疗效;且生产成本高,无法满足临床试验需求,美国 Entre Med 公司终止了临床试验。事实上,早在 2002 年美国 *Science* 杂志就报道,“内皮抑素遇到挫折”,其中蛋白质复性是个难题。

据此,我们进行了创新性的药物设计,成功解决了内皮抑素的复性难题,发明了 N 末端修饰的重组人内皮抑素,商品名叫恩度,并于 2005 年获得国家 I 类新药证书。

恩度的成功研发在国际上产生了很大的影响。哈佛大学 Folkman 教授评价:“恩度是首个获批的内源性血管抑制剂类抗肿瘤药物。”同时,*Nature Biotechnology*,*Nature Medicine* 和《华尔街日报》等报刊都给予了非常正面的评价。其中,哈佛大学的刊物 *Frontiers in Angiogenesis Research* 报道“A Second Life for Endostatin”,即“内皮抑素获得新生”,给出了非常详细的报道。哈佛大学的另一份刊物 *Dream*(《梦》)甚至用“Rising Star”来描述恩度。

与此同时,人们对恩度的质疑也随之而来。血管内皮抑素为何在中国研发成功,而美国的同类产品却失败了?是捡了美国人剩下的?假药?如果是个真药,区别是什么?恩度在临床应用中疗效个体差异的理论依据是什么?

首先来解释第一个问题。我们创新性的药物设计核心是“引进了额外的锌离子结合位点,发明了 N 末端氨基酸序列”,相当于在内皮抑素的 N 末端打了一个结,从而保护了 N 末端,提高了蛋白稳定性,降低了用药剂量。

美国用于临床试验的样品,看起来是一个混合物。而我们中国的临床试验样品是一个构象均一的产品。通过分析美国的临床试验样品,我们发现该样品发生了 N 末端降解。

为了分析 N 末端降解对内皮抑素活性的影响,我们分别制备了 N 末端降解产生的各个组分,发现 N 末端降解导致锌离子结合下降,稳定性和活性下降。这部分工作发表在 2010 年的 *Biochemistry* 杂志上。

由与 Folkman 实验室的平行比对实验可以发现,我们中国恩度样品 1.5 mg 比美国同类产品 7.5 mg 的抑瘤率还要高。Folkman 教授私下跟我讲,中国的恩度样品抑制肿瘤的活性比美国要好至少 5 ~ 10 倍,然而他在公开场合却只讲我们比他们的活性好至少 2 倍。但是让我们的竞争对手,尤其是美国两院院士、“抗肿瘤血管新生理论”的奠基人这样评价,实属不易。

我们成功解决了恩度的规模化复性难题,其原理是富集中间体,正确配对二硫键,进而形成正确的三级结构,并获得生物学活性。N 末端完整性和正确复性是关键。

为了回答恩度在临床应用上的个体差异,我们经过多年研究,发现核仁素是内皮抑素的功能性受体,它特异表达在肿瘤血管表面,而在正常组织的血管并没有表达。该发现解释了恩度在临床上毒性低的原因。该发现作为封面文章在 *Blood* 杂志上发表。同时,*Blood* 杂志发表了 Folkman 教授的同刊评论说“核仁素受体的发现,对于阐明内皮抑素生物学机理和临床应用具有重大指导意义。”

我们接下来的研究发现,在肿瘤新生的淋巴管上也特异的高表达膜表面受体核仁素,而在正常的成熟淋巴管上不表达。我们进一步证明,内皮抑制素可以抑制肿瘤新生淋巴管的生长但并不影响正常的淋巴管。肿瘤新生淋巴管生成与淋巴转移密切相关,我们通过观察荷瘤小鼠淋巴结转移的结果,证明血管内皮抑制素可以抑制肿瘤淋巴结转移,并且这一抑制活性是由受体核仁素直接介导的。

由此我们证明了 Endostatin 可以同时靶向肿瘤的新生血管和淋巴管。接下来的问题是,受体核仁素是如何由细胞核转运到细胞膜上的呢?最初,我们的研究发现,VEGF 和细胞外基质共同诱导核仁素从细胞核到细胞膜的转运,只有在细胞膜上的核仁素才是 Endostatin 的功能性受体。通过进一步研究肿瘤微环境中的新生血管,我们总结出新生血管表面核仁素表达及其功能的调控机制。血管内皮细胞中的核仁素合成后,被 PKC - ξ 和 CK2 磷酸化,再与 Hsc70 结合, Hsc70 抑制核仁素的自降解过程,进而稳定核仁素与 MyH9 结合,核仁素通过 MyH9 锚定在细胞骨架上,沿骨架转运至细胞膜,通过促进内皮细胞迁移调控血管新生, Hsc70 通过调节核仁素的膜转运紧密参与了核仁素在肿瘤血管新生中的作用。

通过对 Endostatin 受体的研究,我们还发现 Endostatin 可以诱导 $\alpha 5\beta 1$ 型整联蛋白(Integrin $\alpha 5\beta 1$)、核仁素(Nucleolin)以及尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(uPAR)的相互作用,来共同介导 Endostatin 的内吞过程。此后,我们对内皮抑素的内吞过程进行更加深入的研究。已知制霉菌素(Nystatin)作为细胞膜上胆固醇分子的螯合剂,可以阻断脂筏-膜穴内吞通路,我们发现当用 Nystatin 和 Endostatin 同时处理荷瘤小鼠时,可显著增加肿瘤对 Endostatin 的摄取。我们的实验结果证明,Endostatin 可以借助脂筏-膜穴(caveola/lipid raft pathway)和笼形蛋白包被小泡(clathrin-coated pits pathway)这两条途径被内皮细胞内吞。Nystatin 可以增强内皮细胞对 Endostatin 的内吞。这可能是由于当用 Nystatin 处理使得脂筏-膜穴依赖性内吞通路受到抑制时,笼形蛋白包被小泡高效内吞途径代偿性的活跃而导致的。

综上所述,我们的研究表明 Endostatin 能在细胞膜上与 Nucleolin、Integrin $\alpha 5\beta 1$ 及 uPAR 结合形成受体复合体,进而发生由脂筏通路和网格蛋白通路共同调控的内吞作用,并由核转运蛋白 Importin $\alpha 1\beta 1$ 介导进入细胞核,从而发挥 Endostatin 的生物活性。

我们另一部分的工作主要是集中在对肿瘤微环境的研究。有研究表明在肿瘤细胞转移到远端器官之前,远端器官中会形成前转移微环境。我们的研究发现在接种黑色素瘤的第 0、4、8、12、16 天中,肺血管的通透性从第 4 天就开始增加,从第 8 天开始有显著的升高。在第 12 天和第 16 天肺血管壁的通透性维持在了一个相对稳定的水平。这表明当原发瘤在很小的情况下,前转移微环境就已经开始形成。前转移微环境血管壁的通透性增强,进而促进了肿瘤细胞的外侵和存活。那么远端器官的正常组织环境究竟如何转变为前转移微环境的呢?何种因子促使正常组织环境向前转移微环境转变?我们采用基因芯片的分析方法,研究肺组织在原发肿瘤的作用下有哪些基因的表达发生了变化。研究结果表明在前转移微环境形成过程中,Angpt2、MMP3、MMP10 等因子的表达水平上调,促进正常组织血管壁的通透性升高,为后来癌细胞(“种子”)的转移提供了丰富的“土壤”,进而促进肿瘤的转移。

我们另外一项研究发现,热休克蛋白 90α (Hsp90 α) 能被肿瘤细胞分泌到胞外,促进肿瘤的侵袭、转移和新生血管生成。首先我们对其分泌机制进行了研究。我们发现在肿瘤细胞中,胞内 Hsp90 α 通过其 C 末端的 EEVD 基序(motif)和一类含有 TPR 结构域的蛋白相互作用形成复合体,该相互作用可能发生于胞内不同的亚细胞定位,并且是一个动态的过程,处于这类复合体状态的 Hsp90 α 因此就被“滞留”于胞内。另外一方面,肿瘤细胞在受到外界刺激的时候,上游信号激活了 PKA 通路,PKA 直接磷酸化 Hsp90 α 的苏氨酸 90 位点,从而引起

Hsp90 α 蛋白构象的改变,激活下游的转运、分泌途径;同时磷酸酶 PP5 又可以介导 Hsp90 α 的去磷酸化,从而逆转 Hsp90 α 的分泌。Hsp90 α 在从胞内分泌到胞外的过程中其 C 末端发生了一个剪切事件,分泌到胞外的 Hsp90 α 可能通过结合并激活胞外基质(extracellular matrix,ECM)中的金属蛋白酶(如 MMP2),从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移。

同时我们发现,血液中 Hsp90 α 的含量与多种肿瘤发生、转移及恶性程度正相关,对肿瘤诊断、预后和疗效监测具有重要价值。由此我们在国内 8 家医院开展了血浆 Hsp90 α 作为肿瘤标志物的大规模临床实验,总样本数达 2347 例。这是国际上首次完成血浆中 Hsp90 α 作为肿瘤标志物的大样本临床试验。目前热休克蛋白 90 α 定量检测试剂盒已获得国家第三类医疗器械证书,并且已通过欧盟 CE 认证和 ISO13485 体系认证。



罗永章 1985年毕业于兰州大学化学系,1993年获美国加州大学伯克利分校生物化学博士学位,1993—1998年先后在美国哈佛大学和斯坦福大学医学院从事博士后研究。2001年受聘于清华大学,同年被评为长江学者。现任抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室主任。

致力于转化医学研究多年,取得多项成果:基于蛋白质复性中间体理论,发明了高浓度复性核心技术,使重组蛋白质的生产成本显著下降;开展肿瘤微环境研究,将重组人血管内皮抑制素研发成国家 I 类抗癌新药,揭示了肿瘤细胞分泌 Hsp90 α 的调控机制并在国际上首次证明它是肺癌相关肿瘤标志物,进而研发出定量检测试剂盒,已获国家第三类医疗器械证书和欧盟 CE 认证。先后获得中国专利金奖、国家技术发明奖二等奖和何梁何利奖等多项奖励和荣誉。

中国疫苗的现状和未来

沈心亮

中国生物技术股份有限公司

一、全球疫苗研发趋势

疫苗应用特别是儿童用疫苗的发展已经取得了巨大成绩后,未来还有更多的疫苗需要研发,因为有几个需求:一是目前还有较多的传染病尚无疫苗可用,针对这些疾病的传染病疫苗极为迫切;二是在技术上要加强应对新发和突发传染病不断涌现的新情况;三是成人疫苗,特别是肿瘤的预防性疫苗、性传播疾病等的预防性疫苗;四是针对肿瘤、自身代谢性疾病的治疗性疫苗等。

针对这些需求,传统疫苗的研发策略显然已经不能满足新形势的需求。幸运的是,以基因工程技术和细胞技术为代表的疫苗研发新技术为疫苗的研发提供了可用的技术手段。这些技术将是疫苗发展的主流技术,特别是后基因组学和后蛋白质组学技术的发展,为研发尚无疫苗可用的传染病疫苗研发提供了新的思路。

基因工程技术、载体技术、蛋白质组学技术等融合,使 GBS(B 群链球菌)疫苗的研究取得了飞速的突破;利用反向疫苗学和比较基因组学技术,使得肺炎链球菌广谱疫苗、A 群链球菌疫苗、B 群脑膜炎球菌疫苗、肺炎支原体疫苗的研究取得了迅猛进展;利用新的免疫学研究成果,人们研制了机制明确、效果更佳的新型佐剂用于疫苗的研发;利用活病毒载体来构建嵌合病毒使登革热疫苗等取得了进展。递送外源抗原进行黏膜免疫,将使疫苗更加方便和更加有效地使用;疫苗的研发有了更多新技术的使用,将为疫苗研究更加具有希望,也将使疫苗产业技术快速发展。

二、近年来全球疫苗产业化的进展

1. 疫苗产业化概况

2008 年以来,美国 FDA 共批准了 8 种创新型预防重大传染病的新疫苗。这些新疫苗的上市为全球民众提供了预防重大传染病的新疫苗品种和品质更好的新疫苗品种,包括 13 价肺炎多糖蛋白结合疫苗,轮状病毒疫苗等“重磅炸弹”级

的新疫苗,并通过新技术的研发推动了新疫苗的上市,如基于细胞培养技术的新型流感疫苗(Flucelvax,诺华)、基于广谱抗原筛选技术的预防流行性脑膜炎的四价多糖蛋白结合疫苗(A,C,W135,Y)、基于抗原筛选系统发展的B群脑膜炎球菌蛋白质疫苗(4CmenB)、基于昆虫/杆状病毒表达系统的流感亚单位疫苗等。表1为2008—2013年美国FDA和EMA批准的新疫苗。

表1 2008—2013年美国FDA和EMA批准的新疫苗一览

年份	疫苗	公司
2008	Ratarix(轮状病毒疫苗)	葛兰素史克
2009	Cervarix(宫颈癌疫苗)	葛兰素史克
2010	Menco(四价脑膜炎多糖蛋白结合疫苗)	诺华
	Pevnar(13价肺炎多糖蛋白结合疫苗)	诺华
2011	Flucelvax(基于细胞培养技术的流感疫苗)	诺华
	Drdoxax(4型和7型腺病毒疫苗)	梯瓦
2012	Bexsero(B群脑膜炎球菌蛋白质疫苗)	诺华
2013	Flublok(基于昆虫/杆状病毒系统的流感亚单位疫苗)	蛋白质科学公司
	黄热/登革热嵌合疫苗	巴斯德
	黄热/乙脑嵌合疫苗	巴斯德

2. 临床研究中的新疫苗

全球目前在研的新型疫苗共有4200多项,其中正在进行的临床研究项目共有328项,这些新疫苗中近100项主要集中于对重大传染病的新型疫苗研发,其余200多项集中于利用新技术对传统疫苗进行升级换代。这些研究为进一步推动新型疫苗的产业化奠定了技术基础和品种基础,尤其为目前尚无疫苗可用的传染病疫苗上市提供了新希望,使人们可在5~10年有疫苗可用。

重大传染病新型疫苗的研究主要集中在欧美地区,其中美国目前共有157项,欧洲有67项;我国处于第三位,共有40项疫苗临床试验。

全球疫苗的五大巨头企业依然是疫苗研发尤其是新型疫苗研发的领头者。在全球进行的近100项新疫苗研究临床试验中,这五大巨头企业占据了1/3,并引领了包括载体疫苗、联合疫苗、疫苗抗原筛选技术、新佐剂技术以及大规模细胞培养技术等主要的新型疫苗发展的技术方向。表2为全球疫苗巨头进入临床研究的新疫苗。

表 2 全球疫苗巨头进入临床研究的新型疫苗

公司	Phase I	Phase II	Phase III
默克	肺炎多糖蛋白结合疫苗	9 价 (6、11、16、18、31、33、45、52 和 58) 宫颈癌疫苗	
	疟疾疫苗	结核病疫苗	恶性疟疾虫疫苗
	金黄色葡萄球菌疫苗	麻腮风疫苗	带状疱疹疫苗
葛兰素史克	艾滋病疫苗	10 价肺炎多糖蛋白结合疫苗	
	流感嗜血杆菌 - C, Y 群脑膜炎球菌联合疫苗	四价脑膜炎多糖蛋白结合疫苗	
	基于细胞培养技术的 H5N1 流感疫苗		
	轮状病毒疫苗	艰难梭菌疫苗	登革热疫苗
	铜绿假单胞菌疫苗	第二代四价流脑多糖蛋白结合疫苗	艾滋病疫苗
赛诺菲巴斯德	肺炎链球菌疫苗	纯化狂犬病疫苗	无细胞百白破 - 乙肝 - 灭活脊髓灰质炎病毒 - 流感嗜血杆菌联合疫苗
	结核病疫苗		流感裂解疫苗
	巨细胞病毒疫苗	基于细胞培养技术的 H5N1 流感疫苗	细胞培养的季节性流感疫苗
诺华	B 群链球菌疫苗	B 群脑膜炎球菌疫苗 (美国注册)	
	艾滋病疫苗	A、B、C、W135、Y 群流脑多价结合疫苗	
	肺炎链球菌疫苗	绿脓杆菌疫苗	
辉瑞	艰难梭菌疫苗	金黄色葡萄球菌疫苗	青少年 B 群脑膜炎球菌疫苗
	戒烟疫苗		

3. 全球疫苗研发的技术热点

(1) 成人疫苗研发趋势呈现旺盛势态

过去,疫苗市场主要由儿童疫苗市场占据,从2007年开始有所转变:2007年全球疫苗市场的市场容量达163亿美元,全球儿科疫苗销售额达到80亿美元,占市场份额为49.5%;是年,全球成人疫苗销售额超过82亿美元,占市场份额近50.5%。这反映了疫苗的需求由被动推动(政府主导)向主动接种趋势的转化,也反映了国际疫苗巨头的主要研发动态之一——加强成人疫苗的研发。2005年,赛诺菲巴斯德公司(ASP)的2个疫苗产品Adacel和Menactra获得了美国FDA的上市批准。Adacel是一种与白喉和破伤风疫苗联合使用的百日咳新疫苗,用于加强11~64岁人员对百日咳的免疫力。该疫苗是第一个获准用于加强成人百日咳免疫的疫苗。另一个疫苗产品Menactra是美国,也是全世界首个用于预防脑膜炎球菌感染的4价结合疫苗,适用于11~55岁患者,可预防A、C、Y、W-135型脑膜炎球菌。葛兰素史克和默克推出的预防宫颈癌的人乳头瘤病毒疫苗是疫苗市场的重磅炸弹,是成人疫苗市场迅速增长的主因。还有2006年5月26日,美国FDA批准了默克公司用于预防60岁以上老年人带状疱疹的疫苗产品Zostavax上市。

(2) 积极研发新疫苗以应对新发和突发传染病

近年来,随着人类活动范围的扩大和环境、气候等因素的影响,人畜共患病如甲型H1N1流感影响全球,HIV发病趋势逐渐升高、HEV(戊型肝炎)等的发病率也开始上升。国际疫苗研究业界也集中于这些领域开始研究。目前已经研究的各类型流感疫苗有36种,AIDS/HIV进入临床各期研究的疫苗有59种以上。我国在AIDS/HIV疫苗研究上与国际基本保持一致,有两种同类疫苗进入了临床研究。

性传播疾病疫苗也是目前疫苗研究领域的一大热点。目前有两种单纯疱疹病毒疫苗已经结束了Ⅱ期,我国还没有一种进入临床研究。

(3) 多种技术手段应用于疫苗研发

随着基因工程技术等技术手段的不断发展,多种技术手段用于发展新疫苗和改善传统疫苗。这些技术手段主要包括:①用基因工程技术发展减毒活疫苗,这种技术相比传统技术手段进行微生物的连续传代更加快捷、更有目标性;②改造病毒、细菌等微生物成为基因工程载体疫苗,模拟病原体的自然感染模式以提高疫苗的有效性,并且在流行病学资料的基础上,整合多个血清型(基因型)的病原体抗原在单一疫苗上;③发展重组亚单位疫苗以充分提高细胞免疫和体液免疫;④利用基因组学等技术手段鉴定可用于疫苗开发的抗原和抗原表位;⑤利用基因工程技术、生物信息学、基因组学和蛋白质学的结晶——反向疫

苗学研究利用传统技术手段无法研究成功的疫苗,如广谱流感疫苗和丙肝(HCV)疫苗等;⑥ 改变疫苗的投递途径,如口服或鼻腔喷雾等黏膜投递型疫苗。

(4) 关键技术不断应用于产业化

细胞基质对于疫苗研发而言是非常重要的关键技术之一。过去利用原代细胞如地鼠肾等生产的疫苗质量效果较差,且质量不易控制。目前为大家所熟知的流感疫苗也是用鸡胚进行生产的。用鸡胚生产疫苗受到鸡胚供应的数量和质量影响,已经严重影响了疫苗的市场供应。为了规避这些问题,从2003年开始,默克、诺华、赛诺菲巴斯德等主要的流感疫苗制造企业开始用细胞规模化制备技术生产流感疫苗,大大提高了产能,凸显了细胞基质对于疫苗生产的重要性。近年取得最大进展的是 Per. C6 细胞,已经用于流感疫苗的生产。其他还有我国普遍使用的 2BS 细胞、Vero 细胞和用于生物技术药物开发的 293 细胞、MRC-5 细胞等。现在的主要趋势是利用基因工程技术手段改造各种 2 倍体细胞使之成为传代细胞系,以利于疫苗的生产和研发。

各种原核和真核表达体系也是关系到新疫苗研究的重要技术。目前已经成功应用于疫苗研究的表达体系有大肠杆菌(原核)表达体系,酵母、哺乳动物细胞等真核表达体系。这几种表达体系已经有多个成功的范例,如乙肝疫苗、人乳头瘤病毒疫苗等。最近取得的进展是昆虫/杆状病毒表达系统。昆虫/杆状病毒表达系统由于其表达产物易于纯化、产量高等优势,极具发展前景。葛兰素史克已经将其成功用于人乳头瘤病毒疫苗的开发,且于2006年投入市场,取得了良好的发展前景。

佐剂对于提高疫苗的免疫原性和安全性以及降低疫苗的使用量来提高疫苗的产量等都具有重要的意义。因此,发展佐剂也是疫苗领域的关键技术之一。传统使用的铝佐剂因其不能有效提高疫苗特别是基因工程疫苗的免疫学效果,已经不能适用于新疫苗的研究。目前国外如默克和葛兰素史克都分别开发了 MF59 和 AS04 佐剂。处于研究中的佐剂有 QS21、免疫刺激复合物(ISCOM)、类脂体、细菌内毒素和脂多糖、细胞因子、CpGDNA 和 CpG 寡聚核苷酸等。

4. 国际疫苗巨头的研发动态

1) 默克公司(Merck & Co.):默克公司目前除了将人乳头瘤病毒疫苗推广到全球应用,还致力于其生殖器疱疹病毒等疫苗的研究。

2) 赛诺菲巴斯德(ASP)公司:目前,赛诺菲巴斯德在流感疫苗领域的研究项目包括新型佐剂的研制、皮下给药方式,高效价疫苗,细胞培养新技术的研究以及针对 H5N1 病毒变异株的疫苗研究等。

3) 葛兰素史克公司:作为全球领先的疫苗生产商,葛兰素史克公司具有众多的在研疫苗储备,其中包括中耳炎、脑膜炎、流感等预防性疫苗以及乙型肝炎、

志贺菌病、肺结核、巨细胞病毒感染、弓形虫感染、菌痢、巨型肝炎等治疗性疫苗,特别是以皂苷和单磷酸脂 A 混合物的 AS 系列佐剂是葛兰素史克的研究重点。同时,在癌症、艾滋病疫苗研究方面葛兰素史克也有相当大的投入。

4) 辉瑞制药公司:辉瑞公司是先后将惠氏和 PowderMed 公司疫苗业务整合进来后来发展疫苗的。目前主要集中包括禽流感疫苗、流感疫苗、生殖器疣疫苗、单纯疱疹病毒疫苗、慢性乙肝疫苗、13 价肺炎多糖蛋白结合疫苗上等。目前进展最快的是一个处于 II 期临床研究阶段的季节性流感疫苗。

5) 诺华公司:诺华疫苗业务主要是收购了原凯荣(Chiron)公司的业务基础上发展的。目前主要集中在利用新型细胞基质开发流感疫苗上,借以大幅度提高疫苗的产量。

三、中国疫苗研发和产业化状况

1. 新疫苗上市

根据国家食品药品监督管理总局发布的《药品注册审批年度报告》,2009—2011 年,我国先后有 2 种国际上未上市的新疫苗获得了生产许可,包括第三军医大学邹全明教授研制的幽门螺杆菌疫苗和厦门万泰沧海生物技术公司研制的戊型肝炎病毒疫苗。后者是中国首次上市的具有原创性的基因工程疫苗,代表了中国疫苗发展进入了新时代。

同时,2009 年末甲型 H1N1 暴发后,我国重大传染病疫苗产业迅速反应,集全国之力在 100 天内迅速研发成功了甲型 H1N1 流感疫苗,为有效控制甲型 H1N1 流感的流行起到了极大的作用。

2012 年末,我国在研的三种 EV71 病毒灭活疫苗完成了 III 期临床研究,于 2013 年获得新药证书和生产文号,为我国又增添了三个新的疫苗品种。

2. 重点研究项目产业化支撑未来市场发展

截至 2012 年年末,我国共有 31 种重大传染病新型疫苗进入了不同阶段的临床研究,包括预防手足口病、霍乱、大流行流感,以及具有自主知识产权的宫颈癌疫苗等重大传染病预防性和治疗性疫苗(表 3)。

表 3 我国重大传染病新型疫苗(截至 2012 年年末)

疫苗名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称
福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京绿竹生物制药有限公司
肠道病毒 71 型灭活疫苗(Vero 细胞)	预防用生物制品	新药	1	成都生物制品研究所有限责任公司

续表

疫苗名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称
重组腺病毒艾滋病 gag 疫苗 (Ad5 - HIVgag)	治疗用生物制品	新药	1	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所
治疗用人乳头瘤病毒 16 型重组蛋白疫苗	治疗用生物制品	新药	1	浙江普康生物技术股份有限公司
重组人乳头瘤病毒双价 (16/18 型) 疫苗 (酵母)	预防用生物制品	新药	1	上海泽润生物科技有限公司
治疗性宫颈癌疫苗	治疗用生物制品	新药	1	上海泽润生物科技有限公司
甲型肝炎灭活疫苗	预防用生物制品	新药	1	上海泽润生物科技有限公司
肠道病毒 71 型灭活疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京绿竹生物制药有限公司
增效乙型肝炎疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京生物制品研究所
人用禽流感 (H5N1) 全病毒灭活疫苗 (Vero 细胞)	预防用生物制品	新药	1	吉林亚泰生物药业股份有限公司
肠道病毒 71 型灭活疫苗 (Vero 细胞)	预防用生物制品	新药	1	浙江普康生物技术股份有限公司
重组 B 亚单位双价 O1/O139 霍乱疫苗 (肠溶胶囊)	预防用生物制品	新药	1	上海联合赛尔生物工程有限公司
手足口病 (肠病毒 71 型, EV71) 灭活疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京微谷生物医药有限公司
9 价肺炎球菌多糖结合疫苗	预防用生物制品	新药	1	玉溪沃森生物技术有限公司
肠道病毒 71 型灭活疫苗 (人二倍体细胞)	预防用生物制品	新药	1	中国医学科学院医学生物学研究所
13 价肺炎球菌结合疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京民海生物科技有限公司

续表

疫苗名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称
重组(大肠杆菌)人乳头瘤病毒 6/11 型双价疫苗	预防用生物制品	新药	1	厦门万泰沧海生物技术有限公司
治疗性重组腺病毒 5 型 EB 病毒潜伏膜抗原 2 (Ad - LMP2) 疫苗	治疗用生物制品	新药	1	中国疾病预防控制中心病毒病预防控制研究所
鼠疫疫苗	预防用生物制品	新药	1	兰州生物制品研究所
冻干 A、C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗	预防用生物制品	新药	1	玉溪沃森生物技术有限公司
治疗性 HIV 腺病毒载体疫苗	治疗用生物制品	新药	1	深圳市源兴生物医药科技有限公司
重组(大肠杆菌)人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗	预防用生物制品	新药	1	厦门大学
癌症治疗用重组人表皮生长因子(EGF)偶联疫苗	治疗用生物制品	新药	1	百泰生物药业有限公司
治疗性基因工程艾滋病疫苗	治疗用生物制品	新药	1	深圳市奥克生物股份有限公司
流感全病毒鼻腔喷雾灭活疫苗	预防用生物制品	新药	1	北京金迪克生物技术研究所
脊髓灰质炎灭活疫苗(Sabin 株)	预防用生物制品	新药	1	中国医学科学院医学生物学研究所
治疗性基因工程艾滋病疫苗	治疗用生物制品	新药	1	深圳市奥克生物技术有限公司
Ⅲ 价轮状病毒基因重配疫苗	预防用生物制品	新药	1	兰州生物制品研究所
DNA - 天坛痘苗复合型艾滋病疫苗	预防用生物制品	新药	1	中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心
甲型副伤寒结合疫苗	预防用生物制品	新药	1	兰州生物制品研究所

四、中国疫苗产业的未来

通过以上国内外研究状况的描述与对比,说明我国疫苗研发在总体上仍然落后于国外5~10年,主要体现在以下几个方面。

1. 以仿制研发为主

我国目前处于临床研究和申报临床研究,以及处于前期研究阶段的项目多是国外已经上市的疫苗。说明我国疫苗研发还处于仿制状态。

2. 关键技术掌握不足

目前我国研发新疫苗的技术手段严重不足。最为热点的反向遗传学和反向疫苗学已经是目前世界疫苗研发的主要技术,流感疫苗的疫苗株通过反向疫苗学技术构建,而我国目前的疫苗株构建还不能独立自主;两种上市的载体疫苗也是通过反向遗传学技术构建的,而我国还不能付诸实践,目前我国研发的载体疫苗的减毒活载体均不是独立自主构建的。

3. 抗原筛选技术没有成体系

我国尽管已经初步建立了抗原筛选技术平台,但目前用于疫苗研究的抗原筛选多是通过参考国外研究的进展后通过模拟或者选择几个抗原组合的,还没有建立起通过大规模的病原体测序和高效蛋白质表达筛选系统来筛选出可用于疫苗研究的抗原。

4. 疫苗佐剂研发严重滞后

国际上已经有多种疫苗佐剂在实际中使用,而我国目前还仅有铝佐剂。尽管近年来国家已经资助了多个项目进行佐剂研发,但由于化学,生物学和疫苗研究的各自为政,目前还没有新的佐剂可以用于新上市的疫苗。

五、发展我国疫苗研发的技术

我国需要通过加强上下游,各疫苗相关技术学科的不断联合,通过对下述技术的研发来促进我国新疫苗的不断涌现。

- 1) 疫苗用细胞基质驯化技术——哺乳动物细胞的驯化和基质的多样化;
- 2) 疫苗佐剂;
- 3) 病毒性疫苗的新型减毒技术和灭活技术;
- 4) 多糖蛋白结合疫苗的载体多样化技术;
- 5) 新型疫苗递送技术——黏膜投递、透皮免疫等;
- 6) 重组病毒载体构建技术;
- 7) 治疗性疫苗构建技术及评价技术;
- 8) 高效抗原筛选技术;
- 9) 反向疫苗学技术。



沈心亮 中国生物技术股份有限公司首席科学家,医学硕士,硕士研究生导师。曾任兰州生物制品研究所第四研究室主任、副所长,北京生物制品研究所副所长,北京生物制品研究所所长。

受聘担任科技部“863”生物和医药技术领域专家组专家,国家重大传染病专项能力建设领域专家组专家,卫生部联防联控专家委员会疫苗组专家,国家新药审评专家。国家药典委员会委员、中华预防医学会常务委员、中华预防医学会生物制品分会副

主任委员、中国医药生物技术学会基因工程药物多肽药物和疫苗专业委员会副主任委员。享受国务院政府特殊津贴。

主持和组织多项国家重大和重点项目及省部级项目,经费约1.2亿元;主持国家科技支撑计划项目“手足口病(EV71)疫苗的研制”,该项目目前已经结束临床研究并申报新药证书和生产批件。主持发明生物新药“神经生长因子”,完成从研制开发,到规模化生产工艺、新药申报和I~III期临床等工作,2001年取得新药证书,2002年获得生产文号,2003年转化生产上市销售。先后获国家科技进步奖二等奖1项,中华医学科技进步奖三等奖1项、省部级一等奖1项,其他省部级二等奖3项;获授权发明专利1项;发表论文约20篇。

我国抗体药物创新与发展思考

谢良志

神州细胞工程有限公司

单克隆抗体药物经过近 30 年的快速发展,已经成为全球生物制药的主流方向。目前全球已上市和处于临床研究阶段的抗体品种数目已经达到 400 多个,涵盖的治疗领域也已经从早期上市品种集中的肿瘤和自身免疫性疾病领域扩展到骨质疏松、病毒感染、神经疾病、眼科疾病、心血管疾病、代谢疾病和内分泌疾病等。抗体药物和候选药物的靶点分子也从早期比较集中的 CD20、VEGF、Her2、TNF α 等少数几个分子扩展到几十个热门靶点。部分热门靶点分子列表如表 1。

表 1 部分热门抗体药物靶点分子

TGF β 1	aIIb β 3/CD41/ITGA2B	DKK1
TNFSF11/RANKL	C5a	IgE
BAFF/TNFSF13B	IL1 β	B7 - H4
IL17A	VTA4	B7 - H3
IL23A	IL13Ra1	LGR4
PD1	IL6	FLOR1
IL17Ra	CD27	DR5/TNFRSF10B
CD20	TNFRSF14/HEVM	CD4
EGFR	CD27/TNFRSF7	CD6
TNF α	Ang2	IL5
VEGF	NGF	IL5Ra
CTLA4	SOST	CD2
IL6R	ErbB2	CD22
CD3E	erbB3	IL13
CD33	IL4R	PCSK9
B7H1/PD - L1/CD274	HGFR/c - met	EpCam
IL21	HGF	CD62P/SELP

建立抗体药物创新能力具有多方面的挑战性。首先,在技术层面上,抗体药物的创新需要建立一系列关键技术,如中和抗体的研制技术、抗体人源化技术、抗体药物体外和体内药效评价技术等。这些技术从概念上看并不难理解,许多人可能认为我国科研单位已经具备这样的技术和能力,但要真正建立具有实用价值的技术体系,即真正能够发现并开发出具有临床价值的创新抗体药物技术体系,并不是一件简单的事情。20世纪90年代后期,当传统的大型制药企业看到生物技术公司研制的抗体药物快速成为重磅炸弹药物时,都大力开展抗体药物的技术平台研发。历经10年以上的内部研发,不少大型跨国公司还需要通过并购生物技术公司来补充其技术能力和产品线。

抗体药物创新的挑战性不仅存在于品种的开发,还存在于生产和质量控制。小分子化学药的研发成本主要是由于其较低的临床前和临床成功率,而生产上往往没有太多技术瓶颈,药品的生产成本也往往很低。抗体药物由于需要采用真核细胞表达体系生产,规模化生产方面存在巨大的技术挑战和资金投入挑战。抗体药物因为其分子量大、结构复杂,生产工艺往往会对产品的质量产生影响,进一步增加生产和质量控制的难度。对比欧美国家化学仿制药和生物类似药的研发成本,可以从一个侧面看出,化学药和生物药生产技术和成本的差别:欧美国家化学仿制药的研发成本一般只需300万~500万美元,研发周期通常只需1~3年;而生物类似药的研发费用至少需要3亿~5亿美元,研发周期长达5~8年。

鉴于抗体药物的重要性和挑战性,我国抗体药物的创新需要建立长远的战略,分步分阶段实施,切忌急功近利。第一步需要建立创新能力的支撑体系,为未来的创新奠定扎实的基础,包括基础研究,人才培养,和工具研发。同时,我国应开展专利过期生物类似抗体药物的产业化和Me-too新分子抗体药物的研发和产业化,并以此建立技术创新的体系和能力,积累新药研发和产业化的经验和人才。这一阶段的重点是替代昂贵的进口抗体药物,解决我国普通老百姓的新药可及性问题。只有经过以上阶段的技术储备,我国才有可能大规模开展原创抗体的研发和产业化,并全面参与抗体新药国际竞争。要实现这一目标还需要我国尽快建立国际标准的法规体系和市场环境,使我国企业能够积累国际化的人才、技术、资金和抗风险能力。

在创新能力支撑体系建设方面,我国一直非常重视人才培养和人才引进,在关键技术和平台研发方面也投入大量科研资金,但我国对仪器设备和生产设备的研发重视不够,对高端科研试剂的研发重视度更不够,因而造成我国对进口试剂和仪器的依赖度非常高,对我国生物科研的安全保障构成较大风险,我国的科研经费也大部分流向国外厂家。

今后几年,将有数百亿美元年销售额的抗体药物专利到期,全球掀起了抗体

类似药(Biosimilar)的研发热潮。多个大型跨国药厂已大力进入生物类似药产业,如 Merck、Pfizer、Amgen/Watson、Novartis (Sandoz)、Teva/Lonza 等。亚洲国家对生物类似药的研发热度更高,韩国和日本企业起步早、投入大,已经为其全球化奠定扎实的基础。生物类似药的国际竞争将会十分激烈。原研药厂早已开始对其专利将要过期品种制定替代战略,届时,生物类似药生产厂家不仅要面临不同厂家的生物类似药竞争,还要应对原研厂家的原研药竞争和新一代替代产品的竞争。

我国人口多,进口抗体药物非常昂贵,超出大部分人群支付能力。抗体类似药的研发和产业化对我国十分重要。我国亟须出台能够大幅度减免临床研究规模和周期的生物类似药物法规,推动我国生物类似药的快速和健康发展,解决进口替代、降低药价、惠及民生等重要问题。当然,我们也要清楚地认识到,目前我国已经出现过度盲目进入抗体仿制药领域的严重问题,抗体仿制药的研发热潮已经超过 20 世纪 90 年代的干扰素和 EPO 仿制和过度开发的情况。地方政府的盲目跟风推动非理性的投入,单一品种的仿制企业数目已经达到 20 ~ 50 家之多,不可避免地出现重复投资和恶性竞争的担忧。尽管我国进入生物仿制药领域的企业数目庞大,但目前并未形成国际竞争力,目前还没有企业具备技术、人才和资金等综合实力能够将生物类似药推向国际市场,因而在生物类似药国际化方面我国已经落后于韩国和日本等亚洲国家。

在研制生物类似药的同时,我国应重点开发针对已经过临床验证、作用机理明确、临床风险较低的靶点的新分子单克隆抗体药物,而没有必要一味强调研发原创新药。这样既可以借鉴已有临床经验而降低临床失败的风险,又有可能获得全球自主知识产权并参与国际竞争。全球处于临床阶段的抗体药物数目较多,其专利保护期还很长,短时间内我国不能通过直接仿制来解决国产化的问题,只能通过研制具有自主知识产权的新分子药物。目前,我国已有企业从事热门靶点的新分子抗体药物的研制,这些靶点包括 DKK1、PCSK9、NGF、PD1、PD-L1、RANKL 等,今后几年预计将有一批新抗体药物进入临床研究。

下面以北京义翘神州生物技术有限公司和神州细胞工程有限公司为例,介绍我国近年来在生物药创新能力方面的进展。

北京义翘神州生物技术有限公司(以下简称义翘神州)自 2007 年成立以来,一直致力于解决我国高端生物工具试剂依赖进口的问题。经过 7 年的不懈努力,目前已经研制出 4000 多个重组蛋白和 3000 多个抗体试剂产品。蛋白库中涵盖了几乎所有重要的抗体靶点分子,对我国抗体药物的创新能够提供强有力的支撑。以流感为例,义翘神州研制了 150 多个流感毒株的血凝素蛋白,是全球最大的流感科研试剂工具库,对流感病毒的基础研究,疫苗研发和中和抗体药物

研发提供支撑。

在科研工具试剂的基础上,神州细胞工程有限公司(以下简称神州细胞)响应国家“重大新药创制”专项的号召,积极开展 H7N9 禽流感病毒中和抗体药物的研发,在全球率先研制出 H7N9 中和抗体候选药物。通过与中国医学科学院实验动物所、中国食品药品检定研究院、山东欣博药物安全评价研究中心等单位协同创新,在 6 个月内完成了该抗体药物的临床前研究和 1.5 kg 应急抗体药物的 GMP 生产,已于 2013 年 11 月提交临床申请资料。在产业化方面,神州细胞经过 5 年多的攻关,已经成功开发出重组凝血八因子蛋白药物的高效生产工艺,攻克了重组八因子蛋白表达量低和不稳定等一系列技术挑战,即将在我国申报临床,为抗体药物的大规模生产奠定了扎实的基础。

在“重大新药创制”专项的支持下,我国抗体药物创新已有非常扎实的基础,已经建立了支撑创新的蛋白靶点和工具试剂,建立了一批关键技术和平台,一些企业和科研单位已发现一批具有自主知识产权的新分子抗体候选药物。在抗体药物产业化方面,我国也已培养出一批掌握工程技术的专业人才,建成多个抗体药物 GMP 中试生产车间,多个规模化生产车间正在建设中。可以预见,我国在今后几年将迎来抗体药物创新和产业化的高潮。



谢良志 1987 年获得大连工学院(现大连理工大学)化工学士学位;1990 年获大连理工大学化工硕士学位;1991 年进入麻省理工学院(MIT)攻读博士学位,师从美国工程院资深院士、麻省理工 15 位学院教授(Institute Professor)之一的 Daniel I. C. Wang 博士,从事动物细胞培养和单克隆抗体工艺优化研究,建立了 2.4 g/L 的抗体生产工艺技术,博士期间发表 SCI 论文 10 篇,1996 年获该校生物化工博士学位。同年加入美国默克公司(Merck & Co.),从事基

因工程病毒疫苗产品的研发,负责 4 个产品的工艺开发和临床 GMP 生产,其中 3 个产品已在全球成功上市,领导开发了 2000 L 规模的腺病毒载体艾滋病疫苗无血清生产工艺。2002 年回国创办神州细胞工程有限公司,担任总经理。2008 年入选第一批中央“千人计划”,兼任“千人计划”专家联谊会副秘书长,中国医学科学院北京协和医学院细胞工程中心主任。

新型疫苗研究进展

邹全明

第三军医大学药学院,国家免疫生物制品工程技术研究中心

近几年来,国内外甲流、非典、禽流感等的流行,给公共卫生和突发性公共卫生事件带来了很大的冲击和挑战,新的病原体和突变的病原体在不断出现,对人类健康构成了严重的威胁和挑战。新的疾病威胁和市场需求,给新型疫苗研制带来了更大的发展空间。

自疫苗发明与使用以来,已经消除了天花对人类的威胁,正在或即将消除脊髓灰质炎,还有很多疾病通过疫苗的接种得到了很好的控制,如麻疹、百白破、乙肝病毒等。使用疫苗每年可以预防 300 万例患者死亡,减少 75 万儿童致残。

我国政府主管部门特别重视公共卫生和疫苗产品的研发。2009 年,国家生物技术发展中心组织了“‘863’计划疫苗与抗体及生物技术药物‘十二五’战略研讨会”。从产业发展的角度来看,生物制药是我国生物经济产业的重中之重,生物经济比较成熟的、前沿的高端产品中,疫苗是非常重要的和具有标志性的一类产品。《国家中长期科学与技术发展规划纲要》(以下简称《规划纲要》)把生物技术列为中国未来 15 年科技发展的五个战略领域之一。《规划纲要》实施了两项与生物制药密切相关的重大专项,近年来投入研发经费 100 多亿元,是一项史无前例的举措。

一、我国疫苗产业与研发进展

(一) 市场规模不断扩大,产品不断丰富

目前,我国可以生产 40 多个疫苗品种,在数量方面是疫苗生产大国,但是在产值和产业技术方面还不是强国。国家总体战略希望通过重大专项的支持,使我国由疫苗生产大国转成疫苗生产强国。

疫苗主要用于健康人群,因此,中国的市场发展空间非常大。近年来,我国疫苗产业的市场规模从 2003 年的不足 20 亿元缓慢上升,2006 年开始迅速攀升,2006 年和 2007 年分别为 31.24 亿元和 46.66 亿元人民币,增速达 49%,远远超过了国际市场 8.5% 的年复合增长率。2009 年,由于国家免疫规划扩容的影响,市场

达 60 亿元,其中约 80% 为国产疫苗,20% 为进口疫苗。2012 年我国疫苗市场已超过 100 亿元。产业规划在“十二五”末,达到 200 亿~500 亿元的市场规模。

从国际疫苗市场上看,2008 年整体近 200 亿美元,高收入国家大约占有疫苗销售的 82%,国际组织(UNICEF、GAVI、PAHO)采购大约占 8%,中等收入国家及低收入国家占 10%。

(二) 疫苗研发投入增长显著,新型疫苗研发取得不断突破

“十一五”以来,“863”计划在疫苗领域给予了大力支持,尤其是在新产品的研发上。2009 年我国第三军医大学研制的世界首个预防幽门螺杆菌所致胃炎、胃溃疡及胃癌相关疾病的疫苗“幽门螺杆菌疫苗”取得了新药证书,这是我国“重大新药创制”专项实施以来获得的第一个原创疫苗。2012 年,厦门万泰沧海生物技术公司研制的创新性戊型肝炎病毒疫苗批准上市。这些都代表了中国疫苗发展进入了新时代。在多联多价疫苗、结合疫苗等新疫苗的研发上也给予了扶持,我国目前有 23 价肺炎疫苗、麻腮风三联疫苗等新疫苗上市,对保障人民群众的健康做出了重大的贡献。

二、疫苗研究在 21 世纪正受到重新评估和重视

尽管疫苗是一种使用了很长时间的产品,但是 20 世纪七八十年代,疫苗的生产 and 研发并没有受到足够的重视,只是在 SARS 暴发之后,一些重大传染病的出现,加之艾滋病的传播及结核病的死灰复燃,21 世纪又回到向传染病做斗争的时代,传染病对人类健康和社会安全的威胁将日益严重。*Genetic Engineering & Biotechnology News* 的研究表明:当今传染病占全球死亡原因之首位,在美国占第三位,因此各国政府、国际大型制药企业包括风险投资机构、基金等都非常关注和支持疫苗产业的发展。

生态环境的变化、抗生素的滥用、气候异常等种种因素的影响,使很多病原体发生了变异(如 H1N1、O139、结核杆菌的变异),或增加了毒性(如百日咳毒性增强、甲型副伤寒),或产生耐药性(如结核杆菌、耐甲氧西林葡萄球菌、鲍曼不动杆菌等泛耐药超级细菌),又重新流行。超级细菌、病毒的出现也给我们带来非常大的挑战。另外,新的病原体仍在不断被发现,近 20 年发现了 30 多种新病原体,其中大多数为新病毒例,如手足口病毒等。“9·11”事件和生物恐怖已经引起社会上对公共安全的担忧。

三、新型疫苗的种类

传统疫苗的研究是把原有的野生的病毒或细菌在实验室培养制备后,通过

物理、化学的方式将其灭活,即为原始疫苗的主要成分,加上佐剂再通过注射或口服进行免疫。这种方式在部分疫苗中是有效的,如百白破等。但这种方式也会因质控不严或回复突变带来比较大的毒副反应与质量隐患。

20世纪70年代末到80年代初,日本学者开发了无细胞百白破疫苗,使疫苗安全性由原来副反应发生率80%左右下降到30%左右,但还是不能完全解决对其安全性的需求。因此,又进入到目前第三代亚单位或基因工程/多肽疫苗的研发。

根据疫苗研发技术的发展,疫苗的种类可以分为亚单位疫苗、基因重组疫苗、合成多肽疫苗和免疫球蛋白载体疫苗,其中基因重组疫苗又分为重组DNA疫苗、重组活疫苗、杂交株活疫苗、基因缺失活疫苗,免疫球蛋白载体疫苗又可分为抗毒特性抗体疫苗、表位嵌合免疫球蛋白等。

亚单位疫苗是目前新型疫苗的一个主要方向,亚单位疫苗包括基因工程重组表达和生化提取的亚单位疫苗。目前,以基因工程技术制备的疫苗有乙肝疫苗、人乳头瘤病毒疫苗和幽门螺杆菌疫苗等;以生化技术提取或合成细菌、病毒外壳的特殊蛋白结果,称为无细胞亚单位疫苗,如无细胞百白破疫苗。

近20年来,基因工程亚单位疫苗取得了巨大成功,正成为新型疫苗研究的主要方向。尽管基因工程技术非常有效,但单位时间内研发出来的疫苗数量较少,原因可能是因为现在的40多个传统疫苗80%甚至90%以上都是20年前研发出来的,二次研发成功的疫苗并不多。这是由于很多常见病的疫苗已经研究成功,而后来所面临的疾病疫苗研究越来越难,例如全世界都迫切期待艾滋病病毒疫苗的研制成功,但是到目前为止,上临床试验的艾滋病疫苗已有100多种,尚无一个取得成功的。近期比较好的消息是一项在泰国进行的艾滋病疫苗Ⅱ期临床试验,保护率约达到了30%,目前尚未进行到Ⅲ期临床试验。

反向疫苗学与生物信息学等新学科、新技术已成为基因工程疫苗研发的强大“引擎”,应用反向疫苗学技术已经在B群脑膜炎球菌疫苗、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌疫苗、性病衣原体疫苗等研发中取得了突破性进展,这些疫苗都是利用传统技术难以攻克的“硬骨头”。

四、疫苗研究新技术进展

近几年,病原微生物基因组和蛋白质组计划的实施与进展极大地促进了新疫苗的设计、研发与生产。目前已有1000余种微生物的基因组完成测序,这些与人或动物重大传染病密切相关的重要病原微生物的基因组信息,为疫苗的开发提供了海量信息和崭新思路,新型疫苗研制进入了一个崭新的发展阶段。目

前,主要的疫苗研究前沿技术为:反向疫苗技术、高通量保护性抗原筛选技术、疫苗抗原优势显性表位鉴定技术、亚单位疫苗免疫效力增强技术、高效疫苗佐剂与递送系统技术等。

(一) 反向疫苗技术

反向疫苗学是从全基因水平来筛选具有保护性免疫反应的候选抗原的疫苗发展策略,代表着基因组时代疫苗研发的主力方向。基因组信息将帮助加深对感染和疫苗免疫力的理解,通过深入研究 T 细胞免疫机制将提升更好的疫苗设计水平。目前,正在利用反向疫苗技术研究的疫苗有:B 群脑膜炎球菌、金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌、肺炎链球菌、炭疽杆菌、肺炎衣原体、艾滋病毒、SARS 病毒、丙型肝炎病毒、恶性疟原虫、牙龈卟啉单胞菌、缺乳链球菌等。

(二) 高通量保护性抗原筛选技术

高通量保护性抗原筛选技术的主要内容是:① 优化组合建立高精度预测细菌与病毒开放阅读框(ORF)中分泌蛋白、外膜蛋白等不同性质抗原的软件系统;② 用生物信息学方法遴选高频的分泌蛋白、膜表面蛋白、糖蛋白等,建立病原菌疫苗候选抗原库;③ 建立高通量抗原可溶表达、纯化系统及抗原芯片筛选技术。2010 年美国得克萨斯大学首先应用上述技术在国际上建立了第一个性病衣原体的全蛋白质组芯片,并将整个 933 ORF 与临床 99 例患者血清进行反应,筛选到 719 个抗原为“抗原组”,27 个抗原为“免疫显性抗原组”,为衣原体疫苗的研究奠定了坚实的基础,该项目已转让给默克公司。

(三) 疫苗抗原优势显性表位鉴定技术

利用抗原肽 - MHC 四聚体技术、ELISPOT 技术、流式细胞分析技术等细胞免疫技术及血清抗体分析技术对病原体感染者外周血特异性淋巴细胞的 Th1、Th2、Th17 细胞(CD4⁺或 CD8⁺ T 细胞)及其抗体免疫显性抗原(表位肽)进行筛选,结合 HLA 限制性分析鉴定出疫苗候选优势抗原(表位肽),同时,基于人群 HLA 基因型分布特点与规律,进行新型疫苗的设计和研发。2010 年,本中心吴超教授研究建立了 HLA-A2 个体型对流感病毒的免疫显性 CD8⁺ T 细胞应答的细胞免疫学鉴定系统,针对流感病毒 NP 蛋白抗原研究发现了 4 个免疫显性表位,该免疫显性表位筛选与鉴定方法显著优于表位预测法,更具系统性与准确性*。

* Wu C, Zanker D, Valkenburg S, et al. Systematic identification of immunodominant CD8⁺ T-cell responses to influenza A virus in HLA-A2 individuals. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(22):917.

(四) 亚单位疫苗免疫效力增强技术

1) 基于优势抗原表位的疫苗设计(dominant epitope-based vaccine design, DEBVD):将生物信息学、免疫学及生物工程技术等技术融会贯通用于疫苗研究。依不同疫苗的特性分析,确定 B 细胞、Th1/Th2/Th17 细胞及 CTL 优势表位,通过表位组建方式、表位侧翼序列和辅助因子融合等,增加其与 MHC 分子亲和能力,从而改善免疫原性与免疫效力。定点突变技术、氨基酸位点修饰、基因融合技术、化学偶联技术、线性表位与构象表位的模拟及强化技术。

2) 靶向性疫苗:利用黏附因子、McAb 或其他能特异结合真核细胞受体或多糖的分子与抗原活性部位嵌合、增强抗原的靶向性。

3) 分子内佐剂疫苗:幽门螺杆菌疫苗、龋齿疫苗。

4) 多价抗原疫苗:23 价肺炎疫苗等。

5) 类病毒颗粒疫苗(VLP):人乳头瘤病毒疫苗。

(五) 疫苗新佐剂与递送系统技术

1) MF59/免疫刺激复合物(ISCOM)/单磷酸脂质 A(MPL)。

2) 黏膜佐剂活性的霍乱毒素(CT)及大肠杆菌不耐热毒素(LT):霍乱 O139、O1/rCTB 双价口服疫苗已上市。

3) 细胞因子类(IL-2、IL-12、IL-15、IL-18 及 INF- γ 等)。

4) CpG 基序(CpG motif)及 CpG 寡脱氧核苷酸(CPG-ODN)。

5) 疫苗递送新途径:无针注射(Needle-free Injection)的黏膜表面接种。优点:避免针头污染的危害性,无须医护人员直接帮助注射,接种者少痛苦,依从性更佳,故为 WHO 及 CAI 鼓励支持的发展方向。2010 年 7 月 18 日, *Nature Medicine* 报道,研发出一种新式“透皮疫苗”,它由数百个微型针构成,像创可贴一样,当贴在皮肤上时,微型针就会渗透进皮肤外层并且溶解,同时释放出一定剂量的流感疫苗。该疫苗的动物实验已经取得成功,比传统的针头注射方式更有效,且即将开始人体试验。

五、新上市或进入临床研究的代表性疫苗

(一) HPV(人乳头瘤病毒)基因工程疫苗研究现状

HPV 疫苗是预防宫颈癌的疫苗,HPV 治疗性疫苗还在研制中。它是由默克公司和葛兰素史克公司两家分别独立研制成功的,一个是 4 价,一个是 2 价,目前在数十个国家和地区广泛使用,效果非常好。在美国使用的价格大约是每人

份 360 美元,这一价格在我国是很难被大多数人接受的,因此我国亟须研制自己的 HPV 疫苗。目前全球宫颈癌发病率的分布以亚洲地区为最高,占 50% 左右,发达国家和地区约占 18%,拉丁美洲约 17%,非洲约 15%。

人乳头瘤病毒是一种无包膜的双链 DNA 病毒,目前已发现有 118 余种型别,与宫颈癌相关的高危型有 13 种,与尖锐湿疣有关的低危性有 6 种。有研究表明,在中国,HPV16 型和 HPV18 型占宫颈癌病例的 80.9%,目前国内有两家 HPV 疫苗研究单位开展了临床试验。

(二) 基因工程幽门螺杆菌疫苗研究进展

我国是人口大国,也是胃病大国,胃癌发病率为世界平均水平的两倍多,约有 20% 的人患有急慢性胃炎,约 10% 的人患有胃溃疡、十二指肠溃疡,每年约有 20 万人死于胃癌。究其导致胃病和胃癌高发的原因,经过 20 多年的研究证实,幽门螺杆菌(Hp)是胃病发生的元凶。澳大利亚学者 1983 年发现了 Hp,2005 年因此项发现而获得诺贝尔奖。WHO 也在 1994 年将 Hp 确定为第一类致癌因子, Hp 作为胃病的致病因子得到了国际上的公认。

我国开展的一项 20 万人的流行病学调查显示, Hp 感染率为 50% ~ 70%。目前临床上主要是采用抑制胃酸分泌的药物联合多种抗生素治疗 Hp 引起的相关胃病,单一抗生素的根治率不超过 30%,由于 Hp 一般隐藏于 pH 值很低的胃黏膜处,药物难以达到作用部位,耐药严重,复发与再感染成了“家常便饭”,这是胃病治疗后反复发作的主要原因。

第三军医大学国家免疫生物制品工程技术中心在国内外首次成功研制了 Hp 疫苗。从 1995 年就开始了 Hp 疫苗的研制,在以下几方面取得了突破。

1) 创立了“分子内佐剂黏膜疫苗”设计新策略,并得到了实践的验证。这项技术能促进胃肠道黏液中特异性 sIgA 抗体的产生,它完全不同于血清 IgG 抗体,从而能有效阻断 Hp 感染。通过大量的动物实验和人体试验,发现 Hp 疫苗在小鼠、大鼠、恒河猴的保护率大于 80%,5000 余人的临床人体试验表明其安全有效。

2) 首次建立了高效筛选 Hp 疫苗组分的体系,成功构建了可用于生产的 Hp 疫苗工程菌株。采集了全国 20 个省市患者中的 300 多株 Hp,从 1500 多个候选抗原中最后选定了抗原成分作为 Hp 疫苗组分,建立了高效稳定的疫苗纯化工艺,产量达到中试生产规模。研究建立了国内外第一份《Hp 疫苗制造与检定质量标准》。

3) 建立了 Hp 疫苗 I、II、III 期人体临床试验所需的 30 多种技术规范、标准及实验检测技术。历史 5 年完成了 5000 多名志愿者 I、II、III 期临床试验研究。

通过这些关键技术的发明与创立,按照国际通用原则完成了临床试验,结果

表明 Hp 胃病疫苗安全性良好,保护率为 72.10%,达到口服类疫苗国际先进水平。该项目获得了包括欧洲、韩国、印度等 PCT 及国家发明专利授权 16 项。该疫苗已经转让安徽芜湖康卫生物科技有限公司,正在实施产业化。目前国际上也有很多机构也在对 Hp 疫苗进行研究,如诺华等公司,目前还处在临床 I、II 期试验。

(三) 成功自主研制人用禽流感疫苗

我国在禽流感和甲流的控制、疫苗的研发方面走在了世界的前面。2008 年 4 月 2 日,国家食品药品监督管理局正式批准了北京科兴生物制品有限公司生产的大流行流感疫苗,标志着我国成为继美国之后第二个具备人用禽流感疫苗制备技术和生产能力的国家。北京科兴生物制品公司研制的甲型 H1N1 流感疫苗获得国家食品药品监督管理局的药品生产注册,说明我国从疫情监测、患者发现、病毒分离鉴定、病毒培养改造、临床试验到工业化生产整个技术链条是完整的,实质性地完成了疫苗的技术储备,也具备了实物的储备条件。

“当前研制的流感疫苗,其最大局限就是只能应用于单一物种。”如果一种新的流感病毒变种在物种之间扩散,而为每一个物种去研制对付流感病毒的疫苗,这是很大的局限。国内外正在竞相研制广谱流感疫苗,其技术难度大,但前景广阔。

(四) 我国率先成功研制生产出甲型流感疫苗

2009 年 9 月 3 日,国家食品药品监督管理局批准了北京科兴生物制品公司研制的甲型 H1N1 流感疫苗获得药品生产注册。这是全球首个获得政府药品批准文号的甲型流感疫苗,命名为“盼尔来福·1”。整个疫苗研制周期仅用了 87 天。该疫苗一剂免疫后 21 天,儿童、少年和成人三个年龄组保护率均在 81.4%~98.0% 范围内,达到了国际公认的评价标准(保护率 70% 以上),可用于 3~60 岁人群。

(五) “中国号”艾滋病疫苗

我国目前研发了多个个艾滋病疫苗,分别处于 I、II 期临床试验阶段。由中国疾病预防控制中心与北京生物制品所研制的“DNA-天坛疫苗复合型艾滋病疫苗”于 2007 年 12 月 1 日起进行 I 期临床试验,现在已经结束,刚开始进入 II 期临床试验。另一个是由吉林大学孔维教授等人研制的艾滋病疫苗,目前正在进行临床试验。

(六) 新型结核疫苗取得了新进展

目前,国内外都非常关注的并希望改进的是结核病疫苗。尽管结核病疫苗

应用已经很长时间了,但是近年来结核病有增无减,控制情况不理想,主要原因还是与结核杆菌变异有很大关系。墨西哥研制出了可预防最常见的肺结核病的新疫苗。这种疫苗比目前使用的疫苗更有效,因为传统疫苗只针对高危性结核,但高危性结核仅占 10%。

新型疫苗还可以预防近几年出现的新型结核病。该疫苗在动物实验上取得了理想效果,预计不久将进行人体试验。

(七) 联合疫苗研究进展

从现实使用需求来看,一剂多防的疫苗是未来的研究方向,由于存在免疫干扰现象,这一研究也是非常困难的,尽管难度很大,新型联合疫苗也在不断的研制中。

新型联合疫苗的开发包括以 DPT 为基础的联合疫苗、以活疫苗为载体的联合疫苗和口服联合疫苗。

为进一步减少免疫接种次数,国内外开展了几种联合疫苗同时接种的观察。目前现有的联合疫苗都是以 DPT 为核心,加上其他疫苗而组成的,如 DPT/Hib、DPT/IPV 等。

现有联合疫苗分为两大类:一是多疾病联合疫苗,它通常包含多种单个疫苗来预防多种病,组成这种联合疫苗的单个疫苗通常是分别开发在先,联合在后(无细胞百日咳除外);二是多价(multivalent)联合疫苗,包含了同一种细菌或病毒的不同亚型或血清型,这些在疫苗开发时就联合在一起,未曾分开。

现有已经上市的联合疫苗有 DTwcp/IPV、DTwcp/Hib、DTwcp/HB 等,正在开发中的联合疫苗包括破伤风/狂犬病、黄热病/伤寒 Vi 等。另外,疫苗在接种手段上也在进行改进,目前绝大多数疫苗是采用注射方式接种,依存性相对较差,突发事件中大规模预防接种等情况都希望采用非注射的方式进行接种,如黏膜接种或纳米透皮技术等。部分新近上市或进入临床试验的黏膜接种疫苗,如 Ty21a 伤寒活疫苗、CVD103-HgR 霍乱活疫苗、霍乱 O1/O139/rCTB 联合菌苗、4 价恒河猴轮状病毒活疫苗、鼻内接种的 3 价冷适应流感活疫苗、减毒伤寒杆菌活载体疟疾黏膜疫苗(Ⅱ期临床)。

(八) 治疗性疫苗

传统观念认为,疫苗的作用是对疾病的预防,但近年来疫苗也正在慢慢改变着它的内涵和功能。治疗性疫苗的研究结果对传统发出了挑战:疫苗不仅能防病,还能通过加强或调整患者免疫功能而达到治病作用。例如,幽门螺杆菌是一种慢性感染性疾病,由于免疫产生耐受,因此可以通过免疫手段强化细胞免疫功

能或者是特殊的抗体功能达到一定的治疗效果,这一结果已经在动物和人体试验上得到了证实。1996年,Dodge等证实,幽门螺杆菌(Hp)亚单位疫苗能使100%(20/20)感染小鼠获得根除治疗。

治疗性疫苗的研究策略主要是:打破免疫耐受,如以不同途径或佐剂接种,打破应答沉默;激发机体保护性免疫应答,但不加重组织损伤,如用佐剂调整Th1/Th2;恢复或健全APC功能状态,如对利什曼感染小鼠进行DC过继免疫方法;唤起免疫回忆应答,如对艾滋病感染进行APC过继免疫。总之,有效的治疗性疫苗应该是能促进APC呈递抗原,保证提供足够的T细胞或B细胞共刺激物,并产生足够的CD4⁺T细胞趋化因子。

2010年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了美国Dendreon制药公司出品的前列腺癌疫苗Provenge在美上市销售。与传统意义上的疫苗不同,Provenge属于一种新型的自体源性细胞免疫疗法药,适用于晚期前列腺癌患者,可以调动患者自身的免疫系统对抗疾病。它在生产过程中,每一剂都是通过患者自身的免疫细胞制备,而这种免疫细胞能与前列腺癌常见的一种蛋白接触。一项有512名受试者参加的临床试验结果显示,患者采用Provenge治疗之后总体生存期比对照组延长4.1个月。为了满足FDA的药品售后监测要求,Dendreon将继续招募1500名患者,展开4项临床试验,进一步检测药物的安全性。

目前国内有3个乙肝治疗性疫苗开展了临床试验,如闻玉梅院士与天坛生物等研制的抗原-抗体复合物乙肝治疗性疫苗,在前期的临床研究中取得了较好的结果。

(九) 另类疫苗(非感染性疾病疫苗)

非感染性疾病也可以通过疫苗进行预防或治疗。癌症疫苗已经不再是梦想。东京大学研制的几种癌症疫苗在日本10多个临床试验中取得了较好的疗效。在其他治疗手段已经不起作用的802名患者身上试验表明,有60%显现出癌症部位缩小或者在一定时期内病情不再恶化等良好疗效。他们从癌细胞中找到了可以引起强烈免疫反应的17种癌相关抗原,从而制成了这几种癌症疫苗。这几种癌症疫苗的对象包括食道癌、胰脏、大肠膀胱癌等10多种癌症。

高血压疫苗也取得了新进展。这种抗高血压疫苗能够产生一种能对血管紧张素Ⅱ产生作用的抗体。血管紧张素Ⅱ是一种机体产生的荷尔蒙,能够调节机体液体的压力,这种抗体能够关闭血管紧张素Ⅱ的接收器,从而防治高血压的产生。

美国FDA已批准糖尿病疫苗进入临床试验。I型糖尿病的发病机理是来自免疫系统的T细胞移动到胰腺处,摧毁能制造胰岛素的β细胞。故可使用树

突状细胞糖尿病疫苗,可保护胰岛细胞。

老年性痴呆疫苗取得了新进展。曼彻斯特大学用小白鼠免疫试验表明:不仅能防止 β 淀粉样蛋白的积累,而且使脑中淀粉样变减少,认知能力提高,并没有脑水肿的迹象。专家认为,新研制的疫苗有望防止老年痴呆症。

关节炎疫苗有望在5年内问世。英国纽卡斯尔大学的研究小组的关节炎疫苗已在8名风湿性关节炎的志愿者身上进行了使用,并取得了良好的效果。称该疫苗有望5年内问世。

乙肝纳米疫苗取得新进展。美国密歇根大学的科学家宣布,他们成功研制了鼻内喷雾使用的乙肝疫苗纳米乳,通过缓释和更加靶向的方式,有望成为现有乙肝疫苗的替代品。此新型疫苗无须冷藏,且不需要像目前的疫苗要在6个月内注射3次。

此外,尼古丁/可卡因防成瘾疫苗、避孕疫苗也已处于研发之中。

六、结语

疫苗的研究一直是生物制药领域的热点,如HIV疫苗、广谱流感疫苗、结核杆菌新疫苗、治疗性疫苗、生物反恐疫苗等,新型疫苗的蓬勃发展和传统疫苗的升级换代,正是当今疫苗研发的时代写照与特征。

技术创新是推动疫苗品种创新的源泉,因此,国际上正大力发展疫苗研制的一系列新技术,如反向疫苗技术、黏膜疫苗技术、高通量保护性抗原筛选技术、疫苗抗原优势显性表位鉴定技术、亚单位疫苗免疫效力增强技术、高效疫苗佐剂与递送系统技术、疫苗生产细胞规模化制备技术等。建议我国主管部门应该瞄准国际前沿,重点布局支持创新性疫苗新技术、新理论、新机制的重大课题与重大项目,从而解决疫苗研发的创新之源,为我国从疫苗生产大国转变为疫苗研发强国提供坚实的技术支撑。



邹全明 国家免疫生物制品工程技术研究中心主任、重庆市生物制药工程技术研究中心及第三军医大学生物医药中试研究基地,教授。

长期从事免疫学、微生物学和生物制药等研究与教学工作。研究方向为:创新性疫苗的基础与应用研究;幽门螺杆菌及严重耐药菌感染与免疫机制研究。先后获国家“十一五”科技计划执行杰出贡献奖、新世纪百千万人才候选人等荣誉。主持国家、省部级重大(点)科研项目30余项。在 *Gastroenterology*、*PNAS*、*Journal of Immunology*、*JBC*、*Vaccine* 等发表SCI论文50余篇。获国际及国家发明专利获授权26项,获重庆市科学技术发明奖一等奖。现任国务院学位委员会药理学学科评议组专家、国家药典委员会委员、国家重大新药创制评审专家、国家新药审评专家等。*Journal of Immunology*、*PloS Pathogens* 和 *Vaccine* 等杂志审稿人。主持研制出世界首个预防幽门螺杆菌感染的胃病疫苗,该疫苗安全性和有效性良好,获国家1.1类新药证书。目前主持超级耐药细菌疫苗、龋齿疫苗等多个创新性疫苗的研发。

专题 C

中药组

中药复方新药研究开发的思路与尝试

张永祥

军事医学科学院科技部

中药方剂或复方是依据中医理论由单味中药配伍组成,是中医防治疾病的主要形式,来源于长期医疗实践,是经验和智慧的结晶。中药复方按照中医辨证论治的思想进行配伍组方,治疗理念是立足整体,通过调节和恢复机体生理功能平衡发挥防治疾病的作用,具有高度的科学性,蕴涵了丰富而深刻的科学内涵。由于其临床疗效具有明显特色和优势,迄今仍在我国临床广为应用,且不断发展,中药复方新药的研制也一直是我国新药研究开发领域的热点。

(一) 我国中药复方新药研发的现状

按照我国现行中药新药注册分类,未在国内上市销售的中药复方制剂属6类新药。法规中明确提出中药复方制剂应在传统医药理论指导下组方,主要包括:来源于古代经典名方的中药复方制剂、主治为证候的中药复方制剂、主治为病证结合的中药复方制剂等。因此目前市售的中成药(中药药复方)基本都是此类药物。

(二) 目前中药复方新药的问题

由于中药复方所含化学成分复杂,其药效物质和作用机理尚不十分清楚,给中药复方新药的研制带来了很大的困难。现有中药复方新药大多数是粗制剂,由于药效物质不清楚,难以进行可靠的质控,因此其疗效的稳定性也难以得到可靠保障,制剂的水平也较低。在中药复方新药研发过程中,由于缺乏能够反映中医“证”病理生理特点的动物模型,因此基于“证”的药效评价难以开展。此外,由于粗制剂的原因,不适合进行细胞和分子水平的研究,因此对于深入其作用特点、作用靶点、作用环节以及作用机理都比较困难。

(三) 中药复方新药研究开发的基本思路

中药复方新药应是在传承传统中药复方特色的基础上研制的现代中药复方新药,应反映中药复方的特色。研制疗效稳定、质量可控的新型中药复方新药的

根本基础是搞清其药效物质基础和作用原理。因此,新型中药复方新药应具有以下基本特征:①有清楚的病证结合的临床适应证定位;②能够从现代医学的角度比较清楚地阐述其药效特点和作用机理;③能够进行可靠的质量控制;④能够制成符合临床用药需求的现代药物制剂。“组分中药”是近年来在对中药药效物质基础和作用原理的认识逐步深入的基础上提出来的一种崭新的理念和中药形式,虽然目前对于“组分中药”的认识还存在不同的观点,但多数学者认为“组分中药”具有很大发展潜力和广阔的前景。

为推动中医药的传承与发展,“九五”期间国家做出了“中药现代化”的重要部署,大力提倡和鼓励运用现代科学技术方法开展中药研究,先后推出了包括“九五”攀登计划、自然科学基金和国家“973”等一系列研究计划,有力推动了中药现代研究。历经近20年的研究与发展,中药复方药效物质、作用原理、配伍机理等基础研究取得了显著进展,对中药复方科学内涵的认识更加深入。随着科学技术的迅猛发展及其与中药现代研究的交叉和渗透,对中药复方新药的研究开发产生了巨大影响。尤其是“十一五”期间国家启动了“重大新药创制”科技重大专项,大力支持多学科紧密配合、运用现代科学技术开展中药复方新药的研究开发,有力推动了中药复方新药的创新研究与发展,给中药复方创新药物研究开发带来了新的机遇,可望进入一个崭新的发展阶段。

(四) 六味地黄汤的现代研究及新药研发

我们研究集体自1996年开始,对六味地黄汤的现代药理学和化学进行了系统研究,先后受到国家自然科学基金、国家“九五”攀登计划预选项目和国家重点基础研究发展规划(“973”)项目的支持。研究中,我们以中西医结合的学术思想为指导,运用药理和化学密切合作的研究方法,对六味地黄汤的药理作用、作用机理、药效物质和配伍原理进行了系统深入的研究,获得了大量崭新的研究成果,使我们对六味地黄汤的药理作用、作用原理和主要药效物质基础都有了更为深入的认识。

六味地黄方功效是“滋补肾阴、填补肾精”,是中医治疗肝肾阴虚的经典代表名方,由六味中药配伍构成了“三补三泻”,体现了通过调节平衡防治疾病的治疗理念。研究过程中我们首先对中医所描述的“肾”的功能进行了分析。中医认为“肾为先天之本”,是五脏中最为重要的“脏器”,是其他脏腑的调节中心。“肾气”对于机体的生长、发育、成熟和衰老过程具有重要的影响,可见肾是生命的主轴,对于机体生长发育、正常生理功能和内环境的平衡与稳定具有至关重要的作用。因此,我们认为“肾虚”是多种疾病所表现出的共同病证,反映了多种疾病在发生发展过程中产生了相似的病理生理学变化。从近代临床应用看,六

味地黄方被广泛应用于肿瘤、糖尿病、更年期综合征、男性不育、系统性红斑狼疮、肾病综合征、肾炎、支气管哮喘、前列腺炎等数十种疾病的治疗,其应用的主要依据是这些疾病的共性是都有肾阴虚的表现。从现代医学的角度分析可以发现,这些疾病的主要病理生理学基础是神经、内分泌或免疫功能的异常。近代实验药理学研究表明,六味地黄方具有抗肿瘤、增强机体免疫功能、增强机体的抗应激能力、改善性机能、降血糖、降血脂、保肝、抗氧化等广泛的药理作用。深入分析这些作用可以发现,这些作用也主要在于调节神经、内分泌和免疫功能的状况。基于以上分析,我们提出了以下学术观点:① 中医肾的功能与现代医学神经内分泌免疫调节(neuroendocrine immunomodulation, NIM)网络的功能十分相似;近30年来的研究进展表明,NIM网络机能平衡是维持机体整体生理功能平衡与内环境平衡与稳定的重要基础;② 肾虚与NIM网络平衡失调可能具有相似的病理生理学基础;③ 六味地黄汤补肾的作用则可能在于调节并恢复疾病所导致的NIM网络的机能平衡失调。因此,从现代医学的角度进行分析,六味地黄汤“滋阴补肾”的功效与调节NIM网络的机能平衡具有密切的关系。在这一学术观点的指导下,我们从NIM网络平衡的角度对六味地黄汤的作用、作用机理、组方原理以及六味地黄汤“滋补肾阴”和“异病同治”的现代药理学基础进行了系统研究,提出了“肾虚”的病理生理学基础反映了NIM网络平衡失调、六味地黄汤“滋补肾阴”和“异病同治”的现代药理学基础是调节NIM网络的学术观点。在六味地黄汤药效物质基础的研究中,我们运用化学分离与活性评价紧密配合,在活性评价的导向之下,从汤剂出发,追踪分离活性成分,对每一步分离所获得的馏分进行活性评价,并与其来源母体进行活性比较,使化学分离与活性评价同步进行,直至获得活性部位或成分。运用该方法,我们获得了六味地黄汤调节NIM网络平衡的主要活性部位和活性成分。

在对六味地黄汤现代药理作用、作用原理和药效物质研究的基础上,按照由“中药饮片组方(饮片配伍)向中药复方活性成分群组方(组分配伍)发展”的研究思路,研制了由来源于六味地黄汤、由活性成分群组成的中药复方新药,临床适应症定位共三个,包括妇女更年期综合征、慢性代谢综合征和肿瘤辅助治疗,其中治疗更年期综合征的适应证已获得SFDA批准开展临床试验,目前已完成I期临床试验,正在进行II期临床试验。



张永祥 军事医学科学院科技部副部长、研究员。主要从事神经药理、免疫药理学研究以及中药和化学药新药研究开发。先后获得国家自然科学基金面上项目、“九五”国家攀登计划预选项目及国家“973”项目的资助。主编出版了研究专著《中药复方现代研究的理论与实践:六味地黄汤现代药理学与化学研究》(2006年,科学出版社)。研制了由活性成分群构成的复方中药新药,获SFDA颁发的临床研究批件。此外,所承担的多糖与寡糖结构与功能

研究获国家自然科学基金重点项目支持,抗前列腺癌一类新药LXT-101获得国家“863”计划、“重大新药创制”重大专项等支持。近年来运用“组学”研究技术,开展了药效评价分子标志物的研究,所承担的“老年性痴呆早期诊断分子标志物的研究”获得国家“863”计划的支持。曾获军队科技进步奖二等奖1项、北京市科技进步奖二等奖1项;发表学术论文230余篇,主编专著6部,主译专著1部;申请国家发明专利14项。此外,参加了“国家中长期科学和技术发展规划——人口与健康”领域战略研究,以及《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》、国家“重大新药创制”重大专项实施方案及“十一五”、“十二五”实施计划,《国家科技重大专项“十二五”(民口)发展规划》等编制工作。现担任国务院学位委员会学科评议组(药学)成员、国家博士后管委会专家组(医学)成员、国家“重大新药创制”重大专项总体组成员兼责任专家;国际药理学联盟(IUPHAR)执委会委员、IUPHAR天然药物药理学会分会主席、中国药理学会副理事长兼秘书长;《中国药理学与毒理学杂志》主编,以及《中国新药杂志》、*Acta Pharmacologica Sinica*等学术期刊的编委。

新形势下中药创新药物的发现与研发

屠鹏飞

北京大学创新药物研究院,北京大学药学院

我国自1985年开始实施《中华人民共和国药品管理法》以来,至今已有近30年的历史。我国的药品研发和注册几经波折,逐步走上正规的渠道,尤其是中药新药的研发与注册,由于没有国际上可借鉴的经验,从新药的发现、研发到注册基本上都是在探索中提高、在混乱中规范。由于众所周知的历史原因,2007年以后,国家药品监督管理部门对药品的注册进行了大幅度的调整。近年来,中药新药的研发水平有了明显的提高,而国家药品审评对新药的要求则更加提高。随着药品审评要求的逐步严格,特别是中药新药审评从临床非劣效性向优效性的转变,原来中药新药只要进入临床试验,就能获得批准的局面一去不复返。很多中药新药在申报生产中被退审。同时,随着生命科学的发展,人类对疾病的认识也由原来的是否有病向是否健康转变。从而对药物的认识也发生了明显转变,已由原来的治疗疾病向保护健康转变。随着转化医学的发展,如何将临床有效的方剂转化成为新药,也是当前急需解决的问题。因此,在当前新的形势下,如何进行中药创新药物的发现和研发,是当前中药新药研发急需解决的问题。本文在分析基于中医药理论和天然产物资源的创新药物发现的优势和当前中药新药研发存在的问题的基础上,系统介绍在新形势下,如何进行中药创新药物的发现与研发,为中药新药研发提供一些思路。

一、基于中医药理论和天然资源的创新药物发现的优势

1. 完整的中医药理论和丰富的临床实践

中医药为中华民族长期与疾病做斗争的智慧的结晶,具有完整的理论体系和丰富的临床实践,为中华民族的繁衍和健康做出了巨大的贡献。1000多种常用中药和浩瀚的古今方剂都是临床长期实践的产物,具有确切的疗效和较高的安全性,是中药创新药物发现不可多得的资源。在中医药理论指导下进行合理组方,更为中药新药的发现提供了广阔的空间。

2. 丰富的民族民间药物

我国为多民族国家,很多少数民族生活在偏远的山区,其疾病的治疗基本上靠当地的草医草药,形成了很多特色的民族药物。民族药物除了藏药、蒙药、维

药、傣药有文字记载,其他基本上没有文字记载,一般靠口述相传。口述相传的药物的特点是处方较小或单方、药效强、起效快、大胆使用有毒或峻烈的药物,是有效成分或有效部位新药发现的重要源泉。

我国地域广阔、地理环境复杂,很多山区和偏远地区的人民治疗疾病也基本上靠当地的草医草药,形成很多特色的民间药物。与民族药物相似,民间药物也多数口述相传。据不完全统计,我国有民族民间药物近万种,更加上灵活变化的方剂,为创新药物的发现提供了非常丰富的资源。

3. 植物、动物、微生物长期进化的产物

天然产物是植物、动物和微生物长期适应环境或与天敌斗争中不断进化的产物,一般都具有生理作用,只不过人类尚未发现而已。因此,从天然产物中发现活性成分或创新药物的几率明显高于合成化合物。

4. 天然化合物结构多样性和类药性

天然化合物具有明显的结构多样性,这些化合物仅凭想象是很难设计出来,通过化学方法也很难合成出来,如抗癌天然产物中的紫杉醇、喜树碱、长春碱等。同时,多数天然产物具有类药性(drug-like),是筛选活性先导化合物的重要资源。

二、当前中药新药研发存在的主要问题

- 1) 立题依据不充分:中药复方的临床依据不足;有效部位或有效成分筛选不充分;有效成分新药 PK 不支持;安全性存在问题。
- 2) 缺乏筛选和新药发现的过程。
- 3) 基础研究严重缺乏:生命科学的研究成果未在新药研发中得到体现。
- 4) 临床疗效欠佳:难以通过优效性评价。

三、新形势下中药创新药物的发现与研发

(一) 基于中药资源的活性化合物发现

中药具有长期的临床使用历史,以疗效确切、安全性高闻名全球,是我国发现活性化合物的独特资源。80 多年来,从传统中药中发现了麻黄素、小檗碱、青蒿素、芦丁、五味子甲素、延胡索乙素、川芎嗪、青藤碱、甘草酸等至今仍在临床一线使用的药物;从民族民间药物中也发现了如石杉碱甲、丁苯酞、胡椒碱(抗癫痫灵)、灯盏乙素、山梔苷甲酯、8-O-乙酰山梔苷甲酯、胡黄连苷 I、胡黄连苷 II、蟾毒灵、雷公藤甲素和乙素等药物或国际上关注的活性化合物。即使在化学和生物学得到快速发展的今天,从中药中发现活性先导化合物和创新药物仍然不失为一条命中率较高的快速途径。基于中药资源的活性化合物的发现思路见图 1。

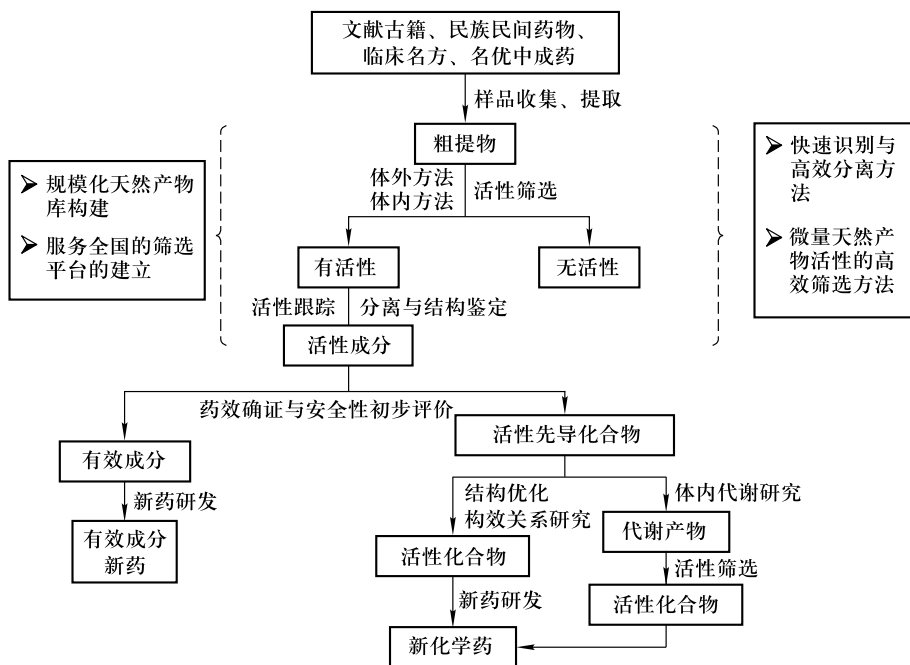


图1 基于中药资源的活性化合物发现的思路图

(二) 中药有效部位及其复方制剂的发现

随着中药基础研究的不断深入和中药现代化发展,常用中药的有效成分基本得到阐明,中药成分的分离纯化技术得到快速提升,并实现工业化,中药有效成分、有效部位的分离纯化已逐步成为常规技术。分离纯化有效部位或有效成分,除去无效、低效或有毒成分,降低服用剂量,告别中药制剂的黑大粗已成为现代中药发展的必然趋势。既保持中药多成分整体作用,又体现中药现代化研究成果的有效部位及其复方制剂新药的发现和研发已成为中药创新药物研发的重要方向。三七总皂苷(注射用血栓通)、人参总皂苷、薯蓣总皂苷(地奥心血康胶囊)、蒺藜总皂苷、银杏叶提取物、银杏叶总内酯、雷公藤提取物、黄芩提取物、苘蓉总苷、丹参总酚酸及其盐、红花总黄色素、黄芪多糖、香菇多糖等一批有效部位新药的注册上市并产生巨大的经济效益,即说明有效部位新药拥有的巨大发展潜力。有效部位及其复方制剂新药的发现及其研发思路见图2。

(三) 基于经典名方的中药创新药物的研发

经典名方为祖国医药留给现代人类的宝贵遗产,以其确切的疗效和较高的安全性,数百年、数千年传承,经久不衰。对经典名方进行传承和创新,既是人类健康事业的需要,也是我们的责任。六味地黄丸系列、大活络丸、逍遥丸系列、大承气系列、小

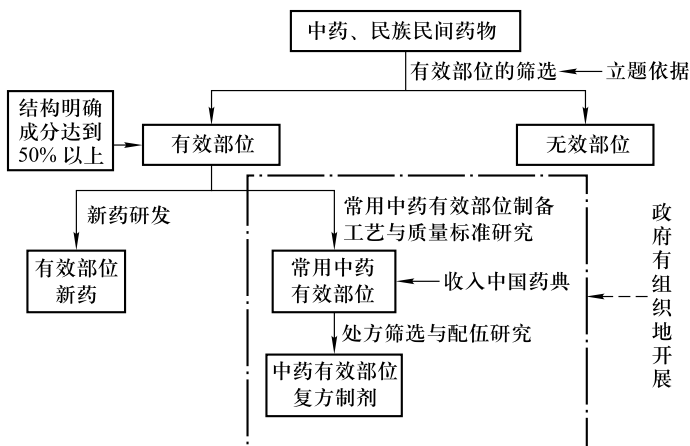


图2 有效部位及其复方制剂新药的发现及其研发思路图

金丸、石斛夜光丸、安宫牛黄丸、生脉系列、云南白药系列、漳州片仔癀系列等以经典名方为基础开发的制剂,至今仍然是公认的名优中成药。因此,采用现代科技对经典名方及其根据现代人类疾病和生存环境进行调整的加减方进行开发,今天是将来仍然是中药新药研发的重要方向。基于经典名方的中药创新药物研发思路见图3。

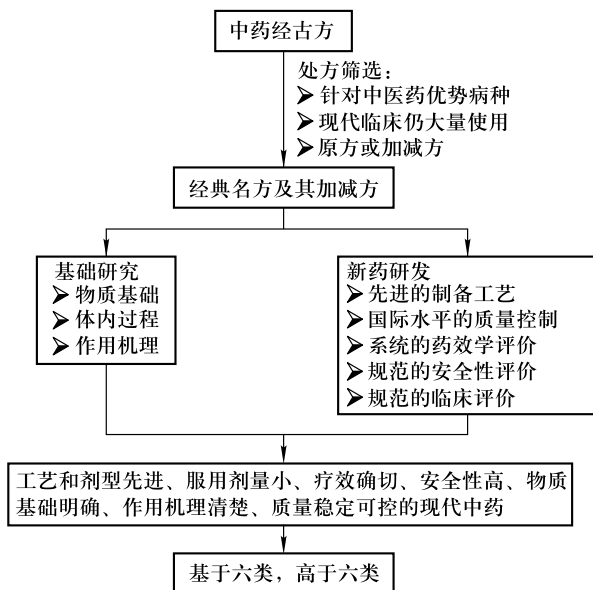


图3 基于经典名方的中药创新药物研发思路图

(四) 基于名优中成药的创新药物研发

名优中成药在临床长期使用,具有确切的疗效和很高的知名度。但目前市场上的多数名优中成药都是早年开发的产品,其生产工艺落后、服用剂量大、质

量控制水平低、基础研究和规范化临床研究严重缺乏,严重影响了名优中成药的临床使用和市场进一步开拓。对名优中成药进行系统的物质基础和作用机理,在此基础上,将名优中成药研制成为药效物质和作用机理清楚、剂型先进、服用剂量小、质量稳定可控的现代中药,既降低研发风险,又易于开拓市场,是名优中成药再创新的主要途径,也是创新药物发现的重要途径。基于名优中成药的创新药物研发思路见图4。

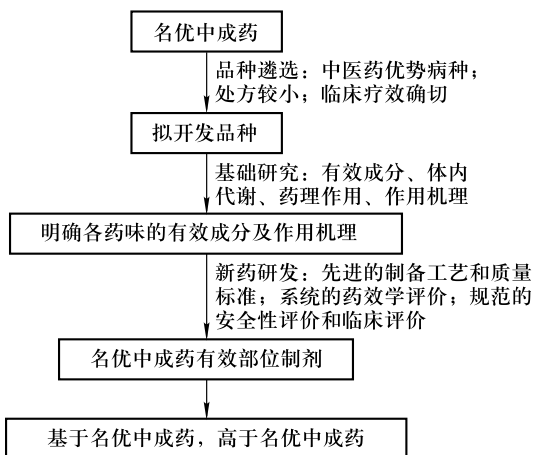


图4 基于名优中成药的创新药物研发思路图

(五) 临床有效方剂的新药转化

我国有中医机构近4万家,中医执业医师30多万人,特别是拥有大批具有长期临床经验的知名中医师,他们在长期的临床实践中积累了大量的具有确切疗效的临床方剂,对这些临床方剂,特别是具有一定前期研究基础和临床研究数据的医院制剂进行转化,将其研制成为新药,是我国中药创新药物研发的重要源泉。知名中成药清开灵注射液、复方丹参系列、炆痹系列、脑心通、通心络胶囊等都来源于临床方剂。临床有效方剂的新药转化思路见图5。

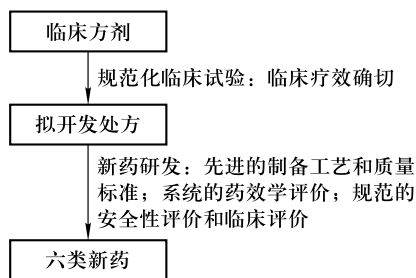


图5 临床有效方剂的新药转化思路图



屠鹏飞 1963年4月出生于浙江黄岩,1990年7月于中国药科大学获得博士学位。主要从事天然药物活性成分与新药研究、中药质量评价。现为北京大学药学院天然药物学系教授、博士生导师、系主任,北京大学创新药物研究院副院长。第十届全国药典委员会执委、中药材饮片专业委员会主任委员。国家杰出青年基金获得者。

研制一类和五类新药10多项,取得新药证书2项。成果获得教育部一等奖2项、二等奖2项,国家中医药局科技进步奖一等奖2项、中华中医药学会李时珍医药创新奖1项。发表论文480多篇,其中SCI收录180多篇,著作10部,申请和授权专利30多项。

从数字制药到智慧制药:大数据时代的 制药工程科技

程翼宇

浙江大学药学院,天津中医药大学

制药工业是国民经济领域的战略性核心产业,建立强大的医药工业不仅需要创新药物发现与研发技术,而且依赖于先进的制药工程技术。因此,制药工程科技创新与创新药物研究同等重要,应当将新药创制领域的科技内涵拓展到优质药品生产线,在创新药物研发过程中重视制药工艺学与制药工程学,着力推进制药技术的创新发展。

我国最具特色和拥有独特优势的医药产业是中药工业,其主要产品是中成药。受制于药品原研时代的历史局限,因制药工艺技术、药品生产设备、医药知识水平以及药品监管政策等诸多因素的影响,绝大部分中成药品种的制药技术至今明显落后于国际医药工业技术水平,尤其是在制药工艺品质、制药过程质量控制、药品质量保障体系以及高端制药装备等关键技术方面存在显著差距,严重制约中药产品质量标准的提升,成为阻碍中药工业进一步发展的最大障碍。

近年来,中成药(特别是中药注射剂)质量问题受到社会高度关注,生产企业对制药技术更新升级有了紧迫感,先进制药工程科技的需求急剧增加,制药工程科技创新的驱动力日趋强劲。笔者认为,为全面提高国家药品标准并在国际上主导中药标准的制定(国家药品安全“十二五”规划任务),应尽快制定并实施中药制药工程科技创新战略,自主创新发展先进的中药制药工程技术,极力促进中药工业技术转型升级,构建起提高国家药品标准的支撑技术体系。唯有占据中药制药工程领域的技术制高点,建立符合中药制药工艺特点的全程质量控制技术体系,确保中药产品安全、有效和质量可控,才能争夺到国际天然药物界的话语权和主导权,我国所制订并倡导的中药各类标准才有可能成为全球规则。

当今世界变革的主要特征之一是数字化,从而导致人类面对前所未有的巨量数据,快速迈进大数据时代。巨量数据所带来的空前机会正在引发颠覆性的技术理念和技术模式创新。笔者认为,医药工业大数据是极为重要的信息资产,具有不可估量的资源价值;大数据技术可为医药工业的药品质量控制、制药过程

质量控制、制药工艺品质优化、降低生产成本及节能减排、药品质量风险管理、生产车间管理及制药企业经营决策等提供强有力的技术支撑。我们应当抓住大数据、工业互联网及“云计算”等给予的制药工程科技创新发展机遇,通过前瞻性战略布局及自主创新研发,抢占国际制药技术制高点,以实现我国制药工业的跨越式发展。

具有现代工业形态的我国第一代中药制药技术创始于20世纪70年代,以水煮醇沉等工艺的“机械化和半机械化”为主要技术特征;20世纪90年代出现了第二代中药制药技术,以中药制药设备的“管道化、自动化和半自动化”为主要技术特征;在“云计算”、工业互联网和大数据等技术即将蓬勃发展之际,笔者所在团队提出构建以制药工艺“精密化、数字化及智能化”为主要技术特征的第三代中药制药技术,实施中药制药技术的升级换代,迎接第三次工业革命。

我们认为,新一代中药制药核心技术主要有:

1) 中药制药工艺精准调控技术(包括:制药工艺定量化及模型化技术、制药工艺品质优化技术等);

2) 中成药数字制药技术(包括:制药工艺参数在线检测技术、制药工艺参数自动控制技术、制药过程质量在线监测技术、制药过程质量在线监控技术、数字化GMP系统、制药过程质量数控技术等);

3) 中成药智慧制药技术(包括:制药过程数据分析及管理技术、质量风险预警及预控管理技术、测管控信息一体化技术、制药过程知识库构建技术、制药过程智能化技术等)。

笔者建议:在现阶段大力发展数字制药技术,打造数字化中药先进制造平台;进而自主创新研发智慧制药技术,构建面向中药工业的智慧制药系统,赋予其学习和思考能力,用充满智慧的分析,洞察制药过程质量波动因素,发现复杂的中药制药过程规律,实现中药制药工艺精湛调控,推动中药工业从数字制药迈向智慧制药时代。

大数据技术理念将深刻影响制药工程科技创新发展方向,智慧制药系统的构建将引发中药工业技术革命,实现中药制药技术升级换代,从而大幅度提高中药质量标准,极大地促进中成药产品走向世界。



程翼宇 博士,浙江大学药学院教授、博士生导师。浙江大学求是特聘教授、浙江大学药学院副院长、浙江大学药物信息学研究所所长、国家中医药管理局计算机辅助中药分析三级实验室主任。国家药典委员会委员、国家药品审评专家、教育部高等学校药学类中药专业教学指导委员会委员、中国药学会中药及天然药物专业委员会理事、中国中医药信息数字化专业委员会副主任、中国中医药研究促进会理事、中国药材研究促进会理事。

主要从事新药创制方法学及现代中药设计技术、药品质量检测方法学及质量控制技术、工业药学及先进制药技术研究。曾在葡萄牙国立波尔图高等学校、美国 FDA 国家毒理研究中心、哈佛高等学校医学院、德国柏林工业高等学校、法国国家科学研究院、巴黎 11 高等学校等欧美 8 国多所高等学校或政府研究机构学习、合作研究或学术访问。享受国务院政府特殊津贴,天津市人民政府特聘专家,浙江省有突出贡献中青年专家,浙江省 151 人才工程重点资助人员,浙江省新世纪学术和技术带头人第一层次。作为第一获奖者获国家科技进步奖二等奖 1 项,省级科技进步奖二等奖 5 项、三等奖 2 项,中华中医药学会科学技术奖 3 项。近 5 年主持研究或负责完成国家“973”计划项目、国家自然科学基金重点项目、国家科技攻关重点项目等国家重要课题 5 项。

从企业角度思考中药创新 ——天士力的实践体会

闫希军

天士力控股集团

昨天,各位院士、专家从国家战略、企业发展需求等不同角度作的报告,非常精彩。感谢大会给我们这个机会,从企业角度出发,把天士力在中药创新研究的一些体会向大家做个汇报。

为什么要从企业角度来说?一个药物,从科学研究到成药、再到大药的过程,要依靠来自大专院校和科研院所的专家和我们企业一起创造。各位专家从事的科学研究是做新药发现,是发明的过程;而企业的不断创新,是将一个好药发展成为一个大药的关键。

一、从体制上保障创新的开展

我觉得这里面大家首先要了解、深思的问题是:要从体制上保障创新的开展。

创新是个体系问题。体制创新是根本,机制创新是驱动,制度创新是保障。我们国家现在药物创新发展到了一定的深度,需要从这些方面系统地考虑。“体制—机制—制度”是联动创新的体系,三者联动,持续改进,不断创新,激发活力,形成对创新的全面保障。

天士力从部队所属企业的全民所有制到股份制改造,形成民营控股、国资参股的混合型股份制企业,奠定了“体制—机制—制度”的创新基础。从体制上给企业松了绑,获得了通向市场化现代企业的通行证,然后在不断的创新过程中实行机制创新和制度完善。

天士力在创新过程中以资产和利益为纽带,激活创新人才主体,建立起一系列的创新机制要素:持股机制、分配机制、创业机制、激励机制、培训机制等。这个机制完善的过程也是利益不断分配和再分配的过程,比如,天士力各子公司都留给经营管理团队一些机会,包括薪资上的合理分配、利润提成和股权分配。

天士力从一个创新性的科技成果的启动开始,经过几个阶段,展开了创新与

变革的过程。第一步是从现代中药复方丹参滴丸一个产品开始,确立了“一新三高”(新思维、高起点、高科技、高速度)的发展思路。第二步是在传统中药产业构筑数字化、标准化、科学化的产业链体系,建立系列标准,明确药效物质,明确作用机理,达到数字化控制。第三步是从“做精做高”,到“做大做强”,在这一阶段,实现了做大产品,构筑产品集群、产业集群,达到规模化发展的目标,打造了一个产业基础。在完善产业的基础上,利用产业经济和资本工具,双轮驱动,推动中药国际化进程。通过技术、标准、方法、模式、人才等各方面的国际化,使中医药产品、中医药文化走向世界。

二、中药国际化进程中的体会和思考

我们在企业自身内部的体制、机制、制度建立并逐步完善的同时,才能够去思考中药国际化的问题。首先,我们要选中一个产品走国际化道路,这就是复方丹参滴丸,通过这个产品大体需要经过“走出去、走进去、走上去”三个阶段。第一步是寻找国际化路径,通过“摸着石头过河”找到方向,然后开始勾勒路径,加速前进,实现“走出去”,就是先要走向国门。我们现在是处于第二步,即“走进去”的阶段。“走进去”就是要作为药品通过外国药品监管部门的注册认证,获得药品的身份。现在还没到第三步“走上去”的阶段,“走上去”就是要成为国外临床医生的一线用药,能够被医生专家、消费者接受并使用,能够进入医保药物目录。大家会觉得这个过程怎么这么难,前一阶段桑国卫院士带队到天士力召开“重大新药创制”专项答辩会的时候,桑国卫院士也说:天士力的中药国际化怎么这么难?实际上,不是我们想把这个过程搞得这么难,因为它本身就是非常难的事情。

复方丹参滴丸申报美国 FDA(美国食品药品监督管理局)的Ⅱ期临床的研究工作,首先是为我们如何推动中药通过 FDA 认证探明了一条路,建立了一个方法体系,推动我们思考如何去应对中药国际化的各种挑战,如何去设计研究方案。

其次,我们在申报的过程中验证了什么?这个过程证实了一件事,那就是我们中药在现代医学、方法、体系平台上能够经得起考验。现代中药是不是安全的?有没有效?通过这个过程证明了现代中药复方丹参滴丸有效而且很安全。

第三,相对于Ⅱ期临床,Ⅲ期临床则更为艰难。FDA 不断提出新的问题,提出的标准也越来越高。临床方案的批准本身就是一件难事,有的临床试验进展速度很快,但速度快了也有问题,这就要求我们要控制好临床试验的质量,比如,每天的病人不能够超过多少个,避免医生太过劳累。所以,达到一个高质量的临床试验过程,管理很重要。

现在,我们正在全面地开展 FDA III 期临床试验工作,已与世界上 80 多家国际临床研究中心开展合作。我们申报 FDA 的过程,实际是研究创新的过程。FDA 申报注册中,存在 10 个方面的关键瓶颈。在研发初期,临床研究、CMC (chemistry, manufacturing and control, 化学、生产和质量控制) 研究中,要达到 FDA 的技术要求尤为重要。

这里包括几个层面,首先是临床研究、FDA 沟通、CMC 研究;其次是数据管理、药理毒理研究;最后是考虑未来产品上市以后在哪生产、与谁联合,怎么实现强强联合、市场布局、医药经济以及风险防范等问题。

在新药研发方面,FDA 的要求主要体现在四个方面,这与我国对药品监管的要求是基本一致的:第一,研究科学化,强调真实性、可追溯性;第二,标准透明化,一方面遵循 ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 国际人用药品注册技术规定协调会议)、FDA、EMA (European Medicines Agency, 欧洲药品管理局)、ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering, 国际制药工程协会) 等完备的法规技术指南,另一方面强调根据研究项目具体情况进行合理评价;第三,强调安全性;第四,强调质量一致性。

总结起来,在申报过程中,有几点深刻的体会。

第一,复方中药新药申报对 FDA 也是新的挑战,美国 FDA 对中药新药申报持积极态度,既坚持原则又变通策略。这既需要申报方的创新,也需要我们同 FDA 积极互动,才能最终达成共识。

第二,复方中药的临床研究、CMC 研究、法规研究是崭新领域,是多学科的交叉体系,需要练好内功,创立一种新模式,探索一条新路径。

第三,注册研究过程是技术创新和标准升级的过程,是将资源输出转变为技术价值输出的过程。中药新药研发应以药效为根本,以安全为基础,以持续生产质量均一稳定产品为目标,建立研发新模式。

从新药申请到文化认同是漫长的过程、艰巨的工程,需要共同努力,持续创新。

从中药国际申报的过程,也激发我们对中药研究发展的再思考:

第一,国内研究与国际临床研究注册审评应分类进行。① 新品研究:创新中药品种要按国际化要求实施研究、评审;但组方复杂的方剂的申请还需要一个漫长的过程。其他品种按传统中药研究、评审。② 上市品种:可结合国家中药大品种二次开发,专项研究系统提升。③ 机制配套:对按国际化要求实施研究的品种,要从机制上保证能够实现优质优价,以增强企业持续发展动力和能力。

第二,实现国际互认。对于已实施国际化研究的品种,建立回归国内的承接

认可制度。实现中国中药研究与审评的国际认可,标准与法规的接轨。逐步建立中药研发及审评技术标准的国际话语权。

三、中药国际化进程中的质量探索

通过在美国的中药新药申请,我们体会到:无论是临床研究还是 CMC 研究,都始终紧紧围绕着“安全、有效、质量一致”的主题。研发、临床、生产的目标是质量,而质量则代表了对消费者的责任。

通过与 FDA 沟通,以及临床研究、CMC 研究的过程,我们感到:

第一,提倡质量源于设计。按照 ICH 和 FDA 的指南,复方丹参滴丸项目在研发阶段就实施了全面的质量管理,来确保从设计阶段开始,就围绕着产品的安全、有效和质量一致。

第二,基于质量风险管理。复方丹参滴丸项目在国际化的整个进程中,本着“基于风险”和“基于科学”两大原则来开展工作。项目中的工艺变更、标准变更和设备设施的变更,都是以降低产品质量风险为目的。另外,关键质量属性和关键工艺参数的确定也是基于工艺过程的风险分析。

第三,技术创新促进质量保证。我国的中药产品研究、产品创新,发展到这一步,关键是工程技术方面的创新。我们当初申报临床的时候,曾要求滴丸剂型不能改变,这是一个原则。到了美国以后发现美国人的手大,不适合数滴丸,另外他们没有倒到手里吃药的习惯,于是我们就做成微滴丸装到胶囊里面。FDA II 期临床结束以后,III 期临床的一切用药都要在大生产中实现。所以我们研发出一种能够快速制备滴丸的设备。我们采用了电磁悬浮振动技术和深冷技术等,保证质量和产量。这个设备的研发花费了巨资,以及大量的人力和物力。这也逼出了我们对中药制药装备的一场革命。

第四,强化过程控制。每一个过程中都要求建立一套标准。复方丹参滴丸的申报项目涉及的药材、辅料、内外包装材料以及工艺过程中所用溶剂和物料,基于风险评估基础上,采用全面质量控制策略和专项工作,满足 FDA 法规要求。

第五,实施全面验证。所有的研究方法后面都要有一套全面验证过程,用以证明这个方法设计的合理性、合规性、可靠性。在复方丹参滴丸的申报项目中,按照产品生命周期设计进行验证,从“纸工厂”实现新车间建设运行,保证完成技术转移及工艺验证顺利实施。验证实施工作完成了近 500 个专项工作的集合,且对工作标准和逻辑性进行严格控制。

第六,遵循国际标准。从项目设计的时候,就要全面按照国际标准进行。复方丹参滴丸在国际化的 CMC 研究工作,全部按照美国、欧盟、ICH、ISPE 等国际化标准和指南来开展,在临床样品生产阶段已经全面实施 cGMP 质量管理。实

实践证明,我们完全有能力在中国,在中药行业,实施并满足这些国际化水平的要求。

近几年来,国家大力推动从制药大国迈向制药强国,为医药企业的创新和发展创造了更加有利的环境和条件,医药行业充满希望,大有作为。

天士力将继续秉持创新的精神,在大健康产业领域,实现更大发展。再次感谢工程院给我们这次交流的机会,也有利于我们继续推进新药研究方法体系的创新。



闫希军 1953年9月出生,甘肃镇原人,中共党员,博士学位,主任药师,享受国务院政府特殊津贴。天士力控股集团党委书记、董事局主席,天士力制药集团股份有限公司董事长,第十一届、十二届全国人大代表,并任中医药标准化专家技术委员会委员、中国药学会科普工作委员会副主任委员、中国药学会“国家医药产业政策研究”项目专家指导委员会委员等职务。

长期致力于药剂研究和药事管理,以及中药现代化和国际化的研究与实践,开创了以组分中药为主导的现代中药新药开发与产业化新模式,打造了现代中药复方丹参滴丸、养血清脑颗粒等知名品牌产品,带领天士力集团发展成为现代中药的领军企业。由他主持研究开发的现代中药复方丹参滴丸的国际化取得中药的历史性突破,是唯一成功完成了美国FDA II期临床实验的复方中成药,现在正在全球开展III期临床实验,开创了中药国际化历史上新的里程碑。著有多部专业著作,发表高端学术论文50余篇。

曾获国家科技进步奖三等奖、天津市科技进步奖一等奖和国家级企业管理创新成果奖一等奖;获“全国劳动模范”、“全国优秀科技工作者”、“全国优秀社会主义事业建设者”、“全国医药杰出企业家”、“全国卫生产业企业先进个人”、“中国优秀民营科技企业家”、“中国十大创新人物”、“天津市特等劳动模范”、“全国十大社会公益之星”、“联合国和平使者”、“俄罗斯红十字勋章”、“‘十一五’期间天津市最具影响力劳动模范”等荣誉;并荣立军队二等功1次、三等功4次,获军队科技进步奖二等奖2项,获“全军优秀企业家”称号。

中医方剂现代研究的实践与思考 ——方剂功效物质组学的构想与建立

段金廛

南京中医药大学 江苏省方剂高技术研究重点实验室

摘 要: 本文通过以四物汤、三拗汤等代表性类方较为系统的研究实践和学习体会,探索性地提出方剂功效物质组学的研究策略与方法学体系。方剂功效物质组学是研究有效组合体的组成及其相互关系以及与生物系统相互作用的方法学体系。作为新的概念和研究方法的探讨,作者提出了结构性的功效表征-效应信息群-功效物质组-作用机制的研究策略与相应方法技术体系。基于整体观和辨证论治原则有效关联中医临床功效、生物效应及效应物质的关系,从而建立了功效物质组及功效物质组学的方法学体系,为符合中医临床特点的方剂复杂效应物质基础研究提供了研究思路和方法技术支撑,有助于从功效物质层面深化认识经典方剂及其衍化类方的配伍关系与衍化规律的共性和差异,对中医临床应用具有指导意义,为基于方剂创新药物的发现提供引导。

一、方剂功效物质组学提出的背景与意义

方剂是中医在辨证、辨病,确定立法的基础上,根据组方原则和结构,选择适宜药物组合而成。方剂功效是在传统中医药理论基础对方剂临床作用的总结,是复杂化学物质经多途径的相互作用而表现出来的临床疗效^[1]。方药配伍效应是其在人体内作用的有次序的整体调节效应。方剂功效物质基础难以归结为某一特定有效成分,其作用机理也难以归结为作用于某一特异性靶点,而是多元效应成分通过多靶点、多环节整合调节作用的结果。成分间、靶点间、环节间组成密切联系、相互协同与制约的复杂关系。

方剂现代研究是揭示临床医家遣药组方发挥功效的时代要求,也是中药新药创制的重要源泉与途径。目前,对于方剂物质基础研究策略与方法主要有以下几方面: 杜冠华教授^[2]提出的有效成分组学研究策略; 罗国安教授^[3,4]提出的化学物质组学及相应的方法体系; 梁鑫淼教授^[5]提出的本草物质组的设想与建

议等以及中药化学组学^[6,7]、借鉴先导化合物发现和分离单一有效成分开发植物药、方剂优化配伍等研究思路和方法。这些研究有力地推动和促进了方剂现代研究的研究深度和广度,但这些研究多从实验动物的整体、器官组织、细胞、分子水平获得的有效物质群,缺乏与临床功效的密切关联和对中医基本理论方证相关、病证统一的科学系统阐释。

本课题组在前期已提出以系统论思想和复杂性科学理论为指导,以系统生物学、生物信息学为研究方法和技术支撑的方剂复杂效应物质-生物效应-配伍规律以及方-证-病的研究模式^[8]。提出“方剂效应物质系统是指由引起方剂特定功效的有效物质构成的系统,是方剂发挥作用的物质基础”。方剂功效对方剂效应物质系统与人体系统相互作用的概括和总结,以系统生物学研究方法为技术支撑,探求方剂复杂效应物质的科学内涵;运用生物信息学手段分析方-证-病间的相关性,以揭示中医辨证-功效物质-临床疗效间的内在规律。

本文在深入研究和实践的基础上,提出方剂功效物质组学的概念、内容及其方法技术体系。功效物质组(formulae efficacy chemome)是指基于中医药理论和复杂性科学理论,与某一特定中医功效相关的化学物质的有效组合体。其内涵是研究有效组合体的组成及其相互关系以及与生物体系相互作用的方法学体系。方剂功效物质组是针对一定病症和功效的有效物质组合体。并在四物汤类方、三拗汤类方研究中进行了探索性应用研究,有效关联了中医临床功效、生物效应及功效物质的关系,从而建立了功效物质组及功效物质组学的方法学体系。为符合中医药特点的方剂物质基础研究提供了新的理念和方法技术体系。

二、提出方剂功效物质组学的理论基础

1. 中医药配伍理论是方剂功效物质组学提出的指导思想

方剂是中医临床的主要用药形式,是在中医整体观念和辨证施治原则的指导下,依据药性理论和功能主治,按照君、臣、佐、使的配伍法则,将中药组合而成的有结构、有层次的有机整体,对病证发挥整体调控的治疗效应。功效是中药作用于机体后,对人体的生理功能和病理变化产生不同的调节效应;功效配伍是临床最基本和最重要的配伍理论,依据辨证论治结果,选择合适的药物组成方剂,调整人体功能的偏盛偏衰。

中医方剂的功效物质不单纯是每味中药功效物质的简单相加,因此不能孤立地去研究方剂组方药味,而是从方剂整体性出发进行研究^[9]。基于此理论,方剂功效物质组的研究设计就是把方剂作为一个整体进行研究,首先依据方剂的功效特点将方剂的功效进行规范和拆分,结合数据挖掘方法分析,最终准确确定不同功效及其特征属性;然后对规范的方剂功效进行效应表征,规范和明确某一功

效的特定效应信息群;进一步发现与某一特定效应信息群(功效)相应的物质组以及该物质组与生物体相互作用的关系,最终阐明方剂多元功效的功效物质组群。该方法体系充分体现了方剂对人体的多途径、多靶点整合调节效应,符合中医整体性的作用特点^[10]。

在方剂现代研究中引入功效物质组的概念,有利于全面认识中医药配伍理论和方剂复杂的多成分、多靶点作用的治疗模式,摆脱简单化的方剂研究模式,使中医方剂现代研究更符合方剂组方理论和临床功效特点。最终阐明方剂临床疗效的治疗原理。同时,应用现代医学的理论体系阐释方剂治疗作用及其机制,以促进传统中医药配伍理论的发展。

2. 系统论和复杂性科学是方剂功效物质组学提出的理论基础

方剂配伍体现了系统思想,即方剂的整体性、组方药味的相互联系、方剂配伍的有序性、方剂与机体作用的动态性以及方剂作用的整体突现性等。因此,方剂配伍构成一个复杂系统,方剂复杂系统与人体复杂系统相互作用,通过多靶点、多环节、多层次地调节疾病过程中的病理生理变化而达到治疗疾病的目的。故现有的基于单一、散在的成分或组分的评价方法,药效与成分相关的研究模式,难以有效的表达方剂内在的病-证-效与功效成分群之间的关联关系,难以反映方剂的多途径、多靶点、多成分综合整体效应。因此,开展基于复杂系统生物学的系统研究已成为发展趋势。“组学”方法和技术与中医药理念相一致,可用于基于整体系统观的方剂功效物质基础研究。

方剂复杂功效物质既具有自身组成结构、内部结构和功能行为的复杂性,又表现出与人体相互作用时功效-物质-效应变化的复杂性。因此,欲阐明方剂复杂功效物质必须在复杂性科学理论指导下进行研究。中医临床用药遵循“有是证,用是方”的基本原则,那么方剂功效物质也应有其相应明确的适应证,从而使方证更加明确、临床疗效更加显著;同时阐明同一方剂对于“不同证不同病”、“同证不同病”治疗的深刻内涵。由此可见,方剂功效物质组的提出与中医用药方-证相应的基本原则相一致。方剂功效物质组的阐明是指导中医临床有效用药的前提,也是方剂由药材饮片配伍到功效物质组配伍的基础。

系统生物学通过整合生物系统中诸多相互作用的组分来研究复杂生物过程的机制,如研究一个生物系统中所有组成成分(基因、mRNA、蛋白质、代谢物、生物的小分子等)的构成以及在特定条件下这些组分间的相互关系,并分析这一生物系统在某种或某些因素干预下在一定时间内的动力学过程及其规律。因此,它是一个由下而上的系统组合,即在充分研究基因及生物大小分子结构和功能基础上的一种系统分析和组合。组学技术主要包括基因组(genomics)、蛋白质组(proteomics)和代谢组(metabomics)等研究技术,它们互补为用,可以从不

同的角度和层面研究生物体(包括人体)的生命活动状态,以及外在干预因素作用下的内在机理。

3. 药物相互作用理论是方剂功效物质组学构建的重要支撑

方剂配伍是针对中医“证”的整体目标而设,配伍的各组方药味之间通过相互作用、协调补充而发挥整体功效。在方剂配伍关系中,各组方药味融为一体,相互作用、相互影响而对方剂的整体效应产生不同于单味药功效的综合效应,即协同效应、叠加效应和拮抗效应,从而发挥增效减毒的目的。其实质是方剂功效物质之间的相互作用以及与机体间的相互作用。因此,基于药物相互作用理论构建的方剂功效物质组学,不仅对方剂配伍本身的功效物质组的组成、结构、相互关系进行研究,更强调方剂功效物质组进入生物体后各功效成分间的相互作用以及在体内吸收、转运、分布、代谢、排泄、对机体内环境的干扰等环节的影响,以客观表征方剂功效物质组及其作用过程。

功效物质组是基于中医药理论和系统生物学方法技术,密切结合中医临床功效与应用特点而提出的新概念和研究体系,旨在全面地解析与某一特定中医功效相关的化学物质的有效组合体的物质组成、结构和功能,构建功效物质库,以及阐述方剂功效物质组的多组分、多环节、多靶点的整合调节效应与机制,从而阐释中医方-证-病关联关系。

三、方剂功效物质组(学)的内涵与外延

1. 方剂功效物质组学的内涵

与生命科学领域的其他组学方法相似,方剂功效物质组学是研究功效物质组的组成及其相互关系以及与生物系统相互作用的方法学体系。现有的化学物质组学、有效成分组学无疑是中药复杂物质研究的有效手段之一,一定程度上促进了中药复方(方剂)现代研究的深入和发展,但尚缺乏与中医临床功效的密切关联。归根结底,方剂现代研究“起源于临床、回归于临床”。因此,方剂功效物质组学的提出是基于临床功效,表征临床功效的效应信息群,研究与效应信息群相对应的物质组,从而揭示与功效相关联的物质组的方法学体系。功效物质组是指与某一特定中医功效相关联的化学物质的有效组合体。

方剂功效物质组学的研究是在中医药理论、复杂科学理论的指导下,在系统生物学方法技术支撑下,从整体功效—效应信息群表征—功效物质组优化—网络生物学干预—作用机制阐明,有组织、有层次、有结构的系统化、逐步深化的研究策略,阐明方剂功效物质组学的科学内涵。因此,功效物质组的研究可分为4个研究层次,即功效的效应信息群客观表征、与效应信息群相对应的物质组的发现与优化、功效物质组的验证与应用、基于方剂功效物质组的方-证-病关联

分析。

2. 方剂功效物质组学的研究层次

方剂功效物质组学研究的主要任务就是在方剂化学成分中寻找与中医功效相对应的物质组,并利用功效物质组进行方剂物质基础与方-证-病关系研究。方剂功效物质组是方剂所有化学成分的一个子集,这些成分整体作用于人体后针对特定病证发挥一定的中医功效。方剂功效物质组中的成分应具有“完备性”,即功效物质组中包含有发挥特定功效所需的全部成分,可能具有不同的结构类型或理化性质及存在形态。此外,还应具有“必要性”,即组中的每一个成分都是发挥该功效所必需的,或者直接作用于机体产生作用或者与其他成分发生相互作用共同产生作用。因此,寻找功效物质组的过程也就是建立中医功效和化学成分间联系的过程。这个过程可以简单地表示为功效—生物活性—物质组三个步骤,这也是寻找功效物质组的基本思路。

(1) 中医功效的效应信息群客观表征

中医功效属于中医理论范畴,是用来描述方剂作用于人体后产生的宏观作用的归纳总结,一般是以四字或六字的短语来描述。一首针对特定病症的方剂通常具有多个相互联系的功效^[11,12]。每个功效的作用部位、强度、发挥特点都有所不同,显然一首方剂应有对应于不同功效的多个功效物质组。另一方面针对不同病症的方剂很可能有相同文字描述的功效,但各方剂功效的作用特点肯定不同,也应据有不同的功效物质组。因此中医功效应该是一个相互联系的多层次结构,相互间的关系可能有并列、因果、包含等。同时,每一个功效还应该具有若干关键属性,如作用部位、强度、适应证型等。不同层次、不同属性的功效即使具有相同的文字描述,其功效物质组也不相同,应分别进行研究,如“活血化瘀”功效,可分为“活血”和“化瘀”两个功效,每个功效还应该具有部位、强度等属性。因此,为了找到准确的方剂功效物质组,必须对中医功效表述进行标准化的细分和定位,使其每个描述都具有明确的特征含义。

在准确定位功效后,还需建立中医功效与生物活性或临床指标间的联系。目前,国内方剂研究所采用的临床和药效学标准基本模拟西药药理学,即用多指标体系来解释方剂的药效,与中医功效并无直接联系。建立中医功效与现有指标体系间的关系是寻找功效物质组的必须过程。这个过程可以通过两种方式实现。

(a) 基于临床信息的功效与临床指标联系的建立。中医功效是用来描述方剂作用于人体后产生的综合效果,人本身就是最好的研究对象。在临床上筛选具有相似病症的临床患者,全面收集患者的各项化验指标和体征以及服药治疗后的指标变化,在各类病证间进行纵向和横向的比较,以确定与功效相关的指

标。举例来说,若某一方剂具有 A 和 B 两个功效,作用于患者后引起指标 E_a 和 E_b 发生改变,则 E_a 与 E_b 应对应于 A 和 B,但还无法确定 A 与 E_a 间的对应关系。若另一方剂包含 A 和 C 两个功效,会引起 E_a 和 E_c 两个指标变化,则两个方剂相比较就可以确定功效 A 与指标 E_a 存在对应关系。该方法需要对大量临床数据进行比较分析。

(b) 基于动物模型的功效与生物活性关系建立。相对于临床患者,目前还很难在实验动物上复制出特定性的病症模型,也就无法确定指标变化。利用中医方证对应的原理,选择经典名方,若作用于动物模型后可引起某指标的显著变化,就可以证明该指标与该方的功效相关。通过多张方剂、多种动物模型确定功效与指标间联系。

(2) 功效物质组的发现与优化

物质组是不同化学成分依据特定比例组成的成分组合,是微观领域上定义的现代科学概念。物质组中的各成分可能已知也可能未知,其结构类型和存在形式也可能多种多样。各成分间应具有一定的逻辑联系,或对人体发挥相互联系的不同作用,或成分间具有特定的相互作用关系。各成分的含量或浓度也应具有一定的范围或比例。

从临床或动物模型上可获得与功效相关的指标体系,但直接用于指引物质组的发现还存在困难,需要根据目前先进的各种组学、系统生物学认识将各指标变化进一步引申为适合成分筛选的组织、细胞或分子水平的生物活性,用于进行物质组发现。

功效物质组是在中医理论和复杂性科学理论指导下提出的,需要针对已知的中医功效、方剂或有效部位的效应、效应物质较为深入的研究,进一步管理、交流、共享、总结产生的大量数据,建立相关的数据库是必不可少的,大大提高科研效率。

对与某种功效相关的所有化学物质进行定性和定量分析。为系统全面的关联活性-化学成分,需尽可能多的对中药方剂中的成分进行定性和定量分析。目前,中药成分的分析方法主要有气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法-质谱联用(GC/MS)、高效液相-质谱联用(LC/MS)等。

(3) 功效物质组的验证研究

“功效”和“物质组”分属两个不同的领域,无法产生直接的联系,必须通过“生物效应”这一桥梁才能相互联系。一方面,宏观的中医功效在人体上可表现为一系列不同的效应指标,另一方面物质组中各成分也具有不同的生物效应,物质组作为一个整体也可产生生物效应。因此,生物效应可连接功效和物质组两个宏观和微观概念,是方剂功效物质组中隐含的不可缺少的组成部分。

对于功效物质组的研究,考虑研究内容的复杂性,可以根据研究的需要,构建支撑技术平台,按照多层次的研究逐步深入。方剂功效物质组学的主要任务就是寻找方剂中能够代表特定功效的化学成分的组合,也就是功效物质组。其基本思路是首先对中医功效进行细分,然后通过临床资料和实验研究建立特定功效与生物效应间的联系,最后则是以这些生物效应为导向寻找方剂功效物质组。

(4) 基于方剂功效物质组的方-证-病关联分析

功效物质组强调方证病的统一。方剂强调配伍关系,依据各药味的个性之长,发挥“合群之妙用”。其中,君药针对主病、主证或主因,起主要治疗作用,在方剂组成中不可缺少;臣药协助君药加强治疗作用,或针对重要的兼病或兼证起主要治疗作用;佐药配合君药、臣药以加强治疗作用或直接治疗次要兼症,或用以消除或减弱君药、臣药的毒性,或制约其峻烈之性,或与君药性味相反而又能在治疗中起相成作用;使药则引导方中诸药达到病所或调和方中诸药。因此,方剂功效物质组有其层次和结构,即针对主证证候或主病病理因子的主要功效物质组,针对次(兼)证证候或兼病病理因子的辅助功效物质组。

方剂功效物质组既包含中医功效又包含方剂物质基础,恰好联系了中医理论与实验研究两个方面。利用功效与生物活性间的关系,可发现中医的证、病的治疗特点和内在机理,通过系统生物学研究的辅助,还有助于解释不通病证的生物学机制。功效物质组可以较好地解释方剂对证型和疾病的不同作用效果和关系,分别具有不同的物质基础,更好地解释方剂治疗疾病的机理和内在过程。

四、方剂功效物质组的研究方法技术体系

方剂功效物质组的技术体系大体上也可分为四部分:中医功效的规范和分类、基于现代系统生物学的中医功效的生物学表征、多指标生物活性为导向的功效物质组的发现和验证、方-证-病关联分析。

1. 中医方剂功效的规范细分

中医功效的规范和细分是寻找功效物质组的前提和基础。而在中医古今论述中这部分内容并不系统完善,还需要专业人员在中医理论的指导下仔细分析不同方剂的功效特点,结合数据挖掘方法分析,最终准确定位不同功效及其特征属性。

(1) 基于临床和文献资料的中医功效分类和模式识别技术

全面收集关于方剂功效的相关论述,选取有代表性的方剂分析功效特点,借助于现代模式识别技术构建多层次的功效分类模型。依据计算机辅助决策技术筛选特征的功效属性,比较不同方剂功效的相同点和特异点,规范功效的描述,

完善每个功效的特征属性值。

基本过程如下:

(a) 收集具有相似功效描述的一类方剂,进行初步的用词规范;

(b) 根据方剂的主治病证、药物组成、治法治则等信息尽可能丰富功效描述,提出尽可能多的属性特征;

(c) 对方剂进行随机分组,借助专家经验,指出任意两张方剂在功效上的相同点和不同点;

(d) 调整方剂和专家的随机分组,重复上一步,直至任意两张方剂都采集到足够的异同属性;

(e) 对方剂信息进行聚类分析、模式识别及决策树分析,从众多属性中挑选出最恰当的分类属性;

(f) 依据关键属性对方剂功效进行分类和细分;

(g) 选取其他功效方剂,不断重复以上过程,丰富完善功效的准确定位。

(2) 基于模型动物的方证功效对应技术

选取与目标功效相关的经典名方,将其应用于不同动物模型上。经过历史验证经典名方已确定可对特定病证产生疗效,反映在动物模型上,若方剂可引起某模型动物指标的显著改善,则这些指标可能与该方剂功效相关。若某方剂对模型动物无作用,则该模型反映的指标变化均不属于该方剂功效。经过多张方剂、多种模型比较,通过分析方剂和模型指标的异同点就可确定功效与指标间的联系。

2. 中医功效与生物活性的对应

从临床或模型动物上获得的指标大都是些比较宏观的生物活性,难以在实验中大量重复以引导功效物质组的发现。利用先进的生物学技术,将指标转化为更高通量的细胞或分子水平上,可大大提高筛选速度和精度。

(1) 基因组学、蛋白组学、代谢组学等生物标志物发现

生物活性指标的变化必然会反映在基因、蛋白、代谢物等分子水平上。利用已知的组学数据库,分析和各指标可能对应的靶标或标记物,通过相应组学实验发现特征生物标志物。以生物标志物为关键节点,分别向上游和下游进行扩展,进行分子通路研究。依据通路研究,确定适合于筛选的细胞或分子水平指标。

(2) 基于网络药理学的通路分析

基于网络药理学的研究成果,从发现的活性指标为起点,在数据库的帮助下在相关网络上逆向分析产生这些指标变化可能的通路。选择通路上的关键节点作为筛选标准。

3. 生物活性导向的功效物质组发现

建立功效与生物活性之间的联系后,应用现代高效筛选技术从方剂化学成分中发现具有特定活性组合的化学成分集合,经过验证后可作为方剂功效物质组。可能包含以下几个子技术。

(1) 基于数学模型的功效物质组发现技术

中医功效是对方剂作用于人体后产生的各种效应作用的综合体现,其对应的生物活性通常有很多。而方剂中的化学成分更是数量巨大。在多成分多活性条件下寻找与特定功效相对应的化学成分组合通常都需要数学模型的帮助。

假设某一功效对应的生物活性组合如下式所示:

$$E = \{e_1, e_2, \dots, e_i, \dots, e_n\} \quad (1)$$

式中, E 表示中医功效, e_i 代表不同的生物活性,该功效与 n 个生物活性的整体相对应。假设方剂中所有化学成分为 C ,则有:

$$C = \{c_1, c_2, \dots, c_j, \dots, c_m\} \quad (2)$$

式中, c_j 代表不同化学成分种类和含量,共有 m 种。通常情况下 m 值都非常巨大。其中不同化学成分又具有各自不同的生物活性,可用以下成分与活性关系矩阵表示:

$$P = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1n} \\ p_{21} & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & p_{ij} & \vdots \\ p_{m1} & p_{m2} & \cdots & p_{mn} \end{bmatrix} \quad (3)$$

式中, p_{ij} 代表第成分 i 在活性 j 上的效应强度。常常情况下 P 都是一个行数较多的系数矩阵,寻找功效物质组的问题可以归结为求解系数矩阵 P ,是 P 中的一个子阵满足预定的功效-活性关系条件。

(2) 高通量的化学成分分析鉴定和活性筛选技术

寻找功效物质组的过程一方面需要解决大规模化学成分分析鉴定的问题,另一方面则需要高速大通量的生物活性测试。基于以上要求,本实验室开发了基于液质联用数据库的中药及天然产物快速鉴定技术,在高效率的UPLC上通过2~3次进样分析自动完成成分鉴定,准确率在90%以上。同时本实验师也在建立高通量高内涵筛选体系,以实现大规模的生物活性筛选。

(3) 基于定向剔除的功效物质组验证技术

功效物质组中的成分应具有完备性和必要性,即每个成分都有其独特的作用,都必不可少。采用定向剔除技术,有目的的剔除功效物质组中的特定成分,观察剔除成分后的物质组作用于人体或动物模型上是否会取得原有功效。若不能保持原有功效,则证明该成分应是功效物质组中的一部分,不可缺少。反之,

则证明该成分不属于功效物质组,既没有独立作用,又不与其他成分发生相互作用。

(4) 药物相互作用研究

在功效物质组中,必然存在着大量的相互作用关系。研究这些相互作用关系对于分析功效物质组的内在结构具有很强的帮助。由于功效物质组中成分较多,功效所对应的生物活性也比较分散,需要高效率、低重复的实验设计和模型评价方法。本实验室基于响应面方法开发了系列相互作用评价方法,所需实验数少,信息量高。可在任意剂量、任意比例下分析协同或拮抗关系,同时给出各自的剂量范围。

(5) 四物汤类方功效物质组的揭示

本课题组在对四物汤类方研究与实践的基础上^[13-20],初步揭示了发挥补血功效的功效物质组为 36 个成分的有效组合,分别源于君药、佐药;发挥活血功效的功效物质组为 37 个成分的有效组合,分别源于君药、臣药、佐药;发挥调经功效的功效物质组为 42 个成分的有效组合,分别源于君药、臣药、佐药;发挥止痛功效的功效物质组为 42 个成分的有效组合,分别源于君药、臣药、佐药。可见,功效物质组的组成同样具有复杂性,其结构层次与方剂配伍结构相一致。其深入的功效物质组的作用机理研究正在进行中。

4. 基于功效物质组的方-证-病关联分析方法体系

方剂功效物质组学的研究本身就包含了方证病间的关系研究。方剂功效可与人体系列效应指标或生物活性相关联,同时方剂功效也对应着特征证型或疾病。根据“方证对应”的原理,方剂功效恰好是证型或疾病的关键点。同时基于功效物质组,还可将多成分多功效的物质组依据功效不同拆分成相对完整的不同功效物质组。将代表单一功效的物质组给予患者或实验动物,有利于进一步理解证型和疾病的发生发展特点,有助于解释证与病中间的先后次序和重要程度。以多个功效物质组代表方剂作用于患者身上的证型和疾病,密切观察证病的各项变化,有助于理解中医方剂的治疗过程,解释治疗过程的内在机理。

五、结语

随着人类基因组计划的实施与完成,蛋白组学、代谢组学、基因组学等组学(omics)研究相继产生并得到快速发展。各种“组学”的研究思路和方法不断地被运用到中医药现代化研究中来,形成了以复杂科学思路和方法推进中医药现代化的良好趋势。在中医理论的指导下,借鉴各种组学的研究方法,应用于方剂现代研究中,提出了功效物质组学的概念。为方剂物质基础研究提供了新思路和新方法,具有一定的临床指导意义。

传统方剂功效复杂多样,化学物质组成极其复杂,依据中医药配伍理论及系统生物学方法技术,将其结构、层次、相互关系及其作用机理等进行阐明,有利于方剂功效及其治疗原理的阐释。功效物质组学可针对方剂的某一特定功效,表征其效应信息群、功效物质组以及与生物体相互作用机制等,从而揭示方剂君臣佐使功效物质组。本文所提出的方剂功效物质组学作为一种创新的组学研究方法,为从传统功效角度出发探索复杂方剂系统的物质基础提供了切实可行的方法学平台,有着广泛的应用前景。功效物质组学不仅对构成方剂的化学物质组进行研究,而且注重与功效相关联,与机体相互作用相一致,因此,符合传统中医整体观和辨证论治的思维方式。

(致谢:本研究思路的提出得到天津中医药大学张伯礼院士、清华大学信息科技国家实验室生物信息学部李梢教授的指导和帮助,钧此致谢!)

参考文献

- [1] 段金廛,宿树兰,丁安伟,等.方剂复杂效应物质的研究思路与方法.中国药科大学学报,2006,37(suppl):59-64.
- [2] 杜冠华.中药复方有效成分组学研究.中成药,2002(11):56-58.
- [3] 罗国安,梁琼麟,张荣利,等.化学物质组学与中药方剂研究——兼析清开灵复方物质基础研究.世界科学技术,2006(1):6-15.
- [4] 罗国安,梁琼麟,刘清飞,等.整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论.世界科学技术-中医药现代化,2007,9(1):10-16.
- [5] 梁鑫淼,钱旭红,惠永正.《本草物质组计划》的设想与建议.世界科学技术-中医药现代化,2007(5):1-6.
- [6] 张继稳,陈立兵,葛卫红,等.中药物质组相关概念释义.世界科学技术-中医药现代化,2008(2):1-4.
- [7] 王升启.“中药化学组学”与“中药基因组学”.首都医药,2001(6):19-20.
- [8] 朱振华,段金廛.基于四物汤类方功效物质组学方法的建立及其应用.南京:南京中医药大学,2011.
- [9] 张礼和.我对中药复方有效成分研究的一些看法.化学进展,1999,11(2):186-188.
- [10] 丘瑞香,孟君.中药复方物质基础研究的思考.中国中西医结合杂志,2002,22(5):388-389.
- [11] 孟庆刚,王永炎,戴汝为.系统复杂性的中医证候规范化研究探析.中医药学刊,2003,(12):2015-2025.
- [12] 王耘,张燕玲,史新元,等.中药功效网络的构建及应用.世界科学技术-中医药现代化,2008(5):105-108.
- [13] 华永庆,段金廛,宿树兰,等.用于不同证型痛经的四物汤类方生物效应评价(I).

中国药科大学学报, 2008(1): 72 - 76.

- [14] Zhu M, Tang Y, Duan J A, et al. Roles of paeoniflorin and senkyunolide I in SiWu decoction on antiplatelet and anticoagulation activities. *J Sep Sci*, 2010, 33(21): 3335 - 3340.
- [15] Liu P, Duan J A, Hua Y Q, et al. Effects of xiang-fu-si-wu decoction and its main components for dysmenorrhea on uterus contraction. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 591 - 597.
- [16] Su S L, Duan J A, Wang P J, et al. Metabolomic study of biochemical changes in the plasma and urine of primary dysmenorrhea patients using UPLC - MS coupled with a pattern recognition approach. *J Prot Res*, 2013, 12(2): 852 - 865.
- [17] Liu P, Duan J, Wang P, et al. Biomarkers of primary dysmenorrhea and herbal formula intervention: An exploratory metabolomics study of blood plasma and urine. *Mol Biosyst*, 2013, 9(1): 77 - 87.
- [18] Ma H, Hong M, Duan J, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: A case-control study. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55200.
- [19] Su S, Guo J, Duan J A, et al. Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of the bioactive components and their metabolites of Shaofu Zhuyu decoction active extract in rat plasma. *J Chromatogr B*, 2010, 878(3 - 4): 355 - 362.
- [20] Su S L, Cui W X, Zhou W, et al. Chemical fingerprinting and quantitative constituent analysis of Siwu decoction categorized formulae by UPLC - QTOF/MS/MS and HPLC - DAD. *Chin Med*, 2013, 8: 5.



段金廛 中国药科大学天然药物化学博士。南京中医药大学副校长、教授、博士研究生导师。中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心主任、江苏省中药资源产业化过程协同创新中心主任、江苏省方剂研究重点实验室主任、江苏省方剂高技术研究重点实验室主任、江苏省理血方剂创新药物工程中心主任。兼任中国药科大学、江苏大学、英国女王大学教授。

近年来致力于中药资源及资源化学、方剂功效物质及中药配伍禁忌研究,作为国家“973”计划项目首席科学家,先后承担国家“973”计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金及省重大基础研究项目等 20 余项;在国内外发表学术论文 400 余篇,其中 SCI 收录 140 余篇,包括国际著名杂志 *Chemical Reviews*、*Journal of Proteome Research*、*Molecular Bio-System*、*Plone One* 等,总影响因子 318.7;出版专著 5 部;申请国家发明专利 60 余项,已授权专利 30 余项;以中药资源为原料研制开发中药新药 5 项,新药材原料及功能型产品生产批件 3 个,研究制(修)定国家、行业和企业产品和生产技术标准 36 项。培养硕博研究生 50 余名,培养博士后 6 名;获得国家科技进步奖二等奖 1 项、省部级科技奖 6 项。

主要研究方向:中药资源及资源化学研究与产业化;方药功效物质基础与配伍规律研究。

主要社会任职:国务院学位委员会第六届学科评议组成员;中华人民共和国第十届药典委员会委员;中华中医药学会理事;中国自然资源学会理事;中国自然资源学会天然药物资源专业委员会主任委员;中药材 GAP 研究促进会(香港)副会长等。

学术荣誉:全国优秀科技工作者荣誉称号(2010 年);江苏省优秀科技工作者荣誉称号(2009 年);江苏省“333 高层次人才”首批中青年科技领军人才及第一层次培养对象;江苏省高校“青蓝工程”优秀科技创新团队学术带头人;江苏省“六大人才高峰”培养对象(2006 年);江苏省有突出贡献的中青年专家(2004 年);江苏省“中药资源化学与方剂效应物质基础研究优秀人才集体”带头人(2009);江苏省高校“青蓝工程”优秀科技创新团队带头人(2006 年);国务院政府特殊津贴获得者;江苏省政府特殊津贴获得者;江苏省中医药学会“十佳中药人物奖”;中国自然资源学会优秀科技奖等。

中药资源产业化过程废弃物的产生 及其利用策略与资源化模式

段金廛 吴启南

南京中医药大学江苏省中药资源产业化过程协同创新中心

摘 要:中药废弃物资源化是一个涉及经济、环境、社会效益等多个目标的连续过程,在其资源化过程中经济效益目标和环境效益目标之间的权衡及其动态演变特性与资源化模式密切相关。本文在对中药废弃物的产生、分类及其特点论述的基础上,探索性提出了“三大利用策略”,即传统“非药用部位”多途径利用策略、药材与饮片加工过程废弃物回收利用策略、中药资源深加工过程废弃物回收利用策略;“三类资源化模式”,即粗放低值资源化模式、转化增效资源化模式及精细高值资源化模式,以期为推动我国中药资源产业化过程废弃物的资源化利用提供引导和借鉴,为中药及天然药物资源领域推进和逐步实现资源节约型、环境友好型、低碳型循环经济发展做出应有的贡献。

一、引言

中药资源是国家重要的战略物资,是保障国民健康、发展民族医药产业的物质基础。中药资源的高效利用是实现资源节约型、环境友好型循环经济发展理念,保障中医药事业健康可持续发展的重大战略问题。然而,随着中药资源产业链的不断延伸,以消耗药用生物资源为标志的中药资源产业迅猛发展。据报道,近年来我国中药及天然药用生物资源生产面积已超过 $2.40 \times 10^6 \text{ hm}^2$,药材产量可达 $5.40 \times 10^6 \text{ t}$,而废弃的植物根系、地上茎叶等组织器官生物量高达 $1.1 \times 10^7 \sim 1.6 \times 10^7 \text{ t}$,造成严重的资源浪费和环境污染。据初步统计,以中药制药为主体的中药资源产业化过程中每年消耗植物类药材约 $7.0 \times 10^5 \text{ t}$,产生的废弃组织器官、废渣等高达数百万吨,废渣、废水、废气的排放和处理已成为行业发展面临的棘手问题,给生态环境带来了巨大的压力。因此,在中药资源产业化过程中按照循环经济理念,遵循经济效益、生态效益和社会效益相统一的发展原则,提高资源综合利用效率,延伸资源经济产业链,是培育具有资源产业优势的重要源泉和途径。

本文基于前期研究工作,在阐述我国中药资源产业化过程废弃物的产生、分类及其特点等基础上,探索性地提出和构建了中药废弃物的“三大利用策略”和“三类资源化模式”,并通过实例加以阐述,以期为推进中药废弃物的资源化利用,逐步实现中药资源及其产业化领域的健康可持续发展提供借鉴与引导。

二、中药资源产业化过程废弃物的产生与概念

(一) 中药废弃物的产生

中药废弃物的产生源于药材原料生产、药材初加工与饮片加工、中药制剂以及含中药的健康产品等资源性产品制造过程,主要包括:① 药材栽培(养殖)生产过程产生的传统“非药用部位”;② 药材产地加工与饮片炮制加工过程产生的“下脚料”及破碎组织、碎屑粉渣等;③ 在中药制药等资源性产品制造过程中产生的废渣、废水、废气等;④ 以中药制药为主体的资源性产品制造过程中,由于提取和精制过程资源性物质的转化与利用效率偏低而造成部分可利用物质重新回到自然环境;⑤ 对中药多元功效物质基础的科学认知和精细化利用水平滞后,中药资源的利用大多尚处于“总提取物”、“部位(群)”等粗放式利用状态,致使资源性化学成分的利用价值或潜在利用价值未能得到有效挖掘和充分利用等。

(二) 相关概念

1. 中药资源产业化过程

中药资源产业化过程(Chinese medicinal resources industrialization)是指以利用中药资源为目的的中药材种植(养殖)、产地加工及饮片加工过程、中药提取物以及以消耗中药及天然药用生物资源为特征的资源性产品制造过程等。

2. 中药废弃物

中药废弃物[castoff from Chinese materia medica (CMM) industrialization]是指在药材及饮片生产过程、中药提取物制备过程或中药配方颗粒生产过程,以及以消耗中药及天然药用生物资源为特征的资源性产品制造过程中产生的未被开发利用的中药资源生物体废弃组织器官、未被利用的可利用物质,以及中药废渣、废水、废气等。

3. 废弃物的资源化

废弃物的资源化(castoff resources)是指通过回收富集、加工转化、产品开发等实现循环利用,使废弃物成为再生资源,属于国际上资源循环利用或资源再生利用的范畴。废弃物的资源化主要包括:废弃物处理并从中回收资源性物质;制取新的资源性物质开发资源性产品;经过加工转化获得新用途;从废弃物中回收能量等。

4. 中药资源性产品

中药资源性产品(resources products of CMM)是指以消耗中药及天然药用生物资源为主的医药原料、中间体及其制剂产品,保健食品与功能性产品,精细化工原料、中间体及其日用健康产品等。

5. 中药废弃物利用策略

中药废弃物利用策略(utilization strategy of castoff from CMM industrialization)是指依据中药废弃物产生的不同阶段,废弃物不同理化性质,对其利用途径、利用方式、利用价值的体现等所依据的指导思想和采取的措施等。可归纳为:传统“非药用部位”多途径利用策略;药材加工过程废弃物回收利用策略;中药资源深加工过程废弃物回收利用策略。

6. 中药废弃物资源化模式

中药废弃物资源化模式(resources models of castoff from CMM industrialization)是指针对中药废弃物的资源化潜力、所含资源性物质的利用价值大小等而采取的粗放低值资源化模式、转化增效资源化模式、精细高值资源化模式等。

7. 中药资源性物质

中药资源性物质(resource materials)是指源于中药资源的药材、饮片、提取物制品,以及资源产业化过程产生的废弃物中可利用的化学物质以及转化产物等。

8. 低值化利用

低值化利用(low value utilization)是指资源性价值较低或开发利用水平较为初级的中药废弃物,可作为投入成本低的有机肥料、菌质材料、燃料以及饲料添加剂等。

9. 高值化利用

高值化利用(high value utilization)是指资源性价值或潜在利用价值较高的中药废弃物,采用有效的科学技术,使其资源性物质得到充分释放、转化和利用,开发具有高附加值的资源性产品等。

10. 资源化潜力

资源化潜力(resources potential)是指中药废弃物的资源化开发潜力,可通过资源量、经济性、社会效益、生态效益等对资源化潜力进行评估。

三、中药废弃物的分类及其特点

从资源经济学角度看,中药废弃物是某种物质和能量的载体,是一种可转化的、有待开发的资源。中药废弃物依据其产生的不同阶段或理化性质不同可有多种分类方法,主要包括以下几种类型。

(一) 按药材生产与加工过程产生的废弃物分类

1. 源于资源生物生长过程中产生的废弃物

源于资源生物生长过程中产生的废弃物是指药用生物在其生长过程中产生的未被有效利用的废弃组织器官、分泌物等。例如,柑橘属(*Citrus* L.)多种药用植物在生长过程中会产生大量的落花、落果等;忍冬属(*Lonicera* L.)、五味子属(*Schisandra* Michx.)植物,连翘[*Forsythia suspense* (Thunb.) Vahl]等藤本或木本药用植物规范化栽培生产过程中需在冬春两季疏枝、打顶等管理措施产生大量的废弃枝条等。

2. 源于药材采收过程产生的废弃物

源于药材采收过程产生的废弃物是指在采收药材过程中废弃的传统“非药用部位”。例如,当归[*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels]在药材生产过程中仅利用了当归根部,其地上茎叶的生物产量约为根部的1.5倍,未被利用全部废弃;菊(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)在采摘花蕾或开放的头状花序时其株高可达1 m左右,废弃的植株生物产量10余倍于花序产量。

3. 源于药材与饮片加工过程产生的废弃物

源于药材与饮片加工过程产生的废弃物是指药材产地加工、饮片炮制加工过程中产生的根头、尾梢、栓皮、果核等“下脚料”及破碎组织、碎屑粉渣等废弃物。例如,大黄属(*Rheum* L.)、白芍(*Paeonia lactiflora* Pall.)等药材产地加工过程中去除的大量的根头、根皮、支根及须根等;山茱萸(*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.)产地加工去核过程中导致部分果肉及可利用物质流失浪费等。饮片加工过程中产生的碎屑和不合格废弃物以及切片前药材浸润造成水溶性成分流失等。

(二) 按中药资源深加工产业化过程产生的废弃物分类

1. 源于中药资源深加工产业化过程产生的固体废弃物

源于中药资源深加工产业化过程产生的固体废弃物是指在中药提取物制备过程中或以消耗中药及天然药用生物资源为特征的资源性产品制造过程中产生的废渣、沉淀物等,或获取某一类或某几类资源性物质后废弃的其他类型可利用物质等。例如,从甘草属(*Glycyrrhiza* Linn.)药用植物根中提取甘草酸类资源性化学物质后,废渣中尚含有丰富的甘草黄酮类、木质素类、多糖类等可利用物质;生脉注射液是由人参、麦冬、五味子3味药组方,经水提、精制等工艺制成注射剂制剂,在其制备过程中产生的药渣、沉淀物、过滤固形物等被废弃,经分析其中含有丰富的多糖类、纤维素及半纤维素类、木质素类、脂肪酸类等,可用于制备家畜家禽的免疫调节剂、饲料添加剂等。

中药配方饮片颗粒的产量增长快速,消耗大量的药材和中药饮片,在其以水提工艺为主的制备过程中产生的废弃药渣,保留了丰富的次生小分子脂溶性成分和大分子初生产物等可利用物质,值得进一步开发利用。

2. 源于中药资源深加工产业化过程产生的液态废弃物

源于中药资源深加工产业化过程产生的液态废弃物主要来源于中药原料提取、精制过程中产生的液态废弃物。其中含有丰富的有机酸类、多酚类、氨基酸类、肽类、水溶性蛋白及多糖类,以及生产过程产生的水解产物、氧化聚合产物等。还有,目前工业化生产中常采用的大孔吸附树脂、聚酰胺、离子交换树脂等分离材料和以陶瓷膜、有机膜等超滤材料进行中药水提物精制处理过程形成的大量洗脱废水等。这些制药废水多呈现水量小、有机浓度高、色度高、冲击负荷大、成分复杂的特性。

3. 源于中药资源性产品制造过程产生的气体废弃物

源于中药资源性产品制造过程产生的气体废弃物是指中药资源产业化过程挥发或升华的单萜、倍半萜等小分子混合物,未回收利用形成的废弃物。富含易挥发化学成分的芳香全草类药材有薄荷、荆芥、佩兰、青蒿等;花类药材有辛夷、金银花、玫瑰花、丁香等;果实种子类药材有小茴香、豆蔻、砂仁、葫芦巴等,这些药材在水提取过程中易产生气态废弃物。此外,大黄、羊蹄等富含蒽醌类物质药材及饮片干燥加工过程的升华产物等。

(三) 按废弃物理化性质分类

依中药废弃物的理化性质和特点可分为:富含纤维素类物质的废弃物;富含脂(烃)类物质的废弃物;富含生物大分子类物质的废弃物等。按废弃物的材料特性不同可分为:草本类、木本类、菌类废弃物等。按废弃物所属组织器官不同可分为:根及根茎类、全草类、茎木类、果实种子类、真菌子实体类、动物体或组织类等废弃物。按废弃物材料的功用特性不同可分为:补益类、活血类、有毒类等废弃物。

1. 富含纤维素类资源性物质的废弃物

在药材种植生产与产地加工过程中产生的废弃植株、茎叶、栓皮、木心等,以及资源性产品制造过程中根及根茎类、全草类、茎木类等废渣中多富含纤维素类物质。

2. 富含脂(烃)类资源性物质的废弃物

采用水提工艺生产的中药配方颗粒、资源性产品深加工制造过程中,均可产生富含烃类、油脂类等可利用物质的废弃物。例如,杏仁、桃仁、郁李仁、紫苏子、牛蒡子、补骨脂、沙苑子、五味子、莱菔子、红花籽等果实、种子类的废弃物。

3. 富含生物大分子物质的废弃物

在白芍、山药、藕、麦冬、白果、郁金、莪术、茯苓等药材采收与产地加工过程

中产生的废弃栓皮、外皮层及粉屑等,以及中药资源性产品制造过程产生的根及根茎类、果实类、种子类、动物体或组织类废渣等,多富含多糖、蛋白质类物质。

4. 富含具有生物活性小分子化学物质的废弃物

以银杏外种皮为原料的生物农药、多糖活性部位等产品群。丹参药材的水提醇沉物中含有丰富的水苏糖(stachyose)是重要的制药原料,具有促进肠道功能等作用,又可作为制药、食品工业中优良的赋形剂和填充剂的原料;根及地上部分含有的迷迭香酸(rosmarinic acid)等有机酸类成分尚可作为抗氧化、保护血管、延缓衰老等功能性产品开发利用。

研究表明,当归地上部分中含有丰富的酚酸类化学组分,具有抗凝血,抑制大肠杆菌、枯草杆菌,抑制马铃薯腐烂线虫等活性。通过资源化利用可将其开发成防治牛乳房炎、鸡鸭等菌痢的畜禽兽药和用于植保的生物农药等产品。大枣及酸枣叶和果肉中均富含具抑制肿瘤细胞增殖作用的三萜类资源性成分。从菊的废弃茎叶中获得具有抗病毒、抗菌、抗肿瘤活性价值的黄酮类及倍半萜类资源性化学成分。

四、中药废弃物利用策略和资源化模式的提出与构建

中药废弃物的资源化利用既是中药资源化学研究思想的具体体现,又是中药资源领域实现资源节约、循环利用、提升利用效率的重要内容之一。围绕中药资源产业化过程中产生的中药废弃物开展资源化利用研究,推动该行业形成节约资源、保护环境,发展绿色产业的良好局面。根据目前中药资源产业领域的客观现实和中药废弃物的资源化利用水平,本文探索性提出和构建了中药废弃物的“三大利用策略”和“三类资源化模式”(图1)。

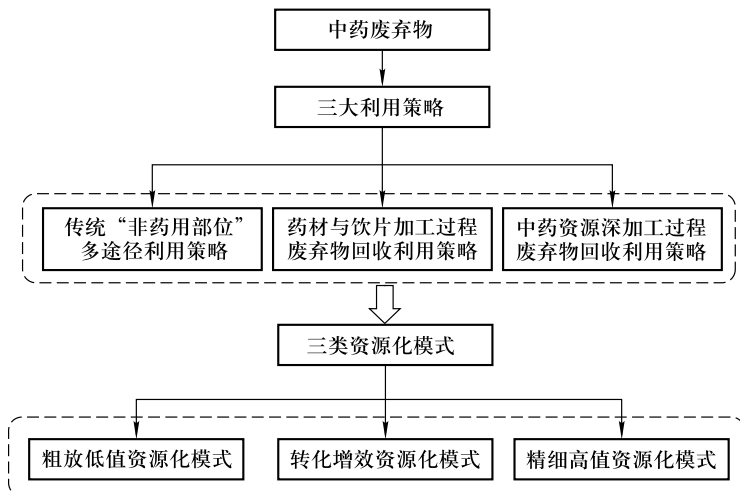


图1 中药废弃物“三大利用策略”与“三类资源化模式”框架图

(一) 中药废弃物的“三大利用策略”

依据中药资源产业化不同阶段,废弃物形成的产业背景、利用现状、资源化潜力、生态环境压力等因素,以及不同类型废弃物所具有的理化性质、可利用价值、资源化程度等特点,提出中药废弃物的“三大利用策略”,即传统“非药用部位”多途径利用策略;药材及饮片加工过程废弃物回收利用策略;中药资源深加工过程废弃物回收利用策略。

1. 传统“非药用部位”多途径利用策略

面对药材的生产已从采集于自然资源以满足行医者需要发展至大面积规模化栽培生产和养殖,并延伸形成庞大的中药资源经济产业链。在此过程中产生大量的“非药用部位”被废弃而导致巨大浪费和环境压力,针对性地提出了传统非药用部位多途径利用策略。

2. 药材及饮片加工过程废弃物回收利用策略

针对药材产地加工(初加工)和饮片加工(炮制加工)过程产生的大量“下脚料”被废弃或未得到有效利用的现状,结合其中含有丰富的各类初生和次生资源性化学物质,提出药材及饮片加工过程废弃物回收利用策略。

3. 中药资源深加工过程废弃物回收利用策略

中药资源深加工过程中产生的大量废渣、废水、废气等废弃物,通过多学科、多领域适宜技术,尤其是生物工程技术的集成应用,将有效促进中药废弃物中资源性物质的转化与转移,提升资源利用效率,延伸资源经济产业链。

(二) 中药废弃物的“三类资源化模式”

中药废弃物的资源化可看作一个涉及经济、环境、社会效益等多个目标的连续过程,在其资源化过程中经济效益目标和环境效益目标之间的权衡及其动态演变特性决定着资源化模式及其合理性。依据中药废弃物所含资源性物质的不同理化性质与资源化潜力、不同利用价值等,在利用策略的指引下,构建了“三类资源化模式”,即粗放低值资源化模式、转化增效资源化模式、精细高值资源化模式。其中包含多元中药废弃物资源化方式:燃烧热转化、热解气化、热/压裂解转化、高值转化、富集与转移、微生物转化、酶转化、材料化、固体燃料化等。

1. 粗放低值资源化模式与研究实践

经过简单加工处理,使之成为可利用资源的模式。例如:以废弃药渣为原料,经与其他物料复配和加工制成的肥料、菌质等,有益于植物、菌物生长发育和改善土壤结构及有机质组成;将有益于家禽、家畜及其他经济动物生长发育和健康的废弃药渣,经简单饲料化加工可作为饲料添加剂和营养补充剂等;将废弃药

渣经干燥处理后,可用作燃料直接燃烧转化为能源等(图2)。

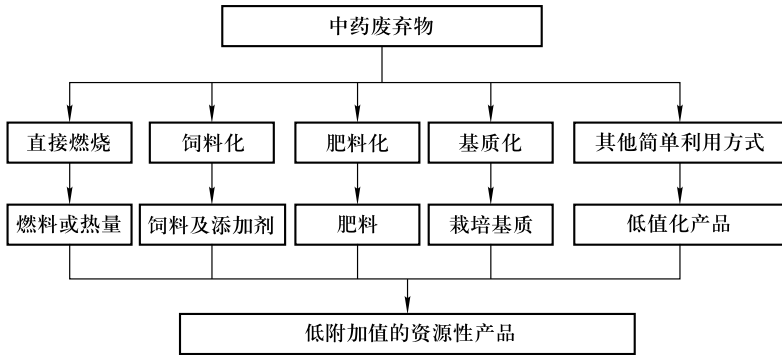


图2 中药废弃物粗放低值资源化模式图

(1) 中药废弃物中粗蛋白、粗脂肪、糖类资源性物质的粗放低值化利用:药材生产与加工过程中产生的废弃根、茎、叶、花、果实、种子等,富含粗蛋白、粗脂肪、多糖类物质,是良好的牲畜、家禽、渔业饲料或饲料添加剂。例如,柑橘加工废料含有丰富的多糖类、维生素类、氨基酸类和矿物质类营养成分。对其进行青贮处理后,可作为适口性好的优质饲料添加剂。甘草经配方颗粒生产后的废渣量约占原料甘草的75%,其中约含5%~10%的混合还原糖、少量果胶、色素、氨基酸及蛋白质、纤维素,可用于食品添加剂或饲料添加剂等。

采用0.6~1.5倍体积的水充分浸泡根茎类中药废渣,并进行蒸气爆破预处理,对获得产物进一步经酶解后,进行发酵,可作为生物饲料或饲料添加剂。例如,十全大补酒的药渣经上述方法处理后可作为育肥猪饲料添加剂,具有改善其生长、胴体特性和肉质的效果。

中药药渣经腐熟处理后,作为蔬菜、食用真菌、树苗等的栽培基质,充分利用了药渣所含有的营养成分,避免了土壤中重金属、农药等有毒物质污染。例如,利用生产脉络宁注射剂的药渣研究开发出一种育苗和栽培基质,进行瓜果无土栽培取得成功,并获得国家发明专利。

中药制药过程中产生的废水可通过吸附、膜过滤及生物工程等方法处理达到工业或生活用水标准,实现清洁生产和对废弃水资源进行再利用的目的。例如,某中药制药企业在生产清热解毒口服液、小儿热咳口服液等中药口服液药品时产生大量液态废弃物。采用生物工程技术对该废水资源进行处理后,使其达到了工业用水标准,实现了水资源的循环利用,同时富集获得的多糖类、蛋白质类成分经发酵处理后可用于菌体蛋白饲料或肥料应用。

(2) 中药废弃物中纤维素类、半纤维素类等资源性物质的粗放低值化利用:中药资源产业化过程产生的废弃植株、枝条、茎叶、栓皮、果核、木心、须根等废弃

组织器官及废弃药渣多富含纤维素类、半纤维素类或木质素类物质,是一种具有发展潜力的生物资源。例如,罗布麻、薄荷、桑白皮、黄芪、甘草等药用植物在药材生产过程中产生的非药用部位,以及加工“下脚料”均富含纤维素、半纤维素及木质素类资源性化学成分。通过简单加工处理,可作为生产纸浆的原料,其出浆率高于一般木材,是一种高产优质的造纸原料,亦可通过氨化处理作为反刍动物的良好饲料。

2. 转化增效资源化模式与研究实践

转化增效资源化模式是针对具有一定资源化潜力的中药废弃物,可通过微生物、细胞、酶等生物转化,发酵转化技术等;或可采用提取富集、化学转化等适宜技术加工处理,使其转化为利用价值较高的资源性物质,以提高产品附加值,充分挖掘中药废弃物的资源化潜力;或通过技术革新或技术集成,提升资源性物质的利用效率(图3)。该模式是实现节约资源、循环经济的重要途径,为逐步推进中药废弃物资源化及资源产业链的延伸提供重要支撑。

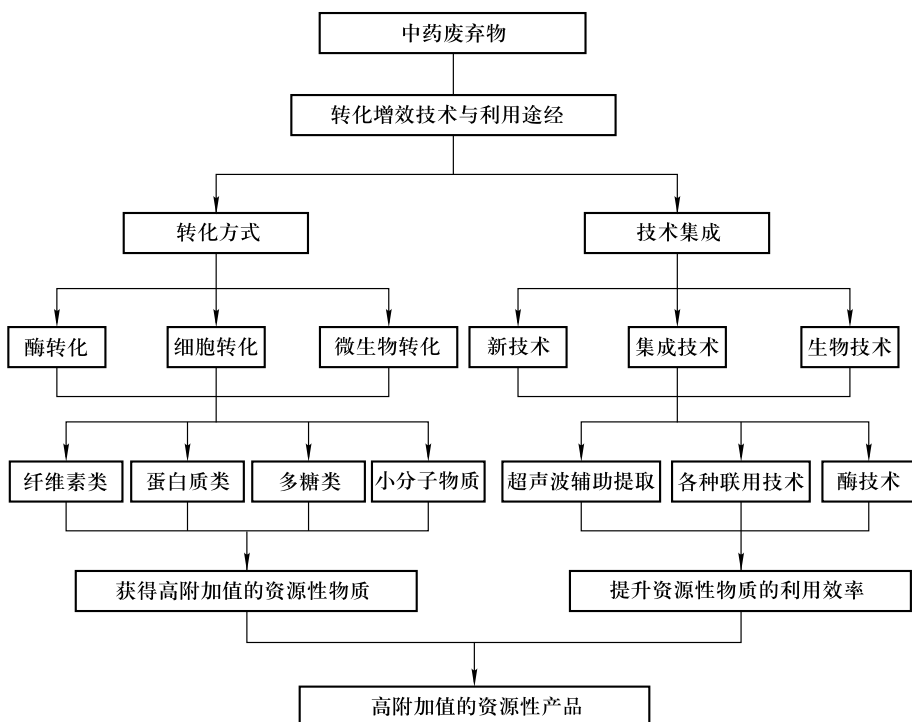


图3 中药废弃物转化增效资源化模式图

(1) 中药废弃物中纤维素类资源性物质的转化增效利用

纤维素类物质经酶解转化为可吸收利用的糖类或蛋白质类物质,提高其利用价值。利用微生物发酵技术或固定化细胞技术可将来源于植物半纤维素的木

糖转化为木糖醇,而酵母菌是最高效的木糖醇生产菌,尤其是假丝酵母属微生物转化能力较强,如三七废渣通过微生物转化获得木糖醇等,利用工业纤维素酶使中药药渣中纤维素类物质酶解为 β -葡萄糖等。

以药用植物茎枝或木质化根部为原料制取微晶纤维素,通过溶出其中的木质素、半纤维素等杂质,采用全无氯的臭氧及过氧化氢漂白工艺对粗纤维素进行漂白,然后通过盐酸水解和稀碱处理制备得到微晶纤维素。例如,从甘草药渣中提取得到的纤维素类物质可替代棉、麻进行化学转化获得羧甲基纤维素,作为医药品的混悬剂、黏合剂等。

利用能源化转化技术可将木质废弃物转化成代替化石资源的能源,如生物燃料、化工原料等。通过生物质热解技术可将该类废弃物降解形成焦炭、生物质油、生物质醋液和生物质燃气等,促使长链挥发性产物向小分子气体烃转变。例如,以两面针药渣为代表的木质中药渣可通过热解气化法制取洁净燃气。

(2) 中药废弃物中多糖类资源性物质的转化增效利用

采用分子筛、选择性酶切技术,对中药废弃物中所含有的生物大分子有针对性地水解或酶解,制备不同相对分子质量段的部位。通过功能性评价实验,表明中药废弃物中经酶解的功能性物质(三七多糖、当归多糖等)保持了良好活性。

薯蓣皂苷元是生产甾体激素类药物的重要原料,在其提取制备过程中产生大量废水,含有糖类、变性蛋白、多肽类、纤维素类、氨基酸类等物质。经对该废水中补充一定量的淀粉原料,在强酸及高温加压条件下使淀粉水解达到酒精发酵所需条件,再接种酵母菌,经发酵蒸馏得到工业酒精,取得明显的经济效益和环境生态效益。

海洋药用低值贝类加工过程中产生的废弃软体部分,以及甲壳动物的外壳中多富含壳多糖,经脱乙酰作用而得到的一种氨基多糖,工业上用浓碱加热或酶解壳多糖可脱除乙酰基得到有药用价值的壳聚糖(chitosan)原料。

(3) 中药废弃物中次生小分子物质的转化增效利用

利用从人参总皂苷中提取的人参二醇系皂苷为底物,以人参皂苷 β -葡萄糖苷酶为生物催化剂,获得人参皂苷 Rh_2 ,其收率比红参中直接提取提高500倍,副产物为 GRg_3 、 GRh_1 等。采用果胶酶对人参皂苷进行转化获得 compound K,与以往方法相比具有明显优势,可用于大规模产业化生产。

应用从种植人参的土壤中分离筛选的活性菌株 *Fusarium sacchari* 对三七茎叶中主要有效成分三七叶苷进行转化,获得稀有抗肿瘤活性成分人参皂苷 CK、CMx 和 G-Mc,为三七茎叶资源化利用提供转化增效的方法,提升了废弃三七茎叶的资源利用价值。从新疆野生甘草的土壤中分离获得能够水解甘草酸产生甘草次酸的菌株,转化率达到90%以上。可将甘草中不足0.1%的甘草次酸提

高 20 倍以上。利用莎门氏菌 B31 转化八角 (*Illicium verum* Hook. f.) 提取后的废渣以获得莽草酸,为获得莽草酸提供新的途径和替代资源。

对从薯蓣科植物盾叶薯蓣 (*Dioscorea zingiberensis* C. H. Wright) 的根茎提取薯蓣皂苷元的废水进行分析,发现含有一定量的含氮有机化合物,对其进行中和处理后的废液,经絮凝沉降、膜过滤、树脂吸附等将废液中影响发酵的成分去除,最终发酵转化为谷胱甘肽和 S-腺苷甲硫氨酸,用于药品或食品原料,实现了薯蓣皂苷元生产中废水的转化增效。

3. 精细高值资源化模式与研究实践

精细高值资源化模式是基于对废弃物中资源性物质的深化认识,利用化学分离技术获得具有潜在开发价值的资源性化学成分;利用现代生物技术将廉价废弃物转化为具有生物功能的资源性物质等(图 4)。例如,将廉价蛋白及营养蛋白转化为多肽或寡肽,或改善蛋白质的营养特性和物理性状;将纤维素转化为二糖或葡萄糖等。该类资源化模式适宜于在科技水平较发达区域,依据社会需求、行业发展水平以及当地对资源利用技术和水平而实施的资源化模式。

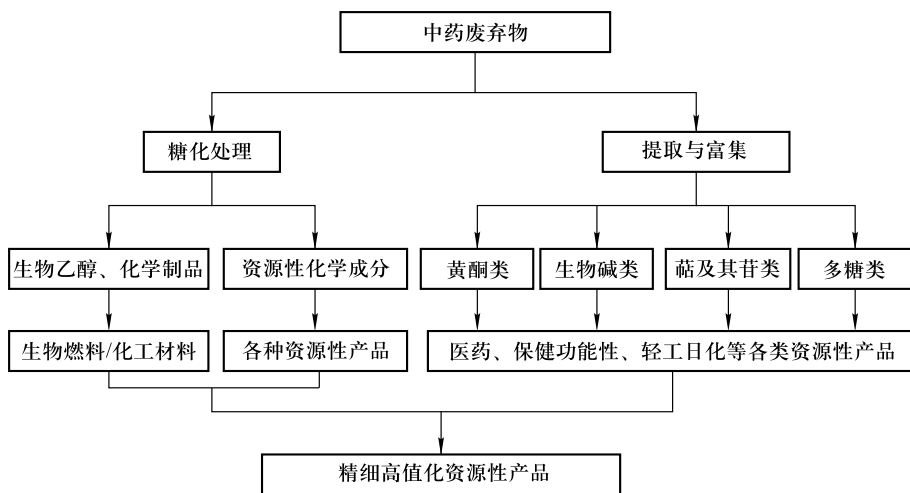


图 4 中药废弃物精细高值资源化模式图

(1) 中药废弃物中纤维素类资源性物质的精细高值化利用

纤维素是由 3000 ~ 5000 分子的 D-葡萄糖通过 $\beta 1 \rightarrow 4$ 苷键以反向连接聚合而成的直链葡聚糖,分子结构直线状,不易被稀酸或碱水解。纤维素不能被人类或食肉动物消化利用,因体内没有可水解纤维素的酶存在。纤维素经弱酸水解可得到纤维二糖;在浓硫酸(低温)或稀硫酸(高温、高压)下水解木质废渣能产生约 20% 的葡萄糖。废弃的药用植物茎秆中纤维素常和半纤维素及木质素结合存在,采用煮沸的 1% NaOH 处理,然后加入亚硫酸及亚硫酸氢钠,除去木

质素,获得纤维素,再进一步采用纤维素酶进行酶解,获得纤维二糖或葡萄糖。

利用中药废渣中丰富的纤维素原料代替粮食生产酒精的过程,是将纤维原料经预处理后,通过同步糖化发酵获得乳酸,其转化率可达到理论值的90%。采用 *Klebsiella oxytoca* ZU-03 发酵玉米秸秆水解液生产2,3-丁二醇,实现纤维素和半纤维素的共利用,是可再生植物纤维资源生物转化的有效途径,具有良好的实际应用前景。

(2) 中药废弃物中糖类资源性物质的精细高值化利用

研究表明,丹参水提醇沉物中富含大量糖类物质,通过加水溶解,调pH值,离心或滤过使药液澄清,再通过除杂脱色,药液减压浓缩、喷雾干燥即得水苏糖固体粉末,可获得质量分数为70%~95%的水苏糖,具有良好开发潜力。

脉络宁注射液由牛膝、玄参、石斛、金银花制备而成,在其制备过程中,药材经水提、醇沉、乙酸乙酯精制等多步工艺后,尚具有免疫调节作用的活性成分丢失,造成资源浪费。有专利已公开利用脉络宁注射液制备过程中的废弃物制备免疫调节剂,用于预防和治疗免疫性疾病。

(3) 中药废弃物中三萜及其苷类资源性物质的精细高值化利用

人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)和三七[*P. pseudo-ginseng* Wall. var. *notoginseng* (Burkill) Hoo et Tseng]的传统药用部位为其根部,在其种植采收过程中造成地上部分的资源浪费。经现代研究表明其花序、果实、茎叶、须根等部位也含有较高量的可利用的人参皂苷类化学成分等,现已利用其地上茎叶开发出治疗心血管疾病的产品。

废弃的酸枣[*Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chow]果肉中富含活性产物三萜及皂苷类、脂肪酸(醇)类、有机酸(酯)类、甾体类、黄酮类、脑苷类及糖类等可利用物质。活性筛选显示其具有抗炎、抑制肿瘤细胞增殖、预防化学性肝损伤、调节免疫等多重活性,具有潜在的药用和保健功能。另外,废弃的大枣(*Z. jujube* Mill.)、酸枣叶中均富含三萜类成分,具有甜味抑制、降血糖、抗炎、抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖、预防化学性肝损伤等多种生物活性。

薄荷(*Mentha haplocalyx* Briq.)地上部分提油后的残草废弃物中富含蒙花苷、香叶木素苷等黄酮类、熊果酸、齐墩果酸等三萜类化合物,具有良好的免疫调节和抗肿瘤等作用。

(4) 中药废弃物中黄酮类资源性物质的精细高值化利用

银杏叶为银杏(*Ginkgo biloba* L.)的干燥叶,在银杏栽培过程中叶片变黄脱落的落叶数量巨大,造成资源的浪费。研究表明,银杏落叶中富含黄酮类、银杏内酯类、核苷类、氨基酸类、微量元素等可利用物质,具有良好的潜在利用价值。

川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.)地上废弃茎叶中富含黄酮类、甾醇类、酚

酸类及神经酰胺类等资源性化学成分,具有抑菌、抗氧化等多种生物活性。

(5) 中药废弃物中有机酸类资源性物质的精细高值化利用

柑橘类果实在加工过程产生大量的果皮和废渣,除含有丰富的纤维素类、木质素类外,尚含有可利用的精油、果胶、色素和类黄酮等生物活性物质,其综合利用价值极高。如采用提取果胶后的果渣继续加工制取柠檬酸,每 100 kg 柑橘废渣可生产 215 g 柠檬酸。

从当归地上废弃茎叶中分得 16 个倍半萜及酚酸类等资源性成分,活性筛选显示其具抗凝血,抑制大肠杆菌、枯草杆菌,杀灭马铃薯线虫活性等活性,可用于牛乳房炎、鸡鸭等畜禽菌痢的治疗。

国内柠檬桉叶油的生产均为采用传统的水蒸气蒸馏法,该工艺一般只收取馏出液中油相部分用于精油产品开发,而溶于水相中的水溶性萜类含氧衍生物则未被利用。经采用盐析方法从制备柠檬桉叶油的废水中分离得到了 *p*-menthane-3,8-diol,可用于蚊虫驱避剂的开发。

五、中药废弃物循环利用及其经济学评价

(一) 中药废弃物循环利用原则

循环经济起源于工业经济,其核心是工业物质的循环。循环经济是对物质闭环流动型经济的简称,本质上是一种生态经济,充分提高资源的利用效率。中药废弃物循环利用模式基于该理念,倡导建立在物质不断循环利用基础上的经济发展模式,按照自然生态系统的模式,改变“资源-产品-污染排放”的直线、单向流动的传统经济模式,使整个中药资源产业化过程不产生或尽可能少产生废弃物,从而在经济产业化过程中实现资源的综合利用和废弃物资源化,从而平衡生态环境与发展经济之间的矛盾,把经济、环境、社会三者的发展有机结合起来。废弃物循环利用的基本原则是减量化(reduce)、再利用(reuse)、资源化(recycle)。废弃物循环利用产业链的形成是使资源以最低的投入达到最高效率的使用和最大限度的循环利用。

(二) 中药废弃物资源化的经济学评价

从数学规划角度,废弃物资源利用可表述为一个多指标的优化过程,其实施可表现为不同主体在市场上寻求最大经济效益的问题。对于废弃物产生或废弃物处理的企业,其目标是在市场上实现经济价值。假设废弃物的年产量为 W ,其获得价格为 P_1 ,则废弃物的购买成本为 $P_1 W$ 。在处理转化过程中,仍然需要投入新的资源和成本,假设为 $P_2 W$, P_2 为单位废弃物的处理或转化成本。处理利

用后会产生新的产品并在市场上出售获得效益,同时也产生新的废弃物或污染,为了描述方便,将新产品和新废弃物的量仍折算为 W ,则企业的经济效益(Q)为: $Q = (P_3 - P_1 - P_2 - P_4) W$,其中 P_3 为新产品价格, P_4 为新废弃物带来的污染或损失。通常情况下,废弃物价格 P_1 会比较低廉,但由于技术的原因处理转化成本 P_2 会较高,新产品的价格也很难有竞争力。因此经济效益 Q 经常为负值,难以调动企业的积极性。

对于政府来说,废弃物资源的利用还涉及对环境的保护。因此,效益(R)计算应调整为: $R = (P_3 + P_5 + P_6 - P_1 - P_2 - P_4) W$,其中新增的 P_5 代表原废弃物 W 所造成的环境污染或损失,经过再利用或处理后这部分损失应算作效益; P_6 则代表新的废弃物再利用产业所带来的税收、就业等,可看作社会效益。对于政府来说,只要 $R > 0$,则废弃物的资源化利用即值得推进和发展。这里 Q 与 R 之间的差距在市场条件下需要通过政府补贴、政策法规引导等方法加以弥补,才能调动企业的积极性开展废弃物资源化利用。

废弃物资源化利用过程可以表示为以下的优化模型:

$$\text{Max: } Q = (P_3 - P_1 - P_2 - P_4) W;$$

$$\text{Max: } R = (P_3 + P_5 + P_6 - P_1 - P_2 - P_4) W;$$

$$\text{Min: } P_5 + P_4;$$

$$\text{约束条件: } P_i > 0.$$

六、结语

中药资源的有效利用是实现资源节约型、环境友好型循环经济发展理念,保障中医药事业健康可持续发展的重大战略问题。因此,围绕中药资源产业化过程废弃物的资源化利用,提出和构建了中药废弃物利用策略与资源化模式,以期推动社会和行业形成节约资源、保护环境、发展生态经济产业的良好局面。

中药废弃物资源化利用过程是一个复杂的系统工程,根据自然资源产业化过程中废弃物的产生和废弃物资源化理论,体现了资源的综合利用和多途径、多层次利用价值。中药废弃物的处理与资源化不仅关系到资源的再利用和环境生态,同时与中药资源的可持续发展和循环利用经济的建设密切相关。按照循环经济理论,以中药废弃物的循环利用为切入点连接农、林、牧、渔、轻化工、食品等各领域,对促进中医药事业发展具有特殊的现实意义和长远战略意义。

中药整体质量控制的相关技术与方法

果德安¹ 吴婉莹²

1 中药标准化技术国家工程实验室

2 中国科学院上海药物研究所

摘要:中药为多成分的复杂体系,化学药物单一指标成分的控制模式不适应中药的质量控制,需要建立中药整体质量控制体系,并建立与之相适应的方法和技术体系。本文阐述构建中药整体质量控制体系所涉及的相关技术与方法,重点介绍了中药指纹图谱技术、薄层色谱技术、多指标成分测定方法、一测多评方法等适合中药整体质量控制的相关技术与方法,并简要介绍了这些技术方法在质量标准中的应用现状。

关键词:中药整体质量控制;指纹图谱技术;一测多评法

中药有着几千的应用历史,作为人类的历史文化遗产和瑰宝为中华民族的健康和繁衍发挥了重要的作用。但由于中药所含成分复杂,一味药即含有成百上千种成分,何况中药又多是复方使用,加之煎煮等过程,使得最后的成药成分相当复杂,素有“丸散膏丹,神仙难辨”之说,给中药的质量控制带来了巨大的挑战。然而,随着中药现代化和国际化的发展,中药复杂体系的质量控制是在这个过程中必须解决的关键环节之一,必须建立中药复杂体系成分的分析方法学体系,在此基础上构建符合中药复杂体系特点的中药质量控制标准体系,毋庸置疑,中药整体全面的质量控制标准体系的建立是实现中药现代化和国际化的关键因素。

目前中药的质量标准基本上是借鉴了化学药物的单一指标成分的质量控制模式,即从中药材或中成药中选择一种主要的成分进行定量测定,建立含量限度,从而控制中药的质量。如川芎测定阿魏酸的含量,五味子测定五味子醇甲的含量,含有8味中药的“八珍颗粒”测定了其中芍药苷的含量,含有56味中药的“人参再造丸”也仅测定了其中一种成分——盐酸小檗碱的含量。很显然,这种质量控制模式没有充分考虑中药所含化学成分复杂性,因此,无法全面控制中药的质量。造成目前这种中药质量控制标准比较低的原因主要是缺乏对中药的基

基础研究,对中药中含有哪些成分以及哪些是有效成分不清楚,因此难以建立用于质量控制的含量测定指标。但考虑近期内还无法解决这一矛盾,也就是说很难在短期内阐明中药中发挥疗效的成分(群),因此,目前普遍接受的观点是从整体上控制所含成分的均一稳定性,从而间接保证中药材及其制剂的安全性和有效性。针对这一现状,近年来科学家们努力发展了一些行之有效的用于中药整体质量控制的技术和方法,有些方法已经应用于国家药典或国际药典中药标准中,如指纹图谱技术、一测多评方法等;有些还在研究试用阶段,如生物指纹图谱技术和生物测定法等。本文主要介绍可用于中药整体质量控制相关的几种主要技术与方法。

一、中药指纹图谱技术

中药指纹图谱是指中药经适当处理后,采用一定的分析方法得到的能够体现中药整体或部分化学特性的色谱或光谱图,目前应用最广的是中药色谱指纹图谱。由于中药指纹图谱要求最大限度地表征中药中的化学成分或特征成分,反映了样品批次之间的变化情况,因此是目前评价中药质量差异性最有效的方法。国内中药指纹图谱技术经过 10 多年的发展与实践,日臻成熟,早在 2000 年就经国家食品药品监督管理局发布相关技术要求用于中药注射剂的质量控制,现已纳入 2010 版的《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),用于中药提取物的质量标准中,在中药的质量控制与评价中发挥着巨大的作用。三七总皂苷、三七三醇皂苷、丹参总酚酸提取物及丹参酮提取物等提取物都建立了成熟的指纹图谱方法,并指认了其中的主要色谱峰。应该说中药指纹图谱技术的发展经历了早起的初级阶段和现在的日渐成熟阶段。早期的指纹图谱研究仅限于建立中药成分的色谱表征图谱,缺乏对所建立的指纹图谱分析方法的系统研究和优化,也没有对指纹图谱中指纹峰的成分指认。而经过近 10 多年来科学家们不断的探索和实践,逐渐清晰建立良好的中药指纹图谱的方法和优化程序,并应用多种色谱-质谱联用技术手段对指纹图谱中的指纹峰开展了深入的研究,也建立了相关的研究和分析方法。

中药指纹图谱技术不仅可以应用于中药批次之间均一稳定性评价,还可以广泛应用到药材的真伪优劣鉴别以及药品生产过程的质量控制中。如市场上许多治疗高血压和治疗糖尿病的中成药,非法制造商通常通过加入化学药品来提高降压和降糖疗效,有些还通过加入质量标准中测定的指标成分来满足其质量标准的要求。当采用指纹图谱进行质量监控后,对于多成分的全面的控制使伪劣产品的鉴别有了切实可行的办法。指纹图谱技术虽然目前还未纳入美国药典与欧洲药典植物药的正式标准中,但研究过程中美国药典委员会明确要求

要建立区分同类中药或混淆品的指纹图谱方法,并提交相关研究材料用于评审。我们相信,随着现代分析技术的快速发展,在中药标准国际化的过程中,中药指纹图谱技术也一定会在国际上主流药典和其他草药标准中得到更广泛的应用。

二、薄层色谱技术

薄层色谱技术操作相对简单,不需要烦琐的样品制备过程和复杂的仪器设备,多数实验室均可以开展实验,而且其色谱图具有整体性、直观性等特点。因此,被各国药典广泛应用于中药或草药的质量控制标准中的鉴别项中。目前《中国药典》中药标准中,在鉴别项下大多以显微鉴别和薄层鉴别为主,在薄层鉴别中,大多数品种仅要求与对照药材比较一致,没有标明所含成分,没有明确检测几个斑点。但在实际工作中,我们需要对更多的成分进行检识,以便比较其异同点,更好鉴别中药的真伪和优劣,因此,有必要对薄层鉴别图谱进行进一步的细化和完善。

如在《中国药典》的丹参标准中,只分别对丹参酮ⅡA、丹酚酸B以及对照药材进行鉴别,我们实验室对该标准进行了修订,该部分的工作体现在《美国药典》37版第4卷收录的丹参药材标准中^[1],表述如下:日光下,供试品色谱图中,在薄层板上1/3部分,在 R_f 值约为0.75的位置,与丹参酮ⅡA对照品色谱相应的位置上,显相同的粉红色斑点。供试品色谱中,在 R_f 值约为0.65和0.50的位置上还分别有一个黄白色斑点和一个橙色斑点,与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点,分别由丹参酮I和隐丹参酮产生。紫外光灯下(365 nm),供试品色谱图中,在薄层板下1/3部分,在 R_f 值约为0.20的位置,与丹酚酸B对照品色谱相应的位置上,显相同的蓝色荧光斑点。供试品色谱中,在 R_f 值约为0.30和0.35的位置上还有两个斑点,与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,分别由紫草酸和迷迭香酸产生。修订后的标准不仅明确了丹参酮ⅡA、丹酚酸B两个成分,同时还通过 R_f 值及斑点或条带的颜色来指认对照药材色谱上相应的位置上的成分,将丹参中目前含量较高的6个活性成分均予以指认。在《美国药典》与《欧洲药典》中,即便不知道条带(或斑点)归属的化学成分,也会对条带进行详细的描述,要求在鉴别中进行检识。如《美国药典》中刺五加(Eleuthero)的薄层鉴别中,除了对对照品刺五加苷B(eleutheroside B)进行描述为棕色至红色条带外,又分别对其上下的蓝色条带和黄色条带进行描述,同时还描述在薄层板的上部有若干棕色至黄色条带。《欧洲药典》在标准中是采用了更直观的与薄层板对应比例的图表,在相应的位置写上条带的颜色,需要尽可能多的鉴别薄层色谱条带(或斑点)。

完善的薄层图谱应该能最大限度地把中药中的主要成分直观表现出来,更好地发挥其定性鉴别作用。

三、一测多评法

一测多评方法是指采用一个对照品,同时对中药中的多个成分进行含量测定的方法。该方法与传统的多指标成分定量评价方法相比较,其主要优点是在标准执行阶段,后者需要更多的对照品,而一测多评法在方法构建阶段,要比后者多进行相对转换因子和相对保留时间的计算,对方法的耐用性要求更高。该方法中的其他成分可以通过相对保留时间及对照药材(或对照提取物)的特征图谱确认其他待测成分的色谱峰,进而根据相对转换因子计算其他成分的含量。一测多评方法构建的内容包括:指标成分的确立、分析方法的建立、相对校正因子及相对保留时间的计算、方法学验证及多个实验室复核等,其中相对校正因子是一测多评方法的核心,如何保证方法建立过程中所获得的校正因子具有可重复性是该分析方法的关键所在。我们实验室在研究工作中重点对校正因子的多方面影响因素进行了考察^[2-3],确定由于校正因子的存在,所以在标准中,对于实验条件与参数要尽可能详细地描述。

由于中药化学成分多样性和复杂性,并且往往是多成分协同起效,因此在建立中药质量控制标准时需要加强中药质量标准的整体研究,并整体质量控制的方法,多指标成分定量是实现整体质量控制的重要手段之一。国家药典会也正在制定一测多评法的相关技术要求,并大力提倡和推进在 2015 版的标准中更多适合的中药采用该技术方法。据我们实验室统计,在 2010 版《中国药典》中,中药材的多指标成分(≥ 2)含量测定共有 90 个品种,占总药材的 15.18%;植物油和提取物多指标成分含量测定为 17 个,占提取物总数的 36.17%。但是大多数还局限在对两种指标成分的含量测定,其中对三个以上指标成分测定的品种共有 26 个,其中最多测定 5 个指标成分,仅有 2 个中药。多指标成分的质量控制是大势所趋,但是对照品的提供是该方法应用的瓶颈。因此,能够进行多指标含量测定的一测多评方法受到越来越多的重视。

据统计,《美国药典》37 版中,共有包括植物、植物提取物以及植物制剂 153 个专论,其中 Red Clover, *Echinacea angustifolia*, Ginkgo, Grape Seeds Oligomeric Proanthocyanidins 和 Milk Thistle 等品种均采用一测多评的定量分析方法。近年来,《美国药典》更加重视一测多评方法的使用,如新近建立的很多植物药或中药标准都采用该方法。如积雪草(*Centella asiatica*)的标准中,对 6 个成分采用一测多评方法进行了质控,其中积雪草苷为标准对照物质。在这个表述中,我们可以看到,对于两个成分未达到分离的混合峰也是被接受的,混合物的校正因子也

体现了《美国药典》希望测定尽可能多的成分进行质量控制的理念。

四、应用对照提取物的方法

对照物质在标准的构建与执行过程中发挥着重要的作用。在标准制订过程中,经常会遇到对照药材缺货或者买到的对照药材不同批号在薄层鉴别中表现不同,定量用的对照品含量低于 90% 等情况,这些都为标准的构建工作带来很大困扰。我们在实际工作中发现,对照提取物的应用可以更好地帮助解决这一问题。标准对照提取物的制备比对照品(reference standard)更易获得,经济实用;同时又比用对照药材制订的标准更严谨,批与批之间易保证良好的一致性,在相同的色谱条件下,色谱行为重现性好。在我国药典,对照提取物仅应用于以该提取物为原料药制备的制剂中。实际上对照提取物在药材的鉴别上同样适用。对于多基源的品种及一个中药中含有不同类别的成分,通过制备相应的对照提取物同样可以制订科学可行的质量控制标准。相信《中国药典》2015 年版或者今后的药典标准中会有越来越多的中药采用对照提取物进行相关的质量控制。

五、液相色谱 - 质谱联用技术

液相色谱 - 质谱联用技术发展迅速,无论是在仪器本身或者应用方面都取得了很大进展,在环境、医药研究的各领域应用越来越广泛,且随着现代高新技术的不断发展及液相色谱质谱联用技术自身的优点,液相色谱质谱联用技术必将在未来中药的质量控制方面发挥越来越重要的作用。液相色谱 - 质谱联用技术直接应用在中药质量标准中的实例并不多,在 2010 版的《中国药典》的中药标准中,只有千里光应用液质联用技术在检查项中用于检测有毒成分阿多尼佛林碱,规定含量不得过 0.004%。但是,在制订中药标准的研究过程中,会广泛应用到该项技术。其主要的优点是结合了液相分离和质谱鉴定的分离和鉴定功能,使得在短时间内鉴定中药中的大量和微量成分成为可能,指认指纹图谱中的色谱峰,从而建立科学可行的中药质量控制方法。近年来,中药色谱指纹图谱分析技术日臻成熟,许多常用中药的化学物质基础得以阐明,中国学者在此领域发表了大量的高水平论文,收到了国外学者的广泛关注,如对甘草中酚类化合物的鉴定^[4],对人参类药材中皂苷类成分的鉴定^[5],以及对灵芝中三萜酸类化合物的鉴定^[6]等。随着仪器设备的进步和普及,相信未来会有越来越多的中药采用液相色谱 - 质谱联用技术进行质量控制。

六、基于体内代谢的分析技术

中药并不是其中的每一个成分都发挥药效作用,因此,甄别出哪些成分是发

挥作用的药效成分,从而对这些成分开展质量控制是制定科学的质量标准的必要条件。中药的体内代谢分析为研究中药的药效物质基础提供了有效的手段和方法。在多数情况下,只有吸收入血的中药成分材有可能是其药效成分,因此分析中药服用后的入血成分,然后再结合一系列的药理学或生物学方法进一步缩小药效成分的范围,最后,经过综合判断,建立一组药效成分的定性定量分析方法作为中药质量控制指标是最为科学合理的质量控制标准。虽然中药体内分析并不能直接用于中药质量控制标准,但其研究结果对于中药质量标准的构建却有着重要的指导意义。近年来,中药体内代谢研究取得了突出的进展,建立了一系列适合中药特点的体内分析技术和方法,并把体内分析的研究结果应用于质量标准的构建之中^[7]。

七、DNA 指纹图谱技术

中药材 DNA 指纹图谱技术(也称为 DNA 分子标记技术)是运用聚合酶链反应(PCR)从不同生物样品中人工合成 DNA 片段,这种 DNA 片段的大小、数目因不同物种而异,从而实现对生物物种的鉴定。由于 DNA 分子标记技术直接分析的是生物遗传因子而非表现型,所以结果不受环境因素、样品状态和材料来源等外界条件的影响,因此为中药品种鉴别提供了可靠的手段。该方法对于中药的真伪鉴别特别是对于其他性状鉴定、显微鉴定或理化鉴定等方法难以甄别的中药品种发挥着重要的作用,如蛇类药材的鉴别(乌梢蛇等),珍稀濒危中药品种的鉴别(冬虫夏草、川贝母等)等。2010 版的《中国药典》已经在川贝母、乌梢蛇的质量标准中采用了 DNA 指纹图谱技术。DNA 指纹图谱由于其特点,无法客观反映药用植物因外部环境影响基因表达造成的药效成分含量的差异,因此,还无法用于中药质量优劣的评价。近年来发展的 DNA 条形码技术是 DNA 指纹图谱技术的一个新发展,为中药原植物物种的鉴别提供了新的技术手段^[8]。

八、生物指纹图谱技术

中药生物指纹图谱(biological fingerprint of TCM)是指利用基因组学和蛋白质组学技术研究中药作用于特定生物细胞后引起基因和蛋白的表达的变化规律的一门技术,即可以应用表达的基因和蛋白的变化用于质量控制,也可以从分子水平上揭示中药化学成分和药理作用、药效活性的相关性,从而阐明中药的作用机制。中药生物指纹图谱主要反映的中药化学物质群作用于生物体后引起的生物学变化,因此通过比较不同的蛋白质和基因表达谱的变化,体现的不同药效结果,从而判断中药物质群的差异,为解决中药研究中缺乏标准品的难题提供了一条可行之路。目前,中药生物指纹图谱的研究工作还处于起步阶段,尚未应用到

实际的中药质量控制当中。随着研究的不断深入和转化成标准的不断实践,这种技术必将在中药的整体质量控制中发挥重要作用。

九、结语

除上述阐述的八种中药整体质量控制的相关技术与方法外,相信随着技术的进步,还会不断涌现出更多适合中药质量控制的新技术新方法,但任何一项新技术从其发现到应用在中药的质量控制标准中都需要经历一个“深入研究,浅出标准”漫长过程,即方法学需要深入研究其科学性,应用于标准时要相对简便可行。一个科学合理的中药标准需要注重技术与应用两个层面,构建中药整体质量控制标准体系是时代发展赋予中药的必然要求,构建中药质量标准既需要应用新技术和新方法,同时也要结合中医临床与生产实际,使其具有实用性和可操作性,科学深入与实用浅出并重。

参考文献

- [1] The United Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia, 37th revision/national formulary, 32th Edition, Vol 4[S]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2014.
- [2] Hou J J, Wu W Y, Guo D A, et al. Ruggedness and robustness of conversion factors in method of simultaneous determination of multi-components with single reference standard. J Chromatogr A, 2011, 1218: 5618.
- [3] Hou J J, Wu W Y, Guo D A, et al. A single, multi-faceted, enhanced strategy to quantify the chromatographically diverse constituents in the roots of *Euphorbia kansui*. J Pharm Biomed Anal, 2014, 88: 321.
- [4] Xu T, Yang M, Guo D A, et al. An integrated exact mass spectrometric strategy for comprehensive and rapid characterization of phenolic compounds in licorice. Rapid Commun Mass Spectrom. 2013, 27(21): 2297 - 2309.
- [5] Yang, W Z, Ye, M, Guo, D A, et al. A strategy for efficient discovery of new natural compounds by integrating orthogonal column chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry analysis: Its application in *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and *Panax notoginseng* to characterize 437 potential new ginsenosides. Anal Chim Acta, 2012, 739: 56 - 66.
- [6] Cheng C R, Yang M, Wu Z Y, et al. Fragmentation pathways of oxygenated tetra-cyclic triterpenoids and their application in the qualitative analysis of *Ganoderma lucidum* by multistage tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom, 2011; 25(9): 1323 - 1335.
- [7] Yang, M, Cheng, C R, Guo, D A, et al. Metabolite Profiling and Characterization for Medicinal Herbal Remedies. Curr Drug Metab, 2012, 13 (5): 535 - 557.

- [8] Yao H, Song J Y, Chen S L, et al. Identification of *Dendrobium* species by a candidate DNA barcode sequence: the chloroplast psbA-trnH intergenic region. *Planta Med.* 2009, 75(6): 667 - 669.



果德安 1962年出生于山东郓城。中药标准化技术国家工程实验室主任,中国科学院上海药物研究所研究员,上海中药现代化研究中心主任。

主要从事中药现代质量标准研究,提出了用于中药复杂体系质量控制的多指标成分定量与指纹图谱技术相结合的质量控制模式。国家食品药品监督管理局发布的多个国家法规文件的主要起草人,国家中药标准顶层设计的核心专家之一。把中药标准推入《美国药典》,也是目前唯一制订《美国药典》中

药标准的中国学者。2012年获得国家自然科学奖二等奖(排名第一);2013年获得美国植物药委员会 Norman Farnsworth 卓越研究奖(每年全球选一人,是唯一亚洲和华人获奖者);2013年获得吴阶平医药创新奖。共发表SCI论文320余篇,被SCI引用4200余次。获授权发明专利8项。主编专著12部。

国家药典委员会执行委员,天然药物专业委员会主任委员;美国药典委员会委员;美国植物药委员会顾问专家;国际中医药规范研究学会候任会长,世界中医药联合会中药分析专业委员会会长,国家药品监督管理局药品审评委员。担任包括 *Journal of Ethnopharmacology* 在内的16个国际著名杂志的副主编或编委。在国际主要学术会议上作大会报告30余次。发起并主办“上海中医药国际大会”,现成功举办了六届会议,已成为国际知名的传统药物学术会议。作为大会主席连续举办五届“中药分析国际会议”,为推动中药现代化和国际化做出了突出贡献。

附录

主要参会人员名单

序号	姓名	单位	职务/职称
1	桑国卫	中国药学会	院士
2	樊代明	中国工程院	院士
3	杨胜利	中国科学院上海生命科学研究院	院士
4	张伯礼	中国中医科学院、天津中医药大学	院士
5	姚新生	暨南大学药学院	院士
6	陈凯先	中国科学院上海药物研究所、上海中医药大学	院士
7	刘昌孝	天津药物研究院	院士
8	陈志南	中国人民解放军第四军医大学	院士
9	曹雪涛	中国医学科学院、北京协和医学院	院士
10	饶子和	天津国际生物医药联合研究院	院士
11	王红阳	中国人民解放军第二军医大学、东方肝胆外科医院	院士
12	王 辰	中日友好医院	院士
13	王广基	中国药科大学	院士
14	白玉良	中国工程院	秘书长
15	李仁涵	中国工程院	局长
16	李冬梅	中国工程院	处长
17	张 燕	中国工程院	科员
18	姬 学	中国工程院	科员
19	吴沛新	国家卫生和计划生育委员会	处长
20	苏钢强	国家中医药管理局	司长
21	程旭东	解放军总后卫生部	副局长
22	刘 迟	科技部国际合作司	处长
23	马宏建	科技部生物中心	副主任
24	程翔林	科技部生物中心	处长
25	华玉涛	科技部生物中心	处长
26	郑玉果	科技部生物中心	处长

续表

序号	姓名	单位	职务/职称
27	于善江	科技部生物中心	处长
28	张冉	高等教育出版社	编辑
29	黎志良	奥达国际空港生物技术有限公司	总经理
30	刘良	澳门科技大学	研究员
31	白先宏	北京百泰生物药业有限公司	董事长
32	杨秀伟	北京大学	教授
33	张强	北京大学药学院	教授
34	吕万良	北京大学药学院	教授
35	屠鹏飞	北京大学药学院	教授
36	郑海发	北京民海生物科技有限公司	副总经理
37	贾立夫	步长制药集团	总经理
38	张卫东	第二军医大学药学院	教授
39	蒋建利	第四军医大学	副主任
40	张丹	方恩(天津)医药发展有限公司	教授
41	朱依淳	复旦大学	教授
42	王情英	广州铭康生物工程有限公司	经理
43	杨琴	广州铭康生物工程现有公司	总经理
44	邹全明	国家免疫生物制品工程技术研究中心	主任
45	朱康勤	海正药业有限公司	高工
46	朱明军	河南中医学院第一附属医院	教授
47	匡海学	黑龙江中医药大学	教授
48	谈英	华润三九医药股份有限公司	研究员
49	高任龙	华药集团华北制药研发中心	研究员
50	朱秀良	华药集团华北制药研发中心	研究员
51	段宝玲	华药集团华北制药研发中心	研究员
52	叶文才	暨南大学	教授
53	徐耀昌	江苏豪森医药股份有限公司	博士

续表

序号	姓名	单位	职务/职称
54	张连山	江苏恒瑞医药股份有限公司	研究员
55	殷晓进	江苏先声药业有限公司	教授
56	肖小河	解放军 302 医院	研究员
57	邵宁生	军事医学科学院	主任
58	王升启	军事医学科学院	教授
59	张永祥	军事医学科学院	研究员
60	高 月	军事医学科学院	研究员
61	李 松	军事医学科学院毒物药物研究所	研究员
62	陈 薇	军事医学科学院生物工程研究所(北京)	所长
63	许宝芝	康卫生物科技有限公司	总经理
64	萧 伟	康缘药业集团	董事长
65	王振中	康缘药业集团	研究员
66	刘 刚	清华大学	教授
67	罗永章	清华大学	教授
68	罗国安	清华大学	教授
69	薛云丽	山东绿叶制药有限公司	总经理
70	王海波	上海复旦张江生物医药股份公司	研究员
71	李宗海	上海市肿瘤研究所	主任
72	项 炜	上海欣特瑞生物有限公司	技术总监
73	岑均达	上海医药工业研究院	研究员
74	陈代杰	上海医药工业研究院	研究员
75	张福利	上海医药工业研究院	研究员
76	王海龙	上海医药工业研究院	经理
77	刘彦君	上海医药集团	副总裁
78	刘大涛	上海医药集团研究院	技术总监
79	袁 钧	上海用正医药科技有限公司	总经理
80	谢良志	北京义翘神州生物技术有限公司	总经理

续表

序号	姓名	单位	职务/职称
81	吴春福	沈阳药科大学	教授
82	徐明波	北京双鹭药业有限公司	研究员
83	王莉	四川大学	教授
84	杨莉	四川大学	主任
85	闫希军	天士力集团	总裁
86	叶正良	天士力集团	研究员
87	闫凯	天士力集团	副总裁
88	陈光大	天士力集团	副研究员
89	贺浪冲	西安交通大学	教授
90	夏宁邵	厦门大学公共卫生学院	院长
91	孙黎	厦门特宝生物工程股份有限公司	总经理
92	钱忠直	国家药典委员会	研究员
93	李波	中国食品药品检定研究院	研究员
94	马双成	中国食品药品检定研究院	研究员
95	杨化新	中国食品药品检定研究院	研究员
96	蒋建东	中国医学科学院药物研究所	所长
97	庾石山	中国医学科学院药物研究所	研究员
98	孙晓波	中国医学科学院药用植物研究所	所长
99	张翊	云南沃森生物技术股份有限公司	技术总监
100	丁列明	浙江贝达药业有限公司	研究员
101	程翼宇	浙江大学药学院	教授
102	瞿海斌	浙江大学药学院	教授
103	王海彬	浙江海正药业股份有限公司	经理
104	姬建新	中国科学院成都地奥集团	经理
105	沈心亮	中国生物技术股份有限公司	副总
106	孙昊鹏	中国药科大学	博士
107	孔令义	中国药科大学	教授

续表

序号	姓名	单位	职务/职称
108	李萍	中国药科大学	教授
109	张陆勇	中国药科大学	教授
110	王军志	中国药品生物制品检定研究院	副院长
111	李琦涵	中国医学科学院医学生物学研究所	所长
112	胡云章	中国医学科学院医学生物学研究所	研究员
113	叶祖光	中国中医科学院	研究员
114	朱晓新	中国中医科学院	研究员
115	陈士林	中国中医科学院中药所	研究员
116	黄璐琦	中国中医科学院资源中心	研究员
117	许淑清	中恒梧州制药集团	董事长
118	丁克	中国科学院广州生物医药与健康研究所	研究员
119	沈竞康	中国科学院上海药物所	研究员
120	果德安	中国科学院上海药物所	研究员
121	林瑞超	北京中医药大学	研究员
122	高文远	天津大学药学院	教授
123	张铁军	天津药物研究院	研究员
124	高秀梅	天津中医药大学	教授
125	张艳军	天津中医药大学	教授
126	邱峰	天津中医药大学	研究员
127	胡利民	天津中医药大学	研究员
128	康立源	天津中医药大学	副研究员
129	朱彦	天津中医药大学	研究员
130	王涛	天津中医药大学	研究员
131	张俊华	天津中医药大学	副研究员
132	刘二伟	天津中医药大学	副研究员

后 记

科学技术是第一生产力。纵观历史,人类文明的每一次进步都是由重大科学发现和技术革命所引领和支撑的。进入 21 世纪,科学技术日益成为经济社会发展的主要驱动力。我们国家的发展必须以科学发展为主题,以加快转变经济发展方式为主线。而实现科学发展、加快转变经济发展方式,最根本的是要依靠科技的力量,最关键的是要大幅提高自主创新能力。党的十八大报告特别强调,科技创新是提高社会生产力和综合国力的重要支撑,必须摆在国家发展全局的核心位置,提出了实施“创新驱动发展战略”。

面对未来发展之重任,中国工程院将进一步加强国家工程科技思想库的建设,充分发挥院士和优秀专家的集体智慧,以前瞻性、战略性、宏观性思维开展学术交流与研讨,为国家战略决策提供科学思想和系统方案,以科学咨询支持科学决策,以科学决策引领科学发展。

工程院历来重视对前沿热点问题的研究及其与工程实践应用的结合。自 2000 年元月,中国工程院创办了中国工程科技论坛,旨在搭建学术性交流平台,组织院士专家就工程科技领域的热点、难点、重点问题聚而论道。十年来,中国工程科技论坛以灵活多样的组织形式、和谐宽松的学术氛围,打造了一个百花齐放、百家争鸣的学术交流平台,在活跃学术思想、引领学科发展、服务科学决策等方面发挥着积极作用。

至 2011 年,中国工程科技论坛经过百余场的淬炼,已成为中国工程院乃至中国工程科技界的品牌学术活动。中国工程院学术与出版委员会今后将论坛有关报告汇编成书陆续出版,愿以此为实现美丽中国的永续发展贡献出自己的力量。

中國工程院

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120