

· 专论与综述 ·

我国生物制药研究进展及展望 *

靳 坤¹ 李 洋¹ 李 乾² 范一文^{1△}

(1 华南理工大学 生物科学与工程学院 广州 广东 510006 ; 2 山西医科大学口腔临床医学 山西 太原 030001)

摘要 比较全面的介绍我国生物制药研究的进展,讨论我国在生物制药研究中存在的问题,一定程度的提出解决办法以及展望。通过大量调研相关文献资料,对近几年我国在生物制药研究上的成果进行总结。综合利用各个相关学科的研究成果、不断研发新技术是我国的生物制药研究取得长足进步的关键。

关键词 生物制药 研究进展 发展趋势

中图分类号 R93 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2012) 02-370-03

Present and Expectation of Biopharmaceuticals in China*

JIN Shen¹, LI Yang¹, LI Qian², FAN Yi-wen^{1△}

(1 South China University of Technology, GuangDong GuangZhou, 510006;

2 Shanxi Medical University, ShanXi TaiYuan, 030001)

ABSTRACT: To review the present of Biopharmaceuticals in China. The problems in development of Chinese biopharmaceutical research were discussed. Raise the way to solve the problem in a certain extent and make expectation. Sum up the achievement of Chinese biopharmaceutical in recent years. Literatures on this field were summarized and evaluated. With the rapid development of biology science and technology, biological pharmacy industry has a bright future. Using each related research achievements broadly, constantly develop new technology is our country's biological pharmaceutical research will make great progress.

Key words: Biopharmaceutical; Research progress; Development tendency

Chinese Library Classification(CLC): R93 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)02-370-03

生物技术的快速发展使得人类在疾病的预防、诊断和治疗方面取得空前的进步。目前生物制药主要应用在肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、冠心病、银屑病等疾病的治疗上^[1,2]。本文将通过生化药物、基因工程药物、细胞工程药物三个方面,总结我国生物制药的研究进展,并提出问题,作出展望。

1 我国生物制药研究的进展

1.1 生化药物

生化药物是指在生物化学研究成果的基础上,利用生物体中起重要作用的各种基本物质,通过一定的提取、分离、纯化等手段研制出的具有生物活性的物质,如氨基酸、多肽、蛋白质、酶、辅酶、多糖、核苷酸、脂和生物胶等,以及它们的衍生结构^[3]。目前,我国对于生化药物的研究已经有一定的进展,在抑制肿瘤生长、抗血栓、脑出血临床应用、抗疲劳、治疗骨关节炎等方面都获得了一些科研成果^[4,5]。

董贺等^[6]从山楂中提取及鉴定谷甾醇,并对处在对数生长期的3种肿瘤细胞(Heps、S180、EAC)和1中人体正常肝细胞(L02)进行MIT增殖实验以及DNA凝胶电泳实验,研究甾醇对于这四种细胞的作用。凝胶电泳结果,空白对照组没有出现

DNA梯带,其他3组均出现不同程度的DNA梯带,显示出细胞的凋亡的特征。该实验结果说明:一定浓度的谷甾醇对体外培养的Heps、S180、EAC细胞有抑制的作用,对于人体的细胞无明显抑制作用。由此得出结论:谷甾醇可能是通过促进肿瘤细胞凋亡来抑制其繁殖的,进一步验证了植物甾醇类具有抗肿瘤的功能^[7]。

1.2 基因工程药物

基因工程药物的生产一般是通过先确定对某种疾病有预防和治疗作用的蛋白质,然后利用限制性内切酶,从外源基因中将控制该蛋白质合成过程的目的基因取出来,再通过DNA连接酶把目的基因与载体(质粒、噬菌体、病毒)DNA连接,接着转入微生物或细胞内进行克隆,并使目的基因最终在宿主细胞内成功表达,获得所需的蛋白质^[8]。

第一代的基因工程药物主要是针对因缺乏天然内源性蛋白所引起的疾病,应用基因工程技术去扩大这类多肽蛋白质的产量以替代或补充体内对这类活性多肽蛋白质的需要。第二类基因工程药物是根据内源性多肽蛋白的生理活性,应用基因工程技术大量生产这些极为稀有物质,以超正常浓度剂量供给人体,从而激发它们的天然活性作为其治疗疾病的药理基础^[9]。

* 基金项目 华南理工大学 2009 年校级教学改革项目基金资助 (NO.Y1090180)

作者简介 靳坤(1990),男,华南理工大学在校本科生,主要从事生物制药的理论学习和基础研究。

电话 :15876519426,E-mail jnshenpf@126.com

△通讯作者 范一文,(1968),女,硕士,讲师,主要从事生物制药及其药物分析实验室工作。E-mail:yw1027@163.com

(收稿日期 2011-04-18 接受日期 2011-05-23)

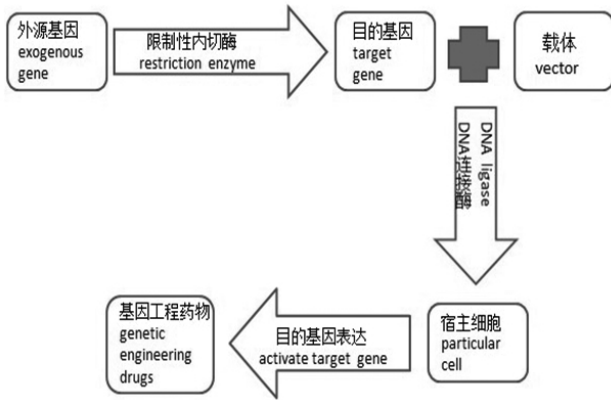


图1 基因工程药物的研制过程

Fig. 1 The manufacture of genetic engineering drugs

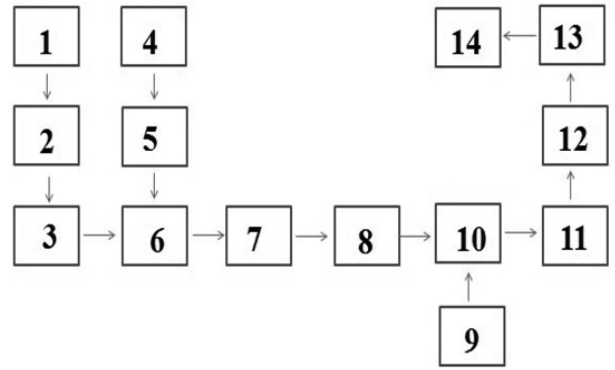
其中,干扰素是一个重要的例子,我国对其已经展开了研究,干扰素具有广谱抗病毒效能,是治疗乙肝的有效药物,也是国际上批准唯一治疗丙型肝炎的药物。但是,只有在发生病毒感染或受到干扰素诱导物的诱导时,人体内的干扰素基因才会表达产生干扰素,而且数量微乎其微(即使经过诱导,8000mL 人血中仅能提取 1mg 干扰素,成本巨大)。相比之下,通过基因工程可以高效地大量生产干扰素,在这一点上基因工程药物的优势十分明显^[10]。

细胞治疗与基因治疗也是我国目前正在快速发展的方向之一,李晓丽^[11]等建立糖尿病大鼠模型,观察人胰高血糖素样肽-1(hGLP-1)类似物基因(2× Val2-hGLP-1)对糖尿病大鼠模型机体代谢的影响。经过治疗后糖尿病大鼠体重、进食及饮水量改善明显。

1.3 细胞工程药物

细胞工程制药是细胞工程技术在制药工业方面的应用。细胞工程是根据细胞生物学和工程学原理,定向改变细胞内的遗传物质从而获得新型生物或特种细胞产品的一门技术。这一技术在生物制药的研究中起着不可替代的作用,目前全世界生物技术药物中使用动物细胞工程生产的已超过 80%,例如蛋白质、单克隆抗体、疫苗等^[12]。植物细胞工程的应用集中体现在大规模植物细胞培养生产药用成分和转基因植物生产药物两个方面^[13],同时植物生物反应器在国外的生物制药领域已经开始发展,并取得一定的科研成功,而国内也正在逐渐被重视起来^[14]。

目前我国在细胞融合、核移植、植物药物提取等方面已经获得一定的研究成果。其中乳腺生物反应器的研制是最被看好的一个细胞工程制药方向^[15]。我国早在 2005 年就对此展开研究。2005 年,中国农业大学李宁教授领导的“高效表达人乳铁蛋白等药用保健蛋白的奶牛乳腺生物反应器”课题小组经过 4 年的努力,在国际上首次利用体细胞克隆技术获得人乳铁蛋白转基因克隆牛和人 α-乳清白蛋白转基因克隆牛,其中人乳铁蛋白转基因克隆牛表达量达到 34g/L,人 α-乳清白蛋白转基因克隆牛获得 15g/L 的表达,接近国际先进水平,并且具有与天然蛋白相同的生物活性。

图2 用转基因药物生产药用蛋白的基本过程^[16]

1 药用蛋白基因,2 表达细胞株,3 细胞核,4 供体动物,5 受精卵,6 无核受精卵,7 组装核细胞,8 多细胞胚胎,9 受体动物,10 假孕动物,11 动物幼崽,12 雌性转基因动物,13,乳汁,14 药用蛋白

Fig. 2 The process of producing medical protein on the basis transgenic drugs

1 Gene of medical protein, 2 Cell strain, 3 Nucleus, 4 Donor animals, 5 Fertilized eggs, 6 Enucleated eggs, 7 Assembly cells, 8 Multicellular embryos, 9 Receptor animals, 10 False pregnant animals, 11 Cub, 12 Female transgenic animals, 13 Milk, 14 Medical protein

2 我国生物制药研究存在的问题、解决方法及发展方向

2.1 我国生物制药研究存在的问题

尽管我国的生物制药研究经过近 30 年的发展已经取得了较大的进展,但是同国外相比还是存在一定的不足,主要表现在: 1. 用于研究的投入资金不足且结构不合理。众所周知生物制药研究所需的投入是惊人的,与一些发达国家相比,我国有限的生物制药研究投资使得新药开发缓慢,缺乏竞争力; 2. 科研成果缺乏创新性。我国的生物制药研究现在仍然处在模仿阶段,拥有自主知识产权的产品较少; 3. 科研成果产业化的力度不够。我国的科研成果转化率较低,由于不能顺利产业化,无法达到生产刺激科研、科研带动生产的目的; 4. 国际合作渠道不畅。虽然我国的生物制药科研水平在一些领域上已经处于世界领先地位,但是总体上和美国等比较还是存在一定的差距,所以打开国际合作的渠道、学习国外相关领域的经验,全面缩小与国际先进水平之间的差距是十分必要的。

2.2 我国生物制药问题的解决方法

为解决上述问题,我国应该成立专项资金用于自主创新的生物药品研发,同时也要加强对于具有自主知识产权的生物药品的保护。我们也应该一定程度的学习国外,让企业尽可能多的承担科研任务^[17],将科学研究和工业生产有机的结合起来;相关的科研机构应积极进行技术创新研究和开发,逐步建立科技创新体制,避免资源的浪费,为引进创新型人才创造一个良好的空间。

2.3 我国生物制药的发展方向^[18-20]

目前,我国为了发展具有科技优势和自主创新特点的生物制药产品,需要重点研究和开发以下几个领域: 1. 中草药及其

有效生物活性成分的发酵生产 2. 改造抗生素工艺技术 ;3. 人源化的单克隆抗体的研究和开发 4. 核酸类药物研究 5. 血液替代品的研究与开发 6. 基因芯片 (DNA 芯片) 技术 7. 拓展人类基因组的研究成果 8. 发展氨基酸工业化的研究和开发甾醇激素 9. 开发活性蛋白与多肽类药物以及治疗性抗体。

3 展望

随着现代生物技术的迅猛发展,运用基因组学、蛋白质组学、生物信息学等现代生化与分子生物学技术,结合基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程、生物芯片等常用技术,在将一些疾病的发病机理的认识清楚的基础上,针对生物制药研究中存在的问题,展开综合研究是生物制药发展的趋势。

同时,生物制药的发展不仅依赖于生物科学和生物技术的自身发展,同时也依赖于很多相关领域的技术进步,一些新技术的出现对于新药物的开发有着很大的推动作用。例如计算机模拟和分子图像处理技术相结合可以提高设计具有特定功能特性的分子的能力,这一技术很可能成为药物研究和药物设计的得力工具。药物与使用该药物的生物系统相互作用的模拟在理解药效和药物安全方面会成为越来越有用的工具。

随着人类基因组计划的成功完成,人类遗传结构的秘密正逐步被人类所了解。这些遗传信息必定是宝贵的医药资源,是生物制药研究的重要依据,对以后生物制药发展的有着重大的意义和深远的影响。

总之,综合多学科的研究成果,不断的利用新技术可以大大拓展生物制药的研究空间,开发我国具有自主知识产权的新生物药物,改进现有的制备、检测方法,提高药物质量。通过我国科研人员的不断努力,我国的生物制药研究必将达到国际领先水平。

参考文献 (References)

- [1] 吴梧桐,王友同,吴文俊.持续快速发展的生物制药产业[J].中国药杂志,2010,45(24):1881-1888
Wu Wu-tong, Wang You-tong, Wu Wen-jun. Rapid Development of Biological Pharmaceutical Industry[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2010,45(24):1881-1888
- [2] 周炯,郑敏.新型生物制剂在关节病型银屑病中的应用[J].浙江大学学报(医学版),2009,38 (4):404-407
Zhou Jiong, Zheng Min. Novel Biologics in Treatment of Psoriatic Arthritis [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2009,38 (4):404-407
- [3] 王凤山,凌沛学.中国生化制药工业协会关于生化药物的定义和范围的建议[M].生化药物研究.1997
Wang Feng-shang, Ling Pei-xue. The Definition and Scope of The Proposal About Biochemical Drugs From Chinese Biochemical Pharmaceutical Industry Association[M]. Biochemical Medicine Research, 1997
- [4] 张军红,边玲. 2009 年我国生化药物临床应用进展[J]. 食品与药品, 2010,12(7) 296-298
Zhang Jun-hong, Bian Lin. Clinical Application of Biochemical Drugs in China During 2009[J]. Food and Drug, 2010,12(7) 296-298
- [5] 乔德水,霍建丽,杨天雨,孔毅. 抗血栓生化药物的研究进展[J].药物生物技术,2009, 16(5):477-480

- Qiao De-shui, Huo Jian-li, Yang Tian -yu, KONG Yi. Advances in the Studies of Biochemical Antithrombotics[J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2009, 16(5):477-480
- [6] 董贺,张太平,李俊,等.山楂中谷甾醇抑制肿瘤细胞的研究[J].中国生化药物杂志,2009,30(4):270-272
Dong He, Zhang Tai-ping, Li Jun, et al. The Study on Inhibition of Tumour Cells with Sitosterol From Hawthorn Fruits [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2009,30(4):270-272
- [7] 吴素萍, 张中. 植物甾醇的研究现状 [J]. 中国食物与营养,2007,9: 20-22
Wu Su-ping, Zhang Zhong. Research Status of Phytosterol [J]. Food and Nutrition in China, 2007,9:20-22
- [8] 赵立希,孙晶晶,蒋永平. 基因工程技术在生物制药领域的应用和发展[J].基础医学与临床,2009,29(9):996-998
Zhao Li-xi, Sun Jing-jing, Jiang Yong-ping. Application and Development of Genetic Engineering Technology in Biopharmaceutics[J]. Basic & Clinical Medicine, 2009,29(9):996-998
- [9] 朱振洪.国内外基因工程制药综述[J].生物技术,2001,11(6):36-38
Zhu Zhen-hong. Review of Domestic and Overseas Genetic Engineering Drug[J]. Biotechnology, 2001,11(6):36-38
- [10] 王光寅,谭婷婷,潘祖亭,等.生化药物和基因工程药物研究概述[J].河北化工,2009,32(10):5-7
Wang Guang-yin, Tan Ting-ting, Pan Zu-ting, et al. The Review of Biochemical Medicine and Genetic Engineering Drug Analysis [J]. Hebei Chemical Engineering and Industry,2009,32(10):5-7
- [11] 李晓丽,刘振,马卫列,等.人胰高血糖素样肽-1 类似物基因治疗对糖尿病大鼠机体代谢的影响 [J]. 中国生化药物杂志,2010,31(4): 217-224
Li Xiao-li, Liu Zhen, Ma Wei-lie, et al. Effects of human glucagon-like peptide-1 analog gene on metabolism conditions in diabetic rats [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2010,31(4):217-224
- [12] 李刚,刘鹏,刘诚迅,等.我国细胞工程制药的研究现状和发展前景[J].中国现代应用药理学杂志,2002,19(4):278-281
Li Gang, Liu Peng, Liu Cheng-xun, et al. Present and Prospecting of Cell Engineering Pharmacy in China [J]. Chin J MAP, 2002,19(4): 278-281
- [13] 成静,郭勇.植物细胞工程药物生产的研究进展 [J]. 江西科学, 2000,18(1):60-62
Cheng Jing, Guo Yong. Research Progress in the Production of Plant Cell-derived Drugs [J]. Jiangxi Science, 2000,18(1):60-62
- [14] 张胜利,李东方,许桂芳,等.植物生物反应器在生物制药中的应用[J].资源开发与市场,2011,27(2):102-105
Zhang Sheng-li, Li Dong-fang, Xu Gui-fang, et al. Application of Plant- reactor in Biological Pharmacy [J]. Resource Development & Market, 2011, 27(2):102-105
- [15] 杨雪峰,刘玉梅,张文娟.动物乳腺生物反应器在现代生物制药中的应用[J].黑龙江畜牧兽医, 2008,(6):21-22
Yang Xue-feng, Liu Yu-mei, Zhang Wen-juan. Animal Breast Bioreactor for the Application of Modern Biopharmaceutics [J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2008,6:21-22
- [16] 孙红武, 欧阳五庆. 转基因动物制药研究新进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2003,(12):60-61

(下转第 376 页)

- tation rate in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis: potential epistatic effect of NPHP6 and AHI1 mutations in patients with NPHP1 mutations[J]. J Am Soc Nephrol, 2007,18(5): 1566-1575
- [18] Bialas, N.J., P.N. Inglis, C. Li, et al. Functional interactions between the ciliopathy-associated Meckel syndrome 1 (MKS1) protein and two novel MKS1-related (MKSR) proteins[J]. J Cell Sci, 2009,122(Pt 5): 611-624
- [19] Tallila, J., E. Jakkula, L. Peltonen, et al. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle[J]. Am J Hum Genet, 2008,82(6): 1361-1367
- [20] Beales, P.L. Lifting the lid on Pandora's box: the Bardet-Biedl syndrome[J]. Curr Opin Genet Dev, 2005,15(3): 315-323
- [21] Myktyyn, K., D.Y. Nishimura, C.C. Searby, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome [J]. Nat Genet, 2002 ,31 (4): 435-438
- [22] Nishimura, D.Y., C.C. Searby, R. Carmi, et al. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2)[J]. Hum Mol Genet, 2001,10(8): 865-874
- [23] Pretorius, P.R., L.M. Baye, D.Y. Nishimura, et al. Identification and functional analysis of the vision-specific BBS3 (ARL6) long isoform [J]. PLoS Genet, 2010,6(3): p. e1000884
- [24] Myktyyn, K., T. Braun, R. Carmi, et al. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4 [J]. Nat Genet, 2001,28(2): 188-191
- [25] Li, J.B., J.M. Gerdes, C.J. Haycraft, et al. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene[J]. Cell, 2004,117(4): 541-552
- [26] Kim, J.C., Y.Y. Ou, J.L. Badano, et al. MKKS/BBS6, a divergent chaperonin-like protein linked to the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome, is a novel centrosomal component required for cytokinesis [J]. J Cell Sci, 2005,118(Pt 5): 1007-1020
- [27] Badano, J.L., S.J. Ansley, C.C. Leitch, et al. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2[J]. Am J Hum Genet, 2003,72(3): 650-658
- [28] Ansley, S.J., J.L. Badano, O.E. Blacque, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome [J]. Nature, 2003,425(6958): 628-633
- [29] Nishimura, D.Y., R.E. Swiderski, C.C. Searby, et al. Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene [J]. Am J Hum Genet, 2005 ,77 (6): 1021-1033
- [30] Stoetzel, C., V. Laurier, E.E. Davis, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus[J]. Nat Genet, 2006,38(5): 521-524
- [31] Chiang, A.P., J.S. Beck, H.J. Yen, et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006,103(16): 6287-6292
- [32] Stoetzel, C., J. Muller, V. Laurier, et al. Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2007,80(1): 1-11

(上接第 372 页)

- Sun Hong-wu, Ouyang Wu-qin. The New Progress of Genetically Modified Animal Pharmaceutical [J] Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2003,(12):60-61
- [17] 张治然,刁天喜,高云华. 日本生物医药产业发展现状与展望[J]. 中国医药导报, 2010,7 (1) :141-143
- Zhang Zhi-ran, Diao Tian-xi, Gao Yun-hua. The Status Quo and Prospect on the Development of Japan's Biomedical Industry[J]. China Medical Herald, 2010,7 (1) :141-143
- [18] 高慧娟,郑林用,余梦瑶,等. 微生物技术在中药开发中的应用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3):728-730
- Gao Hui-juan, Zhen Lin-ran, Yu Meng-yao, et al. The Application of Microorganisms Technology in Chinese Traditional Medicine Research [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2011, 22(3):728-730
- [19] 王友同,吴梧桐,吴文俊. 我国生物制药产业的过去、现在和将来 [J]. 药物生物技术, 2010,17(1):1-14
- Wang You -tong, Wu Wu-tong, Wu Wen -jun. An Overview and Features of Development of Chinese Biopharmaceutical Enterprises[J]. Pharmaceutical Biotechnology. 2010,17(1):1-14
- [20] 彭俊文,蒋铭敏. 生物技术药物的研究开发与产业化现状及前景[J]. 生物技术通讯, 2004(2):201-203
- Peng Jun-wen, Jiang Ming-min. Biopharmaceutical actuality and its development in the future [J]. Letters in Biotechnology, 2004 (2): 201-203