

我国药用生物资源开发利用的调查^{*}

王 晨 吴志纯

(学部联合办公室 北京 100864)

摘要 我国有得天独厚的药用生物资源,但研究工作的系统性和深度、广度不够,经费投入太少,以致未能充分、迅速地加以开发利用,且资源破坏、流失严重。文章根据调查研究结果,以翔实、有说服力的资料,介绍了这方面的情况和问题,对合理开发利用我国药用生物资源,提出了一系列值得重视的建议。

关键词 药用生物,资源情况,存在问题,合理开发,永续利用

1 我国药用生物资源的开发利用情况

1.1 陆生药用生物

我国是世界上动植物资源(很多具潜在药用价值)尤其是植物种类最丰富的国家之一,不仅数量多,而且富有特有种属和古老种。现初步查明,我国有种子植物约 3 万种,孢子植物近 5 000 种,真菌和地衣 4 万种,放线菌 1 000 种;动物约 30 万种;细菌尚无统计数字。

中药是天然药物的重要组成部分。建国以来,我国规模最大、历时最长(1984—1994 年)的对除台湾省外的 30 个省、市、自治区所进行的全国中药资源的普查结果表明:我国有中药资源 12 807 种,其中药用植物 11 146 种,药用动物 1 581 种,药用矿物 80 种。常用的 320 种大宗植物药材和 29 种常用动物药材总蕴藏量为 850 万吨。

我国有利用天然药物的悠久历史和丰富经验。这些经验总结成历代本草、地方本草和民族药等著作,其丰富程度为世界所罕见或仅有。我国应用现代科学技术研究天然药物资源中的活性化学成分的工作始于本世纪 20 年代,1926 年陈克恢首先分离出麻黄素并阐明了它的药理作用,从此国内开展了不少工作。建国以来,天然药物的研究取得较大进展。50 年代开始建立了天然药物的提炼工业,至 80 年代末相继发现了一大批活性成分,如黄连素、麻黄素、青蒿素、天麻素、山莨菪碱、五味子素、天花粉蛋白、延胡索乙素、丹参素、冬凌草素等,共发现新化合物 800 多个,从中研究开发的新药有 40 余种。对少数药用植物的研究,如莨菪、薯蓣、小檗、五加、罗布麻、银杏、三尖杉、喜树等的研究与应用已达到国际先进水平;青蒿、天花粉的研究与利用已居世界前列;对麝香、牛黄、熊胆、蛇毒、蜂毒等进行了较深入的研究,为人工合成或寻找更多

* “新药筛选及其管理和发展战略的研究”子课题的研究报告,发表时做了删节

收稿日期:1996 年 4 月 5 日

的代用品打下了基础。在基础研究方面,如药用植物亲缘学的建立,生态环境与地道药材品质间的关系,以及药用植物稀有、濒危程度标准的确立和评价等,也取得了一定成绩。

20多年来,天然药物广泛受到世人的重视。世界上约有近200家制药公司和近百个科研单位在从事天然药物的研究和开发。如美国癌症研究所已开始实施一项数百万美元的计划,用于寻找、分离天然活性成分。他们已收集到热带地区7000个物种中的2.3万个样品,还从25个国家(包括我国在内)收集到4500种植物、海洋生物、细菌和真菌,从中筛选抗癌和抗艾滋病的活性成分,正在对大约130种植物进行详尽的研究。日本也通过各种渠道,收集我国的中药、传统药、民间药、民族药进行研究,有的已获批准在美国市场上销售。某些发达国家虽无资源优势,但分离手段先进,筛选模型多而灵敏,加以资金雄厚,研究队伍庞大而稳定,凡此种种,无疑是对我国的极大冲击与挑战。

1.2 海洋药用生物

我国是世界上研究和利用海洋药物最早的国家之一,海洋药物是祖国医药的重要组成部分。建国以后,仅沿海各省已记录的药用海洋生物约有700余种,其中脊椎动物近百种,无脊椎动物近300种,海藻50余种。

尽管我国利用海洋药物的历史很长,但用现代科学技术来研究和开发海洋药物则刚刚起步。在海藻方面的工作较多,共筛选了数百种,发现有60余种海藻具抗菌、抗癌的活性成分。开发出的第一个海洋新降脂药是从海带的褐藻胶中制成的藻酸双酯钠(PSS),曾获国际发明博览会金奖。其第二代药物——甘糖脂也即将问世。目前我国批准的海洋药物共10种,仅是海洋药物资源中的“沧海一粟”。值得注意的是,80年代开始,我国从南海几十种珊瑚和其它海洋生物中分离到数以百计的新化合物,已发现具有抗心脑血管病、抗肿瘤及免疫调节作用的化合物三丙胺、喹啉酮系列、柳珊瑚酸及其衍生物、内酯三萜系列物、短肽及环肽类、甾醇类、神经酰胺等,并对其的一些活性成分进行了结构改造,有希望开发出新药。此外,还分离到多株能生产抗菌素的海洋放线菌,提取到能抗金黄色葡萄球菌和链球菌的抗菌素,有的抗菌素具广谱低毒的特点。开发前景喜人。

国际上,自60年代初测定河豚毒素结构成功,以及1969年从加勒比海的丛枝珊瑚中分离出前列腺素 $15R-PGA_2$ 以来,很快形成了研究海洋天然产物的热潮。更因陆地资源的承受力加重,以及海洋生物活性物中结构新颖、特异的多,因而人们把筛选抗肿瘤、治心脑血管病、抗病毒、抗菌新药的希望转向海洋生物。近20年来,欧、美、日等已从数千种海洋生物中的海藻、海绵、腔肠动物、被囊动物、软体动物、棘皮动物和微生物中进行了各种生理活性物的筛选。已发现5000多种海洋生物的活性成分,分离到300多种新型化合物,最突出的为萜类、甾醇类、海洋毒素;此外还有生物碱、肽类、大环内酯、聚醚类等复杂化合物。这些化合物与陆生生物的活性成分相比有明显的特点。其中许多都具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗凝血和止血、延缓衰老和免疫调节等作用。对海洋生理活性物的研究,其主要价值还在于提供大量和各种药用化合物的分子模型。目前已能利用生物技术分离有价值的海洋生物的基因,以解决海洋药物的药源问题。对海洋微生物的人工培养也已突破,尤其是1987年日本对共生微生物成功地进行了人工大量培养,从而解决了从海洋动植物体上分离内共生微生物的难题,这必将促进对海洋微生物的研究与开发。科学家们估计,海洋微生物是产生比土壤微生物生理活性物数目多得多的新药

资源。

1.3 内源性药物

内源性药物指人体内天然存在的多种多样微量蛋白质和小分子肽,对人体的生理功能、新陈代谢和免疫系统均有极强的调节作用。内源性药物种类繁多,80年代以来已发现的有各种淋巴细胞因子类(如白细胞介素族、干扰素族、肿瘤坏死因子),生长因子类(如表皮和纤维细胞的生长因子、细胞集落刺激因子族、血小板衍化生长因子),神经和血管活性肽(如血管紧张素、加压素、内皮素、降血钙素)等,共有数十种之多。另外,还有大分子的蛋白质,其中有酶类(如各种溶栓酶及其它酶),激素(如胰岛素、生长激素),细胞受体(如CD₄族),细胞可溶性受体拮抗剂,抗细胞因子抗体,凝血因子抗体等,也有数十种之多。其资源情况有待于更多内源生理活性成分的相关基因的发现和分离。从理论上推算,人体约有8万—10万个基因,亦即人体内的蛋白质不下数万种,目前已发现的内源生理活性成分只不过是人体蛋白质库中的一个微不足道的部分。

我国人口占世界人口的22%,有56个民族和很多遗传隔离群,这是研究人类遗传(基因组)多态性的极好材料和基因资源宝库。我国近期已开始实施“不同民族基因组中若干位点基因结构的比较研究”。该项目以中国不同民族致病基因、易感基因及相关位点的研究为主要研究内容,是我国特有的研究和特有的遗传资源,可从中发现有效的目的基因。

对内源活性成分的研究与开发,我国起步较晚,但由于国家对生物技术的重视,被列为“七五”和“八五”国家重大攻关项目及“国家高技术研究与发展计划”的重大领域,15年来已取得较大进展。在研究工作方面,对国外已开展的研究项目,我国大都能较快地进行跟踪。目前已开发出十余种产品,进行临床试验和试生产,个别已投放市场。

由于内源生理活性成分疗效显著,副作用小,安全可靠,开发的风险相对化学药物小,不存在消耗资源的问题,所以,国外把它当作预防和治疗肿瘤、艾滋病、心脑血管病、自身免疫病的最具开发前景的一类药物。大制药公司多已与生物技术公司联手,研究与开发几乎同时进行。其发展速度与产品更新越来越快,已出现了第二代的细胞因子,第三代的溶栓剂。研究新思路层出不穷,其要点是改造这些天然分子的结构,扩大适应症,开拓其它活性成分,如核酸类、糖类、脂肪类,这些活性成分已构成新一代即第二代的生物技术药物。

2 存在的主要问题

2.1 家底不清,资源学的研究滞后

我国生物资源的总体情况是家底不清,即使对情况了解较多的植物资源,也只知道国土上大体有多少植物种类,对大多数种类的资源量以及近十几年来物种的动态变化情况并不清楚,而且仍有大量物种未被发现和命名。在已命名的种类中,对不少物种的数量、地理分布、经济价值等还不清楚或知之甚少。对陆上动物资源尤其是低等动物如昆虫和其它无脊椎动物、微生物及海洋生物资源情况的了解则远远不如植物。估计我国动物资源已搞清的仅占约15%,真菌约占23%,地衣约占10%。生物资源学研究的滞后情况已严重影响并将进一步影响我国药用生物资源的开发利用。

2.2 资源的破坏与流失严重

随着我国人口的增长和经济建设的发展,森林被大量砍伐,珊瑚礁、红树林被毁,围湖垦田,江河污染,使我国生态环境急剧变化,导致生物资源的减少和消失,甚至有的生物种在人类尚未搞清它们在自然界的数量和用途之前即已灭绝。如不采取有力措施,估计到本世纪末,我国将有15%—20%的物种可能灭绝。我国自建国以来大约有130多万公顷热带森林被砍伐,按破坏700公顷热带森林可能灭绝一个物种计算,可能已有1500—2000种热带生物灭绝。我国已有数百种高等植物列入我国及国际濒危物种名录。

除生态系统恶化造成生物资源减少和灭绝外,还由于对资源的掠夺式开发,如对一些有新苗头的药用植物采取“一窝蜂”式的开发,不断地形成一个的热潮,像“刺五加热”、“绞股蓝热”、“紫杉醇热”、“甘草大战”等,使资源一抢而竭。在云南紫杉已绝迹,雷公藤在福建、浙江、江西已被砍光,多年生根类药材如甘草、半夏、薯蓣等,及多年生皮类药材如杜仲、厚朴等的资源已遭严重破坏。低价出口一些紧俏的名贵药材和稀有药用植物造成资源短缺和流失的情况也日益严重。

2.3 研究工作的系统性和深度、广度不够

我国虽有得天独厚的天然资源和中医药宝贵遗产,但并未充分、迅速地开发利用。研究工作缺乏系统性以及应有的深度和广度,研究成果远不如西方国家。研究开发较多的集中在药用植物中的常用中草药。即便如此,系统和深入的程度也赶不上国外。我国已研究开发出的新药除个别的如青蒿素以外,多数不能跻身国际。许多有名和有效的抗癌活性成分如喜树碱、三尖杉酯碱、长春花碱、紫杉醇、鬼臼毒素、番荔枝素等我国都有资源,但没有一个是我国首先发现和报道的,只有重复试验验证国外的工作。甚至有的国外最初报道有效,以后认为效果不肯定,行将淘汰时,我国却还进行大量的工作(如美登素);有的国外报道后,我国几十个单位蜂拥而上却达不到国外水平(如紫杉醇)。

美国在70年代就已研究了8000个生物碱的药理活性,早在1956年就开始筛选抗癌药,至今总共筛选了3.5万个来自植物、微生物和动物的样品,并总结出“高等植物抗癌活性及活性成分分布规律”。前苏联对3000种植物中的强心甙进行了研究。德国单从菊科的倍半萜成分中就发现了2000—3000个新结构。相比之下,我国中药资源虽有1.1万种,但做过一定化学成分分析或药学研究的不过1/10,研究得比较深入的不过一二百种,其中研究很深入的仅海带、甘草、大黄、芍药等数种。对约500种常用中药的成分,不少还是知其然不知其所以然。以人参这个国内外广泛研究过的著名中药来说,至今还未揭示出它的全部化学成分,以及成分与功用之间的关系。总之,多数工作都是浅尝辄止。

2.4 筛选模型落后

近十年来,国内有关研究单位的分离分析手段虽有很大改观,但筛选工作的总体水平低,主要制约因素是在筛选方法上因循守旧,模型落后,缺乏统一的筛选标准,无法形成筛选网络,覆盖面小,指标少,速度慢,命中率低。即使在条件较好的实验室,每个被筛的化合物只有1—3个指标,一年最多只能筛出约1000个化合物。而国外在筛选方法上不断革新,以提高效率和

准确度。目前不仅已建立起整体、在体、离体器官和细胞、亚细胞、分子水平等不同层次的筛选模型,而且近年来相继建立了各种体外灵敏度和专一性强的受体结合模型,在大功率计算机和机器人的帮助下,大大加速了筛选过程,一个工作点一天就可筛上千个样品,给出数以万计的指标,从每一化合物可得到数十个信息,分离鉴定一个有效成分只需三周时间。一旦分离鉴定出来,科学家即可摸索着用变数扩大治疗作用和减少副作用。

2.5 基础性研究薄弱

我国制药有很强的仿制能力,与国外的差距主要是新药创制能力不强,其根本原因在于基础性研究太薄弱。在与新药研制有关的基础学科中,有机化学、药物化学、植物化学的研究相对较强,而量子化学、生物资源学、分子生物学、药效学、药物代谢动力学、药理学、毒理学等的研究相对薄弱,致使筛药命中率低,开发出的产品难以进入国际市场。当今分子生物学的发展,大大促进了筛选工作和新药设计。内源生理活性成分的研究与开发更有赖于分子生物学和分子遗传学的成就。我国因基础研究滞后,内源生理活性成分的研究与开发几乎全是仿制国外的已有成果,而这些成果都有专利保护。若不加强基础研究,从寻找新的活性因子入手,转移到研制我国自己的创新项目上来的话,内源药的研制工作将走进死胡同。

2.6 经费严重不足

目前我国各种渠道用于新药研究的经费一年不超过1亿元人民币,而国际上开发一个新药平均投资2.5亿美元左右。如此巨大的差距,即使拥有丰富的资源又何以发挥其优势!一些研究单位有工作基础又想搞新药研究,但没有足够经费。为求生存,除了与国外“合作”别无选择。在“合作”的名义下,我方卖“青苗”,发达国家则以低价占有知识产权,从上游截断了我国研究新药的命脉。值得一提的是,国外制药公司纷纷打入我国市场,方式之一是与我国药厂搞合资。我国与外国公司签署的药品商贸合资企业已达数百家。一经合资,药价即提高,有的提高10倍乃至更高。而合资制药企业在我国生产的都是已有药品,并不从事新药研制,还以高薪吸引我国人才。这种以沉重的代价换来的,只能是中国人民的用药越来越依赖于国外。我国的药品不但不能跻身于国际市场,恐怕连国内市场也将被挤得越来越小。

2.7 中草药如何发展

中草药是发展新药的宝库,从古方中开发出青蒿素和天花粉就是明证。中药在我国已沿用了几千年,在科技高度发达的今天,应用现代科技成就,研究发展中药和中药学刻不容缓。在调查中,专家们对中药如何发展、中西药如何接轨等问题的意见虽有不同,但大都认为中药多以复方应用于临床,而复方的成分非常复杂,实行中西药接轨,首先必须搞清复方中的有效成分,成分与成分之间、成分与机体之间的相互作用,并给出一定的量化指标和现代药理阐明,这就需要建立和完善一个新的中药理论体系。这涉及到要加强天然药物资源学、栽培学和生态学、化学、药理学、药效学、药代学等许多基础学科的研究,舍此别无它法。与此同时又要避免西药的筛选思路,即着眼于直接作用于病原体,而中药更多的是作用于免疫系统(固本扶正以祛邪)。中草药的免疫调节作用已受到国外的高度重视,并取得显著进展。故在中草药的发展中要注意“取其精华,去其糟粕”。

3 对今后合理开发利用的建议

对生物资源这类可更新资源的合理开发利用是指对它们的适度开发利用,而“适度”是指在合理的经营和管理措施下,使资源得以永续利用,不致遭到破坏和毁灭。一旦破坏,其恢复速度少则几年,多则数十年,甚至数百年。因此,必须在开发利用的同时,加强对资源的保护,即利用与保护密切结合。

3.1 大力保护药用生物资源

3.1.1 保护生物多样性 对开发新药而言,保护生物多样性是其根本,应尽快确定重点保护地区和重点保护对象。

重点保护地区:一类是生物多样性和生态系统多样性的关键地区,如南方及西南的热带和亚热带地区、横断山脉。一类为受威胁的地区,如热带雨林、热带与亚热带海岛和海岸、干旱与半干旱地区、高原封闭湖泊、淡水湿地等。以上地区均应建立若干生物资源自然保护区。

重点保护对象:我国特有的生物种、属、科、单(寡)分类群,具有重要药用潜力的种类和近缘种。

3.1.2 严肃法纪和加强宣传教育 通过法律保护野生生物资源。在我国已有的“资源保护法”的基础上,制订相应的“野生动植物保护细则”。通过各种形式及媒体大力宣传保护生物资源的意义和重要性,以提高全民保护资源的意识,对违者从重处罚。

3.1.3 严格资源出境管理 对于同国外合作的管理,应尽快改变现在由各省、各单位直接与国外签订合作协议的混乱局面,由主管部门统一对外。在主管部门下设专家委员会,凡带出境外的原料、标本及提取物一律要先申请,并经专家委员会审批。主管部门还应严格控制国际市场上畅销的天然药物的原料药出口,以减少资源损失,维护国家权益。

3.1.4 建立全国药用生物资源信息库 将分散于全国的有关药用生物资源的种类、分布、生态环境、蕴藏量、产量、需求量、采挖时间、资源情况评估、传统利用经验、近代研究、国内研究单位及研究情况等信息集中建库,为全国服务,以沟通情况,避免不必要的分散和重复研究,造成资源浪费。

3.1.5 发展引种栽培和人工驯养 对疗效高、资源量少、有效成分难以人工合成的药用生物资源,单纯仰求自然界必是供不应求,故应大量栽培和驯养,建立原料基地;还可通过细胞培养筛选高含量的突变细胞,以培养高含量的植株;不易栽培的则应采取细胞大量培养,并形成规模生产,或通过转基因动植物和微生物生产。国外已开始将活性成分的相关基因转至粮食、水果、蔬菜中,这一把药和食品融合一起的“食用药”新概念,将开创“药食同源”的新天地。

3.2 确立开发利用战略,选准有限目标

面对我国加入世界知识产权组织,临近“复关”,专利法和新药审批法的实施等新形势,今后我国制药工业的发展只能走以创新为主的道路,实现从仿制到创新的战略转变。为此,要大力加强从药用生物资源中筛选、研制新药,采取外源药和内源药并重的方针。

我国是个发展中国家,财力有限,新药研制应采取重点突出、有限目标的战略方针。对重点

的选择,专家们的意见集中在以下两个方面:一是以已知疗效的中草药及民族药作为筛选重点,筛出新药的成功率高,是多快好省的捷径;二是以我国特有的生物资源(特有科、属、种)为筛选重点,可筛出特有的活性成分,既有我国的特色,又可避免与国外重复。

3.3 加强协调配套和统筹规划

寻找新的先导化合物,资源调查、标本采集、有效成分的分离提取等前期工作必须先行。但筛选到新的先导化合物,未必能开发成新药,其后续工作如结构改造或人工合成,药理、药效、毒理、药代、临床试验等一系列工作必须跟上,成龙配套才能创制新药。为此,主管部门必须建立起强有力的组织,加强协调和统筹规划,全国一盘棋,打破部门分割。

3.4 加强基础研究和基础建设

(1)国家新药基金和国家自然科学基金要增加这方面的经费,基金支持的项目不宜太着重已看出“应用前景”和有“苗头”的项目。新药的产生在一定程度上来自基础性研究和偶然性发现,这在科学史上及药物开发历史上不乏著名的例证,如30年代磺胺药和40年代青霉素的发现和应用。

(2)尽快建成安全评价中心和筛选中心,以及合乎国际标准的GLP(药品非临床研究质量管理规范)、GCP(药物临床试验管理规范)、GMP(药品生产质量管理规范)。

3.5 增加经费投入

运用经济杠杆和政策手段,引导、激励各类企业增加科技投入,使其逐步成为科技投入的主体无疑是正确的,但不太切合目前的实际。一是目前我国处于向社会主义市场经济转轨的阶段,市场经济尚不发达;二是近半数大中型国有企业还处于亏损状态。而采取有力措施调整投资结构则大有可为,如减少用于进口洋药的经费,改作支持国内新药研制之用,今后十年我国新药研制定将走出困境而大为改观。

3.6 制定相应政策

(1)“稳住一头”(稳定从事有关基础研究和筛选工作人员)的政策。

(2)激励创新的政策。

(3)完善专利保护法规,保护上、中、下游各方的权益。