

* 专题报道 *

中国科学院新药研究体系与重要成果

*
袁 萍 马 诚

(中国科学院生命科学与生物技术局 北京 100864)

关 键 词 新药研究, 体系, 成果

随着我国人口增加及其老龄化趋势增强、城乡人口比例变化、农村用药水平逐步提高以及由于生活水平提高导致的“富贵病”发病率增加,人们对保健、治病的要求愈来愈高。近年来“洋药”挤占国产药品市场,对我国医药工业生产药品大多为仿制品种情况提出严峻挑战,加强新药研究的创新,实现医药产业的大发展,已成为国家需求和重要发展目标。

医药工业是一项国际化特征明显、高新技术密集、经济效益巨大、竞争性很强的产业。1998 年“全球 500 强”大企业的前 50 名中,医药公司 13 家,占 26%。医药产业的利润率高居榜首(17.2%),明显高于居第二位的电讯业(8.1%)和第三位的计算机业(7.3%)。世界医药市场前景看好,预计 2000 年的总销售额将从 1997 年 2 200 亿美元猛增至 3 300 亿美元以上。我国新药研究和医药产业发展总趋势与全球是一致的,预计医药产业在整个国民经济中所占比重将会有很大提高,现代医药产业将成为我国 21 世纪的支柱产业和新的经济增长点。

我院是综合性的国家自然科学研究中心,始终把实现新药研究与开发的国家目标作为科研工作的重点和责无旁贷的任务。几十年来,通过设立项目、组织队伍、增加投入、加强体系建设以及科研人员的潜心研究,取得了一大批科研成果。仅 1986—1999 年期间获得院科技进步奖、自然科学奖、发明奖的成果就有 135 项(约占全院同期与生物学有关成果的 21.5%),为国家创新药物研究开发和地方医药工业的发展做出了重要贡献。近年来,我院启动知识创新工程试点工作,明确提出要围绕国家目标,开展基础性、前瞻性、战略性研究,新药研究被列为我院人口与健康领域国家目标的重要内容。

1 加强项目组织,形成新药研究系统

1.1 研究队伍与研究系统

院属研究单位中有 40 多个研究所涉及药物研究。除其中的 22 个生物医学研究所外,其它研究所分属化学、物理、地学等学科领域。据 1998 年对 152 个药物研究与开发课题的调查统计,研究的药物包括药品分类中所有的类型,即化学药(全合成、半合成)、天然药(植物药、动物

* 中国科学院生命科学与生物技术局高级工程师
收稿日期: 2000 年 4 月 5 日

药、海洋药)及生物药(生化药、生物技术产品);药品适应症较广,几乎覆盖了包括抗肿瘤、心脑血管系统、神经系统、抗炎免疫、镇痛戒毒、抗微生物、抗病毒在内的 17 类重要病症。

我院涉及药物研究的研究所,拥有一大批从事与药物研究有关的生物学、化学、物理学、地学领域基础研究的国家重点实验室和院开放实验室。其中,新药研究国家重点实验室(上海药物所)、植物化学学院开放实验室(昆明植物所)、生命有机国家重点实验室(上海有机化学所)、天然药物所级开放实验室(成都生物所)等,在明确的药物研究目标下,聚集了一支研究水准较高、基础较好、仪器装备较为精良的研究队伍,多年来在新药上游基础和应用基础研究环节发挥了重要的骨干作用。例如,正在上海药物所筹建的国家新药筛选中心,以筛选并发现具有生物活性先导化合物为主要功能,在使创新药物研究成为有源之水方面具有重要意义。成都生物所和成都地奥制药公司的国家天然药物工程研究中心在工程技术转化环节,为“地奥心血康”、“黄芪注射液”、“促红细胞生成素(EPO)”等药物的研究与开发起到重要作用。地处上海的实验动物中心,是国家啮齿类实验动物种子中心上海分中心,多年来为上海生命科学和药物研究提供了大量合格的实验动物。昆明动物所的灵长类实验动物中心,为国内有关药物研究单位提供了良好的实验条件。我院在昆明动物所还建有专供艾滋病及其检测药物研究的 P3 实验室。

1.2 研究工作特色

我院的药物研究在多学科、综合性、基础研究与应用研究衔接等方面具有明显的特点。正是这些特点促使我院新药研究不断向创新性和系统性方向发展。

(1) 在天然药物研究方面,动物、植物、微生物包括海洋生物的资源调查长期以来一直是我院有关生物学研究的一项重要工作。通过野外调查,掌握了大量的生物资源信息,培养了一支熟悉生物资源情况的药物研究科技队伍。在此基础上的天然活性物质研究,就有了“源”和创新的基础。如西北高原生物所对青藏高原的生物资源与藏药资源进行过较为全面和细致的系统调查,主持编写和出版了《青藏高原药物图鉴》、《青海经济植物志》、《青海经济动物志》、《藏药志》等专业著作。在调查分析青藏高原生物资源及其化学成份基础上,研制成功国家级一类动物新药材“塞龙骨”,并在此基础上研制出一系列治疗风湿关节炎的新药,部分产品已由企业生产,成果获国家和院及青海省的多项科技进步奖。

(2) 在生命科学基础研究与药物研究结合和相互促进方面,我院有雄厚的实力,在生物化学、分子生物学、细胞生物学、有机化学、生物技术等基础和应用基础研究领域,一旦有新发现和新突破,往往可以发展成为药物研究的新思路、新方法和新靶点。药物应用研究在取得成就的同时,也向生命科学基础研究提出新的课题,从而带动基础研究。目前正在开展的蛋白质等生物大分子(如酶、受体、离子通道、基因位点、核酸)研究以寻找新的药物作用靶点,建立分子水平的药物筛选新模型研究,结构生物学、脑功能与脑疾病、细胞信号转导以及人基因组等方面的研究,都将成为创新药物研究的重要基础和源头。

我院有关研究所之所以在药物研究中有一定实力、潜力并得以发展,重要原因之一是具有较强的基础研究和积累。上海生化所的蛋白质、核酸和分子生物学等基础研究工作在国内外均有一定影响。将基础研究的优势应用到生物工程药物研究后,在表达系统和基因表达调控等方面特色明显,目前已获得 7 个新药证书。共申请医类发明专利 13 项。如,采用大肠杆菌分泌表达系统,并使用分子伴侣促进蛋白质分泌的方法,将重组人粒细胞巨噬细胞集落刺

激因子(rhGM-CSF)高效分泌表达至培养液中,表达产物具有天然空间构象,不需要蛋白重折叠、复性。因此后处理工艺简单,产品的细胞生物活性高,相当于美国先灵葆雅公司的“生白能”(rhGM-CSF)生物活性的二倍,末端均一性也优于进口的同类产品,注射用 rhGM-CSF 获得新药证书。上海药物所的啡啡镇痛机理和阿片受体及其特异性配基的基础研究在国内外产生重大影响。1959 年科研人员发现家兔脑室内注射微量啡啡能产生强烈镇痛效应,设想其作用部位必定在脑室周围结构。实验证明第三脑室周围及导水管周围是啡啡镇痛的作用部位。进一步实验又发现啡啡的作用并非简单阻断传入系统的活动,而是通过对脑室周围结构的选择作用,间接地影响中枢神经系统其它部分。此结论为国际同行多次重复证实,并被国际上认为是啡啡镇痛机理研究的里程碑。该成果获国家自然科学奖二等奖。上海生化所研制人重组白细胞介素-2(IL-2),1997 年获一类新药证书,并获国家科技进步奖二等奖。更加深入和广泛的应用研究促使该所在 IL-2 的信号转导、镇痛活力中心以及与类阿片受体的结合等方面,开展了大量的工作,有不少结果为国际领先。

(3) 在学科综合性交叉方面,化学、材料、物理、信息科学等领域的技术不断渗入药物研究,丰富了药物类型,革新了给药技术,大大地提高了新药筛选的效率。如上海原子核所正在研究一批用于肿瘤治疗和定位、镇痛以及精神病等诊断药物。大连化学物理所开展的“微囊化组织细胞移植技术研究”,采用微囊膜及囊内组织细胞构成的微囊化人工器官(天然材料包埋的具有正常分泌功能的人或动物细胞微胶囊)植入人或动物体内技术,与解放军总医院合作,进行了世界上第一组微囊化牛肾上腺髓质细胞移植治疗巴金森氏猴试验。在停用多巴胺后第 4 个月起临床病症全部消失,生理生化指标正常。在解放军总医院进行的世界第一组(18 例)微囊化牛肾上腺髓质细胞移植晚期癌症病人脊髓蛛网膜下试验,可在数小时内开始发挥镇痛作用,精神和食欲好转。大多数病人停止使用止痛药物,少数病人仅需使用 1/3—1/2 量止痛药。在无需使用免疫抑制剂情况下,病人停止使用止痛药时间超过 340 天。上海药物所与总参 56 所合作,已将并行筛选软件移植到国产神威-④上。试算结果表明,针对 2—3 个药物靶标,一天就能完成对约含 30 万个有机分子的“筛选”。而一般工作站针对 1 个药物靶标“筛选”同种数量有机分子的速度却需 3 个月左右时间。目前该所正进一步与数学与系统科学研究院、软件所的科研人员合作,以国产超级并行计算机为工作平台,应用现代理论物理、理论化学、计算机科学及信息科学的理论、方法和技术,开发基于国产超级计算机的并行软件系统,用于生物大分子复杂体系及其相互作用的研究以及计算机辅助药物筛选,加速新型药物开发。

(4) 在学科配套方面,我院一些研究所在药物研究的各个环节或在某一大类药物(天然、化学药、生物技术药等)的重要环节具有配套的专业和技术。如上海药物所以生物活性物质的结构和功能及两者间相互关系为研究方向,其学科齐全,基本覆盖了从新药基础研究到临床前开发研究的各个环节,主要学科和重点研究领域包括天然产物化学、药物合成化学、药理学、新药筛选、药物分子设计以及药物代谢动力学、毒理学、制剂学、组合化学和药物质量控制。成都生物所将资源生物学、植物化学、微生物学和生物化学结合,发挥多学科综合优势,已形成资源调查→活性成份筛选→新产品研制→新产品开发→资源保护一条龙的天然产物研究开发体系。中国科技大学生命科学学院在结构生物学、药物分子设计方面有较强实力,通过学科调整和优秀年轻学术带头人的引进,正在建立药物基因组学-基因表达-功能分析-结构与功能关系-药物分子设计的研究体系。

1.3 项目组织和经费投入

几十年来,我院通过设立科研项目、与企业合作建立新药开发基金、配套仪器装备、改善支撑条件、引进和培养高水平人才等方式,大力发展药物研究。90 年代初期还成立了新药研究领导小组和新药研究专家委员会,对药物研究的学科布局、发展规划和重点加强领导和组织。地奥心血康是在 20 多年前列为院重点课题、10 多年前得到院贴息贷款支持,从对薯蓣属植物的甾体皂甙活性成份进行基础研究到利用贷款进行药品前期开发而得以发展和走向市场的。仅“九五”期间,我院设立的直接与药物研究有关的院重大、重大特别支持项目就有 7 个,重点课题 31 个,经费超过 2 700 万元。加上对国家新药筛选中心配套、大型仪器更新改造以及引进优秀青年人才的支持,经费投入总量确实比较可观。

2 努力创新,为国家创新药物研究和产业发展做贡献

2.1 立足基础研究,走创新之路

创新是基础研究的灵魂,也是药物研究和制药业发展及生存的根本出路。我院和有关研究单位长期以来对药物基础研究十分重视,一直坚持走创新之路。1998 年调查统计的 129 个药物研究与开发课题中,研究对象为一类新药的占 47.3%。经过艰苦的努力,在创新药物研究和开发方面取得了一批具有国际影响力的成果。仅以上海药物所为例,几十年来该所共研制出 60 余种药物投入生产,其中创新药物 30 多种,载入中国药典的 10 余种,在我国创新药物中占了相当比重,为国家医药事业发展做出突出贡献。一些新药在国际上得到好评,为祖国赢得很高的声誉。

该所创制的抗疟药蒿甲醚是我国第一个得到国际公认的药物,被世界卫生组织列为治疗凶险型疟疾的首选药物,1995 年被载入世界药典,已出口到世界几十个国家。二巯基丁二酸是金属中毒口服广谱解毒药,经美国制药公司仿制,1991 年美 FDA 正式批准用于小儿铅中毒,成为第一个被美国仿制的中国新药。1992 年使用该药挽救了河南省郑州市 793 名砒霜中毒师生的生命。该所设计合成了抗肿瘤新药丁氧哌烷,并与日本全药工业(株)合作成功,1994 年经日本厚生省批准上市,是当年全球研制的 48 个新药之一。该所近年来创制的抗早老性痴呆药物石杉碱甲受到世界上的高度重视,石杉碱甲(片)是一种强效、可逆性的胆碱脂酶抑制剂,治疗指数大于目前国际上正在开发的同类药,改善记忆作用比临床用药他克林强 10 倍,是目前临床治疗早老性痴呆症的首选药物,于 1996 年获新药证书。其有关基础研究工作,获 1998 年院自然科学奖一等奖。

2.2 开发天然药物,促进地方医药工业发展

据统计,目前临床应用的药物中,有一半左右来自天然产物及其衍生物。我院一些研究所在天然药物研究和开发中取得成果,尤其是在推广应用研究成果促进地方医药产业发展方面成绩突出。

昆明植物所立足云南省植物资源的多样性和特殊性,发挥多学科综合优势,形成了现代植物化学的研究特色。在植物配糖体、萜类、甾体、植物环肽研究领域有明显优势。该所的植物化学开放实验室迄今已发表 3 000 余个植物化学成份,包括 1 000 个以上新化合物。自 1958 年开展薯蓣皂素及萝夫木植物资源调查研究以来,从云南药用植物资源中开发新药(药用原料) 24 种,通过昆明、丽江、大理和红河等地州 13 家药厂实现产业化多年,每年产值合计数亿元以

上。1989 年以前云南省投产的植物药有 2/3 以上都是经该所研究或合作研究的。其中镇痛良药“天麻素”、与“云南白药”齐名的止血药物“宫血宁”目前仍然分别是昆明制药集团和云南白药集团的拳头产品之一,年产值均超过 3 000 万元。可见,昆明植物所在研究开发植物天然药物方面为云南省制药产业的发展做出了重大贡献。

昆明动物所蛇毒资源为重点,在心血管、癌症、戒毒、老年痴呆症、止痛、艾滋病等药物的研制和开发以及动物病理模型等方面均有较多积累。目前,正准备以 8 个药物品种参与云南省共同组建“昆明国家天然药物工程研究中心”,在云南制药产业的发展中将发挥产品孵化器作用。在 8 个药物中,临床证明替代泛滥全球的成瘾性镇痛药物的理想产品“复方克痛宁片剂”,预计 2000 年产值超过亿元。1989 年投入使用的“蛇伤急救盒”治疗 4 000 多例蛇伤,无一死亡或截肢,在国内外产生较大影响。

西北高原生物所在利用青藏高原生物资源研究开发方面,先后主持或与其它单位合作研制成功“藏茵陈注射液”、“湿生扁蕾冲剂”等数种疗效较好的新药,许多已正式投入生产。1999 年 5 月,成立了以该所为主体,与西藏华西医药集团有限公司联合组建的开放式研究实体,主要从事藏药基础研究、资源可持续利用和成果产业化等研究与开发工作,推动藏药的现代化和产业化进程,振兴地方医药产业。

海洋所立足海洋生物资源,开发天然药物,为山东省药业发展贡献力量。该所研制成功国内外首创的补碘食品添加剂“活性海藻碘晶”,开辟人体补碘新途径,适应各类人群,可达到人体补碘目的并取得消除碘缺乏病的社会效果。1997 年被正式批准为补碘营养食品添加剂,在全国推广应用。该所还从褐藻中发现一种水溶性杂聚糖,并研制成治疗慢性肾衰的海洋新药“肾海康”,对中早期肾衰病人特别是降肌酐效果显著,给肾功能衰竭病人带来福音,1998 年底已进入二期临床。

2.3 开辟生物工程药物研究领域,推动生物高新技术发展

20 多年来,我院在国内生物工程药物研究起步和发展方面发挥了重要作用。70 年代中期,我院在国内首先制订生物工程发展规划,组织队伍,开展基因工程药物和单克隆抗体等领域研究。“七五”和“八五”期间,受国家计委委托,我院先后在全国范围内组织了国家生物技术重点科技攻关项目,其中包括国内第一批获得新药证书的基因工程药物“人 $\alpha 1$ 型基因工程干扰素”、“人 γ 型基因工程干扰素”和“乙型肝炎病毒表面抗原基因工程疫苗”等,促进了生物工程药物的前期研究、小试、中试、进入临床、申请药证及产业化。

我院还带头开展了单克隆抗体导向药物和转基因动物反应器生产药物等领域研究。上海细胞所开展鼠源肝癌单克隆抗体介导的药用放射性核素研究,在应用生物反应器生产、使用无血清培养基、单抗纯度、使用剂量低等方面具有特色,已被批准进入临床。非正式临床疗效观察表明,注射碘(I^{131})肝癌细胞膜单克隆抗体病人的 3 年生存率高达 34.5%,5 年生存率达 10%。1989 年上海细胞所等在国内首先建立含乙肝表面抗原和人生长激素基因的转基因家兔个体表达体系。发育生物学所近年来与扬州大学合作,获得了具有生产价值的表达促红细胞生成素(EPO)的转基因山羊。

我院有关研究所在以技术转让形式促进国内生物高新技术制药企业发展、以技术参股形式组建医药集团方面取得成绩。上海生物化学所蛋白质和核酸领域雄厚的实力和高水平科研成果为基础,率先在国内开展分子生物学和基因工程研究。1992 年起,先后将人基因工程 γ

干扰素、表皮生长因子、新型白细胞介素-2 等项目转让给国内有关制药公司和企业。1993 年与中科院上海生物工程研究中心、上海十二制药厂、香港沪康公司合资组建“华新生物高技术公司”。1999 年,上海生物化学所、上海双龙高科技开发有限公司和上海康达药材医药公司三方共同投资 1.1 亿元,组建上海中科生龙达生物技术(集团)有限公司,形成一种技术开发、市场、投资三者结合发展高技术产业的紧密型战略联盟,并在浦东张江高科技园区注册。上海细胞所在成功实现基因工程人生长激素产品转让后,又与江苏悦达股份有限公司签订生物工程全面合作协议。我院沪区研究所在生物工程药物方面从带头研究开发到技术转让促进企业进步再到组建企业集团的发展,对上海市实施重点发展医药产业战略决策也起到了积极作用。

2.4 组建新药集团公司,直接为国家新药产业发展作贡献

成都地奥制药集团依靠科技实力,推出一批高科技新药。1999 年实现产值 10 亿多元,利税 3.3 亿元。用于预防和治疗冠心病、心绞痛等症的“地奥心血康”生产工艺先进,疗效确切,被评为国家基本药物。目前,“地奥心血康”居全国名、特、优、新药类产品销售首位,心血管病同类药用量第一位,治疗性中成药类销售第一位,1999 年全国药品销售第 4 名,达 6.5 亿元。

生物物理所创办的北京百奥药业有限责任公司,研制成功新一代口服抗栓、溶栓药物“蚓激酶胶囊”。1992 年获新药证书,是建国以来国家颁发的第 9 个西药二类新药,1998 年被国家 6 大部委列为“国家级重点新产品”。该药物目前在全国 20 多个省市的大中型医院和医药公司销售和使用。

2.5 积极承担国家重大任务,努力提高研究水平和创新能力

50 年代我国血吸虫流行地区较广,严重影响劳动力,并危及生命安全。在卫生部组织的《全国血吸虫病防治领导小组》部署下,上海药物所积极响应。针对当时唯一和效果较好的杀虫药“酒石酸锑钾”的毒性易引起阿-斯综合症、重者危及生命的问题,首先研究成功新型金属解毒药“二巯基丁二酸钠”粉针剂,在治疗铅、汞、锑和砷等多种金属中毒方面效果良好。抗美援朝期间,因越南流行疟疾,严重影响战斗力。1967 年国家成立“全国 523 领导小组”,并组织国内有关医、药科研单位协作研究抗疟新药。上海药物所接受领导小组下达的任务,积极筛选新药,对具有一定抗疟活性的青蒿素进行结构改造,研究成功抗疟新药“蒿甲醚”。其疗效高,复燃率低,副作用小,临床效果明显好于“青蒿素”,成为我国第一个以创新药品制剂出口的化学药品。

“九五”期间,上海药物所牵头,组织国内有关单位,承担了国家攀登预选项目“创新药物研究的现代理论及方法”,在加强我国创新药物基础和应用基础研究方面将发挥重要作用。在承担国家科技攻关项目和“863”项目方面,我院有一批研究所组织有生力量,做出了明显成绩。仅上海生物化学所在“七五”和“八五”期间,就承担了 20 多个基因工程药物和产品以及体外诊断试剂药盒的研究任务。我院有关研究所积极承担“1035”任务。除了正在上海药物所筹建的国家新药筛选中心外,昆明植物所、上海药物所、南海海洋所等在一类新药中承担了重大或重点研究工作。成都生物所、长春应用化学所、昆明植物所、西北高原生物所承担了“中药现代化研究与产业化开发”计划和专项任务。