

## • 综合报导 •

## 现代生物技术医药产品的研究进展

朱康勤 (浙江省医药管理局 杭州 310006)

以基因工程、细胞工程为主体的现代生物技术是七十年代开始异军突起的高技术领域,已被看作新技术革命的重要标志之一。它与微电子技术、新材料技术和新能源技术并列成为影响未来国计民生的四大科学技术支柱,被公认为是21世纪科学技术的核心。

细胞是生物有机体的基本结构单位和功能单位。现代人们认为每个细胞不论是低等生物或高等生物,简单的、复杂的细胞、分化的与未分化的细胞、高等生物的性细胞或体细胞都含有全套的遗传信息并具有遗传的全能性。由单个植物的雄性生殖细胞或单个的体细胞经人工培养与诱导发育为完整的植物株,动物的大部分组织游离分散出来的单个细胞大多数可在体外培养、生长、繁殖与传代。以生物技术中植物细胞工程为例,它包括植物细胞的离体培养,细胞突变体的筛选、用培养细胞生产次生代谢产物,植物原生质体再生植株,体细胞杂交及遗传转化等方面的内容。

基因工程是人为地将不同生物遗传物质“基因”在体外进行人工“剪裁”、“组合”、“拼接”,使遗传物质重新组合,然后通过运载体或直接转入受体,进行无性繁殖,并使新的基因在受体细胞内表达,产生出人类所需要的物质或组建出新的生物类型,以达到定向改变生物性状的目的。

现代生物技术,经过十多年的发展,取得巨大成果。目前,医药是现代生物技术最活跃最重要的应用领域之一。由于生物技术的应用,可以扩大药品来源,满足人类日益增长的需要。

## 1 国外生物技术医药产品的研究进展

### 1.1 基础研究不断深入

目前,世界上正在广泛深入开展的生物技术基础研究领域主要包括:1.全基因组图谱及其核苷酸序列测定;2.蛋白质工程;3.基因的扩增;4.植物

生物技术;5.转基因动物;6.胚胎移植;7.基因治疗;8.优化细胞培养系统和生物反应器等等。发达国家投数以亿(美元)计的资金,在基础研究上开展竞争。美国用30多亿美元研究人类基因图谱,欧洲各国政府也都支持基因定位研究。

### 1.2 开发应用迅速发展

自从1982年全世界第一个现代生物技术药物—基因重组人胰岛素问世以来,美、日、英、瑞士等国先后批准了 $\alpha$ -干扰素、白细胞介素、乙型肝炎疫苗等二十余种基因工程药品上市,在治疗艾滋病、肿瘤等一系列疾病上取得明显的疗效。生物工程在诊断疾病方面也获得了突破性进展,目前已有15种DNA探针投放市场,基因疗法已获准进入临床试验。

日本已开发上市有:干扰素 $\alpha$ 、 $\alpha_{2b}$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\gamma_{1a}$ ,红细胞生长素(EPO  $\alpha$ 、 $\beta$ ),粒细胞集落刺激因子(G-CSF),粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),组织凝血酶原激活因子(t-PA),人生长激素(hGH)等生物技术药物。东京都立临床综合研究所已首次开发成功基因重组C型肝炎疫苗;美国GI公司和日本山之内公司在共同研究骨形成蛋白(BMP);日本三得利公司正在开发人型降钙素。目前,日本正在进行临床Ⅲ期的有 $\beta$ 型肝炎疫苗、ASOD、G-CSF衍生物、h-ANP。

用转基因动植物生产药物进展较快。1991年9月英国报告从转基因绵羊的奶牛生产人 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -AT),表达量最高达60克/升,在7周泌乳期中保持35克/升,每只绵羊每天泌乳4~5升,约相当于一个50升的发酵罐。同一时间,美国报告转基因奶山羊生产长效组织纤维蛋白溶酶原激活因子(LA-t-PA),它可用于治疗冠状动脉血栓、心肌梗塞和创伤,但表达量仍低(3毫克/升)。荷兰报告转基因马铃薯生产人血清白蛋白(HSA),以每公顷生

产量50 t计,可得12 kg HSA。比利时则在开发利用转基因油菜生产多肽药物。

单克隆抗体技术得到广泛开发应用。这项技术在不断完善的基础上进入了实用阶段。自八十年代初到现在,各国已研究出数百种单克隆抗体,已有几十种产品实现商品化,被广泛应用于提纯抗原、制备标准诊断试剂、制作导向药物(被称为‘生物导弹’)和作为亲和层析的载体。

### 1.3 生物技术医药产业正在兴起

由于生物技术在解决人类面临的疑难疾病、寻找新的药物途径等方面具有独特的作用,因而世界生物技术正以出乎人们意料的速度向产业化发展:一是市场迅速发展。八十年代末,许多专家曾预测到本世纪末,世界生物技术产品销售额将在100亿美元左右。然而,仅美国目前医学生物技术产品总销售额就超过40亿美元,1992年日本的医学生物工程产品销售额已超过4000亿日元。据专家们预测,到2000年全世界现代生物技术药品市场的销售额将达500亿美元。二是投入巨额资金。1993年美国投入生物技术研究经费高达40多亿美元,日本在1990年投入生物技术的经费已达2900多亿日元,目前已高达5000多亿日元。三是经营生物技术产品的公司、企业迅速涌现。目前仅仅在美国从事生物技术开发研究的公司就有1140多家,西欧共有800多家,日本也有800多家。在现代生物技术20年(1974~1994)中全球有1272个实验室和7万多名科学工作者从事其研究和开发工作。四是生物技术产品不断增加。到1993年止,全世界有27个生物技术药品上市,200多个产品完成Ⅲ期临床试验、正在待批上市,还有2000多个品种在研究之中。五是生物技术产品开发的先进国家以发达国家为主。美国目前拥有100多亿美元资产的生物技术产业,其研究开发应用面广、基础厚、水平领先;西欧具有在基础投资和人才技术方面联合的优势,水平仅次于美国;日本采用的是急起直追战略,水平居美国、西欧之后,但已确定了到2000年,日本生物技术踞世界前列的目标;发展中国家普遍起步较晚,以跟踪仿制为主。

### 2 我国生物技术医药产品的研究进展

我国在生物技术医药产品的研究和开发方面虽起步较晚,基础较差,但极为重视。早在“六五”期间国家就把发展生物技术引入重点支持计划。1983年国家科委建立了中国生物工程开发中心,来协调

全国生物技术的研究和开发工作。“七五”期间,我国又将生物技术列入国家科技攻关计划,选定基因工程产品开发8个课题,分90个专题进行攻关。1986年3月我国一批著名的科学家倡导起草了“高技术研究计划”——“863计划”,得到了党中央、国务院的批准,邓小平同志还专门作了批示,并将现代生物技术列为“863计划”最优先发展的项目和国家“七五”、“八五”攻关项目。目前,我国从事生物技术研究、开发、生产、教育的机构超过300家。1993年6月,中国生物工程学会在京正式成立,最近国家医药管理局又制定了生物技术“九五”及2010年科技发展规划,这标志着我国生物技术研究又进入了一个新阶段。

由于国家的重视扶持,科技人员的刻苦攻关,经过十来年的努力,我国生物技术已取得一大批具有国际先进水平的成果,正在向产业化迈进。其主要产品和进展:

重组人干扰素 $\alpha_1$ (IFN- $\alpha_1$ )。人 $\alpha_1$ 型基因工程干扰素是中国预防医学科学院病毒研究所、卫生部上海生物制品研究所和中国药品生物制品检定所8年努力完成,1990年通过卫生部新药审评,成为我国第一个获准投产的基因工程药品;重组人 $\alpha_2b$ 干扰素于1993年在哈尔滨医药股份有限公司问世,其100万和300万单位的产品已获卫生部批文正式上市;人 $\gamma$ -干扰素来自1989年在中科院上海生化所得到菌株后、由第二军医大学医学生物技术和分子遗传研究所承担中试,1993年11月通过鉴定,目前已经卫生部批准为国家二类新药,在丽珠生物工程制药厂投产。

基因工程甲型肝炎疫苗(HA疫苗)。中国预防医学科学院病毒所已构建一个含有几近完整的甲肝病毒CDNA质粒,经重组病毒感染细胞后所获甲肝病毒抗原可应用于人甲肝病毒的抗体测定和早期诊断,特异性为97%,敏感性为95%。

基因工程乙型肝炎疫苗(HB疫苗),1991年由长春生物制品研究所和北京生物制品研究所完成了HB疫苗中试,已形成年产100万人份的生产能力。

基因工程白细胞介素(IL)。我国在白细胞介素的研究方面已达国际先进水平。中国科学院上海生物化学研究所已使基因重组的白细胞介素-2与新型的白细胞介素-2的发酵产率达到菌株总蛋白的35%~40%,在10升发酵液中获得1克左右的白细

胞介素-2。由军事医科院生物工程研究所承担的“八五”重点攻关项目——基因重组人白细胞介素-2已获卫生部一类新药证书和试生产批文，并于北京四环生物工程制品厂投产。中科院上海生物工程研究中心和第四军医大学经过三年合作研制成功了基因工程人白介素-3，人IL-3又称多功能集落刺激因子，目前国际上只有美国和荷兰才刚刚进入I、II期临床。第四军医大学中心实验室与军事医科院生物工程中心合作研制成功了基因重组人IL-1和人IL-6，目前这两种基因工程新药已进入临床试用阶段。

基因工程肿瘤坏死因子(TNF)。基因重组人TNF由南京大学生物系历经6年研究完成，在获得高水平的基因表达、TNF的含量占菌株总蛋白高指标的基础上，在国内首先成功实现了适宜大规模分离纯化的条件，使其纯度达99%，达到国际先进水平。第二军医大学神经生物学教研室最近成功地构建了3种高活性人TNF衍生物。

基因工程人促红细胞生成素(EPO)，由华东医学生物技术研究所，运用多聚酶链式反应(PCR)技术获得了人EPO基因片段，然后将这一片断插入哺乳动物细胞内，经过反复筛选，获得了能高效表达人EPO的传代细胞。目前已进入中试和临床应用研究。

基因工程人碱性成纤维细胞因子(bFGF)，又称神经生长肽、内皮生长肽。由珠海东大生物制药有限公司开发成功的国家级一类新药，已完成II期临床。美国FDA已批准该药作为神经系统疾病和溃疡、创伤的修复药进入II/III期临床。

基因工程人生长激素(hGH)，由中科院上海细胞学研究所经过3年多的试验成功，现已进入临床使用阶段。目前人hGH基因工程菌种在中试发酵工艺中，发酵液纯度已达95%以上，符合国际标准。

基因工程链激酶( $\gamma$ -SK)，由上海医科大学研制成功，已通过I期临床使用。据悉国外重组链激酶至今尚未形成正式产品。

基因工程人细胞集落刺激因子(G-CSF)，由杭州九源基因工程有限公司开发成功，最近通过卫生部新药评审，即将开始临床。

在独立研制的基础上，我国还积极开展与国际

间合作，引进国外先进技术开发基因工程医药产品。哈尔滨医药集团与俄罗斯采恩生物制品联合企业合作，引进技术，总投资590万美元，准备年产50万支人 $\alpha_2$ 干扰素。由天津氨基酸公司、天津国际经济技术合作公司和立陶宛共和国发酵研究所、俄罗斯联邦共和国工业微生物遗传育种研究所合作经营的天津华立达生物工程有限公司，总投资500万美元，将生产 $\alpha_2$ 干扰素、 $\gamma$ 干扰素、人生长激素和人胰岛素等基因工程产品。据报导，由上海新兴医药保健品科技开发中心和日本中外制药株式会社合作生产G-CSF，近期将在沪投产。

由于基因工程的发展，发酵法不但可以生产微生物本身的代谢产物，而且还可以生产以往仅在动物细胞(或植物细胞)中合成的物质。因此，动植物细胞的培养技术——细胞工程也得到了较快发展。

植物细胞培养技术对于开辟药物新资源，使生物原种生产工业化，保护自然界生态平衡等具有重要意义，近十多年来，在这方面也取得了一些突破性进展。如人工培养人参细胞所产生的人参皂甙含量比原植物高6倍；长春花培养细胞产生的蛇根碱和阿吗碱比原植物高5倍；烟锅草细胞合成雷公藤乙素的能力比原株高36倍。黄连细胞生产小檗碱、洋地黄细胞转化洋地黄毒甙生产地高辛已步入工业化大生产；长春花细胞生产蛇根碱和阿吗碱，三分三细胞生产东莨菪碱、红花细胞生 $\alpha$ -维生素E等也已进入实用性中试阶段。

用培养动物细胞的生产细胞表面抗原、酶、生长因子、激素、干扰素、肿瘤抗原及皮肤细胞群的研究尚在进行中。此外，用细胞培养技术诱导意外死亡婴儿肾细胞能大量生产促红细胞生成素(EPO)，经纯化后可作为肾性贫血及其它贫血病人所治疗用药。用杂交瘤细胞生产单克隆抗体可谓是动物细胞工程在医药生产中最成功的典型实例。

总之，随着现代生物技术的发展及其在医药上的广泛应用，专家们预测，到2000年，将有大量医药生物技术产品进入市场，运用生物技术发展医药事业，前景广阔。

到本世纪末，我国的现代生物技术水平将有较大提高，并在某些方面处于国际领先地位。

收稿日期：1995-9-15