转化医学研究（电子版）2011，1（2）：17－28
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（2）：17－28

综　述



王军志：研究员，博士研究生导师，生物制品检定首席专家。现任中国食品药品检定研究院副院长。在我国生物制品检验检定应用性科学研究领域，主持建立了符合国际标准的生物技术药物质量控制技术体系和药物非临床安全评价（GLP）平台，整体提高了我国生物制品质量控制水平及安全保障能力。

按语：生物技术药物作为医药领域研究的重要成果和本世纪最具发展潜力的高新技术产业，已为人类的疾病防治带来更多的手段。本文重点介绍了生物技术药物质量控制与转化医学的关系及在生物医药方面的应用。二者的紧密结合将极大推动自主知识产权的新药研发成功，不仅可有效支撑公共卫生体系的良性运转，而且也将为国民经济带来新的增长点。

生物技术药物质量控制与转化医学

高凯，王军志*

中国食品药品检定研究院，北京 100050

摘要　转化医学旨在推动基础研究成果快速临床转化并用于疾病诊断、预防和治疗，其核心理念是在基础研究和临床实践之间建立一个双向转化通道。生物技术药物作为医药领域研究的重要成果和本世纪最具发展潜力的高新技术产业，已为人类的疾病防治带来更多的手段。在生物药物产业化进程中，质量控制与标准化研究作为转化医学的一部分，是确保其安全有效、质量可控的重要保障。

关键词　转化医学，生物技术药物，质量控制，产业化，药品监管

转化医学（translational medicine）于1996年首次出现于医学杂志Lancet上，是指把生物基础研究的最新成果快速有效的转化为临床医学技术的过程，即从实验室到临床，再从临床到实验室的连续过程（bench to bedside），简称B to B[1]。其基本特征是多学科交叉合作，针对临床提出的问题，深入开展基础研究，并使研究成果得到快速应用后，又从临床应用中提出新问题反馈基础研究，并提供新的思路[2,3]。转化医学研究成果是包括生物技术药物在内药物研发的引擎，同时药物研发和产业化过程也是转化医学的重要组成部分。只有工艺稳定、质量可控的医药产品才能为转化医学提供客观可靠可评价依据。因此质量控制和相关标准化研究作为承载生物技术药物研发上、下游的技术桥梁，对生物技术创新药物的产业化进程具有重要的保障和促进作用。

* 通讯作者：王军志　E－mail：wangjz@nicpbp.org.cn

1 转化医学——学科交叉策略推动医药发展

传统的医学研究模式为基础医学研究以揭示自然规律为导向，钟情于“科学认识”，这种科研模式研究中造成基础研究、临床和医药产品的研发相对分离、各行其是，因而造成大量的科研投入与惠及患者之间相关性差，缺乏互动。2003～2006 年，美国国立健康研究院（National Institutes of Health，NIH）投入 15 亿美元用于基因治疗研究，这些巨额投入换来的是 25 000 篇研究论文和“基因治疗用于临床治疗还要有很长的路要走”的共识[2]。同样近 40 年来，仅美国政府即投入约 2 000 亿美元的科研经费用于肿瘤研究，虽然肿瘤分子机制研究进展很快，但实体瘤患者的生存率未见显著提高，众多专家和学者呼吁，肿瘤等重大疾病的治疗是无法通过零打碎敲的研究解决的，之后人类基因组计划、蛋白组学研究等也只是在了解人类自身的道路上又迈出了一步。很显然，基础医学研究与实际脱节明显存在，如何消除这些障碍，促进基础研究和临床实践的结合是当代医学研究模式转型的关键。

而转化医学为当代医学研究的转型提供了一种全新模式。所谓转化是一种观念、眼光和行动的组合，其宗旨是着眼于解决疾病防治中的问题，不仅仅满足于获取“科学认识”、究其“科学规律”，有针对性的以解决临床与预防医学面临的实际问题为导向，力求为疾病防治提供“全套解决方案（total solution）”，通过基础研究、临床防治、产品研发和社会推广的及时互动转化，将个领域之间的追求、逻辑一致和通用化，通过多学科交叉，整合“各路大军”，统筹呼应，“共谋大事”，即以患者为中心，临床需求为导向，为疾病防治寻求全套解决方案，切实提高疾病的防治能力与水平。重点在于跨越基础研究和临床应用之间的鸿沟，形成“研究圈”、“产业链”的双赢局面。美国 NIH 是美国政府的公立医学科研和行政管理机构，承担着规划支持临床和转化研究与应用的重要职能，为此成立了美国国家科研资源中心（National Center for Research Resource，NCRR），通过创建和提供关键研究技术和资源共享，奠定生物医学研究的基础，利用先进技术改善公众健康水平，并已成为重大发现的“催化剂”。我国“十二五”期间，重大新药创制计划提出了“举国机制”的设想，加快基础研究的成果转化，也是基于这一理念。

2 生物技术药物进展及动态

广义的生物制药是指以基因工程、抗体工程或细胞工程技术生产源自生物体内的，用于体内诊断、治疗或预防用途生物技术药物的产业[4]。狭义的生物药物通常是指以重组 DNA 技术获得的生物技术产品。目前世界各国都在着力抢占生物技术的至高点，发达国家生物技术年增长速度是整个经济增长平均数的 8～10 倍左右，而该领域内超过 60% 的研究成果均集中在医药领域[5]，并使生物技术药物逐渐成为制药产业中发展最快、技术含量最高的领域。

2.1 国际进展

美国拥有全球最发达的生物制药产业，其在生物技术药物研发、品种数量及市场规模均领先于其它国家，美国拥有生物技术领域专利的 59%，欧洲约占 19%，日本为 17%[6]。1982 年 FDA 于全球批准了第一个重组生物技术药物“胰岛素”上市以来，截止至 2010 年 6 月，美国食品与药品监督管理局（FDA）共批准了包括重组抗体、细胞因子、激素、酶及其各种长效修饰物等制品在内的 110 种生物技术药物上市[7,8]，这些生物技术药物在严重威胁人类健康的重大疾病治疗中，发挥了举足轻重的作用，并且使得生物技术药物在国民经济中的比重不断得到提升，自 1998 年以来全球生物制药产业的年销售额均保持在 15%～33%，使 2009 年生物制药的销售额已超过 950 亿美元（图 1），占医药产业销售额的 12% 左右，并且这一比重还有逐年递增的趋势。

2.2 国内进展

中国于 1989 年批准第一个生物技术药物“重组人干扰素 α1b”，在国家 863 计划等一系列国家、省部级科技项目的支持和带动下，经近 20 余年的发展，中国医药生物产业取得了长足的进步，逐步缩小了与发达国家的差距、取得了良好的发展态势，2005 年以来中国生物药物始终以高于 15% 的年同比增长率蓬勃发展，2009 年生物制药的销售额已超过 750 亿元人民币（图 2）。截止 2011 年 6 月，中国 SFDA 已批准包括重组细胞因子、酶、激素、治疗抗体、融合蛋白、基因治疗药物和基因工程疫苗等各类上市生物技术药物 39 种[9]。

2.3 国内外生物技术药物发展趋势及热点

目前批准上市生物技术药物的适应症还包括治疗肾性贫血、白细胞减少、器官移植排斥、矮小症、心肌梗死、乙肝、丙肝、多发性硬化、不育症等这些以

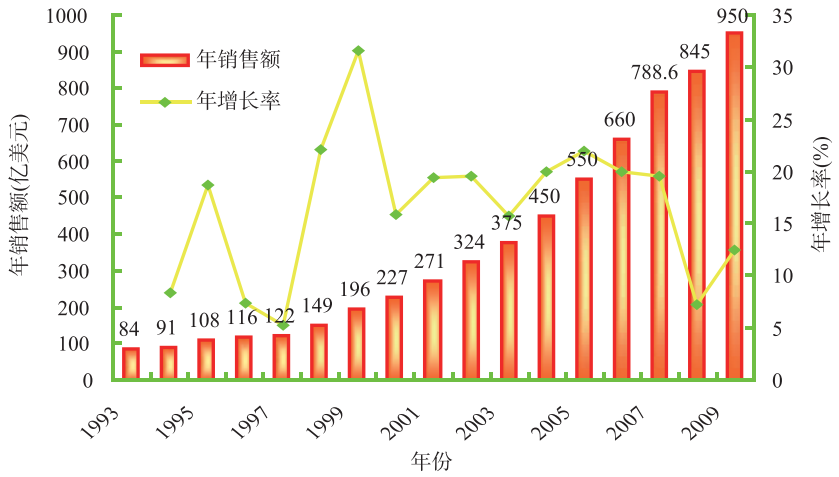

图 1　全球生物制药市场的增长曲线

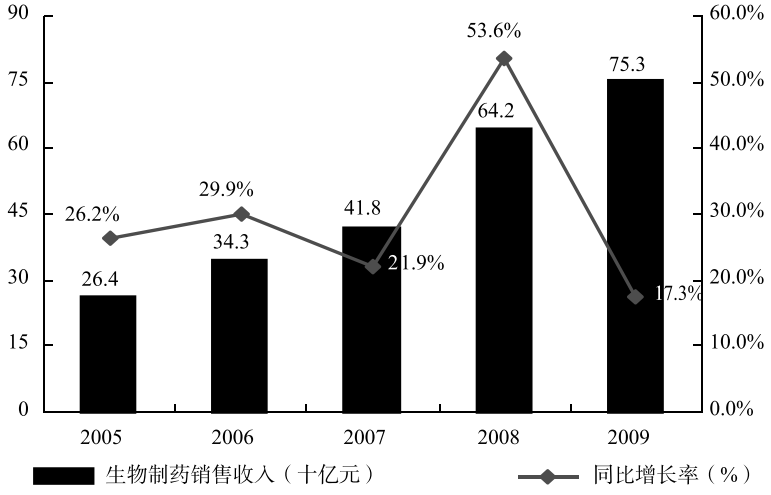

图 2　中国生物制药市场增长曲线

往难以医治的疾病[10]。目前年销售额最高的 6 大类生物技术药物分别为：肿瘤治疗用抗体、抗 TNFα 治疗性抗体（主要用于类风湿关节炎等自身免疫疾病的治疗）、EPO 类、胰岛素类、β－干扰素类和凝血因子类，这 6 大类生物技术药物占整个生物制药市场的 75% 以上。除胰岛素类产品外，大多数重要的生物技术药物均是以 CHO 等哺乳动物细胞表达的产品。抗体药物作用靶点明确，疗效显著，以美国为例，治疗抗体于在研生物技术药物中的比例最大，也是 FDA 目前批准最多的一类生物技术药物。2010 年全球销售额排名前 10 位的药品中，有 5 个生物技术药物并且均为治疗抗体，累计销售额 409 亿美元[11]。

“十一五”是我国新药创制的重要拐点，国家对重大新药创制专项投入 66 亿元人民币，并吸引包括企业在内的社会机构资金 240 亿元人民币，支持了 15 个综合性技术平台、6 个创新药物孵化基地以及 448 个候选药物，其中共有 149 个生物技术药物的候选药物获得了国家支持。在该项目带动下，我国医药行业特别是生物药物领域的发展呈现了蓬勃发展态势，有超过 120 个项目处于不同研发阶段。目前重组抗体等分子量大、结构功能复杂、以哺乳动物细胞表达的候选药物已逐步成为中国在研生物技术药物的主流。各种长效修饰 EPO、G-CSF、干扰素、胰岛素、生长激素等研发也获得了突破性进展。随着众多药物靶点的发现，基因治疗、细胞治疗和组织工程这些新型治疗手段在遗传性疾病、自身免疫病、神经系统疾病和其他各种慢性难治疾病领域使用也充满了机遇和挑战。

3　质量控制在生物技术药物产业化与转化医学中的作用

3.1　转化医学与医药产品研发

20 世纪医学领域取得了辉煌的成就。青霉素的

发明使肺炎、脑膜炎等感染性疾病得到有效控制。卡介苗与链霉素的广泛运用使结核病死率大幅下降。维生素、各种微量元素等营养制剂的发现与合成，是营养缺乏症得到根本性改观。疫苗的成功研发是疾病的防控提升至一个新的台阶，本世纪内成功消灭了天花，并使脊髓灰质炎得到了有效控制。20 世纪 60 年代的冠状动脉搭桥和器官移植手术，充分显示了外科医学技术的进步。20 世纪 90 年代基因治疗技术治疗技术使腺苷脱氨酶（ADA）引起的重度联合免疫缺陷综合症等遗传疾病的治疗有望成为可能。与物理化学、影响医学等领域的学科交叉研究，使得电子显微镜、内窥镜、计算机断层扫描及摄影、正电子摄影、核磁共振成像等技术发明成功，有力推动了疾病诊断和评估技术的革命性进步。这一切应归功于医学科技研究的进步，而转化医学则充分发挥了在基础研究、临床防治、产品研发和社会推广间的互动促进作用。

3.2 生物技术药物质量控制与转化医学

随着医药工业技术的发展和对质量控制认识的不断深入，质量源于设计（Quality by Design，QbD）的理念已经被广泛接受。质量源于设计的前提是药品的质量控制应该是在基于充分了解药物分子的生物学特性和作用机制的基础上开展的。然后生产工艺的研发则应遵循药物分子的上述质量属性而建立。虽然在药品生产完成后的检测是质量控制的重要环节，但该检测是应去确认产品的预期属性，而非简单的揭示生产工艺的带来的结果。ICH Q8 指导原则明确的表述了质量是源于设计而非检测出来的。即该理念在强调质量研究应根据药品特性进行设计的同时，也充分体现了转化医学中强调基础研究（MOA）、应用研究（safety）的互动反馈。

在国家“863”高技术计划等众多科技计划的支持带动下，我国在生物技术药物研发和产业化逐步缩短了与国际先进水平的差距，在较短期内实现了生物技术产品从无到有，并实现了生物技术药物的仿制为主向仿制与自主创新相结合发展为主的阶段过渡。生物技术药物质量控制是确保其安全有效以及是否能够成功上市的必要条件。与化学药品不同，生物技术药物历史短，可借鉴资料少，蛋白结构的复杂性造成其理化特性、生物学活性的差异及多样性，涉及多学科的交叉、对各种检测技术要求高。只有工艺稳定、质量可控的产品才能为转化医学的实践和评价研究提供客观可靠的技术依托。

自“七五”以来，在国家科技项目的支持下，我国已经从无到有，逐步建立科学规范、总体与国际水平基本一致的生物技术药物质量控制技术平台，为国家食品药品管理局制订相关政策、技术指导原则提供了科学依据，有效确保了人民用药安全有效、质量可控。国产生物药物的不断开发生产和上市，打破了国外生物技术同类产品垄断我国临床用药市场的局面，逐步降低了生物药品的价格，作为公众健康保障体系的重要支撑，让更多的患者用上了生物技术药物，取得了良好的社会经济效益。国产生物技术药物上市以来未见严重不良反应，质量控制及相关标准化研究作为转化医学中的中间环节，其贡献功不可没。因此质量控制和相关标准化研究不仅是承载生物技术药物研发上、下游的技术桥梁，而且对于生物技术医药领域规范研究程序、提高我国生物技术药物创新性和整体质量、加速研发进程、推动生物技术药物成果的快速转化发挥了积极作用。

3.3 我国生物技术药物研发的转化医学实例

近年来我国学者国陆续发现了一些新的药物靶点，如包括乳腺癌治疗新靶点 CUEDC2[12]，阻断缺血诱导的 nNOS 与 PSD95 相互作用可作为中风治疗的新型靶点[13]、并可将脊髓 D－型氨基酸氧化酶作为神经源性慢性疼痛的治疗靶点[14]。随着我国医学基础研究的不断进步，相关药品研发也有了质的改变，本文将我国自主研发的肿瘤治疗疫苗作为我国转化医学研究的实例予以介绍。

3.3.1 乳腺癌肿瘤治疗疫苗 HSP65-MUC1 融合蛋白

基础研究表明“黏蛋白 MUC1（Mucins，MUC）”是一种高度糖基化的Ⅰ型跨膜糖蛋白，广泛分布于人消化道、呼吸道、乳腺和泌尿生殖道的上皮细胞，当正常细胞发生癌变后，MUC1 基因的转录和翻译明显增强，乳腺癌、卵巢癌等细胞均可表达高水平的 MUC1 蛋白。因此诱生 MUC1 特异性的 CTL 有望作为乳腺癌肿瘤治疗的新型药物。热休克蛋白（heat shock protein，HSP）是在进化中高度保守的细胞内蛋白，与机体的免疫应答密切相关。HSP65－MUC1 融合蛋白是将卡介苗热休克蛋白 65（HSP65）结构基因和 MUC1 蛋白融合后以基因工程技术制备的融合蛋白，HSP65－MUC1 融合蛋白免疫机体后，通过刺激自体免疫细胞产生细胞毒性 T 淋巴细胞，进而高效特异性杀伤 MUC1 阳性的肿瘤如乳腺癌。药效研究表明可抑制小鼠肿瘤生长，延长荷瘤小鼠生存期，同时，产生的记忆性细胞可防止肿瘤的转移与复发。但

如何评价该产品的质量，特别是其生物学活性测定是促进其完成各种临床前成药性评价、确定中试工艺和批准临床研究的关键。经质控标准化研究，并根据其诱生人外周血未成熟树突状细胞（immature dendritic cell；iDC）的 CD86 分子表达上调的机制，建立了以荧光标记单抗体与流式细胞仪检测融合蛋白与 CD86 表达变化量效关系的方法，具有操作相对简便、周期短和重复性好等优点，经该方法检定完成质量复核的该原创新药已经被获准开展临床研究。

3.3.2 重组人纽表位肽 12

在肿瘤形成模型的临床前研究发现，作为表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族的成员，ErbB2、ErbB3 与新生血管生成，肿瘤的侵袭和转移，肿瘤的化疗抗性及预后密切相关。重组人纽表位肽 12 是由大肠杆菌表达的 ErbB3 受体胞外段的一个片断，作为肿瘤治疗疫苗通过皮下方式给药，诱导机体产生针对 ErbB3 的抗体，从而阻断 ErbB3 与 ErbB2 发生异源二聚体化，进一步抑制高表达 ErbB2 的肿瘤细胞增殖，临床上可以用于 ErbB2 高表达的早、中、晚期和手术后乳腺癌患者的辅助治疗。针对重组人纽表位肽 12 的作用机制，采用携带 ErbB2 肿瘤基因的转基因小鼠作为动物模型，该小鼠表达肿瘤抗原且不致死，对重组人纽表位肽 12 的作用较为敏感，是抗体阳转测定的理想的动物品系。给药后采用抗体阳转的方法评价该制品的生物学活性，确保了其成药性评价研究的进展，经该方法检定完成质量复核的该原创新药已经被获准开展临床研究。

4 结束语

人口与健康问题是我国建设小康社会面临的重大挑战之一，生物制药产业作为 21 世纪最具希望和发展潜力的新兴高技术产业，已经为人类的疾病防治带来更多的、安全有效的方法和手段。众多实例表明，质量控制标准化研究有效的推动了基础医学研究成果向临床实践的转化。众多新靶点和候选药物分子的发现，将为相关疾病治疗提供了新的思路，随着转化医学和生物技术质量控制标准化研究的不断深入，相信将会有更多拥有自主知识产权的新药研发成功，不仅可有效支撑公共卫生体系的良性运转，而且也将为国民经济带来新的增长点。

致谢：本文由国家“重大新药创制”科技重大专项（2009ZX09307 －001）和国家高技术研究发展计划（863 计划）（2007AA021601，2007AA021204）项目支持。

参考文献

[1] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. Lancet，1996，348（9025）：422.
[2] Lehmann CU，Altuwaijrim M，Liy C，et al. Translational research in medical informatics or from theory to practice. Methods Inf Med，2008，47（1）：1 －3.
[3] Littman BH，Mario LD，Pleban IM，et al. what's next in translational medicine. Clin Sci（Lond），2007，112（4）：217 －227.
[4] The Biopharmaceutical Industry：Overview，prospects and competitiveness challenges. Http：//strategis. ic. gc. ca/epic/internet/inbio-pha. nsf/en/df00005e. html（2001）
[5] 王军志．生物技术药物研究开发和质量控制．北京：科学出版社．2007：76 －77.
[6] 李学勇，王宏广．发展生物技术引领生物经济．北京：中国医药科技出版社，2005：8 －20.
[7] 胡显文，陈惠鹏，张树庸．全球生物制药业概况．中国医药生物技术，2009，4（2）：85 －89.
[8] 李冰，邹祥，胡昌华．2009 年美国 FDA 批准的生物药品及解析，中国药学杂志，2010，45（24）：1971 －1975.
[9] Http：//www. sfda. gov. cn/WS01/CL0001
[10] 胡显文，马清钧．生物产业发展现状与趋势分析．见：国家发展和改革委员会高技术司．中国生物工程学会．中国生物产业发展报告，2006. 北京：化学工业出版社，2007：45 －74.
[11] Top Ten /Twenty Best Selling Drugs 2010. http：//knol. google. com/k/krishan-maggon/top-ten-twenty-best-selling-drugs －2010/3fy5eowy8suq3/141#（2011）
[12] Pan X，Zhou T，Tai YH，et al. Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer. Nat Med，2011，17（6）：708 －714.
[13] Zhou L，Li F，Xu HB，et al. Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD －95. Nat Med，2010，16（12）：1439 －1443.
[14] Zhao WJ，Gao ZY，Wei H，et al. Spinal D-amino acid oxidase contributes to neuropathic pain in rats. J Pharmacol Exp Ther，2010，332（1）：248 －254.