

北京大学重点科技成果推广项目

生物医药与医疗器械

超导医疗磁共振成像仪.....	5
生物医用金属材料医疗制品.....	7
基于动态行走机理的智能助残肢体的开发与应用	9
C-SIGHT 人工视觉假体.....	13
先进医学图像处理系统商业计划.....	16
恢复脑缺血及再灌注损伤的药物研究.....	20
生物信息网上实验室 WEBLAB	23
二苯甲酰甲烷 (DBM) 及其类似物的钒配合物作为糖尿病治疗药物.....	26
替尼泊苷微乳注射剂.....	30
多潘立酮口服凝胶剂.....	32
红花提取物 (黄酮类或多酚化合物) 抗帕金森病药效学评价	33
具有免疫抑制作用一类新药的研制.....	35
抗菌药物黄芩素	38
抗脑缺血的中药复方制剂.....	40
用于肿瘤早期诊断的放射性药物.....	41
体外测异型增生恶变潜能的方法及所用人工核苷酸序列	44
靶向微米栓塞制剂	45
临床医学智能诊断辅助系统项目.....	48
创新药物筛选平台	50
药物通过载体吸收/出能力测定的模型建立	52
药物跨越血脑屏障 BBB 渗透能力测定的实用模型建立	
及抗老年痴呆症铜-草药联合制剂开发研究	53
新靶点的筛选方法和模型.....	55
新型药物制剂	58
抗糖尿病钒化合物合成及抗糖尿病效应.....	59
新型糖氨基酸的设计、合成及抗癫痫活性	60
以 SGLT-2 为靶点的 II 型糖尿病药物.....	61

吡啶类 5-HT₃ 受体拮抗剂, PDE-IV 和 TXA₂ 酶抑制剂的

设计、合成、生物活性及构效关系研究	62
角蒿酯碱的构效关系研究	63
一类抗炎、抗休克糖类药物	64
一类抗肿瘤糖螺杂环化合物	65
具有抗炎及抗肿瘤潜力的 N-糖基(取代)邻苯二甲酰亚胺类化合物	66
具有良好抗菌活性的卡那霉素 A 衍生物 FYP-417	66
海蛇降纤酶	68
人重组 RK5 双靶点抗肿瘤基因工程药物	72
肿瘤病人血清 ERBB2 水平检测试剂盒(条)的研发	74
非成瘾性镇痛药物 LXM-10	76
和厚朴酚	78
生物相容性的不透 X 射线微球	79
记忆合金食道支架	82
带放射源腔内支架	84
软骨细胞库的建设	85
新型手术止血和解痉用凝胶剂——纤维蛋白胶血管扩张剂缓释长效组合物	87
用于治疗子宫内膜异位症的天然药物的开发	89
抗抑郁中药新药的研制	91
国家一类抗艾滋病新药 AEBL-2	94
痹消胶囊	96
胡黄降糖胶囊	98
虎骨胶囊	101
一个具有完全知识产权的多肽抗炎药物	103
新型、高效活性生物技术应用——无公害生物饲料与无公害肉食品	106
重组水蛭素	108
基于核磁共振成像仪的神经外科手术导航系统	112
DNA 倍体显微图像自动分析仪	115
肿瘤诊疗技术开发、转让和技术服务项目群	122
肿瘤临床诊断红外光谱法	125
I 类抗艾滋病新药 AEBL-2	128
具有细胞凋亡促进活性的多肽	130

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的检测	132
ALPORT 综合征的基因诊断试剂	134
潜在的肿瘤分子标记物——DD1-6 基因	135
生物 I 类新药——肝癌多肽疫苗	137
乳腺癌患者手术、化疗后血清 HER-2 ECD 水平变化对乳癌患者预后具有临床意义	138
新抗骨质疏松复方中药	139
促神经再生复方中药	140
国家 I 类基因工程新药——抗血栓多肽	141
高 SOD 样活性的 SOD 模拟物	142
联合开发, 开发费预计需要 40 万元, 完成时间预计需要 2~3 年。	145
CQ 总甙胶囊 (中药五类)	146
治疗男性功能障碍药物——活力制剂	148
新型抗骨质疏松药 JMG	150
新型肽类抗血栓药——凝血因子 XA (FXA) 抑制剂	153
类风湿关节炎诊断新试剂盒的研发与应用	155
干燥综合征诊断试剂盒	158
临床医学智能诊断辅助系统	161
治疗类风湿关节炎的新型免疫抑制剂——C II 修饰肽的制备及应用	163
PCR 基因芯片和配套检测仪器	166
183B2 单抗免疫显像试剂盒的开发	168
肿瘤病人血清 ERF2 水平检测试剂盒 (条) 的研发	171
记忆合金食道支架	173
新型复合型人工听小骨	175
具有治疗严重烧 (烫) 伤潜在功能的锌 7-金属硫蛋白的开发性研究	176
无创肿瘤诊断仪	178
自动血液采集及分离仪	180
胶原基人工真皮	181
新型 SPECT 关键技术	184
抗癌氨基酸硒氨酸	188
高活性纤维素酶生产技术	189
探找吗啡耐受及依赖的药物	190
谷氨酰胺转氨酶	193

番茄红素基因重组技术.....	194
WST-8 的合成.....	195
同源重组构建慢病毒包装体系.....	196
同源重组基因工程技术.....	197
SHRNA 慢病毒 RNA 干扰文库	198
面向城市社区与农村基层的医保检查诊断设备	199
飞秒光纤激光器及高端医疗设备.....	203
利用 TALENS 手段实现真核基因编辑的生物技术研发和服务	205
三靶点重组蛋白治疗肿瘤及肥胖药物（国家创新药物）	208
高灵敏、低成本糖尿病无创检测系统.....	210
强流加速器应用装置.....	213

超导医疗磁共振成像仪

一、项目概述

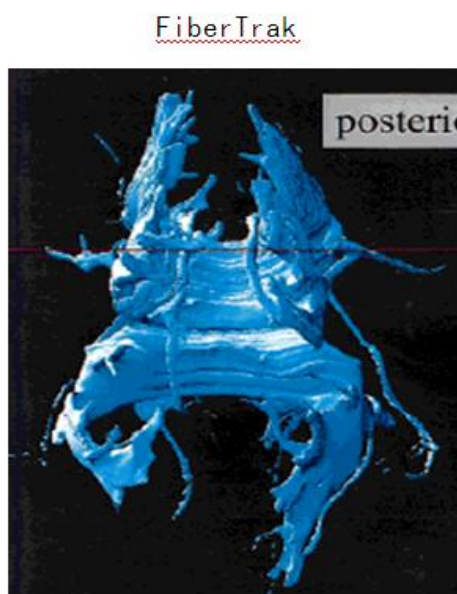
医疗磁共振成像（MRI）是目前所有医学影像技术中获得人体内部信息最多的一种成像方法，在临床诊断中发挥着越来越大的作用。与 X-CT 相比，磁共振成像具有分辨率高，成像参数多，诊断范围广，可任意断面扫描、无创无损、无放射危害等优点，受到医务工作者和患者的广泛欢迎。磁共振成像医疗诊断系统已成为现代医学影像领域中最先进诊断设备之一，是医院现代化水平和诊断水平高低的标志。但目前医用超导磁共振成像产品处在国外垄断、高价位状态，我国大多数医院还用不起超导 MRI 产品。

二、市场应用前景

MRI 产品的市场非常巨大，全球市场的年销售量为 1500~2000 台左右，年销售额近 20 亿美元（中国近 30 亿人民币），并以每年 16% 的速度增长。其中超导 MRI 比永磁 MRI 装机数量更多，尽管超导 MRI 价格较永磁 MRI 高出许多，但超导 MRI 的市场份额仍占到了 MRI 市场总额的 60% 左右。

三、优势与技术水平

研究院近年来在永磁 MRI 领域取得了长足的进步，技术水平已经到达国外同类产品的水平。在超导 MRI 系统集成技术、多通道谱仪技术及超导磁体技术等方面也开展了研究和开发工作，为研制国产超导 MRI 奠定了基础，具备开发具有国际水平和自主知识产权的超导 MRI 产品的技术基础和条件。



高分辨率 CE-MRA 心脏动脉3D成像

3.0T Vascular Imaging

0.5×0.5×0.5 mm

155 slices in 1:20 min



CLICK

四、投资估算与合作方式

本项目在第一阶段即样机研制和产品注册阶段所需的资金为 1617 万元。

第二阶段即产业化建设阶段，所需固定资产投入为 1374 万元。人员费用 420 万/年。所需流动资金将根据需要筹集。

生物医用金属材料医疗制品

一、项目概述

本项目利用北大工学院最新的科学研究成果，采用无毒生物医用钛基记忆合金；低弹性模量医用钛合金；可降解性镁基生物医用金属材料等三类未来新型先进生物医用材料，优化设计出其硬骨组织替代器械。该产品将在生物医用金属材料医疗制品方面（骨科植入物和口腔植入物）创造广泛的社会效益和丰厚的经济效益。



生物医用金属材料医疗制品

二、应用范围

骨骼替代；
骨科植入物；
口腔科植入物。

三、技术优势和技术水平

本项目主要研究其材料合成和加工技术，完成其物理、化学和生物学性能评价，解决器械精密加工制造关键技术，攻破这三类材料到器械的规模化生产技术难题。所涉及的技术均为自主创新性质，研究水平处于国际先进。

1. 通过工业化试验验证，掌握质量稳定可靠的新型医用钛合金和镁合金棒、板材批量化制备工艺，为医疗器械产品加工提供高质量的材料；
2. 新型医用钛合金生物和力学相容性及综合性能优于传统的 Ti6Al4V 等外科植入金属材料，可与国外 Ti-13Nb-13Zr 等新型医用钛合金相媲美；新型医用镁合金生物和力学相容性及综合性能优于传统的可降解医用高分子材料。
3. 新合金具有优良的工艺成型性，能满足各类冶金半成品加工及复杂骨科产品的制造；
4. 与国内外现有同类产品相比，新产品“性价比”高，使用寿命延长，单位成本降低 10%~30%。
5. 本项目研究成果完全可以替代进口同类产品。

四、项目所处阶段

处于技术开发阶段后期，很快将产业化。

五、市场状况及市场预测

生物医用材料和医疗器械产业已经成为 21 世纪世界经济的一个支柱产业。2000 年全球医疗器械市场已达 1650 亿美元，其中生物医用材料及制品约占 40%~50%。

六、所需设备及投资估算

投资规模为 1200 万元左右，其中 600 万元用于购买设备，200 万元用于实验室建设，200 万元用于材料研究并骨科器械设计，200 万元用于器械定型并寻找企业合作生产销售。

七、合作方式

合作建立联合实验室，进行技术后期开发及产品定型。

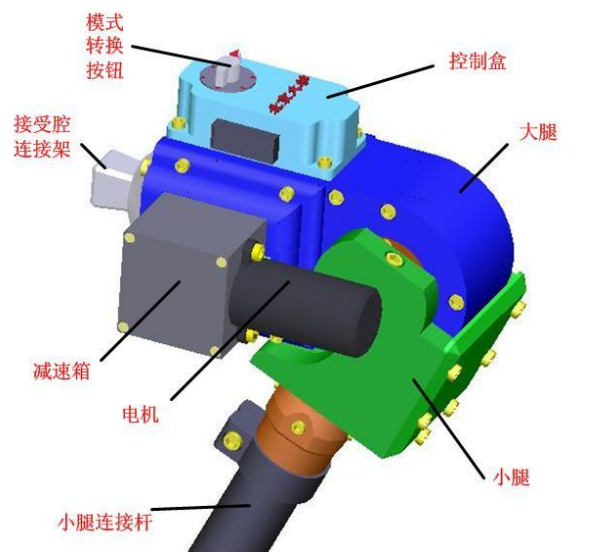
合作建立产业化公司。

基于动态行走机理的智能助残肢体的开发与应用

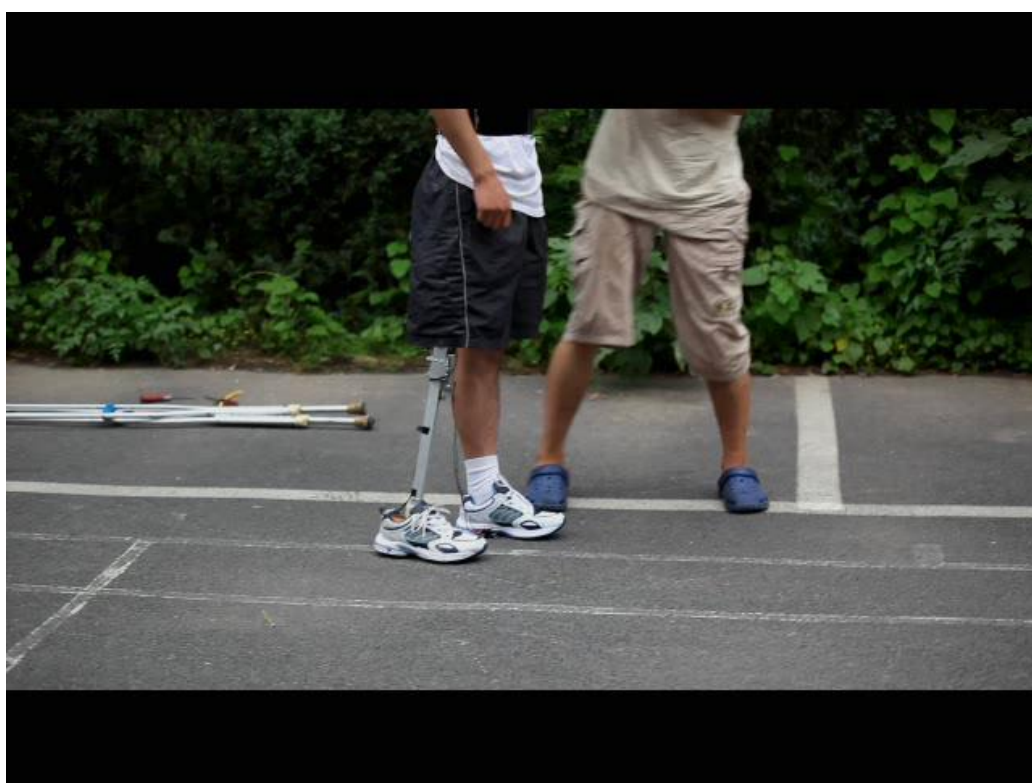
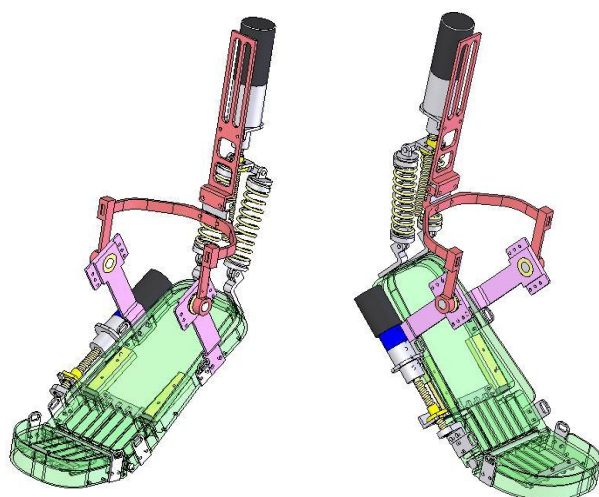
一、项目概述

我国现有各类残疾人总数已逾 8000 万人，其中肢体残疾者超过 2400 万人。残疾人士的康复工程已成为我国社会和谐发展的重要因素。国务院、卫生部、民政部、中国残联等部门《关于进一步加强残疾人康复工作的意见》，明确提出到 2015 年实现残疾人“人人享有康复服务”的宏伟目标。因此，对残疾人康复设备的研究将促进社会和谐发展，带来巨大的社会效益和经济效益。

北大工学院将基于动态行走机理的双足机器人技术应用到含柔性膝、踝关节的智能助残肢体中，实现了助残肢体（假肢）与健康肢体之间的动态交互，截肢者穿戴后步态自然，行走轻松，不需要长期的训练。



智能膝关节



智能踝关节

二、应用范围

助残假体，残疾人康复工程。

三、技术优势

对人类行走机理的理解制约了新型下假肢的研制，传统电机驱动的机器人肢体并不能很好的替代成为智能助残肢体。如何设计柔性关节和运动控制系统成为

研制稳定高效的新型智能助残肢体的主要瓶颈和难点。项目课题组在柔性关节和运动控制领域从事多年研究，结合在智能肢体和双足机器人领域的成果，拟通过本合作项目取得以下技术突破和创新：

1. 建立一个含柔性关节的动态双足行走模型，并完成计算机仿真，从而实现智能助残肢体的运动优化。
2. 研制适合高位截肢者用的髋关节助力模块，引入柔性驱动器。
3. 研制带自锁功能的柔性膝关节和弹簧—电机组成的踝关节。
4. 研制轻便高效的新型智能助残肢体，提高肢体的稳定性和能量效率。

四、项目所处阶段

实验室开发阶段。

五、技术水平

国际先进水平。

六、市场状况及市场预测

本项目针对下肢残疾者恢复运动能力而设计，研制出的新型智能肢体将一改传统机械假肢性能欠佳、行走吃力、训练复杂等问题，为残疾人带来福音。此类新型智能助残肢体的研制将极大的提高我国假肢技术水平。此外，由于本研究的内容属于国际研究前沿，取得的成果将处于国际领先地位。因此，通过本项目的实施，将打破欧美对智能假肢领域的产品垄断，为我国在该领域占得有利地位。

七、所需设备及投资估算

序号	预算科目名称	合计(万元)
1	1、设备费	78
2	（1）购置设备费	78
3	（2）试制（改造）设备费	0
4	（3）设备租赁费	0
5	2、材料费	55

6	3、测试化验加工费	73
7	4、燃料动力费	10
8	5、差旅费	10
9	6、会议费	6
10	7、合作/协作研究与交流费	15
11	8、出版/文献/信息传播/知识产权事务费	5
12	9、劳务费	30
13	10、专家咨询费	3
14	11、管理费	30
15	12、其他开支项	0
	经费支出（合计）	315

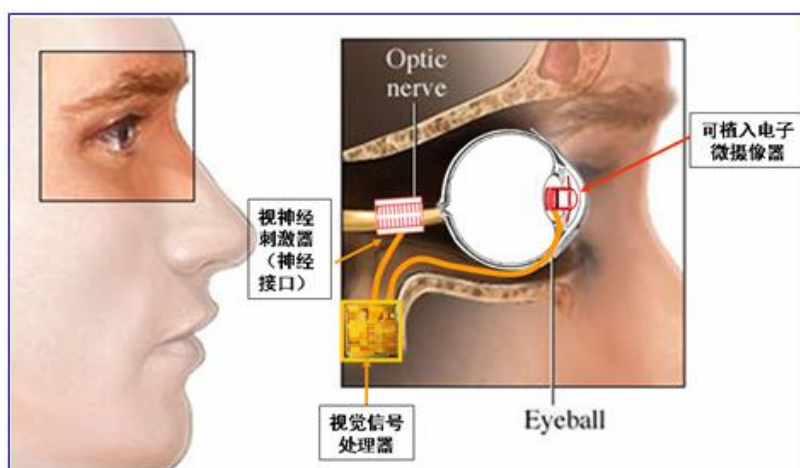
八、合作方式

合作建立产业化公司。

C-Sight 人工视觉假体

一、项目概述

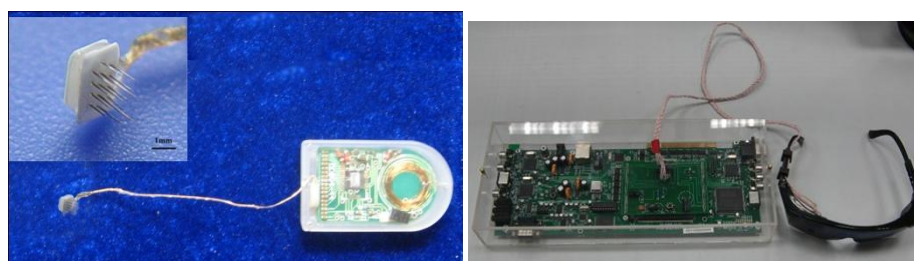
北大工学院开发出的 C-Sight 人工视觉假体，由摄像头，微型芯片等构成，可取代视网膜，使患者恢复视觉。此项技术在美国和中国都申请了专利保护，并通过了动物实验。第一代 C-Sight 人工视觉假体产品已经通过测试，很快将应用于人体。



美国专利申请: US Patent Application No: A11/356,367

中国专利: 植入式可编程神经刺激器 ZL 200610025658.3

用于视觉假体的眼内摄像头 ZL 200610027984.8



C-Sight 人工视觉假体

二、应用范围

对视网膜色素变性、老年黄斑变性等视网膜损伤导致的视觉功能缺陷取得显著的视觉修复效果。

盲人复明工程。

三、技术优势

视觉假体技术主要在在视觉神经信息处理、编码传输新规律，在材料、微电子、信号处理等技术上取得突破，在理论、技术应用、临床验证等研究中取得重要成果：

视觉理论、视觉信息编码的突破：基于视网膜神经信息编码与传输的基础研究，建立复杂视觉刺激模式下，视网膜神经节细胞群体编码模式。

视觉信号处理方面：视网膜本身是一个生物并行计算机，传统的视网膜计算模型都是线性多层计算模式，基于视觉假体的研究我们在视网膜计算的非线性和实时性有所突破。

视神经的电刺激理论与建模方面：建立从激励，组织，神经纤维的视神经模型。通过改变激励参数，确定刺激的阈值电流；通过分析组织模型，可以计算假体使用过程中的电场分布，定位刺激点与温度分布。

关键微光机电技术、临床手术技术的突破：在微光学系统仿生屈光成像系统、微电子系统仿生视网膜信息处理、编码与电脉冲生成、无线视频技术仿生神经信息与能量传输上取得重要创新，研究出具有自主知识产权的视觉假体，并在人体成功植入。

技术平台建设：通过本项目的研究，初步建设两个技术平台，即“视觉信息编码和视觉计算技术平台”与“仿生微电子系统（Biomimetic MicroElectronic Systems）技术平台”新一代医学仪器的研究基地。

四、技术水平

国际先进水平。

五、项目所处阶段

实验室开发阶段。

六、市场状况及市场预测

本项目在相关基础科学的研究上取得突破，获得源头创新，并为国民经济、社会发展解决重大基础问题。本项目符合我国政府“帮助残疾人康复”的“十五

计划”，按照国家发改委贯彻落实“十五”高技术产业发展规划，加快生物医学工程产业发展的要求，市场前景广阔。

七、所需设备及投资估算

总投资 8000 万元。

八、效益分析

“视觉假体”产品、手术，以及术后培训在内的费用，可以控制在 10 万元以内，将有显著的经济效益和社会效益。

九、合作方式

合作建立产业化基地和公司。

先进医学图像处理系统商业计划

一、项目概述

医学图像可视化和分析处理信息系统，主要应用包括医学图像的计算机辅助诊断、分析、手术计划，用于提高医生的诊断和手术计划的准确性、完整性，从而提高医疗服务的质量和效率。

医疗信息系统可以分为：医院信息系统（HIS）和临床信息系统 CIS（包括 PACS/RIS 等临床信息化解决方案）。前者主要是普通企业信息系统在医院的应用，后者则是和各种医疗设备相关的信息处理系统。

医疗图像信息系统是一个庞大并且仍然迅速成长的市场。

随着三维图像设备的发展，所产生的诊断图像的数据量变得非常大，这提供了很多新的临床应用。同时也对各种图像管理和处理系统的性能提出了更高的要求。以往的（2003 年之前）单个图像工作站的处理能力已经不能完全满足很多临床图像处理的需求，因此最近 3 年来，计算机辅助处理和基于服务器的三维图像处理系统成为新的趋势。这样的服务器不仅具有智能的、高速的数据处理能力来提供丰富的处理结果，还支持远程访问服务。这样不仅可以处理大量的图像数据，而且用于医生可以在各地方使用其功能，扩大了系统的使用范围，使得远程医疗也逐渐成为可能。

在中国，和 PACS 系统相比，三维图像处理的用户效益不同。PACS 等信息系统，对于医院的效益是隐性的，而三维图像处理是单独于 CT 图像扫描之外的收费项目，直接可以为医院带来直接收入。收费标准一般一个部位 80~150 元人民币。而三维重建和分析花费时间大，单一的工作站处理数量有限，国外的产品价格高（美国市场约 15~25 万美元）。因此支持多用户的图像处理系统的需要会很大。

二、应用范围

临床信息系统 CIS（包括 PACS/RIS 等临床信息化解决方案），
三维医学图像处理信息系统。

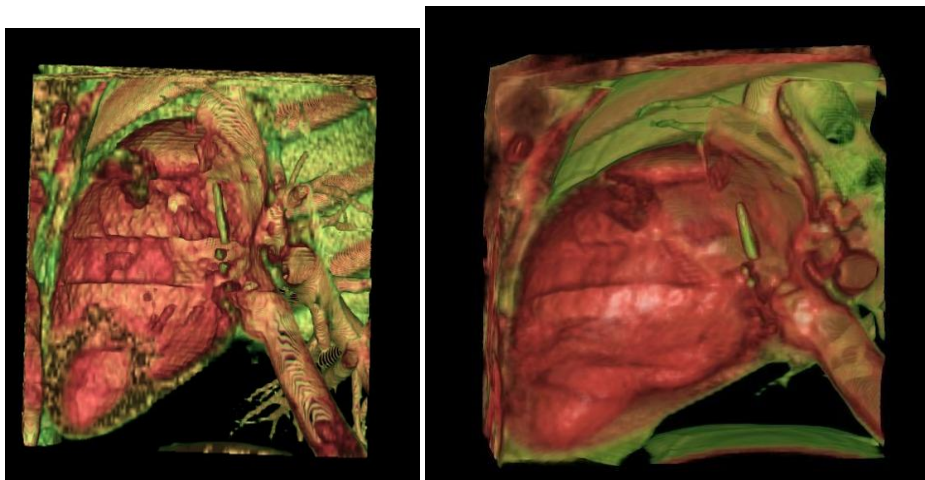
三、技术优势

三维医学图像处理信息系统，由软件和相关硬件组成，包括单机工作站和服务器两种产品。工作站提供单用户处理系统，服务器提供多个用户同时使用的支持。

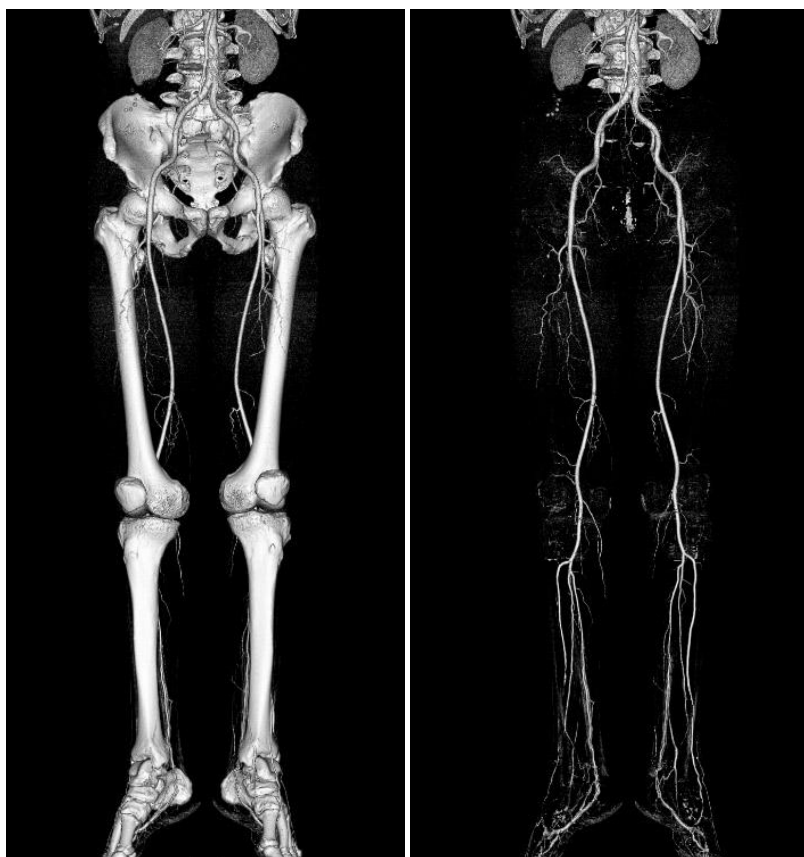
三维可视化和图像处理的速度优于国外先进系统；

覆盖国外同类产品的图像分析功能，具有更高的处理速度和准确性更高

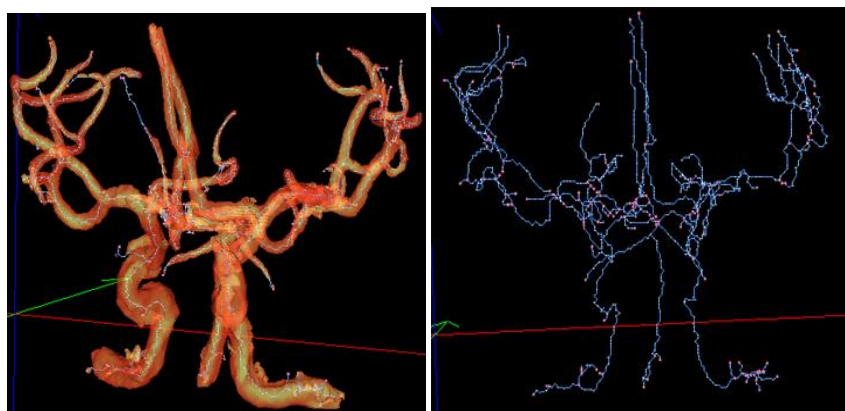
相对国外产品具有价格优势，相对于国内产品具有明显技术优势。



原始 CT 图像三维可视化结果（左） 和增强后三维可视化结果（右）



血管分析诊断（自动骨去除）



■ 血管结构分析 （外科手术计划和导引）

四、技术水平

国际先进水平。

五、项目所处阶段

实验室开发阶段。

六、市场状况及市场预测

据《**3D Medical Imaging: A Global Strategic Business Report**》：“全世界三维医学图像市场 2012 年会达到 3.9billion 美元。其中欧洲是最大的市场，2008 年为 9.35 亿美元。亚太地区是发展最快的市场。美国是最大的单独的三维医学图像市场，2008 年占 34.6%。CT、MR 是最大的市场段，2012 年为 27 亿美元。CT、MR 和超声以后 5 年会有持续的增长。三维成像系统、可视化和相关治疗是市场中的主力。市场增长的原因是三维成像系统相关技术的进步。三维图像相关的治疗数目不断增长扩大了市场对使用三维可视化技术的接受程度。三维系统迅速从 UNIX 转到 PC 工作站。对能够处理最新的 CT 和其他设备产生的大量图像的工作站的需求旺盛。医学图像领域正经历从三维到四维转变的快速的发展阶段。开发图像处理软件和 PACS 网络的企业将会长期在诊断图像领域看到显著的收入。”

七、合作方式

合作建立产业化基地和公司。

恢复脑缺血及再灌注损伤的药物研究

一、项目概述

世界范围内有大量的人口遭受着神经退行性疾病如脑血栓和脑部外伤的折磨，而神经退行性疾病经常是由高血压引起的。在中国，根据 2004 年中国国务院的报道，18.8%的成年人，即约 1.6 亿中国人患有高血压。由于衰老被认为是最重要的脑血栓的风险因素，而老年人在中国人口中占的比例持续增加，脑血栓的发病率也在逐年上升。因此，对于中国的卫生事业，找到有效治疗这些衰老相关疾病的方法极为重要。

目前，在世界范围内仍缺乏有效的治疗急性神经损伤的药物。脑细胞死亡主要有三种方式：凋亡、自噬和坏死。凋亡和自噬已有大量的研究，但坏死的机理很少有研究报道。在人类疾病中，细胞坏死主要发生于大面积的组织损伤，如脑外伤、脑血栓、癫痫以及肌肉萎缩症。如果退行性疾病发生在老年人中，由于衰老细胞本身能量较少，无法满足凋亡所需要的大量能量，细胞更容易以坏死方式发生。最近的研究发现，抑制凋亡和自噬的药物对病人的帮助甚微，因为抑制凋亡反而增加坏死的发生，对脑细胞产生额外的伤害。因此，在药物研发上一个主要瓶颈是缺乏对细胞坏死机理的了解，并却没有合适的动物实验模型进行高通量基因和药物筛选。

当前，世界上非常流行的寻找基因和药物的方法是在模式生物，如酵母、线虫和果蝇上，建立疾病模型。因为这些生物生活周期短、保养成本低，且许多蛋白质功能与人类相似，可以进行大规模遗传学和药物筛选。按此思路，我们构建了世界上首个果蝇的急性细胞坏死模型。通过大量的前期实验，我们确认在这种果蝇中可以诱导细胞坏死。进一步研究发现，抑制哺乳动物细胞坏死的标志性基因可以拯救果蝇的细胞坏死。这一结果表明，果蝇和哺乳动物的细胞坏死过程具有相似性。另外，我们针对在美国临床上使用的近七百种药物进行了药筛实验，找到了三种单分子药物可以抑制果蝇的细胞坏死。因为其中的两个药物已经有文献报道在小鼠或大鼠的脑缺血和再灌注模型中可以减少细胞死亡，说明我们的试验方法是行之有效的。在药筛中找到的那个效果最好的小分子，因为没有文献报道，我们的科研团队正在申请其新用法专利。

二、应用范围

最终目标是生产国家一或二类临床药物，用于脑血栓、脑损伤后等急性组织坏死的恢复治疗。

三、技术优势和技术水平

这项研究采用了创新技术，目前世界上没有类似研究报道，且方法可行。药筛过程省时、省钱、有效。该研究的最低目标是找到抑制细胞坏死的小分子药物。以北京大学为核心的科研团队在学术研究上处于世界领先地位。并且随时跟踪、掌握当今科研发展动态、方向。该研究具有极为重要的学术价值，其部分内容将以学术论文形式发表在重要专业杂志上。2007 年，刘磊博士的该项研究在美国衣阿华大学医学院和公共卫生学院科研成果展中，以第一作者获得了优秀科研奖（在 120 多个参加项目中有两项获奖）。

四、项目所处阶段

该项目有两大研究目标，一是阐明细胞坏死的遗传学机制，为药物研究寻找更早期、特异的大分子靶点。作为重要的医学生物学立题，该研究获得了 2009 年国家科技部重点基础研究计划“973”支持。北大研究团队已取得了阶段性进展，比如发现了几个新的遗传学通路和新基因。目前正展开多项生物学研究其作用机理。二是筛选影响细胞坏死的小分子药物，并在哺乳动物的肝损伤、脑血栓等疾病模型中，具有保护作用。我们已筛选到一些小分子药物，但它们的作用靶点尚待研究。对抗细胞凋亡和自噬的药物与对抗坏死药物的混合物效果有待在哺乳动物的疾病模型中检验。我们还希望从中药中筛选更多的天然化合物。

五、市场状况及市场预测

国内外市场上均无类似药物产品。目前脑血栓、脑损伤的病人数以千万计，其死亡率达到第一位，已超过了癌症和心血管疾病。仅美国医疗机构和政府用于医疗护理、康复的费用就达上百亿美元。而中国人患病率高于美国，对国家和民众造成的身心伤害和损失更是难以估计。

六、投资估算及效益分析

将对知识产权和专利转让。目前我们需要前期风险投入，以进行大规模的药物筛选和动物活体实验。需要组建一个专门进行药筛的实验室，设备投入为 100 万元，人员费和实验耗材为每年 50 万元。购买中药库 100 万元，五年共需要 450 万元人民币。后期药物毒性、剂型、早期临床实验约需 200 万元人民币。

具有一定的风险投资，因为药物研发有多种潜在不能步入临床的可能。如有效药物成分释放、毒性、透过血脑屏障等。但一旦成功进入临床应用，回报率按照国际惯例一般为三十倍。

七、受让方接产条件

具有符合国家药物生产标准的企业。

八、合作方式

技术转让。

生物信息网上实验室 WebLab

一、项目概述

生物信息网上实验室 WebLab (<http://weblab.cbi.pku.edu.cn>), 是一个可以提供生物学数据管理和数据获取、文献管理以及生物信息计算资源等在线服务的整合平台。用户可以通过浏览器访问 WebLab 提供的用户界面, 进行各种操作, 例如用户只需要点击几下鼠标, 就可以提交包含多个生物学计算任务的工作流请求, 完成复杂的分析任务流程, 有效屏蔽底层平台复杂性。

二、应用范围

- 1) WebLab 可以为生物学者提供生物学数据管理和数据获取、文献管理以及生物信息计算资源等在线服务。
- 2) WebLab 采用分布式系统构架, 目前已部署了包括 EMBOSS、BLAST、Phylip、HMM、Electronic PCR 等 238 个常用生物信息分析程序; 收集了 Sequence Manipulation Suite 以及 jalview 等流行的轻量级在线小工具; 提供系统树构建和蛋白质功能预测等实用分析流程, 并对用户自定义工作流提供良好支持, 不仅整合的分析工具多, 并努力做到各个工具之间的无缝衔接。
- 3) 在用户数据空间方面, WebLab 为用户提供 My Data 存放分析数据; 提供 My Literature 为用户提供文献管理, 同时提供对不同格式全文检索; 通过 My ToolBox 方便用户对常用工具进行管理。对于用户数据全部提供基于 web 的注释系统, 并允许用户通过标签为各种空间提供不同视图。
- 4) WebLab 的另一大特色在于数据和知识共享。用户在 WebLab 上面存放的数据、文献以及自己定制的分析流程均可以用户或工作组为单位进行共享, 极大方便了科研小组团队合作。

三、技术特点和技术优势

- 1) WebLab 架构灵活, 既可以安装到一台服务器上, 满足单个实验室的具体需求, 也可以采用分布式架构, 部署到多台服务器上来支持大规模的应用。
- 2) WebLab 已部署了包括 EMBOSS、BLAST、Phylip、HMM、Electronic PCR

等 238 个常用生物信息分析程序；收集了 **Sequence Manipulation Suite** 以及 **jalview** 等流行的轻量级在线小工具；提供系统树构建和蛋白质功能预测等实用分析流程，并对用户自定义 workflow 提供良好支持，不仅整合的分析工具多，并努力做到各个工具之间的无缝衔接。

- 3) **WebLab** 通过 **SOA** 协议框架与后台计算环境无缝整合，并集成了来自 **EBI**, **NCBI**, **DDBJ** 等国际著名生物信息中心的多个 **Web Service** 服务，丰富了 **WebLab** 的计算资源。
- 4) **WebLab** 支持用户自定义 workflow，不仅整合的分析工具多，同时通过一组自适应规则，努力做到各个工具之间的无缝衔接。为了方便用户的日常分析工作，**WebLab** 还提供系统树构建和蛋白质功能预测等实用分析流程。
- 5) **WebLab** 支持用户数据及分析结果的在线管理，提供基于 **web** 的注释系统，并通过 **标签(Tag)** 支持多种视图(**View**)。
- 6) 与国际同类系统相比，**WebLab** 首次提供了完善的文献管理支持，用户可以对多种格式的文献进行全文检索，并支持与 **EndNote**、**BibTeX** 及 **NCBI PubMed** 等多个常用文献管理系统之间的导出/导入操作。
- 7) **WebLab** 对基于工作组的知识共享(**Teamwork-based knowledge sharing**)提供了全面的支持，用户在 **WebLab** 上面存放的数据、文献以及自己定制的分析流程均可以以用户或工作组为单位进行共享，极大方便了科研小组团队合作。

四、技术水平

国际先进水平，相关研究文章已发表在 **Nucl. Acid. Research** 杂志(**SCI** 影响因子 6.8)；分发版本已安装在瑞典 **Uppsala University** 及中国农业科学院，得到了国内外相关领域研究人员的高度认可。

五、应用实例

WebLab 自发布以来已有大批用户群，共完成计算作业 60 万余次，其分发版本已成功部署在中国农业科学院研究生院及瑞典 **Uppsala University** 使用，包括瑞士、西班牙、新加坡、马来西亚等东盟国家在内的多家生物信息中心也计划安装 **WebLab** 的分发版本。

六、技术服务内容

- (1) 可以为用户提供 WebLab 定制安装服务，
- (2) 可以为用户提供在线收费计算及数据获取、管理服务，
- (3) 可以为用户提供在线文献管理服务。

二苯甲酰甲烷 (DBM) 及其类似物的钒配合物作为糖尿病治疗药物

一、项目背景

近年来,全球糖尿病患者数和糖尿病导致的死亡迅速增长,糖尿病特别是II型糖尿病目前已经成为严重影响人类身心健康的主要公共卫生问题,糖尿病已经成为继肿瘤、心血管病变之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。我国每天新增糖尿病患者约 3000 例,每年大约增加 120 万例糖尿病患者。根据国家糖尿病组织报告,2003 年中国约有糖尿病患者 2260 万,预计到 2025 年,中国的糖尿病患者将超过 5000 万,成为世界上糖尿病患者最多的国家。

2002 年美国居民糖尿病直接或间接费用共计达 1320 亿美元,而我国城市治疗 2 型糖尿病及其并发症的年直接医疗费用也高达 187.5 亿元,占卫生总费用的 3.94%。在这种情况下,糖尿病相关药物的市场也成为各大医药公司的必争之地,在研的糖尿病药物总数迅速增长。

糖尿病药物大致可分为两类,一是胰岛素,二是非胰岛素药物,其中口服降糖药如二甲双胍、格列酮等更受青睐。然而,尽管市面上口服降糖药种类繁多,但迄今为止还没有哪种药物能取得令人满意的长期疗效,并常常伴有难以接受的副作用如体重增加乃至致癌等。因此,研究开发具有新作用机制和较少副作用的药物或药物联用成为热点。

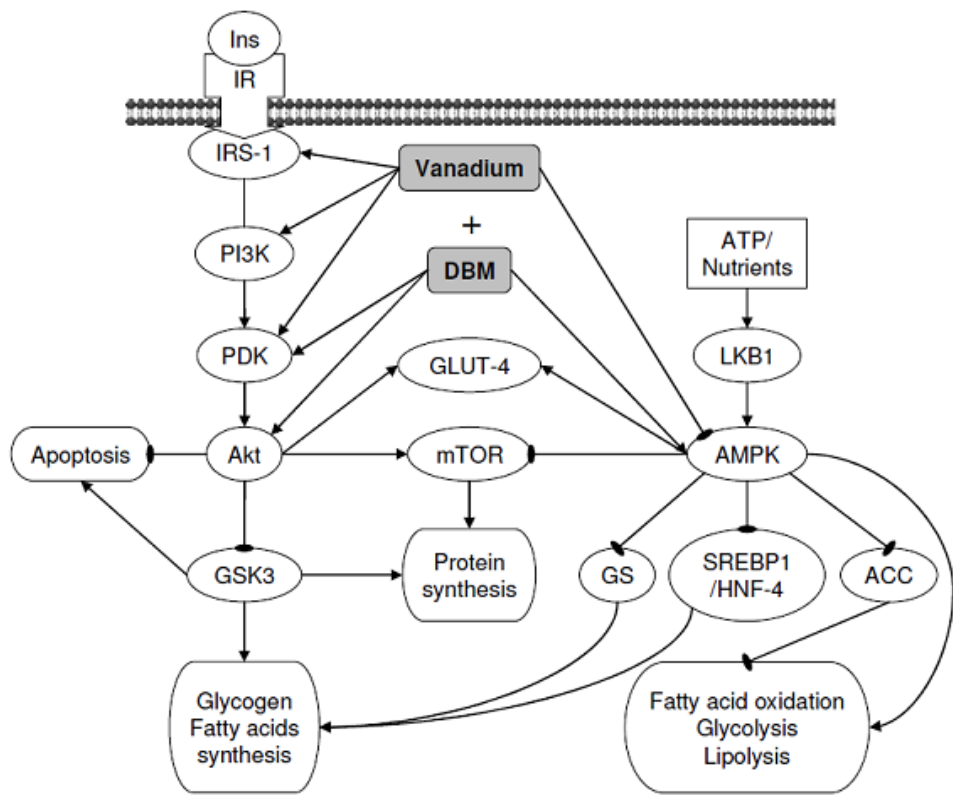
二、项目概况

钒是人体必需的微量元素,在葡萄糖的代谢过程中起着重要作用。糖尿病患者体内存在钒缺乏和不足,而补充钒的化合物可改善病情,降低血糖。因此,钒化合物也成为抗糖尿病的重要候选药物,进行了大量这方面的研究并已有多篇综述发表,并且已经有钒化合物进入临床二期实验 (BEOV,Medeval Ltd.)。

钒配合物的降糖效应与糖代谢的主要环节——糖的分解代谢、糖原合成与分解及糖异生密切相关。钒配合物能加强糖酵解,促进糖原的合成与贮存,增强效应组织对胰岛素的敏感性,还能增加葡萄糖的转运。早起对钒配合物的研究集中于无机钒盐,但无机钒盐脂溶性小,不易吸收,毒性较大,限制了其进一步的研究。因此,选择适当的有机配体与钒结合,以达到促进吸收,提高药效和降低毒

性的目的，成为了钒配合物在糖尿病研究中的趋势。本课题组在钒化合物药用研究中，包括药理学效应和代谢等方面有相当经验，目前尚有两项自然科学基金项目在研。

甘草甜素是高血压、肥胖症、糖尿病、心脏病患者食谱中常用的非糖甜味剂，而含甘草复方如芍药甘草汤等也被用于治疗糖尿病并发症。我们在前期研究中发现甘草中的一种微量成分 DBM 具有多种药理学效应，其效应可能和钒的作用互补。例如，DBM 激活 IGFR 下游的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，诱导细胞保护酶的表达，而对于另一个糖尿病和肥胖治疗的重要靶分子 AMPK 也有显著激活作用。在动物实验中，DBM 能预防乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的发生，并且毒性非常低。值得注意的是，给予 DBM 显著降低了动物的脂肪积累和体重。此外，DBM 和 β -二酮官能团可以同钒螯合配位形成稳定配合物。因此，我们认为 DBM 及其类似物的钒配合物很可能具有良好的抗糖尿病作用，其作用机理如图一



图一 钒化合物和 DBM 对于糖尿病相关信号转导途径的影响及可能的 DBM-VO 配合物
抗糖尿病分子机理

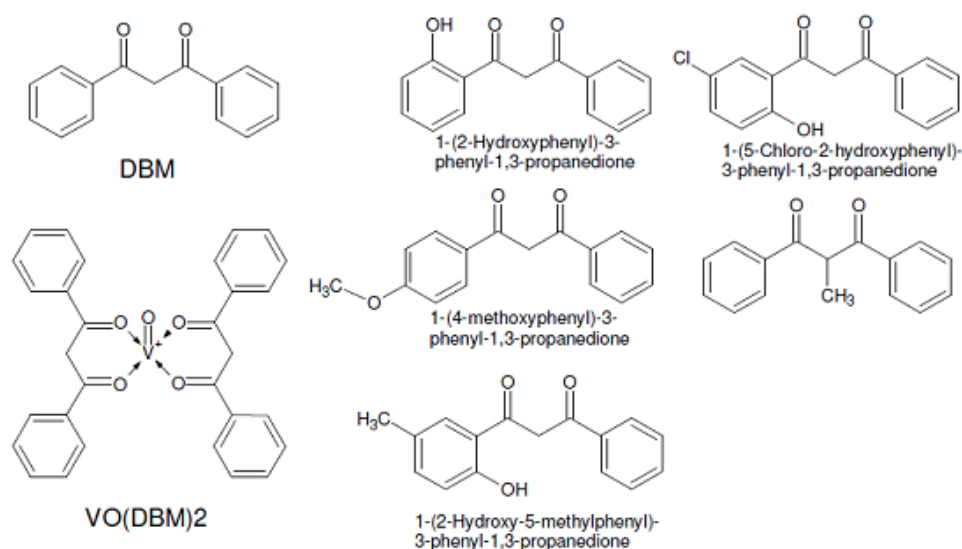
三、研究内容

1、DBM 及其类似物的钒配合物的合成

DBM 及其类似物和它们的钒配合物的结构如图所示。本研究中所用的 DBM 类似物均从 sigma 等商业途径获得。DBM 对金属离子有很强的螯合作用，已有多个相关的配合物被合成，合成方法简便易行。合成的配合物将利用各种谱学方法表征确定其结构。

2、DBM 及其类似物的钒配合物抗糖尿病的活性研究

检测不同配合物在胰岛素 b-细胞和肝细胞中的细胞毒性和对细胞以 GSK 和 ACC 磷酸化为 biomarker 的胰岛素信号途径的影响，选定配合物种和计量。



图二 DBM 及其类似物和 DBM-VO 配合物的结构

选取 2-3 种配合物，检测它们在 STZ 诱发的 I 型糖尿病和高脂食物诱发的 II 型糖尿病小鼠模型中的降糖降脂作用，并和已经进入临床的 BE0V 对照。在可能的情况下，利用 KK/H1j 小鼠模型（可从 jax 购买）来检测配合物的抗糖尿病作用。

3、具有抗糖尿病效应的 DBM 及其类似物的钒配合物的药代药动研究

选择不多于 2 种具有抗糖尿病效应的配合物，利用 caco-2 和 MDCK 细胞模型以及大鼠模型研究它们的 ADME 特性。

四、工作基础

（一）钒化合物的研究

1、钒配-合物双乙酰丙酮氧钒、双麦芽酚氧钒和 2, 6 吡啶二羧酸钒跨膜吸收能力研究。

2、乙酰丙酮氧钒过度激活 MAPKs, 诱导 p21 表达, 从而导致细胞周期阻滞。

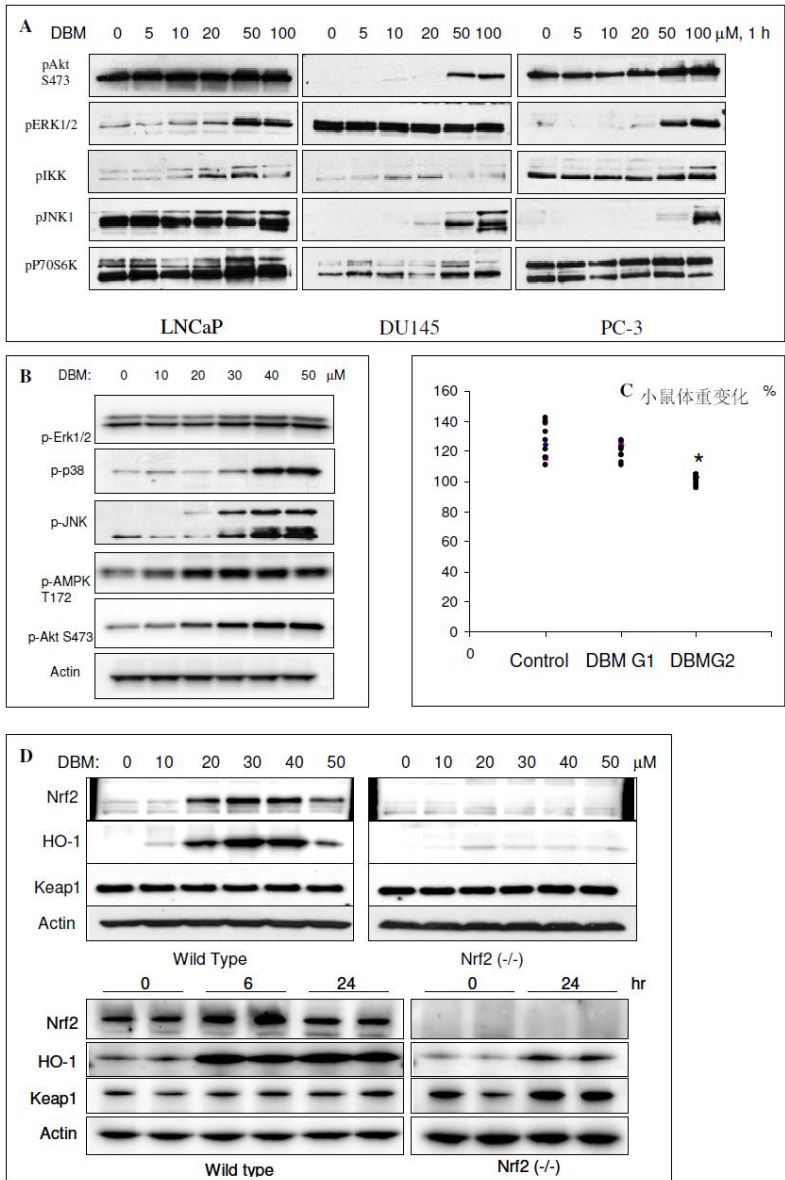
3、钒化合物激活 P13K/Akt 信号通路, 但是抑制 AMPK 的激活。

(二) DBM 的研究

1、DBM 激活 PI3K/Akt 信号通路和 AMPK (图三 A&B)。

2、DBM 降低小鼠脂肪累积和体重 (图三 C)。

3、DBM 诱导细胞保护酶的表达 (图三 D)。



替尼泊苷微乳注射剂

一、项目简介

采用新型自乳化技术研制可供静脉注射的替尼泊苷微乳注射剂，通过大幅度降低聚氧乙烯蓖麻油的用量，提高其用药安全性；通过制备预乳化浓缩液和临用前配制等技术，解决含药微乳制剂的稳定性问题；该自乳化微乳制剂可采用葡萄糖输液稀释后经静滴方式给药，不改变原制剂的给药方式。

综上所述，本项目采用新型自乳化技术作为制剂关键技术，研制出了安全、稳定、临床使用方便、无需改变给药途径的供静脉注射的替尼泊苷微乳注射剂，并申请了中国专利。

二、项目特点及优势

肿瘤是当今世界上三大致命性的非传染性重大疾病之一，采用抗肿瘤药物进行化疗，是有效治疗肿瘤的手段。但目前存在剂型单一的问题，因此，增加抗肿瘤药物剂型产品，提高抗肿瘤药物疗效、降低毒副作用、增强患者用药的顺应性等是目前肿瘤治疗中仍待解决的重要科学问题。

替尼泊苷（teniposide, VM-26）是一种鬼臼毒素的半合成衍生物，属于植物来源的抗肿瘤药物。它是周期特异性细胞毒药物，抑制 DNA 拓扑异构酶 II，导致双链或单链破坏使细胞有丝分裂停于 S 晚期或 G2 前期，从而阻碍肿瘤细胞分裂，抑制肿瘤生长。替尼泊苷疗效显著，其生物活性是同类型药物依托泊苷的 5~10 倍，且临床资料表明替尼泊苷副作用少，毒性较小，对肝、肾功能无影响。由于在临床上具有广泛的抗肿瘤活性，替尼泊苷现广泛应用于小儿急性淋巴细胞白血病、小细胞肺癌、淋巴瘤及神经母细胞瘤等临床治疗，更因其中性亲脂特性，能透过血脑屏障，目前已成为临床治疗脑瘤的首选化疗药物。

替尼泊苷本身几乎不溶于水，必须溶于有机溶媒使用。临床用注射剂均以有机试剂作溶剂，同时为避免稀释后析出药物结晶，处方中加入表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油(CremophorEL)为增溶剂。

前期研究结果表明，新制剂可大大降低聚氧乙烯蓖麻油的用量，在豚鼠过敏性实验中呈阴性反应，而替尼泊苷注射液则呈 3 级阳性反应；新制剂用前为澄明的油状溶液，物理化学性能稳定，临用时用葡萄糖溶液稀释成微乳制剂，粒径在

100nm 左右，其稳定性足以满足临床使用的需要；药动学预试验研究表明，新制剂没有改变原制剂的体内药动学行为；新制剂制备工艺简单易行，重现性好，适于大生产；新制剂的处方成分均可用于静脉注射；产品质量可控。由于毒性降低，还可能使临床用药安全性增加。

综上所述，本项目采用新型自乳化技术作为制剂关键技术，研制出了安全、稳定、临床使用方便、无需改变给药途径的供静脉注射的替尼泊苷微乳型注射剂。

三、项目进展

药学工作已基本完成。

已申请中国专利。

多潘立酮口服凝胶剂

一、研究背景

多潘立酮为一种特效的外周多巴胺受体拮抗剂，主要作用于胃肠道的多巴胺受体，具有较强的促胃运动和止吐作用，可以加强食管下部括约肌张力，防止胃-食管反流等作用，是治疗反流性食管炎的常用药。但是，多潘立酮不能抵抗胃酸，必须与受体作用后才能起效，因此口服后很难迅速对上消化道起保护作用。

目前，多潘立酮主要有片剂和混悬剂，每天需给药多次，不仅使用不便，而且血液中的药物浓度起伏很大，导致“峰谷”现象。当药物浓度处于高峰时，超过了最适宜的治疗浓度，便引起较多副反应，甚至中毒；反之，药物浓度降到低谷时，又远在所需浓度之下，难以发挥作用。同时由于片剂和混悬剂在胃肠道滞留时间较短，而且会在胃中被胃酸所破坏，不利于药物的完全吸收，生物利用度较低。

二、产品简介

本多潘立酮口服凝胶剂可短时直接保护食道黏膜，并且能在胃肠道滞留，作用迅速持久，具有持久稳定的有效血药浓度，生物利用度提高 3 倍，药效提高 5 倍，可以减少服药次数，增加病人的顺应性等特点。

三、工作进展

药学工作已基本完成。

已申请中国专利，已于 2009 年 1 月提交第三次补充回答，预计近期获得专利授权。

红花提取物 (黄酮类或多酚化合物)

抗帕金森病药效学评价

一、研究背景

帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 又名震颤麻痹, 是一种常见的中老年人神经退行性疾病。PD 的主要病理改变为黑质致密部 (Substantia Nigral compacta, SNc) 多巴胺 (Dopamine, DA) 能神经元的变性, 当神经元变性到达一定阈值, 开始出现症状, 主要表现为静止性震颤、运动迟缓和肌肉强直, 此外还有步态、姿势异常, 认知障碍等症状。其发病原因与中脑黑质纹状体内的多巴胺神经元的变性丢失相关。目前 PD 的确切发病机制还不明确, 但已有多种学说, 如: 氧化应激学说、环境毒素学说、遗传因素学说等。其中, 氧化应激在帕金森病的发病机制中具有重要作用。

临床上对 PD 的治疗可以分为药物治疗和手术治疗, 以药物治疗为主。手术治疗的应用范围较窄, 以苍白球毁损术为代表的毁损手术, 由于中、远期疗效不佳, 并有可能带来不可预测的并发症, 如吞咽、语言 and 平衡障碍, 目前已经基本淘汰。神经干细胞移植目前还处于实验阶段, 脑深部电极刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是治疗 PD 的最新进展, 但手术后仍然要坚持药物治疗; 而药物治疗基本上以缓解症状为主, 尤以左旋多巴 (L-DOPA) 为最常用的治疗药物, 但 L-DOPA 长期使用有许多严重副作用, 如“开-关”现象、运动不能、精神障碍等, 且仅为对症治疗, 随着神经元变性的发展其效能逐渐减小。尽管新的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂在 PD 治疗中的应用受到日益关注, 但仍缺乏根治的药物。因此, 研发高效低毒的新的治疗 PD 的新药显得必须而紧迫。

我国是资源丰富的中药大国, 近年来报道许多中药及其有效成分均有神经保护作用, 研究这些中药及其有效成分, 开发出能改善 PD 症状的新药将会有广阔的应用前景。

DJ-1 基因最早由日本学者 Nagakubo 等在 1997 年发现并报道, 他们发现, 作为一个新的癌基因, DJ-1 的基因产物能转化小鼠 NIH3T3 细胞, 并与 H-Ras 具有协同转化作用。之后, 人们研究发现 DJ-1 基因突变与人类常染色体隐性遗传早发型帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 相关, 此外, DJ-1 还具有抗氧化应激、分子伴侣等功能, 并与肿瘤、阿尔茨海默病、亨廷顿病发生相关。

DJ-1 作为药物靶点已经在一些研究中得到了应用。Masatoshi Inden 等发现将重组 DJ-1 蛋白给入左侧黑质注射 6-OHDA 的 PD 大鼠脑内,能显著改善 PD 表型,包括运动不能、黑质多巴胺能神经元死亡、纹状体多巴胺和多巴胺转运体水平的减少,并能减少由去氧麻黄碱、阿扑吗啡和可卡因造成的旋转行为。Zhou 等的研究发现 DJ-1 半胱氨酸 106 位氨基酸的过氧化可以使 DJ-1 失活。而且在散发性的 PD 患者的血清中已经发现有这类氧化的 DJ-1 蛋白的存在。Shin Miyazaki 等通过虚拟筛选的方法得到与 C106 位氨基酸结合的化合物。这些化合物不仅能够阻止氧化应激诱导的 SH-SY5Y 细胞、胚胎干细胞以及原代神经元细胞的死亡,而且在 SH-SY5Y 以及 NIH3T3 的 DJ-1 敲除的细胞系中表现出与 DJ-1 结合具有特异性。此外,还能够抑制 ROS 的产生并能防止氧化应激引起的线粒体损伤和酪氨酸羟化酶活性的降低。并在 6-OHDA 损伤的 PD 大鼠模型中,阻止黑质多巴胺能神经元细胞的死亡,恢复行为异常。这些化合物的可能作用机制是阻止 DJ-1 的过氧化,从而保护了 DJ-1 蛋白免于失活,正常发挥其功能。

二、工作基础

我们通过大量的实验发现,红花黄酮类或多酚化合物具有与 DJ-1 蛋白相互作用的活性,在此基础上,又进行了进一步的实验,结果发现这些黄酮类或多酚化合物均具有抗氧化应激,防止氧化应激诱导的 PC12 细胞或原代神经细胞的死亡,抑制细胞内活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的产生以及提高酪氨酸羟化酶的活性等特性,上述实验结果表明,红花黄酮类或多酚化合物具有确切的预防或治疗帕金森病的药理活性。

我们对大量的黄酮类或多酚化合物进行了筛选,结果发现有 7 种黄酮类或多酚化合物相比于其它的生物类黄酮类化合物,具有更为确切或显著的抗帕金森病的药理活性。

我们进一步用 PD 小鼠模型评价了其中一种化合物的抗 PD 药理活性,发现其具有明显的保护多巴胺能神经元的作用,该作用与阳性药类似。

三、项目所处阶段

已申请了中国专利(生物类黄酮类或多酚化合物治疗帕金森病的用途,专利申请号: 200810240461.0 申请者排名第一)。

具有免疫抑制作用一类新药的研制

一、项目简介及立项依据

免疫抑制药物是具有免疫有抑制效应的药物，可以抑制机体异常的免疫反应。临床上主要用于治疗自身免疫性疾病和防止脏器移植排斥。

目前治疗这方面疾病的药物主要有非甾体抗炎药，抗风湿药（环孢素、环磷酰胺），糖皮质激素，生物制剂，抗生素。

但它们副作用较大，肝、肾的毒性较大，骨髓抑制，生殖系统损害，胃肠道反应，甚至诱发肿瘤。

中医药学历史悠久，一些通络、开痹、除湿的中药及复方制剂治疗效果明显，如雷公藤，青风藤、黄芩、喜树碱、山海棠、白芍总苷有不同程度的免疫抑制作用

在治疗自身免疫性疾病类风湿关节炎、红斑狼疮、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、过敏性血管炎、大动脉炎、痛风等，这些中药中发现的免疫抑制剂具有抗炎和免疫抑制相结合的作用。

中药免疫抑制剂的特点与临床常用的其他免疫制剂（激素、环孢菌素、环磷酰胺）相比，中药免疫抑制剂有四大特点：

（1）成份多样化，药理作用广泛且复合，并且不少中药对免疫具双相调节作用。

（2）中药免疫抑制剂副作用少且轻，有的虽有，但减量或停药即消失。

（3）与其它免疫抑制剂合用，能提高疗效，减少副作用。

（4）无依赖性。

豨薟草为常用中药，始载于《新修本草》，《中国药典》（2005 年版）规定豨薟为菊科植物腺梗豨薟 *Sigesbeckia pubescens* Makino，东方豨薟 *S. orientalis* L.和毛梗豨薟 *S. glabrescens* Makino 的干燥地上部分。

豨薟草，味苦性寒，入肝肾经。具有祛风湿，利筋骨的功能，临床常用其治疗四肢麻痹、筋骨疼痛、风湿痹痛，半身不遂、风疹湿疮等症。

豨薟草从古到今的临床应用主要用于治疗类风湿性关节炎，进行性肌萎缩性侧索硬化症，银屑病，截瘫，白癜风，中风，高血压，冠心病等，常以单味药或入药复方制剂中治疗上述疾病。

近年来药理方面的研究证明豨薟草具有：

(1) 抗炎作用。

(2) 对免疫系统的作用。

豨薟草水煎剂具有明显的免疫抑制作用。试验证明不仅对细胞免疫和体液免疫有明显的抑制作用，而且对非特异性免疫也有一定的抑制作用。

(3) 镇痛作用。

目前已从腺梗豨薟 (*S. pubescens*)、东方豨薟 (*S. orientalis*) 和毛梗豨薟中共分离得到六十余个化合物，主要为贝壳杉烷型二萜类化合物，其次是海松烷型二萜。从化学成分的研究来看豨薟草植物的成分主要为二萜类化合物。从文献资料可知有关豨薟草药理作用的物质基础没有明确阐明，特别近年来的药理实验及我们对豨薟草的化学和药理研究的结果，其免疫抑制，抗炎和镇痛是明确的，同时由于其毒性小，在临床未见报道其毒副作用，这正是我们进一步研究该项目的切入点和立题的前提， kirenol 为我们发现的有活性的一个二萜类化合物。

二、项目概况

该项目按着国家食品药品监督管理局的药品注册办法属于：一类新药。

课题的来源：豨薟草作为常用中药，在临床上其疗效是确切的，我们通过研究生课题、“八五”、“九五”攻关课题和国家自然科学基金以及近几年我们课题组的研究结果。

申报专利：已经向国家知识产权局申报应用专利。

已完成部分前期的药学和药理学的试验工作：本课题组系统查阅了相关的研究资料，前期的试验证明其药效作用明显，毒副作用小，质量可控，突出了本品高效、安全、可控的特点，并为该药的深入开发奠定了良好的前期工作基础。

三、市场前景

目前，我国的免疫抑制剂市场规模约 40~50 亿元人民币，从免疫抑制剂品种来看，市场有近 30 个品种，同时，近几年器官移植技术在临床医学上的迅速发展，由于现有的免疫抑制剂在临床应用中还存在不同程度的毒副作用，因此，开发新的免疫抑制剂药物市场前景广阔。

四、项目进展

药学部分及有关内容涉及专利保密。

1、奇壬醇大鼠急性经口毒性试验报告结论：

奇壬醇大鼠急性经口最大耐受量为 5g / kg 体重，相当于人临床拟用剂量的 200 倍。

2、奇壬醇对小鼠迟发型变态性反应的影响结论：

与模型对照组相比，奇壬醇各剂量组均能明显抑制二硝基氯苯所致迟发性变态性反应的耳廓肿胀（与模型对照组比，均 $P < 0.001$ ）。阿司匹林组也明显抑制二硝基氯苯所致迟发性变态性反应的耳廓肿胀，与模型对照组比， $P < 0.01$ 。

3、急毒及最大耐受性试验（已完成）

- ①原料的制备工艺研究（已完成，保密，已申报专利），
- ②制剂工艺的研究（已建立，保密，已申报专利），
- ③原料、制剂质量控制和质量标准方法的建立（初步方法已建立），
- ④药物非临床药代动力学试验研究（正在进行之中）。

抗菌药物黄芩素

一、黄芩素的药效学研究

- 1、家兔口服给药黄芩素对内毒素引起的发热模型具有明显的解热作用，
- 2、大鼠口服给予黄芩素对干酵母诱发的大鼠发热模型具有明显的解热作用，
- 3、大鼠口服给予黄芩素对角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀模型具有消肿作用，
- 4、小鼠口服黄芩素对二甲苯诱发的小鼠耳肿胀模型具有明显的消肿作用，
- 5、大鼠连续 7 天口服给予黄芩素可明显抑制棉球肉芽肿组织的形成，
- 6、黄芩素连续灌胃 7 天，对小鼠单核巨噬细胞吞噬功能具有明显的增强作用，
- 7、黄芩素连续 8 天灌胃给药，对小鼠溶血素抗体生成具有一定的促进作用；
- 8、体外抗菌实验结果表明，黄芩素具有很强的抑菌作用，尤其是对乙型溶血性链球菌、变形杆菌、流感嗜血杆菌、肺炎球菌的抑菌作用最强，对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、肺炎克雷伯菌的抑制作用不如以上 4 种细菌强。
- 9、体内实验结果表明，黄芩素对肺炎球菌、乙型溶血性链球菌菌株所致小鼠感染有明显的保护作用，
- 10、抗病毒实验结果显示：黄芩素在体外具有明显的抑制流感病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒 I 型的致细胞病变作用。对腺病毒 3 型、麻疹病毒和柯萨奇 B 3 病毒也有一定的抑制作用，可延缓其致细胞病变效应。
- 11、体内抗病毒实验结果显示：黄芩素可有效的抑制流行性感冒病毒所致小鼠病毒性肺炎。

二、黄芩素的一般药理研究

1、对神经系统的影响

本实验观察了黄芩素在治疗剂量下小鼠灌胃给药后，对神经系统的影响。结果显示：小鼠灌胃给药(100、200、400 mg/kg)后未见一般行为、自主活动异常改变，未显示出明显的兴奋和抑制。

2、黄芩素对麻醉犬心血管系统及呼吸系统的影响

根据新药评审要求，观察了黄芩素在治疗剂量下，对麻醉犬心血管系统及呼吸系统的影响。胃内插管给予黄芩素(25、50、100mg/kg)后对麻醉犬收缩压、舒

张压、平均压及心率基本未有影响，对呼吸频率及幅度未见明显影响。

3 黄芩素对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠剂量实验的影响

本实验观察黄芩素对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠剂量实验的影响，结果证实，黄芩素 400 mg/kg 体重、200mg/kg 体重和 100mg/kg 体重口服灌胃后，对小鼠的戊巴比妥钠阈下催眠剂量实验没有明显影响，未表现出镇静催眠作用。

三、黄芩素急性毒性实验

1、黄芩素腹腔注射急性毒性：小鼠腹腔注射黄芩素的 LD₅₀ 为 4.076 g/kg。

2、黄芩素口服给药最大耐受量测定：小鼠口服黄芩素最大耐受剂量为 30 g/kg。

四、黄芩素长期毒性实验

1、大鼠长期毒性实验

大鼠灌胃给予黄芩素 0.2、0.4、1.0 g/kg(相当于拟人用剂量 500-1000 mg/d/人的 12.5、25、60 倍)，连续灌胃给药 1 个月，各剂量组大鼠的体重增长、食物摄入与对照组相比无显著性差异($p>0.05$)。

2、比格犬长期毒性实验

比格犬给予黄芩素 0.2、0.4、1.0g/kg(相当于拟人用剂量 500-1000mg/d/人的 12.5、25、60 倍)，连续灌胃给药 1 个月，各剂量组比格犬的体重增长、食物摄入与对照组相比无显著性差异($p>0.05$)。各组犬其外部特征、精神状况、行为表现、皮毛光泽和粪便与对照组无明显差异。

抗脑缺血的中药复方制剂

缺血性脑卒中是一种严重威胁人类健康的疾病，具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点，其发病因素多而复杂。一些西药虽然作用机理清楚，但因其作用靶点单一，疗效不理想，目前临床上尚缺少有效的治疗药物。寻找对脑卒中有明显预防和治疗作用的药物具有重要的临床意义。近年来大量研究表明，中药因其多成分多靶点，在脑缺血再灌注损伤的保护方面具有独到的优势。本项目通过对一些中药有效成分及其不同组合进行药效学筛选，发现了一个具有强效抗脑缺血作用的组方，初步药效学研究表明：

1、复方对大鼠凝血时间的影响

复方高、中、低剂量组大鼠的出血时间较空白对照组均明显延长，且呈剂量依赖性，提示复方具有抗凝血作用。

2、复方对小鼠静脉血栓形成的影响

与模型组比较，复方中高剂量组小鼠的血栓重量显著减轻，低剂量稍有减轻，提示复方可抑制小鼠静脉血栓形成。

3、复方对大鼠血小板聚集的影响

复方皮下单次给药，可明显降低腺苷二磷酸（ADP）和胶原（collagen）诱导的大鼠血小板最大聚集率，表明该复方对不同诱导剂引起的血小板聚集有明显的抑制作用，其抑制率随药物剂量增加而增大。

4、复方对 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞氧化损伤的影响

H_2O_2 造成细胞损伤， OD_{570nm} 明显降低，高、中、低浓度的复方均可升高 OD_{570nm} ，表明对氧化损伤的细胞有保护作用，提高了细胞的存活率。

5、复方对 H_2O_2 损伤的 PC12 细胞中 SOD 活性的影响

H_2O_2 损伤可显著降低细胞的 SOD 活性，复方三个浓度均显著提高细胞的 SOD 活性，表明复方促进 PC12 细胞 SOD 的产生或刺激其活性。

6、复方对 H_2O_2 损伤的 PC12 细胞中 MDA 含量的影响

H_2O_2 损伤引起细胞脂质过氧化产物丙二醛（MDA）明显提高，复方明显地降低 MDA 的含量，提示复方抑制了细胞的脂质过氧化。

7、复方对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响

复方高、中剂量单次皮下给药可明显降低脑缺血大鼠的神经行为学评分，类似地高、中剂量单次皮下给药可明显减小脑梗塞体积，提示对脑缺血造成的神经损伤有保护作用。

本项目目前处于临床前研究。

用于肿瘤早期诊断的放射性药物

一、项目背景

肿瘤的早诊断、早治疗和个体化综合治疗是降低肿瘤死亡率最有效的措施，肿瘤早期治疗以及个体化治疗的指征和方案的根本依据之一是医学影像学的诊断结果。因此，敏感准确的肿瘤影像学早期诊断技术，是切实实现肿瘤的早诊早治和个体化治疗，降低肿瘤死亡率的至关重要的关键技术。

在各种分子影像诊断技术当中，核医学的诊断技术，包括 SPECT(single photon emission computed tomography)和 PET(positron emission tomography)，更为成熟，并已在临床上得到广泛应用，它的特点是高灵敏性。由于 SPECT 普及率非常高， ^{99m}Tc 标记的放射性药物易得而廉价，因此本项目以 integrin $\alpha_v\beta_3$ 为靶点研究开发 ^{99m}Tc 标记的新型 RGD (Arginine-Glycine-Aspartic)多肽放射性药物，用于 integrin $\alpha_v\beta_3$ 阳性肿瘤的早期检测。

Integrin $\alpha_v\beta_3$ 是整合素家族重要的组成成员，它高表达在肿瘤新生血管内皮细胞表面和某些肿瘤细胞表面(成神经细胞瘤、骨肉瘤、成胶质细胞瘤、乳腺癌和前列腺癌等)，而在已存在的血管和正常组织中不表达或表达很低。Integrin $\alpha_v\beta_3$ 在肿瘤生长和转移过程中的高度限制表达，使其成为一个非常有吸引力的靶点，用于肿瘤的诊断和治疗。研究证实含有三肽序列精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)的配体与 integrin $\alpha_v\beta_3$ 具有特异性和高亲和力，我们正是利用 RGD 与 integrin $\alpha_v\beta_3$ 的特异性结合而设计放射性药物。研制的药物具有 integrin $\alpha_v\beta_3$ 阳性肿瘤的普遍适用性。

二、项目概况

自 2005 年开始，我们在北京市科技计划项目和国家自然科学基金的资助下进行有关 RGD 放射性药物的研究，前期的研究工作已经证实 ^{99m}Tc 标记的 RGD 环肽二聚体是一个有效的、可行的放射性药物用于 integrin $\alpha_v\beta_3$ 阳性肿瘤的诊断。在本项目中，我们将对其结构进行进一步改造，增强其与 integrin $\alpha_v\beta_3$ 结合的亲和力，提高肿瘤对药物的摄取，减少非肿瘤组织对药物的摄取，以提高诊断的灵敏度和准确性。

技术方案为在 RGD 环肽二聚体分子 $\text{E}[\text{c}(\text{RGDfK})]_2$ 的两个 RGD 模序(motif)之间引入 PEG₄ (15-amino-4,7,10,13-tetraoxapentadecanoic acid) 连接剂，制成

E[PEG₄-c(RGDfK)]₂，增加两个 RGD 模序之间的距离，使其能以双价形式与 integrin $\alpha_v\beta_3$ 结合，增强结合的亲和力，提高肿瘤对放射性药物的摄取。在双功能螯合剂 HYNIC (6-hydrazinonicotinic acid)与多肽分子之间再引入 PEG₄ 作为药代动力学修饰分子(PKM) ，以有效改善放射性药物的体内药代动力学性质。制备出的药物为 ^{99m}Tc-HYNIC-PEG₄-E[PEG₄-c(RGDfK)]₂。

目前，我们已经在肿瘤动物模型上证实了实验方案的可行性和药物的有效性，并在小鼠和猴上评价了其安全性。

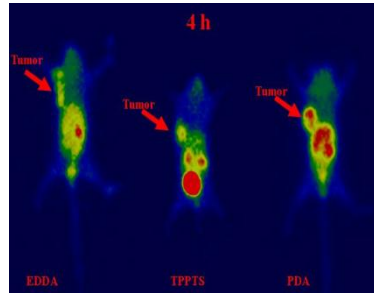
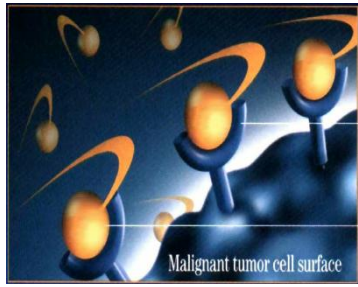
本成果一方面研制出用于 integrin $\alpha_v\beta_3$ 阳性肿瘤早期诊断的放射性药物，另一方面也为其他相关药物的研究和应用提供参考。肿瘤生长过程中关键的一环是肿瘤血管生成，没有新的血管生成肿瘤在长到 1~2 厘米大小之后便不能再继续生长。肿瘤血管生成被各种蛋白分子调控，其中包括 integrin $\alpha_v\beta_3$ 。许多高亲和力的多肽和非肽 integrin $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂已被广泛研究，并用于实体瘤的治疗。这些药物的设计主要是抑制 integrin $\alpha_v\beta_3$ 的活性，阻断肿瘤新生血管的生成。为了能获得成功的临床应用，这些药物必须解决如下问题：(1) 患者的选择，只有 integrin $\alpha_v\beta_3$ 阳性的患者才能对抗血管生成治疗产生积极的响应，收到最好的治疗效果；(2) 治疗过程中非创地监测抗血管生成治疗效果；(3) 针对每个患者制定个体化治疗方案，优化给药剂量。因此研发显像剂对患者治疗前和治疗过程中进行非创的特异性显像以及定量 integrin $\alpha_v\beta_3$ 的表达水平是具有非常重要意义的。我们研制的 ^{99m}Tc 标记的新型 RGD 多肽显像剂正好能满足上述需求，因此作为药物本身具有更广的应用范围，因此具有更大的市场。

三、研究进展

大部分临床前的研究工作已经完成，接下来的主要工作是按照新药申报要求完善相关数据，并在条件允许的情况下申报一类新药。

四、知识产权状态

已经申请了发明专利(一种 RGD 多肽放射性药物及其制备方法，专利申请号 200810239036. X)。



体外测异型增生恶变潜能的方法及 所用人工核苷酸序列

恶性肿瘤是威胁人类健康的主要杀手，异型增生是主要癌前病变，约 10% 的轻度异型增生将发展成癌。如果能够早期识别出这 10% 有恶变潜能的异型增生病灶，不仅能够大大提高恶性肿瘤个体化预防的针对性，而且能够解除 90% 的不会癌变异型增生患者的身心和医疗负担，为患者、医生和科研人员梦寐以求。

现有的异型增生诊断技术均为形态学诊断，无法早期识别其恶变潜能。

本发明专利即为通过准确检测异型增生病灶细胞中甲基化 p16 CpG 岛序列的存在，来早期准确预测部分轻度异型增生患者恶变潜能的技术，能在肿瘤发生前 5 年就预测出这部分患者有患癌可能性，有广泛的应用前景和重大经济价值。

本项目目前处于研制阶段。已申请国际发明专利，申请号：PCT/CN03/00180。

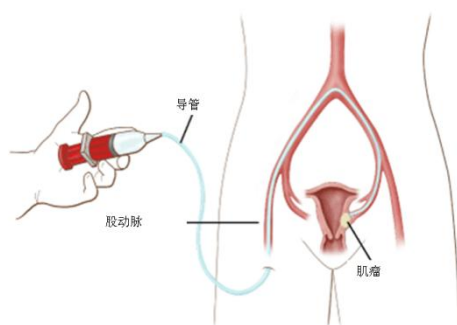
靶向微米栓塞制剂

一、项目概况

靶向微米栓塞制剂属医疗器械第三类产品，可广泛用于血管栓塞介入治疗，如肿瘤、出血性疾病和血管畸形等，具体包括子宫肌瘤、肝癌、肾癌，消化道大出血、脾出血、颅内动静脉畸形、血管瘤等等。仅以子宫肌瘤为例，35 岁以上妇女发病率为 20%以上，我国有 6000 万患者，按每位患者使用 2 支计算，需求量为 1.2 亿支。



栓塞制剂示意图
(粒径在微米范围)



子宫肌瘤栓塞示意图
(栓塞制剂经导管推注到肌瘤供血动脉中)

二、研究内容

1. 研究品种

类型	个数	注释
可降解型微球栓塞制剂	1	生物可降解，被栓塞血管可以再通
非降解型微球栓塞制剂	1	生物不可降解，血管不再通、永久性栓塞
新型载抗肿瘤药微球型栓塞制剂	2~3	化疗与栓塞协同抗肿瘤
新型载抗新生血管药微球型栓塞制剂	1~2	抗肿瘤、防止血管再生引起的侧枝循环
新型载抗炎止痛药微球型栓塞制剂	1	降低栓塞的炎症反应、缓解疼痛
不透 X 射线微球型栓塞制剂	1	在影像设备下可提示栓塞剂所处位置
含磁性纳米粒微球型栓塞制剂	1	在交变磁场中热疗、与栓塞协同抗肿瘤
总计	8~10	功能性品种 4 个，载药品种 4~6 个

2. 研究计划

计划获得生产批准的品种、数量与时间见下表。

时间	个数	品种
2011（两年）	2	可降解型（1）载抗肿瘤药（1）
2012（三年）	2~3	非降解型（1）载抗肿瘤药（1）不透 X 射线（1）
2014（五年）	4~5	抗新生血管（1~2）抗炎止痛（1）抗肿瘤（1）磁性（1）
总计	8~10	功能性品种 4 个，载药品种 4~6 个

3. 最新开发进展

类型	最新进展	厂家
可降解型微球栓塞制剂	完成合同草案	有
非降解型微球栓塞制剂	体外实验进行中	有
新型载抗肿瘤药微球型栓塞制剂	体外实验进行中	有
新型载抗新生血管药微球型栓塞制剂	体外预试实验进行中	无
新型载抗炎止痛药微球型栓塞制剂	体外预试实验进行中	无
不透 X 射线微球型栓塞制剂	体外实验进行中	有
含磁性纳米粒微球型栓塞制剂	体外实验进行中	无

三、应用研究情况

1. 研究简历

1989 年进入魏树礼教授课题组从事靶向制剂研究，该课题组主要研究方向为缓控释与靶向制剂研究。

1994—1997 参加 5-单硝异山梨酯缓释片、巴氯酚等的研究开发，均获生产批准。

1996 年在香港中文大学药剂学系进行微球缓释制剂的研究，发表论文。

2002 年在日本星药可大学进行抗肿瘤药物微乳制剂的研究，发表论文。

2003—2005 主持可降解型与非降解型颗粒栓塞剂的研究，均获生产批准。

2003 至今主要从事缓控释与靶向微粒制剂的研究，发表论文。

2. 已批准生产的品种

(1) 明胶海绵颗粒栓塞剂，国食药监械（准）字 2006 第 3770360 号。

(2) 聚乙烯醇颗粒栓塞剂，国食药监械（准）字 2006 第 3770270 号。

(3) 5-单硝异山梨酯缓释片，批准号待查。

(4) 巴氯酚片剂，批准号待查。

3. 相关专利

(1) 一种抗癌药物栓塞组合物的制备与应用，待提交。

(2) 一种以明胶为原料制备明胶海绵颗粒栓塞剂的工艺，公开 2008 年 4 月 16 日。

(3) 一种聚乙烯醇颗粒栓塞剂的制备工艺，公开 2006 年 12 月 6 日。

三、应用前景及效益

本项目门槛低、产出高。凡具有医疗器械生产企业资格证明的企业均可生产，设备投资少。而目前每支栓塞制剂的价格在千元以上，结合需求量，预计产值将数以亿计。

临床医学智能诊断辅助系统项目

一、项目简介

本项目通过 PDA(掌上电脑)这种便捷的平台为医生提供一种方便的、功能强大的高级智能诊断工具。医生只需根据病人的主诉,用输入笔在 PDA 上输入症状、体征,系统即可在瞬间给出诊断结论建议,对做出的诊断,医生可继续获得相应的治疗方法、相关药物等信息。还可进一步获得有关流行病学、病源学方面的信息。同时本系统还是一本实用医学手册大全,在任何时候医生都可以随时查阅某一疾病的相关信息:发病症状、体征、实验室检查结果、治疗手段、相关药品、有关流行病学、病源学的相关理论。

二、项目意义

由于医学不是一个准确的科学,而且人脑的记忆力有限,不可能要求临床医生对所有的疾病均有充分的认识和了解,并及时快速反应到日常工作中去,因此,医生不可能每一次所作的诊断、治疗都是正确的,从而发生误诊、漏诊、误治等,造成医疗纠纷及医、药费用的增加。医生误诊带来误治,其后果是不仅耽误已有疾病的治疗,而且可能带来新的疾病。

本系统开发目的及意义在于(1)提高临床医学继续教育,提高临床医护人员的水平,尤其是地县级医务工作者及乡村医生;(2)辅助临床医护人员进行医学实践,即辅助诊断和治疗;(3)提高广大人民的医学知识,使普通老百姓都能了解到各种常见疾病的一般知识,有助于卫生工作对疾病的预防、控制及用药安全。

三、系统功能特点

1. 根据症状、体征及实验室结果,给出最有可能的一些诊断。
2. 可查询每一种疾病的一般知识、临床表现特点、鉴别诊断、诊断依据、主要的实验室检查及其结果意义、治疗用药、剂量及用法。
3. 可查询每一种药物的适应症、用法、剂量、不良反应、注意事项及与其它药物的相互作用等。
4. 系统每月进行更新。

四、项目技术优势

1. 国内外著名医学专家团队：北京大学医学部及各附属医院、兄弟院校著名专家、教授。美国 NIH、Johns Hopkins 大学医学院、哈佛医学院、Yale 大学医学院等。
2. 中科院软件所、计算机所。

五、项目进展

硬件：我们已经和中国普天信息产业集团下属的 PDA 事业部、中国电子产业集团进行了交涉，硬件平台可以由他们供货：从产品设计到硬件配套软件的开发。具体的合作事宜正进一步商谈。

软件：本系统在软件上已经开发出较成型的框架可以运行。这个框架系统基本上就是正式的运行系统，挂在 PDA 即可运行。只要组织相关人员、组织人力整理数据。一旦数据整理到一定程度，产品即可上市发行。

六、市场预测

目前本系统的使用对象针对是医学院高年级学生（临床课程开始）、医院大夫。全国大约有 5 万家医院，每家医院按临床医生 100 人计算，有 500 万人；医学院全国大约有 100 家，每所学校按两万人计算，有 200 万人，而这些生源是源源不断的。因此，全国专业市场应当有接近 1000 万人的购买市场。我们预计每套软件的利润是 1000 元，这样，仅全国市场的规模在 100 亿元左右。

创新药物筛选平台

一、筛选模型

免疫抑制药物筛选

1. 免疫抑制的体外细胞筛选模型

用 MTT 法测定化合物对 T 细胞和 B 细胞增殖的抑制作用，评价化合物的体外免疫抑制作用。

2. 免疫抑制体内皮肤移植模型

采用小鼠皮肤移植模型，评价化合物体内免疫抑制效应。

免疫增强药物筛选

1. 免疫增强的体外细胞筛选模型及评价指标

用 MTT 法测定化合物对 T 细胞和 B 细胞增殖的促进作用，评价化合物的体外免疫增强作用。

2. 免疫增强体内动物模型及评价指标

用化学药物致体内免疫功能低下模型，评价化合物在动物体内免疫增强效应。

镇痛药物筛选模型

1. 醋酸扭体试验：评价化合物对醋酸致痛的抑制作用。

2. 热板试验：评价化合物对热板致痛的抑制作用。

抗炎药物筛选模型

1.二甲苯致鼠耳肿胀试验：评价化合物对甲苯致炎的抑制作用。

2.角叉菜胶致大鼠足肿胀：评价化合物对角叉菜胶致炎的抑制作用。

放射性配体受体竞争性结合试验体外筛选镇痛抗炎模型

$\alpha 7R$ 放射性配体与受体结合试验，评价化合物与 $\alpha 7R$ 的亲合力。用于镇痛、抗炎、Alzheimer's 药物筛选。

二、技术优势

1.镇痛药物筛选：目前临床治疗疼痛的药物主要有阿片类、非甾体类抗炎药等。阿片类药物有呼吸抑制、恶心、成瘾性等副作用；非甾体类抗炎药有消化性溃疡等胃肠道副作用。从新的作用机制出发，研发镇痛作用强、毒副作用小的新型药物是镇痛药物研究的主要方向。

目前，NR亚型的分子筛选国内尚未开展，国外在a7R为靶的的研究主要用于筛选抗Alzheimer's。我们以a7R为分子靶的进行镇痛药物筛选，可以提高治疗的靶向性和敏感性，避免所选药物的毒副反应和成瘾性。与传统镇痛药作用机制不同，作用外周a7R，作用机制新颖，无明显毒副作用及成瘾性。在国际处于领先水平。

2.抗炎药物筛选：传统抗炎药作用机制一般为抑制环氧化酶或磷脂酶 A₂ 使 PG 等炎症因子合成减少。作用 a7R 分子与传统抗炎药作用靶点不同，有很强的抗炎作用，国外已有相关 a7R 分子抗炎的基础研究，在国内处于领先水平。

三、工作基础

1.免疫抑制实验：本课题组受国家自然科学基金资助，对氮杂糖类化合物进行免疫抑制筛选实验，已筛选出4个有活性的化合物，具有明显的抑制Balb/c小鼠原代T淋巴细胞增殖的作用，动物皮肤移植试验显示其有延长皮肤排斥反应时间的作用。

2.镇痛实验：受国家自然科学基金的资助，从2004年起一直在进行哌嗪季铵盐类化合物镇痛活性筛选。通过热板、福尔马林、醋酸扭体等实验，筛选镇痛作用明显的哌嗪季铵盐类化合物，已得到2个活性较强的化合物，进一步进行机制研究。相关论文在SCI杂志发表。有世界专利1项，中国专利1项。

3.抗炎实验：本实验组通过大鼠足肿胀模型和鼠耳模型，筛选出有抗炎作用哌嗪季铵类化合物1个，正在探讨其抗炎机制。并对中药细辛等不同提取物进行抗炎筛选。

药物通过载体吸收/出能力测定的模型建立

一、项目主要内容

1. 建立表达下列药物载体的 MDCK 细胞系：
 - * 有机阴离子型分子吸收载体 1~3 (OATP-1、2、3)，
 - * 药物外排载体 MDR-1，
 - * 药物外排载体 MRP-2。
2. 筛选和研究一些合成产物、天然产物和金属配合物的吸收和排出机制：
 - * 多酚和黄酮类分子的外排作用及调节机制，
 - * 丹参酸等天然分子通过 OATPs 载体的吸收作用和调节，
 - * 天然羧酸配体对钒细胞吸收的影响，
 - * 具有外排机制的天然配体对 Pb、Hg 等重金属积累的作用。

二、预期成果

1. 建立平台内可常规应用的药物吸收/排出研究试验模型，
2. 筛选出一些具有调节药物吸收/排出作用的天然分子先导化合物，
3. 具有解除 Pb 等重金属慢性积累作用的功能食品或食品补充剂。

三、工作基础

1. 本课题组一直承担重点室 ADMET 平台建设的工作，负责引进、消化和建立各种药物 ADMET 性质研究模型的工作，之前已经成功建设了下列研究模型：
 - a) Caco-2 单层药物吸收代谢模型；
 - b) MDCK 单层药物渗透型分析模型。
2. 在本项目相关工作中，前期我们已经获得了下列载体的真核细胞表达质粒：
 - c) pcDNA3.1-OATP1、pcDNA3.1-OATP 2、pcDNA3.1-OATP 3 载体；
 - d) HA-MDR1 载体；
 - e) pcDNA3.1-MRP2、pcDNA3.1-MRP1 载体。

四、研究进展

目前载体已经扩增保存，等待经费进行 MDCK 细胞转染、细胞克隆筛选和药物试验模型建立等下一步工作。

药物跨越血脑屏障 BBB 渗透能力测定的实用模型建立及抗老年痴呆症铜-草药联合制剂开发研究

一、主要内容

1. 大鼠脑毛细血管内皮/神经胶质细胞接触性 BBB 模型的实用化研究。
2. 建立基于（毛细血管内皮细胞/药物载体）细胞系的具有高通量药物筛选能力的血脑屏障模型
3. 筛选具有良好 BBB 通透性的铜-草药联合制剂，开发抗老年痴呆作用。候选药物为：叶绿素铜/胆红素铜-石菖蒲制剂。

二、预期成果

1. 建立药物跨越血脑屏障 BBB 渗透能力测定的实用模型；
2. 得到抗老年痴呆症候选药物；
3. 阐明中药“芳香开窍”的分子机制。

三、主要工作基础

1. 在 BBB 模型建设上，我们已经成功的建立了大鼠脑毛细血管内皮/神经胶质细胞接触性 BBB 模型。目前的问题是模型的稳定性低，一次试验数量有限，因此距离实用药物筛选，特别是高通量药物筛选还有一定距离。为此我们设计了改进的技术方案，有待于实验确定。

2. 解决 BBB 实用药物筛选模型的根本方法是建设基于细胞系的 BBB 模型，两种方案包括：

- a) 使用永生化脑毛细血管内皮细胞系，目前我们已经得到了改细胞系；
- b) 使用转染 BBB 药物转运载体的内皮细胞系，我们计划改进 MDCK 细胞，主要是转染入 MRP2 药物外排载体。目前我们已经得到了 pcDNA3.1-MRP2 质粒。

在开发老年痴呆药物上，国外研究显示老年痴呆症与同型半胱氨酸代谢以及生物甲基化调节有关，适度抑制生物甲基化可能对老年痴呆症有延缓作用。我们前期工作发现①各种铜配合物都能够抑制腺苷同型半胱氨酸水解酶的活性，抑制

细胞生物甲基化作用，②国外同类研究确认，老年痴呆病人表现出明显的神经组织铜缺乏现象。乳清酸铜在 2004—2006 年进行了 II 期临床试验，但乳清酸铜的抗老年痴呆作用效果并不显著。我们分析认为乳清酸铜结构并不利于吸收和穿越血脑屏障，这可能是其作用不显著的原因。为此我们除设计实用叶绿素铜或胆红素铜等新铜配合物外，计划利用中药“芳香开窍”原理，利用石菖蒲促进 BBB 渗透能力。此外，叶绿素铜是食物添加剂，胆红素铜是中药牛黄的成分，都是药典中已知的药物。筛选得到的药物的临床开发前景较高。

新靶点的筛选方法和模型

一、项目概况

本课题组目的是针对重大疾病建立新靶点的筛选方法和模型，适用于高通量筛选，并寻找具有开发价值和自主知识产权的先导化合物和候选药物。扩大筛选方法和模型同时，还要提高完善筛选测试系统，使筛选平台技术达到国际水平及国内领先地位，为我国新药研发单位于企业提供药物筛选的技术服务。

（一）、课题总体目标，考核指标

1. 两年目标

用已有的方法和模型进行大规模的筛选，根据发病的机制建立心血管系统、抗肿瘤方面、抗感染、抗糖尿病、免疫调节系统、抗炎镇痛等方面的筛选方法和模型。筛选样次可达到 10 万次/年；筛选寻找新型先导化合物和侯选药物，二年后筛选出先导化合物约 20 个；经过复筛选出约 5 个化合物进入体内系统评价；

筛选平台建立扩大自动化高通量筛选系统和细胞水平的高内涵筛选系统，将从软硬件方面提高完善新药筛选平台水平，（1）使得筛选平台筛选评价和管理等方面更加标准化、系统化、网络化，与国际水平接轨，达到国内领先的地位；（2）达到每日筛选量 20 万样次以上的能力；（3）同时需要提高体外和体内筛选方法和模型的灵敏性、特异性，防止漏筛，提高成药的比率；（4）完整的筛选平台能够为全国研究药物的单位提供服务，推动了我国创制新药的研发。

2. 考核指标

（1）建立新的作用靶点的高通量体外筛选方法 29 个，体内模型 8 个。

抗肿瘤的筛选方法和模型：（体外方法 15 个，体内模型 5 个）；心血管系统的筛选方法和模型：（体外方法 2 个）；抗感染筛选方法和模型：（体外筛选方法 5 个）；抗炎镇痛药物的筛选方法和模型：（体外筛选方法 1 个）；糖尿病的筛选方法和模型：（体外筛选方法 2 个，体内模型 2 个）；寄生虫的筛选方法和模型：（体外筛选方法 3 个，体内模型 1 个）；抗病毒的筛选方法和模型：（体外筛选方法 1 个）

（2）用已有的方法和模型进行大规模的筛选及建立新的筛选方法，筛选样次可达到 10 万样次/年。

（3）二年后筛选出先导化合物约 20 个。

（4）经过复筛选出约 5 个候选化合物进入体内系统评价，进一步确定化合

物的开发前景。

(5) 发表文章 15~20 篇。

(6) 申报 20 个专利。

(7) 完善筛选系统能为全国医药研究单位提供筛选服务。

(二)、研究内容-筛选寻找先导化合物及候选药物

(1) 利用已有的体外筛选方法（如采用各种肿瘤细胞、各种耐药菌株、血管内皮细胞、免疫细胞等；分子靶有蛋白酶体等）进行初筛，从化学合成物及天然产物中化合物发现活性化合物。

(2) 利用高内涵技术进行初筛（如以凋亡、细胞周期、信号传递、细胞分化等过程的关键基因和蛋白）从化学合成物及天然产物中化合物发现活性化合物。

(3) 利用基因芯片技术进行筛选（包括恶性肿瘤、心血管、糖尿病、病毒感染、细菌感染、寄生虫、炎症和疼痛等疾病），从化学合成的新结构中发现活性化合物。

(4) 利用以病毒进入为靶的药物筛选系统筛选中草药，寻找具有生物活性的天然物，然后从中寻找抗病毒药物单体。

(5) 利用肿瘤、心血管、糖尿病、细菌感染、寄生虫、炎症等整体动物模型对体外筛选有活性的化合物进行筛选，以确定先导化合物及候选化合物。

(6) 进一步药效学和一般毒理学的研究，包括肿瘤、心血管、糖尿病、细菌感染、寄生虫、炎症等。

二、工作基础

在国家“八五，九五”期间已建立筛选方法与模型共 117 个，包括肿瘤、心血管系统、免疫系统、神经系统、消化系统。在“十五”期间新药筛选平台又建立了新的高通量筛选方法和模型共 16 个，包括蛋白酶体、绿脓 322、大肠 440、金黄葡萄球菌 Sta22 等 5 个耐药菌、凝血因子 X 等，这些方法和模型均为国内领先。另外，本筛选平台还具备样品库，包括 6 个天然产物样品库，5 个化学合成样品库，样品库总库和样品分库均采用计算管理；细胞库：现有人体肿瘤细胞系 45 种，动物肿瘤细胞系 15 种；筛选信息库：信息库中存有 1992 年到现在的筛选信息，筛选信息库可查询化合物的结构、筛选原始结果、发现活性化合物的数量、筛选报告等信息。筛选平台正在建立自动化高通量筛选系统和完善细胞水平的高内涵筛选系统，到 2020 年将从软硬件方面提高完善新药筛选平台水平，达到国际水平及国内领先的地位。

三、研究成果

在国家“十五”项目期间，经大规模的筛选发现活性化合物为 75 个，得到的候选化合物 9 个；申请专利数：11 项；获得专利证书 2 项。十几年来，筛选平台面向社会开放为全国开展创新药物研究提供服务，以寻找更多先导化合物或候选药物，促进了我国的制药工业发展。为全国创新药物提供的服务共 40 多个单位，在十五期间，共测试样品 15163 个，筛选样次 158176 次。进入体内筛选的化合物 4 个，还有一些活性较强的化合物进入体内研究的数量无法追踪。

新型药物制剂

一、项目简介

1. 口服微乳制剂

O/W 型微乳用于提高口服吸收差的药物的生物利用度；W/O 型微乳用于提高水溶性药物，尤其是蛋白多肽类药物口服的生物利用度。

2. 鼻腔给药的柔性脂质体制剂

分子量在几千以上的蛋白多肽类药物以黏膜给药的形式，代替传统注射给药，使患者更易接受，尤其适用于长期给药。利用柔性脂质体的变形性提高大分子药物鼻粘膜的渗透性，从而提高鼻腔给药的生物利用度。

二、主要工作基础及研究进展

1. 醋柳黄酮自微乳化软胶囊

对于自微乳化软胶囊，我们已完成了两个药物的临床前研究工作（益肝灵自微乳化软胶囊，水飞蓟宾自微乳化软胶囊），为制药企业提供了完整的技术服务，并已在 SDA 注册。对于 O/W 型自微乳化给药系统，我们积累了丰富的经验，建立了相关的技术评价体系。目前已完成醋柳黄酮自微乳化软胶囊的处方工艺、药代动力学等研究工作。该研究正在申报专利。

2. 降钙素口服微乳制剂

降钙素是治疗骨质疏松的长期使用药物，目前多为注射给药，还有鼻腔给药制剂，但生物利用度仅为 10%。蛋白多肽类药物口服的生物利用度很低，但口服给药是患者顺应性最好的一种方式。为了提高降钙素口服的生物利用度低的问题，我们制备了降钙素的微乳制剂，该制剂具有广阔的应用前景。目前已完成处方工艺、药代动力学等研究工作。该研究正在申报专利。

3. 降钙素鼻腔给药脂质体制剂

通过柔性脂质体技术将降钙素以鼻腔喷雾剂的形式给药，使降钙素进入体循环，生物利用度从市售品的 10% 提高到 28%，解决了原有制剂因生物利用度低影响临床效果的问题。该研究已获得专利证书。目前已完成处方工艺、药代动力学、刺激性等研究工作。

抗糖尿病钒化合物合成及抗糖尿病效应

一、项目概述

- 1、合成一系列基于丹参活性成分配体和鹰嘴豆芽活性成分配体的新钒配合物；
- 2、测试钒配合物的抗糖尿病活性；
- 3、完成筛选得到的新钒配合物的临床前研究。

二、市场前景

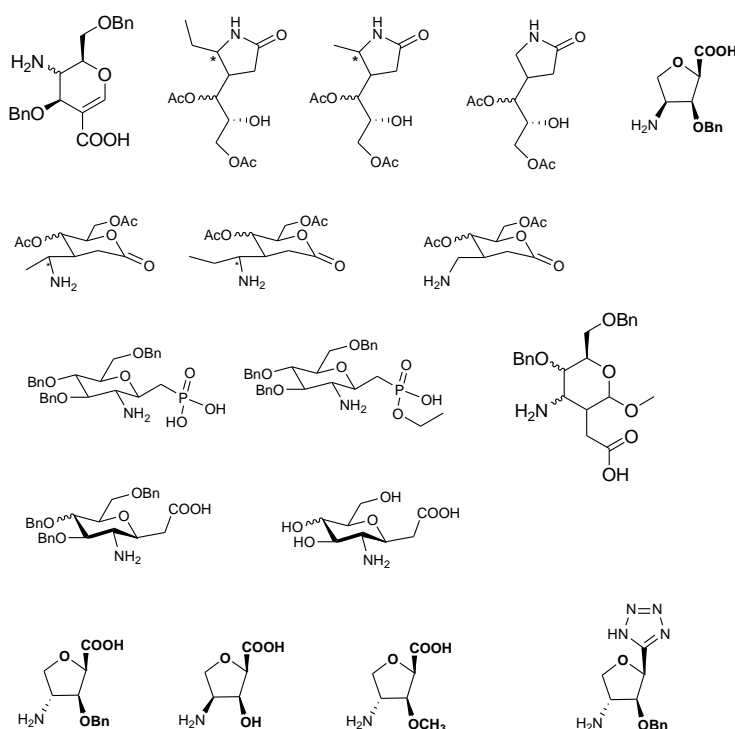
- 1、钒配合物是具有巨大开发前景的抗糖尿病无机药物。国外已有化合物准备进行 II 期临床试验研究。
- 2、我们针对钒配合物的毒性和不良药物动力学性质问题，对钒配合物的 ADMET 性质进行了长达 8 年的研究工作，近年来，我们发现钒配合物和丹参或鹰嘴豆芽联用具有非凡的抗糖尿病效果，而且钒配合物的毒性问题也基本得到解决，因此以丹参活性成分和鹰嘴豆芽活性成分为配体的钒配合物具有重大的抗糖尿病药物开发前景。

三、项目进展情况

目前我们已经合成了一些设计中的配合物，有待进行下一步研究开发。预期成果是获得钒配合物抗糖尿病候选药物。

新型糖氨基酸的设计、合成及抗癫痫活性

4-氨基丁酸（GABA）是中枢神经系统的主要抑制性神经递质，在脑内的含量降低是引起癫痫发作。以 GABA 为先导化合物，设计并合成其类似物来寻找 GABA 受体有多种亚型，设计合成限制构象的 GABA 类似物将有助于锁定其活性构象。糖环具有相对刚性的骨架和丰富的立体导构的功能基，是理想的药效基团组装平台。本课题设计以单糖为模板，高度立体选择性地引入特定构象的氨基和羧基来组装一系列结构新颖的糖氨基酸（sugar amino acids）类化合物作为 GABA 类似物，其穿过血脑屏障的能力可以通过羟基的保护基、官能团转化并结合环反应来调节。将采用大鼠癫痫模型评价合成糖氨基酸化合物的活性。本课题有助于寻找全新结构的 GABA 受体激动剂类抗癫痫药物。此项目系国家自然科学基金资助项目（2007-2009）。



目前已合成约 30 个 GABA 类似物，准备进行针对 GABA 受体活性的测试。

以 SGLT-2 为靶点的 II 型糖尿病药物

2007 年 WHO 统计全球 II 型糖尿病患者 2.46 亿，每年有 380 万人死于糖尿病及其并发症。目前仅 25%~50% 的患者对联合用药控制血糖水平有效，加上大多数糖尿病患者很难严格控制饮食，因此迫切需要开发新的作用机理的药物来有效地控制患者血糖以降低并发症的发生。SGLT2 抑制剂可以阻断肾小球对葡萄糖的重吸收，成为当前研究最热的抗糖尿病药物的新靶点。课题设计以 dapagliflozin 为先导化合物，设计并合成 30 个葡萄糖碳苷类化合物，并通过大鼠实验来测定这些化合物排出尿糖的能力，期望找到能显著降低血糖的 SGLT 抑制剂，为开发具有自主知识产权的 II 型糖尿病药物奠定良好基础。

目前已成功走通两个系列的合成路线，并完成了部分化合物的合成工作。

吲哚类 5-HT₃ 受体拮抗剂，PDE-IV 和 TXA₂ 酶抑制剂的 设计、合成、生物活性及构效关系研究

吲哚广泛存在于药物，以及生物体当中重要分子片段，并且具有广泛的生理活性，如：抗菌、抗肿瘤、镇痛、抗心律失常、抗血小板聚集、降压、调节免疫等功能。研究报道，吲哚化合物 **1** 是一种活性非常高的 5-HT₃ 受体拮抗剂。同时吲哚类化合物 **2** 是一种非常有效的 PDE-IV 和 TXA₂ 酶抑制剂等。过去对于这两类活性分子的合成方法都有很大的局限性：a) 起始原料比较贵，合成代价很高；b) 由原料到产物的合成步骤过于复杂，有的方法甚至需要 5 步；c) 现有的方法收率都比较低。因此，这也在一定程度上制约了对这两类化合物活性筛选以及构效关系的研究。

最近我们发展了一种构建吲哚类及其衍生物合成新方法。利用我们所发展的方法，从廉价、简单易得的原料出发经过中间体 **3** 和 **4**，分别只需要 4 步和 6 步就可以大量合成出化合物 **1** 和 **2** 的各种衍生物。该方法具有操作简单，原料易得，收率特别高等诸多优点。这为我们进一步研究吲哚类化合物 **1** 和 **2** 衍生物的药物活性提供的强有力保障和基础。

众所周知，5-HT₃ 受体拮抗剂是恶心、呕吐反应治疗的主流用药；PDE-4 抑制剂除具有抗炎及免疫调节活性外，还有抗血小板活化、扩张支气管、减少微血管渗漏、减少粘液分泌及调节肺神经活性的作用；TXA₂ 酶抑制剂可被用作新型抗栓药物等。我们期望通过对 **1** 和 **2** 类化合物的活性构效关系研究，发展出一些潜在的高活性药物。

角蒿酯碱的构效关系研究

人类使用天然产物治疗疼痛的历史由来已久。发现具有镇痛作用的新的天然产物活性成分已成为众多科学家努力探索的目标。人们所熟知的具有镇痛活性的生物碱有：吗啡、北乌头碱、山莨菪碱等，近年来又发现许多新的镇痛生物碱成分。

角蒿(*Incarvillea sinensis*)为透骨草的主要来源之一，称为“羊角透骨草”，具有祛风除湿、消肿止痛之功效。迟玉明等从其全草分离得到了12种新的单萜生物碱，如：角蒿酯碱(*Incarvillateine*)、角蒿原碱(*incavilline*)、角蒿素(*incavine*) A, C等(Figure 1)，其中角蒿酯碱被发现具有很强的镇痛活性。在福尔马林试验中，角蒿酯碱的镇痛活性高于吗啡，且作用机理不同于吗啡，主要是通过 μ 、 κ 和adenosine受体发挥作用。目前角蒿酯碱已成为开发非麻醉性强力镇痛新药的重要先导化合物。

我们拟合成一系列角蒿酯碱的类似物,主要分为两大类：1) 固定中间环丁烷环的二聚体结构，对角蒿原碱部分进行结构修饰；2) 对中间环丁烷环的二聚体进行结构修饰，固定角蒿原碱结构。系统地评价他们的镇痛活性的构效关系，以期找到活性更好、结构更简单的先导化合物。

我们以廉价易得的香芹酮为起始原料，经过9步反应以24%的总收率合成了角蒿原碱；角蒿原碱经两步化学转化以68%的收率得到角蒿酯碱。这条简洁、实用的合成路线为我们开展角蒿酯碱的构效关系研究打下了良好的基础。目前，蒿酯碱的类似物的合成正在进行中。

一类抗炎、抗休克糖类药物

许多人类重大疾病均属于急、慢性炎症反应，如动脉粥样硬化、休克、类风湿性关节炎、器官移植排斥反应、缺血-再灌注损伤及溃疡性结肠炎等，而白细胞与内皮细胞粘附及跨内皮游出是这些疾病的共同发生机制。

目前，白细胞与内皮细胞粘附及跨内皮游出的分子机理基本阐明，粘附分子及其受体、趋化因子及其受体是这一过程的主要参与者，针对其中的一些分子(如选择素，趋化因子等)，国际上已研究出相应的阻断剂(小分子化合物、寡肽或人源化单克隆抗体)进行临床阶段试验。而我国在这一领域的研究是落后的，亟需大力支持。

我们的前期研究表明，乳糖衍生物 **Gu-4** 具有良好的抗烧伤休克作用。基于 **Gu-4** 作用的分子机制，我们在小鼠内毒素休克模型上作了初步实验，发现 **Gu-4** 对内毒素休克小鼠有很好的治疗作用(200 nmol/kg, 静脉给药，治疗组死亡率为 0%，对照组为 40%，地塞米松为阳性对照)。因此，对 **Gu-4** 这样一类机制、结构全新的化合物进行更为广泛的药效学、药代动力学研究和安全性评价十分必要和迫切的。

我们认为，对 **Gu-4** 类乳糖衍生物进行本课题立项研究将为其早日进入临床阶段研究奠定良好的基础，对将其发展成为治疗急慢性炎症性疾病的创新药物具有重要价值。并且本课题已被“十一五”“国家创新药物重大专项”的“候选药物”课题立项。

前期研究初步阐明了 **Gu-4** 作用的分子机制，即 **Gu-4** 特异性地以白细胞整合素 **CD11b** 为靶分子阻断白细胞与内皮细胞的粘附。此研究已经获得 2 项国家发明专利，论文已经发表在 *Glycoconjugate Journal* (2009, 26, 173-188, IF 7.446) 上。

一类抗肿瘤糖螺杂环化合物

前期合成了一系列 1,2:4,5-二-O-二异亚丙基-D-吡喃果糖-3-位接芳基氧杂二唑螺环化合物，在体外筛选基础上，对高活性的两个化合物 GLB, GLM 进行了 LACA 小鼠移植瘤 S180 抑制实验，并进行了复筛，单一剂量，口服给药，抑制率在 40%左右，没有表现出明显的毒性。利用整体 Lewis 肺癌肿瘤转移模型和体外肿瘤细胞生长、肿瘤细胞诱导下内皮小管形成等方法研究了该化合物在肿瘤转移过程中的作用；同时利用 AQP1 水通道蛋白介导的水分子跨膜内流模型研究了 GLB 对细胞水转运功能的影响。结果显示，GLB 100mg/kg x 21 day 能抑制 Lewis 肺癌细胞的肺转移，使动物的存活率由溶剂对照组的 69%增加到 90%，且对肿瘤细胞体积、重量有抑制趋势。体外试验显示，1 μ M GLB 抑制人高转移前列腺癌细胞 PC-3M 指数增值末期的细胞增殖；但并不影响 PC-3M 诱导的内皮细胞小管形成。另外，1 μ M GLB 对 AQP1 水通道蛋白介导的水分子跨细胞膜内流有抑制作用。提示 GLB 有一定的抗肿瘤转移活性，其作用机制尚需进一步研究证实，GLB 的抑制跨细胞膜水转运功能与肿瘤转移的关系有待进一步研究。进行的血管生长抑制试验表明：GLB, GLM 两个化合物对新生血管有较强的抑制作用，对中、大血管没有影响。

GLB 等化合物结构及相关活性已获中国专利保护(中国专利：ZL 03 1 19612.8)。本课题内容已被“十一五”“国家创新药物重大专项”的“候选药物”课题立项。

具有抗炎及抗肿瘤潜力的 N-糖基 (取代)

邻苯二甲酰亚胺类化合物

前期以文献报道的 (取代) 邻苯二甲酰亚胺类化合物对 TNF- α 的生成调控作用及其抗炎、抗肿瘤-葡萄糖苷酶抑制活性之间的构效关系为依据, 设计、合成了一系列 (取代) 邻苯二甲酰亚胺的糖基化衍生物, 完成了 60 余个目标物的合成。

对合成的化合物进行了小鼠耳肿胀抗炎、抗渗出模型试验, 其中 18 个化合物抑制率在 30% 以上, 其中 6 个抑制率超过 50%; 部分化合物采用小鼠急性肺损伤模型进行了抗炎试验, 其中化合物 12 显示了很强的抗炎活性, 与地塞米松比较对小鼠的胸腺、脾的抑制和影响很小, 具有进一步研究发展成为候选药物的潜力。

对前期具有较好抗炎活性(鼠耳炎症模型)的三个化合物(31, 35, 46)进行了 NF- κ B 活性抑制试验, 显示出了良好的抑制活性, 并对相关作用通路进行了系统研究, 发现此类化合物还具有良好的抗肿瘤活性。如对 35, 采用体外生长抑制实验、流式细胞检测技术、NF- κ B 活性筛选实验以及 Western Blot 进行了研究, 35 的抗癌活性及其可能的分子机制得到初步阐明。结果显示, 35 在体外能有效的抑制多种人肿瘤细胞(HL-60, HeLa, BEL-7402, BGC, PC-3M)的增殖, IC₅₀ 值约 9-17 μ M。35 不仅能将 HL60 细胞增殖周期阻断于 G₀/G₁ 期, 而且还能剂量依赖性的诱导 HL60 细胞的凋亡, 10 μ M 35 处理细胞 16h 可诱导约 30% 细胞凋亡, 而对照组仅为 4%。此外, 35 还能有效地抑制 TNF α 诱导的 NF- κ B 活化; 5 μ M 35 可显著降低 NF- κ B 活性, 而 20 μ M 35 抑制 TNF α 诱导的 NF- κ B 活率达 90%。Western Blot 结果显示 35 作用于 HL60 细胞后诱导 NF- κ B 蛋白转位进入细胞核内, 并且随着加药浓度的增加进入细胞核内的 NF- κ B 蛋白量越高。实验结果还表明, 35 能诱导 HL60 细胞胞浆中 I κ B 蛋白降解; 并且随着加药浓度的增加进入细胞浆内的 I κ B 蛋白量越低。上述实验结果表明, 抑制 NF- κ B 信号调节通路的活化可能是 35 发挥其抗炎、抗肿瘤药理作用的分子机制之一。从上述试验结果可以看出, 此类化合物除了本身具有的诱导肿瘤细胞凋亡活性外, 其对 NF- κ B 信号调节通路的抑制作用会抑制肿瘤细胞的耐药性的产生, 增强肿瘤细胞对药物的敏感性, 因此将凋亡活性与增敏作用集于一身的化合物有可能发展成为新型的抗肿瘤药物。

此类化合物可能发展成为抗炎、抗肿瘤(抑制 MDR 活性)药物。已申报中国专利并完成实审, 近期可获得专利证书。

具有良好抗菌活性的卡那霉素 A 衍生物 FYP-417

新霉胺骨架对于氨基糖苷类化合物产生活性具有重要的作用，但是单纯新霉胺骨架具有毒性大、亲和力强但是活性不高的缺点，C 环在产生氨基糖苷类化合物活性方面具有不可或缺的作用。对其结构改造的产物有活性提高化合物的报道。

在“973”项目的支持下，通过分析卡那霉素 A 现有修饰工作的构效关系及探讨可修饰余地，进行了卡那霉素 A 6"-OH 的进一步修饰，制备了 6"位双氟代化合物 FYP-417。选取大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、阿米卡星耐药的金黄色葡萄球菌进行体外抗菌活性测定。活性筛选结果表明 FYP-417 对敏感大肠杆菌及敏感金黄色葡萄球菌的抗菌活性的 MIC 值为到 2mg/L，优于阿米卡星的 4mg/L,显示出良好的深入研究的前景。

此部分研究结果已申报中国专利，申请号 200910077878.4 (2009, 1,23, 申报)。

海蛇降纤酶

—— 新一代基因工程抗栓降压药物

一、项目背景

血栓形成是外科手术的常见并发症，也是现代介入性血管成形术后发生再阻塞的重要因素以及多种心脑血管疾病的致病、致死原因。生理性血栓形成是止血的一种手段，而病理性血栓形成则可导致相关的脏器发生功能障碍。目前，心、脑部位的血栓性疾病已成为致残率与致死率最高的疾病之一，严重威胁到人类的健康。

据中国高血压联盟公布资料，我国高血压病人近 1 亿人，脑血管病患者 450 万人，每年新发生 150 万人，其中 70% 是缺血性脑血管病。心肌梗死、心绞痛患者也有数百万人，还有大量的脑、心血管供血不足患者，四肢动、静脉血栓，眼底及内听动脉血管闭塞病人也需要抗凝和活血化瘀治疗。

蛇毒类凝血酶在体内具有较强的溶栓效果，它具有精氨酸酯酶活性，能够直接作用于纤维蛋白原，水解释放血纤肽 2，导致纤维蛋白的单体首尾聚合而凝固，被称为类凝血酶。但它在体内不激活凝血因子 I，由它水解生成的纤维蛋白凝块不产生侧链交联，对纤溶酶的消化高度敏感，易被天然网状内皮系统或正常的纤溶作用所清除，因此导致胞浆中纤维蛋白原浓度显著下降，表现降纤、抗凝的效果。临床上，蛇毒类凝血酶已成为防治血栓栓塞性疾病的有效药物。

纤维蛋白原是决定血液粘度的重要因素之一，类凝血酶减低了血浆中纤维蛋白原水平，从而降低了全血粘度及血浆粘度，增强了血流速度。同时，与凝血酶相反，类凝血酶不诱导血小板凝聚和释放，它们与富含血小板的血浆所形成的凝块不收缩，使机体能维持正常的止血功能。

国外已有 Ancrod 和 Batroxobin 蛇毒抗凝剂，国内则有五步蛇毒祛纤酶、东北白眉蝮蛇抗栓酶（清栓酶）、江浙蝮蛇抗栓酶等用于临床。虽然上述药物的名称不同，但主要成分是一致的，均为类凝血酶。这些抗凝剂因具有祛纤、降粘、溶栓、解聚等独特的性质，已用于临床治疗脑血栓形成、脉管炎、治疗冠心病、心肌梗死，也有人用于治疗癌痛综合症。目前认为抗栓酶是治疗脉管炎、深静脉炎、静脉栓塞形成最为理想的有效药物。临床上试用的适应症有：深部静脉血栓形成（并

发病或不并发肺栓塞), 视网膜中央静脉血栓形成, 心肌梗死, 来自人工瓣膜的栓塞, 阴茎异常勃起, 镰状细胞贫血, 类风湿性关节炎, 脏器移植排斥, 血栓形成经外科或纤维溶解治疗后复发的预防, 静脉外科的抗凝和血栓形成的预防, 体外血液透析, 人工心肺生命的维持, 外周动脉阻塞和冠状动脉狭窄等。一些结果证明它们是很有希望的治疗剂。

蛇毒类凝血酶主要存在于蝰科中的蝮亚科蛇的蛇毒中, 蝰亚科中的有些蛇毒也含有类凝血酶。然而, 在海蛇科中还未有报道发现过类凝血酶, 并且现在临床运用的蛇类类凝血酶为从蛇毒中提纯而来, 产量有限, 其中含有的不纯的蛇类杂蛋白或酶类正是产生较大毒副作用的原因之一。利用基因工程的方法, 表达和分离纯化蛇类凝血酶, 就能克服上述弊端。因此, 通过基因工程方法生产蛇类凝血酶是获得不具有毒副作用的抗栓药物唯一途径。

我们从海蛇中首次克隆了类凝血酶基因, 并在酵母中进行了表达。酵母表达的海蛇类凝血酶具有很强的抗凝溶栓作用, 有望成为新一代的基因工程溶栓药物。同时, 这种海蛇降纤酶又具有降压作用, 其降压的机理是水解血管紧张素 2 和激活激肽原等, 因而, 海蛇降纤酶也有望成为新一代的基因工程降压药物。该项专利正在申请中。

二、技术优势

本项目与已有的蛇毒降纤酶药物相比, 具有如下的优势:

1. 拥有自主知识产权。

已有的蛇毒降纤酶药物没有知识产权, 因此, 在国内已形成多家竞争的状况。而我们发现的海蛇降纤酶一枝独秀, 具有国内专利, 并希望与合作者尽快申请国际专利。

2. 药效显著。

海蛇降纤酶的活性比陆地蛇的更强, 因而更有效。正如人们所说的那样, 陆地蛇毒像金子一样贵, 而海蛇毒液比金子还贵。

3. 安全性强。

海蛇降纤酶是利用基因工程方法生产的产品, 不存在蛇毒中存在的其他成分

污染，因此不会有蛇毒提取物所形成的毒副作用，而这种毒副作用有可能影响蛇毒提取降纤酶在临床上的运用。

4. 无生物资源限制。

海蛇降纤酶的生产不需要任何蛇源，利用细菌发酵的方法就可以生产。

5. 具有价格竞争优势。

通过基因工程生产的海蛇降纤酶，其成本大大低于从蛇毒中提取降纤酶的生产方法。

6. 开发风险低

本项目不像其他药物开发存在一定的临床风险。这是因为，陆地蛇降纤酶已经成为国内和国际临床使用的药物。1996 年底由国家卫生部统一标准〔降纤酶部颁标准（97）卫药标字 01 号〕，采用五步蛇毒和白眉蝮蛇毒为原料，制成单一成分的精纯制剂，命名为降纤酶，拉丁名 Defibrase。1997 年 5 月正式进入医疗市场。降纤酶各种指标均较国外同类产品为优，是一个去纤确实、安全的抗凝溶栓药物。目前，国内已有数十家药厂生产降纤酶。

海蛇降纤酶运用基因工程方法，可以生产出完全符合卫生部降纤酶部颁标准并能获得批准的临床药物。因此，海蛇降纤酶作为抗栓药物不会有任何临床风险。

三、适用人群

1. 广大中老年人，尤其是长期从事脑力劳动者。
2. 高脂血症（高胆固醇血症，高甘油三酯血症）高粘血症。
3. 动脉粥样硬化，冠心病，脑中风，高血压，糖尿病，脂肪肝，肥胖症，肢体动脉硬化，老年痴呆症。
4. 家族中有冠心病，高血脂症等心脑血管病史。
5. 不良生活习惯，如大量吸烟，酗酒，生活无规律等。
6. 经常食用高胆固醇食物者（如动物内脏、动物脂肪、松花蛋以及鱿鱼等海产品）。
7. 注意力高度集中，持续处于紧张状态的从业人员。

四、项目阶段

已申报专利，专利名称：一种蛇毒类凝血酶及其编码基因与应用；专利受理号：200410084055.1。

五、应用前景

据统计，全世界有血栓栓塞性患者约 1500 万，所需溶栓剂的潜在市场可达 20 亿美元，市场应用前景可见一斑。

心脑血管疾病也是我国最大高发疾病，每年发病率 1300 万例以上，心血管药物销量超过全国药品 25%，抗栓溶栓类药物超过 20 亿元，其中作为急症期的针剂使用就达到 10 亿元。

六、合作模式

本项目下一阶段研究开发目标：

以北京大学生命科学学院实验室为技术平台，完成临床前试验；

时间：需 1 年；

预计投入：人民币 500 万元，完成临床前工作，并获得临床批文。

人重组 RK5 双靶点抗肿瘤基因工程药物

一、项目背景

肿瘤严重危害人类的健康，而且肿瘤的发病呈持续增长的趋势。研制和开发安全有效的肿瘤治疗药物已经成为越来越紧迫的医学领域的头等大事，各国都纷纷投入巨大的人力物力和财力，希望在更短的时间内找寻治疗肿瘤的有效药物。由于肿瘤是多阶段形成的复杂性疾病，任何单一的治疗或单一药物其疗效都不显著。尤其是目前大部分的药物都是单一靶点的药物，其疗效都不尽人意。因此，组合用药越来越多的被用于临床。医学研究发现，多靶点药物可以更安全有效治疗多种疾病，尤其是针对复杂性疾病。而且其生产过程和成本都优于和低于组合药物。因此，多靶点药物的研发成为新药发展的趋势。在肿瘤治疗的药物中，多靶点药物也已经用于临床，显示出良好的治疗前景。然而，目前所有多靶点药物主要来自化学药物。基因工程药物由于其独特的作用和生产过程，已经发展成为新药的一个重要分枝，在各类疾病包括肿瘤的治疗中发挥重要作用，但是现有的基因工程药物都是单靶点，因此临床效果都有很大局限性。

现代医学研究表明，基质金属蛋白酶和内皮细胞是促进肿瘤血管生成的重要因素，因而在肿瘤的发生和发展及转移起着重要作用，抑制基质金属蛋白酶和内皮细胞的迁移和增殖可以抑制肿瘤新生血管的生成，从而在不同程度抑制肿瘤生长，迁移。目前以这两个因素为靶点的药物不断问世，其中包括基因工程药物。

根据多靶点药物的发展趋势，我们通过巧妙的设计，将作用于基质金属蛋白酶小肽序列和作用于内皮细胞的多肽序列融合在一起，形成一个双靶点的融合多肽，并利用基因工程的方法生产了该多肽。

二、技术优势

我们在分子、细胞及动物模型水平证明了该融合多肽可以有效的作用于这两个靶点，通过抑制基质蛋白酶的活性以及内皮细胞的增殖和迁移阻止肿瘤新生血管的形成，从而有效的抑制了肿瘤生长和迁移，其效果优于单一靶点多肽作用。因而，融合多肽显示了优越的临床运用前景。为肿瘤患者带来福音。

该多肽作为一个新的融合分子，已申请了两项国家专利。

专利 1: 纤溶酶原酵母表达系统及其纯化工艺, 已授权, 专利证书号: 187019;
专利号: ZL03137405.0; 国家专利菌种号: 0930。

专利 2: 一种融合蛋白及其编码基因与应用。专利证书号: 307967; 专利号:
ZL200410006549.8

该融合肽首次提出和实现了多靶点基因工程药物。该多肽的出现, 为基因工程药物的设计提供了新思路, 开辟了一个新领域。也为中国创新药物的发展提供了很好的先例。因而受到国际的关注, 其研究成果发表在最新一期的肿瘤研究领域的国际权威杂志 *Cancer Research* (癌症研究)。

三、合作方式

联合研发。

肿瘤病人血清 erbB2 水平检测试剂盒 (条) 的研发

一、项目介绍

肿瘤发生与癌基因过度表达有关,对癌基因表达水平的检测,有助于对肿瘤生物学行为及预后的判断。erbB2 是一个与乳腺癌、胃癌、肺癌等许多肿瘤发生密切相关的癌基因,它的表达水平直接影响到肿瘤病人的化疗效果及五年生存期,针对 erbB2 的人源化抗体 Herceptin 在美国已作为第一个抗肿瘤单抗用于对某些肿瘤的治疗,erbB2 水平在国外已作为一个独立指标用于对肿瘤生物学行为的判断。本项目旨在研发具自主知识产权、用于对肿瘤病人血清 erbB2 水平检测的诊断试剂盒 (条), 为临床的肿瘤诊疗服务。

二、应用范围

适用于对所有肿瘤病人血清 erbB2 水平的检测,同时适用于对术后病人肿瘤复发的检测,为临床的肿瘤治疗个体化及准确的预后判断提供依据。

三、技术优势

本项目所采用的抗体,其特异性和亲和力已达到国际同类产品水平。

四、技术水平

血清 erbB2 检测盒在国外已有商品化,在国内尚无同类产品。我所具有二十年的抗体研发历史,掌握细胞工程抗体及基因工程抗体的各种制备技术,在各类抗体的研发中,在国内具显著的技术优势,多次获得有关科技成果奖,已有不少抗体获得专利或用于对肿瘤的诊疗实践,在国内具一定影响。

五、项目所处阶段

已完成组装试剂盒所需的 erbB2 抗体及标准 erbB2 的制备,目前处于试剂盒报批前的有关检测阶段。

六、市场状况及市场预测

由于目前所用的血清 erbB2 检测试剂盒均为进口产品，价格昂贵，人均产品成本费 150 元左右（一个 96 孔的试剂盒为人民币 5500 元），因此，严重影响了血清 erbB2 检测在临床的开展，相应市场亦未能形成。我国每年有新发的肿瘤病人近 200 万人，其中胃癌、肺癌及乳腺癌占全部肿瘤的近 30%，有近 60 万肿瘤病人适于血清 erbB2 的检测（不包括对许多术后复发病人的检测），产品成本以每人份 100 元计，年产值可达 6000 万元，是一个不可忽略的巨大市场，如能外销，其市场将更可观。

七、所需设备及投资估算

该项目已进入产品的测试及报批前的有关准备阶段，不需要特殊的设备投资。获得批准文号的投资约为 50 万元。

八、受方接产条件

有较强的经济实力及市场开发能力，且有一定的生产能力及条件，以生物制品研发及销售大公司为佳。

九、效益分析

本项目为高科技产品，技术含量高，除前期研究投入外，后期为低投入，高产出，效益显著。

十、合作方式

希望能与接产方共同进行产品的下游研发，最终通过市场获得回报。如有接产方愿意，也可用 600 万元买断全部相关产权（主要为产生 erbB2 的小鼠杂交瘤及产生分泌型 erbB2 的工程细胞株）及有关技术资料。

非成瘾性镇痛药物 LXM-10

一、项目概述

在临床上，镇痛药物的成瘾性问题至今没有得到很好的解决。非成瘾性镇痛药物的研究一直受到国内外药物化学家和药理学家们的高度重视。发现结构全新的先导化合物或新作用机制镇痛药物是解决这一问题的关键。我们研究组经过数 10 年的研究，发现了一类结构全新，作用机制与阿片受体无关，且镇痛作用很好的化合物，经深入的药理学和药效学研究表明，化合物 LXM-10 具有镇痛作用强、毒副作用小、作用机制新颖等优点，有望开发成为一种有效的非成瘾性镇痛药物。

二、药效、药理学研究

有关化合物 LXM-10 的药效、药理学研究结果如下：

• 镇痛活性研究

在醋酸扭体模型中，LXM-10 对醋酸所致的扭体次数有明显的抑制作用，并呈剂量依赖关系，最大抑制率达 79.2%；在热板模型中，其镇痛作用有剂量和时间依赖关系，给药后 1.0 小时开始起效，2.0 小时达到高峰，持续到 3.0 小时，12.0 mg/kg，在给药后 2.0 小时使镇痛潜伏延长 126.8%。

• 作用机制研究

- 1) 纳洛酮阻断试验显示：LXM-10 的镇痛作用与阿片受体无关，可能无成瘾性。
- 2) 中枢与外周 M 受体阻断试验显示：LXM-10 的镇痛作用与激动外周 M 受体有关；
- 3) 中枢与外周 N 受体阻断试验显示：LXM-10 的镇痛作用与激动外周 N 受体有关；
- 4) α_2 受体阻断试验显示：LXM-10 的镇痛作用与 α_2 受体无关。

• 副作用的评价

- 1) 急性毒性试验

$LD_{50}=514.0\text{mg/kg}$; 95%可信限 (495.4~530.8) mg/kg (s. c.)

2) 对运动协调能力和体温的影响

LXM-10 在镇痛剂量和高于镇痛剂量时对小鼠运动协调能力和体温均无明显影响。

三、项目所处阶段

该研究结果已申请中国发明专利。

四、合作方式

联合开发。

和厚朴酚

一、项目概述

和厚朴酚(honokol)是从传统中药厚朴中分离得到的木脂素类化合物,它容易通过血脑屏障进入脑组织,具有很强的脑缺血保护作用和较宽的有效范围,作为治疗缺血性脑卒中药物具有非常好的前景,我们申请了专利并获得授权(ZL200310121303.0)。

二、药物应用范围

和厚朴酚治疗缺血性脑卒中具有以下作用:

1. 超强的抗氧化作用;
2. 强大的抗血小板聚集作用;
3. 良好的抗炎作用;
4. 脑神经细胞保护作用。

基于上述广泛的作用机理,和厚朴酚在动物实验中可显著明显降低血栓的生成,减少脑梗死体积,减轻缺血脑组织的坏死,降低死亡率,同时明显改善脑缺血大鼠的神经学评分。

三、技术特点

我们通过对和厚朴酚的制备工艺研究、药剂学研究、药物代谢研究以及药效和作用机理研究,证明和厚朴酚作为治疗缺血性脑卒中的药物具有作用机理明确、作用范围广、药效强、药物代谢途径明确等特点。该药物的研究具有自主知识产权、较好的成药性、较好的产业化前景。

四、市场状况和效益分析

据统计,目前我国有脑血管病人约 700 万,且以每年 5%的速度递增,因脑血管疾病造成的死亡率已经超过心血管疾病和癌症,成为死亡率第一的重大疾病。脑血管疾病导致 75%左右的病人终身残疾,给国家、社会和家庭带来极大的痛苦和经济负担。因此,国家将脑血管疾病列入严重危害人民身体健康的 10 类疾病

之中，是目前急需解决的重大课题之一。而和厚朴酚是目前发现的能够多方面治疗缺血性脑卒中的有效药物。该药物的研制不仅可以为我国缺血性脑卒中患者提供有效的，价廉物美的治疗药物，还可以为全世界缺血性脑卒中患者提供有效的药物，促进中国新药的国际市场的开拓，具有巨大的社会效益和经济效益。

和厚朴酚来源广泛、成分单一、制剂工艺成熟、药理作用明确，不但有望成为抗脑缺血新药，而且完全具备开发成满足各种用药需求的系列产品的条件，从而形成一条从研发到生产的完整的药品产业链。首先，心血管疾病的发病机制在相当程度上与脑血管疾病接近，因此和厚朴酚作为抗缺血性心血管疾病药物的研究与开发同样具有广阔的前景；其次，和厚朴酚可以有效提高大脑内啡肽的含量，而且成瘾性很低，完全能够作为新一代戒毒药物进行开发与利用，加之我们设计的新剂型使该药物可以迅速通过血脑屏障，故和厚朴酚在该领域亦显示出特有的优势；再有如厚朴酚与和厚朴酚结构相近，药理活性相似，但二者的结构差异导致其活性各有特色，从和厚朴酚的研究出发，采用类似的思路和方法对结构类似的一组化合物进行一系列开发，同样是今后研究工作的趋势之一。

五、合作方式

联合开发。

生物相容性的不透 X 射线微球

——用于介入栓塞治疗

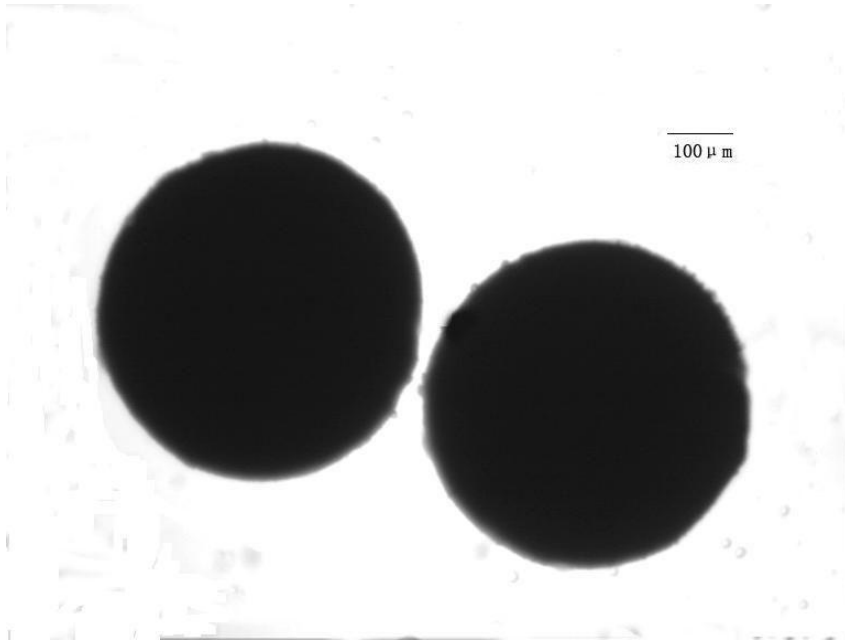
项目概述

近年来，临床介入治疗学发展迅猛，因其应用范围广、治疗损伤小，符合现代微创治疗的新观念，已成为继内科和外科之后的第三大临床学科。在介入治疗中，栓塞治疗是其重要的组成部分。栓塞治疗通常是指在 X 光机的监控下，医生通过导管将栓塞剂注入到特定的血管内，阻断血流而达到治疗目的。栓塞治疗的适应症包括：恶性肿瘤、子宫肌瘤、动静脉畸形、甲状腺机能亢进、各种出血症等。

目前国内外临床上使用的栓塞剂，均为能透过 X 射线的产品，即在 X 射线下无法观测到，从而影响栓塞治疗的疗效和安全性。为此，近十几年来不透 X 射线栓塞剂的研究成为热点，但目前国内外仍未见此类产品上市。

针对这种状况，我们研制了生物相容性的不透 X 射线微球，这种栓塞剂的制备方法国内外未见报道，属于创新性的研究成果。其体内外研究表明：理化性质符合栓塞剂的要求，细胞生物相容性良好，注入大鼠体内血管后，X 光机下清晰可见。这一成果可望有助于改善栓塞治疗的疗效和安全性，为我国的介入治疗提供良好的制剂。

此前，我们研制的聚乙烯醇颗粒栓塞剂和明胶海绵颗粒栓塞剂，已经于 2006 年通过国家药品食品监督管理局批准生产，这两个产品填补了国内空白。



微球的光学显微镜照片。图中所示标尺为 100 μm 。

记忆合金食道支架

一、项目概述

食道癌晚期导致食道狭窄是严重危害国人健康的常见病，以往缺乏有效的治疗方法，明显影响患者生活质量。二十世纪九十年代侵袭性小、效果好的介入治疗技术特别是内支架技术迅速发展，使传统疗法难治的食道癌晚期食道狭窄的治疗取得了新的突破，但使用中支架多为进口，价格昂贵。我们在研究中采取医工结合，推动支架的国产化和新产品的开发，已获得多项国家专利。本研究对食道癌晚期所致食道狭窄的患者生活质量的提高，创造继续治疗机会，延长寿命起到不可估量的作用，对发展民族介入医疗高科技产业有重要和深远的意义。

二、应用领域

除应用于食道癌所致狭窄的治疗外，还可广泛应用于非血管性空腔脏器狭窄、阻塞的治疗，如各种良、恶性病变造成的十二指肠、结直肠梗阻，气道狭窄、胆道狭窄、输尿管狭窄等。

三、技术优势

现在市场上使用的进口支架价格昂贵，平均价格 2 万元左右，而国产记忆合金支架仅为 4000 元左右，在成本上具有很大优势；经临床使用验证，此支架的各项指标同进口支架相比，无显著性差异，可替代进口同类产品。治疗费用的降低，使广大患者易于接受，从而为更多患者造福。

四、应用前景预测

我国年增食道癌患者约占世界 37 万患者的 1/2，其中约有 3 万患者可接受内支架介入治疗，以每个支架 4000 元（国产支架平均价格）计算，可形成 1 亿 2 千万的市场。现国内已有多家如沈阳、上海、江苏、深圳等地的民营企业进行国产支架的生产、销售，并占有了一定的市场。

五、项目进展情况

本项目为国家“九五”攻关专题：‘非血管性空腔脏器狭窄、阻塞介入治疗的应用研究’子课题，共完成病例 165 例，留置支架 180 个，现已结题。项目中主要采用国产支架，共留置国产支架 149 个，国产化率达 82.8%。课题中使用的支架是与协作单位共同开发研制的镍钛记忆合金支架，已获得国家专利，专利号为：记忆合金食道支架 ZL 96 2 41123. X；记忆合金食道支架 ZL 96 2 41122. 1

六、合作方式和费用

专利转让或技术入股。

技术转让费用：60 万元。

带放射源腔内支架

一、项目简介

内支架技术作为治疗食道癌晚期食道狭窄的手段，已在临床上得到广泛应用，但此种方法只是一种姑息治疗，对肿瘤本身没有治疗作用。放射源的腔内近距离照射可有效杀灭肿瘤组织，带放射源支架可有效防止支架留置后再狭窄并有望在缓解症状的同时达到治疗作用。课题研究中将放射性金属丝(Au^{198} , $t_{1/2}$ 2.7 天)附于金属内支架表面，留置于正常家兔食道内，观察不同放射活度的放射源支架对正常家兔食道及邻近组织的影响。

二、应用领域

食道癌所致狭窄的治疗及因肿瘤所致各种管腔脏器狭窄的治疗。

三、技术优势

以往的内支架留置术仅从改善症状出发，是一种姑息治疗，支架只是一种机械性的支撑作用，虽然能提高患者的生活质量，但肿瘤本身没有治疗作用。本课题设计新颖、独特，旨在研制开发一种具有缓解症状和治疗肿瘤双重作用的功能性支架。

四、项目进展情况

本课题现已完成不同放射活度的放射源支架对正常家兔食道及邻近组织影响的研究，并得出了安全有效的放射性活度范围，下一步将进行肿瘤模型实验。

五、市场预测

我国年增食道癌患者约占世界 37 万患者的 1/2，其中约有 3 万患者可接受内支架介入治疗，拥有巨大的国内市场，应用前景广阔。

六、合作方式

以技术入股方式，与国内有一定基础和资金的企业合作，实现技术与资金的优势互补，医工结合，共同研制开发。

软骨细胞库的建设

一、项目简介

关节软骨是相对于全身循环之外的组织，缺乏血液供应和神经营养，损伤后虽有局部的细胞反应性增殖，但不能使其修复。尽管深达骨髓的损伤长出的肉芽经机械磨擦，通过组织化生生成纤维软骨将缺损修复，但容易发生退行性变，最后形成骨关节炎，严重影响患者的运动水平、劳动能力和生活质量。因此针对软骨损伤的治疗是目前国内外研究的热点和难点。虽然目前可以选用的软骨损伤的修复技术很多，但每种技术都有它自己的局限性，长期的临床效果都不十分理想。自上世纪 60 年代始利用自体软骨细胞移植（Autologous Chondrocyte Implantation, ACI）来修复软骨缺损的研究，取得良好的实验结果和临床效果，其优越性和可靠性已经得到了国际上的普遍认可，并开始在世界范围内被快速接受。本研究是利用体外培养扩增技术，建立国人的软骨细胞库，以此做为种子细胞，利用处理的同种异体骨膜为支架，治疗全层的关节软骨缺损。

二、技术关键

ACI 技术的两个关键因素是自体软骨细胞和支架。由于自体软骨细胞来源有限，需要体外培养扩增，而常规的体外培养超过 3 代，软骨细胞出现反分化，导致软骨细胞表型的变化，失去正常软骨细胞的特点。而使用特殊的三维支架培养技术，模拟正常关节内的细胞生长环境，进行软骨细胞的培养和扩增，可达到理想的效果。因此引进先进的旋转式软骨细胞立体培养系统，研究适合临床应用的细胞培养基，是本研究的关键技术之一。

自体骨膜作为支架，不但要扩大手术切口，而且骨膜有时会发生过度增生导致肥厚，移植物可能发生分层和钙化。而随后出现的 MACI 胶原支架或 MACI 透明质酸支架，价格昂贵。本研究充分利用我们运动医学组织库的技术优势，使用深低温冷冻处理的异体骨膜做支架，不但可以克服切取自体骨膜导致的创伤，避免活体骨膜的过度增生和分层、钙化现象，还可保留骨膜自身的大部分生长因子，又能起到胶原膜的作用。因此异体骨膜的处理也是本研究的技术关键。

三、技术优势

我们运动医学研究所在上世纪 70 年代开始对关节软骨细胞进行了研究，在国内率先发现反分化现象，并进行了深入的研究，具有丰富的细胞培养和诱导技术。我们利用先进的旋转式软骨细胞立体培养系统，体外扩增培养自体软骨细胞，技术成熟，安全可靠。

北京大学运动医学组织库，已成功申请了同种异体骨-髌腱-骨和半月板的生产批号，并在全国 10 余家三级医院临床应用，产生了良好的社会效益和经济效益。以次为依托，同种异体骨膜来源、处理技术和安全性皆有保证。

北京大学运动医学科，具有雄厚的临床和科研实力，每年可进行 5 千多例手术，病员丰富，移植手术成熟，手术效果有保障。

四、市场分析预测

随着竞技体育水平的不断提高，社会老龄化人口的不断增加，由运动创伤和软骨退变导致的关节软骨缺损的患者日益增加。据初步估算，国内每年有上百万关节软骨损伤的患者，十多万患者需要手术治疗，而适合软骨细胞移植的患者达数万人。如果每位患者接受 ACI 治疗的为 3~4 万元，那么一年的经济收入将达到数亿元。

利用 ACI 技术修复关节软骨损伤研究始于上世纪 60 年代，取得良好的实验结果。1994 年，Brittberg 等发展了 ACI 技术，临床应用的 23 例全层软骨损伤患者获得成功，对股骨髁软骨损伤和剥脱性骨软骨炎随访优良率 75%~96%。2000 年，Peterson 和他的小组已经为 1000 例患者进行了 ACI 手术。目前欧美多家医院已将成熟的 ACT 技术应用于临床，并有多年的随访结果，经济效益可观。他们应用自体软骨细胞为种子细胞，利用自体骨膜或胶原膜为支架。但该项技术国内尚未开展，因此我们急需建立我们自己的软骨细胞库，进一步发展 ACI 技术，国内市场前景广阔。

五、投资估算

软骨细胞培养扩增技术要求高，临床应用条件严格，需要先进的基础设施和管理机制，估计预算投资 3 亿人民币，分三年投入，五年可见效益。

六、合作方式

技术转让。

新型手术止血和解痉用凝胶剂——纤维蛋白胶

血管扩张剂缓释长效组合物

(医用材料 III 类或化学药品 V 类)

一、项目概述

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一个全球化的问题。对于绝大多数冠心病患者来说,早期进行冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass graft, CABG)手术是最好的治疗方法,但其最大缺点是术中和术后早期易发生血管痉挛,导致旁路血流量急剧下降,引起该旁路支配区的心肌缺血甚至发生术后心肌梗死、心律失常或心跳骤停。痉挛时旁路血管的内皮细胞会受到损伤,血管舒张因子释放受抑制,远期动脉旁路粥样硬化的发生率亦增加。因此动脉旁路痉挛对患者极为凶险。以目前冠心病的发病率来看,接受 CABG 手术和术后面临动脉旁路痉挛威胁的病人数量十分庞大。如果能解决动脉旁路术后早期痉挛的问题,将会极大地提高动脉旁路的安全性。因此,如何防治动脉旁路痉挛,特别是术后早期痉挛,已成为提高 CABG 病人生存率的最关键问题。为了防止术后痉挛,本领域急需可有效延长血管扩张药物在体内的有效剂量的方法,使患者度过术后的血管痉挛危险期。本项目联合使用抗痉挛剂和生物蛋白胶,药物可在两周内缓释,具有解痉、止血、促进伤口愈合的作用。在移植手术等有血管创伤的多种外科手术中都可以应用。已申请专利(CN 101138635A)。

二、应用范围

外科手术如冠状动脉旁路移植、肾移植、等有血管创伤的多种外科手术中都可以应用。术中和术后解除血管痉挛、止血、促进伤口愈合,治疗血管痉挛引起的并发症。

三、竞争产品分析

本项目以生物蛋白胶为药物的缓释载体,提供一种纤维蛋白胶血管扩张剂缓释长效组合物,该组合物可于施用后,在体外和体内维持长的有效的作用时间,

从而用于可能引起血管痉挛发作的术中控制和术后预防及治疗，特别是预防和减少冠状动脉旁路移植手术中和手术后的痉挛发作，大幅减轻患者的痛苦提高术后治愈率并减少复发。根据所含血管扩张药的不同，本发明纤维蛋白胶血管扩张剂缓释长效组合物可达到多种有益的功效。例如变态反应率低，有良好的组织相容性，没有毒副作用，不影响伤口愈合，可逐步吸收，血管扩张药稳定性高，修复创面，填充空腔，止血和无需二次手术取出血管扩张药缓释载体等优点，减少患者皮肉之苦。可以应用于治疗动脉旁路移植术后痉挛发作或者其他术后预防痉挛发作等，提供全社会一种有效、安全、经济、方便的治疗新技术，有着重大的经济与社会效益。

四、合作方式

面谈。

用于治疗子宫内膜异位症的天然药物的开发

一、项目概况

子宫内膜异位症（Endometriosis，简称内异症）是指子宫内膜组织（腺体和间质）出现在子宫体以外部位而引起的一种病变。近年来，内异症发病率有明显增高趋势，生育年龄妇女发病率为 10%~15%。

中药在针对性治疗内异症中成药药物相对较少，中医认为子宫内膜异位症主要病机为气滞血瘀，离经之血瘀滞胞宫，胞脉，瘀久成症，外病及肾，正虚邪实。采取的治疗原则为理气活血，化瘀行滞，软坚散积，扶正祛邪，现代药理实验表明中药的作用机理与调节免疫，促进凋亡有关，选择毒副作用小、安全性范围宽的中药，长期服用具有安全性，在这样的前提条件下，确定选题，筛选传统中药，在现代药理实验的结果，确定了立题。本着从传统中药出发，富集其有效成份的原则，以现代药理学实验为导向，出于中药，又不同于传统中药的原则，提高疗效，进行活动家性部分的组合，建立了科学合理的组方。使药物的使用剂量更为精确，质量可控性较高，活性成分的组成更为明确。

本课题组系统查阅了中医中药的相关的研究资料，对子宫内膜异位症的治疗的有关中药及组方、主要作用成分、临床疗效及其作用特点、副作用等作深入全面的了解分析和总结，在目前的中药组方中筛选了最常用的几位中药，并通过现代药理学的方法进行药效学的筛选，确定以总甙和总生物碱的活性部位组合，采用正交设计和均匀设计的方法，建立了最佳的处方组合，使其疗效更为突出。

二、市场前景

子宫内膜异位症是生育年龄妇女的常见病、多发病，其患病率近年来明显上升，引起国内外妇产科界的关注，估计人群中 10%~15%的妇女患内异症，其疾病引起的痛经、慢性盆腔疼痛和不育，严重影响着中青年妇女的健康和生活质量，目前治疗该病的药物主要是西药，由于该病的病程长，长期服用西药的副作用大，疗效欠佳，同时治疗该病的中成药又较少，孕育着巨大的潜在市场，本制剂治疗内异症的同时，调经活血止痛，疗效确切显著，作为治疗内异症的药品有着广阔的市场前景。

三、项目进展

本项目目前已经完成活性成分的提取工艺研究，急性毒性实验和主要药效学的实验工作，即将进行长期毒性的实验工作。

四、合作方式

联合开发。

抗抑郁中药新药的研制

一、项目背景：

抑郁症是危害人类精神健康的主要疾病之一，随着现代生活节奏的加快，抑郁症呈蔓延之势，发病年龄逐年下降，发病人群逐年扩大，据世界卫生组织预测，在 2020 年，抑郁症将成为仅次于心血管疾病的第二大疾病。最近，据统计，在我国各型抑郁症的发病人群达到 2600 万，其中青少年占了较大的比例，因此，研究和发展抗抑郁药物具有重要的经济和社会效益。

目前，临床上抗抑郁药物主要包括三环类、五羟色胺重吸收抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等化学药物，虽然对各种程度的抑郁症具有一定的治疗作用，但是也存在着毒副作用较大的弊端，在一定程度上影响了治疗的长期应用。从天然药物中寻找有效、安全的抗抑郁药物，已经成为抗抑郁研究的重要方向，其中以贯叶连翘为代表的植物类抗抑郁药已经成为世界植物药市场的主要产品，大量的临床试验也证实了植物来源的抗抑郁药的有效性。具有千年应用经验的我国传统中医药在治疗各种原因引起的抑郁症及其相关症状疾病方面，有着丰富的经验记载，大量的复方及单味中药见于各个时期的医药著作中，这些处方在现代临床实践中也得到了广泛的应用，取得了理想的疗效，得到了患者的肯定。因此，从传统中医药中，研究和发掘抗抑郁药物，是一条具有中国特色的捷径，有利于形成具有自主知识产权的创新药物。基于这种认识，我们自 2001 起，自主立项，针对传统中医药中的抗抑郁有效复方和单味中药进行了系统研究，经过对多种复方的动物试验筛选，发现了具有确切作用的中药复方，在此基础上进行了系统分析，发现了有效部位和有效成分，为创新药物的研发奠定了基础。

二、项目概况

经过对多种经典抗抑郁中药复方的对比分析，发现常用中药复方“甘麦大枣汤”在动物实验中表现出稳定的抗抑郁作用，其中甘麦大枣汤的水提取物有效，乙醇提取物无效。甘麦大枣汤是汉代名医张仲景在其著作“金匱要略”中记载的复方，原方用于治疗“妇人脏躁”引起的抑郁症状，具有安神、化郁等作用。现

代临床中常把该方作为基础方与其他中药组合后，用于补脾安神等。该方组成简单，包括小麦，甘草和大枣三味药食同源的中药组成。那么这三味中药是否都是复方抗抑郁所必需的？处方的有效成分是什么？这些问题的阐明对深入研究该方的疗效，研发新药是十分重要的。因此，我们从两条途径同时进行了研究，经过动物实验分析，发现：

1、甘麦大枣汤中，甘草是主要有效的抗抑郁组成，小麦无效，大枣和甘草组合后也具有抗抑郁作用；

2、甘麦大枣汤的抗抑郁有效部位中主要成分来自于甘草。

在这个结果的基础上，我们对甘草进行了系统分析，发现甘草的两个化合物在动物急性行为学实验中均具有抗抑郁作用，神经递质的分析结果表明，这两个化合物可以显著地影响抑郁动物的神经递质，使其向着恢复正常的方向改变，其作用强度接近临床常用化学药物百忧解，慢性动物实验结果表明所试化合物具有改善模型动物抑郁症状的作用，与对照药物百忧解相比，没有影响动物的体重。据此，我们申请了国家发明专利，已于 2006 年获得专利授权。

三、项目开发计划

由于在甘麦大枣汤的基础上进行了系统的基础研究，根据现行的新药法规，项目可以从两个方向进行新药研发：

一是立足于中药，进行有效部位或有效成分的新药研发，适应症定位于各种原因引起的郁症，功能定位于安神、化郁，治疗定位于精神忧郁、情绪低落等症状。这个方向可以遵循原有的中药路线，避免了因定位于抑郁症而造成的精神药物受管制的弊端，有望发展成为非处方药物。

二是定位于一类中药新药，用于治疗轻度抑郁症，这种定位清晰明了，有望发展成临床常用药物。但是要受到精神药物的管制，难以形成非处方药物。

无论是从那个方向进行研发，都将形成对甘草的深入开发和利用。我们已经在前期工作中进行了相关工艺的试验，逐步形成了一套综合利用甘草药材的工艺路线，可以甘草为原料，形成多种产品，提高甘草原料的利用率。

(一) 近期计划：

前期的工作结果表明，在动物实验中甘草的主要化合物在两种动物模型中均表现出抗抑郁作用，但是在新药审评中抗抑郁药物的动物试验需要进行多种模型

来验证，因此，近期计划进行另外 2~3 种动物行为学试验，验证该物质的抗抑郁作用。

实现时间：8~10 个月

（二）远期计划：

在近期计划完成后，将按照新药研究的相关技术原则，补充尚未完成的申报材料的内容，具体包括长期毒性试验、一般药理试验、三致试验、体内代谢分析等内容，形成完整的申报材料，申请临床试验批件。

完成时间：10~12 个月。

四、所需费用

近期计划：40~60 万，

远期计划：70~100 万。

国家一类抗艾滋病新药 AEBL-2

一、项目概况

目前我国艾滋病（AIDS）感染者已超过 80 万，并还有迅速蔓延，而治疗 AIDS 的药物非常乏，我国还没有一种具有自主知识产权的 I 类抗 AIDS 新药，要维持治疗，现每人每月至少需要 8000 元，且来源也很困难，研制了拥有自主知识产权的抗 AIDS 新药迫在眉睫。

HIV 复杂的复制周期为抗病毒药物的干预提供了多种可能性。最初用于临床的抗 AIDS 药物是逆转录酶（RT）抑制剂。通过 HAART 治疗的确减少了死亡率，但由于 HIV RT 系非特异性的酶，催化过程中极易发生错误，所以一般 RT 抑制剂均有较大的毒性，而且易产生抗药性，后来人们选择了以 HIV 蛋白酶（PR）为靶标，1996 年以来，已有六种 HIV PR 抑制剂（PRI）经美国 FDA 认证。这使 AIDS 病人的死亡率减少 58%，但由于 HIV 的快速变异及高度的遗传异质性，仍然存在着抗药性及严重的药物困乏问题。这使人们认识到针对明确靶点快速更新换代研制拥有自主知识产权的抗 AIDS 新药是一条切实可行的途径。

本研究以 HIV 蛋白酶（PR）为靶标，设计合成的系列化合物，研究 HIV-PR 的抑制作用及其抗 HIV 活性，总结了构效关系规律，产生了有应用前景的抗 HIV 活性新化合物，已申请国家发明专利（No.200510055249.3）。

所产生的抗 HIV 活性化合物通过质谱、核磁（ ^1H 谱、 ^{13}C 谱），元素分析等进行了结构确证，同时对理化性质及质量控制标准进行了初步研究。所产生的新化合物除了在本室进行的酶水平及 SIV 的筛选中显示 HIV 抑制活性外，经中国艾滋病药物评价检测中心确证，与 AZT 相比具有明显的抗 HIV 活性，（ IC_{50} 值为 $0.304\mu\text{m}$ ）且毒性低（ LD_{50} 值为 256mg/kg ），水溶性好，有明显的 application 前景。

二、药理毒理研究

药学研究资料包括生产工艺的研究资料，确定化学结构的试验资料齐全，质量研究工作参照研究药品标准草案完成。

1. 主要从三个方面进行了药理研究活性评价

（1）检测 AEBL-2 对 HIV-PR 酶水解活性的抑制。建立了简便、快捷的抗 HIV

药物的酶筛选方法。检测结果 AEBL-2 有很强的 HIV-PR 酶抑制功能（与阳性对照品相当）。

（2）化合物对 SIV 诱导宿主细胞形成合胞体的抑制实验

采用 SIV-CEM 系统，以 AZT 作为阳性对照，饱和湿度条件下培养 5 天后，在倒置显微镜下观察和计数感染细胞融合形成的巨大的合胞体细胞，计算出其 EC_{50} 值为 $0.455\mu\text{m}$ 。

（3）中国人民解放军艾滋病检测确认实验室对 AEBL-2 的体外抗艾滋病毒的活性检测

HIV-1_{IIIB} 病毒株，MT4 细胞，与 AZT 相对照，呈现很好的抗艾滋病活性，其 IC_{50} 值为 $0.304\mu\text{m}$ 。说明 AEBL-2 是一个具一定开发价值全新的抗 HIV 的新化合物。

2. 毒理研究

已完成急性毒性研究对小鼠腹腔注射 AEBL-2 的 LD_{50} 值为 256mg/kg 。慢性毒性及特殊毒理等研究正在进行中。

三、合作前景

由于艾滋病的迅速蔓延，在我国已进入快速增长期，而治疗药物又十分短缺，形势严峻，国家也为抗艾滋病药物的开发、上市制订了特殊倾斜的政策，以加速此类药物的开发。

本课题组计划在完成体内活性及长期毒性试验后，将根据抗艾滋病药物的特殊性，及当前我国对抗艾滋病药物的特殊审批政策，尽早申请临床前报批，尽快获得有我国自主知识产权的抗艾滋病新药。这个不仅对我国，而且对东南亚国家解决抗艾滋病药物奇缺的燃眉之急都是非常有利的，不但有社会效益，而且定会带来巨大的经济效益。

痹消胶囊

一、项目概述

祖国医药认为风、寒、湿、热之邪侵入肌肉、关节、筋骨，壅塞于经络所致的气血凝滞，脉络痹阻，始成痹症。现代医学称之风湿性关节炎。痹症的治疗，贵在疏通经络，畅达气血，故祛邪、活血、通络为必守常法。痹消胶囊是依据中医理论，选取具祛风利湿、散瘀定痛作用的传统中药，运用现代技术研制而成的胶囊制剂。临床前研究结果表明，痹消胶囊具有抗炎、镇痛、抗过敏及免疫调节作用，效果明确可靠，安全性好，具有极大的开发价值。

二、应用范围

本品具有清热解毒，通络止痛之功效，主治风湿性关节炎。

三、技术优势

生产简单：制备工艺合理可行，不使用有毒溶剂，利于环保。

质量可控：采用高效液相色谱法对制剂中单体及有效部位进行含量控制。

疗效确切：药理实验表明，本品能有效防止关节炎，具有较好的抗炎和镇痛作用。

自主知识产权：本项目已申请国内发明专利，具有自主知识产权。

四、技术水平

痹消胶囊为国家 5 类中药新药，其工艺合理可行、质量可控、疗效确切、安全性好，达到国内同类产品先进水平。

五、项目所处阶段

本项目目前已经取得国家食品药品监督管理局颁发的临床研究批件。

六、市场状况及市场预测

风湿类疾病是常见病、多发病，尤其是风湿寒性关节痛、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎这四种疾病的危害较大。据卫生部第二次国家卫生服务调查结果统计，我国 1998 年风湿性发病率全国为 2.65%，城市风湿性关节

炎发病率为 1.90‰，农村发病率为 2.99‰。类风湿性关节炎患病率为 0.34%～0.36%，全国约有 400～500 万类风湿性关节炎患者。

据英国 Decision Resource 研究公司对到 2009 年的英国、美国、德国、意大利、西班牙、法国和日本七个制药发达国家的医药市场研究报告表明，抗类风湿性关节炎药物的销售额将从目前的 20 亿美元上升到 2009 年的 66 亿美元。由此可见，治疗风湿类疾病的药物市场空间非常大。

七、所需设备及投资估算

所需设备主要以常规中药提取浓缩设备、大孔树脂吸附柱、中药制粒干燥设备、胶囊充填机等。

八、受让方接产条件

具有 GMP 认证的生产条件，并拥有一定营销网络的医药企业。

九、开发进程及效益分析

计划 2008—2010 年完成 I、II、III 期临床试验，于 2011 年获得新药证书。

本项目预计 2011 年投产生产，投产后 3 年内达产，预计年可实现销售收入为 5000～8000 万元。

十、合作方式及费用

转让方式：入门费加销售利润提成或独家转让。

项目转让价格：面议。

胡黄降糖胶囊

一、项目概述

糖尿病是一种常见的内分泌代谢病，分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病。其中 I 型糖尿病多发生于青少年，其胰岛素分泌缺乏，必须依赖胰岛素治疗维持生命。II 型糖尿病多见于 30 岁以后中、老年人，其胰岛素的分泌量并不低甚至还偏高，病因主要是机体对胰岛素不敏感。

中医学虽无糖尿病病名，但根据其所述临床症状及发病机理，与“消渴证”描述颇为相似。祖国医学认为，糖尿病患者以阴虚为主要病机，多一派烦渴之象，且病程迁延，久病成瘀，出现阴虚血瘀症。本品是依据中医理论，选取具有扶正祛邪、清热泻火、滋阴燥湿、行气化瘀的传统中药材进行研究，提取有效部位，运用现代工艺研制而成。临床前药理研究表明，胡黄降糖胶囊可显著降低链脲佐菌素、四氧嘧啶等所诱发的糖尿病大鼠的血糖，同时可降低血清低密度脂蛋白（LDL）、胆固醇（CHO）水平，升高高密度脂蛋白（HDL），治疗糖尿病的作用十分肯定。

二、应用范围

具有清湿热，健脾胃功效，主治 II 型糖尿病湿热困脾症。

三、技术优势

生产简单：制备工艺简单，产品得率高；不使用有毒溶剂，利于环保。

质量可控：采用高效液相色谱法对制剂中单体及有效部位进行含量控制。

疗效确切：药理实验表明，本品不但能够降低血糖，还有降血脂作用，治疗糖尿病疗效确切。

专利保护：本项目已申请国内发明专利并获得授权，具有自主知识产权。

四、技术水平

胡黄降糖胶囊是由传统中药中提取的有效部位制成，为国家中药 5 类新药。其工艺合理可行、质量可控、疗效确切、安全性好，达到国内同类产品先进水平。

五、项目所处阶段

目前该项目已经取得临床研究批件。

六、市场状况及市场预测

糖尿病是最常见的慢性病之一。随着人们生活水平的提高，人口老龄化以及肥胖发生率的增加，糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。据统计，中国已确诊的糖尿病患者达 4000 万，并以每年 100 万的速度递增。其中 II 型糖尿病患者占 90%。2007 年中华医学会糖尿病学分会在第六届诺和诺德糖尿病论坛上公布，中国目前糖尿病的发病率约为 5%，糖尿病患者的人数仅次于印度居世界第二位。据世界卫生组织预测，到 2025 年全世界糖尿病患者将达到 3 亿人，其中 2.3 亿人在发展中国家。

目前，糖尿病医疗耗费巨大，远在 1997 年美国由糖尿病造成的直接和间接费用已为 980 亿美元，而我国 1996 年糖尿病及其合并症消耗的直接治疗药物费用约 30 亿美元。目前中药制剂在治疗 II 型糖尿病领域的市场份额还很小，市场上还没有形成拳头产品。我们开发的胡黄降糖胶囊，为有效部位制剂，属中药创新药物，临床前研究表明降糖效果显著，市场潜力大。

七、所需设备及投资估算

所需设备主要有常规中药提取浓缩设备、大孔树脂吸附柱、中药制粒干燥设备、胶囊充填机等。

八、受让方接产条件

具有 GMP 认证的相应生产条件，并拥有一定营销网络的医药企业。

九、效益分析

按生产成本 0.25~0.3 元/粒，零售价 28.06 元/盒（12 粒）。产量按市场占有率计算，年生产总量 480 万盒，投产第一年按生产总量的 40%计，生产销售 192 万盒，正常年份销售收入可达 8 千万元以上。

十、开发计划进度

计划 2008 年—2010 年完成 I、II、III 期临床试验，于 2011 年获得新药证

书。

十一、合作方式和所需费用

转让方式：入门费加销售利润提或独家转让。

项目转让价格：面议。

虎苷胶囊

一、项目概述

乙型病毒性肝炎是危害人类健康的重大疾病之一。中国是全球乙肝和肝癌负担最沉重的国家，HBV 病毒携带者占全球总数的 1/3 以上。目前用于临床治疗乙型肝炎的药物主要包括抗乙肝病毒的西药和保肝的中草药类。抗乙肝病毒西药，大多价格昂贵，停药后易反弹；而且这类药物或多或少都有肝脏损伤作用；而国内临床上使用的中成药大多只有保肝作用，而没有抗病毒作用，所以只能作为一种辅助疗法。

虎苷胶囊是利用现代提取工艺，从传统中药提取有效部位而制成的胶囊剂。临床前研究表明，虎苷胶囊不但具有保肝、利胆、降脂作用，而且具有较好的抗病毒作用，能有效抑制病毒的复制，延缓慢性病变，停药后不反弹，克服西药停药后的反弹现象，故与目前国内临床上使用的中成药相比，本品具有不可比拟的优势。因此虎苷胶囊成功研发上市后将具有极大的市场开发潜力。

二、应用范围

清热利湿，保肝利胆，降酶。治疗慢性乙型肝炎。

三、技术优势

疗效确切：临床前研究结果表明，本品具有保肝降酶、免疫调节、利胆和降脂作用，还可以抑制抗乙肝病毒的复制。

生产简单：制备工艺合理可行，不使用有毒溶剂，利于环保。

质量可控：采用高效液相色谱法对制剂中单体及有效部位进行含量控制。

自主知识产权：本项目已申请国内发明专利，具有自主知识产权。

四、技术水平

虎苷胶囊作为 5 类中药新药，即有效部位新药，其制备工艺合理可行、质量可控、疗效确切、安全性好，达到国内同类产品先进水平。

五、项目所处阶段

目前已取得药品临床研究批件，正在进行 I 期临床试验。

六、市场状况及市场预测

乙型肝炎是我国常见病，多发病。根据 WHO 估计，全世界乙肝病毒携带者约为 3.5 亿人，我国约为 1.2 亿人，其中慢性乙肝患者约 3000 万。2003 年全球肝炎药市场 45 亿美元，其复合年增长率预期为 5.4%，至 2008 年可望达 62.75 亿美元。据上海市对病毒性肝炎的门诊和住院费用调查的推算，我国每年因病毒性肝炎的所致的直接经济负担和损失达 300-500 亿元，对个人、家庭、社会均造成巨大损失。目前国内肝药市场容量在 100 亿元左右，其中中成药制剂占到 20 多亿元。从卫生部公布的数据来看，乙肝发病率仍保持居高和增长的势头。因此虎苷胶囊具有极大的市场开发潜力。

七、所需设备

GMP 标准的硬胶囊剂生产及包装设备。生产所需的设备有常规中药提取浓缩设备、大孔树脂吸附柱、中药制粒干燥设备、胶囊充填机等。

八、受让方接产条件

具有 GMP 认证的相应生产条件，并拥有一定营销网络的医药企业。

九、效益分析

产品每粒胶囊成本约为 0.53 元，按照每盒两板，每板 12 粒计，痹消胶囊的单位成本为 12.72 元/每盒。本项目产品属国家五类中药新药，按医药行业的毛利润占销售额的 60% 进行定价，产品的市场零售价格拟定 36 元/盒。年生产总量 400 万盒，则毛利有 7000 多万元，收益十分可观。

十、开发计划进度

2008 年—2010 年完成 I、II、III 期临床试验，于 2011 年获得新药证书。

十一、合作方式

项目合作或技术转让。

一个具有完全知识产权的多肽抗炎药物

一、项目概述

目前临床用的抗炎药物，最常用的是抗生素类，由于滥用抗生素引起抗药性问题已经成了医学界的头痛问题。非甾体类的抗炎药物是另一大类临床用药，其抗炎效果比较理想，但是近年来这类药物带来的心血管方面的副作用受到了越来越多的关注。因此，寻找更安全有效的抗炎药物一直是医药界的长期努力。

细胞信号通路异常与人类疾病密切相关，因此在信号传导过程中起关键作用的蛋白激酶成为目前医学中作为治疗的重要靶标。真核细胞的丝裂原活化蛋白激酶(MAP)超家族通过各自所介导的信号通路将各种胞外刺激信号传递至核内，影响基因表达调控模式的改变，产生一系列的细胞应答功能。这个超家族包括 ERK、JNK、p38 家族、ERK5/BMK1。p38 激酶参与应急、发育、细胞生长与凋亡等多种细胞生物学功能，同时也与炎症、缺血/再灌损伤及心肌肥厚等生理、病理过程有关。大量研究表明，p38 激酶及其介导的信号途径在促炎因子的诱导中起着关键作用，抑制 p38 激酶活性，可有效阻止促炎因子的产生，并诱导抗炎因子，减轻炎症反应。因此，在针对炎症相关的治疗中，p38 激酶是医药界非常关注的药物靶标。

自 10 年前发现 p38 激酶以来，国外筛选了一系列 p38 非肽小分子抑制剂，其中有些已进入临床试验，有的还在临床前的研究。但是，这些抑制剂大多专一性不强，原因是这些分子的作用位点都是在 p38-ATP 的结合位置。人体细胞有 400 多种蛋白激酶，都具有相似的 ATP 结合位点，因此以 ATP 结合区域作为抑制靶点缺乏专一性，与其他激酶都有不同程度的交叉抑制作用。另外，这些化合物小分子都呈现不同程度的细胞毒性。为了寻找高效低毒的抑制剂，从细胞内源性多肽着手，在激酶的 ATP 结合区域以外设计靶点是一种理想的选择。基于这样的考虑，人们已设计了一些多肽分子，可以专一性的抑制 ERK 和 JNK 激酶。目前国内外还没有针对 p38 激酶的抑制多肽分子问世。

多肽分子进入细胞比较困难，这是由于大部分大分子都不能自由通过细胞膜。近年来人们发现了一些可以进入细胞膜的多肽和蛋白片段，这些片段不仅自己可以通过细胞膜上的受体进入胞内，还可以把其他多肽分子和核酸分子带入细胞内。由于这一发现，使得人们有可能设计各种各样的融合分子，把目的多肽带

到细胞中去。

本项目利用现代生物学方法，筛选出了 p38 激酶的多肽抑制剂。并将具有跨膜作用多肽融合在一起，形成可以自由进入细胞的多肽抑制剂。该抑制剂可以有效的在体内外抑制 p38 激酶活性，进而抑制炎症反应。因此，该多肽即可作为特异性抑制剂，用于体外体内的研究，也可以作为药物先导物，开发与 p38 激酶关联的疾病治疗药物，如各种炎症及其相关的疾病。

二、功能

该多肽的功能是抑制 p38 激酶，从而抑制由该激酶的激活的炎性因子，进而抑制炎症反应。

该多肽的主要用途是抗炎。主要抑制并治疗由各种感染或病理引起的炎症反应及炎症相关疾病，如风湿，类风湿等。

三、技术水平及技术优势

本技术在国内外均属首创，这是全世界第一个以 p38 激酶为靶点的多肽药物，已经申请国家专利，受理号为 200610089136.X。

本项目与已有的抗炎药物比较，具有如下的优势：

6. **拥有自主知识产权。**本项目具有完全的自主的知识产权，在国内外均属首创。
7. **药效显著。**可以有效抑制由感染或病理引起的炎性因子产生，因而可以抑制炎症。
8. **安全性高。**非抗生素类制剂，不产生抗性，无毒副作用。
9. **生产简单。**该产品是人工合成肽，生产工艺简单易行。

四、市场状况

炎症是一种常见病，是日常所需药品。其市场需求是毋庸置疑的。国内除了中药以外，在市场上基本没有国内的自主品牌的抗炎药品。因而多肽抗炎药物的出现，将在国内的抗炎药物中独占鳌头。

据 2005 年市场报报道，辉瑞公司于 11 月 21 日宣布已与 Incyte 公司达成协议,将以 8.03 亿美元购买 Incyte 公司治疗类风湿性关节炎等炎症性疾病的一

系列药物的许可权。这个消息使 Incyte 公司的股价攀升了 27 个百分点。根据研究和许可协议，辉瑞将获得 Incyte 公司的 CCR2 拮抗剂化合物的开发、生产和市场推广的唯一许可权,其中研究最快的药物处于对类风湿性关节炎。由此可以看到，抗炎药物在全世界的市场有多大。

五、项目开发情况

本项目已经完成实验室阶段的所有研究。正在进行临床前的动物试验，以及中试制剂工艺的制备。

开发计划进度：

1. 临床前动物及中试工艺制备。该阶段的目标是完成所有动物试验，完成制剂的中试工艺，并进行临床试验的报批申请。
2. 临床试验。该阶段的目标是完成临床试验，以及新药报批的申请。

第一阶段需要一年到一年半的时间，预计费用在 500 万元。

第二阶段需要 2~3 年时间，预计费用 3000~5000 万元。

六、投资估算及效益分析

投资预算根据不同开发阶段的需要估算如下：

1. 完成临床前及临床试验的报批，需要资金 400~500 万元。
2. 完成临床试验和新药报批，需要资金 3000~5000 万元。

项目完成第一阶段的任务，即获得新药的临床批文，项目的转让价值将会达到 2000~3000 万元。对于第一阶段的投资来说，已经增值 5~6 倍。

项目完成第二阶段的任务，即获得国家新药证书，项目的市值已达 2~3 亿。

七、技术转让费

本项目现阶段的转让费为 500 万元。

新型、高效活性生物技术应用

——无公害生物饲料与无公害肉食品

一、项目概述

新型、高效活性生物技术是北京大学研制的环境微生物学应用技术，具有完全的自主知识产权。可广泛地应用于畜牧业养殖、食品工业、生物制药、环境保护等诸多行业。该项技术是多学科、多种技术领域的探索，是一项超前、利国利民的科研成果，特别是利用环境微生物学应用技术“复合微生物菌群发酵剂与发酵工艺”生产无公害肉食品，在技术上已取得重大突破。其终端产品是“无公害、味道鲜美的肉食品”。

二、技术特点与优势

新型、高效活性生物技术的关键是“复合微生物菌群发酵剂”制作及发酵工艺。经过粉碎加工和生物技术处理的稻壳与饲料可以转化为优质生物饲料，并不添加骨粉、鱼粉等高能高价位原料，同时免用抗生素、激素，降低饲料的综合成本。用该生物饲料饲养畜禽，不但生长速度与传统饲养大多不相上下，且抗病能力强，饲养环境明显改观，肉质也达到无公害肉食品的要求。

本项技术生产工艺简单易行，常温常压下操作，设备投资较常规为低。这在当前消费者对无公害肉食品的需求呼声愈来愈高、各级政府对解决无公害菜篮子问题感到十分迫切，环保部门担忧养殖污染环境的状况下，利用该项具有创新性的“复合微生物菌群发酵剂与发酵工艺”技术，生产“无公害生物饲料、无公害肉食品”无疑是最佳选择。

三、技术水平

该技术在国内外处于先进地位，成果在 1997 年通过了部级鉴定，2004 年获全国农产品加工贸易博览会金奖。

四、项目所处阶段

该项研究成果经过了实验室实验，研究基地初试、中试和规模试验和国家质检中心检验，技术成熟，具备了推广的条件。

应用该科技成果生产出的猪肉样品经国家质检中心检验，完全符合国家无公害肉食品标准，并且食用起来味道鲜美，齿颊留香。

五、合作方式

技术转让或技术服务，技术转让费 20~40 万元。

重组水蛭素

一、开发背景

水蛭是我国传统中药，1800 年前《神农本草经》中就有记载。中医认为它有破血、逐瘀、通经的疗效，主要用于治疗瘀症、痞块、血瘀、闭经和跌打损伤。西方也常用水蛭吸血以治疗某些疾病。从水蛭及其唾液腺中已提取出多种活性成分，水蛭素是其中活性最显著并且研究得最多的一种成分，它是由 65~66 个氨基酸组成的小分子蛋白质（多肽）。水蛭素对凝血酶有极强的抑制作用，是迄今为止所发现最强的凝血酶天然特异抑制剂。动物试验与临床研究表明，水蛭素能高效抗凝血、抗血栓形成，以及阻止凝血酶催化的凝血因子活化和血小板反应等进一步血瘀现象。此外，它还能抑制凝血酶诱导的成纤维细胞的增殖和凝血酶对内皮细胞的刺激。与肝素相比，它不仅用量少，不会引起出血，也不依赖于内源性辅助因子；而肝素则有引起出血的危险，在弥漫性血管内凝血的发病过程中抗凝血酶III往往减少，这将限制肝素的疗效，采用水蛭会有较好的效果。

水蛭素是一类很有前途的抗凝化瘀药物，它可用于治疗各种血栓疾病，尤其是静脉血栓和弥漫性血管凝血的治疗；也可用于外科手术后预防动脉血栓的形成，预防溶解血栓后或血管再造后血栓的形成；改善体外血液循环和血液透析过程。在显微外科手术中常因为吻合处血管栓塞而导致失败，采用水蛭素可促进伤口愈合。研究还表明，水蛭素在肿瘤治疗中也能发挥作用。它能阻止肿瘤细胞的转移，已证明有疗效的肿瘤如纤维肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、黑素瘤和白血病等。水蛭素还可配合化学治疗和放射治疗，由于促进肿瘤中的血流而增强疗效。

动物试验和临床研究表明，静脉或皮下注射水蛭素均无明显毒副作用，无论急性、亚急性的毒性试验，对血压、心率、血相、出血时间和血液化学成分均不受影响，呼吸系统也没有影响，无过敏反应，一般无特异抗体发现。半致死剂量LD50>50mg/kg，远大于治疗所用的剂量（1mg/kg）。尤其值得指出的是，水蛭素可以口服，这给用药带来很大方便。水蛭素比较稳定，胰蛋白酶和糜蛋白酶并不破坏其活性，而且水蛭素的某些水解片段仍有抑制凝血酶的作用，这就可以解释为何口服中药水蛭提取液仍然有疗效的原理。

由于水蛭素具有重要开发价值，而水蛭的来源有限，故国内外医药界均着重研究通过基因工程获得重组水蛭素。1986 年后，重组水蛭素已在大肠杆菌和酵母中分别表达成功，与天然水蛭素相比，重组水蛭素在第 63 位氨基酸（酪氨酸）上未硫酸酯化，活性略低，其余性质基本相同。在治疗的剂量下静脉注射无毒副作用。现国外一些大的生物技术公司对水蛭素已进入多方面的临床研究。有关水蛭素类多肽的专利，每年公布的数量至少在十多项以上，包括水蛭素类似的多肽，研究论文每年总在数十篇以上。1998 年底重组水蛭素药物在德国正式上市，1999 年英国批准上市，已注册的国家有美国、欧洲、澳大利亚、新西兰、南非等 10 多个国家。

近年来在我国以水蛭为主要成分的中成药已有许多种，如脑血康口服液、抗血栓片、活血通胶囊等，其年产值达数千万元。含水蛭的新药也在不断研究和推出。利用基因工程生产重组水蛭素类多肽药物，以取代水蛭素或作为抗凝化瘀药的添加成分，这在近期内就可实现。作为注射剂用于心血管系统疾病和肿瘤治疗药物，则还需要进一步的临床研究。毋庸置疑，重组水蛭素类多肽药物的开发将会带来巨大的社会效益和经济效益。

二、技术水平及特点

我们对重组水蛭素基因工程作了大量系统的研究，具有坚实的技术基础。我们从国内养殖的医用水蛭中克隆出水蛭素的 cDNA 进行测序，并合成了大肠杆菌偏爱密码子的水蛭素基因，构建了分泌型大肠杆菌表达载体，优化表达条件，获得高效表达，产物直接分泌至胞外，大大简化了下游工程。我们根据水蛭素的特性，设计了适合大规模生产的低成本的分离纯化新工艺，无需高效液相层析或反相层析，只经三步纯化，即获得电泳纯的产品。目前我们得到水蛭素的表达量、纯度和得率均达到国际先进水平。

三、技术成熟度

“重组水蛭素的研制”为“九五”攻关项目，已经完成中试研制，通过了生物工程中心有关专家的验收，并且完成了原药的动物试验。计划在以后开始进行临床试验和由生产部门进行放大试生产。

四、主要技术指标

重组水蛭素比活在 12500ATU/mg 以上，纯度在 95% 以上，得率在 40%~50% 以上，不含热原、有害物质和重金属离子。

五、技术的发展前景

心血管系统疾病和肿瘤是主要危害人类健康的两大类病害，防治这两大类疾病的药物是新药研制的重点。水蛭在破血、逐瘀、通经、消痞等方面的疗效已为我国数千年中医实践所证明，重组水蛭素在抗凝消栓以及配合肿瘤化疗和放疗上的作用也为国外临床所证明。注射针剂的要求较高，目前在临床主要用于抗深静脉血栓。而作为口服药剂在短期内即可取得经济和社会效益。将重组水蛭素类多肽药物取代水蛭或作为中成药的添加成分，估计至少可获得上亿元的经济效益。随着临床试验的扩大，它将可以用于更多的疾病的防治，发展前景十分广阔。

六、国内外同类技术比较

表达水平，纯化工艺，产品质量与国外水平相当，某些技术指标超过国外，成本比国外低。

在美国，药用重组水蛭素每毫克 6 美元。我国生产的成本低，如果每毫克降至人民币 6 元，广大患者就有可能承受得起。国外重组水蛭素都采用针剂，我们正在研制口服剂型，口服无疑更易被病人接受，成本也可更多降低。尤其是它可以拓宽使用的范围，用于各种血栓病的防治，或作为有关药物的主要成分或添加成分，可开发更大的市场。

七、市场状况及需求分析

在医药市场上，抗栓药物的需求与日俱增，但由于天然水蛭来源有限，各国医药界都将注意力集中在重组水蛭素的开发上。美国、法国、瑞士、德国、英国、日本十多家生物技术公司和医院都在临床应用或研究重组水蛭素类多肽抗栓药物治疗血栓疾病的范围和疗效。1998 年底，德国首先上市重组水蛭素药物。1999

年英国也获批准上市。目前已注册的国家有欧洲、美国、澳大利亚、新西兰、南非等十多个国家。

中国具有心血管疾病药物和肿瘤药物的巨大市场，水蛭又是传统中药，因此重组水蛭素开发前景十分看好。据估计，我国目前血栓病人约有 2000 万人，如果其中 100 万人采用水蛭素治疗，每年共需 300~500 公斤。

国际上常用肝素作为抗凝药物，这类抗凝药物的使用已有 60 多年历史，需用量逐年增加。美国 70 年代每年就有 1000 万病人使用肝素，大部分是手术后预防血栓的形成。仅美国肝素的年用量就超过 9000 亿单位，约相当于 6 吨。研究表明，水蛭素在许多性能上都优于肝素，它用药量小，不引起出血，也不依赖于内源性辅助因子。

随着临床研究的广泛开展，重组水蛭素的应用范围不断拓宽，它的需求也会日益增大。

八、合作方式

技术转让或联合报批生产。

基于核磁共振成像仪的神经外科手术导航系统

一、项目概述

外科手术的发展方向是在切除病灶的同时最大限度地保护正常组织，为了实现这个目标，各种微创和微创的手术方案在医学影像信息技术的支持下近年来得到了迅速发展。例如，在神经外科手术中，传统的方法是开颅手术，这会给病人带来很大的痛苦、甚至有生命危险，如果能够在手术之前制订计划，在手术期间用影像导引，加上无框架的手术器械定位技术，引导手术器械进行手术，可以大大减少手术的风险，甚至挽救病人的生命。而有些手术，因为病灶比较小，可以不用开颅，而是通过立体定向的微创手术的方法实现去除病灶、给药等操作，加上术中对病灶周围的残余的病灶是否切除干净的成像，检查手术进行情况，可以降低手术之后肿瘤的复发率。在影像导引下的神经外科手术可以大大提高治愈率或者术后病人的生活质量。所以，手术导航技术在脑神经外科领域的应用越来越广泛。手术导航成功的关键是为医生提供尽可能多的病灶及其周围组织的信息并实现可视化和精确定位，保证手术成功。

目前在临床已经广泛使用的多模态的医学图像为制订手术计划、为术中导航提供了广泛和可用的信息源。如果还能在手术过程中用手术定位系统跟踪手术器械的运动，保证手术进行过程中减少对正常组织的伤害，同时通过术中数据采集，识别和判断剩余病灶的情况，从而达到对手术计划进行验证的目的。在实现这些功能的过程中，都涉及到如何尽可能多地整合集成多模态医学影像信息的问题。例如 X-CT 图像提供病人骨架的完整信息，MRI 则提供高分辨率、高对比度的病人软组织的解剖结构信息，而 PET、SPECT 和 fMRI 则提供病人的代谢和血流等功能方面的信息。我们的目标是在同一个坐标系内定位这些信息源的解剖位置，并准确地把各种模态的医学影像信息融合在一起，形象地向医生提供这些可视化的病人信息，使得医生可以在手术过程中避开要害的功能区域，有效的捕捉和干净地消灭病灶。这就涉及很多医学图像处理和分析方面的科学问题。例如，把病人在不同影像设备上采集的影像数据在实验室空间内，按照统一的坐标系进行配准，建立它们之间的准确的变换关系，这样才能准确描述病人、病灶位置和手术器械

的位置，并在导航过程中把图像上显示出来。这些目标，分别由相应的硬件系统和计算机软件来实现。

本开发方案包括在手术前，对病人在商业设备上采集的多模态医学图像进行分析和处理，形成可视化的手术计划；在手术进行过程中用我们自己研发的 0.5T 开放式永磁系统采集的病人图像，通过图像重建和对病灶的识别，对残余病灶进行判断，和继续手术，在手术前的进一步成像，用于检查手术完成的情况，从而实现影像导引神经外科手术的目标。

二、应用范围

大医院的神经外科手术室，系统可用于神经外科手术之后的病人监护。

三、技术优势

用可见光和特殊设计的标记物实现对病人病灶、手术器械的跟踪和定位，这种方法成本低、准确性好，无定位框架，定位时病人没有痛苦，定位精度为 1mm 以内。

在多模态医学影像整合建模方面，采用高分辨率结构成像和功能成像相结合的方法，提高了定位时信息源的容量，提高手术计划期间和导航期间保护人体功能的能力，保证手术后病人的生活质量，图像的读入具有 DICOM 接口。输入的数据图像包括 CT、MRI、PET、MRA、fMRI 信息，软件包括相对独立的三个软件包：定位计算、坐标变换和定位指示软件包；手术计划软件包和手术导航软件包。

四、技术水平

定位精度，显示速度和信息源的多样性国内领先，世界先进水平。这是基于发表的文章中所用的方法学确定的。在磁共振成像设备、手术导航和成像方法方面共申请 6 个专利，目前授权的是 4 个实用新型专利，发明专利还在审查过程中。

五、项目所处阶段

0.5T 永磁 MRI 设备已经完成,主要脉冲序列 GE, SE 和 FSE 等都已经实现,其余的准稳态快速脉冲序列,扩散成像和灌注成像等技术正在实现过程中。

手术导航的图像处理技术基本完成,脑功能成像的软件已经实现, 需要进行进一步技术指标的测量, 需要确定产品标准, 争取市场准入和临床试验。

六、市场状况及市场预测

医学技术最近十年来的技术进步主要来自医学影像学的进步, 提供了更多信息源和可视化技术, 为更为精确地控制手术过程提供了条件。今后的所有外科手术都要有计划, 计划执行过程中有可视化监督, 手术结束前采集图像以研究手术计划执行情况, 这是 21 世纪外科手术的发展方向。全世界范围的研究都已经开始, 但是经营活动还在扩大临床试验阶段。中国在医疗的临床水平方面已经达到世界先进水平, 很多外科大夫已经接受对复杂手术事先有计划, 并在可视化条件下进行外科手术。大的医院专门成立了介入治疗科, 市场容量和未来发展潜力非常巨大。

七、投入估算和效益分析

项目总投资 5000 万元, 其中包括一台 0.5T 永磁 MRI 设备 600 万元, 机房 40 万元人民币, 获得市场准入 1500 万元等。可见光手术导航系统、计算机接口控制电路及软件约 200 万元, 其中软硬件部分各占 100 万元。

成立公司的话, 所有人员费是公司运行的主要成本(主要考虑三个方面的人才: 开发人才、管理人才(含财务)和市场开发人才), 软件成本已经在人员成本中包括(三部分人员的成本中, 软件开发人员的成本占整个人员成本的 50%), 整个人头开支成本占整个公司运行成本的 50%。产品的其余成本包括硬件成本: 主要是计算机控制的定位系统, 约占总成本的 30%, 市场开拓成本占 20%。价格的确定要根据系统中硬件成本和软件的成本加上合理利润确定, 各个医院配置不同, 价格也会有一定波动。 预计的毛利润按照 50% 计算(没有计算税务及公司提取的福利和奖励基金), 税后利润按照 20% 计算。

八、合作方式

联合开发。

DNA 倍体显微图像自动分析仪

一、项目概述

DNA 倍体分析是肿瘤早期检测中的重要一环。因为肿瘤细胞有着异常的 DNA 含量，通过对异常 DNA 倍体细胞的检测，就可以知道样本是否存在突变的细胞，以及突变细胞的数量。在我们把目标针对妇科癌症的早期检测时，重点研究的对象例如子宫颈的分泌物，检测的要求是区分炎症细胞(宫颈炎)、还是突变癌细胞。检测方法是通过对样本染色片的观察和统计分析，通过识别和统计完成。

在生物学、医学领域中使用光学显微镜的情况很多，要依靠人对染色标本进行观察，从而得到微观尺度（细胞水平）上的检测结果。传统的显微目视技术过多的依靠检测者的经验，而且靠眼睛观测，是劳动强度很大的劳动，准确性比较差，漏检的情况很多，检测结果的主观性大，难于量化。随着计算机技术的发展，将显微图像数字化，使用自动化装置对样本实现连续图像采集，并利用相应的软件进行图像分析，可快速得到图像几何学、形态学、光学等多种参数。其检测结果的可靠性、准确性和检测劳动强度都会大大降低，在肿瘤早期诊断中显示了极大的优势。

现在市场上广泛使用的生物显微镜主要是根据光学成像原理的设计的，把光学显微镜加上 CCD 自动摄像即可以实现对细胞图像的全自动采集，通过对采集图像的识别和分类，即可实现上述目标。这方面的情况，国内相对还比较落后，是一个急需提升的产业领域。

全自动数字化生物显微图像采集和分析系统是近十几年随着计算机、自动控制、图像获取和识别技术的发展而发展起来的新技术。它和流式细胞计（FlowCytoMeter, FCM）类似，同属光度计的范畴。现阶段 DNA 倍体分析多数是通过流式细胞术来实现的，但由于 FCM 测量的局限性（如测量的细胞是经酶消化后的单细胞悬液），且在实际工作中存在操作复杂、成本过高等问题，限制了它在临床上的应用。FCM 无法直观地对每一个目标对象做出几何、形态学参数的测量，只能依据光学参数给出统计结果。数字化显微图像分析系统在 20 世纪 90 年代逐步在发达国家研制成功，部分用于临床。

本产品（DNA 倍体显微图像自动分析仪）是综合了国内外产品优点，结合现代技术的最新机制设计而成的，除了光学系统标准化等技术措施的使用外，还使用图像标准化处理技术，使得测量所得的结果具有很高的致信度。在实验中我们得到了很理想的效果。本产品属于全新一代产品。

二、技术内容

本项目主要的研发内容分为二部分。硬件部分：包括标准化光源系统，三维空间自动定位、寻靶、聚焦和拍照系统； 软件部分：系统刻度和校正的标准化软件，数字图像的预处理、识别、分割和分析软件，图文数据库。

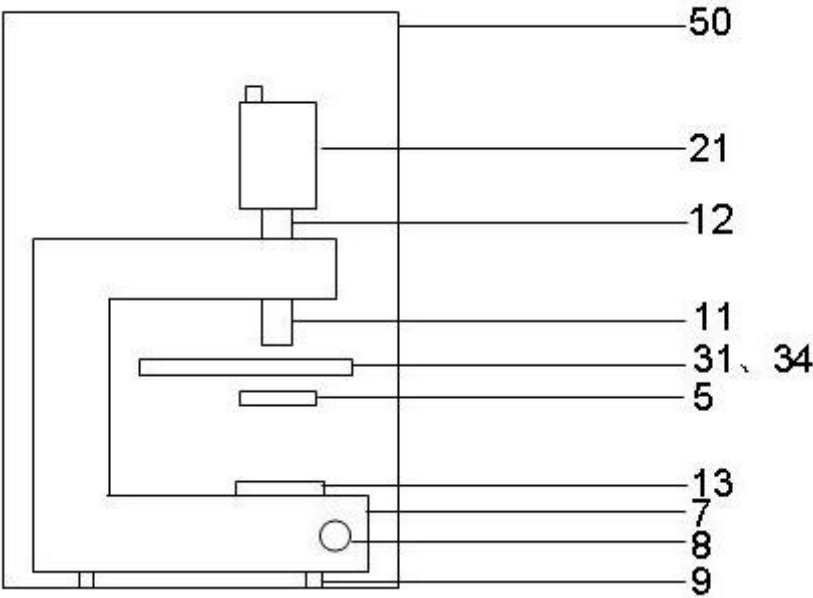


图 1 显微镜的结构示意图。

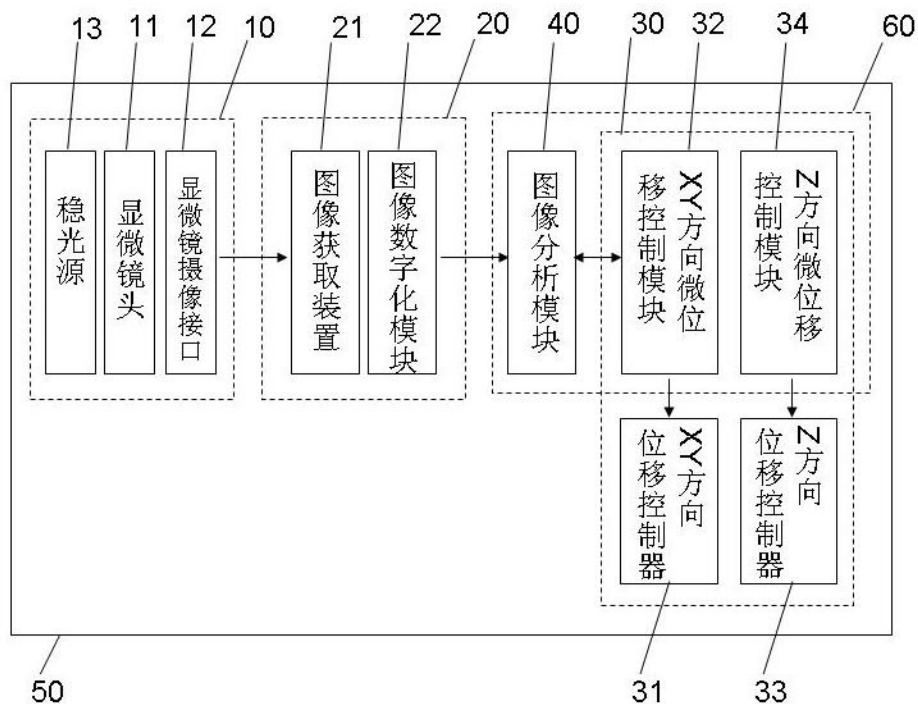


图 2 显微镜的功能框图

按照我们申报的专利设计思想，第一代产品的基本结构示于图 1。有关功能见图 2。其中显微光学系统（10），包括显微镜头（11）、与图像获取装置匹配的显微镜摄像部件的接口（12）和一具有稳定强度和均匀场输出的光源系统（13）；一图像获取系统（20），安装在显微光学系统的图像获取装置接口上的成像器件（21），用于获取样品的显微图像，配备具有相应空间分辨率和采集速度的 CCD 图像数字化采集模块（22），使得样品显微图像可以以数字信息输出到图像分析模块（40）；微定位和位移控制系统（30），用于驱动样品平台，以微米或者亚微米的距离在样品平面方向上（称 XY 方向）自由移动（31），这些机械装置配有相应的驱动步进马达和驱动模块（32）；系统在样品平面垂直方向（称 Z 方向）移动，用于自动对焦和聚焦，配有相应的驱动机械装置和控制模块，由 Z 方向位移控制器（33）和相应配套装置和驱动模块（34）构成；封装箱（50）将显微的光学系统、图像获取系统、微位移控制系统和光源系统封装起来，减少显微光学系统受外界的干扰，保证内部环境的洁净，和预防他人随意更改光源系统造成光输出强度的人为波动。系统为图像分析模块（40）提供数字接口、图像获取装置驱动接口和微位移控制模块接口。图像分析模块（40）和数字图像获取的驱动软

件、位移控制模块等的接口软件等共同组成软件系统（60），软件系统可以安装在电脑主机里，电脑主机可以被一起封装在整个装置中。

三、技术特点

DNA 倍体显微图像自动分析仪的关键技术包括：

- 1) 实现进样、搜索视野、聚焦，逐视野数字化图像信息采集的自动化，检测过程迅速、准确和简便；
- 2) 制定图像采集的标准化，实现对图像的定量测量和横向比较；
- 3) 实现计算机辅助诊断技术，对显微图像进行分析，实现自动检测；
- 4) 光电和机械系统的一体化设计，满足检测结果的数字化、定量化和自动化，使用户摆脱目视技术的困扰。

所有这些技术的结合，形成“光机电”一体化的测量和分析仪器，可将样本按要求逐视野进行分析诊断，且将得到的图像进行标准化处理，分析数据量大，速度快，减少了人为因素造成的某些误差，并给出具体的几何、形态学参数和统计参数，使诊断报告更为准确可靠。实现样品制作过程标准化和自动化之后，检测过程无须再进行人工干预。测量之后的数据可以进行自动分析，给出相应的临床或者研究参考结论。

四、技术优势

本项目的主要的技术优势体现在全封闭、量化、自动化和数字化技术的应用上，从而体现高效率和高精确度的一体化设计，使用户摆脱显微目视技术。

- 国外产品：高端（全自动），准确，价格高（150 万），英文操作系统，用户操作和使用都较难。目前占据国内小部分高端市场，用户少，未解决图像“标准化”和相互之间比对的问题。同一产品测量的结果之间也很难比较。
- 国内产品：手动，测量结果难于横向比较，价格便宜（10 万），占据了国内绝大多数市场。
- 本产品：全自动，准确，价格较国外便宜（40~50 万），大约只有国外同类产品 1/3 价格，而且具有标准化技术，可以相互之间比较，具有中文界面，用户易于接受，升级、售后服务更容易到位。提出“标准化”概念，使

得分析结果更客观。

我们是世界上首先提出光源标准化设计思想的单位，而且已经实现了设计思想，因此申请了专利，为了保证光学显微镜视野内光强的稳定和均匀，本项目高端产品采用激光作为光源，用经过冷却的 CCD 摄像头，不仅可以实现高分辨率成像，用精密机械系统保证自动对焦、自动搜索样品和自动切换样品的工作流程，采集的数据存入计算机内存，形成相应的数据库，借助分析软件实现对细胞的分类，尤其对病理细胞的自动识别、对细胞的定性和定量测量非常有利。能达到相当水平的同类产品世界未见报道。

五、市场需求分析

分析大量细胞的细胞周期和 DNA 倍体已经成为一种日益重要的方法，广泛地用于临床，为肿瘤的诊断、疗效评价和预后预测提供了重要的依据，在科研中也越来越多地用于细胞动力学，细胞调亡观察等方面。

DNA 倍体分析结合临床病理的形态学诊断，对一些恶性肿瘤进行早期诊断，跟踪随访和早期治疗，可大大提高一些肿瘤的治愈率和生存率。尤其对一些细胞抽提物、体液、腺体分泌物、组织的脱落细胞的分析，意义尤为重要。

DNA 倍体分析技术在膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、皮肤黑色素瘤的早期诊断和预后方面具有重要价值，S 期比率与肿瘤组织学分级密切相关：肺癌、乳腺癌、Hodgkin、卵巢癌、直肠癌、甲状腺癌、睾丸癌、脑星形胶质细胞瘤，而随着时间变化的增殖状态测量和分析反映了肿瘤的生长速度和侵袭性。

从医学需求分析，如果全自动显微图像分析系统可在地（市）以上医院推广应用，我国县地（市）级以上医院大约 7000 家左右，另外大专院校和研究单位的相关实验室，有约 10000 家潜在用户。在这些用户中，我们能占领 1/3 的市场份额，就是 5000~6000 台左右。而根据不同应用，开发出不同诊断内容的全自动显微图像分析系统（如精子检测、性病检测、免疫组化、DNA 倍体分析等），势必会进一步充实和完善这一市场，世界范围内的市场就更大。以平均每台 40 万元计，则买方市场就有 12 亿元人民币之巨。

客户的盈利分析：门诊收费：70~200 元，患者数量：20~100 人/日，成本：消耗 5 元+人工 10 元/人，机器购入价：50 万，客户成本回收：1 年。

六、效益和应用前景分析

正式生产后，初期售价预计每台 40 万元左右，形成规模后每台制造成本可以控制在 15 万元以内。年生产能力预计可达 200 台，则年销售额可达 1 亿元。而且还有向国外（尤其是发展中国家）推广应用的前景。与此项目相关，可配套推出制片试剂、自动制片机等项目。

该项目为我国从事生物学的学生教学提供了世界上最先进的教学和实践的工具，为医院提供了全自动分析工具，减轻了医生的工作量，且测得的参数准确，具有横向可比性，社会效益非常明显。

目前国内显微图像分析系统只能达到显微图像的摄取与显示，停留在图像报告形式，虽然较以往单纯文字病理报告有了进步，使临床医生能形象看到个别肿瘤细胞的癌变形态，但这种图像处理技术缺乏分析和诊断的功能，其实质上还是依赖于操作者的经验。病理医生对图像报告的识别诊断水平及方法、样本的不一致，必然导致诊断结果的差异，甚至误诊、漏诊等。

而国外一些大公司的产品价格过高、不适于本土的操作，而且多数处于未成熟状态，跟他们相比我们更有优势。我们的产品设计使用寿命可达 20 年，维护、更新都相当方便。安装调试、对用户的培训等都容易实施。目前对全自动显微图像分析系统来说，在中国这一市场尚是空白。销售上没有过多的压力。

七、产业化实施方案

本项目是北京大学肿瘤物理诊疗技术研究中心开发的，该中心由北京大学医学物理和工程实验室与北京海思威科技有限公司共同设立和经营。两者有长期战略合作关系，公司有固定人员参与实验室阶段的研发。达到批量生产水平时，吸引资金投入，形成扩大生产规模的能力。海思威大约半年周期之后，率先进行工业样机的设计和开发为吸引资金打好基础。

第一代产品，主要集中在软件的开发和系统的整合方面。可以利用传统光学技术，暂时对光源部分不进行改造，只使用特殊滤光片来达到效果。这一阶段产品开发周期约为 8 个月。同时开发出相关的标准操作试剂盒，供用户使用。

第二代产品，主要集中在光源改造和系统封装方面。光源问题需要花一定的功夫去解决。其间需要对第一代产品的用户反馈来做系统改进。这一阶段产品开发周期约为 18 个月。

第三代产品。主要在机身的改造上。将制作出特定的产品，利于机箱的小型化，和高度集成的一体封装。整个系统将得到改造。这一阶段的开发周期约为 24 个月。

肿瘤诊疗技术开发、转让和技术服务项目群

一、项目概述

本项目是集肿瘤早期检测、诊断、治疗和咨询服务于一体的大型技术转让、开发和技术服务项目。项目的研发主体是北京大学医学物理学科，研发机构包括北京大学肿瘤物理诊疗技术研究中心和医学物理和工程北京市重点实验室。

如果把我们的研发成果进行综合应用，可以为肿瘤专科医院或者综合医院的肿瘤中心提供建设肿瘤早期检测、诊断和治疗的整体解决方案和关键技术。其总投资根据选择的内容、病床数和病人流量的不同而定，这是一个医疗建设项目。

采用的技术包括：

(1) 分子诊断技术，采用通常的血样和尿样进行处理，检测肿瘤标记蛋白质和尿样中的特异核苷酸，实现对肿瘤的早期检测；

(2) 数字化、全自动细胞显微成像及分析技术，用于检测和分析人体分泌物中的变异细胞，主要是多倍体细胞，作为癌症的早期诊断手段之一；

(3) 影像学的诊断，包括高分辨率的解剖学结构成像技术(DR, CT 和 MRI)，代谢产物成像(PET/SPECT)和血流和药物灌注成像，扩散成像和认知功能成像，谱成像等功能成像，以及多模态影像技术的结合实现对早期肿瘤的检测；涉及到的成像设备还包括 PET/CT, CT, SPECT, MRI 等；

(4) 基于 MRI 设备的乳腺癌计算机辅助诊断技术；

(5) 在电子直线加速器上实现影像导引放疗技术，用自研制并得到国家医药总局批准的放疗计划系统和放疗计划系统对病人进行放疗的技术；

(6) 建立影像导引下的介入治疗，神经外科手术影像导引系统；

(7) 对医生诊断结果提供的信息，进行综合分析给出受检人员癌症危险度因子，为后续指导和咨询提供依据。

二、主要技术内容

(1) 开发分析血样的液相芯片技术的分析软件，分析软件中包括对血样中特异性肿瘤标记蛋白质的数据进行进一步分析的科学方法；

(2) 把改造后的液相色谱采集用于检测尿样，检测肿瘤有关的特异性核苷酸，对测量数据进行分析的技术和方法；

(3) 通过对人体分泌物中细胞变异参数的测量，用数字化和具有自动识别能量的细胞测量和分析仪，通过多倍体细胞的检测，对病理细胞进行识别和分析统计的关键技术和方法；

(4) 把解剖学结构成像和功能成像的数据进行综合分析的技术和方法；

(5) 把所有上述数据组织在一个统一的平台和数据库内，形成癌症早期诊断综合分析工作站，给出肿瘤危险度因子的分析技术和方法。

四、技术水平

本项目中放疗计划及其验证系统是北京市自然科学基金重点项目的研究成果，是目前为止国内唯一经过医药总局规定的全过程检测、评估和鉴定并拿到生产和销售许可的产品。

SPENCT 图像重建、图像处理和临床应用软件是在国家自然科学基金项目、教育部优秀青年教师回国人员基金项目的资助下完成，其成果经过教育部组织的专家 2002 年组织的鉴定，并于 2007 年报解放军总后一等奖。

五、项目所处阶段

作为综合项目，其中的部分技术已经在北京大学医院组织实施多年，效果不错。例如针对肿瘤的体检在该医院实施多年的实践中，每年大约有 15 个左右被查出有癌症，其中属于早期癌症病人都得到了很好的治疗，预后非常好。

液相芯片血样检测肿瘤标记蛋白的技术、改造后的液相色谱测量特异性核苷酸的技术，都已经做到了临床试验阶段，并增加一些分析处理软件；

数字化显微镜细胞多倍体测量分析技术已经获得国家专利局授予的实用新型专利，其产品还没有鉴定和验收，但是样机已经完成。

肿瘤的多模态成像技术及其在肿瘤诊疗中的应用是国家自然科学基金的研究项目，项目已经完成，其成果在放疗计划、手术导航和肿瘤早期诊断分析中应用，建立一个统一平台的工作还在继续。

基于 MRI 的乳腺癌计算机辅助诊断项目还在研发之中，其中国内或者世界上率先研发的 0.5T 永磁 MRI 设备系统已经出图像，但是基于该设备的 CAD 技术

世界上还没有人做，其成果在降低成本，在癌症体检中的普及应用将有非常广阔的前景。

基于 MRI 的外科手术导航系统也建立在 0.5T 永磁 MRI 设备上，作为整个设备的一个选项，开发工作正在进之中。

六、市场状况及市场预测

针对中国市场，在最近 5 年内，在每个 300 万人(包括流动人口在内，固定人口 100 万人就可以)口以上的城市中，至少有一个这样的体检和诊疗中心。逐步扩大到沿海发达地区的县市级医院，在西部扩大到地市级医院，形成国内连锁的项目设计、实施、运行和后续服务一条龙的体系，可以和国家卫生部和各地政府合作，和他们在人口健康和保健方面的规划结合起来，为当地的经济建设和健康服务，获得相应的经济的社会效益，作为现有医疗体系的补充和提升，市场将是巨大的。

七、合作方式

联合开发或合作经营。

本项目也可作技术服务与咨询，应用与肿瘤诊疗和健康服务领域，与投资和关键技术的开发相结合，为这些公司的日常配套服务。

肿瘤临床诊断红外光谱法

一、项目概述

恶性肿瘤是危害人类生命健康的严重疾病，发病呈逐年上升趋势，全世界每年大约有一千多万的新发病例。目前我国恶性肿瘤发病人数每年约 160 万。肿瘤的早期诊断和及时治疗是提高肿瘤病人存活率的重要因素。目前，临床诊断肿瘤的方法主要是各种物理方法，如核磁共振、CT、B 超、X-光透视以及各种内窥镜方法等，以及基于显微镜观察细胞形态的组织学诊断方法和各种化学、生化检验方法等。

临床手术切除肿瘤组织是治疗恶性肿瘤的主要手段。手术过程中判定肿瘤的性质和确定手术切除范围的唯一依据是当场对冰冻病变组织进行病例检测，此时其他各种物理诊断法都不可能在手术治疗过程中实时、原位和在体检测病变组织；但是，先用的显微镜检测法的诊断时间太长，约需 30 分钟，无法满足手术治疗需确切定位和减少等待检验结果以缩短手术时间等需求。因此，为了提高肿瘤手术治疗的科技水平，迫切需要一种具有快速、准确、实时诊断功能高难度病理检验新方法。这种新方法最好还能够配合手术治疗，实时原位、在体检测肿瘤及其周边组织。因此。世界各国的科技界、医疗界都在探讨如何发展一种更先进、更有效的肿瘤诊断新方法。

北京大学自 20 世纪 70 到 80 年代以来，一直以红外光谱研究的专长与国内外科临床医疗专家合作，开展胆结石和重要生物分子的分子光谱研究。通过这些基础研究，我们对红外光谱的灵敏性、精确性和可靠性有充分的认识。我们认为，红外光谱方法可以从分子水平反映肿瘤组织和正常组织的差别，可望发展成为一种检测肿瘤组织的灵敏方法。自 90 年代初，与兄弟单位合作，开展本项目的学科交叉研究。本项目针对肿瘤手术治疗、快速诊断和原位在体诊断等迫切需求，系统开展了用红外光谱发临床诊断肿瘤组织新方法的研究。我们比较研究了各种红外光谱测量方法，研究肿瘤组织的光谱变化规律，以及它们与健康组织红外光谱的差别，并与常规病例诊断结果相互对照。在大量研究的基础上，我们发现虽然人体各器官的组织成分各不相同，但使用衰减全反射红外光谱法测得的光谱诊断结果与临床病理诊断结果符合率很好。

二、实验方法与结果

项目组重点选用衰减全反射红外光谱法,有系统地研究了多种肿瘤组织(胃、食道、肺、肠、胆囊、肝、肾、乳腺、腮腺和甲状腺等)的红外光谱,根据此种大量实验数据,建立了为我们自己的红外光谱诊断法。本项目研究的标本包括多种肿瘤的冰冻组织和手术切除的新鲜离体组织。我们的研究目标是为癌症的手术治疗提供可靠的实时诊断结果,这种新方法可减少手术治疗时等待病理检验结果的时间。我们的研究结果证实本项目的红外光谱诊断结果是准确和可靠的。

本项目对肿瘤手术治疗过程中急需在体、原位实时诊断病变部位等要求,系统研究了用中红外光纤法在体原位诊断正待切除的肿瘤组织。该方法诊断结果与常规病理诊断结果符合率很好,证实本项目的光谱诊断法可为确定手术治疗方案提供有科学依据的实时诊断结果。

本项目用中红外光纤法研究人体皮肤各部位的红外光谱,发现腮腺肿瘤、甲状腺肿瘤和乳腺肿瘤组织一侧的光谱与其相应健康组织一侧的外表皮肤的红外光谱有明显差别。随后对这些患者进行手术治疗得到的肿瘤标本经常规病理诊断,结果与体表光谱诊断结果相符。据此新发现,我们认为这种无创检测肿瘤的红外光谱新方法值得进一步深入研究。

对大量临床病例研究结果表明:上述红外光谱检测肿瘤组织的诊断结果与常规病理检验记过,即用显微镜观察肿瘤组织切片的诊断结果的符合率在 90%以上。证实本项目建立的红外光谱诊断法有快速诊断(只需 3-5 分钟)等优点,而用常规病理检测法诊断冰冻组织的显微切片通常需 30 分钟。

三、技术水平和技术优势

国际上将红外光谱法用于诊断肿瘤的原理性和可行性研究已经有二十年了。但迄今为止,一直还没有一种快速、准确,具有原位、在体检测功能的系统性研究报道。

本项目从开展重要生物分子的红外光谱研究起步,得到“攀登计划”的支持,并与国内外临床医疗专家合作研究胆结石形成机理,发展到共同研究肿瘤诊断新

方法的研究成果，得到了国家重大基础研究前期研究专项“肿瘤临床诊断新方法研究”、国家自然科学基金重点项目“单个活细胞动态图像技术及实时无损活体分析 2：红外光谱法识别活体内分子结构变化及无创诊断的研究”、以及国家自然科学基金面上项目“癌症光谱诊断新方法及其临床应用”等的支持。

本项目为肿瘤手术治疗提供了一种既快速准确，又能在体、原位实时诊断的新方法。与常规病理检验法和其他各种物理、化学和生物检验法相比，本项目的红外光谱诊断法可配合各种肿瘤外科手术治疗，提高癌症手术治疗的科技水平。该诊断法还可作为常规病理检验诊断法辅助手段。通过逐渐积累各种病例的光谱数据，建立与常规病理诊断结果相互关联、相互比较的人体组织红外光谱数据库，用信息技术工程逐渐把它向数字化诊断发展，可望提高常规病理诊断的效率和水平，还可以用于远程病情诊断。总之，本项目对拓宽红外光谱用于生物医学的学科交叉研究，以及红外光谱的应用范围具有重要意义。

四、项目所处阶段

现已有样机，在多家医院进行临床数据采集和分析研究，正在建立人体组织病理关联光谱数据库。

五、合作方式

技术转让，联合生产。

I类抗艾滋病新药 AEBL-2

一、研究概况

本课题组在长期研究抗癌、抗病毒（HIV）药物的基础上，合成了一系列化合物，进行了抗 HIV 活性检测及筛选，经过军事医学科学院中国艾滋病药物评价检测中心测试及检验证实，已发现有明显抗艾滋病活性（ $IC_{50}=0.304\mu m$ ）且毒性较低的新型化合物 AEBL-2，并已申请国家发明专利（No.200510055249.3）。

二、尚需进行的工作

初步计划在二年之内完成临床前报批的各项实验工作，包括拿到 SFDA 的临床前批文。

第一阶段：

1. 继续改善工艺，提高收率，准备并提供临床前报批各项指标的总用量。四个月内完成合成工作。
2. 完成临床前报批所需的各项化学研究工作。包括新产品化学特性研究，临床用药剂型研究，原料质量标准的建立，制剂质量标准的建立。
3. 一般药理学研究、主要药效学研究，急性毒性，长期毒性，药代动力学，三致实验研究工作等 (如果报批前必须完成)。不包括这些取证实验的费用。

第二阶段：完善各项报批准备工作，撰写本产品的全套上报资料。

第三阶段：报批至拿到 SFDA 临床批件。

三、前景分析

开发成功具有我国自主知识产权，针对重大疾病的 I 类新药，不仅能缓解国内对抗艾滋病药物需求的燃眉之急，而且在东南亚各国也有广阔的市场。

四、合作方式

联合开发。

具有细胞凋亡促进活性的多肽

一、项目概况

具有促凋亡活性的多肽分子，即 TFAR19，亦称作 PDCD5，是由北京大学研究发现，并拥有自主知识产权的新的细胞凋亡调控分子。功能研究表明，细胞凋亡过程中 PDCD5 的表达显著增高，是细胞凋亡的增强子或促进剂。临床研究发现，PDCD5 在恶性肿瘤细胞中的表达明显低于正常组织，而在自身免疫病等疾病中 PDCD5 的表达水平显著升高。因此，PDCD5 有可能成为上述疾病的辅助诊断标志或治疗靶标，也可以作为研究细胞凋亡的标志分子。目前已经制备了 PDCD5 的单克隆抗体、多克隆抗体以及批量的重组 PDCD5 蛋白，ELISA 双抗体夹心检测可溶性 PDCD5 蛋白的试剂盒正在研制中。

二、应用范围

作为实验室研究用试剂，应用 PDCD5 单抗，检测细胞内 PDCD5 的表达水平和定位，是研究和评估细胞凋亡的一种指标或补充手段。临床诊断和治疗方面，检测细胞凋亡过度疾病的病人血清中 PDCD5 的变化，如自身免疫病 SLE，心血管病变等，可以作为辅助诊断此类疾病的一个新的标记。由于 PDCD5 的促细胞凋亡的作用，重组的 PDCD5 蛋白和 PDCD5 腺病毒基因治疗可以作为治疗肿瘤药物的增敏剂，具有潜在的应用价值。

三、市场前景

该产品无论是开发实验室研究用的试剂产品，还是开发临床诊断和治疗产品，都将会呈现广阔的市场应用前景，将产生巨大的经济效益和社会效益。

四、受让方接产条件

最好具有免疫诊断试剂盒开发经验或腺病毒基因治疗中试条件。

五、合作方式

联合研发。

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的检测

一、项目简介

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 是 20 世纪 80 年代中后期发现的原发性小血管炎的特异性血清学诊断工具。主要用于诊断韦格纳肉芽肿病、显微镜下型多血管炎和局灶节段坏死性肾小球肾炎。该类疾病为自身免疫性疾病,可累及全身多个脏器,肺肾受累后多进展迅速,可危及患者生命或发展为肾衰竭。20 世纪 80 年代我国对此类疾病认识不足,关键原因是缺乏血清学诊断工具。因此,近 10 年来北京大学开展了对原发性小血管炎及 ANCA 靶抗原的系列研究:

(1) 在国内率先建立并逐步规范了 ANCA 的检测方法,使之与国际先进水平接轨;

(2) 系统地研究并报道引起 ANCA 阳性小血管炎的一系列疾病并总结了相应的治疗方法;

(3) 在国际上发现了两种新的 ANCA 靶抗原: 杀菌/通透性增高蛋白 (BPI) 和天青杀素;

(4) 首先建立同时分离纯化多种 ANCA 特异性靶抗原的方法。

上述工作填补了国内空白,提高了临床诊断和治疗水平。近 5 年北京大学肾脏内科新诊断了 ANCA 阳性小血管炎 300 例。上述工作在 2001 年获得首届中华医学科技奖一等奖,并且在 2002 年顺利通过国家科技进步奖的初评。

二、项目进展情况

该项目中的检测方法已经进入临床应用。进一步的科研项目仍在进行中。

三、技术优势

ANCA 为新发现的有临床意义的血清学诊断手段,目前国内大型医院已经开始开展 ANCA 检测。但所应用的试剂盒多为国外进口,价格昂贵,限制了其合理推广应用。

四、应用领域

自身免疫性疾病，可以作为临床常用检测项目。

五、应用前景预测

多数医院将陆续开始开展 ANCA 检测，具有广泛的应用前景。

六、合作方式

合作开发临床检测试剂盒。

Alport 综合征的基因诊断试剂

一、项目概述

遗传性进行性肾炎，即 Alport 综合征（Alport syndrome）是最常见的遗传性肾脏病。对于这一预后严重的遗传性肾脏疾病，目前尚无有效治疗的办法。而肾活检电镜检查是目前确诊该病的重要和唯一的依据，但这种诊断方法技术条件要求高，创伤较大，费用较高。以 X 连锁显性遗传 Alport 综合征基因诊断技术方法，正是本项目的创新所在。皮肤活检相对以往视为“金标准”的肾活检电镜检查的确诊方法简便、易行、损伤小，准确且能发现从基因组 DNA 水平不能发现的剪切突变，而且从外周血淋巴细胞和皮肤成纤维两个途径检测突变，取材方法灵活，经济、省时，易被患者及家属接受，属国际国际领先水平。

二、项目所处阶段及市场预测

该项目历经十几年研究、具有国际领先水平，并多次荣获国家等重大项目奖励。

目前皮肤活检组织进行抗 $\alpha 5(\text{IV})$ 单抗等免疫荧光学检查和皮肤成纤维 cDNA 分析方法已建立，并初步用于临床诊断。皮肤活检方法已得到全国各地包括香港地区医患人员的认可，有大量转诊、会诊患者接受了新方法检测，提高了确认率，其市场前景良好。

三、合作方式

联合开发。

潜在的肿瘤分子标记物——DD1-6 基因

一、项目概述

对肿瘤基因产物在细胞基本生命活动中的功能研究是揭示生命活动本质、探索生命基本活动奥秘的基础，肿瘤功能研究的深入使我们更进一步了解肿瘤的发生过程，为肿瘤的诊断和治疗提供科学的依据，很多肿瘤基因也已成为肿瘤治疗的靶点。因此肿瘤基因的功能研究以及对肿瘤基因产物作为肿瘤标志物的探讨在生命科学研究中具有重大意义。

我们的研究工作主要致力于肿瘤标记物的分离和功能研究，DD1-6 基因是本实验室从肿瘤细胞系中分离得到的具有自主知识产权的基因，我们制备了抗 DD1-6 的单克隆抗体，对 DD1-6 在多种肿瘤中的表达进行了研究，研究结果发现 DD1-6 蛋白在多种肿瘤中高表达；对某些肿瘤癌前病变的 10 年随访研究发现，DD1-6 与该种肿瘤癌前病变的转归密切相关，可作为该种肿瘤癌前病变的预警信号为该种肿瘤的早期诊断提供一个可应用的指标。在多种肿瘤中的高表达提示 DD1-6 在肿瘤的发生过程中可能具有重要功能。我们对 DD1-6 的功能研究确定了 DD1-6 在细胞的基本生命活动中具有重要的生物学功能。同时我们分离到了一些与 DD1-6 结合的蛋白，其中两个蛋白质 DIP1 和 DIP2 具有作为肿瘤分子标记物的潜能：（1）DIP1 是结肠癌肿瘤抗原；（2）DIP2 具有原癌基因的特性。初步用 DIP2 免疫的兔血清通过免疫组化实验分析 DIP2 在肿瘤中的表达，结果提示 DIP2 在乳腺癌中表达上调。

基于以上发现，以 DD1-6 为中心的一组蛋白质复合物在细胞的生长和肿瘤的发生中有着重要的生物学功能，同时具有作为肿瘤诊断指标和肿瘤治疗靶点的潜能。因而对 DD1-6 为中心的蛋白复合物的分离和鉴定将对揭示细胞的基本生命活动具有重要的科学意义、为肿瘤的预警、诊断和预后提供更多的分子标志。

二、预期工作

我们将进一步分离鉴定与 DD1-6 结合的蛋白质复合物。同时制备抗 DIP1 和

DIP2 的单克隆抗体，对它们在不同类型的肿瘤中、及在肿瘤转移中的表达进行大样本分析，探讨在肿瘤诊断中的应用价值，产生应用于临床的试剂盒。同时对 DD1-6 、 DIP2 和 DIP1 的功能进行深入研究。

三、合作方式

联合开发。

生物 I 类新药——肝癌多肽疫苗

原发性肝细胞癌是世界范围内的常见恶性肿瘤之一，其恶性程度高、治愈率低、预后差。我国是全球肝癌发病率最高的国家，死亡率为 10.09/10 万人，占世界肝癌死亡人数的 45%。目前，肝癌的治疗仍以手术为主，辅以化疗和放疗，但效果并不理想。我们的研究表明，肿瘤抗原 NY-ESO-1b 多肽疫苗能够成功诱导部分中国肝癌病人产生特异的、显著的抗肝癌免疫应答，有效杀伤术后残留癌细胞。目前，NY-ESO-1b 多肽疫苗作为肝癌免疫治疗已获 SFDA 的国际多中心 I 期临床试验批文（治疗用生物制品 I 类，批件号：2006L02493；受理号：J0400091），完成了基础向临床的飞越。该疫苗是迄今为止国内经过国家食品和药品监督管理局正式批准进行临床试验的三项肿瘤疫苗之一，并是其中唯一的多肽肿瘤疫苗，为今后国家审批类似疫苗提供了可借鉴的经验。

由于原发性肝细胞癌发病率高，且近年呈明显上升趋势，应用肿瘤疫苗治疗肝癌在中国乃至世界都具有庞大的市场。肿瘤疫苗的使用不仅可以使肿瘤缓解或消退，延长患者生命，同时可减轻国民经济、卫生服务与费用的负担，会有巨大的社会效益。

乳腺癌患者手术、化疗后血清 HER-2 ECD 水平变化

对乳癌患者预后具有临床意义

以识别 HER-2 不同抗原表位的 2 种抗 HER-2 单克隆抗体 (McAb) 为基础,建立了特异、稳定、可靠、可定量检测血清 HER-2 ECD (HER-2 胞外域) 水平的双抗夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法, 健康人群 (20 名) 与乳腺癌患者 (140 例) 血清 HER-2 ECD 阳性率之间的差别无统计学意义 ($P>0.05$), 但与转移乳腺癌患者 (10 例) 血清 HER-2 ECD 阳性率之间有显著性差别 ($P<0.01$)。

进一步检测了 82 例乳腺癌患者手术前、后血清 HER-2 ECD 水平, 手术后 90.24% (74/82) 患者血清 HER-2 ECD 水平下降、3.66% (3/82, $C.V\leq 5\%$) 未变化、6.10% (5/82) 升高, 即早期乳腺癌手术切除后其血清 HER-2 ECD 水平有明显下降的趋势, 但血清 HER-2 ECD 水平下降与淋巴结状态 (LN)、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 阳性似乎均无明显相关性 ($P=0.31, P=0.49, P=0.48$) 提示乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平变化有可能作为一独立的预后指标。

46 例乳腺癌患者化疗后有 52.17% (24/46) 患者血清 HER-2 ECD 水平下降、15.21% (7/46, $C.V\leq 5\%$) 未变化、32.61% (15/46) 升高, 而化疗后 HER-2/neu ECD 水平下降、升高、不变的患者对化疗的反应率 (CR+PR) 分别为 70.83% (17/24)、73.33% (11/15)、100% (7/7); 46 例乳腺癌患者化疗后 HER-2 ECD 水平升高组 (15/46) 对化疗的反应率 73.33% (11/15) 与 HER-2 ECD 水平非升高组 (HER-2 ECD 水平下降或不变, 31/46) 对化疗的反应率 77.42% (24/31) 无差别 ($P>0.05$)。

另有 24 例乳腺癌患者化疗后 (血清 HER-2 ECD 水平 13 例下降、3 例不变、8 例升高) 再手术, 其 HER-2 ECD 水平升高和非升高组分别为 25% (6/24)、75% (18/24); 乳腺癌化疗后再手术, 患者血清 HER-2 ECD 水平仍具有明显下降趋势。因此, 检测乳腺癌患者血清 HER-2 ECD 水平变化对预后可能具有一定的临床提示意义。

新抗骨质疏松复方中药

在衰老过程中骨形成和骨吸收平衡失调,导致骨矿丢失,造成骨质疏松甚至骨折,严重影响中老年人生活质量。骨质疏松是体内多种因素,多个环节共同作用的结果。祖国医学历来重视整体调节,中药复方正是通过疾病的多途径、多环节进行防治。本项目涉及一个抗骨质疏松新复方中药,由三味中药组成,已进行了复方的初步工艺和药效学研究。结果表明:它可明显提高动物的骨矿和骨钙含量,增加骨密度,改善骨生物力学指标,具有良好的抗骨质疏松功效,其药效可与雌激素相比拟,且未发现明显的不良反应,具有良好的市场开发价值。

促神经再生复方中药

该项目历经多年骨科临床实践、能有效促进周围神经再生、拥有自主知识产权。实验结果显示：该复方中药组可加速周围神经轴突的再生、有效地改善神经损伤局部微环境，促进损伤神经远端的轴突的横截面积和有髓神经纤维的数量的增加。已经获得国家知识产权局专利：授权号：Zl 2004 1 0009613.8，目前正在进行临床前实验研究。

国家 I 类基因工程新药——抗血栓多肽

该项目是一个基于最新的凝血机制、且具有自主知识产权的国家 I 类新药。

活化的凝血因子 X (FXa) 是内源性和外源性凝血途径的交汇点，可催化凝血酶原转变成凝血酶。FXa 抑制剂为近年来抗血栓药物研究的热点。我们运用基因工程技术研制出了一个强活性抗血栓多肽，对体内静脉血栓和动脉血栓形成均有很强的抑制作用，有效剂量低于 1mg/kg (单次皮下注射)，可用于心肌梗塞等各种血栓栓塞性疾病。目前已完成基因工程菌构建和筛选、菌株的稳定性研究、蛋白表达条件的优化、蛋白的纯化、药效学研究和初步毒性研究。与目前临床上使用的肝素类抗凝血药相比，具有药效强、给药方便、药效维持时间长、不良反应轻；稳定性好、纯化工艺简单等显著的优点，其未来市场潜力巨大。

高 SOD 样活性的 SOD 模拟物

一、项目概述

众所周知，超氧化物歧化酶（SOD）是生物体内普遍存在的、唯一能清楚超氧阴离子自由基（ $O_2^{\cdot-}$ ）的金属酶。健康人的机体内 $O_2^{\cdot-}$ 的产生与清除存在一个动态平衡，当机体发生病变或衰老时，该平衡被破坏，体内过量的 $O_2^{\cdot-}$ 几乎可以引起所有的生物大分子降解破坏： $O_2^{\cdot-}$ 攻击蛋白质分子使其变性，如使结缔组织中胶原蛋白失去弹性和膨胀性，皮肤出现皱纹；攻击生物膜中的不饱和脂肪酸，使之发生脂质过氧化，而生物膜是机体内极其重要的物质传递和反应的场所，它的损伤会导致水肿、溶血、器官衰竭、功能紊乱等；攻击脱氧核糖核酸，会导致基因突变，诱发肿瘤等。外源性 SOD 的临床应用主要集中在抗辐射作用和治疗炎症（如肠炎、肾炎、类风湿关节炎、皮肤痒症）以及红斑狼疮等自身免疫性疾病，治疗肺气肿、心血管疾病、心肌再灌注综合症、氧中毒等，还用于预防老年性白内障、抗衰老等。目前对于 SOD 药用酶国内外还处于研究阶段，由于天然 SOD 存在口服酶解失效问题，国内外临床研究多为注射剂型。为解决口服问题，将其制成乳糖的冻干粉制剂或制成 SOD 脂质体，用可溶性高聚物如聚乙二醇（PEG）等对天然 SOD 进行修饰，在一定程度上提高了它的稳定性，但是成本更高。国外也有 SOD 模拟物制剂的研究报道，主要是 3, 5-二异丙基水杨酸铜，其具有一定的脂溶性。我组实现了 SOD 的整体模拟，性能优异，在很多方面克服了天然 SOD 药用酶在临床上的局限性。

SOD 在食品上还用作保鲜剂，在化妆品中用于抗氧化剂，在农业上还具有增强作物抗旱、抗化学药害和抗早衰的能力。

二、项目优势和特点

（一）天然 SOD 药用酶在临床上所受到的限制

1. 半衰期短，在体内停留时间通常只有 6~10 分钟。
2. 分子量大，一般在 32000 Da 左右，外源性天然 SOD 不易透过细胞膜。
3. 需在低温下贮存，常温下会失去活性；不易口服，易受蛋白酶水解而失去活性。
4. 外源性天然 SOD 与细胞起结合特异性低，与器官结合的特异性也较低。
5. 外源性天然 SOD 主要来源于牛血、猪血等，易受污染，如疯牛病，猪瘟等。
6. 外源性天然 SOD 提纯后的产品价格昂贵，远超于白金的价格，难于推广和普

及。

有鉴于此，项目组从应用基础研究入手，研制突破天然 SOD 的应用限制的 SOD 模拟物。

(二) SOD 模拟物的独创性研制及其优异的性能

我们的科研方向独辟蹊径，仿照天然 SOD 的结构特点选择适宜的小分子作配体，与天然 SOD 活性中心所具有的建树离子生成配位化合物；又对 SOD 酶的疏水微环境进行了创新性的模拟；进而对模拟物分子又加以修饰，实现了对天然 SOD 酶的整体模拟。十年来在国家自然科学基金委员会的支持下，目前从众多研制的模拟物中已筛选出四种类型的高 SOD 样活性的 SOD 模拟物。

1. 分子量小于 1000 Da

这四种类型的模拟物在合成后经过元素分析、质谱分析，红外谱和紫外可见光谱检测、核磁共振、顺磁共振谱的测定以及四圆衍射分析，确认了他们的组成和结构，模拟物的分子量均小于 1000 Da。

2. 热稳定性好

通过热分析和熔点测试，确认了所合成的 SOD 模拟物固体在常温下贮存及在人体温度下其热稳定性极好，SOD 样活性不受影响。例如 I 型模拟物在 50℃ 时分解的半衰期 $t_{1/2}=7.5\times 10^{33}$ 年。

3. 活性高

(1) 使用 SOD 样活性间接测定法—黄嘌呤氧化酶细胞色素 C 法和核黄素光还原 NBT 法，分别测定了四种类型 SOD 模拟物的 IC_{50} (抑制率为 50% 的模拟物的浓度)，其数值在 15 ug/L~56 ug/L 范围内 ($T=20^{\circ}C$, pH7.8)，小于天然 SOD 之 IC_{50} (300 ug/L)，即模拟物的 SOD 活性要高于天然 SOD。

(2) 使用 SOD 样活性直接测定方法—脉冲辐解法和停止流动法分别测定了四种类型的 SOD 模拟物催化 $O_2^{\cdot-}$ 歧化反应的速率常数 $k(mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1})$ 。脉冲辐解法的检测单位是国家教委射线束与材料改性开放实验室，停止流动法的检测单位是北京大学生物与化学工程学院。

结果如下：

I 型 SOD 模拟物与 $O_2^{\cdot-}$ 反应的速率常数 k 值数量级为 $10^7\sim 10^8$ 。

II 型 SOD 模拟物与 $O_2^{\cdot-}$ 反应的速率常数 k 值数量级为 10^8 ，个别的已超过 $9\times 10^8 mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$ 。

III 型 SOD 模拟物与 $O_2^{\cdot-}$ 反应的速率常数 k 值数量级为 10^9 ，个别的已超过 $1.6\times 10^9 mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$ ，与天然 SOD 的 k 值基本相同。(文献报道天然 SOD 的 k 值在 $1.3\sim 2.0\times 10^9 mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$ 范围内)。

IV 型 SOD 模拟物与 $O_2^{\cdot-}$ 反应的速率常数 k 值已超过 $3.4\times 10^9 mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$ (23.5℃)，同时测得天然 SOD 的 k 值为 $1.85\times 10^9 mol^{-1}\cdot L\cdot s^{-1}$ 。迄今未发现有如此

高活性 SOD 模拟物的报道。

以上由检测单位用直接法测得的结果和我们用间接方法测得的结果是一致的。因为 k 的单位是 $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ ，在这里天然 SOD 的摩尔质量为 32000 Da，而 I~IV 型 SOD 模拟物的摩尔质量不超过 1000。由于在实际应用和间接方法中比较的是单位质量的活性，所以 I~IV 型 SOD 模拟物捕捉 O_2^- 的能力要比天然 SOD 高出数倍、数十倍！可以这样说，1 克 SOD 模拟物的功效可能超过几克甚至几十克天然 SOD 的功效。

4. 半衰期长

在北京大学药学院谢英博士的指导下做了 I 型 SOD 模拟物的药代动力学预试验，测定不同时兼大鼠血清中 SOD 模拟物的活力 (NU/ml)，根据活力对时间的曲线，求得 I 型 SOD 模拟物在动物体中的半衰期为 $t_{1/2}=4.8$ 小时，其值比天然 SOD 的体内半衰期 6~10 分钟要长，更适宜于在各方面的应用。

5. 毒性低，安全性好

委托北京大学营养与保健食品评价中心做了 IV 型 SOD 模拟物的小鼠急性毒性试验，口服给药，雄性小鼠的半致死量 $\text{LD}_{50}=0.909 \text{ g/kg bw}$ ，雌性小鼠的半致死量 $\text{LD}_{50}=1.260 \text{ g/kg bw}$ ，IV 型 SOD 模拟物属低毒；同时做了 IV 型 SOD 模拟物口服液（浓度为 0.01%）急性毒性试验，雄性和雌性小鼠的 LD_{50} 均大于 21.5 g/kg bw ，口服液为无毒。

在 SOD 模拟物的实际应用中，其浓度约为 0.01%，因此十分安全。

长期毒性以及三致试验尚待完成。

6. 药效显著

诸多的研究证明，糖尿病人体内 SOD 水平明显降低，给糖尿病大鼠补充天然 SOD 后，能够提高机体的 SOD 水平，清除过多的自由基、改善高血糖状态及纠正脂代谢紊乱。我们以糖尿病小鼠为动物模型，研究了 IV 型 SOD 模拟物灌胃给药 45 天对小鼠血糖、血脂的影响以及对心脏和肾病理的改变。结果表明，对低剂量（0.002%）和高剂量（0.1%）组能改善糖尿病小鼠的血糖和血脂，而对中剂量（0.02%）组具有明显的降低血糖、调整脂代谢紊乱以及保护心、肾的作用。

试验结果证明 IV 型 SOD 模拟物可以促进机体氧自由基的清除，增强抗氧化能力，使胰岛 β 细胞得到可逆性恢复，从而降低高血糖、改善血脂紊乱，保护糖尿病小鼠受损的血管，减轻血管的动脉粥样硬化，对保护大血管和微血管起到十分重要的作用，为防治糖尿病及其并发症提供了一种新的治疗手段。

三、项目所处阶段

我科研组研究 SOD 模拟物课题历经十年之久，曾三次获国家自然科学基金

资助，在国内发表文章 10 余篇，国外发表文章 1 篇，申请国家专利 1 项（专利申请号：2004100863407）。

四、效益分析

高效无毒，性能稳定，半衰期长，价格低廉的 SOD 模拟物的推广和普及，必将带来巨大的社会效益和经济效益。

I 至 IV 型 SOD 模拟物不仅高效，而且价廉，易于推广和普及。模拟物的售价为 400 元/g，成本价为 4 元 / g，利润高达 100 倍。而天然 SOD 价格为 40000 元/g，企业生产提取天然 SOD 的成本价为 4000 元/g，利润仅为 10 倍，而且生产的天然 SOD 不易贮存，易失活。因此生产提取天然 SOD 的风险值要比模拟物高的多。再者说来，单位质量的 SOD 模拟物的活性远高于天然 SOD，则企业的效益更加客观。

五、合作方式

联合开发，开发费预计需要 40 万元，完成时间预计需要 2~3 年。

CQ 总甙胶囊 (中药五类)

一、项目简介

慢性肾炎是由多种原因引起的原发于肾小球的一组免疫性炎症性疾病，主要表现为蛋白尿、血尿、水肿及高血压。本病属于中医水肿、虚劳、腰痛等范畴。目前临床上尚缺乏特效治疗药物。CQ 总甙胶囊是北京大学医学部研发出了治疗慢性肾炎的中药新药。

二、CQ 总甙胶囊主要药效学试验结果

1. 以 CQ 总甙 12.5~50mg/kg 大鼠口服给药 20 天，对大鼠 IgG 加速型肾毒血清肾炎有明显的治疗作用，表现在明显降低尿蛋白、升高血浆白蛋白、降低尿素氮、胆固醇和肌酐，在大鼠实验的形态学观察，车前草总甙可减轻肾组织的病损（包括肾小球毛细血管基底膜增厚，纤维素样坏死，新月体形成等）及 IgG、C₃ 补体在肾小球的沉积。

2. 在大鼠 C-BSA 肾炎模型上，CQ 总甙 12.5~50mg/kg 大鼠口服 1 个月，也有明显的治疗作用，明显降低尿蛋白、尿素氮、胆固醇和肌酐，形态学观察有明显改善（包括肾小球增大、系膜增生、小球内细胞增多等）亦可减少 IgG 和 C₃ 补体在肾小球的沉积。

3. 在大鼠被动海曼肾炎中车 CQ 总甙 25~50mg/kg 给药 20 天模型动物尿蛋白、肌酐、血浆白蛋白和总胆固醇等指标均有明显改善，形态学观察有明显改善（包括肾小球增大、肾小球内细胞增多，基底膜增厚及间质曲管病变等）亦可减少 IgG 和 C₃ 补体在肾小球的沉积。CQ 总甙对肾炎的治疗作用与环磷酰胺 10mg/kg ip 相似，动物状态、存活率均优于环磷酰胺组。

4. CQ 总甙 12.5~50mg/kg 口服可明显抑制致敏小鼠 IgM 抗体的生成，对体液免疫呈较强的抑制作用。CQ 总甙 12.5~50mg/kg 口服可增强 Ts 细胞的活性。CQ 总甙 12.5~50mg/kg 口服对正常小鼠迟发型超敏反应无明显作用。以上对体液免疫的抑制调节作用可能有助于解释 CQ 总甙对肾小球肾炎治疗作用的机理。

三、一般药理研究

给小鼠灌胃 CQ 总甙 (40mg/kg、80mg/kg、160mg/kg)，对小鼠自发活动、平衡能力、阈下催眠剂量戊巴比妥钠入睡小鼠数未见影响；给麻醉猫十二指肠给药

CQ 总苷（12mg/kg、24mg/kg、48mg/kg）后，未见对血压、心电图、心率、心律以及呼吸频率和呼吸幅度有影响。

四、长期毒性结果

大鼠（1350mg/kg）及比格狗（960mg/kg）经口连续给CQ总苷180天及270天，实验动物未见异常。

五、项目所处阶段

已完成临床前研究，临床申报中。

六、合作方式

联合开发，技术转让。

治疗男性性功能障碍药物——活力制剂

一、项目概述

治疗性功能障碍的一个有效途径就是寻找特异性的磷酸二酯酶 V(PDE-5)抑制剂。现在已知有多种磷酸二酯酶抑制剂面世,如西地那非枸橼酸盐(Viagra),尽管西地那非枸橼酸盐也许能帮助许多男性以及一部分女性,但Viagra还有副作用,如括头痛、口干(性饥渴)、恶心、鼻塞、皮疹、在观察蓝色等颜色时出现视觉变化等副作用。长期使用有可能引起对药物的依赖性。药物过量或长期滥用可造成电解质紊乱,心律失常、经常性头痛,肌痉挛以及疼痛,倦怠无力等症状。世界上已经有不少有关服用此类药物出现生命危险的病例报道,因此需要寻找更安全、有效的药物。

活力制剂是我们在进行天然药物活性成分体内代谢研究中发现的一个特异的磷酸二酯酶 V(PDE-5)抑制剂。对于男性性功能障碍具有明显的治疗作用。

二、项目特性

中国地大物博、孕育着丰富的民间药和民族药,我们在调查云南民族药的过程中,挖掘出民间用于治疗性功能障碍的民间单方,并对该民间药进行了系统的化学成分研究,从中分离得到14个化学成分并进行了结构鉴定。通过对人体血小板中分离出来的磷酸二酯酶 V(PDE5)活性的影响试验对分离出的化合物进行体外试验,筛选出活性成分。

1. 活性强。

在对该成分进行体内过程研究中,发现该活性成分的代谢产物比原成分活性强300倍。深入研究表明:“活力”不仅是磷酸二酯酶 V(PDE5)活性抑制剂,同时“活力”本身还可以通过激活内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)刺激内皮释放NO引起的家兔海绵体舒张效应,说明“活力”是通过作用于NO—cGMP信号通路的多个环节而发挥作用。

2. 长、短期治疗均有疗效,无副作用。

“活力”可直接作用于阴茎海绵体,对阴茎勃起具有直接的短期效应和长期治疗效应,其短期直接效应是PDE5的抑制,cGMP浓度升高引起。长期治疗效应通过增强NOS的表达,使NOS活性升高,NO产生增加,提高NO-cGMP通路的活性,增强阴茎勃起功能。说明“活力”长期服用可以明显该善性功能障碍

患者的性功能,可以有效避免长期服用西地那非的枸橼酸盐给患者造成的性功能进一步低下的副作用。

三、技术优势

1. 天然资源 资源丰富,可以大面积栽培。“活力”的前体在植物中的含量在 1%~6%之间,提取分离工艺成熟、简单。
2. 合成反应步骤简单,收率可达 80%左右,合成过程对环境无污染。
3. 制剂工艺研究:已经完成“活力”制剂的制剂工艺研究,制备的制剂具有生物利用度高、服用剂量小、制剂稳定好等优点。并完成了制剂体内过程研究和制剂稳定性研究。

四、项目所处阶段

已经完成了制剂的药效学研究和毒理学研究。

已经完成了制剂及其原料药的质量标准研究。

正在申请国家专利。

五、合作方式

联合开发。

新型抗骨质疏松药 JMG

一、项目概况

年龄的增加以至逐渐衰老，是每个人必经的生活历程。我国正在逐渐进入老年化社会，60 岁以上老年人已约占总人口的 10%，其中骨质疏松发生率为 56%，而并发骨折者高达 12%。在衰老过程中，机体内分泌功能不断减退，易于产生骨生成和骨吸收平衡失调，导致骨钙丢失，造成骨质疏松甚至骨折，这些疾病发病率高，持续时间长，严重影响中老年人生活质量，给家庭和社会造成负担。因此临床上迫切需要疗效确切、不良反应轻、服用方便、能够长期和广泛应用的抗骨质疏松药物。

现在临床应用的抗骨质疏松药有：钙剂、双膦酸盐类、激素类等。钙剂通过升高血钙水平减少骨丢失，但对骨生成代谢无明显作用，疗效有限；双膦酸盐类通过抑制破骨细胞的活性或抑制破骨细胞的凋亡而抑制骨吸收，但无促进骨生长的作用；雌激素类也可能与减少骨吸收和促进骨增长有关，但长期应用会产生严重的副作用，甚至会增加乳腺癌和宫颈癌的发生；近年来国外的研究表明：雌激素治疗弊大于利。这些抗骨质疏松药物大多作用于骨代谢的一个环节，而骨质疏松是体内多种因素，多个环节共同作用的结果。祖国医学历来重视整体调节，中药复方正是通过疾病的多途径、多环节进行干预和改善疾病症状，这是西药在某些程度上所不能比拟的。

我们发现一中药复方 JMG 具有优良的抗骨质疏松作用，初步结果显示：JMG 可显著增加骨质疏松大鼠的骨钙含量（表 1），提高骨密度（表 2），增加骨强度和刚性（见表 3）。现正在进行的药效实验的阶段性的结果表明其药效优于临床上常用的中药仙灵骨葆，而未发现明显的不良反应，表明具有进一步研究和开发的价值。

表 1. JMG 对骨质疏松大鼠骨钙含量的影响

组别	动物数（只）	骨钙（mg/g）
正常组	10	235.8±77.3
模型对照组	10	139.8±21.3 ^{##}
阳性对照组	8	181.0±44.7 [*]
低剂量	12	169.6±43.4

中剂量	12	180.7±44.2 *
高剂量	10	198.9±49.9 **

与正常组相比 ^{##} P<0.01 ; 与模型对照组相比 * P<0.05 , ** P<0.01

表 2. JMG 对骨质疏松模型大鼠骨密度的影响

组别	动物数 (只)	骨密度 (mg/cm ²)
正常组	5	89±10
模型对照组	5	36±19 ^{***}
阳性对照组	5	57±32
JMG 低剂量	5	44±15
JMG 中剂量	5	51±9
JMG 高剂量	5	71±14 [#]

与正常组相比 ^{***}P<0.001; 与模型对照组比 [#]P<0.05

表 3. JMG 对骨质疏松大鼠骨生物力学的影响

组别	动物	骨刚性 (kg/mm)	骨强度 (kg)
正常组	10	3.99±0.52	3.74±0.25
模型对照组	10	2.86±0.38	2.58±0.26
阳性对照组	10	3.32±0.73	3.12±0.56 *
JMG 低剂量	10	3.04±0.69	2.73±0.64
JMG 中剂量	9	3.69±1.12	2.98±0.48 *
JMG 高剂量	9	4.17±1.06 **	3.33±0.42 ***

与模型对照组相比 * P<0.05 , ** P<0.01 , *** P<0.001

二、项目特点

随着人类寿命的延长,老龄化人口的比例将逐渐增加,JMG 所针对的适应症人群越来越大,而且用药周期长。本品具有优良的药效,可口服用药方便。另外,JMG 组方简单合理,方剂中的生药基本为药食同源的中药,预期不良反应轻。总之,该品种有以下特点:功效强;用药人口比例高,用药周期长;组方简单,便于质控;安全性高,风险小。

三、项目进度

已经进行了实验室研究，尚需进行的工作：

1. 药学工作：制备工艺和质量控制，稳定性等方面的研究；
2. 毒理学实验；
3. 完成临床前工作。

四、合作方式和费用

联合开发或技术转让，完成临床前工作需经费 120 万，8 个月—1 年内完成；
目前转让费：50 万。

新型肽类抗血栓药——凝血因子 Xa (FXa)抑制剂

一、项目简介

血栓栓塞性疾病，如心肌梗死、脑卒中、深部静脉血栓形成等，已成为世界范围内致死率或致残率最高的疾病之一，在我国是引起老年人死亡的首要原因。随着人口老龄化的日益加剧，血栓性疾病患者逐年增多，严重地影响人民的身体健康、家庭幸福和社会的和谐发展。

现临床上用于血栓性疾病的药物有溶血栓药、抗血小板药和抗凝血药。溶血栓药使堵塞的血管再通，恢复组织的血液供应。抗血小板药主要防止因血小板活化引起的动脉血栓形成，如急性心肌梗塞和缺血性脑梗塞的治疗和预防。抗凝血药主要抑制机体的凝血系统，防止静脉血栓栓塞（VTE）如深部静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），用于防止心脏瓣膜置换手术后血栓形成、外周闭塞性血管病和目前需求较快的外科整形手术（如膝、髋关节置换手术和腹部手术）后深部静脉血栓的预防。2004 年美国胸腔内科医师指南推荐对 CHF、严重的呼吸疾病、卧床病人或具有一种或多种以下危险因子即：活动性癌症、有 VTE 病史、脓血症、急性神经性疾病、炎性肠病的住院病人进行 VTE 预防。这表明抗静脉血栓栓塞的药物的临床应用更广泛，需求量将大大增加。

临床上现用的抗凝血药主要有肝素、低分子量肝素（LMWH）和最近上市的活化凝血因子 X（FXa）抑制剂 Fondaparinux。肝素会引起严重出血和肝素诱导的血小板减少副反应，需要临床检测。低分子量肝素与肝素相比，这些副反应发生率较低，但也时有发生。可见现有的药物品种少，安全性也不甚理想。FXa 是内源性和外源性凝血途径的交汇点，可裂解凝血酶原生成凝血酶。通过抑制 FXa 可抑制凝血酶的生成从而抑制血液凝固和血栓形成，由于它有显著的优点，因此成为近年来抗凝血药物研究的热点。

二、项目特点

FXa 抑制剂作为抗血栓药，与凝血酶抑制剂（肝素、低分子量肝素、水蛭素等）相比，有如下优点：

1. FXa 抑制剂用量少、药效强。
2. 防止血栓生成的同时，极少有出血不良反应，比其它的抗血栓药更安全。

目前国外 FXa 抑制剂的研发多处于实验或临床研究阶段，批准上市的仅有一个结构为五碳糖的化合物。基因工程多肽类 FXa 抑制剂的研究也受到众多国外学

者的关注，但至今尚无多肽类结构的药物批准上市。

我们用基因工程方法表达出一个具有强活性抗血栓多肽，由 77 个氨基酸构成，分子量为 8.7 KD，与现有的抗血栓药相比，这是一个具有新序列和新作用机制的多肽分子（已经申请专利）。有以下特点：

1. 药效强：它在体外抑制因子 Xa 的 K_i 为 10^{-9} mol/L，在体内抑制小鼠血栓形成的有效浓度为 1.45 mg/kg.
2. 抗栓作用广：既可防止动脉形成，也可防止静脉血栓形成（阿司匹林仅可抑制动脉血栓形成、肝素和水蛭素仅可抑制静脉血栓形成）。
3. 出血副反应极低（阿司匹林、肝素和水蛭素等均有明显的出血副反应）。
4. 给药方便，药效维持时间长（皮下给药一次药效可维持 6 小时以上）。
5. 制备工艺稳定，纯化工艺简单（酵母表达的多肽分子可分泌到胞外，提取分离程序简单）。

三、前景分析

近年来我国人口老龄化程度日益加剧，血栓栓塞性疾病的发生率不断上升，抗血栓药市场迅速扩容。根据中国数字医药网的监测数据，目前全国使用抗血栓药的总金额在 25 亿元左右，年增长率约 15%~20%，其中抗凝血药占抗血栓药最大的市场份额，2005 年前三季度约 50%左右。我们正在研制的强活性抗血栓多肽是一个具有自主知识产权的候选药，与肝素类抗凝血药相比具有显著的优点（如上所列），分子量较小，不良反应可能较轻。若能开发成功，将有巨大的市场潜力。

四、项目进展

已完成工程菌的构建、鉴定、培养条件的研究，活性多肽的表达、鉴定，初步的体外活性测定和体内抗血栓作用研究。

正在进行和将要进行的工作包括：临床前药理学研究，纯化条件的优化，制剂学研究等。

五、合作方式

联合开发与技术转让。

完成临床前工作所需经费：300 万元，2.5—3 年内完成。

目前转让费：180 万元。

类风湿关节炎诊断新试剂盒的研发与应用

一、项目概述

1. 研究背景

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性关节炎症为特征的系统性自身免疫性疾病,目前尚无有效的治疗手段能够阻止和逆转该病的发展和病理损害,因而早期确诊、早期治疗是有效延缓疾病进程、减慢关节骨质破坏的关键。现已发现 RA 患者体内存在大量的自身抗体,如类风湿因子(RF)、抗角蛋白抗体(AKA)、抗核周因子(APF)和抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体等,这些抗体对于 RA 具有重要的辅助诊断价值。如 RF 早已被列入 RA 的分类标准之中,而抗 CCP 抗体在 RA 中具有较高的敏感性(60%~70%)和特异性(98%~99%),并对早期 RA 的诊断及预后有一定的指导意义。但是,仍有相当一部分 RA 患者这些抗体是阴性。因此,寻找新的具有高敏感性和特异性的临床检验指标对于 RA 的辅助诊断具有非常重要的价值和临床应用前景。

近年国内外大量的研究表明,蛋白质的瓜氨酸化(citrullination)作用可能在 RA 发病机制中具有重要意义。如已发现在 RA 滑膜内存在大量的瓜氨酸化蛋白,并证实这种瓜氨酸化蛋白主要为瓜氨酸化的纤维蛋白的 α 和 β 链。目前,在 RA 患者体内已发现多种瓜氨酸化的自身抗原,如丝聚蛋白(filaggrin)、波形蛋白(vimentin)、纤连蛋白(fibronectin)和纤维蛋白原(fibrinogen)等,同时检测到患者血清中存在针对这些瓜氨酸化自身抗原的抗体。因而,对于这些抗瓜氨酸化蛋白的自身抗体的研究与开放,将对进一步理解 RA 的发病机制,辅助 RA 的临床早期诊断有着重要的意义。

2. 项目内容

本项目主要为研发新的 RA 临床诊断指标,并实现临床检验试剂盒的商品化及推广。

(1)瓜氨酸化牛 II 型胶原抗体的测定:采用肽酰精氨酸脱亚氨基酶(PAD)将牛 II 型胶原(bC II)进行瓜氨酸化,然后通过酶联免疫吸附试验(ELISA)对不同风湿病患者血清中的抗瓜氨酸化 bC II 抗体水平进行测定,结果发现抗瓜氨酸化 bC II 抗体在 RA 中的敏感性为 50.3%,特异性为 89.9%。

(2)瓜氨酸化纤维蛋白原抗体的测定:采用 PAD 酶在体外将人纤维蛋白原(Fg)进行瓜氨酸化,然后通过酶联免疫吸附试验(ELISA)对不同风湿病患者血清中的抗瓜氨酸化 Fg 抗体(ACF)水平进行测定,结果发现 ACF 在 RA 中的敏感性为 67.21%,特异性为 84.84%。而且该抗体与抗 CCP 抗体具有较好的一致性。在 RF、

AKA 和 APF 阴性的 RA 患者中, 该抗体也具有较高的阳性率, 分别为 38%、59%和 68%。

因而这两种抗体的检测对 RA 的辅助诊断具有很好的临床意义和应用价值。

二、应用范围

本项目的研发与推广可广泛应用于对 RA 的临床检测, 提高 RA 的诊断检出率; 同时, 该项目的研究将带动一大类 RA 相关自身抗体的涌现, 为探讨瓜氨酸化蛋白在 RA 中的发病机制提供依据, 因而具有广泛的应用前景。

三、技术优势

项目负责人一直从事风湿病的临床及研究工作, 在类风湿关节炎的发病机理、早期诊断以及免疫治疗等方面都有很深的造诣。从事风湿病的临床及研究工作, 多次获得国内外的研究基金及奖励。回国后主持的科研项目先后获得国家自然科学基金、中华医学人才专项基金及跨世纪优秀人才基金等基金的资助。另外, 该研究为国家自然科学基金资助项目。

课题组主要成员具有多年从事风湿病临床和基础研究的经验, 并熟知本研究领域国内外的发展动态, 已建立起成熟的蛋白质瓜氨酸化及鉴定技术, 自身抗体 ELISA 法检测技术以及抗原诱导 T 细胞增殖技术等。

本项目所在单位为国家三级甲等医院, 病源充足, 能够提供大量的临床标本; 同时, 所在实验室仪器设备先进, 长期从事风湿病的临床检测工作, 项目全, 技术成熟, 因而可提供丰富的临床资料。

四、技术水平

目前对于抗瓜氨酸化 bCII 抗体和抗瓜氨酸化 Fg 抗体国外仅有少数几篇文献报道, 而国内尚无此方面的研究。针对抗瓜氨酸化蛋白抗体的临床检验试剂盒国内外均无相关成品。因此, 本项目的研发具有国际领先地位。

五、项目所处阶段

本项目的前期研究工作已经完成, 并取得了可信可喜的结果。整套实验方法、实验技术已趋于成熟, 相关文章即将发表。后期将对实验方法、技术进行标准化和改进, 以开发相关的临床检测试剂盒。另外, 本项目仍将致力于其它抗瓜氨酸化抗体的发现, 寻找新的 RA 相关的瓜氨酸化自身抗原。

六、市场状况及市场预测

RA 的发病率在我国约为 0.32%~0.36%, 至少有 500 万的 RA 患者, 而每年的新发病例亦不在少数。现今我国的风湿病学正迅猛发展, 县级以上的医院均拥有专业的风湿科和专业人员; 同时, 由于风湿性疾病为表现复杂的自身免疫病, 其诊断需要临床表现与实验室检查的综合评价, 尤其是特异性的自身抗体检测是进行许多风湿病诊断的必备条件。而 RA 做为一种典型的风湿病, 表现多样, 病程迁徙, 易与其它风湿性疾病混淆, 因此, RA 特异性抗体的检测对于早期诊断是非常重要的。抗瓜氨酸化蛋白抗体以其较高的敏感性和特异性, 在 RA 的辅助诊断中具有广阔的市场应用前景和巨大的社会效益。

七、合作方式

联合开发或技术转让。

干燥综合征诊断试剂盒

一、项目概述

干燥综合征 (Sjögren's Syndrome, SS) 是一种以侵及泪腺和唾液腺等外分泌腺为特征的全身性自身免疫病。该病最常见的临床表现为眼干、口干,并可累及肺、肾脏、淋巴系统、血管及肝脏等器官。此病无明显的地区分布差异,在我国的患病率为 0.77%,在老年人群中的患病率高达 4%,全国有近 1000 万患者。干燥综合征可分为原发性干燥综合征 (Primary Sjögren's Syndrome) 和继发性干燥综合征 (Secondary Sjögren's Syndrome) 两类。该病单独发生时,称为原发性干燥综合征;继发于其它自身免疫病时称为继发性干燥综合征。由于该病的初期症状容易被忽视,所以若能在患病早期进行正确治疗,便能从根本上控制本病或减缓病变的发展。因此,开展干燥综合征早期诊断的研究意义重大。

近年来,国内外研究学者对干燥综合征的病因及发病机理进行了大量研究,但至今无突破性进展。目前,对干燥综合征的诊断除临床症状外,主要靠唇腺活检、腮腺造影等有创检查和血清学诊断指标(如:抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体)以明确诊断。由于有创检查患者的医从性差,常常延误诊断,并丧失最佳的治疗时机;而抗 SSA/SSB 抗体则由于其敏感性和特异性较差,容易造成漏检和误检。因此,目前急需寻找一种敏感性高、特异性高的检测方法,本项目所指干燥综合征诊断试剂盒提供了这样的检测方法。

二、项目优势

1. 新颖性

该诊断试剂盒以 M3 受体多肽做为抗原检测干燥综合征患者血清中的特异性抗体——抗 M3 受体多肽抗体,通过简便的酶联免疫吸附法进行检测。利用该多肽作为抗原检测 M3 受体多肽抗体在国内外尚属首次,该项目将开发出国内第一个诊断干燥综合征的特异性诊断试剂盒,具有广阔的开发前景。

2. 检测灵敏

该检测试剂盒对干燥综合征患者检测的敏感性为 86% , 特异性为 97%。是目前本病诊断中敏感性及特异性最好的实验室检测方法。

我们的研究还发现,该试剂盒除对原发性干燥综合征有较高的敏感性、特异性外,对继发性干燥综合征同样灵敏。在原发性干燥综合征中,其敏感性为 77.4%;在继发性干燥综合征中,其敏感性为 75%。由于目前尚无针对继发性干燥综合征

的特异性血清学标志，因此该试剂盒在临床上对继发性干燥综合征的诊断尤为有利。

3. 适用人群广，检测方法简便

该诊断试剂盒主要用于干燥综合征患者的检测，全国有近 1000 万患者。检测方法简便，仅需要一台酶标仪即可进行，对于大多数医院都能适用。

4. 专利保护

该诊断试剂盒目前已经向国家专利局申请了发明专利。

三、项目内容

1. 试剂盒原理及使用简介

该诊断试剂盒采用酶联免疫吸附法（即 ELISA 法）为基本原理。将 M3 受体多肽包被于酶联免疫吸附微孔板上，与待测血清一起孵育，如果血清中存在抗 M3 受体多肽抗体，该抗体就会与包被的固相抗原结合，形成抗原-抗体复合物，加入辣根过氧化物酶（HRP）标记的羊抗人 IgG 抗体（IgG-HRP）一起孵育，此时 IgG-HRP 就会与抗原-抗体复合物结合，形成抗原-抗体-酶标抗体复合物，洗去未结合的成分，加入底物，若血清中含有抗-胞衬蛋白多肽抗体，则会显出特定的颜色，加终止液后用酶标仪读取吸光度值（OD 值）。

2. 应用范围

- （1） 标准化抗 M3 受体多肽抗体诊断试剂盒可广泛的用于国内外医院临床检验科，作为干燥综合征患者诊断与鉴别诊断的指标。
- （2） 同时适用于原发性和继发性干燥综合征患者，作为该病的早期诊断工具。

四、市场状况

经广泛深入的市场调查，虽然目前国外有少数单位利用 M3 受体做为抗原来检测干燥综合征，但仅限于科研用途，国内外尚无此类产品上市。

五、项目进度和内容

目前实验室研究人员已经完成了该试剂盒的前期研发，包括对该试剂盒在原发和继发性干燥综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮及正常人中的抗体评价。

尚需解决的问题：本项目需将实验条件标准化，同时向国家药品监督管理局进行申报工作，完成后即可进行生产、销售。

预计在 1~1.5 年内完成生产前期的全部工作。

- (1) 完善大规模生产标准化的 ELISA 方法。
- (2) 向国家药品监督管理局进行申报，取得生产批件。

六、合作方式

面谈。

临床医学智能诊断辅助系统

一、项目简介

本项目通过 PDA(掌上电脑)这种便捷的平台为医生提供一种方便的、功能强大的高级智能诊断工具。医生只需根据病人的主诉,用输入笔在 PDA 上输入症状、体征,系统即可在瞬间给出诊断结论建议,对做出的诊断医生可继续获得相应的治疗方法、相关药物等信息,还可进一步获得有关流行病学、病源学方面的信息。同时本系统还是一本实用医学手册大全,在任何时候医生都可以随时查阅某一疾病的相关信息:发病症状、体征、实验室检查结果、治疗手段、相关药品、有关流行病学、病源学的相关理论。

二、项目意义

由于医学不是一个准确的科学,而且人脑的记忆力有限,不可能要求临床医生对所有的疾病均有充分的认识和了解,并及时快速反应到日常工作中去,因此,医生不可能每一次所作的诊断、治疗都是正确的,从而发生误诊、漏诊、误治等,造成医疗纠纷及医、药费用的增加。医生误诊带来误治,其后果是不仅耽误已有疾病的治疗,而且可能带来新的疾病。

本系统开发目的及意义在于(1)提高临床医学继续教育,提高临床医护人员的水平,尤其是地县级医务工作者及乡村医生;(2)辅助临床医护人员进行医学实践,即辅助诊断和治疗;(3)提高广大人民的医学知识,使普通老百姓都能了解到各种常见疾病的一般知识,有助于卫生工作对疾病的预防、控制及用药安全。

三、系统功能

此系统功能特点:

1. 根据症状、体征及实验室结果,给出最有可能的一些诊断。
2. 可查询每一种疾病的一般知识、临床表现特点、鉴别诊断、诊断依据、主要的实验室检查及其结果意义、治疗用药、剂量及用法。
3. 可查询每一种药物的适应症、用法、剂量、不良反应、注意事项及与其它药物的相互作用等。
4. 系统每月进行更新。

四、技术优势

1. 国内外著名医学专家团队：北京大学医学部及各附属医院、兄弟院校著名专家、教授。与美国 NIH、Johns Hopkins 大学医学院、哈佛医学院、Yale 大学医学院等均有合作。

2. 与中科院软件所、计算机所合作。

五、项目进展

硬件：我们已经和中国普天信息产业集团下属的 PDA 事业部、中国电子产业集团进行了交涉，硬件平台可以由他们供货：从产品设计到硬件配套软件的开发。具体的合作事宜正进一步商谈。

软件：本系统在软件上已经开发出较成型的框架可以运行。这个框架系统基本上就是正式的运行系统，挂在 PDA 即可运行。只要组织相关人员、组织人力整理数据就行了。一旦数据整理到一定程度，产品即可上市发行。

六、市场预测

目前本系统的使用对象针对是医学院高年级学生（临床课程开始）、医院大夫。全国大约有 5 万家医院，每家医院按临床医生 100 人计算，有 500 万人；医学院全国大约有 100 家，每所学校按两万人计算，有 200 万人，而这些生源是源源不断的。因此，全国应当有接近 1000 万人的专业购买市场。我们预计每套软件的利润是 1000 元，这样，仅全国市场的规模就在 100 亿元左右。

七、合作方式

债权融资或其他方式。

治疗类风湿关节炎的新型免疫抑制剂

——CII修饰肽的制备及应用

一、项目背景

类风湿性关节炎(RA)是一种常见的以关节病变为主的慢性致残性自身免疫病。在中国的患病率为0.34%，全国有近500万患者，致残率高达93%。该病的发病过程是一种受抗原驱动的“激发—连锁免疫反应”的过程。感染因子及自身免疫反应介导的免疫损伤是类风湿关节炎发病及病情演变的基础。抗原多肽通过体内的抗原提呈细胞表达，并激活T淋巴细胞，导致细胞因子的释放、免疫球蛋白、趋化因子及自由基等炎性介质产生增多，进而引起血管炎，滑膜增生，软骨及骨破坏等类风湿关节炎的特征性病理变化。本项目旨在开发一种通过特异性抑制T细胞激活及其下游自身免疫反应，治疗类风湿关节炎的新型免疫抑制剂。

目前，尚无从根本上控制类风湿关节炎的药物。临床上主要通过非甾体抗炎药如布洛芬及双氯芬酸等消炎止痛药暂时缓解症状。而慢作用抗风湿药如甲氨喋呤及来氟米特等是通过抑制DNA合成广泛抑制免疫反应，进而抑制关节炎症。因此，这些药物在类风湿关节炎治疗中并非作用于发病的最初环节，难以针对性的控制病变，致使全身及关节病变不断进展，最终致残。而且，由于这些药物的广泛免疫抑制作用，骨髓抑制，肝功能异常等不良反应较多，致使很多患者不能接受这些药物治疗。

本项目旨在开发一种针对类风湿关节炎发病原因，通过抑制免疫反应的起始环节达到治疗该病的药物。

二、项目内容

1. 该药的作用机理

国内外的大量研究证明，HLA-DR β 1、抗原多肽及 T 细胞受体三分子之间的相互识别和结合是类风湿关节炎异常免疫反应的中心环节。因此，本研究从导致类风湿关节炎的关键点——阻断 T 细胞对抗原的结合入手，利用 II 型胶原(CII)修饰肽竞争性抑制 T 细胞对致病抗原的识别，遏止类风湿关节炎患者体内的异常免疫反应，从而控制发病及病变的进展，达到从根本上治疗类风湿关节炎的目的。

2. 国内外同类产品研究现状

目前尚未见有关同类产品的报道。

三、项目发展前景和市场应用情况

CII 修饰肽针对类风湿关节炎致病的核心环节——T 细胞激活，特异性强，不良反应可能较少。国内将有至少 500 万类风湿关节炎患者适用。同时，该多肽还有可能用于其他 T 细胞性自身免疫病，如多发性硬化等。因此，该多肽拥有广阔的国内外市场，具有巨大的经济和社会效益。

四、技术优势

1. 技术条件

项目负责人一直从事风湿病的 I 临床及研究工作，在类风湿关节炎的发病机理、早期诊断、以及免疫治疗等方面都有很深的造诣。先后在悉尼大学、哈佛大学从事风湿病的临床及研究工作，多次获得澳大利亚及美国学术机构或政府部门的研究基金及奖励。回国后主持的科研项目先后获得国家自然科学基金、中华医学人才专项基金及跨世纪优秀人才基金等 12 项基金的资助，同时，该研究为 2000 年国家杰出青年基金总理基金资助项目。

课题组主要成员具有多年工作经验并已熟知拟开展项目的实验方法。实验室已拥有绝大部分研究所用实验材料，如 HLA-DR1 抗原转基因细胞 (L57.23)，HLA-DR1 / 4 细胞 (Priess)，HLA-DR1 特异性 T 细胞株 (3.19 细胞)，HLA-DR4 特异性 T 细胞株 (3838 细胞) 以及关节炎动物模型等。

2. 实验室条件

项目负责人所在单位为国家药品监督管理局临床药理研究基地，基本具备开展本研究的实验室设备。

3. 先进性

本项目由国家杰出青年基金支持，创新之处在于该药的作用成分—C II 修饰肽是一种直接针对类风湿关节炎发病起始环节 (HLA-抗原-TCR) 发挥作用的药物。与传统的免疫抑制剂，如环孢菌素 A 及环磷酰胺等相比，具有作用特异性强，副作用小的特点。

4. 专利保护

本项目开发药物的核心作用成分已经向国家专利局申请了发明专利。

五、项目可行性分析

1. 工作基础

(1) CII 修饰肽对 T 细胞激活的抑制作用

利用 T 细胞激活检测系统,发现 CII 修饰肽可阻断 T 细胞受体对该多肽的识别,并可抑制 T 细胞的激活,提示 CII 修饰肽有可能成为抑制 T 细胞介导的自身免疫反应的新方法。

(2) II 修饰肽对实验性关节炎的抑制作用

在本项目的动物关节炎实验方案中,CII 修饰肽可抑制大鼠的胶原性关节炎,使关节肿胀程度明显减轻,病程缩短。3 个治疗组于治疗后的 2 周内大鼠右足肿胀逐渐减轻,而对照组的右足肿胀无明显变化。CII 修饰肽可减轻关节炎大鼠的自身免疫性炎症,抑制胶原性关节炎的程度及病程,该多肽可能对类风湿关节炎有治疗作用。

2. 尚待解决的问题

(1) 多肽的药代动力学试验;

(2) 急性毒理试验;

(3) 长期毒性试验。

六、研究进度和开发周期

5 年内完成临床前药代及毒理实验并申报新药证书。

七、合作方式

合作开发。

PCR 基因芯片和配套检测仪器

一、项目概述

该成果为一种 PCR 基因芯片,可以检测大量基因,能敏捷地发现各种基因变异的特点,克服了其他基因芯片以杂交为主的技术所存在的内在缺陷,大大增强了敏感性和稳定性。本成果适用于人类,动物和植物等各种生物的多种基因的基因重排,基因突变和基因缺失的鉴定。只需一次加入少量血液,就可获知该标本数百种以上基因的变异。在临床肿瘤和白血病的诊断,人类基因组分析,基因多态性和疾病易感性鉴定,遗传性疾病的基因诊断;动物和植物基因变异筛选,各种病原微生物鉴定会有广泛应用前景。

二、项目进展情况

1. 该项目已经发表多篇论文并申请美国专利。
2. 基因芯片和配套检测仪器的生产工艺及技术问题都已解决。经临床验证,能诊断白血病、淋巴瘤、乳腺癌、成骨肉瘤、胃癌、肝癌等所有并已知其变异基因的肿瘤,不易出现假阳性及漏诊。
3. 拥有我国自主知识产权,是国内外第一个能应用于常规临床诊断的基因芯片,其应用范围广泛,并有望打开国际市场。

三、技术优势

通常的基因芯片(gene chips)是在固相支持物表面点上成百上千个基因片段作为探针,了解患者血液和其他组织中(或者其他标本)各种基因存在或者基因表达的情况。基因芯片可以快速、微型化、自动化地检测大量基因,有良好的临床应用前景。目前国内外主要基因公司的类似产品,如美国 Affymetrix 公司的生物芯片系统以及我国上海联合基因公司、东北哈高科等公司的基因芯片产品,是制成基因微矩阵(Microarray),将待测样品用荧光染料标记,与芯片载体表面的基因进行杂交的方法。通过杂交信号强弱而获取样品分子的数量和序列信息。杂交可以检测基因的 mRNA 表达的强弱,但不易检测基因的重排,缺失和突变(即确定疾病的有无)。PCR 是分析此类基因是否变异(疾病有无)的最好手段。本项目将基因芯片和聚合酶链式反应(PCR)技术结合在一起。综合了基因芯片体积小却可以检测大量基因,以及 PCR 敏感而且容易发现各种基因变异的特点,采用以 PCR 为基础,而非以分子杂交为基础的检测方式,克服了杂交技术所存在的内在缺陷,大大增强了实验的敏感性和重复性。取少量血液或者组织细胞加入

反应液变性，或者直接用反应液将基因组 DNA 标本稀释，注入基因芯片上预留的加样孔，反应后即可获知是否有某种融合基因。由于所有反应在这种密封的芯片上一次性使用，可以避免污染造成的假阳性。芯片微反应池内的反应介质的量极微。全部反应液不过 40 微升，仅为普通 PCR 一次反应的量，大大节约了试剂开支。更适用于临床疾病的基因诊断。

五、应用领域

肿瘤和白血病的诊断，人类基因组分析，基因多态性和疾病易感性鉴定，遗传性疾病的基因诊断。在动物和植物基因变异筛选，各种病原微生物鉴定也会有广泛应用前景。

六、应用前景预测

产品价值按照目前可类比的基因芯片价值每片近万元人民币。本产品第一阶段以肿瘤和白血病诊断芯片进入国内市场。预计每片报价 1000 元人民币，用于中等以上医院（市级以上全国 2213 家），排除其他因素，仅按临床需求估计可达到平均 300 片/年·家，则有近 7 亿市场规模。配套检测仪器估算售价 100 万元人民币/每台以上，初期主要集中于大型医院（包括省级医院、医科大学附属医院、肿瘤专科医院等全国 300 家左右），销售额 3 亿余元人民币。故潜在市场近 10 亿。

七、合作方式

技术转让或者共同开发。

转让专利：人民币 500 万元。

合作开发方案：

一期投资总额 2200 万元人民币，利用目前的技术领先优势及知识产权专利，迅速拿出一期可扩大生产产品，报批并获得生产许可。以一期产品为先导，尽快进入并抢占市场，进行广泛市场宣传，营造声势，以期初步占领市场，并获得肯定。

进一步完善一期产品，如增加更多的致病基因检测引物、增加可用于生物、农业的检测项目等等；根据市场反馈，完善配套检测仪器的各个功能；并争取快速形成以因知识产权保护而能垄断市场的诊断性基因芯片为主导的系列产品，向生物、农业等领域发展。在完善自身的同时，逐步走向海外市场。利用在美国申请的专利保护下，抢占海外市场。

183B2 单抗免疫显像试剂盒的开发

一、项目概述

卵巢癌的发病率为妇科肿瘤第二位，死亡率为首位，并有上升趋势。美国每年新病人 25400，国内尚无确切统计。由于卵巢癌位于盆腔内，不易发现，且恶性程度高，目前缺乏早期诊断方法，寻找有力的诊疗手段是当前医务工作者的迫切任务。

我们于 1986 年在国内首次成功制备了卵巢癌单抗，并用于临床诊断，1988 年成功制备了抗卵巢癌单抗细胞株 183B2：经生物检定所检测无鼠源性病毒、无菌、无支原体。在动物实验的基础上，1989—1991 年对 48 例卵巢癌患者进行放射免疫显像，敏感性 94.7%，特异性 89.7%，此后又继续进行 40 例，未见心、肝、肾损害及过敏反应等副作用。1996 年成功制备基因工程单链抗体（ScFv），1998 年构建了 ScFv 和 hGM-CSF 融合蛋白。并已向知识产权局申报两项专利。

近年来，根据国家医药管理局对生物制品的有关规定，我们对单抗的提纯及单抗的标记进行了进一步的摸索，具体方案已达到生物制品检定要求。目前该项目有国家科委高技术研究发展计划(863 计划)项目的支持，正在进行中试开发研究，制备 183B2 单抗放免显像试剂盒。现已制备腹水 3000mL。准备进行抗体提纯，制备冻干品，送生物制品检定所检定，合格后即可申请临床批件。

二、技术优势与应用范围

放射免疫显像原理是利用本室制备的抗卵巢癌单克隆抗体对卵巢癌的特异亲和作用及单抗标记同位素的示踪作用，将 ^{99m}Tc -单抗注入人体后能准确地到达肿瘤部位，达到定位显像目的。

放免显像方法简单、技术实用，准确，可用于术前诊断、肿瘤定位、鉴别诊断以及监测复发及复发部位。与 B 超、CT、MRI 相比，其优点在于能够确定肿瘤的种类，为临床诊疗提供依据，同时较 PET 等方法便宜，更适合中国国情。

放免显像不仅可用于诊断，同时可改善卵巢癌患者的生存率。本研究中心曾将临床分期、病理分级相似的 III 期患者分成显像组与对照组，对两组生存率进行调查统计，发现显像组 3 年生存率为 63.5%，明显高于对照组(3 年生存率为 25%)，与国外 Bauto 和 Ness[1]等报道相似。

三、应用前景

卵巢癌放免显像在国外已开展十余年，我国还无正式批准项目，但目前已越

来越受到肿瘤科及核医学科的医务工作者关注。一旦此项工作得以推广,可使卵巢癌防治提高到新的水平。

有开发前景的其他相关项目:

1. 应用基因工程抗体技术, 克隆并高效表达出 183B2 的单联抗体 (183B2-CD28), 并经 99mTc 标记后进行裸鼠放免显像, 效果良好。已完成 183B2 毒素融合基因 (免疫毒素) 的构建和鉴定。已完成 183B2-CD28 及 183B2-CD3 双特异抗体的基因构建。

2. 成功制备脂质体阿霉素, 并与单抗偶联, 进行免疫导向治疗卵巢癌的动物体内实验。和人卵巢癌裸鼠治疗组生存期远远超过对照组。(1999 年, 美国 FDA 已批准脂质体阿霉素上临床试验)。

3. 放免导向手术: 以 99mTc 标记 183B2_F(ab')₂ 对卵巢癌腹水瘤模型经手持式肿瘤探测仪体内探测, T / NT 比值为 2: 1, 最小可探测出 0. 2cmX0. 1cm 的癌灶, 癌和正常组织之间的最短可分辨距离为 0. 2cm。

四、经济和社会效益

国外市场, 在 1997 年治疗性抗体的市场份额还微不足道, 仅 2 年后为数不多的抗体产品就创下了几十亿美元的销售额。专家认为 ReoPro, Remicade、Rituxan、Herceptin 及 Synagis 均可成为年销售额在 3~10 亿美元的单抗药品。预计到 2008 年, 仅用于治疗肿瘤的单抗在 7 个主要市场 (欧美及日本等发达国家) 的销售额可达 44 亿美元, 到 2010 年市场上治疗性单抗预计将达 100 个左右, 销售额可达 500 亿美元。

目前国内抗体产品的开发工作尚处起步阶段, 上述两项成果均属生物高科技产品, 一旦开发成功, 将很快在国内市场站住脚, 在肿瘤应用上处于领先地位。

放免显像一旦获得新药证书, 每年至少可有 2500 万收入, 1—2 年即可收回成本 (包括两项前期投入), 此外亦为抗体生物治疗打下基础。

五、技术所处阶段

该项目的实验室研究工作已基本完成, 可进入中试或中试前开发阶段。

六、所需资金投入

放免显像试剂盒的开发需 300 万。其中中试开发及检定约 80 万, 准备一年内完成, 报批并获得新药证书需 100 万, I 期临床试验约 100 万。

七、合作方式

技术转让或合作开发。

肿瘤病人血清 erbB2 水平检测试剂盒 (条) 的研发

一、项目简介

肿瘤发生与癌基因过度表达有关,对癌基因表达水平的检测,有助于对肿瘤生物学行为及预后的判断。erbB2 是一个与乳腺癌、胃癌、肺癌等许多肿瘤发生密切相关的癌基因,它的表达水平直接影响到肿瘤病人的化疗效果及五年生存期,针对 erbB2 的人源化抗体 Herceptin 在美国已作为第一个抗肿瘤单抗用于对某些肿瘤的治疗,erbB2 水平在国外已作为一个独立指标用于对肿瘤生物学行为的判断。本项目旨在研发具自主知识产权、用于对肿瘤病人血清 erbB2 水平检测的诊断试剂盒 (条),为临床的肿瘤诊疗服务。

二、应用范围

适用于所有肿瘤病人血清 erbB2 水平的检测,同时适用于对术后病人肿瘤复发的检测,为临床的肿瘤治疗个体化及准确的预后判断提供依据。

三、技术优势

本项目所采用的抗体,其特异性和亲和力已达到国际同类产品水平。

四、技术水平

血清 erbB2 检测盒在国外已有商品化,在国内尚无同类产品。我所具有二十年的抗体研发历史,掌握细胞工程抗体及基因工程抗体的各种制备技术,在国内具显著的技术优势,多次获得有关科技成果奖,已有不少抗体获得专利或用于对肿瘤的诊疗实践,在国内具一定影响。

五、市场状况及市场预测

由于目前所用的血清 erbB2 检测试剂盒均为进口产品,价格昂贵,人均产品成本费 150 元左右 (一个 96 孔的试剂盒为人民币 5500 元), 因此,严重影响了血清 erbB2 检测在临床的开展,相应市场亦未能形成。我国每年有新发的肿瘤病人近 200 万人,其中胃癌、肺癌及乳腺癌占全部肿瘤的近 30%,有近 60 万肿瘤病人适于血清 erbB2 的检测 (不包括对许多术后复发病人的检测), 产品成本以每人份 100 元计,年产值可达 6000 万元,是一个不可忽略的巨大市场,如能外销,其市场将更可观。

六、项目所处阶段

已完成组装试剂盒所需的 erbB2 抗体及标准 erbB2 的制备，目前处于试剂盒报批前的有关检测阶段。

七、所需设备及投资估算

该项目已进入产品的测试及报批前的有关准备阶段，不需要特殊的设备投资。获得批准文号的投资约为 50 万元。

八、受方接产条件

有较强的经济实力及市场开发能力，且有一定的生产能力及条件，以生物制品研发及销售大公司为佳。

九、效益分析

本项目为高科技产品，技术含量高，除前期研究投入外，后期为低投入，高产出，效益显著。

十、合作方式

希望能与接产方共同进行产品的下游研发，最终通过市场获得回报。如有接产方愿意，也可用 600 万元买断全部相关产权（主要为产生 erbB2 的小鼠杂交瘤及产生分泌型 erbB2 的工程细胞株）及有关技术资料。

记忆合金食道支架

一、项目概述

食道癌晚期导致食道狭窄是严重危害国人健康的常见病，以往缺乏有效的治疗方法，明显影响患者生活质量。20 世纪 90 年代侵袭性小，效果好的介入治疗技术特别是内支架技术迅速发展，使传统疗法难治的食道癌晚期食道狭窄的治疗取得了新的突破，但使用中支架多为进口，价格昂贵。我们在研究中采取医工结合，推动支架的国产化和新产品的开发，已获得多项国家专利。本研究对食道癌晚期所致食道狭窄的患者生活质量的提高，创造继续治疗机会，延长寿命起到不可估量的作用，对发展民族介入医疗高科技产业有重要和深远的意义。

二、应用领域

除应用于食道癌所致狭窄的治疗外，还可广泛应用于非血管性空腔脏器狭窄、阻塞的治疗，如各种良、恶性病变造成的十二指肠、结直肠梗阻，气道狭窄、胆道狭窄、输尿管狭窄等。

三、项目进展情况

本项目为国家“九五”攻关专题：‘非血管性空腔脏器狭窄、阻塞介入治疗的应用研究’子课题，共完成病例 165 例，留置支架 180 个，现已结题。项目中主要采用国产支架，共留置国产支架 149 个，国产化率达 82.8%。课题中使用的支架是与协作单位共同开发研制的镍钛记忆合金支架，已获得国家专利，专利号为：记忆合金食道支架 ZL 96 2 41123. X；记忆合金食道支架 ZL 96 2 41122. 1。

四、项目优势

现在市场上使用的进口支架价格昂贵，平均价格 2 万元左右，而国产记忆合金支架仅为 4000 元左右，在成本上具有很大优势；经临床使用验证，此支架的各项指标同进口支架相比，无显著性差异，可替代进口同类产品。治疗费用的降低，使广大患者易于接受，从而为更多患者造福。

五、应用前景预测

我国年增食道癌患者约占世界 37 万患者的 1/2，其中约有 3 万患者可接受内支架介入治疗，以每个支架 4000 元（国产支架平均价格）计算，可形成 1 亿 2 千万的市场。现国内已有多家如沈阳、上海、江苏、深圳等地的民营企业进行国产支架的生产、销售，并占有了一定的市场。

六、合作方式

专利转让或技术入股。技术转让费：60 万元。

新型复合型人工听小骨

一、项目概述

临床工作中大量耳病患者（估计全国有过百万患者）需使用人工听小骨进行听骨链重建术。现有的人工听小骨均存在不足之处，如不具有骨诱导活性，存在听骨移位脱出现象等。因而研制材料来源丰富，使用方便，临床疗效（特别是远期疗效）理想的人工听小骨是耳科临床及其基础研究的重要工作。本项目采用多孔羟基磷灰石生物陶瓷材料，再从动物骨骼提取骨形成蛋白，将两者结合制成复合材料型人工听小骨。经动物实验和初步临床应用效果良好，优于以往其他材料制成的人工听小骨。目前国内外无类似产品。

二、项目优势

1. 投资小，在具备 III 类医疗器械生产企业基础上，只需追加投资不到 100 万元(其中设备及生产投资 50 万元，前期开发补偿 50 万元)；
2. 生产成本低、推广使用前景良好(中耳炎为常见病、多发病)。以每只定价 1000 元保守估计，生产成本不计人工在 100 元左右, 每年全国施行中耳炎手术在万例以上，因无合适产品选用，以往仅极少数患者使用人工听小骨(不到 5%)；
3. 在本产品成功生产基础上，易进一步开发生产其他类似相关产品，本项目研究人员具有相应的工作愿望和能力。

三、项目所处阶段

1. 动物实验已完成并取得十分满意的结果；
2. 本项目已作为 985 学科建设项目获得资助；
3. 国家知识产权局已受理专利申请。

四、合作方式

技术转让或合作开发。

具有治疗严重烧（烫）伤潜在功能的

锌 7-金属硫蛋白的开发性研究

一、项目概述

该课题是在完成三项国家自然科学基金(38970414、39270356 及 3880773)及一项卫生部基金(96-1-278)的基础上提出的,属细胞生物物理学。它涉及到细胞生理学,膜生物学,自由基生物学与医学等多学科。金属硫蛋白(metallothionein)是一类低分子量,含多量巯基与金属的非酶蛋白。其基因结构在进化中高度保守,可被多种因素诱导合成。本研究室在整体动物器官、离体器官、分离的细胞、分离的细胞器及生物膜等多生命层次,用电子自旋共振(ESR)及 ESR 自旋捕集技术研究揭示,金属硫蛋白确有清除器官缺血(氧)/再灌注(复氧)时出现的氧自由基信号以及细胞及生物膜保护功能。天然金属硫蛋白含镉,因而限制其应用。我们对天然金属硫蛋白进行金属置换,制备了含单一金属锌的锌 7-金属硫蛋白。我们于国内外首次提出锌 7-金属硫蛋白有更强的抗自由基及细胞保护功能,并能阐明其原因和作用机理。动物烫伤模型证明,锌 7-金属硫蛋白有抗伤后肝脏氧化应激、保护脏器功能的作用。因此锌 7-金属硫蛋白为理想的待开发的治疗严重烧(烫)伤药物。

二、项目进展

对金属硫蛋白的诱导,提取,柱层析纯化,鉴定,金属置换等程序严格按照 Kagi 实验室标准(Methods in Enzymology, vol 205, 1991),本实验室在长期工作中又发展了一种制备锌 7-金属硫蛋白的方法。所制备的锌-金属硫蛋白纯度 $\geq 97\%$ (杂蛋白为白蛋白)。每分子锌 7-金属硫蛋白中含巯基 19~21 个(19-21thiol/apo-MT), Zn/apo-MT 比例为 6.5~7.5。

三、应用前景预测

由于美容保健品及烧(烫)伤治疗市场前景广阔,我们掌握独特的制备技术,该成果的产业化前景可观。

四、合作方式

技术转让、技术入股，合作开发。希望有合作者投资，在提取 40~50 克锌 7-金属硫蛋白后，进行药理、药效、毒理及动力学等实验后，呈报新药。

无创肿瘤诊断仪

恶性肿瘤是危害人类生命健康的严重疾病，发病呈逐年上升趋势，全世界每年大约有一千多万的新发病例。目前我国恶性肿瘤发病人数每年约 200 万。肿瘤的早期诊断和及时治疗是提高肿瘤病人存活率的重要因素。目前，临床诊断肿瘤的方法主要是各种物理方法，如核磁共振、CT、B 超、X-光透视以及各种内窥镜方法等，以及基于显微镜观察细胞形态的组织学诊断方法和各种化学、生化检验方法等，存在诊断时间长、痛苦、激活病变组织等局限。临床手术切除肿瘤组织是治疗恶性肿瘤的主要手段。手术过程中判定肿瘤的性质和确定手术切除范围的金标准是当场对冰冻病变组织进行病理检测，此时其他各种物理诊断法都不可能在手术治疗过程中实时、原位和在体检验病变组织；现用的显微镜检测法的诊断时间太长，约需 30 分钟，无法满足手术治疗需确切定位和减少等待检验结果以缩短手术时间等需求。

为此，工学院、化学学院的专家联合攻关，研发出无创肿瘤快速诊断仪，其是一种基于中红外光纤和 ATR 方法相结合的红外光谱肿瘤诊断新技术，可在体、原位、实时检测的新方法和专用设备。这种基于测定人体组织红外光谱的检测法能迅速测定肿瘤或正常组织的中红外光谱，据其光谱特征和两者的显著差别做出实时诊断。与常规病理检验结果的符合率较高。

产品可用于无创检测，对病人无害、无痛苦，对肿瘤的早期诊断有重要意义，有可能发展成乳腺、甲状腺、腮腺等普查新方

法。同时,具有可实时检测需手术切除的肿瘤及其周边组织,迅速鉴定肿瘤范围,快速检测诊断 (只需 3~5 分钟)和不破坏标本等优点。已获得美国和中国发明专利授权。



图 1 无创肿瘤诊断仪

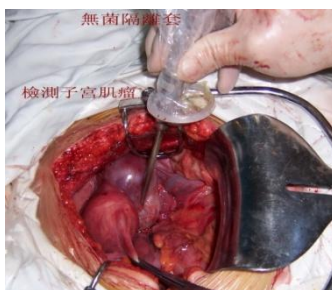


图 2 无创肿瘤诊断仪现场检测

自动血液采集及分离仪

为提高输血的安全性及血液的利用率，发达国家一般采取成分输血，我国也正在大力推广。目前，在发达国家，抽血并自动进行血液分离技术，基本上取代了分二步进行的手工抽血，然后分离的方式，能将血液利用率从手工采集的 65% 提高到 85%。但我国血液采集、分离还以传统手工方法为主，但随着我国医疗事业进步，血液管理的现代化、自动化及与国际接轨是必然趋势。

我们研制的自动血液采集及分离仪是新一代全自动血液采集及分离仪器，填补中国血液管理行业中该类仪器空白，其可一步自动实现抽血、血液分离、过滤白细胞及自动封装血液成份袋等操作，并把多余的血液成份及盐水输还给献血者，血液利用率可以达到 90% 以上，没有二次污染源。此外，该仪器具有轻便、操作简单方便等优点，可广泛用于血液中心、红十字会、大型医院的血库、献血车、突发献血场所、偏远地区、战地医院等场合。

目前，本产品核心技术已经成熟，产品已经成型，并成功地完成了部份临床试验。



图 样机

胶原基人工真皮

一、项目概述

烧伤创面修复一直是烧伤外科领域治疗的难点和研究的焦点。传统的临床治疗方式是采用自体、异体或异种皮片移植来治疗大面积全层皮肤损伤。但这些治疗手段存在以下问题：一方面会对供体造成新的创伤，供皮区疤痕增生或难以自愈；另一方面是可供用于移植的皮片来源有限，并且存在感染和排异等不良反应的可能，难以达到理想的修复效果。

近年发展起来的烧伤创面的治疗方法之一是：对烧伤创面行削/切痂术，之后应用组织工程皮肤或人工真皮对创面进行覆盖和保护，术后 2—3 周组织再生和创面稳定后，在患者身上取薄层自体皮进行移植。这种疗法和皮瓣移植等保守疗法相比，创面缺损程度低，愈后新生组织的质量和愈后创面的外观明显改善，对提高患者的生活质量等方面取得了显著的效果。

正常皮肤组织由胶原纤维、基质和细胞成分等组成，其中真皮是皮肤组织的支柱，为皮肤提供弹力和韧性。人工真皮是不含细胞的支架材料，许多研究表明设计良好的支架材料可以有效诱导和促进细胞与组织的再生，可达到和组织工程皮肤媲美的治疗效果。而且人工真皮较易实现规模生产，在产品稳定性、贮存、使用和成本等方面具有明显优势。

目前国外主要的组织工程皮肤或人工真皮产品包括：Apligraf、Integra、Alloderm、Pelnac 等，这些材料均以胶原为主要基质，区别在于胶原来源不同、是否含有细胞和产品结构略微不同。由第四军医大学研发的“安体肤”是我国第一个上市的组织工程皮肤，原理与 Apligraf®类似。这些产品已广泛应用于Ⅲ度或更重的烧伤临床治疗，能够明显缩短创面愈合时间。

二、技术优势

本技术利用辐照交联法制备胶原凝胶，和传统化学方法相比，产物十分纯净，完全没有细胞毒性。此外，产品的交联密度更高且可调控，可以根据组织修复的需要条件产品的酶降解速率。

据研究，胶原基人工真皮在体内的降解速度可在 2—4 周的范围内调节，符合皮肤及软组织修复的规律。

三、市场状况及市场预测

积水潭医院作为我国烧创伤治疗领域最好的医院之一，近年来使用日本的人工真皮产品 Pelnac 开展了大量临床实验，在大面积烧创伤和多种疑难病例中取得了非常好的疗效，使用方法逐渐成熟。胶原人工真皮和传统皮瓣治疗、异体皮相比，在性能稳定、使用方便等方面的优势日益凸显。但是日本的人工真皮价格昂贵（以 8×12cm 为例，价格约为 6000 元），产品厚度和规格较单一，无法满足骨暴露、较深的创面等特殊病例的治疗需求。在这种情况下，研发拥有我国自主知识产权的胶原基人工真皮产品十分必要，市场前景很乐观。

四、技术水平

我们的团队多年来与积水潭医院烧伤整形科以学术交流的形式开展人工真皮的研发。近三年来，通过大量实验，同时吸取了积水潭医院专家的意见和建议，掌握了性能稳定、机械强度与皮肤组织匹配的胶原凝胶和胶原多孔支架的制备工艺，初步的细胞实验和动物实验结果表明其具有优异的生物相容性。技术水平处于国内领先水平。

五、项目所处阶段

项目处于中试阶段。

六、所需设备及投资估算

膜片成型装置，冷冻干燥机，电子加速器等。以月产 1 万片的中试生产线计，所需投资约 1800 万元。

七、受让方接产条件

具有二类或三类医疗器械的生产资质。

八、效益分析

以 8×12cm 规格，月产量约 1 万片为例，年产值约 72,000 万元。

新型 SPECT 关键技术

一、项目背景

单光子发射计算机断层装置(Single Photon Emission Computed Tomography, 简称 SPECT), 是一种利用放射性示踪原理对患者进行诊断的医学影像设备。SPECT 将示踪技术和生物技术结合起来, 具有对生物体的功能性显像和定量化分析的优势。SPECT 是以血流、功能、代谢的变化作为诊断依据, 在心脏病学、肿瘤学、药物动力学方面有着重要的临床应用价值, 其在早期诊断和分子影像学方面的优势, 使其成为无可替代的影像研究手段和药物研究手段。

二、主要技术内容

主要技术内容包括: 精密准直器制造技术; 光电倍增管制造技术; 分割晶体制造技术; 数字化定位技术; 具有易用性的运动控制系统; 具有安全性的电气系统; 高速、准确的图像重建系统。

三、主要创新点

1. 采用分割晶体实现诊断 SPECT 的制造, 解决了大平板晶体生产工艺要求高、生产成本高的问题。
2. 用户定制的光电倍增管的生产, 解决了购买被垄断了的光电倍增管生产带来的高成本问题。
3. 新型探头结构设计, 使探头更轻薄, 降低了机械电控系统的负荷, 从而提高了系统的安全性、效率, 也可以降低制造成本。
4. 新型数字化探头, 实现了新颖的定位算法, 扩大了探头的有效视野。

四、技术成熟性和可靠性

电气系统具有成熟的设计, 从以往的应用来看, 通过权威部门检测 and 实际使

用证明设计是安全、可靠的。

电控系统具有成熟的设计，从以往的应用来看，运行安全、快速、准确、可靠、易用。

探头结构、和数字化探头，经过长期的实验证明是可行的、可靠的。

基于 GPU 并行技术的图像重建系统，从以往的应用来看，重建快速、精确、可靠。

五、知识产权

自主知识产权。

六、国内外相关技术现状与趋势

SPECT 的最关键部件：准直器、光电倍增管、晶体，均为独家垄断生产，因此只有美国通用、西门子、飞利浦三家大公司因批量获得低成本的能力，小公司基本上因过高的垄断价格，不能实现利润。

也正是因为这个原因，许多研究者在研究上述关键部件的替代产品。比如许多新研究希望通过雪崩光电二极管或固态硅光电倍增管替代传统的光电倍增管，但因批量、工艺、技术的限制，目前成本还是比较高。

SPECT 产品的发展趋势可以概括为以下几点：

1) 多探头技术。可以大大增加系统的灵敏度，进而减少检查时间、病人受照剂量、降低统计噪声。

2) 多模态技术。SPECT 加装其他影像设备特别是与 CT，实现同机融合。与 CT 的结合可强化组织结构信息，增加诊断的准确度。

3) 数字化探头技术。数字化探头在性能和可维护性方面比模拟探头都有很大改善。其中定位算法技术是目前研究的重点。

4) 新型探测器技术。半导体探测器、PMT 替代技术可在有效视野不变的情况下，大大降低探头的重量。有助于系统的小型化及临床应用的开展。

七、市场状况

1. 市场需求与结构

对 SPECT 有需求的机构主要是医院、诊所,也有一些研究机构和制药企业。用于医疗诊断目的的市场需求占总需求的 90% 以上。

随着放射性核素显像技术的不断提高和医用放射性核素的不断开发,随着核医学人才队伍的不断壮大,我国对核医学设备的需求量越来越大,目前每年需求在 150 台左右,我们希望通过较高的技术、易用性和安全可靠性能占领国内市场的 25%。美国核医学设备普及率已达到每百万人 30 台以上,而中国每百万人还不到 1 台。随着中国经济的快速发展和人民生活水平的普遍提高,我国 SPECT 的人均占有量在未来十年左右的时间内有望达到美国现有水平, SPECT 的销售量平均每年将有 30% 的增长,并最终达到每年销售 4000 台左右的水平。

2. 竞争状况

国际的竞争主要来自美国通用、西门子、飞利浦这三个医学影像仪器巨头。目前他们占有 90% 以上的市场份额。在欧洲市场上 Mediso 公司得到了一部分销售份额;在美国市场 Digirad 有一定的销售,它采用了最先进的半导体探测器工艺,但极高的售价阻碍了其市场发展。在国内只有北京滨松光子技术有限公司和北京大基康明医疗设备有限公司具有相关的生产能力,但他们在技术的先进性和产品的易用性上与国外产品存在较大差距。

八、产业化方案

和国内大型医疗器械厂家合作,共同开发。

我们将立足国内市场,逐渐将系统在二级和三级医院中的市场占有率拓展到 50%。按年销售 40 台计算,若每台按 280 万元计,年销售收入达到 11200 万元。SPECT 是高科技产品,能吸引人才,可将改善当地的产业结构,提高 GDP 和税收并增加就业。

1.目标

合作建立产业化基地和公司。

2.投资估算

总投资 2000 万元。

抗癌氨基酸硒氨酸

硒是生命活动中必须的微量元素。人体缺硒容易产生多种疾病。首先是机体抗病能力下降、代谢功能失调、心脏、肝脏、胰岛等细胞极易受到损伤，造成粥样动脉硬化、高血脂症、冠心病、心肌炎、肝炎、肝硬化以及糖尿病的发生。缺硒还会使人体的抗癌能力降低，易诱发肝癌、胃癌、大肠癌、鼻咽癌、卵巢及乳腺癌等多种癌症。其次，由于硒和 Ve 可保护胃粘膜，消除炎症反应，因而补硒对慢性萎缩性胃炎有一定的治疗作用。另外硒与类风湿性关节炎也有一定的关系。

全球有 40 多个国家是低硒或缺硒地区，而我国是典型的缺硒大国，低硒地带从东北三省起斜穿至云贵高原，占我国国土面积 72%，其中 30% 为严重缺硒地区，粮食及天然食物硒含量较低。因此，补硒与补碘一样，成为我国健康战略必不可少的重要环节。

目前市场上主要补硒制剂为无机硒化合物、人工合成的有机硒化合物和富硒食品三大类，无机硒化合物多具有毒性；人工合成的有机硒化合物，虽然毒副作用得到一定的改善，但本质上仍然是非自然态的硒，螯合不完全、吸收效果一般，富硒食品产量低、硒含量无法控制，成本高。因此，尽管人类迫切需要补硒，但仍然缺乏安全、生物活性高、吸收好的硒产品，导致硒成为人体必需的 15 种营养素中唯一无法有效补充的元素，对人类健康带来极大的风险。

北京大学利用氨基酸结构中的硫元素与硒同为一族的特点，采取生物工程的手段将生产氨基酸的菌种进行基因改造，使得利用该菌种在生产氨基酸时将硫置换为硒，从而形成无毒的硒氨基酸，FDA、SFDA 将其批准为可同时用于药品及食品的补硒剂，也是 FDA 批准的惟一补硒产品。

目前已经完成中试，产品主要应用于食品、生物医药等领域，并可带动硒资源开发、硒食品工业化、硒药物的开发及饲料添加剂等产业的快速发展。

高活性纤维素酶生产技术

植物纤维素是地球上最丰富、最廉价而又可再生的资源，我国每年仅作物秸秆的纤维素产量就高达约 2 亿吨，植物纤维素的利用一直是国际国内的热点和前沿研究课题。纤维素酶是由具有不同功能的生物酶组成的复合酶，能有效地将植物纤维素降解为葡萄糖，并进一步降解为乙醇，纤维素酶是利用纤维素生产葡萄糖及生物燃料的关键，此外，纤维素酶在食品、饲料、酿造、纺织、造纸、医药、石油开采、污水处理等行业也有广泛的应用，国际性的纤维素酶大产业正在形成中。

纤维素酶及相关产业发展的关键是降低纤维素酶的生产成本，核心是增大纤维素酶的活性。美国在降低纤维素酶的生产成本方面已取得了重大突破，而我国尚处在起步阶段。北京大学发挥在核科学基础研究和核设施上的独特优势，采用包括中子、 γ 射线等核辐射手段对从美国引进的、目前公认为最优的里氏木霉菌种（ATCC 56765，即 *trichoderma reesei* Rut C-30）进行物理化学诱变和培养基优化，选育获得高产突变菌株，用此菌种固态发酵生产纤维素酶，获得未经浓缩提纯的粗酶产品，其总酶活力中 CMC 酶活（CMCA-DNS）均大于 5000u/g，最高可达到 8000 u/g 以上，比其他方法提高了 10 倍以上。

目前已完成中试，进入规模化生产及研发系列专用产品阶段。

寻找吗啡耐受及依赖的药物

一、拮抗吗啡抗伤害作用蛋白的获得

在针麻原理研究中，发现脑内存在着与吗啡相拮抗的物质，其粗制品注入小鼠侧脑室内可拮抗小鼠的吗啡抗伤害作用。对于针刺镇痛有效的大鼠，经侧脑室注入粗制品后再施以电针刺激，其镇痛效应消失。该实验说明体内存在内源性抗阿片物质对内源性阿片物质的调节。为此，我们从猪脑内分离、纯化出两个具有显著拮抗吗啡抗伤害的作用的蛋白。

序列测定表明这两个蛋白属于已知序列的蛋白，但我们发现了这两个蛋白尚未见报道的拮抗吗啡抗伤害作用的新功能。

我们对这两个蛋白的新功能及其相关的短肽序列申请了专利保护，并获得了国家专利局的 2 个发明专利授权。

二、观察这两个蛋白与吗啡耐受及依赖的关系

在先后获得具有拮抗吗啡抗伤害的作用的蛋白之后，我们分别制备它们的抗体。在正常小鼠，首先观察到它们的抗体可显著增强小鼠的吗啡抗伤害作用；在吗啡耐受小鼠，经侧脑室注入不同剂量的抗体，小鼠的吗啡耐受程度与对照组相比，可依剂量被不同程度地逆转；在吗啡耐受及依赖小鼠，利用阿片拮抗剂可诱发吗啡戒断症状——跳跃的模型，观察到它们的抗体可显著减弱或消除由阿片拮抗剂诱发的戒断症状——跳跃，说明这两个蛋白与吗啡耐受及依赖有极其密切的关系。

应用免疫组化技术，观察到皮层下结构——僵核对其中一个蛋白的抗体显示较强的免疫阳性反应。为此，通过预先在中脑导水管周围灰质和僵核两个部位分别埋藏的导管，微量注入吗啡后再微量注入该蛋白到僵核，吗啡的抗伤害作用，可依注入蛋白剂量而被不同程度的抑制。实验提示体内存在抗阿片中枢对阿片镇痛的调节，而吗啡耐受及依赖的形成可能是外源性阿片作用于镇痛中枢——中脑导水管周围灰质诱发抗镇痛中枢的抗阿片蛋白合成增多的结果。

免疫组化结果还显示海马也对其中一个蛋白的抗体显示较强的免疫阳性反应部位，因此，将海马脑片用含有其中一个蛋白的人工脑脊液，循环灌流一定时

间后,记录到齿状回的群峰电位及在齿状回、CA1 和 CA3 区诱发的长时程电位(LTP)与单纯用人工脑脊液灌流的相比明显地下降,提示鸦片成瘾患者出现学习记忆、认知方面的障碍,甚至心瘾的出现可能都与海马区域抗阿片肽增多相关。

三、寻找这两个蛋白的活性片段,人工合成与抗阿片肽相拮抗的肽段

依据这两个蛋白经尾静脉注入,小鼠的吗啡抗伤害作用也依剂量显示拮抗吗啡抗伤害的作用,我们通过把蛋白降解、分离的方法找到它们的活性片段。再依照蛋白质之间存在相互作用的原理,人工合成了与抗阿片肽相拮抗的肽段。

实验观察到在正常小鼠,将抗阿片肽的拮抗肽经尾静脉注射,小鼠的吗啡抗伤害作用可显著地被增强;在吗啡耐受及依赖小鼠,由阿片拮抗剂诱发的戒断症状——跳跃可被显著减弱或消除。

根据文献报道 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 抑制成年大鼠吗啡耐受及依赖的形成,在小鼠和豚鼠可防止吗啡戒断。同时还有人 (1993) 报道在吗啡耐受及依赖小鼠,NO 合成酶抑制剂(L-NAME)可抑制 Naloxone 诱发的戒断症状。我们在 MK-801 或 L-NAME 预处理的小鼠,观察到抗阿片肽的拮抗吗啡抗伤害效应可被消除。这说明文献所报道的现象正是内源性抗阿片肽的效应被 MK-801 或 L-NAME 阻断的结果,换言之,抗阿片肽拮抗吗啡抗伤害作用效应是需要通过 NMDA 受体和 NO 合成酶系统介导的,可见内源性抗阿片物质在吗啡耐受及依赖的形成中起着十分重要的作用。

四、可能的应用前景

由于机体的疼觉及镇痛的调节部位都在中枢神经系统内,人工合成的抗阿片肽的拮抗肽,其氨基酸数目在 14-21 个范围,经尾静脉注射可通过血脑屏障,因此有希望作为内源性抗阿片肽的抑制剂应用于临床,成为从源头上消除吗啡耐受及依赖,减弱或消除戒断症状的戒毒药。

此外,对于需要应用吗啡止痛的病人,若同时使用抗阿片肽的拮抗肽,不但可减少吗啡的用量,而且可延缓甚至可防止出现吗啡耐受及依赖症状,因此该项投资预期会得到重大的社会效益和丰厚的经济效益。

我们的研究还揭示在吸毒过程中,伴随着吗啡剂量的增加,脑内抗阿片肽的含量也逐渐地增加,这是造成机体对吗啡形成耐受及依赖和引起戒断症状的原因,

因此，该拮抗肽的应用不会产生新的耐受及依赖。

我们的结果还仅限于在大鼠、小鼠的观察，如能在形成吗啡耐受及依赖的猴子进行试验，会更接近临床应用。

五、知识产权

已经得到 2 个国内发明专利授权

1. 一种抗阿片肽及其拮抗肽与该拮抗肽的应用 申请号 CN200710118104.2,

受权公告日 专利号 2011-7-20 ZL200710118104.2

2. 一种抗阿片肽及其拮抗肽与该拮抗肽的应用

申请号 CN200710100384.4

受权公告日 专利号 2011-6-1 ZL200710100384.4

六、合作方式

联合开发，技术转让。

谷氨酰胺转氨酶

谷氨酰胺转氨酶是一种催化酰基转移反应的转移酶，可使蛋白分子产生共价交联，从而改善质地结构、口感，提高营养价值，贮存期等，在食品、医药、化妆品、纺织等领域具有重要的应用价值。天然食品本身含有谷氨酰胺转氨酶和其催化形成的 ϵ -(γ -谷氨酰)赖氨酸异肽键，并能够被人体利用，因此用谷氨酰胺转氨酶生产的新型食品不仅对人体是安全的，还有利于人体的健康。

工学院采用公认安全的菌株构建高效表达谷氨酰胺转氨酶的基因工程菌株，可实现该酶的稳定、安全、低成本的大规模生产。

番茄红素基因重组技术

番茄红素是自然界中最强的抗氧化剂，具有预防癌症、防治心血管疾病、缓解骨质疏松症等多种生理功能。番茄红素产品销售额将以每年 35% 的速度增长，预计 2~3 年内将达到 4~5 亿美元的销售量。主要应用在医药、食品等领域。因此，开发高质量的番茄红素产品具有广阔前景。

北京大学工学院采用先进的基因重组技术，对食品安全的菌株进行了基因工程改造，经初步改造的菌株已经能够达到 50 毫克/升的产率。目前，已初步构建了产番茄红素的公认安全菌株，并对番茄红素的分离提取工艺进行了初步摸索，番茄红素产量达到 3000ppm ($\mu\text{g/g}$ 菌体干重)，已基本能够满足大规模生产的要求。



图 番茄红素样剂

WST-8 的合成

WST-8 是一种溶于水的四氮唑盐，能够快速灵敏地检测细胞增殖和细胞毒性，广泛应用于生物活性因子的活性检测、大规模的抗肿瘤药物筛选、细胞增殖试验、细胞毒性试验以及药敏试验等方面。工学院已经完成 WST-8 合成，达到国际先进水平。

同源重组构建慢病毒包装体系

慢病毒载体是以 HIV-1 为基础发展起来的基因表达载体，可有效地感染神经元细胞、肝细胞、心肌细胞、肿瘤细胞、内皮细胞、干细胞等多种类型的分裂细胞和非分裂细胞。该载体可以将外源基因有效地整合到宿主染色体上，从而达到持久性表达，是理想的基因转移载体，具有广阔的应用前景。

工学院研发团队对现有的慢病毒载体进行了改造，使其与 Gateway 体外同源重组技术兼容，克服传统克隆过程中的酶切位点的限制，提高基因克隆过程的有效性、保真性，并能够通过 IRES 序列后的筛选标记实现稳定细胞株的迅速可靠的筛选，现已基本完成 5 个载体的构建，将进一步优化病毒包装的效率，对外提供服务。

同源重组基因工程技术

同源重组基因工程技术是最近十年来出现的新技术，它可以不受酶切位点的限制，高效地对 DNA 分子进行随心所欲的切割和连接，快速高效地进行 DNA 的同源重组，具有极高的学术及商业价值。

该技术由国外一家公司垄断，国内无类似技术服务和产品，只有一些零星的研究报道，但缺乏系统性的研究和技术积累。工学院基本完成同源重组工程的载体和工作菌株体系的构建；已经采用该技术完成了部分菌株的改造；正在应用该技术进行常规分子克隆操作。



图 1 同源重组基因

同源重组基因工程技术主要应用于基因工程和生物技术两个方面。

同源重组基因工程技术可应用于传统的分子克隆工作中，如基因的亚克隆、基因的突变、缺失和插入、载体的改造和构建等。其不受酶切位点限制的优点大大简化了分子克隆的设计和操作流程，具有简便易行、快速可靠和低成本等优点。

它还广泛应用于菌株的基因改造过程。该技术能够针对任何基因进行定向的改造，尤其是进行复杂和大规模的基因改造和载体改造。应用该技术能够大幅度缩短原来需要数年时间才能完成的菌株优化工作，在采用代谢工程进行菌株改造和优化中具有广阔的应用前景。



图 2 基因重组实验室

shRNA 慢病毒 RNA 干扰文库

shRNA 干扰文库(RNAi library)是人工构建的能通过诱导 RNAi 抑制众多不同基因表达的混合文库,它可以在全基因组范围迅速地寻找新的药物靶标和生物标记物,研究药物的作用机理和基因的功能,对生物医药的原始创新具有重要意义。国际上主要有三种商业化的 shRNA 干扰文库,其高获取和应用成本使国内多数科研工作者望而却步。

为了打破国外对这一技术的垄断,我们对 shRNA 干扰文库构建的多条路线进行了可行性研究,取得了重大突破。正在构建的 shRNA 干扰文库将会成为国内首个具有实际应用价值的文库,短期可以通过高端的科研服务实现盈利;中长期将通过技术转让新的药物靶标基因实现盈利。

该项目可应用在分子克隆,细胞培养,实时荧光定量技术等方面。

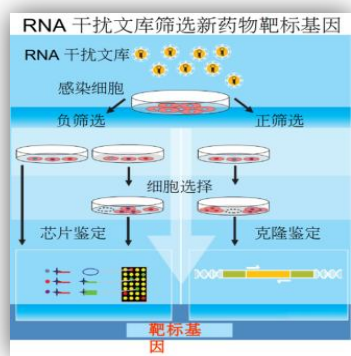


图 1 RNA 干扰文库筛选新药物靶标基因工作流程图

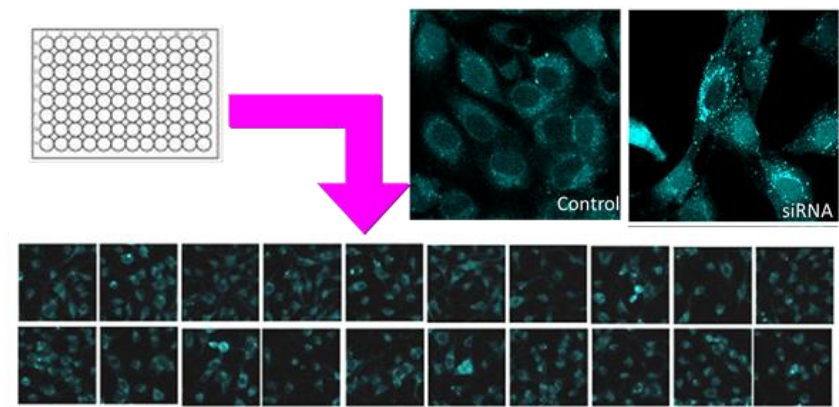


图 2 靶标基因显微分析图

面向城市社区与农村基层的医保

检查诊断设备

一、项目概述

本项目利用已有的自主创新的科技成果，研发低成本、易操作、安全可靠的社区、农村医保检查诊断及移动数字医疗系统，并应用在社区、农村的医保系统中，实现对群众个体的健康潜在风险进行“预防、预测、预警”，把每个个体的健康当作财富进行管理，实现生命健康的无缝隙监护，为群众提供实时个性化健康指导的终身健康服务系统，扩大社区、农村医保受众人群，改善社区、农村医疗条件，健全城市社区与农村基层卫生服务体系。

二、技术内容

开发基于智能终端的微型、智能、数字化人体穿戴式多参量医学传感终端，实现人体多生理参数的微创/无创、实时、准确获取。健康信息动态数字化采集、存储、传输（可实现动态同步传输、异常信息传输）、数据分析、同步诊断、信息资源共享等功能，实现院前信息、医院诊疗、康复跟踪三位一体的健康实时看护与专家管理系统。具体指标包括：

1. 研发多模式心电、脉搏、血压、血氧、体温、呼吸率等生理数据采集与健康监护产品；
2. 开发 2 种支持急重病患者的远程预警系统和院外救治服务的移动数字医疗系统；
3. 开发面向高血压、糖尿病和心功能不全的慢性病及特殊人群家庭的数字看护系统；
4. 开发健康数据的移动传输和信息安全解决方案，实现多种设备以及网络制式下的数据无缝安全传输技术，实现海量个人健康数据的并行高速传输和安全使用；
5. 开发基于云平台的海量个人健康信息管理与服务系统，实现可支持海量健康信息管理能力。

三、技术水平

技术成果获得了第 14 届 IEEE 移动医疗网络、应用与服务国际会议（IEEE International Conference on e-Health Networking, Applications and Services, IEEE Healthcom）“最佳学生论文奖”（Best Student Paper Award），该项国际会议每年

举办一次，每届大会选出一篇具有前瞻性与核心学术价值的学生论文，授予其唯一的“最佳学生论文奖”，该奖项也是我国第一次在 IEEE 具有全球影响力的国际会议上获奖。申请人本人受邀在第 9 届 IEEE International Conference on Sensing, Communication, and Networking (SECON) 上等国际会议以及第 1 届中国移动医疗产业大会上做特邀报告。在全球范围内，现代科学、特别是信息科学与现代医学的深度融合已经进入了重要的战略机遇期，北京大学黄安鹏老师在全球率先认识到信息科学与医学科学彼此融合的迫切性与可行性，请见中国科学报 2010 年 1 月 27 日为此做了专题报道（无线保健实现拥有随时随身专属医生梦想）。面向美国、日本、中国、韩国四国 IT 领域学者颁发的“OKAWA FOUNDATION”国际奖项，2013 年度决定授予该项目负责人，以表彰其对移动数字健康前沿交叉领域的发展贡献。

四、开发计划进度

本项目已完成了技术论证，以及部分的多模式个人数据采集和信号处理技术研究，并且已经进行了一些前期市场调研工作，目前已经初步研发出临床试验样机，现已开发成功 7 导联心电图系统并获得了产品证书，属于全球首款针对移动性与临床信息兼顾的移动心电图系统。本项目重点放在促进低成本、易操作、安全可靠的农村和社区的医保检查诊断及健康服务系统在医保系统中的规模化应用。依托现有工作基础，本项目预计 1 年内可完成预期任务的开发。

五、市场状况及市场预测

随着国民经济的持续发展，以及我国人口老龄化的发展趋势，对健康保健需求呈现井喷式增长。正如同“新医改”所指出的，20 多年来，我国农民和城市居民可支配收入增长不到 20 倍，所负担的医疗费用却增长了 133 倍，居民个人支出占卫生总费用的比重由 20% 左右提高到 60%。医药费用的上涨以及医疗保障的不健全，使得我国居民“看病贵”问题突出。另一方面，国内医疗资源的匮乏正在日益凸显。据卫生部统计，截至 2010 年 11 月底，全国医疗机构的执业医师为 190.6 万，乡村医生和卫生员 105 万。这意味着平均每 790 个农民中才有一个医生。更值得注意的是，目前占全国医院数量 5% 的三级医院集中了中国大约 64% 的医疗资源，医疗消费需求与医疗服务之间严重供不应求，“看病难”问题突显；其它医院仅占 20% 的医疗资源，投入明显不足，不能满足患者对医疗服务的需求。随着中国进入老龄化社会，公共医疗卫生资源的稀缺已成为社会问题，亟待解决。

为应对医疗卫生资源的紧缺情况，十七届五中全会公报明确指出，“十二五”期间，我国将“加强社会建设、建立健全基本公共服务体系”，“健全俯瞰城乡居

民的社会保障体系,加快医疗卫生事业改革发展”等政策列为政府工作重要内容。2009 年中共中央、国务院发布《关于深化医药卫生体制改革的意见》(以下简称《意见》),《意见》将信息化作为支撑新一轮医疗改革的支柱,提出医疗信息化建设要实现“互联互通,信息共享”的目标,体现出国家对信息化在医疗卫生发展过程中的重视程度。在政策和需求的双重驱动下,至少在未来 20 年内,医疗信息化行业将迎来前所未有的发展势头,面向农村和社区的医保诊断设备以及远程医疗服务系统必将成为我国医疗信息化建设的重要方向。新医改方案提出,在 2009~2011 年的 3 年间,各级政府累积投入 8500 亿元用于医疗健康事业。根据赛迪顾问研究报告显示,我国医疗信息化投入一般占医疗总收入的 2%。根据这一比例,在未来三年新增的 8500 亿元中应有 150~180 亿元,也就是每年新增至少 50 亿元用于医疗信息化建设。其中 2010 年我国医疗信息化投资规模达到 125 亿元。

六、投资估算,效益分析

通过对 2000—2012 年医疗诊断设备与远程医疗服务系统市场需求以及全球 GDP 数据分析可以得出,医疗信息化市场需求与 GDP 的相关性高达 96%,因此可以预计到 2020 年全球医疗信息化市场需求复合增速不会低于 6.15%。根据市场特征以及对产品需求的不同可将医疗信息化市场分为成熟市场、发展中国市场和初级市场。北美、西欧、日本、澳大利亚等地区已进入成熟市场,以高端产品为主,市场产品向功能多元化、监护网络信息化、远程控制化、可移动化发展,使用比例高,市场需求稳定增长。而包括中国在内的大多数国家都处在发展中国家,市场发展较快,在常规产品逐步普及的同时,高端市场需求量也在高速增长,因此,服务于健康医疗的产品与系统拥有广阔的市场前景。赛迪顾问研究报告预计,到 2015 年我国医疗信息化建设投资规模将突破 400 亿元,年均增长率将达到 25%,未来十年是医疗信息系统发展的黄金十年。

作为医疗信息化的核心组成部分,面向农村和社区的医保检查诊断设备以及移动医疗服务系统将大大减少医护人员的工作量,提高医护人员工作效率,同时也使更多的人能够随时随地的获得无微不至的医疗卫生监护,对提高全民医疗卫生水平将起到划时代的作用,尤其对广大农村用户而言其意义更是不言而喻。根据国家卫生统计公报显示,截至 2010 年 11 月底,全国医疗机构数达 92.36 万个,其中:医院 2.05 万个,社区卫生服务中心(站)2.94 万个,乡镇卫生院 3.81 万个,村卫生室 64.84 万个,诊所(医务室)17.35 万个,新型农村合作医疗保险的参保人数已经达到 8.35 亿人。按照个人健康监护终端每台 300 元,健康监护终端市场规模约在 2500 亿元左右;按照每套远程看护系统每套 1.5 万元计算,每套远程

会诊系统 10 万元计算，保守估计，本项目在国内的市场将达到 3 千亿元规模，而该项目最终上市规模化生产后平均年利润将超过百亿元人民币。

七、所需费用

980 万。

八、合作方式

技术开发与转让项目。

飞秒光纤激光器及高端医疗设备

一、项目概述

飞秒激光是新一代眼科手术治疗仪的核心器件。美国、德国、瑞士都相继开发了激光器和眼科手术成套设备。都得到了美国 FDA 和中国 SDA 的认证。

我国现在还没有开发这样的眼科治疗仪。北京大学已经研发出适合眼科手术的飞秒光纤激光器，需要继续开发成产品形式，并后续开发成眼科治疗设备。

二、应用范围

眼科手术（近视、远视、白内障、角膜移植）和齿科（无痛龋齿清洁）治疗仪器。

三、市场状况及市场预测

屈光不正、白内障以及角膜疾病是严重危害人类视觉健康的疾病。我国约有三分之一的人群患有不同程度的近视，在青少年中的比例更高达 70% 以上。据统计资料显示：我国有视力残疾人 1300 万，其中因白内障致盲人数达 400 万左右，随着人口逐渐老龄化，每年还将新增白内障患者约 40 万，老年性白内障 50~60 岁发病率约为 35%，60~70 岁约为 80%，80 岁以上几乎人人都有白内障。白内障已成为我国视力残疾者致盲的首要病因。而由于角膜疾病导致失明而需要接受角膜移植手术的人群在我国超过 100 万人，而每年仅有 3 千人能够获得角膜移植，其手术量还不足美国的十分之一。随着我国经济条件的不断改善，人们对于生活的质量要求越来越高，今后国内角膜屈光手术、白内障摘除手术以及角膜移植手术量会显著增加。

日本东京一个品川眼科中心就有 10 台以上的飞秒激光眼科治疗仪。一年的手术量是 15 万例，而国内目前一年的手术台数还赶不上日本一个医院的量。今后发展方向，如同核磁共振成像仪一样，至少每个县医院拥有一台。因此有 2000 台以上的潜在销量。

目前全球共有飞秒激光眼科治疗系统 1200 多台，其中美国占到 800 多台。亚洲占 120 台以上。国内已相继引进了几十台。美国 Intralase 与瑞士 Ziemer LDV 的经销商报价都在 400~450 万元。激光器本身的价格在 50 万元左右。开发成眼科手术治疗仪价格可在控制在 250 万元，就有 50 亿元的产值，还不算每次手术中专用消耗品的价值。同样的激光设备也可以开发成齿科治疗仪。每台价格也在 150 万元至 200 万元左右。经济和社会效益巨大。

四、合作方式

技术转让/合作开发。

利用 TALENs 手段实现真核基因编辑的 生物技术研发和服务

一、项目概述

利用TALENs手段实现真核基因编辑（包括基因敲除、敲入及修饰等）的生物技术研发和服务。

TALEs (Transcription activator like effectors)在自然界中，是多种黄单胞菌属（*Xanthomonas*）产生的用于激活宿主基因表达或促进自身群落化的第三类分泌蛋白(Boch and Bonas, 2010; Bogdanove et al., 2010; Scholze and Boch, 2011)。报道证明TALEs蛋白核酸结合域的氨基酸序列与其靶位点的核酸序列有较恒定的关系，TALEs蛋白中含有高度保守、以33~35个氨基酸为单元组成的串联重复序列，每个单元中第12、13位氨基酸负责识别和结合特异的一位核苷酸序列(比如NI识别A, HD识别C, NG识别T, NN识别G以及A, 等等)。通过这种关系，TALEs可以特异性结合靶点DNA (Boch et al., 2009; Moscou and Bogdanove, 2009)。TALEs成功解决了锌指蛋白不能识别任意目标基因序列，以及识别序列经常受上下游序列影响识别特性的问题，是目前将效应蛋白带到特定核酸序列的最有效方法之一(Bogdanove and Voytas, 2011)。基于TALE的这一特性，已经发展出多种应用，用于定点修饰或编辑真核基因表达，包括TALE-nuclease chimeras (TALENs)技术(用于基因敲除)(Miller et al., 2011)、TALE介导的特定基因的转录激活(Miller et al., 2011)或者抑制(Cong et al., 2012; Garg et al., 2012; Mahfouz et al., 2012)。

由于任一定制的TALE通常包含大约十个以上的高度重复片段（34 a.a./段），其表达载体的合成难度很大。在近期的研究中，已有多个科研机构利用这种氨基酸与核酸序列的对应关系，模块化组装TALEs，特异性结合目的核酸序列(Briggs et al., 2012; Cermak et al., 2011; Garg et al., 2012; Huang et al., 2011; Li et al., 2012; Li et al., 2011; Morbitzer et al., 2011; Reyon et al., 2012; Sanjana et al., 2012; Weber et al., 2011; Zhang et al., 2011)，但依然存在效率低、周期长、操作繁琐、前体材料种类繁多或花费大等各种不同的问题。

我们研发了一套新的 TALE 组装技术，命名为 ULtiMATE（USER-Ligation Mediated Assembly of TAL Effector）。这套技术能够实现 TALE 的快速组装，并能够进行高通量制备。利用这一方法学，我们已经完成近千条 TALENs 克隆的制备。在真核细胞系以及斑马鱼中都实现了高效基因敲除。

二、应用范围

可以广泛应用于科研机构、高校、生物医药相关产业，特别是以人或动物细胞为研究对象的基础研究领域，包括干细胞研究。由于 TALENs 可以直接切割双链 DNA，未来在病毒（比如乙肝病毒）感染的治疗、生物制药方面前景巨大。

三、技术优势

1. 操作简便快速：我们的专利技术使得组装过程在一个试管中进行，没有复杂的酶切、纯化和过多的人为操作，整个流程可以在6小时以内完成。
2. 高效准确：每一位工作人员可以同时进行10~20条TALE片段的组装，克隆鉴定的菌落PCR阳性率通常接近100%，测序验证的克隆正确率不低于50%。
3. 方法学灵活机动：能够组装任意大小的TALE片段，也不受限模块数量和组成的限制。
4. 能够实现自动化：我们的技术既适用于普通实验室（使用凝胶回收等常规技术），也可以实现自动化（因为去除了胶回收）。
5. 能够实现高通量：由于方法学的简便、高效，以及能够和自动化手段衔接，我们可以实现高通量TALE克隆。
6. 低成本：我们的成本是国际同行的1/4以内（不包括人员费用）。

四、技术水平

已经申请国内专利，论文在审稿过程中。

从已知的情况看，应该是目前最为快速、高效的方法，包括国内、国际。已经为一些国内实验室完成了用于基因敲除的 TALENs 克隆，包括北大的熊敬伟、蒋争凡，NIBS 的王晓晨，生物物理所的杨崇林，协和医科大学的黄粤等。

五、开发计划进度

主体技术已经完成。后续的相关技术，包括基因沉默、基因敲入、快速筛选、新 RVDs 筛选鉴定等，都在进行中。

六、市场状况及市场预测

现在普遍认为，TALE 相关技术将会成为未来类似于基因测序一样的常规和必须手段，市场需求十分广大。达到同样的目的，被大公司垄断的锌指核酸酶(zinc finger nuclease, ZFN)技术通常需要花费\$20000 / 基因。除了生物科学实验室的需求以外，从国家战略层面，也亟需加大投入，以实现在不同真核物种中的大规模基因敲除（比如在人源细胞系、斑马鱼等等），这是可以比拟人类基因测序的具有重大意义的举措。

七、所需费用，投资估算，效益分析

前期只需建设一般规模的分子生物学、细胞生物学实验室的投入，人民币 500~1000 万元。每一个基因的 TALENs 克隆目前国内市场价在¥1.5 万左右。

八、合作方式

技术开发与转让项目。

三靶点重组蛋白治疗肿瘤及肥胖药物

(国家创新药物)

一、项目概述

新生血管异常可以引起多种重大疾病，如肿瘤，类风湿，视网膜充血甚至肥胖。近年来，研制新生血管抑制剂的药物成为一个热点，并相继有一些小分子药物及生物药物上市用于肿瘤的治疗。然而，至今上市的药物都是单靶点。目前业界已经很清楚，许多重大疾病都属于多基因，多阶段复杂性疾病。尤其是新生血管异常的疾病如肿瘤，涉及到诸多基因，诸多阶段的因素和发展过程。因此，对于复杂性疾病，单靶点药物的疗效都不尽人意。研发多靶点药物已经成为新药发展的趋势。

我们利用基因工程的方法，针对新生血管异常的疾病，在原双靶点重组蛋白 RK5 的基础上，设计和研制了三靶点的重组蛋白 MEK。三靶点的 MEK 在肿瘤的治疗中，显示了比双靶点 RK5 更好的疗效。而且，在肥胖治疗上，也显示了显著的疗效。这些表明 MEK 在肿瘤治疗和肥胖治疗的运用前景。这一产品一旦上市，就能成为完全创新药物，并走向国际市场。

二、应用范围

本产品作为新生血管的抑制剂，用于各类新生血管异常的疾病。首选的适应症为肿瘤和肥胖。

三、技术优势

MEK 是通过基因工程方法，在大肠杆菌中表达的重组蛋白。经分离纯化后达到国家生物药物的标准。作为粉针剂，进行筋脉注射。

四、技术水平

MEK 是自主研发的多靶点重组蛋白，拥有国内知识产权，并申请了国际专利。在国际上是独一无二的产品。前期相关的研究发表在国际权威杂志《Cancer Research》。

五、开发计划进度

目前已经完成实验室阶段的工作，进入临床前研究阶段。预计在二年内可以申报临床批文。

第一年度：中试生产工艺；

第一年底后半年：药效和药理学研究；

第二年度：药物的安全性评估；

第二年后半年：新药申报的整理和上报。

六、市场状况及市场预测

肿瘤药物的市场巨大，国内和国际市场每年的销售都在上千亿美元。

国内外的肥胖趋势也很明显。通过抑制新生血管生成来抑制肥胖的药物目前还没有。如果，MEK 上市，将成为全世界第一个针对新生血管治疗肥胖的新药。

七、投资估算，效益分析

预计 MEK 的生产成本每针 200~300 元，市场售价可以达到 2000 元/针。其利润是及其丰厚的。

八、所需费用

研发费用可分为二个阶段，临床前和临床实验。

临床前所需费用：800 万。用于完成临床前所有研究并获得临床批文。

临床实验所需费用：4000 万。用于完成临床研究报批新药。

九、合作方式

合作开发或技术转让。

高灵敏、低成本糖尿病无创检测系统

一、项目概述

糖尿病是一种中老年人常见的内分泌代谢疾病，作为一种慢性代谢性疾病，世界范围内至少有 2 亿糖尿病罹患人群。由于目前还没有有效的治疗方法，因此定期的检查显得非常的重要。其中呼气检测作为一种无创检测方法正受到越来越多人的青睐。

本系统所采用的光学微环传感器，能够特异性的识别呼气的丙酮分子，通过对其含量的分析进而反映出人体血糖含量的变化。本实验室对光学微环生物传感器及其探测系统的建设和改善进行了多年的研究，为糖尿病检测系统的建立和完善积累了丰富的经验，已经通过初步实验证明了该系统的有效性及其可靠性。

二、应用范围

本系统通过对人体呼气中丙酮含量的检测和分析，来实时反映人体血糖的含量，达到提前预防和保护病患的目的。

市场上现有的罗氏、强生、三诺等几家国内外知名企业的血糖检测仪，属于微创血糖检测仪，需采集患者很少的血液样本（约 0.6 μ l）才能反映出患者体内血糖浓度。而目前还没有基于呼气丙酮探测的无创糖尿病检测系统出现。

三、技术优势

1. 技术特点

微纳生物传感器是当前国际上的一项研究热点，而高灵敏、低成本糖尿病无创检测系统具有如下技术特点：

- （1）利用光学生物传感器的光学谐振增强效应，大幅度提高传感器的灵敏度。
- （2）采用半导体芯片制备技术研制出传感器实验原型，实现批量制作及低成本。
- （3）将传感器芯片与光学测试平台结合，实现高灵敏的生物传感系统。
- （4）对聚甲基丙烯酸甲酯、聚偏氟乙烯、聚硅氧烷等丙酮敏感膜的研究，通过呼气分析实现糖尿病的探测。

2. 技术指标

- （1）微环传感器的品质因数 ≥ 20000 。
- （2）微环传感器的探测灵敏度高于 10^{-4} RIU（折射率单元）。
- （3）微环传感器对丙酮的探测精度高于 0.1 ppm。

四、技术水平

本小组分别以氮化硅/二氧化硅、硅/二氧化硅为波导芯包层材料制备了微环传感器，品质因数为 15000~25000。所制备的微环传感器已初步用于生化检测领域，其中对葡萄糖溶液浓度探测的灵敏度为 $10^{-3} \sim 10^{-4}$ RIU，对牛血清蛋白(BSA)溶液浓度的探测灵敏度为 $10^{-7} \sim 10^{-8}$ MOL/L，对人抗人抗体的探测灵敏度为 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ MOL/L。以上成果已申请部分专利，并发表于国内外著名学术刊物及学术会议。因此，本小组已经掌握了微环传感器的核心技术，如何将此技术用在呼气丙酮的探测上，是未来研究的重点。

五、开发计划进度

1. 采用光波导传输理论和时域有限差分方法对微环传感器进行设计及优化。
2. 采用半导体芯片制备技术（薄膜沉积、光刻、刻蚀、退火等）对微环传感器进行制备，并利用退火-再氧化工艺降低传感器的侧壁粗糙度，提高探测灵敏度。
3. 采用光波导器件测试平台（包括：光源、偏振器、高精密调节架、耦合透镜、光谱仪等）对微环传感器的输出光谱进行探测。
4. 采用溶胶凝胶法将丙酮气体敏感膜沉积于传感器表面。
5. 利用传感器的光谱响应，分析待测呼气中的丙酮浓度，得出响应曲线。

目前本项目已经完成了原型系统的开发，正处在产品化阶段。

六、市场状况及市场预测

据 Kalorama Information 发布的一项新研究报告《医疗与生物传感器和传感器系统：市场、应用和全球竞争》称，2005 年生物传感器营业收入达到 29 亿美元，而医疗应用占该销售额的最大份额。然而，随着生物防卫和环境领域以及工业控制应用的强劲增长，生物传感器成为进行快速精确分析的首选方式，该市场正在开始转移。

生物传感器市场将从 2009 年的 67 亿 2000 万美元扩大到 2016 年的 144 亿 2000 万美元。而生物传感器的引进量和应用数量也正在每年增加中。Global Information, Inc.代理美国市场调查公司 Frost & Sullivan 所发行的报告书 Analytical Review of World Biosensors Market (全球生物感应器市场分析)指出，生物传感器现在有 26 种以上的用途。重点照护检验（Point-of-Care: POC）市场占大多数的收益。然而，考虑到新的用途研究有可能使新的生物传感器开发产生变化，预测不久后的将来，生化防御(BioDefense)及在宅诊断的市场区块将开始出现大幅成

长。

该系统完成后推出的产品面向的是全世界范围内至少 2 亿的糖尿病患者，具有广泛的客户群体及广阔的商业应用前景。

七、投资估算，效益分析

根据我们的研究表明，采用我们的技术手段，能够有效的降低芯片的成本，进而降低整个接收机总体成本。规模化生产后价格更会大大降低成本价格，使得相对于同类产品具有更大的竞争力。从市场效益看，具有广阔的前景：如果投资一千万，就可以实现芯片的批量生产。并可以很快取代传统的检测系统，占据大部分的糖尿病检测市场。

八、合作方式

技术合作或技术转让。

强流加速器应用装置

一、项目概述

北京大学核物理与核技术国家重点实验室经过数十年的研究与积累，研制成功多种强流离子直线加速器。这些加速器不仅在科研领域有广泛的应用，可以用作更高能量的大型质子或者重离子加速器的低能注入器；用以产生高通量的快中子，提供强有力的高通量的快中子束流，供大专院校、科研院所作中子物理研究；该加速器中子源还可以用于各种物品的中子辐照；快中子热化后可输出高通量的热中子，利用中子的特殊性质，RFQ 加速器中子源及其成像系统为材料的缺陷研究提供了先进的研究工具，热中子在工业、国防等领域不仅可以用于轻型或者复合材料的无损检测，有 X 射线无损检测不可替代的作用；更是反恐、反毒品的强有力的检测装置，可以进行塑性炸药和毒品的检测；该装置可以进一步发展成为医学上重要的硼中子癌症治疗装置，它相对于质子和重离子的癌症治疗装置，不仅价格低，而且对于特殊的头颈部肿瘤、黑色素瘤有特殊的治疗效果。

强流加速器中子源不仅为北京大学医学部开展硼中子俘获治癌（BNCT）创造了条件。该装置性能的进一步提高，为小动物的 BNCT 的研究，为 BNCT 的计量学研究、辐射生物学效应研究打下良好的基础。通过该项目的研究，可以获得快中子产额达到 10^{13} ，成像面上的中子注量率达到 $10^5 \text{n/cm}^2/\text{s}$ 甚至更高，进一步提高中子成像的图片质量，以更好地满足国内各用户的需求。

二、应用范围

- 1.强流加速器中子源。
- 2.基于加速器的硼中子癌症治疗装置。
- 3.中子成像装置。
- 4.中子的无损检测装置。
- 5.癌症治疗用直线注入器。

三、技术优势和研究水平

北京大学核物理与核技术国家重点实验室，通过多年的积累，目前已经成功地研制出多台强流离子加速器。如：整体分离环 RFQ 加速器；分离作用 RFQ

加速器研制实验参数；北大与高能所合作研制的强流质子 RFQ 加速器；北大研制的强流氖束 RFQ 加速器；北大陆元荣教授在法兰克福大学为西门子研制的重离子癌症治疗装置的漂移管型 D T L 直线注入器；北京大学加速器中子源及其成像装置；北京大学强流 ECR 离子源，可以产生多种离子（如 p ， D^+ ， He ， C^+ ， O^+ 等）；强流发射度测量仪。以上各种设备（如图）均已成功运行，各项指标达到国际先进水平，得到国内外专家的好评。



重离子整体分离环
RFQ 加速器，输出 $O^{+} 3mA$



图 2 分离作用 RFQ 加速器

图 1 北大研制的



图 3 RFQ 和 SFRFQ 组合加速器

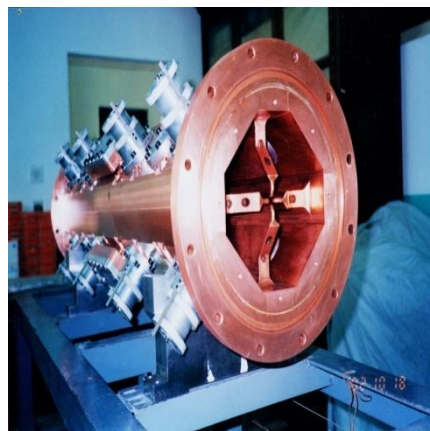


图 4 北大高能所联合研制的强流质子 RFQ 加速结构



图 5 梯形 IH-RFQ 加速器



图 6 强流氦束 RFQ 加速器



图 7 强流 ECR 离子源，流强几十 mA，多种离子

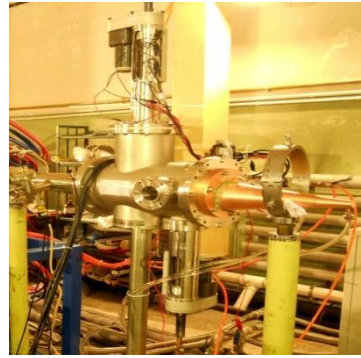


图 8 强流发射度测量仪

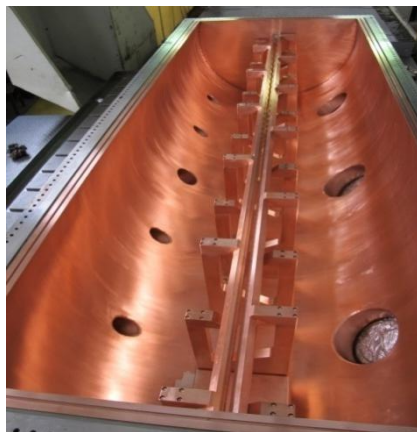


图 9 238V34+连续波重离子 RFQ 加速器

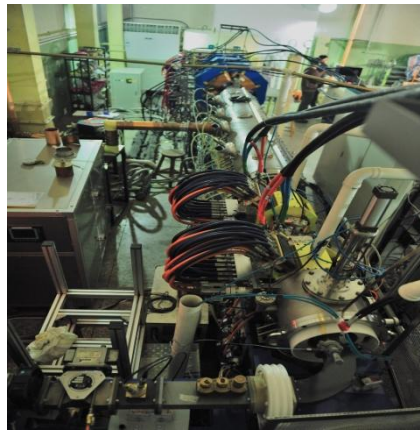


图 10 北京大学 RFQ 中子源及其成像装置



图 11 癌症治疗用重离子直线注入器的 DTL 加速器

本实验室已经申请的各项专利已经有近十项。

四、开发计划进度

北京大学根据用户设备的用途，运行参数，定制设计，大型加速器系统 2—3 年完成，小型离子源及其测试设备半年左右。详细细节可在合同签订时与客户商定。

表一, PKUNIFTY (*宏脉冲束流宽度)					
项目	样品处 中子流密度* ($\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$)	重复 频率 (Hz)	飞行 距离 (m)	脉冲 宽度 (ns)	中子 能量 (keV)
FZ Karlsruhe	1×10^4	250000	0.8	0.7	1-200
DANCE, Los Alamos	5×10^5	20	20	250	th- 10^5
n-TOF, CERN	5×10^4	0.4	185	6	th- 10^6
GELINA Geel	5×10^4	800	30	1	th- 10^5
ORELA, Oak Ridge	2×10^4	525	40	8	th- 10^4
Elbe Dresden	1×10^5	500000	3.7	0.4	50- 10^4
FRANZ Frankfurt	1×10^7	250000	0.8	1	1-200(500)
PKUNIFTY (目前)	2.2×10^4	100	3.0	400 μs^*	0.025eV
PKUNIFTY (改进)	$>2.2\times 10^5$	100	3.0	1000 μs^*	0.025eV

五、所需费用

1. RFQ 加速器硼中子治癌装置（8000 万元）。
 2. 强流加速器中子源（3000 万元）。
 3. RFQ 加速器中子成像装置（5000 万元）。
 4. 质子或者重离子癌症治疗装置的直线注入器。质子直线注入器 2000 万元，重离子直线注入器 8000 万元。
- 强流离子直线加速器（质子 1MeV， D^+ ，2MeV， C^+ ，700keV， O^+ ，1 MeV， U^+ ，143keV/u）。

5. 离子注入机 (300 万~1000 万元), 视不同束流功率, 不同离子能量而定)。
6. 强流 ECR 离子源, 可以产生质子、氦⁺, 碳离子、O⁺, N⁺多种气体的多种元素的单电荷态离子

六、合作方式

合作开发或技术转让。