

小桑枝“怀揣”降糖大梦想

我国首个植物有效组分降血糖原创天然药物获批

■本报记者 张思玮

创新是医药产业永恒的话题,我国在新药创新路上的探索从未止步。特别是以天然产物为先导的创新药物研究,一直是我国原创药物研发重要途径。

9月19日,《中国科学报》在“守正创新 讲好中国故事——中西合璧的桑枝生物碱研究”学术研讨会上获悉,由中国医学科学院药物研究所(以下简称药所)承担的“重大新药创制”国家科技重大专项发布新药研发成果——在桑枝中提取分离得到的一组多羟基生物碱,即桑枝总生物碱已获批上市。该药成为我国首个植物有效组分降血糖原创天然药物。

据药所所长蒋建东介绍,桑枝总生物碱是以种桑养蚕的副产物“桑枝”为药材,经现代科技支撑、提取分离得到的生物碱有效组分。

“可以说,桑枝总生物碱的上市是科技重大专项中药领域的一个标志性成果。”国家卫健委科教司副司长陈昕煜说。

提取桑枝总生物碱 联合攻关

消渴病,或名消渴证,首见于现已失传的隋朝甄立言所著的《古今录验方》。现被称为糖尿病。《本草纲目》中记载了桑叶、桑枝、桑白皮可止消渴。

鉴于此,1993年,药所老一辈药理学家、研究员谢明智带领团队对中医古籍记载的百余种常用治疗糖尿病中药材进行筛选,首次发现桑枝具有很强的糖苷酶抑制活性。

但桑枝中的降血糖有效组分是什么?这是必须要解决的问题。为此,1999年,药所研究员刘玉玲、申竹芳领衔的团队,依托药所天然药物化学、药理学、仪器分析、药物制剂等齐全的研发链条与先进设备支撑,进行多学科团队协作联合攻关。

“研究中,我们发现桑枝总生物碱中包含多个有效小分子,但在药材中含量极低且为水溶性成分,如何解决微量生物碱分离纯化并实现规模化发展成为研发的高技术壁垒。”刘玉玲说。

“慧眼”巧识佩梅病

■本报记者 倪伟波 唐琳

这是一种罕见病,但通常被误以为是脑瘫。其临床主要表现为运动智力发育迟缓、眼球震颤以及特征性的头颅MRI显示髓鞘发育落后。

“它有一个美丽的病名——佩梅病,却有残酷的预后。”北京大学第一医院儿科教授王静敏在接受《中国科学报》采访时表示,佩梅病是严重的致死、致残性神经遗传病,患者均为男性,寿命均较短,严重者仅能存活至几岁,甚至出生后即死亡。

不过,近日一项在线发表于《科学通报》的最新研究或许能燃起佩梅病患者的新希望。北京大学陈良怡团队联合王静敏团队,利用活细胞超分辨率成像对佩梅病展开研究,首次建立了该疾病不同分型在细胞水平上的表征,揭示了其不同的发病机制,并利用该平台成功筛选出可特异性恢复最严重佩梅病疾病表型的对症药物。

罕见的“常见病”

1885年,德国医生 Pelizaecus 首次报道了5例男性佩梅病患儿的家系。自此,佩梅病开始引起业内广泛关注。

佩梅病是目前已知19种由中枢神经系统髓鞘化缺陷导致的、以脑白质发育不良为主要表现的、髓鞘低下性脑白质营养不良疾病(HLD)谱系中最具代表性的疾病,也被称作“HLD1型”。该病症为X染色体隐性遗传疾病,全球发病率为十万分之一到几十万分之一。随着医疗技术的不断提升,越来越多的佩梅病患者得到确诊。但在王静敏看来,佩梅病属于罕见病中的“常见病”。近十年来,北京大学第一医院小儿神经科已确诊佩梅病病例超过百例。

已有研究表明,佩梅病主要由于X染色体上的PLP1基因重复或错义突变致病,PLP1蛋白是中枢神经系统髓鞘蛋白的主要成分,其突变会引起神经髓鞘合成分障碍以及正常髓鞘形成缺陷,进而导致该病的发生。

佩梅病依据临床症状从重到轻分为先天型、中间型和经典型3类。但对于为何同一PLP1基因异常导致不同严重程度的佩梅病分型,国际科学界始终一筹莫展。



中药创新药“桑枝总生物碱”成果发布会现场 药所供图

“桑枝总生物碱对α-葡萄糖苷酶具有极强的抑制活性且靶点更为精准,在降血糖的同时,胃肠副作用更小。”

该研发团队通过大量试验最终得以突破,使药材中的生物碱含量从不足0.1%提高到50%以上;鉴定了活性成分的化学结构,实现了复杂体系的准确质量控制。

“总生物碱是一个组分,并不是单一的物质。”蒋建东介绍,桑枝总生物碱对α-葡萄糖苷酶具有极强的抑制活性且靶点更为精准,在降血糖的同时,胃肠副作用更小。

“除通过葡萄糖苷酶抑制作用减少肠道葡萄糖生成、延缓葡萄糖吸收外,进一步研究发现,桑枝总生物碱还具有调节糖脂代谢、改善肠道微生态、促进GLP-1分泌、保护胰岛β细胞等多重药理作用。”申竹芳说。

高标准临床试验取得良好效果

但实验室的高质量数据并不等于临床的良好效果。

为此,由北京协和医院牵头,31家临床机构参与,采用国际公认的糖化血红蛋白白金标准,完成了与安慰剂比较以及一线化药头对头比较的随机双盲上千例大样本临床研究,树立了中药降血糖临床评价新理念。

北京协和医院教授梁晓春介绍了临床试验结果,桑枝总生物碱单独使用,即可达到中高剂量的降糖化血红蛋白和降血糖效果,改变了以往中药降血糖只能作为辅助用药的局面。

此外,桑枝总生物碱还可显著改善

患者阴虚内热和湿热困脾症状,调节脂质代谢、控制体重,安全性明显高于化学对照药,兼具化药降糖化血红蛋白和中药改善中医证候的综合优势,对于以碳水化合物为主食的亚洲糖尿病患者,或新发糖尿病患者,有望成为餐后血糖控制的优选药物。

“目前,绝大多数糖尿病患者的病因仍不清楚。只有一部分患者与基因突变和某些特殊病因有关系。”北京大学人民医院内分泌科主任纪立农表示,越来越多的学者认为,糖尿病是一种多病因复杂的遗传病,因此单靶点的药物难以满足对糖尿病的防治需求。而植物来源的天然药物主要优势为活性多样化,桑枝总生物碱恰恰具有此优势。

上市后仍需继续挖掘

谈及桑枝总生物碱的研制成功有哪些特点,全国政协副主席何维表示,其主要有三个特点,一是符合现代医药以靶点为核心的研制模式;二是以中草药为基础的有效组分天然药物,具有综合作用好、副作用小的优势;三是桑枝变废为宝,符合绿色发展的理念,为新药研发探索出新路径。

不过,只有经历时间和临床的不断检验,一个好的药物才能成为精品。获批上市只是开始,后续还有更长的路要走。

“药品上市后,还要继续挖掘产品的特点和卖点,才能更快打开市场。”中国科学院院士、“重大新药创制”国家科技重大专项副总师张伯礼表示。

比如,该药物除了降糖之外,还要挖掘其在改善体重、降低心血管风险等方面的综合优势,特别是改善糖尿病患者的结局。

据悉,该项目从立项到上市经历了21年的时间,其过程充分体现了“传承精华,守正创新,加快推进中医药现代化、产业化”的中医药发展理念,目前已获得中国、美国及日本等国家发明专利授权。

“未来,我们还将用先进技术寻找适合现代社会的创新药。”蒋建东说。



王静敏供图

陈良怡向《中国科学报》表示。

备受期待的治疗药物

既然PLP1错义突变在细胞水平上的表型与病人整体临床表型密切相关,那么尝试在细胞水平上筛选能够缓解细胞表型的药物自然被提上了日程。

基于研究结果,研发团队筛选出两种在细胞水平上可以缓解最严重细胞表型的化合物,分别为胆固醇和姜黄素。

“我们发现胆固醇可以改善最严重的几种错义突变的细胞表型,反而对中等和轻微的错义突变表型没有影响。”文章第一作者、北京大学分子医学研究所博士郑晓璐对《中国科学报》解释。文章第一作者、北京大学分子医学研究所博士郑晓璐对《中国科学报》解释。文章第一作者、北京大学分子医学研究所博士郑晓璐对《中国科学报》解释。

7月1日,美国凯斯西储大学 Paul J. Tesar 研究组在《自然》杂志刊登文称,通

“国际免疫性血小板减少症(ITP)不会成为患者生活中的‘紧箍咒’,只要接受规范化治疗,患者可以获益并能让生活质得到很好的提高。我们期待有更多的患者经过积极的治疗后,得以享受自在的人生。”近日,ITP家园——血小板之家创始人孟桐妃说。

据悉,每年9月21日至27日被定为ITP疾病周。今年国际ITP疾病周的主题是“无畏ITP束缚,凝聚自由新力量”。

生活质量甚至低于癌症患者

ITP是一种常见的获得性自身免疫性出血性疾病,约占出血性疾病总数的1/3。目前在我国成年人人群中,ITP发病率为5~10/10万,育龄期女性发病率高于同龄男性,60岁以上老年人更是该病的高发人群,在儿童群体中,ITP发病率约为4~5/10万。

北京大学人民医院血液病研究所副所长张晓辉表示,ITP的主要发病机制是机体对自身抗原失去免疫耐受,导致免疫介导的血小板过度破坏和血小板生成受限,引起血小板计数减少。患者往往有出血功能障碍,临床上以上肢皮肤黏膜出血为主。由于患者出血的严重程度与血小板计数呈负相关,因此当血小板低于30×10⁹/L时,患者的情况就变得比较危急,会引发内脏出血,如胃肠道出血、颅内出血等,危及患者的生命健康。

“但是ITP并非不碰碰就不出血,9.6%患者面临严重出血的情况。因此ITP患者往往会因为出血风险大、疾病转归的不可预测性、对疾病的恐惧感、治疗时间长、社会活动减少等各种因素导致生活质量严重降低,甚至低于癌症患者。”张晓辉说。

创新药使更多患者获益

目前,临床对于ITP的治疗多采用糖皮质激素、静脉注射大剂量丙种球蛋白等一线治疗方案。这些药物短

医讯

新冠疫情防控理论与实践专题培训会召开

本报讯9月25日,由清华大学万科公共卫生与健康学院举办的“健康中国——新型冠状病毒疫情疫情防控理论与实践专题培训会在该校召开。此次专题培训采取线下讲授与线上直播相结合的方式,共计8万余人在线参加。

国家卫生健康委党组书记、主任马晓伟在致辞中表示,清华大学成立万科公共卫生与健康学院,以科助力国家构建强大的公共卫生体系,充分体现了一流大学在应对国家重大战略需求上的责任和担当。这次培训紧扣新冠肺炎疫情防控理论与实践专题,必将进一步增强各地对疫情防控策略的理解,提升实战技能水平。

马晓伟也对参与培训的人员提出3点希望。第一,要清醒认识形势,

期内能有效提升血小板计数,但长期使用会出现骨质疏松、股骨头坏死等不良反应,不仅无法保证持续缓解,由此引起的副作用也可能超过获益。

近年来,随着对ITP疾病的深入了解及创新型药物的研究推进,血小板生成素(TPO)受体激动剂的出现,为ITP患者提供了新的治疗选择。

“目前,在已有的TPO受体激动剂中,艾曲泊帕是我国首个也是唯一获准口服小分子、非肽类TPO受体激动剂。”张晓辉解释,“2019年该药纳入国家医保目录乙类范围,极大地减轻了患者的经济负担,进一步提升患者使用创新药品的可及性和可获得性,使更多患者从中受益。”

此外,张晓辉谈到,对于绝大多数ITP患者而言,ITP就像高血压一样,是一种慢性病,治疗周期较长。目前虽然有创新药进入国家医保,在一定程度上减轻了患者的经济负担,但这些多为住院报销药物,而约90%的ITP患者仅需要在门诊接受长期治疗。

“鉴于这种临床现状,建议将ITP用药纳入门诊特殊疾病或门诊慢性疾病预防保障范围。这样做会有至少2/3的ITP患者获益,也避免了医疗资源浪费,降低住院率,提高患者的生活质量。”张晓辉表示。

时刻绷紧疫情防控这根弦,持续抓紧抓实抓细“外防输入、内防反弹”工作,排查防控漏洞、加固防控重点,落实防控要求,绝不能让来之不易的持续向好形势发生逆转;第二,要发挥制度优势,做好秋冬季疫情防控工作;第三,要坚持学以致用,通过培训提高实践能力。

清华大学校长邱勇表示,万科公共卫生与健康学院的成立是清华人响应国家重大战略需求,解决全球重大公共健康问题的主动担当。学院将聚焦国家最急需的公共健康政策与管理、大健康、健康大数据、预防医学等方向,采取不招收本科生的方式集中培养高层次人才,大力推动与医学、生命、管理、社会、金融等各类学科的交叉。(李惠钰)

北京协和医院互联网诊疗药品配送服务上线

本报讯9月24日,北京协和医院互联网诊疗药品配送服务上线。全国非医保患者在北京协和医院线上诊疗复诊开药后,可享受药品“点对点”配送到家服务。据悉,这一服务的上线标志着全国非医保患者无需到院即可在线完成预约、就诊、缴费、取药全流程,大大节省了患者的时间成本和往返医院费用。

当天下午2:30,河北的姚女士在北京协和医院内科赖晋智医生处线上复诊。根据姚阿姨的病情,赖医生为她开具了电子处方。随后,药师完成在线审方。在线缴费后,姚女士选择了送药上门服务。经药师仔细核对后,药品会从医院药房由物流专员直接配送到姚女士家中。一天后,收到药品的姚女士兴奋地说:“真是太方便了,我们外地患者有福了!”

据悉,目前,北京协和医院线上诊疗可开具1000余种治疗常见病、慢性病的口服药、外用剂和注射剂,支持配送药品700余种。初始阶段,不向患者收取药品配送费用。受结算方

山西医科大学第一医院完成我国首例阑尾套叠双镜联合手术

本报讯记者9月20日从山西医科大学第一医院获悉,该院成功完成了我国首例阑尾套叠患者双镜联合手术治疗,患者日前已顺利出院。

据了解,阑尾套叠为罕见病,经查阅国内外文献报道,其发病率约为0.01%。这种病的常规治疗方法是普通外科开腹手术或腹腔镜下阑尾+部分



心内科赖晋智医生在为患者诊疗。

式限制,目前仅支持非医保患者的药品配送。未来将配合国家医保政策逐步放开医保患者药品直结和配送等服务。

需要提醒患者的是,当次就诊中含有检查检验类医嘱,或处方中含有冷藏、贵重、易碎、重量较大药品、大输液、注射剂、含气压装置药品,目前暂时无法进行药品配送。国家特殊管制药品,如毒麻药品、精神类药品、放射性药品等不能在互联网诊疗中开具。(王璐)

盲肠切除术。双镜联合阑尾切除术,即腹腔镜下将套叠回盲肠的阑尾完全切除+腹腔镜下荷包缝合肠腔内残端+腹腔镜荷包缝合肠腔外残端。这项治疗技术的创新,不仅减轻了患者的痛苦,更减少了患者正常组织的切除,同时也为诊治阑尾套叠甚至其他阑尾疾病提供了新的思路。(程春生 张君)

ITP不是患者的「紧箍咒」

■本报记者 李惠钰