

另一方面, 不对符合专利条件的药品实施专利保护, 就无法激发人们对基本药物的研究和开发, 人们对基本药物的需求仍然得不到满足。如何平衡知识产权所有人与公众的权益并确保药品专利保护政策不损害公共健康? 如何在保护药品专利权人的权益并鼓励创新的同时, 保障药品可获得性的最大化? 首先, TRIPs 协议没有阻止各成员采取措施来保护其公共卫生。在制定之初就在强调知识产权的同时, 对增进公共利益和社会福利给予了必要的关注。知识产权保护本身并不是终结目标, 而应当用来为发展社会成员的福利服务。其次, 专利保护促进基本药物的开发和研究的作用是有限的。基本药物是大多数人尤其是低收入人口所需要的药品, 这些药物往往开发周期长, 风险大, 投资回报率低, 很难得到药物研制者的重视。因此, TRIPs 协议对药品的专利保护与药品特别是基本药物可获得性的最大化之间并不矛盾。

## 2 强制许可和平行进口

WHO 也早已充分认识到许多发展中国家和最不发达国家受公共卫生问题的严重困扰, 指出 TRIPs 协议能够而且应该支持 WTO 成员保护公共卫生的权利, 以促进所有人获得药品的权利的方式予以解释和实施, 这一协议为实现各成员国保护公共卫生尤其是促进所有人能够获得药品的权利这一目的提供了灵活的余地。2003 年 8 月, 经过 20 个月的艰苦谈判, WTO 总理事会终于通过了关于实施专利药品强制许可的协议, 规定发展中成员和最不发达成员因艾滋病、疟疾、肺结核及其他流行疾病而发生公共卫生健康危机时, 可在未经专利权人许可的情况下, 在其内部通过实施专利强制许可制度, 生产、使用和销售有关专利药品以治疗导致公共健康危机的疾病。以印度为例, 1970 年的印度专利法对食品、药品本身不授予专利, 仅对制造方法予以专利保护, 实际上保护了仿制药。因发达国家的不满, 印度两次修改了法律, 但由于其属于最不发达国家, 艾滋病病情比较严重, 且处于 TRIPs 协议的过渡期内, 只要建立对药品提供有效的邮箱申请制度及专有销售权授予机制即履行了自身义务。印度第三大制药公司 Cipla, 1998 年仿制出的 3 种外国专利药物的混合制剂, 3 年时间内 5 次降价, 目前南非、巴西、泰国等国的进口廉价仿制药均主要来自该公司。而且, 在美国上市

的 17 种抗艾滋病药, 印度的药厂几乎全部仿制。

除“强制许可”外, 发展中国家主要还利用“知识产权利用尽”和“平行进口”来保护本国公民的专利药品可获得性。知识产权利用尽是指某个具体、特定的专利产品第一次进入市场时, 专利持有者对该专利产品的独占权就终结了。平行进口又称“灰色市场”, 是权利利用尽在国际领域的体现, 是指一项知识产权在两个国家同时受到保护, 一国进口商未经知识产权持有人授权, 从另一国知识产权所有人手中进口并销售受该国知识产权保护的货物。根据 TRIPs 协议, 如果一成员适用了权利利用尽原则, 其他成员不得按照 TRIPs 协议提起申诉; 通过平行进口, 可以从价格较低的国家进口所需的专利药品。

目前, 南非是世界上艾滋病患者最多的国家, 为了解除民众的生存危机。1997 年, 南非政府就《药品及相关产品管理法》通过一项修正案, 授权本地公司从事平行进口和强制许可的权利。按照法律规定, 本地公司无须得到专利持有者的同意, 即可制造廉价版本的药品。西方 39 家跨国制药企业联合起诉南非政府侵犯了其专利权。对于跨国制药公司的诉讼, 南非政府表示, 根据现行的药价规定, 南非艾滋病病人无法负担购买预防和治疗艾滋病药物的费用, 政府有责任帮助艾滋病病人。而且整个非洲药品销售量仅占全世界药品销售量的 1% ~ 1.3%, 这对于跨国制药公司的利润并没有多大影响。最后, 迫于各种压力, 跨国药商决定撤诉。

## 3 结语

药品不仅仅是一种可以获得专利保护的产品, 它直接关系到每个人的身体健康和生命安危, 在任何国家都是一种特殊商品。药品可获得性是实现基本人权——健康权的必要组成部分。健康也是一项很好的社会投资, 因为健康的公民更有生产效率。按照消费者的财富多寡来分配医疗资源是不能接受的, 因为这会损害公众健康。然而, 占世界人口 75% 的发展中国家的人们只享有 8% 的药品, 而在亚洲和非洲最贫困的地方, 50% 的人口没有任何医药保障。TRIPs 协议要求对药品专利予以保护, 但也规定了保护知识产权的目标, 就是“以有利于社会及经济福利的方式去促进技术知识的生产者与使用者互利, 并促进权利与义务的平衡”。

# 中医药治疗糖尿病微血管病变的研究进展

孙 丽<sup>1</sup>, 孙 睦<sup>2\*</sup>

(1. 长白山制药股份有限公司, 吉林 蛟河 132500; 2. 中国中医研究院西苑医院, 北京 100091;)

糖尿病微血管病变与大血管病变一样是糖尿病患者致残和致死的常见和严重并发症。常见的损害器官和组织有肾、视网膜膜、神经、心肌和皮肤等, 但危害多见的是肾和视

网膜病变, 即糖尿病肾病(DN)和糖尿病视网膜病变(DR)。

## 1 中医药治疗

近年来, 中医防治糖尿病取得了令人瞩目的成果, 研究

水平从细胞水平发展到分子酶学、分子生物学水平;药理研究从复方发展到单体成分;研究范围从单纯降糖发展到降低血脂、改善微循环等。尽管新的口服降糖药不断涌现,胰岛素广泛应用于临床,但中医药综合疗法对于糖尿病及其并发症的治疗,以疗效稳定,无不良反应,调节机体内环境,改善体质,减轻胰岛素抵抗状态,调节糖脂代谢,增强糖自稳定性等优点,特别是对于糖尿病并发症的治疗疗效显著。糖尿病微血管病变与血瘀证有着相似的发病机制,均为血流不畅,血脉瘀阻,或微血管阻塞为其共同的发病机制。可以认为血管病变与血瘀证为同一病理的两种表现。血瘀证是微血管病变临床症状的体现,微血管病变是血瘀证的具体病理基础。两者如出一辙,互为因果。气阻两虚型在患者中所占比例最多,从而为拟定益气养阴,活血化瘀的治则提供了临床依据。

1.1 对血液流变学的影响:糖尿病患者存在血液流变学异常,并在导致糖尿病性微血管病变中起重要作用。糖尿病患者由于胰岛素分泌不足或分泌延迟,导致微循环障碍,毛细血管管腔狭窄,血流缓慢,循环瘀滞,微血栓形成和微栓塞产生,造成组织缺血、缺氧,促发视网膜病变和蛋白尿发生。中药在改善血液流变学异常方面具有优势。微血管病变患者多表现为舌质紫暗、或有瘀斑、或舌下静脉迂曲,属中医血瘀证。运用活血化瘀法治疗此类病症,目前日益受到重视。有报道降糖饮不仅能降糖、降脂,而且能改善血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原、血沉和红细胞电泳,且优于优降糖<sup>[1]</sup>。人参茎叶皂苷和大豆皂苷,能降低糖尿病鼠血糖,抑制血小板聚集<sup>[2]</sup>。卷柏复方经腹腔注射可明显降低大鼠血糖,升高胰岛素含量,改善血流变,提示该药能防治微血管并发症。

1.2 清除自由基:反应氧中间产物(ROS)是具有不配对电子的原子,在人体内过多聚集,对多种蛋白质、脂质、核酸均具有损害作用。糖尿病患者血浆过氧化脂质(LPO)水平增高,有微血管病变者更为明显。糖尿病发病时,机体合成超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)增加,但仍不足以代偿自由基的增多和脂质过氧化作用的增强,以致血浆LPO水平增高,LPO/GSH-PX及LPO/SOD比值升高,这些改变在糖尿病微血管病变组更为明显。自由基增多的原因尚不清楚,可能与高血糖有关。高血糖时,蛋白质的非酶促糖基化作用增强,葡萄糖与蛋白质的氨基作用成果糖胺,在生理条件下(弱碱性),果糖胺缓慢自身氧化产生自由基中间产物;此外,抗氧化酶的糖基化可使其活性降低,清除自由基的功能下降。

廖璞等进行的研究表明银杏叶提取物能明显提高血清及肾组织中的SOD及GSH-PX,减少实验大鼠肾脏尿蛋白排泄量,减轻肾功能损害<sup>[3]</sup>。邓义斌等实验证实,济肾汤可提高糖尿病大鼠肾脏SOD和过氧化氢酶活性,降低肾脏和尿液脂质过氧化物丙二醛水平<sup>[4]</sup>。袁咏等研究发现,六味地黄汤不仅降低肾组织中的LPO含量,还能提高SOD的活性<sup>[5]</sup>。人参可降低糖尿病大鼠心肌和红细胞LPO含量,提高SOD活性,从而减轻自由基对心肌和红细胞所造成的过氧化损伤。

1.3 蛋白质非酶糖化抑制剂:蛋白质的非酶促糖化是糖尿病微血管合并症的关键。患者体内过多葡萄糖可与多种蛋白质,尤其是长寿蛋白,如血红蛋白、血浆蛋白、晶体蛋白、胶原蛋白和神经髓磷质蛋白结合,形成最终稳定的糖基化蛋白(AGEs)。在患者糖基化蛋白受体抗原mRNA的表达增强和内皮素作用下AGEs积聚在多种组织诸如血管基底膜、晶体、结缔组织、神经纤维等,并使其老化和功能受损,引起肾、视网膜、神经等病变。

中药在治疗糖尿病及其并发症方面有着悠久的历史,但一直缺乏深入的研究。主要有水飞蓟宾、槲皮素、五味子、山茱萸、山楂、复方连竹胶囊、止消通脉宁等,动物实验或临床观察结果证明它们能体内或体外抑制AGEs的形成,对糖尿病微血管病变均有一定的改善作用。Odetti等发现类黄酮类药物芦丁等具有和氨基胍相同的作用,它不仅在体外可以抑制胶原的AGEs荧光,而且可以抑制动物体内皮肤胶原的AGEs荧光。张家庆等报道,黄酮类成分黄芩苷、水飞蓟以及槲皮素可抑制糖尿病大鼠体内的蛋白非酶糖化。Odetti等认为这类中药可能是通过抑制醛糖还原酶活性,减少山梨醇生成,从而减少果糖生成,降低体内非酶果糖化产物。然而正常组织中果糖含量甚低,即使糖尿病状态下,醛糖还原酶被充分激活,其组织中果糖含量可增高23倍,果糖的总量也远远低于葡萄糖含量。因此这类中药并非只是通过抑制醛糖还原酶起作用,其具体作用机制尚待研究。李文静等报道用丹参也能抑制人血清白蛋白的NEG<sup>[6]</sup>。徐家云等报道黄丹冲剂能明显降低糖化血红蛋白,并能明显减轻糖尿病鼠的肾小球系膜增生和基底膜增厚。另外,段有金等报道葛根、柴胡、地黄和人参对人血清白蛋白和大鼠晶体蛋白的非酶糖化有抑制作用<sup>[7]</sup>。王新嘉等报道橙皮苷对糖尿病大鼠周围神经的非酶糖化有抑制作用,能减少神经组织中的AGEs,改善运动神经传导速度,减轻神经脱髓鞘的病理改变。但中药作为蛋白非酶糖化抑制剂的研究尚有大量的工作要做。

1.4 醛糖还原酶活性的抑制剂:醛糖还原酶(AR)存在于许多组织中,AR与多元醇(山梨醇)脱氢酶组成多元醇旁路,在此通路中AR将葡萄糖还原成山梨醇,再由多元醇脱氢酶氧化成果糖。糖尿病患者由于高血糖影响,醛糖还原酶活性升高或醛糖还原酶基因变异导致受累组织易感性增加,那些不依赖胰岛素转运糖的组织均有过多的多元醇积聚,导致胞内 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶活性降低, $\text{Na}^+$ 内流增加,胞内还原型谷胱甘肽、肌醇下降,继之引起视网膜、肾小球基底膜增厚和血管通透性增加,促发DN和DR发生。中药作为醛糖还原酶抑制剂应用意义很大,一个重要优点就是价格低廉且无明显副作用,尤其糖尿病慢性并发症病变呈慢性经过,用药的原则必然是长期的,故应用几乎无副作用的中药尤为优越。目前已发现有许多中药如甘草、丹参、金银花、旋覆花等对AR有抑制作用。黄连素亦有AR抑制作用,还发现密蒙花和蔓荆子中含的木犀草素是有效的抑制剂。黄芩苷、知母水提取物、茵陈煎剂及茵陈所含的6,7-二甲基香豆素和槲皮素具有很强的AR抑制作用,茵陈色原酮也具有AR抑制作用。刘长

山等报道早期糖尿病患者降糖药物的基础上应用 4 周黄芩苷治疗后, 患者 AR 活性明显下降, 早期肾小球病变的指标不仅治疗前后明显改善, 而且改善程度高于单用降糖药物的对照组, 提示黄芩苷对糖尿病早期肾脏病变有一定疗效。

1.5 DAG-PKC 信号传导通路的抑制剂: 新近发现, 高血糖能激活蛋白激酶 C (PKC) 信息传导通路, 使调节血管的一系列生理功能异常。PKC 抑制剂可以减弱高血糖诱导的血管通透性因子 mRNA 的表达增加。给链脲霉素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠和 II 型糖尿病小鼠 PKC- $\beta$  抑制剂可以改善糖尿病性肾系膜扩张, 可能是通过减少 TGF- $\beta$  和肾基质蛋白如纤维黏连蛋白和 IV 型胶原的表达发挥作用的。灯盏花素是一有效的 PKC 抑制剂, 对糖尿病微血管病变有一定的改善作用<sup>[8]</sup>。

## 2 问题与展望

从文献中我们发现在动物模型方面, 目前中医多借用西医模型, 存在辨证与辨病脱节问题, 可喜的是有人在这方面进行了尝试, 习俊峰用猕猴做实验, 观察舌、脉、唇、神态、大小便等, 初步建立了一系列的辨证指标<sup>[9]</sup>。虽然已发现一些有效的蛋白非酶糖化抑制剂, 但许多研究尚属初步, 药物的作用机制还不清楚。大多数研究报告来自于动物实验, 临床观察特别是远期疗效的观察还远远不够。一些药物的不良反应也无临床资料报告。目前中药对 DAG-PKC 信号传导通路

的影响目前研究的还较少, 值得进一步研究。

## References:

- [1] Zhang H C. Study on animal experiment on J iangtangyin for curing diabetes [J]. *L iaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 1993, 20(3): 40.
- [2] Wang Y P. Ginseng leaves extract-ginsenoside and soybean extract effect to diabetes mouse on the platelet concentration and TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> system [J]. *J Nom an Bethune Univ Med Sci* (白求恩医科大学学报), 1994, 20(2): 118.
- [3] Liao P. Experimental study of protective effect of *Ginkgo biloba* leaf extract on renal lesions in diabetic rats [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2000, 11(3): 114-115.
- [4] Deng Y B. Mechanism of a meliorative effect of Jishentang on renal lesions in diabetic rats [J]. *Chin J Nephro* (中华肾脏病杂志), 1997, 13(4): 195-198.
- [5] Yuan Y. Effects of Liuweidihuang Decoction on peroxide damage of renal lesions in diabetic rats [J]. *J Nov Chin Med* (新中医), 1999, 31(6): 36-37.
- [6] Li W T, Gu J X, Chen H L, et al. Effect of *Salvia miltiorrhiza* on the non-enzymatic binding of glucose with protein in vitro [J]. *Acad Med Shanghai* (上海医科大学学报), 1998, 25(2): 131-135.
- [7] Duan Y J, Wang S Y, Ichitomo M, et al. Inhibitory effects of some Chinese herbs on the non-enzymatic glycation of proteins [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 1998, 6(4): 227-229.
- [8] Jiang T, Gao Y, Xiong Z Y. Effects of breviscapine on protein expression of c-fos, c-jun in glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 17(5): 503.
- [9] Chen G C. Progress in experimental on Chinese materia medica to diabetes animals [J]. *Hubei J Tradit Chin Med* (湖北中医杂志), 1999, 21: 142.

# 贵州苗族草药“水金凤”植物基源调查报告 (I)

郑林, 魏升华\*

(贵阳中医学院 药学系, 贵州 贵阳 550002)

“水金凤”为苗族习用药材, 在贵州、云南等苗族聚居地均用其治疗跌打损伤、红肿瘀痛、风湿疼痛、湿疹、疥疮、疥癣等。但各地所用“水金凤”药材的植物种类不一样, 且当时又无法定“水金凤”药材标准。因此, 为准确了解“水金凤”药材的植物基源, 对“水金凤”基源进行了为期两年多的考查。

2002 年 6 月—2003 年 8 月, 笔者在贵州黔南、黔东南、安顺、遵义、六盘水地区及贵阳周边和云南的曲靖、昆明等苗族聚居地进行了苗族草药“水金凤”的用药情况调查, 走访了当地的老药农和苗族草医, 并采集了部分标本等资料。经对标本进行鉴定比较, 发现在不同的地区所用的主要种类存在很大的差异。在贵州主要集中为凤仙花科厚裂凤仙花 *Impatiens crassiloba* Hook f、黄金凤 *I. siculifera* Hook f、平坝凤仙花 *I. ganpiuana* Hook f 和齿萼凤仙花 *I. dicentra* Franch ex Hook f; 而云南的曲靖、昆明则将同属的滇水金凤 *I. uliginosa* Franch. f 作“水金凤”入药。

厚裂凤仙花 *Impatiens crassiloba* Hook f 为一年生肉质草本, 高 30~80 cm; 茎直立, 光滑具分枝, 下部匍匐, 节上长有不定根。单叶互生, 卵形、长卵形或卵状披针形, 长 2~7 cm, 宽 1~3 cm, 先端渐尖, 基部楔形或宽楔形, 边缘具粗锯齿, 齿尖具小刚毛, 基部边缘具数对腺体, 侧脉每边 6~8 条; 叶柄长 0.5~2 cm。总花梗腋生, 细弱, 长 1.5~2.5 cm, 花梗短, 长约 1 cm, 基部具 1 狭披针状小苞片, 花小, 黄色, 长约 2.5 cm; 萼片 2 小, 披形针, 先端具尖突, 旗瓣圆形, 先端微有凹陷, 有小尖头, 基部到心形, 背面中肋具龙骨突; 翼瓣 3 裂, 上裂片大, 先端偏后下陷, 形成 2 个裂片, 下裂片小, 较厚, 耳状, 唇瓣上部舟状, 基部下延成弯曲的长距; 花药钝。蒴果狭纺锤形。花期 9~10 月, 果期 10~11 月<sup>[1]</sup>。

主产于贵阳、毕节等地, 生长于海拔 620~1600 m 的水沟、小河、田边等水湿环境 (标本号 SQ 030806, SQ 030807, SQ 030809, SQ 030810)。

\* 收稿日期: 2003-12-12

作者简介: 郑林 (1964—), 男, 贵阳市人, 贵阳中医学院药学系主管药师, 研究方向为中药资源开发利用。

Tel: (0851) 5930003 Fax: (0851) 5930003