

6种市售低分子肝素的分子特性及生物活性的比较

顾健, 杨军, 张春燕, 张海英, 李玉珍(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

摘要:目的 考察国内市售低分子肝素产品间的差异, 研究其结构特征、相对分子质量及其分布与生物活性的关系。方法 采用分光光度法测定产品的特征组份的含量, 生物显色法测定抗凝血的生物活性, 凝胶渗透色谱法测定相对分子质量及其分布。将这些参数进行统计学分析。结果 6种低分子肝素产品间分子的特能组成, 相对分子质量及其分布和生物活性上均显示极显著性差异。相关性研究表明, 分子中葡萄糖醛酸和葡萄糖胺的含量与低分子肝素相对分子质量、抗-Xa活性、抗-a活性呈负相关; 低分子肝素相对分子质量与抗-a活性、抗-a活性呈正相关; 而硫酸基含量与低分子肝素相对分子质量、抗-a活性、抗-a活性呈正相关。结论 每一个低分子肝素产品间都存在着明显的差异, 具有不同的特点, 临床使用中应按指征个体化给药。

关键词: 低分子肝素; 葡萄糖醛酸; 葡萄糖胺; 硫酸基; 抗-a活性; 抗-a活性; 相对分子质量

中图分类号: R969 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-2494(2007)06-0461-05

Compare of Molecule Characteristics and Bioactivity of Low-Molecular-Weight Heparin Products in Market

GU Jian, YANG Jun, ZHANG Chun-yan, ZHANG Hai-ying, LI Yu-zhen (Department of Pharmacy, People's Hospital Beijing University, Beijing 100044 China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the difference between low-molecular-weight heparin products in market and to study the relationship among their special structure, molecular weight and bioactivity. **METHODS** The contents of special structure were determined by spectrophotometry, the bioactivity of anticoagulation was obtained by bio-coloration, the molecular weight and its distribution were measured using gel permeation chromatography, these parameters were statistically analyzed. **RESULTS** There is exactly significant difference among special structure, molecular weight and bioactivity of the six low molecule heparin products in market. There is negative correlation between the content of glycuronic acid, amino glucose and molecular weight, anti-a activity, anti-a activity. There is positive correlation between molecular weight and anti-a activity, anti-a activity. While there is positive correlation between the quantity of sulphuric group and anti-a activity, anti-a activity. **CONCLUSION** Every low molecule heparin product has its own feature and they should be used individualized in clinic.

KEY WORDS low-molecular-weight-heparin, glycuronic acid, amino glucose, sulphuric group, anti-a activity, anti-a activity, molecular weight

低分子肝素是由普通肝素分离或降解得到的新一代肝素类的抗血栓药物, 相对分子质量约是普通肝素的 1/3, 其抗血栓作用优于普通肝素, 抗凝血作用弱于普通肝素, 具有体内生物利用度高、半衰期长、不良反应少等优点^[1]。临床上广泛地用于预防手术后的静脉血栓的形成以及治疗由手术、损伤及肿瘤等因素引起的小动脉及深部静脉血栓, 近年来还用于一些自身免疫性疾病的治疗^[2]。低分子肝素由于制备方法的不同, 尽管相对分子质量大致相似, 但分子结构仍存在着差异, 从而导致生物活性的差异。目前上市的低分子肝素产品种类较多, 制备工艺各不相同, 各厂家的产品多以抗 Xa活性或重

量为标示量, 以相对分子质量为质量标志。然而, 虽然这些产品标示量相同, 相对分子质量相似, 但在临床治疗中给药方案不尽相同, 适应症也有所差异^[3]。已有研究^[4]表明, 肝素的抗栓活性和抗凝活性与肝素分子中特征组成和相对分子质量有关, 为此, 有人用相对分子质量分布及结构中特征组成作为产品制备过程中的理化性质参数来评价和改进制备工艺, 但这些参数与生物活性的关系尚无定论。本实验对目前部分上市产品, 从结构组成上, 相对分子质量的分布和生物活性方面来考察它们的差异, 以及这些测定参数的相关性, 为临床更好地合理应用低分子肝素提供依据。

作者简介: 顾健, 女, 副主任药师, 硕士生导师 Tel: (010) 88325749

E-mail: gujian030@163.com

1 材料与仪器

1.1 样品与试剂

低分子肝素样品: 速避凝 (Fraxiparine 钙盐, 3 075 A aU · 0.3 mL⁻¹, 批号 000513, 杭州赛诺菲民生制药有限公司); 法安明 (Fragmin 钠盐, 5 000 A aU · 0.2 mL⁻¹, 批号 94606E02, 法玛西亚普强制药公司); 吉哌林 (IMHeparin sodium, 钠盐, 5 000 A aU · 2 mL⁻¹, 批号 20010901, 杭州九源基因工程有限公司); 克赛 (Clexane 钠盐, 60 mg · 0.6 mL⁻¹, 批号: 6559, 法国罗纳普朗克乐安公司); 立迈青 (Livaracine 钙盐, 5 000 A aU 粉针剂, 批号 20011227, 合肥兆峰科大药业); 低分子肝素钙 (LM-Heparin calcium, 钙盐, 5 000 A aU · 0.5 mL⁻¹, 批号 20020123, 广东天普生物化学制药有限公司)。

生物活性标准品: 低分子肝素 (IMHeparin), 抗- α 活性为每支 845 U; 抗- β 活性为每支 186 U, 由北京市药品检定所提供。

生物活性试剂盒: 为市售标准试剂盒, 即肝素抗 Xa 因子活性试剂盒 (SPECTROLYSE HEPARINAN T β - α 149P01, USA) 和肝素抗 β 因子活性试剂盒 (SPECTROLYSE HEPARINAN T β - β 173P02, USA)。

化学试剂: 均为市售分析纯和优级纯, 水为自制四级截流蒸馏水。

已知相对分子质量标准品: 相对分子质量为 300 000, 20 000, 12 000, 4 450 和 1 500 的聚丙烯二醇标准品 (polypropylene Glycol Standard Nominal Molecular Weight Part No. WAT041985, lot No. 733736 Waters)。

1.2 仪器

UV2100 可见紫外分光光度仪 (Shimadzu 公司); 高效液相色谱仪 HPLC-泵 600-UV2487-示差 2414 (Waters 公司); 振荡器 (Votex-Genie 2 Scientific Industries Inc.), 电热三用水箱。

2 测定方法

2.1 特殊组分的测定

3 个测定组分的测定方法, 在测定样品前均进行方法学确认。

2.1.1 葡萄糖胺的测定 采用改良的 Elson-Morgan 法^[5]测定各样品水解后的葡萄糖胺的含量。精密吸取 100 A aU 低分子肝素样品 (以下简称样品) 100 μ L 于试管中, 加入浓盐酸 150 μ L, 于沸水浴 2 h 后, 吹干, 加入 1 mol · L⁻¹ 的碳酸钠 800 μ L, 按改良 Elson-Morgan 法操作, 用标准曲线计算, 得到

样品中葡萄糖胺的含量。

2.1.2 葡萄糖醛酸的测定 采用经典的 Bitter-Muir 法^[6]测定各样品中葡萄糖醛酸的含量。精密吸取 5 A aU 样品 200 μ L 于试管中, 按“2.2.1”方法水解后, 加入蒸馏水 800 μ L, 按 Bitter-Muir 法操作, 用标准曲线计算, 得到样品中葡萄糖醛酸的含量。

2.1.3 硫酸基的测定 采用氯化钡法^[7]测定样品中的总硫酸基的量。精密吸取 500 A aU 的样品, 加 2.0 mL 的浓盐酸, 于沸水浴中水解 2 h, 氮气吹干后, 残渣加 5 mL 蒸馏水溶解, 取 40 μ L 在稀释至 500 μ L 得样品溶液, 按氯化钡法操作, 测定硫酸基的含量。

2.2 生物活性测定

本实验低分子肝素生物活性的测定方法采用底物显色法。

2.2.1 抗- α 因子活性 按照试剂盒说明书的方法, 将低分子肝素标准品及样品标示量分别稀释成抗- α 活性浓度为 0.05, 0.1, 0.15 和 0.2 U · mL⁻¹ 的 4 个标准溶液和样品液 25 μ L, 分别加入含有 200 μ L 的抗凝血因子试液的离心试管中, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 2 min, 加入抗- α 试液 200 μ L, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 1 min, 加入抗- α 基质 200 μ L, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 5 min, 加入 200 μ L 冰醋酸, 混合后加入 200 μ L 蒸馏水, 于 405 nm 测定溶液的吸光度。空白为先加入 200 μ L 冰醋酸后, 按上述顺序加入相同的试液。样品的抗- α 活性根据标准品吸光度与浓度相关曲线计算得到。

2.2.2 抗- β 因子活性 按照试剂盒说明书的方法, 将低分子肝素标准品分别稀释成抗- β 活性浓度为 0.025, 0.05, 0.10, 0.15 U · mL⁻¹ 的 4 个标准溶液 30 μ L, 分别加入含有 150 μ L 的抗凝血因子试液的离心试管中, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 2 min, 加入抗- β 试液 150 μ L, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 2 min, 加入抗- β 基质 150 μ L, 混匀后于 37 $^{\circ}$ C 水浴中准确孵育 1 min, 加入 200 μ L 冰醋酸, 混合后加入 350 μ L 蒸馏水, 于 405 nm 处测定溶液的吸光度。空白为先加入 200 μ L 冰醋酸后, 按上述顺序加入相同的试液。样品的抗- β 活性根据标准品吸收度与浓度相关曲线计算得到。

2.2.3 抗 F β /抗 F α 的计算 将实际测得的抗 F β 活性除以样品配置的浓度与抗 F α 活性除以样品配置的浓度值之比, 即为抗 F β /抗 F α 。

2.3 相对分子质量及其分布的测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Protein-pak Doil (OH) (7.5 mm × 300 mm, 10 μm) (Waters公司); 流动相为 2.84% 的 Na₂SO₄ 溶液 (pH 为 5.0); 流速为 0.5 mL · min⁻¹; 进样量为 10 μL。

2.3.2 测定方法 制作已知标准相对分子质量的标准曲线, 即用相对分子质量为 300 000, 20 000, 12 000, 4 450 和 1 500 的聚丙二醇标准液 (质量浓度为 1.0 g · L⁻¹), 进样分析, 以不同相对分子质量对相应相对分子质量的保留时间作图, 确定相对分子质量与保留时间的关系式, 得标准曲线方程: $\text{Log } Wt = 8.43 - 7.13e^{-t} + 4.46e^{-t^2} - 1.06e^{-t^3}$, 其中 Wt 是摩尔质量。将样品分别稀释成质量浓度为 25 mg · L⁻¹, 进样分析, 得高效液相色谱图。

2.3.3 数据处理 样品的相对分子质量及其分布, 采用 GPC 程序 (Millennium³², Waters公司) 处理得到。

2.4 统计学分析

用 Excel 软件进行统计学计算。采用方差分析对各组间的差异进行评价; 用 t 检验分别对各产品间的生物活性与特征组成以及相对分子质量间相关性进行评价。

3 结果

3.1 特征组分的含量

用特征组成葡萄糖胺、葡萄糖醛酸和硫酸基的标准品分别制作的标准曲线, 在测定浓度范围内线性关系良好, 相关系数分别为 0.997 7, 0.993 9 和 0.996 9; 平均回收率分别在 102.4%, 101.1% 和 103%, 回收率的变异系数均低于 3.21%。

将每个样品分别取 3 份, 进行水解, 水解物按标准曲线制作相同的方法操作, 测得各样品组成的结果, 见表 1。对 6 个产品的特征组分分别进行方差分析, 结果显示, 各产品间均呈现极显著差异 ($P < 0.01$)。再分别对产品用 t 检验两两比较, 结果显示, 对于葡萄糖胺的含量, 法安明与其他 5 个产品均有显著性差异 ($P = 0.002 \sim 0.018$), 立迈青与低分子肝素钙有显著性差异 ($P = 0.011$); 对于葡萄糖醛酸的含量法安明对其他 5 个产品也显示出明显的差异 ($P = 0.004 7 \sim 0.049$), 吉哐林与克赛、立迈青和低分子肝素钙有显著性差异 ($P = 0.017 \sim 0.047$), 低分子肝素钙又分别与立迈青和克赛有显著性差异 ($P = 0.009$ 和 0.042); 对于总硫酸基的含量法安明与吉哐林和克赛均有显著性差异 ($P = 0.013 3$ 和 $0.014 4$)。

3.2 生物活性

表 1 葡萄糖胺、葡萄糖醛酸和硫酸基的含量测定结果. $n = 3 \bar{x} \pm s$

Tab 1 Content of amino glucose glycuronic acid and sulphuric group. $n = 3 \bar{x} \pm s$

Products name	Amino glucose ¹⁾		Glycuronic acid ²⁾		Sulphuric ³⁾	
	(mg/100A	aU)	(mg/100A	aU)	(mg/100A	aU)
Fraxiparine	0.178 ± 0.024		0.226 ± 0.040		-	
Fragmin	0.107 ± 0.008		0.175 ± 0.018		0.400 ± 0.012	
LMHeparin sodium	0.154 ± 0.006		0.230 ± 0.003		0.255 ± 0.054	
Clexane	0.170 ± 0.019		0.258 ± 0.017		0.228 ± 0.050	
Livaracine	0.189 ± 0.002		0.265 ± 0.008		-	
LMHeparin calcium	0.142 ± 0.002		0.211 ± 0.004		-	

注: 对表中数据进行组间方差分析, ¹⁾ $P = 0.000 6$ ²⁾ $P = 0.006 9$ ³⁾ $P = 0.002 1$

Note ANOVA to data in the table ¹⁾ $P = 0.000 6$ ²⁾ $P = 0.006 9$ ³⁾ $P = 0.002 1$

各种产品的抗 Xa 因子活性和抗 a 活性, 以及抗 Xa/抗 a 之比结果见图 1 和 2。经方差分析抗 Xa 因子活性各产品间存在极显著差异 ($P = 0.000$), 再分别对产品间用 t 检验两两比较, 其中吉哐林与其他 5 种产品存在显著性差异 ($P = 0.001 \sim 0.009$), 速避凝与低分子肝素钙较为相似, 克赛与法安明和低分子肝素钙较为相似, 无显著性差异。而对于抗 a 活性, 各产品间用方差分析检验也存在明显的差异 ($P = 0.003$), 对各组间两两配对 t 检验, 速避凝与立迈青相似, 但明显低于其他 4 个产品。由于抗 Xa 因子活性和抗 a 活性各产品参差不齐, 其比值也存在着明显差异 ($P = 0.000$ 方差检验), 对各组间两两配对 t 检验, 吉哐林明显低于其他 5 个产品 ($P = 0.007 \sim 0.037$), 其中法安明、克赛及低分子肝素钙相似与其他产品有显著性差异 ($P < 0.037$), 速避凝与立迈青相似。

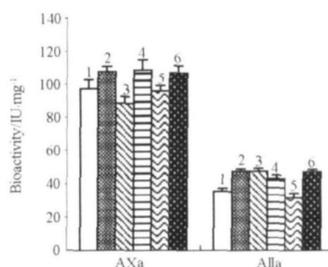


图 1 用 SPECTROLYSE HEPARINAN 试剂盒测得的 6 个低分子肝素产品的抗 a 活性和抗 Xa 活性. $n = 3 \bar{x} \pm s$

1-速避凝; 2-法安明; 3-吉哐林; 4-克赛; 5-立迈青; 6-低分子肝素钙

Fig 1 The anti-Xa activity and anti-a activity of the low molecular heparin products with SPECTROLYSE HEPARINAN reagent box. $n = 3 \bar{x} \pm s$

1- fraxiparine 2- fragmin 3- LMHeparin sodium 4- clexane 5- livaracine 6- LMHeparin calcium

3.3 相对分子质量及其分布

用凝胶渗透色谱测定相对分子质量及其分布结

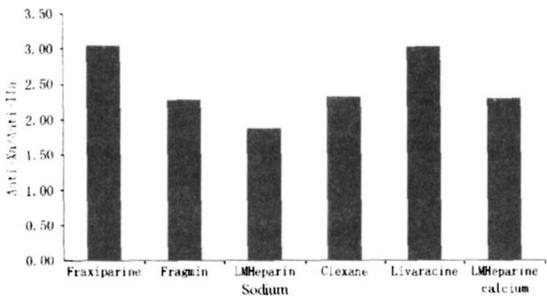


图2 6种低分子肝素产品的抗- α 活性与抗- β 活性的比值. $n = 3 \bar{x} \pm s$

Fig 2 Ratio of anti- α activity and anti- β activity of low molecule heparin products $n = 3 \bar{x} \pm s$

果见表2。表2表明6个产品的相对分子质量在4000~5300内,在不同相对分子质量片断的分布均显示方差分析极显著差异,相对分子质量大于8000和小于2000的含量也有明显的差异。速避凝、吉哌林和立迈青的分布相似,相对分子质量分布主要集中在2000~5000之间,尤以速避凝最明显;而法安明和低分子肝素钙的相对分子质量分布主要在3000~6000之间,相对分子质量分布趋于大分子部分,尤其是大于8000的组分明显高于其他的产品;克赛相对分子质量分布明显趋于低相对分子质量分布,相对分子质量在2000~5000之间,尤以2000~3000最为明显,低于2000的组分明显高于其他产品。结果见图3。

表2 用渗透凝胶法测定的6个低分子肝素产品的相对分子质量及其分布

Tab 2 Molecular weight and distribution of low molecule heparin products with gel permeation chromatography

Products name	Percentage of molecular weight fragment/%				
	<i>M_r</i>	> 8000 ¹⁾	2000~4000 ¹⁾	2000~8000 ¹⁾	< 2000 ¹⁾
Fraxiparine	4 304	4.68	49.64	92.25	3.07
Fragmin	5 314	13.90	33.50	84.90	1.21
LMHeparin sodium	4 272	6.84	46.23	84.45	8.71
Clexane	4 075	6.62	45.18	77.08	16.31
Livaracine	4 461	8.45	46.05	85.81	5.74
LMHeparin calcium	4 844	9.50	34.73	88.71	1.79

注: 1) 方差分析 $P < 0.01$

Note: 1) ANOVA $P < 0.01$

3.4 相对分子质量分布、特征组成与生物活性的相关性

从以上几组实验的结果显示,6个产品各测定项目间的极显著差异,对于这些有差异的参数进行相关性分析,结果见表3。特征组分中葡萄糖和葡萄糖胺与生物活性中的抗- α 活性和抗- β 活性及相对分子质量大小的分布呈负相关,而总硫酸基与抗- α 活性和抗- β 活性和相对分子质量大小分布呈正相关。

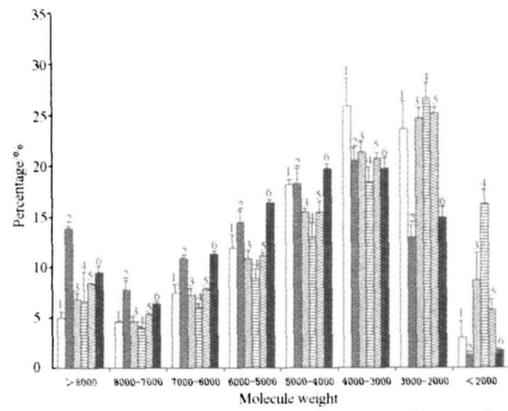


图3 用渗透凝胶法测得6个产品的不同相对分子质量区间的分布图

1-速避凝; 2-法安明; 3-吉哌林; 4-克塞; 5-立迈青; 6-低分子肝素钙

Fig 3 Molecular distribution chart of low molecule heparin products gel permeation chromatography

1- fraxiparine 2- fragmin 3- LMHeparin sodium 4- clexane 5- livaracine 6- LMHeparin calcium

4 讨论

研究结果表明,6个不同厂家的产品,在测定项目中每一项均有极显著差异,说明低分子肝素产品间的同质性较差。低分子肝素生产的原料来源、制备工艺和生产条件的不同都会对低分子肝素的结构产生明显的影响,加之各生产厂家采用的方法都受专利保护,每一种产品都有其特异性,很难在品质上达到统一。目前对于每一个产品的产品质量仅用相对分子质量及其分布,抗- α 和抗- β 活性及其比宽泛的指标来控制,特异性很难体现。对于本研究中的6个产品虽然各项目差异明显,但基本符合英国药典对低分子肝素产品的要求^[8]。实际上抗- α 活性只反映了低分子肝素在抗出凝血过程中与抗凝血酶因子(AT_{III})相互作用的能力,而对于在凝血过程中多部位起抑制作用的组织因子途径抑制剂(TFPI)的释放作用等无法表达,有实验已证明每一个产品在灵长类动物体内的释放是不同的^[9]。目前分子结构和与许多生物活性的关系尚不清楚,因此,用怎样的指标来更准确地反映低分子肝素各产品的品质有待于进一步研究。

相关性研究显示,抗- α 和抗- β 与相对分子质量大小呈正相关趋势,与文献报道^[10]一致,而与葡萄糖醛酸和葡萄糖胺呈负相关趋势。葡萄糖醛酸和葡萄糖胺与相对分子质量也呈负相关,即相对分子质量越小五碳糖断裂得越多,抗- α 活性越低,同时碎片中葡萄糖醛酸和葡萄糖胺组分越多。葡萄糖醛酸和葡萄糖胺与抗- α 和抗- β 活性呈负相关的趋势,与早些时候 Rosenberg^[4]的高活性的低分

表 3 6 个产品检测项目间的相关系数

Tab 3 Correlation coefficient of the detected items in low molecule heparin products

	AXa	A a	AXa/A a	Glycuronic acid	Aminoglucoase	Sulphuric ³⁾
Xa	1.000					
Ia	0.298	1.000				
AXa/A a	-0.052	-0.932 ¹⁾	1.000			
Glycuronic acid	-0.316	-0.621	0.356	1.000		
Aminoglucoase	-0.440	-0.811 ²⁾	0.609	0.915 ²⁾	1.000	
Sulphuric group	0.323	0.621	0.289	-0.980	-0.995	1.000
> 8 000	0.477	0.453	-0.286	-0.685	-0.817 ²⁾	0.993
7 000~ 8 000	0.420	0.389	-0.148	-0.816 ²⁾	-0.815 ²⁾	1.000 ¹⁾
6 000~ 7 000	0.416	0.421	-0.153	-0.784	-0.734	0.995
5 000~ 6 000	0.345	0.370	-0.094	-0.744	-0.632	0.980
4 000~ 5 000	0.153	0.180	0.107	-0.729	-0.478	0.939
3 000~ 4 000	-0.501	-0.455	0.524	-0.115	0.275	0.373
2 000~ 3 000	-0.518	-0.537	0.245	0.892 ²⁾	0.861 ²⁾	-1.000 ¹⁾
< 2 000	0.006	0.008	-0.251	0.681	0.421	-0.928
2 000~ 8 000	-0.309	-0.287	0.455	-0.341	0.031	0.660
Mr	0.428	0.393	-0.139	-0.844	-0.826	1.000 ¹⁾

注: t 检验, 1) P < 0.01; 2) P < 0.05; 3) n = 3

Note: t test 1) P < 0.01; 2) P < 0.05; 3) n = 3

子肝素 N-硫酸化葡萄糖胺较少, 而葡萄糖醛含量较高略有不同。由此可见各分子的骨架结构可能存在差异, 其结构复杂, 除了与五碳糖序列的多少有关, 单糖之间的连接、糖环上的取代基的不同也将影响其生物活性^[11]。而本实验中低分子肝素的总硫酸基含量与相对分子质量和生物活性均呈正相关趋势, 与文献^[12]中不同来源肝素的报道一致。

本试验结果显示, 低分子肝素产品间体外试验的差异较大, 是否与体内情况相同有待进一步考察。而在许多临床试验中表明不同的病种间和患者间也存在着明显的个体差异, 因此, 在临床使用中医生应该详细了解产品资料按临床试验的指征实施个体化给药。

REFERENCES

- [1] CAO P, ZHANG L S. Study on anticoagulant effects and antithrombotic effects of low molecule weight heparin (LMWH) [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(5): 289-291.
- [2] YANG X H, LING P X, WANG F S *et al*. Application of heparin in Autoimmune disease [J]. *Chin Biochem J* (中国生物化学杂志), 1995, 15: 281-283.
- [3] RACINE E. Differentiation of the low-molecular-weight heparins [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21: 62-70.
- [4] WANG F S, LING P X. *Study on Biochemical Pharmacotics* (生化药物研究) [M]. Beijing: People's Health Press, 1997: 110-225.
- [5] XIE J Q, WANG F S, CUI H F, *et al*. Optimization of the operation procedure of chondroitin sulfate content determination [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2000, 21: 243-244.
- [6] BITTER T, MURR H M. A modified Uronic acid carbazole reaction [J]. *Anal Biochem*, 1962, 4: 330-334.
- [7] TERHO T T, HARTIALA K. Method for determination of the sulfate content of glycosaminoglycans [J]. *Anal Biochem*, 1971, 41: 471-476.
- [8] *British Pharmacopoeia* (2003) [S]. 2003: 920.
- [9] FAREED J, JESKE W, HOPPENSTEADT D, *et al*. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1996, 22 (suppl 1): 77-91.
- [10] LOU Z, ZHANG T M. Relationship between molecular weight and antithrombus effect of low-molecular-weight heparins from low-anticoagulated heparins [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1991, 26: 552-554.
- [11] SHI F, JI S L, CHEN Y Q *et al*. Preparation of LMWH and the relationship between its structure and bioactivity [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2003, 24: 101-104.
- [12] GAO H, ZHANG T M, ZHANG Z G. Physico-chemical property and bioactivity of heparin from different sources [J]. *Acta Acad Med Shandong* (山东医科大学学报), 1987, 25(2): 41-46.

(收稿日期: 2006-01-26)

三金药业简介

桂林三金药业股份有限公司是一家专门从事中药、天然药物研究和生产的医药企业, 也是中国较早生产现代中药制剂的厂家, 前身为桂林市中药厂, 始建于 1967 年。现已成为全国知名的现代化中药生产企业, 2006 年企业完成产值 7.85 亿元, 销售额 9.44 亿元, 实现利税 3.39 亿元。

三金是高新技术企业, 建有国家级技术中心和博士后科研工作站, 博士、硕士、教授级高工在内的各类专业技术人员占员工总数的 45% 以上; 公司已通过国家 SFDA 及澳大利亚 TGA 的 GMP 认证, 集团现拥有特色品种几十个, 拥有注册中药品种 193 余种, 涉及片、胶囊、颗粒、喷雾、散剂等 11 种剂型; 其中自行研究开发的特色品种 41 种, 国家基本药物品种 88 种, 国家中药保护品种 20 种。

三金药业秉承“泽及生命, 关爱健康”的理念, 积极推进和实施中药产业现代化规划, 为我国中药产业现代化的发展做出自己应有的贡献。

[本刊讯]