

肝素类糖胺聚糖类药物的迭代升级进展 与全球市场规模预测

胡立娜 (河北常山生化药业股份有限公司, 河北 石家庄 050800)

摘要: 临床治疗中肝素类糖胺聚糖类药物所扮演的角色至关重要, 特别是在抗凝治疗方面。伴随肝素类药物的不断发展, 研发人员在化学修饰、微生物合成、酶法合成等技术的突破, 使得此类药物性能极大提升, 市场规模也持续扩大。本文主要回顾了肝素类糖胺聚糖药物的药理机制及其迭代升级进展, 探讨了全球市场的规模及未来预测, 结合细分市场与地区特点, 详细分析了影响市场增长的各类因素。结果显示, 预计全球肝素类药物市场将继续增长, 尤其在亚太地区其增长趋势更为显著。

关键词: 肝素类; 糖胺聚糖类药物; 迭代升级; 进展; 全球市场; 规模预测

中图分类号: R973.2

文献标识码: A

文章编号: 1674-5167 (2025) 020-0001-03

Progress in iterative upgrading of heparin glycosaminoglycan drugs and prediction of global market size

Hu Lina (Hebei Changshan Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd. Shijiazhuang Hebei 050800, China)

Abstract: Heparin glycosaminoglycan drugs play a crucial role in clinical treatment, especially in anticoagulant therapy. With the continuous development of heparin drugs, breakthroughs in chemical modification, microbial synthesis, enzymatic synthesis and other technologies have greatly improved the performance of such drugs, and the market size continues to expand. This article mainly reviews the pharmacological mechanism and iterative upgrading progress of heparin glycosaminoglycan drugs, explores the size and future prediction of the global market, and analyzes in detail various factors that affect market growth based on segmented markets and regional characteristics. The results show that the global heparin drug market is expected to continue to grow, especially in the Asia Pacific region where its growth trend is more significant.

Keywords: Heparin class; Glycosaminoglycan drugs; Iterative upgrade; progress; Global market; scale forecast

肝素类糖胺聚糖类药物是临床上非常重要的抗凝药物, 在血栓、心血管疾病等治疗中得以广泛应用。但是, 传统肝素的提取工艺及其生产中的技术难题, 使其在市场上的发展受到了极大的限制。近年来, 伴随研发人员在生物技术和化学修饰等方面的突破, 新型肝素类药物也得以在医疗领域问世, 极大推动了市场的变化。

1 肝素类糖胺聚糖类药物的药理机制

肝素类糖胺聚糖类药物的化学结构较为独特, 可以特异性结合抗凝血酶Ⅲ, 改变抗凝血酶Ⅲ活性中心构象, 对Ⅱa、Ⅰa、Ⅸa和Ⅹa等具有丝氨酸蛋白酶活性的凝血因子具有较强的亲和力和灭活能力, 进而对凝血酶原激酶的形成起到强大的抑制作用。小剂量使用可以增强抗凝血酶Ⅲ与凝血酶结合能力, 促使形成稳定复合物以灭活凝血酶, 抑制纤维蛋白原转变, 并干扰凝血酶对因子Ⅲ、Ⅷ和Ⅴ的激活, 阻抑血小板黏附、聚集。此外, 研究人员在癌症、炎症性肠病等疾病研究中, 发现该药物还具备潜在的干预效果, 可以抑制癌生长、远端转移、血管新生、调控炎症反应, 但以上结果还处于基础研究阶段, 要想广泛应用于临

床依然需要深入探索^[1]。

2 肝素类糖胺聚糖类药物的迭代升级进展

2.1 传统肝素提取工艺的局限

传统肝素提取工艺离不开猪肠黏膜和猪、牛肺脏等动物组织, 此种提取方式存在较高的局限性。这是因为动物组织的供应极易多种因素的影响, 致使肝素产量不稳定, 难以满足临床日益增长的需求。此外, 肝素提取过程中要历经多道复杂的步骤, 操作繁琐且成本高昂。加上, 由于动物个体和养殖条件的差异, 提取到的肝素在质量和活性上表现出较大的批次间差异, 严重影响了药品质量的控制。除此之外, 动物源肝素极为可能伴随潜在的病毒污染, 即便采取严格的病毒灭活措施, 依然难以将安全隐患完全消除^[2]。

2.2 化学修饰改进

化学修饰改进可以进一步提升肝素类药物性能。科研人员展开对化学反应条件的精准控制, 并针对性改造肝素分子结构, 可促使其药物性能进一步优化。部分硫酸基团经水解或者与带强阳电荷的鱼精蛋白中和后, 肝素的抗凝活力也会随之发生变化, 根据其特点可以按照临床需求灵活调节药物的抗凝活性, 降低

出血等不良反应的发生概率。研发人员对肝素分子进行乙酰化修饰,还可以极大改变肝素分子与血浆蛋白的结合特性,以此来优化药物在体内的分布过程和代谢过程,提高药物疗效。

2.3 生物合成技术突破

2.3.1 微生物发酵合成

微生物发酵合成肝素全新变革了该领域。山东大学药学院研究团队运用代谢工程与蛋白质工程相结合的前沿技术,构建出基于微生物系统的抗凝血肝素多糖合成策略。该团队采用代谢调控手段,将非天然单糖引入工程大肠杆菌荚膜多糖,由此满足发酵制备肝素多糖衍生物的需求,攻克了糖链 N 位点硫酸化这一关键技术难题。同时,该团队利用蛋白质工程平台定制了高活性、高稳定性的人源硫酸基转移酶突变体,极大提升了经大肠杆菌重组所表达工具酶在多酶级联体系中的适配性,最终利用多酶级联反高效制备出了活性生物工程肝素多糖。此种技术制备出的工程肝素多糖具备较高的硫酸化水平、较强的抗 FXa 活性以及较低的出血风险,其药理活性可以媲美依诺肝素等低分子量肝素,开辟除了肝素类药物大规模、高质量生产的新路径^[3]。

2.3.2 酶法合成

刘纯慧教授课题组将研究重点放在了酶法合成技术上,借助大肠杆菌和昆虫细胞表达系统成功表达 2-O-硫酸转移酶(2OST),并深入探究其底物特异性,在此基础上高效合成含 2-O-硫酸化葡糖醛酸(GlcA2S)残基的肝素寡糖,并利用化学酶法成功构建出含与抗凝血酶(AT)结合序列的肝素十二糖(12-mer)和十糖(10-mer)。以上所合成的肝素寡糖所表现出的抗 Xa 因子活性均较强,并以肝素 10-mer 寡糖最为突出,其抗凝血活性与普通肝素相似,可以被鱼精蛋白有效逆转,是目前已知最小的“可中和”抗凝肝素分子。除此之外,肝素 10-mer 寡糖与依诺肝素相比,前者引发危及生命的肝素诱导的血小板减少症(HIT)的潜在风险更低,为研发新一代抗凝药物提供了潜力更强的候选分子。

2.4 新型糖胺聚糖的发现与研究

中国科学院昆明植物研究所吴明一团队在新型糖胺聚糖研究方面取得了重要成果,从光亮大蜗牛中成功分离纯化出一种结构复杂的糖胺聚糖(HLG)。该糖胺聚糖主链由艾杜糖醛酸和乙酰氨基葡萄糖交替连接的二糖重复单元构成,在结构上与之前报道的白玉蜗牛来源的肝素类糖胺聚糖(AFG)存在很大程度的相似性,但是 HLG 含有半乳糖基化侧链这是其最为独特的地方。药理活性研究表明,HLG 与无侧链的 AFG 相比,在促进血管生成、肉芽组织新生、胶原沉积、

表皮再生等方面彰显出较大潜力,可以加速糖尿病伤口的愈合进程。深入的构效关系分析揭示,HLG 凭借所特有的半乳糖侧链结构以及较高的分子量可以促进糖尿病伤口的愈合。这类新型糖胺聚糖的发现,使得糖胺聚糖的结构类型更加丰富,为治疗糖尿病足溃疡等疑难病症新型药物的开发提供了全新的分子模板^[4]。

3 肝素类糖胺聚糖类药物全球市场规模预测

3.1 预测模型构建与数据支撑

构建综合性的预测模型有助于展开对肝素类糖胺聚糖类药物全球市场规模的科学预测。该模型基于时间序列分析,纳入市场驱动因素、阻碍因素、各细分市场的动态变化情况。所采用的数据较为权威且广泛,涉及 Global Market Insights、QY Research(恒州博智)等专业市场调研机构发布的报告、地区的卫生统计数据以及各大药企的年报信息等。研发人员针对所收集的多维度数据进行整理、交叉验证,并对其深度挖掘,可以为预测模型的构建提供坚实的数据基础,以此保证预测结果的准确性。

3.2 整体市场规模预测

分析以往的数据,可以发现肝素类药物市场呈现出稳步增长的态势。2022 年全球粗肝素市场规模为 133.42 亿元人民币,而 2023 年全球肝素 API 市场销售额达到了 26 亿美元。展开对人口老龄化进程加速、慢性病发病率上升、医疗保健水平提升等诸多驱动因素的综合考虑,预计在未来数年,全球肝素类糖胺聚糖类药物市场将继续呈现出不断增长的趋势。据 QY Research(恒州博智)预测,到 2030 年全球肝素 API 市场销售额有望攀升至 61 亿美元,2024–2030 年期间的年复合增长率(CAGR)约为 12.5%。如果将视角拓展至各类制剂及新型研发产品等整个肝素类药物市场,预计到 2028 年,全球市场规模可能突破 65 亿美元,年复合增长率维持在 3% 左右。但是,上述预测并不是绝对的,市场增长还面临着原材料供应波动、研发瓶颈、政策法规变化等许多不确定性的因素,这些因素会致使市场规模增长达不到预期^[5]。

3.3 细分市场规模预测

肝素类糖胺聚糖类药物市场中,不同细分市场因为自身特性的不同,使其在未来的发展路径和规模变化上展现出较大的差异。

立足药物类型角度分析,尽管普通肝素在临床应用中有较长的历史,但是伴随不断涌现的新型肝素类药物,使得普通肝素的市场份额受到不同程度的挤压,不过由于普通肝素在某些特定医疗场景中所具备的不可替代的作用,预计在未来市场中依然会占据一定比例的份额。低分子量肝素凭借自身存在出血风险低、生物利用度高、半衰期长等优势,使其在临床治

疗中得到了广泛的应用,未来的市场份额将进一步扩大,预测期内,普通肝素市场规模的年复合增长率将会超过 3.5%。如果研发团队成功突破超分子量肝素、类肝素等新型药物的研发障碍并实现商业化推广,将在市场中开拓新的增长空间,强有力推动市场发展^[6]。

立足应用领域加以细分,肝素类药物在静脉血栓栓塞领域得到了极为广泛的应用,考虑到静脉血栓疾病的发病率较高且患者群体持续扩大的特点,预计在未来肝素类药物依然会保持最高的应用市场地位,但是伴随其他疾病治疗领域对肝素类药物研究的不断深入,肝素类药物的市场份额占比也可能略有下降。其中,肝素类药物在心血管疾病二级预防、糖尿病并发症预防、肿瘤相关血栓预防等领域,其应用前景较为广阔,市场规模将得以快速增长。在外科手术预防血栓形成、透析抗凝等传统应用领域,肝素类药物的市场规模将伴随医疗需求的稳定增长而保持平稳上升态势。

立足地区角度加以细分,全球各区域市场在肝素类药物市场规模增长方面所展现出来的特征各有不同。其中,北美和欧洲等成熟市场医疗体系较为完善、居民健康意识相对较高,对肝素类药物的应用也较为广泛,因此该区域内的肝素类药物市场规模基数也相对较大,且呈现出较为相对稳定的增长趋势,但是却受市场饱和度较高的限制,预计未来该药物的增长速度相对缓慢。亚太地区则因人口基数庞大、经济水平增速快、医疗基础设施越发完善以及慢性病发病率显著上升等因素的影响,使其在未来将会成为全球肝素类药物市场增长最为快速的区域。特别是中国和印度等人口大国,伴随医疗卫生投入的不断增加以及医疗保障体系的逐步健全,对肝素类药物的需求将呈现爆发式增长的趋势,预计亚太地区市场规模在预测期内的年复合增长率将超过 5%。尽管南美、中东和非洲等地区,目前市场规模在全球占比相对较小,但是因该地区经济发展速度的不断加快、医疗条件的逐步改善,肝素类药物市场也将迎来增长契机,展现出强大的发展潜力^[7]。

3.4 影响市场规模预测的风险因素

尽管现阶段肝素类糖胺聚糖类药物的全球市场的增长潜力较强,但是预测过程中依然不可忽视各种风险因素。其中,在原材料供应方面,肝素主要来源于猪肠黏膜等动物组织,动物疫病流行、养殖政策调整、动物保护意识增强等因素都会致使原材料供应出现不稳定的情况,进而抑制肝素类药物生产规模的继续扩大,难以满足市场供应的需求。此外,新型肝素类药物的研发也面临着技术难度高、临床试验周期长、资金投入大等诸多挑战,研发过程中任何一个环节出现问题,都会致使产品无法按时上市,甚至导致研发失

败,严重降低了市场的创新活力,抑制了肝素类药物市场规模的持续扩张。除此之外,在市场竞争层面,行业内企业众多,彼此之间的竞争尤其激烈,价格波动频繁。比如,2023 年中国肝素 API 出口数据同比跌幅远超行业预期,肝素价格快速回落,不仅压缩了企业利润空间,也严重降低了企业参与生产的积极性,使其会缩减市场投入力度,对市场规模增长产生不利影响。政策法规也会严重影响肝素类药物的市场规模,比如,不断收紧的药品审批政策、不断调整的医保支付政策等,都会引起肝素类药物市场准入条件、销售模式等的改变,进而增加了市场的不确定性^[8]。

4 结语

综上所述,肝素类糖胺聚糖类药物的迭代升级,不仅提高了药物的临床疗效,也极大推动了全球市场的快速增长。伴随研发技术的不断进步,未来肝素类药物市场将得到进一步扩展,特别是在新兴市场中将会展现出巨大的增长潜力。然而,此类药物的市场规模受限于原材料供应、研发、政策变化等多重因素。为推动肝素类药物的可持续发展,行业要积极应对这些挑战,以此加快技术创新的步伐,开拓出更加广阔的市场空间。

参考文献:

- [1] 王佳欣,韦艳红,农顺洋,等.多重量子化学理论计算解析多胺修饰壳聚糖气凝胶吸附美拉德色素分子机制[J].化工学报,2025,76(1):107-119.
- [2] 陆嘉盈,徐东升,崔晶晶,等.大鼠大脑皮层运动区生物素化葡聚糖胺神经示踪标记的全景和局部组织学观察[J].首都医科大学学报,2025,46(1):83-90.
- [3] 何榕茂,方泽扬,张芸芸,等.碱性神经酰胺酶 1 在硫酸钠葡聚糖诱导小鼠溃疡性结肠炎中的保护作用[J].实用医学杂志,2025,41(1):7-14.
- [4] 李卓渊,赵红梅,马晓丽,等.基于壳聚糖/蓝莓花青素/二氧化钛肉制品新鲜度指示膜的制备及性能表征[J].包装工程,2025,46(5):92-100.
- [5] 赵锐,裴旭娟,李颖甜,等.透明质酸酶研究进展及在糖胺寡糖合成中的应用[J].食品与发酵工业,2025,51(4):354-362.
- [6] 李亚俐,王雪莉,石柳,等.壳聚糖-绿原酸复合保鲜剂对冷藏鲶鱼片食用品质的影响[J].肉类研究,2025,39(1):42-50.
- [7] 康凯伦,张彦萍,刘海河,等.壳聚糖对草莓种苗繁育、光合特性及氮代谢的影响[J].河北农业大学学报,2025,48(1):53-58.
- [8] 中国科学院昆明植物研究所.中国科学院昆明植物研究所发现可促进糖尿病伤口愈合的新型糖胺聚糖[J].首都食品与医药,2025,32(2):6.