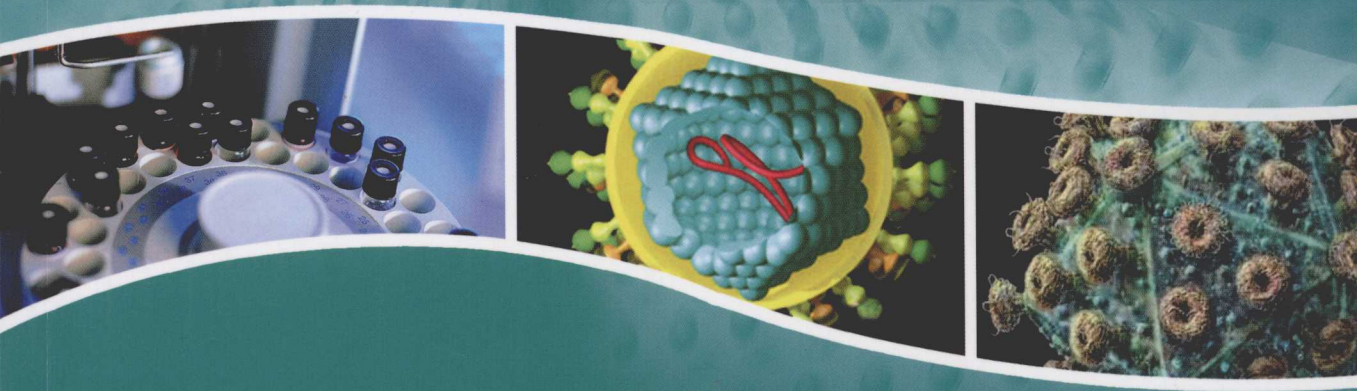




普通高等教育“十一五”规划教材

生物制品学



王俊丽 聂国兴 主编



科学出版社
www.sciencep.com

普通高等教育“十一五”规划教材

生物制品学

王俊丽 聂国兴 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

生物制品种类繁多、用途各异,根据其组成及用途可分为预防制品、治疗制品和诊断制品。本书主要介绍了预防和治理类生物制品,重点介绍生物制品的基础理论及应用知识。全书共四篇二十章。第一篇介绍生物制品有关的基础理论、技术和方法。第二篇介绍预防类生物制品,即疫苗,包括疫苗的基础理论、传统的细菌和病毒疫苗以及基因工程疫苗的理论和技术。第三篇血液制品,重点介绍血浆蛋白制剂的种类、应用和制备。第四篇生物技术药物,主要介绍利用现代生物技术研制的用于临床疾病治疗的各种蛋白质、多肽、核酸及抗体药物。

本书可作为高等院校生物技术、生物工程、生物制药及生物科学等专业的本科生教材,也可作为高等院校非生物专业学生素质教育的教材,并可供相关专业教师、科研人员、研究生、产业界人士及其他有兴趣者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

生物制品学/王俊丽,聂国兴主编. —北京:科学出版社,2008

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-03-022575-7

I. 生… II. ①王…②聂… III. 生物制品学 IV. R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 109924 号

责任编辑:王国栋 周 辉 沈晓晶 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京市农林印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008 年 8 月第一次印刷 印张:23

印数:1—2 500 字数:550 000

定价:38.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈农林〉)

《生物制品学》编委会名单

主 编:王俊丽 聂国兴

编 委:(以姓氏笔画为序)

于广丽 王俊丽 关建义

刘涌涛 周春娥 范红军

明 红 聂国兴 雷梦云

前 言

生物制品学是一门理论和实践紧密结合的应用性学科,也是一门年轻而发展迅速的学科。它以生理学、免疫学和分子生物学为理论核心,涵盖了生物医学的大部分基本理论,并吸纳了几乎所有的传统和现代生物技术。在过去的 20 年中,由于生物学、微生物学、免疫学、遗传学和细胞生物学等学科在分子水平上的飞跃发展,取得了大量的基础研究成果,对传统生物制品的改进和新制品的开发起到了很大推动作用。并且随着现代生物技术、信息技术、新能源技术、新材料技术等新技术的飞速发展,生物制品学在深度与广度、内涵与外延上都已经发生了且将继续发生着巨大的变化。

生物制品产业的蓬勃发展需要大量的生物技术专业人才,人才需要教育培养。基于此,全国各高等院校纷纷新增了生物技术、生物制药、生物工程等专业。生物制品学是这些相关专业的重要专业课,是学生由理论走向实践的桥梁。目前,生物制品的相关书籍,要么知识过于陈旧而不适于现代教学,要么内容过于庞杂而只适于做工具书,作为各高校相关专业的必修课,生物制品学急需一本内容全面、重点突出、理论与实践相结合、经典与现代相呼应的适于本科生使用的教科书。作者在总结多年从事生理学、免疫学和生物制品学的教学和科研实践的基础上,广泛收集国内外文献资料,在前人大量工作的基础上编写了本教材。本教材结构清晰、简明易懂,有生物学基础知识的解释,也有现代生物理论和技术的介绍。本教材重点讲述目前临床正在使用的生物制品,也不乏临床及临床前正在试验的新制品和新方法,希望它能成为高等院校相关专业的老师和学生的亲密朋友。

在此,谨向关心、支持我们工作的专家、同行及科学出版社的编辑同志表示诚挚的谢意。并向编写过程中所选用资料的原作(著)者表示敬意和感谢。限于篇幅,不能把所有参考文献列于文中,在此,重点感谢《医学生物制品学》(人民卫生出版社,1995 年)的主编卢锦汉先生、《生物制品基础及技术》(人民卫生出版社,2003 年)的主编朱威先生和《生物制品学》(化学工业出版社,2007 年)的主编周东坡先生。

鉴于作者水平有限和收集资料的局限性,书中难免存在错漏或不当之处,恳请同行和读者批评指正,以便日后修订完善。

王俊丽

2008 年 6 月

前言 1

第一篇 生物制品总论 1

第一章 生物制品概述 1

第一节 生物制品的概念、种类和用途 1

一、生物制品学及其发展 1

二、生物制品的概念和种类 1

第二节 生物制品发展简史 2

第三节 我国生物制品的发展 4

一、机构的建立 4

二、生产的发展 5

三、制品质量的管理 8

第二章 生物制品的制备 9

第一节 一般生物制品的制备方法 9

一、原料的选择、预处理和保存方法 9

二、目的产物的提取 10

第二节 各类生物制品的分离纯化方法 13

一、蛋白质类制品的分离纯化方法 13

二、核酸类制品的分离纯化方法 19

三、糖类制品的分离纯化方法 20

四、脂类制品的分离纯化方法 24

五、氨基酸类制品的分离纯化方法 26

第三节 基因工程制品的制备 28

一、上游技术：工程菌的构建 28

二、下游技术 33

三、基因工程产品的安全性问题 40

四、基因工程产品的发展趋势 40

第三章 生物制品的质量管理、检定与标准化 41

第一节 生物制品的GMP管理 41

一、GMP概况 41

二、GMP的基本内容 42

三、GMP的作用和特点 43

四、实施GMP的目的和意义 44

第二节 生物制品的质量检定 44

一、生物制品的理化检定 44

二、生物制品的安全检定 49

三、生物制品的效力检定 55

第三节 基因工程生物制品的质量检测与控制 59

一、基因工程生物制品的特点 59

二、基因工程生物制品的质量要求 60

三、基因工程生物制品的质控要点 60

四、基因工程制品的质量检测 62

第四节 生物制品的标准化 64

一、生物制品规程 64

二、生物制品标准物质 65

三、检定实验室的规范化管理 67

第四章 生物制品的包装、保存与运输 70

第一节 生物制品的包装 70

一、包装的目的和作用 70

二、包装材料和容器 71

三、生物制品的分装 72

四、包装的管理 74

第二节 生物制品的保存与运输 76

一、生物制品的保存与运输温度 76

二、冷冻干燥技术 77

三、保护剂的作用 78

第五章 生物反应器及其检测和控制系统 80

目 录

第一篇 生物制品总论

| | | | |
|-----------------------------------|----|-----------------------------------|----|
| 第一章 生物制品概述 | 1 | 二、GMP的基本内容 | 42 |
| 第一节 生物制品的概念、种类和用途 | 1 | 三、GMP的作用和特点 | 43 |
| 一、生物制品学及其发展 | 1 | 四、实施GMP的目的和意义 | 44 |
| 二、生物制品的概念和种类 | 1 | 第二节 生物制品的质量检定 | 44 |
| 第二节 生物制品发展简史 | 2 | 一、生物制品的理化检定 | 44 |
| 第三节 我国生物制品的发展 | 4 | 二、生物制品的安全检定 | 49 |
| 一、机构的建立 | 4 | 三、生物制品的效力检定 | 55 |
| 二、生产的发展 | 5 | 第三节 基因工程生物制品的质量检测与控制 | 59 |
| 三、制品质量的管理 | 8 | 一、基因工程生物制品的特点 | 59 |
| 第二章 生物制品的制备 | 9 | 二、基因工程生物制品的质量要求 | 60 |
| 第一节 一般生物制品的制备方法 | 9 | 三、基因工程生物制品的质控要点 | 60 |
| 一、原料的选择、预处理和保存方法 | 9 | 四、基因工程制品的质量检测 | 62 |
| 二、目的产物的提取 | 10 | 第四节 生物制品的标准化 | 64 |
| 第二节 各类生物制品的分离纯化方法 | 13 | 一、生物制品规程 | 64 |
| 一、蛋白质类制品的分离纯化方法 | 13 | 二、生物制品标准物质 | 65 |
| 二、核酸类制品的分离纯化方法 | 19 | 三、检定实验室的规范化管理 | 67 |
| 三、糖类制品的分离纯化方法 | 20 | 第四章 生物制品的包装、保存与运输 | 70 |
| 四、脂类制品的分离纯化方法 | 24 | 第一节 生物制品的包装 | 70 |
| 五、氨基酸类制品的分离纯化方法 | 26 | 一、包装的目的和作用 | 70 |
| 第三节 基因工程制品的制备 | 28 | 二、包装材料和容器 | 71 |
| 一、上游技术：工程菌的构建 | 28 | 三、生物制品的分装 | 72 |
| 二、下游技术 | 33 | 四、包装的管理 | 74 |
| 三、基因工程产品的安全性问题 | 40 | 第二节 生物制品的保存与运输 | 76 |
| 四、基因工程产品的发展趋势 | 40 | 一、生物制品的保存与运输温度 | 76 |
| 第三章 生物制品的质量管理、检定与标准化 | 41 | 二、冷冻干燥技术 | 77 |
| 第一节 生物制品的GMP管理 | 41 | 三、保护剂的作用 | 78 |
| 一、GMP概况 | 41 | 第五章 生物反应器及其检测和控制系统 | 80 |

第一节 概述 80

 一、生物反应器的含义 80

 二、生物反应器的基本要求 80

第二节 生物反应器的类型及其基本结构 81

 一、搅拌式生物反应器 81

 二、气升式生物反应器 82

 三、中空纤维式生物反应器 83

 四、透析袋或膜式生物反应器 84

 五、固定床或流化床式生物反应器 84

第三节 生物反应器的检测和控制系统 85

 一、培养过程中需检测的物化参数 85

 二、生物传感器 86

 三、主要参数的检测和控制方法 87

第六章 生物制品生产中的安全防护技术 90

第一节 化学防护技术 90

 一、概述 90

 二、化学危险品的安全操作与防护 90

第二节 生物学防护技术 94

 一、微生物危害的来源 94

 二、微生物感染途径 94

 三、生物感染的防护 96

 四、常用生物制品生产安全使用技术 97

第三节 生物制品中的废物处理 98

 一、废弃物的处理方法 99

 二、废物处理的注意事项 100

 三、生物制品的污水处理 100

第二篇 疫 苗

第七章 疫苗概论 103

第一节 疫苗的历史、发展和前景 103

 一、微生物学的黄金时代和第一次疫苗革命 103

 二、以重组 DNA 技术为代表的第二次疫苗革命 104

 三、疫苗对消灭和控制传染病的不朽功绩 105

 四、21 世纪疫苗研制工作面临的新挑战 107

 五、疫苗的发展前景 108

第二节 疫苗的成分、性质和种类 109

 一、疫苗的概念 109

 二、疫苗的基本成分 109

 三、疫苗的基本性质 111

 四、疫苗的种类 112

第三节 生物制品菌毒种的筛选与管理 115

 一、筛选生产疫苗用菌毒种的原则 115

 二、菌毒种的管理 116

第四节 计划免疫与联合免疫 118

 一、计划免疫 118

 二、联合免疫 120

第五节 免疫佐剂的发展与应用 123

 一、免疫佐剂的定义及作用 123

 二、目前人和兽用免疫佐剂的主要类型 124

 三、目前正在研究和开发的主要免疫佐剂 125

 四、免疫佐剂的安全性 129

第六节 疫苗与免疫 129

 一、免疫系统和免疫效应细胞 129

 二、疫苗和免疫反应 133

 三、疫苗与免疫记忆 136

第八章 基因工程疫苗 138

第一节 基因工程亚单位疫苗 138

 一、抗原基因的选择 138

 二、表达系统 138

| | | | |
|----------------------------------|-----|------------------------------|-----|
| 第二节 基因工程载体疫苗 | 139 | 六、分装及冻干 | 175 |
| 一、以细菌为载体的基因工程疫苗 | 139 | 七、冻干成品检定 | 175 |
| 二、以病毒为载体的基因工程疫苗 | 140 | 第十章 病毒类疫苗 | 176 |
| 第三节 核酸疫苗 | 141 | 第一节 概述 | 176 |
| 一、核酸疫苗的研究背景 | 142 | 一、病毒类疫苗的定义和种类 | 176 |
| 二、构建核酸疫苗的基本要素——目的 基因和载体 | 142 | 二、病毒培养方法 | 176 |
| 三、核酸疫苗的优点 | 143 | 三、疫苗生产用毒株和细胞的要求 | 177 |
| 第四节 基因缺失活疫苗 | 143 | 第二节 肝炎疫苗 | 178 |
| 第五节 蛋白工程疫苗 | 144 | 一、乙型肝炎病毒及乙肝疫苗 | 179 |
| 第六节 转基因植物疫苗 | 144 | 二、甲型肝炎疫苗 | 185 |
| 一、生产疫苗用转基因植物的选择 | 144 | 三、丙型肝炎病毒及丙肝疫苗 | 188 |
| 二、转基因植物疫苗的优越性 | 145 | 四、戊型肝炎病毒及其疫苗的研究 | 189 |
| 三、目前在研的几种主要转基因植物 疫苗 | 145 | 第三节 艾滋病疫苗 | 190 |
| 第七节 基因工程疫苗的优越性及其发展 重点 | 147 | 一、艾滋病的流行病学 | 190 |
| 一、基因工程疫苗的优越性 | 147 | 二、HIV 的病原学 | 191 |
| 二、基因工程疫苗的发展重点 | 148 | 三、AIDS 疫苗的研究 | 194 |
| 第九章 细菌类疫苗 | 150 | 第四节 脊髓灰质炎疫苗 | 197 |
| 第一节 概述 | 150 | 一、概述 | 197 |
| 一、细菌类疫苗的定义 | 150 | 二、脊髓灰质炎病毒感染的发病机制 | 197 |
| 二、细菌类疫苗的种类 | 150 | 三、脊髓灰质炎疫苗 | 198 |
| 第二节 细菌灭活疫苗 | 151 | 第五节 麻疹疫苗 | 200 |
| 一、灭活疫苗的生产工艺与检定 | 151 | 一、概述 | 200 |
| 二、常用灭活细菌疫苗 | 153 | 二、麻疹病毒的生物学性状及理化特性 | 200 |
| 第三节 细菌减毒活疫苗 | 157 | 三、麻疹减毒活疫苗 | 200 |
| 一、生产工艺与检定 | 157 | 第六节 流行性腮腺炎疫苗 | 202 |
| 二、常用细菌减毒活疫苗 | 157 | 一、概述 | 202 |
| 第四节 类毒素疫苗 | 166 | 二、腮腺炎病毒的生物学性状及理化 特性 | 203 |
| 一、概述 | 166 | 三、流行性腮腺炎疫苗 | 203 |
| 二、常用细菌类毒素疫苗 | 169 | 第七节 风疹疫苗 | 204 |
| 第五节 细菌多糖疫苗 | 173 | 一、概述 | 204 |
| 一、菌种 | 173 | 二、风疹病毒的生物学性状及理化 特性 | 204 |
| 二、培养及收获 | 173 | 三、风疹疫苗 | 204 |
| 三、培养物的收集和杀菌 | 174 | 第八节 水痘和带状疱疹疫苗 | 206 |
| 四、多糖的提纯和精制 | 174 | 一、概述 | 206 |
| 五、半成品配制 | 174 | | |

| | | | |
|---------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 二、水痘带状疱疹病毒的病原学及理化特性 | 206 | 二、流感疫苗 | 214 |
| 三、水痘疫苗 | 206 | 第十二节 流行性出血热疫苗 | 215 |
| 第九节 流行性乙型脑炎疫苗 | 208 | 一、病毒的病原学及理化特性 | 215 |
| 一、乙脑病毒的结构和理化特性 | 208 | 二、现用疫苗 | 215 |
| 二、乙脑病毒的生物学特性 | 208 | 第十三节 其他正在研制的病毒类疫苗 | 216 |
| 三、乙脑疫苗 | 209 | 一、轮状病毒疫苗 | 216 |
| 第十节 狂犬病疫苗 | 211 | 二、呼吸道合胞病毒疫苗 | 217 |
| 一、狂犬病毒的生物学特性 | 211 | 三、人类乳头瘤病毒疫苗 | 218 |
| 二、狂犬病毒的形态结构与理化特性 | 211 | 四、单纯疱疹病毒疫苗 | 219 |
| 三、狂犬病疫苗 | 211 | 五、登革热病毒疫苗 | 220 |
| 第十一节 流行性感疫苗 | 213 | 六、人巨细胞病毒疫苗 | 221 |
| 一、流感病毒的生物学及理化特性 | 213 | 七、EB病毒疫苗 | 222 |
| | | 八、SARS疫苗 | 223 |

第三篇

血液制品

| | | | |
|-------------------------|-----|-------------------------|-----|
| 第十一章 血液及血液制品概述 | 225 | 三、凝血因子制剂 | 240 |
| 第一节 血液的组成及理化特性 | 225 | 四、其他血浆蛋白成分制剂 | 243 |
| 一、血液的组成 | 225 | 第三节 血液制品生产技术 | 244 |
| 二、血液的理化特性 | 228 | 一、血浆的采集和管理 | 244 |
| 第二节 输血 | 229 | 二、人血浆蛋白的分离纯化技术 | 247 |
| 一、血型 | 229 | 第十三章 人血液代用品 | 254 |
| 二、输血的意义和原则 | 231 | 一、开展人血液代用品研究的重大意义 | 254 |
| 第十二章 血液制品及其生产技术 | 233 | 二、人血液代用品应具备的特点 | 255 |
| 第一节 概述 | 233 | 三、血液代用品的研究和发展历程 | 255 |
| 第二节 血液制品的种类、用途和质控 | 233 | 四、生物技术血液代用品的研究与开发 | 256 |
| 一、白蛋白类制剂 | 234 | 五、人血液代用品的临床应用 | 259 |
| 二、免疫球蛋白制剂 | 236 | | |

第四篇

生物技术药物

| | | | |
|-------------------------|-----|----------------------|-----|
| 第十四章 生物技术药物概论 | 261 | 类型 | 261 |
| 一、生物药物与生物技术药物 | 261 | 三、生物技术药物的研究与开发 | 262 |
| 二、生物技术药物的发展及其主要品种 | | 第十五章 细胞因子类药物 | 268 |

| | | | |
|---------------------------|-----|---|-----|
| 第一节 概述 | 268 | 膜促性腺激素 | 292 |
| 一、细胞因子的种类 | 268 | 二、卵泡刺激素、黄体生成素和人绒毛 膜促性腺激素的治疗作用 | 294 |
| 二、细胞因子的特性 | 270 | 三、重组促性腺激素 | 294 |
| 三、细胞因子受体 | 271 | 第十七章 重组溶血栓药物 | 296 |
| 第二节 白细胞介素 | 272 | 一、概述 | 296 |
| 一、白介素的生物学作用 | 273 | 二、纤溶酶原及其激活 | 296 |
| 二、白介素类药物 | 274 | 三、常用溶血栓药物 | 297 |
| 第三节 肿瘤坏死因子 | 276 | 四、新型溶血栓药物 | 299 |
| 一、肿瘤坏死因子的结构与性质 | 276 | 第十八章 重组可溶性受体和黏附分子 药物 | 303 |
| 二、肿瘤坏死因子的生物学活性 | 277 | 第一节 概述 | 303 |
| 三、肿瘤坏死因子的临床应用 | 278 | 第二节 重组可溶性受体 | 303 |
| 第四节 干扰素 | 279 | 一、细胞受体的种类和结构功能特点 | 303 |
| 一、概述 | 279 | 二、重组可溶性受体 | 305 |
| 二、干扰素的结构 | 279 | 第三节 黏附分子 | 307 |
| 三、干扰素的生物活性 | 280 | 一、免疫球蛋白超家族 | 307 |
| 四、干扰素制剂的临床应用 | 280 | 二、选择素家族 | 308 |
| 第五节 集落刺激因子 | 281 | 三、整合素 | 309 |
| 一、概述 | 281 | 四、钙黏附素 | 309 |
| 二、白细胞集落刺激因子 | 281 | 第十九章 基因治疗与核酸药物 | 311 |
| 三、促红细胞生成素 | 282 | 第一节 基因治疗 | 311 |
| 四、促血小板生成素 | 284 | 一、基因治疗的概念和方式 | 311 |
| 五、干细胞因子 | 285 | 二、基因治疗的策略 | 312 |
| 第六节 生长因子 | 285 | 三、基因治疗与基因性疾病 | 313 |
| 一、胰岛素样生长因子 | 285 | 第二节 核酸药物 | 318 |
| 二、表皮生长因子 | 286 | 一、DNA 药物 | 318 |
| 三、血小板衍生生长因子 | 287 | 二、反义 RNA | 322 |
| 四、转化生长因子 | 287 | 三、RNAi 药物 | 324 |
| 五、神经生长因子 | 288 | 四、核酶 | 326 |
| 六、成纤维细胞生长因子 | 288 | 五、脱氧核酶 | 328 |
| 第十六章 重组激素类药物 | 289 | 六、多肽核酸 | 329 |
| 第一节 重组人胰岛素 | 289 | 第二十章 抗体药物 | 331 |
| 一、胰岛素的结构与功能特点 | 289 | 第一节 概述 | 331 |
| 二、重组人胰岛素的临床应用 | 290 | 一、抗体技术的发展 | 331 |
| 第二节 重组人生长激素 | 291 | 二、抗体分子的结构及功能特点 | 332 |
| 一、生长激素的结构与功能 | 291 | 第二节 抗毒素与免疫血清 | 333 |
| 二、重组人生长激素的临床应用 | 292 | | |
| 第三节 促性腺激素类药物 | 292 | | |
| 一、卵泡刺激素、黄体生成素和人绒毛 | | | |

| | | | | | |
|-----|--------------|-----|-----|-----------------|-----|
| 302 | 一、概述 | 333 | 308 | 第四节 基因工程抗体 | 343 |
| 303 | 二、抗毒素的制造 | 335 | 309 | 一、基因工程抗体常用的表达系统 | 343 |
| 304 | 三、抗毒素的应用 | 336 | 310 | 二、鼠单抗的人源化 | 345 |
| 305 | 第三节 单克隆抗体 | 338 | 311 | 三、小分子抗体 | 346 |
| 306 | 一、单克隆抗体的治疗作用 | 339 | 312 | 四、特殊类型的基因工程抗体 | 347 |
| 307 | 二、单克隆抗体的诊断作用 | 341 | 313 | 五、人源性抗体 | 348 |
| 308 | 三、单克隆抗体的缺点 | 342 | 314 | 六、核糖体展示技术 | 349 |
| 309 | | | 315 | | |
| 310 | | | 316 | | |
| 311 | | | 317 | | |
| 312 | | | 318 | | |
| 313 | | | 319 | | |
| 314 | | | 320 | | |
| 315 | | | 321 | | |
| 316 | | | 322 | | |
| 317 | | | 323 | | |
| 318 | | | 324 | | |
| 319 | | | 325 | | |
| 320 | | | 326 | | |
| 321 | | | 327 | | |
| 322 | | | 328 | | |
| 323 | | | 329 | | |
| 324 | | | 330 | | |
| 325 | | | 331 | | |
| 326 | | | 332 | | |
| 327 | | | 333 | | |
| 328 | | | 334 | | |
| 329 | | | 335 | | |
| 330 | | | 336 | | |
| 331 | | | 337 | | |
| 332 | | | 338 | | |
| 333 | | | 339 | | |
| 334 | | | 340 | | |
| 335 | | | 341 | | |
| 336 | | | 342 | | |
| 337 | | | 343 | | |
| 338 | | | 344 | | |
| 339 | | | 345 | | |
| 340 | | | 346 | | |
| 341 | | | 347 | | |
| 342 | | | 348 | | |
| 343 | | | 349 | | |
| 344 | | | 350 | | |
| 345 | | | 351 | | |
| 346 | | | 352 | | |
| 347 | | | 353 | | |
| 348 | | | | | |
| 349 | | | | | |
| 350 | | | | | |
| 351 | | | | | |
| 352 | | | | | |
| 353 | | | | | |

主要参考文献..... 352

缩写词表..... 353

第一篇 生物制品总论

第一章 生物制品概述

第一节 生物制品的概念、种类和用途

一、生物制品学及其发展

生物制品学(biopreparatics)是指研究各类生物制品的来源、结构功能特点、应用、生产工艺、原理、存在问题与发展前景等诸多方面知识的一门学科。

生物制品是现代医学中发展比较早的一类药品,随着相关学科和技术的发展,其种类和品种不断增加,在疾病预防、治疗和诊断中起重要作用。然而,在较长时期内,它并没有成为一门学科,可能是因为它所包含的经验性成分比较多,缺乏形成独立学科的理论基础。20世纪40年代以后,人们对微生物的遗传、营养、代谢,以及它们的致病因子和免疫成分有了较为系统的研究。另外,自20世纪50年代以来,克隆选择学说、免疫球蛋白的结构、巨噬细胞及T细胞和B细胞的功能、主要组织相容复合物(MHC)的参与、抗体形成的遗传基础、细胞因子的作用等逐步得到阐明,免疫学作为生物制品学的一门重要基础学科,开始被独立研究。更重要的是分子生物学的兴起,提供了基因工程和杂交瘤两种有划时代意义的新技术,发酵工程和蛋白质化学的发展提供了现代生物反应器和蛋白质的分离纯化、检测技术。这些科学技术的发展,扩大了生物制品的范畴,同时给生物制品提供了系统的理论和技术基础。目前,生物制品已经发展成为以微生物学、免疫学、生物化学、分子生物学等学科为理论基础,以现代生物技术包括基因工程、发酵工程、蛋白质工程等为基础的一门新的独立学科——生物制品学。

二、生物制品的概念和种类

2005年版《中华人民共和国药典》(三部)关于生物制品的定义为:生物制品(biological product)是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用传统技术或现代生物技术制成,用于人类疾病的预防、治疗和诊断的药品。人用生物制品包括:细菌类疫苗、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品,以及其他生物活性制剂,如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

生物制品种类繁多、用途各异,研究目的不同,其分类方法也不一样。根据其组成及用途可分为预防制品、治疗制品和诊断制品。

1. 预防类制品

这类制品主要是疫苗,用于疾病的预防。根据其抗原来源可分为细菌类疫苗、病毒类疫苗及联合疫苗。细菌类疫苗是由细菌、螺旋体或其衍生物制成的疫苗。病毒类疫苗是由病毒、衣原体、立克次体或其衍生物制成的疫苗。联合疫苗是由两种或两种以上疫苗抗原的原液配制而成的具有多种免疫原性的灭活疫苗或活疫苗,如百日咳、白喉、破伤风联合疫苗(DTP),麻疹、流行性腮腺炎、风疹联合疫苗(MMR)等。

预防接种疫苗可使个体获得主动免疫,使机体获得长期的对某种传染病的抵抗性。但从预防接种到特异性免疫力的建立,需要一个过程(即诱导期),这就难以适应“应急”预防的需要。因此,对某些传染病,还可采用注射免疫球蛋白或特异免疫球蛋白的方法,使机体获得被动免疫而暂时提高免疫水平。这也是一种有效的预防措施,能较快地对机体起到保护作用。但是,被动免疫的预防效果不能持久。

2. 治疗类制品

是用于临床疾病治疗的生物制品。主要有免疫血清、血液制品、重组细胞因子制品、抗体药物、重组激素药物、核酸药物等。

3. 诊断制品

用于检测各种疾病或机体功能的各种诊断试剂统称为诊断制品,可用于指导疾病的预防和治疗。利用生物技术开发的多种诊断试剂,使得人们对疾病的诊断更为快速、便捷、准确。诊断试剂的品种繁多,用途各异,根据应用范围和本身的性质,可分为:①临床化学试剂,如血清酶类试剂、葡萄糖和蛋白质试剂等。②免疫学诊断试剂,如免疫球蛋白测定试剂、补体测定试剂和常用的抗体等。③细菌学诊断试剂,如伤寒沙门菌“O”、“H”菌液,沙门菌属诊断血清等。④病毒学诊断试剂,如乙型肝炎病毒表面抗原、核心抗体的诊断试剂,HIV 抗原、抗体诊断试剂等。⑤肿瘤诊断试剂,如 AFP 检测试剂、CEA 检测试剂等。⑥其他常用诊断试剂,如妊娠试剂、抗 ABO 血型系统诊断试剂等。

第二节 生物制品发展简史

生物制品是伴随着生物技术的发展而发展的,同时又与微生物学、免疫学、生物化学及分子生物学等基础理论的发展密不可分。预防天花的痘苗是最早发展起来的生物制品。人为方法预防天花的最早记载是我国的宋代。宋真宗时,有峨眉山僧人曾为丞相王旦的儿子接种人痘预防天花,创造了“以毒攻毒”的预防方法,这是人类使用疫苗预防传染病的最早记载。18 世纪末天花在欧洲肆虐横行,当时人们注意到一个奇怪的现象,一些挤牛奶的农妇很少得天花,这可能是因为在那些挤牛奶的农妇在与奶牛接触的过程中感染了症状较轻的牛痘。1796 年,英国医生 Jenner Edward 第一次用牛痘疫苗接种人体取得了巨大的成功,从此种植牛痘的技术传遍了欧洲,后又传到北美洲和亚洲。

19 世纪中叶随着微生物学的蓬勃发展,人们相继认识了各种病原微生物。1876 年,德国人 Robert Koch 首先发明了细菌分离培养法,从此陆续发现了各种致病细菌。1889 年,首次发现人畜共患的口蹄疫这种由病毒引起的传染病,不久,引起脊髓灰质炎、麻疹、

天花和黄热病的病毒也相继被发现。人们在发现和认识各种病原微生物的同时,也在试图采用各种手段来控制这些病原微生物引起的传染病,其中疫苗的研究和发明是这一领域中最杰出的贡献,而在疫苗研制领域贡献最突出的当属法国人 Pasteur,他先后发明了减毒的鸡霍乱疫苗、减毒的畜炭疽疫苗和减毒的狂犬病毒疫苗,从此人工减毒活疫苗的研究不断发展,迄今不衰。

但是在研制减毒活疫苗的过程中人们发现,有些微生物的毒力不易减弱,或毒力减弱后就失去了免疫原性,或减弱后有毒性恢复的危险,因此不得不另想办法。1886年 Salmon Smith 发现加热杀死的强毒猪霍乱杆菌仍具有很好的免疫原性,随后鼠疫、霍乱、伤寒、百日咳等死菌疫苗相继问世。到 19 世纪末,已经能够在分离到新的病原菌后不久就研制出相应的死疫苗并用于临床预防感染。

有的细菌如白喉和破伤风等的致病因子不在菌体本身,而在于细菌所产生的毒素。毒素虽然是很好的抗原,但因其毒性太强,不能注射人体。1923 年,法国人 Ramon 用甲醛解毒的方法,把白喉和破伤风等毒素变成无毒而有免疫原性的类毒素。

1948~1950 年 Enders 等用人胚胎非神经组织培养脊髓灰质炎病毒获得成功,随后细胞培养病毒技术得到飞速发展,病毒学突飞猛进,培养出多种病毒,病毒性疫苗也不断诞生,如麻疹减毒活疫苗、风疹减毒活疫苗、水痘减毒活疫苗等,极大地提高了人类抵抗传染病的能力。

1890 年,Behring 和 Kitasato 用经三氯化碘减毒处理的白喉及破伤风毒素免疫动物获得成功,此后,Behring 又发现在经免疫的动物血清中含有免疫物质,如把这种免疫血清移注给正常动物,也能使后者获得对相应疾病的抵抗力,从而创造了“血清疗法”。免疫血清中的这种免疫物质就是免疫球蛋白。

血液制剂是在输血基础上发展起来的。在 20 世纪 30 年代就已出现了冻干人血浆制品。在第二次世界大战期间,为了充分利用血液中的各种有用成分,开始研究血浆蛋白的分离。1943~1945 年,先后从人血浆中提制成功白蛋白、免疫球蛋白、纤维蛋白海绵等制品供临床使用。随着低温乙醇法分离血浆蛋白组分工艺的日趋成熟和蛋白分离技术的不断革新,目前已能从正常人血浆中制备 10 多种常用血浆蛋白制品,可分离提纯 100 多种血浆蛋白。

对细胞因子的研究是随着科学技术的不断进步而发展、丰富起来的。细胞因子的研究主要经历了三个时期:细胞生物学时期、蛋白质化学时期和分子生物学时期。细胞生物学时期重点研究各类细胞因子的诱生、检测及其生物学活性,建立分泌细胞因子的传代细胞系及 T-T 细胞杂交瘤等。由于早先研究的是淋巴细胞产生的几种因子,所以直到 1969 年,还把当时研究的细胞因子都命名为“淋巴因子”。最早的研究可追溯到 20 世纪初,法国教授 Carnot 认为存在一种能调控红细胞生成的“血循环物质”。其后,从 20 世纪 50 年代中期直至 90 年代,各国科学家先后发现了干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子及转移因子等一系列的细胞因子,并于 70 年代末期陆续对各种细胞因子做了科学的命名。在蛋白质化学时期,研究者们利用 20 世纪 70 年代逐渐发展起来的蛋白质化学技术(如超滤、层析、电泳、蛋白测序等),集中于细胞因子的分离、纯化、鉴定及理化特性分析。分子生物学时期研究各类细胞因子的分子克隆,基因结构及表达、调控等。基因工程

产物即重组细胞因子为其主要研究内容,当前生物制品领域中所涉及的干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、促红细胞生成素等十多种细胞因子制剂中,绝大部分是基因重组产品。

诊断试剂的发展萌芽于19世纪末,1895年就已制造出可用于治疗和诊断的抗炭疽细菌血清。其后诊断细菌用的试剂随着细菌培养基的改进而得到迅速发展。每当分离出某种病原菌,即有相应的诊断血清诞生。至20世纪30年代,细菌诊断血清日臻完善。病毒学诊断试剂的发展稍滞后于细菌学诊断试剂。而免疫学诊断试剂的发展更晚。但所有类型的试剂都同细菌学诊断试剂一样,随着该学科的进展而不断改进和发展。

近年来,生物技术在新型生物药剂与生物制品开发中的应用,取得了颇有成效的进步,特别是基因工程技术的应用,使生物技术药物品种不断增多。生物制品的发展史从一个侧面展现了生物科学技术和相关学科发展史的发展,随着高新生物技术和相关学科的进步,将会不断涌现出种类更多、质量更高、临床预防、治疗和诊断人类疾病效果更好的新型生物制品。

第三节 我国生物制品的发展

我国生物制品的发展可以追溯到宋朝时期,宋真宗时,人痘技术已开始在我国使用。由于在天花流行期,接种人痘可以大大降低自然感染的死亡率,到了明代,人痘已广泛被使用,并在17~18世纪传到世界各国。人痘可以说是我国生物制品的萌芽,但直到1919年,我国才出现真正意义上的生物制品。1917年绥远(现内蒙古自治区的一部分)的萨拉齐发生鼠疫,鼠疫被扑灭后于1919年在北平天坛成立了中央防疫处(北京生物制品研究所的前身),这是我国第一所生物制品研究所。1935年在兰州建立了兰州制造所,名为西北防疫处。在旧中国生物制品未得到应有的重视,规模很小,发展缓慢,当时的制品只有十几个品种。病毒性疫苗只有牛痘苗和羊脑狂犬病疫苗两种,细菌性疫苗只生产一些死疫苗,类毒素、抗毒素和其他免疫血清等都是粗制品,质量低下,生产数量也很有限。

新中国成立后,提出了“预防为主”的卫生工作方针,生物制品获得迅速发展,主要表现在以下几个方面。

一、机构的建立

1. 生物制品研究所

中华人民共和国成立初期,首先整顿了生物制品机构的体制,把私营生物制品厂并入国营生物制品研究所。通过机构调整,成立了北京、上海、武汉、长春、兰州、成都六个规模较大的生物制品研究所,一个主要研究生产脊髓灰质炎疫苗的研究所——中国医学科学院昆明医学生物学研究所和成都输血研究所。研究和生产的品种主要是一些常用的预防性制品和血液制品。各研究所直属卫生部领导。

2. 中国生物制品检定所

成立于1950年,20世纪60年代初与中国药品检定所合并,现称中国药品生物制品

检定所,为药品、生物制品质量把关,代表国家监督《生物制品规程》和《药品生产质量管理规范》(简称 GMP)的执行,有权抽查各研究所的制品质量,凡抽查发现不合格的制品,有权令其停止使用。

3. 生物制品委员会

生物制品委员会(现称标准化委员会)是我国生物制品最高学术咨询组织,负责制定和审查《中国生物制品规程》,于 1989 年成立,下设五个分委员会:病毒制品委员会、细菌制品委员会、血液制品委员会、生物工程产品委员会和诊断试剂委员会。

二、生产的发展

20 世纪 80 年代后我国生物制品进入高速发展期,生物制品的种类、剂型快速增加。生物制品的质量实行与国际接轨,老的品种绝大多数已达到 WHO(世界卫生组织)规程的要求,新的品种一律实行 WHO 标准或国际标准。国家提出生物制品企业要率先达到 GMP(good manufacturing practice)要求,尤其是血液制品生产企业。生物技术产品生产车间或企业均按 GMP 的要求设计、建设和验收,其他制品生产车间也将逐步通过技改达到 GMP 要求,使生物制品走向国际市场。

目前我国人用生物制品包括细菌类疫苗、病毒类疫苗、抗毒素及免疫血清、血液制品、细胞因子、体内及体外诊断制品以及其他活性制剂(包括毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、重组 DNA 产品、抗原-抗体复合物、免疫调节剂、微生物制剂等)。

1. 预防制品

以六大生物制品研究所为主,我国目前每年可生产供应预防制品近 10 亿份人用剂量。由于疫苗的长期大面积使用,1964 年天花在我国完全被消灭;目前脊髓灰质炎(小儿麻痹症)也基本被消灭;自 1992 年对新生儿实施乙肝疫苗接种,乙肝带毒率已由 16% 降至 10% 以下,只要继续接种疫苗,“肝炎大国”的帽子必将被摘掉。目前许多传染病在很大程度上都已得到控制,传染病对人民的危害程度已由中华人民共和国成立初期的第一位下滑到十名之外,说明我国在疾病预防接种领域已取得了很大成绩。但是,人类与传染病的斗争永无止境。某种疾病被控制以后,在较长的巩固时期内仍须使用相应预防制品。由于基因的突变、毒力基因的转移等因素,会出现新的病原微生物,引发新的传染病,而人口流动、国际交往、环境恶化、战乱、毒品、洪水等因素可能导致原已被控制的传染病又死灰复燃。近 30 年来,全球新出现约 40 种传染病,加之重又流行的,有近 60 种。有些危害很大,如 HIV 感染者,从 20 世纪 80 年代初发现以来已达 5000 多万人,我国也有 100 多万人,并进入感染的快速增长期。因此,预防制品的应用和深入研究仍很重要。

2. 血液制品

血液制品是以人血浆为原材料,采用蛋白质分离技术经深加工制备而成的(国际通用的 cohn 低温乙醇法),在临床抢救和治疗过程中被广泛应用,包括白蛋白、免疫球蛋白、各种凝血因子等,是救死扶伤的重要药品。血液用品的临床使用量巨大,在 1995 年左右,国内生产企业大批涌现,目前大部分都通过了 GMP 认证。

3. 诊断试剂

诊断试剂是诊断、检测疾病的重要工具。根据生物化学、微生物学、免疫学、分子生物学原理,不断发展出各种诊断试剂。生物技术的发展,使得抗原、抗体的制备,可采用杂交瘤技术(单克隆抗体)、多肽合成法或用基因工程技术大量生产,使酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)/固相放射免疫试验(radioimmunoassay, RIA)诊断的精确度更高;20世纪90年代发展起来的多聚酶链式基因扩增技术(PCR)及近年来迅速发展的基因芯片技术,使人类诊断和检测疾病的手段深入到分子水平,诊断工具日益专一、快速,应用面更广,质量更高,经济效益更显著。

肝炎、糖尿病和心血管病的临床治疗急需对甘油三酯、胆固醇、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)等许多生化指标进行检测,需要大量诊断用酶。我国应用酶工程技术研究出了一批相应的诊断酶、试剂盒、酶电极以及诊断测试仪器,现已投入生产的有新型乙型肝炎表面抗原凝集诊断试剂盒(乙肝病)、丙肝病毒酶联免疫试剂盒(丙肝病)、血糖酶试剂盒(糖尿病)、尿酸酶试剂盒(肾病)、谷丙转氨酶试剂盒(肝炎)、谷草转氨酶试剂盒(心肌梗死)、甘油三酯酶试剂盒(心血管病)等多种诊断试剂,并已经形成了中国自己的新型诊断试剂工业。

4. 生物工程产品与技术

自20世纪70年代基因重组技术诞生后,国际上生物技术的研究和发 展十分迅速。我国从80年代开始发展,90年代实现产业化。

1) 基因工程疫苗与药品

是目前最活跃、发展最迅猛的高技术领域,也是1997年以来我国上市公司最青睐的领域。将天然活性蛋白的编码基因插入表达载体或引入某种宿主细胞后,有效表达该基因产物,再经分离、纯化和检定,可得到用于预防和治疗某些人类疾病的制品,诸如现有的乙型肝炎疫苗、胰岛素、生长激素、干扰素等。

2) 单克隆抗体

是用杂交瘤技术将抗原免疫动物后,取(鼠)脾或外周血淋巴细胞或经体外免疫获得的免疫淋巴细胞与相应的骨髓瘤细胞融合,建立能稳定分泌特异抗体的杂交瘤细胞株,通过体内法或体外培养法制备单克隆抗体,经提取纯化获得的特异性单克隆抗体制剂,可用于有关疾病的体内/外诊断或治疗。为了提高靶向治疗作用,常常要对单抗进行修饰,即与毒素、药物、放射性核素、酶、细胞因子等其他物质偶联形成免疫结合物,或在同一段多肽链中包含非免疫球蛋白和免疫球蛋白序列的嵌合重组蛋白,成为所谓的“导弹药物”、“生物导弹”。

从20世纪70年代末,我国开始研制单克隆抗体与导向药物——杂交瘤单克隆抗体,现在已经获得了大量杂交瘤细胞系和大批单克隆抗体诊断试剂盒。在抗肿瘤方面,利用单克隆抗体与毒素(如蓖麻毒素、白喉毒素、绿脓杆菌外毒素等)、放射性核素或抗肿瘤药物(如阿霉素、丝裂霉素、氨甲蝶呤、长春新碱等)等进行偶联,制成导向药物,进行大量临床前的研究。此外,还进行人-单 抗研究。抗体工程也取得了多项成果,并开始应用于临床。我国开发的肝癌单克隆抗体定位诊断试剂盒填补了国内外空白,获得了16类38