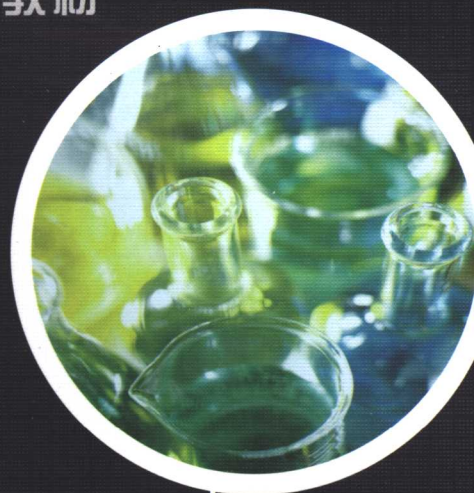
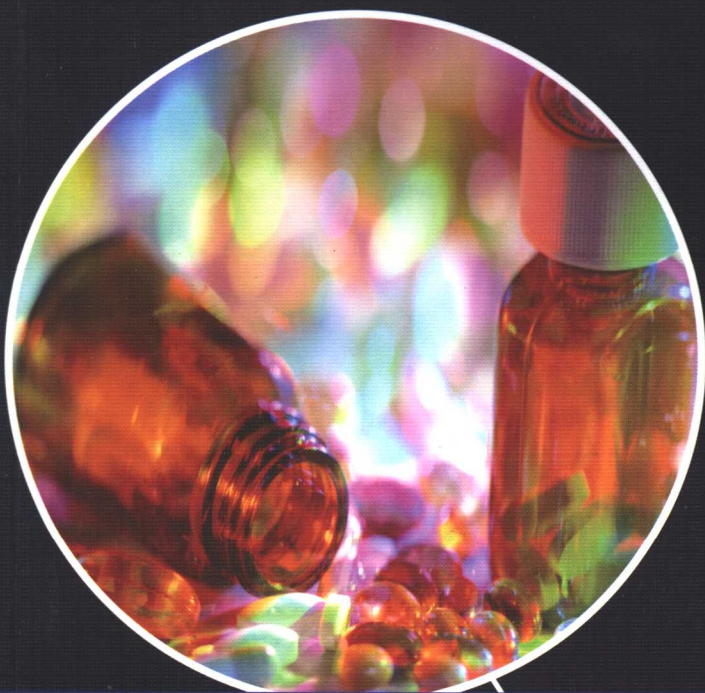
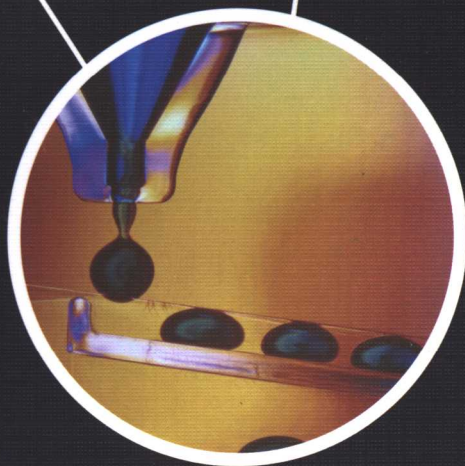


高职高专生物技术类系列教材



# 现代生物制药工艺学

辛秀兰 主编



化学工业出版社  
现代生物技术与医药科技出版中心

高职高专生物技术类系列教材

# 现代生物制药工艺学

辛秀兰 主编



化学工业出版社  
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

**图书在版编目 (CIP) 数据**

现代生物制药工艺学/辛秀兰主编. —北京: 化学工业出版社, 2006. 6  
高职高专生物技术类系列教材  
ISBN 7-5025-9041-2

I. 现… II. 辛… III. 药物: 生物制品-生产工  
艺 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 072683 号

---

高职高专生物技术类系列教材

**现代生物制药工艺学**

辛秀兰 主编

责任编辑: 李植峰

责任校对: 宋 玮

封面设计: 史利平

\*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行  
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷有限责任公司印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 17¼ 字数 424 千字

2006 年 8 月第 1 版 2006 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-9041-2

定 价: 28.00 元

---

**版权所有 违者必究**

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

## 《现代生物制药工艺学》编写人员

主 编 辛秀兰

副主编 邵玲莉 陈可夫

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

陈可夫 江 波 江建军 兰 蓉

劳文燕 刘纯根 宁允叶 邵玲莉

吴志明 辛秀兰 徐 晶 姚振华

张虎成

## 前 言

生物制药工艺学是高职生物技术应用、制药工程等工科专业和医药类专业的必修课程之一。目前,全国开设生物技术类的高等职业院校共有 200 多所,绝大多数学校均开设生物制药工艺学课程,但目前适合于高等职业教育的生物制药类教材却凤毛麟角,这种状况既不适应于社会对人才培养的要求,也不利于师生的教学。有鉴于此,本书的编者——这些在高等职业院校长期从事生物制药工艺学教学的教师希望通过自己的努力,为高职高专学生和教师提供一本简明、适用的生物制药工艺学教材。

本教材坚持理论知识“适度、够用”的原则,强化学生的实际操作技能的训练,充分体现职业教育特色,教材以技能训练为核心,注重理论知识的系统性和实验操作的可行性。教材共分两篇,第一篇为基础理论,第二篇为实验技术。

基础理论部分内容覆盖面广,包括概述、天然生物材料的提取制药、发酵工程制药、细胞工程制药、酶工程制药和基因工程制药六章内容,便于不同专业的学生和教师有效利用,尤其突出各类制药技术的工程实例,以适应高职教育的要求。天然生物材料的提取制药介绍从动植物组织、微生物细胞等生物体中提取生化药物的原则、操作原理和提取分离方法;发酵工程制药以抗生素为主线,介绍了 $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、四环素类和氨基糖苷类等抗生素的发酵工艺控制和提取精制方法;细胞工程制药主要介绍植物细胞和动物细胞的培养方法,以及利用动植物细胞进行生物制药的实例;酶工程制药主要介绍酶的固定化技术及酶工程制药实用技术;基因工程制药以实际应用为主,先简单介绍基因工程制药的实用技术,然后从基因工程上游技术和下游技术两个角度讲解基因工程的实际应用。

生物制药是一门实验技术,重点培养学生的实际动手能力。但传统的高职生物制药类教材均以理论为主导,通过大生产的实际操作实例来阐明实验操作要点,学生只能以“听实验”为主,而无法动手实施,大大限制了学生技术应用能力的培养。本书的第二篇实验技术共分五章,分别为天然生物材料的提取制药实验、发酵工程制药实验、细胞工程制药实验、酶工程制药实验和基因工程制药实验,共设置了 50 个实验。实验内容的选择以工业化大生产为依据,但同时也兼顾了国内大部分高职院校的实验和实训条件,对复杂的生物制药工艺实验进行了改良,增加实验室小规模生物制药实验,增强了实验室操作的可行性,利于培养学生的动手能力,各院校可根据实际情况灵活选用。

北京电子科技职业学院(原北京轻工职业技术学院)的辛秀兰、兰蓉、徐晶、吴志明,中国食品工业(集团)公司的江波,湖北荆门市职业技术学院的陈可夫,浙江省金华职业技术学院的邵玲莉,安徽第一轻工业学校的刘纯根,北京医药器械学校的劳文燕、张虎成,四川工商职业技术学院的江建军、宁允叶,安徽合肥万博科技职业学院的姚振华等老师共同完成了本书的编写和审稿工作。为了使本教材适应行业发展及高职教育的需要,我们参考了大量的国内外有关文献,并结合自己的教学经验和实验经验进行了编撰,但由于作者水平有限,难免会有错误与不妥之处,敬请广大读者与同仁批评指正。

辛秀兰

2006 年 4 月

# 目 录

## 第一篇 基础理论

<b>第一章 概述</b> .....	2
<b>第二章 天然生物材料的提取制药</b> .....	9
第一节 生化药物概述 .....	9
第二节 氨基酸类药物的生产 .....	11
第三节 多肽和蛋白类药物的生产 .....	17
第四节 核酸类药物的生产 .....	24
第五节 酶类药物的生产 .....	29
第六节 糖类药物的生产 .....	34
第七节 脂类药物的生产 .....	42
第八节 维生素和辅酶类药物的生产 .....	46
<b>第三章 发酵工程制药</b> .....	52
第一节 发酵工程制药概述 .....	52
第二节 抗生素类药物概述 .....	56
第三节 $\beta$ -内酰胺类抗生素的生产 .....	60
第四节 大环内酯类抗生素的生产 .....	66
第五节 四环素类抗生素的生产 .....	71
第六节 氨基糖苷类抗生素的生产 .....	76
第七节 其他抗生素的生产 .....	80
<b>第四章 细胞工程技术制药</b> .....	89
第一节 动物细胞工程基础 .....	89
第二节 植物细胞工程基础 .....	105
第三节 细胞工程制药实用技术 .....	110
第四节 细胞培养在生物制药中的应用 .....	126
<b>第五章 酶工程制药技术</b> .....	131
第一节 酶工程概述 .....	131
第二节 酶的固定化技术 .....	134
第三节 酶工程制药实用技术 .....	147
<b>第六章 基因工程制药</b> .....	161
第一节 概述 .....	161
第二节 基因工程制药实用技术 .....	167
第三节 基因工程药物生产的上游技术 .....	170
第四节 基因工程药物生产的下游技术 .....	173
第五节 基因工程药物生产实例 .....	181

## 第二篇 实验技术

<b>第七章 天然生物材料的提取制药实验</b> .....	185
实验 1 L-胱氨酸的制备及鉴定 .....	185
实验 2 胰凝乳蛋白酶的制备 .....	186
实验 3 分级盐析法制备血清免疫球蛋白粗品 .....	188
实验 4 牛奶中酪蛋白和乳蛋白素粗品的制备 .....	188
实验 5 细胞色素 c 的制备及鉴定 .....	189
实验 6 溶菌酶的制备 .....	192
实验 7 菠萝蛋白酶的制备及其活力测定 .....	194
实验 8 核苷酸的离子交换色谱 .....	196
实验 9 RNA 的制备及纯度鉴定 .....	197
实验 10 卵磷脂的制备及鉴定 .....	198
实验 11 甘露醇的制备及鉴定 .....	199
实验 12 谷胱甘肽的制备 .....	200
<b>第八章 发酵工程制药实验</b> .....	202
实验 1 四环素类抗生素的发酵 .....	202
实验 2 四环素的提取和精制 .....	204
实验 3 离子交换法提取链霉素 .....	205
实验 4 发酵液中柠檬酸的提取 .....	207
实验 5 限制性内切酶 <i>Bam</i> H I 的制备 .....	209
实验 6 硫酸庆大霉素的提取与精制 .....	211
实验 7 青霉素的萃取与萃取率的计算 .....	213
实验 8 红霉素有机溶剂萃取 .....	215
实验 9 细菌增殖曲线的测定 .....	216
实验 10 小型连续发酵实验 .....	217
<b>第九章 细胞工程制药实验</b> .....	220
实验 1 动物组织和细胞培养用液的配制 .....	220
实验 2 人外周血淋巴细胞培养 .....	222
实验 3 组织块培养技术 .....	223
实验 4 原代细胞培养——贴壁培养 .....	224
实验 5 传代培养 .....	227
实验 6 微生物污染的检测 .....	228
实验 7 非玻璃化冻存细胞与复苏 .....	229
实验 8 玻璃化冻存细胞与复苏 .....	231
实验 9 组织纤溶酶原激活剂的生产工艺 .....	232
实验 10 植物组织培养培养基的配制 .....	234
实验 11 无菌操作及愈伤组织诱导技术 .....	235
实验 12 器官发生与植株再生调控培养及愈伤组织的增殖培养 .....	236
实验 13 植物细胞悬浮培养 .....	237
实验 14 种子细胞筛选与细胞规模化培养 .....	238

实验 15 原生质体分离与体细胞杂交 .....	238
<b>第十章 酶工程制药实验 .....</b>	<b>241</b>
实验 1 糖化酶的制备及酶活力的测定 .....	241
实验 2 糖化酶的固定化 .....	243
实验 3 嗜热脂肪芽孢杆菌的固定化 .....	245
实验 4 重氮法固定胰蛋白酶及亲和色谱法提取抑肽酶 .....	246
实验 5 胰蛋白酶的亲和色谱 .....	248
实验 6 海藻酸钠固定中性蛋白酶 .....	250
<b>第十一章 基因工程制药实验 .....</b>	<b>252</b>
实验 1 基因工程菌发酵及蛋白药物的表达检测 .....	252
实验 2 质粒 DNA 的分离与纯化 .....	255
实验 3 DNA 酶切及凝胶电泳 .....	257
实验 4 重组质粒与外源 DNA 的连接 .....	259
实验 5 大肠杆菌感受态细胞的制备、转化和重组质粒的筛选 .....	260
实验 6 外源基因在大肠杆菌中的表达 .....	262
实验 7 基因工程 $\alpha$ -干扰素的制备 .....	263
<b>参考文献 .....</b>	<b>265</b>



# 第一篇 基础理论

生物制药是以生物体和生物反应过程为基础，依赖于生物机体或细胞的生长繁殖及其代谢过程，利用工程学原理和方法对实验室所取得的药物研究成果进行放大，在反应器内进行生物反应合成过程，进而生产制造出商品化药物。生物制药起源于 20 世纪 20 年代，以抗生素的工业化生产为开端，随后体细胞原生质体融合技术的出现导致了单克隆抗体药物产生，基因工程技术的出现标志着现代生物技术制药的开始。生物制药包括上游工艺、下游工艺和制剂工艺过程。上游工艺以生物材料为核心，主要包括基因分子操作与重组、固定化、细胞融合等技术；下游工艺以药物后处理为核心，包括细胞大规模培养、药物的提取和纯化以及质量控制等。

本篇按生物制药的发展过程，主要论述天然生物材料的提取制药、发酵工程制药、酶工程制药、细胞工程制药和基因工程制药五部分内容。天然生物材料的提取制药主要以动植物的组织、器官、体液等及微生物为原料，利用分离纯化技术提取对人类有用的药物；发酵工程制药主要借助微生物代谢，大规模地培养细胞或积累初级或次级代谢产物；酶工程制药以应用为目的，研究药用酶的生产、固定化及酶的分离和纯化；细胞工程制药是以动植物细胞培养为基础，生产蛋白质等对人类有用的药物；基因工程制药是在体外采用重组 DNA 技术，通过基因工程改造微生物的代谢过程，提高抗生素、氨基酸等药物的生产能力。

# 第一章 概 述

## 教学重点

1. 生物药物的概念和研究范畴；
2. 生物药物的来源和分类；
3. 生物药物的发展方向。

生物药物是利用生物体、生物组织或其成分，综合应用生物学、生物化学、微生物学、免疫学、生物分离与纯化技术和药学的原理与加工方法进行加工、制造而成的一大类预防、诊断、治疗疾病的物质。

广义的生物药物包括从动物、植物及微生物体中制取的各种天然生物活性物质及其人工合成或半合成的天然物质类似物。因而，抗生素、生化药物和生物制品都属于生物药物的范畴。

抗生素来源于微生物，一般来说，抗生素是微生物的次级代谢产物，是利用发酵工程生产的一类主要用于治疗感染性疾病的药物。抗生素是生物在其生命活动过程中产生的(或并用化学、生物或生物化学方法衍生的)、在低浓度下能选择性抑制他种生物机能的化学物质。

生化药物是从生物体分离纯化所得的一类结构上十分接近于人体内的正常生理活性物质，具有调节人体生理功能、达到预防和治疗疾病目的的物质。

此外，目前把利用现代生物技术生产的药物称为生物技术药物或基因工程药物。生物制品是直接使用病原生物体及其代谢产物或以基因工程、细胞工程等技术制成的，主要用于人类感染性疾病的预防、诊断和治疗的制品，包括各种疫苗、抗毒素、抗血清、单克隆抗体等。

### 一、生物药物的来源

生物药物的主要来源有动物、植物和微生物的组织、器官、细胞代谢产物。应用动、植物细胞培养与微生物发酵也是获得生物制药原料的重要途径。随着生物技术的应用，人工制备的生物原料已成为当前生物制药原料的重要来源，如人工构建的工程菌、工程细胞及转基因动、植物等。基因工程技术、细胞工程技术和酶工程技术更是开发生物制药资源的新途径。

#### (一) 动物脏器

以动物组织器官为原料可以综合利用制备 100 多种生物药物(表 1-1)。动物组织器官的主要来源是猪，其次是牛、羊、家禽和鱼类等的脏器。

表 1-1 常见的动物脏器提取的生物药物

动物脏器	可提取的生物药物
胰脏	激素、酶、多肽、核酸、多糖、脂类及氨基酸等
肝脏	肝注射液、肝细胞生长因子、抑肽酶、促进组织呼吸物、造血因子等
脑	脑磷脂、卵磷脂、胆固醇等
胃黏膜	胃蛋白酶、胃膜素、凝乳酶等
脾脏	脾水解物、脾 RNA、脾转移因子、脾混合淋巴因子制剂
小肠	肝素、类肝素、冠心舒、胃肠道激素等
脑垂体	促皮质素、促黑激素、促黄体激素、生长激素、催产素等
心脏	细胞色素 c、辅酶 Q <sub>10</sub> 、心通注射液等

## (二) 血液、分泌物和其他代谢产物

血液约占体重的6%~10%，可用于生产药品、生化试剂、营养食品、医用化妆品和饲料添加剂等。尿液、胆汁、蛇毒和蜂毒也是重要的生物材料。以人血液为原料制备的制品有人血液制剂、免疫球蛋白、人血白蛋白等；以动物血液为原料可生产凝血酶、血红蛋白、血红素等；以尿液为原料可制备尿激酶、蛋白酶抑制剂、表皮生长因子等；以胆汁为原料可制备胆酸、胆红素；从蛇毒中可提取纤溶酶。

## (三) 海洋生物

海洋生物是开发防治常见病、多发病和疑难病的药物的重要生物原料。常见的海洋生物提取的生物药物可参见表 1-2。

表 1-2 常见的海洋生物提取的生物药物

海洋生物	可提取的生物药物
海藻	烟酸甘露醇酯、六硝基甘露醇、海藻酸等
腔肠动物	活性多肽、毒素、前列腺素 A <sub>2</sub> 等
节肢动物	壳多糖、龙虾肌碱等
软体动物	多糖、多肽、糖肽、毒素等
棘皮动物	龙虾肌碱、5-羟色胺、磷酸、黏多糖、乙酰胆碱等
爬行动物	蛋白酶、胆碱酯酶、核糖核酸酶、抗胆碱酯酶等
鱼类	激素、鱼精蛋白、软骨素、脑磷脂等
海洋哺乳动物	维生素 A 制剂、维生素 D 制剂、垂体激素等

## (四) 植物

药用植物品种繁多，除含有生物碱、强心苷、黄酮、挥发油类、醌类、内酯类等药理成分外，还含有氨基酸、蛋白质、酶、激素、脂类、维生素等众多生化成分。由植物原料提取有效生物药物已逐渐引起重视。如天花粉蛋白、相思豆蛋白、伴刀豆蛋白、人参多糖、黄芪多糖、红花多糖等。

## (五) 微生物

微生物资源十分丰富，在发酵工程制药中被广泛使用。具体生产的药物详见表 1-3。

表 1-3 常见的微生物生产的生物药物的种类

微生物种类	所生产的生物药物
细菌	氨基酸、有机酸、糖类、核苷酸、维生素、酶
放线菌	氨基酸、核苷酸类、维生素、酶
真菌	酶、有机酸、氨基酸、核酸及相关物质、维生素、促生素、多糖
酵母菌	维生素、蛋白与多肽、核酸

生物药物的原料来源广泛，具有多样性的特点，并且大部分有效成分在生物原料中的含量很低，杂质多，如胰岛中胰岛素含量仅为 0.002%，因此生产工艺复杂，收率低。此外，生物药物的原料均含丰富的营养物质，极易腐败、染菌，易被微生物分解或被自身的酶所分解，造成有效物质活性丧失，并产生热原或致敏物质，因此，对原料的保存、加工有一定的要求，尤其是对温度和时间有严格的要求。

## 二、生物制药的发展历程

生物制药是利用生物体或生物过程在人为设定的条件下生产各种生物药物的技术，研究的主要内容包括各种生物药物的原料来源及其生物学特性、各种生理活性物质的结构与性质及其结构与疗效间的相互关系、制备原理、生产工艺及其质量控制等，现代生物技术是生物

制药的主要技术平台。

随着生物制药技术的巨大变革, 抗生素、生化药品和生物制品及中草药的概念也发生变化, 基因工程的应用以及蛋白工程的发展不但改造生物药物旧领域, 还开创了许多新领域。例如, 人生长激素的生产由于基因工程的发展, 不再受原料来源的限制, 可为临床提供有效的保障; 利用蛋白质工程改造的人胰岛素具有更稳定的性质, 提高了疗效; 随着发酵工程的发展, 利用酵母细胞可以大规模地生产核酸疫苗等。生物制药的发展主要经过了以下几个过程。

### (一) 天然生物材料的提取制药

早期的生物药物多数来源于动物脏器, 有效成分不明确, 曾有脏器制剂之称。生物药物的发展经历了几个重要的时期。在 20 世纪 20 年代, 随着人们对动物脏器成分的逐步了解, 纯化胰岛素、甲状腺素、各种必需氨基酸、必需脂肪酸以及多种维生素开始用于临床或保健。到了 40 年代, 人们提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素。50 年代开始应用发酵法生产氨基酸药物。60 年代酶类药物得到了广泛的应用, 尿激酶、溶菌酶等已成为具有独特疗效的常规药物, 生化药物的品种已达到 100 余种。到 90 年代初, 已有生化药物 500 多种。

### (二) 发酵工程制药

发酵工程制药是一门以微生物为生产菌种, 通过现代工程手段生产出具有临床使用价值药品的现代技术。通过微生物发酵生产的药品中以抗生素最为突出, 最早用发酵法生产的抗生素是青霉素, 随着液体深层发酵研究的深入, 在工艺上通过搅拌等方式提高了供氧量, 同时在菌种选育、产物的分离提取等方面取得了进展, 给抗生素生产带来了革命性的变化, 开始了微生物工业时代。抗生素的生产经验很快应用到了其他药物的发酵生产, 如用微生物发酵生产的氨基酸、维生素、激素、核酸、多糖等物质已在临床上广泛使用。

### (三) 酶工程制药

酶工程是酶学和工程学相互结合渗透发展形成的, 以应用为目的, 研发新酶并进行生产、分离和纯化, 包括酶的固定化和酶反应器的设计等。20 世纪 20 年代就出现了酶工程, 以天然酶制剂在工业上大规模应用为特征, 原料以动、植物为主。1953 年, Grubhofer Schleith 用重氮化聚氨酯聚苯乙烯树脂对羧肽酶、蛋白酶、核酸酶等进行固定, 产生了固定化酶技术。1969 年, 千畑一郎等用固定化氨基酰化酶技术拆分了 DL-氨基酸, 产生了 L-氨基酸。随后出现了固定化天冬氨酸酶生产 L-天冬氨酸技术, 开创了固定化酶应用的局面。以后相继出现了化学修饰酶、人工酶、有机相酶反应等化学酶工程, 遗传修饰、改变及克隆酶等生物酶工程, 并且以微生物为主要来源。

酶工程包括酶的生产、分离纯化、固定化及生物反应器的研制等, 酶工程制药的工艺结构紧凑、简单, 生产效率高、成本低, 产品收率高、纯度好, 可重复生产, 对环境污染小。酶工程技术在制药工业上的应用主要有以下几方面。

① 酶制剂直接或间接应用于医药, 广泛制备手性药物。固定化酶可用于手性药物的拆分, 如拆分 DL-氨基酸制备有活性的 L-氨基酸。

② 生物转化, 对已有的药物添加基因, 增加药效和功能。

③ 细胞固定化技术用于动物细胞培养制药。用固定化大肠杆菌 (产生青霉素酰化酶) 转化青霉素 G、青霉素 V; 除支侧链得到无侧链青霉素, 即 6-氨基青霉烷酸。

④ 酶抑制剂的生产。酶抑制剂是低分子物质, 在人体内有生理活性, 是药物研发的一个重要方向。已上市的酶抑制剂有阿卡波糖, 抑制葡萄糖苷酶的活性, 在临床上用于降血糖。

#### (四) 细胞工程制药

动物细胞培养技术是指从动物体中分离出组织和细胞，在离体条件下的人工培养基上培养，使之生长、繁殖。动物细胞培养已成为重要的蛋白质类药物制造技术，目前所使用的动物细胞包括哺乳动物细胞、鸡胚细胞等。利用动物细胞大规模培养技术可生产基因工程重组的人体生理活性物质、疫苗和单克隆抗体等，用原生质融合技术可制造抗体药物和基因工程抗体。用动物细胞培养技术生产的药物有以下几类。

① 病毒疫苗类 如乙肝疫苗、脊髓灰质炎疫苗、狂犬疫苗等。

② 细胞因子类 如干扰素、白细胞介素、B 细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、集落刺激因子、T 细胞代替因子、促红细胞生成素等。

③ 生长因子类 如神经生长因子、表皮生长因子、血清生长因子等。

④ 酶类 如组织纤溶酶原激活剂 (tPA)、Ⅷ因子等。

⑤ 激素类 如促黄体生成素，促滤胞素等。

⑥ 其他 肿瘤特异抗原 (如癌胚抗原)，单克隆抗体，肠毒素等。

植物细胞培养与动物细胞培养一样，是建立在细胞学基础上的一门学科。20 世纪 70 年代以后，越来越多的植物被用来进行细胞培养、快速繁殖、离体保存和生产次级代谢产物。大规模植物细胞培养技术已经发展起来。通过植物细胞培养生产的药物有奎宁、长春碱、吗啡、可卡因等。此外，还可用来生产农药，如虫菊酯。通过转基因植物生产目标生物药物的技术不断成熟，目前，借助植物细胞已成功表达单克隆抗体、疫苗和动物蛋白等药物。

#### (五) 基因工程制药

基因工程制药是在体外通过重组 DNA 技术，对生物的遗传基因进行剪切、拼接、重新组合，与适宜的载体连接，构成完整的基因表达系统，然后导入宿主细胞内，与宿主的遗传物质整合或以质粒形式单独在细胞中增殖，并表达活性蛋白质、多肽、氨基酸、核酸、辅酶、甾体激素等药物。

基因工程技术首先在医药领域实现产业化，现在有 60%~80% 集中在医药领域，占主要地位的是基因工程药物的研究和商品化。其主要研究开发的药物是治疗癌症、心脑血管疾病、艾滋病、遗传病等重大疾病而用常规方法又难以获得的药物。

### 三、生物药物的分类

生物药物的分类有不同的方法，可以按照其来源、药物的化学性质和化学特性、生理功能及临床用途等不同方法进行分类。每种分类方法有其不同的特点，但都有其不完善之处，难以包含所有的生物药物。

#### (一) 按照药物的化学结构和特性分类

该分类方法是根据生物药物的化学结构特点进行分类的，这种分类方法有利于同类药物性质的相互比较，简单且直观，有利于根据生物药物的物理和生化特性比较同类药物的提取分离、纯化和制剂工艺，也有利于检测方法的研究。

##### 1. 氨基酸类药物及其衍生物

目前全世界氨基酸的年产量已超过百万吨，其中产量较大的有谷氨酸、蛋氨酸和赖氨酸，其次为天冬氨酸、精氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸和色氨酸等。它们主要用于医药、食品、饲料及化学工业。氨基酸类药物包括天然的氨基酸、氨基酸混合物以及氨基酸的衍生物，到目前为止，氨基酸及其衍生物类药物已有百种之多。临床上所用的氨基酸类药物有单一氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两种。具体分类情况详见表 1-4。

表 1-4 氨基酸类药物的分类及应用举例

分 类	典型药物	药 理 功 能
单一氨基酸制剂	胱氨酸 蛋氨酸 精氨酸 鸟氨酸 谷氨酸 甘氨酸 组氨酸盐酸盐	抗过敏、治疗肝炎及白细胞减少症 防治肝炎、肝坏死和脂肪肝 治疗肝昏迷 治疗肝昏迷 治疗肝昏迷、神经衰弱和癫痫 治疗胃酸过多症、胃溃疡 防治胃及十二指肠溃疡
复方氨基酸制剂	水解蛋白注射液 复方氨基酸注射液 要素膳	为重症患者提供合成蛋白质的原料 为血浆代用品等营养加强剂 经口或鼻饲,为病人提供营养代餐剂

## 2. 多肽和蛋白类药物

多肽和蛋白类药物主要包括多肽和蛋白质类激素及细胞生长因子。

多肽在生物体内浓度很低,但活性很强,对机体生理功能的调节起到十分重要的作用。生物体内已知的活性多肽主要是从内分泌腺、组织器官、分泌细胞和体液中产生或获得的。多肽类药物主要分为多肽激素,如垂体激素、甲状腺素等;多肽类细胞生长因子,如表皮生长因子、转移因子等;含多肽成分的其他生化药物,如胎盘提取物、肝水解物等。

蛋白类药物有单纯蛋白质与结合蛋白质。单纯蛋白药物有人白蛋白、人丙种球蛋白、血纤维蛋白、胰岛素等。结合蛋白质有胃膜素、促黄体激素、促甲状腺素等。

细胞生长因子是在体内对动物细胞的生长有调节作用,并在靶细胞上具有特异受体的一类物质,如神经生长因子、表皮生长因子、血小板生长因子等。

## 3. 酶类药物

早期的酶类药物主要用于治疗消化道的疾病,随着分离、提取工艺的改进和酶品种的增多,现在酶类药物被广泛地用于治疗 and 诊断疾病。根据酶类药物药理功能的不同,可分为促进消化酶类、消炎酶类、抗肿瘤的酶类、辅酶类和其他酶类药物。如无花果蛋白酶用于消炎、清疮、排脓和促进伤口愈合;辅酶 A 用于肝病和冠心病治疗;超氧化物歧化酶用于治疗类风湿性关节炎和放射病。

## 4. 核酸及其降解物和衍生物

核酸类药物是指具有药用价值的核酸、核苷酸以及碱基。除了天然存在的碱基、核苷酸等被称为核酸药物外,它们的类似物、衍生物或这些类似物的聚合物也属于核酸类药物。

## 5. 糖类药物

糖类药物以黏多糖为主。多糖类药物的特点是具有多糖结构,由糖苷键将单糖连接而成。但由于单糖中糖苷键的位置不同,因而多糖种类繁多,药理功能各异。多糖药物存在于各种生物中。

## 6. 细胞因子类

细胞因子是人类或动物各类细胞分泌的具有多种生物活性的因子。细胞因子类药物是近年来发展最迅速的生物药物之一,也是生物技术 in 生物制药领域中应用最多的产品,如基因工程白细胞介素、促红细胞生成素等。它们的功能是在体内对人类或动物细胞的生长与分化起重要调节作用。

## 7. 生物制品类

从微生物、动物或人体材料直接制备的或用现代生物技术、化学方法制成的用于预防、

治疗、诊断特定传染病或其他疾病的制剂，统称为生物制品。

## (二) 按原料来源分类

### 1. 人体组织来源的生物药物

人类提供的原料制成的生物药物的品种较多，疗效好，且无副作用，但由于人类提供的原料受到法律或伦理方面的严格限制，批量生产只能寄托在生物技术制药的研究上。现在投入生产的主要品种有人血液制品、人胎盘制品、人尿液制品等。

### 2. 动物组织来源的生物药物

该类药物包括动物全部脏器制备的药物。动物原料来源丰富，价格低廉，可以批量生产。但由于提供脏器的动物种族差异较大，所以产品需要进行严格的药理毒性实验。

### 3. 植物来源的生物药物

植物药物是中草药的主要成分。它的有效成分为具有生物活性的天然有机化合物，如酶、蛋白质、核酸等。

### 4. 微生物来源的生物药物

微生物制药以抗生素生产最为典型，此外，氨基酸、维生素、酶的生产也大量采用微生物发酵技术。

### 5. 海洋生物来源的生物药物

海洋生物种类繁多，是丰富的药物资源。此类药物具有很大的新药开发潜力，已越来越引起人们的重视。

## (三) 按生理功能和用途分类

### 1. 治疗药物

生物药物对许多常见病、多发病有着很好的疗效。尤其对于疑难杂症，如肿瘤、艾滋病、心脑血管疾病、免疫性疾病等，生物药物的疗效是其他药物不能比拟的。因此，治疗疾病是生物药物的主要用途。

### 2. 预防药物

以预防为主是我国医疗卫生工作的一项重要方针。许多疾病，尤其是传染性疾病，如天花、麻疹、百日咳等，预防比治疗更重要。常见的预防药物有菌苗、疫苗、类毒素等。

### 3. 诊断药物

大部分临床诊断试剂都来自生物药物，这也是生物药物的重要用途之一。生物药物诊断的特点是：速度快、灵敏度高、特异性强。现已成功使用的有免疫诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、酶诊断试剂、放射诊断药物、基因诊断药物等。

### 4. 其他生物医药用品

用于生化试剂、保健品、化妆品等方面的生物药物。

## 四、生物制药的发展方向

美国是现代生物技术的发源地，是第一个应用现代生物技术研制新型药物的国家，多数基因工程药物都首创于美国。欧洲在发展生物药品方面进展也较快。目前，针对现有的重组药物进行分子改造的基因药物已经上市，如重组心钠素、胞内多肽等；此外，生产重组细胞因子融合蛋白、人源单克隆抗体、细胞因子、反义核酸及基因治疗、制备抗原的新手段及新技术、转基因动物模型的应用等也都有了实质性的进展。国外生物制药的发展方向，突出表现在以下几个方面。

① 克隆技术 1999年4月，美国研究以干细胞为基础的再生药物，治疗软骨损伤、骨

折愈合不良、心脏病、癌症和衰老引起的退化症等疾病。

② 血管生长 1998年3月,人类第一次用生长激素刺激心脏周围的血管生长,临床实验结果表明,该法可用于防治冠状动脉疾病引起的动脉阻塞。

③ 艾滋病疫苗 1998年6月在美国和泰国进行了一种新的艾滋病疫苗 Aidsvaxgp120 的Ⅲ期临床,这是一种新的双价疫苗。

④ 药物基因组学 药物基因组学是利用基因组学和生物信息研究获得的有关病人和疾病的详细知识,针对某种疾病的特定人群设计开发最有效的药物,以及建立鉴别该特定人群的诊断方法,使疾病的治疗更有效、更安全。

鉴于中国生物医药目前的发展现状和国情,中国今后生物医药的发展应围绕以下几个方面。

① 天然植物有效成分的发酵生产 天然植物经发酵、酶化后,其有效成分能被充分分离、提取,使其更具有生物活性,并含有大量的活性酶,服用后能被人体组织细胞迅速吸收,达到祛病、健体、双向免疫调节的功能,更好地发挥天然药物的药效作用。因此,应用现代生物技术大规模工业化提取天然植物有效活性成分,发展具有中国特色的生物技术医药工业前景广阔。

② 改造抗生素工艺技术 在目前各类药物中,抗生素用量最大,应开发基因工程与细胞工程技术和传统生产技术相结合的方法选育优良菌种;开发并尽快使用大规模生产技术——青霉素酰化酶固定技术合成青霉素;加快应用现代生产技术生产高效、低毒的广谱抗生素。

③ 大力开发疫苗与酶诊断试剂 这方面中国已有一定基础,开发重点是乙肝基因工程疫苗与单克隆抗体诊断试剂。

④ 开发活性蛋白与多肽药物 这方面的开发重点是干扰素与 tPA。

⑤ 开发靶向药物,以开发肿瘤药物为重点 目前治疗肿瘤的药物在杀死癌细胞的同时也杀死正常细胞,靶向治疗就是针对这个问题提出来的。所谓靶向治疗就是利用抗体寻找靶标,把药物准确引入病灶,而不伤及其他组织和细胞。

⑥ 发展氨基酸工业和开发脑垂体激素 应用微生物转化法与酶固定化技术发展氨基酸工业和开发脑垂体激素,并对现在传统的生产工艺进行改造。

⑦ 人源化的单克隆抗体的研究开发 抗体可以针对各种病原体,亦可作为导向器,但目前的单克隆抗体多为鼠源抗体,注入人体后会产生抗体或激发免疫反应。目前国外已研究噬菌体抗体技术、嵌合抗体技术、基因工程抗体技术来解决人源化抗体问题。

⑧ 血液替代品的研究与开发 血液制品是采用大批混合的人体血浆制成的,由于人血液难免被各种病原体所污染,如艾滋病毒及乙肝病毒等,通过输血而使患者感染艾滋病或乙肝的案例时有发生,因此利用基因工程开发血液替代品引人注目。

⑨ 人类基因组的研究 人体疾病的发生不外乎两方面的原因,一是外界病原体的侵入;二是生理功能的失调。能否抵抗病原体,人体是否具有稳定良好的生理状态都与基因调节有关。对人类基因组的研究将导致许多新药的开发。

## 思 考 题

1. 简述生物材料的来源和特点。
2. 生物药物的分类原则有哪些?举例说明。



## 第二章 天然生物材料的提取制药

### 第一节 生化药物概述

#### 教学重点

1. 生化药物的定义和特点;
2. 生化药物的来源和分类;
3. 生化药物的一般制备工艺。

生化药物 (biochemical drug) 是从生物体分离纯化, 用化学合成、微生物合成或现代生物技术制得的用于预防、治疗和诊断疾病的一类生化物质; 主要有氨基酸、多肽、蛋白质、酶及辅酶、多糖、脂类、维生素、激素、核酸及其降解产物等。这类物质是维持正常生理活动、治疗疾病、保持健康所必需的生化成分。

生化药物最大的特点: 一是来自于生物体, 即来自动物、植物和微生物; 二是为生物体中的基本生化成分。因此在医疗应用中显示出高效、低毒、量小的临床效果, 随着人们对纯天然物质的青睐, 生化药物将受到极大的重视。

人们把用传统方法从生物体制备的内源性生理活性物质习惯称为生化药品, 而把利用生物技术制备的一些内源性物质, 包括疫苗、单克隆抗体等, 统称为生物技术药物。生物技术制药是在生化制药基础上利用现代生物技术发展起来的。传统生化制药的内容是现代生物制药的基础, 了解传统生化制药工艺对学习掌握现代生物制药技术十分必要。

生化药物的生产, 传统上主要是从动物 (植物) 器官、组织 (或细胞)、血浆中分离纯化制得。但不包括从植物中提取、纯化所得的一些物质, 如生物碱、有机酸等, 从中草药中提取的生物活性物质习惯上仍属于中药的范围。

#### 一、生化药物的分类

生化药物主要按其化学本质和化学特性进行分类, 该分类方法有利于比较同一类药物的结构与功能的关系、分离制备方法的特点和检验方法的统一, 因此一般按此法分类。

##### 1. 氨基酸及其衍生物类药物

这类药物包括天然的氨基酸、氨基酸混合物以及氨基酸的衍生物, 如 *N*-乙酰半胱氨酸、*L*-二羟基苯丙氨酸等。

##### 2. 多肽和蛋白质类药物

多肽是一类和蛋白质化学本质相同、化学性质相似、只是分子质量不同而导致其生物学性质上有较大的差异的生化物质, 如分子质量大小不同, 物质的免疫学性质就大不一样。蛋白质类药物有血清白蛋白、丙种球蛋白、胰岛素等; 多肽类药物有催产素、降解素、胰高血糖素等。

##### 3. 酶类药物