

普通高等教育药学类规划教材

生物制药工艺学

(供生物制药专业用)

主编 吴梧桐 (中国药科大学)

主审 袁玉荪 (南京大学)

编者 吴梧桐

袁勤生 (华东理工大学)

李继珩 (中国药科大学)

何执中 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

前 言

《生物制药工艺学》是国家医药管理局“八五”规划教材之一，本教材是根据国家教委下发的生物制药（本科）专业课程的基本要求编写的。本教材重点讨论各类生物药品的来源、结构、性质、用途、制造原理、工艺过程与生产方法。旨在着重培养学生具备从事生物药品研究、生产与开发的基本知识、基本理论和基本技能。同时，也为应用现代生物技术研究、开发生物药物奠定必备基础。

《生物制药工艺学》是一门崭新的综合性制药工艺学，随着生物化学、免疫学、分子生物学和现代药剂学的发展，生物药品的种类和数量迅速增加；生物药品生产工艺的研究与开发日新月异；现代生物技术也获得愈来愈广泛的应用，因此本门课程在生物制药专业学生的学习中具有重要的地位。本书除可作为生物制药专业的教材外，还可作为药学类其它专业和生物化工专业的教学参考书，且对生物制药类科技人员也有重要参考价值。

全书共分 20 章，由中国药科大学吴梧桐教授主编，南京大学袁玉荪教授主审，华东理工大学袁勤生教授与中国药科大学李继珩副教授、何执中副教授参加编写。南京食品生物制药研究所王友同、吴文俊高级工程师、中国药科大学刘浦讲师和上海工业微生物研究所乔宾福高级工程师及南京大学何执静工程师提供了部分章节内容，作者对同仁们的鼎力相助谨表谢意。

《生物制药工艺学》是我国生物制药学科的首版专业教材，从体系到内容都是根据专业设置要求及国情需要组织编写的。由于生物制药学在我国是一门新兴学科，尚处于发展阶段，加之作者水平所限，错误与不妥之处敬请广大读者与同仁批评指正，为形成我国的生物制药学科体系而共同努力。

编者 1992.12

目 录

第一章 生物药物概述	1
第一节 生物药物的研究范围	1
第二节 生物药物的性质和分类	4
第三节 生物药物的研究发展趋势	12
第二章 生物制药工艺技术基础	16
第一节 生物材料与生物活性物质	16
第二节 生物活性物质的提取	27
第三节 生物活性物质的浓缩与干燥	32
第四节 生化物质的分离纯化方法	36
第五节 生物制药中试放大工艺设计	39
第三章 生物制药工艺技术的发展	42
第一节 生物制药工艺的发展	42
第二节 生物药物制剂工艺的发展	60
第四章 固相析出分离法	65
第一节 盐析法	65
第二节 有机溶剂沉淀法	73
第三节 等电点沉淀法	76
第四节 其他沉淀法	77
第五节 结晶法	81
第五章 吸附法	86
第一节 影响吸附的因素	86
第二节 常用吸附剂	89
第三节 溶剂与洗脱	97
第六章 离子交换法	99
第一节 基本原理	99
第二节 离子交换树脂的结构与分类	101
第三节 离子交换动力学	109
第四节 离子交换树脂的性能	111
第五节 离子交换的选择性	114
第六节 离子交换操作方法	118
第七节 新型离子交换剂	120
第八节 应用实例	127
第九节 离子交换聚焦色谱	129
第七章 凝胶层析	137

第一节	凝胶层析的基本原理	137
第二节	凝胶的结构和性质	141
第三节	凝胶层析的实验条件和操作	149
第四节	色谱峰变宽的问题	159
第五节	凝胶层析的应用	163
第八章	亲和层析	167
第一节	概述	167
第二节	亲和层析载体	168
第三节	亲和配基	170
第四节	载体的活化与偶联	173
第五节	影响吸附剂亲和力的几个因素	179
第六节	配基与间隔臂的连接	181
第七节	亲和层析的吸附和洗脱	187
第八节	其他亲和层析和技术	192
第九节	亲和层析的应用	193
第九章	离心技术	196
第一节	沉降和离心分离基本原理	196
第二节	工业型离心机及其应用	198
第三节	制备性超速离心技术	204
第四节	分析性超速离心法及其应用	213
第十章	膜分离技术	220
第一节	透析	220
第二节	超滤技术	224
第三节	微孔膜过滤技术	237
第四节	微孔膜过滤的应用	244
第十一章	制备型高效液相色谱	247
第一节	高效液相色谱 (HPLC) 的概念和特点	247
第二节	分离方案的设计	249
第三节	实验条件的选择	253
第四节	操作变量的确定	259
第五节	制备型高效液相色谱的应用	261
第十二章	氨基酸类药物	267
第一节	氨基酸类药物的基本概念	267
第二节	氨基酸类药物的生产方法	270
第三节	氨基酸输液	287
第十三章	多肽与蛋白质类药物	290
第一节	多肽及蛋白质类药物的生产方法	290
第二节	多肽类药物	302
第三节	蛋白质类药物	309

第十四章	核酸类药物	327
第一节	核酸类物质的分离提取及其发酵生产	327
第二节	核酸类药物	340
第十五章	酶类药物	352
第一节	酶类药物的原料来源	352
第二节	酶类药物的提取和纯化	356
第三节	酶类药物	362
第十六章	糖类药物	386
第一节	糖类药物制备的一般方法	386
第二节	糖类药物	389
第三节	重要糖类药物生产工艺	391
第十七章	脂类药物	404
第一节	脂类药物生产方法	404
第二节	脂类生化药物	406
第十八章	维生素及辅酶类药物	419
第一节	维生素及辅酶	419
第二节	维生素及辅酶类药物的一般生产方法	420
第三节	重要维生素及辅酶类药物	420
第十九章	生物制品	437
第一节	生物制品的基本概念	437
第二节	制造生物制品的生物学基础	440
第三节	生物制品的一般制造方法	444
第四节	生物制品的质量检定	450
第五节	重要生物制品	456
第二十章	细胞生长调节因子与组织制剂	463
第一节	细胞生长调节因子	463
第二节	组织制剂	472

第一章 生物药物概述

化学药物、生物药物与中草药是人类防病、治病的三大药源。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、物理化学和药学的原理与方法进行加工、制造而成的一大类预防、诊断、治疗制品。广义的生物药物包括从动物、植物、微生物等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。由于抗生素发展迅速, 已成为制药工业的独立门类, 所以生物药物主要包括生化药品与生物制品及其相关的生物医药产品 (biological medicinal products)。随着分子生物学、免疫学与现代生化技术和生物工程学的迅猛发展, 生物药物已成为当前新药研究开发中最有前景的一个重要领域。

第一节 生物药物的研究范围

一、生物药物的历史与现状

生物药物是一类既古老又年轻的新型药物。据《左传》记载, 曾宣公 12 年 (公元前 597 年) 就有“藟”(类似植物淀粉酶制剂) 的使用。到公元 4 世纪, 葛洪著《肘后良方》中也有用海藻酒治疗瘰疬 (地方性甲状腺肿) 的记载。孙思邈 (公元 581~公元 682 年) 首先用含维生素 A 较丰富的羊肝治疗“雀目”。我国应用生物材料作为治疗药物的最早者为神农, 他开创了用天然产品治疗疾病的先例, 如用羊靨 (包括甲状腺的头部肌肉) 治疗甲状腺肿, 用紫河车 (胎盘) 作强壮剂, 用羚羊角治中风, 用鸡内金止遗尿及消食健胃。最值得一提的是用秋石治病。秋石是从男性尿中沉淀出的物质, 这是最早从尿中分离类固醇激素的方法。其原理与近代 Windaus 等在本世纪 30 年代创立的方法颇为相似, 而我国的方法则出自 11 世纪沈括所著的《沈存中良方》中。可见人类用生物材料分离产品作为生理功能调节剂实为中国人所创始。明代李时珍《本草纲目》所载药物 1892 种, 除植物药外, 还有动物药 444 种 (其中鱼类 63 种、兽类 123 种、鸟类 77 种、蛭类 45 种、昆虫百余种)。书中还详述了入药的人体代谢物、分泌物及排泄物等。

早期的生物药物多数来自动物脏器, 有效成分也不明确, 曾有脏器制剂之称。到本世纪 20 年代, 对动物脏器的有效成分逐渐有所了解。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。40 年代~50 年代相继发现和提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素, 使这类药物的品种日益增加。50 年代起开始应用发酵法生产氨基酸类药物, 60 年代以来, 从生物体分离、纯化酶制剂的技术日趋成熟, 酶类药物很快获得应用。尿激酶、链激酶、溶菌酶、天冬酰胺酶、激肽释放酶等已成为具有独特疗效的常规药物。近 20 年来, 生物药物中的生化产品品种迅速增加, 60 年代生化药物有 100 余种, 到 80 年代已有 350 多种。到 90 年代初, 已有生化药物 500 多种, 还有

100多种临床诊断试剂。建国40年来,我国生化药物的发展也十分迅速,已有产品150多种,其中出口产品20多种。目前,国外已正式生产的主要品种,我国多数已有产品或正在研制,还独创了一些新品种,如天花粉蛋白、猪糜蛋白酶共晶、人工牛黄等。

早在10世纪,我国民间就有种牛痘预防天花的实践。所谓种牛痘就是用降低了毒力的天花病毒接种到人体上,引起轻型感染。1796年英国医生琴纳发明了预防天花的牛痘苗,从此用生物制品预防传染病的方法才得到肯定。14世纪末,法国巴斯德创制了狂犬病疫苗。20世纪以来,随着病毒培养技术的发展,疫苗种类日益增加,制造工艺日新月异。30年代中期建立了小鼠和鸡胚培养病毒的方法,从而用小鼠脑组织或鸡胚制成黄热病、流感、乙型脑炎、森林脑炎和斑疹伤寒等疫苗。50年代,在离体细胞培养物中繁殖病毒的技术取得突破,从而研制成功小儿麻痹、麻疹、腮腺炎等新疫苗。80年代后期,应用基因工程技术已研制成功乙肝疫苗、狂犬病疫苗、口蹄病疫苗和AIDS病疫苗。预计基因工程疫苗的品种将会迅速增多。同时各种免疫诊断制品和治疗用生物制品也迅速发展,如各种单克隆抗体诊断试剂、甲肝诊断试剂、乙肝诊断试剂、丙肝诊断试剂、风疹病毒、水痘病毒诊断试剂、 α -干扰素、 γ -干扰素、白介素-2、血凝因子Ⅷ、转移因子等都已相继投放市场。

自1982年人胰岛素成为用DNA重组技术生产的第一个生物医药产品以来,以基因重组为核心的生物技术所开发研究的新药数目一直居首位。迄今已上市的生物药物有人胰岛素(1982)、人生长素(1987)、 α -干扰素(1987)、乙肝疫苗(1987)、人组织纤溶酶原激活剂(1988)、超氧化物歧化酶(1990)、促红细胞生成素(1988)、人白介素-2(1989)、集落细胞刺激因子(1990),以及尿激酶、降钙素、脑啡肽等。另外,还有上百种单克隆抗体已投入应用。单克隆抗体OKT-3是第一个用作治疗药物的单克隆抗体制剂,用于抗肾脏移植的急性排斥作用。诊断用酶已有80多种,经常使用的大概有20种。此外,应用酶工程技术、细胞工程技术和基因工程技术生产抗生素、氨基酸和植物次生代谢产物也已步入产业化阶段。

按照制品的纯度,工艺特点和临床疗效特征,生物药物的发展大致有3种类型:第一种类型是利用生物材料加工制成的含有某些天然活性物质与混合成分的粗制剂,此为第一代生物药物,如脑垂体后叶制剂、肾上腺提取物、眼制剂、混合血清等。这类产品在欧亚地区,尤其在第三世界国家和日本等地仍然还有某些新制剂出现。第二代生物药物是根据生物化学和免疫学原理,应用近代生化分离、纯化技术从生物体制取的具有针对性治疗作用的特异生化成分,如猪、牛胰岛素、前列腺素E、尿激酶、肝素钠、人丙种球蛋白,转铁蛋白、狂犬病免疫球蛋白等。随着新的生物活性物质的不断发现,这类药物品种仍将日益增多,具有广阔的前景。第三代生物药物是应用生物工程技术生产的天然生物活性物质以及通过蛋白质工程原理设计制造的具有比天然物质更高活性的类似物或与天然品结构不同的全新的药理活性成分,如用PEG修饰的腺苷脱氨酶(PEG-ADA),抗高血压三肽Captopril(甲硫-丙脯酸)与口服脑啡肽等。

世界各国纷纷把现代生物技术研究开发目标瞄准医药、医疗和特殊化学品领域的产业化。生物制药工业正在发生另一次飞跃。估计到2000年,生物制药工业的产值将占全部医药工业产值的10%以上。其重点研究方向是:①应用基因工程、酶工程及细胞工程技术研究开发各类新型药物;②应用现代生物技术改造传统制药工业。今后10年,制药

工业将更广泛地应用现代生物技术，促进产品结构更新换代的大发展和大规模实用化阶段。在肿瘤防治、老年保健、免疫性疾病、心血管疾病和人口控制等疑难病的防治中，生物药物将起到独特作用。

二、生物制药工艺学的性质与任务

《生物制药工艺学》是从事各种生物药物的研究、生产和制剂的综合性应用技术科学。研究内容包括生化制药工艺、生物制品制造与相关的生物医药产品的生产工艺。主要讨论各类生物药物的来源、结构、性质、制造原理、工艺过程、生产技术操作和质量控制。所以《生物制药工艺学》是一门理论与实践紧密结合的崭新的综合性制药工艺学。

生化药物是运用生物化学的理论、方法和研究成果，从生物体分离、纯化得到的一些重要生理活性物质，如氨基酸、多肽、蛋白质、酶与辅酶、维生素、激素、糖类、脂类、核酸、核苷酸及其衍生物等。这些物质都是维持生命正常活动所必需的。其中大多数物质的分子量都比较大，组成和结构都比较复杂。有的还有严格的空间构象。所以生化药物的内在质量（药理活性）的优劣既决定于制品的组成及其有效成分的纯化程度，也取决于它们特定的三维结构的完整性。为了确保制品的有效活性，在研制过程中，需要有坚实的理论基础知识，才能对有效物质的结构、性质与影响生物活性的因素有深入的了解，进而才能设计出合理的制造工艺、选用高效、可靠的分离纯化方法，创制符合药物性质要求，适用于临床需要，生产或贮藏运输又比较方便的合适剂型。所以现代生化理论、免疫学、发酵工艺学、生化分离、纯化技术、工业药剂学等与生物制药工艺学的关系极为密切。也可以说，《生物制药工艺学》是以这些学科为基础发展起来的一门综合性技术科学。

早期的生物制品仅包括疫苗、菌苗、类毒素及抗血清。狭义的疫苗亦称为病毒性疫苗，是用减毒的活病毒或立克次体及灭活的强毒病毒或立克次体制备的一类用于自动免疫的生物制品。广义的疫苗包括病毒性疫苗、细菌性疫苗（菌苗）和类毒素等由微生物所制备的用于自动免疫的生物制品。由于品种的增加，使用范围的日益扩大，逐渐统一采用生物制品这一名词，其定义是：用微生物及微生物代谢产物或动物血清制成的用于预防、诊断和治疗的制品。近年来，伴随着生物学、生物化学、免疫学和生物技术的发展，生物制品的定义又进一步充实。为了简明地反映生物制品的内涵，暂时称之为用生物学方法（包括基因工程方法）和生化方法制成的，具有免疫学反应或平衡生理作用的药物制剂。所以生化药品与生物制品均属于生物药品，两者的关系愈来愈密切、内涵愈来愈接近，有时不易划分清楚。但生物制品的制造工艺在原料的来源、性质和质量要求上有别于生化药品，它更多地涉及到免疫学、预防医学与微生物学。但在制品的纯化工艺上许多生物制品与生化药品的制造、纯化原理和操作技术都十分近似。除了广泛应用生化技术和药剂学原理外，生物工程技术已成为生物制品和生化制药工艺的共同发展方向。通过生物技术的发展和运用，两者正在彼此交叉、互相融合、逐渐成为一门统一的综合性技术科学。所以生物制药工艺学是一门新型的现代制药工艺学。具体任务是讨论：①生物药物的来源及其原料药物生产的主要途径和工艺过程；②生物药物的一般提取、分离、纯化、制造原理与生产方法；③各类生物药物的结构、性质、用途及其工艺过程和质量控制。现在，生物制药工业正在成为现代高科技发展领域的一个重要工业门类，生物制药工艺学也必将取得更大发展。

第二节 生物药物的性质和分类

一、生物药物的特点

新陈代谢是生命的基本特征之一，生物体是有组织的统一整体。生物体的组成物质及其在体内进行的一连串代谢过程都是相互联系、相互制约的。所谓疾病主要是机体受到内外环境的改变而使代谢失常，导致起调控作用的酶、激素及核酸、蛋白质等生物活性物质自身或环境发生障碍。如酶催化作用的失控、产物过多的积累而造成中毒；或底物大量消耗而得不到补偿；或激素分泌紊乱；或免疫功能下降；或基因表达调控失灵等。正常机体在生命活动中所以能战胜疾病、保持健康状态，就在于生物体内部具有调节、控制和战胜各种疾病的物质基础和生理功能。维持正常代谢的各种生物活性物质应是人类长期进化和自然选择的合理结果，根据其构效关系进行结构的修饰和改造使之更有效、更专一、更合理地为机体所接受。在机体需要时（如生病时），应用这些活性物质作为药物来补充调整、增强、抑制、替换或纠正人体的代谢失调，势必比较地有效和合理。如用胰岛素治疗糖尿病，用人丙种球蛋白预防麻疹、肝炎及治疗丙种球蛋白缺乏症，用尿激酶治疗各种血栓病，用细胞色素 C 治疗因组织氧化还原过程障碍及因组织缺氧所引起的一系列疾病等，所以生物药物在医疗上具有药理活性高、针对性强、毒性低、副作用小、疗效可靠及营养价值高等特点。生物药物在化学构成上十分接近于体内的正常生理物质，进入体内后也更易为机体所吸收利用和参与人体的正常代谢与调节，在药理学上，具有更高的生化机制合理性和特异治疗有效性。

生物药物的有效成分在生物材料中浓度都很低，杂质的含量相对比较高，如胰腺中，脱氧核糖核酸酶的含量为 0.004%，胰岛素含量为 0.002%；胆红素在胆汁中的含量为 0.05~0.08%。而且常常是一些生物大分子，如酶类药物的分子量介于 10000~500000 之间，抗体蛋白分子量为 50000~950000，多糖类药物的分子量小的上千，大的上百万。它们不仅分子大，组成、结构复杂，而且具有严格空间构象，以维持其特定的生理功能。所以生物药物对热、酸、碱、重金属及 pH 变化和各種理化因素都较敏感，生物材料又易腐败、染菌、被微生物的活动所分解或被自身的代谢酶所破坏，甚至机械搅拌、压片机冲头的压力、金属器械、空气、日光等对生物活性都会发生影响。为此，要确保生物药物的有效药理作用，就要从原料制造、工艺过程、制剂、贮存、运输和使用各个环节严加控制。为了保证全部制品的质量，必须有严格的制造管理要求，即优质产品规范（good manufacturing practices），简称 GMP 质量管理要求，并对制品的有效期，贮存条件和使用方法做出明确规定。尤其对有效成分的检测，除应用一般化学方法外，更应根据制品的特异生理效应或专一生化反应拟定其生物活性检测方法。通常采用一个国际上认可的标准品作为测试时的参考标准。这种标准品在国际上有统一规定的制法和规格，依照这样规定的制法和规格，就可以复制成相应的副品，供有关生产单位使用。有关国际专业组织曾公布和制定了一些主要激素类药物的标准品见表 1·1。

表 1·1 主要激素类国际标准品

品 名	效 价	制 定 单 位
胰岛素 (猪、牛)	28u/mg	第四次国际标准
胰高血糖素 (猪)	1u/mg	第一次国际标准
降钙素 (猪)	200u/mg	第一次国际卫生组织专业会议
降钙素 (鲑)	2700u/mg	第一次国际卫生组织专业会议
催产素 (牛)	450u/mg	第三次国际标准
加压素 (牛)	400u/mg	第三次国际标准
绒毛膜促性腺激素 (人)	10000~15000u/mg	第二次国际标准
甲状旁腺素 (牛)	2500u/mg	第一次国际卫生组织专业会议
促黄体生成激素 (人)	140000u/mg	第一次国际卫生组织专业会议
促卵泡激素 (人)	5000u/mg	第一次国际卫生组织专业会议
肾素 (牛)	780u/mg	药物研究委员会 (伦敦)
催乳素 (羊)	280u/mg	第二次国际标准
促甲状腺素 (人)	20u/mg	药物研究委员会 (伦敦)

鉴于生物药物多数是生物活性分子,如抗血清、激素、蛋白质、酶、核酸、多糖等,其化学性质与生物学性质都很不稳定,在生产过程中又易受到微生物污染,从其他生物体制取的生物药物对人体往往是异源物质,所以对制品的均一性、有效性、安全性和稳定性等都有严格的要求。其制造工艺设计与质量标准的制定也就与一般化学药物有较大区别。根据中华人民共和国卫生部制定发布的《新药审批办法》规定,新药研究内容应包括工艺路线、质量标准、临床前药理及临床研究,同时,必须研究该药的物理、化学性能、纯度及检验方法、药理、毒理、动物药代动力学、临床药理、处方、剂量、剂型、生物利用度、稳定性等并提出药品质量标准草案。同时强调注射用生化制品还应进行热原、异性蛋白及过敏试验,一般不必进行特殊毒理研究(三致试验:致突变、致癌和致畸试验)。对新生物制品的研究内容应包括选种、生产方法和工艺路线、质量标准、人体观察或临床试验。应对菌种的抗原性、免疫原性、毒性,基因的稳定性、生产工艺和生产条件,制品的安全性、有效性、稳定性、保存条件及有关生物学、理化学、免疫学、检定方法和质量标准进行研究,并提出制造及检定规程和使用说明书草案。

二、生物药物的分类

生物药物可以按其生理功能和临床用途分类,还可以按其来源和制造方法进行分类,但通常是按其化学本质和化学特征进行分类。

(一) 生化药物

生化药物的有效成分和化学本质多数已比较清楚,故一般按其化学本质和药理作用进行分类和命名。

1. 氨基酸类药物

全世界的氨基酸总产量已逾百万吨/年。年产值达几十亿美元。应用于医药、食品、

饲料工业，还供合成高效无残毒农药及甜味剂。主要生产品种有谷氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、精氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸和色氨酸。谷氨酸产量最大，占氨基酸总产量的80%，其次为赖氨酸和蛋氨酸。

氨基酸类药物有个别氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两类。前者如胱氨酸用于抗过敏、肝炎及白细胞减少症；蛋氨酸用于防治肝炎、肝坏死、脂肪肝；精氨酸、鸟氨酸用于肝昏迷；谷氨酸用于肝昏迷、神经衰弱和癫痫。复方氨基酸制剂主要为重症患者提供合成蛋白质的原料，以补充消化道摄取之不足。复方氨基酸制剂有3类：①水解蛋白注射液：由天然蛋白经酸解或酶解制成的复方制剂，因成分中含有小肽物质，不能长期大量应用，以防不良反应，已逐渐为复方氨基酸注射液替代；②复方氨基酸注射液：由多种结晶氨基酸根据需要按比例配制而成，有时还添加高能物质、维生素、糖类和电解质。如由氨基酸与右旋糖酐或乙烯吡咯酮配伍而成的复方氨基酸输注液，已成为较好的血浆代用品；③要素膳：由多种氨基酸、糖类、脂类、维生素、微量元素等各种成分组成的经口或鼻饲为病人提供营养的代餐制剂。

有些氨基酸的衍生物具有特殊医疗价值。如N-乙酰半胱氨酸，是全新粘液溶解剂，用于咳痰困难。L-多巴(L-二羟苯丙氨酸)是治疗帕金森病的最有效药物，S-甲基半胱氨酸能降血脂。S-氨基甲酰半胱氨酸有抗癌作用。

2. 多肽和蛋白质类药物

活性多肽是由多种氨基酸按一定顺序连接起来的多肽链化合物，分子量一般较小，多数无特定空间构象。最近发现，某些多肽也有一定构象，只是其构象的坚固性远不如蛋白质，其特点是构象的浮动性很大，有时甚至在几种构象中进行摆动或在发挥某种生物功能时才出现某种构象。多肽在生物体内浓度很低，但活性很强，在调节生理功能时起着非常重要的作用。已应用于临床的多肽药物达20种以上，如催产素(9肽)、加压素(9肽)、ACTH(39肽)、胰高血糖素(29肽)、降钙素(32肽)、松弛素(MW=5000~10000)等。

下丘脑激素是由下丘脑神经细胞分泌、释放的释放因子或抑制因子。它能有效地控制垂体前叶激素的合成与分泌，进而控制全身的内分泌活动。已阐明结构的有促甲状腺素释放激素(TRH)、生长激素释放激素(CHRH)、生长激素抑制激素(CHIH)、促性激素释放激素(CRH)、黑素细胞刺激素释放激素(MRH)、黑素细胞刺激素抑制激素(MIH)、催乳素释放激素(PRH)、催乳素抑制激素(PIH)、促肾上腺皮质激素释放激素(LRH)。

已发现的消化道激素有几十种，其主要功能是促进或抑制胃酸分泌。已确定结构的有10种：胰泌素(27肽)、胃泌素(34肽、17肽、14肽)、胆囊收缩素(39肽、33肽)、抑胃肽(43肽)、胃动肽(22肽)、血管活性肽(28肽)、胰多肽(16肽)、P物质(11肽)、神经降压肽(13肽)、蛙皮肽(14肽、10肽)。

舒缓激肽是由激肽释放酶作用于激肽原而产生的一类具有舒张血管、降低血压和收缩平滑肌作用的多肽。其还与炎症和疼痛有关。血管紧张肽主要有3种：血管紧张肽I(10肽)、II(8肽)及III(7肽)，具有收缩血管，升高血压作用，用于急性低血压或休克抢救。

抑肽酶为广谱蛋白酶抑制剂，是治疗急性胰腺炎的有效药物。脑啡肽、内啡肽、睡眠肽、记忆肽有镇痛、催眠和增强记忆的功能。松果肽(3肽)有抑制促性腺激素的作用，

用于性早熟。

蛋白质类药物有单纯蛋白质与结合蛋白类（包括糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等）。单纯蛋白类药物有人白蛋白、丙种球蛋白、血纤维蛋白、抗血友病球蛋白、鱼精蛋白、胰岛素、生长素、催乳素、明胶等。胃膜素、促黄体激素、促卵泡激素、促甲状腺激素、人绒毛膜促性腺激素、干扰素等均为糖蛋白。

特异免疫球蛋白制剂的发展十分引人注目，如丙种球蛋白 A、丙种球蛋白 M、抗淋巴细胞球蛋白、人抗 RHO (D) 球蛋白，以及从人血中分离纯化的对麻疹、水痘、破伤风、百日咳、带状疱疹、腮腺炎、HAA 等病毒有强烈抵抗作用的特异免疫球蛋白制剂。

植物凝集素属于糖蛋白类，是一类非特异免疫刺激剂，如 PHA 和 ConA。无花粉蛋白是我国独创的中期引产药，也用于治疗绒膜上皮癌，其他药用植物蛋白还有蓖麻毒蛋白、相思豆毒蛋白等。

3. 酶与辅酶类药物

酶制剂也广泛用于疾病的诊断和治疗。在制药工业、轻工食品和农业方面酶制剂的使用种类和数量也十分可观。酶类药物有下列几类：

(1) 助消化酶类 如胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、纤维素酶和麦芽淀粉酶等。

(2) 消炎酶类 如溶菌酶（主要用于五官科）、胰蛋白酶、糜蛋白酶、胰 DNA 酶、菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶等，用于消炎、消肿、清疮、排脓和促进伤口愈合。胶原蛋白酶用于治疗褥疮和溃疡，木瓜凝乳蛋白酶用于治疗椎间盘突出症。胰蛋白酶还用于治疗毒蛇咬伤。

(3) 心血管疾病治疗酶 弹性蛋白酶能降低血脂，用于防治动脉粥样硬化。激肽释放酶有扩张血管、降低血压作用。某些酶制剂对溶解血栓有独特效果，如尿激酶、链激酶、纤溶酶及蛇毒溶栓酶。凝血酶可用于止血。

(4) 抗肿瘤酶类 L-门冬酰胺酶用于治疗淋巴肉瘤和白血病、谷氨酰胺酶、蛋氨酸酶、组氨酸酶、酪氨酸氧化酶也有不同程度的抗癌作用。

(5) 其它酶类 超氧化物歧化酶 (SOD) 用于治疗类风湿性关节炎和放射病。PEG-腺苷脱氨酶 (PEG-Adenase Bovine) 用于治疗严重的联合免疫缺陷症。DNA 酶和 RNA 酶可降低痰液粘度，用于治疗慢性气管炎。细胞色素 C 用于组织缺氧急救，透明质酸酶用于药物扩散剂。青霉素酶可治疗青霉素过敏。

(6) 辅酶类药物 辅酶或辅基在酶促反应中起着递氢，递电子或基团转移作用，对酶的催化作用的化学反应方式起着关键性决定作用。多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗价值。如辅酶 I (NAD)、辅酶 II (NADP)、黄素单核苷酸 (FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅酶 Q₁₀，辅酶 A 等已广泛用于肝病和冠心病的治疗。辅酶 A 常与 ATP、GSH 或与 ATP、细胞色素 C、胰岛素等组成复方制剂以增强疗效。

4. 核酸及其降解物和衍生物

(1) 核酸类 从猪、牛肝提取的 RNA 制品对治疗慢性肝炎，肝硬化和改善肝癌症状有一定疗效。免疫 RNA (iRNA) 是一种高度特异性的免疫触发剂，存在于免疫动物的淋巴细胞和巨噬细胞中，如把人肿瘤细胞免疫于动物，再从动物的淋巴细胞中提取 iRNA，可用于肿瘤的免疫治疗。从小牛胸腺或鱼精中提取的 DNA 制剂用于治疗精神迟缓、虚弱和抗辐射。

(2) 多聚核苷酸 多聚胞苷酸、多聚次黄苷酸、双链聚肌胞 (poly I:C), 聚肌苷酸及巯基聚胞苷酸是干扰素诱导剂, 具有刺激吞噬作用, 调整免疫功能的作用, 用于抗病毒、抗肿瘤。

(3) 核苷、核苷酸及其衍生物 较为重要的核苷酸类药物有混合核苷酸、混合脱氧核苷酸注射液、ATP、CTP、cAMP、CDP-胆碱、GMP、IMP、AMP 和肌苷等。

经人工化学修饰的核苷酸、核苷或其碱基衍生物是有效的核酸抗代谢物, 常用于治疗肿瘤和病毒感染。用于肿瘤治疗的有 6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、咪喃氟尿嘧啶、2-脱氧核苷、阿糖胞苷等, 用于抗病毒的有阿糖腺苷、2-氟、5-碘阿糖胞苷、环胞苷、5-氟环胞苷、5-碘苷和无环鸟苷等。

5. 多糖类药物

多糖类药物的来源有动物、植物、微生物和海洋生物, 它们在抗凝、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老方面具有较强的药理作用。

肝素有很强的抗凝作用, 小分子肝素具有降血脂、防治冠心病的作用。硫酸软骨素 A、类肝素在降血脂、防治冠心病方面有一定疗效。胎盘脂多糖是一种促 B-淋巴细胞分裂剂, 能增强机体免疫力。透明质酸具有健肤、抗皱、美容作用, 壳聚糖有降血脂作用, 也是良好的片剂肠溶衣材料, 取自海洋生物的刺参多糖有抗肿瘤、抗病毒和促进细胞的吞噬作用。各种真菌多糖具有抗肿瘤、增强免疫功能和抗辐射作用, 有的还有升白和抗炎作用。常见的产品有银耳多糖、香菇多糖、蘑菇多糖、灵芝多糖、人参多糖和黄芪多糖等。

6. 脂类药物

脂类药物包括许多非水溶性的、能溶于有机溶剂的小分子生理活性物质, 主要有:

(1) 磷脂类 脑磷脂、卵磷脂多用于肝病、冠心病和神经衰弱症。

(2) 多价不饱和脂肪酸和前列腺素 亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和五、六烯酸等必需脂肪酸常有降血脂、降血压、抗脂肪肝作用, 用于冠心病的防治。前列腺素是一大类含五元环的不饱和脂肪酸, 重要的天然前列腺素有 PGE₁、PGE₂、PGF₂α 和 PGI₂。PGE₁、PGE₂ 和 PGF₂α 已成功地用于催产和中期引产。PGI₂ 有希望用于抗血栓和防止动脉粥样硬化。

(3) 胆酸类 去氧胆酸可治胆囊炎、猪去氧胆酸用于高血脂症, 鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸是良好的胆石溶解药。

(4) 固醇类 主要有胆固醇、麦角固醇和 β-谷固醇。胆固醇是人工牛黄的主要原料之一, 还有护发作用, β-谷固醇有降低血胆固醇的作用。

(5) 卟啉类 血红素是食品添加剂的着色剂, 胆红素是人工牛黄的重要成分 (人工牛黄是由胆固醇、胆红素、胆酸和一些无机盐、淀粉混合而成的复方制剂, 具有清热、解毒、抗惊厥、祛痰、抗菌作用)。原卟啉、血卟啉用于治疗肝炎, 还用作肿瘤的诊断和治疗。

7. 细胞生长因子与组织制剂

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。它们不是细胞生长的营养成分。已发现的细胞生长因子均为多肽或蛋白质。如神经生长因子 (NGF)、表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (PGF)、血小板产生的生长因子 (PDGF)、集落细胞刺激因子 (CSF)、红细胞生成素 (EPO) 以及淋巴细

胞生长因子：白介素-1 (IL-1)、白介素-2 (IL-2)、白介素-3 (IL-3) 等。

动植物组织，经过加工处理，制成符合药品标准并具有一定疗效的制剂称为组织制剂。这类制剂未经分离、纯化，有效成分也不完全清楚，但对某些疾病确有一定疗效。常见的有后叶注射液、缩宫素制剂、胎盘组织液、骨宁注射液、助应素及眼宁等。

(二) 生物制品

生物制品有预防用制品、治疗用制品和诊断用制品。按制造的原材料不同，预防用制品可分为菌苗（如卡介苗、霍乱菌苗、百日咳菌苗、鼠疫菌苗等）、疫苗（如乙肝疫苗、流感疫苗、乙型脑炎疫苗、狂犬疫苗、痘苗、麻疹伤寒疫苗等）及类毒素（如白喉类毒素、破伤风类毒素）。治疗用制品有特异性治疗用品与非特异性治疗用品，前者如狂犬病免疫球蛋白，后者如白蛋白。诊断用制品主要指免疫诊断用品，如结核菌素、锡克试验毒素及多种诊断用单克隆抗体等。

随着生物科学的迅速发展，生物制品在品种上从原来的疫苗发展到菌苗和类毒素等，在性质上从减毒活苗发展到灭活疫苗和死菌苗，并由自动免疫制剂发展到抗毒素等被动免疫制剂，在用途上从预防制剂发展到治疗和诊断制剂。由于基因工程的发展，生物制品也不再只限于来自天然材料加工而成的产品，尚可来自人工合成的化合物。应用范围也不局限于传染病等，例如对肿瘤的诊断与治疗等也有不少新品种的诞生与应用。

菌疫苗的发展主要针对目前困扰着人们的许多旧的和新的疾病的诊断与治疗，如：甲肝疫苗、乙肝疫苗、出血热、白血病、获得性免疫缺陷综合征（AIDS病）和多种恶性肿瘤的诊断与治疗。AIDS病诊断试剂已在临床上试用，甲肝疫苗、乙肝疫苗也已广泛应用，避孕疫苗、疟疾疫苗正在加速研制。多价菌苗是用人工合成法将单价菌苗纯化后，用化学方法相互联接起来生成具有复合免疫功能的一类新制品。例如对多型脑炎球菌、金黄色葡萄球菌、链球菌、百日咳杆菌、绿脓杆菌、结核杆菌和伤寒杆菌等细菌菌苗进行纯化和偶联研究都正在积极进行。

血液制品的研究着重于静脉注射丙种球蛋白的制备；特异性免疫球蛋白的制备；血液中各种未被充分利用的成分如红细胞、白细胞和血小板等的分离和利用；血浆蛋白分离工艺的革新；测定人血中多种蛋白成分的分析试剂。

诊断试剂是生物制品开发中最活跃的领域，许多疾病的诊断、病原体的鉴别、机体中各种代谢物的分析都需要研究各种诊断测试试剂。在这个领域中方法学的发展将会导致产生更多的高效、特异优良试剂，各种单克隆抗体诊断试剂的大量上市，正促使诊断试剂朝着更方便使用、更准确可靠、更加标准化的方向发展。临床检验工作将会在一定程度上从医院进入家庭，使人类更及时地控制病情，更快地得到正确治疗，更早地恢复健康。

三、生物药物的用途

生物药物广泛用作医疗用品，特别在传染病的预防和某些疑难病的诊断和治疗上起着其它药物所不能替代的独特作用。随着预防医学和保健医学的发展，生物药物正日益渗入到人民生活的各个领域，大大扩大了其应用范围。

(一) 作为治疗药物

对许多常见病和多发病，生物药物都有较好的疗效。对目前危害人类健康最严重的一些疾病如肿瘤、糖尿病、心血管疾病、乙型肝炎、内分泌障碍、免疫性疾病、遗传病和延

缓机体衰老等生物药物将发挥更好的治疗作用。按其药理作用主要有以下几大类：

(1) 内分泌障碍治疗剂：如胰岛素、生长素、甲状腺素等。

(2) 维生素类药物：主要起营养作用，用于维生素缺乏症。某些维生素，大剂量使用时有一定治疗和预防癌症、感冒和骨病的作用。如维生素 C、维生素 D₃、维生素 B₁₂、维生素 B₁₄ 等。

(3) 中枢神经系统药物：如 L-多巴（治神经震颤）、人工牛黄（镇静抗惊厥）、脑啡肽（镇痛）。

(4) 血液和造血系统药物：常见的有抗贫血药（血红素）、抗凝药（肝素）、纤溶剂—抗血栓药（尿激酶，tPA）、止血药（凝血酶）、血容量扩充剂（右旋糖酐）、凝血因子制剂（凝血因子Ⅷ和Ⅸ）。

(5) 呼吸系统药物：有平喘药（PGE、肾上腺素）、祛痰剂（乙酰半胱氨酸）、镇咳药（蛇胆、鸡胆）。慢性气管炎治疗剂（核酪注射剂）。

(6) 心血管系统药物：有抗高血压药（甲硫丙脯酸、激肽释放酶）、降血脂药（弹性蛋白酶、猪去氧胆酸）、冠心病防治药物（硫酸软骨素 A、类肝素、冠心舒）。

(7) 消化系统药物：常见的有助消化药（胰酶、胃蛋白酶）、溃疡治疗剂（胃膜素、维生素 U）、止泻药（鞣酸蛋白）。

(8) 抗病毒药物：主要有三种作用类型：①抑制病毒核酸的合成，如碘苷、三氟碘苷；②抑制病毒合成酶，如阿糖腺苷，无环鸟苷；③调节免疫功能，如异丙肌苷，干扰素。

(9) 抗肿瘤药物：主要有核酸类抗代谢物（阿糖胞苷，6-巯基嘌呤，5-氟尿嘧啶），抗癌天然生物大分子（天冬酰胺酶、香菇多糖 PSK），提高免疫力抗癌剂（白介素-2，干扰素，集落细胞刺激因子）。

(10) 抗辐射药物：如超氧化物歧化酶（SOD），2-巯基丙酰甘氨酸（MPG）。

(11) 计划生育用药：有口服避孕药（复方炔诺酮）和早中期引产药（前列腺素及其类似物，PGE₂、PGF_{2α}、15-甲基 PGF_{2α}、16, 16-二甲基 PGF_{2α}）。

(12) 生物制品类治疗药 如各种人血免疫球蛋白（破伤风免疫球蛋白、乙型肝炎免疫球蛋白）、抗毒素（精制白喉抗毒素）和抗血清（蛇毒抗血清）。

（二）作为预防药物

以预防为主的方针是我国医疗卫生工作的一项重要战略。许多疾病，尤其是传染病（如细菌性和病毒性传染病）的预防比治疗更为重要。通过预防，许多传染病得以控制，直到根绝，如我国已消灭的天花、鼠疫就是广泛开展预防接种痘苗、鼠疫苗所取得的重大成果。

常见的预防药物有菌苗、疫苗、类毒素及冠心病防治药物（如：改构肝素及多种不饱和脂肪酸）。菌苗有活菌苗，死菌苗及纯化或组分菌苗。活菌苗如布氏杆菌病、鼠疫、土拉、炭疽和卡介苗等。纯化或组分菌苗，如流行性脑膜炎、多糖菌苗，死菌苗如霍乱、伤寒、百日咳、钩端螺旋体菌苗等。疫苗也有灭活疫苗（死疫苗）和减毒疫苗（活疫苗）二类。死疫苗如乙型脑炎、森林脑炎、狂犬病和斑疹伤寒疫苗；活疫苗如麻疹、脊髓灰质炎、腮腺炎、流感、黄热病疫苗等。类毒素是细菌繁殖过程中产生的致病毒素，经甲醛处理使失去致病作用，但保持原有的免疫原性的变性毒素，如破伤风类毒素和白喉类毒素。

(三) 作为诊断药物

生物药物用作诊断试剂是其最突出又独特的另一临床用途，绝大部分临床诊断试剂都来自生物药物。诊断用药有体内（注射）和体外（试管）二大使用途径。诊断用品发展迅速，品种繁多，数可近千，剂型也不断改进，正朝着特异、敏感、快速、简便方向发展。

(1) 免疫诊断试剂 利用高度特异性和敏感性的抗原抗体反应，检测样品中有无相应的抗原或抗体，可为临床提供疾病诊断依据，主要有诊断抗原和诊断血清。常见诊断抗原有：①细菌类，如伤寒、副伤寒菌、布氏菌、结核菌素等；②病毒类，如乙肝表面抗原血凝制剂、乙脑和森脑抗原、麻疹血凝素；③毒素类，如链球菌溶血素 O、锡克及狄克诊断液等。诊断血清包括：①细菌类（如痢疾菌分型血清）；②病毒类（如流感肠道病毒诊断血清）；③肿瘤类（如甲胎蛋白诊断血清）；④抗毒素类（如霍乱 CT）；⑤激素类（如绒毛膜促性腺激素 HCG）；⑥血型及人类白细胞抗原诊断血清（包括抗人五类 Ig 和 K, λ 轻链的诊断血清）；⑦其它类，如转铁蛋白诊断血清。

(2) 酶诊断试剂 利用酶反应的专一性和快速灵敏的特点，定量测定体液内的某一成分变化作为病情诊断的参考。商品化的酶诊断试剂盒是一种或几种酶及其辅酶组成的一个多酶反应系统，通过酶促反应的偶联，以最终反应产物作为检测指标。经常用于配制诊断试剂的酶有氧化酶、脱氢酶、激酶和水解酶等。已普遍使用的常规检测项目有血清胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、血氨、ATP、尿素、乙醇及血清 SGPT（谷丙转氨酶）和 SGOT（谷草转氨酶）等。目前已有 40 余种酶诊断试剂盒供临床应用，如 HCG 诊断盒，艾滋病诊断盒。

(3) 器官功能诊断药物 利用某些药物对器官功能的刺激作用、排泄速度或味觉等以检查器官的功能损害程度。如磷酸组织胺，促甲状腺素释放激素，促性腺激素释放激素，胰多肽（BT-PABA），甘露醇等。

(4) 放射性核素诊断药物 放射性核素诊断药物有聚集于不同组织或器官的特性，故进入体内后，可检测其在体内的吸收、分布、转运，利用及排泄等情况，从而显出器官功能及其形态，以供疾病的诊断。如¹³¹碘化血清白蛋白用于测定心脏放射图及心输出量，脑扫描；⁵⁷钴素用于诊断恶性贫血；柠檬酸⁵⁹铁用于诊断缺铁性贫血；⁷⁵硒-蛋氨酸用于胰脏扫描和淋巴瘤、淋巴网状细胞瘤和甲状旁腺组织瘤的诊断。

(5) 诊断用单克隆抗体（McAb） McAb 的特点之一是专一性强，一个 B 细胞所产生的抗体只针对抗原分子上的一个特异抗原决定簇。应用 McAb 诊断血清能专一检测病毒、细菌、寄生虫或细胞之分子量很小的一个抗原分子片段，因此测定时可以避免交叉反应。McAb 诊断试剂已广泛用于测定体内激素的含量（如 HCG，催乳素，前列腺素），诊断 T 淋巴细胞亚群和 B 淋巴细胞亚群及检测肿瘤相关抗原。McAb 对病毒性传染原的分型分析，有时是唯一的诊断工具，如脊髓灰质炎有毒株或无毒株的鉴别，登革热不同型的区分，肾病综合征的诊断等。

(四) 用作其它生物医药用品

生物药物应用的另一个重要发展趋势就是渗入到生化试剂、生物医学材料，营养、食品及日用化工，保健品和化妆品等各个领域。

(1) 生化试剂 生化试剂品种繁多，枚不胜数，如细胞培养剂，细菌培养剂，电泳与层析配套试剂，DNA 重组用的一系列工具酶、植物血凝素，同位素标记试剂和各种抗血

清与免疫试剂等。

(2)生物医学材料 主要是用于器官的修复、移植或外科手术矫形及创伤治疗等的一些生物材料。如止血海绵,人造皮,牛、猪心脏瓣膜,人工肾脏,人工胰脏等。

(3)营养保健品及美容化妆品 这类药物已渗入到广大人民的日常生活中,前景可观。如各种软饮料及食品添加剂的营养成分,包括多种氨基酸,维生素,甜味剂,天然色素,以及各种有机酸,如苹果酸、柠檬酸、乳酸等。另外众多的酶制剂(如 SOD),生长因子(如 EGF),多糖类(如肝素),脂类(如胆固醇)和多种维生素均已广泛用于制造多种日用化妆品,包括护肤护发、美容化妆品,清洁卫生劳动保护用品,以及营养治疗化妆品。

第三节 生物药物的研究发展趋势

20 多年来,生物药物的研究开发取得了巨大进展。新的生理活性物质不断发现,原有药物在医疗上的用途又有新的认识和评价;药物新剂型日益增多;生物技术普遍进入实验室;生物工程药物迅速步入产业化。专家预见,许多医学上的疑难杂症将在此突破,将导致产生全新的制药工业技术体系,许多原先无法生产的药物将用生物技术生产,从而促使医药产品更新换代。

一、资源的综合利用与扩大开发

开展综合利用,由同一资源生产多种有效成分,达到一物多用,充分、合理地利用生物资源,不仅可以降低成本,而且可以减少三废,提高药品纯度,减少副作用。

(一) 脏器综合利用

动物脏器如胰脏、心脏、肝脏、大脑、垂体等都含多种激素、酶类、多糖、脂类等生理活性物质。应用现代生化技术可以由同一脏器生产若干生化产品。如由胰脏可以生产胰岛素和胰酶,胰岛素和胰高血糖素,胰酶、弹性蛋白酶和激肽释放酶等。胰脏综合利用的主要途径见图 1·1 所示。

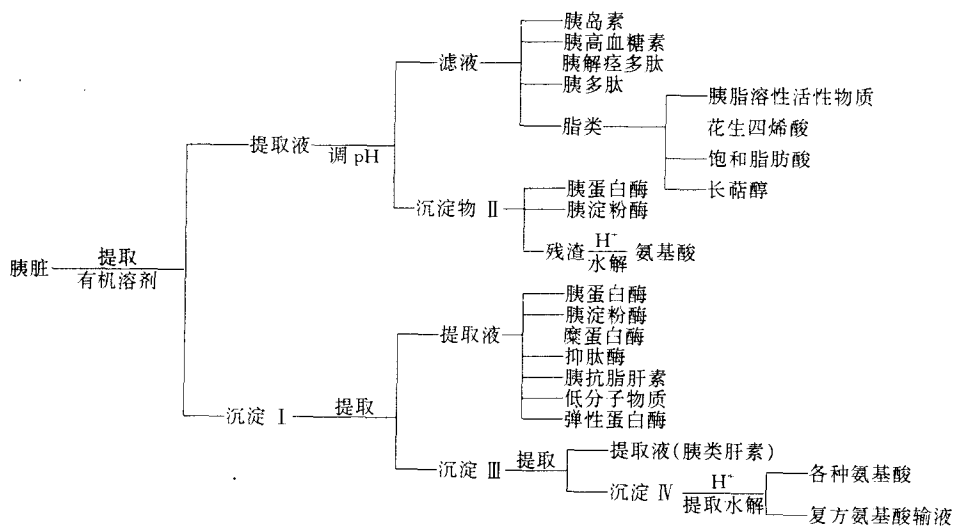


图 1·1 胰脏综合利用主要途径