



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

供药学类及相关专业用

生物技术制药概论

(第3版)

□ 主编 姚文兵

中国医药科技出版社

生物技术制药概论

(供药学类及相关专业用)

第 3 版

主 编 姚文兵

副主编 谭树华 夏焕章

编 者 (按姓氏笔画排序)

尹登科 (安徽中医药大学)

田 浚 (中国药科大学)

杨 红 (广东药学院)

何国振 (广州中医药大学)

余 蓉 (四川大学华西药学院)

赵广荣 (天津大学化工学院)

胡昌华 (西南大学药学院)

姚文兵 (中国药科大学)

夏焕章 (沈阳药科大学)

黄 昆 (华中科技大学同济医学院药学院)

谭树华 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术制药概论/姚文兵主编. —3 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2015. 7
全国高等医药院校药理学类第四轮规划教材
ISBN 978 - 7 - 5067 - 7414 - 7

I. ①生… II. ①姚… III. ①生物工程—应用—药物—制造—医学院校—教材
IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 168022 号

中国医药科技出版社官网 www.cmstp.com	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 textbook.cmstp.com	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm¹/₁₆

印张 20¹/₄

字数 409 千字

初版 2003 年 2 月第 1 版

版次 2015 年 8 月第 3 版

印次 2015 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市百盛印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 978 - 7 - 5067 - 7414 - 7

定价 42.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

常务编委会

- 名誉主任委员 邵明立 林蕙青
主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
副主任委员 (以姓氏笔画为序)
刘俊义 (北京大学药学院)
匡海学 (黑龙江中医药大学)
朱依淳 (复旦大学药学院)
郭 姣 (广东药学院)
毕开顺 (沈阳药科大学)
吴少祯 (中国医药科技出版社)
吴春福 (沈阳药科大学)
张志荣 (四川大学华西药学院)
姚文兵 (中国药科大学)
彭 成 (成都中医药大学)
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
王应泉 (中国医药科技出版社)
田景振 (山东中医药大学)
李 高 (华中科技大学同济医学院药学院)
李元建 (中南大学药学院)
李青山 (山西医科大学药学院)
杨 波 (浙江大学药学院)
杨世民 (西安交通大学医学部)
陈思东 (广东药学院)
侯爱君 (复旦大学药学院)
宫 平 (沈阳药科大学)
祝晨蒨 (广州中医药大学)
柴逸峰 (第二军医大学药学院)
黄 园 (四川大学华西药学院)
朱卫丰 (江西中医药大学)
- 秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)
徐晓媛 (中国药科大学)
黄泽波 (广东药学院)
浩云涛 (中国医药科技出版社)
赵燕宜 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理总局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、复旦大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成。供全国药学类、中药学专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验 and 成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养，做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

1. 契合人才需求，体现行业要求 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

2. 充实完善内容，打造教材精品 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容。坚持“三基、五性、三特定”，注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性。进一步精简教材字数，突出重点，强调理论与实际需求相结合，进一步提高教材质量。

3. 创新编写形式，便于学生学习 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块，以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

4. 丰富教学资源，配套增值服务 在编写纸质教材的同时，注重建设与其配套的网络教学资源，以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材 53 门，供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种，即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》，《药品经营管理 GSP》更名为《药品经营管理——GSP 实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材，得到了药学专家的精心指导，以及全国各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎，对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015 年 7 月

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
公共基础课			
1. 高等数学 (第3版)	刘艳杰 黄榕波	26. 医药商品学 (第3版)	刘 勇
2. 基础物理学 (第3版)*	李 辛	27. 药物经济学 (第3版)	孙利华
3. 大学计算机基础 (第3版)	于 静	28. 药用高分子材料学 (第4版)	方 亮
4. 计算机程序设计 (第3版)	于 静	29. 化工原理 (第3版)*	何志成
5. 无机化学 (第3版)*	王国清	30. 药物化学 (第3版)	尤启冬
6. 有机化学 (第2版)	胡 春	31. 化学制药工艺学 (第4版)*	赵临襄
7. 物理化学 (第3版)	徐开俊	32. 药剂学 (第3版)	方 亮
8. 生物化学 (药学类专业通用 (第2版)*)	余 蓉	33. 工业药剂学 (第3版)*	潘卫三
9. 分析化学 (第3版)*	郭兴杰	34. 生物药剂学 (第4版)	程 刚
专业基础课和专业课		35. 药物分析 (第3版)	于治国
10. 人体解剖生理学 (第2版)	郭青龙 李卫东	36. 体内药物分析 (第3版)	于治国
11. 微生物学 (第3版)	周长林	37. 医药市场营销学 (第3版)	冯国忠
12. 药学细胞生物学 (第2版)	徐 威	38. 医药电子商务 (第2版)	陈玉文
13. 医药伦理学 (第4版)	赵迎欢	39. 国际医药贸易理论与实务 (第2版)	马爱霞
14. 药学概论 (第4版)	吴春福	40. GMP 教程 (第3版)*	梁 毅
15. 药学信息检索与利用 (第3版)	毕玉侠	41. 药品经营质量管理——GSP 实务 (第2版)*	梁 毅 陈玉文
16. 药理学 (第4版)	钱之玉	42. 生物化学 (供生物制药、生物技术、 生物工程和海洋药学专业使用) (第3版)	吴梧桐
17. 药物毒理学 (第3版)	向 明 季 晖	43. 生物技术制药概论 (第3版)	姚文兵
18. 临床药物治疗学 (第2版)	李明亚	44. 生物工程 (第3版)	王 旻
19. 药事管理学 (第5版)*	杨世民	45. 发酵工艺学 (第3版)	夏焕章
20. 中国药事法理论与实务 (第2版)	邵 蓉	46. 生物制药工艺学 (第4版)*	吴梧桐
21. 药用拉丁语 (第2版)	孙启时	47. 生物药物分析 (第2版)	张怡轩
22. 生药学 (第3版)	李 萍	48. 中医药学概论 (第2版)	郭 姣
23. 天然药物化学 (第2版)*	孔令义	49. 中药分析学 (第2版)*	刘丽芳
24. 有机化合物波谱解析 (第4版)*	裴月湖	50. 中药鉴定学 (第3版)	李 峰
25. 中医药学基础 (第3版)	李 梅	51. 中药炮制学 (第2版)	张春风
		52. 药用植物学 (第3版)	路金才
		53. 中药生物技术 (第2版)	刘吉华

“*” 示该教材有与其配套的网络增值服务。

前言

21 世纪,是人类迎来生物经济的时代,生命科学的飞速发展,已使以化学为主体的传统药学研究模式迅速向以生命科学与化学相结合的新型模式转变。以分子生物学为代表的现代生物技术的研究与实践虽然只有短短几十年的时间,却对药学学科从新药发现、药物研究、药物生产、药物质量控制和药品临床应用等方面均产生了重要的影响。同时,以现代生物技术手段生产的以胰岛素、干扰素、白细胞介素、促红细胞生成素以及单克隆抗体等药物为代表的上百种生物技术药物在临床的成功应用,使医药生物技术成为生物技术领域发展最快、效益最高、最有发展前景的一个应用领域。

据统计,全球生物技术制药产业的年销售额 1998 年为 149 亿美元,2007 年为 840 亿美元,2013 年增至 1650 亿美元,预计到 2020 年,生物技术药物年销售额将达到 2910 亿美元,年增长速度将持续保持在 15%~33%。与此同时,我国政府也日益重视生物技术及生物产业的发展,《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020)》把生物技术作为科技发展的五个战略重点之一。国务院 2012 年 12 月发布的《生物产业发展规划》又把生物医药产业列为七大战略性新兴产业之一。

为了及时反映生物技术的原理、技术、方法在制药领域的应用,顺应国际生物医药产业的发展趋势,使药学及相关专业的学生均能及时了解生物技术制药的最新发展动态,我们在第 2 版的基础之上,又重新组织国内多所著名药学院校从事这方面教学的教授编写了《生物技术制药概论》第 3 版,主要是将蛋白质工程制药、抗体工程与抗体药物单独成章编写。

本书概括地介绍了生物技术、生物技术制药及生物产业与生物经济的基本概念、现状与发展趋势,并对基因工程制药、蛋白质工程制药、动植物细胞工程制药、发酵工程制药、酶工程制药、抗体工程制药以及合成生物学与制药的基本原理及应用进行了阐述,同时对生物技术药物的质量控制与安全性评价等也作了简明介绍。希望通过本书的学习,能使药学及相关专业本、专科学生比较全面地了解现代生物技术的基本原理、方法和技术手段及其在制药领域的应用,了解医药生物技术的最新发展趋势,开拓学生的视野,为其今后从事医药企业的相关工作打下良好的基础。

本书在编写过程中,各校参编教师勤奋努力,忘我工作,使本书能在有限的时间内圆满完成各项编写工作。在此,全体编委对支持本书出版的各位专家、教授及中国

药科大学、沈阳药科大学、四川大学华西药学院、华中科技大学同济医学院药学院、广东药学院、西南大学药学院、天津大学化工学院制药工程系、广州中医药大学、安徽中医药大学等单位表示衷心的感谢。

由于生物技术的发展及在制药领域的应用日新月异，要想全面、快速、准确地对其进行论述困难很大，并且限于作者的知识水平，因此书中错漏之处在所难免，热诚欢迎广大同行批评指正。

编者

2015年7月

目 录

第一章 绪论 / 1

第一节 生物技术概述	1
一、生物技术的定义及主要内容	1
二、生物技术在制药领域的应用	3
第二节 生物技术药物	5
一、生物技术药物的概念与分类	5
二、生物技术药物的特性与成药性	6
三、生物技术药物的临床用途	9
四、生物技术药物的研究发展趋势	12
第三节 生物医药产业	14
一、生物医药产业的概念与范畴	14
二、生物制药工业的发展历程	14

第二章 基因工程制药 / 19

第一节 概述	19
一、基因工程的概念	19
二、基因工程的原理	19
三、基因工程技术发展简史	20
第二节 基因工程制药的基本过程	22
一、基因工程制药的一般流程	22
二、目的基因的选择与制备	22
三、载体的选择与表达系统的建立	24
四、重组工程菌的构建、筛选与鉴定	31
五、基因工程菌的稳定性考察	37
第三节 基因工程制药的关键技术	37
一、基因工程菌的上游构建	37

二、基因工程药物的中试技术	40
三、基因工程药物的下游分离与纯化技术	41
四、基因工程药物的制剂研究	45
第四节 基因工程在制药工业中的应用	46
一、大肠杆菌表达生产重组人甲状旁腺激素	46
二、酵母表达生产重组乙肝疫苗	50
三、哺乳动物细胞表达系统生产重组人促红细胞生成素	52

第三章 蛋白质工程制药 / 56

第一节 概述	56
一、蛋白质工程的概念及其在新药研究中的作用	57
二、蛋白质工程的原理及其研究的内容	59
三、蛋白质工程发展历程	59
第二节 蛋白质工程研究内容	61
一、蛋白质工程技术路线	61
二、蛋白质结构分析	63
三、蛋白质结构预测	64
四、蛋白质结构功能研究	67
五、蛋白质工程药物分子设计常用技术	70
第三节 蛋白质药物的结构改造	74
一、蛋白质定点突变技术	74
二、蛋白质融合技术	75
三、非天然氨基酸替代技术	76
四、蛋白质修饰技术	80
第四节 蛋白质工程药物应用实例	83
一、第一代基因工程药物胰岛素	83
二、速效胰岛素的分子设计	86
三、长效胰岛素的分子设计	88

第四章 动物细胞工程制药 / 91

第一节 概述	91
---------------------	-----------

第二节 动物细胞操作技术	92
一、动物细胞培养技术	92
二、动物细胞融合技术	97
三、核移植技术	101
四、遗传物质转移技术	103
五、流式细胞仪技术	105
第三节 干细胞技术	106
一、干细胞的概念及其分类	106
二、干细胞的基本特性	108
三、干细胞技术的应用	109
四、干细胞研究进展	110
第四节 动物细胞的大规模培养	111
一、培养基	111
二、动物细胞大规模培养方法	112
第五节 动物细胞工程在制药工业中的应用	115
一、在药物筛选方面的应用	115
二、生产治疗和诊断用的蛋白质药物	115
三、大规模细胞培养生产重组人尿激酶原	116

第五章 植物细胞工程制药 / 118

第一节 概述	118
一、植物细胞工程的概念	118
二、植物细胞工程的发展历程	118
三、植物次生代谢产物及其生物合成	119
第二节 植物细胞工程原理	121
一、植物细胞的生理特性	121
二、植物细胞培养的特性	122
三、植物细胞工程技术	123
四、植物细胞大规模培养	132
第三节 植物细胞工程在制药工业中的应用	136
一、天然药物的生产	136
二、转基因植物药物的生产	138

三、药用植物良种选育	139
------------------	-----

第六章 发酵工程制药 / 142

第一节 概述	142
一、发酵工程的概念	142
二、发酵工程的发展历程	142
三、发酵工程的研究内容	144
第二节 优良菌种的选育	144
一、菌种选育的物质基础	144
二、自然选育	145
三、诱变育种	145
四、原生质体融合	149
五、分子育种	150
第三节 发酵的基本过程	155
一、菌种	155
二、种子的制备	155
三、发酵	155
四、提取精制	156
第四节 发酵方式与设备	156
一、分批发酵	156
二、补料分批发酵	156
三、连续发酵	156
四、发酵设备	157
第五节 发酵工艺控制	157
一、培养基的影响及其控制	157
二、温度的影响及其控制	159
三、溶解氧的影响及其控制	160
四、pH 的影响及其控制	162
第六节 发酵工程在制药工业中的应用	164
一、在抗生素生产中的应用	164
二、在氨基酸生产中的应用	167

三、在维生素生产中的应用	168
--------------------	-----

第七章 酶工程制药 / 171

第一节 概述	171
一、酶及酶工程概念	171
二、酶工程的发展历程	173
三、酶工程的研究内容	174
第二节 酶工程技术	180
一、酶制剂的类型和分离制备	180
二、固定化酶的制备	183
三、固定化细胞的制备	185
四、酶反应器	187
五、生物(酶)传感器	187
六、固定化酶、固定化细胞制备实例	191
第三节 酶工程技术在制药工业中的应用	192
一、在氨基酸生产中的应用	192
二、在抗生素生产中的应用	194
三、在临床检测中的应用	196
四、药用酶的生产	197

第八章 抗体工程与抗体药物 / 205

第一节 概述	205
一、抗体	205
二、抗体药物	210
三、抗体工程	212
第二节 抗体药物开发技术	213
一、单克隆抗体技术	213
二、抗体库技术	217
三、转基因小鼠技术	222
第三节 抗体药物制备——大规模动物细胞培养技术	226
一、哺乳动物细胞表达系统	226
二、影响哺乳动物细胞体外培养的主要因素	227

三、哺乳动物细胞培养操作方法	229
四、哺乳动物细胞培养生物反应器	231
五、提高重组抗体表达水平的方法	231
第四节 抗体工程	236
一、域抗体	237
二、抗体-药物共轭体	238
三、双特异性抗体	238
四、三功能抗体	239
五、Fc 工程抗体	239
第五节 抗体药物实例	240
一、阿达木单抗	240
二、利妥昔单抗	241
三、曲妥珠单抗	242

第九章 合成生物学 / 244

第一节 概述	244
一、合成生物学的概念	244
二、合成生物学与其他学科的关系	244
三、合成生物的元件	245
四、合成生物学的发展	246
第二节 DNA 的组装	248
一、PCR 组装	248
二、标准化组装	249
三、酶切位点非依赖性组装	251
四、酵母细胞内组装	253
第三节 合成生物学在医药领域的应用	254
一、最小基因组工厂	254
二、天然产物的异源生物合成	255
三、编程细胞治疗	260

第十章 生物技术药物的质量控制与安全性评价 / 262

第一节 生物技术药物的质量控制	262
一、生物技术药物质量控制特点	262

二、生物技术药物质量标准的研究内容	263
三、生物技术药物生产过程工艺控制	263
四、生物技术药物产品质量控制	266
五、生物技术药品的稳定性研究	275
六、生物类似药的研究与开发	276
第二节 生物技术药物的安全性评价	277
一、临床前研究与安全性评价	277
二、临床研究与安全性评价	286
第三节 生物技术药物的生产质量管理规范	287
一、GMP 的特殊性	287
二、我国生物技术药物的质量管理法规和技术指南	288
附录 / 290	
一、FDA 批准上市的生物技术药物	290
二、FDA 批准上市的抗体药物	299
参考文献 / 302	

学习目标

1. 掌握 生物技术药物的概念与分类、生物技术药物的特性与成药性。
2. 熟悉 生物技术药物临床用途及研究发展趋势。
3. 了解 生物医药产业概念与范畴以及生物制药工业的发展。

第一节 生物技术概述

一、生物技术的定义及主要内容

生物技术 (biotechnology) 一词最早是在 1919 年由匈牙利农业经济学家艾里基 (K. Ereky) 提出的, 随着分子生物学、DNA 重组技术的出现以及基因工程产品等面世, 目前比较公认的生物技术的定义是: 生物技术就是利用生物有机体 (这些生物有机体包括从微生物至高等动、植物) 或其组成部分 (包括器官、组织、细胞或细胞器等) 发展新产品或新工艺的一种技术体系。

近 30 年来, 以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和蛋白质工程为主发展组成的现代生物技术 (modern biotechnology), 逐步成为与微生物学、生物化学、化学工程等多学科密切相关的综合性边缘学科技术。现代生物技术和古代利用微生物酿造技术和近代利用发酵技术有发展中的联系, 但又有质的区别。古老的酿造技术及近代的发酵技术只是利用现有的生物或生物功能为人类服务, 而现代生物技术则是按照人们的意愿和需要创造全新的生物类型和生物功能, 或者改造现有的生物类型和生物功能, 包括改造人类自身, 从而造福于人类。现代生物技术为解决人类面临的重大问题, 如粮食、健康、环境和能源等将开辟广阔的前景。

生物技术主要内容包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和蛋白质工程等

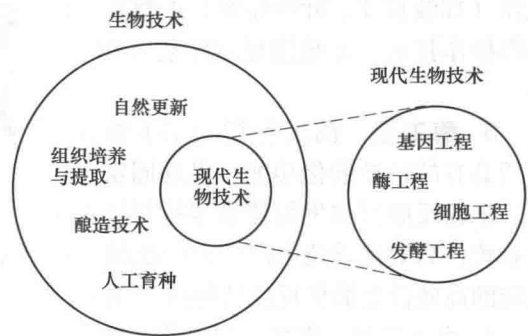


图 1-1 生物技术与现代生物技术