



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药理学、药物制剂、临床药理学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版TM

生物技术制药

主 编 黄泽波

非外借



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版TM

生物技术制药

主 编 黄泽波

副主编 黄宏靓 吕 莉

编 委 (按姓氏笔画排序)

陈 曙 (广东药科大学)

侯 浩 (大连医科大学)

黄宏靓 (广东药科大学)

黄泽波 (广东药科大学)

金 越 (大连医科大学)

李海峰 (广东药科大学)

刘永梅 (武汉大学)

吕 莉 (大连医科大学)

朱 虹 (浙江大学)

邹永左 (深圳大学)

科学出版社

北 京

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教育质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术制药 / 黄泽波主编. —北京: 科学出版社, 2018.1
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-055772-8

I. ①生… II. ①黄… III. ①生物制品-生产工艺-高等学校-教材
IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 300830 号

责任编辑: 李 植 / 责任校对: 郭瑞芝
责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

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>

石家庄继文印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018 年 1 月第 一 次印刷 印张: 17

字数: 394 000

定价: 59.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前言

为了更好地全面贯彻党的教育方针,适应新发展时期创新创业需求,促进我国高等医药院校教育发展,全面提高高等教育质量,落实教育部、国家卫生和计划生育委员会《高等学校本科教学质量和教学改革工程》和《中国医学教育改革和发展纲要》的精神,深化课堂教学和教学方法改革,提高药学高等教育教学质量,由科学出版社组织全国高等院校多位专家编写的《生物技术制药》(案例版)教材,在全体编委的辛勤劳动和共同努力下,终于与大家见面了。

《生物技术制药》(案例版)借鉴国外 PBL (problem-based learning) 教学模式,采用以案例导入为主线,提出代表性案例并进行深入分析和拓展,试图展示出生物技术制药这一发展迅速的领域中代表性的生物技术药物。目前,生物技术的发展已经成为现代药学发展的巨大推动力,生物技术药物产品已经成为了主要的治疗用药物之一。这些药物产品包括重组蛋白质、单克隆抗体和抗体片段,以及反义寡核苷酸和基因治疗用核酸,还包括细胞治疗的应用。生物技术制药显示了前所未有的发展速度和经济收益。在 2015 年美国食品药品监督管理局审批通过的 45 个新药中有 12 个生物制品,2014 年批准的 39 个新药中有 11 个生物制品。2014 年全球销售前十的药物中抗体药物占 7 个,市值共计达到 600 亿美元,这些取得巨大成功的生物技术药物推动了人类疾病防治的空前发展,同时带来了巨大的经济效益。生物技术对于生物制药的快速发展和现代药学及生命科学的重要性是不言而喻的,药学的生物技术已经成为现代和今后药学教育的重要组成部分,快速发展的生物技术制药迫切需要一本介绍该领域新发展的教材,提供较为完整的详细的生物技术在药学研究和临床应用中的知识。本教材将典型案例融于各个章节中,侧重新生物技术生物在生物药物发展中的作用,主要包括了不同生物技术药物的新生物制备技术的基本理论和应用,对目前临床使用的生物技术药物分类阐述,在编写中结合生物技术药物的研发和生产、结构、药物基本作用机制、剂型、上市情况、临床应用等情况,力求所选案例的知识性、典型性、针对性、启发性和实践性,通过案例提出问题,启发学生思考,激发学生学习兴趣,以提高学生的主动性,培养学生独立思考和积极创新能力。全教材分为 14 章:生物技术制药概述、生物技术制药产品的开发与生产、抗体药物及抗体相关药物、细胞因子及干扰素类药物、白细胞介素、肿瘤坏死因子、血细胞生长因子类药物、生长因子类药物、重组蛋白激素类药物、作用于凝血系统的蛋白类药物、重组蛋白酶药物、核酸类药物、多糖类药物、疫苗。本版本的《生物技术制药》可以作为药学、生物制药专业、药物制剂、制药工程、临床药学、生物和生物技术等专业本科教学

的教材,可供国内药学、医学及生命科学研究人员、硕士研究生入学考试参考。

在本教材编写过程中,参考了部分已经出版的高等院校教材及有关专著,在此向有关作者和出版社表示衷心的感谢。在教材出版之际,还要特别感谢科学出版社的领导和编辑们对本教材出版的专业指导和大力支持。对参加本教材编写的编委和支持他们工作的单位领导表示由衷的感谢。衷心感谢广东药科大学的领导及教务处、教材科领导和同事的全力支持。

本教材是国内案例版《生物技术制药》教材建设的首次探索,尽管参与编写的老师竭尽全力,但是由于编者的学识水平和经验有限,教材中可能存在疏漏之处,敬请同行专家、使用本教材的各院校师生和广大读者批评指正。

黄泽波

2017年10月

目 录

第一章 生物技术制药概述.....1	第八章 生长因子类药物.....149
第一节 药物作用.....5	第一节 生长因子概述.....149
第二节 药物动力学.....9	第二节 生长因子的生物学功能 与剂型.....150
第二章 生物技术制药产品的开发与生产...12	第九章 重组蛋白激素类药物.....156
第一节 药品的研究与开发.....12	第一节 概述.....156
第二节 生物技术制药产品的研究 与开发.....15	第二节 胰岛素的结构与生物学 功能.....159
第三节 生物技术制药的主要产 品及给药系统.....18	第三节 胰岛素的生产、剂型 及应用.....162
第四节 生物技术制药工艺.....20	第四节 其他蛋白类激素简介.....167
第三章 抗体药物及抗体相关药物.....26	第十章 作用于凝血系统的蛋白类 药物.....179
第一节 抗体药物的发展概况.....26	第一节 概述.....179
第二节 单克隆抗体药物.....39	第二节 常用作用于凝血系统的 蛋白类药物.....182
第三节 抗体偶联药物.....64	第十一章 重组蛋白酶药物.....189
第四章 细胞因子及干扰素类药物.....94	第一节 概述.....189
第一节 概述.....94	第二节 重组蛋白酶的生物学功 能及应用.....193
第二节 干扰素.....99	第十二章 核酸类药物.....208
第五章 白细胞介素.....110	第一节 概述.....208
第一节 概述.....110	第二节 反义核酸药物的功能及 应用.....210
第二节 重组 IL 药物.....120	第三节 siRNA 药物的功能及 应用.....213
第三节 IL 拮抗剂药物.....122	第四节 miRNA 药物的功能及 应用.....216
第六章 肿瘤坏死因子.....126	第十三章 多糖类药物.....220
第一节 概述.....126	
第二节 TNF 抗肿瘤药物.....130	
第三节 TNF 拮抗剂药物.....134	
第七章 血细胞生长因子类药物.....137	
第一节 血细胞生长因子概述.....137	
第二节 常用生物技术制药血细胞 生长因子类药物.....140	

第一节 概述	220	第三节 DNA 疫苗	239
第二节 多糖类药物的功能及 应用	224	第四节 细胞治疗	243
第十四章 疫苗	232	第五节 基因治疗	248
第一节 概述	232	参考文献	257
第二节 重组蛋白疫苗	234	中英文名词对照索引	260

第一章 生物技术制药概述



学习要求

1. 掌握 药物、生物药物、生物技术药物等基本概念。
2. 熟悉 生物技术药物分类及作用特点。
3. 了解 药物研发及申报的流程。

一、基本概念介绍

1. 药物 药物 (medicine) 一词来源于拉丁语 *medicus*, 意思为“内科医师”, 指有目的地调节机体生理、生化功能和病理过程, 并规定有适应证或者功能主治、用法和用量等, 用于预防、诊断和治疗疾病的物质。小分子有机化合物和中药材及其制剂分别是西医和中医体系中的最传统的药物。根据《中华人民共和国药品管理法》第一百条关于药品的定义: 药品是包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。这就表明, 生化药物、血清、血液制品等生物来源的产物也是现代药物的重要组成部分。事实上, 随着生命科学领域对生命奥秘的不断揭示和各种生物技术的快速发展, 尤其是遗传学领域通过人为地改变基因结构或基因重组等技术的发展和运用, 使得药物的来源更为广泛和便利, 因而各种生物制品、生物药物及生物技术药物等以生物体或其某一部分, 或生物体的某一代谢产物为主要来源的药物品种日益丰富, 在不同研究领域, 人们对这些概念的理解也存在较大区别, 而这些药物定义与其制造过程和工艺紧密相关, 这里对国内外文献和书籍中常出现的一些相关概念和术语进行统一, 以便在后面章节中更容易理解相应药物的制备原理和工艺。

2. 生物制品 从表面上看, 生物制品 (biological products, biologics) 似乎可以涵盖一切生物来源的药物。但实际上, 国内外医药、学术界对生物制品的定义相对较为狭窄, 通常, 生物制品专指那些从血液制备的药用产品及毒素、疫苗和过敏原物质等。如此一来, 一些传统的、通过生物技术手段获得的药物[如激素 (hormone)、抗生素和植物代谢产物等], 就被这一严格的定义排除在外。

3. 生物药物 生物药物 (biological medicine) 泛指包括生物制品在内的生物体的初级和次级代谢产物或生物体的某一组成部分, 甚至整个生物体用作诊断和治疗的医药品。很明显, 相对生物制品, 生物药物的范畴要更加广泛, 除生物制品外, 我国传统医学中的中药材及其制剂均应属于生物药物。

4. 生物技术药物 生物技术药物 (biopharmaceuticals) 最早是 20 世纪 80 年代用于描述一系列通过现代生物技术制备的治疗性蛋白质产品, 尤其是通过基因工程技术或杂交瘤技术制备的单克隆抗体。这样就把生物技术药物和来源于基因工程菌株非天然产生的治疗性蛋白质这两个概念等同起来。后来在基因治疗技术中出现的治疗性核酸及反义核酸用于体内诊断的蛋白质产品等, 也被列入生物技术药物的范畴。因此, 生物技术药物这一术语, 现在一般是指以基因工程改造的生物为来源, 以蛋白质或核酸为基础, 以治疗或体内诊断为目的, 而非直接从天然生物中提取的一类药物。

5. 生物技术制药 一般来讲, 生物技术制药 (biopharmaceutical sciences), 是指采用现代生物技术并人为地创造一些条件, 借助某些微生物、植物或动物来生产所需的医药品。广义上, 生物

制药涵盖了多个学科门类,包括生物学、微生物学、生物化学、细胞生物学、分子生物学、生物技术及药学等,综合利用这些学科的原理与方法,从生物体、生物组织、细胞、细胞代谢产物及体液等原材料中分离天然的或通过基因工程表达的特定产物,用于疾病的预防、诊断和治疗等。

二、生物技术制药的发展和现状

生物技术药物及生物制药已经不再是一个崭新的事物,以生物技术和制药行业相对发达的美国和欧盟地区为例,自1982年第一个重组人胰岛素上市以来,经过30余年的发展,目前已有至少250种生物技术药物上市。纵观这30余年发展历程(图1-1),生物制药行业的发展异常迅速。20世纪80年代(1982~1990年),是生物制药行业的开拓期,发展相对比较缓慢,在这期间,除了第一个重组胰岛素产品以外,只有8种其他生物技术药物获得食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧盟(European Union, EU)认证,适应证也较为单一,以肿瘤和肝病为主;20世纪90年代初是生物制药产业的发展期,自1995年以来,生物制药迅速发展并进入稳定增长的时期,平均每年都会有10种以上新的生物药物被批准上市(2011年除外,仅6种),2013年达20种,其中以单克隆抗体的增长最为突出,以2010~2014年生物技术药物发展为例,4年间共有54种药物获得FDA和EU的批准,其中单克隆抗体药物多达17种,占有获批生物技术药物的30%,其他还包括9种激素类药物、8种血液提取蛋白质药物、6种酶类药物和4种疫苗制剂及1种基因治疗相关产品等(图1-2)。在药物适应证方面,过去4年间,新批准的药物也表现出一定的可预见性,仍以抗肿瘤药物为主,共有9种药物;其他还有针对各种炎症相关疾病和血友病药物(各6种),代谢障碍和糖尿病药物(各5种),嗜中性白细胞减少症药物及针对感染性疾病的疫苗等(各4种)。随着生物技术药物品种的增多,其市场占有率也显著提高,2012年,世界前20位畅销药中就有7个生物技术药物。生物技术药物的销售收入连续多年保持了15%以上的增速,据统计,2011年,罗氏公司以371亿美元销售额位居全球10大生物技术药物公司之首,安进公司以156亿美元次之。单品方面,美国艾伯维(雅培)公司研发的修美乐(Humira, 阿达木单克隆抗体)是全球第一个获批的抗肿瘤坏死因子TNF- α 药物,2011~2013年连续3年成为全球最畅销生物技术产品,2013年在全球销售额高达110亿美元,而其适应证和适用人群也在不断扩大,目前Humira仍处于销售上升期。

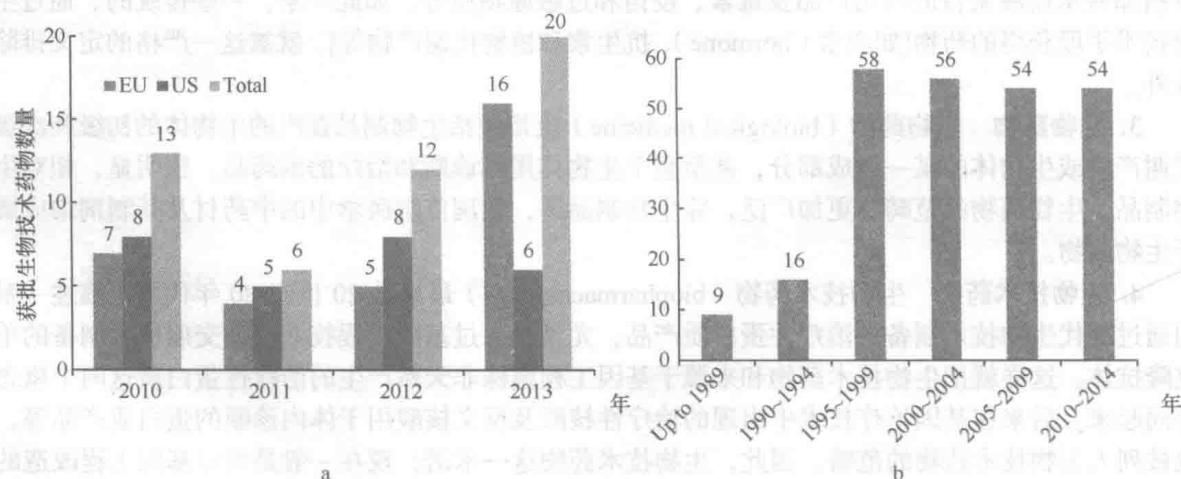


图 1-1 生物技术药物获批情况

a. 2010~2013 年生物技术药物在美国和欧盟获批的数量; b. 1982 年以来生物技术药物获批情况的比较(每 4 年为一个统计点)

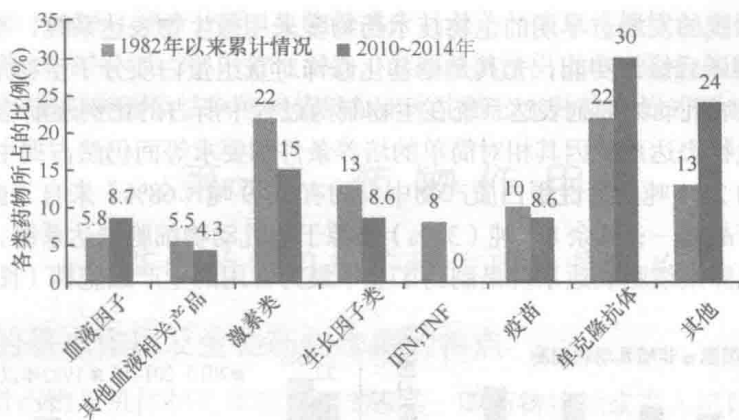


图 1-2 近几年累计的生物技术药物种类及比例

总结生物技术制药的发展现状，主要表现在以下几个方面。

(1) 经过 30 余年的发展，生物制药行业已渐趋成熟。统计数据表明，20 世纪 90 年代以来，生物技术药物的批准率保持相对的稳定，平均每年获批的新产品维持约 15 项（图 1-1）。在未来的可以预见的时间内，这个发展态势将会继续保持。

(2) 单克隆抗体依然是研发的重点和热点。单克隆抗体药物在获批中表现出来的整体优势从 20 世纪 90 年代末以来一直持续到现在，尤其以人源化和小型化及多功能抗体的研发为重点。在 20 世纪 80 年代末，抗体药物只占了全部上市生物制品的 10% 左右，而对过去 4 年的统计数据表明，这一比例上升至 30% 左右，且以 20 世纪 90 年代末为起始标志，这一比例至今已经非常稳定（图 1-3）。

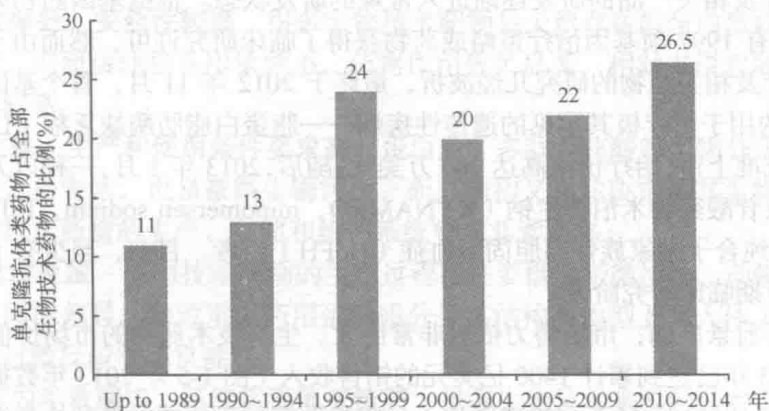


图 1-3 1982 年以来单克隆抗体类药物的获批、上市情况

(3) 与抗体药物持续上升的态势不同，一些传统生物技术药物，如重组溶栓类药物、抗凝药物、白细胞介素和促红细胞生成素等自 2010 年以来没有新的产品上市，这说明这类产品在药品市场上已相对饱和（图 1-2）。

(4) 生物改良药的研发审批力度增加。近年来，生物改良药由于在药物运输系统、药物药理学（简称药动学）及药效学等方面的改进而连续获得批准。2014 年 FDA 连续批准了一些长效作用药物，如葛兰素史克（GlaxoSmithKline）的糖尿病新药阿必鲁肽（albiglutide, Eperzan）作用于 GLP-1 受体激动剂的融合蛋白、百健（Biogen）多发性硬化症药物 Plegridy（聚乙二醇化干扰素 β -1a）及以色列梯瓦制药工业有限公司（Teva）的聚乙二醇化长效重组粒细胞集落刺激因子 Lonquex（长效 G-CSF）。

(5) 产物表达系统的发展。早期的生物技术药物多采用微生物表达系统,哺乳动物细胞因具有对蛋白质分子的翻译后修饰功能,尤其是糖基化修饰对重组蛋白质分子生物活性的发挥是非常必要的,因而近年来哺乳动物细胞表达系统在生物制药过程中所占的比例逐渐增加(图 1-4a)。但不可否认的是,微生物表达系统因其相对简单的培养条件和要求等而仍然占据主导地位。据 2010 年调查结果,在大约 26.4 吨的活性蛋白质产物中,约有 17.9 吨(68%)来自于微生物表达系统,其中胰岛素是主要产品之一;其余 8.5 吨(32%)来源于哺乳动物细胞表达系统,主要是单克隆抗体类药物。中国仓鼠卵巢细胞表达系统是制药工业中最为常用的生产细胞株(图 1-4b)。

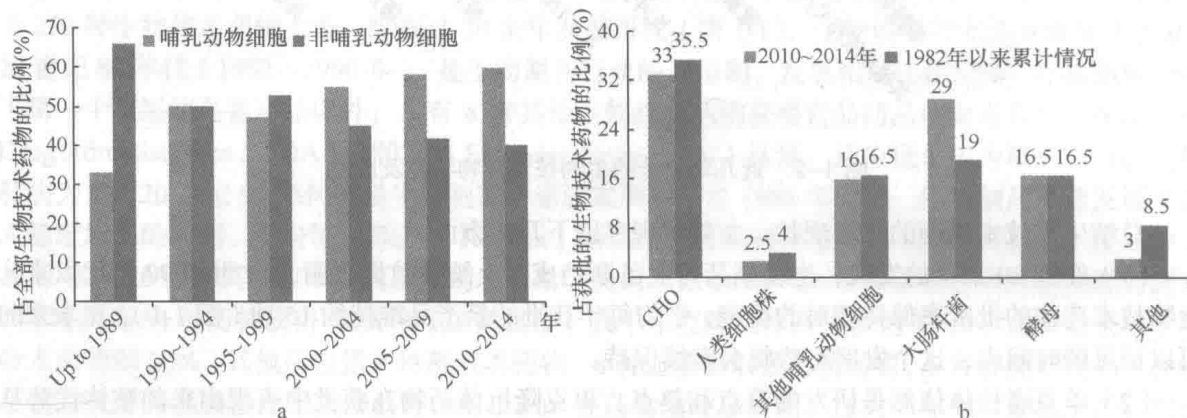


图 1-4 生物技术药物生产中主要的表达系统

a. 各时期分别来源于利用哺乳动物细胞和非哺乳动物细胞的生物技术药物所占比例;b. 过去 4 年间累计的各种表达系统在生产中的使用情况。所有数据均以各变量在所有统计年限内获批的生物技术药物总量的百分数表示

(6) 基因治疗及相关产品的研发逐渐进入常规的研发状态。根据基因药物杂志的统计数据,自 1989 年以来已有 1992 项基因治疗策略或药物获得了临床研究许可,然而由于药物载体安全性等问题,基因治疗及相关药物的研究几经波折,最终于 2012 年 11 月,首个基因疗法药物,由荷兰 UniQure 研发的用于治疗极其罕见的遗传性疾病——脂蛋白脂肪酶缺乏症(LPLD)的 Glybera 获得欧盟委员会批准上市,治疗价格高达 160 万美元。随后,2013 年 1 月,一种以人类 Apo B mRNA 为靶点的反义寡核苷酸药物米泊美生钠(KYNAMRO, mipomersen sodium, ISIS Pharmaceutical)被 FDA 批准用于纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)患者。目前,至少有十项以上的类似产品已进入 II 期或 III 期临床研究阶段。

(7) 生物制药前景广阔,市场潜力依然非常巨大。生物技术药物的市场价值稳步增长,调查数据显示,至 2013 年已达到累计 1400 亿美元的销售收入(图 1-5)。2013 年数据显示,该年共有 37 种单品都创下了超过 10 亿美元的销售收入,成为世界制药领域的重型炸弹级产品,而销量前 10 的药品共赢得了 689 亿的销售收入,占了整个生物技术药物销售额的 50%以上,这其中包含了 6 种单抗类药物 630 亿美元(若将 Fc 融合产品包括在内将达到 750 亿美元)的总销售额,这表明了单克隆抗体药物的巨大市场和发展潜力。

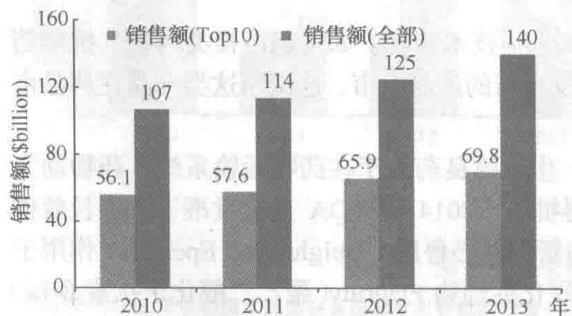


图 1-5 近几年生物技术药物的销售额统计

根据药物研发周期,不考虑革命性的技术创新等因素,在当前发展基础上,可以预见在未来几年内生物技术药物的研发将仍然以基于单克隆抗体的制剂为主,依然采用传统的表达系统,在给药系统方面将仍然以注射给药为主。据艾美仕

市场研究公司(IMS Health)调查分析,生物技术产品及药品未来将持续稳定增长,在药物市场的份额将从2012年的18%上升至2017年的20%,产品种类将仍以单克隆抗体和胰岛素类为主,而在药物适应证方面,肿瘤和感染性疾病将依然是未来生物技术药物防治的重点。

第一节 药物作用

一、药物的作用和药物作用的量效关系

(一) 药物的基本作用及生物药物作用的特点

药物作用是指药物与机体相互作用产生的反应,即药物接触或进入机体后,促进体表与内部环境的生理生化功能改变,或抑制入侵的病原体,协助机体提高抗病能力,达到防治疾病的效果。

药物在机体中的作用过程通常具有选择性(或称靶向性)、双重性(即药物的不良反应)等特点,相对于化学药物和传统中药,生物技术药物因其分子结构及作用机制的独特性而具有以下一些特点。

1. 药物作用过程复杂 生物技术药物多是应用基因修饰的细胞、生物体等产生的蛋白或多肽类产物,或是依据靶基因化学合成互补的寡核苷酸,所获产品往往相对分子质量较大,并具有复杂的分子结构,因而进入机体后,会受到机体生理生化过程及相应生物分子的影响,作用过程非常复杂。

2. 药物作用的发挥与其来源关系密切 生物技术药物在生产过程中受宿主遗传、转录系统的影响,如人类基因编码的蛋白质和多肽类药物,往往需要以具有翻译后修饰功能的哺乳动物细胞为表达系统,才能使产物具有生理和药理学活性。

3. 药物作用效果好,安全性较高 很多生物技术药物是天然存在的蛋白质或多肽,与靶点之间有很好的亲和性,因而活性强且用量微小,药物作用效果显著,相对来说它的不良反应较小、毒性较低、安全性较高。

4. 药物稳定性差,生产和使用条件要求高 蛋白质、多肽及核酸等生物分子空间结构复杂,稳定性差,易变性,易失活,也易被微生物污染,而其结构又往往决定了其生物学活性和药理学活性,因而对生物技术药物的生产、存储和给药系统要求非常严格。

5. 可能导致过敏反应 生物技术药物的生产过程往往要借助于微生物、动物细胞或转基因动植物等,物种种属间的差异,导致重组药用蛋白质分子在结构及构型上与人体天然蛋白质有所不同,因而可能引起过敏反应等不良症状。

6. 药物在人体内半衰期短,可能需要重复给药 很多生物技术来源的药物,由于受到体内各种酶系统及其他生化环境的影响,在体内半衰期短,降解迅速,并在体内降解的部位广泛,因而往往需要重复多次给药才能保证体内的有效药物浓度。

7. 生物技术药物的受体效应 许多生物技术药物是通过与特异性受体结合,进而影响机体相关信号传导而发挥药理作用,且受体分布具有动物种属特异性和组织特异性,因此药物在体内分布具有组织特异性和药效发挥快的特点。

8. 多效性和网络效应 许多生物技术药物可以作用于多种组织或细胞,对机体内多种信号通路和相应生理功能有调节作用,彼此协同或拮抗,形成网络性效应,因而可具有多种功能,发挥多种药理作用。

(二) 药物作用的量效关系

药物效应的强弱与其剂量或浓度大小呈一定关系,在一定的范围内,药物的效应与靶部位的

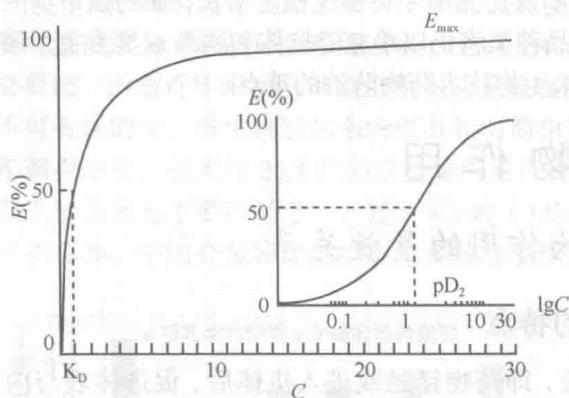


图 1-6 药物作用的量-效关系图

pD_2 亲和力指数, 等于药物-受体复合物的解离常数 K_D 的负对数 ($-\lg K_D$), 其值与亲和力成正比。其意义是引起最大效应的一半时 (即 50% 受体被占领) 所需的药物剂量

浓度成正相关, 而后者决定于用药剂量或血中药物浓度, 定量地分析与阐明两者间的变化规律称为药物的剂量-效应关系, 简称量效关系 (dose-effect relationship), 它有助于了解药物作用的性质, 也可为临床用药提供参考资料。通常, 生物制剂作用靶点明确, 活性高, 因而非常有效, 甚至只需要非常低的剂量 (pmol) 的血药浓度即可达到理想的药效。量效关系可以通过曲线图比较直观地反映出来, 称为剂量-反应曲线或量效曲线, 通常以药物的效应 (effect) 为纵坐标, 药物的浓度 (concentration) 为横坐标, 通过作图来表示 (图 1-6)。

药物量效关系中, 几个基本概念对药物研发和临床用药安全有重要意义, 这里简单阐述。

1. 最小有效量 (minimal effective dose) 或最小有效浓度 (minimal effective concentration) 系指能引起效应的最小药量或最小药物浓度, 亦称阈剂量或阈浓度 (threshold dose or concentration)。该值越小, 说明药物作用效果越好。在药物研发阶段, 对药物开发潜力的评估意义重大。

2. 半数有效量 (50% effective dose, ED_{50}) 在量反应中指能引起 50% 最大反应强度的药物剂量, 在质反应中指引起 50% 实验对象出现阳性反应时的药物剂量。以此类推, 如效应为惊厥或死亡, 则称为半数惊厥量 (50% convulsion) 或半数致死量 (50% lethal dose, LD_{50})。药物的 ED_{50} 越小、 LD_{50} 越大说明药物安全性越高, 一般常以药物的 LD_{50} 与 ED_{50} 的比值表示某种药物的治疗指数 (therapeutic index, TI), 用以表示药物的安全性。但如果某药的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行, 则 TI 不能完全反映药物安全性, 故有人用 LD_5 (即 5% 致死剂量) 与 ED_{95} (即 95% 有效剂量) 值或 LD_1 与 ED_{99} 之间的距离表示药物的安全性, 即安全范围, 安全范围越窄用药越不安全。

3. 最大效应 (maximal effect, E_{max}) 从量效关系曲线我们可以看出, 随着药物剂量或浓度的增加, 效应强度也随之增加, 但达到某一特定值后, 即使再增加剂量或浓度, 效应也不再继续增强, 这一药理效应的极限值称为最大效应。若继续增加剂量则效应将发生质的改变而表现为毒理效应的增强了。

4. 效价 (potency) 与效能 (efficiency) 反映作用、性质相同的药物之间作用强弱比较。效价指达到同等效应时所需的药量, 药量较小者效价高, 反之亦然。效能, 表示某种药物所能达到的最大效应。

药物作用的量效关系受多种因素的影响, 如个体之间的差异和同一个体不同生理状态的差异、药物剂型、给药途径、药物本身的体内动力学特征, 包括转运、吸收、受体结合能力、分布、转化和排泄等, 因而, 对药物合理用量及安全性评估应在药物量效关系基础上综合考虑多种因素, 全面评价。

(三) 药物作用机制的基本理论

案例 1-1

重组人胰岛素作为首个重组蛋白质类药物, 目前已经上市, 品种有速效胰岛素、长效胰岛素等, 已经成为临床上治疗糖尿病的基本治疗药物。

问题:

1. 药物的作用机制有哪些?
2. 胰岛素是通过什么机制发挥治疗糖尿病作用的?

药物作用机制 (mechanism of drug action) 主要指药物在机体内发挥药效的途径和方式。研究药物的作用机制, 对提高疗效、防止不良反应及开发新药等都有重要指导意义。通常认为, 药物在机体内的作用有特异性和非特异性两种方式。

1. 药物的特异性作用机制 即药物分子进入机体后有明确的靶标, 药物仅作用于靶点或与靶点的作用强度明显高于其他对象, 与药物的化学结构相关。从宏观上理解, 药物的特异性作用机制是药物通过对相应受体、酶及递质的影响而起作用; 从微观上看, 则是药物与生物大分子之间的相互作用, 属分子药理学研究内容。大多数生物技术药物本身也属于生物大分子, 因而其作用途径往往是通过特异性途径与相应生物分子之间发生相互作用, 进而对机体的生理生化功能产生影响。

(1) 受体机制: 受体 (receptor) 是存在于细胞膜或细胞内的一种能选择性地与相应配体结合, 传递信息并产生特定生理效应的大分子物质 (主要为糖蛋白或脂蛋白, 也可以是核酸或酶的一部分)。很多药物是通过受体机制发挥治疗作用的。例如, 胰岛素是通过与细胞表面的胰岛素受体结合进而引发一系列的细胞内生理生化反应, 完成葡萄糖的代谢。受点 (receptor-site) 是受体上与配体立体特异性结合的部位, 具有高度选择性, 能正确识别并特异性地结合某些立体特异性配体。配体 (ligand) 指能与受体特异性结合的物质, 有内源性配体 (如神经递质、激素、自体活性物质) 和外源性配体 (药物)。受体与配体之间的作用可用下式来描述:



根据分布的部位受体可分为细胞膜受体和胞质受体。受体在识别与结合中具有特异性、敏感性、饱和性、可逆性和变异性等。受体分子只占细胞的极微小部分, 却能准确识别并结合药物分子, 而 DR 复合物能够激活一系列生物放大系统, 应用微量的药物即能引起高度生理活性。受体数目有限, 且在体内有特定的分布点, 药物与受体结合可达到饱和。药物与受体的结合与解离处于动态平衡状态, 药物解离后仍保持原形。同一受体可分布在不同组织器官, 且兴奋时产生不同的效应。

多数药物与受体上的受点结合是通过分子间的吸引力 (范德瓦耳斯力、离子键)、氢键形成药物受体复合物。受体与药物结合引起生理效应, 必须具备两个条件——亲和力和内在活性。内在活性 (intrinsic activity) 指药物与受体结合引起受体激活产生生物效应的能力, 是药物本身内在固有的药理活性。内在活性是药物最大效应或作用性质的决定因素。

与受体结合的药物, 根据其结合后产生的反应, 可分为如下三种类型。①激动剂 (agonist, 兴奋药): 既有较强的亲和力, 又有较强的内在活性药物。②部分激动药 (partial agonist): 有较强的亲和力, 内在活性弱的药物, 具有激动药和拮抗药双重特性。③拮抗剂 (antagonist, 阻滞药): 有较强的亲和力, 而无内在活性药物。

药物或生物活性物质与受体结合后, 可引起受体构象变化及信息转导过程。根据受体蛋白结构、信号转导过程、效应性质、受体位置等特点, 可以把受体分为如下类型。①配体门控离子通道受体, 由配体结合部位及离子通道两部分组成, 如 N-胆碱受体、GABA-R、甘氨酸受体等, 受体兴奋时离子通道开放, 产生效应。②与 G 蛋白偶联的细胞表面受体: G 蛋白偶联受体结合的配体包括气味、激素、神经递质、趋化因子等。这些受体可以是小分子的糖类、脂质、多肽, 也可以是蛋白质等生物大分子。③酪氨酸激酶受体。④细胞内受体。⑤细胞因子受体等。

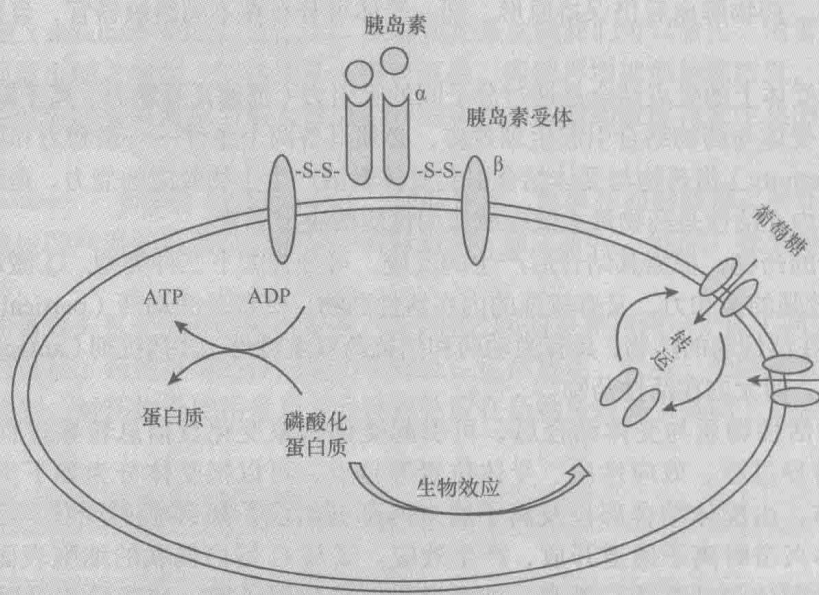
(2) 非受体机制：药物的非受体作用机制主要有以下几种。①影响酶的活性，药物通过酶与相应底物的亲和反应发挥作用，包括抑制作用，如新斯的明竞争性抑制乙酰胆碱酯酶的活性；激活作用，如溶栓药物重组组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）等。②影响生物膜的功能：如作用于细胞膜的离子通道的抗心律失常药通过影响 Na^+ 、 Ca^{2+} 或 K^+ 的跨膜转运而发挥作用。③参与或干扰细胞代谢，伪品掺入也称抗代谢药，如抗癌药氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似，掺入癌细胞 DNA 及 RNA 中干扰蛋白合成而发挥抗癌作用；许多抗生素（包括喹诺酮类）也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的。④影响生理物质转运，在体内主动转运需要载体参与，干扰这一环节可产生药理效应，如利尿药抑制肾小管 Na^+-K^+ 、 Na^+-H^+ 交换而发挥排钠利尿作用。⑤影响免疫功能：许多疾病涉及免疫功能，免疫抑制药及免疫增强药通过影响免疫机制而发挥疗效，如提高免疫功能的丙种球蛋白和抑制免疫功能的药物环孢素等。

2. 药物的非特异性作用 有些药物在机体内并无特异性作用机制和特定靶点，而是在多种组织或细胞中对机体整体表现出相应的药理学活性，多与药物的理化性质有关。常见的有渗透压调节作用（甘露醇的脱水作用）、脂溶作用（如全身麻醉药对中枢神经系统的麻醉作用）、膜稳定作用（如局部麻醉药阻止动作电位的产生及传导）、pH 调节作用（如抗酸药对胃酸的中和）及络合作用（如二巯基丙醇络合汞、砷等重金属离子而解毒）。

案例 1-1 分析

药物的作用机制有特异性和非特异性机制，胰岛素是典型的受体机制药物。胰岛素受体为大分子跨膜糖蛋白复合物，由两个 13kD 的 α -亚单位和两个 90kD 的 β -亚单位构成， α -亚单位位于胞外，含胰岛素结合部位， β -亚单位为跨膜蛋白，胞内部分含酪氨酸蛋白激酶。

胰岛素与其受体 α -亚单位结合，迅速引起 β -亚单位的自身磷酸化，激活 β -亚基上的酪氨酸蛋白激酶，导致对其他细胞内活性蛋白的连续磷酸化反应，促使葡萄糖转运蛋白 4 定位于细胞膜上，同时能促进葡萄糖转运蛋白的合成及转运活性，加速并完成葡萄糖向细胞内的转运，从而产生降血糖等生物效应。



第二节 药物动力学

一、药物动力学基本概念

药物动力学 (pharmacokinetics) 亦称药动学, 描述的是在某一特定给药剂量下药物在各种体液 (尤指是血浆和血液) 中浓度分配的时间过程, 包括所有影响药物吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (elimination) 的过程, 即吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 过程的“量-时”变化或“血药浓度-时”变化特征。简单来说, 药物动力学可以理解为“机体对药物的作用”; 相对而言, 药效学 (pharmacodynamics) 则是体液中一定浓度的药物对机体 (通常是特定部位) 产生的药效或毒性效果, 简单理解为“药物对机体的作用”。

二、生物技术药物动力学基本特点

基于传统小分子药物的一般药物动力学和药效学原理在很大程度上也适用于蛋白质、多肽等生物技术药物。然而, 由于蛋白质、多肽等生物技术药物性质的特殊性, 在药物动力学和药效学特征方面也有一些区别于传统小分子药物的特征。

(1) 生物技术药物注重对其以活的生物体为来源的生产过程, 而小分子药物则更侧重于对其化学结构和纯度的精确描述。

(2) 蛋白质、多肽等生物技术药物在结构和功能上与很多内源性生物分子类似。

(3) 它们直接参与机体生理过程, 发挥药理作用的同时也会受到生理过程的反馈调节。

(4) 蛋白质、多肽类药物具有相对分子质量大, 不易透过生物膜, 易在体内酶解、降解的特点, 因而代谢途径与代谢产物也非常复杂。

(5) 蛋白质、多肽类药物及其代谢产物往往也是生物活性分子, 受到体内大量相似物质的干扰, 分析和定量会面临更大难度和挑战性。

(6) 通常生物技术药物活性高, 用量很小, 也大大增加了分析和检测难度。

三、药物体内过程和速率过程

药物的体内过程指药物进入体内到排出体外的过程, 包括吸收、分布、转化、排泄过程。

1. 药物在体内的吸收及其影响因素 吸收 (absorption) 是指药物由用药部位进入体内大循环的过程, 即药物被生物机体摄取的过程, 包括被动转运和主动转运。被动转运 (passive transport) 是指药物分子由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧。主动转运 (active transport) 又称逆流 (countercurrent transport), 即通过膜上的特异性载体蛋白, 消耗 ATP, 将药物分子由低浓度或低电位差的一侧转运到较高的一侧, 如钠、钙、氢、胺泵等。主动转运可发生饱和现象并会出现竞争性抑制、缺氧及缺乏能量的抑制。生物大分子物质的转运伴有膜的运动, 称膜动转运 (cytosis), 包含如下两种方式。①胞饮 (pinocytosis) 又称吞饮或入胞。某些液态蛋白质或大分子物质, 可通过生物膜的内陷形成小胞吞噬而进入细胞内。②胞吐 (exocytosis): 又称胞裂外排或出胞。某些液态大分子物质可从细胞内转运到细胞外, 如腺体分泌及递质的释放等。

不同的给药方式对药物的吸收和分布动力学过程有明显的影响。生物来源的药物多为蛋白质、多肽、糖类、核酸等生物大分子, 易被人体消化系统酶所破坏, 因而目前仍以注射给药为主。通过静脉注射 (IV) 方式给药, 将可以使蛋白质、多肽等药物避开消化系统的降解作用从而更容易达到最大血药浓度。例如, 组织型纤维蛋白溶酶原激活剂 (t-PA) 类似物阿替普酶 (alteplase) 和

替奈普酶 (tenecteplase)、重组人红细胞生成素 (EPO) 等均采用静脉给药方式。然而, 某些药物通过静脉注射给药时, 难以维持理想的血药浓度, 此时皮下注射 (SC) 和肌肉注射 (IM) 给药方式将是更好的选择。例如, 接受血液透析的患者给予红细胞生成素治疗时, 通过肌肉注射方式给药将能使血药浓度平稳地维持 1 周左右。蛋白质类药物的表观吸收速率常数 K_{app} 是综合考虑了药物进入机体循环和在达到吸收部位前的降解, 即可视为实际一级吸收速率常数与一级降解速率常数的加和, 因此实际一级吸收速率常数可通过下式计算:

$$K_a = F \cdot K_{app}$$

式中, F 为相对于静脉注射给药方式下系统生物利用度。因此可以看出, K_{app} 越大, 药物的实际一级吸收速率常数越低或其降解速率越快, 也就说该药物的生物系统可利用度越低。

其他限制皮下注射和肌肉注射给药方式下蛋白质类药物吸收速率的因素尚包括局部血流情况、注射产生的创伤、给药部位对药物的吸收情况及药物表面电荷等因素。

生物技术药物中小分子肽的吸收大多是被动扩散或载体转运。对于大分子多肽的完整吸收, 水溶性分子可通过水合孔和 (或) 细胞间隙扩散; 脂溶性多肽可通过膜脂扩散, 高度亲脂性的药物则能通过淋巴系统被吸收, 通过内吞或胞饮过程摄入细胞。亲水性大分子多肽的细胞内在化多是通过胞饮作用。研究证实, 一些细胞转运肽可通过非耗能途径穿过真核细胞的质膜, 这些多肽能在细胞内转运比自身相对分子质量大许多倍的大分子物质。蛋白质多肽类药物的稳定性和渗透性是影响吸收的两个主要因素。酶解和非酶解都可引起蛋白质多肽药物的不稳定性。给药途径的不同对药物的生物利用度和药理作用具有显著的影响。

2. 药物在体内的分布及其影响因素 药物吸收后, 通过各种生理屏障经血液转运到组织器官的过程称分布 (distribution)。药物的表观分布容积 (apparent volume of distribution, V_d) 是指当药物在体内达动态平衡后, 体内药量与血药浓度的比值。

生物技术药物在体内的分布机制及其影响因素: 蛋白质类药物在体内分布的速率和范围将很大程度上取决于蛋白分子的大小和质量、理化性质 (如表面电荷、疏水性等) 与载体或转运蛋白的结合情况等。此外, 胞外基质中的分子对药物分子也会有产生一种排斥作用, 有一定的胞外间隙不能有效分配药物, 称为排阻体积 (exclusion volume, V_e)。 V_e 取决于这些生物大分子的大小、表面电荷等。但组织对药物分子的积极吸收并结合于血管内外壁蛋白上则可以促进某些蛋白质药物的表观分布容积, 如 β -干扰素 1-b 的相对最大分布体积可达 2.8L/kg。通常情况下治疗性蛋白质及多肽等往往由于相对分子质量、体积过大而具有较低的分布容积 (0.04~0.2L/kg), 而小分子药物多为 1~20L/kg。

除了理化性质、蛋白质与蛋白质间结合作用决定的蛋白质、多肽类药物的分布特征之外, 受体介导的分布机制也是决定蛋白质等生物技术药物在体内分布的一种重要因素。这种分布机制决定于受体在组织器官中的分布及其与药物分子间的作用强度。

3. 药物的代谢 代谢 (metabolism) 传统上指某些正常的生理成分, 如糖类、氨基酸、脂肪、蛋白质等的体内变化过程 (分解或合成)。药物代谢主要是指药物在体内的结构变化。通过药物的代谢转化研究, 认识药物在体内的结构变化, 进而了解药物在体内产生作用的分子形式, 对药物的药效学及毒理学评价有着重要意义。

蛋白质多肽的失活和消除机制十分复杂, 由于与体内很多组分和分子具有很好的相容性, 因而许多组织都可以是潜在的分解代谢部位, 且参与降解的酶很多, 肝脏中具代表性的代谢酶是组织蛋白酶、溶酶体和蛋白酶, 胆小管膜中还存在一些膜结合的氨肽酶, 此外, 胃肠道腔管内分布着大量特异酶, 这些酶均有可能参与到特定这类药物的代谢过程。小肠中的细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 对口服蛋白多肽类药物的代谢起主要作用。肾是最重要的清除器官, 肾中的底物、生长因子、酸碱平衡及肾功能的变化都会引起蛋白多肽代谢的变化。

4. 药物的排泄 治疗性蛋白质、多肽等药物的排泄和清除通常与内源性蛋白质和饮食摄入蛋