

基因工程药 学

主 编 郭葆玉

编写者	郭葆玉	郑钦岳	张俊平
	苗 红	谈冶雄	曹颖璞
	邱 磊	道书艳	肖振宇

第二军医大学出版社

内 容 摘 要

本书共分二十二章。其中第一、二章对基因工程药物的概念、发展简史、基因治疗及基因工程的基本方法和前沿技术、重组与表达、蛋白质设计等进行了概括性介绍。第三章到第十章系统介绍基因工程的基本方法,包括载体构建、表达与调控。第十一章介绍蛋白产物的分离纯化技术。第十二章到第十七章分别介绍了一些细胞因子,如IL-2、IFN、EPO、t-PA、GM-CSF、G-CSF等。第十八章到第二十二章分别介绍基因工程抗体、工程疫苗、基因诊断、基因治疗、转基因动物和克隆动物。

本书内容新颖、图文并茂,在基因工程水平上较系统地概括了基因工程药学研究的全貌及最新进展,既重点介绍了基础理论的研究成果,又描述了基因工程药物的临床应用前景。可供生物化学、药学、免疫学、肿瘤学、神经生物学、分子生物学等专业的工作者以及临床医生、研究生等参考。

图书在版编目(CIP)数据

基因工程药学/郭葆玉主编. —上海:第二军医大学出版社,2000.10
ISBN 7-81060-082-6

I.基… II.郭… III.基因-遗传工程-药理学 IV.R915

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 34210 号

基 因 工 程 药 学

主 编:郭葆玉

责任编辑:尹 茶

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码 200433)

全国各地新华书店经销

昆山市亭林印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:21.125 字数:527 000 字

2000 年 10 月第 1 版 2000 年 10 月第 1 次印刷

印数:1~3 000

ISBN 7-81060-082-6/R·064

定价:39.80 元

前 言

基因工程药学是当今生命科学中最为前沿、最有前途的热点课题之一。近年来,第二军医大学药学院生化药学教研室的专家和研究工作者对基因工程药学进行了研究,并取得可喜的进展;同时综合国内外有关基因工程药学的专著和论文,编写了这本《基因工程药学》。本书内容丰富、新颖,从基因工程水平上全面、系统地介绍了基因工程药学研究的全貌和最新进展。

20 世纪中叶,基因工程药学在以生命科学中的新技术、新方法为代表的医药革命所掀起的一场史无前例的技术进步中应运而生。基因治疗 ADA 综合征、转基因动物药物、动物体细胞克隆成功使生命科学领域中的新观念、新思维更新了传统医药的概念。在新世纪伊始,这场革命将会对传统的医药观念发起越来越多的挑战,基因工程技术将会涉及到动物、植物、医药、食品、农业等各个领域。本书就是以传授基础知识和介绍新技术,推动该领域的发展为目的的。

严格地讲,基因工程药物的研究可追溯到 19 世纪中叶。1879 年,德国人 Fleming 发现细菌的核中有一种可以被染色的物质,即染色体。1902 年,Fisher 发现蛋白质是由氨基酸及肽键组成的长链分子化合物。1904 年,美国的 Sutton 发现染色体决定了遗传并与遗传因子相对应。1926 年,遗传学鼻祖美国的 Morgen 总结了这一理论,发表了专著《基因论》。1930 年,Levene 发现核苷酸是由 4 种核苷酸组成的,它们可以组成核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)。1944 年 Avery 和 McCarty 发现遗传信息的载体——基因的化学实体是 DNA。1953 年,Sanger 发现组成脱氧核糖核酸的核苷酸的不同排列方式决定了遗传信息的密码。1971 年,美国斯坦福大学的 Berg 发现用限制性内切酶可以打开 DNA 分子,并且可以使其重组连接,即重组 DNA 技术。1993 年,美国科学家给出第一张完整的人体染色体的分布图。1994 年,世界各地的科学家们将 1 600 台计算机联网,历时 8 个月,终于破译了被认为无法破译的 RSA129 密码。1997 年,美国华盛顿大学医学院用 10 年时间完成了高清晰度的人 X 染色体图,这是人类基因组工程的重大进展。

生命科学的进展和基因工程技术的进步对人类社会产生了重大的影响,无疑也会对医药领域产生影响,遗传工程技术问世不久即在医药工业方面显示其美好的前景。1977 年人生长抑素问世,1978 年人胰岛素基因表达获成功,1979 年人生长激素又研制成功,其后 γ -干扰素在欧美、日本相继上市,1989 年日本又将 β -干扰素推向市场,此后乙型肝炎疫苗(1987 年)、组织纤溶酶 t-PA(1987 年)、粒细胞集落刺激因子 G-CSF(1991 年)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF(1991 年)等相继投放美国市场,

我国也在 IFN- γ 、IL-2、新型 IL-2、t-PA 等基因工程药物的研究方面取得了巨大的进步。

随着转基因动物、动物体细胞克隆技术的出现,目前国外已有 2 种蛋白进入Ⅲ期临床试验阶段,6 种蛋白进入Ⅱ期临床试验阶段。美国 DNA 公司和英国 PPL 公司的 α -抗胰蛋白酶转基因羊和血红蛋白转基因猪在泌乳的规模上已分别达到每只 4~5 L 和 400 万 U 的水平,相当于 1 个 50 L 的发酵罐,仅后者就创造产值 10 亿美元。美国 Abgenix 公司和 Medarex 公司以异源鼠技术开发了 2 个全人单抗产品,1 种用于治疗牛皮癣,正处于 I/II a 期临床试验阶段;另 1 种用于治疗癌症,正处于临床前期开发阶段。我国研制用转基因羊产生凝血因子Ⅸ和血清白蛋白,其药用价值不可估量。

在新世纪,一些高产低耗的转基因动物药物将不断产生,随着克隆羊“多莉”、克隆牛、克隆猪和克隆鼠等的出现,一些涉及转基因动物的原理如 DNA 同源重组、cis-trans 元件调控机制、DNA 整合等,以及表达水平难以控制、转基因效率低、定点整合难等一系列问题都会随着技术的进步而逐步得到解决。特别令人兴奋的是,利用转基因动物可制造器官移植的供体,无疑这会给人类的生命活动带来许许多多的好处。除此之外,DNA 疫苗、基因诊断、DNA 芯片技术等也可能使 AIDS 的防治及一些病毒性疾病和肿瘤的诊断达到准确、早期和规模化。随着分子生物学技术的进步,受体-配体与药物作用的靶点的发现、计算机辅助与分子生物学的结合、药物的功能域和作用新靶点的发现,以及将化学合成技术与 DNA 技术结合设计新的三链 DNA 等手段的应用,将会大大开阔医药领域的研究视野。

我室在发现新基因,特别是具有增强免疫活性的中国人胸腺素 α 原,以及基因药物、疫苗等的研制方面进行了有意义的探索。我们曾开设基因工程药物及相关的各种学习班、选修课,目的是推动我国、我军在该领域研究的跨越式发展,使更多的人,尤其是年轻的科学工作者加入到这支队伍中。本书的编写人员是一支年轻而富有朝气的专业骨干队伍,他们热情高,干劲大,外语水平和专业知识水平较高,文献阅读视野很广。正是在这样一支队伍的共同努力下,本书才能在较短的时间内完成。

本书虽经认真审校,多次修改,但因时间仓促,难免有疏漏之处,恳望读者提出宝贵意见,以便再版时加以修改和补充。

郭葆玉

2000 年 5 月

目 录

第一章 基因工程药物概论	()
第一节 基因工程药物与基因治疗	()
一、基因工程药物	(1)
二、基因治疗	(2)
第二节 遗传工程	(3)
一、动物遗传工程	(3)
二、植物遗传工程	(3)
第三节 基因药物研究的几项前沿技术	(4)
一、反义技术	(4)
二、三螺旋 DNA 技术	(6)
三、DNA 疫苗(核酸疫苗)	(7)
第二章 基因药物研究的基本方法	(8)
第一节 基因重组技术	(8)
一、cDNA 的克隆	(9)
二、PCR 扩增	(9)
第二节 重组蛋白的表达	(12)
第三节 蛋白质设计	(15)
一、蛋白质变异	(16)
二、蛋白质嵌合物	(16)
第四节 基因工程技术在药物研究中的应用	(17)
一、细胞膜受体作为药物研究的靶点	(17)
二、抗原表型显示文库	(18)
三、转基因动物	(18)
四、基因治疗	(20)
五、基因工程产品	(21)
第三章 基因工程中常用的酶	(23)
第一节 限制性核酸内切酶	(23)
一、命名和分类	(23)
二、II 类限制酶	(24)
第二节 DNA 连接酶	(28)
第三节 DNA 聚合酶	(29)
一、大肠杆菌 DNA 聚合酶 I	(29)
二、大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 大片段(Klenow 酶)	(29)

三、T4 DNA 聚合酶	(31)
四、T7 DNA 聚合酶	(32)
五、测序酶	(32)
六、逆转录酶	(32)
七、Taq DNA 聚合酶	(33)
八、末端转移酶	(34)
第四节 核酸修饰酶	(34)
一、碱性磷酸酶	(34)
二、T4 多核苷酸激酶	(35)
第五节 其他酶	(35)
一、BAL 31 核酸酶	(35)
二、S1 核酸酶	(36)
三、绿豆核酸酶	(36)
四、核糖核酸酶	(36)
五、脱氧核糖核酸酶 I	(36)
六、核酸外切酶	(36)
第四章 聚合酶链反应	(38)
第一节 概述	(38)
一、原理	(38)
二、典型的 PCR 操作	(38)
第二节 反应条件	(39)
一、缓冲液	(39)
二、模板核酸	(39)
三、引物	(40)
四、底物(dNTP)	(40)
五、酶	(40)
六、反应条件的选择	(40)
第三节 引物的设计	(41)
第四节 耐热 DNA 聚合酶	(41)
第五节 污染的控制	(42)
一、预防	(42)
二、污染源的追踪	(43)
三、处理	(43)
第六节 标本的制备	(44)
第七节 PCR 技术的新进展	(45)
一、反向 PCR	(45)

二、一步法扩增	(45)
三、标记引物 PCR	(45)
四、定量 PCR	(46)
五、PCR 固相分析法	(46)
六、DNA 单链构象多态性的 PCR 检测技术	(47)
七、免疫 PCR	(47)
八、锚定 PCR	(48)
九、不对称 PCR	(48)
十、差异展示 PCR	(48)
十一、多重 PCR	(48)
十二、着色互补 PCR	(49)
十三、碱基替代 PCR	(49)
十四、单一特异引物 PCR	(49)
十五、臆断引物 PCR	(49)
十六、cDNA 末端的快速扩增	(49)
第八节 应用	(50)
一、遗传性疾病的基因诊断	(50)
二、检测病毒	(50)
三、检测癌基因	(50)
四、法医学中的应用	(51)
五、性别鉴定	(51)
六、其他	(51)
第五章 基因文库的构建	(53)
第一节 基因组文库	(53)
一、载体	(54)
二、外源 DNA 片段	(57)
三、连接和包装	(58)
四、保存和扩增	(58)
五、基因组文库的调用	(59)
第二节 cDNA 文库的构建	(59)
一、mRNA 的分离	(59)
二、cDNA 第一链的合成	(62)
三、cDNA 第二链的合成	(63)
四、载体	(63)
五、cDNA 的克隆	(64)
六、 λ 噬菌体文库的扩增	(66)

第六章 定点突变	(67)
第一节 基本原理	(67)
一、概述	(67)
二、操作程序	(68)
第二节 方法	(69)
一、盒式诱变	(70)
二、寡核苷酸引物诱变	(70)
三、PCR 诱变	(73)
第三节 应用	(75)
第七章 基因的克隆与测序	(78)
第一节 目的基因的克隆	(78)
一、材料的选择	(78)
二、DNA 片段的制备及克隆	(78)
三、目的基因与载体的连接	(80)
四、目的基因的转入	(83)
五、重组体的筛选	(86)
第二节 基因测序	(88)
一、Sanger 测序法	(88)
二、化学降解法	(89)
三、基因测序的策略	(90)
四、DNA 自动测序	(91)
第三节 克隆基因的新方法	(92)
一、外元捕捉法	(93)
二、外元扩增法	(93)
三、编码序列富集法	(94)
四、岛屿获救 PCR 法	(94)
五、核不均一 RNA 法	(94)
六、消减杂交法和差别显示法	(95)
七、动物园杂交法	(96)
第四节 实验方法的改进	(96)
第八章 表达载体的构建	(98)
第一节 原核表达载体的构建	(98)
一、调控元件	(98)
二、融合蛋白型表达载体	(99)
三、非融合型表达载体	(100)
四、分泌型表达载体	(101)

五、其他表达载体	(102)
第二节 哺乳动物表达载体的构建	(103)
一、功能元件	(103)
二、筛选标记	(104)
三、真核病毒序列	(105)
四、报告基因	(107)
五、其他表达系统	(108)
第九章 真核基因在原核生物中的表达及调控	(110)
第一节 概述	(110)
一、大肠杆菌表达系统的特点	(110)
二、表达真核基因的条件	(110)
第二节 表达载体的构建	(111)
一、启动子	(111)
二、转录终止子	(113)
三、核糖体结合位点	(114)
第三节 真核基因在大肠杆菌中的表达形式	(115)
一、胞内表达	(115)
二、蛋白分泌型表达	(117)
第四节 表达的调控	(118)
一、DNA 水平的调控	(118)
二、转录水平的调控	(118)
三、翻译水平的调控	(118)
四、翻译后水平的调控	(120)
五、影响表达的其他因素	(120)
第五节 表达蛋白的提取和纯化	(120)
一、提取	(120)
二、纯化	(121)
三、检测	(121)
第十章 目的基因在真核生物中的表达与调控	(123)
第一节 真核生物中的表达与调控	(123)
一、转录前的基因调控	(124)
二、转录水平的调控	(125)
三、转录后水平的调控	(128)
四、翻译水平的调控	(128)
五、翻译后水平的调控	(129)
六、内含子对基因表达的调控	(129)

第二节 真核生物表达系统·····	(130)
一、酵母表达系统·····	(130)
二、昆虫细胞表达系统·····	(131)
三、哺乳动物细胞表达系统·····	(131)
第十一章 蛋白产物的分离纯化·····	(135)
第一节 步骤·····	(135)
一、细胞的破碎·····	(135)
二、溶剂萃取·····	(137)
三、离心·····	(138)
四、析出·····	(140)
五、柱层析·····	(142)
六、膜分离·····	(146)
七、蛋白的复性·····	(148)
第二节 分离路线·····	(148)
第三节 应用·····	(148)
第十二章 干扰素·····	(151)
第一节 概述·····	(151)
一、序列结构·····	(151)
二、分类·····	(151)
三、生物学活性·····	(153)
四、传统方法生产干扰素·····	(153)
第二节 基因工程生产干扰素·····	(153)
一、克隆及基因文库的构建·····	(153)
二、基因文库的调用·····	(155)
三、表达方法·····	(156)
四、提取、纯化及鉴定·····	(161)
五、活性检测·····	(161)
六、新型干扰素·····	(162)
第三节 应用·····	(162)
一、临床治疗方面·····	(162)
二、基础研究方面·····	(163)
第十三章 白细胞介素·····	(165)
第一节 概述·····	(165)
第二节 IL-2·····	(167)
一、基因结构·····	(167)
二、蛋白质结构和理化性质·····	(167)

三、IL-2 基因的转录、激活及调控	(168)
四、制备	(169)
五、检测	(172)
六、生物学活性	(172)
七、应用	(172)
第三节 IL-4	(173)
一、基因结构	(173)
二、蛋白质结构和理化性质	(174)
三、制备	(174)
四、检测	(175)
五、生物学活性	(175)
六、应用	(175)
第四节 IL-6	(175)
一、基因结构	(175)
二、蛋白质结构和理化性质	(176)
三、制备	(176)
四、检测	(176)
五、生物学活性	(176)
六、应用	(177)
第五节 IL-4 受体	(177)
一、基因结构	(177)
二、蛋白质结构	(178)
三、制备	(178)
四、检测	(179)
五、生物学活性	(179)
六、应用	(179)
第十四章 促红细胞生成素	(181)
第一节 概述	(181)
一、基因和分子结构	(181)
二、来源及性质	(182)
第二节 基因工程生产 EPO	(183)
一、基因克隆	(183)
二、蛋白表达	(183)
三、活性测定	(185)
第三节 EPO 受体	(185)
一、基因结构	(185)

二、空间结构及功能部位	(186)
三、信息传递	(186)
第四节 应用	(187)
一、肾性贫血	(187)
二、癌性贫血	(187)
三、结缔组织性贫血	(187)
四、骨髓增生异常综合征性贫血	(187)
五、难治性贫血	(187)
六、减少外科手术输血量	(188)
第十五章 组织型纤溶酶原激活剂	(189)
第一节 概述	(190)
一、基因结构	(190)
二、氨基酸特征	(192)
三、理化性质及生物学活性	(192)
第二节 基因工程生产 t-PA	(194)
一、基因克隆	(194)
二、蛋白质工程	(194)
三、生产工艺	(195)
四、基因治疗	(196)
五、检测	(197)
第三节 应用	(197)
第十六章 粒/巨噬细胞集落刺激因子	(199)
第一节 概述	(199)
一、基因结构	(199)
二、蛋白质结构	(199)
三、生物学活性	(200)
第二节 基因工程生产 GM-CSF	(201)
一、基因文库的构建及克隆	(202)
二、表达	(202)
三、纯化	(204)
四、生产技术的改进	(206)
第三节 应用	(207)
一、肿瘤化疗所致的造血障碍	(207)
二、艾滋病	(207)
三、骨髓异常增生综合征(MDS)和再生障碍性贫血	(208)
四、骨髓移植	(208)

五、增强免疫功能	(208)
第十七章 粒系集落刺激因子	(210)
第一节 概述	(210)
一、基因结构	(210)
二、蛋白质结构	(211)
三、生物学活性	(212)
第二节 基因工程生产 G-CSF	(213)
一、基因文库的构建及克隆	(213)
二、表达	(214)
三、纯化	(215)
四、生产技术的改进	(216)
第三节 应用	(218)
一、中性粒细胞减少症	(218)
二、白血病	(218)
三、外周造血干细胞移植	(218)
第十八章 基因工程抗体	(221)
第一节 概述	(221)
一、产生及分类	(221)
二、结构	(221)
三、基因定位	(221)
四、功能	(222)
第二节 基因工程生产抗体	(223)
一、基因文库的构建	(223)
二、嵌合抗体的制备	(225)
三、双特异性抗体的制备	(227)
四、生产技术的改进	(232)
五、纯化	(233)
六、检测	(234)
第三节 应用	(234)
一、诊断和治疗方面	(234)
二、研究方面	(235)
第十九章 基因工程疫苗	(237)
第一节 概述	(237)
一、保护性表位的筛选及鉴定	(237)
二、特定编码基因的克隆及表达	(238)
第二节 乙肝疫苗	(238)

一、酵母表达系统	(238)
二、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)表达系统	(240)
三、重组病毒疫苗	(241)
第三节 肿瘤疫苗	(242)
一、肿瘤的识别与排斥	(242)
二、分类	(242)
三、导入肿瘤细胞的目的基因	(242)
第四节 血吸虫疫苗	(243)
一、GST 的筛选过程	(244)
二、相对分子量为 62 000 的肌球蛋白分子重链	(244)
三、相对分子量为 40 000 的原肌球蛋白	(244)
第五节 疟疾疫苗	(244)
一、裂殖子表面蛋白	(245)
二、环子孢子蛋白	(245)
三、富含丝氨酸蛋白重复抗原(SERA)	(245)
第六节 核酸疫苗	(246)
一、研究进程	(246)
二、疫苗的构建	(247)
三、接种方式、途径及对免疫效果的影响	(247)
四、免疫效果的检测	(248)
五、免疫应答反应	(248)
六、作用机制	(249)
七、应用前景	(250)
第二十章 基因诊断	(252)
第一节 概述	(252)
一、基本原理	(252)
二、特点	(252)
三、临床意义	(253)
四、技术和方法	(253)
第二节 核酸分子杂交	(254)
一、 γ 基因探针	(254)
二、杂交方法	(258)
三、杂交信号检测	(260)
第三节 PCR 技术	(261)
一、原理及发展	(261)
二、原位 PCR 技术	(262)

三、定量 PCR 技术	(264)
四、PCR 扩增产物的检测	(265)
第四节 限制性片段长度多态性分析	(266)
一、限制性酶切图谱直接分析法	(266)
二、RFLP 间接分析法	(267)
第五节 扩增核酸和探针信号的几项新技术	(267)
一、连接酶链反应	(268)
二、Q β 复制酶系统	(268)
三、信号放大	(269)
第二十一章 基因治疗	(270)
第一节 概述	(270)
一、分类	(270)
二、治疗方式	(270)
三、治疗途径	(271)
第二节 病毒载体基因转移技术	(271)
一、逆转录病毒载体	(271)
二、腺病毒载体	(273)
三、腺病毒相关病毒载体	(274)
四、痘苗病毒载体	(274)
五、单纯疱疹病毒载体	(274)
六、人工染色体	(275)
第三节 非病毒介导的基因转移技术	(275)
一、非病毒转移法	(275)
二、病毒增强转移法	(276)
第四节 基因治疗的靶向问题	(277)
一、目的基因表达空间的定位	(277)
二、目的基因表达时序的调控	(280)
三、目的基因表达水平的调控	(281)
第五节 基因治疗的应用	(282)
一、遗传病	(282)
二、肿瘤	(282)
三、病毒性感染	(284)
第六节 前景和存在的问题	(284)
第二十二章 转基因动物和克隆动物	(286)
第一节 转基因动物生物反应器	(286)
一、由“巨鼠”到转基因动物系统	(287)

二、研究概况	(287)
三、研制转基因动物的方法	(287)
四、转基因动物反应器的研制	(288)
五、膀胱生物反应器的研制	(289)
六、应用前景	(289)
第二节 细胞周期与克隆动物	(290)
一、一个长期引起遗传学家兴趣的问题	(290)
二、细胞周期	(291)
三、Wilmur 的核转移方法	(291)
四、动物克隆的一些基本方法	(292)
五、发展前景	(296)
第三节 基因剔除与特异基因的导入	(296)
一、基因剔除	(296)
二、特异基因的导入	(298)
三、Cre-LoxP 系统	(298)
四、应用	(298)
附录一 新生物制品审批办法	(302)
附录二 载体系统	(306)

第一章 基因工程药物概论

1973年,美国斯坦福大学医学院的Cohen教授及其研究小组的研究人员把大肠杆菌质粒DNA酶切后插入抗四环素基因,组成一个重组子,结果发现这个重组子能在大肠杆菌中复制,并表达出具有抗四环素及大肠杆菌质粒DNA的双抗遗传表型,因此,Cohen教授成了“第一个吃螃蟹的人”。1974年,在以前研究的基础上,Cohen教授与Boyer教授合作将非洲蟾蜍的核糖体RNA结构基因插入大肠杆菌质粒DNA,再转化入大肠杆菌,结果发现在大肠杆菌中有非洲蟾蜍核糖体RNA结构基因的表达,这说明核糖体RNA的结构基因已在大肠杆菌体内永久居留下来,也就是说它具有遗传性。后来,这一著名的实验被科学界视为基因工程研究的里程碑。1977年,Hirose和Itakura用基因工程方法表达了人脑激素——生长抑素,这是人类第一次用基因工程方法生产出有药用价值的产品,标志着基因工程药物开始走向实用阶段。

现今,在基因工程药物研究走向其辉煌发展的时代,基因药物的概念也远非仅仅表达某种药用产品,还包括了基因治疗、反义RNA、基因诊断试剂等。基因公司也如雨后春笋般地出现,美国已有上千家,其年产值也达数十亿美元。基因工程为现代医药带来了新的内涵和经济效益,也为未来的医疗手段带来新的契机和希望,前途不可估量。

第一节 基因工程药物与基因治疗

一、基因工程药物

基因工程技术的进步使基因工程药物的研究成为最先起步的研究领域之一。自1977年人生长抑素问世以来,1978年人胰岛素基因又获表达成功,并于1983年进入市场,为糖尿病病人带来了福音,因为在此之前胰岛素大多从牛体内分离而得,成本高而产量低。1979年人生长激素又宣告研制成功。1979年底到1980年初人干扰素基因也在大肠杆菌中表达成功。1986年人 α 干扰素在美国投入市场,其后重组 γ 干扰素也在欧美获准上市,1989年在日本又将 β 干扰素投放市场。1987年,乙肝疫苗在美国投放市场,同年,组织纤溶酶(t-PA)上市。1991年粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)投放美国市场。1992年,白细胞介素2(IL-2)亦研制成功,仅此一种产品,美国72家生物制药公司共获利20.127亿美元。研究发现IL-2与叠氮胸苷(azidothymidine, AZT)合用可以治疗AIDS,亦可用免疫过继疗法对肿瘤进行免疫治疗。在上述基因工程药物的研究中,美国、欧共体国家和日本共有近60种产品处于I、II期临床研究阶段,近千种疫苗申请进入临床,显示出基因工程药物研究所具有的强劲的势头和潜力。

我国的基因工程药物研究起步较早。80年代初,中国预防医学研究中心病毒研究所的侯云德教授率先研制出 α 干扰素,经北京天坛医院等临床实验证明对肿瘤有明显的疗效,并于80年代末获准进入临床。长春、北京生物制品研究所已开发出乙肝疫苗。中国科学院上海生物化学研究所刘新垣院士开发的IL-2和新型IL-2(¹²⁶Lys-Ser)是一种高效表达系统,可使目的蛋白占全菌蛋白的40%,已达到了国际先进水平。上海医科大学医学遗传教研室宋后燕教授已完成了t-PA的各项临床前工作,填补了国内的空白。第二军医大学药学院生化药学教研室开发的人趋化蛋白-1、人胸腺素 α 原和血管内皮细胞生长抑制因子也显示出了抗肿瘤、增强免疫的作用,正在进行临床前研究。我国已批准进行临床研究的生物制品详见表1-1。