



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材 • 供药学类专业用

生物技术制药

主编 周 珮



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校教材
供药学类专业用

生物技术制药

主 编 周 珮

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 旻 (中国药科大学)

余 蓉 (四川大学华西药学院)

陈枢青 (浙江大学药学院)

周 珮 (复旦大学药学院)

钟 江 (复旦大学生命科学院)

黄树林 (广东药学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术制药/周珮主编. —北京: 人民卫生出版社,
2007. 7

ISBN 978-7-117-08906-7

I. 生… II. 周… III. 生物制品: 药物-制造-高等
学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 097686 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

生物技术制药

主 编: 周 珮

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 20.5

字 数: 460 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08906-7/R · 8907

定 价: 29.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

卫生部“十一五”规划教材

全国高等学校药学类专业第六轮规划教材

出版说明

全国高等学校药学类专业本科卫生部规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第一版,1987年、1993年、1998年、2003年进行了四次修订,并于2003年出版了第五轮规划教材。该套教材曾为全国高等学校药学类专业惟一一套统编教材,后更名为规划教材,其具有较高的权威性和一流的水平,为我国高等教育培养大批的药学专业人才发挥了重要作用。近年来我国药学教育事业快速发展,开办药学及相关专业的院校数量已由上世纪90年代的几十所发展到现在三百多所,办学规模和水平在不断提高;同时很多学校根据自身特点,尝试新的教学方法,药学教育逐渐向多元化发展。为适应新时期我国高等药学教育改革和发展,做好药学类专业本科教材的组织规划和质量把关工作,全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会围绕药学专业第五轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学领域人才结构等多个主题,进行了广泛、深入地调研活动,并对调研结果进行了反复、细致的分析论证。根据药学专业教材评审委员会的意见和调研、论证的结果,全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室决定组织全国专家于2006年夏季开始对第五轮教材进行修订。

药学类专业第六轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,以教育部新的药学教育纲要为基础,以国家食品药品监督管理局执业药师资格准入为指导,按卫生部等相关部委行业用人要求,强调培养目标与用人要求相结合,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生实验、自修、复习考试等需要,紧扣主干教材内容编写、修订了相应的学习指导与习题集、实验指导等配套教材25种。

全国高等学校药学类专业第六轮规划教材编写工作严格按照卫生部教材办公室“931”质量控制体系进行。经过全国各院校的推荐,全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会遴选,卫生部教材办公室最终确定了主干教材与配套教材主编、副主编和编者。在卫生部教材办公室的组织和严格管理,以及在全国高等学校药学专业第三届教材评审委员会的指导下,各门教材主编、编者同心协力,积极参加主编人会议、编写会议和定稿会议,始终贯彻会议精神,克服各种困难,以对我国高等药学教育事业高度负责的态度认真编写教材,保证教材的质量和水平,并达到人民卫生出版社“齐、清、定”的交稿要求。经过1年多的努力,全国高等学校药学类专业第六轮规划教材即将出版,并向全国公开发售。

该套教材供全国高等学校药学及相关专业教学使用。全套教材中主干教材共29

种,其中修订25种,新组织编写4种;其中22种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材(用星号表示);配套教材25种,其中2种为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。2007年初,在卫生部的领导下,由卫生部教材办公室组织,全国高等医药教材建设研究会进行了卫生部“十一五”规划教材评审工作,本套教材及其配套教材全部入选卫生部“十一五”规划教材。

全套教材书目如下:

- | | | |
|---------------------|-----|-----------------|
| ★1. 药学导论(第2版) | 毕开顺 | 沈阳药科大学 |
| 2. 高等数学(第4版) | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 高等数学学习指导与习题集 | 顾作林 | 河北医科大学 |
| 3. 医药数理统计方法(第5版) | 高祖新 | 中国药科大学 |
| 医药数理统计方法学习指导与习题集 | 高祖新 | 中国药科大学 |
| ★4. 物理学(第5版) | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| 物理学学习指导与习题集 | 王 铭 | 北京大学医学部 |
| ★5. 物理化学(第6版) | 侯新朴 | 北京大学药学院 |
| 物理化学学习指导与习题集(第2版) | 李三鸣 | 沈阳药科大学 |
| 物理化学实验指导(双语) | 崔黎丽 | 第二军医大学 |
| ★6. 无机化学(第5版) | 张天蓝 | 北京大学药学院 |
| 无机化学学习指导与习题集(第2版) | 姜凤超 | 华中科技大学同济药学院 |
| ★7. 分析化学(第6版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学学习指导与习题集(第2版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★ 分析化学实验指导(第2版) | 李发美 | 沈阳药科大学 |
| ★8. 有机化学(第6版) | 倪沛洲 | 中国药科大学 |
| 有机化学学习指导与习题集(第2版) | 陆 涛 | 中国药科大学 |
| 9. 人体解剖生理学(第5版) | 岳利民 | 四川大学华西基础医学与法医学院 |
| | 崔慧先 | 河北医科大学 |
| ★10. 微生物学与免疫学(第6版) | 沈关心 | 华中科技大学同济医学院 |
| 微生物学与免疫学习题集 | 谭 政 | 华中科技大学同济医学院 |
| ★11. 生物化学(第6版) | 吴梧桐 | 中国药科大学 |
| 生物化学学习指导与习题集 | 欧 瑜 | 中国药科大学 |
| 生物化学实验指导 | 刘 煜 | 中国药科大学 |
| ★12. 药理学(第6版) | 李 端 | 复旦大学药学院 |
| 药理学学习指导 | 程能能 | 复旦大学药学院 |
| 药理学实验指导 | 章蕴毅 | 复旦大学药学院 |

- | | | |
|-----------------------|------|-----------------|
| ★13. 药物分析(第6版) | 刘文英 | 中国药科大学 |
| ★14. 药用植物学(第5版) | 郑汉臣 | 第二军医大学 |
| 药用植物学实验指导 | 潘胜利 | 复旦大学药学院 |
| ★15. 生药学(第5版) | 蔡少青 | 北京大学药学院 |
| 生药学实验指导 | 刘塔斯 | 湖南中医药大学 |
| ★16. 药物毒理学(第2版) | 楼宜嘉 | 浙江大学药学院 |
| ★17. 临床药物治疗学(第2版) | 姜远英 | 第二军医大学 |
| ★18. 药物化学(第6版) | 郑 虎 | 四川大学华西药学院 |
| 药物化学学习指导与习题集(第2版) | 徐 正 | 四川大学华西药学院 |
| ★19. 药剂学(第6版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学学习指导与习题集 | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| 药剂学实验指导(第2版) | 崔福德 | 沈阳药科大学 |
| ★20. 天然药物化学(第5版) | 吴立军 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学实验指导(第2版) | 裴月湖 | 沈阳药科大学 |
| 天然药物化学习题集(第2版) | 吴继洲 | 华中科技大学同济药
学院 |
| 21. 中医药学概论(第6版) | 王 建 | 成都中医药大学 |
| 中医药学概论学习指导与习题集 | 王 建 | 成都中医药大学 |
| ★22. 药事管理学(第4版) | 吴 蓬 | 四川大学华西药学院 |
| 药事管理学学习指导与习题集 | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| ★23. 药学分子生物学(第3版) | 杨世民 | 西安交通大学医学院 |
| ★24. 生物药剂学与药物动力学(第3版) | 史济平 | 复旦大学药学院 |
| 生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集 | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| ★25. 药学英语(上、下册)(第3版) | 梁文权 | 浙江大学药学院 |
| 药学英语学习指导 | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| ★26. 药物设计学 | 胡廷熹 | 中国药科大学 |
| 27. 制药工程原理与设备 | 徐文方 | 山东大学药学院 |
| 28. 生物制药工艺学 | 王志祥 | 中国药科大学 |
| 29. 生物技术制药 | 何建勇 | 沈阳药科大学 |
| | 周 珮 | 复旦大学药学院 |

全国高等医药教材建设研究会

卫生部教材办公室

2007年6月1日

全国高等学校药学专业教材 第三届评审委员会名单

- 主任委员 郑 虎 四川大学华西药学院
- 副主任委员 毕开顺 沈阳药科大学
姚文兵 中国药科大学
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
- 刘俊义 北京大学药学院
- 吴梧桐 中国药科大学
- 吴继洲 华中科技大学同济药学院
- 吴满平 复旦大学药学院
- 张志荣 四川大学华西药学院
- 张淑芳 中国执业药师协会, 国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心
- 杨世民 西安交通大学医学院
- 姜远英 第二军医大学
- 徐文方 山东大学药学院
- 郭 姣 广东药学院
- 曾 苏 浙江大学药学院
- 潘卫三 沈阳药科大学
- 秘 书 徐 正 四川大学华西药学院

前 言

生物技术 (biotechnology) 是生命科学和工程技术相互渗透、融合产生的一门新技术, 自 20 世纪 70 年代开创基因工程以来, 生物技术经过了迅猛发展的三十多年, 尤其在应用生物技术制药方面取得了举世瞩目的成果。目前, 据不完全统计, 全球应用生物技术制备的各种药物已超过 150 多种 (不包括血制品), 全世界已有 3 亿多人从这些药物和疫苗中受益, 生物技术制药已为广大药学工作者关注并且发展成一门新型学科。为此, 全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室在第六轮规划教材中增设了《生物技术制药》, 以供全国高校药学专业或相关专业的学生使用。

本教材的内容主要是基于发酵工程、细胞工程、基因工程和酶工程这四大生物工程, 其中细胞工程制药拓宽为动物细胞工程制药、植物细胞工程制药和抗体工程制药三个部分。酶工程制药拓宽为酶工程制药和生物转化两部分。另外还增加了新型生物制药技术一章, 补充了一些刚创建或还在增长中的新生物技术及其与制药有关系的内容。本教材在每个章节里具体阐明了每种生物技术的概念、制备原理和方法及特点, 同时也介绍了应用该种生物技术制备药物的具体实例, 旨在让读者不仅对某一生物技术有理性的认识, 而且还可了解该技术在制药工业中的实际应用价值。

本教材的第一、第五章由本人编写, 第二、第八章由本人和复旦大学叶丽老师编写、第三章由浙江大学陈枢青教授编写, 第四章由中国药科大学王旻教授和文勇老师编写, 第六章由四川大学余蓉教授编写, 第七章由广东药学院黄树林教授编写, 第九章由复旦大学钟江教授编写。

教材编写过程中由复旦大学药学院叶丽老师担任秘书工作, 药学院领导给予了积极支持和帮助。我的研究生们也参与了不少事务性工作, 在此一并表示衷心感谢。由于编者学术水平及编写能力有限, 难免有疏漏、错误和不当之处, 敬请批评和指正。

周 珮

2007-4-10

目 录

第一章 绪论	1
一、生物技术的概念	1
二、生物技术制药的研究内容和任务	1
三、生物技术制药的发展历史和趋势	3
第二章 发酵工程制药	6
第一节 概述	6
一、发酵的定义	6
二、发酵类型	7
三、微生物发酵生产药物的分类	8
四、发酵工程制药的特点和发展趋势	9
第二节 发酵工程中的微生物	10
一、常见的药用微生物	10
二、生产菌种的选育	17
三、菌种保藏	20
第三节 发酵设备及消毒灭菌	21
一、发酵设备	21
二、培养基和灭菌	24
第四节 发酵工程制药的过程与控制	27
一、种子的扩大培养	27
二、微生物发酵方式	28
三、发酵过程中的中间分析项目	32
四、发酵过程的影响因素及控制	33
五、发酵终点的确定	42
六、基因工程菌的发酵	42
第五节 发酵工程中的代谢调控与代谢工程	44
一、初级代谢与次级代谢	44
二、代谢产物合成的调控	45
三、定向发酵	50
四、代谢工程	54
第六节 发酵工程在制药工业上的应用	56
一、抗生素的发酵生产	56
二、氨基酸的发酵生产	59

三、维生素的发酵生产	60
第三章 基因工程制药	63
第一节 基因工程制药基本环节	64
一、基因工程菌的构建与筛选	65
二、基因重组蛋白的分离纯化与分析鉴定	80
第二节 基因工程药物研发中的特殊性要求	91
一、基因工程药物临床前安全性评价的特殊性	91
二、真核细胞表达制品的安全性问题	93
三、基因工程药物稳定性研究的相关问题	94
第三节 基因工程药物的修饰与改造	95
一、构建突变体	95
二、融合蛋白	97
三、蛋白质药物的 PEG 化	99
第四节 基因工程在制药工业上的应用	101
一、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	101
二、胰岛素	104
三、促红细胞生成素	106
四、人生长激素	109
第四章 动物细胞工程制药	112
第一节 概述	112
一、动物细胞工程的发展简史	112
二、动物细胞工程制药的基本概念	113
第二节 生产用动物细胞	114
一、生产用动物细胞的获得	114
二、制药工业中常用的动物细胞	118
第三节 动物细胞的培养	119
一、动物细胞的营养要求	119
二、动物细胞培养的条件	119
三、动物细胞培养基	120
四、动物细胞培养的基本技术	122
五、动物细胞的大规模培养	124
第四节 转基因动物	126
一、转基因动物的产生和发展	126
二、转基因动物技术的原理与方法	127
三、转基因动物反应器	133
第五节 动物细胞工程在制药工业上的应用	136

一、利用动物细胞培养大规模生产重组蛋白	136
二、转基因动物生产药物	138
三、转基因动物作为药物筛选模型	139
第五章 植物细胞工程制药	141
第一节 概述	141
一、植物细胞工程发展简史	143
二、植物细胞中的药用成分	144
三、植物细胞的生物学特性	145
第二节 植物细胞的培养	148
一、植物细胞的培养特点	149
二、植物细胞培养基	149
三、植物细胞生物反应器	153
四、植物细胞的获得和扩大培养	154
第三节 转基因植物	158
一、转基因植物的产生和发展	158
二、转基因植物技术的原理和方法	159
三、转基因植物生产药物的安全性问题	167
第四节 植物细胞工程在制药工业上的应用	168
一、利用植物细胞培养生产天然药物	168
二、转基因植物生产抗体、重组疫苗和多肽类药物	174
第六章 抗体工程制药	178
第一节 概述	178
一、抗体工程发展	178
二、抗体分子的结构与功能	180
三、单克隆抗体	181
第二节 单克隆抗体的制备	182
一、抗原和免疫	183
二、细胞融合和杂交瘤细胞的选择	184
三、单克隆抗体的大量制备	187
四、单克隆抗体的鉴定和检测	187
第三节 基因工程抗体	189
一、单克隆抗体人源化	189
二、小分子抗体	192
三、多功能化抗体	194
第四节 噬菌体抗体工程	197
一、噬菌体展示技术基本原理	197
二、噬菌体抗体库	198

三、噬菌体抗体库技术的优点及应用前景	200
第五节 转基因动物表达抗体	201
第六节 抗体工程在制药工业上的应用	205
一、治疗性抗体药物	205
二、抗血管内皮生长因子单克隆抗体的人源化	207
第七章 酶工程制药	210
第一节 概述	210
一、酶的基础知识	211
二、酶工程的研究内容	212
三、酶的来源和生产	213
第二节 酶的分离和纯化	213
一、酶分离纯化的一般程序	214
二、酶的提取	214
三、酶的纯化	216
第三节 酶和细胞的固定化	216
一、固定化酶(细胞)的制备	216
二、固定化酶(细胞)的性质和指标	221
三、酶传感器	223
第四节 酶反应器	224
一、酶反应器的基本类型	224
二、酶反应器的性能评价	228
三、酶反应器的操作	229
第五节 酶工程的研究现状	233
一、酶基因工程生产酶	233
二、突变酶	234
三、酶分子的进化	235
四、抗体酶	237
五、酶的化学修饰	240
第六节 酶工程在制药工业中的应用	242
一、固定化酶法生产氨基酸	243
二、固定化酶法生产抗生素	244
第八章 微生物转化	248
第一节 概述	248
一、微生物转化与药物合成	248
二、微生物转化反应的类型和应用实例	248
三、微生物转化反应的特点	251
第二节 菌体微生物转化	252

一、微生物对甾体转化反应类型和特点·····	253
二、甾体微生物转化反应的主要类型和机制·····	254
第三节 微生物转化在制药工业上的应用·····	268
一、微生物转化在甾体药物合成中的应用·····	268
二、微生物转化与中药现代化·····	272
三、微生物转化在天然药物研发中的应用实例·····	273
四、微生物转化与其他药物的制备·····	277
第九章 新型生物制药技术·····	281
第一节 核酸药物及其制药技术·····	281
一、反义核酸和核酶·····	281
二、RNA 干扰药物·····	283
三、核酸药物的修饰和给药·····	286
四、DNA 疫苗技术·····	287
第二节 基因治疗技术·····	288
一、基因治疗的概念·····	288
二、基因治疗的方法·····	289
三、基因治疗的现状和挑战·····	291
四、肿瘤的基因治疗和溶瘤病毒·····	292
第三节 基于细胞的治疗技术·····	294
一、免疫细胞治疗技术·····	294
二、基于干细胞的治疗技术·····	296
参考文献·····	299
索引·····	301

第一章 绪论

一、生物技术的概念

生物技术又称为生物工程,是生命科学与工程相互渗透、融合产生的一门新技术。它已发展成为对社会十分重要并可能改变未来工业和经济格局的技术。它所涉及的学科包括:分子生物学、分子遗传学、微生物学、生物化学、免疫学、细胞生物学、药、化工、计算机技术等等。按照传统的说法,生物工程包括的内容主要是发酵工程、细胞工程、基因工程和酶工程这四大工程。由于生物技术与生命科学的飞速发展,学科之间的相互渗透以及 20 世纪 90 年代以来人类基因组计划的实施,使新的生物技术如雨后春笋般层出不穷,而且它在各个领域的应用也显示了崭新的一面,在此,将目前正在实际应用的生物技术示意如下(见图 1-1):

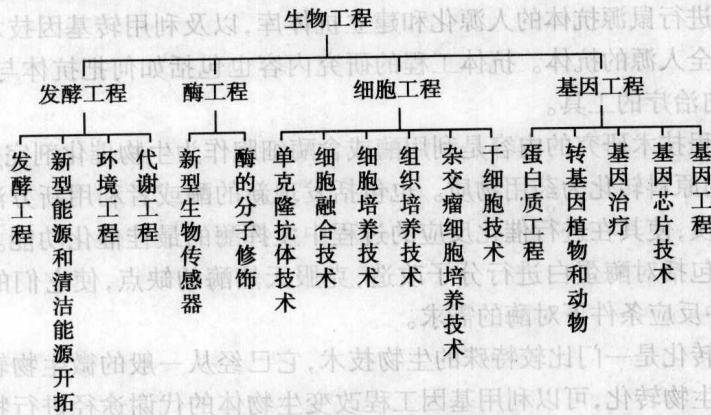


图 1-1 各种生物技术示意图

生物技术制药是一门新兴的应用性学科,它不仅在理论上对上述各种生物技术进行探讨和研究,而且更注重应用这些技术制备临床上需要的蛋白质、多肽、激素、细胞因子、疫苗、抗体等药物和一些临床应用的诊断试剂。

二、生物技术制药的研究内容和任务

(一) 生物技术制药的主要研究内容

生物技术制药旨在研究制药工业中所涉及的相关生物技术。当前比较成熟的技术主要包括发酵工程、基因工程、细胞工程、抗体工程、酶工程、生物转化以及基因药物的

设计和合成等。

(1) 发酵工程技术是微生物学、生物化学和化学工程学的有机结合,并利用微生物的特定性状,通过现代工程技术在生物反应器中生产药用物质的一种技术,它是生物技术的支柱。现在,经过发酵条件的控制和优化、各种突变株的应用等已经使很多产品进入定向发酵,大量基因工程菌的构建更促使发酵工程的飞速发展。目前,无论是传统的发酵产品,还是现代基因工程的生物技术产品,大都需要通过发酵生产来获得。

(2) 基因工程技术是研究 DNA 在体外的操作,要把外源的目的 DNA 片断插入到质粒、病毒等各种载体中,形成遗传物质的新组成(重组 DNA),然后将重组 DNA 转移到宿主细胞中进行最佳扩增和表达,基因工程技术是生物技术的核心技术。目前,重组蛋白质等生物药物的制备都必须采用基因工程技术。

(3) 细胞工程技术是在细胞水平研究细胞融合、基因导入、染色体导入、细胞核移植、细胞大规模培养等技术,目的是获得具有优良性状的工程细胞进行药用代谢产品的生产。由于细胞培养不受季节、地理位置等限制,因此可以利用细胞生物反应器大量生产有效药用成分。

(4) 转基因技术是研究如何将优良的目的基因稳定地整合到动物或植物的基因组中,并在子代中得到稳定有效的表达,以获得具有新的遗传性状的动植物体。转基因动植物的研究是近年来生命科学中最热门、发展最快的领域之一。生物技术制药是利用转基因动植物或它们的器官作为生物反应器生产药用蛋白以及将转基因动物作为药物筛选和药效评价的模型。

(5) 抗体工程技术的研究内容主要是如何采用杂交瘤技术制备单克隆抗体和采用基因工程技术进行鼠源抗体的人源化和建立抗体库,以及利用转基因技术获得转基因动植物生产完全人源的抗体。抗体工程的研究内容也包括如何把抗体与药物、毒素等结合,作为靶向治疗的工具。

(6) 酶工程技术研究的内容是利用酶或含酶细胞作为生物催化剂完成重要的化学反应,将相应的原料转化为药用物质。也包括发现新的酶或者利用新方法改变或提高酶的原有性质,使其在进行催化反应的过程中发挥酶的最佳催化功能。酶工程技术研究的内容还包括对酶蛋白进行分子改造,克服天然酶的缺点,使它们的性能得到改善,以满足各种反应条件下对酶的需求。

(7) 生物转化是一门比较特殊的生物技术,它已经从一般的微生物转化反应发展为进行定向的生物转化,可以利用基因工程改变生物体的代谢途径进行特殊的化学反应,包括一些在有机化学中无法进行的立体结构转化反应。而且开展了中药生物转化研究,提高一些稀有的天然产物的产量,甚至可以得到新的结构化合物。

除了上述的生物技术以外,由于生命科学的飞速发展,不断地出现一些新的生物技术,因此生物技术制药学科的另外一个研究内容就是对新的技术不断加以完善和发展,并且还要应用这些新技术研究设计和制定各种新的生物药物的制备方法和策略。

(二) 生物技术制药的任务

生物技术制药学科的任务就是要不断地研究、改进和完善基因重组、细胞工程、抗体工程、转基因、发酵工程、酶工程等技术,并且把其他学科的先进技术和生物技术融合在一起,创造和发展新的生物技术,研制和生产出各种蛋白质、多肽、抗体、疫苗、核苷类

等药物以及生物诊断试剂,为人类的健康谋福。

当前,由于各国科学家的努力,全球应用生物技术制备的候选药物已达 2200 多种,进入临床试验的有 1700 余种,经美国 FDA 批准,已投放市场的生物药物和疫苗(不包括血液制品)已超过 150 余种,其中多肽类药物 3 种,细胞因子类药物 24 种,激素类药物 31 种。这些生物技术制备的药物至少使世界上 3 亿 2 千多万人受益,可以治疗 200 多种疾病,包括癌症、神经系统疾病(如阿尔茨海默病)、心血管疾病、糖尿病、多发性硬化病、艾滋病、关节炎、囊性纤维变化和一些罕见的遗传性疾病等等。另外数以万计的医学诊断试剂不仅可以快速诊断一些疾病,并且可以保证血液供应的安全,避免人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等病毒的污染,还可以发现许多种疾病的早期表现。目前已成功用于临床的生物技术药物大致包括如下几类药物:

1. 重组蛋白质药物 包括重组激素类药物,重组溶血栓药物(纤溶酶原激活剂),重组细胞因子药物(白介素,集落刺激因子,干细胞因子,促红细胞生成素,肿瘤坏死因子,趋化因子,生长因子,干扰素,转化生长因子 β)。
2. 人血液代用品 包括血红蛋白类,红细胞类。
3. 治疗性抗体药物 包括主要抗体和抗原抗体复合物等。
4. 重组可溶性受体和黏附分子药物 包括各种细胞受体、细胞间黏附分子及其抗体和 CD 分子等。
5. 反义寡核苷酸药物 包括硫代反义寡核苷酸,2-甲氧/乙氧基反义寡核苷酸,肽核酸(PNA)等各种修饰或未修饰的寡核苷酸。
6. 基因药物 不同的载体构建的重组基因,包括病毒载体和非病毒载体介导的基因转移。
7. 疫苗 包括基因工程病毒疫苗,治疗性疫苗,基因工程寄生虫疫苗,基因工程菌苗等。

三、生物技术制药的发展历程和趋势

1919 年在匈牙利的《Agricultural Engineer》杂志上首次使用“生物技术”一词。其间经过了漫长的 50 年,生物技术基本上在发酵工程这一块发展,医药工作者通过微生物发酵获得了“抗生素”,用于治疗感染性疾病。1968 年,Robert Yuan 和 Matthew Meselson 发现限制性核酸内切酶,使基因工程成为生物技术上的一个耀眼的亮点,并且启动了生物技术制药业飞速发展的三十年。

第一个十年是从 20 世纪 70 年代中期至 80 年代中期,那是生物时代。在这十年中,生物技术,包括重组 DNA、DNA 的合成、蛋白质的合成、DNA 和蛋白质的微量测序等都得到了迅猛的发展,并且出现了重组蛋白和单克隆抗体等新型药物。1982 年第一个生物技术药物—利用细菌生产的人胰岛素获得 FDA 批准并投放市场,它标志着现代生物技术医药产业的兴起。

第二个十年是从 20 世纪 80 年代中期至 90 年代中期,那是技术平台时代。建立了高通量筛选、组合化学、胚胎干细胞技术等平台。治疗的新模式有反义药物、基因治疗以及在治疗中添加使用重组蛋白。在那个时代,很多生物技术及平台被用于探索性药物的研究。开发的产品有胰岛素、干扰素、血红蛋白生成素、细胞集落因子、人生长激素等。

第三个十年是从 20 世纪 90 年代中期到 2006 年,被称为基因组时代,技术的发展包括基因组技术、高通量的测序、基因芯片、生物信息、生物能源、生物光电、生物传感器、蛋白组学和功能基因组学等新技术。在这个时代,更多的技术被应用于制药工业,药物研发的思路 and 策略也有突破性的进展或改变,更多的新药被成功开发。

美国著名咨询研究机构安永(Ernst & Young)公司 2004 年和 2005 年发表的第 18、19 次全球生物技术报告中提到 2003 年和 2004 年生物技术股大幅度回升,其动力主要来自于生物技术公司成功地将各种一流的新药投放市场。

近 20 年来,我国在生命科学和生物技术方面也获得了一系列的成果,并作出了一些突破性的研究,如水稻全基因组测序、人类基因组测序、模拟生物基因组测序、疾病相关基因研究等,这些都为生物技术制药奠定了基础。另外,据不完全统计,国内目前有 300 多家单位从事生物工程研究,50 多家生物工程技术开发公司,有 200 余家现代生物医药企业,其中有 60 余家已投入生产。至 2006 年 4 月我国批准上市的生物药物也达到了 35 种(见表 1-1),基本上涵盖了国外已有的生物药物品种。

表 1-1 2006 年 4 月前我国批准上市的 35 种生物技术药物

批准年份	药 品	批准年份	药 品
1989 年	干扰素 IFN- α , 1b	2000 年	人碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)
1992 年	IFN- α 2a		表皮生长因子 (EGF)
1994 年	白介素 2 (IL-2)		EGF 衍生物
1995 年	乙肝疫苗 (酵母)		霍乱疫苗 (rBS-WC)
1996 年	IFN- α , 2b	2001 年	抗 IL-8 鼠源单抗乳剂
	粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)	2003 年	白介素 11 (IL-11)
	乙肝疫苗 (CHO)		肿瘤细胞核嵌合抗体注射液 [131I]
1997 年	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)		重组葡激酶 (r-SAK)
	促红细胞生成素 (EPO)	2004 年	重组人 p53 腺病毒注射液
	重组链激酶 (r-SK)		抗 EGFR 人源化单抗
1998 年	IFN- γ	2005 年	重组人脑利钠肽
	125SerIL-2		[131I]美妥昔单抗注射液
	生长激素 (GH)		重组人血管内皮抑素
	痢疾疫苗		重组人 5 型腺病毒注射液 (H101)
	牛碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 融合蛋白		重组人肿瘤坏死因子 α (rhTNF α) (rhTNF α)
1999 年	125AlaIL-2		重组人血小板生成素 (rhTPO)
	人胰岛素	2006 年	重组 TNFR-Fc 融合蛋白
	Anti-CD3 鼠源单抗		