



“十二五” 高职高专院校规划教材

SHENGWU YAOWU FENLI YU CHUNHUA JISHU

生物药物分离与纯化技术

SHENGWU YAOWU FENLI YU CHUNHUA JISHU

崔立勋 主编



中国质检出版社
中国标准出版社

“十二五” 高职高专院校规划教材

生物药物分离与纯化技术

崔立勋 主编



中国质检出版社
中国标准出版社
北京

图书在版编目 (CIP) 数据

生物药物分离与纯化技术/崔立勋 主编. —北京: 中国质检出版社, 2015. 1

“十二五”高职高专院校规划教材

ISBN 978 - 7 - 5026 - 4098 - 9

I. ①生… II. ①崔… III. ①生物制品-提纯-高等职业教育-教材 ②生物制品-提纯-高等职业教育-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 303523 号

内 容 提 要

本教材为了适应高等职业教育发展和改革的需要, 并根据生物制药技术专业的人才培养方案, 依据生产过程中典型药物分离纯化工艺为基础, 运用工学结合模式分模块编写。全书共分为 6 个模块, 涉及预处理技术、目标产物提取技术、产物精制技术、产品加工技术等分离纯化基本技术和氨基酸类、蛋白质类、酶类、核酸类、脂类等分离纯化综合技术。

本教材可以作为高等职业院校制药类和生物技术类及相关专业的教材, 也可以作为相关企业在职人员岗位培训教材。

中国质检出版社 出版发行
中国标准出版社

北京市朝阳区和平里西街甲 2 号 (100029)

北京市西城区三里河北街 16 号 (100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室: (010) 64275323 发行中心: (010) 51780235

读者服务部: (010) 68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 787 × 1092 1/16 印张 14.25 字数 335 千字

2015 年 1 月第一版 2015 年 1 月第一次印刷

*

定价: 36.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话: (010) 68510107

编 委 会

- 主 任** 刘伯臣 (黑龙江民族职业学院)
- 副主任** 丁岚峰 (黑龙江民族职业学院)
梁运霞 (黑龙江职业学院)
- 主 编** 崔立勋 (黑龙江生物科技职业学院)
- 副主编** 李大亮 (黑龙江生态工程职业学院)
董术发 (黑龙江职业学院)
- 编 委** 吕文博 (黑龙江生态工程职业学院)
毕 宇 (湖北黄冈职业技术学院)
徐瑞东 (黑龙江农垦科技职业学院)

前 言

为了更好地适应新形势下全国高职高专药品类专业教育改革和发展的需要,坚持以培养专业技能型人才为核心,以就业导向、能力本位、学生主体为原则,按照生物制药技术、中药制药技术、药物制剂技术等专业的培养目标,在全国高等医药教材建设研究会、中国质检出版社的组织规划下,确立了本门课程的教学内容和教材内容。

本书是高职高专药品类专业“十二五”规划教材之一。在教材编写过程中,严格按照教学大纲的要求,对于基础理论以“实用为主,够用为度”的原则,紧密结合专业需求和就业岗位实际,注重学生态度、知识和技能的培养。本书按照企业实际药物分离纯化生产过程进行教学顺序的编排,内容包括:模块一绪论、模块二预处理技术、模块三目标产物提取技术、模块四产物精制技术、模块五产品加工技术、模块六实验实训。本着以职业能力为本位的高职高专教育思想,为了扩大学生的知识面和自我检测,突出培养学生分析问题和解决问题的能力,提高学习质量,在教材中设立了“知识链接”“目标检测”等栏目,希望对教学有所裨益。同时,为了使理论教学与实践教学紧密结合,在具体内容后安排了实训项目,供任课老师和同学选用。

本书的编写分工为:崔立勋编写模块三及模块四中工作过程一;李大亮编写模块一中工作过程一、二;董述发编写模块五;毕宇编写模块二;吕文博编写模块一中工作过程三;徐瑞东编写模块四中工作过程二、三及模块六。全书由崔立勋统稿。在编写过程中,广泛参考和借鉴了众多专家与学者的研究成果,在此一并致以诚挚的谢意。

由于编者水平有限,理论水平和实践经验不足,疏漏之处在所难免,望广大读者提出宝贵意见,以便进一步修改完善。

编者
2014年12月

目 录

模块一 绪论	1
工作过程一 生物药物及其种类	1
项目一 生物药物概述	1
项目二 生物药物研究范围	7
项目三 生物药物特点	11
工作过程二 分离纯化基础知识	13
项目一 分离纯化的概念	13
项目二 分离纯化的特点	14
项目三 一般工艺流程	15
项目四 工艺优化与中试放大	17
工作过程三 分离纯化技术发展前景	20
项目一 分离纯化技术的性质和任务	21
项目二 分离纯化技术的现状	22
项目三 分离纯化技术的未来发展方向	23
模块二 预处理技术	25
工作过程一 细胞破碎	26
项目一 细胞壁的成分和结构	26
项目二 破碎方法	28
项目三 破碎效果测定	31
项目四 破碎方法的选择依据	32
工作过程二 植物材料粉碎	33
工作过程三 发酵液预处理	35
项目一 发酵液过滤特性及其改变方法	36
项目二 发酵液相对纯化	37
工作过程四 凝聚与絮凝	41
项目一 凝聚技术	41
项目二 絮凝技术	42
工作过程五 离心技术	43
项目一 基本概念及原理	43

项目二 离心设备	44
模块三 目标产物提取技术	47
工作过程一 盐析沉淀法	47
项目一 基本原理	47
项目二 常用的无机盐及其选择	48
项目三 影响因素	49
项目四 操作过程	50
工作过程二 有机溶剂沉淀法	55
项目一 基本原理	56
项目二 常用的有机溶剂及其选择	56
项目三 影响因素	57
项目四 操作过程	59
工作过程三 等电点沉淀法	59
项目一 基本原理	59
项目二 影响因素	60
项目三 操作过程	60
项目四 等电点沉淀法操作注意事项	61
项目五 应用	62
工作过程四 萃取技术	62
项目一 萃取的概念及种类	62
项目二 溶剂萃取	64
项目三 双水相萃取	67
项目四 超临界流体萃取	72
项目五 反胶团萃取	74
项目六 固体浸取	76
模块四 药物精制技术	79
工作过程一 色谱技术	79
项目一 色谱理论知识	79
项目二 吸附色谱	84
项目三 离子交换色谱	86
项目四 高效液相色谱	90
项目五 亲和色谱	97
项目六 凝胶色谱	101

工作过程二 膜分离技术	105
项目一 膜和膜组件	106
项目二 微滤技术	111
项目三 超滤技术	115
项目四 反渗透技术	124
项目五 透析技术	128
工作过程三 结晶技术	133
项目一 基本原理	134
项目二 影响因素	137
项目三 操作类型	138
项目四 结晶设备	141
模块五 产品加工技术	146
工作过程一 浓缩技术	146
项目一 基本原理	146
项目二 蒸发浓缩	147
项目三 其他浓缩技术	149
项目四 浓缩设备	150
工作过程二 干燥技术	155
项目一 概述	156
项目二 真空干燥	160
项目三 喷雾干燥	160
项目四 冷冻干燥	162
项目五 其他干燥技术	165
模块六 实验实训	171
工作过程一 实验实训基本知识和要求	171
工作过程二 单元操作实验项目	176
项目一 细胞破碎及梯度离心综合试验	176
项目二 用溶剂萃取法提取与精制红霉素	178
项目三 牛血清白蛋白在双水相萃取系统中的分配	179
项目四 等电点沉析法分离牛乳中的酪蛋白	181
项目五 乙醇沉析法提取柑橘皮中的果胶	183
项目六 透析法脱盐	185
项目七 硫酸铵分级盐析分离血清中的主要蛋白质	186

项目八 活性炭吸附分离色素实验	189
项目九 甘露醇的制备及鉴定	190
项目十 胡萝卜素的柱层析分离	192
项目十一 离子交换色谱分离混合氨基酸	195
项目十二 凝胶柱层析分离蛋白质	197
工作过程三 综合实训项目	199
项目一 L-胱氨酸的制备	199
项目二 树脂柱纯化法制备谷胱甘肽	201
项目三 锌盐沉析法提取胰岛素	203
项目四 DNA 制备	206
项目五 菠萝蛋白酶的制备	208
项目六 卵磷脂的制备及鉴定	210
项目七 银耳多糖制备及鉴定和含量测定	211
参考文献	215

模块一 绪论

生物药物分离与纯化技术是生物工程、生物制药、微生物技术及应用等专业的核心课程，其涉及的相关技术是生物类相关产业中使用最普遍的技术，也是从事生物制品生产和加工必须掌握的基本技术。

工作过程一 生物药物及其种类

【项目背景】

通过本过程的学习，获得生物药物的基本概念、研究范围等有关知识，从生物药物的发展历程中体会生物药物在防治疾病中的重要作用。

【技能目标】

1. 掌握应用生物药物的概念和特征；
2. 掌握生物药物和其他药物的区分方法。

【知识目标】

1. 掌握生物药物的概念及基本特性；
2. 掌握生物药物的研究范围。

【职业素养目标】

培养学生严谨的学习态度和规范的操作习惯。

项目一 生物药物概述

一、生物药物概念

药物 (medicine, remedy) 是人类与疾病斗争过程中发展起来的用于预防、治疗、诊断疾病以及调节人体生理功能，保持身体健康的物质。

药物从用途上可分为预防药、治疗药、诊断药和保健药，有些药物同时具有预防、治疗或保健康复作用。常用的药物有三大类：化学药物、中草药和生物药物。生物药物是指从动物、植物、微生物等生物体中制取的以及运用现代生物技术产生的各种天然活性物质及其人工合成或半合成的天然类似物。包括生化药物、微生物药物、生物制品和生物技术药物。微生物药物中的抗生素由于发展迅速，已经成为制药工业的独立类。

我们通常把天然存在于生物体（动物、植物、微生物和海洋生物）中，通过提取、分离、纯化获得的具药理作用的有效成分称为天然生化药物，其化学本质多数已经比较清楚，故一般按其化学本质和药理作用进行分类和命名。如氨基酸类药物、多肽和蛋白质类药物、

酶与辅酶类药物、核酸及其降解物和衍生物类药物、多糖类药物、脂类药物和细胞生长因子与组织制剂等。生物制品包括预防用制品、治疗用制品和诊断用制品。预防用制品主要指各类疫苗（卡介苗、甲肝疫苗、白喉类毒素等）。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，后者如清（白）蛋白等。诊断用制品中最主要的是免疫诊断用品，如结核菌素、锡克试验毒素及多种诊断用单克隆抗体、酶联免疫诊断试剂等。血液制品包括静脉注射用丙种球蛋白、各种特异免疫球蛋白、血液中各种成分如红细胞、白细胞、血小板、血浆蛋白等。生物技术药物包括基因重组药物和基因药物。基因重组药物指通过基因重组技术获得的各种生物活性蛋白质、多肽及其修饰物、抗体、疫苗、连接蛋白、嵌合蛋白、可溶性受体等；基因药物指治疗基因、反义药物和核酶等。

由于基因工程的应用开发，生物药物不再限于来自天然材料加工而成的产品，而且可来自人工合成的化合物。应用范围也不局限于常见传染病的预防和治疗，在癌症、多发性硬化症、贫血、发育不良、糖尿病、肝炎、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性以及一些罕见的遗传性疾病的诊断与治疗上，发挥着越来越大的作用。随着生物科学的迅速发展，生物药物在品种和数量上都得到了快速发展。在此领域中将会出现更多高效、特异性优良的药物和试剂。使人类更加及时地了解和控制病情，更快地得到治疗和康复。

二、生物药物的发展史

人类应用生物药物防治疾病有着非常悠久的历史。《左传》记载，曾宣公 12 年（公元前 597 年）就有“麴”（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》中记载用海藻酒治疗瘰疬（地方性甲状腺肿）。沈括著《沈存中良方》有“秋石治病”的记载。“秋石”是男性尿中沉淀出的物质，这是最早记载从尿中分离类固醇的方法。至明代李时珍《本草纲目》，记载的药物除植物药外，动物药达 444 种，达到了一个历史高峰。早在公元 10 世纪，我国民间就有种痘预防天花的实践，到了明朝（公元 1368—1644 年），这种疫苗接种技术通过著名的丝绸之路传入欧洲国家。自 1796 年，英国医生爱德华·詹纳（Edward Jenner）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得到肯定。1928 年，英国弗莱明（Fleming）发明青霉素，20 世纪 40 年代，高效低毒抗生素青霉素由美国和英国联合开发研究成功，开始了由微生物发酵制造抗生素的时代。自 20 世纪 60 年代以来，生物技术飞跃发展，从生物体内分离纯化酶制剂的技术日趋成熟，酶类药品如尿激酶、链激酶、溶菌酶、天冬酰胺酶、血管舒缓素相继得到广泛应用并成为具有独特疗效的药品。DNA 双螺旋理论及 20 世纪 70 年代发展的重组 DNA 技术、单克隆抗体技术使生物制药得到了前所未有的发展。1982 年，第一个基因工程药物人胰岛素上市，标志着现代生物技术医药产业的兴起。1980 年，世界卫生组织（WHO）宣布全世界已消灭天花，创造了使用疫苗在自然界中彻底消灭一种致病微生物的医学奇迹，这是现代医药最辉煌的成就之一。

生物药物的研制和发展大致可划分为三个阶段：

第一代生物药物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提物制剂。由于早期的生物药物多数来自动物脏器，因此曾有脏器制剂之称。如脑垂体后叶制剂、动物眼组织制剂与骨组织制剂、混合血清、肾上腺提取物、胎盘制剂。还有胰酶、胃酶、肝注射液和助应素注射液等都属于这一类药物，这些产品的有效成分虽未经分离、纯化，但制造工艺简便，确有一定疗效。来自植物的中药煎剂也属于第一代生物药物。

第二代生物药物是利用近代生化技术从生物材料中分离、纯化获得的具有针对性治疗作用的生物活性物质。如猪胰岛素、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。20 世纪 20 年代,随着生物化学知识的更新和发展,人们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、各种维生素开始用于临床。20 世纪 40 ~ 50 年代相继发现和提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素,20 世纪 50 年代开始应用发酵法生产氨基酸药品,20 世纪 60 年代以来,从生物体分离、纯化酶制剂的技术日趋成熟,酶类药品很快得到应用,像尿激酶、链激酶、溶菌酶、天冬酰胺酶(治疗白血病的特效药)、血管舒缓素等已成为具有独特疗效的常规药物。

第三代生物药物是应用生物工程技术生产的天然生理活性物质,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,或与天然物质结构不同的全新的药理活性成分。但是,由于其生产方法不同,其纯度要求、杂质来源、毒副作用及体内药代动力学性质与天然产品有很大区别,因此其质量标准、安全性评价、体外稳定性、体内寿命均需重新研究。至于用蛋白质工程技术研制的非天然的蛋白质工程药品和用于基因治疗的基因药品和反义药品等都是些新的化学实体,更需要系统地进行研究后才能研发出结构成分清楚、适应证明确、工艺稳定、质量可控和安全有效的生物新药。这一领域具有诱人的前景。

三、生物药物的现状与发展

(一) 生物药物生产的新进展

以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程为代表的现代生物技术近 20 年来发展迅猛,据统计,人类 60% 以上的生物技术成果集中应用于医药工业,用以开发特色新药或对传统医药进行改良,大大加速了生物药物的研究和开发步伐。而人类基因库的多样性为寻找疾病基因,从而为以后的新药研制与开发奠定了基础。由此引起了医药工业的重大变革,使得生物医药业成为最活跃、进展最快的产业之一。采用生物学工艺或蛋白质、核酸和多肽的快速分离纯化技术制备并以生物学技术和分析技术控制中间产物和成品质量制成的生物药品,包括菌苗、疫苗、毒素、类毒素、血清、血液制品、免疫制剂、细胞因子、抗原、单克隆抗体及基因工程产品(DNA 重组产品、体外诊断试剂)等,年销售额已超过 70 亿美元。目前,全球已有生物技术制药公司 2000 多家,在生物技术企业发展中美国位居世界首位。正在研究开发的生物药品 63% 在北美,25% 在欧洲,7% 在日本,5% 在世界其他地方。在欧美市场上,针对现有的重组药物进行分子改造的某些第二代药物已经上市,如重组人胰岛素、胞内多肽等。另外,重组细胞因子融合蛋白、人源单克隆抗体、细胞因子、反义核酸以及基因治疗、制备抗原的新手段、新技术、转基因动物模型的应用等也都有了实质性进展。国外生物药品生产的最新发展动向突出表现在以下几个方面。

1. 克隆技术

1997 年,克隆羊多莉的出现使人类的克隆技术出现划时代的革命,更值得注意的是与克隆技术相关的进展。美国的研究人员将得自成年人骨髓的间充质干细胞在体外成功培养分化为软骨、脂肪和骨骼细胞。采用该技术开发以干细胞为基础的再生药品将具有庞大的市场,可治疗软骨损伤、骨折愈合不良、心脏病、癌症和衰老引起的退化症等疾病。

2. 血管发生抑制因子

20 世纪末,用于治疗癌症的血管发生抑制因子引起媒体的高度关注。同时,用生长激素

刺激心脏周围的血管生长的临床实验报告，同样引起了轰动。此类血管发生疗法与癌症疗法的作用正好相反，它通过刺激动脉内壁的内皮细胞生长，形成新的血管，以治疗冠状动脉疾病和局部缺血。

3. 艾滋病疫苗

一种新的双价疫苗 Aidsvaxgp120 在美国和泰国进行Ⅲ期临床。据报道它将比以前的单价疫苗更有效。

4. 药物基因组学

药物基因组学利用基因组学和生物信息学研究获得的有关病人和疾病的详细知识，针对某种疾病的特定人群设计开发最有效的药品。医药公司可以针对一种疾病的不同亚型，生产同一种药品的一系列变构体，医生可以根据不同的病人选用该种药品的相应变构体。这一技术可根据病人量身定制新药，使功效和适应征十分明确，可以减少临床试验病人数和费用，缩短临床审批周期。当然药品基因组技术的应用也有不利的一面。大多数药品因针对性加强，使得适应征减少，市场规模也随之缩小；此外，由于与遗传学检查联用而导致的隐私权问题也有待解决。

5. 人类基因组计划

人类基因组测序掀起了新一轮竞争高潮。近期内完成人全基因组图谱并建立含所有基因单核苷酸多态性数据的基因组顺序库。

6. 基因治疗

基因治疗就是将外源基因通过载体导入人体内并在体内（器官、组织、细胞等）表达，从而达到治病目的。自1990年临床首次将腺苷酸脱氨酶（ADA）基因导入患者白细胞，治疗遗传病重度联合免疫缺损病以来，到1998年接受基因治疗的病人已达400多例，目前国外临床研究主要集中在遗传病、心血管疾病、肿瘤、艾滋病、血友病和囊性纤维化等上，但临床效果表明，目前基因治疗只对ADA疗效显著，作为对糖尿病、血友病和囊性纤维化的补充治疗有一定疗效。基因治疗掀起了一场临床医学革命，为目前尚无理想治疗的大部分遗传病、重要病毒性传染病（如肝炎、艾滋病等）、恶性肿瘤等开辟了广阔前景，随着“后基因组”的到来，基因治疗有可能在21世纪20年代以前成为临床医学上常规治疗手段之一。

7. 微生物和动植物变种技术

经过20多年的发展，生物技术已从最初狭义的重组DNA技术扩展到较为广泛的领域，目前人类已经掌握利用生物分子、细胞和遗传学过程生产药品和动植物变种的技术。

总之，生物药物已发展成为药物新的重要门类，形成与化学药物和中药三足鼎立之势。特别是生物药物能弥补化学药物的根本缺陷（成本高、成功率低、使用副作用大），使之具有极强的生命力和成长性。其在诊断、预防、控制乃至消灭传染病，保护人类健康，延长寿命中发挥着越来越重要的作用。

（二）生物医药发展展望

医药行业是持续增长的朝阳行业，生物医药行业有以下特征。

1. 高技术

生物制药是一种知识密集、技术含量高、多学科高度综合互相渗透的新兴产业。以基因工程药物为例，上游技术（即工程菌的构建）涉及目的基因的合成、纯化、测序；基因的克隆、导入；工程菌的培养及筛选；下游技术涉及目标蛋白的纯化及工艺放大；产品质量的检

测及保证等。都需要高知识层次的人才和高新的技术手段的应用。

2. 高投入

生物制药是一个投入相当大的产业，主要用于新产品的研究开发及医药厂房的建造和设备仪器的配置方面。目前国外研究开发一个新的生物医药的平均费用在1亿~3亿美元左右（有的高达6亿美元），并随新药开发难度的增加而增加。一些大型生物制药公司的研究开发费用占销售额的比率超过了40%。显然，雄厚的资金是生物药品开发成功的必要保障。

3. 长周期

生物药物从开始研制到最终转化为产品要经过很多环节：试验室研究阶段、中试生产阶段、临床试验阶段（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期）、规模化生产阶段、市场商品化阶段以及监督每个环节的严格复杂的药政审批程序，而且产品培养和市场开发较难，所以开发一种新药周期较长，一般需要8~10年、甚至10年以上的时间。

4. 高风险

生物医药产品的开发孕育着较大的不确定风险。新药的投资从生物筛选、药理、毒理等临床前实验、制剂处方及稳定性实验、生物利用度测试直到用于人体的临床实验，以及注册上市和售后监督等可谓是耗资巨大的系统工程。任何一个环节失败都将前功尽弃，并且某些药品具有“两重性”，在使用过程中也可因为出现不良反应而需要重新评价。

5. 高收益

生物工程药物的利润回报率很高。尤其是拥有新产品、专利产品的企业，一旦开发成功便会形成技术垄断优势，上市后2~3年即可收回所有投资。

目前，生物医药技术正处于大规模产业化的开始阶段，预计到2020年之后将进入快速发展期，并逐步成为世界经济的主导产业。

（三）我国生物医药产业发展态势

我国生物技术药物的研究和开发起步较晚，直到20世纪70年代初才开始将DNA重组技术应用到医学上，但在国家产业政策（特别是国家“863”高技术计划）的大力支持下，使这一领域发展迅速，逐步缩短了与先进国家的差距，并且在基因工程、生物制药、克隆技术等方面取得了重大突破。产品从无到有，基本上做到了国外有的我们也有。随着国产生物药品的陆续上市，打破了国外生物药品长期垄断中国临床用药的局面。至2000年，我国已有18个基因工程药品、3个基因工程疫苗和数十个基因重组诊断试剂投放市场，乙型血友病基因治疗已初步获得临床疗效，遗传病的基因诊断技术达到国际先进水平。重组凝乳酶等40多种基因工程新药正在进行临床前或临床Ⅰ、Ⅱ期试验。国产干扰素 α 的销售市场占有率已经超过了进口产品。我国首创的一种新型重组人 γ 干扰素已具备向国外转让技术和承包工程的能力。2006年，我国生物生化制品制造实现产品销售收入380亿余元，实现利润总额突破40亿元。同年，国务院出台了《国家中长期科学和技术发展纲要（2006—2020年）》，提出大力扶持生物技术领域的发展，自主创新被提升到政策高度。未来15年，中国要在生物技术领域开发前沿技术，包括靶标发现、动植物品种与药物分子设计、基因操作和蛋白质工程、基于干细胞的人体组织工程和新一代工业微生物技术等。这一部署无疑为我国21世纪生物技术领域发展，参与国际竞争打下了良好基础。

我国生物医药产业虽然发展较快，但也存在着诸多的问题，如资金投入少，技术创新落后；在药品开发与生产上重复建设现象严重；力量分散，企业规模小，设备落后，整体生产

现代化水平不高；市场开发理念陈旧，缺乏品牌意识；企业管理相对滞后，技术兼经营性人才匮乏；企业相互之间缺乏交流和合作。这些都是需要我们认真思考和解决的问题。

（四）我国生物医药产业发展方向

鉴于我国生物医药的发展现状和国情，我国必须紧密跟踪国外生物医药开发研制的最新动向，紧密围绕生物技术新兴产业的建立和传统产业的改造来发展我国的生物技术药品，特别是要加强那些我国具有科技优势和资源优势项目的研究，增强技术革新创新和产品创新的能力，整合资源，提高效益，逐步形成我国在生物医药领域的优势技术和优势产品，做到可持续发展。我国生物药品的发展在以下几个方面大有作为。

1. 中草药及其有效生物活性成分的发酵生产

中草药经发酵、酶化后，其有效成分能被充分分离、提取，使其更具有生物活性，并含有大量的活性酶，服用后能被人体组织细胞迅速吸收，达到祛病、健体、双向免疫调节的功能，更好地发挥中草药这一天然药物的药效作用。因此，应用现代生物技术大规模工业化提取中草药的有效生物活性成分，发展具有中国特色的生物技术医药工业前景广阔。

2. 改造抗生素工艺技术

在目前各类药品中，抗生素用量最大，应研究采用基因工程与细胞工程技术和传统生产技术相结合的方法，选育优良菌种，研究并尽快使用大规模生产技术——青霉素酰化酶固定技术工艺生产半合成青霉素。加快应用现代生产技术生产高效低毒的广谱抗生素。

3. 大力开发疫苗与酶诊断试剂

这方面我国已有一定基础，开发重点是基因疫苗与单克隆抗体诊断试剂。

4. 开发活性蛋白与多肽类药物

这方面的开发重点是干扰素、生长激素与组织纤溶酶原激活剂（t-PA）等。

5. 开发靶向药品

以开发肿瘤药品为重点。目前治疗肿瘤药品确实存在一个所谓“敌我不分”的问题。在杀死癌细胞的同时，也杀死正常细胞。导向治疗就是针对这个问题提出来的。所谓导向治疗就是利用抗体寻找靶标，如导弹的导航器，把药品准确引入病灶，而不伤及其他组织和细胞。

6. 发展氨基酸工业和开发甾体激素

应用微生物转化法与酶固定化技术发展氨基酸工业和开发甾体激素，并对现在传统生产工艺进行改造。

7. 人源化单克隆抗体的研究开发

抗体可以对抗各种病原体，也可作为导向器，但目前的单克隆抗体，多为鼠源抗体，注入人体后会产生抗体（抗抗体）或激发免疫反应。目前国外已研究噬菌体抗体技术、嵌合抗体技术和基因工程抗体技术以解决人源化抗体问题。

8. 血液替代品的研究与开发

血液制品是采用大批混合的人体血浆制成的，由于人血难免被各种病原体所污染，如艾滋病病毒或肝炎病毒等，通过输血而使患者感染艾滋病或乙型肝炎的案例时有发生，因此利用基因工程开发血液替代品具有非常大的价值。

9. 人体基因组的研究

人体疾病的发生包括两方面的原因：一是外界病原体的侵入；二是生理功能的失调。能否抵抗病原体，人体是否具有一个稳定的良好的生理状态都与基因调节有关，对人体基因的

研究,必将发现新的致病或抗病基因,目前已知人体约有10万个基因,由30亿个核苷酸组成,基因的密码是可以人工建成的,某些基因产物就有可能开发成一种药品。可以预计,21世纪从人体基因组中寻找开发各种新药品将是一个非常激动人心的壮举。

项目二 生物药物研究范围

一、按照生物药物的化学本质和化学特性分类

(一) 氨基酸类药物及其衍生物

这类药物包括天然的氨基酸和氨基酸混合物及氨基酸的衍生物。氨基酸的生产方法一般有3种,即天然原料直接提取、化学合成和微生物发酵。其中化学合成法生产的部分氨基酸也可归入化学药物。全世界每年氨基酸总产量超过100万t,其中主要是以微生物发酵方法生产。氨基酸的使用非常广泛,除医药之外,还有食品、饲料、化妆品等领域。在医药中使用的氨基酸量,不足氨基酸总产量的1%。主要生产的氨基酸品种有谷氨酸、蛋氨酸、精氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸和色氨酸。氨基药物有单一氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两种。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。复方氨基酸主要为患者提供合成蛋白质的原料,以补充消化道摄取之不足。复方氨基酸制剂有以下3类。

1. 水解蛋白注射液

由天然蛋白经酸解或酶解制成的氨基酸复方制剂,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所替代。

2. 复方氨基酸注射液

由多种单一纯品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啉配合而成的复方氨基酸注射液,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的医疗价值。如N-乙酰半胱氨酸,是全新的黏液溶解剂,用于治疗咳痰困难;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。

(二) 多肽和蛋白质类药物

多肽和蛋白质类药物共同的化学本质是由氨基酸以 α 肽键形成,因此,各多肽或蛋白质之间存在性质相似,但相对分子质量与生物功能差异较大。这类药物又可进一步细分为多肽、蛋白质类激素和细胞生长因子三类。

活性多肽由多种氨基酸按一定的顺序连接起来,与蛋白质相比,分子质量一般较小,多数无特定的空间构象。某些有一定构象的多肽,其构象的坚固性也远不如蛋白质,构象的浮动性很大。多肽在生物体内浓度很低,但活性很强,对机体生理功能的调节起着非常重要的

作用。已应用于临床的多肽类药物已有 30 多种，如催产素（9 肽）、加压素（9 肽）、促肾上腺皮质激素（ACTH，39 肽）、胰高血糖素（29 肽）、降钙素（32 肽）等。

蛋白质类药物有单纯蛋白质与结合蛋白质两类。单纯蛋白类药物的种类最多，常见的有人白蛋白、人丙种球蛋白、血纤维蛋白、抗血友病球蛋白、鱼精蛋白、胰岛素、生长素、催乳激素、明胶等。后者主要包括糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等。人绒毛膜促性腺激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、促黄体激素、胃膜素及植物凝集素等均属于糖蛋白类。

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、腮腺病毒有强烈抵抗作用的特异免疫球蛋白制剂等。

细胞生长因子的主要功能是对靶细胞起调节作用，并在靶细胞上存在着相应生长因子特异性受体位点。细胞生长因子有别于营养因子，营养因子会被细胞所同化，细胞生长因子不受细胞的同化作用。目前，已经发现的细胞生长因子均为多肽与蛋白质类。常见的生长因子有神经生长因子（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）、聚红细胞生成因子（EPO）及淋巴细胞生长因子等。

（三）酶类药物

绝大多数酶都属于蛋白质。由于酶具有特殊的生物催化活性，故将它们从蛋白质中独立出来进行介绍。目前，酶类药物已经广泛用于疾病的诊断和治疗。按功能的不同，可进一步将酶类药物细分为下列几类。

1. 促消化酶类

这类酶广泛存在于人体的消化道中，对食物中的生物大分子（主要是蛋白质、糖和脂类）进行降解。当由于某些原因，人体内这类酶分泌不足时，就会出现消化不良，此时就要补充相应的酶。应用于临床的常见促消化酶类有胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、纤维酶和麦芽淀粉酶等。

2. 消炎酶类

该类酶具有抗菌消炎之功效。如溶菌酶（主要用于五官科）、胰蛋白酶、糜蛋白酶、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. 心血管疾病的治疗酶

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。

4. 抗肿瘤类

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、酪氨酸氧化酶也有不同程度的抗癌作用。

5. 其他酶类

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 酶可降低痰液黏度，用于治疗慢性气管炎。细胞色素 C 用于组织缺氧急救。透明质酸用于药物扩散剂。青霉素酶可治疗青霉素过敏。