



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

生物制药学

主编 余蓉 郭刚

 科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

生物制药学

主 编 余 蓉 郭 刚

副主编 胡昌华 李炜玲 罗学刚 王 兰

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 兰 成都医学院

卢兹凡 第四军医大学

刘 亭 贵州医科大学

刘开云 第三军医大学

李炜玲 大连医科大学

余 蓉 四川大学

罗学刚 天津科技大学

郑永祥 四川大学

胡昌华 西南大学

郭 刚 第三军医大学

谢伟全 南华大学

雷小勇 南华大学

廖国建 西南大学

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书为普通高等医药院校药学类系列规划教材,全书共3篇13章:第一篇生物制药学总论(第1~3章),第二篇生物工程制药(第4~8章),第三篇生物技术药物(第9~13章)。本书紧扣药学类专业本科教育培养目标,以教育部最新药学教育纲要为基础,阐述生物制药学的基本理论、基本知识、基本技能,重点阐述生物工程制药的基本概念、基本过程和关键技术,系统地介绍了生物技术药物的概念、分类、特点和临床应用及进展,同时也介绍了国外最前沿的生物制药学领域的新知识和新研究成果,进一步提高了教材水平和质量。全书每章除正文外,还包含有学习目标、知识链接、小结、思考题和拓展学习,便于读者学习、思考以及拓展相关知识。

本书可供药学、生物制药、制药工程、生物工程、生物技术等专业学生学习,也可作为药学其他专业的教材参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物制药学 / 余蓉, 郭刚主编. —北京: 科学出版社, 2017.1
普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校药学类系列规划教材
ISBN 978-7-03-048780-3

I. ①生… II. ①余… ②郭… III. ①生物制品-药物-制造-医学院校-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第131871号

责任编辑: 李国红 周 园 / 责任校对: 李 影

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

北京市密东印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年1月第一版 开本: 787×1092 1/16

2017年1月第一次印刷 印张: 19

字数: 447 000

定价: 58.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校药学类系列规划教材

专家委员会

主任委员 张志荣 四川大学华西药学院

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

王玉琨 第四军医大学

刘卫东 第三军医大学

杨 竹 重庆医科大学

宋流东 昆明医科大学

胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司

傅 强 西安交通大学

委 员 (按姓氏笔画排序)

叶 云 西南医科大学

包保全 内蒙古医科大学

李 莉 新疆医科大学

沈祥春 贵州医科大学

张立明 宁夏医科大学

张仲林 成都医学院

陈 文 石河子大学

陈 旭 桂林医学院

陈朝军 内蒙古医科大学

周旭美 遵义医学院

周春阳 川北医学院

胡昌华 西南大学

饶高雄 云南中医学院

柴慧芳 贵阳中医学院

黄 园 四川大学华西药学院

傅超美 成都中医药大学

前 言

近 20 年来,生物技术的飞速发展世界各国医疗业、制药业的发展开辟了广阔的前景。当今世界上许多国家特别是发达国家都把发展生物技术作为提高本国科技和经济竞争力的重要手段。其中医药生物技术是生物技术首先取得突破,实现产业化的技术领域,已成为最活跃、进展最快的产业之一。在此背景下,对提高生物制药研究水平具有重要指导作用的微生物与生化药学学科,也得到了蓬勃发展。

生物制药学是一门重要的药学相关专业的主干课程,突出“生物技术”与“药物”的有机结合,紧密结合学科发展前沿和实际应用,为培养富有创造、创新、创业精神和实践能力的高素质生物技术制药复合人才提供重要保障。该课程的重要性已得到越来越多医药院校的重视,陆续为本科生和研究生开设了该课程。但是,因为课程起步晚、起点高等原因,与传统化学药学学科相比,学科水平还存在一定差距。其中,教材建设是一个薄弱环节。近几年,多家出版社先后出版了《生物技术制药》教材,但由于本课程是生物医学与药学学科广泛交叉的前沿学科,其发展极为迅速,新的理论与新的技术方法层出不穷,并在应用领域不断取得引人瞩目的新成就,需不断对教材进行完善。本书针对国内高等医药院校医/药学本科生教学的现状,对生物技术制药教材的章节设置、内容编排和取舍、“文”“图”配合、知识体系的贯通,以及如何与教学实践课有机结合等方面将做些改进,提高“系统性”、“综合性”及制药个案的“形象性”,既坚持国际前沿性,又体现国内实践性。全书力求让学生能将整个生物技术制药课程和技术体系融会贯通,加强感性认识,提高学生创新能力。

为了让本科生对生物制药学有系统的、清晰的认识,本书首次尝试系统性地将生物制药学概论、生物制药的工程制备和主要的生物药物根据药物特点有机地融合在一起。全书框架分为 3 篇共 13 章内容,第一篇(第 1~3 章):生物制药学总论,概述生物制药的概念、制备和质量控制;第二篇(第 4~8 章):生物工程制药,包括现代生物技术几大领域(基因工程、蛋白质工程、细胞工程、酶工程及发酵工程)中最主要的基础理论体系和技术方法,注重“三基”的训练;第三篇(第 9~13 章):生物技术药物,突出生物技术药物的分类、特点与临床应用,让学生全面了解生物制药的全貌和进展。为适应于 PBL(带着问题学习)教学,每章后编排知识链接或知识扩展模块及思考题,以期新版教材有助于提高本科生生物制药学课程的教学质量跨越。

由于编者水平所限,本书尚存在诸多不足之处,敬请各位师生和读者批评指正。

编 者

2016 年 5 月

目 录

第一篇 生物制药学总论

第一章 生物制药概论	1
第一节 生物药物的概念	1
第二节 生物药物的特性、分类与用途	2
第三节 生物制药的概念及主要研究内容	10
第四节 生物制药的发展历程和趋势	14
第五节 生物药物的研发策略	21
第二章 生物药物的制备	24
第一节 生物药物制备的特点、原理、流程	24
第二节 生物药物的原料获取及预处理	26
第三节 生物药物的分离纯化	30
第四节 生物药物制剂	39
第五节 生物药物制备实例	45
第三章 生物药物的质量控制与安全评价	49
第一节 生物技术药物的质量控制	49
第二节 生物技术药物的安全性评价	62
第三节 生物技术药物的药效学和药代动力学研究	70
第四节 生物技术药物的生产质量管理规范	71

第二篇 生物工程制药

第四章 基因工程制药	74
第一节 概述	74
第二节 基因工程制药的基本过程和关键技术	76
第三节 基因工程在制药工业中的应用	95
第五章 蛋白质工程制药	100
第一节 概述	100
第二节 蛋白质工程制药的基本过程和关键技术	104
第三节 蛋白质工程药物应用实例	118
第六章 细胞工程制药	125
第一节 概述	125
第二节 细胞工程制药的基本过程和关键技术	127
第三节 细胞工程在制药工业中的应用	140
第七章 酶工程制药	147

第一节 概述	147
第二节 酶工程制药的基本过程和关键技术	149
第三节 酶工程在制药工业中的应用	157
第八章 发酵工程制药	161
第一节 概述	161
第二节 发酵工程制药的工艺过程和关键技术	163
第三节 发酵工程在制药工业中的应用	171

第三篇 生物技术药物

第九章 蛋白多肽类药物	178
第一节 概述	178
第二节 蛋白多肽类药物的分类及特点	180
第三节 蛋白多肽类药物的临床应用	194
第十章 抗体类药物	205
第一节 概述	205
第二节 抗体药物的分类及特点	212
第三节 抗体药物的临床应用	222
第十一章 疫苗	227
第一节 概述	227
第二节 疫苗的分类及特点	236
第三节 疫苗的临床应用	243
第十二章 核酸类药物	249
第一节 概述	249
第二节 核酸类药物的分类及特点	254
第三节 核酸类药物的临床应用	263
第十三章 细胞治疗学	269
第一节 概述	269
第二节 细胞治疗的种类与特点	270
第三节 细胞治疗的临床应用	278
参考文献	285
附录	289
汉英对照索引	291

第一篇 生物制药学总论

第一章 生物制药概论



学习目标

1. 掌握：生物药物的概念、分类和用途，生物制药的概念。
2. 熟悉：生物制药的主要研究内容；生物药物的研发策略。
3. 了解：生物制药的发展历程和趋势。

第一节 生物药物的概念

21 世纪是生命科学飞速发展的时代，生物技术、生物信息学、合成生物学及系统生物学等诸多生命科学领域所取得的新理论与新技术已广泛应用于新药研发，生物药品在治疗人类疾病方面发挥着越来越突出的作用。

生物药物 (biopharmaceuticals) 是利用生物体、生物组织、细胞或其成分，综合运用生物学、医学、生物化学、分子生物学、物理化学和药学的原理与方法，生产的一类用于预防、诊断、治疗和康复保健的制品。广义的生物药物包括从动物、植物、微生物等生物体中提取的各种天然生物活性物质及其人工合成或半合成的天然物质类似物，包括应用基因工程、细胞工程、酶工程与发酵工程等生物工程技术生产的药物 (图 1-1)。

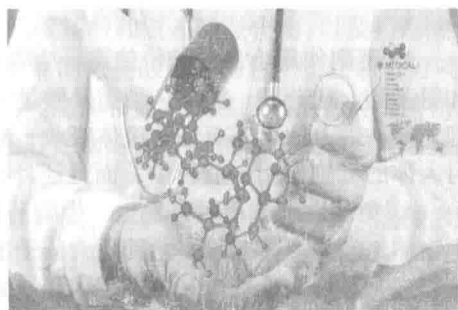


图 1-1 生物药物

生物药物原料以天然的生物材料为主，包括微生物、植物、动物，其中也包括海洋生物等。随着生物技术的发展，有目的性人工制得的生物原料成为当前生物制药原料的主要来源，如用免疫法制得的动物原料、改变基因制得的微生物或其他细胞原料等。生物药物具有药理活性高、毒副作用小、营养价值高等特点，这是由于生物药物主要是蛋白质、核酸、糖类、脂类等，这些物质的组成单元为氨基酸、核苷酸、单糖、脂肪酸，对人体不仅无害而且还是重要的营养物质。现代生物药物可分为四大类型：①天然生物药物，即来自包括海洋生物在内的动物、植物、微生物的天然产物，包括天然生化药物、微生物药物、海洋药物；②合成与部分合成的生物药物；③基因重组的多肽、蛋白质类治疗剂，即应用重组 DNA 技术 (包括基因工程技术、蛋白质工程技术) 制造的重组多肽、蛋白质类药物；④基因药物，即以 DNA、RNA 为基础研制而成的基因治疗剂、基因疫苗、反义核酸等。

2015 年版《中国药典》中生物制品新增品种包括：预防类 4 种，治疗类 10 种。例如：重组 B 亚单位/菌体霍乱疫苗 (肠溶胶囊)、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗、ACYW135 群脑膜炎

球菌多糖疫苗、水痘减毒活疫苗、冻干破伤风抗毒素、静注乙型肝炎人免疫球蛋白、人纤维蛋白黏合剂、注射用重组人白细胞介素-11 和注射用鼠神经生长因子等。这充分体现了生物药物在我国医疗领域的应用日益增加、临床作用逐渐增强。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 出台了文件鼓励生物类似药品的快速发展,降低患者的经济负担,并加强美国生物药物制造商在全球生物制品市场的竞争力,为相关产品在美国获批上市迈出了重要步伐。这些文件科学性强且要求严格,强调“整体数据”的概念,对适应证外推和替换要求以全面、科学的数据作为支持,并制定严格的上市后的安全性监测标准等,其谨慎态度可见一斑。因此至 2015 年 3 月 7 日,美国生物类似药的审批才实现零的突破,即山德士公司的生物类似药 Zarxio 获 FDA 批准上市。该药按照简化后的生物类似药程序进行审批,并且外推至了原研药物“非格司亭”(Filgrastim)的全部 5 个全部适应证,被业内称为具有“里程碑意义”的事件。

第二节 生物药物的特性、分类与用途

一、生物药物的特性

(一) 药理学特性

1. 治疗针对性强 生物药物发挥治疗作用的生理、生化机制合理,疗效可靠,如细胞色素 *c* 为呼吸链的一个重要成员,用它治疗组织缺氧而引起的一系列疾病效果显著。

2. 药理活性高 部分生物药物是体内原先存在的生理活性物质,以生物分离纯化工程技术从大量生物材料精制而成,因此具有高效的药理活性。例如,注射用的纯 ATP 可以直接供给机体能量。

3. 毒副作用小、营养价值高 生物药物的组成单元多为人体维持正常代谢与调节的原料,如氨基酸、核苷酸、糖类、脂类及微量元素和维生素等,因此其化学组成更接近人体的正常生理物质,进入体内后更为机体吸收、利用和参与人体的正常代谢与调节,所以生物技术药物对人体的毒副作用一般较少,而且还具有一定的营养作用。

4. 免疫性副作用时有发生 生物药物由生物原料制得,因为生物体之间的种属差异或同种生物体之间的个体差异,尤其是大分子蛋白类药物的差异更为突出,在临床使用时这种异常会表现为免疫原性反应和变态反应等。另外,生物技术药物在机体内的原有生理活性一般受到机体的调控平衡,当用这些活性物质作为治疗药物时,常常使用大大超过正常生理浓度的剂量,致使其超过了体内的生理平衡调节以致发生副作用,如注射高剂量 α -干扰素,常会引起发热症状等。

(二) 理化特性与生物学特性

1. 原料中的有效物质含量低 生物材料中的有效物质含量低,杂质种类多和含量较高。例如,激素、酶在体内含量极低,如血液中生长期激素,人体内的含量不超过 20 μ g/L。

2. 稳定性差 生物药物的分子结构中具有特定的活性部位,该部位有严格的空间结构,一旦结构破坏,生物活性也就随之消失。很多理化因素均可使生物药物失活。生物药物对热、酸、碱、重金属及 pH 变化和各種理化因素都较敏感,生物材料又易被微生物的活动所分解或被自身的代谢酶所破坏,甚至机械搅拌、压片机冲头的压力、金属器械、空气、日光等对生物活性都会发生影响。

3. 易染菌、腐败 生物原料及产品均为高营养物质,极易染菌腐败使有效物质分解破坏,

产生有毒物质、热原或致敏物质和降压物质等，因此生物材料的选择要新鲜无污染，及时低温冻存。为了保证全部制品的质量，必须有严格的制造管理要求，即 GMP (good manufacturing practice) 质量管理规范，并对制品的贮存条件、有效期和使用方法做出明确规定，如生物操作过程，对于低温、无菌操作要求严格，从原料制造、制剂过程、贮存、运输和使用等多个环节严加控制。

4. 剂型及给药途径有特殊要求 生物药物易受消化道的酸碱环境和水解酶的破坏，常常以注射给药，因此对制剂的均一性、安全性、稳定性、有效性都有严格要求。除按一般药物制剂的质控要求外，常附有其他检测项目，如安全性检查，热原检测与过敏试验，降压物质检测，免疫毒性试验，残留 DNA 检测和宿主蛋白检测等。为保证制品的质量，必须遵守严格的 GMP 质量管理要求，并对制品的有效期、贮存期、贮存条件和使用方法做出明确规定。

(三) 检验上的特殊性

生物药物具有特殊的生理功能和严格的构效关系，因此生物药物不仅要有理化检验指标，更要有生物活性检验指标，尤其对有效成分的检测，除应用一般化学方法外，更应根据制品的特异生理效应或专一生化反应拟定其生物活性检测方法。通常采用一个国际上认可的标准品作为测试时的参考标准，这种标准品在国际上有统一规定的制法和规格，依照规定的制法和规格，就可以复制成相应的副品，供有关生产单位使用。

二、生物药物的分类

生物药物的分类方法大致分为三种：按药物的化学本质和化学特性分类，按药物的生理功能和临床用途分类，按药物的来源和制造方法分类。

(一) 按药物的化学本质和化学特性分类

1. 氨基酸及其衍生物类药物 这类药物包括天然的氨基酸和氨基酸混合物，以及氨基酸衍生物，如 *N*-乙酰半胱氨酸、*L*-二羧基苯丙氨酸等。全世界的氨基酸每年的总产量已逾百万吨，年产值达数十亿美元。氨基酸类药物还可分为单种氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两类。例如蛋氨酸可防治肝炎、肝坏死和脂肪肝，谷氨酸可用于防治肝性脑病、神经衰弱和癫痫；复方氨基酸可以制成血浆代用品或给患者提供营养等。

2. 多肽和蛋白质类药物 多肽和蛋白质的化学本质相同，但是分子质量有差异。活性多肽是由多种氨基酸按一定顺序连接起来的多肽链化合物，分子质量一般较小，多数无特定的空间构象。但研究发现，某些多肽也有一定构象，只是其构象的稳定性远不如蛋白质，其特点是构象的浮动性很大，有时甚至在几种构象中进行摆动或在发挥某种生物功能时才出现某种构象。多肽类药物有缩宫素、胰高血糖素等。蛋白质类药物有单纯蛋白质与结合蛋白类（包括糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等）。蛋白质类药物包括血清白蛋白、丙种球蛋白、胰岛素等。

3. 酶与辅酶类药物 多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗价值。酶类药物按功能可分为：消化酶类，如胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、胰蛋白酶、胰淀粉酶和麦芽淀粉酶等；消炎酶类，溶菌酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、胰 DNA 酶、菠萝蛋白酶和无花果蛋白酶等；心血管疾病治疗酶，如激肽释放酶扩张血管降血压、弹性蛋白酶能降低血脂，用于防治动脉粥样硬化；抗肿瘤酶类，如 *L*-天冬酰胺酶用于治疗淋巴肉毒和白血病；辅酶类药物，广泛用于肝病和冠心病的治疗；其他酶类，如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 用于治疗类风湿关节炎和放射病，PEG—腺苷脱氨酶用于治疗严重的联合免疫缺陷症。此外，还有 RNA 酶、DNA 酶、青霉素酶、玻璃酸酶、抑肽酶等。

4. 核酸类药物 包括核酸类、多聚核苷酸和核苷类、核苷酸及其衍生物类等。免疫 RNA

(immune RNA, iRNA) 是一种高度特异性的免疫触发剂, 可用于肿瘤的免疫治疗; DNA 可用于治疗精神迟缓、虚弱和抗辐射; RNA 用于慢性肝炎、肝硬化和肝癌的辅助治疗; 多聚核苷酸是干扰素 (INF) 的诱导剂。经人工化学修饰的核苷酸、核苷或其碱基衍生物是有效的核酸抗代谢物, 常用于治疗肿瘤和病毒感染, 如 5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤等。

5. 糖类药物 多糖类药物的来源包括海洋生物在内的动物、植物和微生物。它们在抗凝血、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老方面具有较强的药理作用。例如, 肝素具有很强的抗凝作用, 小分子肝素具有降血脂、防治冠心病的作用; 硫酸软骨素 A、类肝素在降血脂和防治冠心病方面有一定疗效。中药提取物中也有很多多糖物质, 茯苓多糖、云芝多糖、银耳多糖和胎盘脂多糖等均在临床上应用。

6. 脂类药物 是一些具有重要生化、生理、药理效应的脂类化合物, 有较好的预防和治疗疾病的效果。这类药物主要有脂肪和脂肪酸类、磷脂类、胆酸类、色素类、固醇类、卟啉类等。例如, 鹅去氧胆酸及熊去氧胆酸、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)、人工牛黄等。

7. 细胞生长因子 是在体内细胞分泌对人类或动物的生长有调节作用, 并在靶细胞上具有特异受体的一类生物活性因子。已发现的细胞生长因子均为多肽或蛋白质, 如干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等。

8. 医学生物制品类 从微生物、原虫、动物和人体材料直接制备或利用现代生物技术、化学方法制成作为预防、诊断、治疗特定传染病或其他疾病的制剂。生物制品分为预防用制品、治疗用制品和诊断用制品。预防用制品可分为疫苗 (如乙肝疫苗、流感疫苗、乙型脑炎疫苗、狂犬疫苗、痘苗、斑疹伤寒疫苗等) 和类毒素 (如白喉类毒素、破伤风类毒素)。治疗用制品有特异性治疗用品与非特异性治疗用品。诊断用制品主要指免疫诊断用品, 如结核菌素、锡克试验毒素及多种诊断用单克隆抗体等。

随着生物科学的迅速发展, 生物制品在品种上从原来的疫苗发展到菌苗和类毒素等, 性质上从减毒活苗发展到灭活疫苗和死菌苗, 并由自动免疫制剂发展到抗毒素等被动免疫制剂, 用途上从预防制剂发展到治疗和诊断制剂。得益于基因工程的发展, 生物制品也不再只限于来自天然材料加工而成的产品, 也可来自人工合成的活性物质。

(二) 按生理功能和临床用途分类

生物药物广泛用作医疗用品, 在医学、预防医学、保健医学等领域都发挥着重要作用。按用途分类, 大致可分为四大类。

1. 治疗药物 生物药物对许多常见病、多发病有着很好的疗效, 如肿瘤、艾滋病、心脑血管疾病、免疫性疾病、内分泌障碍等。生物药物的治疗效果是其他药物不可比拟的, 因此, 治疗疾病是生物药物的主要功能。

2. 预防药物 许多疾病, 尤其是传染性疾病, 如天花、麻疹、百日咳等, 预防比治疗更为重要。常见的预防药物有疫苗、类毒素等。预防为主是我国医疗卫生工作的一项重要方针。生物药物在预防疾病方面将显示出越来越重要的地位。

3. 诊断药物 大部分临床诊断试剂都来自生物药物, 这也是生物药物的重要用途之一。生物药物作为诊断试剂的特点是: 速度快, 灵敏度高, 特异性强。现已成功使用的有: 免疫诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、酶诊断试剂、放射性诊断药物和基因诊断药物等。一些生物活性物质亦是检测疾病的指标, 如谷草转氨酶等。

4. 其他生物医药用品 生物药物在其他方面也有广泛的应用, 如生化试剂、保健品、化妆品、食品、医用材料、科学研究用品等。

(三) 按药物的来源和制造方法分类

1. 人体组织药物 以人体组织为原料制备的生物药物具有疗效好、无副作用的特点,但因来源有限无法批量生产。生物技术的应用解决了药物因原料限制而无法生产的难题,保证了临床用药需求。主要有人胎盘制品类、人尿制品类和人血液制品类(图 1-2)。



图 1-2 人体组织药物
A. 人血白蛋白; B. 人尿激酶原

2. 动物药物 来源于动物全体、动物脏器、动物组织的药物(图 1-3)。资源丰富,价格低廉,可以批量生产。但由于种属差异,有些药物的疗效低于人体组织来源的药物,甚至没有疗效,因此要进行严格的药理毒理实验,以及合理运用提取纯化技术。

3. 植物药物 该类药物是具有生理活性的天然有机化合物,按其在植物体的功能可分为初级代谢产物和次级代谢产物,主要包括化合物、酶、蛋白质、核酸等。我国有详细记载的中草药有近 5000 种,如人参、曼陀罗花等(图 1-4),药物来源十分丰富,近几年来出现了许多新的生物药物资源,具有很大开发潜能。



图 1-3 肝素钠

4. 微生物药物 微生物来源的药物种类最多,包括初级代谢产物、次级代谢产物及工程菌生产的各种人体内活性物质,其产品有抗生素、氨基酸、维生素、酶、糖、蛋白质、核酸、疫苗等。微生物易于培养,繁殖快,产量高,成本低,便于大规模工业生产,不受原料运输、保存、生产季节和货源供应的影响。微生物发酵法生产生物药物可综合利用,从代谢物到菌丝体都可以制取多种生物药物,并且通过诱变选育良种,或加入前体培养法大幅度提高产量。利用

微生物体内酶的转化作用进行生物药物的半合成具有重要意义。许多复杂的难以实现的反应，利用微生物酶能专一和迅速地完成。现阶段利用微生物发酵法生产的生物药物有许多种类，以氨基酸、核酸及其降解物，酶和辅酶等的生产规模较大，其次在多肽、蛋白质、糖、脂、维生素、激素及有机酸的生产上也有不少产品。

5. 海洋生物药物 海洋生物种类繁多，近年来其研究开发愈发深入，许多海洋药物具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等生理活性，包括动植物，如海星、海葵等（图 1-5），以及微生物。目前，对海洋生物药物的研究，主要是寻找抗肿瘤、防治心血管疾病、止血、抗凝、抗炎、抗真菌、抗细菌和抗病毒等药物，以及具有特异生物活性的化合物。



图 1-4 植物药物
A. 人参; B. 曼陀罗花

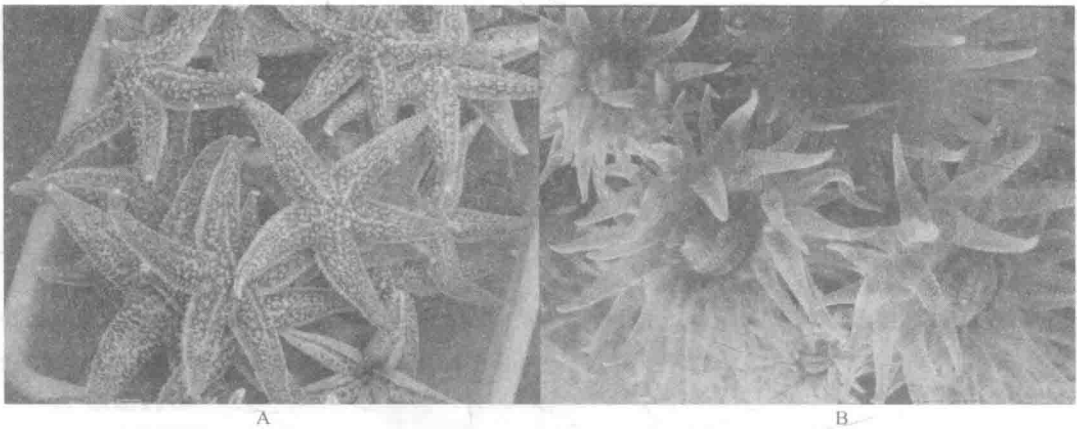


图 1-5 海洋生物药物
A. 海星; B. 海葵

6. 现代生物技术药物 包括利用基因工程技术生产的重组活性多肽、活性蛋白质类药物、基因工程疫苗、单克隆抗体及多种细胞生长因子，利用转基因动物、植物生产的生物药物及利用蛋白质工程技术改造天然蛋白质，创造自然界没有的、但功能上更优良的蛋白质类生物药物。利用现代生物技术生产生物药物已是目前生物药物的最重要来源。

7. 化学合成药物 许多小分子生物药物已能用化学合成或半合成法进行生产，如氨基酸、多肽、核酸降解物及其衍生物、维生素和某些激素。并且通过结构改造以达到高效、长效和高专一性。有些大分子生物药物（如酶），也可通过化学修饰以提高其稳定性和降低抗原性。

生物药物按其来源不同虽可按上述分类,但许多产品是由几种不同来源的物质相结合产生的。例如,基因工程产品既有动植物来源,也有微生物来源。甾体激素可视为植物、微生物和化学合成相结合的产物。某些氨基酸和维生素 C 也是化学合成和微生物发酵相结合的。

三、生物药物的用途

生物药物广泛用作医疗用品,特别在传染病的预防和某些疑难病的诊断与治疗上起着其他药物无法替代的独特作用。

(一) 作为治疗药物

对许多常见病和多发病,生物药物都有较好的疗效。治疗疾病是生物药物的主要功能,生物药物以其独特的生理调节功能对许多病症具有很好的治疗作用,如肿瘤、艾滋病、心脑血管疾病、乙型肝炎、内分泌障碍、免疫性疾病、遗传病和机体衰老等。按其药理作用主要有以下几大类:

1. **内分泌障碍治疗药物** 胰岛素及其突变体、生长素、甲状腺素、胰高血糖素等。
2. **维生素类药物** 主要起营养作用,用于维生素缺乏症。某些维生素大量使用时有一定治疗和预防癌症、感冒和骨病的作用,如维生素 C、维生素 D₃、维生素 B₁₂、维生素 B₁₄ 等。
3. **中枢神经系统药物** L-多巴(治疗神经震颤)、人工牛黄(镇静,抗惊厥)、脑啡肽(镇痛)等。
4. **血液和造血系统药物** 抗贫血药(血红素)、抗凝药(肝素),纤溶剂-抗血栓药(尿激酶、组织纤溶酶原激活剂、蛇毒溶栓酶)、止血药(凝血酶)、血容量扩充剂(右旋糖酐)、凝血因子制剂(凝血因子 VIII 和 IX)及造血系统因子促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等。
5. **呼吸系统药物** 平喘药(肾上腺素)、祛痰剂(乙酰半胱氨酸)、镇咳药(蛇胆,鸡胆)、慢性气管炎治疗剂(核酪注射剂、DNA 酶)等。
6. **心血管系统药物** 抗高血压药(卡托普利、血管舒缓素)、降血脂药(弹性蛋白酶、猪去氧胆酸)、冠心病防治药物(硫酸软骨素 A、类肝素、冠心舒)、溶解血栓药物(t-PA 及其突变体 TNK-tPA 和 r-PA、u-PA 等)等。
7. **消化系统药物** 助消化药(胰酶、胃蛋白酶)、溃疡治疗剂(胃膜素、维生素 U)、止泻药(鞣酸蛋白)等。
8. **抗感染药物、各类抗细菌、抗真菌抗生素** 例如,头孢菌素用于尿路和呼吸道感染与小儿肠道感染,红霉素及其衍生物对呼吸道感染疗效明确,半合成链阳菌素能快速杀灭多耐药性葡萄球菌和链球菌。
9. **免疫调节剂** 免疫增强剂能提高机体的免疫功能,增加白细胞、血小板,如灵芝多糖、香菇多糖、GM-CSF、C-CSF;特异性免疫抑制剂,如环孢霉素 A、他克莫司(Tacrolimus, FKS06)、西罗莫司(Sirolimus, Rapamycin, RAP)用于器官移植排斥反应等。
10. **抗病毒药物** 主要有三种作用类型:抑制病毒核酸的合成,如碘苷、三氟碘苷;抑制病毒合成酶,如阿糖腺苷、阿昔洛韦;调节免疫功能,如异丙肌苷、干扰素等。
11. **抗肿瘤药物** 核酸类抗代谢物(阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶),抗癌天然生物大分子(天冬酰胺酶、香菇多糖 PSK),提高免疫力抗癌剂(白细胞介素-2、干扰素、集落细胞刺激因子),抗体类药物(利妥昔单抗、贝伐单抗、anti-PD-1 抗体等)。
12. **抗辐射药物** 超氧化物歧化酶(SOD)、2-巯基丙酰甘氨酸(MPG)等。
13. **计划生育用药** 口服避孕药(复方炔诺酮)和早中期引产药(前列腺素)及其类似物等。
14. **生物制品类治疗药** 各种人血免疫球蛋白(破伤风免疫球蛋白、乙型肝炎免疫球蛋白)、抗毒素(精制白喉抗毒素)和抗血清(蛇毒抗血清)等。

随着生物技术的迅猛发展,新的生物技术药物不断涌现,使生物药物的临床用途得到进一

步的扩展。例如,利用胚胎干细胞工程,通过使早期胚胎内细胞团或原始生殖细胞在体外分化,扩增培养,分离和克隆,使其发育成各种高度分化的功能细胞(如肌肉细胞、神经细胞等),并可形成各种组织和器官,从而有望用于修复那些人体已不能再生的坏损组织和器官,这将使许多目前无法根治的疾病得到治愈。

(二) 作为预防药物

许多疾病,尤其是细菌性和病毒性传染病的预防比治疗更为重要。预防是控制传染性疾病传播的有效手段,有效的预防可以控制甚至根除许多传染病。常见的预防药物有疫苗、类毒素及冠心病防治药物。

1. 疫苗 有灭活疫苗(死疫苗)和减毒疫苗(活疫苗)两类。死疫苗如乙型脑炎、森林脑炎、狂犬病和麻疹伤寒疫苗;活疫苗如麻疹、脊髓灰质炎、腮腺炎、流感、黄热病疫苗等。

2. 类毒素 是细菌产生的致病毒素,经甲醛处理使失去致病作用,但仍保持原有免疫原性的变性毒素,如破伤风类毒素和白喉类毒素等。

3. 冠心病防治药物 如改构肝素及多种不饱和脂肪酸。

近几年发展起来的基因疫苗(genetic vaccine)使作为预防用的生物药物得到进一步发展。基因疫苗也称DNA疫苗,是将外源基因克隆在表达质粒上,直接注入动物体内,使外源基因在活体内表达抗原并诱导机体产生免疫应答,产生抗体从而激活免疫力。DNA疫苗已经在许多难治性感染性疾病、自身免疫性疾病、过敏性疾病和肿瘤的预防领域显示出广泛的应用前景。

(三) 作为诊断药物

生物药物用作诊断试剂是其最突出又独特的另一临床应用,绝大部分临床诊断试剂都来自生物药物。诊断用药分为体内(注射)和体外(试管)两大使用途径。诊断用品发展迅速,品种繁多,剂型也不断革新,正朝着特异、敏感、快速、简便方向发展。

1. 免疫诊断试剂 利用高度特异性和敏感性的抗原抗体反应,检测样品中有无相应的抗原或抗体,可为临床提供疾病诊断依据,主要有诊断抗原和诊断血清。常见诊断抗原有:①细菌类,如伤寒、副伤寒菌、布氏菌、结核菌素等;②病毒类,如乙肝表面抗原血凝剂、乙脑和森林脑炎抗原、麻疹血凝素;③毒素类,如链球菌溶血素O,锡克及狄克诊断液等。诊断血清包括:①细菌类,如痢疾菌分型血清;②病毒类,如流感肠道病毒诊断血清;③肿瘤类,如甲胎蛋白诊断血清;④抗毒素类,如霍乱CT;⑤激素类,如绒毛膜促性腺激素hCG;⑥血型及人类白细胞抗原诊断血清,包括抗人五类Ig和 κ 、 λ 轻链的诊断血清;⑦其他类,如转铁蛋白诊断血清。

2. 酶诊断试剂 利用酶反应的专一性和快速灵敏的特点,定量测定体液内的酶的变化可以作为病情诊断的参考指标。商品化的酶诊断试剂盒是一种或几种酶及其辅酶组成的一个多酶反应系统,通过酶促反应的偶联,以最终反应产物作为检测指标。经常用于配制诊断试剂的酶有氧化酶、脱氢酶、激酶和水解酶等。已普遍使用的常规检测项目有血清胆固醇、三酰甘油、葡萄糖、血氨、ATP、尿素、乙醇及血清sGPT(谷丙转氨酶)和sGOT(谷草转氨酶)等。目前已有40余种酶诊断试剂盒供临床应用,如艾滋病诊断试剂盒。

3. 器官功能诊断药物 利用某些药物对器官功能的刺激作用、排泄速度或味觉等,以检查器官的功能损坏程度,如磷酸组胺、促甲状腺释放激素、促性腺激素释放激素、胰多肽(苯替酪胺、BT-PABA)、甘露醇等。

4. 放射性核素诊断药物 放射性核素诊断药物有聚集于不同组织或器官的特性,故进入人体后,可检测其在体内的吸收、分布、转运、利用及排泄等情况,从而显出器官功能及其形态,以供疾病的诊断。例如, ^{131}I 血清清蛋白用于测定心脏放射图、心排血量及脑扫描,柠檬酸 ^{59}Fe 用于诊断缺铁性贫血, ^{57}Se -甲硫氨酸用于胰腺扫描和淋巴瘤、淋巴网状细胞瘤和甲状旁

腺组织瘤的诊断。

5. 诊断用单克隆抗体 (monoclonal antibody, McAb) 诊断用单克隆抗体的特点之一是专一性强, 由一个 B 细胞所产生的抗体, 只对抗原分子上的一个特异抗原决定簇。应用 McAb 诊断血清能专一检测病毒、细菌、寄生虫或细胞之分子质量很小的一个抗原分子片段, 因此测定时可以避免交叉反应。McAb 诊断试剂已广泛用于测定体内激素的含量 (如 hCG、催乳素、前列腺素), 诊断 T 淋巴细胞亚群和 B 淋巴细胞亚群及检测肿瘤相关抗原。McAb 对病毒性传染源的分型分析, 有时是唯一的诊断工具, 如脊髓灰质炎有毒株和无毒株的鉴别、登革热不同类型的区分、肾病综合征的诊断等。

6. 诊断用 DNA 芯片 应用基因芯片进行突变基因检测是对遗传病、肿瘤等进行临床诊断的重要手段。基因芯片作为一种先进的、大规模、高通量检测技术, 应用于疾病的诊断, 其优点有以下几个方面: 一是高度的灵敏性和准确性; 二是快速简便; 三是可同时检测多种疾病。基因芯片诊断在临床上具有广阔的应用前景, 如应用于产前遗传性疾病 (如血友病、珠蛋白生成障碍性贫血、苯丙酮尿症等) 检查, 抽取少许羊水就可以检测出胎儿是否患有遗传性疾病, 同时鉴别的疾病可以达到数十种甚至数百种, 这是其他方法所无法替代的。又例如对病原微生物感染诊断, 在检查中应用基因芯片技术, 医生在短时间内就能知道患者是哪一种病原微生物感染, 而且能测定病原体是否产生耐药性、对哪种抗生素产生耐药性、对哪种抗生素敏感等, 这样医生就能有的放矢地制定科学的治疗方案。再例如, 对具有高血压、糖尿病等疾病家族史的高危人群普查、接触毒化学物质人群恶性肿瘤普查等, 采用了基因芯片技术, 立即就能得到可靠的结果, 其他对心血管疾病、神经系统疾病、内分泌系统疾病、免疫性疾病、代谢性疾病等, 如采用了基因芯片技术, 其早期诊断率将大大提高, 而误诊率会大大降低, 同时有利于医生综合地了解各个系统的疾病状况。癌基因芯片与抑癌基因芯片的应用也越来越广泛。

(四) 用作其他生物医药用品

生物药物现已应用到生化试剂、生物医学材料、营养保健品、食品及日用化工产品 and 化妆品等各个领域。

1. 生化试剂 生化试剂品种繁多, 如抗体及抗血清、正常血清及补体、抗原、免疫组织化学研究用试剂、细胞培养剂, 细菌培养剂, 电泳与层析配套试剂, 基因工程用试剂 (包括 DNA 重组用的一系列工具酶), 植物血凝素, 放射性核素标记试剂和各种抗血清与免疫试剂等。

2. 生物医学材料 主要是用于器官的修复、移植或外科手术矫形及创伤治疗等的一些生物材料。生物医学材料按用途可分为骨、牙、关节、肌腱等骨骼-肌肉系统修复材料, 皮肤、乳房、食管、呼吸道、膀胱等软组织材料, 人工心瓣膜、血管、心血管内插管等心血管系统材料, 血液净化膜和分离膜、气体选择性透过膜、角膜接触镜等医用膜材料, 组织黏合剂和缝线材料, 药物释放载体材料, 临床诊断及生物传感器材料, 齿科材料。

3. 营养保健品及美容化妆品 这类药物已渗入到广大人民的日常生活中, 前景可观。例如, 各种软饮料及食品添加剂的营养成分, 包括多种氨基酸、维生素、甜味剂、天然色素, 以及各种有机酸, 如苹果酸、柠檬酸、乳酸等。另外众多的酶制剂 (如 SOD)、生长因子 (如 EGF)、多糖类 (如肝素、脂多糖)、脂类 (如胆固醇、不饱和脂肪酸) 和多种维生素均已广泛用于制造多种日用化妆品, 包括护肤护发、美容化妆品, 清洁卫生劳动保护用品, 以及营养治疗化妆品。

第三节 生物制药的概念及主要研究内容

一、生物制药的概念

随着生物技术的不断发展,生物技术成果广泛地应用于制药产业,使医药产业也随之革新。生物制药技术主要包括基因工程制药技术、蛋白质工程制药、酶工程制药技术、抗体工程制药技术、微生物发酵工程制药技术、细胞工程制药技术和生物药物的提取分离纯化技术等。

生物制药是利用生物体和各种生物技术手段进行药物生产的技术过程。其主要任务是制造疗效显著、副作用小、安全度高的生物药物,为人类的身体健康而服务。现代生物制药是医学、生物化学与分子生物学、细胞生物学、有机化学、单克隆抗体技术与重组 DNA 技术等综合而成的学科。更广义的生物制药是指利用现代生物技术发现、筛选或生产得到的药物,这种界定既包括利用生物技术作为发现药物的研究工具而发现的小分子药物(如基因敲除技术或高通量药物筛选技术等确定药物靶标,筛选得到的小分子药物),又包括利用生物技术作为药物生产新技术方法的药物。

二、生物制药的研究内容

生物制药主要是运用生物技术来生产药品,因此生物制药的研究内容可以分为以下几类:

(一) 基因工程制药

基因工程又称基因拼接技术和 DNA 重组技术(图 1-6),是以分子遗传学为理论基础,以分子生物学和微生物学的现代方法为手段,将不同来源的基因按预先设计的蓝图,在体外构建 DNA 分子,然后导入活细胞,以改变生物原有的遗传特性、获得新品种、生产新产品。基因工程技术为基因的结构和功能的研究提供了有力的手段。

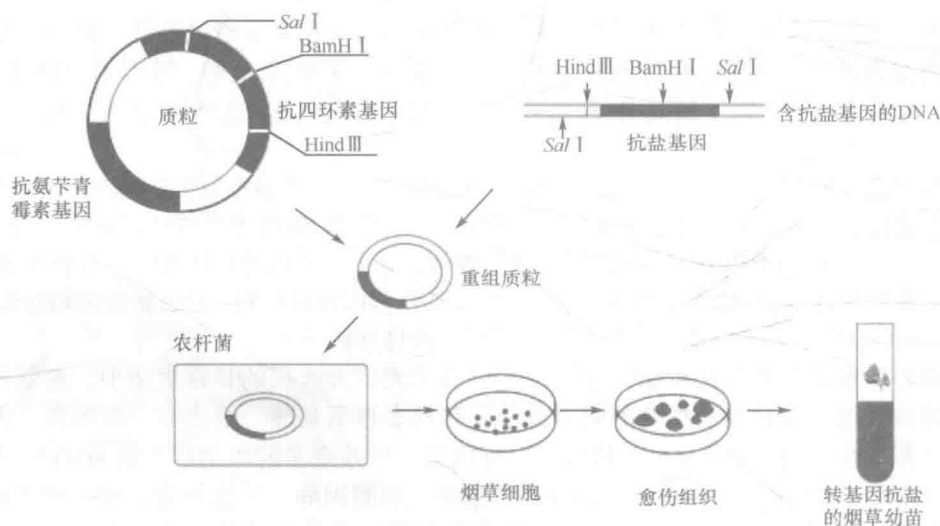


图 1-6 DNA 重组

基因工程制药是先确定对某种疾病有预防和治疗作用的蛋白质、肽类激素、酶、核酸等,然后将控制该物质合成过程的基因提取出来,经过一系列基因操作,最后将该基因导入可以大