



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材
供药学类专业用

生物技术制药

第**3**版

主 编 王凤山 邹全明
副主编 唐晓波 黄 昆



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



网络
增值服务
ONLINE SERVICES



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材

全国高等学校药学类专业第八轮规划教材
供药学类专业用

生物技术制药

第③版

主 编 王凤山 邹全明

副主编 唐晓波 黄 昆

编 者 (以姓氏笔画为序)

王凤山 (山东大学药学院)

王 毅 (吉林大学药学院)

杜振宁 (烟台大学药学院)

张 嵘 (沈阳药科大学)

邹全明 (第三军医大学)

唐晓波 (哈尔滨医科大学)

黄 昆 (华中科技大学同济药学院)

崔慧斐 (山东大学药学院)

詹金彪 (浙江大学医学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术制药/王凤山,邹全明主编. —3 版.—北京:
人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22091-0

I. ①生… II. ①王…②邹… 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 025945 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数
据库服务, 医学教育资
源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

生物技术制药

第 3 版

主 编: 王凤山 邹全明

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 21

字 数: 578 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2016 年 3 月第 3 版

2016 年 3 月第 3 版第 1 次印刷 (总第 8 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-22091-0/R·22092

定 价: 49.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

全国高等学校药学类专业本科国家卫生和计划生育委员会规划教材是我国最权威的药学类专业教材,于1979年出版第1版,1987~2011年间进行了6次修订,并于2011年出版了第七轮规划教材。第七轮规划教材主干教材31种,全部为原卫生部“十二五”规划教材,其中29种为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材;配套教材21种,全部为原卫生部“十二五”规划教材。本次修订出版的第八轮规划教材中主干教材共34种,其中修订第七轮规划教材31种;新编教材3种,《药学信息检索与利用》《药学服务概论》《医药市场营销学》;配套教材29种,其中修订24种,新编5种。同时,为满足院校双语教学的需求,本轮新编双语教材2种,《药理学》《药剂学》。全国高等学校药学类专业第八轮规划教材及其配套教材均为国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材、全国高等医药教材建设研究会“十三五”规划教材,具体品种详见出版说明所附书目。

该套教材曾为全国高等学校药学类专业唯一一套统编教材,后更名为规划教材,具有较高的权威性和较强的影响力,为我国高等教育培养大批的药学类专业人才发挥了重要作用。随着我国高等教育体制改革的不断深入发展,药学类专业办学规模不断扩大,办学形式、专业种类、教学方式亦呈多样化发展,我国高等药学教育进入了一个新的时期。同时,随着药学行业相关法规政策、标准等的出台,以及2015年版《中华人民共和国药典》的颁布等,高等药学教育面临着新的要求和任务。为跟上时代发展的步伐,适应新时期我国高等药学教育改革和发展的要求,培养合格的药学专门人才,进一步做好药学类专业本科教材的组织规划和质量保障工作,全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会围绕药学类专业第七轮教材使用情况、药学教育现状、新时期药学人才培养模式等多个主题,进行了广泛、深入的调研,并对调研结果进行了反复、细致地分析论证。根据药学类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、人民卫生出版社决定组织全国专家对第七轮教材进行修订,并根据教学需要组织编写了部分新教材。

药学类专业第八轮规划教材的修订编写,坚持紧紧围绕全国高等学校药学类专业本科教育和人才培养目标要求,突出药学类专业特色,对接国家执业药师资格考试,按照国家卫生和计划生育委员会等相关部门及行业用人要求,在继承和巩固前七轮教材建设工作成果的基础上,提出了“继承创新”“医教协同”“教考融合”“理实结合”“纸数同步”的编写原则,使得本轮教材更加契合当前药学类专业人才培养的目标和需求,更加适应现阶段高等学校本科药学类人才的培养模式,从而进一步提升了教材的整体质量和水平。

为满足广大师生对教学内容数字化的需求,积极探索传统媒体与新媒体融合发展的新型整体

教学解决方案,本轮教材同步启动了网络增值服务和数字教材的编写工作。34种主干教材都将在纸质教材内容的基础上,集合视频、音频、动画、图片、拓展文本等多媒介、多形态、多用途、多层次的数字素材,完成教材数字化的转型升级。

需要特别说明的是,随着教育教学改革的发展和专家队伍的发展变化,根据教材建设工作的需要,在修订编写本轮规划教材之初,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社对第四届教材评审委员会进行了改选换届,成立了第五届教材评审委员会。无论新老评审委员,都为本轮教材建设做出了重要贡献,在此向他们表示衷心的感谢!

众多学术水平一流和教学经验丰富的专家教授以高度负责的态度积极踊跃和严谨认真地参与了本套教材的编写工作,付出了诸多心血,从而使教材的质量得到不断完善和提高,在此我们对长期支持本套教材修订编写的专家和教师及同学们表示诚挚的感谢!

本轮教材出版后,各位教师、学生在使用过程中,如发现问题请反馈给我们(renweiyaoxue@163.com),以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2016年1月

国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材 全国高等学校药学类专业第八轮规划教材书目

序号	教材名称	主编	单位
1	药学导论(第4版)	毕开顺	沈阳药科大学
2	高等数学(第6版)	顾作林	河北医科大学
	高等数学学习指导与习题集(第3版)	顾作林	河北医科大学
3	医药数理统计方法(第6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(第2版)	高祖新	中国药科大学
4	物理学(第7版)	武宏	山东大学物理学院
		章新友	江西中医药大学
	物理学学习指导与习题集(第3版)	武宏	山东大学物理学院
	物理学实验指导***	王晨光 武宏	哈尔滨医科大学 山东大学物理学院
5	物理化学(第8版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学学习指导与习题集(第4版)	李三鸣	沈阳药科大学
	物理化学实验指导(第2版)(双语)	崔黎丽	第二军医大学
6	无机化学(第7版)	张天蓝	北京大学药学院
		姜凤超	华中科技大学同济药学院
	无机化学学习指导与习题集(第4版)	姜凤超	华中科技大学同济药学院
7	分析化学(第8版)	柴逸峰	第二军医大学
		邸欣	沈阳药科大学
	分析化学学习指导与习题集(第4版)	柴逸峰	第二军医大学
	分析化学实验指导(第4版)	邸欣	沈阳药科大学
8	有机化学(第8版)	陆涛	中国药科大学
	有机化学学习指导与习题集(第4版)	陆涛	中国药科大学
9	人体解剖生理学(第7版)	周华	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8版)	沈关心	华中科技大学同济医学院
		徐威	沈阳药科大学
	微生物学与免疫学学习指导与习题集***	苏昕	沈阳药科大学
		尹丙姣	华中科技大学同济医学院
11	生物化学(第8版)	姚文兵	中国药科大学
	生物化学学习指导与习题集(第2版)	杨红	广东药科大学

续表

序号	教材名称	主编	单位
12	药理学(第8版)	朱依淳	复旦大学药学院
		殷明	上海交通大学药学院
	药理学(双语)**	朱依淳	复旦大学药学院
		殷明	上海交通大学药学院
	药理学学习指导与习题集(第3版)	程能能	复旦大学药学院
13	药物分析(第8版)	杭太俊	中国药科大学
	药物分析学习指导与习题集(第2版)	于治国	沈阳药科大学
	药物分析实验指导(第2版)	范国荣	第二军医大学
14	药用植物学(第7版)	黄宝康	第二军医大学
	药用植物学实践与学习指导(第2版)	黄宝康	第二军医大学
15	生药学(第7版)	蔡少青	北京大学药学院
		秦路平	第二军医大学
	生药学学习指导与习题集***	姬生国	广东药科大学
	生药学实验指导(第3版)	陈随清	河南中医药大学
16	药物毒理学(第4版)	楼宜嘉	浙江大学药学院
17	临床药物治疗学(第4版)	姜远英	第二军医大学
		文爱东	第四军医大学
18	药物化学(第8版)	尤启冬	中国药科大学
	药物化学学习指导与习题集(第3版)	孙铁民	沈阳药科大学
19	药剂学(第8版)	方亮	沈阳药科大学
	药剂学(双语)**	毛世瑞	沈阳药科大学
	药剂学学习指导与习题集(第3版)	王东凯	沈阳药科大学
	药剂学实验指导(第4版)	杨丽	沈阳药科大学
20	天然药物化学(第7版)	裴月湖	沈阳药科大学
		娄红祥	山东大学药学院
	天然药物化学学习指导与习题集(第4版)	裴月湖	沈阳药科大学
	天然药物化学实验指导(第4版)	裴月湖	沈阳药科大学
21	中医学概论(第8版)	王建	成都中医药大学
22	药事管理学(第6版)	杨世民	西安交通大学药学院
	药事管理学学习指导与习题集(第3版)	杨世民	西安交通大学药学院
23	药学生物学(第5版)	张景海	沈阳药科大学
	药学生物学学习指导与习题集***	宋永波	沈阳药科大学
24	生物药剂学与药物动力学(第5版)	刘建平	中国药科大学
	生物药剂学与药物动力学学习指导与习题集(第3版)	张娜	山东大学药学院

续表

序号	教材名称	主编	单位
25	药学英语(上册、下册)(第5版)	史志祥	中国药科大学
	药学英语学习指导(第3版)	史志祥	中国药科大学
26	药物设计学(第3版)	方浩	山东大学药学院
	药物设计学学习指导与习题集(第2版)	杨晓虹	吉林大学药学院
27	制药工程原理与设备(第3版)	王志祥	中国药科大学
28	生物制药工艺学(第2版)	夏焕章	沈阳药科大学
29	生物技术制药(第3版)	王凤山	山东大学药学院
		邹全明	第三军医大学
	生物技术制药实验指导***	邹全明	第三军医大学
30	临床医学概论(第2版)	于锋	中国药科大学
		闻德亮	中国医科大学
31	波谱解析(第2版)	孔令义	中国药科大学
32	药学信息检索与利用*	何华	中国药科大学
33	药学服务概论*	丁选胜	中国药科大学
34	医药市场营销学*	陈玉文	沈阳药科大学

注:*为第八轮新编主干教材;**为第八轮新编双语教材;***为第八轮新编配套教材。

全国高等学校药学类专业第五届教材评审委员会名单

顾 问 吴晓明 中国药科大学
周福成 国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心

主任委员 毕开顺 沈阳药科大学

副主任委员 姚文兵 中国药科大学

郭 姣 广东药科大学

张志荣 四川大学华西药学院

委 员 (以姓氏笔画为序)

王凤山 山东大学药学院

朱依淳 复旦大学药学院

朱 珠 中国药学会医院药学专业委员会

刘俊义 北京大学药学院

孙建平 哈尔滨医科大学

李晓波 上海交通大学药学院

李 高 华中科技大学同济药学院

杨世民 西安交通大学药学院

杨 波 浙江大学药学院

张振中 郑州大学药学院

张淑秋 山西医科大学

陆 涛 中国药科大学

周余来 吉林大学药学院

胡长平 中南大学药学院

胡 琴 南京医科大学

姜远英 第二军医大学

夏焕章 沈阳药科大学

黄 民 中山大学药学院

黄泽波 广东药科大学

曹德英 河北医科大学

彭代银 安徽中医药大学

董 志 重庆医科大学

生物技术制药是指利用基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程、蛋白质工程等生物技术的原理和方法,研究和生产用于预防、治疗和诊断疾病的药物的一门科学。1968年限制性核酸内切酶的发现,使人们有了可以操作基因的工具,由此启动了生物技术制药业飞速发展的40年,并成为生物技术产业中最为辉煌的领域之一。至今已有180余种生物技术药物上市,用于治疗和预防心肌梗死、脑卒中、多发性硬化症、类风湿关节炎、肿瘤、糖尿病等疾病,还有700多种生物技术药物正处于I期到III期临床研究中。生物技术制药已发展成为一门新学科,且发展迅猛。随着我国步入十三五时期,我们在第2版生物技术制药的基础上修订编写了《生物技术制药》(第3版),以供全国高等药学类专业或相关专业学生使用。

基于生物技术制药科学的发展,与第2版相比,本版教材在内容上有了一定的更新,特别是如“CAR-T细胞疗法”等一些新技术被写入教材。同时,为了有利于教和学,特别是为便于学生对相关知识有更好的理解与掌握,本教材还配套编写了数字教材和实验教材。

本教材共十章。其中,第一章由山东大学王凤山编写,第二章由浙江大学詹金彪编写,第三章由山东大学崔慧斐编写,第四章由哈尔滨医科大学唐晓波编写,第五章由第三军医大学邹全明、曾浩编写,第六章由沈阳药科大学张嵘编写,第七章由烟台大学杜振宁编写,第八章由华中科技大学黄昆编写,第九章由山东大学王凤山、谭海宁编写,第十章由吉林大学王毅编写。教材在各章均阐明了每种生物技术的概念、制备原理和方法及特点,同时还介绍了它们在制药工业上的应用实例,以使读者能对每种生物技术及其制药应用有系统的认识与了解。

本教材在编写过程中,得到了各参编院校的支持与帮助,在此一并表示感谢。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,诚请读者批评指正。

王凤山 邹全明

2016年2月

第一章 绪论	1
一、生物技术的概念	1
二、生物技术药物	2
三、生物技术制药的概念和主要研究内容与任务	5
四、生物技术制药的发展历史和趋势	6
第二章 基因工程制药	8
第一节 概述	8
一、基因工程制药的基本概念	8
二、基因工程制药的发展简史	8
三、基因工程制药的基本过程	9
第二节 基因工程制药技术	9
一、基因工程菌的构建与筛选的基本方法	9
二、原核细胞工程菌的构建与筛选	19
三、真核工程细胞株的构建与筛选	21
第三节 基因重组蛋白的分离纯化	24
一、基因重组蛋白的主要分离技术	24
二、基因重组蛋白的主要纯化技术	26
三、选择分离纯化方法的依据	28
第四节 基因工程药物的改造	29
一、构建突变体	29
二、构建融合蛋白	30
第五节 基因工程药物的质量控制	32
一、基因工程药物的质量控制要点	32
二、方法及技术应用	33
第六节 基因工程制药实例	37
一、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	37
二、胰岛素	39
三、人生长激素	42
第三章 动物细胞工程制药	46
第一节 概述	46
一、动物细胞工程制药的基本概念	46
二、动物细胞工程制药的发展历史	46

三、动物细胞工程制药的基本过程	47
第二节 动物细胞的体外培养	47
一、体外培养动物细胞的类型	47
二、动物细胞培养的环境条件	48
三、动物细胞的培养特性	49
四、动物细胞培养的基本技术	49
第三节 动物细胞培养基和其他常用液体	51
一、动物细胞的营养要求	51
二、动物细胞培养基	51
三、动物细胞培养常用的其他溶液	54
第四节 生产用动物细胞	55
一、生产用动物细胞的种类	56
二、制药工业中常用的动物细胞	57
第五节 动物细胞的大规模培养	58
一、动物细胞的大规模培养方法	58
二、动物细胞生物反应器	60
三、动物细胞生物反应器的主要操作模式	63
第六节 动物细胞工程制药技术	64
一、细胞融合	64
二、转基因动物	65
三、细胞核移植技术	71
第七节 动物细胞工程制药实例	71
一、利用动物细胞培养制造促红细胞生成素	71
二、利用转基因动物生产抗凝血酶	73
第四章 抗体工程制药	76
第一节 概述	76
一、抗体工程制药的基本概念	76
二、抗体工程制药的发展简史	76
三、抗体工程制药的基本过程	78
四、抗体药物的分类	78
第二节 抗体分子的结构与功能	78
一、抗体的结构	78
二、抗体的基因结构及其表达	81
三、抗体的功能	82
第三节 单克隆抗体的制备	83
一、单抗技术的基本原理	83
二、抗原和动物免疫	85
三、细胞融合及杂交瘤细胞的筛选	87

四、筛选阳性克隆及克隆化	89
五、单抗的鉴定和检测	90
六、单抗的大量制备	91
七、单抗的纯化	91
第四节 基因工程抗体	91
一、Fab 与 Fv	92
二、单链抗体	92
三、双链抗体	94
四、抗体融合蛋白	96
五、嵌合抗体	97
六、人源化抗体	97
第五节 噬菌体抗体库技术	98
一、噬菌体抗体库技术的基本原理和程序	98
二、噬菌体抗体库技术的筛选方法	100
第六节 人抗体药物研发新技术	101
一、重组人多克隆抗体技术	101
二、抗原特异性抗体分泌细胞高效筛选技术	102
第七节 抗体工程制药实例	103
一、工艺流程	103
二、工艺过程	104
第五章 疫苗及其制备技术	108
第一节 概述	108
一、疫苗的概念	108
二、疫苗的作用与意义	108
三、疫苗的产生	108
四、疫苗技术的发展简史	109
第二节 疫苗的组成、作用原理、类型与特点	112
一、疫苗组成	112
二、疫苗作用原理	112
三、疫苗的类型与特点	112
第三节 疫苗的制备方法举例	122
一、灭活全毒疫苗制备方法举例——流感全病毒灭活疫苗的制备	122
二、减毒活疫苗制备方法举例——皮内注射用卡介苗的制备	124
三、基因重组亚单位疫苗制备方法举例——重组乙型肝炎疫苗的制备	126
四、生化提取亚单位组分疫苗制备方法举例——吸附破伤风疫苗的制备	128
第四节 疫苗生产的质量控制	130
一、生产原料的质量控制	131
二、生产过程质量控制	132

三、疫苗产品的质量控制	132
第五节 疫苗产业特点及应用概况	134
一、疫苗研发生产特点	134
二、我国疫苗分类及需求	134
三、我国疫苗行业现状	135
四、接种疫苗的效果	135
五、面临的形势和挑战	135
第六章 酶工程制药	139
第一节 概述	139
一、酶工程简介	139
二、酶工程的研究内容	139
三、酶的来源和生产	141
第二节 酶的提取与分离纯化	141
一、酶制备的基本原则	142
二、酶制备的一般程序	142
三、酶的提取	142
四、酶的纯化	144
第三节 酶和细胞的固定化	144
一、固定化酶的制备	145
二、固定化细胞的制备	149
三、酶和细胞的固定化载体	150
四、固定化酶(细胞)的评价指标	151
五、固定化酶(细胞)的应用	152
第四节 酶反应器	156
一、酶反应器的基本类型	156
二、酶反应器的选择及其性能评价	159
三、酶反应器的操作	160
第五节 酶工程的研究现状与展望	162
一、利用基因工程技术生产酶	162
二、突变酶	163
三、酶分子的定向进化	165
四、抗体酶	168
五、酶的化学修饰	171
六、非水相酶催化	173
七、模拟酶	177
第六节 酶工程在制药工业中的应用	178
一、固定化酶法生产 L-氨基酸	179
二、固定化酶法生产 β -内酰胺类抗生素	180

第七章 发酵工程制药	184
第一节 概述	184
一、发酵的定义	184
二、发酵类型	185
三、微生物发酵生产药物的分类	186
四、发酵工程制药的特点和发展趋势	187
第二节 发酵工程中的微生物	188
一、常见的药用微生物	188
二、优良菌种的选育	190
三、菌种保藏	193
第三节 发酵设备及消毒灭菌	194
一、发酵设备	195
二、培养基和灭菌	197
第四节 发酵工程制药的过程与控制	198
一、种子的扩大培养	199
二、微生物发酵方式	200
三、发酵过程中的中间分析项目	202
四、发酵过程的影响因素及控制	203
五、发酵终点的确定	210
六、基因工程菌的发酵	210
第五节 发酵工程中的代谢调控与代谢工程	211
一、初级代谢与次级代谢	212
二、代谢产物合成的调控	212
三、定向发酵	216
四、代谢工程	219
第六节 发酵工程在制药工业上的应用	222
一、抗生素的发酵生产	222
二、氨基酸的发酵生产	224
三、多糖的发酵生产	225
四、维生素的发酵生产	226
第八章 微生物转化	230
第一节 概述	230
一、微生物转化的发展	230
二、微生物转化的反应类型及应用实例	230
三、微生物转化反应的特点	232
第二节 微生物转化的研究现状	233
一、甾体的生物转化	233
二、苷类的生物转化	246

三、萜类分子的生物转化	248
四、组学时代的微生物转化研究	249
第三节 微生物转化在制药工业上的应用及实例	251
一、微生物转化在甾体药物合成中的应用	252
二、微生物转化与中药现代化	256
三、微生物转化在天然药物开发中的应用	257
四、微生物转化与其他药物制备	261
第九章 蛋白质药物的化学修饰	266
第一节 概述	266
一、蛋白质药物化学修饰简介	266
二、修饰剂	268
三、修饰策略	268
四、蛋白质药物化学修饰的前景	269
第二节 聚乙二醇化修饰	269
一、可作为修饰剂的聚乙二醇	270
二、随机修饰	272
三、定点修饰	274
第三节 糖基化修饰	277
一、可作为修饰剂的糖	277
二、修饰策略	278
第四节 人血清白蛋白修饰	280
第五节 用其他修饰剂修饰	281
一、用脂肪酸修饰	281
二、用糖肽修饰	282
三、用卵磷脂修饰	282
第六节 蛋白质的化学修饰在制药工业上的应用	283
一、PEG 修饰的腺苷脱氨酶	283
二、PEG 修饰的干扰素	284
三、PEG 修饰的尿酸氧化酶	285
四、化学修饰的超氧化物歧化酶	285
第十章 新型生物技术制药	290
第一节 核酸药物及其制药技术	290
一、反义核酸和核酶	290
二、RNA 干扰药物	292
三、核酸类药物的修饰和给药	294
第二节 基因治疗技术	295
一、基因治疗的概念及给药途径	295

二、治疗性基因的导入方法	296
三、肿瘤的基因治疗	298
第三节 细胞治疗技术	299
一、免疫细胞治疗技术	299
二、基于干细胞的治疗技术	303
索引	308