

新药研究与开发丛书

生物技术药物

马清钧 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

新药研究与开发丛书

生物技术药物

马清钧 主编

化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术药物/马清钧主编. —北京: 化学工业出版社, 2002. 12
(新药研究与开发丛书)
ISBN 7-5025-4164-0

I. 生… II. 马… III. 生物制品: 药物-研究 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 085391 号

新药研究与开发丛书

生 物 技 术 药 物

马清钧 主编

责任编辑: 郎红旗

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

http: //www. cip. com. cn

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

北京市彩桥印刷厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 12¼ 字数 321 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4164-0/R · 133

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

药学科学的任务是研究与发现可预防、诊断和治疗疾病、促进身体健康、减缓衰老的药物，并揭示药物在体内的命运、药物与体内生物大分子及病原体相互作用的规律。它在人类自身生存、繁衍、提高人口素质的卫生保健工作中起着十分重要的作用，也是人类文明史的一个重要组成部分。发达国家投入大量研究、开发经费，促进制药工业高速发展并使之成为支柱产业，带来了巨大的经济效益。制药工业具有高附加值和高利润，被称之为“朝阳工业”。即使当世界经济处于萧条、不景气时，制药工业仍一枝独秀，蒸蒸日上，原因在于：人类为了健康地生活，社会为了健康地发展，时刻离不开对药物的需求，尤其是对创新的、高效低毒药物的需求永远不会满足。

我国历史悠久，药物的应用可追溯到五六千年以前。尝试自然界的各种物质而发现治疗药物是药物发展的最初阶段，早期的药物学即本草学。随着时间的推移，长期经验积累和升华为理论，逐渐形成了享誉世界的中医学。从 19 世纪开始，随着有机化学和实验医学的发展，药物的研究和发展进入了一个新阶段，科学家从天然产物中分离出了许多有效的化学成分，它们是产生治疗效果的物质基础。进入 20 世纪后，基础医学、电子学、波谱技术等的发展，利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构和从土壤中分离抗生素，使药物学步入了迅猛发展的历史阶段，研制成功的新药成千上万，过去视为“不治之症”的许多疾病已可使用药物得到控制。当时，我国由于贫穷、科技落后，未能抓住发展机遇。解放

后制药工业获得很大发展，满足了人民用药需要，但以仿制为主，未能重视药物的基础与创新研究，以致建国五十多年来，我国研制的创新药物仅占新药研发的2%~3%。我国现已加入WTO，与国际接轨的知识产权保护法规将得到严格实施，国外已有专利的药品将受到严格保护，不可能再无偿仿制。因此，大力加强新药的研究、开发与创新，已成为发展我国药学科学和振兴民族制药工业的当务之急。

鉴于上述情况，化学工业出版社聘请国内药学界著名专家成立编委会，组织出版了这套《新药研究与开发》丛书。丛书的各分册涉及发现新药的理论与应用基础、药物筛选、药物分子设计、组合化学、手性技术及手性药物、新型药物制剂、中草药资源的开发利用、海洋药物资源的开发应用、生物工程药物的开发以及药物评价、新药开发过程及管理、药物经济学的应用等。目的是全面系统地介绍药物创新的理论和思路以及新药研究开发的全过程，充分吸取和借鉴国际上药学前沿的最先进理论与技术方法，以期加快我国新药研究、开发的速度，使我国早日进入制药大国和制药强国之列，源源不断地创制出有知识产权保护的新药。

经出版社和主要编著者的反复讨论与磋商，本套丛书形成了以下几个特色。(1)把创制新药的理论、途径、方法贯穿在新药研究、开发的全过程。各分册之间相互联系，又各有所侧重，尽量减少重复。(2)结合国情，突出了从中药、天然产物中寻找新药的途径，并重视仿生药的研究。(3)把高通量药物筛选、药物分子设计和组合化学结合起来，加速先导化合物的发现与优化。(4)在新药研究开发工作中强调了新药临床评价、制剂研究和药物经济学的重要性。(5)各分册的主编、副主编和作者都是长期从事该领域的研究并卓有成就，积累了丰富经验，使本书的质量、先进性、前沿性得到了保证。

本套丛书涵盖内容广，适合于从事药物研究、开发的高等院

校、研究机构、医药企业的专业人员和管理人员参考，也可供药学和医学院校的研究生、本科生阅读。

感谢全体作者及出版社编辑为此付出的艰辛劳动和作出的贡献，但愿本套丛书能得到广大药学工作者的喜爱，成为案头必备之书！勿庸讳言，丛书中错误、不足之处在所难免，尚祈多多赐教。



中国医学科学院药物研究所 张均田

2002年8月

前 言

生物技术药物是指采用 DNA 重组技术或单克隆抗体技术，或其他生物新技术研制的蛋白质、抗体或核酸类药物。它是目前生物技术研究最为活跃的领域，给生命科学的研究和制药工业带来了革命性变化，产生了新型技术产业。人类基因组学、功能基因组学、蛋白质组学、生物信息学研究的进展和转基因动物与植物、蛋白质工程、抗体工程、基因治疗和生物芯片等新技术的建立与取得的重大突破与发展，为生物技术医药开拓了一个新领域。

生物技术药物已在新药开发中占据越来越重要的地位。自 1982 年 10 月第一个生物技术药物人胰岛素获批准投放市场以来，至 2000 年国际上已有 116 种生物技术药物投放市场，369 种获得批准Ⅲ期临床试验，2600 多种处于实验室或早期临床观察阶段。我国也已有 19 种生物技术药物投放市场，近 30 种已进入临床试验开发阶段，以及众多的生物技术药物处于中试阶段。据统计，1998 年生物技术药物占世界药品市场新药总量的 14%，1999 年生物技术药物占世界药品市场销售额的 10%，至 2000 年已占 20%~25%。

本书应《新药研究与开发》丛书编委会与化学工业出版社现代生物技术与医药科技出版中心之邀编写，编著者均为从事本领域科研工作的一线人员。撰写内容力求反映国际上生物技术药物研究进展、开发现状和发展趋势，但生物技术和新药研究领域发展神速，加之受编著者学识和经验的局限，错漏之处在所难免，欢迎广大读者批评指正。

马清钧

2002 年 6 月

《新药研究与开发丛书》编委会

主 任 张均田

副 主 任 陈凯先 杜冠华

委 员 (以姓氏笔画为序)

马清钧 军事医学科学院

孙利华 沈阳药科大学工商管理学院

杜冠华 中国医学科学院药物研究所 国家药物筛选中心

李 俊 安徽医科大学临床药理研究所

杨秀伟 北京大学药学院

沈 嘉 沈阳药科大学

沈競康 中国科学院上海药物研究所

张均田 中国医学科学院药物研究所

陈凯先 中国科学院上海药物研究所 中国科学院院士

侯雪龙 中国科学院上海有机化学研究所

姜 标 中国科学院上海有机化学研究所

耿美玉 青岛海洋大学

萧惠来 国家药品监督管理局药品审评中心

蔡少青 北京大学药学院

管华诗 青岛海洋大学 中国工程院院士

潘卫三 沈阳药科大学

本册主编与编写人员

主 编 马清钧 军事医学科学院

编写人员(以姓氏笔画为序)

马清钧 王玉芝 冯 怡 朱厚础 来大志 吴 军
汪家政 陈 谦 陈 薇 范 明 钟 辉 袁清安
(以上人员均来自军事医学科学院)

内 容 提 要

“新药研究与开发丛书”是化学工业出版社重点策划的一套精品图书。该套书旨在通过对药物创新的基础理论和思路、新药开发的全过程以及在这一过程中开创和应用到的新技术、新工艺等内容全面系统的介绍,为我国在新药研究与开发领域提供创新思路、新方法和新方向。本套丛书由我国著名药理学家张均田先生担任编委会主任,各相关领域科研、教学、产业一线具有权威性的专家学者共同撰写。

本书是“新药研究与开发丛书”之一,共 10 章。分别介绍和论述生物技术药物的研究与评价,蛋白质工程药物、反义核酸药物、裸 DNA 基因药物、治疗性抗体、抗菌肽药物、造血功能药物、溶血栓药物、抗肿瘤药物与神经系统药物的研究与开发。结合国际上生物技术药物的研究进展、开发现状和发展趋势,重点介绍生物技术药物研究的知识、生物技术药物研究与开发的新思路与进展,旨在促进我国生物技术药物的研究与产业化。

本书可供医药生物技术领域的科研人员、教学工作者、临床医师药师和制药企业科技人员阅读,也适于医学、药学相关学科的高年级本科生和研究生参考。

目 录

第 1 章 生物技术药物的研究与评价	1
1.1 生物技术药物的分类	2
1.1.1 重组蛋白质药物	2
1.1.2 治疗性抗体药物	4
1.1.3 核酸药物	5
1.2 生物技术药物的特点及其新药评价程序	6
1.3 生物技术来源药物的发现和筛选	9
1.4 生物技术药物的生产	10
1.4.1 活性多肽、蛋白质的生产	12
1.4.2 单克隆抗体的生产	13
1.4.3 核酸药物的生产	14
1.5 生物技术药物的药学评价	14
1.5.1 起始材料的评价	14
1.5.2 生产的评价	15
1.5.3 质量控制及评价	17
1.6 生物技术药物的临床前评价	22
1.6.1 生物技术药物的特殊性	22
1.6.2 临床前评价的目的和一般原则	23
1.6.3 动物种属、模型的选择	24
1.6.4 给药途径和剂量的选择	24
1.6.5 免疫原性	25
1.6.6 药效学评价	26
1.6.7 药代动力学评价	26
1.6.8 毒理学评价	26
参考文献	27

第2章 蛋白质工程药物	31
2.1 蛋白质工程药物研究的基本程序	32
2.2 蛋白质工程药物研究技术及进展	35
2.2.1 突变及重组技术	36
2.2.2 蛋白质分子的展示及筛选技术	43
2.3 蛋白质工程在新药研究中的应用	47
2.3.1 提高药效活性	47
2.3.2 提高靶向性	49
2.3.3 提高稳定性、改善药代动力学特性	50
2.3.4 提高工业生产效率	51
2.3.5 降低蛋白类药物引起的免疫反应	52
2.3.6 获得具有新功能的蛋白质分子	53
2.3.7 获得特定蛋白的拮抗物或类似物	53
2.3.8 模拟原型蛋白质分子结构开发小分子模拟肽类药物	54
2.4 蛋白质工程药物的现状与实例	55
2.4.1 胰岛素的蛋白质工程研究	58
2.4.2 干扰素的蛋白质工程研究	59
2.4.3 重组组织型纤溶酶原激活剂的蛋白质工程研究	60
2.5 结语	61
参考文献	61
第3章 反义核酸药物	68
3.1 反义核酸的基本原理及种类	68
3.1.1 反义核酸的基本原理	68
3.1.2 反义 DNA	68
3.1.3 反义 RNA	69
3.1.4 核酶	69
3.1.5 三链寡核苷酸、治疗性 RNA 编辑	71
3.2 反义核酸设计与修饰技术	72
3.2.1 反义核酸靶位序列设计	72

3.2.2	寡核苷酸的化学修饰	74
3.3	反义核酸药物在临床应用的研究	78
3.3.1	反义核酸抑制癌基因抗恶性肿瘤	78
3.3.2	反义寡核苷酸治疗心血管疾病	82
3.3.3	反义核酸抗感染和异常免疫反应	83
3.3.4	反义寡核苷酸治疗遗传性疾病	85
3.3.5	反义核酸药物治疗损伤性疾病	86
3.4	反义核酸药物临床 I / II 期试验	87
3.4.1	蛋白激酶	89
3.4.2	BCL-2 基因	89
3.4.3	Raf 蛋白	90
3.4.4	I 型蛋白激酶 A α 亚单位	90
3.5	展望	90
	参考文献	92
第 4 章	裸 DNA 基因药物	97
4.1	基因药物的构建	99
4.1.1	质粒的基本骨架元件	99
4.1.2	转录复合表达调控元件	100
4.1.3	功能基因	101
4.2	基因药物的制备	101
4.2.1	基因药物工程菌的发酵培养	101
4.2.2	基因药物的纯化	102
4.2.3	裸 DNA 的浓缩	103
4.3	基因药物的导入与靶组织	103
4.3.1	基因药物的靶组织	103
4.3.2	基因药物的导入系统	104
4.4	基因药物导入系统的靶向性和时相性	106
4.4.1	基因转移的靶向性	106
4.4.2	基因表达的靶向性	107
4.4.3	基因表达的时相性	107

4.5 基因药物的安全性	108
4.5.1 裸 DNA 整合至宿主细胞基因组的可能性	108
4.5.2 裸 DNA 能否产生抗 DNA 抗体或自身免疫 反应	110
4.5.3 功能基因的持续表达能否产生免疫耐受	112
4.6 裸 DNA 基因药物的应用	113
4.6.1 梗塞性血管病	113
4.6.2 肿瘤	114
4.6.3 艾滋病	117
4.6.4 乙型肝炎	118
4.6.5 疟疾	119
4.6.6 流行性感冒	120
4.6.7 结核	122
参考文献	123
第5章 基因工程治疗性抗体	127
5.1 免疫反应及抗体生物学	127
5.1.1 结构及分类	127
5.1.2 一级结构特点	127
5.1.3 可变区结构特点	128
5.1.4 高级结构特点	128
5.1.5 抗体编码基因及多样性的产生	129
5.1.6 抗体生成	130
5.2 抗体体内应用领域及存在问题	130
5.2.1 抗体诱导的生物反应	130
5.2.2 临床应用领域	131
5.2.3 临床应用障碍	132
5.3 基因工程抗体及人源抗体研究技术	132
5.3.1 抗体可变区基因的分离与表达	133
5.3.2 高亲和力抗体制备方法	139
5.3.3 高效筛选技术	141

5.3.4 抗体体外亲和力和成熟	143
5.3.5 抗体人源化及人源性抗体技术	144
5.4 治疗性抗体的研究与开发现状	152
5.4.1 概述	152
5.4.2 治疗性基因工程抗体举例:Herceptin	158
5.5 总结	159
参考文献	160
第6章 抗菌肽药物	162
6.1 杀菌/通透性增加蛋白	166
6.1.1 BPI的基因和分子结构	167
6.1.2 BPI的功能和作用机理	168
6.1.3 BPI的临床研究现状	169
6.1.4 BPI作为抗感染药物的优缺点	172
6.2 阳离子抗菌小肽	172
6.2.1 人防御素	173
6.2.2 Protegrin	180
6.2.3 爪蟾抗菌肽	181
6.3 乳链菌肽	181
6.4 其他抗菌蛋白	183
6.4.1 分泌型白细胞蛋白酶抑制剂	183
6.4.2 分泌型磷脂酶 A2	183
参考文献	184
第7章 造血功能药物	187
7.1 Flt3 配体	189
7.1.1 Flt3 配体的分子生物学	189
7.1.2 FL的生物学功能	191
7.1.3 FL的临床研究进展	194
7.2 干细胞因子	195
7.2.1 干细胞因子的分子生物学	195
7.2.2 干细胞因子的生物学功能	195

7.2.3	干细胞因子的临床研究进展	197
7.3	白细胞介素 11	199
7.3.1	白细胞介素 11 的分子生物学	199
7.3.2	IL-11 的生物学功能	200
7.3.3	IL-11 的临床研究进展	203
7.4	血小板生成素	204
7.4.1	血小板生成素的分子生物学	204
7.4.2	TPO 的生物学活性	206
7.4.3	TPO 的临床应用研究进展	207
7.5	造血抑制药物	208
7.5.1	髓系祖细胞抑制因子	209
7.5.2	血小板第 4 因子	210
7.6	造血生长因子模拟肽	212
7.6.1	EPO 模拟肽	212
7.6.2	TPO 模拟肽	213
7.7	长效造血药物	213
7.7.1	PEG 修饰的 rhG-CSF	214
7.7.2	新型红细胞生成刺激蛋白	214
	参考文献	215
第 8 章	溶栓药物	220
8.1	纤溶系统的分子基础	221
8.1.1	纤溶酶原	222
8.1.2	组织型纤溶酶原激活剂	224
8.1.3	尿激酶型纤溶酶原激活剂及其受体	227
8.1.4	α_2 -抗纤溶酶	231
8.1.5	纤溶酶原激活物抑制剂	232
8.1.6	凝血酶可激活的纤溶抑制剂	234
8.2	重组组织型纤溶酶原激活剂	234
8.2.1	重组组织型纤溶酶原激活剂的改构	235
8.2.2	重组组织型纤溶酶原激活剂突变体个例	244

8.3	重组尿激酶型纤溶酶原激活剂	250
8.3.1	重组尿激酶型纤溶酶原激活剂的改构	251
8.3.2	导向性纤溶酶原激活剂	257
8.3.3	双功能纤溶酶原激活剂	260
8.4	重组链激酶	261
8.5	重组葡激酶	265
8.6	重组蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂	270
8.7	蛇毒纤溶酶原激活剂	273
8.8	结语	275
	参考文献	276
第9章	抗肿瘤药物	296
9.1	靶向杀伤肿瘤细胞的重组药物	297
9.1.1	导向的载体	298
9.1.2	弹头	300
9.1.3	载体与弹头的连接方法	301
9.1.4	基因重组导向药物的临床应用	302
9.1.5	基因重组导向药物存在的问题及对策	304
9.1.6	基因导向药物	305
9.2	抗新血管生成的重组抗肿瘤药物	308
9.2.1	抑制新血管生成的细胞因子	309
9.2.2	基质降解蛋白酶的抑制因子	311
9.2.3	天然产生的具有抑制活性的蛋白片段	312
9.2.4	内皮细胞激活因子的阻断剂	313
9.2.5	靶向抑制肿瘤部位血管内皮细胞的基因工程 重组药物	313
9.3	抑制肿瘤转移药物	314
9.3.1	影响肿瘤细胞黏附能力的药物	315
9.3.2	抑制肿瘤对细胞外基质降解的药物	316
9.3.3	抑制癌细胞运动的药物	316
9.4	基因工程重组细胞因子抗肿瘤药物	317