



UIXINSHENGHUAYAOWUZHIBEIJISHU

最新生化药物 制备技术

李良铸 李明晔 编著

中国医药科技出版社

最新生化药物制备技术

李良铸 李明晔 编著

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是为满足我国生化制药工业的实际需要和市场经济的需求而编写的专著。作者总结几十年科研、教学及生产实践经验,全面系统地论述了生化制药所涉及的理论、技术与工艺,详细介绍了每个(160多种)生化药物的化学结构和性质、采用的原料、制造工艺、技术路线及注解等。全书共分十章,包括绪论、基本技术、氨基酸类药物、多肽及蛋白质类药物、酶类药物、核酸类药物、糖类药物、脂类药物、动物器官或组织及小动物制剂类药物、菌体及其提取物类药物等。

本书内容丰富,可操作性强,特别是对近年人们关注的基因工程药物、微生态制剂、仿天然动物药、细胞生长调节因子等做了论述,不失为一本实用的、有指导作用的工具书。

本书可供生化制药企业、科研单位的技术人员使用,也可作为医药大专院校的教科书,还可供医药行业相关人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

最新生化药物制备技术/李良铸等编著. —北京:中国医药科技出版社, 2000.11

ISBN 7-5067-2366-2

I. 最… II. 李… III. 生物制品: 药物-制备
IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 53553 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京友谊印刷经营公司 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 A4 印张 28
字数 858 千字 印数 1—4000
2001 年 3 月第 1 版 2001 年 3 月第 1 次印刷

定价: 51.00 元



前言

生化药物制备技术是不断引进现代生物化学、分子生物学、细胞生物学、微生物学和制剂学等多学科先进技术而形成与发展起来的实用制药技术。近年来随着生化制药领域对现代生物技术、分子修饰和化学工程等高新技术的消化、吸收与利用，已打破了只能从天然生物材料中提取药物的界限，开辟了对天然活性物质资源进行开发、分子修饰、结构改造和人工合成等富有生命力的新兴领域，变革了传统医药产品的生产方式，推动了生化制药技术的进步与发展。

作者结合自己多年科研教学及生产实践经验，本着具有实用性（可操作性）、新颖性、先进性及可充分开发利用资源的原则，搜集了国内外最新信息、技术资料，从我国生化制药工业的实际情况和需要出发，在原版《生化制药学》的基础上，突出了制备技术内容（包括一般技术和高新技术）、生产工艺。增添了新品种、新技术，特别对近年来人们关注的热点问题，如基因工程药物、微生态制剂、仿天然动物药、细胞生长调节因子等做了介绍。全书共分十章，包括绪论、基本技术、氨基酸类、多肽及蛋白质类、酶类、核酸类、糖类、脂类、动物器官或组织及小动物制剂类、菌体及提取物类等，共收录了 160 多种生化药物。对每一类药物，从基础理论、操作技术、制造方法，到每一种药物的化学结构或组分、性质、原料、技术路线、工艺过程和必要的注解，均做了详细的论述。由于每种生化药物的原料来源不同，因此制造方法也有差别，本书收集的几条工艺路线，便于根据资源或原料及实际生产条件进行自由选择，计量单位采用法定与生产惯用计量单位并用的方法，使用时请注意换算关系。读者在实际工作中可根据理论联系实际的原则运用本书所介绍的技术路线，深层次地理解和掌握制备工艺，并不断创新。本书内容丰富，实用性强，可供生化制药、科研和乡镇企业工作者，医药院校师生及药师、医生等阅读和参考。

由于写作水平与实践经验有限，不当与错误之处，希望生化制药界的朋友和读者批评指正。

编者

2000 年 8 月于沈阳

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 概述	(1)
一、生化药物	(1)
二、生化制药包含的技术内容	(2)
第二节 生化药物的资源	(2)
一、植物来源	(3)
二、动物来源	(3)
三、微生物来源	(4)
四、海洋生物来源	(5)
第三节 生化药物的分类	(6)
一、按动物的器官分类	(6)
二、按生物化学系统分类	(6)
第四节 制造方法	(7)
一、提取法	(7)
二、发酵法	(7)
三、化学合成法	(7)
四、组织培养法	(8)
五、现代医药生物技术	(8)
第二章 基本技术	(9)
第一节 概述	(9)
第二节 原料选择和预处理	(10)
第三节 原料的粉碎	(10)
一、机械法	(11)
二、物理法	(11)
三、生化及化学法	(11)
第四节 提取	(12)
一、提取条件的选择	(12)
二、影响提取的因素	(12)
三、超临界气体的萃取技术	(13)
第五节 分离纯化	(13)
一、盐析法	(13)
二、有机溶剂沉淀法	(14)
三、等电点沉淀法	(15)
四、膜分离法	(15)
五、离子交换层析	(18)
六、凝胶层析	(20)
七、亲和层析	(22)
第六节 浓缩	(26)
一、薄膜蒸发浓缩	(26)

二、减压蒸发浓缩·····	(27)
三、吸收浓缩·····	(27)
第七节 结晶·····	(27)
第八节 干燥·····	(28)
一、常压干燥·····	(28)
二、减压干燥·····	(28)
三、喷雾干燥·····	(28)
四、冷冻干燥·····	(28)
五、改进的干燥设备·····	(29)
第九节 灭菌·····	(30)
一、干热空气灭菌·····	(30)
二、湿热灭菌·····	(30)
三、紫外线灭菌·····	(30)
四、过滤灭菌·····	(31)
五、化学灭菌·····	(31)
第十节 生化反应器和制剂装备·····	(31)
一、生化反应器·····	(31)
二、制剂装备·····	(32)
第三章 氨基酸类药物·····	(34)
第一节 概述·····	(34)
第二节 分类·····	(35)
第三节 性质·····	(36)
第四节 作用与用途·····	(38)
第五节 制造方法·····	(40)
一、水解提取法·····	(41)
二、化学合成法·····	(41)
三、微生物发酵法·····	(43)
四、酶工程技术·····	(44)
第六节 制造工艺与注解·····	(46)
一、甘氨酸·····	(46)
二、丙氨酸·····	(47)
三、缬氨酸·····	(49)
四、亮氨酸·····	(50)
五、异亮氨酸·····	(52)
六、丝氨酸·····	(54)
七、苏氨酸·····	(55)
八、胱氨酸·····	(58)
九、半胱氨酸·····	(60)
十、甲硫氨酸·····	(62)
十一、天冬氨酸·····	(64)
十二、赖氨酸·····	(65)
十三、精氨酸·····	(68)
十四、苯丙氨酸·····	(70)
十五、酪氨酸·····	(72)

十六、脯氨酸·····	(73)
十七、色氨酸·····	(75)
十八、组氨酸·····	(76)
十九、牛磺酸·····	(78)
二十、 γ -氨基酪酸·····	(79)
二十一、左旋多巴·····	(80)
二十二、羧甲半胱氨酸·····	(82)
二十三、乙酰半胱氨酸·····	(82)
二十四、水解蛋白·····	(83)
二十五、氨基酸输液·····	(86)
第四章 多肽及蛋白质类药物·····	(93)
第一节 概述·····	(93)
一、多肽类药物研究动态·····	(93)
二、蛋白质类药物研究动态·····	(94)
第二节 分类·····	(95)
一、多肽类药物的分类·····	(95)
二、蛋白质类药物的分类·····	(96)
三、细胞生长调节因子的分类·····	(96)
第三节 性质·····	(99)
第四节 作用与用途·····	(100)
第五节 制造方法·····	(101)
一、提取法·····	(101)
二、化学合成法·····	(101)
三、纯化法·····	(103)
四、蛋白质工程技术·····	(105)
第六节 制造工艺与注解·····	(105)
一、神经垂体素·····	(105)
二、缩宫素·····	(107)
三、增血压素·····	(113)
四、促黑色素细胞素·····	(116)
五、降钙素·····	(117)
六、胸腺素·····	(119)
七、胸腺肽·····	(121)
八、胸腺生成素·····	(122)
九、促皮质素·····	(123)
十、胰岛素·····	(125)
十一、胰蛋白酶抑制剂·····	(133)
十二、生长激素·····	(136)
十三、绒毛膜促性腺激素·····	(137)
十四、鱼精蛋白·····	(140)
十五、人丙种球蛋白·····	(141)
十六、白蛋白·····	(145)
十七、胃膜素·····	(147)
十八、表皮生长因子·····	(148)

十九、红细胞生成素·····	(150)
二十、干扰素·····	(153)
二十一、白细胞介素-2·····	(156)
第五章 酶类药物·····	(159)
第一节 概述·····	(159)
第二节 酶的组成及分类·····	(159)
第三节 酶的应用·····	(160)
一、在制药工业上的应用·····	(160)
二、在临床治疗上的应用·····	(163)
三、在临床诊断上的应用·····	(165)
第四节 通常制法和注意事项·····	(167)
第五节 制造工艺与注解·····	(169)
一、胃蛋白酶·····	(169)
二、胰蛋白酶·····	(170)
三、糜蛋白酶·····	(176)
四、糜胰蛋白酶·····	(177)
五、胰酶·····	(179)
六、弹性蛋白酶·····	(181)
七、激肽释放酶·····	(183)
八、菠萝蛋白酶·····	(186)
九、凝血酶·····	(187)
十、蝮蛇抗栓酶·····	(188)
十一、尿激酶·····	(190)
十二、蚯蚓纤溶酶·····	(194)
十三、淀粉酶·····	(195)
十四、溶菌酶·····	(197)
十五、玻璃酸酶·····	(200)
十六、碱性磷酸单酯酶·····	(202)
十七、复方磷酸酯酶·····	(204)
十八、磷酸二酯酶·····	(204)
十九、双链酶·····	(205)
二十、L-天冬酰胺酶·····	(209)
二十一、细胞色素 C·····	(210)
二十二、超氧化物歧化酶·····	(215)
第六章 核酸类药物·····	(218)
第一节 概述·····	(218)
第二节 分类·····	(218)
第三节 性质·····	(219)
一、理化性质·····	(219)
二、核酸的变性·····	(220)
三、核酸的颜色反应·····	(220)
四、核苷酸的解离性质·····	(221)
五、核苷酸的紫外吸收性质·····	(221)
第四节 作用与用途·····	(222)

第五节 核酸分析样品的预处理	(224)
一、酸处理法	(224)
二、碱处理法	(224)
第六节 制造方法	(225)
一、RNA 的制备	(225)
二、DNA 的制备	(225)
三、核苷酸的制备	(226)
第七节 制造工艺与注解	(227)
一、6-氨基嘌呤	(227)
二、6-巯基嘌呤	(230)
三、肌苷	(232)
四、阿糖胞苷	(235)
五、环胞苷	(239)
六、无环鸟苷	(240)
七、阿糖腺苷	(242)
八、环磷腺苷	(244)
九、双丁酰环磷腺苷	(246)
十、叠氮胸苷	(248)
十一、三氮唑核苷	(250)
十二、胞二磷胆碱	(251)
十三、三磷酸腺苷	(253)
十四、三磷酸胞苷	(259)
十五、三磷酸鸟苷	(260)
十六、5'-腺嘌呤核苷酸	(261)
十七、5'-核苷酸	(263)
十八、5'-脱氧核苷酸	(265)
十九、2',3'-核苷酸	(267)
二十、转移因子	(267)
二十一、聚肌胞苷酸	(269)
二十二、核糖核酸	(269)
二十三、辅酶 A	(273)
二十四、辅酶 I	(278)
二十五、复合辅酶	(279)
第七章 糖类药物	(281)
第一节 概述	(281)
第二节 分类	(282)
第三节 性质	(282)
第四节 作用与用途	(284)
第五节 制造方法	(285)
一、非降解法	(285)
二、降解法	(285)
三、分级分离法	(286)
第六节 制造工艺与注解	(286)
一、甘露醇	(286)

二、山梨醇·····	(289)
三、葡萄糖醛酸内酯·····	(291)
四、葡萄糖酸钙·····	(292)
五、1.6-二磷酸果糖·····	(294)
六、植酸钙镁·····	(297)
七、肌醇·····	(298)
八、右旋糖酐·····	(299)
九、右旋糖酐铁·····	(302)
十、右旋糖酐硫酸酯钠·····	(303)
十一、猪苓多糖·····	(304)
十二、海藻酸·····	(305)
十三、海藻酸双酯钠·····	(307)
十四、透明质酸·····	(308)
十五、肝素·····	(311)
十六、肝素钙·····	(316)
十七、硫酸软骨素·····	(317)
十八、硫酸软骨素 A·····	(320)
十九、冠心舒·····	(322)
二十、甲壳质和脱乙酰壳多糖·····	(323)
第八章 脂类药物·····	(328)
第一节 概述·····	(328)
第二节 分类·····	(329)
第三节 化学结构和性质·····	(329)
第四节 作用与用途·····	(332)
第五节 制造方法·····	(333)
一、提取法·····	(333)
二、纯化法·····	(333)
第六节 制造工艺与注解·····	(334)
一、亚油酸·····	(334)
二、花生四烯酸·····	(336)
三、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸·····	(338)
四、前列腺素·····	(341)
五、鲨烯·····	(347)
六、卵磷脂·····	(349)
七、脑磷脂·····	(352)
八、豆磷脂·····	(353)
九、胆汁酸·····	(355)
十、胆酸·····	(356)
十一、去氢胆酸·····	(358)
十二、异去氧胆酸·····	(360)
十三、鹅去氧胆酸·····	(361)
十四、熊去氧胆酸·····	(362)
十五、胆酸钠(结合型)·····	(364)
十六、胆固醇·····	(365)

十七、谷固醇·····	(366)
十八、胆红素·····	(367)
十九、血红素·····	(370)
二十、血卟啉·····	(373)
二十一、辅酶 Q ₁₀ ·····	(374)
二十二、羊毛脂·····	(377)
第九章 动物器官或组织及小动物制剂类药物·····	(379)
第一节 概述·····	(379)
第二节 动物器官或组织制剂·····	(379)
第三节 小动物制剂·····	(383)
第四节 仿天然动物药·····	(385)
一、人工牛黄·····	(385)
二、人工麝香·····	(386)
三、人工熊胆·····	(388)
四、人工虎骨·····	(388)
五、人工蛇毒·····	(388)
第五节 制造工艺与注解·····	(389)
一、热藏大脑组织液·····	(389)
二、动物眼制剂·····	(390)
三、动物骨制剂·····	(392)
四、蛋白胍·····	(394)
五、明胶·····	(394)
六、蚕蛹复合氨基酸粉·····	(397)
七、地龙注射液·····	(397)
八、水蛭素·····	(399)
九、斑蝥素·····	(401)
第十章 菌体及其提取物类药物·····	(403)
第一节 概述·····	(403)
第二节 菌体制剂·····	(404)
第三节 制造工艺与注解·····	(407)
一、乳酶生·····	(407)
二、安络痛·····	(408)
三、假蜜环菌素·····	(409)
四、蜜环菌粉·····	(410)
五、酵母菌·····	(411)
六、虫草真菌·····	(413)
七、猴菇菌浸膏·····	(415)
八、灵芝浸膏·····	(416)
九、白僵菌·····	(417)
附录·····	(420)
参考文献·····	(432)
中文索引·····	(433)

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、生化药物

近些年来,伴随着生物化学、医药学的蓬勃发展,在临床上愈来愈多地应用氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶及辅酶、糖类、脂类等生物体内的生化基本物质,预防、诊断和治疗多种疾病,并取得了令人鼓舞的效果。蛋白质、糖类、脂类是生物体内的基本组成物质和主要能量来源。生命的基本特征是蛋白质的自我更新,生命的许多现象,如神经感受性、肌肉收缩、生长繁殖、免疫反应等都以蛋白质为物质基础,氨基酸则是组成蛋白质的基本物质;核酸在体内起指导各种特异蛋白质合成的作用,与生长、发育、繁殖、遗传、变异都有着极为密切的关系;酶是生物体内的催化剂,参与一切代谢过程;激素是体内各种化学反应的速度、方向以及相互关系的“自控调节器”。所谓疾病,主要是机体因内外环境改变时无法适应,而发生代谢失常,使起控制、调节作用的酶,激素,核酸以及蛋白质等生物活性物质自身或环境发生故障;如酶作用的失控,会使产物过多积累而造成中毒或底物大量消耗而得不到补偿,或激素分泌紊乱或免疫功能下降或基因表达调控失灵等。如果把上述生物体内的各种基本物质用来补充、调整、增强、抑制、替换或纠正人体代谢的失调,则对疾病的治疗就比较合理了。现在,这些具有生物活性的生化基本物质和某些已知的化学结构,经过人工改造或合成而获得了一些比较理想的新药,已经成了临床治疗上不可缺少的药物。

根据以上情况,概括地说,具体运用生物化学研究方法,将生物体中起重要生理生化作用的各种基本物质经过提取、分离、纯化等手段制造出的药物,或者将上述这些已知药物加以结构改造或人工合成创造出的自然界没有的新药物,通称为生化药物(biochemical drugs)。

1993年8月1日我国公布施行的《生物制品管理规定》指出:生物制品是药品的一大类别。生物制品系指以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织作为起始原料,采用生物学工艺或分离纯化技术制备,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活性制剂。它包括疫(菌)苗、毒素、类毒素、免疫血清、血液制品、免疫球蛋白、抗原、变态反应原、细胞因子、激素、酶及辅酶、发酵产品、单克隆抗体、DNA重组产品、体外免疫试剂等。这样看来,有的药物是属于生化药物还是属于生物制品(biological products),不易截然分开,但人们根据已掌握的科学知识,能够理解其中的差异和内涵。

从实际情况和资料上看,生化药物不包括用细菌疫苗制成的,供预防、治疗和诊断特定传染病或其他有关疾病的生物制品(这类制品,我国主要由国家药品监督管理局所属的各生物制品研究所研究制造);不包括抗生素,因它早已自成体系;也不包括植物药中提取的生物碱等。

生化药物多从生物材料中制备,主要有氨基酸类、多肽蛋白质类、核酸类、多糖类、脂类和细胞生长调节因子等。其化学结构与组成比较复杂,相对分子质量比较大;一般不易化学合成;有的生物材料不能用其他材料代替;药理作用针对性强,不良反应小;疗效确切和营养价值高;具有某些特殊疗效,是其他药物所不能代替的一类药物。

生化药物的品种不断增加,世界范围内上市的生化药物20世纪60年代有100余种,80年代有350多种,90年代则增加到500多种,临床生化诊断试剂有100多种。1995年版《中国药典》收录的生化药物有31种、59种规格,2000年版《中国药典》收录的生化药物品种增加了47种。引入国家基本药物的有78种,由国外进口的生化药物有91种(多数国内已能生产),出口的有20多个品种。近年国内

批准的新生化药物有降纤酶、玻璃酸钠、蚓激酶、胶原酶、肝细胞生长因子等,还有十几种基因工程药物。

我国现阶段的生化药物,以动物脏器来源为主的品种与国际水平相接近;以微生物发酵、现代生物技术或化学合成生产的品种尚不多,主要是基因工程多肽药物和疫苗,其中的一些产品虽达到了国际先进水平,但与世界发达国家相比,还存在若干差距和薄弱环节,如研制的新产品往往是低水平徘徊,符合 GMP 标准的生化药厂较少等。因此,要在新世纪步入世界先进行列,参与国际市场竞争,还需我们努力去研究与开发。

二、生化制药包含的技术内容

生化药物主要是指从动物、植物、微生物中获得的、具有高疗效的生物活性物质(bioactive products),它包含着复杂的制备技术和工艺过程。随着现代生物化学、分子生物学、细胞生物学、微生物学及临床医药学等的进步与发展,特别是现代生物技术、分子修饰和化学工程等先进技术的引进与应用,打破了从天然生物材料提取生化药物的界限,开辟了人工合成、结构改造、天然生物活性物质等富有生命力的新领域,推动了生化制药技术的不断进步与发展。

在生化制药技术的历史发展过程中,最初主要凭实践经验,通过粉碎、干燥、提取、纯化等手段,利用动物脏器,进行直接或简易加工,因此生化药物曾有过脏器药品化学或脏器制剂之称。近代,由于对基础科学理论和高新技术的引进、消化、吸收与利用,逐步明确了许多天然活性物质的自然存在、化学结构、理化性质、药理作用、代谢过程等,生化制药技术被提高到有科学理论依据、有多学科先进技术和工艺方法的新阶段,成为医药工业不可缺少的重要组成部分和分支。

最新信息表明,世界药学已发展到由化学合成药物逐步转向天然药物的制造和研究上,人们的注意力日益集中到动植物、微生物和海洋生物上来,这是研究与开发新生化药物的新动向。

生化药物制备技术包含有以下几种:

1. 生物材料中天然有效成分的制备技术

以动植物及微生物为原料,经提取、分离、纯化等工艺过程,制备原已存在于生物体内的各种活性物质及用于防治和诊断各种疾病的生化药物。

2. 微生物发酵和组织培养技术

以微生物发酵或动植物组织培养等手段,培养菌体或生物细胞,并通过细胞或菌体(包括变异菌株)本身的代谢机制(包括前体法)进行的制备技术。目前,在微生物发酵法生产中以氨基酸、酶类、核酸及其衍生物的生产规模最大。

3. 化学工程技术

以化学合成方法制备氨基酸、活性多肽、核酸及其衍生物等工艺过程。

4. 现代医药生物技术

以基因工程技术、酶工程技术、细胞工程技术、发酵工程技术、蛋白质工程技术,不仅能制备新型的生化药物,而且能变革传统的制药工业技术和生产方式,同时带来极大的社会与经济效益,已成为生化制药的一个发展方向。目前,用于临床的基因工程药物(genetic engineering drugs)已使全球上亿人受益。

从以上四个方面的内容,可以看出,利用生化制药技术不仅可制造自然界已存在的生化基本物质,而且还可制造许多自然界尚不存在的新化合物,同时,还可以完全脱离生物体而在实验室或工厂反应器中制造。这不仅是一种分离、纯化的物理性工序,也是一种复杂的制造过程,包含着许多生物化学和合成化学反应工序,运用了许多高新技术。

第二节 生化药物的资源

自然界中,生物体内的各种生化基本物质是丰富多彩的,各种生物就是生化制药最好的原料资源。

我国最新资料表明,植物药资源有 11146 种,动物药有 1581 种,还有微生物或待开发的其他资源等。

一、植物来源

目前,应用植物作原料制备的生化药物不多,如从菠萝中提取的菠萝蛋白酶,木瓜中提取的木瓜蛋白酶,瓜蒌中分离出的由 19 种氨基酸组成的引产药天花粉蛋白,从菜豆 (*Phaseolus Vulgaris*) 等植物种子中提取的一种叫植物血球凝集素 (PHA) 的能凝集红细胞、白细胞的糖蛋白,以及从蓖麻子中提取的抗癌毒蛋白 (ricin) 等。我国中草药资源极为丰富,详细记载的有 5000 多种,加上民间应用的近万种,而且又有上千年的治疗疾病的历史。但是,由于分离技术的限制,在研究有效成分时,往往把大分子物质当杂质除去。随着近代分离技术的提高和应用,从植物资源中寻找大分子有效物质,已逐渐引起重视,分离出的品种也不断增加,有相思豆蛋白、菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、木瓜凝乳蛋白酶、无花果蛋白酶、苦瓜胰岛素、前列腺素 E、伴刀豆球蛋白、月桔多糖、人参多糖、刺五加多糖、黄芪多糖、天麻多糖、红花多糖、薤荔果多糖、茶叶多糖以及各种蛋白酶抑制剂。

二、动物来源

最初,生化药物大多数都来自动物的脏器。由于制药学的发展,原料来源不断扩大,已经不仅仅限于动物脏器,但脏器来源的药仍占重要地位和相当的比例。从 20 世纪初开始研究脏器药物防治疾病的机制之后,更促进了脏器生化药物的发展。动物来源的生化原料药物现已有 160 种左右,主要来自于猪,其次来自于牛、羊、家禽等,可以从以下脏器中获得各种生化药物。

1. 脑

可获得 P 物质、脑磷脂、卵磷脂、大脑组织液、凝血致活酶、胆固醇、脑酶解液、神经节苷脂 (Ganglioside)、催眠多肽 (Sleeppeptide)、吗啡样因子、维生素 D₃、脑蛋白水解物等。

2. 心

可获得细胞色素 C、心脏激素 (Cardionon)、辅酶 Q₁₀、辅酶 A、辅酶 I、心脏制剂 (Herzlon)、冠心舒、心血通注射液等。

3. 肺

可获得抑肽酶、纤溶酶原激活剂、肝素、肺表面活性剂、核苷酸、去纤苷酸等。

4. 肝

可获得 RNA、iRNA、过氧化氢酶 (Catalase)、促进组织呼吸物、含铜肽、SOD、肝抑素、肝解毒素、肝细胞生长因子、造血因子、抗脂血作用因子、抑肽酶及各种肝制剂等。

5. 脾

可获得 RNA、DNA、脾水解物、脾转移因子、脾铁蛋白、脾提取物等。

6. 胃肠及黏膜

可获得胃蛋白酶、胃膜素、内在因子、血型特异物 A 与 E、自溶蛋白酶、凝乳酶、肝素、硫酸糖苷肽 (Sulglycotide)、舒血管肽 (VIP) 等。胃肠道激素又称候补激素,是新药研究的重要内容,这类激素均由胃肠道黏膜内分泌细胞分泌,属活性多肽,由 11~43 肽组成。已确定了相对分子质量并在进行合成和临床试验的有促胃酸激素 (Gastrin)、促胰液素 (Secretin)、缩胆囊素 (CCK)、小肠降压多肽 (VLR)、胃液分泌抑制多肽 (GLR) 等,有希望成为治疗消化性溃疡的新生化药物。此外还有促胰酶素、抑胃多肽、肠类高血糖素、胃动素、生长抑制素、P 物质、糜蛋白酶素、促十二指肠素、球抑胃素、冠心舒、羊肠线等。

7. 脑下垂体

常叫“脑仁”,分前叶、中叶和后叶,长在丘脑的下边,含有并分泌多种激素,是生化制药的极好原料。可提取促皮质素 (ACTH)、催乳素、促甲状腺素、生长激素、促性激素、中叶素、神经垂体素、缩宫素、加压素、下丘脑激素等。

8. 胰

俗称“胰子”，含有的酶类最丰富，是动物体中的“酶库”。有胰岛素、胰高血糖素、胰酶、糜蛋白酶、胰蛋白酶、胰脱氧核糖核酸酶、胰脂酶、核糖核酸酶、胶原酶、增压素水解酶、弹性蛋白酶、催胰酶素、胆碱脂酶、血管舒缓素、胰降压物质 (Depropanex)、胰激素 (Pancran)、类肝素、核脉通、胰抗脂肝素 (Lipocaic) 等。

9. 血液

水解蛋白及多种氨基酸、纤溶酶、SOD、凝血酶、血红蛋白、血红素、血球素 (Orgotin)、原卟啉、血卟啉、创伤激素 (Woundhomones)、胸腺因子、牛血清提取物 (Solcoseryl)、纤维蛋白等。

10. 胆汁

去氢胆酸、异去氧胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、雌酮 (Estrone)、胆红素、胆膜素 (猪、牛胆黏膜提取物) 等。

其他还有如肾、胸腺、肾上腺、松果体、扁桃体、甲状腺、睾丸、胎盘、羊精囊、骨及气管软骨、眼球、毛及羽毛、牛羊角、蹄壳、鸡冠、蛋壳等均是生化制药的原料。

人血、人尿和人胎盘等也是重要的原料，经提取、分离、纯化制成的各种制剂，是人类疾病不可缺少的特殊治疗药物。

此外，小动物的分泌物 (如蜂皇浆、蜂毒、蛇毒)、由蟾酥制备的脂蟾毒配基 (bufogenin)、蝎毒、蜘蛛毒等也同样是生化制药的良好原料。

三、微生物来源

微生物的种类繁多，包括细菌、放线菌、真菌等。它们的生理结构和功能较简单，可变异，易控制和掌握，生长期短，能够实现工业化生产，是生化制药非常有发展前途的资源。同时，对抗生素的菌体和发酵废液可以进行综合利用，如从红霉素发酵废液中提取核糖核酸酶 (RNase)。现已知微生物的代谢产物已超过 1000 多种，微生物酶也近 1300 种，开发的潜力十分大。遗传工程的引进，使微生物制药锦上添花。

1. 细菌

利用微生物酶转化对应的 α -酮酸或羧基酸作用生产亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸等；假单胞菌属可转化油酸为 10-羟基十八酸、转化 *D*-木糖为 α -酮-*D*-木质酸、转化山梨醇为 α -酮-*L*-古龙酮酸、转化萘为水杨酸和龙胆酸；利用粘质塞杆菌可制造 α -酮二酸；利用霉菌、产氨短杆菌、黄色短杆菌可制造 *L*-苹果酸；利用短杆菌、棒状杆菌可制造乳清酸。此外，还可获得下列物质。

- (1) 葡聚糖、聚果糖、聚甘露糖、脂多糖、葡萄糖、果糖、阿拉伯糖、核糖、海藻糖、麦芽三糖等。
- (2) 5'-核苷酸、核苷和磷酸核糖等。
- (3) 维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、烟酸、生物素、维生素 C 等。
- (4) α -淀粉酶、蛋白酶、凝乳酶、脂肪酶、角蛋白酶、弹性蛋白酶、几丁质酶、昆布糖酶、*L*-天冬酰胺酶等。

2. 放线菌

在 1000 多种抗生素产生菌中，2/3 是产自放线菌，其代谢产物是生化制药的重要原料。从中可获得下列物质。

- (1) 丙氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、色氨酸、苏氨酸等多种氨基酸。
- (2) DNA、5-脱氧肌苷酸、5-氟尿苷酸、6-巯基嘌呤核苷、呋喃腺嘌呤。
- (3) 维生素 B₁₂、B 族维生素、胡萝卜素、蕃茄素等。
- (4) 高温蛋白酶、中性和碱性蛋白酶、纤维素酶、淀粉酶、脂肪酶、卵磷脂酶、磷酸二酯酶、尿酸酶、葡萄糖异构酶、半乳糖糖苷酶、玻璃酸酶、海藻糖酶、甲硫氨酸脱氢酶等。

3. 真菌

利用真菌可获得下列物质:

(1) 淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、果胶酶、葡萄糖氧化酶、纤维素酶、凝乳酶、凝血致活酶、5'-磷酸二酯酶、腺苷酸脱氨酶等。

(2) 枸橼酸、葡萄糖酸、丁烯二酸、顺乌头酸、苹果酸、曲酸、五倍子酸等;丙氨酸、谷氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸和精氨酸等。

(3) 5'-核苷酸、3'-核苷酸、5'-脱氧核苷酸、5'-肌苷酸等。

(4) 葡聚糖、半乳聚糖、甘露聚糖、银耳多糖等。

其他,工业上用真菌生产维生素 B₂ 和 β -胡萝卜素等。

4. 酵母菌

是核酸工业的重要原料,含较高的 RNA、DNA,可制造核酸铜、核酸铁、核酸锰、腺苷、鸟苷、次黄嘌呤核苷、胞苷酸、腺苷酸、尿苷核糖等。

其他有枸橼酸、苹果酸、油脂、辅酶、凝血质等。

四、海洋生物来源

地球表面 3/4 是海洋,生存在海洋里有 20 多万种生物,统称其为海洋生物。从海洋生物中制取的药物,称为海洋药物。

我国是世界上最早开发利用海洋和研究海洋药物的国家之一,具有悠久的历史。远在公元前 3 世纪《黄帝内经》中,就有乌鱼骨作药丸,饮以鲍鱼汁治疗血枯的记载。列入中药的有昆布、海藻、海马、玳瑁等多种。近代研究海洋生物的有效成分是从海生毒素开始的,经过艰苦的努力,发现了许多具有抗炎、抗感染、抗肿瘤等作用的生物活性物质,已引起世界各国的重视。同时,为人类致力于生化药物的研究,提供一个广阔可靠的原料基地。

1. 海藻类

已知有 1 万多种。从藻类植物中发现和提取了一些抗肿瘤、防止心血管疾病、治疗慢性气管炎、驱虫及抗放射性物质、血浆代用品等生物活性物质,如烟酸甘露醇酯、六硝基甘露醇、褐藻酸钠、海人草酸、 β -二甲基丙基噻宁。从海洋巨藻中提取的物质,可用于多种制剂中。

2. 腔肠动物类

已知有 9000 多种。用作生化制药原料的不多。从柳珊瑚中提取前列腺素 A₂ 和前列腺素异构物 (15-epi-PGA₂) 以及萜类抗菌物质。海葵中分离的 Polytoxin (相对分子质量为 3300) 具有抗癌作用。僧帽水母中分离的活性多肽和毒素。

3. 节肢动物类

某些甲壳动物可供药用。已知甲壳动物有 25000 多种。可以虾、蟹壳为原料制备甲壳素。红点黎明蟹的活性物有抗癌作用,龙虾肌碱有抑制心功能的作用,美洲螯龙虾毒素有神经阻断作用。

4. 软体动物类

已知有 8 万多种。从中提取分离的活性物质有多糖、多肽、糖肽、毒素等,分别具有抗病毒、抗肿瘤、抗菌、降血脂、止血和平喘等作用。

5. 棘皮动物类

已知有 6000 多种,包括海星、海胆、海参。海星皂素 A 和 B 能使精子失去移动能力。龙虾肌碱、5-羟色胺、磷肌酸、磷酸精氨酸、粘多糖、磷酸肌酐、胆固醇、乙酰胆碱、廿碳烯酸等。

6. 鱼类

鱼类有 2 万多种,可制造多种药物。鱼肝油、鱼精蛋白、软骨素、细胞色素 C、卵磷脂、脑磷脂、鸟嘌呤、DNA、血管紧张素、黄体酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、雄烯二酮、睾酮等。鱼类分泌的毒液中,一般均含有多肽、蛋白质及多种酶,对心肌、中枢神经系统和肌肉有强烈作用。廿碳五烯酸、廿二碳六烯酸。

7. 爬行动物类

多为陆生脊椎动物，海生的有海蛇、海龟等。海蛇毒含有蛋白酶、转氨酶、玻璃酸酶、L-氨基酸氧化酶、磷脂酶、胆碱脂酶、抗胆碱脂酶、卵磷脂酶、RNase、DNase。

8. 海洋哺乳动物类

鲸鱼和海豚类的脏器、腺体已制成多种药物，如鲸肝制备抗贫血剂、维生素 A、D 制剂；鲸油和江豚油抗癌剂及垂体激素等。

人们提出“向海洋要药”，是要把浩瀚的大海赐给人类的具有广谱、特异的生物活性物质开发利用起来，初步形成一门新的学科“海洋药理学”，现已卓有成效和迅速地发展着。据有关专家分析，21 世纪海洋生物工程将被引入制药工业，用于开发、研究人类疑难疾病的防治新药，前途十分广阔，为综合利用海洋生物资源创出了一条新路。

第三节 生化药物的分类

一、按动物的器官分类

从生化制药的发展过程中可以看出，人类最初是应用动物的各种脏器治疗疾病的。因此，这些组织器官就成为分类的依据，分脑、肝、肾、脾、胰等脏器药物。随着近代科学技术在各个领域的互相渗透和引进，已经能用微生物发酵、酶工艺及有机合成法发现和生产出很多生化药物，若再按动物脏器分类已不科学，因而形成了新的分类方法。

二、按生物化学系统分类

生化制药是以生物化学为理论基础的，按照生化药物的化学本质和结构分类自然比较合理。参照华东化工学院主编的《生化药物》（上海科技出版社，1983 年），现划分为以下几大类：

1. 氨基酸类药物

包括有天然氨基酸及其衍生物。在生化药物中，这是一类结构简单、相对分子质量小、易制备的药物，约有 60 多种。

2. 多肽类药物

包括有多肽类激素，目前，还陆续有新的发现，人们正以较快的速度阐明其化学组成和结构，应用于临床。人工合成的活性多肽也在不断地增加，约有 50 多种。

3. 蛋白质类药物

包括有蛋白质激素，如胰岛素、生长素、催乳素等。天然蛋白质有白蛋白、干扰素等，蛋白质类制品有吸收性明胶海绵、鞣酸蛋白等；结合蛋白质类有糖蛋白激素，如促甲状腺素、绒毛膜促性腺激素、垂体促性激素、血清促性素、唾液腺素（Parotin）等；粘性糖蛋白类有尿抑胃素、胃膜素、硫酸糖肽、内因素等；血浆糖蛋白及其他糖蛋白类有纤维蛋白原、丙种球蛋白等；还有从植物来源的凝集素等，约有 50 来种。

4. 酶类药物

在生化药物中占有重要地位，包括有治疗酶，如消化酶、抗炎酶、循环酶、抗癌酶等，多数属于水解酶，约 50 多种。近年来，酶诊断试剂的应用与生产已引起人们的重视并得到了迅速的发展。

5. 核酸类药物

包括有核酸碱基及其衍生物、腺苷及其衍生物、核苷酸及其衍生物和多核苷酸等，约有 60 多种。

6. 糖类药物

包括有单糖、聚糖和糖的衍生物。在聚糖中粘多糖占有重要的地位，日益显示出较强的生化作用和较好的疗效。

7. 脂类药物

包括有不饱和脂肪酸、磷脂、前列腺素以及胆酸类等。