

制药 生物技术

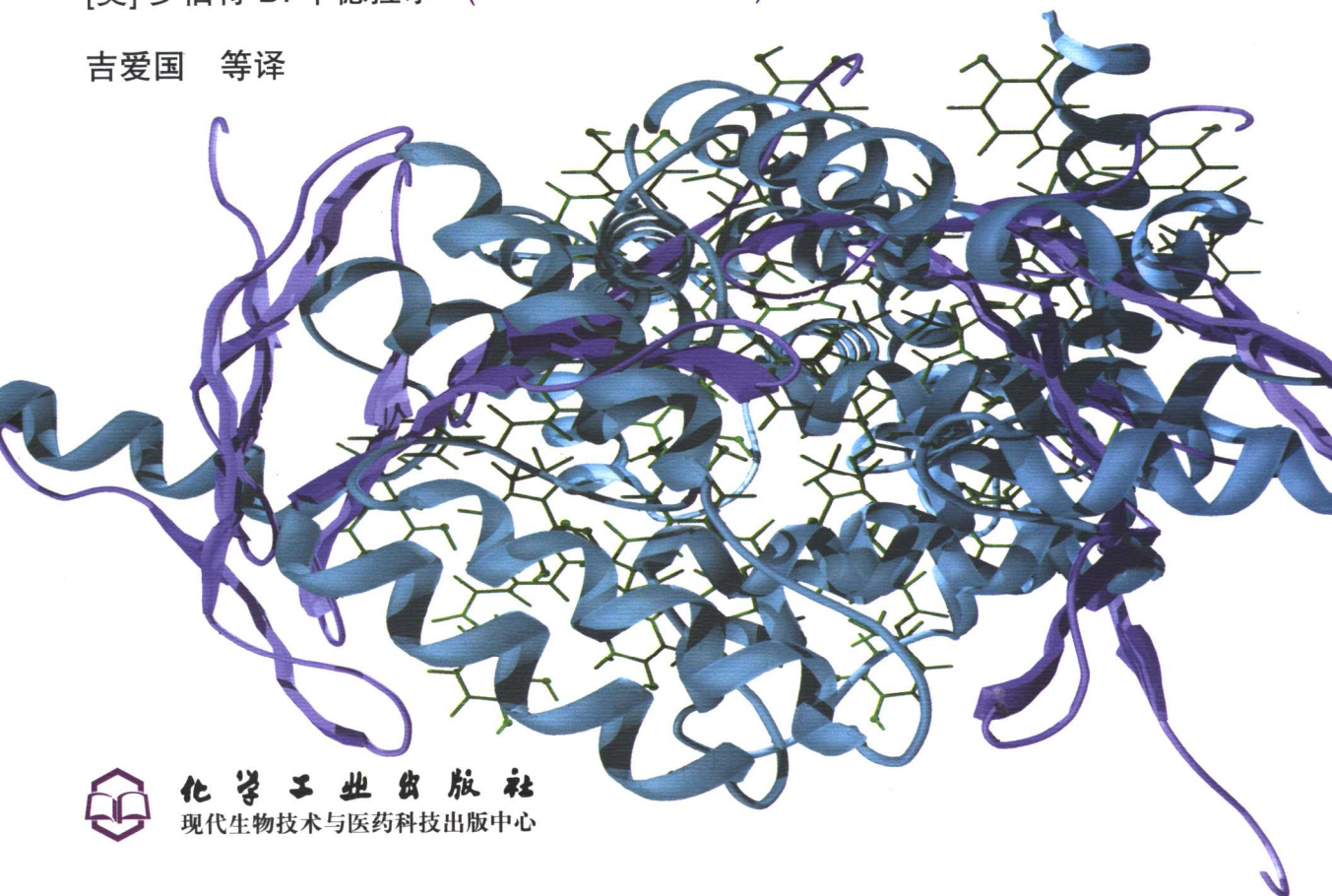
Pharmaceutical Biotechnology

(原著第二版) Second Edition

[荷兰] 达恩 J. A. 克罗姆林 (Daan J. A. Crommelin) 编
[美] 罗伯特 D. 辛德拉尔 (Robert D. Sindelar)

吉爱国 等译

◎ 美国和欧洲大学的优秀教材
◎ 对制药生物技术的理论基础、技术内容、
生物技术药物和相关问题进行了专业性的、
系统全面的概括和描述
◎ 与生物医药产业紧密相连



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

制药生物技术/[荷兰]克罗姆林 (Crommelin D. J. A), [美] 辛德拉尔 (Sindelar, R. D.) 编; 吉爱国等译. —北京: 化学工业出版社, 2005. 6
书名原文: Pharmaceutical Biotechnology
ISBN 7-5025-7384-4

I. 制… II. ①克…②辛…③吉… III. 药物-制造-生物技术 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 074684 号

Pharmaceutical Biotechnology: An Introduction for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists, Second Edition/Edited by Daan J. A. Crommelin, Robert D. Sindelar
ISBN 0-415-28501-1

Copyright© 1997, 2002 by Taylor & Francis. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Taylor & Francis, a member of the Taylor & Francis Group

本书中文简体字版由 Taylor & Francis Group 的 Taylor & Francis 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2003-5527

制药生物技术

(原著第二版)

[荷兰] 达恩 J. A. 克罗姆林 [美] 罗伯特 D. 辛德拉尔 编

吉爱国 等译

责任编辑: 孟 嘉 周 旭

文字编辑: 孔 明

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 关 飞

*

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)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 24½ 字数 632 千字

2005 年 10 月第 1 版 2005 年 10 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7384-4

定 价: 49.00 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

译者的话

现代生命科学和生物技术的迅速发展,使医药领域发生了广泛而又深刻的革命性变化。制药生物技术作为现代生物技术的重要研究和应用领域,受到药学、医学、化学、生物技术及生命科学其他各相关领域的高等院校、科研单位、企业、事业部门及政府等各方面的普遍关注。制药生物技术专门人才的培养也相应地受到了越来越多的重视。

在多年的研究生和本科生教学实践中,我们深感急需一本适应现代制药生物技术的发展、选材全面适当、编写精良的教材。经过近5年的使用,我们认为由 Daan J. A. Crommelin 和 Robert D. Sindelar 主编、Taylor & Francis 出版社出版的这本《制药生物技术》(Pharmaceutical Biotechnology)就是这样一部好教材。

本书是在药物生物技术迅速发展的形势下,为适应医药及相关专业的本科生、研究生和其他医药专业人员学习需要而编写的教材。本书第一版于1997年出版,系统、全面地总结概括了制药生物技术发展的最新成果,是一本有影响的专业教材,已在若干发达国家的大学用作教材或教学参考书。第二版与第一版相比,增加了基因组、蛋白质组及生物技术相关的新技术内容。

这本书的内容特色主要有以下3点。

1. 内容是若干学术界和工业界的专家经过长期讨论确定的,理论和实践并重,兼具综合性和专业性特点。

2. 具有技术上的先进性。第一版的内容基本包括了当时制药生物技术的主要成果,具有技术上的先进性。适应制药生物技术迅速发展的特点,时隔5年出版的第二版继续保持了本书在技术上的先进性。

3. 按教科书编写,每一章前有引言,后有总结,重点突出,简明易学。几乎每一章后面都附有进一步阅读的书籍和自测题并附有参考答案。内容系统、全面,剪裁得当,深入浅出,语言简练,适合于高年级本科生和研究生使用。

在化学工业出版社的大力支持下,我们组织精干力量将本书第二版翻译成中文出版,以求有助于我国制药生物技术方面人才的培养。

我们深知作为教材使用的书籍在质量上的重要性,因此在翻译过程中力求忠实于原著,准确、清晰、科学地将本书的精华呈现给读者。但是限于我们的水平等客观原因,书中难免存在不当之处甚至谬误。恳请读者在阅读和使用过程中提出宝贵意见,以便在重印或重新翻译新版原著时使本书臻于完善。

本书在翻译过程中得到了山大威海国际生物技术研发中心和山东大学威海分校的支持,在此一并表示衷心的感谢。

译者

2004年8月22日于济南

原著第二版前言

药物生物技术领域正在迅速发展。由于那些工作在药学和药学相关领域的人们的辛勤工作，全新的技术和产品不断涌现。这是多种不同学科相互作用的结果。在这些学科中必须提及的有：分子生物学、分子遗传学、(生物)工程、(蛋白质、糖和核酸)化学及药学科学等。

全世界范围内销售的采用生物技术生产的药物持续地迅速增加。例如，1990年美国生物技术药物销售量约为20亿美元，1994年增加到51亿美元，1995年又增加到77亿美元，而美国的总药物销售量为850亿美元。估计2004年美国生物技术药物的销售量将达到160亿美元。生物技术药物应用的增长速度超过了传统药物的增长速度。

不仅销售数字使生物技术产物显得突出，许多生物技术药物在治疗或预防严重威胁生命的疾病方面也具有独特的作用，如癌症、病毒性感染、遗传缺陷性疾病或者以前不能治疗的疾病。这些药物往往能够奇迹般地改善病人的生活质量。

我们相信急需一本覆盖基础科学和生物技术药物临床应用，详细介绍药物生物技术的入门教科书。因此，本书的目的是为读者提供一本导论性的教材，以使他们熟悉生物技术的基本概念和内容。教材的重点放在药学专业和药学相关学科的内容上。读者群之一是希望更新他们的生物技术知识的药学工作者；其二是正在大学里就读的药学专业学生；其三是尚未接触现代生物技术，但是希望熟悉这一迅速发展领域的基本原理的药学相关学科的科学工作者们。我们希望并相信本书会在世界各地的大学、终生教育课程和药剂师及制药工业领域科研人员的药学职业教育中使用。

各章的主题和内容都与学术界和工业界的专家们进行过长期的讨论。第1章决定从与全体读者相关的综合性生物技术引论开始。由于药物生物技术产品主要是(糖)蛋白，第2章重点放在(糖)蛋白的典型化学性质等方面，以帮助读者理解这些高分子化合物错综复杂的(物理)化学性质。

生物技术产品的出现和发展已经产生了大量独特的药学问题。生物技术产品的生产、下游过程和性质在许多方面与传统的低分子量产品的处理大不相同。同样的情况也表现在蛋白质给药和药动学方面(第3章~第5章)。

第6章介绍若干对药学和药物相关学科十分重要的其他以生物技术为基础的方法，包括生物工程动物、蛋白质工程、反义途径、糖生物学和生物技术对药物传递过程的巨大影响。

第7章评述了激动人心的基因治疗领域。通过引人入胜的体细胞基因传递向读者介绍当代基因转染策略的潜力和限制。

在第8章~第17章里讨论了近期注册的重组蛋白质药物。每一章都从化学、药理学和治疗适应证多个层面讨论一类生物技术药物。

第18章讨论的内容是在使用过程中如何处理生物技术药物，并且为从业人员和患者提供信息和教育资源。

第2版新增加的第19章专门论述生物技术产品在药物经济学方面的问题。

在第20章里，专家们向读者简要介绍了正在研究开发中的生物技术产品。

本书以教学为目的，每一章都包括大量的自测题和若干供进一步阅读的参考文献。本书中的图表将帮助读者掌握学习内容。为帮助读者学习，教材中的缩略语和首字母组合词也单独列表说明。

我们鼓励读者从增加或删减内容和纠正虽经仔细检查仍然难以避免的错误方面向我们提出本书再版时的改进意见。

20世纪80年代初期重组人胰岛素的面市和基于单克隆抗体的试剂盒的开发引导了一个药学新时代的到来，生物技术产品和技术的迅速发展迫使药学家、未来的药学家和药学相关领域的科技工作者牢固地掌握有关理论和技术，我们相信这本教科书将为此做出贡献。

达恩 J. A. 克罗姆林
罗伯特 D. 辛德拉尔
(吉爱国 译)

编者名录

- Arakawa, T., Alliance Protein Laboratories Inc., Camarillo, California
- Beals, J.M., Research Technologies and Product Development, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
- Beuvery, E.C., Laboratory for Product and Process Development, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, The Netherlands
- Bout, A., Crucell, Leiden, The Netherlands
- Brader, M.L., Research Technologies and Product Development, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
- Braeckman, R., Pan Pacific Pharmaceuticals Inc., Rhode Island
- Combs, D.L., Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech Inc., San Francisco, California
- Crommelin, D.J.A., Department of Pharmaceutics, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University/OctoPlus, Leiden, The Netherlands
- Deckelbaum, L., Centocor, Malvern, Pennsylvania
- DeFilippis, M.R., Research Technologies and Product Development, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
- Evens, R.P., MAPS 4 Biotech, Inc. Jacksonville, Florida and College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, Florida
- Flynn, J., Professional Services, Amgen Inc., Thousand Oaks, California
- Foote, M.A., Medical Writing Department, Amgen Inc., Thousand Oaks, California
- Hamers, M., Biosynco, Amsterdam, The Netherlands
- Hoekstra, W.P.M., Department of Molecular Cell Biology, Utrecht University, the Netherlands
- Jordan, R., Centocor, Malvern, Pennsylvania
- Jiskoot, W., Department of Pharmaceutics, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, The Netherlands
- Kadir, F., POA, Institute for Postacademic Education of Pharmacists, Bunnik, The Netherlands
- Kersten, G.F.A., Laboratory for Product and Process Development, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, The Netherlands
- Kolassa, E.M., Department of Pharmacy Administration, School of Pharmacy, University of Mississippi, Oxford, Mississippi
- Kovach, P.M., Research Technologies and Product Development, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
- Marian, M., Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech Inc., San Francisco, California
- Modi, N.B., ALZA Corporation, Mountain View, California
- Nakada, M., Centocor, Malvern, Pennsylvania
- Peters, M., Program Management Reproductive Medicine, NV Organon, Oss, The Netherlands
- Philo, J.S., Alliance Protein Laboratories Inc., Camarillo, California
- Piascik, P., College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky
- Salvado, A.J., Medical Writing Department, Amgen Inc., Thousand Oaks, California
- Sam, T., Regulatory Affairs, NV Organon, Oss, The Netherlands
- Sindelar, R.D., Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, University of Mississippi, Oxford, Mississippi
- Sinicropi, D., Department of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech Inc., San Francisco, California
- Smeekens, J.C.M., Department of Molecular Cell Biology, Utrecht University, the Netherlands
- Smith, G., Department of Pharmacy Practice and Science, School of Pharmacy, Baltimore, Maryland
- Tami, J., Operations Manager, Drug Development, Isis Pharmaceuticals, California
- Van Dijk, M.A., GenMab A/s, Immunotherapy Laboratory, Utrecht
- Vidarsson, G., Immunotherapy Laboratory, University Medical Center Utrecht, Utrecht; Department of Vaccine Research (LVR), National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, The Netherlands
- Ziska, D.S., School of Pharmacy, University of Mississippi, Jackson, Mississippi

缩略语表

3-D	三维的	BCGF II	B 细胞生长因子 II
^{125}I -hGH	碘标记的人生长激素	BDNF	脑衍生神经营养因子
$^5\text{HT}_{2\text{a}}$	5-羟色胺能受体亚型	BHK	幼仓鼠肾
A	(d)ATP(脱氧)5'-三磷酸腺苷 (第 1 章)	BMD	骨矿物质密度
A	腺嘌呤	BMT	骨髓移植
Å	埃 (1Å=0.1nm)	bp	碱基对
AA	氨基酸	BRCA1	乳腺癌易感基因
AAV	腺病毒伴随病毒	BRMs	生物反应调节剂
Ab	抗体	BSA	牛血清白蛋白
ABO	血型抗原	C	(d)CTP(脱氧)胞苷三磷酸(第 1 章)
AC	萘环类抗生素加环磷酸胺	C	胞嘧啶
ACT	活化凝血时间	c	血浆浓度(第 5 章)
ADA	腺苷脱氨酶	CAM	细胞黏附分子
ADCC	抗体依赖性细胞毒性	CAR	柯萨基腺病毒受体
ADME	吸收、分布、代谢、排泄	CCK	缩胆囊肽
ADP	腺苷二磷酸	CD	圆二色性(第 2 章)
Ag	抗原	CD	分化群(标记淋巴细胞表面分子的术语)(第 9 章)
AG-LCR	不对称间隙连接酶链反应	CDC	补体依赖性细胞毒性反应
AHF	抗血友病因子	CDL	补体依赖性淋巴细胞毒(性)反应/溶裂补体途径
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	cDNA	复制脱氧核糖核酸/互补脱氧核糖核酸
ALS	肌萎缩性侧索硬化症	CDR	互补决定区
AMI	急性心肌梗死	C _E	有效区浓度(第 5 章)
AML	急性髓细胞性白血病	CEA	成本效率分析
ANC	绝对中性粒细胞数	CETP	胆固醇酯转移蛋白
AP	碱性磷酸酶	CF	囊性纤维化
APC	抗原呈递细胞	CFTR	囊性纤维化跨膜传导调节蛋白
aPCC	致活的前凝血酶元复合浓缩物	CFU	集落形成单位
apoE	载脂蛋白 E	CFU-GM	粒细胞巨噬细胞集落形成单位
APSAC	酰化纤溶酶原链激酶激活剂	CG	绒毛膜促性腺激素
ARDS	成人呼吸窘迫综合征	CGD	慢性肉芽肿病
Asn	天冬酰胺	C _{H(1,2,3)}	重链恒定区
Asp	天冬氨酸	CHO	中国仓鼠卵巢
ATP	腺苷三磷酸	C _L	轻链恒定区(第 13 章)
ATPase	腺苷三磷酸酶	CL	中央室清除率(第 5 章)
AUC	曲线下面积	CL _d	分配清除率(第 5 章)
B	生物素		
batching	批量制备		
BCG	卡介苗		

CL _c	药物在效应室分布和消除的线性清除率 (第 5 章)	EBV	EB 病毒
CMI	细胞免疫	EC ₅₀	半数有效浓度 (第 5 章)
CML	慢性粒细胞性白血病	ECD	胞外域
CMV	巨细胞病	EDF	嗜酸性细胞分化因子
CNS	中枢神经系统	EDTA	乙二胺四乙酸
ConA	伴刀豆球蛋白 A	EGF	表皮生长因子
COPD	慢性阻塞性肺病	EGFR	表皮生长因子受体
CRI	慢性肾功能不全	EI	电喷雾离子化 (作用)
CRS	细胞因子释放综合征	ELISA	酶联免疫吸附测定
CSF(s)	集落刺激因子	E _{max}	最大抑制作用或刺激作用 (第 5 章)
cSNP	编码区单核苷酸多态性	EMAX	最大功效 (第 14 章)
CT	霍乱毒素	EMBL	欧洲分子生物学实验室
CTCL	皮肤 T 细胞淋巴瘤	EMEA	欧盟药物评审委员会
CTL	细胞毒性 T 淋巴细胞	EPO	促红细胞生成素
CTP	胞苷三磷酸	ERK/MAP	细胞胞外信号调节激酶/丝裂原活化的蛋白激酶
CUA	成本效用分析	ES	胚胎干细胞
D ₂	多巴胺能 D ₂ 受体	EU	内毒素单位
D ₅ W	5% 葡萄糖水溶液	ex da	失效期 (第 18 章)
DAB ₃₈₉ CD ₄	CD ₄ 融合蛋白	F(ab') ₂	双价抗原结合片段 (第 13 章)
DAB ₃₈₉ EGF	EGF 融合蛋白	Fab	抗原结合片段 (第 13 章)
DAB ₃₈₉ hGM-CSF	人 GM-CSF 融合肽序列	FACS	荧光激活细胞分选仪
DAB ₃₈₉ IL-2	IL-2 融合蛋白; 也称为 IL-2 融合毒素	Fc	免疫球蛋白恒定片段
DAB ₃₈₉ IL-4	IL-4 融合蛋白	FcRN	Brambell 受体
DAB ₃₈₉ IL-6	IL-6 融合蛋白	FDA	食品与药品管理局
dATP	脱氧腺苷三磷酸	FEV ₁	一秒用力平均呼气量
dCTP	脱氧胞苷三磷酸	FGF	成纤维细胞生长因子
DDA	溴化二甲铵双十八醇	FH	家族性高胆固醇血症
DDBJ	日本 DNA 数据库	fMLP	甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸
ddNTP	双脱氧核苷三磷酸	FPLC	快速蛋白质液相层析
DF	变性型	FSH	促卵泡成熟激素
DF	渗滤	FTIR	傅里叶变换红外光谱学
dGTP	脱氧鸟苷三磷酸	Fv	重链和轻链的可变域
ΔG ₀	自由能	FVC	最大肺活量
di	稀释剂 (第 18 章)	G	(d)GTP(脱氧)鸟苷三磷酸 (第 1 章)
DLS	动态光散射	G	鸟嘌呤
DNA	脱氧核糖核苷酸	G-CSF	粒细胞集落刺激因子
DNase	脱氧核糖核苷酸酶 (1)	G-LCR	间隙连接酶链反应
DNF	不冻结 (第 18 章)	Ga-DF	gallium-desferal 甲磺酸去铁胺
dNTP	脱氧核苷三磷酸	GCV	化缘
DS	交联度	GDNF	9-(1,3-二羟-2-丙氧甲基)鸟嘌呤
DSC	示差扫描量热法	GEMM	胶质细胞系衍生神经营养因子
DTP	白喉-破伤风-百日咳		粒细胞, 红细胞, 单核细胞, 巨核细胞
dTTP	脱氧胸苷三磷酸		
E	效应 (第 5 章)		
E	酶 (第 2 章)		
E ₀	基线效应 (第 5 章)		

GERD	胃食管返流症	ICAM-1	细胞间黏附分子 1
GF	生长因子	ICSI	精子卵浆内注射技术
GFR	肾小球滤过率	IEF	等电聚焦
GH	生长激素	iep	等电点
GHBP	生长激素结合蛋白	IFN	干扰素
GHD	生长激素缺乏	IFN- α	α 干扰素
GHRH	生长激素释放激素	IFN- β	β 干扰素
GIFT	输卵管内配子移植术	IFN- γ	γ 干扰素
GIT/GI tract	胃肠道	Ig	免疫球蛋白
GlcNAc	N-乙酰葡萄糖胺	IgA	免疫球蛋白 A
GLP	药品非临床研究质量管理规范	IgD	免疫球蛋白 D
GM-CSF	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	IgE	免疫球蛋白 E
GMP	药品生产质量管理规范	IGF	胰岛素样生长因子
GnRH	促性腺激素释放激素	IGF- I	胰岛素样生长因子 I
GO	葡萄糖氧化酶	IGF- II	胰岛素样生长因子 II
Gp/GP	糖蛋白	IGFBP	胰岛素样生长因子结合蛋白
GP II b-III a	整联蛋白 $\alpha_{IIb}\beta_3$, 纤维结合素受体	IgG	免疫球蛋白 G
		IgM	免疫球蛋白 M
GRF	生长激素释放因子	IL	白介素
GTP	鸟苷三磷酸	IL	病灶内的 (第 18 章)
GvHD	移植物抗宿主疾病	IL-1	白介素 1
HACA	人抗嵌合抗体	IL-1 ra	白介素 1 受体拮抗剂
HAMA	人抗鼠抗体	IL-2	白介素 2
HB(sAg)	乙型肝炎 (表面抗原)	IL-2R	白介素 2 受体
Hct	血细胞比容	IL-3	白介素 3
HEPA	高效粒子空气过滤器	IL-10	白介素 10
HER2	人表皮生长因子受体基因	IL-11	白介素 11
hG-CSF	人粒细胞集落刺激因子	IM	内膜 (第 1 章)
HGF	造血生长因子	IM/im	肌内的
hGH	人生长激素	IO	[眼] 眶内的
hGH-N	正常人生长激素基因	IP	腹膜内的
hGH-V	变型人生长激素基因	IPTG	异丙基- β -D-硫代半乳糖苷
HGI	人类基因组 (测序) 倡议	IPV	灭活的脊髓灰质炎疫苗
HGP	人类基因组计划	ISS	特发性身材矮小症
HIC	疏水作用层析	ITP	特发性血小板减少性紫癜
His	组氨酸	ITR	末端反向重复 (序列)
HIV	人免疫缺陷病毒	IUGR	宫内生长迟滞
HLA	人白细胞抗原	iv/IV	静脉内的
HMWP	高分子量蛋白质	IVB	静脉内推注 (第 18 章)
HPLC	高效液相色谱	IVF	体外受精
HPRT	次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶	IVIF	静脉内灌注 (第 18 章)
HRP	辣根过氧化物酶	IVIN	静脉内注射 (第 18 章)
HSA	人血清白蛋白	K_{01} , K_{10}	速率常数 (第 5 章)
HSCs	造血干细胞	kb	千碱基对
HSV (-tk)	单纯疱疹病毒 (-胸苷激酶)	K_d	类似分布和转导延迟的速率常数 (第 5 章)
HTS	高效筛选	K_d	解离速率常数 (第 13 章)
IA	动脉内的	kDa	千道尔顿
IC	冠状动脉内的		

K_{out}	效应消失的一级速率常数 (第 5 章)	NCBI	美国国家生物技术信息中心
KGF	角质形成细胞生长因子	NCS	新制癌菌素
K_m	米氏常数	NESP	新红细胞生成刺激因子
LAF	淋巴细胞活化因子	NF	天然形态
LAK	淋巴因子激活的杀伤 (细胞)	NF- κ B	B 细胞和 T 细胞中的转录因子
LA α TP	长效组织纤溶酶原激活剂	NFs	神经营养因子
LCR	连接酶链反应	NGF	神经生长因子
LDL	低密度脂蛋白	NIH	美国国立卫生研究院
LDLR	低密度脂蛋白受体	NK	自然杀伤细胞
LH	促黄体素	NMR	核磁共振光谱学
LHRH	促黄体素释放激素	NOESY	二维核 Overhauser 效应相关光谱学
LIF	白血病抑制因子	NPH	赫氏中性鱼精蛋白胰岛素; 中性鱼精蛋白锌胰岛素
LPD	淋巴增生性病变	NPL	中性鱼精蛋白赖脯人胰岛素
LPS	脂多糖	NS	生理盐水 (第 18 章)
LRP	低密度脂蛋白受体相关蛋白	NSAIDs	非类固醇抗炎药
LTR	长末端重复序列	NZS	新制癌菌素
LYZ	溶菌酶	ODNs	寡脱氧核苷酸
M1	毒覃碱受体亚型	OLA	寡核苷酸连接分析法
M3	毒覃碱受体亚型	OM	外膜 (第 1 章)
M cells	微褶细胞	OMP	外膜蛋白
MAb(s)	单克隆抗体	ON	寡核苷酸
MAC	攻膜复合物	ori	复制起点
MALDI	基质辅助激光解吸电离	PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳
MAP	多抗原肽	PAI	纤溶酶原激活物抑制剂
Mb	兆碱基对	PAI-1	纤溶酶原激活物抑制剂 1
MCB	主细胞库	PBPCs	外周血祖细胞
M-CSF	巨噬细胞集落刺激因子	PCI	经皮冠状动脉介入治疗干预
MDR-1	多药耐药	PCR	聚合酶链反应
Meg	巨核细胞	PCTA	经皮腔内冠状动脉成形术
Met-GH	甲硫氨酸人生长激素	PD	药效学
met-rhGH	甲硫氨酸重组人生长激素, N 末端为甲硫氨酸	PDGF	血小板衍生长因子
mfg	联系制造厂商	PEG	聚乙二醇
MGDF	巨核细胞生长发育因子	PEG IL-2	PEG-白介素 2
MHC	主要组织相容性复合体	PEG-rhMGDF	PEG-重组人巨核细胞生长发育因子
MI	心肌梗死	PEI	聚乙烯亚胺
MMAD	总空气动力学平均直径	PG	肽聚糖 (第 1 章)
MMR	麻疹-腮腺炎-风疹	pI	等电点 (负对数)
MPS	单核吞噬细胞系统	pit-hGH	脑垂体衍生的人生长激素
M_r	相对分子质量	PIXY-321	GM-CSF 与 IL-3 的融合蛋白
mRNA	信使 RNA	PK	药动学
MTP-PE	胞壁酰三肽-磷脂酰乙醇胺	PLGA	poly(lactic-co-glycolic acid) 聚乳酸-羟基乙酸
MuLV	鼠白血病病毒	PNA	肽核酸
mUPA	鼠尿激酶型纤溶酶激活物	PP	聚丙烯
M_w	相对分子质量	PT	凝血酶原时间
NA	不可利用的 (第 18 章)		
NBP	非离子型嵌段共聚物		

PTCA	经皮腔内冠状动脉成形术	SBWFI	抑菌性注射用无菌水 (第 18 章)
PTH	甲状旁腺素	SC	悬浮培养 (第 14 章)
PTO	美国专利和商标局	sc/SC	皮下的
PTT	部分凝血致活酶期	SCF	干细胞因子
PVC	聚氯乙烯	ScFv	单链可变区片段
PVDF	聚偏二氟乙烯	SCI	皮下灌注
QALY	生命质量校正年	SCN	严重慢性嗜中性白细胞减少症
pwd	粉末 (第 18 章)	scu PA	单链尿激酶型纤溶酶原激活剂
rAAT	重组 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶	SDS-PAGE	SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳
RAC	美国重组 DNA 咨询委员会	SEC	尺寸排阻层析/分子排阻层析
rAHF	重组抗血友病因子	Ser	丝氨酸
RB	转瓶	sIL2R	可溶性白介素 2 受体
RBC	红细胞	SLE	系统性红斑狼疮
rBPI	重组杀菌/通透性增高蛋白	SNP(s)	单核苷酸多态性
rDNA	重组 DNA	SOD	超氧化物歧化酶
Ref	冰箱 (第 18 章)	sol	溶液 (第 18 章)
rG-CSF	重组粒细胞集落刺激因子	SQ	皮下注射 (第 18 章)
RGD	精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸	SQI	皮下灌注 (第 18 章)
rGM-CSF	重组粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	SSC	大规模悬浮培养方法
rhDNase	重组人 DNA 酶 I	STI	大豆胰蛋白酶抑制剂
rh-EPO	重组人促红细胞生成素	SWFI	无菌注射用水 (第 18 章)
rhG-CSF	重组人粒细胞集落刺激因子	T/dTTP	脱氧胸苷三磷酸 (第 1 章)
rhGH	重组人生长激素	T	胸腺嘧啶
rhGM-CSF	重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Tac	CD ₂₅
rhIL-11	重组人白介素 11	$t_{1/2\alpha} t_{1/2\beta}$	二室动力学模型 α 相和 β 相的半衰期 (第 5 章)
RIA	放射免疫分析法	T3, T4	甲状腺激素
rBPI	重组杀菌/通透性增高蛋白	TAC	T 细胞活化抗原
rIFN γ	重组 γ 干扰素	TAS	基于转录的扩增系统
R_{in}	零级表现速率	TCGF	T 细胞生长因子
RME	受体介导的胞吞作用	T _{DTH}	迟发性超敏反应 T 细胞
RMS	均方根	T _e	低共熔温度
RNA	核糖核苷酸	TFF	切向流过滤
RNase P	RNA 酶 P	TFPI	组织因子通道抑制剂
Rnase H	RNA 酶 H	T _g	玻璃转化温度
R_{out}	一级消失率 (第 5 章)	TGF	组织生长因子
RP-HPLC	反相高效液相色谱法	T _h -cell	辅助性 T 细胞
rRNA	核糖体 RNA	TH _{1,2}	1 型或 2 型辅助性 T 细胞
RSV	呼吸道合胞体病毒	Ti	肿瘤诱导
RT	逆转录酶	TIL	肿瘤浸润淋巴细胞
RT	室温 (仅第 18 章)	TIMI	心肌梗死溶栓
rtPA	重组组织纤溶酶原激活剂	TNF- α	肿瘤坏死因子 α
RT-PCR	反转录 PCR	tPA	组织纤溶酶原激活剂
RTU	现成可用的溶液	TPMT	硫代嘌呤甲基转移酶
S	底物, 培养基 (第 2 章)	TPO	血小板生成素
SA	链酶亲和素	TR	末端重复序列
SBS	短肠综合征	TRAP	凝血酶受体激活肽

TRF	T 细胞替代因子		布体积 (第 5 章)
tRNA	转移 RNA	V_E	效应室分布的表观体积(第5章)
TSE	传染性海绵状脑病	VEGF	血管内皮生长因子
TSH	促甲状腺素	V_H	重链可变区
TSP	凝血酶敏感素	V_L	轻链可变区
U	尿嘧啶	VLP	病毒样颗粒
U	尿苷三磷酸 (第 1 章)	VSV	水泡性口炎病毒
UF	超滤法	W	质量
uPA	尿激酶型纤溶酶原激活剂	WCB	工作细胞库
USPC	美国药典会议	WHO	世界卫生组织
UTP	尿苷三磷酸	WHO-IUIS	世界卫生组织国际免疫学会联
UV	紫外线		合会
V_β	二室动力学模型中周边隔室分	X-FEL	X 射线自由电子激光

目 录

第1章 分子生物技术.....	1	用技术.....	33
1.1 引言	1	2.4 蛋白质稳定性.....	35
1.2 细胞	2	2.5 分析技术.....	36
1.2.1 原核细胞	2	2.5.1 印迹技术.....	36
1.2.2 真核细胞	3	2.5.2 免疫分析.....	38
1.3 基因表达	4	2.5.3 电泳.....	39
1.3.1 DNA 复制.....	4	2.5.4 层析法.....	42
1.3.2 转录	5	2.5.5 生物分析.....	44
1.3.3 翻译	7	2.5.6 质谱.....	45
1.4 重组 DNA 技术	8	2.6 要点总结.....	46
1.4.1 DNA 转移	10	[阅读材料]	46
1.4.2 DNA 来源	12	[自测题]	46
1.4.3 用重组 DNA 技术进行生产	14	[答案]	47
1.5 特殊的 DNA 技术	15	第3章 生物技术产品的生产和下游工艺	
1.5.1 DNA 测序	15	过程	48
1.5.2 基因组测序.....	16	3.1 引言	48
1.5.3 DNA 杂交	16	3.2 生产过程.....	48
1.5.4 PCR 技术	17	3.2.1 表达系统.....	48
1.6 细胞培养.....	18	3.2.2 培养系统.....	49
1.6.1 微生物培养.....	19	3.2.3 培养基.....	50
1.6.2 动物细胞培养.....	20	3.2.4 杂质.....	51
1.6.3 植物细胞培养.....	20	3.3 下游过程.....	53
1.7 总结.....	21	3.3.1 引言.....	53
[阅读材料]	21	3.3.2 过滤/离心	55
[自测题]	21	3.3.3 沉淀.....	55
[答案]	22	3.3.4 色谱.....	55
第2章 重组蛋白的生物物理和生物化学		3.4 蛋白质生产和纯化中应当考虑的问题	
分析——蛋白质的结构与分析 ..	23		59
2.1 引言	23	3.4.1 N-端和C-端不均一性	59
2.2 蛋白质结构.....	23	3.4.2 化学修饰/构型改变	59
2.2.1 一级结构	23	3.4.3 糖基化.....	60
2.2.2 二级结构	28	3.4.4 蛋白水解过程.....	60
2.2.3 三级结构	30	3.4.5 蛋白质包含体形成.....	60
2.2.4 作用力.....	30	[参考文献]	61
2.2.5 水化作用.....	31	[自测题]	62
2.3 蛋白质折叠.....	32	[答案]	63
2.3.1 蛋白质的折叠、去折叠和重新折叠	32	第4章 生物技术产品的配方, 包括生物	
.....	32	药物学方面的考虑	64
2.3.2 适合于表现蛋白质折叠特征的专			

4.1 引言	64
4.2 微生物方面的考虑	64
4.2.1 灭菌	64
4.2.2 清除病毒	64
4.2.3 除热原	65
4.3 生物技术产品非肠道给药配方中使用的赋形剂	65
4.3.1 增溶剂	66
4.3.2 抗吸附剂和抗聚集剂	66
4.3.3 缓冲液成分	67
4.3.4 防腐剂和抗氧化剂	67
4.3.5 渗透剂	67
4.4 蛋白质类药物的保存期限	68
4.4.1 蛋白质的冷冻干燥	68
4.4.2 冷冻	68
4.4.3 初级干燥	69
4.4.4 二级干燥	70
4.4.5 稳定蛋白质的其他方法	70
4.5 蛋白质给药方式: 给药途径和吸收增强作用	71
4.5.1 非肠道给药途径	71
4.5.2 口服给药	71
4.5.3 替代的给药途径	72
4.5.4 吸收增强效应的例子	74
4.6 蛋白质给药方式: 经非肠道途径的控速和靶点专一性给药方法	75
4.7 控速给药方法	76
4.7.1 开环系统: 机械泵	76
4.7.2 开环系统: 渗透驱动系统	77
4.7.3 开环系统: 生物可降解微球	78
4.7.4 闭环系统: 生物传感器-泵组合体系	78
4.7.5 通过自调控系统的蛋白质给药	79
4.7.6 通过微囊化分泌池的蛋白质给药	80
4.8 蛋白质药物的位点专一性(靶向性)给药方法	81
4.8.1 蛋白质靶向给药在解剖学、生理学和病理学上的相关考虑	82
4.8.2 蛋白质靶向给药的溶解性载体系统	82
4.8.3 肿瘤靶向给药潜在的缺陷	84
4.8.4 蛋白质靶向给药的胶粒载体系统	85
4.8.5 蛋白质靶向性给药的前景	87
[参考文献]	88
[自测题]	90
[答案]	90

第5章 多肽和蛋白质药物的药动学和药效学

5.1 引言	91
5.2 蛋白质药物的消除	92
5.2.1 蛋白质水解	92
5.2.2 经肾脏排泄和代谢	92
5.2.3 肝脏中的代谢	94
5.2.4 在其他细胞中通过受体介导的清除方式	96
5.3 蛋白质药物在体内的分布	96
5.4 蛋白质药物的药效学	99
5.4.1 直接效应	100
5.4.2 间接效应	100
5.4.3 PK/PD 联用模型	101
5.4.4 间接效应模型	102
5.4.5 复杂的 PK/PD 模型	103
5.4.6 剂量和浓度反应曲线	104
5.4.7 蛋白质治疗中的结合反应	105
5.5 种属间标定	106
5.6 蛋白质治疗的不均匀性	107
5.7 蛋白质药物结构的化学修饰	108
5.8 免疫原性	109
[参考文献]	111
[自测题]	114
[答案]	114

第6章 基因组学、蛋白质组学及与生物技术相关的其他技术

6.1 引言	115
6.2 基因组学、蛋白质组学和药物遗传学/药物基因组学	116
6.2.1 结构基因组学和人类基因组计划	116
6.2.2 功能基因组学和比较基因组学	117
6.2.3 蛋白质组学	118
6.2.4 生物信息学	119
6.2.5 DNA 微阵列和寡核苷酸微阵列	119
6.2.6 单核苷酸多态性 (SNP)	120
6.2.7 药物遗传学和药物基因组学	121
6.3 基因工程动物	122
6.3.1 转基因动物	123
6.3.2 基因敲除小鼠	127
6.3.3 遗传切除	128
6.4 蛋白质工程	128
6.4.1 定点突变	129
6.4.2 酶工程	129
6.4.3 融合蛋白质	130

6.4.4 抗体工程	130
6.4.5 工程蛋白的三维空间结构	131
6.5 肽化学和肽模拟学	132
6.5.1 肽模拟学	133
6.5.2 肽模拟的方法	134
6.6 核酸技术	135
6.6.1 寡核苷酸	136
6.6.2 反义技术和三螺旋技术	138
6.6.3 适体技术	139
6.6.4 核酶	139
6.7 催化抗体(抗体酶)	140
6.7.1 抗体催化反应——历史的评论	140
6.7.2 催化抗体的化学	140
6.8 组织工程	141
6.8.1 某些组织工程产品	142
6.8.2 多能性干细胞	142
6.9 糖生物学	143
6.9.1 糖生物学的基本原理	143
6.9.2 糖基化与医药	144
6.10 生物技术和药物发现	145
6.10.1 筛选和合成	145
6.11 结论	147
[阅读材料]	147
[参考文献]	148
[自测题]	151
[答案]	152
第7章 基因治疗	154
7.1 引言	154
7.2 体外与体内基因治疗	154
7.2.1 体外基因治疗	154
7.2.2 体内基因治疗	155
7.3 基因治疗的潜在目标疾病	155
7.3.1 遗传异常	155
7.3.2 癌症	155
7.4 基因转移方法	158
7.5 非病毒基因转移	158
7.5.1 非病毒基因转移方法	158
7.5.2 非病毒基因转移方法的应用	159
7.6 用重组病毒(病毒载体)转移基因	159
7.6.1 一般要求	159
7.6.2 逆转录病毒载体	159
7.6.3 腺病毒载体	162
7.6.4 腺病毒相关(AAV)载体	165
7.7 临床研究	167
7.8 药物生产和管理控制	167
7.9 总结要点	167
[阅读材料]	168
[参考文献]	168

[自测题]	169
[答案]	169
第8章 造血生长因子	170
8.1 引言	170
8.2 造血作用	170
8.3 造血生长因子的化学描述	172
8.3.1 粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)的化学性质和市场 信息	172
8.3.2 红细胞生成素(EPO)的化学 性质和市场信息	172
8.3.3 干细胞因子(SCF)的化学性 质和市场信息	173
8.3.4 血小板生成素(TPO)的化学 性质和市场信息	173
8.4 药理学	173
8.4.1 体外活性	174
8.4.2 体内活性	174
8.5 细胞来源和刺激释放	175
8.6 G-CSF和GM-CSF的生理作用	175
8.7 EPO的生理作用	176
8.8 SCF的生理作用	176
8.9 TPO的生理作用	176
8.10 药学相关问题	176
8.10.1 市场供应的临床用造血生 长因子	177
8.10.2 储存和稳定性	177
8.10.3 药动学	178
8.10.4 药效学	179
8.11 临床和实践方面	179
8.11.1 确定的用途	180
8.12 毒性	185
8.12.1 重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)和重组人粒细胞巨 噬细胞集落刺激因子(rhGM- CSF)	185
8.12.2 epoetin α aneastim 和 oprelvekin	186
8.13 其他用途和新配方	186
8.14 总结	187
[参考文献]	187
[自测题]	190
[答案]	191
第9章 干扰素和白介素	192
9.1 细胞因子介绍	192
9.2 白介素	193
9.2.1 命名的方法	193

9.2.2 白介素概览	193	11.5.6 临床营养不良和消瘦综合征	227
9.2.3 商品型的白介素	195	11.5.7 其他适应证	227
9.3 干扰素	198	11.5.8 安全方面的考虑	227
9.3.1 引言	198	11.6 总结	227
9.3.2 α 干扰素	198	[阅读材料]	228
9.3.3 β 干扰素	201	[参考文献]	228
9.3.4 γ 干扰素	202	[自测题]	230
[参考文献]	204	[答案]	230
[自测题]	205	第12章 疫苗	231
[答案]	206	12.1 引言	231
第10章 胰岛素	207	12.2 免疫原理	232
10.1 引言	207	12.2.1 概述	232
10.2 化学描述	207	12.2.2 体液免疫和细胞介导免疫	233
10.3 药理学和配方	209	12.2.3 与免疫应答相关的疫苗设计	235
10.3.1 常规制剂和速效可溶性制剂	209	12.2.4 给药途径	236
10.3.2 中效胰岛素制剂	211	12.3 传统疫苗	236
10.3.3 长效胰岛素制剂	213	12.3.1 分类	236
10.4 药学相关问题	214	12.3.2 减毒活疫苗	236
10.4.1 胰岛素配方的化学稳定性	214	12.3.3 死疫苗:完整的菌体	238
10.4.2 胰岛素配方的物理稳定性	214	12.3.4 死疫苗:亚基疫苗	238
10.5 临床和实践	215	12.4 现代疫苗技术	239
10.5.1 小瓶装	215	12.4.1 遗传法改善活疫苗	239
10.5.2 注射器装	215	12.4.2 亚基疫苗的遗传改良	240
10.5.3 储存	215	12.4.3 抗独特型抗体疫苗	242
10.5.4 用法	216	12.4.4 合成多肽类疫苗	242
[阅读材料]	216	12.4.5 核酸疫苗	244
[参考文献]	216	12.5 制药学方面的相关问题	245
[自测题]	218	12.5.1 生产	245
[答案]	218	12.5.2 处方设计	246
第11章 生长激素	219	12.5.3 特征	247
11.1 引言	219	12.5.4 储藏	247
11.2 人生长激素的结构和同工激素	219	12.6 法规和临床方面	248
11.3 药理学	220	[阅读材料]	248
11.3.1 生长激素分泌和调节	220	[参考文献]	249
11.3.2 生长激素的生物学作用	221	[自测题]	250
11.3.3 人生长激素受体和结合蛋白	221	[答案]	250
11.3.4 分子内分泌学和信号转导	222	第13章 单克隆抗体药物	252
11.3.5 剂量安排和途径	222	13.1 引言	252
11.3.6 药动学和代谢	223	13.2 抗体生物学特性	254
11.4 蛋白质制备、组方和稳定性	224	13.2.1 抗体的结构	254
11.5 临床应用	225	13.2.2 抗原识别:多样性的产生	254
11.5.1 生长激素缺乏/儿童原发短小身材	225	13.2.3 抗原识别:亲和性和抗体亲抗原性	254
11.5.2 Turner 综合征	226	13.2.4 类别转换	256
11.5.3 Prader-Willi 综合征	226	13.2.5 药动学	257
11.5.4 慢性肾功能不全 (CRI)	226	13.2.6 效应物的功能	257
11.5.5 生长激素缺乏的成年人和老年人	226	13.2.7 补体依赖性细胞毒作用 (CDC)	258

13.2.8 抗体依赖性细胞毒作用 (ADCC)	258
13.3 治疗用单克隆抗体的研发	258
13.3.1 鼠源性抗体	258
13.3.2 嵌合抗体	259
13.3.3 人源化抗体	260
13.3.4 人抗体	260
13.3.5 毒素	263
13.4 生产	263
[阅读材料]	264
[参考文献]	264
[自测题]	264
[答案]	265
[命名]	265
[诊断用单克隆抗体]	266
第13章 实例A: 单克隆抗体药物曲妥珠	
13A.1 引言	267
13A.1.1 背景	267
13A.2 药理学	267
13A.2.1 作用机制	267
13A.2.2 体内/体外效应模型	269
13A.2.3 与细胞毒性的化学治疗药物联合使用的模型	269
13A.3 处置	270
13A.3.1 生物学处置途径	270
13A.3.2 药动学	270
13A.3.3 药动学和药效学的关系	272
13A.4 临床使用	272
13A.4.1 关键的临床经验	272
13A.4.2 曲妥珠与化疗药物合用	273
13A.4.3 曲妥珠单独用药	273
13A.4.4 疗效和 HER ₂ 过表达	273
13A.4.5 关于安全性	273
13A.5 制药学方面的考虑	274
13A.5.1 药物配方	274
13A.5.2 其他给药途径	274
致谢	274
[阅读材料]	274
[参考文献]	275
[自测题]	276
[答案]	277
第13章 实例B: 单克隆抗体药物阿昔单抗	
13B.1 引言	278
13B.2 分子结构	278

13B.3 药理学	279
13B.3.1 作用机制	279
13B.3.2 临床前实验	279
13B.3.3 药效学	279
13B.4 临床应用	281
13B.4.1 主要临床经验	281
13B.4.2 EPIC 试验	281
13B.4.3 EPILOG 试验	282
13B.4.4 EPISTENT 试验	282
13B.4.5 CAPTURE 试验	283
13B.4.6 关于安全性	283
13B.5 用药事宜	283
13B.5.1 处方	283
[参考文献]	283
第13章 实例C: 单克隆抗体药物达克力珠和巴恩力思	
13C.1 引言	285
13C.1.1 背景	285
13C.2 嵌合抗 CD25 抗体的分子特性	285
13C.3 药效学	285
13C.3.1 药动学	285
13C.4 临床应用	286
13C.4.1 适应证	286
13C.4.2 肾脏同种异体移植中免疫抑制的诱导——达克力珠	286
13C.4.3 肾脏同种异体移植中免疫抑制的诱导——巴恩力思	286
13C.4.4 其他实体器官移植中免疫抑制的诱导	286
13C.4.5 急性排斥治疗	287
13C.4.6 其他应用	287
13C.4.7 关于安全性	287
13C.5 用药事宜	287
13C.5.1 处方	287
13C.5.2 儿科用药剂量	287
13C.6 总结	288
[参考文献]	288
[自测题]	288
[答案]	289
第14章 重组溶栓药物	290
14.1 引言	290
14.2 组织纤溶酶原激活剂	290
14.2.1 结构	290
14.2.2 药理学	292
14.3 第一代重组溶栓制剂	292
14.3.1 重组 tPA (rtPA)	292
14.3.2 制剂	294