

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO


YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

# 生物技术 制药概论

(第二版)

SHENGWUJISHU  
ZHIYAO GAILUN

主编 姚文兵

 中国医药科技出版社

全国高等医药院校药理学类规划教材

# 生物技术制药概论

## (第二版)

主 编 姚文兵  
主 审 吴梧桐  
副主编 谭树华 夏焕章  
编 委 (以姓氏笔画为序)

王天晓 (河南大学)

吉爱国 (山东大学)

何国振 (广州中医药大学)

余 蓉 (四川大学)

邱 磊 (第二军医大学)


姚文兵 (中国药科大学)

胡昌华 (西南大学)

夏焕章 (沈阳药科大学)

黄 昆 (华中科技大学)

谭树华 (中国药科大学)

 中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书系全国高等医药院校药理学类规划教材。全书概括介绍了生物技术、生物技术制药及生物产业与生物经济的基本概念、现状与发展趋势,并对基因工程制药、动植物细胞工程制药、发酵工程制药、酶工程制药的基本原理及应用进行了阐述,同时对药物生物技术发展出现的新技术如抗体工程制药、转基因技术制药、生物芯片技术、基因治疗、多肽及基因疫苗、核酸药物、基因组学与新药研究、蛋白质组学与新药研究、海洋生物技术药物以及生物技术药物的质量控制与安全评价等也做了简明介绍。

本书内容新、全面系统、简明扼要,可作为药学及相关专业的必修课教材,也可供相关科技人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物技术制药概论/姚文兵主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社,2010.1

全国高等医药院校药理学类规划教材

ISBN 978-7-5067-4364-8

I. ①姚... II. ①姚... III. ①生物技术-应用-药物-生产-医学院校-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第239178号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 20<sup>1</sup>/<sub>4</sub>

字数 422千字

初版 2003年1月第1版

版次 2010年1月第2版

印次 2010年1月第2版第5次印刷

印刷 北京市顺义兴华印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-4364-8

定价 39.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡  
名誉副主任委员 邵明立 林蕙青  
主任委员 吴晓明 (中国药科大学)  
副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)

姚文兵 (中国药科大学)  
吴少楨 (中国医药科技出版社)  
刘俊义 (北京大学药学院)  
朱依淳 (复旦大学药学院)  
张志荣 (四川大学华西药学院)  
朱家勇 (广东药学院)

## 委 员 (按姓氏笔画排列)

王应泉 (中国医药科技出版社)  
叶德泳 (复旦大学药学院)  
刘红宁 (江西中医学院)  
毕开顺 (沈阳药科大学)  
吴 勇 (四川大学华西药学院)  
李元建 (中南大学药学院)  
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)  
陈思东 (广东药学院)  
姜远英 (第二军医大学药学院)  
娄红祥 (山东大学药学院)  
曾 苏 (浙江大学药学院)  
程牛亮 (山西医科大学)  
罗向红 (沈阳药科大学)  
徐晓媛 (中国药科大学)  
浩云涛 (中国医药科技出版社)  
高鹏来 (中国医药科技出版社)

## 秘 书

# 出版说明

全国高等医药院校药学类专业规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展,药学及相关专业办学规模和水平的不断扩大和提高,课程设置的不断更新,对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上,经过审议和规划,组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,参考执业药师资格准入标准,强调药学特色鲜明,体现现代医药科技水平,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生自学、复习、考试等需要,紧扣主干教材内容,新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版,供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种,实验课教材 38 种,配套教材 10 种,其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009 年 8 月 1 日

## 第二版前言

21 世纪, 人类将迎来生物经济的时代, 生命科学的飞速发展, 已使以化学为主体的传统药学研究模式迅速向以生命科学与化学相结合的新型模式转变。以分子生物学为代表的现代生物技术的研究与实践虽然只有短短几十年的时间, 却对药理学学科从新药发现、药物研究、药物生产、药物质量控制和药品临床应用等方面均产生了重要的影响。同时, 以现代生物技术手段生产的以干扰素、白细胞介素、促红细胞生成素为代表的上百种生物技术药物在临床上的成功应用, 使医药生物技术成为生物技术领域发展最快、效益最高、最有发展前景的一个应用领域。

据统计, 全球生物技术制药产业的年销售额 1998 年为 149 亿美元, 到 2007 年已增长到 840 亿美元, 年增长速度连续 10 年保持在 15% ~ 33%, 其中, 销售额超过 10 亿美元的“重磅炸弹”就有 29 种。由此可见, 虽然生物技术制药的发展只有短短 20 余年, 但已成为发展最快的高新技术产业之一。同样, 我国的生物医药产业也发展势头良好, 截至 2006 年 4 月, 国家食品药品监督管理局 (SFDA) 已批准了 35 种重组蛋白药物、治疗性抗体或基因治疗产品上市, 至 2006 年底, 约有 50 余种生物技术药物处于临床或临床试验中。

为了及时反映生物技术的原理、技术、方法在制药领域中的应用, 顺应国际生物医药产业的发展趋势, 使药学及相关专业的学生均能及时了解生物技术制药的最新发展动态, 我们在第一版的基础之上, 又重新组织国内多所著名的药学院校从事这方面教学的教授编写了《生物技术制药概论》第二版。

本书概括地介绍了生物技术、生物技术制药及生物产业与生物经济的基本概念, 现状与发展趋势, 并对基因工程制药、动植物细胞工程制药、发酵工程制药、酶工程制药的基本原理及应用进行了阐述, 同时对药物生物技术发展出现的新技术如抗体工程制药、转基因技术制药、生物芯片技术、基因治疗、多肽及基因疫苗、核酸药物、基因组学与新药研究、蛋白质组学与新药研究、海洋生物技术药物以及生物技术药物的质量控制与安全评价等也做了简明介绍。希望通过本书的学习, 能使药学及相关专业本、专科学生比较全面地了解现代生物技术的基本原理、方法和技术手段及其在制药领域的应

用，了解医药生物技术的最新发展趋势，开拓学生的视野，为其今后从事医药行业的相关工作打下良好的基础。

本书在编写过程中，各校参编教师勤奋努力，忘我工作，使本书能在有限的时间内圆满完成各项编写工作。吴梧桐教授在百忙之中也抽出时间对本书进行了审阅，提出了宝贵意见。在此，全体编委对支持本书出版的各位专家、教授及中国药科大学、沈阳药科大学、四川大学华西药学院、山东大学药学院、第二军医大学药学院、华中科技大学同济医学院药学院、西南大学药学院、广州中医药大学、河南大学药学院及中国医药科技出版社等表示衷心的感谢。

由于生物技术的发展及在制药领域的应用日新月异，要想十分全面、快速、准确地对其进行论述困难很大，并且限于作者的知识水平，书中错漏之处在所难免，热诚欢迎广大同行批评指正。

**编 者**  
**2009年10月**

# 目录

# CONTENTS



<b>第一章 绪论</b> .....	(1)
<b>第一节 生物技术概述</b> .....	(1)
一、生物技术的定义 .....	(1)
二、生物技术的主要内容 .....	(2)
三、生物技术的优越性 .....	(4)
四、生物技术在各个领域的应用 .....	(5)
<b>第二节 生物技术与生物技术制药</b> .....	(7)
一、生物技术药物的概念 .....	(7)
二、生物制药工业发展史 .....	(8)
三、生物技术药物的特性与分类 .....	(10)
四、生物技术药物的临床用途 .....	(12)
五、生物技术药物的研究与发展趋势 .....	(15)
<b>第三节 生物产业与生物经济</b> .....	(16)
一、生物产业的概念与范畴 .....	(16)
二、生物产业引领生物经济 .....	(17)
<b>第二章 基因工程制药</b> .....	(19)
<b>第一节 概述</b> .....	(19)
一、基因工程的概念 .....	(19)
二、基因工程的原理 .....	(20)
三、基因工程技术发展简史 .....	(20)
<b>第二节 基因工程制药的基本过程</b> .....	(22)
一、基因工程制药的一般流程 .....	(22)
二、目的基因的选择与制备 .....	(23)



## 目 录



三、载体的选择与表达体系的建立 .....	(25)
四、重组工程菌的构建与筛选及鉴定 .....	(33)
五、基因工程菌的稳定性考查 .....	(41)
第三节 基因工程制药的关键技术 .....	(42)
一、基因工程菌的上游构建 .....	(42)
二、基因工程药物的中试技术 .....	(45)
三、基因工程药物的下游分离与纯化技术 .....	(46)
四、基因工程药物的制剂研究 .....	(50)
第四节 基因工程在制药工业中的应用实例 .....	(51)
一、大肠杆菌表达生产重组人甲状旁腺素 .....	(51)
二、酵母表达生产重组乙肝疫苗 .....	(56)
三、哺乳动物细胞表达系统生产重组人促红细胞生成素 .....	(59)
第五节 蛋白质工程制药 .....	(63)
一、概述 .....	(63)
二、蛋白质工程的研究内容 .....	(64)
三、蛋白质工程的技术路线 .....	(67)
四、蛋白质药物的结构改造 .....	(68)
五、蛋白质工程在制药工业中的应用实例 .....	(72)
<b>第三章 动物细胞工程制药 .....</b>	<b>(78)</b>
第一节 概述 .....	(78)
第二节 动物细胞技术 .....	(79)
一、动物细胞培养技术 .....	(79)
二、动物细胞融合技术 .....	(84)
三、核移植技术 .....	(89)
四、遗传物质转移技术 .....	(91)
五、流式细胞术 .....	(93)
第三节 单克隆抗体技术 .....	(94)
一、单克隆抗体及其特性 .....	(95)
二、单克隆抗体的制备过程 .....	(96)
三、单克隆抗体的应用 .....	(98)
第四节 动物细胞大规模培养 .....	(99)
一、培养基 .....	(99)
二、动物细胞大规模培养系统 .....	(100)
第五节 干细胞技术 .....	(103)
一、干细胞的概念及其分类 .....	(103)
二、干细胞的基本特性 .....	(105)

三、干细胞技术的应用 .....	(106)
四、干细胞研究的产生与发展 .....	(107)
第六节 动物细胞工程在制药工业中的应用 .....	(109)
一、在药物筛选方面的应用 .....	(109)
二、在生产治疗性蛋白质药物上的应用 .....	(109)
第七节 动物细胞工程在制药工业中的应用实例 .....	(110)
一、大规模细胞培养生产重组人尿激酶原 .....	(110)
二、杂交瘤技术制备血管内皮生长因子单克隆抗体 .....	(111)
<b>第四章 植物细胞工程制药</b> .....	<b>(114)</b>
第一节 概述 .....	(114)
一、植物细胞工程与植物细胞工程制药的概念 .....	(114)
二、植物细胞工程的产生和发展 .....	(114)
三、植物次级代谢产物及其生物合成 .....	(115)
第二节 植物细胞工程原理 .....	(117)
一、植物细胞的形态结构及其生理特性 .....	(117)
二、植物培养细胞的特性 .....	(120)
三、植物细胞工程技术 .....	(121)
四、植物细胞大规模培养 .....	(132)
第三节 植物细胞工程在制药工业中的应用 .....	(136)
一、在天然药物生产中的应用 .....	(136)
二、在转基因植物药物生产中的应用 .....	(138)
<b>第五章 发酵工程制药</b> .....	<b>(141)</b>
第一节 概述 .....	(141)
一、发酵工程的概念 .....	(141)
二、发酵工程发展的4个阶段 .....	(141)
三、发酵工程的研究内容 .....	(143)
第二节 优良菌种的选育 .....	(143)
一、菌种选育的物质基础 .....	(143)
二、自然选育 .....	(144)
三、诱变育种 .....	(144)
四、原生质体融合 .....	(148)
五、DNA重组 .....	(150)
第三节 发酵的基本过程 .....	(151)
一、菌种 .....	(151)

## 目 录

二、种子的制备 .....	(151)
三、发酵 .....	(152)
四、产物提取 .....	(152)
第四节 发酵方式 .....	(152)
一、分批发酵 .....	(152)
二、补料分批发酵 .....	(153)
三、连续发酵 .....	(153)
第五节 发酵工艺的控制 .....	(153)
一、培养基的影响及其控制 .....	(153)
二、温度的影响及其控制 .....	(154)
三、溶解氧的影响及其控制 .....	(156)
四、pH 的影响及其控制 .....	(158)
第六节 发酵产物的提取 .....	(160)
一、吸附法 .....	(160)
二、沉淀法 .....	(160)
三、溶剂萃取法 .....	(161)
四、离子交换法 .....	(161)
第七节 发酵设备 .....	(162)
第八节 发酵工程在制药工业中的应用 .....	(162)
一、在抗生素生产中的应用 .....	(163)
二、在氨基酸生产中的应用 .....	(166)
三、在维生素生产中的应用 .....	(167)
四、在基因工程药物生产中的应用 .....	(168)

## 第六章 酶工程制药 .....

(171)

第一节 概述 .....	(171)
一、酶与酶工程的概念 .....	(171)
二、酶工程研究的产生与发展 .....	(173)
三、酶工程的研究内容 .....	(174)
第二节 酶工程技术 .....	(175)
一、酶制剂的类型和制备 .....	(175)
二、固定化酶的制备 .....	(178)
三、固定化细胞的制备 .....	(180)
四、酶反应器 .....	(181)
五、固定化酶与固定化细胞制备实例 .....	(184)
第三节 酶工程研究新技术 .....	(184)
一、酶分子的定点改造 .....	(184)

二、酶分子的定向进化 .....	(186)
三、酶的化学修饰 .....	(189)
四、抗体酶技术 .....	(191)
五、生物(酶)传感器 .....	(194)
第四节 酶工程技术在制药工业中的应用 .....	(198)
一、在生物转化中的应用 .....	(198)
二、在药用酶生产中的应用 .....	(200)
<b>第七章 药物生物技术新进展 .....</b>	<b>(203)</b>
第一节 抗体工程制药 .....	(203)
一、基因工程抗体 .....	(204)
二、抗体工程药物 .....	(209)
第二节 转基因技术制药 .....	(214)
一、转基因动物制药 .....	(215)
二、转基因植物制药 .....	(219)
第三节 生物芯片技术 .....	(225)
一、基因芯片 .....	(226)
二、蛋白质芯片 .....	(229)
三、芯片实验室 .....	(229)
四、生物芯片在医药工业中的应用 .....	(230)
第四节 基因治疗 .....	(232)
一、基因治疗的方式和程序 .....	(233)
二、目的基因的选择和制备 .....	(235)
三、基因转移系统 .....	(236)
四、基因转移的靶细胞 .....	(241)
五、基因治疗的应用 .....	(242)
六、基因治疗面临的问题 .....	(244)
七、基因治疗的展望 .....	(246)
第五节 多肽疫苗及基因疫苗 .....	(247)
一、多肽疫苗 .....	(248)
二、基因疫苗 .....	(251)
第六节 核酸药物 .....	(254)
一、核酶 .....	(254)
二、反义核酸药物 .....	(255)
三、RNAi 药物 .....	(257)
第七节 基因组学与新药研究 .....	(261)
一、基因组与基因组学 .....	(261)

## 目 录

二、人类基因组计划 .....	(261)
三、药物基因组学 .....	(262)
四、人类基因组与新药研究 .....	(263)
第八节 蛋白质组学与新药研究 .....	(265)
一、蛋白质组学 .....	(265)
二、蛋白质组学在新药研究中的应用 .....	(270)
第九节 海洋生物技术与新药研究 .....	(273)
一、海洋生物技术的研究内容和进展 .....	(274)
二、海洋生物技术药物 .....	(277)
<b>第八章 生物技术药物的质量控制与安全性评价 .....</b>	<b>(282)</b>
第一节 生物技术药物的质量控制 .....	(282)
一、生物技术药物质量控制的特点 .....	(282)
二、生物技术药物质量标准的研究内容 .....	(283)
三、生物技术药物生产过程工艺的控制 .....	(283)
四、生物技术药物产品质量的控制 .....	(286)
五、生物技术药品的稳定性研究 .....	(294)
第二节 生物技术药物的安全性评价 .....	(295)
一、临床前研究与安全性评价 .....	(295)
二、临床研究与临床评价 .....	(298)
第三节 生物技术药物的生产质量管理规范 .....	(299)
一、生物技术药物生产质量管理规范的特殊性 .....	(299)
二、生物技术药物的质量管理法规和技术指南 .....	(300)
<b>附录 .....</b>	<b>(302)</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>(304)</b>

## 绪论

## 第一节 生物技术概述

## 一、生物技术的定义

生物技术 (biotechnology) 一词最早是在 1919 年由匈牙利农业经济学家艾里基 (K. Ereky) 提出的, 随着分子生物学、DNA 重组技术的出现以及基因工程产品等面世, 目前比较公认的定义是: 生物技术就是利用生物有机体 (这些生物有机体包括从微生物至高等动、植物) 或其组成部分 (包括器官、组织、细胞或细胞器等) 发展新产品或新工艺的一种技术体系。

近 30 年来, 以基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等四大体系的发展组成的现代生物技术 (modern biotechnology), 逐步成为与微生物学、生物化学、化学工程等多学科密切相关的综合性边缘学科技术。现代生物技术和古代利用微生物的酿造技术及近代的发酵技术既有发展中的联系 (图 1-1), 又有质的区别。古代的酿造技术和近代的发酵技术只是利用现有的生物或生物功能为人类服务, 而现代生物技术则是按照人们的意愿和需要创造全新的生物类型和生物功能, 或者改造现有的生物类型和生物功能,

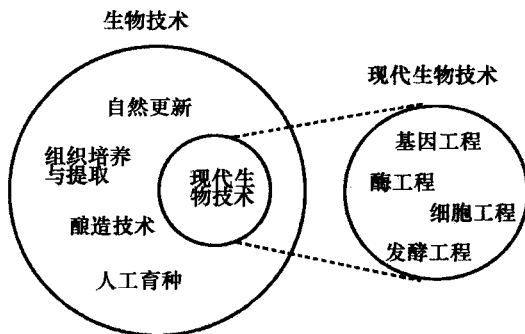


图 1-1 生物技术与现代生物技术的关系

包括改造人类自身，从而造福于人类。现代生物技术为解决人类面临的重大问题，如粮食、健康、环境和能源等将开辟广阔的前景。

## 二、生物技术的主要内容

### (一) 基因工程

基因工程又称基因拼接技术或 DNA 重组技术，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（DNA 分子），按预先设计的蓝图，在体外构建杂种 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（图 1-2）。

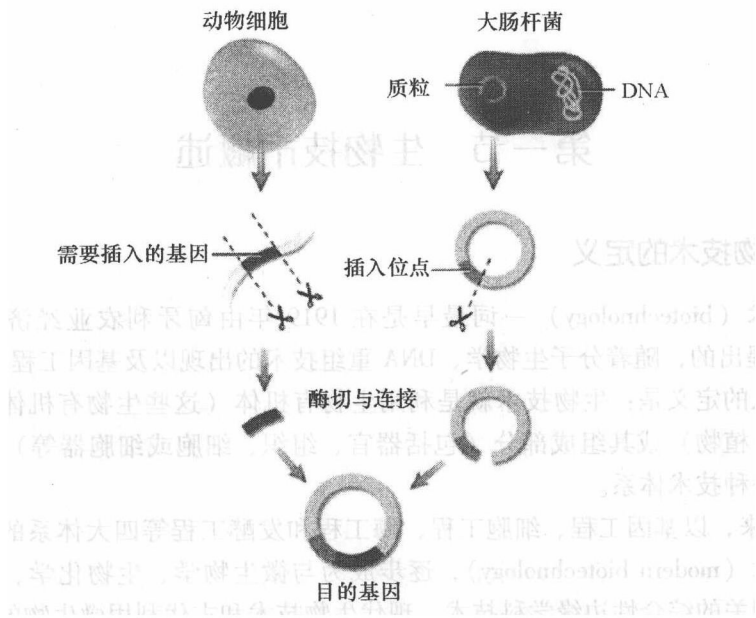


图 1-2 DNA 重组技术示意

### (二) 细胞工程

细胞工程包括一切生物类型的基本单位——细胞（有时也包括器官和组织）（图 1-3）的离体培养、繁殖、再生、融合以及细胞核、细胞质乃至染色体与细胞器（如线粒体、叶绿体等）的移植与改建等操作技术。

### (三) 酶工程

酶工程指利用生物体内酶所具有的特异催化功能，借助固定化技术、生物反应器和生物传感器等新技术，新装置，高效优质地生产特定产品的一种技术（图 1-4）。

### (四) 发酵工程

发酵工程也称为微生物工程，即给微生物提供最适宜的发酵条件以生产特定产品的一种技术。发酵工程在工业上的应用具有投资少、见效快、污染小的优点，由于细胞融

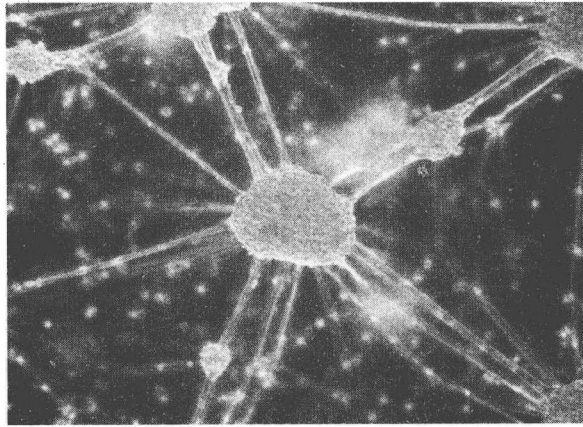


图 1-3 神经元细胞的电镜照片

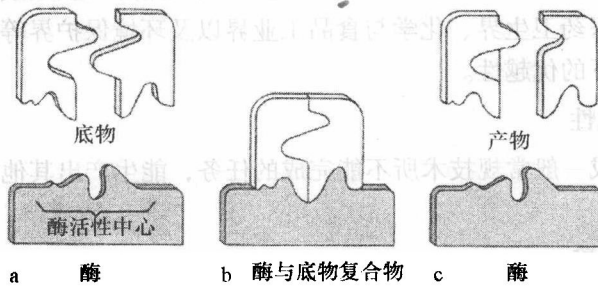


图 1-4 酶促反应示意

合、细胞固定化以及基因工程的建立，使发酵工程进入了一个崭新的发展阶段，产品涉及到医药、食品、农业、化工、能源、冶金和环境保护等广泛的领域。工业级大规模发酵系统是现代生物技术产业化的保证（图 1-5）。

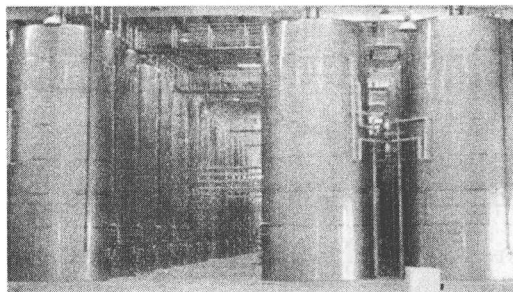


图 1-5 大规模发酵罐

生物技术的这四大组成部分虽然均可以自成体系，构成独立的完整技术，但在许多情况下又是高度互相渗透和密切相关的，事实上如果没有这种互相渗透和彼此依赖，或许生物技术根本就形成不了像现在这样的一种既深且广的影响与声势。生物技术的依据



和出发点是生物有机体本身的种种机能，是各种生物在生长、发育与繁殖过程中进行物质合成、降解和转化的能力（也就是利用其新陈代谢的能力）。各种生物，不管是低等的细菌、真菌等微生物，还是高等的动物、植物、人，其新陈代谢的过程就好像是一座反应器，而且是效率极高的反应器。在此反应器中，各种各样代谢反应（化学反应）在各种生物催化剂——酶的催化下有条不紊地进行，而什么酶催化什么反应，该酶具有什么样的特异结构与功能，又是受特定的遗传基因决定的，所以从某种意义上说，基因工程和细胞工程可以看做是生物技术的核心基础，因为通过基因工程和细胞工程可以创造出许许多多具有特殊功能或多样功能的“工程菌株”或“工程细胞株”，这些“工程菌株”或“工程细胞株”往往可以使酶工程或发酵工程生产出更多、更好的产品，发挥出更大的经济效益，而酶工程和发酵工程往往又是生物技术产业化，特别是发展大规模生产的最关键环节，因此，生物技术包括的4个方面应当是一个完整的整体。

### 三、生物技术的优越性

生物技术自问世以来就向世人展示它可以多方面应用并可发展成相应的产业，因而很快受到农业界、医药卫生界、化学与食品工业界以及环境保护界等的高度重视，原因是生物技术具有以下优越性。

#### （一）不可取代性

生物技术能完成一般常规技术所不能完成的任务，能生产出其他方法无法生产或难以生产的产品。

#### （二）快速、精确

用生物技术生产的试剂盒（图1-6）可以快速、精确地对人类和动、植物疾病进行有效的早期诊断，这对疾病的预防和及时治疗十分重要（尤其是遗传病、病毒引起的疾病和癌症等严重影响人类健康的疾病）。



图1-6 各类生物技术检测试剂盒