

高等学校制药工程专业规划教材

现代生物制药 工艺学

第二版

齐香君 主编



64
2.02



化学工业出版社

TQ464
Q072.02

w

高等学校制药工程专业规划教材

现代生物制药工艺学

第二版

齐香君 主编

TQ464
Q072.02



化学工业出版社

·北京·

本书为第二版,共分18章,详细系统地讲述了生物药物的质量管理与控制、抗生素概述、 β -内酰胺类抗生素、大环内酯类抗生素、四环类抗生素、氨基糖苷类抗生素、现代生物技术 in 抗生素工业中的应用、生化药品概论、氨基酸药物、多肽与蛋白质类药物、酶类药物、糖类药物、维生素及辅酶类药物、甾类激素药物、生物制品等内容。全书内容翔实丰富,力求内容全面新颖、概念准确,完整表达本课程应包含的知识。

本书可供各高等院校相关专业学生教学使用,也可供从事相关专业的工作人员阅读、学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代生物制药工艺学/齐香君主编. 2版. —北京:
化学工业出版社, 2010.2
高等学校制药工程专业规划教材
ISBN 978-7-122-07375-4

I. 现… II. 齐… III. 生物制品: 药物-生产工
艺 IV. TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第232281号

责任编辑: 何 丽
责任校对: 宋 玮

文字编辑: 李 瑾
装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张19 $\frac{1}{4}$ 字数504千字 2010年5月北京第2版第1次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 33.00 元

版权所有 违者必究

前 言

随着生物化学、免疫学、分子生物学和现代药剂学的发展，生物药品的种类和数量迅速增加，生物药品生产工艺的研究与开发日新月异，现代生物技术也获得愈来愈广泛的应用，因此生物制药工艺学在生物制药相关专业学生的学习中具有重要的地位。

《现代生物制药工艺学》第一版自2004年1月出版以后，深受广大读者的欢迎和认可。很多高等院校将它作为教材，有些院校还将它作为硕士研究生入学考试的专业复试参考书。读者使用过程中对本书提出了不少的修改意见和建议，这些都使作者深深受到鼓舞和鞭策。另外，在这期间生物技术的发展异常迅速，新技术与新成果不断涌现。为了能够及时地加入新的资料，反应新的动态，我们对第一版进行了修订。

本书保持了第一版的结构体系和写作风格，对第一版中的部分内容进行了修订和补充：修订了第一章内容，在第二版第五章中增加了利福霉素的内容，将第一版第十八章和第十九章改编为第二版的第十八章；同时对第一版的图、表、文字进行了补充修正。

本书齐香君任主编，第十八章由陈长春编写，第一章、第五章修订内容由张雯编写，全书文字校对工作由张雯完成。

在编写第二版时，我们仍然秉承第一版写作的指导思想，力求内容全面新颖，概念准确，语言深入浅出，完整地表达本课程应包含的知识，反应其相互联系及发展规律，反应生物药物生产过程的新理论及新进展。但由于作者水平有限，书中疏漏之处在所难免，恳请读者批评指正。

编 者

2009年9月于西安

第一版前言

生物制药工艺是一门涉及生物学、医学、生物技术、化学、工程学和药学等学科基本原理的综合性应用学科。随着生命科学的快速发展，生物技术在医药领域获得了越来越广泛的应用，使得生物药物的种类和数量迅速增加，产生了巨大的社会效益和经济效益，并对新药的研制、开发、制药工业技术改造以及医药工业结构调整均会产生重大影响。因此《生物制药工艺学》在生物工程、药学等相关专业学生的学习中具有重要的作用。

在多年的教学实践中，深感缺少一本《生物制药工艺学》教科书。这与生物制药研究、开发工作的日新月异以及各大专院校相关专业的不断建立是不相称的。为此，在广泛参阅文献，对原讲义修改后，编写了这本《现代生物制药工艺学》。本书分为四部分。第一部分为绪论（第一章）和生物药物的质量管理与控制（第二章）。第二部分为抗生素药物（由第三~八章构成），在对抗生素概述之后，介绍 β -内酰胺类、氨基糖苷类、四环类、大环内酯类等四类抗生素的结构特点、理化性质、作用机理。每类均以一至数种主要抗生素为代表，对其来源、生产工艺和质量控制进行了详细讨论。第三部分为生化药品（由第九~十七章构成），主要按氨基酸、多肽和蛋白质、核酸、酶与辅酶、脂肪、维生素等类别，分别对各类有代表性产品的原料来源、结构、性质、用途、生产工艺和其质量控制进行介绍。第四部分介绍了生物制品的来源、制备工艺、质量检定（第十八、十九章）。编写上对每类药物都注重反映现代生物制药工艺的新成果和新进展。

随着抗生素研究的深入，抗生素的医疗作用，不再局限于抗感染，而是有了更广泛的生理活性作用，抗生素、生化药品、生物制品在制造方法和理论方面也随生物技术广泛的应用，其间的界限越来越模糊。为了使学生对生物药物有一个较全面地了解，本书尝试将抗生素、生化药品、生物制品放在一个系统中介绍。学生通过学习各类生物药物典型实例，提高其综合应用所学专业理论知识的基本理论和技能来分析问题、解决问题的能力，为发展创新现代生物药物奠定坚实的基础。

本书是在学完微生物学、生物化学、生物工艺原理、生物物质分离与纯化等课程之后开设，为避免重复，相关的生物技术、生物物质分离纯化原理和生物药物的制剂技术未在本书中叙述，可参阅其他有关资料。

本书第十章氨基酸药物由贺小贤编写，并承担全书的校对工作。本书的顺利编写得益于书中所用参考文献，在此对作者表示谢意。

由于生物制药技术发展快，涉及的知识领域宽广，限于编者学识水平有限，随着时间的推移缺憾将逐渐显现，恳请读者批评指正。

编者

2003年9月于咸阳

目 录

第一章 绪论	1		
一、生物药物的定义	1	五、生物药物发展过程	6
二、生物药物的原料来源	1	六、生物药物研究新进展	7
三、生物药物的特性	1	七、生物制药业现状及发展前景	9
四、生物药物的分类	3		
第二章 生物药物的质量管理与控制	11		
第一节 生物药物质量的评价	11	第五节 基因工程药物质量控制	18
一、生物药物质量检验的程序与方法	11	一、基因工程药物质量标准	18
二、药物的 ADME	12	二、基因工程药物的质量控制要点	18
第二节 药物的质量标准	13	第六节 新药研究和开发的主要过程	22
一、药典的内容	13	一、新药研究开发的主要过程	22
二、各国药典简介	14	二、原料药的研究	22
第三节 生物药物的科学管理	16	三、基因工程药物的开发研制及申报	
第四节 生物药物常用的定量分析法	17	程序	28
第三章 抗生素概述	30	二、抗生素的应用	38
第一节 抗生素的发展简史	31	第四节 抗生素工业生产及工艺	39
一、抗生治疗和抗生素的发现	31	一、抗生素工业的性质	39
二、我国抗生素研究及生产概况	32	二、抗生素生产工艺过程	39
第二节 抗生素的分类	33	第五节 抗生素质量控制	41
一、根据抗生素的生物来源分类	33	一、性状	41
二、按医疗作用对象分类	34	二、鉴别试验	41
三、按作用性质分类	34	三、一般项目检查	41
四、按应用范围分类	34	四、含量(效价单位)测定	44
五、按作用机制分类	35	五、抗生素质量的综合分析	44
六、按抗生素获得途径分类	35	第六节 抗生素生物效价测定方法	45
七、根据抗生素的生物合成途径分类	35	一、管碟法测定的设计原理与计算方法	45
八、按化学结构分类	36	二、管碟法精确测定抗生素效价的基本	
第三节 抗生素的应用	37	条件	47
一、抗生素剂量表示法	37		
第四章 β -内酰胺类抗生素	50	一、天然存在的青霉素	53
第一节 概述	50	二、青霉素的理化性质	54
一、 β -内酰胺类抗生素的特性和作用		三、青霉素的发酵生产	57
机制	50	四、青霉素的生物合成与理论产量	63
二、发展概况	51	五、青霉素的提取和精制	66
三、临床应用的主要 β -内酰胺抗生素及其		六、质量检定	70
生物活性	52		
第二节 青霉素	53		
第五章 大环内酯类抗生素	71	一、红霉素的结构与理化性质	73
第一节 概述	71	二、红霉素的生物合成	75
第二节 红霉素	73		

三、红霉素的生产工艺	77	二、利福霉素类抗生素的抗菌特性	81
第三节 利福霉素类抗生素	80	三、利福霉素 SV 的生产工艺	81
一、利福霉素类抗生素的结构	80		
第六章 四环类抗生素			84
第一节 概述	84	二、种子制备及控制要点	89
一、四环类抗生素的理化性质	84	三、影响发酵的因素及工艺控制要点	90
二、化学性质和降解反应	86	第三节 四环素的提取和精制	92
第二节 四环素的发酵工艺	88	一、发酵液的预处理	92
一、生产菌种	89	二、四环素提取	92
第七章 氨基糖苷类抗生素			94
第一节 概述	94	二、链霉素主要理化性质	99
一、氨基糖苷类抗生素的应用	94	第三节 链霉素发酵生产工艺	103
二、氨基糖苷类抗生素的分类	95	一、生产菌种	103
第二节 链霉素的结构和理化性质	98	二、发酵工艺及控制要点	103
一、链霉素的结构	98	第四节 链霉素的提取和精制	106
第八章 现代生物技术在抗生素工业中的应用			109
第一节 重组 DNA 技术在抗生素生产中的		六、产生杂合抗生素	118
应用	109	第二节 基因工程技术与新药研究中的	
一、克隆抗生素生物合成基因的方法	109	应用	121
二、几种典型的抗生素生物合成基因的		第三节 细胞工程在传统制药工业中的	
结构	112	应用	123
三、提高抗生素产量的方法	116	一、细胞工程在提高抗生素产量方面的	
四、改善抗生素组分	117	应用	123
五、改进抗生素生产工艺	118	二、产生新的化合物	123
第九章 生化药品概论			125
第一节 生化药品的分类	125	二、生物材料的预处理	129
第二节 生化药物的特点	126	三、生物活性物质的提取	130
第三节 传统生化制药的一般工艺过程	127	四、生物活性物质的浓缩与干燥	133
一、生物材料的选择与保存	127	五、生物物质的分离纯化	135
第十章 氨基酸药物			138
第一节 氨基酸的种类及物化性质	138	四、用于治疗肿瘤的氨基酸及其衍	
一、氨基酸的组成与结构	138	生物	142
二、氨基酸的命名与分类	139	五、治疗其他疾病的氨基酸及其衍	
第二节 氨基酸的生产方法	139	生物	143
一、蛋白水解法	139	第四节 赖氨酸的生产	143
二、化学合成法	139	一、赖氨酸概述	143
三、酶法	140	二、赖氨酸的性质	144
四、直接发酵法	140	三、赖氨酸生物合成途径	144
五、微生物生物合成法	141	四、赖氨酸的发酵生产	146
第三节 氨基酸及其衍生物在医药中的		五、赖氨酸的酶法生产	148
应用	142	六、水解法生产赖氨酸	149
一、氨基酸的营养价值及其与疾病的		第五节 赖氨酸的提取和精制	149
关系	142	一、赖氨酸发酵液的主要性质	149
二、治疗消化道疾病的氨基酸及其衍		二、发酵液的预处理	150
生物	142	三、赖氨酸的提取	150
三、治疗肝病的氨基酸及其衍生物	142	四、离子交换法提取赖氨酸的工艺	

条件	151	五、赖氨酸的精制	151
第十一章 多肽与蛋白质类药物	153	二、多肽药物的制备	158
第一节 概述	153	第三节 蛋白质类药物的制备	163
一、基本概念	153	一、蛋白质类药物	163
二、生物技术在同类药物中的应用	153	二、主要蛋白质类药物的制备	164
第二节 多肽类药物的制备	158		
一、多肽类药物	158		
第十二章 核酸类药物	182		
第一节 概述	182	第二节 主要核酸类药物的生产	188
一、基本概念	182	一、RNA 与 DNA 的提取与制备	188
二、核酸类药物的生产方法	183	二、三磷酸腺苷的制备	190
三、核苷酸的生物合成及其代谢调节	185	三、核苷类药物的制备	191
第十三章 酶类药物	195		
第一节 药用酶概述	195	一、胃蛋白酶	205
一、药用酶的分类及应用	195	二、尿激酶	206
二、药用酶的来源和生产	198	三、天冬酰胺酶	208
第二节 重要酶类药物的性质及生产方法	205	四、超氧化物歧化酶	209
		五、组织纤溶酶原激活剂	212
第十四章 糖类药物	215	第三节 重要糖类药物生产工艺	220
第一节 糖类药物的类型及生物活性简介	215	一、D-甘露醇	220
一、糖类药物的类型	215	二、1,6-二磷酸果糖	222
二、糖类药物的生理活性	215	三、肝素	223
第二节 糖类药物原料与制备方法	216	四、硫酸软骨素	226
一、动植物来源的糖类药物的生产	216	五、透明质酸	229
二、微生物来源的多糖类药物的生产	219		
第十五章 脂类药物	231		
第一节 概述	231	一、前列腺素 E ₂	234
一、来源和生产方法	231	二、卵磷脂	236
二、脂类药物在临床上的应用	232	三、猪去氧胆酸	238
第二节 重要脂类药物的生产	234	四、胆固醇	239
第十六章 维生素及辅酶类药物	241		
第一节 概述	241	二、维生素 C	244
一、基本概念	241	三、维生素 B ₁₂	245
二、维生素及辅酶类药物的一般生产方法	242	四、细胞色素 C	246
第二节 重要维生素及辅酶类药物的生产	243	五、辅酶 I	247
一、维生素 B ₂	243	六、辅酶 Q	248
		七、辅酶 A	249
第十七章 甾类激素药物	251	第二节 甾类激素的生产	255
第一节 概述	251	一、甾类激素生产原料	255
一、甾类激素药物的分类及其生理作用	251	二、甾类激素生产的基本过程	256
二、甾类激素药物的生产	252	三、微生物生物转化	256
三、微生物转化的特点和类型	252		

第十八章 生物制品	260		
第一节 生物制品概述	260	第四节 几种主要类型生物制品的生产工艺	
一、基本概念	260	流程	279
二、生物制品的生物学基础	261	一、麻疹减毒活疫苗的生产	279
三、生物制品的功能及分类	264	二、卡介苗的生产	281
四、生物制品的发展	265	三、乙型肝炎疫苗	283
第二节 生物制品的质量要求与质量		四、人用狂犬病毒纯化灭活疫苗生产	284
控制	266	五、A 群脑膜炎球菌多糖灭活疫苗的生产	
一、生物制品的质量要求	266	制造	286
二、生物制品的质量控制	267	六、人血白蛋白的生产制造	287
三、生物制品检定标准	271	七、基因工程干扰素的生产制造	289
四、生物制品生产的基本要求	272	八、抗 ABO 血型系统血清诊断试剂的	
第三节 生物制品的生产工艺	273	制备工艺	291
一、病毒类疫苗的生产工艺	273	第五节 单克隆抗体生产工艺	293
二、细菌类疫苗和类毒素的一般制造		一、抗体概述	293
方法	276	二、鼠源单克隆抗体制备	295
三、生物制品的分包装	278	三、HBsAg 单克隆抗体的制备工艺	296
参考文献			300

第一章

绪论

一、生物药物的定义

生物药物 (biopharmaceuticals) 是指运用生物学、医学、生物化学等的研究成果, 利用生物体、生物组织、体液或其代谢产物 (初级代谢产物和次级代谢产物), 综合应用化学、生物技术、分离纯化工程和药学等学科的原理与方法加工、制成的一类用于预防、治疗和诊断疾病的物质。生物药物包括从动物、植物、海洋生物、微生物等生物原料制取的各种天然生物活性物质及其人工半合成的天然物质类似物。因而抗生素、生化药品、生物制品等均属生物药物的范畴。

抗生素是来源于微生物, 利用发酵工程生产的一类主要用于治疗感染性疾病的药物; 生化药物是从生物体分离纯化所得的一类结构上十分接近人体内的正常生理活性物质, 具有调节人体生理功能, 达到预防和治疗疾病目的的物质。生物技术的应用使得生化药物的数量日渐增多, 目前把利用现代生物技术生产的此类药物称为生物技术药物或基因工程药物; 生物制品是直接使用病源生物体及其代谢产物或以基因工程、细胞工程等技术制成的, 主要用于人类感染性疾病的预防、诊断和治疗的制品, 包括各种疫苗、抗毒素、抗血清、单克隆抗体等。

生物制药是利用生物体或生物过程在人为设定的条件下生产各种生物药物的技术, 研究的主要内容包括各种生物药物的原料来源及其生物学特性、各种活性物质的结构与性质、结构与疗效间的相互关系、制备原理、生产工艺及其质量控制等, 现代生物技术是现代生物药物生产的主要技术平台。生物制药是一项即古老又年轻, 既有悠久历史又有崭新内容的科学技术, 飞速发展的现代生物技术不断地为其注入着新鲜血液, 其制备技术正在发生着巨大的变革, 抗生素、生化药品和生物制品以及中草药的概念也在发生着变化, 其用药理论和制备技术在现代生物技术的介导下也在逐渐融合 (如抗生素的功能已不再局限于杀菌抑菌; 胰岛素的生产不再依靠以动物脏器为原料; 乙肝疫苗的生产不再需要用人血等)。基因工程的应用, 蛋白质工程的发展, 不但改造了生物制药旧领域还开创了许多新领域, 如人生长素的生产因有了基因工程, 不再受原料来源的限制, 为临床用药提供了保障; 利用蛋白质工程修饰改造的人胰岛素具有了更稳定的性质, 提高了疗效; 利用植物可生产抗体; 利用酵母细胞生产核酸疫苗等。

现代生物制药工艺学讨论的重点是各类生物药物的原料来源及其生物学特性, 活性物质的结构、性质、制备原理、生产工艺和质量控制。

二、生物药物的原料来源

生物药物原料以天然的生物材料为主, 包括动物、植物、微生物和各种海洋生物等。随着生物技术的应用, 人工制备的生物原料正在成为当前生物制药原料的重要来源, 如人工构建的工程菌、工程细胞及转基因动植物等。

三、生物药物的特性

1. 药理学特性

新陈代谢是生命的基本特征之一, 生物体的组成物质在体内进行的代谢过程都是相互联

系、相互制约的。疾病的产生主要是机体受到内外环境改变的影响,使起调控作用的酶、激素、核酸及蛋白质等生物活性物质自身或环境发生障碍,从而导致的代谢失常。如酶催化或抑制作用的失控,导致产物过多积累而造成中毒或底物大量消耗而得不到补偿。正常机体在生命活动中所以能战胜疾病、保持健康状态,就在于生物体内部具有调节、控制和战胜各种疾病的物质基础和生理功能。所以利用结构与人体内生理活性物质十分接近或相同的物质作为药物,在药理学上对机体就具有更高的生化机制合理性和特异疗效性,在临床上表现出以下特点。

(1) 治疗的针对性强、疗效高 机体代谢发生障碍时应用与人体内生理活性物质十分接近或类同的生物活性物质作为药物来补充、调整、增强、抑制、替换或纠正代谢失调,势必机制合理,结果有效。显示出针对性强、疗效高、用量小的特点。如细胞色素 C 为呼吸链的重要组成,用它治疗因组织缺氧引起的一系列疾病效果显著。

(2) 营养价值高、毒副作用小 氨基酸、蛋白质、糖及核酸等均是人体维持正常代谢的原料,因而生物药物进入体内后易为机体吸收利用并直接参与人体的正常代谢与调节。因而营养价值高,毒副作用小。

(3) 免疫性副作用常有发生 生物药物是由生物原料制得的。因为生物进化的不同,甚至相同物种不同个体之间的活性物质结构都有较大差异,尤以大分子蛋白质更为突出。这种差异的存在,导致在应用生物药物时常会表现出免疫反应、过敏反应等副作用。

2. 原料的生物学特性

(1) 原料中有效成分含量低,杂质多 如胰岛中胰岛素含量仅为 0.002%,因此其提取工艺复杂、收率低。

(2) 原料的多样性 生物材料可来源于人、动物、植物、微生物及海洋生物等天然的生物组织和分泌物,也可来源于人工构建的工程细菌、工程细胞及人工免疫的动、植物,因而其生产方法、制备工艺呈现出多样性和复杂性。要求从事生物药物研究、生产的技术人员要有宽广的知识结构。

(3) 原料的易腐败性 由于生物药物及产品均为高营养性物质,极易腐败、染菌,被微生物代谢所分解或被自身的代谢酶所破坏,造成有效物质活性丧失,并产生热原或致敏物质。因此对原料的保存、加工有一定的要求,尤其对温度、时间和无菌操作等有严格要求。

3. 生产制备的特殊性

生物药物多是以其严格的构象维持其生理活性,所以生物药物对热、酸、碱、重金属及 pH 变化等各种理化因素都较敏感,甚至机械搅拌、压片机冲头的压力、金属器械、空气、日光等对生物活性都会产生影响。为确保生物药物的有效药理作用,从原料处理、制造工艺过程、制剂、贮存、运输和使用等各个环节都要严加控制。为此,生产中对温度、pH、溶氧、CO₂、生产设备等生产条件及生产管理,根据产品的特点均有严格的要求;并对制品的有效期、贮存条件和使用方法,均须做出明确规定。

4. 检验的特殊性

生物药物具有特殊的生理功能及严格的构效关系,为保证产品的安全性和有效性,对生物药物不仅有理化检验指标,更要有生物活性检验指标和安全性检验指标等。

5. 剂型要求的特殊性

生物药物易于被人体胃肠道环境变性、酶解,给药途径可直接影响其疗效的发挥。因而对剂型大都有特殊要求。如胰岛素,因其生物学特性,需将其制成注射剂、缓释型、控释型

等剂型才能达到更好的疗效。

6. 保藏及运输的特殊性

生物药物对温度有严格的要求，从生产到使用的每一个环节，都可能因温度过高而使其效价降低甚至失效。为了保证生物药物的效价不降低，大多数生物药物的生产、贮藏、运输，均必须在低温条件下进行。

四、生物药物的分类

生物药物可按照其来源，药物的化学本质和化学特性、生理功能及临床用途等不同方法进行分类。由于生物药物的原料、结构多样，功能广泛，因此任何一种分类方法都会有不完善之处。

(一) 按照药物的化学本质和化学特性分类

该分类方法有利于对同类药物的结构与功能的相互关系进行比较研究；有利于对制备方法、检测方法的研究。

1. 氨基酸类药物及其衍生物

这类药物包括天然的氨基酸和氨基酸混合物以及氨基酸的衍生物，全世界的氨基酸总产量已逾百万吨/年，年产值达几十亿美元。主要生产品种有谷氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、精氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸和色氨酸。

氨基酸类药物有单一氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两类。前者如胱氨酸用于抗过敏、肝炎及白细胞减少症；蛋氨酸用于防治肝炎、肝坏死、脂肪肝；精氨酸、鸟氨酸用于肝昏迷；谷氨酸用于肝昏迷、神经衰弱和癫痫。复方氨基酸制剂主要为重症患者提供合成蛋白质的原料，以补充消化道摄取之不足。复方氨基酸制剂有3类：①水解蛋白注射液，由天然蛋白经酸解或酶解制成的复方制剂，因成分中含有小肽物质，不能长期大量应用，以防不良反应，已逐渐为复方氨基酸注射液替代。②复方氨基酸注射液，由多种单一纯品氨基酸根据需要按比例配制而成，有时还添加高能物质、维生素、糖类和电解质。如由氨基酸与右旋糖酐或乙烯吡咯烷酮配伍而成的复方氨基酸注射液，已成为较好的血浆代用品。③要素膳，由多种氨基酸、糖类、脂类、维生素、微量元素等各种成分组成的经口或鼻饲，为病人提供营养的代餐制剂。有些氨基酸的衍生物具有特殊医疗价值。如N-乙酰半胱氨酸，是全新黏液溶解剂，用于咳痰困难；L-多巴（L-二羟苯丙氨酸）是治疗帕金森病的最有效药物；S-甲基半胱氨酸能降血脂；S-氨基甲酰半胱氨酸有抗癌作用。

2. 多肽和蛋白质类药物

多肽和蛋白质类药物其化学本质相同，性质相似，分子量不同，生物功能差异较大。主要包括多肽和蛋白质类激素及细胞生长因子。

活性多肽是由多种氨基酸按一定顺序连接起来的多肽链化合物，分子量一般较小，多数无特定空间构象。某些有一定构象的多肽，其构象的坚固性也远不如蛋白质，构象的浮动性很大。多肽在生物体内浓度很低，但活性很强，对机体生理功能的调节起着非常重要的作用。已应用于临床的多肽药物达20种以上，如催产素（9肽）、加压素（9肽）、ACTH（39肽）、胰高血糖素（29肽）、降钙素（32肽）等。

蛋白质类药物有单纯蛋白质与结合蛋白类（包括糖蛋白、脂蛋白、色蛋白等）。单纯蛋白类药物有人白蛋白、人丙种球蛋白、血纤维蛋白、抗血友病球蛋白、鱼精蛋白、胰岛素、生长素、催乳素、明胶等。胃膜素、促黄体激素、促卵泡激素、促甲状腺激素、人绒毛膜促性腺激素及植物凝集素等属于糖蛋白类。

特异免疫球蛋白制剂的发展十分引人注目，如丙种球蛋白A、丙种球蛋白M、抗淋巴

细胞球蛋白以及从人血中分离纯化的对麻疹、水痘、破伤风、百日咳、带状疱疹、腮腺炎等病毒有强烈抵抗作用的特异免疫球蛋白制剂等。

细胞生长因子是在体内对动物细胞的生长有调节作用，并在靶细胞上具有特异受体的一类物质。它们不是细胞生长的营养成分。已发现的细胞生长因子均为多肽或蛋白质。如神经生长因子（NGF）、表皮生长因子（EGF）、成纤维细胞生长因子（PGF）、血小板产生的生长因子（PDGF）、集落细胞刺激因子（CSF）、红细胞生成素（EPO）以及淋巴细胞生长因子：白介素-1（IL-1）、白介素-2（IL-2）、白介素-3（IL-3）等。

3. 酶类药物

酶制剂也广泛用于疾病的诊断和治疗。酶类药物有下列几类。

（1）助消化的酶类 如胃蛋白酶、胰酶、凝乳酶、纤维素酶和麦芽淀粉酶等。

（2）消炎酶类 如溶菌酶（主要用于五官科）、胰蛋白酶、糜蛋白酶、菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶等用于消炎、消肿、清疮、排脓和促进伤口愈合。胶原蛋白酶用于治疗褥疮和溃疡，木瓜凝乳蛋白酶用于治疗椎间盘突出症。胰蛋白酶还用于治疗毒蛇咬伤。

（3）心血管疾病的治疗酶 弹性蛋白酶能降低血脂，用于防治动脉粥样硬化。激肽释放酶有扩张血管、降低血压作用。某些酶制剂对溶解血栓有独特效果，如尿激酶、链激酶、纤溶酶及蛇毒溶栓酶。

（4）抗肿瘤类 L-天冬酰胺酶用于治疗淋巴瘤和白血病，谷氨酰胺酶、蛋氨酸酶、组氨酸酶、酪氨酸氧化酶也有不同程度的抗癌作用。

（5）其他酶类 超氧化物歧化酶（SOD）用于治疗类风湿性关节炎和放射病。PEG-腺苷脱氨酶（PEG-adenase bovine）用于治疗严重的联合免疫缺陷症。DNA 酶和 RNA 酶可降低痰液黏度，用于治疗慢性气管炎。细胞色素 C 用于组织缺氧急救，透明质酸酶用于药物扩散剂。青霉素酶可治疗青霉素过敏。

（6）辅酶类药物 辅酶或辅基在酶促反应中起着递氢、递电子或基团转移作用，对酶的催化作用的反应方式起着关键性作用。多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗价值，如辅酶 I（NAD）、辅酶 II（NADP）、黄素单核苷酸（FMN）、黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）、辅酶 Q₁₀、辅酶 A 等已广泛用于肝病和冠心病的治疗。

4. 核酸及其降解物和衍生物

（1）核酸类 如从猪、牛肝提取的 RNA 制品对治疗慢性肝炎、肝硬化和改善肝癌症状有一定疗效。

（2）多聚核苷酸 多聚胞苷酸、多聚次黄苷酸、双链聚肌胞（poly I : C）、聚肌苷酸及巯基聚胞苷酸是干扰素诱导剂，具有刺激吞噬作用、调整免疫功能的作用，用于抗病毒、抗肿瘤。

（3）核苷、核苷酸及其衍生物 较为重要的核苷酸类药物有混合核苷酸、混合脱氧核苷酸注射液、ATP、CTP、cAMP、CDP 胆碱、GMP、IMP、AMP 和肌苷等。经人工化学修饰的核苷酸，常用于治疗肿瘤和病毒感染。

5. 多糖类药物

多糖类药物的来源有动物、植物、微生物和海洋生物，它们在抗凝、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老方面具有较强的药理活性。如肝素有很强的抗凝作用，小分子肝素有降血脂、防治冠心病的作用。硫酸软骨素 A、类肝素在降血脂、防治冠心病方面有一定疗效。胎盘脂多糖是一种促 B 淋巴细胞分裂剂，能增强机体免疫力。

6. 脂类药物

脂类药物具有相似的非水溶性性质，但其化学结构差异较大，生理功能较广泛，主要有

如下几类。

(1) 磷脂类 脑磷脂、卵磷脂多用于肝病、冠心病和神经衰弱症。

(2) 多价不饱和脂肪酸和前列腺素 亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和五、六烯酸等必需脂肪酸常有降血脂、降血压、抗脂肪肝作用，用于冠心病的防治。前列腺素是一大类含五元环的不饱和脂肪酸，重要的天然前列腺素有 PGE1、PGE2、PGF2 α 等。

(3) 胆酸类 去氧胆酸可治胆囊炎，猪去氧胆酸用于高血脂症，鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸是良好的胆石溶解药。

(4) 固醇类 主要有胆固醇、麦角固醇和 β -谷固醇。胆固醇是人工牛黄的主要原料之一，还有护发作用， β -谷固醇有降低血胆固醇的作用。

(5) 卟啉类 原卟啉、血卟啉用于治疗肝炎，还用作肿瘤的诊断和治疗。血红素是食品添加剂的着色剂，胆红素是人工牛黄的重要成分（人工牛黄是由胆固醇、胆红素、胆酸和一些无机盐、淀粉混合而成的复方制剂，具有清热、解毒、抗惊厥、祛痰、抗菌作用）。

7. 维生素

维生素大多是一类必须由食物提供的小分子化合物，结构差异较大，不是组织细胞的结构成分，不能为机体提供能量，但对机体代谢有调节和整合作用。

(二) 按原料来源分类

按原料来源分类法有利于对同类原料药物的制备方法、原料的综合利用等进行研究。

1. 人体组织来源的生物药物

以人体组织为原料制备的药物疗效好，无毒副作用，但受来源限制无法批量生产。现投产的主要品种仅限于：人血液制品、人胎盘制品和人尿制品。生物技术的应用解决了因原料限制而无法生产的药物，保障了临床用药需求（如基因工程生产的人生长素）。

2. 动物组织来源的生物药物

该类药物来源丰富、价格低廉，可以批量生产，缓解了人体组织原料来源不足的情况。但由于动物和人存在着较大的种属差异，有些药物的疗效低于人源的同类药物，严重者对人体无效。如人胰岛素和牛、猪胰岛素有不同的生物活性，人生长素对侏儒症有效而动物生长素对治疗侏儒症无效且会引起抗原反应。此类药物的生产多经提取、纯化制备而成。生物技术也在研究开发、生产此类药物中，发挥着重大作用。

3. 微生物来源的生物药物

来源于微生物的药物在种类、品种、用途等方面都为最多，包括各种初级代谢产物、次级代谢产物及工程菌生产的各种人体内活性物质，其产品有氨基酸、蛋白质、酶、糖、抗生素、核酸、维生素、疫苗等。其中以抗生素生产最为典型。

4. 植物来源的生物药物

该类药物为具有生理活性的天然有机化合物，按其在植物体的功能也有初级代谢产物和次级代谢产物之分。其中次级代谢产物又是中草药的主要有效成分。据不完全统计全世界大约有 40% 的药物来源于植物，我国有详细记载的中草药就近 5000 种，该类药物的资源十分丰富。随着生命科学技术的发展，转基因植物生产药物技术的进一步成熟，该类药物将会有更大的发展。

5. 海洋生物来源的生物药物

海洋生物来源的药物，又称海洋药物。海洋生物的种类繁多，是丰富的药物资源宝库，从中分离的天然化合物其结构多与陆地天然物质不同，许多物质具有抗菌、抗病毒、抗肿

瘤、抗凝血等生理活性，是目前各国重资开发的领域。

（三）按功能用途分类

生物药物广泛用于医学的各个领域，在疾病的治疗、预防、诊断等方面发挥着重要作用，按功能用途分类有利于临床应用。

1. 治疗药物

治疗疾病是生物药物的主要功能。生物药物以其独特的生理调节作用，对许多常见病、多发病、疑难病、感染性疾病均有很好的治疗作用，且毒副作用低。如抗生素对感染性疾病的控制及对糖尿病、免疫缺陷病、心脑血管病、内分泌障碍、肿瘤等的治疗效果是其他药物无法替代的。

2. 预防药物

对于许多传染性疾病来说，预防比治疗更重要。预防是控制感染性疾病传播的有效手段，常见的预防药物有各种疫苗、类毒素等。在疾病的预防方面只有生物药物可担此任。随着生物技术应用范围的扩大，生物药物的疗效和品种都将大为改善和提高，它将对降低医疗费用，提高国民身体素质和生活质量起重要作用。

3. 诊断药物

疾病的临床诊断也是生物药物重要的用途之一，用于诊断，生物药物具有速度快、灵敏度高、特异性强的特点。现已应用的有：免疫诊断试剂、酶诊断试剂、单克隆抗体诊断试剂、放射性诊断药物和基因诊断药物等。

4. 其他用途

生物药物在保健品、食品、化妆品、医用材料、科学研究等方面也有广泛的应用。

五、生物药物发展过程

人类利用生物药物治疗疾病有着悠久的历史。古代的中国在此方面创造了光辉的成就，我国应用生物材料作为治疗药物的最早者为神农，他开创了用天然物质治疗疾病的先例，如用鳝（包括甲状腺的头部肌肉）治疗甲状腺肿大，用紫河车（胎盘）作强壮剂，用鸡内金止遗尿及消食健胃。早在 10 世纪，我国民间就有种牛痘预防天花的实践。所谓种牛痘就是用降低了毒力的天花病毒接种到人体上，引起轻型感染，起到预防天花的目的。最值得一提的是用秋石治病。秋石是从男性尿中沉淀出的物质，这是最早从尿中分离类固醇激素的方法。其原理与近代 Windaus 等在 20 世纪 30 年代创立的方法颇为相似，我国的用法出自 11 世纪沈括所著的《沈存中良方》。明代李时珍的《本草纲目》记载药物 1892 种，除植物药外，有动物药 444 种（其中鱼类 63 种、兽类 123 种、鸟类 77 种、蛭类 45 种、昆虫百余种），书中详述了各种药物的用法、功能、主治等。

早期的生物药物多数来自动植物组织，有效成分不明确。随着生物化学、生理学等学科的发展，对生物体内各种生物物质功能的认识 and 了解，各种必需氨基酸、多种维生素及纯化的胰岛素、甲状腺素和必需脂肪酸等开始用于临床治疗和保健。20 世纪 40 年代以后开始了抗生素的工业化生产，相继又发现和提纯了肾上腺皮质激素和脑垂体激素；50 年代起开始应用发酵法生产氨基酸类药物；60 年代以后，从生物体分离、纯化酶制剂的技术日趋成熟，酶类药物很快获得应用。尿激酶、链激酶、溶菌酶、天冬酰胺酶、激肽释放酶等已成为具有独特疗效的常规药物；80 年代仅生化药品就有 350 多种；到 90 年代初，已有生化药品 500 多种，还有 100 多种临床诊断试剂。

自 1982 年人胰岛素成为用重组 DNA 技术生产的第一个生物医药产品以来，以基因重组技术开发研究的新药数目一直居首位。迄今已上市的新生物药物有人胰岛素（1982）、人

生长素(1987)、 α -干扰素(1987)、乙肝疫苗(1987)、人白介素-2(1989)、人组织纤溶酶原激活剂(1988)、超氧化物歧化酶(1990)、促红细胞生成素(1988)、集落细胞刺激因子(1990),以及尿激酶、降钙素、脑啡肽等。另外,还有上百种单克隆抗体已投入应用。单克隆抗体 OKT-3 是第一个用作治疗药物的单克隆抗体制剂,用于抗肾脏移植的急性排斥作用。诊断用酶已有 80 多种,经常使用的大概有 20 种。此外,应用酶工程、细胞工程和基因工程等生产抗生素、氨基酸和植物次级代谢产物也已步入产业化阶段。

20 世纪以来,随着病毒培养技术的发展,疫苗种类日益增加,制造工艺日新月异。20 世纪 30 年代中期建立了小鼠和鸡胚培养病毒的方法,从而用小鼠脑组织或鸡胚制成黄热病、流感、乙型脑炎、麻疹伤寒等疫苗。50 年代,在离体细胞培养物中繁殖病毒的技术取得突破,从而研制成功麻疹、腮腺炎等新疫苗。80 年代后期,应用基因工程技术研制成功乙肝疫苗、狂犬病疫苗、口蹄病疫苗和 AIDS 病疫苗等。同时各种免疫诊断制品和治疗用生物制品也迅速发展,如各种单克隆抗体诊断试剂、甲肝诊断试剂、乙肝诊断试剂、丙肝诊断试剂、风疹病毒、水痘病毒诊断试剂等都已相继投放市场。

按照制品的纯度、工艺特点和临床疗效特征,生物药物的发展大致分三个阶段。

第一阶段:生物药的特点是低纯度、低产量。在这一阶段,抗生素生产因菌种生产能力低,生产技术落后,使产品的效价低,产量难以满足市场需求,产品售价高;生化药品大都是利用生物材料加工制成的含有某些天然活性物质混合成分的粗制剂。如脑垂体后叶制剂、肾上腺提取物、混合血清等。

第二阶段:第二代生物药物是根据生物化学和免疫学原理,应用近代生化分离技术从生物体制取的具有针对性治疗作用的特异生化成分,如猪、牛胰岛素、前列腺素 E、尿激酶、肝素钠、人丙种球蛋白、狂犬病免疫球蛋白等。抗生素生产也随着产生菌生产能力的提高、发酵工艺和分离技术的改进及半合成技术的发展,大大提高了疗效,降低了成本,扩大了产量,极大地满足了市场的需求。预防性疫苗也从死疫苗发展为减毒活疫苗、亚基疫苗等。

第三阶段:第三代生物药物是应用生物技术生产的天然生物活性物质以及通过蛋白质工程原理设计制造的具有比天然物质更高活性的类似物或与天然品结构不同的全新的药理活性成分,如用 PEG 修饰的腺苷脱氨酶(PEG-ADA)、抗高血压三肽 Captopril(甲硫-丙脯酸)与口服脑啡肽等,疫苗作用也由预防拓展至治疗作用。

世界各国纷纷把现代生物技术研究开发的目标瞄准医药、医疗和特殊化学品领域的产业化。生物制药工业正在发生着巨大的变革。为了争夺生物制药工业市场,各国正在大力发展以生物技术制药产业为主的“生物技术产业群”。全球生物技术市场 2004 年内增长了 10.9%,2005 年内增长了 17.1%。其中销售额超过 10 亿级的药品达到 94 个,比 2000 年多 58 个。在生物技术制药方面美国一直稳居榜首。2008 年处于各期临床试验的在研生物技术药物有 633 种(包括申请新适应证的已批准上市的药物,或同时进行多种疾病治疗的临床试验药物),这些产品代表了今后 5 年全球生物制药的主要发展方向。预计今后,制药工业将更广泛地应用现代生物技术,促进产品结构更新换代和发展。在肿瘤防治、老年保健,免疫性疾病、心血管疾病等疑难病的防治中,生物药物将起到独特作用,为保障人类健康做出更大贡献。

六、生物药物研究新进展

21 世纪,生物技术产业已走出初创阶段,生物技术在药物制造、基因治疗等方面获得广泛应用。众多生物技术医药产品进入了产业化阶段。生物技术药物的市场占有品种明显增加,主要有反义药物、凝血因子、抗血栓因子、集落刺激因子、歧化酶类、促红细胞生成

素、基因治疗药物、细胞生长因子、人生长激素、干扰素、白细胞介素、单克隆抗体、重组可溶性受体、组织凝血酶原激活剂、疫苗等，广泛应用于治疗癌症、糖尿病、肝炎、多发性硬化症、贫血、发育不良、心力衰竭、血友病、囊性纤维变性及一些罕见的遗传性疾病。批准的生物药物 2000 年达 369 种，到 2006 年已达 418 种。由此可见生物技术在未来医药工业经济中占有重要地位。生物技术药物的研制将会得到更迅速的发展，预计发展比较迅速的有以下几个方面。

1. 与疾病相关基因的发现，将促进并加快新型生物药物开发

每个新基因的发现都具有商业开发的潜力，都可能产生作为人类疾病检测、治疗和预防的新药。1989 年 10 月，国际合作项目人类基因组计划 (human genome project, HGP) 开始实施，并于 2006 年 5 月公布了人类基因组谱图，科学家发现了与癌症、帕金森症、老年痴呆症和糖尿病等 350 余种疾病相关的基因，这一成果将有助于开发出更多新的医疗用途的新型药物及治疗方法。同时随着 HGP 的实施及基因组研究的深入，20 世纪 90 年代末由金塞特和科伯特提出了基于功能基因组学与分子药理学的药物基因组学 (pharmacogenomics) 这一新概念，其目的是研究药物疗效和安全性变化的分子遗传基础，指导合理用药，提高用药的安全性和有效性。它涵盖了人类基因组包括临床科研设计、衡量、评价 (DME)、药物靶标和第二信使等基因在内的所有基因。人类基因组计划的深入研究和完成，以及药物基因组学在医药领域得到广泛的应用，必将给 21 世纪的医药学发展带来深刻的变革。

2. 新型疫苗的研制

无论在过去还是现在，疫苗在感染性疾病的防治中起着其他药物无法替代的重要作用，但随着人类疾病谱的改变和发展，目前仍有许多难治之症（如肥胖症、肿瘤、艾滋病等）和新型疾病（如甲型 H1N1 流感、SARS）的预防和治疗，需要进行更深入的研究。21 世纪，新生物技术的不断涌现，生物技术专利的有效利用将大大促进和缩短新型疫苗的研制进程。

3. 与血管发生有关的细胞因子的研制

肿瘤血管生长因子 (tumor angiogenesis factors, TAF) 包括研究较多的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等，它们促进肿瘤新生微血管的生长。临床研究表明，阻断 VEGF 受体 2 (VEGFR 2) 和 PDGF 受体 β (PDGFR β) 等，可达到通过抗血管生成来治疗肿瘤的目的。1998 年，美国科研人员发现两种用于治疗癌症的血管发生抑制因子（即抗血管生长因子）和内皮抑制素，以及一种抗血管生长蛋白，即血管抑制素 (vasculostatin)，都有较好的疗效。另外，VEGF、FGF 和血管生长素 (angiopoietin) 等能够通过刺激动脉内壁的内皮细胞生长来促进形成新的血管，从而对冠状动脉疾病和局部缺血产生治疗作用。

4. 基因工程活性肽的生产

用基因工程技术制备的具有生物活性的多肽称为基因工程活性肽。基因工程的应用，一方面使这些活性肽的生产成为可能，另一方面又发现了更多新的活性肽，如仅神经肽一类就已发现 50 多种，作用于心血管的活性肽和生长因子也发现了 10 多种。在人体内存在的维持正常生理调控机制和对疾病的防御机制中，可能存在着极其丰富的活性肽等物质，但我们了解的却很少。人体中可能还有 90% 以上的活性多肽尚待发现，因此发展基因工程活性肽药物的前景十分光明。

5. 蛋白质工程药物的开发

通过蛋白质工程可以改善重组蛋白产品的稳定性、提高产品的活性，延长产品在体内的