



普通高等教育“十二五”规划教材

# 生物制品学

BIOLOGICODOLOGY

(第二版)

(Second Edition)

聂国兴 王俊丽 主编



科学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

# 生物制品学

(第二版)

聂国兴 王俊丽 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

《生物制品学》(第二版)是在第一版的基础上进行适当增删并重新编排而成,重点介绍生物制品的基础理论和应用现状。全书共6篇26章。第一篇总论,简要介绍生物制品有关的基础理论、技术和方法。第二篇疫苗,介绍疫苗的基础理论、传统疫苗和新型疫苗的理论和技术,以及目前正在应用和研究的各种细菌和病毒类疫苗。第三篇血液制品,介绍了血液的性质、功能及血浆蛋白的种类和特点,重点描述了血浆蛋白制品的种类、应用和制备,并简要介绍了血液代用品的研究现状。第四篇生物技术药物,主要介绍利用现代生物技术研制的用于临床治疗的各种细胞因子、蛋白质、多肽、核酸及抗体药物。第五篇免疫调节剂和微生态制剂,介绍了目前临床上正在使用的各种免疫调节剂及其对肿瘤的治疗作用,对益生元、益生菌等微生态制剂的研究和开发现状也做了简要介绍。第六篇诊断制品,着重介绍细菌类、病毒类、免疫学类、肿瘤学类等相关学科的诊断制品的种类和应用,对免疫诊断制品的原理和技术及近年发展起来的基因诊断技术也做了详细介绍。

本书可作为高等院校生物技术、生物工程、生物制药及生物科学等相关专业的本科生的教材,也可作为高等院校非生物专业学生素质教育的教材,并可供相关专业教师、科研人员、研究生、产业界人士及其他有兴趣者阅读。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物制品学/聂国兴,王俊丽主编. —2版. —北京:科学出版社,2012  
普通高等教育“十二五”规划教材  
ISBN 978-7-03-034097-9

I. ①生… II. ①聂…②王… III. ①生物制品-高等学校-教材 IV. ①R977  
中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第075294号

责任编辑:席慧 王国栋/责任校对:钟洋  
责任印制:张克忠/封面设计:北京科地亚盟图文设计有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京市农林印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2008年8月第一版 开本:787×1092 1/16

2012年5月第二版 印张:23

2012年5月第七次印刷 字数:520 000

定价:48.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 第二版前言

自 18 世纪英国医生 Jenner 发明了可以有效预防天花的牛痘苗，人类便开始了生物制品的研究与开发，迄今已有 200 多年的历史。因此，生物制品是现代医学中发展较早的一类药品，其内容和种类随着科学技术的进步而不断丰富和多样化。然而，它真正发展成为一门独立的学科——生物制品学，却是近二三十年的事。究其原因，不是因为生物制品的种类不够丰富，对人类健康的贡献不够大，而是因为它不具有独立的理论和技术体系。生物制品涉及的理论和技术几乎涵盖了生物医学领域所有的学科，尤其是微生物学、免疫学、生物化学、分子生物学等学科理论体系的成熟，以及基因工程、发酵工程、细胞工程、蛋白质工程等现代生物技术的兴起，不仅扩大了生物制品的范畴，还为生物制品学的成长提供了系统的理论和技术基础。与此同时，生物制品产业得到了蓬勃发展，市场对该产业的人才需求促使各高校生物技术、生物制药及生物工程专业诞生，生物制品学作为这些专业的必修课，急需一本内容全面、难易适中的教材。但该学科成熟较晚，生物制品的类别和品种繁多，涉及的理论和技术过于庞杂，使得该学科的教材出版严重滞后于市场需求。

本书编者十多年前开始从事生物制品学的教学工作，多年来一直苦于找不到合适的相关教材，虽然近年来也出现了几本生物制品学方面的书籍，但要么知识过于陈旧不适用于现代教学，要么内容过于庞杂而只适于作为工具书。为较好地完成教学工作，教师只好多方查找资料自编讲义。相信全国很多高校的同行有着与编者同样的感受。编者在为此烦恼的同时，萌生了自己编写教材的想法。编者虽然不是生物制品领域的专家或学者，却是多年来忙碌于该学科教学的一线教师，深知相关专业学生和教师急需了解该领域的哪些知识，于是将自己多年来使用的讲义进行整理和修订，于 2008 年出版了《生物制品学》。据出版社反馈的信息，该书已在全国近百所高校和科研院所使用，3 年间经历了 6 次印刷。在为该书如此受市场欢迎欣喜的同时，编者也感到了深深的惶恐，我们深知，该书之所以受欢迎，不是因为有多么优秀，而是因为大家没有更多的选择。感谢同行们几年来对我们的厚爱，也为因能力所限不能提供更加优秀的选择而抱歉。

3 年来我们一直在努力弥补第一版的不足，从内容上、语言上、编排形式上不断地进行改进。如今第二版通过删陈增新、精练语言、合理编排，对第一版进行了大幅修订。第二版《生物制品学》共 6 篇 26 章，与第一版相比，新增了“免疫调节剂和微生态制剂”及“诊断制品”两篇内容。由于近几年抗体药物在临床诊断和治疗中得到迅速发展，在“生物技术药物”篇中对抗体药物的内容做了较大改动，在“生物反应器”一章中增加了动物生物反应器的介绍。其他篇章也有内容和形式的较大调整。希望《生物制品学》第二版比第一版更能满足该领域教学和研究的需要，也希望同行们能继续接受和关注我们。

在本书编写过程中，全体编者都投入了极大的热情和精力，科学出版社的编辑也给予了持续的帮助和鼓励。在此感谢所有为本书出版付出努力和给予关心的专家、领导和朋友们。由于编者能力和掌握资料的有限性，书中仍会存在很多缺陷和不足，恳请大家批评指正。

聂国兴 王俊丽

2012 年 1 月

## 第一版前言

生物制品学是一门理论和实践紧密结合的应用性学科，也是一门年轻而发展迅速的学科。它以生理学、免疫学和分子生物学为理论核心，涵盖了生物医学的大部分基本理论，并吸纳了几乎所有的传统和现代生物技术。在过去的 20 年中，由于生物学、微生物学、免疫学、遗传学和细胞生物学等学科在分子水平上的飞跃发展，取得了大量的基础研究成果，对传统生物制品的改进和新制品的开发起到了很大推动作用。并且随着现代生物技术、信息技术、新能源技术、新材料技术等新技术的飞速发展，生物制品学在深度与广度、内涵与外延上都已经发生了且将继续发生着巨大的变化。

生物制品产业的蓬勃发展需要大量的生物技术专业人才，人才需要教育培养。基于此，全国各高等院校纷纷新增了生物技术、生物制药、生物工程等专业。生物制品学是这些相关专业的专业必修课，是学生由理论走向实践的桥梁。目前，生物制品的相关书籍，要么知识过于陈旧而不适于现代教学，要么内容过于庞杂而只适于做工具书，作为各高校相关专业的必修课，生物制品学急需一本内容全面、重点突出、理论与实践相结合、经典与现代相呼应的适于本科生使用的教科书。作者在总结多年从事生理学、免疫学和生物制品学的教学和科研实践的基础上，广泛收集国内外文献资料，在前人大量工作的基础上编写了本教材。本教材结构清晰、简明易懂，有生物学基础知识的解释，也有现代生物理论和技术的介绍。本教材重点讲述目前临床正在使用的生物制品，也不乏临床及临床前正在试验的新制品和新方法，希望它能成为高等院校相关专业的老师和学生的亲密朋友。

在此，谨向关心、支持我们工作的专家、同行及科学出版社的编辑同志表示诚挚的谢意。并向编写过程中所选用资料的原作（著）者表示敬意和感谢。限于篇幅，不能把所有参考文献列于文中，在此，重点感谢《医学生物制品学》（人民卫生出版社，1995 年）的主编卢锦汉先生、《生物制品基础及技术》（人民卫生出版社，2003 年）的主编朱威先生和《生物制品学》（化学工业出版社，2007 年）的主编周东坡先生。

鉴于作者水平有限和收集资料的局限性，书中难免存在错漏或不当之处，恳请同行和读者批评指正，以便日后修订完善。

王俊丽

2008 年 6 月

# 目 录

## 第二版前言

## 第一版前言

### 第一篇 总 论

<b>第一章 生物制品概述</b> .....	1	检测 .....	32
第一节 生物制品学及其发展 .....	1	一、基因工程生物制品的特点 .....	32
第二节 生物制品的概念、种类和用途 .....	1	二、基因工程生物制品的质量控制要点 .....	33
一、生物制品的概念 .....	1	三、基因工程生物制品的质量检测 .....	34
二、生物制品的种类和用途 .....	1	第四节 生物制品的标准化 .....	37
第三节 生物制品的历史和发展 .....	3	一、生物制品的国家质量标准 .....	37
第四节 我国生物制品的发展 .....	4	二、生物制品的国家批签发制度 .....	38
一、机构的建立 .....	4	三、生物制品标准物质 .....	39
二、生产的发展 .....	5	<b>第四章 生物制品的包装、保存与运输</b> .....	40
三、制品质量的管理 .....	8	第一节 生物制品的包装 .....	40
<b>第二章 生物制品的制备</b> .....	10	一、包装的目的和作用 .....	40
第一节 生物制品制备的一般方法 .....	10	二、包装材料和容器 .....	41
一、原料的选择、预处理和保存方法 .....	10	三、生物制品的分装 .....	42
二、目的产物的提取 .....	11	第二节 生物制品的保存与运输 .....	44
三、目的产物的分离纯化 .....	12	一、促进生物制品内部化学反应的因素 .....	44
第二节 基因工程生物制品的制备 .....	12	二、生物制品的保存与运输温度 .....	45
一、上游阶段：工程菌（细胞）的构建 .....	13	三、保护剂的作用 .....	45
二、下游阶段 .....	17	<b>第五章 生物反应器</b> .....	47
<b>第三章 生物制品的质量管理、检定与标     准化</b> .....	22	第一节 概述 .....	47
第一节 生物制品的 GMP 管理 .....	22	一、生物反应器的含义 .....	47
一、GMP 概况 .....	22	二、生物反应器的基本要求 .....	47
二、生物制品 GMP 管理的要点 .....	23	三、生物反应器的种类 .....	47
三、GMP 的作用和特点 .....	24	第二节 几种常用的生物反应器及其基本 结构 .....	48
四、实施 GMP 的目的和意义 .....	24	一、搅拌式生物反应器 .....	48
第二节 生物制品的质量检定 .....	25	二、气升式生物反应器 .....	50
一、生物制品的理化检定 .....	25	三、中空纤维式生物反应器 .....	51
二、生物制品的安全检定 .....	27	四、透析袋或膜式生物反应器 .....	51
三、生物制品的效力检定 .....	30	五、固定床或流化床式生物反应器 .....	52
第三节 基因工程生物制品的质量控制与 检测 .....		第三节 生物反应器的检测和控制系统的 .....	52

一、培养过程中需检测的物化参数·····	52	第二节 生物安全防护措施·····	60
二、生物传感器·····	53	一、工作人员的主动防护·····	60
三、主要参数的检测和控制方法·····	53	二、生物安全防护设备·····	60
第四节 动物生物反应器·····	56	三、实验室生物安全要求·····	62
一、概述·····	56	第三节 生物制品中的废物处理·····	62
二、动物生物反应器的发展·····	56	一、废弃物的种类·····	62
三、动物乳腺生物反应器·····	57	二、废弃物的处理方法·····	62
<b>第六章 生物安全与防护</b> ·····	60	三、废物处理的注意事项·····	63
第一节 生物安全的概念·····	60	四、生物制品的污水处理·····	64

## 第二篇 疫 苗

<b>第七章 疫苗概论</b> ·····	66	二、疫苗与免疫反应·····	93
第一节 疫苗的历史、发展和前景·····	66	三、疫苗与免疫记忆·····	95
一、微生物学的黄金时代和第一次疫苗 革命·····	66	<b>第八章 细菌类疫苗</b> ·····	97
二、疫苗对消灭和控制传染病的不朽功 绩·····	67	第一节 概述·····	97
三、以重组 DNA 技术为代表的第二次疫 苗革命·····	69	第二节 细菌灭活疫苗·····	98
四、21 世纪疫苗研制工作面临的新挑战···	69	一、生产工艺与检定·····	98
五、疫苗的发展前景·····	71	二、百日咳疫苗·····	99
第二节 疫苗的成分、性质和种类·····	72	三、伤寒疫苗·····	102
一、疫苗的基本成分·····	72	四、霍乱疫苗·····	103
二、疫苗的基本性质·····	74	第三节 细菌减毒活疫苗·····	104
三、疫苗的种类·····	74	一、生产工艺与检定·····	104
第三节 生物制品菌/毒种·····	78	二、结核疫苗·····	104
一、菌/毒种的筛选原则·····	79	三、炭疽疫苗·····	109
二、菌/毒种的质量控制·····	80	四、鼠疫疫苗·····	111
三、菌/毒种的保藏与管理·····	81	第四节 类毒素疫苗·····	114
第四节 免疫佐剂的发展与应用·····	83	一、概述·····	114
一、免疫佐剂的定义及作用·····	83	二、常用细菌类毒素疫苗·····	116
二、目前人和兽用免疫佐剂的主要类 型·····	83	第五节 细菌多糖疫苗·····	119
三、目前正在研究和开发的主要免疫佐 剂·····	84	一、概述·····	119
四、免疫佐剂的安全性·····	88	二、生产工艺与检定·····	120
第五节 疫苗与免疫·····	89	<b>第九章 病毒类疫苗</b> ·····	123
一、免疫系统与免疫效应细胞·····	89	第一节 概述·····	123
		一、病毒类疫苗的定义和种类·····	123
		二、病毒培养方法·····	123
		三、疫苗生产用毒株和细胞的要求···	124
		第二节 肝炎疫苗·····	125
		一、乙型肝炎病毒及乙肝疫苗·····	126

二、甲型肝炎病毒及甲肝疫苗 .....	131	一、乙脑病毒的结构和理化特性 .....	146
三、丙型肝炎病毒及丙肝疫苗 .....	134	二、乙脑病毒的生物学特性 .....	147
四、戊型肝炎病毒及戊肝疫苗 .....	135	三、乙脑疫苗 .....	148
第三节 脊髓灰质炎疫苗 .....	136	第九节 狂犬病疫苗 .....	149
一、概述 .....	136	一、狂犬病毒的生物学特性 .....	149
二、脊髓灰质炎病毒感染的发病机制 .....	136	二、狂犬病毒的形态结构和理化特性 .....	149
三、脊髓灰质炎疫苗 .....	136	三、狂犬病疫苗 .....	150
第四节 麻疹疫苗 .....	138	第十节 流行性感冒疫苗 .....	151
一、概述 .....	138	一、流感病毒的生物学和理化特性 .....	151
二、麻疹病毒的生物学性状和理化特性 .....	139	二、流感疫苗 .....	152
三、麻疹减毒活疫苗 .....	139	第十一节 流行性出血热疫苗 .....	153
第五节 流行性腮腺炎疫苗 .....	141	一、病毒的病原学和理化特性 .....	153
一、概述 .....	141	二、现用疫苗 .....	153
二、腮腺炎病毒的生物学性状和理化特性 .....	141	第十二节 艾滋病及其疫苗的研究 .....	154
三、流行性腮腺炎疫苗 .....	141	一、艾滋病的流行病学 .....	154
第六节 风疹疫苗 .....	142	二、HIV 的病原学 .....	155
一、概述 .....	142	三、AIDS 疫苗的研究 .....	158
二、风疹病毒的生物学性状和理化特性 .....	143	第十三节 其他病毒类疫苗 .....	161
三、风疹疫苗 .....	143	一、轮状病毒疫苗 .....	161
第七节 水痘和带状疱疹疫苗 .....	144	二、呼吸道合胞病毒疫苗 .....	162
一、概述 .....	144	三、人类乳头瘤病毒疫苗 .....	162
二、水痘带状疱疹病毒的病原学和理化特性 .....	144	四、单纯疱疹病毒疫苗 .....	164
三、水痘疫苗 .....	145	五、登革热病毒疫苗 .....	165
第八节 流行性乙型脑炎疫苗 .....	146	六、人巨细胞病毒疫苗 .....	166
		七、EB 病毒疫苗 .....	167
		八、SARS 疫苗 .....	168

### 第三篇 血液制品

第十章 血液概论 .....	169	第十一章 血液制品及其生产技术 .....	179
第一节 血液的组成及其理化特性 .....	169	第一节 血液制品的概念 .....	179
一、血液的组成 .....	169	第二节 血液制品的种类、性质和用途 .....	179
二、血液的理化特性 .....	171	一、白蛋白类制剂 .....	179
第二节 血浆蛋白 .....	172	二、免疫球蛋白制剂 .....	181
一、转输蛋白类 .....	173	三、凝血因子制剂 .....	185
二、免疫球蛋白类 .....	173	四、其他血浆蛋白成分制剂 .....	188
三、凝血系统蛋白 .....	176	第三节 血液制品的生产技术 .....	189
四、补体系统蛋白 .....	177	一、血浆的采集和管理 .....	189
五、蛋白酶抑制剂 .....	177	二、人血浆蛋白的分离纯化技术 .....	191



<b>第十二章 人血液代用品</b> .....	198	<b>第二节 血液代用品的研究与开发</b> .....	199
<b>第一节 概述</b> .....	198	一、全氟碳化合物 .....	199
一、血液代用品的研究和发展 .....	198	二、血红蛋白类血液代用品 .....	200
二、开展人血液代用品研究的重大意义 .....	198	三、红细胞类血液代用品 .....	202
三、人血液代用品应具备的特点 .....	199	四、人血液代用品的临床应用 .....	203

## 第四篇 生物技术药物

<b>第十三章 生物技术药物概述</b> .....	204	<b>第六节 生长因子</b> .....	227
一、生物药物与生物技术药物 .....	204	一、概述 .....	227
二、生物技术药物的发展及其主要品种类型 .....	204	二、胰岛素样生长因子 .....	227
<b>第十四章 细胞因子类药物</b> .....	206	三、表皮生长因子 .....	228
<b>第一节 概述</b> .....	206	四、血小板衍生生长因子 .....	229
一、细胞因子及其发展 .....	206	五、转化生长因子 .....	229
二、细胞因子的种类 .....	206	六、神经生长因子 .....	230
三、细胞因子的特性 .....	208	七、成纤维细胞生长因子 .....	230
四、细胞因子的结构和生物学活性 .....	209	<b>第十五章 重组激素类药物</b> .....	232
五、细胞因子受体 .....	211	<b>第一节 概述</b> .....	232
<b>第二节 白细胞介素</b> .....	212	<b>第二节 重组人胰岛素</b> .....	232
一、白细胞介素-2 .....	212	一、结构与功能特点 .....	232
二、白细胞介素-6 .....	215	二、生物学作用 .....	232
三、白细胞介素-11 .....	215	三、重组人胰岛素的临床应用 .....	233
<b>第三节 肿瘤坏死因子</b> .....	216	<b>第三节 重组人生长激素</b> .....	234
一、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	216	一、生长激素的结构与功能 .....	234
二、肿瘤坏死因子- $\beta$ .....	219	二、重组人生长激素的临床应用 .....	234
<b>第四节 干扰素</b> .....	220	<b>第四节 促性腺激素类药物</b> .....	235
一、概述 .....	220	一、概述 .....	235
二、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 和 IFN- $\omega$ .....	220	二、分子结构及生物学活性 .....	235
三、IFN- $\gamma$ .....	221	三、促性腺激素的临床治疗作用 .....	236
四、基因工程重组人干扰素制剂 .....	222	四、重组促性腺激素 .....	237
<b>第五节 集落刺激因子</b> .....	222	<b>第十六章 重组溶血栓药物</b> .....	238
一、概述 .....	222	一、血栓形成及溶栓机制 .....	238
二、粒细胞集落刺激因子 .....	223	二、临床用溶血栓药物 .....	238
三、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 .....	224	三、新型溶血栓药物的研究 .....	242
四、M-CSF 和 Multi-CSF .....	224	<b>第十七章 重组可溶性受体和黏附分子药物</b> .....	244
五、促红细胞生成素 .....	224	<b>第一节 概述</b> .....	244
六、促血小板生成素 .....	226	<b>第二节 重组可溶性受体</b> .....	244
七、干细胞因子 .....	227	一、重组可溶性肿瘤坏死因子受体 .....	245

二、重组可溶性人白细胞介素-4受体	245	第四节 基因工程抗体	260
三、重组可溶性人促红细胞生成素受体	245	一、概述	260
四、重组集落刺激因子受体	246	二、鼠源性单抗的改造	260
五、重组可溶性成纤维细胞生长因子受体	246	三、人源抗体	264
六、重组血管内皮细胞生长因子受体	247	第五节 治疗性单抗	266
第三节 黏附分子	247	一、单抗药物的发展及现状	266
一、免疫球蛋白超家族	247	二、抗体治疗机制	268
二、选择素家族	248	三、治疗性单抗的临床应用	270
三、整合素家族	248	<b>第十九章 基因治疗与核酸药物</b>	274
四、钙黏附素家族	249	第一节 基因治疗	274
<b>第十八章 抗体药物</b>	250	一、概述	274
第一节 抗体技术的发展	250	二、基因治疗的主要环节	276
第二节 抗毒素与免疫血清	250	三、用于基因治疗的疾病	276
一、概述	250	四、目前基因治疗存在的问题	281
二、抗毒素的制造	252	第二节 核酸药物	281
三、抗毒素的应用	253	一、DNA 药物	282
第三节 杂交瘤技术与鼠源性单抗	255	二、反义 RNA	284
一、概述	255	三、RNAi 药物	286
二、单克隆抗体的制备	256	四、核酶	288
三、鼠源性杂交瘤单抗的应用	258	五、脱氧核酶	290
四、鼠源性单抗的缺点	259	六、多肽核酸	291

## 第五篇 免疫调节剂和微生态制剂

<b>第二十章 免疫调节剂</b>	293	二、甲型链球菌制剂	298
第一节 概述	293	第五节 其他细菌类免疫调节剂	299
第二节 卡介苗及其衍生物	294	一、红色诺卡氏菌细胞壁骨架	299
一、BCG 及其衍生物的 BRM 作用	294	二、绿脓杆菌制剂	299
二、BCG 的免疫激活作用与抗肿瘤的关系	295	三、假单胞菌制剂	299
三、卡介苗的临床应用及副作用	295	<b>第二十一章 微生态制剂</b>	301
第三节 短小棒状杆菌疫苗	296	第一节 微生物学与微生态制剂	301
一、短小棒状杆菌的 BRM 作用	296	第二节 微生态制剂的种类、作用机制和应用	302
二、短小棒状杆菌的抗肿瘤效果	297	一、微生态制剂的种类	302
三、短小棒状杆菌的临床应用	297	二、微生态制剂的作用机制	303
第四节 链球菌制剂	297	三、微生态制剂的应用	304
一、乙型链球菌制剂	297		

## 第六篇 诊断制品

<b>第二十二章 诊断制品概论</b> .....	307	四、戊型肝炎诊断试剂 .....	331
第一节 概述 .....	307	<b>第二节 人免疫缺陷病毒诊断试剂</b> .....	331
一、种类 .....	307	一、HIV 抗体诊断试剂 .....	332
二、诊断制品的发展 .....	308	二、测定 HIV 抗原的试剂 .....	333
第二节 免疫诊断技术及免疫诊断试剂的 制备原则 .....	308	三、HIV 核酸检测试剂 .....	334
一、免疫诊断技术 .....	308	<b>第三节 其他病毒诊断试剂</b> .....	334
二、免疫诊断试剂的制备原则 .....	314	一、SARS 冠状病毒诊断试剂 .....	334
第三节 基因诊断技术 .....	315	二、流行性乙型脑炎病毒诊断试剂 .....	336
一、核酸分子杂交技术 .....	315	三、麻疹病毒诊断试剂 .....	336
二、聚合酶链反应技术 .....	316	四、脊髓灰质炎病毒诊断试剂 .....	336
三、基因芯片技术 .....	318	五、风疹病毒诊断试剂 .....	336
第四节 诊断制品的质量要求及标准化 .....	318	六、EB 病毒诊断试剂 .....	336
一、诊断制品的质量要求 .....	318	<b>第二十五章 免疫学诊断试剂</b> .....	337
二、诊断制品生产的标准化 .....	319	第一节 测定人免疫球蛋白的诊断试剂 .....	337
<b>第二十三章 细菌学诊断试剂</b> .....	321	一、冻干人免疫球蛋白诊断血清 .....	337
第一节 诊断抗体用试剂 .....	321	第二节 测定补体的诊断试剂 .....	338
一、制备 .....	321	一、菊糖-C3 复合物的制备 .....	339
二、质量要求 .....	321	二、补体 C3 抗血清的制备 .....	339
第二节 诊断病原菌或相关抗原用试剂 .....	322	三、补体 C3 抗血清的鉴定 .....	339
一、制备 .....	322	<b>第三节 各种抗抗体试剂</b> .....	339
二、质量要求 .....	323	一、酶标记抗人 IgG .....	339
第三节 几种细菌性体内诊断试剂 .....	323	二、羊抗人、羊抗鼠、羊抗兔 IgG 荧光 抗体 .....	339
一、结核菌素纯蛋白衍生物 .....	323	<b>第二十六章 其他诊断试剂</b> .....	340
二、布氏菌纯蛋白衍生物 .....	323	第一节 肿瘤诊断试剂 .....	340
三、锡克试验毒素 .....	324	一、肿瘤标志物的种类 .....	340
第四节 几种细菌性传染病的诊断试剂 .....	324	二、肿瘤诊断试剂的制备及质量要求 .....	342
一、幽门螺杆菌诊断试剂 .....	324	<b>第二节 妊娠诊断试剂</b> .....	343
二、梅毒诊断试剂 .....	325	一、常用妊娠诊断试剂的原理和制备 .....	344
<b>第二十四章 病毒学诊断试剂</b> .....	327	二、HCG 诊断试剂的质量要求 .....	345
第一节 肝炎诊断试剂 .....	327	<b>第三节 ABO 血型定型试剂</b> .....	345
一、乙型肝炎诊断试剂 .....	327	一、ABO 血型及相关抗原 .....	345
二、甲型肝炎诊断试剂 .....	329	二、人 ABO 血型单克隆抗体试剂 .....	345
三、丙型肝炎诊断试剂 .....	330	三、ABO 血型常规检测 .....	346
<b>主要参考文献</b> .....	347		
<b>缩写词索引</b> .....	348		

## 第一章 生物制品概述

### 第一节 生物制品学及其发展

生物制品学 (biologicology) 是研究各类生物制品的来源、结构、功能、特点、应用、生产工艺、原理、现状、存在问题与发展前景等诸多方面知识的一门学科。

生物制品是伴随着生物技术的发展而发展的, 同时又与微生物学、免疫学、生物化学及分子生物学等基础理论的发展密不可分。生物制品是现代医学中发展比较早的一类药品, 随着相关学科和技术的发展, 其种类和品种不断增加, 在疾病的预防、治疗和诊断中起着重要作用。然而, 在较长时期内, 它并没有成为一门学科, 可能是因为它所包含的经验性成分比较多, 缺乏形成独立学科的理论基础。20 世纪 40 年代以后对微生物的遗传、营养、代谢, 以及它们的致病因子和免疫成分有了较为系统的研究。另外, 自 20 世纪 50 年代以来, 克隆选择学说、免疫球蛋白的结构、巨噬细胞及 T 细胞和 B 细胞的功能、主要组织相容复合物 (MHC) 的参与、抗体形成的遗传基础、细胞因子的作用等逐步得到阐明, 免疫学作为生物制品学的一门重要基础学科, 开始渐渐成为一门独立的学科。更重要的是分子生物学的兴起, 提供了基因技术和杂交瘤技术两个有划时代意义的新技术, 发酵工程和蛋白质化学的发展提供了现代生物反应器和蛋白质的分离纯化、检测技术。这些科学技术的发展, 扩大了生物制品的范畴, 同时给生物制品提供了系统的理论和技术基础。目前, 生物制品已经发展成为以微生物学、免疫学、生物化学、分子生物学等学科为理论基础, 以现代生物技术, 包括基因工程、发酵工程、蛋白质工程等为基础的一门新的独立学科——生物制品学。

### 第二节 生物制品的概念、种类和用途

#### 一、生物制品的概念

2010 年版《中华人民共和国药典》(三部)(简称药典)中关于生物制品的定义为: 生物制品 (biological product) 是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料, 应用传统技术或现代生物技术制成, 用于人类疾病的预防、治疗和诊断的药品。人用生物制品包括: 细菌类疫苗、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品, 以及其他生物活性制剂, 如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

#### 二、生物制品的种类和用途

生物制品种类繁多、用途各异, 研究目的不同, 其分类方法也不一样。根据其组成及用

途可分为预防类制品、治疗类制品和诊断类制品。

### 1. 预防类制品

这类制品主要是疫苗，用于传染病的免疫预防。根据其抗原来源可分为细菌类疫苗、病毒类疫苗及联合疫苗。细菌类疫苗是由细菌、螺旋体或其衍生物制成的疫苗，如卡介苗、炭疽疫苗、伤寒疫苗等。病毒类疫苗是由病毒、衣原体、立克次体或其衍生物制成的疫苗，如麻疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗、流感病毒疫苗、狂犬病疫苗等。联合疫苗是由两种或两种以上疫苗抗原的原液配制而成的、具有多种免疫原性的灭活疫苗或活疫苗，如百日咳、白喉、破伤风联合疫苗（吸附百白破联合疫苗，DTP），麻疹、流行性腮腺炎、风疹联合疫苗（麻腮风三联疫苗，MMR）等。

预防接种疫苗可使个体获得主动免疫，使机体获得长期的对某种传染病的抵抗力，但从预防接种到特异性免疫力的建立，需要一个过程（即诱导期），这就难以适应“应急”预防的需要。因此，对某些传染病，还可采用注射免疫球蛋白或特异免疫球蛋白的方法，使机体获得被动免疫而暂时提高免疫水平。这也是一种有效的预防措施，能较快地对机体起到保护作用。但是，被动免疫的预防效果不能持久。

### 2. 治疗类制品

治疗类制品是用于临床疾病治疗的生物制品，主要包括血液制品、抗毒素及免疫血清、生物技术药物、免疫调节剂和微生态制剂等。

血液制品是由健康人血液或特异免疫人血浆分离、提纯或由基因工程技术制成的人血浆蛋白组分或血细胞组分制品，如人血白蛋白、人免疫球蛋白、人特异免疫球蛋白、人凝血因子制剂、红细胞浓缩物等，主要用于疾病的治疗或被动免疫预防。

抗毒素及免疫血清是由特定抗原免疫的动物血清制备而成，其本质为多克隆抗体，如白喉抗毒素、破伤风抗毒素、抗狂犬病血清等。

生物技术药物是以重组 DNA 技术和蛋白质工程技术生产的蛋白质、多肽、酶、激素、疫苗、单克隆抗体和细胞因子类药物及用生物技术研究开发的基因药物等。重组人干扰素（IFN）、白细胞介素（IL）、集落刺激因子（CSF）、促红细胞生成素（EPO）等细胞因子类药物，能增强机体免疫功能，临床上可起到抗炎、抗感染、抗肿瘤的作用。重组人生长因子、胰岛素等蛋白类药物，在临床上可用于侏儒症、糖尿病等的治疗。

有些细菌和菌体成分，如卡介苗及其衍生物、短棒状杆菌，链球菌制剂等，都可促进机体的非特异性免疫功能，称为细菌类免疫调节剂。微生态制剂是根据微生物学的基本原理，利用人体内正常微生物群成员或对其有促进作用的其他物质制成的生物制品，如双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌，具有调整微生态失调、恢复微生态平衡、促进宿主健康的作用。

### 3. 诊断类制品

诊断类制品是指用于检测疾病或机体功能状态的各种诊断试剂，可用于指导人们对疾病的预防和治疗。诊断制品种类繁多，用途各异。根据使用途径可分为体内诊断制品和体外诊断制品；根据制品本身的性质和反应原理，可分为临床生化试剂、免疫诊断试剂和基因诊断试剂；按诊断对象所属学科，可分为细菌学诊断试剂、病毒学诊断试剂、免疫学诊断试剂和肿瘤学诊断试剂等。利用生物技术开发的多种诊断试剂，使得人们对疾病的诊断更为快速、

便捷、准确。

现代生物制品的概念几乎已是生物药品或生物技术产品的同义词。作为一门学科，生物制品学已经成为一个独立的学科体系；作为一个产业，生物制药已经成为现代高新技术和生物技术发展的热点和重点。

### 第三节 生物制品的历史和发展

提到生物制品人们首先会想到疫苗，提到疫苗，就不得不提起人类与天花做斗争的历史。人为方法预防天花的最早记载是我国的宋代。宋真宗时，有峨眉山僧人曾为丞相王旦的儿子接种人痘预防天花，创造了“以毒攻毒”的预防方法，这是人类使用疫苗预防传染病的最早记载，是中国人民对世界医学的一大贡献。然而，人痘中天花病毒的毒力并未减低，接种人痘的危险性很大，健康人接种可能会患天花，甚至死亡。因此，真正意义上的生物制品始于18世纪英国医生 E. Jenner 研制的用于预防天花的牛痘苗。天花于18世纪末在欧洲肆虐横行时人们注意到一个令人惊奇的现象，一些挤牛奶的农妇很少得天花，这可能是因为那些挤牛奶的农妇在与奶牛接触的过程中感染了症状较轻的牛痘。1796年英国医生 Jenner 第一次用牛痘苗接种人体取得了巨大的成功，从此种植牛痘的技术传遍了欧洲，后又传到北美洲和亚洲。

作为牛痘苗的发明者，Jenner 当时并不清楚为什么牛痘能够预防天花。19世纪中叶随着微生物学的蓬勃发展，人们相继认识了各种病原微生物。1870年，法国科学家 L. Pasteur (巴斯德) 在对鸡霍乱病的研究中发现，将鸡霍乱弧菌连续培养几代，可以将细菌的毒力降到很低。给鸡接种这种减毒细菌后，可使鸡获得对霍乱的免疫力，从而发明了第一个细菌减毒活疫苗——鸡霍乱疫苗。巴斯德将此归纳为对动物接种什么细菌就可以使其不受该病菌感染的免疫接种原理，由此奠定了疫苗的理论基础。此后，随着微生物学和免疫学的发展、细菌和病毒分离培养技术的不断进步及现代分子生物学技术的应用，各种疫苗相继问世。在人类使用疫苗来预防和控制传染病的200多年历史中，大多数烈性传染病得到了控制，其中天花从地球上被彻底消灭。疫苗的使用拯救了无数人的生命，人类的平均寿命也因此延长了数十年。

值得一提的是，生物制品的发展与细菌学、病毒学、免疫学、生物化学、分子生物学等学科密切相关。细菌培养方法的建立，增加了细菌类疫苗的品种，有了纯的细菌培养，使人类认识到了单个细菌毒力与致病力的关系，从而为研制减毒活疫苗提供了理论依据。细菌外毒素的研究，不仅在免疫学方面使人类对抗原抗体的反应有所认识，也建立了一些检测抗原抗体的方法，促进了类毒素疫苗、相应的抗毒素和多种抗菌血清的开发。随着多种诊断菌液、诊断血清的相继问世，传染病的确诊多以血清学诊断为依据。疫苗、治疗用的抗血清，以及血清学诊断试剂的实际应用，也促进了免疫机理的研究。细胞培养技术的建立，成功分离到多种病毒株，从而研制出多种病毒类疫苗，如麻疹疫苗、脊髓炎疫苗等。利用生化技术纯化蛋白质，促进了多种抗原的纯化、浓缩，为开发纯化疫苗、亚单位疫苗提供了基本技术。很多生物制品的质量检测指标，都是借鉴生物化学和免疫学的方法。人类用重组基因工程及分子生物学技术，开发了多种重组生物技术药物和重组疫苗。总之，生物制品新产品的开发、质量的改进、检测指标的制定等，都是参考、引用相关学科的理论或技术手段，通过进一步研究而取得的成果。20世纪70年代以来，随着细胞工程、基因工程、蛋白质工程等新学科、新技术的出现和发展，生物制品的品种有了大幅度的增加，出现了单克隆抗体、基因工程重组制品、微生态制品等多种治疗类生物制品。疫苗类制品也有了許多新品种，特别

是出现了细菌多糖类抗原的疫苗、核酸为基础的疫苗等。

生物制品产业属于生物高技术、知识密集型产业，研制经费高、风险大，但同时又有较高的回报率。21 世纪，人类将更加注重生活质量和身体健康，用于医疗、保健的费用将大幅度增加。而与此同时，老龄化引起的疾病、肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、病毒性感染性疾病、变态反应性疾病等将呈上升的态势，依赖常规的药物和治疗手段将难以解决这些问题。国内外市场将更加需要研究开发新一代的高效预防、诊断及治疗方法。从未来生物制品研究的趋势来看，疫苗、单克隆抗体、重组人体蛋白、基因治疗、细胞因子等是研究与开发最为热点的领域。这些领域的技术进展，以及生物制品的研究和开发成果，必将进一步改善人类生活的质量，延长人类的寿命。

## 第四节 我国生物制品的发展

我国生物制品的发展可以追溯到宋朝时期，宋真宗时，人痘技术已开始在我国使用。由于在天花流行期，接种人痘可以大大降低自然感染的死亡率，到了明代，人痘已广泛使用，并在 17、18 世纪末先后传到世界各国。人痘可以说是我国生物制品的萌芽，但直到 1919 年，我国才出现真正意义上的生物制品。1917 年绥远（现内蒙古自治区的一部分）的萨拉齐发生鼠疫，鼠疫被扑灭后于 1919 年在北平天坛成立了中央防疫处（北京生物制品研究所的前身），这是我国第一所生物制品研究所。1935 年在兰州建立兰州制造所，名为西北防疫处。在旧中国生物制品得不到应有的重视，规模很小，发展缓慢，当时的制品只有十几个品种。病毒性疫苗只有牛痘苗和羊脑狂犬病疫苗两种，细菌性疫苗只生产一些死疫苗，类毒素、抗毒素和其他免疫血清等都是粗制品，质量低下，生产数量也很有限。

新中国成立后，提出了“预防为主”的卫生工作方针，生物制品获得迅速发展，特别是改革开放以来，我国生物制品事业取得了显著进展，主要表现在以下几方面。

### 一、机构的建立

#### 1. 生物制品研究所

新中国成立初期，首先整顿了生物制品机构的体制，把私营生物制品厂并入国营生物制品研究所。通过机构调整，成立了北京、上海、武汉、长春、兰州、成都 6 个规模较大的生物制品研究所，主要研究生产脊髓灰质炎疫苗的研究所——中国医学科学院昆明医学生物学研究所以及成都输血研究所。研究和生产的品种主要是一些常用的预防性制品和血液制品。各研究所直属卫生部领导。

#### 2. 中国生物制品检定所

中国生物制品检定所成立于 1950 年，20 世纪 60 年代初与药检合并，称为“中国药品生物制品检定所”（简称中检所），2010 年更名为“中国食品药品检定研究院”。中检所是国家药品监督管理局直属单位，是法定的国家药品生物制品质量最高检验和仲裁机构，为药品、生物制品质量把关，代表国家监督《生物制品规程》和《药品生产质量管理规范》（简称 GMP）的执行，有权抽查各研究所和生产单位的制品质量，凡抽查发现不合格的制品，有权令其停止使用。目前，中检所已发展成为集检定、科研、教学、标准化研究于一体的综

合性国家级药品、生物制品和医疗器械质检机构，是世界卫生组织（WHO）指定的“世界卫生组织药品质量保证中心”、“国家病毒性肝炎研究中心”、“国家抗生素细菌耐药性监测中心”、国家指定的“中国医学细菌保藏管理中心”、“卫生部医学实验动物质量检定中心”、“卫生部药品不良反应监察中心”、“中国药品生物制品标准化研究中心”、“国家啮齿类实验动物种子中心”和“国家新药安全评价中心”。

### 3. 生物制品标准化委员会

1989年成立“卫生部生物制品标准化委员会”，1999年更名为“中国生物制品标准化委员会”，下设5个分委会：病毒制品委员会、细菌制品委员会、血液制品委员会、生物工程产品委员会和诊断试剂委员会。该委员会是我国生物制品最高学术咨询组织，是以制定和修订中国生物制品标准（规程）为主要工作任务的专业化委员会。

## 二、生产的发展

自新中国成立以来，经过几十年的艰苦奋斗，我国生物制品事业逐步走上轨道，不断研制出大量人民急需的生物制品。20世纪80年代后我国生物制品进入高速发展期，生物制品的种类、剂型快速增加。生物制品产品的质量实行与国际接轨，老的品种，绝大多数已达到WHO规程的要求，新的品种一律实行WHO标准或国际先进标准。国家提出生物制品企业要率先达到GMP要求，尤其是血液制品生产企业。生物技术产品生产车间或企业均按GMP的要求设计、建设和验收，其他制品生产车间也逐步通过技术改革，达到GMP要求，以使生物制品走向国际市场。

### 1. 产品品种增多

传统的生物制品种类和品种都较少，主要包括人血浆制品、动物血清类制品、疫苗类制品等。人血浆制品只有冰冻或冻干人血浆、人血白蛋白、人免疫球蛋白等；抗体类制品主要是动物血清产品，包括白喉抗毒素、破伤风抗毒素、肉毒抗毒素、狂犬病抗血清、气性坏疽抗血清、炭疽抗血清等，大多为用抗原免疫动物而产生的多克隆抗血清制备而成；细菌类疫苗多为菌体疫苗，如炭疽病、鼠疫、百日咳、钩端螺旋体病、伤寒、副伤寒、霍乱、布氏病疫苗等；病毒类疫苗多为人工传代减毒的活疫苗或全病毒灭活疫苗，如牛痘、脊髓灰质炎、麻疹、风疹、腮腺炎、黄热病、狂犬病、流感疫苗等。

进入20世纪80年代后，我国生物制品的品种有了大幅度增加，出现了单克隆抗体、基因工程重组制品、细胞因子类制品、微生态制品等多种新型生物制品，疫苗类制品也有了許多新品种，特别是出现了细菌多糖类疫苗、基因工程疫苗等（表1-1）。

表 1-1 我国已批准生产的主要生物制品

类别	产品
疫苗制品	牛痘疫苗、甲肝疫苗、乙肝疫苗、水痘疫苗、流感疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、狂犬病疫苗、脊髓灰质炎疫苗、乙型脑炎疫苗、出血热疫苗、黄热病疫苗、轮状病毒疫苗、森林脑炎疫苗、卡介苗、炭疽疫苗、肺炎疫苗、流感嗜血杆菌疫苗、伤寒疫苗、流脑疫苗、破伤风疫苗、白喉疫苗、百日咳疫苗、钩端螺旋体疫苗等
微生态制品	口服双歧杆菌类制品、地衣芽孢杆菌类制品、蜡样芽孢杆菌类制品、酪酸梭菌类制品、枯草杆菌类制品、肠球菌类制品等



续表

类别	产品
血液制品	人血白蛋白、各种免疫球蛋白、人凝血因子Ⅱ、人凝血因子Ⅲ、人纤维蛋白原、人凝血酶原复合物等
重组生物技术药物	干扰素、白细胞介素-2、促红细胞生成素、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、胰岛素、生长激素、链激酶、组织纤溶酶原激活剂等
抗体药物	抗人T淋巴细胞CD3单抗、抗人肝癌单抗、破伤风抗毒素、蛇毒抗血清、抗狂犬病血清等

生物技术的发展,使得抗原、抗体的制备可采用杂交瘤技术(单克隆抗体)、多肽合成法或用基因工程技术大量生产,使酶联免疫(ELISA)/放射免疫(RIA)诊断的精确度更高;20世纪90年代发展起来的聚合酶链反应技术(PCR)及近年来迅速发展的基因芯片技术,使人类诊断和检测疾病的手段深入到分子水平,诊断工具日益专一、快速,应用面更广,质量更高,经济效益更显著。因此,诊断制品的品种越来越丰富。我国应用酶工程技术研究出了一批相应的诊断酶、试剂盒、酶电极及诊断测试仪器,并已经形成了中国自己的新型诊断试剂工业。

## 2. 生产规模扩大,生产厂家和从业人员增多

新中国成立初期,生物制品的研究和生产主要集中在卫生部和医科院所属的几大生物制品研究所,生产品种和从业人员都很少。20世纪70年代以来,由于生物技术的发展和我国医药市场的开放,由过去6大国有生物制品研究所研制、生产、供应生物制品的垄断格局被打破,开展生物制品研究的机构和进入生物制品生产领域的企业大幅增加,从事生物制品行业的人员也显著增多。目前,我国有300多家生物制药企业,其中疫苗生产企业30多家,是全球疫苗生产企业最多的国家。在1995年左右,国内血液制品生产企业大批涌现,且多数在1998年前后通过了GMP认证,保证了我国临床血液制品的大量应用。20世纪90年代以来,我国生物制药行业的年均增长率为25%~30%,远高于GDP的增长率。

同时,生物制品的生产规模逐渐由原来的小规模向大规模转化(表1-2)。绝大部分细菌类产品的生产已经变更为发酵培养工艺,细菌培养规模也从原来的“升”级水平达到或超过了“吨”级水平。病毒类疫苗的细胞培养很多已转变成传代细胞,传代细胞的培养方式从转瓶向生物反应器的转化已成为主流趋势。基因工程重组产品的哺乳动物细胞表达系统的培养已超过数十吨的规模。

除了培养规模的扩大,有效抗原的纯化工艺规模也大幅提高。以单一抗原组分为主要成分的细菌性疫苗的纯化工艺中,应用了大容量离心机及生产规模的液相层析分离系统;在灭活病毒疫苗和血液制品生产、纯化工艺中,使用了超滤系统、大型滤压设备等;在生物制品终产品的分装、冻干等工艺中,使用的分装机的分装速度,从过去的每小时3000~4000支,发展到现在的每小时3万支以上;冻干机的冻干面积,从过去的几平方米,扩大到现在的几十平方米,批冻干瓶数从原来的几万支,扩大到现在的几十万支。上述这些关键设备的应用,大大提高了生物制品的生产规模。

由于生产规模的扩大和生产企业的增多,使得我国生产的生物制品种类和数量大幅增加。我国目前每年可生产供应预防制品近10亿份人用剂量。由于疫苗的长期大面积使用,