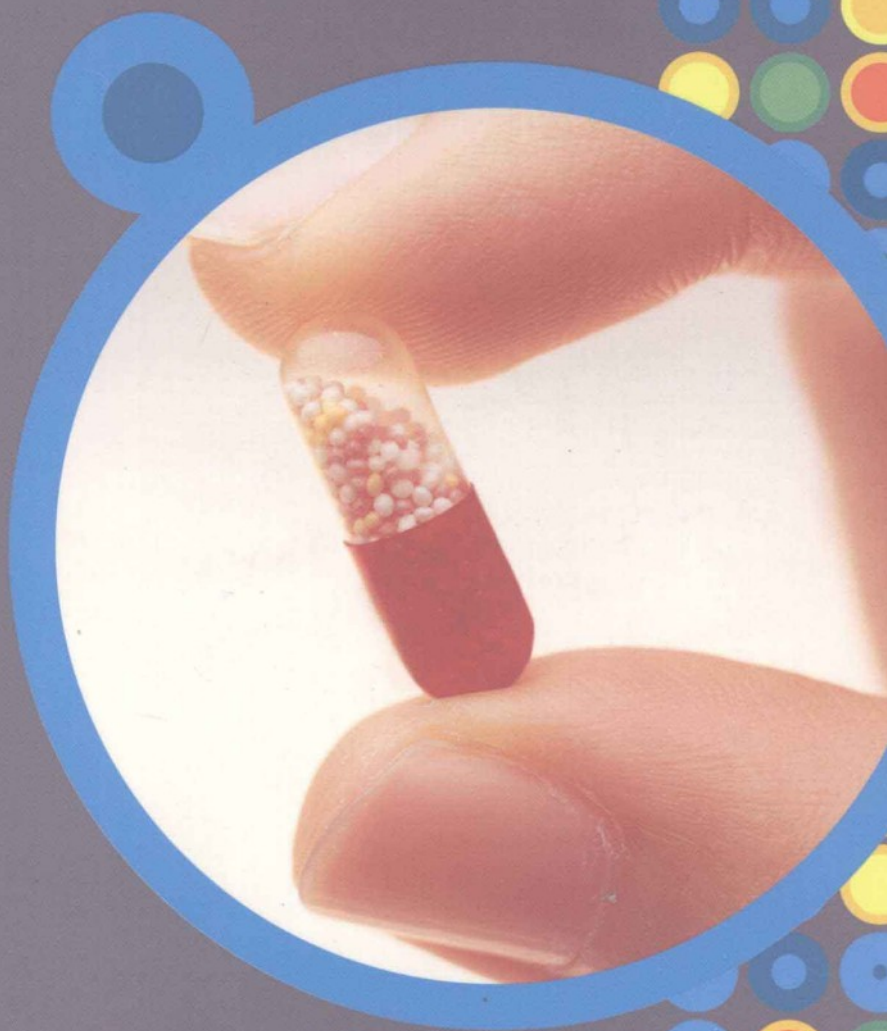


# 生物制药工艺学

Biopharmaceutical Technology

主编 余琼



# 生物制药工艺学

SHENGWU ZHIYAO GONGYIXUE

主 编 余 琼

副主编 任如意 丁海燕 王宝庆

编 者 (按编写章节顺序排列)

余 琼 黑龙江大学

任如意 牡丹江师范学院

丁海燕 大庆师范学院

王宝庆 哈尔滨商业大学

宋 永 黑龙江大学

吴国峰 黑龙江大学

贾树彪 黑龙江大学

曲中原 哈尔滨商业大学

刘 琳 哈尔滨商业大学

宋 刚 黑龙江大学



高等教育出版社·北京  
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

## 内容摘要

本书总共 16 章,分别为:绪论、生物制药工艺的 GMP 规程、生物材料的预处理及分离、萃取分离技术、凝胶过滤层析分离技术、离子交换层析技术、亲和层析技术、制备型高效液相色谱、抗生素类药物、脂类药物、维生素及辅酶类药物、氨基酸类药物、核酸及核苷酸类药物、多肽及蛋白质类药物、抗体工程药物和反义核酸类药物等内容,涵盖了生物制药领域的相关知识。

本书内容丰富,突出了生物制药的基本理论与生产实际相结合的理念,尽可能地反映当代生物制药工艺及质量控制的进展。许多药物生产工艺路线及质量控制方法来自大型制药企业的生产第一线。

本书的实用性及操作性强,有启发性,适合高等院校生物制药、制药工程、生化制药、生物法鉴、生物工程、食品工程、生物技术及应用等专业的教师和学生使用;也十分适合制药行业的从业人员及从事微生物药物、其他生物技术药物研究和生产的相关技术和管理人员以及生物制药相关学科的科技人员、大专院校师生使用和参考。

## 图书在版编目(CIP)数据

生物制药工艺学 / 余琼主编. —北京: 高等教育出版社, 2011. 3

ISBN 978-7-04-029112-4

I. ①生… II. ①余… III. ①生物制品: 药物-生产工艺-高等学校-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 018135 号

策划编辑 赵晓媛 责任编辑 王超然 封面设计 张楠  
责任印制 尤 静

出版发行 高等教育出版社  
社 址 北京市西城区德外大街 4 号  
邮政编码 100120

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司  
印 刷 北京宏信印刷厂

开 本 787 × 1092 1/16  
印 张 20.5  
字 数 490 000

购书热线 010-58581118  
咨询电话 400-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>  
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2011 年 3 月第 1 版  
印 次 2011 年 3 月第 1 次印刷  
定 价 38.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 29112-00

# 本书主编副主编及编写人员

主 编 余 琼

副 主 编 任如意 丁海燕 王宝庆

编写人员 (按编写章节顺序排列)

余 琼 黑龙江大学

任如意 牡丹江师范学院

丁海燕 大庆师范学院

王宝庆 哈尔滨商业大学

宋 永 黑龙江大学

吴国峰 黑龙江大学

贾树彪 黑龙江大学

曲中原 哈尔滨商业大学

刘 琳 哈尔滨商业大学

宋 刚 黑龙江大学

# 前 言

生物制药历史悠久,其内容博大精深。随着基因工程、基因治疗及转基因动植物研究的成功进展,特别是人类基因组计划和生物信息学的推动,不仅加速了生物制药领域的发展进程,而且把生物制药领域推进到一个崭新的阶段。我国加入 WTO 后,国内外对生物制药领域中药物的种类、数量、质量和治疗功效等均提出了更高的要求,我国生物制药行业面临着巨大的挑战。因此,生物制药将是 21 世纪最热门的领域之一。

当前,很多大学都设立了生物学科,而生物制药专业多数为重点专业,学生就业率高且从业后薪酬丰厚。《生物制药工艺学》是生物制药专业的专业必修课。本书的几位作者是任该课多年的教师,有的曾在大型制药企业工作数年,教学经验、药物生产经验丰富。在改革开放的今天,师生们深切体会到中国《生物制药工艺学》的教材内容需极大向前发展。作者特别注意将国内外最新的相关知识很恰当地让同学掌握,使学生学有所得、学有所成。

本书的编写分工:余琼编写第 1、7、15、16 章;任如意编写第 2、13 章;丁海燕编写第 3、5 章;王宝庆编写第 4 章;宋永编写第 6 章;吴国峰编写第 8 章;贾树彪和张宝兴负责第 9 章;曲中原第 10 章;刘琳第 11、12 章;宋刚第 14 章。

本书的内容丰富,实用性及操作性强,有启发性,可以使学生节省很多时间,提高学习效率;以利于本书的特色发挥。

本书的编写得到了黑龙江大学生命科学学院院长、博士生导师平文祥教授,副院长、博士生导师李海英教授,副院长韩德全教授及哈尔滨商业大学药学院院长张晓丹教授等的大力支持,在此深表感谢!感谢贾树彪老师对全书的编写提出的宝贵意见;感谢张巍、张艳宇、于研、李洪丽、关慧梓、李吉喆、魏超、梁利恒等对本书的编写做了很多的基础工作;本书在编写过程中征求了多所高校同行的意见,得到多位热心人士的帮助,在此表示真诚的感谢!

尽管在编写过程中对书稿做了多次审定,鉴于编者水平有限,时间仓促,难免会有不足和疏漏之处。欢迎使用本书的教师和同学给予指正,以臻完善。

余 琼

于黑龙江大学

2010 年 10 月

# 目 录

|                           |    |                          |    |
|---------------------------|----|--------------------------|----|
| <b>1 绪论</b> .....         | 1  | 2.2.2 厂房与设施              | 21 |
| 1.1 生物制药的起源与发展            | 1  | 2.2.3 设备                 | 25 |
| 1.2 生物药物的概念               | 3  | 2.2.4 物料                 | 27 |
| 1.3 生物药物的分类               | 3  | 2.2.5 卫生                 | 28 |
| 1.3.1 基因药物                | 3  | 2.2.6 验证                 | 31 |
| 1.3.2 基因工程药物              | 3  | 2.2.7 文件                 | 33 |
| 1.3.3 天然生物药物              | 4  | 2.2.8 生产管理               | 35 |
| 1.3.4 生物制品                | 7  | 2.2.9 质量管理与自检            | 36 |
| 1.4 生物药物的用途               | 8  | 2.2.10 药品销售与回收           | 37 |
| 1.4.1 治疗药物                | 8  | 2.2.11 投诉与不良反应报告         | 38 |
| 1.4.2 预防药物                | 8  | <b>2.3 GMP 认证</b>        | 39 |
| 1.4.3 诊断药物                | 8  | 2.3.1 药品 GMP 认证的发展       | 39 |
| 1.4.4 其他生物医药用品            | 9  | 2.3.2 《GMP 认证管理办法》中的相关规定 | 39 |
| 1.5 生物制药工艺的优化             | 9  | 2.3.3 GMP 认证的机构职能        | 39 |
| 1.5.1 生物药物的研究发展趋势         | 9  | 2.3.4 GMP 认证检查员          | 40 |
| 1.5.2 发展化学合成和蛋白质工程创制新结构药物 | 11 | 2.3.5 GMP 认证过程           | 40 |
| 1.5.3 中西医结合创制新型生物药物       | 11 | <b>3 生物材料的预处理及分离</b>     | 45 |
| 1.5.4 生物制药的生产工艺过程         | 11 | 3.1 生物材料的预处理             | 45 |
| 1.5.5 生物制药生产工艺的优化         | 14 | 3.1.1 预处理方法的确定           | 45 |
| 1.6 生物制药中试放大工艺设计          | 15 | 3.1.2 动物材料的预处理           | 46 |
| 1.6.1 生物制药工艺学的概念及研究内容     | 15 | 3.1.3 发酵液的预处理            | 46 |
| 1.6.2 生物制药工艺学的主要任务        | 15 | 3.2 生物材料的分离方法            | 50 |
| 1.6.3 中试放大的目的和要解决的问题      | 16 | 3.2.1 过滤                 | 50 |
| 1.6.4 中试放大的方法与研究内容        | 17 | 3.2.2 离心                 | 51 |
| <b>2 生物制药工艺的 GMP 规程</b>   | 19 | 3.2.3 液-固分离的影响因素         | 53 |
| 2.1 GMP 规程简介              | 19 | 3.2.4 液-固分离的选择准则         | 53 |
| 2.1.1 GMP 的概念及发展简史        | 19 | 3.2.5 液-固分离技术的发展趋势       | 53 |
| 2.1.2 GMP 实施的目的和意义        | 20 | 3.3 细胞破碎与分离              | 54 |
| 2.2 GMP 实施的范围             | 20 | 3.3.1 细胞破碎               | 54 |
| 2.2.1 机构与人员               | 21 | 3.3.2 细胞碎片分离             | 57 |
|                           |    | <b>4 萃取分离技术</b>          | 59 |
|                           |    | 4.1 溶剂萃取法                | 59 |

|                                      |     |                                     |     |
|--------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|
| 4.1.1 溶剂萃取的理论基础 .....                | 59  | 5.4.1 $V_0$ 及 $V_i$ 的测算 .....       | 105 |
| 4.1.2 溶剂萃取的基本原理 .....                | 61  | 5.4.2 分配系数 $K_d$ 及 $K_m$ 的测算 .....  | 105 |
| 4.1.3 溶剂萃取和理论收率的计算 .....             | 62  | 5.4.3 分辨率 .....                     | 105 |
| 4.1.4 影响溶剂萃取的因素 .....                | 65  | 5.5 影响凝胶层析的因素 .....                 | 106 |
| 4.1.5 两相溶剂萃取在操作中的注意<br>事项 .....      | 68  | 5.5.1 填料颗粒大小的影响 .....               | 106 |
| 4.2 超临界流体萃取法 .....                   | 68  | 5.5.2 样品的体积和黏度的影响 .....             | 106 |
| 4.2.1 超临界流体萃取的基本原理和<br>性质 .....      | 69  | 5.5.3 流速 .....                      | 107 |
| 4.2.2 影响超临界流体萃取的因素 .....             | 70  | 5.6 凝胶层析的扩展 .....                   | 107 |
| 4.2.3 超临界流体萃取的流程 .....               | 72  | 5.6.1 上行凝胶层析 .....                  | 107 |
| 4.2.4 超临界流体萃取的特点及应用 .....            | 73  | 5.6.2 增加有效床高 .....                  | 108 |
| 4.3 双水相萃取法 .....                     | 74  | 5.6.3 薄层凝胶层析 .....                  | 108 |
| 4.3.1 双水相萃取体系 .....                  | 74  | 5.7 凝胶层析中的常见问题及解决<br>方案 .....       | 109 |
| 4.3.2 双水相萃取的发展 .....                 | 77  | 5.7.1 凝胶层析中的注意事项 .....              | 109 |
| 4.3.3 双水相萃取的应用 .....                 | 79  | 5.7.2 凝胶层析操作中常见的故障原因<br>与排除方法 ..... | 110 |
| 4.4 溶剂回收 .....                       | 81  | 5.8 凝胶层析的应用 .....                   | 111 |
| 4.4.1 间歇精馏 .....                     | 81  | 5.8.1 脱盐和浓缩 .....                   | 111 |
| 4.4.2 间歇精馏回收废溶剂油中二甲苯<br>和醋酸丁酯 .....  | 82  | 5.8.2 相对分子质量测定 .....                | 112 |
| 4.4.3 四环素碱和盐酸盐结晶母液中<br>所含丁醇的回收 ..... | 83  | 5.8.3 凝胶层析在生物制药中的应用 .....           | 113 |
| 5 凝胶过滤层析分离技术 .....                   | 84  | 5.9 凝胶层析应用举例 .....                  | 115 |
| 5.1 凝胶层析的基本原理及特点 .....               | 84  | 5.9.1 凝胶层析纯化辣木絮凝剂 .....             | 115 |
| 5.1.1 凝胶层析的基本原理 .....                | 84  | 5.9.2 凝胶层析纯化细胞色素 C .....            | 116 |
| 5.1.2 凝胶层析的特点 .....                  | 88  | 6 离子交换层析技术 .....                    | 118 |
| 5.2 凝胶的种类与特性 .....                   | 89  | 6.1 离子交换层析的基本原理及<br>特点 .....        | 118 |
| 5.2.1 聚丙烯酰胺凝胶 .....                  | 89  | 6.1.1 离子交换层析的基本原理 .....             | 118 |
| 5.2.2 葡聚糖凝胶 .....                    | 91  | 6.1.2 离子交换层析的特点 .....               | 119 |
| 5.2.3 琼脂糖凝胶 .....                    | 94  | 6.2 离子交换树脂的种类 .....                 | 120 |
| 5.2.4 聚苯乙烯凝胶 .....                   | 95  | 6.2.1 强酸性阳离子交换树脂 .....              | 120 |
| 5.2.5 多孔玻璃微球 .....                   | 96  | 6.2.2 弱酸性阳离子交换树脂 .....              | 120 |
| 5.2.6 疏水性凝胶 .....                    | 96  | 6.2.3 强碱性阴离子交换树脂 .....              | 121 |
| 5.3 凝胶层析的实验条件和操作 .....               | 97  | 6.2.4 弱碱性阴离子交换树脂 .....              | 121 |
| 5.3.1 凝胶的选择和处理 .....                 | 97  | 6.2.5 新型离子交换剂 .....                 | 122 |
| 5.3.2 凝胶层析柱的设计和制备 .....              | 99  | 6.2.6 多糖基离子交换剂的应用 .....             | 125 |
| 5.3.3 凝胶层析的操作 .....                  | 101 | 6.3 离子交换树脂的结构 .....                 | 126 |
| 5.4 主要参数的测算 .....                    | 105 | 6.3.1 强酸性阳离子交换树脂 .....              | 126 |
|                                      |     | 6.3.2 强碱性阴离子交换树脂 .....              | 127 |



|                                  |     |   |     |
|----------------------------------|-----|---|-----|
| 6.3.3 弱酸性阴离子交换树脂·····            | 127 | 6.11.6 在环境保护上的应用·····                   | 137 |
| 6.3.4 弱碱性阴离子交换树脂·····            | 127 | 6.11.7 在湿法冶金及其他方面的<br>应用·····           | 137 |
| 6.4 离子交换树脂的交换容量·····             | 128 | 6.12 离子交换层析的应用举例·····                   | 138 |
| 6.5 离子交换树脂的交换过程·····             | 129 | 6.12.1 离子交换层析纯化抗凝血<br>多肽·····           | 138 |
| 6.6 选择离子交换树脂的一般原则···             | 129 | 6.12.2 离子交换层析和凝胶过滤层析<br>纯化类人胶原蛋白 I····· | 138 |
| 6.7 离子交换树脂的再生·····               | 130 | 6.12.3 离子交换层析纯化链霉素·····                 | 142 |
| 6.7.1 交换剂的处理、再生与转型·····          | 130 | 6.12.4 离子交换层析纯化庆大霉素···                  | 142 |
| 6.7.2 柱上操作·····                  | 130 | 6.12.5 离子交换层析纯化四环素·····                 | 142 |
| 6.7.3 洗脱与收集·····                 | 130 | 6.12.6 离子交换层析纯化青霉素·····                 | 143 |
| 6.8 离子交换层析的操作·····               | 131 | <b>7 亲和层析技术</b> ·····                   | 144 |
| 6.8.1 离子交换剂的预处理和装柱·····          | 131 | 7.1 亲和层析的基本原理及特点·····                   | 144 |
| 6.8.2 加样与洗脱·····                 | 131 | 7.1.1 亲和层析的基本原理·····                    | 144 |
| 6.8.3 洗脱馏分的分析·····               | 132 | 7.1.2 亲和层析的特点·····                      | 145 |
| 6.8.4 离子交换剂的再生与保存·····           | 132 | 7.2 亲和层析载体的选择与活化·····                   | 146 |
| 6.9 离子交换层析的注意事项·····             | 132 | 7.2.1 亲和层析载体的特征·····                    | 146 |
| 6.9.1 层析柱·····                   | 132 | 7.2.2 亲和层析常用的载体·····                    | 146 |
| 6.9.2 平衡缓冲液·····                 | 133 | 7.2.3 亲和层析载体的活化·····                    | 147 |
| 6.9.3 上样·····                    | 133 | 7.3 亲和层析的配体(配基)·····                    | 149 |
| 6.9.4 洗脱缓冲液·····                 | 133 | 7.3.1 理想配体的特点·····                      | 149 |
| 6.9.5 洗脱速度·····                  | 133 | 7.3.2 配体的浓度·····                        | 150 |
| 6.9.6 样品的浓缩、脱盐·····              | 134 | 7.3.3 配体耦联的位置·····                      | 150 |
| 6.10 离子交换层析中常见问题的<br>分析·····     | 134 | 7.3.4 配体分子的大小·····                      | 150 |
| 6.10.1 层析速度太慢·····               | 134 | 7.3.5 配体的选择·····                        | 150 |
| 6.10.2 蛋白质不与树脂结合·····            | 134 | 7.3.6 配体的种类·····                        | 150 |
| 6.10.3 纯化的蛋白质产率低·····            | 134 | 7.3.7 用于固定化配基的凝胶衍<br>生物·····            | 151 |
| 6.10.4 蛋白质分辨效果差·····             | 134 | 7.4 亲和层析载体与配体的耦联·····                   | 152 |
| 6.10.5 蛋白质洗脱的重现性差·····           | 134 | 7.4.1 配体与隔离臂的连接·····                    | 153 |
| 6.10.6 纯化时蛋白质失活·····             | 135 | 7.4.2 测定配体结合量的方法·····                   | 155 |
| 6.10.7 蛋白质活性高于纯化前·····           | 135 | <b>7.5 亲和层析的影响因素</b> ·····              | 155 |
| 6.11 离子交换层析的应用·····              | 135 | 7.5.1 配体浓度对亲和力的影响·····                  | 155 |
| 6.11.1 在中药有效成分提取中的<br>应用·····    | 135 | 7.5.2 配体结合量的影响·····                     | 156 |
| 6.11.2 在制药工业中的应用·····            | 136 | 7.5.3 空间障碍的影响·····                      | 156 |
| 6.11.3 在水处理上的应用·····             | 137 | 7.5.4 载体孔径的影响·····                      | 156 |
| 6.11.4 在食品工业上的应用·····            | 137 | 7.5.5 微环境的影响·····                       | 156 |
| 6.11.5 在合成化学和石油化学工业上的<br>应用····· | 137 |   |     |



|  |     |                               |     |
|--|-----|-------------------------------|-----|
| 7.6 其他亲和层析 .....                       | 157 | 8.3 高效液相色谱实验条件的<br>选择 .....   | 173 |
| 7.6.1 金属螯合亲和层析 .....                   | 157 | 8.3.1 柱的选择和装填 .....           | 174 |
| 7.6.2 有机染料亲和层析 .....                   | 158 | 8.3.2 柱填料 .....               | 174 |
| 7.6.3 拟生物亲和层析 .....                    | 158 | 8.3.3 色谱柱的使用和维护注意<br>事项 ..... | 175 |
| 7.6.4 多肽亲和层析 .....                     | 158 | 8.3.4 洗脱剂 .....               | 176 |
| 7.7 亲和层析与其他分离技术的<br>联用 .....           | 158 | 8.3.5 仪器设备 .....              | 177 |
| 7.7.1 亲和膜分离技术 .....                    | 159 | 8.4 高效液相色谱操作变量的<br>确定 .....   | 178 |
| 7.7.2 离子交换—亲和色谱分离<br>纯化 .....          | 159 | 8.4.1 样品的进样量 .....            | 178 |
| 7.7.3 生物磁性亲和分离技术 .....                 | 159 | 8.4.2 制备产率 .....              | 178 |
| 7.7.4 电泳亲和层析技术 .....                   | 159 | 8.4.3 回收率计算和纯度鉴定 .....        | 179 |
| 7.7.5 膨胀床吸附层析技术 .....                  | 160 | 8.5 制备型高效液相色谱的应用 .....        | 179 |
| 7.8 亲和层析的操作 .....                      | 160 | 8.5.1 多肽的分离 .....             | 179 |
| 7.8.1 平衡 .....                         | 160 | 8.5.2 蛋白质的分离 .....            | 181 |
| 7.8.2 样品上柱和冲洗 .....                    | 160 | 8.5.3 多糖的分离 .....             | 184 |
| 7.8.3 洗脱 .....                         | 161 | 8.5.4 核酸与核苷酸的分离纯化 .....       | 184 |
| 7.8.4 再生 .....                         | 161 | 9 抗生素类药物 .....                | 185 |
| 7.9 亲和层析操作中的注意事项 .....                 | 161 | 9.1 抗生素类药物的概述 .....           | 185 |
| 7.9.1 上样 .....                         | 161 | 9.1.1 抗生素的分类 .....            | 185 |
| 7.9.2 冲洗 .....                         | 162 | 9.1.2 抗生素在医疗上的应用 .....        | 186 |
| 7.9.3 洗脱 .....                         | 162 | 9.2 青霉素 .....                 | 187 |
| 7.9.4 亲和层析载体的再生和保存 .....               | 164 | 9.2.1 青霉素生产的早期发展 .....        | 187 |
| 7.10 亲和层析的应用举例 .....                   | 164 | 9.2.2 青霉素的结构和性质 .....         | 188 |
| 7.10.1 亲和层析纯化重组人成骨<br>生长肽(rhOGP) ..... | 164 | 9.2.3 青霉素生产的上游工程 .....        | 189 |
| 7.10.2 亲和层析纯化胰蛋白酶 .....                | 165 | 9.2.4 青霉素生产的下游工程 .....        | 193 |
| 7.10.3 亲和层析纯化抗凝血酶Ⅲ .....               | 166 | 9.2.5 半合成抗生素 .....            | 194 |
| 7.10.4 一种组合纯化方案 .....                  | 167 | 9.3 链霉素 .....                 | 196 |
| 8 制备型高效液相色谱 .....                      | 170 | 9.3.1 链霉素的结构 .....            | 196 |
| 8.1 高效液相色谱(HPLC)的概念及<br>特点 .....       | 170 | 9.3.2 链霉素的性质 .....            | 197 |
| 8.1.1 分离机制和分类 .....                    | 170 | 9.3.3 链霉素的制备原理 .....          | 198 |
| 8.1.2 色谱的重要参数及相互关系 .....               | 171 | 9.4 红霉素 .....                 | 202 |
| 8.1.3 柱色谱的相关参数 .....                   | 171 | 9.4.1 红霉素的结构 .....            | 202 |
| 8.2 分离方案的设计 .....                      | 172 | 9.4.2 红霉素的性质 .....            | 203 |
| 8.2.1 色谱方法之间的组合 .....                  | 172 | 9.4.3 红霉素的制备原理 .....          | 203 |
| 8.2.2 分离条件的最佳化 .....                   | 173 | 10 脂类药物 .....                 | 208 |
|  |     | 10.1 脂类药物的概述 .....            | 208 |

|                                     |     |                                   |     |
|-------------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|
| 10.2 脂类药物的临床应用 .....                | 209 | 12.2.5 在农业上的应用 .....              | 239 |
| 10.2.1 胆酸类药物的临床应用 .....             | 210 | 12.2.6 在其他行业的应用 .....             | 239 |
| 10.2.2 色素类药物的临床应用 .....             | 210 | 12.3 氨基酸类药物的制备工艺 .....            | 239 |
| 10.2.3 不饱和脂肪酸类药物的临床<br>应用 .....     | 210 | 12.3.1 传统的氨基酸制备方法 .....           | 239 |
| 10.2.4 磷脂类药物的临床应用 .....             | 210 | 12.3.2 运用基因工程手段生产<br>氨基酸 .....    | 245 |
| 10.2.5 固醇类药物的临床应用 .....             | 210 | 12.4 氨基酸输液 .....                  | 246 |
| 10.3 脂类药物的制备方法 .....                | 211 | 12.4.1 氨基酸输液的组成与要求 .....          | 246 |
| 10.3.1 制备 .....                     | 211 | 12.4.2 氨基酸输液的配制 .....             | 246 |
| 10.3.2 分离 .....                     | 211 | 12.4.3 质量标准 .....                 | 247 |
| 10.3.3 精制 .....                     | 212 | 13 核酸及核苷酸类药物 .....                | 248 |
| 10.4 重要脂类药物的制备工艺 .....              | 212 | 13.1 核酸类药物的概述 .....               | 248 |
| 10.4.1 胆酸类 .....                    | 212 | 13.1.1 核酸的分类 .....                | 248 |
| 10.4.2 色素类 .....                    | 215 | 13.1.2 核酸的性质 .....                | 249 |
| 10.4.3 不饱和脂肪酸类 .....                | 217 | 13.1.3 核酸含磷量的测定 .....             | 250 |
| 10.4.4 磷脂类 .....                    | 222 | 13.1.4 核酸的生物学功能 .....             | 250 |
| 10.4.5 固醇类 .....                    | 224 | 13.2 核酸类药物的应用 .....               | 252 |
| 10.4.6 人工牛黄 .....                   | 225 | 13.2.1 核苷类 .....                  | 252 |
| 11 维生素及辅酶类药物 .....                  | 227 | 13.2.2 核苷酸类 .....                 | 252 |
| 11.1 维生素及辅酶类药物的概述 .....             | 227 | 13.3 制备方法 .....                   | 252 |
| 11.1.1 维生素 .....                    | 227 | 13.3.1 分离 .....                   | 252 |
| 11.1.2 辅酶 .....                     | 227 | 13.3.2 纯化 .....                   | 253 |
| 11.2 维生素类药物的应用 .....                | 228 | 13.4 核酸类药物的制备工艺 .....             | 253 |
| 11.2.1 维生素在临床预防上的应用 .....           | 228 | 13.4.1 DNA 的制备工艺路线及工艺<br>过程 ..... | 253 |
| 11.2.2 维生素在疾病治疗上的应用 .....           | 228 | 13.4.2 DNA 的临床应用 .....            | 254 |
| 11.3 典型维生素类药物的制备 .....              | 229 | 13.4.3 RNA 的制备工艺路线及工艺<br>过程 ..... | 257 |
| 11.3.1 维生素 B <sub>2</sub> 的制备 ..... | 229 | 13.4.4 RNA 的临床应用 .....            | 257 |
| 11.3.2 维生素 C 的制备 .....              | 230 | 14 多肽及蛋白质类药物 .....                | 261 |
| 11.4 典型辅酶类药物的制备 .....               | 232 | 14.1 多肽及蛋白质类药物的概述 .....           | 261 |
| 11.4.1 辅酶 A 的制备 .....               | 232 | 14.1.1 多肽类药物的分类 .....             | 261 |
| 11.4.2 辅酶 Q <sub>10</sub> 的制备 ..... | 234 | 14.1.2 蛋白质药物的分类 .....             | 262 |
| 12 氨基酸类药物 .....                     | 236 | 14.2 生物技术在多肽及蛋白质类<br>药物中的应用 ..... | 263 |
| 12.1 氨基酸药物的概述 .....                 | 236 | 14.2.1 生物技术来源药物的发现和<br>筛选 .....   | 263 |
| 12.2 氨基酸的应用 .....                   | 236 | 14.2.2 我国今后多肽类药物生产和改进的            |     |
| 12.2.1 在医药行业的应用 .....               | 236 |                                   |     |
| 12.2.2 在食品行业的应用 .....               | 238 |                                   |     |
| 12.2.3 在日用化工行业的应用 .....             | 238 |                                   |     |
| 12.2.4 在饲料添加剂行业的应用 .....            | 239 |                                   |     |

|                               |     |                               |     |
|-------------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 主要途径 .....                    | 264 | <b>16 反义核酸类药物</b> .....       | 298 |
| 14.2.3 生物技术药物的生产 .....        | 265 | 16.1 反义核酸类药物的概念 .....         | 298 |
| <b>14.3 多肽及蛋白质类药物的提取及</b>     |     | 16.2 反义核酸的来源及作为药物的            |     |
| 纯化 .....                      | 266 | 基本条件 .....                    | 298 |
| 14.3.1 理化性质 .....             | 266 | 16.2.1 反义核酸的来源 .....          | 298 |
| 14.3.2 提取 .....               | 268 | 16.2.2 反义核酸作为药物的必备            |     |
| 14.3.3 蛋白质浓度测定的方法——考马         |     | 条件 .....                      | 298 |
| 斯亮蓝法 .....                    | 268 | <b>16.3 反义核酸类药物的特点</b> .....  | 300 |
| 14.3.4 纯化 .....               | 269 | <b>16.4 反义核酸类药物的作用机制</b> ...  | 300 |
| <b>14.4 多肽类药物的制备</b> .....    | 270 | <b>16.5 反义核酸类药物的临床应用</b> ...  | 301 |
| 14.4.1 重组人成骨生长肽的制备 .....      | 270 | 16.5.1 在治疗癌症方面 .....          | 301 |
| 14.4.2 降钙素的制备 .....           | 272 | 16.5.2 在抗病毒方面 .....           | 302 |
| 14.4.3 胸腺肽的制备 .....           | 275 | 16.5.3 在治疗心血管疾病方面 .....       | 302 |
| <b>14.5 蛋白质类药物的制备</b> .....   | 276 | 16.5.4 在治疗高胆固醇血症方面 .....      | 302 |
| 14.5.1 生长激素的制备 .....          | 276 | 16.5.5 在治疗其他疾病方面 .....        | 302 |
| 14.5.2 干扰素的制备 .....           | 278 | <b>16.6 反义核酸药物存在的问题</b> ..... | 303 |
| 14.5.3 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的         |     | 16.6.1 不良反应 .....             | 303 |
| 制备 .....                      | 280 | 16.6.2 稳定性及有效运载系统 .....       | 303 |
| <b>15 抗体工程药物</b> .....        | 286 | 16.6.3 ASODN 能引起人体的免疫         |     |
| <b>15.1 抗体的概述</b> .....       | 286 | 反应 .....                      | 303 |
| 15.1.1 抗体的概念 .....            | 286 | 16.6.4 药物生产的高成本问题 .....       | 303 |
| 15.1.2 抗体的分类 .....            | 286 | <b>16.7 反义核酸药物的制备工艺</b>       |     |
| 15.1.3 抗体的结构与功能 .....         | 288 | 举例 .....                      | 304 |
| <b>15.2 抗体工程药物的概述</b> .....   | 292 | 16.7.1 抑制血管内皮生长因子(VEGF)表      |     |
| 15.2.1 抗体工程药物的概念 .....        | 292 | 达的反义核酸药物的制备工艺 ...             | 304 |
| 15.2.2 抗体工程药物的分类 .....        | 292 | 16.7.2 抗乙型肝炎反义核酸药物的制备         |     |
| 15.2.3 抗体工程药物的特点 .....        | 293 | 工艺 .....                      | 304 |
| 15.2.4 抗体工程药物研究的发展            |     | 16.7.3 治疗癌症的混合反义核酸的           |     |
| 趋势 .....                      | 293 | 制备 .....                      | 305 |
| <b>15.3 抗体工程药物的制备举例</b> ..... | 294 | 16.7.4 产业化制备 .....            | 306 |
| 15.3.1 抗病毒抗体工程药物的制备 ...       | 294 | <b>主要参考文献</b> .....           | 308 |
| 15.3.2 抗 p185 单克隆抗体的制备 .....  | 296 | <b>索引</b> .....               | 313 |

# 结 论

## 1.1 生物制药的起源与发展

生物药物的发展距今已有数千载。3 000 多年前,我国古代的人们就利用长霉的豆腐治疗皮肤病,如疮、痈等疾病。1972 年,在甘肃省威武县旱滩坡东汉墓出土的古代医书中,记载有母曲与矾石、谷物等混合,在白蜜调和下制成丸剂,可治疗赤白痢等病症。李时珍在《本草纲目》中记载用“神曲”和“红曲”治疗疮、痈、湿热、泻等疾病。这些都是古代劳动人民在没有意识到微生物存在的条件下,利用微生物来治疗疾病的实例,充分体现了中华民族的伟大智慧。

微生物在预防人类疾病方面也起着重要的作用。我国宋朝的民间医生将研磨成粉末的天花病人的痘痂吹进未患过天花的病人的鼻孔里,使他们获得了对天花病的免疫力。此项技术比西方人[英国的乡村医生爱德华·琴纳(Edward Jenner)]接种牛痘进行预防天花要早大约 800 年。当时,天花病在欧洲夺去了无数人的生命。面对大量的病人,琴纳发现一些挤牛奶的姑娘的手无意中接触了牛痘的浆液,牛痘病毒就从手上细小的伤口进入人体,获得了对天花病毒的免疫力。此后,经过人们的不懈努力,成功地预防了天花病的流行,开创了人类用科学的方法免疫防病的新纪元。

1929 年,英国的细菌学家亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)在培养金黄色葡萄球菌时污染了点青霉(*Penicillium notatum*),后者能抑制金黄色葡萄球菌的生长。经过仔细观察后发现,金黄色葡萄球菌不能生长是由于点青霉产生的代谢产物——青霉素对其抑制之故,从而发现了青霉素。1940 年,由弗里洛(Howard Walter Florey)和钱恩(Ernest Boris Chain)成功地提取出了青霉素的结晶,并在临床上加以验证其效果。二战期间,青霉素发酵生产的成功拯救了无数伤员的生命,为人类治疗细菌感染性疾病开创了新的时代。

青霉素的发现与研制成功,成为医学史上一项奇迹。1945 年,弗莱明、弗里洛和钱恩共同获得了诺贝尔生理学 and 医学奖。

20 世纪的 40—50 年代是抗生素工业不断发展的黄金时代,大批的新抗生素相继被发现,但在临床上得到应用的比例确实很小。1944 年,美国的放线菌专家瓦克斯曼(Selman Abraham Waksman)从土壤中分离出一种有效地抵抗革兰氏阴性细菌的抗生素,称之为链霉素。这是第一个可有效治疗结核病的抗生素。1947 年找到了氯霉素,是第一个广谱抗生素。此后,又陆续发现了多黏菌素(1947)、金霉素(1948)、新霉素(1949)、制霉菌素(1950)、土霉素(1950)、红霉素(1952)、四环素(1953)、卡那霉素(1957)、去甲基金霉素(1957)等。

自 20 世纪 50 年代以来,利用发酵工艺生产维生素、氨基酸、酶制剂等得到了迅速的发展。1957 年,木下祝郎的谷氨酸发酵生产方法首先在日本取得成功,各种氨基酸产生菌的筛选和

生物合成机制的研究日益深入。到目前为止,用微生物发酵法可进行规模化、自动化生产赖氨酸、苏氨酸等 18 种氨基酸。

20 世纪 60 年代以来,陆续开发出一些新的抗肿瘤抗生素、抗病毒抗生素、抗虫抗生素和农牧业用抗生素等。

20 世纪 70 年代,我国的维生素 C“二步发酵法”处于国际领先地位。此外,我国在甾体激素药物的微生物转化、有机溶剂的发酵生产方面都取得了长足的发展。

20 世纪 70 年代以后,随着生物技术的迅速发展,形成了一个以基因工程为主导、发酵工程为中心的包括酶工程、细胞工程的现代生物技术体系。

利用 DNA 重组技术构建的基因工程菌陆续投入了发酵生产,拓宽了生物制药工业的领域;利用 DNA 重组技术成功地研制出胰岛素(insulin)、干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素(interleukins, IL)、生长激素(growth hormone, GH)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、淋巴细胞生长因子(lymphoma cell growth factor, LCGF)、血小板生成素(thrombopoietin, TPO)等各种人体活性蛋白多肽因子,用于治疗多种疑难疾病。

生物制药中新菌种的研究和开发过程中,运用基因工程技术极大地提高了菌种的生产能力。礼来公司与牛津大学合作构建了生产头孢菌素 C 的基因工程菌,通过增加另一套扩环酶亦称为脱乙酰氧基头孢菌素 C 合成酶(催化青霉素 N 扩环生成脱乙酰氧基头孢菌素 C)基因,使头孢菌素 C 的产量提高 15%,并已用于大规模生产。

1997 年,全球生物技术药品的市场约为 150 亿美元,之后每年保持着 12% 甚至更高的增长速度,2003 年达到 600 亿美元,占同期世界药品市场总销售额的 10% 以上。其中,市场占有率较高的品种主要有促红细胞生成素(EPO),占全球整个生物技术市场的 28%,其次是重组人胰岛素占 18%,干扰素及集落刺激因子各占 15%,生长激素占 11%,纤维蛋白溶酶原活化剂占 4%,其他药品类占 9%。

目前,国际生物技术产业呈现如下特点:① 投资热;② 战略联盟日趋频繁;③ 生物技术新药不断涌现;④ 研究和开发投入持续上升。

我国生物制药的研究和开发起步于 20 世纪 70 年代。自 1989 年干扰素上市以来,我国已有 27 种生物技术药物实现了国产化,十余种生物技术新药正处于临床试验阶段,另有 40 多种基因工程药物处于研发阶段。2003 年,我国已研制成功世界上第一个上市的基因治疗药重组腺病毒 p53 制品(Ad-p53),其具有广谱抗肿瘤作用。基因工程人胰岛素实现大规模产业化,使我国成为全球第三个基因工程人胰岛素产业化的国家。

我国的 SARS 疫苗、禽流感疫苗等研究走在世界前列。目前,我国已成为世界疫苗产品的最大生产国,可以生产预防 26 种病毒的 41 种疫苗,年产量超过 10 亿个剂量单位,其中用于预防乙肝、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、破伤风等儿科常见病的疫苗的生产量达到 5 亿。

在经济效益方面,1996 年我国生物技术药品产值约为 18 亿元,实现利润 5 亿元;到 1997 年

底,上市的基因工程药物有 12 种,年产值达 30 亿元;2000 年产值则达到 69 亿元;2003 年达到 99 亿元。截至 2007 年 11 月,生物制药行业的销售收入已达到 445.88 亿元人民币,比上年同期增长 22.14%。但从近几年的销售增长幅度看,呈现渐稳的趋势。2004 年、2005 年、2006 年和 2007 年 1—11 月份增长率分别为 22.08%、30.21%、25.50% 和 22.14%;2005 年的销售收入增长率创下历史新高;2007 年的产品利润增长快速,创下了 45.83% 的历史新高。

## 1.2 生物药物的概念

生物药物(biological medicine)是利用生物体或生物组织、细胞、体液等,综合应用生物学、生物化学与分子生物学、医学、微生物学、免疫学、物理化学与工程学和药学等科学原理与方法加工制造成的一类用于预防、诊断和治疗的制品。

生物药物的原料以天然的生物材料为主,包括微生物、人体、动物、植物、海洋生物等。随着生物技术的发展,有目的人工制得的生物原料成为当前生物制药原料的主要来源,如用免疫法制得的动物原料、改变基因结构制得的微生物或其他细胞原料等。生物药物的特点是药理活性高、毒副作用小、营养价值高。

现代生物药物包括:① 基因重组多肽、蛋白类治疗剂;② 基因药物;③ 天然生物药物;④ 合成与部分合成的生物药物等。

## 1.3 生物药物的分类

生物制药工业的产品种类繁多,包括的品种极其广泛。通常是按药物的化学本质和化学特性、来源和制造方法、生理功能和临床应用以及将三者结合进行综合分类。现代生物药物可分为四大类。

### 1.3.1 基因药物

基因药物(gene medicine)是以基因作为治疗的物质基础,包括基因治疗用的重组目的 DNA 片段、重组疫苗、反义药物和核酶等。基因治疗除用于遗传病治疗外,已扩展到用于治疗肿瘤、艾滋病、囊性纤维变性、糖尿病和心血管疾病等。

反义药物(anti-sense medicine)是以人工合成的十至几十个反义寡核苷酸序列与模板 DNA 或 mRNA 互补形成稳定的双链结构,抑制靶基因的转录和 mRNA 的翻译,从而起到抗肿瘤和抗病毒的作用。反义药物除用于抗肿瘤、抗病毒治疗外,还用于心血管疾病、代谢障碍与免疫系统及细胞黏附系统的疾病治疗。

### 1.3.2 基因工程药物

利用基因工程和蛋白质工程技术制造的重组活性物质,如治疗性多肽、蛋白质、激素、酶、抗体、可溶性受体等。

#### (1) 细胞因子干扰素类

有  $\alpha$ -干扰素( $\alpha_1$ b、 $\alpha_2$ a、 $\alpha_2$ b)、 $\beta$ -干扰素和  $\gamma$ -干扰素等。

### (2) 白介素类和肿瘤坏死因子等细胞因子类

临床应用的有白介素-2(IL-2)和突变型白介素-2(Ser<sup>125</sup>-IL-2)。IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11和IL-12等正在研究开发中。肿瘤坏死因子类主要包括TNF- $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 受体等。

### (3) 生长因子类

主要品种有胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDFD)、转化生长因子(TGF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ )、神经生长因子(NGF)及各种神经营养因子等。它们的主要功能是促进细胞生长、组织再生和创伤治疗等。

### (4) 造血系统生长因子类

主要品种有粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、巨噬细胞粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、促血小板生成素(TPO)以及干细胞生长因子(SCF)等。它们的主要功能是促进造血系统,增加白细胞、红细胞和血小板等。

### (5) 重组多肽与蛋白质类激素类

主要品种有重组人胰岛素(rhInsulin)、重组人生长激素(rhGH)、促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和绒毛膜促性腺激素(HCG)、重组人白蛋白和重组人血红蛋白等。

### (6) 重组疫苗与单抗制品

重组疫苗有重组乙肝表面抗原疫苗(酵母)、乙肝基因疫苗(重组乙肝表面抗原疫苗、CHO细胞)、AIDS疫苗、流感疫苗、痢疾疫苗和肿瘤疫苗等。

单抗制品有抗HER2/neu抗体,用于治疗乳腺癌;抗F单克隆抗体,用于治疗呼吸道感染;抗TNF- $\alpha$ 单克隆抗体,用于治疗风湿性关节炎;抗EGFR(Her-1)单克隆抗体,用于治疗头颈癌等。

### (7) 心血管病治疗剂与酶制剂

主要品种有VIII因子、水蛭素、tpA、rtpA、尿激酶、链激酶、葡激酶、天冬酰胺酶、超氧化物歧化酶、葡萄糖脑苷酶及DNase等。此类药品主要用于心血管疾病和抗肿瘤治疗。

## 1.3.3 天然生物药物

天然生物药物(natural biological medicine):主要是指来自自然界中动物、植物或微生物的药物。相对分子质量一般较大,组成结构常较复杂,生物活性受到多种因素的影响。通常比化学药物更合理和更有效,毒性较低、安全性较高、副作用较小。

天然生物药物是新型生物药物的先导物,通过合理药物设计,可以创造疗效更高,作用更专一,更易为机体所接受,副作用与不良反应更小的新药。

### 1.3.3.1 微生物药物

微生物药物(microbial medicine)是一类特异的天然有机化合物,包括微生物的初级代谢产物(primary metabolite)、次级代谢产物(secondary metabolite)和微生物结构物质,还包括借助微生物转化(microbial transformation)产生的用化学方法难以合成的药物或中间体。

#### (1) 抗生素类药物(antibiotic medicine)

抗生素(antibiotics)是生物(动物、植物或微生物)在其生命活动中产生的,能够杀灭或抑制其他微生物的一类物质及其衍生物,用于治疗敏感微生物(常为细菌或真菌)所致的感染,具有



抗感染和抗肿瘤的作用。此外,抗生素还有杀虫、除草及抑制某些酶类的作用(详见第9章)。

#### (2) 维生素类药物(vitamin medicine)

维生素是维持动物体内脂肪、蛋白质和糖类等正常代谢和动物体的正常生长发育所必需的一类有机化合物。在化学结构上和生理作用上各不相同。维生素不仅用于治疗维生素缺乏症,而且广泛地用作医疗辅助用药及动物的营养性添加剂。现在已知的维生素有三四十种,大都是根据它们的缺乏症而发现的。

#### (3) 氨基酸类药物(amino acid medicine)

用微生物野生菌株发酵生产的氨基酸有4种:L-谷氨酸、L-缬氨酸、L-丙氨酸、DL-丙氨酸;采用前体发酵的氨基酸有5种:L-异亮氨酸、L-色氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-苯丙氨酸。

#### (4) 核苷酸类药物(nucleic acid medicine;nucleotide medicine)

由某些动物、微生物的细胞中提取出的核酸(包括核苷酸和脱氧核苷酸),或者用人工合成法制备的具有核酸结构(包括核苷酸和脱氧核苷酸结构)同时又具有一定药理作用的物质,称为核酸药物或核酸类生化药物。广义的核酸药物可包括核苷酸药物、核苷药物及含有不同碱基化合物的药物。

#### (5) 酶与辅酶类药物(enzyme and coenzyme medicine)

此类药物包括:① 心血管疾病治疗酶,如辅酶Q、链激酶、双链酶与葡激酶等。② 抗肿瘤酶,如L-天冬酰胺酶、核糖核酸酶等。③ 辅酶类药物,如辅酶I(NAD)、辅酶II(NADP)、辅酶A(CoA)等。

#### (6) 酶抑制剂类药物(enzyme inhibitor medicine)

由微生物来源的酶抑制剂用于抗肿瘤的有亮氨酸氨肽酶抑制剂——苯丁亮氨酸(bestatin); $\beta$ -内酰胺酶抑制剂——克拉维酸(Clavulanic acid)与羟氨苄青霉素、羟噻吩青霉素分别组成安灭菌与泰灭菌,都能保持对产青霉素酶的耐药菌有效。

#### (7) 免疫调节剂类药物(immunomodulating agents medicine)

用来增强及调节免疫功能的药物。该类药物治疗免疫功能低下、某些继发性免疫缺陷病及恶性肿瘤,均有一定疗效。大多是生物制品,如卡介苗(BCG)、内毒素等;少数是一些人工合成的化学药物如左旋咪唑(levamisole)和梯洛龙(tilorone)等。

#### (8) 受体拮抗剂类药物(receptor antagonist medicine)

受体拮抗剂是根据受体配体结合原理来筛选得到的特异性强、毒性小的生物活性物质。1985年,从洋葱曲霉中得到了第一个非肽的缩胆囊素(CCK)受体拮抗剂(asperlicin),它对胰腺、肠和胆囊上受体的亲和力比丙谷胺(proglumide)强约300倍。此后又合成了活性更强的MR<sub>329</sub>,这类物质有可能被用做治疗与CCK有关的胃肠道系统紊乱疾病。

除此之外,还从微生物的代谢产物中发现了为数众多的具有抗血栓作用的受体拮抗剂、与降压作用有关的血管紧张素II受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、具有抗炎作用的受体拮抗剂及作用于神经系统的受体拮抗剂等。

### 1.3.3.2 天然生化药物

天然生化药物(natural biochemical medicine)是指从生物体(动物、植物和微生物)中获得的天然存在的生化活性物质,其有效成分和化学本质多数比较清楚,通常按其化学本质和药理作用

分类命名。主要分为以下几种:

#### (1) 氨基酸类药物

氨基酸类药物分为个别氨基酸制剂和复方氨基酸制剂两类。个别氨基酸制剂如胱氨酸用于抗过敏、肝炎辅助治疗和白细胞减少症;复方氨基酸制剂由多种结晶氨基酸根据治疗需要按比例配制而成,如有 7 种氨基酸复方、13 种氨基酸复方等。

#### (2) 多肽及蛋白质类药物

多肽的相对分子质量一般较小,多数无特定空间构象。但某些多肽也有一定构象,只是其构象的坚固性远不如蛋白质,其特点是构象的浮动性很大,有时甚至在几种构象中进行摆动,或在发挥某种生物功能时才呈现某种构象(详见第 14 章)。

#### (3) 酶与辅酶类药物

现已用于疾病的诊断与治疗的药用酶制剂有:① 助消化酶类,如胃凝乳酶、纤维素酶和麦芽淀粉酶等。② 消炎酶类,如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。③ 心脑血管疾病治疗酶类,防治血栓的酶制剂有尿激酶、链激酶、蚓激酶、蛇毒降纤酶。④ 抗肿瘤酶类,如 L-天冬酰胺酶用于治疗白血病和淋巴肉瘤。⑤ 其他治疗用酶,如 PEG-腺苷脱氨酶(PEG-adenase bovine)用于治疗严重的综合免疫缺陷症;青霉素酶可治疗青霉素过敏。⑥ 辅酶类药物,多种酶的辅酶或辅基成分具有医疗用途,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 Q<sub>10</sub>、辅酶 A 等,已广泛应用于肝病和冠心病的治疗。

#### (4) 核酸及其降解物和衍生物类药物

包括核酸、多聚核苷酸和核苷、核苷酸及其衍生物等(详见第 13 章)。

#### (5) 多糖类药物

多糖类药物(polysaccharide medicine)在抗凝、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫功能和抗衰老等方面具有较强的药理作用。

#### (6) 脂类药物

脂类药物(lipid medicine):包括许多非水溶性的、能溶于有机溶剂的小分子生理活性物质,主要有:① 磷脂类;② 多价不饱和脂肪酸和前列腺素;③ 胆酸类;④ 固醇类;⑤ 卞啉类等(详见第 10 章)。

#### (7) 细胞生长因子与组织制剂

细胞生长因子(cell growth factor):这类物质大多是蛋白质或多肽。许多细胞生长因子在靶细胞上有特异性受体。它们是一类分泌性可溶性介质,仅微量就有明显的生物活性。细胞生长因子有细胞生长刺激因子与细胞生长抑制因子两大类,如成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板生长因子(PDGF)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)以及胰岛素样生长因子(IGF)等。

### 1.3.3.3 海洋生物药物

海洋生物药物(pharmaceuticals of marine biological origin)是指从海洋生物分离纯化的活性物质与利用海洋生物技术制造的生物药物。按照其化学结构类型分类主要有:多糖类、聚醚类、大环内酯类、萜类、生物碱、核苷、多肽、蛋白质、酶、甾醇类、苷类和不饱和脂肪酸等。已获得的新化合物以甾醇最多,其次是萜类,生物碱也有一定的比例。