



远望(粤港)出版有限公司策划

生物技术临床应用手册

主 编
副主编

肖桂元
戴盛明

潘维忠

周少雄

广东教育出版社

生物技术临床应用手册

主 编 肖桂元
副 主 编 戴盛明 潘维忠 周少雄
编写人员 李国明 郑兴武 李显贵
欧景才 曹志明
审 校 林 剑



A0154970

广东教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物技术临床应用手册 / 肖桂元主编

—广州：广东教育出版社，1995.12

ISBN7—5406—3236—4

I . 生…

II . 肖…

III . 生物技术——临床手册

IV . Q-33

书 名：生物技术临床应用手册

主 编：肖桂元

出 版：广东教育出版社

策划制作：远望(粤港)出版有限公司

(广州市中山一路梅花村3号)

经 销：远望粤港出版有限公司

电脑排版：岭南文化发展公司

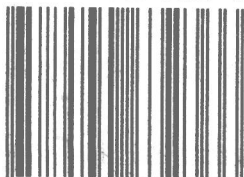
印 刷：广东省南海市彩印制本厂

规 格：787×1092毫米 32开本 14.75印张 4插页 30万字

版 次：1995年12月第1版 1995年12月第1次印刷

书 号：ISBN7-5406-3236-4/Q·1

ISBN 7-5406-3236-4



9 787540 632366 >

定 价：精装本 40.00 元

序

生物技术从本世纪中起即迅速为人们所开发利用,造福于人类。到了本世纪末,生物技术迅猛发展,日新月异,已成为最活跃的科学研究领域之一。随着生物技术的飞速发展,其与医学、药学等学科互相交叉、互相渗透的范围越来越广,程度越来越深。迄今为止,已有许多生物技术手段和生物技术制品应用于多种疾病的临床诊疗,如肿瘤、心脑血管疾病、免疫系统疾病等。为人类最终攻克这些难关,开辟了一个新的方向,同时也挽救了无数生命。

由于生物技术复杂多样,各有其多种特殊功能,所以不能将医用生物技术作为“灵丹妙药”。临床医生应本着科学的态度,恰当地应用,一切从患者的安全和治疗效果出发,考虑其临床应用。作临床统计时,除统计成功的经验外,还必须如实地统计分析不良反应和不幸事例以吸取教训。

这本由广东省湛江市中心人民医院临床医学研究所专业技术人员编著的《生物技术临床应用手册》,内容丰富,包括了医用生物技术及其临床应用方面的最新知识,是一本切合临床实际、针对性强的专业参考书,我相信它一定会受到广大临床医生的欢迎。该书的编著,对于广大医生应用生物技术防治各种疾病有着重要的指导作用。我愿将此书推荐给广大读者并乐意为其作序。

冯鑒祥

广东省卫生厅副厅长

前 言

生物技术是当今世界科技活动和发展社会经济极为活跃和最有前途的新技术,它的应用正改变着医学和制药业的面貌。以细胞工程、基因工程、酶工程和发酵工程为主体的生物技术,被看作是新技术革命的重要标志之一。为解决人类面临的医药难题提供了最有希望的途径。迄今为止,已有多种生物技术手段及其产品被应用于临床,如抗癌的肿瘤坏死因子、肿瘤浸润淋巴细胞;治疗心血管疾病的纤溶酶及其激活剂;抗病毒的干扰素;治疗侏儒症的人生长激素;辅助治疗肝病的肝细胞再生刺激因子;多用途单克隆抗体;造血细胞移植等。在解决重大医药难题上发挥着重要而独特的作用。

我国医用生物技术近年来迅速发展,取得了长足进步,已有了一定的基础,这是一个良好的开端。但是,与发达国家相比,差距还很大,对医用生物技术应用专业知识普及不够也是原因之一。临床医生对于合理恰当地应用生物技术的认识水平不一,广大医师和护理人员需要生物技术应用的专业手册,为此,我们组织编著了这本《生物技术临床应用手册》,旨在介绍近年来生物技术临床应用及其新进展。全书包括溶栓治疗、免疫球蛋白、造血生长因子、脑钠素、肝细胞再生刺激因子、造血干细胞移植等方面的理论和应用,具有理论结合实际,实用性强等特点,希望对广大临床医务工作者有所裨益。由于生物技术日新月异,加上编写时间仓促,编写人员水平有限,不可能概括生物技术 in 临床应用的全部,内容难免重复,

错误之处也在所难免,恳请广大读者批评指正。

最后,感谢广东省卫生厅科教处、广东省生物技术专家委员会对本书编写给予了大力支持;感谢湛江中心人民医院临床医学研究所全体同志为本书出版付出的辛勤劳动!

编 者

一九九五年三月

目 录

第一章 溶栓疗法	1
一、纤溶系统	1
二、单个溶栓剂的药理学和临床数据	4
三、溶栓药物研究发展方向	9
四、急性心肌梗塞的溶栓治疗	10
五、不稳定型心绞痛的溶栓治疗	15
六、急性缺血性中风的溶栓治疗	17
七、溶栓疗法治疗静脉血栓	22
八、溶栓疗法治疗肺栓塞	23
第二章 免疫球蛋白	24
一、免疫球蛋白的命名	24
二、人体免疫球蛋白概况	24
三、人体免疫球蛋白制剂的分类	25
四、各类免疫球蛋白的特性和功能	26
五、免疫球蛋白的临床应用	28
六、免疫球蛋白的安全性和副作用	32
七、免疫球蛋白的展望	33
第三章 抗独特型抗体	35
一、抗独特型抗体的原理	35
二、抗独特型抗体的分类	36

三、抗独特型抗体的优点	37
四、抗独特型抗体的临床应用	37
五、抗独特型抗体的应用前景	44
第四章 脑钠素	46
一、脑钠素概况	46
二、脑钠素体内分布	46
三、脑钠素的生理功能	47
四、脑钠素受体	48
五、脑钠素的结构与功能	49
六、脑钠素的临床应用	50
第五章 胸腺素	53
一、胸腺素的发现	53
二、胸腺素的生物化学研究	53
三、胸腺素的免疫学和免疫疗效学	54
四、胸腺素的临床应用	55
五、胸腺素的用量、用法及副作用	62
第六章 心钠素	63
一、心钠素的发现	63
二、心钠素的体内分布和释放	64
三、心钠素的生理功能	64
四、心钠素的产品来源和基因工程	66
五、心钠素的临床应用	67
第七章 免疫核糖核酸 (iRNA)	70
一、iRNA 的生物学特性	70
二、iRNA 体外试验和动物实验的研究	72
三、iRNA 的临床应用	73

第八章 人生长激素 (HGH)	79
一、hGH 的发现	79
二、hGH 的分子结构与生物学特性	79
三、hGH 的生理功能	80
四、hGH 与侏儒症	80
五、hGH 的产品来源与基因工程	81
六、hGH 的临床应用	82
第九章 表皮生长因子 (EGF)	87
一、EGF 的发现	87
二、EGF 的生物学特性	87
三、EGF 的生物学效应	88
四、EGF 的作用机制	89
五、EGF 与转化生长因子 (TGF)	91
六、EGF 的研究进展	92
七、EGF 的应用	92
第十章 成纤维细胞生长因子 (FGF)	96
一、FGF 概况	96
二、FGF 基因 mRNA 及其蛋白产物的分子特征	96
三、FGF 的生物学功能	98
四、FGF 的分布和来源	102
五、FGF 基因	103
六、FGF 的应用前景	104
第十一章 转移因子 (TF)	106
一、TF 的发现	106
二、TF 的制取	107
三、TF 的免疫学和生化学性质	107

四、TF 的临床应用	107
五、存在的问题及展望	113
第十二章 神经生长因子 (NGF)	115
一、NGF 的发现	115
二、NGF 的结构和分布	116
三、NGF 的生物学活性	117
四、NGF 的临床应用前景	119
第十三章 肝细胞刺激因子 (HSS)	123
一、HSS 的制备、提取及纯化	123
二、HSS 的种类	125
三、HSS 的作用机制	125
四、HSS 理化特性及生物学特性	126
五、HSS 生物学活性检测	127
六、HSS 的临床应用	128
七、用药剂量及副作用	129
第十四章 肿瘤坏死因子 (TNF)	130
一、TNF 的发现	130
二、TNF 的性质与产生	130
三、TNF 的生物学活性	131
四、TNF 的抗肿瘤和抗病毒作用机理	133
五、TNF 的产品来源与基因工程	134
六、TNF 的临床应用	135
第十五章 干扰素 (IFN)	139
一、干扰现象与 IFN 的发现	139
二、IFN 的定义、分类和命名	139
三、IFN 的生物学活性	141

四、IFN 的抗病毒与抗肿瘤作用机理·····	144
五、IFN 制剂·····	147
六、IFN 的临床应用·····	149
第十六章 白细胞介素 ·····	158
一、白细胞介素的命名·····	158
二、白细胞介素的产品来源和基因工程·····	158
三、白细胞介素的免疫调节功能·····	159
四、白细胞介素的临床期望·····	163
五、白细胞介素的临床应用·····	167
第十七章 淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) ·····	178
一、LAK 细胞的发现、命名及特征·····	178
二、LAK 细胞的杀瘤功能及作用机制·····	179
三、LAK 细胞的制备及临床应用 LAK 细胞的要求 ·····	181
四、LAK 细胞活性测定方法·····	182
五、影响 LAK 细胞抗肿瘤活性的因素·····	184
六、IL-2/LAK 疗法对不同肿瘤的疗效·····	186
七、LAK 疗法临床应用方案及给药途径·····	187
八、IL-2/LAK 疗法的副作用及处理·····	189
第十八章 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) ·····	190
一、TIL 的制备技术·····	190
二、TIL 的构成特点及其功能活性·····	191
三、TIL 体外生长动力学与体外激活·····	194
四、TIL 的临床应用·····	195
第十九章 造血生长因子 ·····	197
一、造血生长因子的一般特性·····	197

二、造血生长因子作用机理·····	199
三、造血生长因子的生物学活性·····	200
四、造血生长因子的临床应用·····	201
(一)GM—CSF ·····	202
(二)G—GSF ·····	204
(三)M—CSF ·····	206
(四)IL—3 ·····	209
(五)EPO ·····	212
第二十章 胎肝细胞悬液输注 ·····	231
一、胎肝细胞悬液制备·····	231
二、胎肝细胞悬液的质量检测·····	232
三、胎肝细胞悬液临床疗效的机理·····	233
四、胎肝细胞悬液输注的临床应用·····	234
第二十一章 胎肝造血细胞移植 ·····	239
一、胎肝造血细胞移植技术的现状·····	239
二、胎肝造血细胞移植技术的程序·····	241
三、胎肝造血细胞移植的预处理·····	244
四、胎肝造血细胞移植的适应症及临床疗效·····	252
五、胎肝造血细胞移植后排斥反应·····	256
六、胎肝造血细胞移植过程感染的防治·····	264
七、胎肝造血细胞移植的护理·····	281
八、移植病人的营养和水、电解质代谢 ·····	290
九、胎肝造血细胞移植植活的证据及其检测·····	301
第二十二章 外周血造血干细胞移植 ·····	313
一、外周血造血干细胞的概念和研究简史·····	313
二、外周血造血干细胞的特征和性能·····	314

三、外周血造血干细胞的机动性·····	316
四、外周血造血干细胞采集技术·····	317
五、外周血造血干细胞移植的临床应用·····	318
六、外周血造血干细胞移植研究的动向和有待解决的问题·····	323
第二十三章 脐血造血干细胞移植 ·····	325
一、脐血移植的历史和现状·····	325
二、脐血移植的理论基础·····	326
三、脐血造血细胞的性质·····	327
四、脐血造血干细胞的分离和冻存·····	328
五、脐血造血干细胞体外培养的研究·····	329
六、脐血造血干细胞的临床应用·····	330
七、建立脐带血血库·····	332
八、脐血移植的优势与不足·····	333
九、脐血移植的伦理问题与分析·····	333
第二十四章 骨髓移植 ·····	338
一、供者的选择·····	339
二、移植技术·····	340
三、移植后感染及免疫功能的恢复·····	342
四、骨髓植活的标志·····	343
五、移植后抗宿主病(GVHD)·····	343
六、骨髓移植的现存问题·····	346
七、骨髓移植治疗重型再生障碍性贫血·····	348
八、骨髓移植治疗急性白血病·····	352
九、骨髓移植治疗慢性粒细胞白血病·····	357
十、自体骨髓移植治疗恶性淋巴瘤·····	362

十一、自体骨髓移植在实体瘤治疗中的应用·····	365
十二、骨髓移植的未来·····	370
第二十五章 导向治疗 ·····	371
一、导向治疗的基本概念·····	371
二、肿瘤导向治疗现状·····	372
三、新型导向载体·····	386
四、肿瘤导向治疗存在的问题·····	391
第二十六章 肿瘤疫苗 ·····	395
一、肿瘤疫苗的概念·····	395
二、瘤细胞疫苗·····	396
三、基因疫苗·····	397
四、抗原特异性肿瘤疫苗·····	401
五、黑色素瘤疫苗制剂治疗恶性黑色素瘤·····	405
六、结肠癌细胞疫苗治疗结肠癌·····	410
七、肿瘤疫苗的研究进展及今后研究方向·····	412
第二十七章 基因治疗 ·····	415
一、基因治疗的概念及策略·····	415
二、基因治疗的几个重要环节·····	416
三、基因治疗程序·····	426
四、基因治疗的研究现状·····	429
五、基因治疗的伦理和调节管理·····	439
六、基因治疗存在问题及发展前景·····	443
参考文献 ·····	445

第一章 溶栓疗法

血栓栓塞性疾病是当今世界引起人类死亡最主要的原因之一。常见的血栓栓塞性疾病有心肌梗塞 (Myocardial Infarction “MI”)、动脉栓塞 (Arterial Thromboembolic Occlusion) 和深部静脉栓塞 (Deep Vein Thrombosis) 等。其共同病变是各种原因造成活体循环血管内血液有形成分积聚和纤维蛋白形成产生凝集块, 即血栓形成。溶栓疗法是近十年治疗血栓栓塞性疾病的主要进展之一, 是抗栓疗法的重要组成部分, 其目的是使血栓阻塞的血管再通, 对挽救栓塞血管供血区组织, 维护心功能和降低栓塞有关的死亡率具有肯定的效果。

一、纤溶系统

纤溶系统是血液内与凝血系统相拮抗的多酶系统, 主要生理作用是降解血管壁上的纤维蛋白沉积物, 维持血液的正常流动, 在凝血和溶解血凝块的动态平衡中起重要作用。溶栓疗法则是输注纤溶系统激活物激活纤溶系统溶解病态血栓 (凝血亢进) 使血管畅通。

纤溶系统由 (a) 活化物、(b) 纤溶酶原 (Plasminogen “Plg”)、(c) 纤溶酶 (Plasmin “PL”)、(d) 活化物抑制物和 (e) 纤溶酶抑制物组成, 图 1-1 是纤溶系统组成和相互作用简图。自然存在的活化物是组织型纤溶酶原活化物 (Tissue Plasminogen Activator, t-PA) 和尿激酶 (Urokinase, UK)。UK 也称尿激酶型纤溶酶原活化物 (Urokinase Type

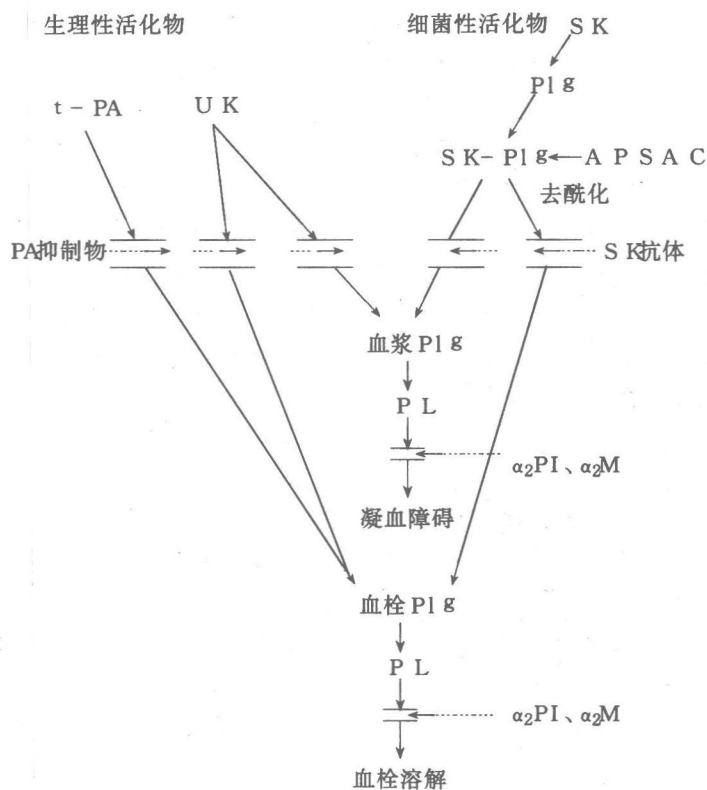


图 1—1 纤溶酶系统及其相互作用简图

Plasminogen Activator, u-PA), 有两种形式即单链 (scu-PA) 和双链 (tcu-PA) 两种, scu-PA 由肾脏产生, 经纤溶酶或激肽释放酶切开, 转变为活性更高的 tcu-PA, 其活性增高 100 倍以上, UK 一般指 tcu-PA, 两种 UK 激活 Plg 方式是不同的。t-PA 由内皮细胞合成和分泌, 主要受纤溶酶原活化物抑制物 (PAI) 抑制, PAI 主要有由内皮和巨核细胞合成分泌的 PAI-I 和胎盘组织及单核吞噬细胞合成分泌的 PAI-II, 其它还有活化蛋白 C 抑制物 (APCI), α_2 -抗纤溶酶 (α_2 -PI) 和 α_2 巨球蛋白 (α_2 -M)。妊娠晚期、血栓栓塞性疾病和血栓前状态病人血浆 PAI 浓度升高, 因此 t-PA 和 UK 治疗常因 PAI 水平差异而疗效不同。

除生理性活化物外, 亦发现几种细菌性活化物, 主要有 SK。SK 本身不能激活 Plg, 但能与 Plg 以 1:1 分子比形成复合物 (SK-Plg), 该复合物能活化 Plg, 亦能被 SK 中和抗体灭活, 但不受生理性 PAI 抑制。SK-Plg 的催化中心乙酰化则失活成为另一形式的活化剂 (Anisoyl Plasminogen Streptokinase Activator Complex "APSAC"), 在体内水解去乙酰基, 催化活性又被恢复, APSAC 去乙酰基半寿期是 90-110 分钟, 因此被认为是能持久地释放 SK 活化物的制备物。

Plg 被活化物水解肽链形成 PL, 后者能降解纤维蛋白和若干凝血因子。PL 抑制物有 α_2 -PI、 α_2 -M 和 ATIII 等。

目前临床批准使用的溶栓药物有 4 种: SK、UK、重组 t-PA (rt-PA) 和 APSAC, 重组的 scu-PA (rscu-PA) 正在临床评估阶段。SK 和 UK 作用于吸附于血管内纤维蛋白血栓的 Plg 和循环 Plg。血栓 Plg 活化导致血栓溶解, 血浆 Plg 活化则可导致暂时高 PL 血症和广泛多因子凝血缺陷,