

生物医学工程学

陈百万 主编

科学出版社

518
C644

生物医学工程学

陈百万 主编

2003/28



科学出版社

1997



A0286862

内 容 简 介

生物医学工程学是一门高度综合性的新兴边缘学科,其内容十分广泛。本书精选了医用生物工程、医用生物材料和人工器官、生物流体力学与电磁学、现代医学成像技术和其它医学新技术与设备、以及重症监护系统等与现代医学紧密相关的内容。

本书叙述深入浅出,内容深度适中,普及与提高相结合。适用于作高等医学院校非生物医学工程专业大学生和研究生的教材、各类大专院校有关专业师生的参考书,还特别适于作为广大医护工作者与生物医学工程技术人员进行学术交流、更新知识、提高医护水平的参考读物。

图书在版编目(CIP)数据

生物医学工程学/陈百万主编; - 北京:科学出版社,1997.8

ISBN 7-03-006040-7/Q·719

I. 生… II. ①陈… ②陈… III. 医学工程:生物工程

IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 07210 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1997 年 10 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

1997 年 10 月第一次印刷 印张: 15 5/8

印数: 1-4 000 字数: 353 000

定价: 30.00 元

编写人员

(以姓氏汉语拼音为序)

- | | |
|-----|----------------|
| 陈百万 | 潍坊医学院物理教研室 |
| 陈式苏 | 温州医学院物理教研室 |
| 邓玲 | 第三军医大学物理教研室 |
| 李霞 | 潍坊医学院细胞生物学教研室 |
| 李淑玮 | 潍坊医学院物理教研室 |
| 李田勋 | 潍坊医学院物理教研室 |
| 李永刚 | 第三军医大学物理教研室 |
| 廖新华 | 第三军医大学物理教研室 |
| 吕磊 | 潍坊医学院物理教研室 |
| 秦鹤新 | 南通医学院物理教研室 |
| 邱召运 | 潍坊医学院物理教研室 |
| 王雨得 | 潍坊柴油有限公司 615 厂 |
| 岳启安 | 潍坊医学院微生物教研室 |
| 翟建才 | 第三军医大学物理教研室 |
| 张悦 | 潍坊医学院医学遗传学教研室 |
| 赵清滨 | 潍坊医学院电子实验厂 |
| 赵仁宏 | 潍坊医学院物理教研室 |

前 言

生物医学工程学是一门新兴的高度综合性的边缘学科。它运用自然科学(如数学、物理学、化学和生物学等)和工程技术(如电子工程、机械工程、化学工程和生物工程等)的原理和方法,从工程角度了解人体的生理或病理过程,并从工程学角度解决疾病的诊断、治疗和预防等问题。它涉及的知识面十分广泛,而在医学上的应用又遍及基础医学、临床医学和预防医学的各个领域。生物医学工程学在现代医学的发展中已经做出并将继续做出重大贡献。它为医学实践不断提供新的技术方法和仪器设备。医学教育工作者和临床工作者,对这些层出不穷的新的医学技术与设备,若只知其然而不知其所以然,就不能充分发挥它们的作用,也就不能为教学和临床提供最佳服务。在医学院校中,为非生物医学工程专业的大学生和研究生开设生物医学工程课,让他们学习生物医学工程基本知识,以适应现代医学发展的需要,势在必行。

本书主要是为医学院校非生物医学工程专业编写的一本内容深度和广度适中的教材。生物医学工程学内容广泛,因学时与篇幅所限,本书只能选择一部分与现代医学密切相关的内容进行简明扼要的阐述。在内容选取与阐述上力求掌握既有普及又有提高的原则,在写法上尽量做到深入浅出。本书主要介绍了医用生物工程、医用生物材料和人工器官、生物流体力学与电磁学、现代医学成像技术和其它医学新技术与设备,以及重症监护系统等。既有基础研究内容,又有临床应用内容。本书除作为医学院校大学生和研究生教材外,还可作为各大专院校有关专业师生的参考书,还特别适于作为广大医护工作者与生物医学工程技术人员进行学术交融、更新知识、提高医护质量的很有用的参考书。

本书是由中国人民解放军第三军医大学、江苏省南通医学院、浙江省温州医学院和山东省潍坊医学院等单位的有关专家、学者、教授共同编写的。在本书编写过程中得到各有关院校有关领导的大力支持,在此谨表示衷心感谢。

科学出版社大力支持本书的出版,责任编辑等做了卓有成效的工作,才使本书得以问世,在此深表谢意。

谨以本书献给祖国蓬勃发展的医疗卫生事业和医学教育事业。

陈百万

1997.元

目 录

前言	
绪论	1
第一章 医用生物工程	3
第一节 细胞工程	3
一、细胞工程的主要技术领域	4
二、细胞工程技术在医学中的应用	7
第二节 基因工程	9
一、基因工程概述	9
二、构建 DNA 重组分子	11
三、重组 DNA 引入宿主细胞和筛选鉴定	16
四、克隆基因的表达	17
五、基因工程在医学上的应用与展望	17
第三节 微生物工程	18
一、概念	19
二、微生物代谢过程的调控	19
三、微生物工程在医学上的应用	20
四、微生物工程的现状	21
第四节 酶工程	22
一、酶与酶工程	22
二、酶的生产	22
三、酶的化学修饰	23
四、固定化酶	24
五、酶工程在医学上的应用	25
第二章 生物医学材料和人工器官	29
第一节 生物医学材料	29
一、生物医学材料的研究内容	29
二、生物医学材料的分类	31
三、生物医学材料与生物体间的作用	32
四、生物医学材料的一般性要求	33
第二节 常用的生物医学材料	33
一、生物医学金属材料	33
二、无机生物医学材料	35
三、生物医学高分子材料	36
四、杂化生物医学材料	40
第三节 人工器官	41
一、人工器官概述	42
二、心血管系统用人工器官	42

三、呼吸系统用人工器官	43
四、消化系统用人工器官	44
五、运动系统用人工器官	45
六、感觉系统用人工器官	46
七、泌尿系统用人工器官	47
第三章 生物流体力学	50
第一节 血液循环力学	50
一、血液循环力学基础	50
二、心血管的力学特性	51
三、血液的流变特性	53
四、血液流变特性测量及临床应用	56
第二节 呼吸力学	58
一、呼吸力学中常用参量的测量	59
二、呼吸系统的静态特性	60
三、呼吸系统的动态特性	64
四、人工呼吸与呼吸机	68
第四章 生物电学与生物磁学	71
第一节 生物电学	71
一、细胞和组织的电学特性及医学应用	71
二、生物电阻抗	75
三、人体电图	77
第二节 生物磁学	83
一、生物磁信号	83
二、生物磁测量技术	84
三、磁场的生物效应	86
四、磁场的医学应用	90
第五章 现代医学影像新技术	96
第一节 现代医学数字影像技术基础	96
一、数字成像的一般原理	96
二、数据采集原理	97
三、快速实时信号处理	97
四、图像的贮存与显示	98
五、后置图像处理	98
第二节 医用 X 射线电视系统	99
一、X 射线影像增强器	99
二、闭路电视图像的传输与重显	100
三、医用 X 线电视系统及其工作原理	101
四、医用 X 线电视透视的优点	102
第三节 数字减影血管造影技术(DSA)	103

一、DSA 技术的原理	103
二、DSA 系统的基本结构	104
三、DSA 的临床应用	106
四、DSA 的优缺点及展望	107
第四节 X 线电子计算机断层成像	108
一、X - CT 原理	108
二、X - CT 机的结构	115
三、重建图像质量的评价	117
四、X - CT 的临床应用	118
五、螺旋 CT	118
第五节 超声医学成像	118
一、超声成像的物理基础	119
二、B 型超声诊断仪	123
三、彩色超声多普勒血流成像仪	128
四、超声全息显像仪	128
五、超声 CT	129
第六节 核医学成像	130
一、核医学成像所用的放射性核素	131
二、核医学成像的辐射探测技术	132
三、核医学成像仪器	137
第七节 核磁共振医学成像(NMRI)	143
一、核磁共振成像原理	144
二、成像系统	154
三、NMRI 在临床上的应用	156
第八节 医用数字影像信息系统(PACS)	157
一、PACS 产生的背景	157
二、PACS 的组成及其功能	158
三、PACS 的优越性	159
四、PACS 的发展	160
第六章 现代医学新技术与设备	161
第一节 介入性医学影像学	161
一、介入性医学影像学概述	161
二、介入性医学影像学的影像设备和通用器械	161
三、常用介入性技术	162
第二节 现代内窥镜与内镜外科	163
一、光学纤维内窥镜	163
二、电视腹腔镜	167
三、电子摄像内窥镜	168
四、超声内窥镜	169

五、内窥镜检查	169
六、内镜外科	170
第三节 医用加速器	171
一、直线加速器	171
二、回旋加速器	175
三、电子感应加速器	177
四、同步加速器	179
五、加速器在医学上的应用	180
第四节 同步辐射及其医学应用	184
一、同步辐射	184
二、同步辐射的产生	184
三、同步辐射的特点	187
四、同步辐射在医学上的应用	187
第五节 立体定向放射外科(SRS)系统	192
一、X刀	193
二、 γ 刀	194
三、质子刀	195
四、中子刀	195
第六节 高压氧治疗技术	196
一、高压氧治疗的基本概念	196
二、高压氧治疗的基本原理	198
三、高压氧治疗的设备系统	202
四、高压氧治疗的临床应用	203
第七节 激光光动力学疗法	204
一、光动力学疗法简介	204
二、激光光动力学疗法的机理	205
三、光动力学疗法的临床应用	206
第七章 重症监护治疗病房(ICU)	212
第一节 概述	212
一、ICU的基本概念	212
二、ICU的性质与特点	212
三、ICU的分类	213
四、ICU的建筑要求	213
五、ICU的设备配置	214
第二节 重症监护系统与冠心病监护系统	214
一、ICU/CCU的监护项目	215
二、ICU/CCU监护系统的组成	215
三、监护仪的结构和性能指标	216
四、计算机在监护系统中的应用	217

第三节	心电图监护仪与心律失常监护仪	218
一、	心电图监护仪	218
二、	心律失常监护仪	220
第四节	多功能床边监护仪	221
第五节	医用生物遥测技术	222
一、	概述	222
二、	医用生物遥测系统的组成和基本原理	223
三、	医用生物遥测系统的分类	226
四、	医用生物遥测系统举例	228
五、	遥测系统评价及体内遥测的特殊要求	229
第六节	Holter 监护自动分析仪	230
一、	Holter 系统的组成	231
二、	Holter 系统的临床应用	234
三、	Holter 系统的特性	236
	参考文献	238

绪 论

从本世纪 60 年代初期开始,一门新兴的与人类健康和生命密切相关的边缘科学——生物医学工程学(biomedical engineering, BME)逐步形成和发展起来。这是现代工程技术向生物医学领域多方渗透的结果。

生物医学工程学是现代工程学原理和技术在生物医学中应用的科学。工程学是建立在基础自然科学(主要是物理学,也涉及到化学和生物学等)原理基础上的应用技术科学;而医学是整个生命科学(也可看作是广义的生物科学)中以实际应用(对疾病的预防、诊断和治疗)为主的一个部门,它既不同于一般的基础自然科学,也不同于一般的工程技术科学,是一门独立的科学。生物医学工程学则是一门现代工程技术和生命科学(特别是医学)相结合的高度综合性的生物医学应用技术科学。就是说,它是综合运用工程学的理论和方法,深入研究、解释、定义和解决生物医学上有关问题的一门科学。与此相关的医学工程学(medical engineering, ME)是用现代工程技术研究解决医学问题的一门新兴边缘学科。其中以工程技术为临床服务的部分又称为临床工程学(clinical engineering, CE)。从广义上讲,生物医学工程包括了医学工程。

生物医学工程学的内容十分广泛。现在所谓“生物医学工程学”的主要内容包括:有关各种医学新技术的原理、方法和相应仪器设备,各种医学仪器的原理、设计、制造、改进和创新,各种医用生物工程、医用材料和人工器官的研究和应用,生物系统论、信息论和控制论,以及生物力学(如软组织力学、骨骼力学和生物流体力学等)、生物电磁学等基础研究内容,甚至还包括医学信息处理技术和医院管理工程等。

生物医学工程学当前重要的和新兴的研究领域有:①系统生理学与建模;②生物力学;③生物材料;④人工器官;⑤用于人体康复的神经假体;⑥生物传感器;⑦医用电子工程;⑧代谢成像;⑨最少侵入性的医用技术等。

生物医学工程学的根本任务是为疾病的预防、诊治和康复服务,以确保人类的健康。它运用自然科学和工程技术的原理和方法,从工程学角度解释人体的生理、病理过程。它将人体看作是由许多子系统构成的一个整体系统,并将人体各层次上的生理过程看作是一个系统的状态变化的过程,把工程学的理论和方法与生物医学的理论和方法有机地结合起来,去研究这类系统状态变化的规律。在此基础上进而从工程学角度去解决疾病的防治及康复问题,即应用各种工程技术手段创建适宜的方法和仪器设备,以最有效的途径来人为地控制疾病的变化过程,以达到预期的防治疾病、保障人类健康的目的。

生物医学工程学作为一门系统的学科虽然是从本世纪 60 年代开始的,但工程学原理和技术在生物医学中的应用的历史是非常悠久的,至少可追溯到 16 世纪,迄今已有 400 余年的历史。最早的有影响的应用实例,可算是伽里略(1564 ~ 1642)首先发明的温度计,使千百年来医学上对“发烧”的模糊概念有了定量的描述。此后,像 1676 年光学显微镜的发明与制造,1895 年 X 射线的发现和随之制成的 X 射线透视摄像机,本世纪 30 年代诞生的第一台电子显微镜,50 年代初期超声探测技术在医学上的应用,X 射线衍射技术用于阐明遗传物质 DNA 的双螺旋三维空间结构(成为生命科学发展中的里程碑)等,都对医学

的发展起过重要的推动作用。60年代以来,激光器的研制及其在医学上的应用导致激光医学的形成;1972年X线CT机的问世,为现代医学影像学的形成和发展打下了基础,在医学影像学中具有划时代的意义;数十年来,电子工程技术,特别是电子计算机技术的飞速发展,提供了种类繁多的现代医学仪器设备和诊疗新技术。所有诸如此类的事例,都对生物医学工程学的形成和发展奠定了基础,创造了条件。生物医学工程学作为一门新兴的边缘科学,数十年来得到了巨大的发展,当代几乎所有的高新技术都被它所吸收,为它所利用,并形成了一个庞大的新兴产业系统。

当今时代,促使生物医学迅速发展、确保人类健康的根本出路,在于更新观念,综合应用最新的科技成果,特别是生物医学工程学的最新研究成果。实践证明,现代生物医学的发展也确实受益于生物医学工程的发展。生物医学工程学是现代医学发展的重要支柱之一。它的发展水平也是一个国家科学技术发展水平的重要标志之一。因此,学习生物医学工程学具有十分重要的意义。目前,理工院校开设的生物医学工程专业主要是培养研制医学仪器的工程技术人员;医科院校开设的生物医学工程专业主要是培养维修管理医学仪器的工程技术人员;而医科院校为非生物医学工程专业(如医、护等专业)学生开设的生物医学工程课,其主要目的不是培养工程技术人员,而是为了使医、护等专业的学生开拓与医学有关的知识面,了解生物医学工程学的基本原理和方法,特别要了解 and 掌握有关的医学新技术和新设备的基本原理和方法,以便更好地运用和推广医学新技术和新设备,以适应和促进现代医学的发展。而目前有为数不少的临床工作者不了解层出不穷的医学新技术和新设备的基本知识,妨碍了对它们的推广和正确使用,跟不上医学发展的新步伐。因此,医、护等专业学生学习生物医学工程学课势在必行,是医学发展的需要,是人才培养的需要。就是说,是为了培养能够掌握和运用现代医学新技术和新设备的21世纪的新型的医护专业人才,以适应现代医学飞速发展的新形势的需要并推动现代医学的发展。

陈百万

1996.9.10.

第一章 医用生物工程

生物工程(bioengineering)亦称生物技术(biotechnology),它是涉及应用生物科学和工程学的—个领域。它是通过工程技术手段,利用生物有机体或生物过程,生产有经济价值的产品的技术科学。它的实际应用包括对生物有机体及其亚细胞组分在制造业、服务性工业以及环境管理等方面的应用。

生物工艺过程通常包括生物细胞或生物材料的生产以及所需化学转化物的获得。它以细菌、酵母、真菌、植物细胞以及培养的哺乳动物细胞等作为生产过程的来料。生物工程的特定过程是由微生物、动植物细胞或它们的产物(如酶)催化的。生物工程中的有机体可以作为生物量收获,可以用于化学转化过程,也可以作为生物学活性分子(包括酶和单克隆抗体)的来源。

生物工程是一个发展中的领域,它涉及许多学科(如微生物学、生物学、遗传学、分子生物学、物理学、生物化学和化学工程等)和许多生产部门(如工业、矿业、农业、食品、饲料、医药、能源和环境保护等)。在将来,新药、激素、抗生素及疫苗等的生产、能源与化学饲料的生产、农作物品种的改良以及改善环境和废物管理等方面,生物工程都将发挥重要作用。目前,生物工业已作为一种新兴的工业体系发展起来。生物工程被认为是将主导21世纪的技术。生物工程在医学上的应用也有着广阔的前景。本章主要简单介绍与医学密切相关的生物工程领域(如细胞工程、基因工程、微生物工程和酶工程等)及其在医学上的应用。

第一节 细胞工程

细胞工程(cell engineering)是应用细胞生物学和分子生物学技术,按照预定的设计改变或创造细胞遗传物质,使之获得新的遗传性状,通过体外培养,提供细胞产品,或培育出新的品种,甚至新的物种。简言之,即在细胞水平上的生物工程。当今,细胞工程随着相关学科及技术的进步而迅速发展,已成为生物工程的主体之一,并在工业、农业、医药工业以及科学研究中发挥日益重大的作用。

细胞工程发展经历了三个阶段。第一阶段到70年代中期为止。这一阶段确立了细胞培养技术、核型分析技术、细胞融合技术及其应用,为体细胞遗传学和单克隆抗体的产生奠定了基础。从70年代后期到80年代后期为止是第二阶段。在这一阶段,基因工程与细胞工程结合,应用DNA导入技术分析人体基因的微细结构。从80年代后期起,以基因打靶为基础,以胚胎发生工程与基因工程结合作为新的研究发展趋势,将构成细胞工程研究的第三阶段,即在培养细胞水平上同源基因重组的“基因打靶”。所谓“基因打靶”是指利用基因转移方法,将外源DNA序列导入靶细胞后通过外源DNA序列与靶细胞内染色体上同源DNA序列间的重组,将外源基因定点整合入靶细胞基因组上某一确定的位点,或对某一预先确定的靶位点进行定点突变的技术。

细胞工程按其对象不同,可分为微生物细胞工程,植物细胞工程和动物细胞工程。本文所涉及的主要是动物细胞工程。而根据不同的研究层次,又可将细胞工程分为基因工程(gene engineering)、染色体工程(chromosome engineering)、染色体组工程(genome engineering)、细胞质工程(ytoplasm engineering)及细胞合并工程。

一、细胞工程的主要技术领域

细胞工程是一门综合性学科,近年来,由于细胞生物学、分子生物学、生物化学以及细胞遗传、细胞免疫等学科的迅猛发展,细胞工程随之兴起,并在形成和发展过程中,不断吸收有关学科的理论和技术。现简述应用较多的几项主要技术。

(一)细胞融合

细胞融合(cell fusion)是指用自然或人工方法,使两个或更多个不同的细胞融合成一个细胞的过程。它包括质膜的连接与融合,胞质合并,细胞核、细胞器和酶等互成混合体系。该技术的建立与发展是近20年的事。1960年,法国的Barski等首先在混合培养细胞的过程中发现融合细胞。几乎与此同时,日本冈田善雄又意外地发现紫外光灭活的仙台病毒,可以诱发艾氏腹水瘤细胞相互融合。1965年,冈田善雄和Harris等研究组即在此基础上,各自采用灭活的仙台病毒诱导产生了第一个种间异核体,从此开创了人工诱导细胞融合的新领域。之后细胞融合技术不断创新,70年代后逐渐使用化学融合剂,且目前仍是主要应用手段。80年代初又出现了电融合与激光融合技术,它具有可控、高效和无毒的优越性,但主要问题是融合细胞存活率低。

根据目前动物细胞工程的发展现状,该技术中最成熟、影响也最大的是细胞融合。其中淋巴细胞杂交瘤技术在国内均普遍开展,其产物单克隆抗体已经进入产业化的生产阶段,其应用越来越广,尤其在医药方面的应用可涉及各类疾病,如肿瘤和心血管病,以及由细菌和病毒引起的传染病等,其影响和经济效益都很巨大。为此我们重点介绍一下杂交瘤技术与单克隆抗体。

1975年,英国科学家Kohler和Milestein成功地创建了杂交瘤单克隆抗体技术,即一个免疫的脾细胞与骨髓瘤细胞融合模型,它可定向地产生只作用于某些抗原决定簇的单克隆抗体。这种技术解决了生物医学上要求单一高度特异抗体的难题,被誉为免疫学的一次革命,两位学者也因此发明而获得了1984年诺贝尔医学奖。

单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)是由单一克隆(clone)的B淋巴细胞产生的抗单一抗原的高度特异性抗体。一个细胞克隆即由最初一个细胞经无性繁殖而形成的纯细胞株,机体内存在着数以万计的淋巴细胞克隆,而每种克隆细胞只能选择地对某一种相应抗原发生免疫应答。当给机体注射抗原进行免疫时,因一般抗原分子上多存在有多种不同的抗原决定基,可同时引起多种克隆细胞应答,而共同产生多特异性的多克隆抗体。为获得单一特异性抗体,必须选出对某一种抗原决定基产生抗体的单个B淋巴细胞克隆,然后通过细胞培养产生单克隆抗体。然而,B淋巴细胞单独在体外不能长期存活,必须将它们变为能长期传代的细胞,才能持续产生单一特异性的抗体。取产生抗体的小鼠脾细

胞(B淋巴细胞)与在体外可长期传代培养的同系小鼠骨髓瘤细胞(由骨髓中的浆细胞转化成的恶性瘤细胞)融合,形成杂交瘤细胞。在选择培养基中培养,挑选出能产生抗某一种抗原决定基的抗体的杂交瘤细胞株,而未融合的细胞或单一类自相融合的细胞,都不能存活和生长。由于上述两种细胞的融合,彼此“取长补短”,其子代细胞能继承“父母”亲代细胞双方的特性,既可连续传代培养,又可源源不断地产生单克隆抗体。

根据以上原理还可将T细胞性的淋巴瘤或胸腺瘤同T淋巴细胞融合,产生T淋巴细胞杂交瘤,这样可以简便地制备大量淋巴因子,用于防治疾病和实验研究。

(二)大规模动物细胞培养

大规模动物细胞培养是生物技术发展中的一项关键技术。借助大量培养技术,我们不但可以获得足够数量的有应用价值的细胞,而且也可以获得足够数量的由哺乳动物细胞合成并分泌的那些在临床上、研究中有应用价值的分子。例如用白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)处理的对肿瘤细胞有细胞毒性作用的淋巴细胞的大量培养,有可能在肿瘤的临床治疗上具有可喜的应用前景,人工培养的肾小管细胞有可能为肾功能衰竭的病人提供新的人工肾,人工培养的肠上皮细胞有可能用以建成人工肠以代替手术切除的肠段;以及大规模生产各种有应用效益的产品如单克隆抗体、疫苗、激素、DNA重组产品、干扰素、肽等。现在已经展现出了大规模的动物细胞培养在药品的生产方面具有重大的作用。

在最近15~20年间,在大量培养动物细胞技术方面,已取得一定的进展,解决了增大培养容器及扩大细胞附着面等问题,出现许多新型的生物反应器培养系统,包括微载体、中空纤维、多层板式、微胶囊固定化细胞、流瓶及灌注系统等等。悬浮培养已在几千升的水平上生产口蹄疫、麻疹、狂犬病等疫苗及干扰素等产品。

在细胞培养过程中,虽然培养基中的血清为细胞生长所必需,但由于其非限定性和批间差异性已使实验无法在一个控制的条件下进行,同时还可因此引起污染,给日后纯化细胞产物带来诸多不便,成本也十分昂贵,因而人们正试用各种生长因子组成的无血清培养基来代替经典的含血清培养基,甚至无蛋白培养也已成为细胞工程中亟待解决的问题之一。

近年来无血清培养基的发展甚为迅速,现在已有一批无血清培养基产品应市,如美国生命技术公司(Gibco公司)的Hybridoma-SFX,其蛋白质含量很低,适合各种杂交瘤细胞,可增加单克隆抗体产量。但目前来说无血清培养基仍价格昂贵,对发展中国家用户尤为如此。因此世界各国该方面的研究机构正在不断改进无血清培养基存在的问题,如提高稳定性、改善配备成分、降低成本等。

(三)细胞拆合

细胞拆合就是把细胞质与细胞核分离开来,然后把不同来源的细胞质和细胞核相互配合、形成核质杂交细胞。细胞拆合方法有下列两类:①物理法:即用机械的方法(如微玻璃针或微吸管)或短波光(如激光、紫外线)将细胞核去掉,再用微吸管吸取另一细胞核移植入去核的细胞,使之成为新的杂交细胞。这种方法的缺点是:必须在显微镜下用显微操

纵仪进行操作,因而选用的材料有一定的局限性,也难以适用于体积较小的体细胞。②化学法:细胞松弛素 B 有破坏微丝的作用,用它处理细胞,结合离心技术,可将细胞分拆为核体(karyoplast)和胞质体(cytoplast),一次处理可得到许多胞质体,由于核体外包有一层细胞膜和少量胞质,因而又名小细胞(minicell)。如果预先用有丝分裂抑制剂(秋水仙素或长春花碱)对细胞进行较长时间(48~96小时)处理,阻止细胞分裂,复制了的染色体也不能分离,当核膜重新形成,分别包封一对或几对染色体时,细胞内便出现许多大小不一的微核。然后用细胞松弛素 B 结合离心技术进行脱核,可分离出大小不同的微细胞(microcell)。微细胞不同于小细胞,前者的核内只含一对或几对染色体,后者含有全部染色体。用细胞融合方法将小细胞或微细胞与另一胞质体融合,形成重组细胞(reconstitution cell),可进行核质关、细胞老化、细胞遗传及基因定位等方面的研究。

细胞拆合技术在基础研究方面是一种很有用的手段,除上面提及的以外,在细胞的精细装配研究中发挥了很大作用。在实际应用研究中,该技术对动植物品种的改良、医学和农业等产生了重大影响。

(四)染色体转移

染色体转移是在染色体水平上建立的一种新的技术体系,是指把同特定基因表达有关的染色体或染色体片段转入受体细胞,使该基因得以表达,并能在细胞分裂中一代又一代地传递下去。这项技术又称为染色体转导。目前已建立的大致有两种方法:①微细胞介导的基因转移法,此法最早由 Fournier 和 Ruddle 于 1977 年建立,是指以微细胞作供体,通过与遗传性完整的受体细胞融合,即可将微细胞内所含有的几条乃至一条染色体转移到受体细胞中去。②染色体介导的基因转移法,此法最早由 McBride 和 Ozar 于 1973 年建立,是指由受体细胞经细胞的内吞作用来实现,因而在此系统中仅有亚染色体片段保持在受体细胞中。

随着体细胞遗传学的发展,染色体转移的研究正日益发展成为一项重要的既具基础理论研究意义,又有着广阔应用前景的细胞工程技术。目前该技术已用于确定基因在染色体上的连锁关系,研究病毒 DNA 的染色体整合现象以及从遗传角度去分析培养细胞的成瘤表型,还可用于动植物新品种的培育等。

(五)基因转移

基因转移是指应用分子生物学和细胞生物学手段将纯化的外源 DNA 导入受体细胞,并使外源 DNA 所包含的基因在受体细胞内进行表达的过程。目前目的基因可从两个方面取得:①从生物已有的基因组中分离纯化出来;②用化学和酶学方法人工合成所需要的基因。将目的基因导入受体细胞,多采用载体(如细菌的质粒、 λ 噬菌体、病毒、脂质体等)携带法,然后根据特定的标记性状,筛选、纯化出带有目的基因的细胞,通过大规模细胞培养就可大量提取目的基因的产物,有很大的经济效益。例如,用此法生产生长激素释放抑制因子,在 7.5L 培养液中可收获 5mg,其费用仅约 300 美元,若从脑组织中提取,则需要 50 万只羊,耗资亿万美元。

基因转移技术近十几年发展很快,它为基因分离、纯化、基因表达的调节控制、基因定位、基因结构和功能的研究,以及对遗传基因缺陷性疾病的治疗、遗传育种等开拓了一条新的途径。

二、细胞工程技术在医学中的应用

细胞工程发展很快,其应用研究十分活跃,涉及的面也很广泛,现简略介绍一下在医学方面的应用。

(一)在医药工业方面的应用

细胞工程在医药工业方面的应用十分广泛,经济效益显著。其中最重要的成就有:

1. 单克隆抗体

各种特异性很强的单克隆抗体可以作为有力的研究工具和免疫诊断试剂,还可以作为载体,运载抗癌药物、放射性核素或毒素形成“生物导弹”治疗肿瘤。

自从我国于1979年引进淋巴细胞杂交瘤技术以来,系列单克隆抗体诊断试剂盒已得到广泛推广使用,主要用于对病毒、细菌、寄生虫及其他微生物感染的疾病诊断及病原体的鉴定,也可用于免疫性疾病及血液病的诊断和分型、妊娠诊断、体内病灶的示踪定位等。

我国在“六五”计划执行期间就已开始进行单克隆抗体导向药物研究,“七五”计划执行期间研究的深度和广度更得到迅速发展。目前研究的靶肿瘤包括白血病、肝癌、胃癌、肺癌和大肠癌等。用作“弹头”的物质有争光霉素 A_6 、阿霉素、柔红霉素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、氮芥、长春碱、碘-131、血卟啉衍生物等近20个种类。对这些药物进行了大量的实验研究并开始了初步的临床观察。1990年制得体内稳定的破-211抗胃癌单克隆抗体导向药物,实验证明,这种导向药物具有生物免疫活性,对体外靶细胞具有较强的杀伤作用,对荷瘤裸鼠有确切的导向治疗效果。目前国家正作为重点开发的技术给予各方面的扶持。

2. 大规模细胞培养

20世纪下半叶,随着分子生物学的崛起,细胞培养已被广泛应用于与生物科学有关的各个领域。在医药工业领域,利用动物细胞培养出大量生物制品就为疫苗制备提供了可能,如大量培养甲肝病毒、乙肝病毒、登革-4病毒等;还可用细胞培养来检测药物活性。总之,细胞培养作为基本实验途径为其他细胞工程技术的开展提供了可能。

另外,采用大规模植物细胞培养可从中提取重要药物或其它物质,例如已生产出人参皂甙、甘草甜素、黄连生物碱等。

3. T淋巴细胞杂交瘤技术

用于医药工业的主要指分泌淋巴因子的T细胞杂交瘤。目前如干扰素(interferon, IFN)、IL-2已进入临床实验,许多其他的淋巴因子,如有关B细胞分化发育的系列因子,使