



1992

医药卫生科学技术进展

中国人民解放军总后勤部卫生部编

人民军医出版社

53
011

721

医药卫生科学技术进展

中国人民解放军总后勤部卫生部 编



人民军医出版社

内 容 提 要

本书着重介绍生物工程和临床医学方面的最新研究进展,同时还介绍基础医学和药学方面等一些重要领域的新进展。全书收集 29 篇文章,其中生物工程方面有生物技术发展现状的前景展望,基因工程抗体,CD3 单克隆抗体,外源基因表达,真核基因表达,基因体外扩增新技术,组织型纤溶酶原激活剂(TPA)结构与功能,血凝和纤溶系统中蛋白因子结构和功能等。临床医学方面有二尖瓣替换术改进,冠心病防治进展,支气管哮喘研究,消化系统疾病临床进展,肿瘤诊治进展,前列腺癌诊治现状,线粒体脑肌病研究,白血病抑制因子临床应用和高压氧临床应用等。基础医学和药学方面有造血干细胞、单核巨噬细胞,血红蛋白加合物,听功能研究,恶性淋巴瘤分类进展,抗栓药物和抗生素后效应研究进展等。为了配合核技术在我国科研和生产中广泛应用,本书还介绍了放射事故卫生防护研究进展。

本书读者对象为医药卫生领域内的中高级科研、教学、临床医学和科研管理人员。

医 药 卫 生 科 学 技 术 进 展

总后勤部卫生部 编

*

责任编辑:苗立新

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842)

第 1201 工厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

*

开本 787×1092mm 1/16·印张:10.5 字数:260 千字

1993 年 4 月第 1 版 1993 年 4 月第 1 次印刷

印数:1~3 000 定价:8.00

ISBN 7-80020-240-2/R·199③

前 言

为了提高医药卫生水平,增强人民健康,使医药卫生工作更好地为国防现代化服务,为社会主义建设服务,总后勤部卫生部委托军事医学科学院情报研究所主办,聘请军内外医药卫生专家撰稿,编辑出版《医药卫生科学技术进展》(下称《进展》),供中高级科研、教学人员、临床医务人员、科研管理和卫生行政部门领导参阅。本《进展》由人民军医出版社正式出版发行,每年一册。

本《进展》反映医药卫生领域重要学科或专业领域的国内外研究现状、水平和发展趋势,在基础医学、临床医学、预防医学、药学、军事医学和新技术等方面进行选题,以最新文献和科研成果材料为主,力求内容全面,文字简练。因此,本《进展》不仅可供科研、教学和临床医务人员了解有关学科或专业的进展情况,而且可作为高级科研人员和科管人员制定规划、计划的论证参考材料。

1992年《进展》共收集29篇文章,重点介绍生物工程和临床医学方面的最新研究进展。作者在拥有大量资料的基础上,运用丰富的实践知识和经验,深入地论述了生物工程的前景展望,基因工程抗体,外源基因与真核基因表达,基因扩增新技术,组织型纤溶酶原激活剂结构与功能,冠心病治疗,二尖瓣替换术,大肠肿瘤,肝癌和前列腺癌诊治等方面研究的最新进展。在本《进展》内还刊载了基础医学和药学方面的一些令人感兴趣问题的研究进展,其中包括有白血病抑制因子,造血干细胞,血红蛋白加合物,生物系统超微弱发光和抗栓药物等。为了配合核技术在我国科研和生产中日益广泛应用,本《进展》还介绍了放射事故卫生防护方面的研究现状与水平。读者可以从这些文章中获得有益的启示。

在本《进展》选题和组稿过程中,军内外有关单位领导和专家给予了大力支持,我们对此表示衷心的感谢。

鉴于编辑组同志水平有限,错误和不当之处在所难免,敬请批评指正。

军事医学科学院情报研究所

1992年12月

目 录

生物技术发展现状分析与前景展望	武士华 (1)
基因工程抗体研究进展	徐秀英 (8)
CD3 单克隆抗体在临床治疗中的应用	杨志刚 沈倍奋 (14)
外源基因在哺乳动物细胞中的高表达	俞炜原 (19)
真核基因在大肠杆菌中的表达及问题	熊凌霜 (24)
基因体外扩增技术的最新进展	林万明 (29)
组织型纤溶酶原激活剂结构与功能研究进展	刘士辉 (35)
血凝和纤溶系统中蛋白因子的结构和功能	李丰生 (41)
白血病抑制因子的临床应用前景	涂 强 (46)
造血干细胞因子研究进展	李元敏 (50)
单核巨噬细胞研究进展	高玉民 (56)
二尖瓣替换术的改进	余翼飞 (62)
冠心病的基础与临床研究进展	智 光 (65)
支气管哮喘研究进展	高光凯 刘又宁 (70)
消化系统疾病的临床进展	王孟薇 吴本俨 (75)
大肠肿瘤基因研究进展	安友仲 (80)
原发性肝癌的诊治进展	黄昌霞 (85)
肝脏肿瘤影像诊断进展	赵 红 叶慧义 (89)
前列腺癌的诊疗现状	秦万长 (93)
线粒体脑肌病的临床研究进展	郎森阳 朱 克 (99)
恶性淋巴瘤的分类进展	纪小龙 (104)
高压氧的医学应用研究进展	徐光华 (116)
国内外听觉功能研究现状及其发展趋势	裴宏恩 (120)
血红蛋白加合物的研究进展	陈 遥 李 晶 (125)
抗栓药物的研究和临床应用现状及新型抗栓药物	
——水蛭素的研究进展	李凤知 (130)
抗生素后效应的研究新进展	王 睿 (136)
放射事故卫生防护研究的进展	叶常青 (143)
水中三乙胺测定方法的研究进展	李 晶 (151)
生物系统的超微弱发光	刘亚宁 (154)

生物技术的发展现状分析与前景展望

军事医学科学院情报研究所 武士华

【摘要】 生物技术自兴起至今不过 20 年时间，但发展迅速，并向各个领域和产业渗透。越来越显示出它作为一种高技术的巨大活力。本文在广泛分析国内外文献的基础上，论述了生物技术的发展现状与前景。当今生物技术的发展主要特点是：基础研究不断深入，新的技术接连产生；研究开发周期缩短，产业化与实用化速度加快；应用范围扩大，管理措施调整；成绩与困难同在，机遇与挑战并行。在展望生物技术的发展前景的同时，重点阐述了未来生物技术研究“热点”和生物技术产品及相关仪器市场发展趋势，探讨了未来生物技术的发展导向。

现代生物技术自诞生至今时间不长，但发展迅猛，越来越显示出它作为一种高技术的巨大活力，了解其发展现状与趋势对推动生物技术研究具有重要意义。本文就人们对它的认识、发展现状与前景作一粗略概述。

一、人们对生物技术概念与范围的认识变化

对于生物技术的概念与范围人们看法不尽相同，而且随着时间的推移正发生不小的变化。有人认为生物技术就是所有类型的生物学研究，另一些人认为生物技术包括多年来已用来产生新植物、动物与食品的技术，第 3 种人认为生物技术指阐明生命的遗传学和分子基础的现代生物技术（如重组 DNA 技术、杂交瘤技术等）。1984 年，美国国会技术评价局给生物技术下了 2 个定义。第 1 个定义是广义的，指任何使用活的生物体或其一部分生产或改进特定用途的产品，改良动植物品种或研制微生物的技术。这一定义显然包括传统的和新的生物技术。第 2 个定义是狭义的，专指新的生物技术象重组 DNA 技术、细胞融合技术和新的生物加工技术。并表明除另作说明外，通常生物技术一语指新的生物技术。这种看法具有广

泛的代表性^[1,2]。

一般认为生物技术不是一个独特的学科而是一套技术或手段。传统的分类方法是将生物技术分为基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程。实际上这 4 个方面彼此不是孤立存在的，是相互渗透、相互结合的。基因工程是生物技术的核心，或称主导技术；细胞工程是生物技术的基础；酶工程是生物技术的条件；发酵工程是生物技术获得最终产品的手段。最近有人认为已不宜以所谓的基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等简单分类。生物技术是一个综合技术体系，其中基因工程、细胞融合技术是最突出的成就。

美陆军 1989 年提出生物技术包括 4 种手段，即基因工程、发酵与生物处理、蛋白质工程、分子模拟。基因工程指基因的操纵与控制或生物体间基因信息转移以改进和提高产品表达或回收。认为从广义上来说包括重组 DNA 与克隆、限制酶的使用、细胞转化与转染、基因探针、检测蛋白质产品的单克隆抗体或多克隆抗体、聚合酶链反应（PCR）、特异性克隆载体的应用、DNA 与 RNA 和蛋白质分离与纯化、细胞融合、转基因生物；发酵与生物加工：即生产所需产品（既可是天然产品也可是重组 DNA 产品），包括用生物反应器培养微

生物和细胞,固定化细胞或酶与抗体,大容量控制细胞生长,细胞回收与产品纯化;蛋白质工程包括基因密码改变,天然蛋白质结构化学修饰,加非天然氨基酸以修饰蛋白质的结构与功能;分子模拟指为预测构象特性和能量状态而进行的大分子结构的计算机模拟^[3]。

基因重组、杂交瘤技术和新型菌株与细胞株构建方面的研究属上游技术;菌株发酵与细胞大量培养属中游技术;产品分离纯化与后处理属下游技术。对于传统生物技术产品来说中下游技术已基本解决,对于新生物技术产品来说则有新的中下游技术难关课题需要解决。

二、当今生物技术的发展特点

在 20 多年的时间里,生物技术的发展已有惊人的变化,涉及许多领域和产业,人们认为生物技术的发展已经进入第 2 个飞跃期。当今生物技术的发展特点^[4,5]主要包括以下几个方面。

(一) 基础研究不断深入,新的技术接连产生

1973 年首次基因克隆和 1975 年第 1 个杂交瘤产生拉开了现代生物技术研究序幕。1978 年确立定点诱变技术,1983 年提出蛋白质工程概念,它将能定向设计出具有更优功能或特性的蛋白质和多肽。蛋白质工程是继基因工程之后涌现的生物技术的新浪潮。1979 年首次将外源基因导入小鼠胚胎成功以来,转基因技术已渗透到广泛领域。建立了大量的转基因动物模型,为基础理论探讨、人类疾病动物模型建立、动物品种改良及其重要蛋白质的获得提供了新的途径。利用转基因植物生产贵重药用蛋白和多肽是继转基因动物之后近年来开辟的又一新的研究领域。1982 年发现具有酶活性的酶性核酸无论在实际应用还是基础理论方面都引起人们的大力研究和开发。1985 年问世的 PCR 具有快速、灵敏、简便、特异的特点,具有极为广阔的前景。同源重组是一项

新发展的基因靶技术,这项技术可在活细胞染色体基因组间定位插入某个基因或经修饰的 DNA 片段,为发育生物学、分子遗传学、免疫学及医学等学科提供了一个全新的、强有力的研究手段。1986 年产生第 1 个催化性抗体(亦称抗体酶),这是令人鼓舞的领域,很有可能创造出自然界所没有的酶,这种酶可用于医药、环保和化工等方面。反义核酸是近年来发展起来的研究领域,有人将它与单克隆抗体技术问世相比拟,认为它可能在治疗上引起革命性的突破。生物传感器最早产生于 60 年代,到 70 年代末和 80 年代,由于生物技术、生物电子和微电子学的不断渗透融合,生物传感器发展迅速,已发展到第 3 代产品,生物传感器在选择性和灵敏度方面远远超出非生物传感器。生物技术的发展为遗传疾病的治疗提供了史无前例的有效途径,1990 年首次批准临床试用,从此揭开了基因治疗临床试验的序幕。在生物技术的发展中新技术的产生方兴未艾。

(二) 研究开发周期缩短,产业化和实用化进度加快

自 1973 年第 1 个基因克隆和重组成功之后,不到 10 年,于 1982 年第 1 个重组 DNA 药品人胰岛素在美国和英国批准使用;在欧洲批准了第 1 个动物抗大肠杆菌病重组 DNA 疫苗。1975 年第 1 个杂交瘤建成后不到 6 年,英国 1981 年批准了第 1 个单克隆抗体诊断盒。1978 年定点诱变技术建立,1983 年提出蛋白质工程的概念,于 1988 年已成功开发出第 1 个蛋白质工程产品——枯草杆菌蛋白酶,用作洗涤剂。现在蛋白质工程正普遍应用于开发许多第 2 代生物技术产品。1985 年美国 Cetus 公司研究人员发现 PCR,1987 年获得专利权后,1990 年该公司及其伙伴在有关药盒和仪器销售方面的金额就达 2 600 万美元。生物技术药物临床试验最早是从 70 年代末期即开始,80 年代美国临床试验新药每 10 种中有 1 种是生物技术产品,1989 年上升到每 3 种新药中有 1 种是生物技术产品。生物技

术产品已进入第1个收获期,目前正处于第2个10年,有可能将其产品效果与常规制药工业产品进行比较。通过将1980~1988年临床试验的生物技术产品与1963~1985年临床试验的常规药物临床试验成功率进行比较,发现所有生物技术产品在临床试验的成功率均比常规药物高得多,所用时间短得多。近10年来,生物技术产业的发展速度超出了许多观察家们的预料。

(三) 应用范围扩大, 管理措施调整

在医药卫生领域生物技术研究开发是捷足先登,第1个单克隆抗体和第1个重组DNA产品都是医疗用品。据统计1987年美国工业生物技术研究方面的投资近69%用于医药卫生方面。美国政府生物技术投资单位主要是国立卫生研究院。但是,1988年美国国会技术评价办公室在一份报告中提出:生物技术已逐渐成为许多产业的主要手段,所以不宜称为生物技术产业。人类保健主要是治疗与诊断仍然是科研投资的重点,化学和农业分别是生物技术应用的第2和第3产业领域。美国官方生物技术投资涉及12个政府部门,其中包括卫生与人类服务部、国防部、国家科学基金会、能源部、农业部、商务部、国际开发署、国家航空航天局、内政部、司法部、退伍军人部、环保局。美国国会技术评价办公室从1981年起几乎每年都有关于生物技术报告发表。1991年,美国政府发表《国家关键技术》报告,把生物技术列入22项关键技术之一。1990年,美国商务部发表《新兴技术:技术与经济机会调查》报告,将生物技术列入12项新兴技术之一。美国国防部从1989年起每年公布1次下一财政年度《国防关键技术计划》,已公布3次,每次所列关键项目都有变动,但始终把生物技术列为国防关键技术之一。美军生物技术研究不仅已应用于军事医学研究中,而且还应用于非军事医学科研领域,后者近年来在不断加强。美国政府生物技术投资逐年增加,1991年美国副总统奎尔发表过振兴生物技术

政策演说。美国政府计划对美国包括生物技术在内的产业给予管理上的松动。美国食品药品监督管理局1992年为促进生物技术食品商品化已决定放宽生物技术食品政策,表明生物技术食品远不象以前科学家认为的那样可怕。美国80年代以来已出现3次生物技术投资热。前2次是在1980年和1986年,第3次是在1990~1991年,此次没有受1991年11月美国股市暴跌的影响,投资经费量是空前的。

(四) 成绩与困难同在, 机遇与挑战并行

从70年代末开始出现生物技术热,曾引起象可以开发出好象是长生不老药那样的错觉。10多年来,美日欧开发出多种生物技术药物的同时,也产生了生理活性药物的开发不象当初认为的那么容易的看法。有的药物并不象当初设想的那么理想。比如曾被宣传为“神奇的抗癌药”的肿瘤坏死因子,实际上并未到达预想的效果,而且有严重副作用。人们认为那种开发单纯性生理活性物质的想法未免太天真,还要开展很多研究,如研究更合适的表达系统,进行必要的化学修饰,发展蛋白质工程技术对生理活性物质按要求进行改构,研制适宜的给药剂型等。

生物技术生产出的药物主要是蛋白质、缩氨酸类,这类药物不仅成本高而且用药多局限于注射,难以长期使用。最近人们倾向于用生物技术探索疾病发病机理,在此基础上重新设计分类,以此研制新药。

在生物技术商品化过程中有2种类型的公司对促进生物技术发展给予了有力的支持。这就是10年来建立起来的规模不大的生物技术公司和老牌多种经营的大的跨国制药公司。80年代,生物技术公司为了赶超医药业竞争对手,把精力集中在推出新产品,而不是专心去发现以后能产生新产品的那些新技术。后来认识到他们自身的优势在于科研,而不在于生产、销售方面。为了减少风险并能专心从事研究与开发,生物技术公司利用大公司资金,而大公司则想利用生物技术公司的技术。这样,

从 80 年代下半叶已开始出现生物技术公司与大公司进行战略性合并的趋势。

生物技术商品化受到管理条例、产品生产权审批、专利申请以及伦理学的制约。这些方面都逐渐向有利于生物技术发展方向发展着。

三、生物技术发展研究 前景展望

生物技术是 70 年代兴起的, 经过 80 年代的技术积累奠定了坚实的基础, 而获得真正的突破性发展是在 21 世纪。90 年代是继续面向 21 世纪的研究阶段。如果把前驱性工作看作一条线的话, 那么, 90 年代的生物技术将成为由多根彩线组成的经纬交错的织物, 每一股线都代表着整个织物的一个独特方面, 而且线线相联^[6]。

(一) 未来生物技术研究热点

日本著名软科学研究机构野村综合研究所预测了电子学、新材料、生物技术和能源四大技术 90 年代发展趋势。认为 90 年代生物技术的主要发展特点是: (1) 对于脑及神经科学的挑战, 利用 80 年代开发的生物技术正在搞清脑内蛋白质的感受机能。90 年代将进一步搞清支撑着人类精神活动的激素等递质, 老年性痴呆的发病机理研究将进一步发展。患者脑内的糖蛋白已经克隆、作为药品开发, 引人注目。(2) 生物技术的基础——分子生物学力图通过 DNA 解译生命的奥秘, 但是 80 年代生物技术研究对象局限于大肠杆菌、酵母等水平上。90 年代, 高等生物的生物技术将受到重视, 并出现新的技术创新。(3) 重视解决环境问题, 利用微生物分化, 更高水平的微生物处理技术的研究正在进行中。另外, 利用微生物制造生物降解性塑料的研究, 利用生物使二氧化碳固化技术, 生物能的应用技术等受到重视。90 年代将在这些领域投放大量的研究力量。(4) 以美国为中心的国际性人类染色体解析计划正在进行。90 年代, 人类基因被破译

的可能性很大, 将对医疗领域产生巨大影响。由日本倡议提出的人类新领域研究计划也从 1990 年度正式进入实施阶段。(5) 在 80 年代末, 随着实验结果的积累, 在某种程度上可以预测生物技术研究或实际的危险性, 世界各国因而放松了对生物技术的限制。90 年代生物技术将越来越接近人类日常生活。

美国《基因工程新闻》1990 年载文列出 90 年代生物技术十大研究热点, 包括 (1) PCR 技术; (2) 人基因组计划; (3) 重组微生物田间试验; (4) 生物传感器; (5) 神经科学; (6) 蛋白质工程; (7) 农业生物技术; (8) 转基因生物体; (9) 细胞培养; (10) 反义物质^[7]。

我国生物技术专家莽克强在预测未来 10 年生物技术的发展趋势时, 在分析生物技术的各项技术成熟程度基础上提出了自己对本世纪结束前生物技术热门研究领域的看法。他认为在过去 10 年中生物技术已形成一整套技术。其中已成熟并普遍应用、成为国外实验室和国内重点实验室常规技术的有: (1) cDNA 或 DNA 合成、DNA 重组、克隆及序列分析; (2) 检测外源基因整合、转录和翻译的一套分子杂交技术; (3) 各种点突变方法; (4) 大肠杆菌、枯草杆菌、丝状真菌、昆虫细胞、哺乳动物细胞等外源基因表达体系; (5) Ti-或 Ri-质粒为载体的 PEG、电激法、花粉管通道和基因枪等的直接转化植物的方法; (6) 单克隆抗体和酶联免疫吸附测定技术在体外诊断方面的应用。已基本成熟、正在横向扩展其应用范围, 有的需进一步完善改进的包括: (1) PCR 技术; (2) 反义 RNA 法; (3) 限制性片段长度多态性 (RFLP) 法; (4) 禾谷类等单子叶植物和豆科植物的组织培养和原生质培养再生, 完整植株及转化系统的建立。已有初步的或体外试验结果, 但距实际应用尚有相当距离的有: (1) 酶性核酸; (2) 抗体酶; (3) 免疫毒素。根据以上技术的成熟度和潜在的应用价值, 预测本世纪末以前可能成为研究开发

的热点是：(1) RFLP 法；(2) 反义 RNA；(3) 酶性核酸；(4) 抗体酶^[5]。

(二) 未来生物技术产品商品化前景

人们普遍预测今后生产技术产品开发时间将会缩短，成本下降，产量和市场将会继续增长。1989 年美国斯坦福大学国际生物技术产业咨询研究所人员估计 2000 年全世界现代生物技术产品的销售额将达 660 亿美元，从 1985 年到 2000 年产品销售额平均综合增长率为 28%。2000 年全部生物技术产品的 8% 将由现代生产技术生产。北卡罗莱纳生物技术中心预测 2000 年世界生物技术产品市场将增至 700 亿美元。美国 Ernst 与 Young 生产和高技术产业服务处人员预测 2000 年世界生物技术产品销售额每年可超过 1000 亿美元。科学发达国家在一些领域广泛应用生物技术可使经济复苏。

北卡罗莱纳生物技术中心调查表明美国生物技术产品市场 1990 年为 20 亿美元，2000 年将达 230 亿美元。而美国商业通信公司估计 2000 年美国生物技术产值将增至 379 亿美元，年平均增长率为 15.9%。而美国咨询资源公司预测美国生物技术产品产值从 1992 年的 35 亿美元增至 1997 年的 70 亿美元，2002 年增至 150 亿美元^[8]。

美国咨询资源公司预测未来生物技术产品销售额增长主要是 5 个部分：(1) 人体治疗药；(2) 人体诊断药；(3) 农业；(4) 酶、甜味剂、色素和特殊化合物；(5) 生物治理与环境监测。美国斯坦福大学国际生物技术产业咨询研究所人员预测 2000 年世界生物技术产品市场中最大部分仍然是药物，以现代生物技术为基础的医药产品销售额将从 1990 年的 40 亿美元，增至 1995 年的 150 亿美元，2000 年将达到 450 亿美元。这 450 亿美元中大约 200 亿美元将属于美国企业。其他生物技术产品包括农业、养殖、食品、饲料、化学品、能源、资源、废物处理与环境保护、建造术与工程、装置、仪器与消耗品。美国商业通信公司预测生

物技术诊断试剂、分析试剂和仪器销售额 2000 年可达 183 亿美元 (1990 年 56.6 亿美元)，年增长率为 12.5%；人类治疗药销售额 2000 年将达到 104 亿美元 (1990 年 11 亿美元)，年增长率为 25%；1990 年环境与海洋生物技术市场 13 亿美元，至 2000 年将达 47 亿美元，年增长率为 11.6%；农业与工业生物技术 1990 年 6.23 亿美元，2000 年可接近 45 亿美元，年增长率为 21.8%。日本生物产业协会预测 2000 年日本生物技术产品产值 150 000 亿日元，其中医药、农药、生物传感器、医疗仪器 36 000 亿日元；生物芯片、生物电子计算机 2 000 亿日元；生物量能源、细菌过滤、食品工业、地下水与废物处理 67 000 亿日元；基础化学品 15 000 亿日元；农业水产、微细化合物天然植物利用 30 000 亿日元。加上传统技术产值 1 122 000 亿日元，共计总产值 1 272 000 亿日元。而 1980 年总产值为 674 000 亿日元。

据 1991 年日本经济企画厅综合计划局发表的 101 项未来计划预测，生物传感器将于 2000 年进入实际应用阶段，市场规模每年将达 10 000 亿日元；人工酶、生物膜、生物电子计算机将在 2000 年进入实际应用阶段；生物能于 2000 年将进入实际应用。美国技术管理集团 1991 年世界市场调查预测表明 PCR 产品 1996 年世界市场将达 3.45 亿美元，2001 年将达 11 亿美元，其中大部分为人体诊断用。又据技术管理集团预测，转基因动物将从 1990 年单一的实验小鼠发展到 2000 年的广泛应用，包括猪和牛育种，治疗性蛋白质的生产和扩大实验动物的应用。2000 年市场将超过 12 亿美元。据美国商业通信公司预测，美国酶市场将迅速扩大，1990 年市场销售额共 6 亿美元，2000 年将达到 11 亿美元，平均每年增长 13.5%

(三) 未来生物技术相关仪器市场发展趋势

据美国市场情报研究公司报道，1991 年

世界范围生物技术仪器公司收入 10 亿美元, 他们预测 1996 年收入约 27 亿美元, 年增长率为 20%~25%。美国占世界仪器市场的 40%~50%, 欧洲和日本分别为 25%~30%。(1) 序列分析仪与合成仪: DNA 序列分析仪和合成仪目前占总的生物技术相关仪器市场的 15%, 收入约 1.44 亿美元。市场情报研究公司预测在所有收入增长时这类仪器将保持恒定的市场占有率。1996 年序列分析仪和合成仪将达 3.9 亿美元。(2) PCR 仪: PCR 仪占总的生物技术相关仪器市场的 9%, 收入 8 500 万至 1 亿美元。1996 年 PCR 仪市场将增长到世界生物技术相关仪器市场的 21%, 为 5.8 亿美元。(3) 高效液相层析: 用于纯化生物分子的仪器包括高效液相层析和电泳仪。这些分离仪器占总的生物技术相关仪器市场的 67%, 收入约 6.25 亿美元。据预测, 这种市场占有率将以每年 3% 的速度稳定降低, 至 1996 年占总的生物技术相关仪器收入的 58%, 约 16 亿美元。在生物技术中的应用将是分离仪器增长的主要因素。高效液相层析占分子分离仪销售额的大部分。生物技术应用占高效液相层析用途的 30%。生物技术相关高压液相层析的收入将以每年 20% 的速度增长。1996 年将接近 10 亿美元。(4) 电泳仪: 电泳仪是分析系统市场的第二大部分, 目前收入 3.75 亿美元。据预测 1996 年电泳仪将降至预测的分离仪器 16 亿美元的 15%。(5) 生物反应器: 研究人员用各种生物反应器、发酵罐和培养系统培养合成重组蛋白的细菌、酵母、哺乳动物细胞。生物反应器容量从研究用的升到商品生产用的几百升不等。研究经费短时间内不会迅速增长, 所以, 研究用装置的定货将放慢。市场信息研究公司预测这部分市场占有率将以每年 0.5% 的速度下降, 而总的世界范围的收入继续增加。1996 年生物反应器系统总收入将达 1.7 亿美元, 微生物发酵罐占市场的 80%^[9]。

(四) 未来生物技术发展的某些值得注意的导向问题

回顾过去展望未来, 可以清楚地发现生物技术是由技术和市场两个导向引导着其发展进程的。

1. 技术导向 迄今, 技术导向在生物技术的发展中起着主要作用, 而且将深远地影响着未来的发展。从 20 年来出现的技术突破所开创的开发和应用领域的事例可以说明生物技术的发展无不是从基础研究和新技术的创立起步的, 今后随着有关基础研究的深入开展, 仍将涌现更多更有效的新技术, 推动生物技术的发展, 下个世纪, 新的科研成果将使现今生物技术完全改观。另一方面, 各种生物技术的渗透和结合也将推动生物学基础研究进入崭新的阶段。人们认为未来生物技术将更多地作为手段而不是作为产品的来源。这种新的作用将改变生物技术公司与生物技术投资者和其他行业用户之间的关系。生物技术的产业化不应另辟一个所谓“生物技术产业”, 而是渗透到各种传统产业中去。比如日本武田制药公司生物技术研究所以是 1981 年日本最早成立的生物技术专门研究所之一。该公司于 1991 年改组解散了生物技术研究所以, 部分人员分配到隶属于研究开发部的生物研究所和化学研究所。这次改组的目的在于把生物技术与化合物合成与筛选等传统的制药技术更密切地结合起来, 而不是关起门来搞生物技术。这种作法为今后日本企业的生物技术研究体制重新组编拉开了帷幕^[10]。

2. 市场导向 以往研究开发在生物技术的发展中起着主要的推动作用, 目前和未来在生物技术产业化进程中市场导向也将起重要作用。美国许多生物技术公司曾总结了“纵向的整体结构”发展原则。这就是不但要有研究和产品开发能力, 还需要有决策与管理、加工生产、市场调查与开拓、产品经销与发送等环节配合。足够的资金也是个关键因素。面对国内外激烈竞争严峻形势, 由科研人员自己出来组

织的生物技术公司很不适应,需要借助老牌的多经营的大公司联合,借助大公司的力量推动生物技术产业化。大的公司也乐于借助生物技术公司的科研力量,于是出现战略联合趋势。比如曾因发现 PCR 而享有盛誉的美国 Cetus 公司因经不起 1990 年白介素 2 未获批准打击,而被美国 Chiron 公司兼并。因成功开发出人生长激素和组织血纤维蛋白溶酶原(tPA)等药物而风靡一时的美国 Genetech 公司于 1990 年,其股份的 60% 被瑞士一家大公司用 21 亿美元买下。据报道,1986 年全世界医药公司建立的 124 项战略联盟中,这种交易占 30%;到 1990 年 304 项协议中,这种交易已增至 55%。据预测,40% 的生物技术公司将在 5 年内被其它公司兼并。有人甚至认为那种单纯经营生物技术产品的风险公司最终将销声匿迹。另外大学生物技术研究人员也在向与企业人员结合方向发展^[10]。

各国政府将对生物技术给予更大的支持。美国白宫科技政策办公室于 1992 年组织编写了《2000 年生物技术》报告;德国科学技术部发表了一项新计划《生物技术 2000 年》;法国政府制定了《生物技术未来》计划。显然,

这将对未来生物技术的发展起巨大的推动作用。生物技术未来发展前景是诱人的。

参 考 文 献

1. PB 92-115823 Biotechnology in a global economy. US Office of Technology Assessment. 1991
2. US Congress Office of Technology Assessment. New developments in biotechnology. 4. US investment in biotechnology. 1988
3. ADA216756 Biotechnology: Opportunities to enhance Army capabilities. 1989
4. 罗登. 生物工程进展 1991;11:1
5. 莽克强. 生物工程未来十年 未来十年的生物科学. 上海科学技术出版社, 1991:51
6. 陈章良. 21世纪的主导产业: 生物技术. 百科知识 1992;(1):46
7. Lewis, R. GEN 1990;10:24
8. Glaser, V. GEN 1992;12:6
9. Seoka, P: GEN 1992;12:8
10. 罗登. 生物工程进展 1991;11:43

基因工程抗体研究进展

军事医学科学院生物工程研究所 徐秀英

【摘要】 基因工程抗体是应用基因工程方法,根据研究者的意图在基因水平上对抗体分子进行切割、连接或人工合成后,导入受体细胞表达所获得的新型抗体。至今研究较多的基因工程抗体有:嵌合抗体、重构抗体、单区抗体和单链抗体。基因工程抗体既保持了鼠单克隆抗体结合抗原的特异性,又减少了鼠抗体对人体的免疫原性,还可具备小分子的优越性,是很好的导向载体和催化抗体,因而具有广阔的应用前景。目前,基因工程抗体已在肿瘤、心血管疾病的诊断和治疗以及其他方面显示作用。随着分子生物学研究的不断深入,基因工程抗体应用领域将会更宽阔,效果也会更好。

1975年单克隆抗体(McAb)的问世是生物技术发展史上的一个里程碑。在临床医学中,McAb被广泛地应用于疾病的诊断、治疗和预防。三源杂交瘤、四源杂交瘤的制备成功使双特异抗体得以产生,使McAb的应用又推进了一步。但是,以往所用的McAb多为鼠源的,作为导向载体,仍有一定的局限性,如:鼠源完整的McAb为人体的异源蛋白,重复使用则降低疗效以至使人体产生HAMA反应;由于完整抗体属大分子,不易通过机体的生理屏障进入目标部位;而且,完整抗体的Fc段可能与机体正常组织中的Fc受体结合,产生非特异吸附。

随着基因工程技术和蛋白质分子生物学技术的发展,基因工程抗体应运而生。基因工程抗体克服了鼠源抗体的局限性而倍受青睐,目前已在临床的诊断、治疗中得到初步应用。基因工程抗体的研究已成为当前十分活跃的领域之一。

一、基因工程抗体的概念及分类

天然抗体IgG是由两条相同轻链(L链)和两条相同重链(H链)组成,其中多

肽链N端的1/2条轻链和1/4条重链组成抗体的可变区(variable region, V区),多肽链C端的1/2条轻链和3/4条重链组成抗体的恒定区(constant region, C区)。V区是抗体与抗原的结合部位,其氨基酸序列随抗原的不同而变化。C区与固定补体、通过胎盘及介导ADCC效应等功能有关。抗体经木瓜酶处理,可得到两个相同的Fab段和一个Fc段。天然抗体是由获得性免疫产生的。

基因工程抗体是应用基因工程方法,根据研究者的意图在基因水平上对抗体分子进行切割、拼接或人工合成后,导入受体细胞表达产生的新型抗体。这种新型抗体既保持了鼠McAb结合抗原的特异性,又减少了鼠抗体对人体的免疫原性,而且分子量小,能克服机体的天然屏障而进入组织内部,是很好的导向载体。基因工程抗体的优越性是天然抗体所不及的,故又称第二代抗体。

按基因工程抗体的构成,大致可将其分为以下4类:

(一) 嵌合抗体(chimeric antibody)

嵌合抗体是应用DNA重组技术将鼠源性McAb免疫球蛋白的轻重链V区基因与人免疫球蛋白的轻重链C区基因相连接,再与表达载体连接构建嵌合基因,表达产物即为嵌合

抗体。

由于嵌合抗体分子 V 区为鼠源的, C 区为人源的, 所以这种鼠/人嵌合抗体既保持了鼠 McAb 的特异性, 又减少了鼠抗体对人体的免疫原性, 而且具有比鼠 McAb 更强的介导补体、细胞对靶抗原的杀伤和吞噬作用。但是, 由于嵌合抗体中鼠的序列仍占一定比例, 所以大剂量治疗或重复给药仍会产生一定的 HAMA 反应。

(二) 重构抗体 (reshaped antibody)

从抗体结构来看, 其 V 区含 3 个与抗原构型互补的决定区 (complementarity determining regions, CDRs), 即抗原结合位点所在区, 也称超变区。用鼠源性抗体的超变区基因 CDRs 替换人源性抗体的 CDRs 后, 导入真核细胞中表达的产物称为重构抗体。

在重构抗体中, 由于仅有 CDRs 序列为鼠源的, 其余序列均为入源的, 而且, 鼠免疫球蛋白的 CDRs 序列与人免疫球蛋白的 CDRs 序列在特征上无明显差异, 因此, 重构抗体比鼠/人嵌合抗体更接近于入源, 临床应用的副作用较小^[1]。

(三) 单链抗体 (single chain antibody)

将免疫球蛋白的轻链 V 区的 C 末端与重链 V 区的 N 末端通过人工设计的一个短的多肽接头相连接, 导入受体细胞表达, 表达产物即为单链抗体。

单链抗体分子仅为原 IgG 分子的 1/6, 这种小分子较易进入病变组织周围的微循环中。由于单链抗体分子无 Fc 片段, 所以减少了与非目标 Fc 受体结合的非特异反应。

(四) 单区抗体^[2] (single domain antibody)

因为免疫球蛋白的重链可变区 (VH 区) 有很好的抗原结合亲和力, 所以将单一 VH 区基因克隆到合适的载体中, 获得的表达产物具有抗原结合活性, 该抗体称为单区抗体。

单区抗体具备小分子抗体的优点, 但是它的亲和性及特异性较差。目前若想把单区抗体

应用于临床仍有一定困难。

二、基因工程抗体的制备

采用基因工程方法对抗体分子进行切割、拼接或人工合成, 导入受体细胞表达。这是制备基因工程抗体的基本原则。

VH 基因的分离是制备基因工程抗体的关键。初期制备基因工程抗体的基本步骤为: (1) 提取 McAb 杂交瘤细胞的 DNA、总 RNA 和 mRNA。(2) 构建基因文库, 根据不同基因工程抗体的需要, 分离并纯化免疫球蛋白的 VH 和 (或) 轻链可变区 (VL) 区基因。(3) 基因重组、克隆与表达。(4) 产物的纯化。

随着序列分析技术的广泛应用, 近年来获得 V 区基因的方法更简便。现在要获得 V 区基因, 不需要建立基因文库, 而是预先设计与 VH 和 VL 两端保守序列互补的引物, 然后用 PCR 直接合成 VH 和 VL, 这就减少了从基因文库中筛选 V 区基因的繁琐过程^[3]。

双特异的鼠/人嵌合抗体是基因工程抗体中研制最广泛的一种新型抗体。

Runge 等^[4]在研究纤溶酶原激活剂 (PA) 中, 为了提高 PA 的纤溶效果而制备了嵌合抗体。首先制备抗纤维蛋白的 McAb 59D₈, 将 59D₈ IgG2b CH 区基因与编码组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 轻链的 cDNA 克隆到表达质粒 pSV₂ gpt 中, 产生了新的表达质粒 pSVD 8T, 然后将分子量为 32kD 的单链尿激酶 (scuPA) 144-411aa 片段插到 pSVD 8T 中的 t-PA 轻链上。将该表达质粒转染到缺失重链的 59D₈ 杂交瘤细胞中, 表达产物即为嵌合抗体。该嵌合抗体兼备了抗纤维蛋白 McAb 的特异性和 t-PA、scuPA 的纤溶性, 能够特异地到达血栓部位, 从而提高纤溶效果。

Songsivilai 等^[5]用 HBsAg 免疫 Balb/c 小鼠制备抗 HBsAg 的 McAb, 分离鼠抗

HBsAg McAb 的免疫球蛋白 V 区基因, 再将鼠 V 区基因与人 C 区基因相连接制备嵌合质粒。把这种嵌合质粒导入鼠骨髓瘤细胞中, 表达产物即为嵌合抗体。

重构抗体是将鼠抗体免疫球蛋白轻重链 V 区的 6 个 CDRs 替换人免疫球蛋白而构建的。这种新型抗体分子中仅 CDRs 区为鼠源的, 因而更接近于人源化。许多研究者在构建和应用重构抗体中获得成功^[1,6]。

以 IgG 型抗人淋巴细胞人源化抗体为例说明重构抗体的构建。先将人免疫球蛋白 VH 区框架中 27 位丝氨酸突变为苯丙氨酸, 使框架的构型有利于 CDRs 替换后与抗原的结合。依次构建质粒 HuVHCAMP - RIgG2b 和 RaVHCAMP - HuIgG_{1,2,3,4}, 然后用电击法转染到淋巴细胞系中。再构建 HuVHCAMP - HuIgG₁ 和 HuVLCAMP - HuIgK 质粒, 共转染到鼠骨髓瘤细胞中表达。这样, 人 IgG 超变区的 CDRs 就被鼠 CDRs 替换, 构成了 IgG 型人源化的重构抗体。这种新型抗体在补体结合能力上与鼠 McAb 效果相同, 而在细胞介导的对靶细胞的溶解能力上比鼠 McAb 效果更好。

重构抗体最接近人源化, 因此在治疗器官移植后的排斥反应及抗宿主反应等方面已显示疗效。

嵌合抗体和重构抗体都是完整的抗体分子, 这些抗体大分子克服机体生理屏障到达目标部位不如小分子抗体容易。因此, 不少研究者致力于构建单链抗体、单区抗体等小分子的抗体。

Huston 等^[7]成功地构建了抗地高辛单链 Fv 抗体。他们将编码抗地高辛 McAb 的 VL 和 VH 基因连接后在 E.coli 中表达, 表达产物为不溶性蛋白质。将这种不溶性融合蛋白质用 6mol/L 盐酸胍, 10% 醋酸, pH2.5, 37℃ 保温 96h 使其裂解, 再用乙醇沉淀终止反应。反应物用 DEAE 纤维素层析纯化。经

结合等温线分析法测定抗体对地高辛的结合常数 K_a (sFv) = $5.2 \times 10^7 \text{ mol}^{-1}$ 。亲和力是决定抗体特异性的主要因素, 结合常数的测定结果说明作者所构建的这种单链抗体具有抗原结合活性。

构建单链抗体的重要环节之一是科学地设计一个短的多肽接头将免疫球蛋白 VL 区的 C 末端与 VH 区的 N 末端相连接。只有这种多肽接头, 设计合理, 有利于 VH 和 VL 的正确折叠, 才能使表达的融合蛋白具有抗原结合活性。

单区抗体构建的主要步骤是克隆 VH 的 DNA 片段。应用 PCR 技术扩增免疫球蛋白的 VH DNA 片段, 导入受体细胞表达而获得表达产物。

基因工程抗体可以在细菌、哺乳动物细胞、酵母、植物和昆虫细胞中表达, 鼠骨髓瘤细胞是最常用的表达宿主。McCafferty 等^[8]报道了在噬菌体表面表达抗体片段的研究, 结果表明, 噬菌体表面可表达完整抗体 V 区, 这种噬菌体可与抗原特异性结合, 然后经亲和层析即可筛选出高亲和力的抗体。

三、基因工程抗体的应用

基因工程抗体既保持了鼠 McAb 特异性高的优点, 又减少了鼠 McAb 对人体的免疫原性, 而且还具备双特异功能和催化功能。因此, 基因工程抗体具有广阔的应用前景。目前, 基因工程抗体已在某些疾病的诊断和治疗, 以及发挥催化功能等方面的应用中初见成效。

(一) 基因工程抗体用于肿瘤的影像诊断^[9]

同位素标记的鼠 McAb 在临床上已用于肿瘤的影像诊断。但是, 由于抗体分子大, 标记物在人体内停留的时间长, 所以有 50% 以上病人在 1 次注射后对鼠 McAb 产生过敏反应, 机体组织在一定程度上受损伤。

TAG-72 是肿瘤结合糖蛋白, 先前已制备出抗 TAG-72 的 McAb, 取名为 B72.3。在此基础上, Colcher 等用基因工程方法将鼠 McAb B72.3 免疫球蛋白的 V 区和人免疫球蛋白 C 区连接构建鼠 / 人嵌合抗体。重组 McAb (rB72.3) 和嵌合 McAb (cB72.3 r4) 转染 CHO-K₁ 细胞, 含表达产物的细胞上清用 protein A-sepharose 和离子交换 (DEAE) 层析纯化, 获得免疫球蛋白纯品。用 Na¹²⁵I 或 Na¹³¹I 分别标记天然 McAb B72.3、重组 McAb rB72.3 和嵌合 McAb cB72.3 (r4), 然后通过静脉和腹腔给病人注射。观察的癌组织有: 乳腺癌和结肠癌的粗提物以及纯化的 TAG-72。观察的正常组织有: 成年人的肝、脾、肾、肺、胃、结肠等。结果表明: 这 3 种 McAb 与癌组织的粗提物以及纯化的 TAG-72 都能结合, 而与正常组织的 33 份样品粗提物都不结合, 说明 rB72.3 和 cB72.3 IgGs 保持了天然 B72.3 IgG 的结合特性。

从测定体内分布的结果来看, rB72.3 和天然 B72.3 两种 McAb 在所有组织内和所有时间点上的生物学分布都很相似, 嵌合 McAb cB72.3 在肿瘤中所显示的结合水平略低些。但从机体中清除的速度比天然 McAb B72.3 快, 这也显示了基因工程抗体在诊断应用中的优越性。

(二) 基因工程抗体在免疫导向治疗中的应用

基因工程抗体具备双特异功能。这种双特异抗体的特点是具有双重识别能力, 它的双臂具有特异结合能力, 其中一臂与靶组织结合, 另一臂识别并结合“弹头”。这种双特异功能使基因工程抗体可用于导向药物及导向细胞毒细胞来治疗某些心血管疾病和肿瘤^[10]。

t-PA 是目前使用较好的纤溶药物之一。与 scuPA 相比较, t-PA 的纤溶特异性比 scuPA 强, 但纤溶效果不如 scuPA。Runge 等^[4]构建了鼠抗纤维蛋白 McAb 与 t-PA、

scuPA 的嵌合抗体。这种嵌合抗体不论在体外还是体内都有增加纤溶的趋势。在人血浆凝块试验中, 嵌合抗体的纤溶能力比 scuPA 高 6 倍 ($P < 0.0001$), 用兔颈动脉模型进行试验表明, 嵌合抗体的纤溶效果比 scuPA 高 20 倍。这种嵌合抗体之所以能提高纤溶效果, 是由于它具有双特异功能, 既保持了 McAb 与纤维蛋白特异结合的功能 (特异地结合到与纤维蛋白结合的纤溶酶原上), 又具备 PA 激活纤溶酶原变为纤溶酶的功能, 从而特异地结合血栓达到溶栓目的。

基因工程抗体可用于导向药物及导向细胞毒细胞而在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用。导向药物以细胞毒药物和免疫毒素 (如: 蓖麻毒素, 白喉杆菌外毒素和绿脓杆菌外毒素等) 为主要药物。导向细胞毒细胞是以细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL)、天然杀伤细胞 (NK) 和淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) 为主要“弹头”。

由于白介素 2 (IL-2) 对免疫细胞 (包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞等) 有刺激效应, 所以许多研究者致力于研究 IL-2 用于肿瘤的免疫治疗。^[11~14]

Chaudhary 等用 DNA 重组技术将抗 IL-2 受体的单链抗体与绿脓杆菌外毒素基因 (PE40) 相连接, 构成重组免疫毒素。由于绿脓杆菌外毒素 A 链具有抑制蛋白质合成的功能; B 链识别真核细胞表面的糖脂和糖蛋白, 因而能与细胞表面结合进而介导 A 链进入细胞浆。因为 B 链上的结合位点非特异地识别广泛分布于细胞表面的糖脂和糖蛋白分子, 因而它所介导的毒素与靶的结合也是非特异的。将 IL-2 基因与去除 B 链的绿脓杆菌外毒素基因重组, 表达产物为 IL-2 与绿脓杆菌外毒素有杀伤能力的 A 链构成的嵌合毒素。该重组免疫毒素对靶细胞有特异的杀伤能力, 它对被试的两株人 IL-2 受体细胞系有很强的细胞毒作用, 而对 IL-2 受体阴性细胞则没有细胞毒作用。

由嵌合的抗神经节苷脂抗体和 IL-2 构成的基因工程融合蛋白能增强肿瘤浸润淋巴细胞系 (TIL) 对靶细胞的杀伤能力。

这类抗体 - 细胞因子融合蛋白之所以能增强对肿瘤细胞的杀伤能力, 是由于它能增强细胞因子对肿瘤细胞的靶效应和生物学效应, 有效地激活静止状态的肿瘤浸润淋巴细胞去溶解肿瘤细胞。

Stearz 等^[15]建立了能分泌激活 T 细胞活性的双特异杂合抗体, 亲本细胞系为分泌结合 TCR 的抗体 F23.1 和分泌抗 Thy -1.1 的抗体 19E12。这种杂合抗体靠 T 细胞的侵袭作用来治疗肿瘤或治疗病毒感染。作者进行了该杂合抗体对靶细胞的溶解试验, 结果表明, 单独的 F23.1 和 19E12 片段或它们的混合物对靶细胞无明显的溶解作用, 而由它们重组的双特异抗体对靶细胞的溶解程度约达 50% 以上。

关于细胞毒的机制, Henkart 等用胞外作用模型进行研究的结果表明, 效应细胞是在效应细胞-靶细胞表面释放溶细胞的底物, 包括溶细胞素 (perforin), 致使细胞溶解。

Michaelsen 等^[16]用自己构建的鼠 / 人 NP 的嵌合抗体来研究由它诱导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用, 细胞毒细胞的外周血 NK / K 细胞, 靶细胞是经半抗原 NP 或 NIP 致敏的绵羊血红细胞。结果发现, 在抗体各亚类中 ADCC 的活性为 $\text{IgG}_3 > \text{IgG}_1 > \text{IgG}_4 > \text{IgG}_2$ 。

(三) 基因工程抗体作为抗体酶发挥催化功能

所谓抗体酶, 就是具有酶催化作用及其他催化功能的一类抗体, 也叫催化抗体。

构建催化抗体, 通常在 VL 基因片段中插入能与金属离子结合的氨基酸 (如: 组氨酸) 密码, 然后将 VH 和 VL 基因重组, 在 E. coli 中进行表达, 表达产物即为催化抗体, 其 VH 能识别抗原, VL 可与金属离子结合产生催化作用^[17,18]。

— 12 —

Huse 等^[19]采用过渡态类似物产生催化抗体。过渡态类似物是过渡态理论中的一个概念。过渡态理论指出, 酶与底物的结合在形成终产物之前经历了一个过渡态, 该状态大大降低了酶促反应所需的活化能, 从而提高了反应速度。作者采用过渡态类似物半抗原作为抗原, 在 2 周内就产生大量的抗过渡态类似物半抗原的单克隆 Fab 片段。该 Fab 片段就具有抗体酶的功能。

催化抗体具有酶的催化作用, 用基因工程方法可将其改造成具有多种催化功能的酶, 而且可望用于治疗肿瘤和心血管疾病。

除此之外, 基因工程抗体还可用于免疫测定, 其灵敏度比 ELISA 高^[20]。

基因工程抗体是按研究者意愿设计、用基因工程方法制备的新型抗体, 它既保持了鼠 McAb 的高度特异性, 又减少了鼠 McAb 对人体的免疫原性, 还具备小分子抗体独特的优越性, 所以基因工程抗体成为目前研究的热门课题, 已在许多领域的应用中初见成效。

但是, 目前的基因工程抗体仍不尽人意, 如: 单链抗体的多肽接头本身就是新抗原, 不能完全解决免疫原性问题等等。正如 Bright 等^[21]所指出的那样: 免疫制剂的研制, 特别是临床应用过程, 是一个长期的、而且需要相当的技巧和科学的创造的过程。重组 DNA 的方法使 McAb 在临床上的应用大为改进, 然而, 研制产品仅仅是漫长过程中的第一步, 而最终的目标是要可靠的生产产品, 产品必须安全、有效、常规地应用于人体。

随着分子生物学研究的不断深入, 基因工程抗体必将以更多的种类、更广阔深入的应用及更良好的效果而展现在世人面前。

参 考 文 献

1. Riechmann L, et al. Nature 1988;332:323
2. Ward ES, et al. Nature 1989;341:544
3. Cheadle C, et al. Mol Immunol 1992;29:21