现代生物技术制药丛书

基因工程药物

（第二版）

李　元　主编
陈松森　王渭池　副主编

化学工业出版社
生物·医药出版分社
·北京·

需要全本请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目（CIP）数据

基因工程药物/李元主编．—2版．—北京：化学工业出版社，2007.7
（现代生物技术制药丛书）
ISBN 978-7-122-00388-1

Ⅰ．基… Ⅱ．李… Ⅲ．遗传工程-药物-制造 Ⅳ．TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字（2007）第066750号

责任编辑：杨燕玲　孟　嘉　　装帧设计：潘　峰
责任校对：宋　夏

出版发行：化学工业出版社　生物·医药出版分社
（北京市东城区青年湖南街13号　邮政编码100011）
印　　刷：大厂聚鑫印刷有限责任公司
装　　订：三河市延风装订厂
787mm×1092mm　1/16　印张22　字数536千字　　2007年7月北京第2版第1次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686）　售后服务：010-64518899
网　　址：http://www.cip.com.cn
凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定　　价：**49.00**元

版权所有　违者必究

本册主编与编写人员

主　　编　李　元

副 主 编　陈松森　王渭池

编写人员　（以姓氏汉语拼音为序）

陈松森　中国医学科学院基础医学研究所　研究员

陈伟京　中国医学科学院基础医学研究所　副研究员

邓洁英　中国医学科学院协和医院　教授

方宏清　军事医学科学院生物工程研究所　副研究员

何红伟　中国医学科学院医药生物技术研究所　博士

洪　斌　中国医学科学院医药生物技术研究所　研究员

黄秉仁　中国医学科学院基础医学研究所　研究员

李　元　中国医学科学院医药生物技术研究所　研究员

刘长征　中国医学科学院基础医学研究所　博士

刘　丽　空军总医院　教授

聂峰光　中国科学院过程工程研究所　副研究员

彭红卫　西藏药业企业研究中心

齐小强　中国医学科学院医药生物技术研究所　博士

邵荣光　中国医学科学院医药生物技术研究所　研究员

王建伟　中国疾病预防控制中心病毒病预防所　副研究员

王渭池　中国科学院物理研究所　研究员

王　欣　中国医学科学院基础医学研究所　副研究员

吴从愿　中国医学科学院协和医院　教授

肖成祖　军事医学科学院生物工程研究所　研究员

熊安琪　中国医学科学院基础医学研究所　博士

杨　伟　西藏药业企业研究中心

张　敏　中国科学院微生物研究所　助理研究员

张艳丽　中国医学科学院基础医学研究所　博士

赵　斌　西藏药业企业研究中心

目　　录

上篇　原理和技术篇

第 **1** 章　基因工程药物的概况及发展趋势 …… 3
1.1　基因工程药物发展概况 …… 3
1.1.1　基因工程药物发展简史 …… 3
1.1.2　基因工程药物现状 …… 3
1.1.3　我国基因工程药物的发展 …… 7
1.1.4　基因工程制药的特点 …… 8
1.1.5　基因工程药物与人类基因组、后基因组研究 …… 9
1.2　基因工程药物的发展趋势 …… 9
1.2.1　研发新型生物药物的新模式 …… 10
1.2.2　人类基因组计划与基因工程新药的研发 …… 11
1.2.3　药物靶标天然配基的发现与新药的研发 …… 11
1.2.4　构建生物分子库以发现新药 …… 12
1.2.5　蛋白质工程与新药研究 …… 12
1.2.6　糖基化工程与新药研究 …… 14
1.2.7　代谢工程-组合生物学与新药研发 …… 15
1.2.8　新型生物药物制剂的研究 …… 15
参考文献 …… 15
第 **2** 章　基因工程基本原理 …… 16
2.1　基因工程的定义及发展沿革 …… 16
2.1.1　基因工程的定义 …… 16
2.1.2　基因工程的发展沿革 …… 16
2.2　基因工程的主要研究内容 …… 18
2.2.1　获得具有遗传信息的目的基因 …… 18
2.2.2　选择基因载体获得重组 **DNA** …… 18
2.2.3　将重组 **DNA** 分子导入宿主细胞 …… 18
2.2.4　鉴定带有目的基因的克隆 …… 18
2.2.5　目的基因的扩增及获得目的产物 …… 18
2.3　基因工程的主要操作技术 …… 19
2.3.1　聚合酶链反应 …… 19
2.3.2　DNA 的序列测定 …… 24
2.3.3　基因文库的构建 …… 26
2.4　基因工程常用的工具酶 …… 33
2.4.1　核酸限制性内切酶 …… 33
2.4.2　DNA 连接酶 …… 36
2.4.3　DNA 聚合酶 …… 36

2.4.4 核酸修饰酶 …… 39
2.4.5 其他工具酶 …… 39
2.5 基因表达的主要体系及载体简介 …… 40
2.5.1 原核表达体系 …… 40
2.5.2 真核生物表达体系 …… 52
2.5.3 转基因动物 …… 56
2.5.4 转基因植物 …… 58
参考文献 …… 59
第 3 章 基因工程制药的下游技术 …… 60
3.1 基因工程菌的培养 …… 60
3.1.1 基因工程菌的规模化培养 …… 60
3.1.2 基本发酵设备及其应用 …… 69
3.2 基因工程菌细胞的破碎 …… 73
3.2.1 微生物细胞壁结构特点 …… 73
3.2.2 常用破碎技术 …… 76
3.3 基因工程动物细胞的大量培养技术 …… 81
3.3.1 动物细胞培养技术的发展 …… 81
3.3.2 细胞培养环境条件的控制 …… 83
3.3.3 动物细胞培养方法 …… 86
3.3.4 动物细胞培养生物反应器 …… 89
3.3.5 动物细胞大量培养微载体系统 …… 91
3.3.6 动物细胞培养存在的问题 …… 94
3.3.7 基因工程动物细胞培养的产业化应用 …… 95
3.4 基因重组蛋白的分离和纯化 …… 95
3.4.1 基因重组蛋白的主要分离技术 …… 96
3.4.2 基因重组蛋白的纯化方法 …… 101
3.4.3 基因重组蛋白的分析和鉴定 …… 106
参考文献 …… 113

下篇 药 物 篇

第 4 章 基因重组细胞因子 …… 117
4.1 干扰素类 …… 117
4.1.1 干扰素的结构与特性 …… 117
4.1.2 干扰素的生物活性及应用 …… 122
4.2 白介素类 …… 129
4.2.1 白介素类的种类、结构与特性 …… 129
4.2.2 白介素的生物活性和临床应用 …… 132
4.3 集落刺激生长因子 …… 135
4.3.1 集落刺激生长因子的种类、结构及性质 …… 135
4.3.2 集落刺激生长因子的生物活性及临床应用 …… 139
4.4 红细胞生成素 …… 144
4.4.1 红细胞生成素的结构与性质 …… 144
4.4.2 红细胞生成素的生物活性及临床应用 …… 145

需要全本请访问 www.ertongbook.com

4.5 干细胞因子 …… 147
4.5.1 干细胞因子的结构及其性质 …… 148
4.5.2 干细胞因子的生物活性及其应用 …… 149
4.6 血小板生成素 …… 153
4.6.1 血小板生成素的结构和特性 …… 154
4.6.2 血小板生成素的生物活性及其应用 …… 156
4.7 肿瘤坏死因子及其变构体 …… 158
4.7.1 肿瘤坏死因子的结构与性质 …… 159
4.7.2 肿瘤坏死因子的生物活性及其应用 …… 162
4.8 表皮生长因子 …… 171
4.8.1 表皮生长因子的结构及性质 …… 171
4.8.2 表皮生长因子的生物活性及临床应用 …… 173
4.9 碱性成纤维细胞生长因子 …… 176
4.9.1 碱性成纤维细胞生长因子概况 …… 176
4.9.2 碱性成纤维细胞生长因子的结构与性质 …… 177
4.9.3 碱性成纤维细胞生长因子的生物活性及临床应用 …… 180
4.9.4 碱性成纤维细胞生长因子存在的问题 …… 181
4.10 血小板衍生生长因子 …… 182
4.10.1 血小板衍生生长因子的结构及性质 …… 182
4.10.2 血小板衍生生长因子的生物活性及临床应用 …… 183
4.11 角质细胞生长因子 …… 184
4.11.1 角质细胞生长因子的结构和性质 …… 184
4.11.2 角质细胞生长因子的生物活性和临床应用 …… 185
参考文献 …… 187
第 **5** 章 基因重组激素 …… 189
5.1 胰岛素 …… 189
5.1.1 胰岛素的结构与性质 …… 189
5.1.2 胰岛素的生物功能及临床应用 …… 191
5.2 生长激素 …… 195
5.2.1 生长激素的结构与性质 …… 195
5.2.2 生长激素的生物作用及临床应用 …… 197
5.3 降钙素 …… 200
5.3.1 降钙素的结构和性质 …… 200
5.3.2 降钙素的分析方法和生物合成途径 …… 202
5.3.3 降钙素的生理活性及临床应用 …… 203
5.3.4 基因工程降钙素的研究 …… 207
5.4 心钠素及利钠多肽家族 …… 208
5.4.1 利钠多肽家族成员的结构及其特性 …… 209
5.4.2 利钠多肽的生物活性和应用 …… 213
5.5 重组人脑利钠肽 …… 217
5.5.1 脑利钠肽的结构和性质 …… 217
5.5.2 脑利钠肽的生物活性和临床应用 …… 218
5.6 胰高血糖素 …… 219

5.6.1 胰高血糖素的结构及其性质 …… 219
5.6.2 胰高血糖素的生物活性及临床应用 …… 221
5.7 促甲状腺激素 …… 222
5.7.1 促甲状腺激素的结构及性质 …… 222
5.7.2 促甲状腺激素的生物活性和临床应用 …… 225
5.8 甲状旁腺激素 …… 227
5.8.1 甲状旁腺激素的结构及性质 …… 227
5.8.2 甲状旁腺激素的生物活性和临床应用 …… 229
5.9 促滤泡素 …… 231
5.9.1 促滤泡素的结构和性质研究 …… 231
5.9.2 促滤泡素的生物活性及临床应用 …… 233
5.10 人绒毛膜促性腺激素 …… 234
5.10.1 人绒毛膜促性腺激素的结构和性质 …… 235
5.10.2 人绒毛膜促性腺激素的生物活性及其应用 …… 236
参考文献 …… 238
第 **6** 章 基因重组溶血栓药物 …… 240
6.1 血栓病 …… 240
6.2 血栓形成和溶栓原理 …… 240
6.2.1 凝血和抗凝血因子及凝血过程 …… 241
6.2.2 纤溶和抗纤溶因子及溶纤过程 …… 242
6.3 已被批准使用的溶栓药物 …… 243
6.3.1 链激酶 …… 243
6.3.2 双链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶 …… 244
6.3.3 乙酰化纤溶酶原链激酶复合物 …… 245
6.3.4 组织型纤溶酶原激活剂 …… 245
6.3.5 组织型纤溶酶原激活剂的衍生物 …… 246
6.4 正在研究的溶栓药物 …… 247
6.4.1 葡激酶 …… 248
6.4.2 单链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶原 …… 249
6.4.3 吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂及其衍生物 …… 252
6.4.4 组织型纤溶酶原激活剂衍生物 …… 253
6.4.5 尿型纤溶酶原激活剂衍生物 …… 253
6.4.6 tPA 和 scu-PA 等嵌合体 …… 255
6.4.7 tPA 或 scu-PA 与单抗结合 …… 255
6.4.8 其他 …… 255
6.5 提高溶栓药物疗效的综合措施 …… 257
6.6 水蛭素 …… 257
6.6.1 水蛭素的结构与性质 …… 257
6.6.2 水蛭素抑制凝血酶活性及其应用 …… 258
参考文献 …… 261
第 **7** 章 基因重组可溶性受体及受体拮抗剂 …… 262
7.1 受体和可溶性受体基本概念 …… 262
7.1.1 受体 …… 262

7.1.2 可溶性受体 …… 263
7.2 可溶性受体的主要种类及其特性 …… 264
7.3 肿瘤坏死因子可溶性受体 …… 265
7.3.1 肿瘤坏死因子受体、可溶性受体的结构和性质 …… 265
7.3.2 肿瘤坏死因子可溶性受体的生物活性及其应用 …… 267
7.4 白介素 1 可溶性受体 …… 269
7.4.1 白介素 1 受体、可溶性受体的结构和性质 …… 270
7.4.2 白介素 1 可溶性受体的生物活性及其应用 …… 271
7.5 白介素 4 可溶性受体 …… 272
7.5.1 白介素 4 受体、可溶性受体的结构和性质 …… 273
7.5.2 白介素 4 可溶性受体的生物活性及其临床应用前景 …… 273
7.6 白介素 1 受体拮抗剂 …… 274
7.6.1 白介素 1 受体拮抗剂的结构和性质研究 …… 274
7.6.2 白介素 1 受体拮抗剂的生物活性及其临床应用 …… 276
参考文献 …… 277
第 **8** 章 基因工程血液代用品 …… 278
8.1 基因重组血清白蛋白 …… 279
8.1.1 血清白蛋白的结构及其性质 …… 279
8.1.2 血清白蛋白的生物功能及其应用 …… 280
8.2 基因重组人血红蛋白 …… 281
8.2.1 血红蛋白结构和性质 …… 281
8.2.2 血红蛋白的功能 …… 282
8.2.3 血红蛋白的修饰及血液代用品 …… 283
8.2.4 人血液代用品潜在应用价值及前景 …… 286
参考文献 …… 286
第 **9** 章 其他重组蛋白药物 …… 287
9.1 血管内皮抑制素 …… 287
9.1.1 血管内皮抑制素的结构与性质 …… 287
9.1.2 血管内皮抑制素的生物活性及临床应用 …… 288
9.2 人骨形态发生蛋白 2 与人骨形态发生蛋白 7 …… 289
9.2.1 结构及性质研究 …… 290
9.2.2 生物活性及其在骨科临床的应用 …… 292
9.3 尿酸降解酶 …… 295
9.3.1 尿酸降解酶的结构和特性 …… 295
9.3.2 尿酸降解酶的生物活性及其在临床的应用 …… 297
9.4 黏多糖-α-L-艾杜糖醛酸水解酶 …… 298
9.4.1 黏多糖-α-L-艾杜糖醛酸水解酶的结构和性质 …… 298
9.4.2 黏多糖-α-L-艾杜糖醛酸水解酶的生物活性及其在临床的应用 …… 299
9.5 半乳糖苷酶 …… 300
9.5.1 半乳糖苷酶的结构与特性 …… 301
9.5.2 半乳糖苷酶的生物活性及对 Fabry's 病的治疗作用 …… 301
9.6 白喉毒素-IL-2 融合蛋白 …… 303
9.6.1 白喉毒素-IL-2 融合蛋白的构建及性质 …… 303

9.6.2 白喉毒素-IL-2 融合蛋白的靶向生物活性及临床应用 …… 305
参考文献 …… 307
第 **10** 章 反义核酸药物 …… 308
10.1 概述 …… 308
10.2 反义核酸的种类 …… 308
10.2.1 反义脱氧核糖寡核苷酸 …… 309
10.2.2 反义 RNA …… 312
10.2.3 核酶 …… 314
10.2.4 三链形成寡核苷酸 …… 320
10.3 反义核酸的作用靶点及作用机制 …… 321
10.3.1 反义核酸的作用靶点 …… 321
10.3.2 反义核酸的作用机制 …… 321
10.4 反义核酸药物的应用 …… 322
10.4.1 肿瘤治疗中的应用 …… 322
10.4.2 病毒性疾病治疗中的应用 …… 323
10.4.3 心血管疾病治疗中的应用 …… 324
10.5 非反义寡核苷酸 …… 325
10.5.1 免疫调节剂 CpG DNA …… 325
10.5.2 适体 …… 326
10.5.3 诱饵核酸 …… 326
参考文献 …… 326
第 **11** 章 **RNAi** 基因治疗药物 …… 327
11.1 引言 …… 327
11.2 RNAi 的原理 …… 327
11.3 RNA 干扰药物 …… 328
11.3.1 病毒载体 siRNA …… 328
11.3.2 非病毒载体 siRNA …… 329
11.4 结语 …… 332
参考文献 …… 332
中文索引 …… 334
英文索引 …… 338

第 1 章　基因工程药物的概况及发展趋势

基因工程药物是指利用基因工程技术研制和生产的药物，主要包括重组蛋白多肽药物、反义核酸药物、DNA 药物和基因工程抗体等。

以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术是影响国民经济的四大科学支柱（微电子、生物技术、新型材料和航天技术）之一，而以基因工程药物为中心的医药生物技术则是生物技术领域最为活跃、发展最为迅速的部分。

1.1　基因工程药物发展概况

1.1.1　基因工程药物发展简史

Cohen 等人的开创性工作拉开了基因工程研究的序幕。1973 年他们首次将带有四环素抗性和链霉素抗性的两种大肠杆菌质粒成功进行了重组，获得重组质粒，这种重组质粒转化至大肠杆菌后，可以复制并具有双亲质粒的遗传信息。1974 年他们又将具有青霉素抗性和红霉素抗性的金黄色葡萄球菌质粒和大肠杆菌质粒进行了重组，得到了重组质粒，该质粒转化至大肠杆菌后进行了复制，表达了来自金黄色葡萄球菌的抗青霉素抗性。同年他们又使非洲爪蛙的基因在大肠杆菌中成功获得表达。从此定向改造生物的崭新领域——基因工程正式诞生。

1976 年世界第一家应用 DNA 重组技术研制新药的公司美国 Genentech 公司成立，开创了基因工程制药——现代生物技术产业发展的新纪元。1982 年欧洲首先批准 DNA 重组的动物疫苗抗球虫病疫苗；同年美国和英国批准生产和使用了第一个基因工程药物重组人胰岛素，美国 Eli Lilly 公司从 Genentech 公司转让获得了生产基因工程胰岛素的证书，同时 Novo 和Biogen S. A.（瑞士）公司也获得了生产该产品的权利，自此世界范围基因工程药物的研制和生产飞跃发展。

1.1.2　基因工程药物现状

迄今为止，国际上生物技术成果 60％以上集中在医药领域，美国有 62％的生物技术公司从事医药研究，日本则有 65％生物技术企业从事药物研制。

据报道，至 2004 年底为止，全球基因工程药物销售额达 450 亿美元，自 1998～2004 年，该类药物销售额年增长率为 15％～33％。根据 2002 年的统计，全球基因工程药物销售额美国所占份额为 58％，欧盟已增长至 22％，日本为 9％，而其他国家仅占 11％。根据 IMS Health 公司调查资料显示，在美国、欧盟及日本已批准上市的生物技术药物有 584 种；2003 年前 50 种产品销售额占全球基因工程药物销售额 90.5％，达到 340 亿美元，而前 10 种的则占 50％以上。2004 年美国制药协会成员企业对生物技术药物的研发投入达 388 亿美元。

到 2004 年底美国食品药品管理局（FDA）批准生产的生物技术药物共 84 种，如去除其中若干组织工程等产品及用不同表达体系生产的相同产品，则上市品种为 64 种（表 1-1）。

表 1-1　美国 FDA 批准的基因工程药物（至 2004 年底）

名　　称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
多肽				
甲状旁腺激素(大肠表达)	FORTEO	Eli Lilly	2002.11	骨质疏松
利尿钠肽（大肠表达）	Natrecor	Scios	2001.8	充血性心力衰竭
胰高血糖素(酵母表达)	GlucaGen	Novo Nordisk	1998.6	低血糖症
激素				
1. 人生长激素				
(1)大肠杆菌表达				
	BioTropin	Biotech General	1995.5	矮小症
	GenoTropin	Pharmacia	1995.8	
	Humatrope	Eli Lilly	1996.8	
	Norditropin	Novo Nordisk	1995.5	
	Nutropin Depot	Genentech	1999.12	
	Nutropin AQ	Genentech	1993.11	
	Protropin	Genentech	1985.10	
	SOMAVERT(PEG 化)	Nektar/ Pfizer	2003.3	
(2)哺乳动物细胞表达	Saizen(Mouse C127)	Serono S. A	1996.10	
	Zorbtive(Mouse C127)	Serono S. A	1996.8	
2. 胰岛素				
(1)大肠杆菌表达				
	Humulin	Eli Lilly	1982.10	糖尿病
胰岛素突变体	Humalog	Eli Lilly	1996.6	
	Humalog Mix75/25	Eli Lilly	1996.6	
	Apidra	Sanofi-aventis	2004.4	
(2)酵母表达				
	Novolin	Novo Nordisk	1982.10	
	Novolin L	Novo Nordisk	1991.6	
	Novolin N	Novo Nordisk	1992.7	
	Novolin R	Novo Nordisk	1991.6	
	Novolin 70/30	Novo Nordisk	1991.6	
	Velosulin	Novo Nordisk	1999.7	
胰岛素突变体	NovoLog	Novo Nordisk	2000.5	
3. 促滤泡素 β	Follistim (CHO)	Akzo Nobel	1997.9	不孕症
4. 促滤泡素 α	Gonal-F (CHO)	Serono S. A.	1998.9	不孕症
5. 人绒膜促性腺激素	Ovidrel	Serono S. A.	2000.9	不孕症
6. 促甲状腺素	Thyrogen(CHO)	Genzyme	1998.12	测血清甲状腺蛋白
酶				
1. 组织纤溶酶原激活剂突变体				
(1)大肠杆菌表达	Reteplase	Centocor	1996.10	急性心肌梗死
(2)哺乳动物细胞表达	TNKase(CHO)	Genentech	2000.6	
2. 组织纤溶酶原激活剂	Activase(CHO)	Genentech	1987.11	
3. 尿酸降解酶（酵母表达）	Elitek	Sanofi-Synthelabo	2002.7	血浆尿酸症
4. 尿激酶(胎肾细胞表达)	Abbokinase	Abbott	2002.10	肺栓塞
5. 黏多糖-α-L-艾杜糖醛酸水解酶	Aldurazyme (CHO)	Genzyme	2003.4	黏多糖贮积病
6. 葡萄糖脑苷酯酶	Cerezyme(CHO)	Genzyme	1994.5	Gaucher's 病
7. 半乳糖苷酶 β	Fabrazyme(CHO)	Genzyme	2003.4	Fabry's 病

需要全本请访问 www.ertongbook.com

续表

名　　称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
8. DNA 酶	Pulmozyme(CHO)	Genentech	1993. 12	囊性纤维化
细胞因子				
1. 粒细胞集落刺激因子	Neupogen(大肠表达)	Amgen	1991. 2	白细胞减少
2. 粒细胞巨噬细胞刺激因子(酵母表达)	Leukine(Sargamostim)	Berlex Laboratories	1991. 3	自体骨髓移植急性白血病化疗引起的白细胞中毒
3. 白介素 1 受体拮抗剂	Kineret(大肠表达)	Amgen	2001. 11	类风湿性关节炎
4. 白介素 11(大肠表达)	Neumega	Wyeth	1997. 11	血小板减少
5. 白介素 2(大肠表达)	Proleukin	Chiron	1992. 5	肾瘤、黑色素瘤
6. 干扰素 alfacon-1(大肠表达)	Infergen	interMune/Amgen	1997. 10	丙肝
7. 干扰素 α2a(大肠表达)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche	1986. 6	乙肝 丙肝白血病
	Regasys (PEG 化)	Roche/Nektar	2002. 10	kaposi's 肉瘤等
8. 干扰素 α2b(大肠表达)	Intron A PEG-Intron	Schering-Plough	1986. 6	乙肝 丙肝 非甲
		Enzon/Schering-Plough	2001. 8	非乙肝炎 白血病 kaposi's 肉瘤等
	Rebetron(联合病毒唑)	Schering-Plough	1998. 6	
9. 干扰素 β1b(大肠表达)	Betaseron	Berlex/Chiron	1993. 8	多发性硬皮病
10. 干扰素 γ1b(大肠表达)	Actimmune	InterMune	1990. 12	慢性肉芽肿、重度恶性骨骼石化症
11. 干扰素 αN3(人白细胞诱导表达)	Alferon	Interferon Sciences	1989. 10	生殖器疱疹
12. 干扰素 αn1(人成淋巴细胞诱导表达)	Wellferon	GlaxoSmithKline	1999. 3	丙肝
13. 干扰素 β1a(CHO)	Avonex	Biogen/Idec	1996. 5	多发性硬皮病
	Rebif	Serono S. A. /Pfizer		
14. 角化细胞生长因子	Kepivance(大肠表达)	Amgen	2004. 12	血癌化疗引发的重度口腔黏膜炎
15. 血小板衍生生长因子(酵母表达)	Regranex Gel (gel becaplermin)	Chiron	1997. 12	糖尿病足溃疡
16. 红细胞生成素突变体(CHO)	Aranesp	Amgen	2001. 9	肾性贫血
17. 红细胞生成素(EPO)	Epogen	Amgen	1989. 6	肾性贫血
	Procrit	Ortho Biotech	1990. 12	
18. 骨形态发生蛋白 2 (CHO)	INFUSE Bone Graft/ LT-CAGE	Wyeth and Medtronic Sofamor Danek	2002. 7	脊骨退行性病变的脊骨融合
19. 骨形态发生蛋白 7(CHO)	Osigraft	Stryker	2001. 8	胫骨骨折
凝血因子				
1. 凝血因子Ⅶa(BHK 表达)	NovoSeven	Novo Nordisk	1999. 3	血友病 A 或 B
2. 凝血因子Ⅸ(CHO 表达)	BeneFix	Wyeth	1997. 2	血友病 B
3. 血友病因子Ⅷ	Bioclate	Aventis Behring	1993. 12	血友病 A
	Helixate(BHK)	Aventis Behring	1994. 2	
	Kogenate FS(BHK)	Bayer	1989. 9	
	Recombinate r AHF(CHO)	Baxter Healthcare	1992. 2	
4. 因子Ⅷ	ReFacto(CHO)	Wyeth	2000. 3	血友病 A
其他活性蛋白				
1. 白喉毒素-白介素 2 融合蛋白	Ontak(大肠表达)	Ligand Pharmaceuticals	1999. 2	T 细胞淋巴瘤
2. 水蛭素(酵母表达)	Refludan	BerlexLaboratories	1998. 3	抗血凝
3. 淋巴细胞功能相关抗原-Fc 融合蛋白	Amevive(CHO)	Biogen/Idec	2003. 1	中重度银屑病

续表

名　　称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
4. 肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白	ENBREL(CHO)	Amgen/Wyeth	1998.11	中重度类风湿性关节炎、银屑病
5. 活化蛋白 C	Xigris	Eli Lilly	2001.11	脓毒症
疫苗				
1. OspA 脂蛋白(大肠表达)	LYMErix	GlaxoSmithkline	1998.12	预防莱姆病
2. 乙肝疫苗(酵母表达)	Engerix-B	GlaxoSmithkline	1989.9	预防乙肝
	Recombivax-HB	Merck	1986.7	
治疗用抗体				
1. 抗血管上皮生长因子抗体	Avastin(人源化)(CHO)	Genentech	2004.2	转移性结肠癌或直肠癌
2. 抗 CD20 抗体	Bexxar(鼠源 杂交瘤)	Corixa Corp and GlaxoSmithKline	2003.6	$CD20^+$B 细胞非霍奇金淋
	Rituxan(嵌合 CHO)	IDEC/Genentech	1997.11	巴瘤
	Zevalin (鼠源、杂交瘤)	IDEC	2002.2	
3. 抗 CD52 抗体	Campath(人源化)(CHO)	Ilex Oncology/ Millennium Pharmaceuticals/ BerlexLaboratories	2001.5	B 细胞慢性淋巴细胞白血病
4. 抗表皮生长因子受体抗体	Erbitux(嵌合,鼠骨髓瘤)	ImClone/BMS	2004.2	转移性结肠癌或直肠癌
5. 抗 HER-2 抗体	Herceptin(人源化 CHO)	Genentech	1998.9	转移性乳腺癌
6. 抗肿瘤坏死因子 α 抗体	Humira(人源)	CAT/Abbott	2002.12	重度类风湿性关节炎
	Remicade(嵌合 NSO)	Centocor	1998.8	Crohn's 病
7. 抗 CD33 抗体	Mylotarg(人源化 NSO)	Celltech/Wyeth	2000.5	$CD33^+$ 急性髓性白血病
8. 抗 CD3 抗体	Orthoclone OKT3 (鼠源 杂交瘤)	Ortho Biotech	1986.6	肾移植急性排斥
9. 抗 CD11a 抗体	Raptiva(人源化 CHO)	Xoma/Genentech	2003.10	慢性中重度银屑病
10. 抗 GPⅡb/Ⅲa	ReoPro(嵌合 NSO)	Centocor	1994.12	抗血凝
11. 抗 CD25 抗体	Simulect(嵌合 鼠骨髓瘤)	Novartis	1998.5	肾移植急性排斥
	Zenapax (人源化 CHO)	Hoffmann-La Roche	1997.12	
12. 抗呼吸道合胞病毒 F 蛋白抗体	Synagis(人源化 NSO)	MedImmune	1998.6	防治小儿下呼吸合胞病毒感染
13. 抗整合蛋白 α4 抗体	Tysabri(人源化 CHO)	Biogen Idec	2004.11	复发的多发性硬化症
14. 抗 IgG 抗体	Xolair(人源化 CHO)	Genentech/ Tanox Norvatis	2003.6	中重度持续性哮喘

有关体内诊断用的鼠源单抗成像剂 6 种、组织工程产品 4 种未列表内。

迄今为止，美国拥有世界上最发达的生物技术药物制造业，无论在新型药物研发、生产、临床应用及市场份额等各方面均显著领先于其他国家。

表 **1-2**　**2003** 年 **6** 月～**2004** 年 **6** 月全球生物技术药物销售额前 **10** 位的产品

产　品　名	上市时间	销售额/百万美元	在生物技术药物销售额中的比例/%	表达系统
Erypo(EPO-α)	1988.9	4 113 476	10.2	动物细胞
Epogen(EPO-α)	1989.6	3 026 940	7.5	动物细胞
Remicade(抗 TNF-α 嵌合抗体)	1998.9	2 273 026	5.6	动物细胞
Enbrel(TNFαR-Fc 融合蛋白)	1998.11	2 022 048	5.0	动物细胞
Aranesp(EPO 突变体)	2001.5	1 990 823	4.9	动物细胞
Rituxan(抗 CD20 嵌合抗体)	1997.12	1 933 963	4.8	动物细胞

续表

产　品　名	上市时间	销售额/百万美元	在生物技术药物销售额中的比例/%	表达系统
Neulasta(PEG 化 G-CSF)	2002.3	1 528 998	3.8	大肠杆菌
Neupogen(G-CSF)	1991.1	1 362 278	3.4	大肠杆菌
Avonex(干扰素 β1a)	1996.5	1 261 842	3.1	动物细胞
Herceptin(抗 EGF RⅡ人源化抗体)	1998.10	826 801	2.0	动物细胞
Humalog(胰岛素突变体)	1996.2	809 715	2.0	大肠杆菌

由表 1-2 中可见，上述 10 种产品占全部生物技术药物销售额的 52.3%，其中绝大多数均采用动物细胞体系进行表达。

（李　元）

1.1.3　我国基因工程药物的发展

我国基因工程制药始于 20 世纪 80 年代中期，起步较晚，由于国家的高度重视，近年来有较大发展，目前已初具规模。其中 IL-2、干扰素 α、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、促红细胞生成素（EPO）、生长激素及尿激酶原等研制从 20 世纪 80 年代便已开展，前三种 90 年代中期在国内获准上市，与国外几近同步。以大肠杆菌为表达体系的基因工程药物不少已用于临床，其中如表皮生长因子（EGF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、肿瘤坏死因子（TNF)α、链激酶（rSK）、血管内皮抑制素等均在国内先行上市。在基因治疗及重组疫苗研制方面也取得显著进展，如批准了国际上第一个基因治疗药物 P53 腺病毒注射液。表 1-3 列出了至 2004 年为止我国已批准上市的生物技术药物。

表 **1-3**　我国已批准上市的生物技术药物（至 2004 年底）

名　　称	适　应　证	生 产 单 位
1. 干扰素		
IFN-α1b*	乙型肝炎、丙型肝炎	深圳科兴等
IFN-α2a	乙型肝炎、丙型肝炎	长春生物制品所等
IFN-α2b	乙型肝炎、丙型肝炎	天津华立达等
IFN-γ	类风湿性关节炎	丽珠药业
2. 白介素 2		
IL-2	癌症辅助治疗	四环生物等
^{125}Ala IL-2*	癌症辅助治疗	北京双鹭药业
^{125}Ser IL-2*	癌症辅助治疗	山东泉港药业等
3. G-CSF(粒细胞集落刺激因子)	白细胞减少症	北医联合等
4. GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)	白细胞减少症	杭州九源等
5. TNF-α(肿瘤坏死因子 α)	癌症辅助治疗	三九药业等
6. EPO（红细胞生成素）	肾性贫血	沈阳三生药业等
7. SK*（链激酶）	溶血栓	上海医大实业等
8. SAK*（葡激酶）	溶血栓	中科院上海植生所等
9. bFGF*（碱性成纤维细胞生长因子）		
人 bFGF	创伤、烧伤(外用)	北京双鹭药业等
牛 bFGF 融合蛋白	创伤、烧伤(外用)	珠海东大药业等
10. EGF*（表皮生长因子）	创伤、烧伤	四环生物等
EGF 衍生物*	创伤、烧伤	深圳华生元
11. GH(生长激素)	矮小症	联合赛尔公司等
12. 血管内皮抑制素*	肿瘤	烟台麦得津生物工程公司
13. 人胰岛素	糖尿病	通化东宝等

续表

名　　称	适　应　证	生 产 单 位
14. IL-11(白介素 11)	血小板减少症	北京双鹭药业等
15. 抗 IL-8 鼠源单抗乳胶剂*	银屑病	东莞宏远逸士
16. 抗 CD3 鼠源单抗	抑制器管移植排斥	武汉生物制品所等
17. [^{131}I]肿瘤细胞嵌合抗体注射液*	实体瘤	上海华晨
18. 乙型肝炎疫苗	预防乙型肝炎	北京生物制品所等
19. 痢疾疫苗*	预防痢疾	军事医学科学院
20. 霍乱疫苗*	预防霍乱	军科院(联合赛尔)
21. P53 重组腺病毒注射液*	肿瘤	深圳赛百诺
22. 抗 HER-2 人源化抗体	乳腺癌	百泰生物

上述表中所列带有 * 标记的品种均为我国率先上市的生物技术药物。据了解处于临床研究不同阶段及正在申报中的不同生物技术药物尚有 60 余种。

但与国外相比，目前我国基因工程药物研究与开发存在较大差距，主要体现在：

①生物制药企业规模小，重复品种多，造成不必要的资源浪费；②缺乏核心竞争技术和创新品种；③上市产品以大肠杆菌为主要表达体系，技术水平有待提高。在国家的大力支持下，经过科技人员的不懈努力，相信我们在不久的将来会达到并超过国际先进水平，为人类健康事业做出应有的贡献。

（李　元）

1.1.4　基因工程制药的特点

和传统制药业相比，基因工程制药有如下突出优点。

第一，可以获得天然来源难以得到的生理活性物质，使之成为新药。内源生理活性物质作为药物已有多年历史，如胰岛素治疗糖尿病；人生长激素治疗侏儒症；甲状腺素治疗甲状腺功能不全等。但是以往这些活性物质由于难以从人组织获得而多从动物脏器提取，不仅来源困难，且由于免疫抗原性的缘故，在使用上受到限制，此外动物脏器还存在病毒污染等诸多问题，对病人治疗会造成严重后果。1985 年发现采用人脑垂体提取的人生长激素（hGH）治疗侏儒症，导致克雅病（CJD）的传播，而基因重组 hGH 则不存在这种危险性，因此基因工程制药从根本上解决了上述难题。

第二，利用基因工程技术使得活性蛋白、多肽基因可以在微生物、细胞乃至动物反应器、植物反应器中获得高效表达，从而使得以往难以获得的生理活性蛋白多肽如人胰岛素、干扰素、细胞因子等可以批量生产，保障了临床治疗的迫切需求。

第三，可以提供足够数量的生理活性物质以对其结构、功能、性质进行深入研究，从而可以进一步扩大这些活性物质的使用范围。

第四，通过基因工程技术可以不断发掘和开发更多的新型生理活性物质。例如目前十分热销的红细胞生成素（EPO）、粒细胞集落刺激生长因子（G-CSF）及正在研制中的神经生长因子（NGF）等。

第五，采用基因工程、蛋白质工程技术可以改造内源生理活性物质，进一步提高其生物活性。内源生理活性物质在作为药物使用时存在许多不尽如人意之处，如采用蛋白质工程对白介素 2 进行改造，使 125 位半胱氨酸改为丝氨酸后，可以明显延长体内半衰期，从而降低用量并提高药效；又如将组织纤溶酶原激活剂（tPA）分子缩小后，获得新型的 tPA 半衰期显著延长，因此一次注射即可溶栓。

第六，采用基因工程技术可以获得新型化合物，扩大药物来源。在研究微生物次生代谢

产物生物合成基因簇及基因功能基础上，可以通过组合生物学获得新型结构化合物，为新药研究奠定基础，如红霉素衍生物研究已获得显著进展。此外如基因工程抗体、基因重组免疫毒素也属于自然界不存在的生物大分子，是新型基因工程药物。

1.1.5　基因工程药物与人类基因组、后基因组研究

人类基因组计划是人类生命科学史上最伟大的工作之一。人类基因组是指合成有功能的人体各类细胞中蛋白质及多肽链和 RNA 所必需的全部 DNA 序列和结构，包括人类 23 对染色体上全部 DNA 所携带遗传信息的总和，即 30 亿个碱基对的序列。2000 年 6 月 26 日，参加人类基因组计划国际协作组的各个国家同时宣布，人类基因组核苷酸序列的“工作框架图”已完成，测序工作进入全面完成人类基因组的最后阶段。2001 年 2 月 15 日《Nature》杂志公布，人类基因组中只有 1%为编码基因，基因数为 26 500～30 000。随着人类基因组序列测定的完成，后基因组研究已经启动，其核心是破译天文数字般的 DNA 信息所编码的蛋白质的功能，以及人类基因组序列非编码区的调控功能。生物信息学、功能基因组学特别是其中的蛋白质组学、药物基因组学研究与基因药物研究发展关系密切。通过生物信息学可以发现和鉴定新的基因，基因的功能及结构研究可以确定和疾病相关的重要基因。

人类基因组研究的巨大成就使药物的研究和开发进入了崭新阶段，不仅使人们对疾病机理及药物作用靶位关系有了深入的了解，从而以基因为基础进行新药的研究，而且随着新基因的发现使得更多基因药物在不断出现。例如 1998 年 6 月美国第一个基因组药物髓样造血细胞抑制因子 1（MPIF-1）已进入Ⅱ期临床；第二个基因组药物朊细胞生长因子 2（KGF-2）也已于 1998 年 8 月进入Ⅱ期临床研究。美国 HGS 公司 1999 年 2 月宣布，在12 000种人类分泌蛋白中克隆了 9000 个全长 cDNA，其中 3000 个基因可能有潜在医药应用前景，有 35 种新的白介素和 40 种新的生长因子。因此通过基因工程制药可以获得更多新的基因工程药物。随着人类基因图谱草图的完成，全世界正在掀起新一轮的基因热潮，各大跨国制药公司看好基因药物市场，投入大量资金进行研发，以抢占世界基因药物市场。

我国先后于 1993 年和 1997 年启动了“中华民族基因组中若干位点基因结构的研究”和“重大疾病相关基因的定位、克隆、结构与功能研究”项目，在上海和北京相继成立了国家人类基因组南、北两个中心。1999 年 7 月，中国科学院遗传研究所人类基因组中心在国际人类基因组 HGSI 注册，承担了其中 1.1%即 3 号染色体短臂自 D3S3610 标志至端粒区段 3000 万个碱基的测序任务，使我国成为继美、英、德、日、法后第六个参与该计划的国家，也是唯一的发展中国家，现在我国已如期完成框架图工作。目前国内的研究重点放在功能基因组学，包括致病基因、疾病相关基因及具有重要生物功能基因的分离、克隆和功能研究。在遗传致病基因、白血病、肝癌、鼻咽癌等肿瘤相关基因、造血干/祖细胞、下丘脑-垂体-肾上腺轴系统、心血管和神经系统等组织 cDNA 方面达到国际前沿水平，共发现新基因的全长 cDNA 1000 条以上，首次发现了神经性耳聋疾病基因 GTB_3，发现了牙科遗传病乳光牙基因等。上述研究为我国研制新型基因药物奠定了扎实的基础，在国际前沿研究中，争得了一席之地。

1.2　基因工程药物的发展趋势

1953 年 Watson 和 Crick 发现了 DNA 分子的双螺旋结构，标志着分子生物学的开始，奠定了现代生物技术的基础。1972 年 DNA 重组技术诞生，使作为现代生物技术核心的基因工程技术得到飞速的发展，美国 FDA 批准的生物技术药物（biotech drug）亦称生物药物（biopharmaceutics）从 1982 年至 1989 年的 14 个到 1990 年至 1994 年的 15 个，再到 1995 年至 1999 年的 26 个，呈现出快速增长的趋势。目前有近千种生物药物处于研发状态，形成了一个巨大的高新技术产业，产生了不可估量的社会效益和经济效益，毫无疑问，21 世纪是

生命科学的世纪，也是生物技术的世纪。

基因工程药物是生物药物的核心，也是新药开发的重要发展方向，在危及人类健康的重大疾病防治方面具有重要意义，主要针对的疾病有肿瘤、感染性疾病、AIDS/HIV 感染及相关疾病、自身免疫性疾病、器官移植、心血管疾病、神经障碍性疾病、呼吸系统疾病、糖尿病等。从生物药物类别上来说，基因工程药物是生物技术产业中最成功的领域之一，在美国已批准的生物药物中，细胞因子和其他重组蛋白占首位，而治疗性单克隆抗体和疫苗则是新药研究的热点。以 1995 年至 1999 年批准的生物药物为例，基因工程药物（重组蛋白和反义核酸）占 16 个（61.5%），单克隆抗体和多克隆抗体占 8 个（30.8%）。

我国基因工程研究起步并不晚，1982 年在上海成功地实现了 Leu-脑啡肽的基因人工合成及克隆表达，第一个实现产业化的基因工程药物重组干扰素 α1b 于 1993 年上市，至目前批准上市的生物技术药物已达 20 余种。但是上述药物绝大多数均为仿制，因此发展具有自主知识产权的基因工程新药尤为迫切和重要。

在 21 世纪，生物技术成为新的经济增长点，其中以基因工程药物为核心的生物制药业如日中天，将会通过如下途径获得越来越多的新型基因药物，使基因工程制药飞跃发展。

1.2.1　研发新型生物药物的新模式

直到 20 世纪晚期，药物发现主要还是基于对成千上万个化学或天然分子进行筛选和检测，其研发过程需时长、花费大，而且有偶然发现的因素。随着人类基因组草图于 2000 年 6 月提前完成，继工业革命和计算机革命之后的第三次技术革命——基因组革命的时代已经来临，最新的生物科学和工程研究领域如基因组学（genomics）、蛋白质组学（proteomics）、生物信息学（bioinformatics）、高通量筛选（high-throughput screening）、蛋白质工程（protein engineering）、糖基化工程（glycosylation engineering）、代谢工程（metabolic engineering）和下游工程（bioprocess engineering）等迅猛发展，使得在理性的基础上快速设计和发现新的药物（包括蛋白质、核酸和小分子药物）成为可能，加速了新的生物药物尤其是基因工程药物的研发。在今后的 10 年里，新的生物药物和新的药物靶标的数量将急剧增加，药物在临床上的有效性和安全性也将大大增加，而其研发的费用和进入市场的时间将大大缩短。

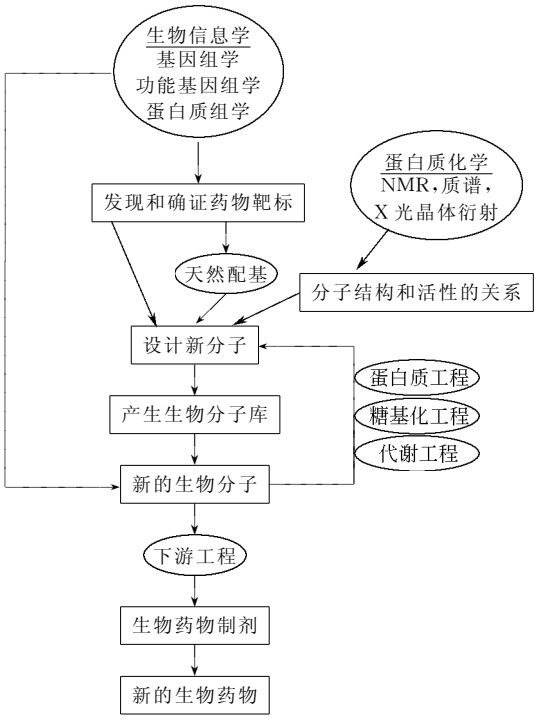


图 1-1　新型生物药物研发过程

图 1-1 概括了新型生物药物研发的过程。生物技术是生物药物发现的关键，并且贯穿了生物药物尤其是基因工程药物研发的全过程。人类基因组的生物信息学研究使得对人类疾病的认识进入分子水平，为新的药物靶点的发现和确证提供依据；对功能蛋白的结构和生物活性关系的研究使得设计新的生物药物分子成为可能；遗传重组的新技术被用于产生生物分子库，从中高通量地筛选新的生物活性分子，经下游工程的研发成为新的生物药物，新的生物药物制剂使其能更加有效地应用于治疗。

需要全本请访问 www.ertongbook.com