

《现代生物技术制药丛书》编委会

- 编委会主任** 甄永苏
编委会副主任 刘海林 肖梓仁 吴剑波 赵贵英
委 员 (以姓氏汉语拼音为序)
- 程克棣 中国医学科学院药物研究所 研究员
董德祥 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员
劳为德 中国科学院遗传与发育研究所 研究员
李 元 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
刘海林 中国医药生物技术协会 副理事长兼秘书长 研究员
吴剑波 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
吴朝晖 中国医药生物技术协会 副秘书长
肖梓仁 中国医药生物技术协会 副理事长 研究员
许实波 中山大学药学院 教授
叶和春 中国科学院植物研究所 研究员
赵贵英 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员
甄永苏 中国医学科学院医药生物技术研究所 研究员

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 助理研究员
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 助理研究员
洪 斌 中国医学科学院医药生物技术研究所 副研究员
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 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
王健伟 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
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

现代生物技术制药丛书

基因工程药物

Genetically Engineered Pharmaceuticals

李元 主编

陈松森 王渭池 副主编

化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

基因工程药物/李元主编. —北京: 化学工业出版社,
2002.12
(现代生物技术制药丛书)
ISBN 7-5025-3970-0

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(2002)第 051067 号

现代生物技术制药丛书

基因工程药物

Genetically Engineered Pharmaceuticals

李元 主编

陈松森 王涓池 副主编

责任编辑:孟嘉 叶露

责任校对:陶燕华

封面设计:潘峰

化学工业出版社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话:(010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

北京市燕山印刷厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 19 $\frac{1}{4}$ 字数 477 千字

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3970-0/Q·26

定 价:40.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

序

在人类基因组工程和生物信息学的推动下，生物技术创新日新月异，生物医药产业正在经历一个飞速发展的新阶段。生物技术将为人解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题。发展生物技术产业是我国难得的机遇与挑战。生物技术产业在今后 20 年内，将与 30 年以前的计算机产业一样，对人类生活产生愈来愈大的影响。近几年来，科学家、金融家、企业家对生物医药产业的信心倍增，表现在用于生物医药产业发展的研究和发 展 (R & D) 费用每 5 年翻一番，是世界上用于 R & D 费用最多的产业。在开发生物医药的品种上也正在发生明显的转变，即从治疗一般疾病转向治疗疑难病症，从防治儿童和成人疾病转向防治老年病，从治疗疾病转向提高人的生活质量，从生产药品转向生产功能性食品。

2002 年 5 月 1 日世界卫生组织发表的关于基因研究报告中指出，基因研究可以大幅度地提高发展中国家的医疗保健事业，振兴民族经济。我国在 2001 年已有 20 多种基因工程药物和疫苗被批准进行商业化生产，奠定了我国现代生物技术制药产业的基础。我国政府对发展生物技术极为重视：我国“十五”计划高技术产业化规划中“生物技术产业化工程”已列为十二项重点之一；在我国“十五”计划科技规划中“功能基因组和生物芯片”已列为十二个重点科技专项之一。

2002 年 4 月 18 日美国参议院一致通过一项决议，指定 4 月 21~28 日为“国家生物技术周”，以示国家对生物技术的重视。现代生物技术可提高健康保障水平，振兴医药工业，在农业上可提高产量，改进农产品的质量，并可保护环境。确定“国家生物技术周”的目的是要使美国人民了解生物技术对改善人的生活质量和环境质量是多么重要。

正值国际上生物制药蓬勃发展之时，化学工业出版社组织编写的《现代生物技术制药丛书》即将出版，这是我国生物技术界的一件大事。丛书从理论到实践全面系统地概括介绍了现代生物技术制药的最新进展。丛书包括《基因工程药物》、《抗体工程药物》、《动物细胞与转基因动物制药》、《植物细胞工程制药》、《酶工程制药》、《海洋生物制药》、《微生物制药》、《疫苗技术基础与应用》、《生物制药设备和分离纯化技术》以及《生物制药生产规范与质量控制》10 个分册。本丛书的作者均是国内一流的专家或院士，不仅具有很高的学术水平，而且也有丰富的实践经验。本丛书的宗旨是基础理论与实用技术相结合，并侧重于实用性，它不仅适合于生物制药相关领域的技术人员，也适用于大专院校相关专业的师生们。我坚信，本套丛书的出版必将对提高我国现代生物技术制药水平发挥积极作用，从而促进我国生物医药产业的发展。

中国工程院院士



2002 年 5 月于北京

前 言

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，被认为是 21 世纪科学技术的核心，而以基因工程药物为中心的医药生物技术则是该领域最为活跃、发展最快的部分。

自从 1973 年 Cohen 等拉开了基因工程研究的序幕以来，采用基因工程进行药物研究和开发已获得了巨大的成功。1982 年第一个基因工程药物人胰岛素上市，标志着基因工程制药的迅速崛起，20 年来已提供了相当数量的新型药物用于防治人类重大疾病。以美国为例，至 2000 年 2 月为止，FDA 批准的生物技术药物已达 76 个，在研发的有 700 多种，其中多数为基因工程药物，总销售额约为 200 亿美元。我国 2000 年基因工程药物的销售额达到了 22.8 亿人民币，比 1998 年增长了 3 倍。这表明基因工程药物尽管问世不过 20 余年，但已显示了巨大的生命力，在未来的岁月里将会取得更加辉煌的成绩，造福人类健康事业。

随着人类基因组研究取得的巨大成就，2003 年有望绘就完整的人类基因图谱，今后将全面进入以功能基因组特别是其中蛋白质组学和药物基因组学及生物信息学等领域为核心的后基因组研究时代。在此基础上人们能从基因水平对疾病的机理进行深入的研究，从而可以确定越来越多的药物作用新靶位，为研制出更多更好防治人类严重疾病的新药开辟崭新天地。随着新功能基因的不断发现，新的基因药物将会获得迅速发展，对此各国政府均予以极大关注。如日本将基因药物研究视为“新纪元工程”的四大科研重点之一，仅 2001 年上半年的投入即达 6 000 亿日元，欧盟则提出 2002～2006 年对本领域将投资 20 亿欧元。美国《Science》杂志近来列出的 2002 年需关注的 6 个科技领域中有一半属生命科学，其中包括蛋白质组学、多因素疾病和干细胞研究。

我国政府一向对发展以基因工程药物为中心的医药生物技术领域给予了极大的重视和支持，“十五”计划期间又进一步加强了支持力度，经过广大科研和生产人员的努力，必将在本领域获得显著成就。

基因工程药物主要包括基因重组蛋白、多肽、反义核酸及基因重组抗体等。本书是“现代生物技术制药丛书”中的一个分册，鉴于本丛书中包括了有关《抗体工程药物》及《疫苗技术基础与应用》等专著，为避免重复，本书未将基因工程抗体及基因工程疫苗等内容收录在内。

本书分为上篇和下篇，上篇主要介绍了基因工程药物的主要制备技术，包括基因工程菌的规模培养、基因工程菌细胞的破碎、基因工程细胞的规模培养和基因重组蛋白的分离和纯化，使读者对基因工程发展的沿革、基本原理和主要技术有所了解，并对基因工程药物的未来发展趋势阐明了看法。下篇主要对基因重组蛋白多肽药物及反义核酸等进行了较详尽的介绍，其中包括基因重组细胞因子、基因重组激素、基因重组溶栓栓药物、基因重组可溶性抗体、基因重组血液代用品和反义核酸等。

需要指出的是，本书作者来自中国医学科学院、中国科学院、军事医学科学院和空军总

医院等单位，各撰写人均是在基因工程药物领域从事了多年研究的资深科技人员，所写的相关章节与其本人的研究工作密切相关，因此内容能较全面地反映国内外最新动态。本书的出版充分体现了集体的努力和良好的协作精神，但由于水平所限，难免多有不足之处，请读者谅解并提出宝贵意见。

编者
2002年4月

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 (洪斌 李元)	1
1.1 基因工程药物发展概况	1
1.1.1 基因工程药物发展简史	1
1.1.2 基因工程药物现状	1
1.1.3 我国基因工程药物的发展	2
1.1.4 基因工程制药的特点	6
1.1.5 基因工程药物与人类基因组、后基因组研究	6
1.2 基因工程药物的发展趋势	7
1.2.1 研发新型生物药物的新模式	8
1.2.2 在人类基因组计划与后基因组研究成果基础上进行 基因工程新药的研发	8
1.2.3 药物靶标天然配基的发现与新药的研发	9
1.2.4 构建生物分子库以发现新药	10
1.2.5 蛋白质工程与新药研究	11
1.2.6 糖基化工程与新药研究	12
1.2.7 代谢工程-组合生物学与新药研发	13
1.2.8 新型生物药物制剂的研究	13
参考文献	14
第 2 章 基因工程基本原理 (李元)	15
2.1 基因工程的定义及发展沿革	15
2.1.1 基因工程的定义	15
2.1.2 基因工程的发展沿革	15
2.2 基因工程的主要研究内容	17
2.2.1 获得具有遗传信息的目的基因	17
2.2.2 选择基因载体获得重组 DNA	17
2.2.3 将重组 DNA 分子导入宿主细胞	17
2.2.4 鉴定带有目的基因的克隆	17
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	18
2.3.1 聚合酶链反应	18
2.3.2 DNA 的序列测定	23
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	37
2.4.4	核酸修饰酶	39
2.4.5	其他工具酶	40
2.5	基因表达的主要体系及载体简介	41
2.5.1	原核表达体系	41
2.5.2	真核生物表达体系	51
2.5.3	转基因动物	56
2.5.4	转基因植物	57
	参考文献	58
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 (方宏清)	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 (张敏 方宏清)	73
3.2.1	微生物细胞壁结构特点	73
3.2.2	常用破碎技术	77
3.3	基因工程动物细胞的大量培养技术 (聂峰光)	82
3.3.1	动物细胞培养技术的发展	82
3.3.2	细胞培养环境条件的控制	84
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	90
3.3.5	动物细胞大量培养微载体系统	92
3.3.6	动物细胞培养存在的问题	96
3.3.7	基因工程动物细胞培养的产业化应用	97
3.4	基因重组蛋白的分离和纯化 (王渭池)	97
3.4.1	基因重组蛋白的主要分离技术	97
3.4.2	基因重组蛋白的纯化方法	103
3.4.3	基因重组蛋白的分析和鉴定	108
	参考文献	113

下篇 药物篇

第 4 章	基因重组细胞因子	115
4.1	干扰素类 (熊安琪)	115
4.1.1	干扰素的结构与特性	115
4.1.2	干扰素的生物活性及应用	119
4.2	白细胞介素类 (陈松森)	127
4.2.1	白细胞介素类的种类、结构与特性	127
4.2.2	白细胞介素的生物活性和临床应用	130
4.3	集落刺激生长因子 (陈松森)	133
4.3.1	集落刺激生长因子的种类、结构及性质	133

4.3.2 集落刺激生长因子的生物活性及临床应用	137
4.4 红细胞生成素 (陈松森)	142
4.4.1 红细胞生成素的结构与性质	142
4.4.2 红细胞生成素的生物活性及临床应用	143
4.5 干细胞因子 (陈松森)	145
4.5.1 干细胞因子的结构及其性质	145
4.5.2 干细胞因子的生物活性及其应用	147
4.6 血小板生成素 (王健伟)	151
4.6.1 血小板生成素的结构和特性	152
4.6.2 血小板生成素的生物活性及其应用	154
4.7 肿瘤坏死因子 (刘丽)	156
4.7.1 肿瘤坏死因子的结构与性质	157
4.7.2 肿瘤坏死因子的生物活性及应用	160
4.8 表皮生长因子 (黄秉仁)	170
4.8.1 表皮生长因子的结构及性质	170
4.8.2 表皮生长因子的生物活性及临床应用	172
4.9 碱性成纤维细胞生长因子 (王欣)	174
4.9.1 碱性成纤维细胞生长因子概况	174
4.9.2 碱性成纤维细胞生长因子的结构与性质	175
4.9.3 碱性成纤维细胞生长因子的生物活性及临床应用	178
4.9.4 碱性成纤维细胞生长因子存在的问题	180
参考文献	180
第5章 基因重组激素	182
5.1 胰岛素 (吴从愿)	182
5.1.1 胰岛素的结构与性质	182
5.1.2 胰岛素的生物功能及临床应用	184
5.2 生长激素 (邓洁英)	186
5.2.1 生长激素的结构与性质	186
5.2.2 生长激素的生物作用及临床应用	188
5.3 降钙素 (洪斌)	191
5.3.1 降钙素的结构和性质	192
5.3.2 降钙素的分析方法和生物合成途径	193
5.3.3 降钙素的生理活性及临床应用	194
5.3.4 基因工程降钙素的研究	199
5.4 心钠素及利钠多肽家族 (陈伟京)	200
5.4.1 利钠多肽家族成员的结构及其特性	201
5.4.2 利钠多肽的生物学活性和应用	205
参考文献	209
第6章 基因重组溶血栓药物	211
6.1 血栓病 (肖成祖)	211

6.2	血栓形成和溶栓原理 (肖成祖)	211
6.2.1	凝血和抗凝血因子及凝血过程	212
6.2.2	纤溶和抗纤溶因子及溶纤过程	213
6.3	已被批准使用的溶栓药物 (肖成祖)	214
6.3.1	链激酶	214
6.3.2	双链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶	216
6.3.3	乙酰化纤溶酶原链激酶复合物	216
6.3.4	组织型纤溶酶原激活剂	217
6.3.5	组织型纤溶酶原激活剂的衍生物	218
6.4	正在研究的溶栓药物 (肖成祖)	219
6.4.1	葡激酶	219
6.4.2	单链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶原	221
6.4.3	吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂及其衍生物	223
6.4.4	组织型纤溶酶原激活剂衍生物	224
6.4.5	尿型纤溶酶原激活剂衍生物	224
6.4.6	t-PA 和 scu-PA 等嵌合体	225
6.4.7	t-PA 或 scu-PA 与单抗结合	225
6.4.8	其他	227
6.5	提高溶栓药物疗效的综合措施 (肖成祖)	228
6.6	水蛭素 (陈松森)	229
6.6.1	水蛭素的结构与性质	229
6.6.2	水蛭素抑制凝血酶活性及其应用	230
	参考文献	232
第 7 章	基因重组可溶性受体 (李元)	233
7.1	受体和可溶性受体基本概念	233
7.1.1	受体	233
7.1.2	可溶性受体	234
7.2	可溶性受体的主要种类及其特性	235
7.3	肿瘤坏死因子可溶性受体	236
7.3.1	肿瘤坏死因子受体、可溶性受体的结构和性质	236
7.3.2	肿瘤坏死因子可溶性受体的生物活性及其应用	238
7.4	白细胞介素-1 可溶性受体	240
7.4.1	白细胞介素-1 受体、可溶性受体的结构和性质	241
7.4.2	白细胞介素-1 可溶性受体的生物活性及其应用	243
7.5	白细胞介素-4 可溶性受体	244
7.5.1	白细胞介素-4 受体、可溶性受体的结构和性质	244
7.5.2	白细胞介素-4 可溶性受体的生物活性及其临床应用前景	245
	参考文献	245
第 8 章	基因工程血液代用品 (张艳丽 陈松森)	246
8.1	基因重组血清白蛋白	247

8.1.1	血清白蛋白的结构及其性质	247
8.1.2	血清白蛋白的生物功能及其应用	248
8.2	基因重组人血红蛋白	249
8.2.1	血红蛋白结构和性质	249
8.2.2	血红蛋白的功能	250
8.2.3	血红蛋白的修饰及血液代用品	251
8.2.4	人血液代用品潜在应用价值及前景	254
	参考文献	254
第9章	反义核酸药物 (洪斌)	255
9.1	概述	255
9.1.1	反义核酸的发展简史	255
9.1.2	反义核酸药物的特点	256
9.2	反义核酸的种类	256
9.2.1	反义脱氧核糖寡核苷酸	257
9.2.2	反义 RNA	260
9.2.3	核酶	263
9.2.4	三链形成寡核苷酸	269
9.3	反义核酸的作用靶点及机制	270
9.3.1	反义核酸的作用靶点	270
9.3.2	反义核酸的作用机制	271
9.4	最佳反义药物的选择	271
9.4.1	随机法	272
9.4.2	根据 mRNA 二级结构设计反义药物	272
9.4.3	RNase H 图谱	272
9.4.4	寡核苷酸扫描阵列	273
9.5	反义核酸的给药途径	273
9.5.1	脂质给药系统	274
9.5.2	树枝状高聚物	275
9.5.3	可生物降解的聚合物	275
9.5.4	受体介导的内吞	276
9.5.5	载体肽介导的转运	277
9.5.6	中枢神经系统的给药	278
9.5.7	口服给药	278
9.6	反义核酸药物的应用	278
9.6.1	肿瘤治疗中的应用	278
9.6.2	病毒性疾病治疗中的应用	280
9.6.3	心血管疾病治疗中的应用	281
9.6.4	中枢神经系统中的应用	281
9.6.5	其他	282
9.7	寡核苷酸的非反义应用	283

9.7.1 免疫调节剂 CpG DNA	284
9.7.2 适体	284
9.7.3 诱饵核酸	284
参考文献.....	285
中文索引.....	286
英文索引.....	292

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

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

1973 年 Cohen 等人的开创性工作拉开了基因工程研究的序幕。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，国际上生物技术研究成果 60% 以上集中在医药领域，美国 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 2000 年底，美国食品和药品管理局（FDA）已批准 116 种生物技术药品和疫苗，2001 年上半年 FDA 又批准了 27 种生物技术药物，目前正在临床试验的有 369 种，其中将近一半用于治疗癌症，主要为黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等，其余主要针对感染性疾病、心血管疾病、神经失常和呼吸道疾病等。根据美国 BIO(Biotechnology Industry Organization) 2001 年 2 月的统计资料，FDA 近 6 年批准的生物技术药物数是前 13 年的 3 倍，近 4 年批准数目则是前 15 年的总和，而 2000 年批准数是前 11 年的总和，这表明以基因工程药物为核心的生物技术药物发展速度突飞猛进。目前，欧洲已批准生物技术药物 84 种，其中德国发展速度仅次于美国，他们极大加强了对此领域的投入，2001 年前 5 个月

就批准了 12 种基因药物上市，在心血管药物方面取得突出进展。日本对生物技术药物也予以高度重视，据日本《经济生物年鉴》（2000 年版）公布，已有 39 种基因工程药物上市，其中重组 M-CSF、TNF、ANP、SOD 及重组人白蛋白等在美国尚未上市，处于临床研究的还有 22 种。其他欧洲国家英国、法国、瑞士，以及亚洲韩国、印度等国在此领域也获得了极大的发展。英国 2002 年上市了 3 种相关生物技术药物，一种为麻醉药，其他两种分别用于治疗偏头痛和阿尔茨海默症；法国在肥胖研究方面处于领先水平；印度则在糖尿病研究中居于先进地位。

全球生物技术药物 2000 年销售额为 300 亿美元，其中美国生物技术药物总销售额超过 200 亿美元。20 世纪 90 年代以来，世界生物技术药物年销售额以 30% 的比例增长，显著高于医药行业平均 10% 的年增长率。此外生物技术药物在医药总销售额中所占比例从 1995 年不足 4% 到 2000 年已达到 9%，据预测 2003 年将达到 10% 以上，销售额将为 600 亿美元。2001 年初美国生物技术公司数目为 2 000 家左右，占世界同类公司的 2/3，其中 300 余家为上市公司，资产总额 2000 年已达 3 308 亿美元。其中基因工程药物主要品种红细胞生成素 (EPO) 销售额为 22 亿美元，生长激素 (rhGH) 为 15 亿美元，胰岛素 (rhInsulin) 为 14 亿美元，粒细胞集落刺激生长因子 (G-CSF) 为 13 亿美元。据预测到 2025 年美国生物技术产品市场 (含基因工程药物) 将达到 2 万亿美元。

表 1-1 和表 1-2 分别表明生物技术药物专利及开发现状。

表 1-1 世界生物技术及其产品的专利分布 (至 1998 年)

地区或国家	生物技术专利 /%	药品专利 /%	人 DNA 序列专利 /%	地区或国家	生物技术专利 /%	药品专利 /%	人 DNA 序列专利 /%
美国	59	51	40	日本	17	12	33
欧洲	19	33	24	其他	5	4	3

表 1-2 1999 年世界生物技术药物研究开发状况

生物技术药物研究开发状况	开发总数/个	生物技术药物研究开发状况	开发总数/个
从事研究开发生物技术药物的公司(估计)	2 100	具有 5 亿美元以上销售额药物的生物技术公司	10
从事开发生物技术药物的制药公司	393	已有药物进入临床试验的生物技术公司	450
进行临床试验的生物技术药物(估计)	700	尚无药物进入临床的生物技术公司	500
已投放市场的生物技术药物	72	尚无药物投入市场的生物技术公司(估计)	1 700
上世界级规模的生物技术药物(销售额 > 5 亿美元)	7		

美国 FDA 已批准上市的基因工程药物品种见表 1-3 和表 1-4。

1.1.3 我国基因工程药物的发展

基因工程制药在我国起步较晚，由于国家高度重视因此发展很快，目前国内基因工程制药已初具规模。生产基因工程药物的厂家有 60 余个，已取得一批重要成果。据了解，我国基因工程药物 (含基因工程疫苗) 销售额 1998 年为 7.169 亿元，1999 年为 12.696 亿元，2000 年达到 22.8 亿元，增长速度很快，预计 2005 年可达 50~60 亿元。我国已有 20 余种基因工程药物上市 (表 1-5)。值得指出的是其中干扰素 α -1b、链激酶、表皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子为 I 类新药。世界范围销售额前 10 位的基因工程药物我国已能生产 8 种，目前正在研究的基因工程药物和疫苗有 40 余种，处于临床及中试不同阶段。

表 1-3 1995 年前美国 FDA 批准的主要生物技术药物

中文名称	商品名称	英文名或缩写	开发生产公司
胰岛素	Humulin	Insulin	Lilly
	Novclin		Novo Nordisk
	Humalog	Lispro Insulin	Lilly
人生长激素	Protropin	HGH	Genentech
	Humatrope		Lilly
	Nutropin AQ		Genentech
干扰素类	Intron A	rhuIFN α 2b	Schering
	Referon A	rhuIFN α 2a	Roche
	Avonix	rhuIFN β	Biogen
	Beraseron	rhuIFNB1b	Chiron
	Actimraune	rhuIFN γ 1b	Genentech
	Alferon-N	rhuIFN α 3	Interferon Science
白细胞介素-2	Proleukin	rhuIL-2	Chiron
粒细胞集落刺激因子	Neupogen	rhuG-CSF	Amgen
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Leukine	rhuGM-CSF	Immunex
红细胞生成素	Epogen Procrit	rhuEPO	Amgen Ortho
组织纤溶酶原激活剂	Activase	rhuTpA	Genentech
生长激素	Serostim	Somatotropin	Serono
促生长素	Nutropin	Somatopin	Genentech
	Saizen		Serono
	Genotropin		Pharma/upjohn
	Norditropin		Novo Nordisk
	Bio-tropin		Biotech General
抗血友病因子 VIII	Kogenate Recombinate	Factor VIII	Bayer Baxter
葡糖苷酶	Cerezyme	Glucocerebrosidase	Genzyme
脱氧核糖核酸酶	Pulmozyme	Dornase	Genentech
乙型肝炎疫苗	RecombivaxHB	Hepatitis B Vaccine	Merck Smith kline Merck
甲型肝炎疫苗	Havrix	Hepatitis A Vaccine	Smith Kline
体内用单克隆抗体	Reopro	MAB, Blood Clots	Centocor
	Ortho OKT-3	MAB Kindney Sup	Ortho Brotech
	Onco Scint CR/OV	MAB, diag injec	Cytogen
	Onco SCINT OV103		Cytogen
	Onco Scint CR103		Cytogen
	Prostascint		Cytogen
鼠单克隆抗体	Panorex	Murine MAB	Glaxc Welcome

表 1-4 1995~1999 年美国 FDA 批准的生物技术药物

中文名称	商品名称	化学名称	批准时间	开发生产公司
胰岛素	Humalog	Insulin Lispro	1996.6.14	Lilly
胰高血糖素	Glucagon	Glucagon	1998.6.22	Novo Nordisk
干扰素类	Avonex	IFN β -1A	1996.5.17	Biogen
	Infergen	IFN α con-1	1997.10.6	Amgen
白细胞介素-11	Neumega	Opreleukin	1997.11.25	Genetics Institute

续表

中文名称	商品名称	化学名称	批准时间	开发生产公司
粒细胞集落刺激因子	Neupogen	G-CSF	1998.4	Amgen
组织纤溶酶原激活剂	Retavase	Reteplase	1996.10.30	Boeingerher Mannheim
促性腺激素	Follistim Gonal-F	Follitropin β Follitropin α	1997.9.29 1997.10.6	Organon Serono
Regranex	Regranex	Becaplermin	1997.12.16	R. W. Johnson
凝血因子	Benefix Novoseven	Factor IX Factor VII A	1997.2.11 1999.3.25	Genetics Institute Novo Nordisk
水蛭素	Refludan	Lepirudin	1998.3.6	Hoechst Marion Roussel
TNF可溶性受体	Enbrel	Etanercept	1998.11.2	Immunex
白喉毒素-IL2融合蛋白	Ontak	Denileukin Diftitox	1999.2.5	Seragen
Lymerix	Lymerix	OSP-A	1998.12.21	Smithkine Beecham
单克隆抗体	Rituxan Zenapax Simulect Synagis Remicade Herceptin	Rituximab Dacliximab Basiliximab Palivizumab Infliximab Trastuzumab	1997.11.26 1997.12.10 1998.5.12 1998.6.19 1998.8.24 1998.9.25	Idec/Genentech offman-La Roche Novartis Medimmune Centocor Genentech
多克隆抗体	Respigam hymoglobulin	RSV Immunoglobulin Thymoglobulin	1996.1.18 1998.12.30	Medimmune Sangstat
非重组蛋白	Sucraid Wellferon	Sacrosidase Interferon α -N1	1998.4.9 1999.3.25	Orphan Medical Glaxo Wellcome
反义核酸	Vitravene	Formivirsen	1998.8.26	ISIS Pharmaceuticals

表 1-5 我国已批准上市的基因工程药物和疫苗

产品名称	适应证	开发及生产单位	批准时间
重组人干扰素 α 1b(外用)	病毒性角膜炎	长春生物制品研究所	1989年试生产
重组人干扰素 α 1b	HBV、HCV	上海生物制品研究所 深圳科兴生物制品有限公司	1996年 1996年
重组人干扰素 α 2a	尖锐湿疣, 疱疹等 HBV、HCV	长春生物制品研究所 长春长生基因药业股份有限公司 沈阳三生制药股份有限公司 新大洲药业 辽宁生物制品研究所	1996年 1997年 1997年 1997年
重组人干扰素 α 2b	HBV、HCV	里亚哈尔 天津华立达生物工程有限公司 安徽安科生物工程股份有限公司 上海华新 浙江汉生制药厂	1996年 1997年 1997年试生产 1997年试生产

续表

产品名称	适应证	开发及生产单位	批准时间
重组人干扰素 γ	类风湿	上海克隆生物高科技有限公司 丽珠医药(集团)有限公司生物工程公司	1995年试生产 1995年试生产
重组人白介素 2	癌症辅助疗法	长春生物制品研究所 长春长生基因药业股份有限公司 四环制药 上海华新 沈阳三生制药股份有限公司 深圳科兴生物制品有限公司 瑞得合通 江苏金丝利 山东金泰 北京双鹭药业有限公司	1997年试生产 1997年试生产 1997年试生产 1997年试生产 1997年试生产 1997年试生产 1995年试生产 1995年试生产
重组人粒细胞集落刺激因子	化疗生白细胞	杭州九源基因公司 北京双鹭药业有限公司 长春金赛 北海方舟 上海三维制药有限公司 深圳新鹏 苏州中凯	1996年试生产
重组人巨噬细胞粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)	化疗生白细胞	厦门特宝 华北制药集团有限责任公司 北医联合 里亚哈尔 海南华康 广东顺德南方	1997年试生产
重组链激酶	心肌梗死、溶栓	医大实业(上海)	1996年试生产
重组人红细胞生成素(EPO)	再生障碍性贫血	南京华欣 上海克隆生物高科技有限公司 山东赛诺金 沈阳三生制药股份有限公司 阿华生物制药有限公司 成都地奥制药集团	1997年试生产 1997年试生产
重组人胰岛素	糖尿病	通化安泰克	1998年
重组人生长激素	儿童侏儒症	长春金赛 安徽安科生物工程股份有限公司	1998年试生产 1998年试生产
重组碱性成纤维细胞生长因子(外用) 重组表皮生长因子(外用)	创伤、烧伤	珠海东大 上海大江	1996年试生产
乙型肝炎疫苗	预防乙肝	长春生物制品研究所 北京生物制品研究所 华北制药集团有限责任公司 深圳康泰	
重组痢疾菌苗	预防痢疾	军事医学科学院	1998年获新药证书
重组表皮生长因子	创伤外用	中国医学科学院基础医学研究所	2000年获新药证书