

# 生化过程工程的特点和前沿

欧阳藩<sup>1,2</sup>

(1. 中国科学院化工冶金研究所生物工程国家重点实验室, 北京 100080; 2. 国家生化工程技术研究中心, 北京 100080)

**摘要:** 生物技术工业与医药工业是过程工业, 其工程科学与技术的研究属于过程工程学的研究范畴. 本文以生物医药(主要是基因工程药物)为例, 讨论生化过程的一些特点和前沿. 对基因工程新药开发过程、药物生产过程进行了较详细的分析, 并对生化过程中研究的关键和前沿问题提出来探讨, 仅供参考.

**关键词:** 生物技术; 过程工程; 医药; 基因工程

中图分类号: Q81; R97 文献标识码: A 文章编号: 1009-606X(2001)03-0230-09

## 1 前言

生物技术是利用微生物、植物和动物体, 或其器官、组织, 细胞、亚细胞和分子等, 以生物特有的方式, 通过一定的工程系统(生产工艺、设备等), 经济地制备人类所需要的生物活性物质、产品或提供服务, 如药品、细胞或 DNA 制品、组织或器官、动植物新品种、食品、饲料、肥料、试剂、材料、能源等, 以及提供治疗预防疾病、改善自然生态、消除环境污染、完成被工业利用的诸多元素的循环等服务. 生物技术产品从实验室研究、开发到产业化是一个漫长的过程, 是一个系统工程. 因此生化过程工程是一个最为复杂的过程工程, 包含了自然界有生命和无生命的化学反应(变化)的过程, 本文只能从个别方面简单介绍一些研究的特点和前沿.

21 世纪人类将面临人口、能源、资源和环境的严重挑战, 生命科学和生物技术将担当关键的和最重要的角色. 最近几年来我在学习和思考医药、环境、能源、资源、海洋等方面的问题时, 越来越感到最终解决的办法离不开生命体和“回归自然”<sup>[1]</sup>:

**医药(包括诊断和治疗药物):** 人类基因组和后基因组的成就越来越揭示, 发现和治疗人类疾病的最有效途径仍然是人类和生物中存在和产生的大小天然分子, 因此几万种治疗药物中生命力最长的还是天然提取或经改性的化合物, 这一类分子在体内作用后大多又分解为 C, N, S, P, H<sub>2</sub>O 排出体外, 残存和积累最少也最安全.

**能源:** 除太阳能、风能、核能外, 目前人类使用最多的煤、石油、天然气均是远古生物的贡献, 生物可利用太阳能、CO<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub>O 合成生命物质能源, 是取之不尽、用之不竭的重要能源.

**资源:** 包括食物和使用资源, 前者完全靠生物体生产, 后者也越来越靠生物体. 富矿枯竭使人类必须重新考虑使用贫杂矿及海水中的矿物资源, 而经济有效的富集方法只有依靠生物. 新型生物和仿生材料、可生物降解材料以及生物转化材料的比例将越来越大, 均离不开生物体的作用.

**环境:** 地球的生态系统是亿万年来长期自然优化的结果, 人口的增加、工业的发展, 急剧地改变着地球的生态环境. 亿万年来化学、物理及生物途径固定于地壳中的 C, N, P, S, Cl, F 等被释放出来, 污染了大气和水, 影响了人类的健康, 微生物-植物-动物的生物链遭到破坏. 从一个工厂、一条生产线来讲, 对废气、废水、废渣的回收或利用, 使用物理方法和化学方法来达到排放的要求可能更有效, 但作为全球环境的净化最终还需依赖生物方法, 能直接利用太阳能固定 C, N, S, P, 微量元素等最廉价和最有效的方法是利用微生物和植物转化. 自然生态已被改变甚至破坏,

收稿日期: 2001-04-29, 修回日期: 2001-05-20

作者简介: 欧阳藩(1940-), 男, 广东省广州市人, 硕士, 研究员, 生化工程专业.

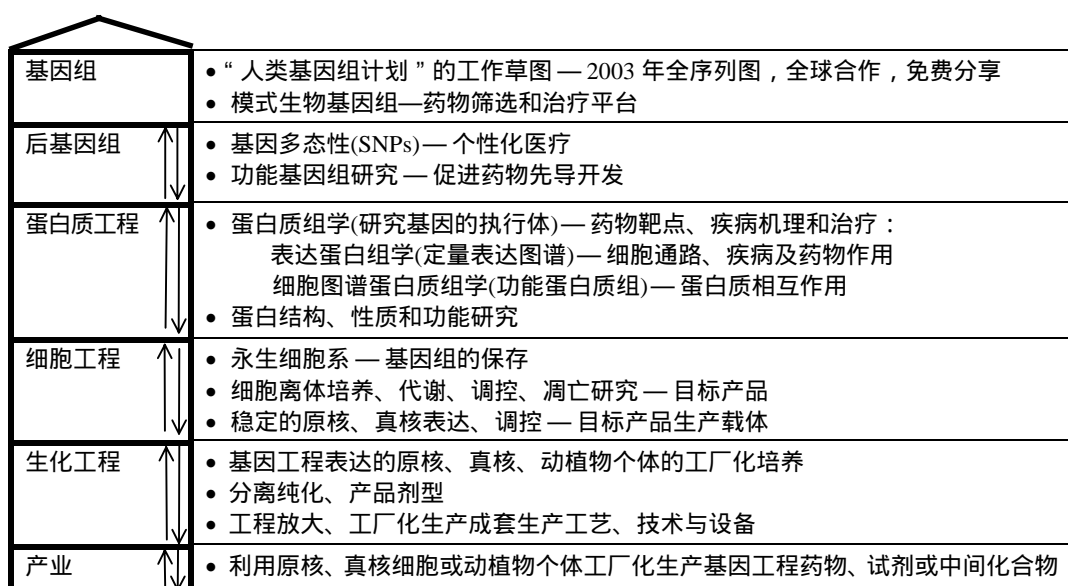
治理地球环境只能是重新建立起人工的生态优化系统，因此研究生物处理方法尤为重要。

生物学、生命化学、生物技术的研究、开发和产业化已成为热点，人们普遍认为信息技术和生物技术是 21 世纪最具潜力的两大产业。20 世纪信息技术(IT)发展迅猛，并已渗透到社会生活的各个角落。但生物技术还只是在孕育阶段，蓄势待发。从全世界来看，五百强企业没有一家是生物技术企业，在中国最大的现代生物技术公司的规模尚不及一家中型的 VCD 厂。

跨世纪、跨国家的重大科学工程—人类基因组技术意义巨大，影响深远，作为人类共同财富的“人类基因组计划”接近尾声，一个更加令人振奋的后基因组和蛋白质工程研究时代即将到来。

## 2 从基因组到基因工程产品和服务是一个庞大的过程工程

基因工程药物的研究、开发到产业化是一个复杂的过程，以形象表示可简化为一座六层大厦：



从六楼到一楼可得到基因工程药物，从一楼到六楼是反馈信息、提出要求的过程。从六楼到三楼都属上游，二楼是中游，一楼是下游，走出一楼大门才是走向市场。

彼此之间是相互依赖、相互促进、相互渗透、互动发展的，要获得新产品和服务必须扎扎实实地投入、扎扎实实地工作，遵循研究—开发—产业化的必由之路。如人类基因组计划的实施，带动了大规模测序技术的发展，而新的测序思想的提出和高效测序仪的研制成功，又促使序列测定时间表一再提前，从而使结构基因组的研究成为现实；进一步对人类基因组这部天书的解读，有赖于生物信息学的研究，新基因的发现为生物芯片的研制提供了必备的组件；而生物芯片则将是大规模、高通量、并行筛选的最有力工具，使功能基因组和蛋白质工程的研究得以迅速发展。药物基因组将按每个个体预防和治疗变为现实，预防和治疗的生物药物产业就有了丰富的源头。植物基因组的发展将大大加速分子农业产业的发展。

## 3 药物的筛选—新药的发现

药物筛选在人类基因组计划进行中有了很大发展，现代药物筛选包括以下几个层次(水平)：

- 计算机模拟药物筛选和计算机辅助设计：运用计算机技术，以药物靶标分子三维结构和蛋

白质晶体结构为基础,对含有大量化合物结构的数据库进行模拟“筛选”,迅速高效地发现先导化合物及新用途.

- 分子水平药物筛选模型:利用生命活动中发挥重要作用的基因位点、受体、酶、离子通道、核酸等生物大分子作为药物筛选的作用靶点进行分子水平筛选,基因芯片和蛋白质芯片将被广泛应用.

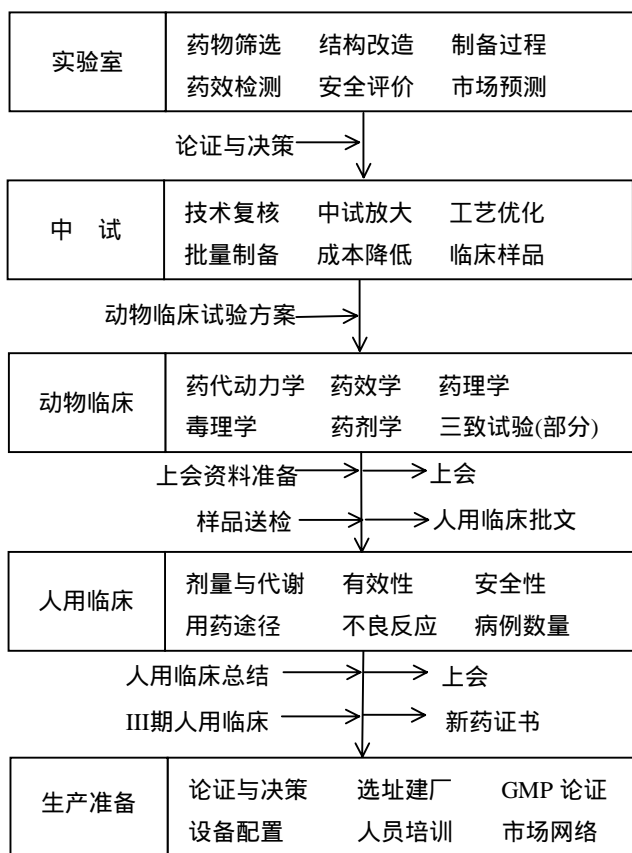
- 细胞水平药物筛选模型:利用离体培养细胞株、转基因细胞株进行药物筛选或作用鉴定.

- 动物个体水平的药物模型:动物试验本来就作为药物用于人体临床前的鉴定模型,转基因和基因剔除动物模型平台的建立,为药物筛选和基因治疗提供了实验模型.

药物筛选模型的多水平建立,国内基本与国际同步,除用在筛选基因药物外,同时可进行天然药物(中药有效成份)的筛选.用现代新药筛选技术实现中药现代化是行之有效的.多层次、多水平的药物筛选实际上是一个操作过程,各阶段均有不同的复杂步骤,进行大量化合物的筛选,要找到有效的目标药物需进行多次的反馈操作.

#### 4 药物研究开发的一般过程

药物研究开发是涉及社会制度、科学管理、国家医药卫生水平等多方面的系统工程,需要多方面的密切配合方能提高效率.如何按照国家规定的新药申报程序进行研究开发与申报,是研究与管理的有机结合,对每一特定的新药并无一种通用的固定程序,但均基于新药的安全与有效、项目的收益与风险、投资与回报的平衡,一般过程是:



新药开发的时间除实验室、中试和产业化建厂时间决定于操作者外，动物试验、临床试验除试验时间外，还需经过严格的法定程序和法定时间，因此有别于其它产品，所需时间周期较长。

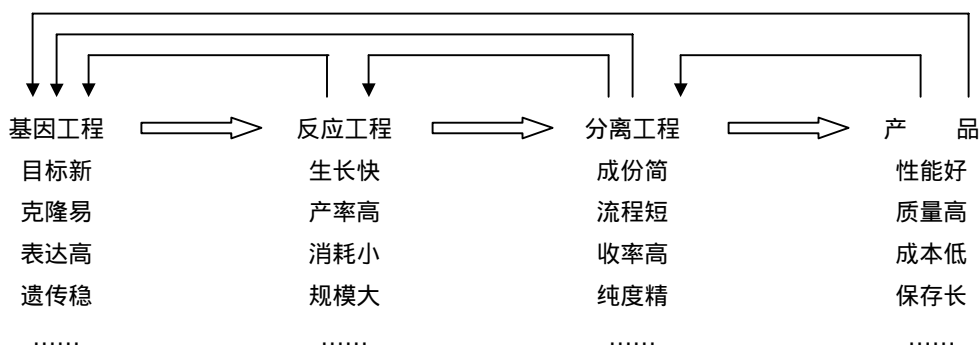
## 5 生物药物制备中的生化过程工程

保证人类健康的诊断与治疗新药的发现与制备，就是通过生物大分子的相互作用与识别的研究，通过外源药物与外场作用及生物信息的传递与调控，进行有效合成和生物转化，将发现的有用活性物质制备、提取、分离和纯化，获得有益于人类健康的产品。目前制备生物药物的方法主要有：

- 从天然生物细胞、组织和器官提取；
- 生物化学方法直接合成—如 DNA、短肽、生物小分子；
- 转基因微生物或动植物细胞在反应器中培养生产；
- 转基因动植物个体或器官“生物反应器”。

这些体系在实现大规模制备时，都存在着大量的生化工程问题，需要不断解决，进行技术创新。对“工程问题”，由于对象的不断变化，或市场的要求越来越高，对同一个名词，其技术含义需要不断发展与创新，并非老调重弹<sup>[2]</sup>。

对利用复杂的、有生命的生物体系进行化学合成与反应，则更为复杂，因此更应从开始就加强中、下游的配套研究，将“工程意识”贯穿到研究与管理中，加强各学科间的有机结合，建立完善的配套体系与运行机制。十多年前我曾以基因工程药物产品为例，说明在整个药物生产的各个步骤中，每个环节所考虑的重点是不同的，是互相制约的。这样，一个过程，在工程实现时，从开始就应相互结合、相互推动、反馈操作，使过程能顺利实现，使产业化可行性加强，速度加快：



经过上述药物筛选过程，找到和发现目标基因后，选择合适的宿主体进行基因重组、基因克隆，获得基因工程细胞株或菌株。在该阶段，研究工作者追求的是目标基因工程产物新、目标效果好、克隆易于进行、表达水平高且遗传稳定性好等等。但在实验研究中，往往忽视大规模培养的工艺、设备和成本问题。在工业生产的大规模培养中则要求细胞株或菌株生长速度快，能达到高密度、高表达培养，培养基简单，成本低，目标产物产量高，能耗、物耗低，并且易于实现大规模培养生产，即接种量与培养目标产物生物总量之比小，放大倍数大。同时要求细胞株或菌株遗传稳定性好，多次传代后克隆的基因不会丢失。在中试放大时，往往会向上游反馈需对重组基因或工程菌进行重新改造、克隆的信息；在目标产品的分离纯化中，则要求培养中的培养基成份尽可能简单，避免含有与目标产物的分子量、性能相近的分子成份，否则使分离纯化复杂或带来不

便。基因工程产品的生产中,一般分离纯化成本占总成本的60%~70%,因此要求分离纯化流程短,使用介质与设备简单,易于放大,且要求收率高、产品纯度精。在分离纯化过程中,由于目的产物与菌种产生的分子或培养基分子大小、性质相近带来的分离纯化困难和成本过高,必将反馈到培养过程,甚至到基因克隆的重新改变。基因工程菌、细胞的目标产物分为胞内和胞外两大类,从工程流程考虑是希望获得胞外产品,即分泌型,这样可省去细胞破碎,易于分离纯化和实现连续培养、连续分离的“反应分离耦合”的大规模生产过程。在生化分离纯化阶段还遇到一些特殊问题,如基因工程药物大多为肽类和蛋白类,其活性与其二、三级结构的完整性有关,因此在分离纯化中,有的要解决复性和糖基化问题,有的要将表达产生的包涵体进行加工,从包涵体内分离出蛋白聚集体,然后重新折叠形成稳定的活性蛋白,有些多肽药物的目标产物是以融合蛋白表达,分离获得融合蛋白后需要均一、高效切割,以获得多肽的目标产物。所有这些都给分离纯化带来极大的困难和消耗<sup>[3]</sup>。

对于目标产品则要求性能好、质量高、成本低、保存期长、使用方便。目前基因工程医药产品多为冻干针剂,应用时有很大的局限性,并给病员带来诸多不便。随着临床用药的需要,给药途径的扩大,除注射剂外要求生产片剂、胶囊剂、气雾剂等;近代,建立在疗效和体内药物浓度有效治疗的新概念上,产生了缓释剂与控制剂;为了避免过多的注射给药,还发展了皮渗给药剂;为使药物浓集于靶器官、靶组织,提高疗效并降低全身毒副作用,又发展了靶向药物;根据时辰生物学技术和生理节率同步的脉冲给药和根据所接收的反馈信息自动调节给药,发展了发病高峰期在体内自动释药的自动释药系统。

从上可见,基因工程药物的生产是一个复杂的过程,有许多前沿的问题需要过程工程科学技术致力解决,才能满足人类健康需要。

## 6 生化过程工程中研究的关键和前沿

应用生物体生产医药或其它产品是一个复杂的过程工程,含有大量关键技术、新工艺、新设备和新系统。在此仅提出几点供参考<sup>[3]</sup>。

### 6.1 基础生物反应的模拟

生物基础模拟,特别是生物表面和界面问题,是生命科学的一个前沿问题,它需要综合多学科的高深知识,所以目前国内外多数研究一般只侧重生物过程,或只考虑宏观统计效应,在生物本质探讨和工程研究之间缺乏有机的联系。我们在多年工作的基础上提出了这一问题。

1978至1982年我在郭慕孙院士的指导下,成立了单颗粒反应工程研究组,进行矿物单颗粒反应数学模拟及放大研究。1986年针对生化工程学科的发展,曾提出进行单个细胞生化反应工程的研究。因为从细胞水平建立工程数学模型,对强化生物过程、促进次生代谢产物的生成、提高反应效率以及实现过程的优化控制与工程放大是非常重要的。

我这种想法在国际上得到了共识和鼓励。1988年美国国家研究会(NRC)在其战略报告“化学工程前沿”中提出生化工程是化学工程第一前沿,在列出的研究方向中,“基础生物反应模拟”摆在了首位。

多相反应是化学工程的基础。一般气-液-固三相体系的颗粒从外部形状可分为球形、规矩几何形(如结晶)、无定形、片状、丝状等。从颗粒切面可分为均匀实心、简单包心、多孔状、丝网状、层状等。生物体系则是一个更为复杂的有活体的多相反应体系,它在物理或化学加工的各个处理步骤中都离不开多相反应,只是过程更为复杂。在生物代谢生长及产品加工过程中经常遇到的颗

粒有：单个细胞、细胞群、聚凝细胞团、丝状细胞、固定化酶(或细胞)颗粒(球形、柱形、无定形等)。生物过程的颗粒质点要比一般多相体系的颗粒复杂得多。

具有生命力的微生物、动物或植物细胞也可以看作是微观尺度上的“反应器”，它可以从其环境中提取原料以用来自我繁殖和加工，合成能够储存在细胞里或分泌出来的贵重产品。这种细胞“反应器”有如下特点：

- 有它自己的动力站并以非常高的效率运转，具有复杂的控制系统，通过内部反应网络中枢来维持适宜的物质和能量通量的平衡；
- 细胞膜并非结构简单、被动的容器，而是高度组织的、能动的、结构复杂的生物系统，它的调节是通过细胞壁的特殊化学物质来实现的；
- 生物膜内的传质过程具有很高的通量和良好的选择性，而且有的组份会沿着其浓度增大的方向传递；
- 磷脂族分子是细胞膜的一个重要成份，这种磷脂族自发地形成各种几何形式的双层膜，细胞膜的双向扩散和分化是由这些自发形成的结构所决定的；
- 基因工程、细胞融合可以从结构、机能、生理特性等方面改变这种微“反应器”的特点。

因此，如果能研究出可模拟细胞如何适应各种环境变化的相当准确的定量模型，就能更好地利用细胞的化学合成能力以及大规模生长的适应能力，最终落实到产品的产量和成本上。

进行这种反应器模型研究需要热力学、流体力学、动力学知识和细胞系统的准确的基本数据，包括物理性质、传递性质、化学性质及反应速率的资料。

我们首先将细胞微观结构机理和工程理论结合起来，从工程应用角度(三传一反)研究单个细胞的生长动力学和反应动力学，建立单个细胞的工程数学模型，进一步推广到细胞群，并与反应器内的“三传一反”结合，从微观角度出发解决宏观反应器内的反应、传递及反应器放大。

基础生物反应模拟仍是目前生化工程的前沿课题，尽管 1988 年就被列入美国的“化工前沿”，但由于其难度大，至今这方面的报道仍很少。

## 6.2 生物表面和界面

许多生物反应和过程发生在相界面上。受表面作用的影响，如离子穿过膜的选择性传递、抗体抗原作用、细胞蛋白合成及神经脉冲刺激传输，都是通过界面的高效率过程，只有通过界面生化过程更为复杂的知识才有助于更有效地解决这些复杂问题。

表面作用在某些动物细胞培养与生产生物产品中起到重要作用，如了解锚地依赖细胞表面作用的动力学对改善动物细胞培养反应器的设计是非常必要的。

人工脏器植入人体内，表面和界面作用不清可能引起慢性炎症和在植入点周围局部血小板聚集，引起血栓或形成纤维荚膜或斑痕。

用大规模动、植物细胞培养生产外泌型生物产品，表面作用和界面效应不清可能导致产物产率低甚至杂交瘤细胞逆转。

## 6.3 生物加工系统中的固液传递

长期以来，在发酵法生产生物产品中，由于常在气、液、固三相体系中进行，人们主要的注意力在气-液传递过程，对于好氧发酵特别重视溶氧率和液体中氧传递速率，但在高浓度发酵和高密度细胞培养系统中，细胞(菌体)与液体之间的传递将上升为主要阻力，这种传递过程完全套用化工中的液-固传递已不适用，需要深入研究这种固体“反应器”与液体之间的传递过程，建立准确的定量模型，才有可能最大限度地优化反应器的设计。

#### 6.4 生物加工系统的数学模型放大设计

生物加工系统中,反应器与分离设备的放大,国内主要采用逐级相似放大和经验放大.现代化学工程理论的发展,在石油和化工系统中采用数学模型放大已有不少成功的例子.数学模型放大的特点是放大倍数大、放大参数明确定量、为进行放大所需进行的试验可以有限和简化,放大后设备的操作易于实现计算机在线控制,出现问题亦易于找到原因.但这一方法在国内生物加工工业过程中尚未能采用,自“七五”攻关开始,许多设备的放大已采用数学模型放大或数学模型与经验放大相结合,有了一个好的开端.但针对生物加工体系的复杂性、多变性,在放大理论、基础数据的积累和收集方面还需做很多的研究工作.

#### 6.5 复杂生物系统的工程分析

将过程工程理论应用到生物的全组织或全个体系统是目前生物医学的热点之一,更好地了解体内生理和病理过程将有助于新的医疗程序的开发.

生命过程是一种自发有序现象或称自组织现象.在大部分生化反应中出现调节酶与反馈过程,使细胞的新陈代谢能产生持续振荡式的相干行为,并扩展到宏观距离的空间图样(自组织).细胞新陈代谢中的持续振荡,在生理学上有重大意义.许多生物显示出天赋的低频行为,其周期为一天的量级,使生物能灵活适应外界条件,并通过合适的相位关系保持各种生命过程的恒同演替.

在疾病治疗中传统周期性治疗药物的施用能导致体内局部药物浓度高,以致产生副作用,但随着药物被代谢排出,其浓度降到有效水平以下.因此研究药物输送方法和药物在体内的变化规律,与发明新药物的重要性相同.运用现代仪器设备已经能越来越多地测定人体内的生化过程,这为过程工程的研究带来了方便与平台.在用生物体生产基因工程药物中,研究代谢调控和细胞生长及凋亡已成为近年来研究的热点和前沿.

所有这些方面只有综合热力学、传递物理、流体力学和化学反应工程及系统工程分析方法,才能建立定量的数学模型,从而帮助解释以上技术获得的数据,并利用这些成果促使人类寿命延长、改善医疗程序,以及应用计算机进行疾病的诊断、疾病预报、慢性病人和危重病病人的护理等.

#### 6.6 智能化的生化过程工程

生物化工应朝智能化工的方向努力,应主动吸收现代物理学、数学、生物学、计算机、信息等最新成就.智能化工是针对广义化工过程,精心设计新产品及其反应、分离,提高选择性和过程调优控制,利用现代计算机、智能仪器、系统工程等新技术,密切组合计算机控制、有关模型和专家系统、局部检测点和执行器,使传统化工实现微型化、模块化和非集中化.即通过对化工过程多尺度研究集成和智能操作,以解决物质转化过程中宏观层次的工程与技术中的科学问题.

近几年有两个典型的生化过程是朝着微型化、模块化和非集中化方向实现的,一是生物芯片的制备与应用,生物芯片包括 DNA 芯片、蛋白质芯片、细胞芯片,是将大量核酸片段、DNA、蛋白质分子(如抗体或抗原)、活细胞等以预先设计的方式固定在载玻片、膜上,实现连续化和缩微化的检测.首先成功的是基因芯片,在预先设计好的程序指导下,将基因芯片的制备、检测、数据输出用现代仪器设备连成系统,实现微型化、模块化和智能化,并成功应用于“人类基因组计划”,一次次使计划提前完成;二是多肽药物的合成,多肽药物是由几十个氨基酸合成,在预先设计好合成程序后,可在一台或几台合成仪系统中由氨基酸合成目标产物—多肽药物,有人设想过从原料到一支支的针剂药物全部在一台台连接的仪器中进行,管道是连接线,符合 GMP 标准的管道车间代替了目前药厂庞大的 GMP 车间,一端进原料,另一端收集包装好的成品,一套系统是一个一个地输出成品,不象目前药物制备是大量制备后再分装.若 1 秒钟生产 1 支,一年运转 300

天, 一年一套系统就能生产 2600 万支, 即使 1 分钟 1 支也有 43 万支. 一个工厂扩产只需增加多套系统. 值得注意的是这些生产系统是用台式仪器设备组成, 因此它可根据市场和使用者需要而实现非集中化生产.

### 6.7 生物药物的新剂型

本文以生物药物为例, 说明生化过程工程的特点和前沿, 因此最后需讨论用药剂型的前沿研究.

权威的观点认为“提供新型的药物传输方法与提供新药几乎同等重要”. 因此, 开发药物新剂型是十分重要的一环, 也正是我国医药工业的薄弱环节所在. 制剂的有效性、安全性、合理性和精密性等都反映了医药的水平, 决定了用药的效果. 要提高药物的疗效、降低药物的毒副作用和减少药源性疾病, 对药物制剂不断提出了更高的要求, 药物的新剂型和新技术也正发挥愈来愈大的作用. 随着科学技术的飞速发展, 各学科之间相互渗透、相互促进, 新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和药物载体的修饰、单克隆抗体的应用等, 大大促进了药物新剂型与新技术的发展和完善. 90 年代以来, 药物新剂型与新技术已进入了一个新的阶段.

基因工程药物剂型的研究开发首先需要解决多肽和蛋白的复性和保活, 将分离纯化与剂型开发结合起来. 利用微囊、脂质体或者伴侣使蛋白维持天然结构以长期稳定生物学活性. 因此利用乳化技术和脂质体制备技术开发基因工程药物新剂型是研究的热点.

通过乳化技术将药物制成亚微乳、微乳、复乳等乳剂, 可控制乳的粒径和分布, 可改变表面电学和化学特性, 利用反胶团酶催化原理可使蛋白质稳定和延长活性期, 改善药物对粘膜、皮肤的渗透性并减少对组织的刺激; 可增加药物的吸收, 提高生物利用度, 减少剂量, 降低毒副作用, 力求药物缓释、控释, 延长药效; 通过化学耦合引入功能标志物(或结构)尚可使药物具有靶向性, 提高靶部位浓度及具有淋巴亲和性. 微乳作为经皮给药系统优于一般乳剂、洗剂. 例如 1990 年开发的胰岛素微乳剂可口服给药, 使胰岛素依赖型的糖尿病人减少注射给药的痛苦.

脂质体作为药物载体在生物药物中的重要性明显, 受到特别重视. 从 1988 年第一个脂质体药物进入临床, 10 年内就有 14 个药物被 FDA 批准进入临床.

多肽和蛋白质药物延用普通的制剂法, 使用加热和有机溶剂很容易导致其活性降低或失去活性. 使用脂质体可采用温和的制备条件, 制得包封率较高的脂质体制剂, 使其稳定性增强, 并可避免被体内酶分解, 使其在体内的半衰期延长, 降低药物的毒副作用, 减轻急性过敏反应, 提高肌体免疫功能与药物产生的协同作用. 脂质体与细胞发生吸附、融合、脂交换可被细胞内吞等, 而将包封的药物直接带入细胞, 使药物具有细胞靶向性而提高治疗指数和生物利用度; 脂质体性质还可改变药物在体内的分布, 使药物具有器官靶向性. 研究表明, 脂质体作为治疗心血管疾病药物的载体可将药物选择性地输送到特定的靶部位, 提高疗效, 降低药量.

采用冻干或喷雾干燥来进行脂质体分散体的脱水, 可获得粒径小的粒子, 也可解决需干燥以保持长期储存的稳定性问题.

脂质体的靶向性、长效作用、降低药物毒性和保护被包封的药物等特点可广泛用于抗肿瘤、抗寄生虫、抗菌、激素类、酶、解毒剂等药物, 如脂质体作为药物载体可提高抗癌药物与癌细胞的亲和力, 增加癌细胞对药物的摄取量, 提高疗效, 降低毒副作用.

另一方面给药途径可分为静脉注射、肌肉及皮下注射、口服给药、眼部给药、肺部给药、外用及皮肤给药, 特别是包封生物蛋白、多肽药物的脂质体可生产新药品、化妆品、防晒农药等. 在解决蛋白质保活难题后, 喷雾剂、皮渗剂和口服剂的新剂型开发成为研究开发的热点.



## 7 结 语

按工业生产分为过程工业和产品工业两大类而论, 生物技术工业和医药工业则属于过程工业, 其工程科学与技术的研究是属于过程工程学的研究范畴. 本文以生物技术药物(主要是基因工程药物)为例, 讨论生化过程工程的一些特点和前沿, 仅是近 20 年来本人学习的一点的认识, 片面和偏见难免, 只期抛砖引玉.

### 参考文献:

- [1] 欧阳藩. 中国生物技术产业化现状 [J]. 化工进展, 2000, (5): 5-11.
- [2] 欧阳藩. 生化工程的现状和发展 [A]. 第二届全国生物化工学术会议论文集 [C]. 上海, 1998. 15-23.
- [3] 欧阳藩. 生物化学工程述评 [J]. 化学进展, 1993, (9): 76-95.
- [4] 孟广震. 中国科学院生物技术研究进展 [M]. 北京: 科学出版社, 1998. 120-133.

## Feature and Frontier of Biochemical Process Engineering

OUYANG Fan<sup>1,2</sup>

(1. State Key Lab. Biochem. Eng., Inst. Chem. Metall., CAS, Beijing 100080, China;

2. National Engineering Research Center for Biotechnology, Beijing 100080, China)

**Abstract:** Both biotechnology industry and medicine industry are process industries. The research of their engineering and techniques belongs to the category of process engineering. This article discusses some characteristics and forward research topics of biochemiscal engineering process, taking biomedicine, especially medicine of gene engineering, as examples. New medicine developing process of gene engineering was thoroughly analyzed, and also the producing process of medicine. The key and forward problems in the research of the process were put forward for reference.

**Key words:** biotechnology; process engineering; medicine; genetic engineering