

论文

单克隆抗体制备的细胞工程学研究进展

惠开元¹, 高向东¹, 徐晨²

- 1. 中国药科大学生命科学与技术学院 南京 210009;
- 2. 北京三元基因工程有限公司 北京 102600

摘要:

单克隆抗体是近年来发展最快、最成功的大分子药物之一,哺乳动物细胞作为单抗大规模制备最适宜的宿主,在工业生产中仍然存在成本高、产率低等缺点。近年来,抗细胞凋亡、控制细胞周期、优化代谢过程等细胞工程学方面的研究极大地推动了抗体表达及翻译后修饰技术的发展。以下对近年来单克隆抗体制备在细胞工程学方面取得的进展作一综述,并探讨该领域未来可能的研究方向。

关键词: 单克隆抗体 哺乳动物细胞 细胞工程 CHO

Recent Advances in Cell Engineering for Monoclonal Antibody Production

HUI Kai-yuan¹, GAO Xiang-dong¹, XU Chen²

- 1. Life Science and Technology Department, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;
- 2. Beijing Tri-Prime Genetic Engineering Co., Ltd. Beijing 102600, China

Abstract:

Monoclonal antibody (mAb) with increasing importance to modern medicine is currently one of the major biopharmaceutical products in development. Mammalian cells are the preferred host for the manufacture of mAb, but production costs are still high with a low productivity. A range of rational engineering strategies have been pursued in order to increase volumetric yield of production from mammalian cells, such as delaying apoptosis, manipulating the cell cycle, and improving metabolism and protein processing. Many engineering strategies developed to date are reviewed and the possible areas of research in the future are discussed.

Keywords: Monoclonal antibody Mammalian cell Cell engineering CHO

收稿日期 2011-08-30 修回日期 2011-12-06 网络版发布日期

分类号:

Q819

基金项目:

北京市科委基础研究专项课题资助项目(Z0005187040621)

通讯作者: 徐晨 通讯作者E_mail: xuchen@triprime.com

参考文献:

[1] Rita C A, Elisa R M, Henriques M, et al. Guidelines to cell engineering for monoclonal antibody production. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2010, 74(2):127-138.

[2] Rodrigues M E, Costa A R, Henriques M, et al. Technological progresses in monoclonal antibody production systems. *Biotechnology Progress*, 2010, 26(2): 332-351.

[3] Hansel T T, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies.

扩展功能

本文信息

- Supporting info
- PDF(435KB)
- [HTML全文](KB)
- 参考文献[PDF]
- 参考文献

服务与反馈

- 把本文推荐给朋友
- 加入我的书架
- 加入引用管理器
- 引用本文
- Email Alert

本文关键词相关文章

- ▶ 单克隆抗体
- ▶ 哺乳动物细胞
- ▶ 细胞工程
- ▶ CHO

本文作者相关文章

PubMed

[4] Mohan C, Kim Y G, Koo J, et al. Assessment of cell engineering strategies for improved therapeutic protein production in CHO cells. *Biotechnology Journal*, 2008, 3(5):624-630.

[5] Majors B S, Betenbaugh M J, Pederson N E, et al. Mcl-1 overexpression leads to higher viabilities and increased production of humanized monoclonal antibody in Chinese hamster ovary cells. *Biotechnology Progress*, 2009,25(4): 1161-1168.

[6] Kim N S, Lee G M. Overexpression of bcl-2 inhibits sodium butyrate-induced apoptosis in Chinese hamster ovary cells resulting in enhanced humanized antibody production. *Biotechnology and Bioengineering*, 2000. 71(3): p. 184-193.

[7] Majors B S, Betenbaugh M J, Pederson N E, et al. Mcl-1 overexpression leads to higher viabilities and increased production of humanized monoclonal antibody in Chinese hamster ovary cells. *Biotechnology Progress*, 2009, 25(4):1161-1168.

[8] Koo T Y, Park J H, Park H H, et al. Beneficial effect of 30Kc6 gene expression on production of recombinant interferon- in serum-free suspension culture of CHO cells. *Process Biochemistry*, 2009, 44 (2):146-153.

[9] Cost G J, Freyvert Y, Vafiadis A, et al. BAK and BAX deletion using zinc-finger nucleases yields apoptosis resistant CHO cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 2010, 105(2):330-340.

[10] Arden N, Majors B S, Ahn S, et al. Inhibiting the apoptosis pathway using MDM2 in mammalian cell cultures. *Biotechnology and Bioengineering*, 2007, 97(3):601-614.

[11] Sung Y H, Lee J S, Park S H, et al. Influence of co-down-regulation of caspase-3 and caspase-7 by siRNAs on sodium butyrate-induced apoptotic cell death of Chinese hamster ovary cells producing thrombopoietin. *Metabolic Engineering*, 2007, 9(5-6):452-464.

[12] Yiping L, Niki S C, Yin Y L, et al. Engineering mammalian cells in bioprocessing-current achievements and future perspectives. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2010, 55(4): 175-189.

[13] Kim S H, Lee G M. Functional expression of human pyruvate carboxylase for reduced lactic acid formation of Chinese hamster ovary cells (DG44). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 76 (3):659-665.

[14] Kim S H, Lee G M. Down-regulation of lactate dehydrogenase-A by siRNAs for reduced lactic acid formation of Chinese hamster ovary cells producing thrombopoietin. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 74(1):152-159.

[15] Nolan R P, Lee K. Dynamic model of CHO cell metabolism. *Metabolic Engineering*, 2010,13(1): 108-124.

[16] Kim H Y, Tsai S, Wear D J, et al. Production and characterization of chimeric monoclonal antibodies against *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* using the DHFR expression system. *PLoS One*, 2011,6(5):e19867.

[17] Tanaka T, Rabbitts T H. Protocol for the selection of single-domain antibody fragments by third generation intracellular antibody capture. *Nature Protocols*, 2009,5(1):67-92.

[18] Ku S C, Yao M G, Chao S H. Effects of overexpression of X-box binding protein 1 on recombinant protein production in Chinese hamster ovary and NS0 myeloma cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 2008,99(1): 155-164.

[19] Conradie R, Bruggeman F J, Ciliberto A, et al. Restriction point control of the mammalian cell cycle via the cyclin E/Cdk2: p27 complex. *FEBS Journal*, 2010, 277(2): 357-367.

[20] Werner N S, Weber W, Fussenegger M, et al. A gas-inducible expression system in HEK. EBNA cells applied to controlled proliferation studies by expression of p27Kip1. *Biotechnology and Bioengineering*, 2007, 96(6):1155-1166.

[21] Ku S C Y, Yap M G S, Chao S H. Effects of overexpression of X-box binding protein 1 on recombinant protein production in Chinese hamster ovary and NS0 myeloma cells. *Biotechnology and*

[22] Becker E, Florin L, Pfizenmaier K, et al. An XBP-1 dependent bottle-neck in production of IgG subtype antibodies in chemically defined serum-free Chinese hamster ovary (CHO) fed-batch processes. *Journal of Biotechnology*, 2008, 135(2):217-223.

[23] Mohan C, Park S H, Chung J Y, et al. Effect of doxycycline regulated protein disulfide isomerase expression on the specific productivity of recombinant CHO cells: Thrombopoietin and antibody. *Biotechnology and Bioengineering*, 2007, 98(3):611-615.

[24] Jin F, Kretschmer P J, Harkins R N, et al. Enhanced protein production using HBV X protein (HBx), and synergy when used in combination with XBP1s in BHK21 cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 2010, 105(2):341-349.

[25] Peng R W, Fussenegger M. Molecular engineering of exocytic vesicle traffic enhances the productivity of Chinese hamster ovary cells. *Biotechnology and Bioengineering*, 2009, 102(4): 1170-1181.

[26] Peng R W, Guetg C, Tigges M, et al. The vesicle-trafficking protein munc18b increases the secretory capacity of mammalian cells. *Metabolic Engineering*, 2010, 12(1): 18-25.

[27] Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8(3):226-234.

[28] Gammell P, Barron N, Kumar N, et al. Initial identification of low temperature and culture stage induction of miRNA expression in suspension CHO-K1 cells. *Journal of Biotechnology*, 2007, 130(3):213-218.

本刊中的类似文章

1. 李丹丹,杨春亮.猪戊型肝炎病毒重组蛋白ORF2-V1单克隆抗体的制备及抗原表位差异分析[J]. *中国生物工程杂志*, 2008,28(11): 14-19
2. 汪丽娜,刘波,巩新,唱韶红,王凌霄,宋淼,徐威,吴军.抗HER2人源化单克隆抗体在乳酸克鲁维酵母中的高效表达及其产物分析[J]. *中国生物工程杂志*, 2009,29(05): 44-49
3. Paul S. Miller, 熊克勇.用甲基化的寡聚核苷酸作反义制剂[J]. *中国生物工程杂志*, 1992,12(2): 15-19
4. 郭秀礼.从博赛谈——科研成果向生产力的转化[J]. *中国生物工程杂志*, 1993,13(5): 45-47
5. 刘喜富, 黄华梁.基因工程抗体研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 1994,14(1): 54-58
6. 康毅滨, 吴晓晖, 魏勇, 柴建华.哺乳动物人工染色体MAC-基因治疗的新载体[J]. *中国生物工程杂志*, 1995,15(4): 18-21
7. Theodore Friedmann, 杨靖.人类基因疗法的进展[J]. *中国生物工程杂志*, 1990,10(3): 17-25
8. 王钢锋, 吴乃虎.动物线粒体基因组的结构与功能[J]. *中国生物工程杂志*, 1991,11(2): 20-26
9. 罗登.当前生物技术发展的三个趋向[J]. *中国生物工程杂志*, 1991,11(3): 1-7
10. 李士泽 赵巧香 辛九庆 赵雅楠 尹位 杨焕民 计红.BALB/C鼠冷诱导RNA结合蛋白的原核表达、纯化及其单克隆抗体的制备[J]. *中国生物工程杂志*, 2010,30(03): 33-39
11. 李永亮 卢曾军 杨苏珍 田美娜 谢宝霞 刘在新.口蹄疫病毒非结构蛋白定量检测ELISA方法的建立[J]. *中国生物工程杂志*, 2009,29(11): 70-73
12. 杨志刚.国际生物高技术开发现状与趋势[J]. *中国生物工程杂志*, 1993,13(2): 53-55
13. 姜金庆 张海裳 王自良 王建华 范国英.19-去甲睾酮源性ciELISA试剂盒的研制及应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2010,30(09): 68-74
14. 邓春平, 陶建军, 侯永敏, 钟翎.hK1-L-Fc融合蛋白在CHO细胞中的表达及其活性研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2011,31(03): 23-28
15. 曾祎青, 吴鹤龄.报告基因——哺乳类动物遗传学研究的新工具[J]. *中国生物工程杂志*, 1992,12(3): 6-14
16. 宋小红 于婷 李冰 付玲 侯利华 陈薇.促进CHO细胞生长及其产物hNGF表达的培养条件的初步研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2010,30(04): 13-19
17. 赵成章.再论植物体细胞无性系变异及作物改良[J]. *中国生物工程杂志*, 1993,13(4): 32-36
18. 陈洪.“七五”攻关期间我国医药生物技术产品研究开发进展[J]. *中国生物工程杂志*, 1991,11(5): 29-35
19. 杨晖, 郭琪, 赵长崎, 周剑平.珍稀药用植物桃儿七细胞工程及内生菌研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2010,30(11): 94-99
20. 黄劲松, 黄捷勤, 唐启慧, 陈禹保.肺炎支原体P1蛋白羧基端基因片段在大肠杆菌中的表达及应用研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2010,30(11): 65-69
21. 李永亮,田美娜,卢曾军,杨苏珍,刘在新.应用活体骨髓瘤细胞制备单克隆抗体[J]. *中国生物工程杂志*, 2008,28

- (11): 63-66
22. 张海棠,王自良,邓瑞广,张改平,范国英,姜金庆.高亲和力莱克多巴胺单克隆抗体的研制及ciELISA检测方法的建立[J]. 中国生物工程杂志, 2009,29(01): 50-55
23. 张英,王为,吕国军,于炜婷,郭昕,雄鹰,马小军.表达内皮抑素的rCHO细胞的微囊化培养[J]. 中国生物工程杂志, 2007,27(9): 1-7
24. 王琳,齐孟文.邻氯青霉素单克隆抗体的制备及特性鉴定[J]. 中国生物工程杂志, 2006,26(02): 66-68
25. 马泓冰,邱玉华,陶然,李文香,徐颖,张学光.两步串联层析法纯化鼠抗人CD80单克隆抗体4E5[J]. 中国生物工程杂志, 2006,26(08): 84-87
26. 宋凯,周佳菁,叶赛,彭海林,王升年,肖华胜,赵国屏,张庆华.微孔板蛋白质芯片技术应用于单克隆抗体分型研究[J]. 中国生物工程杂志, 2007,27(6): 56-60
27. 王海燕,姜平,杜以军,李玉峰,李军星,沈芳.猪繁殖与呼吸综合征病毒非结构蛋白NSP2的原核表达及其单克隆抗体的研制[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(2): 42-46
28. 彭伍平 仇华吉 .重组杆状病毒:一种新型哺乳动物细胞基因转移载体 [J]. 中国生物工程杂志, 2007,27(1): 126-130
29. 陆桂丽,高玉龙,高宏雷,冉多良,王笑梅.鸡传染性贫血病毒VP3蛋白单克隆抗体的制备[J]. 中国生物工程杂志, 2006,26(09): 51-55
30. 柴智,罗旭光,徐钧,张悦红,解军.乙型肝炎表面抗原单克隆抗体的制备及其应用[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(1): 70-75
31. 沈芳,姜平教授.猪脑心肌炎病毒非结构蛋白3AB的原核表达及其单克隆抗体的研制[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(9): 27-31
32. 马浙永,易小萍,张元兴.二甲基亚砜作用下重组CHO细胞胞内乙型肝炎表面抗原的定位[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(2): 16-20
33. 江北.《大规模哺乳动物细胞培养技术》[J]. 中国生物工程杂志, 1992,12(3): 64-64
34. 卓肇文.抗体酶正在问世[J]. 中国生物工程杂志, 1992,12(5): 46-49
35. 朴顺玉,张启先.最近在美国开始销售治疗败血症的新药—人单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1992,12(5): 55-55
36. 张培军.国内海洋生物技术研究[J]. 中国生物工程杂志, 1994,14(6): 21-24
37. 陆仁后.关于发展我国海产动物遗传操作的几点想法[J]. 中国生物工程杂志, 1994,14(6): 35-38
38. 马恩诚.血块显像剂的开发竞争[J]. 中国生物工程杂志, 1991,11(5): 51-52
39. 徐宏武.现代生物高技术的企业特点与质量管理[J]. 中国生物工程杂志, 1995,15(5): 8-12
40. 张莹,何金生,洪涛.重组抗体药物研究进展及应用[J]. 中国生物工程杂志, 2009,29(08): 102-106
41. 易学瑞,袁有成,祖萍,施理,孔祥平.新型佐剂DC-Chol对不同来源HBsAg促细胞免疫比较研究[J]. 中国生物工程杂志, 2006,26(03): 22-25
42. 牛晓霞,田雅峰,刘金毅,吴晓东.人sApo2L-Fc的分子构建及其在CHO细胞中的表达[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(2): 21-24
43. 杨海,李世崇,陈昭烈.外源基因高表达细胞株的高通量分选方法[J]. 中国生物工程杂志, 2006,26(0): 186-190
44. 李智,肖成祖,杨琴,黄小乐,梁倩茹,陈小飞,郑敦武,陈晓铭.CHO细胞无血清结团灌流培养:超声—沉降柱二合一灌流系统[J]. 中国生物工程杂志, 2008,28(4): 53-58
45. 闵玉涛 王云龙 李晨阳 李玉林 王真.抗FLAG标签单克隆抗体的制备、鉴定及初步应用 [J]. 中国生物工程杂志, 2007,27(1): 93-97
46. 张旭.蛋白质糖基化工程[J]. 中国生物工程杂志, 1995,15(2): 30-35
47. 黎皓,程伯鲲.纤维素载体的酶免疫测定技术[J]. 中国生物工程杂志, 1995,15(1): 51-52
48. 徐庆毅.我国生物技术发展的回顾与展望[J]. 中国生物工程杂志, 1996,16(1): 1-5
49. 米志勇,柯山,王丽霞.DNA杂交测序法[J]. 中国生物工程杂志, 1996,16(3): 54-56
50. 李宝健.论植物生物技术的概况与展望[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(1): 7-12,26
51. 钱迎倩,邹吉涛,张士波,王铁邦.植物细胞工程进展[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(1): 1-17,34
52. 竹林.有关生物工程专书文献分类汇集(续)[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(1): 61-64
53. 苏丽娅,詹美云.利用基因工程表达核心抗原转化的E抗原制备抗HBeAg单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(4): 25-31
54. 秦松.海洋藻类细胞工程的重要突破——不同门间藻细胞原生质体的融合[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(4): 52-53
55. .动物细胞生物工程 第3卷[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(4): 53-53
56. 竹林.杂交瘤形成方法[J]. 中国生物工程杂志, 1990,10(4): 58-59
57. 周百成,曾呈奎.藻类生物技术与海洋产业发展[J]. 中国生物工程杂志, 1996,16(6): 13-16

58. 李伯良, 段治良. 胆固醇代谢平衡调控的分子机理[J]. 中国生物工程杂志, 1996,16(5): 27-33
59. 王京杭. 白细胞介素-2的修饰[J]. 中国生物工程杂志, 1996,16(3): 49-53
60. 李执如, 李河民, 李德富, 胡宗汉. 单克隆抗体在乙肝病毒研究中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(1): 1-6,21
61. 沈孝宙. 哺乳动物的基因工程(续三)[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(3): 1-12
62. A.S.Lubiniecki. 对哺乳动物细胞中重组DNA产物安全性的探讨[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(3): 12-15
63. J.vanBrunt, 孙振东. 固定化哺乳动物细胞[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(3): 49-52
64. 江北. 有关生物工程专书文献分类汇集(续)[J]. 中国生物工程杂志, 1989,9(5): 60-62
65. 张元兴, 魏明旺, 董志峰. 杂交瘤细胞的大量培养[J]. 中国生物工程杂志, 1997,17(5): 54-60
66. 徐风华, 蒋雪涛. 单克隆抗体靶向制剂的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 1997,17(5): 26-29
67. 丁锡申. 基因工程药物的过去、现在和将来[J]. 中国生物工程杂志, 1998,18(3): 2-6
68. 何光存. 细胞工程与分子生物学相结合——野生稻优异种质资源利用的有效途径[J]. 中国生物工程杂志, 1998,18(2): 41-45,40
69. 戴继勋. 用细胞工程技术发展我国的紫菜养殖业[J]. 中国生物工程杂志, 2000,20(6): 3-4
70. 申焯华, 耿信笃. CHO细胞表达系统研究新进展[J]. 中国生物工程杂志, 2000,20(4): 23-25
71. 朱鸿飞. 世界生物技术和动向[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 4-9
72. 任玉岭. 生物技术在中国[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 16-22
73. 卢圣栋, 顾方舟. 生物技术与医学科学[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 34-38
74. 李金昌. 生物技术与环境保护[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 0-0
75. 张震元. 美Cetus公司用蓖麻蛋白—单克隆抗体结合体实施用导弹疗法的临床试验[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 68-69
76. 张冬. 发现抗体的一种新性质——作为酶[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(1): 74-74
77. 江北. 动物细胞工程 第2卷[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(3): 61-61
78. 王国政, 丁健椿, 唐孝宣. 动物细胞大量培养[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(4): 11-19
79. 戴顺志. 肿瘤显象制剂—单克隆抗体的大市场[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(5): 52-53
80. 张宏翔. 美国生物技术工业的发展[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(6): 13-15
81. . 日本工业界的研究开发活动[J]. 中国生物工程杂志, 1988,8(S1): 50-57
82. 邹福强. Cetus的开发动态[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(1): 61-61
83. 沈孝宙. 哺乳动物的基因工程(续二)[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(2): 1-10
84. 刘文献, 贾茜, 谭丽霞. 产HBsAg CHO细胞无血清培养研究[J]. 中国生物工程杂志, 2002,22(4): 93-96
85. 徐凤美. 单克隆抗体在医学上应用的价值[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(5): 33-35
86. 孟建华. 大冢制药公司在美国建新所着手细胞表面糖链的研究[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(5): 79-79
87. 戴顺志. 单克隆抗体偶合物及其应用[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(6): 8-18
88. W.R.Arathoon, J.R.Birch, 陈来成. 大规模细胞培养技术[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(6): 32-38
89. 余晓玲, 米力, 姚西英, 陈志南. 扩张柱床吸附层析与固定柱床层析纯化单克隆抗体的比较[J]. 中国生物工程杂志, 2003,23(1): 61-64
90. 张震元. 易放大的重力沉降型的动物细胞培养新装置[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(6): 65-66
91. 孟建华. 预防感冒的单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(1): 84-84
92. 孟建华. 美国爱滋病治疗药的开发[J]. 中国生物工程杂志, 1987,7(6): 67-68
93. 赵惠智. 一种引人注目的生物工程新技术—重组RNA技术[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(2): 18-27
94. 沈孝宙. 哺乳动物的基因工程[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(3): 1-19
95. 聂世芳. 加州理工学院开发DNA序列分析新方法[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(3): 70-71
96. 睿中. Cetus公司推出两项诊断试验[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(3): 73-73
97. 沈孝宙. 哺乳动物的基因工程(续一)[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(4): 5-12
98. C.Bebington, C.Hentschol, 耕耘. 重组DNA产物在哺乳动物细胞中的表达[J]. 中国生物工程杂志, 1986,6(4): 53-58
99. 柳信达. 生物工程制品仅仅是“涓滴细流”吗[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(1): 47-48

100. 石贵贤.专利问题使生物技术前景黯淡[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(1): 66-67
101. .单克隆抗体—研究自身免疫和免疫缺失的探针[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(1): 74-75
102. 罗迪安.单克隆抗体技术[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(1): 75-75
103. 乃晨.“单臂”的治癌抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(2): 61-62
104. Kennett,R.H, Bechtol,K.B, 罗拥政.单克隆抗体和功能细胞株的进展和应用[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(2): 66-67
105. 杉正人, 喻致详.单克隆抗体的应用——企业化的可能性[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(3): 51-49
106. 薛小平, 张美顺, 李荣源, 朴元哲, 郑泰晚.高亲和力抗有机磷杀虫剂单克隆抗体的制备与鉴定[J]. 中国生物工程杂志, 2003,23(6): 68-71
107. .改善抗体生产效率[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(3): 77-77
108. 睿中.克隆凝血因子Ⅷ[J]. 中国生物工程杂志, 1985,5(3): 78-79
109. 卜董.生物技术学:一个概述[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(1): 10-14
110. DavorSolter, 严绍颐.基因在哺乳动物细胞内的转移[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(1): 15-27
111. 聂世芳.商业规模生产单克隆抗体的新工厂[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(2): 90-91
112. 聂世芳.商号可以制造个别的抗癌单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(2): 91-91
113. 聂世芳.与吗啡结合的单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(2): 91-92
114. 吴明.国际杂交瘤细胞资料数据库[J]. 中国生物工程杂志, 1984,4(3): 110-111
115. 陈关君.基因操作原理(续)——第八章 在哺乳动物细胞中克隆[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(1): 59-69
116. 柯为.无性繁殖抗体的一条较快的途径[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(2): 68-69
117. 聂世芳.电融合装置[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 52-52
118. 柯为.《遗传工程和生物工程学原典》[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(2): 77-77
119. 石贵贤.人杂交瘤在Damon胶囊中顺利生产[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 57-57
120. 关力.四合瘤[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 58-59
121. 关力.单克隆纯化尿酸酶转入中试生产[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 59-59
122. Т.Н.Кожина, 梁志国.酵母原生质体在遗传工程上的应用[J]. 中国生物工程杂志, 1982,2(1): 27-30
123. 关力.微胶囊技术使人单克隆抗体成为可能[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 60-60
124. .单克隆抗体[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 63-63
125. 吴凯瑾.单克隆携带治疗药物趋向体靶[J]. 中国生物工程杂志, 1983,3(4): 63-64
126. FranklinCostantini, ElizabethLacy, 赵冕.小鼠生殖系统中兔 β -珠蛋白基因的引入[J]. 中国生物工程杂志, 1982,2(2): 13-17
127. 罗政.疟疾疫苗的遗传工程[J]. 中国生物工程杂志, 1981,1(3): 58-59
128. R.C.Mulligan, P.Berg, 洪榕.细菌基因在哺乳动物细胞中的表达[J]. 中国生物工程杂志, 1981,1(4): 14-20
129. 徐梅, 向青, 房青, 李红艳, 徐波, 高福云, 唐劲天.太空环境改变生物工程细胞CHO(dhfr⁻) [J]. 中国生物工程杂志, 2004,24(11): 22-25
130. 贾赞, 张素芳, 陈溥言, 赵玉军.传染性法氏囊病病毒VP₂基因的真核表达载体的构建及表达[J]. 中国生物工程杂志, 2004,24(8): 68-72
131. 曾玮青, 吴鹤龄.报告基因——哺乳类动物遗传学研究的新工具[J]. 中国生物工程杂志, 1992,12(3): 6-14
132. 江北.《大规模哺乳动物细胞培养技术》[J]. 中国生物工程杂志, 1992,12(4): 64-64
133. 师明磊, 胡显文, 陈惠鹏, 高丽华, 李世崇.抗CD20嵌合抗体的表达与活性检测[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(7): 34-39
134. 杨小柯, 陈小佳, 孙奋勇, 戴云, 李志英, 洪岸.分泌表达bFGF的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的构建及其特性分析[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(5): 45-49
135. 马军, 董艳秋, 邹珉, 程联胜, 刘兢.丁酸钠和丙酸钠对工程CHO细胞生长代谢和嵌合抗体表达的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(10): 12-16
136. 周若愚, 叶静, 谢弘.用去掉免疫球蛋白IgG的腹水提高体外培养的单克隆抗体产量(英文)[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(8): 87-92
137. 任书荣, 高美华.突变人CD59分子真核表达体系的构建和功能的初步研究[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(8): 98-102
138. 张进, 杨婉身, 卢柏松, 周煜, 赵庆国, 曹志国, 王艳, 黄培堂.睾丸特异蛋白GGN1稳定表达细胞株的建立[J]. 中国生物工程杂志, 2005,25(S1): 228-231

139. 黄芬, 安小平, 李存, 何彰华, 张宝中, 米志强, 王娟, 童贻刚. 过表达热休克蛋白70提高CHO细胞表达抗体的能力[J]. 中国生物工程杂志, 2011,31(9): 8-13
140. 包欣晨, 李孜, 高向东, 陆小冬, 徐晨. 重组人VEGF₁₆₅的表达纯化及单抗的初步筛选[J]. 中国生物工程杂志, 2011,31(9): 43-47
141. 李孜, 包欣晨, 高向东, 陆小冬, 徐晨. OAS1蛋白单克隆抗体的制备及其表征[J]. 中国生物工程杂志, 2011,31(10): 7-11
142. 刁勇. 仅基于RNA元件构建可诱导哺乳动物细胞基因表达的调控系统[J]. 中国生物工程杂志, 2011,31(12): 120-125
143. 张梅, 王小波, 付远辉, 方璇, 王鑫, 张莹, 何金生. 抗人呼吸道合胞病毒融合糖蛋白单克隆抗体的制备及体外鉴定[J]. 中国生物工程杂志, 2012,32(02): 63-68
-