

微生物制剂产业陷同质化泥潭

■本报见习记者 李惠钰

“混乱不堪。”说到现在的微生物制剂市场,企业老板们几乎众口一词。所谓微生物制剂,就是根据微生物理论研制的含有有益微生物及其代谢产物,主要功能是促进动物肠道内正常微生物菌群的生长繁殖,抑制致病菌繁殖,提高动物免疫力,防病治病。

由于绝大多数微生物制剂产品结构简单,极易被模仿,即使有好产品出现,也会被淹没在层出不穷的“山寨”海洋中。“一根棒子一口锅,顷刻就是一吨多。”虽然这样的形容有点夸张,但也折射出行业的混乱现状。

其实,微生物制剂行业弊病已存在多年,可一直以来都没有明显改善,企业越来越受困于微利化,深陷同质化竞争、价格战盛行的漩涡中。

微生物制剂到底是概念炒作还是绿色方向?如今,身处困局之中的企业又该如何破茧成蝶?

“扎堆”引发价格战

去年海南遭遇的一场水灾和台风,不但使当地养殖户遭受重创,也让海南卓越生物有限公司陷入寒冬,业务员们不是忙着接受退货,就是急着催收欠款,销售量相比往年下滑20%-30%。

由于与经销商都是老交情,总经理谢维宣也只能体谅他们的难处,期盼来年养殖户能有个好收成。可是,即使没有受灾,全国相当一部分微生物制剂企业也随时会面临同样的窘境——退货多、回款难。

为什么赊账之风会在该行业中如此盛行?记者调查发现,微生物制剂生产技术水平不高,门槛低,但却成本低、利润高,使得国内生产厂家多如过江之鲫。市场上的微生物制剂产品更是五花八门,同质化竞争十分严重,赊销和打价格战就成了企业的主要营销策略。

另外,对于起步较晚的微生物制剂行业,不像饲料、药物般有明确严格的生产行业标准和国家标准,微生物制剂企业只需要到质监部门备案各自的企业标准,就可以获得生产销



生态农场

图片来源:黑龙江省农垦总局网站

售资格。在阳江凯明生物技术制品厂负责人关天明看来,过低的准入门槛滋生了许多不正规的厂家,这些厂家为了谋求私利,或假冒伪劣,或打压价格,这令微生物制剂领域正规经营的企业难以抵挡。

“如今连发酵罐都没有就开厂的大有人在。”广东绿百多生物科技有限公司总经理孙建华说,“微生物制剂产品的生产要求实际上比一般产品更高,好的产品是不允许有任何杂质菌存在的,可不正规的厂家能有几家真正做到?所以他们只能靠低价来维持。”

在市场重压之下,那些既缺乏资金又没有技术优势的中小企业,开始纷纷陷入全面困境。据了解,目前全国已有上千家微生物制剂企业,80%以上的企业年销售额才100万-300万元,能达到上千万元销售额的企业屈指可数。

不过,越来越多的企业开始逐渐意识到,

仅仅靠低价来争夺市场已经不是长久之计。

改走差异化路线

微生物制剂产品质量的优劣主要取决于菌种的好坏、菌的活力等因素。

在孙建华看来,微生物制剂的同质化竞争只是体现在产品的形式上,而在产品的工艺技术上还是存在较大差异。所以,高新技术产品、科研成果等良心产品在行业竞争中仍然具有明显优势。

这一点张世新十分赞同,作为北京中农劲腾生物技术有限公司的董事长,他的观念就是:企业一定要在新制剂工艺改良上下功夫,生产市面上没有的产品,走差异化路线。

“我们从创业之初就定位在高端,走品牌化路线,一是微生物的代谢产物类,二是新型中药微生物制剂。”张世新对《中国科学报》记

者表示,要想在这个行业中脱颖而出,企业就必须铸造坚强的技术后盾,生产出具有市场竞争力的产品。

在张世新看来,要想打造企业的技术后盾,与科研院所合作才是硬道理。对于企业而言,最多只能从事菌种后期应用的实验和研发,而基础研究工作还得依靠科研机构。

“我们花钱把科研院所的工艺技术和菌种培育买到手,这样才能生产出科技含量高、功能更强、针对性更强的好产品来。”张世新说。

而谢维宣觉得,每个企业除了产品以外,还应该自己的一套理念,如今仅仅靠销售产品已经适应不了市场的竞争,企业更需要自成一套新的养殖理念,配套的产品以及相对成熟的技术服务。

饲料企业搅动“微生物江湖”

不得不提的是,如今饲料企业涉足微生物行业的势头也是越来越强劲,它们带着资金、人力、技术和品牌优势,搅动了整个“微生物江湖”。

与传统微生物制剂企业相比,饲料企业反而更容易得到用户信任。不少业内人士觉得,饲料企业涉足微生物行业就是为了更好地为业主服务,并借助饲料销售渠道和影响力迅速开辟市场,他们受成本限制不大。

在这种情况下,为了避免市场被挤得日渐萎缩,许多微生物制剂企业开始考虑现金销售的模式,一改过去固定的赊销习惯。

不过孙建华觉得,现金销售目前来说难度较大,需要一个长期的过程,在这一过程中要求企业除了加强产品质量外,更需要提供一些附加的增值服务,这样养殖户的接受度才会更高。

但是在张世新看来,无论企业采取怎样的销售模式,转变用户观念,加强微生物制剂知识面的普及才是首要任务。

“对养殖户而言,饲料是必需品,微生物制剂可有可无,我们要让他们知道,这个东西有抗菌促产的作用,能够有效替代抗生素,要给他们灌输健康的养殖理念。”张世新说。

转基因玉米或可用于生产药物

■何楠

种植农作物比培育哺乳动物细胞要简单得多,廉价得多,哺乳动物细胞可能包含有人类病原体,必须维持在精确的温度下,供给特殊的营养物。但培育哺乳动物是当前生成一些复杂的蛋白质的唯一途径。

例如,罕见的溶酶体贮积病粘多糖累积病I型就是采用酶替代疗法治疗。这种酶必须在细胞内生成,而高生产成本意味着每年该药要花费几十万美元。因此加拿大西蒙弗雷泽大学的植物生物学家 Allison Kermode 决定开发一种途径在玉米中来生产必要的酶。

当诸如酶这样的人类蛋白质在植物细胞中表达时,它们通常被修饰上植物特异性的糖分子,当将其注入患者体内时这有可能导致危险的免疫反应。

在发表于最新《自然通讯》(Nature Communications)杂志上的一篇文章中, Kermode 和她的同事们描述了他们如何避免这些修饰的过程。

研究小组稍稍调整了蛋白质生成基因,并没有改变人类蛋白质的序列,但却确保了一旦生成,蛋白质将不会通过细胞的高尔基复合体,有问题的糖类通常在这一结构中被添加。基因工程玉米种子生成了带有转变为人类形式的糖类修饰的蛋白质。

纽约 Boyce Thompson 植物科学研究所的生物学家 Richard Pattison 称赞这种方法“非常的巧妙”。大多数解决这一糖问题的尝试需要使蛋白质突变,这有可能破坏其功能,或是遗传工程操作植物以不同的方式修饰蛋白,这是一种费时且往往不起作用。

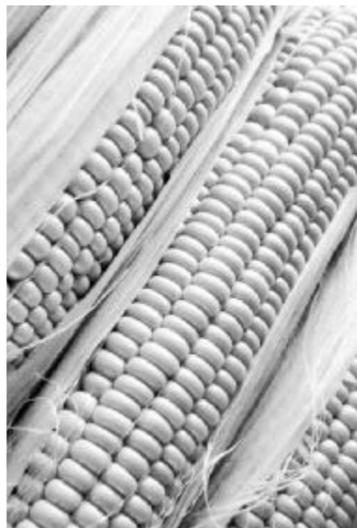
还有其他的一些植物系统也用于生产治疗蛋白。今年5月,美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗溶酶体贮积病高雪氏病(Gaucher Disease)的新药 Eleyso (taliglucerase alpha)就是在培育的胡萝卜细胞中生成。还有一些在浮萍、红花和烟草中生成的药物进展到了

临床试验阶段。然而采用这些系统来生成带有某些糖模式的蛋白仍然是困难或是不可能的。

就控制蛋白质修饰而言, Kermode 的定位技术“显著地改善了生物制药的生产”,维也纳自然资源与生命科学大学分子生物学家 Herta Steinkellner 说。

而且将转基因蛋白包装到玉米仁中具有特别的优势。谷类农作物可采用已建立的方法种植,种子适合长期蛋白贮存。然而 Kermode 说转基因作物应该种植在受控制的温室室内以防止它们进入到环境中。

Kermode 说玉米药物进入市场还有很长的路要走。从转基因种子中纯化的酶是具有功能的,但它们还没有在细胞中开展检测,更不要说人类。研究小组还需要确保种子能以更高的产量来生成蛋白质。如果一切顺利,玉米有可能在某一天成为生成复杂蛋白质药物的最佳方式。



图片来源:昵图网

一周行业点评

抗流感天然“疫苗”——食用真菌多糖



用于提取“α-葡聚糖”的真菌灰树花。

图片来源:百度图片

日前,日本研究人员通过动物实验发现:食、药两用真菌灰树花的提取物“α-葡聚糖”有助于提高机体对流感的免疫力。

研究人员每天两次给一组免疫功能被降低的实验鼠和一组健康实验鼠喂食“α-葡聚糖”。一周后,让免疫功能较弱的实验鼠感染普通流感病毒,让健康组实验鼠感染对抗流感药

物达非具有抗药性的病毒。然后,继续以同样剂量给两组实验鼠喂食“α-葡聚糖”。

一周后发现,免疫功能较弱的实验鼠肺部的气管内的病毒增殖受到遏制,而健康组实验鼠体内具有抗药性的病毒增殖也受到遏制。

因此,研究人员认为:“α-葡聚糖”可以有效增强实验鼠对流感的免疫力。(李勤)

广州中医药大学教授曾庆平:

流感是流感病毒引起的季节性传染病。按宿主特异性不同,流感病毒分为甲型(感染哺乳动物包括人类和鸟类)、乙型(感染人类及海豹)和丙型(感染人类及猪),其中甲型流感病毒最常见而且最易引起全球性及区域性大流行。按病毒颗粒表面血凝素(H)与神经氨酸酶(N)不同,甲型流感病毒可分为若干亚型,感染人类的仅有H1N1(1918年西班牙流感)、H2N2(1957年亚洲流感)、H3N2(1968年香港流感)。

为了预防流感,建议小孩和老人、慢性病(哮喘、糖尿病、心脏病)患者和免疫功能低下者接种流感疫苗。由于流感病毒复制酶校正功能较差,易导致编码基因突变而使表面蛋白结构改变,即出现所谓“逃逸菌株”,于是体内已经形成的抗体不能中和新产生的病毒,因此流感疫苗必须按年来流行毒株预测结果在当年进行制备和接种。

在未接种疫苗的普通人群中,也会有人因抵抗力下降患上流感,这时就应及时服用药物进行治疗。

常用的抗流感药物有两类:一类是神经酰胺酶抑制剂,如达菲(Tamiflu)、瑞乐沙(Releza)等;另一类是离子通道(M2蛋白)抑制剂,如金刚烷胺及其衍生物等。

然而,上述两类药物对流感病毒都易产生抗药性,而M2蛋白抑制剂对乙型流感病毒完全无效。

因此,除抗流感疫苗及药物外,还应考

虑用其他方法对付流感。过去的长期研究表明,来自植物(如中草药)和微生物(如食用真菌)的多糖类具有免疫激活作用,动物或人口服后能产生抗肿瘤、抗病毒和抗菌消炎等多种功效。

日本早在上世纪70年代就开始研究各种真菌多糖的药用价值,其中香菇多糖的抗肿瘤活性正是由日本学者千原羽田首次证实。最近,日本学者报道了两例有关真菌多糖抗流感病毒的研究结果,分别发表在2012年日本生物医药学会年会论文集和7月23日出版的《公共科学图书馆——综合》(PLOS ONE)杂志上。

日本富士大学的科学家从灰树花中分离的葡聚糖既能让免疫力低下小鼠抵御普通流感病毒感染,又能让健康小鼠抵御非抗性流感病毒感染。日本北海道大学的科学家则发现出芽短杆菌的葡聚糖能让小鼠免被致死剂量的流感病毒H1N1毒株感染。机理研究还表明,葡聚糖既不激活炎症细胞因子基因表达,也不促进淋巴细胞群体增殖,而是显著提高巨噬细胞病毒感受器的表达水平。在口服葡聚糖5小时后,作为病毒感受器的视黄酸诱导基因-1(RIG-I)和黑色素分化相关蛋白-5(MDA5)迅速上调,流感病毒的复制受到显著抑制。

上述食用真菌多糖抗流感并不引起全身免疫激活,表明不是非特异性免疫活性的作用,而是通过特异性上调巨噬细胞病毒感受器表达而抑制流感病毒复制的结果。

资讯

陈竺提议并捐款设立中华医学会卫生政策奖

本报讯“把稿费 and 获奖项目奖金捐出来,做一点有意义的事情,是我的夙愿。”近日,卫生部部长、中华医学会会长陈竺在中华医学会卫生政策奖捐款仪式上说,建设创新型国家离不开创新性的政策,卫生政策的原创性研究在医改中扮演了重要角色。

陈竺表示,医药卫生研究领域具有很强的专业性,随着医改进入深水区,所触及的深层次矛盾越来越多,难度也越来越大,因此需要众多卫生政策研究者投入精力,共同努力,拿出经得起时间检验的好的政策建议。

据了解,中华医学会卫生政策奖由陈竺提议设立,专门奖励在我国医药卫生事业发展与改革中,对卫生政策研究、制定、执行或实施等作出突出贡献的个人。此次陈竺首批捐赠的启动资金共40万元,主要来源于个人稿费和他在白血病研究中所获的奖金。中华医学会卫生政策奖将与中华医学科技奖同步评审,每年评审一次,奖励一项重大成就,2012年奖金金额为5万元。

另外,在此次捐赠仪式上,中华医学会与扬子江药业集团还签署了战略合作协议。根据协议,从2012年至2016年五年间,扬子江药业将每年出资数百万元继续支持中华医学科技奖的评选。(李惠钰)

杜邦与大唐合作生物燃料

本报讯近日,吉林省与杜邦(中国)公司就推进吉林省公主岭市、美国杜邦公司和大唐新能源有限公司三方合作的二代生物燃料乙醇项目进行了第二轮框架协议的签署。

该纤维素乙醇项目总投资35亿元,是中美两国确定的重点能源合作项目。无独有偶,丹麦投资促进局近期也就生物质能产业技术交流与中国企业频繁接触。在可再生能源中一直默默无闻的生物质能似乎迎来发展机遇。

杜邦工业生物应用科技事业部生物燃料亚太区总监王建平向记者介绍,中国在生物质能源发展方面有着巨大潜力。

资料显示,我国秸秆、林业废弃物等富含纤维素,每年可利用量达到6亿吨。按照《可再生能源中长期发展规划》,到2020年,生物燃料乙醇年利用量将达到1000万吨。

杜邦全球副总裁马维诺告诉记者,生物质能是杜邦新能源领域三大发展方向之一,而生物质能领域,生物燃料乙醇是杜邦投入巨大的一块。杜邦也在全球范围内寻求合作伙伴一起开发这一项目,在中国,其选定的合作伙伴为大唐。(黄明明)

赛诺菲联手中国科研院所进军罕见病药物研发

本报讯近日,赛诺菲在华宣布与中国医药工业研究总院签署合作备忘录,共同进行我国首个罕见病领域疾病诊断及治疗的联合研究。同时,赛诺菲与中国医学科学院药物研究所就“新型抗凝剂”的合作研发项目也正式启动。

根据美国国立卫生院的统计,目前已有近7000种疾病被确定为罕见病,而中国对于罕见病尚无官方定义。“目前已知的罕见病总数约在7000种,相比美国市场超过300种的罕见病药物,中国罕见病药物只有几十种,且还存在许多普查的空白。”赛诺菲亚太研发总裁江宁军说。

对此,中国医药工业研究总院副院长易八贤指出,关于这一领域的政策正在积极建言。此次合作就是希望能够将目前高昂的罕见病药价有所降低,未来合作研发和引进的罕见病药物均会在国内生产,研发成果暂时以面向中国本土为主。

据了解,在赛诺菲研发体系中,几乎是以联盟合作的研发模式作为主导,目前国内的研发合作已有30多例,这在外资药企中实属少数。(李木子)

世界首架纯生物燃料飞机10月渥太华试飞

本报讯世界上第一架完全由生物航空燃料供给的飞机将于10月在加拿大试飞。这是由加拿大国家研究理事会(NRC)、应用研究联合公司和Agrisoma生物科技公司为发展商业航空业的“可再生能源可持续资源”的共同举措。

NRC声明:“这将是飞机第一次使用100%非混合的可再生动力燃料,以满足石油航空燃料的规格。”应用研究联合公司称:“通过这一举措,我们为减少航空排放提供了一个可持续的方案。”

今年6月,KLM荷兰皇家航空公司首次采用食用油和传统航空燃料的混合燃料进行了航班试飞。去年在里约热内卢召开的气候峰会上,几家混合使用生物航空燃料与传统石油航空燃料的商用飞机也备受关注。

目前,在加拿大西部的40多位农民已经签约,建立6000多亩用于生物航空燃料的油料作物生产基地。政府希望这一举措将催生一个新的生物航空燃料行业,成为种植者的福音。(郭康)

武汉植物园驯化近30种外来植物

本报讯近日,记者从中科院武汉植物园获悉,截至目前,通过人工驯化,该园使近30种外来植物通过林木品种审定,拿到湖北的“永久居住证”。

斑叶吐烟花是刚刚获得林木品种审定的植物,它原本生长在广西、海南等南方地区,具有较高的药用价值和观赏价值,喜明亮光照的半阴环境。武汉植物园从广西桂林引进这种植物后,经过药用植物专类园研究员王庆等专家近10年的驯化栽培,使其在本地繁殖成活率达到90%以上,已适应在武汉市及周边地区繁育。

据了解,这些植物新品种,不仅可作为藤廊、道路、公园的花卉推广利用,一些药用植物在规模化种植后,还有助于降低本地制药成本,并具备食用价值。(郭康)