

单抗药物占据半壁江山

21世纪是生物技术药物和生物仿制药的世纪，特别是单克隆抗体药物发展迅猛，生物仿制药的研发机遇已经来临。2011年全球抗体药物的市场规模已达到671亿美元。随着发达市场许多“重磅炸弹”级生物药品专利陆续到期，预计到2020年，生物技术药物占全部药品销售收入的比重将超过1/3。

据全球医药市场预测机构Evaluate Pharma对2012年销售前15位药品的估计，今年生物技术产品全面崛起，其中销售前十强中，单克隆抗体药物占据五席。

自1975年单抗—杂交瘤技术诞生以来，经过30

多年的深入研究。其相关的药物已广泛应用于生物医学中的许多领域，如肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植、戒毒、血液性疾病、感染性疾病、中毒性疾病、变态反应性疾病等方面的诊断和治疗。

单抗作为治疗疾病的药物主要基于其固有的生物学功能包括：补体介导的细胞毒性作用(CDC)、抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、凋亡诱导、调理吞噬等。

从最初的鼠源单抗过渡至人源化单抗直到现在的全人单抗，单克隆抗体的发展使抗体制备技术进入了一个全新的时代。

“生物技术促传统产业升级”系列报道

以地域性为重要特征的泡菜，即便是利用传统产业化技术生产，亦存在发酵生产周期长、受气候及季节影响大、品质不稳定等问题。如今，借助现代生物技术研发生产的直投式乳酸菌，将原本传统的泡菜从小坛子推向了大市场。

小坛子进入大市场

新型乳酸菌改写泡菜“命运”

■本报见习记者 王庆

“中国泡菜城”四川省眉山市的显著位置伫立着一座雕塑，其最外环形似腌制泡菜的坛子。这一形象包涵了泡菜的传统性：无需复杂的设备和工艺，家家户户都可制作。

然而，传统的制作方法也限制了泡菜的对外推广。以地域性为重要特征的泡菜，即便是利用传统产业化技术生产，亦存在发酵生产周期长、受气候及季节影响大、品质不稳定等问题。

如今，借助现代生物技术研发生产的直投式乳酸菌，将原本传统的泡菜从小坛子推向了大市场。

品质难控阻碍工业化生产

据中国调味品协会秘书长白燕介绍，泡菜主要分为川式和韩式两种。其中，川式泡菜最大的企业是吉香居、味聚特和李记。韩式泡菜主要产自延边金刚山。

该协会相关人士对《中国科学报》记者表示，我国泡菜产业的主要代表是四川泡菜，东北地区虽然也生产一些韩式泡菜，但从规模和产量上都无法与四川泡菜相比。

据了解，2011年，四川泡菜产量达到180万吨，产值也从2009年的70多亿元增长到150亿元。

就打造“中国泡菜城”的眉山而言，目前已拥有泡菜生产企业68家，其中亿元产值企业5家，农业产业化重点龙头企业国家级2家，省级7家。2011年，眉山市泡菜加工总量101.8万吨，销售收入61.2亿元。

四川省食品发酵工业研究设计院四川泡菜研究所高级工程师张其圣认为，产业增长的背后，是四川泡菜自身的优势：“它风味独特、营养丰富，既可满足不同口味，又可增进食欲，帮助消化。”

然而，就像其他地方传统特色食品一样，身在外地的食客难以品尝到正宗的四川泡菜。

“四川泡菜有着上千年的历史，本地人都是在家现做现吃，不方便携带。”吉香居副总经理王艳丽说。

从上世纪80年代开始，有企业逐渐尝试利用传统发酵技术将家庭作坊式的泡菜转为工业化生产。

张其圣对《中国科学报》记者表示，受发酵



吉香居公司的乳酸菌泡菜发酵车间。

菌品质欠佳等因素影响，通过此类传统发酵工艺生产的泡菜面临着发酵周期长、受气候及季节影响大、标准化和规模化程度低、质量不稳定、产品同质化严重、异地生产困难等一系列问题。

开发直投式乳酸菌发酵剂

对于上述问题，王艳丽深有体会：“我们公司是2001年创办的，直到2008年，都采取的是传统发酵工艺。”

经过几年的积累，吉香居的市场份额明显扩大。但是传统工艺的发酵周期需要3-5个月，吉香居发现其产品“有点接不上了”，这迫使该公司必须谋求改良，缩短发酵周期，提高效率。

此外，不同发酵池、不同批次的泡菜，其口感和风味也并不完全一致，“传统工艺使得产品难以标准化生产。”王艳丽和其他管理者为此深感苦恼。

于是，吉香居找到了四川省食品发酵工业

研究设计院，共同制定改良方案。

据张其圣介绍，作为食品微生物发酵剂的乳酸菌，其品质的优劣对泡菜发酵周期的长短、质量的稳定性等都起着至关重要的作用，而且能够帮助消化，有助人体健康。

食品微生物发酵剂主要分为三类。其中，液体发酵剂价格较低，但是菌种活力经常发生改变，存放过程中易染杂菌，保质期也较短，长距离运输菌种活力降低很快。深冻发酵剂经深度冷冻而成，价格较便宜，菌种活力较高，活化时间也较短，但运输和贮藏都需要-55~-45℃左右的特殊环境。

“我们研发的直投式乳酸菌属于固体发酵剂。”张其圣说，“可以直接投入使用，无须活化、扩培，贮运方便而且成本低，不易染杂菌，保质期长，菌种活力高，品质稳定。”

对于直投式乳酸菌的研发和产业化应用，王艳丽对《中国科学报》记者回忆道：“当时我们走街串巷收集菌种，每次在外面吃饭，泡菜都是必点的，如果好吃，就一定要打包带回去，就是

为的从中寻找优质菌株。”

通过几年的努力，四川省食品发酵工业研究设计院已建立菌种资源库，并利用PCR-DGGE图谱分析、16SrDNA分子鉴定等技术逐步实现了从菌种选育、培养、制备直到直投式乳酸菌产品研发、生产。此类产品很好地解决了传统发酵周期长、品质不稳定等上述问题，已成功应用于吉香居等几家四川泡菜企业。

经验与挑战

今年7月，吉香居年产2万吨直投式乳酸菌发酵剂生产项目正式签约，预计项目投产后可新增税收3000万元以上，解决600人的就业问题。该项目还获得了2011年四川省科技进步奖一等奖、2012年度四川泡菜最佳“产品创新奖”等奖项。

谈及双方的合作，张其圣和王艳丽都认为，将研究成果从实验室成功推向产业化的关键在于，项目的设立严格要以企业需求为导向。

“我们是一家应用型的研究院所，科研人员经常驻扎在企业和其研发部门一起做实验。”张其圣说，“而且我们的基础研究部门也会注意，在筛选菌株的时候就充分考虑到后期产业化的环境和工艺条件，不适合的菌株在前期就筛掉。”

对于即将面临的挑战，王艳丽坦言，目前直投式乳酸菌的成本还较高，使用其生产的泡菜产品定位仅限于高端市场，需要通过菌剂成本来拓展中低端市场。

张其圣指出，该项技术还有进一步提升的空间，比如筛选和培育更加优良的菌种，以及怎样使乳酸菌保持活性的时间更长，这些都是需要解决的问题。

此外，张其圣还表示，人们对泡菜有一定误解，认为它是一种不健康的食品，但其实泡菜和酸奶一样富含乳酸菌，并且由于采用的蔬菜原料多样，其维生素等营养成分比乳制品更加丰富。

“人们误以为泡菜和某些发酵失败的酱腌菜一样含有较多的亚硝酸盐，但其实泡菜中的乳酸菌本身及其代谢出的酶都对亚硝酸盐有着很强的降解作用。”张其圣说，“事实上，规范生产的泡菜，其亚硝酸盐含量还不到国家限制标准的10%，但改变人们的误解，提高泡菜的风味和营养品质，显然还需要我们做更多的努力。”

核酸检测为脐带血安全护航

■本报见习记者 李惠钰

近年来，“脐带血造血干细胞”这一新名词闯入了众多准妈妈们的视野。以往孕妇分娩中常被视为废弃物的脐带血，因其富含造血干细胞，成为继骨髓和外周血后的第三大造血干细胞来源。

不过，为了确保脐带血造血干细胞的质量和存活率，脐带血保存前还必须经过采集、制备、检测等多道医学工序，只有检测合格后才能够储存，因此，对血液安全性的检测尤为重要。

近日，北京市脐带血造血干细胞库（简称“北京市脐血库”）成功引进了用于血液筛查的罗氏诊断cobas s 201全自动核酸检测系统，该系统采用核酸检测技术，可以更早期检测出乙肝、丙肝和艾滋病病毒感染，为每一份脐带血的有效性和安全性提供保障。

理性对待脐带血

其实，脐带血就是胎儿娩出、脐带结扎离断后残留在胎盘和脐带中的血液。

医学研究表明，脐带血里所含的造血干细胞是细胞之母，它可以生成肝细胞、心脏细胞等多种功能的细胞，还拥有修复器官损伤的潜力，也可为地中海贫血、脑瘫、白血病等疾病提供珍贵的配型。

如今，在国内的一些大城市，为新生儿留存脐带血日渐兴盛起来。北京市脐血库首席执行官邓钺表示，北京市留存脐带血的孕妇数量占当年分娩量的比重，已经从2002年的2%增加到现在的20%。

不过，面对高额的脐带血存储费，大部分家长还是会望而却步。以北京为例，脐带血采集、检测、冻存的费用是5800元，每年的管理费为620元，存储期限为18年，总费用接近1.7万元。

除了价格不菲，脐带血存储到底是“生命

银行”还是“空头支票”，对此社会上的质疑声也是不绝于耳。

有专家称，脐带血的数量有限，每一个产妇的脐带血大概就是50ml~80ml，如果10岁以下儿童患了白血病需要骨髓移植，这个量是足够的。但孩子成人之后，这个量显然是不够的。

也有人认为，个人储存的脐带血将来能用得上的概率还是太小。而且，脐带血到底是不是“灵丹妙药”，也还缺乏足够的科学认证和根据。

为此，不少专家建议，准妈妈们可以将脐带血捐到公共库中，变“死期”为“活期”。邓钺也表示，捐献脐带血不仅免费，而且在需要进行干细胞移植时，享有优先使用权，如果自己的脐带血已经被别人使用，还可以在所有的捐献库中优先配型。

新技术确保血液安全性

不过，无论是自愿出资留取脐带血，还是无偿捐赠到公共库，脐带血在保存前都需要经过检测、分离等多道医学工序。其中一项就是对血液进行筛查，以保证其中没有乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)和艾滋病病毒(HIV)，检测合格后才能够进行储存。

“常规的血清学检测技术(ELISA)可用于检测血液中HBV、HCV和HIV的抗体，但当血液正处在感染‘窗口期’时，ELISA就无法准确检测。”邓钺说。

所谓“窗口期”是指从人体感染病毒至外周血中可以检测出病毒的抗原或抗体之间的这段时间。

邓钺强调，有些母亲患有隐匿性的HBV、HCV或HIV感染，但她本身并不知情，而90%以上的HBV和HIV传播风险及75%以上的HCV传播风险均来自于“窗口期”病毒感染，可是常规的ELISA无法准确将之检测出来。

北京市脐血库质量保证部高级经理魏晓



脐带血检测合格后才能够储存。图片来源 <http://sa.ylib.com>

飞也表示，ELISA比较大的问题就是漏检。处于病毒“窗口期”，病毒变异，人类个体免疫差异产生免疫沉默等，都会导致最终病毒的漏检。

为了给血液和干细胞的安全加一道保险，北京市脐血库引进了罗氏诊断cobas s 201全自动核酸检测系统，其核心就是罗氏拥有专利的聚合酶链式反应(PCR)技术。

据罗氏诊断大中华区总经理黄柏兴介绍，PCR技术不但可以在一个反应管中检测HIV-1、HIV-2、HBV和HCV病毒的各类基因型，而且也是唯一能够检测HIV-2的核酸检测

技术(NAT)筛查系统。

与ELISA不同，NAT是通过直接检测病毒核酸来确定是否存在病毒感染的先进检测技术，具有更高的敏感度和特异性，可检出脐血中极微量的病毒核酸，显著缩短“窗口期”。

研究表明，通过NAT检测，可将乙肝、丙肝和艾滋病的酶联免疫检测“窗口期”分别由原来的59天、82天和21天缩短至34天、23天和11天，进一步减少疾病传播的可能性。

“处于窗口期的捐献者，在抗体没有出现之前，NAT就能准确检测到感染人群，主要用途是在于输血和血液产品的质量安全。”黄柏兴说。

期待制定行业标准

在邓钺看来，随着临床医学和干细胞研究的不断发展，脐带血也从过去对血液系统疾病的治疗转变为实体肿瘤、免疫系统、代谢系统等多种疾病的辅助治疗。

不仅如此，如今，双份脐带血移植术、脐带血骨髓联合移植术、脐带血外周血联合移植术等的成功病例也越来越多。可以说，脐带血仍然具有很高的研究价值。

不过，黄柏兴认为，脐带血造血干细胞在我国还是一个新兴领域，对于核酸检测，北美地区几乎100%都在使用，而我国最近一两年才开始推动，使用率相对比较较低。

魏晓飞也有同感。他举例说，美国骨髓库也接受全世界造血干细胞注册，但是有一个前提，提供的造血干细胞成分必须要经过相关的核酸检测。从另外一个角度来说，核酸检测逐渐成为国际化的要求。

为此，魏晓飞建议，北京市脐血库能够跟更多专家及同行业公司合作，推动脐带血制备、冻存和检测技术进一步发展，制定国家统一的行业标准。同时，通过国际认证，推动脐带血国际间流通；通过科研合作，促进更广泛的临床应用，最终将更多的脐带血应用于临床治疗。

本周看点

栏目主持：黄明明

一种用于降低低密度脂蛋白胆固醇的新药AMG145，11月6日在《柳叶刀》杂志上发表。来自Brigham and Women's Hospital的研究人员研究表明：如果病患在使用他汀类药物的同时加入AMG145，能在12周后有效降低LDL胆固醇水平66%。

对于许多胆固醇高的人来说，他汀类药物往往是治疗的第一选择。然而，一些患者在使用此类药物时无法有效地降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL cholesterol)，或称为“坏胆固醇”的浓度，因为他们的身体无法对这些药物作出足够的反应。

研究人员在两项双盲、广剂量范围，并带有安慰剂对照的试验中，将631位年龄介于18岁到80岁之间的患者随机分成两组，一组接受六种不同AMG145剂量的治疗，另外一组则使用安慰剂，之后每两个星期或每四个星期进行皮下注射，共12周分析药效。

每两周接受一次AMG145治疗的患者，研究人员发现到这12周结束的时候，相比于安慰剂组，这种药物能以剂量依赖方式降低42%至66%的LDL胆固醇。而每四周接受一次AMG145治疗的患者，则相比于安慰剂组，LDL胆固醇降低了42%至50%。而且，在短的一个星期的药物治疗后，研究人员就发现了高达85%的LDL胆固醇降低。

AMG145是一种单克隆抗体，它能结合到一种促进LDL胆固醇受体被降解的蛋白上，通过阻断这种蛋白的作用，AMG145保护受体免遭降解，从而增加了肝脏表面上的LDL胆固醇受体数量，帮助血液中LDL胆固醇的代谢。

这项研究由安进(Amgen)公司资助，公司相关研究人员也参与了研究设计和数据收集。数据分析和解释由BWH研究组成员单独进行。

点评



孙忠实
国家食品药品监督管理局药品评价中心专家、原海军总医院药剂科主任

他汀类药物是心血管药物疾病治疗中非常重要的药物。在临床上，至今已有近40年的历史，已经由一般的降低胆固醇发展到一级、二级预防。特别是在围手术时期，或者是在人工支架，都要使用他汀类药物，尤其是高剂量的他汀类药物的强制治疗，已经引起很多国家的指南中。从一般的调血脂向抗动脉粥样硬化用药方向，他汀类药物已经进入新的治疗里程。

抗动脉粥样硬化药物和其他的药物一样，也有少数人产生不耐受或者无效的可能。原因很复杂，主要和患者基因变异可能相关。为此，对无效治疗的病人，治疗上采取的对策是将他汀类药物和抑制胆固醇吸收的药品同用，比如依折麦布片。很多复方制剂就是这样的，这样可以弥补单纯用某种药物疗效不好的问题，但是尽管如此还有少数人仍然不耐受。

新闻中所说的AMG145这种药是解决单纯使用他汀类药物无效的新手段，我也具体看了安进公司和上述医院发明采取的不同办法和取得的疗效。

可以这么说，AMG145是治疗上述他汀类药物一些无效治疗的新手段，但是不是理想的手段。原因有三：一是在治疗方法上需要皮下注射，不够简单，尽管是长效的但也是很不方便的；二是这是属于单抗类的药物，单抗类药物好是好，但按照一般的规律来说会有一定的不良反应，不知他们有没有作相关的研究；三是价格比较昂贵，只能用于极少数病人。

降血脂药物的世界头号药物立普安，全球年销售总额高达130亿美元。这种能进入寻常百姓家的药物应该是研究的攻关方向。AMG145研究的意义在于，它是一种新的手段，开创了新的途径和机制，按照这个方向继续研究，可能会在临床上有所突破。