

兴奋剂：生物技术中的“作弊者”

有考试的地方就有作弊者，这话套用在奥运赛场上同样适用。追忆奥运赛场上的兴奋剂起始，1960年罗马奥运会上有运动员因比赛中服用过量苯丙胺致死，这一震惊世人的事件促使国际奥委会痛下决心。此后，兴奋剂就成为奥运赛场之外的生物技术的较量。在苯丙胺可被轻易查出之后，取而代之的是严重干扰体内激素平衡的多种合成类固醇，而后是血液兴奋剂的流行。尽管2000年悉尼奥运会上，已经开始了血检和尿检相结合的EPO检测，但出于对荣誉的狂热追逐、名利双收的欲望激荡，仍不乏有人铤而走险。

很大程度上，现代兴奋剂的发展得益于生理医学、生物化学乃至分子生物学等技术的研发推广。红细胞的生成素EPO，本是早期最成功的基因工程重组药物之一，却成为比赛场上臭名昭著的违禁药物；本是帮助体弱症患者的人类生长因子HGH，却成为滥用严重却又很难检测的兴奋剂之一……

当有研究人员在竭尽全力地追踪赛场上的作弊痕迹时，总有一小撮科研人员在利益的驱动下，走在更前端。生物科学领域的技术研究始终是把双刃剑，这不仅仅是在赛场上。竞技场上的兴奋剂防不胜防，它虽因生物技术而生，却非生物技术所能破解。

“掘金”生物仿制药

■李惠钰

专利药到期在全球引爆了一场生物仿制药争夺战，激烈程度毫不逊色于体育竞赛。

研究显示，2011年至2015年，全球将有30多个品牌生物药失去专利保护，产品的市场销售额高达600亿美元。到2015年，生物仿制药的全球市场规模将由2010年的2.43亿美元增长至37亿美元。

巨额的市场空间让全球制药企业蠢蠢欲动，即使是创新能力最强、专利药开发最盛的国际巨鳄，也都开始觊觎生物仿制药这块大蛋糕。

而一向以生产仿制药为主的本土制药企业，是否也能抓住这一绝佳的市场契机？

开发遇困境

对于已经习惯化学药仿制的中国企业来说，开发生物仿制药所面临的难题似乎要多得多。

首先，巨额的开发成本就让国内企业望而却步。据《国际生物制药》杂志报道，生物仿制药的开发和商业化学平均需要投入1000万~4000万美元，而传统的小分子仿制药仅需要100万~200万美元。这种高额的研发投入，也许只有少数公司能够承担得起。

除了成本的压力，国内最大生物医药门户“生物谷”总裁张发宝分析，我国制药企业仿制生物药还须迈过技术和市场两道门槛。

据了解，生物仿制药是一项复杂的系统工程，从靶点选择、生物工程菌的构建、培养基、大规模培养体系、分离纯化体系、单抗药物后修饰等等，每一个节点都具有相当大的挑战性。而且，生物制药主要是蛋白质工程，而蛋白质在结构上一般比传统小分子化合物大100~1000倍，生产者很难运用传统的合成方法制得这种复杂的分子。

更为关键的是，“我国的生物仿制药如果想要上市还必须遵循一项规定，那就是在效果上不能低于已经上市的原研药。”张发宝表示，这一规定也给仿制药企业提出了更高的技术要求。

另一个值得思考的问题是，由于生物仿制药研发成本过高，使得药品在价格终端上与原研药的差异并不明显。医生和患者出于安全性和疗效的考虑，也会更加谨慎选用生物仿制药。因此，生物仿制药刚进入市场时，短期内只能获得有限的商业回报。

对此，张发宝认为，生物仿制药想要突破市场壁垒，就需要改变以往的销售模式，不能过度依赖政府采购和打“价格战”，学术推广才是真正需要的形式。

不过，生物仿制药到期的到来，对于国内制药业来说依然是利好消息。然而本土企

业如何才能抓住这一机遇，也是摆在眼前的现实问题。

培养符合国情的大品种

我国虽然是“仿制药大国”，可国内企业的仿制水平却一直在低端徘徊。仿制药“形似而神不似”，符合质量标准而质量相对低下的现象比比皆是。

在南京医药产业集团高级工程师李红琴看来，一个可仿品种在国内会出现数十个甚至上百个“孪生兄弟”，众多仿制品想要抢滩市场就只能靠拼“价格刺刀”，这也导致仿制药的平均利润只有5%~10%，大大低于国际上仿制药40%~60%的利润水平。

当然，李红琴所述的大多为国内的化学仿制药，对于技术含量高的生物仿制药来说，低端仿制显然是行不通的。

张发宝在接受《中国科学报》采访时表示，我国发展生物仿制药，首先应避免像化学仿制药一样，企业“一窝蜂”地上马项目而导致市场混乱。这就需要国家从政策层面进行正确的引导和规范，使国内企业有序、分阶段地进行生物仿制药研发工作。

其次，生物仿制药的产品结构要向中国最普遍的治疗适应症倾斜，需要结合我国疾病的特点，塑造更适合中国人的药物大品种，而非一味地仿制西方品种。

“中国疾病以及中国人对健康的需求与西方不同，比如精神抑郁类药物，在西方的需求量很高，而在中国就相对要低。”张发宝说。

中国医药企业发展促进会秘书长李向明也认为，中国想要发展生物仿制药，就要选择适合中国人、亚洲人的生物多态性抗体和其他生物药，开发出适合中国市场和新兴市场患者的给药装置。另外，为了突破自身的技术瓶颈，还需要开发专有技术平台，攻克培养基、细胞培养工艺、纯化工艺等技术问题。

在采访中也有不少专家表示，将生物仿制药做大做强并塑造为大品种是可行的，但大品种的获得不是单纯的技术问题或产品质量问题，而是政府支持、国家政策鼓励和企业自主行为等一系列因素共同作用的结果。

仿制创新两手抓

生物专利药曾经创造了辉煌的历史，“重组蛋白药物”和“单抗药物”两大领域造就了安进21年净利润增长46倍的神话和基因泰克12年净利润增长25倍的传奇。

而对于生物仿制药来说，单纯依靠仿制很难造就这样的神话。“生物仿制药不是我们的终极目标，我们希望走的是从仿制到创新的路子。”张发宝说。

张发宝表示，中国发展生物仿制药就需要有一批企业在整个生物仿制药的产业价值



研发人员正在做实验。

图片来源：昵图网

链条上，各自承担关键角色，培育创新的业态环境，这样我国生物仿制药才会有可持续发展的创新力和综合研发能力。

北京中医药大学管理学院教授袁玉兰也认为，从我国医药产业长远发展来看，仿制毕竟不是长久之计，不能老跟在别人后面走路。就目前来看，只有把仿制药做好做精，同时努力研发新药，追求“我有你无”，形成自己的知识产权，才能具有核心竞争力。

如今，在全球新药研发投入产出比日渐下降的当下，竞争也在生物仿制药领域展开。此前，诺华开发了“重磅炸弹”单抗药物利妥昔的生物仿制药，辉瑞与印度百康也共同开发出了胰岛素生物仿制药。

我国也在这场国际竞争中面临大考，中国的生物仿制药想要成为黑马，就要在仿制的基础上加强创新。正如李向明所说：“生物仿制药强调的不仅是 me too,更是 me better。”

为高端燃料寻找新原料 纤维素类能源植物能否担当大任

■本报实习生李勤

新兴的生物能源行业是个多技术并举的领域。观察近日启动的国家“863”项目不难发现，为寻找新一代的生物能源的原料，专家们正在从多途径进行探索。

纤维素类能源植物似乎是颇具前景的生物原料。近日，中国科学院广州能源所承担的国家“863”项目“纤维素类生物质高效转化利用技术”之“能源草高效制备生物天然气关键技术研究”和“生物质水相催化合成生物航空燃油”课题启动。

“生物燃气工程是国家重点发展和推广应用的技术，生物航空燃油是目前国际国内在高品质先进液体燃料领域发展的重要方向，符合国际上对航空碳排放减排的需求。”课题负责人、中国科学院广州能源所可再生能源与天然气水合物国家重点实验室研究员王铁军对《中国科学报》记者表示。

利用纤维素类能源植物制造生物天然气和生物航空燃油，这一前景十分可观。但技术能否走出实验室，达到产业化的目标，仍需要开展大量的工作。

原料瓶颈

从化学成分上，能源植物包括两类。一类是富含碳水化合物和蛋白质的能源植物，包括糖类、含淀粉类和含纤维类能源植物，利用这些植物做生产原料可得燃料乙醇和燃气；一类是富含油脂的能源植物，如油菜、向日葵、麻风树、油桐等，可直接产生接近石油成分的燃料。

生物航空燃油之前的研发利用到了富含油脂的能源植物。

但是，科学家从玉米、大豆、甘蔗等农作物中提取生物燃油时，得到的生物柴油和乙醇性能未能达到航空燃油所需的性能标准，无法用于商业飞行。

“由于原料来源有限，种植需要大量的土地，产率低，油脂收集提取成本高也限制了生物航空燃油的发展。”王铁军说，“同时，制备生物天然气依赖大型养殖场，通过将动植物的粪便发酵来获得生物燃气。”

王铁军再三强调，“生物天然气要实现产业化，原料上也有局限性，因为它通常和大型的养殖场绑定在一起”。

天然的能源型植物资源

“如果种植纤维素类的能源草，应该可以解决问题。能源草耐得住恶劣的气候条件，又能在边际土壤地区种植，摆脱了对大型畜牧场的依赖，可以达到产业化的规模。”王铁军提出了解决办法。

“我们承担的两项课题的共同点在于如何突破生物质产业面临的原料瓶颈问题，即如何利用廉价而丰富的原料来生产高端燃料。生物天然气和生物航空燃油原来分别依赖于动物的养殖和油脂作物的种植。”王铁军补充道，“这两者都无法解决产业化的原料需求问题，但纤维素能解决，收割粮食之后剩下的材料都可以用来生产交通领域液体类的高品质燃料。”

纤维素类能源草就是一类重要的能源植物资源。柳枝稷、荻、芦竹是3种理想的纤维素类能源草代表，它们皆为多年生的高大草本植物，植株高大，生长迅速，生物质产量高，适应性极强，能够在较为贫瘠的土地上正常生长，且均属于非粮能源作物。

在我国，基于丰富的边际土地资源开展纤维素类能源草的规模化种植与应用，发展生物质能源产业，可以实现“不与民争粮，不与粮争地”。

同时，不仅是能源草，林业、农业的剩余秸秆等其他纤维素类能源植物都可以成为原料来源。

产业化过程很漫长

原料问题看似可以解决，但两项技术还面临着其他难题。

“能源草在产气量和产气效率方面必须取得突破和提高。”王铁军表示，目前国际上并没有大范围使用生物航空燃油。我们国家也用生物燃油试飞过，但这些燃油都不是从纤维素类能源植物提炼得来的。纤维素类航空燃油仍是一个前端的技术，目前在国际上处于生产性和实验攻关的阶段，连试用都没有，同时，整个生物质水相催化生产生物航空燃油的工艺需要集成和优化，催化剂的性能和寿命都需要提高。

技术难题尚未解决，那通过纤维素类能源植物制造生物天然气和生物航空燃油是否就不具备产业化前景了呢？

北京市农林科学院北京农业与环境研究发展中心一位不愿透露姓名的研究员对本报记者表示，“至少要200年才谈得上产业化”。

实际上，上述两项课题属于国家的“863”项目，具备产业化前景是国家立项的根本要求。王铁军强调，要想实行产业化，必须具备三个条件。一是转化效率高；二是相关的技术要比较成熟、稳定可靠；三是经济性要与目前的能源市场有所竞争，至少要持平。

核心技术获突破 葛根变身燃料乙醇“潜力股”

■李惠钰

新鲜的葛根，不用添加多余的水分，也不需要添加任何化学药品，在高温、高压下蒸汽爆破4分钟，就能够代替传统发酵工艺中高温蒸煮2小时的液化调浆过程，处理后的葛根还能够直接发酵生产燃料乙醇。

这一由中国科学院过程工程研究所研究员陈洪章课题组发明的“一种汽爆葛根进行综合利用的工艺及其使用设备”，日前成功获得澳大利亚国际专利授权。

近日，陈洪章在接受《中国科学报》记者采访时表示，先进的汽爆和固态发酵技术将有效解决传统发酵技术耗水量大、工业废水处理难度大、成本高等难题，有望成为葛根燃料乙醇产业发展的助推剂。

葛根热潮

在四川省绵竹市一片400亩的梨园里，梨树的叶子早已凋落，树下却铺满了长着大片绿色叶子的藤条。管园人老贺拿来锄头，挖出了一个比人胳膊还粗的块茎。“这就是葛根，下个月就可以收了。”

在老贺眼里，这片园子收获的不单是葛根，也有发展非粮燃料乙醇的希望。

近年来，云南、四川、湖南等南方地区对葛根燃料乙醇产业跃跃欲试。今年4月份，年产15万吨葛根燃料乙醇项目准备落户云南昆明，随后，四川省也计划在德阳市建设

年产10万吨粉葛燃料乙醇项目。

专家预测，葛根或将带动一波非粮燃料乙醇发展的热潮。

为什么会选择葛根作为燃料乙醇的原料？陈洪章表示，葛根的淀粉含量仅次于玉米，新鲜的葛根淀粉含量达18.5%~27.5%，而干葛根的淀粉含量则高达50%~60%，这种淀粉含量高的非粮作物完全可以作为生产燃料乙醇的原料。

另外，葛根具有极强的环境适应性，可以生长在多种土壤中，很容易进行栽培和繁殖。我国拥有众多山地、林地、斜坡和未开垦的荒地，这都为葛根提供了良好的生长环境。

“发展燃料乙醇产业必须遵循‘不与人争粮，不与粮争地’的原则，葛根无疑是最有潜力的原料。”陈洪章说。

传统工艺待突破

然而，对于葛根燃料乙醇的生产技术，传统发酵工艺的优势却并不怎么明显。

在陈洪章看来，发展葛根燃料乙醇产业，如果仍然采用粮食类淀粉原料生产乙醇的传统工艺路线，不仅会造成原料资源的浪费，也会使产品的生产成本过高，从而导致葛根燃料乙醇难以产业化。

据了解，生产乙醇的传统工艺路线包括

高温或低温蒸煮、糊化、液化、糖化、液体发酵、初级蒸馏等过程，而这其中原料蒸煮所耗能量就占乙醇生产总能耗的30%~40%，同时还会产生大量高浓度的有机废水，造成环境污染。

另外，葛根的主要成分除了淀粉，还包括纤维素、蛋白质、葛根异黄酮以及少量的脂肪、果胶、鞣质和生物碱等。

陈洪章表示，传统工艺只考虑到对原料中葛根淀粉或葛根黄酮等单一成分的提取，葛根纤维等其他组分却没有得到很好的利用，造成资源的浪费。

“要想实现葛根资源生物量的全利用，首先应该认识到在葛根淀粉或葛根黄酮提取过程中，葛根纤维等其他资源都不是废弃物，而是可以开发的有效资源。”陈洪章说，“因此，必须找到一种原料的预处理方法，能使葛根原料各个组分都能够低成本地分离，还能够进一步工业利用。”

新技术实现资源全利用

为了经济上有利可得，又能找到节能、降耗、无污染的合理技术路线，陈洪章带领的研究团队经过十几年的探索，创新性地将“汽爆”预处理与“连续耦合固态发酵”技术相结合，解决了传统工艺能耗高、污染重、组分利用单一等问题。