

沸沸扬扬的山东“毒姜”案,再一次刺激了公众对食品安全的敏感神经,其实,这背后凸显了国内化学农药违规使用的困局。而事实上,尝试采用生物农药,或可成为突破“毒姜”围城的一条有效途径。

打开“农药围城”的生物解药

■本报记者 王庆



杜进平(右)在查看生物农药应用情况。

毒豇豆、毒韭菜、毒姜……一波波化学农药超标甚至违禁使用的消息反复折磨着公众对农产品安全的信心。

事实上,受伤的不仅是有毒农产品的食用者,农民同样在这“用药成瘾”的围城里苦苦挣扎。

就像曾经化学农药作为新技术手段使得农业产量极大提高一样,面对新问题,我们同样可以诉诸科技的进步。

困局何解?生物技术正成为“毒姜”们的解药。

农药研发新主流

“农业生产中,化学农药使用量超标和农药残留污染严重依然是重大问题。”中国农业科学院植物保护研究所副所长邱德文表示。

据邱德文提供的资料显示,我国已成为世界第一的农药生产和使用大国,化学农药的单位面积平均用量高出世界平均用量的2.5-5.0倍,我国每年遭受农药残留污染的作物面积约12亿亩,其中40%污染严重。每年因蔬菜农药残留超标造成的外贸损失达10亿美元。

对于上述问题的解决,生物农药近些年获得关注。“生物农药主要来源于自然界中存在的、对农作物病虫害具有抑制作用的各种具有生物活性的天然物质或其代谢产物。”邱德文对《中国科学报》记者说,“借助自然界生物相生相克的原理,生物农药对人畜相对安全,与环境相容性较好,已经逐渐成为农药领域研究与开发的主流与方向。”

中科院《2013高技术发展报告》显示,全球生物农药占农药市场的总份额已从2000年的0.2%增长到2009年的3.7%。2010年,全球生物农药的产值超过20亿美元,市场占有率达到4%左右。

据邱德文介绍,美国是全球最大的生物农药市场,美国联邦环保署(EPA)新批准的生物农药数量远远超过常规农药;欧洲则是增长最快的市场,保持着15%的高增长率。

发达国家的重视源自生物农药特有的优势。例如生物农药当中的植物源农药,是利用植物体内的次生代谢物加工而成。

这些物质是植物在长期繁衍生长过程中,自身防御功能与有害生物适应演变、协同进化的结果。其中多种次生代谢物对昆虫具有拒食、毒杀、麻醉、抑制生长发

育及干扰正常行为的活性,对多种病原菌及杂草也有抑制作用,是一类天然源生物农药。

“不仅对人畜相对安全,对害虫天敌伤害较小,植物源农药还具有选择性高、低残留和害虫不易产生抗性等优点。”邱德文说。

调节“亚健康”

其实,生物农药的作用不仅于此,其中有些品种的作用不仅在于防虫治病,更在于提高作物自身抵抗力。

邱德文发现,防治农作物病虫害时,农民往往关注的是“害虫死没死”,而他认为,“作物健不健康”也许更重要。

湖北长阳植保站站长赵毓潮已是和土

地相伴多年的“老植保”了。他对《中国科学报》表示,由于长期大量使用化学农药和化肥,土地已经中毒很深,“就像人体的亚健康”。如果说,化学农药是通过杀虫来治标,那么生物农药则是通过对土地和作物的调节来“治本”。

邱德文等科学家正在寻求治本之道,并将其称之为“植物疫苗”。

上世纪50年代,科学家通过一系列实验,成功证明了在外界因子作用下,植物能产生诱导抗性,从而抵抗病原菌入侵,抑制病原微生物生长,使植物免生病害或减轻病害,并提出了植物免疫这一概念。

进入到本世纪以来,《自然》、《科学》等杂志的多篇科研论文证实,植物确实具有免疫力。

据邱德文介绍,不同于传统农药,植物疫苗不直接作用于病原菌,而是通过激发植物自身的免疫反应,使其获得系统抗性,对病害产生广谱抗性,从而起到抗病增产的作用。

他进一步解释道,“一方面可以起到激活植物免疫抗性、减少或减轻植物病害的作用,减少化学农药的使用量,另一方面还可以增加叶绿素含量、促进植物根系生长,起到肥料的作用,提高农业产量。”

据不完全统计,目前国内已获正式登记的植物疫苗主要有康生素、益微菌、亮寡糖等20余个品种。

市场推广有难度

尽管生物农药拥有上述优势,而且已有植物免疫诱抗剂、植物源农药、杀微生物剂等多个品种可供选择,但也面临着共同的推广难题。

赵毓潮认为,成本较高是生物农药面临的主要难题之一。

“和化学农药相比,生物农药成本较高。使用其生产的农产品售价远高于普通农产品。”北京依科曼生物技术有限公司董事长杜进平表示,“但在市场机制不健全的环境下,真正高质量的产品又难以得到市场回报。”

而另一方面,他向《中国科学报》记者分析道,曾有机做过测算,每用掉1元的化学农药,就需要5元的后续环境治理开支。如果这些成本也被计入化学农药销售价格构成,生物农药的价格并不高。生物农药面临着这种不公平的外部市场环境,也是制约产业发展的重要因素。

他认为,如果政府下决心解决农产品安全问题,就应该对使用生物农药的农户给予补贴。农户、企业、政府三方合作,将农户集中起来推广生物农药,形成规模化效应。韩国政府便通过大幅度补贴农户,间接促进生物农药企业实现盈利,并逐步走向正轨。

赵毓潮建议,可采取生物农药逐步代替化学农药的方式,逐渐培养起农民使用生物农药的习惯。

此外,邱德文认为,我国生物农药产业也存在研发与生产脱节的问题,应注重开展有实力的研究单位与龙头企业间的产业联合,整合科研资源,强化产品开发核心共性技术研究,在提高生物农药质量的同时降低成本。

本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:近日,《科学》杂志发表了我国病毒学家关于人造流感病毒的研究报告。他们利用高致病性但不易人际传播的禽流感病毒H5N1与易人际传播的甲型流感病毒H1N1重配成127种“超级”流感病毒,其中5种具有在哺乳动物之间传播的能力。

值得关注的是,学界对是否公开发表此文存在争议,焦点在于担忧人造流感病毒不慎从实验室泄漏或被恐怖分子窃取,变成超级病毒制造技术。

那么,人造流感病毒乃至其他人病原体的研究究竟应该是应该提倡还是必须限制?这类研究到底有何潜在风险与现实用途?

人造流感病毒:福兮?祸兮?

■曾庆平

同类研究曾遭雪藏

上述研究报告甫一发表,立即引来批评如潮。次日,英国《独立报》的头条新闻是“令人震惊的不负责任行为:资深科学家谴责中国研究人员创造流感病毒新毒株”。新加坡门户网站inSing.com也以“中国制造的流感病毒杀手”为题加以报道。

英国政府前首席科学顾问Robert May指出,这项研究并不能加深科学家对流感流行病学的理解。在实验室制造人传人的高危病毒无论如何都不是明智的抉择,这是极不负责任的行为。

与此同时,也不乏国外同行力挺中国同行。“一项非常出色的实验却得到若干外行科学家的恶评,这确实令人遗憾。”国际著名病毒学家、美国哥伦比亚大学教授Vincent Racaniello说,“我只能假定这是不熟悉流感病毒传播文献的科学家基于不完整的知识所作的判断。我甚至怀疑他们在发表评论前是否看过该论文的全文。”

事实上,人造流感病毒研究历来饱受争议,并非因为中国科学家的参与而招来特别的不满。回溯两年前,美籍华裔科学家河内文裕团队和荷兰科学家Ron Fouchier团队先后分别向《自然》和《科学》投稿,公开报告H5N1禽流感病毒的血凝素(HA)基因被人工引入4-5个突变后已在哺乳动物雪貂中传播的研究结果。

对此有人惊呼:“美国产”和“荷兰产”的H5N1超级流感病毒都能像普通流感病毒那样通过空气传播,可能导致流感大流行!

随后,美国国家生物安全科学咨询委员会(NSABB)及时介入,建议暂缓发表上述论文。直到次年,经过两天密集磋商,NSABB表决全票通过允许河内文裕团队全文发表,多数票通过(12票同意,6票反对)发表Fouchier论文中的数据、方法和结论。

“双重用途”

尽管NSABB最终为流感病毒论文发表开了“绿灯”,但同时也为流感病毒研究设置了诸多“关卡”,其中最主要的限制措施是要求“功能获得”实验必须在公共卫生中意义重大,并且无其他方法可以代替。

还有一个十分苛刻也极难履行的条件是:研究人员必须证明实验室人造流感病毒“在可预见的将来可能经自然进化产生”。显然,这个标准定得太高,也不符合实际。究竟要提供怎样的证据?何时才能代表可预见的将来?没有人能作出明确回答。

早在2004年,美国国家科学院国家研究委员会就曾发表题为《恐怖主义时代的生物技术研究》的报告,提出改善政府对“双重用途”(dual-use)研究的监督建议。

所谓“双重用途”是指对人类既有益(应用恰当)又有害(应用失当)的研究。今年3月,美国白宫发布了一项旨在加强对可能具有双重用途的研究项目进行定期监督的新政策。该政策将高致病性禽流感病毒、炭疽杆菌等15种试验媒介或毒物纳入监督范围,同时列出了在审查监督范围内的实验目录。

美国的新规定要求政府部门和机构对自己资助或参与的生命科学研究项目,包括正在进行及尚在申请之中的项目进行全面的定期评估。如果项目被确认为双重用途研究,就必须制定降低风险的计划,并采取降低风险的措施。有的研究计划可能因此纳入机密管理,对拒绝配合的研究人员,政府有可能不提供或终止资助。

安全难控,但也不能因噎废食

回溯38年前的1975年2月,美国科学界就在加利福尼亚州阿西洛马开会,讨论基因工程潜在的生物危害及其管理制度,并由此拟订出确保基因工程安全性的自愿原则。

不过,时过境迁,当时要求重组DNA实验必须在P3实验室内进行的规定早已变成一纸空文,如今任何一个实验室都可以自由开展重组DNA实验。虽然没有证据表明重组DNA实验迄今已产生任何实质性危害,但目前这种一哄而上、缺乏监管的“乱象”必须及时制止,否则后患无穷。

不依规矩,不成方圆。对流感病毒及其他病原体的研究,既不能“因噎废食”,也不能“遍地开花”,而应该在严格监管的前提下仅允许具有特定资质的单位开展研究。因为这样的研究成果,病毒流行的监测要用,预防疫苗的研制也要用。

尽管反对人造流感病毒的人喜欢夸大其词,但他们的担忧也不是完全没有道理。这是因为人工变异病毒的进化“一步到位”,所用时间可以用天数来计算。相反,天然变异病毒的进化则“潜移默化”,必须经年累月才能完成。

人类模仿自然的能力是惊人的,相信只要掌握了病毒识别并结合细胞受体的规律,科学家终将创造出致病性强和传染性高的任何病原体,包括世界上不存在的超级流感病毒。

尽管如此,我们不能以担心虚拟的恐怖袭击为由采取“鸵鸟”政策,因为科学家即使不制造新病毒,恐怖分子也会制造新病毒。与其坐以待毙,不如未雨绸缪。

正如Fouchier接受采访时所说:“一种病毒越危险,就越应该去研究。我们需要更多的安全措施,但这并不意味着就停止研究,而是应该尽可能降低安全风险,让这种风险变得微乎其微。”

纳米生物材料系列报道

编者按:随着纳米技术和材料科学、生命科学的不断交叉,纳米生物医用材料逐渐展示出巨大的潜在价值。本周刊将围绕新型医用植入材料和介入医用材料、组织工程和再生医学材料、新型药物和基因控释载体及高效生物诊断材料等领域,展示纳米技术在生物医用材料上的独特魅力。

无机纳米材料:提高药物“工作效率”

■本报记者 李惠钰

有没有一种方法可以让药物拥有一双识别癌细胞的“眼睛”,并找到病毒的靶心,让那些“敌我不分”的化疗药物,像人们期望的那样指哪打哪呢?

在科学家们的不懈努力下,像制导弹一样的纳米药物载体应运而生。

药物穿上“纳米外衣”

近几十年,纳米技术浪潮席卷全球,对药物具有运载作用的纳米药物载体成为医疗领域的重要研究热点。

著名纳米材料科学家、中国科学院理化技术研究所研究员唐芳琼对《中国科学报》记者解释,纳米药物载体即运用纳米技术直接将药物制成具有纳米尺度的粒子,或将药物吸附包裹在纳米尺度的载体中制成的药物剂型,通常包括脂质体、胶束、纳米乳、有机纳米粒、无机纳米粒等。

唐芳琼表示,理想的纳米药物载体既可以提高药物的稳定性,对药物进行缓释和控释,又可以提高药物的生物利用度。

另外,为了导航药物使其命中目标,通过靶向作用还可以提高药物在靶器官和靶组织中的分布,降低其在非靶组织中的分布,从而减少药物对正常组织的毒副作用。

值得一提的是,近年来,无机纳米材料可谓生物医学领域的后起之秀,由于其具有独特的结构和性能,以及良好的稳定性、分散性、产量高、成本低等优势,其在药物载体研发领域备受关注。

在唐芳琼看来,无机纳米材料不仅可以作为药物的载体发挥传统纳米药物载体的性能,还可以利用其独特的光、电、磁学性能直接杀死肿瘤细胞。

不仅如此,种类繁多、性能多样化的无机纳米材料还能提供有效的体内肿瘤影像学诊断的手段,将影像和治疗功能集中在一个纳米颗粒上,形成多功能纳米材料,实现肿瘤的诊治一体化。

国内研发势头强劲

对于我国来说,纳米药物输送载体的研究虽然要迟于欧美等发达国家,但发展的势头却很强,近几年也取得了不少进展。

据唐芳琼介绍,上海复旦张江生物医药股份有限公司、石药集团中奇制药技术有限公司研发的脂质体阿霉素等脂质体纳米药物都已经进入临床使用阶段。

而在基础研究方面,国内科研人员研发的新型热敏脂质体纳米药物载体则进一步改善了传统脂质体的性能。另外,聚合物纳米粒、纳米胶束、纳米乳等几种形式的纳米药物也是目前研发的热点。

值得一提的是,我国在无机纳米材料的药物传递以及肿瘤诊疗一体化方面,已经处于国际领先水平。

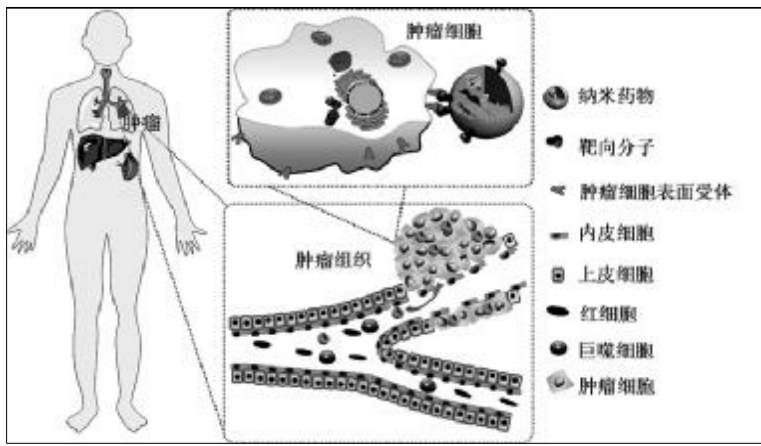
唐芳琼称,在众多纳米材料中,介孔二氧化硅被认为是一种良好的复合多功能纳米颗粒的介质,它易于合成,生物相容性好且具有丰富的表面基团,容易与其他纳米材料包括金属、半导体、金属氧化物等进行复合,也可以通过不同组装、修饰作用与化学分子共价偶联。

为了率先将介孔二氧化硅在肿瘤治疗上的应用研究推进到活体水平,唐芳琼带领的研究团队通过对纳米结构的精细调变,创新性地设计出具有独特中空、介孔结构的夹心二氧化硅纳米材料作为抗肿瘤药物的载体。

研究发现,夹心二氧化硅纳米材料不仅改善了多烯紫杉醇、盐酸阿霉素、米托蒽醌等十几种抗肿瘤药物的毒副作用,肿瘤抑制率提高到75%以上,还能有效提高肝癌、乳腺癌、脑胶质瘤等多种恶性肿瘤的治疗效果。

不仅如此,针对肿瘤靶向性差的瓶颈问题,研究人员还设计出一种全新高效的肿瘤靶向策略,即利用间充质干细胞的肿瘤趋巢性,携带载药夹心二氧化硅纳米颗粒实现对肿瘤细胞的追踪靶向,释放药物到肿瘤组织的各个角落,继而彻底杀死肿瘤细胞。

除此之外,在无机纳米材料研制方面,中



纳米药物靶向到肿瘤组织、肿瘤细胞的示意图。

国科学院高能物理研究所研究员赵宇亮的含钆金属富勒烯纳米药物、国家纳米中心研究员梁兴杰的纳米金药物载体、军事医学科学院毒物药物研究所研究员张英鸽的纳米磁球负载药物等,也都取得了令人瞩目的成果。

临床转化应提速

唐芳琼表示,目前国际上已经进入临床的纳米药物有脂质体阿霉素、白蛋白紫杉醇、脂质体两性霉素等。在我国,也只有非常有限的几种纳米药物制剂应用到了临床,不仅药物品种单一,价格也非常昂贵。由于此类药物基本没有纳入医保,受益患者也十分有限。

对于造成这种局面的原因,唐芳琼分析,第一,我国对纳米药物载体基础研究的投入不够;第二,新型纳米药物载体剂型从基础研究向临床应用转化受到种种条件的约束限制,这包括人们对纳米药物制剂认知度有所欠缺、研发审批手续过繁等。

在她看来,现阶段,我国首先应加大纳米药物载体相关基础领域研发投入,如纳米新型载体、纳米载体体内分布代谢等。更要推动具有我国自主知识产权产品和技术的研发,开发出更多药物品种和纳米药物制剂,降低其价格。

唐芳琼还指出,我国也应该积极推动纳米药物制剂的临床认知度,转变人们尤其是医务工作者和临床应用人群对纳米药物制剂的旧有观念,而这也是推广纳米药物临床应用,使更多患者受益的关键因素。

此外,对于重大疾病新药的研发,欧美等发达国家在政策支持层面上都对本国研发的新技术给予政策支持,并为此开设绿色通道,以便缩短新药研发周期与成本,促进纳米新技术向临床应用转化。

在唐芳琼看来,国外先进的管理经验和方法值得我们学习和借鉴。“我国应该依据国情制定相应的政策,在规范药物研发市场的同时,推动促进我国自主知识产权新药技术向临床转化。”