

抗生素产业如何走出寒冬

■本报记者 王庆



图片来源:昵图网

一股寒潮正“侵袭”着国内的抗生素产业。

自2012年8月“限抗令”(《抗菌药物临床应用管理办法》)实施以来,整个抗生素行业加速洗牌,生产企业规模和利润大幅下滑。

“比如国内抗生素主要生产企业之一的山东鲁抗医药公司,2012年净利润为-1.35亿元左右,利润同比暴跌近1000%。”北京时代方略企业管理咨询有限公司高级医药行业研究员顾威说。

与此同时,全球抗生素研发也正在遭遇梦魇。

据《洛杉矶时报》报道,美国波士顿Tufts大学Helen Boucher博士领导的一组研究人员近日发布报告指出:由于抗生素耐药,“无论在美国或全球范围,人们已经处于灾难时刻”。尽管对现有抗菌药物缺乏应答的感染病例日益增多,而正在开发或获得FDA(美国食品药品监督管理局)批准的新药数量锐减,仍然是“低得惊人”。

抗生素产业如何熬过寒冬,孕育春意?这不仅是制药企业关注的问题,也关乎人们共同的福祉。

“新药在哪里”

其实,在抗生素领域,我国有着一系列“大国”头衔:生产大国、使用大国,同时也是污染大国。

顾威提供的数据显示,2010年,中国抗生素原料药181家,产量14.7万吨。全球75%的青霉素工业盐、80%的头孢菌素抗生素、90%的链霉素均来自中国。全身用抗感染药物是中国医疗市场用药金额的长年冠军,使用规模达800亿元。

此外,因受医疗机构和患者的长期用药习惯以及短期企业获利性影响,国内抗生素低水平重复过多。比如青霉素,集聚了华药、哈药、鲁抗、石药等大型医药集团争夺市场份额,而其他小型青霉素生产企业数量则更为庞大。

而这种长期低水平重复建设惯性,产能过剩,直接导致抗生素企业不断陷入低价竞争的怪圈。

“核心问题在于创新动力不够,企业缺乏资金,关键还在于国家宏观环境创新激励机制不健全,即便有企业想做创新,也会被资金、专利、上市后成本回收拖垮。”顾威对《中国科学报》记者说。

“但遗憾的是,我国至今还没有对企业

污水排放制定抗生素残留标准。”中国医药工业研究总院副院长陈代杰在近日举办的第七届中国工业生物技术发展高峰论坛上指出,国内很多抗生素企业依旧是依赖规模和低成本优势,维持生存,而对创新药物研发却步履维艰。

“甚至有人说,‘十一五’和‘十二五’,国家投入了数十亿元,但我们的新药在哪里?”陈代杰表示。

新产品研发乏力

事实上,新抗生素研发也是世界性难题。据陈代杰介绍,目前抗细菌感染品种繁多,庞大的抗生素产品树已经形成,新结构类别抗生素却凤毛麟角。

自上世纪60年代以来,仅有4个新结构化合物上市,且没有一个成为主宰市场的药物,其他都是化学衍生物。300亿美元左右的抗菌药物市场,均被半个世纪前发现的结构类别所主宰。

美国传染病学会(IDSA)称,最令人忧虑的是“几乎没有”候选的抗生素能够抵御危险的新菌株;这些“革兰氏阴性”细菌不仅自身抵抗目前可用的绝大多数抗菌药物,它们还可以传递遗传物质给其他细菌,以至于在现有的药物面前它们可以“若无其事”。

这些新的菌株致病细菌被称为“梦魇细菌”,因为标准的治疗药物对它们也毫无用处,它们已经夺走了许多被感染者的生命。

今年3月美国疾病控制和预防中心警告:在许多医院报告的常见肠杆菌科细菌感染增加了4倍,这类细菌能够抵抗广谱的碳青霉烯类抗生素。

但遗憾的是,居然有一半的感染者不治身亡。

究其原因,陈代杰认为,除了市场因素导致抗生素开发乏力,抗生素本身的特性也制约了其发展。

通常抗菌药物治疗的周期很短(几天到几个星期),而那些代谢类和肿瘤治疗

在全球抗生素研发遭遇寒流的背景下,我国抗生素更是雪上加霜,如何在严酷的环境下,度过寒冬,孕育春意,这既是制药企业关心的问题,也关乎人们共同的福祉。

周期长甚至终身用药;已经批准的大多数抗菌药物往往具有较广的抗菌谱,但近年来新上市的抗耐药菌药物往往其抗菌谱很窄;抗生素作用机制及耐药机制的新靶点匮乏,而细菌耐药性则在不断增强……这些原因也直接影响药企通过抗生素获得利润回报。

不得已,许多大型制药公司相继退出该领域。在世界制药巨头中,曾一度只剩下葛兰素史克和阿斯利康仍保留抗生素研发项目。而在上世纪90年代,全球有近20家制药巨头涉足抗生素研发。

应实现“两条腿”走路

全球抗生素研发普遍遭遇瓶颈的背景下,这对于我国抗生素产业而言无异于更是雪上加霜。

如何摆脱目前的困境,走出严冬,顾威分享了她的看法。

她认为,从国家角度而言,应实现“两条腿”走路:首先,在市场层面上,限抗令下行业兼并重组加剧,未来只有规模大、品种全、实力强的企业能够生存,这些企业有资金和技术实力进行创新;在政策层面上,国家应给予政策支持,包括创新药物快速审评审批制度,在上市后价格和医疗机构招投标上应给予倾斜和优惠。

此外,顾威还对企业如何实现转型突破给出建议:一是治疗领域延伸,进行新产品的研发和技术引进,新产品延伸方向至心脑血管药物、抗肿瘤药物、抗抑郁药物等重大治疗领域;二是剂型转变,粉针抗生素向口服抗生素转变、由简单制剂向新剂型转变、由单一口服剂向复方口服制剂转变;三是向中药转变,抗生素向抗病毒转变,中成药清热解毒产品将会更受欢迎。

而在新型抗生素研发,陈代杰表示:“对于高效筛选模型的建立,要完成从靶向模型到网络模型的过渡,因为越来越多的研究表明药物对病原体的作用是一种网络机制而非简单的靶向机制。”

此外,陈代杰认为,如何获取极端资源环境下的微生物并在实验室条件下得到培养,以及如何将通过基因组挖掘获得的有用遗传信息在实验室里表达,这也是需要解决的问题。

“当然,科研人员还应着重开发快速分离纯化存在于微生物发酵液复杂体系中的极其微量的活性产物,以进行一系列的评估和开发。”陈代杰坦言。

近年来,本土发酵产业实现了持续快速增长,但我国远非发酵工业强国。如何借助现代工程技术推动发酵产业升级?且看发酵产业权威专家带来的分析。

发酵产业升级有赖现代工程技术

■本报记者 王庆

从过去的3大类50多种发展到现在的7大类300多种,产量、产值由1990年的68.3万吨、42亿元上升到近2100万吨、近2600亿元(酿造工业除外)。

我国发酵产业产品种类的这一“螺旋式”上升的路线图,甚至让国外业内专家都刮目相看。

“但也只能说,我国是发酵工业大国,并不是发酵工业强国。”江南大学生物工程学院院长堵国成坦言。

在堵国成看来,发酵产业升级之路,必须依赖现代工程技术,着力解决产量、转化率、生产强度这三大关键技术问题,并关注国际发酵工程技术趋势。

产业由小变大

据统计,2006~2012年,我国发酵工业主要产品的平均年增长率维持在11%以上,而出口总量年均增长率更是达到18%以上。仅以2012年为例,我国发酵行业主要产品出口总量就高达300万吨以上,出口总额近32亿美元。

并且,国内发酵行业企业在研发投入上,也是不惜“大手笔”投入。多数企业研发投入约占销售收入的4.5%,有的可达10%以上。发酵产业联盟、4个国家级工程研究中心、6个行业专项技术研究中心等创新机构得以建立。

“我国发酵行业企业已经从中小企业为主体转变为大企业、大集团为主导地位的格局,行业的产业结构得到有效调整,企业的竞争力增强,产业的集中度大提高。”堵国成认为,发酵行业的管理体系建设也走上了科学、高效、健康的发展轨道,先进的管理理念和管理方法已在行业中广泛应用。

据介绍,大中型企业均通过了ISO9000系列认证,有部分企业通过了OHSAS18001、BRC、USP、Kosher及HALAL认证。

发酵产业集群正在发展,已形成以原料主产区为主的区域布局。其中,氨基酸、有机酸和淀粉糖行业主要集中在山东、东北三

省、内蒙古、河北等地;酶制剂行业大多分布在江苏、湖南、湖北和山东;酵母行业则以湖北、广东、广西和安徽为主。

此外,2006~2012年,我国发酵行业主要发酵产品节能减排初见成效。例如,味精行业的水耗每年降低5.9%,能耗下降2.2%;柠檬酸行业水耗每年降低13.2%,能耗下降6.8%。

工程化难题

谈到国内发酵缘何未能迈进强国的行业,堵国成分析,其中的关键因素之一便是工程化技术的先进程度不高。

从工业流程上看,发酵工业就是通过细胞、反应器(发酵罐)、工业过程装备,将生物质原料转化成各种发酵产品,如大宗化学品、精细化学品、酶制剂产品、食品与配料等。与化学过程相比,生物发酵更具高效、清洁、可再生的特点,是绿色、低碳、可持续发展模式。

他表示,发酵工业的转型升级亟待解决三大关键技术问题,即微生物能够积累最大目的产物(产量)的条件是什么;原料最多被微生物转化为(转化率)的条件是什么;微生物最快速度发酵生产目的产物(生产强度)的条件是什么。

“简言之,便是要解决高产量、高转化率和高生产强度这‘三高’问题。”堵国成说,“实现高产量,意味着提高设备利用率,降低产品提取费用;达到高转化率,便可降低原料成本,减少环境污染;可承受生产强度,将能够缩短生产周期,降低设备投资。”

对于“三高”问题,堵国成认为,其原因是细胞合成能力不足,发酵过程条件不佳,其根本在于生理特性理解、代谢能力调控、最佳条件解析和合成过程控制。

而上述问题的解决途径和方案,堵国成开出的“药方”主要有两方面,一是细胞工厂构建和改进,包括改造代谢途径、调控胞内微环境、强化底物/产物转运和增强胁迫耐受能力;另一方面则是发酵过程优化和控制,包括多参数在线检测与联动控制以及优



发酵生产车间

图片来源:百度图片

化胞外环境。

国际趋势

此外,堵国成认为国内产业也应关注国际发酵工程技术趋势,并将其总结为四个方面。

首先,是基于系统生物学技术的过程控制与优化。系统生物学技术的不断发展,使得研究人员可以从系统的层面分析引起整个发酵过程中关键参数发生变化的生物学机制,从而更为理性地设计发酵过程的关键控制参数。

其次,是高通量技术辅助的菌种筛选与过程优化。

“大量的实验,对于验证和改进理性设计的实验方案是必不可少的。”堵国成说,

“基于自动化技术的高通量实验,可以在短时间内进行大量的菌种优化、培养基成分和过程控制参数的系统优化。”

堵国成将第三方面归结为依赖于生物传感器的简易控制系统。

他解释道,传统的传感器一般只能检测pH、温度、溶氧、浊度等少数关键参数。基于理性设计的生物传感器,可以同时检测多个关键中间代谢产物,提供额外的控制参数,利用简易控制即可实现发酵水平的显著提升。

最后,堵国成建议还应重视多参数非线性动力学过程优化与控制。

“传统的动力学模型偏重于数学模型,无法拟合实际发酵过程参数扰动后的发酵过程。”他说,“多参数非线性动力学模型(如神经网络等),结合实时的多参数监测结果,可以实现发酵过程的最优化。”

本周看点

栏目主持:黄明明

邮箱:mmhuang@stimes.cn

新闻背景:近日,英国《自然》杂志网站报道称,美国生物学家在老鼠肝脏内新发现一种激素,它能够刺激胰腺中胰岛分泌细胞的生长,并且人体肝脏内也同样存在这种激素。这一最新发现有可能帮助糖尿病患者摆脱每天都要注射胰岛素的苦恼。

据报道,研究人员通过使用一种结合胰岛素受体并能阻断胰岛素效应的肽,诱导出老鼠体内的抗胰岛素性,从而鉴定出名为betatrophin的激素,这种激素会导致老鼠体内分泌胰岛素的胰腺β细胞的激增。实验表明,注射了betatrophin的8周龄老鼠,体内分泌胰岛素的胰腺β细胞平均增加了17倍。

丹麦干细胞中心的行政主任亨瑞克·胜博表示,鉴定出betatrophin能以惊人的效率刺激小鼠β细胞增殖,是一项非常重要的研究发现,它为开展进一步的研究并阐明β细胞增殖的潜在机制提供了起点。

新型激素或将根治糖尿病

■本报记者 李惠钰

最为关键的β细胞营养因子

糖尿病有着漫长的历史,这种疾病的问题在于患者体内不能利用重要能量——葡萄糖,以致有大量的葡萄糖堆积在血液中,造成血管病变及病菌滋生。胰岛素作为机体内唯一能够降低血糖的激素,其相对和不足则是糖尿病发病的主要原因。

胰岛素是由胰岛β细胞受内源性或外源性物质,如葡萄糖、乳糖、核糖等的刺激而分泌的一种蛋白质激素。

对糖尿病患者而言,胰岛素分泌的减少也往往与β细胞数量的减少密切相关。病理学研究显示,当患者被诊断为I型或II型糖尿病时,β细胞数量已分别减少70%~80%和25%~50%。

第二军医大学教授孙学军对《中国科学报》记者表示,细胞营养因子往往是维持某一类细胞存活和增殖的关键细胞因子,缺乏这类因子,则会使特异细胞因退化死亡而无法获得必要的补充,最终导致特殊疾病的发生。对于糖尿病而言,如果β细胞营养因子缺乏,也会使β细胞数量不足,功能丧失,最终导致胰岛素分泌不足。

越来越多的证据显示,进行性β细胞功能减退直至β细胞功能衰竭,是II型糖尿病发生发展的重要机制。β细胞功能障碍在糖耐量受损前就已出现,而且在患者被诊断为II型糖尿病并接受治疗后,病情仍会持续发展。β细胞功能障碍是糖尿病病情不断发展的重要原因。

随着科学家对II型糖尿病治疗的不断探索发现,给糖尿病人注射相同剂量的胰岛素,有的病人血糖明显下降,而另一些病人则效果不明显,因此,胰岛素抵抗就成为糖尿病研究的一个重要领域。

在孙学军看来,胰岛素抵抗是胰岛素作用的受体和受体后过程功能不足导致,因此多种设法提高胰岛素受体功能和受体后信号敏感性的药物被先后开发出来。但不幸的是,这些药物总是经常会出现耐受性,给患者和医生带来不小的麻烦。

不过,美国科学家的这项最新研究发现,又给糖尿病治疗提供了新的思路 and 希望。因为科学家发现了一种来自肝脏和脂肪组织细胞分泌的激素,而这种betatrophin激素竟然就是β细胞专用营养因子。

糖尿病抑制激素被发现

哈佛大学干细胞研究所联合所长道格拉斯·梅尔顿领导的研究团队,能从老鼠肝脏中发现能刺激胰岛素分泌细胞生长的betatrophin,更难得的是,这种激素还如此特别,只对β细胞起作用,而且威力强大。

梅尔顿认为,对那些II型糖尿病患者来说,1个月注射1次betatrophin,甚至1年注射1次,就能充分减少胰腺β细胞的活性,这样就可以很好地调节他们的血糖浓度,其作用和每日注射胰岛素不相上下。

但是,他补充道,更重要的是,由于机体会自己生成胰岛素,这种方法导致的并发症会比较少。他同时也希望betatrophin能帮助I型糖尿病病患。另外,科学家也希望能尽快在年龄更大的老鼠身上重复同样的实验。

可以说,晚期β细胞功能的衰退是导致人罹患II型糖尿病的罪魁祸首。在老鼠和人的胚胎期和新生儿期,胰腺β细胞会快速增殖,但是,一旦老鼠和人进入成年期,其生长速度就会显著下降。

在孙学军看来,betatrophin这一重要细胞营养因子的发现,使人们对β细胞的生存和增殖的基本生理条件有了更全面的认识,而且显然可以从这个角度提供一种治疗糖尿病的新思路。另外,从治疗意义上看,可以通过促进自身分泌胰岛素的细胞数量增加,纠正糖尿病胰岛素不足的问题,甚至有可能从根本上解决部分糖尿病治疗的问题。

“这一发现应该可作为2013年生物医学领域的重要发现之一,也可算作DNA双螺旋结构发现60周年的最好献礼了。”孙学军说。

诸多问题待解

不过,虽然这项最新研究发现着实令人激动,但孙学军认为,也不要太过于乐观。因为关于这一营养分子的许多问题仍需要进一步解决。

例如,研究发现betatrophin来自肝脏和脂肪细胞,那么调节这种分子合成的因素是什么?胰岛素是否可以反馈抑制这种分子的基因和蛋白表达?这种分子又是通过怎样的具体作用方式来促进β细胞的生存和增殖的?另外,这种激素分子是否存在不同类型?不同类型之间又是否存在不同的作用方式?

孙学军表示,有的内源性分子,如胰岛素可以作为药物使用,但更多生物活性分子由于存在生物降解途径而无法作为药物使用,那么就需要开发出具有长效作用的替代分子,或者通过阻断这种分子的降解途径而维持内源性分子的作用强度。

因此,在他看来,作为一种新发现,该项研究所确定的激素分子具有很强的理论意义,也将会引发一系列后续研究,甚至出现多种针对这一系统药物的开发。

“无论如何,作为一种新发现,理论意义不言而喻,但是否可以针对这一发现开发出具有应用价值的药物则存在许多不确定因素。不过既然已经确定了这一现象,这些问题不久将逐渐明确。”孙学军说。