

与生长因子紧密结合的活性生物材料不仅可以运用在骨材料中,还能在皮肤、血管、神经等领域“一展身手”。



图片来源:百度图片

## 生物骨踏上“征途”

■本报见习记者 李勤

未来,当人们某个部位受伤时,随时可以替换新的“零配件”,这就是再生医学中植入性生物材料所能带来的远景。

而近景是,中科院遗传与发育生物学研究所戴建武研究组与烟台正海生物技术有限公司(以下简称正海生物)合作,运用最广泛应用的植入性生物材料之一——胶原生物材料成功研制并实现产业转化的生物骨,目前已经完成了所有的临床试验,预计今年年底可取得产品注册证书,2015年初上市销售。这意味着,人们终于能够使用到价格合理、技术先进的骨填充材料,感受到再生医学发展带来的新体验。

### “1.0版”生物骨有望投产

据介绍,胶原在创伤修复中有十分重要的作用,是参与创伤愈合的主要结构蛋白。含有胶原的生物骨材料不同于传统的骨材料,传统的骨填充材料主要成分是羟基磷灰石,比如珊瑚,制成的骨填充材料硬而脆,而生物骨填充材料含有胶原和无机骨成分就像一块有孔隙的“海绵”,十分有韧性。

而且,生物骨还能能为组织细胞生长提供三维支架,在对损伤部位进行填充、替换的同

时,促进细胞的粘附、增殖乃至分化。”中科院遗传与发育生物学研究所组织工程研究室主任戴建武对《中国科学报》记者介绍道。

经过多次调研后,正海生物在产品转化上确认了胶原生物骨产品的首个适用范围:口腔相关科室如种植科、颌面外科、牙周病科骨缺损的填充和修复,包括种植牙手术的制备种植床、骨缺损填充、上颌窦提升等。

正海生物总经理张文彩告诉《中国科学报》记者,预计该胶原生物骨产品在上市初期的年产量能达到3万瓶(0.25g/瓶)左右,初期产生的市场终端价值约为3000万元/年。

而且,这只是胶原生物骨的“1.0版”,添加了骨生长因子的胶原生物骨“2.0版”正处于临床试验中,一旦上市,活性骨材料将在骨再生领域一鸣惊人。

### “2.0版”活性骨更受期待

据戴建武介绍,“2.0版”的生物骨又称为活性生物骨,与第一代生物骨不同的是,科学家们通过基因工程的技术在骨生长因子上融合了能特异结合胶原的胶原结合区,制备出能与胶原材料特异结合的骨生长因子,再将骨生长因子定向地锚定到胶原生物骨材料上。

骨生长因子与胶原生物骨材料不是简单的“一拍即合”。戴建武实验室的研究人员陈冰表示,与生物骨简单混合的生长因子在体液浸润中容易发生扩散,带来不良后果。

“一是扩散的生长因子为机体带来潜在的风险,二是扩散使细胞活动主要发生在材料的外部,导致修复效果有限,而为了加强修复效果,需要反复用药,这无疑增加了成本与患者的痛苦。”陈冰说。

戴建武研究团队首次创新性地建立了胶原生物材料的生长因子缓释方法,即不仅让生长因子与胶原生物骨牢牢结合,又建立了缓释机制。

戴建武解释了这一“奥秘”:他们在前人的研究成果中发现,胶原酶上有一段蛋白质序列能结合胶原,有一段蛋白质序列能够酶切胶原,因此他们把可以结合的胶原序列与生长因子连接在一起,生长因子上长了一个“尾巴”,这个“尾巴”能识别胶原并选择性地结合胶原。“这样的生长因子可以直接被代谢掉,而且在组织内的维持时间大概是几天或者几十个小时,也充当了一种刺激信号的角色,刺激了细胞分化和血管生成,能够快速修复一般的损伤和创伤,相比普通的骨材料,用的骨生长因子剂量也会少很多。”戴建武说。

承接活性骨产品转化的正海生物对“2.0版”也抱有很大期望。“活性生物骨可解决目前临床上大段骨缺损和骨不连的问题,目前我们已在全国多家中心开展临床试验,且已有80余例骨缺损患者接受了活性骨的治疗,目前临床反馈良好,与“1.0版”相比,更具有优势。”张文彩说。

### 活性生物材料用途广泛

更令人期待的是,与生长因子紧密结合的活性生物材料不仅可以运用在骨材料中,还能在皮肤、血管、神经等领域“一展身手”。针对不同组织的损伤,可以制备不同的胶原材料,对适于这种组织损伤修复的生长因子进行改造,使之带有胶原结合能力。

陈冰等人在研究中提到,具有胶原特异结合能力的生长因子和不同的胶原材料,构成适于不同组织损伤修复的功能胶原生物材料,并且在皮肤、骨、肌肉(膀胱肌肉、腹壁肌肉)、外周神经和中枢神经损伤修复中验证了胶原功能生物材料的作用。

在戴建武的实验室中,记者看到了盛放在玻璃瓶中的“胶原膜”。据介绍,研究人员将皮肤损伤的活化因子进行了改造,与胶原成功结合,这种胶原膜可以作为创面覆盖物,具有封闭创面、保湿、止血以及可吸收等特点。例如,可以帮助溃疡的修复。

据悉,溃疡不能快速愈合的原因在于细菌感染较多,且创面下血液循环不畅,传统溃疡贴中主要含有抗生素,只解决了一个问题,即细菌感染。

“如果要用胶原膜来设计一款溃疡贴,我觉得既要有生长因子,又要有抗生素。同时,分成两层,第一层是抗生素,抑制细菌生长;第二层是缓释生长因子,促进愈合。但反过来却不行,因为生长因子如果先遇上细菌,会被细菌分泌的胶原酶降解掉。”戴建武解释道。

不过,他随后淡然一笑,“这只是可能应用到生活中的小方向,可行的太多,中科院干细胞与再生医学战略先导专项支持一系列前瞻性产品的研究,除了活性骨材料外,还有心肌再生产品,神经修复产品等,以后我们还会推出一系列研究成果。”戴建武说。

## 远望台

# 种业改革:政府要做三件事

保护知识产权;彻底改革品种审定制度;防止计划经济和官僚体制引导的局部投资泡沫化倾向

■张世煌

### 消除种业误解

最近,金色农华海外盗种案引发经济、金融、证券类媒体发表了许多评论,经常读到如下一段话:“在国内种业市场中,本土企业市场份额仅占20%左右,其余80%的市场份额正被外资企业瓜分”。类似的话在媒体上以讹传讹,一些专家也跟着用这些数据进行炒作,似乎大家都这么认可。这个估计恰好颠倒,与实际情况有很大出入,应该纠正。

且不说小麦、大豆等市场化程度低的农作物种子及中国领先的杂交水稻100%使用国产品种,即使转基因棉花品种的国产率也在95%左右。仅就市场化程度最高的玉米种业而言,外资企业品种占国内市场份额不足两成,大约85%以上的生产面积用的是国产品种。

一些人误认为市场自由化程度很高的蔬菜种业基本上是国外种子一统天下。按面积计算,蔬菜种子国内品牌的种植面积占市场份额的81%以上,跨国公司只在设施农业的高端市场和个别蔬菜种类占有较高比例,在绝大多数产品市场仍然是本土品种为主导。

我国引进跨国公司的洋品种有利于调整种植业结构,转变农业生产方式,丰富百姓的菜篮子,提高商品品质,增强了我国种

业的市场竞争力,促进农产品外贸出口,明显增加了农民的经济收入。同时给中国企业带来了作物育种的先进技术、管理经验、经营理念和种质资源,促进了中国种业的技术进步。

这些是对国内种业市场的基本估计,不能为了突出竞争形势严峻,就把数据搞颠倒。如果对产业的基本形势做出错误判断,将挫伤投资者信心和误导社会舆论。这对产业发展显然不利,应予纠正。投资者面对挑战和机遇,至少需要判断未来85%左右的市场资源将怎样整合及把握未来的市场发展趋势。如果跨国种业已经瓜分了80%的市场,恐怕投资者就会失去信心。

虽然我国种业在国内市场仍占主导地位,但必须看到我国种业在技术、管理、人才和种质等方面还存在很大差距,这也正是今后投资和发展潜力所在。我国种业确实面临很严峻的竞争局面。跨国公司推出的新品种深受农民和经销商欢迎,给农民带来明显的经济效益,而且育种研发的可持续性和高瞻远瞩的产业布局,这对我国种业的未来发展构成战略性威胁。分析原因,采取正确应对措施,弥补短板,才能提升我们的综合竞争能力。

### 扭转落后局面

目前的落后局面不是不可扭转。从表面看,我们的本土优势没有发挥出来,种业发展很被动。但这不表明我们没有技术能力,不表明我们没有科技资源和产业资源,而是由于我们的管理体制形成了巨大的障碍,使得内部资源无法整合。

国务院2011年8号文件以后,中国种业越来越加快了资源整合,政府部门的职责是推动种业市场化改革和鼓励技术创新与制度创新,不要违背市场规律,不要袒护不公平竞争。为此,政府部门当前要做三件事:

首先,保护知识产权,才能保护创新积极性,才能够激励非农资本向种业投资的积极性。没有强大的非农资本与种业的市场经济相结合,中国种业迈不进现代化的门槛。保护知

识权的本质是保护市场经济的运行机制。

第二,彻底改革品种审定制度,包括终止“绿色通道”制度,才能激发创新积极性。虽然我们曾经寄希望于从“绿色通道”走向市场化,但现在“绿色通道”尚未实施,就已经被计划经济特点的行政审批制度所桎梏,成为该领域巩固计划经济和官僚体制的前台玩偶。目前不考核企业资质和过严泛化却又匆忙落入计划经济陷阱的“绿色通道”,隐藏着更大的市场风险,似乎是利益集团故意要陷“绿色通道”的改革思路于险境,所以应该暂缓甚至终止这个制度设计。企业发出市场化的诉求,但不要求彻底改革品种审定制度,也开始质疑“绿色通道”制度的合理性。对此需要重新评估和做出决断。

第三,防止计划经济和官僚体制引导的局部投资泡沫化倾向。总体而言,我国种业投资不足且分散,但局部环节泡沫化却很严重,足以置许多企业于死地,甚至将优质资本置于险境。这不是管理部门愿意看到的,却是计划经济思维所促成的,而且可以被市场经济所利用。今后要适当弱化国家层面对生产和加工基地的投入,要激励创新,鼓励研发投入,实现产业升级换代,这是未来我国种业最重要的竞争需求。

商业化育种遇到障碍,除了是因为上述知识产权保护不力和品种审定制度压抑创新积极性之外,还在于科研管理体制成为绊脚石,这是我国特有的科研生产两张皮现象。国务院2014年11号文件将理顺科研管理体制的内在矛盾,对全国的科研项目实行分类管理和法人负责制,对科研机构实行信用评级制度。沿着这个改革思路,将有可能理顺科研管理体制,使企业主导的应用研发与政府机构主导的公益性研究相结合,使科研促进产业发展。这个促进科技体制改革的文件将有利于提振种业投资者的信心。

国家玉米产业技术体系在种业发展中定位于公益性研发,施行育种研究和科企合作战略。这三位一体的公益性定位将引领我国种业的育种研发和创新方向,并奠定技术基础。

(作者系中国农科院作物所玉米系主任、国家玉米产业技术体系首席科学家)

## ■简讯

### 骨素加工突破深加工难题

日常的消费习惯中把“骨头不当肉”这一现象今后可能会被改写。记者7月25日从中国农科院农产品加工所获悉,该所联合山东悦一生物科技有限公司等6家单位共同完成的“骨素加工关键技术装备研发与应用”研究,完成了可食性动物骨加工及高附加值营养提炼等的技术与装备突破,并开发出了骨素、高汤、骨油等新型产品,从而使以前无法很好利用的动物骨蛋白质得到充分利用。项目成果目前已推广应用到河南、山东、内蒙古等地和越南的20多家企业,产生直接经济效益70多亿元。

据悉,可食性动物骨中含有11%~16%的优质蛋白含量,是牛奶中蛋白含量的3~5倍。坚硬的可食性骨虽富含高营养,但因深加工技术不足,我国可食性骨深加工比例不足10%,大部分用于加工低档产品或者直接废弃,造成了巨大的资源浪费与环境污染。

据该项目首席科学家、中国农科院农产品加工所研究员张春晖介绍,该成果是在20多年积累基础上,在原料骨前处理、骨素热压高效抽提、真空-梯度膜浓缩偶联、骨素增益生香关键技术与装备研制等方面实现系列创新,同时实现了联产加工,研发了骨素、高汤、骨油、硫酸软骨素、呈味肽基料和骨素肉味香精等高附加值产品。由中国工程院院士孙宝国担任组长的鉴定组认为,该成果在该成果整体技术水平达到国际领先。(黄明明)

### 专家呼吁利用生物标志物提高宫颈癌分级准确性

日前,在“2014年中国妇产科学术会议”上,北京大学人民医院妇科赵昀博士呼吁,发挥生物标志物p16在宫颈病变诊治中的作用,实现对宫颈上皮内瘤样病变(CIN)的早期准确分级,以期真正降低宫颈癌发病率和死亡率。

CIN是宫颈癌的癌前病变,按严重程度可分为CIN1、CIN2和CIN3三级。目前宫颈病变常用的诊断方法是苏木精-伊红染色法(H&E),但H&E染色法受取材、制片过程等客观因素和病理医生诊断经验等人为主观因素的影响较大,诊断结果可重复性较低,影响宫颈病变诊断结果的客观性。因此,临床上迫切需要一种更为客观、准确的宫颈癌诊断标准。

近年来,p16受到广大临床医生的重视,它有助于辅助H&E判读,可显著提高CIN2、CIN3判读的准确性和病理医师之间诊断的一致性。在多年临床验证的基础上,美国病理学会(CAP)和美国阴道镜与宫颈病理学会(ASCCP)出台指南建议,使用特定克隆号(E6H4)的p16INK4a抗体,作为检测HPV感染是否影响到细胞周期调控的生物标志物,这也是全球唯一获得IVD认证的p16抗体。(潘锋)

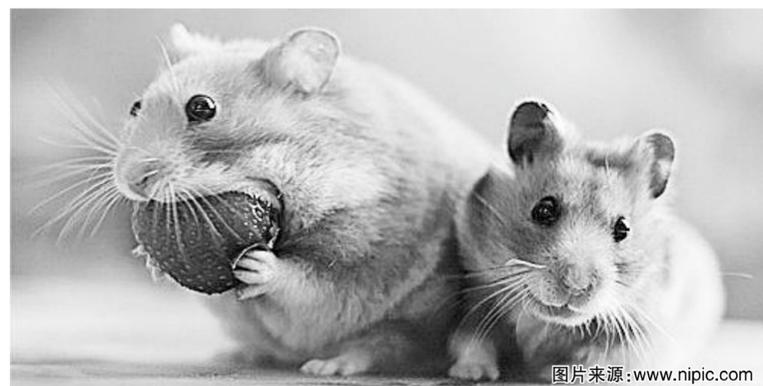
### 美国海军研发第三代生物燃料

据美国海军网站报道,在近期的“替代燃料概况”简报会上,美国海军宣布将进一步研发第三代生物燃料,并计划在2016年举行的“环太平洋-2016”军事演习中为50%的舰艇和飞机配备使用,这一计划将标志着美海军替代生物燃料应用的新开端。

生物燃料的研制是美国海军“绿色大舰队(Great Green Fleet)”计划的一部分。但由于耗资巨大,该项目在美国国会一直备受争议。不同于第一、二代生物燃料,第三代生物燃料的原料将以藻类为主。藻类分布广泛,环境适应能力强,油脂含量高,并且不会占用土地和淡水资源,是较为理想的原料。而且第三代生物燃料将更加先进,氧含量远低于乙醇和生物柴油,并且与石油类燃料含有相同的能量密度,日后将替代在飞机上使用的柴油和喷气燃料。

目前,先进的替代生物燃料的采购工作已经开始准备,美海军已经发布了在美国西部和西太平洋替代燃料用量的征询,最早将于2015年1月进行采购与分配。(梦琳)

## ■前沿拾趣



图片来源:www.nipic.com

## 饥饿感也遗传?

“龙生龙,凤生凤,老鼠的儿子会打洞。”这是一句民间俗语,意思是上一辈的一些特征会遗传给后代,这在生物学上是常见的现象。但是令人惊讶的是,饥饿感也可能通过上一辈传承到下一代,影响后代的健康。这是近日美国哥伦比亚大学医学中心(CUMC)的研究人员发表在《细胞》杂志上的研究成果。

研究员奥利弗·霍伯特指出,饥饿的妇女在饥荒期间生下的孩子,异常容易发生肥胖和其他代谢紊乱,并且他们的孙子也会出现这种情况。对照动物实验也发现了类似的结果,涉

及大鼠的研究表明,父辈的长期高脂饮食会导致雌性后代肥胖。

随后,霍伯特的研究小组又进行了实验,他们将蛔虫饿了6天之后,检查其细胞的分子变化。在饥饿蛔虫中发现产生一组特定的小RNA(小RNA参与基因表达的各个方面,但不编码蛋白质)。尽管蛔虫被喂食正常饮食,但这种小RNA至少持续了三代。

“饥饿诱导的小RNA找到了可以进入蛔虫生殖细胞的途径。当蛔虫在复制时,小RNA独立于DNA,并可能在生殖细胞的胞体中从一代传递到下一代。”霍伯特表示。(李勤编译)

