

现代生物技术产业应用问题与对策

——以山东省为例

黄 博, 代仁海, 何乃波, 王先磊, 李友训

(青岛国家海洋科学研究中心, 山东 青岛 266071)

摘要:现代生物技术在医药、农业、能源、材料、化工、环保等多个工业领域的应用,对经济社会可持续发展进程有重要推动作用。现代生物技术是新一轮科技革命的制高点和产业变革的新引擎,是当今国际科技竞争焦点,发达国家牢牢占据国际生物科技最前沿,中国已在医药、制造、农业等生物技术领域取得一批原创性成果,但生物技术产业大而不强,整体水平处于价值链中低端。通过比较、举例和调查等研究方法,对现代生物技术在山东的产业应用情况进行分析、综合和比较,剖析生物技术产业化应用问题,并从政策激励力度、融通现代生物技术创新链条、构建高效协同创新平台体系等方面提出促进生物技术产业化应用的对策建议。

关键词:现代生物技术;产业化应用;生物产业

中图分类号:Q819 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-1807(2021)08-0266-06

1 全球现代生物技术与产业发展态势

21 世纪以来,现代生物技术在基因工程、脑科学与神经科学、合成生物学等领域不断取得里程碑式进步,与人工智能、大数据等颠覆性技术加速融合发展,给全球经济和人类生产生活方式带来翻天覆地的变化。现代生物技术主要划分为医药生物技术、工业生物技术、农业生物技术、资源生物技术和生物信息技术五大细分领域。各国纷纷将生物技术确定为推动经济发展、建设生态文明的重点创新领域。

1.1 “朝阳产业”全球竞争加剧

当今世界,国家和地区间展开全方位竞争,态势愈演愈烈。生物技术是竞争的重要焦点。其中,医药生物技术发展最为迅速、应用最为广泛。据报道,国际药物生物技术已涵盖近 30 个重点方向。20 世纪 70 年代以来,基因工程、发酵工程等生物技术在药物开发制备领域的应用,已催生一大批疗效好、安全性高、副作用小的药物产品。合成生物技术是工业生物技术的核心,它颠覆了工业传统产业模式,通过“生物制造”过程,克服了现有制造产业耗能、耗水、污染严重等缺点,实现绿色制造,其产

生的一系列颠覆性成果连续入选 Science 期刊年度十大科学突破。农业生物技术、资源生物技术等扮演了更加重要角色,直面当今人类社会人口、粮食、能源、环境等四大问题和促进可持续发展。目前,全球已有 50 多个国家和地区出台了生物经济相关政策、战略规划,并在科研投入和重大项目投资、资本注入等方面推进产业化迅速发展。

1.2 生物技术向产业应用加速

随着合成生物学、组学技术与基因编辑技术等的高速发展,以及对生物创新药物、绿色制造、种质创新、资源保护等需求的不断增加,生物技术产品门类和应用范围不断扩大。以生物技术创新药物包括治疗用蛋白质、基因治疗药物及干细胞治疗药物等产品为治疗手段,以基因工程生物体合成生物燃料生产可再生能源^[1],以工业酶设计改造应用于纺织、造纸的传统原料替代材料,合成制备绿色生物材料和化学品等^[2],以基因组研究、转基因技术开发为核心的生物育种、生物农药、兽药与疫苗等,以氯代有机化合物的生物降解、处理等,经过几十年的发展,取得了长足进展。据预测,到 2025 年,全球合成生物学市场预计将达到 1 386 亿元,复合年增

收稿日期:2021-04-09

基金项目:山东省软科学研究计划重大项目(2019RZF01006);山东省软科学研究计划重点项目(2019RZF01001);中国海洋发展研究会基金项目(CAMAJJ201608)。

作者简介:黄博(1982—),女,山东青岛人,青岛国家海洋科学研究中心,助理研究员,硕士,研究方向为科技管理与战略;通信作者李友训(1976—),男,山东潍坊人,青岛国家海洋科学研究中心,副研究员,博士,研究方向为科技管理与战略。

长率超过 20%^[3]。2019 年美国发布《美国生物基产品产业经济影响分析报告 2018》，指出 2016 年美国生物基产品行业对美国经济的贡献已经达到 4 590 亿美元，每一个生物基产业岗位支撑了美国经济的 1.78 个其他岗位。

1.3 西方发达国家拥有领先优势

在欧洲和美国生物技术产业化进程中，已形成了一批以微生物工程、基因工程、生物材料、工业酶、生物燃料产品为主的企业。美国、欧洲、日本等西方发达国家在抗体、融合蛋白、细胞治疗和基因治疗药物领域，拥有全方位的领先优势，市场份额超过 80%。此外美国已涌现出一大批合成生物学初创企业，利用生物工程技术将 DNA /RNA 或编辑工具引入细胞或生物体，带动食品添加剂、生物基材料、生物能源等领域发展。美国还拥有世界上的一半的最先进的农业生物技术公司，其中孟山都、杜邦等 5 家跨国公司控制了全球 80% 以上转基因作物种子^[4]。从专利来看，美国杜邦、德国拜耳和巴斯夫农业生物技术专利量均超过 3 000 件以上。从研究论文发表情况来看，加州大学、哈佛大学、剑桥大学等欧美研究机构在生物技术药物研究领域处于全球领先地位，从重大产品和专利布局来看，罗氏、安进、辉瑞等源自欧美的跨国制药巨头拥有绝对发展优势。

2 中国现代生物技术与产业发展现状

2.1 生物技术行业快速成长

现代生物技术发展迅速，在基因组编辑、工程化设计等方面取得系列原始发现和创新成果，成为国际合成生物学领域中一支重要力量^[5]。医药生物技术领域研究取得一批重要突破和重大进展，工业生物技术领域已具备一定产业规模，大宗发酵产品产量稳居世界首位，创建了丁二酸、丙氨酸、苹果酸等一批化学品合成的生物制造路线，扭转了对石油、天然气等传统资源的过度依赖和高污染的传统化工过程，生物能源产业正在积极向新原料和新技术利用转型^[6]。

2.2 与国际水平仍有较大差距

现代生物技术研究整体起步较晚，当前技术水平仍离发达国家存在较大差距。在改革开放之前，医药生物技术主要研究集中在多肽合成与微生物发酵技术等方面。20 世纪 80 年代开始研究基因工程制药，国内首款基因表达药物干扰素 1993 年才上市。据报道，中国生物制药上游技术落后于国外 5 年，下游技术约落后 15 年。此外，生物技术产业

化应用面临原创标志性工作、产业“根技术”和核心知识产权产品不足，在关键菌种上缺乏拥有自主知识产权的核心菌种，关键原料和技术如 1,3-丙二醇、丙交酯、乳酸以及 Lyocell 纤维生产的原料溶解和溶剂回收系统等仍受制于国外，产品的性能、精细化程度以及下游产业的衍生性上与发达国家及地区相比，仍存在较大差距^[7]。

2.3 产业增长动能不足

2018 年，中国生物技术药物市场规模近 3 550 亿元，占全球 19%，已初步形成以长三角、环渤海为核心，珠三角、东北等中东部地区快速发展的产业空间格局^[7]。2018 年，中国生物药物产业增速仅为 4%，远低于全国医药产业 12.6% 增长率，也远低于全球生物医药产业 9.99% 的增长率。生物制造大宗化学品市场以出口为主，“十三五”时期，在居民消费结构升级、劳动力、土地等生产成本持续攀升的影响下，生物技术产业原料大豆供需缺口进一步扩大，玉米增产超过了需求增长，原辅材料价格变动大，行业成本压力增大，生物技术产品的利润空间不断压缩^[5]。

3 山东现代生物技术产业应用研究分析

3.1 发展优势和产业基础

3.1.1 具有健全的创新体系

山东高度重视现代生物技术创新体系建设，已初步构建起国家级平台、省级平台、市级平台、企业平台等层次合理、特色鲜明的创新网络体系。

一是从分子、细胞和系统不同层次解析工业环境下生物体行为的基本规律与作用机制，在酶工程、发酵工程、微生物学及技术、工业微生物、生物能源等方向均有学科布局和研究团队，生物化学与分子生物学、海洋生物学、微生物学等学科优势明显，拥有一批高水平研究团队。据不完全统计，拥有生物技术领域工程院院士 12 人、科学院院士 3 人。二是拥有覆盖医药、微生物、发酵、农业等现代生物技术重点领域的国家级平台，包括微生物技术、动物基因工程疫苗、生物基材料与绿色造纸、中药制药新技术、养分资源高效开发与综合利用、主要农作物种质创新、长效缓控释和靶向制剂及技术、作物生物学、啤酒生物发酵工程等多家国家重点实验室，以及药物、糖工程、轻工业微生物、生物燃料、生物遗传学与育种等多家国家工程研究中心和各部委实验室。三是已布局建设省级平台包括微生物工程、糖工程、药物筛选技术、合成生物学等 13 家省重点实验室、合成生物技术、生物质废

弃物资源化2家省工程技术创新中心、山东省医药生物技术研究中心等174家省级工程技术创新中心及75家省工程实验室(工程研究中心)。2019年山东省政府出台《关于打造“政产学研金服用”创新创业共同体的实施意见》,重点围绕抗体药物、生物医药、中药、生物诊断分析、智慧康养等重点产业领域组织建设了省级创新创业共同体,促进“政产学研金服用”创新要素有效集聚和优化配置,全面提升了科技创新供给能力^[9]。四是辐射带动山东各市和企业建设了一批新型研发平台,包括青岛市干细胞与再生医学工程技术创新中心、齐鲁制药西雅图创新中心等。

3.1.2 整体技术水平居全国前列

山东现代生物技术整体水平居全国前列,个别领域在全国处于领先地位。在医药生物技术领域,突破了哺乳动物细胞高效表达、CHO细胞高水平表达、抗体-药物偶联(ADC)药物偶联技术体系、核酸特异性检测、蛋白质标志物等关键核心技术,开发出的贝伐珠单抗、重组人白介素-11、可再生角膜、再生软骨等几十种产品。建立了多功能干细胞库,构建了全球第一条生产反式乌头酸的微生物发酵绿色工艺。此外,一大批基因、细胞工程、发酵工程等技术及工艺在药物原料或产品开发中不断优化升级。

工业生物技术领域,建立了以生物催化和转化为技术核心的高效生物催化关键技术、工业生物制造工艺和生物技术工业转化技术研究构成工业生物技术的核心技术体系,围绕基因组设计与合成、天然产物合成、智能发酵过程控制、生物质生物炼制、工业生物技术产业化等领域取得一系列研究进展,打破技术壁垒,实现国内唯一丁二酸生物法制造和生物法生产戊二胺及聚酰胺产品级制造。农业生物技术领域,在玉米育种及高产攻关、农业微生物(饲料、肥料)研发生产、海洋渔业生物遗传与育种、作物生理生态及种质创新领域上具有明显优势,研究、试验、发展链条情况良好。

3.1.3 产业基础雄厚

山东是国内生物产业大省,生物技术产业基础雄厚。据不完全统计,从调研获取的187家规上企业样本数据来看,山东生物技术领域68%的企业从事医药生物技术,22%从事工业生物技术,10%从事农业生物技术。医药代表性企业包括齐鲁制药、杰华生物、科兴生物、奥克生物、福瑞达、泉港药业、迈百瑞、艾德康、绿叶、荣昌生物、鲁南制药、罗欣药

业等优势企业,生物制造代表性企业包括凯赛、隆大生物、蔚蓝、康地恩、金禾、葵花、圣花等。农业生物技术代表性企业有五洲丰、博益、登海种业、海城等。在基因工程、生化、发酵工程、新型诊断试剂四大领域,已有20多个生物技术药物、30余种生物医用材料、30余种生物诊断试剂投入生产。其中科兴生物重组人促红素注射液依普定是国内首家研制并成功上市的基因工程药物,出口额居全国首位。齐鲁制药的重组人粒细胞集落刺激因子、重组人白介素-11、单唾液酸四己糖神经节苷酯(申捷),绿叶制药的麦通纳、希美纳,以及烟台正海生物的口腔修复类产品,连续多年市场占有率全国第一。东方海洋第六代艾滋病诊断试剂检测技术在全球处于领先地位。烟台正海硬组织修复产品骨修复材料、济南莱博丙型肝炎病毒核心抗原检测试剂盒等产品填补国内空白。

在生物制造产业领域,山东玉米、大豆深加工的生物制造技术水平全国领先,氨基酸、柠檬酸、黄原胶、衣康酸、淀粉糖、功能糖、酶制剂等产业规模居国内首位^[6]。山东氨基酸产能位于全国第一,阜丰集团、山东菱花、山东圣花三家企业谷氨酸产能占全国一半左右。有机酸、糖醇类、酶制剂产品优势突出,日照金禾生化柠檬酸生产规模全国第二,出口量全国第一。德州功能性糖醇综合生产能力占国内市场80%,国际市场35%,低聚木糖、木糖醇生产能力全世界第一,济南的华熙生物透明质酸研发生产技术、生产规模、市场占有率均位居全球第一位,产品市场占有率全球40%。隆大生物和蔚蓝生物,酶制剂进入全国前6强。生物基材料优势企业数量全国第二,仅次于江苏。生物质燃料具备全国竞争优势,具有燃料乙醇全国龙头企业-龙力生物、秸秆生物天然气达到领先水平。在生物农业领域,海洋生物蛋白肽肥料、海藻肥、海珍品发酵饲料的开发及产业化,加速扩充生物技术领域产业产能,实现资源“零废弃”利用模式。威海世代海洋酶法生产海藻生物肥技术实现了绿色化生产,填补了国内空白。

3.2 发展局限性

3.2.1 整体技术实力与先进省份存在明显差距

山东现代生物技术创新与北京、上海、江苏、广东等先进省份仍存在较大差距,缺乏持续发展动能。一是2019年齐鲁制药在生物研发实力榜上的位置已经被江苏恒瑞、上海复星、苏州信达、广东百奥泰等企业超过,排名从全国第一位跌到第6位。

二是在近 5 年在中国医药生物技术十大进展中,山东仅有齐鲁制药、杰华(青岛)等创新成果入围,入围数量距北京、上海、江苏、广东乃至天津,都存在一定差距。据分析,山东集全省医药生物技术研究力量,仍不如中科院或医科院的重点研究所。三是产品附加值偏低。山东医药产品结构中主要以原料药和普药为主,终端制剂产品仅占全省医药产业主营收入的 20.5%,而江苏省该比重为 41%。生物制造以生产加工附加值较低的大宗发酵产品和原材料、辅料等为主,产业环保、成本和转型压力大。

3.2.2 产业与技术发展不平衡

一是区域发展不平衡。山东医药生物技术创新重要进展集中在济南、烟台、青岛等地区,生物制造主要集中在临沂、德州、日照等地,区域发展差距大,部分地区在生物技术领域的发展规划缺失。二是企业发展不平衡。全省从事生物技术的企业仅有鲁南制药、齐鲁制药、渤海实业、步长制药等为数不多的企业规模在百亿左右,规模在 50 亿企业不到 10 家,大部分生物技术企业为中小企业,资金薄弱,自筹研发投入不足,此外,规上企业的研发投入普遍在 3%~4%,发达国家和地区研发投入占产值的比重普遍超过 10%。三是创新方向不均衡。大部分制药企业产品以仿制药和长线药物为主,原创药产品少,生物制造企业的产品在性能、精细化程度以及下游产业的衍生性上与发达国家及地区相比仍有较大差距。

3.2.3 创新链条衔接不畅

生物技术从理论研究到形成工艺或产品,创新链条的不同环节脱节现象明显。山东生物技术研究、生产及转化资源,分别分布在高等院校、科研院所和企业,产学研各界在对应领域的优势缺乏整合,科研与生产脱离的现象突出。一方面技术成熟度不足,山东原创性的标志性工作需要进一步积累,重大共性关键技术和方法体系缺乏系统化研究,基础研究成果的转化和应用技术创新相脱节。二是技术开发以跟踪模仿为主。生物技术产业学科交叉,技术门槛高,从研发、技术、工程化到产业化,注重知识产权技术长期积累和行业培育。三是重要成果大量外流,创新药物往往一拿到临床批件就被广东、江苏等省买走,山东省内企业又因缺乏新技术而发展缓慢。四是技术供应跟不上产业发展需求,生物制造技术应对健康食品、生物基材料、纺织等生物技术开发的科学基础尚待夯实,基于先

进理论和装备的产品中试与放大技术平台不足,限制了成果转化为工业产品。

3.2.4 人才队伍建设滞后

生物产业是知识、技术密集型产业,对相关从业人员的专业素质要求非常高。在合成生物学、基因工程、创新药物、菌种领域尤其需要具有世界级的领军人才。由于受教育资源、社会经济发展的大环境影响,同时受人才的引进、储备、使用和成长的良性机制尚未成熟等因素制约,专业人才匮乏问题逐渐成为制约山东生物技术行业发展的一个重要因素。即使是济南、青岛这样的区域中心城市,与北京、上海相比仍缺乏竞争力,高端人才缺乏、产业化人才缺乏等问题同样非常突出。山东现有的人才利用模式主要是与国内外顶级大学或研究机构人员进行项目式合作,省内人才队伍建设无法满足发展要求。

3.2.5 科技资金资助不足

生物技术产业是资金密集型产业,新品研发技术难度高、研发周期长,需要大量资金支持,目前科技资助力度离实际需求仍有差距。一是总体资助数量不足,以荣昌生物正在研发的 10 个生物一类新药为例,10 年的研发已经耗费了数亿资金,基本靠“肛泰”“甜梦”等传统产品的销售勉强维持研发。二是关键核心技术面对全球市场考验和竞争,技术开发难度大,依赖持续投入和全产业链上下游技术配套支持。三是目前深圳、江苏的一系列高投入的资助政策,已造成山东在内的相关省份成果流失。

4 发展对策建议

4.1 加大政策激励力度

健全法律法规,重视生物技术产业发展。针对目前生物技术产业发展迅速,但市场混乱的特点,加快制定相关行业标准及法规,促进相关产业有序快速发展。建立健全的知识产权保护机制,提高创新型企业的积极性。加快相关法规与国际接轨,参考欧美国家相关政策与策略,推动相关法规出台,促进相关产品快速取得上市资格。优化营商环境,激发市场创新活力。加强研发、物流以及基础设施等的产业配套能力,加强对企业在原材料、用工、用能、物流、资金等方面的政策支持,落实落细相关政策,完善产业链支撑服务,构筑重点产业的全产业链竞争优势。成果市场化激励。评价标准改革,把产业痛点难点和研究融合,为技术创新营造良好规范。

4.2 融通现代生物技术创新链条

根据生物技术的发展现状和规律,统筹优化科技计划体系,实现创新链条上中下游有效衔接。一是优化生物技术领域各类省级科技计划,如省自然科学基金、省重点研发计划(公益类)、省重点研发计划(重大科技创新工程)等,根据生物技术的发展实际需求优化项目布局,打通源头创新、基础研究、应用基础研究、成果转移转化等各创新环节,全面提升省级科技计划引领支撑作用。二是进一步加强与国家科技计划的衔接。组织谋划山东从事生物技术研究的高校、机构、企业联合承担“重大新药创制”“绿色生物制造”等国家重大专项,以及国家自然科学基金及国家卫健委等部门的相关科技项目,通过积极争取国家科技资源,引领山东相关领域科技创新工作,支撑产业高质量发展。三是注重省市联动、部门协同,充分发挥省内部门和各市在重大方向提出和项目推荐、实施协调中的作用,引导各市及有关部门优化科技项目布局,设立生物技术创新发展基金,形成全省协调一致的科技计划布局,共同推动创新发展。

4.3 提升生物技术创新平台体系

瞄准当前协同创新、成果转化转移等生物技术协同创新链条的堵点、卡点,建设新型高效协同创新平台体系。一是加快生命健康领域、生物制造重点实验室体系建设,组织推动生物技术有关内容纳入省实验室建设,推动建设一批国家重点实验室和省重点实验室,形成重点突出、多方协同的基础研究网络,全面提升山东生物技术原始创新能力。二是高质量建设抗体药物、中药、生物能源、生物发酵等创新创业共同体,推动“政产学研金服用”创新要素有效集聚和优化配置。三是鼓励企业加大研发投入,提升自主创新能力,重点在创新药物、微生物技术、生物基材料等领域布局建设一批技术创新中心,加快推动创新资源开放协同和研发成果的转移转化。四是建设一批运营医药合同研发机构(CRO)、医药合同外包生产机构(CMO)、医药合同定制研发生产机构(CDMO)等研发服务机构,加快外包与服务产业链与国际接轨。

4.4 加快建设现代生物技术人才队伍

积极参与、重点统筹科技人才工作抓手,建设、培育高端引领、特色鲜明、功能互补的现代生物技术创新与产业发展人才队伍体系。一是以山东省

科技发展战略咨询专家库建设为契机,依托中国工程科技发展战略山东研究院、山东省产业技术研究院等单位,进一步建立健全山东现代生物技术领域高端智库,为科技创新与产业发展需求、技术前沿预测与战略布局精准把脉,为实施创新驱动发展战略提供高端智力保障。二是瞄准山东现代生物技术发展的迫切卡脖子问题,落实泰山学者攀登计划、泰山产业领军人才科技创业类(海外)、柔性引进等高端科技产业领军人才计划,支持高端人才及团队带项目、带技术、带产业落户山东,为引领产业高质量发展打造新高点。三是对省内现代生物技术创新团队优化整合,以集中力量办大事的原则,采用“一事一议”等方式,对抗体药物、合成生物学等有望进入全国前列的人才团队给予重点支持,培育重大内在创新动力源。四是积极培育现代生物技术开发与成果转化人才团队,以项目为纽带促进人才团队优化组合与研究目标聚焦,促进科技创新与产业发展有效衔接,为产业发展提供新动能。

参考文献

- [1] 陈方,丁陈君,陈云伟. 中国工业生物技术发展态势分析与展望[J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(5): 1-11.
- [2] 李福利. 中国合成生物学发展前景可期[J]. 高科技与产业化, 2019(1): 32-34.
- [3] SEAGER T P, TRUMP B D, POINSATTE-JONES K, et al. Why life cycle assessment does not work for synthetic biology[J]. Environmental Science and Technology, 2017, 51(11): 5861-5862.
- [4] 李晶. 国外农业生物技术的发展研究[J]. 世界农业, 2015(12): 53-56.
- [5] 科学技术部社会发展科技司中国生物技术发展中心. 2019中国生命科学与生物技术的发展报告[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 11-25.
- [6] 国家发展和改革委员会创新和高技术发展司, 中国生物工程学会. 中国生物产业发展报告[M]. 北京: 化学工业出版社, 2019: 166-168.
- [7] GMP实验室. 中国生物发酵产业“十三五”发展规划[EB/OL]. [2020-07-15]. <http://www.360doc.com/content/15/1016/17/8302206506106880.shtml>.
- [8] 科技部. “十三五”生物技术创新专项规划[EB/OL]. [2020-09-10]. <http://www.most.gov.cn/tztg/201705/t20170510132695.html>.
- [9] 山东省人民政府. 关于打造“政产学研金服用”创新创业共同体的实施意见[EB/OL]. [2020-03-21]. http://www.shandong.gov.cn/art/2019/3/21/art_2267_31149.html.

Problems and Countermeasures on the Application of Modern Biotechnology Industry:
Taking Shandong Province as an example

HUANG Bo, DAI Ren-hai, HE Nai-bo, WANG Xian-lei, LI You-xun

(National Oceanographic Center of Qingdao, Qingdao Shandong 266071, China)

Abstract: The tendency of the industrialization of modern biotechnology plays an important role in promoting the process of sustainable economic and social development, such as medicine, agriculture, energy, materials, chemical industry and environmental protection. It has become a focus of today's international competition of science and technology. The overall level of China's biotechnology industry is in the middle and low end of the industrial value chain. This paper analyzes, synthesizes and compares the industrial application of modern biotechnology in Shandong by using the methods of comparison, example and investigation, analyzes the problems in the industrialization application of biotechnology, and puts forward countermeasures and suggestions to promote the industrialization application of biotechnology from the strength of policy incentives, financing, build efficient modern biological technology innovation chain and so on.

Key words: modern biotechnology; industrial application; biological industry