

生物活性物的生物制造：现状、挑战和发展趋势

杨婷婷[#], 曹丛丛[#], 刘毅, 陆震, 王瑞妍^{*}

华熙生物科技股份有限公司, 山东 济南 250000

杨婷婷, 曹丛丛, 刘毅, 陆震, 王瑞妍. 生物活性物的生物制造：现状、挑战和发展趋势[J]. 生物工程学报, 2023, 39(11): 4335-4357.

YANG Tingting, CAO Congcong, LIU Yi, LU Zhen, WANG Ruiyan. Biomanufacturing of bioactive compounds: current situation, challenges, and future perspectives[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(11): 4335-4357.

摘要：生物活性物的生物制造是指利用包括细胞、微生物和酶在内的生物系统生产具有生物活性的天然或合成分子的过程。这些分子可用于制药、化妆品、农业和食品工业等领域，对提高生命质量、延长生命长度具有重要意义。在合成生物学和自动化等技术的推动下，生物制造领域迅速发展，为创造新产品和替代传统产品提供了绿色可持续的生产模式，为生物经济的增长、创新作出了重要贡献。本文结合生物活性物研发及生产情况，简要梳理并分析了国内外生物活性物的现有市场和未来发展。生物制造作为一种绿色、可持续的生产方式，将在生物经济发展中持续发挥重要作用。

关键词：生物活性物；生物制造；合成生物学；生物经济

Biomanufacturing of bioactive compounds: current situation, challenges, and future perspectives

YANG Tingting[#], CAO Congcong[#], LIU Yi, LU Zhen, WANG Ruiyan^{*}

Bloomage Biothechlogy Co., Ltd., Jinan 250000, Shandong, China

Abstract: Biomanufacturing uses biological systems, including cells, microorganisms, and enzymes, to produce natural or synthetic molecules with biological activities for use in various industries, such as pharmaceuticals, cosmetics, and agriculture. These bioactive compounds are expected to play important roles in improving the quality of life and prolonging its length. Fortunately, recent advances in synthetic biology and automation technologies have accelerated the development of biomanufacturing, enabling us to create new products and replace conventional methods in a more sustainable manner. As of now, the role of biomanufacturing in

[#]These authors contributed equally to this work.

^{*}Corresponding author. E-mail: wangry@bloomagebiotech.com

Received: 2023-05-04; Accepted: 2023-08-09

the growth and innovation of bioeconomy is steadily increasing, and this technology becomes a prevalent technology in global markets. To gain a comprehensive understanding of this field, this article presents a retrospective review of Bloomage Biotechnology's Research and Development and briefly reviews the developments of biomanufacturing and offers insights into the future prospects. In conclusion, biomanufacturing will continue to be an important, environmentally friendly, and sustainable production mode in the ongoing development of bioeconomy.

Keywords: bioactive compounds; biomanufacturing; synthetic biology; bioeconomy

生物活性物是一类对生物体生理或细胞功能具有重要影响的活性成分，是合成生物体内关键分子的重要底物，是生物体器官、组织结构及功能的重要调节剂。生物活性物具有抗氧化、抗炎、抗癌等功能，可有效预防多种疾病及代谢紊乱，减轻不健康生活方式和压力对人

体产生的不利影响，被誉为“生命之源”。目前生物活性物已被广泛应用于医药、个护、食品和农业等领域，成为维护人类健康和促进经济发展的重要因素(图 1)。

生物活性物多数是生命体的初级、次级代谢产物，根据来源不同，可分为动植物提取和

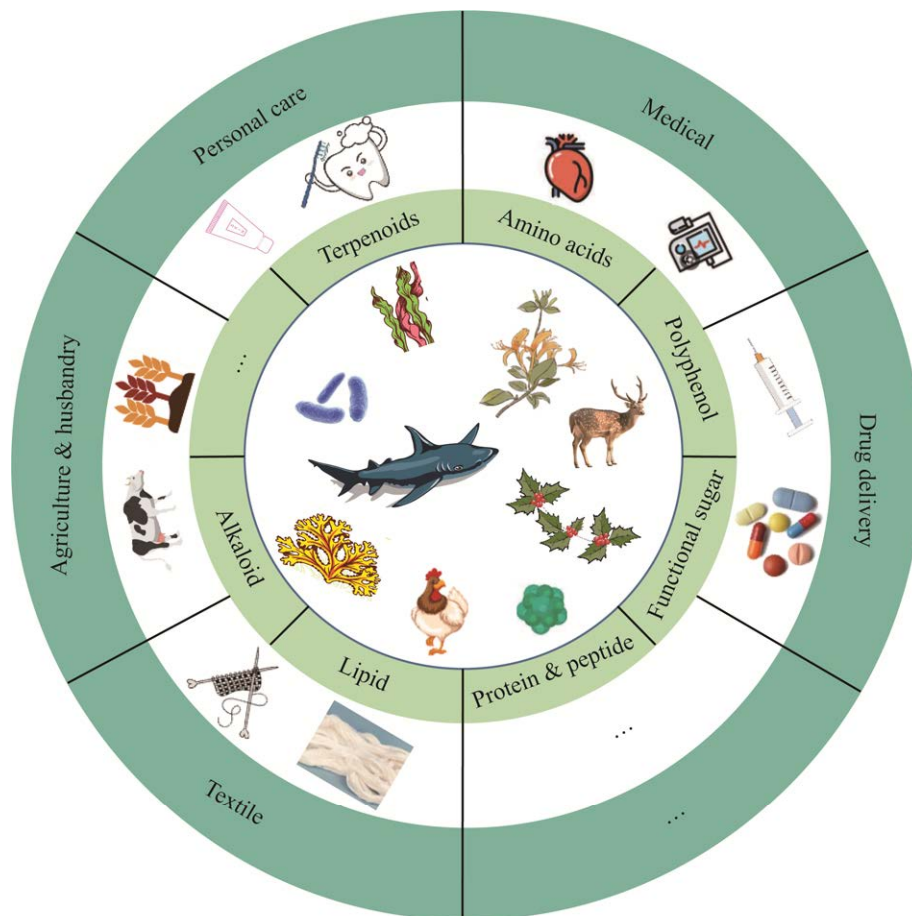


图 1 生物活性物概述

Figure 1 Overview of bioactive compounds.

来自微生物细胞代谢所生成的活性产物；根据类别不同，分为功能糖、活性氨基酸、蛋白质、肽类、萜类、黄酮类、酚类、生物碱、核酸、脂类、酶和维生素等。

动物提取的生物活性物包括功能糖、蛋白质、活性氨基酸、多肽和脂类等。例如 ω -3 在海洋生物及家禽中含量丰富，研究证明，通过膳食补充人体无法合成的 ω -3 能够降低心血管相关疾病的死亡率、减轻慢性糖尿病并发症、调节炎症性疾病等，在发育、代谢和心理健康中发挥关键作用^[1]。植物提取的生物活性物主要包括萜类、黄酮、酚类和生物碱，这些物质虽然不是植物体的主要成分，但在植物适应胁迫、信号交流等生理活动中发挥重要作用。微生物中也含多种对人体有益的次级代谢产物，包括酶类、抗生素等，例如通过微生物发酵生产青霉素、四环素等抗生素，在治疗病毒、细菌感染引起的疾病中具有重要作用^[2]。

作为医药、食品、个护等领域的重要原料来源，生物活性物逐渐被应用到与人类健康生活息息相关的场景中。

在医药健康领域，生物活性物可被用于生化药品、医疗器械、卫生材料和药物递送等场景中，例如，透明质酸在敷料、组织填充等产品中得到广泛研究及应用。贝哲斯咨询调研数据显示，2021 年全球生物活性药物成分市场规模达到 12 550.45 亿元，预计 2027 年达到 17 354.36 亿元，年均复合增长率约为 5.55%，其中中国在全球活性药物成分的市场比重已超过 25%，未来也将是市场增速较快的地区之一^[3]。

在食品保健领域，生物活性物以增强免疫力、助眠、抗氧化和抗衰等功效著称，例如维生素、辅酶 Q10、鱼油、褪黑素、透明质酸和螺旋藻等。据 Euromonitor 统计数据，2021 年全球保健品市场规模达到 2 732 亿美元，其中

美国市场占比 31.22%，中国功能食品市场规模位列全球第二，占比份额达到 17.8%。随着人口老龄化程度不断加深，食品领域生物活性物原料市场将持续攀升。

在个人护理领域，诸多生物活性物因抗氧化、美白、保湿等功效被广泛应用。根据 Polaris Market Research Analysis 数据，2021 年，全球个护原料市场达到 118 亿美元，预计 2027 年将达到 149 亿美元，预测期内年均复合增长率为 4.0%。欧睿数据显示 2021 年国内原料市场占国际原料市场比例约为 16.8%，因此估算 2021 年我国个护原料市场规模约为 180 亿元，随着居民消费水平提高及对美的需求增加，中国将成为全球最大的个人护理品原料消费市场之一。

1 生物活性物的应用及产业化状况

1.1 国内产业格局

随着生物活性物的商业化发展，全球范围内诞生了多家生物活性物及产品核心生产厂商，主要包括巴斯夫、帝斯曼、亚什兰、禾大、克莱恩、赢创和诺维信等。中国作为生物活性物质的重要供应和消费国，在不同领域分别发展出一批优秀的生物活性物质研发与生物制造企业。

华熙生物的主要业务或产品包括透明质酸、胶原蛋白、麦角硫因、依克多因、氨基丁酸和聚谷氨酸等，并拥有多项核心技术和平台，包括微生物发酵平台、合成生物研发平台、应用机理研发平台、交联技术平台、中试转化平台和配方工艺研发平台。

嘉必优的主要产品包括二十二碳六烯酸 (*cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic, DHA)、花生四烯酸、唾液酸、虾青素、番茄红素、 β -胡

萝卜素和 α -熊果苷等。该公司依靠集成工业菌种定向优化技术、发酵精细调控技术和高效分离纯化制备技术等核心技术, 不断提高产品质量和产能, 以满足市场需求。

中科欣扬的核心产品包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、四氢嘧啶和麦角硫因等。作为一家合成生物学公司, 中科欣扬拥有自动化工程平台 (siyo-AI) 和反脆弱生物平台 (siyo-AF) 等使能平台, 以支持其业务的快速发展和创新。

安琪酵母是一家以微生物资源利用为主导的公司, 其主要产品包括传统酵母、酵母衍生物、酵母抽提物、酶制剂、人体健康营养品和酵母精华护肤品系列等。该公司以极端环境微生物资源平台、微生物资源筛选平台、蛋白质高效表达系统平台和微生物代谢工程平台等技术平台为支撑, 不断推动其产品的研发和市场推广。恩和生物借助其自动化技术平台 Bota Freeway 实现了多款高附加值产品可持续、经济性的生产, 产品涉及酶、甜味剂、维生素等。

华东医药作为一家专注于生物医药领域的企业, 致力于开发和生产高质量的医药产品, 其产品涉及多个治疗领域。华东医药的核苷系列产品被广泛应用于治疗病毒性疾病, 在该领域具有显著的市场优势。此外, 华东医药微生物来源的半合成抗寄生虫药物也在对抗寄生虫疾病方面具有独特优势, 该公司的工业微生物在其他药物的生产中也发挥着重要作用。此外, 华东医药为了保证产品质量和生产效率, 建立了完善的微生物构建、代谢产物表达和纯化等技术平台, 以支持其产品的研发和市场推广。

总体而言, 全球生物活性物及产品核心生产厂商已经形成了基本格局, 中国在生物活性物质的研发和生产领域也逐渐崭露头角。上述企业都在不同领域获得了突出的成绩, 并通过

不断创新和技术升级, 不断提高产品的质量和产能, 以满足市场需求。这些企业所拥有的多项核心技术和平台为其在生物活性物质的研发、生产和市场推广方面提供了有力的支撑, 也为全球生物活性物的商业化发展注入了新的动力。

1.2 主要产品市场及产业化发展情况

如前文所述, 生物活性物的种类和应用领域丰富, 且已经形成了较大的市场规模。本文结合华熙生物在生物活性原料研发及生产中的发展, 按照物质类别介绍了主要生物活性产品的产业发展情况。

1.2.1 功能糖类

功能糖是一类具有特殊功效的碳水化合物, 按照分子结构不同可分为功能多糖(如糖胺聚糖类、膳食纤维类等)、功能低聚糖(如人乳寡糖、低聚木糖、低聚果糖等)和功能单糖(如赤藓糖醇、木糖醇、阿洛酮糖等代糖)。功能糖在营养与保健方面具有极大潜力, 其结构与功能的研究显著推动了下游领域的应用。本节以糖胺聚糖、人乳寡糖为例, 介绍了相关功能糖产业的现状。

(1) 糖胺聚糖

糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)是一类由氨基糖和糖醛酸组成的二糖结构单元聚合形成的高分子酸性黏多糖, 广泛分布于细胞表面和细胞外基质, 参与人体多种生理过程。其中, 透明质酸和硫酸软骨素是常见的糖胺聚糖, 它们在多个领域中发挥重要的功能和应用。透明质酸广泛应用于护肤品、食品、医美和药品等领域, 主要作用是保湿、润滑和增弹。硫酸软骨素主要用于保健食品、药品和护肤品, 可改善退行性关节炎、降血脂和保湿。初期这些生物高分子材料的制备主要通过不同的组织提取, 例如透明质酸可以从鸡冠提取, 硫酸软骨素的制备则需要进行猪、牛、鸡等动物的软骨

组织提取。随着生物和发酵技术的发展,多种糖胺聚糖产品的制备已可通过微生物发酵法和体外酶法来实现^[4-6]。以透明质酸为例,华熙生物利用发酵法替代鸡冠提取法,避免了动物提取产量低、病毒污染、溯源难等问题,推进了透明质酸的应用和市场发展。同时,华熙生物开发了合成生物学生产透明质酸的技术,以谷氨酸棒杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)为底盘细胞,筛选、组合途径酶并改造工程菌株,实现了透明质酸 74 g/L 的产量,是目前报道的最高水平。底盘细胞的选择是合成生物学生产透明质酸的关键,野生型兽疫链球菌(*Streptococcus zooepidemicus*)能够天然合成透明质酸,但因基因工程改造难度大,导致发酵产量难以大幅提升,而谷氨酸棒杆菌基因组清晰、基因重组工具丰富,符合合成生物学工程菌的要求。此外,发酵条件的优化是生产透明质酸的关键步骤,由于底物抑制的特性,初期透明质酸的快速产生会影响菌体生长,导致产量不高。因此通过流加糖的方法将底物浓度控制在合理范围内,能够很大程度提高透明质酸产量^[7]。目前酶催化和合成生物学已成为生产透明质酸的主流工艺。

相比于透明质酸生物制造法的迅速发展,商业化硫酸软骨素目前主要通过动物提取法和化学合成法获得。硫酸软骨素以荚膜多糖的形式在一些微生物细胞壁上存在,因此通过合成生物学的思路,改造工程菌实现硫酸软骨素的大规模生产原则上可行。目前菌株改造尚未达到量产的水平,存在产量低、磺酸化水平低、额外的甲醇添加等问题。其中软骨素合成酶是影响产量的关键,因此优化软骨素合成酶序列、提高底物亲和力、提升外源基因表达稳定性或许是提高软骨素产量的有效方式。目前生产硫酸软骨素底盘细胞的研究主要集中在大肠杆菌(*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus*

subtilis)和酵母菌等微生物中。例如 Schiraldi 等在大肠杆菌中插入外源基因,提升质粒在细胞中的稳定表达能力,成功使果糖软骨素产量达到 9.2 g/L^[8]。但果糖软骨素到硫酸软骨素需要经过脱果糖和硫酸化修饰步骤才能够生成最终目标产物硫酸软骨素,该过程工艺复杂,提升了生产成本且降低产物收率,因此并不适用于产业化发展。江南大学康振课题组在毕赤酵母(*Pichia pastoris*) GS115 基因组中整合软骨素合成酶的编码基因 *kfoC*、*kfoA* 及 UDP-葡萄糖脱氢酶编码基因 *tuaD*,成功构建了以甘油为唯一碳源的软骨素合成菌株,并通过发酵过程优化将产量提升至 2.6 g/L,规避了甲醇添加导致有毒副产物的残留问题;在毕赤酵母发酵完成并破碎后,向破碎液中添加 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸和软骨素-4-O-磺基转移酶,实现了硫酸化水平的可控,将硫酸软骨素 A 的磺酸化水平提升至 40%^[9]。

目前,生产透明质酸的企业有华熙生物、焦点福瑞达、阜丰集团和安华生物等,其中华熙生物是占据市场份额较大的企业之一,产能达到 770 t,占据全球市场份额超过 40%,国内市场占比超过 70%。生产硫酸软骨素的企业包括烟台东诚药业、美泰科技(青岛)、嘉兴恒杰生物制药等。

根据弗若斯特沙利文统计数据显示,2016–2020 年间国内透明质酸市场规模从 23.2 亿元升至 35.2 亿元,未来 5 年预计将以 8.8% 的复合增速提升至 52.7 亿元^[10]。山东省生物药业协会硫酸软骨素分会数据显示,2021 年全球硫酸软骨素市场规模达到 14 亿美元,预计 2027 年将达到 18 亿美元^[11]。

(2) 人乳寡糖

人乳寡糖(human milk oligosaccharides, HMOs)是人乳中含量仅次于乳糖和脂类的第三大成

分,其基本组成单元包含葡萄糖、半乳糖、岩藻糖、N-乙酰葡萄糖胺和唾液酸等。根据组成可将HMOs分为3类:中性岩藻糖基化HMOs、中性非岩藻糖基化HMOs和酸性HMOs^[12]。HMOs具有维护肠道微生态平衡、调节免疫力、预防坏死性小肠结肠炎、促进大脑发育和减少感染等功能^[13-14],当前主要应用于调制乳粉、婴幼儿配方食品和特殊医学用途。此外,不同类别HMOs的功能有所不同,如中性非岩藻糖基化HMOs可以促进伤口愈合和毛发生长^[15],而酸性唾液酸化HMOs可以维护肠道稳态、预防或改善坏死性小肠结肠炎、降低黑色素和修复瘢痕。

HMOs的生产工艺包括天然提取、化学合成和生物法。天然提取法因HMOs成分的复杂性和相似性导致生产产量低、成本高,难以实现产业化。化学合成效率低、工艺复杂,同时化学法生产的食品安全问题也阻碍了其产业化道路。生物制造是目前生产HMOs原料最具前景的方式,主要包括酶法发酵和合成生物学技术。由于HMOs中成分超过150种,不同原料适合不同的生产方式,其中研究较多较充分的包括2'-岩藻糖基乳糖(2'-fucosyllactose, 2'-FL)、3'-岩藻糖基乳糖(3-fucosyllactose, 3-FL)、乳糖-N-四糖(lacto-N-Tetraose, LNT)、乳糖-N-新四糖(lacto-N-neotetraose, LNnT)、3'-唾液酸乳糖(3'-sialyllactose, 3'-SL)和6'-唾液酸乳糖(6'-sialyllactose, 6'-SL)。其中2'-FL和3-FL更适合合成生物学技术来生产,因为它们的酶催化过程复杂,底物价格昂贵。相比起来,LNnT的酶催化过程需要的酶种类较少,过程简单,因此酶催化法可以满足LNnT的生产。

2'-FL是技术发展较快、商业化程度最高的一种HMOs,但目前合成生物学生产2'-FL依然有非常大的发展空间。目前面临的问题包括合

成路径中关键酶种类较多,多种酶的可溶性和酶活较低,可内源生产前体物质L-岩藻糖的大肠杆菌会产生内毒素且容易被噬菌体污染,以及2'-FL容易在细胞内驻留等,使得HMOs的合成生物法生产壁垒较高。未来发展HMOs合成生物技术要关注关键酶的研究与优化、食品安全级底盘微生物细胞改造、分离纯化工艺研究等。

在法规方面,美国、欧盟、澳大利亚和新西兰等地区已批准多种HMOs作为食品添加剂或新型食品原料。当前,帝斯曼、科汉森、Inbiose和杜邦等企业是HMOs市场的龙头企业。我国HMOs产能在近几年逐渐扩大,例如一兮生物公司实现了HMOs产业化,正式投产后产能达到3 000 t;芝诺科技针对2'-FL的生产构建了具有自主知识产权的工程菌株,并在山东省东营建设了年产能100 t的生产基地,此外其位于江苏省泰州的生产基地预计2023年投产,年产能可达到200 t。根据QYR的统计数据,2021年全球HMOs市场销售额达到了约2.7亿美元,预计2028年将达到约18亿美元,年复合增长率约为30.6%;2021年中国HMOs市场销售额达到了约0.39亿美元,预计2028年将达到约2.2亿美元,年复合增长率约为25%^[16]。

1.2.2 活性氨基酸类

氨基酸是构建生物机体众多生物活性大分子的基本单元之一,对于生命活动具有不可或缺的重要意义。本节主要介绍 γ -氨基丁酸、麦角硫因、5-氨基乙酰丙酸的功能及产业现状。

(1) γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),是最早发现于马铃薯块茎中的一种非蛋白天然活性氨基酸,广泛分布于动物、植物、微生物体内,是哺乳动物中枢神经系统中最为重要的抑制性神经递质,在生物体内参与多种神经生

理活性；GABA 广泛应用于食品、医药和化妆品领域，主要功效包括安神、助眠、中枢神经系统抑制性神经递质等，目前已被用于开发抗焦虑的精神类药物。研究证明 GABA 能够快速到达真皮层发挥功能，在化妆品中添加 GABA 具有即时抗皱、抗衰老、美白提亮肤色等作用^[17-18]。

目前，GABA 的生产工艺主要包括化学合成法、植物提取法和生物发酵法，其中生物发酵法采用全细胞催化方式产量较高，普遍在 50–100 g/L^[19-20]。随着合成生物学的发展，构建高产 GABA 工程菌株，经优化后产量可达 500 g/L 以上^[21]。目前，海内外多家生产企业参与了 GABA 市场的竞争，其中日本富尔玛、日本协和发酵工业、日本积水化学等企业是海外主要生产商，国内生产企业包括华熙生物、上海励成营养、洛阳华荣生物和安徽欣诺贝等。GABA 在各国的法规情况不尽相同，日本和中国均可用于食品、医药和化妆品，美国允许用于膳食补充剂、化妆品和医药。据新思界产业研究中心发布的行业报告显示，2021 年全球 GABA 市场规模约为 0.88 亿美元，预计到 2027 年市场将以 6.7% 的年均复合增速增长到 1.3 亿美元以上^[22]。

(2) 麦角硫因

麦角硫因(ergothioneine, EGT)是一种稀有的天然手性氨基酸，具有良好的清除自由基、维持 DNA 合成、细胞免疫、抗辐射、美白及抗衰老等生理保护功能^[23]。麦角硫因作为一种稀有的高附加值产品，在食品、化妆品和生物医药等行业具有广阔的应用前景。其主要功效包括增强免疫力、辅助降血糖、抗氧化、缓解体力疲劳和促进皮肤细胞胶原蛋白产生等。麦角硫因的生产工艺包括化学合成法、提取法和生物发酵法。其中，化学合成法需要经过 8 个繁琐的步骤，很难控制产物的旋光性；提取法通常采用野生食用菌如灵芝(*Ganoderma lucidum*)、牛

肝菌(*Boletus edulis*)等进行热水浸提，菌培养周期长、产率低，导致生产成本高；生物发酵法则可以通过食用菌液体深层发酵或合成生物学构建高产工程菌等方式高效生产麦角硫因^[24]。目前以大肠杆菌、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)为底盘细胞，通过基因工程技术实现了麦角硫因合成酶的异源表达，但整体产量较低，因此提升工程菌生产麦角硫因的能力依然是推动麦角硫因市场发展的重点因素之一。江南大学王丽等通过在大肠杆菌中异源表达两种合成途径，发现来源于粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)的基因 *egt1* 可提高麦角硫因产量，同时改造了氨基酸前体的合成途径，将产量提升至 710.53 mg/L^[25]。Tanaka 团队通过半胱氨酸合成与分泌能力筛选出一株高产菌株，整合 *egtA-E* 外源基因，将麦角硫因产量提升至 1.3 g/L^[26]。天津科技大学近期发表的专利数据显示，通过在大肠杆菌宿主中异源过表达 *egtD*、*egtB*、*egt2*、*hisG*、*hisDBCHAFl*、*cys/serA* 和 *metK* 等基因，同时敲除 *tnaA* 基因，在 2 L 罐中发酵 60 h 后麦角硫因产量达到 7.2 g/L，大幅提高了麦角硫因的产量和生产强度^[27]。江南大学康振团队聚焦工程菌株前体供应能力不足的问题，证明了组氨酸利用是限制麦角硫因产量的关键因素，通过优化组氨酸供给，同时利用 CaCl_2 提升细胞膜通透性，成功将麦角硫因产量提升至 2.01 g/L^[28]。

随着合成生物学技术生产麦角硫因产量逐渐提高，越来越多企业开始利用合成生物学技术替代提取技术。目前市场上麦角硫因的生产企业较多，海外主要有 Tetrahedron、Mironova Labs 和 Blue California 等，其中 Tetrahedron 市场占比接近 60%，是全球主要供应商之一。国内麦角硫因核心供应商包括华熙生物、深圳瑞德林、成都健腾生物、西安赛邦生物、天津市

中科诺识、泰州天鸿生化科技和中科欣扬等。华熙生物于 2022 年发布超纯麦角硫因 pure 产品，中科欣扬利用其合成生物学平台开发了麦角硫因的纯生物合成方式，产量达到 10.5 g/L。

在市场管控方面，麦角硫因在不同国家和地区的法規情况也各不相同，例如在欧盟，其被视为新资源食品和化妆品原料，在美国则被认为是膳食补充剂和化妆品，在中国和日本，麦角硫因可作为化妆品原料和食品膳食补充剂。根据 Global Info Research 数据整理，2020 年全球麦角硫因市场销售额为 9 680 万美元，市场主要由欧洲和北美占据，预计 2027 年将超过 8 亿美元。同时，2022 年全球麦角硫因产能达到 1 200 t^[29]。

(3) 5-氨基乙酰丙酸

5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)，是一种高附加值的氨基酸衍生物，它是生物体内天然存在的一种功能性非蛋白质氨基酸，是血红素、叶绿素、维生素 B12 等四吡咯化合物生物合成的必需前体，对植物光合作用和细胞能量代谢有重要影响。

5-ALA 广泛应用于保健品及化妆品、医药、农业及畜牧业领域的产品。其在化妆品及保健品中的主要功效包括提高基础代谢水平、促进代谢、缓解疲劳、提高运动机能、增强免疫功能、清除自由基、缓解代谢类疾病、抵抗光老化和色素沉着、减淡细纹、均匀肤色和使肌肤光滑等。5-ALA 还可以促进植物的光合作用、提高植物的抗逆性、促进果实着色和提高产品品质，发挥除草剂和杀虫剂功效^[30]。此外，5-ALA 作为第二代光敏剂，可用于光动力学治疗，包括皮肤病和老年性黄斑变性、类风湿关节炎等疾病^[31-35]。在畜禽生产中，5-ALA 能有效促进动物生长、提高饲料转化率和机体免疫力^[36-38]。

该物质的生产工艺包括化学合成法和生物

发酵法，目前的生产方式仍以化学法为主。生物发酵法具有步骤少、副产物少、分离提纯简单、得率高、环境友好和生产成本低等优点^[39-40]，是未来研究发展的主流方向。目前利用基因工程菌生产 5-ALA 主要在大肠杆菌和谷氨酸棒杆菌中进行。1996 年，van der Werf 等将外源 5-ALA 合成酶编码基因 *hemA* 转入大肠杆菌，成功合成了 2.94 g/L 的 5-ALA^[41]，之后随着各团队对不同菌株、不同酶的研究，以及对发酵过程的控制和发酵条件的优化，逐渐将 5-ALA 产量提升至 25.05 g/L^[42]。

生产 5-ALA 的企业包括西安赛邦生物、郑州信联、苏州纳美特、西安天丰、复旦张江、思佰益、Medac GmbH、Midas Pharma GmbH 和 Neopharma 等。据 QYR 数据统计，截至 2020 年，5-ALA 全球市场规模约为 7.7 亿元^[43]。

1.2.3 蛋白质类

生物活性物质中的蛋白质产品种类丰富，用途广泛，除具有一般蛋白质的营养作用外，还具有某些独特的生理活性，如抗氧化、抗衰老、免疫调节、保护心血管和镇痛等，在人类生命的进程中有着极其重要的地位，广泛应用于医药、护肤品、食品等多种领域，市场前景广阔^[44]。

胶原蛋白、弹性蛋白、免疫球蛋白和乳铁蛋白是具有广泛应用的蛋白质，其中，乳铁蛋白具有结合并转运铁的能力，可增强铁的吸收利用率^[45]；胶原蛋白可用于组织填充^[46]，具有保湿美白、紧致祛皱、保湿抗衰和屏障修复^[47]等特点；弹性蛋白促进伤口愈合，刺激皮肤微循环，减少皱纹^[48-49]；免疫球蛋白可用于注射用人免疫球蛋白、狂犬病人免疫球蛋白等几类产品。针对这些蛋白质在医疗、食品、护肤品等领域的应用，国家已经出台多项法规及行业标准，加强对蛋白质类产品的使用监管，例如：

YY/T 1888—2023《重组人源化胶原蛋白》医疗器械行业标准^[50]、《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》^[51]、Q/HBJT 0032 S—2022 弹性蛋白肽^[52]、Q_HZL 38—2023 弹性蛋白粉企业标准^[53]、《中国药典》(2015 版)^[54]、《欧洲药典》9.0^[55]等。

活性蛋白的生产方法主要是从动物组织提取、化学合成及利用基因工程用微生物及病毒生产。动物蛋白大多从动物血液中提取，存在交叉感染和过敏反应等风险；植物提取工艺复杂、成本相对较高；化学合成适用于短肽的生产，合成蛋白质产率低下，成本和产能都无法满足工业化需求。合成生物学能够利用廉价碳源，大规模自动发酵蛋白质，同时为蛋白质序列及结构优化提供了便利的技术。以胶原蛋白为例，除了从动物组织中提取胶原之外，多家企业纷纷布局了重组胶原技术，利用微生物或其他细胞生产胶原蛋白，同时能够优化蛋白序列，提升重组胶原蛋白的生物活性。目前重组胶原技术主要的壁垒在于如何进行修饰实现胶原的三螺旋结构。随着技术和市场的快速发展，国家对于重组胶原蛋白的监管政策逐渐完善，近期国家药监局医疗器械技术审评中心公布了《重组胶原蛋白创面敷料注册审查指导原则》和《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》，进一步规范了重组胶原蛋白在医疗器械应用中的管理^[56-57]。

目前华熙生物、锦波生物、巨子生物、江山聚源和创健医疗等公司实现了利用工程菌生产重组胶原蛋白的技术。其中巨子生物和江山聚源产品以护肤品和敷料为主，锦波生物、创健医疗等公司的胶原产品布局以注射类医疗器械为主。在产能方面，创健医疗拥有 30 t 胶原蛋白发酵规模，根据巨子生物招股书显示，其产能为每年 10.88 t，产品纯度可达到 99.9%，预计未来产能可达到 212.5 t。在市场激烈的同质化竞争

中，蛋白质的生物活性优化和三螺旋结构的形成将是各企业破局的重点。据 Mordor Intelligence 统计，2023 年全球胶原蛋白市场规模约为 55.2 亿美元左右，预计 2028 年达到 79.8 亿美元，年复合增长率为 7.66%^[58]。

1.2.4 肽类

多肽是重要生物活性物质，广泛参与并调节生物体内各系统、器官和细胞功能活动，是细胞生理代谢不可或缺的参与者。目前多肽在药物应用的研究已有 100 余年，除医药领域外，还普遍应用于食品、保健品、日化产品、检测试剂盒、化妆品、生物材料和生物农药等领域^[59]。随着生物技术的高速发展，多肽产业已成为生物经济发展的重要组成部分。

根据多肽应用方向，可将多肽分为药物多肽、营养多肽、其他功能多肽。药物多肽是一类具有多种功效的生物分子，常见的多肽药物包括利拉鲁肽、索马鲁肽和胸腺五肽等，可以作为信号分子参与生理代谢，应用于治疗糖尿病、肿瘤、胃肠道疾病、心血管疾病和病毒类疾病等方面^[60-61]。营养多肽包括大豆肽、玉米肽、牡蛎肽和地龙蛋白肽等，它们可以调节生理功能、抗衰老、调节神经系统和增强机体免疫功能^[62]，常应用于功能性食品及保健品。抗菌多肽则具有抗细菌、抗真菌、抗病毒和癌细胞杀伤等功效^[63]，其中较为常见的有乳酸链球菌素、天蚕素和短杆菌肽等，多应用于医药领域以及农业生产中动植物病害的生物防治。美容多肽则能够抗皱、美白、祛斑、促进毛发生长、创伤修复和抗衰老，在皮肤自然老化及护理过程中发挥独特的效果，应用较广的美容多肽包括肉毒杆菌肽、芋螺肽、胜肽和蛇毒肽等。

在生产方面，多肽类产品的生产方法包括固相合成法、液相合成法、微生物发酵法、蛋白酶解法和基因工程法等^[64]。尽管利用生物发

醇合成多肽能够实现 40 个氨基酸的长肽链,但提高合成效率及降低长肽链合成成本仍是研究重点之一,目前多肽行业内企业仍以配套服务为核心,制剂企业偏少,龙头供应商包括罗氏、辉瑞、赛诺菲、诺华制药、翰宇药业和中肽生化等。据 QYR 发布,2021 年全球多肽药物市场规模为 285 亿美元左右,在全球医药市场占比 2.19%^[65]。同时,根据 Global Info Research 公布数据,2022 年美容多肽市场规模约为 21.41 亿美元,预计 2029 年将达到 46.7 亿美元,年复合增长率约为 11.8%^[66]。

1.2.5 核酸类

核酸是由核苷酸单体通过磷酸二酯键连接而成的生物大分子,由戊糖、碱基和磷酸组成。核酸产业在国民经济中占据重要地位,涉及食品、医疗保健、农牧渔业和生化试剂等多个领域,如某些核苷酸作为调味剂,其鲜味是普通调味品的数十、上百倍;在保健行业,某些核酸类物质具有促进生长发育、延缓衰老等功效^[67-68];在农牧渔业,核酸类物质也被用作肥料或饲料促进作物和畜禽生长^[69-71];在医药行业,核酸类药物在抗病毒、癌症和慢性病治疗中广泛应用;在科研中,核酸类物质作为生化制剂已达数百种。

核酸类物质可分为核苷酸/核苷单体、核苷酸及核苷衍生物,核酸类生物活性物的典型代表为酵母 RNA、多聚脱氧核糖核苷酸(polydeoxyribonucleotide, PDRN)等,它们具有作为前体物质参与机体核酸物质补救合成途径、促进肠道发育和菌群平衡、激活腺苷受体通路等功能,可应用于水光、关节注射、面部填充和滴眼液等医美药械^[72-74]以及功能食品、饲料添加剂^[75-76]等领域。核苷酸/核苷单体,例如腺苷、肌苷、尿苷和鸟苷等物质,可以增强能量代谢、促进蛋白质合成和提升免疫力,可应用于心脑血管、肝脏疾病治疗,神经保护、癌

症辅助治疗,调味品、功能食品等产品中^[77-79]。核苷类衍生物由于其抗病毒和抗肿瘤活性,广泛应用于医药产业,其主要通过在体内转化为相应的 5-磷酸核苷衍生物,从而在胞内核酸物质合成中整合到 DNA/RNA 分子内,发挥抑制细胞分化和诱导细胞凋亡的功效。另一方面,核苷类衍生物也能够作为细胞核苷代谢途径酶和病毒的逆转录酶等的抑制剂来发挥药理活性^[80-81]。

目前核酸类物质主要通过生物发酵法生产,在微生物细胞内通过从头合成途径或补救合成途径来生产目标核酸产物。主要供应商包括 Danaher Corporation、Merck KGaA、Eurofins Scientific SE、Thermo Fisher Scientific Inc.和 Agilent Technologies, Inc.等海外公司及华熙生物、广州锐博、合全药业和上海兆维等国内公司。根据共研网数据显示,2021 年我国核酸行业市场规模超过 50 亿元^[82]。

1.2.6 植物天然产物

人类在公元前 2600 年就将植物天然产物作为小分子药物的重要来源^[83],其中功能明确的天然产物主要包括萜类、苯丙素类、黄酮类和生物碱等,如二萜的紫杉二烯、三萜的甘草酸、苯丙素类的红景天苷、黄酮类的灯盏乙素和苜蓿基异喹啉类生物碱的血根碱^[84]。天然产物生物活性诸多,在医药及化妆品领域应用广泛,此外在食品及保健品领域也有涉及。本节以萜类、苯丙素类、黄酮类和生物碱类 4 类物质为例,介绍了天然产物的功效、应用领域、生产工艺、法规情况以及主要供应商和产业规模等信息。

萜类化合物具有降糖和抗癌等功效,同时植物来源的萜类具有芳香气,被广泛应用于香料、香水、调味剂及化妆品等行业。生物碱由于具有 N 杂化结构,具有显著的抗癌活性。苯丙素化合物主要在抗氧化、心血管保护、抗病毒和凝血等方面有显著药理活性。

植物天然产物可以通过代谢工程、合成生物学等手段进行生产，例如通过代谢工程手段直接在植物、微生物等底盘细胞中促进萜类化合物的合成^[85]。苯丙素类的合成生物学手段是通过改造模式微生物，导入外源酶、以葡萄糖和廉价碳源为底物发酵合成^[86]。此外，通过构建共同的前体物质，可以获得丙二酰辅酶 A 大量积累的菌株，经由 4-羟化酶的催化生成对-香豆酸，同时，通过表达甲基转移酶、P450 酶等催化剂，还可以生成多种黄酮类化合物^[87]。生物碱类物质通常以 L-色氨酸、牻牛儿基二磷酸盐(geranylgeranyl diphosphate, trisammonium salt, GPP)、L-酪氨酸和鸟氨酸为前体，在细胞色素 P450、甲基转移酶、还原酶和脱羧酶等的催化下形成^[88]。生产植物天然产物的海内外的供应商包括 IFF、Givaudan、Symrise、Kerry Group PLC、ADM、Synthite Industries Ltd、Kalsec Inc、Carbery Group、DSM 等以及国内的华熙生物、晨光生物、莱茵生物、红星药业、欧康医药、岳达生物、华康生物、康隆生物、博瑞生物等。根据前瞻产业研究院统计，2022 年全球植物提取物市场规模达到 344 亿美元^[89]，同时中国医药保健品进出口商会及前瞻研究院数据显示，2022 年我国植物提取物市场规模超过 44 亿美元^[90]。

1.2.7 活性脂质

活性脂质是存在于人体或者动植物体内发挥重要生理活性的一类物质，能够提供能量，同时是构成细胞膜的重要成分之一。除此之外，多种脂质已被证明参与细胞信号传导、基因表达调节、炎症反应和癌变等生理病理过程，由此可看出脂质与人体健康息息相关。本节以 ω -3 系多不饱和脂肪酸为例，介绍相关活性脂质产业的现状及发展趋势。

ω -3 多不饱和脂肪酸主要是 α -亚麻酸(α -linolenic

acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)，广泛存在于植物、鱼类及藻类生物中，能有效促进人体生长发育，具有抗炎、抗癌、预防心脑血管疾病、防治糖尿病和降血脂等重要的生理功能。其中，DHA 可以促进脑细胞的生长发育，预防心脑血管疾病，以及调节中枢神经，素有“脑黄金”称号；ALA 可以降低血脂、营养脑细胞、抗过敏、调整人体免疫系统、抗抑郁、抗肿瘤，以及抗衰老等；EPA 则可预防血脂异常、调节血压、调节葡萄糖代谢、减肥、抗炎以及缓解抑郁。 ω -3 多不饱和脂肪酸的应用领域广泛，包括功能性食品及饮料、婴儿配方奶粉、药品和膳食补充品等。生产工艺主要有从深海鱼油中提取和以亚麻籽、大豆和油菜籽为原料提取等。此外，生物合成技术也在发展中，例如 DHA 的生物合成实现了较为广泛的产业化^[91-93]，但行业整体目前还不成熟^[94-98]。 ω -3 多不饱和脂肪酸全球主要供应商包括 DSM、BASF、Pelagia (EPAX)、Golden Omega、TASA、Omega Protein、Croda、GC Rieber 和 Polaris 等，国内供应商则有禹王制药、江苏奥奇海洋生物、四川欣美加生物、成都圆大生物、新洲海洋、仁普药业和新诺佳生物等。据《2021-2027 全球与中国 ω -3 多不饱和脂肪酸市场现状及未来发展趋势》报告，2020 年全球 ω -3 市场规模达到了 984 亿元，预计 2026 年将达到 1 447 亿元，年复合增长率为 5.6%^[99]。

2 生物制造技术的发展及对生物活性物产业的意义和影响

2.1 生物制造的内涵及发展

生物制造是绿色、可持续的生产方式，其运用生命科学、现代制造科学的原理和方法，

以 CO₂、葡萄糖、淀粉和木质纤维素等可持续的生物质为基础原料,在天然或改造的生物系统中生产合成出具有更高附加值的生物活性原料^[100],能够降低工业经济对生态环境的影响,推动物质财富的绿色增长和经济社会的可持续发展。生物制造突破了传统物理化学制造的界限,实现原料生产方式的替代,拓展了人类改造自然、制造产品的能力。以透明质酸为例,华熙生物通过生物合成将透明质酸产率提高到动物提取的 4 倍以上,同时减少能源和淀粉等物质消耗 60%–75%,降低碳排放 35%–65%,创造了绿色生物制造替代动植物提取的典型案列。

生物制造在一定程度上是取代动植物提取和化学合成的革命性技术。动植物提取经常受到原料来源稀缺、生物安全和生产成本的影响。例如红景天苷需要从国家二级珍稀植物红景天根部提取,高昂的价格限制了其应用和市场发展。再比如最初从鲨鱼肝脏中提取的角鲨烯,因 Amyris 开发合成生物学的生产方式才得以扩大市场应用,成为个护领域的明星原料。此外,动植物提取单一成分往往成本较高,很多原料以粗提物为主。合成生物学为上述情况提供了解决方案,通过基因工程改造细胞工厂,使其高效生产特定产物,避免了动植物提取的饲养、种植等空间限制,提示可溯源性,同时能提高产品纯度、降低生产成本。与化工合成相比,合成生物学不需要复杂的催化工艺,能够减少污染物排放,适用于结构复杂的大分子化合物的生产。之后随着合成生物学技术的发展,以一氧化碳和二氧化碳为碳源的发酵技术将进一步减轻对化石原料的依赖,打造更加绿色可持续的生产方式。

生物制造在百年的技术发展过程中经历了 3 次技术革命。第一次技术革命是基础发酵技术,通过单一培养发酵生产初级代谢物,比如做面包、制酱、酿醋和酿酒等。第二次技术革

命是微生物定向发酵,筛选自然界中能够生产某种特定物质的细菌或细胞,获得对生命健康有帮助的生物活性物,比如酶、抗菌素、透明质酸等。随着基因编辑技术、生物信息学等技术的不断更迭,催生了以“合成生物学”为核心的第 3 次技术革命。利用工程化手段有目的地改造设计原有生命体,构建细胞工厂,创造性生产生命体所需要的功能糖、蛋白质、活性氨基酸、维生素和天然产物等活性物质^[101]。

2.2 生物制造产业的关键技术

生物制造是利用生物体机能进行物质的加工与合成,工业菌种是生物制造产业看不见的“芯片”,菌株改造技术是生物制造的核心步骤。首先,菌株改造可以提高生产效率。传统的发酵工艺中,微生物在生长和代谢过程中往往存在一系列的限制因素,如营养物质供应、代谢产物积累等,导致生产效率低下。通过对微生物进行基因组改造和代谢调控,可以消除这些限制因素,提高生产效率,降低生产成本。其次,菌株改造可以提高产物质量,通过调控微生物代谢通路,增强目标产物的合成能力,同时降低有害代谢产物的合成水平,从而提高产物质量和纯度。最后,菌株改造可以开拓新的产业领域和商业应用。生物制造已经成为了未来产业发展的重要方向之一,菌株改造技术的不断发展和完善,将有助于开拓新的产业领域和商业应用,如生物医药、食品添加剂、化工原料等。

随着合成生物学领域的飞速发展,基于理性改造技术所构建工业菌株使得生物活性物的规模化开发及应用变成可能,另一方面发酵工业自动化、智能化发展则是进一步推动了生物活性物的落地生产,具体来说其核心点可汇总为以下几点。

2.2.1 菌种关键基因组件的挖掘及高通量筛选

将经过功能表征,编码某种生物学功能的

基因序列通过人工设计，构建相应的模块或合成途径，转入到合适的底盘细胞中表达，获得功能增强或者全新的细胞工厂，实现生物活性物的高效合成。这个过程中特定基因序列功能的发现为构建细胞工厂实现规模化生物制造奠定了物质基础，高通量测序技术及高通量筛选技术则为其指明了方向。越来越多具有潜在能力的菌株被筛选鉴定出来，如黄三文课题组通过破解黄瓜的基因组数据，结合代谢组学、比较基因组学等，最终发现 9 个与黄瓜中葫芦素 C 合成相关的基因，并鉴定了其中 4 个酶的功能，破解了黄瓜苦味合成及调控的机制，为三萜葫芦素的生物合成奠定了重要基础^[102]。

2.2.2 工业化底盘细胞的优化

基因片段需要在底盘细胞中发挥作用，所以用于工业开发的菌株需要遗传背景清晰、遗传操作简便、生长快和易大规模培养。常见底盘细胞有大肠杆菌、酿酒酵母、链霉菌 (*Streptomyceskanamyceticus*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)和枯草芽孢杆菌等，上述大多数底盘细胞已有丰富的代谢工程手段来构建相应合成途径以提高目标产物产量实现生物活性物规模化生产。采用 CRISPR 技术、多元自动化基因组工程、位点特异的同源重组等基因组编辑技术，均可实现同时对基因组多个位点的编辑，如应用快速编辑宿主基因组的 CRISPR 辅助多重自动化基因组工程，在大肠杆菌 BL21(DE3)中敲除噬菌体序列等可能造成基因组不稳定的元件以及一些非必需序列，显著提高了细胞及基因组的稳定性^[103]。合理选择和利用底盘细胞是人工重构高效表达途径，实现工业生物制造的前提。

2.2.3 活性物合成途径的工业化系统设计

转化率、生产速率和产量是衡量细胞工厂是否能实现工业应用的关键指标。为使底盘细

胞具备工业化应用的能力，设计者会针对特定活性物的合成路线进行系统性优化。通过调整合成途径中关键酶酶活，检测中间代谢物的含量变化，选择能响应关键中间代谢物的元件，构建动态感应调控系统来调控基因的表达高低，可智能地维持代谢途径的平衡，实现途径的高效运作，使生物活性物发酵产量跃迁上升，向生物活性物的低成本制造及工业化生产迈出坚实的一步。

2.2.4 生物制造过程的智能化开发

在工业化发酵中，最为重要的就是菌种发酵批次间稳定性。生物制造的规模越大，传质、传热会越难以控制，菌体生长和产品性能则会出现不可预见的偏差。伴随着科技的发展，发酵技术发生着里程碑式的转型，如多维度传感器的开发使得工业生产中不再仅仅局限于温度、压力、溶氧和 pH 等基本物理化学参数的抓取，渗透压、氧化还原电位和产物浓度，甚至活细胞浓度、菌体形态，也可以在无菌状态下直接同车间发酵设备相连实现发酵过程参数在线自动实时采集，为生产提供有力数据支持。在氨基葡萄糖和麦角固醇的生产中，真菌孢子数量是过程检测的重要参数，但手动检测耗时较长，不易操作。数字化图像处理成为检测发酵、监控生物量的一种有力工具，可快速无菌取样进行立体显微镜拍摄，直观反映菌体的生长状况。除了数据上的智能化收集与分析以外，代谢智能化动态调控、多参数自动偶联等越来越多的工业智能化模型为生物制造服务。有了这些智能化解决方案，可以高效地在生产中对各个条件进行快速优化，所得最优条件适配到各个生物活性物的规模化生产中，实现降本增效。

生物活性物的生物制造离不开菌种，拥有一个菌种，就拥有一个产品，甚至占领一个市场，而菌株的获得需要先进的“系统论”“控制

论”“信息论”的合成生物学做支撑,有了优势菌株,经过智能化设备高效优化,可以为每一个生物活性物迈向产业化搭建坚实的桥梁。

3 产业的机遇与挑战

3.1 机遇

3.1.1 中国是世界生物活性物生物制造的主战场和主力军

中国是地球上生物资源最为丰富的国家之一,同时也是世界制造大国,拥有国际上生物发酵产业中的主要产业,其中氨基酸、有机酸产能世界第一。在生物制造技术的引领下,开发多样化的生物活性物质,培育新兴产业,可将资源优势转化为竞争优势。

中国在生物制造领域正逐渐由发酵大国发展为发酵强国,已建设多个由国家、部门及地方政府资助的生物技术重点实验室和国家级企业技术中心,搭建了一系列关键平台技术。我国科学家在合成生物学研究与技术开发、基因编辑、活性物的生物制造等方面取得了多项重大原创性突破,达到全球领先水平。此外,中国作为人口大国,是世界上最大的生物制造产品消费市场之一,随着全球对生物活性物市场需求的增加,中国将成为生物活性物生物制造的主战场和主力军。

3.1.2 合成生物学助力生物活性物绿色可持续的生物制造转化

动植物提取的传统生产方式来获得生物活性物高度依赖动植物资源,其效率低下、可持续性差、成本较高。合成生物学将工程学原理和生物学相结合,建立了定量预测、可控再造的细胞工厂生产新范式,颠覆了传统生物活性物的生产制造方式,使得生物活性物的获取具有可持续性和绿色环保的优势。细胞工厂(即生产菌种)是生物制造的核心要素,能直接将原料

逐步转化为目标产品,显著提高了原料利用能力和转化效率。这使得生物活性物的获取效率大大提升,成本大大降低,从而进一步扩大其市场应用。

3.1.3 数智化技术进步推动生物活性物生物制造产业迈进新高地

生物制造已经进入快速发展阶段,突破性成果不断出现,基因编辑、核酸合成技术、计算机辅助设计、自动化技术和人工智能(artificial intelligence, AI)等技术及相关平台的发展,为生物活性物的研发和生产提供了有力的技术支持。例如,基因编辑的技术迭代允许科学家们进行高效简易的遗传改造, AI的发展给蛋白质设计带来巨大的技术变革。由英国 DeepMind 公司开发的 AI 程序 AlphaFold 能够预测出 2.14 亿个蛋白质结构,几乎涵盖了地球上所有已知的蛋白质^[104],极大程度地加速了活性物的研发。

大力发展生物活性物的生物制造产业,是抢抓生物经济发展机遇的有力手段,同时也是扩大生物活性物消费市场的有效举措。尽管中国在生物经济发展的机遇期抓住了先机,但依然面临着诸多挑战,想要打造绿色生物制造大国乃至强国还有很长的路要走。

3.2 挑战

3.2.1 颠覆式技术创新不足,先进生物制造技术体系不完善

经过数十年的努力,我国生物技术的产业与发展已经取得了长足进步,但总体来看,在生命科学、生物制造等领域的理论水平和生产技术尚处于起步阶段,与发达国家相比依然滞后。在硬件设备、人工智能、菌株改造等方面存在短板,核心技术和中高端设备及零部件严重匮乏,流式细胞仪、高效液相色谱仪、大型生物反应器和高通量测序仪等严重依赖进口;发酵及生物合成中大量的核心菌种被国外垄断。

欧美等发达国家对我国生命科学领域的打压逐渐加重，尤其是美国对中国技术及设备出口限制日趋严格。数据显示美国先进生物技术出口至中国的比重在 2019–2020 年期间环比下跌 19%^[105]。此外，美国商业部工业安全局(Bureau of Industry and Security, BIS)于 2022 年对生命科学上游涉及的设备、耗材进行了细致严格的出口管制，如生物反应器、切向过滤器、冻干机和核酸合成装备等。这种严格的限制对中国的研发和生产影响很大，如果过多的特定必要物品无法进口，势必造成国内企业供应链的中断危机。

3.2.2 科技成果转化体系不完善，对企业创新人才的支持力度仍待加强

近年来，国家对加快科技成果转化做出了大量决策部署，多措并举推动科技成果转化，取得了一定成效。目前的科技成果转化仍存在较多“堵点”，如科技成果自主处置权、转让支付模式、企业风险承担、政策资金支持和专业人才支撑等。我国应进一步加强顶层设计，助力科研成果落地转化，加快支持企业发展的政策落地见效。同时，应加快部署新的生物技术攻关计划，强化产学研结合力度。

人才是创新的第一资源，科技成果或企业转化成果归根结底在于人才，只有给人才更多的支持才会加速行业的发展。当前在合成生物学领域，对人才尤其是企业创新人才的支持力度仍待加强。培养人才、支持人才、将科技成果逐渐转化落地，才能够在国际形势扭转的大背景下实现生物技术的弯道超车，从而推动国家生物经济高速发展。

3.2.3 生物制造产业法律法规建设滞后，监管力度不足导致生物活性物市场尚不规范

我国与生物制造产业相关的项目审批、资源采购、科技成果转化和知识产权保护等制度

还不能适应技术飞速发展的节奏，体系建设不全、法规不健全等问题阻碍了生物活性物研发及商业化的进程。例如在生物活性物研发的政策法规方面，尤其是食品原料，美国 FDA、欧盟、澳大利亚、新西兰等已批准了一些合成生物技术生产的物质，如 HMO、替代蛋白等。而国内一方面参考国外法规批准的物质，另一方面对于合成生物技术生产的物质法规门槛更高，申报审批时间更长，亟需更便捷高效的审批制度。同时，合成生物学生产的新型健康原料必须要纳入安全评价和监管体系中，因此整个过程漫长，且费用较高，让大部分企业对于食品级原料的开发望而却步。

通过改革创新、积极探索、持续优化体制和政策环境，打破不利于生物制造及生物活性物产业发展的制度性障碍，有利于从供给侧和需求侧双向发力改善现状。明确产品准入标准、监管机构及市场准入制度，同时深化招标采购定价制度改革，发挥政府采购撬动市场的作用，才能促进生物活性物市场的良性发展。

3.2.4 知识产权保护及监管力度不足，研发及市场环境亟待改善

作为一个发展速度较快的新兴领域，强调知识产权保护对维护生物活性物及生物制造产业的良性发展极其重要。我国目前对生物技术的知识产权保护力度薄弱，技术“借鉴”频发容易引起学术及产业圈的诸多矛盾。尤其是随着合成生物学工程化、模块化、标准化等理念的拓展，知识共享和数据开源使获取及利用各类资料更加便捷，这也使得数据安全及知识产权问题更加突出。例如工程菌株的保护问题：工程菌株的选择是保证合成生物学产品性能和成本优势的关键因素，但菌株极易被窃取，且难以取证，导致侵权成本低、维权成本高。同时，生物技术领域专业性较强、涉及细分技术领域

广,目前尚未形成统一的鉴定标准规范,使得侵权的司法鉴定更加困难,并高度依赖鉴定机构的专业性。

在生物技术的创新链条上,每一个环节都非常重要,应加大对生物经济知识产权的保护力度,进一步完善知识产权保护体系,让科学家和创业者能够安心地进行成果的公开与转化,为生物经济发展创造友好的商业化环境。

综上,生物活性物巨大的健康应用价值使其在生物经济中占据重要地位,我国要紧紧抓住新一轮科技革命的重大机遇,加快高端人才培养,加强战略规划布局,制定关键发展目标与实施路径,推动生物活性物的生物制造技术及研发水平的提升。

4 产业的发展趋势

总体来看,生物制造已成为全球重点技术方向,是推动社会从化石经济转向生物经济的必要手段^[105]。近年来,生物制造正在进入快速产业化阶段,新产品商业化及生产环保工艺大幅提升,产业链建设速度加快。世界经合组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)曾预测,到2030年,OECD国家将形成基于可再生资源的生物经济形态,生物制造在生物经济中的贡献率达到39%^[106]。在科技创新驱动和战略政策引领下,依托合成生物学、微生物细胞工厂等生物制造技术,采用数智化绿色发酵工艺,实现生物活性物的生产制造向绿色低碳、无毒无害、可持续发展的新模式迈进,将解决人们对营养、健康、美好生活品质的更高需求,最终实现提升生命质量、延长生命长度的美好愿景。下面将立足于政策和技术两方面,分析生物制造行业的发展趋势。

各国政府高度重视生物制造行业的发展,纷纷加强推动该行业发展的战略顶层设计,这

在一定程度上指明了行业发展方向。以美国和欧盟为例,2021年6月,美国信息技术与创新基金会发布国家战略报告《清洁与竞争:美国制造业在全球低碳经济中的领导地位》^[107],进一步明确了生物制造技术在实现清洁化工制造和循环利用资源中的重要性。2022年4月,美国施密特未来基金会发布战略报告《美国生物经济:为弹性和竞争性的未来规划路线》^[108],提出应重点关注基础研究、建设生物制造基础设施、培养生物经济领域高素质劳动力和创造有利于相关行业发展的政策环境等需求。2022年12月,美国总统科学技术顾问委员会发布《推进生物经济的生物制造》^[109],明确生物制造技术在解决资源利用、气候变化、经济等问题中的重要应用。2023年3月,白宫科技政策办公室发布《美国生物技术和生物制造的宏大目标》报告^[110],通过描绘国家对于生物制造行业的愿景,宣布了发展战略目标,包括“气候变化解决方案”“增强粮食和农业创新”“提高供应链弹性”“促进人类健康”和“推进交叉领域进展”等内容。欧盟为实现2050碳中和目标,发布了《面向生物经济的欧洲化学工业路线图》^[111],提出到2030年将生物基产品或可再生原料替代份额增至25%。2021年2月欧盟升级循环生物基欧洲联合企业计划及2022年6月发布《欧盟生物经济战略实施进展报告》^[112],分析了生物经济发展中需要解决的主要技术问题,并为未来的研发计划提供了框架。此外,日本于2020年启动“开发生物基产品加速碳循环”计划,推动野生植物来源原料的发酵生产替代,将智能细胞和生物制品列为生物经济领域优先发展方向。

在技术发展方面,基础研究,包括组学、生物成像、合成生物学、基因合成、基因编辑、蛋白质结构预测、菌株改造、发酵和中试放大等核心关键技术将不断突破,加速攻克生物制

造技术难关。同时，工程学、计算机科学、人工智能和自动化等学科的融合也将大力推动生物制造行业的发展进程。

生物固碳技术的发展有助于将碳排放扭转为碳负性过程，是实现碳中和目标的有力途径之一。而固碳技术的应用也将推进可持续碳源的优化，目前生物发酵以葡萄糖、淀粉、蔗糖等为碳源，未来一氧化碳、二氧化碳、甲醇和甲酸等碳一化合物有望成为更加绿色的发酵原料，实现更高效的碳转化。

目前生物制造是各国研发资助的重点领域，将对传统化石原料生产路径进行替代，同时碳一化合物的规模化利用将加速全球环境的改善。未来几年，生物制造相关设备设施、基础研究将加速发展。绿色能源、生物基材料、生物燃料、废物处理、粮食与农业、环境保护是主要发展领域。此外，保证供应链的完整是推动生物经济发展的基础，而国家间的贸易竞争为此带来了风险，因此生物制造行业的供应链建设也是各国关注的重点。

5 结论

生物活性物巨大的健康应用价值使其在生物经济中占据重要地位，而生物制造是重构可再生产业的新制造模式。通过对不可持续的生产方式的替代以及对现有问题的解决，可以从根本上减轻高污染、高排放的加工模式。利用生物制造技术生产生物活性物，将在实现绿色生产的同时更好地满足民众对医药、食品、保健品和护理品等的需求，实现让生命更加鲜活的目标。

近年来，各国大力推进生物经济的发展，西方国家在生物制造领域的筹划逐步加宽加深，在大国贸易博弈及健康、食品、能源、材料、环境、碳中和等需求增加的环境下，生物

制造行业面临着历史性的机遇与挑战。我国要紧紧抓住新一轮科技革命的重大机遇，加快高端人才培养，加强战略规划布局，制定关键发展目标与实施路径，推动生物制造技术及研发水平的提升。应加快生物活性物的市场开发，拓展其在医药、食品、保健品和护理品中的应用，让生物活性物在民生和社会经济发展中发挥出最大价值。未来，生物制造行业将以更快的速度向产业化、实用化方向发展，成为各国抢占先发优势的战略方向。

REFERENCES

- [1] CHOLEWSKI M, TOMCZYKOWA M, TOMCZYK M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1662.
- [2] KATZ L, BALTZ RH. Natural product discovery: past, present, and future[J]. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2016, 43(2/3): 155-176.
- [3] 全球与中国活性药物成分市场增长趋势调研_贝哲斯咨询-商业新知[EB/OL]. [2023-09-05]. <https://www.shangyixinzhi.com/article/8562140.html>.
- [4] WANG Y, HU LT, HUANG H, WANG H, ZHANG TM, CHEN J, DU GC, KANG Z. Eliminating the capsule-like layer to promote glucose uptake for hyaluronan production by engineered *Corynebacterium glutamicum*[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 3120.
- [5] BADRI A, WILLIAMS A, AWOFIRANYE A, DATTA P, XIA K, HE WQ, FRASER K, DORDICK JS, LINHARDT RJ, KOFFAS MAG. Complete biosynthesis of a sulfated chondroitin in *Escherichia coli*[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 1389.
- [6] ZHANG YL, WANG Y, ZHOU ZX, WANG PL, XI XT, HU S, XU RR, DU GC, LI JH, CHEN J, KANG Z. Synthesis of bioengineered heparin by recombinant yeast *Pichia pastoris*[J]. *Green Chemistry*, 2022, 24(8): 3180-3192.
- [7] 郭学平, 石艳丽, 刘爱华, 凌沛学, 王娜, 王斌. 一种根据产酸量流加糖发酵生产透明质酸的方法: CN101532040A[P]. 2011-11-30. GUO XP, SHI YL, LIU AH, LING PX, WANG N, WANG B. Method for producing hyaluronic acid by continuous addition of glucose and fermentation

- according to acid output: CN101532040A[P]. 2011-11-30 (in Chinese).
- [8] SCHIRALDI C, CIMINI D, de ROSA M. Production of chondroitin sulfate and chondroitin[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, 87(4): 1209-1220.
- [9] 盛靖雨, 金学荣, 胥睿睿, 王阳, 康振. 基于工程化毕赤酵母一锅法合成硫酸软骨素 A[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(7): 2594-2605.
- SHENG JY, JIN XR, XU RR, WANG Y, KANG Z. One-pot synthesis of chondroitin sulfate A by engineered *Pichia pastoris*[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2022, 38(7): 2594-2605 (in Chinese).
- [10] 透明质酸(玻尿酸)行业全景分析[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://zhuanlan.zhihu.com/p/611836880>.
- [11] 日商环球讯息有限公司(GII). 硫酸软骨素市场: 2022-2027 年全球行业趋势、份额、规模、增长、机遇和预测[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://cn.gii.tw/report/imarc1169680-chondroitin-sulfate-market-global-industry-trends.html>.
- [12] KUNZ C, RUDLOFF S, BAIER W, KLEIN N, STROBEL S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2000, 20: 699-722.
- [13] 李晨晨, 李梦丽, 张涛. 人乳寡糖的研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(9): 284-292.
- LI CC, LI ML, ZHANG T. Research progress of human milk oligosaccharides[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2021, 47(9): 284-292 (in Chinese).
- [14] ZHU YY, WAN L, LI W, NI DW, ZHANG WL, YAN X, MU WM. Recent advances on 2'-fucosyllactose: physiological properties, applications, and production approaches[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(8): 2083-2092.
- [15] FARHADIHOSSEINABADI B, SALIMI M, KAZEMI B, SAMADIKUCHAKSARAEI A, GHANBARIAN H, MOZAFARI M, NIKNEJAD H. Inducing type 2 immune response, induction of angiogenesis, and anti-bacterial and anti-inflammatory properties make Lacto-n-Neotetraose (LNnT) a therapeutic choice to accelerate the wound healing process[J]. *Medical Hypotheses*, 2020, 134: 109-389.
- [16] QYResearch. 2022-2028 全球与中国母乳低聚糖(HMO)市场现状及未来发展趋势[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://www.qyresearch.com.cn/reports/human-milk-oligosaccharides-p1240019.html>.
- [17] BATTAGLIOLI G, LIU HC, MARTIN DL. Kinetic differences between the isoforms of glutamate decarboxylase: implications for the regulation of GABA synthesis[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 86(4): 879-887.
- [18] TING WONG CG, BOTTIGLIERI T, SNEAD OC. GABA, γ -hydroxybutyric acid, and neurological disease[J]. *Annals of Neurology*, 2003, 54(S6): S3-S12.
- [19] 王志超, 杨平平, 王燕, 左金磊, 张海涛, 周龙霞, 孙自顶. 微生物发酵法生产 γ -氨基丁酸的研究进展[J]. *中国调味品*, 2015, 40(11): 115-119, 127.
- WANG ZC, YANG PP, WANG Y, ZUO JL, ZHANG HT, ZHOU LX, SUN ZD. Review on research progress of microbial fermentation production of γ -aminobutyric acid[J]. *China Condiment*, 2015, 40(11): 115-119, 127 (in Chinese).
- [20] SHI XF, CHANG CY, MA SX, CHENG YB, ZHANG J, GAO Q. Efficient bioconversion of l-glutamate to γ -aminobutyric acid by *Lactobacillus brevis* resting cells[J]. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2017, 44(4): 697-704.
- [21] 刘君, 徐宁. 谷氨酸脱羧酶突变体及其在制备 γ -氨基丁酸中的应用: CN111635898A[P]. 2022-04-29.
- JUN L, XU N. Glutamate decarboxylase mutant and application thereof in preparation of gamma-aminobutyric acid: CN111635898A[P]. 2022-04-29 (in Chinese).
- [22] 新思界. γ -氨基丁酸(GABA)具有催眠效果市场发展潜力大[EB/OL]. [2023-11-08]. [γ -氨基丁酸(GABA)具有催眠效果 市场发展潜力大_新思界-行业研究及投资分析报告综合提供商(newsijie.com)].
- [23] HSEU YC, VUDHYA GOWRISANKAR Y, CHEN XZ, YANG YC, YANG HL. The antiaging activity of ergothioneine in UVA-irradiated human dermal fibroblasts via the inhibition of the AP-1 pathway and the activation of Nrf2-mediated antioxidant genes[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 2576823.
- [24] 梅保良, 刘琦, 姜文侠, 张维亚, 杨萍. 营养因子强化麦角硫因生物合成的研究[J]. *食品研究与开发*, 2015, 36(15): 108-112.
- MEI BL, LIU Q, JIANG WX, ZHANG WY, YANG P. Study on the biosynthesis of L-ergothioneine by enhancement of nutritional factors[J]. *Food Research and Development*, 2015, 36(15): 108-112 (in Chinese).
- [25] 王丽, 王阳, 李江华, 堵国成, 康振. 产麦角硫因大肠杆菌工程菌株的构建与优化[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(2): 796-806.
- WANG L, WANG Y, LI JH, DU GC, KANG Z.

- Construction and optimization of ergothioneine-producing *Escherichia coli*[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2022, 38(2): 796-806 (in Chinese).
- [26] TANAKA N, KAWANO Y, SATOH Y, DAIRI T, OHTSU I. Gram-scale fermentative production of ergothioneine driven by overproduction of cysteine in *Escherichia coli*[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 1895.
- [27] 吴鹤云, 刘万才, 谢希贤, 蒋帅, 马倩, 帅珍龙. 一种生产麦角硫因的基因工程菌及其构建方法与应用: CN116121161A[P]. 2023-05-16.
- WU HY, LIU WC, XIE XX, JIANG S, MA Q, SHUAI ZL. Kind of genetic engineering bacteria producing ergothioneine and its construction method and application: CN116121161A[P]. 2023-05-16 (in Chinese).
- [28] 陈佳敏, 王阳, 堵国成, 康振. 优化前体供给与细胞膜通透性强化大肠杆菌合成麦角硫因[J]. 食品与生物技术学报, 2022, 41(8): 43-52.
- CHEN JM, WANG Y, DU GC, KANG Z. Enhancement of ergothioneine synthesis in *Escherichia coli* via optimization of precursor supply and cell membrane permeability[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2022, 41(8): 43-52 (in Chinese).
- [29] 未来五年, 麦角硫因市场现状及发展趋势_食品_产品_细胞(sohu.com) [EB/OL]. [2023-11-08]. https://www.sohu.com/a/565632302_100031225
- [30] 陈久洲, 王钰, 蒲伟, 郑平, 孙际宾. 5-氨基乙酰丙酸生物合成技术的发展及展望[J]. 合成生物学, 2021(6): 1000-1016.
- CHEN JZ, WANG Y, PU W, ZHENG P, SUN JB. Advances and perspective on bioproduction of 5-aminolevulinic acid[J]. Synthetic Biology Journal, 2021(6): 1000-1016 (in Chinese).
- [31] PENG Q, BERG K, MOAN J, KONGSHAUG M, NESLAND JM. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research[J]. Photochemistry and Photobiology, 1997, 65(2): 235-251.
- [32] 李绮霞, 公玉舜, 赵晓辉. 5-氨基乙酰丙酸光动力疗法治疗痤疮的作用机理[J]. 齐鲁药事, 2009(6): 360-364.
- LI QX, GONG YS, ZHAO XH. Mechanism of action of ALA-PDT treat for acne vulgaris[J]. Qilu Pharmaceutical Affairs, 2009(6): 360-364 (in Chinese).
- [33] 宋晓东, 叶章群, 周四维, 杨为民, 刘继红, 马扬之. 5-氨基乙酰丙酸诱导荧光膀胱镜在膀胱肿瘤诊断中的应用(附 34 例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(9): 619-621.
- SONG XD, YE ZQ, ZHOU SW, YANG WM, LIU JH, MA YZ. Detection of bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy (report of 34 cases)[J]. Chinese Journal of Urology, 2004, 25(9): 619-621 (in Chinese).
- [34] ZAAK D, SROKA R, KHODER W, ADAM C, TRITSCHLER S, KARL A, REICH O, KNUECHEL R, BAUMGARTNER R, TILKI D, POPKEN G, HOFSTETTER A, STIEF CG. Photodynamic diagnosis of prostate cancer using 5-aminolevulinic acid—first clinical experiences[J]. Urology, 2008, 72(2): 345-348.
- [35] NAMIKAWA T, INOUE K, UEMURA S, MAI SG, MAEDA H, KITAGAWA H, FUKUHARA H, KOBAYASHI M, SHUIN T, HANAZAKI K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during gastrectomy for gastric cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 2014, 109(3): 213-217.
- [36] 李琴, 罗发洪, 李恒鑫. 氨基乙酰丙酸的生理作用及其在猪饲料中的应用[J]. 饲料广角, 2010, 15: 23-25.
- LI Q, LUO FH, LI HX. The physiological effects of aminopyruvate and its application in pig feed[J]. Feed China, 2010, 15: 23-25 (in Chinese).
- [37] CHEN YJ, KIM IH, CHO JH, MIN BJ, YOO JS, WANG Q. Effect of δ -aminolevulinic acid on growth performance, nutrient digestibility, blood parameters and the immune response of weanling pigs challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide[J]. Livestock Science, 2008, 114(1): 108-116.
- [38] WANG JP, YAN L, LEE JH, ZHOU TX, KIM IH. Effects of dietary delta-aminolevulinic acid and vitamin C on growth performance, immune organ weight and ferrum status in broiler chicks[J]. Livestock Science, 2011, 135(2/3): 148-152.
- [39] 康振, 张俊丽, 杨森, 堵国成, 陈坚. 微生物发酵生产 5-氨基乙酰丙酸研究进展[J]. 生物工程学报, 2013, 29(9): 1214-1222.
- KANG Z, ZHANG JL, YANG S, DU GC, CHEN J. Advances in microbial production of 5-aminolevulinic acid[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2013, 29(9): 1214-1222 (in Chinese).
- [40] 俞建良, 郭孝孝, 熊结青. 5-氨基乙酰丙酸的应用研究进展[J]. 化学与生物工程, 2015, 32(9): 10-15.
- YU JL, GUO XX, XIONG JQ. Research progress of application of 5-aminolevulinic acid[J]. Chemistry & Bioengineering, 2015, 32(9): 10-15 (in Chinese).
- [41] van der WERF MJ, ZEIKUS JG. 5-aminolevulinic acid production by *Escherichia coli* containing the *Rhodobacter sphaeroides hema* gene[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1996, 62(10): 3560-3566.

- [42] 王丽君, 闫思翰, 杨套伟, 徐美娟, 张显, 邵明龙, 李华钟, 饶志明. 代谢改造重组谷氨酸棒杆菌 C4 途径高效合成 5-氨基乙酰丙酸[J]. 生物工程学报, 2021, 37(12): 4314-4328.
WANG LJ, YAN SH, YANG TW, XU MJ, ZHANG X, SHAO ML, LI HZ, RAO ZM. Engineering the C4 pathway of *Corynebacterium glutamicum* for efficient production of 5-aminolevulinic acid[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(12): 4314-4328 (in Chinese).
- [43] 商业新知. 市场回顾及展望: 全球 5-氨基乙酰丙酸市场现状及未来趋势[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://www.shangyexinzhi.com/article/4575585.html>.
- [44] 史鸿鑫, 王农跃, 项斌. 化学功能材料概论[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006.
SHI HX, WANG NY, XIANG B. Introduction to Chemical Functional Materials[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2006 (in Chinese).
- [45] 曹阳, 包永明, 安利佳, 高华颖. 乳铁蛋白研究现状[J]. 食品科学, 2002, 23(12): 132-138.
CAO Y, BAO YM, AN LJ, GAO HY. A research review on lactoferritin[J]. Food Science, 2002, 23(12): 132-138 (in Chinese).
- [46] 李贤. 多糖/类人胶原蛋白可注射水凝胶的微结构构建工程学及生物相容性研究[D]. 西安: 西北大学博士学位论文, 2015.
LI X. Study on microstructure construction engineering and biocompatibility of polysaccharide/human-like collagen injectable hydrogel[D]. Xi'an: Doctoral Dissertation of Northwest University, 2015 (in Chinese).
- [47] 王小军. 类人胶原蛋白系列化妆品最优剂型应用研究[D]. 西安: 西北大学硕士学位论文, 2019.
WANG XJ. Study on the application of the optimal dosage form of human-like collagen cosmetics[D]. Xi'an: Master's Thesis of Northwest University, 2019 (in Chinese).
- [48] 白转丽, 都慧聪, 耿文鑫, 李立文, 舒茂国. 具有皮肤美容应用潜能的透皮型弹性蛋白样多肽的制备[J]. 中国美容医学, 2017, 26(10): 64-67.
BAI ZL, DU HC, GENG WX, LI LW, SHU MG. Preparation of an elastin-like polypeptide fusion protein with transdermal properties as a skin cosmetics agent[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2017, 26(10): 64-67 (in Chinese).
- [49] LE PAGE A, KHALIL A, VERMETTE P, FROST EH, LARBI A, WITKOWSKI JM, FULOP T. The role of elastin-derived peptides in human physiology and diseases[J]. Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology, 2019, 84: 81-96.
- [50] 国家药品监督管理局. 重组人源化胶原蛋白医疗器械行业标准: YY/T 1888—2023[S]. 北京: 国家药品监督管理局, 2023.
National Medical Products Administration. Recombinant Humanized Collagen Medical Device Industry Standards: YY/T 1888—2023[S]. Peking: National medical products administration, 2023 (in Chinese).
- [51] 国家药品监督管理局. 重组胶原蛋白生物材料命名指导原则[S]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021.
National Medical Products Administration. Guidelines for Naming Recombinant Collagen Biomaterials[S]. Peking: National medical products administration, 2021 (in Chinese).
- [52] 湖北健肽生物科技有限公司. 企业标准: 弹性蛋白肽: Q/HBJT 0032 S—2022[S]. 企业产品标准公共服务平台, 2023.
Hubei Nutratide Biotech Co., Ltd. Enterprise standard: Elastin peptide: Q/HBJT 0032 S—2022[S]. Enterprise public service platform for standards information, 2023 (in Chinese).
- [53] 湖北珍露生物制品有限公司. 企业标准: 弹性蛋白粉: Q/HZL 38—2020[S]. 企业产品标准公共服务平台, 2023.
Hubei Zhenlu Company. Enterprise standard: Elastin protein powder: Q/HZL 38—2020[S]. Enterprise public service platform for standards information, 2023 (in Chinese).
- [54] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Peking: China Medical Science Press, 2015 (in Chinese).
- [55] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia[M]. 9th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2017.
- [56] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 重组胶原蛋白创面敷料注册审查指导原则[S]. 北京: 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 2023.
Center for Medical Device Evaluation. Guidance Principles for the Regulatory Review of Recombinant Collagen Wound Dressings[S]. Peking: Center for medical device evaluation, 2023 (in Chinese).
- [57] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 重组

- 人源化胶原蛋白原材料评价指导原则[S]. 北京: 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 2023.
Center for Medical Device Evaluation. Guidance Principles for the Evaluation of Recombinant Human-Sourced Collagen Raw Materials[S]. Peking: Center for medical device evaluation, 2023 (in Chinese).
- [58] ModerIntelligence. 胶原蛋白补充剂市场规模和份额分析-增长趋势和预测(2023-2028)[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/collagen-supplements-market>.
- [59] 高云龙. 多肽类药物的发展现状[J]. 当代医药论丛, 2022, 20(11): 15-17.
GAO YL. Development status of polypeptide drugs[J]. Contemporary Medical Symposium, 2022, 20(11): 15-17 (in Chinese).
- [60] 徐君, 周长林, 窦洁. 抗病毒多肽药物的研究进展[J]. 药物生物技术, 2017, 24(3): 249-254.
XU J, ZHOU CL, DOU J. The research progress of antiviral peptides[J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2017, 24(3): 249-254 (in Chinese).
- [61] 朱嘉玲, 朱召浩, 郝静超, 徐寒梅. 抗组织纤维化多肽药物研究进展[J]. 药学进展, 2017, 41(3): 208-213.
ZHU JL, ZHU ZH, HAO JC, XU HM. Research progress of anti-fibrosis polypeptide drugs[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2017, 41(3): 208-213 (in Chinese).
- [62] 孙延春. 酪蛋白磷酸肽应用研究进展[J]. 中国乳品工业, 2011, 39(2): 53-55.
SUN YC. Research application of casein phosphopeptides[J]. China Dairy Industry, 2011, 39(2): 53-55 (in Chinese).
- [63] 赵梓含, 张爱忠, 潘春媛, 姜宁. 昆虫抗菌肽及其活性机制[J]. 动物营养学报, 2021, 33(12): 6641-6647
ZHAO ZH, ZHANG AZ, PAN CY, JIANG N. Insect antimicrobial peptides and their bioactive mechanism[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2021, 33(12): 6641-6647 (in Chinese).
- [64] 郑龙, 田佳鑫, 张泽鹏, 郭建, 朱晖, 谢慧翔, 何润泽, 洪文晶. 多肽药物制备工艺研究进展[J]. 化工学报, 2021, 72(7): 3538-3550.
ZHENG L, TIAN JX, ZHANG ZP, GUO J, ZHU H, XIE HX, HE RZ, HONG WJ. Progress on pharmaceutical engineering of peptide-based drugs[J]. CIESC Journal, 2021, 72(7): 3538-3550 (in Chinese).
- [65] QYResearch. 多肽药物行业分析: 2023 年市场需求前景及发展趋势[EB/OL]. [202311-08]. <https://www.qyresearch.com.cn/news/3010-i03010.html>.
- [66] GlobalInfoResearch. 后疫情时代,全球护肤肽总体规模展望及市场竞争格局研究报告(2023)版[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://www.globalinforesearch.com.cn/reports/465202/peptide-skincare>.
- [67] SINGHAL A, KENNEDY K, LANIGAN J, CLOUGH H, JENKINS W, ELIAS-JONES A, STEPHENSON T, DUDEK P, LUCAS A. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2010, 126(4): e946-e953.
- [68] YU VH. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula[J]. Journal of Paediatrics and Child Health, 2002, 38(6): 543-549.
- [69] SALMI ML, CLARK G, ROUX SJ. Current status and proposed roles for nitric oxide as a key mediator of the effects of extracellular nucleotides on plant growth[J]. Frontiers in Plant Science, 2013, 4: 427.
- [70] SEIFI S, KHOSHBAKHT R, SAYRAFI R, GILANI A. Evaluation of a liquid yeast product on growth performance, anatomical structure, and gut microbiota of broilers challenged with suboptimal diet and heat stress[J]. Revue de médecine vétérinaire, 2018, 169(4/6): 93-102.
- [71] YAN JS, LIU PF, XU LM, HUAN HL, ZHOU WR, XU XM, SHI ZD. Effects of exogenous inosine monophosphate on growth performance, flavor compounds, enzyme activity, and gene expression of muscle tissues in chicken[J]. Poultry Science, 2018, 97(4): 1229-1237.
- [72] HWANG K, KIM JH, PARK EY, CHA S. An effective range of polydeoxyribonucleotides is critical for wound healing quality[J]. Molecular Medical Report, 2018, 18(6): 5166-5172.
- [73] LAKMAL EDIRISINGHE S, NIKAPITIYA C, DANANJAYA SHS, PARK J, KIM D, CHOI D, de ZOYSA M. Effect of polydeoxyribonucleotide (PDRN) treatment on corneal wound healing in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 13525.
- [74] KHAN A, WANG GB, ZHOU F, GONG LL, ZHANG J, QI LL, CUI HY. Polydeoxyribonucleotide: a promising skin anti-aging agent[J]. Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, 2022, 4(4): 187-193.
- [75] LI P, LEWIS DH, GATLIN DM 3rd. Dietary brewers yeast and the prebiotic Grobiotic™AE influence growth performance, immune responses and resistance of hybrid striped bass (*Morone chrysops*×*M. saxatilis*) to *Streptococcus iniae* infection[J]. Aquaculture, 2004, 231(1/2/3/4): 445-456.

- [76] BURRELLS C, WILLIAMS PD, FORNO PF. Dietary nucleotides: a novel supplement in fish feeds[J]. *Aquaculture*, 2001, 199(1/2): 159-169.
- [77] VERDOIA M, ERBETTA R, SAGAZIO E, BARBIERI L, NEGRO F, SURYAPRANATA H, KEDHI E, de LUCA G. Impact of increasing dose of intracoronary adenosine on peak hyperemia duration during fractional flow reserve assessment[J]. *International Journal of Cardiology*, 2019, 284: 16-21.
- [78] MAN SL, LU YY, YIN LJ, CHENG XK, MA L. Potential and promising anticancer drugs from adenosine and its analogs[J]. *Drug Discovery Today*, 2021, 26(6): 1490-1500.
- [79] DOBOLYI A, JUHÁSZ G, KOVÁCS Z, KARDOS J. Uridine function in the central nervous system[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, 11(8): 1058-1067.
- [80] MIKHAILOPULO IA, MIROSHNIKOV AI. New trends in nucleoside biotechnology[J]. *Acta Naturae*, 2010, 2(2): 36-59.
- [81] MIKHAILOPULO IA, MIROSHNIKOV. Biologically important nucleosides: modern trends in biotechnology and application[J]. *Mendeleev Communications*, 2011, 21(2): 57-68.
- [82] 共研网. 2022 年中国核酸产业链及供需规模趋势分析: 需求规模逐渐增长[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://zhuanlan.zhihu.com/p/552979726>.
- [83] 叶少杰, 秦嘉豪, 路斯博, 魏岱旭. 天然产物的合成生物学研究[J]. *科学通报*, 2022, 74(2): 40-44.
- YE SJ, QIN JH, LU SB, WEI DX. Studies on synthetic biology of natural products[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2022, 74(2): 40-44 (in Chinese).
- [84] 张昕哲, 孙文涛, 吕波, 李春. 植物天然产物氧化与微生物制造[J]. *化工学报*, 2022, 73(7): 2790-2805.
- ZHANG XZ, SUN WT, LYU B, LI C. Oxidative modification of plant natural products and microbial manufacturing[J]. *CIESC Journal*, 2022, 73(7): 2790-2805 (in Chinese).
- [85] 孙丽超, 李淑英, 王凤忠, 辛凤姣. 萜类化合物的合成生物学研究进展[J]. *生物技术通报*, 2017, 33(1): 64-75.
- SUN LC, LI SY, WANG FZ, XIN FJ. Research progress in the synthetic biology of terpenoids[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2017, 33(1): 64-75 (in Chinese).
- [86] GUO W, HUANG QL, FENG YH, TAN TC, NIU SH, HOU SL, CHEN ZG, DU ZQ, SHEN Y, FANG X. Rewiring central carbon metabolism for tyrosol and salidroside production in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2020, 117(8): 2410-2419.
- [87] BROWN S, CLASTRE M, COURDAVAULT V, O'CONNOR SE. *De novo* production of the plant-derived alkaloid strictosidine in yeast[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(11): 3205-3210.
- [88] TRENCHARD IJ, SMOLKE CD. Engineering strategies for the fermentative production of plant alkaloids in yeast[J]. *Metabolic Engineering*, 2015, 30: 96-104.
- [89] 前瞻产业研究院. 2023 年全球植物提取物行业市场现状及发展前景趋势分析[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://bg.qianzhan.com/report/detail/300/230421-99663542.html>.
- [90] 王鹤松. 2023 年中国植物提取物行业发展现状及市场规模分析[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://zhuanlan.zhihu.com/p/622940588>.
- [91] ZHAO B, LI YF, LI CL, YANG HL, WANG W. Enhancement of *Schizochytrium* DHA synthesis by plasma mutagenesis aided with malonic acid and zeocin screening[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2018, 102(5): 2351-2361.
- [92] WANG ZJ, WANG S, FENG YG, WAN WJ, ZHANG HD, BAI XF, CUI Q, SONG XJ. Obtaining high-purity docosahexaenoic acid oil in *thraustochytrid* *Aurantiochytrium* through a combined metabolic engineering strategy[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(35): 10215-10222.
- [93] KUJAWSKA N, TALBIERZ S, DĘBOWSKI M, KAZIMIEROWICZ J, ZIELIŃSKI M. Optimizing docosahexaenoic acid (DHA) production by *Schizochytrium* sp. grown on waste glycerol[J]. *Energies*, 2021, 16(6): 1685.
- [94] 孟霞, 高宏, 孔任秋, 徐旭东. 一株富含 α -亚麻酸栅藻的异养培养条件优化[J]. *水生生物学报*, 2018, 42(4): 819-823.
- MENG X, GAO H, KONG RQ, XU XD. Optimization of heterotrophic growth conditions for a *scenedesmus* strain with high content of α -linolenic acid[J]. *Acta Hydrobiologica Sinica*, 2018, 42(4): 819-823 (in Chinese).
- [95] 边旗. 代谢改造酿酒酵母合成叶黄素的研究[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2021.
- BIAN Q. Study on the synthesis of lutein by metabolic transformation of *Saccharomyces cerevisiae*[D]. Hangzhou: Doctoral Dissertation of Zhejiang University, 2021 (in Chinese).

- [96] 陕梦迪, 张芳, 张怡, 王昭凯, 杨隆河, 胡凡. 微藻产叶黄素研究进展[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(6): 210-217.
SHAN MD, ZHANG F, ZHANG Y, WANG ZK, YANG LH, HU F. Research advances of lutein produced by microalgae[J]. Food Research and Development, 2020, 41(6): 210-217 (in Chinese).
- [97] XIE YX, XIONG XC, CHEN SL. Challenges and potential in increasing lutein content in microalgae[J]. Microorganisms, 2021, 9(5): 1068.
- [98] ZHENG HS, WANG Y, LI S, NAGARAJAN D, VARJANI S, LEE DJ, CHANG JS. Recent advances in lutein production from microalgae[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2022, 153: 111795.
- [99] QYResearch. 2021-2027 全球与中国 ω -3 多不饱和脂肪酸市场现状及未来发展趋势[EB/OL]. [2023-11-08]. <https://www.qyresearch.com.cn/reports/omega-3-pufa-p447105.html>.
- [100] ZHANG YH P, SUN JB, MA YH. Biomanufacturing: history and perspective[J]. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 2017, 44(4): 773-784.
- [101] 王南凯, 龚劲松, 史劲松, 许正宏. 营养化学品的生物制造研究进展[J]. 食品与生物技术学报, 2022, 41(8): 1-9.
WANG NK, GONG JS, SHI JS, XU ZH. Research advances in biomanufacturing of nutritional chemicals[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2022, 41(8): 1-9 (in Chinese).
- [102] SHANG Y, MA YS, ZHOU Y, ZHANG HM, DUAN LX, CHEN HM, ZENG JG, ZHOU Q, WANG SH, GU WJ, LIU M, REN JW, GU XF, ZHANG SP, WANG Y, YASUKAWA K, BOUWMEESTER HJ, QI XQ, ZHANG ZH, LUCAS WJ, et al. Plant science. Biosynthesis, regulation, and domestication of bitterness in cucumber[J]. Science, 2014, 346(6213): 1084-1088.
- [103] RONDA C, PEDERSEN LE, SOMMER MOA, NIELSEN AT. CRMAGE: CRISPR optimized MAGE recombineering[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 19452.
- [104] TUNYASUVUNAKOOL K, ADLER J, WU Z, GREEN T, ZIELINSKI M, ŽÍDEK A, BRIDGLAND A, COWIE A, MEYER C, LAYDON A, VELANKAR S, KLEYWEGT GJ, BATEMAN A, EVANS R, PRITZEL A, FIGURNOV M, RONNEBERGER O, BATES R, KOHL SAA, POTAPENKO A, et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome[J]. Nature, 2021, 596(7873): 590-596.
- [105] “十四五”生物经济发展规划系列解读二 | 生物制造业是生物经济重点发展方向[EB/OL]. [2023-04-26]. http://www.ndrc.gov.cn/xxgk/jd/jd/202205/t20220510_1324454.html?code=&state=123.
- [106] 刘新宇, 张运帷. 生物医疗企业应对美国贸易管制之道[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://www.chinalawinsight.com/2021/12/articals/corporate-ma/生物医疗企业应对美国贸易管制之道/>.
- [107] FOX-PENNER PS, HART DM, KELLY H, MURPHY RC, ROTH K, SHARON A, CUNLIFF C. Clean and competitive: opportunities for U.S. manufacturing leadership in the global-low carbon economy[Z]. ITIF/BU ISE/CMI, 2021.
- [108] HODGSON A, MAXON ME, ALPER J. The U.S. bioeconomy: charting a course for a resilient and competitive future[J]. Industrial Biotechnology, 2022, 18(3): 115-136.
- [109] PCAST Releases report on strengthening biomanufacturing to advance the bioeconomy[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://www.whitehouse.gov/pcast/briefing-room/2022/12/08/pcast-releases-report-on-strengthening-biomanufacturing-to-advance-the-bioeconomy/>.
- [110] FACT SHEET: biden-harris administration announces new bold goals and priorities to advance American biotechnology and biomanufacturing[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://www.whitehouse.gov/ostp/news-updates/2023/03/22/fact-sheet-biden-harris-administration-announces-new-bold-goals-and-priorities-to-advance-american-biotechnology-and-biomanufacturing/>.
- [111] A roadmap to a thriving industrial biotechnology sector in Europe[EB/OL]. [2023-04-26]. <http://www.industriaibiotech-europe.eu/new/wp-content/uploads/2015/08/IO-TIC-roadmap.pdf>.
- [112] EC progress report, north Macedonia[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://ec.europa.eu/neighbourhood-enlargement/sites/near/files/20190529-north-macedonia-report.pdf>.

(本文责编 郝丽芳)