

新世纪的曙光

——生物制药行业及上市公司述评

湘财证券 吴巍

在过去一年半的华尔街股市上，美国 NASDAQ 生物技术类股票指数上涨了 312%。由于人类基因组图谱将于今年年底绘制完成，生物工程也将走上一个完全创新的时代，因而生物技术正在成为全球新的投资热点，生物技术类股票也再次受到投资者的追捧。近年来，国内越来越多的上市公司也开始涉足生物工程制药，仅 1998 年就有近 30 家上市公司涉足生物工程技术领域。在这些公司中，既有传统的医药上市公司，也有许多是非医药类的上市公司。如何看待上市公司的“生物工程投资热”，是广大投资者和投资机构所关注的。生物工程作为 21 世纪四大高新技术产业之一，有着非常广阔的发展前景，而医药行业又是一个永远成长和发展的朝阳产业，二者结合应运而生的生物工程制药业虽然只有短短十几年的发展历史，但已取得了惊人的成绩。现代生物技术的发展使医药产业发生了革命性的变化，利用生物技术制药及使用生物技术类药物已逐步成为医药工业和市场的主流。

第一编 生物工程制药简介

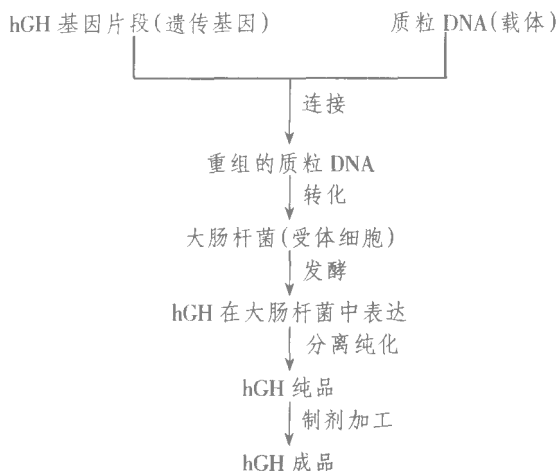
一、生物工程制药的概念

生物工程制药既有别于化学制药，也有别于传统意义上的生物制药。传统的生物药物主要是指生化药品和生物制品。生化药品和生物制品由于受到原料和工艺技术的限制，再加上安全方面的因素，已开始逐步让位于生物工程制药。生物工程制药的发展离不开现代生物技术的兴起，以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术，是 70 年代异军突起的高新技术。在现代生物技术中，医药生物技术起步最早，发展也最快。迄今为止，生物技术取得的研究成果 60% 以上集中在医药工业，以生物技术为特征的生物工程制药是近十年来发展最快的高新技术产业之一。

现代生物技术的核心是基因工程技术，生物工程药物主要是指基因工程药物。迄今为止，全世界已有近百个基因工程药物投放市场。制备基因工程药物的常规程序是从生物体内分离提取遗传基因，在体外进行切割、拼接、重组，再通过载体将重组 DNA 分子导入受体细胞，最终使这种重组 DNA 在受体细胞中大量复制并高效表达。以人生长激素（hGH）为例，基因工程药物的制备过程大致如（图一）。

二、生物工程制药的特点

与传统的化学制药相比，生物工程制药除了具有高投入、



图一 基因工程人生长激素 (hGH) 的制备过程

高风险与高收益的特点外，还具有以下几个特点：

生产规模小

生物工程制药由于技术含量高，其生产规模非常小，其主要的生产设备——发酵罐的体积一般只有几十升左右。年产量一般以“克”为单位来计算，一克半成品可以加工成几十万支成品，价值几百万。所以生物工程制药企业的生产车间都很小。

2. 高附加值

生物工程药物的高技术含量决定了它的高附加值。由于生物工程药物的生产原料主要是细菌或动物细胞的培养基，所以生产成本非常低，其主营业务利润率一般都在 80% 以上，远

远高于一般的化学药品。

3. 生产工艺复杂

生物工程制药属于高科技产业，生产工艺复杂，对生产设备和人员的要求较高。由于生物工程药物大都为无菌制剂，所以对生产区域的洁净度要求极高，主要生产区域要达到 10000 万级，局部达到 100 级。昂贵的产品以及复杂的工艺对人员也提出了极高的要求，每个生产岗位都要求具有一定专业素质的人员来担任。

4. 生产周期短

生物工程药物的生产周期较短，从原料生产到制剂，一般仅需 10 天左右，而且无环境污染。

三、现代生物技术在制药工业中的重点研究方向

应用现代生物技术研究开发新药

由于现代生物技术的出现 不仅使医药工业许多原来无法大量生产的药物（如生长激素、干扰素等）实现了产业化生产，同时，它还可以通过 DNA 重组技术、淋巴细胞杂交瘤技术等制造出性能优良的真正新药。迄今为止，人体内已发现的激素有 50 多种，细胞生长因子有 100 多种，它们都是调控生理机能与代谢的重要物质，这些物质由于来源困难，产量极低，价格昂贵而无法作为药物用于临床。而利用现代生物技术就可以使人体存在的这些微量物质在体外大量生产。由于生物工程药物大都是人体本身就存在的生理活性物质，其毒副作用较化学合成药品要少，因而在临床上使用起来更安全、疗效更

直接，并且可以治疗过去难以治疗的疾病，有利于弥补化学合成药品在医药治疗领域中的不足。随着现代生物技术研究的不断深入和人们对疾病认识机理的阐明，将会有更多的生物工程药物应用于临床中。

2. 应用现代生物技术改造传统的制药工业

现代生物技术给传统生物技术注入了新的活力，传统的生物技术主要是指微生物发酵，它是传统制药工业生产生物药物的重要手段，被广泛应用于抗生素、氨基酸、维生素和甾体药物的生产。利用现代生物技术可以构建高效微生物菌株，提高抗生素、维生素和氨基酸等的生产水平，提高产量，降低成本。

第二编 生物工程制药产业的发展现状

一、国际上生物工程制药产业的发展现状

以生物技术为特征的生物制药是近十年来发展最快的高新技术产业之一。由于现代生物技术在医药工业上的诱人前景，世界发达国家都极为重视研究与开发，列入优先发展项目。90年代初，全球曾出现过一股向生物技术投资的热潮，但由于制约生物技术发展的许多理论和技术问题没有解决，大量资本开始转而投向 IT 领域。进入 21 世纪，由于转基因技术、克隆技术的诞生以及人类基因组的基因图谱即将绘制完成，生物技术再次引起全球的注目。专家们认为，人体基因的破译将使预防医学发生革命性的变化，而且随着人体功能基因的逐步阐明，

将大大加快生物技术新药的开发和应用。人体基因组图谱的绘制完成将使生物工程迈入一个全新的时代，全球新一轮的生物技术投资热正在兴起。

目前，全世界约有 2700 多家生物技术公司和 1500 多家科研机构从事生物技术研究，开发和生产生物技术医药产品，许多历来从不涉及生物技术的公司和财团也积极向这方面转移和渗透。据统计，截止到 1999 年，全世界约有近 100 个生物技术药物成功地投放市场，240 多个产品在做临床研究，2000 多个品种在做临床前研究。以美国为首的西方发达国家在生物技术类药物的开发上处于绝对优势，并形成了上规模的产业。

美国在现代生物技术医药产品的研究、开发方面一直处于领先地位。据报道，1994 年全美共有生物技术公司 1300 多家，其中约 65% 从事医药方面的研究和开发。截止到 1999 年，美国 FDA（药品食品管理局）批准的基因重组药物和疫苗共 92 个。另有 143 种正在进行临床试验，其中 11 种正在 FDA 待批，53 种在进行 II 期临床，33 种正在进行 III 期临床，而处于实验研究阶段的品种则更多。在资金投入和人才培养方面，美国每年投资额达数十亿美元，1998 年近 80 亿美元；其从事生物技术研究、开发和生产的人员数量每年以 10% 的速度递增，1998 年达 11.8 万人。生物技术产业年总收入 1996 年达 146 亿美金，比上年增长 11.5%，其中生物技术药品的销售额超过 70 亿美金。专家预测，到 2000 年美国生物技术产值可达 500 亿美元，其中生物技术药品市场销售额可达 104 亿美元。

另外，英国、德国、法国等欧盟国家在现代生物医药技术领域也取得了相应的进展。1998 年欧洲生物技术企业有 1200 家，员工 45000 多名，总销售额高达 72.5 亿马克。日本也将于今年 5 月启动“新纪元工程”，重点发展生命科学和生物技

术。还有一个不能让人小看的生物技术产业一枝独秀的国家，就是以色列。目前该国生物技术的出口产品已占总出口额的 75%。支撑这一成果的是在以色列注册的 42 家风险基金。

二、我国生物工程制药产业的发展现状

我国现代生物技术制药的研究和开发起步于 70 年代，80 年代取得了较大进展，90 年代已有许多产品产业化并上市。我国生物技术的研究开发虽然起步较晚，基础较差，但是一开始就受到国家的高度重视，“863 计划”将现代生物技术列为最优先发展项目，经过“七五”和“八五”攻关协作，我国的生物制药已有了相当的发展，部分领域已达到国际领先水平。截止到 1999 年，我国已有 14 种基因工程药品投入市场（见表一），有二十多种基因工程药物处于开发阶段，还有大量科研成果有待进一步转化。目前，我国从事生物工程医药研究、开发、生产和教学的机构超过 300 家，从业人员 3 万余人。但从总体上来讲，我国生物工程制药在资金投入、新药开发能力和技术水平上都远远落后于西方发达国家，生物工程的产业化程度还很低。我国生物技术的投入仅及美、欧、日等发达国家的几十分之一，大大制约了成果转化与产业化发展速度。设备和技术（尤其是下游技术）的落后影响了新药的开发。已研究开发的产品只有少数达到世界先进水平，多数为仿制，缺少创新。从人才、技术、设备与科研资金等诸多方面来看，我国目前生物工程医药产业的总体发展水平只相当于美国 80 年代末的水平。

目前，我国已将生物医药产业作为经济建设中的重点建设行业和高新技术中的支柱产业来发展，在一些科技发达或经济

发达的地区建立了国家级生物医药产业化基地，一些生物技术骨干企业正在崛起。1997年我国生物技术药品产值为125亿元，比1996年增长27.5%。我国生物制药产业的发展目标是到2005年，工业总产值要达到400~500亿元，到2015年，工业总产值要达到1100~1300亿元，即每年要保持15%~25%的增长速度。

三、我国生物工程制药业存在的问题

由于生物技术制药的诱人前景，自90年代起，国内生物工程产业的发展迎来了第一次高潮，生物工程药品的研究和开发进入了一个蓬勃发展的新时期，全国经济发达地区纷纷建立了许多生物工程公司，据截止1998年底的统计，国内较大规模的生物工程公司约有200多家，已完成和正在施工的GMP厂房约有40多个，每个GMP厂房平均耗资4000多万元人民币。其中，深圳科兴生物制品有限公司和沈阳三生药业集团两家1998年的销售额均超过了1亿元人民币，是当今国内最具产业化规模的生物工程公司。

对生物工程产业高利润的期望使得国内生物工程产业出现了投资过热迹象。由于我国新药研制能力薄弱，在过去十几年中，我国医药生物技术主要是跟踪、模仿，很少创新，国家批准上市的十几个基因工程药物中，只有 $\alpha 1b$ 干扰素、链激酶、表皮细胞生长因子等属于国家I类新药，其他均是仿制国外已经上市的基因工程药物。由于上市的品种少而生产企业又多，造成许多品种的低水平重复，一个品种往往有5~30个厂家在研制生产，一般来说，如果规模化生产的工艺成熟，一个企业的产品就能满足中国市场的需要。所以许多企业进入生产后只

能每年开工数月，大量设备和人员闲置，同时市场混乱，竞相降价，结果是造成投入产出比下降，收不回投资，使许多企业陷入困境。生物工程药品的高收益在于其技术的垄断性保证了其在市场上的独占性，国外成功的生物工程公司都是因为拥有自己的专利品种而独霸市场，赢得高额利润。若中国不能够尽快研制出具有自己专利的创新品种，将难以摆脱当前的这种局面。从美国生物工程产业的发展经验来看，预计今后几年国内生物工程医药产业将会出现一个收购兼并高潮，以此来带动生物制药产业的结构调整，最终培育出几个实力强大的生物工程制药企业来参与国内外市场的竞争。

回顾近年来国内企业投资开发基因工程药物的情况，可以用混乱、盲目、重复、没有进行科学论证和分析市场来形容目前的局面。这一情况已经引起国家有关部门的高度重视，如何引导中国的生物工程产业健康发展，除了运用市场经济的手段之外，还必须通过必要的法律手段和行政手段来加以规范。目前国家已经开始着手对新药审评办法进行修改，申报新药批准进入临床研究后，将不再受理同品种新药的申报，并适当延长新药保护期，在新药技术转让和仿制生产方面也将有严格规定。这就从某种程度上制止了同一品种重复研究、重复生产的状况，并对新药创新起到了一定的推动作用。

表一 国内已上市的基因工程药品（截止到 1999 年）

	药品名称	适应症	上市时间	已投入生产或正在研制开发的上市公司
1	基因重组 人 α 1b 干扰素(注射)	乙、丙型肝炎 毛细胞白血病	1992 年	厦门国贸(600755)——参股北大未名生物工程公司

	药品名称	适应症	上市时间	已投入生产或正在研制开发的上市公司
2	基因重组 人 $\alpha 1b$ 干扰素(外用)	慢性宫颈炎 疱疹性角膜炎	1989 年	厦门国贸(600755)——参股北大未名生物工程公司
3	基因重组 人 $\alpha 2b$ 干扰素	乙肝、丙肝 毛细细胞白血病	1996 年	哈高科(600095) 哈药集团(600664) 海王生物(0078) 双鹤药业(600062) 大连国际(0881)
4	基因重组 人 $\alpha 2a$ 干扰素	带状疱疹 生殖器疣	1992 年	新大洲(0571)
5	基因重组 人 γ 干扰素	类风湿性关节炎	1995 年	丽珠集团(0513) 复星实业(600196)
6	基因重组 人白细胞介素 2	肿瘤	1994 年	双鹤药业(600062) 中关村(0931)
7	基因重组 人促红细胞生成素	慢性肾功能衰竭合并贫血	1997 年	东阿阿胶(0423) 哈药集团(600664) 丽珠集团(0513) 海王生物(0078) 复星实业(600196)
8	基因重组 人生长激素	侏儒症、儿童生长激素缺乏病	1998 年	长春高新(0661) 通化东宝(600867)
9	基因工程乙肝疫苗	预防乙肝	1996 年	华北制药(600812) 天坛生物(600161) 重庆啤酒(600132)

	药品名称	适应症	上市时间	已投入生产或正在研制开发的上市公司
10	基因重组 人粒细胞集落刺激因子	肿瘤化疗后白细胞减少	1996年	长春高新(0661) 江苏吴中(600200) 哈高科(600095) 桂林集琦(0750) 哈药集团(600664) 九发股份(600180)
11	基因重组人粒细胞 巨噬细胞集落刺激因子	自体骨髓移植 肿瘤化疗后白细胞减少	1996年	通化东宝(600867) 华北制药(600812) 哈药集团(600664)
12	重组牛碱性成纤维 细胞生长因子(外用)	创伤愈合 皮肤溃疡	1996年	复星实业(600196)代理销售
13	基因工程链激酶	心肌梗塞 血栓	1998年	复星实业(600196)
14	基因重组 人表皮细胞生长因子 (外用)	创伤愈合 皮肤溃疡	1999年	大江股份(600695)

第三编 生物工程制药产业的市场 预测及发展趋势

一、生物技术药物市场销售直线上升

自从 1982 年第一个基因工程药物——重组人胰岛素由

Genentech 公司开发 EliLilly 公司推出上市后，迄今已有近 100 个生物技术药物出现在世界市场。生物技术药物已广泛应用于治疗癌症、肝炎、贫血、糖尿病、发育不良、多发性硬化症、心力衰竭、囊性纤维变性和一些罕见的遗传性疾病。1997 年 15 种生物技术药品世界市场的销售总额是 71.3 亿美元，美国是 33.1 亿美元。目前，生物技术药品的世界销售额约占世界药品总销售的 4%，但增长很快，预计全球生物技术药品的销售将以 12.5% 的速度递增，2003 年将达到 300 亿美元以上，占当年世界药物销售总额 2500 亿美元的 10%。

在众多上市药品中，比较突出的有促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子和人胰岛素。这三个产品 1994 年在世界范围的销售超过 22 亿美元，1996 年就增加到 33 亿美元。1996 年有 10 个生物工程药品销售额超过 2 亿美元（见表二）。

表二 1996 年销售额超过 2 亿美元的生物工程药品

	药品名称	适应症	上市年份	1996 年销售额 (亿美元)
1	人胰岛素	糖尿病	1982 年	7.00
2	人生长激素	侏儒症	1985 年	4.50
3	α -干扰素	癌症、肝炎	1986 年	7.00
4	TPA	心肌梗塞、血栓	1987 年	3.00
5	乙肝疫苗	乙型肝炎	1988 年	10.00
6	EPO	贫血	1989 年	16.50
7	G-CSF	中性白细胞减少	1991 年	9.36
8	血凝因子 VIII	血友病	1992 年	2.50
9	β -干扰素	多发性硬化症	1993 年	2.55
10	葡萄糖脑苷脂酶	高歇氏症	1993 年	2.15

二、生物技术药物品种日趋增多

截止到 1999 年，美国 FDA 批准上市的生物技术药物已超过 90 种，实际在世界范围市场上该类产品还要多于此数，约 100 多个。现在约有 40 种单克隆抗体和 150 种新的基因重组产品已进入临床开发阶段。较保守的估计，到 2005 年，全世界将有近 200 种生物技术药物上市，也就是说平均每年会有 10~15 个新产品上市。

目前，生物工程药物研究开发的重点主要是研究开发治疗心血管疾病、糖尿病、肝炎、肿瘤、免疫性疾病、抗感染及抗衰老和计划生育方面的新型药物。主要包括以下几大类：

1. 干扰素类产品

干扰素有 α 、 β 和 γ 三种类型，并各有多种亚型，它是抗肿瘤、抗病毒感染、提高机体免疫功能的有效药物。

2. 白细胞介素类产品

白细胞介素是一类重要的免疫调节因子，作用于免疫反应的各个部位。迄今发现的白细胞介素已多达 12 种以上，但作为药品上市的只有 IL-2 和 IL-11。

3. 造血因子类产品

最典型的是促进红细胞生长的 EPO 和增加白细胞的 G-CSF，这两个产品是当今世界上最为成功的生物技术药物。其他如促进血小板增长的血小板生成素、刺激造血干细胞和祖细胞生长的干细胞生长因子等也是当前新药开发的热点。

4. 酶类基因工程药物

包括消栓类药物如组织纤溶酶原激活剂 (t-PA)、尿激酶 (UK)、链激酶 (LSK)、葡激酶以及其他酶类药物如超氧化物歧化酶 (SOD) 等。

5. 蛋白质激素类产品

包括人胰岛素、人生长激素、降钙素、心钠素等。

6. 其他细胞因子类产品

包括成纤维细胞生长因子、表皮细胞生长因子、血液因子、神经细胞生长因子、肿瘤坏死因子等。

除上述几大类产品外，基因工程疫苗、基因工程单克隆抗体的研制开发也是当今基因工程药物研究开发的重点之一。

三、生物工程药物的研究领域不断扩大

当今，随着现代生物技术研究深入，生物工程药物的研究和开发也有了新的发展，出现了许多新的研究热点。从生物工程药物的发展方向来看，以下几个领域值得投资者关注：

1. 利用转基因动物生产基因工程药物

通过转基因动物建立乳腺生物反应器生产药用蛋白，是近年生物工程领域的热点。据美国遗传学会预测，至 2005 年，全美转基因动物生物反应器生产的药物，年销售额可达 350 亿美元，至 2010 年，所有基因工程药物中利用转基因动物反应器生产的份额将高达 95%。可见转基因生物反应器将主导 21

世纪生物制药业。国外经济学家算了一笔帐：一克药物蛋白质，用转基因动物生产只需 0.02 至 0.05 美元，而用其它生产工艺（如哺乳动物细胞培养方法）需要 800 至 5000 美元。转基因动物生产蛋白和药物，不仅成本大为降低，而且经济效益巨大。近年来，克隆技术的诞生加快了转基因制药的发展进程，英国科学家已成功克隆出含有人类基因的羊，克隆羊的所有后代都是转基因羊，从而保证了基因遗传的稳定性。我国上海和深圳的一些研究机构在转基因动物的研究方面已取得可喜进展，已经成功筛选出能够高效表达目的基因的转基因动物，但离产业化还有一定距离。

2. 利用反义技术生产反义药物

反义技术是根据碱基互补原理，用人工合成或生物体合成的特定互补的 DNA 或 RNA 片段抑制或封闭基因表达的技术。反义药物治疗的目的是阻止有害蛋白质的产生，其本身是核酸而不是蛋白质。反义药物对肿瘤、遗传病、传染病的防治具有重要意义。目前美国已有几十家公司开展这方面的研究，预计未来十年内将会有重大突破。龙头股份（600630）目前正在与中科院上海生化研究所合作开发反义药物。

3. 利用蛋白质修饰技术生产非天然蛋白药物

利用蛋白质工程技术通过修饰蛋白质编码基因可以生产自然界没有的新型基因工程药物。这类产品多为人工设计，在生理活性、血液中稳定性、耐热性、耐蛋白酶影响等方面性能优于天然型蛋白质。如新型 IL-2 与新型 TPA 在临床疗效上都优于人体内天然存在的 IL-2 与 TPA。而将粒细胞集落刺激因子（GM-CSF）与白细胞介素-3（IL-3）的基因构建到酵母菌

中表达产生融合蛋白，成为第二代集落刺激因子——重组 PIXY-321，它对造血细胞的活性比二者相加还要强 10~20 倍，对增加中性白细胞和血小板数有明显效果。

4. 导向药物的研究与开发

目前治疗肿瘤的药物大都伴随有很大的毒副作用，严重破坏病人的血象，引起免疫功能低下诱发产生继发性肿瘤或加速癌细胞的转移。开发安全有效的肿瘤药物是当务之急。所谓导向药物就是利用抗体寻找靶标，把药物准确引入病灶，而不伤及其他组织和细胞。导向药物包括抗肿瘤药物与单抗的偶合物、免疫毒素与单抗的偶合物、同位素与单抗的偶合物。目前已有许多靶向药物达到临床研究和应用阶段。亚泰集团(600881)目前正在与中国人民解放军农牧大学合作开发新型系列抗癌生物导弹药物。

5. 人体基因组的研究与开发将导致许多新药的开发

人体约有 10 万个基因，由 30 亿个核苷酸组成，美国从 1991 年起准备用 15 年时间，耗资 30 亿美元完成人体基因组测序计划。这一项目目前进展十分顺利，预计今年 5 月人类基因组的全部草图将绘制完毕，自此人类将进入“后基因组时代”，生物工程研究也将进入一个完全创新的时代。在人体的 10 万个基因序列中，约有 10% 是潜在的有可能作为药物的蛋白质，在这个基础上又能产生许多新的基因工程药物来。人体基因的阐明加快了基因诊断和基因治疗的发展步伐，人们不仅可以通过“基因芯片”来诊断各种疾病，预防各种疾病的发生；而且最终有望通过基因水平的治疗来彻底解决各种困扰人们的疑难杂症。我国对人类基因组的研究非常重视，上市公司中有友好

集团(600778)、华晨股份(600753)、新黄浦(600638)、鞍山合成(600669) 等参与人体基因组的研究与开发。友好集团与国家人类基因组南方研究中心合作成立了“上海申友生物技术有限责任公司”，该公司主要致力于基因诊断方面的研究；华晨股份控股的“华晨生物技术研究所”已经拥有了 6 条有重要生物学功能的人类全长新基因；而新黄浦(600638) 与上海复旦大学合作成立的生元公司已在人类基因测序方面取得了突破性进展，生元公司有可能将在较短时间内成为全球拥有最多基因的机构之一。在基因治疗方面，全兴股份(600779) 日前有意收购的深圳市赛百诺基因技术有限公司则是中国第一家研制基因治疗药物的公司，该公司已成功开发了第一个基因治疗药物“重组腺病毒 - B53 抗癌注射液”，目前已进入临床试验阶段。华神集团(0790) 承担的国家“863”计划“基因治疗肿瘤药物 Adv - 1L - 2”日前也已取得突破性进展。在基因芯片的研制开发方面，国内也已取得了可喜进展，广州第一军医大学开发的用于临床诊断的基因芯片今年年底可望投产。由于基因芯片在临床诊断和新药筛方面巨大的市场需求，目前一些上市公司也开始准备涉足该领域，如复星实业(600196) 等。

6. 治疗用单克隆抗体的研究与开发

单克隆抗体是近年来生物技术发展得最多的一类药物，主要为诊断试剂，而用于治疗的药物还不多。主要是目前的单克隆抗体，多为鼠源抗体，注入人体后会产生抗抗体或激发免疫反应。随着人源化单抗技术的研究发展，用于临床治疗的单抗治疗药物愈来愈多，从而为临床体内诊断、治疗恶性肿瘤、病毒性疾病提供了一种新型的免疫治疗制剂。单克隆抗体的靶向特异性吸引了众多的研究开发，目前上市的山抗治疗药物已有