

专论与评述

# 我国农用抗生素的研发现状及其进展

朱昌雄 蒋细良

(中国农业科学院生物防治研究所,北京 100081)

**摘要:**我国已商品化的农用抗生素类品种有 21 种,制剂量超过 8 万 t/a,产值约为 12 亿元/a。目前我国农用抗生素产业所呈现的特点是:生产企业的数量在不断减少;有些产品不生产和停产,另外一些新商品化的品种数量在增加;农用抗生素产业已成为生物农药产业的主体。介绍了我国农用抗生素的研发现状及其进展,指出了存在的问题,对我国未来农用抗生素的发展提出了建议。

**关键词:**农用抗生素;商品化;研究;开发

中图分类号:TQ458;TQ459

文献标识码:C

文章编号:0253-4320(2004)10-0001-04

## Research and development of agricultural antibiotics in China nowadays and some advice about it

ZHU Chang-xiong, JIANG Xi-liang

(Institute of Biological Control, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

**Abstract:** There are 21 kinds of commercial agricultural antibiotics in China nowadays, their production output is 80 kt/a with a production value of 1.2 billion yuan per year. Today the agricultural antibiotics industry in China shows some changes: ① the number of enterprises which produce agricultural antibiotics has been decreasing; ② production for some kinds of these antibiotics had been stopped or never been industrially produced, but some others had been produced newly; ③ the agricultural antibiotics has become the main body of biologic pesticides. Current research and development of agri-antibiotics in China was introduced, some problems were pointed out, with some advice proposed for development of agricultural antibiotics in China.

**Key words:** agricultural antibiotic; commercialization; research; development

农用抗生素系指微生物产生的次级代谢产物,可用于防治农业上有害生物的一类生物药剂。目前从农用抗生素的用途来说,可分为畜用抗生素和植物抗生素两大类,按作用功能来说,可分为防病抗生素、杀虫抗生素和除草抗生素。畜用抗生素的品种较多,且相当一部分是与医用抗生素共用的,如四环素、金霉素、土霉素等。本文重点介绍植物抗生素即作为生物农药登记注册的一些品种的研究现状和研究进展。

## 1 研究和开发现状及其特点

### 1.1 研究现状<sup>[1-2]</sup>

我国农用抗生素的研究始于 20 世纪 50 年代,研究力量较强的单位有中国科学院微生物研究所、中国农科院原子能研究所、上海农药研究所、吉林省农科院等单位,到 80 年代增加了中国农科院生防所、北京农业大学(今中国农业大学)、中国科学院成

都生物研究所、浙江农科院微生物所等十几家单位,到 90 年代又增加了一些省级农科院、农大及部分医药行业的研究单位、企业等,如湖北省农科院、西北农业大学、广东省农科院、中国医药科学院医药生物技术研究所、华北制药集团等十几家单位。现在从事农用抗生素研发的科研单位和企业达 40 多家。

近 10 年来,我国研究发现的农用抗生素新品种的数量在不断增加,如广东农科院植保所报道的万隆霉素、陕西农林科技大学报道的瑞拉霉素、浙江农科院微生物所报道的抑霉菌素、上海农药研究所报道的金核霉素和磷氮霉素、江西农业大学报道的梅岭霉素、中国医学科学院生物技术研究所报道的波拉霉素等,以上大部分品种完成了小罐发酵试验,明确了化学结构和动物急性毒性报告。其中波拉霉素已经获得我国发明专利。

随着我国科研体制的改革,研究人员已经认识到农用抗生素的研究、生产与应用三者并重的重要

收稿日期:2004-07-14

基金项目:国家“十五”攻关计划项目(2001BA708B07)

作者简介:朱昌雄(1963-),男,硕士,研究员,博士生导师,从事微生物方面的研究,zhucx@cjac.org.cn。

性。对已形成商品化的品种,除加强高产菌株的研究外,有目的加强生产过程中的发酵代谢控制、新剂型和产品田间应用技术的研究,进一步降低已商品化品种的成本,提高其市场竞争力已成为共识。

## 1.2 开发现状<sup>[1,3-6]</sup>

### 1.2.1 总体概况

目前我国已商品化(登记注册)的农用抗生素类品种 21 种,原药生产企业达到 47 家,复配生产企业达到 110 多家;年产制剂量达到 8 万多 t,年产值约为 12 亿元。其中防病农用抗生素 15 种,杀虫农用抗生素 5 种,除草农用抗生素 1 种。

从产量和产值综合来看,已实现大规模生产的最大品种是阿维菌素,其次是井冈霉素。农用阿维菌素年产值达到 5 亿多元,井冈霉素年产值达到 4 亿多元。其他年产值能达到 1 000 万元以上的商品化农抗品种有硫酸链霉素、农抗 120、多抗霉素、宁南霉素和中生菌素 5 种;以 2002 年生产统计情况来看:年产值硫酸链霉素约为 5 000 万元,农抗 120 约 4 000 万元,多抗霉素约 1 600 万元,宁南霉素约 1 100 万元,中生菌素约 1 000 万元。

从应用面积看,已实现大规模生产的最大品种是井冈霉素,其次是阿维菌素。井冈霉素年应用面积达到 2 亿多亩次,阿维菌素年应用面积达到 0.7 亿~0.8 亿亩次。其他几个品种,以 2002 年的应用面积为统计依据,它们分别为:农抗 120 3 000 多万亩次,硫酸链霉素 2 000 多万亩次,多抗霉素 500 多万亩次,中生菌素 400 多万亩次,宁南霉素 300 多万亩次。

### 1.2.2 农用抗生素产业所呈现的特点

#### (1) 农用抗生素的生产企业数量在不断减少

以 2000 年农业部药检所统计的数据分析,我国生产农用抗生素的厂家超过 100 家;但是按实际生产的调查统计分析,目前我国还维持生产的农用抗生素企业仅为 30 家左右。如 20 世纪 80 年代我国生产井冈霉素的企业有 40 多家,到 2000 年减少到 10 家左右,其中年产值超 5 000 万元的企业有 3~5 家。农抗 120 注册生产企业有 8 家,但目前维持生产的企业只有 4 家,年产值超 2 000 万元的企业有 1~2 家。

#### (2) 商品化的品种数量在减少,实现产业化的品种数量在增加

按农业部 1998~2003 年的农药登记公告统计分析,我国已登记注册的农用抗生素品种有 21 种,也就是说在我国已实现商品化的农用抗生素品种有 21 种,但是目前市场上有很多商品化的品种没生

产或已停产了,如华光霉素、灭瘟素、公主岭霉素、四霉素、双丙氨磷等基本没生产或不在国内销售。按照生物农药产业化标准规定<sup>[6]</sup>,年产值必须达到 1 000 万元以上的商品化品种,才能说实现了产业化。按此衡量标准,我国 2000 年以前实现产业化的品种有井冈霉素、阿维菌素、硫酸链霉素 3 个品种;2001 年以后增加了农抗 120、多抗霉素、中生菌素和宁南霉素 4 个品种。

#### (3) 农用抗生素产业已成为生物农药产业的主体

据统计至 2002 年底,我国生物农药的年产量约为 12 万 t,其中农用抗生素的年产量达 8 万多 t,占整个生物农药总产量的 70% 左右;且我国已成为井冈霉素和阿维菌素 2 个品种的最大生产国,其产品已大批量出口。按照生物农药产业化标准,我国实现产业化的生物农药品种约 12 种,其中农用抗生素品种占了 7 种,也就是说农用抗生素产业已经成为我国生物农药产业的主体。

## 2 主要研发进展<sup>[1,3-6]</sup>

#### (1) 改进了老品种的生产工艺,降低了生产成本

通过多年的高产菌株选育和发酵工艺的改进研究,已将阿维菌素、多抗霉素、农抗 120、中生菌素、宁南霉素等品种的发醇水平提高了 2~30 倍。阿维菌素 B1a 组分的工厂发醇单位(20 t 罐)已由 10 年前的 100 mg/L 左右,提高到目前的 3 500 mg/L 左右(100 t 罐);多抗霉素的工厂发醇单位(20 t 罐)已由 10 年前的 2 000 mg/L 左右,提高到目前的 8 000 mg/L 左右;农抗 120 的工厂发醇单位(20 t 罐)已由 10 年前的大约 5 000 mg/L,提高到目前的 14 000 mg/L 左右;中生菌素的工厂发醇单位已由 10 年前的不到 1 000 mg/L(10 t 罐),提高到目前的 9 000 mg/L 左右(30 t 罐);宁南霉素的工厂发醇单位已由 10 年前的 4 000 mg/L 左右(10 t 罐),提高到目前的 16 000 mg/L 左右(20 t 罐)。再加上后处理提取工艺的完善和剂型加工工艺的改进,工厂生产成本降低幅度达到 4~20 倍。

#### (2) 拓宽了部分品种的防治对象,提高了田间药效

经过多年的产、学、研合作研究,已研制的农用抗生素产品剂型有水剂、乳油、微乳剂、可湿性粉剂、可溶性粉剂和缓释颗粒剂等不同含量的制剂 42 种,如阿维菌素不同制剂的含量有 0.15%、0.2%、0.3%、0.5%、0.6%、0.9%、1.0%、1.8%、2.0%、5.0% 和原药等,井冈霉素不同制剂的含量有 3%、5%、10%、12%、15%、17%、20%、40% 和 60% 等,农

抗 120 不同制剂的含量有 2%、4%、6% 和 10% 等,农用硫酸链霉素不同制剂的含量有 10%、24%、40%、68% 和 72% 等。

已开发登记的农用抗生素品种与其他生物农药品种之间的复配制剂有 17 种,其中农用抗生素品种之间的复配制剂有 5 种,与微生物活体农药之间的复配制剂有 12 种;与化学农药之间的复配制剂有 45 种,其中 30 种为井冈霉素与其他化学农药杀菌剂或杀虫剂之间的复配制剂。

新剂型和复配制剂的研制,不仅降低了生产成本,而且拓宽了防治对象,提高了防效。如井冈霉素单剂只用于防治水稻纹枯病,复配制剂可同时用于防治水稻纹枯病、稻瘟病、水稻二化螟和稻飞虱等;4% 高效农抗 120 水剂研制成功,使其田间使用浓度由 100 mg/L 降到了 50 mg/L,防治对象由原来登记的 7 种病害(瓜类、花卉、烟草、苹果白粉病,小麦锈病,西瓜枯萎病、番茄早疫病,水稻纹枯病等),扩大到了 14 种,增加了白菜黑斑病、苹果轮纹病、炭疽病、斑点落叶病、梨黑星病、黄瓜霜霉病、枯萎病等对象;中生菌素的防治对象由 1% 水剂的 3 种(水稻白叶枯病、苹果轮纹病和白菜软腐病),扩大到 3% 可湿性粉剂的 10 种,增加了番茄青枯病、姜瘟病、黄瓜细菌性角斑病、柑橘溃疡病、西瓜枯萎病、芦笋茎枯病和青椒疮痂病等对象。

### (3) 研究发现多种农用抗生素杀菌剂的新功能

通过多年的作用机理研究发现,相当多的农用抗生素杀菌剂除具有直接抑制病原菌的作用外,还具有提高植物免疫能力和诱导植物产生抗病性的作用。如宁南霉素防治病毒病的机理,除了减少完整病毒粒体数量,使病毒粒体变脆外,还可通过调节植株机体代谢,诱导植物产生次生代谢物,影响病毒蛋白的产生,达到防病作用。中生菌素研究表明其杀菌防病机理主要有两点:一是抑制病原菌的蛋白质合成,其作用位点是抑制以 PolyU 指导下的苯丙氨酸多肽的合成,且其抑制作用与反应体系中的  $Mg^{2+}$  浓度有较大关系;二是提高植物体的抗病能力,如对水稻悬浮细胞主要防御酶:苯丙氨酸解氨酶、过氧化物酶和查尔酮合成酶基因的转录表达有显著的促进作用,当水稻悬浮细胞与水稻白叶枯病菌相互作用时,中生菌素能使这 3 种酶的表达提前、持续时间延长,酶的活性提高。

农用抗生素杀菌剂不易产生抗药性的主要原因与它们的作用机理独特、作用位点多有关系;其次农用抗生素杀菌剂的有效成分一般都多为多组分抗生素物质,工厂生产的产品一般没有提纯精制,多为复合

粗制品,应用过程中病原菌不易产生抗药性。

## 3 存在的问题<sup>[2,6-7]</sup>

### (1) 研发和生产应用方面缺少协作和联合

我国农用抗生素的研究开发工作从 20 世纪 50 年代末开始起步,在菌种研究、发酵工艺、工业化生产、产品质量标准和大田应用推广等方面,经过长时间的研究和经验积累,在农业部、中国科学院、教育部和地方省市,产生了一批各具特色、研究力量较强、领域较宽的科研队伍。但是因各种因素,在研究、生产等方面严重存在着低水平重复的问题。从具体的研发、生产到田间应用看,协作或联合开展工作的较少,大部分还是单兵作战。从宏观角度看,农用抗生素或生物农药产业缺乏国家长远统一规划,缺乏科学发展、环境保护和市场经济出发的统一战略目标,不利于我国生物农药事业的稳步发展。

(2) 研究工作注重提高防效、降低成本,对基础理论研究、应用技术和标准研究重视不够

我国研究开发一个农用抗生素品种,从菌种到取得农药登记注册,一般需要 15 年左右,投入经费需 500 万~600 万元;研究成果转到企业后,还需 5 年左右的时间和 300 万~400 万元的投入进行各种完善研究。由于这是一个漫长的过程,加上受传统文化和科研体制的影响,使大部分研究开发单位往往只重视学术水平的提高,研究的目标和结果不能完全符合企业和市场的需求。现在随着体制改革的深入,科研单位又急于出成果、出大成果,但又因经费问题或不愿开展高投入的产品作用机制、毒理学和环境行为学等方面的研究,对作用机制、发酵产素机理、安全性评价、田间精确应用技术和标准研究重视不够,结果研究发现具有应用前景的半成品很多,具备商品化条件的品种少,真正开发成大品种或当家品种的更少。

(3) 研究单位与生产企业的关系不够密切从而阻碍了成果的转化

随着我国科技体制的改革,一方面要求研究单位与企业密切配合,促进科技成果的转化;另一方面随着科研单位体制的改革,几乎所有的费用都要求课题承担,课题组负责人忙于争取科研经费,而没有多少时间和精力开展研究,于是出现了研究、生存和完成任务之间的第一个矛盾。

科研单位想通过技术成果转让的收入改善经费的不足,企业也想通过新的科研成果提升企业的实力或拯救企业。但是由于我国生产农用抗生素的发酵企业,普遍存在技术力量弱、研究水平低、生产规

模小、生产装备差、技术转移和吸收能力差等特点,加上科研单位的技术成果成熟度也存在问题,因此在技术转移和接产过程中,很容易出现结果与目标不一致或无法达到预期结果等的矛盾。

目前大部分农用抗生素的研究单位与企业之间还未成为一个整体,利益和风险无法共同承担;属于产品中间环节的工业发酵工艺的改善,新剂型的加工技术,新剂型、新产品的安全性及环境行为,产品标准化等问题,很容易出现由谁负责研究解决问题,谁负责解决经费,知识产权归谁等的矛盾。

以上诸多矛盾造成半成品或“夹生饭”品种的数量不断增加,同时也使科研成果转化为商品的速度变慢,成果转让单位与接产单位之间的矛盾加剧。

#### 4 建议<sup>[1,6-7]</sup>

(1)国家在制定生物农药研究、产业发展政策时,首先要分析国内现有状况,再酌情考察,重点投资,形成全国一盘棋局面,使生物农药产业变大。

鉴于生物农药对生态环境影响较小,有利于促进农业的可持续发展,国家对于生物农药的研究开发和生产应采取倾斜政策,依据我国生物农药的现状和无公害生产对生物农药的要求,加强生物农药的研发、攻关的同时,应重点考察一些科研单位、企业和品种,制定相应的保障措施,重点投资,促进部分高效、低毒且已拥有较大市场优势的生物农药品种健康发展。

在农药登记和生产管理中采取灵活和鼓励的政策,在登记和生产许可审批的程序与要求上,根据生物农药的特点提出不同的要求和不同的处理方式,以促进生物农药商品化和产业化的速度。

(2)进行机构和体制改革,建立生物农药(包括农用抗生素)研究、开发生产与无公害农产品销售效益挂钩、利益共享的股份制集团。

进行机构和体制改革,调整和协调科研与生产之间的关系,建立科研、生产和应用紧密型的股份制集团,开展生物农药产业延伸的开发研究。利用企业生产销售和无公害农产品的销售利润促进科研开发,从市场源头的需求抓起,促进生物农药的生产和科研开发;同时加强攻关,提高生物农药生产企业的创新能力。

(3)应该通过市场机制和计划调控,协作、组合、合并一些农用抗生素企业,形成生物农药生产集团,以增强与国外企业的竞争力。

我国农用抗生素生产企业近 100 家,随着市场

经济的发展,大部分生产企业已经面临着倒闭和破产的边缘,现在还维持生产的企业约 30 家左右,其中年产值超亿元的仅有 4~5 家上市公司,而这几家上市公司的母体或前身基本都是医药企业。这与国外的大公司相比,与当前市场经济的要求相比,极不协调。我国已经处在国际市场经济一体化的大环境中,很有必要通过市场机制和计划调控相结合的手段,重新组合、合并一些农用抗生素企业,形成几个年产值超 5 亿元的生物农药大集团,以提高对于国外企业的竞争力。

(4)要推广和普及生物农药包括农用抗生素的有关知识,增强农民的环保意识,增进农民对生物农药的了解,推动生物农药的广泛应用。

应当从保护人民身体健康、保护生态环境,促进农业可持续发展的高度来重视和发展生物农药。要推广和普及生物农药的有关知识,增强农民的环保意识,增进农民对生物农药的了解,推动生物农药的广泛应用。

(5)加强商品化农用抗生素品种的研究、开发和应用过程中的基础研究工作,促进产业化速度,以适应当前市场经济的发展和需要。

我国农用抗生素中的两大品种:井冈霉素、阿维菌素,由于它们的基础工作,如作用机制、发酵代谢机理、安全性及评价标准、剂型加工理论等方面的研究较为深入,对其产品的生产和市场扩大起到非常关键的作用。而其他品种由于基础工作研究不够扎实,直接影响到它们自身的发展壮大。因此要加强已商品化农用抗生素的品种研究、生产和应用过程中的基础研究,重点加强已产业化农用抗生素品种的应用基础研究,将它们做成具有更强竞争力的品种,以适应市场经济的发展和需要,拓宽新的市场。

#### 参考文献

- [1] 农业部农药检定所. 1999 年农药登记公告[M]. 北京: 农业出版社, 2000.
- [2] 农业部农药检定所. 2002 年农药登记公告[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2002.
- [3] 农业部农药检定所. 2003 年农药登记公告[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2003.
- [4] 朱吕雄, 孙东园, 蒋细良. [J]. 现代化工, 2004, 24(3): 6-10.
- [5] 朱吕雄, 蒋细良, 姬军红, 等. 微生物农药及其产业化[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002, 212-216.
- [6] 朱吕雄. 微生物农药及其产业化[M]. 北京: 科学出版社, 2000, 21-26.
- [7] 朱吕雄, 蒋细良. 微生物农药及其产业化[M]. 北京: 科学出版社, 2000, 193-198. ■