

陕西省最高科学技术奖公示信息

(2019年度)

一、候选人基本情况

姓 名	范代娣
从事专业	生物化工
职 称	教授
工作单位	西北大学化工学院
受教育情况： ① 1999.01-2000.01，高级访问学者，美国麻省理工学院国家生物工程中心； ② 1991.09-1994.07，华东理工大学生物工程系生物化工专业，博士； ③ 1988.09-1991.07，西北大学生物工程系生物化工专业，硕士； ④ 1984.09-1988.07，西北大学化工系化学工程专业，学士。	

二、提名意见

提 名 者	陕西省化工学会
提名意见： 范代娣教授长期坚持在教学、科研第一线，围绕国民经济和健康的重大需求，致力于化工制药领域功能生物大分子类人胶原蛋白的发酵合成及其医用敷料的先进制造、高活性药用分子等方面进行研究，并取得了显著成果。她完成了从基础研究分子设计、功效发现、功效强化、生物安全性实验、产品开发到产业化生产的全链条研究。转化成果获得很好的经济和社会效益，孵化4个年销售过亿的科技型企业，专利产品中围绕生物大分子创制的医用敷料类上市5个品类20个剂型，为临床提供了优秀的更新换代的新产品，医用产品得到广泛应用，受益患者千万余例，社会、经济效益显著。 范代娣同志承担了国家高技术产业化示范工程、国家“863”计划、国家自然科学基金重点项目等十余项国家级科技计划。发表学术论文259篇，其中SCI论文125篇，EI42篇；出版专著及著作7部；系列专利技术转让及实施20件。以第一完成人获国家技术发明奖二等奖、中国专利金奖各1项，省部级科学技术奖一等奖3项，获“全国首届创新争先奖”、“闵恩泽能源化工奖杰出贡献奖”、“侯德榜化工科技成就奖”等奖励。入选“中国化工学会会士”、国家“万人计划”领军人才、新世纪“百千万工程”国家级人选、全国“三八”红旗手等荣誉。鉴于该同志的突出成绩，本单位特推荐她为陕西省最高科学技术奖候选人。	

三、候选人的主要科学技术成就和贡献

(请如实客观地填写候选人为我省科学技术事业发展所做的创造性工作；简明扼要表述以候选人为主完成的科学发现、技术发明或技术创新要点，在学科发展、推动行业技术进步等方面做出的突出贡献；对近 5 年的主要工作和贡献单列成段表述；总字数不超过 5000 字。)

范代娣教授长期从事生物大分子药物及天然高活性药物分子的生物制造。蛋白质大分子是预防和治疗危害人类健康的重要疾病的生物药物、抗体及其辅料。由非动物源原料生产具有药用活性的蛋白类药物、抗体、辅料是当前制药工程的前沿领域。目前无论是生物医药用蛋白品种还是关键核心生产设备均被国外垄断，开发具有我国自主知识产权的蛋白类品种、发酵生产及分离体系具有重大意义。

范代娣教授是我国胶原蛋白制造领域的和天然高活性药物分子制造领域的知名专家，她长期致力于医药用的非动物源胶原蛋白大分子药物及其辅料的先进制造，尤其在非动物源胶原蛋白研究方面取得了突出的研究成果，同时在活性药物分子制造领域也取得了很好的成果。她一直开展制药基础理论、关键技术、工程化三个层面的研究，已取得了一系列具有国际影响的学术成就：1) 针对动物胶原蛋白含有病毒感染的风险隐患及临床疗效不确切的弊端，发明了分别用于止血、创伤修复等临床用胶原蛋白，首次在国际上开发了与人胶原蛋白相媲美的类人胶原蛋白品种并建成我国首套自主生产线。2) 针对全长人胶原体外发酵合成表达量低且易降解、殊难分离纯化等难以大规模生产的瓶颈，发明了大肠杆菌、毕赤酵母、酿酒酵母 3 种不同表达体系生产与人胶原蛋白一致的 3 种胶原蛋白及与此配套的技术。3) 针对国际公认难以治疗的特应性皮炎、激素依赖性皮炎等多种皮肤顽疾，发明了可复美、可愈等 20 种胶原蛋白新型药用敷料及其生产新工艺。在国内已建成胶原蛋白医药用敷料生产线 20 条，在国内上千家医院得以广泛应用，取得了显著的经济与社会效益。4) 针对名贵药材中高生物活性物质含量极低，难以获取的瓶颈，她发明了以 RK3、Rh4、Rk1、Rg5、CK 为代表的多种不同功效的高生物活性皂苷的量化绿色生产技术，皂苷类注册 2 个保健品上市，2 个功能食品上市。受益广大高血糖、高血脂、失眠、免疫低下的亚健康人群。

以第一完成人获 2013 年国家技术发明奖二等奖 1 项、中国专利金奖 1 项、省部级科学技术奖一等奖 3 项。获“全国首届创新争先奖”、“闵恩泽能源化工奖杰出贡献奖”、“侯德榜化工科技成就奖”等奖励。

一、针对动物胶原蛋白存在病毒感染风险及临床疗效不确切的缺陷，发明了可用于止血、创伤修复等临床用胶原蛋白，填补了国内外无病毒隐患的胶原蛋白辅料的空白

现有的动物源胶原蛋白医药用辅料的制造工艺所用原料均来自于动物组织，由于动物组织可能的传染性病毒隐患，制约了该产业的发展，因此研制非动物源胶原蛋白医药用辅料是国际医药产业的研发热点。

范教授发现了胶原分子结构中存在细胞粘附、类细胞生长因子等功能肽片段，且从分子水平构建了多种不同功能的类人胶原及其制备技术，构建了微生物稳定高效表达体系，揭示了重组质粒稳定性和拷贝数调控机制，为研制非动物源胶原蛋白奠定了理论与技术基础。

利用饥饿胁迫、二氧化碳脉冲、糖代谢途径调控等，发明了高密度发酵及高效分离新工艺，设备单位产能大幅增加，千升体积发酵效能 5 倍于常规蛋白类发酵，分离体系较常规分离单位效能提高 10 倍，突破了生物医药行业关键设备受制于国外的现状。

她利用微生物发酵技术，成功创制了可用于创伤、止血等的胶原蛋白辅料，解决了现有动物胶原蛋白制造原料常含有如疯牛病、猪瘟疫等病毒感染的风险隐患以及临床疗效不确切的弊端。被广泛用于激光术后创面修复，与动物胶原同类产品相比，伤口愈合时间缩短了 30%，过敏率降低，有效率显著提高。

利用上述发明，在西安巨子生物基因技术公司首次建成了类人胶原蛋白发酵生产及蛋白质分离体系全套自主生产线。产品远销美国、以色列、俄罗斯等国家。

成果得到德国拜罗伊特大学 Thomas Sch. 教授及中国皮肤医学专家陈洪铎院士等人发表论文均给予的正面评述。

2017 年 5 月，在中美两国元首签署共同出资代表各自国家高科技水平的品牌展示活动中，可丽金品牌胶原辅料产品由中国政府推荐在纳斯达克广场展示。类人胶原蛋白被评为国家重点新产品。

该成果获 2013 年国家技术发明奖二等奖（排 1），中国专利金奖。

二、首次揭示了人胶原蛋白生物学功能的差异，构建了大肠杆菌、毕赤酵母、酿酒酵母 3 种高效稳定的质粒表达体系，发明了 3 种由非人源原料制备的完整氨基酸序列人胶原蛋白的体外制备技术，在国际上率先建成了非人源的人胶原蛋白产品生产线

具有高生物活性、低免疫优势的人胶原蛋白是最理想的医药用辅料，但是由于伦理和法律限制，人胶原无法从人组织获取。

范教授发明了发酵生产具有完整氨基酸序列的人胶原蛋白，她将不同人胶原成熟肽基因重组于大肠杆菌、毕赤酵母、酿酒酵母中，成功构建了 3 种高效稳定的质粒表达体系，揭示了关键代谢途径和真核细胞内复杂酶系降解胶原的机制，发明了上述三种人胶原蛋白辅料的高效制造新工艺，为工业规模生产奠定了技术基础。

同时发现了人胶原蛋白的功能差异：不同类型人胶原（I型、II型和III型）在促成纤维细胞生长、促成骨细胞生长、促粘膜修复等方面各分型间未曾报道的生物学功效的差异。**研制的具有促细胞生长、粘膜修复的类人I、III型人胶原蛋白辅料已成功应用于临床。**

“构建的表达载体、高密度发酵工艺、蛋白功效等”均得到专家的正面评述，如德国维尔茨堡大学 Jürgen Gro. 等人发表在“Chem. Rev.”（IF 52.6）的评述。

利用上述发明技术，在陕西特医食品、巨子生物技术公司，建成了**3套生产装置。**

该成果获2017年陕西省科学技术奖发明奖一等奖（排1）。

三、发明了生物大分子微凝胶、水凝胶等20种新型湿性敷料构建新工艺，为减少患者对激素类药物的依赖提供了治疗新途径，受益各类患者千万人次

蛋白类生物功效分子其临床作用的优劣与其加工技术、剂型等密切相关。针对临床急需，创制了替代激素类药物、针对反复发作的顽疾治疗用蛋白基微凝胶、水凝胶系列新型修复敷料。

范教授构建了胶原和多糖以氢键、离子键等结合的具有协同增效的水凝胶、微凝胶类稳定体系；不同尺度胶原分子、多糖与硅共价结合的稳定微观膜体系；水相—油相—胶原分子与皮肤表面微环境相适应的促进创伤部位修复的技术体系。揭示了胶原蛋白长链易断裂导致弥漫型失活状态的现象，为开发临床功效的一致性、安全性和稳定性胶原蛋白微凝胶、水凝胶等奠定了理论基础。

她将上述发明用于新型敷料的构建，创制了**7大类**分别用于创伤、烫伤及手术所致的增生性疤痕或疤痕疙瘩修复的功效敷料、作用于不同受损组织的具有不同透气率、不同屏障厚度（鼻黏膜、宫颈黏膜、口腔黏膜**3种不同微生态环境**）等的微凝胶、水凝胶敷料；

获批**5个注册批件20个剂型**。这些品种在**空军总医院、协和医院、西京医院等1000多家医院广泛使用**，已出具的应用证明显示**222家医院的238万患者总有效率达95%以上**。北京军区总医院杨蓉娅教授、北京大学第三医院皮肤科姜薇等在“《实用皮肤病学杂志》发文证实类人胶原蛋白敷料有助于皮炎部位皮肤屏障功能的修复”。

上述发明技术在陕西巨子生物技术有限公司，**建成了20条生产线**。系列产品被评为国家重点新产品、陕西省名牌产品和名牌商标。

2016年获中国石油和化学工业联合会发明奖一等奖（排1）。

四、发明了生物制造、生物化学转化协同作用的以稀有人参皂苷为代表的高生物活性物质的绿色制备技术，皂苷类注册2个保健品上市，2个功能食品上市。受益广大高血糖、高血脂、失眠、免疫低下的亚健康人群。

随着人口数量的不断增长以及人类消费水平的提高，人们越来越关注自身健康，困扰人们的肿瘤、糖尿病等各种慢性病患者数量与日俱增，健康问题的越来越受到关注。恶性肿瘤（癌症）的治疗是目前全球医学界面对的难题。心血管疾病是当今世界上威胁人类最严重的疾病之一，其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一。2014年，我国消化系统疾病医院用药市场销售额为778.95亿元，随着人们生活节奏加快、生活饮食不规律、工作压力增大等问题出现，肠胃病等消化系统疾病发病率越来越引起人们的关注。生物技术在解决以上诸多危机中具有明显优势在解决肿瘤和糖尿病等重大慢病的防治方面意义重大。

人参、西洋参、三七、绞股蓝是名贵药材，其主要功效成份人参皂苷种类繁多复杂且随气候、地理位置、生长年限变化，尤其是高生物活性皂苷的含量变化巨大，导致其药理功效差异性很大、药效难以评判，严重影响这些名贵药材在人体保健和抵御疾病方面的作用。范代娣发明了Rk3、Rh4、Rk1、Rg5、CK为代表的多种高生物活性皂苷的量化生产技术，“高效抗肿瘤、降压、降血糖系列稀有人参皂苷的生物制造”系列专有技术实施转让。

范教授致力于药用活性分子的先进制造研究，紧紧围绕恶性肿瘤、糖尿病等多种发病率高、严重危害人民健康的重大慢病，立足自身研发优势，开发以人参皂苷为主抗肿瘤药物，以及抗糖尿病药物。同时对冠突散囊菌辅助降血糖血脂、芹菜素辅助降血压、复合益生菌调节肠道菌群等课题开展基础和应用研究工作，为心脑血管、肿瘤、消化系统疾病等慢性病等患者提供辅助康复的功能性食品。

她发现Rk3具有优异的抑制新生血管形成功效和抗癌活性、发现Rh4不但具有降脂降糖和修复受损胰岛细胞的功效而且对结肠癌具有很好的治疗作用，发现其独特的物理化学性能，创制了稳定其结构和性能的方法，产品出口美国并与美国INNOVA公司合作研发的Rk3/Rh4用于调节免疫和血脂的功能产品在美国注册上市。

她发现了人参皂苷Rg5优异的降糖功效和在抗乳腺癌方面的优异生物活性，发现Rg5和Rh4组份的相互拮抗以及和冠突多糖、灵芝多糖的协同增效，Rg5纯度可以达到99%，出口美国主要用于降糖抗自由基。主要依据此功能开发的国内上市的皂苷类保健品“鸿昇胶囊”具有优良的提高免疫和清除自由基作用。

她发现了Rk1具有优异的调节多巴胺、五羟色胺、肠道菌群丰度和抑制炎症因子的功能；功能食品“益复生”系列产品籍此功效服务于失眠、肠道菌群失调亚健康人群。授权专利技术“Rk1的大规模制造技术”已实施并且转让。

基于上述发明，上市2个皂苷类保健品，2个功能食品。受益广大高血糖、高血脂、失眠、免疫低下的亚健康人群。

依托上述成果获批国家发改委“生物材料国家地方联合工程中心”和陕西省科技厅“陕西省可降解生物医用材料重点实验室”、“四主体一联合”省级研发平台。

她治学严谨、学风正派，已经培养博士 23 名。范教授是国家“万人计划”领军人才，新世纪“百千万工程”国家级人选、获全国“三八”红旗手等称号，被评为中国化工学会会士，西安市首届十佳创新人物。