

一、项目名称

透明质酸生物合成与结构修饰技术体系构建及全产业链应用

二、提名者及提名意见

提名者：济南市科学技术局

提名意见：我单位认真审阅了该项目推荐书及其附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合山东省科学技术奖励委员会办公室的填写要求。

该项目针对透明质酸（HA）生物合成、产能、产品质量及结构修饰等制约产业发展的一系列技术问题，聚焦我省生物制造和生物材料产业绿色生物制造与生物材料产业的高端化和链条化发展，构建了 HA 生物合成技术体系和结构修饰技术体系，达到国际领先水平，并实现了医药、医美、个人护理品、食品等多领域全产业链应用和产业化。医药级 HA 原料产品质量超过国际标准，开发了国内首款交联 HA 填充剂、国内首个 HA 为主要成分的医用可降解止血海绵敷料、国内首个医用腔道润滑剂，填补多项 HA 在高端医疗器械等领域的应用空白。

HA 原料全球市场占有率达 47%，全球取得各类注册备案资质 95 项。主导或参与制定了 4 项 HA 国家标准和 4 项行业标准，获得发明专利 38 项，发表论文 50 余篇。

三、提名等级

山东省科学技术进步奖一等奖

四、项目简介

项目承担单位 20 年来专注于透明质酸（HA）全产业链的研发、生产和销售，HA 原料产业化规模全球最大、技术水平 and 产品质量全球领先，并已实现 HA 从原料到医药、医美、个人护理品、食品等多终端领域产品线的开发和应用推广。

项目针对 HA 发酵产率低、产能小、质量低、规格单一、野生菌发酵瓶颈、结构修饰技术不成熟等制约产业发展的系列技术问题，通过基因编辑与重组、代谢组学、酶催化等合成生物学技术体系研究，及新型酶解、高效交联、乙酰化、巯基化等一系列结构修饰技术体系的研究，构建了国际领先的 HA 生物合成技术平台和 HA 精准化结构修饰技术平台，并应用于全产业链产品的研制及产业化中。主导或参与制定了 4 项 HA 国家标准和 4 项行业标准，获得发明专利 38 项（公开 100 余项），发表论文 50 余篇。

主要技术内容：

（1）构建 HA 微生物细胞工厂与系统优化：基于微观代谢流和代谢组学分析的发酵过程优化，逐渐将 HA 野生菌发酵产率提高至国际领先水平；以安全模式微生物菌种为底盘细胞，通过 HA 合成路径和关键前体的代谢调控，构建了一步法发酵低分子 HA（分子量 10-50kDa）的高产基因工程菌，发酵产率最高达 74 g/L，为国际报道最高水平。

(2) 构建 HA 水解酶库和寡糖库：采用宏基因组技术挖掘 HA 降解酶的基因序列，构建了能够分别水解 β -1,3 糖苷键和 β -1,4 糖苷键的 2 种动物源 HA 水解酶，并通过酶水解实现了 1-3kDa HA 寡糖和 HA 二糖至十二糖的绿色制造，该分子量精准控制技术和特有的生物活性变革性地扩大了 HA 的应用领域。

(3) 构建 HA 精准化结构修饰技术体系：创建了 HA 梯度高效交联技术、HA 乙酰化、阳离子化、巯基化等结构修饰技术，以及对纤维制品的性能修饰技术，并建立了基于“HA 裂解酶酶解-HPLC-MS 法”的修饰度定量评价体系，实现对修饰度、流变学性能和体内存留时间的有效调控。

(4) 医药级 HA、高端药械等全产业链产品研制：从源头实现了高中低分子量 HA 的一步法发酵，并定向调控减少乳酸、蛋白质、核酸等杂质代谢产物的产生，建立了针对不同分子量的高效精制纯化技术体系，开发了注射用、滴眼液用、医药外用等不同等级的高纯度 HA 原料药产品，产品质量国际领先；开发了用于不同注射部位、注射层次的系列真皮填充剂，及具有止血、护创、润滑等不同临床作用的系列医用敷料。开发上市 HA 原料产品 200 余种规格、全球注册 HA 原料药、药品、医疗器械等产品资质 95 项、备案 HA 功能性护肤品 770 余种，其中注射用修饰 HA 凝胶（润百颜®）、HA 无菌止血海绵、HA 医用腔道润滑剂均为国内首创。

经济社会效益：项目承担单位已成为全球 HA 行业龙头企业，HA 原料年产能 420 吨，拥有全球 47% 的市场份额，全球客户超过 2000 家，稳居全球第一。通过基础研究和应用研究，创新性地推广至隐形眼镜护理液、保健食品、普通食品、计生、口腔、彩妆、生活用纸、宠物用品等新应用领域，改变了全球 HA 的应用格局。医美产品注射用修饰 HA 凝胶打破国外进口产品的长期垄断，填补国内空白，显著降低使用费用，规范医美行业发展，开创了山东省医疗美容新兴产业。

五、主要知识产权目录

知识产权 (标准)类别	知识产权(标准) 具体名称	国家 (地区)	授权号(标 准编号)	授权(标准 发布)日期	证书编号 (标准批准发布 部门)	权利人 (标准起草单位)	发明人 (标准起草人)	发明专利 (标准)有 效状态	第一完成 单位是否 参与	第一完成 人是否参 与
发明专利	BACILLUS, HYALURONIDASE, AND USES THEREOF	美国	US9493755B 2	2016-11-15	美国专利及商 标局	华熙生物科技股份有 限公司	郭学平、石艳丽、 李海娜、王冠凤、 薛蔚、乔莉苹、冯 宁、张晓鸥、刘爱 华	有效	是	是
论文	Eliminating the capsule-like layer to promote glucose uptake for hyaluronan production by engineered Corynebacterium glutamicum	美国	Nature Communicat ions, 2020, 11(1).	2020	Nature Communications	江南大学、华熙生物科 技股份有限公司	Yang Wang 、Litao Hu 、 Hao Huang、 Hao Wang 、 Tianmeng Zhang、 Jian Chen、 Guocheng Du、Zhen Kang	有效	是	否
标准	组织工程医疗器 械产品 透明质酸	中国	YY/T1571-2 017	2017-05-02	国家食品药品监 督管理总局	华熙生物科技股份有 限公司、中国食品药品	郭学平、穆淑娥、 蒋丽霞、徐丽明、	有效	是	是

	钠					检定研究院、上海其胜生物制剂有限公司	魏长征、王秀娟、邵安良			
发明专利	Method of constructing a recombinant Bacillus subtilis that can produce specific-molecular-weight hyaluronic acids	美国	US9771607B2	2017-09-26	美国专利及商标局	江南大学	Jian Chen、Zhen Kang、Guocheng Du、Peng Jin	有效	否	否
论文	Determination of modification degree in BDDE-modified hyaluronic acid hydrogel by SEC/MS	英国	Carbohydrate Polymers, 2015, 131:233-239.	2015	Carbohydrate Polymers	山东大学、华熙生物科技股份有限公司	Biao Yang、Xueping Guo*、 Hengchang Zang、 Jianjian Liu	有效	是	是
发明专利	一种注射用修饰透明质酸钠凝胶	中国	ZL201410341951.5	2016-08-17	2189009	华熙生物科技股份有限公司	张燕、刘建建、杨莹莹、李超、郭学	有效	是	是

							平			
发明专利	一种固液双相酶解与超滤联用制备超低分子量透明质酸寡糖及其盐的方法	中国	ZL201611127881.9	2020.06-05	3824491	华熙生物科技股份有限公司、山东华熙海御生物医药有限公司	乔莉苹、申凤同、陆震、薛蔚、吕昉、范馨仪、石艳丽、郭学平	有效	是	是
发明专利	一种生物可吸收止血膜	中国	ZL201410150503.7	2015-10-21	1822505	华熙生物科技股份有限公司	刘建建、郭学平、冯晓毅、杨莹莹、张燕、李超、耿凤	有效	是	是
发明专利	一种交联透明质酸干粉及其制备方法及应用	中国	ZL201610072580.4	2019-01-08	3210066	华熙生物科技股份有限公司	王冠凤、郭学平、石艳丽、魏健、钱晓路、王成山、耿凤	有效	是	是
发明专利	一种含透明质酸的伤口护理用敷料	中国	ZL201310149964.8	2015-09-16	1791826	华熙生物科技股份有限公司	郭学平、黄思玲、耿凤	有效	是	是

六、主要完成人情况

1、姓名：郭学平；排名：1；行政职务：首席科学家；技术职称：研究员；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：本项目总负责人，全面负责项目的技术开发与应用、成果转化等工作。主要贡献如下：（1）带领团队构建了 HA 的生物合成技术体系，通过 HA 发酵代谢调控等技术，实现野生菌 HA 发酵产率和产品质量处于全球领先水平；（2）带领团队构建了 HA 结构修饰技术体系，包括高效交联技术、乙酰化、巯基化、阳离子化等结构修饰技术，赋予 HA 的功能多样化；（3）带领团队开发出 HA 原料产品 200 余个规格，及一系列 HA 医美填充剂、骨关节注射液、眼科粘弹剂、功能性护肤品、保健食品等终端产品，产生显著的经济和社会效益。科技创新点（1）、（2）、（3）、（4）的主要贡献者。

2、姓名：康振；排名：2；行政职务：无；技术职称：正高级工程师；工作单位：江南大学；完成单位：江南大学。

对本项目贡献：本项目基因编辑、关键代谢调控工艺等技术的主要负责人，主要贡献如下：（1）通过 HA 合成路径和关键前体的代谢调控，构建了一步法发酵低分子 HA（分子量 10-50kDa）的高产基因工程菌，发酵产率最高达 74 g/L，为国际报道最高水平。（2）采用宏基因组技术挖掘 HA 降解

酶的基因序列，构建了能够分别水解 β -1,3糖苷键和 β -1,4糖苷键的2种动物源HA水解酶的毕赤酵母表达系统，并通过酶水解实现了1-3kDa饱和HA寡糖和HA二糖至十二糖的绿色制造。科技创新点(1)、(2)的重要贡献者。

3、姓名：栾贻宏；排名：3；行政职务：副总经理；技术职称：研究员；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：全面负责本项目的技术成果转化、原料及系列终端产品生产工作，主要贡献如下：(1)技术成果的中试工艺设计和优化，实现项目产品的产业化；(2)严格按照ISO系列质量管理体系和药品及医疗器械GMP生产规范，保障了技术成果的规范生产；(3)HA原料生产规模连续13年稳居全球第一位，产品质量水平超过国际最高标准(欧洲药典标准)；科技创新点(1)、(3)、(4)的重要贡献者。

4、姓名：陈嘉川；排名：4；行政职务：国家重点实验室主任；技术职称：教授；工作单位：齐鲁工业大学；完成单位：齐鲁工业大学。

对本项目贡献：主要负责HA在造纸领域的技术开发和应用研究，主要贡献如下：(1)研发了透明质酸基保湿剂提高纤维素纤维保湿性能技术，透明质酸基增强剂改善纤维素纤维纸制品强度性能技术；(2)构建了透明质酸基生物高分子活性材料关键制备技术体系，显著提高了纤维素纤维纸制

品质量，拓宽了透明质酸应用领域。科技创新点（2）、（3）的重要贡献者。

5、姓名：石艳丽；排名：5；行政职务：生物活性物研发总监；技术职称：主任药师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：山东华熙海御生物医药有限公司。

对本项目贡献：本项目中主要负责 HA 原料的菌种筛选、代谢工艺调控、分离纯化工艺优化，主要贡献如下：（1）HA 发酵产率提升至国际领先水平，是一般行业水平的两倍，处于国际领先地位；（2）实现医药级 HA 原料产品的开发，主要质量参数超过国际最高标准。科技创新点（1）、（4）的重要贡献者。

6、姓名：刘建建；排名：6；行政职务：药械研发总监；技术职称：高级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：本项目中主要负责 HA 梯度高效交联技术和系列 HA 药械产品的开发工作，主要贡献如下：（1）突破 HA 定向交联、有效交联及交联度精准控制技术难题，实现不同交联剂，轻、中、重度交联和大、中、小粒径的精准控制；（2）开发出国内首个获得国家药监局批准上市的交联 HA 软组织填充剂，填补国内产品空白。科技创新点（3）、（4）的重要贡献者。

7、姓名：黄思玲；排名：7；行政职务：研发总监；技

术职称：高级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：（1）完成部分医药级 HA 的研发和在美国、欧盟、韩国的原料药注册；完成部分 HA 医用敷料类医疗器械和功能性护肤品的开发；（2）负责研发项目的内外部管理工作，保证项目顺利实施。科技创新点（1）、（4）的重要贡献者。

8、姓名：张燕；排名：8；行政职务：研发工作室负责人；技术职称：中级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：（1）优化交联条件、交联剂、交联方式，显著提高交联控制能力，实现轻、中、重度交联和大、中、小粒径的精准控制；（2）不断优化残留交联剂的去除工艺，降低交联剂残留量，提高交联材料的安全性。（3）突破单相和双相交联技术，开发出国内首个单相含麻 HA 软组织填充剂。科技创新点（3）的重要贡献者。

9、姓名：李超；排名：9；行政职务：研发工作室负责人；技术职称：中级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：主要负责玻璃酸钠注射液、眼科粘弹剂等药械产品的开发和注册、项目产品的质量和工艺研究，取得药品和医疗器械注册证。科技创新点（4）的重要贡献者。

10、姓名：付杰；排名：10；行政职务：注册总监；技术职称：高级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：（1）完成包括原料、药品、医疗器械、食品、化妆品在内多项产品国内外资质注册工作；（2）取得欧盟医疗器械 CE 认证 6 项，国内三类医疗器械注册证 7 项。科技创新点（1）、（4）的重要贡献者。

11、姓名：张天萌；排名：11；行政职务：研发工作室负责人；技术职称：中级工程师；工作单位：华熙生物科技股份有限公司；完成单位：华熙生物科技股份有限公司。

对本项目贡献：完成一步法发酵低分子 HA 项目的研究和产业化，构建了 HA 水解酶基因工程菌，完成不同 HA 寡糖制备的工艺开发。科技创新点（1）、（2）的重要贡献者。

12、姓名：王阳；排名：12；行政职务：无；技术职称：高级工程师；工作单位：江南大学；完成单位：江南大学。

对本项目贡献：构建 HA 微生物细胞工厂和关键代谢调控工艺体系，以安全模式微生物菌为底盘细胞，构建了一步法发酵低分子 HA（分子量 10-50kDa）的高产基因工程菌，发酵产率最高达 74 g/L，为国际报道最高水平。科技创新点（1）的重要贡献者。

七、主要完成单位情况

主要完成单位：华熙生物科技股份有限公司；排名：1。

对本项目贡献：

华熙生物科技股份有限公司成立于 2000 年，是全球领先的、以透明质酸（又名玻璃酸、玻尿酸）研发、生产、销售为核心的高新技术企业，HA 生产技术水平、产业化规模、市场占有率连续 13 年均保持全球第一位（全球市场占有率达到 47%），处于行业绝对领先地位。建立了从原料到医疗终端产品、功能性护肤品及功能性食品的全产业链业务体系，服务于全球的医药、化妆品、食品制造企业、医疗机构及终端用户，于 2019 年成为济南市首家独角兽企业、济南市首家科创板上市企业。

建有山东省企业技术中心、山东省透明质酸示范工程技术研究中心、山东省院士工作站等科技创新平台，在济南、上海、美国、法国、日本设立研发中心或实验室，与哈佛大学、清华大学、江南大学、山东大学等国内外知名院校开展了深入的产学研合作，为本项目的科技创新和产品开发提供了坚实的平台和人才保障。

建有先进的实验场地，拥有多条生物活性物发酵及分离纯化中试生产线、药械制剂中试生产线、功能性护肤品中试生产线。拥有符合中国 GMP 和美国 cGMP 要求的药品、医疗器械产业化基地、国际先进水平的检测仪器和自动化生产设备，有效保障了项目技术成果的中试放大和产业化转化。全球拥有各类注册备案资质 95 项，产品销往全球 60 多个国家

和地区，全球客户超过 2000 家，形成了覆盖全球的销售渠道和全产业链的业务销售体系。

主要完成单位：江南大学；排名 2。

对本项目贡献：

江南大学是教育部直属、国家“211 工程”重点建设高校和一流学科建设高校。建有食品科学与技术国家重点实验室、粮食发酵工艺与技术国家工程实验室、国家功能食品工程技术研究中心等国家级科研平台 8 个，针织技术教育部工程研究中心等部省级平台 38 个，在轻工技术与工程、食品科学与工程两个学科领域处于国内领先水平。

江南大学生物工程学院是我国发酵工程学科的诞生地，创建了我国第一个发酵工程国家重点学科及本硕博人才培养体系，是我国工业生物技术领域(特别是发酵工程学科)中最具品牌影响力和竞争力的高等教育基地之一。学院建有粮食发酵工艺与技术国家工程实验室、发酵技术国家工程中心(无锡)、国家微生物资源信息平台、工业生物技术教育部重点实验室，糖化学与生物技术教育部重点实验室、江苏省现代工业发酵协同创新中心等，为学科建设、科学研究、人才培养奠定了厚实的基础。

江南大学生物工程学院发酵技术国家工程中心(无锡)、国家微生物资源信息平台、工业生物技术教育部重点实验室、糖化学与生物技术教育部重点实验室等科研平台，为本

项目的微生物细胞工厂构建、关键代谢工艺体系构建、基因编辑技术、定向酶催化技术提供了坚实的人才、设备、平台保障，使得项目顺利完成了基因工程菌发酵 HA 技术水平的迅速提升，实现了低分子 HA 一步法发酵，构建了 HA 水解酶库和寡糖库。

完成单位：齐鲁工业大学；排名 3。

对本项目贡献：

齐鲁工业大学是山东省重点建设的应用研究型大学，山东省最大的综合性自然科学研究机构，山东省属高校高水平大学“冲一流”建设高校。现有国家级平台 10 个，其中包括生物基材料与绿色造纸省部共建国家重点实验室。

齐鲁工业大学依托生物基材料与绿色造纸省部共建国家重点实验室研究平台，开展了 HA 在造纸领域的技术开发和应用研究，突破并掌握了透明质酸基保湿剂提高纤维素纤维保湿性能技术、透明质酸基增强剂改善植物纤维纸制品强度性能技术，确定了各技术的工艺参数及作用机理，形成了透明质酸基生物高分子活性材料关键制备技术体系，显著降低了纸制品生产成本，提高了纸制品质量，拓宽了透明质酸的应用领域。

完成单位：山东华熙海御生物医药有限公司；排名 4。

对本项目贡献：

山东华熙海御生物医药有限公司（以下简称华熙海御）

成立于 2011 年 12 月，是一家专业从事 HA 原料及系列终端产品研发、生产、销售的国家高新技术企业，构建了从原料到功能性护肤品及功能性食品的业务体系，服务于全球化妆品、食品制造行业知名龙头企业。

华熙海御 HA 年产能达到 300 吨，建立了全面质量管理体系，包括 ISO 9001 质量管理体系、ISO 22000 食品安全管理体系认证、ISO22716 欧盟化妆品质量体系认证、ISO 50001 能源管理体系、ISO 14001 环境管理体系、ISO45001 职业健康安全管理体系，为本项目的技术成果转化、产品安全生产提供了坚实的产业化保障。

此外，公司还建有世界首座 HA 博物馆及工业旅游示范车间，以科普视频、文献史料、仿真模拟等多种形式，全景化展示 HA 的相关知识与应用，以及 HA 行业的发展历程，极大的促进了 HA 的市场应用和技术推广。

主要完成单位：东营佛思特生物工程有限公司；排名 5。

对本项目贡献：

东营佛思特生物工程有限公司成立于 1999 年，以生物医药为主导产业，现已建成 100 吨/年的 HA（食品级）生产线。产品远销美国、日本、韩国、欧洲、台湾等国家和地区，现为全球第四大 HA 生产基地。

拥有“东营市科技型企业”、“东营市重点实验室”、“市级企业技术中心”等科研平台。通过了 ISO9001、ISO14001、

OHSAS18001, HALAL 及 KOSHER, HACCP 等相关认证, 保障了项目食品级及化妆品级 HA 原料的产业化投产, 实现 HA 畅销全国及海外 30 多个国家和地区。

主要完成单位: 法国 REVITACARE SAS, 排名 6。

法国 REVITACARE 公司成立于 2003 年, 专注于人体皮肤、头发健康的研究和抗衰老产品的研发、生产及销售, 主营产品包括皮肤修护类及生发类产品。凭借尖端产品和复杂配方的设计能力以及丰富的医疗美容市场经验, REVITACARE 已经成为医学美容领域技术和产品领先的研发机构。

在皮肤护理和抗衰老领域, 公司开发出 Mesotherapy 医疗方法, 突破皮肤吸收屏障, 将丰富的活性营养成分靶向导入到皮肤深层部位, 准确作用于要改善的肌肤问题。开发出 CYTOCARE 系列产品, 以独家原研 CT50 技术为基础, 通过成分选择和用量的平衡配比, 将 HA 和抗氧化剂(维生素, 氨基酸和矿物盐)深度结合, 并获得 CE 认证, 满足不同年龄和皮肤类型的个性化需求, 为本项目中 HA 注射中胚层疗法产品的开发、市场推广做出了突出贡献。