

# 2019 年度国家科学技术奖拟提名项目公示材料

## 一、项目名称

猪健康养殖的饲用抗生素替代关键技术及应用

## 二、提名单位

中国农学会

## 三、提名意见

该成果针对生猪养殖饲用抗生素引起的耐药菌株产生、猪肉药物残留和土壤水体污染等问题，提出饲料营养调控猪免疫力和肠道健康理论，率先提出了营养调控内源抗菌肽表达以改善猪天然免疫力的思路，系统研究了抗菌肽抑菌效果和机制、免疫调控和体内表达规律，创建了促进猪内源抗菌肽高效表达的营养调控技术；创制了 3 种新饲料添加剂-丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌和约氏乳杆菌，研发了丁酸梭菌+地衣芽孢杆菌的互养共栖技术，在改善肠道功能、促进养分消化吸收方面具有明显效果；研发了肠黏膜保护因子的精准控释及增效技术，实现了丁酸钠和氧化锌靶向控制释放，维护并重构猪肠黏膜屏障。通过猪内源抗菌肽表达、肠道菌群平衡以及肠黏膜保护的营养调控、产品创制与配套应用技术的系统研究，形成了猪健康养殖的饲用抗生素替代的营养技术体系。成果整体达到国际先进水平，在猪内源抗菌肽表达的营养调控技术和新型微生态制剂创制方面达到了国际领先水平。获国际发明专利 2 项、国家发明专利 44 项、实用新型专利 11 项；获饲料添加剂新产品证书 3 个，制订行业标准 3 项；获省部一等奖 2

项，发表论文 135 篇。经济效益明显，社会和生态效益突出。

对照国家科学技术进步奖授奖条件，推荐该项目申报 2019 年度国家科学技术进步奖二等奖。

#### 四、项目简介

饲料中添加抗生素（饲用抗生素）一直是预防动物疾病、提高生产性能、降低养殖成本的重要手段。与治疗用抗生素不同，饲用抗生素使用时间长，易引发细菌耐药、动物产品残留及土壤水体污染等一系列问题，并已不断被国内外相关研究与报道证实。我国饲用抗生素使用量大，尤其在生猪养殖中使用普遍，由此带来猪肉安全隐患、品质下降及养殖环境污染风险已成为当前我国养猪业和饲料产业面临的严峻挑战，寻求安全高效的饲用抗生素替代技术迫在眉睫。针对这一重大产业问题，项目组历时 17 年，在国家和省部科研项目支持下，聚焦机体免疫和肠道健康，研发了猪健康养殖饲用抗生素替代关键技术与原创性产品，并开展了技术集成和推广应用。

1. 创建了基于内源抗菌肽表达的猪健康养殖营养调控技术。系统揭示了抗菌肽的抑菌效果与机制、免疫调控和体内表达规律，发现了抗菌肽在猪先天免疫中的重要作用，率先提出了营养调控内源抗菌肽表达以改善机体健康的思路，创建了以乳铁蛋白、丁酸钠、富硒多糖、有机铁和锌为核心的促进猪内源抗菌肽高效表达的营养调控技术。

2. 创制了替代饲用抗生素的微生物饲料添加剂及肠道微生物平衡技术。研制了高效分泌抗菌活性物质和消化酶的丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌及抗逆性强的约氏乳杆菌，获批了农业农村部 3 个微生物饲料

添加剂新产品，构建了肠道微生物菌群调控的离体模型，评价了己二烯酸等有机酸对肠道微生态的影响，研发了丁酸梭菌+地衣芽孢杆菌的互养共栖技术。

3. 研发了减少抗生素使用的肠黏膜保护因子精准控释及增效技术。探明了断奶仔猪肠黏膜屏障损伤修复的信号通路，解析了损伤修复和保护的关键调节靶点，自主研发了精准控释的丁酸钠微囊包膜技术、氧化锌天然矿物负载增效技术，实现肠黏膜屏障的重构与维护。

4. 形成了猪健康养殖的饲用抗生素替代的营养技术体系。通过猪内源抗菌肽表达、肠道菌群平衡以及肠黏膜保护的调控、产品创制与配套应用技术的系统研究，形成了猪健康养殖的饲用抗生素替代的营养技术体系，为实现优质安全猪肉生产和养殖环境改善提供重要支撑。

经中国农学会评价，成果整体达到国际先进水平，在猪内源抗菌肽表达的营养调控技术和新型微生态制剂创制方面达到了国际领先水平。相关成果已获浙江省科技进步一等奖 1 项，神农中华农业科技奖科研成果一等奖 1 项，中国专利优秀奖 1 项；获饲料添加剂新产品证书 3 个[新饲证字(2009)01 号、新饲证字(2009)02 号、新饲证字(2015)03 号]，制订行业标准 3 项；获国际发明专利 2 项、国家发明专利 44 项、实用新型专利 11 项；发表论文 135 篇。本项目自实施及投产至今，应用新技术共推广猪饲料 4980 万吨，经济效益明显，社会和生态效益突出。

## 五、客观评价

### 1. 鉴定意见

2018年12月，中国农学会组织由6位院士组成的13人专家组对“猪健康养殖的饲用抗生素替代关键技术及应用”成果进行了评价，一致认为：“该成果创新性明显，整体达到国际先进水平，其中在猪内源抗菌肽表达的营养调控技术和新型微生态制剂创制方面达到国际领先水平”。

### 2. 国家法律法规要求审批的批准文件及相关部门检测报告

本成果开发的丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌于2009年7月获得农业农村部微生物饲料添加剂新产品证书[新饲证字(2009)01号、新饲证字(2009)02号]，约氏乳杆菌于2015年10月获得农业农村部微生物饲料添加剂新产品证书[新饲证字(2015)03号]。

丁酸梭菌经浙江国正检测技术有限公司检测，各项指标符合行业标准 NYSL-1001-2009 和国家相关标准的规定；地衣芽孢杆菌产品经浙江国正检测技术有限公司检测，各项指标符合行业标准 NYSL-1002-2009 和国家相关标准的规定；约氏乳杆菌产品经国家饲料质量监督检验中心（北京）检测，各项指标符合行业标准 NYSL-1003-2015 和国家相关标准的规定；包膜丁酸钠经谱尼测试集团上海有限公司检测，各项指标符合国家相关标准规定，并通过欧盟 FAMI-QS（证书 BE08/950917）和美国 FDA（证书 12083007824）质量体系认证。

### 3. 科技查新报告

2018年12月，浙江省科技信息研究院（国家一级查新机构）对

本成果查新得出结论：本项目涉及的创新内容除查新委托单位及其合作单位外，在国内外公开发表的文献中未见报道，具有新颖性。

#### 4. 已获科技奖励

2017 年浙江省科技进步一等奖

2017 年神农中华农业科技奖科研成果一等奖

2017 年中国专利优秀奖

2013 年教育部科技进步二等奖

#### 5. 国内外同行评价

本项目创新性成果已多次被 *Physiological Reviews*、*Nature Communications*、*Advanced Drug Delivery Reviews*、*PNAS*、*Journal of Immunology* 等期刊上的同行引用并对研究发现给予了正面评价。

### 六、应用情况

本成果形成的技术在全国近 30 个省市 300 余家中大型饲料和生猪养殖企业推广应用，产品远销欧美、东南亚、中东等 30 多个国家和地区。本项目自实施及投产至今，应用新技术共推广猪饲料 4980 万吨，经济效益明显，社会和生态效益突出。

### 七、主要知识产权和标准规范等目录

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	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
----------------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	----------------------------	-------------------------	--------------------	----------------------------

		)			布部 门)			状态
发 明 专 利	Antimicrob ial peptide WY-21 and applicatio n thereof	美 国	US9,4 75,84 3B2	2016-1 0-25	US9,4 75,84 3B2	浙江大 学	汪以真、 易宏波	有效
发 明 专 利	高产抗菌肽 地衣芽孢杆 菌及其应用	中 国	ZL201 41065 3450. 0	2016-0 4-13	20203 14	浙江大 学	汪以真、 宗鑫、王 腾浩	有效
发 明 专 利	一种微囊化 包膜丁酸钠 的制备方法	中 国	ZL201 21008 6152. 9	2014-0 9-03	14764 40	杭州康 德权饲 料有限 公司	李浙烽、 余荣、陈 强、徐二 华	有效
发 明 专 利	Method of synthesizi ng biogenic elemental selenium nanostruct ure using	美 国	US10, 087,4 66B2	2018-1 0-02	US10, 087,4 66B2	浙江大 学	汪以真, 宋德广, 路则庆, 王凤芹, 程远之, 李笑笑	有效

	Enterobacter cloacae and application thereof							
发明专利	一种丁酸梭菌分泌的抗菌肽及其制备方法和应用	中国	ZL201410030648.3	2015-04-15	1631671	浙江大学	汪以真、栾超、王腾浩、冯杰、杜华、王新霞、路则庆、杨彩梅	有效
发明专利	己二烯酸在制备改善猪肉品质的饲料添加剂中的应用	中国	ZL201201010510442.2	2012-12-26	1106520	华南农业大学	江青艳、束刚、方心灵、骆增福、王海峰	有效
发明专利	一种肠黏膜TGF- $\beta$ 诱生剂	中国	ZL201410038175.1	2015-05-06	1657708	迈特多(江苏)生物技术	胡彩虹、肖堪、宋泽和、柯亚露、焦	有效

						有限公司（浙江大学转让）	乐飞	
饲料添加剂新产品	丁酸梭菌	中国	农业部公告1231号	2009-07-07	新饲证字（2009）01号	杭州惠嘉丰牧生物科技有限公司		有效
饲料添加剂新产品	地衣芽孢杆菌	中国	农业部公告1231号	2009-07-07	新饲证字（2009）02号	杭州惠嘉丰牧生物科技有限公司		有效
饲料添加剂新产品	约氏乳杆菌	中国	农业部公告2309号	2015-10-19	新饲证字（2015）03号	北京大北农科技集团有限公司		有效

## 八、主要完成人情况

1. 汪以真，排名第 1，教授，院长，工作单位浙江大学，完成单位浙江大学。全面负责项目总体方案设计与组织实施。系统揭示了

抗菌肽的抑菌效果与机制、免疫调控和体内表达规律，创建了猪内源抗菌肽高效表达的营养调控技术；共同创制丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌饲料添加剂新产品，建立了丁酸梭菌+地衣芽孢杆菌的互养共栖技术；参与了仔猪肠黏膜修复的营养调控技术研发；组织推进成果的产业化示范和应用。对该项目创新成果 1、2、3 做出创造性贡献，是主要知识产权和标准规范的第 1、2、4、5 项的第一完成人，第 8、9 项的主要完成人。

2. 冯杰，排名第 2，教授，副所长，工作单位浙江大学，完成单位浙江大学。创建了有机微量元素调控猪内源抗菌肽表达的应用技术；建立了丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌的应用技术；共同推进本成果的产业化示范和应用。对该项目创新成果 1、2 做出重要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 5、8、9 项的主要完成人。

3. 江青艳，排名第 3，教授，院长，工作单位华南农业大学，完成单位华南农业大学。开展了有机酸替代抗生素、改善肠道菌群的技术研究，建立了仔猪肠道微生物菌群调控的离体模型，评价了有机酸对肠道微生物调控的效果，参与猪肠黏膜修复保护技术研发。对该项目创新成果 2、3 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 6 项的第一完成人。

4. 杨彩梅，排名第 4，副教授，工作单位浙江农林大学，完成单位浙江农林大学。研究了新型丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌的生物学特性，共同创制了丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌微生物饲料添加剂新产品，建立了连续、混合液体深层高密度发酵技术，参与微生态制剂的产业

化示范和应用。对该项目创新成果 2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 5、8、9 项的主要完成人。

5. 胡彩虹，排名第 5，教授，工作单位浙江大学，完成单位浙江大学。探明了断奶仔猪肠黏膜屏障损伤修复的信号通路，解析了损伤修复和保护的关键调节靶点，研发了氧化锌天然矿物负载增效技术，参与猪肠黏膜修复保护的调控技术研究。对该项目创新成果 3 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 7 项的第一完成人。

6. 邓近平，排名第 6，研究员，工作单位华南农业大学，完成单位华南农业大学。开展了抗菌肽对猪小肠上皮细胞屏障功能的影响及机制研究，参与了丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌和约氏乳杆菌的应用技术研发，参与了项目成果的技术集成和应用推广，对该项目创新成果 1、2 做出了主要贡献。

7. 李浙烽，排名第 7，董事长，工作单位杭州康德权饲料有限公司，完成单位杭州康德权饲料有限公司。研发了精准控释的微囊包膜丁酸钠技术，建立了包膜丁酸钠检测方法，制定了包膜丁酸钠产品质量标准，主导了包膜丁酸钠产品的生产与推广应用。对该项目创新成果 3 做出重要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 3 项的第一完成人。

8. 刘雪连，排名第 8，副主任，工作单位北京大北农科技集团股份有限公司，完成单位北京大北农科技集团股份有限公司。筛选并创制了抗逆性强的约氏乳杆菌，研发了约氏乳杆菌高密度发酵技术和菌粉制剂技术，参与了约氏乳杆菌产品的生产与推广应用。对该项

目创新成果 2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 10 项的主要完成人。

9. 杜华华，排名第 9，副研究员，工作单位浙江大学，完成单位浙江大学。开展了抗菌肽抑菌机制和免疫调控研究，参与了猪内源抗菌肽高效表达的营养调控技术研发，参与了丁酸梭菌分泌抗菌肽的功能研究。对该项目创新成果 1、2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 5 项的主要完成人。

10. 路则庆，排名第 10，助理研究员，工作单位浙江大学，完成单位浙江大学。优化了富硒多糖的制备工艺，研发了富硒多糖促进猪内源抗菌肽表达的技术，参与了丁酸梭菌分泌抗菌肽的功能研究，为成果推广应用提供技术服务。对该项目创新成果 1、2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范的第 4、5 项的主要完成人。

## 九、主要完成单位及创新推广贡献

1. 浙江大学，第一完成单位，一直承担了形成本成果的国家科技部、自然科学基金委员会、农业农村部、浙江省及企业合作项目的实施工作，为本项目的实施提供了人才、技术和硬件支撑条件，主导了本成果研究与形成。浙江大学在猪饲用抗生素替代关键营养技术方面经历 17 年的持续研究，系统揭示了抗菌肽的抑菌效果与机制、免疫调控和体内表达规律，发现了抗菌肽在猪先天免疫中的重要作用，率先提出了营养调控内源抗菌肽表达以改善机体健康的思路，创建了以乳铁蛋白、丁酸钠、富硒多糖、有机铁和锌为核心的促进猪内源抗菌肽高效表达的营养调控技术；筛选了高效分泌抗菌活性物质和消化

酶的丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌，共同创制了丁酸梭菌、地衣芽孢杆菌 2 个微生物饲料添加剂新产品，研发了丁酸梭菌+地衣芽孢杆菌的互养共栖技术；探明了断奶仔猪肠黏膜屏障损伤修复的信号通路，解析了损伤修复和保护的关键调节靶点，自主研发了氧化锌天然矿物负载增效技术。组织推进了成果的产业化示范和应用，作为第一完成单位获浙江省科技进步一等奖 1 项，神农中华农业科技奖科研成果一等奖 1 项，省部二等奖 3 项，对该项目所列第 1、2、3 项创新成果做出了重大贡献，是主要知识产权和标准规范第 1、2、4、5、7 项的第一完成单位。

2. 华南农业大学，第二完成单位，作为项目的主要完成单位之一，与项目主持单位在科学研究上有着长期的合作关系，为本成果的形成提供了人才、技术和硬件支撑条件。在本项目研究中，华南农业大学开展了有机酸替代抗生素、改善肠道菌群的技术研究，建立了仔猪肠道微生物菌群调控的离体模型，评价了有机酸对肠道微生物调控的效果；开展了抗菌肽对猪小肠上皮细胞屏障功能的影响及机制研究；参与猪肠黏膜修复保护技术研发，参与了项目成果的技术集成和应用推广。对项目创新成果 1、2、3 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范第 6 项的第一完成单位。

3. 北京大北农科技集团股份有限公司，第三完成单位，作为项目的主要完成单位之一，与项目主持单位在科学研究和技术开发上有着长期的合作关系，拥有饲用微生物工程国家重点实验室，以安全和抗逆性为目标分离筛选得到了新型约氏乳杆菌，研发了约氏乳杆菌高

密度发酵技术、真空冷冻干燥技术、多层微胶囊包被技术，创制了微生物饲料添加剂新产品-约氏乳杆菌[新饲证字(2015)03号]，并制定了行业标准(NYSL-1003-2015)，并进行了约氏乳杆菌的产业化生产，同时参与了本成果的微生态平衡技术研发及猪饲用抗生素替代关键营养技术集成与推广应用。对项目创新成果 2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范第 10 项的第一完成单位。

4. 浙江农林大学，第四完成单位，作为项目的主要完成单位之一，与项目主持单位在科学研究上有着长期的合作关系，为本成果的形成提供了人才、技术和硬件支撑条件。在本项目研究中，浙江农林大学研究了新型丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌的生物学特性；参与研发了复合菌剂的连续、混合液体深层高密度发酵技术；参与微生态制剂的产业化示范和应用并提供技术服务。作为主要完成单位获浙江省科技进步一等奖 1 项，神农中华农业科技奖科研成果一等奖 1 项，对该项目创新成果 2 做出主要贡献。

5. 浙江惠嘉生物科技股份有限公司，第五完成单位，作为项目的主要完成单位之一，创制了农业农村部 2 个饲料添加剂新产品-丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌[新饲证字(2009)01 号、新饲证字(2009)02 号]，制定了相应的行业标准 (NYSL-1001-2009、NYSL-1002-2009)；研发了丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌的连续、混合液体深层高密度发酵技术，建立了新型微生态制剂的规模化生产发酵工艺；负责丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌产品的生产与推广示范，在省内外 100 余家中大型饲料生产企业和规模化养猪场中进行了产品推广应用。作为主要完成单位

获浙江省科技进步一等奖 1 项，神农中华农业科技奖科研成果一等奖 1 项，对项目创新成果 2 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范第 8、9 项的第一完成单位。

6. 杭州康德权饲料有限公司，第六完成单位，作为项目的主要完成单位之一，研发了丁酸钠精准控释的微囊包膜技术，建立了一套准确、简便的丁酸钠有效成分检测方法，并制定了产品质量企业标准，研发的包膜丁酸钠通过欧盟 FAMI-QS（证书 BE08/950917）、美国 FDA（证书 12083007824）质量体系认证；负责包膜丁酸钠产品的生产，并在全国 50 余家中大型饲料生产企业和规模化养猪场进行推广应用，而且产品远销欧美、东南亚、中东等 30 多个国家和地区。作为主要完成单位获神农中华农业科技奖科研成果一等奖 1 项，作为第一完成单位获中国专利优秀奖 1 项。对项目创新成果 3 做出主要贡献，是主要知识产权和标准规范第 3 项的第一完成单位。

7. 天邦食品股份有限公司，第七完成单位，为项目的主要完成单位之一，企业年出栏约 200 万头生猪，主要开展了猪内源抗菌肽表达营养调控技术、丁酸梭菌和地衣芽孢杆菌配伍技术、包膜丁酸钠等肠黏膜保护技术的集成应用研究，并开展饲用抗生素减量到全程无抗饲料的应用示范，对本项目创新成果 1、2、3 的技术集成和示范做出了重要贡献。

## 十、完成人合作关系说明

七家单位和十位完成人多年来在猪健康养殖的饲用抗生素替代关键技术研究与应用方面有着长期的合作，项目执行过程中，项目完

成人通过共同立项、共同开发新技术和新产品、共同获奖、发表文章等多种方式进行合作：

汪以真（第 1 完成人）与冯杰（第 2 完成人）、胡彩虹（第 5 完成人）、杜华华（第 9 完成人）、路则庆（第 10 完成人）同属浙江大学饲料科学研究所“猪营养与饲料”课题组，长期围绕猪饲用抗生素替代关键技术开展合作研究，获批农业农村部“优质安全猪肉生产饲料营养技术研究创新团队”，共同完成了支撑成果的国家和省部级科研项目，共同获多项国家发明专利，获省部一等奖 2 项，二等奖 3 项。课题组一直与杨彩梅（第 4 完成人）共同开展新型微生态制剂技术研发，共同获国家发明专利 3 项，省部一等奖 2 项。

汪以真（第 1 完成人）与江青艳（第 3 完成人）、邓近平（第 6 完成人）共同参与 973 项目、国家生猪产业技术体系“饲料安全保障综合技术”等项目，并共同发表论文。

汪以真（第 1 完成人）所在单位浙江大学饲料科学研究所与刘雪连（第 8 完成人）所在单位北京大北农科技集团股份有限公司，签订了产学研合作协议，联合开展猪健康养殖的饲料营养关键技术研发及应用推广示范，汪以真与刘雪连共同发表 SCI 论文。

冯杰（第 2 完成人）与杨彩梅（第 4 完成人）共同制定微生物饲料添加剂-丁酸梭菌的行业标准，与李浙烽（第 7 完成人）签订产学研合作协议，共同开展微囊包膜丁酸钠在母仔猪上的应用技术研发。

浙江大学饲料科学研究所与浙江惠嘉生物科技股份有限公司（原杭州惠嘉丰牧生物科技有限公司）、天邦食品股份有限公司签订产学

研合作协议, 共同开展生猪健康养殖的饲料营养关键技术研发及应用示范。