

# 国产维C的逆袭之旅

河北日报记者 王思达

## 【阅读提示】

维生素C作为一种营养补充剂，是人们家庭小药箱里的常备药物。然而很多人并不知道，如今物美价廉、供应充足的维生素C片，曾长期因国外药企的垄断而供不应求、价格昂贵。

中国科学家和民族药企用了数十年的努力，才让维生素C“飞入寻常百姓家”。这其中，也有河北药企的突出贡献。



▼物美价廉的国产维生素C片。  
河北日报记者 王思达摄



▲上世纪60年代末，中科院微生物所科学家严自正(左)和陶增鑫在工厂进行国产维生素C技术攻关试验。  
中国科学院微生物所供图



▲1956年冬，建成不久的华北制药厂淀粉厂。  
河北日报资料片

## ■ 被垄断的生产技术

在日常生活中，很多人将维生素C(以下简称维C)当作“万能良药”一样的存在：感冒了吃维C、贫血了吃维C、抵抗力下降了吃维C……

维C到底有什么作用？

维C是人体必需的一种营养素，其本质是一种抗氧化剂。科学研究表明，维C会参与到人体免疫蛋白的合成中，通过促进白细胞和吞噬细胞的活性，调节机体的免疫反应。

如今，在我们身边几乎所有药店中，人们都能轻松买到物美价廉的维C片。但实际上，人类通过工业化手段生产维C的历史，距今还不到100年。

1933年，瑞士化学家塔德乌什在实验室中发明了维C的工业生产方法。此方法以葡萄糖为原料，经过催化加氢制取得到D-山梨醇，然后用醋酸菌发酵生成L-山梨糖，经过酮化和化学氧化，水解之后得到2-KGL，再进行一道盐酸酸化就能得到维C。

这种生产方法共有五道工序：发酵、酮化、氧化、转化、精制，被称为莱氏生产法。成熟稳定的莱氏生产法，让维C搭上了工业化的快车，得以大批量生产。在莱氏生产法诞生第二年，此专利就被来自瑞士的罗氏制药公司买下，并应用到工业生产线上。随着无数维C片从生产线上产出，曾长期困扰人类的坏血病逐渐成为过去式。

随着维C在欧美国家的普及，20世纪40年代以后，西方医学界、生物学界对维C的研究热潮开始掀起，人们对维C的认识和讨论也从单一治疗坏血病扩展到感冒、心脏病、肝病、失眠、肿瘤等领域。

1948年，美国东部出现了肺炎大流行，1946年、1949年美国出现了小儿麻痹症大流行。在此期间，美国南卡罗来纳州一位医生用静脉注射维C的方法治疗了许多罹患这两种疾病的人。此后，人们逐渐发现，静脉注射维C可以辅助治疗许多病毒感染性疾病，如肝炎、脑炎、流行性感冒等。

维C的声名鹊起，让当时世界许多著名制药厂纷纷加入竞争。经过一番博弈，到上世纪70年代，世界维C产业诞生了三大巨头：瑞士罗氏公司、德国巴斯夫公司和日本武田公司。此后，这三家公司逐渐组成“维C联盟”，垄断整个维C产业，然后划分区域，统一定价，赚得盆满钵满。

此后，随着维C工业生产能力的迅速扩大，加之欧美发达国家居民生活水平提高，可以从日常膳食中获取足够维C，因此对于维C的需求很大。然而，由于维C生产被几家公司垄断，发展中国家只能高价进口。

在新中国成立后的很长时间内，中国每年也要花费大量外汇用于维C进口。为了改变这一局面，中国科研人员开始尝试将维C生产国产化。

1957年，有“共和国化学制药工业摇篮”美誉的东北制药总厂自行设计建造了一套年产30吨的维生素C生产装置，采用莱氏生产法。



▲上世纪50年代的东北制药总厂大门。  
河北日报资料片

该设备于1958年正式投入运行，从此结束了中国维C完全依赖进口的局面。

此后，虽然国内企业不断完善莱氏法生产工艺，但由于我国人口众多、需求量大，加之莱氏生产法工序繁琐、复杂，对原材料要求很高，国产维C产量远不能满足需求。

打破国外对维C生产的技术垄断，实现低成本、大批量维C生产，成为我国制药工业亟待解决的问题。

## ■ 国产维C的技术突破

为了打破国外对维C生产技术的垄断，1969年初，中科院微生物所经过讨论，并与北京制药厂商议，决定相关科研人员全部进厂，通过院地合作方式开展维C生产技术攻关。

在研究中，团队科学家尹光琳发现，莱氏生产法虽然是维C首个工业生产法，但它却有诸多缺点：工序繁复、耗费大量易燃有毒化学物质，污染环境、对原材料要求高、实操难度大等等。

于是，团队成员决定，对维C生产技术进行改良，开发研究中国自己的维C生产新技术，实现弯道超车。

在当时，科学家们没有详细资料，没有试验菌种，没有实验设备，就连具体计划都没定，一切都要从零开始，摸黑探索出一条新路。

团队成员严自正至今对那段艰苦的岁月记忆犹新：“北京制药厂位于朝阳门外，当时从中关村到厂里，乘公交车得2小时。我们每个星期只能回一次家，其他时间都待在厂里搞科研。”

“当时条件非常艰苦，研究人员除了搞科研外，还要和工人同吃同住，一起轮班，从打扫卫生、刷瓶子到看发酵罐，样样都得干。”严自正回忆，在这样的条件下，大家仍干劲十足，上班时动手操作，下班后整理记录、分析结果，再定下一步计划。“往往一天要连续工作十几个小时。”

严自正记得，他们在厂里保存的原始试验记录，叠起来足有几尺高。但因为种种限制，这些结果并不能归研究所所有，他和同事们就用手一个字一个字地将试验记录抄了下来。课题结束时，手抄资料有350多页，为以后进行进一步研究留下了宝贵资料。

即便付出了如此的艰辛和努力，前7个月，研发团队还是一无所获。

正当大家快要泄气时，转机出现——他们找到了一个菌种，从该菌种发酵液中得到了2-KGA结晶，这极大地增加了大家的信心。

1970年六七月份间，科研人员筛选到了产酸量稍高的菌株N1197A，但能否提高该菌株产酸能力，是一个很大的难题。

经过思索，大家决定用最苦、最“笨”的办法攻克难题——先用摇瓶做条件试验，不管工作量多大，都是交叉进行。一旦有好的结果，立刻将该结果用到发酵罐上，然后在罐上反复试验。

短短三年时间内，几位科学家分离了上千个样品，筛选了几千个菌株，摇瓶条件试验将近60批，发酵罐和种子罐试验将近100批。

正是这个最“笨”的方法，让中国最终拥有了当时世界最领先的生产维C的“第二步发酵法”。

1971年9月，在山西太原举行的经验交流会上，北京制药厂将第二步发酵工艺作了全面系统介绍，严自正带去了由N1197A分离纯化后得到的大小菌株，并无偿提供给与会者。

这次会议后，国内很多工厂既了解了方法和流程，又拿到菌种，很快在各地开展了第二步发酵试验。

相较于莱氏生产法，第二步发酵法简化了生产步骤，缩短了生产周期，还节约了大量化工原料，大大减少了“三废”处理。

在此前很长一段时间内，国外“维C联盟”的垄断，几乎将其他国家跻身维C赛道的路全盘封锁。第二步发酵法的出现，使中国开辟了一条维C生产新跑道。

1983年1月，中科院微生物所和北京制药厂联合发明的用于维C生产的第二步发酵法获国家科技发明二等奖。

这一具有革命性意义的维C生产技术，很快引起了“维C联盟”的关注。他们主动找到中科院，表示想要买下这个专利。

1986年，第二步发酵法专利技术以550万美元的高价转让给了瑞士罗氏制药公司，这是当时中国对外技术转让的最高纪录，令中国科学界为之震动。

罗氏公司得到该专利技术后，并没有利用它进行维C生产，而是将其束之高阁。究其原因，主要是由于罗氏公司在全球各地拥有大量生产线，更新工艺对他们来说短期成本太高。因此，他们购买专利只是为了不让其他竞争对手使用，是一种商业上的防御策略。

不过，罗氏公司只购买了该技术在国外的生产权，并没有限制中国使用。作为世界维C巨头的罗氏公司，不相信中国维C能在国际市场上和他们进行竞争。

但出乎他们意料的是，一场中国维C产业的大爆发即将到来。

2021年8月10日，时任华北制药集团总法律顾问的张廷德接到一个来自美国的电话。电话那头的内容很简单，只是一句略带激动的“我们赢了！”

这段内容简单的通话，让时年57岁张廷德内心久久无法平静。因为这通电话背后，是以华北制药为代表的中国制药企业在维C生产领域长达数十年的反垄断斗争。

时间回到上世纪80年代初，随着改革开放的浪潮翻涌，中国工业开始蓬勃发展，第二步发酵法也很快被国内各大药企全面运用于维C生产。

从1980年到1990年，中国维C产量差不多翻了一百倍，而此时的罗氏制药还在使用莱氏生产法。

1992年，受国际环境影响，维C价格大涨。此时，国内生产维C的制药企业已增加到26家，年产出2.3万吨，维C产量约占全球的40%。

中国维C产业的迅速崛起，撼动了国际“维C联盟”的市场地位。为了抢占市场，1995年，以瑞士罗氏公司为首的9家企业开始大打价格战，对我国制药企业进行打压。

几年时间里，价格战导致国内22家维C生产企业停产，只剩下东北制药、华北制药、江山制药、石药四家苦苦支撑——在中国硕果仅存的四家维C企业里，河北企业就占了两家。

为了保留中国维C产业的希望，这四家药企苦苦支撑，一边尽量缩减成本，一边

奔走在国际市场上，尽量留住客户订单。

终于，在1999年，事情出现转机。美国司法部对罗氏公司、巴斯夫公司和武田公司等9家维C企业进行调查，最终裁定这9家企业长期操纵世界维C价格，涉嫌垄断。

最终，罗氏公司被罚款，公司最高管理者入狱。9家维C企业严重受挫，国际市场上维C的价格跌至谷底，国际“维C联盟”就此土崩瓦解。

在“维C联盟”瓦解后不久，SARS疫情突发。在疫情的冲击下，国际维C价格迅速回暖，四家中国维C企业抓住机会，迅速占领了全球维C产业将近90%的份额。

就在国际维C产业迎来春天之时，一场更大的危机悄然而至。

2005年，美国突然对东北制药、华北制药、江山制药、石药四家公司提起诉讼，理由和当年对“维C联盟”的理由一样——垄断。

此前，美国先要求四家企业进入美国市场后自己定价，等四家企业定价完成，再来调查四家企业存在的联合定价垄断市场的行为。这是一套“反倾销+反垄断”的组合拳，是美国对中国发起的首例反垄断诉讼案。

“当时中国加入WTO的时间还不长，我们对反垄断的概念还停留在中学课本上。在现实中我们确实没有遇到过，更不知道到底应该如何去应对这起案件，以及将面临多大的难度。”回忆初次面对国外反垄断诉讼时的情景，张廷德依旧能清晰记得当时的茫然无措。

“美国是判例法国家，有着‘遵循先例’的传统。这种首例诉讼往往会成为过后所有同类案件的判断标准，如果四家药企败诉，往后每个出海的中国企业都可能面临类似的结局。”一位业内人士分析。

考虑到这场诉讼可能影响中国企业未来出海产业格局，四家药企选择积极应对。

2013年11月，案件迎来一审判决。美国纽约东区法院经审理判决河北维尔康制药公司及其母公司华北制药集团败诉，并赔偿1.53亿美元。

“官司打了8年多，一审判决我们输了。由于种种因素，在案件临近开庭前，除我们之外的其余三家兄弟药企又与原告达成了庭前和解，所以当时特别迷茫、沮丧。”张廷德回忆。

为维护企业合法权益，维尔康公司提出上诉。在当时的情况下，曾有分析人士认为，这一案件华药上诉的胜算不大：“华北制药作为老牌国企，提出上诉的行为，象征意义大于实际意义，可能更多是代表国内企业表达了一种态度——我们不认可美国的判决。”

2016年9月份，美国联邦第二巡回上诉法院根据国际礼让原则，判决撤销一审判决，驳回原告诉讼，发回原审法院并指令原审法院撤销案件，河北维尔康公司胜诉。

随后，原告不服判决，向美国最高法院申请再审。2018年，美国最高法院判决将案件发回二审法院重新审理。美国当地时间2021年3月17日，二审法院重新组织开庭审理此案，并于8月10日再次以违反国际礼让原则为由作出判决，华北制药集团胜诉。

至此，这场持续了17年之久的跨国官司，以中国制药企业的胜诉告终。业内人士认为，华北制药集团应诉、上诉并坚持到最终胜诉，不仅仅使企业摆脱了不公正的处罚，更为中国其他外贸企业带来了非同一般的示范意义。

如今，物美价廉的中国维C，已经成为全球市场上的主流产品。其中，以华药、石药为代表的河北药企维C产量，则长期占据全国维C产量的半壁江山。

## ■ 相关

# 维生素C是如何被发现的

维生素C(以下简称维C)又名抗坏血酸，它最初的用途是用于治疗“坏血病”。可以说，人们对维C的认识和发现是从防治坏血病开始的。

在人类发现维C之前，坏血病被称为不治之症，死亡率很高。开始时患者四肢无力、烦躁不安，皮肤易红肿、肌肉疼痛。随后会出现脸部肿胀、牙龈出血、牙齿脱落等症状。最后是严重疲惫、腹泻、呼吸困难，甚至因器官衰竭导致死亡。

在过去数百年间，坏血病曾在海员、探险家及海军士兵中广为流行，尤其在远航海员中发病率最高。

早期人们不了解坏血病的病因，只能胡乱用一些方法治疗，但都收效甚微。

1734年，奥地利医生克拉默在军中服役时，军队里发生了坏血病大流行。他观察发现，得病的全是普通士兵而没有军官。经过仔细研究，他发现普通士兵饮食缺乏水果蔬菜，而军官们则有额外的水果和蔬菜供应。克拉默根据他的观察在报告里写道：水果与蔬菜能预防坏血病。

英国海军医官詹姆斯·林德偶然间看到了克拉默的报告，同时又了解到法国航海家卡蒂尔给船员喝了用松树针叶浸泡过的水治愈了坏血病。于是林德得出结论：适当的饮食可以防治坏血病。

1747年，林德在航船上设计并实施了人类历史上第一个治疗坏血病的临床试验——他将12位患有坏血病的船员集中起来，两个人分为一组，各组饮食基本相同，但要分别定时吃一些“药品”：第一组喝海水；第二组喝很稀的硫酸；第三组喝醋；第四组吃大蒜、芥末；第五组喝苹果汁；第六组吃一个酸柠檬和两个酸橘子。

一个星期后，前四组船员的病情没有改善，喝苹果汁的两个船员有好转，而吃酸柠檬和酸橘子的船员则完全康复。

林德发表了自己的试验结果，并于1753年出版了《坏血病大全》一书。他还专门提取了柠檬和橘子汁，作为治疗坏血病的“药物”。但是限于当时的提取和贮存技术，其中的维C大多氧化失效，所以英国海军部门并没有重视和推广他的方法。

直到18世纪90年代，英国负责海军卫生的吉尔伯特·布莱恩大力推广了林德防治坏血病的方法。在他的努力下，英国海军部强制要求每个海军官兵每天必须饮用适量柠檬汁，这一措施使英国海军船员坏血病发病率大幅降低。

从那时起，人们逐渐掌握了坏血病的防治方法，但并不清楚是柠檬中的什么物质对坏血病起作用。

1912年，波兰裔美国科学家卡西米尔·冯克综合了以往的试验结果，提出了维生素理论。他认为食物中有四种物质可以分别防治夜盲症、脚气病、坏血病和佝偻病。他称这些物质为“维持生命的胺素(vitamine)”，因为拉丁文中vita的意思是生命。

这四种物质，就是人们今天熟知的维生素A、维生素B、维生素C和维生素D。

维生素概念被广泛接受，掀起了研究维生素的热潮。

1928年，匈牙利生化学家森特·哲尔吉成功从牛的副肾上腺中分离出维C，后来他因为维C和人体的氧化反应研究获得诺贝尔生理学或医学奖。

继森特·哲尔吉之后，又有众多的科学家参与了维C的工业生产、临床应用等研究，维C最终得以被大批量工业生产。

整理/河北日报记者 王思达