

马传染性贫血病毒囊膜基因的研究进展

朱远茂* 薛 飞 赵立平 相文华

(中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 哈尔滨 150001)

摘要 马传染性贫血病毒是反转录病毒科慢病毒属的成员之一,不仅与人免疫缺陷病毒具有序列同源性,而且与其血清具有交叉反应。马传染性贫血病毒白细胞弱毒疫苗是迄今为止唯一研究成功的慢病毒疫苗。在马传贫病毒囊膜基因的研究中有助于弄清其抗原变异、持续感染和疫苗免疫机理,为艾滋病疫苗的研究提供借鉴。对囊膜基因的结构、变异及其在机体免疫应答中的作用进行了讨论。

关键词 马传染性贫血病毒 囊膜基因 抗原变异

马传染性贫血(equine infectious anemia, EIA)是由马传染性贫血病毒(equine infectious anemia virus, EIAV)引起的一种马属动物的烈性传染病,以反复发热、贫血和持续感染为特征。引起持续感染的主要原因之一是 EIAV 的变异,特别是囊膜糖蛋白的变异对 EIAV 逃避机体免疫及维持持续感染起了很重要的作用。囊膜基因(*env*)具有异常高的 A+T 比率,辽毒株可达 61.9%,某些区域富含 A 碱基^[1],这是 *env* 基因容易变异的原因之一。戴传斌等(2003)在真核系统中表达了马传贫弱毒疫苗株和野毒株的 gp90,表达产物具有良好的免疫原性,接种动物能够刺激机体产生抗 EIAV 的中和抗体。囊膜蛋白通过与细胞受体作用影响病毒的细胞嗜性,囊膜蛋白在介导细胞融合和病毒穿入细胞过程中发挥重要的作用。在宿主对反转录病毒感染的免疫应答中,囊膜蛋白是中和抗体和细胞毒 T 细胞的主要靶分子^[2]。

1 EIAV *env* 基因编码的蛋白及其结构

EIAV *env* 基因全长 2577bp,编码 859 个氨基酸的囊膜蛋白前体,裂解后形成表面蛋白(SU/gp90)和跨膜蛋白(TM/gp45)。gp90 由 444 个氨基酸组成,不同毒株的病毒分别含有 13~17 个不等的 N-连接糖化位点, gp45 由 415 个氨基酸组成,含有 5 个糖基化位点。这些糖侧链有着重要的生物学功

能,在病毒与靶细胞的结合过程中,糖侧链能稳定囊膜蛋白构型,有利于病毒与靶细胞的结合。糖侧链还有助于囊膜蛋白正确折叠,形成正确的构象。在哺乳动物细胞中加入抑制剂抑制 N-连接寡糖的生物合成时,病毒感染性和合胞体(syncytium)形成能力都会显著降低^[3]。糖侧链的多少还与病毒毒力有关,一般糖基化越多病毒毒力越强。跨膜蛋白的疏水区之前有一簇保守的碱性残基(R-H-K-R),是囊膜前体蛋白的裂解位点^[4]。EIAV 的囊膜蛋白与 HIV 和 MVV 的囊膜蛋白具有一定的结构同源性,但很少具有序列同源性。

1.1 表面蛋白 gp90 的结构

根据 4 个病毒分离株的序列 gp90 可分为保守区和变异区。保守区有两个,分别为 N 端(氨基酸为 1~137)和 C 端(氨基酸为 360~445)保守区;变异区(氨基酸为 138~359)包含一个高变区(氨基酸 300~335)。与其它慢病毒的表面糖蛋白一样, gp90 是一个结构为螺旋体的球状分子,分子内有翻转,形成二硫键。进一步研究发现可变区可细化为 8 个区,分别命名为 V1~V8,其中 V3 区与 HIV-1 的 V3 袢结构(Cys 环)在功能上是相对应的,从而推导出受体结合区与 HIV-1 的 CD4 结合区相似。

N 端保守区: gp90 N 端保守区含有一个具有很强的免疫原性的 α 螺旋(氨基酸 10~29),在前 110 个氨基酸中还含有 4 个区,这 4 个区具有很高的亲水性,带有 B 细胞表位^[5]。这与 HIV-1 gp120 在氨基端(氨基酸 55~65)有一个 α 螺旋保守区相似,此区与 AIDS 病人的血清有免疫反应。gp90 的氨基端

收稿日期: 2004-03-02 修回日期: 2004-05-13

* 电子信箱: zym_30000@sohu.com

含有5个高度保守的半胱氨酸(氨基酸位21, 31, 75, 116, 123), 从而推导出可能含有二硫键并形成环状结构。在保守的N-连接糖基化位点(氨基酸位106~108)后是高度翻转的独特区。

C端保守区: EIAV gp90 C端保守区被3个N-连接糖基化位点(氨基酸为393~405)分隔为不同的区域。EIAV gp90的两个保守端都折叠成两性分子的螺旋, 这些保守的螺旋可能是因为离子的相互作用形成低聚体而形成的, 保守区行使其重要的功能可能是因为带有恒定的电荷。此外, 螺旋延伸的特性将促进 α -螺旋相互锁定为盘绕型的稳定结构。

可变区: EIAV gp90的可变区位于保守区之间, 包括大约200个氨基酸, 多数氨基酸暴露在外形成囊膜蛋白表面。可变区的显著特点为中间形成 β 折叠、含有两性分子螺旋、富含脯氨酸区、型特异性的中和区和一个可能的受体结合区。gp90的两性分子螺旋区(氨基酸为145~148)在功能上与HIV-1 gp120的V3袢的主要中和区(principal neutralization domain, PND)相似, 存在一个所有EIAV毒株共有的中和表位^[6]。对其深入研究, 有可能弄清EIAV持续性感染过程中的保护性免疫应答, 并为疫苗研究提供理想的肽段。gp90含有由35个氨基酸(300~335)组成的高变区, 在高变区内有两个保守的半胱氨酸, 可形成二硫键, 高变区能突出于囊膜蛋白形成很强的抗原环, 这种结构可能与免疫选择压力有关。

1.2 跨膜蛋白 gp45 的结构

gp45是低糖基化的疏水性蛋白, 构成病毒纤突的茎, 一端与柄相连, 另一端镶嵌在病毒囊膜的脂质双层之中。gp45的415个氨基酸残基中有4个N-连接糖基化位点。EIAV的gp45具有反转录病毒跨膜蛋白的一些共同特征: 有两个高度疏水区, 疏水区中间由110~160氨基酸肽段隔开。N端的疏水区称为融合区, 富含羟基化氨基酸, 该区在病毒囊膜与细胞膜融合时发挥作用, 促使膜融合。靠近C端的疏水区叫做穿膜锚, 横跨在病毒囊膜上, 起固着作用^[7]。所有B、C、D型反转录病毒和HIV-1病毒的TM蛋白在穿膜锚之后都有100个左右氨基酸, 而EIAV有200个氨基酸^[8]。两个疏水区和N-连接糖基化位点均是保守的。

gp45是在感染细胞中的存在形式, 而在马传贫病毒粒子中, gp45被水解为N端的32~35kDa糖基化肽段gp35和C端的20kDa非糖基化肽段p20, 裂

解位点位于距gp45 N-端240个氨基酸残基的His-Leu键上。gp35和p20在感染细胞中检测不到, 由此推测裂解发生在病毒粒子中, 由病毒的蛋白酶催化^[7]。p20的N-端为L-A-G-V-T-G-G-S-G。令人感兴趣的是EIAV细胞适应毒株在某些细胞上复制根本不表达p20, 即所谓gp45截短现象。这种TM截短了的病毒感染性增强, 在感染马体内也存在这种TM截短类型的病毒^[9]。中国EIAV弱毒疫苗的TM蛋白明显截短, 在驴白细胞上传至47代时, TM蛋白的分子量为36kDa(gp36), 传至高代次时为35kDa。而随着传代次数的递增, 病毒的复制能力逐渐增强, 这可能也与TM蛋白的截短有关^[10]。然而在体内情况要复杂得多, TM截短与复制能力之间的关系尚未确定。TM蛋白截短的弱毒疫苗株在马和驴体内复制能力减弱, 致病性下降, 传至41~60代时只能使半数感染马发病, 传至高代次后对马不致病^[11]。gp45的大多数免疫显性表位在N-端, 融合区至穿锚区域免疫原性较强, 在该区域内已确定了许多免疫显性表位。相反, gp45的C端与免疫马血清的反应弱而不稳定, p20几乎没有或有很弱的不确定的免疫原性。在gp35区域的两个Cys残基是高度保守的, 对维持gp45构象起重要作用^[12]。

2 EIAV env 基因变异及其生物学意义

早在1973年Kono等发现从感染马发热期分离培养的病毒与随后从同一匹马发热期分离的病毒就存在抗原性差异, 随后血清学和分子生物学分析研究发现持续感染马的不同发热期囊膜糖蛋白存在抗原变异。EIAV的抗原变异在体外培养时同样存在, 在细胞传至13代的病毒株能够不与囊膜蛋白的群和型特异的中和抗体反应。但体外培养过程中的抗原变异与持续感染马体内的抗原变异不同, 后者能够刺激机体产生相应的抗体, 从而进一步说明抗原变异是病毒适应机体免疫的结果。用鼠-马融合细胞生产能分泌与马gp90和gp45明显保守位点反应的单克隆抗体, 但没有任何单克隆抗体具有中和作用, 说明囊膜蛋白的中和抗原表位可能是由gp90的变异部分决定的。不同发热期分离的6株EIAV进行SDS-PAGE和Western blot分析发现gp90和gp45的迁移速度有所不同。提示在各个发热期囊膜蛋白的结构发生了变异, 这种变异是随机的。对中和抗体的研究发现马传贫病毒在体

内复制和释放出新的抗原毒株以短暂地逃避宿主免疫,所以从发热期采取的马血清不能中和随后发热期分离的病毒株^[13]。

囊膜蛋白整个氨基酸序列的变异为 1.3% ~ 3.4%,在 gp90 可变区的变异为 2.7% ~ 8.5%,高变区达 2.7% ~ 20%,而 gp45 的氨基酸替换为 0.72% ~ 2.2%,这些氨基酸的替换大多是非保守的。在可变区内含有许多 N-连接糖基化位点,约有 40% 的氨基酸替换、失去或获得一个天门冬酰胺残基,这可能是 gp90 可变区内糖基化位点数目不同(6~10个)的原因。我国的 EIAV L 株与国外已发表的一些相关毒株相比核苷酸序列差异很大,同源性只有 79%^[14]。而我国驴强毒(D-A EIAV)与 L 株的差异仅有 1.8%,但与国外毒株核苷酸差异高达 35.5% ~ 37.2%^[15]。用 EIAV 接种矮种马并连续分离病毒进行序列比较,发现 *env* 基因每年每点有 10^{-1} ~ 10^{-2} 个替换。对从 2 匹矮马分离 9 株马传贫病毒囊膜糖蛋白的抗原图谱进行分析发现存在很大的结构变异,没有任何两株 gp90 或 gp45 的抗原图谱是完全相同的。进一步分析了至少 30 株实验感染马和持续感染马的 EIAV,均没有发现任何两株氨基酸和糖肽图谱是完全一致的,所以 EIAV 的变异是随机的。检测一匹矮马分离的一系列病毒株囊膜蛋白氨基酸,可以发现氨基酸的改变并没有一定规律性,但对糖肽图谱分析发现 gp90 有 4 个典型的糖基化位点, gp45 有 2 个典型的糖基化位点,从而证实糖基化位点的改变导致了不同囊膜蛋白图谱的差异。

gp90 保守区内很少有替换发生, N-连接糖基化位点以及半胱氨酸残基的数目和位置更是绝对保守的。变异主要集中在 Cys 环状结构和高变区(HVR)。EIAV 在体外经驴胎皮肤细胞(FDD)培养繁殖后,对中和抗体的敏感性增加了 100~1000 倍^[16]。通过构建 FDD 变异株和亲本株的嵌和病毒,确定了中和抗体敏感性增加的决定区位于 gp90,但该区域内 N-连接糖基化位点并未改变,只是在距 PND 线性距离较远位置有氨基酸的替代。类似的情况在对 HIV-1 的研究中也有过报道。这说明,距 PND 线性距离较远的氨基酸变异同样能改变病毒对中和抗体的敏感性^[17]。gp45 比 gp90 要相对稳定,从一匹感染矮马在不同时间获得 4 个分离物,4 个变异株的 gp45 之间氨基酸序列差异为 0.7% ~ 2%, N-端比 C-端更稳定,2 个疏水区和 4 个

N-连接糖基化位点均是保守的。

3 EIAV env 基因在机体免疫应答中的作用

慢病毒的糖蛋白是诱导产生中和抗体的主要抗原,但其诱导的中和抗体与病毒中和表位的亲和力较低,因此中和作用弱。中和抗体虽然能与抗原结合,但在体外细胞培养物中不能阻止病毒感染细胞。糖蛋白中和表位特异性与糖侧链位置紧密相关。抗原表位依赖于糖侧链的存在,同时也能被糖侧链所掩盖。糖侧链掩盖着糖蛋白表位,同时糖蛋白也好像面罩一样掩盖病毒逃避免疫系统的识别。EIAV gp90 的 N-连接糖基化位点位置和数目与病毒生物学特性有一定的关系。最近构建的几个致病性 EIAV 分子克隆体现出了一定的规律性。在对 SIV 的研究也发现,伴随着 N-连接糖基化位点的增多,病毒毒力增强^[18]。

矮马接种 EIAV 后,用 Western Blot 和 ELISA 检测体液免疫应答动态。接种病毒 7~10 天后,可检测到抗 gp90 抗体,在随后的几个月中抗体水平持续上升,达到峰值后持续存在于感染的整个过程。gp45 抗体出现较晚,通常在接种后 3~4 周才能检出^[19]。gp90 含有一个类似 HIV-1 V3 区的结构,可能是 EIAV 的主要中和表位,具有高度的变异性,因而中和抗体是株特异性的。对 EIAV 耐过隐性感染马施用免疫抑制剂环磷酰胺或右苯丙胺,可使耐过隐性感染马在几天后发病^[20]。免疫抑制剂使用之前的马血清不能中和诱发 EIA 的 EIAV 毒株,而免疫抑制剂使用后马血清中针对以前感染的 EIAV 毒株的中和抗体滴度并没有改变。这说明耐过隐性感染马在免疫抑制后, EIAV 囊膜蛋白的变异产生了逃避中和抗体的变异株,导致感染马再次发病^[21]。感染后,株特异性中和抗体会在血液中存留很多年,已诱导中和抗体的毒株再不能引起病毒血症。

值得注意的是在 HIV 感染的病人血清中证实有抗体介导的病毒感染增强作用(ADE)^[22]。同样,在 EIAV 感染马血清中也证实了这种现象。将在昆虫细胞中表达的 EIAV gp90 蛋白免疫接种马, ELISA 方法检测到了血清中低滴度 gp90 特异性结合抗体,然而中和试验却检测不到免疫马血清对同源毒株的中和作用,免疫马不但不能抵抗同源病毒和异源病毒的攻击,反而增加了异源毒株感染后的

致病作用^[23]。这种增强作用的存在提示我们在研制 EIAV 疫苗时应考虑到此种免疫应答类型的危险性。

采用 ⁵¹Cr 释放法检测 EIAV 特异性 CTL 反应,从而鉴定 EIAV 持续感染马体内记忆性 CTL 所识别的病毒抗原表位^[24]。在 7 匹耐过隐性感染马中有 3 匹马(43%)的 CTL 细胞能够识别表达 SU 蛋白的靶细胞,只有 2 匹马(29%)的 CTL 细胞能够识别表达 TM 蛋白的靶细胞。将全长 Env 蛋白分解成 9 个 100 个氨基酸大小的多肽,用来测定囊膜蛋白上抗原表位的位置,发现没有一个抗原表位是完全位于相同的多肽上^[25]。

4 小 结

EIAV 在感染马体内存在多种异质群体,呈现高度变异,从而能逃避机体免疫引起持续感染,这给疫苗的研制带来了极大的困难,然而沈荣显等成功培育出马传贫驴白细胞弱毒疫苗^[26]。这是迄今为止慢病毒唯一成功的疫苗,该疫苗不仅能抵抗同源病毒攻击,而且抵抗异源毒株攻击。经多年的实践应用证明该疫苗不会重组产生强毒株,具有遗传稳定性。至此,对该疫苗免疫保护机理的研究一直是马传贫的研究重点,对其减毒机理、免疫和免疫保护机理的研究,将为其它慢病毒特别是 HIV 疫苗的研究提供借鉴。*env* 基因在马传贫维持持续感染中扮演了重要的角色,而且在马传贫驴白细胞弱毒疫苗的免疫过程中发挥重要作用。囊膜抗原的持续性表达和 gp90、gp45 抗体持续稳定存在,从而不断刺激机体免疫系统并最终建立坚强的保护性免疫,这可能是弱毒疫苗具有抵抗同源和异源病毒感染机理。所以对 *env* 基因的结构和特性的研究能为其它慢病毒疫苗的研究提供理论依据。

参考文献

- [1] Payne S L, Fang F D, Liu C P, et al. Genetic variation and lentivirus persistence: variation in envelope gene sequences during EIAV infection resemble changes reported for sequential isolates of HIV. *Virology*, 1987, 161: 321~ 331
- [2] Lanning S M, Zhang W, Leib S R, et al. Detection and induction of equine infectious anemia virus specific cytotoxic T lymphocyte responses by use of recombinant retroviral vectors. *J Virol*, 1999, 73: 2762~ 2769
- [3] Reiter J N, Desrosiers R C. Identification of replication competent strains of simian immunodeficiency virus lacking multiple attachment sites for N-linked carbohydrates in variable regions 1 and 2 of the surface envelope protein. *J Virol*, 1998, 72: 5399~

5407

- [4] Susanne M, Beatrice H, Hahn G, et al. Computer assisted analysis of envelope protein sequences of seven human immunodeficiency virus isolates: prediction of antigenic epitopes in conserved and variable regions. *J Virol*, 1987, 61: 570~ 578
- [5] Payne S L, Ball J M, Issel C J. Envelope gene variation in equine infectious anemia virus: Implications for vaccine development, modern approaches to new vaccines including the prevention of AIDS, 1988, 36: 297~ 302
- [6] Leroux C, Issel C J, Montelaro R C. Novel and dynamic evolution of equine infectious anemia virus genomic quasiespecies associated with sequential disease cycles in an experimentally infected pony. *J Virol*, 1997, 71: 9627~ 9639
- [7] Rice N R, Louise H, Raymond C S, et al. Synthesis and processing of the transmembrane envelope protein of equine infectious anemia virus. *J Virol*, 1990, 64: 3770~ 3778
- [8] Luciw P A, Shaw K E S, Shacklett B L, et al. Importance of intracytoplasmic domain of the simian immunodeficiency virus (SIV) envelop glycoprotein for pathogenesis. *Virology*, 1998, 252: 9~ 16
- [9] Alexandersen S, Carpenter S. Characterization of variable regions in the envelope and S3 open reading frame of equine infectious anemia virus. *J Virol*, 1991, 65: 4255~ 4262
- [10] 王徽. 马传染性贫血强、弱毒蛋白分析及弱毒免疫机制的研究. 中国农业科学院博士学位论文, 1991.
- [11] 沈荣显, 徐振东, 何云生, 等. 马传染性贫血免疫的研究. 中国农业科学, 1979, (4): 1~ 15
- [12] Chong Y H, Ball J M, Issel C J, et al. Analysis of equine humoral immune responses to the transmembrane envelope glycoprotein (gp45) of equine infectious anemia virus. *J Virol*, 1991, 65: 1013~ 1018
- [13] Salinovich O, Payne S L, Montelaro R C, et al. Rapid emergence of novel antigenic and genetic variants of equine infectious anemia virus during persistent infection. *J Virol*, 1986, 57(1): 71~ 80
- [14] 王柳. 马传染性贫血驴白细胞弱毒及其亲本马强毒(L株)基因组序列比较分析以及弱毒感染性分子克隆的构建. 中国农业科学院博士学位论文, 1999
- [15] 刘永刚, 张宝山, 孔宪刚, 等. 马传染性贫血驴强毒 gp90 基因的克隆和序列分析, 中国预防兽医学报, 2003, 25(4): 244~ 248
- [16] Cook R F, Berger S L, Rushlow K E, et al. Enhanced sensitivity to neutralizing antibodies in a variant of equine infectious anemia virus is linked to amino acid substitution in the surface unit envelope glycoprotein. *J Virol*, 1995, 69: 1493~ 1499
- [17] Back N K, Smit T L, Schutten M, et al. Mutations in human immunodeficiency virus type 1 gp41 affect sensitivity to neutralization by gp120 antibodies. *J Virol*, 1993, 67: 6897~ 6902
- [18] Edmonson P M, Murphey corb, Martin L N, et al. Evolution of a simian immunodeficiency virus pathogen. *J Virol*, 1998, 72: 405~ 415
- [19] Hammond S A, Cook S J, Lichtenstein D L, et al. Maturation of the cellular and humoral immune responses to persistent infection in horses by equine infectious anemia virus is a complex and lengthy process. *J Virol*, 1997, 71: 3840~ 3852
- [20] Tumas D B, Hines M T, Perryman L E, et al. Corticosteroid immunosuppression and monoclonal antibody-mediated CD5⁺ T lymphocyte depletion in normal and equine infectious anemia virus carrier horse. *J Gen Virol*, 1994, 75: 959~ 968

- [21] O' Rourke K I, Penryman L E, McGuire T C. Cross neutralizing and subclass characteristics of antibody from horses with equine infectious anemia virus. *Vet Immunol Immunopathol*, 1989, 23: 41~ 49
- [22] Janoff E N, Wahl S M, Thomas K, et al. Modulation of human immunodeficiency virus type 1 infection of human monocytes by IgA. *J Inf Dis*, 1995, 172: 855~ 858
- [23] Wang S Z S, Rushlow K E, Issel C J, et al. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus expressed recombinant envelope surface glycoprotein. *Virology*, 1994, 199: 247~ 251
- [24] Zhang W, Lonning S M, McGuire T C. Gag protein epitopes recognized by ELA-A-restricted cytotoxic T lymphocytes from horses with long term equine infectious anemia virus infection. *J Virol*, 1998, 72: 9612~ 9620
- [25] McGuire T C, Leib S R, Lonning S M, et al. Equine infectious anemia virus proteins with epitopes most frequently recognized by cytotoxic T lymphocytes from infected horses. *J Gen Virol*, 2000, 81: 2735~ 2739
- [26] 沈荣显. 马传染性贫血病驴白细胞弱毒疫苗的研制与应用. 国际马传染性贫血病免疫学术讨论会文集. 哈尔滨, 1983, 21~ 33

Progress in the Study of Envelop Gene of Equine Infectious Anemia Virus

ZHU Yuan mao XUE Fei ZHAO Li ping XIANG Wei hua

(Harbin Veterinary Research Institute of CAAS, Harbin 150001, China)

Abstract Equine infectious anemia virus (EIAV) is a lentivirus. It related in sequence to the human immunodeficiency virus (HIV) and reacted with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient sera. By far the donkey leukocyte attenuated vaccine of EIA is the only successful vaccine of lentivirus. The investigation of envelop gene of EIAV will help to make clear the mechanism of antigen variation, persist infection and immunity of vaccine of EIA, and provide reference in studying vaccine of HIV. The structure, variation and action in the process of immune response of *env* in EIAV were reviewed.

Key words Equine infectious anemia virus Envelop gene Antigen variation

第八届北京生物医药产业发展论坛

在北京市科学技术委员会、北京自然科学基金委员会、北京市药品监督管理局、中关村科技园区管理委员会以及中美医药开发协会(SAPA)等多家单位的支持下,北京生物技术和新医药产业促进中心将于2004年9月16~18日在北京举办第八届北京生物医药产业发展论坛。本届论坛秉承“透视产业现状、解决发展问题、构筑健康未来”的宗旨,将以“抉择与突破”为主题,探讨北京乃至中国医药经济的走势和业界应采取的对策以及我国生物医药产业的未来。本届论坛由论坛大会报告、全球医药企业领袖高峰会、专题卫星会以及展览展示四部分组成。

论坛大会报告将邀请来自美国FDA药典委员会、美中医药协会、美国默克公司、丹麦诺和诺德公司、国家食品药品监督管理局、军事医学科学院、健康元药业、北京双鹤药业的国内外10余位由科技精英、企业首脑和高层政要组成的重磅专家,分别就生物医药前沿技术、产业政策、发展趋势等焦点问题发表精彩演讲,并与业内仁共同交流。

全球医药企业领袖高峰会将是全球最具影响力的跨国巨子与国内顶尖人物的智慧碰撞。会议将邀请默克、诺华、安万特等跨国制药公司高层领导人与国内医药行业30强企业首脑以“全球医药产业的崛起与中国因素”为主题,围绕“中国医药市场在国际市场中的地位及发展策略”、“如何构建企业核心竞争力”、“医药产业如何成为区域经济的主导力量”三个核心话题展开直接对话。

专题卫星会将会聚众多的专家和从业人士,聚焦业界热点、难点、重点,贴近产业发展脉动,围绕业界备受关注的预防药学、化学基因组学、药物代谢组学、非专利药的发展策略、糖尿病治疗药物的发展趋势、神经退行性病变治疗药物的发展趋势以及研发型企业的发展之路、中小企业板带来的机遇等主题共谋企业发展对策。

展览、展示作为企业实力和形象宣传的窗口,将为所有业内人士提供展示企业形象及企业文化理念的机会和直接进行沟通、交流、洽谈的机会。

详细信息请查阅网站: WWW.newlife.org.cn, 联系人: 胡敏, 电话: 010 82802488, 传真: 010 82802515, Email: humin@newlife.org.cn, 通信地址: 北京市海淀区学院路38号北京大学医学部会议中心一层(100083)。