2024年7月30日 星期二 主编 王永芳 责编:李煦 美编:职文胜 版式:邱巍 责校:江洋

祝你身体健康

"身体健康"自然是美好祝福,而生老病死才是人间常态。 病了期望有药,尤其许多罕见病,如果被诊断出来又无药 可治,就如同判了死刑。绝大多数病患做不到像京东前副总 裁蔡磊那样,建立世界最大的渐冻症患者科研平台,一边与疾 病抗争一边加速药物研发。

疾病离我们很近,生物医药离我们也不远。梁贵柏博士 连续出了三本《新药的故事》,让我们看到新药的背后包含了 科学家的执着和艰辛、科学发现的偶然和机遇、大自然的多样 性和统一性。药品的研发要遵循科学原理,经得起实验检验, 拿出实质数据,以审慎的态度层层把关,最终才能进入市场。 中国人说"是药三分毒"形象道出了药物的双刃剑效应

所谓"历史的垃圾时间"专栏

即药物可以治疗疾病,但同时也可能对人体产生一定的伤害 安全与有效是新药研发贯穿始终、相互依存的两个对立面。

现在每一个药物的说明书上除了适应证与用药剂量之外 一定会有好几条有关副作用的警告,严重的还会有"黑框警 告"。就拿最常见的阿司匹林来说,它的说明书上清楚地写着 服用此药有可能导致胃肠道出血。最近一项跟踪研究数据显 示,在18.6万长期服用低剂量阿司匹林的人群里,胃肠道出血 的有2300个病例(占1.2%),脑出血的有1300个病例(占0.7%) 药品研发某种程度上和法律的制定一样,追求公平治疗的

权利,让人人都能治得了病,同时也兼顾了预防和治疗罕见病 的使命,这是医学的温情,

穿越南极:秦大河的220天 建书



一片药背后或需数十年努力

一片药从研发到拿到我们的手中,究竟经历了什么?

批上市……往往要历经数年甚至几十年时间。药物上市后还要

示,药品研发史实际上就是一部人类和疾病的斗争史。而在新

药研发的过程中,贯穿始终的"以人为本"的理念和严谨的科学 思想,让我们对创新药物研发的风险与艰辛、周期和社会效益

有一个全新的认识,更让我们看到科研人员以人为本精益求精

的探索科学的精神,不以名声论成败,不放过探索路上的每一

的很多人也是通过这本书开始熟识梁贵柏博士。《新药的故事》

系列书籍陆续出版,如今这套书籍已经出版了三本。围绕着九 种扭转顽疾困局的重磅新药,《新药的故事3》讲述了九个峰回路

转的研发幕后故事。从银屑病、糖尿病到肢端肥大症、肺纤维

化,从病理研究、药物研发到临床试验、上市审批,梁博士聚焦讲

述实验室、科学家和制药团队经年累月的探索,带领读者一同见 证人类挑战病痛的曲折历史。在书中,梁贵柏带领读者走进了

一个跌宕起伏而又动人心魄的新药研发世界,共同见证着人类

毕业于复旦大学化学系。20世纪80年代,他留学美国威斯康星 大学麦迪逊分校化学系,获博士学位后,赴康奈尔大学化学系从 事博士后研究,探索天然抗癌药物紫杉醇合成的新方法。1994 年,他以资深化学研究员的身份加入默沙东实验室的药物化学

部,开始新药研发的工作。他在新药研发领域,尤其是在先导化

合物的发现、设计和优化,计算机辅助药物设计,临床药物的推

荐以及有机合成等领域都做出过重要的贡献。近年来,他从未

停止关注和追踪这个领域的前沿进展,既是新药研发独立咨询

一线研发的故事最打动人心

自"科研前线最真实的素材"。他表示,生物医药知识产权保护

是这些素材生命线,每个制药研发公司对其内部的数据、开发过

程等的监控是十分严密的。当他策划写某公司的药物研发过程

之前,早就想好了,"如果仅仅从他们已经公开的新闻发布、论文

重要的诉求:一定要跟公司的一线研发人员直接交流。尽管文稿 要经过公司法务部等层层审核,他仍旧坚持这一原则。只有了解 了研发生产线的真实过程,才能得到最鲜活最打动人的故事。

乐的平衡。他目前在创作关于药物研发的另一本书,他取名为

《双药记》。他期待自己的创作能多元呈现,"若有一天能拍成电

目前已经更新了150余篇,以轻松诙谐的口吻回答读者关注的关

题。如果这些问题具有代表性,他就会在《答读者问》的专栏中

呈现;如果是个性化的问题,他就抽时间私下一一回复。学生们

往往会咨询他如何投身制药行业,或期待对这个行业有更多的

了解。梁贵柏觉得能帮助年轻人对生物医药行业有正确的认

识,是十分重要的。"我到了这个阶段,能够帮年轻人做点事,觉

的科学家,在研究开始时绝不是先想到这个药研发出来后会给

他带来多少利益,而是出于对"未知的未知"或"已知的未知"的

强烈好奇心,以及对广大患者,特别是完全无助、在当时无药可

治患者的强烈责任感。梁贵柏说,科学家对未知的好奇心,永远

药物创新是一个艰苦的历程。梁贵柏相信每一个原药创新

以他写的《新药的故事2》为例,当时,他联系到法国赛诺菲制 药公司的相关法务工作人员,提出了自己的想法后,也表达了最

梁贵柏坦言,自己在做科研和做科普之间找到了辛苦又快

除了写书之外,他还在网络上开设了"老梁说药"科普栏目,

他比较关心的是一些年轻人,尤其是年轻学生来问他的问

专著等素材里整理的话,那是平平淡淡没什么看头的"

梁贵柏的书籍之所以深受读者欢迎,是因为他的素材都来

"我是一个制药人,做了大半辈子新药研发"。梁贵柏本科

挑战病痛的曲折历史。

师,又是笔耕不辍的科普作家。

影也不错,那是我新的尝试"

得挺有意义的。"

是他们执着追求的动力。

《新药的故事》是2014年开始出版的一本书,国内医药行业

种可能——这是梁贵柏写《新药的故事》系列著作的初衷。

经得住时间的检验,否则仍可能遭遇撤药而宣告失败。

每一种药物的诞生对药物研发者来说就像一个新生命的降 临,承载着万千患者的期待和希望。从寻找药源先导化合物,到 结构优化、药效筛选、体内外药代动力学检测、临床试验,再到审

新药研发咨询师、《新药的故事》系列书籍作者梁贵柏表

梁贵柏

新药研发咨询师、科普作家梁贵柏:

中国有望迎来新药研发的"黄金十年"

梁贵柏自1994年起在国际药企默沙东实验室药物化学部担任资深化学研究员,先后参与了多个不同阶段的新药研发项目,其中 包括获得巨大成功的2型糖尿病新药的研发。他长期致力于中美医药界的交流与合作,积极推动中国医药健康事业的发展。在译林 出版社出版的"新药的故事"系列三册入选科技部2023年全国优秀科普作品,两次获得江苏省优秀科普作品一等奖。

《读+》周刊记者近日专访梁贵柏博士,从他的著作《新药的故事3》谈起,从一线科学家的专业视角出发,讲述了多种对人类健康产 生深刻影响的新药的故事,力图展现人类对抗疾病的斗争史,以及中国实现新药研发自立自强的努力。

药物研发需坚持信念,在反复试错中前进

读+:近年来,您连续出了三本关于 新药故事的科普书籍。关于新药研发的 故事,您曾说"我这辈子是写不完的" 您想通过讲述新药的故事,给大家带来 怎样的思考或感受?

梁贵柏:药物研发的历史是人类历 史一个非常重要的组成部分。通过讲述 这些药物研发的故事,我希望读者能够 比较深入地了解一些重大疾病的致病原 因、传播历史和现状,了解一代又一代科 研人员为了攻克这些疾病所做出的努 力,以及他们所研发出来的新药对人类 社会的影响,

举个例子吧。进入20世纪之前,细 菌感染一直是一个令人如谈虎色变、死 亡率很高的疾病,现在大家认为很平常 的皮肤划伤,在那时候都有可能威胁到 生命。荷兰人列文虎克发明的显微镜让 科学家第一次看到了一些"活的"小东西 ("微生物"),19世纪末法国科学家巴斯 德的曲颈瓶实验又将这些小东西与感染 性疾病关联了起来,后来弗莱明在"粗心 大意"之后的"细心观察"最终成就了青 霉素的发现……前后跨越数百年。青霉 素的艰难开发之际,正逢第二次世界大 战,在美国多家药企的大力协作之下,青 霉素的大规模量产在短时间内得以实 现,使得盟军的战斗减员大大降低,为反 法西斯战争的胜利起到了不可替代的重

读+:新药研发的历史是人类对抗 疾病的斗争史。在某种意义上讲,这是 一场人人都无法躲避的伟大斗争。您在 记录这些故事的时候,有怎样的筛选标 准? 其中哪些故事让你特别难忘?

梁贵柏:在制药集团默沙东工作期 间,我对公司的发展历史比较感兴趣。 通过阅读文献和向老员工请教,自己积 累了不少有里程碑意义的案例,比如上 面讲到的青霉素量产,还有药物研发的 突破,比如降血压药物的成功研发等。

在开始创作第一本《新药的故事》 时,我的筛选标准就定下来了,那就是希 望每一个故事都可以给读者提供一个新 的视角,比如艾滋病药物研发主要讲的 是"以人为本",而哮喘病药物研发着重 讲"有效与安全"等。

对我个人来说,最难忘的故事当然 是2型糖尿病药物西格列汀的研发,因 为这是我自己从头到尾亲自参加,并做 出了贡献的项目。看到成千上万的糖尿 病患者因为吃到我参与研发的药物而缓 解了病情,我十分欣慰。

我记得这款药物在2006年左右上 市时,我问过一些糖尿病患者以及医生 朋友,他们纷纷表示这款药最大的好处 就是"比较方便",服用者的"依从性 高。在此之前有些病友是要注射胰岛 素等药物的,我们这款药副作用小,只 用一天一次进行口服,给病人带来了很 大便捷,帮助他们生活质量提高。当 时,这款药也成为2型糖尿病的一线用 药。当然,现在已经有更好的迭代药物 上市了。

从我参与这个项目到这个项目上 市,用了大约8年的时间。对于制药研 发,我的感受是,没有什么项目是一帆风 顺的,坚持信念,一步一步往前走就可以 了。我们总是在反反复复,前进两三步 之后又不得不倒退一步,就是这么一点 点地向前推进。

"你必须走在路上,才有遇到灵感的可能"

读+:新药研发是创造性劳动,需要 "灵光一现",更需要持之以恒的科学思 维与实践。在您看来,这两者之间的关 系是怎样的?

梁贵柏:对这个问题最好的回答,我 认为就是大发明家爱迪生所说的"1%的 灵感加99%的汗水"。新药研发无疑是 需要高科技加持的,但它同时又是劳动 密集型的,聚集了大量的高级研究人 员。正是广大研究人员持之以恒的科学 思维与实践,再加上我们之中一些人的 "灵光一现",才会有最后成功的喜悦。

这些"灵光一现"一定是很偶然的碰 撞产生的火花,比如有时候两个科研人 员在交谈当中说者无意,听者有心,正好 跟自己以前想过的一个问题联系起来 了,就产生了灵感。

法国著名微生物学家巴斯德曾说: "在观察的领域里,机遇是偏爱那种有准 备的头脑。"有积累的人才有可能碰到这 样的机遇,也才有可能抓住这样的机遇。

另外我经常跟大家讲一句话,就是 "你必须走在那条路上"。啥意思呢?如 果在某一条路上有个金蛋,那也要你走 到这条路上才能捡得到,走在别的路上 你是永远捡不到的,对不对?也就是说, 做科研,大方向要正确,另外还要有足够 的积累,加上必须拥有自由的学术思想, 和同行老师们不断地进行碰撞,才有可

读+:新药研发的效率和成功率都 相当低,随着时代的发展,AI发展日益 强大。在AI的辅助之下,可以提升新药 研发的效率吗?

梁贵柏: AI 的辅助可以提高新药研 发的效率。机器能够帮你不知疲倦地完 成工作,只要通上电它就可以成为我们 的好帮手。在过去的几十年里,各种计 算机辅助程序一直都在帮助提高新药研 发的效率,比如原先需要1年完成的工 作,现在只要8个月了,这是量变。效率 固然重要,但是我觉得这不是我们现在 的关键,新药研发的瓶颈,不是效率而是 成功率。

尤为需要关注的是,AI的辅助能

不能提高成功率? 原先做10个项目才 能出一个药,现在是不是做5个项目 就能成功1个?这才是AI制药的努力 方向,我们要完成从"量变到质变"的

你原来需要花费一年做的事,它也 许现在6个月就完成了,甚至1个月就做 完了,但是最后这个项目还是失败了,有 很多需要总结的东西。在失败的经验 上,我们能够知道是为什么,那么这个事 情才算解决了——大家都在摸索,找到 问题的关键所在。

计算机强大的计算能力确实是非常 了不起。我相信未来AI会帮助我们更

全面发力,从制药大国到制药强国

壶+:中国实现新药研发自立自强, 都做了哪些努力?

梁贵柏:新药研发在中国是一个 新兴的产业,起步比较晚。进入21世 纪后,中国生物医药产业步入了快车 道,成了热门领域,吸引了大量的投

同时,监管部门也一直在做相应的 调整,以适应该行业的快速发展,比如建 立和健全知识产权保护的法律和法规、 在确保药物有效和安全的基础上的审批 流程合理化等。当然,我认为最重要还 是要营造一个有活力的市场化的药物研 发生态环境,吸引一流的药物研发领军 人才

客观地说,整个中国在制药这方面 还是处于一个模仿期,我们还在学习国 际上的一些先进方法,还有很多地方要 追赶。即使如此,也并不妨碍我们在个 别项目上可以有突破,可以成功,但是总 体上我们差距是非常大的。例如我国第 一位获得诺贝尔生理学或医学奖的科学 家屠呦呦,她发现的青蒿素挽救了全球 特别是发展中国家数千万疟疾患者的生 命,为世界人民的健康事业作出了巨大

读+:您曾提到,我国生物医药圈子 的文化有自己的特色。制药工业和科学 不断发展,如何把创新融入中国的"制药

文化"?

梁贵柏:我个人认为,"文化"就是某 一个特定人群赖以生存的环境和土壤, 中国的"制药文化"就是由中国制药人自 己营造的,反过来又赖以生存的制药环

网上有人调侃,要让某个中国人做 一件事,最有说服力的话就是:大家都在 做你怎么还不做?之前做PD-1抗体药 物,100多家公司扎堆一起做;现在做 GLP-1多肽药物,还是大家扎堆一起 做。我想这就是"卷",在当下是一个有 普遍性的问题。

然而,创新是没有标准答案可以抄 袭的。我们必须有所突破,必须走出自 己的舒适区,创造出属于自己的东西。 我们今天扎堆的"舒适区"想当年也不是 那么舒适的,也是因为有了几个敢吃"螃 蟹"的勇敢者,试探着跨出了原有边界, 才创造出了今天的舒适区。那么明天 呢? 希望我们的制药人和投资人能勇敢 地走出当下的"舒适区",很坦然地去面 对和承受创新带来的风险。只有这样, 我们才有可能享受创新带来的丰厚回报 和满意度。

读+:中国是制药大国,在您看来, 从制药大国到制药强国跨越,我们还需 要经历哪些过程?

梁贵柏:我一直以为,制药工业的发 展依赖于基础生命科学研究的发展,总 体上讲是没有弯道让你超车的,更不可 能建一个"空中楼阁"。弯道超车永远只 是个别现象,而我们要的是总体实力。 像中国这样的大国,把一个总体的领域 拉到世界的前沿,是需要付出不懈努力 的。

就像最近大家关注的奥运会,某一 个国家诞生了一名特别厉害的体育天 才,能够得一块金牌总是可以的,但这不 能代表这个国家的整体体育水准就是世 界一流的。

在我看来,目前中国基础生命科学研 究的整体水平与发达国家还有相当的差 距。我们需要政府和全社会的全力支持,

需要长期大量的投入以及众多科研人员 持之以恒的努力——这些都是我们从制 药大国到制药强国跨越的必要条件。

现在,我们中国新药研发迅猛高速, 投入之多、涉及面之广都是前所未有的, 只有坚持"以人为本"的信念,才能在为 国民健康乃至全人类健康事业进程里作 出应有的贡献。我认为,如果能尽快补 齐短板,中国有望迎来新药研发的"黄金 十年"

生物医药一头连着国计,一头连着民 生,已成为许多国家重点发展的高新技术 产业。近年来我国生物医药创新能力迅 速提升,产业规模不断扩大,产业环境持 续改善。但是,对标发达国家,我国的生 物医药依然存在产业规模较小、自主创新 品牌较少、产业链不够完善等问题。只有 尽快补齐短板,我国生物医药产业才能加 快创新步伐,实现从量的积累向质的飞 跃,从点的突破向系统能力提升。

以我从事这个领域多年的观察来 看,中国新药研发的发展很快,资源投入 增长迅速,而且已经初见成效。但是中 国医药界的"创新性"还有待提高,这与 我们基础生命科学的水平密切相关。

糖尿病被公认是21世纪全球面临 的最严重、最危急的健康问题之一。

糖尿病患病人数逐年增加。据国际 糖尿病联盟(IDF)统计,2017年中国糖 尿病患病人数达到1.14亿,至2040年, 这一数字则可能增至1.51亿。心血管疾 病是与糖尿病相关联的主要并发症和死 亡原因。糖尿病患者发生心血管疾病的 概率是非糖尿病患者的2-4倍。更有 数据表明,近一半的中国糖尿病患者死

患者至上:"恩格列净之父"

于心血管疾病,是糖尿病患者死亡的首 要原因。

2014年,恩格列净同时获得欧盟 (EMA)和美国(FDA)批准上市,开启 了2型糖尿病治疗的新时代;2017年, 恩格列净(商品名:欧唐静)在中国获 批,2019年进入国家医保药品目录,给 中国的2型糖尿病患者带来了新的希

对此,勃林格殷格翰公司SGLT2抑

制剂项目领导人、被誉为"恩格列净之 父"的德国药理学家迈克尔·马克 (MichaelMark)博士高兴地表示:"对于 医生来说,手头上多一种安全有效的药 物是很重要的,这种药物既可以作为单 疗法,也可以与其他抗糖尿病药物联合 使用。恩格列净不仅能控制血糖,而且 也能减少和控制2型糖尿病带来的破 坏性后果,例如心血管疾病;同时,恩格 列净还能改善慢性心力衰竭患者的预

后,让患者可以与家人一起长时间享受 高质量的生活。"

马克博士还特别强调:恩格列净的 开发是勇于创新与均衡的风险承担相结 合的成功案例。我们必须用远超10亿 欧元的风险投资来完成这种新型疗法的 整体临床前和临床研究,这样才能让尽 可能多的患者获益。因此,创新药领域 需要社会各方和政府机构的全力支持, 以保证未来持续不断的进步。

