

“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,

长江日报8

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症与用药剂量之外,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。

王永芳

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”

□记者马梦娅

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

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要作用。

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,比如艾兹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。

“你必须走在路上,才有遇到灵感的可能”

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,才有可能出现思想的火花。

全面发力,从制药大国到制药强国

贡献。

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境。

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:大家都在做什么还不做?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进展,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,

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望。

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。

一片药从研发到拿到我们的手中,究竟经历了什么?

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、体内药代动力学检测、临床试验,再到审批上市……往往要历经数年甚至几十年时间。药物上市后还要经得住时间的检验,否则仍可能遭遇撤药而宣告失败。

新药研发咨询师、《新药的故事》系列书籍作者梁贵柏表示,药品研发史上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种可能——这是梁贵柏写《新药的故事》系列著作的初衷。

《新药的故事》是2014年开始出版的一本书,国内医药行业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魔的曲折历史。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,共同见证着人类挑战病魔的曲折历史。

“我是一个制药人,做了大半辈子新药研发”。梁贵柏本科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师,又是笔耕不辍的科普作家。

一线研发的故事最打动人心

梁贵柏的书籍之所以深受读者欢迎,是因为他的素材都来自“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、论文专著等素材里整理的话,那是平平淡淡没什么看头的”。

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,才能得到最鲜活最动人的故事。

梁贵柏坦言,自己在做科研和做科普之间找到了辛苦又快乐的平衡。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,“若有一天能拍成电影也不错,那是我新的尝试”。

除了写书之外,他还在网络上开设了“老梁说药”科普栏目,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于药物的问题。

他比较关心的是一些年轻人,尤其是年轻学生来问他的问题。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,觉得挺有意义的。”

药物创新是一个艰苦的历程。梁贵柏相信每一个原创创新的科学家,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,永远是他们执着的动力。



“新药的故事”系列
梁贵柏 著
译林出版社

访谈