

The Drug Hunters

The Improbable
Quest to Discover New Medicines

猎药师

在不计其数的化合物中反复试错，
没有已知的公式。

发现
新药的
人



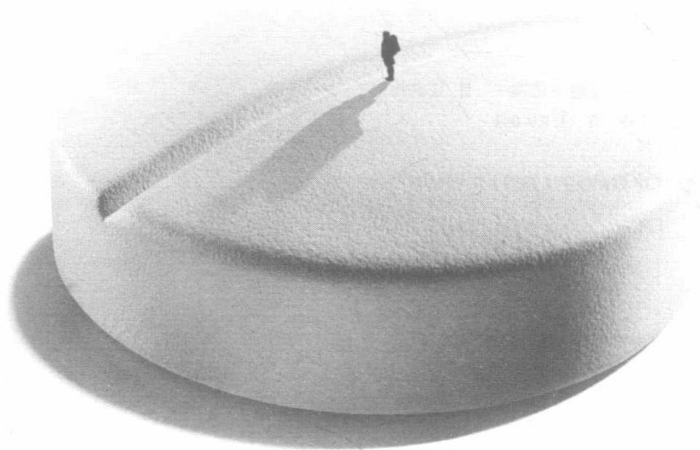
[美] 唐纳德·R·基尔希 (Donald R. Kirsch)

[美] 奥吉·奥加斯 (Ogi Ogas) / 著

陶亮 / 译

历经至暗时刻，探索人类命运。

中信出版集团



猎药师

发现新药的人

[美] 唐纳德·R. 基尔希 (Donald R. Kirsch)

[美] 奥吉·奥加斯 (Ogi Ogas) / 著

陶亮 / 译

图书在版编目 (CIP) 数据

猎药师: 发现新药的人 / (美) 唐纳德·R. 基尔希,
(美) 奥吉·奥加斯著; 陶亮译. -- 北京: 中信出版社,
2019.6

书名原文: The Drug Hunters

ISBN 978-7-5217-0250-7

I. ①猎… II. ①唐… ②奥… ③陶… III. ①药理学
—医学史—世界—普及读物 IV. ①R9-091

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 050406 号

The Drug Hunters.

Copyright © 2017 by Donald R. Kirsch and Ogi Ogas

Published by arrangement with Skyhorse Publishing.

through Andrew Nurnberg Associates International Limited

Simplified Chinese translation copyright © 2019 by CITIC Press Corporation

ALL RIGHTS RESERVED

本书仅限中国大陆地区发行销售

猎药师——发现新药的人

著 者: [美] 唐纳德·R. 基尔希 [美] 奥吉·奥加斯

译 者: 陶亮

出版发行: 中信出版集团股份有限公司

(北京市朝阳区惠新东街甲 4 号富盛大厦 2 座 邮编 100029)

承印者: 北京诚信伟业印刷有限公司

开 本: 880mm×1230mm 1/32

印 张: 8 字 数: 145 千字

版 次: 2019 年 6 月第 1 版

印 次: 2019 年 6 月第 1 次印刷

京权图字: 01-2018-7704

广告经营许可证: 京朝工商广字第 8087 号

书 号: ISBN 978-7-5217-0250-7

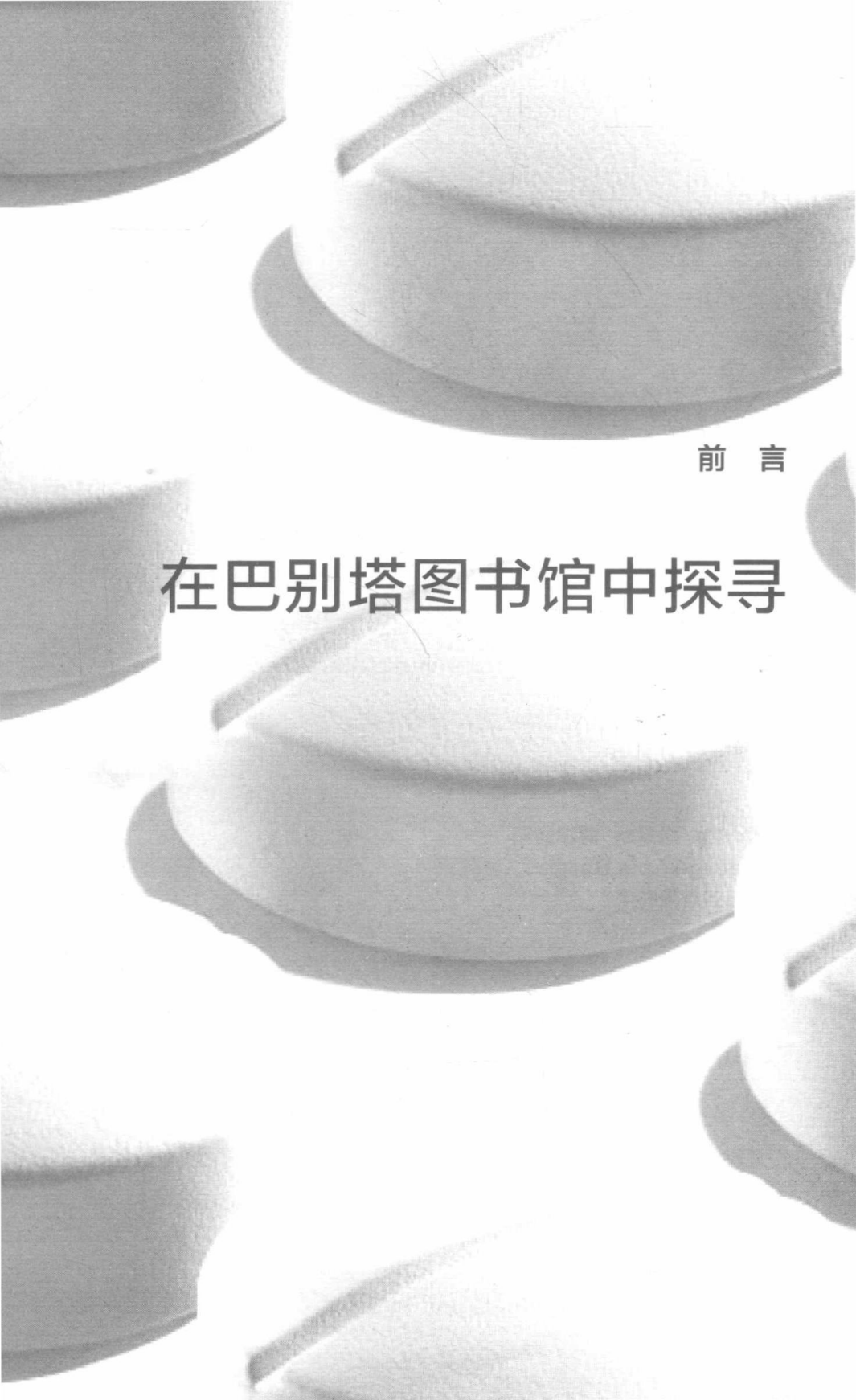
定 价: 58.00 元

版权所有·侵权必究

如有印刷、装订问题, 本公司负责调换。

服务热线: 400-600-8099

投稿邮箱: author@citicpub.com

The background of the page is composed of several overlapping, three-dimensional, cone-like or dome-like shapes. These shapes are rendered in a light gray color with soft shadows, giving them a tactile, sculptural appearance. They are scattered across the page, with some appearing more prominent than others, creating a sense of depth and movement.

前 言

在巴别塔图书馆中探寻

博尔赫斯

豪尔赫·路易斯·博尔赫斯

豪尔赫·路易斯·博尔赫斯

“通过这种艺术，你能思考23个字
母的变体……”

豪尔赫·路易斯·博尔赫斯
(Jorge Luis Borges
《巴别塔图书馆》)

在史前时代的重重迷雾中，每个人都是猎药师。深受寄生虫困扰、浑身都是小毛病的祖先们会去咀嚼偶然发现的任何树根、树叶，希望那些植物恰好能减缓病痛，当然也要祈祷自己不会因此而丧命。纯粹依靠运气，新石器时代的人们发现了一些具有医用功效的物质，包括鸦片、酒精、蛇根草、杜松、乳香、茴香，还有桦木菌。

公元前 3300 年左右，一个饥寒交迫、身受重伤的人在意大利厄兹塔尔阿尔卑斯山脉的山峰间跌跌撞撞地走着，最终倒在了一条冰裂缝里。他在那里以冰冻的状态安静地躺了 5000 多年，直到 1991 年，徒步者们无意中发现了他的尸体。他们给尸体取了个名字，叫奥茨（Ötzi）。奥地利科学家融化了这具冰河时期的尸体，发现他的肠子感染了鞭虫。刚开始，科学家认为奥茨和他同时代的人被这种寄生虫感染后根本无计可施。然而随后的发现却推翻了科学家的想法。

奥茨的熊皮裹腿里有两块兽皮，每块兽皮里都包裹着白色的球状物体。这些奇怪的球状物体是桦木多孔菌的子实体，桦木菌具有抗菌止血的功效，其中含有能杀死鞭虫的油状物质。包裹在奥茨兽皮里的这些真菌很可能是世界上能找到的最早的医药。冰河时期的药物疗效并不好，但至少是有用的。5000 年前的抗寄生虫药物（药理学家称其为“驱虫剂”）的存在让我想起我的博导曾说过的话：“如果你看到狗用两条后腿走路，你不会去关心它走得是不是优雅灵活，只会赞叹它居然能用两条腿走路！”

在奥茨身上发现的真菌阐明了人类猎药的一个简单真理：新石器时代的药方并非来自巧妙的创新或理性的探寻，石器时代并没有“乔布斯”式的大人物通过自己的远见卓识发明驱虫剂。相反，药物的发现纯粹只是靠运气，在近代科学发展起来以前，药物的发现完全依靠反复试错。

今天呢？辉瑞（Pfizer）、诺华（Novartis）、默克（Merck）等制药公司巨头花费几十亿美元打造了先进的药物研究实验室，你可能认为那些轰动一时的药物都是药物工程项目的产物，严密的科学论证和精心规划已经取代了反复试错的过程，然而事实并非如此。尽管大型制药公司付出了巨大努力，但 21 世纪猎药的主要技术跟 5000 年前并没有什么两样：煞费苦心地从数量庞大的混合物中抽样做实验，希望能有一种是有效的。

在过去 40 多年的职业生涯中，作为一名猎药师的亲身经历告诉我，药物研发的过程可能迂回曲折，也可能完全是个意外，抑

或既曲折又意外。职业猎药师就如同职业扑克玩家：掌握足够的知识和技巧，能在关键时刻扭转牌局，但永远摆脱不了牌的好坏对牌局的影响。

以“西罗莫司”（Rapamycin）为例。20 世纪 70 年代，生物学家苏伦·塞加尔（Suren Sehgal）尝试为艾尔斯特制药公司（Ayerst Pharmaceuticals）研发一种新的药物，用于治疗常见的真菌感染，比如念珠菌性阴道炎和脚癣。在尝试了成千上万种化合物后，塞加尔发现了一种新的抗真菌化合物，这种化合物源自复活节岛上的一种土壤微生物。他根据这座遥远的太平洋小岛的土著语名字拉帕努伊（Rapa Nui），将该药命名为“西罗莫司”。

在动物身上进行试验后，塞加尔发现西罗莫司能消灭所有有害的真菌，但不幸的是，它也会抑制动物的免疫系统。免疫系统必须要和抗真菌的药互相配合才能治好感染，特别是真菌感染，但“西罗莫司”抑制免疫系统的副作用无法避免，因此艾尔斯特制药公司的高管决定放弃这种药。

但塞加尔不想放弃，他知道另一种抗真菌的化合物“环孢霉素”（Cyclosporine）被用于器官移植治疗过程。和西罗莫司一样，环孢霉素也会抑制免疫系统，但对于做完器官移植手术的病人来说它却是一种理想的药物，因为它能防止患者身体出现排异反应。塞加尔因此推断，西罗莫司可能也可以用作防排异的药物。

然而，艾尔斯特制药公司（当时已经与另一家制药公司合并，在这个行业，公司兼并是非常普遍的事）并没有免疫系统抑制方

面的科研项目，新的管理团队对器官移植也不感兴趣，他们立刻否决了塞加尔的提议。但塞加尔经验丰富，他深知大型制药公司亘古不变的运作规律：高管经常换人，他需要做的就是等待时机。每当有新的管理团队上任，他都会提议将“西罗莫司”作为器官移植药物进行测试。

此种情况重复了三四次后，塞加尔的上司生气了，塞加尔为了一个毫无意义的小项目反复提出建议让老板不胜其烦，于是他被命令将“西罗莫司”的培养菌直接扔进高压灭菌器里灭掉。这样一来，这种微生物就会永远消失，塞加尔研发器官移植药物的梦想也会随之破灭，至少他的上司是这么认为的。塞加尔服从了上司的命令，但却把其中一份培养菌偷偷带回了家，冻在冰箱里，可能就放在了小牛排和豌豆之间。

塞加尔的孤注一掷终于有了回报。正如他所希望的那样，他的上司很快换了岗位，另一个管理团队接管了公司。塞加尔再一次提议将西罗莫司作为防排异反应的药物进行测试。这一次，新上司批准了这项一直被束之高阁的项目。塞加尔立刻把培养菌从冰箱里拿了出来，重新制成药物，在动物身上进行测试……成功了！然后又在人体进行测试……也成功了！1999年，距离塞加尔首次发现“西罗莫司”的25年后，这种抗真菌的药物最终被美国食品药品监督管理局（FDA）批准成为抑制免疫系统的药物。如今，“西罗莫司”是非常常用的防排异药物之一，也被用作冠状动脉支架的涂层以延长其使用寿命，但其最初的研发目的却是为了

治疗运动员的脚气和酵母菌感染，不得不说这非常神奇。

但也许这完全是在意料之中的。在医药研发领域摸爬滚打多年后，我深知在这一领域，唯一能确定的事就是最后的研发成果与初始的设想常常大相径庭。我的绝大部分同事都毕业于一流的研究型学府，在配备了高科技设备的顶尖实验室工作，穷尽毕生精力研究各种生物活性分子，最终却一无所获，并没有发现任何能安全有效改善人类健康状况的化合物。

教我药理学课程的教授曾经告诉我，在 95% 的情况下，病人去看医生并不能得到什么帮助。大部分情况下，要么病人的身体并不需要医生的干预，就自行痊愈了，要么疾病已经发展到无药可医的地步，医生也无计可施。他认为，只有在 5% 的情况下，医生的治疗才会起决定性作用。5% 的概率看上去很低，但比医药研发者研发药物成功的概率要高得多。

研发人员上报的医药研发项目只有 5% 能得到管理层的批准，在这些被批准的项目中，只有 2% 能研发出获得美国食品药品监督管理局认可的药物，也就是说药物研发成功的概率只有 0.1%。药物研发的挑战如此之大，以至于引发了医药领域的一场危机。每种获得美国食品药品监督管理局认可的药物平均要花费 15 亿美元和 14 年时间，大型制药公司越来越不愿意花费巨额研发费用，因为大部分砸进去的钱最终都打了水漂。最近辉瑞的高管告诉我，他们正在考虑是否彻底退出医药研发领域，只买别人研发出来的现成药。辉瑞是世界上历史最悠久、人才最多、资金最雄厚、规

模最大的制药公司，居然也想放弃研发，可见研发新药的困难程度。

为什么研发新药的“困难程度”比把人类送上月球或是研发原子弹要高得多呢？月球项目和曼哈顿项目使用了成熟的科学方程式、工程原理和数学公式。当然这些项目肯定也很复杂，但至少研发人员拥有清晰的科学规划和数学指引。月球项目的研发人员知道月球和地球的距离，也知道到达月球需要使用多少燃料。曼哈顿项目的科学家知道根据 $E=mc^2$ 的公式，多少物质能转换成足以毁灭城市的能量。

但在医药研发领域，需要在不计其数的化合物中反复筛选试错，并没有已知的等式或公式可以运用。桥梁工程师在正式破土动工前就能清楚地知道桥梁的最大承重，但医药研发者在病患把药吃进去之前，永远都没法知道药的功效。

20 世纪 90 年代中期，汽巴—嘉基公司（Ciba-Geigy，现在隶属于诺华制药公司）计算了全宇宙可能成为药物的化合物数量： 3×10^{62} 。当我们描述数字的特征时，有些数字比较大，有些数字是巨大的，另一些则大到人类难以想象，几乎趋近于无穷大。 3×10^{62} 就属于第三类情况。假设为了研发有效治疗乳腺癌的药物，每秒钟能试验 1 000 种化合物，直到太阳的能量全部燃烧完，所试验的种类也只有 3×10^{62} 的冰山一角。

阿根廷盲人作家豪尔赫·路易斯·博尔赫斯所写的故事很适合描绘药物研发的难点所在。在《巴别塔图书馆》一书中，博尔赫

斯将宇宙设想为一个由无数六边形房间组成的图书馆，这个图书馆在每个方向都无限延伸。每个房间都装满了书，每本书里都包含了随机组合的字母，没有任何两本书是相同的。书中偶尔碰巧会出现一句有意义的话，比如“山里有黄金”，但根据博尔赫斯的描绘，“在无数毫无意义、杂乱无章的字母堆中，才会碰巧出现一句有意义的话”。

然而，在“图书馆”中肯定有某些书碰巧蕴藏着足以改变人类命运的哲理和智慧，这些书被称为“真理”。在博尔赫斯的故事中，图书管理员在图书馆中穿梭探寻，希望能找到真理。大部分图书管理员在图书馆中穷尽一生却一无所获，看到的只是杂乱无章的字母。但某些管理员却凭借着运气或毅力找到了真理。

同样地，每种可能的药物都潜藏在庞大的化合物图书馆的某个角落，某种化合物可能会消灭卵巢癌细胞，另一种能抑制老年痴呆症的恶化，还有一种能治愈艾滋病，但也有可能这些药物根本就不存在，人类没有办法获取确切的信息。当代药物研发人员就像博尔赫斯故事中的图书管理员，穷尽一生探寻足以改变人类命运的化合物，并且需要时时克服内心寻而不得的恐惧。

实际，所有问题的根源在于人体。我们的生理活动并不像火箭推进或核裂变过程那样有固定的套路，人体是一个异常复杂的分子系统，身体各个组成部分之间的关系变化多端，而且每个个体都有其不同的特性。对于人体的生理活动，我们只了解其中很小的一部分，至今也无法描绘身体中绝大部分分子究竟是如何工

作的。更何况每个个体都有其独特的基因和生理特性，因此每个个体的运作方式都稍有（或是非常）不同。另外，尽管我们对细胞、组织和器官的了解在不断加深，却依然无法准确预知某一种给定的化合物与某一人体分子之间究竟会产生怎样的反应。事实上，我们不可能确切地知道某种疾病是否拥有药理学家所谓的“能够用药物治疗的蛋白质”或“能够用药物治疗的目标”，也就是病原体中会对化学药剂产生反应的特定蛋白质。

研发一种有效药物需要两个条件：一是合适的化合物（也就是药物），第二个是合适的目标（也就是能够用药物治疗的蛋白质）。药物就像一把钥匙，能够转动蛋白质密码锁，从而启动生理引擎。如果科学家希望用某种特定的方式对人体的健康状况产生影响，比如减缓抑郁、止痒、治疗食物中毒或改善健康状况，首先必须找到人体中会对生理进程产生影响的目标蛋白质，或是病原体中阻碍生理进程的目标蛋白质。

比如，立普妥（Lipitor）会对 β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶（HMG-CoA）产生作用，该还原酶是控制人体胆固醇合成速度的蛋白质。盘尼西林（Penicillin）则能抑制粘肽转肽酶（Peptidoglycan transpeptidase），这种酶是细菌细胞壁合成过程中必不可少的蛋白质。然而正如哈姆雷特（Hamlet）的一句名言，找到能转动蛋白质锁的钥匙“正是问题所在”，对猎药师来说无疑是巨大的挑战。尽管概率很低，但某些猎药师，比如苏伦·塞加尔，凭借其百折不挠的毅力或惊人的好运，通过个人的

智慧或团队的合作，最终找到了真理。

猎药师将这种在化合物中系统性地进行搜索的过程称为“筛选”。史前时代的筛选方法是摘下每一种之前没见过的浆果或叶子，然后用鼻子闻，或将其碾碎，或直接吃下去。我们的祖先一直用这种方式在自然界中进行筛选，直到 1847 年才首次以比较科学的方法进行筛选从而发现了一种药物——乙醚。当时乙醚被用作手术麻醉剂，但乙醚有几个明显的缺点，一是会对病人的肺造成刺激，二是具有爆炸的可能性。因此医生一直在寻找是否有其他与乙醚类似但效果更好的新化合物，能避开这几个问题。

乙醚是具有挥发性的有机液体，苏格兰医生詹姆斯·扬·辛普森¹（James Young Simpson）和他的两个同事决定测试每一种能拿到手的挥发性有机液体。他们的筛选过程很简单：打开一瓶测试液体，吸入蒸汽。如果什么都没发生，就把该液体标记为“非活性”，如果吸入以后就失去了知觉，则把液体标记为“活性的”。

当然，这种筛选的过程肯定不符合当代实验室的安全标准。苯是当时使用很广泛的一种挥发性有机液体，辛普森肯定也测试了苯，但如今我们知道苯是一种致癌物，吸人体内会对卵巢或睾丸造成永久性伤害。

这种筛选方式的确比较轻率、不计后果，但在 1847 年 11 月 4 日，辛普森和他的同事测试了三氯甲烷（chloroform）。三个人将这种化合物吸入体内后，立刻产生了愉悦的感觉，然后就失去了知觉。当他们几个小时后醒来时，辛普森知道他们找到了一种活

性的药物样本。

为了验证这个结果，辛普森坚持让自己的侄女吸入三氯甲烷，自己则在一旁观察。女孩晕了过去，幸好之后她醒了过来。如今我们知道三氯甲烷是一种强有力的心血管镇静剂，如果用作手术麻醉剂，致死率会很高。尽管所用的方法很危险，但辛普森通过在自己的客厅吸入各种化学品的方式，发现了 19 世纪轰动一时的药物，当然如今不太可能再去使用这种方法。但也不准，20 世纪 80 年代，我曾尝试在一辆大众面包车的后座寻找新药。

你可能会觉得我在制毒，不然为什么要在一辆面包车里研发新药？并不是这么回事。我的第一份工作是为一个抗生素研发小组工作，寻找抗生素的最普遍的方法就是对泥土中的每一种微生物进行筛选。因此我一直在观察各种土壤，试图寻找有用的微生物，当然也是为了赚钱。

一个周末，我自愿开着大众面包车去德尔马瓦半岛（Delmarva Peninsula）筛选来自切萨皮克湾（Chesapeake Bay）的土壤样本。面包车是我的“移动实验室”，里面配备了水槽和煤气灯。我所在的小组前不久发现了一种叫单胺菌素（Monobactams）的新型抗生素，因此我的移动实验室就叫“单胺菌车”。

我有时会说服妻子跟我们同行，承诺她可以尽情享受日光浴，但其实是让她开着面包车在海岸线一带穿梭，我则蹲在后面，时不时命令她停车，然后冲下去装一袋泥土回来。一路上，我不是

在舀取切萨皮克湾潮湿的泥土，就是在稀释样本，将样本放到培养皿中。我妻子对此很不高兴，这个周末对我俩来说是一场灾难，周一回到实验室测试了样本后，我发现没有一个样本是有用的。妻子则警告我，如果不想让婚姻也变得无效的话，下次出去玩不准再做筛选工作，只能晒日光浴。

当别人得知我是药物研发人员后，通常会带着一丝不屑的口吻问我以下几个问题：

为什么药那么贵？

为什么药的副作用那么多？

为什么我的病无药可医？

我之所以写这本书就是想回答这些问题，其实这三个问题的答案都与一个事实有关：研发药物的过程异乎寻常地困难，因为在某些关键节点，总需要进行反复试错，而这与几千年前的穴居人并无二致。我们现在依然无法掌握足够的人类生理学知识，也没有成熟的理论指引我们以理性的方式去寻找人类万分渴望的化合物。

当我开始写作本书时，我意识到关于人类健康，我还有很多想法要跟大家分享，包括科学的局限性以及勇气、创造力和冒险精神的价值。在后面几章中，我会按照时间顺序描绘人类从石器时代一直到现在，在无边无际的化学世界中为寻找药物所走过的

路。正文中我会使用通俗易懂的语言，技术性的细节会放到注释部分，还有一些不适合放在正文里的趣事也会在注释里提及。我会讲述几位杰出的科研工作者的故事，他们凭借直觉、毅力、创造力以及运气发现了真理。在讲故事的过程中，我会分析他们所留下的经验教训，以及为什么他们能发现改变世界的药物，我们作为个体或作为社会整体，能否提高药物研发的成功率。

除了这些崇高的目标外，我承认之所以写这本书，还有一些私心，我希望坦率地和你们分享作为一名医药研发者的工作经历。