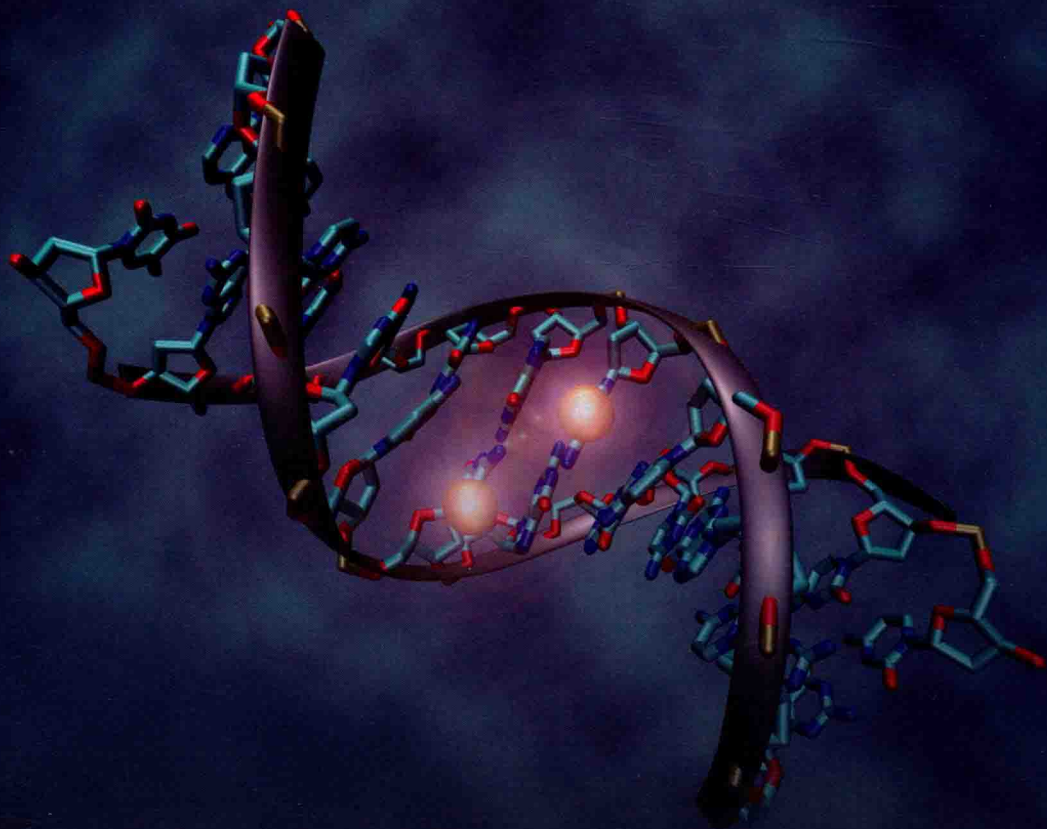




纳米医学

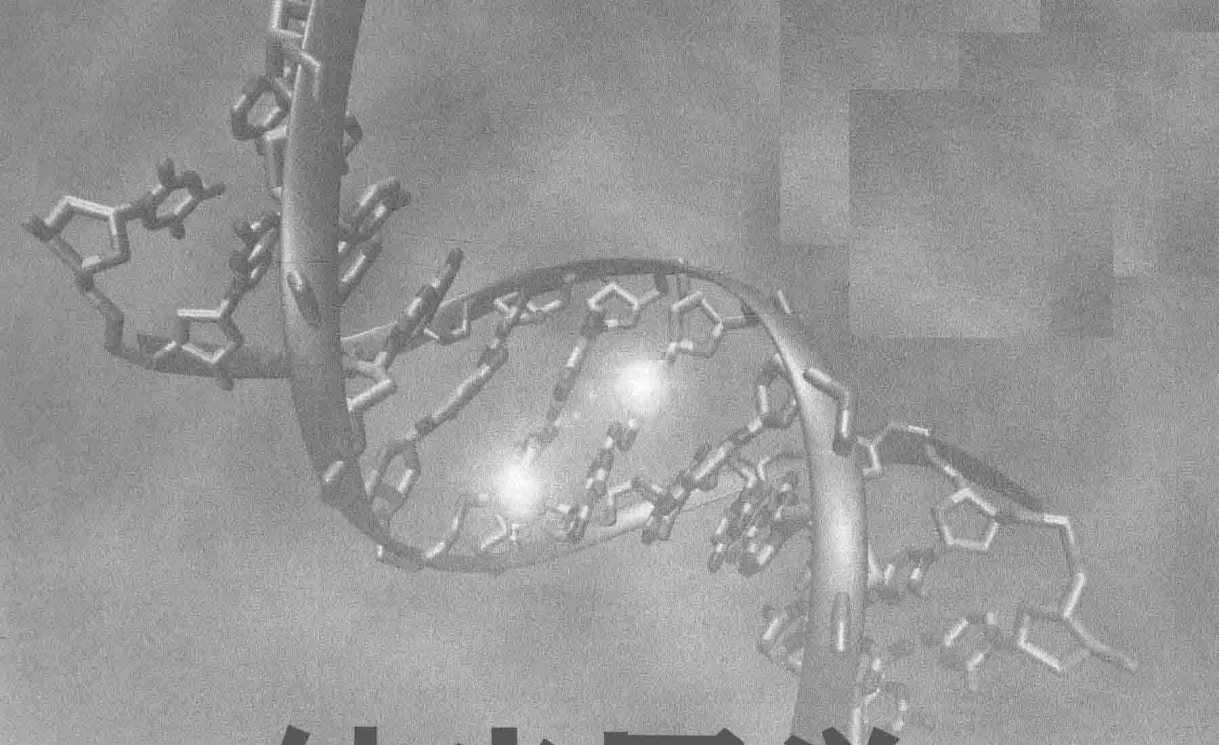
科学、产业及其影响

〔美〕 M. 何亨伯格 著
夏 志 朱燕楠 译
杨焕明 审

NANOMEDICINE
Science, Business, and Impact



科学出版社



纳米医学

科学、产业及其影响

〔美〕M.何亨伯格 著
夏志 朱燕楠 译
杨焕明 审

NANOMEDICINE
Science, Business, and Impact

科学出版社

北京

图字: 01-2016-0190

内 容 简 介

本书论述了纳米医学和基因组学所产生的科学、产业和社会影响,详细介绍了相关的科学发现和技术发明,为医疗保健系统的进一步改进提供了更为切实有效的理论支撑和技术保障。本书内容翔实,知识丰富,不仅包括有纳米医学和基因组学的相关概念,还涉及到DNA测序、分子成像、靶向给药、再生医学、免疫治疗、人体植入装置,人体器官的3D打印等前沿信息。本书结构紧凑,图文并茂,是广大读者了解纳米医学和基因组学的重要参考读物。

NANOMEDICINE: Science, Business; and Impact/Michael Hehenberger

©2017 by Taylor & Francis Group, LLC.

All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by CRC

Press an imprint of Taylor & Francis Group LLC.

本书封面贴有Taylor & Francis集团防伪标签,未贴防伪标签属未获授权的非法行为。

图书在版编目(CIP)数据

纳米医学:科学、产业及其影响/(美)M·何亨伯格(Michael Hehenberger)著;夏志,朱燕楠译.—北京:科学出版社,2017.8

书名原文:NANOMEDICINE: Science, Business, and Impact

ISBN 978-7-03-053543-6

I. ①纳… II. ①M… ②夏… ③朱… III. ①纳米材料—应用—医学 IV. ①R

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第124869号

责任编辑:刘超/责任校对:彭涛

责任印制:张伟/封面设计:无极书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年8月第一版 开本:B5(720×1000)

2017年8月第一次印刷 印张:16 1/2

字数:330 000

定价:88.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

谨以此书敬献

我的父亲恩斯特·何亨伯格 (Ernst Hohenberger)

作为奥地利人，他相信教育，支持我成为科学家的梦想。

我的恩师派 - 欧洛夫·罗文丁 (Per-Olov Loewdin)

作为瑞典人，他激发了莘莘学子对量子科学、

挪威湖光山色与佛罗里达海滩美景的激情。

本书的宗旨

写作本书的首要原因，是我认为应当有这样一本书，它不仅能涵盖新兴的纳米医学的重要性，还能涉及分子科学、生物学与纳米技术的相关概念。

写作本书的第二个原因，是想借此激发年轻读者对科学的兴趣，从而深入探索从医学到信息科学相关领域中那些更激动人心的话题。虽然有的地方技术性太强，但我并未先入为主地认定读者具备特定领域的专业知识，因此尽量减少专业术语的使用。在介绍这些术语时，我力争用通俗易懂的语言来进行解释。

写作本书的第三个原因，是想指出与“转化”相关的方方面面的巨大挑战，以及强调政治家、投资者、药物和医学设备研发人员、监管机构、生命伦理学家、科学家以及专业医务人员在用纳米医学带来临床护理改变之中的角色。纳米医学对患者护理的影响很大程度上取决于研究资金、研究成果的成功产业化以及医疗利益相关者改变的决心。也就是说，“转化纳米医学”的先决条件是一个繁荣有效的纳米医学产业环境。

致 谢

在写这本书时，我着重参考了维基百科、诺贝尔基金会网站（www.nobelprize.org）以及美国政府和世界卫生组织（WHO）的网站。部分维基百科词条可能有不准确之处，但其内设的纠错机制是一种精妙的设计，而且似乎运转良好。每当我发现有需要更正的细节问题时，随后都会看到及时的更正。

本书中的大部分插图是从维基百科复制的，在此，感谢维基百科基金会的免费分享。100多年来，瑞典人以自己的方式成功地遴选出一届届诺贝尔奖获得者，对此，我对完成这项工作的瑞典诺贝尔委员会表达我的敬意。我有幸认识瑞典诺贝尔委员会的几位成员，如已故的罗文丁（Loewdin）教授和鲁斯（Roos）教授，他们分别来自乌普萨拉大学和隆德大学。我总是被他们对这一重要任务的奉献精神、他们的个人涵养和对科学的忠诚所感动。

之所以写这本关于纳米医学的著作，缘起于2012年欧洲临床纳米医学基金会（CLINAM）对我发出的首次邀请，他们希望我做一个关于DNA测序的主题演讲。自此之后，我参加了在瑞士巴塞尔举行的一年一度的临床纳米医学盛会，也尽情享受了这次由临床纳米医学基金会的首席执行官贝亚特·莱夫勒（Beat Loeffler）举办的科学和社会活动。我要感谢他和他的搭档帕特里克·亨齐克（Patrick Hunziker）教授以及他们的科学顾问举办的如此成功的会议。

我在IBM超过28年的工作期间，有幸能够与众多杰出的科学家进行交流互动，这其中包括IBM的内部科研人员和IBM生命科学产业的学者和客户，特别是全球生物医学研发机构的领导者们。

在IBM众多优秀的科学家之中，我想特别感谢的是阿贾伊·罗伊尤鲁（Ajay Royyuru）博士和他的计算生物学团队。在和阿贾伊及朋友们进行的热烈讨论以及各种研讨会上，我都受益匪浅。

我也要感谢我的女儿们：医学与哲学博士卡琳·何亨伯格（Karin Hehenberger）、哲学博士丽莎·何亨伯格（Lisa Hehenberger）、法学博士安娜·何亨伯格（Anna Hehenberger），感谢她们在修订原稿方面给了诸多改进建议。此外，华大基因（BGI）共同创始人和理事长杨焕明（Henry Yang）教授读过本书的多个章节，并提出了宝贵意见。感谢杨教授的鼓励，并预祝华大基因的“跨组学”宏伟计划取得巨大成功。

我也要感谢出版社Pan Stanford及其编辑团队，感谢他们给予本书的帮助和建议。

最后，我要感谢我的家人，尤其是我的妻子乌拉（Ulla），以及在我写作本书过程中忍受我偶尔发脾气的朋友和同事们。先天的拖延症并不总是容易克服的，因此要制定必要的纪律才能写完一本书。

目 录

第一章 概述	1
1.1 何为纳米医学？	1
1.2 何为转化医学？	2
1.3 何为创新？	4
1.4 何为知识产权？	4
1.5 从 IP 到 IPO	7
1.6 纳米医学的影响	10
第二章 从原子到蛋白质	11
2.1 原子和分子	11
2.2 生命的原子	14
2.3 生命的分子	19
2.4 氨基酸	35
2.5 蛋白质	40
第三章 遗传学与 DNA 测序	48
3.1 DNA 与遗传密码	48
3.2 从 DNA 到蛋白质和细胞	50
3.3 遗传学发展史	51
3.4 遗传学的分子基础	54
3.5 DNA 测序和人类基因组计划	66
3.6 测序技术	68
3.7 测序数据分析	82
3.8 生命伦理学	85
3.9 测序技术和人类基因组计划的商业价值	89
3.10 人类基因组计划的后续“组学”计划	94
第四章 生物制药	98
4.1 生物医药研发的阶段和临床研发	99
4.2 第一阶段：药物发现	100
4.3 第二阶段：临床前研究	106
4.4 第三阶段和第四阶段：临床试验和美国 FDA 审查	107
4.5 “生物制品”的重要性	109
4.6 生物标记和个体化医学	113

4.7	生物制药研发的过去和未来	119
4.8	半导体：合作促进步	123
4.9	生命科学产业：知识产权的独占和有限的合作	124
4.10	创新医药计划和加速医药伙伴关系	125
第五章	纳米医学	127
5.1	计算机在纳米医学中的应用	127
5.2	生物相容性纳米颗粒和靶向给药	134
5.3	生物医学和分子成像	145
5.4	纳米诊断学	151
5.5	再生医学：干细胞，基因治疗与免疫治疗	156
第六章	纳米医学的影响	177
6.1	肠道微生物	177
6.2	中枢神经系统：脑和脊髓	179
6.3	癌症和免疫学	187
6.4	心血管疾病	191
6.5	糖尿病	192
6.6	传染病	194
6.7	组织和器官移植	203
第七章	医疗保健体系和生物医学研究基金	205
7.1	一切为了患者 / 消费者	205
7.2	医疗服务的提供者	206
7.3	基础生物医学与转化研究的资助前景	210
第八章	公共卫生与全球卫生经济学	220
8.1	医疗保健费用、婴儿死亡率和平均预期寿命的全球概况	221
8.2	美国健康数据	223
第九章	结论	229
	参考文献	231

第一章 概 述

1.1 何为纳米医学？

“nano”源于希腊语。希腊语的“nanos”指侏儒或者小矮人。作为前缀，nano- 表示“很小，精致”的东西。作为计量单位的前缀，它有更准确的含义：

“纳”（nano, n）表示“十亿分之一”或 10^{-9} ，
类似地，

“分”（deci, d）表示“十分之一”或 10^{-1} ，

“厘”（centi, c）表示“百分之一”或 10^{-2} ，

“毫”（milli, m）表示“千分之一”或 10^{-3} ，

“微”（micro, μ ）表示“百万分之一”或 10^{-6} ，

“皮”（pico, p）表示“万亿分之一”或 10^{-12} ，

“飞”（femto, f）表示“千万亿分之一”或 10^{-15} ，

“阿”（atto, a）表示“十的十八次幂分之一”或 10^{-18} ，

“仄”（zepto, z）表示“十的二十一次幂分之一”或 10^{-21} ，

“幺”（yocto, y）表示“十的二十四次幂分之一”或 10^{-24} ，

“古高尔”（googol）是一个很大的数字—— 10^{100} ，是1后面跟着一百个零！

“分”“厘”“毫”是1795年国际计量大会（CGPM）作为公制计量法的一部分而制定的。国际计量大会于1960年加入了“微”“纳”和“皮”。剩下的四个单位“飞”“阿”“仄”和“幺”是国际计量大会于1991年在位于巴黎西南郊的塞夫勒召开的四至六年一次的会议中制定的。

“纳”（nano）为什么如此特别？

“纳米”（nanometer）是分子生物学中一个常用的计量单位，而分子生物学是现代生命科学中的一门（也许是最重要的）学科。例如，一个DNA分子的直径是2 ~ 3纳米。

我们说到“纳米粒”（nanoparticle）时，通常指的是直径在1 ~ 100纳米的粒子。

纳米粒被普遍认为是现代科学的研究成果，但它其实有着非常悠久的历史。美索不达米亚地区属于即底格里斯—幼发拉底河流域，包括今天的伊拉克、科威特、叙利亚东北部、土耳其东南部和伊朗西南部。这一地区的艺术家们早在公元9世纪就开始使用纳米粒了。那些古老的银和铜的纳米粒均匀分散在光亮的釉质中，在陶器表面闪闪发光。

迈克尔·法拉第 (Michael Faraday) 在 1857 年首次揭示了纳米级金属的视觉特性, 从而解释了其“闪闪发光”的原因。

纳米粒具有重要的科学和技术意义, 因为它们常常拥有由量子效应导致的出乎意料的光学和其他特性: 当我们接近分子和原子尺度时, 经典的牛顿物理定律似乎不适用了。

而纳米医学是将纳米技术在医学诊断与治疗上的应用。纳米医学是基于纳米技术的, 是物理与生命科学交叉的新领域。欧洲科学基金会 (The European Science Foundation)¹ 把纳米医学定义为“诊断、治疗和预防疾病与伤痛以及改善人类健康的科学和技术”, 把纳米医学的目标进一步定义为“利用改造的装置和纳米结构在分子水平上控制、修复、保护和改善人体的所有系统”。关于“纳米尺度”存在许多争议, 渐渐形成的共识是: 纳米材料的尺寸应该在 1 到 100 纳米之间。

在本书中, 纳米医学的定义很宽泛, 涵盖了 DNA 和 RNA 测序、干细胞、再生医学甚至电脑科技等主题。为了取得纳米医学的突破, 物理、化学和技术学科——如结构力学与材料科学 (例如用于半导体的开发与制造) 的进展必须与生物学、遗传学、生理学、解剖学及其他生命科学的进展相结合。

纳米医学的冲击力取决于纳米医学的突破能在多大程度上转化为对患者的临床处理。

1.2 何为转化医学?

拉格纳·格拉尼特 (Ragnar Granit)、霍尔登·凯弗·哈特兰 (Haldan Keffer Hartline) 与乔治·沃尔德 (George Wald) 因为“发现了有关眼睛中基本的生理及化学的视觉过程”² 分享了 1967 年诺贝尔生理学或医学奖。

这个事例阐明了本书的主旨: 在分子水平上理解生理学对于医学技艺的发展是必不可少的。将分子科学“转化”为生物途径并将其联系到对患者的临床观察, 我们就创造出了新的医疗方式。

阿尔弗雷德·诺贝尔 (Alfred Nobel)³ 决定在遗嘱中设立物理学、化学、生理学和医学、文学以及和平奖时, 限定了每个奖项的获奖人数最多为 3 个, 并且不允许为已故者颁奖。他将前 4 个奖项的决定权给予瑞典皇家学院 (Royal Swedish Academies), 把和平奖的颁奖权给了挪威议会 (Norwegian Parliament)。第一届诺贝尔奖始于 1901 年⁴。瑞典中央银行 (Swedish Central Bank) 于 1968 年决定增加一项诺贝尔经济学奖。

1967 年的诺贝尔生理学或医学奖尤其值得关注。获奖者拥有不同的地域和文化背景, 展示出“生命科学”研究领域的多学科交叉所导致的重大突破, 也提出了环境刺激对科研事业成型阶段的重要性。三位获奖者的情况如下。

格拉尼特于 1900 年出生于芬兰赫尔辛基, 父母都说瑞典语。在完成实验心理学的

预科后，他决定再拿一个医学学位。他曾在英国的牛津大学、美国的宾夕法尼亚大学、芬兰的赫尔辛基大学与瑞典的卡罗林斯卡研究所（Karolinska Institute）做研究。1920年至1947年前后，格拉尼特的主要研究领域是视觉，研究始于19世纪20年代的心理物理学，终于19世纪30年代初的电生理学。随后，他将兴趣转向肌梭及其运动控制，进而研究脊髓。

哈特兰生于美国宾夕法尼亚，父母都是教师，父亲还是一位生物学教授。哈特兰利用暑期在马萨诸塞州的伍兹霍尔海洋生物实验室实习，之后在马里兰州巴尔的摩的约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）学习物理。他获得了宾夕法尼亚大学的约翰逊基金会的游学奖金，便利用三个学期与两位著名的德国物理学家——莱比锡的沃纳·海森伯格（Werner Heisenberg）⁵和慕尼黑的阿诺德·索末菲（Arnold Sommerfeld）⁶一同工作。1931年春回到美国之后，他在宾夕法尼亚大学与纽约的康奈尔医学院研究视神经。他最开始的研究对象是蜚与青蛙，20世纪40年代初转而研究人类视觉，在约翰霍普金斯大学工作多年，卓有成就。最终，他接受了纽约的洛克菲勒大学视觉生理学教授的职位。

沃尔德生于美国纽约的德裔移民家庭，祖上曾是奥匈帝国的臣民。他在纽约的哥伦比亚大学攻读生物学和动物学，毕业后在柏林-达勒姆的奥托·沃伯格（Otto Warburg）⁷实验室和苏黎士的保罗·卡勒（Paul Karrer）⁸实验室里工作，度过了振奋和多产的两年。在柏林，他首次在视网膜中发现了维生素A。他在苏黎世验证了实验结果，然后在海德堡与奥托·迈尔霍夫（Otto Meyerhof）⁹合作。他在芝加哥大学短暂停留之后，在哈佛大学继续他的研究生涯。沃尔德比任何人都重视生物大分子，如维生素A与视紫质在视觉中所起的作用。在哈佛授课时，他常常将人的有机体分解成越来越小的组成部分，最后将人归结为“仅仅是分子的集合”¹⁰。

瑞典卡罗林斯卡研究所的诺贝尔生理学与医学委员会在颁奖典礼上强调了深入理解视觉过程的分子机制对于医学以及最终对于患者的重要性。学院颁奖人以解释视觉的（量子）物理过程作为开场白：“光由一份一份的能量构成，兼具波和粒子的性质。这些粒子——量子——击中视网膜的时候，就被特化的感光细胞——视杆细胞与视锥细胞捕获。众所周知，一个量子——代表最少量的一份光——就足以启动一个视杆细胞中的反应。”要解释“一个视杆细胞中的反应”，我们必须用到化学知识。现在知道，诸如视紫质¹¹这样的分子是G蛋白偶合受体¹²，能够启动这种信号反应。最终，我们必须借助生物学才能描述“感觉细胞的兴奋导致信息传递至大脑”从而形成视觉这一过程。由于眼睛和大脑之间没有直接的联系，因此信息必须通过几次传递，将来自多个感觉细胞的信号合并，然后翻译成大脑能理解的语言。最初的信号传递就发生在视网膜内，视网膜是一个复杂的神经网络，其结构之美被1906年诺贝尔奖得主神经组织学家拉蒙·卡哈尔（Ramón y Cajal）揭示。在这个复杂的结构里，来自不计其数的感觉细胞的信息汇入寥寥几个视神经纤维，从而实现信号模式的转化。¹³

当今天的眼科医师为患者检查眼睛时，他们依赖于那些被授予诺贝尔奖的研究所带来的重大发现，以及随后对于视觉各个方面的深入研究。涉及的科学领域涵盖了物理学、化学、生物学、动物学、实验心理学、生理学和神经科学。

深奥的科学知识已经或正在被转化为医学和临床实践。

如今“转化研究”的定义便是对上述例子的延伸和归纳。它基于科学事实的整合，将来自“询证医学”的事实应用于临床实践，进而扩展到公共卫生问题的可持续解决。

1.3 何为创新？

将纳米医学从学术转化为产业，创新是必不可少的。在本书中，我们把“创新”定义为将一个概念或发明转化为创造价值的产品或服务的过程。这里的价值可被定义为商业价值，可以是客户愿意花钱购买的东西，也可以是造福社会和惠及公众的东西。

在医疗领域，价值必须与促进健康、防病治病、减轻病痛和延长寿命联系起来。

新的想法或发明并不总是导致创新。一个想法要算得上创新，就必须能以合理的成本复制，而且必须满足一个特定的需求。在商业上，创新之所以产生，是因为企业想方设法进一步满足客户的期许和需求。在社会背景下，创新有助于催生提高公众生活质量的新方法。在金融上，创新应该既为开展创新活动的金融机构也为社会创造价值。例如，“抵押贷款”就是一种重要的金融创新：它提升了房主的生活质量，通过长期抵押贷款偿还本息使家庭有可能获得更好的生活空间。它惠及一个复杂体系中的每个利害相关者并带来稳定的经济增长。

创新通常分为两类：

- 科技稳步发展带来的演化性创新；
- 间断的破旧立新式的革命性创新。

20 世纪最伟大的思想家之一，奥地利经济学家约瑟夫·熊彼特 (Joseph Schumpeter) 因分析导致资本主义经济增长的活动而闻名。他认为企业家的创新是经济增长的关键驱动力。熊彼特认为市场参与者之间的竞争导致大家渴望寻找新的方式去改进技术，寻找新的方式去做生意，寻找其他能够提高利润率和企业家生活水平的盈利模式。图 1.1 解释了他的思维方式¹⁴。

1.4 何为知识产权？

创新的一个必要条件是一个保护知识产权 (Intellectual Property, IP) 的法律体系，也就是法律承认的对于创造性思维的专有权。与知识产权相关的法律规定，各类无形

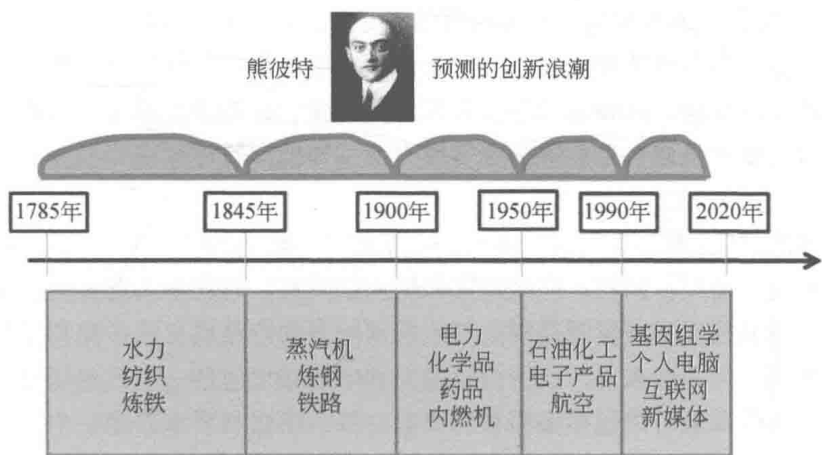


图 1.1 熊彼特预测的创新浪潮，1785 ~ 2020 年

资产的所有者被授予一定的专有权，这些无形资产包括发现和发明，包括音乐、文学和艺术作品，甚至包括字词、短语、符号和设计。知识产权的常见类型包括专利、版权、商标及工业设计。

已知的首部专利法是 1474 年在威尼斯作为一项经济政策颁布的，它授予发明者对其发明享受专有权。这项威尼斯法规已包含现代专利制度的所有基本要求——新颖性的要求，实用性的要求，对发明进行具体说明的要求。

1624 年 5 月 25 日由英国议会通过的垄断法案是英国专例法的第一次表述，也被视为英国经济从封建过渡到资本主义的重要标志之一。

同样的，大不列颠议会于 1710 年 4 月在安妮女王统治期间通过了安妮法案（The Statute of Anne），将授予版权的权利从私人团体转移至政府和法院，也首次把版权授予作者而非出版商。

美洲殖民时期，最早的一项独家商业生产权是马萨诸塞州议会在 1641 年授予塞缪尔·温斯洛（Samuel Winslow）的——他因为发明了一种新式制盐工艺而被给予 10 年的独家制盐权——这是美国的第一件“专利”。

美国宪法（1787 年）包括了一项规定——“确保作者和发明人在有限的时间内享有对其著作和发明的专有权利以促进科学和工艺的进步。”在最初的两个专利法案（1790 年、1793 年）之后，美国于 1836 年设立了专利局，后于 1925 年并入商务部。

“知识产权”一词的现代用法可追溯至 1867 年北德意志邦联成立时期，邦联宪法对知识产权（Schutz des geistigen Eigentums）的保护赋予法律效力。巴黎公约（1883）和伯尔尼公约（1886）在 1893 年合并且设立总部于瑞士伯尔尼之后，知识产权一词才正式被采用。1960 年，这个国际组织迁至日内瓦，1967 年成为联合国机构——世界知识产权组织（WIPO）。至此，知识产权的概念才为人所熟知。美国 1980 年通过的拜杜法案（Bayh-Dole Act）在科学、技术和发明各个方面的讨论中强调了知识产权的重

要性。拜杜法案带来的主要变革在于利用联邦资助完成发明的专利权。在法案提出之前，联邦研究资助合同与款项规定发明人（无论在哪里工作）必须将使用联邦经费完成的发明转让给联邦政府。1980年之后，任何一所大学、小型企业或非营利机构都可以获取发明的所有权，从而在生命科学等领域引发了知识产权许可的热潮并催生了大量创业公司。

世界知识产权组织规定，发明人在一定期限（一般是20年）内享有发明的专有权，他人不得制造、使用、销售、许诺销售和输入该发明，而发明人需要向公众披露此项发明以换取专利权。一项发明是解决特定技术问题的产品或方法。专利授予的程序在各国不尽相同，但一般来说，获得授权的专利申请必须包括一项或多项界定该发明的权利要求。一件专利可以包括多项权利要求，每一项权利要求界定一个具体的专利权保护范围。这些权利要求必须符合相关的可专利性要件，如新颖性和非显而易见性。大多数国家授予专利权人的专有权即为防止他人未经许可进行商业制造、使用、销售、进口或分销一项专利发明的权利。

在大多数国家，个人和法人实体都可以申请专利。在美国，只有发明人才能申请专利，但专利权可以转让给法人实体。通常，发明人会在雇佣合同的约束下将发明转让给雇主。在大多数欧洲国家，如果一项发明是发明人在日常或具体分配的工作职责中取得的，按照法律规定，发明的所有权会从发明人转移至其雇主。如果专利被授权，专利的发明人、继承人或受让人可以成为该专利的所有者。专利所有权可以转让，这样就增加了专利作为产权的流动性。发明人可以获得专利，然后卖给第三方，后者继而拥有专利权并拥有防止他人用该发明牟利的权利。

专利申请公开后，申请中的发明随之成为现有技术进入公共领域。

2011年的Leahy-Smith美国发明法案（AIA）将美国专利制度从“先发明制”改为“发明人先申请制”，从而使美国的专利制度与其他国家接轨。

如何对部分或全部源于自然的物品给予专利权依然是个富有争议的话题。人们逐渐达成的共识似乎是，只有当一个自然的生物物质完全从其自然存在的环境中“分离”出来时，该物质本身（除了相关的生产或使用方法之外）才能被专利。

版权（copyright）让原创作品的作者在一定时间内拥有对其作品的专属权利，目前（在美国）版权有效期是作者过世后70年¹⁵。版权可适用于各种各样有创造性、知识性或艺术性的形式或“作品”。版权不保护想法或信息本身，只保护它们的表达形式和方法。版权的侵权行为（如电影、音乐等）通常被称为“盗版”。

工业设计（industrial design）权保护的是并非纯属实用性的外观设计。工业设计包括外形的创新，图案或色彩的搭配或组合，或具有审美价值的三维图案和色彩的独特组合。设计专利有效期从专利授权日起算为14或15年。^①

^①译注：美国的设计专利有效期——2015年5月13日之前提交申请的为14年，2015年5月13日以及之后提交申请的为15年。中国的外观设计专利有效期为10年。

商标 (trademark) 是一种易识别的标志、设计或表达方式, 以使某个商家的产品或服务区别于其他商家。美国商标¹⁶ 在商业使用期内一般都有效且可防范侵权。美国联邦商标的注册期限是 10 年, 并可续展 10 年有效期。然而, 在最初注册商标之后的第 5 年到第 6 年间, 商家必须提交“使用宣誓书”并支付额外的费用才能维持商标注册的有效。

商业秘密 (trade secret) 是一种配方、业务、工艺、设计、工具、样式或信息汇集, 通常是不为人知或难以确定的, 商家借此能够获得比竞争对手或客户更多的商业优势。商业秘密的知名例子是可口可乐公司的可乐配方。只要其拥有者能够采取有效的防泄密措施并成功保护其商业价值, 商业秘密永远有效。

知识产权法 (商标除外) 宣称的目标是“促进进步”。用有限的专属权利来换取发明和创意作品的公开, 使社会公众与专利权人 / 版权拥有者双双受益, 激励更多发明家与作者创作并公开他们的成果。

西方社会普遍认为一个能够保护私有财产的社会是更加繁荣更有效率的。例如, 专利制度的发展对 19 世纪以来的技术革命产生了重大影响。知识产权通过对创新者所付出的时间、劳动力等资源提供回报, 以求达到社会效益最大化。知识产权的创造、生产和传播促进了公共福利的进步。

毫无疑问, 这对生命科学和纳米医学尤其重要。

最后, 我们应当指出, 纳米医学受益于所有传统科技领域的知识产权, 从化学、生物、医学到电机工程和物理。信息技术 (IT) 和生物技术 (BT) 的结合产生了重要的“跨界创新”。

1.5 从 IP 到 IPO

在纳米医学领域, 某一项发明获得专利保护之后, 科学家就必须决定是否要将该项发明商业化。如果是, 那么第一步便是确定一个纳米医学的应用领域, 以满足某种尚未被满足的医疗需求, 从而体现其“附加值”。

第二步是制定一个项目计划, 设计“概念验证” (Proof-of-Concept, PoC), 来验证该商业化目标的可行性。

项目计划书应该有切合实际的时间表和预算表, 包括完成概念验证所需的一切人力和物力。

第三步涉及启动 (或“种子”) 资金: 谁会第一个投资 (A 轮 / 第一轮融资), 谁会承担最初的风险?

教育界的科学家或许愿意跟相关业务发展部门接洽; 其他人或许只能求助于亲朋好友, 当地银行或“天使投资人”。

天使投资人是指有财力为创业者提供资金的人, 他们投入资金以换取可转换债券

或股票所有权。“天使”一词源于百老汇，常用于形容那些资助戏剧创作的富翁。天使投资可以在创业者寻求朋友和家人的种子资金和正式的风险资本之外填补资金缺口。我们通常很难从朋友和家人手里筹集几十万美元的资金。另一方面，大多数传统风险资金无法投资或评估小于一两百万美元的项目。因此，天使投资是新兴高增长企业常见的第二轮融资方式，偶尔也可作为第一轮融资。

另一种融资渠道是“公益创投”。公益创投以提供资金和支持管理相结合的方式来帮助壮大创业项目¹⁷。公益创投与风险资本类似，但通常并没有财务回报的预期。应用于研究项目的公益创投资金可以在“死亡谷”上架设桥梁，为基础研究提供除公共或纯慈善来源的资金与更商业化的风险投资之外的融资渠道。“死亡谷”是指许多创业公司在产生稳定收益之前纷纷倒闭的现象。一家创业公司在获得第一轮融资之后，往往会由于租用办公室、雇佣员工等等产生新的运营成本，与此同时却尚未获得显著的收入。一家企业如果不能千方百计地避开死亡谷曲线，那么它终将成为负现金流的牺牲品。

此外，公众对知识产权转化为商品的预期有高峰与低谷，如图 1.2 所示。

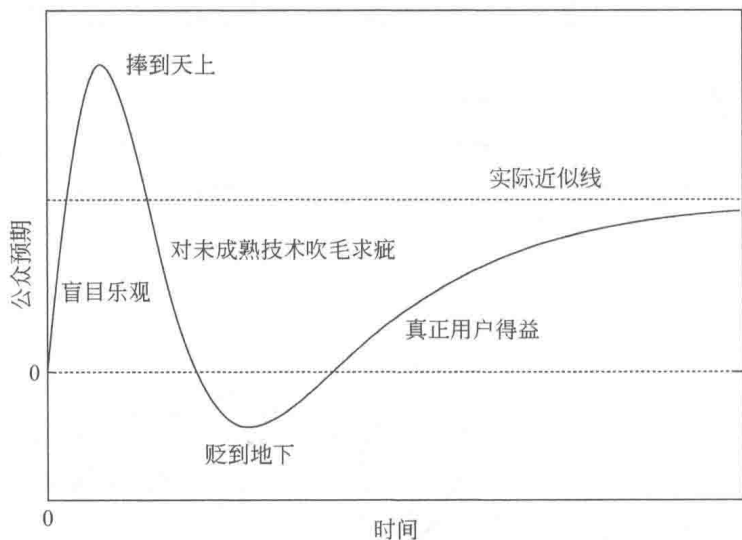


图 1.2 对创业公司的公众预期的高峰与低谷¹⁸

迈克尔·福克斯基金会 (Michael J. Fox Foundation)¹⁹ 等慈善机构提倡公益创投的融资方式，因为研究人员除了缺乏资金，往往还缺乏创立成功企业所必需的管理技能。

创业者成功获得种子资金后就应该正式创建并注册一家公司，现在注册公司并不麻烦，也没有繁文缛节，但有必要与注册会计师讨论以避免税务问题。经过几个月的努力，大家都希望项目计划的执行会给概念验证的关键问题提供满意的答案。如果概念验证有了积极的结果并且最终取得成功，满足了投资人的预期，创业者就应不失时机地找天使投资人进行第二轮融资，或与正在寻找新投资机会的风险资本家接洽，他

们寻找的是那些有吸引力且有望提供高回报的项目。

风险资本（VC）是一种金融资本，往往提供给高潜力与高增长的创业公司，如专注于纳米医学的生物技术公司。风险资本通过持有其投资公司的股本来赚钱。典型的风险投资发生在种子（A 轮）融资后，通过公司上市（IPO）或出售等事件最终获利。风险资本是一种私有股本，是一种包括非上市公司的股票和债务的金融资产类型。风险资本对小公司很有吸引力，这些公司经营时间不长，无法在股市公开筹集资金，而且尚未成长到能够获得银行贷款或进行债券发行的规模。风险投资家为了降低投资不成熟小公司所承担的风险，通常要求在公司决策上有显著的控制权（例如通过优先股），还往往要求获得公司很大一部分的所有权（以及由此带来的价值）。

在美国，天使投资人和风险资本家都是创业公司可以求助的对象，但是天使投资人的数量远远超过风险资本家，大概是后者的 50 倍。根据风险研究中心统计显示，2007 年美国一共有 258 000 位天使投资人活跃在各个技术领域，投资共计 260 亿美元²¹。同时期的风险投资在美国的投资总额与之接近。

IPO 或股票上市是一种公开募股的方式，公司的股票通常先被出售给机构投资者，后者进而在二级市场上首次将股票出售给公众。通过这个程序，一家私人公司就变成了公众公司。公司通过 IPO 来筹集扩张资本，使早期私人投资者套现获利，变成上市公司。IPO 之后，股票在公开市场自由交易，资金在公众投资者之间流动。尽管 IPO 带来很多好处，但它也有明显的缺点，例如导致成本升高，要求披露更多的关于公司及其“产品”的信息等等。披露给潜在购买者的募股详情是一份冗长的文件，即招股说明书。大多数公司需要一家投资银行以承购人的身份协助实现 IPO。

IPO 之前必须认真考虑以下几点：

- 组建一个优秀的管理和专业团队
- 介绍着眼于大众市场的公司业务
- 使用符合 IPO 要求的会计原则获取经审计的财务报表
- 建立良好的管理模式，吸引有声望的董事会成员与科学顾问
- 善用市场行情创造的 IPO 窗口期

通过上市，曾经的私人公司获得以下优势：

- 扩大并丰富股本基数
- 获得更便捷的融资渠道
- 提高曝光率、名气和公共形象
- 通过流动参股吸引和保留优质管理层和雇员
- 促进并购（可能由此换取股份）
- 创造多种融资机会：股票、可转债、低息贷款等等

另一方面，上市公司与私人企业相比具有以下缺点：

- 持续不断地产生大量法律、会计和营销成本