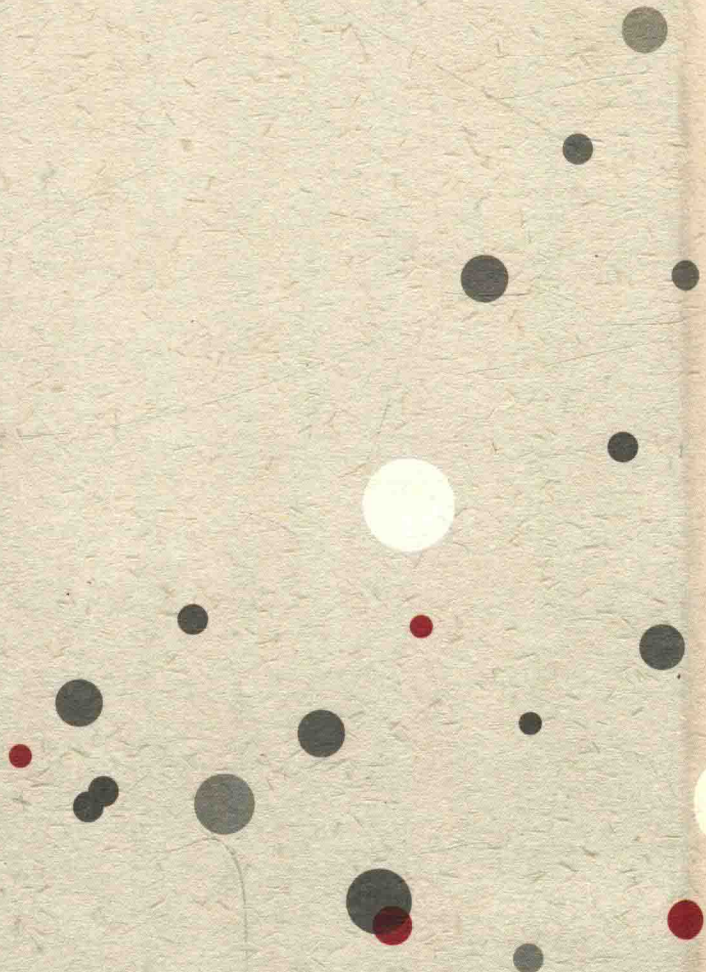
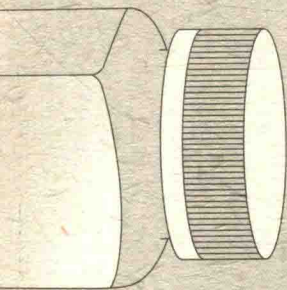


新
药
的
故
事





上架建议 医学·科普

ISBN 978-7-5447-7690-5



9 787544 776905 >

定价：49.00元

新药的故事

梁贵柏
——
著

 译林出版社

此为试读, 需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

图书在版编目 (CIP) 数据

新药的故事 / 梁贵柏著. —南京: 译林出版社, 2019.7

ISBN 978-7-5447-7690-5

I. ①新… II. ①梁… III. ①新药—开发—普及读物
IV. ①R97-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 055327 号

新药的故事 梁贵柏 / 著

责任编辑 刘 免
特约编辑 王心悦
装帧设计 今亮后声 HOPESOUND 田松
pankouyugu@163.com
校 对 王 敏
责任印制 单 莉

出版发行 译林出版社
地 址 南京市湖南路 1 号 A 楼
邮 箱 yilin@yilin.com
网 址 www.yilin.com
市场热线 025-86633278
排 版 南京展望文化发展有限公司
印 刷 恒美印务 (广州) 有限公司
开 本 850 毫米 × 1168 毫米 1/32
印 张 7
插 页 4
版 次 2019 年 7 月第 1 版 2019 年 7 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5447-7690-5
定 价 49.00 元

版权所有 · 侵权必究

译林版图书若有印装错误可向出版社调换, 质量热线: 025-83658316

序言（一）

我怀着强烈的兴趣阅读了梁贵柏博士撰写的《新药的故事》大部分内容，对于目前非常活跃的生物医药领域，这是一本不可多得的科普好书。

作者梁贵柏博士曾经在默沙东新药研究院工作多年，是新药研发第一线的优秀科学家。梁博士结合自己多年的实践经验和长期向业界前辈们学习的体会，以生动的笔触深入浅出地讲述了从抗生素到抗癌生物药等对人类健康有着重大影响的药物，以及它们跌宕起伏的研发过程。

新药的创新，我国远远落后于西方国家，也落后于印度和古巴等国家。我们可以从这本新药研发历史的科普书中体会到创新的真谛。

首先，药物创新是一个艰苦的历程。什么是创新的动力？我相信每一个原药创新的科学家，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，就像第二次世界大战初期青霉素的产业化，艾滋病、河盲症药物的研发一样。科学家对未知的好奇心，永远是他们执着追求的动力。其次，创新总是青睐善于抓住“机遇”的人，偶然发现一只黑天鹅不放过，更深入观察，就得出天鹅不等于白天鹅的结论。科学家常常不轻易放过意想不到的现象与实验结果，再深入探讨，就会有新发现。再次，坚持与执着是创新者最重要的素质。君不见，在本书提到的创新药物中，有哪个不是通过几十年甚至几代人持之以恒的努力创制成功的？我和台湾地区的一位学者合作研发一种抗实体瘤新药，在他研究15年的基础上，又进行了25年研究，经过无数次失败及评审否决，我们均已年迈。三年前他因突发性脑卒中半身不遂，曾想打退堂鼓，但看了这本书，我们要向书中的主人公学习，看到曙光，坚持下去就可能胜利！最后，精益求精。20世纪80年代，卡托普利已经是非常好的降血压药物了，但美中不足的是，常有白细胞降低及皮疹的副作用，科学家继续努力，更有效而且副作用小的依那普利在不到五年的时间里就问世了。

对于从事药物研究领域的科技工作者来说，这是一本温故知新的书。现代医药研发从磺胺、青霉素到帕博利珠单抗抗体，经历过去半个多世纪里分子科学的飞速发展，集中体现了生物工程技术最前沿的突破性成果，以及这些看似理论性和技术性的突破如何被创造性地应用到健康领域，为人类造福。

对于政府官员、单位领导和企业家来说，这是一本具有现实意义的、有大局观念的书。从抗艾滋病药物的研发开始，一直贯穿着“以人为本”的理念，只要是老百姓急需的药物，哪怕价格低，甚至没有利润，都要研发！

对于普通的社会公众来说，这是一本通俗易懂的书。作者用非常通顺的语言，清晰地讲述了新药研发的史实和知识，同时也融入了自己多年来的体会和思考。作为一名理科出身的资深科学家，作者的文字素养可圈可点，尤其是在解释新药研发的科技背景时，并不令人感到艰深和乏味，而是有一种豁然开朗的体验。

21世纪的新药研发仍将依赖于生命科学的突破性进展，需要更多的投入，还需要有更多像《新药的故事》这样优秀

的科普书籍问世，从而提高公众的医药知识水平，使医药创新得到全社会更广泛的关心和支持。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters. The characters appear to be '钟山' (Zhong Shan), written in a cursive style.

2018年7月11日

序言（二）

《新药的故事》经过作者辛勤的努力，即将付梓。我有机会在出版前看到书稿，阅读之后有一种先睹为快的感觉，深感这是一本难得的好书。

本书作者梁贵柏博士曾在美国默沙东公司从事新药研究十多年，是一位新药研究领域的资深科技专家。他起初并没有想到要写一本书，只是结合自己的经历和认识，写了一些散篇的新药研究的“故事”。后来越写越多，越写越深，结集成册，就形成了这样一本多侧面立体展现近代人类社会与疾病抗争历史画卷的书籍。

这本书叙述了人类面对各种疾病挑战开展新药研究的探索过程，这是一个各国政府、人民、科技界和全社会都关心的主题。在当代，创新药物的研究与开发集中体现了生命科学和生物技术领域前沿的新成就与新突破，体现了多学科交叉的高新技术创新与集成，是新世纪科技和经济国际竞争的焦点之一。

20 世纪下半叶以来，生命科学和生物技术的研究成果成为最激动人心的科学成就之一。这些领域日新月异的发展，使新药研究的面貌发生了巨大的变化，推动药物研究与医药产业进入了一个革命性变化的新时代，也使新药研究领域成为当代最受关注的科技创新领域之一。本书讲述的新药研发故事，清晰地勾画了一些对人类健康产生深刻影响的新药诞生的脉络，不仅涉及新药研究的科技问题，也涉及新药研究的方向遴选与决策、组织与管理问题，内涵深厚，深入浅出。书中始终贯穿着科学的方法、科学的思路、科学的态度和科学的精神，体现了丰富的学术内容、严谨的科学逻辑。这些对于新药研究领域的科技创新必将带来诸多深刻的启发和教益。

这是一本讲述科学研究的书，但是它又不限于科技本身，而是真诚、富有感染力地表述了一种人文关怀的精神。这既包括科技工作者探索未知的好奇心，“攻克顽疾，舍我其谁”的使命感，也包括讲道义、讲责任的真正企业精神，书中讲述的伊维菌素捐赠和乙肝疫苗技术转让的故事可以讲是这方面的例子。我们在这里看到，人文精神和科学精神并行不悖，相辅相成，两者的结合既是一个科技工作者个人走向成功的必备要素，也是一个企业成为“伟大的企业”的必由之路。

本书讲述了许多科学的史实和知识，但是并不艰深难读，也不令人感到枯燥乏味。我打开这本书，浏览了开头的几行文字，就禁不住被深深吸引，很想一口气读下去。我想，这一方面是因为作者在药物研究领域具有自身的创新实践和体验，而不是仅仅停留在书本知识上；另一方面也是得益于他的文字素养。他能够用生动、洗练的笔触，在清晰交代科技内容的同时，融入自己的所思、所想，甚至包括人生的感悟，使内容有血有肉，也使文字具备了一种隽永的风格。这就使读者的阅读过程成了一种愉快的体验。

我在药物研究领域学习和工作了多年，看过不少有关药物研究的书籍。我要说，这本书是非常独特的一本。我们读这本书，不仅可以学习知识，而且还能感受到人类的科学精神和不懈追求。我相信这本书不仅适合药物研究领域的科技工作者和青年学生阅读，事实上我觉得它适合更多人阅读，无论是政府官员、单位领导、企业家，还是普通的社会公众，都能从这本书中有所获益。

陳凱先

2018年12月10日

目录

CONTENTS

- 第一章 一桩“赔本买卖” | 1
从抗艾滋病药物研发谈以人为本
- 第二章 人类与细菌的“军备竞赛” | 17
从青霉素的工业化生产到新型复合抗生素的研发
- 第三章 为了一个没有河盲症的世界 | 36
从伊维菌素谈以人为本的新药研发
- 第四章 遭遇“黑天鹅”的有准备之人 | 50
保列治和保发止的发现
- 第五章 从后继专利药到更优专利药 | 66
降压药依那普利的成功逆袭

第六章	当“头号杀手”遇上“头号大药”	84
	从胆固醇假说到他汀4S经典	
第七章	“是药三分毒”的背后	103
	从原创的顺尔宁到它的仿制药	
第八章	凝结中国科学家毕生心血的HPV疫苗	120
	从诺贝尔医学奖的基础研究到制药公司的创新产品	
第九章	挑战新世纪的健康威胁	137
	从2型糖尿病到西格列汀	
第十章	默沙东的中国缘	158
	从乙肝疫苗技术转让到丙肝药物共同研发	
第十一章	“不抗癌”的抗癌新药	182
	从肿瘤免疫疗法到帕博利珠单抗	
后记		205

第一章 一桩“赔本买卖”

从抗艾滋病药物研发谈以人为本

60多年前，默沙东制药公司¹时任总裁乔治·W.默克（George W. Merck, 1894—1957）说了一句名言，成为公司的座右铭，一直被引用至今：“我们应该记住，医药是用于病人的。我们永远不应该忘记，制药是为了人而不是为了利润，利润是随之而来的。如果我们记住了这一点，它（利润）从来不会失约；我们记得越清楚，它就来得越多。”²

这是一个简单明了的道理，它讲的是新药研发机构和研发人员以人为本的责任与义务。默克先生是这么说的，也是这么做的。在第二次世界大战结束后，默克先生同意将独家开发链霉素的专利无偿退还给罗格斯大学基金会，与其他药

厂共同开发和生产链霉素，有效阻止了全球性肺结核病的蔓延。³默克先生认为，制药公司对社会的责任以及与学术界的良好关系和密切合作比任何一种新药的利润都更重要。在以市场经济为主的全球化进程中，追求利润是无可厚非的，因为这同时也意味着不断地开拓新的市场，不断地满足社会的需求。但是，如何把握眼前的利润和长远发展、人类健康之间的平衡是一个始终困扰制药界的难题。

艾滋病阴云笼罩

1981年，美国纽约和旧金山的医生几乎同时发现了一种新的奇怪病症，该病的患者会被诱发出一些常见于有免疫缺陷人群的感染和癌症，所以被称为后天免疫缺陷综合征 (Acquired immune deficiency syndrome)，简称艾滋病 (AIDS)。这是一种具有高度传染性的疾病，而且当时缺乏治疗手段，病人经确诊后得不到有效的治疗，死亡率很高，在全球范围内造成了相当大的恐慌。医学界对此高度重视，立即展开了全面深入的研究。1984年，美国和法国科学家最先找到了致病的人体免疫缺损病毒 (Human immunodeficiency

virus，简称 HIV，又称艾滋病毒 [AIDS Virus]⁴，而如何有效阻止该病毒对人体免疫细胞的入侵，控制它的复制，并最终将其清除的重任也就义不容辞地落到了制药界同仁的肩上。

1986 年，默沙东新药研究院（又称默沙东实验室 [Merck Research Laboratories]）首席科学家爱德华·斯考尼克（Edward Scolnick）博士宣布在美国宾夕法尼亚州的默沙东西点研究所成立专门的艾滋病研究室，研发抗艾滋病毒的新药，其他各大制药公司也先后确立了抗艾滋病研究项目。然而，人们对艾滋病进一步的认识给制药公司出了一个不小的难题。艾滋病的传染途径主要是血液传播、性接触（精液）传播和母婴传播，因此常见于吸毒人群（交换针头）、同性恋者、性工作者以及靠卖血为生的发展中国家的弱势群体。这样一来，不但抗艾滋病新药的市场将有很大的局限，而且新药的价格也会受到相当大的挤压。默沙东制药的内部资料显示，当时市场和财务部门对抗艾滋病新药的赢利预测为负值。也就是说，即使默沙东的抗艾滋病新药研发成功，由于受市场和价格的限制，在其专利有效期内也不足以收回成本。如果失败，当然是颗粒无收，全部投入都打水漂。因此，从商

业的角度看，无论怎么算，这好像都是一桩赔本的买卖。

“赔本买卖”

但“这不是一桩普通的买卖”，在2004年出版的回忆录《医药、科学与默沙东公司》一书中，时任公司总裁的罗伊·瓦杰洛斯（Roy Vagelos）博士写道：“太多的（艾滋病）患者正在死去，疾病正在蔓延，受感染的人群正在发生变化。……默沙东新药研究院从上到下对艾滋病毒研究的专注以及公司对这个项目的投入之多都是难以置信的，尽管我们始终面临着彻底失败的威胁。”⁵ 这里当然有科学家对探索未知的好奇以及医药工作者征服疾病的欲望，但同时也充分显示了制药公司及其员工以人为本、救死扶伤的高度责任感和应尽的义务。艾滋病威胁着整个人类的健康，如果不能及时有效地控制它的蔓延，后果将会不堪设想。

1989年，默沙东实验室的科学家首先在《自然》杂志上发表了艾滋病毒蛋白酶（HIV protease）的三维晶体结构，随后由美国国立健康研究院（简称NIH）精细化，为蛋白酶抑制剂（Protease inhibitor）的研发奠定了基础。1993年，