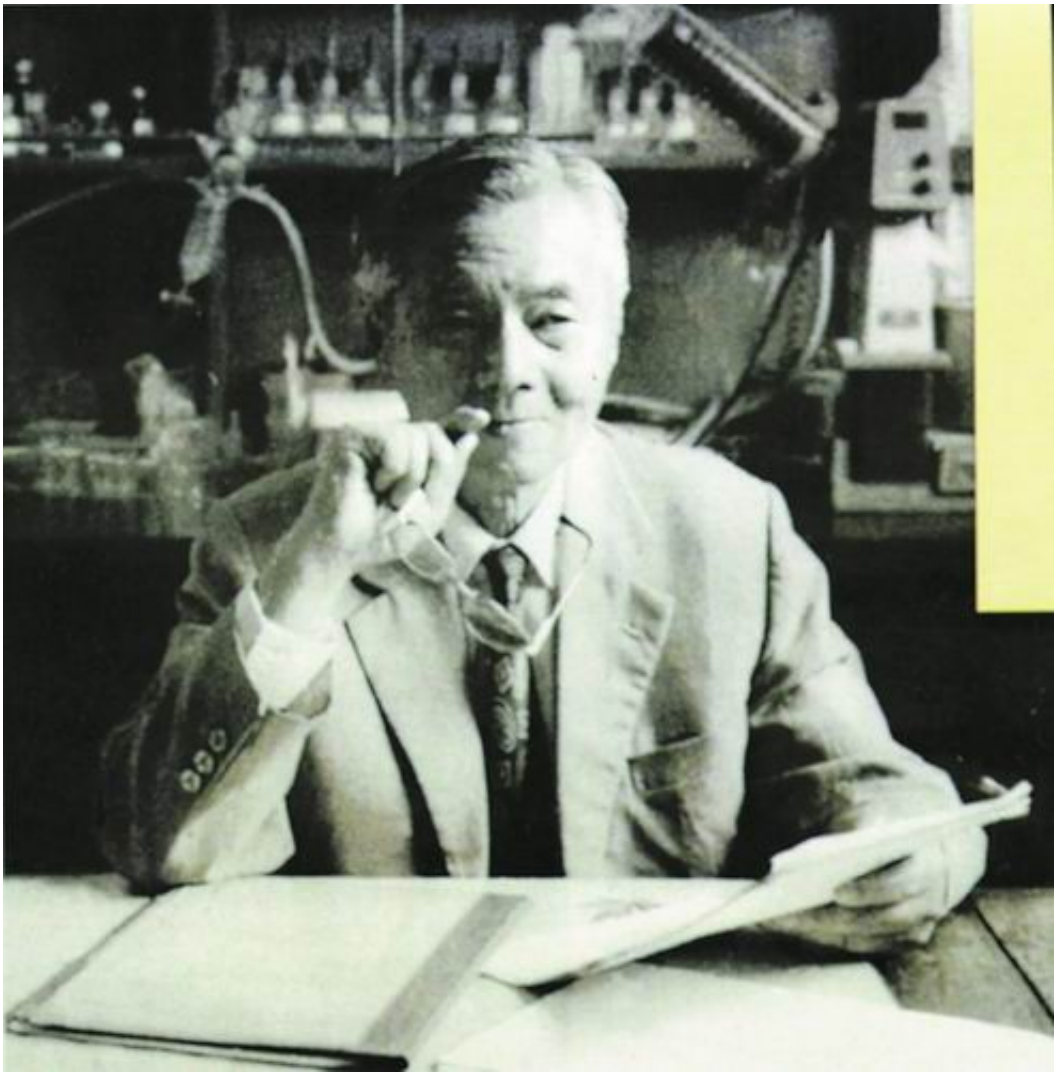
“小药片”书写“大历史”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28244.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“小药片”书写“大历史”。



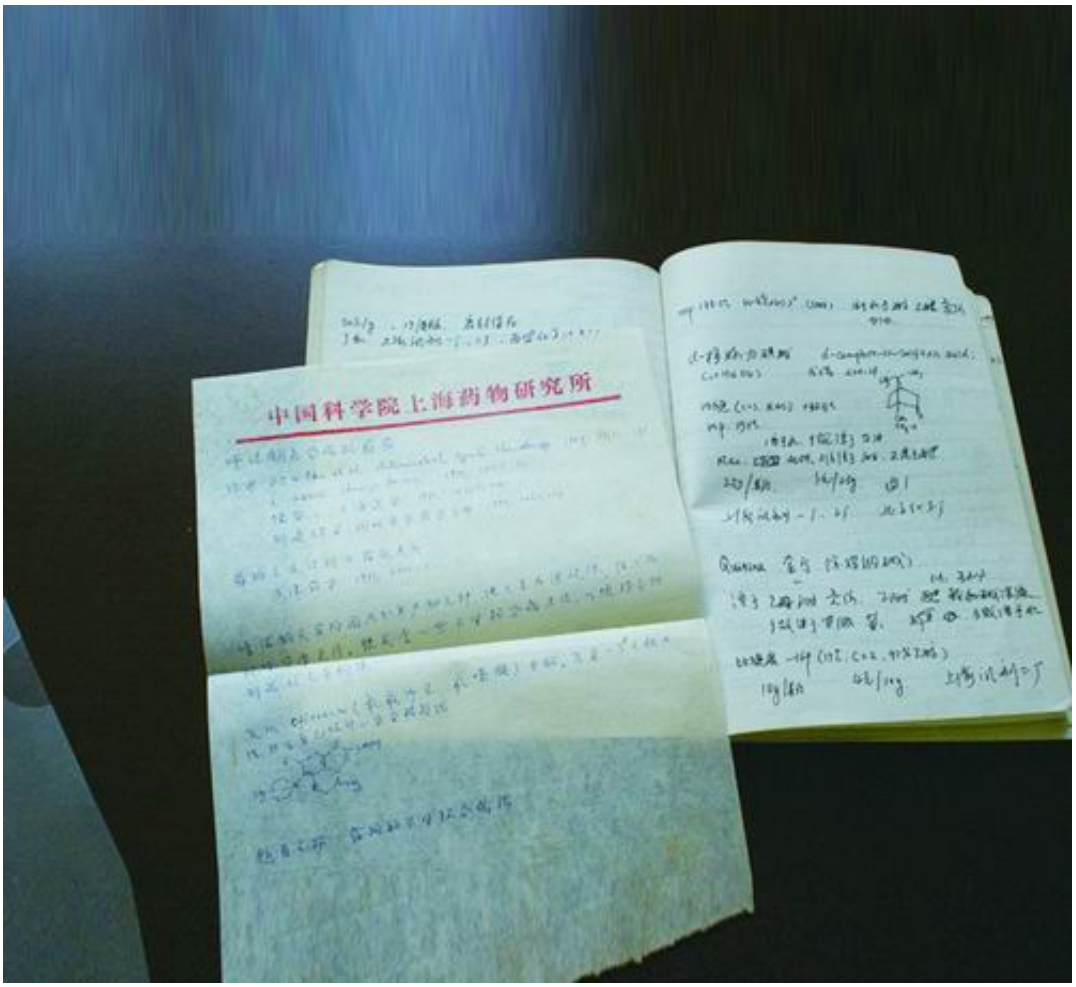
①嵇汝运院士。



②盐酸安妥沙星产品。



③嵇汝运（前排左）、杨玉社（后排右三）及课题组其他成员。



④嵇汝运给杨玉社的博士研究课题手稿。



⑤杨玉社在盐酸安妥沙星新闻发布会上作报告。上海药物所供图

■本报记者 李晨阳 见习记者 江庆龄

1993年9月1日上午，一个瘦高个子、衣着朴素的西北小伙儿走进中国科学院上海药物研究所（以下简称上海药物所）。他叫杨玉社，是这一年的博士新生，刚刚辞去西安一家研究所的工作，来到上海，想要找一条和自己的专业方向——有机化学合成对口的出路。

完成报到手续后，杨玉社快步走进一座实验楼，在二层一间办公室门口深深吸口气，然后叩响了门扉。迎接他的，是时年75岁的中国科学院院士嵇汝运，也是杨玉社的博士生导师。这次会面，嵇汝运要同他讨论未来的博士课题。

“老师，我想做些有实用价值的项目。”杨玉社满腔热忱地说。

嵇汝运听后从书桌上拿起一张薄薄的信笺，微笑着递给杨玉社。只见信笺上布满了淡蓝色的字迹，页面末端写着一个简短的标题——药物的不对称合成法。

杨玉社当时并没想到，他的人生即将由此改变，而中国药物研发史也将书写一页重要的篇章。

1千呼万唤的“中国新药”

对大多数人来说，1993年不过是平凡的一年。但对中国的药学人而言，这是一个值得铭记的转折点。

上世纪八九十年代，中国一直在为融入全球经济而努力。为与国际接轨，我国承诺从1993年1月1

日开始实施《中华人民共和国专利法（1992年修正）》（以下简称专利法）。

在此之前，我国医药行业生产的西药中，97%是仿制药。专利法修正后，由于药品受行政保护、专利保护等，很多情况下人们只能购买昂贵的进口药。

时代的发展列出了崭新的考题，需要生物医药领域的先行者来答卷。千呼万唤中，中国人自主研发的创新药物即将登上历史的舞台。

嵇汝运交给杨玉社的那个课题，原本也是一个仿制药课题。国内一家大型药企要仿制当时销量最好的氟喹诺酮抗菌药物——左氧氟沙星，又苦于合成工艺非常复杂，便委托嵇汝运课题组攻克这个难题。杨玉社到来前，这项工作已经开展了两三年，却一直没有突破。

接到这个课题，杨玉社如获至宝——这正是他最擅长的有机化学合成。仅用一年多时间，他便解决了工艺问题，做出了符合使用要求的产品。更巧妙的是，杨玉社绕开了已申请专利的传统合成路线，构建出一种新方法，完美满足了药企的需求。

这个项目为上海药物所“挣”得40万元，在当时堪称一笔巨款。课题组喜气洋洋地添置了不少新仪器、新设备。杨玉社这个初出茅庐的年轻人，一时间小有名气。

但他们并没有满足于此。嵇汝运问杨玉社：能不能再挑战一下，以现有化合物为基础，经过结构改造和优化，形成一个拥有自主知识产权的新化合物？

早在上世纪70年代，嵇汝运就撰文提倡对现有药物进行结构优化，以发展出更好用的新药。

对以“沙星”命名的氟喹诺酮药物来说，这种结构优化极具现实意义。它们是销量仅次于头孢菌素类药物的第二大类抗感染药物，已经发展出数十个品种，为保障民众身体健康筑起了重要防线。然而，尽管市场上各类“沙星”不断更新换代，但或多或少都存在一些问题，不尽如人意。即便卖得最好、用得最多的左氧氟沙星、莫西沙星，也难以避免光毒性、心脏毒性等副作用。此外，像“替补队员”一样，人们总是需要储备所有抗生素药物，以应对耐药菌株给临床治疗带来的挑战。

虽然我国在1967年便成功仿制出国外第一代氟喹诺酮药物——萘啶酸，但之后40余年间，一直没有自主研发的氟喹诺酮类新药上市。杨玉社明白嵇汝运的苦心，便为自己定下一个目标——改造出一个更安全、更有效的新“沙星”！

2来之不易的神奇分子

新任务的挑战，可比最初的课题大多了。

除了有机化学合成这个老本行外，杨玉社还得从头学习药物化学等学科知识。作为一名半路转专业的博士生，他认认真真“蹭”了一年嵇汝运讲的课，打下了扎实的理论基础。

嵇汝运是国际药物化学领域的名家，在上海药物所为研究生开设了《药物化学概论》这门课程。杨玉社至今记得嵇汝运在讲台上的风采：“嵇先生授课很有风格，就像讲故事一样。再复杂的问题、再高深的知识，都能讲得浅显易懂。”

光听课还不够，杨玉社还需要阅读大量文献。在那个年代，专业文献是“奢侈品”，需要特地去图书馆借阅。

那时杨玉社的工作状态常常是这样的：白天去实验室，对反应体系加热、搅拌、回流，等它稳定下来后，就利用中间3到4个小时的反应时间，赶忙跑到上海药物所的图书馆查资料。通常一天要进行两三个反应，他就这么来回跑两三趟。

但所里的资料毕竟有限，所以杨玉社总是利用休息时间，去上海情报所（现上海图书馆）查阅更丰富的文献。文献是用微缩胶片保存的，如果复印带走，一页要付两三角钱，加起来比试剂还贵。杨玉社舍不得花这笔钱，就用放大镜一卷一卷地浏览胶片，再一帧一帧地抄写在笔记本上。他在情报所里总是一“泡”一整天，饿了就胡乱啃点自带的馒头。

功夫不负有心人。渐渐地，氟喹诺酮类药物分子的主要类别和改造历程在杨玉社脑海中清晰起来，就像行军者有了一张路线图。

在这张“路线图”的指引下，一个又一个自然界本不存在的分子在实验室中诞生了。最终，杨玉社总共合成了5类62个新化合物，从中筛选出抗菌活性好的分子，再比较它们的水溶性、毒性、代谢速度……然而，大多数分子的表现还是不尽如人意。

在一个实验中，杨玉社以左氧氟沙星的化学结构为基础，在母核5-位引入氨基。然而，不管尝试多少次，这个反应体系的溶液都无法析出晶体。

转眼间，杨玉社就快博士毕业了。他不甘心，决定再试一次，结果依然没有成功。废弃的反应溶液在实验桌上放置了10多天，当杨玉社准备把它倒掉时，却惊讶地发现晶体析出来了。

杨玉社赶紧把这些结晶刮下来，经过一系列测试，发现它的各种性质非常优秀：具有很好的抗菌活性，与细菌作用2到4个小时，即可杀灭99%以上细菌；在氟喹诺酮类药物最重要的安全性指标之一光毒性上，明显低于当时的主要产品洛美沙星、司帕沙星、氟罗沙星、环丙沙星，与诺氟沙星相仿，几乎可以忽略不计；心脏毒性也在当时临床上最安全的左氧氟沙星的1/10以下。

此外，这些晶体还有一个不容忽视的优点，那就是水溶性极强。在实验中，这一性质让它很难从溶液中析出晶体；但在临床应用上，则意味着它能被制成更多的药品剂型。

杨玉社将这个新分子命名为“YH54”。未来，这个来之不易的分子将成功上市，成为中国第一个具有新颖化学结构和自主知识产权的1.1类化学新药——盐酸安妥沙星。

3新药问世的艰难历程

1997年，上海药物所申请了盐酸安妥沙星及其系列化合物的专利。

从基础研究的角度，他们已经迈出了关键一步；但从药物研发的角度，这只是万里长征的第一步。

从1997年到2001年，杨玉社团队的研发几乎陷入停滞。他先后联系的几家制药企业都拒绝了投资邀请——尽管大环境已今非昔比，但很多药企习惯了依靠仿制药生存，对周期长、投入大、风险高的新药开发并不是很有信心。

直到2001年，安徽一家本土药企接受了盐酸安妥沙星的专利转让，随后药物进入Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床研究。

众所周知，新药研发就像勇闯“死亡谷”：安全吗？有效吗？能制成合适的剂型吗？能适应扩大生产吗？对人群有普适性吗？任何一个环节出现问题，都意味着科研人员和企业可能前功尽弃。

结果不负众望，盐酸安妥沙星通过了一轮又一轮考验，表现出优异的特性和巨大的潜力。

临床研究显示，盐酸安妥沙星克服了原有氟喹诺酮类药物抗菌活性不强、代谢性质欠佳和副作用较大等缺陷。对呼吸道、泌尿道和皮肤软组织三大系统的细菌感染疾病，它的治疗总有效率超过95%，不良反应率仅1.2%，显示出优异的有效性和安全性；在相同的疗程和疗效下,其用药总量1600毫克，比左氧氟沙星和莫西沙星少1200毫克；其半衰期长达20个小时，意味着每天只须服用一次，有助降低患者漏服的可能性。

然而，这个性能优异的中国首个创新药“呱呱坠地”后，迎接它的仍然是一道又一道难关。

2007年，盐酸安妥沙星开始申报生产，这是药品上市前最关键的“临门一脚”。上海药物所时任所长丁健非常关心这项工作，两次赴北京参加国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）组织的专家审评会。

但他很快发现，这些从全国各地邀请来的审评专家，同样是“摸着石头过河”，由于缺少审评自主创新药物的经验，在很多问题上缺乏明确和公认的标准。有时针对同一个问题，杨玉社不得不反复介绍、讲解好几次，甚至遇到过审评会上对同一问题专家意见不同的情况。

最终，经过丁健等从专业角度出发的科学陈述，盐酸安妥沙星终于通过了第二次评审，并于2009年4月15日获得原国家食品药品监督管理局颁发的新药证书，成功上市。

盐酸安妥沙星上市后，很快使同类进口药降价10%至15%。后来十几年间，盐酸安妥沙星陆续走进全国22个省份的300多家医院，先后进入11个省份的医保药品目录。经过IV期临床研究和上市后数百万人的使用证实，盐酸安妥沙星的综合性能在国际同类产品中名列前茅。

回顾这段往事时，已成为中国工程院院士的丁健感慨万千：“盐酸安妥沙星的问世，就像一个孩子蹒跚学步——摇摇晃晃，走一步摔几跤，看起来没那么顺利，但这是必须经历的过程。不从走路学起，我们是跑不起来的。没有第一个创新药在跌跌撞撞中闯出一条路来，我国新药研发事业就不可能在国际赛道上奔跑。”

正是这样充满艰辛的尝试，让学术界、产业界、医院、政府等各方力量看到，要做好一个药物，需要整个生态系统的统筹和协调，需要大环境、全流程的合作和支持。

4厚积薄发的历史进程

盐酸安妥沙星一路闯关的那些年，中国生物医药领域正在经历一场深刻的变革。

1995年，世界贸易组织（WTO）成立。从一开始，中国政府便在为加入WTO而积极筹划。这也意味着，我国医药行业需要更加严格地遵守有关知识产权保护的国际协定，该领域的创新发展、自立自强已经是刻不容缓的命题。

从1996年开始，国家为加强医药领域的科技创新，先后实施了3个大型计划，即“新药开发（1035）科技专项行动”、“创新药物和中药现代化”重大科技专项、国家科技重大专项“重大新药创制”（以下简称“新药创制专项”）。上海药物所原所长、中国科学院院士陈凯先正是这一系列科技专项的发起者和总体专家组成员。

令陈凯先印象最深刻的，是“新药创制专项”的诞生历程。21世纪初，国务院开始筹划制定《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020年）》，要在诸多科技创新领域部署16个国家重大科技专项。

竞争非常激烈。当时流传着一个说法：入选的成果要像探月工程、大飞机一样使人眼前一亮、振奋民族精神，一个小小的药片凭什么进入重大专项？但药学专家们清楚，新药创制关系着人民群众的健康福祉，关系着我国医药健康产业能否不再受制于人，重要性不可小觑。

2004年，陈凯先牵头起草了一份建议书，得到100多位两院院士的署名支持，对“新药创制专项”的立项发挥了重要作用。

随着重大专项立项实施，我国新药研究和生物医药产业发展驶入“快车道”，开启了前所未有的高速发展阶段。

得益于“新药创制专项”的支持，盐酸安妥沙星项目推进得更为顺利。而这个“小小的药片”也不负众望：作为我国自1993年实施专利法以来的第一个化学创新药物，拿到了首张1.1类新药证书，被“新药创制专项”评为重大标志性成果，并荣获2017年度国家技术发明奖二等奖。

在学术期刊《抗生素杂志》（The Journal of Antibiotics）发表的一篇综述论文中，国外学者将盐酸安妥沙星列为2000—2011年全球上市的8个氟喹诺酮药物之一，表明这一新药已受到国际认可。

经过20多年的筚路蓝缕，近年来我国新药研发呈现出厚积薄发的态势，每年约有二三十种新药涌现，当前正在研发的新药数量仅次于美国，在全世界排名第二。

以今天的标准来看，盐酸安妥沙星的“创新”级别也许并不是很高。但人们不会忘记这个“小小的药片”，曾经以怎样的勇气开辟出一条前所未有的路，又如何在漫长的空白中点上浓墨重彩的第一笔。

杨玉社更忘不了，盐酸安妥沙星上市前夕，他怀着激动的心情去见恩师嵇汝运。九旬高龄的嵇先生，已进入人生的最后阶段，多数时候连身边的人都认不出了。但当陈凯先和杨玉社告诉他这个好消息时，先生饱经沧桑、似乎已经遗忘了一切的脸上，分明浮现出一抹微笑。

他仿佛在说：“好样的。”



《中国科学报》(2024-07-17第4版专题)

作者：李晨阳，江庆龄 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发