

新药研发:一部永无终点的疾病斗争史

● 本报见习记者 陈祎琪



《新药的故事3》，梁贵柏著，译林出版社2022年9月出版，定价：49元

“南美部落的狩猎毒箭，如何为现代急救做出贡献？美容护肤的绿黏土，怎样成为治疗腹泻的基础药？大蜥蜴吉拉怪兽，竟给糖尿病治疗带来新的曙光？”

新药研发一线科学家、知名科普作家梁贵柏畅销书系“新药的故事”再推力作，在《新药的故事3》中再次聚焦九种新药，为读者讲述这些能使人起死回生的重磅新药如何诞生，又如何走入临床；一个个治疗里程碑如何平地惊雷，改变无药可医的绝境；来自世界各地的科学家、制药人如何通力协作，提高患者的生存质量，也提高人们的生活尊严。

司美格鲁肽，减肥还是降糖

近期，在抖音、小红书等社交媒体中出现了一款火爆的减肥药——司美格鲁肽，甚至有网友称全球首富马斯克也在用。“马斯克在收购推特之前就被大家拍到有点白胖白胖的，但进驻推特以后，却突然变成了一个非常 fit 的魅力中年男性。”

司美格鲁肽是单纯的减肥药吗？有减肥需求的人群可以自主服用吗？针对网络上的热议，梁贵柏在新书分享会上回应道，“司美格鲁肽在美国获批为成年肥胖症的适应证，只有 BMI 超过 30 的人才能在医生控制下使用。而中国目前还在试验阶段，这一适应

证尚未获批。”

对于国内一些大众用司美格鲁肽减肥的情况，梁贵柏表示很担忧。“年轻人注重管理身材，这可以理解，但用一周打一针司美格鲁肽的方式管理，我认为不合适。”

该书第五章以《没有最好，只有更好》为题，讲述了司美格鲁肽的故事。药企在首次开展该药的临床试验时，由于推进速度较快，导致受试者产生了恶心、呕吐等不耐受反应。“这就是为什么司美格鲁肽有减肥效果，因为用过头了就会导致恶心和呕吐，这就相当于控制了你的食欲。”梁贵柏说，但如果没有达到肥胖症的程度，没有必要使用该药。

但他强烈推荐糖尿病患者使用该药。因为糖尿病患者早期一般会变胖，晚期因血糖不正常又会变瘦，他们的体重变化实际上也反映着病情的发展，而司美格鲁肽刚好能满足糖尿病患者早期的减肥需求。另外，司美格鲁肽的药物靶点是糖尿病治疗药物西格列汀上游的靶点，因此控糖效果更加理想。

真实世界里的“十香软筋散”

“喜欢金庸的读者一定知道，十香软筋散是其武侠小说《倚天屠龙记》中蒙古郡主赵敏对中原武士使用过的一种毒药，被下毒之后的各门派武林高手浑身筋骨瘫软，无法聚集内力，只有服用赵敏的独家解药方能恢复武功。”

该书第九章讲的就是“十香软筋散”的故事，这也是梁贵柏最喜欢的一个故事。虽然十香软筋散是金庸虚构出来的一种毒药，但是在现代医学里，确实存在这类药物，其作用就是阻断神经对身体横纹肌的控制，使人瘫软、无法动弹。“这是名副其实的现代医药版‘十香软筋散’，它的药学名称叫‘肌松剂’。我当时是从南美洲的箭毒联想到了它，我喜欢它也是因为和中国文化联系上了。”

考古学研究表明，人类早在冷兵器时代就学会了在各种兵器上涂抹毒药以增强战斗力，但毒药却很少被用于

狩猎。“因为被猎杀的动物是用于食用的，但被毒死的猎物你敢吃吗？”梁贵柏说，这就为狩猎毒药的选用设置了非常苛刻的限制条件，那就是绝对不能影响猎物的可食性。

在大航海时期，欧洲探险家们在南美洲的丛林部落中发现，当地猎手在狩猎时会将一种神秘的毒药涂抹在箭头上，猎物中箭后很快就会倒地死亡，但猎物却无需特殊处理就可食用。欧洲探险家们将其称为“箭毒”。

梁贵柏说，中文中毒药就是毒药，没有再细分。但在英文里，毒药分为 poison 和 venom，二者是有区别的。“poison 是人吃了会中毒，venom 是人吃了并不会中毒，只有进入血液中才会中毒，箭毒其实就是一种 venom。生长在中国南方和东南亚各国的‘见血封喉’树也是桑科箭毒木的一种，它的毒液只有‘见血’才会‘封喉’。”

在后来的研究中，科学家发现，中了箭毒的猎物肌肉不听使唤，很快就会瘫软在地。猎物之所以死亡，是因为它们的呼吸肌停止了工作，肺部无法获得新鲜空气，窒息而死。

1942年，一名委内瑞拉的麻醉师在对箭毒的肌肉麻痹作用进行深入研究后，成功地用箭毒为一名急救患者实施了肌松处理，大大方便了气管插管，并成为第一个在临床上使用箭毒的医生。从那之后，箭毒及箭毒衍生物逐渐成为急救医疗和外科手术中广泛使用的肌松剂。

药物研发是漫长的“九死一生”

“真正的创新药要经历一个漫长的过程，像过山车一样起起伏伏，所以才可以写成故事。如果三年就把一个药捣鼓出来了，那也没有什么故事好写了。”梁贵柏说，就像司美格鲁肽，2017年在美国上市，但若追溯起它的发展历程，实则已有近百年。

司美格鲁肽是一款新型长效胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物。GLP-1 激素早在上世纪 20 年代就已被发现，然而直到上世纪 80 年代，人们才发现它对控制血糖有效，而且不

易造成低血糖风险。因此，上世纪 90 年代，GLP-1 一下子成为糖尿病领域最热门的药物研发靶点。“但 GLP-1 存在一个问题，这也是包括胰岛素在内的所有激素的问题，就是它在体内的伴随期非常短，没法持续，所以也没法用药。”梁贵柏说。

整个制药界花了十年时间也没能找到解决这一问题的路径，直到研究人员偶然间发现，美国有一种罕见的有毒蜥蜴，它毒液中的成分之一与 GLP-1 激素极其相似，且在人体里的半衰期可达四个小时。这个消息令整个制药界为之惊喜，于是它迅速被开发成药。

“不过四个小时还是短，这样一天要打两针，不利于提高患者的依从性。”梁贵柏说，在药企不懈的创新下，药物有效时间得以不断延长，利拉鲁肽实现了一天一针，而司美格鲁肽实现了一周一针。“现在更好的一个月一针的药，也已经在路上了。”

20 多年前，梁贵柏曾说，一个药大约需要花费 10 年时间、10 亿美元，经历九死一生，才能研发成功，应用于临床。如今再看，梁贵柏笑称，“现在大概要 20 亿美元，所谓的 10 年也只是从立项后算起。”

在梁贵柏看来，药物研发的成功是基于基础科研的突破。一个国家要想成为制药大国，其生命科学基础研究的实力必须雄厚，否则就是空中楼阁，只能做一个追随者。

“遨游在生命世界里，我最大的感受是乐此不疲。这是一个很了不起的空间，所以我也希望年轻人能够热爱生命、研究生命。”梁贵柏说。

新药研发的历史是人类对抗疾病的斗争史，这是一场人人都无法躲避的伟大斗争。这场斗争永远不会结束，也不可能结束。梁贵柏说，目前的制药成功率只有 10%。很多人问为什么这么低，那是因为当下人们对生命世界的了解仅有 10%。当人们探索并揭开生命世界里足够多的谜底后，一定会有更多的新药诞生，更多人的健康得到守护。