

丁健：做老百姓用得起的好药

● 本报见习记者 江庆龄

10月23日，上海市科学技术奖励大会召开。中国工程院院士、中国科学院上海药物研究所(以下简称上海药物所)研究员丁健获“上海市科技功臣奖”。

作为我国肿瘤药理学领域的科学家，丁健曾获多项荣誉——国家自然科学基金、中国科学院杰出科技成就奖、上海市科技精英、何梁何利基金科学与技术进步奖、谈家桢生命科学成就奖……

但在丁健看来，荣誉并不属于他个人，而是团队多年努力的结果。“做药是一个系统性工程，必须依靠大的团队才能有所突破。我们的事业还远远没有完成。”

瞄准国家需求，主动转变方向

丁健与医学的缘分，要从1975年说起。

那年，22岁的丁健结束了6年的知青生活，被推荐进入江西医学院医学系。尽管医学并非丁健的首选专业，但他非常珍惜这来之不易的求学机会，如饥似渴地学习医学知识，并逐渐对其产生了浓厚兴趣。

1986年，丁健被派往日本国立九州大学攻读医学博士学位。抱着“要对得起送我留学的祖国”的信念，丁健一刻不敢放松学业，总是早上第一个到实验室、晚上最后一个离开。

功夫不负有心人，丁健在读博期间发表了5篇高水平论文，是当时实验室中发表论文最多的学生。导师为之惊叹，鼓励他留在日本发展。

丁健坦言，他并非没有动摇过。当时留在国外意味着他将拥有相对优越的物质生活、较高的社会地位以及世界一流的科研条件。反观国内，很多领域的科学研究尚处于起步阶段，配套的仪器、设备十分简陋，很难继续开展病理学研究。

但回馈祖国的念头还是战胜了诱惑。1992年，丁健从日本学成归国，来到上海药物所。他结合该所的做药“基因”和国家需求，主动转变研究方向，选择在抗肿瘤药物领域深耕。

从零搭建平台，引领抗肿瘤新药发展

“我刚回国时，国内几乎只有仿制



丁健(左二)在实验室工作。

上海药物所供图

药，新药屈指可数。”丁健表示。

当时，上海药物所非常简陋，连基本的实验条件都无法满足，何谈新药研发？

没有平台，就自己搭建；没有体系化的研究流程，就自己设计；缺乏经验，就边学边干；人才紧缺，就自己培养……

就这样，丁健带领团队，从零开始创建起一个系统的，符合中国国情的，与国际水平相当的，覆盖了抗肿瘤药物筛选、评价、研发流程的技术平台。这是我国首个符合国际规范的综合性创新药物研发体系。

发展至今，该平台已成为国内最为系统的肿瘤药物筛选体系，涵盖了超过400种人肿瘤细胞株的筛选板块，建立了超过200种人癌裸小鼠移植瘤、鼠源移植瘤模型及转移模型。该平台还具有鲜明的中国瘤种特点，注重贴近临床病理特征，并建立了对应的动物模型。

值得一提的是，该平台很好地承担了社会服务责任，迄今共提供超百万次化合物筛选服务，为30%的科研机构和企业提供创新药物评价服务。基于这一平台，由丁健作为主要发明人之一研发的14款抗肿瘤一类新药进入了临床研究阶段。其中，用于治疗肺癌的谷美替尼已在中国和日本上市。

除此之外，丁健还为抗肿瘤药物精准治疗作出了重要贡献。2015年，他作为首席科学家，发起并牵头中国科学院先导A类专项“个性化药物——基于疾病分子分型的普惠新药研发”。正是基于这一战略部署，中国在肿瘤精准治疗领域的研究几乎是和国际同时起步。

面向肿瘤精准医疗需求，丁健团队

建立了肿瘤药物研发、敏感标志物探究、耐药机制探明、联合用药方案制定“四位一体”的药物转化研究平台，为20款自主创新药物的个性化治疗奠定了理论基础。未来，该平台还将在提高用药效率、提升用药安全、减轻患者负担方面发挥重要作用。

不惧失败，勇立时代潮头

然而，作为国内进入临床阶段新药数量最多的科学家之一，丁健的新药研发之路却是从失败开始的。

20世纪90年代初，上海药物所研究员张金生发现了一种具有抗肿瘤效果的天然化合物红根草邻醌。丁健团队对其进行了药理学研究，结合结构优化，最终将该化合物确定为抗肿瘤新药“沙尔威辛”。联合团队研究了10余年，一直到临床II期，共发表近20篇相关机理论文，并将新药专利先后转让给两家企业。

“如果成功的话，这将是一款首创新药。”丁健说，“遗憾的是，由于我们当时缺乏新药研发的经验，未能解决细胞毒性问题，也一直没有找到合适的适应证，随着专利即将到期，最终只能放弃了后续研发工作。”

研究分子靶向药物时，丁健团队再次经历失败。在谷美替尼问世之前，团队已经筛选得到了多个靶向c-Met激酶的小分子化合物，其中由上海药物所研究员段文虎筛选得到的一个化合物，临床前的各项指标都非常优异。团队和企业顺理成章地签订了转让合同。

但研究继续推进时，被泼了一盆冷水。尽管该化合物在小鼠和狗体内的药物代谢结果都非常好，但在和人类更接近的灵长类动物体内却发生了显著变化。丁健团队主动告知企业这个情况，双方终止合作，该小分子药物的研发工作不得不停止。

悲伤的情绪在每个人身上蔓延，但他们很快打起精神继续寻找其他化合物，最终有了谷美替尼的顺利上市。

“做老百姓用得起的好药”

近年来，多肽、单抗、免疫治疗、细胞基因治疗等多种新技术、新疗法不断涌现，但丁健始终把研究方向锚定小分子药物。其中一个原因是，丁健坚持“做老百姓用得起的好药，并让中国抗癌药走向世界”。

“目前我国人口众多、发展水平不一，相当数量的人群吃不起药、看不起病，尤其是癌症等需要长期治疗的疾病，小分子药物依然是重要的破题思路。”丁健解释，小分子药物的治疗费用较低，安全性较高，患者依从性好，生产、运输、存储等限制小。

“现在，做老百姓用得起的好药已成为上海药物所的共识，我们也部分实现了这个目标。当然，我们也应该综合考虑企业家和科学家的权益，否则不利于国内原创新药的发展。”丁健强调。

对此，丁健深感责任重大。尽管已年届七旬，他仍在科研一线为推动抗肿瘤药物研发的突破而努力。他的团队在聚焦小分子药物的同时，不断探索创新，研究重点也从主要靶向蛋白激酶转向更具有前沿挑战性的肿瘤代谢、表观遗传和肿瘤免疫领域。

随着医药领域的快速发展，目前已有少部分肿瘤逐步发展为类似糖尿病、高血压的慢性病。但人们依然“谈癌色变”，对于很多恶性肿瘤，目前仍缺乏有效的治疗手段。

丁健表示：“如何把恶性肿瘤转变为可控的慢性病，依然是抗肿瘤药物领域科学家的一个梦。”而他的另一个梦是“重磅”国产创新药早日问世，让中国科学家的原创新药走向国门，造福全球更多患者。