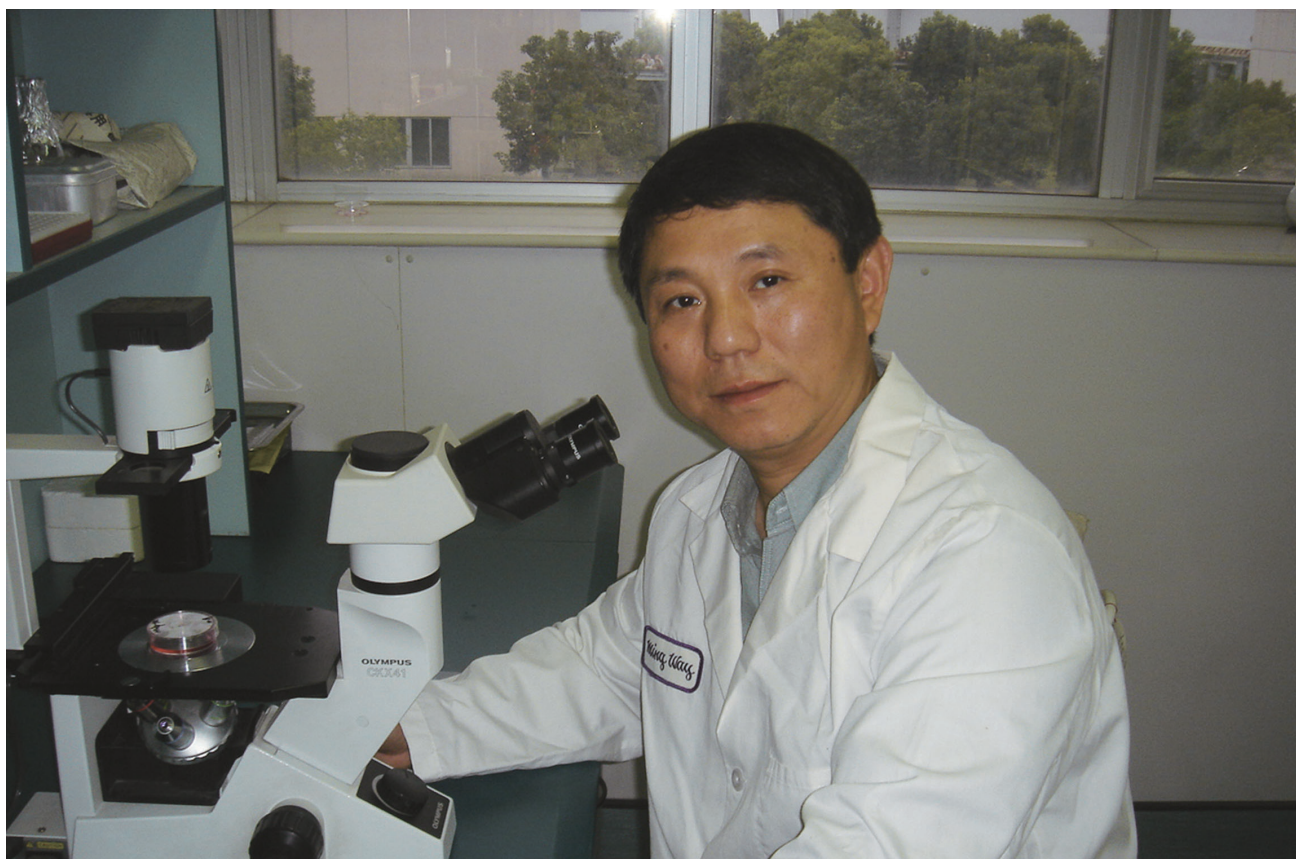


二十年峥嵘药研路 而今迈步从头越

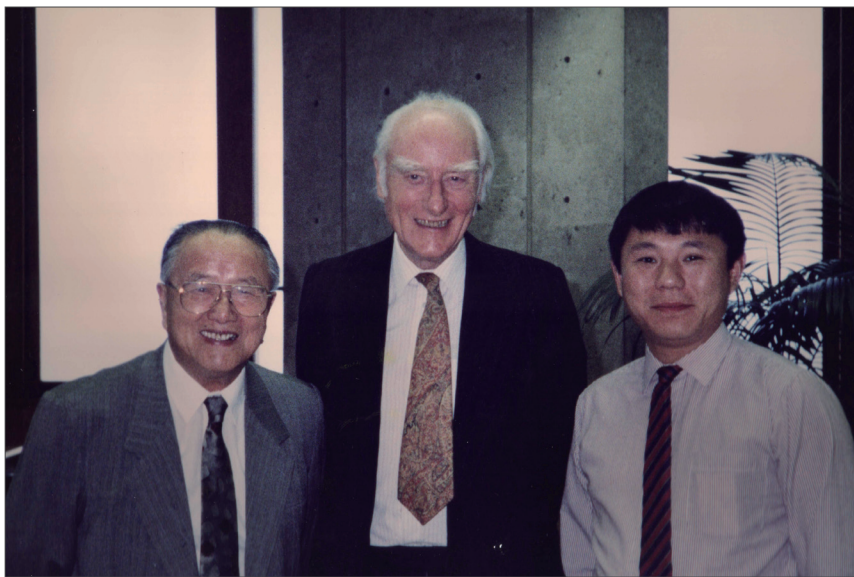
——访国家新药筛选中心主任王明伟



新药研发，整个医药产业链的上游和源头，看似高大上，却是一个吃力不讨好的硬活，往往是长期付出努力，偶尔才有斩获。

在这个领域摸爬滚打了二十多年，王明伟看惯了这种“漫漫岁月只为一药”的艰难探索，他自己当然也未游离于这一规律之外。虽然他口头上“抱怨”着：“如果可以重新选择的话，我宁愿继续做医生”，但实际上他却在不断地试图把中国新药研发放上世界版图，而他也真的做到了这一点。

作为海归学者，自从执掌国家新药筛选中心、担任主任的那一刻起，他就有心把这个“国家队”赋予国际化的涵义、注入前沿理念和顶尖技术，让它们在中国的土地上生根、发展。开花结果之时，他又借此四两拨千斤，获赠了近五十万个化合物，为国家化合物样品库的筹建奠定了基础。



1995 年在美国，与弗朗西斯·克里克和谈家桢在一起

从骨科医生到新药研发的转身

生在一个医学世家，祖母、父母亲都是从医育人的，玩伴们也大多是医界子弟，在这样的环境下成长，王明伟选择学医也就成了顺理成章的事。

当中国刚刚结束了“文化大革命”、迎来了科学的春天、高校重新启动招生时，王明伟考入了上海第一医学院（现复旦大学上海医学院），幸运地成为了象牙塔中的天之骄子。

1982 年毕业后，他进入了上海市第六人民医院，在医院的重点科室之一骨科工作。六院骨科以断肢再植闻名，早在 1963 年，时任骨科主任陈中伟院士就与钱允庆教授合作，成功开展了世界上首例断肢再植，第六人民医院被誉为我国“断肢再植的摇篮”，也是当时“世界上最大的再植中心”；1978 年，于仲嘉教授又在世界上第一次把病人的足趾移植到前臂截肢残端，再造出有功能的新手，被国际医学界誉为“中国手”。直到今天，它仍是国家

临床重点学科。

一切都那么顺利，名校、名科，让身为骨科医生的王明伟以为日子就会沿着这条轨道慢慢滑去，自己终将会像家里上两代人一样，白色“战衣”加身，救人于病痛之中。

然而，转折不期而至。1978 年 6 月 23 日，邓小平指出：“我赞成留学生的数量增大……这是五年内快见成效、提高我国水平的重要方

热也渗透到了医院，1984 年，在国际肾脏病研究所友人基金会的资助下，王明伟远赴地球另一边的美国，进入加州大学洛杉矶分校医学院开始了进修生活，翌年十月又辗转到达了英国剑桥动物生理研究所，在那里他开始从事一项新的学科——生殖免疫学的研究。

1990 年，在从英国剑桥大学获得生理学博士后不久，王明伟被美国某医药公司聘为研究员，负责开发糖尿病治疗新药。从此，他踏上了新药研发的征程。

张江——梦想起飞之地

尽管从赴美、英留学开始到在国外制药公司工作——包括美国 Amylin 医药公司和 Ligand 医药公司，整个旅居海外期间王明伟发表了近 70 篇学术论文，也曾任联合国开发计划署（中国项目）的顾问，但他最重要的工作却在中国，或者可以更具体地说，在上海张江。

张江高科技园区成立于 1992 年，而王明伟与这里的渊源始于

张江高科技园区成立于 1992 年，而王明伟与这里的渊源始于 1994 年。那时的张江是一片荒凉之地，很多人怀揣梦想来到这里，但又相继离开，留下的是耐得住寂寞、真正想做事的人。作为见证者，王明伟眼见这里一步步走向如今这繁荣的景象，内心庆幸当初的坚守。

法之一。要成千成万地派，不是只派十个八个……要千方百计加快步伐，路子要越走越宽。”伴随着改革开放，中国开启了历史上前所未有的留学大潮。以美国托福考试为例，1981 年第一次举办时只有 285 人报考，短短 4 年后，参考人数就直线上升到了八千人。日益高涨的留学

1994 年。那时的张江是一片荒凉之地，很多人怀揣梦想来到这里，但又相继离开，留下的是耐得住寂寞、真正想做事的人。作为见证者，王明伟眼见这里一步步走向如今这繁荣的景象，内心庆幸当初的坚守。

早在 1997 年，这个生于上海，有着上海情结的“老乡”就促成美

国应用生物系统公司等在上海设立了国内首家外商独资经营的生物技术公司——上海基康生物技术有限公司。作为“创始人”，他担当起了董事长兼总经理的职责。在他的主导下，这家公司与国内多家科研院所合作，对肝癌和病原体开展了多种基因组测序研究。其中，对对虾白斑杆状病毒的基因组测序在1999年和2000年两度被评为“中国十大科技进展新闻”之一。在这种“基因”的影响下，这家公司尔后所从事的领域涉及了基因组学、转录组学、表观遗传学和蛋白组学等多个领域。而这些都是现在一个热词——“精准医学”实现的基石。2015年1月20日，美国总统巴拉克·奥巴马在国情咨文中表述道：“我要发起一项新的‘精准医学倡议’，让我们朝着治愈癌症和糖尿病等疾病的目标迈进一步”，随后白宫付诸行动，把2016年预算的重头放在了这上面，这意味着医学的未来已经明朗，那就是迈向精准医学。

这样的工作也让很多人了解到了这个一直探索创新之路的海归创业者，而创新也是时任中国科学院副院长的陈竺院士和时任上海市市长的徐匡迪院士所关注的。21世纪初的2001年，当国家新药筛选中心亟待领军人才“掌印”时，两位院士不约而同地想到了王明伟。在他们的推荐和促成下，王明伟全职加盟了中国科学院上海药物研究所，担任位于张江高科技园区的国家新药筛选中心主任。在企业做了多年，他又转回到了研究机构，但无论怎么变，心中的梦想却始终如一——做出中国创制的新药。

明日新药之源

从事新药研发多年，王明伟为一个问题深感忧心：我们这么大的国家却没有一个成规模的化合物样品库。那时的化合物资源分散而且



当把国家新药筛选中心带上经费、技术和人员发展的正轨后，他开始着手尝试解决这个难题，方法简单来说就是汇聚尽可能多的化合物资源。

数量有限，而这正是限制药物源头创新和持续创新的瓶颈。

当把国家新药筛选中心带上经费、技术和人员发展的正轨后，他开始着手尝试解决这个难题，方法简单来说就是汇聚尽可能多的化合物资源。

此时的国家新药筛选中心已经有了达到国际前沿水平的技术——高通量和高内涵药物筛选技术平台，并且也与北美、欧洲和亚洲的数十家跨国生物医药企业、大学和研究机构建立了战略伙伴关系，其自主创新实力和能力有目共睹，在国际上得到了认可，赢得了业界的认同。这样的实力给了王明伟底气和信心。2008年4月，经过一年多的协商谈

判，某国际制药巨头终于被王明伟所打动，向国家新药筛选中心捐赠了47.72万个小分子化合物样品。数量如此庞大的样品是其用近二十年时间才积累的，原本是要被出售的，当时估值约5亿人民币，也使之成为我国自建国以来在科技领域所获得的最大一笔单项国际捐赠。

化合物数量和结构的多样性奠定了药物创新的物质基础，在这一共识下，王明伟提出建设“国家化合物样品库”倡议伊始就得到了各方的重视以及很多务实的帮助。历经三年多的建设，终于在2012年建成运营。同年，因为他对上海发展作出的突出贡献，被授予了上海市“白玉兰荣誉奖”。

一位美国同行在参观过这个样品库后写下：“国家化合物样品库：明日新药之源”，这恰是这个国家级新药创制资源平台的目标所在。王明伟把这张便签贴在了自己的桌前，作为前进的动力，时时鞭策自己。他有了一个更高的梦想——要把国家化合物样品库放上世界地图。

带着这样的使命感，他不断给样品库积累新的资源，并在京、宁、沪、杭另外建立了6个分设样品库，它们就像卫星一样拱卫着张江的核心库。截至2014年末，核心库的化合物样品已接近140多万个，6个卫星库的储量也超出42万个，这使得我国集中储存和应用的化合物总量达到近180万个，其规模雄踞亚洲之首，在全球掌握海量化合物资源的公立研究机构中名列前茅。

更难能可贵的是，这个样品库不仅引领我国药物的源头创新，而且是采取开放式运行模式的，全球从事药物创新的科研人员都可以通

过申请利用这一资源，从中筛选新药。这一点吸引了一大批海外科学家来此寻求合作机会，也使它赢得了国际声誉。

嗨！GLP-1 Man

2007年，中国科学院公布的2006年十大重要创新成果中，有一条是“我国抗糖尿病新药研究取得开创性进展”，这个课题正是由王明伟团队完成的。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一个抗糖尿病药物的作用靶点，比如艾塞那肽就是这类药物。但到目前为止，所有已上市的这类药物均为肽类，必须要采用注射治疗，学界也曾试图开发口服的非肽类GLP-1受体激动剂，但都未成功。

王明伟团队通过对4.8万余个化合物进行筛选，发现一种名为Boc5的化合物可以模拟GLP-1的活性。此结果一出，无异于给这个



王明伟研究员荣获上海市“白玉兰荣誉奖”

领域带来了一场大地震。审评这篇论文的美国科学院院士、国际著名代谢病专家 Roger H. Unger 认为这项发现“不仅将使2型糖尿病的治疗发生革命性变化，而且将开辟以非肽类小分子模拟肽类激素作用的新纪元”。

陈竺院士闻此消息后，难抑激动心情，在从北京飞往上海的航班上填了一首“水调歌头”的词：

岁首鸣号角，岁尾闻捷报。
九州创新大业，最盼是良药。
众里寻探千回，通路靶点为要，
心血透战袍。
巧手夺天工，妙足辟先导。

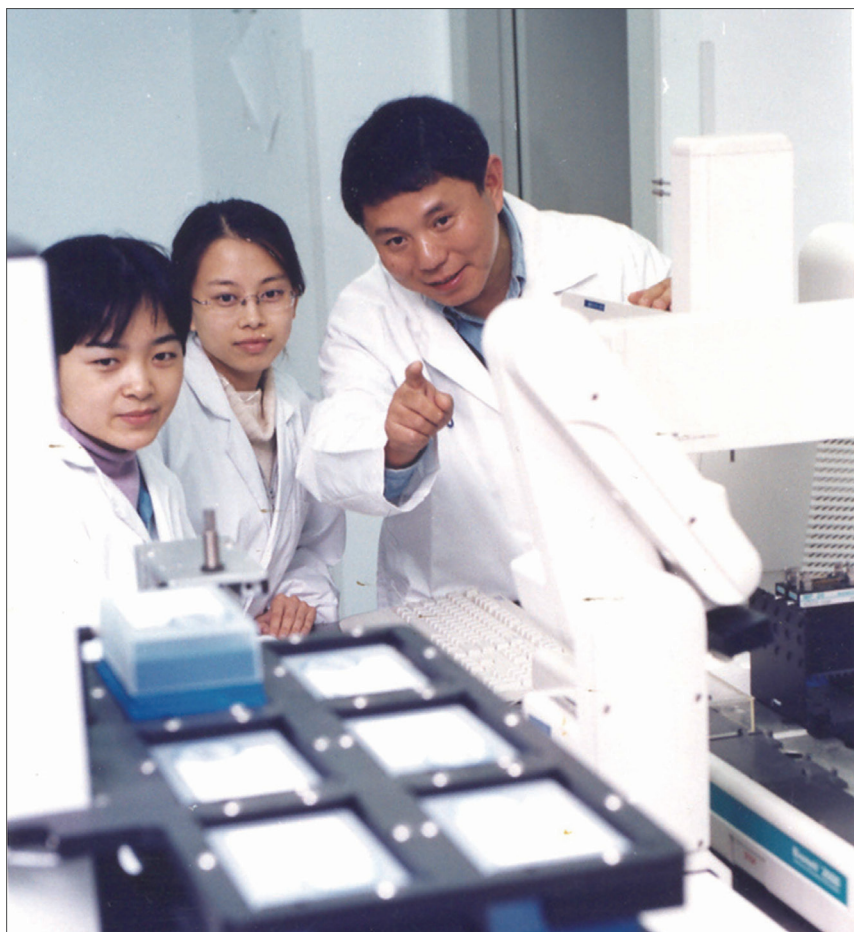
四代人，五载情，凝一笑。
神农倘能再世，应悔尝百草。
十万化合雄兵，无数筛选快道，
俊杰看今朝。
产学研一体，“消渴”化逍遥！

2006年12月28日

更难能可贵的是，这个样品库不仅引领我国药物的源头创新，而且是采取开放式运行模式的，全球从事药物创新的科研人员都可以通过申请利用这一资源，从中筛选新药。这一点吸引了一大批海外科学家来此寻求合作机会，也使它赢得了国际声誉。



王明伟作为国家新药中心主任与某公司签订合作协议



在国家新药筛选中心

形成的双聚体，是4.8万多种化合物中原来所没有的。研究人员在对这些化合物的筛选中，没有得到想要的结果，原本已经打算放弃这个项目了，但就是那么一个偶然的发现，使之与光促化学反应挂上了钩。从此，Boc5可以在人为设立的实验条件下生产了。

《美国国家科学院院刊》把这一研究作为了当期的“封面论文”加以刊载，国内外业界对此高度关注，英国皇家学会院士、曾领导发现“伟哥”等重磅炸弹式新药的著名药物化学家 Simon Campbell 教授评论道：“你们的工作极其振奋人心，特别是生物学研究结果令人折服。”

这项研究让王明伟在从事B类G蛋白偶联受体的研究同行里赢得

了一个昵称“The GLP-1 man”，以致他的合作者、也是好朋友之一、美国斯克里普斯研究所的 Tamas Bartfai 教授经常在社交场合这样称呼他。

这一突破性成果也给王明伟团队的后续研究打下了基础。2011年，国际著名结构生物学家、美国斯克里普斯研究所的 Raymond C. Stevens 教授联系王明伟，希望能开展合作共同解析GLP受体的三维结构。这种受体属于B型G蛋白偶联受体，以前的研究人员虽经努力但无法阐明其三维结构，这在当时是一个举世公认的科学难题。

因为之前已经积累了GLP-1受体激动剂的研究经历，此时王明伟的团队已经具备了人才、经验和材

料的优势。于是两边一拍即合，决定由斯克里普斯研究所的研究人员负责研究结构，王明伟团队负责研究功能。

在竭诚合作下，2013年，他们与荷兰和丹麦的合作伙伴一起揭示了同属一个亚家族胰高血糖素受体的三维结构，研究论文发表在国际权威杂志《自然》上，被誉为是G蛋白偶联受体研究领域的“巨大突破”和“里程碑式”成果，并被认为是将会载入教科书。

Boc5的发现颠覆了学界以往的认知：不可能用一种小分子来模拟由30个氨基酸组成的长肽，给糖尿病、肥胖症及其他代谢性疾病治疗药物的研发指引了一个新的方向。但遗憾的是，尽管这一研究从2002年至今已经开展了13年，却因为其非类药性结构（内在因素）和未能找到无需光化学反应的生产方法（外在原因）而无法进入临床应用。

这并不是王明伟唯一付出如此长时间和精力的药物。20世纪90年代中期，王明伟和战友们发现了一种可与先用抗早孕药米非司酮相媲美的新化学实体——赛米司酮，从那时起，他们就一直在努力促成其成为1.1类新药上市。如今，二十年过去了，3期临床试验终于完成，王明伟也希望这么多年的努力最终能迎来该药的成功获批、投入市场。

人生有多少个十年，而王明伟在每一个药物身上都浇筑了十几年乃至二十多年的心血，正是这样的坚持和守望，使他团队的研究水平一步一个台阶的上升，最终进入了世界格局，赢得了认可和尊重。

但这并非终点，只是新的起点。

如果将新药研发之路比喻为“雄关漫道真如铁”，那么这样一位守望者必将会“而今迈步从头越”。

（作者：白蕊）