

瞭望·生物医药系列报道①

编者按

新冠疫情暴发以来,全世界对公共医疗服务、生物医药创新的重视程度空前。在这场艰苦的“疫”中,医药人贡献非凡,从检测试剂、抗体药物到疫苗的研发上市,从基础研究平台搭建到临床实践……在此,本报邀请中国工程院院士刘昌孝就国内外生物医药抗疫进展和发展趋势逐一详述。

中国生物医药步入“快车道”

刘昌孝

新冠疫情是2020年全球最值得关注的公共卫生事件,它必将载入人类史册。从新冠病毒的全基因组序列公布到病毒核酸检测试剂盒的研发,从抗病毒药物的研制到新冠病毒疫苗的上市,我国科学家始终坚守在抗疫一线,积极推动我国生物医药产业步入“快车道”。

从“中国新”走向“世界新”

搭建新冠病毒基础研究与技术平台是药物与抗体研发的关键。我国科学家率先解析了新冠病毒的重要蛋白的三维结构,构建出新冠病毒的全病毒三维模型,并创建了SARS-CoV-2相关动物模型,这对阐明疾病的发病机制、传播途径以及宿主免疫应答具有重要作用,也是评估疫苗效力和药物作用的基础。

2020年12月30日,我国新冠疫苗获批上市,无疑为新冠疫情防控提供了有力武器。目前,我国同步推进灭活疫苗、重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗和核酸疫苗5条技术路线,先后有14个新冠疫苗进入临床试验,其中3个技术路线的5款疫苗进入国际多中心III期临床试验。这也为我国将疫苗作为全球公共产品的承诺提供有力支撑,为全球战胜疫情注入坚定信心。

2020年,国家药品监督管理局共受理国产1类创新药注册申请828个,最终获批上市的1类新药14个。按药品类型统计,化学药574个、生物制品254个;从治疗领域来看,替尼类抗癌药物4个、抗病毒制剂3个。不论新药申请受理还是新药批准上市都创造了近10年最高纪录。

可以说,中国的新药发展从“中国新”向“世界新”迈进了一大步,这无疑对国民健康保障是最大的利好。但对于新药研发企业来说,在如何快速推出差异性明显的高质量新药,实现新药强国的目标上仍需加倍努力。

古代经典名方获认同

特别值得一提的是,中医药在新冠



图片来源:视觉中国

疫情中发挥了重要作用,更为其产业化发展提供了良好契机。2020年2月,中央应对新冠肺炎疫情工作领导小组会议要求,强化中西医结合,促进中医药深度介入新冠肺炎诊疗全过程,及时推广有效方药和中成药。

随后,各地药品监督管理局加快审批医院制剂。国家中医药管理局紧急启动“防治新型冠状病毒感染的肺炎中医药有效方剂筛选研究”专项,最终将三方(清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方)三药(金花清感颗粒、连花清瘟颗粒和胶囊、血必净注射液)列入新冠肺炎治疗指南。

并且,这些方药经过双盲对比临床试验或西药联合比较试验,对于新冠肺炎患者临床症状改善、减少感染药物用量、阻断病情加重具有一定疗效。这为我国制定新冠肺炎的防控战略、多种干预措施,中西结合并发挥中医药的独特优势奠定了科学基础。

药品审评审批改革见成效

当前,我国新冠肺炎疫情防控工作已从应急状态转为常态化,这得益于国家对疫情防控工作的科学决策部署以及全国上下的不懈努力。在药品审评审批方面,国家主要有以下改革措施:第一,服务疫情防控需

要,加速审评审批。针对与疫情防控治疗相关的药物与医疗器械等技术产品,协调推动进入应急审评审批绿色通道。第二,开通突破性治疗通道,助推中国药品以临床需求为导向的创新发展。国家药品监督管理局于2020年7月启动了“突破性治疗药物程序申请系统”和“新版”优先审评审批申请系统,开通了电子提交通道。“突破性治疗公示”专栏的首次公示,标志着这一特殊审评通道正式在我国启动。这一举措势必会加速具有临床优势药物在我国上市进程,对满足我国重大疾病的临床治疗需求和鼓励我国新药研发具有重要意义。

第三,支持新技术新产品研发。诸多防控项目获得国家、省级防治新冠肺炎科技攻关专项应急立项。此外,国家相关机构以各种形式奖励新研发的产品和品种,补贴研发投入和补助奖励具有重大功能性创新平台的企业,并积极为医疗机构提供临床研究服务。

第四,支持研发产业化。除了补助生产疫情防控紧缺物资企业,鼓励企业参与疫情防控的上下游协作,国家还将治疗一线得到实际应用、发挥重要作用、做出突出贡献的新项目纳入项目支持体系,最终建立疫情防控产品定点供应制度,支持新技术与产品应用。

医林

张丽珠:“除了祖国,处处都不可为家”

本报记者 张思玮 通讯员 王丽

“1988年3月10日8时56分,明珠出生了,体重7斤8两,身长52厘米。”

这是中国大陆第一例试管婴儿,也是我国生殖医学发展的里程碑。被称为“神州试管婴儿之母”的北京大学第三医院(以下简称北医三院)妇产科教授张丽珠对这个小生命记忆犹新,因为正是她的团队“缔造”了这个小生命。

今年1月15日是张丽珠诞辰100周年。为此,张丽珠名家研究室、北医三院国家妇产疾病临床研究中心等机构邀请国内妇产科学界各领域的权威专家,通过线上形式举办系列学术讲座,怀念这位我国著名医学家、现代生殖医学的开拓者和奠基人。

毅然回国探索新领域

1921年1月15日,张丽珠出生于上海名门。其父张耀曾是中国同盟会早期成员,也是孙中山先生的助手,民国初年曾出任司法总长;母亲赵文,毕业于日本东京女子师范大学。1944年,从上海圣约翰大学医学院获医学博士学位后,张丽珠选择了妇产医学。

抗战胜利后,张丽珠前往美国哥伦比亚大学和纽约大学医学院进修妇产科内分化学和局部解剖学,后又在美国约翰斯·霍普金斯大学学习妇科病理和妇科手术。

由于所做的肿瘤早期诊断研究属于前沿性课题,张丽珠在1949年受聘于英国伦敦玛丽·居里医院,并于次年10月获得英国皇家妇产科学院院士。1951年,抗美援朝战争爆发。张丽珠毅然决定回国效力。“出国就是为了学本领,学成后就应该回来。除了祖国,处处都不可为家。”

1958年北医三院建院之初,张丽

珠白手起家创立妇产科,带领团队全身心倾注在妇产医学事业上,为无数忍受疾病折磨的女性撑起一片蓝天。

上世纪70年代末,她带领北医三院妇产科率先开展女性激素测定,奠定了中国生殖内分泌的实验基础。她还最早将黄体生成素释放激素 GnRH-α 应用于妇科疾病诊断和治疗,在妇产科和生殖内分泌临床上有重要的引领作用。

1978年世界首例试管婴儿在英国诞生,张丽珠备受鼓舞。随后,她带领团队开始自主研究“试管婴儿”关键技术。

辅助生殖技术零的突破

然而,彼时改革开放不久,我国医疗资源匮乏,技术力量不足。

取卵用的引导穿刺针只有一根,用钝了去钟表店修;没有合适的容器,盛卵泡液的试管就放在保温杯里;没有现成的培养液,就自己配制;一次次失败,一次次推倒重来……

“当时真是一穷二白,我们对人卵的认识也少得可怜。”谈到中国大陆首例试管婴儿的诞生,张丽珠说,“下决心搞这个技术是因为接到很多患者的来信,诉说没有孩子的痛苦。”

至今,北医三院保存的一份病历档案,清楚地记载了该婴儿的孕育过程:

1987年6月24日,张丽珠在给一位有20年不孕病史的妇女做开腹手术的同时,吸取卵泡,获得4个成熟的卵子;然后将这位妇女丈夫的精液进行两次清洗,加入培养液。待最活跃精子上游获得穿透卵子能力时,进行体外受精。

6月25日,在显微镜下,张丽珠和研究团队惊喜地看见了受精卵的雄原核与雌原核。体外受精成功了!珍贵的4个受精卵分别放入生长液中继续培养。



张丽珠 北医三院供图

6月26日,有的受精卵分裂为3~4个细胞,有的分裂为4~5个细胞,即已成胚胎。张丽珠用一根“特制的塑料管”将胚胎植入该妇女子宫内。

7月10日,该妇女出现早孕反应。8月3日,B超检查发现胎儿心脏搏动,新生命过程又迈出重要的一步!

“攀登医学的高峰,不是一跃而上的,是一个一个脚印地走出来的。”张丽珠经常把这句话挂在嘴边。

较之其他国家,中国的生殖医学起步晚了10年,但经过30年不懈进取,ICSI试管婴儿、PGD试管婴儿、“三冻”试管婴儿相继在北医三院诞生。

精神代代相传

“时至今日,最难忘的,就是跟随张

基础研究助力创新

经过前四个五年计划(2001—2020)的建设,我国生物医药发展部分领域已经进入世界第二梯队行列,在生物技术领域的合成生物学、基因编辑等方面研究都取得了全球瞩目的创新成果,为逐渐培育领跑世界的医药技术与产业奠定了基础。

概言之,2020年与医药创新有关的基础研究主要有三个:

解析新冠病毒的主蛋白酶。解析新冠病毒关键药物靶点的三维结构,揭示药靶的重要特征,开发特效药迫在眉睫。新冠病毒的主蛋白酶在病毒生活周期中有关键调节作用,是一个备受瞩目的药物靶点。我国率先解析了新冠病毒关键靶主蛋白酶与抑制剂复合物的高分辨率三维结构,为阐明抑制剂精确靶向主蛋白酶的作用机制,发现依布硒和双硫仑等老药或临床药物应用乃至抗新冠药物的研发奠定了重要基础。

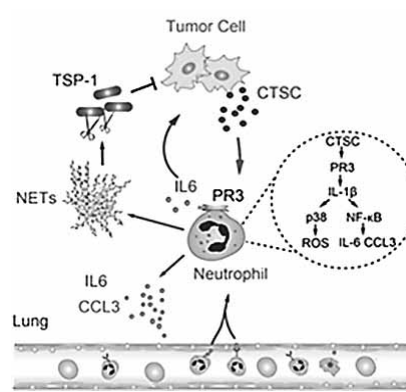
构建新冠肺炎动物模型。在新冠疫情防控中,动物模型是科研攻关五大主攻方向之一,也是阐明致病机制和传播途径、筛选药物和评价疫苗的基础研究工作。我国科学家成功解决了造模的三个关键难题,即对新冠病毒敏感的动物、研制检测动物体内病毒的试剂、动物准确模拟疾病临床表现。

抗原受体信号传导机制及其在CAR-T治疗中的应用。CAR-T细胞治疗已经成功地应用于肿瘤的临床治疗,但面临细胞因子释放综合征和细胞持续性低等挑战。CAR的信号元件来自抗原受体 TCR 的 CD3ζ 链以及共刺激分子。目前,研究者对CAR的改造主要集中在共刺激信号元件,而忽视了抗原信号元件。我国科学家通过定量质谱和生化方法发现 TCR 的 CD3ζ 链具有特殊的信号传导功能,可以同时招募抑制性分子 Csk 和活化性分子 PI3K。将 CD3ζ 胞内区加入临床使用的 CAR 序列中,可使 CAR-T 细胞持续性更好、抗肿瘤功能更强,并使细胞因子释放综合征的风险降低。

“最初,我们通过蛋白组学筛选,发现 CTSC 可能与肺转移有相关性,后来,我们利用动物模型并结合大量临床病人样本验证,证实 CTSC 对乳腺癌的肺转移起着至关重要的作用。”胡国宏说。

研究同时揭示了微环境对癌细胞转移的重要调控作用。“肿瘤转移是一个低效、漫长的过程。乳腺癌细胞从乳腺到肺,往往是以单个或少数个肿瘤细胞的形式,这些单个种子细胞刚刚到达转移靶器官的时候,并不会对健康有危害的作用,但是在它们生长成为新的转移病灶肿瘤后,对病人却是致命的威胁。”胡国宏解释,“这不仅取决于‘种子’(肿瘤细

新知



CTSC 调控中性粒细胞及乳腺癌肺转移的功能机制模式及卡通示意图 中国科学院上海营养与健康研究所供图

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,同时也是致死率最高的恶性肿瘤之一。在包括乳腺癌在内的众多肿瘤类型中,90%以上的肿瘤病人死亡均由癌细胞转移导致。肺是最常见的乳腺癌远端转移靶器官,也是人体气体交换的场所,发生肺转移对肿瘤病人具有致命威胁。在目前治疗效果最差的三阴性乳腺癌亚型中,肺转移是导致治疗失败和病人死亡的主要原因。

中国科学院上海营养与健康研究所胡国宏团队发现组织蛋白酶 C (CTSC) 可作为肺转移性乳腺癌的治疗靶点,用特异性抑制 CTSC 的临床二期小分子化合物 AZD7986 可显著抑制乳腺癌细胞肺转移。相关研究成果近日发表于《癌细胞》。

发现转移风险的“风向标”

胡国宏团队发现 CTSC 的表达水平与乳腺癌肺转移呈显著正相关,揭示 CTSC 是乳腺癌肺转移中具有标记作用和功能的分子。

“我们通过对大量乳腺癌病人术后肺转移情况的追踪,发现术前血清中 CTSC 蛋白含量较高的乳腺癌病人,在术后有更高的概率发生肺转移。”胡国宏告诉记者,“病人血清中 CTSC 因子可评估乳腺癌病人的转移风险,这是一个潜在的临床诊断指标,能帮助筛出高风险肿瘤病人,从而在术后治疗上加以关注。”

“最初,我们通过蛋白组学筛选,发现 CTSC 可能与肺转移有相关性,后来,我们利用动物模型并结合大量临床病人样本验证,证实 CTSC 对乳腺癌的肺转移起着至关重要的作用。”胡国宏说。

发生肺转移有“怪招”

研究同时揭示了微环境对癌细胞转移的重要调控作用。

“肿瘤转移是一个低效、漫长的过程。乳腺癌细胞从乳腺到肺,往往是以单个或少数个肿瘤细胞的形式,这些单个种子细胞刚刚到达转移靶器官的时候,并不会对健康有危害的作用,但是在它们生长成为新的转移病灶肿瘤后,对病人却是致命的威胁。”胡国宏解释,“这不仅取决于‘种子’(肿瘤细



CTSC 调控中性粒细胞及乳腺癌肺转移的功能机制模式及卡通示意图 中国科学院上海营养与健康研究所供图

胞)本身,还要看是否有适合‘种子’生长的‘土壤’——微环境,即在相应组织器官中肿瘤细胞之外的正常组织成分。肿瘤细胞扩散到新的组织器官后,面对不同的‘微环境’,要么改变自己去适应环境,要么主动改变环境适合自己。”

随后,研究人员在小鼠体内证明了 CTSC 通过诱导中性粒细胞形成富含颗粒酶的 DNA 网状结构,促进乳腺癌细胞发生肺转移。

“研究发现,CTSC 蛋白正是扩散的肿瘤细胞改变环境的一种重要途径。通过 CTSC,肿瘤细胞从血液中吸引一种叫做中性粒细胞的免疫细胞到肺里,并且诱导它们形成一种特殊的类似于蜘蛛网的网状结构,营造出一种有利于肿瘤细胞生长的‘土壤’。因此,这一发现为我们通过

干预‘种子’与‘土壤’的互作来进行治疗提供新思路。”胡国宏表示。

“在一系列研究基础上,我们推测 CTSC 的抑制剂对乳腺癌转移应该有抑制作用。”胡国宏说。

研究人员发现,对自发肺转移的原位移植模型小鼠施用 AZD7986,能显著抑制乳腺癌肺转移的发生。

“CTSC 是一个潜在治疗靶标,我们同时发现抑制 CTSC 的药物对乳腺癌转移有较好的作用。期待这一研究成果在未来对转移性乳腺癌的诊断与治疗有推动作用。”胡国宏说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.012>

揪出乳腺癌肺转移的“捣蛋鬼”

何静

医讯

中国高发癌症早期筛查有了“指南”

本报讯 近日,北京抗癌协会 2021 年早癌筛查规范化研讨会暨《中国高发癌症早期筛查指南》新闻发布会在京举行。北京抗癌协会理事长、北京大学肿瘤医院院长季加孚在会上指出,早癌筛查需要科学的指南和严格的管理。

“在早癌筛查专业委员会各学组组长、委员及专家的共同努力下,我国肺部肿瘤、胃肠肿瘤、食管肿瘤、泌尿系肿瘤、肝胆肿瘤、妇科肿瘤等肿瘤的早癌筛查终于有了权威的指南,中国癌症防治水平将迈上新台阶。”北京抗癌协会早癌筛查专业委员会主任委员

张鹏说,北京抗癌协会十大癌种筛查指南编写工作已经顺利完成,并且北京西肿医院还成立了北京抗癌协会—早癌筛查基地。

最后,北京抗癌协会早癌筛查专业委员会的专家们分别对《中国高发癌症早期筛查指南》中各个癌种的筛查指南进行了详细的介绍和解读,并依照各个指南推出了覆盖高发癌症的早癌筛查一体化体检,根据个体不同的癌症发病风险,定制个性化筛查项目,并做有针对性的评估和解读。

(张鹏俊)

上海市疾控中心携手辉瑞中国共建疾控体系

本报讯 近日,上海市疾病预防控制中心(简称上海市疾控中心)和辉瑞中国在上海签署了战略合作协议。此次双方将共同建设和完善与上海城市功能定位和发展目标相适应的疾病预防控制体系,助力“健康上海”和“卓越的全球城市”建设,服务长三角高质量一体化发展。

据悉,双方将设立疾控系统人才培养项目,夯实疾控系统人员专业技能,打造多层次、多学科人才梯队,并携手建设上海疫苗临床试验基地,完善上海疫苗评价管理体系。此外,双方还将继续开展对公众疾病知识的科普宣传和教育工作,提升市民的健康素养,为疾控工作营造良好的外部支持环境。

携手建立全国教育培训基地和预防接种规范化操作教学示范中心

同时辉瑞还将协助上海市疾控中心,发挥其在长三角地区的龙头作用,助力长三角地区建立科学、规范、温馨的免疫规划服务体系,打造全国领先、全球卓越的区域免疫规划一体化发展样板区。

“未来,我们将着力开展疾控体系现代化建设,以预警监测、调查处置、实验室检测、科技创新四大能力建设为核心,强化人才队伍和硬件设施的支持作用,加快建成与上海城市功能定位相适应、辐射长三角、服务国家战略的现代化疾病防控专业机构和国际公共卫生发展的高地,为建设健康中国、健康上海和卓越的全球城市做出新的更大的贡献。”上海市疾控中心主任付晨说。

(李惠钰)