

# 抗生素研究亟待推手

## 低利润成阻碍大型药企投资瓶颈

今年1月,微生物学家 Kim Lewis 和 Slava Epstein 报告了他们关于“超级抗菌素” teixobactin 的相关发现。这种培养基中的化合物可以杀死若干种耐药性细菌。媒体争相报道了这项发表于英国《自然》杂志的发现,认为它是解决细菌耐药性日益增强问题的一种新方法。

美国白宫的一次新闻发布会也提到了 teixobactin——一种由波士顿东北大学的 Lewis 和 Epstein 从土壤细菌中分离出的抗菌素。作为一项原创性研究,该成果旨在促成一项 12 亿美元的抗菌素预算计划。而 Lewis 和 Epstein 经常被问及的一个问题是:“这项发现什么时候进入临床?”

现在,经过对难以培养的野外微生物进行多年繁殖,它们已经填满了一个培养皿。如此一来,两人就可以收获这些微生物“化学兵器”。但现在 Lewis 和他参与筹建的 Novo 生物制药公司却不得不为另一件事情忙碌。

“为了让实验结果进入临床,我们或者需要大量投资,或者需要一家成熟的制药公司作为搭档。”他说。无论如何,必须得有人为这项研究提供资金,才能让 Lewis 发现的天然化合物或其衍生物变成可溶、有效以及安全的临床实验药物。

### 抗生素行业“吸金难”

“抗生素相关研究很难在学术领域获得资助。当然,除了抗生素,还有其他领域的研究。”加州大学旧金山临床与转化科学研究所早期转化研究主任 June Lee 如是说,“但在抗生素领域,你很难找到投资者或合作伙伴愿意在早期投资……事实上,就是没有足够资金进入抗生素研究领域。”

考虑到近来发生的一些事件,这听起来似乎有些违反直觉,微生物正在对现有药物不断产生耐药性。比如,由英国首相戴维·卡梅伦委托进行的一项评审提出,到 2050 年,因为细菌耐药性带来的最严重疾病威胁每年可能会导致 1000 万人死亡。

然而,经济发展并不利于新抗生素的研发。Lewis 和 Epstein 以及其他拥有潜在新抗体的研究人员面对的是一个顾虑过多、追逐利益的制药行业,他们面对的问题还因为近年来的科学和经济挫折而加剧。

像 Lewis 一样的研究人员不得不与当前依然适用的各种价格低廉的通用抗生素竞争。因为抗体治疗的普遍短期性会让制药商很难获得利润,再加上使用抗体会增加细菌产生耐药性的选择性压力,对于其他治疗方法全部失败的病例,医生通常会储备新批准的治疗方法。

今天,只有为数不多的几家大型制药公司愿意试水这些风险产业。大量初创公司和学术机构为了引起心存疑虑的投资者的注意力,彼此之间不得不激烈竞争。“多年来,我们一直让整个细菌研究领域处于饥饿状态。”波士顿大学卫生法律教授 Kevin Outterson 说,结果导致“许多好想法没有被持续跟进”。

### 动力或在小型企业

在抗体研发领域,产业会追逐存在高毛利



利润空间低使抗生素研究难以吸引到足够资金。

图片来源:《科学》

润的慢性病药物,如心脏病和高血糖等。正如一些研究人员所说的,当前处于“高利润畅销药物的时代”。同时,美国食品药品监督管理局(FDA)因受到一些已被批准的抗生素如泰利霉素引发的安全问题的刺激,也转而对批准各种新抗生素加强控制。为此,罗氏、赛诺菲、辉瑞、强生、百时美施贵宝、惠氏等公司也逐个加入礼来制药的阵营,放弃对该领域的投资。

目前,情况立即好转的迹象十分模糊。“未来你会看到大量报纸杂志报道……制药公司正在回归这一领域。”纽约市尼达姆公司生物技术分析师 Alan Carr 说,“然而,这是否会发生却让人质疑。”

在很多公司撤资后,依然坚持研发抗生素的阿斯利康在今年早些时候也宣布,将把旗下相关抗感染项目转入一家分公司。而在默克公司斥巨资收购 Cubist 制药公司之后,这家制药巨头随后就宣布,将解雇 120 名生物科技领域的研究人员,并且停止其早期抗生素研发部门。

“现在,很多研究人员都寄希望于大型制药公司,但是这些公司并不是创新的推动者。”华盛顿特区疾病动态、经济和政策中心负责人 Ramanan Laxminarayan 说,“应该存在的模式是让小公司做研发创新,然后让大公司吞并它们。”

很多人希望,大型制药公司重新参与抗生素研究将给投资实验带来更多资金、更广泛的药物开发经验,并对政策制定者和管理部门产生更多影响。但 Laxminarayan 坚信,只有

小公司才能把药物带入市场,而且它们确实也应该这么做。在抗生素商业领域,各类公司还应该保持自信,相信未来会研发出比过去更多的抗生素。

尽管如此,最近密切关注这一领域的人已经发现了一些预示着情况有望好转的新迹象。“其中的一个复兴因子是补偿机制的回归。”Mahadevi 说,美国国会法律制定者正在考虑一项法案,该法案将增加对抗生素新参与者的医疗补偿。

“局势正在转变。”Mahadevi 说,“在形成完整的补偿机制图景前,一些人仍在观望。我们看到了这些动态,补偿机制确实尚不明确,但我们希望它能很快出台。”

### 局势或将云开月明

政府也在试图提供抗生素领域缺少的另一个元素:药物研发经验。美国和欧盟正在进行政策讨论,使抗生素研究变得对制药公司更具吸引力。

随着大型制药公司的退出,“它们此前拥有的所有经验也随着它们的离开而被带走。”康涅狄格州斯托宁顿岛抗生素领域退休咨询师 David Shlaes 说。他表示,在优化临床实验的潜在药物方面,很多小企业和学术研发实验室都没有足够的知识或资源。

美国的一项计划旨在为新的抗生素研究注入药物研发知识,同时还将提供大量资金。美

国生物医学高级研究和发展机构(BARDA)的广谱抗菌素项目已经把为期 5 年、共 5000 万美元的合同投资额增加到 8500 万美元,用于临床阶段的研究,并且还向资金接受者提供智力支持——即向其研发团队派遣药物研发专家。

其他的计划也在尝试启动抗生素研发项目。欧盟和欧洲制药产业合作的另一个项目——欧洲革兰氏阴性抗菌引擎(ENABLE)已经集成了一个包括 32 家公司和科研机构在内的团队,并拨款 8500 万欧元,使研究团队在 2019 年完成革兰氏阴性菌感染临床实验第一阶段的研究。“我们本质上是一家制药公司。”

瑞典乌普萨拉大学微生物学家、ENABLE 项目负责人 Diarmaid Hughes 说,小企业和研究实验室可以向该项目递交候选药物,如果专家对其感兴趣,ENABLE 会支付并帮助它们做研发。

像一支由投资人和企业组成的抗生素冒险团队一样,Hughes 和他的 ENABLE 项目团队成员打算“放长线”作研究,并且希望当它们的研究项目到达昂贵的临床实验阶段后,抗生素市场可以变得友好一些。如果并非如此,Hughes 说,这项工作至少有助于形成大量具有潜在价值的抗生素。

“如果一个项目因为经济原因被扼杀,它只能被冷冻在冰箱里。”Hughes 说,“你可以想象一下,这就像在深海中发现油田一样。可能开发它在经济上并不划算,但是如果油价上升,你能知道油在哪里。” (红枫)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

## 美夏威夷州长提议 关闭四分之一莫山望远镜



目前,莫纳克亚山有 13 座望远镜,最早的可追溯至 1970 年。图片来源:Richard Wainscoat

美国夏威夷莫纳克亚火山新建的庞大的 30 米望远镜(TMT)目前正陷入僵局。针对此提出的解决办法并没有其看上去那么有力,而且可能更加艰难。这项提议要求拆除莫纳克亚山四分之一的现有望远镜,而作为回报,将允许 TMT 继续建设。不过,这只会加速已有的关闭一些望远镜的模糊计划,并且看不到政治上的麻烦就此终结的前景。这迫使来自不同机构和国家的研究人员就哪些望远镜能存活下来展开争夺。同时,提议可能也无法平息阻止 TMT 项目的抗议。

“事情将变得错综复杂。”正在利用现有望远镜的加州理工学院(Caltech)物理学家 Sunil Golwala 预言,很多法律问题和租约不一定能立即解决。关停还会为每台望远镜带来上百万美元的损失。“在很多情况下,维持望远镜运行实际上要比拆除和场地复用产生的花费少。”Caltech 光学天文学家 Lynne Hillenbrand 表示。

夏威夷州州长 David Ige 在日前举行的一场新闻发布会上提出了选择关停一些现有望远镜的建议。该举措旨在解决夏威夷原住民抗议者的担心。他们认为莫纳克亚山是圣洁之地,并且堵住了通往 TMT 建设工地的道路。

Ige 声明,TMT 团队有权继续进行建设工作。不过,他呼吁到 2022 年 TMT 建成时,拆除莫纳克亚山现有 25% 的望远镜。他还要求租下该州山顶的夏威夷大学同意 TMT 将是在莫纳克亚山建造的最后的一处新的观测地,归还 4000 公顷尚未被开发的土地,并且将所提议的续租缩短至 2033 年。

抗议者并未受到影响,并且发誓继续阻拦通往建设工地的道路。抗议组织者 Kahoookahi Kanuha 表示,说“我们将做得更好,但会在 TMT 之后开始”其实是自相矛盾的。

天文学家已在考虑关闭莫纳克亚山的一些现有望远镜。2010 年,一位夏威夷大学的订约人写了一份关停报告作为一个更大管理计划的部分内容。尽管该报告主要描述的是关闭一个天文台的过程,但也作出了预估,即到 2033 年莫纳克亚山只能拥有包括 TMT 在内的 10 台望远镜。它甚至提供了一份可能要被关停设备的初始清单。(宗华)

## 俄罗斯基金会 被贴上外国标签



图片来源:V&A Dudush

近日,俄罗斯当局将该国最重要的科学基金会之一——王朝基金会登记为“外国代理人”。成立该基金会的电信业大亨 Dmitry Zimin 则发誓要将其关闭。

去年,总部位于莫斯科的王朝基金会在支持年轻研究人员(主要是数学家和物理学家)的 20 个项目上花费了约 1000 万美元。俄罗斯司法部将把该基金会标记为境外实体的谣传传播了好几周。既然现在它已经发生了,科学家将受到沉重打击。“我们失去的主要东西是希望。”俄罗斯科学院原子能研究所物理学家 Valery Rubakov 表示。

王朝基金会由俄罗斯 3 大移动通信网络商之一的维佩尔通讯公司联合创始人 Zimin 于 2002 年创建。根据 Zimin 的说法,自成立后每年他会将自己财富中的约 1000 万美元转移到王朝基金会。该基金会 2013 年的财务报告还列出了来自包括挪威皇家科学和文学院以及私人捐助者等其他来源的小额捐赠。

作为打击关注人权和自由选举的非政府组织行动的一部分,俄罗斯政府在 2012 年 7 月采纳了“外国代理人”法律,强迫指定机构上报包括会议、报告在内的任何事情。从那以后,67 家机构因这项法律而落网。其中,一些机构已停止其在俄罗斯的运营。

针对王朝基金会被登记为“外国代理人”,28 名俄罗斯科学院成员向司法部部长 Alexander Kononov 请愿,希望赦免该基金会。他们写道,基金会的工作是公开透明的,而且“同拥护外国利益没有任何关联”。

此事激怒了 Zimin。他表示,将“停止为基金会提供资助”。王朝基金会工作人员正计划磋商是否要关闭基金会。Zimin 随后告诉俄罗斯一家媒体,如果司法部取消这项登记并为此道歉,他会“再仔细考虑一下”。(徐徐)

## 甜食多寡 验血自知

### 有助扭转当前日益严重的肥胖症格局



这些糖果中的糖分可以在血液留下独特的碳标记。

图片来源: MARSBARS

料。而来自 C3 类植物的食物,如香蕉、甜菜、小麦等,均含有更低的碳-13。同时,含有 C3 类植物和 C4 类植物的食物中的额外糖分则居中,如燕麦、饼干,甚至是黑巧克力。

Jahren 和研究团队开始研究这些碳同位素是否可以在人体内检测到。2010 年,他们开发了一套血检方法,该方法可利用质谱分析法检测人体内的碳同位素。一项有 186 人参与的初步研究表明,那些饮用更多碳酸饮料的人在检测时血液中含有更高比例的碳-13。实际上,饮

用一瓶含糖饮料就足以产生可检测到的变化值。

由弗吉尼亚理工学院营养学家 Valisa Hedrick 指导的最新研究对这种测试进行了验证,以检验该方法是否可以作为标准饮食回亿法的替代性方案,用于评估食物中多余的糖分。该研究团队从弗吉尼亚州乡下招募了 216 名成年志愿者,这些志愿者每天食用至少 200 卡路里的含糖饮料。随后,他们请志愿者回忆 24 小时内每次食用的食物内容,并把回忆清单与血

液检测结果相对比。他们发现,这些志愿者体内的碳-13 比例会随着其食用的额外糖分的增加而同步升高。

多余的糖分约占美国人每日摄取卡路里的 15%,是美国心脏学会建议量的 3 倍。“大多数人完全没有意识到他们每天食用了多少额外糖分。”弗吉尼亚理工学院营养学家、该研究共同作者 Jamie Zoellner 说。研究人员也需要这种测试。加利福尼亚州圣地亚哥营养科学项目(一项私人资助的研究项目)研究人员 Mark Friedman 说:“缺乏监测人们在吃些什么的客观手段,是营养学研究中的最大障碍。”

然而,新血检方法也有缺点。它需要依赖昂贵的分析设备,而且它会检测到血液中所有 C4 产物,该物质可能来自于不同的玉米产品,如墨西哥面饼、爆米花以及由玉米饲养的牲畜等。发表于《营养学期刊》的一项后续研究表明,这些食物的混合效果并不明显。但其他的额外糖分可能会“躲过”检测,如果它们均来自于 C3 食物,比如蜂蜜、糖枫汁、水果饮料以及甜菜糖等。此外,血检还要依赖个人饮食报告——这种研究方式的不可靠性众所周知。Friedman 呼吁,在检测血液中的生物标记之前,研究人员应严格控制并监测参加实验者的食谱。

目前,该研究团队正在计划进行控制饮食实验。他们还将研究这种血检方式可以在多大程度上跟踪随着时间推移的含糖量摄取的变化,并且使其适用于更加经济的技术。如果一切进展顺利,他们希望让这种血检方式商业化,或作为标准血检模式的一部分,使其广泛应用于临床和医院。(红枫)

监测或改变饮食习惯并不容易,那些挣扎在肥胖症或糖尿病边缘的人对这种感受更为深刻。跟踪“潜伏”在从软饮料到谷物等食物中的多余糖分尤其棘手,因为医学和研究中经常要使用复杂的饮食报告。现在,研究人员发明了一种有利于节食者和营养学家的新血检方法,该方法在监测多余糖分方面十分有效。

这项测试以血清中的碳同位素比例为基础,“可能扭转当前日益严重的肥胖症格局”,美国夏威夷大学生物学家、该研究共同作者 Hope Jahren 如是说。相关研究日前发表于《公众健康影响》杂志。肥胖症专家也看到了其潜在的效用。这种测试“提供了一种测量个人饮食中多余糖分的简便、客观方法,医生和患者都可以使用。”耶鲁大学社会学家、医生 Nicholas Christakis 说,“人们经常会受到相关反馈的鼓励。”

基于不同作物碳同位素比例存在差异的理论,Jahren 和约翰斯·霍普金斯大学布隆博格公共卫生学院的合作伙伴从 2006 年开始研究这个项目。碳-12——到目前为止最常见的碳同位素存在于所有植物中。但是一种更为稀少的碳同位素——碳-13 仅在一类叫作 C4 的植物中富集。该同位素适应干旱的环境,并且含有一种光合酶,这种酶可以让 C4 植物比其“表亲”C3 植物从周围的空气中吸收更多的碳。例如,玉米和甘蔗——加工食品中额外糖分的主要来源——均属于 C4 植物。

Jahren 和她的同事发现,日常食物中的碳标记存在差异。添加甘蔗和玉米糖分——肥胖症和糖尿病的主要致病因子——会导致加工食品中含有更高的碳-13 比例,如糖果和碳酸饮