



格列卫的印度仿制药

## 谁才是真正的药神

■张磊

新突破。1972年,借助新技术芝加哥大学的遗传学家珍妮特·罗利,才能揪出慢粒白血病的真凶。原来,费城染色体并非因缺失而变短,而是22号染色体与9号染色体间发

生了交换。因22号染色体移出的片段较大,所以也造成了长度的明显缩短。在这之前,罗利已在显微镜下不知疲倦地找了十年之久,却仍一无所获。除此之外,罗利还进一步在白白血病中找出更多类型的染色体变异。这些突破才让科学界首次知道,染色体异常是引发癌症的一个重要原因。

几年后,科学家发现的关键基因,更是个天大的好消息。正常情况下,人类9号染色体上的基因ABL是不会致癌的。但当染色体易位发生时,ABL就会与22号染色体上的基因BCR融合成一个新基因BCR-ABL。

这个融合基因会导致ABL所拥有的酪氨酸蛋白激酶过度活化,从而引起细胞失控性增殖。这种增殖会导致过量的未成熟白细胞产生和积累,而这正是慢粒白血病的标志。正常人每立方毫米血液含有约4000至10000个白细胞,但慢粒白血病患者则是正常量的10至25倍。

至此,费城染色体导致慢粒白血病的的作用机制已基本阐明,总共花了二十多年时间。

### 几代人的坚持与努力

按照理论来说,只需要找到药物选择性地抑制ABL酪氨酸蛋白激酶的异常,病人可能就有救了。那么此刻,药品的诞生应该指日可待了吧?但前路可能还很漫长。

1986年,Ciba-Geigy制药公司的尼古拉斯·莱登,便领导小组找到了化合物STI571,又名伊马替尼。传统意义上,癌症治疗是通过强力药物对集体实施的无差别轰炸,健康细胞和癌细胞一起灭杀,也称“细胞毒性药物治疗”。靶向治疗的概念则不同,有针对性地打击癌症,且不会产生严重的附带损伤。而伊马替尼,则可以选择性地抑制ABL酶活性,对慢粒白血病患者拥有巨大的价值。

结果却是,Ciba-Geigy制药对此缺乏兴趣。原因在于,慢粒白血病患者其实是一种较为罕见的疾病,属四大成人白血病中的一种。

在美国,每年得病的人数约为5000人,仅占所有癌症的0.3%。可以见得这种药物的市场潜力也很低,盈利空间极窄。当然,这还是在药物开发成功的前提下。

一般情况下,研发一个新药基本属于九死一生(成功率只有9%)的状态。周期长,不确定因素又太多,失败率极高,都是需要考量的因素。

不过,总有人不想放弃。美国俄勒冈健康和卫生大学的肿瘤学家布莱恩·德鲁克一直以来的,就有个目标:“找到一家公司,该公司有这种BCR-ABL抑制剂,并将其带去临床。”

于是1993年,德鲁克和莱登这两位富有激情的青年,便一拍即合,成立合作小组。莱登提供抑制剂,德鲁克提供BCR-ABL白血病模型,冗长的实验过程就这样开始了。

而为了检测伊马替尼效果,加州大学洛杉矶分校

的肿瘤学家查尔斯·索耶也加入了临床前测试团队。只是,Ciba-Geigy制药仍然觉得市场太小,拒绝了开展进一步的临床试验。转机发生在1997年,Ciba-Geigy和其他公司合并,成立了诺华公司。

在德鲁克的游说下,诺华高层才同意在1998年6月启动了I期临床试验。副作用极小,且临床效果最佳,让所有人既意外又高兴。

2001年,在临床试验不足3年的情况下,美国FDA就为伊马替尼开通了“绿色通道”,成为直接获批的临床一线新药。之后诺华公司正式销售伊马替尼,商品正式命名为格列卫。

从费城染色体的偶尔发现,到格列卫正式诞生,风风雨雨已过去了近半个世纪。为表彰费城染色体的发现和机制阐明,诺华和罗利分享了1998年的拉斯克医学奖(亨德福特早逝与此奖无缘)。

而在格列卫筛选、验证和临床上作出卓越贡献的三位科学家莱登、德鲁克和索耶,分享了2009年的拉斯克医学奖。

可以看出,格列卫的成功背后,凝聚着几代科学家的共同坚持与智慧。

### 癌症治疗的特例

当然,如果没有资本在背后支撑,整个流程也不可能顺利完成。从1997年至2011年,诺华的总研发花费就达836亿美元。其中只有21种新药获批,平均每个新药花费为40亿美元。

2016年,诺华的总销售额为485亿美元,净利润为66.98亿美元。低吗?不低。高吗?也不高。换算下来只够研发一款半的新药,销量如何还未知。

投入巨额的成本,能换来的成功率依然像买彩票一样冒险。找到像格列卫这种药,几乎就像中了头彩。

此外,一个新药成功上市,其专利期一般只有10年。过了专利期,这药就不再是你的了,所有药厂都能仿制。如果赚不回本、撑不过去破产都是常有的事。1996年,Ciba-Geigy与其他公司合并成立诺华公司,正是为了应对仿制药的崛起。

研发公司冒大风险,斥巨资研发药品,药品价格自然高得离谱。仿制药确实解决了部分人眼前的问题,但也可能造成了研发公司利益的损失。

利润是新药研发最强的驱动力。如果研发公司无法获益,谁愿意吃力不讨好地开发新药?最终受损的可能仍是患者。对于癌症来说,有时候有钱未必能能够续命,大部分中晚期患者仍缺乏有效的治疗措施。无药可医,同样也是一个血淋淋的现实。相对其他癌症,电影中的慢性粒细胞白血病,或许已是一种幸运。从某种程度上来说,格列卫已是癌症治疗中的特例。

它之所以能成功,除了科学家的努力,还在于慢性粒细胞的特殊。它只由染色体易位相关的单一异常蛋白引起,所以科学家能够将所有的精力集中在单一的目标上。

然而现实中,一般癌症都由大量复杂的遗传或环境因素引起,因此也具有许多个靶点,想要复制格列卫的成功并不容易。

而且同样,只要研发关键点缺一环,都有可能导致这种救命药消失或是推迟送到患者手上。

其实,这部国产电影起初定的片名为《印度药神》。而在正式上映时却改成了《我不是药神》,给电影基调多加了几分悲怆。到底谁才是真正的药神?是研发新药的诺华,是“穷人福音”仿制药公司,还是“劫富济贫”的陆勇?可能都不是,也可能都是。(http://blog.sciencenet.cn/u/beckz1)



V. V. Dokuchaev

俄罗斯黑钙土景观(卡明草原)

2018年俄罗斯世界杯足球赛已经进入尾声。本届的东道主俄罗斯其实还有另外一个神秘的身份——现代土壤科学的起源地。巧的是,四年前一届的世界杯刚好跟世界土壤学大会同岁,而今年8月,世界土壤学大会将在足球王国巴西举行。同样经历过战火的淬炼和洲际的轮回,这两件盛事都是历史的亲历者。

今年的世界杯是国际足联世界杯赛举办的第21届赛事,也是世界杯首次在俄罗斯境内举行。不过,对现代土壤学来说,俄罗斯是起源地。

19世纪70年代,俄国自然地理学家和土壤学家道库恰耶夫在俄罗斯大平原上进行土壤调查。他发现在这个大平原上,相当一致的黄土状母质绵延近万公里;从北到南存在一个递增的温度梯度,从东到西存在一个递增的温度和降水梯度;与此相关的植被类型呈地带性分布,从草原植被向森林植被演替;气候与植被的规律性变化,在相对一致的母质上留下了它们的影响,产生了明显的土壤差别。

道库恰耶夫首次理解了这些土壤差别的意义,把土壤看作由一系列成土因素作用于成土母质而形成土层的独立自然体。他认为,土壤有它自己的起源,是母质、生物、气候、地形和年龄综合作用的结果。这些因素的不同组合,对土壤的综合作用不同,则产生各种各样的土壤类型。基于此,道库恰耶夫创立了五大成土因素学说,将土壤作为一个独立的自然体。

在此之前,人们对土壤的认识都局限于把它独立地与某一环境因素联系起来;土壤学未能形成独立的学科,或依附于地质学,或依附于地理学。足球是巴西人文化生活的主流。在巴西,足球不仅是一种运动,更是一种文化,几乎每一个巴西人都是球迷。如果现在去到巴西,可以切身感受到巴西人对足球的狂热,每逢巴西队比赛,万人空巷,几乎所有巴西人都聚集在大屏幕、电视甚至收音机前关注着比赛。在巴西,足球高于一切,上一届巴西世界杯时,巴西甚至专门通过了一部《世界杯普通法》,规定比赛日放假半天保障球迷看球的权利。这一刻,巴西只有一个主题:足球。

巴西还有另一称号,有专家认为巴西将是“21世纪的世界粮仓”。巴西幅员辽阔,领土面积位居世界第五,土壤资源丰富,全国可耕地有3亿多公顷,是中国的3倍,尚未开发利用的土地面积相当于中国现有可耕地的总和。巴西森林覆盖率高达60%,是林业资源最丰富的国家之一,世界上面积最大的冲积平原——亚马孙平原原有220多万平方公里分布在巴西境内。北邻亚马孙平原的巴西高原是世界上最大的高原,也是最古老的高原之一。因为历史悠久,高原的棱角被风化打磨,加之长期受外力的侵蚀作用,地面起伏比较平缓;属于热带草原气候,适宜发展农业和畜牧业,有很多巴西人都生活在巴西高原上。广阔的草原也孕育了一支享誉足球之国的王者之师——巴西圣保

罗足球俱乐部。他们曾三次战胜欧洲豪门巴塞罗那、AC米兰和利物浦,力捧世界俱乐部杯(前丰田杯)。世界上进球最多的“全能门将”切尼、“上帝之子”卡卡、“老虎”法尔考等著名球星都曾效力于圣保罗。

再过一个月,另一盛事也将在巴西这片热情如火的土地向全世界敞开怀抱——世界土壤学大会首次来到南美大地,将于8月12日~17日在里约热内卢举行。

世界土壤学大会每四年举办一次(二战期间曾有中断),由国际土壤学联合会负责。1974年之后,每届世界土壤学大会都与世界杯同年举办。与世界杯一样,今年同样是世界土壤学大会第21次举办。

土壤学最高荣誉为Dokuchaev Basic Soil Science Award,该奖首次颁给了以色列土壤学家Dan Yaalon,以表彰他在土壤学基础理论及土壤的时空变化等方面作出的杰出贡献。

为了鼓励年轻学者从事土壤学基础研究,国际土壤学联合会以他的名字设立了Yaalon Young Scientist Medal。

我们所在的团队成员杨飞博士在降尘对青藏高原祁连山区土壤形成的贡献、改善土壤功能及其维持生态系统稳定等方面作出了一系列有影响力的研究,获得第一届Yaalon Young Scientist Medal。今年夏天,他将前往热情的巴西参加本届世界土壤学大会,领取这枚沉甸甸的奖章。

第21届世界土壤学大会的主题是Soil Science Beyond Food and Fuel。中国科学院南京土壤研究所研究员张甘霖结合我国国情,将其形象地解释为“土壤科学:从温饱到小康”。

在本届世界杯揭幕战之前,国际足联大会投票产生了2026年世界杯举办国,即由加拿大、美国、墨西哥三国联合举办。巧的是,加拿大和中国土壤学大会都在积极申办2026年世界土壤学大会。或许土壤学能为中国“扳回一分”。

希望大家在关注世界杯的同时,也能多多关注脚下的土壤。正如国家最高科技奖获得者李振声院士为科普著作《寂静的土壤》的题词:“寂静的土壤孕育着万紫千红的生命世界。”土壤与阳光、空气、水一样是大自然赋予人类和其他生物赖以生存的自然资源。

(http://blog.sciencenet.cn/u/huagu66666)

## 土壤学家带你玩转世界杯

■董岳 杨帆 杨顺华

## 化工园区遭整顿谁之过

■汪晓军

今年,国家越来越严厉的环保督查,让国内众多化工企业面临生死抉择。

当年也因环保的要求,入驻化工园区成为很多化工企业的最佳选择,一时之间,全国各大化工园区可谓“一票难求”。有幸入园的企业认为,化工园区可以成为企业环保的“保护伞”,不会再被关停。然而现实再一次狠狠打脸!为何有些化工园区整“治”不到位?化工园区停产整顿,由此引起的损失,该由谁来买单?

不少人认为环保没什么技术含量,谁都可以搞环保。其实从技术上来讲,环保不会比某个化工工艺的技术要求低,甚至技术要求更高。

化工厂的原料都有质量标准,达不到质量标准的原料坚决不用,只有这样,才能保证最终产品的质量。

但环保却有点例外,以我熟悉的废水处理为例,进入污水处理厂的废水,往往难以确定进水的质量标准,虽然有些废水处理厂也要求进水的COD不能大于某个数值,但废水的组成是千变万化的,有时,即使COD超标了,废水处理厂仍要进行处理,这就要求废水处理厂必须设置足够的安全保证系数。

安全保证系数大,投资费用也就越多。大部分环保工程往往只有社会效益,而没有经济效益,这就导致不少公司能省钱就省钱,投标时,常采用最低价中标。俗话说,“便宜没好货”,低价中标的环保设备运行过程中在进水的水质发生波动时,处理出水的污染物排放超标的风险就大幅增加了。

最近我到某化工园区的化工厂,因这里废水排放超标等问题,整个化工工业园被关停了,化工厂也不得不关停。

该企业生产一种特种树脂,当年开发出来从而代替了进口产品,利润率曾高达一吨2万多元。利润高,加之没有知识产权保护意识,原来在工厂参与研发的技术人员,甚至是营销人员,都自己做老板建设新的化工厂。

就在这个化工园区,居然有四个生产类似产品的化工厂。产品从供不应求变为产能过剩,相互竞相压价,产品的利润也从一吨2万多元,降到几百元。

这四个工厂,共同投资了400多万元,合作建设了一座废水处理站,要求将工厂废水的COD值,从10000mg/L左右处理达到化工园区污水处理厂的纳管标准,即COD小于500mg/L。

废水处理站与整个化工园区的废水处理厂都由国内一家环保公司负责设计、建设和运行。但我从专业的角度看,废水处理站的生化处理过程完全失效,或许废水处理站从建好到目前为止,废水处理站就从来没有能好好地运行过。

从废水站的厌氧反应器的出水看,水中仍是化工废水的气味,没有任何废水生化处理后的迹象。按设计说明要求,进水的COD应脱除95%以上,但这套装置的COD脱除能力应低于10%,这几百万元的投资完全打了水漂,整个废水处理站就是一个摆设。

自然而然,这个工业园的废水严重超标排放,关停整改这样严重污染的化工园区是应该的,也是必要的!

像这样不负责任的环保公司,估计国内有不少。如果没有这次严厉的环保风暴,这样的环保公司,仍一边赚着昧良心的钱,另一边让化工园区继续污染下去。环保是技术活,更是良心活。现在国内的环保

公司,多如牛毛,似乎有人认为,搞环保不就是建几个水池接几根水管吗,还需要什么技术?只要能拿到项目,都能搞环保。

这些所谓的环保公司,其工作重点并不在如何将污染物去除,不是如何采用合适的技术手段来去除污染,真正做到环保达标;他们整天想的是如何与官员搞好关系,如何偷鸡摸狗地假达标。这样的化工园区只有关闭整顿,才有可能解决环境污染问题。

关闭了化工园区,这些化工企业的损失由谁来承担呢?在我看来,应该由环保公司承担。因为他们花了业主的钱,建设了废水处理站,且这废水处理站,也让这家环保公司运营,这环保公司也定期地按处理水量收取了废水处理费用,现在废水不达标,工厂不能生产,难道这环保公司不应承担相应的经济损失吗?

最近一家新开张的环保公司,投资老板是做房地产的,因政府对环保的力度逐渐加大,于是他想参与这次环保的盛宴,投资8000万元成立了环保公司。

该公司提出了一个新的垃圾分类及渗滤液处理技术,由于项目地理位置的要求,废水的处置要求零排放。

我问他们,这新技术有没有实际工程应用?回答是否定的。我再问,若没有实际工程应用,有没有在实验室做过实验,有没有做过中试?回答仍是没有。那么,我只能告诉他们,这种废水的所谓“零排放”,我做不到,我也想不到有什么好技术,在那种苛刻的条件下能做到所谓的“零排放”。

无疑,像这样没做过、没技术支撑的公司来做环保,必将浪费更多的社会资源,造成更多的环境污染。(http://blog.sciencenet.cn/u/Taylorwang)

### 科学网博客账号注册流程

- 注册: 在科学网首页www.sciencenet.cn顶部点击“注册”按钮
- 填写用户名、密码、邮箱: 请填写您常用的邮箱,使用机构邮箱注册能更快的被审核通过
- 填写个人信息: 填写姓名、研究领域、教育经历和工作情况等信息,然后提交,等待审核
- 激活邮箱: 登录邮箱,查收激活邮件,点击激活链接。
- 编辑部审核: 博客申请将在3个工作日内由管理员进行审核,审核结果将会发送到您的注册邮箱

有任何注册问题请联系科学网编辑部 (blog@stimes.cn)