

科技自立自强之路

6年过去了,听到王逸平这个名字,宣利江还是忍不住红了眼眶。他背过身去平复心情:“直到现在,我到他工作过的地方还是感觉很难受。每次提及这件事,我心里就会触动一下。”

王逸平和宣利江同为中国科学院上海药物研究所(以下简称上海药物所)研究员,既是并肩作战超过24年的工作搭档,也是志同道合、惺惺相惜的好友。这对科研“知己”投入20多年时间,研制出我国中药现代化之路上的里程碑式产品——丹参多酚酸盐及其粉针剂,实现

中药研发的升级换代。

遗憾的是,2018年4月11日,王逸平倒在了工作岗位上,享年55岁。同年11月16日,他被中宣部追授“时代楷模”荣誉称号。彼时,倾尽他半生心血的丹参多酚酸盐已进入5000多家医院,每天约有10万人使用,销售额逾百亿元。

事实上,丹参多酚酸盐的成功,既是两位科学家“父亲”坚守本心、倾尽汗水的成果,更是上海药物所一代代药学家合力“托举”的结果。



▲2012年,宣利江(右)与王逸平在阅读文献。



▲1997年,王逸平(右)和宣利江(左)在日本。



▲2007年,宣利江(左)与王逸平商议科研方案。

1 两位“父亲”

1992年,25岁的宣利江还在上海药物所读博,副研究员徐亚明是他的导师之一。徐亚明让他试着做一些植物水溶性化学成分的研究。

那时,国内很少有人专注于研究植物的水溶性成分。与脂溶性成分相比,前者分离纯化技术条件限制,在研究上更具挑战性。

但“初生牛犊不怕虎”,年轻的宣利江头脑里没有“害怕”二字,他选择经典中药丹参作为研究对象。

我国关于丹参的最早记载可见于东汉时期的《神农本草经》,书中将丹参列为“上品”,述其“治心腹痛”。后世中医以“一味丹参,功同四物”总结其疗效,公认丹参是一味活血化瘀的良药。

宣利江最初的想法很简单,就是想彻底弄清楚丹参的水溶性成分。但随着研究的不断深入,他有了一些不同于传统认知的新发现。

此前,学界很多人认为丹参的水溶性成分主要以“酸”的形式存在。可宣利江却发现那不是酸,而是盐——还不止一种盐。生药材丹参中,甚至包含了非常罕见的镁盐、二钾盐、钾盐等。

这个新发现就成了丹参多酚酸盐诞生的源头。天生好奇的宣利江并未止步于此,关于丹参的奥秘,他还想了解更多。

天然化合物的活性发现,需要药理学的介入。宣利江找到31岁的王逸平帮忙,对丹参中分离得到的各种水溶性成分做进一步的活性筛选。那时,王逸平已经在上海药物所工作了6年,长期从事心血管药物的药理学作用机制研究及药物研发。

与宣利江的学术背景不同,王逸平出身于临床医学。1980年,王逸平考入上海第二医科大学(现上海交通大学医学院)。毕业前在肿瘤科的一段实习经历,彻底改变了他本将成为一名临床医生的人生轨迹。

在肿瘤病房实习期间,王逸平第一次直面那么多“生死有命”的悲剧。面对那些因为没有“对症之药”无奈放弃治疗的重症患者,王逸平被无力感折磨。

于是,在实习结束后,王逸平作出一个令人惊讶的决定——攻读药理学。他跨专业考取本校药理学专业硕士研究生,1988年毕业后进入上海药物所工作。

从进入上海药物所第一天起,王逸平就是奔着做药去的。短短6年,硕士毕业,没出过国的王逸平从助理研究员升为副研究员,成为当时研究所最年轻的课题组长。曾任上海药物所所长的中国科学院院士蒋华良评价王逸平“天生就是做药之人,对药有一种敏锐的直觉”。

毫无疑问,宣利江找对人。



▲1992年,导师徐亚明(中)指导宣利江(左)分析丹参成分的核磁共振谱。



▲王逸平在进行硕士研究生论文答辩。

2 下定决心,做一款好药

20世纪后半叶,丹参注射液质量标准都是把“丹参素”或“原儿茶鞣”的活性排在最前面。但宣利江和王逸平通过无数次药理活性实验发现,丹参中这两种化合物的活性并非最强,反而是丹参乙酸盐的活性最强,且天然含量最高。于是他们大胆推测,丹参乙酸盐才是丹参中最主要的药效成分。

此外,当时丹参注射液在临床上虽然取得了一定疗效,但存在不良反应多发等问题,甚至引发了媒体关注。

“何不自己做一款丹参新药?”这个念头第一次出现在宣利江脑中。

就在王逸平反复验证丹参不同成分的活性时,宣利江还做了一件事。当时,实验室有一台还算比较“奢侈”的高效液相色谱仪(HPLC),能够更精准分析样品中的化合物。宣利江便从医院买回源自不同厂家的所有丹参注射液产品,对它们进行集中检测。

结果令宣利江既兴奋,又失望。他发现丹参乙酸盐在这些产品中的含量并不高,在一些产品中甚至不存在。可是,在天然的丹参药材中,丹参乙酸盐的含量却很高。这意味着过去大家在有意无意中舍去了丹参中的精华。更糟糕的是,宣利江还发现,不同厂家生产的丹参注射液质量参差不齐,根本没有遵循“安全、有效、质量可控”的制药原则。

宣利江和王逸平随即决定,做一款真正“安全、有效、质量可控”的丹参新药。

博士毕业后,宣利江留在上海药物所担任助理研究员,与王逸平一起打响了他们的新药创制之战。那一年,宣利江28岁,王逸平32岁。

两个年轻人与化学和药理学两个实验室的团队成员一起,日复一日地在实验室研讨、实验、再研讨……他们心中早已达成一

种默契——做药是人命关天的大事,前期实验做得越扎实,后期风险才越小。

整整一年多,宣利江团队和王逸平团队朝夕相伴,“有问题就立即着手解决”,以极高的效率完成了新药研究的主体部分。研究明确了两个核心问题:第一,以丹参乙酸盐为主要成分的多酚酸盐类化合物,是丹参保护心脑血管的核心成分;第二,多酚酸盐类化合物保护心脑血管的途径有多种。此外,他们还从药物代谢层面厘清了多酚酸盐类化合物在人体中是如何代谢变化的,为后续制药的安全性提供了依据。

“做药的每一步都需要慎重、再慎重,稍不留神就可能走上错误的方向。那段时间,我和逸平联系非常紧密,这也是我们能够做成这款药的一个很重要的因素。”宣利江说。

1996年8月,宣利江前往日本九州大学进行博士后阶段研究。次年,王逸平也被派往九州大学做访问学者。本就惺惺相惜的两个年轻人愈加亲密,时常一起“泡”在实验室,下班后一起吃饭。就在那时,宣利江得知王逸平被确诊患有克罗恩病已有4年,而且已接受了肠切除手术。他不敢相信,早出晚归、恨不得整日守在实验室工作的王逸平竟患有不治之症,常常要忍受常人无法想象的病痛,“那时候我才知道,他的肠子比别人短1.1米”。

正是这段在异国他乡的短暂旅居,让二人有机会更加了解彼此,找到了共同的志向和节奏:“我们要做这个药,因为这是我们最想做的事情,是我们的初心。其他任何事情,包括发论文、评职称什么的,都可以缓一缓。”

1998年,宣利江完成博士后工作后回到上海药物所,开始筹备丹参多酚酸盐工业化大生产的工艺和质量研究。

一生一世一款好药

本报记者 徐可莹



注射液用丹参多酚酸盐。

上海药物所供图 蒋志海制版

3 冲锋“独木桥”

丹参多酚酸盐的第一条大工艺生产线是宣利江及其化学团队闷头“硬啃”出来的。

产业思维与实验室思维大不相同,要想将实验室的研究成果安全、准确地“复刻”到生产线上,变成符合国家标准的产品,就需要建立一套极其完备的制药工艺和严格的质量标准。对于中药原材料而言,其自身品质成了制备工艺和质量控制的难点。

“源自不同产地、不同季节的药材,质量千差万别。如何通过一种标准化的制备工艺弥补这种天然差别是最大的难点。并且,我们还要实现其有效成分的质量可控,就需要建立更严格的标准。”宣利江解释。

研发团队并没有被这些问题难倒。他们夜以继日地攻关,终于发明了一种集提取精制技术、质量过程控制技术、冻干粉针技术于一体,能充分富集有效成分并保留化合物盐特征的制备工艺,相关技术先后获得中国、美国发明专利,并基于此设计出丹参多酚酸盐的第一条生产线。

一款新药终于初具雏形:其80%为丹参乙酸盐,另外20%是迷迭香酸、紫草酸、丹参素等丹参乙酸盐同系物。后来,这款新药被正式命名为丹参多酚酸盐。

2000年9月13日,宣利江如愿接到临床申报受理通知书,那天刚好是他的生日。同年,丹参多酚酸盐相关技术转让给药企。

有了企业介入,丹参多酚酸盐的上市本应驶上高速路。但谁也没料到,过了整整两年,他们才拿到主管部门下发的临床批件。

那是宣利江和王逸平最焦灼的两年。据宣利江回忆,这两年内,他们参加了至少5场专家评审会,批文却迟迟不来。

其实,评审部门的审慎也不难理解。在此之前,中药制剂的质量标准较为粗糙,大多数中药注射剂甚至是以毫升含多少生药量来控制质量的。而丹参多酚酸盐则“清晰得令人害怕”,千分之一甚至万分之一含量的成分都是明确的。

这是一款真正意义上“质量可控”的中药,完全颠覆了过去大家对中药“模糊不清”的认知。

“当时,有人质疑丹参中的镁盐是否存在,甚至怀疑是我们人为加进去的。我说,确实是天然存在的。对方就问,那为什么他得不到?”宣利江说,“按现在的说法,这应该是一个‘卡脖子’的环节。”

但宣利江和王逸平的心态并没有受到影响,两人心里始终有一杆秤——做药,要拿证据说话。终于,丹参多酚酸盐于2002年9月正式获得临床批件,3年多后获得了新药证书。

“现在回过头看,才发觉我们是在走一座独木桥,随时都有掉下去的可能。”宣利江说。



2006年,丹参多酚酸盐团队获得中国科学院“先进集体”荣誉称号。

4 “10万人”的默契

2006年,丹参多酚酸盐及其粉针剂正式上市。随后,宣利江、王逸平与药企合作,一起完成了IV期临床试验,总计观察2153例病例,涉及50家医院。这是我国中药注射剂历史上第一次组织如此大规模的IV期临床试验。

在临床试验中,丹参多酚酸盐的疗效及安全性得到进一步证实,不良反应发生率仅0.56%,对比传统丹参注射液,表现出显著的疗效和良好的安全性。宣利江和王逸平实现了他们最初的诺言——做一款“安全、有效、质量可控”的好药。

丹参多酚酸盐上市那年,在中国临床应用已有30年的鱼腥草静脉注射液因发生多起致死事件,被国家有关部门正式叫停,传统中药注射剂的安全性受到质疑。但就在这样的敏感时期,丹参多酚酸盐及其粉针剂的推广销售却很顺利,以连续5年超过100%的年增长率不断扩大市场,并顺利进入2009版《国家基本医疗保险用药目录》。

“当一大批有问题的药被摺下去的时候,我们的药反而脱颖而出。”宣利江自豪地说,“巅峰时期,每

一天的用药患者将近10万人。”

宣利江还记得,当他告诉王逸平“10万”这个数字时,平时不苟言笑的王逸平也露出了一抹微笑。往后,“10万”便成了两个课题组之间的一种默契,想到了那么多患者受益,大家都干劲十足,同时深感责任重大。

获得新药证书后,取得阶段性胜利的王逸平和宣利江本来计划“做点儿别的”。但一款新药的研究与开发不是随着新药证书的获得而结束,而是伴随着它的整个生命周期。这个过程远比他们想象的更长——只要临床上每天在使用,他们就持续面临各种各样的挑战。

就在王逸平猝然离世前,他还在为研制丹参多酚酸盐口服制剂而奋斗。

王逸平一生的梦想就是“做出医生的首选药”。为此,他与克罗恩病顽强抗争20多年,争分夺秒地把全部生命投入新药研发。他去世后,蒋华良写下一副挽联:“逸韵高致,为人师表;平和处世,一生辛劳”,代表上海药物所全体职工及在药学领域勤耕的所有同行、战友,向王逸平致以深深的敬意。

5 药学人的“必答题”

赵承焜院士1932年创办北平研究院药物研究所(上海药物所前身)之初,就明确了研究所做研究的宗旨——用现代科学的技术手段研究中药,使中药科学化。

“上海药物所一直有这样的传统,把做真正解决临床需求的新药作为战略目标。但这个过程不是一蹴而就的,会面临很多困难,甚至诱惑。王逸平和宣利江选对了目标,并且孜孜不倦,一步一个脚印去实现。他们没有被浮躁的环境所影响,这是非常令人钦佩的。”上海药物所所长李佳说。

中药是一座宝库,凝结着中华民族两千年的智慧。新时代背景下,如何用现代科学的思维、手段为

古老的中药文明加上新的注脚,是所有药学人面对的一道“必答题”。

“只有像宣利江和王逸平研究丹参那样,用一生一世把一个药做明白,弄清楚有效成分及其中的变化,搞明白为什么有效,才能实现中医现代化。”上海药物所党委书记叶阳说。

从1992年至今,32年过去了,宣利江的头发已然泛白,当年初出茅庐的小伙子如今已临近退休。回望过去,宣利江感到无比庆幸,他在冥冥之中找到了那个人,和他一起选择并走出了那条正确的路。

再翻看他与王逸平20多年前的旧照,两个稚气未脱的青年靠在一起,眼里是满满的光。