



# 基础研究是发现新药的基础和方向

——访美国科学院院士、默克制药公司前总裁 Vagelos 博士

□本刊记者 王丹红

最近,美国科学院院士、默克制药公司前总裁 P.Roy Vagelos 博士作为华盛顿大学的国际顾问到上海和北京访问。在北京期间,他为中国科学院研究生院作了题为《如何将基础知识转为研发能力》的报告,在整整 1.5 小时的演讲中,76 岁的 Vagelos 手中没有讲稿,也没有 PPT,他只是在演讲前询问了学生的情况和他们的希望。从基础研究的成果到新药的发现,他讲述了控制胆固醇药物和重组乙肝疫苗的研制过程,他在四块活动的黑板上写满了公式、化学名称和人物姓名,教室里座无虚席,两侧走廊上坐满了学生,两扇门中站满了学生,他们听得如痴如醉。当一位学生走上讲台将黑板擦干净时,Vagelos 说:“奇迹出现了。”

在北京期间,就基础研究与应用研究在药物发现中的作用问题,Vagelos 接受了《科学新闻》的专访。他说:“我真正的担心是年轻的学生没有接受到真正的教育。”

## 基础研究和应用研究 都需要最好的科学家

“有关疾病的致病原因等信息来自大学和基础研究机构,工业界的实验室不会做这些研究,他们会等待这些研究成果并用它们来选择靶标分子或基因。所以,如果没有在大学进行的基础研究,就不可能进行新药的发现和新疫苗的研制。所以,我一直为基础研究呼吁,因为他们给了我们有关疾病的答案,这是很重要的一件事。”

——P. Roy Vagelos

问:基础研究在挽救生命的医学中的作用是什么?

Vagelos:要解决生命中的问题,你需要有关疾病的起因、通道等各方面的基础知识,这些知识来自各个地方多年来所做的基础研究的发现,没有一个应用性研究项目是突如其来的,它是在各种基础研究的发现的基础上提出的。我

**“我认为,疾病治疗的真正方法来源于与应用毫无关系的发现,因此,政府最应用做的事是持续鼓励和支持有兴趣的人做无具体目标的研究,这些人不需要你告诉他做什么,让他们随梦想而去,凭借自我领导和直觉,他们能发展出对事物真正的见解。开发新药和疫苗是公司的事”**

——P. Roy Vagelos

们的项目绝大多数是在大学或美国国家卫生研究院(NIH)的研究人员多年研究的基础上提出来的。

比如在默克公司,我们发现新药的方法是将目标集中到酶、受体等一个分子上,我们调控胆固醇水平的研究项目就将目标对准一种酶抑制剂,这是基于几十年来科学发现的积累。20 世纪初,科学家们发现心脏病患者的动脉中有胆固醇斑块,流行病学家也发现血管中斑块的降低与心脏病的低发生率有关,他们在分子水平上研究胆固醇合成的步骤,指出身体是利用一种酶作为催化剂来合成胆固醇,控制一种酶就可控制胆固醇速度。在这些发现的基础上,我们意识到如果能够找出一种可抑制这种酶的抑制剂,那么就能降低身体内胆固醇的水平,于是开始寻找这种酶抑制剂,并将之开发成药物。

默克控制前列腺增生的药物研制项目则是基于德克萨斯大学、康奈尔大学医学院的基础实验室的成果。在对一种假两性人的治疗中,这两所大学的研究人员发现一种名为二氢睾酮的荷尔蒙在这些病人人体内非常低,进一步的研究发现这种病人缺乏一种酶,这种酶能将睾酮激素转化为二氢睾酮,而这些病人的前列腺非常小。在阅读了他们发表的论文后,我们立即开始了一个针对这个酶的研究项目,寻找这种酶的抑制剂,研制出世界上第一种控制前列腺增生的药物。

有关疾病的致病原因等信息来自大学和基础研究机构,工业界的实验室不会做这些研究,他们会等待这些研究的

成果并用它们来选择靶标分子或基因。所以,如果没有在大学进行的基础研究,就不可能进行新药的发现、新疫苗的研制。所以,我一直为基础研究呼吁,因为他们给了我们有关疾病的答案,这是很重要的一件事。

问:您怎么为基础研究呼吁呢?

Vagelos:通过谈话。与华盛顿的政治家们谈话,让大学的管理者相信:大学拥有纯基础研究非常重要,而且有益于学生的培养,因为在大学里,你希望学生加入发现新知识的行列,这些基础知识会让他们更好地理解自己的学科,这样才能在未来将知识应用于实际生活。比如说,你如果想发明一个酶的抑制剂,那么你必须对酶、蛋白质和小分子方面的知识有足够了解;要开发控制高血压、眼压或体重的新药,就必须对疾病的基本原理有深入的了解。否则,你就有相当的局限性。对疾病有深入的认识是药物开发的前提,这是最基本的问题。

但这并不是说,大学里的研究人员不能进行解决实际问题如药物研发,只要他们愿意,他们也可以这样做,也有人愿意这样做。但这不是大学研究的主题,在大学里所从事的研究应该致力于新知识的发现和人才的培养,构建知识的大厦,这是解决一切问题的基础。

问:怎样将基础知识转化为生产力呢?

Vagelos:首先,你必须拥有对科学有深刻认识的人,他们愿意将自己的生命和职业奉献给药物和疫苗的发现,并不是每个人都愿意这样做。我非常乐意

这样做,因为我是一名医生、医学博士,我学医学的初衷是希望成为一名医生,自然愿意将所学的基础医学知识应用于疾病的治疗;其次,你还需要有一个团队,他们非常愿意长期致力于相对较窄的领域,这是一个多学科交叉的团队,因为没有项目只是由化学家或生物化学家、生理学家、微生物学家、药理学家或神经生物学家单独完成的。

比如,当 HIV 在 1981 年流行时,我们还不知道导致疾病的原因,无法确定药物或疫苗开发的目标。当法国巴斯德研究所和 NIH 的研究人员在 1983 年鉴别出了 HIV 病毒时,我们将病毒作为药物和疫苗开发的靶标,但这种病毒的变异非常快,很难控制,因此,我们转向将负责病毒复制的一种关键酶作为第二个靶标,开发针对蛋白酶的抑制剂。到 1994 年,默克公司用于 HIV/AIDS 的研发经费达到 4 亿美元,但仍然没有找到能有效治疗 HIV 感染的药物。因此,20 世纪 90 年代初,我和默克研究实验室的主任提出让全球的药物公司合作研发,并在 1993 年形成“公司间合作研制 AIDS 药物”,集中药物开发的所有专家:化学家、病毒学家、微生物学家、临床医学家、药理学家等,300 多人的团队在不同项目和不同层次上研究,这是将力量集中起来的最好例子,这是药物研发最需要的。

问:大学等学术型机构可以直接从事药物研发吗?

Vagelos:如果他们愿意,当然可以,但事实表明他们很难成功。首先,这需要大量的投入,以默克公司为例,平均要花 8 亿美元和 12 年的时间才能研制成一种新药,大学没有这么多的钱,也很难为一个项目花这么长的时间;其次,药物开发是一种多学科人士间的合作,在默克公司,你需要 20-30 个化学家共同工作 3-5 年的时间来发现一种抑制剂,你能想象大学里有 20-30 个化学教授同意在 3-5 年的时间里共同致力于一个项目的研究吗?大学里有这么多的化学家吗?即使