

神药是怎样炼成的

世界上最出名的创新药：它们的历史，和它们起作用的原理

费曼式写法 · 由多个 AI 代理撰写与互相审校

导读

世界上最出名的创新药：它们的历史，和它们起作用的原理

先别急着认识任何一颗药。先回答一个问题：一颗药丸的原料成本只有几毛钱，凭什么卖几百块？

最常见的答案是"药企黑心"，最常见的反驳是"研发很贵"。两个答案都没错到哪儿去，也都离真相很远。真相是一条奇怪的经济学：一颗创新药的价格里，原料几乎为零，装的全是**别的东西**——九千九百九十九个失败分子的丧葬费、十年审批的制度成本、以及一个只有七八年有效期的"回本窗口"。这本书的第一章会把这笔账算清楚，之后十五章里的每一颗神药，都是在这条铁律的夹缝里杀出来的。

这本书选了十五个故事，但选的其实不是药，是**人类发明药的十五种姿势**：

- 有靠运气的——弗莱明那块发霉的培养皿；
- 有靠改造的——霍夫曼给柳树皮分子动的那台小手术；
- 有靠死磕的——远藤章筛掉的六千种霉菌；
- 有靠灾难换来的——一万个海豹肢婴儿逼出来的现代审批制度；
- 有靠歪打正着的——一颗没人肯退药的心脏病失败品；
- 也有不靠运气的——格列卫、PD-1、mRNA：先搞清原理，再照图纸造药。

把这十五个故事按时间排开，你会看到一条清晰的弧线：**制药业两百年，就是一部"从碰运气到讲道理"的历史**。读到最后你会发现，今天的 mRNA 技术已经走到了这条弧线的尽头——药不再是被"找到"或"造出"的分子，而是一段发给身体的指令，让身体自己生产药。

每一章讲两件事：这颗药怎么来的（历史），以及它在身体里到底干了什么（原理）。名词全部当场翻译成成人话，不需要任何医学背景。你只需要带一样东西来：好奇心。

第一章·一颗药凭什么卖几百块

先做一个思想实验。一颗降压药，原料成本大概几毛钱，出厂价却可以卖到几块钱一片；抗癌药的针剂，生产成本可能几十块，标价上万。差价不是进了谁的口袋那么简单——它是在替一万个失败的同类买单。

这本书讲的是世界上最出名的那些创新药（第一次被发明出来、有专利保护的原研药，区别于专利到期后人人可抄的仿制药）：它们怎么被发现，以及它们在身体里到底干了什么。但在讲第一颗药之前，得先回答一个所有故事共用的背景问题：为什么发明一颗新药这么贵、这么慢？

一万个分子里活下来一个

新药研发有一个让人泄气的漏斗。业界常引用的数字是：从最初筛选的一万个候选化合物出发，能进入人体试验的大约十个，最终获批上市的，一个。进了人体试验的也未必安全——历史上各阶段的统计大致是，进入一期临床的分子，最终只有约一成能走到药房货架。

钱花在哪了？不是花在成功的那一个身上，而是花在陪葬的九千九百九十九个身上。每一次失败都不是免费的：合成、测试、动物实验、招募几百上千个病人做几期临床，每一步都在烧钱。塔夫茨大学一个被引用极广的估算（2014 年）说，把失败项目的成本和资金的时间价值都算进去，一个新药上市的平均总成本约 26 亿美元。这个数字的口径一直有争议，但量级没人否认：**一颗创新药的真实成本，不是它的原料，而是它为整个失败率付的学费。**

大白话

大白话：创新药定价的逻辑不是“这颗药值多少钱”，而是“我得用这一颗药赚的钱，养活下一个十年里那一万个注定要死的分子”。

专利悬崖：一门注定会崩盘的生意

既然这么贵，药企怎么回本？靠专利——法律给你大约二十年的独家销售权，期间别人不许仿制。但注意，二十年是从**专利申请日**算的，不是从上市日算的。研发加审批常常耗掉十来

年，真正留给你独家卖钱的时间，往往只剩七到十年。

专利一到期，仿制药厂一拥而上，它们不用付那笔失败学费，价格可以打到原研药的一两成。原研药的销售额通常在一年内暴跌八九成——业界把这叫专利悬崖。辉瑞的降脂药立普妥（阿托伐他汀）在专利期内一年卖过一百三十亿美元，是史上最畅销的药之一；2011 年专利到期，次年销售额直接腰斩再腰斩。

大白话

大白话：创新药公司像在骑一辆不能停的自行车——手里的摇钱树注定在几年后枯死，唯一的活路是在枯死之前再种出一棵。

所以这本书在讲什么

理解了"贵、慢、会过期"这三条铁律，后面每一章的故事就有了同一条暗线：**每一颗神药，都是人类在这三条铁律的夹缝里，用不同的办法杀出来的路。**

有的靠运气——青霉素是一块发霉的培养皿；有的靠执念——远藤章筛了六千种霉菌；有的靠一场灾难换来的制度——沙利度胺事件逼出了现代审批；有的靠把失败重新包装——伟哥本来是治心脏病的；最新的几章里，人类甚至学会了不再"找"药，而是直接"设计"药，直到用一段 mRNA 让身体自己生产药。

这是一条从"碰运气"到"讲道理"的路。我们从最老的那颗药开始。

第二章·柳树皮里的分子

世界上最出名的药，可能也是最老的。阿司匹林的有效成分，人类从柳树皮里用了两千多年——希波克拉底的医书里就写着嚼柳皮止痛。但真正让它成为"药"的，是化学。

从树皮到分子：把副作用留在原地

柳树皮里的活性物质是水杨苷，进入人体后转化为水杨酸（一种简单的小分子酸，柳树用来抵抗病虫害的化学武器）。水杨酸止痛退烧确实有效，但对胃的刺激大到很多人受不了——有效，但难以下咽。

1897 年，拜耳公司的化学家费利克斯·霍夫曼给水杨酸接上了一个小小的"乙酰基"，得到乙酰水杨酸——阿司匹林。这个改动一举两得：胃刺激性明显下降，药效还在。关于真正的发明人是霍夫曼还是他的上司艾兴格林，后世有争议，但无论如何，**这是人类历史上第一次有意识地"改造分子结构来改善药性"**——不是从自然界拿来就用，而是拿过来、动手术、再送回去。现代药物化学就从这里开始。

大白话

大白话：大自然给的毛坯房能住但漏风，霍夫曼干的事就是给它装了个窗——分子主体没动，只是把一个硌胃的"尖角"包住了。

原理：堵死一条生产流水线

阿司匹林在身体里干什么，要到 1971 年才被约翰·维恩讲清楚（他因此拿了 1982 年诺贝尔奖）。身体受伤或发炎时，一种叫 COX 酶（环氧合酶，一台把原料加工成炎症信号的"酶工厂"）会把花生四烯酸加工成前列腺素——一类局部信号分子，负责调高痛觉敏感度、升高体温、召集炎症反应。阿司匹林做的事，是把 COX 酶卡住，流水线停工，前列腺素减产，疼痛、发烧、红肿就都退下去了。

卡住的方式很特别：**不可逆抑制**。大多数药是插进酶的活性位点、过一会儿又掉出来，像拿手指堵住水管；阿司匹林是把那个乙酰基直接"焊"在 COX 酶的关键丝氨酸残基上，这台酶

这辈子就废了，身体只能重新造一台新的。细胞重新造酶要几小时，所以阿司匹林的作用远比它在血液里停留的时间长。

血小板的死穴：为什么能防心梗

不可逆这个特点，在一种细胞身上被放大了：血小板（血液里负责凝血的碎片状细胞）。COX 酶还生产另一种信号分子——血栓素，它命令血小板"聚集起来，堵住伤口"。血小板有个致命弱点：它是从巨核细胞上剥落下来的碎片，**没有细胞核，造不出新酶**。一片阿司匹林焊死血小板里的 COX，这块血小板剩下的七八天寿命里就永远失去了"聚集"指令。

所以低剂量阿司匹林成了预防心梗、脑梗的经典药——心梗多半是血管里的斑块破裂、血小板蜂拥而至形成血栓堵死血管。每天一小片，让循环中的血小板持续处于"焊死"状态。这是"理解原理"直接改写用法的典范：同一颗药，大剂量止痛退烧，小剂量靠不可逆性防血栓，区别全在原理里。

它教给后来者的三件事

- 天然产物是起点，不是终点——分子可以被"动手术"来改善药性；
- 知道原理之前就能用上一百年（阿司匹林 1899 年上市，原理 1971 年才清楚）——但知道原理之后，才能发现它还能防心梗、乃至对结直肠癌风险的影响；
- 最简单的分子也能藏着最深的机制，一百年后科学家仍在研究它。

下一章的药走的路恰好相反：阿司匹林的分子是人类改进自然的产物，而青霉素从头到尾都是大自然的作品——人类要做的，只是把它"放大"。

第三章·发霉的培养皿

如果只看教科书，青霉素的故事一句话就完了：1928 年弗莱明度假回来，发现一块被霉菌污染的培养皿上，葡萄球菌死了一圈。但这个故事真正的教育意义不在发现，而在发现之后的十三年——青霉素差点烂在实验室里，救它的是工程师。

发现：一块发霉的培养皿

弗莱明是伦敦圣玛丽医院的细菌学家。1928 年 9 月，他注意到培养皿里落进了一团青霉菌（后鉴定为特异青霉），菌落周围的葡萄球菌全都死了，远处却活得好好的——霉菌在向外分泌一种能杀菌的物质。他把这种物质叫青霉素，1929 年发了论文。

然后呢？几乎没有然后。青霉素极不稳定，一提取就分解，弗莱明试着纯化了几次都失败了。他的结论是这东西或许能当局部消毒剂，当药是没戏的。论文发表后十年，无人问津。

发现一种物质能杀菌，和把它变成能注射进病人身体的药，中间隔着一整套化学工程。

复活：牛津小组与四十只老鼠

1938 年，牛津大学的弗洛里和钱恩（后来加上希特利）在文献里翻出了这篇被遗忘的论文。他们解决了纯化问题：用冷冻干燥把青霉素变成稳定的粉末。1940 年 5 月，他们做了一个被写进教科书的实验：八只小鼠注射致死剂量的链球菌，四只给药、四只不给。天亮时，不给药的四只全死了，给药的四只全活着。

1941 年第一个病人是牛津的警察阿尔伯特·亚历山大，他因刮脸时的小伤口感染发展成败血症，青霉素让高烧奇迹般退去——但药用光了（当时的青霉素稀缺到要从病人尿里回收再利用），感染复发，他还是死了。这个悲剧说明的不是药不行，而是**产量不行**：当时全英国的青霉素产量，不够治一个病人。

大白话

大白话：弗莱明证明了"这世界上存在一种能杀细菌的东西"，弗洛里证明了"它真能救人"，但离"救很多人"还差一个数量级乘另一个数量级的产量。

量产：一场战争催出来的工程奇迹

1941 年正是二战最焦灼的时候，英国实验室连遭轰炸风险，弗洛里带着菌种飞到美国求援。接下来的故事是全书第一次展示"工程放大"的威力：

- **换菌株**：实验室青霉产量极低。1942 年，美国农业部实验室的研究员玛丽·亨特从伊利诺伊州皮奥里亚市场买回一个发霉的哈密瓜，瓜上的产黄青霉产量是弗莱明菌株的几十倍（再经人工诱变后提高数百倍）。今天全世界工业生产的青霉素，追根溯源都是那个哈密瓜的后代。
- **换工艺**：原来用浅盘培养，霉菌只长在表面，一个病房楼的盘子才能产几支药。辉瑞等公司把柠檬酸生产的深层发酵（把菌种泡在几万吨容量的搅拌大罐里，让霉菌在液体内部立体生长）搬了过来，产量指数级上升。
- **战时体制**：美国政府把二十多家药企、多个大学实验室组织成一个联盟，共享工艺、统一标准——这在反垄断法下原本是不可想象的。

结果是：1942 年上半年全美国的青霉素只够治不到一百个病人；到 1944 年 6 月诺曼底登陆时，盟军已经能为每个伤员备足青霉素。价格也随着产量跳水——1943 年一剂还要二十美元，几年后就跌到了几分之一美元的量级。

原理：拆细菌的墙

青霉素怎么杀菌？细菌外面裹着一层细胞壁（由肽聚糖编织成的网状"承重墙"，抵抗细菌内部的高渗透压）。合成这堵墙的最后一步，需要一种转肽酶把肽聚糖链条交联起来——俗称"砌墙的水泥工"。青霉素的分子形状恰好能卡进这种酶的活性位点并焊死它（它的 β -内酰胺环是一个张力很大的四元环，遇到酶就"啪"地弹开粘住）。墙砌不完，细菌一膨胀就破裂死亡。人的细胞没有细胞壁，所以青霉素对人毒性很低——**好的抗菌药，就是找到细菌有而人没有的构造。**

1945 年，弗莱明、弗洛里、钱恩共享诺贝尔奖。但这个故事最该记住的是：**医学突破常常被归功于"发现"的那一刻，而真正的分水岭往往是"放大"的那十年。**下一章讲一种方向完全相反的药——它顺利上市、大卖全球，然后制造了医药史上最大的灾难，并且意外地为所有后来的药立下了规矩。

第四章·一场灾难立下的规矩

前三章讲的都是"药怎么救人"。这一章讲一个反面故事：一种药怎么害了上万个家庭，以及这场灾难如何意外地立下了今天所有新药都必须遵守的规矩。你现在吃到的任何一颗药都要做三期临床试验，根子在这里。

一颗"完美"的安眠药

1957 年，西德格兰泰药厂推出了一种叫沙利度胺（Thalidomide，商品名"反应停"）的镇静剂。在当时的标准下它近乎完美：安眠效果好，更妙的是"毒不死人"——此前的安眠药巴比妥类吃多了会致命，常被用于自杀，而沙利度胺在动物实验里怎么吃都毒不死老鼠。它迅速在四十多个国家上市，因为能缓解孕吐，还被大量推荐给孕妇，广告语里强调"对孕妇和胎儿绝对安全"。

然后，海豹肢畸形出现了。

灾难：一万个婴儿的四肢

1959 到 1961 年，西德、英国、澳大利亚等地的产科医生注意到一种过去极其罕见的畸形突然增多：婴儿四肢严重短小，手直接长在躯干上，像海豹的鳍——海豹肢症

（phocomelia）。1961 年，德国儿科医生伦茨和澳大利亚产科医生麦克布莱德先后把矛头指向沙利度胺：母亲在孕早期（第 20 到 36 天左右，正是四肢长出来的窗口期）只要吃过哪怕一两片，就可能中招。格兰泰当年年底撤市，但为时已晚：全球约一万名婴儿受害，更多胎儿流产死亡。

讽刺的是，它"毒不死老鼠"恰恰是原因的一部分——不同物种对同一分子的反应天差地别，小鼠和大鼠对沙利度胺的致畸性远不如人敏感。当年没人要求做"给怀孕动物吃"的实验，这个洞就这么漏了过去。（沙利度胺致畸的分子机制直到 2010 年才基本搞清：它结合的蛋白 cereblon 恰好参与四肢发育信号的调控。）

一个人的倔强救了美国

这场灾难里有一个著名的例外：美国。1960 年，梅里尔公司向 FDA 申请在美国上市沙利度胺，案子落到一位刚上任的审查员弗朗西斯·凯尔西手上。她觉得申请材料里安全性数据太单薄——尤其是没有孕妇和长期用药的数据——于是顶住药厂一次次的催促和施压，一次次把申请打回去。她就这么拖了一年多，直到欧洲传来畸形儿的报告，梅里尔撤回申请。美国因此只出现了极少数"试用药"阶段的受害案例。1962 年，肯尼迪总统给她颁了联邦文职人员最高奖章，《华盛顿邮报》把她称为女英雄。

大白话

大白话：凯尔西当时并不知道沙利度胺会致畸——她只是坚持"没证据证明安全，就默认不安全"。制度性的怀疑，救了整整一个国家。

灾难换来的三条规矩

沙利度胺事件直接催生了 1962 年美国《科夫沃-哈里斯修正案》，以及各国相继跟进的立法。今天我们习以为常的药品审批制度，几乎都是这场灾难的遗产：

- **有效也要证明。**此前美国法律只要求证明"安全"，新药只要吃不死人就能卖。1962 年起，药企必须用"充分且良好对照的临床研究"证明药真的有效——这就是今天随机双盲对照试验成为金标准的法律源头。
- **临床试验要先审批。**想给人吃实验药，先向监管机构提交完整的动物数据和试验方案（即 IND 制度），孕妇等特殊人群被纳入保护。
- **上市后继续盯着。**不良反应报告制度建立起来，药上市不等于考试结束。

回头看第一章的"十年、二十六亿美元"，其中相当大的一部分就是这套制度的成本。这套规矩贵得惊人，但它的对价也惊人：在"吃不死老鼠就上市"和"先证明安全有效再上市"之间，隔着一万个海豹肢婴儿。

故事还有一个出人意料的续集：沙利度胺并没有被彻底销毁。1964 年，一位以色列医生在绝境中给麻风病人试用了它，发现它能神奇地压制麻风结节性红斑——后来它被重新批准用于治疗麻风病和多发性骨髓瘤，但配上了医药界最严格的管控（育龄女性用药要登记、避孕、定期验孕）。毒药和神药之间，有时只隔着"给谁用、怎么用"这一条线。

下一章回到光明面：讲一颗完全不同的药——它不是化学合成的小分子，而是从动物身体里"挤"出来的一种蛋白质，它的出现把糖尿病从死刑变成了慢性病。

第五章·从狗胰腺里挤出来的救命水

在 1922 年之前，1 型糖尿病（免疫系统误杀了胰岛里分泌胰岛素的细胞，身体从此造不出这种激素）的诊断书就是死刑判决书，而且是一种特别残忍的死法：病人（大多是孩子）唯一的"疗法"是饥饿疗法——把每天的热量压到几百大卡，让病人饿到皮包骨，以换取几个月到一两年的苟延。多伦多儿童医院当年的病房照片里，那些孩子看起来像集中营的幸存者。

一个外科医生的执念

科学背景当时已经有了：1889 年德国医生明可夫斯基切除狗的胰腺，狗立刻出现糖尿病症状——胰腺里一定分泌着某种降糖物质。人们管它叫"胰岛素"（insula，拉丁语"岛"，指胰腺里的胰岛细胞团），但此后三十年，所有想从胰腺里把它提出来的尝试都失败了。原因很简单：**胰腺同时也是消化液工厂**，里面的消化酶在提取过程中就把胰岛素这种蛋白质嚼碎了。你想从一台绞肉机里取出一个完好的零件。

1921 年，多伦多一个毫无科研资历的年轻外科医生弗雷德里克·班廷想到了一个绕开绞肉机的办法：先结扎狗的胰管，让分泌消化酶的腺泡细胞萎缩死掉，等胰腺里只剩下胰岛，再提取。他说服生理学教授麦克劳德借给他一间实验室、十只狗和一个叫贝斯特的医学生助手。那年夏天，两人从结扎后的胰腺里提出了能降糖的提取物，注射给胰腺被切除、已经昏迷的糖尿病狗，狗的血糖掉了下来，重新站了起来。

提取物太粗，直接给人用会起脓包。生物化学家科利普加入，用酒精沉淀法做出了足够纯的制剂。1922 年 1 月，14 岁的伦纳德·汤普森成为第一个接受注射的病人——第一次注射效果不佳还引发过敏，科利普改进了配方，十一天后的第二次注射，男孩的血糖从 520 降到 120。几个月后，多伦多病房里那些饥饿疗法中等死的孩子被一个个注射唤醒，有的当场能下床走路。1923 年，诺贝尔奖火速颁给班廷和麦克劳德——从发现到诺奖只用了一年多，历史上绝无仅有（班廷愤怒于贝斯特被忽略，把自己的一半奖金分给了他；麦克劳德也分给了科利普）。

大白话：胰岛素不是被"发明"的，是被"捞出来"的。难点从来不在证明它存在，而在绕过胰腺自己消化自己的这个陷阱。

一美元专利与药厂接力

班廷、贝斯特和科利普把胰岛素专利以每人一美元的价格卖给了多伦多大学——班廷说"胰岛素不属于我，它属于全世界"。但"属于全世界"不等于"能到病人手上"：全校的产量只够几个病人。礼来公司接手，用屠宰场的牛和猪胰腺大规模提取，一年内就让胰岛素成了美国普通药房买得到的药。此后五十年，糖尿病人打的都是动物胰岛素——一天一头牛的胰腺只够一个病人用几天，全世界的屠宰场都变成了药厂的原料车间。

原理：一把打开细胞大门的钥匙

胰岛素本质上是一个"开仓指令"。吃完饭血糖升高，胰岛 β 细胞释放胰岛素；血液里全身细胞表面都有胰岛素受体（嵌在细胞膜上的一台信号机器），胰岛素插进去，细胞就把葡萄糖转运蛋白摆到表面、把糖拉进细胞里烧掉或存成糖原和脂肪。1 型糖尿病是没有钥匙，2 型糖尿病（另一回事，占九成以上）是锁生锈了——细胞对胰岛素不再敏感，即胰岛素抵抗。这决定了治疗的差别：1 型缺什么补什么，必须注射胰岛素；2 型要先想办法让锁恢复灵敏。

为什么胰岛素只能打针不能吃？因为它是蛋白质——由 51 个氨基酸折叠成的小蛋白——吞下去会被胃肠道的消化酶当成食物分解掉。这是所有蛋白类药物的共同宿命，也是后面很多章节的伏笔：蛋白药改变了制药业，但至今改变不了"注射"这件事。

从猪到酵母：第一次"转基因"制药

动物胰岛素有两个问题：和人胰岛素差几个氨基酸，少数人会过敏；而且受限于屠宰量。1978 年，一家刚成立两年的小公司基因泰克做到了一件当时听起来像科幻的事：**把人的胰岛素基因剪下来，插进大肠杆菌，让细菌替我们生产人的胰岛素**。这就是重组 DNA 技术（把不同物种的 DNA 拼接起来，让微生物当人用药厂）。1982 年，礼来以"优泌林"的名字把它推向市场——这是人类第一个获批的重组 DNA 药物。

优泌林的意义超出胰岛素本身：它证明了"药可以不从自然界提取，而是由细胞工厂按图纸生产"。今天你在第十三章会看到的 GLP-1 药物、第十章的单克隆抗体，全部是这条产线的后代。如果说阿司匹林开创了"改造小分子"的时代，优泌林就开创了"编程生命来制药"的时代。

第六章 · 一个日本人的六千种霉菌

如果按"救过的人命"排名，他汀类很可能是二十世纪后半叶的第一名。心梗和中风是人类第一大死因，而他汀把"降胆固醇"从一句空泛的医嘱变成了每天一片的药。但它的故事开头，是一个日本人在十七年里筛了六千多种霉菌。

先立靶子，再找子弹

到他汀登场前，前面几章的药有一个共同点：先发现效果，后明白原理——阿司匹林用了七十年才知道 COX，青霉素上市时也没人懂细胞壁。他汀走了一条全新的路：**先选定一个明确的分子靶点，再地毯式地寻找能打中它的物质。**

背景是一个悬了半个世纪的科学悬案：胆固醇到底是不是心梗的元凶？早在 1913 年，俄国病理学家安尼奇科夫就发现喂胆固醇的兔子血管里长出了粥样斑块。但"血胆固醇高→心梗"这条链条上缺一个关键环节：血里的胆固醇大半是肝脏自己合成的，光靠少吃胆固醇用处有限。要想真正降下去，得掐断肝脏的合成线。这条线上有一个总闸门：HMG-CoA 还原酶——肝脏合成胆固醇的流水线上最上游、最关键的限速酶。掐住它，整条线就慢下来。1970 年前后，没有人知道自然界里存不存在能掐住它的东西。

六千种霉菌的赌注

远藤章是三共制药（今天的第一三共）的研究员。他的推理非常"微生物学家"：胆固醇是细胞膜的必需建材，如果某种微生物能分泌一种物质阻断胆固醇合成，那它对依赖外源胆固醇的其他微生物就是一件化学武器——所以这东西在自然界*很可能存在*，只是没人找过。

于是他用了最笨也最可靠的办法：筛。1971 年起，他的团队收集土壤和谷物样本，分离出一种又一种霉菌，逐一测提取物能不能抑制 HMG-CoA 还原酶。两年，六千多种霉菌，全部阴性。第 6000 多种——从京都一家粮店的糙米里分离出的桔青霉——终于有了活性。1973 年，活性物质被分离出来，命名为美伐他汀（compactin）。它抑制酶的效率高达惊人，纳克级别就能起效。

大白话：远藤章的逻辑是"既然有人想断这条流水线，自然界大概率已经造出了扳手"。他不赌运气落在培养皿上，他把运气变成了一台六千次的抽奖机——只要概率不为零，次数够多就一定中奖。

差点死掉的神药

美伐他汀的动物实验一帆风顺，眼看要进临床，三共内部却传出消息：长期高剂量给狗服用后，部分狗出现了肠道淋巴瘤样的病变（后来有人质疑这个结论的可靠性）。公司吓退了，项目冻结。远藤章不甘心，几乎是以"地下工作"的方式把药偷偷给了大阪一位医生试用于家族性高胆固醇血症的重症病人——一种遗传病，病人天生 LDL（"坏胆固醇"）爆表、十几岁就心梗。结果：LDL 应声而降，效果远超当时所有药物。

真正的接棒者在大西洋对岸。默克公司的团队读到了远藤章 1976 年发表的论文，沿着同样的思路从另一种霉菌（土曲霉）里找到了几乎同族的分子洛伐他汀，并顶住内部对安全性的恐惧（他们也被美伐他汀的狗实验吓过）推进了临床试验。1987 年，洛伐他汀获 FDA 批准，成为第一个上市的他汀。随后辛伐他汀、阿托伐他汀（就是第一章那颗年销一百三十亿美元的立普妥）相继登场。

原理：骗肝脏打开"回收模式"

他汀在分子层面的动作干净利落：它的分子形状酷似 HMG-CoA 还原酶的原料，插进酶的活性口袋把它占住——竞争性抑制，流水线降速。但真正精妙的是第二层：肝细胞发现"自产胆固醇"减产，会启动应急预案——在细胞表面摆上更多 LDL 受体（专门从血液里抓取 LDL 颗粒回收胆固醇的"抓钩"）。**肝脏从"自产"切换到"回收"，血里的坏胆固醇就被一勺一勺捞走了。**他汀降的是血胆固醇，动的是肝脏的代谢决策。

最后一环证据在 1994 年补齐：北欧辛伐他汀生存研究（4S）证明，给冠心病患者吃他汀，总死亡率下降约三成——这是第一次有降脂药证明能"救命"而不只是"降数字"。胆固醇假说至此变成胆固醇事实。远藤章后来获得了拉斯克奖（2008），但他和他老东家三共都没从他汀上赚到大钱——三共放弃了美伐他汀的海外专利布局。科学上的远见和商业上的回报，并不总是一起到账。

下一章换一个完全不同的场景：一种同样来自天然产物的神药，它的寻找不是从实验室开始的，而是从一本一千七百年前的中国古籍开始的。

第七章·古籍里的分子

青蒿素是这本书里唯一"源自中国"的神药，也是当代抗疟的基石——以它为核心的联合疗法至今每年救回数十万条命。它的故事几乎是一场方法论的实验：当全世界的筛选机器都找不到药的时候，答案藏在一本一千七百年前的古书的一句话里。

523：一项战争催生的秘密工程

1960 年代，越南战争正酣。疟疾在热带丛林里造成的减员超过战斗伤亡——北越向中国求援。1967 年 5 月 23 日，中国启动了一个以日期命名的秘密项目"523 工程"，调集全国六十多家单位、五百多名科研人员，目标只有一个：找到抗疟新药。

当时的国际背景：疟原虫对老牌抗疟药氯喹的耐药性正在全球蔓延，美国人也在筛药（美军筛选了二十多万种化合物，最终出了甲氟喹），而中国既缺化合物库也缺设备，走的路线之一就是把宝押在传统草药上。1969 年，39 岁的中医研究院研究员屠呦呦接手了其中的中药筛选任务。

一句话改变了一条工艺路线

屠呦呦的团队系统筛了两千多个方药、几百种提取物，青蒿（黄花蒿）一度表现出抑制疟原虫的活性，但结果忽高忽低、无法重复——青蒿眼看就要像其他几百个候选一样被划掉。转折点是她重读东晋葛洪的《肘后备急方》，里面治疟的方子写着："青蒿一握，以水二升渍，**绞取汁**，尽服之。"

关键在于古人没用水煎——用的是冷水浸泡后绞汁。屠呦呦意识到：高温煎煮可能把有效成分破坏了，所以她的提取物活性飘忽不定。1971 年，她改用沸点只有 35 摄氏度的乙醚低温提取，得到的提取物对鼠疟和猴疟的抑制率达到百分之百。1972 年，团队从中分离出纯的化合物，定名青蒿素。

大白话：古籍的价值不在于“古人早就知道答案”——他们并不知道分子是什么——而在于保存了一条工艺线索：别加热。一句话纠正了一个实验室两年的失败。

一个奇怪的分子

青蒿素的结构 1975 年才完全解析清楚，结果出乎所有人的意料：它是一种倍半萜内酯（由植物萜类化合物构成、带内酯环的天然分子），结构上最扎眼的是一座过氧桥——两个氧原子手拉手嵌在分子里。化学家的第一反应是“这不可能稳定”：含过氧桥的分子通常脾气暴躁，碰一下就分解。青蒿素偏偏既稳定又能口服吸收。

这座桥正是它的武器。疟原虫寄生在红细胞里，靠啃食血红蛋白为生，消化过程会释放出游离的铁离子和血红素。铁离子遇到过氧桥，像一根火柴划着了引信——过氧桥断裂，分子瞬间变成一堆自由基碎片，在疟原虫内部四处炸开，破坏它的膜和蛋白。而健康的红细胞里没有游离铁，引线点不着。**青蒿素是一颗只对“正在吃血的疟原虫”起爆的定向炸弹**——这也是它起效极快（几小时内清除大部分原虫）、副作用又相对小的原因。唯一的问题是它代谢也快，单打独斗容易漏网，所以现在一律以青蒿素类联合疗法（ACT）使用：快刀的青蒿素衍生物先扫掉九成九，长效的搭档药负责清场。

迟到四十年的承认

受时代所限，青蒿素早期成果只在国内会议和 1977 年的《科学通报》上以“青蒿素结构研究协作组”名义匿名发表，国际上几乎无人知晓。直到 1980 年代世卫组织介入、2000 年代 ACT 成为全球疟疾标准疗法，这个分子的身世才被重新发掘。2011 年屠呦呦获拉斯克奖，2015 年获诺贝尔生理学或医学奖——拉斯克奖颁奖词里那句关键的评价是，她的贡献是发现了青蒿素，“以及”低温提取这条工艺路线。

这个细节对本书的主题格外重要：青蒿素和青霉素一样，证明“找到活性物质”只是半程；决定成败的往往是工艺——弗莱明的菌株败给了哈密瓜，水煎的青蒿败给了乙醚。下一章，故事回到现代大药企的实验室：一种治心脏病的候选药，临床试验一败涂地，却因为一个“尴尬的副作用”起死回生。

第八章·治心脏病的药成了蓝色小药丸

前面七章的药，无论靠运气还是靠筛选，至少在发现时人们知道它们能治什么。这一章的主角完全相反：它是为了治心脏病设计的，临床试了一败涂地，然后因为男人们不肯退还剩下的药片，成了 1990 年代最轰动的药。

一个针对心绞痛的精密设计

1980 年代末，辉瑞在英国桑威奇的研究中心启动了一个项目，目标：心绞痛。背景知识当时已经齐备——血管舒张的核心信号是一氧化氮（NO，一种气体信号分子，身体会用它来让血管平滑肌放松），它通过提升细胞内的 cGMP（一种"第二信使"，相当于把"放松"指令在细胞内部放大的传令兵）来扩张血管、增加心脏供血。问题在于 cGMP 会被一类叫 PDE 酶（磷酸二酯酶，专门负责"销毁"传令兵、把信号关掉的酶）降解。逻辑很直白：**抑制 PDE，传令兵活得久一点，血管就扩得久一点。**

PDE 是个大家族，不同亚型分布在不同组织。辉瑞的团队精确锁定了第 5 号亚型（PDE5）——当时认为它在血管壁平滑肌中表达较多——并设计出高选择性的抑制剂 UK-92480，也就是后来的西地那非（sildenafil）。这是教科书级别的"理性设计"：先画信号通路，再选开关，再做分子。

临床试验：坏消息和怪消息

1991 年起，西地那非进入心绞痛的临床试验。坏消息很快来了：扩张冠状动脉的效果平平，剂量上不去，作为心脏药看不到前途。怪消息同时来了：分发给受试者的剩余药片，男性病人怎么也不肯退回来，有人甚至找各种理由多领。追问之下，一个"副作用"浮出水面——勃起功能明显改善，包括一些多年阳痿的病人。

辉瑞的科学家意识到这不是笑话，而是另一个靶点被击中了。勃起本质上是一个血管事件：性刺激让阴茎海绵体的神经释放一氧化氮，cGMP 升高，海绵体平滑肌放松，动脉血大量灌入。而 PDE5 恰好也大量分布在海绵体组织里——西地那非抑制它，等于把"充血"这个信号人为延长。**同一个分子、同一个机制，换了一个器官，就从失败的心脏药变成了革命性的**

药。对没有性刺激的人它不起作用——因为它不是催情药，它只是不让"放松"信号被提前掐断。

蓝色小药丸

辉瑞火速调转船头，针对勃起功能障碍（ED）重做临床。1998 年 3 月，FDA 批准万艾可（Viagra）上市，它成为史上上市最快达到十亿美元年销售额的药之一——第一年就开出数百万张处方。它还顺手干了一件社会层面的事：ED 从一件羞于启齿的私事，变成可以在诊室里讨论的病，泌尿科门诊量因此大涨，大量糖尿病、心血管问题在求诊 ED 的过程中被顺带发现。

大白话

大白话：西地那非对心脏不算好药，是因为心脏血管的 PDE5 分布没想象中密集；但海绵体恰好是 PDE5 的"富矿区"。药没变，是"哪块组织里这个酶多"的解剖学事实变了。

它没有教会我们"靠运气"

伟哥常被讲成"意外发现"的段子，但它和弗莱明的运气完全是两种东西。弗莱明是撞见了一个不知道原理的现象；辉瑞是**彻底理解原理之后，发现最初选错了适应症**。真正值得记住的是辉瑞的应对：没有因为"心脏药失败"就砍掉项目，而是顺着受试者不退药这个反常数据往下挖——研发里有个不成文的规矩，数据里所有"不合理"的地方都值得多看一眼，那里要么是错误，要么是新大陆。

故事还有个漂亮的回声：西地那非后来又找到了第三个适应症——肺动脉高压（肺部血管的 PDE5 同样密集），以另一个商品名上市。一个分子，三个器官，三次重生。下一章的主角也是"先懂原理再动手"，但它走到更彻底的一步：人类第一次在设计药物之前，就精确知道了癌细胞和正常细胞的差别在哪一个字母上。

第九章·给癌细胞定制一把钥匙

这本书前半部分的药有一个共同点：先有了药，再搞清楚原理。2001 年上市的格列卫把这个顺序彻底倒了过来：先精确搞清楚一种癌症的全部病因——具体到哪两条染色体交换了片段——然后照病因画图纸、造药。它是现代“靶向药”的开山之作，《时代》周刊称它为“射向癌症的魔法子弹”。

先把病因压缩到一根染色体

慢性髓性白血病（CML）是一种血液癌症：骨髓里的粒细胞不受控制地疯长。1960 年，费城的两位研究者诺威尔和亨格福德在 CML 病人的癌细胞里发现，22 号染色体短了一截——这是人类第一次把一种癌症和一个具体的染色体异常挂上钩，这根短染色体被命名为费城染色体。1973 年，芝加哥的珍妮特·罗利看清了真相：22 号染色体不是“丢”了一段，而是和 9 号染色体交换了片段——易位（两条染色体互换了一段 DNA，像两本书撕下几页互相粘错）。

这次粘错制造出一个自然界本不存在的杂种基因 BCR-ABL：9 号的 ABL 基因被接到了 22 号 BCR 基因的后面。ABL 本来是一种酪氨酸激酶（一种“分子开关”，往别的蛋白上贴磷酸标签、发出“细胞分裂”的信号），平时受严格管控；被 BCR 拼接之后，这个开关卡在“开”的位置——细胞收到永不停歇的分裂命令，癌变。到 1980 年代末，CML 的因果链已经完整到残忍的程度：**一种癌症，一个基因，一个卡死的开关。**

照着开关造钥匙

1980 年代末，汽巴-嘉基（后来的诺华）的化学家尼克·莱登团队手里有一类抑制蛋白激酶的化合物骨架，肿瘤学家布莱恩·德鲁克找上门来，问能不能针对 BCR-ABL 改造它。团队做的事就是第九章标题的字面意思：ABL 激酶像一台靠 ATP（细胞能量分子）驱动机器，ATP 插进机器的燃料口才能工作；他们改造的分子 CGP57148——后来的伊马替尼（imatinib，商品名格列卫）——形状刚好能严丝合缝地堵进这台坏机器的燃料口，ATP 进不去，开关再卡死也发不出信号。正常细胞里还有其他激酶，但伊马替尼对 BCR-ABL 的结合特别牢、对多数正常激酶影响很小——这就是“靶向”二字的含义。

中间有个插曲几乎杀死这个项目：德鲁克求药厂推进临床时，汽巴-嘉基内部兴趣寥寥——CML 全球每年新发病例只有几万，市场太小，而且"只堵一个开关就能治癌"在当时听起来太天真。德鲁克缠了公司好几年，加上动物实验数据漂亮，才换来 1998 年的一期临床。

临床试验史上的奇观

1998 年 6 月，第一批 CML 病人开始服用伊马替尼。结果到了近乎离奇的程度：干扰素治疗失败、生命进入倒计时的病人，每天一片药，白细胞计数在几周内几乎全数回落到正常范围——一期临床本来只是测安全性，却测出了近乎百分之百的完全血液学缓解率（54 名病人中 53 名）。病人论坛上的口耳相传让试验名额一号难求。2001 年 5 月，FDA 在二期临床数据出来后就火速批准——**从首次人体试验到获批只用了不到三年**，在"十年十亿"的行业里是闪电。今天的数据更惊人：按时服药的 CML 病人，预期寿命已接近正常人。一种曾经的绝症，被变成了一种每天吃片药的慢性病。

大白话

大白话：传统化疗是地毯式轰炸——杀一切分裂快的细胞，所以连头发和肠胃一起遭殃；格列卫是狙击——它只认得癌细胞里那把卡死的开关，而那种开关正常细胞根本没有。

它改写的游戏规则

格列卫给后来的所有靶向药留下了三条范式：第一，**癌症可以按分子病因分类**——同一种癌按基因分型，不同靶点用不同药；第二，先找到"驱动基因"再设计药物是可行的，不再是幻想；第三，它也提前剧透了靶向药的天花板——癌细胞会进化出燃料口形状改变的突变，让钥匙插不进去（即耐药），应对之法是做二代、三代抑制剂，或者联合用药。这个"打地鼠"游戏至今仍在继续。

但伊马替尼有个天生的限制：它是小分子，能钻进细胞内部。如果靶子在细胞表面——比如癌细胞外壳上某种超量表达的蛋白——小分子够不着，怎么办？下一章的单克隆抗体就是答案，它还顺便诞生了史上销售额第一的药。

第十章·给免疫系统装上瞄准镜

格列卫证明了小分子能钻进细胞堵开关，但制药界很快撞上一堵墙：很多重要靶点不在细胞里面，而在细胞表面——或者干脆漂浮在血液里。小分子要么进不去，要么选择性不够。解决这个问题的工具，来自免疫系统自己的军火库：抗体。围绕它诞生了两种改变行业的药：抗癌的赫赛汀，和史上销售额最高的修美乐。

给 B 细胞办"克隆工厂"

抗体是 B 细胞制造的 Y 形蛋白，顶端两只"手"专门抓一种特定分子（抗原），尾巴则召唤免疫系统来处理被抓到的东西。天然状态下，一次感染会让几千种 B 细胞各产各的抗体——混合物，没法当药。1975 年，科勒和米尔斯坦发明了单克隆抗体技术：把一个产特定抗体的 B 细胞和永不死的骨髓瘤细胞融合，得到的杂交瘤既能无限增殖又只产一种抗体——相当于给抗体建了条生产线。两人后来拿了诺贝尔奖。此后几十年，技术一路从"鼠源"（人免疫系统会排斥老鼠蛋白）进化到"人源化"再到"全人源"，抗体才真正成为药。

赫赛汀：先测基因，再谈用药

1980 年代，基因泰克的乌尔里希团队克隆出 HER2 基因（一种接收"生长"信号的受体蛋白，相当于细胞表面的天线），UCLA 的肿瘤学家斯拉蒙紧接着证明了它在临床上的含义：约两三成乳腺癌病人的癌细胞表面疯狂超量表达这种受体——正常细胞表面两万根，这些癌细胞表面可达两百万根。天线密度大一百倍，生长信号就被放大成癌变；这类乳腺癌特别凶、特别容易复发。

但反过来看，两百万根天线也是癌细胞身上一面醒目的旗子。基因泰克造出针对 HER2 的人源化抗体曲妥珠单抗（trastuzumab，商品名赫赛汀），它干两件事：一是抱住 HER2 天线，阻断生长信号；二是尾巴朝外，召唤免疫细胞来杀被标记的癌细胞。1998 年获批，HER2 阳性乳腺癌的死亡率应声下降约三分之一。

比药本身影响更深的是它立下的规矩：**病人先做基因检测，HER2 阳性的才用赫赛汀**。这是"伴随诊断"的起点——药不再对"乳腺癌"这个病名负责，只对"HER2 阳性乳腺癌"这个分子分型负责。今天肿瘤科的整个玩法（测基因、找靶点、配靶向药）就是从这里长出来的。

修美乐：史上最畅销药的朴素原理

另一种抗体药走了完全不同的路。TNF- α （肿瘤坏死因子，免疫系统里的一枚"总攻信号弹"，负责调动炎症反应）在类风湿关节炎、克罗恩病等自身免疫病里被错误地持续释放——免疫系统把自身组织当敌人打，TNF- α 就是冲锋号。思路直接到近乎粗暴：造一种抗体，漂浮在血液里专门抓住 TNF- α ，把信号弹没收，炎症自然退潮。

这个分子就是阿达木单抗（adalimumab，商品名修美乐），2002 年获批——它还是第一个"全人源"单抗（用噬菌体展示技术筛选出来的，分子从头到脚都是人类抗体的样子，几乎不引起排斥）。之后二十年，它陆续拿下类风湿、银屑病、强直性脊柱炎等十几个自身免疫适应症，年销售额在巅峰期超过二百亿美元，是制药史上累计销售额最高的药。

大白话

大白话：小分子像特制的钥匙，要插进锁孔才起作用，所以只能在细胞内外找"锁孔"；抗体像贴了照片的通缉令，只要在血液里漂着的坏蛋，看一眼就能按住——它的战场是"够得着"的一切表面。

两种药的共同遗产

赫赛汀和修美乐，一个打细胞表面的天线，一个抓血液里的信号弹，合起来证明了抗体作为药物平台的灵活性：靶点换一个，抗体换一双"手"就行，Y 形骨架和生产工艺基本可以复用。抗体药由此从 1990 年代的边缘技术变成今天全球药企管线的主力——第十二章的 PD-1 抑制剂、第十五章的 ADC，全都是这个 Y 形骨架的后代。而它们的制造方式，正是第五章优泌林开创的那条路：把基因插进细胞，让细胞工厂替我们折叠蛋白——只不过工厂从大肠杆菌换成了哺乳动物细胞。

下一章换一个角度：一种药把一种传染病"治愈"了——是真的治到断根——然后制造了一个商业上的悖论：病人吃三个月就好，从此再也不是客户。这么好的药，公司怎么赚钱？

第十一章·把丙肝治没了的药

这本书里大多数药的商业模式都很好理解：慢性病药，病人吃一辈子。这一章的药制造了制药史上最奇特的悖论——它把一种慢性传染病彻底治愈了。病人吃三个月，病毒清零，从此再不需要它。生意角度这是灾难：客户被自己消灭。它的定价和收购因此成了全民辩论，而它背后的科学，其实是对格列卫逻辑的另一种演绎。

丙肝：一个"沉默"了几十年才被看见的病毒

丙型肝炎病毒（HCV）1989 年才被分离鉴定（此前它只叫"非甲非乙肝炎"），科学家霍顿团队靠分子克隆技术从感染的黑猩猩血液里把它钓了出来。全球感染者当时估计七八千万。它沉默而耐心：多数人感染后几十年没有症状，病毒在肝脏里缓慢复制，两三成慢性感染者在二三十年后走向肝硬化或肝癌。老疗法是干扰素加利巴韦林——打一年针，伴随抑郁、脱发、高烧般的副作用，治愈率只有一半左右。它是在"熬"病人，不是在治病。

原理：给病毒的复印机塞一张坏纸

HCV 是一种 RNA 病毒，复制的核心机器叫 NS5B 聚合酶（一台把病毒 RNA 当模板、照着抄出新 RNA 的"复印机"）。制药公司 Pharmasset 的化学家迈克尔·索菲亚领导的团队设计了一个绝妙的破坏方案：造一个假原料。分子 索非布韦（sofosbuvir）长得和 RNA 的天然原料（尿苷核苷酸）几乎一模一样，复印机分不清，顺手把它拼进正在合成的病毒 RNA 链——但这个分子的"接头"被改造过，一旦接上去，后面什么都接不上了。**复印中止，链条当场作废**。这叫"链终止剂"。

设计里还有一层工程美感：核苷酸类分子带电，进不了细胞，而且直接服用会在血液里被分解。索非布韦是个前药（分子外面包了一层伪装外壳，让它能被肠道吸收、混进肝细胞；进了细胞后外壳被酶脱掉，露出真身再被磷酸化激活）。伪装、潜入、激活、卡死复印机——整套动作在分子出厂前就被设计好了。针对人类复制的 HIV 药物里也大量使用同类思路，但索非布韦把它做到了一个新高度：口服、一天一片、对几乎所有基因型的丙肝病毒都有效。

110 亿美元的豪赌

Pharmasset 是个小生物技术公司，没钱自己完成大规模临床。2011 年底，吉利德科学以 110 亿美元收购 Pharmasset——当时它最重要的资产就是这颗还没上市的药。业界一片哗然：为一个二期临床阶段的分子花 110 亿？吉利德 CEO 约翰·马丁赌的是丙肝病人池的规模和治愈率。2013 年 12 月，索非布韦（商品名 Sovaldi）获批，临床试验治愈率超过九成，疗程十二周、全口服、副作用轻微。约一年后上市的复方 Harvoni 把治愈率推到接近百分之百。人类历史上第一次，一种慢性病毒感染可以被一颗药"清零"。

马丁赌赢了：Sovaldi 上市第一年销售额超过一百亿美元，是史上卖得最快的药。

悖论：治愈是最好的疗效，最差的生意？

争议随之而来：美国定价一个疗程八万四千美元——"一天一千美元一片药"成了国会听证会和媒体头条。辩护方的逻辑呼应第一章：这八万多美元买断了本来会发生的肝硬化、肝移植（一次移植费用几十万美元），医保其实是省钱的一方。批评方则指出，这个定价让美国监狱系统、医疗补助计划根本无力给所有感染者用药。

然后是商业悖论如期而至：病人被一批批治愈，美国丙肝"存量病人池"迅速见底，吉利德丙肝产品线收入从 2015 年的一百九十亿美元峰值一路下滑。埃及、印度等地的政府则直接绕开专利，用授权仿制让治疗成本降到一疗程一百美元以内——结果是埃及用几年时间把全国丙肝患病率从全球最高打到接近清零，被世卫组织树为消灭丙肝的样板。**同一种药，在美国是"太贵"的代名词，在埃及是公共卫生史上最划算的交易之一。**创新药定价这道题，到今天没有标准答案——它本质上是第一章"专利悬崖"机制的又一次上演：独家期内尽量收回成本，同时被全世界指责。

下一章转向过去十年肿瘤界最响的名字：PD-1。它不是去杀癌细胞，甚至不认识癌细胞——它只负责一件事：把免疫系统脚上被癌细胞踩住的刹车，松开。

第十二章·松开免疫系统的刹车

前面所有抗癌药——化疗也好，格列卫、赫赛汀也好——目标都是癌细胞本身：毒死它、堵它的开关、标记它的天线。过去十年最轰动的抗癌药，思路完全反过来：它根本不碰癌细胞，它只碰你自己的免疫细胞。结果，一些曾经活不过一年的晚期癌症，第一次出现了"治愈"这个词。

免疫系统的刹车踏板

先建立一个背景：你的免疫系统一直在杀癌。人体每天产生的突变细胞里总有几个往癌变的方向走，是 T 细胞（免疫系统的"杀手部队"）在它们成气候之前逐个清除。那么肿瘤为什么还能长起来？因为 T 细胞身上装着刹车——几套防止免疫反应过度、误伤自身的"检查点"分子。其中最重要的一套叫 PD-1：T 细胞表面的一个受体，当它被结合时，T 细胞就被强制"收工"。这是进化留下的保护机制，防止免疫系统把自身组织烧掉。

癌细胞的阴险之处在于：**它学会了踩这个刹车**。很多肿瘤细胞在表面大量表达 PD-1 的配体 PD-L1——相当于举着一块"自己人，别开枪"的牌子。T 细胞围上来，一接触，PD-1 被结合，杀手部队原地解散。肿瘤就这样在免疫系统眼皮底下长大。

一个日本免疫学家的三十年

PD-1 分子 1992 年由京都大学的本庶佑实验室发现——当时他甚至不知道它是干什么的，只是发现一个"细胞死亡时活跃的基因"，名字 Programmed cell Death 1 由此而来（后来发现它和细胞凋亡的关系其实不大，真正的功能是免疫刹车）。本庶佑用基因敲除小鼠一点点逼近真相：敲掉 PD-1 的小鼠，免疫系统失控攻击自身——原来这是个刹车。与此同时，美国的詹姆斯·艾利森在研究另一个刹车 CTLA-4，并在 1990 年代提出了当时被视为疯狂的设想：**如果松开刹车，免疫系统会不会自己去杀癌？**他顶着整个学界的怀疑——癌症免疫疗法在当时的名声接近江湖骗子——证明了 CTLA-4 抗体能让小鼠的肿瘤消退。2011 年，针对 CTLA-4 的伊匹单抗获批，成为第一个"检查点抑制剂"。2018 年，本庶佑和艾利森共享诺贝尔奖。

可瑞达：黑色素瘤之后，一切变了

PD-1 抑制剂的临床爆发更猛。2014 年，两种 PD-1 抗体先后获批：纳武利尤单抗

（Opdivo）和帕博利珠单抗（Keytruda，可瑞达）。标志性战场是晚期黑色素瘤——过去确诊后中位生存期不到一年、化疗基本无效的病，PD-1 抑制剂让一部分病人的肿瘤明显缩小，而且缓解是持久的：随访十年，仍有两三成当年的晚期病人活着。最有名的病人是美国前总统卡特，2015 年 91 岁时黑色素瘤脑转移，用了可瑞达，几个月后脑部扫描已无可见病灶。

更颠覆的是适应症的扩张方式。传统抗癌药按器官分类（肺癌药、乳腺癌药）；PD-1 抑制剂按"刹车"分类——只要肿瘤靠 PD-L1 躲避免疫，理论上都能用。到今天，可瑞达已拿下四十多种适应症，年销售额超过二百五十亿美元，接棒修美乐成为全球药王。2017 年，FDA 还批准它用于"高微卫星不稳定"的肿瘤——**人类历史上第一次，一种抗癌药的适应症不按长在哪来划分，而按分子特征来划分**。这是第十章赫赛汀"分子分型"逻辑的彻底版。

大白话

大白话：化疗是给肿瘤扔炸弹，靶向药是拆它的引擎，PD-1 抑制剂是解开你自己警犬嘴上的套子——狗本来就认识坏人，只是被坏人递的"免检牌"骗住了。

代价与边界

松开刹车的代价也符合逻辑：免疫系统失去约束后，有时会攻击自身——肺炎、结肠炎、甲状腺炎，免疫相关副作用是这类药的标志性风险，严重时需要再用免疫抑制剂把免疫系统压回去。而且它对"冷肿瘤"（免疫细胞根本就没渗透进去的肿瘤）几乎无效——嘴里没套着的警犬，解不解套都一样。这就是为什么今天的肿瘤治疗正在走向"组合拳"：检查点抑制剂负责解刹车，化疗/放疗/ADC 负责把肿瘤打成"热"的。下一章我们暂时离开肿瘤，去看另一种席卷全球的药——它的靶点不在癌，而在每个人的食欲和血糖：GLP-1。

第十三章·一种激素撬动千亿市场

这本书写到这里，每颗神药征服的都是一种病：感染、糖尿病、癌症、丙肝。最后两章的主角征服了更大的东西——一种是几乎人人都可能得的代谢状态（肥胖），一种是人类制造药物的方式本身。先讲前者：GLP-1 类药物，2020 年代全球制药业最疯狂的增长故事。

肠道分泌的一种"管家激素"

1980 年代，科学家在研究肠道激素时发现了一种由肠道 L 细胞分泌的短肽：GLP-1（胰高血糖素样肽-1）。它的本职工作堪称精妙——它是"肠促胰岛素"，吃完饭肠道把它释放出来，它去胰岛只做一件事：**只有当血糖已经升高时，才催促胰岛分泌胰岛素**。血糖正常时它就闭嘴。这个"条件触发"设计和老一代降糖药（不分场合硬催胰岛素的磺脲类）相比是降维打击——后者常常把血糖催过头，造成危险的低血糖；GLP-1 则自带刹车，只在需要时工作。同时它还延缓胃排空（食物在胃里待得久一点）、并直接作用于下丘脑的食欲中枢告诉大脑"饱了"。

一个完美的降糖分子，只有一个致命缺陷：**它在血液里的半衰期只有约两分钟**——一种叫 DPP-4 的酶像碎纸机一样把它秒撕。身体要的就是这个效果（信号发完立刻清除），但对药厂来说，一个两分钟的分子没法当药。GLP-1 药物史的后三十年，本质上就是和这两分钟作战的历史。

毒蜥蜴给出的第一条路

第一个破局者来自沙漠。1992 年，内分泌学家约翰·恩从希拉毒蜥（一种生活在美国西南沙漠的蜥蜴）的毒液里分离出一种肽 exendin-4——它和人的 GLP-1 有大约一半的氨基酸相同，功能相同，但结构上的差别让 DPP-4 的碎纸机卡壳：它的半衰期有几个小时。恩想把它开发成药，找遍大药厂无人理睬，最终小厂 Amylin 接盘，和礼来合作做出艾塞那肽，2005 年获批——第一个 GLP-1 类降糖药，每天两针。随后诺和诺德把人源 GLP-1 分子改造、挂上一条脂肪酸尾巴（让它搭乘血液里的白蛋白"班车"，被缓慢释放），做出利拉鲁肽（2010 年），一天一针。

大白话：整个 GLP-1 工程就一个问题——怎么把一个两分钟的信号拉长成一天、再拉长成一周。毒蜥的办法是换分子，诺和诺德的办法是给它挂个慢释放的"书包"。

司美格鲁肽：一周一针与肥胖症

利拉鲁肽之后，诺和诺德把脂肪酸尾巴和保护位点做到极致，造出了司美格鲁肽（semaglutide）：半衰期约七天，一周一针。2017 年它以降糖药 Ozempic（诺和泰）获批；但它身上一直藏着一个被临床医生注意到的"副作用"——病人普遍瘦了，而且瘦得不少。药理上完全说得通：延缓胃排空加直接压制食欲中枢。诺和诺德索性把剂量提高，直接以肥胖症为适应症做临床，2021 年 Wegovy（诺和盈）获批：在大型试验中，受试者平均减重约 15%——这在此前只能靠减重手术达到。随后礼来的替尔泊肽（同时激活 GLP-1 和 GIP 两种受体）把平均减重推到两成以上。

后果是商业史上罕见的爆炸：Ozempic 和 Wegovy 全球断货，诺和诺德一度成为欧洲市值最高的公司，市值超过整个丹麦的 GDP。更重要的事实在 2023 年揭晓：SELECT 试验证明，司美格鲁肽让超重且有心血管病的非糖尿病人心梗、中风和心血管死亡风险下降约两成——减重之外，它对心脏有独立的保护。这意味着它不是"美容药"，而是一类代谢疾病的基础用药。

为什么这一章属于"原理"而非"故事"

GLP-1 故事里最值得理工读者带走的不是财富神话，而是**半衰期工程**这个概念：一个天然信号分子能不能成为药，往往不取决于它"干什么"（GLP-1 的功能 1985 年就清楚了），而取决于能不能解决"它活多久、到得了哪"这类药代动力学问题。Exendin-4 换分子、利拉鲁肽挂脂肪酸、司美格鲁肽一周一针、口服版用吸收促进剂——四十年的迭代全部围着同一个物理约束打转。理解了这一章，第十四章 mRNA 技术为什么需要"脂质纳米颗粒"这种运载工具，就毫无理解障碍了——那是同一个问题的另一种形态。

第十四章 · 把人体变成药厂

2020 年 12 月，距离新冠病毒基因序列公布不到一年，第一批 mRNA 疫苗开始接种。这个速度震惊世界——传统疫苗开发通常要五到十年。但这"一年奇迹"其实是一场长达三十年的跋涉的最后冲刺，主角是一位被降职、被砍经费、差点离开学术界的研究员，和两个让"把图纸直接发给人体细胞"成为可能的工程突破。

一个简单到疯狂的设想

所有蛋白类药物——第五章的胰岛素、第十章的抗体——都是同一个模式：在工厂的细胞罐里生产蛋白，纯化，注射给病人。mRNA 技术的设想反其道而行：**不生产蛋白，只生产"生产蛋白的图纸"**。mRNA（信使 RNA，细胞里把 DNA 上的基因信息抄写下来、送到蛋白装配车间的工作单）就是那张图纸。把一段编码目标蛋白的 mRNA 送进人体细胞，细胞自己的装配机器（核糖体）就会照着图纸开工——**药厂被搬进了病人身体里**。换一个序列就换一种药，不需要为每种蛋白重建一套生产工艺。这个设想 1990 年代就有了，但三十年没人做成药，因为两道天堑。

第一道天堑：免疫系统的安检

卡里科是匈牙利裔生物化学家，1990 年代在宾夕法尼亚大学痴迷于 mRNA 治病。问题是：把体外合成的 mRNA 注射进体内，免疫系统立刻拉响警报——细胞的模式识别受体把"游离的 RNA"当成病毒入侵的铁证，引发剧烈炎症，蛋白还没造出来，细胞先进入战备状态。她的经费一再被拒，1995 年被降职，年薪还不如一位资深技术员。她后来回忆："每天晚上我都在想，这东西到底哪里不对。"

1997 年，她在复印机前偶遇免疫学家韦斯曼，两人开始合作。答案最终在 2005 年找到：自然界的人体细胞里，mRNA 本来就有"通行证"——构成 RNA 的四种碱基之一尿苷（U），在人体 mRNA 里大量以一种修饰版本假尿苷（Ψ）存在。卡里科和韦斯曼把合成 mRNA 里的 U 全部换成 Ψ，免疫警报顿时安静下来：**安检系统认的是"原装的尿苷"，换成修饰版就被当成了自己人**。这一篇论文是后来所有 mRNA 疫苗的地基。

大白话：mRNA 治病的两个障碍恰好是第十三章讲过的那个问题的两个版本——"进得去吗"（穿越细胞膜）和"活得下来吗"（躲免疫）。卡里科解决了"活得下来"，剩下的是快递问题。

第二道天堑：怎么送进细胞

mRNA 分子又大又脆弱，带电，直接注射会在几分钟内被血液里的酶切碎，而且根本穿不过细胞膜。解决办法叫脂质纳米颗粒（LNP）：一种用脂质分子自组装成的微小油泡，直径约一百纳米，把 mRNA 裹在里面——既防酶切，又能和细胞膜融合、把 cargo 送进细胞内部。这不是一天做成的：LNP 技术从 1980 年代起由英属哥伦比亚大学的卡利斯等人逐步改进，关键是一种"在血液里呈中性、进细胞后带电"的可电离脂质，让它在运输途中不惹事、到达后才干活。到 2010 年代，阿卡维/莫德纳和 BioNTech 等公司已能用 LNP 稳定递送 mRNA——2018 年，第一个基于 LNP 的 RNA 药物（patisiran，治一种遗传性神经病变）获批，走通了监管这条路。

冲刺：一年

2020 年 1 月 10 日，新冠病毒基因序列公布。莫德纳的 mRNA 疫苗序列在**两天**内设计完成——不需要培养病毒，只需要序列。这就是"图纸制药"的速度优势：药物设计的瓶颈从化学合成变成了信息处理。BioNTech 与辉瑞、莫德纳的疫苗 2020 年 12 月先后获批紧急使用，三期临床保护率约九成五。此后的事人尽皆知：数十亿剂次，把一场世纪瘟疫的死亡曲线拦腰截断。2023 年，卡里科和韦斯曼获得诺贝尔奖——距离那篇被无人问津的假尿苷论文，十八年。

疫苗之外

把 mRNA 只当疫苗看，格局就小了。同一平台正在推进的方向包括：个性化肿瘤疫苗（测出你肿瘤的突变指纹，定制一段 mRNA 让免疫系统学会认它）、体内生产罕见病缺失的酶、乃至让心肌细胞原位再生。这个平台最深刻的意义在于制药范式的翻转：从此"新药"的核心资产不是分子，而是序列——是数据。下一章也是最后一章，看看这条"从碰运气到讲道理"的弧线正在伸向哪里：ADC、基因编辑，以及 AI 能不能把"十年十亿"打下来。

第十五章 · 下一颗神药从哪里来

最后一章，把前面十四章攒下的工具箱摆在一起，看看"下一颗神药"正在从哪几条路长出来。每条路都是前面某一章逻辑的自然延伸——这本书的弧线，其实还在继续延伸。

ADC：把化疗绑上导弹

第十章说过抗体的局限：它只会"标记和按住"，杀伤力靠召唤免疫细胞，有时不够。思路升级一步：既然抗体认路（能精确找到癌细胞），化疗药杀伤力强（但误伤全身），那就把两者焊在一起——ADC（抗体偶联药物：抗体做弹体导航，拖着一个高毒性小分子弹头）。抗体找到癌细胞、被吞进去，弹头在癌细胞内部才释放——毒药只在目标家里爆炸。代表药物 Enhertu（靶向 HER2 的 ADC，可以看作赫赛汀的武装版）在一些晚期乳腺癌里取得了过去不敢想的缓解率，2020 年代以来成为肿瘤管线里最热的赛道之一。它不是新范式，是两个旧范式的焊接——但工程上的焊接往往就是这样开创新时代的。

基因编辑：不修症状，修源代码

前面所有的药——包括 mRNA——都遵守一条边界：药效会过期，要一直吃。基因编辑打破的就是这条边界。CRISPR（细菌免疫系统里演化出的一套"可编程分子剪刀"，给它一段向导 RNA，它就只在指定的那一段 DNA 上剪一刀）让"直接修改病人的基因"从科幻变成门诊操作。2023 年底，第一个 CRISPR 药物 Casgevy 在英国和美国获批，治疗镰状细胞贫血和地中海贫血：抽出病人的造血干细胞，在体外用 CRISPR 剪开一个开关（重新激活胎儿型血红蛋白基因），再输回去——一次治疗，终身缓解。

它把第九章格列卫的逻辑推到极限：格列卫是"知道病因后设计钥匙"，Casgevy 是"知道病因后直接改病因"。代价和门槛也照比例放大：一次治疗定价两百多万美元，制造流程为每个病人单独定制。这是创新药经济学的极端形态——当"治愈"只需要一次，定价的锚就彻底离开了"每片药的成本"。

AI：能不能把"十年十亿"打下来？

回到第一章的漏斗：一万个分子里活一个，每一步都要烧时间和钱。AI 的切入点不在替代实验室，而在**压缩漏斗的每一层**。最著名的一步是 AlphaFold：2020 年它把"从氨基酸序列预测蛋白质三维结构"这个困扰学界五十年的问题推进到接近实验精度——知道靶蛋白长什么样，是理性设计钥匙（第九章）的第一步。在它之外，生成式模型正在尝试直接设计新分子，机器学习在做毒性预测和临床试验设计。第一批"AI 参与设计"的分子已经进入临床——但要诚实地说：至今还没有一个完全由 AI 设计、走完三期获批的药，"AI 把研发周期砍掉一半"目前仍是愿景而非事实。AI 改变的是漏斗上游的筛选效率，人体试验那十年的生物学时间，暂时无法压缩。

两百年的弧线

把这本书的十五章压成一条线，你会看到三个清晰的阶段：

- **从自然界找**（阿司匹林、青霉素、青蒿素、他汀）：自然早就造好了答案，人类的任务是发现它和放大它；
- **照靶点设计**（格列卫、赫赛汀、索非布韦、PD-1）：先搞清病因的分子机制，再反推药物——运气退场，因果登场；
- **直接编程生命**（重组胰岛素、GLP-1 改造、mRNA、CRISPR）：药不再是分子，而是图纸、指令和对生命系统的直接改写。

但有些东西两百年没变：沙利度胺立下的规矩仍在替每颗新药把关；第一章的经济学仍然成立——每一颗神药的标价里，仍然装着一万个失败同类。理解创新药，最终理解的是一件事：**医学的进步不是天才的灵感时刻，而是制度、工程学和无数个远藤章式的死磕，把运气的权重一点一点挤出去的过程**。下一次你在新闻里看到"某新药获批"，你会知道它身后那条线有多长。