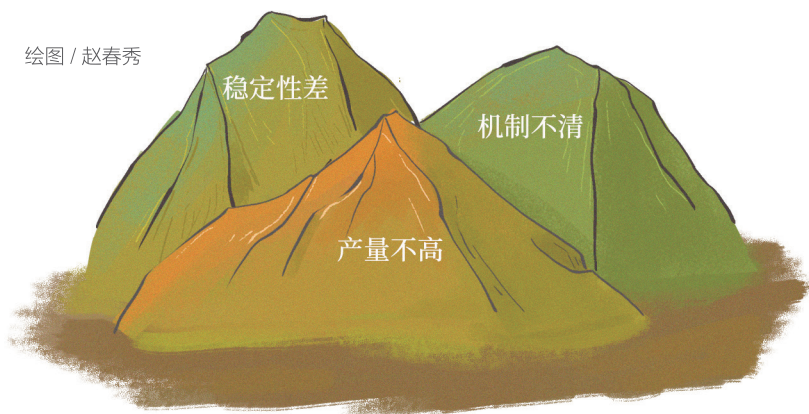


绘图 / 赵春秀



# 从实验室到新药上市， FGF要翻过怎样的大山

撰文·供图  
李校堃 马吉胜

1996年1月，广州暨南大学团队获得了卫生部颁发的重组牛FGF2一类新药证书，成为世界上第一个正式上市的FGF新药，是中国批准的第三个生物一类新药。而直到2002年日本科研制药株式会社（Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.）的FGF2才面市，整整比中国迟了6年。

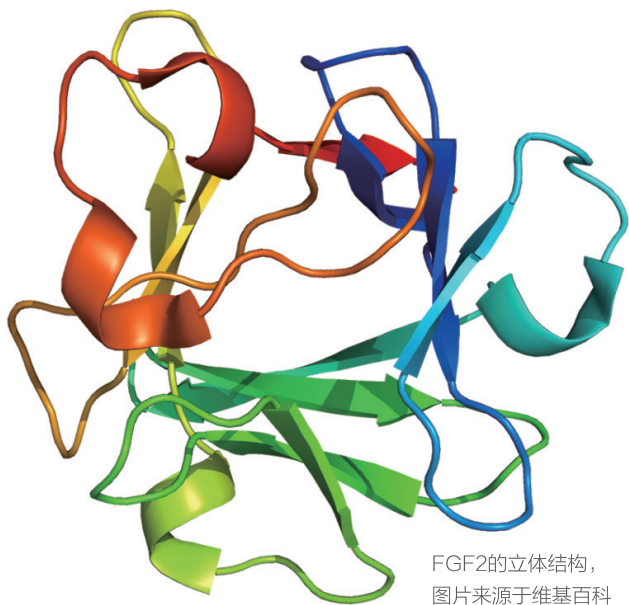
从1940年霍夫曼（R.S. Hoffman）发现FGF，到世界上第一个FGF新药的诞生，经过了半个多世纪。FGF到底有着什么样的缺陷，

让它在成药的道路上走得如此艰难。

它遇到的第一座大山，是提取困难，价格昂贵。最初FGF2提取自动物牛的脑垂体组织，大约从1万头牛的脑中才能提取1克的FGF2蛋白，因此成本极高。直到1986年美国加州的约翰·范德斯（John Fidders）教授获得FGF的cDNA基因序列，人们才开始FGF的重组表达研究。然而人们发现，FGF仍然存在着表达量低、稳定性差的缺点。在120升的培养基里才能表达1克蛋白，表达相当困难，而且所表达的蛋白稳定性非常差，这是它遇到的第二座大山。而第三座大山，则是关于FGF的基础研究薄弱，相关的作用机制并没有完全阐述清楚。产量不高、稳定性差和机制不清，成为FGF成药道路上的三座大山。这也是当时功能蛋白成药难的共性问题。

当年还很年轻的李校堃博士一头扎进实验室，开展工程菌选择、培养基选配、改进发酵工艺等工作。为了早日完成课题、早日报批新药，经常在实验室里一干就是通宵。

针对产量不高的问题，他们通过对FGF结构的深入分析，构建了一种叫作分子伴侣融合表达载体，获得了可溶性高效表达菌株，蛋白生产周期从14天缩短为2天，产率提高了7倍。然后又巧妙地设计了一种能够跟FGF特异性结



FGF2的立体结构，  
图片来源于维基百科

合的长链肝素修饰物,可以像磁铁石一样从破碎菌体混合物中把FGF吸附出来,让“大海捞针”变得轻而易举。这种新开发的亲和层析方法,可以使FGF蛋白纯度超过99%,完全满足了产业化的需求。

针对FGF蛋白不稳定的难题,他们根据蛋白质的空间结构及亲疏水基团分布的特征,通过高通量筛选,获得了FGF蛋白稳态体系,保质期延长了6个月。蛋白稳态体系的建立也为后续多种液体制剂的成功开发奠定了技术基础。

在短短的时间内,分子生物学、细胞生物学、免疫学、神经生物学、生物化学等研究小组通力合作,发挥集体主义协作精神,利用技术上已具备的基因重组、质粒构建、蛋白质分离纯化、工程菌发酵等技术,日夜奋战,不断摸索,攻克了难关。通过一系列的研究摸索和分离纯化技术的改进,产量和纯度均达到较高水平。FGF2被成功开发成为新药。

由于牛源的FGF2和人源在氨基酸序列方面存在差异,他们又进一步构建了全人源化的FGF2新药,适应症为各类复杂创面。随着社会的发展,创伤谱也发生了相应的变化,糖尿病发病率逐年增高,引起的糖尿病足也越来越多,社会老龄化引起的各类老年创伤如血管炎

等也日益剧增。通过研究,他们发现FGF家族的FGF1具有更好的抗氧化和抗炎的作用。而且,因为FGF1的等电点是酸性,在难愈性创伤环境中更为稳定。据此,进一步成功开发了FGF1国家一类新药,主要适应症为糖尿病足等慢性难愈性溃疡。

技术的突破,推动了三个原创FGF国家一类新药,加速了FGF成药进程,FGF新药上市领先欧美4到6年。围绕FGF建立的生产质量标准也被收录入中国药典。李校堃作为第一完成人,获得了2009年国家技术发明二等奖。

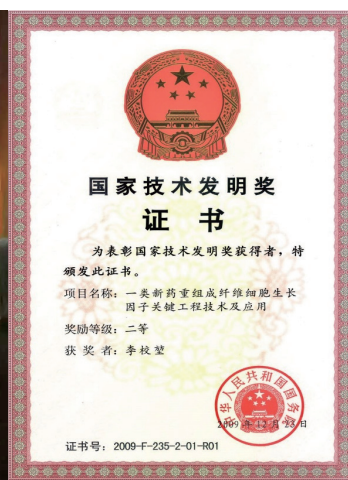
中国科学家的智慧,终于让FGF在被发现半个多世纪后,翻过三座大山,从实验室走过成药之路,到达终点,造福人类!

#### 作者简介

李校堃,博士,温州医科大学教授,长江学者,主要从事成纤维细胞生长因子(FGF)的结构、功能、作用机制以及产业转化和临床应用研究。

马吉胜,博士,温州医科大学副研究员,主要从事成纤维细胞生长因子(FGF)的分析方法和临床医学研究。

(责编 桑新华)



左:年轻时代的李校堃教授  
右:李校堃教授获得了2009年国家技术发明二等奖