

全新的机制、靶点、分子和适应症，每一步都是坎——

原研新药立贝韦塔的诞生

本报记者 赵永新

病毒性肝炎是危害人类健康的重大疾病。世卫组织2024年发布的报告显示，全球有慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染者2.54亿人左右，其中约5%的患者合并感染丁型肝炎病毒（HDV）。2012年，北京生命科学研究所李文辉、隋建华夫妇历经多年探索，找到了HBV/HDV的共同受体，此后又历经艰辛，开发出全球病毒性肝炎领域第一个获批的单抗药物——立贝韦塔。

今年1月，立贝韦塔获批上市。“丁肝单克隆抗体新药立贝韦塔是继青蒿素之后，中国贡献给世界的又一款原创新药。”北京生命科学研究所所长王晓东如是评价。

“不同于快跟式创新药，立贝韦塔机制、靶点、分子、适应症都是新的，充满了未知，每一步都是坎。”回顾立贝韦塔的研发历程，李文辉、隋建华夫妇表示。

药物最原始的“种子”
必须打磨到极致

2012年1月，抗体工程专家隋建华结束12年海外研究生涯，回国加盟北京生命科学研究所，出任生物制品研究中心主任。

此前，她已多次与李文辉探讨如何寻找乙肝/丁肝病毒的受体。HBV及HDV，必须先与细胞表面受体结合，才能进入细胞内部。只有找到受体分子，才能深入研究HBV/HDV的感染机制、开发新药。2012年之前，全球科学家已苦苦找寻了40多年。

2012年11月13日，他们发表论文宣布：钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白（NTCP），就是HBV/HDV感染细胞的关键受体。

找到NTCP后，李文辉与隋建华各展所长，着手研发能有效阻断HBV/HDV感染的抗体药物。隋建华带着祁永和等学生，先用半年构建高容量抗体文库、搭建实验系统。随后开始设计筛选抗体分子。

负责HBV/HDV感染的病毒蛋白是由119个氨基酸构成的“前S1蛋白区域”（PreS1），隋建华的设计思路是：以PreS1为靶点，让抗体分子精准嵌合关键位点，把PreS1牢牢包裹、阻断HBV/HDV与NTCP结合。

抗病毒药物分子设计尤其困难：除了要考量分子的活性、安全性和成药性，还必须考虑病毒的变异。如果抗体分子设计得不够好，很容易发生病毒逃逸，导致药物脱靶、失效。

抗体分子的高活性和成药性如何平衡？和哪些位点结合才能确保病毒难以逃逸？两人反复讨论、持续优化设计方案。

基于NTCP的病毒细胞培养和体内感染体系，为抗体的中和活性及功能分析提供关键手段。经过逐级筛选，他们从上百亿个基因中筛选出较满意的抗体分子。此后，隋建华又反复试验、解析结构、不断调整，到2014年底才把代号为HH-003的分子优化好。

“抗体分子是药物最原始的‘种子’，‘失之毫厘，差以千里’，必须一点一点打磨到极致。”隋建华说。

在人身上做研究必须慎之又慎

2017年底，HH-003的临床前研究结束，进入临床试验研究（以下简称“临床研究”）阶段。

临床研究一般分三期：I期验证药物安全性和初步活性；II期小规模验证新药疗效、确定适应症；III期大规模验证药物疗效和安全性。

原研药的临床方案没有先例可循。隋建华带着陈盼博士边学边干：大量查阅文献，请教北京友谊医院肝病中心主任贾继东、北京协和医院I

期临床研究室负责人胡蓓、吉林大学第一医院肝胆胰内科教授牛俊奇等各方专家。

尽管HH-003已在动物上证明非常安全，但在人身上做研究必须慎之又慎，确保受试者的安全。因此，李文辉、隋建华和同事们对I期临床方案字斟句酌，并和评审专家们开会沟通，完善临床方案。

2018年6月5日天刚亮，一夜未眠的隋建华、陈盼，把连夜打印出来的方案资料装订成册，装入3个行李箱，赶到国家药监局药品审评中心（CDE）递交临床申请。9月19日，CDE发放临床批件并给出指导意见。“同类首创药物挑战性很大，CDE专家们的专业、严谨、高效、担当，令人感动。”隋建华说。

I期临床分两阶段：Ia在健康人身上验证药物安全性，Ib在患者身上进行。经贾继东引荐，李文辉、隋建华与胡蓓和Ia临床主要研究者陈锐，多次就受试者基本身体状况和药物剂量，以及如何应对可能出现的意外等深入讨论。

2019年1月3日上午，是Ia临床研究启动的日子，HH-003要在第一个健康人身上做试验。李文辉、隋建华、陈盼一大早就赶到北京协和医院。

“受试者体征良好！”临近中午，陈锐微笑着走出病房，“其实你们不用大老远跑这一趟。”“尽管HH-003在理论上很安全，也在动物上经过了验证，但我们还是心里不踏实，觉得过来守着比较好。”李文辉笑着解释。

Ia临床试验历时6个月，共有44名健康受试者参加，未发生一起与HH-003相关的严重不良事件。随后，Ib临床研究陆续在吉林大学第一医院和北京友谊医院等全国临床中心展开。



李文辉、隋建华夫妇。

本报记者 赵永新摄

让无药可治的丁肝患者
看到希望

2022年3月，Ib临床研究结束，各项数据达到预期目标；同年9月，IIa临床在多所医院陆续启动。

2023年1月，牛俊奇领衔的丁肝临床研究结果显示：9例丁肝受试者的病毒水平在用药后全部深度下降，转氨酶异常者恢复正常。

在病毒性肝炎中，丁肝合并乙肝的患者病情最为严重，而且无药可治。李文辉和隋建华决定把丁肝作为HH-003的首个适应症，把II期临床研究作为申请上市的注册临床研究。

2023年4月，CDE授予HH-003“突破性疗法”认定（BTD）；同年5月，HH-003的注册临床研究在全球8个中心相继启动。

这项研究推进之难超乎想象。由于国内丁肝患者具体分布并不清晰，牛俊奇根据之前的调研，在吉林农村、新疆和内蒙古的牧区等地四处寻访受试者，但能找到的确诊丁肝患者数量有限。

他们又把目光转向国外，到蒙古国和巴基斯坦实地调研，希望在当地开展临床。

“那么多丁肝患者无药可治，困难再多也要想办法克服。”隋建华说。

他们见招拆招：蒙古国患者在北京人生地不熟、无法用汉语交流，贾继东让蒙古族医生吴晓宇具体负责相关事宜，想尽办法让患者住好、吃好、心情好，确保不影响临床研究。为确保巴基斯坦的临床研究质量，华辉安健首席执行官陈彬多次带着同事到伊斯兰堡，与当地的医生沟通；祁永和日夜坚守，商请新加坡的实验室尽快检测血清样品……

“我做过多个药物的临床研究，没有哪个过程像HH-003这么费劲！”

团队临床研究负责人张茵慨叹。

功夫不负有心人。2024年10月，中国、巴基斯坦和蒙古国的100多名患者参与的注册临床研究结果表明，该药不仅在病毒学应答和谷丙转氨酶（ALT）复常等疗效显著，而且可明显改善患者肝脏硬度，在伴有肝硬化患者中效果尤其突出；11月，HH-003获得美国食品药品监督管理局（FDA）“突破性疗法”认定（BTD）；12月，向CDE递交新药上市申请，1个月后就被纳入CDE优先审评……2026年1月23日，国家药监局官网显示：立贝韦塔凭借关键临床研究结果获批上市。

所有的努力都有意义

立贝韦塔获批上市后，李文辉和隋建华又带领团队开启推进其他管线的研发。

“我们做的事真可谓‘前无古人、后有追兵’。”隋建华说，去年7月底，全球抗病毒药物龙头企业吉利德科学公司在网上公布：以PreS1为靶点开发的乙肝/丁肝新药，启动I期临床试验，其支持的NTCP小分子药物也已推进到临床阶段。

对此，李文辉和隋建华表示：对患者来说，公司竞争是好事，所有的努力都有意义。

与国际巨头同台竞技，他们有底气：立贝韦塔的升级版——治疗乙肝的HH-006，在临床研究中显示出可喜疗效；针对NTCP的小分子抑制剂，即将进入临床研究；治疗肝癌的新药也令人期待……

上个世纪，屠呦呦们在应对疟疾中贡献了“东方智慧”。如今，在应对病毒性肝炎这一全球公共卫生挑战中，新一代科学家已经并将继续书写新的“中国答卷”。

在广东广州海珠区琶洲的写字楼里，广州欧美同学会理事、荷里购科技首席执行官李佐生对着电脑屏幕快速敲击着键盘，屏幕上跳动的是AI营销数据看板。这家由海归团队打造的科技公司，希望用一套AI时代的品牌建设体系，更好帮助中国品牌在全球数字浪潮中成长。

以用户为中心

2000年初，中国外贸行业正值高速发展期，刚踏入职场的李佐生在广交会上第一次直观感受到“全球化”的脉动。

“中国品牌走向全球是必然趋势，但那时我们在品牌国际化运营、全球数字营销体系搭建上，和海外成熟市场还有相当大的差距”。彼时，他已经从事外贸工作两年多，接触到了不同国家的采购订单、不同文化的消费偏好。他意识到：“若想真正理解全球商业逻辑，必须走进互联网营销的前沿阵地。”于是，他选择赴海外深造，系统学习海外成熟的商业逻辑、跨文化品牌传播方法，为中国品牌出海储备能力。

2005年，带着这一目标，李佐生在澳大利亚的商学院课堂上第一次接触到基于消费者行为“痛点优先”的西方营销理念。老师会先带着学生蹲点调研用户，记录他们真实的购物场景、未被满足的需求，再反向推导产品设计与营销策略。

“这和我之前在国内接触的逻辑不太一样。”多年后他回忆，“当时国内营销行业还在追求‘硬广轰炸’，但国外更强调‘用户决策链路’——消费者在哪个平台看测评？在什么节点产生购买欲？品牌信息如何在哪个时刻精准触达？”

这段留学经历不仅让他掌握了全球营销的方法论，更培养了对“合规边界”的敬畏。“海外市场对广告法规、内容真实性的要求非常严格，这让我后来做AI营销时，从一开始就坚持‘真实信息’原则——不是因为有了更‘快’的路，而是清楚地知道那条路走不远”。

从直播间到AI营销

回国后，李佐生一头扎进数字营销领域，亲历了行业发展。

真正让他看到“下一个十年”的，是AI技术的爆发。消费者做购买决策前会问AI“推荐什么”，甚至直接跳过搜索结果页，在AI对话框里完成整个消费链路。

李佐生发现，品牌的“数字生存空间”正在从“搜索引擎”迁移到“AI对话框”。“这意味着，一个品牌如果在AI的‘认知’里是缺席的、模糊的，它在这个时代就是‘隐形’的。”

2024年10月，李佐生与同伴一起创立荷里购科技，正式布局AI营销赛道。“需要让AI准确‘理解’品牌——把真实信息整理清楚、结构清晰地作为备选语料给AI，它才能在用户提问时准确推荐你”。

如今，李佐生带领团队构建起“特工队AI”产品矩阵：“内容特工队AI”解决“AI不知道品牌”的知名度问题，“GEO特工队AI”提升推荐度，“口碑特工队AI”纠正“AI幻觉（错误信息）”，“广告特工队AI”则瞄准未来的效果转化。这套体系与直播电商时代的“种草—互动—转化—复购”逻辑一脉相承，只是场景从直播间迁移到了AI对话框。



李佐生近照。（受访者供图）

发挥海归优势

在李佐生的核心团队中，海归力量占据着重要位置，联合创始人Alex拥有英国留学背景，一名技术骨干毕业于澳大利亚的知名院校。核心成员里还有曾任职于国际4A广告公司、具备海外品牌营销实战经验以及深耕跨境电商多年的资深人士。

“留学报国是要沉下心来，用自身的能力与积累，为行业赋能、为品牌铺路。”作为广州欧美同学会理事，李佐生对“报国”的理解朴素而坚定。在他看来，海归创业者的核心价值是做“翻译者和连接器”——把全球前沿方法论与中国市场土壤结合，转化为可落地的解决方案。

“中国有大量产品力很强的品牌，缺的不是质量，而是在全球AI语境里讲好自己故事的能力。”他说。

在行业层面，李佐生坚持“把合规标准说清楚”。他公开荷里购的合规资质和方法论，推动行业从“野蛮生长”向“可持续发展”转型。“早期行业有很多‘捷径’，但我们选择把门槛建在正确的地方——真实、合规、解决实际问题”。

如今，李佐生团队与多所高校合作建立实训基地，将海外经验与AI工具应用能力融入人才培养。“数字营销行业正从人力密集型向技术驱动转型，我们要为产业储备既懂全球视野、又懂本土实践的复合型人才”。

在广州欧美同学会的平台上，李佐生积极推动海归群体的跨界合作。他计划联合广州欧美同学会打造AI营销实战训练营等，将自己团队的资源开放给更多创业者。

“我希望在这里连接更多跨界资源，为广州数字经济发展添力。”李佐生说。

耄耋留苏学人对话青年海归——

为国留学、为建设留学

陈静

92岁的张洪欣、91岁的蔡根寿和89岁的张志义。

1955年毕业于清华大学的张洪欣，1956年至1960年就读于高尔基工业大学汽车专业，获副博士学位。他曾任同济大学汽车工程系教授，是同济大学汽车学科发展的奠基人之一。蔡根寿1956年至1962年在莫斯科钢铁学院物理化学系粉末冶金专业学习，是中国科学院上海冶金研究所（现已更名为中国科学院上海微系统与信息技术研究所）的资深工程师，“两弹一星”甲种分离膜核心攻关成员之一，是隐姓埋名的科研功臣。张志义，1955年至1960年在莫斯科石油学院学习，主修石油专业，是石油机械领域专家，一生深耕石油工业领域，践行科技报国初心。

据了解，近年来，留苏分会持续深化口述历史专

项，联动高校师生志愿者，通过面对面访谈、音视频留存、文字编撰、实物史料搜集等方式，与时间赛跑、为历史存档。刘纲认为，老学长的口述历史，是一座有温度、有细节、有真情实感的历史博物馆，生动还原了祖国建设的奋斗史诗；更是一本照亮青年、启迪未来的时代启示录，让宏大的报国精神，落到具体的人生、真实的故事、滚烫的初心之上。

活动设置致敬前辈、青年交流环节。青年会员围绕科研创新、学业发展、职业选择以及个人理想与国家需求、科研坚守与创新突破等话题向前辈求教，在跨代对话中汲取力量、明晰方向，实现思想共鸣、青春接力。张洪欣老学长向留苏分会捐赠了参加1957年世界青年联欢节的纪念章。

（来源：中新网）

日前，在“一场跨越70年的对话——留学报国精神在身边”主题活动中，几代留苏学人与青年海归齐聚一堂，重温报国初心，共话时代担当。

上海市欧美同学会副会长、上海市欧美同学会留苏分会（下称：留苏分会）会长邵宁表示，70多年前，一代热血青年，由国家选派远赴苏联求学。他们怀揣报国理想，寒窗苦读、潜心钻研，学成后扎根祖国最需要的地方，书写了一篇篇无愧于时代的答卷。

“那一代人出国留学，从来不是个人镀金的求学捷径，而是为国留学、为建设留学的使命之行。”留苏分会副会长刘纲指出，大漠戈壁、深山荒原、工厂车间、科研一线、三尺讲台，处处都有他们奋斗的身影。

8位留苏老学长到现场分享留学历程，其中包括：

（来源：《留学生》杂志）