

筑梦路上

蝶变季



02

2023年7月 总第三十四期

本期看点

核心策划:

南京生物医药谷：格局“求变” 引领发展“突围”

江北动态:

产业“兴”，逐梦江畔“共潮生”

经纬行研:

死生自然理，消散何缤纷
——细胞凋亡在生物医药领域的应用

明星企业:

奋进新征程·“企”向“新”未来
沃福曼
普恩瑞生物



党建联盟聚合力 协同链动“药”未来

南京江北新区生物医药产业链党建联盟成立

5月26日，南京江北新区生物医药产业链党建联盟成立大会在江北新区南京生物医药谷举行。联盟以党建与产业融合发展，协同推进江北新区生物医药产业高质量发展为目标，首批主要围绕“基因与细胞、小分子化学药、高端医疗器械”产业链组建党建联盟。

01 扬帆起航 构建产业发展创新模式



乘风破浪 焕新产业发展强大动能 02



颁发聘书
为党建联盟
专家咨询委员会
成员颁发聘书



授牌仪式 为党建联盟轮值主席单位授牌



授旗仪式
为党建联盟
强链先锋队授旗

签约仪式

江北新区生命健康产业发展党工委、江苏省食品药品监督检验研究院党委、南京大学生命科学学院党委、鼓楼医院江北国际分院党委、中信银行南京江北新区分行党委等签署党建共建协议，首批3条产业链联盟成员单位签署入链协议。



一路蝶变，一路歌

盛夏时节，万物葳蕤
我们看着一朵花，从春天开进了夏天
新芽变嫣红，热烈盛开，绽放成势
正如这一路走来，药谷从“萧疏”到“兴盛”的蝶变

江北新区八周年了
在新区的怀抱中，药谷向新而生，向远而行
在时间的征程中，更多企业并肩而行
产品快速上市、规模扩了好几倍、估值翻了上百倍……
他们是参与者、建设者，也是见证者
与新区、园区共同成长，彼此成就

“国”字加持！国家生物医药产业知识产权运营中心获批
“全国首单”产业园区银行间类REITs发行
为企业搭平台、优服务、促发展
党建链、产业链“双链共舞”之下
独角兽、瞪羚奔涌，在区域成“半壁之势”
百强榜单，频频入围
千万融资，铿锵落地

当物华入夏，每一帧都是好风景
世和基因MRD检测产品术宁Ultra重磅上市
普济生物高通量PCR临床诊断解决方案发布
诺令生物启动中国首个INO疗法治疗COPD临床研究……
时代充满挑战，也充满希望
持创新之子，才能下好中局之棋

生命之光穿过云雾
通过解码和回溯，淬炼出创新的火花
从跟随换挡引领，脚步从未停息
全球首个全人源靶向BCMA的CAR-T产品，来自驯鹿生物
霆升科技国产化ICE产品，全速进入新阶段
创新之光正穿透时间的缝隙，描绘出未来的轮廓

始于药谷，不止于药谷
创新扬帆出海！徐诺药业多款新药加速布局全球
亿高医疗联合国内外专家，发起成立世界肿瘤消融协会
立足江北，放眼世界
百舸争流，向海而歌

创新源地 INNOVATION

前沿项目	01
研发创新	11
走向国际	19
沙龙 & 前沿研讨 & 路演	23

核心策划 FEATURE

南京生物医药谷：格局“求变”引领发展“突围”	29
------------------------------	----

江北动态 JIANGBEI NEWS

产业“兴”，逐梦江畔“共潮生”	33
-----------------------	----

经纬行研 INDUSTRY

死生自然理，消散何缤纷——细胞凋亡在生物医药领域的应用	38
-----------------------------------	----

明星企业 ENTERPRISE

奋进新征程·“企”向“新”未来	47
沃福曼	48
普瑞恩生物	51

筑梦社区 DREAM COMMUNITY

.....	54
-------	----

创新源地

编者按：2023年6月27日，江北新区成立八周年！同心、同向、同频，此间八载，南京生物医药谷发展的“油门”轰鸣不止，拥着梦想与雄心，守候着这片热土“次第花开”。创新、人才、产业，沿着药谷大道南北纵向延伸，蜿蜒出一条充满生命力的产业链，向着“国内领先、国际先进”的目标奋勇迈进！

《前沿项目》

南京生物医药谷成功发行全国首单产业园区银行间类 REITs

4月7日，南京生物医药谷发行2023年度第一期资产支持票据（科创票据）顺利簿记，标志着全国首单产业园区银行间类 REITs 成功发行。本项目为全国首单产业园区银行间类 REITs，发行金额 7.2 亿元，票面利率 3.9%。投资价值获得市场广泛认可，共吸引超过 12 家投资者，约 11.52 亿元资金参与，边际认购倍数超 7 倍。





普立蒙完成近两亿元 B 轮融资

4月，园区企业普立蒙完成近两亿元 B 轮融资。本轮融资由国投创合领投，华泰紫金、新工产投、南京创投、东南美达、双创股份跟投，老股东雅惠投资、荣振投资追加投资，取势资本担任独家财务顾问。

鼎泰集团完成数亿元 C 轮融资

4月，园区企业鼎泰集团完成 C 轮融资。本轮融资将助力鼎泰集团在专病领域持续深耕和致力于提供更有临床价值的非临床数据，加速其眼科、中枢神经系统（CNS）和代谢性疾病药物从临床前到临床一体化研发赋能的国际化布局。



泽维生物完成千万元级别天使轮融资

4月，园区企业泽维生物宣布完成千万元级别天使轮融资。该企业自成立到完成该轮融资，仅用时短短一年。本轮融资由誉明创投联合南京孚泽、鹰盟资本参与完成，融资资金将用于泽维生物技术平台的进一步搭建及团队建设。

维立志博与百凯医药携手创新 ADC 产品

4月11日，园区企业维立志博与百凯医药达成战略合作。双方分别在抗体新药研发生产和 ADC 创新设计与开发领域具有丰富的经验和专业积累，将通过强强联合共同开发具有世界领先水平的 ADC（抗体药物偶联物）新药，为癌症患者提供更好的治疗方法。



博奥信获数千万元 B+ 轮融资

4月，园区企业博奥信继 2022 年 12 月完成超亿元 B 轮融资后，又完成数千万元的追加轮融资。本轮融资将用于巩固和加强博奥信全球创新管线的开发与推进，同时也为公司强劲的创新抗体发现平台提供资金保障。

集萃制剂首张药品生产许可证正式获批

4月17日，园区企业集萃制剂所全资子公司——南京集萃剂鼎医药有限公司通过江苏省药品监督管理局的全面审查，顺利获得生产企业作为药品上市许可持有人（MAH）的《药品生产许可证》A 证。



估值 69 亿元！世和基因入围“2023 全球独角兽”

4月18日，胡润研究院发布《2023 全球独角兽榜》，列出全球成立于2000年之后、价值10亿美元以上的非上市公司。南京共有8家企业上榜，江北新区占3家。其中，园区企业世和基因以69亿元估值，上榜“全球独角兽”。



药谷再添 4 家市级企业技术中心

5月，南京市工业和信息化局公布了第24批市级企业技术中心拟认定名单。其中，园区世和医疗、维立志博、南京金域、鼎泰集团4家企业成功入选。



占比全市“半壁江山”！药谷3家企业入选“全球未来独角兽”

5月，胡润研究院发布《2023 胡润全球未来独角兽榜》，南京全市共6家企业入选，江北新区占4家。其中，园区鼎泰药研、驯鹿生物、药捷安康3家企业强势登榜，入选数量占比全市“半壁江山”。



创新力无限！药谷多家企业荣登 2023 年未来医疗 100 强榜单

5月，2023年未来医疗100强榜单重磅发布。园区亿高医疗、圣德医疗、诺令生物荣登中国创新医疗器械榜。维立志博、徐诺药业、应世生物荣登中国创新生物医药榜。卡提医学、圣德医疗、霆升科技荣获价值领域奖。



江苏威凯尔实验动物中心建成并获批许可证

5月，园区企业江苏威凯尔实验动物中心通过江苏省科技厅专家组的现场评审验收，顺利获得《实验动物使用许可证》。





科络思生物完成数千万元 pre-A+ 轮融资

5月，园区企业科络思生物宣布完成数千万元 pre-A+ 轮融资。所融资金将用于公司研发平台的完善和团队能力建设、利用已建成的先导药物筛选平台进行大规模筛选，以及后续先导化合物的优化等工作。

艾码生物完成数千万元天使 + 轮融资

5月，园区企业专注于全球领先的第三代体内自组装外泌体递送 RNA 核酸药物技术的艾码生物 (ExoRNA Bio) 宣布完成数千万元天使 + 轮融资。本轮融资将主要用于加速公司技术平台的产业转化，同时推进艾码生物今年面向亨廷顿舞蹈症的首条自研管线的 IND 申报工作。



晶捷科技完成 1.5 亿元 A 轮融资

5月，园区企业晶捷科技宣布完成 1.5 亿元 A 轮融资。本轮融资由本草资本领投，华泰紫金投资、鹰盟资本和上海长江国弘投资管理公司等跟投。资金将主要用于车间改造、生产设备购买、后期的销售费用投入、研发费用投入等。



“国”字加持！国家生物医药产业知识产权运营中心获批

6月，国家知识产权局发函，正式批准并支持南京江北新区建设生物医药产业知识产权运营中心。运营中心由江北新区南京生物医药谷作为发起单位成立，将建立江北新区知识产权与市场、科技、经济、工信等创新联动的“快转式”运营服务机制，促进区域生物医药产业高质量发展。



鼎泰集团顺利获得全项 GLP 资质

5月，园区企业鼎泰集团新增遗传毒性试验（小鼠淋巴瘤试验）、药物依赖性试验 2 项试验，以及 1 项实验设施（华康路）获得国家药品监督管理局 (NMPA) 药物 GLP 资质，同时实验设施（兴隆路）顺利通过 NMPA 药物 GLP 三年定期复查。至此，鼎泰集团药物安全性评估研究平台已获得全项（十项）GLP 资质。



HumaidX 胡曼智造

胡曼智造完成超亿元 A 轮融资

6月，园区企业胡曼智造宣布完成 A2 轮融资。这是继去年年底完成 A1 轮融资后，快速完成的新一轮融资，A 轮融资累计过亿元。本轮融资资金主要用于胡曼智造自主研发的全自动流式荧光检测平台的商业化拓展、产品注册及临床验证的推进，以及团队人才密度的提升。



燃点医药完成数千万元 B 轮融资

6月，园区专注复杂制剂及改良型新药的燃点医药宣布，与国海创新资本达成合作，完成数千万元 B 轮融资。本次所融资金将主要用于复杂制剂的临床研究及快速产业化，以及基于复杂制剂平台的改良型新药的临床前研究，助力燃点医药“一体两翼”战略规划更好落地。



科络思生物与思诺新药携手开发放射性核素标记药物

6月，园区企业科络思生物宣布，与思诺新药就放射性核素标记药物的开发和产业化达成战略合作。本次战略合作将针对一系列肿瘤相关未成药靶点进行特异性配体发现、放射性核素标记药物结构优化、技术研发、专利申请和后续产品开发。

蓝图落地未来可期，世和基因 II 期主体工程喜封金顶

6月16日，园区企业世和基因 II 期正式封顶。作为江苏省重大项目，世和基因 II 期建设工程于去年 11 月底启动，历经 180 余天奋战，迎来了主体工程封顶，这是世和基因发展历程中又一里程碑。



药谷再添 6 家市级工程技术研究中心

6月，南京市科技局公布 2023 年度南京市工程技术研究中心认定名单。其中，江北新区南京生物医药谷园区新增 6 家市级工程技术研究中心，将进一步推进江北新区技术研发和成果转化，为产业发展增添强劲动力。





药谷 2 项发明摘得首届江苏专利奖

6月，江苏省政府发布《关于公布首届江苏专利奖的决定》，江北新区南京生物医药谷园区企业获金奖1项、优秀奖1项。其中，南微医学科技股份有限公司发明专利——“一种止血夹”获江苏专利金奖，先声药业有限公司发明专利——“一种改进的比阿培南的制备方法”获江苏专利优秀奖。

1+3 家！药谷“独角兽”创新生力军加速成群

6月20日，长城战略咨询重磅发布2022年中国独角兽和潜在独角兽企业名单。此次，江北新区入选独角兽企业3家，潜在独角兽企业15家。其中，园区企业世和基因入围2022年中国独角兽企业，驯鹿生物、征祥医药、应世生物入围2022年中国潜在独角兽企业。



《研发创新》

“创新特别审批”+1，普立蒙创新产品获批

4月12日，园区企业普立蒙创新产品——“一次性使用可视双腔支气管插管”通过江苏省第二类医疗器械创新产品注册申请审查，成为园区今年获创新特别审批的第二个产品。该产品为国内首个集可视、测温、测压功能为一体的创新产品，与已上市同类产品相比具有明显优势。



融捷康 RC1416 注射液获批临床

4月，园区企业融捷康自主研发的重组抗人IL-4Ra和IL-5单域抗体注射液（RC1416注射液）获得国家药品监督管理局（NMPA）核准签发的临床试验通知书，拟开展中重度哮喘附加维持治疗的临床试验。这是国内迄今首个自免双特异性纳米抗体药物获得临床试验许可。





征祥医药抗流感新药 ZX-7101A II 期临床达主要终点

4月，园区企业征祥医药抗流感新药 ZX-7101A 治疗成人单纯性流感 II 期临床研究达到主要终点，显示出良好的安全性和有效性。此次临床研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床研究，旨在评估 ZX-7101A 片对比安慰剂在成人无并发症的单纯性流感受试者中的安全性和有效性。

沃福曼血管内光学干涉断层成像系统进入创新产品注册程序

5月4日，园区企业沃福曼创新产品——“血管内光学干涉断层成像系统”通过江苏省药品监督管理局第二类医疗器械创新产品注册申请审查，成功进入创新产品注册程序，成为药谷园区今年获批的第三个创新产品。



诺令生物启动中国首个 iNO 疗法治疗 COPD 临床研究

4月，园区企业诺令生物计划开展针对吸入一氧化氮 (iNO) 治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的系列性临床研究，是国内在该治疗领域的首次探索。

江苏威凯尔 VC005 片完成 II 期临床首例患者给药

5月，园区企业江苏威凯尔自主研发的二代选择性 JAK1 抑制剂 VC005 片，启动强直性脊柱炎 (AS) II 期临床研究，在北京大学人民医院完成首例患者给药。VC005 片在已完成的临床 I 期研究中展现出良好的代谢性质以及安全性与耐受性。



维立志博 LBL-033 完成 I / II 期临床研究的首例受试者给药

4月，园区企业维立志博自主研发、拥有全球知识产权 1 类新药抗 MUC16/CD3 双特异抗体注射用 LBL-033 治疗卵巢癌等恶性肿瘤的 I / II 期临床试验，已在组长单位中山大学肿瘤防治中心完成首例受试者给药。

普济生物全自动核酸提取方案获批

5月，园区企业普济生物创新打造的全自动核酸提取解决方案——PREXTRACT 平台的全自动核酸提取纯化仪和配套血浆 /FFPE 提取试剂，成功获得国家药品监督管理局 (NMPA) 的备案批准。



世和基因 MRD 检测产品术宁 Ultra 重磅上市

5月，世和基因召开术宁 Ultra 新品上市会。世和基因推出了全新 MRD 检测产品——术宁 Ultra，其兼具稳定、全面、灵敏、高效四大优势，针对中国肿瘤患者设计，覆盖 20 余个癌种，将为围术期肿瘤患者复发监测、预后分层、疗效评估、治疗指导提供更优检测方案。



新格元单细胞测序文库构建系统 NEO 正式发布

5月，园区企业新格元 Matrix NEO——新格元自动化单细胞测序文库构建系统全新亮相。作为一款创新型的自动化单细胞测序文库构建系统，Matrix NEO 能一次实现数万单细胞的自动分离、细胞裂解、核酸捕获等实验步骤，单次运行 1-4 张芯片，可同时运行适配不同起始量样本的多种规格芯片。

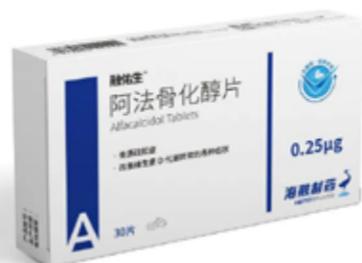


圣德医疗创新瓣膜产品 Xcor 完成全国多中心临床入组

5月26日，园区企业圣德医疗宣布，其自主研发的 Xcor™瓣膜产品第 130 例瓣膜置换手术成功完成。至此，圣德医疗经导管主动脉瓣膜置换产品 Xcor™，以植入成功率 100%、植入瓣中瓣 0%、起搏器植入小于 1%、术后即刻并发症发生率远低于进口和国内产品的成绩，完成了全部可行性和确证性临床试验患者入组。



海融制药融佑生®（阿法骨化醇片）获批上市



5月，园区海融制药布局骨化醇领域的第三款产品——融佑生®(阿法骨化醇片，0.25µg 和 0.5µg) 获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市。该产品是国家医保乙类药品、国家基本药物、首个新 4 类阿法骨化醇口服制剂，也是通过仿制药质量和疗效一致性评价产品。



和其瑞针对子宫内膜异位症新药进入 II 期临床新阶段

5月31日，园区企业和其瑞拥有全球权益的首创单抗新药 HMI-115，用于治疗子宫内膜异位症的全球临床 II 期试验，在中国组长单位北京协和医院开始首例患者给药。

霆升科技国产化 ICE 产品全速进入新阶段

6月，园区企业霆升科技掌握核心技术并拥有自主知识产权的心腔内超声（ICE）产品，在完成数百例注册临床试验后进入注册审核阶段，有望正式在中国市场实现商业化，提供性价比更优的国产化 ICE 产品。



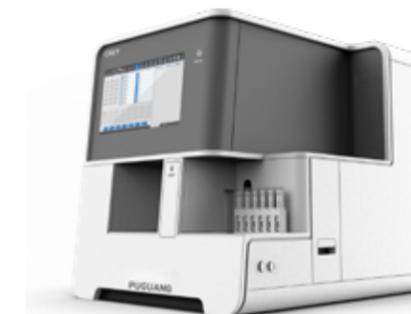
普济生物高通量 PCR 临床诊断解决方案正式发布

6月，园区企业普济生物召开“高通量 PCR 临床诊断解决方案新品发布会”。该方案以检测信息量多和检测灵敏度高的双重优势，可简便、快速、经济地实现原本需要复杂设备才能完成的临床应用，兼顾时效与成本，支持 IVD 入院和普及下沉。



浦光生物干式全自动化学发光免疫分析仪正式获批

6月，园区企业浦光生物全自动化学发光免疫分析仪正式获批第二类医疗器械注册证（注册证编号：苏械注准 20232220795），助力精准检测。





中吉智药 LVV 基因疗法 GMCN-508B 首例临床试验患者出院

6月，园区企业中吉智药与广西医科大学第一附属医院合作开展的慢病毒载体（LVV）基因治疗输血依赖型β-地中海贫血临床试验的首例患者，经临床专家们全面评估身体状况后，认为此次基因治疗效果良好，于2023年6月1日出院，进入常规复诊随访阶段。

驯鹿生物福可苏® 获批上市，开启多发性骨髓瘤治疗新纪元

6月30日，园区企业驯鹿生物自主研发的伊基奥仑赛注射液（商品名：福可苏®）通过国家药品监督管理局（NMPA）优先审批审评程序附条件，正式批准上市。该药品是全球第一款商业化全人源CAR-T产品，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，既往经过至少3线治疗后进展（至少使用过一种蛋白酶体抑制剂及免疫抑制剂）。该品种的上市为复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者提供了新的治疗选择，开创治疗新纪元。



《走向国际》

博奥信 BSI-045B 启动全球临床 II 期

4月6日，园区企业博奥信抗TSLP单抗药物BSI-045B临床II期申报经美国食品药品监督管理局（FDA）的审查后成功开放，将启动相关临床试验。该项目是博奥信创新技术平台自主研发的创新抗体药物，用于特应性皮炎、严重哮喘以及其他嗜酸性粒细胞和辅助性T细胞2（Th2）免疫相关疾病的治疗。



融捷康 RC1416 注射液临床试验申请获美国 FDA 批准

4月，园区企业融捷康自主研发的重组抗人IL-4Ra和IL-5单域抗体注射液（RC1416注射液）获得了美国食品药品监督管理局（FDA）临床试验申请批准。





普济生物高通量 PCR 再获权威认可

4月，由上海复旦大学附属中山医院郭玮教授团队、复旦大学生命科学学院卢大儒院长团队与园区企业普济生物合作的基于高通量 PCR 技术盲法验证的 CRC 液体活检研究在美国分子病理学会创办的权威期刊 The Journal of Molecular Diagnostics 在线发表。

英派药业 Senaparib III 期临床研究达主要研究终点

4月，园区企业英派药业 PARP 抑制剂 Senaparib (IMP4297) 用于国际妇产科联盟 (FIGO) III-IV 期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，对一线含铂化疗达到完全或部分缓解后维持治疗的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究 (FLAMES 研究) 已完成方案预设的期中分析。



迈诺威抗雄激素秃发新药 IND 申请获美国 FDA 批准

4月，园区企业迈诺威抗雄激素秃发 (AGA) 新药 MI131 的 IND 申请获得美国 FDA 批准，这也是迈诺威第二个获准在美国开展临床试验的创新药。MI131 具有独特的作用机制，在临床前评价中展现出良好的药代动力学性质和安全性，并在 AGA 动物模型中表现出良好的治疗效果。



创新扬帆出海！徐诺药业多款新药加速布局全球



01- 徐诺药业联手杨森完成治疗套细胞淋巴瘤的美国临床 I 期

5月，园区企业徐诺药业与跨国药企杨森公司合作的治疗套细胞淋巴瘤的美国 I 期临床顺利完成，展示了全球最佳的完全缓解率。此项临床试验在全球知名肿瘤医院纽约纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心完成，临床试验入选患者为既往接受过至少 1 次治疗（不含 HDAC 抑制剂或 BTK 抑制剂）的复发性套细胞淋巴瘤患者，受试者服用徐诺药业的艾贝司他以及杨森的伊布替尼。

02- 徐诺药业针对脑癌患者新药启动美国 I 期临床

5月，园区企业徐诺药业创新药物艾贝司他与替莫唑胺联用治疗复发性胶质瘤 (GBM) 的美国 I 期临床试验已启动，该试验由美国 NCI 出资，在内布拉斯加大学医学中心 (UNMC) 进行。

03- 徐诺药业艾贝司他肾癌注册 3 期修订方案获美国 FDA 批准

6月，园区企业徐诺药业创新药物艾贝司他作为 1 线或 2 线用药治疗肾癌的全球注册 3 期方案的修订方案获得美国 FDA 批准。此临床试验是全球双盲试验，目标是测试徐诺药业艾贝司他联合培唑帕尼治疗肾癌患者的中位无进展生存期 (mPFS) 以及其他疗效和安全性指标。

04- 徐诺药业治疗多种实体瘤联用新药完成美国临床 1b 期试验

6月，园区企业徐诺药业创新药物艾贝司他联合默沙东肿瘤免疫疗法可瑞达® (Keytruda®) 治疗多种实体瘤的美国临床 1b 期试验顺利完成，展示了很好的疗效和安全性。



维立志博针对卵巢癌等恶性肿瘤新药再迎临床新进展

6月12日，园区企业维立志博自主研发、拥有全球知识产权的1类新药抗MUC16/CD3双特异抗体注射用LBL-033治疗卵巢癌等恶性肿瘤的I/II期临床试验申请已经获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准。目前，国内外尚无靶向MUC16的抗体产品获批上市。



并蒂花开！博奥信两款创新药物分子取得新进展

6月，园区企业博奥信宣布，其合作伙伴Pyxis Oncology与Celldex Therapeutics分别完成两款创新药物分子的首例患者给药。Pyxis Oncology完成抗Siglec15单抗PYX-106（博奥信称：BSI-060T）的临床I期首例患者给药。Celldex Therapeutics完成抗PD1/ILT4双抗CDX-585（博奥信称：BSI-585）临床I期试验首例患者给药。

驯鹿生物IASO-782注射液美国IND获批

6月，园区企业驯鹿生物自主研发的IASO-782注射液临床试验IND已完成美国食品药品监督管理局（FDA）审评，获准在美国开展针对自身免疫性血液系统疾病-自身免疫性血小板减少症（ITP）和温抗体型自身免疫性溶血性贫血（wAIHA）的临床试验。



《沙龙 & 前沿研讨 & 路演》

“经纬药说”沙龙：破局时代机遇 Biotech 前路云动风起

2023年第二季度的“经纬药说”主题沙龙，进一步拓宽行业交流平台，深挖价值！针对Biotech融资、临床效率、基因治疗等创始人、企业家、投资家关注的重点与焦点，展开破局探讨，挖掘生物医药飞速发展的时代下的产业发展新机遇！

◆ 第38期冬去春来，Biotech 融资那些事儿

资本寒冬让国内生物医药产业变得更加理性与扎实，随着“寒气”逐渐褪去，Biotech如何破局“掘金”？4月7日，第38期“经纬药说”主题沙龙以“冬去春来，Biotech 融资那些事儿”为主题，深度探索企业如何寻找机会“倔强生长”，项目如何把握融资节奏。与会嘉宾中金资本董事总经理、艾美斐医药创始人范国煌、血霖生物创始人朱芳芳分别带来了《新形势下，关于biotech投资趋势和投资逻辑的思考》《2022寒冬之下，如何带领团队逆势生长》《且融且珍惜，如何寻找“最佳伴侣”》精彩主题分享，畅聊“投资圈”“创始人圈”的热点话题。



◆ 第 39 期 天下武功唯快不破，临床试验效率为先

新药上市漫漫长路，临床试验是最为耗费时间精力的一环，其效率与质量也是决定药物研发成败的关键因素。5月10日，第39期“经纬药说”主题沙龙邀请国家传染病医学中心临床研究部主任孙峰、中国药科大学理学院生物统计系主任言方荣、中国临床肿瘤学会（CSCO）副理事长秦叔逵等大咖，带来一期“天下武功唯快不破，临床试验效率为先”的精彩沙龙分享，共同探讨如何提升新药临床试验效率，降低试验成本和研发风险。



◆ 第 40 期 百舸争流千帆竞，基因治疗谁为先



继小分子药物、抗体类药物之后，基因治疗有望带来第三次药物革命，而中国基因治疗公司又该如何布局，抢先发展？6月8日，第40期“经纬药说”主题沙龙“百舸争流千帆竞，基因治疗谁为先”在BioMatrix Center举办。与会嘉宾带来了《CRISPR基因编辑疗法的应用与挑战》《基于mRNA递送的体内基因编辑疗法》《AAV基因治疗产品的开发策略，质量研究及商业化生产》等主题分享，并就基因治疗热点话题与现场嘉宾展开深度交流讨论。

“经纬前沿”研讨会：聚焦创新与未来 按下“技术爆炸”加速键

第二季度“经纬前沿”研讨会瞄准三大学术热点：CNS 药物、免疫细胞治疗、表观遗传学，搭起产学研医之间对话桥梁，分享研讨国内外前沿成果，带来产业发展的无限想象空间。

◆ 第 28 期 CNS 药物的研究与应用进展

4月19日，第28期“经纬前沿”研讨会聚焦“CNS 药物的研究与应用进展”，对 CNS 疾病的诊疗难题展开解题思路的探索。与会嘉宾带来《AAV 基因治疗在中枢神经系统疾病中的应用及临床进展》《基于表型筛选的 CNS 新药研发》《靶向 A β 寡聚体的 AD 早期诊疗策略》《有多少种 AD？基础研究对 AD 干预策略的新思考》《人 iPSC 衍生细胞治疗产品在神经疾病治疗上的进展与挑战》主题分享。



◆ 第 29 期 免疫细胞治疗行业前沿进展

5月24日，第29期“经纬前沿”研讨会“免疫细胞治疗行业前沿进展”邀请到 University of Toronto Prof. Tak Mak、DataRevive Kathleen B. Retterson、英百瑞 CMO 刘世洲、博生吉生物创始人杨林、成都京东方医院血液科副主任刘芳等 40 余位科学家、Biotech 公司创始人汇聚 BioMartix Center，共话免疫细胞治疗未来发展。



◆ 第 30 期 表观遗传学的前沿研究和产业化进展

表观遗传学近十余年发展迅猛，应用价值宽广，且前景光明。6月21日，第30期“经纬前沿”研讨会聚焦表观遗传学的前沿研究和产业化进展。南京大学现代生物研究院助理教授、博导王俊，中国医学科学院皮肤病医院主任赵明，赛岚医药科技（深圳）有限公司联合创始人、首席运营官米沅，徐诺药业（南京）有限公司董事长徐英霖带来精彩主题分享。



◆ 第 53 期 合成生物学专场

4月22日，2023合成生物学产业嘉年华暨“赢在南京·科创未来”生物医药项目月度路演活动重磅召开。六大合成生物企业进行了专场路演，项目涉及微生物分析、基因编辑、底层技术改造、上游原材料、发酵数智化、生物分析仪等。自钛资本、康桥资本、鼎石资本、蒙牛创投基金等知名投资机构组成评审专家团给予活动支持和指导。



◆ 第 54 期 AI 智造专场

5月31日，“赢在南京·科创未来”生物医药融资项目月度路演第54期AI智造专场来袭。6个有融资需求的优秀企业同场竞技，展示AI如何赋能行业升级迭代。项目涉及药物发现平台、智能诊疗平台、细胞制片及癌症筛查系统、视光技术人工智能、心理诊疗META平台和房颤智能等AI智造领域。近百人现场参与，500余位观众直播间在线观看。

高端项目路演：建圈强链 只为产学研金“搭台唱戏”

“创新搭台”忙不停！2023年第二季度，南京生物医药谷聚集产业链资源、搭建创新生态圈，连续举办“赢在南京·科创未来”生物医药融资项目月度路演之精英路演、合成生物学、AI智造、中医药领军人才专场路演，40余个优质项目锐意创新争先亮相，让产学研金深度融合“零距离”。

◆ 第 52 期 精英路演专场



4月14日，“赢在南京·科创未来”生物医药融资项目月度路演第52期精英路演在南京生物医药谷举行，吸引了近百位投资人参与。小分子抗肿瘤新药项目、睡眠诊疗一体化解决方案项目、RNA分子检测技术平台项目、心血管介入治疗器械项目等6个优质项目现场展示。专家评审团从技术、团队、市场、竞争、综合能力等五大维度对项目进行综合评审。现场观众与项目方畅所欲言，互相启发。



◆ 中医药领军人才专场

6月14日，首届全国中医药科技成果直通车暨2023年江苏省中医药领军人才路演顺利举办。14位省内知名中医药专家进行路演项目推介，分享了最新研究成果。活动吸引了江苏省中医药领军人才、江苏省中医临床医学创新中心代表、企业和投融资机构人员120余人参加。转变中医药科研人员研究思路，前置市场导向机制，对创新中医药科研模式将产生深远影响。



“生物经纬”新媒体品牌主打生物医药行业原创内容发布，分享最新产业动态、政策信息、行业观点、行业调研等，通过媒体与线上线下会议紧密协作，形成以“经纬药说”主题沙龙、“经纬前沿”研讨会、“赢在南京·科创未来”月度路演三大线下活动品牌。搭建生物医药行业科学家、企业家、企业家、投资家、临床/法规专家等高峰人士高频会聚交流桥梁，贯穿产业的深度点和扩展面，助力生物医药行业资源共享、交流与合作，促进生物医药产业蓬勃发展。

南京生物医药谷： 格局“求变” 引领发展“突围”

火红盛夏，棋至中局。位于江北新区的南京生物医药谷不断传来好消息——亿高医疗联合国内外众多消融领域的知名专家共同发起成立世界肿瘤消融协会；胡润研究院发布《2023胡润全球未来独角兽》，园区鼎泰药研、驯鹿生物、药捷安康入选，入选数量占比全市“半壁江山”……

以一企洞见一域，他们是药谷的代表性企业，其飞速发展反映了所在区域相关产业加速腾飞的势头及实力。人到半山、船至中流，药谷产业如何高质量发展，又将如何“更上层楼”？



从落地到发展 企业之变折射产业之兴

中国生物医药产业的发展，什么时候有了明显转折？在很多业内人士看来，“2015年是国内创新药的元年”。

2015年8月18日，国务院正式发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，药品审评审批制度改革等一系列顶层设计随之而来，给中国的创新药带来了空前的发展机会，创新药行业的春天来了。

同样在那一年，江北新区获批成立，把生命健康确立为主导产业，提出打造“基因之城”的目标。在国家战略与地方愿景交织的背景下，药谷进一步瞄准产业链顶端优化布局，深耕创新药物、高端医疗器械、生物技术等领域，陆续汇聚了一大批优质项目和创新人才。

今年5月，世和基因MRD检测产品术宁Ultra重磅上市。从多伦多大学旁的一间小实验室到如今

的世和基因大厦，在成长的过程中，江北新区与世和基因成为了彼此重要的见证人；就在一个月前，普立蒙自主研发的创新产品“一次性使用可视双腔支气管插管”通过了江苏省第二类医疗器械创新产品注册申请审查，填补了国内该品种医疗器械的空白。落地新区七年来，企业估值翻了上百倍。

6月30日，驯鹿生物为药谷2023的“上半场”投下一粒重磅压哨球——国家药监局官网公示，驯鹿生物与信达生物联合开发的B细胞成熟抗原（BCMA）靶向CAR-T产品伊基奥仑赛注射液获批上市！

这款药品的上市，将为复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者提供新的治疗选择。值得一提的是，这是首款在国内获批的BCMA靶向CAR-T疗法产品，也是国内第一个真正意义上全流程本土化的CAR-T产品！药谷企业持续发力，以自主创新填补着国内空白。

从新区起步，实现国产抗癌药领先发展。伊基奥仑赛注射液的获批上市，是产业的“一小步”，更是企业与新区、与药谷同频生长的“一大步”。

从发展到飞跃 产业之变折射路径之新



从空中俯瞰药谷，世和基因、北恒生物、中科超精、药石科技等产业链上下游企业在此星罗棋布。今年以来，这片热土好消息频传：新区生物医药产业作为全省首批创新型产业集群，获批国家级创新型产业集群；国家生物医药产业知识产权运营中心获批……

生物医药产业涵盖基因与细胞、小分子化学、高端医疗器械等多个细分领域，随着产业规模壮大，协



今年2月，北京大学分子医学南京转化研究院的空间站双光子显微镜在神舟十五号航天员乘组使用；6月，圣德医疗自主研发、全球首创的经导管主动脉瓣膜置换产品Xcor，以“植入成功率100%”的成绩，完成了全部可行性+确证性临床试验的患者入组；诺令生物启动中国首个iNO疗法治疗COPD临床研究、霆升科技国产化ICE产品全速进入新阶段……

企业有技术，地方有诚意。8年来，一批批优质生物医药项目纷至沓来。根植优渥的发展土壤，乘着行业发展的东风，这些企业实现了茁壮成长，也成了产业的“金字招牌”。

同发展至关重要。5月，江北新区生物医药产业链党建联盟成立，串联起产业链上中下游党组织，为企业搭平台、优服务、促发展。

习近平总书记在江苏考察时提出“四个新”的重大任务，希望江苏“在强链补链延链上展现新作为”。而创新产业链党建工作，在我省已有不少实践，目前全省已探索成立560余个产业链党建联盟或产业链党委，把党的政治优势、组织优势转化为企业和产业的发展动力和发展优势。

何谓补链？就是补齐短板和弱项。药谷以产业链党建联盟为契机，将科研院所、金融机构等党组织拉入党建“朋友圈”，化解链上企业难点痛点堵点，促进形成共同发展、资源共享、互利共赢局面。

“红色引擎”驱动产业发展，锻实了“党建链”，补齐了短板，也建强了“产业链”。今年6月，《南

京市推进产业强市行动计划（2023—2025年）》发布，提出到2025年，我市生物医药产业竞争力居于全国第一梯队，打响南京作为生物医药创新重镇的品牌。在规划的产业版图中，江北新区将建设生物药品制品制造创新型产业集群和以特色原料药生产为核心的原料药基地。

作为江北新区生物医药产业重要承载区，药谷今

年以来不断有新的项目开工、竣工、开业，世和基因II期、普立蒙、药石二期等重点产业项目有序推进。产业集群不断壮大，产业载体的不断扩张为其提供了保障。加速器五期、六期等载体培育出了一个又一个行业标杆，且继续迎接着一批又一批优质项目的到来，让好项目不缺土地的同时，也在如火如荼的“五拼比五晒榜”中写下生动注脚。



从飞跃到引领 理念之变折射生态之优

药谷产业发展已有些年头，相关的人才、技术储备、产业链条都完善成熟。但生物医药产业的创新发展，对一个地方的环境生态最是考验。以创新药为例，需要经历药物发现、临床前、临床试验、上市的漫长周期，还需要面临到最后药品疗效或商业化不及预期的风险。资本不到位、土地载体有没有、政策突破不及时、市场空间够不够大……可以说，要满足新药的蓬勃生长，背后需要系统性支撑。

药谷一直致力于构建优质创新的产业生态。目前搭建了包括药石科技、药康生物、鼎泰药研及公共服

务平台在内的平台体系，并与高校院所开展深度合作。“生物经纬”品牌，不断吸引业内科学家、创业家、企业家、投资家等人士汇聚药谷。

4月7日，“经纬药说”主题沙龙以“Biotech融资那些事儿”为主题，探索企业如何寻找机会“倔强生长”，项目如何把握融资节奏……科技创新是个“烧钱”的事。地有了，钱从哪来？特别是在成果转化的概念验证阶段，因为高风险和不确定性，资本往往慎之又慎。企业想要撬动“有耐心”的资本，必然要发挥创新能力。

在生物医药领域，创新力就是生产力。在帮助企业加快创新方面，药谷一直不遗余力。二季度，普立蒙完成近两亿元 B 轮融资、晶捷科技完成 1.5 亿元 A 轮融资、胡曼智造完成超亿元 A 轮融资、科络思生物完成数千万元 pre-A+ 轮融资……

值得一提的是，今年以来国家药监局批准上市的 7 款 1 类创新药中，其中一款便是药谷企业先声药业的抗新冠创新药先诺欣。

国家 1 类新药是指在药品注册分类中属于第一个类别的药品，代表了我国药品注册分类中药物创新的最高水平。先诺欣不仅填补了国内新冠 3CL 靶点口服小分子药物的空白，从时间上更是跑出了“加速度”——全方位的服务下，自项目签约启动到获批上市，只用了 14 个月；从获批上市到正式投产，只间隔了 12 天。

“从 0 到 1”是基础，“从 1 到 100”是价值。

为了加速“从 1 到 100”的进程，药谷努力营造更优创新生态，助推创新产业集群式发展。

前不久，基因与细胞产业链党建联盟召开首次例会，主题为“加速医企协同，促进成果转化”。与会各方代表就创新药物研发、生物样本库、技术引入评估等方面进行交流探讨，还签署了共建协议书，医疗机构和相关企业充分发挥各自优势，形成整体合力，实现党建与产业链融合发展。

这实际上是为企业提供了另外一种资源支撑。不少从事细胞与基因治疗的企业反映，这个产业门类在中国起步并不比国外晚，发展阶段也相当，很有乘胜追击的优势，但难点就在跟医院的协同还不够。药谷有力促进医产融合的动作，正是给行业带来“东风之势”。

接下来，人们期待在药谷看到的，也是更多类似的“动作”，为行业破局。



扬子江畔，八载砥砺焕新颜！

10 公里的江心洲长江大桥连接南北，是现代南京极为重要的地标。跨过这座现代化大桥，一路向北看——

江岸林立的“科创天际线”率先映入眼帘，那是“芯片之城”核心承载区产业技术研创园，这里集聚 500 余家集成电路企业，奔腾的“独角兽”跑在行业最前端；再沿江北大道路快速路向前，站位国际化的中央商务区，有大企业总部、投行、基金等落地，密集的吊机告诉人们，这里的未来还有更多不可想象；沿大道再向北，龙王山脚下，生物医药谷、智能制造产业园两个现代园区产业硕果累累，首款国产 3CL 靶点抗新冠创新药在这里诞生，一批在研创新药蓄势待发，制造企业也参与到国家重点研发计划当中；再向北，经过“蝶变”的新材料科技园正冲击“世界级园区”，绿色、高端是最能代表这里的关键词……

城市轴线与产业轴线交织前行，一座产城融合的现代新主城跃然如见。

2022 年，南京江北新区综合实力跃居国家级新区第 7 位，全域地区生产总值超 3700 亿元，占南京市比重 22.1%，较八年前提升 7 个百分点。

产业兴，则城市兴；产业迈向高质量，则城市迈上新台阶。获批 8 年来，南京江北新区紧扣“自主创新先导区、新型城镇化示范区、长三角地区现代产业集聚区、长江经济带对外开放合作重要平台”的“三区一平台”战略定位，聚焦“两城一中心”产业方向，逐步形成“3+3+X”现代产业体系。“现代产业大厦”渐崛起！



以未来眼光构筑现代产业体系

6月18日，滁宁城际铁路（滁州段）举行市民试乘体验活动，橙红色的“火凤凰”格外亮眼，引得当地市民纷纷打卡。而这灵动、现代的“火凤凰”正是“江北制造”。

走进南京雷尔伟新技术股份有限公司车间内，公司副总经理杨代立将记者领到一台驾驶舱框架前。通过车体框架，更容易看出它与一般驾驶舱的不同。记者正对驾驶舱站立，车头处好似一门一窗，再到舱背部，舱体一体成形、线条流畅。“传统驾驶舱会用整块玻璃面罩，而新车型采用超塑成形技术，让车体更环保、更轻、更安全。”杨代立介绍。

雷尔伟位于智能制造产业园，这家专精特新“小巨人”是中车浦镇领衔的江北新区轨道交通产业链上的明星企业。就在雷尔伟厂区一路之隔，其新厂区已经建成，“小巨人”还要沿着轨道交通产业链向新能源方向再发力。

在江北新区“3+3+X”版图中，新材料、高端装备制造、汽车及轨道交通等优势产业起着“压舱石”的作用，是建起“现代产业大厦”的基石。

在近期南京市委市政府召开的全市产业强市建设推进会上，南京市委鲜明提出，传统优势产业是产业强市建设的基石，要加快向高端化、智能化、绿色化转型。要避免“把传统产业当成低端产业简单退出”的误区，用新技术、新模式推动传统制造焕发新的生命力。

这种生命力正在长江左岸悄然迸发。

去年，南钢工业文化旅游区上榜国家工业旅游示范基地名单，成为南京唯一上榜工业旅游区。谁能想象，曾经人们避之不及的钢铁工厂，成了市民争相打卡的文化旅游地。“十三五”以来，南钢投入超120亿元用于环境提升和绿色发展。实施环保治理和节能改造项目100余项，达到超低排放标准。

更大的变化来自产业的“华丽转身”。在推进会上，南钢党委书记、董事长黄一新作为企业代表发言，



他表示，扬起“创新驱动、数智化转型、新产业裂变”三条高成长发展曲线，南钢正聚力打造世界一流高科技企业。定位“高科技”的钢铁大咖，更让人拭目以待。

6月16日，生物医药谷企业世和基因二期正式封顶。10年前，创始人邵阳从多伦多大学旁的一间小实验室，来到江北新区创业。到今天，世和在“基因之城”里建成了属于自己的基因大厦，以69亿元估值登上2023全球独角兽榜单。

放眼世和基因大厦周边，先声药业、中科超精、南微医学、驯鹿生物等企业的新厂区陆续建起，那些或在临床或已获批或已试产的创新药都将从这里走向世界。这是一场创业者与城市的双向奔赴，互相成就，彼此成长。

今年，江北新区凭借生命健康产业入选国家级生物药品制品制造创新型产业集群，是近十年来南京唯一获批的国家级创新型产业集群。

与世和基因同在全球独角兽榜单的，还有两家集成电路企业，位于研创园的芯驰半导体和芯华章。他们活跃在另一条动力强劲的产业链——集成电路产业链。8年来，江北新区“芯片之城”从无到有、由弱到强，汇聚产业链上下游企业超500家，其中规上企业142家，2022年实现营收270亿元，占据了南京市半壁江山。

在南京发布的《南京市推进产业强市行动计划

（2023—2025年）》中，江北产业锚定倍增计划，充分利用江北新区“三区一平台”、浦口区“两区融合”、六合区产业基础等机遇和优势。

使命在肩，江北新区将加速构建“3+3+X”现代产业体系，推动新材料、高端装备制造、汽车及轨道交通等优势产业迈向高端化、智能化、绿色化，释放集成电路、生命健康、高端现代服务业等新兴

产业发展动能。在此基础上，还要加快数字基础设施建设，积极布局元宇宙、类脑智能、清洁能源等前沿技术产业，打造以5G、AI、大数据为底座的互联网核心区，加速引聚全球高端人才要素，力争在未来产业赛道上实现领跑。

面向未来、一路领跑，从来都是江北新区不变的选择。

以最强大力培育开放创新生态



在复杂严峻的形势下，人们深刻认识到，创新力才是竞争力。“现代产业大厦”之中，每一个产业集群的形成，都需要能够源源不断供给能量的创新生态。

5月25日、26日，江北新区基因大厦内，24家企业带着73种申请入境的产品参会。那是南京生物医药集中监管与公共服务平台正在进行的江苏省出入境生物医药特殊物品风险评估会现场，能否顺利入境关系着这些生物医药企业下一步的研发或生产。最终，评估会形成33份风险评估报告，产品通过率达97.26%。

南京生物医药集中监管与公共服务平台是由南京江北新区生物医药公共服务平台联合南京海关、金陵海关共同搭建，平台实现了低风险进出境生物医药审批、报关报检、快速查验“一站式”查验集成，在国内此类平台中，能做到全部“一站式”的独此一家。通过平台，出口特殊物品查验周期由原来的3天缩短至1天，基本实现“当日报检，当日通关”。

成立于2018年的江北新区生物医药公共服务平台，是江北新区全资国有平台。数年来，江北新区大手笔投入，在当中建设起基因测序中心、大数据中心、



质谱检测中心、新药检测中心、基因与细胞实验室等，各中心内多是动辄百万，甚至上千万的设备，还配有专业的技术人员，基本可以满足生物医药企业研发链条上的全部需求。搭建南京生物医药集中监管与公共服务平台的成功案例，也是得益于平台多年良性经营的实践经验。

今年，江北新区有3家企业进入2023全球独角兽榜单，有4家企业进入全球未来独角兽榜单。去年，江北新区入选全省潜在独角兽企业19家，瞪羚企业43家，分别占南京市入选企业数的51%、31%。

这些来自集成电路、生物医药、基因与细胞等新兴产业、未来产业的“神兽”，从初创企业成长为高成长性企业的速度令人惊叹。

而他们口中常提起的，就是江北新区花大力气、投入大手笔建起的公共技术服务平台。

2022年12月30日，科技部正式批复国家集成

电路设计自动化技术创新中心（以下简称“EDA国创中心”）在南京江北新区建设，成为我国集成电路设计领域第一个国家技术创新中心。

EDA国创中心由东南大学与江北新区联合打造并落地新区。这一国家重点布局项目，是对于区域产业生态和创新生态的高度认可。

获批之初，江北新区提出建设“芯片之城”，EDA被作为产业突破口布局。数年来，江北新区建成EDA计算中心，举办全国首个EDA竞赛、成立南京集成电路培训基地，集聚培养EDA产业人才，打造高质量的开源EDA开放生态系统。引入国内外顶尖团队资源，吸引华大九天、芯华章、芯行纪等EDA龙头企业集聚，并与知名企业建起联合实验室。

上个月，江北新区与南京大学签署共创“光电子芯片”国家级创新平台，这一平台将一头链接国际前沿科学合作，一头加强与企业协同攻关产业技术问题，促进成果转化。

诚然，建设公共技术服务平台，还只是江北新区打造创新生态的冰山一角。利用自贸区建设优势推动制度创新，形成政府引导与市场运作结合的金融服务体系，推动知识产权资产证券化，探索建立人才举荐制度等。

人、钱、技术、资源……各类创新要素在这种生生不息的创新生态中自由有序流动。

70多户种粮大户之一。48岁的徐春光种地已有20多年，年纪越来越大，他却越干越有劲头。

徐春光经营的家庭农场，共有400多亩地，麦稻轮作。刚刚经过小麦丰收的季节，徐春光脸上满是笑容。“今年收成还不错，小麦价格卖得也不错。”一年算下来，加上各类补贴，徐春光每亩地能有千元收入，年收入三四十万元。

在江北新区这趟疾驰的列车上，从未落下过乡村。近年来，江北新区坚持农业农村优先发展，乡村

振兴高质量发展取得良好实效。

根据2021年修订的《江苏省高标准农田建设标准》，高标准农田的核心建设标准是每年亩产产能达到1000公斤。徐春光的地就能做到。

“高标准农田一般是指，通过土地整治，农田集中连片、设施配套、高产稳产、生态良好、抗灾能力强。当然，这与现代农业生产和经营方式息息相关。”长芦街道协作发展办相关负责人介绍。徐春光的家庭农场只有他和妻子两人经营，农忙时节，各类现代化农业机械就是最好的帮手。徐春光笑称，自己还能干30年。

江北新区直管区现有耕地7.79万亩，约90%的农地已流转，新区不断强化现代农业科技支撑、科技赋能，农作物耕种收机械化率达到85%以上。

江北新区葛塘、长芦等涉农街道通过高标准农田建设，实现辖区粮食生产规模化、连片化、绿色化、优质化发展。

沿永渡路驶向盘城街道王家渡村，路边盛放的薰衣草指引着人们一路向前，似乎在预告着前面有一片美丽乡村。工作日里，村庄静谧闲适。经过去年年底

的一番整治，村里的白墙被绘上生动的农村生活生产场景，原本道路两旁杂乱无章的菜地变成了方正的“格子间”，专门给村民种菜。

这番静谧会在每年盛夏被“打破”，滁河畔的盘城土壤肥沃，是南京最大的葡萄生产基地，拥有葡萄种植区域约8500亩，盘城葡萄节已在每年8月连续举办六届。

产业旺，则百姓富。近年来，江北新区力推农业转型发展，二三产业高度发达，城乡融合发展态势明显。新区农业特色产业优势明显，盘城葡萄、优质稻米、绿色蔬菜、长芦板鸭、葛塘观赏鱼、顶山水生花卉等均具有一定影响力。例如盘城葡萄已发展葡萄优质品种40余个，全年获得省市级评比奖项21个，创建“盘城葡萄”区域公用品牌，建设江北新区葡萄研究院，举办第六届盘城葡萄节，实现综合收益约2.5亿元。

刚从永渡路驶出盘城街道，便会看到通往药谷大道的路牌，葡萄产业高地与生命健康产业高地无缝连接，城市与乡村齐头并进。新主城城乡融合发展，各美其美，美美与共。（素材来源：新华日报）

以高标准绘就乡村振兴画卷

芒种芒种，连收带种。

6月17日，南京刚刚入梅，长芦街道玉带社区东坝头，徐春光早早起床，开上拖拉机一头“扎”进地里。他从街道一家农机合作社预约了几台高速插秧机，其中一台已在一块整好的田里插秧。他要抓紧开着拖拉机把余下的地平整好，用他的话说，“高速插秧机动作快得很，一台机器一天能插四五十亩，前道不做好，插秧机就要晾在一边干等。”

长芦街道位于江北新区最北端，徐春光是街道



死生自然理，消散何缤纷

细胞凋亡在生物医药领域的应用

引言：在健康的机体中，细胞的生生死死总是处于一个良性的动态平衡状态，细胞凋亡对胚胎发育及形态发生、组织内正常细胞群的稳定、机体的防御和免疫反应、疾病或中毒时引起的细胞损伤、老化、肿瘤的发生进展起着重要作用，并具有潜在的治疗意义。

2002年，诺贝尔生理学或医学奖分别授予了美国加州伯克莱科学研究所的 Sydney Brenner、美国麻省理工学院的 John E. Sulston 和英国剑桥桑格研究中心的 H.Robert Horvitz，以表彰他们发现了器官发育和细胞的“程序性细胞死亡”。



1. 细胞凋亡简介

1.1 定义

细胞凋亡 (Apoptosis)，又称为 I 型细胞死亡，一般是指机体细胞在发育过程中或在某些因素作用下通过细胞内基因及其产物的调控而发生的一种程序性细胞死亡过程。细胞凋亡途径中各事件的发生是有序性的，即各事件按先后顺序依次发生，最终导致凋亡小体的出现，细胞随后发生凋亡。该过程并不是病理条件下自体损伤的一种现象，而是为更好地适应生存环境而主动争取的一种死亡过程。细胞凋亡分

为外源性和内源性细胞凋亡：

外源性细胞凋亡是由死亡受体配体的加入或依赖性受体配体的退出引起的。Caspase8 和 Caspase10 启动死亡受体介导的外源性细胞凋亡；而 Caspase9 则可以逆转这一过程。

内源性细胞凋亡是由 DNA 损伤、缺氧和代谢应激等因素诱导的。其中 MOMP 和线粒体蛋白质（例如 CYCS）起到重要的调控作用。Caspase3，Caspase6 和 Caspase7 被认为是外源性和内源性细胞凋亡的共同效应因子。

细胞处于不同的凋亡阶段具有不同的生物学特征，典型的特征包括：（1）细胞膜磷脂酰丝氨酸 (PS) 外翻；（2）线粒体膜电位丧失；（3）细胞核浓缩和断裂。

1.2 研究历史

最早在 1956 年，有学者在发育生物学中提出细胞程序性死亡的概念，是指在一个多细胞生物中某些细胞死亡是个体发育中预定的、并受到严格程序控制的细胞和分子生物学过程，是正常发育过程的一部分。1972 年，德国生物学家 Keer 根据细胞发生了和坏死完全不同的死亡过程而提出了细胞凋亡 (Apoptosis) 的概念，为后续的研究打下理论基础。

20 世纪 60 年代初，英国科学家 Sydney Brenner 选择秀丽隐杆线虫 (Caenorhabditis elegans) 作为研究对象探索细胞发育的相关机制。1986 年开始，其学生 H.Robert Horvitz 发现了线虫中控制细胞死亡的关键基因 *ced-3*、*ced-4*、*ced-9* 并描绘出了这些基因的特征，并确定人类有一个对应的 *ced-3* 基因。Sydney Brenner 的另一位学生 John E.Sulston 则描述了线虫组织在发展过程中细胞分裂和分化的具体情况，并确认了在细胞死亡过程中发挥控制作用的基因的最初变化情况。由于在器官发育和程序性细胞死亡的遗传调控上的突出贡献，以上三位师生共同获得了 2002 年诺贝尔生理学或医学奖。

除了利用线虫研究凋亡调节基因外，有关细胞凋亡的研究从未停止：

B 细胞淋巴瘤 2 (B-celllymphoma-2, Bcl-2) 发现：20 世纪 80 年代，Tsujimoto 等人在研究滤泡型非霍奇金 B 细胞淋巴瘤的过程中发现 Bcl-2 基因。Bcl-2 是调控细胞凋亡的关键蛋白之一，高表达的 Bcl-2 会抑制细胞凋亡，缺乏“压制”的癌细胞得以肆无忌惮地生长。此外，Bcl-2 还影响着肿瘤细胞对化学药物治疗的敏感性，从而成为肿瘤的预后指标之一。



含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶家族：1989 年，KosturaMJ 和 BlackRA 分别报道了一种可以活化 pro-IL-1 β 的新型蛋白酶，将其命名为 ICE。随后在 1993 年，袁钧瑛（师从 Robert Horvitz）等在 Cell 报道了线虫中一个类似的蛋白酶 Ced-3，与 ICE 含有相似结构域，这也是首个被报道的 Caspase 蛋白。随后，与之相类似的其他同源蛋白酶才相继被逐一发现。直至 1996 年，袁钧瑛等 7 名细胞生物学领域专家在 Cell 撰文，正式将之前鉴定发现的 ICE/ CED-3 蛋白酶家族成员命名为 Caspase。自此，可以活化 IL-1 β 的蛋白酶 ICE 才顺势获得了 Caspase-1 的新名号。

细胞凋亡抑制蛋白发现：自 1993 年科学家在杆状病毒中首次发现了 IAPs 起，至今已有 8 种 IAPs 蛋白家族成员相继被发现，包括 NAIP、c-IAP1、c-IAP2、XIAP、Survivin、Bruce、ILP-2 和 Livin。IAP 能够抑制细胞内凋亡作用，其失调通常与炎症、肿瘤发生及生长相关。

1.3 凋亡过程

在细胞凋亡过程中，内部和 / 或外部刺激引发一系列高度受控的反应，最终导致细胞死亡。细胞凋亡一般包括 3 个阶段：

(1) 定型阶段：靶细胞接到死亡指令，开始程序死亡；(2) 实施阶段：凋亡调控分子间的相互作用，细胞内出现了一系列的形态和生化变化，如细胞核凝集、细胞缩小、形成膜泡、微绒毛丧失、染色体

DNA 降解、形成以核小体长度为单位的 DNA 片段等；(3) 吞噬阶段：凋亡小体被周围的吞噬细胞消化吞噬，凋亡完成。根据细胞凋亡启动阶段的不同，其可分为三条主要通路，即线粒体通路、内质网通路、死亡受体通路。

1.4 凋亡机制与信号通路

Caspase 和 Bcl-2 蛋白家族是参与凋亡的两组最重要的蛋白质，参与凋亡细胞死亡的所有途径。有 14 种 Caspase (编号 1 到 14) 存在于小鼠或人类细胞中，5 种途径已被确定：(1) 外部刺激激活的外部途径；(2) Bax 通道促进的 MOMP 激活的内部通路；(3) DNA 损伤诱导的 Caspase-2 依赖性途径；(4) 颗粒酶 B 诱导途径，该分子为 Caspase-3 诱导剂；(5) 颗粒酶 A 诱导途径，其中不涉及 Caspase- 颗粒酶 A 诱导 DNA 酶，导致 DNA 断裂和细胞死亡。

其中内源性途径也称为线粒体途径，在发育控制和基因毒性因子介导的凋亡中起作用，受 Bcl-2 家族成员的调控。Bcl-2 家族由三个亚家族组成：(1) 促凋亡的 BH3-only 成员：Bim, Bid, Puma, Noxa, Hrk, Bmf 和 Bad；(2) 促凋亡效应分子：Bax 和 Bak；(3) 抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白：Bcl-2, Bcl-xL, Mcl1, A1 和 Bcl-B。在健康细胞中，Bax/Bak 作用被抗凋亡 Bcl-2 家族成员阻断。在对凋亡刺激的响应中，BH3-only 成员在转录或转录后上调。激活的 BH3-only 蛋白作用于 Bak 和 Bax 或拮抗抗凋亡的 Bcl-2 家族成员。然后 Bax 和 Bak 刺激线粒体释放细胞色素 c。细胞色素 c 与 Apaf-1 一起，以一种依赖于 dATP/ATP 的方式，形成一种称为凋亡体的七步复合体。

1.5 检测方法

细胞凋亡最直观的检测为形态学观察方法。HE 染色、光镜观察下，凋亡细胞呈圆形，胞核深染，胞质浓缩，染色质成团块状，细胞表面有“出芽”

现象。吖啶橙 (AO) 染色，荧光显微镜观察下，活细胞核呈黄绿色荧光，胞质呈红色荧光。凋亡细胞核染色质呈黄绿色浓聚在核膜内侧，可见细胞膜呈泡状膨出及凋亡小体。台盼蓝染色下，如果细胞膜不完整、破裂，台盼蓝染料进入细胞，细胞变蓝，即为坏死。如果细胞膜完整，细胞不为台盼蓝染色，则为正常细胞或凋亡细胞。此方法对反映细胞膜的完整性，区别坏死细胞有一定的帮助。透射电镜观察下，可见凋亡细胞表面微绒毛消失，核染色质固缩、边集，常呈新月形，核膜皱褶，胞质紧实，细胞器集中，胞膜起泡或出“芽”及凋亡小体和凋亡小体被临近巨噬细胞吞噬现象。

此外，还可以使用 DNA 凝胶电泳。因为细胞发生凋亡或坏死，其细胞 DNA 均发生断裂，细胞内小分子量 DNA 片断增加，高分子 DNA 减少，胞质内出现 DNA 片断。但凋亡细胞 DNA 断裂点均有规律的发生在核小体之间，出现 180- 200bpDNA 片断，而坏死细胞的 DNA 断裂点为无特征的杂乱片断，利用此特征可以确定群体细胞的死亡，并可与坏死细胞区别。正常活细胞 DNA 电泳出现阶梯状条带；坏死细胞 DNA 电泳类似血抹片时的连续性条带。

酶联免疫吸附法 (ELISA) 核小体测定也可以作为细胞凋亡检测的依据。凋亡细胞的 DNA 断裂使细胞质内出现核小体。核小体由组蛋白及其伴随的 DNA 片断组成，可由 ELISA 法检测。该法敏感性高，可检测 $5 \times 100/\text{ml}$ 个凋亡细胞。可用于人、大鼠、小鼠的凋亡检测。该法不需要特殊仪器，适合基层工作，但是不能精确测定凋亡细胞发生的绝对对量。

细胞发生凋亡时，其细胞膜的通透性也增加，但是其程度介于正常细胞与坏死细胞之间。也可利用这一特点，被检测细胞悬液用荧光素染色，利用流式细胞仪测量细胞悬液中细胞荧光强度来区分正常细胞、坏死细胞核凋亡细胞。流式细胞仪检测具有以下特点：(1) 检测的细胞数量大，因此其反映群体细胞的凋亡状态比较准确；(2) 可以做许多相关性分析；(3) 结合被检测细胞的 DNA 含量的分析，可确定凋亡的细胞所处的细胞周期。

2. 细胞凋亡临床应用

2.1 细胞凋亡与疾病

已有多项研究表明，细胞凋亡的过度 / 不足，在疾病的发生发展中均起到不可忽视的作用。生物体内的细胞增殖和凋亡在正常情况下处于动态平衡，如果细胞增殖过多或凋亡减少，就会导致细胞过剩性疾病；如果增殖减少或凋亡增加，就会导致细胞减少性疾病。明确细胞凋亡的应用早已成为科研界一直以来的“常青”主题之一。

细胞凋亡不足所致疾病：(1) 肿瘤：细胞凋亡受抑制、细胞死亡不足导致肿瘤。现在证据表明肿瘤细胞凋亡调控对于肿瘤发生具有非常重要的作用。一般肿瘤细胞高表达 FasL，借以凋亡淋巴细胞，而又低表达 Fas，而降低凋亡。这就形成肿瘤细胞有逃避免疫及凋亡耐受的特性。肿瘤细胞的凋亡反应总是呈现相对较低。(2) 自身免疫病：负选择机制失调，针对自身抗原的 T 细胞未能通过细胞凋亡而被清除，进而攻击自身组织，产生自身免疫病。细胞凋亡在免疫系统发育和自我调节中起关键作用，90% 以上的淋巴细胞在胸腺内发育都会凋亡，只有少数细胞才能生存下来，这样才能保证被选择生存下来的淋巴细胞不对自身抗原产生免疫应答，而那些能识别自身抗

原的细胞都应被清除掉。清除自身免疫细胞的失败，不管是在胚胎发育或是成体免疫细胞选择过程中都会导致自身免疫疾病发生。

细胞凋亡过度所致疾病：(1) 心血管疾病：心肌缺血 - 再灌注损伤导致心肌细胞凋亡过度；心肌细胞凋亡过度可能造成心力衰竭；(2) 神经元退行性疾病：神经退行性疾病是以特殊神经元渐近性地减少为特征，包括阿尔茨海默病、帕金森病、侧索肌萎缩症等，这些疾病主要是由细胞死亡导致特异性运动或中枢神经功能紊乱；(3) 病毒感染：CD4+T 细胞膜表面的 CD4 是 HIV 膜蛋白 gp120 受体，当 gp120 结合 CD4 后可诱导 CD4+T 细胞凋亡导致免疫系统崩溃。

2.2 药物研发

细胞凋亡靶标治疗可用于治疗癌症等多种疾病，相关的药物研究已经持续 20 多年。2016 年 Abbvie/Roche 的选择性 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax (ABT-199) 被 FDA 批准上市，这也是第一个获得 FDA 批准的蛋白 - 蛋白相互作用小分子抑制剂。但是由于细胞凋亡领域存在较高的技术门槛要求，目前仅有艾伯维、罗氏、诺华等国际巨头拥有细胞凋亡管线。

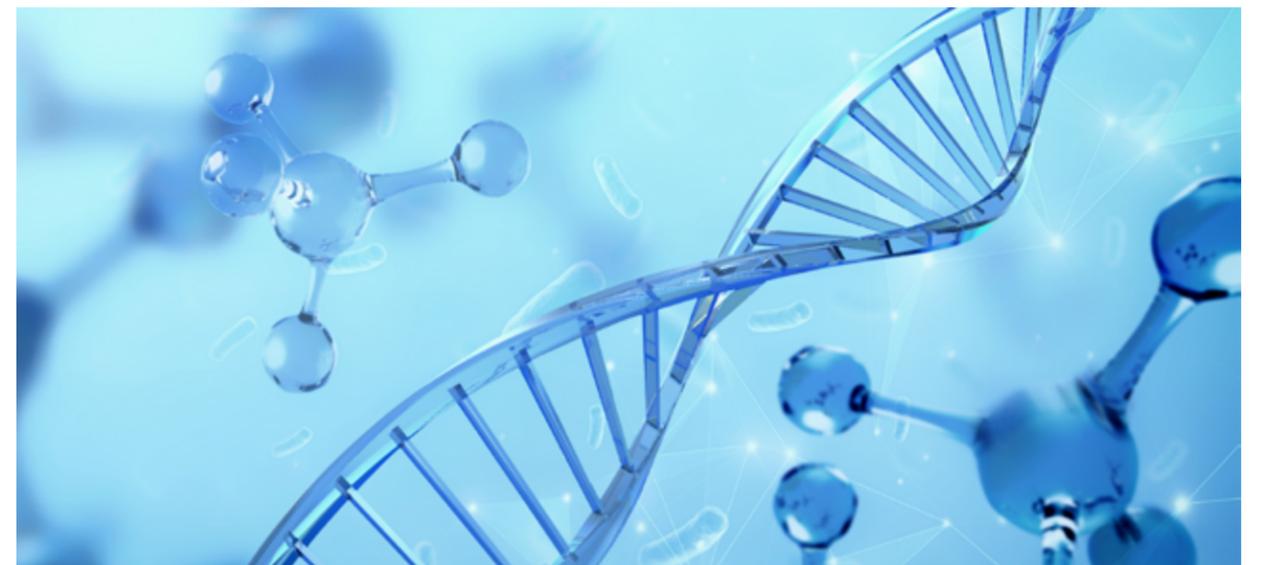


表 1 部分靶向细胞凋亡内部信号通路药物及进展

序号	公司	药物	药物机理	研发阶段
1	GSK	ABT-737	选择性地结合在 Bcl-2、Bcl-XL 和 Bcl-w 和促凋亡的 BH-3 only 蛋白相互作用的疏水口袋，抑制抗凋亡蛋白的作用，促进细胞凋亡	临床 II 期 (暂停)
2	AbbVie	Venetoclax/ 维奈克拉片	选择性 Bcl-2 抑制剂	已上市
3	AbbVie	Navitoclax	第二代 Bcl-2 抑制剂	临床 III 期
4	AbbVie	ABBV-155	选择性 Bcl-xL 抑制剂	临床 I 期
5	亚盛医药	APG-1252	选择性抑制 Bcl-2 及 Bcl-xL 蛋白	临床 III 期
6	亚盛医药	APG-2575	选择性抑制 Bcl-2 蛋白	临床 II 期
7	亚盛医药	APG-1387	凋亡蛋白抑制因子 (IAP) 高效特异性抑制剂	临床 II 期
8	Amgen	AMG-176	MCL1 抑制剂	临床 I 期
9	Novartis	MIK665	MCL1 抑制剂	临床 I 期

2.2.1 靶向内部信号通路 ABT-737 选择性地结合在 Bcl-2、Bcl-XL 和 Bcl-w 和促凋亡的 BH-3only 蛋白相互作用的疏水口袋，抑制抗凋亡蛋白的作用，促进细胞凋亡。

AbbVie 有三款靶向细胞凋亡内部信号通路药物，Venetoclax/ 维奈克拉片、Navitoclax 及 ABBV-155，其中，Venetoclax/ 维奈克拉片、Navitoclax 均为选择性 Bcl-2 抑制剂，Venetoclax/ 维奈克拉片用于急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤，已在国内上市。Navitoclax 为第二代 Bcl-2 抑制剂，难治性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者在 I 期试验 1 中的 PR 为 34.6%，和利妥昔联用 ORR 为 70% (利妥昔单用为 35%，p=0.003)，

副作用会引起 3-4 级血小板减少。和 MEK 抑制剂及 TKI 联用的临床试验，仍然在进行中。ABBV-155 为选择性 Bcl-xL 抑制剂，目前在开展晚期实体瘤 I 期临床 (NCT03595059)，ABBV-155 单独或联合紫杉醇治疗复发或难治性实体瘤。

亚盛医药有三款靶向细胞凋亡内部信号通路药物，APG-1252，APG-2575 和 APG-1387：其中，APG-1252 为亚盛医药自主研发的新型高效小分子药物，选择性抑制 Bcl-2 及 Bcl-xL 蛋白，修复细胞凋亡。目前正在美国和澳大利亚进行针对晚期癌症患者的临床 I 期剂量爬坡试验，在美国进行针对联合紫杉醇治疗复发难治 SCLC 患者的 Ib/II 期试验，并在中国进行针对 SCLC 患者的单药临床 I 期剂量爬坡试验。

目前的临床数据表明 APG-1252 在 SCLC 及其他晚期实体瘤患者中具有良好的安全性，并初步显示疗效。APG-1252 获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认定，适应症为 SCLC。

APG-2575 为新型口服 Bcl-2 选择性小分子抑制剂，通过选择性抑制 Bcl-2 蛋白，来恢复细胞凋亡，从而杀死肿瘤，拟用于治疗多种血液恶性肿瘤。APG-2575 是全球层面继 VENCLEXTA® (venetoclax) 之后罕有的进入临床开发阶段的 Bcl-2 选择性抑制剂，也是首个在中国进入临床阶段的、本土研发的 Bcl-2 选择性抑制剂。APG-2575 已有两个适应症相继获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认定，分别为华氏巨球蛋白血症和慢性淋巴细胞白血病。

APG-1387 是亚盛医药自主设计开发的、具有全球知识产权的新一代凋亡蛋白抑制因子 (IAP) 高效特异性抑制剂，主要通过模拟内源性 SMAC 分子降解 IAPs 来诱导和加速细胞凋亡的进程。已在中国和

澳大利亚完成针对实体瘤的临床 I 期剂量爬坡试验，正在美国开展与帕博利珠单抗联合治疗的 I b/ II 期临床试验。2020 年 2 月在中国获批启动与紫杉醇和吉西他滨联用治疗晚期胰腺癌的 I b/ II 期临床试验。同时正在中国进行治疗慢性乙型肝炎的临床研究，APG-1387 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的 II 期临床研究于 6 月完成首例患者给药。

AMG176 为 Amgen 靶向细胞凋亡内部信号通路药物，MCL1 抑制剂，目前开展多发性骨髓瘤和急性髓系白血病 I 期临床 (NCT02675452)，在复发或难治性多发性骨髓瘤和复发或难治性急性骨髓白血病患者中进行人体试验。

MIK665 为 Novartis 靶向细胞凋亡内部信号通路药物，MCL-1 抑制剂，目前开展多发性骨髓瘤和淋巴瘤 I 期临床 (NCT02992483)，在难治性或复发性淋巴瘤或多发性骨髓瘤患者中进行 I 期研究。

表 2 部分靶向外部信号通路及其他途径药物及进展

序号	公司	药物	药物机理	研发阶段
1	Genmab	GEN1029	HexaBody®-DR5/DR5 激动剂	临床 II 期
2	AbbVie	ABBV-621	TRAIL 受体激动剂	临床 I 期
3	Amgen	AMG-232	p53-MDM2 相互作用抑制剂	临床 II 期
4	Novartis	Siremadlin	MDM2 拮抗剂	临床 II 期
5	亚盛医药	APG-115	MDM2 抑制剂	临床 II 期
6	Daiichi Sankyo	Milademetan	MDM2 拮抗剂	临床 II 期
7	Oncocotics	ONC201	TRAIL 受体激动剂	临床 III 期

2.2.2 靶向外部信号通路及其他途径 GEN1029 是 Genmab 公司 HexaBody®-DR5/DR5 激动剂，为两个非竞争 HexaBody® 分子的混合物，针对 DR5

上的两个不同的表位。GEN1029 目前处于在恶性实体瘤患者中的 II 期临床试验 (NCT03576131)。

ABBV-621 为 AbbVie 开发的第二代 TRAIL 受体

激动剂，用于治疗实体肿瘤和血液肿瘤。ABBV-621 目前处于在既往治疗过实体瘤和恶性血液病 I 期患者中的安全性和耐受性研究 (NCT03082209)。

AMG-232 是可口服的 p53-MDM2 相互作用抑制剂，IC50 值为 0.6nM，与 MDM2 结合的 Kd 为 0.045nM。

Siremadlin 为 Novartis 开发的 MDM2 拮抗剂，目前处于临床 II 期 (NCT04097821)，新型鲁索替尼联合治疗骨髓纤维化患者的平台研究 (ADORE)。

APG-115 是亚盛医药自主研发的一种口服生物可利用的、高选择性的小分子 MDM2 抑制剂。APG-115 对 MDM2 具有高度结合亲和力，通过阻断 MDM2-p53 相互作用从而恢复 p53 肿瘤抑制活性。目前 APG-115 已在美国启动单药临床 I 期、联合帕博利珠单抗治疗晚期实体瘤 / 转移性黑色素瘤的临床 I b/ II 试验、单药或联合化疗治疗唾液腺癌的

I / II 期等三项临床研究；作为首个在中国进入临床阶段的 MDM2-p53 抑制剂，APG-115 在中国也获批开展包括单药 I 期研究、单药或联合治疗 AML/MDS 的 Ib 期研究、联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期脂肪肉瘤或其他晚期实体瘤的 I b/ II 期研究等临床试验。APG-115 获得美国 FDA 授予的两项孤儿药资格认定，适应症分别为胃癌、急性髓系白血病。

Milademetan 是 DaiichiSankyo 开发的 MDM2 拮抗剂，已有多个临床在开展，涉及 AML, NHL 及晚期实体瘤。

ONC201 是 Oncoceutics 原研开发一种高效的抗癌分子，ONC201 是美国宾州州立大学和滨州赫尔歇医疗中心的研究人员通过筛选 NCI 的免费分子库得到，转让给 Oncoceutics 公司。目前正在由 Oncoceutics 公司对该分子在多个肿瘤中开展 III 期临床实验。国内华润三九获得大中华区权益。

染色体短臂缺失的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小细胞淋巴瘤 (SLL) 及联合阿扎胞苷、地西他滨或阿糖胞苷治疗成人急性髓性白血病 (AML)。

3.1.2 Novartis LCL-161 是由诺华研发的一种线粒体促凋亡蛋白质类似物，通过抑制抗凋亡蛋白诱导肿瘤细胞凋亡。在 2015 年 ASCO 上，诺华公布了 LCL-161 联合紫杉醇的 II 期临床结果，尽管 LCL-161 联用紫杉醇在 GS+ 组的 pCR 达 38.2%，显著高于对照组 (紫杉醇) 的 17.2%，但从整体来看，试验组的 pCR 仅为 16%，甚至不及对照组 16.5% 的 pCR。而在 GS- 组中，试验组仅 5.6% 的 pCR 更是糟糕。因此，数据无法证明 LCL161 具有抗肿瘤效果。此外，在不良事件方面，试验组的风险明显提升，3 级及以上发热率达 17.9%，对照组仅 1%；肺炎发生率达 10.4%，对照组仅 1.9%。

3.1.3 Merck xevinapant (Debio1143,AT-406) 是一款强效凋亡蛋白抑制剂的口服强效 IAP 拮抗剂，其针对 cIAP1、cIAP2 和 XIAP 蛋白结合的 IC50 值分别为 12.3、22.1 和 225nmol/L。2020 年 2 月，AT-

406 获 FDA 突破性疗法认定，用于与标准化疗及放疗方案联合，治疗初治的无法切除的局部晚期头颈部鳞状细胞癌患者。I / II 期结果显示，AT-406 联合标准治疗方案治疗 3 个月的 ORR 达 62.5%，至治疗 6 个月时提升至 66.7%；标准疗法治疗 3 个月的 ORR 达 66.7%，6 个月时下降至 47.9%。联用方案有望使患者获得更长久、更有效的缓解。

2021 年 3 月 1 日，德国默克宣布公司以近 9 亿欧元 (11 亿美元) 获得了 Debiopharm 的口服实验药物 IAP 拮抗剂 xevinapant (Debio1143,AT-406) 的全球独家权利，包括 xevinapant (Debio1143,AT-406) 的临床前后续化合物的开发权。根据商定的条款，默克将向 Debiopharm 支付 1.88 亿欧元 (2.27 亿美元) 的预付款，后者还将有资格获得高达 7.1 亿欧元 (8.56 亿美元) 的监管和商业里程碑付款以及特许权使用费。作为协议的一部分，默克将与 Debiopharm 共同资助正在进行的 III 期注册 TrilynX 研究，该研究主要进行 xevinapant (Debio1143,AT-406) 联合铂类化学疗法和标准分级强度调制放射疗法进行局部高危，局部晚期 SCCHN 的患者临床试验研究。

3.2 国内市场

3.2.1 亚盛医药 亚盛医药是一家立足中国、面向全球的生物医药企业，致力于在肿瘤、乙肝及与衰老相关的疾病等治疗领域开发创新药物。2019 年

10 月 28 日，亚盛医药在香港联交所主板挂牌上市，股票代码：6855.HK。亚盛医药拥有自主构建的蛋白-蛋白相互作用靶向药物设计平台，处于细胞凋亡通路新药研发的全球最前沿。公司已建立拥有 8 个已进入临床开发阶段的 1 类小分子新药产品管线，包括抑制 Bcl-2、IAP 或 MDM2-p53 等细胞凋亡路径关键蛋白的抑制剂；新一代针对癌症治疗中出现的激酶突变体的抑制剂等，为全球唯一在细胞凋亡路径关键蛋白领域均有临床开发品种的创新公司。

目前公司正在中国、美国、澳大利亚及欧洲开展 50 多项 I / II 期临床试验。用于治疗耐药性慢性髓细胞白血病的核心品种奥雷巴替尼 (商品名：耐立克®) 曾获中国国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE) 纳入优先审评和突破性治疗品种，并已在中国获批，是公司的首个上市品种。该品种还获得了美国 FDA 审评快速通道、孤儿药资格认定以及欧盟孤儿药资格认定。截至目前，公司共有 4 个在研新药获得 15 项 FDA 和 1 项欧盟孤儿药资格认定。公司先后承担多项国家科技重大专项，其中“重大新药创制”专项 5 项，包括 1 项“企业创新药物孵化基地”及 4 项“创新药物研发”，另外承担“重大传染病防治”专项 1 项。凭借强大的研发能力，亚盛医药已在全球范围内进行知识产权布局，并与 UNITY、MD Anderson、梅奥医学中心和 Dana-Farber 癌症研究所、默沙东、阿斯利康、辉瑞等领先的研究机构、生物技术及医药公司达成全球合作关系。

4. 细胞凋亡领域面临的机遇与挑战

在生物体的正常新陈代谢过程中，细胞的凋亡有助于消除体内衰老的细胞，维持组织器官的形体大小。人体每天都有许多新细胞诞生，同时又有许多细胞“编程性死亡”，两者处于一种动态平衡。无论是细胞凋亡过度或是细胞凋亡不足，都可以导致疾病的发生。如果不该死亡的细胞过多地死亡，如受艾滋病病毒的攻击导致淋巴细胞大批死亡，就会破坏人体的免疫能力，引发艾滋病。如果该死亡

的细胞没有死亡，就可能导致细胞恶性增长，形成癌症。传统的放疗、化疗、手术切除存在着一定的局限性，而细胞凋亡的发生机制的研究，恰好为治疗癌症提供了一种全新的方法——“细胞凋亡疗法”。在临床上，如果有选择性地、可控制性地诱导癌细胞的凋亡，同时对机体的正常细胞不产生或产生较小的副作用，对于攻克癌症这一医学顽症将起到重大突破作用。

与此同时，细胞凋亡药物面临巨大挑战，至今只

有艾伯维开发的 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax 于 2016 年获批上市, 可谓 20 年磨一剑。细胞凋亡药物开发面临的主要挑战有: (1) 从细胞凋亡通路药物设计来讲, 蛋白-蛋白相互作用是非常高难的靶点; (2) Bcl-2 的结合口袋较大, 很难设计出小分子阻断整个结合口袋; (3) Bcl-2 靶点在线粒体膜上, 存在药

物输送问题, 进一步增加了成药难度。细胞凋亡研究需要长期、高额的投入, 但商业化方面非常漫长与艰难。但随着对细胞凋亡及其机制的认识不断地深入, 这项研究必将为癌症、自身免疫病、糖尿病等许多疾病的治疗提供新的可能方法, 这必将对人类健康事业产生重大影响。

【参考文献】

- [1] 陈策, 孙小龙, 谢琦琦, 林修辉, 潘莉分, 胡琼莹. 诱导类凋亡的抗肿瘤化合物的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(18): 1512-1517.
- [2] 宋东峰, 邬一鸣, 李燕京. 颗粒酶介导肿瘤细胞凋亡的研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(08): 634-637.
- [3] 盘点那些靶向细胞凋亡的药物开发。BIG 生物创新社
- [4] Grilo AL, Mantalaris A. Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective. Biotechnol Adv. 2019 May-Jun; 37(3): 459-475. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.012. Epub 2019 Feb 20.
- [5] Tiwari M, Prasad S, Tripathi A, Pandey AN, Ali I, Singh AK, Shrivastav TG, Chaube SK. Apoptosis in mammalian oocytes: a review. Apoptosis. 2015 Aug; 20(8): 1019-25. doi: 10.1007/s10495-015-1136-y.
- [6] Grilo AL, Mantalaris A. Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective. Biotechnol Adv. 2019 May-Jun; 37(3): 459-475.
- [7] Sauler M, Bazan IS, Lee PJ. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. Annu Rev Physiol. 2019 Feb 10; 81: 375-402. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320. Epub 2018 Nov 28.
- [8] Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26; 36: 489-517.
- [9] Tian Q, Liu S, Han SM, et al. The mechanism and relevant mediators associated with neuronal apoptosis and potential therapeutic targets in subarachnoid hemorrhage. Neural Regeneration Research. Feb; 18(2): 244-252.
- [10] Bai X, Jiang M, Wang J, et al. Cyanidin attenuates the apoptosis of rat nucleus pulposus cells and the degeneration of intervertebral disc via the JAK2/STAT3 signal pathway in vitro and in vivo. Pharmaceutical Biology. 2022 Dec; 60(1): 427-436.
- [11] Sugiura R, Satoh R, Takasaki T. ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer. Cells. 2021 Sep 22; 10(10): 2509.
- [12] Pezzino S, Paratore S, Cavallaro S. Systems biology of apoptosis and survival: implications for drug development. Curr Pharm Des. 2011; 17(3): 190-203. (素材来源: 生物经纬)

奋进新征程 “企”向“新”未来

【编者按】

党的二十大报告中指出, 必须坚持科技是第一生产力、人才是第一资源、创新是第一动力。推进健康中国建设, 把保障人民健康放在优先发展的战略位置。在南京生物医药谷, 一批高质量、高成长性企业在创新驱动下持续发力, 不断突破“卡脖子”难题, 填补国内空白。从0到1, 他们勇于突破、不断追高求新, 以守护人民生命健康为目标, 勇闯科研“无人区”, 为实现高水平科技自立自强的目标贡献青春和力量。

奋进新征程·“企”向“新”未来——系列访谈聚焦园区独具匠“新”的企业, 看他们如何全力开动创新引擎, 诠释“中国原创”, 为健康中国建设助翼献力

沃福曼： 研发精准“武器”，驰骋 OCT “创新之海”

白+黑+红，当这三种“颜色”邂逅创新医疗，将碰撞出怎样的传奇火花？在南京生物医药谷，就有这样一家公司——南京沃福曼医疗科技有限公司（下称：沃福曼），重视白衣天使的临床需求，钻研医疗黑科技，心怀热血奔赴“创新之海”。

在深耕血管介入诊疗的路上，沃福曼以创新与匠心践行着 Better for More（“为了更多人”），从 0 到 1，一步步成为国内顶尖、国际领先。



以临床需求为矢 立志突破技术壁垒

你能想象吗？当人体出现心血管疾病时，通过光学相干断层成像（optical coherence tomography, OCT）技术可以实现血管内实时成像，帮助医生清晰观测到血管内的各种细节。高分辨率、高速度、无创伤、无辐射……OCT 这项腔内成像技术集多种优势

于一身，可为临床明确诊断和治疗提供科学依据。

在国际上，OCT 首次应用于冠状动脉的成像是 2002 年。直到 2014 年时，全世界也只有两家公司有 OCT 技术。彼时，中国的医疗器械远远落后于国际先进水平，昂贵的 OCT 技术和设备一直被国外垄

断，患者的就医负担重。国内医疗行业对这一更精准的成像技术，也越来越被重视，越来越多需求。

就在 2014 年，心怀梦想的沃福曼人瞄准时机，在国内抢先闯入 OCT 赛道。“临床的需求就是我们创新的方向，希望能让更多患者享受更好的医疗诊断及治疗，这是职责、更是使命，我们要用创新的技术、创新的精神来改变医疗现状。”沃福曼总裁吴国佳说道。

心之所向，一苇以航。当年 8 月，沃福曼正式成立，矢志攻破 OCT 技术壁垒，成为国内血管介入诊疗器械和技术的领导者。

以创新医疗为帆 潜心研发 OCT 黑科技

创新与匠心是沃福曼发展的基因。创新的帆已扬起，梦想之路在脚下，向远方延伸，向未来延伸。

潜心研发终于迎来了突破，沃福曼自主研发的“血管内断层成像系统”及“一次性使用血管内成像导管”相继通过国家药品监督管理局创新医疗器械的特别审批，2019 年拿到医疗器械注册证，2020 年初正式上市销售。

这个神奇的“武器”是一个大块头“血管内断层成像系统”，包括一个成像设备和它的“最佳拍档”——“一次性使用血管内成像导管”。这根长约 157cm，直径不超过 1mm 的细细的导管内还藏着大大的“乾坤”。

据介绍，导管内含双层弹簧结构的金属牵引丝，在最前端是一个直径不超过 1mm 的光纤探头。探头可深入到血管中，不论是冠状动脉，还是脑血管，或者是肺血管、下肢血管都可以。

在牵引丝的助力下，探头可实现 200 次 / 秒高速旋转，对血管壁横截面逐层扫描完成三维成像。整个血管的病变情况立体呈现在显示屏上，帮助医生精准诊断与治疗，比如确定冠脉血管病变的性质、适用哪种支架，支架植入后明确其在血管内的打开情况，



沃福曼 - 血管内断层成像系统

还可以跟踪术后的血管状态。

一个产品，从设计，到工艺；从力学，到多学科融合，如何既能确保推送力，又能保证导丝柔韧性，还要不折损光学性能，并实现高清的光学扫描？

这其中的“难”，渗透在一个又一个细小的环节。“仅在研发牵引丝环节中，沃福曼就有 6 个工程师‘嵌入式’扎在项目里，全程跟进、没日没夜攻坚。”吴国佳说。

道路荆棘，无数的失败构成了一点点的进步，每一点进步都为最终的成功埋下了伏笔。就是这个导管和系统，实现了成像速度和清晰度赶超国际同类水平，核心指标与参数都由公司自己输出，打破了 OCT 产品的进口限制。这也让沃福曼成为全球第三家、国内第一家实现血管内 OCT 成像设备产品化的公司。

一组数据映射着沃福曼创新的实力：公司科研人员整体占比 65%，每年投入的科研经费达 5000 万元。于是，从一个产品的迭代升级，到产品应用场景的拓展，从一个 OCT 产品应用于心脏，到脑血管再到呼吸道、外周血管，从诊断到实现诊断+治疗……目前，沃福曼已申请超过 140 项专利。



以澎湃热血为锚 合力书写发展蓝图

在沃福曼，红色代表涌动的力量与激情。在创新的热血澎湃下，沃福曼坚守初心，永不止步，创新只有进行时，没有完成时。

机会总是青睐远见卓识的布局。以人才为基，以创新为要，在科技加持下，沃福曼的产业“链式”效应日渐显现。

链接产学研医检，沃福曼凝聚合力——与海内外众多知名高校，临床医院和科研机构合作成立 Forssmann 生物医学工程国际交流项目，定期开展 Forssmann 生物医学工程论坛，达成科技服务校企联盟的深度产学研合作；辐射全国，沃福曼持续发力。目前，沃福曼的产品已覆盖 20 余省份、自治区等地的 300 家医疗机构。

据悉，“十三五”期间，沃福曼 3 次主持和承担了国家重点研发计划数字诊疗装备研发重点专项立项。2017 年在科技部举办的第六届中国创新创业大

赛生物医药行业总决赛中取得第 6 名的佳绩。2022 年，公司获得江苏省重点研发计划社会发展项目生物医药类资助以及国家卫健委神经系统及微创介入项目和南京市工业和信息化发展专项资金（第一批）项目的资助。

而今，沃福曼研发的全世界第一个脑血管 OCT 系统及导管即将进入临床，精准的血管内冲击波球囊，血管内激光等产品也在有序推进中。届时，精准医疗的新“风暴”也将强势来袭。

风鹏正举海天阔，更扬云帆立潮头。在南京生物医药谷这片创新创业的热土上，沃福曼正脚踏实地、浓墨重彩地描绘着创新医疗的新图景：“我们要做有生命力的、有能量、有信息化的医疗器械，并致力于成为高精尖医疗器械集团，持续创新，为更多患者造福，助推中国医疗发展。”吴国佳说道。

普恩瑞生物： 让肿瘤精准诊疗实现“私人订制”

在创业发展的第九个年头，由朱燕萍创立的南京普恩瑞生物科技有限公司迎来了一个重要时机——其肿瘤活组织生物样本库获得了中国人类遗传资源保藏行政许可。这张由科技部批准的许可证意味着什么，含金量多少，又能为行业带来些什么呢？



“新鲜肿瘤组织”，给肿瘤个体化治疗提供依据

“在苹果树上嫁接桃枝，这根桃枝长出来的是苹果还是桃子？”普恩瑞生物创始人朱燕萍说，这个问题的答案是桃子。因为桃树和苹果树之间没有亲和力，他们并不会相融，尽管这根桃枝会继续生长，但最终接穗成活后结的依然是桃子。

就像将桃枝嫁接到苹果树上一样，如果我们将患者的新鲜肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠上，就能在保持肿瘤组织原有状态的情况下，进行下一步科研实

验。这种原理，就是使用肿瘤活组织进行的动物模型实验，也就是 PDX 模型。

在肿瘤药物研发过程中，出于实践和伦理的考虑，必须先是在实验动物模型上进行药物的治疗与疗效测试。

以前传统的动物模型实验，就是将人体肿瘤细胞注射到免疫缺陷小鼠体内，通过在小鼠上使用药物，从而分析药物的疗效。但是据公开数据显示，将这

种实验模型转化到临床肿瘤患者上，平均成功率低于8%。

这背后的主要原因之一就在于肿瘤微环境的差异，简单来说就是同样的肿瘤细胞在不同生长环境中会有不同表现。因此，单一的细胞株上检测出的抗肿瘤疗法可能难以在临床批量患者的治疗中获得成功。

为了解决这个问题，PDX 实验模型诞生了。这种模型是直接将病人的新鲜肿瘤组织移植到免疫缺陷小鼠上。由于组织比细胞更具备完整性，因此肿瘤组

“活库”样本，才是创新药研发的关键

PDX 模型实验发展已经几十年，技术自然不必再说，关键在于样本库的建立。

在行业内，样本库有两种。一种通常称为“死库”，例如很多大型医院，会将临床获取的标本立刻放到 -80°C 的超低温冰箱保存，这类库保藏的样本不能复苏，样本状态停留在取样时的阶段；另一种是“活库”，样本在冻存后可以复苏，不仅保留了原肿瘤的形态特征和功能，还能继续生长，进行新的 PDX 模型实验。

药物研发需要动态观察，希望能看到药物作用于肿瘤组织不同阶段的效果，因此，“活库”样本才是

织即使在小鼠上也能维持原来在人体内的状态，这样再去用药得出的结果，就与在人体内进行的效果非常接近。

但是，这种可以更进一步给肿瘤个性化治疗提供依据，在转化医学方面具有重要意义的方法，在实际操作过程中难度很大。其中最关键的在于“新鲜肿瘤组织”样本库的建立，以及进行 PDX 模型实验的技术。

创新药研发真正需要的。

普恩瑞生物在做的就是建立一个 PDX 肿瘤活组织生物样本库，及包含样本相关组学、药效表型、临床表型信息的数据库。成立至今，公司已经拥有 2000 多个活组织样本。

曾经有一位 55 岁的胰腺癌患者，在手术切除原发灶肿瘤组织后，需要选择合适的药物进一步治疗。于是，通过 20 余天的 PDX 模型检测，实验得出使用吉西他滨 + 替吉奥治疗将是最优解，在两种药物的联合治疗下，患者复查 CT 显示肝脏转移灶肿瘤消失，疾病得到明显缓解。



“PDX 模型检测结果的临床重现性已经达到 80% 以上，是药效检测的一大利器。”朱燕萍说。

今年 2 月底，科技部公布了中国人类遗传资源行政许可事项 2023 年第 3 批审批结果。经提交材料审核、线上答辩和中国人类遗传资源管理办公室评审，南京普恩瑞生物科技有限公司肿瘤活组织生物样

突破“黑暗”，降低肿瘤患者“试错成本”

“医药领域想要有自己的原创新药，就必须要有扎实的基础研究。”微卷的长发，温柔的声音，比起企业家，眼前的朱燕萍更像是一位师者。

研究生毕业后，朱燕萍做过医生，去过药企，在一段又一段丰富的经历中，她对人生有了很多新的思考。在她看来，选择 PDX 技术领域，进行肿瘤活组织研究，既贯穿整个药物研发阶段又能为患者提供服务，这样一份基础性的工作，考验毅力也十分有意义。于是，她从药企高管的位置离职，创立了今天的普恩瑞生物。

“这项技术本身难度并不大，但是它的流程非常长，非常复杂，想要建立一套可行的体系是非常困难的一件事。”据介绍，目前全国范围内仅有 3-4 家活组织样本库，获得科技部许可的更是仅有普恩瑞生物一家。这背后，朱燕萍和团队经历了很多“黑暗”时刻，也投入了大量成本。

建立一个活组织样本库，需要收集临床信息，摸索质控标准，保证安全底线……仅收集临床信息这一项，就涉及家族史、遗传史、用药史等复杂的信息统计，同时，这一切还需要大量的资金支持。而作为一家初创公司，普恩瑞生物在看不到短期回报的 7 年多时间里，仍然选择继续坚持。

“毫不客气地说，现在，在这个赛道里面我们已经排到前三。”朱燕萍说，“本次获得国家颁发的许可后，我们会将行业壁垒‘垒’得更高。”丰富的工作经验、认定 PDX 技术价值性的前瞻性视野，以及越挫越勇的长期坚持，最终让团队脱颖而出，并且积

本库获批中国人类遗传资源保藏行政许可（国科遗办审字〔2023〕BC0005 号）。

这是目前全国范围内首家获得人遗资源保藏许可的肿瘤活组织生物样本库，这就意味着普恩瑞生物肿瘤活组织生物样本库的保藏工作得到了国家权威部门的认可，也是我国在 PDX 模型领域的重要一步。



累了多条蓄势待发的产品线。

“我们除了拥有国内外常规的 PDX 模型外，还研发了其它几款产品。”朱燕萍向我们介绍，公司目前拥有的 FastPDX 产品，能够在 2-3 周内快速检测 PDX 不同用药方案的药效学结果，可以大大节约患者时间成本；HIS-PDX 软件系统可以模仿人体免疫环境，主要面向免疫治疗，是普恩瑞生物独家产品。此外，在临床专家的帮助下，普恩瑞生物还研发了一套小鼠 PDX 药效评分体系，可以更好评价药效的同时减少小鼠需求量。

今年，普恩瑞生物将在南京生物医药谷建成国际标准的伴随诊断试剂盒 GMP 车间，未来不仅能够为企业基础的药效学研究，还能为企业新药伴随诊断试剂盒研发服务，以及后续的申报和生产等一系列流程服务。

“从前端到后端，我们要打造的是一站式研发服务平台，真正把肿瘤用药的无效率降下来。”在新的阶段，朱燕萍这样说道。

「江北新区8周年」

“图”说那些年 我们共赴星海

2023年，6月27日

属于江北新区的8周年，如约而至
而位于新区的南京生物医药谷

14.92平方公里的土地上也经历着“巨变”

从无到有，从有到优

这里集聚超1000家生命健康领域企业

孕育5家上市企业，40家独角兽、瞪羚企业

立足前沿，追山赶海

我们与世界同步创新



卫星图
2015年



卫星图
2023年



产业区

商务中心

会展中心

活力源

研发区

树屋十六栋

光澜序

世和基因总部



地 址：江苏省南京市江北新区药谷大道 20 号
邮 编：210061
传 真：86-025-58641116
官 网：<http://www.njbpv.cn>
全球招商：86-025-58050047

