

赵永新：做真正成功的ADC药物



中国正在经历的最大的“海归潮”中，国家“千人计划”专家赵永新是洵游群体中的一员。

2013年，在年近半百的年龄，赵永新放弃美国知名药物公司资深科学家身份，回国创业，试图挑战主流，做真正成功的ADC抗癌药。

经过5年跋涉，赵永新和他的伙伴们迎来收获的季节。多禧生物的代表药物DX126-262已完成所有临床前试验，刚刚申报中国临床批件。

回国创办多禧生物

赵永新和他的团队被媒体戏称为“老年团”。赵永新今年已54岁，周晓迈博士和谢洪生博士都已年过花甲，后加入的杨庆良博士也已四十。

然而“老年团”的实力不可小觑。他们一位是国家“千人计划”专家，两位是浙江省“千人计划”专家，而且知识结构高度互补，专业背景涵盖了小分子药物、单抗抗体、智能链接以及生产工艺、药理药代等每一个研发领域，能充分协同合作，更曾参与了轰动全球的Kadcyla(T-DM1)的研发、临床及上市的全过程。这样的团队组成在国内初创型制药企业亦属少见。

回国创业，让赵永新引以为傲的也正是他的团队。“我和周博士、谢博士回国前都在美国最著名的ADC(抗体-小分子药物共轭体)研发公司ImmunoGen工作，属于研发上下游的关系，之前我们在工作中就一直有密切的合作。”

ImmunoGen公司1977年开始做ADC药物，1981年纳斯达克上市，SeattleGenetics的技术创始人以及Genentech目前的ADC部门主管均来自ImmunoGen。从技术起源上来说，目前大部分在研ADC药物采用的几乎都是ImmunoGen和SeattleGenetics的技术，主要是通过技术授权协议获得。赵永新在ImmunoGen工作的时候就曾参与了同12家大型制药公司在ADC方面的合作和技术转让，包括葛兰素史克、强生、罗氏、勃林格格翰、诺华、利来、拜耳、安进、武田、百健艾迪、Biotech等。

最初回国时，赵永新团队共有5位博士，后来1人

因为某些原因离开，目前4人都在医药行业摸爬滚打超过20年，有丰富的专业知识和制药经验。2013年他们创立杭州多禧生物科技有限公司，正式开启创业之路。

突破ImmunoGen的ADC药物开发

从科学家到企业家，从科研部的头到一家公司的掌门人，转变是巨大的，也是痛苦的。赵永新说，创业这几年，每天只能睡5个小时，置身于繁杂的行政管理事务和具体科研问题的解决，有时身心俱疲，但他从来没想过放弃。

多禧生物继承又突破了ImmunoGen的ADC药物开发，“我们的核心在于全新的设计理念。”

对于ADC，赵永新作了一个通俗的解释：ADC即抗体-小分子药物共轭体，俗称“新型生物导弹”，它科学地结合了单克隆抗体对癌细胞高度特异的选择性、智能键的定点释放和细胞毒性化合物的强大杀伤力，被公认为是二十一世纪人类与恶性肿瘤斗争伟大成就。

其原理是抗体(大分子)通过特殊的链接体连接着若干个小分子细胞毒性化合物。抗体就如同一艘船，携带着若干个导弹在人体血液的河流中循环。一旦遇到肿瘤细胞，由于抗体对肿瘤细胞表面特异分子的亲和作用，抗体-药物共轭体将附着在癌细胞上，随后很快通过细胞的内吞作用进入癌细胞内。这时智能化的链接体在细胞内切断，共轭体中释放出小分子细胞毒性化合物(导弹)，杀死癌细胞。正常细胞表面没有那种特异分子，因而不被共轭体识别和伤害。

传统ADC的设计更强调药物活性，药物释放以后，在身体里保持尽量长的时间反复杀伤肿瘤细胞，这不可避免会造成正常细胞和组织的损伤。

“这是我们不愿意看到的事情，我们强调病人能长期用药、频繁用药，药物进入人体发挥药效后必须快速清除、快速降解、快速代谢，以降低药物的毒性。我们更强调药物的安全性。”

赵永新团队花了5年时间解决“低毒”的问题，他们在药物设计上加入了特定的水解酶、蛋白酶作用位点，促进药物快速降解以降低毒性。

做真正成功的ADC抗癌药

目前全球共批准5个ADC药物，表现最出色的就是Kadcyla(T-DM1)，Kadcyla是基因泰克(Genentech)和ImmunoGen联合开发的产品，于2013年获批上市，用于治疗HER-2阳性晚期(转移)乳腺癌患者。2017年销售额超过10亿美元，赵永新团队参与了Kadcyla的研发和临床上市的全过程。

但在赵永新看来，Kadcyla(T-DM1)远不是一款完美的药，它的毒性大，治疗窗口有限，只能作为二线用药而非一线用药。

回国后，赵永新团队采取的策略就是对标Kadcyla，设计出全新而且更好的ADC药物，DX126-262由此诞生。

DX126-262采用全新的人源化抗体、全新的链接体、全新的小分子药物，多禧生物具有完全自主知识产权，适应症包括乳腺癌、胃癌、部分肺癌、卵巢癌、膀胱癌。

对比Kadcyla，DX126-262做了很多的改进。“我们全新设计的链接体能在体内缓慢释放，亲水性特别强，而且保证尽快代谢。采用的小分子Tubulysin药物是目前抑制微管蛋白高活性分子抗肿瘤性特别好的分子。为了优于Kadcyla，我们扔掉了上百个设计和合成的分子。活性等于或低于Kadcyla小分子以及治疗窗口不如Kadcyla的都不要，最后选择的几个小

分子，活性和治疗窗口都远远高于Kadcyla。而且在保留活性的同时还能在体内降解。”赵永新介绍，在抗体链接位点方面，DX126-262已经实现特定区域的半胱氨酸与任意分子链接，药物的均一性大幅提高。另外，药物的生产工艺更加简单，便于工人操作，成本更低而且环保，能够适应大批量工业化生产。

从目前的安评实验结果来看，DX126-262的治疗窗口和疗效都明显优于传统ADC药物，同时副作用也小很多。试验结果显示，受试对象(小鼠)对DX126-262的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)是400mg/kg(Kadcyla为60mg/kg)，动物模型最低有效剂量(Minimum Effect Dose, MED)为1.5~2mg/kg(Kadcyla为3~4mg/kg)；大鼠对DX126-262的最大耐受剂量为200mg/Kg，是Kadcyla为46mg/kg的5倍，DX126-262在猴子上的最高非毒性剂量(HNSTD)≥30mg/Kg，是Kadcyla为10mg/kg的3倍。

“Kadcyla的人体最大耐受剂量和用于治疗量均是3.6mg/kg，治疗窗口极其有限，无法让病人长期用药，此药物无法走得更远。和Kadcyla比较，我们将DX126-262的最大耐受剂量提高了6倍多，同时又降低了最低有效剂量，相比Kadcyla的治疗窗口大幅提高，肝脏毒性可以降低很多，药物代谢92%随尿液排出。”

在肿瘤市场占有一席之地

凭借在专业领域上的不断突破，如今，多禧生物在国际上已小有名气。“全球有ADC药物研发的大药企都知道在中国杭州有一个DAC Biotech(多禧生物英文简称)。”

过去5年，多禧独立开发出五大类(微管蛋白抑制剂，DNA小沟槽抑制剂，DNA烷基化，RNA聚合酶抑制剂和DNA亲和力抑制剂类)三十多个小分子药物，五十几个新智能化链接体(包括定点定位链接技术)，确定了24个癌细胞靶抗原(计划研发其中的11大类，24个靶向癌症药物)，并申报了21个PCT(世界知识产权专利)，多个专利已在全球超50个国家授权。

目前，多禧生物有6个项目在同时推进，第一个药物DX126-262已在申报临床批件，第二个药物在做安评，第三个药物开始做动物实验，明年上半年开始做安评。“未来三年之内多禧生物至少有4个药物上临床。”赵永新相信，两年后的多禧生物一定会让行业刮目相看。

在赵永新看来，肿瘤免疫疗法取得巨大成绩的同时，它的缺陷亦非常明显。比如，PD-1/PD-L1的有效人群响应率平均只有20%，另有近80%的患者无法获益，而且必须联合用药。CAR-T疗法目前也局限于血液肿瘤中。

赵永新认为，未来随着技术的更新，ADC药物会越来越成熟。据文献报道，现在处于临床二期阶段的几个ADC药物表现非常出色，有效人群的响应率超过60%，日本第一共的在研ADC药物响应率达到80%，远远高于肿瘤免疫疗法。

而且最近一些公布的数据显示，PD-1/PD-L1抗体同ADC药物联合用药效果更好。基本原理也很清楚：首先由ADC直接杀死肿瘤细胞，让肿瘤细胞破裂，释放出肿瘤特有的抗原，刺激免疫T细胞、NK细胞活化，进而杀死肿瘤。

“未来的肿瘤市场应该是各种治疗手段并驾齐驱，而ADC药物是不可或缺的一环。”赵永新说。

通讯员 陈静 本报记者 徐军 赵琦



携程发布《2019春节出游消费和人气排行榜》

全球1372个城市留下中国游客的足迹

春节是中国人最重要的节日，而在这个猪年的第一个长假中，旅游呈现了哪些新趋势？近日，携程旅游对平台上百万级跟团游、自由行等度假产品大数据进行分析，并结合全国7000多家携程旗下门店报名的情况，发布了《2019春节出游消费和人气排行榜》。

携程基于春节全国旅游市场情况和产品预订数据，旅游预订人次同比增长42%。春节长假期间我国游客从近1296个海内外城市出发，到达全球97个国家和地区、1372个国内外城市。国家数量从去年的82个增加到了97个，增长18%。

大年初二出行人数最多

游客在春节假期中会选择如何出行？根据携程跟团游和自由行数据，大年初二是出行高峰，有最多的游客选择在这一天出行，多数游客会选择在家中完成跨年，然后开启自己的假期。

春节的公共假期有7天，游客会如何选择一段多长时间行程？根据携程跟团游和自由行数据，游客选择了7天以下行程的占比最高，达到了77%，大多游客会在假期时间内规划自己的旅程。而选择7天以上行程的游客也不少，占比达23%，拼假出行也成为了旅游的重要方式。

上海人出发最多，花费最高

哪些地方市民更爱旅游？根据目前国内游产品订单人数，报告发布了2019年春节国内出游力排行榜，前10的城市分别是上海、北京、广州、杭州、成都、南京、西安、重庆、天津和深圳。

哪些城市居民的平均消费最高？从目前预订春节国内跟团游、自由行的单人人均花费看，“消费力前10强城市”依次为上海、北京、广州、杭州、成都、南京、西安、重庆、天津和深圳。这些城市春节旅游单次国内游人均花费超过2700元，其中上海、北京、广州、杭州和成都超过3000元。

反向春运和南下避寒是主流

哪些国内旅游城市是今年春节的赢家？根据携程跟团游和自由行数据，最受游客欢迎的国内旅游城市前十分别是北京、厦门、昆明、三亚、广州、上海、丽江、成都、桂林和西安。

北京凭借反向春运的价格和资源优势，在春节假期的最后预订周期内，夺得榜单头名。而前往南方城市避寒依然是春节旅游的主流，厦门、昆明、三亚和广州，因为温暖的气候，到达人数紧随北京。

北京人均花费近9000元

春节假期国人出境游花费多少钱？据携程出境游数据显示，春节通过携程旅游平台报名跟团游、自由行、定制游等度假产品的人均花费为7000元左右，是国内游价格的2倍。出境游消费力前十名出发城市为北京、上海、杭州、沈阳、南京、青岛、广州、深圳、济南和成都。北京出境游人均花费近9000元，其次是上海人，人均花费也超过了8000元。

超30%出境游客选择泰国和日本

春节出境游去哪儿玩？根据携程跟团游和自由行订单数据，人气最高的前十大目的地依次是泰国、日本、中国香港、印度尼西亚、越南、新加坡、马来西亚、中国台北、柬埔寨和菲律宾，东南亚和日本仍是中国人出境游的首选。

携程数据显示，春节假期，受签证利好政策影响，泰国旅游市场火热，线上和门店预订热情高涨，赴泰人数遥遥领先，再夺人气最高的出境游目的地。而冬季的日本也迎来了冰雪旅游旺季，前往北海道滑雪成为潮流。泰国、日本占春节出境游客总数超30%。

带孩子出游成春节主流，00后占比达22%

而随着广深港高铁和港珠澳大桥的开通，“一桥一铁”两个超级工程给香港旅游带来巨大动能，今年春节通过携程前往香港游客也再创新高。

什么年龄段的中国人更偏爱在春节出行？

根据携程跟团游和自由行订单数据，80后已经成为春节出游的绝对主力人群，占出行总人数超1/4。而00后春节正值寒假，有充足的时间和父母朋友出游，占比也已达22%。50岁以上人群主要通过携程线下门店报名。

和谁一起春节出游？根据携程跟团游和自由行订单数据，亲子游是春节假期出游的主流，占比达46%，和孩子共度难得的假期是多数父母的选择。而选择和朋友出游的占比也不少，达到了26%。

“私家团”成春节网红，预订人数翻倍

从今年市场趋势来看，出游群体的需求和跟团游的产品特点都出现了新的变化，深度体验、个性化定制、私密性成了围绕今年黄金周旅游的热词，旅游新趋势变化明显。其中的网红就是平均只有3.3个人的“私家团”，春节报名游客量翻倍。几年来习惯跟陌生人组成大团队旅游的中国旅游者，在春节期间变成“小团化”，私密和团圆成为假期主题。

根据携程私家团订单数据，春节私家团出游十大人气目的地依次为日本、泰国、印度尼西亚、新加坡、马来西亚、阿联酋、美国、越南、斯里兰卡和澳大利亚。

携程北海道私家团的导游徐鸿鹏介绍，近两年他所接待的中国游客主要以包车小团、私家团为主，在他看来近六成中国游客都是互相认识的人自成一团，私家团一辆阿尔法车最多可容纳9人，有时是两个亲子家庭拼团，这样价格能更优惠些。

本报记者 赵琦 徐军 通讯员 田飞

中信银行杭州分行与绍兴市柯桥区深化合作



绍兴市柯桥区与浙江省级金融机构全面深入合作洽谈暨招商引智推介会日前在杭州国际博览中心召开，中信银行杭州分行行长助理杨毅和中信银行绍兴分行主要负责人王瑛作为特邀嘉宾出席大会。

此次大会以深化政银合作，共同助力柯桥区优化经济发展环境和企业营商环境，推动区域经济社会高质量发展为主题，进一步打造“政府搭台、银企唱戏”的共生共荣经济生态圈。会上，柯桥区与16家省级银行签订了3年总额1500亿元的全面深入合作协议，杨毅代表中信银行杭州分行参加了签约仪式，并作为代表发言。

杨毅表示，中信银行杭州分行以建设“最佳综合金融服务企业”为发展愿景，依托中信集团独一无二的金融“全牌照”“金融+实业”的综合平台优势，不断拓展多元化产品和渠道，持续加大对实体经济的支持力度，近年来每年为浙江省提供2000多亿元的综合融资。柯桥区是全国经济强区，是中信银行杭州分行的重点服务对象，多年来，双方已建立了良好的互信合作基础。2015年11月，中信银行携手中信建投证券、中信环境与柯桥区政府签署了300亿元战略合作协议，开创了新型银政合作的“柯桥模式”，受到了浙江省委、省政府主要领导的高度重视和充分肯定，并在浙江省内义乌、诸暨等多个经济发达区域进行了复制和推广。

杨毅强调，中信银行杭州分行将一如既往地支持柯桥区的经济社会发展，深度融入柯桥区“绍兴大城市建设的排头兵、接轨沪杭都市圈的桥头堡”的发展战略，继续加大对新产品、新业务的研发、开拓力度，切实把支持区域新经济、服务小微企业真正落到实处，全力支持中信银行绍兴轻纺城支行打造柯桥区内“有担当、有温度、有特色、有尊严”的最佳综合金融服务企业，与柯桥区良性互动，实现共赢。

王哲

浙江磐安人保财险推广贝母保险

自2018年11月底开始，浙江磐安人保财险提早部署，调配人力，积极开展中药材浙贝母种植特色保险的宣传、承保工作，取得了良好的成效。截至1月30日，浙江磐安人保财险基本完成了该保险的承保工作，承保亩数共计733亩，较上年同比增长501%。

据悉，金华磐安是全国中药材的道地主产区，因得天独厚的优美环境成为天然的中药材资源宝库，有着“江南药谷”“中国药材之乡”的美誉，磐安县农户收入1/3来自中药材。大名鼎鼎的道地药材“浙八味”之中，就有浙贝母这一味，且全国80%以上的浙贝母皆通过磐安销售。

为切实增强贝农抵御自然灾害风险的能力，2016年，磐安县中药材浙贝母种植保险试点由磐安县政府牵头，经一年多的工作调研和认证，在2016年底正式落地实施。按照政府引导、市场运作、药农自愿、协同推进的基本原则开展，保险范围主要包括雪灾、雹灾、冻灾、旱灾、暴风、暴雨、洪水、内涝、泥石流、山体滑坡、病虫害直接造成的损失。每亩保险金额参考浙贝母种植的当年物化成本确定，保费由县级财政补贴，农户各按一定比例承担。

浙江磐安人保财险作为中药材浙贝母种植保险试点工作的经营主体，积极开展项目的宣传、承保、理赔服务工作。先后通过广播、报纸、自媒体全方位宣传扩大政策知晓率，结合乡镇会议、走村入户宣传模式，强化与政府部门、农户的对接沟通，明确责任分工，提高资料收集、承保手续办理效率。磐安县新渥街道、冷水镇、仁川镇是浙贝母的主要种植区域，公司重点部署，加强了对理赔案例的宣讲，2019年三个乡镇(街道)的浙贝母种植保险扩面近6倍。公司参与筹建了浙贝母政策性保险试点工作专家组，由农业专家定损、保险公司理赔，明确农业专家在理赔服务中重要的技术支持以及对保险方案的完善作用，切实保障农户利益。

“听过保险公司的宣传后，买了份保险，上年虫灾我损失了五千多元，但因为提前买了险，理赔了两千多元，挽回了部分损失。”冷水镇虬里村农户李某如是说道。2018年，中药材浙贝母种植保险赔款共计34814元，赔款数目不算大，但理赔服务人员付出的汗水可不少。磐安“九山半水半分田”，贝母种植地块多位于山间，一家农户的贝母地又分布在几个地方。每年的4~5月份，病虫害多发，是浙贝母查勘的旺季。贝农报案后，浙江磐安人保财险农业理赔人员连同农业专家及时前往查勘，奔走在山间田地，小路蜿蜒，往返多靠步行，消耗着大量的时间和精力。公司要求查勘工作人员严格按照相关规定，以每一位农户利益为出发点，做到理赔结果公开、服务标准公开、定损到户、赔款到户。

潘思睿

德清县禹越镇龙腾丝绵厂，营业执照正、副本丢失，注册号：330521600627285，声明作废。