

记录那些值得我们尊敬的人

# 科学中国人

SCIENTIFIC CHINESE

周国庆

改变肿瘤免疫治疗规则的人

李剑

为国“争气”

2022. 15期

8<sub>上</sub>

总第507期

在当下这个时代，对于癌症患者而言，每一次新药试验成功的消息都增加了一分生存的希望，其意义甚至可以与同阿姆斯特朗登月的第一步相提并论。因为在现阶段，一个新药疗法的有效研究，就有可能使患者远离病痛的折磨，减少病逝的人数，使万千个即将遭受灭顶打击的家庭挽狂澜于既倒。

然而，这又是一个异常艰辛的过程。从一个理论到一个上市的新药，有太长的路线要走，有太多的步骤要完成，有太多的关卡要过，甚至于新药的研发被业内人士形容为“九死一生”。

尽管如此，依然有人勇往直前！

“最大的对手是时间，最大的敌人是自己，最大的失败是放弃。”耐心、专注、在挫折和困境面前永不言弃，成为周国庆及其团队取得成功的关键因素。

——编者按

# 改变肿瘤免疫治疗规则的人

## ——记上海荣瑞医药科技有限公司董事长兼首席执行官周国庆

■ 吴应清



周国庆在接受本刊采访

### 全新赛道

上海国际医学园区——这一座享有“东方医谷”美誉的现代化医学科学城，十几年前还是上海浦东郊外的一片荒芜之地。但随着生物技术的革命为新药研发带来了全新的视角和领域，加速创新药物研发已经成为全球共识，国家不断出台政策鼓励创新药研发，生物医药行业不断发展，技术研究和临床应用研究持续深入。十几年后，这里早已楼宇林立，鳞次栉比，成为近500家国内外知名生物医疗企业入驻的国家级生物医药园区。回首过往，在这条风驰电掣、奔逸绝尘的赛道上，人们见证着中国生物医药科技的创新与发展速度。

开发3个方向的新药、6个首创新药（First-in-Class）和首次人体试验（First-in-Human）的产品正在进行研究者发起的临床试验（IIT）、3个产品正在进行新药临床研究审批（IND）中美双报，临床试验结果疗效显著、联合治疗的临床前动物实验有效率高达90%……这是上海荣瑞医药科技有限公司（以下简称“荣瑞医药”）入驻“东方医谷”张江细胞产业园约两年来交出的一张成

绩单，用公司创始人兼首席执行官周国庆博士的话说：“很多事情进展得比我们预想的要好，但是我们还能更好。”

周国庆是荣瑞医药的掌舵人。顾“名”思义，他出生于国庆节那天，但在这个颇具“国民意味”的名字背后，却是他一段不一般的人生历程。15岁考上大学；远赴欧美留学深造；拥有10年的新药研发经验，创立过3家生物技术公司，为股东创造了巨大的价值；15年医药行业投资的丰富经验，其中6年美国生物医药投资的经历，投资超过20家美国、中国的新药公司，其中5家已完成首次公开募股（IPO）。

新旧世纪的交替已经过去了20年，如果要为过去20年的生物医药发展寻找一些关键词，那么“资本”和“创新”一定是其中最重要的两个备选项，而与这条新药突破的赛道紧密相傍，自始至终全程参与其间的人其实并不多，周国庆无疑是其中之一。

青年时期就称得上“学霸”的周国庆1990年到瑞典的于默奥大学（Umeå University）攻读博士学位。“中国人在国外都很勤奋，像我在欧洲留学的时候，假期里基本上只有中国人在工作，外国人都跑去休假啦，整整一个月都看不到一个人。”周国庆回忆道。当初的勤勉努力很快让他有了回报，“学校里面一般6年到8年左右才能完成的博士学位，我4年就读完了。”

在瑞典读博士期间，从国内传来了一条噩耗，从小和周国庆一起长大的表弟因为癌症医治无效去世了。长久以来，癌症由于缺乏有效的治疗手段，被人们称为“不治之症”。即便到了今天依然如此，根据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的《2020年全球最新癌症负担数据》显示：2020年全球新发癌症病



团队在试验进行中

例1929万例，其中中国新发癌症达457万人，占全球23.7%，高居全球第一！相当于平均每天超过1万人被确诊为癌症，每分钟有7个人被确诊为癌症。虽然作为传统治疗“三板斧”的手术、放疗、化疗能够在一定程度上控制癌症，但却无法防止肿瘤的转移和复发，还会给患者带来身体上和精神上巨大的痛苦。

“他研究生刚毕业，正值大好青春年华……”感情笃深的表弟离世，对于周国庆的打击很大，悲伤许久才被抚去，同时在那一刻，他也在内心深处埋下了决意为癌症患者研究新药的锚点。

就像是人类探寻太空奥秘的脚步从未停歇一般，科学家对于那些充满潜力的全新治疗方案的研究也不曾放缓。从传统化疗、放疗，到靶向药时代，再到肿瘤免疫时代，肿瘤的治疗方式逐渐精准、高效，而新技术的联合治疗则让疗效更加显著。

随着医学技术的发展，研究者们发现并研究了一些特殊的病毒。这些病毒，把

癌细胞当作了自己的“狩猎目标”。通过谨慎的筛选，以及一些必要的基因修饰，这些病毒摇身一变可以成为人们抗癌的有力武器——“溶瘤病毒”。

周国庆介绍道，与传统的癌症治疗“三驾马车”——手术、放疗、化疗方案相比，“溶瘤病毒疫苗”是一个让大多数患者或多或少都感到陌生的新概念。但溶瘤病毒中所采用的病毒，是一类经过了筛选或基因编辑的病毒。它们失去了对于正常人体细胞的杀伤能力，同时增强了对于癌细胞的攻击性，真正能够做到“以毒攻毒”。经过修饰的病毒能够有针对性地在癌细胞中复制，一方面能够直接使癌细胞裂解，一方面也能通过释放肿瘤内部的抗原激活人体免疫系统，发挥识别并杀灭癌细胞的能力，被视为一种极有潜力的创新型肿瘤免疫疗法。

从2014年到2019年，这是免疫治疗发展最快的时期。在这近6年的时间里，周国庆在美国从事生物医药创新公司的投

资分析工作，看了上千家不同的新药开发企业，接触和拜访了上百家，然后仔细研究了近百家企业中每一家的优缺点。他发现，无论是免疫细胞治疗，还是溶瘤病毒手段，都有各自的效果与局限，其中免疫治疗最大的痛点是：单一免疫治疗的疗效低，而且病人缺乏抗原靶点，特别是癌症复发和转移的病人因丢失先前的抗原靶点而无法治疗。但是，如果把溶瘤病毒和免疫细胞整合起来，形成联合治疗的时候，用溶瘤病毒在肿瘤细胞中表达肿瘤抗原构成溶瘤病毒疫苗，标靶肿瘤细胞，解决靶标问题，就可以把无靶标不能治疗的肿瘤，强制变成有靶标可以治疗的肿瘤；同时，溶瘤病毒疫苗打破肿瘤微环境，把冷肿瘤变成热肿瘤，使免疫细胞能够更多地进入肿瘤中心，这一免疫细胞靶向病毒表达的抗原，能杀死更多的肿瘤细胞。这样的联合治疗能够使他们产生1+1>2的协同作用，也就能够成倍地增加疗效，起到更好的治疗效果，展示出极大的应用前景。

拨开云雾找到方向之后，便是义无反顾地风雨兼程。在周国庆的带领下，荣

瑞医药成为全球第一家拥有溶瘤病毒疫苗（OVV）驱动过继性细胞、抗体、小分子等联合治疗的突破性技术平台公司，专注于开发新一代首创用药肿瘤免疫联合治疗新药。

“任何一个病人要去做免疫治疗，最核心的一点是什么？是给肿瘤细胞定位一个靶点。靶点就像GPS一样，只有目标找到了，精准打击的药物才能有有用武之地。”周国庆为记者科普道，“但如果说免疫治疗的时候找不到靶点怎么办？那么我们就人为地给他种一个靶点，然后再配针对靶点的免疫细胞或者是抗体或者小分子靶向药来做联合治疗！”简洁明了的一句话，但是它的意义是重达千钧的。这样的结果就是，人工种一个靶点，把那些不能治疗的病人转化成可以治疗的病人，为很多没有希望的患者又带来了希望。标靶作用改变了目前免疫治疗的细胞、抗体或者小分子靶向药物必须筛选病人靶点的游戏规则！

另外，单一免疫治疗药物仅对20%~30%的患者有效，一直是目前免疫治疗的

瓶颈。荣瑞医药创立的溶瘤病毒疫苗驱动免疫联合治疗表明：高达90%的肿瘤可以被有效地抑制或清除。目前荣瑞医药已经建立了溶瘤病毒疫苗技术平台系统（Oncolytic Virus Vaccine, OVV）和免疫细胞、抗体、小分子等联合治疗的肿瘤靶向技术平台系统，可以优化联合形成多种联合治疗管线，疗效可以成倍提高。

与其他溶瘤病毒刺激非特异性免疫反应相比，溶瘤病毒疫苗具有肿瘤细胞靶点标记与内源特异性免疫细胞增殖和表位扩散的作用，可将靶点阴性的实体瘤和血液瘤强制变成阳性，并为有效克服药物耐药、肿瘤转移和复发等诸多难题提供了新的途径。

尽管目前美国、日本，欧洲以及国内诸多企业，在溶瘤病毒抗癌这一领域的研究也都成果颇丰。但是荣瑞医药的溶瘤病毒疫苗联合细胞治疗、抗体和小分子靶向药治疗已经率先进入了研究者发起的临床研究（IIT），安全性和有效性得到了初步验证，同时在多种小鼠肿瘤模型的治疗功效显示了联合治疗组合对实体瘤和血液



周国庆（中）在与同事们开会

瘤可有效控制、清除。这套理论及技术，使周国庆带领着荣瑞医药跑在了全球的最前面，创造一个新的平台，实际上也开辟了一条肿瘤免疫治疗的全新赛道。

## 破局之路

新药开发在全世界都被公认为是一块难啃的“硬骨头”，具有“高投入、高时长、高风险、高回报、低产出”的特点。对于医药工作者而言，创新药物的研发与创制是一条“九死一生”的破局之路。

生物医药行业作为一个周期性比较长的行业，药物研发的艰难自不必说，但这仅仅是个起点，药物研发出来之后还有很长的路要走：从药效实验、毒理实验到动物试验、临床试验、新药审批和产品上市，要每一步扎实地去做，每一步都有可能“胎死腹中”，每一步都需要大量的时间和金钱投入。在这样的环境下，无论是创业者还是投资人都需要有足够的耐心和魄力。

但是风险也意味着同等的机遇和收益。随着患者群体人数的逐年上升，溶瘤病毒因其良好的安全性和多种途径的抗癌机制，成为肿瘤联合用药的良好选择。中国溶瘤病毒药物市场规模将以16.2%的复合增长率继续保持增长，到2024年，市场规模有望超过20亿元。最近几年，国内外涌现出大批溶瘤病毒研发机构与企业，正在快速推动着溶瘤病毒行业的发展。

“这几年，大家经常会提到‘中国速度’，在生物技术行业，政策导向正使得行政审批步伐大大加快，‘中国速度’体现得非常明显，甚至我觉得在某些领域，现在国内步伐比国外还要快。”周国庆谈到当下的发展时感同身受，他回忆起30年前在国内做生物实验时的窘况，“最基本的实验仪器设备，以及我们要做分子生物

学方面的实验试剂都不齐全，那个时候的硬件软件都差得太远了，但是看看现在，我们的设备可能比美国的都要新！”

几乎所有投资人都认为生命科学的时代已经到了，他们甚至用了“寒武纪大爆发”来形容当下中国生物科技面临的机遇。但是，由于市场的巨大潜力，也造成了生物药创新的项目“扎堆”现象，同质化十分严重。在医药和资本市场打拼多年的周国庆非常清楚，如果找不到差异化，只是简单跟随并喷似的研发，并不是每个企业最后都会走向成功。

善于思考、勇于创新、永远领先一步，这是周国庆对自己的要求。在肿瘤免疫联合治疗技术的跑道上，他不甘于跟在别人后面亦步亦趋，他更希望做领跑者。荣瑞医药在中国从事溶瘤病毒疫苗的创制，便是一个从0到1的全新探索过程，因为完全没有先例可循。

周国庆感叹，新药研发的进展需要很长时间的艰苦探索和点滴积累，不是天上掉馅饼，捡到就可以吃的。科学进步的每一步，从基础研究到临床应用，都需要很长的时间，中间还有很多的挫折，最终才会得到一个相对理想的结果。台上一分钟，台下十年功，其中的山重水复和艰苦卓绝，大概只有当事人清楚。

“哪些技术能够整合在一起，创造一个新的东西，这个是要做很多测试的，其中可能有不计其数的失败，甚至跟你的最初想象完全不一样，完全不尽如人意。”周国庆解释道，“因为本身两个不同领域的技术把它结合在一起，这就是以前从来没人做过的工作，所以说前期要做很多的准备工作，做很多方案，花很多工夫。它的疗效可能是1+1>2的，但挑战也是1+1>2的。”

但是医学的进步，也恰恰是建立在研

究者们的这些大胆尝试之上，每一次探索机会都会与风险并存，在一切未知的情况下，这关乎研究者的经验和勇气。对于这些开拓性的、屡屡被质疑的探索，周国庆始终保持着一种观点：不要轻易否定，也不轻易气馁。他始终认为，面对癌症这个非常狡猾的敌人，需要付出百分之二百的努力，每一次探索都有可能取得突破。他多次提到“时间”，科学家的工作就是与死神赛跑，尽可能地去为患者赢取时间，“因为时间就是希望”。

说到时间和希望，周国庆自有感受。一个新药从一个想法、一个理论变成一个病人可以使用的产品，它有一套严格遵循的程序，这是一个非常长期的过程。

“首先是临床开发方面，新药临床试验最重要的是安全性，然后才是药效。公司当然是希望尽快开展试验拿到数据，但从受试者保护角度来说，我们必须将安全放在首位，而每个患者的身体条件、基因背景、治疗环境和药物反应都不一样，我们在这方面一直是处于高度警戒的状态，必须投入更多资源和时间，最大化地保护受试者安全和权益。”虽然新药研究是低概率成功事件，面临各种严峻挑战也是必然，但周国庆和荣瑞医药团队迎接挑战的勇气和解决问题、攻克难关的决心从没有减损过半分。

没有历经九九八十一难，又怎么可能取得真经！在荣瑞医药这一路走来的坎坷脚步中，相对于技术上的挑战，创业初期的融资难更让周国庆感触至深。和美国不同，由于投入高、风险大、周期长，很长一段时期里，国内创投界普遍只关注处在临床试验期的产品及公司，新药处于早期开发阶段的公司通常都很难融到钱，资金短缺也就成为当前中国生物医药科技企业成长的重要制约因素，这也是整个生物

医药行业创业者不得不面对的一个共同难题，没有足够的资本支持，中小生物技术企业要把新药研发坚持做下去，直到进入临床试验期，是颇具困难和挑战的。

从基础研发到成果转化的这一过程，企业都要经历这个被称为“死亡谷”的挫折阶段，缺少资本则往往是大部分企业不能渡过“死亡谷”的重要原因。年轻的荣瑞医药自然也要面对这一考验。“由于我们的研究是太过于创新的东西，这在国内往往还需要一段时间让别人去认识和了解到。”周国庆解释道，“这就造成了当我们需要资金的时候，往往投资人不能及时给到你钱，这是我们遇到的最大困难。”

但是周国庆没有退缩，在他眼里，做任何事最大的失败是自我放弃。他把这段企业发展的历程看作一场长跑，在最困难的时候再坚持一下，往往也是突破极限的那一刻。凭借着“做好自己”的坚韧和“造福患者”的信念，荣瑞医药在周国庆的带领下熬过了最艰难的阶段，踩下油门跑上了发展的高速路，最终成为这条全新赛道上的领军人。

## 团队之光

一流的医药产业需要世界一流的企业，一流的企业需要世界一流的产品。而没有创新和突破，就不可能有一流的产品。一个高科技企业成长和发展，在管理上是非常考究的，对于企业的管理者而言，是个极大的挑战。在周国庆看来，企业的成长过程，也是整个团队激励进取、创新发展、团结奋斗的过程。他说，只有拥有学习创新的人才团队和与时俱进的企业文化，才是企业长青的根基。

经验证明，一家企业的伟大与平庸之间的差别，实际上往往是这些企业背后掌舵人的差别。一家伟大的企业背后，往往



周国庆（中）在听取同事的汇报

有一个具有胸怀和梦想又善于学习与创新的领导人。他能够跟随企业的高速发展，发挥强大的领导力，与时俱进地持续提升团队的学习能力和创新能力。周国庆便是这样一位崇尚学习与创新的领导者，不仅锐意创新，更强调知行合一。在过去20多年的职业生涯里面，他在各个不同的企业里面经历了大大小小的事情，一路磨炼出来，不断地尝试、失败、推倒重来。几经沉浮之后，他学会了如何组织一个团队，组织资源、组织资金，如何面对压力、面对竞争，做出面对市场需求的好产品。

对于一个初创的生物医药企业而言，既要生存，又要精益求精，把技术做好，把产品做出来，周国庆经历了所有的艰难。在过去几年时间里，他为了科研和经营，全球各地到处奔波，出差归来经常是拎着行李就直奔办公室，而平常的日子里，加班到夜半三更更是家常便饭。

但是周国庆更看重团队的力量，他说，没有完美的个人，只有不断完善的团队。一个人的能力终究是有限的，但一个具有共同理想和价值观的团队，其能力

和潜力是无法限量的。“作为创始人和CEO，在公司的整个团队中，我更多地只是起到一个引领的作用，日常工作都是交由各个部门的同事们去完成的。尤其是过去的这两年，因为疫情的影响，整个团队的工作量和压力都非常大，他们都十分辛苦！”周国庆把两年来的成绩归功于团队强大的凝聚力和执行力上。

在荣瑞医药的团队中，大家各有所长、各负其责，又相互融合、相互弥补。在这个集体里，有着20年以上分子生物学、病毒学、免疫学、肿瘤治疗和转化医学、投融资等专业经验的专家，拥有自主知识产权的核心技术，联合创始人团队拥有整合美国生物制药大公司新药研发和生产的专业技能，以及深厚的企业运营管理、投融资等专业技能，是一支高水准的新药研发团队。这让周国庆有底气向全世界喊出“我们要继续在全球领先！”

企业文化是团队建设的根本，任何管理模式背后都是价值观在支撑，这也是周国庆极其看重的，“让一支团队有战斗力，不能完全靠条条框框的约束，更不能

靠江湖义气，仅仅靠利益也是不行的，最重要的是要给予每一个团队成员以希望和愿景。”周国庆坦率地表示，你让员工有创新性思维，就要有相应的激励机制；你让员工有责任感，就应该下放给他同等的权利和信任；你让员工有匠心精神，就应该创造一种包容稳定的工作环境。

“我们从事的是一个需要不断积累和团队作战的行业，国外的同行往往都经历了数十年甚至上百年的时间积累，而国内的大多数企业还没有经历这样的积淀过程。”周国庆指出，“我们需要改变的是眼前急功近利的思想，让自己更为专注，因为这个行业的发展没有捷径，更没有跨越式发展，但是，只要方向选择对了，塌下心来前进，目标便虽远必达！”

面对公司目前的发展与取得的成绩，周国庆保持着足够的冷静。他向团队成员反复强调，在这个领域里，科研成果的取得离不开滴水穿石的韧劲和久久为功的恒心。“我们不可能每一次都成功，但是如果失败了，能够吸取失败的教训，下一次争取不要再犯，也是一种收获。”

生物制药行业不仅仅是一个经济导向型产业，还需要遵循高尚的伦理标准，因为，药品的研发、生产、销售的每一个环节都直接影响着患者的康复与苦难，都直接影响着最终的临床效果和医学评价，因此，在公司“往哪个方向走”这个问题上，身为带头人的周国庆一直跟团队强调“我们是为了治病救人而存在，而不仅仅是为了赚钱”的这颗初心，所以荣瑞医药的策略定位也很简单直接，就是开动脑筋，用各种各样聪明的方法，最有效地去攻克肿瘤。公司唯一的口号和目标就是——为病人研发救命药。一旦这样想，就不会因为眼前的困境而焦虑，或者为了短期目标而去做一些错误的决定。

习近平总书记强调：“没有人民健康，就没有全面小康！”周国庆时刻以此作为对自己和团队的激励，在实现健康“中国梦”的道路上，脚踏实地，不避风雨。在日新月异的生物医药技术发展征途上，他把目光和心胸放得更远，心怀家国，不争一时一地的利益。周国庆的性格和气质注定了荣瑞医药一定会从患者的角

度去思考技术创新和药物研发，让技术不再冷冰冰，反而是有温度的。

肿瘤新药的研发之战，周国庆经常把这个过程形容为当年红军的两万五千里长征，有敌人的封锁围剿，有恶劣的外部环境，粮草不足，缺衣少食，即便在如此逆境中，他带领着荣瑞医药依然“翻雪山”“过草地”，百转千折，突围而出。

“如果没有持久坚定的信念，没有战胜一切困难的意志，没有人能走完这么漫长的路程！”周国庆感叹。

天时地利人和，中国的新药研发正在经历着前所未有的机遇，海归创业也迎来前所未有的好时代。从最初一名埋头钻研学问的生物科学家，到今日改变肿瘤免疫治疗规则的领军人，回首过往，“我也曾在很多时候面临着很多困难，但是责任催促着我和大家一起向前冲。无论如何，我要对患者负责，要对投资人负责，要对员工负责，更要对自己的梦想负责”。而研发新药，济世救民——永远是周国庆内心最深处那个不可动摇的梦想。

（责编：杨思玄）

## 专家简介



周国庆，上海荣瑞医药科技有限公司董事长兼首席执行官。在瑞典获得分子生物学博士学位，在加拿大做研究科学家，曾被聘为重庆大学副教授。拥有十多年的新药研发经验，创立过3家生物技术公司，并担任过首席执行官（CEO）、首席战略官（CSO）和董事长；十多年医药行业投资的丰富经验，其中6年美国生物医药投资的经验。投资过20多家美国、中国新药公司，其中5家已完成首次公开募股（IPO）。