



从武汉医学院到美捷登、华誉出版社， 从偶然到必然 ——我的科研与创业之路（二）

Q您在博士后一年去澳大利亚悉尼大学继续幽门螺杆菌的研究工作。听说实验室条件很差，而您却取得了创新性的成果。您是怎么做到的？

A1995年9月我去澳大利亚悉尼大学一家新教学医院 Nepean Hospital 加入 Nicholas J. Talley 教授的研究团队既是偶然，也是机缘，更像是必然。Talley 教授是研究胃肠功能性疾病的知名专家，曾任 *American Journal of Gastroenterology* 和 *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 的主编，现任 *Medical Journal of Australia* 的主编。1988年我发出的20多封信中就有一封是发给他的，当时他在美国明尼苏达梅奥诊所（Mayo Clinic）任主任医师（Consultant）。他收到我的信后还回复了我（图7A）。1993年他被聘为 Nepean Hospital 内科首任教授（Foundation Professor）。1995年，我们全家计划到澳大利亚定居，2月份给他写了封求职信，很快得到他的回复（图7B）。经过几轮信件交流，我们于1995年7月在英国爱丁堡举行的第8届国际胃十二指肠病理学和幽门螺杆菌研讨会（VIIIth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and Helicobacter pylori）上见了面，两个月后我便得到了一年的 Eli Lilly Gastroenterology Fellowship。

在 Nepean Hospital 期间，我还是继续研究幽门

螺杆菌。既往研究表明：绝大多数幽门螺杆菌感染者胃部只定植一种菌株，因此，我猜想：幽门螺杆菌菌株之间可能存在排他性。所以我当初的研究设计是：采用 RAPD（Randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting）技术对不同胃部位分离出幽门螺杆菌菌株和体外共培养的不同菌株进行基因分型来确定幽门螺杆菌菌株之间是否存在相互抑制。如果幽门螺杆菌菌株之间存在相互抑制，那么，就要确定其分子机制。

当我到了他的实验室才发现，实验室是一栋可移动的建筑物，一共有4间房间和一个大厅。大厅空空如也，只有一间房间里有一台做胃肠动力学的恒压器（Barostat）和一部供病人在测压过程中消遣的电视机，其他房间什么都没有。当时，有一位来自香港大学玛丽医院的胡正兴医生到这里做访问学者工作，恒压器和电视机是他在用。我不得不一边收集医院内镜室做胃镜的病人的血清和胃标本，并利用临床微生物科室的仪器和设备做幽门螺杆菌血清学检测、培养和药敏试验，一边购买所需的试剂、仪器和设备，逐步建立起我自己的实验室。澳大利亚人口密度低，医院病人较少，因此，标本收集工作比较慢。两年下来，我才收集了268例到医院内镜室做胃镜的病人的胃标本。这期间，我利用血清学、培养和药敏试验结果发表了几篇小小的原创论文，同时也发表了几篇像样的综述论文，并与中南大学湘雅医院的范学工教授共同出版专著一部（图8）。

DOI: 10.14218/MRP.2021.026

通讯作者：夏华向 Email: xiaharry@hotmail.com

A

Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55905 Telephone 507 284-2511

Mayo Clinic Mayo Medical School
Mayo Graduate School of Medicine
Nicholas J. Talley, M.D., Ph.D.
Gastroenterology Research Unit

March 24, 1989

Dr. Xia Huaxiang
Union Hospital
Wuhan
People's Republic of China

Dear Doctor Huaxiang:

Thank you for your letter of February 24, and thank you for sending me copies of your work. We too have a very active interest in the role of *C. pylori* in non-ulcer dyspepsia and other disease entities. While I would very much like to have you come and work with us at this time, there are no funds or space available in the Gastroenterology Research Unit for an additional research fellow.

I wish you all the best with your research endeavors, and please do not hesitate to contact me if I can be of any assistance.

Sincerely,


Nicholas J. Talley, M.D., Ph.D.

NJT/1a1

图7A Talley教授1989年的回复信。

此时，虽然 Talley 教授招兵买马，团队增加了不少人，但大多数是医生、行政人员、访问学者和做流调研究的研究生（图9）。没有实验人员，实验室仍然不具备完成原定课题设计的条件。有一次，我照惯例阅读收集的新病例的病理报告，突然意识到：正常人胃角黏膜为过度型（Transitional）或胃体型（Body-, acid-secreting- 或 oxyntic -type），但有幽门螺杆菌感染的病人其胃角黏膜为胃窦型（Antral- 或 pyloric- type）。我将我发现的这一现象告诉了 Talley 教授。他觉得意义重大。为了慎重起见，我们专门召集了医院病理科的专家，请他们对所有病例再次做病理诊断。两次诊断的结果几乎一致。我们将这一现象定义为胃窦化（Antralization），并将这一成果发表在 *American Journal of Gastroenterology* 杂志上（Xia HHX, Kalantar J, Talley NJ, et al. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 114-121. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01609.x. PMID: 10638568）。这篇文章发表后，受到同行关注，迄今已被引用 110 多次。这一发现，改变了我的研究计划，奠定了我研究方向，也成为我进入香港大学李嘉诚医学院的敲门砖！

B

THE UNIVERSITY OF SYDNEY
DEPARTMENT OF MEDICINE
NEPEAN HOSPITAL

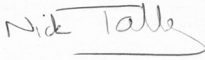
20th February, 1995

Dr Huaxiang Xia
Department of Clinical Microbiology
CPL, St. James's Hospital
Dublin 8, Ireland
UNITED KINGDOM

Dear Dr Xia,

Thank you very much for your letter of February 4th, enquiring about possible positions in my department. The Nepean Hospital is a new teaching hospital of the University of Sydney that is currently expanding. There is an integrated Medical, Surgical and Psychiatric Research Group with an interest in luminal gastroenterology. I read your Curriculum Vitae with great interest and congratulate you on the high quality and quantity of your work. I am a little unclear about the kind of position you are seeking. To practice medicine in Australia, overseas doctors have to pass the AMEC examination here and to practice gastroenterology would necessitate specialised training in Australia. From time-to-time, research officer appointments become available in my Research Unit but I am unclear whether this would be of interest to you. I am also unclear whether you are employed by Tongji Medical University currently or by the Federated Dublin Voluntary Hospital, or both, and would appreciate clarification. Perhaps you could advise me of when you are planning to migrate to Australia and organise for your referees to write to me. I would also greatly appreciate reprints of your articles. I cannot promise that a position will become available, but I am prepared to explore this possibility and advise you of any potential posts.

Yours sincerely


Nicholas J. Talley
Professor of Medicine

Ref:R453

Clinical Sciences Building P O Box 63 Penrith NSW 2751
Tel: (047) 24 2613 Fax: (047) 24 2614

图7B Talley教授1995年的回复信。

Q 既然您得到了澳大利亚永久工作，为什么还要去香港大学呢？
A 成功入职香港大学也是既有偶然的成分，也有必然的因素。

在悉尼大学 Nepean 医院，由于成绩突出，我在第二年就从 Fellowship 转为研究专员（Research Officer）。一年后再签三年合同，级别从 RO1 升到 RO3。1999 年 12 月年转为永久工作，但该职位级别三级到顶，而医院暂时没有其他职位。同时，澳大利亚生活比较轻松，懒散，而我当时不满 40，我不想就这么平平淡淡地一直呆到退休。所以，我决定到外面闯闯。那年，香港回归祖国刚满 2 年，香港各大学在世界各地招聘和引进人才。因此，我萌生了去香港的想法。早在 1987 年 11 月我参加了在昆明举行的第三届全国消化病大会，期间，导师张锦坤教

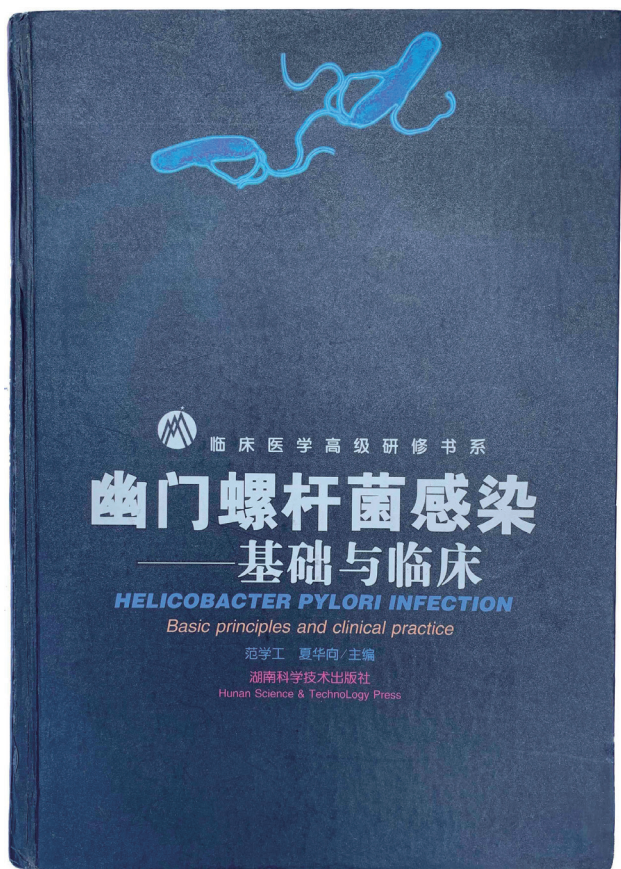


图8 与范学工教授一起主编的专著《幽门螺杆菌感染-基础和临床》(湖南科学技术出版社, 1997年)。

授带领我们去酒店拜会了著名的消化病专家、香港大学玛丽医院的林兆鑫教授。1999年,林教授已是香港大学医学院内科学系主任(图10A)。于是,我向他写了求职信。2000年4月,我收到了来自香港大学玛丽医院王振宇医生的电话,问我是否愿意应聘香港大学研究助理教授(Research Assistant Professor, RAP)。4月28日,我到香港大学面试。面试官除了林教授和王医生外,还有那位在 Nepean 医院做访问学者的胡医生和另一位澳籍华人蓝辉耀副教授(现为香港中文大学讲座教授、医学院副院长)。他们对我所取得的研究成果纷纷表示赞赏,言外之意,不言而喻!

这样,我轻易击败了另外两位应聘者,6月份收到香港大学的为期3年RAP聘书,8月30日便走马上任,直到2006年我申请离职到美国诺华制药公司。

在香港大学6年里,我与王振宇教授(图10B)

一道,继续开展幽门螺杆菌的研究,重点是深入探讨“胃窦化”(Antralization)的病理及分子机制。获得了3项香港研究资助局(The Hong Kong Research Grants Council, RGC)和其他10多项科研基金,共500多万港币。我从国内招聘了多位博士毕业生和在读博士生作为我的研究助理(Research Assistant),同时还招了两位硕士研究生。除了胃窦化课题外,我也完成了许多其他科研项目,取得了大量研究成果,并以第一作者或通讯作者发表了20多篇原创论文和10余篇综述。与此同时,我也与香港大学和国内许多单位的科研人员建立了科研合作关系,其中包括原香港大学分子生物学研究所所长、中国科学院院士孔祥复教授(图10B),原北京大学临床肿瘤学院院长、北京肿瘤医院现任院长游伟程教授,中国疾病预防控制中心传染病预防控制所现任副所长张建中教授、原武汉大学中南医院消化科主任夏冰教授、武汉同济医学院协和医院消化科副主任刘俊教授,北京友谊医院现任院长张澍田教授,南京医科大学现任校长沈洪兵教授、空军军医大学西京消化病医院现任副院长吴开春教授等。

在香港大学这几年里,我经常到国内各大学医院参观访问,不断感受到国内科研人员对发表英文科研论文的渴求和期待,但他们苦于英文论文写作能力不佳,往往会求助于我。许多国内合作者也希望我给他们的英文论文修改润色。由此我萌生了创建一家英文生物医学论文编辑公司的想法:美捷登在2005年应运而生!此是后话……

Q 2006年,您加入诺华制药公司,从临床走向了新药研发。离开学术界投身药企又是出于什么考虑呢?后悔过吗?

A 进入药企是我从没想过的。然而,机会来了,我申请了。而机会总是留给那些有准备的人。

2003年我在香港大学延了一年RAP工作,2004年升为助理教授(Assistant Professor, AP),为期一年,2005年再获得一个两年的AP职位。我感觉这种晋升步伐与我取得的科研成绩略有不符。本来2003年



图9 Nicholas J. Talley教授在Nepean Hospital的科研团队。

有一次晋升 AP 的机会，但输给了一位年龄比我大几岁、在香港大学工作时间更长的 RAP。对此，我有点耿耿于怀。2006 年 4 月，校友黄家清博士向我推荐了诺华制药公司 (Novartis Pharmaceuticals Corporation) 的一个高级临床医师 (Senior Clinical Physician) 职位。我先通过 e-mail 投递申请，但石沉大海。后来黄博士给我介绍了一位“猎头”。5 月 25 日我与诺华主管 Marielle Cohard-Radice 远程电话后于 7 月 7 日赴美国公司总部进行了一天的面试。面试比较顺利，既得益于曾经在 Talley 手下研究工作出色，也得益于在香港大学以第一作者发表过一篇临床试验的论文 (Xia HHX, Lai KC, Hu WHC, *et al.* Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy negative patients with non-cardiac chest pain. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;17: 369-377. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01436.x. PMID: 12562449)。8 月份收到诺华的聘书。

就这样，我于 2006 年 10 月 30 日进入时年世界排名第四的制药公司，从事一种治疗胃肠疾病便秘、肠易激综合征等的新药 Tegaserod maleate (5-羟色胺 4 受体激动剂，商品名为 Zelnorm 或 Zelmac) 的品牌优化的临床研究。2007 年底公司改组，我的职位转为高级医学科学专家 (Senior Medical Scientific Expert)。这年，该药因心血管问题下市。随后，我便被安排到免疫与感染疾病部门 (图 11)，相继开展了用于银屑病、肾移植、肝移植的新药 Sotrastaurin (新型蛋白激酶 C 抑制剂)、用于绝经后骨质疏松症、佩吉特骨病 (Paget's disease) 和男性骨质疏松症的 Zoledronic acid (唑来膦酸，商品名 Aclasta) 和用于骨关节炎的 Oral salmon calcitonin 的临床研发工作。我参与了用于类风湿性关节炎和全身性幼年特发性关节炎的新药 Canakinumab (人抗白介素 -1β 单克隆抗体，卡纳单抗，商品名为 Ilaris) 临床研发和申报工作，主要负责临床开发计划 (Clinical development plan,



图10 (A) 与原香港大学李嘉诚医学院院长林兆鑫教授合影；(B) 我和王振宇教授（后排左一）的科研团队与原香港大学分子生物学研究所所长孔祥复教授（前排左一）和林李家宓（Marie Chia-Mi Lin）教授（前排右二）合影。

CDP) 和研究者手册 (Investigator's Brochure, IB) 的编纂, 为该药的上市做出重要贡献 (图 11B)。2011 年底以后, 我开始负责诺华公司移植品牌药的安全和监管文件, 包括 Mycophenolic acid (商品名 Myfortic)、Cyclosporine (商品名 Neoral)、Basiliximab (商品名 Simulect) 和 Everolimus (商品名 Certican) 的开发安全更新报告 (Development Safety Update Report, DSUR)、定期安全更新报告 (Periodic Safety Update Reports, PSUR)、风险管理计划 (Risk Management Plans, RMP) 和回复卫生局的安全问题。同时, 还支持 Everolimus 临床研究的发表工作。

确实有人为我到药企工作感到惋惜, 认为我如果一直从事科研工作, 一定会在科研上取得突破性的成果。然而, 我却并不后悔。进入诺华, 我除了努力学习新药研发的理论和实践、尽力做好本职工作外并没有停止科研和学术步伐。2008 年我被 Anonymously

选为美国胃肠病学院院士 (Fellow) (图 12), 在诺华的近 8 年时间里, 我没有放弃幽门螺杆菌和胃肠疾病的研究, 共发表 28 篇原创论文, 5 篇综述, 2 篇编者按 (Editorial) 和 2 篇信稿 (Letter to the Editor)。与此同时, 我不断学习大型企业的管理方式, 并将之用到美捷登, 使美捷登的业务在国内同事的经营下得到稳定发展。值得一提的是, 2010 年底经美捷登的 VIP 客户孙庆丰医生的推介了解到重庆医科大学附属第二医院任红院长拟创建一本肝脏病学杂志。就这样, 共同的理念、相互的信任将我们联系在一起, 2011 年我们在香港注册了 Xia & He Publishing Inc. (华誉出版社), 2013 年 7 月, *Journal of Clinical and Translational Hepatology (JCTH)* 正式出刊。

2014 年 7 月, 我离开了诺华制药, 全身心投入到我自己创办的英文论文编辑公司美捷登和医学期刊出版公司 Xia & He Publishing Inc. (华誉出版社)。

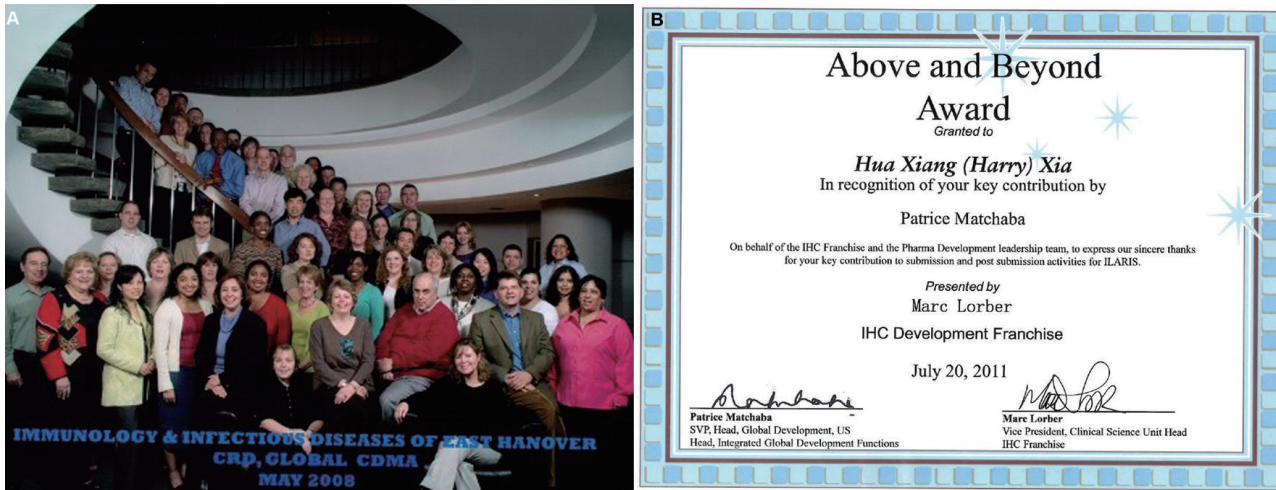


图11 (A) 美国诺华制药公司免疫与感染疾病部, (B) 为新药Canakinumab (卡纳单抗, 商品名Ilaris) 申报做出重要贡献。

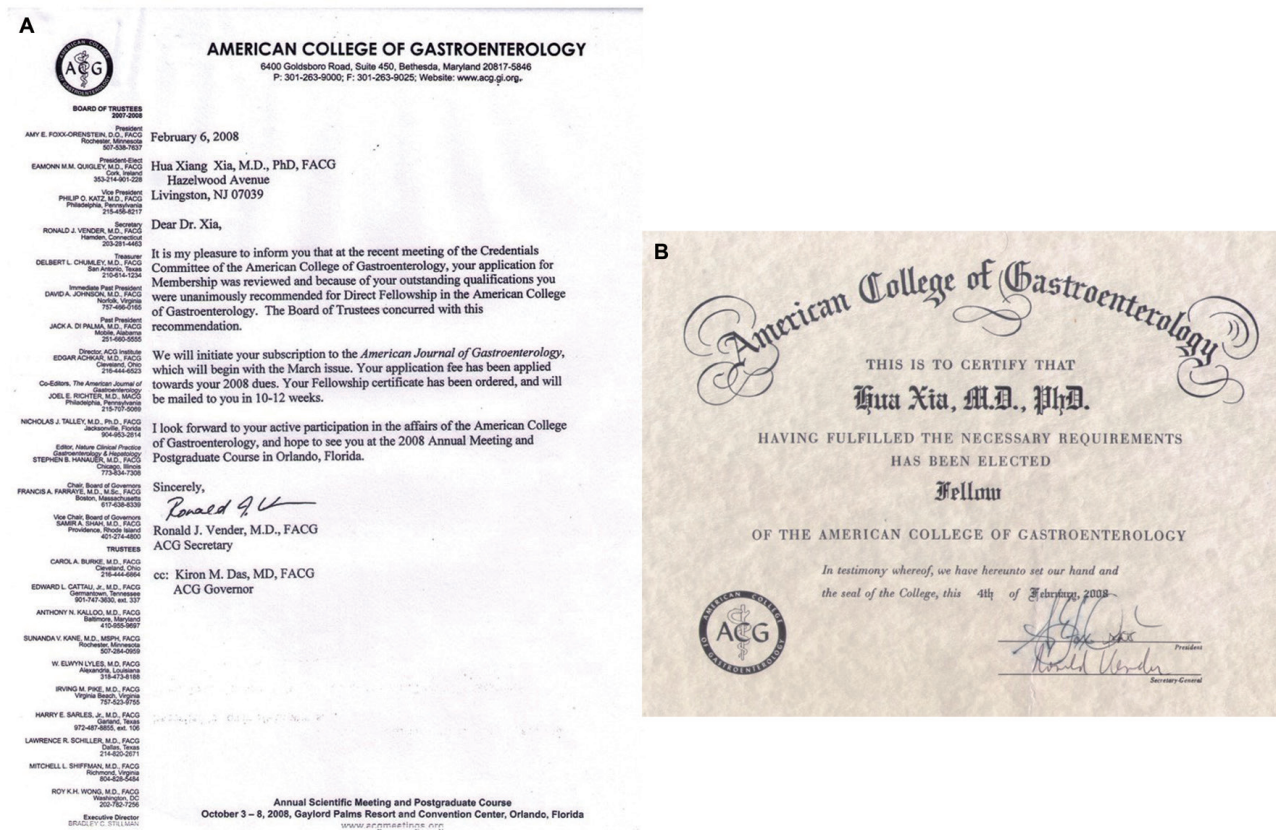


图12 2008年被选为美国胃肠病学学院院士 (Fellow of American College of Gastroenterology) 的通知函 (A) 和证书 (B)。