

·学科进展与展望·

对我国药学科学基础研究现状与 发展方向的思考

吴 镭* 黄文龙†

(* 国家自然科学基金委员会生命科学部,北京 100085;† 中国药科大学药学院,南京 210009)

[摘要] 本文对我国药学科学基础研究近年来的发展状况、研究水平和存在问题进行了分析并对今后的发展战略、目标和优先资助领域等提出了建议。

[关键词] 药学科学, 优先资助领域, 新药

国际药学科学(Pharmaceutical Sciences)基础研究发展迅速,一些新兴学科越来越多地渗入到药学科学基础研究中,使得药物研究发生着或将发生革命性的变化,这些变化在药学科学各分支学科几乎都得到了充分体现^[1]。其中分子生物学对药学科学的渗透最为广泛,在理论、技术、方法等方面都很明显。药学科学基础研究更加注重对生命现象本质的认识和疾病现象的探讨,在对生理、病理机制充分认识的基础上,药物的研究更加理性化。而举世瞩目的人类基因组研究计划(Human Genome Project)不仅在阐明生命活动遗传学方面发挥巨大作用,它对于人类疾病的诊断、治疗、预防、新药开发的整个过程和各个环节都将会产生重大影响^[2-6]。由于药品专利法的实施及世界贸易组织的加入,我国已越来越注重新药的创制。创新药物的研究是建立在许多学科的最新成就和先进技术基础上的,基础研究在新药发现过程中占有极其重要的位置。对药学科学研究进展、前沿和我国药学科学的发展现状、优势与存在问题的充分认识,将为我们考虑我国药学科学发展方向和优先资助领域提供充分的依据。

1 我国药学科学基础研究的发展与水平

新中国药学科学基础研究开始于1956年制定的第一个长期科学技术发展规划,即“十二年规划”。随着这一规划的实施,在20世纪50年代建立了相应的研究机构。仪器、设备条件得到较大改善,完善

了化学、药理、临床的配套研究体系,为以后的研究工作打下了基础。后因种种历史原因,药学科学和其他学科一样,基础研究基本处于停顿状态。直至改革开放,我国的基础研究进入了一个新的发展阶段。近五年多来发展尤其迅速,创新药物的观念及其相关的理论、方法和学科体系开始形成。这些发展和变化为我国药学科学未来的研究奠定了重要基础。其突出表现有以下几个方面:

1.1 观念的改变

近年来上至决策层下至企业领导,对我国新药研究开发的严峻形势都有了比较清醒的认识,意识到新药研究与开发的必由之路应由仿制转向创制,而基础研究在创制新药过程中发挥着越来越大的决定性作用,能否创制新药已直接关系到民族医药工业的生存以及人口与健康国家目标的实现,这些观念已成为共识。为加强我国药学科学基础研究,加速创新药物发展营造了良好的环境。

1.2 研究资金来源增多,资助力度明显加强

与药学科学研究关系密切的一批国家基础研究重大项目立项实施,如“863计划”中的“心血管和肿瘤发病机理的分子生物学研究”等研究项目,“攀登计划”中的“创新药研究的现代理论及方法”研究项目,“国家重大基础研究项目”之一“重要疾病创新药先导结构的发现和优化”等。

国家自然科学基金中药物学与药理学学科的资助总经费由1995年的482万元增加到2001年的约

本文于2002年1月4日收到。

1 700 万元。同时由于药学科学综合性与交叉性研究的特点和对其重要性的广泛重视,国家自然科学基金委员会对药学科学研究的资助已经形成了以药物学与药理学学科为主多学科参与的局面。如“九五”期间资助的与药学科学有关的重大项目和重点项目共 33 项,涉及三个科学部 10 个学科,资助经费达到 3215 万元,是“七五”和“八五”总和的 1.44 倍。“十五”期间国家自然科学基金经费还将有较大幅度的增长。此外,国家杰出青年科学基金项目的设立及其经费的大幅度增加、青年科学基金资助项目数与经费的增加为广大中青年研究人员提供了更多的机会。

“九五”期间各省市对基础研究也更加重视,先后建立了相应的自然科学基金,经费数有所增长。由于多数省市都将生物技术药物和医药作为高新技术支柱产业,在支持面和力度上对药学领域基础研究有所倾斜。同时一些有眼光的大型制药企业和一些新兴企业对新药研制的基础研究也予以重视,成立了新药研究所和博士后流动站,加强了与药学科科研单位的合作,为药学领域的基础研究提供了一定的物质条件。

1.3 研究人员素质不断提高,中青年科研人员担起重任

随着我国自己培养的博士后、博士、硕士等高级专门人才不断充实,一些学有所成的专业留学人才相继回国,药学科学研究队伍的水平 and 素质有了较大幅度的提高,梯队结构也渐趋合理。中青年科研人员逐渐承担起研究重任,成为学科带头人。与此同时实验条件与科研人员的待遇有了相应的改善。

1.4 实验条件有所改善,学科体系逐步完善

目前我国有医药科研院所 50 余个,其中中国科学院,中国医学科学院,军事医学科学院,中国预防医学科学院,中国中医研究院,国家中医药管理局和原国家医药管理局下属的医药科研院所,相关的高等医药院校都有一批从事药学科学基础研究和新药创制的科研队伍。近几年不少新的研究单位包括综合性大学不断加入到药学科学的研究中来。“九五”期间在上述研究单位先后建立了一批与药学科学研究有关的重点实验室、开放实验室以及符合新药研究开发规范的 GLP 实验基地。这些实验室一般都有较好的研究设备和配置,少数已达到国际水平。

1.5 研究水平有所提高,国际合作与交流不断加强

“九五”期间,药学科学基础研究加强了国际合作与交流,瞄准了国际学科前沿。如国家自然科学基金

基金申请与资助项目,药理学主要针对神经系统、心血管系统、肿瘤等重大疾病的药物作用机理和作用靶点的研究,分子生物学向药理学渗透的趋势已很明显;药物学中以药物化学和药剂学为主,内容以先导物的发现和优化、新药设计和构效关系、新制剂和新剂型的研究占多数,取得了较突出的成就,有些成果已达国际先进水平。如 NO 促 DA 的释放,三氧化二砷与全反式维甲酸对肿瘤细胞的分化调节作用,肾上腺素能受体亚型的研究,一氧化氮及其合酶功能的研究等。发表研究文章的水平有所提高,越来越多的研究论文为 SCI 所刊载,表明我国药学领域的基础研究工作已逐渐为国外同行所认同和重视。在神经系统药物、心血管系统药物、抗肿瘤药物的研究方面已具有一定优势。

1.6 从天然资源中寻找先导物有加速的趋势^[7]

许多天然产物具有新颖的化学结构和独特的生物活性。在强调发现先导物分子多样性的今日,天然化合物正在发挥越来越大的作用。中草药是我国宝贵的医药遗产,具有悠久的历史 and 临床应用经验,从中寻找先导物和发现新药在我国取得较大进展。如青蒿素、石杉碱甲、天花粉蛋白、亮菌甲素等。近五年来每年新发现的天然化合物都在数百个以上,并具有多种活性,如抗肿瘤、心血管、抗早老性痴呆、抗菌、抗病毒,降血糖作用等。

2 我国药学科学基础研究的差距与问题

2.1 基础研究底子薄,创新能力明显不足

虽然我国药学科学基础研究取得了一定成就,但总体上落后和被动的局面仍没有根本改变。其中既有我国基础研究起步晚,缺乏连续性、系统性等历史原因,也与长期以来存在着重应用、轻基础,重技术、轻理论的现象有关。因此,在药学科学基础研究领域难以提出重大科学问题,研究项目以跟踪国际前沿研究为主,有创新性学术思想的项目很少,鲜见原始性创新。

长期以来我国医药行业的发展以仿制药物为主,缺少基础研究和创新药物的原动力。建国以来我国自行研制的创新药达 130 余种,其中 40 多种为已知结构发现了新用途,其余多为已知结构经改造后的新化合物。在获批准的 18 个 I 类新药中,可以确定为创新药物的只有 8 个(包括已知结构的新用途),其中 6 个为抗疟药,除青蒿素等极少数药物突破了原有药物结构类型和作用机制外,绝大部分治疗效果很难赶上正在使用的同类产品。

2.2 高水平科研人才仍然十分短缺,综合实力强的研究群体有待形成

已有的统计数据表明,我国专职从事药物研究的人员约6 000人,他们分散在各科研院所和高等院校,这个数目仅相当于国外一家大型制药企业研究部的在编人员,其中长期从事基础研究的人员仅占一部分,高水平的研究人才和学科带头人明显不足,研究队伍的组成不适应多学科综合研究需要,一些研究人员知识背景单一和老化。近年来基础研究队伍虽然得到一定的充实,但人才流失现象仍十分严重。由于长期以来从事基础研究的专业技术人员课题经费、待遇得不到保证,坚持从事基础研究的人员有减少趋势。原有研究队伍中有相当一部分人转向开发、营销、管理等,致使药学基础研究的队伍不稳、人员结构比例失调现象依然存在,难以形成强有力的科研梯队和研究群体。

2.3 科研经费不足,企业对药学科学基础研究投入的积极性不高

发达国家除了国家投入经费支持药学科学基础研究外,企业的投入占很大比例。国外大型制药企业每年用于研究开发(R&D)的经费约占总支出的60%,达销售额的10%—15%。以葛兰素威康公司为例,1996年研究开发费用为18.94亿美元,远高于我国全年用于药物基础研究的资金投入。其中相当比例的费用用于新靶点的发现、新药研制新方法和新技术的建立。如此充足的资金来源,促使药学科学的基础研究十分活跃。我国企业尚没有向药学科学技术研究投入经费的紧迫意识,差距很大。

2.4 技术设备落后,资源配置不够合理

与国外先进实验室相比,除少数实验室外,我国药学科学研究单位的技术手段还比较落后,资源配置也不够合理,许多单位追求“小而全”,一方面是经费不足、仪器设备落后,另一方面是某些仪器反复进口,利用不足,很难做到满负荷运作。

2.5 科研管理机制制约了我国药学科学和新药研究的发展

随着我国改革开放的发展和深入,社会主义市场经济逐步取代过去的计划经济模式,我国传统科研管理体制存在的弊病越显明显,已成为制约我国药学科学和新药研究进一步发展的根本原因之一,严重束缚了科研单位和科研人员的积极性和创造性,也十分不利于药学科学和新药这类需要综合性和交叉性研究及大兵团作战学科的发展。

3 对我国药学科学基础研究发展方向与优先资助领域的思考

在基本发展战略方面我们应通过加强药学科学基础性研究,解决我国国计民生中亟待解决的重大药学科学问题,为我国创制新药建立理论储备,促进我国药学科学理论、创新药物研究及国家经济的发展。

在发展目标上我们应关注并汲取对生命过程中正常和异常(疾病)现象本质和规律研究的最新成就,研究和正在迅速兴起的创新药物研究的新理论、新方法和新技术,提高我国药学科学基础性研究综合水平,形成与创新药物研究相适应的新的比较完善的药学科学研究体系,在某些领域形成我国的优势与特色。在创新药物研究理论、技术创新和产业化几个重要环节协调发展,促使我国新药研究初步完成从仿制为主向创制为主的历史性转变。

为实现上述目标,在药学科学基础研究中我们应对以下一些方面予以重点资助:

3.1 依据药学科学自身发展规律,在认识生命现象和重大疾病发病本质基础上,揭示药物与机体相互作用规律及作用机制为基础研究

充分结合和运用生命科学、化学等学科前沿的研究成果,开展对肿瘤、神经精神和心血管系统疾病、老年性疾病、病毒性疾病、糖尿病等重大疾病的发病机制、药物作用机制与防治药物研究,鼓励实质性的多学科合作、学科间交叉研究和创新性探索。

(1)开展生物膜、受体、离子通道、酶、多糖与糖复合物等生物大分子与生物活性物质以及药物的相互作用、信号转导途径、细胞周期调控等的研究,揭示疾病的发病机制和药物作用机制。

(2)以疾病的发病机制、药物作用机制、耐药性产生机制和药物分子识别、分子调节机制等研究为基础,结合结构生物学等的理论、方法和技术,建立和发展发现创新药物的理论,以指导合理药物设计及对现有药物的结构改造。

(3)结合人类基因组与功能基因组研究进展,开展药物相关基因药理研究,揭示药物在基因和蛋白质水平的作用机制,与临床药理学研究相结合,开展药物基因组学研究,从药代及药效学等方面阐明人体基因表达的多样性及对同一种药物反应的差异。

3.2 围绕国家重要目标,以探索新技术、开拓新领域、促进创新药物研究为主要目的的定向性基础研究

加强创新药物的基础和应用基础研究;加强药理学与药理学相关的新方法和新技术研究。以先导化合物发现与优化为核心,探讨新药发现与发展中的规律,重视知识产权的获得与充分利用,逐步建立起我国比较完善的创新药物研究理论、方法体系和学科体系。

(1)从天然来源包括动物、植物、微生物、海洋生物和内源性物质中发现具有新结构、新活性、新作用机制的先导化合物和药物,在理论指导下设计、合成、发现新的先导化合物,重视生物技术药物的研究途径、方法和技术;

(2)对已获得并具有一定特点的活性化合物进行系统深入研究,包括化学结构改造、构效关系、体内过程、作用机制和特点等,以发现更有效的药物;

(3)运用生物、医学、人类基因组及其他学科最新理论成就及新技术,寻求新的药物作用靶点,建立包括高通量筛选在内的新的药物筛选体系及实验体系,注重建立和发展对药物作用、体内过程、药物毒性等进行研究、筛选、预测和评价的方法与技术体系;

(4)加强与药理学、药理学相关的新技术和新方

法研究,如天然组合化学、组合生物合成、化学信息学、手性技术、生物基因组学、发展新的生物技术,如基因芯片、蛋白质芯片技术和转基因及基因敲除技术;加强新型给药系统和现代制剂新技术的基础和应用基础研究。

致谢 本文的完成得益于我国药学科学界众多科学家提出的宝贵意见,在此一并表示感谢!

参 考 文 献

- [1] 黄文龙, 吴镭. 药理学基础研究的重要前沿领域. 中国科学基金, 2002, 1:19.
- [2] Grant SFA. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: tailored drug therapy for 21st century. Trends in Pharmacol. Sci., 2001, 22(1):3.
- [3] Roses A D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature, 2000, 405:857.
- [4] Sanekez J G, childs B, Valle D. Human disease genes. Nature, 2001, 409:853.
- [5] Futreal A, Kasprzyk A, Birney E et al. Cancer and genomics. Nature, 2001, 409:850.
- [6] Guengerich F P. Pharmacogenomics of cytochrome P450 and other Enzymes involved in Biotransformation of xenobiotics. Drug Develop. Res., 2000, 49:4.
- [7] 甘师俊, 李振吉, 邹健强主编. 现代科学技术基础知识参考丛书. 北京: 科学技术文献出版社, 1994.

THE FUNDAMENTAL RESEARCH OF PHARMACEUTICAL SCIENCES IN CHINA AND ITS PRIORITY FUNDING AREAS

Wu Lei* Huang Wenlong†

(* Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;

†College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract In the paper the progress, research level and problems of fundamental research of pharmaceutical sciences in china in recent years were discussed and then its development strategy, targets and priority funding areas for the next years were suggested.

Key words Pharmaceutical Sciences, Priority Funding Areas, New drug