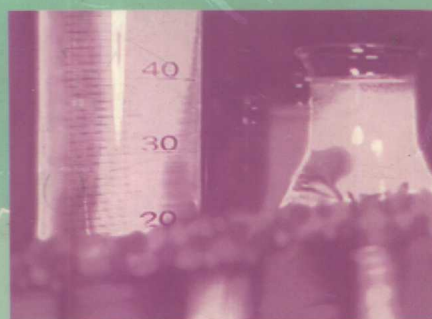


主编：丁 健 吴 镭

中国药学科学发展战略 与新药研究开发



第二军医大学出版社

中国药科学发展战略 与 新 药 研 究 开 发

主编 丁 健 吴 镭

第二军医大学出版社

内 容 简 介

为推动中国药学科学在 21 世纪的发展,国家自然科学基金委员会 1999 年 5 月在上海组织了全国药学领域的中青年学者,召开了“中国药学科学发展战略”学术研讨会。本论文集精选了近百位与会代表撰写的论文,从不同的角度分析了我国药学研究、特别是创新药物研究的现状,总结了国内外药学研究的发展趋势,提出了结合我国国情和特点的未来中国药学科学发展战略的一些建议。

本书对高等医药院校、研究所、医院的领导,从事医药卫生管理工作人员,以及中西药临床、教学,尤其是研究人员具有参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

中国药学科学发展战略与新药开发研究/丁健,吴镭主编. —上海:第二军医大学出版社,1999. 5
ISBN 7-81060-037-0

I. 中… II. ①丁… ②吴… III. 药物学-发展-研究-中国 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 09963 号

中国药学科学发展战略与新药研究开发

主 编:丁 健 吴 镭

责任编辑:李春德 石进英

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

第二军医大学出版社排版 上海锦佳装璜印刷发展公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:13 字数:319 800

1999 年 5 月第 1 版 1999 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~1 200

ISBN 7-81060-037-0/R·030

定价:29.80 元

编委会名单

主编：丁 健 吴 镭

编委：（按姓氏笔画为序）

王黎明 叶其壮 李春德 苏定冯

沈甫明 杨晓春 蒋华良 缪朝玉

前 言

与人类健康密切相关和可能带来重大经济效益的药学科学研究受到国内外广泛重视。但在我国由于长期受新药仿制研究的影响,创新药物基础研究十分薄弱。这一现状的改变有赖于药学科学基础研究的进一步发展和深入。

在 20 世纪即将过去、21 世纪正向我们招手的 1999 年春天,国家自然科学基金委员会生命科学部药物学与药理学学科组织国内众多具有博士学位或副教授以上职称、工作上承担过国家自然科学基金等项目、学术上已形成自己研究领域和方向的中青年学者,济济一堂、聚会上海,共同探讨面向 21 世纪中国药学科学的发展战略,包括“十五”计划的重大和重点项目设想、优先资助领域等问题。使大家能够站在整个国家未来和学科发展的高度来探讨药学科学研究问题,促进药学界中青年学者的相互了解、交流与合作,为下个世纪我国药学科学的发展做好人才和学术思想的准备。有鉴于此,我们这次会议共同确立的主题是:参与、竞争、合作、发展。

人才是当今国际竞争的关键,也是学科发展的关键。我国目前蓬勃发展的社会与经济形势、党和国家乃至整个社会对科学技术的高度重视,以及建国 50 年来奠定的科学研究基础为我们中青年科研人员提供了广阔的历史舞台,也赋予了我们艰巨的历史重任。要抓住历史机遇,站在科学发展前沿,结合我国的国情与特点,坚持严谨求实的科学态度,从实践中探索出一条适合我国药学科学和创新药物研究的发展之路。

本次会议的计划始于 1998 年初,十几位中青年学者对会议的设想作出了积极的反应并提出了许多宝贵的建议。承办会议的中国科学院上海药物研究所为此次会议做了大量工作,特别是会议筹备组的丁健、叶其壮、王黎明、蒋华良、俞伟娟、杨岫等同志付出了大量辛勤的劳动;为本论文集的公开出版,第二军医大学药理学教研室的同志做了大量工作,在此一并表示深深的谢意!

本论文集汇集了近百位在药物学和药理学研究中颇有建树的中青年学者撰写的文稿。由于时间仓促,难免有不足之处,敬请不吝指正。

国家自然科学基金委员会生命科学部
药 物 学 与 药 理 学 学 科

吴 镭

1999 年 5 月 5 日

目 录

加强创新药物研究开发的若干问题和建议	丁 健(1)
试论我国天然药物化学基础研究的发展方向	杨晓春 吴 镭(4)
应用新技术和祖国医药学经验开展创新药物研究	叶其壮(7)
我国创新药物研究的现状与思考	岳建民(10)
加大研究力度尽早实现用不对称合成技术生产手性药物	孙晓莉 李晓晔 赵富禄等(12)
关于我国药理学科学与新药研究开发策略的几点当议	李晓辉(16)
21 世纪医药工业发展趋势及对策	王平保(18)
寻找新的药物作用靶点以提高新药研制的命中率	徐 强(24)
现代生物技术与生药学科的发展	李 萍(26)
关于抗高血压药物发展的几点思考	苏定冯 缪朝玉(28)
抗真菌药物的研究和发展战略	姜远英(30)
因特网的挑战和药理学发展的机遇	殷 明(32)
建设适合中国国情的药物筛选基地	杜冠华(34)
“me-too 药”在我国新药研究开发中的地位	刘瑞武(37)
“me-too”——从仿制到创新的捷径	林 勇(41)
中国药理学科学与新药研究开发策略	崔承彬(44)
肿瘤血管生成抑制剂的研究策略	肖 东 丁 健(46)
非成瘾性镇痛药物的希望——epibatidine	李润涛 程铁明(49)
创新药物相关的药物代谢基础理论与新方法	钟大放(51)
反义药物研究的现状、问题和展望	李学军(53)
组合化学展现给我们的广阔天空	李 欣(55)
多肽类受体激动剂与拮抗剂的药用前景	王 宪(57)
关于开展中药生物技术研究的一点思考	果德安(58)
21 世纪的新药发现:从基因到药物	黄文龙(60)
抗癌药物发展策略	陈晓光 李 燕(64)
关于我国微生物药物研究的一点思考	左 联 司书毅 肖春玲等(67)
以细胞内信息传递机制为基础研制新型抗癌药	叶莱英(69)
神经营养因子对神经系统疾病治疗的潜在价值	侍 坚(71)
当代药理学研究的新思想与自然科学基金资助	谭焕然(73)
遗传药理学在临床合理用药中的应用前景	蔡卫民(75)
基于可放大生物文库的药物筛选策略	薛沿宁(77)
中药研究的必然趋势:中药复方的系统研究	黄成钢(79)
中药现代化的若干问题思考	叶永安(82)
大力加强中药现代化研究迎接 21 世纪挑战	王晓民(85)
中药物质基础研究的方法学探讨	屠鹏飞(88)
21 世纪中药药理学研究展望	阴赅宏 姜廷良(90)
运用现代分析化学技术加强中药质量标准研究	马 辰(93)
中药饲料添加剂的研究与应用	高微微 李 展(95)
一种药物研究开发的新理论——霰弹理论	薛 燕(97)
关于中药现代化研究的探讨	裴月湖(99)
中药质量评价方法的研究	毕开顺 车镇涛 何 为等(101)
中药和天然药物研究中应重视的几个问题	秦路平(102)
药用植物规范化栽培技术研究的思路	秦民坚(104)

21 世纪新概念药物创制之路:中药血清靶成分	黄 熙(106)
中药研究现代化的思考与尝试	黄 矛(108)
关于中药现代化研究的几点认识	陈若芸(110)
谈谈中医之理和中药之用	郭霞珍(112)
重视抑郁症防治加强抗抑郁中药研究	金光亮(114)
强化中药及复方中各类成分间相互作用的研究:从药理学角度解释中药的 作用特点及配伍规律	余伯阳(117)
中药材质量标准的规范化研究	陈 峰(119)
当前中药研究急需解决的关键问题	杨世林(121)
深入开展中药的时间药理学研究	王正荣 杨芳炬 王浴生(123)
对现代中药研究开发的几点看法	王智民(125)
关于中药新药研制中的三个必要性的探讨	杜力军 孙 虹 李 敏等(127)
中药复方有效成分的研究	高 月(129)
我国植物化学发展之管见	郝小江(131)
浅谈新兴海洋药理学	谭仁祥(133)
从我国特有属药用植物中筛选先导化合物	丁立生(135)
海洋抗肿瘤药物研究的进展和展望	石建功(137)
在新药研究中天然产物可持续利用之管见	朱 平 程克棣(140)
中草药中 α -葡萄糖苷酶抑制剂的研究	申竹芳(143)
加强中药成分的应用基础研究推动新药的研究开发	张俊平 钱定华 周 斌等(145)
动物药活性成分的研究	丁 怡(147)
从天然资源中开发生物新药	奚 涛(149)
诱导子在中草药研究中的应用	王秋颖 郭顺星 徐锦堂(151)
近年来药用真菌研究的回顾与展望	兰 进 贺秀霞 徐锦堂(154)
从天然产物中筛选和研制抗病毒新药	董俊兴(157)
药用植物生物工程与新产品研制	于荣敏(159)
中药现代化研究的思考	蒋纪恺(161)
新型给药系统和制剂新技术研究的进展与展望	张志荣(163)
多肽及蛋白类药物的毫微粒给药系统	何 林 吴正中 孙世明等(168)
抗癌药物器官靶向毫微粒给药系统的质量评价	蒋学华 何 林(172)
加快放射性药物的研制和开发	沈鸣华(175)
多糖类药物质量研究	范慧红(176)
重新认识药物 ADME 研究在新药研究与开发中的地位和作用	司伊康(178)
中药鲜药制剂研究的现状与展望	杨 桦 郝近大(180)
加速试验在药物稳定性研究中的应用	詹先成(182)
21 世纪计算化学与计算生物学在创新药物先导结构发现 和优化中的地位与作用	蒋华良 罗小民 沈建华等(184)
创新药物研究的新方法——发展计算机辅助新药筛选方法 及分子水平高通量方法	李 松(186)
多样性、相似性和互补性——合理药物分子设计的基础	屈凌波 郭宗儒(188)
以疾病基因调控为靶点的药物分子设计	尹大力 屈凌波 郭宗儒(190)
抗艾滋病药物的研究思路与策略	杨 洁 刘次全(192)
核磁共振技术在药物研究中的应用	司伊康 孙 漫(194)
X 射线衍射分析方法在药理学研究中的应用	吕 扬(196)
质谱新方法在药物研究中的应用	再帕尔·阿不力孜(198)

加强创新药物研究开发的若干问题和建议

丁 健

(中国科学院上海药物研究所 上海 200031)

作者简介 丁健,男,1953年生。现为中国科学院上海药物研究所研究员、博士生导师、课题组长、学术委员会副主任、副所长;兼任国家新药研究和开发专家委员会委员、国家新药评审委员、中科院新药研究专家委员会委员等许多社会和学术职务,曾获多个荣誉称号和奖项。专业:抗肿瘤药理学、肿瘤病理生物学。主要研究领域:抗肿瘤新药的筛选和开发研究、抗肿瘤药物作用机制研究、新型抗肿瘤药物分子作用靶点探索、肿瘤血管生成抑制、人癌裸小鼠移植瘤生物学特性研究等。

创新药物的研究具有重大的社会效益和经济效益。随着世界的经济发展和社会进步,人们对防病治病的需求日益增长,预计世界医药市场的总销售额在2000年将猛增至3300亿美元左右,2010年将达到6000亿美元。但是由于历史、体制、机制、经济和科技基础等方面的原因,我国目前生产药物的98%都是仿制的,致使经济效益低下,难以面对国际竞争的强烈冲击。我国人口约占世界的五分之一,可医药工业的总产值仅接近国外一个大型制药集团的产值,只占世界医药市场总销售额的3%~5%。这种状况产生的关键原因就是缺少具有自主知识产权的“重磅炸弹”式的创新药物,“创新”是民族的灵魂,“创新”在药物研究中尤为重要。实现我国药物研究从仿制为主到创新为主的历史性转变是当务之急。现就创新药物研究和开发中存在的若干问题阐述一些个人的看法。

一、必须加强创新药物的基础研究

基础研究的薄弱是制约我国创新药物开发的突出性问题之一。全国从事创新药物基础性研究的队伍不及国外一个大型制药集团,也缺乏把生命科学的新成果迅速转入到药物研究中的导入机制和有效手段。近年来,国际上新药前期基础性研究进展很快,一些新兴学科、边缘学科越来越多地渗入到新药的发现和前期基础研究中。这些前期基础性研究,涉及一系列重大的科学前沿问题,包括人类基因组和蛋白组工程;药物作用的新机制、新靶点和新环节;药物-受体的相互作用;生物活性分子的构效关系和分子设计;组合化学和大通量筛选等。

在目前民族制药企业创新能力较弱、投入资金严重不足的现实状况下,国家已经注意到创新药物基础性研究的重要性和紧迫性。国家科技部于1998年12月正式批准的第一批15个国家重大基础性研究项目(973)中,就包括了“重要疾病创新药物先导结构的发现和优化”。这个项目的启动,不但会在创新药物的基础研究领域取得重要成果和进展,更有意义的是将为我国建立药物研究的自主创新体系提供经验,提供基础性的支持,并培养一支高水平的跨世纪的中青年创新药物基础研究队伍。国家自然科学基金委长期以来非常重视创新药物的基础性研究,研究经费逐年增多,但总体说来经费缺口仍很大,还望进一步加强投入,注意国际新药基础研究的新动向、新发展。

二、加强创新药物研究开发中某些薄弱环节的建设和支持

新药筛选、制剂研究和药物代谢动力学研究是创新药物研究开发中突出的薄弱环节。通过筛选发现化合物的生物活性是新药研究开发的第一步,我国新药筛选的手段和投入与世界先进国家相比,差距很大。西方国家已普遍采用分子水平的模型,运用大规模、高效快速方法进行大通量的初筛。我国虽然已建立了一个国家新药筛选中心和若干个新药筛选实验室,但仍存在着许多亟需解决的现实问题,包括运转资金严重不足、相关技术鲜有人研究、化合物的来源缺乏、知识产权问题等。制剂水平的高低,直接影响药物的疗效、生物利用度和毒性等,制剂的附加值非常高。许多老药就是应用了新剂型又重新取得巨大的市场利润。我国应加强缓释、控释等新型制剂的研究,国家自然科学基金委也可设置这个领域的重点或重大项目,研究解决制剂的某些基础科学问题。要进行创新药物的研究开发,还必须重视和加强药代动力学的研究。目前的国际趋势是在新药研究开发的早期,在体外疗效筛选的同时,即进行体外转运、代谢和毒性筛选。根据疗效、转化、代谢、毒性的筛选结果,对候选化合物进行综合评价,以确定该候选化合物的开发前景,并为药理、药效和安全性评价提供必要的情报和数据,大大减少新药研究开发的风险和不必要的投入。

三、重点从天然产物中寻找先导化合物

重视天然药物的研究是国际新药研究的重要趋势,据统计,目前临床应用的药物中,有一半左右是来自于天然产物或其衍生物。我国植物种类丰富,居世界第三位;我国还有几千年应用中草药防病治病的丰富经验和实践基础。解放以来,医药研究工作者已在发扬我国传统和资源优势、研究开发天然药物方面取得了某些世人瞩目的成就。与合成药物研究相比,我国更有望在近期内从天然产物中找到先导化合物。天然药物研究中应该注意以下问题:加强立法,严格管理天然资源的出口和外流;传统与现代技术并重,支持中药和西药二者互相渗透、互相融合的开发研究;对化学单体筛选的同时,可采用从粗提物开始,经有效部位到活性成分、分离与筛选结合、追踪分离的方法;尽快建立我国独特的天然产物库;鼓励中药复方中有效成分的研究,加强中药制剂研究,中药复方审批政策宜做适当修改和放宽。另外,要特别重视海洋天然产物的研究开发,加强海洋和陆地科研人员的交流和协作。

四、新药临床前和临床研究评价必须标准化、规范化、国际化

美国、欧洲和日本已建立统一的新药临床前和临床研究评价系统,以减少药物研究开发的费用,加速新药投入市场,尽早造福于病人。与发达国家相比,我国目前的新药分类与国际通用规则不一致,临床前和临床研究评价标准也不够严格。因此,即使新药或先导活性化合物有了专利保护,也难以走向国际市场。国家药品监督管理局正在修订新的《新药审批办法》和各类药物的临床前和临床研究指导原则。制订过程中应保持与国际有关机构的接触,得到他们的帮助、支持和认可,争取一步到位,决不能迁就现状、保护落后。即使目前实施尚有很多困难,但从长远看来,标准化和规范化对提高我国创新药物研究水平和国际竞争力具有重大的意义。

五、医药科研机构与制药企业加强联合,促进创新药物产业化

由于历史和体制的原因,我国研究与生产长期脱节,许多研究成果难以转化为产品,这种状况在医药领域尤为突出。创新药物的创制特点是周期长、投资大、命中率低、风险高,因此,目前国际上第一流的药物研究机构都附属在大型制药集团内。一般销售额的15%~17%被用作R&D的经费,即企业是创新药物研究开发的主体。而我国长期以药物仿制为主,企业的重点放在工艺、制剂、生产和销售方面,本身科研能力,特别是创新能力很弱。另一方面,主要的医药研究机构均是计划经济支配下的产物,独立于企业之外运行,研究资金严重不足,市场经济观念较差;科研成果的转让体现不出应有的价值,得不到应有的回报,因而资金无法积累和正常良性运转,打击了创新药物研究的积

极性。要根本改变这种局面,必须进行科研机构管理体制的改革,实行企业化经营,促进科技成果的产业化,推进科研与经济的密切结合。这是一个长期、艰苦、痛苦的过程,为了加速这个过程的实现和面对现实,目前要加强医药研究机构与企业的合作,强强联合、优势互补、利益共享,实现早出药、出好药的最终目标。

六、人才队伍建设

要实现我国药物研究从仿制为主到创新为主的历史性转变,实施“科教兴药”战略,人才是关键。要培养一批医药研究高层次中青年优秀人才,吸引大量的优秀青年人才参加到创新药物研究的队伍中来。而当前由于医药研究经费匮乏,基础研究得不到支持,许多亟待研究与开发的创新项目不能启动或进展缓慢,失去了发展的极好机会。更为严重的是,由于医药科研人员待遇偏低,大批本来从事新药研究的人员纷纷下海搞短平快,甚至被高薪吸引进入外资或合资企业。我们培养的人才拱手送给外国企业,来与我们本来就较弱的民族医药企业竞争,削弱了民族创新药物的发展,形成恶性循环。不充分认识到这个问题的严重性,国家医药事业的振兴和发展将遥遥无期。我们必须提高科研人员,特别是青年科技人员的待遇;必须改变医药产业的分配政策,使科研投入(包括人和物两方面)体现它应有的价值,得到它应有的回报;最终目的是建设和稳定一支献身于我国医药科研事业的高素质的队伍,这是完成战略目标的最根本保障。

试论我国天然药物化学基础研究的发展方向

杨晓春 吴 镭

(国家自然科学基金委员会生命科学部 北京 100083)

作者简介 杨晓春,女,1958年生。1982年毕业于北京医学院药学系;1982~1994年在宁夏药品检验所从事中药检验和研究工作;1994~1997年在安徽农业大学生物技术研究中心从事中药资源开发研究工作;1997~现在,借聘于国家自然科学基金委员会生命科学部药物学与药理学学科工作。

天然药物化学的基础研究对我国药物研究从仿制向创制的战略转移具有重要和独特的作用。丰富的自然资源和几千年利用天然药物治疗防病经验,是我国研究创新药物的有利条件。

目前我国天然药物化学基础研究依其目的不同可分为三个方面:第一,以阐明药用生物有效成分,获得具有新结构的化合物或具有生物活性的单体为目的,进行提取分离、结构鉴定、一般活性研究;第二,以解决自然资源有限的活性化合物或其前体的来源为目的,进行半合成及生物转化研究;第三,以获得高效低毒的创新药为目的,以天然活性化合物为先导物,合成一系列结构类似物进行构效关系研究。由此可见,天然药物化学基础研究已经从最初对天然来源活性化合物被动地全盘接受转变为积极主动地改进,研究工作在不断地深入。

一、加强天然药物化学基础研究,促进我国创新药物的发展

知识产权的保护和市场竞争的形势迫使我国必须将创新药物研究放在重要位置。新药研究周期长、风险大、投入高,而我国天然药物资源丰富、经济基础相对比较薄弱,从天然产物中寻找创新药物适合我国现阶段国情。

国内外研究经验表明,来源于天然的先导化合物很有希望成为治疗疑难病症的新药,而且天然产物药理筛选的命中率比合成化合物高。天然先导化合物的发现为新药的目标化合物提供了结构模式,从天然结构活性成分出发,经结构修饰、类似物的合成及系统的活性研究,总结结构与活性(毒性)的相关性,作为设计新药目标化合物的基础,是国际上研究天然药物活性成分的主要思路和方法。

我国在该领域的研究中,上述第一个方面的研究比较普遍,以发表论文为其主要研究成果;国家自然科学基金以资助创新药物的基础研究为主,以寻找天然先导化合物继而获得专利保护的新药为目的和主要成果。在现阶段,这三个方面的研究还会长期并存,创新药物的研究,应在得到活性单体的基础上进行深入的构效关系研究。

天然来源的新药创制在我国有较好的基础和潜力。天然药物化学基础研究应从目前我国新药的迫切需要出发,从我国社会和经济发展的长远利益考虑,为我国创制新药发挥重要作用,促进创新药物的发展,而不应仅仅停留在分离纯化、结构鉴定、活性测定、发表论文为终结。

二、加强基础研究,提倡探索精神,增强创新意识,促使我国天然药物化学的深入研究

创制新药,基础研究是关键。如果没有长期深入、扎实和雄厚的基础研究工作积累,就不会有创

新药物的发展,新药的来源也很快就会枯竭。我国新药研究与国际先进水平有很大差距。多年来创制的新药品种少,有特色的药物更少。其根本原因是基础研究薄弱,不能满足创新药发展的需要。

新药研究艰难,短期内难以取得明显成效。因此一部分科研人员不愿从事探索性强、需要长期进行的基础研究,而选择一些短线课题和开发研究项目。很多天然药物化学研究停留在新结构化合物的发现、跟踪性研究或缺乏创新的开发阶段。虽然研究“短、平、快”和“me-too”类新药可解燃眉之需,但从长远考虑,加强基础研究、储备技术和人才、发展具有我国自主知识产权的新药才是根本目标。

天然药物化学基础研究的深入应以定量构效关系和三维构效关系理论为指导,在先导化合物分子结构的优化方面下工夫,即根据疾病的病因、发病机制、细胞生物学特点、受体的结构等寻找活性分子,尤其对有特殊作用机制的先导化合物,利用适当的药理模型研究分子的活性和毒性作用机制,在此基础上进行分子的结构改造,研究分析不同活性分子的结构和构象的差异,总结其活性所必需的结构及其与某种药理(毒理)作用之间的规律。据此进行结构优化,为设计合成高效低毒的新药奠定基础。在此过程中,不仅要充分应用、还要不断地总结和发展构效关系的理论。

基础科学研究的根本在于创新,科学研究的积累可以开拓创新的思路。目前我国天然药物化学研究的思路大多是跟踪国际热点,缺乏原始的创新思路。即使是国家自然科学基金申请项目,其总体水平也不尽令人满意,创新性不明显,探索性不强。如紫杉醇、三尖杉酯碱、长春新碱等抗癌药物,都是在国外有一定研究基础后才移植过来的。我国独自发现的类似这样疗效好、作用机制明确、得到国际公认的新药极少。往往是有个好的苗头化合物大家便纷纷一涌而上,将许多人力、物力集中在某个热点的跟踪研究上,不利于该领域的发展,也难以发展成为具有我国专利的创新药物。

三、天然药物化学基础研究应与多学科的理论和技术相结合

新药研究是多学科合作的系统工程。而天然药物化学与药物分析、药物化学、生药学、分子生物学、生物工程、微生物学、药理学、毒理学均有密切的关系,其发展必须充分利用相关学科的理论、方法和技术进行综合研究。

在成分的分离方面,有各种层析方法、超滤、凝胶过滤、电泳、分子筛、超速离心等技术的应用,不仅使非极性的、小分子的化合物分离速度和分离质量有了大幅度提高,而且使那些长期以来分离纯化难度较大的甙类等水溶性化合物也得到较好的分离。结构鉴定方面,UV、IR、MS、NMR、GS-MS、HPLC-MS、X线晶体衍射及SDS-PAGE技术等的应用,为结构和纯度鉴定提供了有力的技术手段。

利用细胞和组织培养技术将植物的分生组织进行离体培养和无性繁殖,在生物反应器中培养植物生产某类化合物;利用代谢产物的发酵和转化器官的扩增研究生产活性成分;利用基因工程技术找出形成植物活性成分的“关键酶”,再选择合适的载体、受体的适当部位和适当发育时期予以表达,以提高某类成分含量;利用转基因生物(如转基因大肠杆菌、酵母菌等)作为反应器以生产外源基因编码的产物;利用生物转化技术对一些天然先导化合物的结构进行修饰,得到不依赖自然资源的目标或前体化合物。

天然活性产物构效关系的研究需要药理学和毒理学的配合,以了解化合物的活性、毒性及作用机制,为活性分子的设计提供依据。在活性分子的设计方面,利用分子图形学及各种软件包、图形工作站系统等寻找分子活性部位、优化结构、优势构象、活性强弱不同的化合物间立体结构的同一性与差异,及活性结构的拓扑特性、药效基团和活性规律;利用计算机辅助设计高活性分子,研究分子的三维结构和活性的关系,并提出相应的活性分子的结构模型,使得结构改造、化合物的合成更具有方向性。

四、天然药物化学基础研究中应注意的问题

1. 目前有相当一部分研究工作未进行药理学、毒理学和构效关系研究,有可能使一些苗头化合物不能成为先导化合物,非常可惜。条件有限和经费不足是重要原因。应提倡跨学科、多部门合作。我国抗疟药物研究取得的成绩与当时的全国大协作是分不开的。当今世界各大公司竞相合并、强化组织,我们也应重新重视大协作这个行之有效、可发挥综合优势的方法。

2. 注意传统中药用药经验优势和资源优势相结合。我国有丰富的物种,其中高等植物 30 000 种以上,还有低等植物、真菌、放线菌,大部分资源有待于开发利用,这些优势也是许多国外学者积极寻求与我们合作的重要原因。目前选用的研究对象大多为我国传统中药,但还应扩大筛选研究范围。我国有丰富的天然生物资源及民间、民族用药,还有一些生物长期处于自生自灭状态而未得以研究利用,其中一些物种还未进行过化学研究,它们也应能成为创制新药的来源。

3. 我国利用海洋药物有悠久的历史,目前已有 700 多个中成药组方中有海洋生物。国家自然科学基金的天然药物化学申请项目中,有一些海洋生物的研究项目,但得到资助的很少,主要原因是前期工作基础不够,或不属于基础研究范围。这与目前我国对海洋生物的研究强调开发利用多,重视基础研究工作不够,总体水平较低有关。这种状况亟待改变。海洋生物中已发现有多肽类、大环聚酯类、萜类、聚醚类等 2 000 多种生物活性物质,从中发现了一批重要的抗癌、抗病毒活性物质,显示出海洋药物研究利用具有十分广阔的前景,是创新药物的又一丰富来源。

4. 重视筛选研究具有新的、特殊作用机制的先导化合物。不局限于针对某一药理作用寻找新结构的化合物,还应关注疾病病因、发病机制等研究中的新进展,寻找有新的作用机制的化合物。如我国目前天然药物研究中涉及较多的抗癌药物研究,其筛选大多以细胞毒性为指标,针对其他特殊作用机制的化合物研究不多。今后应特别注意寻找有防止肿瘤转移、抗多药耐药、肿瘤坏死因子受体阻断、端粒酶抑制和免疫抑制作用及作用于其他新靶点的先导化合物。

5. 有些研究人员在发现了有苗头的新化合物后,立即发表论文,致使自己的发现因为已经公布而不能申请专利。还有些发现仅申请了中国专利,错过了申请国外专利的时机,无法使发明得到应有的、最大范围的保护,影响了研究成果的转化。这对个人和国家都是重大的损失。因此,科研人员应了解国内外有关专利和知识产权保护方面的知识,注意保护自己多年的研究成果。

应用新技术和祖国医药学经验开展创新药物研究

叶其壮

(中国科学院上海药物研究所 国家新药筛选中心(筹) 上海 200031)

作者简介 叶其壮,男,1957年生。1982年于南京药学院获药学学士学位;1982年8月赴美留学,1988年5月获美国 Kansas 大学药物化学博士学位。1988~1990年在美国哈佛大学做博士后研究工作;1990~1997年在美国一大型制药公司做新药研究工作。现为中国科学院上海药物研究所研究员,任国家新药筛选中心(筹)主任,从事新药研究工作,重点是将生物化学、分子生物学与药物化学、天然药物化学等多学科结合起来开展创新药物的研究。1996年入选中国科学院“百人计划”,1997年获得国家杰出青年基金。

一、开展创新药物研究的必要性

创新药物的研究与开发具有重大的社会效益和经济效益。随着世界的经济发展和进步,防病治病用药品的需求也日益增长。但是由于历史、经济和科技基础等方面的原因,从总体上来说,我国对创新药物研究投入较少,力量薄弱,生产的药物大多数都是仿制品种,致使经济效益低下,难以参加国际竞争。改变这种状况的关键,是要大力提高我国创新药物研究与开发的实力和水平,建立起符合国际规范的研究与生产体系,实现我国药物研究与开发从仿制为主到创新为主的历史性转变。

二、药物发现是创新药物研究的关键

新药研究可分为药物发现和药物开发两个阶段。在药物发现阶段,大量合成的有机化合物和分离得到的天然产物有效成分,在药理模型上进行随机筛选,从而发现具有进一步开发价值的化合物,称之为先导化合物(lead compound)。先导化合物随后进入药物开发阶段,经过漫长而昂贵的药效学研究、药代动力学研究、安全性评价和临床试验等步骤才能最终成为新药。药物发现阶段对创新药物的研究具有决定性的意义,是整个新药研究中最富有创造性、对一个国家新药研究水平影响最深远的阶段。药物发现阶段也是研究最活跃的领域。

三、新技术加速先导化合物的发现与优化

近几年来,创新药物研究有了飞速发展。一方面,市场竞争加剧和对药物的安全性要求增加,使得新药研究要加速进行,药物要尽快上市。另一方面,新技术不断向药物研究的各个领域渗透,使得药物研究手段不断改善。通过随机筛选发现具有生物活性的先导化合物是全部研究工作的基础。筛选需要有效的药理模型、大量的化合物和自动化的筛选技术。以含有数十万种样品的化合物库和分子水平的药物筛选模型为基础的大规模药物筛选已被普遍用于第一步初筛,将发现有生物活性的化合物再在细胞、器官、动物水平模型上测试,提高了筛选效率。

1. 分子生物学促进了分子和细胞水平的筛选模型的建立

分子生物学技术的发展,使得在生命活动中发挥重要作用的酶、受体、离子通道和核酸等生物大分子直接成为大规模药物筛选的作用靶点。通过异体表达系统的建立,人体与疾病相关的酶、受

体等生物活性蛋白可以在大肠杆菌、酵母菌或昆虫细胞中得到,大量且纯净的蛋白可用于筛选以及随后的结构生物学研究。以基质金属蛋白酶为例,大肠杆菌中表达的基质金属蛋白酶的催化亚基不仅具有全长酶的活性,而且分子量大大降低、热稳定性增强,在基质金属蛋白酶抑制剂的发现和优化过程中发挥了重要作用。

采用酶反应、受体结合等分子水平的筛选模型进行筛选,具有特异性强、灵敏度高、微量、快速等优点。在很短的时间里用微克或更少量的化合物进行测试,使得一些难以分离的天然产物的有效成分可以进行筛选,或把同一种化合物在多种药理模型上筛选,提高了筛选中获得活性化合物的概率。分子水平的受体结合能力测试灵敏、快速,而一些细胞水平的模型则更进一步反映了配体与受体结合后所产生的生物效应。

2. 人类基因组测序工作的进展为筛选提供了新的靶点

人类和其他生物的基因组蕴藏着丰富的信息,不仅是学术界研究的重点,也是许多制药公司和生物工程公司关注的热点。目前人类基因组的测序工作正在大规模展开。掌握人类基因组的结构、获得人类疾病的相关基因,将使我们最终了解更多的生理、病理过程,找到治疗疾病的新途径,提高人类的健康水平。

随着人类基因组测序工作的展开,摆在人们面前的是如何确定新基因在健康和疾病中的作用。虽然还有大量的工作要做,但无疑疾病关键基因的确定将产生药物作用的新靶点,改变目前常见的多种药物作用于同一靶点(me-too drug)的状态。

3. 组合化学提供了大量供筛化合物

与先进的筛选模型相匹配的是建立化合物样品库(chemical library),不仅化合物数量可达到数十万种,而且包含多种化合物结构类型,特别是可能成药的化合物结构类型。近几年发展起来的组合化学通过平行合成可以在短时间内获得大量化合物,为化合物样品库的充实起了重要作用。经过几年的发展,组合化学正逐渐成为一种常规的有机化合物合成技术,不仅应用于化合物的积累,而且也围绕活性化合物的结构改造,开展化合物的结构活性关系研究提供了工具。

4. 自动化筛选技术提高了筛选能力

分子水平的筛选模型与庞大的化合物库的建立,促进了筛选方法的改进。为适应大规模的筛选工作,操作趋向自动化、规范化。化合物样品以标准浓度的溶液形式保存,适于用机器人管理和分配。样品的保存、分配都以 96 孔板的模式进行,采用与 96 孔板相适应的紫外光、荧光、放射活性等的检测装置,使得几十个样品的生物活性数据可以同时得到,提高了筛选效率。样品的跟踪和测试都由计算机控制,减少了人为的错误。这些措施大大提高了样品的测试能力,在一二个月内筛选数十万个化合物已不是难事。近来,为进一步节省化合物和试剂的用量、降低筛选费用,比 96 孔板更高密度的样品检测模式正在研究中。

5. 结构生物学为先导化合物的优化指明方向

分子生物学技术所提供的大量、纯净、改良的蛋白质促进了蛋白质三维结构研究。特别是酶与酶抑制剂复合物的结构测定工作,直观地和客观地显示了酶抑制剂在酶活性部位的结合方式,为利用酶与酶抑制剂之间在结构上的互补性对酶抑制剂的先导化合物进行结构改造指明了方向。

四、我国新药筛选的近况

发现化合物活性是创新药物研究的起点和具有决定意义的阶段。但是,这个重要的方面恰恰是我国创新药物研究中突出的薄弱环节。“八五”期间,执行国家科技攻关项目“新药筛选及计算机辅助系统研究”,由中国科学院上海药物研究所、北京医科大学、中国医学科学院北京药物研究所和南开大学等四个单位组成了“国家医药、农药筛选协作组”,向全国征集样品,筛选医用、农用化合物。

“八五”期间开展的筛选工作是我国建立现代化的新药筛选系统的开端,不仅取得了一定的成绩,也积累了宝贵经验。不足之处在于筛选模型多为细胞、器官、动物水平,不仅筛选费用高、工作效率低,而且化合物用量大,使筛选受到经费、化合物来源等限制,不适合大规模筛选的要求。要提高我国新药研究的水平,必须首先改进新药筛选这一关键步骤,与世界先进水平接轨。

五、我国创新药物研究的可利用的优势

1. 中医药的理论与实践为新药研究积累了宝贵经验

中医中药是一个伟大的宝库,是中华民族优秀文化的灿烂结晶,数千年来为中华民族的繁荣昌盛作出了不可磨灭的贡献。中医学在诊断上注重整体的、功能的动态变化,治疗上强调辨证论治,力求从整体水平上调整机体,从而治疗局部性病变和恢复整体功能平衡。中药复方是中医用药的主要形式,阐明中药特别是中药复方的物质基础与作用机制,不仅能得到中药新药,让中药走向世界,而且可能为整个创新药物研究提供一条新的思路。

2. 我国丰富的天然产物资源是创新药物研究的物质基础

我国科学工作者每年合成大量的新化合物,从我国丰富的植物、动物、微生物以及海洋生物资源中分离得到大量的天然产物。经过几十年的努力,已经积累了数量庞大的各类化合物。这些化合物资源是我国创新药物极为宝贵的来源,也是我们在目前新药研究资金投入不足的困难条件下,赖以形成我国新药研究的特色与优势的物质基础。

六、采用新技术,结合我国的优势,开展创新药物研制

为推动我国创新药物研究,国家科委于1997年6月正式批准以中国科学院上海药物研究所为依托单位筹建国家新药筛选中心。在加紧建设中心的同时,我们在继续“八五”期间已经开展的筛选工作,接收全国各地的送样,提供筛选服务工作。

国家新药筛选中心的工作将集中力量抓好分子水平筛选模型和化合物库的建立。将采用国际上通用的先进技术,开展机器人操作的大规模药物筛选,并对化合物的生物活性信息采用计算机数据管理,建立化合物信息库。通过引进这些新药研究的最新技术,将能够用微量化合物在多种药理模型上筛选,迅速、准确地获得化合物的生物活性信息,在较短时间发现先导化合物,继而开发成新型药物。采用新技术,同时结合我国的优势,一定能够提高我国创新药物的研制水平,在世界药物研究领域扮演重要角色。

我国创新药物研究的现状与思考

岳建民

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

作者简介 岳建民,男,1962年生。1984年毕业于兰州大学化学系,同年在该校攻读有机化学专业研究生,先后获理学硕士和博士学位。1990~1993年在昆明植物研究所博士后并晋升为副研究员。而后赴英国 Bristol 大学进行深造,在世界著名地球有机化学家 Eglinton 教授指导下进行博士后研究工作。1996年进入中科院上海药物研究所工作,任副研究员;1998年晋升为研究员。主要从事生物活性天然产物的结构性能和结构修饰等研究。已发表论文 30 余篇,大部分论文都发表在国际一流刊物上。已申请专利 2 项。

药品专利法在我国实施给我们国家的新药研究带来了新的机遇和严峻的挑战。针对我国新药研究的现状和面临的新形势,我们在战略上要把药物研究从仿制为主转变到以创新为主的轨道上来。不但要发展我们自己的创新药物研究,而且要根据我国的现状制定出适合我们国情的研究思路 and 相应的政策。

我国的新药研究与开发虽然有了一定的基础,但与世界上发达国家相比,创新药物的研究与开发还处于相当落后的状态。我们与发达国家的主要差距是创新药物的研制能力不强,表现在研究力量不够强而且分散,资金短缺。实验及生产不符合国际规范,以及制剂技术的严重落后。我们的新药研究与开发的协调与管理机制还应当进一步加强。

目前在新药研究与开发的过程中,前期的研究工作开展得比较多,但忽视了中后期的研究开发工作,新药的研究与开发的决策机构应重视新药的前期研究与中后期研究开发的协调与管理工作,确保新药研究过程的有效进行。

创新药物的研究需要生物学与化学等学科的有效结合,并相互促进。创新药物先导结构的发现及结构与性能的优化对创新药的研究具有至关重要的作用。现代生物技术与实验动物学的发展为先导化合物的发现及作用机制的研究,提供了快速、有效的筛选及评价的方法。计算机辅助药物设计又为先导化合物的发现及结构和性能优化提供了指导作用。

天然产物是发现创新药物先导结构的重要源泉。我国有丰富的药用动、植物资源和悠久的应用中草药的历史。因此,深入开展药用动、植物有效生物活性成分的研究,对发现创新药物先导结构具有重要的学术价值和实际应用前景。

中草药是中华民族的瑰宝,对整个中华民族的繁衍生息起了不可磨灭的作用。利用现代生物技术和化学技术相结合,对一些传统的中草药及复方进行深入细致的研究,不仅对阐明中草药的作用机制,促使中药进入国际市场具有重要意义,而且极有可能发现创新药物的先导结构。对中草药及中药复方的研究应重视其水溶性成分的研究。水溶性成分的研究具有相当难度,加强对水溶性成分的研究有可能获得重大突破。

开展海洋天然产物的研究,广阔的海洋占地球面积的 71%,蕴藏着巨大的生物资源。海洋与陆