

YAO XUE KE XUE QIAN YAN
YU FA ZHAN FANG XIANG

国家自然科学基金资助

主编 吴镭

药学科学前沿 与发展方向

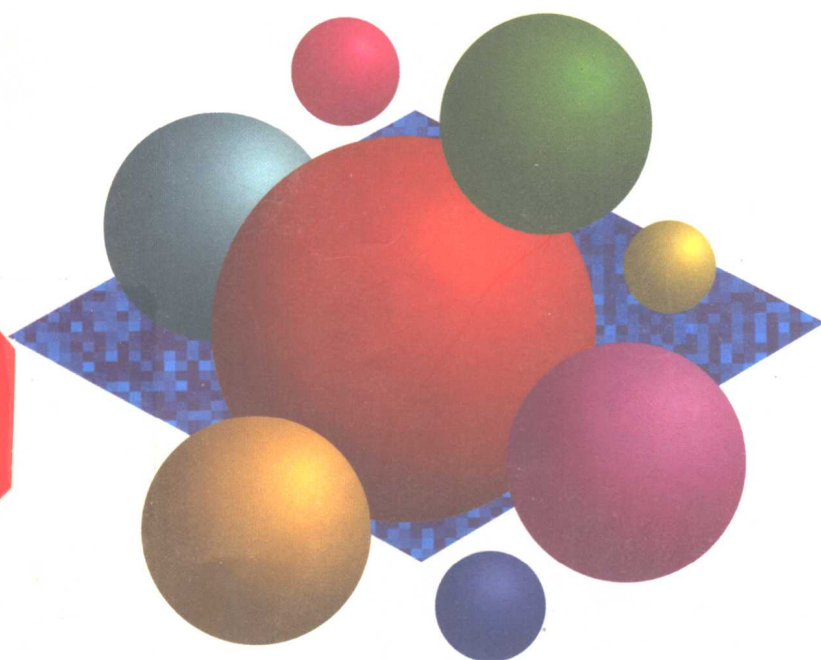
中

R9

WL

C.2

出版社



中国医药科技出版社

药学科学前沿与发展方向

主编 吴 镭

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是国家自然科学基金委员会生命科学部组织国内有相当学术成绩又活跃在第一线的中青年科学家共同完成的有关我国药学科学基础研究的学科前沿、发展方向、学科发展战略和“十五”规划的研究成果。书中详细、深入地分析了药学科学及其 22 个分支学科和重要领域的现状、发展趋势和方向，提出了我国药学科学发展的战略设想、发展目标、优先资助领域、前沿课题及建议。具有较高的科学性、权威性和较好的可行性。

可供与药理学和药理学有关的研究人员、科技领导和管理干部、大专院校师生以及有关企业工作人员阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

药学科学前沿与发展方向 / 吴镭主编. — 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 10
ISBN 7-5067-2342-5

I. 药… II. 吴… III. 药理学—研究—中国
IV. R9-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 45191 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京市朝阳新源印刷厂印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/16}$ 印张 $14\frac{1}{4}$

字数 301 千字 印数 1—3500

2000 年 12 月第 1 版 2000 年 12 月第 1 次印刷

定价: 35.00 元

编辑委员会名单

主 编 吴 镭

副主编 (按姓氏笔画排列)

丁 健 王晓良 李伯良

郝小江 黄文龙 蒋建东

编 委 田治明 邵荣光 盛丰年 孙 悦

主要作者名单 (按姓氏笔画排列)

丁 健	研究员	中国科学院上海药物研究所
王晓良	研究员	中国医学科学院药物研究所
王升启	研究员	军事医学科学院放射医学研究所
杜冠华	研究员	中国医学科学院药物研究所
李伯良	研究员	中国科学院上海生物化学研究所
李 松	研究员	军事医学科学院毒物药物研究所
李学军	教 授	北京大学医学部基础医学院
苏定冯	教 授	第二军医大学基础部
吴 镭	副研究员	国家自然科学基金委员会生命科学部
张志荣	教 授	华西医科大学药学院
陆长德	研究员	中国科学院上海生物化学研究所
果德安	教 授	北京大学医学部药学院
贺浪冲	教 授	西安医科大学药学院
钟大放	教 授	沈阳药科大学分析测试中心
郝小江	研究员	中国科学院昆明植物研究所
殷 明	教 授	第二军医大学药学院
徐安龙	教 授	中山大学生物化学系
徐 强	教 授	中国药科大学中药学院
崔承彬	教 授	北京生物医药研究所
黄文龙	教 授	中国药科大学药学院
舒 焱	博 士	湖南医科大学基础与临床药理学研究所
蒋华良	研究员	中国科学院上海药物研究所
蒋建东	研究员	中国医学科学院医药生物技术研究所
谭仁祥	教 授	南京大学生命科学院
廖明阳	研究员	军事医学科学院毒物药物研究所

评阅人员名单 (按姓氏笔画排列)

平其能	教 授		中国药科大学药学院
池志强	研究员	中国工程院院士	中国科学院上海药物研究所
刘耕陶	研究员	中国工程院院士	中国医学科学院药物研究所
朱兴族	研究员		中国科学院上海药物研究所
吴曙光	教 授		第一军医大学
张均田	研究员		中国医学科学院药物研究所
张礼和	教 授	中国科学院院士	北京大学医学部药学院
张月琴	研究员		中国医学科学院医药生物技术研究 所
陈凯先	研究员	中国科学院院士	中国科学院上海药物研究所
陈丽君	研究员		中国医学科学院医药生物技术研究 所
陈耀祖	教 授	中国科学院院士	浙江大学药学院
杨世林	研究员		中国医学科学院药用植物研究所
周宏灏	教 授		湖南医科大学
荣康泰	研究员		军事医学科学院毒物药物研究所
姚新生	教 授	中国工程院院士	沈阳药科大学
郑 虎	教 授		华西医科大学药学院
赵知中	研究员		中国医学科学院药物研究所
郭宗儒	研究员		中国医学科学院药物研究所
韩启德	教 授	中国科学院院士	北京大学第三附属医院
甄永苏	研究员	中国工程院院士	中国医学科学院医药生物技术研究 所
管华诗	教 授	中国工程院院士	青岛海洋大学
颜光美	教 授		中山医科大学

其他作者名单 (按姓氏笔画排列)

王 林	副研究员	军事医学科学院放射医学研究所
王小红	博士后	军事医学科学院放射医学研究所
吕 杨	研究员	中国医学科学院药物研究所
邱 峰	副教授	沈阳药科大学
李章万	教 授	华西医科大学药学院
邵荣光	研究员	中国医学科学院医药生物技术研究所
吴晓明	教 授	中国药科大学
吴纯启	博 士	军事医学科学院毒物药物研究所
吴祥甫	研究员	中国科学院上海生物化学研究所
陈道峰	教 授	上海医科大学药学院
张庆林	副研究员	军事医学科学院放射医学研究所
沈月毛	副研究员	中国科学院昆明植物研究所
赵贵军	博 士	中山大学生命科学院
耿美玉	教 授	青岛海洋大学
黄 矛	教 授	第二军医大学药学院
萧 东	副研究员	中国科学院上海药物研究所
曾 苏	教 授	浙江大学药学院
薛沿宁	副研究员	军事医学科学院放射医学研究所

序言 1

药学科学主要包括药物学和药理学，是一门交叉性和综合性非常强的应用基础学科。现代生命科学如生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、生理学、病理学、免疫学、神经科学及化学、计算机科学、材料科学等基础学科的理论、技术是现代药学科学发展的基础。现代药学科学研究将推动新药创制以及医药工业的发展，与我国社会、经济的发展及控制人口与保障健康的国家目标紧密相连。

20 世纪下半叶，分子生物学的诞生大大推进了生命科学的发展。DNA 双螺旋模型的提出、遗传密码的破译、基因表达的调控、信号转导分子机制的研究以及现代生物技术的应用，对药学科学的发展产生了重大的影响。尤其是 20 世纪 90 年代初启动的人类基因组研究，在近期取得了突破性的进展。一门新兴的药物基因组学（pharmacogenomics）正在崛起，开展药物反应与个体 DNA 多态性关系的研究。通过包括单核苷酸多态性（SNPs）在内的个体遗传背景差异的分析，科学地评价药物的疗效和毒性、研究药物的代谢和信号转导途径、从事分子水平的新药设计。随着人类基因组研究由序列测定转向功能基因组学的研究，药学科学的发展也将迈进新的时代。

祖国医药学是我们的宝库，我国的药学科学近 50 年来有了很大的发展。然而其总体研究水平与发达国家相比仍存在着相当大的差距。在今后的一段时期内，跟踪世界药学科学前沿和热点是需要的和适当的。然而发展的重点应在注重发扬我国优势的基础上，通过多学科交叉和先进技术的应用，加强自主创新和前瞻性基础研究，力争在某些局部领域率先取得突破性进展，跻身于国际科学前沿。同时根据国家发展的需要，推动新药创制的研究。

由我委生命科学部药物学与药理学学科组织国内科研人员特别是中青年学者研究完成的《药学科学前沿与发展方向》一书集思广益，结合我国实际对药学科学现状与特点进行了比较深入和全面的分析与讨论，反映了药学科学的前沿和新动态，提出了今后一段时期特别是“十五”期间我国药学科学及其重要分支学科的发展战略、目标、优先资助领域和建议。希望该书的出版能对我国药学科学的发展起到积极的推动作用，为国家自然科学基金项目的申请、评审等工作起到参考作用，也为广大科研人员提供一些具有重要参考价值的资料。

国家自然科学基金委员会

生命科学部

强伯勤

2000 年 5 月 8 日

序言 2

近 20 年来,科学技术蓬勃发展,新的技术、新的发现层出不穷,建立起不少新的学科,也对药学科学的发展产生了深远的影响。分子生物学的出现揭示了生命过程中的分子基础,电子学、波谱技术以及化学各分支学科的发展,又使得对生物大分子的结构与功能的研究进一步深入。结构生物学(structural biology)为药物作用的靶分子提供了详尽的数据,为药物合理设计打下了基础。基因重组、分子克隆技术的出现,使人们获得了一大批有治疗价值的活性蛋白、激素、疫苗。人类基因组计划的实施,揭示了一大批功能基因和疾病基因。计算机的运用又衍生出生物信息学(bioinformatics)这一新学科,使人们有可能预测一些可用作药物治疗的靶分子。同时也可以通过计算机分子图形学的技术去预测一些靶分子的结构,并有目的的修饰某些已知结构和创造新的功能分子。这些新学科的兴起,为药学研究提供了与过去的研究模式完全不同的理论和概念。

在新药发现的研究方法上,20 世纪 90 年代以来也已打破了过去经验式的药物设计和手工式的个别合成、个别修饰的研究方法。后基因组计划的一个直接的结果是,将发现一批功能基因和对研究新药具有直接指导作用的药用基因。因此,目前世界各大制药公司普遍采用三大技术:(1)利用组合化学(combinatorial chemistry)的方法合成具有分子多样性的分子库(molecular library);(2)通过对疾病过程的深入了解,建立起以生物靶分子为模型的筛选系统,用机器人进行快速筛选(high throughput screening);(3)针对靶分子用计算机进行药物的合理设计(computer aided drug design)。因此,新药研究的队伍已形成了一个多种技术、多个学科互相融合的群体,人们预期 21 世纪的新药研究将会出现又一个新的发展时期。

纳米技术的发展使人们了解到各种材料的“尺度效应”,各种功能材料的出现又促使药学家去研究不同的药物运送载体在生物体内的各种变化及对疗效的影响。传统的药剂学融入了“材料科学”的内容,从而使物理药剂学和生物药剂学增加了现代多学科的内容。近代科学技术的发展带有明显的多学科协同、相互促进的性质。基础研究是科技和经济发展的推动力及新学科的源泉。生物芯片的发展综合了材料学、微电子学和生物学的技术和理论,而生物芯片的发展不仅推动了生物科学的基础研究,也给药学研究带来革命性的变化。最近出现的 μ TAS (μ -total analysis system) 或 LOTC (laboratory on the chips) 技术使一个完整的分析过程集中在一个芯片上,这将对药物分析、药物体内代谢、药物与生物大分子相互作用研究产生极大影响。

重组基因技术不仅在生物学领域带来了革命性的变化,也给创造新的化学结构和构建多样性的化合物库带来了新的技术。随着用组合化学的方法构建分子库,利用生物技术来构建分子库也越来越受到重视,组合生物合成(combinatorial biosynthesis)也随之

产生。在天然产物研究中很多天然成分的生物合成途径得到阐明，知道了相应的酶和底物，因此可以通过重组基因对这些酶进行克隆或改造，从而按人们的意志改变天然成分的结构。这种组合基因（combinatorial genomics）和随之产生的组合生物学（combinatorial biology）对天然资源将会产生深远的影响。

后基因组计划的实施将给结构生物学（structural biology）、蛋白质化学（protein chemistry）和糖化学（carbohydrate chemistry）带来很多新的课题。生物大分子的结构研究将提高到一个新的水平。1998年4月国际生物大分子精细结构数据库中蛋白质、肽、病毒的三维结构已达536个，而糖只有12个。蛋白质的结构研究中对难度较大的膜蛋白、糖蛋白的结构研究将成为热点。除了晶体结构的研究外，人们更加注重发展用高分辨、高磁场的核磁共振技术研究蛋白质在溶液中的构象。蛋白质的溶液构象直接关系到蛋白质的生理功能，膜蛋白的研究更是与很多受体和离子通道的功能有关，这些蛋白质在维持人体的正常生理过程以及药物治疗中都有着重要的意义。

糖蛋白的研究不仅是蛋白质化学的问题，更多的是糖化学的问题。不象蛋白质和核酸，多糖的结构和简便的测序方法以及高效快速的多糖合成都有待解决，这是一个有待开垦的处女地。然而，多糖与很多重要的生理功能相联系。

化学在过去较长的时间里，对小分子之间的反应研究很多，这些反应都是一些相对比较快的反应和比较简单的体系。而生命科学的进展带给化学家的问题都是大分子与大分子或大分子与小分子之间的反应。这些都是一些相对比较慢的过程和比较复杂的体系，作用形式也不仅只是化学键的断裂、组合或重排，而是包含了很多的弱相互作用（氢键、偶极作用、范德华力等等）。大分子与大分子的相互作用以及大分子与小分子的相互作用又联系到复杂的结构层次上的变化。小分子在反应体系中是通过布朗运动无序碰撞而反应，而大分子可能通过有序的高级结构重组，其中的能量传递、信号分子的传递又会产生新的变化。化学家对小分子之间的相互作用已经有了一系列的监控、跟踪、定性、定量以及理论计算等方法，而对大分子与大分子、大分子与小分子相互作用的复杂体系的慢过程却缺乏相应的方法和工具。因此，化学家面临的将是一个过去不熟悉的领域，有待在理论上、实践上及相应的技术上进行更深入的研究。

21世纪的药学科学研究将展现一个多学科、多层次和不断创新的丰富多采的研究领域。生命科学部药物学与药理学学科组织的《药学科学前沿和发展方向》研究给我们提供了药学科学各领域今后发展的前瞻性的综述，将为“十五”期间国家自然科学基金的药学科学创新研究提供指南。希望21世纪中国的药学科学不但能追赶上世界科学的前沿，而且能为人类的健康事业做出新的贡献。

国家自然科学基金委员会

化学科学部

张礼和

2000年5月6日

前 言

近20年来中国社会与经济的发展为中国科学的真正腾飞奠定了坚实的基础，世界的发展变化对中国科学提出了新的要求。面对新的世纪，我国药学科学应选择怎样的发展方向和研究重点成为每个关心药学科学未来的研究人员思考的重要课题，也是国家自然科学基金委员会科研管理人员和项目申请人、评审人所关心的问题。为了总结国内外药学科学发展的规律和经验、规划好我国药学科学基础研究，特别是“十五”计划期间的学科发展，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科学家共同完成了《药学科学前沿与发展方向》的研究。回顾这项工作感到有这样一些特点：

历时较长，参加人员较多 从1998年开始筹划实施，前后征求了项目承担者、评审专家、有关单位科研人员的意见；经过近一年的准备于1999年5月初在上海召开了“中国药学科学发展战略第一届中青年学者学术研讨会”，近百位工作在第一线有一定学术成绩的中青年学者对我国近期药学科学的发展提出了多方面的见解。药物学与药理学学科综合上述意见提出了22个分支学科和重要领域，组织24位中青年学者牵头分别对其发展现状、趋势和我国应重点发展的方向进行了认真研究，提出了他们的建议和设想。以此为基础，生命科学部于1999年11月下旬在北京召开了“药物学与药理学学科发展和‘十五’优先资助领域研讨会”，进行了深入的讨论，提出了更全面的意见。可以说呈现在读者面前的是许多科研人员意见的综合，总论一章是研讨会上大家讨论意见的反映；

中青年科学家担当起筹划我国药学科学发展未来的重任 担任分题研究的负责人都是活跃在第一线并有相当科研基础的中青年科学家，绝大部分人员承担或参加过国家自然科学基金重大项目、重点项目或国家杰出青年科学基金项目，在所从事的研究领域取得了一定的学术成绩，对国内外现状有较深刻的认识。通过此项工作也使他们能从全局的角度来考虑我国药学科学发展的问題；

多学科参与，综合性研究 药学科学是一门综合性强、多学科交叉、应用基础研究为主的学科，主要包括药物学和药理学两大部分。现代药学科学的前沿、发展方向与我国的研究重点必须以生命科学和化学等众多学科前沿的成果为基础和背景来综合考虑；我国药学科学的研究要为我国创新药物的发展服务。因此本书每部分内容不是某个领域发展的简单综述，而是力求以现代科学发展为背景、在分支学科和领域深入分析的基础上，以全局的视角、前瞻性思考来探讨现代药学科学的主要特点与发展方向。

希望这本书的出版能为“十五”及其后一段时期我国药学科学基础研究和创新药物的发展，特别是国家自然科学基金项目申请、资助和重点项目、重大项目选择立项提供重要的参考资料。

尽管组织者和撰稿人深感责任重大，花费了不少的时间和精力，力争完成好这项工

作，药物学与药理学学科和评阅人员提出了许多修改意见，许多稿件几易其稿，但我们仍感到这项工作的难度较大、涉及面广、时间较紧，我们的能力也有限。因此对于书中还存在的许多不足之处，希望能听到读者的批评意见和对我们工作的积极建议。此外我们保留了各位作者的不同风格，文稿中也有一些是属于作者个人的观点和建议。有些内容多个章节均有涉及，但我们力求从各自不同的角度进行阐述。

本书是众多药学科学工作者集体思想的结晶。在此我们感谢多年来一直支持和关心国家自然科学基金和我国药学科学基础研究工作的科学家，感谢广大中青年学者的积极参与。这次书稿的具体整理工作得到中国医学科学院医药生物技术研究的大力支持，此外，佟丽和杨晓春同志协助整理两个附录的资料。在此对大家的热情工作和支持表示衷心感谢！

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

2000年5月4日

目 录

总论：走进 21 世纪的中国药学科学	(1)
我国未来的神经精神药物与药理学研究	(15)
我国未来的心血管药物与药理学研究	(25)
抗炎免疫药理学研究的发展趋势与战略	(34)
抗肿瘤药物与药理学研究进展和发展策略	(43)
对我国药物代谢与药物动力学基础研究发展战略的思考	(54)
对我国抗病毒药物发展的思考	(60)
临床药理学研究的现状和我国未来的发展方向	(65)
我国未来的药物毒理学研究	(74)
我国未来的天然药物研究	(85)
对我国微生物药物研究发展战略的思考和议	(91)
浅谈我国海洋药物研究的发展战略	(102)
内源性活性物质研究与我国的药物药理学发展	(109)
我国中药基础研究现状与未来应重点研究的领域	(117)
合成药物研究进展及我国发展策略	(124)
计算机辅助药物分子设计研究的现状与未来	(137)
我国未来的药物分析基础研究	(150)
我国未来的药剂学研究	(157)
生物技术的发展与未来的生物医药	(168)
生物信息学与我国未来药物学和药理学发展	(176)
我国未来应重视的与药理学相关的新方法和新技术	(182)
我国未来应重视的与药物学相关的新方法和新技术	(188)
对我国未来药物筛选模型、方法与理论研究的思考	(195)
附录一 与药学科学有关的国家自然科学基金重大和重点项目	(207)
附录二 与药学科学有关的国家杰出青年和海外青年学者研究基金 项目	(213)

总论：走进 21 世纪的中国药学科学

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

药学科学 (Pharmaceutical Sciences) 是研究药物及其作用规律的科学, 其历史极为悠久。随着科学技术的发展和社会的进步, 药学科学逐渐发展形成了相对独立而又彼此关系十分密切的多门分支学科, 如药物化学、药物分析、药理学、药物毒理学、药物代谢动力学、药剂学等。药学科学在其发展过程中, 由一门经验性和实验性的应用学科逐渐成为应用基础学科。药物的体内过程, 药物-生物体间的相互作用与作用机制, 药物作用靶点和环节, 生物活性分子的构效关系等一系列药学科学基础研究, 对认识生命过程和生命现象的本质, 特别是对干预病理生理过程, 发挥着极其重要的作用, 对生命科学的发展产生了深刻的影响。因此, 药学科学已成为生命科学的一个重要组成部分。在药学科学发展过程中形成的一些新理论、新技术和新方法又刺激和促进了化学、生物化学和分子生物学、计算机、信息科学、材料等相关学科的发展, 促进了多学科的交叉渗透, 对科学事业的进步起了积极推动作用。药物是人类和疾病斗争、维护生命和健康的重要武器, 迄今仍有许多严重威胁人民生命健康的疾病缺乏有效的治疗药物。因此在加强健康保健, 提高生活质量呼声日高的今天, 应用药学科学理论和技术, 不断创制新的优良药物, 为临床治疗和保健提供更为有效的手段, 将产生重大的社会效益和经济效益。

国家自然科学基金委员会曾组织国内药学科学界知名学者对药学科学发展现状与趋势, 我国药学科学所面临的形势、取得的成就、已有的优势及与先进国家的差距, 我国药学科学 5~10 年内基础研究的发展战略、目标、优先发展领域及前沿课题, 进行了深入的研究与系统的分析, 于 1995 年出版了《自然科学学科发展战略调研报告: 药学科学》。该报告为我国药学科学的发展, 为国家自然科学基金委员会“八五”末和“九五”期间药学科学研究项目的申请、资助及重点项目和重大项目的立项等起了积极的指导作用, 其基本思想至今仍有重要意义。

近几年来, 国际上药学科学基础研究发展迅速, 出现了一些新的研究领域和值得注意的新动向。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。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计划 (human genome project) 及其后续研究不仅在阐明生命活动遗传学方面发挥巨大作用, 同时对于人类疾病的诊断、治疗、预防及新药的研究开发将会产生重大影响。由于药品专利法

的实施及加入世界贸易组织的临近,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。更好地了解 and 认识药学科学最新研究进展与前沿,更充分地认识我国药学科学的发展现状、优势与存在问题,将为制定我国药学科学发展的“十五”规划和优先资助领域提供充分的依据。

一、国际药学科学基础研究的重要前沿领域

药学科学的基础研究正沿着两个重要方向发展:一是针对重大疾病的发病机制,充分运用分子生物学、细胞生物学、遗传学、生物化学等生命科学的重要理论、思路和研究手段发现新的药物作用靶点,如酶、受体、细胞因子、离子通道、核酸、糖与糖复合物等,以及可能的干预环节,如细胞信号转导、细胞调控、基因表达等。二是利用与药学科学相关的生物信息学、计算机科学、化学等学科的最新研究成果发展药物研究的新方法、新技术。这两个重要研究方向所建立的新理论、新方法和新技术一方面促进了药学科学自身的发展,加深了对生命现象的认识,另一方面必将为创制优良的药物,加速新药的发现提供更为有效的手段和保证。

(一) 重大疾病防治药物作用机制与新靶点的研究进展

1. 神经精神系统疾病 在研究发病机制的基础上,多种受体、离子通道、递质转运蛋白纷纷被克隆,定点突变可以确定蛋白质上某些氨基酸残基是药物的作用位点。同源重组技术剔除特定基因可以研究其表达蛋白的功能。受体克隆的速度已超过药理学能发现受体的速度,出现了孤儿受体(orphan receptor),推动了孤儿受体同源性配体的寻找。这种逆相药理学具有极大的创造性。

一氧化氮(NO)和乙酰胆碱酯酶等具有信号传递和介调其它非胆碱能神经元的特性。对胆碱酯酶新功能的研究有可能对神经变性、再生及药物的开发有重要意义。对阿尔茨海默病、帕金森综合征等神经退行性疾病的分子遗传学研究取得了进展。小鼠脑内NR2B基因的敲除(knock out)或敲入(knock in)实验,表明该基因与记忆、联想、识别有关,促进了激活NR2B基因药物的研究,将对阿尔茨海默病和记忆力缺失的治疗产生重要影响。

2. 肿瘤 人类经过长期不懈的努力,正在逐步揭示恶性肿瘤发生的本质,抗肿瘤药物的研究也进入新阶段。紫杉醇、喜树碱衍生物等药物的研究成功,表明继续寻找有新作用机制及独特化学结构的细胞毒药物仍有重要意义。随着分子生物学的进步以及肿瘤基础研究的发展,已经证明肿瘤是一个多基因疾病。肿瘤细胞分子生物学的进步为肿瘤防治提供了许多新靶点及治疗方向,如肿瘤细胞分化诱导及治疗,抗肿瘤侵袭及转移药物研究,克服肿瘤多药耐药性及其逆转剂的研究,单克隆抗体及肿瘤靶向治疗,细胞因子及免疫治疗,肿瘤相关基因及基因治疗等。

最近有关肿瘤发生发展的机制研究表明,在恶性肿瘤细胞中,细胞内原有各种基本

过程的调节失控。这些过程包括：细胞周期的调控，信号转导通路，细胞凋亡，端粒的稳定性，血管生成以及胞外基质的相互作用等。研究者正在利用最新的肿瘤基础研究中的发现，重点研究肿瘤发生与发展过程中起关键作用的特异分子及生物靶点，如细胞凋亡诱导剂、信号转导阻滞剂、血管生成抑制剂，以发现对肿瘤具有特异性作用的药物。

3. 心血管系统疾病 分子药理学、基因分子生物学的发展为心血管疾病防治药物研究提供了可靠的手段，取得了实质性进展。血管内皮细胞的研究及内皮素和内皮舒张因子的发现加深了对平滑肌调节过程的认识。内皮舒张因子的本质是 NO，指导人们开发新一代 NO 供体药物，并积极寻找可供临床使用的内皮素受体拮抗剂。在抗凝血方面，作用于血小板特殊部位上的糖蛋白受体 GPIIb/IIIa 拮抗剂，通过阻断纤维蛋白原与血小板的结合，可有效地抑制血小板聚集。

ATP 敏感钾通道近年来一直是研究热点。新近发现不同组织中 ATP 敏感钾通道结构不同，如血管平滑肌的 ATP 敏感钾通道由 Kir6.1 型钾通道和 SUR2B（磺酰脲受体）共同组成，在心脏此通道则由 Kir6.2 和 SUR2A 组成，它们均不同于胰腺中 ATP 敏感钾通道 Kir6.2 和 SUR1。据此有可能研制出选择性作用于血管、心脏的钾通道开放剂。

大多数心血管疾病与多基因变化有关，如高血压、心肌肥厚患者均有多基因过度表达现象，而在家族性（遗传性）长 QT（LQT）综合征患者中至少分离得到三种变异基因，引起 QT 间期延长，引发尖端扭转型心律失常和病人猝死。随着人类基因组计划的实施，这些基因及基因产物作为药物作用新靶点的可能性越来越大，届时将会有效的推动心血管药物的研究开发。

4. 免疫性疾病 近年来对某些免疫炎症性发病机制的研究发现，细胞与细胞间相互作用是多种疾病发生的共同通路之一，这种细胞间相互作用包括效应细胞与靶细胞、效应细胞与效应细胞、效应细胞与细胞外基质、靶细胞与细胞外基质等的相互作用。阻断其中某一或某些环节，有可能阻断炎症的发生或发展，或引起免疫耐受而降低机体对异物的应答能力。在这些相互作用中，细胞粘附分子起关键作用，引起细胞内信号传导的改变。因此，新粘附分子的发现，新的信号转导通路，酶与底物，配体与受体相互作用及其调节网络的阐明，细胞周期分子、细胞因子、炎症过程关键分子的调控，均有可能产生免疫药物作用的新靶点，并有可能为新型免疫抑制剂或调节剂的研究开发带来革命性的进展。

5. 糖尿病 非胰岛素依赖的 II 型糖尿病的病理特征为胰岛素虽仍在分泌，但效应细胞缺乏对其响应，因此提高效应细胞的敏感性成为近期的研究目标。新近发现过氧化物酶增殖激活受体（PPAR）激动剂具有这方面的作用，与该受体相关的蛋白质有三种亚型 PPAR α , β , γ 。这些蛋白质可与维甲酸 RXR 受体形成异二聚体，当配基和受体结合后，该二聚体可反馈式激活某些特定基因的启动子，这些基因同属 PPAR 结合的基因。控制脂类代谢的脂蛋白酯酶的乙酰 CoA 合成酶等的基因都属此类。现已证明 PPAR α 激动剂与受体结合后，可促进脂类代谢；而 PPAR γ 激动剂与受体结合后可使效应细胞对胰岛素敏感，从而为 II 型糖尿病提供了新的治疗途径。

6. 病毒感染性疾病 病毒学的进展，特别是病毒基因组的测定，为抗病毒药物研

究提供了许多靶点。目前针对病毒感染和成熟后的靶点主要有两类,逆转录酶和蛋白分解酶。逆转录酶抑制剂可以作用于病毒的逆转录酶,阻止病毒 RNA 的逆转录,具有抗包括 HIV 在内的逆转录病毒的作用;蛋白分解酶抑制剂作用于感染后的细胞,逆转录病毒的 RNA 在逆转录酶的作用下逆转录为 DNA,此 DNA 进入染色体后,编码合成出带 RNA 和逆转录病毒粒子的蛋白质,经蛋白分解酶水解后形成逆转录病毒粒子。蛋白分解酶受到抑制后干扰病毒粒子的产生,阻止反复感染。由于病毒具有快速变异功能,极易产生耐药性,故现在研究思路已逐渐转向病毒的宿主细胞如 T 淋巴细胞,主要针对逆转录病毒的受体 CD_4 , CD_{26} , CCR5 等,抑制这些蛋白可阻止逆转录病毒转染 T 淋巴细胞的通路。对于整合到宿主细胞 DNA 链中的病毒基因,利用反义寡核苷酸阻断其表达,也已取得某些突破性进展,目前仍是研究的热点。

(二) 药物研究的新理论、新方法和新技术

1. 合理药物设计 近来新药设计越来越多地依据结构生物学、酶学、分子生物学及遗传学等生命科学的研究成果,针对这些基础研究中所揭示与疾病过程相关的酶、受体、离子通道及核酸等潜在药物作用靶位,或参考药物作用靶、内源性配体以及天然底物的化学结构特征,借助于计算机以及一些新理论、新方法,设计药物分子,以发现选择性作用于靶位的新药。这些药物往往具有活性强、作用专一、副作用较低的特点。这种“合理药物设计”(rational drug design)已逐步进入实用阶段。基于与发病机制密切相关的药物作用靶和基于药物靶分子(受体、酶、核酶等)和配体或底物的三维结构的两种药物分子设计方法,从理论到应用都有重大发展。在靶分子结构已知情况下,可通过数据库搜寻和全新药物设计等方法,设计出满足要求的化合物;在靶分子结构未知情况下,采用药效团(pharmacophore)分析法,可映射和膺受体,用 2D/3D-OSAR 方法更合理地设计化合物。基于机制的药物设计已取得广泛成果,基于结构设计的化合物也已有近 10 个进入 FDA 审查过程。

2. 重视先导化合物的发现 发现先导化合物是创制新药的前提。先导物的来源有多种渠道,包括天然有效成分(植物、海洋生物、微生物发酵产物、内源性活性成分、药物代谢产物)、改进现有药物、化合物库的随机筛选和偶然发现、组合化学获得的化合物库(多肽库、小分子化合物库)以及计算机辅助设计等。

组合化学(combinatorial chemistry)是近年迅速发展起来的一种寻求先导物的新方法、新技术。它可以快速、简便地合成大量新化合物供筛选,大大促进先导化合物的寻找和发现,对发现新药产生极大的影响。这种方法已用于氨基酸、核苷(酸)以组合方式构成化合物库,寡糖的组合也接近实用阶段。目前正着重研究一些小分子化合物的多样性化合物库。组合化学不仅提供了快速合成、建立化合物库、扩大分子多样性的方法,还为高通量筛选(high throughput screen)提供了可靠的化合物来源,为寻找活性先导物和研究构效关系提供了有力武器,此项技术正在逐步走向成熟。

3. 药物合成新技术 药物合成与有机化学制备技术关系密切。近年来有机化学有了飞跃发展,新理论、新反应、新试剂及新技术不断出现,使得合成反应具有化学选择