

## 2023年度国家自然科学基金药理学学科合成药物化学研究项目 申请与资助情况述评

张青扬<sup>1,2</sup>, 张泉<sup>1,3</sup>, 韩立炜<sup>1\*</sup>

(1. 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085; 2. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050; 3. 南开大学药学院, 天津 300350)

**摘要:** 合成药物化学在新药研发中扮演着至关重要的角色。本文介绍了2023年度国家自然科学基金药理学学科合成药物化学相关申请代码H3401和H3407面上项目、青年科学基金项目 and 地区科学基金项目的申请与资助情况, 分析了2023年度申请项目的研究热点, 并针对申请项目中存在的问题, 为合成药物化学项目申请人提出建议, 以期更好地发挥合成药物化学在新药研发过程中的作用, 持续推进我国原创新药研发的高质量发展。

**关键词:** 国家自然科学基金; 药理学; 合成药物化学; 科学问题; 项目分析

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)10-2717-06

## Analysis of the proposal application and funding of National Natural Science Foundation of China in the field of synthetic medicinal chemistry in 2023

ZHANG Qing-yang<sup>1,2</sup>, ZHANG Quan<sup>1,3</sup>, HAN Li-wei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; 2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 3. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China)

**Abstract:** Synthetic medicinal chemistry plays a crucial role in the research and development of new drugs. This article overviewed the proposal application and funding of the General Program, Young Scientist Fund and Fund for Less Developed Regions of National Natural Science Foundation of China related to synthetic medicinal chemistry in application codes H3401 and H3407 in 2023. It also analyzed the hotspots of the applied projects of synthetic medicinal chemistry in 2023 and provided suggestions to address the current challenges, which aimed to further exert the role of synthetic medicinal chemistry in the development of new drugs and continuously promote the high-quality development of China's original new drug research.

**Key words:** National Natural Science Foundation of China; materia medica; synthetic medicinal chemistry; scientific issue; analysis of projects

合成药物化学在药物研发过程中扮演着至关重要的角色, 涵盖了从靶点的选择、化合物的设计, 到先导化合物的合成、筛选及作用机制研究等多个关键环节。

随着互联网+、固相合成等技术的飞速发展, 药物化学家们得以借助人工智能赋能的药物设计<sup>[1,2]</sup>以及基于组合库技术<sup>[3]</sup> (如: DNA 编码化合物库技术) 的药物筛选等手段, 更加高效地设计并发现具有潜力的先导化合物。基于结构的药物设计、基于片段的药物设计 (FBDD)、变构抑制、共价抑制、氘代药物、靶向抗体募

收稿日期: 2024-05-09; 修回日期: 2024-08-26.

\*通讯作者 E-mail: hanlw@nsfc.gov.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0438

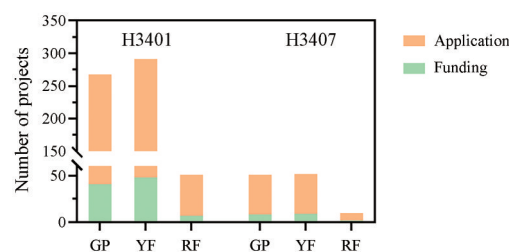
集 (ARM) 等技术在当今药物研究中具有重要的地位。而双功能药物设计策略, 诸如双靶点药物、抗体偶联药物 (ADC)<sup>[4]</sup>、蛋白靶向嵌合体技术 (PROTAC)<sup>[5]</sup>、多肽偶联药物 (PDC)、分子胶技术<sup>[6,7]</sup>、自噬溶酶体降解体系、合成致死策略等, 为新药研发提供了全新的思路与路径。同时, 核酸药物<sup>[8]</sup>、基因编辑、CAR-T 技术、智能递送、系统论思维<sup>[9]</sup>等的出现, 也进一步丰富了新药研发的策略库, 为药物研发领域注入了新的活力。这些技术不仅提高了药物研发的效率, 也拓宽了药物研发的视野, 它们的发展将为药物的发现和创新带来新的机遇和突破, 推动药物化学学科不断向前发展, 预示着未来药物研发领域的无限潜力。国家自然科学基金委员会 (以下简称自然科学基金委) 始终支持合成药物化学相关领域的基础研究, 旨在持续强化我国新药研究的原始创新能力, 不断推动我国新药研发的高质量发展。

在自然科学基金委资助体系中, 多个科学部的不同申请代码涉及合成药物化学的相关研究内容<sup>[10]</sup>。比如: 医学科学部药理学学科中申请代码 H3401 (合成药物化学) 是合成药物化学工作者申请项目的主要代码, 主要针对先导物的发现、优化, 及其成药性研究; H3407 (药物设计与药物信息) 也涵盖了药物化学中药物设计、新靶标药物先导化合物的发现等研究内容; H3402 (天然药物化学) 涉及天然来源先导化合物的提取分离、设计、合成与构效关系等研究内容; 化学科学部化学生物学学科 B0706 (药物化学生物学) 涉及药物靶标与标志物的发现与确证和先导化合物的开发, 揭示活性分子的生物功能等。本文选择自然科学基金委医学科学部合成药物化学最直接相关的两个申请代码 H3401 和 H3407, 回顾分析 2023 年度面上项目、青年科学基金项目 (以下简称“青年项目”)、地区科学基金项目 (以下简称“地区项目”) 的申请与资助概况, 总结归纳申请量较多的面上项目和青年项目的主要研究热点和存在的问题, 并提出建议, 以利于研究者更好地了解合成药物化学项目申请的动态与趋势。

## 1 申请与资助概况

在 2023 年度药理学学科 (申请代码 H34) 的 12 个二级申请代码中, H3401 的面上、青年、地区项目总申请项目数量最多, 分别为 261 项、291 项、51 项; 获得资助的总项目数量也位列第一, 分别为 41 项、48 项、7 项。H3407 代码的申请项目数量相对较少, 面上、青年、地区项目分别为 43 项、43 项、8 项, 获得资助的项目数量分别为 8 项、9 项、2 项 (图 1)。而在 2022 年度申请中, H3401 面上、青年、地区申请项目数量分别为 259 项、266 项、58 项; 获资助项目数量分别为 42 项、48 项、7 项。

H3407 面上、青年、地区申请项目数量分别为 45 项、32 项、6 项, 获得资助的项目数量分别为 10 项、3 项、2 项。相比 2022 年度, 2023 年度这两个申请代码下的整体申请数量略有上升。

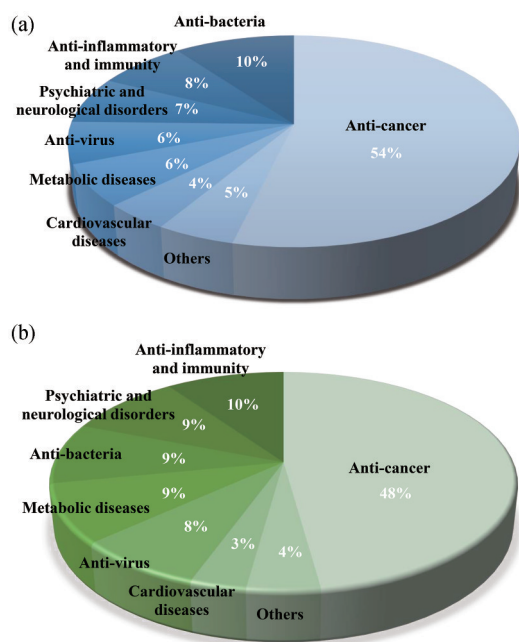


**Figure 1** The proposal application and funding of the General Program, Young Scientist Fund and Fund for Less Developed Regions of National Natural Science Foundation of China related to synthetic medicinal chemistry in application codes H3401 and H3407 in 2023. GP: General Program; YF: Young Scientist Fund; RF: Fund for Less Developed Regions

## 2 面上、青年申请项目主要研究方向分析

在 2023 年度 H3401 面上项目和青年项目申请中, 抗肿瘤药物研究是申请数量最多的研究方向, 分别为 144 项和 143 项; 抗菌药物研究的申请数量排在第二位, 面上项目和青年项目均为 27 项; 抗炎免疫类药物研究的申请数量分别为 20 项和 29 项; 紧随其后的是抗病毒药物研究, 申请数量为 17 项和 23 项。此外, 在面上项目中, 神经精神疾病药物、代谢性疾病药物及心血管疾病药物的申请数量分别为 19 项、17 项和 11 项, 其他疾病药物的申请共计 13 项。青年项目的申请情况与面上项目类似, 神经精神疾病药物、代谢性疾病药物及心血管疾病药物的申请数量分别为 28 项、16 项和 10 项, 其他疾病药物 13 项 (图 2)。

H3401 代码下, 无论是面上还是青年项目, 抗肿瘤药物研究的申请项目数量都是最多的, 占总申请数的一半左右。这一数据表明, 抗肿瘤药物研究目前仍是合成药物化学领域的主要研究方向之一。在研究的瘤种方面, 面上项目中抗肿瘤药物研究申请项目较多的瘤种为乳腺癌、白血病、胰腺癌、肝癌, 申请项目数量分别为 16 项、12 项、6 项和 4 项, 显示出这些研究方向在抗肿瘤药物研究中的重要性和热门程度; 在青年项目中, 乳腺癌研究的申请数量最多, 达到 17 项, 关于胰腺癌、肺癌、白血病、肝癌、胃癌等癌症的申请分别有 4~6 项。在肿瘤病理机制方面, 肿瘤免疫相关药物研究的申请数量相对较多, 面上项目 15 项, 青年项目 7 项。还有项目针对肿瘤代谢和细胞自噬病理机制开展研究, 面上和青年项目申请数量分别为 5 项和 5 项、2 项和 3 项。在药物研发技术方面, 抗体偶联技术和蛋白降解技术



**Figure 2** Distribution of research directions of National Natural Science Foundation of China in application codes H3401 in 2023. a: General Program; b: Young Scientist Fund

研究较多,面上和青年项目申请数量分别为3项和1项、14项和22项。

抗菌和抗病毒药物等抗感染药物的研究在H3401中也占据了相当重要的地位。该类药物的研究对于治疗感染性疾病具有重要意义。抗菌药物的项目申请主要针对细菌和真菌感染,抗细菌药物研究主要针对抗耐药菌和抗结核杆菌药物,面上和青年项目总申请数量分别为21项和24项;抗真菌药物研究面上和青年项目申请数量分别为6项和3项。抗病毒药物的研究主要针对新冠病毒、乙肝病毒、艾滋病毒、流感病毒等,面上和青年项目总申请量分别达到17项和23项,表明抗病毒药物研究备受关注。在抗感染药物的申请中,目前主流的研究策略依然聚焦于基于单靶点的药物发现和先导物结构优化。而基于双靶点的抗感染药物研发、前药策略以及虚拟筛选技术也受到关注。抗病毒药物的研究涉及多个学科,包括病毒学、分子生物学、生物化学等,这些学科的研究进展为抗病毒药物的发现和治疗提供了新的思路 and 方向。未来也需要在抗感染药物研究中继续开展多样性和丰富性的研究,以发现更有效的治疗方法和药物。

药物设计与药物信息(H3407)主要资助药物设计、成药性预测的新理论、新方法及软件和程序研究以及针对新靶标的药物先导化合物发现研究,包括药物分子设计、虚拟筛选与成药性预测、计算机辅助药物设计的新方法等研究方向。2023年度H3407面上和青

年项目申请数量均为43项,其中人工智能赋能的药物设计研究分别为12项和28项。表明人工智能赋能的药物设计已经成为研究热点,特别是在青年项目申请中,涉及人工智能技术的项目占总项目数的65%,显示了青年药物研发工作者在掌握新技术方面的优势。

### 3 面上、青年申请项目的主要研究策略与方法

药物研发领域新技术、新策略的发展,给药物化学家突破药物研发的瓶颈问题带来了新的启示和机遇。基于蛋白降解技术的药物设计策略受到广泛关注,构建双靶点/多靶点药物,通过同时作用于两个/多个靶点,以期更有效地治疗疾病,也是当前药物设计的重要策略。基于人工智能的药物设计已成为当前的研究热点,利用人工智能技术对药物分子进行设计和优化,能够大大缩短药物研发周期,提高研发效率。选择性抑制剂能够特异性地作用于某一靶点或通路,而对其他相似靶点或通路的抑制作用较弱,从而减少不良反应。

#### 3.1 基于蛋白降解策略的药物设计

PROTAC药物设计理念打破了传统小分子药物的作用机制限制,通过E3泛素连接酶实现对靶蛋白的泛素化降解,使得靶向不可成药的蛋白靶点或耐药突变靶点成为可能。除了PROTAC技术之外,类似的理念也在其他领域得到应用和发展,例如,溶酶体靶向嵌合体(LYTAC)技术和自噬靶向嵌合体(AUTAC)技术以及自噬-栓系复合物(ATTEC)技术等<sup>[1]</sup>。这些技术的共同特点是通过特定的药物分子设计,实现对特定靶蛋白的降解和清除,从而达到治疗疾病的目的。目前,全球至少有20个PROTAC项目已经进入临床研究阶段,显示出这一新药研发策略的应用潜力。ARV-471是一款靶向雌激素受体(ER)的口服PROTAC蛋白降解剂。I期临床试验显示,ARV-471表现出潜在“best-in-class”雌激素受体降解剂的潜力。此外,ARV-471对野生型ER和ER突变体均表现出降解效果。目前,ARV-471已进入III期临床研究。BGB-16673是我国推出的一款全球领先的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)降解剂,其效果优于Nurix公司的同种类型产品,具有良好的药理学特性、高活性和高选择性。目前,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)已批准BGB-16673薄膜包衣片的临床试验申请,拟开发适应症为B细胞恶性肿瘤。

在2023年度的H3401申请中,蛋白降解策略相关的面上项目24项,青年项目33项,这些项目主要集中在抗肿瘤药物研究方面,也有一些针对其他疾病,如抗病毒、抗炎、抗阿尔茨海默症和抗动脉粥样硬化等。

申请项目在进行PROTAC分子设计时,主要采用以下几种方式:①基于自研的新型靶蛋白小分子抑制剂,构建PROTAC分子降解靶蛋白。这种设计方式

主要是利用已有的研究基础和药物筛选结果,将自研抑制剂分子与E3泛素酶配体进行连接,形成新的PROTAC分子;②基于双靶点/多靶点小分子抑制剂,设计同时降解两个/多个靶蛋白的PROTAC分子。这种设计方式主要是利用一些具有两个/多个作用靶点的小分子为靶头,通过设计合成PROTAC分子,同时降解两个或多个靶点蛋白,达到更好的治疗效果;③基于靶蛋白的共价抑制剂,设计共价PROTAC分子。这种设计方式主要是利用一些具有共价结合能力的药物分子,与靶蛋白进行共价结合,形成稳定的复合物,从而达到降解的目的;④针对现有的PROTAC分子依赖少数几种E3泛素连接酶、E3泛素连接酶配体不足的问题,发展新颖的配体分子用于PROTAC技术,主要是为了解决当前PROTAC技术存在的瓶颈问题,通过开发新的配体分子,增加PROTAC分子的多样性,提高降解效果和治疗效果。但是,PROTAC技术本身也存在一些挑战,例如,分子结构较大、成药性不好、生物利用度差以及蛋白降解过程不可控等问题,在申请项目时,需要深入思考关键科学问题,进行有针对性的创新研究。

**3.2 双靶点药物设计** 与传统的单靶点抑制剂相比,双靶点抑制剂可以同时针对两个不同的靶点发挥作用,协同增强生物活性,克服单一靶点易产生耐药性的问题,提高治疗效果。在2023年度的H3401项目申报中,关于双靶点协同治疗的面上项目申报有30项,青年项目有42项,涉及抗肿瘤、抗感染、代谢疾病药物、神经精神疾病药物等研究方向,其中关于双靶点抗肿瘤药物研究申请最多。双靶点抑制剂可以通过调节两个靶点发挥协同作用,从而更有效地抑制肿瘤的生长和转移。双靶点抑制剂显示出强大的潜力,为癌症治疗提供了新的方向。例如,FLT3/AXL双靶点抑制剂,不仅可以抑制肿瘤细胞中AXL的磷酸化及激活,还可以有效抑制具有FLT3-ITD突变的肿瘤细胞的生长。它有望克服使用第一代和第二代FLT3-ITD激酶抑制剂的急性髓系白血病(AML)患者的获得性耐药问题。

项目申请人采用药效团融合分子设计策略,通过基于自研的单靶点抑制剂构建双靶点抑制剂,可能克服单靶点抑制剂的局限性,发挥双靶点的协同效果。在2023年度的H3401项目申报中,关于双靶点抗肿瘤抑制剂研究的面上项目有16项,青年项目有28项,表明该领域的研究已得到申请人的关注和重视。这些项目中,涉及的靶点主要包括组蛋白去乙酰化酶(HDAC)、多聚ADP核糖聚合酶(PARP)、信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)、胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、周期蛋白依赖性激酶(CDK)、表皮生长因子受体(EGFR)、肝细胞生长因子受体(c-Met)、人表皮生长因子受体-2

(HER2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、ER、微管蛋白、程序性死亡受体1(PD-1)等。这些靶点涉及多种不同的信号转导通路和生物学过程,为抗肿瘤药物研发提供了新的设计策略。针对复杂性疾病,单一靶点研究的局限性会越来越明显,多靶点药物设计是一种积极探索。

**3.3 人工智能技术赋能的药物设计** 人工智能技术在药物研发领域的应用正在改变传统的研发模式。通过人工智能技术,药物研发人员可以更加高效地处理大量数据,并从中提取出有用的信息,从而加速药物的研发进程。通过深度学习、神经网络等算法,人工智能技术能够分析庞大的化合物数据库,预测化合物的生物活性和药理性质,从而快速筛选出具有潜力的先导化合物。人工智能技术可以应用于药物研发的各个环节,包括靶点发现确证、药物设计、作用机制研究、药效学评价等。有学者结合蛋白质语言模型与图卷积神经网络,开发了基于序列的药靶识别方法,用于发现一系列潜在的药物靶点;而通过开发一系列用于识别代谢性疾病生物标志物的AI算法,可以实现对代谢性疾病的精准用药。2023年度,H3407是采用人工智能技术申请项目较多的一个代码,在面上项目的12项关于人工智能技术的申请中,主要集中在药物先导物的优化和筛选、药物作用机制研究以及药效评价等研究;在青年项目的28项采用人工智能技术的申请中,24项申请利用人工智能技术进行药物先导物的优化和筛选。可以看出人工智能作为先导物发现和优化的重要手段,已成为新的研究热点。人工智能技术在药物研发领域的应用为新药的发现和研究提供了新的思路 and 工具,可以预见,人工智能赋能的药物设计和优化将在未来药物研发中发挥重要作用。

**3.4 选择性抑制剂药物设计** 除了蛋白降解策略、双靶点/多靶点药物的构建以及人工智能方法的应用,选择性抑制剂正受到越来越多的关注。在构建小分子药物的过程中,一个显著的难点在于如何将药效、药代动力学、选择性和安全性等要素巧妙地融入其化学结构之中。由于小分子药物尺寸微小、表面积有限,它们往往能与众多蛋白产生不同程度的适配性结合,这可能导致脱靶现象,进而引发不良反应。因此,选择性作用在药物设计中显得尤为重要。以选择性COX-2抑制剂为例,它们能够选择性地抑制COX-2酶的活性,而对COX-1酶的影响较小。这种选择性抑制可以减少不良反应,提高治疗效果。在2023年度H3401关于选择性抑制剂的项目申请中,面上项目38项,青年项目33项,其中,抗肿瘤相关的面上项目18项,青年项目15项,此外,抗炎免疫、抗阿尔茨海默症、抗非酒精性脂肪肝、抗

糖尿病及抗动脉粥样硬化等方向的选择性抑制剂研究也备受瞩目。

#### 4 建议

**4.1 针对具体科学问题, 突出项目的创新点** 申请者在提出科学问题时, 应紧密围绕合成药物化学的核心研究范畴, 精准定位具体的科学问题, 确保研究内容聚焦且深入, 并与所申请代码契合。例如, 往往某一特定靶点会与多种疾病相关, 而一种抗肿瘤机制也可用于多种肿瘤疾病的治疗, 建议申请者可以聚焦于这一特定靶点, 深入探究其在某一具体疾病治疗中的效果和作用机制, 避免研究范围过于宽泛, 导致研究内容庞杂而缺乏重点。

在围绕具体的科学问题基础上, 应突出项目的创新点, 展示研究的新颖性和独特性。比如围绕新型药物设计策略、合成方法的创新、药物作用机制的新发现等方面展开论述, 体现项目在合成药物化学领域的创新性和前瞻性。以双靶点抗肿瘤药物研究为例, 申请人一般在单一靶点药物设计上积累了丰富的研究经验, 并成功筛选出活性良好的候选物, 在此基础上, 设计双靶点抗肿瘤药物, 需突出双靶点设计的创新点, 探讨双靶点药物在抗肿瘤作用中的协同效应和优势。

**4.2 深入理解项目的研究意义, 科学合理运用新策略和新技术** 研究者在申请项目之前, 要明确项目的研究背景和目标, 确立拟解决的关键科学问题, 在对项目的研究目标、研究内容进行深入分析和理解后, 抓住项目整体实施需要突破的瓶颈问题, 选择适宜的策略和技术, 以保证项目的顺利实施。在选择新策略、新技术时, 研究者需要深入理解这些技术或策略背后的科学原理和实际需求, 要以独辟蹊径的角度和方法进行研究。以 PROTAC 技术为例, 需要明确将已有抑制剂改造为 PROTAC 分子的必要性和优势。原有的抑制剂是否适合改造, 取决于其化学结构和靶点亲和力等多种因素, 改造后的 PROTAC 分子应该能够实现更高效、更特异的靶向治疗, 从而提高治疗效果、减少不良反应。同样, 在双靶点抗肿瘤药物的研究中, 需要明确双靶点研究的意义, 双靶点研究旨在通过同时抑制两个靶点来增强治疗效果, 但并不是所有情况下双靶点都比单靶点更具优势, 需要深入思考两个靶点之间的联系和协同作用。

**4.3 合理规划研究方案, 夯实研究基础, 提高项目可行性** 合成药物化学涵盖药物设计、先导物发现与优化、药效评价等诸多关键环节, 各个环节近年来不断涌现新的技术和方法, 使得整体项目呈现出高度的创新性。项目的推进往往需要多领域的专家学者紧密合作, 发挥各自的专业优势, 共同攻克科研难题, 因此, 合

理规划研究方案尤为重要。申请人需要深入剖析每个环节的技术要点和难点, 确保研究方案的合理性和专业性。在突出项目创新点的同时, 也要注重实验细节, 避免在申请人不熟悉的领域出现生搬硬套、空泛无物的情况。例如, 以人工智能药物设计为创新点的项目为例, 申请人往往在自己熟悉的人工智能领域有较深的理解, 可以详细描述人工智能药物设计策略, 但容易忽视后续化合物合成、药效评价等环节研究方案的合理性, 导致评审专家对项目的可行性以及申请人主持完成项目的能力产生质疑。研究方案应注重整体性和系统性, 科学、合理地统筹项目所涉及的各个部分的研究内容, 确保各环节之间的紧密衔接和相互支撑, 形成一个完整、系统的研究体系。

同时, 直接相关的研究基础也非常重要, 它可以有力支持项目的可行性。研究基础可以包括已发表或正在进行的相关试验研究的结果、相关领域的工作积累以及团队成员的相关经验和技能等。合成药物化学研究的系统性使研究基础不能只关注某一个点, 需要从药物设计、先导物发现与优化、药效评价等一系列环节展现已有的工作基础。系统的研究基础不仅能为项目的研究方案提供有力的支持, 还可以为项目的实施提供必要的保障。

合理的研究方案和直接相关的研究基础是提高合成药物化学研究项目可行性的重要因素。研究者应深入思考, 完善和优化研究方案, 夯实研究基础, 以确保项目的顺利实施。

#### 5 结语与展望

在过去的 20 年里, 我国的创新药物研发取得了显著的进步, 目前我国正处于从医药制造大国向医药创新强国迈进的重要历史节点。但相关领域的基础研究仍然存在不足, 缺乏原创性的研究成果。

合成药物化学处于整个新药研发链条的前端, 是药物研发的重要环节, 药物新靶点的发现与确证对原创新药研发至关重要。尽管我国在此领域的研究已经与国际前沿保持同步, 但在原创性方面仍有待加强, 尤其是原创药物靶点的发现存在较大差距。建立以临床需求为导向的创新药物靶点发掘机制, 构建快速高效且拥有自主知识产权的原创药物创新体系, 已成为我国药物化学学科亟待解决的关键问题。针对这一挑战, 自然科学基金委始终坚持对原创药物基础研究的支持, 并持续鼓励新理论、新方法、新技术的研究, 以推动新药研发的不断创新与突破。

从申请项目的研究方向分析, 抗肿瘤药物研究仍占据主导地位, 约占申请项目一半, 抗感染药物、神经系统疾病、心脑血管系统疾病、抗炎免疫系统疾病

及代谢性疾病等复杂性疾病的研究也相对较多,然而,针对罕见病的研究则显得较为薄弱,亟需加强对罕见病药物研究的关注。研究者可从单基因遗传性罕见病入手,发现药物靶点,设计合成针对性先导化合物/候选药物。此外,合成药物化学应深化与化学生物学、临床医学、计算机科学等学科的交叉融合,通过建立跨学科研究平台、加强学术交流与合作、鼓励跨学科项目申请、培养跨学科人才以及加强技术应用与创新等策略,实现深度融合,以期在药物研发领域取得更多突破性成果。

从申请项目的研究内容来看,尽管相当一部分项目已经开始进行全新的化学结构研究,但多数是针对已有靶点进行的进一步候选化合物筛选。国际上提出的研究策略,如 PROTAC、肿瘤免疫、多靶点协同治疗,在申请项目中占据相当大的比例,而源于我国的原创性药物设计策略和技术相对缺乏,需要药学研究人员更积极深入的思考。

**作者贡献:** 张青扬负责数据统计与文章撰写;张泉负责文章修改与润色;韩立炜负责文章立题、思路与修改。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Li HL, Zheng MY, Zhu F, et al. Artificial Intelligence for Drug Design (人工智能与药物设计) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2023.
- [2] Shen T, Wang DM, Wu S, et al. Deep learning-based *de novo* drug design: principles, tools and practice [J]. Acta Pharm Sin (药学期刊), 2023, 58: 2610-2622.
- [3] Ma P, Zhang S, Huang Q, et al. Evolution of chemistry and selection technology for DNA-encoded library [J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14: 492-516.
- [4] Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology [J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22: 641-661.
- [5] Li K, Crews CM. PROTACs: past, present and future [J]. Chem Soc Rev, 2022, 51: 5214-5236.
- [6] Dewey JA, Delalande C, Azizi SA, et al. Molecular glue discovery: current and future approaches [J]. J Med Chem, 2023, 66: 9278-9296.
- [7] Guo ZR. Chemically induced proximity and molecular glue [J]. Acta Pharm Sin (药学期刊), 2024, 59: 789-800.
- [8] Lu M, Xing H, Zheng A, et al. Overcoming pharmaceutical bottlenecks for nucleic acid drug development [J]. Acc Chem Res, 2023, 56: 224-236.
- [9] Jiang JD. Improving antiviral drug research by focusing on the systems theory approach [J]. Chin Pharm J (中国药学期刊), 2023, 58: 97-98.
- [10] National Natural Science Foundation of China. National Natural Science Fund Guide to Programs 2023 (2023年度国家自然科学基金项目指南) [M]. Beijing: Science Press, 2023.
- [11] Ding Y, Xing D, Fei Y, et al. Emerging degrader technologies engaging lysosomal pathways [J]. Chem Soc Rev, 2022, 51: 8832-8876.