

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学
领域申请与资助项目分析Analysis of application and funded projects of National Natural Science Foundation
of China in Clinical Pharmacology from 2015 to 2024郑楠^{1,2}, 刘悦^{1,3},
韩立伟¹

(1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085; 2. 首都医科大学 附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088; 3. 宁夏医科大学 药学院, 宁夏回族自治区 银川 750004)

ZHENG Nan^{1,2}, LIU Yue^{1,3},
HAN Li-wei¹

(1. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; 2. Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & National Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; 3. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China)

作者简介: 郑楠(1984 -), 女, 副研究员, 主要从事临床药理相关的工作

通信作者: 韩立伟, 教授

Tel: (010) 62327212

E-mail: hanlw@nsfc.gov.cn

摘要:目的 对 2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学领域申请与资助项目进行分析, 旨在为临床药理学项目的申报提供一定的参考。**方法** 在国家自然科学基金管理信息系统中收集 2015—2024 年“临床药理(H3511)”代码下的申请与资助项目信息, 包括资助年度、项目名称、项目类别、资助金额、关键词、研究方向等, 据此建立数据库并进行统计分析。**结果** 2015—2024 年临床药理领域接收面上、青年科学基金、地区科学基金项目申请 2 031 项, 资助 320 项, 累计资助直接经费 11 848 万元, 资助项目数量和金额呈波动上升趋势。申请项目所研究病种主要集中在恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经精神疾病、代谢性疾病等。申请和获资助项目研究方向主要集中在个体化用药、临床药物不良反应与毒性、临床生物标志物, 分别占申请和获资助项目总数的 67.6% 与 70.3%。**结论** 随着新理论、新方法和新技术的不断涌现, 临床药理学学科得到了快速发展, 临床药理学领域基础研究日益受到关注, 国家自然科学基金一直重视对该领域的支持, 但该领域申请项目也存在临床特色有待加强、疾病种类和研究方向冷热不均、学科内发展不平衡等问题, 有待临床药理学研究者加强关注。

关键词: 临床药理学; 国家自然科学基金; 申请与资助项目

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.001

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0151-08

Abstract: Objective To analyze the application and funded projects in the field of clinical pharmacology supported by the National Natural Science Foundation of China (NSFC) from 2015 to 2024, aiming to provide a reference for the application. **Methods** Information on the application and funded projects under the "Clinical Pharmacology (H3511)" code from 2015 to 2024 was collected from the NSFC management information system, including funding year, project name, project category, funding amount, keywords, research directions, etc. A database was established based on this information for statistical analysis. **Results** From 2015 to 2024, 2 031 applications were received for general, young scientist, and regional scientist foundation in the clinical pharmacology research field, with 320 projects funded, accumulating a direct funding of 118.48 million yuan. The number and amount of funded projects showed a fluctuating upward trend. The diseases studied in the applications were mainly concentrated in malignant tumors, cardiovascular and cerebrovascular diseases, neuropsychiatric diseases, and metabolic diseases. The research directions of the applications and funded

projects were mainly focused on personalized medication, drug adverse reactions and toxicity, and clinical biomarkers, accounting for 67.6% and 70.3% of the total number of application and funded projects, respectively.

Conclusion With the emergence of new methods and technologies, clinical pharmacology has developed rapidly, and basic research in this field has increasingly attracted attention. The NSFC has always emphasized support for this field. However, there are still some issues of the applications, such as the need to strengthen clinical characteristics, uneven distribution of disease types and research directions, and unbalanced development within the discipline, which require increased attention from clinical pharmacology researchers.

Key words: clinical pharmacology; National Natural Science Foundation of China; the application and funded project

临床药理学作为药理学科的一个重要分支,是药理学与临床医学的桥梁,为推动新药与上市药的临床评价、药品的监管审批以及指导临床合理用药提供科学依据,在加速创新药物研发与转化中发挥桥梁纽带的作用^[1]。临床药理学研究范围较为广泛,包括疾病治疗的新靶点与新机制研究、临床药代动力学、药物不良反应监测、药物相互作用、特殊人群合理用药、药物疗效或安全性相关的生物标志物、上市药物新机制与新用途研究等。国家自然科学基金(National Natural Science Foundation of China, NSFC)一直重视临床药理学研究,专设临床药理学学科申请代码(H3511)接收和资助相关项目申请。近年来,随着生物化学、分子生物学、临床医学的快速发展以及定量药理学、人工智能、多组学等新技术与新方法的引入,临床药理学在研究思维、研究方法等诸多方面都得到了快速的发展,呈现出一些新的特点和趋势。本文对近十年来NSFC临床药理学(申请代码H3511)面上项目、青年科学基金项目(以下简称“青年项目”)和地区科学基金项目(以下简称“地区项目”)的申请和资助情况进行统计与分析,以期临床药理学科研人员提供借鉴与参考。

1 资料与方法

基于NSFC官方数据库进行查询,检索2015—2024年“临床药理(H3511)”代码下的申请与资助项目信息,包括资助年度、项目名称、项目类别、资助金额、关键词、研究方向、摘要等,据此建立数据库,用Excel 2019软件对获得的数据资料进行统计分析。用项目数量和资助金额2个指标反映临床药理学领域的申请与资助总体情况。根据项目名称、关键词与摘要进行疾病种类分类,用GraphPad Prism 7.0对疾病种类进行可视化分析,绘制图谱。用项目数量和项目占比2个指标来反映临床药理学领域疾病种类与研究方向的发展趋势。

2 结果

2.1 NSFC临床药理学领域项目申请与资助概况

自2015年以来,临床药理学领域接收面上、青

年、地区项目申请2 031项,资助320项,占药理学科(H35)资助项目总数的9.9%,其中,资助面上项目132项、青年项目177项、地区项目11项;累计资助直接经费11 848万元,占药理学科(H35)这3类项目资助总经费的9.9%,其中,面上项目7 038.0万元、青年项目4 436.5万元、地区项目373.5万元。

十年来,临床药理学领域的资助项目数与资助经费的变化趋势大体一致。2015—2024年,临床药理学领域每年获资助面上、青年、地区项目总数分别为22、26、23、27、32、37、41、36、34和42项。2015—2021年,面上项目资助经费增长71%,青年项目资助经费增长221%;2022—2024年,面上和青年项目的资助经费均有所下降。以上这些变化均与近年项目指南新要求 and 申请量增加密切相关:如2021年开始青年项目实行经费包干制^[2],每项资助经费由24万增加到30万元,致使2021年青年项目资助经费达近十年最高值690万元;2021年起,面上项目每项资助经费由55万元逐渐下降至2024年的48.4万元,因此虽然2024年资助数量与2021年相同(均为17项),但是资助经费减少112万元。结果见图1。

2.2 NSFC临床药理学领域申请与资助项目疾病种类分布

2015—2024年,NSFC临床药理学领域申请项目呈多疾病种类分布的特点,紧紧围绕临床常见病、多发病、难治病开展研究,阐明药物的作用机制,试图解决临床用药的实际问题。申请项目所研究病种主要集中在恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经精神疾病、代谢性疾病等(见表1),这些疾病的共同特点是患病率高、发病机制复杂,是新药研发、临床用药的热点与难点。以恶性肿瘤为例,根据2022年全球癌症负担报告,恶性肿瘤导致全球十分之三的非传染性疾病患者过早死亡,在全球183个国家中的177个国家中,其是30~69岁人群的三大主要死亡原因之一^[3]。在我国,恶性肿瘤粗发病率为每10万人341.75例^[4],为中国居民的第2大死因,仅次于心脑血管疾病^[5]。因

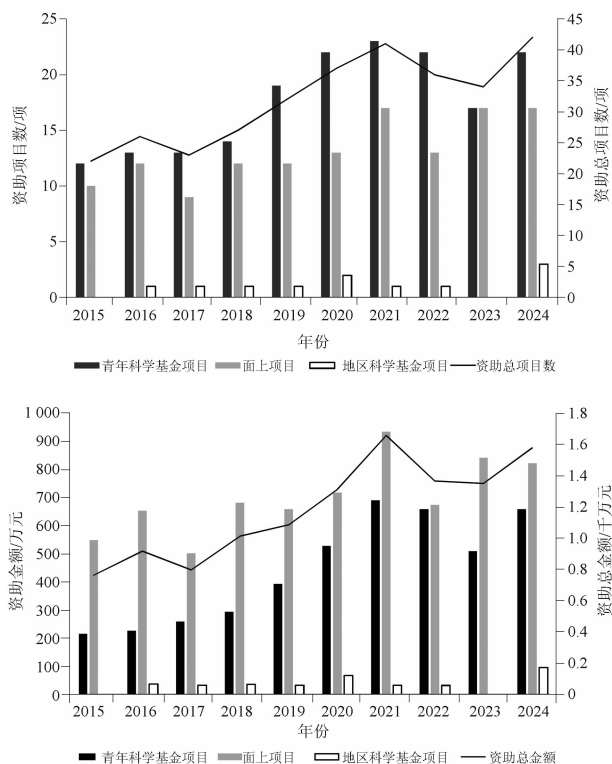


图1 2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学领域 (H3511) 面上、青年科学基金、地区科学基金项目资助情况

Figure 1 Funding status of general, young scientist, and regional scientist foundation in the clinical pharmacology research field of National Natural Science Foundation of China (H3511) from 2015 to 2024

此,恶性肿瘤一直是医学研究领域的热点与难点问题。通过分析 2015—2024 年获资助项目所研究疾病的分布情况可以看出,以恶性肿瘤为研究对象的申请和获资助项目数量均居首位(分别占申请和资助项目总数的 28.8% 与 34.7%,见表 1),每年申请和获资助项目数呈现逐年递增趋势(见图 2),并且获资助比例较高(19%),可能与近年来肿瘤学科基础研究快速发展有关。区别于抗肿瘤药物药理(申请代码 H3505),临床药理学在恶性肿瘤方面更注重临床问题的转化研究,例如:肿瘤治疗中的耐药问题,如“急性淋巴细胞白血病患者 6-巯基嘌呤耐药影响因素及机制研究”;抗肿瘤药物临床药物不良反应,如“V-ATP 酶介导巨噬细胞溶酶体酸化在 MMAE 类 ADC 药物诱发周围神经病变中的作用及机制研究”等。而申请量位居第 3 的神经精神疾病的获资助项目数却相对较少,资助率仅为 8.5%,说明临床药理学在神经精神疾病领域的研究基础还需进一步加强。皮肤系统、呼吸系统及生殖系统疾病药物研究方向的申请和获资助项目总数均较少,可能与这些疾病致病因素复杂、研究

技术和工具缺乏,限制了新药研发,从而造成研究这些疾病的临床药理学团队较少有关。值得关注的是,研究生殖系统疾病的 3 个项目均是在近 2 年获得资助,可能与国内生育政策调整推动了生殖系统疾病基础研究的发展有关。另外,还有一些项目聚焦在非特定疾病领域,如“中国人群肝脏代谢酶 *CYP2D6* 基因型和代谢表型的关系研究”“药物胎盘转运动力学体内外桥接模型的构建及其在胎儿药物暴露预测中的性能研究”。

2.3 NSFC 临床药理学领域申请与资助项目主要研究方向

临床药理学领域申请项目的研究方向主要包括个体化用药、临床药物不良反应与毒性、临床生物标志物、特殊人群合理用药、临床药代动力学、临床药物二次开发和临床药物相互作用等。近十年申请和获资助项目主要集中在个体化用药、临床药物不良反应与毒性、临床生物标志物 3 个方向,分别占申请和获资助项目总数的 67.6% 与 70.3% (见表 2)。

2.3.1 个体化用药研究

个体化用药是指基于患者个体的遗传信息、生物标志物和其他相关因素来定制适宜的个性化用药方案,以提高药物治疗的有效性和安全性,减少药物不良反应的发生,降低医疗费用^[6]。近十年,个体化用药是临床药理学领域项目申请数量最多也是获资助项目数量最多的方向,共获资助 109 项,占总资助项数的 34.1%,其中,面上项目 41 项、青年项目 61 项、地区项目 7 项。研究内容包括:①药物抵抗与耐药机

表 1 2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学领域申请与资助项目疾病种类分布

Table 1 Distribution of disease of application and funded projects in clinical pharmacology research field of the National Natural Science Foundation of China from 2015 to 2024

疾病种类	申请项目数(n,%)	资助项目数(n,%)
恶性肿瘤	585(28.8)	111(34.7)
心脑血管疾病	292(14.4)	40(12.5)
神经精神疾病	223(11.0)	19(5.9)
代谢性疾病	156(7.7)	30(9.4)
感染性疾病	152(7.5)	17(5.3)
消化系统疾病	151(7.4)	28(8.8)
泌尿系统疾病	131(6.5)	22(6.9)
慢性炎症与免疫系统疾病	66(3.2)	15(4.7)
血液系统疾病	53(2.6)	8(2.5)
呼吸系统疾病	35(1.7)	6(1.9)
皮肤系统疾病	33(1.6)	5(1.6)
生殖系统疾病	12(0.6)	3(0.9)
其他	142(7.0)	16(5.0)
总计	2 031(100.0)	320(100.0)

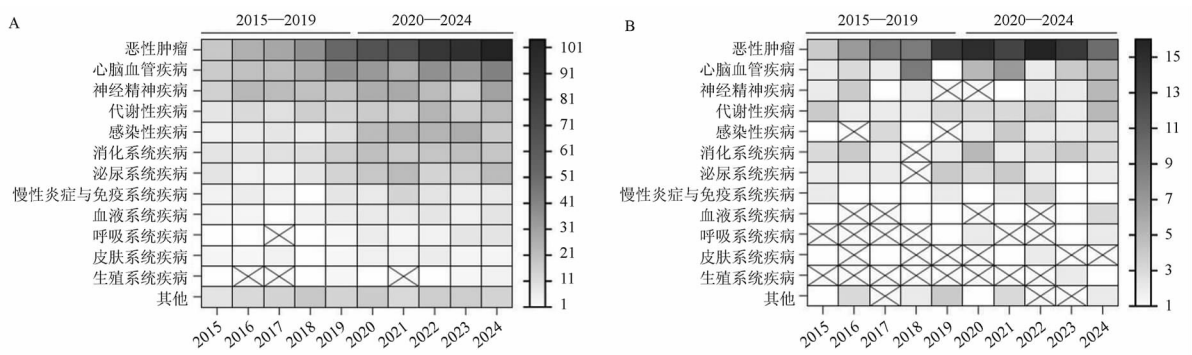


图 2 2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学领域申请(A)与资助(B)项目疾病种类变化趋势

Figure 2 The trend of disease of the application(A) and funded projects(B) in the clinical pharmacology research field of National Natural Science Foundation of China

表 2 2015—2024 年国家自然科学基金临床药理学领域申请与资助项目研究方向分布情况

Table 2 Research directions of the application and funded projects in the clinical pharmacology research field of National Natural Science Foundation of China from 2015 to 2024

研究方向	面上项目		青年项目		地区项目		项目总数	
	申请数量	资助数量	申请数量	资助数量	申请数量	资助数量	申请数量(n,%)	资助数量(n,%)
个体化用药	265	41	374	61	46	7	685(33.7)	109(34.1)
临床生物标志物	143	27	199	29	21	0	363(17.9)	56(17.5)
临床药物不良反应与毒性	131	30	171	29	22	1	324(16.0)	60(18.8)
特殊人群合理化用药	72	11	101	19	15	1	188(9.3)	31(9.7)
临床药物动力学	58	9	72	9	5	0	135(6.6)	18(5.6)
临床药物相互作用	48	5	76	6	11	1	135(6.6)	12(3.8)
临床药物二次开发	22	5	29	5	8	1	59(2.9)	11(3.4)
其他	55	4	82	19	5	0	142(7.0)	23(7.2)

制的研究,如“*P2RY12* 基因多态性及启动子区 DNA 甲基化对氯吡格雷抵抗的影响机制与定量研究”“ITRS 调控蒽环类抗生素耐药的机制与临床研究”等;②个体化用药的新靶点与新机制,如“非酒精性脂肪性肝病药物开发新靶点 CSDE1 调控 IRE1 α - XBP1 通路的作用及机制研究”“膜 TNF α /VEGF 信号通路在阿达木单抗治疗应答中的作用及机制研究”等;③个体化给药方案的研究,如“基于靶细胞 PK/PD 模型研究质子泵抑制剂介导替加环素抗鲍曼不动杆菌药效改变及给药方案优化”等;④个体化用药相关标志物研究,如“基于代谢组学与基因组学的吉非替尼个体化用药研究”等。同时,本课题组也注意到,个体化用药方向获资助项目数量增长迅速,2024 年资助项目数量(18 项)是 2015 年(3 项)的 6 倍,说明该方向研究越来越受到关注。个体化用药的诸多“瓶颈”问题亟须通过临床药理学的方法来解决^[7],如何开展兼具应用价值与理论意义的相关基础研究值得深入探讨。

2.3.2 临床药物不良反应与毒性研究

临床药物不良反应是指合格药品在正常用法用

量下出现的与用药目的无关的有害反应^[8],包括副作用、毒性作用、过敏反应等。NSFC 近十年在临床药理学学科共有 60 项药物不良反应与毒理研究的项目获得资助,占总资助数的 18.8%。研究内容包括:①药物肾毒性研究,如“重塑肠道厌氧微环境调控‘Trp - TnaA - FMO - IS’代谢轴改善他克莫司肾毒性的机制研究”“甘草酸苷降低万古霉素所致急性肾损伤的作用及机制研究”等;②药物心脏毒性研究,如“CD74 高表达巨噬细胞亚群在曲妥珠单抗所致心脏毒性中的作用机制及药物干预研究”“MCP - 1 介导的巨噬细胞招募下调在伊布替尼心脏毒性中的作用机制研究”等;③药物肝毒性研究,如“基于 HDACs 调控的丙戊酸肝毒性机制及其生物标志物研究”“药物代谢活化调控 GSH/GPX4 通路诱导铁死亡介导的 ALK 抑制剂肝毒性机制研究”等;④药物引起的代谢综合征研究,如“肠道菌群介导奥氮平诱导胰岛素抵抗的作用与机制研究”“阿托伐他汀致 PAHSA 下调的作用及其与新发糖尿病的相关性研究”等;⑤药物引起的皮肤系统药物不良反应研究,如“血管内皮细胞与表皮细胞间

通讯致索拉非尼手足皮肤反应的作用及机制研究”“OR10G7 错义突变激活 NLRP3 炎症小体致伊马替尼严重皮肤不良反应的机制研究”等。药物不良反应与毒性关系到临床用药的安全性,一直是临床药理学科关注问题之一。除了上述的药物不良反应,还有很多相关方向值得深入探索,如药物的血液毒性、神经毒性、消化系统相关药物不良反应等。另外,NSFC 在药理学科专门设立了“药物毒理”申请代码(H3512),区别于 H3512 的申请项目,临床药物不良反应与毒性研究侧重于药物上市后临床应用阶段出现的药物与毒性研究,而药物毒理的研究则注重药物非临床阶段的潜在毒性研究,为理解和预防临床药物不良反应提供科学依据^[9]。

2.3.3 临床生物标志物研究

临床生物标志物通常是指能被客观测量和评价,反映生理或病理过程,以及对暴露或治疗干预措施产生生物学效应的指标^[10]。生物标志物的检测可广泛地应用于疾病治疗新靶点与新机制的发现,以及患者的筛查、诊断、临床研究、指导用药、预后等领域,一般来源于人体组织或体液,包括分子、基因、蛋白质、细胞、组织或其他生物参数^[11]。近十年在临床生物标志物方向共有 56 个项目获得 NSFC 资助,其中,面上项目 27 项、青年项目 29 项。研究内容包括:①疾病治疗的新靶点与新机制研究,如“T-cadherin-脂联素及相关外泌体调控在血管内皮损伤修复中的作用机制及潜在药物新靶点研究”“血小板因子 4 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路调控阿尔茨海默症神经炎症反应的作用及机制研究”等;②药物疗效的生物标志物研究,如“DNA 甲基转移酶 DNMT3A R882 突变等位负荷对 AML 化疗敏感性和预后的影响及机制研究”“药靶性肠道菌介导水飞蓟宾防治 NASH 药效个体差异的发现及其作用机制研究”等;③药物不良反应的生物标志物研究,如“基于药物基因组学的何首乌特异质肝损伤生物标志物研究”等。区别于基础药理学相关方向,临床药理学中“疾病治疗的新靶点与新机制研究”注重从临床问题与临床标本中发现可能与疾病治疗相关的生物标志物,进而探索其作用机制及作为潜在靶点的可能性,为创新药物研发提供新靶标。同时,该方向不少项目用了组学相关的技术方法,如“药物转运体 OCTN2 表达和 DNA 甲基化影响伊马替尼对 CML 疗效的药物基因组学研究”等。组学技术在生物标志物的发现与验证方面发挥着重要作用,高通量检测和分析方法的发展进步更为基于组学技术进行生物标志物的挖掘提供了强大的工具。

2.3.4 特殊人群合理化用药研究

老年人、儿童、孕产妇、肝肾功能不全患者的生理特点与普通人群存在较大差异,影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄,甚至药效的发挥,可能造成用药安全性降低和有效性不足问题^[12]。2022 年,国家卫生健康委和国家中医药管理局发布了《关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知》,强调“医疗机构要针对老年人、儿童、孕产妇等特殊人群,强化用药安全管理”^[13]。关注特殊人群合理用药,注意药物的选择、剂量以及给药途径和时间的确定,确保用药安全有效,始终是临床药理学领域的重要研究方向。近十年 NSFC 共资助该方向项目 31 项,其中,面上项目 11 项、青年项目 19 项、地区项目 1 项,关注的特殊人群包括:①肝肾功能不全人群,如“慢性肾脏疾病状态下 PTH 下调 CYP3A4 活性的量效关系及机制研究”“基于 OATs、DHP-I 和尿毒症毒素的 PBPK-PD 机制模型预测碳青霉烯类药物在慢性肾脏病状态下药动学研究”等;②儿童人群,如“基于 PKC/CD44 探索米喹妥林在难治型儿童急性髓系白血病患者中增强靶向治疗敏感性的作用机制和治疗新策略”“基于人体发育学和生理药代动力学模型的布洛芬治疗婴儿发热的精准用药研究”等;③孕产妇人群,如“二甲双胍改善妊娠期糖尿病孕妇产子代糖代谢紊乱的作用及机制研究”“基于胎盘转运体 SERT/NET 妊娠药代动力学及调控的二甲双胍在子痫前期孕妇的临床药动学/药效学研究”等;④老年人群,如“YB-1 调控肠道 P-gp 对达比加群酯在老年人群中的药代动力学影响及机制研究”等。获资助项目主要集中在肝肾功能不全、儿童和孕产妇人群,而老年人群相关项目仅 1 项获得资助。由于老年人器官功能减退、对药物适应能力减弱,且常常多药并用,通常存在较多的用药问题^[14],因此随着中国步入老龄社会、国内老年人口的增加,有必要针对老年人群开展更多、更深入的临床药理学研究。

2.3.5 临床药代动力学研究

临床药代动力学是以动力学的基本原理和基本规律为理论基础,研究药物在人体(主要是患者)内吸收、分布、代谢和排泄等过程,并用数学图解或方程计算等来阐明其动态变化规律^[15]。临床药代动力学是全面认识人体与药物间相互作用不可或缺的重要组成部分,涉及新药设计与评价、制剂筛选、药物相互作用、药物浓度监测、药代动力学/药效学等研究领域,可为新药研发、老药再评价、临床用药方案调整等提供参考依据。NSFC 近十年在临床药理学领域共资助

了18项临床药代动力学方向的项目。研究内容主要归纳为以下3个方面:①代谢酶与转运体研究,如“MAPK通路通过磷酸化代谢性核受体(PXR/CAR)介导羧酸酯酶的负性调节作用研究”“肝癌中OAT2(SLC22A7)表观遗传修饰机制及药物干预研究”等;②疾病模型下的药物代谢研究,如“肾病综合征致P-gp功能障碍的分子调控机制及其对他克莫司药动学产生的影响研究”“肺移植患者中基于生理机制和群体方法的他克莫司非线性药动学和药效学研究”等;③用前沿药代动力学研究技术研究药物体内过程,如“基于PET脑纹状体D2/3受体显像技术评价抗帕金森病DR激动药罗匹尼罗的DR占有治疗窗及其机制研究”“利用微剂量放射性同位素标记药物在恶性肿瘤患者中进行抗肿瘤药物的物质平衡及代谢物药代动力学研究”等。NSFC在药理学科专门设立了“药物代谢和药物动力学”学科申请代码(H3510),区别于H3510的申请项目,临床药代动力学作为临床药理学的传统分支学科,是将药代动力学的基本原理应用于临床实践,为个体化药物治疗提供科学依据,其需要考虑的因素更加复杂,包括患者的生理状态、病理状态、遗传因素等,以及如何根据这些因素调整给药方案以达到最佳的治疗效果。

2.3.6 临床药物相互作用研究

药物相互作用是指2种或2种以上的药物同时或序贯使用时,在机体因素(药物代谢酶、药物转运蛋白、药物结合蛋白、药物基因多态性等)的影响下,因为彼此之间的交互作用而发生的药代动力学或药效学的变化,临床表现为药效增强/减弱、药物不良反应加重/减轻或产生新的药物不良反应等^[16]。药物相互作用主要包括药代动力学相互作用和药效学相互作用2个层面,NSFC在临床药理学领域资助的项目也主要围绕这2个方面,包括①药代动力学相互作用,是指一种药物改变了另一种药物的吸收、分布、蛋白结合、代谢或排泄,从而改变了药物作用效果和持续时间,如“代谢-转运互作介导槲皮素及其活性代谢物Q3GA调控CsA药动学的分子机制”“热淋清颗粒与喹诺酮类抗生素联用产生药物相互作用的药代动力学机制”等;②药效学相互作用,是指一种药物通过对受体的竞争、拮抗或激动作用,改变了组织对另一种药物的敏感性或是反应,从而导致药效增加或减小,如“替莫唑胺联合IL-6受体单抗通过PDH重编程巨噬细胞代谢改善胶质母细胞瘤免疫抑制的机制研究”“普萘洛尔通过调控STAT3-ISGs通路抑制抗病毒免疫促进溶瘤病毒癌内复制的机制研究”等。值得

注意的是,十年间NSFC在药物相互作用方向收到申请项目135项,但获得资助仅12项,资助率约为8.9%,略低于其他研究方向,说明国内该方向的研究基础和团队还需进一步加强。通过深入研究药物相互作用,可以更好地优化治疗方案或避免药物不良反应,尤其在多病共存的患者或者需要制定联合治疗方案的疾病中尤为重要,开展相关评价与机制研究很有意义^[17]。

2.3.7 临床药物二次开发研究

临床药物二次开发是指对已经上市的药物进行进一步的研究和开发,以提高其临床价值、市场竞争力或适应新的医疗需求,包括扩大适应证、改进剂型、提高安全性或有效性研究等^[18]。该方向获得资助项目大部分集中在老药新用、扩大药物适应证方面:如“普萘洛尔通过同时激活自体NK细胞与抑制肿瘤AKT/MAPK信号通路阻滞胃癌发生发展的机制研究”“羟氯喹通过抑制糖萼降解阻止缺血性脑卒中后血脑屏障损伤的机制研究”等;也有部分项目关注提高已上市临床药物的有效性或安全性,如“肾移植受者外周血单个核细胞内他克莫司药动个体内变异诱导dnDSA的产生及潜在干预研究”等。总体来说,该方向申请与获得资助项目均偏少,可能是因为许多老药已过专利期,周边专利保护力度有限,研究人员更倾向于开发新药以获得市场独占权,从而降低了对老药新用的研究热情。

2.4 新技术与新方法在临床药理学领域申请项目中的应用

新技术与新方法在基础科研中的地位至关重要,不仅是科学研究的工具和手段,而且还可以推动科学理论的突破和科研范式的转变。近十年,创新技术与方法在临床药理学研究中快速发展,应用越来越多,主要包括以下几个方面。

定量药理学方法 定量药理学是一门应用生物学、药理学、疾病和生理学的数学模型来描述和量化异源物与患者(人类和非人类)之间相互作用的综合性学科,具体包括系统药理学、药代动力学、药效学和疾病进展等研究。其主要特点是重点关注药理观测指标和疾病进展的群体特征及变异情况,可为药物研究设计、研发决策和合理用药提供定量依据,也有助于深入理解药物的作用机制和特点、疾病发生机制和发展进程,从而为疾病的预防、诊断和治疗等提供可靠的依据和指导^[19]。作为一门综合性的新兴学科,其理论与方法不断更新迭代,已成为近年临床药理学领域最重要的研究手段之一,如“基于干血纸片法与

定量药理学模型的哌拉西林/他唑巴坦在 2 个月以下患儿中的合理用药研究”“LINC01882 对多黏菌素 B 治疗 HSCT 患者 CRE 血流感染疗效影响的定量药理学研究”等。

组学技术 组学技术是一种系统化的方法,用于研究生物系统中各组分(如基因、蛋白质、代谢物)的整体特性和相互作用,以及其在生物学过程和疾病中的功能^[20]。组学技术的原理主要基于高通量测序和分析平台,以及计算生物学相关方法和工具。随着新一代测序技术、高分辨质谱技术、多组学整合分析方法及数据库的发展,组学技术作为精准药理学的重要研究工具发展快速,已成为临床药理学进行临床生物标志物探索的主要技术之一^[21]。申请项目涉及的组学技术包括:①基因组学技术,如“基于 TRIB3 信号转导网络的 2 型糖尿病药物基因组学分子靶标鉴定与功能研究”等;②蛋白质组学技术,如“应用蛋白质组学策略研究难治性癫痫患儿丙戊酸耐药的发生机制”等;③代谢组学技术,如“基于脂质代谢组学探究抗精神分裂症药物诱导新生糖尿病和胰岛素抵抗的缘由和作用机制”等;④微生物组学技术,如“基于肠道菌群调控花生四烯酸代谢 - NLRP3 炎症通路探讨金丝桃素治疗抑郁症的作用及机制”等。此外,组学技术正从传统的单一组学向多组学联合分析发展,如“整合肠道宏基因组与药物基因组多元标志物的肾病综合征患者利伐沙班个体化给药新模式研究”等。

人工智能技术 人工智能是一种用计算机和相关技术来模拟、延伸和扩展人的智能的计算机科学的分支,目标是用算法和数据构建能够表现出人类智能的系统,试图以人类的智慧为模型,开发出能以与人类智能相似的方式思考、学习、解决问题的计算机程序和技术^[22]。我国于 2017 年发布了《新一代人工智能发展规划》^[23],该技术在各领域得到广泛应用并形成引领新一轮产业变革之势。由于临床药理学研究通常会涉及丰富的临床诊疗数据,人工智能技术具有强大的数据分析和预测能力,可以快速、高效地协助制定个体化治疗方案,因此被越来越多的申请项目使用和采纳,如“基于多特征融合和机器学习的急性脑梗死后脑出血风险的预测模型”“基于人工智能与定量系统药理技术探索 CAR - T 细胞因子释放综合征在儿童白血病患者中的精准治疗新策略”等。

类器官技术 类器官是指用成体干细胞或多能干细胞进行体外三维培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物,其能高度模拟天然器官的结构和功能,构建各种疾病模型用于药物筛选、毒性测试和精

准用药等研究^[24]。近年来,随着类器官技术的不断成熟,类器官作为疾病模型的项目申报数量显著上升,如“史蒂文斯 - 约翰逊综合征诱导多能干细胞疾病模型的建立及疾病相关分子机制研究”“基于复合类器官微流控芯片的罗格列酮促进多柔比星脂质体胰腺癌瘤内微渗透及增效作用研究”等。

整体来说,新技术与新方法在临床药理学领域的应用发展迅速,并呈现多种新技术交叉融合的趋势,如“基于药物基因组学和定量药理学的甲氨蝶呤治疗幼年特发性关节炎儿童的个体化用药研究”“基于 hiPSC - CMs 和定量系统药理学模型探索 S1P 受体调节剂致心脏毒性的机制研究”。多种新技术联合有利于解决复杂的临床问题,推动技术创新,提高研究效率,有利于促进临床药理学的技术进步和学科发展。

3 讨论

近年来,临床药理学申请项目数量逐年增加,这与近年来倡导的源于临床实践的科学问题探索有关,使得关注该研究方向的人员越来越多。临床药理学与药理学其他分支方向的主要区别在于前者是源于临床的药理学研究。如果临床药理学研究脱离了临床实践就不是真正的临床药理学研究,更谈不上对临床问题的探索与解决,甚至会把临床药理学与基础药理学混淆。在《2024 年度国家自然科学基金项目指南》医学科学九处的“资助领域和注意事项”中提到:临床药理(H3511)主要资助药物与人体相互作用规律、个体化用药的探索,鼓励临床用药面临的问题和特殊人群(如儿童、孕妇、高危人群等)的合理用药研究,以及基于转化药理学理念的上市药物新机制、新用途研究。然而,仍有许多 H3511 申请代码下的申请项目没有围绕临床用药相关问题,或者缺乏临床特色。在今后的研究实践中,广大临床药理学研究人员应当进一步强化临床特色,围绕临床药理学的内涵和外延开展研究。

从上述研究结果可以看出,近十年,临床药理学科涉及的不同疾病种类申请项目数量存在较大差异,其中,恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经精神疾病、代谢性疾病等疾病是临床药理学研究者关注的热点领域,而皮肤系统疾病、呼吸系统疾病及生殖系统疾病等领域的关注度则较低,因此申请量过少导致获资助项目较少,十年间这 3 个领域面上、青年及地区项目合计仅 14 项获资助。因此,临床药理学研究应在进一步深化热点领域、优势领域研究的同时,加强对关注度较低疾病领域的重视。

在研究方向方面,从研究方向分布情况可以看

出,个体化用药等方向的项目占比明显高于其他方向,虽然个体化用药、药物不良反应与毒性和临床生物标志物的研究意义重大,但临床药理学很多其他研究方向也同样值得关注。如随着多病共存的患者数量增加,疾病的药物联合治疗方案日益增多,如何保证多药联用的安全性和有效性是重要的临床问题,因此药物相互作用的研究重要性日益凸显,但是该方向的研究基础还较为薄弱,十年间总计获资助仅12项。另外,老药新用在保证用药安全性,节省药物开发成本等方面具有重要优势,但药物二次开发研究方向十年间仅申请59项,说明国内从事该领域的研究团队较为缺乏。临床用药过程中依然存在许多“瓶颈”问题制约用药安全性与有效性,需要临床药理学研究者加强关注与进一步研究探索。

本文对2015—2024年NSFC临床药理学学科项目申请与资助情况进行了统计和归纳,并结合这些项目简要分析申请中呈现的特点和问题,希望本文能对今后本学科领域科研工作者有所帮助,用来拓宽研究思路,解决临床药理学领域的重要科学问题,以应对新药研发快速发展形势下临床用药面临的挑战,有力推动临床药理学学科的发展。

参考文献:

- [1] 李俊. 临床药理学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2018:1—3.
- [2] 国家自然科学基金委员会. 国家自然科学基金委员会关于国家自然科学基金项目经费管理相关事宜的通知[EB/OL]. 2021-11-04 [2024-09-10]. <https://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/zfxgk/04/04/01/info82718.htm>.
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229—263.
- [4] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47—53.
- [5] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生健康委统计信息中心. 中国死因监测数据集2021[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2022:27.
- [6] HAMBURG M A, COLLINS F S. The path to personalized medicine [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(4):301—330.
- [7] HOPKINS C E. Emerging technologies in personalized medicine [J/OL]. *Mol Aspects Med*, 2023, 91:101182. 2023-02-16 [2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36804860/>.
- [8] 国家市场监督管理总局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. 2011-05-04 [2024-09-10]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_eb5331517f7b4ed6b31b1bc5e816b88a.html.
- [9] 韩峰. 药物毒理学[M]. 湖北 武汉:华中科技大学出版社, 2020:1—10.
- [10] 国家药品监督管理局药审中心. 生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则[EB/OL]. 2021-11-06 [2024-09-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [11] KRAUS V B. Biomarkers as drug development tools: Discovery, validation, qualification and use [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(6):354—362.
- [12] MADABUSHI R, SAHRE M D, FLETCHER E P. *Specific Populations: Clinical Pharmacology Considerations* [M]. Singapore (Singapore): Springer, 2023:315—329.
- [13] 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知[EB/OL]. 2022-07-27 [2024-09-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-07/30/content_5703604.htm.
- [14] KLOTZ U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly [J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2):67—76.
- [15] 刘克辛. 临床药物代谢动力学[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2016:1—10.
- [16] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2019:1—28.
- [17] PRUEKSARITANONT T, CHU X, GIBSON C, et al. Drug-drug interaction studies: Regulatory guidance and an industry perspective [J]. *AAPS J*, 2013, 15(3):629—645.
- [18] NOSENGO N. Can you teach old drugs new tricks? [J]. *Nature*, 2016, 534(7607):314—316.
- [19] 苏霞, 焦正, 卢炜, 等. 定量药理学应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2023:3—15.
- [20] HASIN Y, SELDIN M, LUSIS A. Multi-omics approaches to disease [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):83.
- [21] SADEE W, WANG D, HARTMANN K, et al. Pharmacogenomics: Driving personalized medicine [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(4):789—814.
- [22] WANG H C, FU T F, DU Y Q, et al. Scientific discovery in the age of artificial intelligence [J]. *Nature*, 2023, 620(7972):47—60.
- [23] 国务院. 国务院关于印发新一代人工智能发展规划的通知[EB/OL]. 2017-07-20 [2024-09-10]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2017-07/20/content_5211996.htm.
- [24] LI M, BELMONTE J C I. Organoids—preclinical models of human disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):569—579.

(收稿日期 2024-10-24; 本文编辑 戴荣源)