

· 基金纵横 ·

2010—2012 年度生物技术药物研究领域 国家自然科学基金资助项目简析

许龙¹ 姜威² 吴镭^{2*}

(1 国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心, 北京 100053;

2 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085)

[关键词] 生物技术药物, 国家自然科学基金, 抗体, 疫苗, 基因治疗

1982年,美国上市了第一个生物技术药物——重组人胰岛素。1989年,我国自行研制的第一个生物技术药物 IFN- α 1b 获得成功,并于1993年上市。至此,国内的生物技术药物产业拉开了序幕。生物技术药物发展至今,已经形成了相当大的规模。2010—2011年全球生物药销售额就超过了1000亿美元,其中北美占60%,欧洲占20%,日本10%,其他国家占10%^[1]。据市场调研公司 Evaluate Pharma 预计,到2016年,全球十大畅销药物中有5个将是生物技术药物,其中排第一位的骨质疏松药 Prolia 就是生物技术药物^[2]。

“十二五”期间,受人口老龄化的影响、人均用药水平的提高、新医改政策的刺激,生物药市场将强劲增长。国家将大力支持以人源化抗体、治疗性疫苗、多肽、核酸药物及干细胞为主的生物治疗品种等新型生物技术药的研究开发,突破规模化制备、药物递送及释药系统、质量控制等关键技术,力争在“十二五”期间获得对防治重大疾病能够发挥重要作用、具有国际影响力的高水平创新的生物技术药物。重点突破一批关键技术,主要包括:动物细胞高效表达和动物细胞大规模高效培养技术;治疗性抗体研发和生产技术;生物技术药物“二次创新”关键技术,如蛋白质工程技术、PEG 化学修饰技术等;新型疫苗研发和生产技术;多肽药物大规模合成技术;干细胞治疗相关技术、核酸药物化学修饰、规模化制备及递送缓释技术等。争取在治疗肿瘤、自身免疫疾病、糖尿病、心血管疾病等的生物技术药物开发中均取得突破,缩小与发达国家的差距^[3]。

目前我国虽然已有生物制药企业300多家,可取得生物技术药物试生产和正式生产文号的仅仅50家。因此加强生物制药创新能力、加强创新平台建设、提高成果转化效率、构建产学研一体化科技创新体系,是目前生物制药产业的主要目标。

国家自然科学基金委员会(NSFC)根据国家发展科学技术的方针、政策和规划,有效运用国家自然科学基金,对生物技术药物领域的资助项目和金额均逐年增多。本文对2010至2012年NSFC资助的生物技术药物项目进行归纳总结,通过分析其资助概况、研究内容和研究特点等,揭示我国生物技术药物学科的研究现状和发展趋势,同时结合目前国内生物药物产业情况进行简单的分析,以期对生物药物和相关学科的科研工作者提供一定参考。

1 生物技术药物项目资助概况

1.1 获资助项目在 NSFC 各学科的分布情况

2010—2012年度NSFC资助涉及医药生物技术和生物技术药物的项目共1031项,资助金额44096.5万元,占国家自然科学基金资助项目总数的1.16%,资助力度逐年增强^[4-6]。其中医学科学部803项,约占77.89%,生命科学部179项,约占17.36%,化学科学部33项,约占3.20%,工程与材料科学部9项,地球科学部4项,数理科学部3项。生物技术药物项目在NSFC的分布比较广泛,项目主要涉及生物技术药物、肿瘤干细胞、肿瘤生物治疗、疫苗和佐剂研究/接种/免疫防治、微生物药物、药物设计与药物信息、药剂学、抗炎与免疫药物药

* Email: wulei@nsfc.gov.cn

本文于2014年3月20日收到。

理、抗感染药物药理、免疫反应相关因子与疾病、药物/基因载体系统、抗体工程学、疫苗学、生物医药工程等共 245 个二级学科。

1.2 获资助项目类别

项目类别包括面上项目、青年科学基金、地区科学基金、国家杰出青年科学基金、海外合作项目、重点项目、专项基金、重大研究计划、国际合作研究项目、联合资助项目(见表 1)。其中“研究项目”系列 594 项,占总项目数的 57.6%,资助金额 32 964 万元,占总金额的 73.6%;“人才”系列 437 项,占总项目数的 42.4%,资助金额 11 611.5 万元,占总金额的 26.3%。

表 1 2010—2012 年 NSFC 资助的生物技术药物研究项目类别情况

	项目类别	项目数	项目比例 (%)	项目金额 (万元)	经费比例 (%)
研究项目系列	面上项目	527	51.12	26 714	60.58
	重点项目	12	1.16	3 115	7.06
	重大研究计划	6	0.58	425	0.96
	联合资助基金	2	0.19	539	0.14
	国际合作研究	18	1.75	1 863	4.22
	专项基金	29	2.81	308	0.70
人才培养系列	青年科学基金	374	36.28	8 221.5	18.64
	地区科学基金	53	5.14	2 230	5.06
	杰出青年基金	4	0.39	800	1.81
	海外合作项目	3	0.29	60	0.14
	优秀青年基金	3	0.29	300	0.68
	合计	1 031	100	44 096.5	100

1.3 资助项目的主要依托单位

获资助的依托单位共 153 家,获资助 20 项以上的单位有 7 家,中国人民解放军第四军医大学 32 项、四川大学 31 项、华中科技大学 28 项、中国人民解放军第三军医大学 25 项、中国人民解放军第二军医大学 24 项、中国人民解放军军事医学科学院 23 项、中山大学 22 项。项目资助类型的多样和受资助单位的众多间接反映了我国生物医药领域研究的活跃。

1.4 NSFC 资助的生物技术药物研究项目的分类

根据研究内容大致分为以下几类:基因治疗 242 项;细胞因子及细胞因子相关研究 246 项;疫苗 157;肿瘤干细胞 108 项;多肽 98;抗菌肽 57 项;治疗性抗体 54;融合蛋白 20;药物靶点 20;酶类 14;其他 13 项。

由于涉及这一领域的许多项目存在学科交叉,或有些项目仅部分研究内容涉及该领域,因此在项

目的选择取舍上可能有失偏颇。但就整体而言,反映了国家自然科学基金对医药生物技术与生物技术药物研究资助的基本情况。

2 NSFC 资助项目的主要研究方向

2.1 治疗性抗体

抗体药物近年来增长势头居所有生物技术产品之首。抗体类药物销售额从 1997 年的 3.1 亿美元飞速增长到 2010 年的 480 亿美元,2010 年生物技术药物总产值为 1380 亿美元。2013 年全球十大畅销药物中,已经有 6 个是抗体药物。

治疗性抗体是生物技术药物的重中之重,从疗效来看,其在肿瘤和自身免疫病的治疗中效果显著;从美国在研的生物药来看,治疗性抗体所占比例最大;从美国 FDA 批准上市的生物药来看,目前治疗性抗体品种最多;从市场来看,其销售额是最高的;从生产来看,其生产难度更大、技术水平要求更高。今后抗体药物的研究重点在于:(1) 新的高特异性靶点的发现;(2) 降低抗体的免疫原性;(3) 研发抗体-药物偶联物;(4) 新一代抗体药物(双特异性抗体,激动剂/阻断剂型抗体等);(5) 抗体靶向与缓释技术。

2010—2012 年度 NSFC 资助的治疗性抗体项目有 35 项。其中针对肿瘤的治疗性抗体有 19 项,其余 16 项分别是动脉粥样硬化、帕金森、乙肝、丙肝、流感、炭疽、黑色素瘤、哮喘等。涉及到全人源抗体 6 项。例如“抗 CD20 治疗性抗体 Rituximab 的耐药机制研究”、“抗 alpha-突触核蛋白单克隆抗体治疗帕金森病的实验研究”、“抗 CD20 单克隆抗体及 IL-10 基因联合免疫治疗对胰岛 β 细胞保护作用及机制研究”、“全人源抗 EGFR 治疗性抗体 Ame55 的抗肿瘤药理学机制研究”等课题,从这些抗体的不同方面,研究它们的作用机制及耐药机制。

2.2 疫苗

近年来,多次新突发疫情的出现使政府和公众对新突发传染病疫苗的应急研发和生产有着紧迫的要求。全球市场疫苗的销售总额在生物技术药物中占 1/3。我国是疫苗生产大国,用于人类疾病预防控制的疫苗有 30 多种,我国大多能自主生产。

2010—2012 年度 NSFC 资助的疫苗项目有 157 项。

病毒疫苗研究有 52 项,其中病毒样颗粒疫苗就有 20 项。资助的病毒疫苗项目主要有:艾滋病疫苗、乙肝疫苗、流感疫苗、丙肝疫苗、汉坦病毒疫苗、

合胞病毒疫苗等。例如“基于活化针对病毒保守区T细胞免疫反应的新型艾滋病疫苗研究”、“病毒性传染病疫苗及血清学分子基础研究”、“能克服粘膜上皮细胞极性屏障的重组痘苗病毒 HIV 粘膜疫苗载体的构建”等针对艾滋病疫苗研制开展了深入的研究。“登革热四价病毒样颗粒疫苗及其免疫机制的研究”利用酵母表达系统制备了病毒样颗粒疫苗。“汉坦病毒新型 VLPs 疫苗及其在小鼠中诱导的免疫反应研究”利用昆虫-杆状病毒系统制备了病毒样颗粒疫苗。“甲型流感病毒抗原多表位嵌合病毒样颗粒的构建及其免疫效果研究”利用大肠杆菌表达系统,将不同亚型的流感病毒抗原表位共表达,制备了流感病毒样颗粒疫苗。

非病毒疫苗研究有 100 项,其中治疗性疫苗研究有 43 项,主要有:肿瘤疫苗 25 项(例如“基于糖抗原 STn 和 GM3 的抗肿瘤疫苗研究”)、血吸虫疫苗 4 项(例“基于同种异型疫苗免疫策略增强日本血吸虫病疫苗免疫保护作用及其机理的研究”)、哮喘疫苗 3 项(“哮喘疫苗重组 BCG 与肠道黏膜细胞相互作用的信号传导”等)、糖尿病疫苗 1 项(“乳酸菌在粘膜给药疫苗递送载体中的应用”)、阿尔茨海默病疫苗 1 项(“一种新颖的 A β 多表位重组疫苗的建立及其治疗阿尔茨海默病的效应机制研究”)等。

预防性疫苗研究有 57 项,主要有:结核疫苗 7 项(“结核分枝杆菌耐药相关抗原 CTL 表位的鉴定及多价疫苗的免疫活性研究”、“针对潜伏感染期的结核病治疗性疫苗的实验研究”等)、肺炎链球菌疫苗 3 项(“肺炎链球菌疫苗 D39 Δ CPS-TA 引起的 Th17 型免疫应答机制研究”等)、幽门螺杆菌疫苗 1 项(“高效表达幽门螺杆菌黏附素的嗜酸乳杆菌菌株的构建及其免疫保护作用的研究”)、流感嗜血杆菌疫苗 1 项(“不定型流感嗜血杆菌 OMP P6 和 PD 优势 T-B 联合表位鉴定及其 MAP 候选疫苗的保护性”)等。

疫苗递送体系研究有 5 项,例如“构建新颖的减毒沙门疫苗载体递送来源于革兰氏阴性和阳性细菌的异源多糖抗原”构建一种专门用于表达递送异源多糖的减毒沙门疫苗载体,该载体同时表达 G⁻ 细菌的 O-抗原多糖和 G⁺ 细菌的胞外多糖,可以有效预防细菌感染。“新型粘膜 M 细胞靶向递送系统诱导粘膜免疫应答的作用”、“女性生殖道粘膜疫苗递送系统新的体外评价模式和判定指标研究”针对粘膜递送系统进行了研究。

2.3 重组蛋白

本文中的重组蛋白药物主要包括:多肽类药、人造血因子、人细胞因子、酶类、融合蛋白、外源重组蛋白。重组蛋白药物目前仅占全球处方药市场的 10%左右,年平均增长 13%^[7]。

由于重组蛋白药物的适应症主要为病毒性疾病、心血管疾病和代谢性疾病等,一般是由于单基因或者明确的原因造成的某个蛋白缺失或功能丧失,所以其具有疗效准确、作用显著的特点,往往对某些疾病具有不可替代的治疗作用。

2.3.1 多肽类药

多肽类药具有毒性低、特异性高、分子量小等独特优势。另外随着原料成本降低、规模效益和分离技术的进步,化学多肽合成特别是固相多肽合成成本显著下降,我国化学合成多肽类药物研发也进行得如火如荼。2010—2012 年度 NSFC 资助的多肽类药物有 98 项。例如“针对 G3BP 设计的 RasGAP 肽段衍生物抗肿瘤作用及其机制的研究”、“基于胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物的口服型糖尿病药物的研究”、“基于调控肿瘤微环境的两亲性多肽自组装纳米药物载体的抗肿瘤机制研究”都对相关疾病进行了作用机制研究。“新型预活化巯基化聚合物促进蛋白多肽药物跨膜转运机理研究”、“蛋白质与多肽药物结晶微球口服输送系统及吸收机制研究”对多肽药物的吸收途径和机制进行了研究。

多肽类药还包含一类重要的抗生素——抗菌肽。抗菌肽原指昆虫体内经诱导而产生的一类分子量在 4 KD 左右,具有抗菌活性的碱性多肽物质。迄今为止,在不同动物组织中已发现了很多具有抗菌作用的蛋白质和多肽,已有 70 多种抗菌多肽的结构被测定。2010—2012 年度 NSFC 资助的抗菌肽类药物有 57 项。例如“苯并(a)芘暴露产活性氧介导海洋鱼类抗菌肽的表达机制及其在核转录因子信号通路中的作用”利用模式生物海水青鳞和黑鲷,研究苯并(a)芘暴露对鱼类抗菌肽 hepcidin 的表达影响,从机制上揭示污染物毒性效应与免疫应答的相互关系。“利用制革废弃牛毛制备抗菌肽和抗氧化肽及其构效关系研究”项目根据牛毛角蛋白的氨基酸组成及分布特点,以制革过程产生的废弃牛毛为原料,通过预处理后制备抗菌肽,可望有效地解决制革工业废弃牛毛的二次污染。“ α -螺旋抗菌肽的分子改良、抑菌机理和真核表达的研究”以猪源 α -螺旋抗菌肽为研究对象,通过分子改良,得到一系列衍生物并进行活性检测,来研究抗菌肽的各项结构因素对功

能的影响。同时将抗菌肽利用毕赤酵母真核表达,构建成熟的酵母表达平台。

2.3.2 造血因子和细胞因子

人造血因子和人细胞因子是曾经的明星产品,2010—2012年度 NSFC 资助的此类药物有 246 项。例如“促红素促进糖尿病小鼠心肌梗死血管新生的机制研究”研究了促红素能否促进糖尿病心肌梗死的血管新生,为治疗糖尿病心肌梗死提供新的治疗靶点。“I 型干扰素在体内对狼疮内皮祖细胞和动脉粥样硬化调控机制研究”、“ γ 干扰素对视网膜新生血管形成和神经节细胞凋亡的影响及其调控机制研究”等对干扰素的药理作用机制进行了研究;“IL-21 与 NKT 细胞相互作用参与慢性 HBV 感染的机制研究”、“Th17/IL-17 途径在小鼠糖尿病肾病进展中的作用及其分子机制研究”等对白细胞介素进行了机制研究。

2.3.3 酶类

此类药物适应症为先天性酶缺陷的替代治疗。2010—2012年度 NSFC 资助的此类药物有 14 项。例如“tPA 对静脉血栓后管壁纤维化重塑的调控作用与机制研究”、“以蛋白质间的替换作用为释放动力的 t-PA 缓释系统的构建”对纤溶酶原激活剂进行了研究。“凝血因子 VII 基因多态性及启动子甲基化在颅脑创伤性凝血功能障碍发生中的作用”研究发现研究颅脑创伤后凝血因子 VII 活性明显下降,并探讨外源性凝血因子 VII 在颅脑创伤后止血的作用机制,为颅脑创伤性凝血功能障碍的早期干预提供理论基础和实践指导。

2.3.4 融合蛋白

融合蛋白类药物上市品种不多,目前有 rIX-FP、Arcalyst、Nplate、Orencia、Natreacor、Amevive、Enbrel、Beromun、Ontak 这几种药。其中 rIX-FP 是第一个获得 FDA 批准的重组凝血因子与白蛋白融合的药物,通过可裂解接头将重组因子 IX 和白蛋白连接到一起,目的是延长凝血因子的半衰期。2010—2012年度 NSFC 资助的此类药物有 20 项。例如“scFv(neu)-LIGHT 融合蛋白治疗 HER2/neu 阳性耐药乳腺癌的效果和作用机制研究”发现该融合蛋白可以比 anti-neu 的单克隆抗体更有效地清除耐药的 HER2/neu 阳性肺转移灶。

2.4 基因治疗与细胞治疗

2009 年基因治疗被 Science 杂志评选为全球十大科学进展之一。基因治疗就是将人正常基因或有治疗作用的基因通过一定的途径导入靶细胞以纠正

基因缺陷或发挥治疗作用。广义的基因治疗范畴包括 RNAi 等寡核苷酸治疗药物、细胞治疗、干细胞治疗以及近年来出现的锌指核酸酶(ZFN)、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)及 CRISPRs/Cas 基因编辑技术。目前国外在基因治疗的应用基础研究方面大量投入,包括新型载体系统、肿瘤细胞裂解性病毒、基因体内调控系统、新型目的基因的尝试等,这预示着该领域将发生新的技术突破,从而大幅度提高基因治疗的效果和临床应用的可行性。

2010—2012年度 NSFC 资助的此类药物有 242 项,其中 RNAi 相关项目有 146 项,非病毒载体基因治疗相关项目 38 项,病毒载体基因治疗相关项目 31 项。例如“多功能双壳层聚离子复合物胶束非病毒基因载体的构筑及其在肿瘤基因治疗上的应用”将基于生物相容可降解聚氨基酸阳离子嵌段聚合物,制备含双壳层多功能基因载体,以提高其在血液循环中的稳定性及体内转染效率。“慢病毒介导的血小板特异性表达 FIX 基因治疗血友病 B 小鼠的研究”通过慢病毒介导的基因治疗方法,使 FIX 基因在血小板特异的 α IIB 启动子的驱动下表达并储存在血小板中,当发生出血时,储存的 FIX 将被释放出来在出血部位参与凝血反应促进止血。

2.5 药物作用靶的研究

药物作用靶点涉及受体、酶、离子通道、转运体、免疫系统、基因等。现有药物中,超过 50% 的药物以受体为作用靶点,受体成为最主要和最重要的作用靶点;超过 20% 的药物以酶为作用靶点,特别是酶抑制剂,在临床应用中具有特殊地位;6% 左右的药物以离子通道为作用靶点;3% 的药物以核酸为作用靶点;还有一些有待进一步研究。

肿瘤干细胞是近年来研究很热门的肿瘤靶点。研究发现肿瘤生长是肿瘤组织中极少量具有特殊细胞表面标志的肿瘤干细胞增殖的结果。肿瘤干细胞概念的提出,提供了靶向性或选择性杀伤肿瘤干细胞从而根治肿瘤和防止肿瘤复发和转移的可能性。

2010—2012年度 NSFC 资助的药物靶点相关研究 20 项。例如“CREPT 作为抗肿瘤药物新靶点的分子机制研究”发现了一个与癌细胞生长相关的重要蛋白 CREPT,CREPT 与 STAT3 及 Wnt 信号通路中的 β -catenin/TCF4 相互作用,共同结合转录中的关键酶 RNAPII,从而特异性地调控肿瘤相关基因的表达。“钩吻素子抗神经病理性疼痛的脊髓

TSPO作用靶点研究”在明确钩吻素子抗神经病理性疼痛(NPP)作用与脊髓TSPO激动有关的基础上,探索钩吻素子可否直接激动脊髓TSPO发挥抗NPP作用,确认TSPO是否为钩吻素子的作用靶点,为防治NPP新药研发提供新的药物作用靶点与途径。

肿瘤干细胞相关研究资助了108项。例如“大肠癌转移肿瘤干细胞分子标记物的筛选与功能研究”拟分别用表面标记法和侧群细胞(SP)分析法分选出人大肠癌淋巴结转移癌中的肿瘤干细胞,运用基因沉默或过表达方式对候选基因进行功能验证,探寻与大肠癌转移相关的因素和作用机制,为大肠癌转移的发生和诊治提供理论依据。“胶质瘤干细胞在血管拟态形成中的作用及其机制研究”发现肿瘤干细胞(CSCs)不仅诱导血管生成、转分化为内皮细胞,还是血管生成拟态(VM)形成的关键细胞,其中VEGFR-2和Twist1可能起重要作用。该研究以人脑胶质瘤CSCs及其移植瘤为主要材料,创建一系列体外和在体VM研究模型,采用活细胞示踪、双光子与共聚焦显微术、显微切割与组学检测等技术,进一步研究VM特征、形成规律和细胞来源,明确CSCs表型转化(标志物)和归宿,认识VM形成中CSCs“干性”维持、基质分泌相关的主要信号通路,并针对VM的分子靶点,筛选拮抗剂、抑制剂或制备单抗,观测干预效应。

2.6 药物递送系统的研究

药物递送系统系采用多学科的技术手段将药物有效地递送到药物发挥疗效的目的部位,从而调节药物的代谢动力学、药效、毒性、免疫原性和生物识别等。与传统制剂相比,药物递送系统可以提高药物的稳定性,减少药物的降解,减轻药物的毒副作用,提高药物的生物利用度,维持稳定有效的血药浓度,避免血药浓度波动,可以提高靶区药物浓度。新型递药系统应关注以下研究:(1)动态、实时地观察靶向生物药物体内的分布,精确验证靶向药物释放的速率和机制;(2)发现可降低生物药物免疫原性、增强药物靶向性和延长体内半衰期的新型递药方式;(3)发展能经皮肤、胃肠道或肺部转运生物大分子的新转运蛋白或体系,阐明作用机制;(4)研究基于生物响应的透膜传递系统及其机制。可采取长效、靶向、受体介导内吞、非注射给药等策略,采用细胞穿透肽、内涵体逃逸,抗体-药物偶联物、超分子复合物等技术方案。

2010—2012年度NSFC资助的此类药物有13

项,例如“融合靶向肽与穿膜肽的仿生型纳米载体介导siRNA抗肿瘤主动靶向给药系统的研究”基于重组高密度脂蛋白(rHDL)的优势,结合肿瘤细胞靶向肽(tCTP)与穿膜肽(tCPP)靶向性强、穿膜效率高的优点,构建肿瘤组织高度靶向、肿瘤细胞高效穿透的siRNA载体——靶向肽与穿膜肽双重修饰的rHDL(TP-rHDL)。在此载体基础上,制备一种高效低毒、肿瘤靶向、可静注的TP-rHDL/亲脂性siRNAs抗肿瘤纳米复合物。“维生素B12介导生物纳米载体口服传递肠促胰岛素多肽药物”原理是以维生素B12-苯丙氨酸二肽自组装的纳米球作为多肽蛋白药物口服递送载体,药物包裹于纳米球中,维生素B12共价连接在纳米球表面。承载药物的纳米载体通过消化道维生素B12(VB12)吸收途径,主动运输进入门脉循环,释放药物,实现药物口服递送。该策略的优势在于VB12介导的纳米颗粒保护多肽蛋白药物抵抗肠胃蛋白酶的降解作用,并携带足够剂量的药物主动运输穿过小肠,能够有效地提高口服药物的生物利用度。

3 NSFC资助的生物技术药物研究项目的特点

生物技术药物以生物技术为手段,综合利用物理学、化学、生物化学、生物技术和药学等学科的原理和方法,以生物体,包括人体、动物、植物、微生物为研究对象,密切结合病理生理、预防医学等基础医学开展基础和部分应用研究。

近几年来抗肿瘤研究十分活跃,研究内容丰富,形式多样。如肿瘤干细胞、肿瘤疫苗、肿瘤治疗性抗体、抗肿瘤细胞因子、肿瘤药物新靶点、抗肿瘤融合蛋白、肿瘤的基因和免疫治疗等,涉及资助项目达380项。

基因治疗研究也相当活跃,资助此类研究项目242项。研究内容涉及肿瘤、糖尿病、贫血、哮喘、病毒感染治疗等。

细胞因子类项目246项,主要针对新细胞因子的发现、基因表达、受体、信号传导、作用机制、结构域功能等展开研究;

疫苗的研制也是如火如荼,主要有针对细菌和病毒的预防性疫苗、针对肿瘤和免疫疾病的治疗性疫苗等。

所资助的项目几乎涵盖了所有当今新发展的生物技术,这些技术对于生物药物的发展具有重要意义。

4 小结与展望

生物技术药物具有举足轻重的地位,考虑到生物技术药物的重要性,以及近年来与生物技术药物相关的申请项目逐年增多,NSFC于2006年将“抗生素”分支学科改为“生物药物”,于2010年又分为“微生物药物(H3003)”和“生物技术药物(H3004)”。作为独立的分支学科予以设立,以促进其发展。该分支学科下共资助了164项研究。但是由于生物技术药物作为强交叉学科,生物技术药物相关研究零散分布在很多相关学科里,任何一个相关基础学科的创新发展都可能为生物药物带来新的生命和活力。

从NSFC资助的项目中,我们可以看到目前我国的生物药物科学研究开展的“百花齐放、百家争鸣”,其中上、中游的技术与发达国家差距不是很大,但是我国的科研成果与产业转化脱节,其中很大一部分原因是由于产业化所需要的技术要求更高、难度更大,尤其是治疗性抗体的制备、大规模动物细胞反应器生产平台的建立上,我国与发达国家差距非常大。目前存在的问题主要有二方面:其一是国内生物药物研发中,仿制多、创新少、思维模式老套;其二是国家对原创生物药物的重视程度还不够。因此应该加强针对新理论、新规律、新现象、新技术、新方法的创新药物应用基础研究。

未来的生物药物研究必须紧扣国家规划,瞄准

国际趋势,制定发展战略,产学研紧密结合,基础研究与应用研究齐头并进,这样才能为我国的生物医药产业提供更坚实的基础。因此,我们认为以下资助方向需要关注:

(1) 生物大分子成药性研究很重要,应对其中一些关键问题重点关注;

(2) 对生物药物产品的质量关注有待加强;

(3) 微生物药物和多糖药物的研究略显薄弱;

(4) 对生物药物的研发既要关注前沿基础研究,也要关注下游的技术和法规相关研究。

致谢 张志荣、王升启、曾芬教授提出了宝贵的修改意见,深表谢意!

参 考 文 献

- [1] 解小刚,吴晶. 我国生物仿制药发展现状与策略研究. 中国生物工程杂志, 2012, 32(3): 136—142.
- [2] Evaluate Pharma. World Preview 2016.
- [3] 王亚平. 我国生物医药产业发展趋势. 中国科技投资, 2012, 7: 61—62.
- [4] 国家自然科学基金委员会. 2011年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2010.
- [5] 国家自然科学基金委员会. 2012年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2011.
- [6] 国家自然科学基金委员会. 2013年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2012.
- [7] 2012—2016年中国重组蛋白药物市场调研及投资前景预测报告.

Analysis of Biopharmaceutical Projects Supported by National Natural Science Foundation from 2010 to 2012

Xu Long¹ Jiang Wei² Wu Lei^{2*}

(1 Certification Center for Licensed Pharmacist of CFDA, Beijing 100053;

2 National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Key words Biopharmaceutical Projects, NSFC, Antibody, Vaccine, Gene therapy