

· 药学教育 ·

# 转化药理学: 医药研发体系和人才培养新模式

缪朝玉, 徐添颖 (第二军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 本文介绍了转化药理学的起源、任务和意义;总结了转化药理学面临的困难和对策;提出转化药理学人才培养的新模式。转化药理学是建设先进的医药研发体系的迫切需求,现在应以转化药理学为导向开展科研和教育改革工作,使我国的医药研发体系和人才培养更适应新时代的要求。

[关键词] 转化药理学;转化医学;医药研;人才培养

[中图分类号] G64 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)05-0387-03

长期以来,癌症研究和基因治疗在基础研究中的许多重要成果迟迟无法体现在临床治疗上。同时,人们在惊喜于成倍增长的候选药物和靶点的同时,却不得不面对临床试验越来越高的失败率和新药研发成本的节节攀升。于是,人们把视线投向了转化药理学,期望它成为新时期药物研发的福音。

## 1 转化药理学的起源

转化药理学 (translational pharmacology) 的概念源于转化医学 (translational medicine) 或转化研究 (translational research)。1994年,文献上开始提出“转化研究”<sup>[1]</sup>。1996年,首次出现了“转化医学”一词<sup>[2]</sup>。2003年,美国 Zerhouni 在设计国立卫生研究院 (NIH) 的工作计划或称路线图 (roadmap) 时正式提出了“转化医学”这一新概念<sup>[3]</sup>。同年,专门的学术期刊《转化医学杂志》(Journal of Translational Medicine) 开始发行。2009年,著名《科学》(Science) 杂志推出转化医学子刊《科学:转化医学》(Science Translational Medicine)。转化医学的核心是要将医学生物学的基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,而临床上遇到的问题又能反馈给实验室从而引导基础研究的方向和内容,它是一个双向的和持续不断的过程,它要在实验台到病床 (bench to bedside) 之间架起一条快速通道 (图 1)<sup>[4]</sup>。目前,随着转化医学的备受重视,其下的某些分支学科也正悄然兴起。比如转化肿瘤学近年发展很快,已有专门的杂志《转化肿瘤学》(Translational Oncology) 于 2007年开始出版。而转化药理学作为转化医学的重要组成部分

分也在逐步形成过程中。转化药理学广义上与转化医学的概念类似,狭义上特指转化基础分子药理学到最终获得批准上市的药物的整个过程。

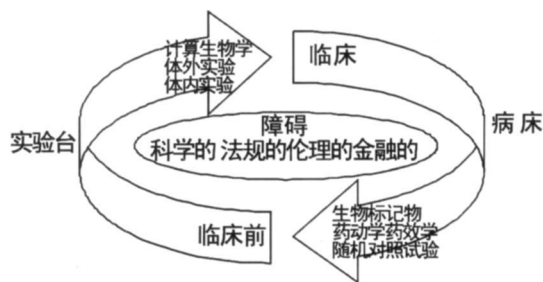


图 1 转化医学/药理学中的关系模式图

## 2 转化药理学是当前药物研发和临床治疗的迫切需求

尽管过去 10 年间药物研发模式有了巨大革新,但最终成功上市的新药品种仍很少,而研发成本较以往又更高了。由于新药研发的复杂性和风险在增加,现有的研发模式已不能很好地适应发展的需求。其中比较主要的问题是新药的研发在从基础研究向临床转化时遇到很大的阻力。这种阻力一方面是由于基础研究人员和临床医生的知识过于专门化,缺乏对新药研发过程的充分认识,彼此间缺乏沟通,另一个很重要的方面是由于药物发现阶段新技术的运用所带来的新问题。组合化学,高通量筛选和基因信息的运用使药靶和候选药物的数量大大增加,而其中的不少靶点又是从未经过人体测试的新靶点。不论这些靶标在动物实验中反应多么优异,也不能确保它们在人体中发挥作用<sup>[5]</sup>。事实上,临床试验的高失败率证实了这一点。因此,如何提高候选药物上临床的成功率,将基础研究中的成果成功地转化运用到临床上是亟待解决的问题。

[基金资助] 国家科技重大专项“重大新药创制”(2009ZX09303-002)。

[作者简介] 缪朝玉 (1965-), 女, 教授。Tel (021) 81871271, E-mail chaoyun\_ia@yahoo.com.cn.

药理学从本质上就是具有转化特性的学科,它是基础医学与临床医学的桥梁,也是药学与医学的桥梁,它的研究范围跨越了分子、细胞、动物研究和临床试验。因此,在当前提出转化药理学这一概念,就是为了强化药理学的转化功能。转化药理学的使命就是要借助各种最新的技术,如基因组学、蛋白质组学、生物信息学和人源化的动物模型,整合各个基础与临床学科的知识,建立更适合现代新药研发的药理模型、理论和方法,从而更有效地促进转化。最近正在组织实施的“国家科技重大专项:重大新药创制”中就有不少有关转化药理学技术平台建设的专题:药效学研究和评价技术平台,药物代谢动力学研究和评价技术平台,药物筛选技术平台,等等。这些都说明转化药理学是现今我国医药研发体系构建的迫切需求。

### 3 转化药理学面临的困难和对策

成功的转化药理学研究不仅需要克服诸如种属差异等科学上的困难,还需要跨越经济、伦理、法规和实际操作的障碍。这里主要从科学研究角度介绍目前国际上计算生物学、体外实验和体内实验三个方面实践转化药理学的新做法和尚待解决的困难。

**3.1 转化药理学在计算生物学方面的应用** 转化药理学在该方面的研究内容主要是发展和确证复杂的数学模型,使之能代表人类疾病和对治疗干预的响应。Bies等探讨了3种运用数学模型说明疾病发展过程和对治疗的响应的方法。Mager和Jusko拓展了药效学和药动学模型的转化,提出整合计算生物学、体外和体内临床前数据与相关的模型来使药物发现过程合理化。作者还强调了需要新的理论和实验方法来换算来源于动物实验的药效/药动模型,以便更准确地预测复杂的人体反应。

除了数学模型,计算生物学研究还可采用计算机筛选的模式(仿真筛选),它将会反复的评估化合物的大小、形状、价位是否能与潜在靶位上的活性位点结合。蛋白质组学和基因组学的最新进展使得现有的潜在药物靶位扩大到了5000个左右的数量,运用计算机筛选可大大提高化合物筛选的效率,进一步缩小了将来应用于体外实验筛选的化合物数目。计算机筛选需要基于靶位的三维结构信息的获得和质量。尽管这个障碍通常可被使用如X射线衍射晶体分析法和核磁共振波谱学方法所克服,但是仍需要整合蛋白质组学、基因组学的进展以及蛋白质建模上的进展,这可以使计算生物学工作者更好地决定活性位点包含的结构域和亚结构域。由于现今计算速度的能力的不断提升,计算生物学研究

可能将在提出体外实验假设包括全新的化学蛋白相互作用方面起到很大的作用。

**3.2 转化药理学在体外实验方面的应用** 众多的体外实验系统对治疗学和药理学的发展贡献很大。高通量筛选和药物代谢分析等技术是药物研发过程中已经建立起来的重要系统。近年来,很多大有前景的数据从包括干细胞等的体外实验系统中涌现。诱导多能干细胞(iPS)的研究进展避免了人的胚胎组织和卵母细胞的运用,克服了在干细胞研究领域的伦理问题和调控管制。由于这种方法可以快速建立一系列遗传信息不同的人的细胞谱系,因此使得基于不同人类细胞种群的多平台的药物高通量筛选成为可能。不仅如此,基于iPS的研究策略将大大推进个体化治疗的实行,并有助于阐明人类疾病的发生机制。

**3.3 转化药理学在体内实验方面的应用** 体内实验是基础和临床前研究的必不可少的部分,因为计算生物学和体外实验系统都无法完全模拟药效学和药动学在整体生物中的复杂性。长期以来,人们普遍认为药物在动物体内的处理具有保守性,因此在动物身上得到的数据是可以潜在转化的,然而事实证明并不完全如此。很多药动学研究显示,最主要的障碍来自于种间的药物代谢和分布差异。发展和利用转基因和嵌合体人源化小鼠或大鼠模型是一个跨越该障碍的方法。

最近,Muruganandan等报道了CYP人源化的动物模型的转化运用。CYP2D6人源化小鼠不仅准确描述了人体CYP2D6底物的药动学特点,而且还重建了人群中的表型多态性。Robertson等报道了运用人源化CYP3A4转基因小鼠模型很好地描述了临床上肿瘤介导的CYP3A4转录调节的改变,为临床现象提供了有力的机制解释,并有助于改进治疗方案。此外,在新药物靶标的转化研究中,肾素抑制剂的成功上市也有赖于转基因技术的运用<sup>[6]</sup>。肾素只能有效水解同一种属的血管紧张素原,否则,肾素的水解作用很差或缺乏。因此,体外测试有效的人肾素抑制剂,很难在常规应用的大鼠等动物上测试药效,只能应用与人很接近的灵长类动物,如狨来测试药效。这使得药物研发早期阶段(先导药发现、优化、动物实验)非常困难。1992年研发成功的双转基因大鼠改变了这一困难局面。该大鼠整合了人类肾素基因和人类血管紧张素原基因,在大鼠身上建立了人类肾素血管紧张素系统,是测试新一代肾素抑制剂非常有用的动物模型。

美国食品药品监督管理局的动物法规中指出,当临床研究不符合伦理和没有可行性时,仅在动物模型

上证实有效的药物也是有获批可能性的。因此发展更高级的人源化动物模型是十分必要的, 它会使临床前研究有更好的预测和应用价值, 也能使人们能更确切地解释人体对药物的反应和分布。

**3.4 促进转化药理学的其它举措** 为了促进转化药理学的发展, 还有一些举措值得关注和借鉴。美国国家卫生研究院在临床和转化学科中创立了学院卫生中心, 并通过实现转化研究核心服务来促进和增强转化研究。类似的一些学术刊物的发表方向也在进行调整。比如, 《临床药理学和治疗学》(Clinical Pharmacology & Therapeutics)杂志以往主要关注人体药理学的工作, 最近该杂志新开辟了转化药理学等栏目, 这为展示和整合基础与临床研究的新进展提供了舞台。

#### 4 转化药理学人才的培养

由于转化药理学尚处于起步阶段, 其人才培养还没有一个成熟的模式。但国际上许多国家已在积极探索和改革, 为迎接新一轮的医学生物学模式变革做准备。

转化药理学对人才的知识结构要求较高, 现在的高等教育培养模式不适应转化人才的培养需求。转化药理学人才既需要对新药研发过程有充分的认识, 还需要了解和掌握除药理学以外相关学科先进的技术方法。因此转化药理学的教育主要针对已掌握基本的药理学和医学知识的本科以及研究生阶段的学习。现在的教育模式相对转化药理学人才的素质来说主要有两点不足: ①转化药理知识和技能的缺乏; ②转化药理课题的缺乏。针对以上情况, 笔者提出以下几种建议供探讨。

**第一, 增设转化药理学课程。** 转化药理学的知识概念不同于基础的药理课, 它更侧重于新药研发的整个过程, 不是对药理知识的被动理解和记忆, 而是以新药研发为导向的一种对药理知识和其它相关学科知识, 以及最新技术的整合和运用。因此, 可以对学过药理学的本科生, 尤其是研究生, 甚至相关科研人员, 开展以讲座、选修课、必修课形式的转化药理学课程。

以丹麦一所大学对博士生开设的转化药理学课程为例, 它包括以下几部分的内容。总体分为 25 h 的讲座课程和 25 h 的见习课程。讲座课程包括: ①药物发现阶段(从如何选择和确证药靶到成为临床前候选药物的各个过程)。②临床前药物研发阶段(包括工艺放大、药学质量研究和毒性研究)。③临

床药物研发阶段(包括 I、II、III、IV 期临床试验)。

④法规事务。⑤销售(药物发现各个阶段销售的重要性)。见习课程主要包括: ①运用计算机对生物分子进行基本的三维结构操作以及结构优化。②从构想到生物科技公司。

**第二, 探索药理学和转化需求学科的联合培养模式。** 转化药理学既然要利用整合交叉学科的最新技术方法实现转化功能, 因此很可能在短时间内无法由药理学工作者独立完成。比如, 前面提到的发展和确证复杂的数学模型, 使之能代表人类疾病和对治疗干预的响应。这一课题显然对医学背景的研究难度很大。针对转化药理学培养的实际需求, 可以招募数学专业背景的研究生或采取联合培养的模式, 或许可以更快的达成目标。

**第三, 增加转化药理学研究课题和交流平台。** 培养转化药理学人才, 应在本科生的第二课堂和研究生的科研选题中设置更多的转化药理学研究课题。积极开辟转化药理学的交流平台, 比如建设专门的网站、召开转化药理学会议, 增加转化药理学刊物等。这些都有助于普及转化药理学的相关知识和发展动态, 并为学生寻找感兴趣的转化药理学课题提供便利。

综上所述, 转化药理学是现代药物研发与医学模式转变的必然要求, 它所带来的从实验室到临床的变革既是机遇又是挑战。我们必须抓住机遇, 尽快普及转化药理学理念和知识, 以转化药理学为导向开展科研和教育改革工作, 使我国的医药研发体系和人才培养更适应新时代的要求。

#### 【参考文献】

- [1] Geller RB, Kap JE. Adult acute leukemia: a need for continued translational research[J]. Blood, 1994, 84(11): 3980
- [2] Genaghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422
- [3] Zerhouni E. Medicine: The NH Roadmap[J]. Science, 2003, 302(5642): 63
- [4] Anger G, Piquette-Miller M. Translational pharmacology: harnessing increased specialization of research within the basic biological sciences[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(6): 797
- [5] Hurko O. Future drug discovery and development[J]. Mol Genet Metab, 2010, 100(Suppl 1): S92
- [6] Jensen C, Herold P, Bunnner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(5): 399

[收稿日期] 2010-08-09

[修回日期] 2010-09-08