

现代药物研发“漏斗式”递减困境如何破？

——关于药物倒溯开发模式的思考

● 罗成

据报道，截至2024年1月2日，全球共有22825款药物正在开发，同比增长7.2%。但与此相伴的是管线药物的新一轮淘汰，2023年全球新增5428款研发药物，同时有3895款候选药物退出在研管线。这意味着一年中管线药物的流失率相当高，而且相当一部分在研药物退出市场导致前期研发投入付诸东流，例如阿尔茨海默病药物Aduhelm、厌食抗肥胖药物Acompla、抗血栓药物Effient等。

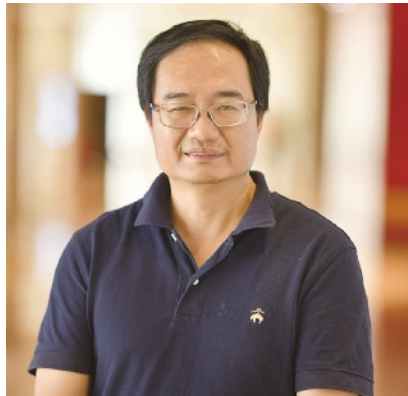
药物研发是一个复杂且充满挑战的过程。现有的药物研发模式具有长周期、高风险、高投入等特点。通常成功研发出一款新药需要超过10年时间、10亿美元的成本，这也被业界称为药物研发的“双十定律”。

创新药物倒溯开发理念，不同于“从头开始”的创新药物研发策略，而是直接切入满足临床一期安全性初步要求、具备临床二期有效性苗头的食用级农产品，再结合创新药物研发技术方法，倒溯药物的有效成分和疗效，从而突破现代药物研发“漏斗式”递减模式的困境，同时推动当地经济社会发展。

有效结合 循证医学和现代医药技术

回顾历史，很多经典药物是因社会变革或时代机遇而在大量人群中发现疗效并被广泛运用。如青霉素的迅速发展，就与“二战”时局的推动作用息息相关。青霉素在显著改善多位患者的感染症状后，因控制伤口感染的奇效被大规模运用于军队伤员，大大提高了伤员的生存率，从而为后来广泛用于全球范围内的细菌感染患者奠定了坚实的实践基础。

这表明，一方面，新药的研发离不开在大量人群中的药效验证。另一方面，这些特定历史阶段的创新药物开发模式与同一时期的人类疾病谱相适应，不仅为人类健康提供了保障，而且蕴含着朴素的循证医学理念。与传统治疗方式相比，循证医学考虑到人体内环境的复杂性，既注重



罗成 作者供图

个人临床经验，又积极参考现有的研究依据，使传统医学实践更完善、更科学。

当前，随着监管机制的完善和生命至上理念的深入人心，大规模人群验证变得越来越困难。然而以安全性为前提，有效结合循证医学和现代医药技术，或许是实施规模化验证，快速开展人或临床动物模型试验的重要前提，或可成为加快新药研发的一条捷径。

探索快速经济的 药物筛选和研发新模式

从战略高度和全局角度来看，新机制、新靶点的原创发现和生物医药的关键核心技术突破，是创新药物推陈出新的动力之源。据报道，几乎所有排名前20位的跨国制药公司管线中50%以上的新药都是作用于新靶点或新机制，而我国的药物研发多集中于

成熟靶点。我国相关机构在关键核心技术的知识产权体系建设方面也与跨国制药公司存在一定差距，在传统创新药物研发赛道仍处于跟跑状态。

传统的创新药物研发和产业化是一个充满不确定性和风险的领域。药物的商业失败不仅对企业产生影响，还可能对患者、医疗专业人员和整个行业产生深远的影响。拓展药物研发的新赛道，降低研发周期和资金成本，将成为现有路径的有益补充。

近年来，生物医药产业进入“资本寒冬”，国内创新药行业热度快速降温，大规模药物发现和筛选领域的投入锐减。因此，探索以安全为基础、以难治疾病的临床需求为目标的快速经济的药物筛选和研发新模式，有望开辟创新药物产业的蓝海。

药物倒溯开发模式 将研发“起跑线”前移

“药食同源”的哲学思想为药物研发提供了一个新的思路——从具有千百年食用历史、高安全性的食用农产品出发，结合循证医学，探索其在药用方面的合理性和可行性。

这些千姿百态的食用农业产品或衍生品可能含有治疗疾病的潜在天然药物或生物活性成分，包括一些当前研究较少的药用暗物质，如多肽、多糖、小核酸等。当传统的药物研

发还在追求先“候选”再“遴选”的研发思路，药物倒溯开发模式已将“起跑线”前移，直接与具有安全性的多肽、多糖、小核酸等药物模态对话。这些与人体相容性较好的新型药物分子模态具有广阔的应用前景。根据临床具体需求与作用机制研究，验证其在疾病治疗中的效果和安全性，有助于探索从药物开发任意阶段实现临床使用的新路径。

中国原生的农业种质资源约占全世界的20%，许多农业物种包括一些濒危种质资源在民间具有悠久的历史，为药物开发提供了丰富的种质资源宝库。因此，要瞄准有临床需求的难治性疾病，以安全为基础，将食用农产品或农业废弃物药材化，探索大动物实验筛选或疾病规范临床的“快进”模式，以摆脱新药研发时间长、风险高和投入大的窘境。

整体而言，中国创新药物研发已步入快速追赶和模式转型的关键阶段，我们应立足于临床需求和用药安全，凝练人类社会健康实践的精华，加强现代医药等多学科协作、探索创新药物开发新模式，推动医疗服务的进步，助力我国从“医药大国”迈向“医药强国”，为人类健康事业贡献中国力量。

(作者系中国科学院上海药物研究所研究员)

延伸阅读

我国“药食同源”物质活性成分提取及应用

多糖：多糖是由超过10个单糖基经过 α -或 β -糖苷键聚合、脱水形成的天然高分子化合物，是一类重要的信息分子，在有机体中参与多种生命活动，具有抗氧化、抗肿瘤、降血糖以及调脂等作用，发展前景广阔。多糖制备提取包括微波提取法、超声辅助法和复合酶解法。

皂苷：皂苷是一种植物配糖体，是天然植物中具有的生物活性成分之一，由甾体骨架与三萜或甾体糖苷配基连接组成。据统计，一半以上天然植物

中含有皂苷，越来越多的研究揭示了其在降血糖、抗抑郁、抗癌等方面具有良好的发展前景。皂苷制备提取包括微波提取法、超声辅助法和酶提取法。

黄酮：黄酮类化合物来源广泛，主要分布于水果、蔬菜、茶、谷物、植物根茎、花中，大部分来源于色彩鲜艳的花卉、水果和树叶。黄酮类化合物具有许多高价值的生物学功能，包括降血糖、抗氧化、抗炎等，有益于人体疾病的治疗和预防。黄酮制备提取

包括乙醇浸提法、微波辅助提取法和超声辅助提取法。

近年来，关于药食同源物质的研究逐渐成熟并取得了一定的成绩，但还存在以下三个问题：对于其他活性成分的研究有待进一步深入；提取方法较单一，提取率仍有一定的提升空间；对活性成分的作用机理研究不够透彻，部分仍处于推断阶段。因此，提高活性成分提取率、明确作用机制、发挥其功效是今后研究的重点。