

2018 年药物代谢和药物动力学国家自然科学基金资助项目简介

曾 苏(浙江大学药物代谢和药物分析研究所, 杭州 310058)

摘要: 本文对 2018 年批准的药物代谢和药物动力学学科国家自然科学基金 30 个资助项目进行分析和分类, 总结其重要研究方向, 为药物代谢和药物动力学科研人员撰写和评审国家自然科学基金项目提供参考, 以期为我国药物代谢和药物动力学研究提出和选出高水平项目, 从而加快追赶国际先进水平。

关键词: 药物代谢; 药物动力学; 国家自然科学基金; 资助项目

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)04-0389-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.001

引用本文: 曾苏. 2018 年药物代谢和药物动力学国家自然科学基金资助项目简介[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 389-391.

Introduction to the Projects Funded by the National Natural Science Foundation for Drug Metabolism and Pharmacokinetics in 2018

ZENG Su(Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: The 30 projects funded by the National Natural Science Foundation (NSFC) approved in 2018 were analyzed and classified in the field of drug metabolism and pharmacokinetics (DM/PK), and the important researches were summarized to provide references for DM/PK researchers when they write and review the NSFC projects with a view to putting forward and selecting the high level projects for the DM/PK study in China to speed up the international advanced level.

KEYWORDS: drug metabolism; pharmacokinetics; National Natural Science Foundation; funded grants

药物代谢和药物动力学(drug metabolism and pharmacokinetics, DM/PK)是研究药物吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME)特征及其调控机制的一门学科, 不仅贯穿新药研发的全过程^[1], 还与临床合理用药和疾病密切相关^[2-4]。余露山等^[5]总结和分析了 2010—2015 年国家自然科学基金委员会(National Natural Science Foundation of China, NSFC)批准资助的药物代谢和药物动力学研究项目情况, 并展望了学科发展趋势。本文通过对 2018 年获批的 DM/PK 学科(H3110)NSFC 项目进行分析, 总结其重要研究方向, 为 DM/PK 科研人员撰写和评审 2019 年 NSFC 项目时提供参考, 以期为我国 DM/PK 研究提出和选出高水平项目, 加快追赶国际先进水平。

1 概况

NSFC 共批准资助 DM/PK(H3110)项目 30 项, 其中重点项目 1 项(3.3%)、面上项目 9 项(30%)、

青年科学基金 17 项(56.7%)和地区基金 3 项(10%), 见图 1。除间接经费外, 直接经费资助的总额度为 1 232.5 万, 其中重点项目 294 万(23.9%)、面上项目 477 万(38.7%)、青年科学基金 357.5 万(29.0%)和地区基金 104 万(8.4%), 见图 2。

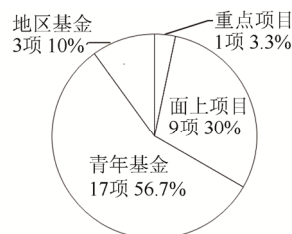


图 1 2018 年获批 DM/PK 项目分类

Fig. 1 Classification of DM/PK projects approved in 2018

2 主要研究方向

2.1 疾病状态下药物代谢酶和转运体的调节机制和药物干预研究

药物代谢和转运过程中受到很多因素的影响, 包括内部因素(如生理学、病理学因素)和外部

因素(如饮食、环境),还与疾病的发生、发展和治疗密切相关,是国际上研究的热点^[2-4]。特别是疾病对药物代谢酶和转运体的活性有重要影响。

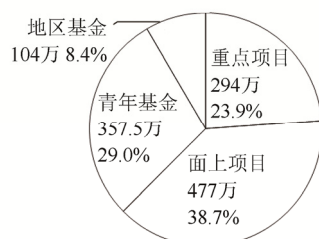


图2 2018年获批DM/PK项目资助经费

Fig. 2 Approved funding for DM/PK projects in 2018

2018年有关疾病状态下药物代谢酶和转运体的调节机制和药物干预研究的项目有8项,占获批DM/PK项目的26.7%。如基于肝癌患者CYP2E1活性增高研究CYP2E1特异性抑制剂,肝损伤引起脑内药物转运体-药物代谢酶联盟失衡及其对脑内药物处置改变的贡献,肝癌组织OATP1B1的表达与调控对其介导药物转运功能及药物疗效影响的研究,SLC7A11转运体调控结直肠癌细胞氧化-抗氧化平衡与卡培他滨临床耐药机制研究,基于细胞药代动力学的非酒精性脂肪肝中P450s代谢调控机制研究,非酒精性脂肪肝致OAT2、ENT1表达下调改变恩替卡韦康HBV药效研究,脑多巴胺D2受体介导的CYP/ciRS-7/miR-7信号轴在PD模型中调控 α -SYN聚集的作用及机制,肿瘤细胞代谢异质性与实体瘤内抗肿瘤药物PK-PD的关联关系等。

2.2 基于药物代谢和转运的毒性和药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)机制研究

药物代谢和转运可以改变药物的毒性,导致毒性增加或降低。另外,2种或2种以上药物同时或前后序贯用药时,在ADME各个环节可能发生相互作用,使疗效增强甚至产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败。因此,药物的毒性和DDI是药物成药性的重要考察指标,对新药研发和临床合理用药均具有重要的临床意义^[6-7]。

2018年有关基于药物代谢和转运的毒性和DDI机制的研究项目有6项,占获批DM/PK项目的20.0%。如基于细胞色素P450介导的有毒呋喃萜类化合物肝损伤机制研究、基于呋喃环代谢活化的乌药醚内酯引发CYP2C9机制性失活机制研

究、吡咯里西啶生物碱反应性代谢产物形成DNA-DNA&DNA-Protein交联结合反应、THP选择性抑制背根神经节转运体减轻奥沙利铂神经毒性研究、基于药物代谢和转运的药物相互作用研究,转运体介导哌拉西林/他唑巴坦及亚胺培南/西司他丁发生增效减毒药物相互作用的分子药代动力学机制等。

2.3 体内外活性分子的药物代谢和转运机制研究

药物代谢和转运可改变药物的ADME行为,研究内源性和外源性活性分子的药物代谢和转运机制,可以为药物设计及结构修饰和成药性、药物制剂开发提供依据^[1,8]。

2018年有关体内外活性分子的药物代谢和转运机制研究项目有5项,占获批DM/PK项目的16.7%。如AhR对于间充质干细胞体内动力学的影响及其机制研究、内源性生物活性物质 β -咔啉类生物碱在动物体内的生物合成、转运和代谢机制研究、“UGT2B10酶-外排转运体”通路调节生物碱代谢与处置的作用机制研究、CAR-HNF1A/HNF4调控网络对新生鼠苯巴比妥暴露诱导II相酶长期表达的作用及机制、香豆素类化合物抑制CYP1A亚型酶活性的构效关系及其机制研究等。

2.4 纳米药物的代谢和转运机制研究

纳米药物的研究方兴未艾,但是对其代谢和转运机制研究较少也不深入。纳米药物不仅仅是尺寸很小,而且在体内的ADME过程、与药物代谢酶和转运体的作用,也与常规尺寸药物有很大的不同,因此,需要采用新思路、新方法和新模型,研究纳米药物的药物动力学及其机制,以助推我国纳米药物的研发^[9-10]。

2018年有关纳米药物的代谢和转运机制研究项目有3项,占获批DM/PK项目的10.0%。如姜黄素纳米粒子调控ABC转运体抑制癫痫耐药性的作用和机制研究、聚合物纳米胶束对淫羊藿黄酮类化合物代谢特征的影响及其抗肿瘤药效物质基础研究、基于CHaC功能化修饰的姜黄素靶向转运体胶束的构建及其抗阿尔茨海默病研究等。

2.5 基于药物代谢和转运的生物标志物研究

生物标志物研究是生物医药领域研究的热点,不仅与疾病的诊断、治疗和预后有关,也与药理活性和毒性有关,因此,基于药物代谢和转

运机制, 可以从新的角度开展生物标志物研究, 丰富生物标志物的类型^[2,11-13]。

2018 年基于药物代谢和转运的生物标志物研究项目只有 1 项, 即“从蛋白结合型尿毒素中筛选肾小管 OATs-MRPs 通道功能评价的特异性标志物”, 占获批 DM/PK 项目的 3.3%。

3 展望

从 2018 年药物代谢和药物动力学国家自然科学基金资助项目的分析和简介中可以看到, 我国与国际 DM/PK 的主要研究方向一致。具体来说, DMPK 需要创建新方法和新模型, 加强与药物靶标、药效、毒性、临床合理用药的融合研究, 加强药物代谢酶和转运体的调控机制研究; 加强靶组织、靶器官和细胞内的药物分子与药物代谢酶和转运体的相互作用; 关注人肠道菌对药物 ADME 和疗效的影响; 关注药物与内源性活性分子代谢和处置的交互作用^[5,14]。对于与药物治疗疾病相关的药物代谢酶和转运体, 通过研究药物体内处置过程的一些关键因素(如药物代谢酶和转运体、肠道微生物等)与疾病发生、发展及药物干预过程的相互作用及其分子调节机制, 发现药物作用新靶点或者生物标志物^[13], 为研发新药和发展新的治疗方案提供科学依据。

REFERENCES

- [1] 刘瑶, 洪岚, 余露山, 等. 创新药物转化研究中 ADME 的评价 [J]. 药学报, 2011, 46 (1): 19-29.
- [2] LIU Y, ZHENG X, YU Q, et al. Epigenetic activation of the drug transporter OCT2 sensitizes renal cell carcinoma to oxaliplatin [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(348): 348ra97.
- [3] SUN J, WEN Y, ZHOU Y, et al. P53 attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by regulating drug-metabolizing enzymes and transporter expression [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 536-547.
- [4] GAO N, LI J, LI M R, et al. Higher activity of alcohol dehydrogenase is correlated with hepatic fibrogenesis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 367(3): 473-482.
- [5] 余露山, 毕惠娣, 郝海平, 等. 药物代谢和药物动力学国家自然科学基金项目分析及其基础研究的发展与展望 [J]. 药理学进展, 2016, 40(5): 358-362.
- [6] USFDA. *In vitro* metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies guidance for industry [S]. 2017.
- [7] USFDA. Clinical drug interaction studies - study design, data analysis, and clinical implications guidance for industry [S]. 2017.
- [8] 曾苏, 周权, 余露山, 等. 药物代谢学[M]. 杭州. 浙江大学出版社, 2008.
- [9] FAROUK F, SHAMMA R. Chemical structure modifications and nano-technology applications for improving ADME-Tox properties, a review [J]. Arch Pharm (Weinheim), 2019, Doi: 10.1002/ardp.201800213.
- [10] PAN Y, ONG C E, PUNG Y F, et al. The current understanding of the interactions between nanoparticles and cytochrome P450 enzymes [J]. Xenobiotica, 2018 Sep 12: 1-14. Doi: 10.1080/00498254.2018.1503360.
- [11] YE C, HAN K, LEI J, et al. Inhibition of histone deacetylase 7 reverses concentrative nucleoside transporter 2 repression in colorectal cancer by up-regulating histone acetylation state [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(22): 4209- 4217.
- [12] YU Q, LIU Y, ZHENG X, et al. Histone H3 Lysine 4 trimethylation, Lysine 27 trimethylation, and Lysine 27 acetylation contribute to the transcriptional repression of solute carrier family 47 member 2 in renal cell carcinoma [J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(1): 109-117.
- [13] 国家自然科学基金委员会. 2018 年度国家自然科学基金项目指南[M]. 北京. 科学出版社, 2018: 114-115.
- [14] 国家自然科学基金委员会. 2019 年度国家自然科学基金项目指南[M]. 北京. 科学出版社, 2019: 73.

收稿日期: 2019-01-31

(本文责编: 曹粤锋)