

• 专题:双清论坛“组合靶标与研创药物” •

DOI: 10.3724/BNSFC-2025-0089

国家自然科学基金组合靶标药物研究资助概况与展望

郑楠^{1,2} 汤江江^{1,3} 韩立炜^{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,北京 100088

3. 西北农林科技大学 化学与药学院,杨凌 712100

[摘要] 2025年3月国家自然科学基金委员会医学科学部召开第399期双清论坛“组合靶标与原创药物”,为组合靶标药物基础研究的前瞻性布局提供了坚实的理论支撑。本文系统梳理了2015—2024年国家自然科学基金在药理学(H34)、药理学(H35)领域组合靶标药物研究的申请和资助情况。研究显示,十年间组合靶标药物相关项目资助数量与经费整体呈不断增长趋势,研究方向聚焦药物联合应用、多组分药物、单一组分多靶标药物三大类型,覆盖恶性肿瘤、感染性疾病、神经精神疾病、心脑血管疾病等复杂疾病,主要分布在药剂学、合成药物化学、抗肿瘤药物药理等研究领域。文章指出了当前组合靶标药物研究在靶标发现、分子设计、制剂递送、临床转化与监管评价等环节面临的关键瓶颈,结合我国临床资源优势、人工智能与高通量筛选等前沿技术变革、中医药与天然药物多靶标特色,从临床价值导向、创新技术赋能、天然药物研发经验借鉴等维度提出未来发展方向,为国家自然科学基金优化组合靶标药物领域资助布局、助力我国原创药物高质量发展提供科学参考。

[关键词] 国家自然科学基金;药理学;药理学;组合靶标药物

在过去几十年中,药物发现的研究大部分集中于设计或寻找作用于单一靶标的高选择性的药物分子,但一些多病因疾病如恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病、免疫性疾病等,是由复杂的病理网络和环节调控,干预其中一个靶标或环节往往不能改变疾病的整体状态^[1,2]。当疾病的一条通路被抑制时,机体可能会激活另一条相关途径,以维持疾病的稳定,按照单靶标药物“一种疾病,一个靶标,一种治疗药物”的常规模式则难以奏效。因此,对于复杂病因的疾病,单靶标药物常常难以调控疾病的整体网络且可能产生毒性,而组合靶标药物则有望解决这一问题。

组合靶标药物是指针对特定疾病,通过调控组合靶标(包括两个及以上不同靶标的组合)而产生增效减毒等协同效应的药物组合^[3]。组合靶标药物可以来源于已上市药物和候选化合物等,包括化学合成药物、天然药物、中药、人体及细菌活性物质等,成药形式可以是两个及以

上不同化学实体的组合^[4],也可以是作用于多个靶标的单一药物分子(如不同药效团组合、双特异性抗体等)^[5]。目前已有组合靶标药物在临床上取得良好的治疗效果并被广泛应用;如抗心衰药物Entresto是沙库巴曲(一种脑啡肽酶抑制剂)和缬沙坦(一种血管紧张素II受体阻断剂)的组合复方,一方面抑制脑啡肽酶、减少利钠肽的降解,另一方面阻断血管紧张素II对心血管的不良作用,通过两种不同的机制共同作用,以改善心力衰竭患者的心脏功能^[6];抗精神分裂症药物KarXT(Cobenfy)由占诺美林(M1/M4选择性毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂)和曲司氯铵(非中枢神经系统渗透性、非选择性毒蕈碱拮抗剂)组成,在激活大脑中的毒蕈碱型乙酰胆碱受体的同时,减少对外周毒蕈碱型乙酰胆碱受体的作用^[7];抗肿瘤药物卡度尼利单抗(PD-1/CTLA-4 双特异性抗体)双重阻断程序性死亡受体1(Programmed cell Death protein-1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(Cytotoxic T-Lymphocyte-

收稿日期:2025-09-30; 修回日期:2025-12-11

* 通信作者,Email:hanlw@nsfc.gov.cn

引用格式: 郑楠,汤江江,韩立炜. 国家自然科学基金组合靶标药物研究资助概况与展望. 中国科学基金,2026,40(2):313-324.

Zheng N, Tang JJ, Han LW. Overview and perspectives of funding for combinatorial target drugs by the national natural science foundation of China. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2026, 40(2): 313-324. (in Chinese)

Associated protein-4, CTLA-4)作用于T细胞活化的不同阶段,协同增强抗肿瘤免疫反应^[8]。可见,相比单靶标药物,组合靶标药物可以作用于疾病中具有内在联系的多个靶标,从而发挥协同作用,产生更好的疗效和更小的不良反应。

近年来,从国家自然科学基金项目申报情况可以看出,国内的药学科研究人员越来越关注多靶标及组合靶标药物的研究。本文总结了国家自然科学基金近十年(2015—2024年度)药理学(学科代码H34)和药理学(学科代码H35)领域对组合靶标药物研究项目的资助情况,分析获资助项目的整体情况、研究方向和发展趋势,以期对组合靶标药物研究提供参考。

1 药理学和药理学领域对组合靶标药物研究项目的资助概况

1.1 药理学领域对组合靶标药物研究项目的资助概况

2015—2024年的十年间,国家自然科学基金药理学领域共资助组合靶标药物相关研究项目471项,占药理学学科资助项目总数(3 695项)的12.7%;累计资助直接经费19 320.08万元,占药理学学科资助项目总经费(198 459.7万元)的9.74%。在二级代码分布方面,相关资助项目在药剂学(H3408)领域有295项,合成药物化学(H3401)领域有104项,天然药物化学(H3402)领域有22项,其他领域有50项,分别占十年间相应领域申请数量的6.7%、2.0%、0.5%和0.7%。相关研究项目涵盖国家自然科学基金大部分项目类型(图1)。其中,面上项目169项、青年科学基金项目(C类)251项、地区科学基金项目29项,资助经费

16 529.08万元(占比85.6%);青年科学基金项目(A类)(原国家杰出青年科学基金项目)2项(2017年和2019年),资助经费750万元;重点项目1项(2021年),资助经费291万元;应急管理项目2项、专项项目6项,资助经费328万元;联合基金项目3项,资助经费770万元;国际(地区)合作研究与交流项目7项,资助经费634万元;以及海外及港澳学者合作研究基金项目1项,资助经费18万元。上述项目分布于137家依托单位。从项目数量变化趋势看,除个别年份(2022年和2023年)波动外,组合靶标药物研究项目的资助数量基本呈现逐年增加趋势,2024年获资助项目数量(66项)与2015年(38项)相比增加了73.7%。与之相对应,组合靶标药物研究项目的资助经费除个别年份(2022年和2023年)波动外,亦呈现逐年增加趋势,2024年获资助项目经费(2 589万元)是2015年(1 454.4万元)的1.78倍;其中2021年资助经费为2 850万元,与该年度1项重点项目、1项专项项目和1项国际(地区)合作研究与交流项目获得资助有关。

1.2 药理学领域对组合靶标药物研究项目的资助概况

2015—2024年,国家自然科学基金在药理学领域共资助组合靶标药物相关研究项目410项,占药理学学科资助项目总数(3 455项)的11.9%;累计资助直接经费16 344.6万元,占药理学学科资助项目总经费的10.1%。在二级代码分布方面,相关资助项目在抗肿瘤药物药理(H3505)领域有240项,临床药理(H3511)领域有61项,药物代谢与药物动力学(H3510)领域有36项,抗感染药物药理(H3506)领域有24项,其他领域有49项,分别占十年间相应领域申请数量的4.6%、3.0%、2.3%、2.3%和0.5%。相关

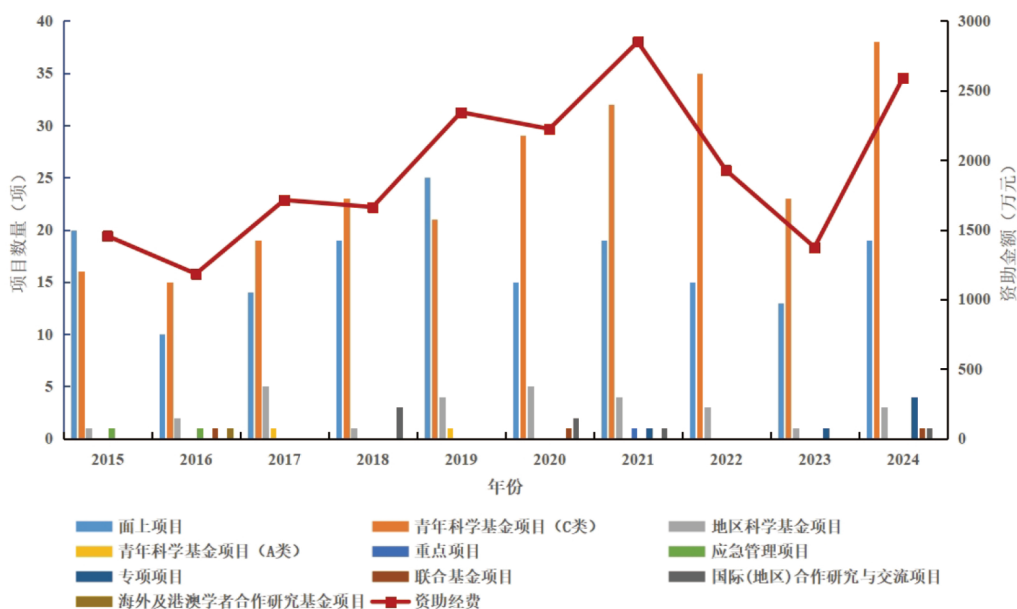


图1 国家自然科学基金药理学领域组合靶标药物研究相关项目资助情况
Fig.1 NSFC Funding for Combinatorial Targeted Drug Research in Materia Medica

研究项目涵盖国家自然科学基金大部分项目类型(图2)。其中,面上项目158项、青年科学基金项目(C类)218项、地区科学基金项目22项,资助经费14 733.6万元;重点项目4项,资助经费1 117.0万元;应急管理项目及专项项目4项,资助经费60万元;联合基金项目1项,资助经费260万元;国际(地区)合作研究与交流项目3项,资助经费174万元。上述项目分布于111家依托单位。从项目数量变化趋势看,除个别年份(2019年和2023年)波动,组合靶标药物研究项目的资助数量基本呈现逐年增加趋势,2024年获资助项目数量(55项)是2015年(18项)的三倍多。与之相对应,组合靶标药物研究项目的资助经费除个别年份(2018年和2019年)波动外,亦呈现逐年增加趋势,2024年获资助项目经费(2 482万元)是2015年(601.9万元)的四倍多;其中2018年资助经费为2 088.5万元,与该年度2项重点项目获得资助有关。

2 药物学和药理学领域组合靶标药物研究资助项目的主要研究方向

组合靶标药物按照药物组成特点大致可划分为三类:药物联合应用、多组分药物和单一组分多靶标药物。2015—2024年药理学(H34)和药理学(H35)领域在药物联合应用方向资助项目359项,多组分药物方向资助项目289项,单一组分多靶标药物方向资助项目233项,分别占十年获资助项目总数(7 150项)的5.0%、4.0%和3.3%。

2.1 药物联合应用

药物联合应用被广泛用于多种复杂疾病的治疗,是为了达到治疗目的而采用两种或两种以上药物同时或先后应用,通过药物之间的协同作用提高治疗效果,降

低不良反应,减少耐药性,或针对复杂疾病的不同病理机制进行综合治疗^[9]。申请项目的研究对象通常来源于已上市药物、候选化合物等。联合用药研究是药理学领域的一个重要研究分支,研究内容涉及药物相互作用、临床疗效提高以及不良反应减少等方面,药理学相关研究(346项)占该方向获资助项目总数(359项)的96.4%。从项目的申请代码看,抗肿瘤药物药理(H3505, 206项)、临床药理(H3511, 58项)、药物代谢与药物动力学(H3510, 33项)和抗感染药物药理(H3506, 18项)获资助项目较多,分别占该方向获资助项目数的57.4%、16.2%、9.2%和5.0%(图3A),这与联合用药方案在抗肿瘤和抗感染治疗中被广泛应用,临床药理学学科和药物代谢与药物动力学学科较多涉及药物相互作用、个体化用药、药物不良反应研究有关。从项目研究的疾病类型看,联合用药相关获资助项目主要集中于恶性肿瘤和感染性疾病,分别占该方向获资助项目数的81.9%和8.1%(图3B)。肿瘤发病机制复杂,具有异质性且耐药问题严重,有研究发现约8.9%的恶性肿瘤病例可能从联合治疗中获益,尤其是具有高突变负荷的肿瘤^[10];另一方面,肿瘤治疗方式多样,涵盖了化疗、靶向治疗、免疫治疗等,因此如何通过优化设计联合用药策略发挥多靶标协同作用,一直是抗肿瘤新药研发、临床用药的热点与难点。对于感染性疾病,由于其发病率高,常涉及多种病原体的混合感染,且随着抗生素的广泛使用,耐药性病原体不断增加,因此,面对复杂感染的治疗需求,随着抗感染新药不断涌现,联合用药研究成为感染性疾病治疗的重要方向^[11]。

联合用药的药理学研究基于对药物作用机制、药代动力学、药效动力学及疾病发展规律的深入解析,设计

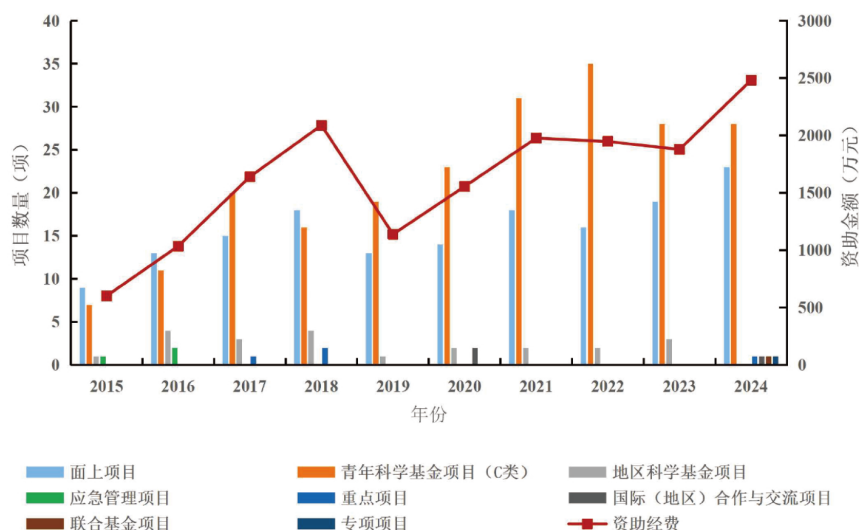


图2 国家自然科学基金药理学领域组合靶标药物研究相关项目资助情况
Fig.2 NSFC Funding for Combinatorial Targeted Drug Research in Pharmacology

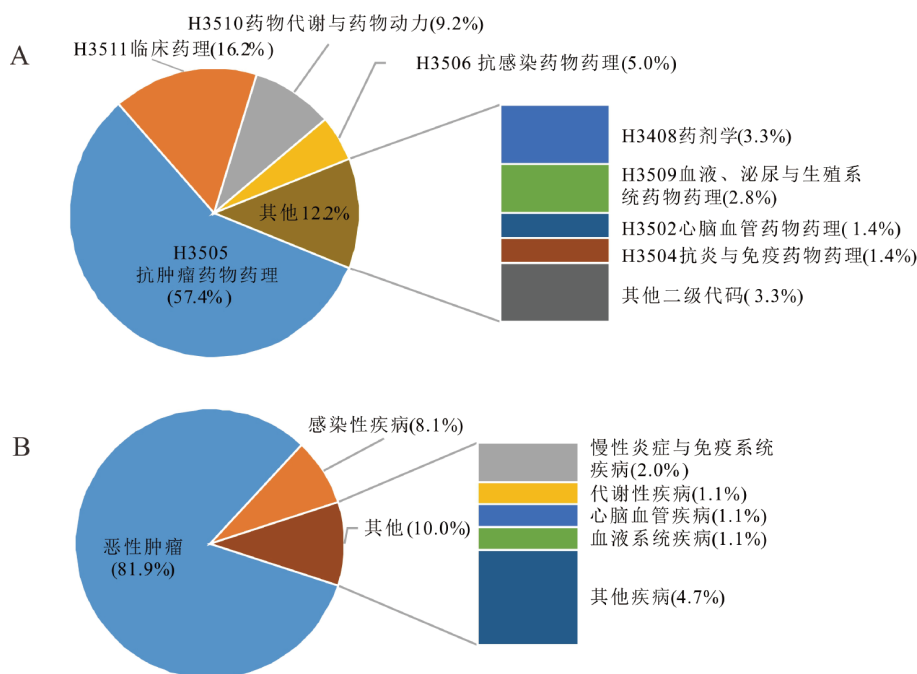


图3 国家自然科学基金药物联合应用研究方向获资助项目二级学科代码(A)及疾病种类(B)分布

Fig.3 Distribution of Secondary Discipline Codes (A) and Disease Types (B) of Funded Projects in the Research Direction of Drug Combination Application Supported by NSFC

科学的联用方案,达到减少治疗抵抗、提高疗效以及减少毒副作用等目的。

(1)通过联合使用不同机制的药物组合,延缓或降低病原体或肿瘤细胞对单一药物产生治疗抵抗的风险。近十年,减少治疗抵抗是药物联用研究获资助最多的方向,共获资助200项,占总资助项数的55.7%。有些项目通过多靶标协同抑制阻断耐药通路,如项目“PARPi联合PD-1抑制剂通过cGAS信号通路逆转放疗抵抗的机制研究”发现激活环鸟苷酸—腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP Synthase, cGAS)可以增强直肠癌的放疗敏感性,而持续激活cGAS又可能通过上调程序性死亡配体1(Programmed cell Death Ligand 1, PD-L1)表达,抑制肿瘤免疫,促进放疗抵抗发生,因此提出通过同时抑制DNA损伤修复和激活抗肿瘤免疫,逆转直肠癌放疗抵抗的新策略。有些项目通过分析造成耐药的药代动力学过程(吸收、分布、代谢、排泄),选择可调节药代过程的联用药物,提升目标部位的药物浓度,如项目“缺氧介导肾细胞癌中有机阳离子转运体OCT2表达抑制的机制及逆转耐药研究”围绕缺氧诱导因子(Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1)、DNA甲基转移酶(DNA Methyltransferases, DMT)等相关因子探究缺氧对肾细胞癌中有机阳离子转运体2(Organic Cation Transporter 2, OCT2)表达抑制的作用,获得能逆转低氧条件下肾细胞癌化疗耐药的“HIF抑制剂—DNMT抑制剂—OCT2底物类抗癌药物(Oxa)”三元联合用药新方案。

(2)通过发挥两种或两种以上药物的协同治疗作用以增加药物敏感性,提高治疗效果。药物联用研究获资助项目中共有127项围绕药物增效或增敏展开,占总资助项数的35.3%。有些项目通过作用于同一靶标的不同环节、不同靶标或互补通路,实现协同放大的治疗效应,如项目“EZH2与NSD2介导的组蛋白多位点修饰异常在肝癌中的作用机制及联合用药研究”发现表观遗传修饰酶Zeste基因增强子人类同源物(Enhancer of Zeste Homolog 2, EZH2)与组蛋白赖氨酸甲基转移酶2(Nuclear receptor-binding SET Domain-containing 2, NSD2)在控制H3K27甲基化和H3K36甲基化方面存在相互关联,共同影响肝癌转录,提出EZH2抑制剂与NSD2抑制剂联合用药策略。有些项目通过药物联用对药代动力学过程进行优化,增加靶部位药物浓度,保障疗效发挥,如项目“基于PKC/NF- κ B-PXR通路调控P-gp的桑皮苷A与紫杉醇联用抗NSCLC增效作用研究”通过阐明桑皮苷A增强核因子 κ B(Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)和蛋白激酶C(Protein Kinase C, PKC)活性、下调非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)细胞P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达水平和外排转运功能的机制,提高紫杉醇的药物利用率,增强抗NSCLC作用。

(3)通过一种药物拮抗另一种药物的效应或减少另一种药物剂量,减轻药物的不良反应或毒副作用。共有18项研究围绕减少不良反应或毒副作用开展,占总资助

项数的5.0%。有些项目通过阐明药物—靶标结合特异性不足导致不良反应,从药效动力学相互作用角度指导临床选择联用方案,如项目“Metformin与T0901317联用防治动脉粥样硬化的机理研究”发现肝X受体(Liver X Receptor, LXR)包括 α 和 β 两个亚型,配体(T0901317, T317)激活的LXR β 可有效防治动脉粥样硬化,但同时被激活的LXR α 诱发脂肪肝等副作用,metformin通过激活AMPK α 选择性抑制LXR α 但不影响LXR β 功能,因此提出metformin与T317联用可防治动脉粥样硬化并通过对LXR两个亚型的差别性调控阻断T317诱导的脂肪肝。有些项目通过阐明药物代谢相关的毒性机制,避免药物联用的药代动力学相互作用,如项目“‘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”阐明槲皮素(Que)及其代谢物(Q3GA)可抑制代谢酶和转运体,与环孢素(Cyclosporin A, CsA)彼此关键处置靶蛋白有诸多重叠,通过代谢—转运互作调控CsA药动学行为,进而发挥防治CsA肝肾毒性和增强疗效的作用。

另外,药物联合应用也被称为非固定剂量药物联用,通过灵活调控药物组合可实现个体化治疗,因此还有一部分研究项目关注临床联合用药方案的优化与个体化治疗,通过患者的个体特征(如基因多态性、疾病状态、生理特征等)优化药物组合和剂量,开发个体化的药物组合治疗方案。近十年这部分研究共获资助14项,占联合用药获资助总项数的4.0%,如“基于PBPK/PD模型的非小细胞肺癌患者中利伐沙班与ALK抑制剂的药物相互作用研究”发现作为间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)阳性的非小细胞肺癌患者的治疗药物,ALK抑制剂对代谢酶和药物转运体存在不同程度的诱导或抑制作用,可影响利伐沙班的药动学/药效学,因此采用生理药动学/药效学的研究方法,建立利伐沙班与七种ALK抑制剂的药物相互作用的机制性模型,定量考察药物相互作用的程度,结合患者个体特征,可为非小细胞肺癌患者中利伐沙班的精准联合用药提供依据。

2.2 多组分药物

多组分药物也称为固定剂量复方制剂,是指由两种或两种以上具有不同药理作用的活性成分形成固定配比的标准化剂型。相较于药物联合应用,除了能提升药物协同疗效和降低毒副作用以外,多组分药物在精准剂量控制、减少给药频次、提高用药便捷性、改善患者依从性等方面更具有优势^[12]。迄今为止,在全球范围内,已有2000多个多组分药物获批上市,用于降压、降脂、抗感染、抗肿瘤等。由于传统的多组分药物面临不同理化性

质生物活性成分的共同荷载较困难、载体设计较复杂,且存在不同作用机制及靶标的组合靶标药物难以在时空上高效协同等亟待解决的问题^[13],因此近十年药物学和药理学领域在多组分药物研究方面获资助项目的学科代码明显集中在药剂学研究方向(H3408, 275项),占获资助总项目数的95.2%,其余分布在药物材料(H3409, 11项)和抗肿瘤药物药理(H3505, 3项)研究方向(图4A)。从针对的疾病类型看,多组分药物相关获资助项目主要集中于恶性肿瘤、慢性炎症与免疫系统疾病、心脑血管疾病、神经精神疾病等,其中恶性肿瘤相关研究获资助204项,占该方向获资助项目总数的70.6%(图4B)。恶性肿瘤患病率高、发病机制复杂,是我国居民的第二大死因,一直是新药研发、临床用药的热点与难点。值得关注的是,目前国内外已获批上市的多组分药物常用于代谢性疾病、心脑血管疾病、呼吸系统疾病、神经精神疾病、感染性疾病等,如恒格列净瑞格列汀二甲双胍缓释片是由钠—葡萄糖协同转运体2抑制剂(Sodium-dependent Glucose Transporters 2 inhibitor, SGLT2i)恒格列净、二肽基肽酶-4抑制剂(Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, DPP-4i)磷酸瑞格列汀和二甲双胍组成的固定剂量复方缓释制剂;阿利沙坦酯吲达帕胺缓释片是含沙坦类(阿利沙坦酯)与噻嗪样利尿剂(吲达帕胺)复方缓释制剂。但是,在恶性肿瘤方面尚缺少上市的多组分药物,提示抗肿瘤多组分药物的临床转化研究亟待加强。

药剂学作为研究药物制剂设计、制备工艺、质量控制及合理应用的学科,通过对多功能载体材料的研发、主动响应/自适应递送系统的构建,为多组分药物递送提供了核心支撑,推动多药递送从粗放式联合向精准化协同升级。因此,药剂学领域有较多项目聚焦多组分药物研究,为多组分药物的基础科学问题提供解决方案。

(1)解决物理化学性质不匹配难题,提升多药共载效率。多组分药物共载的核心障碍源于药物分子自身性质的差异,导致包载效率低、载药量不均、释放行为紊乱等,药剂学通过载体结构分区,为不同性质药物提供独立的储存空间,避免药物间直接相互作用,从而解决理化不匹配问题。脂质体具有磷脂双分子层结构,可同时高效包裹亲水及疏水药物,实现溶解度互补药物的协同递送,如项目“基于序贯式给药策略的共载ATIs和阿霉素胶束的iRGD肽修饰纳米脂质体多重逆转肝癌干细胞多药耐药研究”将疏水性ATP结合盒转运蛋白抑制剂(ATP-binding cassette Transporter Inhibitors, ATIs)和亲水性D- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(D- α -Tocopheryl Polyethylene Glycol Succinate, TPGS)阿霉素胶束分别包

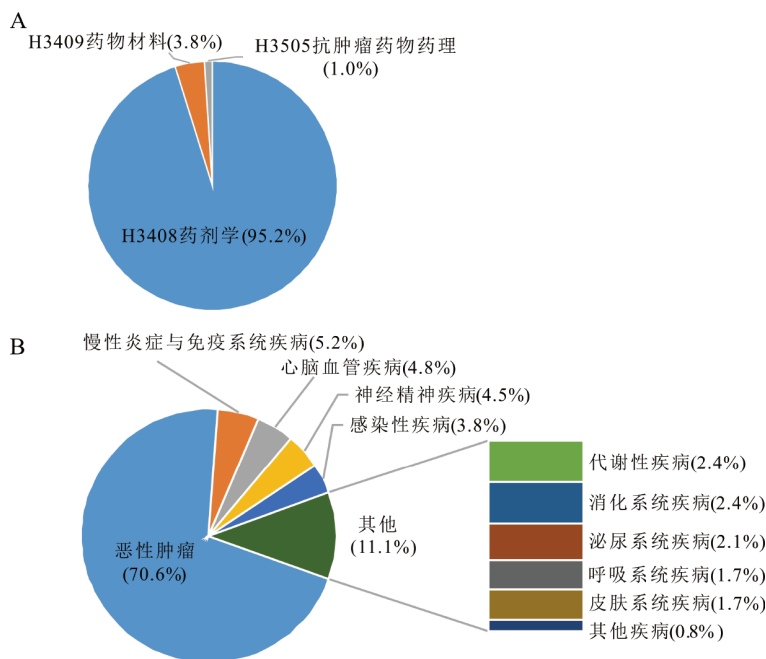


图4 国家自然科学基金多组分药物研究方向获资助项目二级学科代码(A)及疾病种类(B)分布

Fig.4 Distribution of Secondary Discipline Codes (A) and Disease Types (B) of Funded Projects in the Research Direction of Multi-component Drugs Supported by NSFC

载于脂质双层和亲水内核,可实现序贯式释药,即先释放ATIs抑制ABC转运蛋白,后释放阿霉素可避免被泵出而有效杀伤肝癌干细胞。聚合物胶束的疏水内核可以包载疏水性药物,亲水壳层通过静电作用结合带电药物,如项目“药物相互作用对共包载盐霉素和siRNA纳米给药系统抗肿瘤效应的影响及其分子机制研究”以两亲性阳离子嵌段聚合物PCL-S-S-PDMAEMA自组装形成胶束纳米载体,该系统的阳离子聚合物正电荷片段PDMAEMA静电结合靶向肿瘤相关基因的负电性siRNA,胶束的疏水核区包载抗肿瘤干细胞的药物盐霉素,从而实现多靶标协同效应。

(2)实现药物时空精准释放,优化协同治疗窗口。药剂学利用体内微环境(如pH、温度、酶、活性氧(Reactive Oxygen Species,ROS))或外源性刺激(如光照、超声),使载体在特定部位发生结构变化,实现药物的空间可控释放,如项目“PDC纳米前药调控脑周细胞治疗阿尔茨海默病研究”设计兼具靶向和治疗功能的VLC肽,以ROS敏感型苯硼酸酯键为连接体,共价偶联姜黄素(Cur),构建ROS响应型的PDC纳米前药VLC-CBA-Cur,自聚形成前药纳米粒,在周细胞及其微环境高ROS条件响应解散,实现对病变周细胞多环节干预,延缓阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease,AD)病理进程。针对不同药物的作用机制,药剂学采用多层结构载体,通过调控各层载体材料的降解速率,实现药物的时间可控释放,最大化协同效应,如项目“基于代谢重编程策略的多药异步释药

系统的研究”采用具有温敏效应的脂质凝胶为载体制备双层凝胶,通过调节脂质凝胶比例,调整药物释放速率和相转变温度,达到即使外层包载的黑磷纳米颗粒组合物在光照条件下迅速释放转化,包载二甲双胍的内层仍保持凝胶状态缓慢释放药物,这样黑磷纳米粒率先促进白色脂肪褐变超过一定比例后,“异步递送”的二甲双胍促进棕色脂肪外分泌,最终调节全身脂质代谢逆转胰岛素抵抗。

(3)降低多组分药物毒性,提高临床用药安全性。传统多药给药易因药物在正常组织分布过多引发毒性,药剂学利用微球、微针、凝胶等载体的缓释特性,延长药物在血液循环中的半衰期,降低给药频率,如项目“低毒高响应的载抗原捕获纳米粒的缓释凝胶用于原位肿瘤疫苗的研究”将佐剂咪喹莫特和免疫抑制逆转剂indoximod载入聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Poly(lactic-co-glycolic acid),PLGA)制备的抗原捕获纳米粒中,再将载药纳米粒与阿霉素混入磷脂凝胶中制备多功能共递药系统,利用阿霉素诱导肿瘤细胞免疫原性死亡而产生肿瘤抗原,缓释可降低化疗药的全身毒性和免疫细胞毒性,随后纳米粒吸附肿瘤抗原后促进树突状细胞摄取抗原,进而释放药物激活树突状细胞并逆转免疫抑制。有些项目通过靶向递送减少药物在肝、肾等代谢器官的蓄积,从而降低多药给药毒性,如项目“仿生凝聚体介导的分级靶向和增效减毒策略在肺炎治疗中的研究”针对多黏菌素单药疗效欠佳且肾毒性较大等问题,构建pH和脂

多糖双重响应的多黏菌素凝聚体,同时包载免疫调节剂白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10),以肺表面活性物质修饰达到对肺泡巨噬细胞和上皮细胞的双重靶向,有效提高感染部位与靶细胞的药物浓度,减少肾脏蓄积,实现增效减毒目标。

2.3 单一组分多靶标药物

单一组分多靶标药物是指可以同时选择性地作用于两个或多个分子靶标的单一组分的药物。相比于联合用药和多组分药物,单一组分多靶标药物有着明显的优势^[14];由于是单一组分,具有可预测的药效学和药物代谢动力学性质;克服了各组分之间因相互作用导致的不良反应;用药方便,不存在组合用药的剂量或比例问题;在相同疗效的前提下,由于协同作用,可使药物给药剂量降低,从而减少高选择性单靶标药物的不良反应;减缓耐药性的发生;鉴于证明联合用药的活性和安全性的法规要求比单一药物复杂,因此单一组分多靶标药物在药物开发中可能具有成本优势等。近十年药物学和药理学领域在单一组分多靶标药物研究方向资助项目(237项)的学科代码排在前三位的是合成药物化学(H3401,104项)、抗肿瘤药物药理(H3505,31项)、天然药物化学(H3402,22项),占该研究方向获资助总项目数

的66.2%(图5A)。从疾病类型看,单一组分多靶标药物相关获资助项目主要集中于肿瘤、感染性疾病、神经精神疾病等,其中肿瘤相关研究获资助124项,占该方向获资助项目总数的53.2%,神经精神疾病42项(18.0%),感染性疾病35项(15.0%)(图5B)。

单一组分多靶标药物研究一般遵循“系统认知、精准设计、协同验证”的核心思路。首先基于系统生物学与病理网络特征,深度解析疾病的多靶标调控网络,识别出可被单一分子同步作用的优势靶标组合(如上下游信号蛋白或功能互补的受体);进而借助多靶标定向设计、表型筛选及靶标反卷积等策略,通过结构优化调控分子对各靶标的抑制/激活效力(即配比),获得能均衡调控多个靶标且具有适宜药代动力学特性的先导化合物;最终通过多维药效学与机制研究,在细胞、组织及整体动物水平验证其协同增效、降低毒副作用的优势。与单靶标药物追求的“高度选择性”不同,该策略强调“可控的多功能性”,其优点在于更全面干预疾病网络、协同增效、减少耐药性和简化用药方案;难点则在于设计难度高(需平衡多靶标活性与药代性质)、优化过程复杂,并可能因脱靶效应带来多重毒副作用风险,对安全性评价提出更大挑战。近十年来,单一组分多靶标药物研究主

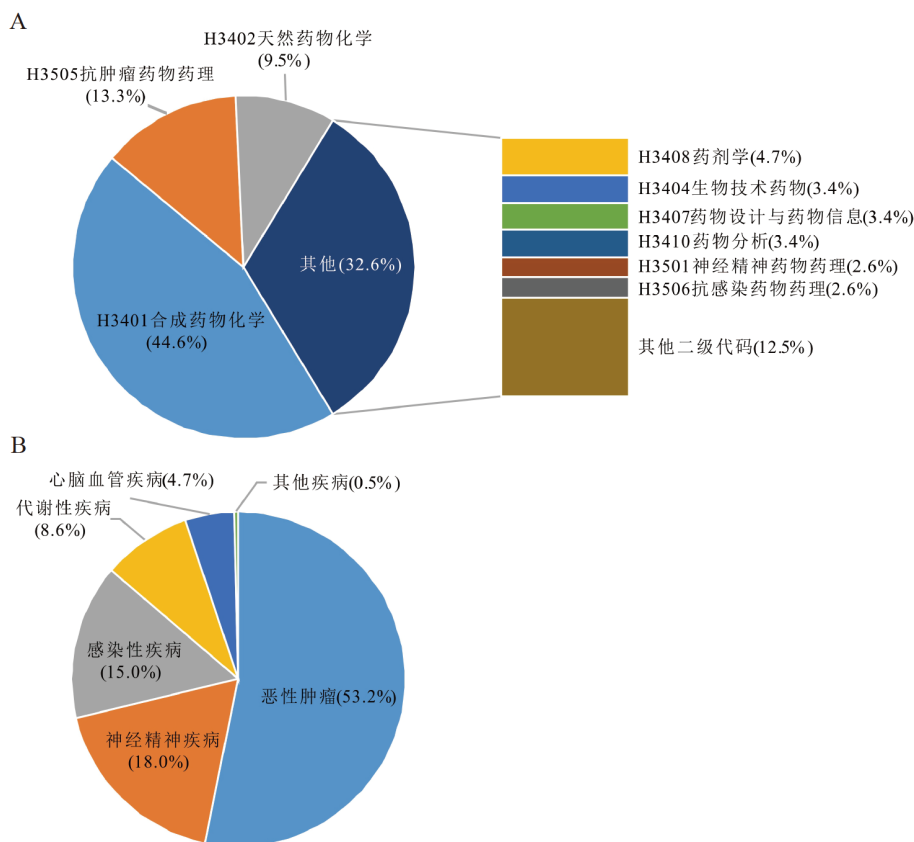


图5 国家自然科学基金单一组分多靶标药物研究方向获资助项目二级学科代码(A)及疾病种类(B)分布

Fig.5 Distribution of Secondary Discipline Codes (A) and Disease Types (B) of Funded Projects in the Research Direction of Single-component Multi-target Drugs Supported by NSFC

要集中在2个靶标(196项,84.2%),此外还有少量的3个靶标(20项,8.5%)和3个以上靶标(17项,7.3%)的研究。

从涉及的药物类型看,单一组分多靶标药物包括小分子化合物和大分子化合物。小分子化合物具有相对分子质量小、易于合成修饰和透膜性好等特点,是最常见的多靶标药物,约87.1%的获资助多靶标药物研究为小分子化合物(203项)。其中合成小分子化合物(145项)因临床广泛使用和易于合成优化,较多地应用于多个靶标,包括双靶标的合成小分子,如项目“新型FGFR/EGFR双靶标不可逆抑制剂的设计、合成及生物活性研究”,以及三个及以上靶标的合成小分子,如项目“选择性SSRI/5-HT1A/5-HT7多靶点活性分子设计合成及抗抑郁作用研究”和“异噻唑类新型铁死亡抑制剂的发现及多靶点抗阿尔茨海默病的机制研究”。天然小分子化合物(58项)因生物相容性好和成药潜力大,不仅是药物先导结构发现的重要来源,而且可作为药物靶标发现的分子探针,如项目“多靶点抗阿尔茨海默病桑属Diels-Alder型加合物的发现、合成及作用机制研究”;临床疗效明确的中药来源天然小分子,如项目“中药砂仁和草豆蔻作用于多靶标的降血糖活性成分及分子机制研究”和“基于D2R、5-HT2AR及H1R多靶点的抗精神病中药活性成分筛选研究”等;基于天然产物骨架的结构修饰,如项目“基于天然产物mornaphthoate E的tubulin/HDAC双靶点抑制剂的设计合成与抗肿瘤活性研究”;利用点击化学等技术的筛选,如项目“运用点击化学优势片段组合及原位筛选技术发现HIV双靶点抑制剂”等。大分子化合物具有选择性高、亲和力强、给药剂量低、易在体内降解等特点,近年来发展迅速。约26项受资助的相关研究是大分子化合物,包括:多肽类,如“具有口服镇痛活性的阿片/神经肽FF受体多靶点环肽分子的设计和合成及其药理学鉴定”;抗体类,如“以DLL4及VEGF为双靶点的双特异性抗体的抗肿瘤活性及机制研究”;偶联药物类,如“针对T315I突变的Ph+白血病靶向Bcr/Abl多聚结构域与p53蛋白的双靶点蛋白药物设计与临床前研究”和“双靶向BCMA/TACI的新型APRIL偶联药物设计及其活性机制研究”等。

单一组分多靶标药物的设计或发现获资助项目主要集中于药物学学科的多靶标分子设计合成(123项,51.9%)和天然分子发现(39项,16.5%),其设计或发现策略主要分为“表型筛选”和基于结构的“理性设计”。表型筛选不依赖预先明确的靶标信息,而是通过在疾病模型(如细胞或动物)中观察化合物对表型的整体改善效果,反向推断其可能的多靶标作用机制^[15]。如项目“唐松草属新颖生物碱二聚体发现及抗肿瘤作用机制研究”,先快速定向获取结构多样的生物碱二聚体,通过表型筛选鉴

定出具有显著抗肿瘤活性且结构新颖的化合物;进而系统研究其构效关系,并利用核酸与蛋白靶标库筛选潜在作用靶标,从而发掘新型多靶标抗肿瘤先导化合物。理性设计则建立在对疾病通路和靶标结构的深入认知基础上,依托多个靶标蛋白的高分辨率三维结构,采用计算化学与生物信息学方法,有目的地设计可同时作用于多个预定靶标且具有理想结合模式与亲和力的单一分子^[16]。该策略主要包括药效团设计和分子杂交等方法。药效团设计通过计算结构生物学手段比对和叠合多个靶标的结合口袋,识别其共有的关键残基、空间形状或保守相互作用(即“共同表位”),以此指导构建可与该保守区域高效作用的分子骨架(即“共享药效团”),并进一步通过可变侧链或基团的引入精细调整其对各靶标的亲和力和选择性。如项目“硫代 α -萘黄酮类CYP1B1/ABCB1双靶点抑制剂及其偶联药物的设计、合成与抗肿瘤细胞耐药研究”中,基于细胞色素P450 1B1(Cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1, CYP1B1)与ATP结合盒转运体B亚家族成员1(ATP-Binding Cassette subfamily B member 1, ABCB1)在肿瘤耐药中的关键作用及已有抑制剂的构效重叠性,研究者识别出硫代 α -萘黄酮母核具备双重抑制潜力,并采用基于片段的药物设计策略,通过取代基修饰、骨架拓展、连接链调变及生物电子等排等策略对该类分子进行系统优化。分子杂交是指将分别作用于不同靶标的已知活性分子的药效团片段,通过合理的连接链(linker)进行整合,构建兼具多靶标作用能力的单一化合物。如项目“基于药效团融合策略的2-芳胺基嘧啶类EGFR/c-Met多靶点抑制剂的分子构建、活性评价与抗肿瘤耐药机制研究”中,研究者将第三代表表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)抑制剂奥希替尼的活性骨架与细胞间质上皮转化因子(cellular-Mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)药效团通过理性融合,结合晶体结构分析、生物电子等排和骨架跃迁等手段构建分子库,并通过虚拟筛选与活性评价优选候选分子。此外,人工智能(Artificial Intelligence, AI)辅助的虚拟筛选与多靶标活性结构优化已成为多靶标药物研发中的重要技术手段,如项目“基于人工智能的激酶药物发现和多重药理学分析方法研究”,通过构建基于图神经网络的高可信度小分子激酶活性预测模型,建立了基于元学习的大规模激酶谱分析流程,并开发了可定制化的小分子激酶谱多重药理学预测分析云平台,在盘状结构域受体1(Discoidin Domain Receptor 1, DDR1)、成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR)等重要激酶靶标中开展了系统性应用研究,显著提升了多靶标抑制剂的发现效率与设计准确性。

3 关于组合靶标药物研究的思考

我国生物医药领域面临着核心挑战——原创药物缺乏。目前采用的单基因—单靶标—单个药物(Single Gene-Target-Drug, SGTD)研发理论与技术体系具有一定局限性,存在靶标枯竭、研发成本攀升、临床需求难以满足等问题,因此需要向多基因、多靶标、组合靶标药物的研究范式转变。在国家自然科学基金的支持下,国内团队在药物联合应用研究方向取得了初步进展,如项目“AKR1C3介导肿瘤耐药的新机制并发展先导化合物”发现醛酮还原酶AKR1C3作为I相药物代谢酶的一种,能够通过直接代谢转化化疗药物或调控膜转运蛋白、P450酶家族等途径使化疗药物失去或降低毒性,从而促进肿瘤细胞对化疗药物耐受。基于此发现,该团队开发了天然产物来源的创新药物(CPU-118),可显著抑制醛酮还原酶家族1成员C3(Aldo-Keto Reductase family 1 member C3, AKR1C3)活性并克服肿瘤耐药,构建CPU-118与阿霉素、顺铂等抗肿瘤药物的联合用药方案。CPU-118于2020年获批临床试验批件并实现成果转化。然而,我们也注意到多组分药物及单一组分多靶标药物在从基础向临床转化的过程中仍面临诸多挑战。针对重大慢病多因致病机制的系统性靶标识别及组合靶标药物开发,全球范围内尚未形成成熟的科学路径,这要求研究人员加强多学科交叉合作,整合医学、药学、生物学、监管科学、人工智能等多学科力量,形成协同创新的研究模式。

3.1 充分利用临床资源,加强临床价值导向的组合靶标药物研发与转化研究

药物上市的根本目的是解决患者的需求。药物研发应该以患者需求为核心、以临床价值为导向已经成为普遍共识。2017年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)出台了以患者为中心的药物治疗指南发布计划^[17]。2021年国家药品监督管理局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》,为我国落实以临床价值为导向、以患者为核心的研发理念提供依据^[18]。因此,充分利用我国丰富的临床资源,构建贴近临床复杂表型的组合靶标药物筛选体系,建立组合靶标药物监管科学范式,开展组合靶标药物临床精准治疗,将有助于加快推动我国组合靶标药物转化应用。

(1)合理利用临床资源,探索符合中国人群特点的新组合靶标,加快原创新药研发。对于多数重大慢病,我国患者与西方国家之间存在显著差异,包括不同的基因组学分子特征、特异性感染、饮食习惯及环境因素等。此外,我国人口众多、民族多样、疾病谱广泛,效应靶标直接组合可能具有一定临床收益,但难以获得符合中国

人群特征和疾病网络调控需求的组合靶标药物。因此,充分利用我国丰富的临床样本资源,结合多模态组学技术,寻找中国人特有的疾病相关基因,开展高水平的组合靶标发现与确证研究,将有助于开发符合中国人群特征的组合靶标药物。

(2)构建更贴近临床复杂表型的组合靶标药物筛选体系,提高研发效率。传统的单一靶标药物筛选方法难以满足复杂疾病的临床需求,而与临床复杂表型相匹配的多维仿生药物筛选体系能够更好地反映疾病的多元病理机制,有利于推进临床转化,减少新药研发风险与成本。例如,通过微流控技术、微加工技术和3D打印技术等手段,将人心肌细胞培养在微型芯片上,模拟心脏三维结构和生理、病理过程,构建高仿生工程化器官芯片,用于组合靶标药物心脏毒性评估;患者来源的类器官模型和异种移植模型不仅能够模拟肿瘤的生长环境,而且能够保留肿瘤细胞的遗传异质性,从而为肿瘤组合靶标药物研究提供更为真实的体外、体内生物学背景和实验平台。通过这些高度模拟临床特征的药物筛选体系,将临床样本与研究模型紧密结合,不仅可以增强研究的科学性和深度,而且可以极大地提升新型组合靶标药物向临床应用转化的潜力。

(3)建立组合靶标药物药品注册和监管科学范式,加快临床转化。组合靶标药物的研发与监管具有显著的复杂性特征,传统药品注册和监管手段不适用于组合靶标药物多靶标、多机制的复杂评估,需要从组合靶标的判定要素与判定标准、药物协同作用机理、药物的疗效评价与预测、临床试验设计等多方面构建适应组合靶标药物复杂性的药品注册和监管体系,完善组合靶标药物药品注册和监管科学范式。同时开展国际组合靶标药物监管标准的差异分析与协调策略、国际合作机制在组合靶标药物创新中的促进作用与模式等研究,加强国际合作与协调,从而促进组合靶标药物在全球范围内的研发与应用。

(4)提高组合靶标药物精准化治疗水平,推动临床应用。随着生物技术在医学领域的快速发展,疾病的诊断与治疗已向精准医学转化。在多靶标药物研发过程中,应该关注并且持续改进患者与药物的匹配程度,不断提升治疗的精准性,使患者用药更安全、更有效。例如,通过药物基因组学,结合患者的个体特征(疾病状态、生理特征等)优化药物组合和剂量,开发个体化的药物组合治疗方案;通过功能性药物测试,利用患者自身活组织构建2D/3D体外模型、人源性组织异种移植、器官芯片等,在体外或微生理体系直接评估药物效应,给出“动态”的个体化用药证据,减少患者无效暴露,提高用药安全性与有效性。

3.2 积极顺应研究范式变革,推动创新技术驱动的组合靶标发现与药物研发

药物研发传统上依赖研究者的经验和反复试验,由于药物研发与应用效果的影响因素繁杂,且各因素之间存在交互作用,因此该领域存在周期长、成本高、成功率低等问题。人工智能技术依托计算机系统对输入数据或历史经验进行自主学习、模式识别与知识迁移的能力,在提升药物研发效率与效果方面取得了显著进展^[19]。高通量筛选技术依托自动化设备、微型化实验体系和高效检测方法,在短时间内对大规模化合物库进行快速、平行检测,筛选出具有特定生物活性的目标活性分子,大幅提升筛选效率并降低实验成本^[20]。3D打印技术通过计算机辅助设计模型,将药物活性成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)与药用辅料按预设结构逐层堆积,精准构建具有特定形状、尺寸、释药性能或剂量的个性化制剂的新型制药技术,为解决复方制剂相容性问题提供了革命性方案^[21]。深入推进人工智能、高通量筛选、3D打印等先进技术与组合靶标药物研发的融合,强化其在疾病靶标挖掘、药物设计、制剂开发等各环节的应用,有助于提高组合靶标药物研发效率与精准度,增加药物研发成功率。

(1)人工智能赋能的疾病靶标挖掘与组合靶标药物设计。在组合靶标的发现与确证方面,人工智能通过整合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学数据,预测疾病网络、药物—药物相互作用和药物—靶标关系的总体拓扑和动力学,开发计算框架和算法来挖掘新靶标,能够预测组合靶标的协同作用,确定基因—疾病关联、药物—靶标关联和分子途径,提高复杂疾病的多靶标协同机制解析效率,实现从单靶标向靶标组研究的跨越。在多靶标协同配体生成与候选药物筛选方面,人工智能基于深度生成模型,结合多靶标结合口袋的结构信息与动态构象变化,高效生成具有多靶标高亲和力的先导化合物库;通过强化学习算法迭代优化分子结构,平衡各靶标抑制效价,规避潜在脱靶风险。在成药性评价方面,人工智能集成分子动力学模拟、量子化学计算与图神经网络构建“结构—多靶标活性—ADMET性质”多维预测模型,精准预判组合靶标药物在人体内的吸收、分布、代谢、排泄(Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; ADME)特性及器官特异性毒性,显著降低临床前失败率。在药效优化与耐药防控方面,人工智能利用基于细胞/动物模型的实时药效数据训练动态网络模型,模拟组合靶标药物对疾病信号网络的扰动效应,量化靶标协同指数,并预测耐药突变演化路径,通过自适应优化算法动态调整剂量比例或给药时序,实现治疗窗口最大化。因此,人工智能驱动的组合靶标药物研发范式实现了从经验导向向计算驱动、从单维度优化向系统调控的根本性转变,不仅大幅提升研发效率与成功率,更为建立符合中国人群疾病特征的多靶标精准治疗体系提供核心驱动力。

(2)高通量筛选(High-Throughput Screening, HTS)技术加速的组合靶标药物筛选与评价。HTS技术是药物研发领域从海量化合物库中快速筛选出具有潜在生物活性分子的核心技术,能够大幅提升药物发现的效率,尤其适合作用机制复杂的组合靶标药物,在药物研发的多个关键阶段发挥着不可替代的作用。在药物发现阶段,HTS通过酶活性抑制/激活模型、受体结合/功能模型、细胞水平表型模型、类器官模型等,针对激酶、蛋白酶、G蛋白偶联受体、离子通道等靶标或直接观察化合物库对细胞表型的影响,快速从化合物库中筛选苗头化合物。在药物优化阶段,合成苗头化合物数十至数百种衍生物构建小型衍生物库,通过HTS对该库进行快速筛选,分析结构变化与活性变化的关联,明确构效关系,从而指导后续结构优化,逐步获得活性高、毒性低的先导化合物。在安全性评价阶段,HTS快速检测候选化合物对多种细胞系(如肝细胞、心肌细胞)或类器官的增殖抑制率,以及对药物代谢相关的酶(如CYP450酶家族,包括CYP3A4、CYP2D6)的抑制作用,与肝微粒体共孵育快速检测化合物的降解速率,最终获得化合物的潜在毒性和代谢稳定性。

(3)3D打印技术推动的多组分药物精准隔离与个体化定制。多组分药物存在剂量精准控制、理化性质兼容性、释药行为协同性以及患者个体化需求匹配等多方面的挑战,3D打印技术通过独特的精准构建能力,针对性解决了传统多组分药物研发生产的诸多痛点。在解决多组分药物成分相容性问题方面,3D打印通过空间隔离设计从物理结构上避免API直接接触,如采用层间分区设计,将不同API分别加载到相邻的打印层中,层间通过惰性辅料形成隔离层,阻断API间的相互作用;通过光固化3D打印或熔融沉积成型的精准控制,将不同API分别包裹在独立的微腔或微球结构中,再将这些功能单元组装成复方制剂,这种结构不仅避免了API之间直接接触,还能保护易降解API免受外界环境影响。在调控多组分药物协同释药行为方面,多组分药物中不同API常需按特定释药规律发挥作用,3D打印技术采用速释—缓释复合结构的设计,将需速释的成分加载到速释层,需缓释的成分加载到缓释层,通过调整两层的厚度比例或孔隙率,实现多组分释药速率的匹配。通过选择性激光烧结技术,将不同API分别加载到具有时间依赖性降解的高分子材料(如聚乳酸—羟基乙酸共聚物PLGA)中,设计成多层

嵌套结构。随着材料的逐步降解,不同成分按预设时间依次释放,满足多组分药物序贯治疗的需求。在实现多组分药物剂量个体化方面,不同患者(如儿童、老年人、肝肾功能异常者)对多组分药物中各成分的剂量需求存在差异,3D打印技术能够结合临床诊疗数据(如患者体重、肝肾功能指标),通过软件直接生成个性化复方药物的数字模型,由3D打印机现场打印,实现一人一剂量。

3.3 发挥天然药物传统优势,为全球组合靶标药物发展提供中国方案

我国在组合靶标药物领域具有传统优势,中医药“整体观”治疗思想和复方配伍智慧与复杂疾病多基因、多通路的发病机制高度契合,而天然药物由于自身的结构多样性、生物相容性以及多靶标协同优势,不仅可以作为组合靶标药物先导结构发现的重要来源,还可作为组合靶标发现的分子探针,正在成为药物研发的重要战略资源。

(1)天然药物结构多样丰富,为组合靶标提供差异化分子骨架。天然产物是地球上结构最丰富的分子库之一,已发现的天然药物涵盖生物碱、黄酮、萜类、大环内酯等数万种结构类型,且常带有独特的官能团(如异戊烯基、糖链、内酯环),这些结构为组合靶标药物的设计提供了丰富的分子骨架——既可突破化学合成药物的结构局限,也可作为探针分子用于新靶标的发现研究。

(2)天然药物多靶标作用特性,适配复杂疾病的网络调控需求。天然药物的有效成分(如生物碱、黄酮类、皂苷、萜类等)往往不是单一分子,而是一组成分群,这些成分可分别作用于组合靶标的不同靶标,通过协同机制增强疗效,避免单一靶标药物的疗效局限性。而天然药物进化中形成的复杂结构(如多环、多官能团),具备一药多靶的潜力,无需额外设计即可同步调控网络中的多个关键节点。

(3)天然药物生物相容性高,降低组合用药的毒副作用风险。组合靶标药物的核心挑战之一是多药联用的毒性叠加,而天然药物多源于动植物、微生物等生命体,其化学结构与人体生物分子(如酶、受体)的适配性更强,并且经长期自然选择或传统药用验证,很多已通过长期临床应用验证了安全性和初步有效性,为其参与组合靶标药物的研发提供了前期数据支撑,能显著提升组合方案的安全性。

4 结语

生物医药产业是关系国计民生和国家安全的战略性新兴产业。2024年第十四届全国人民代表大会第二次会议的政府工作报告中提及“加快前沿创新药等产业发展”,“创新药”一词首次进入政府工作报告。2024年7

月5日,国务院常务会议审议通过《全链条支持创新发展实施方案》,强调全链条强化政策保障创新药发展。国家自然科学基金委员会医学科学部紧扣生命健康领域国家重大战略需求与全球生物医药科技前沿,成功举办第399期双清论坛“组合靶标与原创药物”,组织专家深入研讨,凝聚共识,立足国家重大战略需求,面向原创药物发展前沿,全面分析组合靶标药物靶标发现、分子设计、临床转化应用等领域的关键瓶颈问题,凝练重大临床科学问题和重要发展方向,为科学基金前瞻性布局提供了坚实的理论支撑。未来,医学科学部药理学和药理学学科将继续深入调研,广泛听取科学家们的意见和建议,持续优化药物药理学资助布局,不断提升科学基金资助效能,积极推动学科高质量发展。

参考文献

- [1] He B, Lu C, Zheng G, et al. Combination therapeutics in complex diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(12): 2231—2240.
- [2] Zhang XY, Ding TY, Yang F, et al. Induced dual-target rebalance simultaneously enhances efficient therapeutical efficacy in tumors. *Cell Death Discovery*, 2024, 10: 249.
- [3] Sun W, Sanderson PE, Zheng W. Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug Discovery Today*, 2016, 21(7): 1189—1195.
- [4] Li C, Jia WW, Yang JL, et al. Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(12): 3080—3095.
- [5] Pang XJ, Xu W, Liang J, et al. Research progress and perspectives of dual-target inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2025, 5: 117453.
- [6] Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/valsartan neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. *JACC: Heart Failure*, 2020, 8(10): 800—810.
- [7] Syed YY. Xanomeline/trospium chloride: First approval. *Drugs*, 2025, 85(1): 103—109.
- [8] Gao XY, Xu N, Li ZY, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): A multicentre, open-label, phase 1b/2 trial. *The Lancet Oncology*, 2023, 24(10): 1134—1146.
- [9] Ascierto PA, Marincola FM. Combination therapy: The next opportunity and challenge of medicine. *Journal of Translational Medicine*, 2011, 9(1): 115.
- [10] Colli LM, Machiela MJ, Zhang H, et al. Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management. *Cancer Research*, 2017, 77(13): 3666—3671.
- [11] 国家卫生健康委员会办公厅. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版). (2015-08-27)/[2025-09-30]. <https://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/09/20150928170007470.pdf>.
- [12] Zhang HB, Wang GJ, Yang H. Drug delivery systems for differential release in combination therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8(2): 171—190.

- [13] Nezhadi S, Dorkoosh FA. Co-delivery systems; Hope for clinical application? *Drug Delivery and Translational Research*, 2022, 12(6): 1339—1354.
- [14] Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(19): 7874—7887.
- [15] Vincent F, Nueda A, Lee J, et al. Phenotypic drug discovery: Recent successes, lessons learned and new directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(12): 899—914.
- [16] Li XQ, Li XW, Liu F, et al. Rational multitargeted drug design strategy from the perspective of a medicinal chemist. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64(15): 10581—10605.
- [17] Food and Drug Administration. Plan for issuance of patient-focused drug development guidance. [2025-09-30]. <https://www.fda.gov/media/105979/download>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告(2021年第46号). (2021-11-15)/[2025-09-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080b-b7ab2f538e>.
- [19] Zhang K, Yang X, Wang YF, et al. Artificial intelligence in drug development. *Nature Medicine*, 2025, 31(1): 45—59.
- [20] Blay V, Tolani B, Ho SP, et al. High-Throughput Screening: Today's biochemical and cell-based approaches. *Drug Discovery Today*, 2020, 25(10): 1807—1821.
- [21] Zhu H, Kuang HJ, Huang XX, et al. 3D printing of drug delivery systems enhanced with micro/nano-technology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2025, 216: 115479.

Overview and Perspectives of Funding for Combinatorial Target Drugs by the National Natural Science Foundation of China

Nan Zheng^{1, 2} Jiangjiang Tang^{1, 3} Liwei Han^{1*}

1. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

2. Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

3. College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A & F University, Yangling 712100, China

Abstract In March 2025, the Department of Health Sciences in the National Natural Science Foundation of China (NSFC) held the 399th Shuangqing Forum themed “Combinatorial Targets and Innovative Drugs”, which provided solid theoretical support for the forward-looking layout of basic research on combinatorial target drugs. This paper systematically analyzes the application and funding status of NSFC for combinatorial target drug research in Materia Medica (H34) and Pharmacology (H35) from 2015 to 2024. Both the number of funded projects and the total funding amount have increased steadily over the past decade. Research mainly focuses on drug combination therapy, multi-component drugs, and single-component multi-target drugs for complex diseases including malignant tumors, infectious diseases, neuropsychiatric disorders, and cardiovascular and cerebrovascular diseases, concentrating in pharmaceutics, synthetic medicinal chemistry, and antitumor pharmacology. Key bottlenecks in target discovery, molecular design, formulation delivery, clinical translation, and regulatory evaluation are identified. Integrated with clinical resources in China, cutting-edge technological advances such as artificial intelligence and high-throughput screening, and the multi-target features of traditional Chinese medicine and natural medicines, this paper proposes future directions toward clinical value orientation, empowerment by innovative technologies, and reference to experience in natural medicine research and development. This study provides a scientific reference for NSFC to optimize the funding strategy in the field of combinatorial target drugs and to promote the high-quality development of China's innovative drugs.

Keywords National Natural Science Fund; materia medica; pharmacology; combinatorial targeted drugs

韩立炜 博士,教授。现任国家自然科学基金委员会医学科学部副主任。长期从事医学科研管理工作。

郑楠 博士,主任药师。现就职于首都医科大学附属北京安定医院。主要从事临床药理学研究工作。

(责任编辑 贾祖冰 张强)

* Corresponding Author, Email: hanlw@nsfc.gov.cn