

暨南大学药学院教授陆小云:

“理性设计”创新药,在未知中寻找答案

“原创小分子新药,就好比在浩瀚无边的化学宇宙当中,寻找一颗适合居住的星球。”在暨南大学药学院教授、第四届全国创新争先奖获得者陆小云看来,新药研发就是这样一场漫长的寻找之旅。在理论上,有机小分子化学空间规模达到 10^{60} 级别,远超宇宙恒星总数。从无数化合物中找到一个真正有希望成为药物的分子,要经历活性、选择性、药代、毒性等重重考验,最终走到临床的只是极少数。

十多年里,陆小云一直在寻找这样的“星球”。如今,JND5932和TB47两个小分子创新药已进入临床研究,一个用于抗肿瘤,一个用于抗耐药结核。从制药工程到药物化学,从科研院所到高校,她也从专注个人科研走向人才团队建设。这些选择,串起的不只是一个科学家的科研道路,也是一代中国药学家从“经验式制药”走向“理性设计药”、从跟随走向原创的探索。

“药物设计是创新药物研发的源头”

陆小云的本科专业是制药工程。彼时,中国制药业已经具备较强的生产能力,解决的是如何把药生产出来的问题。读博时,她转向药物化学,开始更多接触靶点—蛋白结构、先导化合物发现等工作。接触得越深入,她越清楚地意识到,真正决定创新药源头的,是能不能针对疾病驱动的靶标理性设计出全新的化学分子。“国内很多药物可以实现生产,但源头的全新分子设计、靶点原创突破是短板,很多关键新药依赖进口。”陆小云回忆。也正是在这一阶段,她逐渐形成了一个清晰的判断:“理性设计药物是实现药物源头创新的一种高效策略。”

这个判断,与当时中国医药产业的发展变化相互交织。随着中国从仿制药向创新药转型,过去能够“照着做”的能力

已经不足以支撑更进一步的发展,药物研发需要向源头迈进。

对陆小云而言,这意味着科研方向的转变:不再满足于把已有的药做出来,而是要从分子设计开始,寻找过去没有的答案。

药物化学面对的是一条充满未知的路。一个从未存在过的分子能否有效,一个新的靶点能否真正转化为药物,没有现成答案,只能一次次尝试。

在读博和早期科研阶段,她对这种未知有了更直接的体会——从靶点到先导化合物发现与优化,每一步都是科学假设与实验验证的反复迭代,也是药物研究的关键节点。这种感受,让她更加确信自己当初的判断。此后,这个方向也成为她长期科研道路上的重要起点。

“教研相融,培养药学人才”

在中国科学院广州生物医药与健康研究院的6年里,陆小云能够专注于新药分子研发。中国科学院提供了良好的科研平台,但随着研究深入,她看到,新药研发周期长、环节多,仅靠实验室里的少数研究者,很难走得更远。

2016年,她调入暨南大学。这里既有科研平台,也有完整的药学人才培养体系和成果转化条件。在陆小云看来,高校能够把科研、人才培养和成果转化放在同一条链条上。

做科研的同时,她开始更加重视另一件事:培养能够持续投身新药研发的药学人才。

她把一线科研中的真实经验带进课堂。面对本科生、研究生,她不只讲书本上的成熟理论,也会把药物研发中真实发生过的成功与失败的案例带给学生,让他们看到一项新药从研究走向临床究竟要经历什么。这份认真,也让她获得了第五届全国高校教师教学创新大赛二等奖。

课堂上的提问,有时也会反过来促使她重新审视自己的研究。有一次,一名学生提出了一个问题:“候选药物分子在体外细胞实验与动物模型上活性表现优异,但推进到临床阶段却大多遭遇失败,是不是科研人员过度聚焦分子层面的活性数据,而忽视了真实患者的临床需求与实际应



用场景?”

这个问题让陆小云印象很深。她反观实验室既往的部分研究,发现确实存在一定程度脱离真实临床需求的倾向。过去的药物设计更多从分子、靶点、细胞和动物层面出发,而对临床尚未满足的治疗需求考虑不足。这次反思,也逐渐进入她后来对科研项目的思考:如果在项目立项之初就锚定真实临床问题,以临床需求倒推药物研发,从源头甄别、验证有效靶点,同时兼顾成药性、给药场景和患者实际治疗诉求,或许能够提高新药研发的成功率。

她把这个问题带到了课题组会上,提醒团队主动加强与临床医生的交流对接,避免单纯追求体外和动物层面的漂亮数据,真正做

到“从临床中来,到临床中去”。

“新药研发不是少数人的事业。教学投入,本质是在为源头创新储备后备力量。”在陆小云看来,药学学科最终要服务国家生物医药产业,持续输送人才。科研的边界在她这里慢慢向外延伸:不仅要找到新的分子,也要让更多年轻人有机会参与新药研究;不仅要做出科研成果,也要推动成果走向应用。“想到我们的研究未来能够帮助到患者,就是我坚持下去的最大动力。”陆小云说。

从科研院所到高校,她改变的不只是工作地点,她开始把“如何持续设计创新药”的问题,放在“如何培养人、建团队、促转化”的更大坐标中思考。

“不能只追热点,要从临床需求研发新药”

科研选择没有标准答案。对于创新药而言,热门赛道意味着更多关注,也意味着更激烈的竞争;一些看似冷门的方向,却可能对应着尚未得到满足的临床需求。

抗肿瘤药物是创新药研发的重要方向,但耐药一直是临床治疗面临的难题。患者使用药物一段时间后,肿瘤可能再次进展,原本有效的治疗由此面临新的挑战,这成为JND5932研发的重要出发点。“临床上很多患者用药后复发,现有药物解决不了,倒逼我们跳出传统ATP竞争性抑制剂结合模式,开发新一代可以对抗耐药的激酶抑制剂。”陆小云说。

JND5932从分子骨架设计到获得临床批件,这条路走了6年。早期苗头化合物虽然活性达标,但激酶选择性并不理想,多次结构改造仍难以突破,她一度怀疑这条骨架是否走得通。那段时间,她没有放弃,也没有单纯闷在实验室里硬撑。她组织课题组调研文献,复盘构效关系,逐条梳理失败数据,从反面数据中寻找优化策略和线索。最终,团队确证了提升分子成药性的突破口,研究得以继续推进。

后来的挑战依然不少。体外细胞活性好了,体内暴露又不足,团队反复进行合成改造。到了成果转化阶段,还要面对临床前评

价、资金和资源等一系列现实考验。

一次次调整,一次次验证,直到这条路终于走到了临床。2023年,JND5932获得拿到中国NMPA与美国FDA的临床许可,同年正式启动I期临床,成果以超3亿元的里程碑合同金额转让给企业,进入产业化开发阶段。

与此同时,陆小云还在做另一件看起来没有那么“热门”的事。

抗结核药物研究是她从博士阶段就延续下来的方向。结核病在公众视野中似乎已经远去,但耐药结核仍是现实的公共卫生问题。真正让她下定决心投入全新机制抗结核候选药物研发的,是钟南山院士在一次呼吸实验室年会上的发言。

当时,钟南山院士表示,国内耐药结核患者基数庞大,但新药研发投入不足,大量普通耐药结核患者缺少安全、低毒的全新药。这一群体,很容易被新药研发浪潮所忽视。

听完这番话,陆小云意识到,药物化学家不只是做分子、发论文,更要回应临床未被满足的需求。“做新药不能只追热点肿瘤靶点,也要看见被忽视的患者群体。”她下定决心,团队要投入力量布局全新机制抗结核候选药物TB47,为这一类被忽视的患者寻

找新的治疗出路。目前,TB47已进入临床研究。

JND5932与TB47,一个来自抗肿瘤领域的耐药难题,一个回应耐药结核患者的治疗需求,看似是两个不同的研究方向,背后却有着相通的科研逻辑:都聚焦临床耐药难题,围绕肺部重大疾病展开探索。对陆小云而言,做药不仅是寻找新的分子,更是希望让科研真正回应临床需求,为患者寻找新的治疗路径。

回望十多年的科研道路,陆小云依然把新药研发看作一场漫长的寻找。化学空间如此浩瀚,找到一颗真正适合“居住”的星球,需要经历无数次尝试,也意味着要接受一次次失败。

JND5932和TB47走进临床,是已经找到的答案,却不是寻找的终点。获得第四届全国创新争先奖后,她说,这份荣誉属于整个团队,也属于一路同行的临床专家和成果转化伙伴。“国内创新药进步很快,但first-in-class药物依然稀缺,我们还有很长的路要走。”

对于刚刚踏上科研道路的年轻人,她给出的建议也很朴素:不要因为一次失败就怀疑方向,敢于设定远大的目标,也要踏踏实实做好每一次实验,走好研究的每一步。“时间会回馈踏实的付出。”

文字报道:周帅 本文图片由受访者提供

人物简介

陆小云,暨南大学药学院教授、副院长,入选教育部重大人才工程项目、国家自然科学基金青年项目(B)、863计划青年科学家、广东省卓越青年团队负责人等。她聚焦临床耐药难题,长期从事激酶抑制剂类抗肿瘤药物和新型抗结核药物研发;主持研发的JND5932和TB47两项1.1

类新药候选物均已转让企业并进入临床研究,参与研发的2项抗肿瘤药物已在中国获批上市。她先后主持科技部重点研发计划、国家自然科学基金等项目26项,在J Med Chem(35篇)、Angew Chem Int Ed、J Am Chem Soc、Proc Natl Acad Sci等发表SCI论文110余篇,获授权发明专利40余项;担任Eur J Med Chem副主编,兼任广东省药学会药物化学专业委员会主任委员、中国药学会药物化学专业委员会委员等,入选Elsevier全球前2%顶尖科学家榜单,曾获第四届全国创新争先奖状、第五届全国高校教师教学创新大赛二等奖等,主编和参与药物化学相关教材和英文专著10部。

