我国开发治疗胆汁酸代谢异常新药

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40298.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

我国开发治疗胆汁酸代谢异常新药

。过去几十年里，全球多家药企几十种治疗胆汁酸代谢异常的药物均宣告失败，且制药界普遍把“长半衰期、持续高暴露”作为优点，以减少服药次数。近日，中国科学院上海药物研究所徐华强研究员团队和上海药物所所长李佳团队合作，从生理节律出发，提出“药物设计第一性原理”，通过脉冲式激活模拟内源性胆汁酸的生理性动态波动，设计并合成了一种在人体内“快进快出”的非胆汁酸类FXR（脉冲式受体）脉冲式激动剂——原创候选新药Linafexor，并完成了II期临床验证，为治疗代谢功能障碍相关疾病提供了新思路。相关研究成果登上国际学术期刊《自然》。

胆汁酸，被誉为由肝脏分泌、储存于胆囊的“天然清洁剂”，帮助人体消化吸收脂肪，同时还像“信使”一样调节全身的糖脂代谢。健康状态下，它会随进餐与空腹“潮起潮落”。胆汁酸代谢异常的人群，会进展为慢性肝病，常见的有代谢功能障碍相关脂肪性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎。尽管病因各异，但这3种常见胆汁酸代谢异常引起的肝病有一个共同点——胆汁酸代谢失衡、在肝脏内异常蓄积，使肝脏长期受损。一旦进展到肝硬化或肝衰竭，可用的治疗手段较为有限。因此，从机制上调节胆汁酸代谢的新药，对应着明确的、尚未被满足的临床需求。

徐华强分析认为，其实人体的许多生理过程本质上是节律性、脉冲式的。以胆汁酸为例：进餐后它的水平短暂升高，空腹时又迅速回落，FXR作为细胞内感知胆汁酸的“总开关”，会随着胆汁酸的“上升回落”一开一合。FXR掌管着胆汁酸的合成、转运与清除，是治疗多种肝病的关键药物靶点。但过去20余年进入临床的20多个FXR激动剂几乎都是“长效”设计——相当于把开关一直按住不放，如此一来，可能会造成胆汁酸分泌过剩，无法达到胆汁酸从肝脏内“快进快出”的治疗目的。或许是这种与身体节律相违背的设计，导致受体逐渐“失灵”。

李佳说，当大多数新药都在追求“在体内停留得越久越好”时，研究团队“顺应人体生理节律”，设计了这款“来去匆匆”的药物Linafexor，让它跟随人体胆汁酸代谢的规律，像潮水、像心跳一样“按一下、松一下”地激活靶点。这款药在动物模型中显示出良好疗效，在I期临床中也表现出较好的安全性。许多生理过程，如激素信号、免疫调节、昼夜节律代谢，同样依赖“节律性”而非“持续性”的信号。在药物设计中考虑这些天然节律，可能有助于降低部分新药因毒性或治疗窗口过窄导致的研发风险。

“健康是一种动态的生理稳态，疾病是这种稳态被打破，理想的药物应当恢复并强化正常的生理节律，而非将其打破。”李佳说，能让药物“快进快出”的关键指标叫半衰期——即药物在体内浓度下降到一半所需的时间，反映它在体内的“停留时长”。在小鼠、大鼠、犬、猴等多个物种

中，Linafexor在体内浓度下降到一半所需的时间（即半衰期）都不到1小时，远短于此前多款FXR“长效”老药。这意味着它“用完很快被身体清走”，不会在体内日积月累地堆积。

作者：黄晓慧 来源：人民日报海外版

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发