

他们提出“第一性原理”，设计合成原创新药

● 本报见习记者 江庆龄

“这可能是我这辈子做的最重要的工作。”徐华强是中国科学院上海药物研究所（以下简称上海药物所）研究员，同时也是在G蛋白偶联受体（GPCR）研究领域颇有声望的科学家。什么样的工作让他给出了如此高的评价？

过去10年间，徐华强团队联合上海药物所研究员李佳团队，针对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）、原发性胆汁性胆管炎（PBC）、原发性硬化性胆管炎（PSC）等胆汁酸相关肝病的治疗，走出了一条从原始理论创新到临床研究的扎实路径。他们创新提出“药物设计第一性原理”，并据此设计合成原创候选新药 Linafexor（CS0159）。目前，CS0159 已获得美国食品药品监督管理局（FDA）孤儿药资格及突破性疗法认定，II期临床研究已完成，III期临床正在推进中。

相关成果近日发表于《自然》。审稿人评价：“这些发现支持了一种受时间药理学启发的第一性原理范式，即通过工程化设计给药时机，使治疗干预与人体天然代谢节律相匹配。”

从失败中追问源头

生物医药领域有个经典的“三十定律”——新药研发耗时约10年、投入达10亿美元，进入临床阶段的候选药物成功率不足10%。胆汁酸类新药研发领域目前尚无一款药物成功上市。

胆汁酸是人体内的“清洁剂”，负责消化脂类营养，也是一类代谢信号分子。FXR 则是一类重要的胆汁酸受体，像调控胆汁酸浓度的“总开关”，长期被视为治疗胆汁酸相关肝病的重要靶点。

然而，过去20多年间，这个看似明确的靶点却难以取得突破。结合多年工作经验，徐华强作出判断，“问题可能出在源头”。

长期以来，制药界追求“长半衰期”。业内普遍认为，半衰期长和成药性好相对应，且药物在体内停留时间长，可以减少服药次数，对患者来说更便利。但徐华强认为，传统的制药经验只适用于部分疾病和靶点，人体许多生



原创候选药物 Linafexor (CS0159)。

上海药物所供图

理过程本质上是节律性、脉冲式的，胆汁酸就是典型例子。进餐后，胆汁酸水平短暂升高，空腹时又迅速回落。在此过程中，FXR 这个“总开关”随之开一合，维持胆汁酸的合理浓度。

“正如久居兰室而不闻其香，如果药物长期停留在体内，相当于一直按住‘开关’不放，短期看影响可能不大，长期看则会导致受体逐渐失灵，甚至加重病情。”徐华强告诉记者。

做出一款“短半衰期”新药

Linafexor 正是团队跳出传统思维框架设计得到的。

时间回溯至2016年，徐华强团队与李佳团队联合开展FXR靶向药物研发。双方发现多款候选药物分子药效优异、安全性良好，但体内半衰期仅为半小时，这一现象成为团队后续重点研究的方向。

他们通过优化已有结构母核，并引入新的基团，最终设计得到了非胆汁酸类小分子FXR激动剂 Linafexor。晶体结构解析显示，Linafexor 像一把精细打磨的钥匙，严丝合缝地嵌入FXR的“锁孔”中，并通过氢键和疏水作用稳定结合，把受体锁定在开启状态。

更重要的是，Linafexor 还具有及时“抽身”的能力。进入体内后，它能短暂、强效激活FXR，随后迅速被代谢清除，从而实现与天然胆汁酸波动同步的脉冲式FXR激活，避免了因“长期疲劳”而失灵。这一结论在鼠、犬、猴等多个物种中均得到了验证。

然而在成果转化过程中，半衰期短却直接“劝退”了很多药企。徐华强考虑再三，决定自主创业。

这是一套和基础研究完全不同的逻辑体系。“没有完整走过从实验室到临床I期、II期甚至III期，就不会真正理解新药研发的艰苦。”徐华强感叹。

对此，李佳深表赞同。他告诉记者：“很难说这项工作中

最主要的‘卡点’是什么，每推进一步都离不开科研人员的经验、技术和平台支持等。”

支撑团队继续向前的是那些被反复验证的实验结果。

在MASH、肝纤维化、PBC、PSC等多种动物疾病模型中，Linafexor 均显著改善了肝损伤、炎症与纤维化指标。值得一提的是，团队将给药方式从脉冲式改为持续给药时，动物出现了严重的全身毒性反应。徐华强将之比作给干旱的菜地浇水，浇了适量水后把水龙头关上，作物恢复生长，但如果水龙头一直不关，菜地就会被淹坏。

临床试验结果令人惊喜。

在美国完成的I期临床试验中，Linafexor 的人体数据与设计预期一致。口服后，药物被迅速吸收、清除，半衰期不到1小时。同时，血药浓度随剂量成比例增加，且几乎不受进食影响。

用“第一性原理”重新理解新药研发

徐华强和李佳认为，这项工作更大的贡献是提出了一种新的药物设计理念。他们将其概括为“药物设计第一性原理”：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。

“也可以理解为道法自然，即让药物顺应身体节律发挥作用。”李佳告诉记者。

换言之，无论是以往侧重追求长半衰期的研发思路，还是团队此次采用的脉冲式给药方案，都能归于此框架下，关键在于疾病本身的特点。

比如，对于抗感染、抗病毒药物，治疗目标往往是尽可能压制病原体，肿瘤治疗也可能需要持续、强力地抑制癌基因信号，此时长半衰期的思路是合理的。而在代谢、免疫、神经等许多调节性系统中，人体依赖动态平衡和周期性反馈维持健康，如果追求更久的药效则可能偏离治疗目标。

事实上，随着对生命系统认识的不断深入，药学领域一些曾被视为准则的经验也被不断修正。徐华强认为，这和生命科学的发展阶段直接相关。人类虽然已经完成基因组测序，知道人体有两万多个编码基因，但这些基因和蛋白如何相互作用、如何在不同空间和时间尺度上被调控等，仍然未知。

“目前生物医药仍处于石器时代。”徐华强指出，与高度可预测的工程系统相比，医药研发仍面对大量“黑箱”。

“生物医药领域充满无限潜力。”在李佳看来，正因为未知足够多，生物医药也蕴含着更多机会。

当前，中国创新药发展进入新阶段。国家药品监督管理局公开信息显示，2025年我国创新药对外授权交易总金额超过1300亿美元，授权交易数量超过150笔；我国在研新药管线约占全球30%，位列全球第二。

“这代表全球生物医药‘蛋糕’越来越大，中国创新药正深入全球产业链。”李佳补充说，“在切实解决民众用药需求、推动国内生物医药产业高质量发展的同时，为全球病患贡献更多中国方案，是科研攻关的重要方向。而实现这一切的根基是基础研究。只有从底层原理上取得突破，产出真正‘从0到1’的原始创新成果，才能破解当前难以解决的问题。”

李佳进一步指出，新药研发的原始创新，主要涵盖原创理论、原创技术与原创新药三大维度。“我们希望‘第一性原理’作为原始创新的基础理论，为全世界医药行业从业者提供参考。”

“我们期待 Linafexor 成为首个落地的成功案例，也希望见证未来全球更多成果的问世。”徐华强表示。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-026-10633-1>