

• 专 论 •

天然药物化学史话：他汀创造的史上第一畅销药物传奇

高巧月，孙晓惠[#]，李丽美，汪千舒，朱天慧，付炎^{*}，霍长虹，史清文^{*}

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘要：他汀是一类降胆固醇药物，它的出现给预防与治疗心血管疾病带来了一场革命。首个他汀药物——美伐他汀来源于微生物代谢物，它的发现与胆固醇生物合成研究密切相关；另一个他汀药物——阿托伐他汀是药品市场上最著名的“重磅炸弹药物”之一。他汀类药物的传奇不仅是科学上的巨大成功，也是商业上的经典案例。回顾他汀类药物的研发历程，希望能够给予从事相关研究的科学工作者以启迪。

关键词：他汀；微生物代谢物；胆固醇；心血管疾病；药物研发

中图分类号：R284 文献标志码：A 文章编号：0253-2670(2018)23-5485-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.001

Historical story on natural medicinal chemistry: Statins, legend of best selling drugs

GAO Qiao-yue, SUN Xiao-hui, LI Li-mei, WANG Qian-shu, ZHU Tian-hui, FU Yan, HUO Chang-hong, SHI Qing-wen

College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Statins, a class of cholesterol-lowering drugs, have created a revolution in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Mevastatin as the first statin originated from microbial metabolites. Its discovery is connected with the research of the biosynthesis of cholesterol. Atorvastatin, another statin, is one of the most famous blockbuster drugs in the pharmaceuticals market. The legend of statins is not only a success story in science, but also a classical case for business. In this paper, we review the research and development of statins and hope to give some enlightenment to scientists engaged in relevant research.

Key words: statins; microbial metabolites; cholesterol; cardiovascular disease; drug development

天然产物主要的功能之一就是作为药物治疗疾病，长期以来为人类健康做出了巨大的贡献，目前天然产物仍是发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的一个主要源泉^[1-2]。新药研发具有周期长、投入高的特点，近年来用于新药研发资金与时间成本持续增长，尤其是在 III 期临床试验阶段投入的增加更是加剧了这一情况^[3-4]。根据德勤（Deloitte）会计事务所 2016 年的研究报告显示，现在研发 1 个新药的平均成本已经增长至 15.4 亿美元，而上市周期则长达 14 年。新药研发领域竞争之激烈，堪称一场没有硝烟的战争，而如果一个新药最终能够获

批上市并赢得巨大的市场，也会给制药企业带来丰厚的回报。业界将年销售额超过 10 亿美元的药物称之为“重磅炸弹药物（blockbuster drug）”，降胆固醇与心血管药物立普妥（Lipitor）就是其中最富盛名、最为经典的一个“传奇”。

立普妥属于他汀类（statins）药物，即羟甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂，曾在 2004—2011 年连续 8 年销售额超过 100 亿美元，2006 年最高时达到创纪录的 137 亿美元，也成为医药研发、销售史上的一个奇迹，而他汀类药物最初的发现就是源于天然产物^[5]。本文将回顾他汀

收稿日期：2018-08-20

基金项目：河北省教育厅软科学研究及科普专项基金资助项目（18K54803D）；河北医科大学教育科学研究课题（2018YB-21）；河北医科大学大学生创新性实验计划项目（USIP2018174，USIP2018217）；2016 年河北医科大学校内科研发展基金资助项目（kyfz111）

作者简介：高巧月（1997—），女，本科在读，主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。Tel: 15533910535 E-mail: 3231283134@qq.com

*通信作者 史清文（1964—），男，教授，博士生导师，主要从事天然产物中活性成分的研究。Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

付炎（1986—），男，河北石家庄人，硕士，主要研究方向为天然产物中活性成分研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: fuyan0228@hebm.edu.cn

#并列第一作者 孙晓惠（1996—），女，本科在读，主要研究方向为天然产物中活性成分研究。Tel: 15232938896 E-mail: 1317616443@qq.com

类药物与立普妥研发上市的成功案例，希望为药学工作者在天然药物研究领域，乃至制药与商业方面带来思考与启迪。

1 胆固醇的发现及其与心血管疾病的循证研究

胆固醇 (cholesterol, 图 1) 是甾体化合物^[6], 对于构成生命不可或缺, 它既是构成细胞膜的成分之一, 也是人体内合成类固醇激素如醛固酮、皮质醇、性激素和维生素 D₃ 的前体物质。从胆固醇的发现到结构确定、再到生物合成、化学全合成、细胞内合成的调节机制, 这一化合物始终是学界关注的热点之一, 在历史上有 13 次诺贝尔奖颁给了因胆固醇相关研究而取得成果的杰出科学家们^[7]。

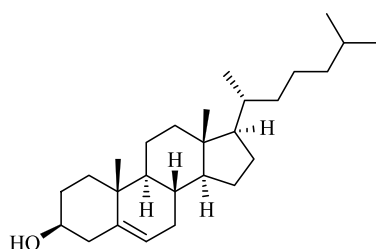


图 1 胆固醇的结构

Fig. 1 Structure of cholesterol

1904 年德国病理学家 Felix Marchand 首次提出动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的概念, 这一名词来源于希腊语 “athero (意为粥)” 与 “sclerosis (意为硬化)”^[8]。1910 年, 德国化学家、“甾体化合物之父” Adolf Otto Reinhold Windaus (1876—1959) 在冠心病 (coronary heart disease, CHD) 患者尸体解剖中首次发现其主动脉壁的粥样斑块内含有大量胆固醇, 含量为正常人的 20 倍以上, 随即报告了这一发现, 并预测胆固醇的升高很可能是促使动脉粥样硬化斑块形成的一个潜在原因^[9]。胆固醇与 AS 的循证研究之路就此开启。

1913 年, 俄国及前苏联著名病理学家 Nikolai Anichkov 发现草食动物家兔进食含大量胆固醇和脂肪的食物后, 可在短期内发生动脉粥样硬化^[10]。1948 年, 在 Thomas Dawber 博士领导下开始了著名的 Framingham 心脏研究 (Framingham Heart Study, FHS), 并于 20 世纪 50 年代发表了一篇具有重大影响的研究论文, 明确指出了血液中的高胆固醇水平和冠心病有关^[11]。早在 19 世纪中期, 现代病理学之父、细胞病理学创始人、社会医学鼻祖、德国医生 Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821—1902) 就提出了栓塞和血栓形成的概念。直到近 1 个世纪以后, 人们将血栓形成的主要因

素进行概括, 并以这位医学先驱的名字命名为 Virchow 3 要素^[12-13]。1955 年, 临床脂代谢之父、美国分子生物学家 John William Gofman (1918—2007) 进一步发现低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是引起 CHD 的主要原因^[14]。20 世纪五六十年代, 美国生理学家 Ancel Benjamin Keys (1904—2004) 通过在多国进行的长期心血管疾病流行病学研究指出血液胆固醇水平是心脏病冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis) 的罪魁祸首之一^[15-16]。

根据世界卫生组织 (WHO) 发布的《2017 世界卫生统计报告》(World Health Statistics 2017), 2015 年估计全球有 5 600 万人死亡, 其中 1 770 万人死于心血管疾病, 这类疾病堪称人类致死的“头号杀手”^[17]。

2 胆固醇的生物合成

20 世纪中期, 美国哥伦比亚大学的 Konrad Emil Bloch (1912—2000) 与 David Rittenberg 长期致力于胆固醇生物合成研究, 也曾一度与“有机合成之父” Robert Burns Woodward 教授开展共同工作, 并取得了一些成果。经过长期的积累与努力, Bloch 团队成功阐明胆固醇合成的整套机制: 胆固醇生物合成从原料乙酰辅酶 A 开始, 全部反应途径包括 36 步合成。研究表明胆固醇是体内合成性激素、胆酸等甾体激素的前体^[18-23]。在此期间, 德国科学家 Feodor Felix Konrad Lynen (1911—1979) 确定了合成胆固醇的原料乙酰辅酶 A 的结构及其与脂肪酸的关系^[24-26]。1964 年, Konrad Emil Bloch 与 Feodor Felix Konrad Lynen 分享了当年度的诺贝尔生理学 and 医学奖。在胆固醇生物合成和调节领域作出突出贡献的还有 1975 年诺贝尔化学奖获得者 John Warcup Cornforth (1917—2013) 和英国科学家 George Joseph Popják (1914—1998), Cornforth 早年就和他曾经的导师、1947 年诺贝尔化学奖获得者 Robert Robinson (1886—1975) 合作完成了胆固醇的合成^[27], Cornforth 与 Popják 的团队在 20 世纪五六十年代发表了一系列以“胆固醇生物合成研究”为主题的研究论文^[28]。

到 20 世纪 50 年代末, 科学家们已经证明, 胆固醇的生物合成大致分为 3 个阶段^[29-31]: 乙酰辅酶 A → 甲羟戊酸 → 鲨烯 → 胆固醇, 由 888 个氨基酸组成的羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA reductase) 则是胆固醇合成过程的关键酶 (rate-controlling enzyme)^[24,32]。胆固醇生物合成的研究成果, 尤其是 HMG-CoA 还原酶功能的发现为调血

脂药物的研发奠定了基础。1964年诺贝尔奖颁奖典礼上,瑞士生物化学家、1982年的诺贝尔生理学或医学奖获得者 Karl Sune Detlof Bergström (1916—2004) 在颁奖辞中对 Bloch 等的发现给予了高度评价,并预言基于他们的科学贡献,随着研究的深入,一种用于对抗心血管疾病的特效疗法将会在不久的未来被人们发现^[33]。

3 美伐他汀的发现

当关于胆固醇生物合成的一系列研究成果震惊学界时,另一位即将改变调脂药物研发历史的重要人物也开始崭露头角,他就是日后被称为“他汀药物之父”的远藤章(Endō Akira, 图2)^[7]。1933年远藤章出生于日本东北地区的秋田县,自幼就对日本国宝级学者——细菌学家野口英世(Noguchi Hideyo, 1876—1928)和发现青霉素的 Alexander Fleming (1881—1955)非常崇拜,并立志也成为一位科学家。



图2 远藤章教授

Fig. 2 Prof. Endō Akira

1957年远藤章从东北大学农学部毕业后加入久负盛名的日本三共(Sankyo)制药公司,因工作成绩突出,于1966年获得东北大学农学论文博士学位,并有机会赴美国进修。远藤章对胆固醇生物合成研究一直抱有兴趣,最初希望去 Konrad Emil Bloch 的实验室学习,因报名时名额已满,才改至纽约爱因斯坦医学院(Albert Einstein College of Medicine, New York)的 Bernard Horecker 实验室学习。Bernard Horecker 教授曾任美国生物化学和分子生物学主席,以阐明磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway)著称。

从1966至1968年的进修学习期间,远藤章留意到美国人不良生活习惯引起的健康问题,当时,冠心病是美国人最主要的致死原因,高胆固醇血症(hypercholesterolemia)患者超过1 000万人,而胆固醇过高与心血管疾病的关系也已经为人所知,胆固醇生物合成的机制更是研究的热点之一。与此同时,由青霉素和链霉素开启的微生物活性代谢产物

研究热潮对日本国内也产生了巨大影响,卡那霉素(kanamycin)的发现者梅泽浜夫(Umezawa Hamao, 1914—1986)博士在1960年代提出了酶抑制剂的概念,认为微生物体内某种酶与其抑制剂是共存的,并用这一理论指导建立了许多新的筛选模型与方法,从微生物代谢产物中寻找发现得到了博来霉素(bleomycin)等活性化合物^[34]。在这样的研究背景下,远藤章提出了一个合理的设想:某种菌类可能会产生抑制 HMG-CoA 还原酶的代谢产物,因此抑制胆固醇的合成,这种物质将成为一种潜在的药物。

1968年底,远藤章回到 Sankyo 制药公司后立即开始着手从微生物代谢产物中寻找可以作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂的活性成分。经过多次失败与不断重复,终于在1972年夏天,发现一种来自桔青霉 *Penicillium citrinum* Thom. (图3-A)的培养液提取物能够非常有效地抑制胆固醇的合成,巧合的是这种菌与最初发现青霉素的菌种属于同一属。又经过1年的努力,1973年7月远藤章从提取物中成功提取纯化出3种活性物质^[35],其中实验标号为 ML-236B 的化合物活性最强,后来称其为美伐他汀(mevastatin, 图3-B)。同时,远藤章等^[36-37]注意到 ML-236B 与 HMG-CoA 还原酶底物的结构相似(图4),因此推断其作用机制为竞争性抑制(competitive inhibition)。1976年开始,远藤章的一系列研究成果经整理后发表,史上首个 HMG-CoA 还原酶抑制剂开始被全世界的科学家所知晓^[38-39]。

同样在1976年,英国科学家 Allan Brown 等^[40]也从另一种短密青霉菌 *Penicillium brevicompactum* Dierckx. 中分离得到了与 ML-236B 相同的化合物,将其命名为 compactin, 当时却只测定了抗菌活性,并未对 HMG-CoA 还原酶的抑制活性进行研究。尽管如此,Allan Brown 无私地将提取得到的 compactin 赠送给其他科研团队以支持他们的工作,依然为这项研究做出了重要贡献。

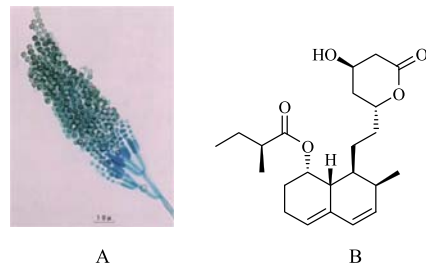


图3 发现美伐他汀的桔青霉(A)及美伐他汀的结构(B)
Fig. 3 *P. citrinum* (A) and structure of mevastatin (B)

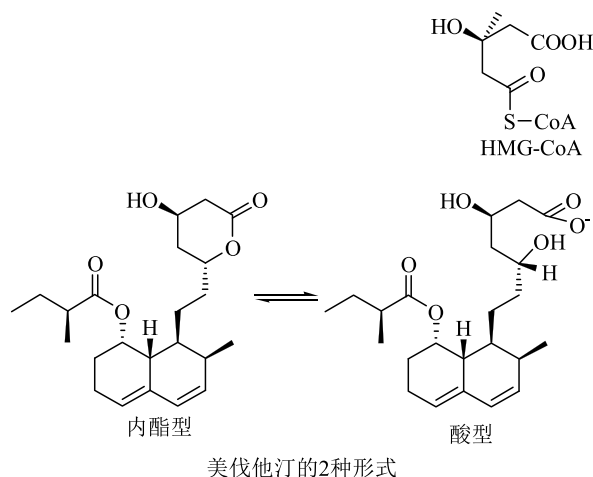


图 4 美伐他汀与 HMG-CoA 的结构相似性

Fig. 4 Structural similarities between mevastatin and HMG-CoA

4 胆固醇合成的调节机制研究

回溯几年, 1972 年在美国德克萨斯州的西南医学中心, 年轻的科学家 Joseph Leonard Goldstein (1940—, 图 5) 与 Michael Stuart Brown (1941—, 图 5) 组成搭档, 开始研究胆固醇合成的调节机制。很快 Goldstein 与 Brown 就成功设计了一种分析胆固醇合成速度的方法, 选来自新生儿皮肤的成纤维细胞 (fibroblast), 通过同位素标记测定 HMG-CoA 还原酶的活性, 从而了解细胞合成胆固醇的能力^[41]。利用这一手段, 他们对来自家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH, 图 6) 患者的成纤维细胞进行检测, 确定了血液中 LDL 是抑制胆固醇合成的关键信号^[42-43], 当体内胆固醇



图 5 Michael Stuart Brown (左) 与 Joseph Leonard Goldstein (右)

Fig. 5 Michael Stuart Brown (left) and Joseph Leonard Goldstein (right)



图 6 家族性高胆固醇血症患者

Fig. 6 Patient of familial hypercholesterolemia

过高时, LDL 水平也会升高, 并抑制胆固醇合成, 从而使胆固醇水平回归正常。此后 Goldstein 和 Brown 又证明 LDL 可与细胞表面结合后被细胞吸收^[44-47], 并和学生们成功地分离纯化出位于细胞表面可以结合 LDL 的物质, 即 LDL 受体 (LDL receptor, LDLR)^[48], 不久 LDLR 的人类 cDNA 被克隆完成^[49-50], 有关其基因序列测定与提取分离也取得了成果^[51-52]。1973—1985 年, Goldstein 与 Brown 所率领的团队围绕胆固醇代谢的调节机制与 LDLR 发表了 100 多篇研究论文, 也宣告了胆固醇的奥秘已经开始被人类揭开^[53-54]。

在这一时期, Goldstein 和 Brown 注意到了远在大洋彼岸的远藤章的研究成果, 双方很快开始了科研合作。1977 年远藤章赴美参加第 6 届国际影响脂质代谢的药物研讨会 (6th International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, DALM) 之际, 他将多达 1 g 的 ML-236B 样品赠予 Goldstein 与 Brown 用于学术研究, Goldstein 和 Brown 也邀请远藤章于 1977 年 9 月 2 日访问了他们在达拉斯的实验室^[7,55]。1978 年, 他们合作发表的论文刊登在《生物化学杂志》(Journal of Biological Chemistry) 上, 文章详细描述了 ML-236B 的生物来源、化学结构与作用机制, 明确指出这一化合物具有抑制 HMG-CoA 还原酶的活性^[56]。至此, 远藤章的伟大发现才获得了科学界应有的认可, 2008 年他成为日本第一个获得拉斯克临床医学研究奖的人, 2017 年又获得加拿大盖尔德纳国际奖 (Canada Gairdner International Award), 更是日本学术界期待的下一个诺贝尔奖有力竞争人。而 Goldstein 和 Brown 也因为对胆固醇代谢的调节机制研究取得的重大成就而共同获得 1985 年诺贝尔医学或生理学奖^[54]。

5 第一个他汀药物的诞生

1978 年 2 月, 大阪大学医学院的山本亨 (Yamamoto Akira) 曾将远藤章的 ML-236B 用于治疗家族性高胆固醇血症的患者, 并获得了很好的疗

效,且几乎没有副作用产生^[57]。1978 年 11 月, Sankyo 制药公司开始了 ML-236B 的 I 期临床试验, 1979 年 ML-236B II 期临床试验开始。尽管如此, 因为受到小鼠活性实验结果不佳与实验犬致癌等因素影响, 这一活性分子的研发进程最终被中止, Sankyo 制药公司也与第一个现代调脂药物失之交臂^[7,55,58]。远藤章也在这一时期离开了 Sankyo 制药公司, 于 1978 年 12 月赴东京农工大学农学部任教, 1979 年他从红曲霉菌 *Monascus purpureus* Went. 中也发现了 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 并将其中一个化合物命名为 monacolin K^[59-60]。

20 世纪 70 年代中期, 美国科学院院士、脂代谢专家、华盛顿大学的生物化学系主任 Pindaros Roy Vagelos (1929—, 图 7) 教授进入默克公司主持药物研发部门, 上任伊始他就将寻找作用机制明确的 HMG-CoA 还原酶抑制剂作为研发的主要方向。当时, Brown 正好是默克的顾问之一, 在他的

建议下公司于 1976 年开始筛选具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的天然产物。同年, 默克公司与 Sankyo 公司达成秘密协议, 通过分享 ML-236B 的样品与实验数据, 进行共同研发^[61-62]。在此期间, 默克公司的 Alfred W. Alberts 博士 (图 7) 设计出了一种高效筛选 HMG-CoA 还原酶抑制剂的方法, 1978 年 11 月默克研发团队中的 Julie S. Chen (图 7) 发现真菌微生物 *Aspergillus terreus* Thom. 的培养液具有调脂活性, 并于 1979 年 2 月从中分离得到单体化合物, 鉴定为洛伐他汀 (lovastatin、mevinolin, MK803, 图 8)^[63-64]。后来发现这与远藤章得到的 monacolin K 是同一种物质^[7,61]。随之而来的问题是, 因为双方均独立发现洛伐他汀, 而远藤章较早就授权 Sankyo 制药对其申请专利 (Sankyo 制药因此支付给东京农工大学 3 500 万日元), 这使得在日本等 30 余个国家 Sankyo 制药的专利申请提交要早于默克公司^[61]。



图 7 Pindaros Roy Vagelos、Alfred W. Alberts 与 Julie S. Chen (从左至右)

Fig. 7 Pindaros Roy Vagelos, Alfred W. Alberts, and Julie S. Chen (from left to right)

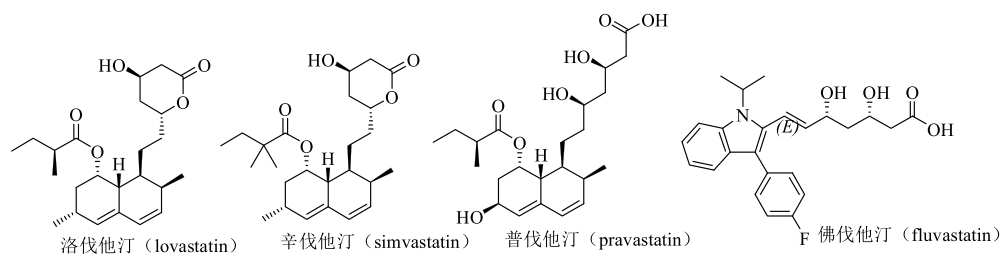


图 8 洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀与氟伐他汀的化学结构

Fig. 8 Structures of lovastatin, simvastatin, pravastatin, and fluvastatin

1980 年 4 月, 默克公司开始进行洛伐他汀的临床研究, 当时正值 Sankyo 制药停止 ML-236B 研发, Vagelos 曾多次与 Sankyo 制药联系, 希望得到有关其毒性的实验数据, 但都被日方以“商业机密”为由婉拒^[65]。Vagelos 给予了药物安全性问题充分的重视, 在同年 9 月宣布中止了洛伐他汀的临床试验^[66], 直到研究确认洛伐他汀并无致癌毒性^[67]后, 默克公司立刻重启临床试验, 终于在 1987 年洛伐他汀被美国

食品药品监督管理局 (FDA) 批准为降胆固醇的同类 I 期新药, 商品名为美伐克 (Mevacor), 成为第一个上市的他汀类药物^[7,61-62]。

在洛伐他汀临床试验进行的同时, 默克公司研发出另一个他汀药物 MK-733, 后更名为辛伐他汀 (simvastatin, 图 8)。1994 年 4 月, 默克资助了一项大规模的临床研究——斯堪的纳维亚辛伐他汀存活率研究 (Scandinavian Simvastatin Survival Study,

简称 4S 研究), 5 年中跟踪了斯堪的纳维亚地区的 4 444 名冠心病患者, 其中服用辛伐他汀的病人体内胆固醇减少了 35%, 病死于心脏病的可能性减少了 42%^[68]。FDA 迅速批准将其以 Zocor 为商标名上市, 辛伐他汀比洛伐他汀疗效更强、安全性更好、知名度也更高。

此后一系列他汀类药物相继问世, 如普伐他汀 (pravastatin, 图 8)、氟伐他汀 (fluvastatin, 图 8)。凭借默克公司强大的市场推广攻势, 1992 年辛伐他汀的销售额达到惊人的 7 亿美元, 刷新了由洛伐他汀创造的第一年度销售额记录, 到 1995 年辛伐他汀和洛伐他汀同时成为了年销售额超过 10 亿的重磅炸弹药物。凭着主导市场的产品和开创性的研究, 默克公司很快便成就了“胆固醇控制者”的美誉。

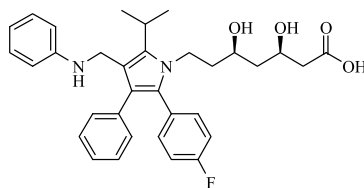


图 9 Bruce D. Roth 博士与阿托伐他汀的结构

Fig. 9 Dr. Bruce D. Roth and structure of atorvastatin

6 后来居上的立普妥

1985 年 8 月, Warner-Lambert 公司 32 岁的青年化学家 Bruce D. Roth (图 9) 继氟伐他汀之后, 成功地研发出第 2 个全人工合成的他汀类药物——阿托伐他汀 (atorvastatin, 图 9)^[69]。为了加速 FDA 的审批, 公司选择了“硬碰硬”的临床研究, 即和已经上市的药物对比开展临床疗效和安全行评价。实际的临床研究显示, 阿托伐他汀的疗效与安全性相当卓越, 人体用药最低剂量 10 mg 即可将胆固醇量减少 38%, 这使得其比同类竞争药物在 FDA 推荐的剂量 20 mg 还有效。Warner-Lambert 公司意识到了阿托伐他汀市场潜力, 但面对已经上市的其他 4 个他汀类药物, 加之进入市场比洛伐他汀晚了整整 10 年, 对自己子公司的市场开拓能力并不看好。



这时, 另一个制药行业巨头辉瑞 (Pfizer) 公司进入了调脂药物的研发领域。当时辉瑞没能研发自己的他汀类调血脂药物, 因此对阿托伐他汀的市场潜力格外注意, 而 Warner-Lambert 对辉瑞的市场营销能力也十分信任, 于是两家公司于 1996 年达成共同推广这一药物的协议。1996 年底, FDA 批准了阿托伐他汀上市, 商品名为立普妥 (Lipitor)。

默克公司 4S 研究的进展大大提升了大众对患高血脂疾病的危机意识, 也增强了医疗工作者对调脂药的认知与信任。在这一利好形势下, 辉瑞凭借其强大的市场推广能力与专业的营销队伍, 使立普妥在上市仅 1 年后的 1998 年 6 月, 就占领了 18% 的市场, 仅次于占 37% 的辛伐他汀。这时的辉瑞已经不能满足于与 Warner-Lambert 共同营销模式, 于 2000 年以高达 900 多亿美元的代价赢得了这场制药行业有史以来金额最大的收购战。自 1996 年上市以来, 立普妥连续保持此销售冠军纪录达 10 年之久, 在专利期内取得 1 250 亿美元的销售成绩, 它是第一个年销售额突破百亿大关的畅销药物, 也是迄今

药物史上销售额最大的药物。辉瑞的“立普妥”作为是第 5 个上市的他汀类药, 却逆袭成为了史上最成功的 Me-Best 药物。

2011 年随着阿托伐他汀专利到期, 其销售下滑趋势明显, 尽管如此其在 2016 年的全球销售额仍有 17.6 亿美元。在我国阿托伐他汀的市场保持上升态势, 自 2006 年其销售超过辛伐他汀以来一直处于榜首地位。目前他汀类仍是全球畅销药物, 2005—2016 年世界范围他汀类 5 个主要产品市场总额达 350 亿美元以上; 在我国, 样本医院数据显示他汀类药物年销售额从 2005 年的 2.4 亿元, 至 2016 年已高达 29.3 亿元, 11 年整体市场增长 12 倍, 并有逐年升高的趋势^[70]。

7 几种他汀类药物的比较^[71-75]

在几种临床常用他汀类药物中, 第一代产品洛伐他汀与辛伐他汀来源于天然产物; 第二代产品普伐他汀为天然药物, 而氟伐他汀为人工合成; 第三代产品阿托伐他汀则属于人工合成药物。

羟甲基戊二酸结构是他汀类具有活性的关键,

只是在各种药物中的存在形式不同^[61]。洛伐他汀和辛伐他汀是内酯型药物，必须代谢成相应的开环羧基酸后才能抑制 HMG-CoA 还原酶；普伐他汀具有开放酸形式且环状结构存在羟基，因此水溶性大（其他他汀多为亲脂性），可选择作用于肝脏，抑制胆固醇合成，同时由于其对外周组织影响较低，所以不良反应最少；天然产物洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀的结构和相对分子质量均比较相近，疗效、安全性等只是程度上存在差异。

氟伐他汀是首个人工全化学合成的他汀类药物，存在一个氟苯取代吡啶环的结构，无需代谢转化就可直接发挥药理活性，与洛伐他汀、辛伐他汀相比其亲水性也有所增强；作为第 2 个人工合成的他汀类药物，阿托伐他汀也含有氟苯环和氮杂环，但其需要经肝细胞色素 P450 (CYP) 3A4 代谢及生物转化后产生活性，其活性代谢物的作用可占总抑制作用的 70%，根据不同的他汀类药物经济学评价，阿托伐他汀在冠心病预防与降低 LDL 方面均花费成本最低且效果显著，目前也被广泛用于多种他汀适应症治疗。

阿托伐他汀上市之后，人工合成第 3 代他汀类药物瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 和匹伐他汀 (pitavastatin) 先后于 2002、2003 年分别在荷兰和日本上市。其中瑞舒伐他汀的疗效、安全、耐受性均优于当时已有的他汀类药物，因此有“超级他汀”之称，销售额也逐年上升，虽然尚未超越立普妥，但也具有巨大的市场潜力。

8 他汀类药物的临床研究

他汀类药物不仅是制药市场上的明星，也始终是临床研究的热点之一。目前关于他汀药物的研究主要集中在不良反应与用药安全及药物多效性等领域。他汀药物最主要的不良反应为他汀类药物相关肌病 (statins-associated myopathy, SAM) 如肌炎、良性肌痛及罕见致死性横纹肌溶解症 (rhabdomyolysis, RD) 等，拜耳公司的产品西立伐他汀 (cerivastatin, 商品名拜斯亭, 1997 年由 FDA 批准上市) 由于出现严重横纹肌溶解不良反应, 2001 年 8 月 8 日从全球市场撤出, 成为当时业界的热点事件^[76]。另外, 使用他汀类药物可能引发肝酶增高, 但目前为止的研究表明这并不会增加肝损伤风险。目前包括原中国食品药品监督总局 (CFDA)、FDA、英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 在内的多个国家相关机构均对他汀类药物的临床应用安全性做

出了提醒^[77-80]。现有国内外多个团队对他汀类药物代谢的相关基因多态性与其药物不良反应 (adverse drug reaction) 发生风险的相关性进行研究, 为预防其严重不良反应以及临床个体化治疗和精准用药提供依据^[77]。

除通过调脂作用治疗心血管疾病外, 近年有研究对他汀类药物的肿瘤抑制作用进行了探索, 在肝癌、乳腺癌和前列腺癌等多种肿瘤中他汀类药物均显示出较好的抑制效果, 但他汀对肿瘤具有预防作用暂未得到证明^[81-82]; 另外, 对于他汀类药物用于治疗抑郁症, 如卒中后抑郁, 也取得了一定的研究进展, 他汀类药物能够缓解抑郁程度, 降低患病风险, 对患者的预后也能有所改善^[83-84]。

9 结语

距远藤章教授发现美伐他汀与 Goldstein、Brown 对胆固醇代谢调节机制的研究已经过去 40 余年, 他汀类药物也变成了人尽皆知的畅销药经典, 如今回顾他汀类药物的研发历程, 仍能给天然药物化学研究者与医药工作者带来诸多启示。

他汀类药物的发现得益于科学家对胆固醇及其生物合成机制数十年的探索, 无数杰出的研究成果尤其是 HMG-CoA 还原酶的发现成为他汀诞生的先决条件, 因此其也是以生物活性为导向天然药物开发^[2]的一项经典案例。

在具体的实践过程中, 远藤章与 Goldstein、Brown 的科研工作有许多值得借鉴之处。因同位素标记的 [¹⁴C] HMG-CoA 价格昂贵, 远藤章受实验室条件所限无法使用这一样品进行活性筛选, 只好设计了另一套方案: 用动物肝脏研磨后提纯以建立体外胆固醇合成系统, 用同位素标记合成原料以追踪胆固醇合成, 最后再将这套系统用于筛选。现在看来, 这一系统设计并不巧妙, 实验步骤也较为繁琐, 但远藤章团队就是用这样的方法在从 1971 年 4 月起的 1 年时间里, 对 3 800 种真菌样品进行了筛选, 并最终发现了美伐他汀^[7]。而在 Goldstein 和 Brown 的科研成果中, 无论是家族性高胆固醇血症患者表皮成纤维细胞样本的选择, 还是对胆固醇调节机制全面深入的探索, 各种研究设计均充满了科学的巧思, 2 位教授长达数十年的精诚合作也使他们像因发现 DNA 双螺旋结构而获得诺贝尔奖的 James Dewey Watson 和 Francis Harry Compton Crick, 发现紫杉醇的 Mansukh C. Wani 和 Monre E. Wall^[85], 杨振宁与李政道以及居里夫妇等黄金搭档

一样, 将 2 个人的名字双双留在了科学史的里程碑上。2008 年远藤章教授因发现美伐他汀获得了美国拉斯克临床医学奖时, 颁奖人正是 Joseph Leonard Goldstein 博士 (图 10)。



图 10 远藤章与 Joseph Leonard Goldstein

Fig. 10 Endō Akira and Joseph Leonard Goldstein

他汀类药物与我国传统中医药也有着重要关系, 洛伐他汀从红曲霉菌中发现, 而大米经红曲霉菌发酵就形成了红曲米, 又称赤曲, 在中国至少已有 2000 年以上药食两用的历史, 有健脾、益气、温中的功效, 记载见于《本草纲目》等典籍。随着他汀类药物尤其是洛伐他汀的上市, 我国学界对红曲米开始重视并进行研究, 也推出了血脂康胶囊等一系列成果, 这也是天然药物研究成果促进中医药发展的一个实例^[86]。

他汀类药物是基础研究与应用研究相结合的典范, 也是药物研发由 Me-Too 到 Me-Better 的跨越的典范, 在市场推广的过程中 Sankyo、默克、Warner-Lambert、辉瑞、诺华甚至英国的 Beecham Pharmaceuticals 等业界知名公司都参与其中, 它们相互合作竞争, 通过对科学前沿的把握及准确的市场判断, 通过对时间的有效分配和对各种资源的冒险投入, 打造了他汀这一世界第一畅销药物的传奇, 甚至可以称为防治心血管疾病的“他汀革命”和里程碑式的研究, 提供了不计其数值得认真研究的医药行业成功案例。

志谢: 本文为作者所编著《天然药物化学史话》系列文章之一。文中引用各方文献, 部分图片源自公共网络资源, 在此向原作者表示衷心感谢。

参考文献

- [1] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 天然产物化学研究的魅力 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2019-2033.
- [2] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.

- [3] Martin L, Hutchens M, Hawkins C. Trial watch: Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 157.
- [4] Martin L, Hutchens M, Hawkins C, *et al*. How much do clinical trials cost [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6): 381-382.
- [5] Lyons K S, Harbinson M. Statins: In the beginning [J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2009, 39(4): 362-364.
- [6] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 等. 天然药物化学史话: 甾体化合物 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1251-1264.
- [7] Endo A. A historical perspective on the discovery of statins [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2010, 86(5): 484-493.
- [8] Mehta N J, Khan I A. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century [J]. *Tex Heart Inst J*, 2002, 29(3): 164-171.
- [9] Goldstein J L, Brown M S. A Century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 161-172.
- [10] Anitschkow N, Chaladow S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung einiger pathologischer prozesse [J]. *Centrbl Allg Pathol Pathol Anat*, 1913, 24(1): 1-9.
- [11] Kannel W B, Dawber T R, Kagan A, *et al*. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The framingham study [J]. *Ann Intern Med*, 1961, 55(1): 33-50.
- [12] Kumar D R, Hanlin E, Glurich I, *et al*. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology [J]. *Clin Med Res*, 2010, 8(3/4): 168-172.
- [13] Bagot C N, Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution [J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(2): 180-190.
- [14] Gofman J W, De Lalla O, Galzier F, *et al*. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease [J]. *Plasma*, 1954, 2: 413-484.
- [15] Keys A, Kimura N, Kusukawa A, *et al*. Lessons from serum cholesterol studies in Japan, Hawaii and Los Angeles [J]. *Ann Intern Med*, 1958, 48(1): 83-94.
- [16] Aboul-Encin B H, Puddy W C, Bernstein J. Ancel Benjamin Keys (1904—2004): His early works and the legacy of the modern Mediterranean diet [J]. *J Med Biogr*, 2017, doi: 10.1177/0967772017727696.
- [17] WHO. World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs [R]. 2017-03-17.
- [18] 王于方, 付炎, 吴一兵, 等. 天然药物化学史话: 20 世纪最伟大的天然有机化学家——Robert Burns Woodward [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1484-1498.

- [19] Wüersch J, Huang R L, Bloch K. The origin of the isoocetyl side chain of cholesterol [J]. *J Biol Chem*, 1952, 195(1): 439-446.
- [20] Langdon R G, Bloch K. The utilization of squalene in the biosynthesis of cholesterol [J]. *J Biol Chem*, 1953, 200(1): 135-144.
- [21] Woodward R B, Bloch K. The cyclization of squalene in cholesterol synthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 1953, 75(8): 2023-2024.
- [22] Amdur B H, Rilling H, Bloch K. The enzymatic conversion of mevalonic acid to squalene [J]. *J Am Chem Soc*, 1957, 79(10): 2646-2647.
- [23] Pendse A, Lockyer P, Schisler J, et al. Konrad Bloch-understanding of cholesterol metabolism [J]. *Lab Med*, 2011, 42(6): 370-373.
- [24] Bucher N L, Overath P, Lynen F. β -hydroxy- β -methyl-glutaryl coenzyme A reductase, cleavage and condensing enzymes in relation to cholesterol formation in rat liver [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1960, 40: 491-501.
- [25] Lynen F. The biochemical basis of the biosynthesis of cholesterol and fatty acids [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1966, 78(27): 489-497.
- [26] Back P, Hamprecht B, Lynen F. Regulation of cholesterol biosynthesis in rat liver: Diurnal changes of activity and influence of bile acids [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1969, 133(1): 11-21.
- [27] Cornforth J W, Robinson R. Towards the synthesis of cholesterol [J]. *Nature*, 1947, 160(4074): 737-739.
- [28] Cornforth J W. Sterol biosynthesis: the early days [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292(5): 1129-1138.
- [29] Dietschy J M, Wilson J D. Regulation of cholesterol metabolism [J]. *N Engl J Med*, 1970, 282(20): 1128-1138.
- [30] Dietschy J M, Weis H J. Cholesterol synthesis by the gastrointestinal tract [J]. *Am J Clin Nutr*, 1971, 24(1): 70-76.
- [31] Cerqueira N M, Oliveira E F, Gesto D S, et al. Cholesterol biosynthesis: A Mechanistic Overview [J]. *Biochemistry*, 2016, 55(39): 5483-5506.
- [32] 王伟, 李韶静, 朱天慧, 等. 天然药物化学史话: 天然产物的生物合成 [J]. *中草药*, 2018, 49(14): 3193-3207.
- [33] Bergström S. The 1964 presentation speech of the Nobel Prize for physiology or medicine [R/OL]. 1964-12-11. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1964/press.html.
- [34] Umezawa H. Studies on antibiotics and enzyme inhibitors [J]. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(1): 147-164.
- [35] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum* [J]. *J Antibiot*, 1976, 29(12): 1346-1348.
- [36] Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity [J]. *FEBS Lett*, 1976, 72(2): 323-326.
- [37] Endo A, Tsujita T, Kuroda M, et al. Inhibition of cholesterol synthesis *in vitro* and *in vivo* by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase [J]. *Eur J Biochem*, 1977, 77(1): 31-36.
- [38] Endo A. Chemistry, biochemistry, and pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Klin Wochenschr*, 1988, 66(10): 421-427.
- [39] Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(11): 1569-1582.
- [40] Brown A G, Smale T C, King T J, et al. Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum* [J]. *J Chem Soc Perkin 1*, 1976, doi: 10.1002/chin.197635053.
- [41] Brown M S, Dana S E, Goldstein J L. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70(7): 2162-2166.
- [42] Goldstein J L, Brown M S. Familial hypercholesterolemia: Identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70(10): 2804-2808.
- [43] Brown M S, Goldstein J L. Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, 71(3): 788-792.
- [44] Brown M S, Dana S E, Goldstein J L. Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(8): 2925-2929.
- [45] Goldstein J L, Basu S K, Brunschede G Y, et al. Release of low density lipoprotein from its cell surface receptor by sulfated glycosaminoglycans [J]. *Cell*, 1976, 7(1): 85-95.

- [46] Brown M S, Goldstein J L. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism [J]. *Science*, 1976, 191(4223): 150-154.
- [47] Brown M S, Goldstein J L. Receptor-mediated endocytosis: Insights from the lipoprotein receptor system [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76(7): 3330-3337.
- [48] Schneider W J, Beisiegel U, Goldstein J L, et al. Purification of the low density lipoprotein receptor, an acidic glycoprotein of 164, 000 molecular weight [J]. *J Biol Chem*, 1982, 257(5): 2664-2673.
- [49] Russell D W, Yamamoto T, Schneider W J, et al. cDNA cloning of the bovine low density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80(24): 7501-7505.
- [50] Yamamoto T, Davis C G, Brown M S, et al. The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA [J]. *Cell*, 1984, 39(1): 27-38.
- [51] Chin D J, Gil G, Russell D W, et al. Nucleotide sequence of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase, a glycoprotein of endoplasmic reticulum [J]. *Nature*, 1984, 308(5960): 613-617.
- [52] Sudhof T C, Goldstein J L, Brown M S, et al. The LDL receptor gene: A mosaic of exons shared with different proteins [J]. *Science*, 1985, 228(4701): 815-822.
- [53] Goldstein J L, Brown M S. History of discovery: The LDL receptor [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 431-438.
- [54] Brown M S, Goldstein J L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis (Nobel Lecture) [J]. *Science*, 1986, 232(4746): 34-47.
- [55] Brown M S, Goldstein J L. A tribute to Akira Endo, discoverer of a “Penicillin” for cholesterol [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 5(3): 13-16.
- [56] Brown M S, Faust J R, Goldstein J L, et al. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase [J]. *J Biol Chem*, 1978, 253(4): 1121-1128.
- [57] Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 1980, 35(3): 259-266.
- [58] Endo A. Hypocholesterolemic activity in several animal species of ML-236B, a potent inhibitors of cholesterol synthesis [J]. *J Jpn Atheroscl Soc*, 1980, 7(4): 607-610.
- [59] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species [J]. *J Antibiot*, 1979, 32(8): 852-854.
- [60] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase [J]. *J Antibiot*, 1980, 33(3): 334-336.
- [61] Endo A. The origin of the statins [J]. *Atheroscler Suppl*, 2004, 5(3): 125-130.
- [62] Li J J. *Triumph of The Heart: The Story of Statins* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- [63] Alberts A W, Chen J, Kuron G, et al. Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase and a cholesterol-lowering agent [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77(7): 3957-3961.
- [64] Alberts A W. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62(15): 10J-15J.
- [65] Neill U S. A conversation with P. Roy Vagelos [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2291-2292.
- [66] Vagelos P R. Are prescription drug prices high [J]. *Science*, 1991, 252(5009): 1080-1084.
- [67] Mac Donald J S, Gerson R J, Kornbrust D J, et al. Preclinical evaluation of lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62(15): 16J-27J.
- [68] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344(8934): 1383-1389.
- [69] Roth B D. The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent [J]. *Prog Med Chem*, 2002, 40: 1-22.
- [70] 丁言. 调脂市场“他汀类”仍是霸主 [N]. 医药经济报, 2017-08-14(F02).
- [71] Blum C B. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 73(14): D3-D11.
- [72] Huse D M, Russell M W, Miller J D, et al. Cost-effectiveness of statins [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(11): 1357-1363.
- [73] Hilleman D E, Heineman S M, Foral P A. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: An analysis based on the CURVES study [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(7): 819-822.
- [74] 董亚琳, 董卫华. 他汀类药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(3): 175-178.
- [75] 许丹华, 王飞, 严伟. 常用他汀类药物的比较研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1112-1117.
- [76] Thompson C A. Cerivastatin withdrawn from market [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2001, 58(18): 1685.
- [77] 高洋洋, 樊萍, 黄跃洲, 等. 他汀类药物代谢相关基因多态性与其不良反应发生的相关性 [J]. 中国医院药

- 学杂志, 2018, 38(3): 280-284.
- [78] 徐娜, 袁晋青. 他汀类药物安全性最新研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 75-78.
- [79] Catapano A L, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (ESC) and european atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR) [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344.
- [80] Collins R, Reith C, Emberson J, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [81] Chae Y K, Yousaf M, Malecek M K, *et al.* Statins as anti-cancer therapy: Can we translate preclinical and epidemiologic data into clinical benefit? [J]. *Discov Med*, 2015, 20(112): 413-427.
- [82] Vallianou N G, Kostantinou A, Kougias M, *et al.* Statins and cancer [J]. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2014, 14(5): 706-712.
- [83] 苑杰, 齐文凤, 刘勉, 等. 他汀类药物与抑郁症的关系研究进展 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(24): 2876-2880.
- [84] 苑杰, 路月英, 齐文凤, 等. 他汀类药物治疗卒中后抑郁的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 631-634.
- [85] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [86] 夏亦嗣, 张念慈, 陈可冀. 红曲米及其临床调脂应用的发展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 504-507.