



序

药学是横跨学科最多的领域之一。在药物作用对象的维度，它涉及生态系统、群落、种群、生物个体、生理系统、器官系统、组织、细胞、超分子、分子等层次；在药物发现维度，它涉及靶标发现与验证、苗头化合物发现、先导化合物确定与优化、体内与体外检验、临床试验等过程；在方法学维度，它涉及数学、信息科学/人工智能、物理学、化学、生命科学、人文科学等学科。各个维度之间形成复杂的因果关系网络，这可能是药学领域至今未能突破“反摩尔律”的主要原因。

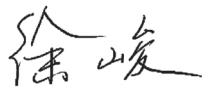
正如郭宗儒先生所言：“新药的成功研制是小概率事件，盖因一个分子结构要容纳多维属性，实属不易。”所以，无论药学领域的老将还是初学者，都希望有一本书能用深入浅出的语言和成功与失败的案例将药物发现的真谛说清楚，从而帮助人们在布满荆棘的药物创新路上走向成功。我想，郭先生的新作《天工人巧日争新——新药创制拾零》是我迄今为止读到的最接近这个目标的专著。

本书的独特之处在于作者用跨学科的学识将药学研究涉及的各个环节珠联起来，成为一个个鲜活的研发故事，寓教于乐。这些故事中，不仅有别人成功的故事，也有自己成功的故事、更有自己失败的故事，这比成功者的宏大叙事更加难能可贵。在娓娓道来的“天工人巧”故事中，作者在潜移默化中帮助读者厘清了药物化学与化学生物学、表型和靶标之间的关系，阐述了分子胶药物的化学诱导邻近效应的本质。另一个有趣的特色是穿插在各章的科学诗和附在书后的《药物歌》，这些诗歌不仅体现了作者从多年的研究生涯中悟

出的科学研究活动中彰显出的理趣、情趣和谐趣，也帮助读者理解药学研究中值得铭记的哲思。

郭先生是我国著名的药物化学家，长期致力于药物分子设计、化学合成、计算机辅助药物设计研究，涵盖炎症、免疫、肿瘤、糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病等治疗药物领域。基于“知识价值链”和“成药性理念”，他和团队开发了我国首个治疗骨关节炎的1类化学新药艾瑞昔布。他的《药物化学总论》《药物分子设计》《药物设计策略》《药物创制范例简析》等著作，是我国药学教育的主要教科书和教学参考书。正是郭先生有丰富的学养和深厚的文学功力使本书妙趣横生。

是为序。



中国科学院合肥物质科学研究院
健康与医学技术研究所

2026年5月6日



前言

本书书名“天工人巧日争新——新药创制拾零”，主题稍有文学色彩，确是引自清代文学家赵翼的诗句，用以形容大自然的造化 and 人类的创育，映射当今新药创制蓬勃发展之态势。

我于2003年退休后，出于对药物化学的兴趣和新药研究的职业习惯，加之互联网的便利条件，有暇跟踪国内外创新药物发展，得以在更宽的视野里领略新药的研制策略和技术创新，尤其从成功上市药物的研发历程中，得以学习到新的理念和知识，从药物化学的视角向上游理解生物学过程和化学生物学的衔接，向下游完善成药的多维属性乃至满足临床的需求，在这当中偶有所悟，遂命笔成文。然而，由于非系统性和间接的知识，只能是“拾零”罢了。例如药物化学/化学生物学和表型研究/靶标确定在首创药物中的相互关系，基于人工智能的药物发现(AIDD)与计算机辅助设计(CADD)之间的异同，化学邻近与分子胶的发现和应⽤等，专题之间没有什么关联。

屠呦呦教授发现青蒿素，由此后继发明的青蒿素类药物是在特殊年代完成的，我没有参与“523”研究工作。屠教授获诺贝尔奖后，根据公开发表的文章和参阅当事者撰写的多部专著，我撰写了综述性文章，先发表在《药学报》A刊，后应邀在英文版*Acta Pharmaceutica Sinica* B刊上登载，有一定的史料参考价值，因而收集在本书中。

新药的成功研制是小概率事件，盖因一个分子结构要容纳多维属性，实属不易。我的45年研究生涯，绝大多数项目未能成功。抗炎药物艾瑞昔布的幸运批准上市，同生物学指导和与恒瑞医药的产研互补合作分不开。计算机辅助设计研制抗癫痫药氨丁苯酞，进行

了400例的三期临床试验，尽管呈现了安全有效性，却因药代问题而功亏一篑，8年的研制终成遗憾。本书叙述了这两个成败项目的研制经纬。此外，在50多年前下放到五七干校期间，梁晓天先生率领我们在山沟里研制出了鱼腥草素，而今梁先生和多数参与者已作古，我有责任记录此创新药物的研制过程，寄托对同事的怀念。

固定剂量的复方药物也属于新药研究范畴，书中用实例解读了组方的根据和互补的作用机制。

书中最后列出了118首药物歌，是我尝试以诗歌形式表述药物属性(安全、有效、稳定、可控、可及、患者依从性)、研制策略(多样性、互补性、相似性、双功能性)、药物设计原理和方法(基于结构、虚拟筛选、药效团、骨架迁越、共价结合、大环化合物、肽修饰)以及重磅(明星)药物的结构与作用特征，以易懂的文字而非华丽的辞藻，简明扼要地概括某一原理、技术或药物作用特征。

非系统性的拾零，涉及不少我未实践过的内容，错讹阙漏在所难免，敬请读者同仁指正。

郭宗儒

2025年12月10日于北京紫芳园



目 录

序

前言

首创药物中药物化学 / 化学生物学以及表型 / 靶标之间的关系 **001**

药物化学视角的新药创制 **017**

化学诱导邻近效应和分子胶药物 **045**

大环小分子药物 **071**

CADD 和 AIDD 的药物化学刍议 **093**

从当归芦荟丸到发现分子胶的启示 **121**

青蒿素类抗疟药的研制 **133**

环氧化酶 -2 抑制剂艾瑞昔布的研制 **151**

功亏一篑：计算机辅助研究的氨丁苯酚 **173**

固定剂量复方药物的研制简析 **181**

鱼腥草素的研制 **211**

诱导多能干细胞制剂 ReHeart 与 Amchepri 的批准上市 **217**

药物歌 **231**

首创药物中药物化学 / 化学生物学 以及表型 / 靶标之间的关系

导读

在首创 (first-in-class, FIC) 药物的研发链中, 化学生物学、药物化学、表型研究和靶标机制确认是四个相互关联和渗透的核心环节。表型研究是研制FIC的切入点, 发现有活性的苗头化合物是项目的入口; 化学生物学是连接表型与靶标机制的桥梁, 是将表型研究的“知其然”转化成“知其所以然”的过程, 并使研制目标明确和通量化; 发现和确认靶标机制是概念验证药物作用的合理性依据; 药物化学是将活性化合物演化成临床候选药物的工程化手段。两个学科和两种技术途径协同推进, 实现从未知活性到明确机制和治疗价值最后成上市药物的研发价值链。

1 引言

当今的新药研究,从学科的视角考察始于药物化学和化学生物学之间的互动,如同一对密不可分的孪生引擎,相辅相成共同驱动药物发现的进程。从研制的过程分析,又贯穿着表型与靶标机制的互动和相互印证,药物化学-化学生物学与表型-靶标研究之间相互交叉缠绕在一起。

药物化学目标在于“成药”,核心任务是设计、合成并优化分子具有药物全部属性,使其结构蕴含安全、有效、稳定、可控、可及和患者依从等多维属性。所以药物化学关注的是分子本身的结构、性质和功能。

化学生物学则在于“析理”,核心任务是利用化学工具(例如小分子化合物)作为探针,揭示生命过程的生物学原理和机制。其目标是解析分子靶标(如蛋白质、基因)的功能,以及它们之间的相互作用及其所导致的生物学后果。

在创制药物的框架内,化学生物学是基础性的前奏,药物化学是应用性的推进,二者是相互联系而区分的关系。表1列出它们之间的不同。

表1 化学生物学与药物化学的区分

属性	化学生物学	药物化学
学科属性	基础学科	应用学科
任务内容	理解生物学：揭示生命过程的化学基础，发现并验证药物靶标	创制药物：获得具有安全有效和成药的新分子实体
研究重点	生物学问题导向：关注靶标功能、信号通路、细胞表型	化合物导向：关注分子结构、理化性质、构效关系
研究手段	化学探针、化学蛋白质组学、生物物理学方法	化学合成、结构修饰、计算机辅助分子设计
终极目标	发现新的生物学机制和/或发现新的药物靶标	候选化合物进入临床试验并获得批准上市与治疗

2

化学生物学方法

化学生物学方法大体可分为两种，即基于亲和力的方法和基于功能反应的方法。基于亲和力的方法是将化合物或药物分子作为“钓饵”，从复杂的蛋白质混合物中“钓”出与之结合的靶标蛋白；基于功能反应的方法是观察化合物对细胞或生物体产生的表型或功能性变化，反向推导其作用的靶标和机制。

2.1 化学蛋白质组学

化学蛋白质组学(chemoproteomics)是基于亲和力最常用的技术平台，其原理是亲和层析(affinity chromatography)，是利用分子之间的特异性结合，例如抗原与抗体、酶与底物、蛋白与配体之间的相互作用，解析生物大分子属性。方法是将具有特异性亲和力的分子(配体)通过化学方法固定在不溶性基质上，形成亲和吸附剂。然后将含有目标大分子的混合物通过亲和层析柱，目标蛋白会与固定在基质上的配体结合，而其他的作为杂质随流动相流出。最后通过改变缓冲液的条件(如pH、离子强度等)，使目标分子从配体上洗脱下来，从而实现纯化^[1]。

还可以将待研究的活性化合物通过化学修饰，连接上一个可被检测的标示物，例如生物素、荧光基团或点击化学反应(click reaction)基团。然后用这个分子与细胞或蛋白质提取物温孵，药物会像“鱼饵”一样结合其靶标蛋白。通过标示物对应的捕获系统例如链霉亲和素磁珠将复合物从复杂的混合物中分离出来，再经高分辨质谱(LC/MS-MS)鉴定被捕获的蛋白质。其中最可靠的方法是竞争性结合实验，即先加入过量的未修饰的原始药物，会占据大部分靶标蛋白的结合位点，再加入带有标示物的修饰分子，最后通过质谱比较“有竞争”和“无竞争”两组样品中蛋白质的丰度差异，从竞争组富集被显著抑制的蛋白质判断药物的真正特异性靶标。

2.2 基于活性的蛋白质分析

基于活性的蛋白质分析(activity-based protein profiling, ABPP)技术的原理是基于活性小分子探针与靶蛋白的特异性结合。ABPP利用活性探针选择性标记具有催化活性的酶蛋白,通过质谱分析识别标记蛋白,实现对功能性蛋白组的特异性检测^[2]。

ABPP的探针通常由三部分组成:①反应基团,大多是弱亲电性基团,与靶酶活性位点(例如Cys、Ser、Thr等残基的巯基或羟基)发生共价结合。②连接臂,用以调控空间位置与稳定性。③报告基团,用于富集或检测,如荧光基团、生物素等。ABPP技术可以在细胞裂解液、组织匀浆以及活细胞或动物模型中原位应用,实现对内源性酶活性的原态检测。通过定制反应基团,可针对不同酶家族研制特异性探针,以具有良好的靶向性与拓展性。ABPP技术还可结合稳定同位素标记(stable isotope labeling by amino acids, SILAC)技术和串联质谱标签(TMT)等多种定量方法,拓展其在动态调控研究和药物筛选中的应用深度。

连接臂常用点击反应将反应基团与报告基团作共价连接,例如铜催化的炔烃-叠氮环加成反应形成含有三唑的连接臂。也可以在细胞温孵和裂解液处理完成后,通过点击反应生成靶标与以三唑相连的药物-生物素或荧光标签探针。由于小尺寸的炔烃对药物活性的影响较小,对这种生物正交反应干扰较小,而且允许药物以原始形式进入活细胞,在自身生理位置与靶标结合,随后再进行固定和富集,更接近真实生理状态。

2.3 药物亲和靶标稳定性分析

药物亲和靶标稳定性分析(drug affinity responsive target stability, DARTS)是一种通过检测小分子药物与靶蛋白结合后对蛋白酶敏感性的变化,来识别药物作用靶标。

其技术原理是药物与靶标蛋白结合后,蛋白的构象或疏水性发生变化,从而对蛋白酶的水解作用产生抗性,导致蛋白酶的降解产物减少。结合药物的存在会抑制非特异性蛋白酶的降解,而特异性蛋白酶(如链霉菌蛋白酶)的降解产物变化可反映药物结合的影响。比较结合药物组与空白组的酶解产物,结合药物组中未

被特异性蛋白酶切割的“非标准肽”含量增加,表明药物可能作用于目标蛋白。DARTS方法无需对药物分子作化学修饰,而且通过应用芯片阵列技术可实现高通量筛选^[3]。

2.4 细胞热位移分析

细胞热位移分析 (cellular thermal shift assay, CETSA) 的原理是, 药物与蛋白结合后, 通常会使自身结构更加稳定, 从而升高其热变性温度。利用配体 (或药物) 与靶蛋白结合后提高蛋白热稳定性的特征, 确定被结合的蛋白。在加热过程中, 未结合药物的游离蛋白会因变性而沉淀, 而结合药物的蛋白则保持较高比例的天然结构, 减少降解产物的产生。方法是将药物处理的活细胞和对照的活细胞在不同温度下加热, 然后裂解细胞并离心。未变性 (稳定) 的蛋白仍处于上清液中, 变性蛋白则沉淀下来。通过免疫印迹或定量蛋白质组学检测上清液中目标蛋白量, 绘制熔化曲线。如果药物组的蛋白热稳定性明显升高, 则该蛋白可能是药物的作用靶标^[4]。

2.5 表型筛选与基因组学/化学遗传学整合

表型筛选与基因组学/化学遗传学整合 (phenotypic screening integrated with genomics/chemical genetics) 是一种基于功能反应的反向推导方法。其原理是通过表型筛选, 发现化合物能产生特定的表型变化, 例如抑制细胞分裂。然后进行耐药突变体筛选, 例如通过提高药物浓度, 筛选出能在此药物存在下存活的耐药细胞株。接着是对耐药细胞进行全基因组测序, 寻找发生突变的基因。这个发生突变的基因所编码的蛋白, 极有可能就是药物的靶标。因为突变可能躲避了药物与靶标的结合。最后是化学遗传学验证, 在模式生物 (如酵母) 中系统性地敲除或过表达每一个基因, 观察哪些基因的改变会影响细胞对该药物的敏感性^[5]。

2.6 生物层表面干涉

生物层表面干涉 (biological layer surface interference, BLI) 是一种光学无标记技术, 用于实时监测生物分子间的相互作用, 提供结合动力学和亲和力等数据。当可见光穿过生物膜层时, 会在膜的两个界面反射形成干涉波。固定在生物传感器

上的配体与分析溶液中的分子相互作用，导致生物膜层厚度增加，干涉光谱曲线向长波移动，同时光波相位变化。通过测定这种相位变化，可以精确确定分子间的相互作用，并计算亲和力(K_d)、结合速率(k_a)和解离速率(k_d)。BLI是研究生物大分子与小分子配体间相互作用的有效工具^[6]。

2.7 微量热泳动

微量热泳动(microscale thermophoresis, MST)技术是一种新兴的分析生物分子相互作用的技术，它通过监测生物分子在温度梯度中的迁移率变化来研究分子间的结合和解离过程，从而获得分子间相互作用的详细信息。MST可用于药物筛选、信号传导和分子检测等研究^[7,8]。

2.8 荧光偏振免疫分析

荧光偏振免疫分析(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)用于测定小分子药物与特定靶蛋白之间的相互作用。药物与靶蛋白结合，其标记的荧光分子在溶液中的运动速度减慢，导致荧光偏振度发生变化。通过测定这种荧光信号的变化，FPIA能够快速地检测小分子与蛋白质的结合情况^[9]。

3

新药研究的两种范式

现今新药研究有两种范式：基于表型的药物发现(phenotype-based drug discovery, PBDD)和基于靶标的药物发现(target-based drug discovery, TBDD)。PBDD是过往传统的新药创制方法，通过直接观察药物对病理模型或人体的疗效，达到发现新药的目的。自20世纪80年代分子生物学的发展和2001年人类基因组的成功测序，TBDD逐渐发展成为主导的策略和途径。如今虽然TBDD在新药研究的早期阶段比PBDD快捷和通量化，但回顾分析全球研制新(药物)分子实体(NME)的现状，TBDD策略并非十分乐观。2011年Swinney等进行了一项研究，分析了1999~2008年间美国FDA批准的首创(FIC)药物，发现启动项目时多数药物没有明

确的靶标，PBDD和TBDD 发现的FIC新药分别为28个和17个；而创制的跟随性 (me-too) 药物，PBDD和TBDD则倒置为30个和83个，认为采用TBDD方法，而不考虑最佳作用机制模式，可能是导致当前研发中高失败率和低效率的原因^[10]。这就导致了PBDD一定程度上的复兴。

4

表型与靶标机制之间是互动而非替换

采用TBDD多见于跟随性新药创制。当今首创(FIC)药物由于原研者大都作了充分的优化和专利保护，后继者旨在研制同类最佳(best in class, BIC)药物，难度极大，虽然免去了对靶标验证的风险，但在批准上市之后，同类上市的第四五个新药，若是没有显著优点的me-too药物，市场份额会很有限。

就PBDD和TBDD而言，如今又发生了范式演变，即二者在“互动”中发展的策略，这是一种动态、迭代、相互验证和启发性循环过程。在思维的理念上是从线性思维到循环迭代思维。传统的线性思维是“表型筛选→发现活性化合物→启动机制研究→最后找到靶标”，而今的迭代思维是“表型筛选与靶标研究并行、交叉、反复验证，形成一个不断自我修正的闭环”，体现在互动时机与内涵上。

当表型筛选中发现了具有稳定、可重复活性的苗头化合物，即可启动寻找并确定机制和靶标的研究。此时不应停止表型优化，而是两条并行的路线：一是基于表型的优化，以表型活性为导向，进行构效关系研究，优化分子的活性和类药性，即使靶标未知，也可使项目向前推进。另一是机制与靶标的探索，将苗头化合物作为化学探针，反向探索其活性的生物学基础，这就是靶标反卷积(target deconvolution)，就是从上述苗头分子出发，反向鉴定出在生物体内与生物大分子(如蛋白、酶或受体等)相互作用的研究过程。这两种平行进行的实验，其结果应实时反馈，指导新的实验设计。

图1示意了由4个阶段组成的闭环模式。阶段1和阶段2是药物化学和化学生物学交叉互动的工作内容，使得优化活性与发现和验证靶标相得益彰，显示出药物化学-化学生物学与表型-靶标研究间千丝万缕的联系。阶段3和阶段4则主要是药物化学/药理学/临床医学的事情，但靶标和机制的验证仍在进行——在患者的“真

实世界”作概念验证(proofs-of-concept, POC)。21世纪初对环氧合酶-2(COX-2)选择性抑制剂的全球性质疑就是一例。

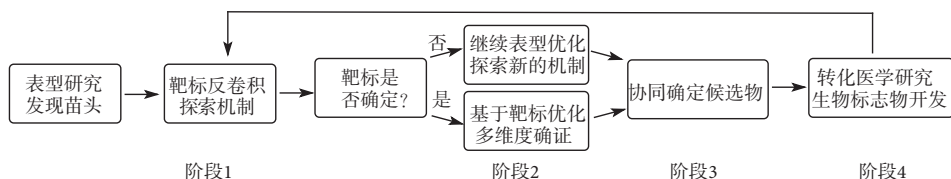


图1 药物研究中表型与靶标互动的模式图

4.1 阶段1：揭示作用靶标的反卷积

阶段1是利用表型发现活性的苗头分子，同时进行靶标反卷积，反卷积是数学与信息处理中的术语，用于逆向还原原始信号的运算方法，其核心在于消除系统中的干扰。靶标反卷积是连接“表型筛选”和“靶标导向药物研究”的关键环节，通过多种技术手段揭示出苗头化合物在细胞或体内哪个具体的环节或靶标上起作用，从而产生所希冀的表型变化过程。

常用的方法有：①直接的方法是化学蛋白质组学(如亲和层析“垂钓”)，通过将苗头分子制成探针，使其共价结合和固定在蛋白上，再从细胞裂解液中鉴定出它们，研究与之结合的蛋白质。②用基因组学/功能基因组学(如CRISPR筛选)在全基因组范围内，寻找哪些基因的敲除或过表达会影响化合物诱导的表型变化，从而发现通路中的关键节点。③用转录组学比较苗头化合物处理前和处理后细胞基因表达谱的变化，推断其影响的核心信号通路。④通过耐药性突变的癌细胞或微生物，加入药物筛选出耐药株，然后对其基因组测序，寻找发生突变的基因，该基因很可能就是影响表型变化的靶标。经上述组合方法锁定一个明确的靶标，项目就可以转入基于靶标的优化，进入阶段2，使用高通量的靶标结合力和/或功能测定，以快速筛选和优化化合物。

4.2 阶段2：基于靶标的结构优化

阶段2在药物化学上是基于靶标的结构优化与多维度验证，利用确定的靶标指导结构优化。所用的技术方法有：①建立靶标报告基因测定方法，快速评价化合物对特定通路的影响。②靶点敲低/敲除验证，倘若细胞中敲低/敲除该靶标，

化合物的表型活性应该减弱或消失。③靶标的过表达验证，通过过表达该靶标，细胞表型变化应对该化合物更敏感。④生物物理方法验证，例如使用表面等离子体共振技术 (SPR)^[11]、微量热泳动 (MST)、等温滴定量热 (ITC) 和生物层表面干涉 (BLI) 等技术直接验证化合物与靶蛋白结合的热力学与动力学性质和结合模式，最后是解析复合物共晶结构最为雄辩的确证^[12]。这一阶段的互动价值特别重要，因为可指导药物化学优化，靶蛋白晶体结构的可视化有利于理性分子设计，提高与靶标的亲和力，得以从表型-化合物构效关系演化为靶标-化合物构效关系，并平行进行两种构效关系，两者交互验证可避免结合力强但对细胞无效的化合物，因而具有优化成药性的因素。拟作为治疗2型糖尿病的药物靶蛋白酪氨酸磷酸酶1B (PTP1B)，抑制剂的活性可高达纳摩尔水平，终因难以进入细胞而未能成为药物靶标。此外还可以预示脱靶效应，对先导化合物作脱靶筛选，提前规避不良反应的风险。

4.3 阶段3：表型-靶标协同确定候选化合物

这是表型-靶标互动最密集的阶段。表型数据和靶标数据出现任何不一致，务必深究，以发掘深层次信息。例如化合物对靶标的活性 (IC₅₀) 很高，但对细胞表型活性 (EC₅₀) 不高，就需要分析原因，是否细胞穿透性差、被外排泵排出、细胞内代谢不稳定等，从而指导优化化合物的理化性质。化合物细胞表型活性很好，但对预设靶标的活性一般，可能是作用机制不是通过该靶标，或是前药需在细胞内代谢后起效，也可能是多靶标协同作用的结果等等。

4.4 阶段4：转化医学与生物标志物开发

即使在候选化合物确定后，互动仍需继续，利用表型模型预测临床疗效，例如使用患者来源的类器官 (PDO) 或更接近临床表型的原代细胞模型验证候选物效果。此外，利用靶标知识研制伴随诊断，例如基于明确的靶标，开发检测患者是否携带此靶标的生物标志物方法，用于精准招募临床试验人群。靶标和机制的确定贯穿于新药创制的始终，即使在“真实世界”也在对疗效-靶标-安全性进行考量。

5

案例解析

5.1 阿司匹林从镇痛到预防血栓形成

熟知的明星药物阿司匹林由表型研究到解析作用机制和靶标具有跨世纪的色彩。追溯阿司匹林的发现历史，从柳枝浸液的解热，到水杨苷水解成水杨醛，经体内氧化成水杨酸而止痛。乙酰化成阿司匹林后，降低了不良反应，于1899年上市。虽然后来证明阿司匹林与水杨酸都作用于环氧合酶，但二者作用机制完全不同。阿司匹林长时期用作解热止痛药，但一直不清楚起作用的靶标和机制。20世纪70年代发现花生四烯酸在体内转化成多种前列腺素和白三烯，其中的环氧合酶是重要的代谢节点，抑制环氧合酶阻断了前列腺素转化为血栓烷的级联反应，因而抑制了血小板聚集和血栓的形成。如今阿司匹林是预防血栓形成的重要药物^[13]，其表型研究与机制和靶标的解析成为跨世纪的隔阂。

5.2 洛伐他汀等他汀类降胆固醇药物

日本三共生物学家远藤章与默克公司Alberts几乎同时从不同的真菌提取物中获得能在肝细胞中强力抑制胆固醇合成的化合物，认为是真菌体内的抗生素，因为真菌细胞壁不含有胆固醇，而是麦角甾醇，为了避免寄生物的侵袭，推测提取物可能有抑制胆固醇生成的物质。远藤章用产蛋母鸡作为模型(表型)，饲料中加入真菌提取物美法他汀(**1**, mevastatin, 又称compactin)，结果使鸡蛋中的胆固醇含量明显下降，证明提取物抑制了胆固醇的体内合成，继之也发现可降低家兔、犬和猴血浆中的胆固醇水平。成为一个典型表型研究药物的范例^[14]。默克公司通过生物化学方法，发现天然化合物洛伐他汀(**2**, lovastatin, 原称mevinolin)作用于胆固醇合成通路中的一个关键酶——HMG-CoA还原酶^[15]。该酶是胆固醇生物合成的一个限速性环节。**1**和**2**的结构只在6位的甲基有所区别，洛伐他汀作为首创降胆固醇药物于1987年上市，远藤章的美法他汀失之交臂，着实可惜。