

# 港大成功研發化學製劑 全球首創 人工合成「脂肪殺手」 肥胖有藥醫

## 編者按

許多人認為肥胖影響外觀，是「美麗殺手」，但其實肥胖更影響健康。世界衛生組織（WHO）已把肥胖列為「疾病」。根據WHO定義，身體質量指數（BMI）大於或等於25即為超重，而BMI大於或等於30即為肥胖。據全球肥胖觀察（Global Obesity Observatory）數據顯示，近年本港成人肥胖率雖然控制於5.3%，但超重比例高達24.6%，即接近每4個人中便有1人超重。亦有調查顯示，由於疫情期間出行有限制，本港兒童的超重或肥胖比率上升1.8倍。

肥胖問題在本港情況不容忽視，除了「管住嘴、邁開腿」，本港大學與一些政府科研機構亦在積極研發藥物、設備，醫學介入此疾病。《大公報》今次訪問兩所本港大學及一所政府機構，分享科學家、政府和科技公司在「拯救肥胖」道路上的最新成果。

## 藥物研發

## 到面世流程

### 新藥研發

● 科研人員在實驗室內開發各種新藥，評估它們的毒性、安全性及臨床價值等，再選出數個具潛力的候選藥物進入下一階段之試驗。

### 臨床前試驗

● 在臨床試驗前，藥物必須先通過動物試驗，以評估其藥理、安全性及作用。

### 一期臨床試驗

● 藥物必須通過在人體進行的臨床試驗，以證明其安全性及療效。一般招募健康志願者為對象，所需人數約為數十人，主要目標是評估新藥的安全性及在人體的耐受性。通過觀察志願者的臨床狀況及檢測其血液/尿液樣本等，追蹤新藥於人體之吸收、分布、代謝與排泄過程，以評估新藥的藥理以及為隨後的臨床試驗建立藥物劑量的基礎。

### 二期臨床試驗

● 二期臨床試驗通常以小規模之病人志願者為對象，所需人數約數十至數百人。二期臨床試驗的目標是概念驗證，一般以對照組設計，在不同劑量下與已有藥物或安慰劑進行比較，以探索試驗藥物與對照藥物之藥效與安全性差異，並作為第三期臨床試驗劑量之依據。

### 三期臨床試驗

● 擴大二期臨床試驗規模，招募數百至數千病人為對象，隨機將病人分配到試驗組或對照組，並從雙盲試驗準則進行試驗（即醫生與病人均不知道誰被分配到試驗組或對照組）。三期試驗數據會經嚴格的統計分析來判斷藥效與安全性，以確認試驗新藥是否優於或不差於現有藥物。部分三期臨床試驗也會收集試驗新藥對病人生活品質影響的資料。倘若監管機構接納試驗新藥的臨床試驗數據，新藥即可正式註冊並於臨床應用。

### 審查註冊上市

● 審查藥物的生產、臨床前及臨床試驗資料，並進行藥效與安全性評估。在通過這個階段並獲得上市許可後，新藥可以在市場發售。

### 四期臨床試驗

● 又名上市後監視研究。四期臨床試驗主要目標是在藥物上市後，在大規模應用下（一般來說為數千至數萬人），監測有否在前階段臨床試驗沒有被發現之不良反應或副作用。除了新藥安全性追蹤，四期臨床試驗也可作為健康經濟學的評估方法。

資料來源：香港大學臨床試驗中心

人體內脂肪若累積過多，會導致壽命縮短及多種健康問題，脂聯素這種蛋白質，就跟脂肪有着負相關的關係。為了幫助肥胖患者康復，香港大學理學院副院長（科研及研究生事務）教授李學臣與研究團隊，研發出一種具有抗腫瘤、胰島素增敏和保肝活性的合成生物藥物——糖肽化合物，該化合物可作為脂聯素的補充物，幫助「脂肪殺手」脂聯素的合成。

李學臣在接受《大公報》訪問時表示，團隊已獲創新科技署撥款約五百萬資金，計劃用於臨床前研究，在動物身上驗證該化合物的毒理、藥理等性能。

大公報記者  
鍾怡、湯嘉平（文） 鍾少權（圖）



▲ 港大研究團隊研發出糖肽化合物，能夠幫助「脂肪殺手」脂聯素的合成，幫助燃燒脂肪。

脂聯素是一種人體內脂肪細胞分泌的蛋白質激素，亦是迄今發現的唯一與肥胖成負相關的脂肪因子，可調節葡萄糖水平並改善脂質代謝，是肥胖、胰島素抵抗性和代謝綜合症發病機制的主要因素。通俗地講，肥胖症患者體內脂聯素是偏低的，而體態瘦的人士體內脂聯素便偏高。

李學臣表示，脂聯素有幫助燃燒脂肪，產生活動能量及讓血管年輕等作用。但人體的脂聯素表達水平會因肥胖而下降，這種情況被稱為低脂聯素血症。該病會增加患者患上心血管疾病、代謝疾病的機會，也會令惡性腫瘤有急性蔓延的風險。

雖然醫學界一直把脂聯素補充療法作為預防和治療癌症及代謝病的一個有效方法，但脂聯素卻無法被大量生產。李學臣說，脂聯素結構複雜，是一種由人體內產生的、具有特殊糖基化的蛋白質，無法利用現有的DNA重組等生物學技術來大量製備生產。「30多年來，科學家不斷研究脂聯素的多種功能，但一直無法應用於臨床。」

## 幫助提高脂聯素產量

為解決脂聯素產量不足的問題，李學臣與團隊在2013年開始研究能夠模擬脂聯素生物活性的合成化合物。經過7年的努力，團隊終於利用自主研發的多肽合成技術，在2021年合成了一系列脂聯素衍生的糖肽化合物，這是全球首次。李學臣說，原來的脂聯素是生物製劑，現在變為糖肽化合物這種化學製劑後，可實現化學合成生產了。

李學臣說，這些糖肽化合物是脂聯素中間的一個結構域。它們在小鼠實驗中表現出了與脂聯素一樣的活性，亦表現出強大的抗腫瘤能力、胰島素增敏性和代謝增強活性，以及減少脂肪在肝臟堆積等作用。比如攝入了脂聯素的小鼠氧氣吸入和二氧化碳呼出的量，會比普通小鼠更多；在該化合物的治療下，患乳腺癌小鼠的腫瘤生長速度降低等。「這個發現解決了脂聯素的供應問題，增加了臨床應用的機會。」

## 獲500萬撥款作臨床前試驗

新藥研發的過程十分漫長，從實驗室到臨床，再到上市，往往需要十幾年時間。李學臣說，團隊剛剛獲得創新科技署撥款的500多萬資金，計劃用於下一步臨床前試驗。「這只是開始，臨床前試驗需要好幾年，完成後才能申請臨床研究批件，而之後的臨床試驗又分為一期、二期、三期等。」

李學臣補充說，目前團隊只做了一些小鼠實驗，一般將來還會用到兔子、猴子等動物做實驗。團隊需分析當藥物的量很大的時候，是否有毒性；藥物打進動物體內之後，能存留多久等問題。「因為只有在驗證完糖肽化合物的毒理、藥理，以及在各種動物模型體內的的效果後，我們才會去大量合成生產。」



▲ 李學臣表示，團隊獲得創新科技署撥款的500多萬資金，用作幫助減肥的化學物的臨床前試驗。

## 化學方法解決生物問題

### 勇於挑戰

在藥物研究中，生物學和化學知識往往相輔相成，對新藥的研發起關鍵作用。作為一名化學家，李學臣教授談及研究脂聯素的初衷，是希望能用化學手段解決脂聯素的生產問題，從而方便生物學家研究其生物功能。

李學臣說，脂聯素有很多生物學功能，具有巨大的應用價值，但苦於無法大量製造。於是團隊希望能運用化學的方法，將其合成出來。「用化學的方法解決生物的問題，這是挑戰，也是機遇。」

李學臣又說，比起一般的蛋白質，脂聯素蛋白上多了一些多醣類化合物，結構複雜，通過傳統的生物重組技術很難表達生產出來。「但現在得到的活性糖肽的分子量由原來的幾萬簡為現在的八千，可由化學手段得到。」

## 脂聯素防血管老化降血糖

### 話你知

脂聯素具有多種生物學功能。它除了具有防止血管老化、降低血糖值，提高胰島素效用的特質，可預防、改善代謝疾病；還可以抑制腫瘤壞死因子的生成與釋放，具有一定的抗炎作用，對酒精性肝損傷有重要的細胞保護作用。據港大李學臣教授介紹，脂聯素是跟脂肪呈負相關的一個脂肪因子，目前市面上還沒有專門補充脂聯素的藥物。而自己研發的就是一種藥物，並非是營養品，建議市民平日也可從食物中補充脂聯素。

## 可從大豆加工品攝取

據悉，β-伴大豆球蛋白（β-Conglycinin）這種大豆蛋白質的主要成分，具有增加脂聯素的效果。人們可通過食用豆皮、豆漿等大豆加工品來攝取。

而補充鎂和膳食纖維也能促進脂聯素分泌，例如海帶芽、昆布等海藻類；芝麻、杏仁、腰果等種子類食物，都是含鎂的食物。蔬菜、水果、糙米、蕎麥等都富含膳食纖維。

此外，鯖魚、秋刀魚、沙丁魚所含的不飽和脂肪酸EPA（二十碳五烯酸）也會增加脂聯素分泌量。鮭魚中的紅色素蝦紅素（Astaxanthin）亦有助於脂聯素分泌。



▲ 人們可食用豆皮、豆漿等大豆加工品來攝取脂聯素。

## 同一技術合成多個抗生素

### 廣泛應用

傳統的固相多肽合成由於自身限制，通常用來合成含有不超過50個氨基酸的多肽，為解決合成更長多肽及蛋白質的問題，李學臣及其課題組世界首創了多肽合成技術（Serine/Threonine ligation, STL），可以高效地把多肽連接起來。

李學臣說，STL技術是將多肽連接起來，為長肽/蛋白質的化學合成及結構改造提供了更多的可能性。團隊透過該技術完成了脂聯素（含有76個氨基酸）的糖肽合成。此外，李學臣團隊系統研究了STL技術在環肽合成中的應用，相繼完成了多個環狀抗生素的首次全合成，包括達托黴素、teixobactin等。