



池志强

Chi Zhiqiang

池志强 药理学专家。1924年11月16日出生，浙江省黄岩人。1949年毕业于浙江大学，1959年获苏联列宁格勒儿科医学院副博士学位。中科院上海药物研究所研究员。领导的实验室是我国分子药理学受体研究的主要单位。曾任中国科学院上海药物研究所副所长，中国科学院上海分院副院长。在国内率先开展阿片受体及其亚型高选择配体研究并取得显著成绩。独创设计研究的成果——阿片 μ 受体高选择性激动剂羟甲芬太尼是国际承认为最好的 μ 受体激动剂之一，此项成果获国家自然科学奖二等奖。在阿片受体的分离纯化方面也取得较大进展，是国际上纯化成功的少数单位之一。曾当选国际麻醉剂研究会执行委员会委员。1997年当选为中国工程院院士。

我的科研生涯

1. 思维特色，形成背景

我出生在一个知识分子家庭，父亲是个从事测绘的技术人员，长年外出工作极少回家，母亲是一个家庭妇女，但有一定文化。在这个家庭中我们几个姐弟生活和学习很少受到压制束缚，能自由发展。在这样的环境中，从小养成广泛的兴趣爱好，喜欢幻想，常与小伙伴在夏夜星

空下漫谈如何遨游太空，识别天空星座。这对我以后从事科研有一定的影响。进入中学阶段，正值抗日战争，就读的高中搬迁到深山的一座庙宇中，条件困难，学习化学时没有条件自己做实验，只能看一些示范试验。但老师生动的讲课，用顺口溜的形式帮助记一些化学规律，使我对化学产生浓厚的兴趣，为我以后考入大学化学专业继续深造起到决定性的作用。进入大学后，仍值抗战时期，在后方虽然条件十分困难，但学校仍千方百计开设实验课，同学们可以自己操作。当时用木炭小炉加热，冷凝管用马口铁皮焊成，只有中间一根玻璃管供溢出的反应物或溶剂流出，进入接收器。我对这些都十分投入，兴趣盎然。为了今后生活出路，进入大学三年级时，就转系进入理学院药学系，认为这样可以找到工作，容易养家糊口，好在药物化学与原来在化学系学习的有机化学是一脉相承的。通过大学五年的学习，使我学会珍惜在困难条件下进行科研的机会，在老师的严谨作风、求是校训的教导下，初步懂得如何进行科学研究。在一些独立进行的科学实验研究中获得乐趣，奠定了我从事科研一辈子的决心。

在学生运动的熏陶下，我投身于革命，加入了中共地下党，认识到在三座大山压迫下的旧中国，不可能有从事科研的环境，革命工作是第一位的。虽然投身于革命事业，但怀有从事科研工作的理想，对业务学习也从不放松，毕业时，取得全班第一的好成绩。当时刚解放，一切都重新开始，党组织要我服从需要，从事行政工作和群众团体的组织工作，我毫无保留地服从调配。学会了做一行、爱一行，安心完成自己的任务。这种敬业精神，也为以后从事科研工作带来好处。不仅如此，还学会养成自己努力创造工作条件的习惯，这对我国科研工作者来说，仍然是重要的。由于家庭经济比较困难，很早就开始自食其力，自己负担上大学的经费，为此，当过小学教师、中学教师、家庭教师，后来当过临时水文站的工人。这些经历也使我得到锻

炼,我的表达能力和思维逻辑能力得到提高。要使学生听懂教学内容并理解掌握,教师自己必须十分透彻地理解。这些都使我懂得一个道理,生活中、工作中、社会实践中都存在大量学问,无论干什么事都可从中得到有益的经验教训,从中可以获得终生受用的教益,这些为我毕生从事科研工作都起到重大作用。

2. 从国家需要出发是我从事科研工作的第一步

1949年,我从浙江大学毕业后,留校当了药物化学助教,在老师张其措教授指导下工作。当时,药学系助教极少,除了主要当张老师药化课的助教之外,还兼任植化、药物分析等课程的助教。这时,我一方面社会工作很多,一方面助教工作也很忙,但从中汲取了很多知识。例如,当时刚解放,市场上流通的很多药品质量有问题,卫生部门经常将一些市场上出售的药品抽样来进行质量检验,结果查出很多不合格或伪造药品,这对我们年轻人是一种锻炼。工作不到两年,由于工作需要,浙江省调我去从事科技界组织工作(科协),脱离了刚投入的药学教研岗位。张其措老师为留我继续教研工作,他亲自找省领导,希望不要把我调走,但工作需要是最高原则,我毫无保留地服从分配,从事科技组织工作。几经调动,甚至最后当了浙江省文化局主管电影的科长,现在看来会感到可笑。但当时都是没有二话,服从调动。不久中央发出让专业技术人才归队的决定,中国科学院在各省人事部门档案中,发掘抽调大批专业科技干部到中国科学院各所工作。我是在1953年夏天调来中国科学院上海药物研究所工作的归队干部。报到时,老所长赵承嘏要我从事药理研究,因为药物所初建,药理室刚建立,需要药理人才。虽然我当过药化助教,对药化有感情、有兴趣,但在服从工作需要的信念驱使下,使我开始了一辈子从事药理研究的航程。药理学的研究方向根据任务不断改变,例如20世纪50年代,中国血吸虫病流行,我就投入到血吸虫病防

治药物,以及对锑剂解毒的研究;20世纪60年代又被安排从事国防工作,开展防治辐射损伤药物,以及防化学的有关药物等多项研究。一千28年,全身心地投入,心甘情愿做无名无利的幕后工作。我从中也体会到做一行、爱一行、钻研一行的重要,从中虚心学习,汲取各方面的营养。1959年,当我刚从苏联研究生毕业准备回国时,接到所内的通知,要我在离苏回国前到有关放射医学研究机构,考察有关防治放射病研究的情况,以便回国后开展辐射损伤防护药物的研究。于是,我利用答辩后几个月的时间,在有关研究机构短期参观学习,为回国后工作做准备。我尽力从原有工作中的某些基础与这新任务之间寻找共同的突破点。如在锑剂解毒的研究中,巯基化合物有重要意义。在血防工作中及在苏研究生的工作都涉及巯基化合物,而辐射损伤化学防护也是与巯基化合物有关,虽然有其共同点,但各有特点。金属解毒是利用其螯合作用,而抗放作用是利用其还原性质对自由基的淬灭作用,从这一突破口出发,开展抗放药物研究是一个合理的途径。在苏联时,我便把金属解毒研究中的巯基丙磺酸钠及二巯基丁二酸钠试用于抗放研究,并取得一定的结果,为回国工作打下基础。从此,我开始抗放等国防任务的研究。

3. 从前人研究结果中寻找规律指导研究工作

20世纪70年代初,我接受了一项任务,涉及新的强效镇痛剂的寻找,这完全是一项应用性的研究。镇痛剂研究从吗啡结构改造寻找新镇痛药以来,已有了非常广泛和深入的研究,已经发现不少新的镇痛剂,要在这基础上寻找新的强效镇痛剂实非易事。在总结大量文献的基础上,我们研究集体发现了一些规律,其中引起我们注意的是:苯吡啶,在吡啶环三位上引入一个甲基使原有化合物的镇痛作用显著增加。这一现象使我们想到:比利时科学家 Janssen 发现的芬太尼,具有相当高的镇痛作用,已在临床

广泛应用。芬太尼结构中也含有苯吡啶,如果在吡啶环三位引入甲基是否也会增加芬太尼的镇痛作用。研究果然得到很有趣的结果,三甲基芬太尼的镇痛效价比芬太尼增加近 10 倍。这一结果大大鼓舞了我们。从总结前人工作基础上找到一定的规律指导工作,这种总结前人经验提出有科学根据的指导工作的设想,是开拓科研工作有效的源泉。

在三甲基芬太尼发现的基础上,我们乘胜追击扩大战果,提出大量合成三甲基芬太尼衍生物,寻找更好的化合物的计划。在合成上百个化合物中,我们发现三甲基芬太尼基本结构中在苯乙基的 β 位引入羟基,镇痛活性大幅度地提高,获得比吗啡镇痛活性高 6 000~10 000 倍的羟甲芬太尼,是当时最强的镇痛剂之一。这样我们成功地找到了新的强效镇痛剂,达到了预期的目的。

4. 从应用研究转入基础性研究

在获得羟甲芬太尼高强度镇痛剂后,深入探讨作用机理是随之提出的任务。20 世纪 70 年代,国际上对阿片类的研究有了一个突破性的进展。在三个实验室同时采用受体结合分析法证明阿片受体在脑内确实存在,很快证明阿片受体存在三种类型(μ 、 δ 、 κ)。就在这时,“文化大革命”十年浩劫过去,科学的春天已经到来,我们对羟甲芬太尼机理的研究,立即跟上国际发展的趋势,开展了羟甲芬太尼对阿片受体结合的亲和力及选择性的研究。结果证明,羟甲芬太尼确实具有极高的 μ 阿片受体亲和力及选择性,一个应用性课题从此又转入理论性基础研究。我认为,一个科学结论必须从不同的角度、用不同方法来证明,才扎实可靠。因此,我们不仅观察它与阿片受体结合的特性,同时还对离体器官生物检定模型、脑内分布特征等多方面考察,都得到了一致的结论。我们这才认定羟甲芬太尼是一个新的高选择性、高亲和力的 μ 阿片受体激动剂。这个结果在中美双边神经生物学术会议上引起与会专家同行的

极大兴趣,美国科学院院士斯坦福大学 Goldstein 教授对此结论既有兴趣又存疑虑。这是科学家的本色,没有自己亲手重复验证,不能轻信。因此,我们与 Goldstein 教授商定,将羟甲芬太尼带回美国在 Goldstein 的实验室重复验证。Goldstein 带回样品后,很快进行了 43 种不同配体的比较实验,证明羟甲芬太尼确实是一个新的高选择性、高亲和力的 μ 受体激动剂,并在国际著名的杂志 *Molecular Pharmacology* 上发表,认为羟甲芬太尼在 43 个化合物中亲和力最高,对 μ 受体亲和力与 DAGO 相当,是一个新的激动剂。一个新的发现、新的研究结论在国际上不同实验室分别验证这是十分必要的,这样才能得到国际同行的承认,结论更加科学可靠。羟甲芬太尼——高选择性 μ 阿片受体激动剂的研究也在 1991 年获得了国家自然科学奖二等奖。

5. 基础研究必须逐步深入,不断发掘新的内容

一项科研课题必须不断深入发展,因此,羟甲芬太尼的研究不能以获奖而结束,必须进一步地深入。羟甲芬太尼的结构中有 3 个手性中心,具有 8 个立体异构体。阿片受体是一个具有高级立体结构的膜蛋白,配体与之结合产生生物效应,配体与受体结合时立体构象有很大的关系。配体不同的立体异构体与受体的结合产生生物效应也有很大的差异。有的有高活性,有的作用很弱,甚至没有作用。因此我认为,进一步研究羟甲芬太尼立体异构体与受体结合的选择性及生物活性差异十分重要,这对了解受体与配体结合的机制有重要意义。因此,我们合成了羟甲芬太尼的 8 个立体异构体,研究了与阿片受体结合的选择性及镇痛活性的差别。结果显示,其中有两个异构体 F9202 及 F9204 是目前国际上选择性最高的 μ 受体激动剂,它们对 μ 受体结合亲和力与 δ 受体结合亲和力之比可达 20 000 多倍。此结果也得到美国国家卫生研究院 Rothman 教授实验室的

验证。

在比较了 8 个异构体的生物活性与受体结合选择性的差异后,必然要提出配体与受体结合的特征,究竟在受体上氨基酸结合位点是哪些,这必须了解受体蛋白的三维结构,才能搞清。但目前对阿片受体的一级结构虽然已经在 μ 受体克隆成功后得到阐明,但 μ 受体三维结构的测定困难极大。当前还没能获得大量的 μ 受体蛋白,无法采用 X 衍射方法分析三维立体结构,这一大难题有待 21 世纪在方法学上突破才能解决。近年来,国际上已开始应用计算机模拟的办法,来构建膜受体蛋白的立体三维结构模型。这是目前可行的探索途径。要构建 μ 受体三维结构计算机模型,必须采取跨学科的合作。我们与计算机模拟专家陈凯先院士合作构建了 μ 受体的三维立体模型,并将羟甲芬太尼最强的异构体对接到受体模型上,预测可能结合的氨基酸位点。提出 His - 319, Trp - 318, Tyr - 149, Asp - 148 是可能的结合位点。这个结果发表后,引起国际上同行的兴趣,但提出的这一设想是否符合实际,还有待实验证明。我们与其他实验室共同合作,采用分子生物学的点突变技术对上述位点进行突变。结果证明,突变体与羟甲芬太尼结合的亲和力大大下降,说明这几个氨基酸确实对羟甲芬太尼受体结合十分重要。这些工作说明,当今科学研究需要多学科的交叉合作、协同作战,才能得到高效率的进展。

以上是我们研究羟甲芬太尼的历史和在科研道路上的一些心得体会。

展 望

21 世纪新千年,展望新世纪科学发展前景,充满了希望和信心。从我从事的受体研究出发,设想可能的前景,谈一点想法。我认为,阿片受体的研究仍是 21 世纪初神经生物学、神经药理学研究的热点之一。许多重大课题尚待

解决,而这些问题的解决也影响到一些生命现象的基本问题及有关人类健康、社会进步的重大问题的解决。

(1) 阿片受体三维结构的测定,从高级结构的基础上阐明与选择性配体的相互作用机制研究是一个极为重要的课题。这一高难度的研究课题,因为膜受体蛋白在脑组织中含量太低,要取得足够蛋白量很困难。这种膜蛋白存在于膜上,多次跨膜,结构复杂,它的功能表达与其存在的环境有极大的关系,因此,迫切期望研究方法的突破。期望能在 21 世纪初得到突破。

(2) 阿片受体的多型性也是受体共性问题的代表,它具有多种类型(μ 、 δ 、 κ)及亚型(μ_1 、 μ_2 、 δ_1 、 δ_2 、 κ_1 、 κ_2 、 κ_3)等,但至今未能获得这些亚型受体结构的特征。究竟什么因素决定其亚型的结构功能特性,是困扰大家的一个问题。最近对阿片受体异源二聚体的研究,初露解决希望。希望能在 21 世纪初期即可阐明。

(3) 阿片类药物毒品成瘾机制及戒毒药研究是当今国际共同关注的一大课题。身体依赖已有不少途径可以解决,而精神依赖研究尚未抓住其实质性要害。这也影响了戒毒药研究取得进展。精神依赖机制研究是其关键课题。国内由于吸毒的现象发展迅速,引起全国上下的重视,应成为我国 21 世纪初一件大事。科研工作者应有能力和能力解决这一难题。

(4) 神经系统有关疾病的研究是 21 世纪的一个重点。有关部门已经意识到肿瘤、心脑血管疾病等威胁人类死亡的主要疾病,有望在 21 世纪得到解决。现在重点已逐渐转移到神经精神性疾病上,特别是老年社会的到来,老年痴呆、帕金森氏病、精神病、吸毒成瘾等已提高到十分重要的地位。这与人类基本的生命现象,对脑功能(记忆、学习、认知机制)深入了解有关。期望 21 世纪得到解决。

我衷心祝愿上述课题会在 21 世纪得到解决。