



甄永苏

Zhen Yongsu

甄永苏

微生物药物与细胞工程学专家。1931年11月10日出生,广东省开平市人。1954年毕业于中山医学院。中国医学科学院医药生物技术研究所研究员,协和医科大学教授、博士生导师。长期从事抗肿瘤药物筛选方法研究、药物作用机理研究、新型抗肿瘤药物包括微生物来源药物和生物技术药物的研究与开发。主持研制了平阳霉素、争光霉素、光辉霉素等多种抗肿瘤抗生素,其中平阳霉素已成为临床常用抗癌药物,并被选入国家基本药物。获国家、部委科技奖多项,授权专利10余项。发表论文200余篇。1997年当选为中国工程院院士。

我的科研历程

我生于1931年11月10日,祖籍为广东开平市(原开平县)簕冲乡龙凤里。1938年进入小学学习。1943—1945年初中阶段分别在广东开平县的风采中学和恩平县的县立中学学习。1946—1949年高中阶段在广东省台山县(现台山市)公益埠的“广东省立越华中学”学习。1949年高中毕业,考进了中山大学医学院,那是新中国成立的一年,也是我个人成长历程中关键的一年。我于1954年中山医学院毕业,被统一分配到北京中央卫生研究

院(中国医学科学院前身),从事实验肿瘤学和实验病理学方面研究。1955年结婚,夫人陈妙兰和我是同龄、同学和同事,都是从事肿瘤研究领域的工作,可谓志同道合。1958年中国医学科学院建立抗菌素研究所,我被调到该所,开展抗肿瘤抗生素的筛选研究与开发。1979年是在我的科研工作历程中具有关键意义的一年。在我国改革开放初期,我于1978年通过国家举办的首批留学人员考试,并得到中国医学科学院黄家驷院长推荐,作为访问学者,于1979年赴美国约翰·霍普金斯大学医学院药理与实验治疗学系从事免疫与药理研究。1981年我转到美国印第安纳大学医学院,作为客座教授,从事实验肿瘤与生化药理研究,并参加“癌细胞生物化学”课程的教学工作。我1982年回国后,继续开展抗肿瘤抗生素研究,并同时开展抗肿瘤单克隆抗体靶向药物以及抗肿瘤生化调节剂的研究。通过积极申请,先后承担和参与国家科技攻关项目、国家自然科学基金项目、国家自然科学基金重大项目、国家“863”计划项目和国家“973”项目的研究课题。现任中国医学科学院中国协和医科大学医药生物技术研究所研究员,教授。1997年当选为中国工程院院士。历任卫生部生物技术专家咨询委员会副主任委员,国家新药研究与开发专家委员会委员。在学会的活动方面,任中国抗癌协会抗癌药物专业委员会主任委员,中国药理学学会肿瘤药理专业委员会主任委员,中国医药生物技术协会单克隆抗体专业委员会主任委员。培养的研究生,其中已获硕士学位13人,获博士学位47人。共发表论文200余篇。主编专著3部:《抗体工程药物》(2002),《茶的生物活性与治疗潜能》(2002,英文,在英国出版),《抗肿瘤药物研究与开发》(2004)。1987年获国家有突出贡献的中青年专家称号。2001年获何梁何利科学与技术进步奖。

难忘岁月

我的父亲甄兆仁是一位在县城开业的牙科医生,母亲余瑞英主持家务。虽不富裕,但生活比较稳定。我父亲十分重视子女教育,所以我们兄弟姐妹6人都有上学的机会,成为医生或教师。父母从小教导我们要勤奋学习,自立自强;要谦虚谨慎,平等待人。

在20世纪30年代,我家住在广东台山县公益埠。虽属于县城以下的镇,但因位处侨乡,铁路、公路和水路交通都相当发达。小时常到火车站附近观看过往的火车和兴建中的铁路大桥。印象特别深刻的一次是看到乘火车到站的马戏团。首次见到大象、老虎、狮子等动物感到特别新奇,感到自然界是那样的精彩。那时有一位华侨从美国归来,送给我家一幅美国旧金山及其附近湾区的描绘鸟瞰图。父亲把它贴在墙上。我看到图中新建成的金门大桥、鳞次栉比的高楼以及海湾中星罗棋布的轮船,感到外面的世界是那样的不同。因此,我从小渴望对外界、对自然界有更多的了解,对新鲜事物有浓厚的兴趣。

卢沟桥事件发生后日本对我国开始进行全面的侵略,1938年进攻广州,对广东各地进行狂轰滥炸。我们居住的地方不是大中城市,但因有铁路经过,所以难逃浩劫。那时我刚进入小学一年级,日本飞机常来轰炸,不能按时上课。邻居的房屋被炸毁,我家的住房部分受损,就逃到乡村小镇暂住。日本侵略者曾多次来犯,当地沦陷,就要迁往外地。在极为困难的情况下,父母总是想尽办法,让儿女继续上学。小学阶段6年,我曾先后在5所学校就读。初中阶段也分别在两所学校求学。动荡的环境,使我感到必须勤奋学习,抓紧时间,努力把缺课补回来。动荡的年代,使我经常在想,为什么日本肆意侵略我们的国家?是因为我们国家贫穷、落后。我们的国家一定要富强。这使我萌生了一定的社会责任感,个人将来要为国家和社会

做些贡献。

“行百里者半九十”,小时候的经历使我对这句话有直接的感受和体会。在抗日战争年代,当时的政府采取“焦土抗战”政策,把铁道、公路全部破坏。那时汽车绝迹,自行车罕见,出门全靠步行。父母带着逃难,要日行五六十里。接近目的地时,已经相当累了,但不能停顿,必须坚持到达终点。剩余百分之十的路程,往往需要付出相当于全程百分之五十的力量才能完成。长途步行的劳累,使我感悟到要办好一件事,必须克服面临的困难,坚持达到预定目标。

良师教导

我有比较强烈的求知欲,从小喜欢阅读一些世界地理和国内外历史书籍,对自然科学的书刊更是着迷,对天文学课外读物和一些自然现象很感兴趣,有时在课余喜欢一个人静静地思考与幻想。到底宇宙有多大?原子弹有多大的威力?有时也喜欢观察日食、月食和各种星座。这种渴望求知,爱思考、爱探索的习惯对我日后从事科学研究都很有影响。

进入医学院后觉得要学习的东西很多。我对基础课、临床课都有浓厚的兴趣。我重视对各门课程的学习,特别对病理学与药理学情有独钟,因为这两门课程是基础与临床各学科的桥梁,它对探索疾病的奥妙,了解疾病发生、发展和转归,用药治病的机理等都很有关系。当时我是病理学课代表,对病理学的学习就更努力。在医学院中,老师的教导对我影响很深,不仅学到知识与技能,更重要的是对于严谨治学态度以及科学献身精神的培养,真可说是受益终生。梁伯强教授是病理系主任,曾留学德国,学术造诣很深,在病理学界享有盛誉。他在教学上更有一套独到的方法。他以严谨求实的学风著称。他常常告诫我们:“人不是照着书本生病的,不要照搬书本去套病人;一定要通过观察,进行分析与判断。”记得有一次梁教授指导我们做病理解剖,该病例是患伤寒死亡。在讨

论时梁教授提问:病人死于何种疾病?有哪些病理变化?有一位同学当即回答说是伤寒,并且对出现的病变讲得非常完整。梁教授问:“诊断是对的,但你说的这些病变都能见到吗?是你观察到的还是照书本背出来的?”原来这是一个特殊的病例,未出现书上所描述的典型病理变化。这位同学只好承认是根据书本背下来的。梁伯强教授语重心长地指出,书本上是详细地写了伤寒的早期和晚期病变,可是在本例中出现的病变是与书本描述有差别的。要实事求是,有就是有,没有就是没有,不能凭空想象。一切从实际出发,结论要依据自己的观察。老师的话,我至今记忆犹新,并常以此要求自己和学生,要老老实实做学问。

另一位使我深受启发的是秦光煜教授。他学识渊博,勤于思考。在讲授病理学时,他经常将结构与功能相结合,病理形态与病理生理相结合,让学生有全面的理解。他常教导我们,只有认真观察了形态与结构的改变,并联系到功能的变化,才可能对疾病的发生发展过程有一个全面的了解,做出正确的判断。思考不是凭灵感,而是需要有广泛、扎实的基础知识和专业知识,所以需要大量阅读专业文献,学习前人的经验。

我在医学院学习期间,对药理学也有浓厚的兴趣。当时处于 20 世纪 50 年代初期,青霉素开始应用不久,链霉素等各种抗生素相继问世。过去严重威胁生命的传染病如伤寒、肺结核等都有了较好的治疗药物,创伤导致的感染也有了较好的控制办法。作为医学院学生,我对医药学的发展充满了美好的幻想,认为药物的威力强大,很多病都能治好,即使目前难以医治的疾病很快也会有好药。学习药理学时,罗潜教授引导我们,一方面要看到发展的方向与前景,另一方面又要踏实学好基础药理,掌握药物的正确与合理使用。要我们遇事要做全面的分析。

学校老师的言传身教,为我树立了榜样。

他们是我学习医药科学的良师,使我从学生时代就养成了勤奋好学,在工作中爱思考、重实践、讲实效的作风。

1954 年,我从中山医学院毕业,被分配到北京中央卫生研究院(中国医学科学院前身)病理系工作。开始在杨简教授和王蘅文教授的指导下,从事科学研究工作。他们指导我查阅文献,提高外语水平;指导我设计实验、总结工作和写论文。他们是我步入科学殿堂的启蒙老师,是指引我在科研工作中不断探索与追求的引路人。当时从事的研究课题是“局部神经对肿瘤发生发展的影响”,这是一个复杂的问题,短期的研究工作难以得到明确的结论。但当时使用了诱发性肿瘤和移植性肿瘤模型,建立了检测方法并观察了影响实验性肿瘤生长的因素与条件,为日后开展药物筛选与实验治疗研究奠定基础。

研究抗肿瘤抗生素对我来说是具有特别重要意义的新起点。20 世纪 40 年代青霉素问世,为控制感染性疾病提供了有效的药物。50 年代国际上掀起了抗生素的研究热潮。抗生素是微生物产生的药物,既然微生物可以产生像青霉素那样奇迹般的抗菌物质,是否也可能产生有效的抗肿瘤药物?这是当时医药研究者十分关注的问题,并在 50 年代初期国外已有初步的研究报告。当时中央卫生研究院的院长沈其震教授及时掌握了这一动向,迅速下达科研任务,让王蘅文教授和我于 1955 年启动这个项目。沈其震教授是中国科学院学部委员,他很关心我国医药科学事业的发展和十分重视知识分子的作用。1956 年成立中国医学科学院,并于 1958 年决定在我院成立抗菌素研究所。建所前,沈其震院长通知我,调到该所工作,负责抗肿瘤抗生素研究项目。1958 年我有机会与所长张为申教授出席在莫斯科举行的“国际抗肿瘤抗生素学术会议”并参观了莫斯科和列宁格勒的药物、抗生素与肿瘤研究机构,开阔了眼界,明确了方向,也增强了开展工作的信心。

抗肿瘤抗生素的研究与开发

抗肿瘤抗生素是微生物来源的抗肿瘤物质。由于微生物代谢产物极其丰富多样,抗肿瘤抗生素是备受重视的研究领域。我于1955年开始从事抗肿瘤抗生素研究,是我国早期开展本领域工作的研究者之一。多年来,我不断探索与建立新的抗肿瘤药物筛选模型与方法,并应用于微生物菌株样品的筛选。因建立筛选方法“精原细胞法”,我曾应第13届国际化疗学术会议(维也纳,1983)主席的邀请,出席会议并在抗癌药物筛选模型与方法的专题会上报告。多年来,我主持抗肿瘤抗生素的研究项目,与研究组同事们共同努力,筛选了近10万个微生物菌株样品,找到抗肿瘤抗生素30余种,并对以下6种进行了研究开发。(1)争光霉素:在20世纪60年代后期,日本研制出博莱霉素,引起各国关注。当时我国靠进口,价格昂贵。我们研究组从我国土壤中找到了相关的产生菌,并确定其产物的抗肿瘤效果;与生产单位合作于1970年研制成功争光霉素,于1971年通过鉴定投产。(2)平阳霉素:是博莱霉素类的抗肿瘤抗生素新品种。博莱霉素制品是13种组分的复合物,其主要组分为A2;而平阳霉素是单一组分A5。博莱霉素的主要毒性是肺毒性,我们的实验研究证明,平阳霉素的肺毒性比博莱霉素低,抗肿瘤作用强,这为开发平阳霉素提供了重要依据。平阳霉素的临床研究证明,对头颈部鳞癌、宫颈癌、绒癌、食管癌等有较好疗效,于1978年通过鉴定投产。二十多年来平阳霉素已成为我国临床常用的抗癌药物,被收载于中国药典并被选为国家基本药物。平阳霉素的研究曾获国家发明二等奖。(3)光辉霉素:从我国土壤微生物中找到的抗肿瘤物质,经研究开发,在临床治疗睾丸胚胎癌等有良好疗效。曾于1971年通过鉴定投产。(4)博安霉素:研究证明,博安霉素对在裸鼠异种移植的人体癌瘤有显著疗效。1986年在布达佩斯举行的第

14届国际癌症学术会议上,我作了《博莱霉素A5与博莱霉素A6(博安霉素)对人体癌瘤疗效的实验研究》的报告,被全文收入大会论文集。博安霉素属于国家一类新药,经临床研究确定,对头颈部鳞癌、淋巴瘤等有疗效。(5)力达霉素(抗癌抗生素C-1027):是利用创建的“精原细胞法”进行大量筛选放线菌发酵产物所发现的新型烯二炔化合物。研究证明,它在体外试验中对癌细胞有极强杀伤作用,其活力明显高于阿霉素;动物体内试验有显著疗效。力达霉素有独特的作用机制,可诱导肿瘤细胞凋亡;可导致DNA双链断裂,作用点有核苷酸序列特异性。该抗生素的研究受到各国学者关注,美国哈佛大学医学院分子药理学系曾与我们合作研究其分子机制。力达霉素目前已进入临床二期研究。(6)云南霉素:从承担国家自然科学基金重大项目“云南省放线菌生态分布及资源前期开发”的课题研究中,采取新的筛选路线与方法,发现了新结构的抗肿瘤抗生素云南霉素。

肿瘤化疗新靶点与生化调节药物的研究

在美国印第安纳大学医学院从事研究期间,Weber教授让我开展关于核苷转运抑制剂对肿瘤细胞影响的研究。Weber教授是著名的肿瘤生化与药理学家,对肿瘤细胞的生化代谢特别是对核酸代谢途径与相关的酶进行了长期的、系统的研究。但是,他的实验室当时尚未开展核苷转运抑制剂方面的研究。因此,我需要从头开始,要观察核苷转运抑制剂的作用特点,尤其重要的是要提出新的研究思路。经过探索与实验,并依据肿瘤细胞核苷酸合成过程的特点和肿瘤化疗中存在的问题,我提出了以“核苷转运”作为肿瘤化疗靶点,利用核苷转运抑制剂增强抗癌药物疗效的新策略。首次证明核苷转运抑制剂潘生丁可增强抗代谢药的抗肿瘤作用,指出抗代谢药与核苷转运抑制剂联合使用的重要性。在第13届国际癌症学术会议(美国西雅图,1982)上首次报告研究结果并在

美国癌症研究杂志 *Cancer Research*(1983) 发表论文。该文曾被美、日等国学者广泛引用,并曾在此基础上设计新的联合用药方案。进一步的研究发现肿瘤细胞对潘生丁的敏感性与细胞生长期密切相关,而两性霉素 B 可使不敏感细胞恢复敏感性。这对于实体瘤的治疗提供了有价值的线索与依据。Weber 教授对我的工作曾给予积极的评价与肯定。他在给中国医学科学院院长黄家驷教授的信中写道:“作为客座教授,他在印第安纳大学医学院期间,以其勤奋努力的工作,以及癌症化疗研究中的创造性,在我实验室工作人员中是突出的,他的研究工作是研究者的楷模。我欢迎他随时回来,进行短期或长期的合作研究。”我回国后利用“核苷转运”为靶点寻找新型的生化调节药物。经过建立检测方法和开展筛选天然来源的样品,发现绿茶多酚、丹酚酸 A、大黄素以及霉菌产生的 C3368-A、C3368-B 等有抑制核苷转活性,可增强药物的抗肿瘤作用并可逆转肿瘤细胞的多药抗性。这为研制用于治疗肿瘤的“生化调节剂”开辟了新途径。本项研究曾获国家教委科技进步一等奖。由于在该领域的工作,我曾被聘为第 8 届(美国,1994)和第 9 届(奥地利,1997)“嘌呤和嘧啶人体代谢国际学术会议”的国际委员会委员,出席会议并分别在会上做关于《天然来源的核苷转运抑制剂》以及《核苷类抗生素云南霉素的抗肿瘤作用》的报告。

单克隆抗体靶向药物的研究

单克隆抗体(单抗)药物的研究与开发是医药生物技术领域备受关注的课题。1979—1981 年间我在美国约翰·霍普金斯大学医学院药理与实验治疗学系从事杂交瘤与单克隆抗体研究,回国后率先开展抗肿瘤单抗靶向药物研究工作。主持研制了多种单抗,并将平阳霉素、博安霉素分别与单抗制成偶联物,证明偶联物对肿瘤靶细胞显示选择性杀伤,在裸鼠体内显示特异性分布以及对裸鼠移植的人体癌瘤有显著

疗效。我曾应第 28 届日本癌治疗学会学术会议(东京,1990)的大会主席邀请,出席会议并报告。由于单抗具有高度的特异性并可针对特定的靶分子进行制备,可能成为治疗肿瘤的靶向药物;在 80 年代初期,曾有不少人过高地期望单抗可以成为治疗癌症的“魔弹”,但后因单抗药物在人体试用未能取得预期的疗效,单抗药物的研究在 80 年代后期和 90 年代初期曾一度进入低潮。在国内的一次学术会议上,有人甚至质疑继续进行单抗导向药物必要性。但是,我没有放弃这项研究。我对单抗药物的特点与存在的问题进行了分析和思考,明确提出了研制小型、高效偶联物的方向。我们研究组将单抗与力达霉素连接,构建了高活性的偶联物;动物试验证明使用小剂量即可显示疗效,表明通过降低剂量,有可能减少单抗所致的副反应。我们利用抗体 Fab 片段与力达霉素首次制成小型、高效的偶联物;利用基因工程技术和分子重建方法,制备抗体 Fv 片段与力达霉素的强化融合蛋白,经动物试验证明有显著疗效,其分子量小于国外报道的 Fv 片段免疫毒素,在导向药物的分子小型化方面达到了新水平。我曾应邀出席“亚洲生物材料与纳米生物技术国际学术会议”(日本筑波,2004),在会上做关于强化融合蛋白抗肿瘤作用的报告。在以“癌症的靶向治疗”为中心议题的第 248 次香山科学会议上,作了关于抗体靶向药物的主题报告。

任重道远

51 年来的科研实践使我深深地体会到,从事科研工作“贵在坚持”,也“贵在应变”。要做到坚持科研方向,要踏踏实实工作,克服困难,力求达到确定的目标。我的科研方向与目标,就是致力于研究肿瘤的药物,寻找有效的抗癌药物;要从极为丰富的微生物资源中发现与研制新的抗肿瘤抗生素,要针对特定的分子靶点研制抗体靶向药物,要从天然药物资源中研究抗肿瘤生化调节药物。要实现这一目标,

就必须做到与时俱进,研究的思路、途径与方法都不应该一成不变,需要密切关注生物医药科学和相关学科的进展,需要根据科研工作的实际情况,进行新的探索,拓展新的研究领域。

“行百里者半九十。”要在医药科研道路上达到确定的目标,需要长期艰苦的努力。回顾我的科研历程,虽然没有年华虚度,但总感到不足;如果说在科研工作中取得了一些成绩,也是

有限的。要在肿瘤治疗和研究新药方面取得突破性进展,前面的路程还很艰巨。“勤奋、敬业、乐群”是我人生的座右铭;扎扎实实的工作是我遵循的原则。对科教事业的责任感和为之奋斗的目标始终不渝,我将继续努力工作,同时更把希望寄托在我的年青的同事和学生身上,长江后浪推前浪,共同发展医药科研事业。