先生之风,山高水长 ——记我国著名药学家嵇汝运先生

蒋华良*, 陈凯先

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

* 联系人, E-mail: hljiang@simm.ac.cn

1998年,嵇汝运先生(图1)80华诞,中国科学院上海药物研究所组织了小型庆祝会。当时的上海药物所领导班子嘱我们撰写《嵇汝运传记》。我们在老一辈科学家谢毓元先生、丁光生先生、金国章先生和池志强先生等长期在嵇先生身边学习工作的学生和同事的帮助下,完成了《嵇汝运传记》。值此嵇汝运先生诞辰100周年之际,我们重新修订了《嵇汝运传记》。特别重要的是,根据嵇先生儿子嵇本一先生的回忆文章,我们重新撰写了关于嵇先生参加“庚子赔款”奖学金公费生统考、到美国实习、到英国留学和学成归国等部分的内容。在此正式发表此文,以纪念嵇先生的丰功伟绩。本文修订过程中还得到了李晓玉、吴吉安、杨玉社、朱维良、沈敬山、柳红、孙文晶等老师、同事的帮助和支持,特此致谢!也感谢李永国博士及其女儿李冰倩在英国伯明翰大学寻找嵇先生博士论文所付出的艰苦努力。

图1 嵇汝运先生在合成室

1 求学路上勤努力

嵇汝运先生,1918年4月24日出生于江苏省松江县(现属上海市)。

民国初年的旧中国,医学卫生异常落后,国民的平均寿命只有30多岁,被帝国主义称为“东亚病夫”。嵇先生的祖父生有五个儿子,除了他父亲外,其余四位叔伯

父均未永年,特别是他的大伯和小叔,都被肺结核夺去了年轻的生命。小学尚未毕业时,他母亲又因伤寒症而不久于人世。舍不得自己年幼的儿女,却又无法留在人间,母亲是流着泪走的。所有这些,在他童年的心灵中留下了很大的创伤,热切希望长大后能创造出医治国人顽疾的良药。小学毕业后,嵇先生考进家乡的松江中学(现为上海市松江二中)。在松江中学读书期间,一个偶然的变化使他进入化学的大门,同时也为他从事

引用格式: 蒋华良, 陈凯先. 先生之风,山高水长——记我国著名药学家嵇汝运先生. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 1346–1354

Jiang H L, Chen K X. A noble life: Biography of Professor Ruyun Ji (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 1346–1354, doi: [10.1360/N052018-00254](https://doi.org/10.1360/N052018-00254)

药物研究打下了良好的基础。当年,他由松江中学初中毕业升入高中时,高中普通科突然改为化工专科,化学课程成了他的主修课。高一重点课程是无机化学,内容比高中普通化学课深很多。他将几乎所有的课余时间均花在了钻研教科书和演算大量的习题上,遇到难题再三思考,不得其解时,便向老师请教。由于老师也是刚从普通科转来新教化工科的,对难题也不能立即解答,往往饶有兴趣地和他斟酌良久,方才找到答案。每当夜深人静,再三变换思路找出难题的答案时,他总感到无比的喜悦和兴奋,于是他真的爱上了化学,并从此确定了他一生的发展方向。1937年,他中学毕业后,以优异成绩考入了中央大学(现南京大学)化学系。就在入学前的暑假期间,爆发了抗日战争,中央大学被迫从南京迁往四川重庆,他当年9月从上海辗转来到重庆中央大学学习。战时的中央大学,学习和生活条件非常简陋。校舍建在四周峰峦起伏的山坡上,学生住在竹篱上涂了黄泥的简易平房中,吃的是掺有稻谷的糙米,还要忍受侵略者飞机的不停轰炸。然而在空袭警报的凄厉声中,在日寇炸弹的撕裂声中,嵇先生坐在防空洞的石头头上刻苦学习大学期间的各门功课,从没有停止努力脚步。那时,中央大学的老师教导学生们要“认真学习,成绩超过东京大学也是抗日”。在这种思想的鼓励指导下,他以优异的成绩完成了大学学业,获理学学士学位(图2)。

1941年大学毕业后,嵇先生被介绍到成都电信器材修理厂从事电化学方面的科研和生产工作,后又在南京中央工业试验所从事油脂化学试验工作,担任技士。在成都工作期间,正是抗日战争的中期,生活比较艰苦,每月的工资,除吃饭以外的余额至多可买一双袜子。但他依然抓紧一切机会,努力学习,这为他以后到美国和英国学习打下了良好的基础。1943年,嵇先生参加了“庚子赔款”奖学金全国公费生统考,结果他考上后却被人调了包,未能如愿赴国外留学。1946年,嵇先生又一次参加了统考(该统考在全国每三年举行一次),发榜时,嵇先生与邹承鲁先生(原中国科学院生物化学研究所和生物物理研究所研究员)一起被录取为“中英文教基金董事会”生物化学专业的留英公费生。那一年录取的公费生名单上还有丁光生先生和丁普生先生兄弟俩。当嵇先生再次考上中英庚子赔款奖学金时,当时的教育部长朱家骅在会见中对他讲:“很抱歉,第一次没让你去成。这次,随你挑,你愿意去哪里?”嵇先生答

图2 1941年,嵇汝运从中央大学化学系毕业

道:“我考取的是留英奖学金,我去英国学习。”朱部长说:“那好,我还是先送你一次去美国实习的机会,然后去英国留学。”1947年,嵇先生到美国新泽西州的油脂产品厂实习。初进厂时,实验室主任先口试了几道有关油脂知识的题目,他都答对了,实验室主任大为惊讶,高声喊道:“You are brilliant.”半年以后,他从美国直接前往英国伯明翰大学化学系攻读博士学位,主修生物化学。伯明翰大学化学系的系主任Haworth教授曾因糖化学研究而获诺贝尔奖,因而该系的主要研究方向为糖化学。他在Stacey教授(后被选为英国皇家学会会员)指导下,从事与链霉素有关的氨基糖化学的研究工作。因Stacey教授需要指导一大批研究生,给了题目后很难一一照顾。嵇先生抱着学好本领报效国家的信念,开始了博士论文的研究工作。严寒的冬夜,外国同学们都已在暖烘烘的被窝里进入了梦乡,而他仍搓着冻得麻木发僵的手,在灯下用功勤读;迷人的夏日,同学们多在暑假里回家或旅游度假去了,他却依然在实验室忙于自己的研究。晚上在图书馆查阅资料,总要到闭馆时,管理人员来催促,他才恋恋不舍地离开。几乎所有的节假日,他都是在实验室或图书馆中度过的。

三年的苦功没有白费,当他将凝聚着自己心血的厚厚的博士论文——《The Chemistry of Some Biolo-

gically Important Organic Bases》(图3)交给导师时, 完全没有思想准备的教授惊喜万分。除了一些英文文字表达方式以外, 教授对其中的内容没有做任何修改。看到嵇先生在三年时间内先于同班的英国同学做出如此出色的工作, 教授高兴地对实验室的其他同事说: “看不出, 他平时不声不响, 却独立完成了指定的课题。”嵇先生将博士论文内容整理成三篇论文, 发表在英国皇家学会的期刊*Journal of Chemical Society*上(图4)。嵇先生获得博士学位(图5)后被校方聘任为医学院药理系博士后研究员, 并担任部分教学工作, 这为他今后的药物研究奠定了坚实的基础。初到药理系参加系里的学术活动时, 他感到很费力, 因为刚刚进入一个新的专业领域, 不易理解其概念和思路。通过不懈的努力, 他很快掌握了新领域的基本原理和研究方法, 开始进行神经系统药物的研究, 不久即发现了局麻作用比普鲁卡因强十倍的新化合物。

图5 1950年, 嵇汝运获英国伯明翰大学博士学位

2 新药创制展雄才

通过祖国亲人寄来的信件报刊, 他了解到, 在中国

图3 嵇汝运博士论文

A: 博士论文封面; B: 博士论文手稿

图4 嵇汝运根据博士论文整理发表在*Journal of Chemical Society*上的3篇论文的首页

共产党的领导下, 新中国已走上了独立自主的社会主义道路, 经济建设欣欣向荣, 第一个五年计划也开始实施了。看到这些, 他再也按捺不住激动的心情, 思绪万千。儿时许多人因缺医少药而失去生命的往事, 特别是母亲离世前的那一幕又浮现在自己的眼前。“应该回到祖国去, 为祖国创制新药”。1952年, 嵇先生准备回国。然而, 因中国正处于抗美援朝时期, 美国在中国留学生归国问题上设置了不少障碍。当时的英国虽然没像美国那样公开设障, 但也是暗中阻挠。嵇先生为能够顺利回国, 预先做了很多准备工作。1952年暑期, 他专门向学校请假, 在欧洲大陆的一些国家“度假旅游”很长一段时间。期间, 他购买了大量的专业参考书籍和工具书, 预先寄到香港。1953年暑期, 他向系里请了长假, 提出前往时属英国的殖民地香港度假。当他抵达香港, 一切准备就绪, 准备入境大陆时, 才写信给导师, 请求辞去下学期的教职和博士后研究工作, 并说明打算回到中国大陆与妻儿团聚, 不准备再返回学校了。1953年夏天, 他终于回到了分别六年的祖国怀抱。他从深圳罗湖口岸入境, 再由广州转乘火车北上。当踏在上海这片故土的时候, 他心潮起伏, 激动不已。映入

他眼帘的, 再也不是原来那个列强横行的租界、洋人冒险的乐园, 而是一个建设中的上海, 前进中的上海, 人民自己的上海. 也就是在这里, 他为我国的新药研究做出了许多有意义的贡献.

2.1 抗血吸虫病新药的发现

嵇先生回国后, 进入中国科学院上海药物研究所工作. 当时正值血吸虫病肆虐. “绿水青山枉自多, 华佗无奈小虫何? 千村薜荔人遗矢, 万户萧疏鬼唱歌”. 不久, 国内开展了一场消灭血吸虫病的群众运动, 他积极响应党中央“一定要消灭血吸虫病”的号召, 热情投入到这场疾病歼灭战中. 研究治疗血吸虫病的新药, 对他来说又是一个全新的领域. 为了获取第一手资料, 他亲赴农村水乡, 访问病家患者, 采集粪便并亲自化验检测. 他和药物所有关科技人员一起, 与兄弟单位协作共进. 经过夜以继日的反复实验研究, 终于发现: 从南瓜子中提取的一种氨基酸——南瓜子氨酸, 对血吸虫的生长有抑制作用. 他立即组织力量, 完成了南瓜子氨酸的人工合成工作, 从而使该药得以大量制备. 当时治疗血吸虫病主要依靠的是锑剂, 但锑剂副作用大, 病人难以接受. 他领导的课题组设想用螯合剂二巯基丁二酸和锑剂联合制备新锑剂, 既可保留锑剂的治疗效果, 又可减少锑在体内的蓄积. 经过多次反复试验, 成功得到了抗血吸虫病新药——硫锑钠. 该药对血吸虫有一定的杀灭作用, 获准在疫区推广使用. 当时临床应用的治疗血吸虫病药物酒石酸锑钾只能静脉注射给药, 而硫锑钠却可以肌肉注射, 方便了临床使用. 课题组在此基础上继续开展工作, 与所内其他人员一起, 将制备硫锑钠的化学原料二巯基丁二酸钠发展成为金属解毒药物. 该药对锑、铅和砷等多种金属均有解毒作用, 因此被广泛应用于解救金属中毒病人, 并载入了中国药典, 而国外在数年以后才开始研究这种药物. 此外, 他领导的研究小组还试制成功了一种治疗家畜肝片吸虫病的新药——硫溴酚, 并于1966年通过鉴定. 该药作用明显优于国外同类药物硫双二氯酚.

2.2 抗疟新药的研究

越南战争爆发后, 疟疾又成为中越战士首先要对付的敌人. 他协调所内研究组, 又开始了寻找抗疟新药的研究工作. 青蒿素是我国科学工作者从中药青蒿(菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L.)中分离得到的抗

疟有效成分, 它具有化学结构新颖、作用快速和低毒等优点, 特别是在抢救凶险的脑型疟疾和治疗抗氯喹恶性疟疾方面具有特色. 但青蒿素治疗疟疾复发率较高, 药物所抗疟协作小组抓住这一临床线索, 以青蒿素为先导化合物, 开始了青蒿素结构改造工作. 同时, 从二氢青蒿素出发, 合成了300个醚类和酯类衍生物, 经药理筛选, 发现其中有数十个化合物的抗疟活性超过青蒿素, 有的活性高出30余倍, 其中化合物SM-224被命名为蒿甲醚. 经过上海药物所及昆明制药厂的通力协作, SM-224于1981年通过鉴定, 1988年9月通过卫生部一类新药的评审后, 被临床广泛应用. 该药先后获得了上海重大科技成果二等奖和国家发明三等奖. 在青蒿素化合物的研究过程中, 他还与研究组一起联系有关部门, 使该项目获得了世界卫生组织(WHO)的资助, 并通过WHO扩大了与国外的交流合作, 受到国外同行的重视.

2.3 心血管药物的研究

常咯啉是从中药常山中提取出来的有效成分. 历史上, 常山主要用来治疗疟疾, 至今已有2000多年的历史. 上海药物所创始所长赵承嘏先生等研究发现, 常山治疗疟疾的主要成分为常山乙碱, 虽有用药量小、无抗药性等优点, 但由于治疗后复发率高和引发呕吐等副作用, 一直未能得以推广使用. 上海药物所将常山乙碱进行结构改造, 于1971年发现了常咯啉. 临床应用表明, 常咯啉对人的疟原虫红内期有良好的杀灭作用, 同时在临床试验中还发现常咯啉有减少心脏异位搏动的作用, 于是该药被发展成为了一个新型抗心律失常的药物. 1977年, 嵇汝运先生领导了心血管药物合成组, 对常咯啉进行了一系列的结构改造工作, 合成了多个系列的数十个常咯啉类似物, 初步探明了它们的构效关系. 这些工作不但为持续至今的心血管药物的深入研究打下了良好的基础, 而且也对常咯啉及其类似物的药理作用研究做出了重要贡献.

2.4 神经系统药物的研制

针刺麻醉是我国传统的中医学瑰宝之一, 针刺镇痛机理的研究是国内外不少神经药理学感兴趣的课题. 1976年, 他带领科研人员用短短几个月的时间突击合成出了当时国外报道的脑内微量物质脑啡肽. 药理

室研究人员用他们提供的脑啡肽开展脑啡肽和脑内神经递质与针刺镇痛关系的基础研究, 取得重大突破, 获1980年中国科学院重大成果二等奖。在开始合成脑啡肽时, 国外尚未报道合成路线, 他应用新的液相合成方法成功地合成了两种脑啡肽, 该方法操作简便、得率也高。东莨菪碱(Scopolamine)是中药麻醉剂洋金花的主要有效成分。他为了支持胆碱能受体的药理研究工作, 组织工作人员对东莨菪碱进行了结构改造, 合成了酯类和醚类衍生物60多个, 供药理室人员开展受体及受体亚型的研究, 获得了具有较高学术水平的实验结果。加锡果宁(Edulinine)系我国民间草药野花椒的成分之一, 可对中枢神经系统产生作用。经药理试验表明, 它具有明显的抗惊厥、催眠和一定的镇痛作用。他组织科技人员自1979年起对加锡果宁进行了全合成研究, 获得成功, 为药理与临床研究提供了充足的试验用药。他们为寻找新型神经系统药物, 以加锡果宁为先导化合物, 根据定量药物设计的基本原理, 采用Topliss和Austel系统药物设计的试验方法, 合成了一系列加锡果宁类似物, 其中不少化合物对中枢神经抑制作用明显强于加锡果宁。这项工作曾与河南省医药工业研究所合作, 获1984年河南省卫生厅科技成果二等奖。此外, 他还指导博士后完成了石杉碱甲全合成工作, 该化合物后来发展成为抗早老性痴呆新药。四氢原小檗碱(Tetrahydro-proto-berberines, THPB)是一类具有相同结构母核的化合物, 其中消旋四氢巴马汀(*dl*-Tetrahydropalmatine, THP)是我国传统中药延胡索的主要有效成分, 具有良好的镇痛和安定作用。近年来的研究证明, 有很多THPB类似物的左旋体都与脑内多巴胺(DA)受体高度亲和并产生拮抗或激动作用, 是新结构类型的DA系统活性物质。他组织科技人员对THPB进行了结构改造, 合成了很多新结构类型的THPB化合物。

3 创立化学药理学

嵇先生极为重视文献资料的收集整理。上海药物所和原中国科学院上海文献情报中心有关化学和生物专业的大量期刊, 他每期都要浏览一遍, 并选择有参考价值的文献做好摘要卡片, 从不遗漏。无论是到外地出差, 还是去国外访问考察, 他回来的第一件大事, 就是到图书馆阅读补课。图书馆的期刊多, 一时看不过来,

他就利用每年夏季休假期间, 逐一阅读。为使祖国的药学研究赶上国际先进水平, 他始终精力旺盛地探索与专业领域相关的课题前沿。他从在上海药物所工作初期起, 就注意并倡导化学与药理学相互靠拢, 主张化学家和药理学家就新药研究经常交流思想, 相互切磋。20世纪60年代中期, 国外分子生物学获得巨大进展, 随着生物学从整体水平和细胞水平向亚细胞水平、分子水平乃至电子水平的深入发展, 化学与药理学的结合也更加紧密起来。1973年, 他与药物所其他同事共同翻译了由A. Korolkovas编写的《分子药理学概论》(*Essentials of Molecular Pharmacology*), 介绍了当时新发展出的受体学说、受体图像、药物的立体化学以及药物-受体相互作用等从分子水平上研究药理学的知识, 深受读者好评。进入20世纪80年代, 他愈发感到要使药物化学工作者对药理学产生兴趣, 促进药物化学和药理学的相互渗透, 不仅对每个药物研究工作者十分必要, 而且更应着眼于未来, 从在校的大学生抓起。他不辞辛劳, 从广泛收集到的资料中精心选编、反复修改, 撰写成了《化学药理学》新教材, 并于1980年首次在华东化工学院(现为华东理工大学)制药专业学生中开课。不少教师及外单位科技人员也闻讯赶来听课。他在讲课时常以生动的比喻解释深奥的原理, 字字珠玑, 妙趣横生。他那精辟的言辞、独特的见解, 给人一种豁然开朗的感受。现在《化学药理学》已成为华东理工大学制药专业的必修课之一。同时, 他还在中国药科大学等院校介绍该门课程, 如今该学科已在国内引起相当大的反响。他在广泛收集本专业最新进展资料的同时, 还以极大的热忱把国外最新进展和发展方向写成综述, 在学术刊物上发表, 供同行参考。自1977年以来, 他撰写的综述文章涉及分子药理学、量子药物学和药物设计等学科的最新进展, 特别是在神经药理学方面他付出了巨大的心血, 总共发表的综述有20余篇。此外, 他还参加了《分子药理学》、《神经药理学》、《基础药理学》、《药理学概论》等专著的编写工作。他的著作文笔简练、深入浅出、材料丰富、见解独到, 对国内开拓这些领域的研究工作, 对学科发展、人才培养都起到了积极作用。他还参加了一些国外专著的翻译工作。当我国医药工业面临外国知识产权保护要求的严峻局面时, 他多次撰文呼吁切实加快我国新药研究进程。他的意见引起了有关部门的重视。

4 开创药物设计新领域

“春风又绿江南岸”。十一届三中全会胜利召开以后,改革的春风吹遍祖国大地,备受“四人帮”摧残的科学事业迎来了新的春天。这时的他对于在新形势下怎样进行药物研究,已有自己新的策略与思路。他深感要想多出新药、快出新药,必须尽快转变传统的观念,将现代的理论与方法应用到药物研究上来。1977年他在上海药物所成立了“量子化学在药物研究中的应用”课题组。当时他虽已年近花甲,但锐气不减,白天工作,晚上还要抽出时间学习钻研量子力学和有关数理知识,经常熬到深更半夜。课题组安排的量子化学课程,只要他在上海,他总会到场,认真听讲,虚心求教。他强调扎扎实实练兵,边学边干,要重点培养锻炼一批中青年量子化学和量子药理学研究骨干。1978年,国家恢复研究生招生制度,他招收的第一位研究生陈凯先的研究方向即是量子药物化学。因当时上海药物所量子化学研究基础比较薄弱,嵇先生选派陈凯先到吉林大学理论化学研究所唐敖庆教授门下,系统、深入学习量子力学和量子化学理论。与此同时,他又与组内同志一起用微机从事了一系列药物的定量构效关系和作用机理的研究。20世纪80年代初,国内从事量子药物化学研究的环境非常艰苦,计算机软硬件条件也远远跟不上研究的需要。他悉心指导研究生陈凯先,对国际上量子化学从头算方法进行了充分调研之后,立即组织力量用FORTRAN-N语言编制了量子化学从头算通用程序MQM81和MQM82,提高了计算速度(图6)。1983年以后,这一程序在全国20余所高校和研究所使用,赢得了国内量子化学工作者的高度评价。在MQM81和MQM82的基础上,他领导的量子药物课题组,成功地研究了膺势价电子从头算技术,并编制了计算程序MP83。这一程序可用于包含f轨道和到氢原子为止的各类分子的计算,其中自行推算的第六周期原子轨道STO-GTO展开系数和轨道系数,在当时是国际上首次报道的成果。他指导陈凯先等完成了用从头算法、膺势法、半经验CNDO/2方法计算分子静电势的全部数学推导,并编制了相应的计算机程序,以及适合微机使用的量子化学程序集。这些程序不但成为他领导的课题组进行量子药物学研究的常用工具,而且也被全国不少单位所采用。

在此基础上,他指导学生应用量子化学计算方法

图6 嵇汝运指导陈凯先、吴吉安开展量子化学研究(网络版彩图)

开展了药物和生物学的理论研究,包括神经递质组胺和不同受体亚型H1和H2的相互作用,以及多环芳烃最终致癌物构型效应。这两项研究分别于1981年和1982年完成,是当时国内首次应用量子化学从头算法研究药物和生物分子的成果。此外,他领导科技人员应用量子化学方法中的经验和半经验分子轨道方法,对上海药物所合成开发的药物系列化合物进行计算,如抗癌药物青蒿素及其衍生物、抗心律失常新药常咯啉及其类似物、二苯硫醚化合物、 α -不饱和酮与 β -不饱和环酮平喘药物、双哌嗪二酮类抗肿瘤化合物和四氢原小檗碱同类物等。在药物的电子结构与构效关系层面,均获得了大量值得进一步开发研究的信息和线索。

5 药物设计结硕果

从20世纪80年代中期开始,随着分子生物学和计算机技术的飞速发展,分子模拟和计算机辅助药物设计的方法与技术也日益突飞猛进,其他新技术和新方法更是不断涌现。嵇先生和陈凯先根据国际这一学科发展的动向,建立课题组,开展基于受体生物大分子三维结构的合理药物设计研究。这一研究课题先后获得“国家高技术研究发展计划”、“八五”国家科技攻关计划和国家自然科学基金的资助,到2000年前后,课题组已配置了5台SGI工作站,2台DEC工作站和6台586微机,并与美国各大软件公司和数据库公司合作,配备了丰富的软件设备。条件改善了,研究课题的深度与广度也增加了,他创建的课题组在量子药理学、分

子模拟和计算机辅助药物设计研究中, 均取得了丰硕的成果。

5.1 定量构效关系(QSAR)和三维定量构效关系(3D-QSAR)研究

早在20世纪60年代末, 嵇先生就了解到国外兴起的药物定量构效关系(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)的研究, 必将使药物设计自定性向定量发展, 因而在开展量子化学研究的同时, 不失时机地抓紧进行QSAR研究。他领导的课题组编制了通用程序, 首先对青蒿素衍生物进行了研究, 得到了其抗疟活性与化合物油水分配系数成抛物线相关的线性方程, 并指出在油水分配系数LogP值等于3.0左右时, 应具有最高活性。这一结果是国内首次发表的QSAR研究成果, 对进一步的化合物设计合成也很有参考价值。此后, QSAR研究逐步成为上海药物所进行药物设计的常用工具之一。他指导学生对强效镇痛剂芬太尼衍生物、3-甲基芬太尼衍生物、加锡果宁类似物及THPB等系列化合物进行了QSAR研究, 分别获得了有价值的结果。20世纪80年代中期, 国际上出现了考虑药物小分子三维构象的三维定量构效关系(3D-QSAR)研究方法。嵇先生的课题组人员抓住国际上这一研究的新动向, 及时开展3D-QSAR方法及其应用的研究。刚开始, 因没有现成的方法与程序, 他与陈凯先一起指导研究生从基础工作开始做起, 编制了我国自己的3D-QSAR计算程序, 并将药物与受体结合起重要作用的疏水场加入到3D-QSAR研究中, 取得了较好的成绩。方法发展之后, 即对青蒿素类似物进行了三维定量构效关系研究, 取得了非常有意义的结果, 在《中国药理学报》上发表了我国第一篇关于3D-QSAR的研究论文, 论文发表后受到了专家的一致好评, 并获《中国药理学报》1994年度优秀论文奖。尤为可贵的是, 根据对左旋氧氟沙星类似物3D-QSAR研究结果, 设计并合成了一系列新类似物, 药理结果表明, 其中多个化合物对抗某些致病菌的活性超过氧氟沙星, 且其理化性质也比左旋氧氟沙星优良, 对某些化合物申请了中国专利, 并开展了体外体内活性、急性毒性和药代等更深入的生物学评价(注: 杨玉社教授等已经从这类化合物中开发出国家化药1类新药盐酸安妥沙星, 于2009年上市, 并获得2017年度国家技术发明二等奖)。到目前为止, 国际上还很少有人进行银杏内酯类似物的3D-

QSAR研究, 其课题组不仅较早地开展了这方面的研究, 而且取得了很好的结果, 根据三维定量构效关系模型设计、合成的化合物, 其中有两个的药理活性超过银杏内酯。此外, 他还指导研究生跟踪国际上QSAR研究的最新进展, 发展了定量构效关系研究新方法——QSAR中的人工神经网络方法和遗传算法, 并将之应用于实际体系的定量构效关系研究中。如今, 这一研究方向在药物所已经发展成基于大数据和人工智能药物设计的新研究领域, 并取得了初步成效。

5.2 受体三维结构的计算机模建

随着分子生物学和结构生物学的发展以及核磁共振和X-衍射晶体结构测定技术的提高, 许多受体生物大分子的三维结构逐渐被测定解析。然而, 大部分药物受体的三维结构至今不甚清楚。为解决这一问题需要采用同源蛋白模建等计算机模拟方法, 从生物大分子的一级结构推测其三维结构。进入20世纪90年代, 他根据国际上这一领域的发展趋势, 在课题组开展了受体生物大分子三维结构模建的研究工作, 并和陈凯先一起招收研究生专门从事这方面的研究。首先, 他们与金国章先生的课题组合作, 模建了多巴胺D1和D2受体的三维结构, 在此基础上对四氢原小檗碱(THPB)类似物与多巴胺D1和D2受体的作用机理作了理论计算研究, 得到了合理的结果, 为THPB类似物与多巴胺受体“双重作用机理”的提出奠定了理论基础。与多巴胺受体类似, 阿片受体也是一种G-蛋白偶联受体, 由于较难分离和结晶, 其各亚型的三维结构当时还未被测定。为配合池志强先生和朱友成教授课题组进行阿片受体的药理和新配基的设计工作, 他的课题组对阿片受体的三种亚型 μ 、 δ 和 κ 阿片受体的三维结构进行了分子模拟研究, 并在此基础上进行了羟甲芬太尼类似物与阿片受体各亚型的作用机理研究和新配基的设计, 取得了国际先进水平的研究结果。其中关于 μ 阿片受体三维结构的模拟结果发表之后, 受到了国外同行的高度重视, 美国国立卫生研究院(NIH)Rothman研究小组定点突变实验结果证实了他们预测的 μ 阿片受体活性部位关键氨基酸的结构。

5.3 合理药物设计研究

20世纪90年代以来, 他根据国际上药物设计的新

策略,及时地在课题组开展了药物作用机理和基于受体三维结构的合理药物设计研究,培养了一批从事这方面研究的青年科研人才.多年来,他的课题组发展了多种用于药物作用机理的理论计算方法,如根据受体生物大分子活性部位三维结构搜寻药物小分子活性构象的计算方法和计算程序;药物分子溶液构象的搜寻方法的计算程序;基于量子化学从头计算力场的分子动力学模拟方法等.并将这些方法应用于具有重要药理作用的系统,如青蒿素抗疟机理的理论研究;凝血酶抑制机理的理论研究;乙酰胆碱酯酶催化和抑制机理的理论研究等.在了解药物作用机理的基础上,开展基于生物大分子三维结构的合理药物设计研究,如进行了凝血酶抑制、乙酰胆碱酯酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂的设计工作.课题组在“八五”期间承担的“国家高技术研究发展计划”项目“基于核酸和蛋白质三维结构知识的合理药物设计研究”获得了中国科学院1997年度自然科学二等奖.在研究过程中,他指导课题组较早地在国内开展了计算机模拟组合化学的研究,使得上海药物所能紧跟国际药物化学研究的潮流.

6 教书育人五十载

中国的新药研究,需要大量优秀的年轻人才.他在近半世纪的科研生涯中,非常注重人才的培养.20世纪60年代初,我国的医药事业缺乏一支强有力的技术力量,针对这种状况,上海医药工业公司创办了业余制药学院(现上海医学职工大学),聘请他开设《药物化学》课程.他每次上课前,总是认真备课,针对大多数学员均是来自各药厂的实际情况,讲课时采用深入浅出、循序渐进的方法,收到了很好的效果,为上海的制药企业培养了大批科技人才.他长期承担上海药物所研究生课程《药物化学》的主讲任务.在给研究生上课时,他讲授的内容都是从平时的知识积累中挑选出的最精华部分,以及药物化学的最新进展,使学生能尽快了解国际研究的前沿动态,因此他的讲课总是深受研究生的欢迎.1956年中国科学院开始施行研究生招生制度后,他招收了第一位研究生宗汝实,指导其完成了神经系统的药物研究,之后招收了李英开展心血管药物的研究.李英留所后进行了抗疟疾药物的研究,是蒿甲醚药物的发明人之一.后又招收武振卿

开展血吸虫药物的研究,取得不少进展.武振卿在20世纪80年代曾任沈阳药学院(现沈阳药科大学)院长.嵇先生非常注重培养研究生独立思考、独立工作的能力,鼓励学生大胆探索.陈凯先结束吉林大学的课程学习后,回到药物所开展论文研究工作,由于计算机软件缺乏,嵇先生就指导陈凯先自行编写了多种量子化学计算程序,对一系列药物的构效关系进行了从头计算研究,研究结果受到我国著名量子化学家唐敖庆先生和徐光宪先生的好评.当时上海缺乏高性能的计算机,需要到外地借用其他单位计算机开展工作.上机费用很高,陈凯先感到非常棘手,打电话问他怎么办.在电话里嵇先生毫不犹豫地指示陈凯先:“不要去考虑经费,经费不够,由我负责解决.”陈凯先1985年在药物所取得博士学位后,去法国留学后回所工作,曾任药物所副所长和所长、上海中医药大学校长,1999年当选中国科学院院士.

嵇先生还十分注意充分发挥学生的主观能动性.1992年秋天,他与陈凯先招收了分别是来自复旦大学的石根斌和华东师范大学的蒋华良两位博士研究生(图7).开学伊始,他将这两位学生叫到自己的办公室,布置了博士论文题目.前者的题目是“生物大分子溶液构象的多维核磁共振测定及其在药物研究中的应用”,后者的题目是“计算机辅助药物设计的方法与策略及其在药物研究中的应用”.这两个课题均是九十年代药物化学和分子生物学研究的前沿学科,两位研究生对于如何开展课题的研究心中没有把握.嵇先生鼓励他们在新的任务面前不要害怕,发挥年轻人容易接受新思想的特点,积极主动地进行课题研究.在他的鼓励

图7 1998年,嵇汝运与研究生蒋华良等人在一起(网络版彩图)

下, 通过三年的努力, 他们都顺利地完成了研究任务. 石根斌用多维核磁共振的方法, 测定了抗癌药物与寡核苷酸复合物的溶液构象, 为新型抗癌药物的研究提供了结构信息; 蒋华良发展了基于受体三维结构进行药物设计的方法, 并对乙酰胆碱酯酶、凝血酶和青蒿素的作用机理进行了理论研究, 取得了突出的成绩, 博士论文获1995年度中国科学院院长奖学金优秀奖. 毕业后, 石根斌赴美国继续深造. 蒋华良留所工作至今, 现任上海药物所所长, 2017年当选中国科学院院士.

嵇先生指导的研究生还先后进行了许多课题的研究, 如人体乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶三维结构的模建, 钾离子通道三维结构的模建等. 他与量子化学家、苏州大学曹阳教授合作, 指导博士研究生朱维良完成了“分子生物大分子体系高精度量子化学从头算研究”和“生物体系中的阳离子- π 相互作用的理论化学研究”两个课题. 他还与陈凯先一起指导研究生刘东祥完成了计算机模拟组合化学方法的研究.

嵇先生不但注意培养新一代科技骨干, 而且非常关心青少年的成长. 他利用业余时间, 为广大青少年作科普讲座, 他广泛收集资料, 写成了通俗易懂的科普著作《你了解生命吗——生命化学漫话》, 深受广大青少年的喜爱. 他还担任了青少年科普讲师团的特邀讲师.

在嵇先生近60年的科研生涯中, 他总共发表了200

多篇学术论文, 出版了多部学术著作, 为国家培养了众多的药物科学人才. 他在1977年创立的上海药物研究所量子药物化学研究组, 是当时国内进行分子模拟、理论计算和计算机辅助药物设计研究方面较有影响的实验室之一, 多年来承担“国家高技术研究发展计划”项目、国家攀登计划项目、国家自然科学基金项目和上海市自然科学基金项目多项, 取得了丰硕的成果. 嵇先生1980年当选为中国科学院院士. 他先后担任过上海市政协委员, 中国民主同盟中央委员、中央参议委员, 卫生部药典委员会委员, 中国药学会副理事长, 上海药学会理事长、名誉理事长, 亚洲药物化学联合会执行委员等职. 他还担任了《分子科学与化学研究》、《国外医学·药学分册》副主编, 《化学学报》、《药学学报》、《国外医学·分子生物学分册》、*Drugs of Future*等科学期刊的编委. 嵇先生同时是中国药科大学、上海医科大学、华东理工大学、山西大学、山西师范大学等校的兼职教授. 早在1956年他就被评为全国先进工作者. 为了表彰他为国家、为人民做出的贡献, 1989年国务院侨办、中华全国归侨联合会联合授予他“全国优秀归侨知识分子”的荣誉称号, 1994年全国侨联授予他“‘八五’计划期间作贡献的先进个人”荣誉称号.

2010年5月15日上午9时20分, 嵇汝运先生因病医治无效, 在上海华东医院与世长辞, 享年92岁.