

书评:《阿片受体分子药理学》

闵清¹, 白育庭¹, 吴诗¹, 秦宁^{1,2}, 张军军^{1,2}, 陈梦雅^{1,2}, 李庶心³

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 北京

Email: huwx66@163.com

收稿日期: 2018年3月4日; 录用日期: 2018年3月18日; 发布日期: 2018年3月30日

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

分子药理学是一门运用分子生物学和计算机辅助分子设计等方法来研究药学的边缘学科, 是从分子水平上深入研究药物的药效、药动、药代及生理药理作用的现代医药领域的交叉学科, 在生命科学研究实践中逐渐显示出空前强大的生命力。

由我军知名航天军事医学、有机药物化学、微波化学、交叉科学专家胡文祥教授和他指导的分子遗传学专业博士研究生刘明副教授合著的《阿片受体分子药理学》专著[1], 于2014年由化学工业出版社出版, 颇受广大读者喜爱。

肾上腺素 G 蛋白偶联受体相关研究荣获 2012 年度诺贝尔化学奖。阿片受体是一类重要的神经性受体和 G 蛋白偶联受体, 在人类生理相关活动中起着非常重要的作用, 在国内外逐渐形成了一个热点研究领域。尤其是 20 世纪 70~90 年代, 国内几个单位在这一领域的研究工作比较突出, 中国科学院上海药物研究所阿片受体激动剂芬太尼衍生物的合成研究、防化研究院在芬太尼衍生物的构效关系研究、军事医学科学院阿片类药物成瘾性研究等相关领域都取得了重要进展。在迈入 21 世纪之初, 首都师范大学开展了大刀阔斧的改革并奋力推进人才强校工程, 2005 年引进北京市特聘教授胡文祥博士, 开拓了相关新的研究方向, 包括药物分子设计与计算机化学、有机药物合成与微波催化合成、天然药物化学与制剂学、细胞化学及生化、分子与动物药理学评价以及机动卫生装备研制等[2] [3], 研究工作不断取得了新进展, 该书就是这一研究进展的主要集成之一[4]-[9]。

该书主要论述阿片受体的分子药理学, 全书共分九章和一个附录, 第一章阿片肽与阿片受体, 第二章阿片受体生化与分子药理学, 第三章阿片类药物与药理作用, 第四章阿片类药物成瘾性及药物防治, 第五章阿片受体激动剂与拮抗剂, 第六章阿片受体配体计算机辅助分子设计, 第七章阿片类药物的微波催化合成, 第八章卡芬生物活性及盐酸纳洛酮气雾剂研制, 第九章阿片受体定点突变及激动剂细胞筛选模型, 附录 2012 年诺贝尔化学奖与 G 蛋白偶联受体。第一章至第四章主要内容属于生化药理学领域; 第五章至第八章主要内容属于药物化学领域; 第九章属于分子生物学和细胞化学领域。当然也互有交叉,

并涉及微波化学、计算化学和分子药理学等相关学科领域。第六章至第九章主要内容包含了胡文祥教授及其合作者在阿片受体分子药理学领域的部分基础研究新成果,包括作者所指导的部分博士后、博士生和硕士生在这领域的相关研究,涉及到作者曾经建立的“微波组合催化方法”的新应用、“组合分子设计”的新尝试、高效低毒药物的合成、气雾剂的研制以及药物分子设计“广义电子等排原理”的新提出等方面的创新研究工作[10]-[15]。

本书可供药学、化学、计算机科学、生命科学、化工医药、医疗卫生和公共安全等相关领域的科教工作者和专家参考,也可以作为相关专业的研究生教材或大学师生的教学参考书。事实上,我们已在相关专业硕士和博士研究生高等专业课程中讲授了本书的核心内容。

本书的编著,得到了有关领导的关心和支持,在此表示衷心感谢!本书的出版,凝聚了其他许多专家及化学工业出版社领导和编辑老师的心血,在此表示诚挚的谢意!在编著过程中还参考了一些文献资料,正是因为这些参考资料才使得本书更加完善,著者在此向所有作者表示衷心的感谢!也感谢参与研究工作的博士后、博士研究生和硕士研究生及北京神剑天军医学科学院出版基金的资助!限于篇幅每章仅列出了部分主要参考文献,另外,部分涉密内容未能写上,在一定程度上影响了本书的系统性和深刻性,敬请读者谅解。编著者由于时间仓促,加上知识所限,疏漏和错误在所难免,恳请专家和广大读者批评指正!

胡文祥教授曾提出的控度论,是指任何事物都有一个“度”的控制问题,控制不好,尤其是在突变点(包括相变点和质变点等)附近,把握不好度,就会发生巨大变化,甚至发生质的变化,走向事物的反面。当然有外界因素影响,“度”的影响就发生了变化了。度是一个哲学概念,在自然科学和社会科学中都有许多的重要应用实例。

世间事物纷繁复杂,变化莫测,但无论怎么变化,其发展过程往往有二类突变点,一类是相变点,另一类是质变点,前者相当于物理变化,即不生成新物质的变化,例如水在不同的温度下发生的变化就是如此,当然如果外加其他条件,就不需要温度的变化了;后者相当于化学变化,即生成新物质的变化。

人生任何事情都要把握一个“度”,人生努力也需要有个度。魏源是近代史上杰出的思想家、改革家、史学家、地理家和文学家。人们常常称赞他博古通今、造诣精深。人们所不知道的,是与他同时代的另一位英才,这位英才的名字叫石昌化。1809年,15岁的魏源在县试中,认识了他小他一岁的竞争对手石昌化。主考官发现这两人年龄虽小,文章却都绝佳。因为难分仲伯,便将他俩同时“拔置前茅,赞为双璧”。第二年,魏源和石昌化又同时参加了府试,分别获得冠、亚军。魏源能成功,绝对是“梅花香自苦寒来”。他最大的爱好就是读书,甚至因为在书房里待得太久,连自己家的仆人都认不出来了。石昌化在认识魏源后,感到自己的学识与魏源还有一段差距,一心争强好胜的他开始琢磨,自己该如何缩短差距,赶上魏源呢?石昌化开始给自己加码:魏源读书读到三更,那我就读到五更。魏源读到五更,那我就通宵熬夜。如此拼命的他没想到,“梅花没香苦寒枯”。由于过分刻苦,石昌化患风寒引发痲病,进而呕血。身体垮了,学业也就无法继续,这个早年与魏源站在同一起跑线上的神童,因为过分苛求自己,失去了参加院试、乡试的机会,“以病剧而不得与魏同捷”。魏源不努力,绝对成不了魏源;石昌化过于努力,却只成为历史上的一个无名小卒。

你知道大树最高能长多高吗?科学家说,一棵树再怎么具有生命力,也只能长到122米到130米,不是大地撑不起它,而是它自己撑不起自己。在130米的极限,再长一米,甚至哪怕几厘米,都可能自己压垮自己,轰然倒塌。其实在人生中,读书、工作、理想都是如此,要十分努力,却不可超出自己的能量极限,尤其不能把别人的高度当成自己一定要达到的高度,否则往往逼不出成功,却逼苦了自己。

控度论与人类社会、工作和生活息息相关,人们常说的人生九度也是控度论的一个体现。1)工作方面能力不敌态度;2)事业方面才华不敌韧度;3)知识方面广博不敌深度;4)思想方面敏锐不敌高度;

5) 做人方面精明不敌气度；6) 做事方面速度不敌精度；7) 看人方面外貌不敌风度；8) 写作方面文采不敌角度；9) 方法方面创意不敌适度。

再例如，本书论述的阿片受体激动剂与拮抗剂的关系，若将吗啡氮上甲基换成烯丙基成为烯丙吗啡(nalorphine, 烯醇式)或异构体纳洛酮(naloxone, 酮式)，则药效发生了质的变化，从激动剂变成拮抗剂。纳洛酮与吗啡互相拮抗的现象是令人惊异的，因为量子化学和分子力学研究结果表明，两者构象相似、分子静电势正负区域也相似，从构象分析和分子静电势比较均不能找到这两个分子药理作用相互拮抗的原因。两者主要差别在于纳洛酮阳离子的最低空轨道能量低于吗啡阳离子的最低空轨道能量。这一事实表明烯丙吗啡或纳洛酮的烯丙基可以作为电子接受体，与受体 HOMO 发生作用而改变受体构象，而吗啡氮甲基则难以接受电子，即难与受体的 HOMO 发生作用。因此，纳洛酮成为了吗啡的拮抗剂。在激动剂变为拮抗剂情况下，往往是电子效应、或者空间效应、或者更本质的说是能量效应在起作用。一般说来，拮抗剂能逆转或对抗激动剂的药理作用，但激动剂难以逆转拮抗剂的药理作用，究其原因，往往是拮抗剂与受体分子结合力(电子效应)或结合面积与体积(空间效应)要大一些，或者说，拮抗剂的药效团比激动剂的药效团往往要大一些。虽然有的拮抗剂只比激动剂多一个甲基，但这种趋势仍然存在。

类似的突变现象在自然界和人类社会中也普遍存在。例如，物理学中激光的形成，热力学中物质的相变如水的沸腾汽化、自然界中的自组织现象及人类社会的民主原则等都可以说是突变现象。即当某个(或多个)序参量变化到某一临界值时，状态就发生剧变，如在常压下水烧到 100 摄氏度就剧烈汽化从液态变为气态；法律过半数票才能获得通过时，票数就是一个序参量，赞成票达 51%，该项法律就可通过，也就是说 51% 人的愿望在投票后变成了法律、就成为全体人员的共同意志，而不管 49% 的人是否反对，50% 这一数据就是突变点。描述这些截然不同的现象的序参量变化方程具有惊人的类似性。协同论的创始人哈肯发现激光相变、铁磁体、超流体等相变方程与艾根生物分子进化方程也非常相似，许多复杂现象也具有惊人的类似性。德国科学家哈肯的天才贡献是建立了协同论，水的蒸发与激光的形成，这两个完全截然不同的物理现象在哈肯的眼里就是广义的相变、是相似的现象，即此时此刻，分子协同作用形成蒸汽或形成激光了，这不能不说是一个奇妙的数学描述方法。

同样，许多科学方法在各门科学中也具有一定的相通性，因此在药学研究过程中适当的借鉴现代物理学、化学、数学、分子生物学、甚至社会学、经济学等领域的方法原理，有可能开创药物研究的新局面。

在以遗传占主导地位的生命长河中，也常伴有突变激起的浪花，淘汰和突变决定了新物种的起源。突变有点像量子力学中能垒较高的量子跃迁过程。有两大类突变存在于生命体系中：一种是环境因素引起的突变；另一类是由生命体系本身内部随机涨落引起的突变，如我们曾探讨过的 DNA 中质子或电子由于微观粒子本身固有的隧道效应而发生迁移引起的 DNA 突变，这可能是木村资生中性学说的理论基础之一，而达尔文学说仅适用对环境有响应的变化或进化。突变是自然界和人类社会普遍存在的非线性现象，只有综合运用非线性科学理论、突变论、系统论、耗散结构理论和协同论及它们的新发展，才能对这些的复杂自然现象进行较深刻的描述。

阿片受体是一类重要的 G 蛋白偶联受体，控制着镇痛和成瘾性等生理活动的关键过程，其相关研究逐渐成为生命科学的研究热点。阿片受体激动剂芬太尼类药物是目前人类发现的最强的一类镇痛药，临床上常用于癌症病人的镇痛，改善晚期癌症病人的生活质量，为人类健康生活做贡献。

过去“东亚病夫”的时代已一去不复返了，我们祖先用鲜血和生命在呼唤：现在应是全民拒绝毒品、远离疾病、加强自我保健、采取健康生活方式的时候了！请各位下定决心，义无反顾，为祖国人民健康、国家兴旺、民族振兴而投身到自我保健的伟大运动中来吧。热爱健康的人们，追求幸福的人们，请勇往直前吧！没有赢得健康的土地，到处都是我们的家乡。

书籍蕴藏了深奥的智慧和巨大的力量，对人类社会的文明进步和历史的推动作用是不言而喻的。俄国著名哲学家、作家赫尔岑曾指出书籍的重大作用，已在《协同组合化学》一书“作者的话”中提及[16][17]。

英国作家莫洛关于“读书”更有一段精辟的论述：打开你的书来——正如漆黑的夜里，一根火柴划亮了，你的眼前一片光辉；正如清晨起来，把一扇朝东的窗子打开，微风携来新鲜牛奶一样的空气，沉醉着你，使你全身心感到舒畅；正如一扇锁着的门，你用钥匙把锁开启，于是久闭的门“吱”的一声开了，你便用徐缓的步子，踱进一座美丽的园林；正如在梦的摇篮里，你恍惚走进一座幻想的拱门，如流云之飘忽，你竟忘记了归来；正如在沙漠之上，海一样的蓝天，突然在你眼前出现了琼楼玉宇，那神奇变幻的海市蜃楼；正如在不见人迹的幽谷之中，你徘徊复徘徊，忽而听到了熟悉的足音；正如走进八月的果园，各式各样的果子累累垂挂在枝头，你打开记忆的袋子，任意盛装采撷来的美好的果实；正如猎人到积雪的山林，怀一片赤忱和热望，去追逐野兽，而且获得了猎物；正如玻璃杯子里盛满了醇酒，痛快地畅饮，给了你燃烧和兴奋；正如冬日雪夜的炉边，户外的朔风令人寒栗，但炉炭的殷红却为你添了几分温暖；正如一株忘忧草，你和着蜜浆咀嚼吞下去了，便好像拂去了心上沉积的尘埃；正如悲哀的六弦琴，你用纤纤的柔指挑弹，于是在颤抖的琴弦之上，震响着哀愁的音调，教人微痛的心潮泛起愁波；正如一个滔滔不绝的健谈的老者，在夏夜的蓝天繁星之下，为你叙述动人的故事，让你笑，让你落泪，让你拍手称快，让你怀疑，也让你愤怒得犹如疯子……叫你情感缚住一根线，牵住他的手跟他走；正如你迷失在一座魔林里，有数不尽的奇异怪诞，让你忙煞一双贪婪的眼睛；正如走进上帝的伊甸园，你大胆采食了智慧的果子，于是你通晓了宇宙间的一切……

打开你的书来，让你走进书本里去，或者做一个梦，或者洗一个思想的澡，或者去寻求无价的人类的聪明才智。

当时作者谨以此书向首都师范大学六十华诞献礼！要让首都师范大学成为更加先进的教学科研型大学，就要向国内外先进大学学习。例如，美国大学很重视著书立说，不论是哪类教授，如果没有新著述都做不下去。因为你就是讲课也不能按前人的旧章照本宣科，必须有新的创建和思考，通过著述，积累素材，总结规律，提升认识，成就思想的结晶，并给后人铺垫下继续前进的垫脚石。

这里想借用一下英国伟大的前首相温斯顿·丘吉尔的话作为本文的结束语：在人类历史的这一刻，对于自然力量的控制，人类已经大大超越了以往所梦想的程度。如果人类希望的话，摆在他们面前的是一个和平与发展的黄金年代……我们将一起前行，向前的路很长。旅途中，我们可能会遇到一些黑暗而危险的幽谷，我们必须从那里经过，而且还要与之进行艰苦的斗争。但是只要我们坚持不懈，我们一定可以走出这些黑暗而危险的幽谷，进入一个人类前所未有的广阔、温暖而持久的光明世界。

参考文献

- [1] 胡文祥, 刘明. 阿片受体分子药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.
- [2] 杨博文, 付梦蕾, 赵志刚, 曲有乐, 马密霞, 刘明. 书评:《反恐技术方略》[J]. 微波化学, 2018, 2(1): 15-25.
<https://doi.org/10.12677/mc.2018.21003>
- [3] 胡文祥, 何林涛, 刘明, 吴元欣, 赵志刚, 夏本立, 陈自立, 郭祥宇, 杨芷英, 王红旗, 郑九天, 林长江, 宋萍. 反恐技术方略[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [4] 刘明, 马密霞, 韩谢. 书评:《比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁》[J]. 比较化学, 2018, 2(1): 6-10.
<https://doi.org/10.12677/cc.2018.21002>
- [5] 胡文祥, 李博. 比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [6] 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 芬太尼类药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(3): 52-59.
<https://doi.org/10.12677/hjmce.2017.53008>

- [7] 刘明, 胡文祥. 阿片受体遗传药理学研究进展[C]. 第六届全国“公共安全领域中的化学问题”暨第四届危险物质与安全应急技术研讨会论文集: 2017年. 江苏无锡, 2017.
- [8] Liu, M. and Hu, W.X. (2017) Using Deep Belief Network and Computation Methods to Improve Opioid Receptor Biological Activity Prediction, Novel Agonists and Antagonists Structural Modeling. *2nd International Conference on Manufacturing Science and Information Engineering (ICMSIE)*, Guangzhou, 2017.
- [9] Liu, M., Wang, L., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2013) Study of Molecular Docking of Mu Opioid Receptor Agonist-Fentanyl and Its Analogs Based on Docking. *Advanced Materials Research*, **655-657**, 1931-1934. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.655-657.1931>
- [10] Liu, M. and Hu, W.X. (2012) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fentanyl Analogues as Agonist of μ -Opioid Receptor. *Applied Mechanics and Materials*, **217-219**, 937-940. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.217-219.937>
- [11] Liu, M., Sun, Z.G. and Hu, W.X. (2012) Three-Dimensional Pharmacophore Screening for Fentanyl Derivatives. *Neural Regeneration Research*, **7**, 61-65.
- [12] Liu, M., Liu, X.L. and Hu, W.X. (2012) Molecular Docking and 3D-QSAR Studies of 4-Phenylpiperidine Derivatives as μ -Opioid Agonists. *Advanced Material Research*, **361-363**, 263-267.
- [13] Liu, M., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Pharmacophore Screening on Piperidine-Carboxamides Derivatives Based on GALAHAD and CoMFA Models. *Chinese Journal of Chemistry*, **29**, 1075-1083. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201190204>
- [14] Liu, M., Liu, X.L., Wan, P., Wu, Q.S. and Hu, W.X. (2011) Determination of Structure-Activity Relationships between Fentanyl Analogs and Human μ -Opioid Receptor Based on Active Binding Site Models. *Neural Regeneration Research*, **6**, 267-276.
- [15] Li, B., Liu, M. and Hu, W.X. (2010) Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations of Fentanyl Analogs Binding to μ -Opioid Receptors. *ActaPhys-Chim Sin*, **26**, 206-214.
- [16] 胡文祥, 王建营. 协同组合化学[M]. 北京: 科学出版社, 2013.
- [17] 付梦蕾, 曲有乐, 马密霞, 韩谢. 书评: 《协同组合化学》[J]. *比较化学*, 2018, 2(1): 11-15. <https://doi.org/10.12677/cc.2018.21003>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: mc@hanspub.org