

中国科学院上海药物研究所徐华强团队

# 解析疾病「信使」 探究生命之谜

本报记者 黄晓慧



图为徐华强（左二）在实验室和学生讨论工作。  
中科院上海药物研究所供图

## 大健康观察

“炎症只是脂肪肝的表征，代谢紊乱才是病根，只有从病根出发厘清生命科学的底层逻辑，才能攻克疾病。”中国科学院上海药物研究所研究员徐华强团队主导的治理脂肪性肝炎候选新药，前不久获批进入临床试验。对于已在结构药理学领域奋战近20年的徐华强来说，这意味着又接近了一座科研高峰的顶峰。

G蛋白偶联受体（GPCR）是细胞信号传导中的重要蛋白质，被看作肿瘤、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂等疾病的“信使”，解析它们的结构和功能，有助于研制这些疾病的创新特效药。自2010年加盟上海药物所，徐华强带领团队主导解析了30多种与神经、免疫和代谢性疾病密切相关的GPCR结构，为相关药物设计开发提供了清晰的模板和思路。

## “这里就是科研事业最好的归宿”

1988年，徐华强作为恢复高考后清华大学第一届生物物理专业研究生，以优异的成绩拿到了赴美留学的名额。

揣着77美元、拖着两个大箱子、辗转飞行30多小时，徐华强只身来到陌生国度。一到美国，他就病倒了，躺了两周，瘦到只有102斤、心脏一分钟早搏16次。在“一切都会好起来”的信念支撑下，徐华强熬过了这段最艰苦的岁月。

1994年底博士毕业时，徐华强决定将喜爱的物理学与遗传学结合起来，从事结构生物学的研究。当时，结构生物学正在兴起，麻省理工学院卡尔·帕博教授领衔的实验室在学术圈颇有影响力。几经周折，凭着对科研的诚恳热切，徐华强打动了帕博教授，叩开了结构生物学的大门。

2002年，徐华强在一个国际会议上结识了上海药物所研究员蒋华良。两人相谈甚欢。蒋华良邀徐华强到上海讲学交流。之前徐华强实验室里一位来自上海的学生也时常向他描述祖国日新月异的变化。

而徐华强与上海的这段良缘，在2009年开花结果。时任上海药物所副所长的蒋华良请徐华强帮助建靶标中

心，提升药物所的原创新药研发能力。在徐华强的穿针引线下，上海药物所与美国文安德研究所签订合作协议，共建联合实验室。从此，徐华强成了空中飞人，为联合实验室的各项科研工作项目奔忙。

2019年，徐华强离开了在美国的实验室，全职回国工作。“我这三年里取得的科研成果是之前在美国实验室的两三倍，回到药物所，我既能做基础研究又能做创新药研发，有宽松的学术氛围、勤勉的学生、充足的科研经费，我感觉这里就是科研事业最好的归宿。”徐华强说。

## 探究生命科学的底层逻辑

在上海药物所工作的这些年，徐华强用自己多年的积累，在基础科学与临床药物之间搭起一座桥梁，致力研究原创性成果和产业发展需求相结合。

2020年初新冠肺炎疫情暴发，徐华强对自己的博士生尹万超说，手头的科研项目先放一放，一起攻关这一关乎全世界人民健康的紧急难题。他们联合合作单位经过46天的日夜奋战，成功解析新冠病毒肺炎病毒RNA复制酶单独结构以及结合RNA和抑制剂瑞德西韦复合物的冷冻电镜结构。

此后，徐华强带领团队多次解析出新冠病毒变异株及免疫逃逸的分子机制，研究成果第一时间公布，供全世界科研人员共享，为抗击疫情的药物研发提供重要基石。

新药研发高风险、高投入、长周期，做药是一件“九死一生”的事情。在徐华强看来，究其根本，是“我们对生命科学基础问题的探索，还处在人类文明的‘石器时代’，很多疾病发生机制机理都不清楚”。

“一架飞机有2万多个零件，哪怕一个零件有一点点的损耗，就会造成无法挽回的后果。但是我们坐飞机都非常安全。同样，发射火箭、卫星的成功率也是非常高的，不可能说10次发射9次失败。这是因为，工程学、物理学的底层逻辑非常清楚。”徐华强说，“对生命科学有了清晰的底层逻辑后，我们才能保证药物设计每个程序都是对的，一路走下去，就应该能够达到目标。”

探究生命科学的底层逻辑，从解

析内因入手，而不是“死磕”外因。曾经，徐华强面对蛋白质分子结晶的难题，反复实验，一筹莫展。后来，“内因决定外因”这句话启发了他，外因只是蛋白质结晶的辅助条件，内因才是能否结晶的关键。改造蛋白质的某个结构，在不改变其他性质的前提下，使它变得容易结晶，不就可以减少大量的外因摸索工作了吗？

于是，徐华强做了一个蛋白质内部结构改造的试验，几次尝试之后竟然成功了。这一思路后来被很多研究组复制，使一大批蛋白质分子进入结构生物学的研究范畴，为该领域作出了显著的贡献。

徐华强一直践行把创新药研做成科学工程的理念。他参与和主导的3个新药已进入临床试验阶段。他的团队充分利用蛋白结构辅助设计，发现可增强药物活性及降低药物副作用的作用位点，并应用到治疗脂肪性肝炎新药分子设计中。从靶点研究到药物设计，皆由徐华强团队及其合作团队完成。“中国要有引领世界级创新药研发的自信，只要我们的方向找对了，坚持做下去，就一定能成功。”他说。

## 无论失败多少次还要再战一回

2009年至2019年10年间，为了兼顾中美两边的实验室，徐华强无数次跨越重洋，在中国培养了30多名科研人员，并选派10余名科研人员出国交流并学成归来，多人担任科研院所的课题组长、生物医药公司的创始人及CEO，为中国生物医药的发展培养了高水平的人才梯队，极大提高了上海在原创新药靶点的结构与功能方面的研究水平。同时，他组建的中科院上海药物研究所靶靶中心、中科院受体结构与功能重点实验室，也已成为上海吸引和培养GPCR研究领军人才的摇篮。

前不久，徐华强的弟子庄友文入选了今年的“上海科技青年35人引领计划”，是最年轻的当选者。2014年，庄友文保送上海药物研究所硕博连读，在选择导师时一眼就“相中”了徐华强。不仅因为徐老师的名气，更重要的是他领衔的实验室正在解决GPCR信号传导这一生命科学的重大难题。我们的身体究竟是如何感知外部世界，并将这些信号“通知”到各个细胞？这一生命之谜充满了魅力，GPCR信号通路的多样性和复杂性，让探究之路虽然艰辛却也乐趣无穷。

“中国的GPCR结构药理学研究正处在高速发展期，很多人感觉我们论文发得很快、做起来很容易。事实上，这得益于我们前期构建良好的研究平台。徐老师带着我们为此付出了巨大努力，别人一天工作8—10小时，我们多数情况是15—17小时。”庄友文说。

多年老友许文青说，徐华强为了科研可以说“不疯魔不成活”：“他可以窝在实验室连续工作好几天，不眠不休不更衣、蓬头垢面。”

已经成长为上海药物所独立课题组组长的尹万超说，徐老师对他影响最深的是，遇到困难不气馁、不放弃，无论失败多少回还要再战一回的超强韧性。

国家行动计划发布

# 齐心协力 遏制耐药

本报记者 王美华

微生物耐药是目前全球公共健康领域面临的重大挑战。近日，国家卫健委联合教育部、科技部等13部门发布《遏制微生物耐药国家行动计划（2022—2025年）》（简称《行动计划》），既回应国际国内关切，又对包括细菌耐药在内的微生物耐药进行统筹考虑。

国家卫健委医政司管理处处张文宝介绍，《行动计划》根据当前的形势和问题，形成了8项主要任务：坚持预防为主，降低感染发生率；加强公众健康教育，提高耐药认识水平；加强培养培训，提高专业人员防控能力；强化行业监管，合理应用抗菌微生物药物；完善监测评价体系，为科学决策提供依据；加强相关药物器械的供应保障；加强微生物耐药防控的科技研发；广泛开展国际交流与合作。

国家卫健委医政司司长焦雅辉指出，合理使用抗菌微生物药物、延缓耐药是保护人民生命健康和促进经济可持续发展的必然要求，也是实施健康中国战略的必由之路。国家卫健委始终致力于抗菌微生物药物知识的宣传、普及，提高公众认知水平，呼吁社会各界齐心协力、遏制耐药。

焦雅辉介绍，多年来，在健全规章制度、完善技术规范、加强使用监测、开展专项整治和建立长效机制等方面，国家卫健委开展了大量的工作。我国临床使用抗菌药物的多项监测指标持续改善，细菌耐药形势整体稳中向好。中国的积极努力得到了国际社会的高度肯定和认可，在联合国大会、世界卫生大会及G20峰会等重要的国际会议上，中国都介绍和分享了相关的经验和做法。

农业农村部畜牧兽医局副局长陈光华表示，遏制动物源细菌耐药是推进人类健康事业的重要组成部分。近年来，全国畜牧兽医系统持续强化兽用抗菌药的综合治理，取得阶段性显著成效——

开展兽用抗菌药风险评估和安全再评价，陆续出台欧美沙星等抗菌药停用政策，自2021年全面停止使用促生长类抗菌药物。对标国际标准，构建实施“4G”（兽药GLP、兽药GCP、兽药GMP、兽药GSP）质量体系，确保研发、生产、经营各环节兽药质量。开展兽药质量监督抽检和风险监测，实施兽药产品二维码追溯管理，做到兽用抗菌药来源可查、去向可追。

督促指导养殖场户严格落实兽用处方药、休药期等安全用药规定，严禁超量、超期、超范围用药。实施年度兽药残留监控计划，持续开展“科学使用兽用抗菌药”公益接力宣教行动，以视频直播方式科普规范用药知识，直达养殖生产一线。

实施“十四五”全国兽用抗菌药使用减量行动方案。全国兽用抗菌药使用量折合纯量从2017年的4.18万吨下降到2021年的3.25万吨，降幅22.2%，动物产品单位产出所用抗菌药总量持续保持下降趋势。加强动物源细菌耐药性监测，实施年度监测计划，分析耐药现状，研判发展趋势，精准指导养殖用药。

“下一步，我们要织牢织密生物安全风险监测预警网络，快速感知识别微生物耐药性风险因素，不断加强兽用抗菌药综合治理，遏制动物源细菌耐药，提升养殖业绿色发展水平。”陈光华说。

## 2022北京·昌平生命科学国际论坛开幕 集聚全球创新要素 塑造开放创新生态

本报北京电（言宾）2022北京·昌平生命科学国际论坛日前开幕。与会者共同探讨了如何促进全球创新要素集聚流动，塑造开放创新生态圈，从而推动生命科学更好地造福人类健康等相关话题。

国家药品监督管理局副局长徐景和表示，当前，中国医药产业快速发展。北京作为全国生命健康基础研究和临床医疗资源最丰富的地区之一，集中发力于创新药、新医疗器械、大健康服务三大主攻方向，在新型疫苗、下一代抗体药物、细胞和基因治疗、国产高端医疗设备方面构筑领先优势，具有较强的竞争力。

本届论坛由北京市科委、中关村管委会以及北京市科协、昌平区政府共同举办，以“探索生命 共创未来”为主题，突出五个“聚焦”，呈现出五方面成效。

一是聚焦科技前沿，探索产业发展新路。瞄准全球科技创新范式加速变革的新趋势，围绕生物技术、数字技术两大核心驱动力，主论坛和各专题论坛从不同角度切入，邀请到国内外顶级科学家、审评审批机构和知名企业家、投资人等近百位行业“大咖”，通过主旨报告、主题演讲和圆桌对话，为新格局下推动医药健康产业发展带来前沿洞察和前瞻思路。

二是聚焦合作共赢，增强创新生态黏性。借助论坛的平台，政府部门、监管机构和学术界、企业界、医疗界、投资界代表齐聚一堂，围绕技术突破、器械研发、临床转化、金融赋能、监管科学等共同关注的话题展开互动、协同发展，进一步促进“政产学研医金介”深度融合、协同创新，营造更具活力和黏性的创新生态体系。

三是聚焦细分赛道，促成重大项目落地。昌平区在这次论坛上围绕医药健康产业前沿技术、医疗器械、美丽健康“三大赛道”，集中签约了国药、丹纳赫等26个重磅产业项目，未来5年预计实现总投资108亿元以上，累计营收不低于725亿元。同时，充分推介北京富集的创新要素、优质的发展空间、一流的营商环境，开展精准招商，扩大了北京医药健康产业朋友圈。

四是聚焦突破创新，展示重磅原创成果。论坛展览展示聚焦昌平生命科学领域创新要素，邀请38家行业重点企业参展，展览展示了60余件重磅产品。其中，国际国内首创产品占一半左右，着力展示企业技术及产品的原创性、突破性、突破性，充分体现区域强大的创新力和创造力。

五是聚焦开放共享，提升国际视野水平。论坛特别邀请了诺贝尔奖获得者等嘉宾，参展参会企业不仅有飞利浦、拜耳、阿斯利康、默克等世界500强跨国企业，也汇聚了百济神州、诺诚健华、华辉安健、品驰医疗等一批从北京走向世界的创新企业，努力打造一场具有国际水准和影响力的医药健康盛会。

## 浙江嘉善—— 开展心理健康关爱行动

本报电（陈得）随着社会经济飞速发展，工作生活竞争压力在不断增加，各社会群体的心理健康问题日益突出。对此，浙江省嘉善县近年来持续探索推进心理健康关爱行动，积极构建心理健康服务体系，打造各类活动阵地、创设多样服务载体，聘请12名国家级心理咨询专家和心理咨询师，实际运营165个心理健康关爱服务设施站点，为广大基层工作者提供“心”服务。

不久前，该县组织开展了“疫路同行·凝心聚力”系列活动，针对一线志愿者、工作人员负重、压力大等情况，全方位、多层次、多渠道开展心理健康关爱行动。该县依托“善美心灵”微信小程序，为一线工作者免费提供心理健康评测服务，同时充分发挥“向日葵心使”专业力量，畅通24小时心理救援热线，及时做好心理干预、减压释压。同时，该县还开发上线了心理健康关爱“向阳小屋”应用场景，设置心理咨询、心理测评、解忧小店、心灵驿站、心灵树洞、资讯小站等6个模块，为大家提供全方位“贴心”服务。



## 「长者食堂」欢乐多

本报电（庞革平、王钰）豆腐羹、蒸蛋羹、黄豆炖猪蹄……近日，广西壮族自治区贺州市首个“长者食堂”在贺州市老年大学正式开业。

近年来，贺州市加快推进养老民生工程，逐步完善养老服务体系，不断满足老年人日益增长的多样化养老服务需求，首家“长者食堂”的开业便是贺州市着力打造宜居寿城、织密养老服务网络的生动实践。

“长者食堂”面向全社会开放，主要供应午餐，三菜加一炖汤，有13元和16元两种套餐，60周岁以上贺州籍老人还可享受每餐减免3元的补贴。

为了保障营养均衡和满足老人的多样化需求，食堂邀请了专业营养师根据老年人营养需求和时令变化进行配餐，每日约供应10个菜品，每周更换菜谱，让老人吃得好吃不腻、吃出健康。

上图：在“长者食堂”用餐的老年人用手机拍摄美食。孔金华摄（人民视觉）  
右图：老年人点赞“长者食堂”。蓝淑娴摄（人民视觉）

