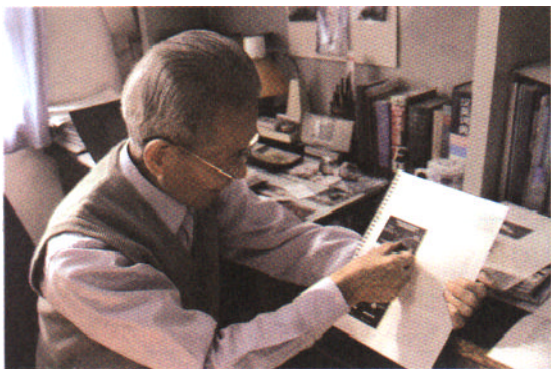


我仍是一名普通的科技工作者。我信奉一句座右铭,那就是:“开拓性的创新工作常与有远见和胆略的人伴行,毅力和奉献精神是科研人员的基本素质。”

——金国章



行走 “神经网络”里的人

——记神经药理学专家、中国科学院院士金国章

本刊记者 杨田

中药延胡索,多年生草本,蒴果条形。花期4月,果期5~6月。生于丘陵草地。主产浙江、江苏、山东。性温,味辛、苦。具有活血、利气、止痛之功效。就是这一味中药,却成就了运用现代科学技术研究中药领域的典范,也成就了一位毕生献身于药理学领域的七十多岁老科学家的梦想夙愿。在神经药理学专家、中国科学院院士金国章教授的主导下,中国科学院上海药物研究所的科研人员系统整理了延胡索的神经药理作用,证明其有效成分为罗通定(Rotundine,已成为药品,载于国家药典,并收入《药理学》教科书),为多巴胺(DA)受体阻滞剂。另外,金国章教授还在国际上开拓了四氢原小檗碱同类物(THPBs)作用于DA受体的研究领域,发现左旋千金藤啶碱(*l*-SPD)有新型药理作用。

自1952年毕业于浙江大学理学院药理学系,金国章教授在50余年的药理学研究生涯中历尽波折,仍一心追求,终至事业有成。而当面对着这位著名的神经药理学专家时,看到的却是一位清静平和的普通人。

不悔药理路,坎坎伐檀声

2002年4月4日,浙江大学迎来建校105周年盛大庆典,金国章教授作为老校友和知名学者被邀请到浙江大学湖滨校区的医学院,受到了师生的热烈欢迎。这是金国章教授自1952年毕业以来首次回母校,一别就五十载。这五十年,是中国历史恢宏写事和巨大变革的五十年,而对于金国章教授,则是人生韶华和艰辛奋斗工作的五十年。当我们瞩目现在的他时,看到的往往仅是辉煌的学术光环,而忽略一个人一生在此时间中的种种,可说是一种历史叙事的局限。

走学术之路,对于金国章教授来讲,可以作几个十余年之约,自1952年浙大毕业,进入中国科学院上海药物研究所工作,有幸地成为刚从美国归来的丁光生教授的第一位助手,开始他一生的药理学研究。1956年,又积极承担著名中药延胡索镇痛作用的有效组分及其神经药理学研究,这项任务正是中国科学院上海药物研究所第一任所长赵承嘏院士的长期渴望。自1928~1936年,赵所长陆续自延胡

索中分离获取10多种有明确化学结构和化学特性的结晶,却未能论证其中真正起镇痛作用的组分。在胥彬教授的领导下,这项研究工作一下就持续了10年。金国章教授出色地阐明了左旋四氢巴马汀(*l*-THP,或罗通定 Rotundine)是中药延胡索的主要有效成分,又找到千金藤属植物(*Stephania*)为它的新药源,并为临床验证所确认。1964年由中科院生物学部、国家化工部、卫生部在上海召开联合鉴定会议,确认此项工作的科学性和学术意义,后列入国家药典成为新药,载入药理学教本成为教学内容。*l*-THP研究成果被誉为新中国成立以来应用现代科学技术研究成功的第一个神经系统药物,也是中药科学整理成功的典范,因此获得国家新产品奖二等奖。金国章教授本人获得国庆10周年(1959年)去北京观礼的殊荣,坚定了他一生的人生走向。

此后,金国章教授开始集中思索两个后续研究中的学术问题。他发现*l*-THP的镇痛作用机制含有“镇静安定作用”,明显超越中医药记载。安定作用是上世纪60年代国际上神经药理的前沿课题,安定作用的药理本质是什么,它与镇痛作用有什么内在联系。他一直在思考这个新发现、新问题。原来上世纪60年代初,国际上发现具有安定药理作用的化合物仅有三种类型,*l*-THP是其中之一,是一个学术创新的问题,大家各自在探索中。然而,中国动荡时代的来临,加之科研人员很重视国家任务的责任感,使得年轻有成的金国章教授转换研究方向,开始接受国防研究任务,又在1972年参加针刺镇痛与神经递质作用关系原理的研究。这一过程延续到了1978年,整整14年时间,而他只是用了一句“很可惜”来概括,不禁令我们感慨一位学者对历史变化的大度、淡然和从容。但曾经走过那段岁月的人们,或会有比这淡淡笔触更加深刻百倍的体味,一个学者,一个毕生致力于自己深爱课题的人,不得不放弃或停顿,所意味的是无奈和几分痛苦。

1978年,“科学的春天”来到了,金国章教授重

归*l*-THP的研究,很快证明*l*-THP的安定作用属于DA受体阻滞剂的药理作用,它的镇痛作用与脑内阿片类受体无直接关系,但它的DA受体阻滞作用能增强内源性阿片系统功能,达到镇痛效果,对中药延胡索镇痛作用机制提出极佳的阐述。但对阐述安定作用的药理作用内涵已失去时机了。因为国际学者已于60年代证实安定作用即是DA受体功能被阻滞的表现,学术创新是只有第一,没有第二的。金国章教授在*l*-THP的研究领域并未止步,而是将*l*-THP与DA受体的作用关系为新起点,在国际上首先成功地开拓了四氢原小檗碱(THPBs)作用于DA受体的研究领域,所获得作用规律性,可为我国三种科属、数十种中药的化学组分合理应用提供科学依据;更重要的是从中发现,以左旋千金藤啶碱(*l*-SPD)为先导物的双羟基-THPBs具有新型的D₁激动-D₂阻滞的药理作用,这在国际上DA受体研究领域里,极富学术创新内涵,曾在国际著名的药理学刊物*TIPS*上发表,引人注目。金国章教授也因此获得国家自然科学三等奖(1991年),中国科学院自然科学奖(二等奖两次,1989年,1998年),上海市科学技术奖(自然科学,一等奖,2002年),以及何梁何利科学与技术进步奖(2002年)。

这一研究过程,持续了10余年,有几十位研究生届届相承,涉及多个学科领域,获得丰富的实验结果,翔实有力的结论。金国章教授在自述中称其为“自己科研生涯中最值得回忆的一幕”。时至今日,金国章教授仍在此领域孜孜不倦的工作着,对于*l*-SPD对DA受体亚型的药理作用特性与神经科学的关系,新近又有新的发现,不失时机地提出D₁激动-D₂阻滞双重作用与精神分裂症病因相匹配(matching)论点,并努力去验证它。金国章教授视探索未知是学者本色和义不容辞的责任。

永不停歇的学术探索

纵览金国章教授 50 余年的科研生涯,殊为不易。人生若静居专心,恐也无太多人能在纵贯一生的几个 10 余年中都获得重大成就,何况中间横亘国家的政治动荡年代。对于基础药理学领域而言,能够保持旺盛的精力,坚强的毅力和坚定的信念,尤其重要。

在早期的研究中,金国章教授因机遇而承担中药延胡索镇痛作用有效组分及其神经药理学研究,1978 年重新回到这一领域,之间相隔 10 余年,金国章教授却从未中断自己在此领域学术思路的延展。对于这一点,如果没有恒心和胆略是无法做到的。从中药延胡索有效组分的确定,到 *l*-THP 的安定作用的发现和镇痛机理研究;又到 *l*-SPD 对 DA 受体的双重作用的发现和机理研究,再到 *l*-SPD 双重作用匹配治疗的学术设想,每一阶段的研究相继取得成功,都源自金国章教授对于神经药理学领域的多年积累和积极思考的结果。

这一堪称科研的历史进程,从金国章教授所发表的国家自然科学基金项目学术专著《中药延胡索研究中的新发现》中一张科研工作的示意图,就可以看到全貌。其源头可以追溯到 1596 年明朝李时珍《本草纲目》中明确记载着中药延胡索的镇痛作用能“治一身上下诸痛,用之中的,妙不可言”;之后,是赵

承瑕从延胡索中化学分离,获得 13 种有明确化学结构和性质的生物碱(1928~1936);之后是由金国章、胥彬两教授证明左旋四氢巴马汀(*l*-THP)是延胡索镇痛主要有效成分(1956~1965);又是金国章教授开拓 THPBs 与 DA 受体神经药理作用的研究领域(1980~1990);金国章教授在国际上发现左旋千金藤啶碱(*l*-SPD)具有新型的 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用,并用翔实的论据证实这种作用机理(1991~1998);并由 *l*-SPD 拓宽为双羟基-THPBs 的双重药理作用特性。随着对 DA 受体药理学研究的逐步开展,这种双重作用新型药物应用的研究领域已从多方面展开,其发展前景直指与精神分裂症病因的匹配治疗、防治毒品成瘾,以及激活静息 TH 基因表达和帕金森病的防治等领域,开创新意。在这一历史进程中,许多杰出的科学家奉献了毕生精力,而其中,金国章教授无疑是值得浓墨重彩描述的一员,也是关键性的一员。

学术探索之路,取决于很多成功因素,但其中两点的重要性无可否认——领军人物的毅力和胆识、信念,以及在不同情况的年代中抓住宝贵的机遇。从中药延胡索为起点的 THPBs 科研之路,金国章教授为之付出的研究心血已得到充分认可。但为这一份事业而奉献几近毕生精力和生命韶华,在我们这位老科学家面前又表现平和淡定的面孔,只找到他的乐观和信心。他继续在思考着中医药现代化的路,他自己本人应该如何走?*l*-SPD 的 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用是从中药研究中发现的。还有中国早期的药理学家证明麻黄素具有内源性肾上腺素的药理功能,后来启迪西欧学者研究外源性类似物替代治疗,从而出现当今众多的、受体药物。这些创新性成果,其源头是中国的中药麻黄科学研究。看来,中药有效组分的化学结构是基础,求创新是关键。这又激发了他科学研究的激情。

l-SPD 的人生隐喻

在大段大段的阐述金国章教授学术生涯和学术

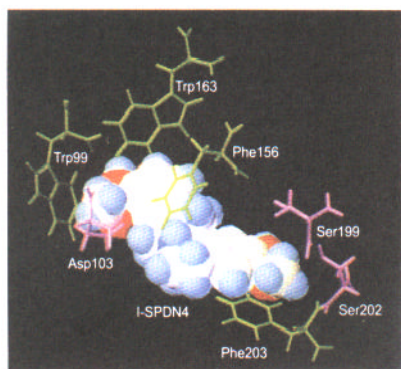


图 1. *l*-SPD 与 D_1 受体结合的示意图。

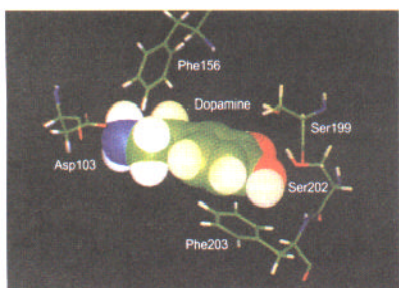



图 2. DA 与 D_1 受体结合的示意图。

成果之后,我们再看 I -SPD 的双重作用机理,心中感悟更多。 I -SPD 同步作用于不同的 DA 受体亚型,而产生相反特性的药理作用 (D_1 激动- D_2 阻滞)。对于这一点,似乎也证实金国章教授一生的一个隐喻。1943 年夏天,少年金国章因患病而求治于中医,因中药的药性过强而出现神经反应。因此失去一次入读著名中学的机会,却从此引起了金国章的一个强烈兴趣:我要研究中药的药理作用。这次意外机遇竟成为金国章从事神经药理研究的最初诱因。

及至进入中国科学院上海药物研究所工作,金国章教授更是执着于延胡索的系列研究工作,在 1964~1978 年间因客观原因中断此研究工作,失去继续研究 I -THP 安定作用的药理学机制的良机,却恰恰又是金国章教授按照构效关系的思维方式,开拓了 THPBs 作用于 DA 受体研究领域的开始。金国章教授在自述中戏称为“失之东隅,收之桑榆”。可以说历史“阻滞”了他的一个研究进程,却“激动”了他的另一个研究进程。

学术研究的漫长过程,往往为世人视为畏途和不可琢磨,其枯燥和艰辛,也往往被湮没于最后取得的辉煌中而被忽略了。而最后能攀登至颠峰的人,往往在早期的人生经历中就可能奠定了这一寂寞坎坷而执着追求,成为今后的成功因素。金国章教授出生于浙江中部的农村,在其自述中,这里“民风淳朴,人民勤劳,一年四季生息劳动……享受着‘田园风光’和‘农家乐’的生活”。少年金国章就是在这样的环境中,“熟悉农业生产技能,并与家庭社会全方位沟通”,同

时“培养了爱劳动的精神意志”金国章深情回忆说:“这些农家活的汗水培养了我吃苦耐劳、坚忍不拔的毅力和坚强的意志,同时青少年时代亲身体验的‘田园风光’和‘农家乐’的生活内涵,赋予我对今后科研工作执着追求和乐于奉献的精神财富。”一种朴素的艰辛的生活经历,使金国章安贫乐道,而轻物欲享受和对于诸多诱惑性“机遇”的选择,始终坚持在一个领域,并以最朴素的生命原动力“激动”着他一步一步走向成功。他在上世纪 90 年代初就向研究生们谆谆阐述“安贫乐道、志在前程、为国争光”,成为课题组名言,也是他自己一生的写照,也深深地影响着学子的心灵,如今他们已成为教授和部门或学校的领导了。

套用 I -SPD 双重作用这一药理学的机理,仅仅是一种形式,以表述我们在面对这位科学家时,除感受其学术方面的震撼之外,获得的种种不可言述的感动。无论辉煌和桂冠有多少,金国章教授几十年始终坚守在上海太原路一幢不起眼的房子——这里是他的办公室——约 10 多平方米的空间里摆满了各类文稿、书籍。金教授朴素温和,微笑亲切,看上去比实际年龄年轻多了,平和中不掩学者的清逸。他告诉我们:“当前最重要的问题是要阐明 I -SPD 的 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用在神经科学中的特殊作用,可视它为探针,揭示与帕金森症、精神分裂症以及毒品成瘾的作用关系。但这还是一个悬念,正是我现在做的。”就是这样一位学者,一生都在孜孜以求,设想,求证,阐明…… 

下期快讯

心血管疾病治疗专题 ——心血管疾病每年夺走 1 200 万人的生命,接近世界人口总死亡的 1/4,是人类健康的头号大敌。血栓、高血压、高血脂等疾病的患者群也从老年人向中青年发展,如何有效的降脂通栓更成为人们热切关注的话题。

内分泌疾病治疗专题 ——随着人们生活水平的日益提高,糖尿病、肥胖症等内分泌疾病的发病率越来越高,甲状腺疾病病因也由过去的食物缺碘转为现今多由自体免疫引起。下期我们将邀请相关专家就特殊人群的甲状腺疾病治疗、糖尿病、肥胖症的药物治理等方面进行探讨。