

## 汗水 机遇 理念

◆ 金国章

时光匆匆，转眼间人生已经走过八十载。我的科学人生，与同辈科学工作者相比，可能起步早，但走得慢。区区成果只代表过去。正如苏东坡所言，个人作用“渺沧海之一粟”，而人民事业“羡长江之无穷”。

回顾自己50多年研究四氢原小檗碱同类似物(THPBs)的科学生涯，可总结为：完成一个中药的科学研究范例、开拓一个研究领域、发现一种新型药理作用、提出“匹配治疗”的学术设想均已列入《中药延胡索研究中的新发现》学术专著中。为此，自己曾总结为“勤思豁达明理念，笃志力行促发展，探索开拓求创新”；也用“汗水、理念、机遇”来概括自己科学生涯的一个侧面。汗水表示辛勤劳动的一种精神意志；理念指科研思路的具体演绎，从模糊到清晰，成为一个追求目标和工作理念。机遇指客观所赋予的良机，也要依靠自己的智慧抓住它。

### 作者简历

金国章 药理学家。1927年生于浙江永康。1952年毕业于浙江大学理学院药理学系。中国科学院上海药物研究所研究员。2001年当选为中国科学院院士。



1999年，金国章(中)与获得博士学位的丁允闯(左一)、胡江元(左二)、唐放鸣(右二)、朱子涛(右一)合影

### 最重要的机遇，中药研究的成功范例

上世纪50年代，老师们和国内药理学著名教授来杭授课时，津津乐道神经系统药物的作用机制，生动有趣，深深打动我的心灵，把自己带入研究神经药理的梦想中。

青少年时代在农村生活的特殊机遇，使我萌发了一个朦胧的想法：我想研究中药的药理作用。1947年夏季高中毕业，报考浙江大学时，见到理学院设有药理学系，使我兴奋不已。当时的药理学是一门新兴学科，被人们寄予无限期望。该系办学宗旨是培养研究型的科研人才，以阐明药物作用原理为主要目标，学制5年。有幸被录取后，我又选择了药理学专业，为实现自己的梦想作了第一步准备。

1952年我大学毕业后，被分配到中国科学院上海药物研究所工作。该所位于上海市岳阳路的中科院园区，环境宁静，学术气氛浓厚，有多学科的许多名师。由于新中国要发展科学事业，药物研究所正在创建药理学实验室，需要科研人员。我有幸成为刚从美国回来报效祖国的丁光生教授的第一位助手。这是我的一个机遇，丁光生教授将我引进了药理学研究大门。1956年我又有机会，在从苏联回来报效祖国的肖彬教授指导下，承担著名镇痛中药延胡索有效组分的药理学研究。从此，步入神经药理学研究领域。

这项任务是所长赵承燾学部委员(院士)的长期渴望。他从1928年到1936年，经过艰辛的科研工作，分离获得10多种生物碱结晶品，并明确了它们的化学特性和化学结构。但是，哪些是有效成分，却缺乏系统性的科学论据，难以确定它们与镇痛效能的关系。希望通过这项工作解决这个学术问题。

经过8年多的精心研究和艰苦工作，阐明了1-THP是中药延胡索镇痛作用的主要有效成分，又找到新的药源罗通定，均被临床验证所确认。1-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，也是科学整理中药取得成功的一个范例。后成为新药，列入国家药典，载入药理学教本中，沿用至今。

这是我生平最重要的机遇。该项工作曾作为建国十周年国庆献礼项目，我本人有幸参加首都的国庆观礼系列活动。这对年轻的我起到了极大的鼓舞作用，坚定了我一生的走向，激励了我对科研的追求。

### 学习和科研都要“知其然，知其所以然”

1978年“科学的春天”来到了。我慎重权衡学术发展趋势和自己的工作优势，决定回归研究1-THP的安定作用机制。

实际工作的锻炼，使我的学术思路大有长进。1960年至1964年，我思索着两个重要的学术问题，可主导工作发展，提升学术水平。一是，我发现1-THP具有明显的“安定作用”，超越了中医药文献所有记载，也超越麻醉性镇痛剂吗啡的药理作用范畴，其本质又是什么？二是，1-THP镇痛作用性质显然不同于人们熟知的镇痛剂吗啡，那么1-THP的作用机制又是什么？这两者就是我今后想要回答的学术问题。

安定剂是上世纪五六十年代的前沿问题，是研究的新方向。氯丙嗪是第一个安定剂，是国际上化学治疗精神分裂症的起始点。然而，安定作用仅是表现现象，而不是它的神经药理作用机制。那么什么是安定剂的真正作用机制呢？当时国际上尚未有多巴胺受体的概念，正是当时国际神经药理学界探索的重要课题，我也在执著地探索中。

当时具有安定作用的药物，在国际上仅发现三种类型，1-THP是其中的一类。这意味着，研究1-THP的安定作用机制，可以参与国际学术水平的竞争，是一个好机遇，能培养学术上竞争的胆略，反映年轻人的初生牛犊不怕虎的雄心壮志。不过很可惜，我中途必须停顿，接受国

家更需要我完成的任务。时间一晃就是10多年，那时正是我年富力强的科研黄金时代。

1978年“科学的春天”来到了。我慎重权衡学术发展趋势和自己的工作优势，决定回归研究1-THP的安定作用机制。我特别珍惜这次机遇，经过研究顺利地证明1-THP安定作用的实质就是多巴胺受体阻滞剂的作用。但是这个晚了10多年的结论与国际上其他科学家已阐明的安定作用机制的论点相符合。

常言道，科学创新只有第一，没有第二。然而，从另一个角度看，1-THP的多巴胺受体阻滞作用对科学整理中药延胡索的神经药理，具有关键性的意义，使它融入国际上多巴胺研究领域，成为发展、提高和再创良机的新起点。我从中看清了重要的意义，真是“失之东隅，收之桑榆”，这是科研工作中的乐事。

这项意外的“桑榆”工作有三个重要意义：首先，回答了1-THP的镇痛机理是由于它阻滞了脑内的多巴胺受体，通过下丘脑，增强内源性阿片肽的功能，并阻止痛觉信号从脊髓上传入脑，双管齐下，发挥1-THP的镇痛效应，作用温和，又不引起成瘾性的优点；其次，中药科学研究的核心理念，明确有效组分的化学结构，1-THP具备了条件；第三，研究1-THP安定作用的本质，使科学思维获得一次升华，即第一次实践了“知其然，还要知其所以然”科学思维。这种思维，类似于西方学者对待科研问题常要问“为什么要做，怎么做，什么时候做”，成为我指导今后科研的工作理念。

我为什么能这样执著追求1-THP的作用机制呢？这是早年受到一位著名教授的指点——“药物作用的机制指导作用，往往会超过具体药物，影响面更广，时间更久，作用更深远”。它对我有极大的启迪效果，其意义是不可估量的。

双重作用。这是一种新型的药理作用，恰与当前精神分裂症病因新论点相吻合，是第一个双重作用的安定剂，为抗精神病药物研究指出了发展的新方向。

经分子药理学研究，金国章提出1-SPD与D1受体相互作用的拓扑图，并证实双羟基-THPBs是目前国际上独有双重作用特性的类型物，其中一个新化合物获得国家发明专利。

### 相关链接

### 逻辑思维与科研新发现

发现左旋千金藤碱(1-SPD)，是特定试验条件下偶然发现的，令人惊奇而后兴奋，真是“踏破铁鞋无觅处”。

以1-THP的作用为源头，与化学家合作，开展构效关系研究(1981年)，成功地开拓了四氢原小檗碱同类似物(THPBs)作用于多巴胺受体的研究领域。从X光衍射和量子化学计算，确定THPBs左旋体的立体结构，并提出它们与多巴胺受体相结合的拓扑图。所中获得的作用规律性，可为我国数十种中药的合理应用提供科学依据。1987年，在国际上首次报道，从天然产物THPBs中发现多巴胺受体阻滞剂，后获得法国和加拿大同行科学家证实和支持。

更有意义的是，从中发现左旋千金藤碱(1-SPD)对多巴胺受体既有激动又有阻滞的新型药理作用，曾暂称为“兼容作用”。这是特定试验条件下的偶然发现，令人惊奇而兴奋，应验了“新现象常在偶然中发现”的科学名言。但要搞清机理，却是相当困难的，国际学术会议交流中的许多权威学者也认为这是棘手而有意义的学术问题。我需要再一次遵循“知其然，还要知其所以然”的科学思维，从这种现象着手，搞清事物的作用本质。这一现象成为我再次实践科学思维的良机，为我提供了继续探索的空间。

我对1-SPD的这种“兼容作用”曾提出三个学术假设，应用神经药理、神经生化、电药理、神经形态以及分子生物学的多学科知识和技术，从整体水平，细胞分子水平的不同层次20多种试验后，确认1-SPD是D1受体激动-D2受体阻滞的双重作用，这是一种从来没有被报道

过的新型药理作用。1-SPD双重作用的发现标志着工作的新发展，如何阐明它与生理功能的关系，又是一个要探索的重要问题。

1-SPD是先导物，新合成的双羟基-THPBs同类似物，也具有相似的双重作用特性。双羟基-THPBs的双重作用与众多安定剂最不相同的作用特点就是伴有D1激动作用，并证明它是一个优点。它的D1激动作用与治疗精神分裂症阴性症状相联系，它的D2阻滞作用与治疗阳性症状相联系。

当时国际上刚提出精神分裂症的病因是由于脑区的多巴胺功能不平衡的学术论点。1-SPD的D1受体激动-D2受体阻滞双重作用正好与病人的病因相匹配。1-SPD的匹配治疗的学术假设由此诞生。并在临床上获得初步证实，而后发表，公之于世，它的新颖性引起了国际同行们的极大关注。不过，要让1-SPD成为治疗药物，还有许多工作要做。

### 安贫乐道，志在前方，为国争光

常言说：“激情出诗篇，宁静出科学”，“宁静致远”就是最能代表安贫乐道的用意。

回顾自己年轻时代走进神经药理的科研领域，受益于岳阳路园区的众多神经生物学专家和前辈的熏陶，和国内神经药理学前辈教授的指点，还与国际名流的学术交流，在20世纪的“神经递质-受体学说”中成长起来。“物换星移几度秋”，使自己成为指导老师，能带领年轻人冲向多巴胺的科学前沿。

培养研究生是一件大事，培养他们的素质显得尤为重要。为了避免他们被某些拜金思潮误导，我在1992年提出其她词《安贫乐道，志在前方，为国争光》。首先要求研究生自己仔细深思“志在前方”，各人要着眼于自己今后的发展，现在则必须要“安贫乐道”。这是在目前的艰苦条件下，只有排除外界“一切为钱”的思潮，孜孜以求地进行科研工作，塑造科研素质，才能实现自己的理想，发挥自己的作用。

其她词是一种精神力量，可以充实和改变人的生活理念，自我教育，自我提高。安贫、前程和争光的内涵，决定于不同时代背景和各自的不同理解。前程是每个人自己确定的目标和人生走向；为国争光是目的，为国家作贡献是一种社会责任。因此，其她词反映每个人的人生三部曲，同样适用于我自己。

既希望“青出于蓝”，又希望“胜于蓝”。唐代著名文学家、政治家韩愈的“师说”一文指出：“弟子不必不如师，师不必贤于弟子。闻道有先后，术业有专攻，如是而已”。师与生就是这种辩证关系。如今，这批研究生还怀念着许多当年的情景，他们在国内外工作均取得了显著成效。

我的科学人生只代表过去，并且真的非常非常渺小，一生的拼搏和成绩也好像是一滴小雨点。我生长在钱塘江支流的源头处，由此联想到一滴小雨点流入小溪，汇入江河，最终归于大海。这个大海就是祖国和人民的事业。正如苏东坡所言，个人作用“渺沧海之一粟”，而人民事业犹如“羡长江之无穷”。我的成绩只是一滴雨点而已。