

深切悼念金国章先生

我国著名神经药理学家、中国共产党党员、中国科学院院士、中国科学院上海药物研究所研究员金国章先生，于 2019 年 1 月 29 日 16 时 30 分永远地离开了我们，享年 92 岁。惊悉这一噩耗，令我们非常悲痛。

金国章院士生于 1927 年 6 月 6 日，浙江永康前渡金村人。1947 年，考入浙江大学理学院药学系。1952 年，服从国家分配到中国科学院上海药物研究所工作。1986 年，晋升为研究所研究员。同年 6 月，加入中国共产党。1979 年至 1997 年，任中国科学院上海药物研究所学术委员会委员。2001 年，当选为中国科学院院士。曾任中国药理学会常务理事、理事，中国药理学会神经药理专业委员会副主任、主任，上海药理和毒理学会常务理事。

金国章先生是我国著名神经药理学家，是我国从事脑内多巴胺药理学研究的先驱和这一领域最有成就的学者之一。他一生钟爱药理事业，数十年坚持神经递质和多巴胺（DA）受体作用研究，取得多项原创性研究成果，他的科研生涯立足于国内，创新源头在中国，被誉为研究中国传统医药的“典范”。

金国章先生系统研究中药延胡索的药理作用，证实左旋四氢巴马汀（*l*-THP，即罗通定）是其中的主要有效成分；证实 *l*-THP 有镇痛作用，还发现它具有安定作用，是第一个天然的 DA 受体阻滞剂。该药已载入国家药典，并收入《药理学》多个版本教材，沿用至今 40 多年，为中药现代化提供了成功的范例。

金国章先生以 *L*-THP 的安定作用为源头，在国际上率先开拓了四氢原小檗碱同类物（THPBs）作用于 DA 受体的研究领域，确立了两个创新发现：发现左旋千金藤啶碱（*L*-SPD）具有 D1 激动 D2 阻滞双重作用，发现以 *L*-THP 为代表的镇痛作用新机制；并提出了两个学术假说：一是左旋千金藤啶碱匹配治疗精神分裂症；二是延胡索乙素对脑内阿片系统具有“内稳态”调控作用，为精神分裂症和帕金森氏症治疗药物的研发奠定了药理基础。经分子药理学研究，提出 *L*-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结构类似物，其中一个新化合物获得国家发明专利。他基于多年研究成果积累，撰写了《脑内多巴胺的生物学》、《中药延胡索研究中的新发现》和《脑内多巴胺》等学术著作，为我国神经精神系统疾病治疗药物研究作出杰出贡献。

这些成就富有系统性、创新性和中国特色，记录了金先生数十年辛勤探索的足迹。金国章先生曾获众多荣誉和奖励，包括 1959 年作为科技界代表随上海观礼代表团赴京参加建国 10 周年国庆大典、1964 年国家工业新产品二等奖、1980 年国家教委科技进步二等奖、1980 年中科院科技成果二等奖、1989 年及 1998 年分获中科院自然科学二等奖、1991 年国家自然科学三等奖、2002 年何梁何利基金科学与技术进步（医学药学）奖、2004 年中国药学会发展奖和地奥药学会科学技术奖（中药奖）一等奖等。

金国章先生一生不忘科技报国初心，牢记创新为民使命，将对祖国的忠诚、对人民的热爱、对科学的执着追求，融入到神经药理科

学事业及人才培养工作中。他淡泊名利，志存高远，曾书写“安贫乐道、志在前程、为国争光”与师生共勉；他虚怀若谷、辛勤耕耘，为我国科学和教育事业鞠躬尽瘁，为后人树立了光辉榜样。

金国章先生常用“汗水、机遇、信念”来概括他的科研生涯，让我们以此来回顾金国章先生用汗水铸就的科研人生。

一、“汗水、机遇、理念”

金国章于1927年6月6日出生于浙江永康前渡金村的一个耕读之家。家乡“半耕半读”蔚然成风，知书明理的父亲和贤惠持家的母亲，让金国章懂得待人接物、为人处事之道，培养了他“温、良、恭、俭、让”的美德。金国章在少年读书上学期间，参与了大量的农活劳作。夏秋之际的抢收抢种需要汗流浹背的辛勤劳作，让他深深体会到丰收的快乐与辛勤劳作的汗水是紧密相联的。田间地头的劳作赋予他积极乐观的心态和坚韧不拔的意志，这与他成年后从事的科研工作有异曲同工之处。这笔精神财富铸就他坚强的科研意志力，在科研工作中表现出执着追求和锲而不舍的奉献精神。

青少年时代的一场持续数月的副伤寒疾病，在金国章心里种下了从事药理学研究的信念。1947年夏季他考上浙江大学后，兴奋地选择了理学院的药学系。当时的药学研究是一门新兴学科，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。尽管当时浙江大学刚从内地回迁杭州，教职人员以及实验教学设备也不齐全，当时的系主任孙宗彭教授高瞻

远瞩，邀请了很多著名学者为学生授课，如，张昌绍教授、张耀德教授等神经药理学先驱。在浙大五年的紧张而又高强度学习，开拓了金国章的学术视野，为实现他的药理学梦想作了第一步准备。

1952 年大学毕业后，金国章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。金国章成为刚从美国回来报效祖国的丁光生教授的第一位助手。丁光生教授在上海药物所创建了药理学科，引领金国章迈进了药理学研究大门。1956 年在从苏联回来报效祖国的胥彬教授指导下，金国章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。

阐明延胡索镇痛的有效组分是所长赵承嘏学部委员（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。希望通过这项研究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，金国章和胥斌教授阐明了 *l*-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。*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，载入药理学教科书中，沿用至今。

这项工作曾作为建国十周年国庆献礼项目，金国章幸运地参加了首都的国庆观礼系列活动。金国章先生深情地回忆：“当火车缓缓北去，看到祖国的大好河山，内心非常激动，心里充满了报效祖国的豪情。”这对年轻的金国章起到了极大的鼓舞作用，坚定了他一生的走向，激励了对科研事业的执着追求。

金国章先生曾多次提到，分配到上海药物所工作，得遇良师益友，是他人生中最重要机遇。金先生对上海药物所的感情至深。在他人生最后的弥留时刻，他对前来探望的蒋华良所长说的最多的话仍是：“一定要把药物所发展好。”

二、科研工作要“知其然，知其所以然”

左旋延胡乙素（*l*-THP）获批成为镇痛新药后，该药的新颖作用仍然萦绕在金国章的心头。金国章先生通过大量的大鼠、犬和猴的动物实验，发现它不是抗炎镇痛药；不同于吗啡镇痛，无成瘾性；有助眠作用，但不是催眠药；最终确定 *l*-THP 具有明显的“安定作用”，这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，其实质又是什么？

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点。然而，安定作用仅是表观现象，而不是它的神经药理作用机制。那么安定剂的真正作用机制是什么呢？当时国际上还没有多巴胺受体的概念，安

定剂是当时国际神经药理学家探索的重要课题。金国章向张昌绍教授请教左旋延胡索乙素（*l*-THP）安定的作用机制问题，张昌绍教授给予金国章一个哲理性指点：“药物作用机制的指导作用，往往会超过具体药物本身，影响面更大，时间更持久，作用意义更深远”。大师传道受业解惑的金玉良言，日后形成了金国章自己的科研理念和科研思维。科研工作要“知其然，知其所以然”。

令人可惜的是，接下来金国章必须接受新的国防任务，国家有更重要的工作需要他去完成。时间一晃就是 14 年，那时正是他年富力强的科研黄金时代。

1978 年“科学的春天”来到了。尽管金国章在国防任务和针刺麻醉领域都取得了很好的成绩，对于当时学术热点，如谷氨酸、乙酰胆碱、肾上腺素受体等也有很好的研究基础。在“鱼”与“熊掌”不可兼得的情况下，科研工作要“有所为，有所不为”。经过慎重权衡学术发展趋势和自己的工作优势，金国章决定回归研究 *l*-THP 的安定作用机制。经过研究较顺利地证明 *l*-THP 安定作用的实质就是多巴胺受体阻滞剂的作用。*l*-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。

金国章先生风趣地把 *l*-THP 作用机制的研究成果称为“失之东隅，收之桑榆”，这是科研工作中的乐事。

今天看来这项意外的“桑榆”工作有三个重要意义：首先，回答了 *l*-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 *l*-THP 的镇痛效应；具有作用温和，又不引起成瘾性的优点。其次，中药科学研究的核心是，明确有效组分的化学结构，*l*-THP 具备了明确的结构与功能的构效关系，这为上海药物所现在的多个临床获批的新药提供了最有价值的先导化合物，奠定了理论基础。第三，通过研究 *l*-THP 安定作用的本质，金国章先生提出了一个重要学术假说，即：*l*-THP 通过增强内啡肽，作用于第三脑室和大脑导水管周围中央灰质，这与邹刚和张昌绍教授关于吗啡镇痛的机制有异曲同工之妙，为镇痛和戒毒开拓了新的研究方向。这也是“知其然，还要知其所以然”科学思维的最佳实践。

三、 开拓创新需要勇气和胆识

金国章以 *l*-THP 的作用为源头，与药物化学家嵇汝运、陈凯先、蒋华良院士合作，开展构效关系研究，成功地开拓了四氢原小檗碱同类物（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啶碱 (*l*-SPD) 对多巴胺受体

既有激动又有阻滞的新型药理作用，曾称为“兼容作用”。这是特定试验条件下的偶然发现，应验了“新现象常在偶然中发现”的科学名言。最初是发现不同的研究生做出的实验结果不一致，简单地讲，是初次给药和再次给药的结果不一样。对此，金国章先生没有忽视这一现象，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。经过历时 8 年的研究，明确了 *l*-SPD 对多巴胺 D2 受体是阻滞作用，但是对 D1 受体的激动作用需要受体超敏的情况下，才能表现出药效。这是在国际上没有人提出过的首次发现，金国章审慎称之为“兼容作用”，于 1987 年以综述发表在著名药理学杂志 *Trends in Pharmacology*。

金国章先生对 *l*-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、神经环路、细胞分子水平的不同层次 20 多种试验后，确证 *l*-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。*l*-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。

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。*l*-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。*l*-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，而后在 *Trend in Pharmacology* 发表综述，公之于世，它的新颖性引起了国际同行们的极大关注。

金国章先生在 20 多年前提出了“匹配治疗”的观点，是基于对实验结果和临床效果的观察与深入思考。随后的 20 年里，在学术界逐步接受了多靶点匹配治疗的观点，也被国际制药界所模仿。但是在 20 多年前，学术界和制药界相信“单靶点、高亲和”的策略；在随后的是 10 年里，发现神经系统药物往往具有多靶点的特征。可是对于研发新药，如何选择多靶点和优化组合多靶点，仍然没有定论，甚至是迷茫的。最近 10 年里美国 FDA 陆续上市的抗精神分裂药物，都是多靶点的药物，基本符合金先生提出的“匹配治疗”观点。金国章先生在 80 年代初期率先开创 *l*-THP 作用于多巴胺领域的研究，到提出匹配治疗的观点和具体策略，不仅需要深入的研究和思考，同样更需要极大的勇气和胆识，真可谓是“大智大勇”。更难能可贵的，匹配治疗的思路不仅针对抗精神分裂症，对于抗抑郁焦虑及抗帕金森氏症也有重要的指导意义。

四、安贫乐道，为国争光

常言说：“激情出诗篇，宁静出科学”。所谓“宁静致远”，金先生能够有如此深刻的学术发现，跟他的“安贫乐道，为国争光”人生理念是分不开的。

在解放前战乱年代成长起来的金国章，“爱国救亡，匹夫之责”深入骨髓，且知行合一。最初是来自于他成长中老师们对他耳濡目染教育。小学时，放学后高唱爱国歌曲的熏陶；中学时“读书不忘救国，救国不忘读书”的教导；学识渊博、治学严谨，立志“科学救国，教

育救国”的金华高中胡步蟾校长，面对敌伪威逼诱惑，威武不屈的言行令金国章仰止；多才多艺，人穷志不穷、乐观贤达的廖念怡老师也深受金国章尊崇。浙江大学竺可桢校长提出“求是”校训更是伴随了金国章先生一生的严谨治学。到上海药物所参加工作后，得遇良师益友是金国章先生人生中最重要的一次机遇。上海药物所的很多科学名家，都是谦谦君子，两袖清风，严谨治学，勇于创新，这也是上海药物所的优良传统。初战告捷，参加国庆十周年观礼的殊荣，更是激发了金国章先生为国争光的人生志向。但是他不在乎个人的际遇，不坠青云之志，仍然潜心搞研究，在国防任务中也取得了很好的成绩。改革开放之初，名利思想泛滥，金国章则及时提出“安贫乐道、志在前程、为国争光”与课题组师生共勉。即使当了院士，金先生也从没有“赚钱”、“圈钱”的概念，他婉拒了很多高薪的兼职邀请。对唯一的兼职，他也是主动要求不拿工资，而是把经费用于科研。

金国章先生不在乎个人利益得失，心怀国家和事业。他常说，个人作用是“沧海之一粟”，而人民事业犹如“长江之无穷”。早在80年代初期，金国章先生去法国做访问学者，当时流行回国带些家用电器。他回国时带回来的是实验工具、药品和详细的实验笔记，还专门买回来一台的（-20℃）冰箱，是用于实验室的，当时在国内没有。三十多年过去了，至今这台冰箱仍在实验室正常运转，这也是个奇迹。即使在今天，面对科研人员创业的热潮，金先生的态度仍然是：“我们做研究，把机制搞清楚，东西做出来，开发的事情交给药厂”。话说他们的第一个新药转让给药厂，回报是每人一个纪念茶杯。安贫

乐道，才能宁静致远，“有所为，有所不为”是金国章先生科研和人生的准则。

金先生的一生是非常勤奋的，他的家离单位很近，晚饭后会继续去实验室工作。从早 8 点到晚上 10 点，无论是节假日、生日甚至过年时，他都会出现在实验室。别人可能觉得他很辛苦，但是他自己不觉得苦，甚至比较享受工作的状态。他经常说，“知之者不如好之者，好之者不如乐之者”。金先生的工作节奏是比较从容的，不是疾风暴雨那种。比如，写文章写书是工作量很大的任务，尤其在他 80 多岁高龄时，看似是难以完成的事情。他每天坚持写一部分，看起来节奏不是很快，但是两周下来，就基本写完一章了，几个月后一本书就基本成型了，实际上效率相当高。金先生几乎从不抱怨，跟他接触多了，也会受到很好的正面影响，心情也会变得更加乐观从容。“欲速则不达”，勤奋忘我，收获与汗水并行，才会乐而忘忧，这是金先生言传身教的最重要一课。

五、为人师表，厚德载物

金国章先生一生治学严谨，非常勤奋；追求原创性研究，对科学事业有着坚韧不拔的精神和执着追求的勇气，这些优秀的品质给他的学生和同事都留下了深刻的印象。金国章先生一贯淡泊名利，从不计较个人得失；一贯待人平易，从不摆大科学家的架子。他把个人比作“沧海之一粟”，把祖国和人民的事业喻为“长江之无穷”，把成就归结为团队的共同成果。1992 年他给全组科研人员提出了“安贫乐

道，志在前前程，为国争光”的共勉词，2003 年又提出“勤思豁达明理念，笃志力行促发展，探索开拓求创新”的科研理念，他的教诲已成为海内外弟子们的永远座右铭。

金国章先生培养研究生 38 人，一人获得中国科协第二届（1990 年）青年科技奖、一人获得中科院院长特别奖（1993 年），开创上海药物所先河，还有多人获得中国科学院院长奖学金。在几十年的科研和教学生涯中，金先生记得他教过的每一个学生，清楚每一个学生的专长。与学生交流思想，互相启发是金先生最开心的事情。学生的智慧光芒如繁星点点，拓展了“*I-THP*”的研究方向。曾在 Yale 大学 Bunney BS. 教授实验室攻读 Ph.D. 学位的硕士生施卫星，开创 DA 神经元放电与低频振荡的研究，现在美国任教；博士生乐卫东在美国 Baylor 医学院取得终身教授职位后，毅然回国工作，曾任瑞金医院生物医学研究所执行所长，上海交大医学院数字医学研究院院长，现在担任大连医科大学附属第一医院副院长，中组部创新特聘专家；乐卫东教授连续多年入选华人神经科学家论文高引用学者的前三名，如今也是著作等身，桃李满天下。金先生的早期博士生胡刚，目前已是全国政协常委、江苏省政协副主席、南京中医药大学校长、中国神经专委会主任委员。在金先生悉心指导下，金国章课题组大家庭人才辈出，邹灵龙、胡江元、张雪翔、朱子涛、刘健等许多弟子在国内外各大制药公司及科研单位都已身居要职，有很好的发展，科技英才广布海内外。他相信，唯有众人智慧的积累，科学的思想才能开枝散叶，郁郁葱葱。

金先生一生虚怀若谷、安贫乐道、宽厚待人，对青年科研工作者不吝指引和扶持，堪称是科学家的表率 and 科研工作者的楷模。金先生对于合作者和初学者都是持开放包容、坦诚合作的态度，与国内外很多单位和同行建立了广泛的科研合作，极大地推动了科研发展。金先生的研究体系包括了递质受体、信号通路、神经环路和整体药效的综合药理体系，对于初学者是有很困难。金国章先生往往会图文并茂的耐心地讲几个小时，并且还会三番五次的反复讲，直到对方基本听明白。而且金先生还会赠送药品和书籍文献，令人非常感动。向金先生请教问题，他会及时指出问题的关键，并耐心地往更高更大的方向引导青年学者思考。在必要的时候，金先生也会明确指出“有所为，有所不为”，有些研究方向意义不大，应该把时间精力投入到更重要的课题中。金国章先生在国内外的学术追随者很多，每次学术会议交流，大家都会对金先生的人品和学问倍加赞誉。金国章先生深邃的学术思想、严谨的学术精神、谦逊的品格和人格魅力值得我们敬仰、继承和发扬光大。有一批像金先生一样把毕生精力献身给科学研究的科学家，我们的事业才得以发展壮大，才得以形成“求实、创新、协作、奉献”的良好风气。

金国章先生常说，他选择研究延胡索乙素（*I*-THP）的一个重要原因，是为了实现我国现代中药研究先驱赵承嘏院士的毕生愿望。在延胡索研究历程中，如果说李时珍是接力跑中的第一人，那么赵承嘏先生是接力第二棒的人，他自己则是站两位巨人肩上的人，奋力跑好“第三棒”是他的职责。金国章没有辜负赵承嘏先生的期望，他稳稳

握住“接力棒”，奋勇向着中药现代化研究之梦奔跑，在延胡索研究中取得一系列成果，并开创四氢原小檗碱同类物（THPBs）的多巴胺（DA）神经药理研究新领域。如今接力棒仍在延续，在金先生的研究基础上，经过结构优化和研究，上海药物所已经有两个新药获批临床，正在开展临床研究。

笔者有幸在金先生最后七年聆听先生的教诲，继承金先生的学术研究。基本上每月都会和金先生交流，我们在1-SPD抗抑郁的研究也取得了新进展。聆听金先生的教诲，尤其在倍感压力时，不仅学术思路更加明确，连心情也会豁然开朗起来。2019年元旦跟金先生面谈，金先生已经很虚弱了，仍然谈了一个多小时，他强调了防止毒品复吸的研究，提到了编写新版《脑内多巴胺》的要求。一直以来，金先生是指路的明灯，智慧的源泉。如今，先生突然乘鹤西去，学生有疑难可问谁？

李扬， 于2019年2月13日