

祝贺科学研究中药延胡索的奠基人

赵承嘏院士 130 周年诞辰

金国章 中国科学院上海药物研究所 中国科学院院士

（一）与赵所长接触的要事

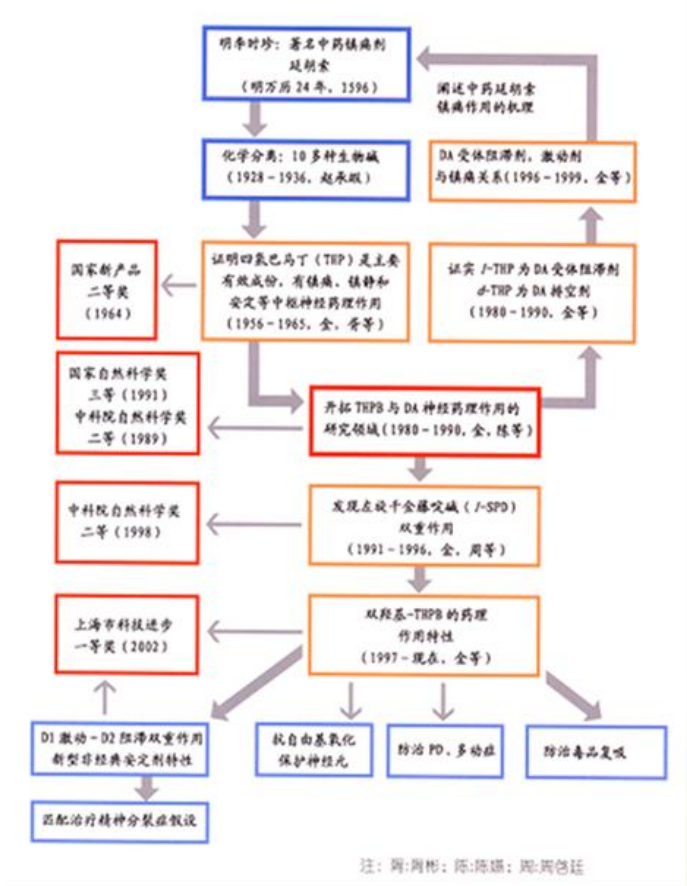
我于 1952 年 2 月为国家统一分配到中国科学院上海药物研究所，此时，国家正在进行“三反运动”，所内工作人员集中在岳阳路开会学习，而赵所长年过六十序，留在武康路药物所进行化学实验。为欢迎我的到来，进行了短暂交流，办完报到手续。多年后，我才知道自己是第一位分配来研究所工作的大学生。新近才知道自己在 1952 年 2 月 9 日入职时调查表中，写着“在中药科学化方针指导下，我应尽最大努力，将许多国药的药理作用研究清楚，使广大人民解除病痛。”这真是不知天高地厚的无知者，也是初生牛犊不知虎的幼稚者。实际上，我是深受当年大学教育的影响，要追求创新的实践者。

1956 年我进入延胡索镇痛作用的药理研究组，胥彬教授是创始人。实验室位于岳阳路园区内，而上海药物所主体仍留在武康路 395 号。由我去赵所长处接受有关中药延胡索数

种样品。这是我第一次进入赵所长办公室，当他将样品交给我时，认真慎重地嘱咐：“现在仅有数种样品而已，其中延胡索乙素较多，可开展药理实验，要珍惜使用，希望有好结果。”这些指示我牢牢记在心头，时间越久越感到责任重大，真是牢记一辈子。

（二）开展延胡索乙素镇痛作用的研究

多年工作后，我感受到科学研究真犹如国际奥林匹克运动的接力赛跑，接力棒就是科学工作发展的标志，要一棒一棒的往后传，才能有辉煌的发展（详见图示）。



图示 中药延胡索及其类似物研究历程表

(1) 第一棒传人最重要，他要选中好课题，能不断地发展前进。中药延胡索在明代李时珍的《本草纲目》(1596年，明万历年间)中有着“用之中的，其妙无穷”的记载。如果认为李时珍是我国中药研究巨人，那么赵所长则是慧眼选中延胡索进行化学研究的科学家。他就是科学研究中药延胡索的第一棒传人，具有慧眼和胆略，从中分离出十多种结晶品(1928-1936年)。由于发生抗日战争，他精心保留着珍贵的样品达20年之久(1937-1956年)，代表他科学人生的重要部分，真是科学家的良苦用心。我深刻牢记他所言“希望有好结果”，这是第一棒科学家的心愿。

(2) 新中国成立后的第二棒传人是胥彬教授和金国章。我们精心工作8年(1955-1964年)，终于确证左旋四氢巴马汀(l-THP,左旋延胡索乙素)是其中主要有效成分(药品名为颠痛定, rotundine)。临床试用确证有好效果，经国家鉴定会通过，成为药品(1964年)；获得国家工业新产品二等奖(1964年)，并载入药理学教材中(1962年至今)，正式列入国家药典(1977年)。上海新华社正式发布成果消息(1965年)，大家感到十分高兴，赵所长的叮嘱终于实现了。

更有意义的，金国章从工作中发现l-THP尚有安定作用(tranquilizing effect)，这类似于推开了“科研创新”之门了。

(3) 第三棒科学研究传人是金国章及其研究生们，还有所内植化、药化以及量子化学的院士和研究员们，经历了30多年的艰苦奋斗，开创了四氢小檗碱同类物（THPBs）作用于脑内多巴胺（DA）神经系统的研究领域，其中 l-THP 是领头羊，而左旋千金藤啟碱（l-SDP）是核心。

然而，金国章因为参加国防紧急任务和国家针刺镇痛作用原理研究（1964-1978 年），这项工作搁延了 14 年之久才重新启动。“科学春天”来临时，金国章毫不犹豫地回归 l-THP 安定作用的研究机制，证明了其镇痛作用机制就是对 DA 受体的阻滞作用。由于机缘巧合，金国章又发现 l-SPD 既有 DA 受体阻滞作用又有激动作用（TIPS 1987, Sci Sin 1986），开启了创新之门。金国章果断地集中研究 l-SPD 的作用机制，确证 l-SPD 是 D1 激动-D2 阻滞的双重药理作用，属于原始创新的发现（2002 年），临床实验也证明“匹配治疗”精神分裂症有好效果。即 D1 激动作用可以增强大脑皮层前额叶功能，达到改善思维活动，而 D2 阻滞可抑制皮层下结构的兴奋躁动表现（1983-2012 年，TIPS 2002 年）；并有利于开展防治毒品和其他精神性疾病。这就是第一个发现和学术设想。

数十年后，金国章才启动研究 l-THP 镇痛作用与 D2 阻滞作用的关系，可谓“失之东隅，收之桑榆犹未晚也”

(1996-1999 年)。虽然以前已证明无成瘾性 (1964 年), 后证明它不作用于 μ 受体; 也不是消炎镇痛剂, 不作用于环氧化酶 (COX) 系统 (1982 年)。现在是以 l-THP D2 阻滞的药理作用为“探针”, 发现它的 D2 阻滞作用, 是以下丘脑弓状核 D2 受体为“接口”, 所产生的镇痛作用。此“接口效应”是由于后随的内啡肽系统作用于 μ 受体, 最终达到镇痛作用。换言之, l-THP 的阻滞作用通过弓状核调控内源性内啡肽功能, 成为第三种镇痛模式。动物实验证明它有防治阿片类毒品的功效, 这就是在 THPBs 研究中的第二个发现和学术假设。

(4) 第四棒科学研究的传人是谁? 在上述第一个和第二个发现及其学术假设中, 还有不少问题需要深化和发展。其中 THPBs 的研究仅限于左旋体, 也留下许多研究问题。对 THPBs 右旋体的研究仅限于对 d-THP(1986 年, Sci Sin), 它是 DA 排空剂“始型物”, 大有发展空间。其中以新型毒品的出现, 成为国际上很急迫的医学防治问题, 也是一个难题。因此很期待年轻有为者来挑起重任。然而我曾为此而努力, 留下痛苦的经验。可谓“有意栽花, 花不开”, 但仍怀着“平心插柳, 柳成荫”的期待。

上述 (1) 是赵所长本人开创事业, 即延胡索的化学研究; (2) (3) (4) 是药理学与化学相结合的内容, 是两学科

交融的内容，将更富有创新性：1-THP 为镇痛药，以 1-THP 的 D2 阻滞作用为引子，发现 1-SPD 双重作用的原始创新性，再回头研究 1-THP 的镇痛作用，发现是第三种类型的镇痛作用方式。

(2015 年 11 月 15 日)