

# 原创性研究的切入点

□ 沈自尹\* (复旦大学附属华山医院 上海 200040)

关键词 原创性研究 交叉性研究 创新 中医研究 中西医结合研究

原创性研究是由问题的原发性和研究素材的原始性、结论的独特性和创新性等要素综合构成的。原创性研究和“创新”有区别，创新是在原有基础上开拓而有新意，因此创新和信息紧密联系，既要从信息来触发创新的灵感，还要从信息中了解周边的动态，重复别人工作或落后一步就不是创新。创新亦有程度不同。如西药研制多是从跟踪仿制向自主创新而转轨，属于获得性创新。又如申报成果必须要有查新检索报告以证明各类刊物中尚未见类同的论文，从而显示该成果具有一定创新性。

原创性研究的关键在于把握准确的切入点。

我国现代医学瞄准西方医学，目前还处在跟踪及拾遗补缺的状况，即使有所创新亦属于原有基础的延伸，多半是填补空白。我国传统医学与西方医学属于两个全然不同的体系，它源自华夏古文化，尤其是战国时代诸子百家的学术繁荣，给中医理论带来了丰富的哲理，符合自然辩证法，加以千年积累的经验，因此能贯穿于临床而取得优异的疗效。传统中医不依赖客观检测工具，也就是说与科学的技术和方法并无关联。历代中医也曾有个别名家凭其天才的悟性对人体病理生理规律作出原创性的描述，如明代孙东宿、张景岳、赵养葵提出命门学说与阴阳互根观点，清代叶天士提出卫气

营血学说，但要三百年才能出现一个原创性的亮点，这是由于我国长期处于封闭状态所致。欧美在短短的一百年里借助于工业革命、科学技术和方法的发展而使得医学亦随之突飞猛进，原创性研究精彩纷呈，对我们大有启发。

由于中医和西医是全然不同的医学理论体系，因此中西医结合是一个新兴的交叉学科。交叉学科或交叉性研究(Bio-X、Med-X)往往容易出现原创性成果，甚至是源头创新(原创性+唯一性)。虽然中西医结合有此机遇，但原创性研究也不是一蹴可就，而是要善于取中西医之长探寻有效的切入点。西医擅长于用先进的科技检测手段，借助动物或生物模式的实验来揭示人体的病理生理现象以及内部调控规律，从而不断有新观点、新学说出

\*作者简介 沈自尹，男，中国科学院院士，复旦大学医学院教授，博士生导师，在中西医结合肾本质研究方面开创了中医学研究的新领域。

现。中医是从整体着眼,激发人体自我调节的能力,故而擅长于从整体上进行多方位的功能调节。关键在于要密切关注世界科技发展的步伐,追踪国际前沿的新观点、新学说、高新科技方法与手段,从普遍现象中发掘中医调节病与证的规律,尤其是那些能不断重复的事实和疗效。从高起点取中西医之长,才有可能作原创性研究。

多年来,肾本质的研究每一个阶段都是从取中西医之长进行结合探寻有效切入点,以冀达到原创性的研究。即使同一课题的延伸,只要是高起点的设计,仍能达到原创性的效果。如1996年免疫衰老权威 Miller 在《科学》上提出衰老可能与 T 细胞凋亡的加速有关,1997年意大利与瑞士学者分别在老年鼠和老年人观察到过度的 T 细胞凋亡,但尚未提出对 T 细胞凋亡的调控手段,此时我们就意识到这是一个极好的切入点,从上世纪 80 年代就曾以两组老年人与肾阳虚证病人作下丘脑-垂体-甲状腺与性腺轴的对比研究中证明衰老是生理性肾虚,衰老与肾阳虚证极为相似的神经内分泌免疫 (NEI) 网络功能失衡,不但以科学的实验证明了《内经》肾气盛衰决定了衰老的速度,而且以药测证用补肾药可以调节衰老的 NEI 网络作用,从而调节 T 细胞免疫功能,这样就提供了调节免疫衰老速度的手段。

于是,笔者从 1998 年起,以 40 只 18 月龄大鼠分为四组,三个治疗组分别为两个老年补肾组 (右归饮和补肾益寿组) 和老年活血组 (桃

红四物汤),均喂养至 24 个月杀死取材,另一组为老年对照组按常规喂养至 24 个月。并设 5 月龄年轻组进行比较,结果是老年对照鼠 T 细胞凋亡率明显高于年轻鼠 ( $P < 0.01$ ),说明老年鼠确实处于 T 细胞过度凋亡的状态,同时伴有 Fas、FasL 基因高表达。T 细胞受到细胞内多种基因表达的严密控制,导致 T 细胞“自杀”的杀手基因 (Killer gene) 中最引人注目的是被称为死亡因子 (Death factor) 的 Fas 及 FasL 基因,说明衰老使这两个基因表达上调与老年时 T 细胞过度凋亡的研究结论相一致。有意义的是两个老年补肾组 T 细胞凋亡率均比老年对照组明显降低 ( $P < 0.05$ ),伴有 FasL 基因表达相应下调 ( $P < 0.01$ ),而老年活血组与老年对照组则无明显差异 ( $P > 0.05$ ),说明老年鼠 FasL 基因的高表达均可被不同的补肾复方下调,从而调控 T 细胞免于过度凋亡,达到延缓免疫衰老的效果。

2000 年起进一步作人体实验,设两组年龄相同的健康老年人各 22 例,按双盲法分别给服补肾益寿胶囊及与此药包装外形相同的安慰剂连续 4 个月,实验前后均采血检验,另设有一组健康年轻人作对照。结果显示:老年人 T 细胞凋亡率比年轻人明显加速 ( $P < 0.01$ ),而老年补肾益寿组 T 细胞凋亡率比未服药的老年对照组明显降低 ( $P < 0.05$ )。说明补肾复方对老年人同样可以使 T 细胞免于过度凋亡,从而延缓免疫衰老。

这项研究的切入点是国际上刚发现免疫衰老是 T 细胞过度凋亡,

我们就用能干干预免疫衰老的补肾法进行一系列动物与人、青年与老年、补肾法与活血法的对比研究,得到可重复的结果。时至今日,国际权威期刊《科学》仅发表了一篇限制饮食可以延缓衰老的文章,因此,以药物延缓免疫衰老获得成功可以说是找到了原创性研究的切入点。

交叉性研究指完全不同性质的学科应用在某个切入点上的研究。由于是无先例可循,一旦成功就是原创性成果。诺贝尔奖获得者朱棣文博士 1998 年首先启动了 Bio - X (指生物学和物理、化学、数学、工程等多学科交叉研究),启发了我国的学术界。

划时代意义的人类基因组计划完成了“结构基因组”测序,随之而来的是更为复杂而艰难的“功能基因组”时代,亦即“后基因组”时代。就人类基因而言,既有结构上的多形性,又有功能上的多态性。基因结构变异成为单基因具有遗传特征的疾病只占有所有疾病的 1%,21 世纪我们所面临的疾病绝大多数是多基因病,而且多属于基因功能多态性变化,造成千变万化的个体差异,这使得一贯重视外因的西医亦开始把目光转移到内因而关注个体化治疗。大量个体差异包含在五彩缤纷的中医“证”里,这就要求证的客观化、标准化,可以通过研究证和基因多态性之间的内在联系,以药测证来揭示这些与证相关基因功能上的变化。

生物与物理相结合的 Bio - X 最典型是基因芯片。它是点在一张如指甲大小玻片上高密度的基因探针,

具有高通量、高参量,可在瞬间分析成千上万个基因,故而成为生命科学研究的平台。上面提到的补肾延缓免疫衰老的课题也为研究中药复方调节基因表达提供了重要依据。因此,充分发挥中医药长于功能调控的优势,在“肾阳虚证”实验模型上取材,用基因芯片技术,进行扫描读片和计算分析实验结果,可以比较治疗前后基因转录的差异,从而建立肾阳虚证的基因表达谱,将是高起点的 Bio-X 或 Med-X 中的原创性研究切入点,使中医理论从“证明性研究”进入到“创造性研究”。

以上两则只是从肾的研究中探讨原创性研究切入点的体会,在中西医结合领域里有很多处女地有待发掘。世界上不少发明和发现都不是从打造计划、申请经费,按部就班去完成的。国内有位学者曾经说过,最好的科学创造是没有计划的,是发现出来的。如伦琴晚上在实验室不经意地发现奇怪的光,于是深入研究才发明了 X 光。又如牛顿对于别人并不在意、熟视无睹的苹果掉在地上的现象进行研究,从而发现了地心吸引力的原理。所以原创性科研成就往往具有不可预见性的特点与高度的风险性,这就要求具备强烈的创新意识和坚韧不拔的精神去探寻有效的切入点。笔者认为重视原创性研究,将使中医、中西医结合科研在 21 世纪走上一个新的台阶。

## 稿 约

《中医药通报》杂志是中华中医药学会、厦门市中医药学会主办,中医药通报杂志社编辑出版,国内外公开发行的综合性中医药学术期刊。中国标准刊号 CN35-1250/R, ISSN1671-2749。

本刊的办刊方针和任务:全面报道我国中医、中西医结合、中药研究在临床、预防、科研、教学等方面的最新进展、成果和诊疗经验,探讨中医药学术提高的思路和方法,介绍国内外中医药研究动态,开展学术争鸣,反映中医药市场现状与开拓前景,发布临床治疗新方法 & 新药研究开发成果。

### 1 本刊的主要栏目:

论坛、述评、研究快报、获奖成果介绍、专题笔谈、理论研究、临床论著、临床报道、诊法研究、理法研究、针灸经络、中药研究、方剂研究、新药介绍与评价、药物不良反应、实验研究、医史研究、名医精华、学术动态、综述、思路与方法、诊案心悟、病例讨论、护理研究等。

### 2 稿件要求

2.1 文稿应具有科学性、实用性、创新性。论点明确、资料真实、文字精炼、层次清楚、数据准确。

2.2 文题:力求简明确切、醒目,反映出文章的主题。中文文题一般不超过 20 字,并附英文文题。

2.3 摘要:论著、综述须附中、英文摘要,中英文摘要内容要包含摘要的四个要素,即目的、方法、结果、结论。中文摘要 200 字左右,英文摘要 400 个实词左右。

2.4 关键词:标引 2-5 个关键词(表示全文主题内容信息款目的单词或术语)。

2.5 专业术语及符号:以科学出版社出版的《医学名词》和相关学科(国家标准及行业标准)的名词为准,未公布者以人民卫生出版社编的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用 1995 年版药典或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》中的名称。缩略语应在首次出现时,用括号注明全名。

2.6 计量单位:实行国务院颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示。

2.7 统计学符号:按国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》规定书写。

2.8 参考文献:按国家标准 GB7714-87《文后参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录,并将序号标入正文相应部位。

### 3 投稿须知

凡投本刊稿件均为首次正式发表文稿,请勿一稿两投。来稿须署真实姓名和工作单位及第一作者简介,临床及实验类文章请附单位介绍信。本刊对来稿有删改权。本刊对刊登稿件拥有版权。最好用打印稿,来稿应一式二份。请注明联系电话、传真号。欢迎软盘投稿及网上投稿。

4 稿件请直接寄本刊编辑部。(地址及 E-mail 见目录页)