

生命科学基础研究要融入国际主流

江虎军

(国家自然科学基金委员会生命科学部,北京 100085)

[摘要] 初步分析了我国生命科学基础研究发展中存在的某些问题,提出融入国际研究的主流
的迫切性,以使在研究手段、方法和研究模式等方面尽快与国际接轨,并在此基础上形成自己的特
色和超越。

[关键词] 生命科学,基础研究,国际主流,研究模式

生命科学已成为当今自然科学研究的一个主要研究领域。近年来我国生命科学研究也取得了不少重要成果,但整体上我国的生命科学研究与国际先进水平依然存在很大的差距。这主要表现在:(1)我国在生命科学研究领域的投入与产出严重不成比例;(2)科学研究的创新机制尚未在我国科技界形成;(3)许多研究工作的手段、方法、模式和策略等方面还游离于国际主流之外。导致这种状况的原因是多方面的,其一是我国现行的科技体制,特别表现在科技资源的分配、科技成果的评价、科研方向的确定、科研设施的建设等方面,依然带有计划经济时代的影响,没有遵循基础研究自身的规律;其二是我国的科研队伍建设,由于受教育体制的约束,在研究生教育、科研队伍的管理等方面存在诸多弊端;其三是在社会转型时期,科学研究的严肃、严格和严密的“三严”精神受到严重冲击。要从根本上改变我国基础科学研究的现状是一个复杂的系统工程,涉及许多重要的环节,要调整好各个环节间的相互关系需要时间和魄力,但目前最为迫切和现实的一个问题就是要让我国生命科学基础研究尽快与国际接轨,融入国际主流之中。

1 为什么要融入国际的主流

基础研究的标准只有一个,就是国际标准,以往所说“基础研究只有第一,没有第二”就是这个道理。衡量水平高低就看是否能在国际重要学术期刊上发表文章,能否开拓具有带动性的研究领域,能否参与

国际学术组织的领导层和获得重要奖励。

在生命科学领域我国科学家在 *Nature*、*Science* 等一流杂志上也发表了一些文章,但细究一下发现,这些文章主要依赖于我国的资源独特优势。古生物化石资源优势使得我国的古生物学领域发表了一系列有影响的文章,疾病家系优势也使得我国医学遗传学领域发表了几篇有影响的文章,其他方面的情况也基本如此。当然,近几年来,由于我国科研经费增加、优秀的海外留学人员回国服务等因素,在高水平国际杂志上也发表了一些有创新的论文,但是数量仍然有限。例如:我国生命科学领域的研究人员至今还没有 1 篇在国内独立完成的实验研究文章在 *Cell* 等重要期刊上发表。

基础研究的进展很快,从全世界的科学期刊数量和稿件数量就可以略见一斑。仅生命科学领域被 *SCI* 收录的杂志就达 3000 多种,而且有相当数量属周刊或双周刊。从稿件的数量看,这些杂志每天都要收到大量的投稿,而真正能送出审稿的为极少数,因而退稿率很高。此外从投稿到接受直至出版需要等待一定的时间,实际上,投稿人也常常抱怨这个时间太长。

据 2003 年美国 Thomas ISI 公布的数据,我国发表论文的总数世界排名第 6 位,全部论文总的被引用次数排名第 19 位,而论文的单篇引用率每篇仅为 2.78,与第一名的 12.85 相差甚远。论文的总数说明我国的基础研究队伍的科研成果产量,勉强可以,但与我国的大国地位还是有差距;而论文的单篇引

本文于 2004 年 11 月 29 日收到。

用率则反映出我国科研的质量,从排名看我们与先进国家之间的差距则更大。当然这些数据不能完全反映实际情况,但也从一个方面反映出我国的整体科研力量和科研质量与国际先进水平之间的距离。

基础研究好比淘金,金子越淘越少越淘越难淘。比如人类疾病基因的克隆,目前已经定位的人类遗传病基因位点为 2407 个,已经克隆的疾病基因为 1657 个,尚未克隆的疾病基因,要么属于发病率很低因而难于收集家系去研究它,要么属于多基因复杂性状,研究的难度很大。1972 年澳大利亚生物学家 Kerr 首次提出细胞凋亡(apoptosis)的概念,直至上世纪 80 年代 John Sulston 在线虫中鉴定出第一个参与细胞凋亡的基因,然后上世纪 90 年代 Robert Horvitz 实验室在线虫中鉴定出 *ced-3*, *ced-4*, *ced-9* 等几个控制细胞凋亡的重要基因,到现在,科学家们已经基本明白哺乳动物细胞通过三条重要的途径启动细胞的凋亡过程。有人估计,自上世纪 90 年代以来,关于细胞凋亡研究方面的文章已在 7 万篇以上,在该领域作出重大贡献的科学家也终于获得了 2002 年诺贝尔医学奖。尽管关于细胞凋亡仍有许多需要研究的地方,但可以肯定,该领域主要研究工作已经基本阐明清楚,新的重大发现机会将变小。

在基础研究竞争异常激烈且信息高度发达的今天,闭门深思已无法取得竞争上的优势,靠几个点子短时间内赶超已几乎不可能。应对这种状况最好和最有效的办法就是融入国际主流,通过与国际同行的交往,跟上国际同行的步伐,特别是那些通用高效的研究手段、方法、研究模式和策略,因为这些都是全世界科学家探索得到的宝贵经验。只有这样才有可能做出属于自己的成果,有了足够的积累和基础就有可能站在一个领域的前沿,甚至开拓出新的领域,并淘出第一桶金子,才有可能主导国际主流。

要知道,我们不能在基础研究领域里盲目地淘金,现实要求我们更不能过分地强调中国特色,不能死抱着一些传统的领域,即使投更多的经费在这些领域也难以获得有意义的成果,因为这些领域已是无金可淘的穷矿。科学不断发展的事实证明有新的学科领域的出现就必然有旧的学科领域的消失(这里所说的“消失”是指不再是研究的热点和主要领域),学科的发展也有它自身的规律,即从产生到发展,从繁荣到衰退直至消失,只是不同学科存在的时间长短不同而已。

2 怎样融入国际主流

融入国际主流并不意味着盲目跟从,而是将自

己置身于国际大环境中,选取最合适和最需要的科学问题来开展研究。融入国际主流一是要培养自己具有国际大视野和思考科学问题的能力,这是研究者在其整个研究生涯中的一个重要组成部分,它没有一个通用的或统一的标准,主要通过研究者本人的努力来获取,并存在于研究者的大脑中,它决定了研究者的研究方向和研究问题,这种能力在不同研究者之间的差异很大,并完全由研究者本人支配;二是要获得有效解决科学问题的能力,实际上这与前者有着密切的关系。在获取这种能力的方面,除研究者本人的因素外,还有其他外在因素也发挥着重要的作用,这也是生命科学研究融入国际主流的一个重要切入点。

生命科学研究主要通过科学实验来揭示其规律,如何做好实验是其中的关键。获得丰富、准确、清晰的数据是对实验的最基本要求,因此实验中所采用的研究手段和方法便突显出了它的重要意义,针对研究问题发展新的研究手段和方法一直是全世界科学家孜孜追求的一个内容,一旦一种新的研究手段和方法出现便能很快被其他同行所采用。

生命是一个复杂的系统,每一个生理过程或生命现象均涉及许多因素,阐明其中的规律常采用的研究模式就是对其中的因素单个地展开研究,即控制其他因素的情况下只研究某个或几个因素的作用,这也是在生命科学研究中要求每一个实验都必须设计对照实验的原因。同时不同物种间生命系统所表现出来的复杂性相差很大,因此研究者首先对相对简单的模式生物来开展研究成为必然,通过对模式生物的研究来了解生命本质已是生命科学研究中的一条重要原则。

在我国整体生命科学研究水平落后的情况下,提升我们研究水平的一个重要措施就是尽快在上述方面与国际接轨。

3 与国际接轨的主要方面

3.1 研究的手段和方法

研究手段和方法在生命科学的发展过程中发挥着重要的作用,生命科学每一次重大进展都有赖于重要的研究手段和方法的应用。在生命科学领域,有新的研究手段和方法就会有新的数据和结果,有重要的研究手段和方法就会有重要的数据和结果。

1971 年澳大利亚生物学家 Kerr 首次观察到细胞皱缩死亡和细胞坏死的区别,首次提出细胞凋亡的概念,但他并没有在揭示细胞凋亡机理方面作出

大的贡献,原因可能就在于没有找到好的研究手段和方法。首先他没有选择好一种模式生物,比如线虫,通过合理的研究方式,比如通过细胞谱分析和突变体筛选去研究;其次,当时分子生物学研究技术尚不能提供有效的手段去研究。所以,即便他发现了金矿也无法淘到金子,可见研究手段和方法的重要性。

在功能基因组研究领域,要研究某个基因的功能,首选方法就是基因敲除(*gene knockout*),1987年建立这种方法以后,根据研究需要和真实地模拟基因在体内的情况,现在又发展了条件敲除技术(*conditional gene knockout*),从而可以在时间和空间上实现基因的敲除。在 *Nature*、*Science* 和 *Cell* 等一流杂志上发表的关于阐明基因功能方面的绝大部分文章均采用这种方法,也就是说,要了解某一基因的生理功能就必须获得该基因的敲除小鼠,然后就有可能在高水平的杂志上发表。但在我国,虽说现在已经建立了基因敲除小鼠技术,但当初在建立该技术的过程中可没少费功夫,直至今天,仍只有几个实验室掌握了该项技术。而在美国,几乎有一定研究实力的大学都掌握了这项技术,许多生物技术公司还可以提供这方面的服务。所以,如果国内实验室在进行基因功能研究中没有这门技术支撑,将很难在功能基因组研究方面跟上国际的步伐,或者说只能做一点点工作,不会有大的作为。为了提高国内功能基因组研究领域的竞争力,对于这种国际上通用且重要的研究手段和方法,我们必须及时掌握。

有时我们在建立某些新的技术手段和方法方面带有盲目性,比如,基因芯片技术一出现,国内有不少实验室希望买来设备研制自己的芯片,而且通过各种方式使得国家投入大量的经费,但最终并没有得到预想的效果。或许这种撒大网的方式正符合中国人的研究方式,所以很容易被接受,却忽略了这种研究手段的特点和具体功能,忽略了它的局限性而以为它是万能的,也忽略了制造基因芯片的质量标准以为买来设备就可以制造出自己的基因芯片。这里不是说我们不需要基因芯片技术,而是强调在引进吸收时需要对研究手段和方法有充分的了解,要掌握那些在科学研究中关键的和必须的技术手段,要不然盲目性太大,花了钱也没办成事。当然,我国当初发展基因芯片技术时是该技术的发展初步阶段,技术还不成熟,现在基因芯片技术已经得到很大的发展,但我国并没有在这方面有任何进步。所以,引进某种技术手段既要考虑是否有必要,还要考

虑该技术是否已经成熟,是否研究中必不可少等因素。研究中的需求往往是驱动技术进步的重要力量,而成熟的技术手段才能解决具体问题,因而使之成为必须。

要说明的是,研究手段和方法并不是指仪器设备。前者属于技术,而后者则属于设备,是构成技术的一部分,设备先进并不意味着掌握了先进的技术。不少国内实验室乐于购买先进的仪器设备,实验室的装备可谓称得上国际先进水平,但就是不出成果,原因在于这些设备不是实验室所必须,或不能充分利用这些设备通过自己的技术达到自己的目的,造成先进的仪器设备成了摆设供参观用。一谈及技术平台的建设就认为只是购买仪器设备是一个误解,所以在研究手段和方法这些技术性环节上要与国际接轨,但在仪器设备上则要根据具体需要来定。

生命科学研究领域中研究手段和方法的重要性显而易见,我们当然希望能发展自己的研究手段和方法,自己研发的手段包括仪器设备。但多年来的事实说明,我们在这方面与国际差距更大,生命科学领域中重要的研究手段和方法都不是“中国制造”。新的研究手段和方法的产生一靠研究中需求的驱使,二靠多学科科学家的创新,我国似乎还缺少这样的土壤来培植这方面的发明创造,至少现在是这样。根据需求,研发新的仪器设备是我们今后要特别重视的一个方面。

3.2 研究模式

任何一个科学问题都有适合研究它的研究模式,生命科学也是这样。研究工作总是从简单到复杂,从低级到高级,生命科学中还要求从体外到体内,从实验动物到人体,从实验室到田间等过程。孟德尔选择豌豆发现了遗传规律,摩尔根选择果蝇建立了他的基因学说,说明在选择什么样的研究模式与要研究的问题之间存在着重要的相关。生命是公认的复杂的系统,对人体的研究更是如此。如何探究其中的奥秘,聪明的科学家选择并发展了模式生物,从那些遗传结构相对简单、易于获取材料、遗传操作方便的生物入手。今天生命科学的巨大成绩与模式生物所发挥的作用有着直接的因果关系。据有关文献统计,*Nature*、*Science* 和 *Cell* 等世界一流杂志上80%以上的生命科学领域文章都是通过用模式生物来进行研究的。

目前世界上公认的用于进行生命科学研究的常见模式生物有酵母、线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠、拟南芥等。应该说,国内科学家已经有一些实验室在用

模式生物开展研究,比如拟南芥,多数是实验室主人从海外归来所带回的研究方式,但总体上,用模式生物开展研究仍属少数。在酵母、线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠等模式生物上所开展的研究工作更少。数量少规模小并不令人担心,担心的是现在还没有认识模式生物在生命科学研究中所起的关键性作用,还没有积极行动起来加强这方面的研究。国际惯例就是这样,我们就得跟上国际惯例。

酵母、线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠、拟南芥依然是当今生命科学领域中重要的主要的模式生物,这并不意味着模式生物就停滞不前了,比如在完成基因组测序后水稻也成为了禾本科植物中的重要模式生物,相信随着研究的不断深入,新的模式生物也将出现。一种新模式生物的产生需要一个相当长的过程,线虫成为模式生物已有三十多年的历史,而果蝇则有上百年的历史。要发展一种新的模式生物既要求时间,更要求研究者具有不凡的眼光。在生命科学领域我们首先要做的不是发展新的模式生物,更不能像某些人所说要发展具有中国特色的模式生物,而是充分利用国际通用的模式生物来开展研究,不能让我们的科学研究边缘化。模式生物在生命科学研究中的重要作用并不是说所有的研究都要用这些模式生物进行研究。每个研究者针对所研究的科学问题会建立不同的实验模型,实际上常用的模式生物也并不一定就适合去研究所有的科学问题(但常用的模式生物可以用来对许多科学问题展开研究),所以建立最适合自己研究的实验模型也是研究能否取得成功的关键因素。某些特定的研究问题需要特殊的实验模型,确定什么样的研究模型完全取决于研究的需要,比如在实验胚胎方面的研究,鸡也是一种好的模式生物,等等。

科学研究中模式生物只是研究模式的一部分,另一个重要部分就是研究策略。研究策略在科学研究中的作用具有与模式生物同样甚至更重要的作用。比如疾病基因的克隆研究中,对于孟德尔遗传的疾病,一个重要的研究策略就是先收集疾病家系,然后确定基因的位置,最后克隆基因。这样的策略并不难,但在五年前,国内掌握这个策略进行疾病基因克隆的实验室恐怕没有几个,而在当时的国外已是一个成熟的研究套路了。现在的功能基因组研究领域,突变体的筛选和基因的克隆也已经成为一个常用的套路。在美国从事博士后研究其实就是一个很好的研究策略训练的过程,可惜国内的博士后则成为念一个比博士学位更高的学位的过程。在海外

受过严格科研训练的回国人员,理所当然地将研究策略带回国内,但国内还有许多实验室并没有成熟的研究策略,也就是说,不知道如何科学地做研究。对于这样的项目负责人(Principal Investigator, PI),其研究工作只能停留在跟踪重复阶段,浪费国家的研究经费。所以这里要强调的是,在开展研究的时候,我们要关注国外同行在研究中所采用的行之有效的研究策略。建立一个新研究策略固然重要,但把有现成的、公认的研究策略学到手对目前我国的科学研究更为重要。对于那些研究有难度的科学问题,比如多基因复杂性状疾病基因的克隆,研究策略尚不成熟,大家都在探索有效的策略,我们也要去探索。

我国仍有相当数量的PI在对待科学命题乐于求大求全,甚至对国际上新出现的、尚不成熟的概念肆意炒作。他们习惯于先提出一个大问题而不是在研究中认真发现新问题,然后设计一系列实验去研究,结果会是怎样可想而知,因为生命科学中的任何一个问题都不是一两个实验便能解决的。国际同行的研究总是集中在一个问题点上,研究越做越深,越做越大越有趣。John Sulston在研究线虫的细胞谱分析时可没有先想到会做细胞凋亡的研究,而是恰好相反,在研究线虫细胞谱时发现了细胞凋亡现象,进而进行了深入的研究。而我国不少PI喜欢从大问题大范围开始研究,似乎只有这样才能体现出自己的水平,研究中才发现研究工作很难深入下去,研究越做越小越做越乏味。被自己所提出的大问题难倒,既失去宝贵的研究时间,也做不出有重要意义的工作,于是便不停地变换自己的研究方向,因此也难免不变得浮躁起来。有些研究者希望占有大量的研究经费,开辟多个研究方向,寄希望其中的一个开花结果。这种思路对技术工程可能比较合适,但对于基础研究则明显不适,对那些没有或得到较少科研经费的PI来说这是不公平的。

实际上任何可以想到的科学问题别人也能想到,问题的关键是谁能够提出新的科学问题并解决这些问题,这方面是没有任何捷径可循的,最好的办法就是一步一个脚印地向前迈进。我国生命科学研究整体上落后的现实也要求我们,要在基础研究领域占有一席之地,必须与国际接轨。

3.3 研究方向的确定

基础研究领域的方向的确定本不是什么问题,因为,基础研究具有探索性和不确定性,因此对基础研究今后方向的确定就是遵循其自身发展规律,让

研究者自由探索,这是国际上对基础研究比较普遍的做法。比如五年前谁能预见小分子 RNA 功能研究会今天这样。但是,我们总是希望能规划基础研究的发展。因为我们整体上落后,所以希望短时间内赶超,希望花小钱办大事,把钱用在刀刃上。要知道,这种规划的基础研究是追赶的目标,可以想象要超越这个规划的目标有多难。实际上即使不对它进行规划,研究者也知道应该如何确定自己的研究课题。计划科学就像计划经济一样没有生命力,自然也就没有发展。前面提到基础研究的标准是国际标准,基础研究的发展也是在同一个国际的背景下的发展,除可以分析一个研究领域的研究动态外,谁又能制定一个国际范围内的基础研究的发展方向呢。学术界一再提倡的宽松的学术氛围之一就是充分的选题自由。

现在国内有股做大科学大项目的风气,希望花钱做大事。如果这些项目是通过严格的论证也罢,令人担心的是论证或许是一个过场,形式上天衣无缝,实际如何只有当事人自己清楚。基础研究的探索性可能决定了基础研究不需要大科学项目的形式去研究它,因为万一决策失误岂不是浪费巨大。最合适的项目就是主要工作能在一个 PI 的实验室完成。如果一个 PI 去领导另一个 PI,如此下去就如同项目承包,PI 之间只能按部就班,因此也便失去了公平竞争。试想如果某个大项目内的一些成员的研究能力尚不及项目之外的研究者,而后者可能是因

为加入了另一个申请队伍而没有获得资助,这种竞争显然就失去了应有的公正性。而且用这种项目组织方式还破坏了同行之间原有的良好友谊。在美国似乎没有这样的项目类型,国际上也没有,我们不能把国外的大的技术项目与科学项目混为一谈。

基础研究的发展方向不可规划,但可以在某些方面加以引导,而且只能限于在大的领域上,希望通过这种形式引导研究者从不同方面去开展工作,起到加强力量协同研究的目的。

4 融入国际主流的目的

在基础研究领域要与国际接轨的地方还很多,比如我们的同行评议体系要实现国际化,我们的科学研究者要有更多的时间用于参加学术会议和查看文献,而不是被各种行政事务所拖累,不是研究稍微做好点便封官进爵;我们还缺少一种让年轻人踏踏实实做学问的环境。甚至我们还缺少公平竞争的机制;缺少一种科学文化让研究者能心安其中,等等。

与国际接轨只是目前形势下的一种手段,强调与国际接轨目的不是跟踪,而是形成自己的特色并超越,只有今天融入国际主流,明天才可能实现超越。

本文的许多观点有感于朱作言院士在多个会议上的发言,且成文之后朱先生还提出了许多宝贵的修改意见,在此表示衷心的感谢!

LIFE SCIENCES IN CHINA SHOULD BE IN THE FIELD OF RESEARCH MAINSTREAM

Jiang Hujun

(Department of Life Sciences, NSFC, Beijing 100085)

Abstract We analyzed reasons that hinder the development of research of life sciences in China. The best way now for pushing life sciences is to make research topics be in the area of mainstream, and it is also necessary for us to take the international standards of research techniques, methods and model. The final goal is to find our position, not follow others, in the area of basic research of life sciences.

Key words life science, basic research, research mainstream, research approaches