

从神经科学研究论科研选题创新

On the Option of Scientific Research Items from Nerve Science Research

吕国蔚 赵兰峰 李菁锦 崔秀玉

(首都医科大学神经生物学系 北京 100054)

20 世纪的神经科学研究震古烁今,21 世纪的神经科学发展将更加辉煌、奇迹倍出。如何面对这样的 21 世纪,如何在了解脑、保护脑和创造脑的发展中有所作为,为此需要如何进行科研选题,是神经科学研究人员需要着重思考的重要问题。

一、科学研究中选题的地位与意义

一个典型的基础性科研课题的基本内容,通常是确定和估价某种实验因素(F)与某种实验或受试对象(U)的某种观测指标或反应变量(V)之间的关系。根据联合国科教文组织指出的分类,目前大多分为基础研究、应用研究和开发研究等 3 种类型。基于不同分类角度,科研课题还可区分出积累型和探索型研究。顾名思义,探索性研究是以发现新领域和新机制为目标,具有很大的风险性;其结果可以是一鸣惊人,也可能是一事无成。而积累性研究往往是在自己或他人探索性研究成果或已有成果的基础上,继续扩大战果、添砖加瓦;其成果不一定很大,但却相当保险。

科学研究通常包括选题、设计、观察和总结等 4 个基本过程,其中,如何根据社会条件和自身的基础选出正确的课题,是任何一项科研工作的起点,是对整个科研工作的价值高低和成败与否最具有关键性、方向性或战略意义的,也是有关科研人员素质和水平的体现。人们通常是根据原创性、科学性和可行性等 3 项标准,特别是原创性来衡量和评价一个科研课题或项目的水准和价值的,这是非常合理和正确的。科学性和可行性理应是隶属于原创性,具有战术意义;脱离开原创性,科学性和可行性也无从谈及。

二、神经科学研究选题的现状与比较

根据笔者多年从事神经科学研究,特别是参与神经科学科研基金或成果的评审以及研究生论文答辩的实践,认为从学术创新角度,不妨把所接触

到的课题归结为 4 种状况:(1) 他人思路+他人技术;(2) 他人思路+自己技术;(3) 自己思路+他人技术;(4) 自己思路+自己技术,其数量比例以(1)为多,(2)、(3)少,(4)甚少。第(4)种情况可以说是凤毛麟角,甚至绝无仅有。这种状况不能不引起我们深思。

第(1)种状况借助他人的思路和技术,研究一点自己认为值得研究的问题,是从大前提推出小结论的一种演绎,其结果只能是重复、验证或延伸他人的结论,创意最小。第(2)种思路是他人的、技术是自己的状况较少见,可能主要与我国自然科学技术基础和发展相对落后于发达国家有关。这种课题可能有一定新意,有可能证实或否定他人思路或假说。诺贝尔奖得主 Guillemin 和 Schally 即是通过两人的技术实践证实了 Harris 下丘脑释放激素的理论;尽管他两人的工作主要是技术性的,而且多系“粗活”。第(3)种状况的课题有着自己的研究目标、思路或假说;但应用他人,特别是发达国家的高新技术来验证自己的思路,应该说是相当不错的,有可能得出新的科学结论。被誉为 20 世纪最杰出的生物学成就之一的 DNA 立体结构,是 Watson 和 Crick 根据自己的思路或猜想利用 Franklin X 线衍射资料提出来的,相当于采用他人的资料乃至思想来充实和发展自己,而不必强迫自己熟识众多领域。对于研究日新月异的现代神经科学来说,这种方式无疑是必要的。第(4)种状况看来是最典型的原始性创新,不论是思路概念或假说还是技术路线或流程均具有独创性,是一种真正的科学探索、名副其实的创新性或探索性课题,有可能得出全新的独有结论,但风险性最大,往往会像 Harris 的思路以及 Guillemin 和 Schally 的实践那样不容易得到支持,屡遭失败和非议。当时一些著名学者对 Harris 下丘脑释放因素学说持怀疑态度,认为纯系空想、是根本不存在的“喜马拉雅山雪人”。但是由于 Guillemin 和 Schally 这一对“诺贝尔决斗”者的拼搏竞争,也由于美国 NIH 和国际发展机构的远见卓识和力排众议的巨额资助,这一对竞赛冤家才终于实现了 Harris

的思路,双双获得了 1977 年的诺贝尔奖。

《横向思维的创始人》一书的作者波诺形象地把科学研究比作挖洞,认为“纵向思维是在挖深同一个洞,横向思维是在试着在别处挖洞”。上述的第(1)、(2)两种情况有如挖深他人已挖的洞,第(3)、第(4)两种情况则属于自己在别处挖另一个洞。如果不能通过探索性研究挖出一个新的洞,不妨通过积累性研究把自己的洞进一步挖深、挖好,使自己的科研成果成为精品,在学术舞台上占有一席之地。

三、原创性神经科学研究的典范与先驱

神经科学的历史同人类和医学的历史一样长远。16 世纪英国剧作家 Shakespeare 提出想象或幻想是在心还是在脑产生的疑问之前,古希腊、古罗马和中国古代的哲人和医学家即思辨地认识到,人类的意识、思维和灵魂起源于脑,“脑为元神之府”、“脑者髓之海、诸髓皆归于脑”。19 世纪继自然科学三大发现之后,至少已有近 20 项神经科学研究成果获诺贝尔生理学或医学奖。这些成果堪称神经科学研究的典范。

科学研究是一项变未知为可知、变无序为有序的求索,有赖于科学概念的变革和科学技术的革新。诺贝尔奖得主 Cajal 的神经元原则, Sherrington 的突触与整合概念, Loewi、Dale 和 Katz 的化学传递说, Hadgkin 和 Huxlog 的钠学说和双通道模型, Harris 的下丘脑释放激素等新理论和新概念; Adrian 的热电子管技术, Erlanger 和 Gasser 的阴极射线示波技术, Yalow 的放免技术, Hess 的脑立体定位仪以及 Nehr 和 Sakmann 的膜片钳技术等新技术; Hodgkin 和 Huxley 的枪乌贼巨轴突, Kandel 的海兔、Sperry 的分裂脑等新模型或新制备,都为神经科学的发展作出了里程碑式的贡献。

我国神经科学家蔡翹关于脑干蔡氏区、冯德培关于神经可塑性、张香桐关于神经元树突生理功能、张锡均关于神经递质乙酰胆碱作用、邹冈和张昌绍关于脑内吗啡镇痛位点等开拓性研究也是我们学习的楷模和典范。其中冯德培的工作受到诺贝尔奖得主 Kandel 的推崇,张香桐的工作获国际 Threshold 奖,邹冈、张昌绍 1964 年的有关论文在 1991 年被有关领域引用的频率最高。我国台湾学者李镇源 1963 年关于 α 银环蛇毒素、李鸿关于人类脊髓肌肉萎缩症的小鼠模型等先驱性工作,也领先于世界神经科学,作出了重大的贡献。

四、原始性创新科研选题的特征与要求

我们需要和提倡的原始性创新的选题的特征和要求可以作如下的认识和理解。

1. 科学的灵魂是创新,科研工作只有第一、没有第二,创新就意味着挑战,是贯彻始终的全方位的挑战。不论是创新的起始和终点,创新的全过程均贯穿着挑战,而不是像重复性课题那样,去肯定或确认他人的创新手段和结论。不论是在思想意识、学术观点、理论意义,还是知识背景、实践价值上,都应敢于突破传统的理念、常规的手段和经典的结论,敢于对人们司空见惯、看来完整无缺的命题从根本上提出质疑,并使之动摇或崩溃,达到“不破不立”的境界。

2. 原始性创新的挑战必然要冒失败的风险。原始性创新课题的安全系数最低,因其后果不是成功就是失败。最具挑战性的创新之路,也必然是最具风险之旅。创新与风险是一把双刃剑,是一对“孪生姐妹”,相伴而生,相伴而长。创新是对旧事物、旧观念的无情否定,是对传统习惯势力的变革,是对权威和迷信的叛逆,往往要受到传统和权威的压制、打击,甚至迫害,付出高昂的代价。由于创新课题没有现成的经验可资借鉴,其后果往往带有不确定性,因此不会不走弯路、不会不遭挫折,更不会一蹴而就、一帆风顺。任何创新课题都必须面对风险的考验。

3. 创新意识的一个显著特征是它的新颖性、独特性和求异性。以提出新思想、新概念、新观点或理论为目标,是形成创新意识的基础或基本出发点。“唯一愚蠢的问题是不问问题”(麦克克里德)。如果你仅是对事物的现状提出“为什么会这样”,而不去憧憬事物从未有过的面貌并提出“为什么不会是那样”,那么这样的创新课题也不见得会高明多少。人们往往习惯于纵向思维,总想把人家已经挖开了的洞挖得再深些;而一个富于创新意识的人则可以通过横向思维或发散思维,试着自己在别的什么地方挖一个新洞,期盼提出另一种论断来取代传统观念,或者通过改进、扩修、削减与重整,对原有论断进行新的组合,从发现新情况、新矛盾中,探索求解的新策略、新方法、新途径。

4. 一项创新研究的成功与否主要取决于科学思维和在其指导下的科学实验。科学工作者要具有善于系统分析、恰当地运用类比思维和归纳思维的思维品质。如果说类比思维在提出或发现创新课题中是至关重要的话,归纳思维则在对创新课题提出翔实和系统的分析,在举证中也占有重要的比重。即要擅长于想象出所有可能证实课题创新的正面因素和所有可能否定课题创新的负面因素,据以提出一种新的独特组合,一步一个脚印地实现课题的创新内容,并据以提出新的结论或理论。实验技术当然有其相应的技巧,而概念和思维更有其相应的规律和艺术。技术技巧在一定意义上取决于仪器的条件,而“思路比仪器更重要(Grossman)”。诺贝尔奖

尤其重视理论创新。下丘脑分泌释放激素的概念是 Harris 提出的, 由 Guilleman 和 Schally 应用 Yalow 的放免技术予以证实, 后来后三位获得了诺贝尔奖, 但他们的工作被认为只是技术性的, 如果当时 Harris 还健在, 他的大名无疑会排在获奖者的第一位。又如, 19 世纪末, de Vries、Correns 和 Seysenegg 分别发表的关于遗传因子通过配子的形成与合成, 来控制 and 影响生物遗传性状的遗传规律, 最后导致了遗传学科作为一门科学的诞生, 但却没有被授予诺贝尔奖。这是由于这一遗传规律早在 1865 年就被孟德尔发现并报告过, 虽被当时世人所忽视, 但仍属原始性创新, de Vries 等人的工作只能算作重新发现或证实孟德尔的原初发现, 因而无权获奖。再如 20 世纪 40 年代, McClintock 发现的自发转移“跳跃基因”, 由于违背基因稳定的传统概念而遭冷遇, 长达 30 余年, 只是到 20 世纪 70 年代他的发现被陆续证实和肯定之后, 当时仍健在的 81 岁高龄的 McClintock, 才作为原创者被授予 1983 年诺贝尔生理学或医学奖。

5. 具有创新意识的科学工作者必须具有不怕清苦、不畏艰辛、勇于不断地攀登学术新顶峰的意志和品质。这几乎是所有诺贝尔奖得主的一个共同特征。对于科学工作者、科研人员来说, 创新是一个永恒的主题。只有富于创新意识的人, 才能提出独具创新内容的课题。具有创新意识、提出创新课题的科学工作者一定是具有批判精神、无畏气概、创新思维和坚韧不拔的素质。创新首先意味着对旧事物、旧观念、旧传统的扬弃, 因此创新的本质是批判、是怀疑、是革命; 只有不崇拜偶像、不迷信教条, 对权威和传统持积极批判精神、对新生或新鲜事物独具慧眼的人, 才有可能提出非同寻常的创新课题、作出非同小可的发现或发明。显然, 批判精神是一个人创新意识的第一要素。同时, 与因循守旧和向风险低头的保守观念相对立, 一个勇于创新的科学工作者一定要有不怕失败、不怕风言风语、不怕被孤立的大无畏的品质或气概, 敢于善于冒风险, 否则就无从开拓新的领域、实现新的突破。历史证明: 真理往往是在少数人手里; 一个具有风险意识的科学工作者, 在他们的前进过程中决不会因无端的非议或干预而停步不前。

五、原创性神经科学研究面临的挑战与机遇

同其它自然科学研究一样, 神经科学有史以来一直沿着还原(分析)论的路线, 向神经科学的纵深领域发展, 把神经科学推向细胞和分子水平, 并取得 20 世纪那样亘古未有的丰硕成果。但是, 事物的发展总是辩证的, 在历史的发展长河中定会合久必

分、分久必合。21 世纪的神经科学研究将在继续分析的基础上进行强有力的合成(综合), 逐步形成超分析加超综合并以超综合为主的研究路线。只有这样, 人们才有可能在分析的基础上去综合地研究人类的意识和行为, 又在综合的需求下进一步分析有关现象的本质。

1. 分子、细胞、突触、回路、系统、行为的多水平结合。神经系统结构功能的高度复杂性决定了神经科学研究必须采取系统诸层面相结合的研究路线, 20 世纪已经开始这样做, 21 世纪神经系统各个组成层面的研究必将得到更密切的结合或综合。

20 世纪, Shepherd 即曾指出研究这样的视觉行为, 需涉及与眼球运动有关的神经元回路、突触、单个神经元、离子通道乃至分子。21 世纪的神经科学研究将更臻完善, 从而可以全面而系统地对人类意识活动、行为表现乃至各种脑疾患的发生机制, 作出本质说明。另一方面, CT、MPI、PET、SPET 等无伤性计算机辅助的脑成像技术, 在广泛临床应用的基础上, 亦将转向行为神经科学, 对认知、智力等意识活动和行为, 提供包括受体在内的神经系统不同层次的结构、代谢和理化分析的研究基础。

2. 细胞、分子神经生物学与认知、临床神经科学的整合。综合或整体的宏观研究与分析或离体的微观研究往往难以同时进行, 但是, 新近的一些分子生物学技术已突破这种局限, 将分子神经生物学同行为和临床神经科学的有关技术同时或实时地整合起来, 直接揭示认知、情绪、学习、记忆、昼夜节律等生理行为及许多疾患和体症的细胞与分子基础。这将开辟一条整合研究的全新策略。

如, 巴甫洛夫时代的条件反射主要靠行为学观察。20 世纪 60 年代操作式条件反射研究技术的出现, 使在所记录的神经元发放超过一定水平时即予以食物或甜汁强化; 随着条件反射训练的进程, 神经元发放几率增高、强度增大, 并先于肌电发放, 从而揭示了所记录的神经元参与作为行为反应基础的肌肉活动的启动机制。

又如, 将某种细胞编码蛋白质的 mRNA 注入一种异源性表达系统——卵母细胞后, 再用电生理学技术检测其电活动, 这为分子生物学与生理学的结合、为揭示离子通道的结构—功能关系提供了新的研究手段; 在进一步改变编码蛋白基因的序列的基础上进行异源表达, 可以更精确地阐明有关分子的结构—功能关系; 人工或自然发生的有关离子通道基因突变技术将深入地揭示某些罕见遗传性疾患的发病机制; 反义寡脱氧核苷酸是用来致特异蛋白质基因表达的一种短序列 DNA, 通过它与正义链或新生前 mRNA 的结合以停止转导的在体研究, 正日益成为分子生物学技术精确研究认知和临床神经学的新工具, 已在高血压、血管生长、生殖周期、调

节肽、激素、c-fos 和心房利钠素等研究中得到广泛应用,在 21 世纪神经科研中将发挥更大的作用。

再如,经典生理学常用外科手术切除整个器官的功能,19 世纪 Mering 和 Minkowski 即采用切除整个胰脏研究胰脏功能的方法,但现在已可应用“分子外科手术”从动物基因组中敲除胰岛素基因的方法,同遗传改变的动物的行为变化偶联起来。20 世纪 90 年代有 1 000 余种转基因动物或基因打靶动物用于研究在体发育、行为甚至智力活动以及神经系统疾患中的病理行为变化。未来的神经科学的综合研究将同日益增多的遗传工程化的动物模型紧密地联系起来。各种新的克隆或转基因动物的问世,不仅可能建成价值连城的生产车间、广开各种营养物质和药物的来源,也将极大地拓宽整合研究神经科学的途径。

还有,大多数细胞过程和发育过程均以基因表达的变化为特征,近年来发展起来的 cDNA 文库筛选、减数杂交、差异显示,特别是 cDNA 微阵列技术(cDNA 芯片)等以 PCR 为基础的许多基因克隆技术,已用于检测不同组织、细胞和不同发育阶段以及不同的生理、病理条件下基因表达的差异以及新基因的有无。这类新的分子生物学技术似可“轻而易举”地揭示出不同时空条件下神经细胞或组织的相关基因,即使是神经细胞对刺激的简单去极化反应、长时程增强以及可塑发育过程中细胞间信号发送等生理过程,也不难应用差异显示技术去追踪有关行为在基因表达上的差异。

3. 计算神经科学与脑生物学契合。随着对受控(上接第 64 页)
岩溶地貌、观赏石市场等等。

2. 同一种类型的国家地质公园的内容也是不同的。例如火山类的有 7 个,但它们亦有区别。(1) 时代不同。有的是中生代的火山(浙江临海),有的是现代火山(云南腾冲)。(2) 景观不同。黑龙江五大连池有 5 个美丽的串珠状的火山喷发形成的堰塞湖;福建漳州则没有这种湖,但却有雄伟的火山口。(3) 同一种景观的形状和尺度不同。如火山喷发形成的很有气势的玄武岩柱状节理,在福建漳州与浙江临海看到的是截然不同的,背景也不同,前者为沿海,后者基本在内陆。再如火山口,漳州的、五大连池的、湖光岩的都是不同的。这就提示旅游者,即令同一类型的国家地质公园,不要以为只看了一个就够了。

3. 所有的国家地质公园都有着丰厚的人文景观。一定要破除一个概念误区,即地质公园是一堆没有生气的“石头”(实际上,可以毫不夸张地说,所有的地质公园的自然风光都是美丽的),又没有人文内容。其实远不是如此。例如:江西龙虎山和著名古典小说《西游记》以及道教创始者张天师有着密切关系,还有悬棺之谜;福建大金湖有保留十分完好的明朝兵部尚书李春烨的府第,称为尚书第,还

的模糊对象采用模糊逻辑或模糊数学方法予以量化,现用的是或否、对或错的二进数值运算将被突破,计算机将日趋人工智能化,解决问题的逻辑和程序与人脑的思维逻辑和方法将更加接近或一致,模糊信息处理技术将使电脑更加人脑化。由此,将先进而新颖的计算技术应用于经验和理论生物学研究的时代已经到来。新兴的将生物实验数据与计算技术相结合的生物信息学将把脑基因组原始序列的数据转换为有意义的生物学信息,从而揭示出大量而复杂的脑生物学数据所蕴涵的奥秘。另外,受人脑中与学习记忆有关的海马、小脑等优化结构,以及眼、耳、鼻、舌等感官的特殊构造的启发,仿生学将研制出对有关环境刺激因素更为敏感的学习机、人工视网膜、电子耳蜗乃至动物机器人。

总之,超分析加超综合、高科技加高抽象的研究策略,将为人类带来一个新发现层出不穷、姹紫嫣红百花盛开的 21 世纪神经科学。

参考文献

- [1] 邓希贤. 诺贝尔生理学或医学奖百年回顾. 生理科学进展, 2002, 33(1): 91-94
 - [2] 韩济生. 20 世纪神经科学发展中 10 项诺贝尔奖成就简介. 生理科学进展, 2001, 32(2): 187-190
 - [3] 祁爱群, 陈宜张. 本世纪神经科学领域诺贝尔奖获得者情况回顾. 中国神经科学杂志, 2000, 16(4): 200
 - [4] 吕国蔚. 21 世纪的神经科学研究. 世界科技研究与发展, 1999(6): 24-27
 - [5] 王志均. 摘取下丘脑皇冠上明珠的一对竞赛冤家. 生命科学今昔谈, 人民卫生出版社, 1998
- (责任编辑 王宏章)

有利用岩洞建设的寺庙奇观——甘露岩寺;河南内乡有我国保存最为完整的县衙——内乡县衙,朱总理等都曾去参观过。

中国现有的 44 个国家地质公园分布在 20 个省市: (1) 四川 5 个(自贡恐龙、大渡河、龙门山、安县、海螺沟); (2) 安徽 4 个(齐云山、黄山、八公山、浮山); (3) 云南 3 个(石林、澄江、腾冲); (4) 河南 3 个(云台山、宝天曼、嵩山); (5) 河北 3 个(秦皇岛、阜平、涞源); (6) 湖南 3 个(飞天山、张家界、莫山); (7) 陕西 2.5 个(翠华山、洛川、壶口); (8) 江西 2 个(庐山、龙虎山); (9) 浙江 2 个(常山、临海); (10) 山东 2 个(山旺、熊耳山); (11) 广东 2 个(丹霞山、湖光岩); (12) 福建 2 个(大金湖、漳州); (13) 北京 2 个(石花洞、硅化木); (14) 黑龙江 2 个(嘉荫、五大连池); (15) 甘肃 2 个(刘家峡、敦煌); (16) 广西 1 个(资源); (17) 西藏 1 个(易贡); (18) 内蒙古 1 个(克什克腾); (19) 天津 1 个(蓟县); (20) 山西 0.5(壶口)。

无论是从地质遗迹的类型,还是从分布的省市来看,中国国家地质公园的发展潜力是巨大的,可以丰富和满足国内外游客日益增长的旅游中求新求变求知识的要求。(责任编辑 王宏章)