



科學技術

實事求是

知不足而進取

目 錄

求是科技基金會簡介	1-6
二〇〇一年得獎人個別學術報告	7
“傑出科技成就集體獎”－中醫藥現代化	
于德泉	8-15
王永炎	16-26
石學敏	27-33
吳咸中	34-39
沈自尹	40-48
周 俊	49-64
肖培根	65-70
姚新生	71-80
胡之璧	81-87
徐國鈞	88-94
陳可冀	95-98
程莘農	99
“傑出青年學者獎”－數學組	
尹景學	100-105
吉 敏	106-109
鞏馥洲	110-114
朱小華	115-120
“傑出青年學者獎”－生物醫學組	
施蘇華	121-122
熊思東	123-125
葯立波	126-132
耿建國	133-134
歷屆“求是獎”得獎人芳名錄	135-145

求是科技基金會簡介

求是科技基金會簡介

查濟民先生及家族於一九九四年初在香港創立了“求是科技基金會”。“求是”之名，是查先生根據浙江大學前身“求是書院”而取的。基金會之主要目的是為推動中國科技研究工作，及獎助在科技領域上有成就的中國學者。查先生與家族捐出了二千萬美元，來成立求是基金會。

基金會邀請到五位國際知名資深教授為顧問，他們是：陳省身教授（中國及國際知名數學大師）；楊振寧教授（物理學家，諾貝爾獎得獎人）；周光召教授（物理學家，中國科學技術協會主席）；李遠哲教授（化學家，諾貝爾獎得獎人）及簡悅威教授（醫學界國際知名專家）。

在五位顧問經過謹慎的審核後，於一九九四年首度評選出十位在數學、物理、化學及醫學等科技領域中有傑出成就的中國資深科學家，獲得一九九四年“傑出科學家獎”，每位得獎金人民幣一百萬元。基金會並已於同年八月二十日在中國北京釣魚台國賓館芳菲苑舉行了頒獎典禮，當日更榮幸地邀請到當時中國國務院李鵬總理、人大萬里委員長等政府領導人出席，李鵬總理在會上發表講話並主持頒獎。

一九九五年，五位顧問再度評選出二十位在數、理、化、生物醫學各領域中，已有出眾表現的傑出青年學者，獲得一九九五年“傑出青年學者獎”，每位每年獲得獎助金一萬美元，鼓勵在各自領域中繼續努力鑽研，為期連續資助四年；另選出一位在遺傳因子學上有極重大貢獻的中國科學家，獲一九九五年“傑出科學家獎”，得獎金人民幣一百萬元；另外，又頒發了“傑出科技成就集體獎”，予對環境生態改良有重大貢獻的中科院蘭州沙漠研究所延津試驗站，獲為期五年，每年人民幣二十萬元獎勵金，支持繼續研究進取。一九九五年九月十六日在中國北京大學電教中心舉行

了一九九五年度頒獎典禮，當日更榮幸地邀請到當時中國國務院國務委員兼國家科委主任宋健、北京大學吳樹青校長在會上發表講話，并由宋健國務委員主持頒獎。

一九九六年，經五位顧問的詳細審核，除再度評選出二十位在數、理、化、生物醫學各領域的傑出青年學者獲“傑出青年學者獎”外，又選出一位在血癌病理研究上有重大貢獻的科學家為“傑出科學家獎”得獎人，獨得獎金人民幣一百萬元；另外，又頒發兩項“傑出科技成就集體獎”，予對“青蒿素”及其衍生物研究工作有傑出成就的科學家共十位，對“中國生物志”工作有傑出貢獻的科學家共八位，分別獲得每項總獎金人民幣一百萬元。頒獎典禮於一九九六年八月三十日假北京中國科技會堂舉行，當日更榮幸地邀請到數位政府領導人出席觀禮，中國科學院周光召院長在會上發表講話并頒獎。

一九九七年四月二十日至二十一日兩天，基金會在美國加州三藩市灣區，柏洛亞圖市召開董事及顧問年會，基金會主席、董事及全體顧問均出席會議。在會議中除討論會務外，經五位顧問審慎評選，一致通過，選定出一九九七年度獲求是傑出獎名單，共選出二十位在數、理、化、生物醫學各領域的傑出青年學者獲“傑出青年學者獎”外，又選出頒發兩項“傑出科技成就集體獎”，予對“人工合成胰島素”之研究發展工作有傑出貢獻的科學家共九位，平分第一項集體獎，總獎金人民幣一百萬元，并對在“地球早期生命演化與寒武紀大爆發的見證”中對參與此項獲得國際重視之發現及研究工作而做出傑出貢獻的科學家，定出其中八位，平分第二項集體獎，總獎金人民幣一百萬元。會議并一致通過頒獎會定於一九九七年九月十七日，假杭州浙江大學體育館舉行。

一九九八年五月十八日，基金會在香港召開董事及顧問年會，基金會主席、董事、顧問及執行委員均出席會議。經四位顧問（陳省身教授因身體不適缺席）審慎評選，一致通過，定出二十位在

數、理、化、生物醫學各領域的傑出青年學者獲“傑出青年學者獎”，並於一九九八年九月二十二日假北京清華大學大禮堂舉行頒獎會，當日更榮幸地邀請到人大副委員長周光召及清華大學王大中校長在會上發表講話，并請全國政協副主席宋健給獲獎者頒獎。

一九九九年三月二十九日至三十日，基金會在美國加州三藩市灣區柏洛亞圖市召開第七屆董事會和顧問年會。會議中議決選出今年“傑出青年學者獎”得獎人共二十位，分別在數學、物理、化學及生物醫學四個領域中各五位獲得資助。每位每年獲獎助金一萬美元，為期四年。會議一致通過定於一九九九年九月二十四日，假上海復旦大學相輝堂舉行頒獎會，當日更榮幸地邀請到人大副委員長周光召，復旦大學王生洪校長與上海副市長左煥琛在會上發表講話及主持頒獎。

二〇〇〇年三月二十七日，基金會在香港召開董事和顧問聯席會議。會議中議決選出今年“傑出青年學者獎”得獎人共十二位，其中數學五位、化學四位及生物醫學三位。每人每年得獎助金一萬美元，為期四年。另設“傑出科技成就集體獎”總獎金人民幣一百萬元，予五位對新疆塔里木盆地沙漠化防治工作做出貢獻的科學家。本年度頒獎會於二〇〇〇年九月十七日（星期日），附設在西安交通大學舉行的中國科學技術協會第二屆全國學術年會開幕儀式中舉行，由中國科協周光召主席主持，對獲獎人做簡介及頒發獎牌。另在中國科學技術大學設立“求是研究生獎學金”給成績優異的博士班學生，名額共五十名，並於九月十五日在中國科技大學舉行了隆重的頒獎儀式，當日榮幸的邀請到人大副委員長周光召教授，楊振寧教授，中國科學院白春禮副院長及中國科技大學朱清時校長在會上發表講話及主持頒獎。

二〇〇一年三月二十二日，基金會在泰國曼谷舉行第九屆顧問及董事聯席會議。經五位顧問審慎評選，會議中議決選出今年“傑出青年學者獎”得獎人共八位，其中數學四位，生物醫學四位。又

設“傑出科技成就集體獎”，以獎勵十二位對中醫藥現代化工作做出傑出貢獻的科學家。本屆頒獎會已於二〇〇一年九月十三日，再度附設在中國科學技術協會全國第三屆學術年會開幕儀式中，在長春市國際會議展覽中心成功舉行。另外，除繼續在中國科學技術大學設立“求是研究生獎學金”之外，於吉林大學加設此獎學金，兩校各有五十名名額，獎勵品學兼優的博士生。九月十一日及十月廿五日，“求是研究生獎學金”頒獎儀式分別於兩校隆重舉行，除兩校領導出席主持外，楊振寧教授出席致詞并親自個別頒發獎狀，給予得獎學生極大鼓勵。

基金會深切希望，社會上各界人士對基金會有一個初步認識，而基金會的宗旨目標與獎助工作如要繼續有效地推行，實需獲得社會各界的多方支持及共同參與，才能達到如陳省身教授說“我們會使得中國的科學家，其成就能享譽國際，有如中國當年乒乓球國手一樣，揚威國際，受人贊賞”。



求是科技基金會執行委員會合照

後排左起：李遠哲教授，周光召教授，簡悅威教授
前排左起：查濟民董事長，陳省身教授，楊振寧教授

二〇〇一年得獎人個別學術報告

中醫藥現代化

常用中藥藁本中新化合物的結構,合成及活性研究 于德泉

藁本為中醫常用的祛風散寒止痛藥,主要用于治療風寒感冒,風濕關節痠痛等,中國藥典規定藥用藁本來源于傘形科藁本屬二種植物,藁本 (*Ligusticum sinense* Oliv) 和遼藁本 (*L. jehelense*)^[1]。另外新疆藁本 (*Coniosellium vaginatum*) 產量較大,銷往全國 20 余省市,作為藁本代用品用于臨床^[2]。藥理實驗表明藁本具有明顯的抗炎鎮痛作用,新疆藁本具有較強的肝保護作用,而這三種藁本的化學成份研究較少,僅有一些揮發成份的 GC/MS 研究報道^[3,4]。為系統開展常用中藥化學成份研究,提高我國中藥研究水平,促進新藥的研制,加強中藥質量控制,以利于與國際藥學研究接軌,筆者選擇了該項研究課題。

研究的總體設計思想是首先以藁本粗制劑的藥理活性為指標,分離得到化合物單體,經藥理篩選確定有效成份,再完成有效成份的全合成及構效關係研究。在不同時間采集不同品種、不同產地的藁本,進而完成藁本化學成份的定量分析工作。

根據藁本中主要含有脂溶性成份和萜類化合物,分離工作采用了研究萜類成份的方法及技術路線,包括常壓、中壓柱層析并結合制備 TLC。鑒定工作和結構測定主要使用各種波譜法 (NMR, MS, IR, UV) 并結合化學反應,衍生物制備等方法。

三種藁本化學成份研究

對三種藁本中的化學成份進行了較系統的化學研究,共分離到近 30 種化合物,經理化常數、光譜分析確定了它們的結構及立體化學。

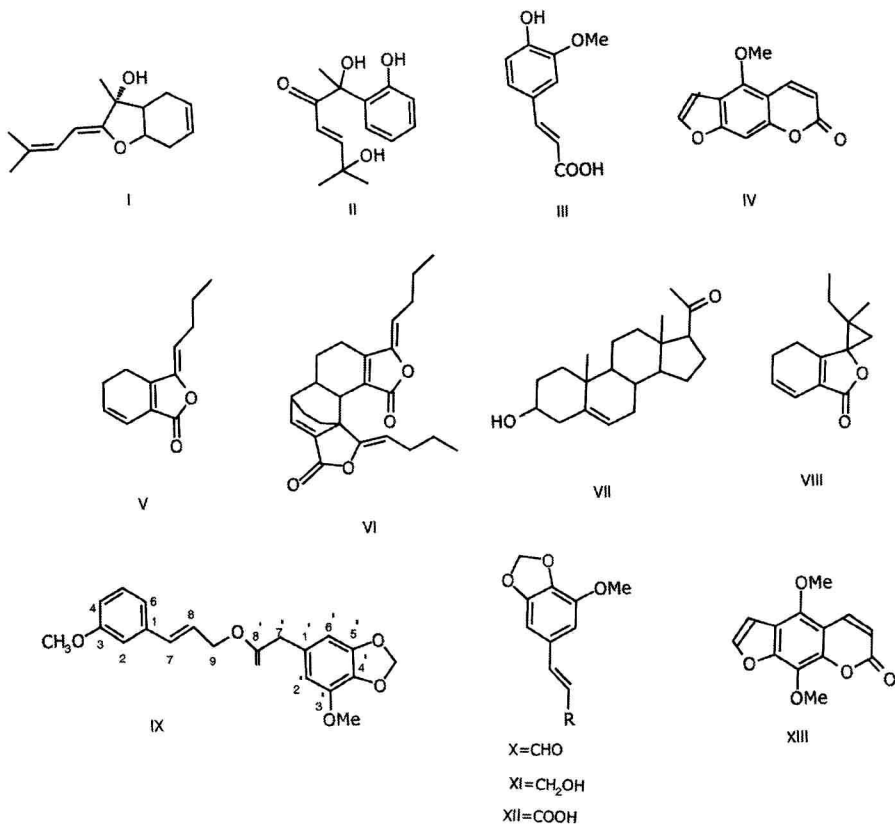
藁本 (*Ligusticum sinense* Oliv) 從藁本中分到 9 個化合物,其中二個新化合物^[5,6],化合物提取方法及化合物結構如下:

藁本 10kg, 以 95%EtOH 熱提 3 次, EtOH 提取物濃縮後與 3 倍量硅膠拌樣, 以不同溶劑洗脫, 得到石油醚部分、石油醚-乙醚 1: 1 部分、乙醚部分、丙酮部分、乙醇部分等五個部分。石油醚-乙醚 1: 1 部分以硅膠 H 低壓柱反復層析, 分離得到以下化合物: 藁本酚 (ligusiphenol, I) 藁本酮 (ligustilone, II)、阿魏酸 (ferulic acid, III)、佛手柑內酯 (bergapten, IV)、藁本內酯 (ligustilide, V)、藁本內酯二聚體 (diligustilide, VI)、孕甾烯醇酮 (pergnenolone, VII)、 β -谷甾醇、蔗糖等 9 個化合物。其中藁本酚和藁本酮為新化合物, 藁本酚已申請日本專利保護。

遼藁本 (*L. jehelense*) 遼藁本 5kg 提取分離方法與藁本相同, 共得到 7 個化合物^[7], 分別鑒定為阿魏酸 (ferulic acid)、佛手柑內 (bergapten)、藁本內酯 (ligustilide)、新藁本內酯 (neoligustilide, VIII)、孕甾烯醇酮 (pergnenolone)、4-羥基-3-甲氧基-苯乙烯 (4-hydroxy-3-methoxy styrene)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)。

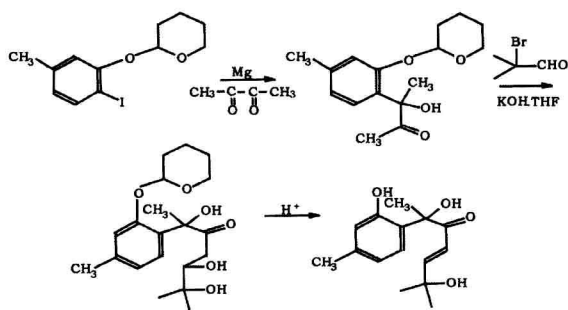
新疆藁本 (*Conioselinum vaginatum*) 提取新疆藁本 10kg, 從中分到 15 個化學成份^[8,9], 分別為 Coniselin (IX)、(E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxycinnamic alcohol (XI)、(E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxycinnamic aldehyde (X)、(E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxycinnamic acid (XII)、肉豆蔻酸 (myristic acid)、阿魏酸 (ferulic acid)、香草醛 (vanilin)、藁本內酯二聚體 (diligustilide)、佛手柑內酯 (bergapten)、異茴芹內酯 (isopimpinellin, XIII)、孕甾烯醇酮 (pergnenolone)、豆甾-4-烯-3, 6-二酮 (stigmast-4-en-3, 6-dione)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、胡蘿卜甾 (daucosterol) 和蔗糖, 其中 Coniselin 為新化合物。

三種藁本中的部分化合物結構如下:



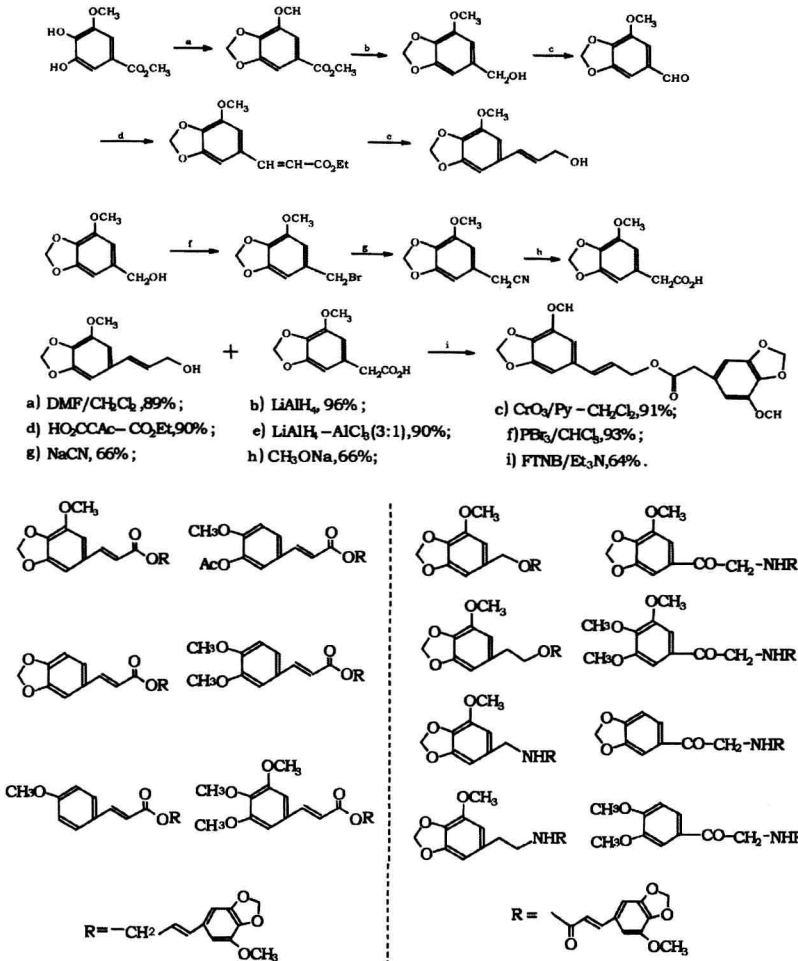
藜本酚的合成

由于藜本酚具有明显的免疫抑制活性，其结构又是较新颖的倍半萜成份，故完成其消旋体的全合成^[14]。在藜本酚的合成过程中共合成了6种类型32个目标化合物，其中17个为新化合物。该工作为合成光学活性体及其类似物奠定了基础。



新疆蘘本中保肝有效成份及其類似物的合成研究

由于從新疆蘘本中分到3個具有明顯保肝作用的有效成份，而且這些成份的化學結構又有一定的聯系，故合成6個系列87個結構類似物，其中51個為新化合物，并觀察了它們的降酶保肝作用的構效關係^[10-12]。在目標分子的合成過程中參考了阿魏醇的合成方法，并對該方法進行了改進，使阿魏醇的反應條件從20h減少到30min，得率從75%提高到85%。由于阿魏醇是藥物的前體，此改進可大大提高該反應的速度和得率，從而降低成本^[13]。



藁本中化學成份的分析

在以上化學工作的基礎上，為了比較藁本中所含成份的異同，筆者課題組主要對 20 個產地的藁本和遼藁本及新疆藁本中的四種成份：阿魏酸、藁本酚、藁本內酯、藁本內酯二聚體進行了反相液相色譜定量分析方法研究。通過對以上 4 種成份進行含量測定，發現藁本酚只在 3 個產地中含有，藁本內酯二聚體在 11 個產地中含有但含量較低，只有阿魏酸及藁本內酯幾乎在所有的產地中都含有而且含量較高，同時具有活性，筆者課題組選擇這兩種代表性成份進行 HPLC 分析，確立了 HPLC 定量分析方法^[15]，並以此分析比較了幾種藁本及其同屬植物川芎、川防風等所含上述成份的含量情況，對遼藁本的不同部位（根、莖、葉、花）及不同產地的化學成份進行了含量測定，表明這些成份的含量顯著不同，在根中含量較高，主產地樣品中含量較高，進一步提出了使用“地道藥材”和藥用部位的科學依據^[16]。本工作建立的常用中藥藁本的 HPLC 分析方法可用于其質量規格鑒定。

藁本 遼藁本 新疆藁本提取物及化學成份的藥理學研究

筆者課題組對三種藁本進行了多方面的藥理學研究^[17]，發現有以下藥理作用。

藁本和遼藁本乙醇提取物對細胞生長的影響 藁本乙醇提取物在 25mg/ml 濃度時對 L-M 細胞的神經生長因子（NGF）的產生有較強的促進作用；藁本和遼藁本乙醇提取物在 50mg/ml 濃度下對 HL-60 細胞的生長有中等程度的抑制效果。

藁本和遼藁本乙醇提取物的抗炎作用 小鼠灌胃分別給予 7g/kg 藁本和遼藁本，對小鼠角叉菜膠性足腫脹具有較強的抑制作用，抑制率分別為 49.4% 和 62.5%。

藁本和遼藁本乙醇提取物及阿魏酸的鎮痛作用 小鼠灌胃分別給予 7g/kg、7g/kg 和 500mg/kg，表現出較強的抗醋酸扭體作用。抑制率分別為 78.6%，100%，45%。

藁本和遼藁本乙醇提取物及阿魏酸對戊巴比妥鈉睡眠時間的影響 小鼠灌胃分別給予藁本、遼藁本乙醇提取物和阿魏酸，在劑量分別為 7g/kg、7g/kg 和 500mg/kg 下，能明顯促進動物進入睡眠狀態，表現出較強的鎮靜催眠作用。

新疆藁本對脾 T 淋巴細胞的凝集的影響 試驗結果表明新疆藁本中的化合物 (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxcinnamic aldehyde, (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxcinnamic alcohol, (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxcinnamic acid, 可抑制脾 T 淋巴細胞的凝集，對 T 細胞 DNA 的生物合成也有很強的抑制作用，30 μ g/ml, 100 μ g/ml 時幾乎達到 100% 的抑制 ($P < 0.01$)。

新疆藁本對 KB 細胞增殖抑制作用 試驗結果表明新疆藁本中的化合物肉豆蔻酸 (myristic acid) 在無細胞毒性的濃度下，可特异地抑制由有絲分裂因子刺激活化的淋巴細胞功能的齋，用 KB 細胞增殖抑制試驗求出肉豆蔻酸的 IC₅₀ 為 2.67×10^{-5} mol/L, 計算出細胞毒性與 ConA 刺激淋巴細胞的抑制效果之間相差 1081 倍，說明是在沒有看到細胞毒性的濃度下出現了特异地抑制淋巴細胞功能，即表現出免疫抑制作用。而試驗對照藥阿酶素的細胞毒性與免疫抑制效果之間只相差 5.62 倍，很難把免疫抑制作用與細胞毒性分開。

阿魏酸抗血小板凝聚作用研究 以 ADP 為誘導劑，觀察阿魏酸在體內對大鼠血小板凝聚的抑制作用，結果表明，大鼠口服阿魏酸 400-600mg/kg 后，對 ADP 誘導的大鼠血小板有明顯凝聚抑制作用。

新疆藁本降轉氨酶活性 新疆藁本粗提取物具有明顯的降酶保肝活性^[10]，用 CC₁₄、D-半乳糖胺、撲熱息痛、異硫氰酸 4 種急性肝損傷動物模型對新疆藁本粗提取物進行了肝保護作用篩選，并以日本治療肝炎的新藥馬洛替酯做對照。結果這 4 種模型均顯示大鼠的血清轉氨酶明顯降低 ($P < 0.01$)。從新疆藁本分到三個具有保肝活性的化合物 (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxy cin-

namic aldehyde, (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxy cinnamic alcohol, (E)-3-methoxy-4, 5-methylenedioxy cinnamic acid, 藥理實驗表明這三個化合物對以上4種急性肝損傷動物模型大鼠的血清轉氨酶有明顯降低作用。

于德泉 中國醫學科學院藥物研究所

參考文獻

- [1]國家藥典委員會編, 中華人民共和國藥典(2000年版一部), 北京: 化學工業出版社, 2000: 313。
- [2]中國醫學科學院藥物研究所編, 中藥志(第二冊), 北京: 人民衛生出版社, 1982: 571。
- [3]戴斌, 新疆藁本揮發油中肉豆蔻醚的薄層-光密度法含量測定, 藥物分析雜誌, 1987, (5): 296。
- [4]戴斌, 新疆藁本與遼寧藁本的生藥學比較研究, 中草藥, 1992, 23: 542。
- [5]De Quan Yu et al. Structure elucidation of ligustilone from *Ligusticum sinense* Oliv. Chinese Chemical Letters, 1995, 6: 391.
- [6]De Quan Yu et al. Studies on the structure of ligustiphenol from *Ligusticum sinense*. Chinese Chemical Letters, 1996, 7: 721.
- [7]張金蘭等, 遼藁本化學成份的研究, 藥學學報, 1996, 31: 33。
- [8]陳若蕓, 于德泉, 新疆藁本有效成份研究, 藥學報, 1995, 30: 526。
- [9]陳若蕓, 于德泉, 新疆藁本化學成份研究, 中草藥, 1993, 24: 512。
- [10]丁平羽, 于德泉, 新疆藁本有效成份 coniselin 的全合成研究,