
张礼和：药学路上的探索与坚守

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34104.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

张礼和：药学路上的探索与坚守。



张礼和与学生在一起。

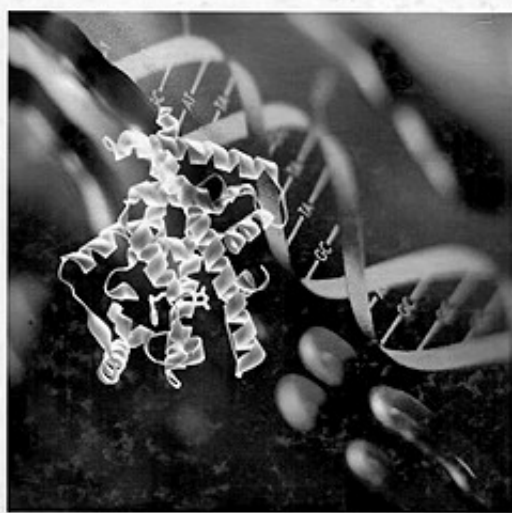
“十五”国家重点图书

化学进展丛书

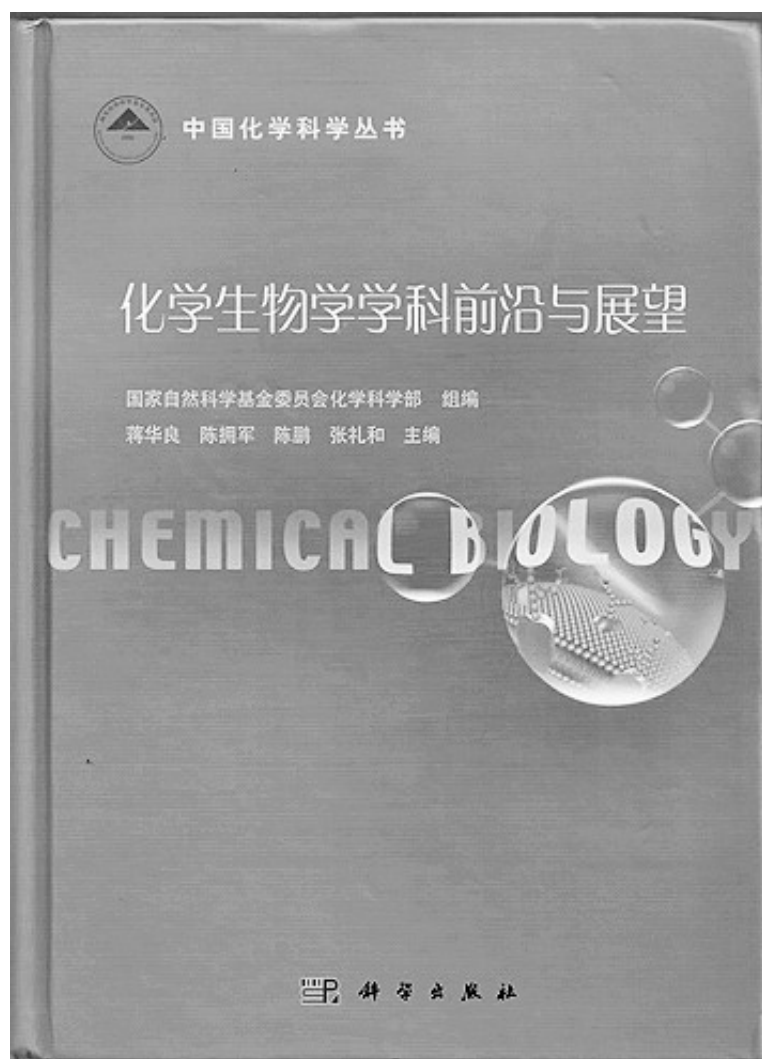
化学生物学进展

Advances in Chemicobiology

张礼和 王梅祥 主编



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心



?

【大家】

“科研工作就像滚雪球，打好基础才能一点点变大。不要太急，要坐得住‘冷板凳’，敢于试错，在失败里找教训，并坚持做下去。”这是张礼和最喜欢说的话，常用来鼓励青年学子。

他是中国科学院院士，却自称是做药的“失败者”——在抗肿瘤药物研发的荆棘路上，主动终止凝聚二十年心血、已进入临床二期的新药，只因“科学不容将就”。

他是著名药物化学家，却逼着自己钻研细胞生物学，在国际巨头垄断的抗癌药领域，硬是开辟了一片新天地。当国际学界惊叹于中国核酸药物崛起时，答案早已藏在他实验室深夜不灭的灯光里，写在他为年轻学者逐字审改的论文批注中，更融在他那朴素铿锵的言语中：“科研没有捷径，但总要有人为后来者铺路。”

少年“寻光记”

“人的一生，总有很多不确定因素。所谓的兴趣，也不一定是一开头就有。关键是要干一行爱一行，不管选择什么方向，只要真正学进去，自然会产生兴趣，甚至可以把它当作一生之事业。”回忆起自己的专业选择，张礼和感触颇深。

1937年，在淞沪会战的炮火声中，张礼和于扬州呱呱坠地。出生仅数月的他，便与全家人蜗居在上海一处弄堂中。张家用儒家五常“义、礼、仁、智、信”为子女排序，将文化血脉刻进他们姓名之中。但未曾料到的是，童年的张礼和成了典型“散养派”：课堂上偷瞄窗外的麻雀，放学后直奔操场，甚至因贪玩被老师打手心、罚站，即便家里请来上海交大的学生为其补课，却也收效甚微。

命运的转折，发生在12岁那年。1949年上海解放的消息如春风化雨，让少年张礼和第一次感受到国家新生的力量。他开始意识到，唯有知识才能改变命运，唯有祖国强大才能不再任人欺凌。从高二起，教室最后排那个曾经“60分万岁”的少年消失了。物理老师布置的电路实验，更让他第一次触摸到科学的神奇。他沉迷于灯泡亮起的瞬间，仿佛看见电影中“修复电厂的工程师”——那是他最初的梦想。张礼和立志，长大后也要做一名为人民带来光明的电气工程师。但事与愿违，张礼和虽成绩优异，却因体检不达标与梦想擦肩而过。

1954年，扬州码头上，17岁的张礼和攥着北京医学院录取通知书，告别烟雨中的故乡。临行前夜，班主任的叮嘱犹在耳边：“新中国需要自己的药，你的化学底子好，这条路能走通。”少年将这句话铭记于心——那时的中国，90%的药品依赖进口。

张礼和回忆道：“连消毒药，当时叫消治龙，实际上就是一个很简单的磺胺药，都是靠进口。”这一现状，让他第一次萌生了要改变我国药学落后面貌的念头：“这与我小时候立志成为工程师，‘让城市重归光明’的理想不谋而合。怀着这样的信念，我对药学越来越有兴趣。从那时起，我这一辈子的学习和工作，都与‘药’紧紧联系在一起。”

大学四年，张礼和始终学习优秀、名列前茅。1958年，他从北医毕业，留校担任助教，被分配在有机化学教研室工作。自此，他的人生翻开了新篇章。

实验室练就“硬本领”

张礼和至今仍清晰记得恩师李钧教授俯身实验台的身影。李钧是原北京医学院药学系一位极其勤奋认真的老师，每天除了上课就是做研究，连星期天也泡在实验室。张礼和回忆：“印象最深的是随李先生一起建立实验室，如清洗油泵、安装减压蒸馏系统，还有那个星期天，我和他一同安装定量氢化反应装置……”一幕幕场景，至今鲜活如初。

那时候，教研室留有大量学生参加科研的候选抗癌化合物，张礼和在整理过程中，找到了一种体外有抑制肿瘤细胞生长的化合物。“因为它只记录了简单的合成方法，化合物也没有结构，我就反复精制这个化合物，做元素分析、测分子量。根据反应机理的分析，我向李钧先生汇报，最终促成了我们在《中国科学》《科学通报》《化学学报》等期刊连续发表了六篇文章。”

在实验室的点点滴滴，让张礼和逐渐领悟到科研的真谛：严谨的数据背后，是日复一日的重复与坚守。“对科学工作者而言，首先要有强烈的好奇心，有打破砂锅问到底的劲头。其次，要有坚持的精神，想办法解决所遇到的困难。这些品质都是在我担任助教期间培养出来的，也正是从那时起，我对科学的兴趣、对药学的认识得以一步步深化。”

如果说李钧教授教会了他科研基本功，那王序院士则为这位年轻人打开了科学探索的苍穹。刚进大学，张礼和就听说过王序院士的故事：他从奥地利回国，德文极好；他倡导，没有科研能力的培养，就做不好高校老师；他提出，教研室老师都要参加科研，给学生一杯水，老师则必须储备一桶水。

“当时德国掌握了最先进的科学技术，很多文献都是德文，王序院士因此要求我学习德文作为第二外语。起初，我对不少德文文献理解起来有困难，他总是耐心地一句一句给我翻译讲解。他还要求我先完成三倍量的学生实验，并给了我一本德国的有机化学实验教材，要求我每完成一个实验，就查一篇相关文献。这为我打下了坚实的有机化学基础。”正是此阶段的学习，张礼和锤炼了过硬的有机合成实验与查阅文献技能，并受益终身。同时，这段“学徒期”让他深刻体会到，当好一名助教，远非“看管学生”那么简单，而是要先将自己锤炼成扎实的“学习者”，才有底气直面学生的提问。在王序院士指导下，张礼和真正理解了“为师者必先精于学”的分量——即便已留校任教，他依然保持如学生般的谦逊与钻研精神，这也成为其教学生涯的重要起点。

1964年，经国家卫生部批准，北京医学院药学系成立核酸化学研究室，王序任主任。张礼和随即被选中，并被推荐参加研究生考试。同年9月，他正式从助教转为研究生。在王序带领下，张礼和进入了核酸化学与药物研究的新领域。

1981年至1983年，张礼和受教育部选派，前往美国弗吉尼亚大学化学系进修，加入美国著名有机化学和生物化学教授赫克特的研究团队。这是一个由天然产物研究、有机合成及生物化学三部分组成的典型多学科协作团队。

在此期间，张礼和参与了博来霉素A2全合成这一世界级难题。他每天工作16小时，从发酵的原材料中分离、提纯，拿到天然产物，再通过人工合成得到新产品。这是一项前所未有的实验，难度可想而知。张礼和将实验室练就的“硬本领”发挥到了极致，经过日夜攻关，他成功攻克高纯度样品制备的技术难关，成果独步业界。

赫克特教授毫不掩饰对张礼和的喜爱与青睐，直接以年薪1.1万美元的优厚条件将其从公派的访问学者转为研究助理，并力邀他留下。然而，张礼和婉拒了邀请：“出国前，政府给我们每个留学生800元人民币的置装费，当时我一个月工资才56块钱。就像家里很穷的孩子出去上学，都要给他换身新衣服、做个新书包。国家对我们充满了关爱和期盼，我没有理由在美国待着。”

1983年初，张礼和归国重返导师王序的实验室，并出任药学系副主任。在弗吉尼亚大学两年访问进修的经历，不仅深化了他在化学合成领域的造诣，也开拓了国际视野，使其系统掌握了组织多学科协作攻关科学难题的方法与路径。

1984年2月10日，王序倒在了奋斗一生的试验台旁，与世长辞。从此，张礼和开始独立领导研究室工作，继承老师未竟事业。

不做学术跟跑者

在生命科学研究中，多学科融合大大推动了科学发展，持续催生着新的研究领域。化学家在分子层面上用化学思路和方法研究生命现象和生命过程，为生命科学研究创造了新的技术和理论，从而形成了化学生物学。张礼和便是这一新兴学科带头人。多年来，他一直致力于药物化学研究，并在肿瘤药物研究方面实现了重要突破。

谈起自己在药学领域取得的成就，张礼和直言不讳：“我是从做药‘失败者’渐渐成长起来的。”在他的科研字典里，“失败”从来不是终点，而是最宝贵的经验：“这些失败的教训，往往能对后人有些启示和帮助。”

1997年春，北京医科大学会议室的凝重气氛，让他至今难忘。抗肿瘤药8-氯腺苷二期临床数据显示：52例患者中6人肿瘤缩小，其余病情稳定。这个消息令整个团队振奋不已，一家药企甚至开出800万元高价求购批件——彼时，这相当于学校一个院系全年经费。庆功香槟都已备好，张礼和却盯着药代动力学报告彻夜未眠。“药物虽具疗效，但代谢速度过快，患者需每日接受长达8小时的静脉滴注，且单疗程持续7天。药学不能拿患者赌概率。”他顶着“国家七五攻关成果”光环，却毅然终止项目。“我要对得起患者”……

二十载心血付诸东流，却为中国药学界竖起警示碑，这一中国新药研发史上的教科书式的案例，让代谢动力学研究从此成为药物开发的必修课。

有了这次经历，张礼和更加潜心带领团队深耕药物化学领域。他积极推动化学与生物学的交叉融合，并与细胞生物学、分子药理学展开合作研究。

通过多轮激烈竞争，他成功争取到国家“863”“973”计划以及国家自然科学基金资助，在非放射标记核酸探针研究、以核酸为靶标的药物研究，以及内源性环核苷酸类信使分子研究等领域不断拓荒。长期的努力与探索，让张礼和课题组在核酸化学、抗肿瘤与抗病毒研究领域崭露头角，成为一支颇具影响力的科研团队。

2000年起，张礼和先后担任国家自然科学基金委员会化学科学部主任、中国科学院学部主席团成员。他开始在各类学术场合力推生物与化学的交叉融合，却也遇到不小阻力——“搞生物的人讲：这个不是你们搞化学的人的本行，你来凑什么热闹？搞化学的人讲：让我们再去学生物，有点隔行了，好像不务正业。传统思想里，大家都觉得没有必要做。我到基金委当化学部主任，差不多每年都召开一次研讨会，邀请国外专家讲学。我们也在不断思考研讨，化学与生物学该怎么交叉、怎么融合。到2006年，大家的思想基本一致了，国家自然科学基金委员会也启动了首个化学和生物学交叉的重大研究计划——基于化学小分子探针的信号转导过程研究。”这一项目，由张礼和担任专家组组长。

从实验室到产学研结合，从核酸药物到学科交叉，张礼和始终深耕其中。点滴难处，跟随他四十年的学生、如今已是北京大学药学院教授的周德敏都看在眼里。他说，老师经常被旁人泼冷水，但对科研的热情却从未被浇灭。“张先生就是这样，持之以恒坐‘冷板凳’，一坐就是40年，我总说他建起一个核酸俱乐部，中国做核酸药物的很多人都跟北医相关，皆受益于他。张先生的坚守很重要，就是看得准，看准了以后敢于走下去。”

在国家自然科学基金长期稳定支持下，经过近20年持续攻关，张礼和团队在核酸化学及以核酸为靶标的药物研究方面收获颇丰，累计发表论文200余篇，获得3项国家专利，一系列有重要影响力的研究成果得到国内外同行的广泛认可与引用，产生了深远的学术影响。其中，“核酸化学及以核酸为靶的药物研究”荣获2004年度国家自然科学奖二等奖。

在医药行业，根据已有成果设计出来的仿制跟踪药叫“Me too”，在模仿基础上改良，且药效更好的叫“Me better”，而难度系数最高的创新药叫“First in class”。面对我国医药产业长期依赖仿制的困境，张礼和数十年如一日疾呼：“不要做学术跟跑者！我们必须开辟First in class新赛道！我国不能只满足仿制跟踪国外产品，高校要开辟源头创新

的新方向。尽管道阻且长，也许会以失败告终，但从0到1的质变，让一切的坚持都值得。”

从不敢忘记自己的本分

回首从1958年留校任教以来的半个多世纪，张礼和坦言：“我从不敢忘记自己的本分，每一天都在恪守着作为教师的良心。”

担任北京医科大学药学院院长期间，张礼和根据国际药学发展新趋势，积极推行多学科的大药学教学改革，改进大学本科教学课程体系、补充与修订相关教学计划，使药学学科教学质量大为提升，对我国其他药学院校学科建设起到了示范和引领作用。他负责的“大药学教学改革与实践”项目获得国家级教学成果二等奖、北京市教学成果一等奖、北京大学教学成果一等奖及北京大学医学部教学成果奖等。

2008年，他以个人所获“何梁何利奖”奖金为来源，发起设立张礼和院士奖学金，用以奖励在实验室工作中表现优异的本科生，鼓励他们尽早参加科研活动，从而培养严谨的科学精神与创新能力。

张礼和经常教导学生：“创新需要知道学科前沿在哪儿，要突破、要创新，必须具备学科交叉的思想，这样才能真正突破难点。过去一讲成果就是发论文、得奖项。如今，高校成果既要产出论文，也要转化为对国内经济发展的实质贡献。以药学领域的‘转化医学’为例，其核心在于将基础研究转化成为医药产业的实际应用成果，从而提升对国民经济与社会发展的推动作用——这正是我们当前的重要任务。”

2012年9月，北京市召开教师节庆祝大会，张礼和被授予北京市教师最高荣誉“北京市人民教师”奖。他倡导开放、包容的学术氛围，致力于推动学科交叉与融合，相关贡献广受业界赞誉。

在他的培养下，药学院的后辈们走出了独特的创新性科研道路：周德敏教授团队开发出全球首个“基因编辑流感疫苗”，叶新山教授攻克糖类药物合成难题……这些成果背后，深刻体现着张礼和“厚基础、敢突破”的教育理念。他主张打破药学教育的专业壁垒，推行“大药学”培养模式，促使化学、生物与医学知识在学生头脑中碰撞融合。张礼和一再强调：“教育的本质不是教会学生举一反三，而是要给学生一把打开知识宝库的钥匙。”

课堂上，张礼和对实验数据要求极为严苛，近乎“零误差”，学生汇报时常紧张得声音发抖；生活中，他却如慈父般关心学生成长。他办公室永远为学生敞开，深夜的实验室里也总有他与学生探讨学术的身影。周德敏谈起恩师，往事历历：“1992年，张先生推荐我出国攻读中日联合培养博士。面试答辩会上，我表现不佳遭先生严厉批评，‘像你这样子就不要出国了，到国外给我丢脸！’后来，我的家人托先生给孩子带纸尿裤，张先生竟然带着纸尿裤辗转美国、欧洲、澳大利亚、日本，将近一个月的开会行程，他始终随身带着！那时他已经是院士了……先生就是这样，严苛至极，可人情味又浓到令人感动。”

2013年秋，张礼和荣获北京大学“蔡元培奖”。这一以北大老校长蔡元培命名的奖项，被视为北大教师的终身成就奖。

2019年，82岁的张礼和再获“北京大学教学成就奖”。凝视着证书，他语气谦和地说：“不要总叫我什么大家，什么院士，在北大数十载，我还是喜欢学生叫我‘老师’。”

科学家最本真的模样

清晨八点，阳光漫过北京大学医学部国重实验室走廊。张礼和缓缓走向实验室——这个他坚持了几十年的习惯，早已融入生命。看着实验台前年轻学子专注的身影，自己七十年的北大时光仿佛在眼前重现。

如今，说起药学，总离不开AI这一话题。学生们可以熟练运用AI了解药品属性，可能未来某一天，他们就能在屏幕上轻而易举“捏”出理想药物，像玩3D建模一样。对此，张礼和说：“AI可以缩短药物研发时间，但它不能替代科学探索的未知边界。”在他看来，做药的过程就如登山，AI只是GPS导航，但迈步攀登者永远是人。

“创新药物研发大致经历了几个阶段：最早像传统草药，靠病人的自然数据总结药效毒性。后来用科学模型筛选，比如治肺结核就拿结核菌做模型，抗肿瘤药靠动物模型筛选，但这种模式仍要筛选上万种化合物才能得到一个候选药。2000年后，进入靶向设计时代，针对肿瘤基因突变导致的蛋白靶点，运用结构生物学技术解析三维结构，再通过计算机图形学设计匹配的小分子。如今，AI技术进一步优化了这个过程——从已知数据中快速找出最可能结合靶点的化合物，还能预判选择性、毒性和代谢特性，把筛选量从上万减到几百个。”他说。

但同样，这也给研究人员带来了新挑战。张礼和说，AI制药发展是把双刃剑，用不好就会割伤科学的筋骨。“虽然我不是这方面的专家，但根据我做药学研究的历程来看，AI大数据的来源，很难全面反映人体复杂性。机器积累的数据多依赖于文献，但也有一些对动物有效但临床失败的案例，未被收录……”

张礼和曾提出，“培养创新性人才是一流大学的核心任务”。这一论断在当下更显其现实迫切性。他强调，“老师绝不能照本宣科，用整堂课讲解新药的参数知识。这些知识学生几分钟就能在网上查到。我以前授课时，每次讲稿和PPT必做更新，若千篇一律重复，便是愧对学生。”

他强调，要想方设法培养学生的批判性思维和创新思维，老师和学生一定要亲自做实验，才能在动手过程中发现问题、解决问题，“我们的创新创造，都是在一次次尝试中积累而来的。”

1984年，张礼和为药学院研究生开设《高等有机化学》课程。他选用当时风靡美国高校的教材，创新性地将文献实例转化为习题，引导学生深入理解有机化学。中国医学科学院药物所闻讯后特邀他授课。同期，他在药学院开设《核酸化学》课程，采用英国学者合著的权威教材，拓宽学生学术视野。张礼和常以自身经历告诉学生们：“知识结构不能仅仅依赖课堂，更要通过文献研读、学术会议、科研实践乃至工作历练等渠道构建。因此，掌握新知识获取方法至关重要。”

每当谈到学生和教学，张礼和总会滔滔不绝，眼中满是光芒。他说，最近时常想起韩愈的话：“师者，所以传道受业解惑也”。看到北京大学的校徽，他讲起自己领悟到的设计深意：“你看，校徽上老师用自己的双肩托起学生，使他们成为国家的栋梁、民族的希望。‘大’字设计成一个人形，‘北’字像两个人坐肩上。我的成长得益于学校老师的教育引导，成为北大老师后，我也一直在努力托举学生，希望他们成为强国建设、民族复兴伟业的中坚力量。”

燕园深处，七十载春秋，张礼和时常凝视两种风景：实验室窗外次第亮起的万家灯火，与计算机屏幕上变幻莫测的分子世界。二者在他眼中奇妙重叠、交相辉映——灯火是科研的初心，分子是毕生的疆场。在他身上，我们看见中国科学家最本真的模样——以科学为舟，以教育作桨，在药海星辰中为民族健康引航，为国家未来播种希望。

（作者：武慧媛，系北京大学医学部党委宣传部副部长、编审）

作者：武慧媛 来源：光明日报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发