

编者按

又是一年诺奖时,几家欢乐几家愁。我们在为获奖者鼓掌点赞的同时,也应该反思国内的科研理念、科研环境、科研制度等方面存在的不足。当然,获得诺奖并不是科研的目的,但是如果一个国家的诺奖频出,足以证明这个国家的科技创新能力。为此,编辑部邀请几位科学网博主进行了讨论。

## “小作坊”为何能培养出诺奖?

■郭晓强

2018年诺贝尔化学奖让我们熟悉了一个“新”词——定向进化,那么什么是定向进化呢?

“定”,是“设定”之意,“向”为“方向”或“导向”,意思就是首先人为设定一个方向(或标准)，“进化”则是指按照预期目标发展并最终实现的意思。

通俗讲,先定一个能达到的小目标,而后再通过努力实现了,这就实现了定向进化。

自然界,定向进化的例子比比皆是,比如长颈鹿脖子长的缘故。

在地球上某个时期,由于气候变化,地上草的数量逐渐减少,由于僧多粥少,低处的树叶很快被吃光,只剩下高处还有树叶,这时脖子长就发挥了作用。渐渐地,在鹿这个群体中,只有长脖子的鹿可以得到更多食物而被保留下来(其他被淘汰了),进一步对后代筛选更长更有优势的鹿,最终就成为我们今天看到的长颈鹿模样。

在这里,设定的方向是“脖子长度”,进化的结果是长颈鹿。当然这个设定是自然界无意识结果,叫“自然选择”,最终适者生存。

再比如物种驯化,已有几千年历史,今天人们吃的粮食、蔬菜、肉类等等,都是这个过程的产物,人类总是根据自己的喜好进行选择(定向),最终经过漫长的历史演变,就形成了我们今天的生活。

所以说,人类一方面改善着自然界的外貌——沧海桑田;另一方面也改变着自然界的物种——物竞“人”择。

然而,由于自然界基因自发突变率极低的缘故,所以进化需要几百甚至上千年时间才可完成。

随着人类对基因本质的理解,特别是人工诱变技术的实现,则大大缩短了进化所需要的时间。

今年诺贝尔化学奖获得者设定的小目标是什么?找到一种高活性的酶。

酶是一种催化剂,大多数可增加化学反应速度,因此理论上酶活性越高,越有利于生产。阿德女士就是在这一思想指导下,按照“突变—筛选—再突变—再筛选”策略最终实现目标(进化),当然也收获意想不到的成果(诺贝尔奖)。

至此,大家会不会联想到另外一个词——马太效应?

马太效应一词源自圣经《新约·马太福音》。通俗讲,就是强者愈强、弱者愈弱。脖子长的鹿可生存下来,并有机会繁殖出脖子更长的鹿;而脖子短的鹿由于食物短缺而被淘汰;酶活性高的保留,酶活性低的淘汰。

因此,定向进化可看作强化版马太效应,强者通吃,弱者淘汰。

“定向进化”(或马太效应)在某些领域已有广泛应用,所以说理论并不新。如物种进化、酶的筛选、竞技体育等。

定向进化关键在于“定向”,这个“定向”越可量化,“进化”效应(预期效果)越明显。

以跳高为例,假定1万人参赛,初筛指标是跳过1.3米,从而筛选一部分;接下来

指标1.4米,再筛选一部分;随着高度增加,剩下的人越来越少,最终筛选到10个人作为候选对象,跳过强化训练去参加比赛,最终竞争金牌。

再比如高考,基本原则就是以“分数高低”为导向,最终一大批高分考生如愿以偿进入理想学府。至于说分数高不一定能力强,那就不是高考这个定向进化策略所解决的问题了。

所以说,“定向进化”具有操作简单、程序上公正等众多优点,但也存在弊端,那就是“定向”指标越可以量化,大家越容易接受。

比如经济发展,定向的指标就是钱(很容易量化),至于你认为钱多不一定幸福,那也不是定向进化的错,而是需要其他评价体系的理由了。

所以说,定向进化很好用,但是不一定处处都可用。

接下来谈一下诺贝尔奖。能否用定向进化策略来实现荣获诺贝尔奖目的呢?说实话,很难。

难的原因在于诺贝尔奖评审标准不易量化,“重大发现、发明或改进”,这个重大很难严格定义。

不过,这难不倒政策制定者,理论上讲,重大发现一般都发表在“高大上”杂志上,而高大上杂志可量化,如著名的“CNS”;中等发现发表在中等影响因子杂志;那些低分杂志,理论上应该算“垃圾杂志”,用作灌水之用,这也就是今年诺贝尔物理学奖获得者

在1分多杂志上发表文章立刻引爆科技圈一样,引爆原因就是“落差”,原来低分杂志也并非一无是处。

从操作层面考虑,用SCI影响因子或引用率评价最为简单,一定程度上也最公平,至少规则清晰。

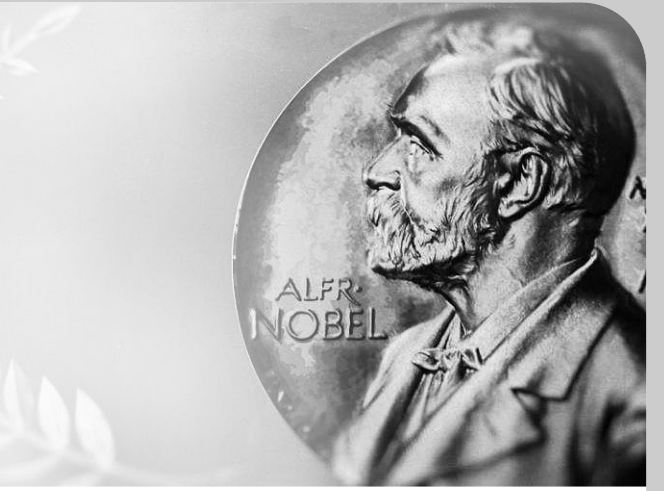
当然,所获结果也非常明确,那就是发表大量影响因子高的文章,这就算达到效果(进化)。

所以说,以诺贝尔奖为导向也是一个伪命题,和以SCI为指标一样不靠谱。诺贝尔奖是一件可遇而不可求之事,天分、努力、幸运等因素都有关联。

就以今年诺贝尔化学奖为例,荷兰科学家斯特朗(William Stemmer)在定向进化方面也作出重大贡献,理应和阿诺德分享,遗憾的是2013年不幸早逝,自然也就丧失获奖资格,如果当初荷兰重点培养斯特朗的话,那得多伤心啊。

另一位化学奖获得者史密斯原本“默默无闻”。诺贝尔化学奖宣布后,第一时间查看万维百科,结果查不到任何信息,一段时间后,相关信息陆续补充,说明史密斯并不怎么被业界看好。

史密斯知名度高的化学界科学家比比皆是,但只有史密斯最终获得了垂青,他也成为学校历史上第一位获奖者。所以,诺贝尔奖,不要刻意追求,而是水到渠成。  
(http://blog.sciencenet.cn/u/xiaojian123)



## 不必神话诺奖

■吕秀齐

或许,很多人都期盼如何长寿,以对抗不期而至的疾病。专业事情要由专业人士去做,生命科学基础研究和应用研究科学家的重要任务之一,便是使人类活得更长,活得更好。

笔者虽然不直接从事生命科学相关研究,但一直关注相关进展。

所以,业内人士一样,对两位科学家因肿瘤免疫治疗方面的贡献,获得2018年的诺贝尔生理学或医学奖没有感到惊奇。

因为这个领域相关发现并不是最新取得的。诺贝尔奖就是这样,相关的研究要经过较长时间的科学和实践检验,历经十几年、二十几年甚至几十年获奖的情况并不稀奇。所以,日本科学家频频得诺奖,说明人家若干年前有积累,现在到了爆发的时候。

肿瘤免疫治疗,对于没有生物学背景知识的百姓来说,专业的解读并不好理解。但关于肿瘤免疫治疗,关于PD-1/PD-L1抗体药物,也不是一无所知的。

基础医学领域的新发现最终都要要经临床医学的检验,基于激活免疫系统自身功能对付肿瘤的新方法已经大量用于临床,从2011年FDA批准CTLA-4上市,到2014年PD-1抗体上市,已过去了好几年,不把把多少患者从晚期肿瘤的死亡线上拉回。

就在一个多月前的8月28日,首个PD-1抑制剂也在中国大陆销售。可见,这种新型的免疫疗法离我们越来越近。

但成功率肯定不是百分之百,事实上,任何一项新的疗法,都不可能百分之百的治疗成功率。孤立的研究成果不一定靠谱,同样孤立的失败病例也容易被利用、被炒作。大家不会忘记魏则西,一个肿瘤免疫疗法治疗的失败者引起的轩然大波。

今年的诺贝尔生理学或医学奖很接地气,笔者担心一些别有用心的人也可能会有意曲解相关的研究,夸大相关药物的治疗效果,打着诺奖成果的旗号大肆编织肿瘤免疫治疗的奇迹?

病和病不同,人和人不同,每个患者都是医学的试验品。我们应该感谢基础研究的成果,也要感谢那些为临床医学作出贡献的大胆实践者,包括患者以及大量的新药临床试验志愿者。

一直以来,人们对肿瘤的治疗方法普遍抱以期望,而科学成果也不负众望,但总的来说,生命科学的进展没有人们想象的那么快,几乎每一项成果的发现,在初期都有被夸大的经历。

关于肿瘤治疗等,更是流言泛滥的重灾区,甚至关于“诺奖级新发现”的传言从未间断。

专业领域,有的为了某种利益会夸大发现的意义;从非专业的角度,他们可能并不愿意了解那些与他们的期望背道而驰的发现的真相,会抱着自己那一套迎合人的某种心理、吸引人眼球的东西肆意诋毁新发现的成果。

关于肿瘤的治疗,不论是手术、放疗、化疗,还是靶向治疗、免疫疗法,都存在很大争议。即使是专业人士内部,也存在不同观点。而这些争议,其实也在很大程度上影响着“不明真相”的群众。

每个人心中都有一杆倾斜的天平,不是向左倾斜,就是向右倾斜,各种限制,包括专业知识的限制、传播者态度的倾斜,让我们如何获得真相?

新的肿瘤免疫治疗方法,也只是提供了一个新的途径,并不能从根本上解决问题,所以不要期望过高。科技是一把双刃剑,在造福人类的同时,也必然会带来一些负面的东西。负面的东西最容易引起关注,也最容易被夸大。但我们不能就此否认科学的进步给人类带来的福音。

伴随肿瘤免疫治疗等的现代免疫学发展的历史已经有100多年,如果从经验免疫学(可以追溯到300多年前种痘预防天花的时代)算起,历史更久,初期的研究和应用总是有盲目成分,接受失败治疗的患者不知有多少。

如果没有现代分子生物学、分子免疫学揭示了免疫系统自我抑制的分子机理,就没有免疫治疗的新手段,也没有更多患者生命的延长。所以,我们不能因为技术的不完善,个体的复杂性,抹杀医学新手段的功效。

诺贝尔奖获得者当之无愧,其他没有获奖的相关研究者更值得尊敬。但我们在了解知识的同时,不是也应该关注到它能产生的社会层面的效应?  
(http://blog.sciencenet.cn/u/cherryly)

### 科学网博客账号注册流程

- 注册:在科学网首页www.sciencenet.cn顶部,点击“注册”按钮。
- 填写用户名、密码、邮箱:请填写您常用的邮箱,使用机构邮箱注册能更快的被审核通过。
- 填写个人信息:填写姓名、研究领域、教育经历和工作情况等信息,然后提交,等待审核。
- 激活邮箱:登录邮箱,查收激活邮件,点击激活链接。
- 编辑部审核:博客申请将在3个工作日内由编辑部进行审核,审核结果将通过注册邮件通知。

有任何注册问题请联系科学网编辑部 (blog@stimes.cn)

## 原创性是走向诺奖的唯一路径

■喻海良

轰轰烈烈的诺贝尔自然科学奖一段落了,这一届诺贝尔奖的感叹声很多。有人感叹日本人又获得了诺贝尔奖,至今已经有18次了;有人感叹加拿大科学家唐娜·斯特里克兰(Donna Strickland)命运坎坷,在以副教授职称退休只有1年左右的时间里,奇迹般的获得了诺贝尔奖,并成为她所在大学唯一一位获得诺贝尔奖的人;当诺贝尔化学奖公布时,人们则一如既往地感叹“纯化学已死,又一次给了做生化的人”……

许多人都注意到斯特里克兰诺奖成果发表在“不能用于职称评定的、低影响因子”期刊《光学通讯》。这让我想起屠呦呦获得诺贝尔奖的成果发表在中文期刊《科学通报》,日本中村修二获得诺贝尔奖的成果发表在《日本应用物理学报》和《应用物理快报》。像这样的案例还有不少,总而言之,诺贝尔奖重要成果再一次发表在不起眼期刊。

什么样的成果才能够获得诺贝尔奖?这个问题的答案非常简单:原创性成果。在学术界,只认第一。当我们反思为什么我国

再次错过了诺贝尔奖,笔者认为以下几个问题值得再思考。

首先,到底什么样的期刊才是好期刊?如果按照影响因子来进行评价,《光学通讯》是二流或者四流期刊了,这样期刊的论文,在国内别说不可能用来评人才头衔,在好一点的大学评正教授也拿不出手,如果是博士研究生拿去评奖学金也只能排在最后了。

但发表在这个期刊的论文获得了诺贝尔奖,说明诺奖的份量不会因为某期刊影响因子低而被看低。有很多朋友评价,现在社会多以发表为王、发表快为王,正因为这个现象,物理领域现在都非常认可预出版,而《科学通讯》的最大优点也是发表快,或许以后大家会认为发表快的期刊就是好期刊。

其次,重要成果都能发表在影响因子高的期刊吗?斯特里克兰的这个成果,现在看来自然是重量级成果,那么她当年一定能在《自然》或者《科学》上发表吗?笔者认为是非常困难的。

一篇论文能否发表在理想期刊的影

响因素有很多,首先,论文必须对编辑的口味,如果编辑没有这个欣赏水平,有可能就直接被枪毙了。其次,论文必须符合评审人的认知。越是原创的成果,审稿人越是没经验去评审,被审稿人枪毙的可能性就越大。

再次,作者作出成果时能否马上知道该成果的份量?现在影响因子特别高的期刊已经“圈子化”,在圈里的人作出的普通成果也能够发表在影响因子非常高的期刊,而在圈外的人即使作出了非常一流的成果也不见得能够发表在理想的期刊。特别是很多原创性成果,需要经过几十年的发展才能够知道这个成果的重要意义。

如果斯特里克兰和她的导师当时就能够知道这个成果的意义,他们是否还会往《科学通讯》期刊投稿呢?对于自然科学成果的评价,通常都需要时间的检验,不能有论文发表在《自然》或者《科学》上就评价其为“诺贝尔奖级别”的成果。

第四,我们需要重视什么样的研究?现在国内学术界有很多人非常重视“影响因子”,

每年SCI影响因子公布,都是关于影响因子的讨论。“某某期刊今年影响因子获得重大突破”“某某期刊影响因子今年降了”等。甚至很多学者为了能够发表影响因子高的论文,天天跟风做一些“热门”的研究。

最后,原创成果重要还是发表在高影响因子期刊的成果重要?经常听人们评价学术界有一个不好的现象,外行评审内行,具体表现就是数论文数量,数论文影响因子。

事实上,很多原创成果发表的期刊影响因子很低,得到的评价就是不如高影响因子期刊的成果。长此以往,学术界愿意做原创研究的成果越来越少,与诺贝尔奖只认第一、只认原创的评审规则相悖,其结果可想而知。

所以,要改变现状,就必须改变评审模式。只要是真正的原创成果,不管发表在什么期刊,它都比跟风的成果重要,即使后者影响因子很高。

当我们更加重视原创性研究工作、原创性成果,通过若干年的积累沉淀,我们一定会迎来一个又一个诺贝尔自然科学奖。  
(http://blog.sciencenet.cn/u/yuhailiang)

## 诺奖:不能急功,只能慢养

■张军平

日本科学家本庶佑拿了诺贝尔生理学或医学奖。至此,新世纪以来已有18位获奖时为日本国籍的日本人获诺奖。算下来,离2001年日本提出的“50年30个诺贝尔奖”的计划,已实现大半。

如果从国家的科研经费投入来看,我国肯定不弱。参与科研的人员数量也不在少数,毕竟我国人口基数摆在那里。那么,为什么有这么大的差距?我就培养机制和择师谈些个人的体会。

之前曾经写过5篇关于教育的文章,总结起来,无非是想说,教育跑得有点太快了。家长们着急,老师们着急,学生着急。我们都知,慢功出细活。可是,什么时候能让你慢呢?

从小学择校开始,幼升小的压力就开始推着大家往前跑了,不然如何让小朋友进得了好的小学?之后是中考、高考,家长们分享的经验简单来说,就是提前学,家长不得初二就把高中的知识点全学完,这样才能轻松应对能帮助自招加分的各种杯赛。这其中的道理跟打游戏一样,你练到17级后,想去打个10级的怪兽,那还不是随便秒杀!

为什么呢?虽然国内的大学不少,但名校屈指可数,能在QS、泰晤士世界大

学排名前100的就更少。资源有限的情况下,要挤进去,就只能跑了。这是中小学的现实。

进了大学,读了研究生,似乎能喘口气。可是,还得跟着导师继续跑,因为科研评估体系决定了。人工智能方向倒不需要导师使劲催才肯跑,原因是市场决定了,好论文的数量对年薪的影响那可是线性增长的。

日本有没有补习班呢?有。东方人的基因似乎决定了,大家都喜欢上课后补习班。但像我国这样泛补习班、泛提前学的情况应该没有。

但“慢”同样是日本的特色之一。我去过日本京都的银阁寺,对寺库里清洁工用镊子捡树丛中的垃圾、用毛笔大小的刷子清理下水井边上的灰尘印象深刻。这种极致的慢,也许是造就京都出奇干净的原因之一。

日本的诺奖获得者中也有类似的情况。2002年获奖的田中耕一毕业后在岛津制作所工作,被迫从本科时的电气工程专业转到化学,默默地做着底层研究员。因为机缘巧合和自身努力的结果,发明了“软激光脱壳法”,让使用质谱分析生物大分子成为可能。而他的成果是两年后的

1987年,当时28岁的他才第一次在分子质量测定的会议口头报告了发现,第二年才在欧洲一本自然科学杂志上发表,成为诺奖种子的关键性学术论文,这也是一种极致的慢。

为什么能慢呢?因为急不来。如果我们还在发展中,那么首先还是要提高平均生活水平。从某种意义上讲,科研的水平与平均生活水平是等价的。只有越来越多的人不以财富的多寡来评价人生价值的时候,才有可能有更多的人愿意慢下来、投身做些有益于人类进步的创新。

我在复旦大学15年有余,对复旦的校训深有体会,“博学而笃志,切问而近思”,比起校训,更常用来描述复旦的一句是民间校训,“自由而无用的灵魂”。关于自由而无用,似乎有多种诠释。2010年初,新闻系校友李泓冰认为:“所谓‘自由’,是思想与学术甚至生活观念,能在无边际的时空中恣意游走;‘无用’,则是对身边现实功利功利的有意疏离。”

而从科研的角度来看,我认为复旦造就的“自由而无用”是指可以自由地选择研究方向,可以做一些目前无用的研究方向。这两点对于创新都很重要。  
因为可以自由选择研究方向,所以作

的研究才容易产生脑洞大开的奇思怪想。而无用的意义在于前瞻性。

对于学校而言,有很多研究成果是有条件完成产学研转换的。而以科研为主的老师并不见得能有多少时间和精力来实现转换。虽然思路有了,核心技术也有了,但产业化的路上需要做更多的技术活,需要作更精细的调研,一如现在人工智能正火的深度学习。但这些活,并不见得能在科研创新上产生更大的价值,却需要耗费科研人员大量的时间和精力。也许,我们鼓励一些不擅长这些活的科研人员做些具有前瞻性的、无用的研究方向会更好。

大的创新往往需要这厚壁十年的那份坚持,才能有那种可能先被提出、可以改变人类思维方式的原创性成果。

而人的时间与空间往往又是一个平衡体。有首歌是这么唱的:“我想去桂林,可是有了钱的时候我却没时间;我想去桂林,可是有时间的时候我却没有钱。”如果现有的科研评估体系能够让科学工作者慢下来,科研人员不用过多地参加各种会议、忙于申请可提供科研保障的项目、发表太多短平快的“高质量”论文,也许诺奖就指日可待了。  
(http://blog.sciencenet.cn/u/heruspex)