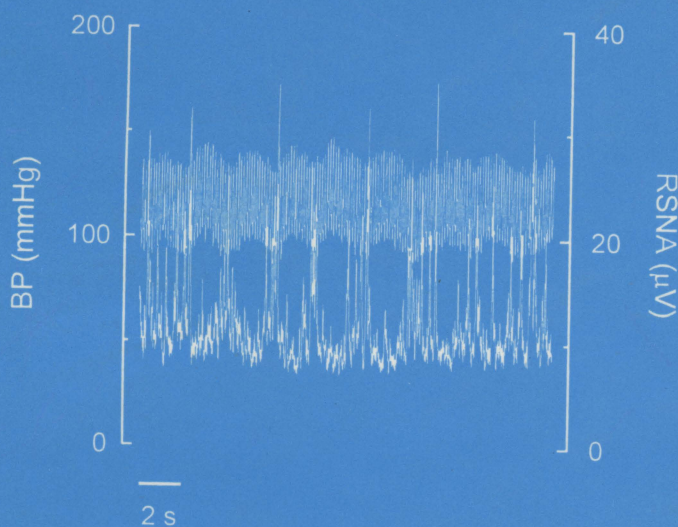


药理学进展

(1999)

金正均 王永铭 苏定冯 主编



科学出版社

欢庆建国五十周年之际瞻望

——我国药理学在新世纪的进展

金荫昌

(中国协和医科大学)

(中国医学科学院)

1998年11月30日—12月2日中国药理学学会和中国神经科学学会及上海市药理学与毒理学学会联合召开第八届神经药理专业学术会议,成功地展示了我国神经药理的进展和水平(见大会《论文汇编》及《药理学进展(1998)》)。

神经药理学是药理学的一枝,药理学又是生物科学的一个重要组成部分。这次会议展出和交流的论文充分地显示了这种关系。《进展》的编辑组拟于50年国庆庆典之际将本届会议中部分论文综述作为基础之一,集成一册有特征的《中国药理学进展(1999)》是一明智之举,它将促进学者返顾过去,而更重要的是激励未来。

在瞻望新世纪药理学进展的时候自然会联想到本世纪内这门学科是怎样成长发展,甚至还要追溯古时人类是如何发掘药物和理解药物作用的历史。我在张德昌主编的《医学药理学》(1998,北京医科大学中国协和医科大学联合出版社)书中写了一章“药理学发展简史及展望”。写时参考了一些有关史籍和文集,包括50年代以来历年编辑出版的《药理学进展》。因此在这章书里陈述了不少古今中外发现、应用、探索和研究药物的历史回顾,从而体会人类自古以来是如何为保护生存、抗御疾患而奋斗而进步的,其奋斗和进步的方式和程度又是随着东西方各民族聚居的习俗有所不同,也因地区的天然环境以及中世纪以后不同的社会环境各异而出现了显著的差别。但是,从“医药同源”的基本点来看,则是大同小异了。例如埃及的《草纸文》、印度的《寿命吠陀》和我国的《山海经》、《扁鹊方书》、《神农本草经》都表明有史以来药物占了医治病痛的主要地位。中文“药”字属“草”部,英文“drug”、希腊文“drogen”意思是“干草”,表明早期人类是取“草”为药,我国有神农尝百草的典故,说明医者献身的精神。

我国有史的早期数千年里出现了不少名医,有如华佗、张仲景,乃至孙思邈、李时珍等,他们遗留下来的著作也和千年前西欧医药著作有相似之处,表明他们当时同样处于不同地域的奴隶制度以及封建王朝的统治之下思路受到阻碍、技术也未能发展,因此早期医药学者对药物的作用只能揣摩诠释,使这时著作停留在本草阶段。东西方的医药学者就是在这几千年里用自己的文字记录、分析早期人类实践生活中的经验,将其写成书文,流传后世。这是使有关药物的知识形成系统的始初阶段;先哲们的功劳流传了千百年、乃至今日。其中,中国医药学发展较早,在公元前7世纪,还是春秋战国时期,由于诸侯称霸、出现诸子百家、开放言路,因而文化、思想、科学技术、也包括医药学,都得到发展。这种情况尤似后来的西欧文艺复兴、技术革命,但比文艺复兴早约千年。尽管其中曾经经过秦始皇暴政的摧残,医药传统仍为人们保护保存下来,到汉、晋盛世又重新得到了发展,广为流传,不仅为国内外华人信奉、采用,而且普遍到东西方许多国家,推崇为“汉医”“汉药”,加

以称赞和认同。

我国医药学在中世纪与外国交流也表现在从西域国家输入一些名贵药品,例如乳香、没药、血竭、犀角等不少品种列入中药系统。

西欧文艺复兴和技术革命首先开发了物理、化学、人体解剖学及生理学,使欧洲医药学发生了变革,产生了以 Oswald Rudolph Buchheim 及 Schmiedeberg 为创始人的近代药理学。这个时代发展的特征是:①生理学和化学构成药理学发展的基础,生理学家用生理学方法研究化学家从植物中提出成分的效用和毒性,成为先驱药理学家。②创建药理学科、设教授,例如 Schmiedeberg 便是爱沙尼亚生理学家 Buchheim 于 1840 年在自己家里设实验室所教的学生。Schmiedeberg 于 1872 年成为法国 Strasbourg 的药理学教授。③在实验研究的同时培养学生,后来分赴欧美各国建立又一代药理学系。例如 John Jacob Abel 到美国后建立约翰霍普金斯医学院药理学系,培养出更多著名的药理学家,并做出肾上腺素研究成果。④举世闻名的中国药理学家陈克恢(K. K. Chen)就学 Abel 教授门下,于本世纪 20 年代回国,在北京协和医学院(现为中国协和医科大学)的药理系研究中药麻黄发现了麻黄素,惊动了全世界医药界。他和同代的中国药理学家由此奠定了研究中草药方法和技术途径的基础。陈克恢对麻黄和许多中药的研究成果不仅在当时是举世空前的,而且为后来的拟交感神经药理研究开辟了道路,对现代药理学的形成过程产生了重大的影响,故有“中国药理学之父”的称号。现在纵观我国几位老一辈药理学家的自述史话《治学之道》(王志均、韩济生主编,北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社 1992 第一版),有如业已作古的朱恒璧和赵承嘏以及现仍健在年过古稀的学者叙述了他们对中药的探讨和研究都曾深受陈克恢业迹的启迪和影响。⑤20 年代拟副交感神经药理的研究还标志着从 Schmiedeberg 创始的实验药理学发展为现代药理学的转折,使之在本世纪后半叶迅速成为生物医学科学中一门主要的基础科学,在理论上和实践中显示出它在基础生物医学、临床医学和药学之间桥梁作用的特点,具备了分子药理学的发展条件。

生理学和化学仍然是分子药理学发展的主要支柱,例如在 30 年代早期,英国生理学家 Sir Henry H. Dale 研究麦角的毒素而发现其中阻滞交感神经的成分,又从毒蕈中发现毒蕈碱的拟副交感神经作用;我国的张锡钧(生理学家)用化学方法从各种动物不同的器官组织里提取出乙酰胆碱(ACh),并证明了它是交感神经节前的递质,为奠定神经“化学传递学说”提供了物质基础和证明。这一重大成果正如我国药理学界前辈朱恒璧曾说过的,是药理学从描述性定性研究向精确的定量科学的迈进。

19 世纪末,英国生理学家 J. N. Langley 从研究阿托品和匹罗卡品拮抗作用的结果提出“接受物质(receptive substance)”概念,本世纪 30 年代 A. J. Clark 运用定量药理学概念和方法,通过研究神经介质和药物作用的结果,推广和发展了 Langley 和 P. Ehrlich 所倡导的至今已有百余年历史的“受点学说”(receptor theory)。他的经典著作《药物对细胞的作用方式》(The Mode of Action of Drugs on Cells)奠定了受点学说的基石。

本世纪的前 50 年里,世界经历了两次该诅咒的野蛮战争,人类文明和文化经受无比摧残,科学技术的进步、医药科学的发展都受到很大影响。我国国土受日本帝国主义军队残暴的侵袭和践踏;以后在蒋介石挑起的内战中,我国原有的薄弱的药理学基础和其他科学一样地深受其害。关于现代药理学早期发展的知识,如受点学说和化学治疗学发展历程的知识还是外籍教授介绍和 50 年代早期归国留学生传授的。

正如《治学之道》书中几位老辈药理学家自述的体会：在建国初期，国家在多年战祸之后百废待举，党和国家领导特别重视面临工农兵健康的实际问题，倡导培养医药学教学和科研人才。50年代初即开始在有条件的医学院校举办药理学师资训练班和组建研究室，教学与科研并重。那时培养出来的一代又一代专业人才中现在还有很多人在各自工作的专业岗位上起着骨干和领先作用，在我国药理学各专业学科做出了出色的成绩。

1961年，我国一些老、中、青年药理、药物和临床学者聚集在北京举行了第一届药理学专业学术讨论会，既检讨和交流我国在建国前后所做的研究工作，也介绍了国外主要的进展方向。会议主题是《寻找新药的理论基础和临床实际》。我在大会上报告了“药理作用机制的研究对于寻找新药的指导意义”；宋振玉报告“药物代谢的研究对寻找新药的指导意义”；王序（已故）报告了“化学结构与药理作用关系的研究对寻找新药的指导意义”；周廷冲（已故）报告了“对药物作用机制学说的一些看法”。这四个报告的内容都涉及药物分子与生物大分子之间反应的理论，如受点学说（亦称受体学说）、酶反应学说、量子学说。研究途径除生理学和形态学（宏观及微观）之外，更显得数学、物理学和化学与药理学之间有着密切的关系。

这次会议关于中药研究的几个报告也得到会众非常的重视，进行了热烈的讨论，取得的认识形成了我国研究中药药理的不断的高潮。几十年来用现代药理学的理论和研究技术、方法取得了全世界瞩目的成果，使中药药理研究的进展成为本世纪现代药理学的又一个特点。

50年代在各国药物生产逐渐恢复元气之后，大量合成化合物和天然成分的药理研究对于A. J. Clark的受体占领学说形成了一大冲击，使亲和力（affinity）概念不足以解释所有的药理现象；于是出现1954年E. J. Ariens提出的内在活性（intrinsic activity）概念，用以表明生物活性物质分子的另一属性，以及1955年R. P. Stevensen推出“效力”的类似概念，使原先的受点学说得到了充实，能解释活性分子之间的协同和拮抗作用、或既协同又拮抗的作用。大量合成化合物和天然成分的药理研究一方面促进原有药理理论的充实与完善，另一方面又大大地丰富了临床治疗用药的“武库”；新药充斥市场，形成所谓五六十年代新药的“爆炸性发现”，既有包含第二次世界大战时期偶然发现的青霉素之类的抗生素类、激素类被称为“神奇药物”，也不慎流行了像“反应停（thalidomide）”那么样的致畸毒物。如此严重问题的出现，使后代加强了对新药申报的药理和毒性的审核和严格批准的规章，以免严重祸患。

从50年代到70年代末我国在药理学教学、科研及其在医药生产上的实际应用已有了很大发展，药理学的队伍空前壮大，从解放前的几十人发展到两千多人（《药理学进展》，1979；人民卫生出版社）。我们在医药的理论和实际的许多方面的进展中汲取了西方学者的宝贵知识和经验，也注意他们的痛苦教训，免蹈覆辙。从这段经历看来，主要的进展部分是源于大家都重视发掘祖国医药学的宝藏，研究曾经长久应用过的中草药；药理学家和植物化学家、合成药物化学家、生物化学家、微生物学家、寄生虫学家、以及生理和病理学家密切的合作，从中草药成分和合成化合物中选出不少作用于神经系统，心血管和血液系统，以及抗肿瘤、抗菌和抗寄生虫的有效药物，在国内药厂生产价格低廉，同样取得效果，因而节省进口药物所需的外汇。药理学的进展，通过发展药物生产而取得经济效益，显而易见。70年代末，十年动乱平息后，社会趋于稳定，药理学各分支和边缘学科都有所发

展,加强了学术交流活动。首先是在 1978 年 10 月—11 月,药理学工作者先后在青岛和上海参加了中国生理科学会第 15 届全国学术会议和中国药学会学术讨论会;两会上宣读的论文反映了大量研究工作的成绩;还集中地讨论了“受体学说”和分子药理学理论,以及与中西医结合有关的问题。(见《药理学进展》1978;周金黄等编辑,上海科技出版社出版)。

1979 年 9 月在成都举行了一次空前的药理学术会议,并成立了中国药理学学会(Chinese Pharmacological Society)。会上报告的综述和研究论文涵盖着几乎所有的药理学分支和边缘交叉学科的重要内容,因此分别成立专业委员会,各自根据需要,单独或联合举行学术会议。例如神经药理专业委员会于 1980 年成立,并在黄山召开了第一届神经药理学术会议。这次全国性盛会为我国神经药理学的发展揭开了新的一章(见《药理学进展》(1980);“神经药理分册”,金荫昌、金国章、徐叔云编辑;人民卫生出版社、安徽科学技术出版社出版。)同年成立的心血管药理专业委员会也召开了全国第一届心血管药理学专业学术会议;嗣后,中国药理学学会各专业成立了委员会,并分别举行学术会议,活动内容显示我国药理学这些专业都已发展到一个较高水平,在理论上和实际中均可与世界齐驱。

神经药理学专业和心血管系统专业都举行过很多届学术会议,会议内容均显示出较高的水平。神经药理学专业已于去年召开了第八届全国学术会议,我仍与前数届相似未能如愿与会,深以为憾。但能收到大会论文汇编和综述组成的《药理学进展(1998)》(金正均等主编,科学出版社出版)。虽仅粗读,已见学术水平大有提高,并感到其理论和实验技术水平的深邃,如不深究则难以理解得深透了。

综观半个世纪以来我国药理学进步如此迅速,首先应归因于建国之初国家领导重视培养医药学教学科研人才。至 70 年代末,从事药理学教学科研和药物生产工作的队伍较之解放以前已经空前壮大。探其原因,社会稳定、思想解放是主要因素。最近 20 年来药理学的进展也和其他科学一样,已有突飞猛进之势。首先应归功于邓小平同志倡导改革开放,发展经济,社会更加稳定;“科教兴国”进一步激励着科学家们奋发前进。第八届神经药理学术会议展示着我国近几代药理学老、中、青学者奋力协作取得的成绩,为迎接 21 世纪我国药理学的进展作好了思想和实际的准备,形成了在 21 世纪大踏步前进的大好势头。我相信保持着这样的大好势头,将能促成下世纪的突飞猛进,保持这个势头的中坚将是中青年,但老年人并不只是摇旗呐喊,而要提供自己成功的经验和失败的教训,提供有益的思路更为宝贵。

于 20 世纪末瞻望新世纪药理学的进展,首先会想到保守的一面,即世人无论在东方或是西方,都仍将在很大程度上同远祖一样,依靠医药抗御疾患和保存生命,因此必将付出极大的努力以寻找更多、更有效、针对性更强的药物。可喜的是我国在本世纪后半叶即汲取日渐提高的西方医药的理论和技術,各个专业的进步程度已经达到与西方并驾齐驱的水平;加之我国同时还发掘发展祖国医药宝藏,中医药受到同等重视,得到发展程度有时还超过西医药。是故我在张德昌主编的《医学药理学》的“瞻望 21 世纪的药理学”一节中重点地点出了“分子药理学的延伸”和“中药药理研究与现代药理学”,作为要点。

过去在分析“受体学说”的百年历程时,我得到的一个重要体会就是它经历了许多新发现、新概念的冲击,又有许多生物医学科学家先后发展新技术、有了新发现,从而又提出新概念,如此循环积累起来的理论已经成为现代药理学作为生物医学、药学和临床医学之

间桥梁的基石。我在读过第八届全国神经药理专业会议论文汇编和《药理学进展》,就看到了我国药理学在 20 世纪的发展的力量和势头,并且还具具有我国传统医药的理论和实践的丰富经验的优势。

循此势头前进,我国药理学各专业都将取得优良的成绩、达到优越的水平。从这届神经药理学术会议已可感到一股春风,它给我们带来了准备迎接我国药理科学下世纪第一个春天的信息。

上星期收到金国章教授的专著《脑内多巴胺的生物医学》(1998,上海科技教育出版社出版)。一再翻阅,认为这本书的内容表现了我在前面提到过瞻望 21 世纪药理科学发展的两个重点的结合:它是金国章教授在这个结合点上同他的年轻同事们一起 30 多年执着研究的成果,是及时抓住新发现、新概念和新技术而又作出更多的创新,取得有关多巴胺的作用机理和有关中草药实际应用于中枢神经系统几个重头疾病实际治疗价值的硕硕成果。

我有幸曾有机会初读他们的研究论文和有关著作,有时还和金国章教授进行讨论,从中体会到他在每一步前进中都表现有活跃新颖的思路,使他们能从自己科研结果和文献报道中抓住新事物助益于进一步的思考。我认为这是值得我们学习,共同把我国药理科学事业推进到 21 世纪的要点。也许我们应该说:他们的足迹是我们前进的一块模板;不仅是我们的,也是世界研究中国传统医药的模板。