

一辈子热爱药理事业

胥彬



编者按 胥彬教授是我国一位著名的药理学家,他致力于抗癌药物的开发与研究,取得显著社会效益和经济效益,享有国际声誉。胥教授虽已年届八旬,但仍不断学习新知识,继续为抗癌事业做贡献。他积极的人生态度和宽容豁达的人生境界,令人钦敬。

此文刊出,适逢胥彬教授八旬华诞,藉此,我们祝愿先生寿诞快乐、安康。

《生理科学进展》主编范少光教授和编委林志彬教授约我写一篇刊头专文,希望我谈谈从事药理研究工作的经历和体会。明年我将 80 岁,现仍在上班,当顾问。主观上并不感到衰老。毕竟岁月不饶人,历经风霜的躯体已不像年轻时那样精力充沛,写此文要花费不少力气。可是仔细想想这也是一种促进,促使我较仔细地回顾过去 50 多年的科研生涯和个人经历,总结一些经验体会,对自己和他人可能有一些用处。故断断续续地写了一些,以供交流。

投笔从戎、学医与选择药理

1928年3月我出生于江苏省盐城市尚庄镇的一个普通家庭里。这是一个大家庭,有父母、兄弟、姐、嫂和侄子等 10 多口人,我排行第四。读中学的时候盐城地区已是战火纷飞,日本侵略军烧杀抢掠,汪伪军肆虐,生灵涂炭,民不聊生。年纪大的兄长纷纷逃离家园,有的去大后方(当时四川、云南、贵州等国民党统治区)求学或谋生,有的参加革命。国家兴亡,匹夫有责,人人知晓。1944年我读高中最后一学期时,听说新四军的军医学校招生,毕业后可以参加抗日。我和长我两岁的堂兄商量,这是一个投笔从戎报效祖国的好机会。经学校同意,二人偷偷地离开了家庭去找新四军。徒步跋涉穿过日军封锁线,走了 10 多天,到安徽省天长县才找到新四军军部。通过考试审查合格,进入军医学校学习。那时我 16 岁,思想很简单,身体瘦弱,扛枪打仗还不行,学一门技术在军队中服务,为抗日救国还可以做些事情。随着形势发展,军医学校转变成较正规的医学院,培养高级医务人材,改编成华东白求恩医学院后,再与山东省的高校合并成山东医学院(以下简称山医)。学习期间虽然参加过一些战争服务,但主要是学医。毕业后分在济南山东省立医院任内科医师,后转到山东医学院任药理学助教。周廷冲教授是我从事药理工作的第一位领导。在山医我工作积极肯干,表现好,曾被评为学院中的二等模范。1950年2月被派到上海医学院(以下简称上医大)药理系进修,在著名药理学家张昌绍教授的指导下,初步学会了做药理研究,并对药理学、中药和化学治疗的科研产生了浓厚的兴趣。

1951年夏,国家选拔学员去苏联留学。我有幸被录取,成为第一批由国家派出留苏唯一的药理学研究生,到列宁格勒(现称:圣彼得堡)第一医学院学习神经药理。导师是著名神经药理学家查库硕夫教授,指导我研究新镇痛药普罗梅多尔(trimeperidine)的药理。完成学位论文后于 1955 年获得科学副博士学位(中国国务院曾发文承认此学位相当于欧美的哲学博士 Ph.D.)。此后又到莫斯科全苏药理研究所短期参加抗生素和化学治疗方面的研究工作。1955年8月回国,分派在中国科学院上海药物研究所,一直工作至今。其中有几次到美国 4 所大学和一个肿瘤中心担任客座研究员或教授,先后共有 3 年多。从 1949 年开始作药理学助教算起,到现在这段时间已有半个多世纪。在此期间尝遍了人生的酸甜苦辣,一些事情尚历历在目。

从事神经药理工作与研究延胡索乙素

我 1948 年作实习医生的时候是战乱环境,记得给结核病人看病时,束手无策,认为是不治之症,只有静养,听天由命。医院购进珍贵的刚问世的链霉素,用其治疗病人,起死回生;用青霉素治疗大叶肺炎,药到病除,立竿见影,大家喜出望外。这使我认识到做一名好医生,一定要有好的药物,在上医大进修时更加强了我研究新药的兴趣。我曾如饥似渴地听了许多名教授的讲课,如袁开基教授的药物有机化学,王进英教授的生药学,李亮教授的生物化学,张昌绍教授的药理学和化学治疗学,顾汉颐先生的生物检定和统计学等。在张昌绍教授的直接指导下,我完成了论文“钾钙离子对洋地黄收缩期停止作用的影响”,这是我科学研究的处女作。我还参加了抗结核中药的研究,学了不少实验方法,写了一些文章,是张教授把我领进了药理学的殿堂。

到苏联留学,对我来说更是进入了天堂。那时国内抗美援朝,战争气氛十分紧张,人民节衣缩食,生活清苦。当时苏联是我们的“老大哥”,人人向往。我们第一批去的留苏研究生,每月享受政府拨给的 900 卢布(1 卢布折合 10 元人民币)生活费,当时国内生活费 1 个月才 20 元左右。还给每人按副部级待遇发了御寒的狐皮大衣,上等毛料西装,高质量羊毛衫。我从一个很寒酸的青年知识分子,一下子西装革履走到苏联名城列宁格勒市。在医学院学习有舒适的研究生宿舍,营养丰富的伙食,餐厅里牛肉、猪肉食品花样很多,面包和饭随便吃,与国内相比是天上地下。当时是中国热,中苏友好,走在街上,处处遇到老百姓的笑脸和苏联人的热情帮助。除查库硕夫教授指导我之外,还有副教授、讲师、助教们的热情帮助,学习环境很好。自己情绪高涨,夜以继日刻苦钻研,按计划完成外语和基础课考试,进入课题研究。查库硕夫教授是苏联医学科学院院士,在神经药理学界是权威人士,是苏联药理研究所的创始人,第一任所长。他安排我研究普罗梅多尔的药理。我仔细研究了此药的神经药理作用,包括镇痛作用、耐药性及对高级神经活动的影响。证明此药有优点,值得推广。在苏联药理与毒理学杂志上发表了三篇论文,肯定了此药的价值,导师很满意。在基辅市召开苏联第八届生理科学大会时安排我做论文报告。会议全体代表摄影时我坐在第一排。当时对年轻的研究生来说,确实是一种殊荣。虽然我顺利地完成了国家交给我学习苏联先进神经药理学的学习任务,但我对化学治疗学的兴趣一直未减。经过争取又到莫斯科全苏药理研究所学习了化学治疗和抗生素的知识,指导我的是苏联籍的西班牙专家普朗尼耶斯教授,他热情友好,对我的帮助甚大,为我日后开展化学治疗研究打下了较好的基础。

1955 年夏回国后,正值向科学进军的大好时光,幸运地分配到中国科学院上海药物研究所。此所是中国科学院中历史较久的一个老所,科学研究的积淀很深厚,学术气氛甚浓,有多名老一辈著名的药学专家。回国后不久,科学院上级领导就批准我为副研究员。这在当时是不多的,科学院内等级森严,论资排辈明显,一下子叫我担任高研的职务,压力很大。许多人睁大眼睛看我的表现,懈怠不得,需要加倍努力。

所长赵承嘏老教授是研究中药的权威,我国第一代的药物化学家。他知道我在苏联研究过镇痛药,希望我配合他研究延胡索的药理。不负赵老先生的重托,我在药物所白手起家,创建神经药理实验室,建立模型,把在苏联试验镇痛药用的兔子烫鼻法等引进到国内,肯定了延胡索乙素的镇痛作用。随着研究组的扩大,增加人员和设备。金国章、邹冈、唐希灿等同志都先后分配到神经药理组。我们在延胡索方面发表了 10 多篇较系统的学术论文,有的在中国科学外文版和国际药理学杂志上发表,引起国内外同行的重视。此药在临床应用效果上也有特色,创造了社会效益和经济效益。1964 年荣获全国新产品二等奖,并载入中国药典。在全国药理学术会议上,周金黄教授等老一辈药理学家称赞延胡索乙素是中药研究的典范,是麻黄素第二(参见药理学进展 1962 年)。归纳延胡索乙素的研究经验有几点:一是客观上需要研究中药宝库,选题明确;二是仔细分析了延胡索中各种成分的作用,从多种结构不同成分中找出乙素具有较好的镇痛效能。发现前人提出的僵住状副反应是其它成分引起,即不迷信过去的结论,实验中去伪存真,推陈出新;三是运用新的客观方法评价镇痛作用令人信服;四是和化学家密切配合,找到野生植物黄藤等能提取到巴马汀,再氢化制成四氢巴马汀(即延胡索乙素,又名颅通定),扩大了药物来源。

我在神经药理方面,还和所内朱任宏教授合作研究中药乌头碱,和洪山海教授合作研究石蒜。找到治疗小儿麻痹药加兰他敏,此药进行推广,也获得全国新产品二等奖。应生产上的需要,研究了精神病药氯丙嗪

的药理,用运动条件反射等试验方法,提供了此药对高级神经活动影响等资料。

文化大革命风暴吹乱了中国大地,也吹乱了药物所。当时的舆论认为神经药理是属于理论性学科,要以“任务带学科”,不能用“学科带任务”,这样就撤消了药理研究室,把神经药理组的人员分散调出,到慢性支气管炎组(老慢支)、抗疟组、国防组、抗癌药组等等。我作为药理室主任自然没有存在的必要,大批判时免不了要批名利思想,崇洋媚外,修正主义,反动权威。从出国开会和外事活动中造出了莫须有的罪名,将我隔离审查。后来平反和落实政策,恢复我室主任的工作,晋升为研究员。再后来把一个大的药理研究室分成三个研究室,我在药理一室继续当主任,专心致志地从事抗癌药的研究。

开拓抗癌新药研究事业

上世纪 50年代在我们开展神经药理研究工作时,国外抗癌药的研究正在兴起,人们期望对恶性肿瘤也能有类似抗感染的青霉素、链霉素那样的特效药出现。1955年底科学院主持召开抗生素国际学术会议,会上有不少专家提出中国科学院应带头在这方面探索。本所抗生素组从不同菌种分离出的发酵液成分需要测试其抗癌活性,要有人配合。适逢我回国不久,组织上就把这个任务交给了我。那时我年轻力壮,初生牛犊不怕虎,加之我原来对开发新药和化学治疗有较强的兴趣,很高兴地受命。

在药物所创建肿瘤药理实验室不是件容易的事情,图书馆缺乏文献资料,没有实验方法和模型,人员和设备都缺乏。我当时埋头苦干,尽可能地搜集各方面的资料,先完成了文献综述,写出了“寻找抗肿瘤药的方法”一文,建立和引进肿瘤试验的体外和体内模型。用癌细胞培养法和小鼠肿瘤移植法,测试抗生素样品。经过多次失败,反复钻研,筛选数千种试验物质,终于找到 1779号菌种的发酵液成分有抗癌活性。与蔡润生教授等合作,将这个从我国大连地区土壤中分离出的新菌株发酵液,一步步分离纯化,逐个测试活性,最后制成较纯粹的药源,完成一系列的药理、毒性及代谢等的研究资料。将其推荐临床,证明对淋巴瘤病人的效果较好,还在北京协和医院等单位发现对绒癌病人有治愈的效果,引起国内外重视。通过国家鉴定批准的新药命名为放线菌素 K(亦名更生霉素)。当时此药含有二种成分即 K_1 和 K_2 , K_1 含量很少是新的化学结构。将 K_2 纯化,发现其化学结构与美国同时期发现的放线菌素 D 一样。因此后来提纯的放线菌素 K 就是放线菌素 D,国内广泛使用,减少了放线菌素 D 的进口,有明显的经济和社会效益。我们为此获得了国家新产品三等奖。在上世纪 50年代能做出这样的成绩,大大增强了人们研究抗癌药的信心。我们在中华医学杂志外文版及外国期刊上发表论文,并出席了几次国际学术会议做报告,国内报刊上也有介绍。

1958年大跃进运动开始,不少单位提出要征服肿瘤的口号,全国大搞筛选中草药的群众运动。我们肿瘤药理组不但要筛选本单位的样品,还要接受各兄弟单位的药源,任务很繁重。药物化学家也合成了大量的新化合物,一并由我们负责测试活性。全国肿瘤防治办公室协调各地的工作成立 10 多个协作组,委任我做药物组组长。在药物所内成立了肿瘤任务指挥部,叫我担任副总指挥,总指挥是当时的老所长药物化学家高怡生教授。工作热气腾腾、轰轰烈烈。这段时期工作量大,参加的工作人员很多,协作面也广。我们先后发现数十种抗癌苗子药,推荐临床试用的有十多种。那时全国有抗癌药称为六匹马的协作组即斑蝥、喜树、三尖杉、秋水仙、农吉利和莜术协作组,我还兼任了斑蝥和喜树组两个组的组长及三尖杉组的副组长,定期汇报交流。经过我们仔细研究并开发成功的药物有甲氧芳芥、抗癌梯、消瘤芥、嘧啶苯芥、硫鸟嘌呤、喜树碱、羟基喜树碱(以下简称羟喜)、三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱。国外应用的长春碱和长春新碱,我们与有关单位协作,自力更生地从植物来源到产品,解决了生产和临床上的需要。我们获得 6 项奖励:羟基喜树碱、长春新碱和消瘤芥获 1977 年上海市重大科技成果奖;硫鸟嘌呤、嘧啶苯芥、三尖杉和高三尖杉酯碱获 1978 年全国科学大会奖。发表这些药物的论文有数十篇。1974 年美国 C. P. Li 编著的中国抗癌药新进展一书中,大量地介绍了我们的工作,称赞我是此方面的权威人士。在天然抗癌药物方面的研究结果更引起国外同行的注意,1978 年 10 月在阿根廷第十二届国际癌症大会期间我报告羟基喜树碱的论文,受到美国研究喜树碱权威门罗·瓦尔(M. Wall)教授的称赞,因为美国当时把喜树碱已打入冷宫,而中国坚持研究开发出羟基喜树碱,效果好而毒副作用低。以致后来日本和美国专家又深入研究喜树碱衍生物,发现了喜树碱-11(CPT-11,即 Irinotecan)和拓朴替肯(Topotecan)。这些都是肿瘤治疗常用的药物。

1979 年在华盛顿中美药理学术会议上,我较系统地介绍了我们研究抗癌药的成果,受到美国多位一流

科学家们赞扬,他们表示愿意和我们开展合作研究。以致我接受到几个不同单位的邀请,先后到宾州大学药理系工作半年,研究羟喜对癌细胞周期运行的作用;在纽约哥伦比亚大学肿瘤中心研究数种天然抗癌药对癌细胞增殖和分化的作用,近一年的工作证明羟喜、高三尖杉酯碱和石蒜内铵具有不同的作用特点,在综合治疗上有价值。经大学副校长兼肿瘤中心所长保罗·马克斯(P. Marks)教授和生化室主任法格申(P. Feigelson)教授共同推荐,被选为纽约科学院的正式会员。1986~1987年我又被邀请到田纳西大学医学系合作研究吗啉类药物对皮肤细胞增殖的作用。再到纽约州立大学石溪校区药理系研究抗核酸代谢的药物。在英国生化药理学等杂志上发表了影响因子较高的论文,拓宽了研究思路。回国后对我们赶超国际水平颇有帮助,并为培养研究生及进一步加强国际合作打下了基础。我在美国曾先后到 10 多个城市讲学,与研究机构、大学教研室及制药公司的科研人员交流心得,建立了广泛的联系,我处毕业的硕士和博士多名到他们处进修也受到欢迎。

20世纪 80和 90年代,我国科学步入快速发展时期,我们这一代的知识分子又迎来了科学的春天。抗癌药物和肿瘤药理日益引起重视,倡导科研工作与国际接轨,赶超国际水平。按照此精神,我们对原来研究有效药物羟喜、高三尖杉酯碱、石蒜内铵、双炔失碳酯、氧代赖氨酸等进行了较系统的机制研究。应用国际先进的方法,探讨它们在细胞分子水平和基因水平的作用原理。不少文章在国外刊物发表,多次出国参加国际会议交流。在羟喜药理系统研究、创新药丁氧哌烷(MST-16)、裸鼠肿瘤模型建立及筛选方法等方面获得了包括科技进步二等奖等数项奖励。培养了近 20名博士及硕士,发表的论文及综述超过百篇。还编写了几本专著。70岁时我办了离休手续,但还有获专利保护的新药研究任务,人才培养及科技咨询等事情需要我继续出力。好在有我培养的博士愿意挑起尚未完成的国家任务,我把研究课题组交给年轻人负责,自己把主要精力放在当顾问和开发咨询服务上,更可以灵活地为抗癌事业做些贡献。由于我从 1983年起就是抗肿瘤药物及化学治疗专业委员会的主要负责人之一,一直工作到本世纪初,从主任委员换届成荣誉主任委员,对我国抗肿瘤药物发展的历史过程较清楚。加之在 1985年中国癌症研究基金会委派我担任上海抗癌药物咨询中心主任,20多年的咨询服务以及过去的协作,与国内外几十家制药公司及国内广大临床医院有较广泛的联系。全国肿瘤内科医师讲习班及癌症化疗专业研讨班每年我都积极参加,讲课内容大多是涉及抗癌药物研究和应用的新进展。为抗癌药物和化学治疗事业添砖加瓦,为广大肿瘤患者谋幸福,也是我半个多世纪以来的人生追求。

一些体会

(一)正确地对待逆境和顺境。从我的生平可以看出,过去 50多年的经历是不平坦的。战争动荡期间,我下定决心参加革命,追求进步,在艰苦的环境中磨练了意志,克服了艰难险阻。遇到生命危险也不动摇,坚持学习和工作。在苏联学习和科学院内工作是人们羡慕的对象,我比较谦虚谨慎,兢兢业业地完成了任务,以致在文化大革命中未被“彻底打倒”。后来的抗癌药物研究工作牵涉到多方面的利益,常会发生多种矛盾,我尽量考虑各方面,争取多赢的局面。有时主动放弃个人利益,能让步的就让步,人们认为我比较豁达和宽容,不斤斤计较个人得失。我的同事或后辈在工作上超过我,并不妒忌,能顾全大局,愿意继续为大家服务,愿意提携后学。

(二)正确处理药物理论研究和新药开发的关系。在中国科学院上海药物所工作几十年常常碰到这方面的矛盾:上级号召出新药,以任务带学科,我们就盲目地筛药,拼筛选样品的数量,忽视药物理论上的探索,以致于劳而无功。上级强调理论研究重要时,我们又往往忽视筛选,急于发表论文,最后理论脱离实际。解决这些矛盾,与当时的客观环境,工作单位的性质及人员的合理安排等情况有关。因此要因时、因地和因人解决,不能一概而论,争取处理好各方面的关系,最后才能争取到多赢的结果。

(三)终生学习,不断前进。我是喜欢学习的一种人,有较强的进取心,对有关专业知识包括药物、外文、电脑或其他新知识,我都努力去学,很欣赏生理学家冯德培教授讲过的“每天要向周围索取一些”的名言。生活中我常感到知识不足,一直在抓紧学习,坚持不懈。虽已进入耄耋之年,我仍分秒必争,每天有学不完的东西和做不完的事情,这可能与我的的人生观和世界观有关,愿意活到老,学到老,服务到老,鞠躬尽瘁,死而后已。