

# 林志彬教授

从事医学教育、科研工作50周年

## 论文选集

(1961—2011)



北京大学医学出版社

林志彬教授

从事医学教育、科研工作 50 周年  
论文选集

(1961—2011)

林志彬 选编

北京大学医学出版社

LIN ZHIBIN JIAOSHOU CONGSHI YIXUE JIAOYU KEYAN GONGZUO 50 ZHOUNIAN  
LUNWEN XUAN JI(1961—2011)

图书在版编目(CIP)数据

林志彬教授从事医学教育、科研工作 50 周年论文选集:1961—2011/林志彬选编.  
—北京:北京大学医学出版社,2011.7  
ISBN 978-7-5659-0221-5

I. ①林… II. ①林… III. ①林志彬—纪念文集②医学—文集  
IV. ①K826.2-53②R-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 134217 号

林志彬教授从事医学教育、科研工作 50 周年论文选集(1961—2011)

选 编:林志彬

出版发行:北京大学医学出版社(电话:010-82802230)

地 址:(100191)北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址:<http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷:北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销:新华书店

责任编辑:冯智勇 责任校对:金彤文 责任印制:张京生

开 本:889mm×1194mm 1/16 印张:22.5 字数:675 千字

版 次:2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷

书 号:ISBN 978-7-5659-0221-5

定 价:156.00 元

版权所有,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



## 林志彬教授

林志彬 (Lin Zhi-Bin), 祖籍福建闽侯。1961年毕业于北京医学院医疗系, 留校任教。历任北京医学院 (1985年更名为北京医科大学, 2002年更名为北京大学医学部) 助教、讲师、副教授、教授 (博士生导师), 北京医科大学基础医学院副院长兼基础医学研究所所长、药理学系主任, 北京医科大学副校长。

先后任美国芝加哥伊利诺斯大学访问学者, 俄罗斯彼尔姆药学院名誉教授, 香港大学访问教授, 南开大学医学院兼职教授, 中国海洋大学、哈尔滨医科大学、大连医科大学、山东医科大学、郑州大学、福建农林大学客座教授。

历任国际养蜂工作者协会联合会 (APIMONDIA) 蜂疗常设委员会主席, 国际药理学联合会 (IUPHAR) 执委会委员, 东南亚西太平洋地区药理学家联盟 (SEAWP) 执委会委员, 国际灵芝研究学会主席, 中国科学技术协会全国委员会委员, 中国药理学会理事长, 中国食用菌协会副会长, 中国药理学会名誉理事长, 卫生部药学专家咨询委员会副主任, 国家新药研究与开发专家委员会委员, 国家药典委员会委员, 国家药品审评专家, 国家自然科学基金委员会药物药理学科评审组成员, 国家食用菌工程技术研究中心专家技术委员会委员等。

先后任《北京医科大学学报》主编, 《Acta Pharmacologica Sinica》、《中国临床药理学和治疗学杂志》、《中国药理学通报》、《中国执业药师杂志》副主编, 《药科学报》、《中国药学杂志》、《中国中西医结合杂志》、《中国药理学与毒理学杂志》、《中国药师》、《食用菌学报》、《生理科学进展》、《Pharmacological Research》(Italy) 编委, 《Biomolecules & Therapeutics》(Korea)、《Acta Pharmacologica Sinica》顾问编委等。

长期从事抗炎症药、免疫调节药、内分泌药和抗肿瘤药的药理作用和作用机制研究, 并参与许多新药与保健品的开发性研究。是国内外著名的灵芝研究学者。

曾获国家教委科技进步奖 (甲类) 二等奖 (1993) 和三等奖 (1995), 北京市科技进步奖二等奖 (1991) 和三等奖 (2008), 卫生部全国优秀教材一等奖 (1995), 光华科技奖三等奖 (1995), 教育部提名国家科技奖二等奖 (2003), 微生物文教基金会 (台北) 卓越成就奖 (2006), 中国中西医结合学会科技进步奖三等奖 (2007) 等。

1992年经国务院批准享受有突出贡献专家的政府特殊津贴, 1994年被授予卫生部有突出贡献中青年专家称号。

# 前言

1961年我从北京医学院医疗系毕业，迄今已50年。回忆50年的医学教育、科研工作，许多往事历历在目，难以忘怀。朋友们建议出一本纪念册，以为纪念，这也是当前较为流行的做法。反复思考后我想还是不出纪念册好，给自己也给大家免去许多麻烦。究竟如何纪念这段难忘的岁月？最终我选择了出一本纪念论文选集献给老师、同事、学生和朋友们。

50年来我发表了300多篇文章，包括原著论文、综述、述评、讲座和科普文章等，有中文的，也有外文的，此次整理时将主要论文的目录按出版时间先后列于选集后面，便于大家全面了解我的工作。同时列出的还有我主编或参编的主要著作、译著、辞书的目录。

受篇幅所限，选集从1990—2011年所发表的有关灵芝和其他药用真菌的论文中选出有代表性的论文57篇，按类型及发表时间先后排列，每一类中按中文文章在前、英文文章在后排列。

2005年《生理科学进展》刊出我撰写的刊头专文“把握机遇，执著追求”，这是一篇自传体文章，它记录了我教学、科研、学术交流、学会工作中的一些片段，虽不全面，但也都是些重要的经历，值得回味，故把此文排在选集的首篇。

2007年我主编出版了《嘉言懿行——老一辈药理学家讲述自己的故事》一书，在书的“前言——兼回顾20世纪中国药理学的发展历程”中详细介绍了20世纪中国药理学和中国药理学学会的发展历史。在同年召开的中国药理学学会第九届全国代表大会上，我做了“以史为鉴，可知兴替”的报告，并应《医药导报》的邀请，将“回顾20世纪中国药理学的发展历程”一文稍加修改后，在该刊刊出。迄今为止，此文仍是唯一较全面介绍20世纪中国药理学发展历史的文献。将其收入选集表达了我对我国药理学先驱者的崇敬，也表达了我对年轻一代药理学家们的期望，希望他们能继承老一辈药理学家求实创新、无私奉献的精神，进一步推动中国药

理学的发展。

在整理、编选选集及所附主要论文目录的过程中，一些往事又涌上心头。学术研究需要一个好的环境，1963—1965年上半年，是我国经过天灾人祸后国民经济迅速恢复的几年，政治、经济形势较为稳定，学校的教学、科研均能正常开展，并出成果。1964年我作为作者之一，在《北京医学院学报》发表的论文“异烟肼并用肾上腺皮质激素对小鼠实验性结核病的影响”是理论结合实际的研究，也是基础与临床合作的研究。几十年过去了，其结论小剂量肾上腺皮质激素与异烟肼并用可增加后者的抗结核作用，已被临床用药所证实。

十年动乱中，学校的教学、科研工作完全停顿。1971年我们开始恢复教学和科研工作，此时，尽管仍有政治运动的干扰，但教学、科研已排到学校的日常工作中。学校的图书馆也重新开馆了。当我重新翻阅久违了的外文书刊时，才知道这些年国外的进展太快，我们落后太多了。尽管当时我的英文水平不高，但仍是夜以继日地学习这些新知识。为了学习和交流，教研室组织大家阅读国外文献，并自己油印了多册《药理学参考资料》，这对大家学习了解国外的药理学理论和技术方法很有助益。20世纪70年代后期，医学期刊逐渐复刊，有了公开交流的机会，本书“主要论著目录”中的一些综述文章如“组织胺 $H_2$ 型受体及其阻断剂”、“色甘酸钠的药理与临床”、“ $\alpha$ -受体在哮喘发病和治疗中的作用”、“阿司匹林哮喘与前列腺素”等文，就是在这一阶段发表的。1979年，我总结国内灵芝的药理和临床研究撰写了“我国灵芝研究现状”一文在复刊不久的《药学学报》刊出，受到国内外灵芝研究者的重视，被广泛引用至今。

1970年全国开展了大规模的防治慢性支气管炎和针灸麻醉的研究，灵芝的药理研究是由北京市下达的任务，这样我们就开始了基础与临床结合的灵芝防治慢性支气管炎疗效机制的

研究，也就是从此时起开始了我 40 年的灵芝研究。“主要论著目录”中“灵芝的药理研究Ⅰ～Ⅳ”等文章就是这一阶段的工作总结，也是国内外最早正式发表的有关灵芝的药理学研究论文。由于我所在的研究室是以研究防治慢性支气管炎药物起家的，故我的研究涉及了许多镇咳药、平喘药，也包括有关的中药和天然产物。1980 年以后又扩大到抗炎症药和免疫调节药的研究，这在选集和所附“主要论著目录”中均有体现。

有关灵芝的研究，我在“把握机遇，执著追求”一文中谈到了参加西医脱产学习中医班后研究思想的转变，即从西医的观点转变为中西医结合的观点，立足于在中医传统理论和临床实践的基础上，采用现代科技方法研究中医的治则如“扶正固本”、“扶正祛邪”、“异病同治”等。具体研究内容也扩大到灵芝的抗肿瘤作用、抗糖尿病及其合并症作用以及对脑缺血损伤的保护作用、化疗药所致胃肠损伤的保护作用等。研究结果证明了灵芝的多靶点作用，这可能与灵芝的一种活性成分如灵芝多糖肽作用于不同靶细胞的相同靶点有关，也可能与其所含不同活性成分如灵芝多糖肽、三萜类、甾醇类分别作用在不同靶点有关。在这些研究的基础上，我们对灵芝的“扶正固本”、“扶正祛邪”治则进行了探讨，选集中的“中医药传统理论指导灵芝的中西医结合研究”、“中西医结合研究诠释灵芝的扶正固本功效”二文即是中西医结合探讨灵芝的扶正固本（扶正祛邪）作用的文章。而选集中“灵芝预防流行性感胃的根据：正气存内，邪不可干”、“科学理解灵芝辅

助治疗肿瘤的疗效”、“灵芝抗肿瘤研究的思考——扶正祛邪和与癌共存”等文也反映了我从中西医结合的角度探讨如何合理应用灵芝防病治病、如何科学地评价其疗效，并对药品的 GCP 临床试验标准有了新的看法。用固定的、一成不变的标准去评价基于辨证论治基础上的中药疗效并非完美无缺的，而对建立在个体化用药基础上的中药临床疗效总结应予重视。

受灵芝研究的启发，我对其他食药菌的药理作用研究也十分重视，我们先后研究了银耳、茯苓、香菇、蜜环菌、灰树花、巴氏蘑菇的药理作用，这些研究不仅有理论价值，而且对产品开发和应用也有指导作用。

从选集及所附“主要论著目录”中还可以看出，我们研究室参与了许多新药的研究、开发工作，一些新药能上市，也有我们的贡献。药理学是应用理论科学，其理论体系是密切结合实践的，是为新药研发以及临床合理用药服务的。多年来，我重视在临床有效或在动物模型实验治疗有效的基础上，研究药物的疗效机制，而反对脱离药物的疗效去研究作用机制，我们的许多研究课题都是在这一指导思想引领下进行的。

在结束这篇介绍选集、也是概要回顾 50 年研究工作历程的短文之前，我衷心感谢 50 年来指导和支持我们工作的校内外的前辈、同事和朋友们，特别要感谢我的同事和学生们夜以继日的努力工作，他们是完成这本论文选集的生力军。50 年来涉及的人和事太多了，恕我不能一一致谢。

林志彬

二〇一一年七月

于北京大学医学部

# 目 录

## 专文、述评、综述、专栏、讲坛

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 把握机遇 执著追求 .....                                                                                          | 3  |
| 回顾 20 世纪中国药理学的发展历程 .....                                                                                 | 9  |
| 灵芝多糖的免疫药理学研究及其意义 .....                                                                                   | 13 |
| 中医药传统理论指导灵芝的中西医结合研究 .....                                                                                | 17 |
| 灵芝三萜类化合物药理作用研究进展 .....                                                                                   | 19 |
| 灵芝抗肿瘤活性和免疫调节作用的研究进展 .....                                                                                | 25 |
| 灵芝孢子及其活性成分的药理研究 .....                                                                                    | 32 |
| 灵芝预防流行性感冒的根据——“正气存内，邪不可干” .....                                                                          | 43 |
| 科学理解灵芝辅助治疗肿瘤的疗效 .....                                                                                    | 44 |
| 中西医结合研究诠释灵芝的扶正固本功效 .....                                                                                 | 46 |
| 灵芝抗肿瘤研究的思考——扶正祛邪和与癌共存 .....                                                                              | 49 |
| Focus on Anti-Oxidative and Free Radical Scavenging Activity of <i>Ganoderma lucidum</i> .....           | 51 |
| Anti-tumor and immunoregulatory activities of <i>Ganoderma lucidum</i> and its possible mechanisms ..... | 56 |
| Cellular and Molecular Mechanisms of Immuno-modulation by <i>Ganoderma lucidum</i> .....                 | 65 |

## 原著论文

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 裂褶菌孢内多糖和孢外多糖对小鼠免疫功能的影响 .....                                                                                                                            | 77  |
| 银耳多糖对小鼠脾细胞产生白细胞介素 2 (IL-2) 的影响 .....                                                                                                                    | 82  |
| 灵芝多糖对老年小鼠脾细胞 DNA 多聚酶 $\alpha$ 活性及免疫功能的影响 .....                                                                                                          | 85  |
| 香菇多糖的免疫调节作用 .....                                                                                                                                       | 90  |
| 银耳多糖对小鼠 IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 活性及其 mRNA 表达的影响 .....                                                                                                    | 94  |
| 灵芝菌丝体多糖对 HL-60 细胞凋亡的影响 .....                                                                                                                            | 99  |
| 灵芝多糖拮抗吗啡的免疫抑制作用的体外试验 .....                                                                                                                              | 104 |
| 灵芝多糖 GL-B 的抑瘤作用和机制研究 .....                                                                                                                              | 108 |
| 用血清药理学方法研究灵芝浸膏 GLE 的抗肿瘤作用机制 .....                                                                                                                       | 113 |
| 赤芝子实体新三萜化合物的结构鉴定 .....                                                                                                                                  | 118 |
| 羧甲基茯苓多糖对小鼠免疫功能的影响 .....                                                                                                                                 | 122 |
| 灵芝孢子和破壁孢子多糖对体外培养的小鼠脾淋巴细胞及腹腔巨噬细胞免疫调节活性的比较 .....                                                                                                          | 126 |
| 灵芝菌株的 DNA 指纹分析 .....                                                                                                                                    | 134 |
| 灵芝甾醇对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 .....                                                                                                                           | 140 |
| 灵芝多糖对甲氨蝶呤诱导的小鼠肠道损伤的保护作用 .....                                                                                                                           | 145 |
| 灵芝多糖对 IEC-6 细胞促增殖、迁移与分化作用 .....                                                                                                                         | 150 |
| 灵芝益甘粉对 D-氨基半乳糖诱导小鼠肝损伤的保护作用研究 .....                                                                                                                      | 155 |
| EFFECTS OF GANODERMA POLYSACCHARIDES ON THE ACTIVITY OF DNA<br>POLYMERASE $\alpha$ IN SPLEEN CELLS STIMULATED BY ALLOANTIGENS IN<br>MICE IN VITRO ..... | 160 |
| EFFECTS OF GANODERMA POLYSACCHARIDES ON IL-2 PRODUCTON BY MOUSE<br>SPLENOCYTES IN VITRO .....                                                           | 165 |

|                                                                                                                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Effects of <i>Tremella</i> Polysaccharide on Immune Function of Physically—Stressed Mice .....                                                                                                                            | 170 |
| A NEW LANOSTANE-TYPE TRITERPENE FROM THE FRUITING BODIES OF<br><i>GANODERMA LUCIDUM</i> .....                                                                                                                             | 174 |
| Protective effects of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides peptide on injury of macrophages<br>induced by reactive oxygen species .....                                                                               | 179 |
| Regulation on maturation and function of dendritic cells by <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides .....                                                                                                                | 184 |
| Regulatory effect of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides on cytotoxic T-lymphocytes induced<br>by dendritic cells <i>in vitro</i> .....                                                                              | 191 |
| Hepatoprotective role of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharide against BCG-induced immune liver<br>injury in mice .....                                                                                                 | 197 |
| Effects of Total Triterpenoids Extract from <i>Ganoderma lucidum</i> (Curt. : Fr.) P. Karst.<br>(Reishi Mushroom) on Experimental Liver Injury Models Induced by Carbon Tetrachloride or<br>D-Galactosamine in Mice ..... | 203 |
| In vitro and in vivo protective effect of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides on alloxan-induced<br>pancreatic islets damage .....                                                                                   | 209 |
| Effect of <i>Agaricus brasiliensis</i> S. Wasser et al. (Agaricomycetidae) Extract on the Functions<br>of Lymphocytes in Mice <i>in Vitro</i> .....                                                                       | 222 |
| Antitumor and anti-angiogenic activity of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides peptide .....                                                                                                                          | 227 |
| Polysaccharide Extract Isolated From <i>Ganoderma lucidum</i> Protects Rat Cerebral Cortical<br>Neurons From Hypoxia/Reoxygenation Injury .....                                                                           | 233 |
| Hypoglycemic effect of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides .....                                                                                                                                                     | 238 |
| <i>Ganoderma</i> total sterol (GS) and GS <sub>1</sub> protect rat cerebral cortical neurons from hypoxia/<br>reoxygenation injury .....                                                                                  | 243 |
| Effects of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides on proliferation and cytotoxicity of cytokine-<br>induced killer cells .....                                                                                          | 253 |
| Modulation of cytokines production, granzyme B and perforin in murine CIK cells by<br><i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides .....                                                                                      | 261 |
| Effect of <i>Grifola frondosa</i> (Dicks. : Fr.) S. F. Gray (Maitake Mushroom) Aqueous Extract<br>on Nitric Oxide Production Induced by BCG and Cytokines in Rat Hepatocytes .....                                        | 271 |
| <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and<br>the induction of VEGF in human lung cancer cell .....                                                            | 278 |
| Effect of polysaccharides from <i>Ganoderma lucidum</i> on streptozotocin-induced diabetic<br>nephropathy in mice .....                                                                                                   | 285 |
| <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in<br>immunosuppressed mice .....                                                                                           | 292 |
| Effects of <i>Ganoderma lucidum</i> Polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A Activities<br>in BCG-Immune Hepatic Injury in Rats .....                                                                                   | 300 |
| Reversal effect of <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharide on multidrug resistance in K562/ADM<br>cell line .....                                                                                                         | 305 |
| Effect of <i>Ganoderma lucidum</i> capsules on T lymphocyte subsets in football players on “living<br>High-training low” .....                                                                                            | 313 |
| Promoting Effects of <i>Ganoderma lucidum</i> Polysaccharides on B16F10 Cells to Activate<br>Lymphocytes .....                                                                                                            | 317 |
| <i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharides antagonize the suppression on lymphocytes induced by<br>culture supernatants of B16F10 melanoma cells .....                                                                      | 323 |
| 附录 林志彬教授主要论著目录 .....                                                                                                                                                                                                      | 335 |

专文、述评、综述、专栏、讲坛



# 把握机遇 执著追求

林志彬

**编者按** 林志彬教授是一位著名的药理学家,他致力于名贵中药灵芝的研究,取得显著的社会效益和经济效益。他以极大的热忱投身到中国药理学会的工作中,为中国药理学走向世界作出了自己的贡献。林教授总结出的“产、学、研”相结合的体会,令人深受启发。

《生理科学进展》的刊头专文是我最喜欢读的栏目,从中可学习老一代科学家的治学思想和为人之道,还可以了解生理科学各学科的历史与发展,说它是我成长过程中的良师益友一点也不过分。范少光主编约我为此栏目撰文,虽有些诚惶诚恐,但还是试着写一点粗浅的体会与读者分享。

## 我的求学经历

我祖籍福建闽侯。祖父是雇农,家中一贫如洗,父亲 17 岁离家北上学徒,当了工人,并辗转北上,最后定居于哈尔滨市,在英商老巴夺烟草公司当钳工。1937 年我出生时,正值日寇占领东北,尽管当时年幼,但耳闻目睹日寇欺压中国人的暴行,幼小的心灵中也充满了对日本军国主义的仇恨。1945 年“八·一五”日本无条件投降,随后东北民主联军(第四野战军的前身)进驻哈尔滨市,从此我便开始在党的阳光下学习、生活。

1953 年在北京商业部工作的二哥鼓励我来北京读书,当时东北的学校是春季毕业,而北京则是秋季毕业,因此,正在读初中三年级上学期时,我就来北京以同等学力的身份参加北京八中的高中入学考试,并一举考上了这所北京的名校。高中三年期间是建国后文教事业恢复、发展较快的时期,学校致力于培养德、智、体全面发展的人才,教书育人,成绩显著。几十年后回顾北京八中高中的学习生活是丰富多彩的,也是令人难忘的。我有幸能聆听 50 年代北京的名师如张思恭(数学)、谢亮生(语文)、邓际可(地理)等先

生的讲课,参加寓爱国主义和革命理想教育于其中的各种课外活动。这些均为大学学习以至以后的工作奠定了良好的基础。

1956 年秋,我如愿以偿地考取了北京医学院医疗系,开始了 5 年的大学生活。我的大学学习和生活是不平静的,除了大一还赶上了“向科学进军”的尾巴,能集中精力学习外,大二就开始不断革命了,整风、反右、大跃进、反右倾、自然灾害全让我们这一代大学生赶上了,对我们的学业不无影响。然而,这些运动也使我们深刻了解了祖国和人民,磨炼了我们的意志和性格,使我们能正确地面对困难和挫折。1960 年医药院所要加强建设一些专业,我未能参加完临床实习,被调到基础部药理教研组当专业生,经过一年的学习与工作,使我对药理学产生了浓厚的兴趣。1961 年毕业前夕,虽有机会重返临床实习并参加分配,但我还是决定留下来当药理学助教。人的一生中,除去个人的努力之外,机遇也是很重要的,特别是机遇到来时是否能把握住它。事隔多年,回忆这段往事,我庆幸当时作了一个正确的决定。

## 教学、科研的基本训练

1962 年后,是三年自然灾害的恢复调整阶段,国内政治局势相对稳定,我们能较为专心教学和研究。1962 年春季,准备给药学系和高师班开药品生物检定课,教研组决定派我去卫生部药品和生物制品检定所进修生物检定。经过约 3 个月的学习,我写出了讲义,开设了药品生物检定课,完成了任务。更重要的是,3 个月的学

习,对动物实验操作如离体器官的制备和实验、大鼠血压测定、小动物的血管插管技术等进行了正规的训练,学习了生物检定的设计和结果计算、统计处理等,这些都是药理工作者的基本功。在随后的三年多,我每周带 4~6 次药理学实习课,课前均经过严格的预习实验(我系至今仍保持这一传统),这些反复的实践,让我掌握了大部分药理学实验技术方法,并受用至今。

在此期间,我参加了许多科研工作。我作为合作者发表的生平第一篇论文是黄正良先生主持的“异烟肼并用肾上腺皮质激素对小鼠实验性结核病的影响”。这是一项基础与临床结合的研究,并得到北医一院结核病科的穆魁津教授的指导。研究证明,肾上腺皮质激素可增强异烟肼的抗结核作用,但单用它可使小鼠试验性结核病恶化。这一结论对指导临床合理用药有重要意义。我还参加了蔡志基先生主持的“大鼠听源性发作的实验研究”、“药物对大鼠听源性发作的影响”以及“蜂王浆的药理作用研究”,至今我还记得蔡先生蹬着平板三轮车,拉着自己设计制造的听源性惊厥仪和我们一起去中央人民广播电台测试仪器性能的情景。听源性发作模型以后被用于抗癫痫药的研究,发挥了很大作用。而蜂王浆的药理研究则为我以后主持蜂王浆和其他蜂产品的药理研究奠定了基础。回顾这些早期的科研工作,倍感重要,因为通过这些工作建立了药理学的科研思维方法,掌握了系统的药理学实验方法和技术,同时也培养了严谨的科研作风。

1965 年学校进行教学改革,与药理课有关的是基础与临床结合问题。当时将 1963 年入学的医疗系学生的病理解剖、病理生理和药理等课程与临床诊断学基础等课同时开设,学生边在临床学诊断学基础,诊断疾病,护理病人;边学病理、药理等课程,理论与实践结合,效果非常好。那时,我刚开始给学生讲药理学大课,深感这种教学模式易于学生理解课堂理论,学以致用,可能是解决药理学教学与临床结合的最好方式,可惜这次教学改革未能坚持下去。

就在我已跨进药理学科的大门,准备快步向纵深发展时,那场给中国人民带来灾难的“文革”开始了,接踵而来的动乱取代了学校的正常教学、科研秩序,我的早期的教学、科研工作也因此而结束。

## 锲而不舍的灵芝研究

1970 年,防治慢性支气管炎工作在全国展开,主要是寻找防治慢性支气管炎和哮喘的药物。灵芝的研究工作就这样开始了,当时未曾料及的是从此时起我与灵芝结下了不解之缘。回顾 30 余年的灵芝研究可分为 3 个阶段。

### 一、灵芝防治慢性支气管炎疗效机制的研究

最初,我们把药理研究的目标放在慢性支气管炎的咳、痰、喘、炎四症上,虽然也发现灵芝有些作用,如较弱的镇咳、平喘作用及抑制过敏介质释放作用,但这远不及常用镇咳药、平喘药和抗过敏药的作用。临床上,灵芝治疗慢性支气管炎病人起效慢,一般要用药 1~2 周方逐渐产生疗效。在四症改善的同时,均伴有食欲改善、睡眠转好、抵抗力增强、不易感冒等特点。慢性支气管炎是气管、支气管黏膜及周围组织的慢性炎症性疾病,其发病与感染、环境因素、机体免疫功能障碍等有关,为此,我们重视灵芝对免疫系统及其他重要器官系统的影响,扩大了药理试验范围,初步证明了我们的假设。1981 年丛铮先生与我合著的“灵芝的研究和中医扶正培本治则的探讨”[北京医学院学报,1981,13(1):6-10]一文初步从现代研究的角度阐述了灵芝“扶正固本”作用的机制,指出此作用的基础与加强机体保持内环境稳定的能力有关。1978 年灵芝防治慢性支气管炎疗效机制的研究获卫生部科技大会奖。

### 二、灵芝的免疫调节作用和抗肿瘤作用的研究

1983 年我去美国芝加哥伊利诺斯大学药学院世界卫生组织传统药物研究中心做访问学者,研究传统药物的抗生育作用,中断了灵芝研究,回国后又逐渐恢复了对灵芝的研究。1989 年学校遴选博士生导师,我被国务院学位委员会批准为博士生导师,1990 年开始招收博士生,开始带领研究生深入研究灵芝多糖的免疫调节作用。当时,我们与药学院李荣芷、何云庆教授合作,所用多糖是她们提供的。结果证明,灵芝多糖能促

进 T 细胞和 B 细胞增殖,促进免疫球蛋白生成;促进众多细胞因子的生成。在细胞分子水平,发现灵芝多糖能促进淋巴细胞的 DNA 多聚酶  $\alpha$  的活性以及细胞因子的基因表达。在免疫抑制剂、抗肿瘤药、应激、衰老、吗啡成瘾性等引起免疫功能低下时,灵芝多糖还能使降低的免疫功能恢复至正常或接近正常水平。灵芝多糖和三萜类化合物还可明显预防 BCG+LPS 诱发的免疫性肝损伤。这些研究结果进一步丰富了灵芝的“扶正固本”作用与其免疫调节作用的关系。1993 年“灵芝多糖的免疫调节作用及其机制”的研究获国家教委科技进步奖(甲类)二等奖,1995 年“灵芝活性成分的化学、构效关系及抗衰老机理”的研究获国家教委科技进步奖(甲类)三等奖。

20 世纪 90 年代以来,灵芝的抗肿瘤作用及其应用在国内外受到重视,但也不无夸大和不实之处,应予正确评价。在发现灵芝对小鼠体内的移植性肿瘤生长有抑制作用后,日本学者曾假设这一作用可能与灵芝的免疫增强作用有关,但始终未予证实。1996 年,我们开始了灵芝抗肿瘤作用机制的研究,我们发现,灵芝提取物和灵芝多糖在体外不能抑制肿瘤细胞增殖,也不能诱导肿瘤细胞凋亡,但在体内却有明显的抗肿瘤作用。为什么?进一步采用细胞分子药理学和血清药理学相结合的方法研究,发现灵芝之所以在体内有抗肿瘤作用是因为它能促进巨噬细胞的 TNF $\alpha$  mRNA 表达和 T 细胞的 IFN $\gamma$  mRNA 表达,使 TNF $\alpha$  和 IFN $\gamma$  生成增加,通过此二细胞因子的作用,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。近年来我们进一步发现,灵芝多糖能促进树突状细胞(DC)增殖、分化及其诱导的细胞毒作用,如灵芝多糖能促进 DC 诱导的细胞毒 T 细胞(CTL)的 IFN $\gamma$  mRNA 和蛋白质表达,也促进 CTL 的颗粒酶 B 的 mRNA 和蛋白质表达。可见,灵芝多糖的抗肿瘤作用主要是通过“扶正固本”增强机体抗肿瘤免疫力而实现的。我们和其他作者还报道过灵芝多糖可促进骨髓造血功能,有抗放射作用,增强化疗药的抗肿瘤作用和拮抗化疗药对免疫系统和骨髓的损伤作用。最终,将灵芝的抗肿瘤作用定位在肿瘤放疗和/或化疗的辅助治疗上,可增强放、化疗的抗肿瘤疗效,减少其抑制骨髓造血功能和免疫功能等不良反应。我们的研究为正确评价灵芝在肿瘤治疗中的作

用提供了理论根据。在此过程中,我进一步认识到,在中医药传统理论和临床实践的指导下,采用现代科技方法研究中医药学,是继承和弘扬我国传统医药学的必由之路,也是我们的优势之所在。这一观点已在“中医药传统理论指导灵芝的中西医结合研究”[中国中西医结合杂志,2001,21(12):883-884]一文中详述。

灵芝的免疫调节作用和抗肿瘤作用的研究也得到国际学术界的关注,多年来我曾应邀在美国哈佛大学和密歇根州立大学、日本富山医科药科大学、马来西亚马来亚大学、法国施维雅研究院、荷兰莱顿大学、韩国国立汉城大学和大邱大学等作学术报告,特别是 2002 年在美国旧金山召开的第 14 届世界药理学大会上,我应邀作题为“灵芝多糖抗肿瘤作用的免疫学机制”的专题报告。由国际药理学联合会(IUPHAR)主办的世界药理学大会每四年举办一次,被邀请作报告者均是某一研究领域的著名学者,故我十分珍惜这次机会,认真作了报告,并受到与会者的重视和好评。

### 三、探索灵芝研究的新领域

中药的现代研究是一个系统工程,需要多学科合作。多年来由于我们缺乏植物化学力量,灵芝有效成分的药理作用和作用机制的研究受到限制。2000 年我与药用真菌专家林树钱研究员以及上海绿谷(集团)有限公司的吕松涛董事长共同成立了福州绿谷生物药业技术研究所,我兼任该所所长。这是一个应用理论与产品开发兼顾的研究所,在林树钱的主持下,进行灵芝有效成分的提取、纯化工作,获得了理化性质清楚的灵芝多糖、三萜和甾醇类化合物,供我们进行药理研究。除继续灵芝抗肿瘤作用机制的研究外,还根据中医理论和来自临床应用的信息,探索了以下研究领域。

我们发现灌胃灵芝多糖能显著降低四氧嘧啶糖尿病动物的高血糖,升高血清胰岛素水平,发现此作用与灵芝多糖的抗氧化、清除自由基作用,抑制胰岛细胞核转录因子(NF- $\kappa$ B)的活化有关。体外试验也证明,灵芝多糖能显著拮抗四氧嘧啶对体外培养的胰岛细胞的细胞毒性,增加细胞的活率,抑制自由基产生。我们还发现,灵芝多糖明显降低对多次注射小剂量链脲霉素引起

的免疫性糖尿病小鼠血糖水平及糖尿病形成率,促进胰岛细胞葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT 2) 表达,并改善胰岛细胞分泌胰岛素的功能。

2001 年研究所从灵芝子实体中提取纯化出一种新甾醇类化合物(GS),初步试验发现 GS 对体外培养的大鼠大脑皮层神经元具有保护作用。据此,我们设想 GS 可能对脑损伤有保护作用。于是首先建立了体外培养的缺氧再氧化损伤神经元模型,发现 GS 对受损神经元有明显的保护作用,此作用与 GS 降低损伤神经元内异常升高的丙二醛(MDA)水平、明显增强神经元内超氧化物歧化酶(SOD)及 Mn-SOD 活性以及拮抗 NF- $\kappa$ B 活化与核转位、抑制 I- $\kappa$ B 降解有关。此外,GS 还使损伤神经细胞培养上清中 TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平降低。随后,在大鼠大脑中动脉缺血-再灌注损伤模型,我们观察到 GS 可降低大脑水肿的程度,改善神经运动功能障碍,减轻病理组织学改变,降低大脑组织 MDA 水平,升高 SOD 和 Mn-SOD 的活性。对脑缺血-再灌注损伤有明显的保护作用。这一结果为灵芝用于缺血性脑损伤等提供了初步的理论根据。

1991 年迄今,我还主持举办了 5 次国内或国际性灵芝专题研讨会,主编了《灵芝的现代研究》(第一、二版)、《Ganoderma: Genetics, Chemistry, Pharmacology and Therapeutics》(1st ed.),组织摄制科学教育电影《中华灵芝走出神话》,研究、开发出“绿谷灵芝胶囊”。这些工作推动了国内外灵芝的研究与产品开发,普及了灵芝的历史、文化和医药知识,指导了灵芝的合理应用,为经济建设作出了贡献。

## 科研与开发相结合的体会

药理学是一门理论与实践密切结合的学科,其中一个结合点就是新药开发,研究新药的药理学、药动学等,也要研究新药的药理作用机制。近 20 多年我参与了许多不同类别的新药或保健品的研究,尝尽了酸甜苦辣,方有一些体会。

1966 年“北京蜂王精”上市,成为畅销的保健品。1977 年前后北京第四制药厂拟开发北京蜂王精系列产品,找我合作进行药理试验,于是我重新开始了蜂王浆的研究。随后,又参加了为提高产品科技含量的北京蜂王精二次科研,我主

持药理和临床试验,邀请了军事医学科学院放射医学研究所及北医附属医院的专家们合作进行研究。药理研究结果证明,北京蜂王精具有免疫增强作用、增强机体抵抗恶劣条件的能力(抗应激作用)、促进胃酸分泌和增加胃液中胃蛋白酶的含量、抗衰老、增加造血干细胞数量及抗辐射作用等。临床观察也证明其对神经衰弱失眠、慢性胃炎、贫血、肝炎等疾病有不同疗效。二次科研提高了北京蜂王精的质量,阐明了其保健作用的药理基础,验证了其临床疗效,推动了产品的销售,截止 1996 年北京蜂王精已在全球近 60 个国家销售。1987 年我在澳大利亚悉尼举办的第十届世界药理学大会的分组会议上作了“北京蜂王精的免疫增强作用”的报告。1992 年“北京蜂王精药效学及临床研究”获北京市科技进步二等奖。

在此基础上,又研究了蜂王浆中的重要成分 10-羟基-2-癸烯酸的药理作用,发现它是蜂王浆免疫增强作用的重要有效成分,并初步探讨了其作用机制。此后,我们又参与了“舒仲花粉精”(花粉提取物)的开发,完成了它的药理试验,使该产品成为我国健康食品法实施后被批准上市的第一号健康食品。1993 年在第 33 届世界养蜂大会上,我被选为国际养蜂工作者协会联合会(APIMONDIA)下设的蜂疗常设委员会主席,这是中国学者首次在该委员会任职。也是国际蜂疗学术界对我的研究成果的肯定。

从蜂王浆的研究过程中,我悟出一个道理,即药理理论与产品开发是相辅相成的,理论指导开发,而开发中发现的新苗头,又能推动理论研究,这在我们以后研究 FTY-720 时又得以验证。FTY-720 是冬虫夏草的免疫抑制作用的有效成分,经结构改造后可人工合成。最初,我们研究其抗类风湿关节炎作用,因其对免疫性炎症的显著抑制作用,我们联想到它可能对免疫性肝损伤也有效,经试验得到证实,并申请了专利。

近 10 余年,我们实验室多次参与新抗类风湿关节炎药和免疫调节药的开发,已完成的有阿克他利、来氟米特、环孢素、雷帕霉素、转移因子、胸腺素、双氢青蒿素、FTY-720、TNF $\alpha$  受体融合蛋白等药。主要是利用我们多年来从事抗炎免疫药理研究的专业优势,不做便罢,要做就要具有一定水平。产、学、研相结合的开发工作促进

制药工业的发展,产生了社会和经济效益,反过来也推动了学科的发展和建设,有利于人才培养。

新药研究与开发有时也有很大风险。我曾参与研究、开发抗肿瘤免疫调节药硒酸酯多糖、抗类风湿关节炎药氯苯扎利钠,它们的药理作用与作用机制的研究结果写出了博士或硕士学位论文,正式发表了论文,研究生也获得了学位,但此二药在临床试验后被淘汰,原因是临床疗效不明显,以至多年的努力付之东流。这也指出要正确评价动物试验和体外试验的结果,不能将这些结果随便推到人身上。

## 圆中国药理学走向世界之梦

中国药理学会是 1984 年正式成立的,此前在中国生理科学会和中国药学会中均设有药理专业委员会。1979 年我参加首届全国临床药理学术会议的会务工作以来,学会工作就成为我的重要工作之一。我从协助老一代药理学家周金黄、王振纲教授等办会、做日常工作开始,直到进入学会领导层,整个过程锻炼了做学会工作的能力,使我热爱学会工作,并乐于无偿地为大家服务。

1993 年中国药理学会第六次全国代表大会上,我当选副理事长兼秘书长,与理事长张均田教授密切配合,做好学会工作。此任期内有几件事是令人难忘的,其一是 1994 年在加拿大蒙特利尔第 12 届世界药理学大会上申办第 14 届世界药理学大会受挫,但失败是成功之母,会后我们认真总结经验教训,为再次成功申办做好了充分的准备。另一重要的事件是 1996 年经过与法国施维雅(Servier)研究院商定设立中国药理学会施维雅青年药理学工作者奖,其宗旨是双方合作以鼓励中国药理学青年工作者立足在国内工作,并取得优异成绩,每年奖励 8 人。并于 1997 年在北京召开的中国药理学会第七次全国代表大会上首次颁发了此奖。迄今此奖已颁发了 8 次,获奖人几乎均成为药理学科的骨干力量。在此我要诚挚地感谢金正均、王永铭教授,他们从全国大局出发,把施维雅研究院拟设在上海药理学会的此奖推荐给中国药理学会,才使其受益面扩大到全国。在第七届理事会中我继续担任副理事长兼秘书长,1997 年底我担任的北京医科

大学副校长任期届满,因此可以全身心地投入到学会工作中去。其中最大的一件事是准备并申办第 15 届世界药理学大会,并于 1998 年 8 月在德国慕尼黑举办的第 13 届世界药理大会上,经过两轮激烈的角逐,一举取得了 2006 年在北京召开第 15 届世界药理学大会的举办权。当晚参会的中国代表聚集一堂,举杯庆祝申办成功,这是中国药理学走向世界的重要一步。

从慕尼黑回国后,就开始了漫长的筹备过程。1999 年秋中国药理学会世纪之交学术会议在古城西安召开,会议期间除进行学术交流外,还表彰了 23 名在 20 世纪为中国药理学的发展作出重要贡献的药理学家,以表达全国药理学工作者对他们的崇敬之情。2000 年秋 IUPHAR 顾问委员会检查美国药理学与实验治疗学会(ASPET)筹备第 14 届世界药理学大会的工作会议在美国旧金山召开,在时任 IUPHAR 秘书长的 Paul Vanhoutte 教授热情支持下,我率工作组赴美学习取经。ASPET 主席 Thomas F. Burks 教授为首的美国同行热情地接待了我们,在两天的会议过程中,我们了解了他们筹备工作的全过程及许多细节,这对我们以后的筹备工作是十分有益的。Burks 教授也是我任副校长主管学校科研和外事工作时聘任的客座教授,因此二人一见如故,临别前夜在感谢他对我们的帮助和支持的同时,相约第二年在北京再见。不曾料到的是,翌年春天,他突然因病去世,此次一别竟成永别。经过一年多的准备,2002 年 7 月中国药理学会组团赴美参加在旧金山举办的第 14 届世界药理学大会,并发出了第 15 届世界药理学大会(北京,2006)的一轮通知,我在 IUPHAR 会员国代表大会上做了会议筹备工作报告,获得各国代表的肯定,并纷纷表示支持。也是在此次会议上,我当选为 IUPHAR 执委会委员,从此开始参与 IUPHAR 的决策工作,其间我十分注意推荐中国药理学家参与 IUPHAR 各分科学会的工作,我已推荐了 2 位中国药理学家分别担任临床药理和药理学教学分科学会的委员,这对扩大我国药理学在国际上的影响有利。

在筹备 2006 年第 15 届世界药理学大会工作中,学会十分重视人才培养和国际学术交流,这也是我在学会工作中注意的焦点。从 2000 年起,我们每年举办一次青年药理学术(英文)报告

会,参会者均用英语做报告,使年轻人受到锻炼。此期间我们组团出国参加第 3 届欧洲药理会议(法国,里昂)、2001 法中药理学术会议(法国,里昂)、第 9 届东南亚和西太平洋地区药理学家大会(韩国,釜山)、2004 日中药理学术会议(日本,静岡)、第 8 届世界临床药理与治疗学大会(加拿大,魁北克)等,也在国内多次举办中日、中法药理学术会议和海峡两岸三地药理学术会议等。这些工作推动了与国际和海峡两岸及香港的药理学学术交流与合作,促进青年药理学工作者的

成长,也为筹办世界药理学大会积累了经验。

现在离第 15 届世界药理学大会召开还有不到两年的时间,筹备工作正在紧张有序地进行。我相信,经过我们的共同努力,大会定将在我国胜利召开,并获得圆满成功,这将实现中国药理学家多年来的夙愿。

回顾我走过的道路是平凡的,但倍感欣慰的是我能用这些平凡的工作为祖国的科教事业添砖加瓦,为中国药理学的发展做出了自己的贡献。

(原载:生理科学进展,2005,36(1):1-5.)

# 回顾 20 世纪中国药理学的发展历程

林志彬

(北京大学医学部基础医学院药理学系, 100083)

**编者按** 2007 年 11 月 6~9 日, 中国药理学会第九届全国会员代表大会暨全国药理学术会议在武汉市隆重召开。会上, 北京大学基础医学院教授、博士生导师、中国药理学会第三任理事长、《医药导报》杂志顾问林志彬教授作了“以史为鉴 可知兴替”的学术报告。同时, 林教授主编的《嘉言懿行——老一辈药理学家讲述自己的故事》已于 2007 年 9 月出版, 该书收录 26 位作者的自传体文章, 这些文章所述的内容可视为是 20 世纪中国药理学历史的一部分, 读后无不为老一代药理学家们的爱国主义情操、勇于探索科学真理的创新精神和严谨的科学作风、乐于奉献甘当人梯的学者风范所感动。书中所撰“前言——兼回顾 20 世纪中国药理学的发展历程”一文以准确而精练的语言概括介绍了 20 世纪中国药理学的发展历程。为了让本刊读者及时全面了解 20 世纪初迄今中国药理学的发展历史进程, 以及老一辈药理学家在中国药理学创建和发展中的作用和贡献, 本刊编辑部征得林教授同意, 并经他本人对文章润色修改, 以题为“回顾 20 世纪中国药理学的发展历程”刊登在本期“特约稿”栏目中, 以飨读者。

**关键词** 药理学; 发展

《嘉言懿行》已于 2007 年 9 月出版, 该书主要收录老一辈药理学家讲述自己的人生经历和治学之道, 从中可以学习做人和做学问的道理, 也可以了解中国药理学的发展历史。老一代药理学家们的爱国主义情操、勇于探索科学真理的创新精神和严谨的科学作风、乐于奉献甘当人梯的学者风范, 也使我们更加认识到他们在中国药理学创建和发展中的作用和贡献。笔者借编辑《嘉言懿行》的机会, 尽可能搜集资料, 概要地写出 20 世纪初迄今中国药理学的发展历史进程。

## 1 创建时期的中国药理学

20 世纪初, 由于生理学和化学特别是有机化学相结合而形成并发展了药理学和实验治疗学。随后, 药理学在我国也逐渐发展起来。20 世纪 20 年代开始, 在湖南湘雅医学院、北京协和医学院、上海医学院、同济大学医学院等校均开设了药理学课程, 著名药理学家朱恒壁教授(1890—1987)、周金黄教授(1909—1999)、张昌绍教授(1906—1967)、张毅教授(1902—1980)、吕富华教授(1907—2000)曾先后在这些学校

授课。

我国早期的药理学科研也始于此时, 1924—1926 年, 从美国留学归来的陈克恢博士(1896—1988)在北京协和医学院药理科工作时, 从中药麻黄中提取出麻黄碱, 并在药理实验中发现它有拟肾上腺素作用, 证明麻黄碱是麻黄止喘的有效成分, 这是第一个采用现代科技方法阐明中药有效成分的药理作用并成功地应用于临床的范例。此后不久, 陈教授赴美国印第安纳大学药理系任主任教授, 并兼任礼莱(Eli Lilly)药厂药理部主任, 还担任过美国药理学和实验治疗学会主席。1984 年, 在参加美国药理学和实验治疗学会年会时, 笔者与几位中国访问学者有幸与陈教授会面并合影留念, 当时他在会上讲话时, 还提及在北京协和医学院工作和发现麻黄碱的始末。

20 世纪 30~40 年代, 我国的植物化学家先后从中草药如莽草、延胡索、贝母、钩吻、细辛、曼陀罗、防己、雷公藤、三七、蚯蚓、常山、使君子、鸦胆子中提取出生物碱、皂苷、油类等化学成分。由于当时处于战乱年代, 条件艰难, 仅有少数进行药理活性的测定, 如延胡索的中枢作用和毒性、防己的降血压作用、使君子的驱虫作用、常山