

· 中西医结合医学家 ·

我国开创的中西医结合科研及其启示(九)

——张亭栋教授等与中药砒霜治疗急性早幼粒细胞白血病的中西医结合研究

陈士奎

张亭栋教授(1932年—,河北省吴桥县人),1950年毕业于哈尔滨医科大学(简称哈医大),是我国著名中西医结合医学家、中西医结合血液病学专家,博士生导师,哈医大附属第一医院终身教授。1960—1963年参加黑龙江中医学院“西学中班”系统学习中医药学,获卫生部颁发的第一名奖状。西学中班结业后在哈医大附属第一医院中医科工作5年,又参加辽宁中医学院和沈阳医学院共同举办的中西医结合研究班学习2年,并在沈阳医学院袁毓贤老师的教导下较全面地掌握了血液病实验室的知识,树立了为中西医结合血液病研究奋斗一生的决心^[1]。他曾长期任哈医大附属第一医院中医科主任(重点研究血液病的中西医结合治疗等)、中医教研室主任,是一辈子坚守在中医科临床、教学、科研的“西学中”教授;更是鲜见的为研究一个中医验方治疗白血病,探索了一辈子的中西医结合专家。张亭栋教授曾任中国中西医结合学会副会长、中国中西医结合学会血液病专业委员会副主任委员、顾问、黑龙江省中西医结合学会会长等,为我国中西医结合事业发展做出杰出贡献。特别是他与同事们坚持运用中西医结合科研方法,对一个民间中医验方,进行发掘—整理—研究,大胆选中了国内外都认为有“剧毒”的“砒霜”治疗“血癌”一白血病,尤其是治疗当代难治性急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL);还与上海同道合作研究其治疗机制,取得的疗效及机制研究均居世界领先地位,成为造福整个人类的成果!再次彰显了“中国医药学是一个伟大的宝库”!彰显了我国首创中西医结合科研的神威!令中国骄傲!世界瞩目!

当下,面临我国中西医结合发展的新形势,回顾张亭栋教授等如何发现并运用中西医结合科研诠释毒药砒霜治疗APL的科研故事,当亦抚今追昔,温故知新,“不忘初心,继续前进。”

1 验方探秘 张亭栋教授与其同事研究的原始验方(砒霜、轻粉、蟾酥)来自黑龙江省林甸县民主公社一位乡村老中医,将其配制“药捻”,治疗“鼠疮”(淋巴腺结

核),或配制成水剂,外用治疗皮肤癌等,吸引周边患者纷纷求治。该验方始由哈医大附属第一医院药剂科药剂师韩太云在下乡巡回医疗时发现。1971年3月,韩太云根据乡村老中医的经验,首先将该验方(含砒霜、轻粉、蟾酥)制成肌肉注射液,他按该注射液研制的年月命名为“713注射液”,亦称“癌灵”。肌肉注射“713”对一些癌症患者有效,一时风靡当地,但因其毒性很快停止^[2]。但是,当时黑龙江省全省卫生系统正进行挖掘、收集、整理抗癌中草药及民间验方、秘方工作。黑龙江省卫生厅肿瘤防治办公室得知这一消息后,便任命哈医大附属第一医院中医科主任张亭栋教授为专家组组长,带队下乡“采风探秘”,了解实情^[3]。调查过程中,在公社卫生院住院的多位经用砒霜、轻粉、蟾酥配制的验方治疗食道癌、子宫颈癌、胃癌、肝癌患者,纷纷向省城来的专家诉说病情:食道癌患者能喝水吃馒头了;大肠癌患者不便血了;子宫颈癌患者的分泌物减少了;肝癌患者不疼了,……。于是,这个偏方被带回了哈医大第一附属医院,张亭栋和他的同事们开始了漫长的探索研究^[4]。

2 临床研究 1972年,从乡下考察回来后,张亭栋与韩太云合作经动物实验将肌肉注射剂“癌灵”,研制成静脉注射液,用于治疗各种白血病,观察其疗效。在使用中发现患者血象虽有好转,但有患者出现蛋白尿或一过性高血压、面赤、头痛等不良反应。经研究考虑,轻粉即氯化低汞,而汞剂可影响肾功能而发生蛋白尿;蟾酥有升高血压与强心作用,所以注射后一段时间内即可使血压升高伴随头痛,于是将蟾酥去掉^[5]。重用砒霜(三氧化二砷,As₂O₃)和微量轻粉(氯化低汞也称氯化亚汞)研制成每毫升含亚砷酸(As₂O₃)1 mg,轻粉(氯化低汞)0.01 mg,可供肌肉注射和静脉注射用的“癌灵注射液”^[6]。

1973年,张亭栋等^[6]首次报道用自制“癌灵注射液”治疗(4例肌肉注射,2例静脉滴注)6例慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)患者,其中1例为急性变过程。治疗后临床症状均有改善;3例治前发烧者经用药1周恢复正常;3例鼻及牙龈出血者用药2周后全部消失;脾肿大者1例无变化,5例均有不同程度的回缩。6例患者白细胞总数及幼稚细胞均有不同程度下降。这是我国报道临床运用“癌灵注射液”肌肉注射

作者单位:中国中医科学院(北京 100700)

Tel:010-64709969, E-mail:wawapapa9@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171018.394

或静脉滴注治疗白血病获效的第一篇论文。虽然治疗的是 CML,但文章特别指出“本组癌灵注射液治疗慢性粒细胞性白血病急性变 1 例,提示我们目前对急性白血病亦在有意地进行观察治疗。”^[6]可见研究者追求的“初心”。

1979 年,张亭栋等报道了 1973—1974 年采用癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞白血病(简称“急粒”)23 例、1975—1976 年采用癌灵一号注射液与辨证论治加用小剂量化疗治疗“急粒”20 例、1977—1978 年采用癌灵一号与辨证论治加用小剂量化疗治疗“急粒”12 例,计 55 例“急粒”的临床疗效:55 例患者从骨髓象、血象、临床表现,都有不同程度好转。总缓解率为 70%,其中 12 例达到完全缓解(CR)。并观察分析道:(1)“有 3 例患者单用癌灵一号,均接近了完全缓解”。(2)明确提出“癌灵一号之有效成分为三氧化二砷”。(3)反复说明“急粒中较敏感的是早幼粒型”、“早幼粒型效果最好”、“尤其早幼粒型更为适宜”。(4)用本疗法治疗“急粒”未发现有明显不良反应,连续用药 6 个月者也未发生骨髓全抑制现象。无 1 例发生心、肝、肾严重损害。癌灵一号家兔动物中毒实验:用每公斤体重为成人用量的 10 倍量,连续肌肉注射 30 天,未发现心、肝、脾、肾有中毒改变。(5)认为“内服中药主要是扶正,不足以治疗白血病”。(6)提出“若加小剂量化疗以中医之辨证方式组织中西药的新方案进一步提高疗效是有可能的”等^[7]。这篇论文虽然未设立“单用癌灵一号治疗组”(也是一个缺憾),但是通过运用癌灵一号与其他疗法相结合治疗“急粒”的疗效等全面分析,首次明确提出了癌灵一号的有效成分是 As_2O_3 ;癌灵一号对早幼粒型白血病效果最好等认识。

1981 年报道:将明确诊断为“急粒”的 73 例(M_2 型 69 例, M_3 型 4 例)患者,分为癌灵一号加中药组、癌灵一号加中药加小剂量单一化疗组、癌灵一号组,观察疗效:癌灵一号加中药组 44 例,总缓解率为 29.6%;癌灵一号加中药加小剂量单一化疗组 11 例,总缓解率为 18.2%;癌灵一号组 18 例,总缓解率为 44.4%。单纯癌灵一号组总缓解率明显提高($P < 0.05$)。73 例“急粒”患者,CR 18 例,部分缓解(PR)8 例,总有效率 86.3%^[8]。

1984 年报道:应用癌灵 I 号注射液配合中药辨证论治治疗“急粒”81 例,其中 CR 22 例,CR 为 27.2%。22 例 CR 病例中明确诊断为原粒细胞性白血病成熟型(M_2)7 例,颗粒增多性粒细胞白血病(M_3)15 例,以 M_3 型效果尤为显著^[9]。

1985 年,张亭栋再次提出癌灵 I 号注射液结合辨证论治,“尤其对颗粒增多性早幼粒细胞白血病效果更为突出”^[10]。

1992 年,孙鸿德等^[11]首次报道以癌灵 I 号注射液为主,结合中医辨证治疗明确诊断的 APL 32 例。结果 32 例中 21 例 CR,占 65.6%;4 例 PR,占 12.5%;总缓解率为 78.1%。随访至 1991 年 6 月,存活 5 年以上者 16 例,占 50%;存活 10 年以上者 6 例,占 18.8%;存活 15 年以上者 3 例,占 9.4%;存活时间最长者已超过 17 年。并结合临床和实验观察概括癌灵 I 号有如下特点:(1)该药在癌细胞和正常细胞之间有选择性,即使长期用药对骨髓造血功能无抑制,反而刺激造血功能。(2)该药可通过血脑屏障,因而在长期存活病例中,无 1 例合并脑膜白血病。(3)该药很少有消化道不良反应,更无脱发或使机体衰弱的毒副作用。(4)动物实验证明该药对小鼠肉瘤 180、肉瘤 37 及艾氏腹水瘤皆有明显抑制作用。(5)通过电镜观察治疗后骨髓细胞超微结构变化,证明细胞形态与临床表现之好转有一致性。

综上所述,张亭栋教授等从首先运用癌灵 I 号注射液治疗 CML 获效,并发现对急性变者有效^[6]——治疗“急粒”获效,并发现 APL 最敏感或效果最好^[7]——设立单纯癌灵一号组观察其治疗“急粒”的疗效:总缓解率明显提高^[8]——治疗 APL,明确以 As_2O_3 为主的癌灵 I 号治疗 APL 疗效最好^[11],经历了 10 多年的漫长临床探索过程,成为探索 As_2O_3 治疗 APL 的先驱。虽然他们的主要研究论文均用含有微量氯化低汞的“癌灵 I 号”注射液,并与中医学辨证论治或小剂量化疗相结合,缺如明确运用亚砷酸注射液治疗 APL 的研究报告,以及“因为张亭栋从 1973—1992 年的文章所报道的治疗都含微量氯化亚汞,虽然远低于 $ATO(As_2O_3)$,重量比 1:100,严格地说,他们未证明氯化亚汞毫无益处”^[2]等。但是,他们的研究凸显两大“核心创新点”:(1)首创主要成分是 As_2O_3 的静脉注射液“癌灵 I 号”,并认为 As_2O_3 是其有效成分。使国内外公认的剧毒药砒霜成为可静脉滴注治疗白血病的疗效肯定、不良反应少、安全的药物。(2)首先发现主要含 As_2O_3 的“癌灵 I 号”治疗 APL 疗效最显著。对单独运用 As_2O_3 注射液治疗 APL 奠定了坚实基础、具有明显启示。

1995 年,哈医大附属第一医院血液科张鹏等^[12]首次报道:用自制“713”(As_2O_3)注射液治疗 APL 117 例的疗效:(1)初治组 30 例中 CR 22 例,PR 5 例,有效率 90%;(2)初治组 30 例与难治组[联合化疗 2 疗程或全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)治疗未缓解或 CR 后复发的 42 例]72 例中,44 例 CR,10 例 PR,总有效率 75%。(3)难治组 42 例中 CR 22 例,PR 5 例,有效率 64.28%;(4)经治疗后原 PR 的 13 例均达到 CR,CR 的 32 例为持续完全缓解(CCR,即存活时间达 5 年或 5 年以上)。表明“713”(As_2O_3)注射液对 APL

具有较高疗效,毒副作用少而轻并与其他化疗药物无交叉耐药等,是目前治疗 APL 较理想药物。[该论文称“‘713’(As₂O₃)注射液”,说明这里的“713”注射液即 As₂O₃注射液]。

1996 年,张鹏等^[13]再次报道:用“As₂O₃注射液”治疗 APL 72 例,初治患者 30 例,CR 率为 73.3%,有效率 90.0%;复发及难治 42 例,CR 率为 52.3%,有效率 64.2%。再次证明该注射液毒副作用较少,且与 ATRA 等药物无交叉耐药。张鹏等的论文成为临床研究证明纯“As₂O₃注射液”治疗 APL 最有效的标志性论文。

张亭栋教授与其哈医大附属第一医院同事,从发掘一个民间中药验方做起,持续探索性研究“713(癌灵)注射液”治疗癌症——“癌灵 I 号”注射液治疗各型白血病——“癌灵 I 号”注射液治疗 APL——As₂O₃注射液治疗 APL,达 24 年。经过 1 200 多例各类白血病的临床和实验研究发现 As₂O₃注射液对 APL 最为有效。用 As₂O₃注射液治疗 281 例 APL 初发患者,CR 81.4%,PR 4.09%,总缓解率为 86.3%。5 年以上存活率 54%,有 19 例已无病生存 10 年以上,最长者已达 27 年。对复发病例,包括曾用 ATRA 或化疗得到缓解而又复发的病例也有显著疗效^[14]。

因此,他们的研究曾获国家中医药管理局科技进步二等奖、国家自然科学二等奖、美国杜邦科学技术创新奖、中国专利优秀奖等^[5]。2011 年,因在用中药治疗白血病方面取得的开创性、原创性成果,张亭栋获得了葛兰素史克(Glaxo Smith Kline, GSK)中国研发中心生命科学杰出成就奖^[15]。该奖旨在表彰中国为生物医药研究领域取得突破性成就做出重大贡献,并对中国或新加坡区域的生命科学事业发展有重要影响的科学家。2015 年,为表彰张亭栋教授在使用中药砒霜治疗白血病上所做出的奠基性杰出贡献,他又荣获了香港求是科技基金会设立的“求是杰出科学家奖”。求是基金会在颁奖词中评价说:“张亭栋的成就,是我国在单体化学药物方面得到世界公认的屈指可数的成就之一。他的发明通过与合作者的研究在 1990 年代后推广全国,其后推广到全世界,成为今天全球治疗 APL 白血病的标准药物之一。”^[16]。

这一段科研故事表明:只要路是对的,就不怕路远!明天并不遥远!增强对中西医结合临床科研的自信。

3 机制研究 我国著名血液学专家、国际知名研究 ATRA 治疗 APL 的先驱王振义院士讲道:“神剂治疗 APL 取得成功的意义,不仅在于 CR 率高,不引起出血和骨髓抑制,而且更重要的是,如能进一步证实 As₂O₃是通过促进凋亡而使 APL 取得 CR 的,则这种疗法为促进凋亡治疗恶性肿瘤这一新的治疗途径提供成功的范例。因

此,如能有组织和有计划地对这种疗法进一步临床研究,并阐明其机制,哈尔滨医科大学附属第一医院将为我国在这领域中的研究,作出重大贡献”^[17]。

3.1 张亭栋教授与其同事们的研究 (1)动物实验证实:癌灵 I 号注射液(含 As₂O₃和微量氯化低汞)对小鼠肝癌细胞的核分裂有明显抑制作用,即抑制和杀伤 G1 期进入 S 期的细胞,似说明本剂是阻碍 G1 期细胞的启动点。病理观察表明癌灵 I 号对肿瘤细胞确有抑制作用。但对正常组织和细胞无影响,说明本剂对肿瘤细胞具有特异性杀伤作用^[9]。(2)体外实验研究表明:癌灵 I 号对人巨核白血病细胞(HI-Meg 细胞)有较强的细胞毒作用,对 HI-Meg 细胞有较好的杀伤作用并有较好的剂量效应关系;在整体细胞水平,DNA 合成抑制和克隆增殖能力上有不同程度细胞毒作用。证明癌灵 I 号在体外有良好的抗癌作用^[18]。(3)As₂O₃注射液作用机制是:①诱导早幼粒细胞不断分化成熟是其主导作用;②对粒系统,特别是幼稚阶段细胞可能有诱发或“毒性”的细胞“凋零”(程序化死亡)作用——“退变”;③还存在尚未明了的问题,如基因水平的作用^[12]。(4)实验室细胞形态学和白血病细胞株培养研究表明,As₂O₃注射液对 APL 有诱导分化作用,并有可能通过“原浆毒”作用诱导细胞凋亡等^[13]。颇有“真理已碰到鼻子尖”之象。但终究“因为当时本单位不具备分子水平的研究条件,于是与上海血液学研究所合作,开展机制研究。”^[14]

3.2 与上海血液学研究所合作研究 20 世纪 80、90 年代,张亭栋和他的同事们在哈尔滨对白血病的治疗研究不断深入。同样研究该课题的上海血液学研究所王振义教授和他的团队邀请张亭栋前往合作攻关^[15]。王振义教授并对张亭栋教授说:“咱们手拉手打出中国的旗帜来,走向世界!”^[19]。于是,他们合作开展了癌灵 I 号(0.1%As₂O₃溶液)治病机制研究。

(1)以体外培养 APL 细胞株-NB₄细胞、HL-60 和 U937 等为模型,体外实验观察发现:①癌灵 I 号和纯 As₂O₃制剂均可促进 APL 细胞株-NB₄细胞凋亡,表现为核碎裂,出现凋亡小体,用流式细胞仪检测,可见凋亡细胞峰,DNA 凝胶电泳显示典型的梯形条状带等细胞凋亡特征性形态学改变。而不影响 HL-60 和 U937 的生长和存活。表明 As₂O₃能显著诱导 NB₄细胞凋亡。②As₂O₃能有效下调 Bcl-2 蛋白,降低 NB₄细胞中 Bcl-2 基因表达,而对其他几种凋亡相关基因(包括 p53、c-myc、bax 和 Bcl-XL)表达水平无影响。这可能是 As₂O₃诱导 NB₄细胞凋亡的分子机制之一。③As₂O₃对 APL 具有剂量依赖性双重效应:0.5~2 μmol/L 的 As₂O₃诱导细胞凋亡和低浓度(0.1~0.5 μmol/L)As₂O₃长时间(10~14 天)作用诱导细胞部分分化。④细胞遗传学研究显

示,90% APL 具有 t(15;17) 易位,导致 15 号染色体的 PML 基因与 17 号染色体的 RARA 基因融合,形成 PML-RARA 融合蛋白。该蛋白是 APL 发病机制的主要分子基础。研究发现 As₂O₃ 可诱导具有 PML-RARA 融合蛋白的 APL 细胞系 NB₄ 细胞凋亡,而不能诱导无 PML-RARA 融合蛋白的 HL-60 和 U937 细胞凋亡。而且 As₂O₃ 诱导 NB₄ 细胞凋亡早期,PML-RARA 融合蛋白降解。提出 PML-RARA 融合蛋白降解,可能在 As₂O₃ 诱导细胞凋亡中起重要作用^[20,21]。

1996 年 12 月,“全美血液学大会”在美国奥兰多城召开,张亭栋和时任上海血液学研究所所长陈竺受邀参加。陈竺院士代表课题组宣读了《三氧化二砷诱导早幼粒细胞白血病细胞凋亡及其分子机制的初步研究》,引起与会专家、学者的空前关注和极大兴趣。当讲到砷剂治疗复发的白血病 15 例,其中 14 例为 CR,并用分子生物学阐明了其机制时,会场轰动了,顿时一片欢腾与掌声!^[3,15] 中国学者用砷剂治疗白血病的成功,博得了世界血液学界的公认,被称为“东方科学之星”^[22]、“震惊世界的研究”^[23]。1999 年,亚砷酸注射液获得国家发明专利;同年被国家食品药品监督管理局批准为二类新药。2000 年 9 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)经过验证后批准了亚砷酸的临床应用^[3]。但其机制研究仍在继续。

(2) 进一步观察不同浓度 As₂O₃ 对 APL 细胞株 NB₄ 细胞的存活、细胞形态、免疫表型、细胞 DNA 含量分布及 PML/PML-RARa 蛋白在细胞内定位的改变等影响,结果表明:As₂O₃ 对 NB₄ 细胞具有诱导凋亡和不完全分化双重作用,这主要取决于药物浓度和持续作用时间;并能快速调变及降解 PML/PML-RARa 蛋白的表达。其降解作用也与 As₂O₃ 的浓度及作用时间相关。推测这可能是 As₂O₃ 对 APL 细胞的双重效应发生的重要机制^[24]。

(3) 以 APL 细胞系 NB₄、慢性淋巴细胞性白血病细胞系 SKW-3、Burkitt's 淋巴瘤细胞系 Namalwa 以及 LH-60 和 U937 为体外模型,应用 PI/Rh123 双重染色检测线粒体跨膜电位($\Delta\Psi_m$),研究 As₂O₃ 诱导的细胞凋亡与线粒体 $\Delta\Psi_m$ 改变的关系。研究证明 As₂O₃ 可明显诱导肿瘤细胞线粒体 $\Delta\Psi_m$ 下降,促进病理细胞分化,从而走向凋亡,而对正常细胞不造成损伤,是 As₂O₃ 诱导细胞凋亡的关键环节。其机制可能与巯基氧化有关;活性氧类参与 As₂O₃ 诱导的细胞凋亡,但不是主要环节^[25]。

目前 As₂O₃ 的体外研究已不局限于 APL,它的效应谱的拓展有利于开拓 As₂O 的临床应用。近几年,国内外学者对 As₂O₃ 诱导细胞凋亡的机制研究较深入,并且已基本阐述了它诱导细胞凋亡的通路。但是,As₂O₃ 诱导细胞分化的机制研究才起步,尚需进一步深入^[26]。

另外,“在我国成功地开展的氧化砷(As₂O₃的简称)治疗 APL 的临床和基础研究工作,已经引起国际肿瘤界的浓厚兴趣。”^[27] 这一研究成果表明,砷剂对胰腺癌、胃癌、肝癌、肺癌等也显露出可喜疗效^[5]。并有研究显示 As₂O₃ 可诱导某些实体瘤细胞如神经母细胞瘤细胞与食管癌细胞凋亡^[26]。从而在抗癌疗法中出现了“中药诱导癌细胞凋亡疗法”,为抗癌中药研究开拓了新思路。

总之,目前已有多个国际著名实验室竞相投入类似研究,并在广泛证实上述工作基础上已取得一些重要进展。期望集中优势力量,加强国际国内合作,继续推动有关研究工作的开展^[27]。

4 走向世界

4.1 亚砷酸注射液,已被国际公认为治疗 APL 的首选药物和全球治疗 APL 的标准药物之一,成为国际公认的我国首创并走向世界的自主创新药。

4.2 2012 年 1 月 24 日,全美癌症研究基金会(National Foundation for Cancer Research, NCFR)宣布:将第 7 届“圣·乔奇癌症研究创新成就奖”授予王振义博士和陈竺博士,以表彰他们在 APL 的研究上所取得的原创性成果及在该研究基础上发展的治疗 APL 的全新疗法。王振义、陈竺两位科学家将传统中药砷剂与西药结合起来治疗 APL,使 APL 患者的“5 年无病生存率”从以往的大约 25% 跃升至 95%,并使得该联合治疗方法成为全世界 APL 的标准疗法^[28]。标志着“中药砷剂与西药结合起来治疗 APL”这一凝聚着中国医学家中西医结合智慧的“全世界 APL 的标准疗法”,作为“中国方案”走向世界,并永久成为“世界记忆”载入史篇。

有评论说,假如张亭栋不学中医、不懂中药,不去借用西药静脉注射制剂而循古炮制,就不会有今天的砷制剂;假如没有陈竺等分子生物学研究提出的诱导肿瘤细胞凋亡的理论研究,而仅凭中医药“以毒攻毒”的朴素原理去说服国际学术界,砷剂也不可能获得国际的认可^[29]。发聋振聩! 发人深省!

2012 年 12 月 1 日,哈医大附属第一医院举行“三氧化二砷”造福人类 40 年庆典活动,卫生部部长陈竺亲笔题词祝贺,称赞张亭栋“潜心中西医结合,造福白血病患者”^[30]。所以,这又是一项继承发扬中医药学、开展中西医结合研究而取得的为保护人类健康做出重大贡献的,标志性中西医结合科研成果。人们渴望这一成果能获得诺贝尔奖并非空想。

这一举世瞩目的科研,也着实谱写了令世人警觉的启示录:(1) 是再次唤醒重视民间中医药验方的启示录。它表明民间中医药验方、单方、“秘方”蕴藏着瑰宝! 在这里会寻找到更多的中医药及中西医结合科研灵感,吸引更多目光再次聚焦民间中医验方的研究。(2) 再次唤醒

当今科研“绝非一人之所能”，成就“绝非一人之功劳”的启示录。科研成就是在一贯的共同理想和团结精神基础上，携手合作研究、积累出来的。

笔者写这类文章，不是仅“锦上添花”标榜个人，而是希望并应该把中西医结合作为一种社会教育，让全社会知道中西医结合医学家、科学家们到底在做什么？做到了什么地步？

参 考 文 献

- [1] 张亭栋. 立志在中西医结合道路上前进[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(特集): 182-185.
- [2] 饶毅, 黎润红, 张大庆. 化毒为药: 三氧化二砷对急性早幼粒白血病治疗作用的发现[J]. 中国科学: 生命科学, 2013, 43(8): 700-707.
- [3] 衣晓峰, 施昉. 从民间偏方到国家二类新药——哈医大血液学专家谈“以毒攻毒”的砒霜[N]. 中国中医药报, 2011-11-11(3).
- [4] 衣晓峰, 乔蕊琳. 一个偏方, 一辈子探索——记生命科学杰出成就奖获得者张亭栋教授[N]. 中国医药报, 2011-10-31(6).
- [5] 中国中西医结合学会编. 中国中西医结合医学家传[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 72-74.
- [6] 张亭栋, 张鹏飞, 王守仁, 等. “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察[J]. 黑龙江医药, 1973, (3): 66-67.
- [7] 张亭栋, 荣福祥. 癌灵一号注射液与辨证论治治疗急性粒细胞型白血病[J]. 黑龙江医药, 1979, (4): 7-11.
- [8] 哈尔滨医科大学第一医院中医科(指导: 张亭栋 执笔: 李元善, 胡晓晨). 癌灵一号结合辨证施治治疗急性粒细胞型白血病 73 例临床小结[J]. 黑龙江中医药, 1981, (4): 28-30.
- [9] 张亭栋, 李元善. 癌灵 I 号治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(1): 19-20.
- [10] 张亭栋. 急性非淋巴细胞性白血病证治[J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(12): 713.
- [11] 孙鸿德, 马玲, 胡晓晨, 等. 癌灵 I 号结合中医辨证治疗急性早幼粒细胞白血病 32 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(3): 170-171.
- [12] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. “713”治疗急性早幼粒细胞白血病 117 例临床观察及机制探讨(摘要)[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1995, 29(3): 243.
- [13] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 58-60.
- [14] 张亭栋. 开发砒霜[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(1): 65-66.
- [15] 新闻. 张亭栋屠呦呦荣获葛兰素史克(GSK)生命科学杰出成就奖[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1327.
- [16] 衣晓峰. 中药抗击“血癌”引世界瞩目 张亭栋奠基砒霜治白血病获求是奖[N]. 中国中医药报, 2015-9-21(2).
- [17] 王振义. 开展砷剂治疗白血病的临床和机理研究[J]. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 57.
- [18] 段秀绵, 徐敬肃, 辛晓敏, 等. 癌灵 I 号体外抗人巨核细胞白血病细胞株作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 97-98.
- [19] 张亭栋. 癌细胞诱导分化、凋亡的新途径[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 261-262.
- [20] Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute Promyelocytic leukemia. As₂O₃ induces NB₄ cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins [J]. Blood, 1996, 88: 1052-1061.
- [21] 陈国强, 朱军, 石学耕, 等. 氧化砷诱导早幼粒细胞白血病细胞凋亡及其分子机制的初步研究[J]. 中华血液学杂志, 1997, 18(1): 25-28.
- [22] 贾西平. 东方科学之星[N]. 人民日报, 1997-6-12(5).
- [23] 启荣荐. 震惊世界的研究[N]. 中药事业报, 1997-6-27(头版).
- [24] 陈国强, 史桂英, 贾培敏, 等. 三氧化二砷对急性早幼粒细胞性白血病细胞株的双重效应研究[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(7): 509-512.
- [25] 蔡循, 陈国强, 贾培敏, 等. 三氧化二砷诱导血液肿瘤细胞凋亡的机制研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(6): 452-455.
- [26] 蔡循, 陈国强, 陈竺, 等. 三氧化二砷治疗肿瘤的机制研究[J]. 肿瘤, 2001, 21(2): 142-144.
- [27] 陈国强, 陈赛娟, 王振义, 等. 氧化砷注射液治疗早幼粒细胞性白血病的机制研究及展望[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 581-582.
- [28] 新闻. 中国科学家王振义、陈竺荣获第七届圣·乔奇癌症研究创新成就奖[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 293.
- [29] 王苏平. 手拉手走向世界——张亭栋用砷剂治疗白血病背后的故事[N]. 中国中医药报, 1997-10-29(头版).
- [30] 靳万庆, 衣晓峰. 三氧化二砷造福人类 40 年[N]. 中国中医药报, 2012-12-3(头版).

(收稿: 2017-09-05 修回: 2017-10-15)

责任编辑: 汤 静