

医学的进步是什么？是在昨天看来还是天方夜谭，在今天就成了常规的事。上海有一群医生用不到 40 年时间，让人信服了这句话。

得白血病，何其不幸；但若得的是急性早幼粒细胞白血病（简称 APL），一种极凶险的白血病，在今天又是不幸中的万幸。由上海瑞金医院血液科医生们提出的“全反式维甲酸+三氧化二砷”联合疗法，已让 APL 的总治愈率达到 90% 以上，被海外媒体誉为“上海方案”。

急性早幼粒细胞白血病由此成为人类第一个可基本治愈的成人白血病，对医生来说，这是足以彪炳一生的成就。但故事说到这，还没结束。

最近，记者从瑞金医院血液科获悉，其主持完成的目前全球最大规模的 APL 前瞻性多中心随机临床研究结果显示，一系列优化策略将进一步提升 APL 患者的治愈率，且减少用药，并降低相应的大笔治疗花费！

换言之，短短 40 年不到，这支上海医学团队还在续写“上海方案”的传奇，改写医学的历史，改变全球万千患者的命运。

说这一切，绕不开一个人——我国著名血液学专家、中国工程院院士、国家最高科技奖获得者、瑞金医院终身教授王振义。今年，他 94 岁了。

“我只是一个小小的人物，做了点小小的事情，取得了一些小小的成绩，却得到了大大的荣誉与回报。”熟悉王振义的人知道，这就是他，举重若轻。

前不久，记者与他相对而坐，听他谈科学与人生。不曾想见，这段医学发现之路，有的不止阳光，而且还有荆棘、残酷以及考验。

右图：王振义近影。



“上海方案”是如何炼成的

本报首席记者 唐闻佳

优化版“上海方案”让生存率再提升

住在瑞金医院血液科病房，一个 50 多岁的男子感慨万千。拿到白血病的确诊报告，犹如拿到一张“死亡判决”。“我们这个年代的人都晓得，白血病是要死人的。”他说，自己不抽烟，不喝酒，“这回运气不太好”。

确实，如果按照我国白血病总发病率约 3-4/10 万的概率计算，他算是抽中了“死亡之签”。但峰回路转的是，他得的是急性早幼粒细胞白血病。“吃两片药，吊点水，过几周就可以回家了。”当医务人员这样说时，他还有点不相信。

三周、六个疗程后，检查结果显示：血小板、白细胞指标逐渐稳定，骨髓穿刺结果也趋于正常。再过三天，他就能痊愈出院了。

这就是赫赫有名的“上海方案”——全反式维甲酸与三氧化二砷联合治疗急性早幼粒细胞白血病。在我国，每年新发 APL 约 3000-4000 例，APL 在全球暂未发现人种差异，换言之，全球万千患者受益于“上海方案”。

他们得感谢一个老人，他叫王振义。

就在我国实行改革开放之际，已在退休年纪的王振义，带领团队在实验室历经八年奋斗，找到了全反式维甲酸这一药物用于治疗凶险的急性早幼粒细胞白血病。此后，经陈竺、陈赛娟院士等共同努力，提出“上海方案”，使这种白血病达到治愈。

“在王振义的带领下，陈竺、陈赛娟等不但阐明了全反式维甲酸的治疗机制，还证实并阐述了三氧化二砷对该疾病的良好疗效和作用机制。”王振义的学生、瑞金医院血液科主任李军民教授告诉记者，此前，吃维甲酸、吊砷剂，根据患者属于低、中、高危组再适当辅以化疗等，“上海方案”让这种发病急、死亡率高的凶险疾病的总体生存率大幅提升，达到 90% 以上。

就是王振义口中的这个“小小的成绩”，让国际医学界为之沸腾。发现全反式维甲酸，被视作针对急性早幼粒细胞白血病的“重大方向性改变”，王振义被世界医学界誉为“人类癌症治疗史上应用诱导分化疗法获得成功的第一人”。

日本人更是高度评价“上海方案”，认为利用该疗法，一年至少可节省 10 亿美元。这不仅包括节约医疗开支，大大降低政府、社会、家庭的负担，被治愈的患者还获得了长期存活，恢复了劳动能力，能为社会创造新的价值，而不是躺在床上，在生命的最后一个月花光一生的积蓄”。

令人振奋的是，30 多年过去了，“上海方案”始终没有止步，还在不断优化。李军民教授兴奋地告诉记者，就在 2012 年-2017 年的整整五年，他们主持启动了一项 APL 优化治疗的临床试验研究。此前，多数“上海方案”都合并化疗治疗，这次他们的研究结果发现，包括“去化疗”“减化疗”等一系列优化策略，有望将 APL 的总生存率再提升五个百分点。

这是迄今全球最大规模的 APL 前瞻性多中心随机临床试验，不仅历时最长、累积病例最多，覆盖地域也最广，涉及中国 22 个知名血液病临床治疗中心。

“减化疗”乃至“去化疗”的理念，对万千患者而言，不仅治疗费用有望进一步降低，治疗模式也将更为便捷。比如，配合一些新研发的口服砷剂，加上原本就实现口服的全反式维甲酸，APL 有望实现如同常见慢性病般的治疗，不用住院，这对患者的工作、生活模式来讲，意义非凡。

体外研究开始了。王振义带领研究



王振义从事血液病研究。

(均瑞金医院供图)

也曾遭遇挫败，但始终没有放弃

畅想照进现实，有赖于“上海方案”持续优化的源动力。要知道，赫赫有名的“上海方案”走到今天，也曾遭遇挫败，但研究者始终没有放弃。

急性早幼粒白血病曾是白血病家族中最为凶险的一种，很多病人往往在抢救几小时后就死亡了。直到上世纪 80 年代，全世界范围内也没有有效治疗手段，这种疾病不仅沉重打击了病人的家庭，也让全球医生们倍感挫败与压力。

上世纪 70 年代，王振义开始一场涉足未知的探险。“那正处于改革开放前夕，物资困难，最简单的细胞培养，我们都不会，得出去学习。其次，缺乏参考书籍，能看到的书太有限了。第三，与国外交往很少，外国人做什么都是道听途说。技术、信息、设备，这一条条都是困难。”王振义说，当时做研究的难度很大，有人去国外开会回来，把信息带了回来，就在如此有限的条件下，他们听说了“诱导分化”。不过，如何将肿瘤细胞“诱导分化”为好的细胞，谁都不晓得怎么做。

与此同时，瑞金医院里吹起科研之风，在医院的支持下，血液科的科研从一间小小的实验室蹒跚起步了。通过“道听途说”，王振义了解到，一种氨基酸有可能实现让肿瘤“改邪归正、诱导分化”。他带着学生想办法合成了这种氨基酸，做了很大的希望。他的第一个研究生做的就是这个题目。结果，研究生毕业了，科研论文也发表了，但是，具体方法用在病人身上没用。

探索走进了死胡同，挫败感笼罩于这个研究小组。这是 1979 年到 1982 年。一次次挫败对医生的打击，难以用言语来形容。“这条路大概就是走不通的，这个病大概就是治不好的……”有人就此接受了现状。可这个团队没有。

不久，他们获悉美国用维甲酸类药物诱导分化了肿瘤细胞，这个名叫 13-顺的药物用于治疗 APL，获得对个别患者有效的成果，研究结果发表在《血液》杂志。

当时，国内没有 13-顺，却有一种全反式的维甲酸，这个药物当时被批准用于治疗皮肤病，由上海第六制药厂制造。大家兴奋地找到药厂，制药工程师听到医生要用药去研究如何救命，就送了这群医生几盒药。

生不断筛选，发现维生素 A 的氧化物——全反式维甲酸可以在体外实验中使用 APL 的早幼粒细胞分化，发育成为成熟的中性粒细胞。这群医生欣喜若狂，此后，多次试验证明，它能将白血病细胞恶性转为正常，且毒性反应不大。不过，全反式维甲酸有一定的副作用，而且作为从未在国际上报道过的全新治疗方式，其临床应用要承受很大的压力。

1986 年，他们终于等来了“001 号”病人。当时，上海市儿童医院血液科收治了一名 5 岁的小病人，病情危急。这正是

记者手记

“五精”模式，打造新型医患关系

最近，94 岁的著名血液学专家、中国工程院院士、上海瑞金医院终身教授王振义再次成为网上的热门人物。他当年的壮举再次被人们传颂：王院士带领团队历经八年奋斗找到全反式维甲酸这一药物，用于治疗最凶险的急性早幼粒细胞白血病，而且一心只想救治更多病人，根本不去考虑申请专利。如今一盒 10 粒装的全反式维甲酸的售价为 290 元左右，并且进入了医保。

上世纪 80 年代，上海瑞金医院血液科创新提出了急性早幼粒细胞白血病的诱导分化理论，发明并持续发展了“维 A 诱导，砷剂分化、双靶联合”的治疗方法，使急性早幼粒细胞白血病五年生存率达到 93.6%，治疗次数费用仅为 3.8 万元人民币。

该治疗方案经学术论文发表后，引发世界医学领域的轰动，明显的治疗效果，令医生直呼“神奇”。相关治疗方案被美国国立综合癌症网络（NCCN）指南采用，被誉为世界肿瘤诊疗史上里程碑式的“上海方案”，成为从基础研究成功走到临床转化应用的转化医学领域的典范。“上海方案”至今还是临床上的一线治疗方案，拯救了无数患者。

走近这个学科，确实不同凡响。它起源于 1952 年，已拥有王振义、陈竺、陈赛娟、陈国强四位两院院士，后三人均为王振义的学生，成就瑞金医院血液科“一门四院士”的传奇。以此领衔的人才梯队，近年每年收治急淋、慢粒、淋巴瘤等各类血液

疾病患者超过 7000 例，全国乃至全世界的患者纷至沓来，希望这里的医生“给一个方案”，他们这才安心。

如此让世人信服、让患者信任的治疗是如何炼成的？瑞金医院血液科自成立之初，就坚持打破基础研究与临床实践的界限，逐步形成并最终提出了“制度保证先行，医学伦理护航，药物研发创新”的“三环三提”科研质量保证模式。其中，“三环”即基础研究—转化医学—医药开发，“三提”即提速临床研究进程，提升临床评价质量，提高转化医学层级。

现代医院医疗行业是以医疗技术为关键、提供医疗照护的高风险特殊服务行业，存在患者不确定因素多，知识更迭日新月异，技术创新层出不穷的特点。为进一步提升医疗服务质量，效率的紧迫性就成为现代医院管理的重大课题，瑞金医院血液科提出“精确检测、精准诊疗、精密设施、精心护理、精细管理”的“五精”医疗管理模式，着力打造医、护、患三方“关系融洽、目标融合、理念融通”的新时代下新型医患关系。

这包括在“精确检测”要求下，率先建立完整白血病 MICM 诊断体系，形成目前国内最为完善的出血、血栓病诊治体系；在“精准治疗”的要求下，形成瑞金血液科高度专业化的医护人员协同配合、临床与基础紧密结合，以达到最优化治疗，呵护健康，守护生命！

一个疗程后，病情真的缓解了！之后，小病人的情况越来越好，并最终实现治愈，存活至今，已结婚生子。女孩 25 岁时曾见过王振义，她的母亲感慨当年的治疗：“就是神药！”

这次治疗是诱导分化理论让癌细胞“改邪归正”的第一个成功案例。诱导分化理论为白血病等恶性肿瘤的诊治提供了全新理念。也是这次的成功，鼓励王振义用这个方法去治疗更多病人。

当时，他的研究生骑着自行车去全上海各大医院找 APL 病人，推荐这个治疗方法。有人接受，也有人拒绝。王振义对中山医院血液科主任印象很深，他是少数几个相信这种新疗法的专家。2011 年，王振义获得 2010 年度国家最高科学技术奖，在自己支配的奖金里，他特地将一份奖金交给了这个主任的遗孀。“你们居然还记得！”这位夫人很感激。“我们当然记得，我们当年发表的论文上有你先生的名字。”王振义总说，自己的成功要感谢很多人。

当年，他们总共在全上海找了 24 个病人，最终结果显示：个个有效。“这就让我们胆子更大了。”王振义回忆，他们开始撰写论文，投给世界知名的《血液》杂志。结果，编辑审了整整一年，不相信这结果，认为中国人在吹牛。

当时，他的研究生骑着自行车去全上海各大医院找 APL 病人，推荐这个治疗方法。有人接受，也有人拒绝。王振义对中山医院血液科主任印象很深，他是少数几个相信这种新疗法的专家。2011 年，王振义获得 2010 年度国家最高科学技术奖，在自己支配的奖金里，他特地将一份奖金交给了这个主任的遗孀。“你们居然还记得！”这位夫人很感激。“我们当然记得，我们当年发表的论文上有你先生的名字。”王振义总说，自己的成功要感谢很多人。

当年，他们总共在全上海找了 24 个病人，最终结果显示：个个有效。“这就让我们胆子更大了。”王振义回忆，他们开始撰写论文，投给世界知名的《血液》杂志。结果，编辑审了整整一年，不相信这结果，认为中国人在吹牛。

其时，王振义的两名学生陈竺、陈赛娟正在法国深造，中国人的药通过研究生带了过去，并在法国当地医院应用。结果，法国、美国医生都亲眼见证了药效。最终，由两个国际权威审定通过，这篇论文最终刊发于《血液》。

很快，这一全新新药物疗法在中国及全世界推广，效应是轰动的。这项研究前后历时整整八年，在 1986 年出现“001 号”病人这个转机时，王振义已经 62 岁了。很多人说，你已经 60 多岁了，别折腾了，小心毁了清名。他却说：“我为了病人，我是有试验依据的，我相信科学。”

这就是一个医生最单纯却也是最动人的初心。

没想到申请专利，成果分享给全人类

更令人感慨的是，老先生没想过因此去赚钱，他没有申请专利。“老实说，当时没有专利意识，就想着快点救病人。这也是我们从小接受的教育，为人民服务是不计代价的。”采访时，94 岁的王振义特地打印了一份他于 1948 年毕业的震旦医学院的校训给记者看，九条校训也是九条从医誓言。

其中，有两条被他特别标黑了，其一是第二条“余于病者当悉心诊治，不因贫富而

歧视，并当尽瘁科学，随其进化而深造，以期造福于人群。”其二是第九条，“余于正当诊金之外，绝不接受不义之财”。他说，当年当医生，在社会上收入不低，这就是“正当诊金”，足矣。

如今，“吃不起天价肿瘤药”让很多人唏嘘，这背后交叠着诸多矛盾，有病人的痛苦和无奈，也有药企研发原研药的巨大成本和难以想象的投入。不过，有一种治愈白血病的药很便宜。今天，在中国，一盒 10 粒装的全反式维甲酸的售价仅为 290 元左右，并且进入医保。这应该是全世界最低价。

因为这个世界级医学成就，王振义获得国际肿瘤学界最高奖——美国凯特琳奖，以及瑞士布鲁巴赫肿瘤研究奖、法国祺诺台尔杜加科学奖、美国圣·乔奇癌症研究创新成就奖等国际肿瘤研究大奖。为表彰他的非凡贡献，法国政府授予他荣誉骑士勋章。

走过人生峰值，1995 年，王振义激励勇退，把上海市血液学研究所所长的位置让贤陈竺，期许学生们勇攀新的医学巅峰。

可老先生没有就此“闲下来”。如今 94 岁的他依旧在关心着科研与临床工作。他对医学教育高度重视，几乎每年都会给交大医学院的学生们做报告，教导他们不懈奋进。

“我想告诉年轻人，从医、做科研，首先要有兴趣，因为大部分的医学科研是枯燥的，得到快速回报的很少，如果没兴趣，坚持不下去。第二，要有恒心，不要怕失败，哪怕一生只做一件事。也要明白，不是每个研究都有发现，维甲酸的发现是很偶然的。第三，要处理好人际关系。为何有些团队失败了，因为只考虑自己，大家要为一个共同目标而努力。”王振义说，培养学生首先要培养他们的思想、德行，让他们明白所做的工作不是为了自己，而是为了人民与祖国。

2003 年，王振义还自创了“开卷考试”式的查房，每周一学生出题目，即提交近期临床上遇到的疑难病例，每周四上午他“交卷”给答案。答案哪里来？请教文献。在王振义的案头上，摆着一台大电脑，国内外各类文献检索，他都有。

“以前当医生，每周日要去图书馆看最新文献，看大家的最新治疗进展、研究方向，如今，电脑上都有了。”王振义说，每次查文献，惊讶于又有很多新进展，医学真是一日千里，医到老，学到老。

学生们很惊讶，老人每次“交卷”，对病例的分析来自于时下最新的英文文献，他们都还来不及看。

“50 年过去了，我们只攻克了一种白血病，还有二十多种白血病需要我们去攻克，我们还有很多工作要做。我只希望余生还能再做些事，比如，学生们临床科研工作太忙了，没空广泛阅读文献，就由我来替他们泛读，然后精选给他们，帮助他们去做更好的临床、科研，去救更多人。”老先生这样说。

这就是一个医生最单纯却也是最动人的初心。

2015 年，王振义收到一封信，从美国寄来，打开信封，一张两个孩子的照片，“感谢你，你的药治好了我的病，生了两个孩子。”一个美国母亲这样写道。原来，她从报纸上得知，美国医生治疗她的“上海方案”来自上海交通大学医学院附属的一家医院。感谢信寄到了交大，最后转到老爷子手里已时隔半年之后。

拿到这封迟到的感谢信，王振义直言，“太开心了。”这是做医生一辈子最大的幸福，全世界的患者受惠于他的发现。

从王振义到陈竺、陈赛娟等，上海血研所两代科学家，以“有勇气，并且尊重科学”的信念，还在不懈探索着白血病治疗理念 and 诊疗方法。