

平淡蕴学识,润物细无声

本刊记者 王 芷

中国分类号 N2

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.02.02

王振义院士一生中拿过无数奖,其中最有份量的,除开美国“凯特林医学奖”、瑞士布鲁巴赫肿瘤研究奖、法国台尔杜加科学奖外,国内就是中国国家最高科学技术奖了。国家最高科学技术奖可谓中国的诺贝尔奖。业内称,王振义院士是中国唯一一个拿过除了诺贝尔医学奖以外所有国际医学大奖的科学家。就是这样一个学术界的得奖大家,王振义始终自认为他仅仅是一位医生,一位教师。对他来讲,只要病人,准确地说是白血病人,信赖他的医术;学生欣赏他的为师之道就够了,至于名利他看得很淡,在他看来,一项高级别国际奖项的获得还不及一个白血病患者而死而复生给他带来的喜悦,一个辉煌称号的授予不及学生们的光彩夺目给他带来的享受。每次隆重的登台领奖之后,王老的习惯是一如既往恢复平静的作息、工作。



图1 2010年度中国国家最高科学技术奖获得者王振义先生

1 孜孜的追求

王振义和血液打了一辈子的交道,如果医院和学校是他活动的半径,那么圆心就是白血病。为了找到治疗白血病的途径,他孜孜不倦地追求了大半生。

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病。其特征为白血病细胞在骨髓及其他造血组织恶性、无限制地增生,浸润全身各组织和脏器,产生不同症状。正常情况下,人的骨髓每天能产生上百亿个新的血细胞,大多数为红细胞。而患有

白血病的人体内产出的白细胞比实际需要的多,且多数的白细胞是不成熟的,为幼稚细胞,其存活期比正常情况下长。尽管这种白细胞数量很大,然而却不能像正常白细胞那样抗感染。体内这种白细胞的增多,会直接影响一些重要器官的功能,影响正常健康血细胞的产量。由于细胞恶性增生,抑制了红细胞和血小板止血的产生,没有足够的正常白细胞抗感染,非常容易受伤、出血、感染。其中急性早幼粒性白血病被认为是最凶险的一种白血病,一般的血细胞在分裂一定的代数后就会分化成熟,变成具有各种特定结构和功能的细胞。但急性早幼粒性白血病人癌变以后的血细胞失去了分化能力,会不停地“疯长”下去。病人骨髓里积累大量的不成熟的早幼粒细胞,表现出来就是病人严重出血。

早在王振义刚刚踏入医院成为一名医务工作者时,白血病患者就引起了他的注意。他发现不少口腔病患者小手术后(如拔牙)出血不止,原因不明,一般止血疗法无效。在后来的白血病病房工作中,他亲眼看着数十例急性白血病患者在短短的半年时间内离开了人世,这大大刺激了他,他决心一定要深入研究白血病,找到治疗白血病的办法。为解决这种不明原因出血的诊断和治疗问题,他先后成功地确立了血友病的检测方法,并做出血友病A、B的分型及其轻型的诊断。从20世纪50年代到70年代,王振义在有关出血性疾病的诊断治疗、血栓、止血、中药治疗有效成分提纯等方面做了一系列临床实践和理论探索工作,但在治疗白血病方面没有取得实质性进展。

白血病治疗途径一是化疗,杀死白血病细胞,另一途径是诱导分化,将恶性的白血病细胞转变为良性细胞。用于细胞诱导分化的药剂主要有13顺维A酸(13顺RA)及全反式维甲酸(ATRA)。其中ATRA也叫做维A酸,是维生素A衍化物,1980年被批准在临床上用于治疗皮肤病。后被证实具有很强的诱导分化肿瘤细胞作用,被誉为20世纪90年代国际抗癌药物的三大发现之一。王振义一直在不断思索和关注有关白血病细胞诱导分化治疗的信息,他从文献中了解到国外在诱导分化治疗白血病方面的一些进展。1971年,英国学者用一种叫二甲亚砷的药物对小鼠红白血病细胞进行诱导分化,取得效果。1980及1983年,美国报道了在13顺RA及ATRA作用下,人类髓系白血病细胞株HL-60和U937及新鲜急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞可以向正常细胞逆转。上述有关白血病细胞诱导分化的报道是在动物或体外的一些实验报道。再后来国外有了人的临床报道,13顺RA对个

别 APL 病人有效, 并证明 ATRA 在体内可使新鲜 APL 细胞向成熟细胞分化。

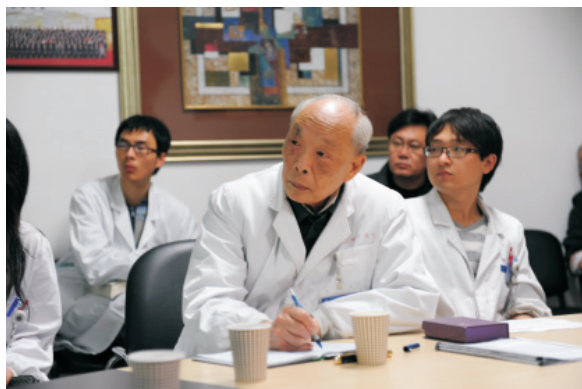


图2 开卷有益

1986 年上海儿童医院的一位患晚期急性早幼粒细胞白血病的 5 岁小女孩, 按常规化疗后, 没有效果, 出血严重, 处于死亡的边缘, 家人已经绝望了, 王振义的妻子当时在这家儿童医院当顾问医生, 她劝王振义用 ATRA 试试, 在取得病人和家属的同意情况下, 王振义用 ATRA 对小女孩进行了治疗, 取得惊人的效果。7 天后, 症状明显好转, 一个月后达到完全缓解。这是王振义应用全反式维甲酸法治疗急性早幼粒细胞白血病取得成功的第一例病例, 25 年过去了, 这个女孩依然活着。在随后的 20 多位患者中, 均取得了很好的疗效。1988 年对首批治疗的 24 例病人回顾性统计, 完全缓解率达到九成多。1992 年王振义所在的瑞金医院对我国 544 例 APL 用 ATRA 治疗结果统计显示, 84% 获完全缓解。以后世界各国都先后证实了这种疗法的效果。该方法副反应少、使用方便(只要口服)、价格低廉, 它不仅为过去被认为治疗困难、死亡率高的急性白血病找到了一种新的治疗方法, 而且还为肿瘤可以通过诱导分化治疗的理论和治疗途径提供了一个成功的范例, 急性早幼粒细胞白血病成为第一种可以治愈的急性白血病。

ATRA 法治疗急性早幼粒细胞白血病的成功, 使王振义得到了国际同行的高度认可, 为此他获得了癌症研究权威机构颁发的“凯特林医学奖”。但王振义并没有就此止步, 他仍在孜孜不倦地追求: 试图用分子生物学的方法解码其治疗机制。现在他和他的团队已弄清了 ATRA 治疗急性早幼粒细胞白血病的机制。从分子结构上来解释, 急性早幼粒细胞白血病主要是两条染色体臂断裂后互相交换, 在结合点出现一个新的融合基因, 它编码一个融合蛋白, 最终导致细胞癌变。全反式维甲酸正是通过修饰和代谢这个蛋白, 使癌细胞重新分化, “改邪归正”, 停止“疯长”; 使癌细胞最终进入程序化死亡(凋亡)。

危害人类生命的白血病有 20 多种, 现在能够治好的仅仅是 M3 型白血病。M2 型白血病的治疗困难, M5 型白血病更困

难。在王振义追求的路上还有更难的山头要去攻克。

2 寂寞的坚守

翻开王老的简历, 社会职务极其简单: 学术职务 7 个; 国际职务 4 个; 人民团体职务 2 项, 与其获得的国内 16 项、国际 6 项的奖项非常不匹配。王振义一辈子从事的专业研究领域没有变化, 都是围绕着与血液有关的内容做研究, 王振义的经历与他那一辈的老知识分子也没有什么特别之处, 但排除干扰, 不受诱惑, 静心治学是他的特质, 他的“全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病”的成功, 实际上就是 60 多年学术生涯寂寞坚守的结果, 在寂寞中做学问, 在寂寞中取得辉煌。

早年, 一个非常朴实的想法: 医生社会地位高、收入高, 他选择了医学专业。1948 年 24 岁的王振义取得医学博士学位, 就业于上海广慈医院, 也就是上海瑞金医院前身。循父亲从小就要求的两点: 做个老实人, 做个有用的人, 先后担任院内科等科室的医师, 在这期间, 每天都认真地给病人开诊单、定处方。1950 年, 王振义的老师邝安堃教授在设备十分简陋的条件下, 对肾上腺皮质激素情况下的功能进行研究, 王振义在参加该研究工作中受到了很大的教育: 科学研究要有不计较条件、刻苦钻研的劲头。20 世纪 60 年代初, 一纸调令将他调入上海第二医学院, 参与建院工作。历任病理生理教研室副主任、主任、基础医学部主任、校长, 先后担任过内科学基础、普通内科学、血液学、病理生理学等教学工作。20 世纪 60 年代中期因各种原因, 研究中断, 20 世纪 70 年代末, 返回临床, 从事白血病的治疗研究工作, 开始白血病细胞诱导分化疗法的探索直至今日。60 余年的行医、教学生涯, 看病、开药、查房、诊断; 教学、著书、研究循环往复, 年复一年, 清贫与寂寞是生活的基调, 琐碎和枯燥是日常的主题。偶尔也有一点小浪花: 1950 年参加为解放军治疗血吸虫病医疗队荣立二等功; 1953 年 10 月参加抗美援朝第三批医疗队荣立二等功。



图3 老骥伏枥

但在 60 多年的医院—学校两点一线的基本格局不变的单调中, 在临床—研究—教学画圈的寂寞中, 王振义在血液

研究领域一直坚守下来了。20 世纪 50 年代,在国内首先建立甲型和乙型血友病的诊断和鉴别诊断方法,并发现轻型血友病。20 世纪 60 年代,首先发现中药生蒲黄有防治家兔食饵性动脉粥样硬化的作用。因各种原因研究中断,至 20 世纪 80 年代中期,再继续中断的研究,与中国科学院药物研究所合作,从生蒲黄中分离出 4 种有效成份,确定了它们的化学结构,并阐明了它们在防治食饵性动脉粥样硬化的作用机制。20 世纪 80 年代中期,他所领导的研究组,在国内首先提纯了血管性血友病因子 (v W 因子),建立了检测该因子抗原、功能,以及甲型血友病携带者的方法,并先后提纯因子 VIII 相关抗原、 β 血小板球蛋白、蛋白 S、凝血酶敏感蛋白,并制成抗血清,应用于临床。从 1979 年至 1986 年研究了一些诱导分化药物和治疗方法,但均未成功。最辉煌的成绩出现在 1986 年,在体外试验取得成果的基础上,王振义研究小组在国际上首次应用国产全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病,取得了十分满意的效果,挽救了一些濒死患者的生命。到目前为止,应用全反式维甲酸联合砷剂联合化疗和砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病,完全缓解率已达 85%,为肿瘤可通过诱导分化治疗这一新的理论提供了成功的范例。

60 年来,王振义一直坚持把解除病人的病痛作为自己的神圣职责,不断钻研提高自己的诊疗水平,提出新的治疗见解,探索行之有效的医疗方法,并把基础理论、医学教学和临床实践紧密结合,取得了很好的效果,解决了不少疑难病人的诊断与治疗。同时,王振义长期从事教学工作,主编了各类医学类专业用统一教材:《病理生理学》、《内科学》、《临床医学概要》等,并培养了一批优秀人才。

3 润物细无声

王振义是一位学识渊博、思维缜密、治学严谨的老师,在他身边聚集了一批优秀的学生。

关于王振义培养学生的严谨和细致有一经典故事。王振义担任上海第二医科大学校长时,为一名硕士研究生修改毕业论文,先后改了 10 遍,导师一遍遍修改,学生就要根据修改的内容,重新整理、抄写。在手写时代,这位研究生硬是将近二万字的论文来回抄了 10 遍。而且这一遍遍的反复,并不是“老师在上,手拿戒尺”式的,而是“同一条战壕里”的奋战。王校长白天工作繁忙,只有利用晚上的时间,他多次把学生

叫到家里一起吃晚饭,一放下碗筷,师生两人就开始“同一条战壕里”的奋战。润物细无声,老师的学识、人品点点滴滴沁入学生的心田。这位学生现已成为国内某知名大学白血病研究领域的掌门人,当年老师的教诲、人格的魅力在他那里得到传承,现在他的学生都亲切地叫他“鬼才”。



图 4 好老师

在王振义为人的词典中,从来没有高高在上,居高临下。对于学生学业的关注,事无巨细,他都操心。把握研究方向,指导修改论文,补习专业外语,手把手指导实验,纠正英语语音,甚至多媒体制作颜色协调,显微镜、X 片显影操作,这些细节王老都为学生想到。王振义培养的学生并不“高产”,他先后担任过内科学基础、普通内科学、血液学、病理生理学等教学工作,他门下仅仅是出了 21 名博士,34 名硕士。但他的学生个个出类拔萃,光彩照人,很多时候人们是先知道他的学生,才知道他的大名;王振义也并没著作等身,他的专著 5 部,论文 300 多篇,但这些文字都是血液性疾病研究领域的精华、经典。

平淡蕴学识,润物细无声,就在查房开药、治病救人、教学研究、撰文立著中,王振义默默地奉献出了他的学识、心血,挽救了数以百计的白血病患者,带出了我国血液性疾病研究领域的一批杰出人才,以平凡的心境走出了一条不平凡的路。

致谢 上海交通大学瑞金医院宣传科为本文提供有关资料和照片,在此谨致谢意。

科技导报

欢迎来稿

SCIENCE & TECHNOLOGY REVIEW

《科技导报》“研究论文”栏目征稿

“研究论文”栏目专门发表自然科学、工程技术领域具有创新性的研究论文,要求学术价值显著、实验数据完整、具有原始性和创造性,同时应重点突出、文字精炼、引证及数据准确、图表清晰,并附中、英文摘要以及作者姓名、所在单位、通信地址、关键词等信息。在线投稿:www.kjdb.org。