

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

摘要

在三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 被视为“对急性早幼粒白血病 (APL) 病人最为有效的单体” (Sanz *et al.*, 2009; Tallman and Altman, 2009) 的情况下, 令人惊讶的是: 最重要的发现者鲜为人知、其原始论文迄今未被一篇英文研究论文所引用。该发现产生于文化大革命时期, 当时大多数中国科学家和医生处于困难时期。始于乡村中医针对性含糊的复方, 张亭栋与同事于 1970 年代提出复方中单一的化学分子起作用、其最敏感对象为 APL (张亭栋等, 1973; 张亭栋和荣福祥, 1979)。张亭栋和同事二十多年的工作扫除了“能否”和“如何”有效使用 ATO 的困惑。此后中国和西方的其他研究者跟随张亭栋等的先驱工作。张亭栋小组回顾性分析自己的资料证明 APL 确实为 ATO 最敏感的对象 (张亭栋和李元善, 1984; 孙鸿德等, 1991)。张亭栋所在医院另一研究组将原本微量的氯化亚汞从配方中完全去除证明 ATO 单独可以治疗 APL (张鹏等, 1996)。1998 年西方研究者发表重复和证明中国发现的论文导致 ATO 疗法被广泛接受 (Soignet *et al.*, 1998)。不过, ATO 相关英文论文的西方或中国作者皆未引用张亭栋等 1970 年代的文章。本文集中介绍张亭栋等早期文献, 但也提示进一步研究和验证中国报道 ATO 对其他肿瘤的作用, 认为中国刊物发表的一些发现可能对病人有相当价值、其他国家的医生可能得益于有最大病人群落的中国医生之临床经验。

急性早幼粒白血病 (APL) 曾为急性白血病中发病最凶险和后果最致命之一, 而现在是最能被治疗的白血病之一。虽然对 APL 的治疗还有可改进之处, 过去

几十年来其治疗有很显著的改善，因为使用了阿糖胞苷 (cytarabine, arabinosyl cytosine, Ara-C) (Ellison *et al.*, 1968), 蒽环类抗生素 (anthracyclines) (Boiron *et al.*, 1969; Bernard *et al.*, 1973; Bernard, Weil and Jacquillant, 1974), 三氧化二砷 (arsenic trioxide, As₂O₃, ATO) (Zhang *et al.*, 1973; Departments, 1974; Rong and Zhang, 1979; Zhang and Rong, 1979), 和全反型维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) (Huang *et al.*, 1987, 1988)。

阿糖胞苷、蒽环类抗生素 (如柔红霉素, daunorubin) 和维甲酸的发现广为人知，而 ATO 疗法的发现史鲜为人知：多数 APL 研究者引用 1990 年代的论文，晚于原创论文近二十年；有些作者不清楚 ATO 最初发现者。这些错误令人遗憾，特别是考虑到欧洲白血病国际专家委员会已认为 ATO 是“APL 疗法中最具生物学活性的单体” (Sanz *et al.*, 2009)、也被认为是“APL 病人最有活性的单体” (Tallman and Altman, 2009)，而 ATO 与 ATRA 合并用药可能“在不久的将来，在多数、如果不是全部病人中，替代传统疗法” (Tallman and Altman, 2009)。过去十余年来见证了 ATO 的普遍接受 (Sanz and Lo-Coco, 2011)、愈来愈多的证明 ATO 在初发和复发 APL 病人中的作用 (Powell *et al.*, 2010; Estey, 2011)。

1 ATO 发现的文化环境和非典型历史

1960 年代中期至 1970 年代中期，中国处于称为“伟大的文化大革命”的政治动荡期。虽然它源于当时中国最高领导毛泽东的政治意图，文革直接和间接影响了多于一代的中国人。有观点认为今天中国发生的部分乃文革的后果或对文革的反应，多数认为文革是负面的，如果不是灾害性的。

文革很多极左政策，多数是有害的，但有些有混合、甚至正面的作用，这些

正面作用有些源于政策制定者的意图、有些并非原意。与毛直接有关的一个政策是改善农村医疗条件，从城市医院派遣“流动医疗队”到乡村服务，医疗队走访多个村庄、医疗队成员轮换。另一政策是强调中国传统医药。这两项政策的交汇导致当时很多“发现”中医药有很强疗效的声称，这些声称多数在几年内被遗弃。但是，少数经受了时间的考验。ATO 的发现是这种例子。

砷曾长期为中外使用。多种传统中药配方含砷，但通常含多种化学分子、针对的疾病不非常清晰。西方使用砷也不确定 (Sears, 1988)。例如，1786 年英国的 Thomas Fowler 发明含砷化钾 ($KAsO_2$) 的溶液，将其用于疟疾、间歇热、周期性头痛等 (Sears, 1988)。1845 年发现白血病后，Fowler 氏液于 1865 年被用于治疗白血病，并于 1931 年再度用于白血病 (Jolliffe, 1993)。其后砷和放射作为治疗慢性髓细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML) 的主要疗法，直至 1953 年被马利兰 (busulfan) 化疗所替代 (Sears, 1988; Jolliffe, 1993)，不再是西方治疗白血病的常规药物。1958 年，中国哈尔滨医科大学的关继仁试用 Fowler 液治疗白血病，结论是砷剂无效 (Guan, 1958)。1950 和 1960 年代，北京的周霭祥和上海的顾德馨使用含硫化砷的中药复方治疗白血病 (Gu, 1964)。1972 年，一个标明“内部资料”的刊物“辽宁抗癌战讯”发表朝阳人民医院儿科的文章，报道用砷剂和化疗合并治疗 16 例儿童急性粒细胞白血病。这一治疗没分开砷剂和其他化疗，不清楚砷剂是否有超出化疗已有作用的效果，也不知道有多大效果：16 例的成功率未报道、仅分析了一例的血象。1974 年中医研究院血液组总结了全国当时已经试过的、基于中医药的途径和药物，它列了硫化砷 (As_2S_3) 和蟾酥 (以及其他，包括完全西方发明的药物) (Hematology Group, 1974)。它将关继仁 (1964) 和朝阳人民医院 (1972) 作为支持 As_2S_3 疗效的两篇文献。需要指

出，顾德馨和周霭祥并未将他们的复方化解为单方，即使到今天（如，Zhou, 1998; Hu *et al.*, 2011）。因为含 As_2S_3 的中药制备过程并无导致 As_2S_3 氧化为 ATO 的高温，在这些砷剂中 As_2S_3 与 ATO 的关系不明。1974 年的综述无结论性地建议用哪种中药治疗白血病。该文所讨论治疗白血病的蟾酥和多种其他中药其后并未成为任何亚型白血病的标准疗法。

总之，至 1974 年，并无定论用什么中药治疗白血病、已试过的中药的有效性也不确定。

1970 年代初，哈尔滨医科大学附属第一医院药剂科的韩太云参加巡回医疗队，得知乡村中医用含砷、汞和蟾毒等的复方治疗淋巴结核和多种。1973 年 3 月，韩太云将这三者做成注射液，他按年月命名为“713”溶液、亦称“癌灵”。肌肉注射“713”对有些癌症病人有效，一时风靡当地，但又因其毒性很快消停。“713”针对的疾病并不清晰，其有效成分也未确定。

张亭栋与韩太云同在一个医院。张亭栋出生于 1932 年，1950 年代早期学习西医后毕业于哈尔滨医科大学，1960 年代曾进修中医，长期工作于哈尔滨医科大学附属第一医院中医科。最初他被黑龙江省卫生局派去检查乡村中医所言是否属实，其后张亭栋与韩太云合作。

2 ATO 治疗 APL 的原始发现: 1973 至 1979

1972 年后，张亭栋与同事将研究集中于白血病。他们也思考了 713 的成分，提出砷是唯一的的治疗性化学分子，而汞与蟾酥汞无治疗白血病的作用，汞导致肾毒性、蟾酥导致高血压等副作用。从此，他们用的“癌灵 1 号”主要含 ATO、仅微量汞（ATO 与氯化亚汞的重量比为 100: 1），而全无蟾酥。

1973年，张亭栋与韩太云的第一篇文章发表于当地的中文刊物。张亭栋、张鹏飞、王守仁、韩太云报道“癌灵”治疗6例慢性粒细胞白血病(Zhang *et al.*, 1973)。他们明确陈述所用溶液含ATO和微量氯化亚汞，所有6位病人都在治疗后有改善，他们提到还在治疗急性白血病，但该文中未发表其结果。

1974年，哈尔滨医科大学第一附属医院中医科和血液科为集体作者在该校的校报发表文章 (Departments, 1974)，总结1973年1月至1974年4月治疗的17例白血病人。在观察不同类型白血病后，他们报道癌灵1号可以治疗多种白血病，有些可以达到完全缓解 (complete remission, CR)。1976年，他们以集体作者还发表了5例急性白血病的治疗，皆CR。

1979年，荣福祥和张亭栋报道两例急性粒细胞白血病，一例CR已4年、一例3年 (Rong and Zhang, 1979)。

1979年，张亭栋和荣福祥发表当年的第二篇文章，总结他们治疗55例急性白血病 (Zhang and Rong, 1979)。其中，23例从1973年至1974年仅用癌灵1号，20例从1975年至1976年用癌灵1号加西医化疗及其他中药，12例从1977年至1978年用癌灵1号加中药和化疗。对每个病人，他们显示了白血病的亚型和临床观察。所有55例都有一定程度的改善，总缓解率为70%，而12例为CR。他们用的剂量副作用较小。他们以相当于成人剂量十倍的剂量注射到家兔，病理解剖后没有见心、肝、脾、肾的毒性。

1973年文章报道了他们先驱的发现，1979年的第二篇文章代表他们对疗效的理解 (Zhang and Rong, 1979)。张等早期工作有三个重要问题：1) 他们是否证明治疗作用来源于癌灵一号，而不是其他中药或化疗西药？2) 他们是否意识到癌灵1号的作用来源于ATO而不是溶液中的汞？3) 他们是否知道

ATO 对 APL 的作用?

以上三个问题的答案都可在 Zhang and Rong (1979) 一文看到: 1) 三例患者 (一例成人、两例儿童) 只用了癌灵 1 号, 未用其他任何西药和中药, 疗效显著。论文发表时, 儿童存活 4 年多、成人逾 9 个月。当使用其他中药时, 他们指出不是治疗白血病, 而是支持患者健康状态以便接受治疗; 2) 他们文章第 11 页提出癌灵 1 号的有效成分是 ATO; 3) 他们在文章的第 10 和 11 页反复指出 ATO 最敏感的白血病是法国-美国-英国 FAB 分型的 M3 型 (另一名称为 APL)。

我们可以看到, 至 1979 年, 张亭栋和同事的理解与现在相同: ATO 可以治疗白血病, 特别是 M3 型 (亦称 APL) 的白血病。

3 张亭栋研究组 1980 至 1990 年代的进一步工作

1981 年, 以集体作者 (但标明张亭栋为指导, 含 8 位其他作者) 的文章报道, 癌灵 1 号使 73 位急性粒细胞白血病人中 24% 的 CR、总缓解率 86% (Department, 1981)。1982 年, 张亭栋和李元善在全国会议上报道癌灵 1 号治疗后 CR 的 22 例、以及治疗 98 例非淋巴细胞白血病, 张在 1982 和 1983 年总结其工作 (Zhang, 1982, 1983)。

1984 年, 张亭栋和李元善总结他们自 1971 年以来治疗的 81 例患者 (Zhang and Li, 1984)。在 CR 的 22 例中, 他们指出 7 例为 M2 型、15 例为 M3 型。他们再次认为“以 M3 型效果尤为显著”。张亭栋另发文章有关癌灵 1 号对非淋巴细胞型白血病的作用 (Zhang, 1985)。

1991 年, 孙鸿德、马玲、胡晓晨、张亭栋、荣福祥、王钦华、李金梅、冯秀芹 (Sun *et al.*, 1991) 继续 1984 年张亭栋和李元善的工作。他们报道癌

灵 1 号从 1974 年至 1985 年已用于治疗 32 例 APL，其中 19 例 CR、16 例缓解超过 5 年，通过分析更多病例验证了 ATO 治疗 APL 的高效。

1992 年，孙鸿德、马玲、胡晓晨、张亭栋 (Sun *et al.*, 1992) 以短篇“经验交流”综述了与他们 1991 年文章完全相同的实质内容。奇怪的是，多数英文文章都引用 1992 年这篇文章作为发现 ATO 治疗 APL，虽然这两篇文章皆中文。

因为张亭栋从 1973 至 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 (重量比 1:100)，严格地说，他们未证明氯化亚汞毫无益处，虽然他们在 1973 年的文章中就说过癌灵 1 号的有效成分是 ATO。

1995 和 1996 年，张亭栋同一医院的张鹏、王树叶、胡龙虎、施福东、邱凤琴、洪珞珈、韩雪英、杨惠芬、宋颖昭、刘艳平、周晋、金镇敬等发表两篇论文，证明没有汞的情况下，仅有 ATO 也完全有疗效 (Zhang *et al.*, 1995, 1996)。1995 文章为摘要，没有明确所用的“713”注射液不含汞，不过后来张鹏说明他们只用了 ATO (Zhang, 2013)。1996 年文章明确只有 ATO、无氯化亚汞。他们从 1992 年至 1995 年治疗了 130 位患者，其中 72 例一次或多次治疗。他们治疗初发病人的 CR 可达 73%，在复发再治病人的 CR 可达 52% (Zhang *et al.*, 1996)。

在发掘 ATO 研究的过程中，我们没有看到迹象证明传统中医理论对疾病的分型对发现 ATO 的靶疾病有用。在此，我们将传统中国医药分成中医理论 (CMT) 和中药。CMT 对发现 ATO 治疗白血病重要吗？张亭栋等讨论了依据 CMT 对白血病分五类，但 ATO 对这些类型作用无差别 (Rong and Zhang, 1979; Zhang and Rong, 1979; Departments, 1984)。而西医对白血病的分型有助于

发现 ATO 的靶疾病。当他们完全放弃 CMT 对白血病的分型时，ATO 对靶疾病的作用更为显著。有趣的是，他们 1973 年第一篇文章并未用 CMT，而后来的文章提到。缺乏支持 CMT 用处的证据并不能证明 CMT 无用，但迄今不明确 CMT 是否对于传统中药的研究是否重要。

4 中国对 APL 治疗的贡献

阿糖胞苷和蒽类抗生素（包括柔红霉素）等因为西方的研究成为 APL 的一线药物（Ellison *et al.*, 1968; Boiron *et al.*, 1969; Bernard *et al.*, 1973）。此后，中国因为 ATO 和 ATRA 的发现而有显著改善 APL 的治疗。本文将中国的发现放在当时的历史框架中。

1973 年，中国的张亭栋和同事报道 ATO 对白血病的治疗（Zhang *et al.*, 1973）。1979 年张亭栋和荣福祥提出 APL 对 ATO 特别敏感（Zhang and Rong, 1979）。

1977 年，美国癌症研究所的 Collins 等成功地从 APL 病人来源的细胞建立了细胞系（HL-60）（Collins, Gallo and Gallagher, 1977）。1978 年，Collins 等用此细胞系筛选药物，找可诱导 HL-60 细胞分化成熟为正常细胞的化合物。1980 年，Brietman, Selonick and Collins 发现全反型维甲酸（ATRA）和 13 顺型维甲酸可以诱导 HL-60 分化为成熟的细胞，相关的化合物如维生素 A 作用低一千倍。他们提出“这一化合物可以提供治疗急性髓细胞白血病的新治疗工具”。

Breitman 和同事（1980, 1981, 1982）从白血病患者血中获得白细胞，检测它们对药物的敏感性，发现 ATRA 能够诱导分化的细胞皆来自两位 APL 患者。1982 年，Olsson 和 Brietman 发现维甲酸也能诱导 U-937 淋巴瘤细胞分化。1983

年, 日本的 Honma 等报道多种化合物可以诱导不同白血病人的细胞分化, 发现 ATRA 可以诱导 APL 患者白细胞的分化。美国的 Koeffler (1983) 总结了体外结果, 包括用维甲酸和其他化合物诱导细胞分化, 认为 ATRA 和 13 顺维甲酸对 APL 白细胞有同等的分化诱导作用。

美国和欧洲四个研究组分别报道了 13 顺维甲酸成功地治疗 APL 个例: 美国明尼苏达的 Flynn 等 (1983); 瑞典 Lund 的 Nilsson (1984); 荷兰的 Daenen 等 (1986); 以及美国西佛吉尼亚的 Fontana, Roger and Durham (1986)。

1985 年, 上海第二医学院的王振义在当地能获得 ATRA, 但不能获得 13 顺维甲酸, 他用 ATRA 成功地治疗了一例 5 岁 APL 女孩。1987 年, 他的研究组在《中华医学杂志》发表英文论文, 报道单用 ATRA、或 ATRA 合并其他化疗治 6 例 APL 患者 (Huang *et al.*, 1987)。1988 年, 王振义研究组在国际的《血液》杂志发表他们用 ATRA 治疗 24 例 APL (Huang *et al.*, 1988)。该文引用了 1980 年 Breitman、Selonick、Collins 的文章, 1981 年 Brietman、Collins、Keene 的文章, 以及 1983 年 Koeffler 报道 ATRA 和 13 顺维甲酸诱导白细胞分化的文章, 也引用了 1983 年 Flynn *et al.*、1984 年 Nilsson、1986 年 Daenen *et al.* 及 Fontana *et al.* 等报道 13 顺维甲酸治疗 APL 的多篇文章。

Huang *et al.* 在 1988 和 1987 年的两篇都是英文论文, 但 1988 年的文章在美国发表、1987 年的文章在中国发表, 前者获国际关注。与法国医生的直接交流也有助于国际关注。王振义研究组 ATRA 的发现很快被重复。1989 年, 法国的 Chomienne 等将 ATRA 和 13 顺维甲酸分别给两例 APL 患者, 比较两个药物的疗效, 感觉 ATRA 更有效。1990 年, 同一法国研究组在体外研究了来自于 22 例 APL 患者的白细胞, 认为 ATRA 的作用是 13 顺维甲酸的十倍

(Castaigne *et al.*, 1990)。ATRA 的作用也被中国其他医生验证 (如, Chen ZX *et al.*, 1991)。1991 年, 美国的 Warrell 等验证了中国王振义组和法国 Degos 组的疗效, 成功地治疗了 11 例 APL 中的 9 例。自此, ATRA 治疗 APL 广为人知。1997 年, Tallman 等报道用 346 例 APL 比较 ATRA 和此前标准化疗的柔红霉素和阿糖胞苷, 发现如果 ATRA 在诱导和维持期都用时疗效高于化疗。

1992 年, 段秀绵、辛晓敏、王凤芹、冯秀芹、徐敬肃、宋晓时、张月桂报道 ATO 体外对白细胞的作用。1995 年, 大连的黄世林、郭爱霞、向阳、王晓波、林慧娴、富丽报道复方青黛片在 65 位 APL 患者中获 98% 的 CR, 他们用药成分中含硫化砷。

1995 年和 1996 年 2 月, 哈尔滨的张鹏、王树叶、胡龙虎、施福东、邱凤芹、洪珞珈、韩雪英、杨惠芬、宋颖昭、刘艳平、周晋、金镇敬报道从 1992 年至 1995 年在 130 位 APL 中单用 ATO 获得 73% 的 CR。ATO 与 ATRA 之间无交叉耐受 (Zhang *et al.*, 1995, 1996)。

1996 年 8 月, 上海第二医学院血液研究所的陈国强等 19 位作者 (包括中间作者张亭栋、最后作者陈赛娟、王振义、陈竺) 报道用体外培养的白血病细胞在分子水平研究 ATO 的治疗机理 (Chen *et al.*, 1996)。

1997 年, 徐敬肃、段秀绵、徐莹、辛晓敏、宋晓红、张亭栋报道一例三度发病的 APL 患者, 每次用癌灵 1 号治疗后存活了二十多年 (Xu *et al.*, 1997)。

1997 年, 上海血液所的陈国强等报道 ATO 体外作用于白血病细胞的良效关系。1997 年, 上海血液所的沈等报道 15 例 APL 患者的治疗, 其中 10 例单用 ATO, CR 达 90%。

1998 年，美国 Sloan-Kettering 癌症研究中心和康奈尔医学院的 Soignet 等在《新英格兰医学杂志》报道他们用 ATO 治疗 12 例复发的 APL 患者，11 例 CR (Soignet *et al.*, 1998)。

Soignet 等的 1998 年论文很有利于国际接受 ATO 作为 APL 的治疗方式，这是中国医生此前二十多年在国内发表的很多文章未能做到的。

5 缺乏认可

现在，国际和国内都很接受和使用 ATO，救活了中外患者。但是，发现者基本在学术和医疗社群默默无闻，尽管 2001 年曾有《纽约时报》的报道 (Rosenthal, 2001)。更为鲜明对照的是，虽然 ATRA 治疗 APL 导致王振义获得多个国内外荣誉，张亭栋或他的哈尔滨同事没有因为 ATO 治疗 APL 而获一个全国性或国际性奖励。而我们知道，ATO 的发现早 ATRA 十余年，且为欧洲白血病专家委员会认为是“APL 最具生物学活性的化合物” (Sanz *et al.*, 2009)。

缺乏认可并非因为争议。张亭栋研究组的孙鸿德曾提出专利争议，但提出时间较晚，而且法院判案支持张亭栋。张鹏坚持他第一证明 ATO 无需汞可以单独治疗 APL。确实，1979 年张亭栋和荣福祥曾提出 ATO 单独有作用，但他们没有显示单独用 ATO 的资料。孙鸿德和张鹏有重要贡献，但很清楚张亭栋的作用毫无疑问最为关键，他从 1970 年代初到 1990 年代初坚持不懈的工作，改观了人们对砷之用处和效果的想法：以前砷无确切的用法、疗效不定，他的工作后砷的使用实际可行、且疗效显著。

1998 年，陈国强、陈赛娟、王振义、陈竺在中文杂志表示：自 1970 年代初，哈尔滨医科大学通过临床实践发现三氧化二砷可以有效地治疗 APL，

近两年来，我们与哈医大合作，用三氧化二砷溶液治疗对全反维甲酸和化疗耐药的 APL 患者 (Chen *et al.*, 1998)。这类陈述肯定了哈尔滨工作的优先，不过这篇综述文章中没有出现张亭栋的名字、也未引用其 1970 年代的文献。

几乎没有英文论文意识到张亭栋在 1973 至 1979 年已发表过论文。英文论文，即使是中国学者的英文论文，也仅引 1992 年孙鸿德等 (Sun *et al.*, 1992)、有时引用 1996 年张鹏等的论文 (Zhang *et al.*, 1996)，视它们为 ATO 治疗白血病的最早论文。例如，1998 年 Soignet 等文章重复张亭栋 1970 年代论文、并对国际接受 ATO 起了很大作用，但它称“中国最近报道”ATO 治疗 APL 导致 CR，引用的是 1992 年孙鸿德 (Sun *et al.*, 1992)、1996 年张鹏等 (Zhang *et al.*, 1996)、1997 年上海血液所的沈等 (Shen *et al.*, 1997)。从 1998 年 Soignet 等论文不可能知道张亭栋在 1970 年代就有原创的发现，因为文章的基调和引用让读者认为中国的发现是在 1990 年代。

美国的《科学》杂志在 1996 年一篇新闻报道曾提到张亭栋 (Mervis, 1996)，但却称张亭栋于 1992 年发表论文。

张亭栋本人很少发表英文论文。2001 年，他与陈国强作为共同第一作者、王振义和陈赛娟作为中间作者、陈竺作为通讯作者在国际杂志《癌基因》发表综述 (Zhang *et al.*, 2001)。在引言部分，他们说“最近”研究 ATO 治疗 APL，引用的是 1996 年上海血液所等陈国强等 (Chen *et al.*, 1996)。第二页，他们说 ATO 的研究始于 1971 年，但未引用任何文献；也说他们治疗了包括慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、食管癌以及特别是 APL 等多种癌症、上千患者，但还是没引文献。如此，张亭栋看起来作为第一作者的英文论文也没引用他自己早年的文献，有效地埋葬了 1970 年代的先驱工作。

2002年，朱军、陈竺、Lallemend-Breitenbach 和 de The 在《自然综述 癌症》发表综述文章。在描绘 APL 治疗里程碑的图中有张亭栋在 1970 年的工作，但文字部分引用还是 1992 年孙鸿德等 (Sun *et al.*, 1992)，在参考文献中称 1992 年孙鸿德等的文章为“第一篇三氧化二砷治疗 APL 的报道”。

1991 年孙鸿德等和 1996 年张鹏等皆为中文论文，却都未引用 1970 年代的文献。所以，如果有国际学者希望通过有人帮助他们翻译 1992 和 1996 的文章，他们也不可能由此知道 1970 年代的原始文章。

2008 年，王振义和陈竺在《血液》发表 APL 治疗进展的综述，其对 ATO 引用的第一篇是 2002 年朱军等 (Zhu *et al.*, 2002)，后面还引了 1992 年孙鸿德等、1996 年张鹏等，以及上海血液所三篇文章 (1996 年陈国强等、1997 年沈等、1999 年牛等)。

2011 年，陈赛娟和陈竺等五位作者发表 ATO 治疗 APL 的综述 (Chen *et al.*, 2011)，称“1970 年代早期，中国东北哈尔滨医科大学一个小组检测了含 1%ATO 和微量氯化亚汞的癌灵 1 号在静脉注射后对多种癌症的作用”，但未说明研究者、也未引用 1970 年代的文献。它 1992 年孙鸿德等作为“癌灵 1 号在 32 位患者中 21 位 CR，并有 30% 的令人印象深刻的十年存活率”，然后说“单独用 ATO 治疗复发的 APL 是上海血液研究所自 1996 年至 1999 年报道的”，引用上海的文章是 1997 年沈等和 1999 年牛等，忽略哈尔滨张鹏等 1995 和 1996 年的两篇文章，其中 1996 年张鹏等说明了只用 ATO、无氯化亚汞。按照张鹏于 2013 年的博客文章，张鹏等的结果于 1995 年在全国会议上宣读，陈竺等出席会议者应该知道 (Zhang, 2013)。但按 2011 年陈赛娟和陈竺等在国际刊物的综述，首先报道单独用 ATO 治疗 APL 不是 1996 年的张鹏等、而是上海血液所在 1997 和 1999 的文

章。

2011 年香港一篇文章，跟踪 ATO 治疗 APL 十年的疗效，但它只引用美国作者 2001 年的文章 (Au *et al.*, 2011)，连内地作者 1990 年代的文章也不引。

这样，本来应该可以读中文的作者无一在发表英文论文时引用了 1970 年代的文章。在当今英文作者连法文和德文也不读的情况下，毫不奇怪他们不知道中文的原始文献。张亭栋的贡献、他发现的准确时间因此而不为国际学术和医疗界所知。

6 注意中文发表的工作之意义

过去，一般倾向于忽视中国的临床研究，语言只是部分理由。有大量病人的中国，其医生常常有多于西方医生的临床经验。有些中国医生，即使是少部分中国医生，可能对治疗有洞见，但只发表在中国刊物。

以 ATO 为例，包括张亭栋在内的中国医生报道了 ATO 治疗多种癌症，从肝癌、胃癌、结肠癌到淋巴瘤 (Li *et al.*, 1988; Liu *et al.*, 2005; Guo *et al.*, 2006)。这些似乎值得验证。

间接推断中药成分的严格科学研究还可能有更多发现。例如，一些医院自己试用的药物、和一些中药企业在缺严格测试就猛力推进市场的药物。而可能在严格检验和研究后，会更为有效和有针对性，而更获得国际接受，最终帮助更多病人，挽救更多生命。

参考文献

Notes: Articles published in Chinese are listed in their original titles followed by a translation. Because several Chinese journals did not have regular volume numbers in the 1970s and 1980s, the year of publication and the issue within that year are listed. PDF files of the major Chinese papers can be accessed at the blog of YR: <http://blog.sciencenet.cn/blog-2237-658474.html> .

- Alcalay M, Zangrilli D, Pandolfi PP, Longo L, Mencarelli A, Giacomucci A, Rocchi M, Biondi A, Rambaldi A, Lo Coco F (1991). Translocation breakpoint of acute promyelocytic leukemia lies within the retinoic acid receptor alpha locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 88:1977-1981.
- Au W-Y, Kumana CR, Lee HKK, Lin S-Y, Liu H, Yeung DYM, Lau JSM, and Kwong Y-L (2011). Oral arsenic trioxide-based maintenance regimens for first complete remission of acute promyelocytic leukemia: a 10-year follow-up study. *Blood* 118:6535-6543.
- Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, and Gemon M-F (1973). Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood* 41:489-496.
- Bernard J, Weil M, Jacquillat CI (1974). Treatment of acute granulocytic leukemias. *Annual Review of Medicine* 25:39-50.
- Boiron M, Weil M, Jacquillat C, Tanzer J, Levy D, Sultan C and Bernard J (1969). Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leukaemia. *Lancet* 293:330-333.
- Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E (1990). Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science* 249:1577-1580.
- Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ (1980). Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 70:2936-2940.
- Breitman TR, Collins SJ, Keene BR (1981) Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* 57:1000-1004.
- Breitman TR (1982) Induction of terminal differentiation of HL-60 and fresh leukemic cells by retinoic acid, p.257 in Revoltella RF (ed): Expression of Differentiated Functions in Cancer Cells. New York, Raven.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, Degos L (1990) All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood* 76:1704-1709.

Chaoyang People's Hospital Department of Pediatrics (1972) Experience of using a combination of arsenic and chemotherapy to treat leukemia. *Anti-Cancer Battle News of Liaoning* (internally circulated materials, be careful in safekeeping, by the Office of Cancer Prevention and Treatment Research of Lianning Province)

1972(7):23-24 (朝阳人民医院儿科 1972 砷剂合并化疗治疗白血病的体会. 辽宁抗癌战讯

内部资料 注意保存 辽宁省肿瘤防治研究工作办公室. 1972(7)23-24).

Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, Jin XL, Tang W, Li XS, Xiong SM, Shen ZX, Sun GL, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Gazin, Naoe T, Chen SJ, Wang ZY and Chen Z (1996). In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia. As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins. *Blood* 88:1052-1061.

Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, Han ZG, Ni JH, Shi GY, Jia PM, Liu MM, He KL, Niu C, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Paul P, Naoe T, Kitamura K, Miller W, Waxman, Wang ZY, de Thé H, Chen SJ & Chen Z (1997). Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL), I: As_2O_3 exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 89:3345-3353.

Chen GQ, Chen SJ, Wang ZY, Chen Z (1998). Mechanisms and prospects of arsenic treatment of acute promyelocytic leukemia. *Chinese Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 18:581-582 (陈国强,陈赛娟,王振义,陈竺

(1998) 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. *中国中西医结合杂志* 18:581-582).

Chen S-J, Zelent A, Tong JH, Yu HQ, Wang ZY, Derre J, Berger R, Waxman S, Chen Z (1993) Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Investigation* 91:2260-2267.

Chen S-J, Zhou G-B, Zhang X-W, Mao J-H, de Thé H, and Chen Z (2011). From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood* 117:6425-6437.

Chen Z, Brand NJ, Chen A, Chen SJ, Tong JH, Wang ZY, Waxman S, Zelent A (1993) Fusion between a novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor-alpha locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *EMBO Journal* 12:1161-1167.

Chen Z, Guidez F, Rousselot P, Agadir A, Chen S-J, Wang Z-Y, Degos L, Zelent A, Waxman S, and Chomienne C. (1994) PLZF-RAR fusion proteins generated from the variant t(11;17)(q23;q21) translocation in acute promyelocytic leukemia inhibit ligand-dependent transactivation of wild-type retinoic acid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91:1178-1182.

Chen ZX, Xue YQ, Zhang R, Tao RF, Xia XM, Li C, Wang W Zu WY, Yao XZ, Ling BJ (1991). A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid treated

- acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 78:1413-1419.
- Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, Amar M, Bernard JF, Boivin P, Daniel MT, Berger R, Castaigne S, Degos L (1989) Retinoic acid therapy for promyelocytic leukemia. *Lancet* 334:746-747.
- Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, Daniel MT, Fenaux P, Castaigne S and Degos L (1990) All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II In vitro studies: structure-functiona relationship. *Blood* 76:1710-1717.
- Collins SJ, Gallo RC and Gallagher RE (1977) Continuous growth and differentiation of human myeloid leukemic cells in suspension culture. *Nature* 270:347-349.
- Collins SJ, Bodner A, Ting R, Gallo RC (1980). Induction of morophological and functional differentiation of human promyelocytic leukemia cells (HL-60) by compounds which induce differentiation of murine leukemia cells. *International Journal of Cancer* 25:213-218.
- Daenen S, Vellenga E, van Dobbenbugh OA, Halie MR (1986). Retinoic acid as antileukemic therapy in a patient with acute promyelocytic leukemia and Aspergillus pneumonia. *Blood* 67:559-561.
- de The H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A (1990) The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor a gene to a novel transcribed locus. *Nature* 347:358-361.
- Department of Traditional Chinese Medicine of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (supervisor Zhang TD, writers Li YS, Hu XC, participants Li MX, Zhang PF, Rong FX, Sun HD, Li HR, Wu YX) (1981) A clinical summary of 73 cases treated by Ailin No.1 combined with the dialectic theory. *Chinese Medicine and Pharmacy of Heilongjiang* 1981(4):28-30 (哈尔滨医科大学附属第一医院中医科 (指导:张亭栋 执笔: 李元善 胡晓晨 参加人:李明祥 张鹏飞 荣福祥 孙洪德 李会荣 吴云霞 检验科血研究室) (1981) 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. *黑龙江中医药* 1981(4):28-30).
- Departments of Traditional Chinese Medicine and Laboratory Medicine of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (1974). Therapeutic observations of 17 cases leukemia treated with Ailin No.1 and dialectic theory. *Journal of Harbin Medical University* 1974(2):25-30 (哈医大一院中医科, 哈医大一院检验科 (1974). 癌灵 1 号注射液与辨证论治对 17 例白血病的疗效观察. *哈医大学学报* 1974(2):25-30).
- Duan JX, Xin XM, Wang FQ, Feng XQ, Xu JX, Song XS, Zhang YG (1992). Anti-cancer effect of Ailin No. 1 on leukemic cells of acute promyelocytic leukemia patients. *Practical Journal of Oncology* 1992(2):29-30 (段秀绵, 辛晓敏, 王凤芹,冯秀芹,徐敬肃,宋晓时,张月桂 (1992) 癌灵 I 号对急性早幼粒细胞性白血病(APL)患

者白血病细胞抗癌活性的作用. *实用肿瘤学杂志* 1992(2):29-30).

Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, Sawitsky A, Rosner F, Gussoff B, Silver RT, Karanas A, Cuttner A, Spurr CL, Hayer DM, Blom J, Leone LA, FARID Haurani F, Kyle R, Hutchinson JL, Forcier RJ, and Moon JH (1968). Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood* 32:507-523.

Estey EH (2011) Newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: arsenic moves front and center. *Journal of Clinical Oncology* 29:2743-2746.

Flynn P, Miller W, Weisdorf D, Arthur D, Banning R, Branda R (1983). Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: In vitro and in vivo observations. *Blood* 62:1211-1217.

Fontana JA, Roger IS, Durham JP (1986). The role of 13-cis retinoic acid in the remission induction of a patient with acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 57:209-217.

Gu DQ (1964) Preliminary observations of the therapeutic effect of the traditional Chinese medicine "55" on leukemia. *Harbin Journal of Traditional Chinese Medicine* 5:24. 顾德馨(1964) 中药"55"治疗白血病疗效的初步观察. *哈尔滨中医* 15:24.

Guan JR (1958). Leukemia: clinical analysis of 49 cases. *Heilongjiang Medicine* 1958(2) 22-34. 关继仁 (1958) 白血病(49例临床分析). *黑龙江医学* 1958年02期 22-34.

Guo HX, Chen W, Liu LX, Zhang TD (2006). Recent status of the effect of arsenic trioxide on colon cancer. *Chin J Integr Trad West Med Dig* 14:207-209.

Hematology Group of the Department of Internal Medicine at Xiyuan Hospital of the Chinese Academy of Traditional Medicine (1974). Treatment of leukemia by traditional Chinese medicine. *Guangdong Medicine* 1974 (5):31-37. 中医研究院西苑医院内科血液组(1974). 白血病的中医治疗. *广东医学* 1974 (5):31-37.

Honma Y, Fujita Y, Kasukabe T, Hozumi M, Sampi K, Sakurai M, Tsushima S, Nomura H (1983) Induction of differentiation of human acute non-lymphocytic leukemia cells in primary culture by inducers of differentiation of human myeloid leukemia cell line HL-60. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 19:251-261.

Hu XM, Liu F, Ma R, Deng CS (2011). The experience of Aixiang Zhou in using Qinhuangshan to treat leukemia. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 52:1187-1189. 胡晓梅、刘峰、麻柔、邓成珊 (2011) . 周霭祥运用青黄散治疗白血病的经验. *中医杂志* 52:1187-1189.

Huang ME (黄萌茸), Ye YC, Chen SR, Zhao JC, Gu LJ, Cai JR, Zhao L, Xie JX, Shen ZX & Wang ZY 王振义 (1987). All-trans retinoic acid with or without low dose

- cytosine arabinoside in acute promyelocytic leukemia: report of 6 cases. *Chinese Medical Journal* 100:949-953.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ, Wang ZY (1988) Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72:567-572.
- Huang SL, Guo AX, Xiang Y, Wang XB, HJ Ling, L Fu (1995). Clinical study on the treatment of APL mainly with composite Indigo Naturalis tablets. *Chinese Journal of Hematology* 16:26 (黄世林,郭爱霞,向阳, 王晓波, 林慧娴、富丽 (1995) .
复方青黛片为主治疗急性早幼粒白血病的临床研究. *中华血液学杂志* 6:26-28).
- Jolliffe DM (1993). A history of the use of arsenicals in man. *Journal of the Royal Society of Medicine* 86:287-289.
- Koeffler HP (1983). Induction of differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: Therapeutic implications. *Blood* 62:709-721.
- Larson RA, Konda K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD (1984) Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Medicine* 76:827-841.
- Lemmons RS, Eilender D, Waldmann RA, Rebentisch M, Frej A-K, Ledbetter DH, Willman C, McConnell T, O'Connell P (1990) Cloning and characterization of the t(15;17) translocation breakpoint region in acute promyelocytic leukemia. *Genes Chromosomes and Cancer* 2:79-87.
- Li YS, Zhang TD, Wang XR, Liu X (1988). Investigation of the dynamics of Ailin No. 1 on human liver cancer cells. *Research on Cancer Prevention and Treatment*. 15:1-3 (李元善,张亭栋,王兴榕,刘旭(1988). 癌灵1号注射液对人肝癌细胞杀伤动力学研究.
肿瘤防治研究 15:1-3).
- Liu LX, Zhu AL, Chen W, Guo HX, Wang XQ, Liu ZH, Zhang TD, Jiang HC, Wu M (2005). Effect of arsenic trioxide on hepatocellular carcinoma and its mechanistic studies. *Chinese Journal of Surgery* 43:33-36.
- Mervis J (1996). Cancer research: ancient remedy performs new tricks. *Science* 273:578.
- Najfeld V, Scalise A and Troy K (1989) A new variant translocation 11;17 in a patient with acute promyelocytic leukemia together with t(7; 12). *Cancer Genetics and Cytogenetics* 43:103-108.
- Nilsson B (1984) Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid acid of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. *British Journal of Haematology* 57:365-371.
- Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS, Wu W, Zhang FQ, Chen Y, Zhou L, Li JM, Zeng XY, Ou Yang RR, Yuan MM, Ren MY, Gu FY, Cao Q, Gu BW, Su XY, Chen GQ, Xiong SM, Zhang TD, Waxman S. Wang ZY, Chen Z, Hu J, Shen ZX, Chen SJ (1999) Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11

- newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 94:3315-3324.
- Olsson IL, Breitman TR (1982). Induction of differentiation of the human histiocytic lymphoma cell line U-937 by retinoic acid and cyclic adenosine 3':5''-monophosphate-inducing agents. *Cancer Research* 42:3924-3927.
- Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, Rowe JM, Coutre S, Feusner JH, Gregory J, Couban S, Appelbaum FR, Tallman and Larson RA (2010). Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 116:3751-3757.
- Rao Y, Li RH, Zhang DQ (2013). A drug from poison: how the therapeutic effect of arsenic trioxide (ATO) on acute promyelocytic leukemia (APL) was discovered. *Science China Life Sciences* 56:1-8.
- Rong FX and Zhang TD (1979). A report on long term survival of 2 cases of acute granulocytic leukemia. *Journal of New Medicine and Pharmacy* 1979(6):31-34
(荣福祥,张亭栋(1979). 急性粒细胞性白血病长期存活 2 例报告. *新医学杂志* 1979(6):31-34).
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C (1977) 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 309:549-550.
- Rosenthal E (2001). Chairman Mao's cure for cancer. *New York Times* May 6th, 2001.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, and Lo-Coco F (2009). Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113:1875-1891.
- Sanz MA and Lo-Coco F (2011). Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 29:495-503.
- Sears DA (1988). History of the treatment of chronic myelocytic leukemia. *American Journal of the Medical Sciences* 296:85-86.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, Zhu J, Tang W, Sun GL, Yang KQ, Chen Y, Zhou L, Fang ZW, Wang YT, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Chen SJ, Chen Z, and Wang ZY (1997). Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL), II: clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 89:3354-3360.
- Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, L JM, Zhu YM, Shi JY, Zheng PZ, Yan H, Liu YF, Chen Y, Shen Y, Wu W, Tang W, Waxman S, de The H, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z (2004). All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *PNAS* 101:5328-5334.
- Soignet SL Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti L, Corso, D, DeBalsio A, Gabrilove J, Scheinberg DA, Pandolfi PP, Warrell RP (1998). Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 339:1341-1348.
- Sun HD Ma L Hu XC Zhang TD, Rong FX, Wang QH, Li JM and Feng XQ (1991). A

report on 16 acute promyelocytic leukemia cases of long term survival treated by Ailin No.1 in combination with traditional Chinese dialectic theories. *Information of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy* 1991(6):39-41 (孙鸿德,马玲,胡晓晨,

张亭栋,荣福祥,王钦华,李金梅,冯秀芹 (1991) 癌灵 1 号结合中医辨证施治急性早幼粒白血病长期存活 16 例报告. *中医药信息* 1991(6):39-41).

Sun HD Ma L Hu XC Zhang TD (1992). Ai-Lin I treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Integrat Chin & West Med* 12:170-172 (孙鸿德,马

玲,胡晓晨,张亭栋 (1992).癌灵 1 号结合中医辨证治疗急性早幼粒白血病 32 例. *中国中西医结合杂志* 12:170-171).

Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH (1997) All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 337:1021-1028.

Tallman MS and Altman JK (2009). How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 114:51260-35.

Wang ZY and Chen Z (2008). Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 111: 2505-2515.

Warrell Jr RP, Frankel ST, Miller Jr WH, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN, Vyas R Andreeff M, Tafuri A, Jakubowski A, Gabilove J, Gordon MS, Dmitrovsky E (1991). Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *New England Journal of Medicine* 324:1385-1393.

Xu JS, Duan JM, Xu Y, Xin XM, Song XH and Zhang TD (1997). A case of APL survival of 20 years with treatment by Ailin I. *Chinese Journal of Hematology* 18:476. (徐敬肃、段秀绵、徐莹、辛晓敏、宋晓红、张亭栋 (1997) 癌

灵 1 号治疗急性早幼粒白血病 20 年一例 *中华血液杂志* 18:476).

Zhang P, Wang SY, Hu LH, Hong LJ, Han XY, Yang HF, Song YZ, Liu YP, Zhou J, Jin ZJ (1995) "713" (As₂O₃) Treatment of 117 cases of acute promyelocytic leukemia: clinical observations and mechanistic investigations. *Journal of Harbin Medical University* 29:243 (张鹏,王树叶,胡龙虎,邱凤琴,洪珞珈,韩雪英,杨惠芬,

刘艳平,宋颖昭,金镇敬 (1995) "713" (As₂O₃)治疗早幼粒白血病 117 例临床观察与机制探讨. *哈尔滨医科大学学报* 29:243).

Zhang P, Wang SY, Hu LH, Shi FD, Qiu FQ, Hong LJ, Han XY, Yang HF, Song YZ,

- Liu YP, Zhou J, Jin ZJ (1996) Treatment of 72 cases of acute promyelocytic leukemia with intravenous arsenic trioxide. *Chinese Journal of Hematology* 17:58-62 (张鹏,王树叶,胡龙虎,施福东,邱凤芹,洪珞珈,韩雪英,杨惠芬,宋颖昭,刘艳平,周晋,金镇敬 (1996) 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病. *中华血液学杂志* 17:58-60).
- Zhang P (2013). The history of discovering arsenic trioxide. 张鹏发现三氧化二砷的历史. <http://blog.sciencenet.cn/blog-870683-663068.html>.
- Zhang TD (1982). Comments on questions about designing clinical research with combined Chinese and Western medicine. *Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2:180-181 (张亭栋 (1982) 谈谈中西医结合临床科研设计中的几个问题. *中西医结合杂志* 2:180-181).
- Zhang TD (1983). Understanding and treatment of leukemia by Chinese Medicine. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1983(3):71-74 (张亭栋 (1983) 中医对白血病的认识和治疗. *中医杂志* 1983(3):71-74).
- Zhang TD (1985). Diagnosis and treatment of acute non-lymphatic leukemia. *J Integrat Trad Chin West Med* 5:713 (张亭栋 (1985) 急性非淋巴细胞性白血病证治. *中西医结合杂志* 5: 713).
- Zhang TD, Li YS (1984). Clinical findings and experimental research of Ailin No. 1 in treating acute granulocytosis. *J Integrat Trad Chin West Med* 4:19-20 (张亭栋,李元善(1984). 癌灵 1 号治疗急性粒细胞白血病临床发现和实验研究. *中西医结合杂志* 4:19-20).
- Zhang TD, Zhang PF, Wang SR, and Han TY (1973). Preliminary clinical observations of 6 cases of leukemia treated by “Ailin solution”. *Medicine and Pharmacy of Heilongjiang* 1973(3):66-67 (张亭栋,张鹏飞,王守仁,韩太云(1973) “癌灵注射液”治疗 6 例白血病初步临床观察. *黑龙江医药* 1973(3):66-67).
- Zhang TD and Rong FX (1979). Treatment of acute granulocytic leukemia by Ailin No.1 and dialectic theory. *Medicine and Pharmacy of Heilongjiang* 1979(4):7-11 (张亭栋和荣福祥(1979).癌灵一号注射液与辩证论治治疗急性粒细胞型白血病. *黑龙江医药* 1979(4):7-11).

Zhang TD, Chen GQ, Wang ZG, Wang ZY, Chen SJ & Chen Z (2001). Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene* 20:7146-7153.

Zhou AX (1998) Research on Qinghuang San treatment of leukemia. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 18:582-583.周霭祥 (1998) 青黄散

治疗白血病研究. *中国中西医结合杂志* 18:582-583.

Zhu J, Chen Z, Lallemand-Breitenbach V, de Thé H (2001). How acute promyelocytic leukaemia revived arsenic. *Nature Reviews Cancer* 2:705-714.