

# COPADM 方案治疗 20 例伯基特淋巴瘤患者远期疗效分析

杨丹 王普 陈佳 李彩霞 张莹 陈晓晨 吴德沛

**【摘要】** 目的 探讨 COPADM 方案在伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)治疗中的远期疗效。方法 回顾性分析 2006 年 4 月至 2017 年 6 月间确诊的 39 例 BL 患者临床资料,比较 COPADM 方案组及对照组(其他治疗方案)患者生存情况及不良反应发生情况。结果 ①39 例患者中,男 26 例,女 13 例,中位年龄 30(11~63)岁,其中年龄 $\leq$ 40 岁者 25 例,年龄 $>$ 40 岁者 14 例;Ann Arbor 分期 III~IV 期 33 例;13 例患者有 B 症状(发热、盗汗、体重减轻);IPI 评分 $\geq$ 3 分 25 例。②COPADM 组 20 例,3 年总生存(OS)及无事件生存(EFS)率分别为(83.5 $\pm$ 2.6)%、(73.2 $\pm$ 3.1)%,对照组 19 例,3 年 OS 及 EFS 率分别为(47.4 $\pm$ 2.4)%、(42.1 $\pm$ 2.4)%,两组 OS、EFS 间差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<$ 0.001)。③COPADM 组中年龄 $\leq$ 40 岁者 12 例,3 年 OS 及 EFS 率分别为(93.7 $\pm$ 3.9)%、(83.3 $\pm$ 5.4)%;年龄 $>$ 40 岁者 8 例,3 年 OS 及 EFS 率分别为(48.3 $\pm$ 8.5)%、(37.6 $\pm$ 6.0)%,年龄 $\leq$ 40 岁者 OS、EFS 显著优于年龄 $>$ 40 岁者( $P$ 值分别为 0.004、0.045)。④24 例患者联合利妥昔单抗治疗,3 年 OS 及 EFS 率分别为(73.9 $\pm$ 9.2)%、(69.9 $\pm$ 9.6)%;15 例未联合利妥昔单抗治疗,3 年 OS、EFS 率分别为(51.3 $\pm$ 13.3)%、(38.1 $\pm$ 12.9)%,两组间 OS、EFS 差异有统计学意义( $P$ 值分别为 0.042、0.008)。结论 COPADM 方案化疗可以延长 BL 患者生存期;利妥昔单抗的联合应用可进一步改善患者预后;年龄 $>$ 40 岁患者预后明显差于年龄 $\leq$ 40 岁患者。

**【关键词】** 伯基特淋巴瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 治疗结果

**基金项目:**国家重点研发计划(2016YFC0902800、2017YFA0104502、2017ZX09304021)

**Long term efficacy of COPADM regimen in the treatment of 20 patients with Burkitt lymphoma**  
Yang Dan, Wang Pu, Chen Jia, Li Caixia, Zhang Ying, Chen Xiaochen, Wu Depei. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Li Caixia, Email: licaixia@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the long term efficacy of COPADM regimen in the treatment of Burkitt lymphoma (BL). **Methods** The clinical data of 39 patients with BL from April 2006 to June 2017 were retrospectively analyzed. According to different chemotherapy regimens, the patients were divided into COPADM group and control group. **Results** ① Of 39 BL patients, 26 were male and 13 female. The median age was 30 (11-63) years old, including 25 younger than 40 and 14 older than 40. Among them, 33 patients were in stage III-IV, 13 patients had B symptoms and 25 patients were IPI score $\geq$  3. ② Twenty patients treated with COPADM regimen (COPADM group), the 3 year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were (83.5 $\pm$ 2.6)% and (73.2 $\pm$ 3.1)%, respectively. Nineteen patients in the control group had a 3-year OS and EFS of (47.4 $\pm$ 2.4) % and (42.1 $\pm$ 2.4) %, respectively. There were significant differences in OS and EFS between the two groups (all  $P < 0.001$ ). ③ Of the 20 patients in COPADM group, 12 were younger patients (age $\leq$ 40 years), their 3-year OS and EFS were (93.7 $\pm$ 3.9)% and (83.3 $\pm$ 5.4)%, respectively. The other 8 patients were older than 40 years old, and their 3-year OS and EFS were (48.3 $\pm$ 8.5) %, (37.6 $\pm$ 6.0) %, respectively. Both OS and EFS in younger patients was significantly better than older patients ( $P = 0.004$ ,  $P = 0.045$ ). ④ There were 24 patients treated with combination of Rituximab, their 3-year OS and EFS were (73.9 $\pm$ 9.2)% and (69.9 $\pm$ 9.6)%, respectively. The other 15 patients

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.007

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所,苏州大学造血干细胞移植研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:李彩霞,Email:licaixia@suda.edu.cn

were treated without Rituximab, and their 3-year OS and EFS were (51.3±13.3) % and (38.1±12.9) %, respectively. There were significant differences in OS and EFS between the two groups ( $P=0.042$ ,  $P=0.008$ ). **Conclusion** COPADM regimen may improve the efficacy of BL. COPADM combined with Rituximab enables BL patients with greater benefit. The prognosis is significantly worse in patients older than 40 years old than in those less than 40 years old.

**【Key words】** Burkitt lymphoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome

**Fund program:** National Key Program of China (2016YFC0902800, 2017YFA0104502, 2017ZX09304021)

伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)为极高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤(NHL),发病率占全部NHL的3%~5%。其特点是细胞倍增速度快,临床上多表现为结外病变及骨髓受累,且易出现中枢神经系统(CNS)浸润<sup>[1]</sup>。短程、高强度、覆盖CNS的多药联合方案可显著改善BL患者预后,其完全缓解(CR)率可达80%~100%,5年总生存(OS)率为50%~70%<sup>[2]</sup>。本研究中,我们回顾性分析本中心2006年4月至2017年6月确诊的39例BL患者,探讨COPADM方案治疗BL的远期疗效,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例:以2006年4月至2017年6月苏州大学附属第一医院明确诊断的39例BL患者为研究对象。经淋巴结/骨髓组织病理学、免疫组织化学、流式细胞术及细胞遗传学等检查确诊,分类符合2016年WHO淋巴组织的分类标准<sup>[3]</sup>,临床分期参照Ann Arbor分期标准。根据治疗方案不同分为COPADM组及对照组,其中COPADM组20例,对照组19例。

2. 治疗方案:COPADM组:COPADM±利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup>),COPADM即短程、高强度、多药联合的改良LMB 89方案<sup>[4]</sup>:COP[环磷酰胺(CTX)、长春新碱(VCR)、地塞米松(DEX)],COPADM[VCR、HD-MTX、CTX、多柔比星(ADR)]×2个疗程诱导化疗,CYVE(阿糖胞苷、依托泊苷)×2个疗程巩固化疗,COPADM与EA(阿糖胞苷、依托泊苷)交替化疗4个疗程维持治疗,共治疗26周;对照组患者化疗方案主要包括Hyper-CVAD方案(CTX+VCR+ADR+DEX)、R-EPOCH方案(R+CTX+VCR+ADR+依托泊苷)、VDCLP方案(VCR+柔红霉素+CTX+左旋门冬酰胺酶)。复发难治患者采用HSCT、细胞免疫治疗等挽救性治疗手段。所有患者均给予鞘内注射阿糖胞苷40 mg+甲氨蝶呤15 mg+地塞米松

5 mg防治CNS浸润。骨髓抑制期予G-CSF刺激造血、成分输血对症支持治疗,并积极防治感染。

3. 疗效评估:患者经2个周期化疗后评估疗效,按照国际淋巴瘤疗效评价标准<sup>[5]</sup>进行近期疗效评估。采用OS、无事件生存(EFS)评估远期疗效。

4. 随访:采用电话及门诊随诊记录的方式进行随访,随访截至2017年12月31日,中位随访30(2~138)个月。OS时间定义为治疗开始至因任何原因导致死亡的时间或随访截止时间;EFS时间定义为治疗开始至患者出现肿瘤进展或死亡的时间或随访截止时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0软件进行统计分析,生存分析采用Kaplan-Meier方法,各组生存率比较应用Log-rank分析,计数资料组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者一般临床特征:39例BL患者中男26例,女13例,中位年龄30(10~63)岁,其中25例≤40岁,14例>40岁。Ann Arbor分期:I~II期6例,III~IV期33例;13例患者有B症状(发热、盗汗、体重减轻);21例患者IPI评分≥3分;23例伴骨髓侵犯。COPADM组与对照组患者在年龄、性别、分期、IPI评分、ECOG评分等方面差异均无统计学意义,具有可比性(表1)。

2. 远期疗效比较:截至随访终点,20例行COPADM方案化疗患者3年OS及EFS率分别为(83.5±2.6)%、(73.2±3.1)%,19例对照组患者3年OS及EFS率分别为(47.4±2.4)%、(42.1±2.4)%。两组间OS、EFS差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.001$ ) (图1)。COPADM组3年累积复发率(CIR)、非复发死亡率(NRM)分别为(19.8±9.2)%、(8.2±9.3)%,对照组CIR及NRM分别为(32.7±5.6)%、(18.4±7.1)%,COPADM组低于对照组,但差异无统计学意

表 1 COPADM 组及对照组患者临床一般特征[例(%)]

临床特征	COPADM 组 (20 例)	对照组 (19 例)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄			0.300	0.584
$\leq 40$ 岁	12(60.0)	13(68.4)		
$> 40$ 岁	8(40.0)	6(31.6)		
性别			0.205	0.741
男	14(70.0)	12(63.2)		
女	6(30.0)	7(36.8)		
Ann Arbor 分期			0.407	
I ~ II 期	2(10.0)	4(21.0)		
III ~ IV 期	18(90.0)	15(79.0)		
IPI 评分			0.300	0.584
$< 3$ 分	8(40.0)	6(31.6)		
$\geq 3$ 分	12(60.0)	13(68.4)		
B 症状			1.000	
有	7(35.0)	6(31.6)		
无	13(65.0)	13(68.4)		
骨髓累及			1.000	
是	12(60.0)	11(57.9)		
否	8(40.0)	8(42.1)		
ECOG 评分			0.155	
$< 2$ 分	17(85.0)	12(63.2)		
$\geq 2$ 分	3(15.0)	7(36.8)		
LDH			1.000	
$\leq 225$ U/L	5(25.0)	4(21.1)		
$> 225$ U/L	15(75.0)	15(78.9)		
发病年份			0.345	0.884
2005-2009 年	7(35.0)	6(31.6)		
2010-2013 年	4(20.0)	3(15.8)		
2014-2017 年	9(45.0)	10(52.6)		
是否联合利妥昔单抗			3.143	0.076
是	15(75.0)	9(47.4)		
否	5(25.0)	10(52.6)		

注: B 症状: 发热、盗汗、体重减轻; ECOG 评分: 美国东部肿瘤协作组体能状态评分

义( $P$  值分别为 0.112、0.437)。

3. COPADM 组不同年龄患者疗效比较: COPADM 组中 12 例患者  $\leq 40$  岁, 3 年 OS 及 EFS 率分别为  $(93.7 \pm 3.9)\%$ 、 $(83.3 \pm 5.4)\%$ ; 8 例患者  $> 40$  岁, 3 年 OS 及 EFS 率分别为  $(48.3 \pm 8.5)\%$ 、 $(37.6 \pm 6.0)\%$ ,  $\leq 40$  岁患者 OS、EFS 显著优于  $> 40$  岁组 ( $P$  值分别为 0.004、0.045)。

4. 利妥昔单抗对患者生存的影响: 39 例 BL 患者中联合利妥昔单抗者 24 例, 3 年 OS 及 EFS 率分别为  $(73.9 \pm 9.2)\%$ 、 $(69.9 \pm 9.6)\%$ ; 未联合利妥昔单抗患者 15 例, 3 年 OS 及 EFS 率为  $(51.3 \pm 13.3)\%$ 、 $(38.1 \pm 12.9)\%$ , 两组间 OS、EFS 差异有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.042、0.008)。其中 COPADM 组中 15 例联合利妥昔单抗患者 3 年 OS、EFS 率分别为  $(85.5 \pm 9.5)\%$ 、 $(78.8 \pm 11.0)\%$ , 对照组联合利妥昔单抗患者 (9 例) 3 年 OS、EFS 率分别为  $(55.6 \pm 15.5)\%$ 、 $(53.3 \pm 15.5)\%$ , 两组间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.105、0.221); COPADM 组中未联合利妥昔单抗患者 (5 例) 3 年 OS、EFS 率分别为  $(50.0 \pm 16.7)\%$ 、 $(47.3 \pm 15.0)\%$ , 对照组未联合利妥昔单抗患者 (10 例) 3 年 OS 及 EFS 率分别为  $(36.7 \pm 15.0)\%$ 、 $(20.0 \pm 14.5)\%$ , 两组间差异无统计学意义 ( $P$  值分别为 0.237、0.302)。

5. 移植和细胞免疫治疗情况: 全部 39 例 BL 患者中 8 例接受 HSCT, 其中 2 例 COPADM 组患者接受自体 HSCT, 分别随访 18 个月和 31 个月仍处于无病生存状态; 6 例对照组患者接受异基因 HSCT (单倍型 4 例, 无关不全相合 1 例, 同胞全相合 1 例), 其中 5 例患者死亡 (3 例死于重度急性 GVHD、2 例患者死于疾病进展)。1 例难治 BL 患者行 CAR-T 细胞治疗, 复查肿块明显缩小, CAR-T 细胞输注后第 2 天

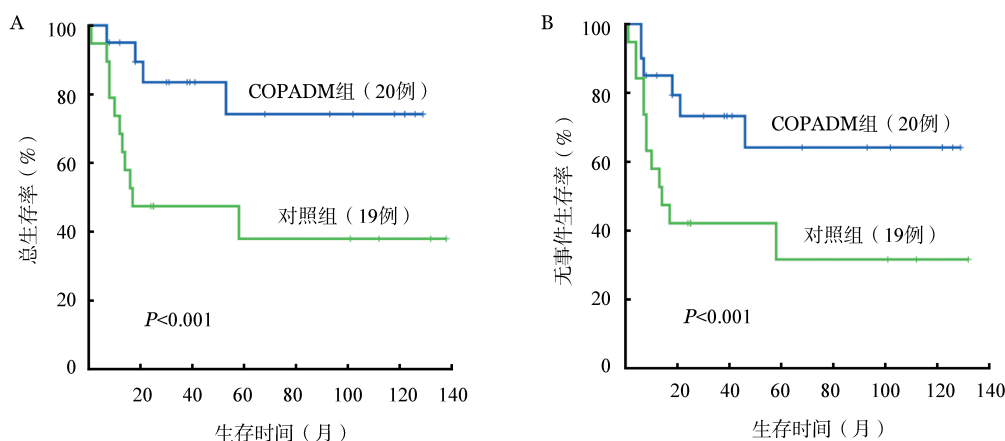


图 1 COPADM 组与对照组伯基特淋巴瘤患者总生存(A)、无事件生存(B)比较

出现细胞因子释放综合征(CRS),输注后第7天CRS达到3级,积极处理后得以控制。

6. 不良反应:COPADM组中17例患者发生严重骨髓抑制继发感染,其中1例因血流感染死亡,2例在化疗过程中出现脊髓损伤致截瘫;对照组中10例发生骨髓抑制和感染,1例因血流感染死亡。

## 讨 论

BL患者在就诊时Ann Arbor分期多为Ⅲ~Ⅳ期,常伴有结外及骨髓侵犯<sup>[1]</sup>。有研究表明高龄、疾病晚期、体能状态因素显著影响预后,亦有研究认为CNS与骨髓累及对生存影响较大<sup>[6]</sup>。本组39例BL患者中Ann Arbor Ⅲ~Ⅳ期33例,IPI≥3分21例,23例伴有骨髓侵犯。

由于BL发病率低,目前尚缺乏标准的一线治疗方案,临床研究显示短程、高强度多药联合方案,同时积极进行CNS预防可使大部分患者获得良好疗效<sup>[2,7]</sup>。1995年Soussain等<sup>[8]</sup>回顾性分析应用儿童改良短程、高强度、多药联合方案治疗65例成人BL患者的疗效,患者中位年龄为26岁,89%患者获得CR且3年OS、EFS率分别达到74%、71%。随后德国多中心研究组Hoelzer等<sup>[9]</sup>应用BFM方案治疗24例BL患者(中位年龄33岁),CR率达到63%,8年OS及EFS率均达到50%左右,然而由于重度骨髓抑制继发感染、出血等风险,且有部分患者发生中枢神经毒性,导致近40%的患者未能完成治疗疗程。Mead等<sup>[10]</sup>一项Ⅱ期临床试验显示CODOX-M/IVAC方案治疗52例成人BL患者亦取得了良好的疗效,中位年龄35(16~30)岁,2年OS、EFS率分别为73%、65%;IPI评分低危组预后显著优于高危组,老年及疾病分期晚期患者生存预后较差。我中心采用短程、大剂量COPADM化疗方案治疗BL患者,COPADM组3年OS及EFS率分别为(83.5±2.6)%、(73.2±3.1)%,而对照组3年OS及EFS率分别为(47.4±2.4)%、(42.1±2.4)%,两组间OS、EFS差异均有统计学意义,进一步证实了短程多药联合强化化疗方案在BL患者中突出的疗效。

Ribrag等<sup>[11-12]</sup>应用利妥昔单抗联合高强度化疗治疗BL患者,结果显示联合利妥昔单抗组患者3年EFS和OS率分别为76%和82%,未联合利妥昔单抗组患者3年EFS和OS率分别为64%和71%,差异无统计学意义( $P=0.001$ )。本组患者中24例联合利妥昔单抗治疗者3年OS及EFS率分别为(73.9±

9.2)%、(69.9±9.6)%;而15例未联合利妥昔单抗者3年OS、EFS率为(51.3±13.3)%、(38.1±12.9)%,两组间OS、EFS差异有统计学意义( $P=0.042$ 、 $P=0.008$ )。对二组间应用利妥昔单抗患者进一步分析发现,COPADM组中联合利妥昔单抗者3年OS、EFS率达(85.5±9.5)%、(78.8±11.0)%,而对照组联合利妥昔单抗患者3年OS、EFS率分别为(55.6±15.5)%、(53.3±15.5)%,COPADM联合利妥昔单抗预后优于对照组联合利妥昔单抗方案。由此可见利妥昔单抗的联合应用可进一步改善BL疗效,从而延长患者生存期。

虽然短程、多药联合化疗方案在BL患者中疗效显著,然而在老年患者中预后仍较差。2011年意大利一项研究中30例成人患者接受CODOX-M/IVAC方案治疗,其中40%的患者年龄>60岁,30例患者CR率为93%,4年无进展生存(PFS)率为78%。然而,60岁以上患者的PFS率显著低于60岁以下患者(49%对93%, $P=0.03$ )<sup>[13]</sup>。本组20例采用COPADM方案治疗患者中,>40岁患者的生存情况明显差于≤40岁患者,主要与>40岁患者不能耐受强化化疗方案,在用药过程中的不良反应较为显著相关,尤其有2例患者用药后出现脊髓损伤致高位截瘫,值得进一步关注。

现阶段对于BL的治疗包括靶向药物、细胞免疫治疗等也在进一步研究中,如C-myc抑制剂、PI3激酶抑制剂等,部分已在淋巴瘤的治疗中获得了一定疗效<sup>[14-16]</sup>;另一方面CAR-T细胞疗法亦在恶性淋巴瘤的治疗中展现出良好的前景<sup>[17]</sup>。本组患者中1例在COPADM方案治疗后疾病迅速进展,后行CAR-T细胞治疗,治疗后病灶明显缩小,近期评估为部分缓解。

综上所述,COPADM方案对于BL患者无论在OS或者EFS上均具有显著的优势,使患者获得长期生存,而>40岁患者预后仍然较差。联合使用利妥昔单抗能进一步改善疗效并延长患者生存期。

## 参 考 文 献

- [1] Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt lymphoma [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2016, 30 (6): 1333-1343. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.009.
- [2] Todeschini G, Bonifacio M, Tecchio C, et al. Intensive short-term chemotherapy regimen induces high remission rate (over 90%) and event-free survival both in children and adult patients with advanced sporadic Burkitt lymphoma/leukemia [J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 22-25. DOI: 10.1002/ajh.22189.

- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] Diviné M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(12): 1928-1935.
- [5] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [6] Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3009-3020.
- [7] Aldoss IT, Weisenburger DD, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2008, 22(13): 1508-1517.
- [8] Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols [J]. *Blood*, 1995, 85(3): 664-674.
- [9] Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 1996, 87(2): 495-508.
- [10] Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial) [J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2248-2260. DOI: 10.1182/blood-2008-03-145128.
- [11] Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2402-2411. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01317-3.
- [12] Ribrag V, Koscielny S, Bouabdallah K, et al. Addition of rituximab improves outcome of HIV negative patients with Burkitt lymphoma treated with the Imba protocol: results of the randomized intergroup (GRAALL-Lysa) LMBA02 Protocol. (IGR sponsored LMBA02, NCT00180882) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting)*, 2012, 120(21): Abstract 685.
- [13] Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(2): 234-244. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08947.x.
- [14] Rowe M, Fitzsimmons L, Bell AI. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(12): 609-619. DOI: 10.5732/cjc.014.10190.
- [15] Tolani B, Gopalakrishnan R, Punj V, et al. Targeting Myc in KSHV-associated primary effusion lymphoma with BET bromodomain inhibitors [J]. *Oncogene*, 2014, 33(22): 2928-2937. DOI: 10.1038/onc.2013.242.
- [16] Soucek L, Whitfield J, Martins CP, et al. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy [J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 679-683. DOI: 10.1038/nature07260.
- [17] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2025.

(收稿日期: 2018-02-14)

(本文编辑: 刘爽)

## ·读者·作者·编者·

### 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部