

获得性纯红细胞再生障碍67例临床分析

王倩¹ 马洁娴² 李邦华¹ 王小钦¹ 胡琦³ 张梦雪¹

¹复旦大学附属华山医院血液科,上海 200040;²复旦大学附属华东医院血液科,上海 200040;³上海市中医医院血液科 200071

通信作者:张梦雪,Email:12307120215@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 总结纯红细胞再生障碍(PRCA)的继发因素、实验室特点、治疗方案及预后。**方法** 本研究为多中心回顾性临床研究,纳入2010年6月1日至2019年6月1日初诊的18岁以上PRCA患者进行随访,并根据不同治疗方案与药物减量速度等进行疗效、生存的比较分析。**结果** 共纳入67例PRCA患者,其中继发性PRCA占44.8%(30/67),最常见的基础疾病为胸腺瘤(10例)和T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(6例)。PRCA患者总缓解率(ORR)为85.7%,3年总体生存(OS)率为(74.3±7.5)%。单用环孢素A治疗缓解率稍高于单用激素或环孢素A联合糖皮质激素[90.0%(36/40)对75.0%(12/16), $P=0.147$]。环孢素A治疗达完全缓解或部分缓解3~6个月后,每次减量25 mg/d,减量间隔 ≥ 1 个月组中位无病生存时间长于减量间隔 < 1 个月组[未达到对15(95% CI 7~23)个月, $P<0.001$]。有62.5%(10/16)患者复发后按初始治疗方案或增加剂量再次治疗仍有效。**结论** PRCA可发生于多种疾病,缓解率与生存率高,单用环孢素A治疗效果好,起效且稳定后需缓慢减量以降低复发率。

【关键词】 纯红细胞再生障碍; 环孢素A; 药物减量

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.013

Clinical analysis of 67 cases of pure red cell aplastic anemia

Wang Qian¹, Ma Jiexian², Li Banghua¹, Wang Xiaochin¹, Hu Qi³, Zhang Mengxue¹

¹Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Department of Hematology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Department of Hematology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Corresponding author: Zhang Mengxue, Email: 12307120215@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate secondary factors, laboratory features, treatment options, and prognosis of pure red cell aplastic anemia (PRCA). **Methods** This was a multicenter retrospective clinical study. Patients aged above 18 years newly diagnosed with PRCA between June 1, 2010, and June 1, 2019, were recruited as the main study object. A comparative analysis of remission rate and overall survival rate was made according to different treatment schemes adopted by patients and different drug reduction rates. **Results** A total of 67 patients with PRCA were included in this study and the secondary PRCA group accounted for 44.8% (30/67). The most common secondary factors were thymoma ($n=10$) and T-cell large lymphocytic leukemia (T-LGLL) ($n=6$). The overall response rate of PRCA was 85.7% and the 3-year overall survival rate of PRCA was (74.3±7.5)%. The remission rate of cyclosporine A alone was slightly higher than that of oral glucocorticoid alone or combined with glucocorticoid [90.0% (36/40) vs 75.0% (12/16), $P=0.147$]. After patients applied with cyclosporine A treatment reached CR/PR and remained stable for 3 - 6 months, the dose of cyclosporine A was reduced by 25 mg each time. The cyclosporine A reduction interval of a 25 mg/d reduction in more than 1 month significantly prolonged the median disease-free survival compared with a 25 mg/d reduction in less than 1 month [not reached vs 15 (95% CI 7 - 23) months, $P<0.001$]. There were 62.5% (10/16) of patients who responded to the initial or incremental treatment regimen after relapse. **Conclusion** PRCA has features of various secondary factors, high overall survival rate, and high remission rate. Treatment with cyclosporine A alone is preferred, and cyclosporine A should be slowly tapered to reduce the risk of later relapse after it takes effect and patients reach a steady state.

【Key words】 Pure red cell aplastic anemia; Cyclosporine A; Dosage reduction

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.013

纯红细胞再生障碍(PRCA)是以骨髓单纯红系造血衰竭为特征的一组异质性疾病,包括先天性PRCA(Diamond-Blackfan syndrome, DBA)和获得性PRCA^[1]。其中,获得性PRCA又可分为原发性和继发性。PRCA的发病机制与免疫功能失调有关,继发性PRCA常继发于不同疾病,机制复杂且尚不十分明确。本研究我们收集67例获得性PRCA患者临床资料,拟探讨PRCA的继发因素、实验室检查特点、治疗方案及预后,为PRCA的临床治疗提供参考。

病例与方法

1. 病例资料:以2010年6月1日至2019年6月1日就诊于复旦大学附属华山医院、复旦大学附属华东医院、上海市中医医院18岁以上明确诊断为获得性PRCA的患者为研究对象,PRCA诊断标准符合《获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2015年版)》^[2]。排除由于各种原因(如合并严重心、肝、肾功能障碍,严重感染等)未进行免疫抑制剂或糖皮质激素治疗及病例资料不完整患者。

2. 疗效评价标准:完全缓解(CR):HGB男性达120 g/L,女性达110 g/L,骨髓造血恢复正常;部分缓解(PR):脱离输血,HGB较基线值增加>30 g/L,但没有达到CR;无反应(NR):输血依赖,HGB无改善^[3]。复发:CR/PR后再次产生输血依赖。治疗起效时间定义为从开始治疗至达到CR/PR的时间间隔。

3. 治疗方法:①单用环孢素A:环孢素A剂量为3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹(控制血药浓度200~400 μg/L)。②单用糖皮质激素:泼尼松0.5~1 mg·kg⁻¹·d⁻¹。③环孢素A联合糖皮质激素(剂量同上)。当达到CR/PR且HGB稳定3~6个月开始减量,糖皮质激素的减量方案为每2周减量5 mg/d,环孢素A的减量方案有减量间隔<1个月及减量间隔≥1个月(1~3个月)2种,每次均减量25 mg/d。根据疾病情况给予红细胞生成素(EPO)、胸腺切除术、输血和(或)抗感染治疗。

4. 随访及统计学处理:随访截止时间为2019年11月1日,随访方式为门诊或电话随访,中位随访时间26.5(2~192)个月,11例(15.9%)失访。应用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。计量资料服从正态分布采用均数±标准差表示,不服从正态分布以中位数(P_{25} , P_{75})表示,计数资料采用例数(%)表

示。正态分布的计量数据两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用LSD检验。不服从正态分布的数据采用Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料采用卡方检验或精确概率法比较。总生存(OS)时间定义为初诊至随访终点或死亡时间,无病生存(DFS)时间定义为环孢素A治疗达CR/PR至复发或死亡的时间或随访终点。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料:共纳入67例初诊PRCA患者,其中男35例,女32例,中位年龄66(27~93)岁。诊断时中位HGB为40(34,48)g/L,中位网织红细胞比例为0.15%(0.08%,0.40%)。31例患者检测了EPO水平,24例EPO>400 U/L,7例EPO≤400 U/L。46例检测了血清铁蛋白(SF),22例SF>1 000 μg/L,24例SF≤1 000 μg/L。11例进行了染色体核型检测,未见克隆性染色体异常。

将纳入的患者按原发性与继发性PRCA进行分组,两组临床特征的比较见表1,两组年龄、性别、平均红细胞体积(MCV)、肌酐、HGB、网织红细胞百分比(Ret%)、WBC、PLT、EPO、SF等基线临床特征差异均无统计学意义,故我们在后续统计将原发性与继发性PRCA患者合并讨论。

2. 继发原因分析:67例PRCA患者中原发性37例(55.2%),继发性30例(44.8%)。其中继发于胸腺瘤10例,继发于T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)6例(2例有化学品接触史),其他继发因素包括:淋巴瘤、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症合并肾上腺肿瘤、慢性乙型病毒性肝炎合并慢性肾脏病(CKD)5期、单独CKD5期、胰腺恶性肿瘤、胃癌、细小病毒B19感染、结缔组织病、化学品。

3. 疾病缓解率:在完成完整随访的56例患者中,CR 26例(46.4%),PR 22例(39.2%),NR 8例(14.3%),总体缓解率(ORR)为85.7%(48/56)。中位治疗起效时间为2(0.5~15)个月,除1例93岁患者,起病时HGB 34 g/L,用药15个月后起效外,其他患者治疗起效时间均≤12个月。原发性与继发性PRCA患者的ORR分别为90.0%(27/30)和80.8%(21/26)($P = 0.325$)。不同年龄的患者治疗应答率相似,年龄≥65岁、<65岁患者的ORR分别为

表1 67例获得性纯红细胞再生障碍(PRCA)患者的基线临床特征比较

临床特征	原发性PRCA (37例)	继发性PRCA (30例)	统计量	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	64.83±16.96	67.37±14.15	0.628	0.532
男性[例(%)]	17(25.4)	18(26.9)	1.312	0.252
MCV(fl, $\bar{x}\pm s$)	100.43±10.24	98.12±12.26	0.815	0.418
血肌酐[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	61.00(49.75,91.48)	76.00(52.00,93.50)	0.831	0.406
HGB[g/L, $\bar{x}\pm s$]	43.22±11.71	40.31±11.24	1.019	0.312
Ret[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	0.17(0.10,0.55)	0.12(0.00,0.34)	-1.037	0.300
WBC[$\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$]	6.40±2.57	5.75±3.34	0.838	0.406
PLT[$\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$]	252.74±133.75	222.69±107.37	0.923	0.360
EPO > 400 U/L[例(%)] ^a	11(73.3)	13(81.3)	0.278	0.598
SF > 1 000 $\mu\text{g/L}$ [例(%)] ^b	10(38.5)	12(60.0)	2.102	0.147

注:MCV:平均红细胞体积;Ret:网织红细胞百分比;SF:血清铁蛋白;a:31例患者检测了EPO水平;b:46例患者检测了血清铁蛋白水平

88.2% (30/34)、81.8% (18/22) ($P = 0.503$); HGB ≥ 40 g/L、 < 40 g/L患者的ORR分别为84.8% (28/33)、87.0% (20/23) ($P = 0.824$);单用环孢素A治疗组与糖皮质激素±环孢素A治疗组的ORR分别为90.0% (36/40)、75.0% (12/16) ($P = 0.147$)。

4. 疾病复发率:获得CR/PR的48例患者中,16例复发,中位复发时间(33.0±14.6)个月,1年复发率(8.2±3.9)%,2年复发率(22.4±6.0)%,3年复发率(51.0±20.4)%。16例复发患者中10例复发后按原治疗方案或增加剂量后仍有效。另1例男性68岁患者,初诊时HGB 30 g/L,复发后按原方案治疗无效,更换为西罗莫司1.5 mg/d口服,2个月后起效,用药5个月后HGB水平达到100 g/L,至随访结束HGB已3个月稳定在100 g/L左右。

5. 环孢素A减量间隔时间与DFS:12例患者环孢素A减量间隔 < 1 个月,其中1例出现纳差、齿龈增生,3例出现肌酐升高,余8例患者无不良反应记录,中位DFS时间为15(95% CI 7~23)个月;15例患者环孢素A减量间隔 ≥ 1 个月,肝功能异常1例,肌酐升高2例,反复感染1例,中位DFS时间未达到。两组患者DFS差异有统计学意义($\chi^2 = 15.39$, $P < 0.001$)(图1)。

6. 生存分析:中位随访26.5(2~192)个月,完成随访的56例患者3年OS率为(74.3±7.5)%。共有11例患者死亡,其中2例死于肿瘤进展、3例死于严重感染、3例死于肾功能衰竭、2例死于心功能衰竭、1例死于多器官功能衰竭。初诊时年龄 ≥ 65 岁与 < 65 岁患者的3年OS率分别为(68.7±9.8)%、(86.2±

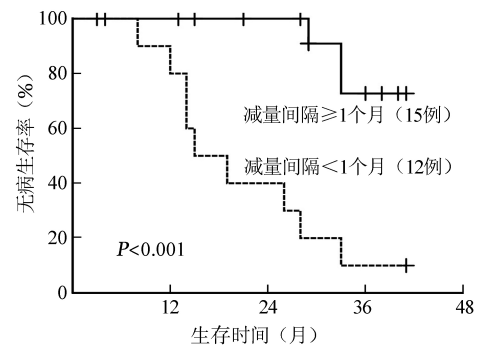


图1 纯红细胞再生障碍患者不同环孢素A减量速度分组无病生存曲线比较

9.1)% ($\chi^2 = 0.871$, $P = 0.351$)。原发性、继发性PRCA患者3年OS率分别为(80.1±9.0)%、(66.0±12.4)% ($\chi^2 = 0.274$, $P = 0.600$)。单用环孢素A、单用糖皮质激素、环孢素A+糖皮质激素三组患者3年OS率分别为(72.8±8.8)%、(66.7±27.2)%、(85.7±13.2)% ,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.570$, $P = 0.456$)。

7. 药物相关不良反应:治疗过程有肌酐监测数据的33例中,3例使用环孢素A前即为CKD5期,另30例中有12例治疗后肾小球滤过率估计值(eGFR)较基线值明显降低(下降值 $> 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。其他药物相关不良反应包括:反复呼吸道感染、肝功能异常、尿酸增高、环孢素A相关耳毒性各2例,齿龈增生1例,环孢素A减量或停药后可有所恢复。2例因肺部真菌感染使用伏立康唑治疗,环孢素A血药浓度显著升高,1例环孢素A由300 mg/d减量为150 mg/d,另1例由250 mg/d减量为150 mg/d,

使环孢素 A 血药浓度保持在 200 ~ 400 $\mu\text{g/L}$ 。

讨 论

本研究我们对 PRCA 进行了多中心回顾性病例分析,共纳入 67 例获得性 PRCA 患者,其中原发性 37 例,继发性 30 例,胸腺瘤相关占 14.9%,T-LGLL 占 9.0%,其他继发因素还包括实体瘤、结缔组织病、细小病毒 B19 感染等。与文献[4-6]报道的胸腺瘤是继发性 PRCA 最常见因素,占获得性 PRCA 的 7% ~ 10% 基本一致。

获得性 PRCA 具有多病因、异质性的特点,临床治疗策略应根据病因及机制进行选择。除病因治疗以外,免疫抑制治疗是 PRCA 的一线疗法,使用环孢素 A 或口服糖皮质激素较多。使用免疫抑制治疗 ORR 为 46.2% ~ 76.0%,单用糖皮质激素或环孢素 A ORR 分别为 27.0% ~ 66.7% 和 65.0% ~ 83.3%^[7-12]。本研究免疫抑制治疗的 ORR 在 85.7%,单用环孢素 A 治疗的 ORR 为 90.0%;而单用糖皮质激素治疗及环孢素 A 联合糖皮质激素治疗的 ORR 略低于单用环孢素 A。环孢素 A 联合糖皮质激素免疫抑制治疗不能提高 ORR,但可更快达到缓解^[8]。对于老年或者基础免疫情况不佳的患者,长时间使用糖皮质激素将带来更多的不良反应。单用环孢素 A 即可达到很好的治疗效果,故不需联合糖皮质激素进行治疗,以减少不良反应^[13]。

本组 PRCA 患者 3 年 OS 率为 (74.3 \pm 7.5)%,中位复发时间 33.0 \pm 14.6 个月,62.5% (10/16) 的复发患者按初始治疗方案再次治疗或增加剂量仍可再次获得缓解,这与先前报道的 65.8% 相似^[3]。本组中 1 例男性 68 岁患者,初诊时 HGB 30 g/L,复发后按原方案治疗无效,更换为口服西罗莫司 1.5 mg/d 治疗 2 个月后起效。Long 等^[14]使用西罗莫司治疗 21 例难治性/复发性 PRCA 患者,总体缓解率达 76.2%,CR 率达 42.9%。但目前口服西罗莫司等新的治疗方法尚未成为一线用药,仍需要更多的临床研究。PRCA 复发的患者需进一步鉴别诊断、明确原因,如是否继发于一些特定疾病(自身免疫性疾病、实体瘤、淋巴增殖性疾病、其他血液系统恶性肿瘤),若有所发现则需针对原发病进行治疗。如果再次筛查后认为是原发性 PRCA,则先试用原方案或增加剂量,原方案仍然无效时可考虑其他疗法(如试用西罗莫司);对于难治性 PRCA 患者,异基因造血干细胞移植虽然尚未获得令人满意的 OS 率,但它是一种治愈性选择^[15]。目前,环孢素 A 联合或

不联合糖皮质激素被认为是最有效的免疫抑制治疗方案,部分难治或不耐受者可以使用西罗莫司等其他方案治疗^[13]。

PRCA 患者达到 CR/PR 后需维持治疗,逐渐减量。本研究中使用环孢素 A 的患者达到 CR/PR 后维持原剂量 3 ~ 6 个月开始减量,环孢素 A 每次减量间隔 \geq 1 个月相比减量间隔 $<$ 1 个月(每次减量 25 mg/d)可延长 DFS 时间($P < 0.001$)。由于调节性 T 细胞(Treg)计数偏低而引起的免疫功能异常,从而逆转 PRCA 和再生障碍性贫血(AA)患者的造血抑制,但环孢素 A 浓度较低时这一作用减弱甚至消失^[16]。因此建议在用环孢素 A 进行 PRCA 治疗时,应缓慢减量、慎重停药,总治疗时间至少 2 ~ 3 年。

本研究结果显示,环孢素 A 常见的不良反应有肾功能损害,40.0% 患者出现显著的 eGFR 下降,也有患者出现反复感染、肝功能异常、尿酸增高、听力下降等,环孢素 A 减量或停用后可有所恢复。有 2 例患者口服环孢素 A 期间因真菌感染加用伏立康唑,环孢素 A 浓度显著升高。伏立康唑通过细胞色素 P450 同工酶代谢,并抑制细胞色素 P450 同工酶的活性,包括 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4。环孢素 A 是 CYP3A4 的底物,由于 CYP3A4 相互作用可能导致环孢素 A 血药浓度的升高,增加患者发生不良反应的可能性^[17],环孢素 A 与伏立康唑联用时需注意监测环孢素 A 血液浓度。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究为回顾性分析,可能存在选择性偏倚,但是我们选择了研究期间的连续病例,尽量减少选择性偏倚。其次,有一定的失访率(15.9%)。第三,由于 PRCA 是少见病,本研究纳入的样本量较少。在探究环孢素 A 不同减量速度对预后的影响时,减量速度较慢的一组未能得到中位 DFS 时间。最后,本研究中位随访时间仅为 26.5 个月,需进一步延长随访时间,以得到更可靠的结论。

总之,获得性 PRCA 中近一半患者有继发原因,且治疗效果好,3 年 OS 率较高。高龄及极重度贫血患者仍应积极治疗,首选环孢素 A 治疗,可获得长期生存。使用环孢素 A 治疗,加或不加糖皮质激素均可以获得很好的有效率,但长期使用糖皮质激素可能带来一些不良反应,故可单用环孢素 A 进行治疗。环孢素 A 治疗达 CR/PR 后缓慢减量可以延长 DFS 时间,故应维持治疗、缓慢减量,以减少 PRCA 复发。多数患者复发后按初始治疗方案或增加剂量再次治疗仍有效。长期使用环孢素 A 可带来肝

肾损害、感染等不良反应,故临床上应注意同时监测疗效和不良反应相关指标,及时调整剂量。

参考文献

- [1] Tomac G, Bojanić I, Mazić S, et al. Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Transfus*, 2018, 16(4):397-404. DOI: 10.2450/2017.0322-16.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(5): 363-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.002.
- [3] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al. Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):879-886. DOI: 10.1111/bjh.13376.
- [4] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(4):505-514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x.
- [5] Means RT Jr. Pure red cell aplasia[J]. *Blood*, 2016, 128(21): 2504-2509. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717140.
- [6] Kobayashi R, Kaji M, Horiuchi S, et al. Recurrent thymoma with stiff-person syndrome and pure red blood cell aplasia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(5):1802-1804. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.103.
- [7] Liu X, Lu X, Chen L, et al. Immunosuppressive therapy for elderly-acquired pure red cell aplasia: cyclosporine A may be more effective[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(3):443-449. DOI: 10.1007/s00277-020-03926-6.
- [8] Wu X, Yang Y, Lu X, et al. Induced complete remission faster in adult patients with acquired pure red cell aplasia by combining cyclosporine A with corticosteroids[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(41):e17425. DOI: 10.1097/MD.00000000000017425.
- [9] 陈剑芳, 康建民, 张耀方, 等. 获得性纯红细胞再生障碍32例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11):981-983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.017.
- [10] Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia [J]. *Haematologica*, 2018, 103(2): 221-230. DOI: 10.3324/haematol.2017.175810.
- [11] Wu X, Wang S, Lu X, et al. Response to cyclosporine A and corticosteroids in adult patients with acquired pure red cell aplasia: serial experience at a single center[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(2):123-129. DOI: 10.1007/s12185-018-2446-y.
- [12] 尹华, 刘晓庆, 程朗, 等. 成人获得性纯红细胞再生障碍100例临床分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(10):891-895. DOI: 10.19538/j.nk.2019100112.
- [13] 韩冰. 我如何诊断和治疗纯红细胞再生障碍[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(1): 5-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.002.
- [14] Long Z, Yu F, Du Y, et al. Successful treatment of refractory/relapsed acquired pure red cell aplasia with sirolimus[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(11):2047-2054. DOI: 10.1007/s00277-018-3431-5.
- [15] Halkes C, de Wreede LC, Knol C, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acquired pure red cell aplasia [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11): e294-e296. DOI: 10.1002/ajh.25609.
- [16] Dao AT, Yamazaki H, Takamatsu H, et al. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(5):771-781. DOI: 10.1007/s00277-016-2629-7.
- [17] Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants [J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(12):1730-1744. DOI: 10.1592/phco.26.12.1730.

(收稿日期:2019-12-14)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部