

CY-fTBI与BMM预处理方案行异基因造血干细胞移植治疗Ⅲ、Ⅳ期非霍奇金淋巴瘤：15年单中心疗效分析

孙婷 胡亮钉 江岷 宁红梅 张斌 任婧 李欲航 李渤涛
陈健琳 杨帆 徐晨 王军 楼晓 扈江伟 陈虎

【摘要】 目的 比较预处理方案Cy-fTBI(环磷酰胺+分次全身照射)与BMM(白消安+马法兰+米托蒽醌)在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗Ⅲ、Ⅳ期非霍奇金淋巴瘤(NHL)疗效上的差异。方法 对1998年11月至2014年5月接受allo-HSCT治疗的47例Ⅲ、Ⅳ期NHL病例进行回顾性分析,观察比较Cy-fTBI和BMM预处理方案两组患者移植后造血重建时间、急性移植物抗宿主病(aGVHD)和慢性移植物抗宿主病(cGVHD)累积发生率、移植相关死亡率(TRM)、复发率(RR)、无病生存率(DFS)和总体生存率(OS)。结果 移植后中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的中位时间为17(10~72)d和27(5~98)d;aGVHD发生率为53.19%, I~II度占42.55%, III~IV度占10.64%;cGVHD发生率为21.28%;中位随访9.7(0.2~149.1)个月,47例患者中21例生存。Cy-fTBI组1、3、5年OS率分别为73.5%、49.3%、40.1%,DFS率分别为71.4%、45.6%、39.3%。BMM组1、3、5年OS率分别为67.8%、32.9%、31.4%,DFS率分别为65.3%、31.1%、30.2%。Cy-fTBI组1、3、5年RR率分别为18.9%、19.5%、35.2%,TRM率分别为23.0%、38.3%、39.2%。BMM组1、3、5年RR分别为27.4%、38.9%、39.2%,TRM率分别为24.5%、46.4%、48.2%,两组在OS、DFS、RR、TRM等指标上差异无统计学意义。结论 Allo-HSCT是治疗Ⅲ、Ⅳ期NHL的有效手段,但TRM仍相对较高。Cy-fTBI预处理方案与BMM方案相比,减少了TRM、RR,增加了DFS和OS,但差异无统计学意义。

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金; 复发; 难治; 造血干细胞移植,异基因; 移植预处理

Therapeutic effect of CY-fTBI and BMM conditioning regimen in the process of allo-HSCT treating III, IV non-Hodgkin lymphoma: 15 years analysis of single-center Sun Ting, Hu Liangding, Jiang Min, Ning Hongmei, Zhang Bin, Ren Jing, Li Yuhang, Li Botao, Chen Jianlin, Yang Fan, Xu Chen, Wang Jun, Lou Xiao, Hu Jiangwei, Chen Hu. Institute of Hematology 307 PLA Hospital, Beijing 100071, China
Corresponding author: Chen Hu, Email: chenhu217@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of patients with III, IV non-Hodgkin lymphoma (NHL), and compared the efficacy between Cy-fractionated to talbody irradiation (fTBI) based conditioning regimen and Maryland, horse flange and mitoxantrone (BMM). **Methods** The clinical data of 47 patients with III, IV NHL after allo-HSCT from November 1998 to May 2014 were collected and retrospectively analyzed. To observe the hematopoietic reconstruction recovery after transplantation, cumulative incidence of acute graft-versus-host-disease (aGVHD) and chronic graft-versus-host-disease (cGVHD), transplantation related mortality (TRM), recurrence rate (RR), disease-free survival (DFS), overall survival (OS). Compare the efficacy of fTBI and BMM conditioning regimen at the same time. **Results** Neutrophils achieving $0.5 \times 10^9/L$ and platelets achieving $50 \times 10^9/L$ on day 17 (range, 10–72) post transplantation. Acute GVHD occurred in 53.19%, among them, grade I–II occurred in 42.55%, grade III–IV occurred in 10.65%, and cGVHD occurred in 21.28%. 21 patients were alive with a median follow up of 9.7 months (0.2–149.1 months). Overall survival (OS) was 73.5%, 49.3%, 40.1% respectively in the

first, third and fifth year in Cy-fTBI group; in BMM group it was 67.8%, 32.9% and 31.4% respectively, and disease-free survival (DFS) was 65.3%, 45.6%, 30.2% respectively in the first, third and fifth year. In Cy-fTBI group, the recurrence rate (RR) and transplantation related mortality (TRM) in the first year were 18.9%, 23.0% respectively, the third year were 19.5%, 38.3% and the fifth year were 35.2%, 39.2%. In BMM group, RR and TRM in the first year were 27.4%, 24.5% respectively, the third year were 38.9%, 46.4% and the fifth year were 39.2%, 48.2%. However, there was no significant difference in the indicator of OS, DFS, RR, TRM in the two groups. **Conclusion** Allo-HSCT could make some III, IV NHL patients achieve long-term disease-free survival, but the TRM was still high relatively. Moreover, compared with the program of BMM conditioning regimen, Cy-fTBI might reduce the TRM and RR, meanwhile, increase the DFS and OS. However, due to the small number cases of two groups, there was no statistical significant difference.

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Recurrence; Refractory; Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation conditioning

非霍奇金淋巴瘤(NHL)的治疗取得了很大进展,但晚期NHL患者仍难以完全缓解(CR)或CR后再复发^[1-3],异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗难治、复发NHL的重要方法^[4],移植预处理方案是HSCT的关键^[5],其目的在于尽可能多地杀伤肿瘤细胞和最大限度地抑制患者的淋巴免疫系统,以利于供者造血干细胞植入^[6]。我们回顾性分析我中心1998年11月至2014年5月进行allo-HSCT治疗的47例Ⅲ、Ⅳ期NHL患者,观察造血重建时间、急性移植物抗宿主病(aGVHD)、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)累积发生率、移植相关死亡(TRM)率、复发率(RR)、无病生存(DFS)率和总体生存(OS)率等,研究allo-HSCT治疗Ⅲ、Ⅳ期NHL的疗效,并比较预处理方案Cy-fTBI(环磷酰胺+分次全身照射)与BMM(白消安、马法兰和米托蒽醌)方案在疗效上的差异。

资料和方法

1. 临床资料:1998年11月至2014年5月在我中心行allo-HSCT的47例NHL(Ⅲ或Ⅳ期)患者,经病理检查确诊为Ⅲ、Ⅳ期NHL,其中男30例,女17例,中位年龄23(12~57)岁,同胞供者29例,无关供者18例。1例曾行自体HSCT(auto-HSCT),移植后复发。临床资料见表1。

2. 预处理方案:所有患者接受的预处理方案根据移植前化疗及放疗方案不同,共有2种:其中28例患者接受Cy-fTBI预处理方案[Cy 120 mg·kg⁻¹·d⁻¹(静脉注射),-4~-3 d;TBI 5 Gy, -2~-1 d]。19例接受BMM预处理方案[白消安 6.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹(静脉注射)或8~12 mg·kg⁻¹·d⁻¹(口服),-4 d;米托蒽醌 50~60 mg·kg⁻¹·m⁻², -3~-2 d;马法兰 140 mg·kg⁻¹·m⁻²(静脉注射)或

表1 47例非霍奇金淋巴瘤患者临床资料

因素	Cy-fTBI组 (28例)	BMM组 (19例)	P值
移植时中位年龄(岁)	25(13~49)	23(12~57)	0.650
患者性别[例数(%)]			0.458
男	19(67.9)	11(57.9)	
女	9(32.1)	8(42.1)	
病理分型[例数(%)]			<0.001
前T淋巴母细胞淋巴瘤	4(14.3)	6(31.6)	
其他T淋巴母细胞淋巴瘤	19(67.9)	7(36.8)	
弥漫大B细胞性淋巴瘤	0	2(10.5)	
其他B淋巴母细胞淋巴瘤	5(17.9)	4(21.1)	
移植前状态[例数(%)]			0.264
CR ₁	14(50.0)	5(26.3)	
≥CR ₂	2(7.1)	3(15.8)	
PR	8(28.6)	5(26.3)	
NR	4(14.3)	6(31.6)	
移植前IPI评分[例数(%)]			0.027
2	15(53.6)	5(26.3)	
3	10(35.7)	14(73.7)	
4	3(10.7)	0	
中位病程(月)	9(2~22)	12.5(3~60)	0.225
HLA相合程度[例数(%)]			0.764
全合	17(60.7)	13(68.4)	
9/10	1(3.6)	2(10.5)	
8/10	6(21.4)	2(10.5)	
7/10	2(7.1)	1(5.3)	
单倍型	2(7.1)	1(5.3)	
供受者性别是否相合[例数(%)]			0.210
相合	14(50.0)	13(68.4)	
不相合	14(50.0)	6(31.6)	
供受者血型是否相合[例数(%)]			0.104
相合	14(50.0)	5(26.3)	
不相合	14(50.0)	14(73.7)	

注:CR₁:首次完全缓解;CR₂:第二次完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;IPI:国际预后指数

160 mg·kg⁻¹·m⁻²(口服), -5 d]。

3. 干细胞动员及采集:供者均在预处理-3 d开始给予G-CSF(日本麒麟啤酒株式会社产品)5~10 μg/kg皮下注射动员,于动员第4天起采集外周血或骨髓造血干细胞,采集1~2 d以获得足够数量细胞。采集的单个核细胞(MNC)中位数8.4(3.67~19.14)×10⁸/kg, CD34⁺细胞中位数3.86(0.8~9.24)×10⁶/kg。

4. GVHD预防方案:同胞全相合及无关全相合供者HSCT采用环孢素(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)+短程甲氨蝶呤(15 mg/m²第1、3天,10 mg/m²第6、11天)预防GVHD;同胞非全相合及无关供者HSCT采用环孢素(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)+短程甲氨蝶呤(15 mg/m²第1、3天,10 mg/m²第6、11天)+CD25单抗+霉酚酸酯。

5. 支持治疗:所有患者于放疗或化疗前均接受5-HT₃受体拮抗剂(盐酸格拉司琼3 mg或盐酸雷莫司琼0.3 mg)止吐治疗。预处理开始给予阿昔洛韦0.25 g每日3次预防性抗病毒治疗,共用21 d;中性粒细胞绝对计数(ANC)<0.5×10⁹/L时,开始给予预防性抗细菌及抗真菌治疗至血象恢复。HGB<80 g/L及PLT<20×10⁹/L,给予辐照去白细胞悬浮红细胞及辐照去白细胞和血小板输注支持治疗,纠正贫血及预防出血。此外,给予低分子肝素钙皮下注射、前列腺素静脉滴注及熊去氧胆酸口服预防肝静脉闭塞病,并给予保肝、护心、保肾及水化治疗,如患者不能进食,给予静脉营养支持治疗。

6. 移植后观察指标:所有患者均于移植后1、2、3个月复查骨髓形态及植入证据的基因分析,并复查胸部CT、浅表淋巴结彩超及腹部彩超或行PET-CT检查明确有无残留病灶。并于移植后6、12、24个月及5年常规复查,检查同前。移植后与移植相关的死亡事件发生均归为TRM。

7. 疗效评价及随访:采用门诊复查和电话随访的方式进行,随访时间截至2014年9月1日。移植前疗效按WHO 2008标准进行评价,包括CR、部分缓解及未缓解。OS定义为确诊至患者死亡或随访终点;DFS定义为获得CR至复发、患者死亡或随访终点。

8. 统计学处理:所有资料采用SPSS21.0软件进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法分析OS率、累积RR、DFS率、TRM率,率的比较及估算用Log-rank检验。计数资料的比较用卡方检验。P<0.05认为差异有统计学意义。

结 果

1. 造血重建:移植后47例患者ANC≥0.5×10⁹/L和PLT≥50×10⁹/L的中位时间分别为17(10~72)d和27(5~98)d。其中,28例Cy-ftBI组回输的CD34⁺细胞中位数为4.32(0.80~8.85)×10⁶/kg,allo-HSCT后ANC≥0.5×10⁹/L中位时间为16(10~38)d,PLT≥50×10⁹/L中位时间为18(13~98)d;19例BMM组CD34⁺细胞中位数为3.00(1.71~9.24)×10⁶/kg,allo-HSCT后ANC≥0.5×10⁹/L中位时间为20(10~72)d,PLT≥50×10⁹/L中位时间为20(5~90)d。allo-HSCT后,Cy-ftBI组中性粒细胞及血小板重建时间均高于BMM组,但差异均无统计学意义(P值均>0.05)。

2. GVHD:aGVHD 25例(53.19%),I~II度20例(42.55%),III~IV度5例(10.64%);cGVHD 10例(21.28%),3例为aGVHD转化的cGVHD,其中局限型4例,广泛型6例。CY-ftBI组14例(50%)发生aGVHD,I~II度10例(35.71%),III度1例(3.57%),IV度3例(10.71%);cGVHD 6例(21.43%),3例为aGVHD转化的cGVHD,其中局限型3例,广泛型3例。19例BMM组11例(57.89%)发生aGVHD,I~II度10例(52.63%),III度1例(5.26%),IV度0例;cGVHD 4例(21.05%),其中局限型1例,广泛型3例。

3. 总体生存率:中位随访9.7(0.2~149.1)个月,47例患者中21例生存。1、3、5年OS率分别为47.72%、37.41%和36.17%。

4. 移植前CR_i与非CR_i对疾病治疗的影响:19例患者allo-HSCT前达到CR_i状态,28例allo-HSCT前未达到CR_i状态。CR_i组1、3、5年OS率分别为88.3%、74.5%和68.2%,DFS率分别为87.1%、68.7%和65.2%,RR和TRM率分别为17.2%和19.2%;非CR_i组1、3、5年OS率分别为29.3%、17.5%和16.2%,DFS率分别为27.1%、16.7%和15.6%,RR和TRM率分别为58.2%和61.8%。经Log-rank检验,两组比较差异有统计学意义(P值均<0.01)。

5. Cy-ftBI组和BMM组OS和DFS率: Cy-ftBI组1、3、5年OS率分别为73.5%、49.3%、40.1%,DFS率分别为71.4%、45.6%、39.3%;BMM组1、3、5年OS率分别为67.8%、32.9%、31.4%,DFS率分别为65.3%、31.1%、30.2%,经Log-rank检验,两组差异无统计学意义(P>0.05)。

6. Cy-ftBI组和BMM组RR和TRM率: Cy-ftBI组1、3、5年RR分别为18.9%、19.5%、35.2%,

TRM 率分别为 23.0%、38.3%、39.2%；BMM 组 1、3、5 年 RR 分别为 27.4%、38.9%、39.2%，TRM 率分别为 24.5%、46.4%、48.2%，经 Log-rank 检验，两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

NHL 是一种恶性程度较高的淋巴瘤，近年来的发病率日益升高，在全球恶性肿瘤发病排名中已上升至第 6 位^[1,7]。目前晚期 NHL 常规治疗大多采用大剂量化疗及 auto-HSCT 作为首选治疗方案^[8-9]，但是大剂量化疗及 auto-HSCT 后复发或疾病进展仍是困扰 NHL 治疗的难题，且一旦复发或疾病进展，往往预后很差。allo-HSCT 被认为是可能提高难治性 NHL 治愈率的治疗方法，Satwani 等^[10]不仅报道 auto-HSCT 在难治复发性 NHL 的治疗中取得了较好疗效，还发现 allo-HSCT 对于 auto-HSCT 后复发的 NHL 患者是一种有效的挽救性治疗手段。

Ⅲ、Ⅳ期 NHL 患者如果化疗后反复复发或 auto-HSCT 后复发，传统治疗方法通常不能达到持续缓解，并且有效治疗手段不多，因此研究治疗Ⅲ、Ⅳ期特别是复发 NHL 的有效方法至关重要。allo-HSCT 在血液系统恶性肿瘤的治疗中占有重要地位，并取得了良好疗效^[11]，是目前可能提高 NHL 患者生存率的重要治疗手段^[12]。本研究结果提示 allo-HSCT 是治疗晚期 NHL 的有效手段，部分Ⅲ、Ⅳ期 NHL 患者可获得长期 DFS。有研究显示，allo-HSCT 前患者处于 CR 状态，移植治疗效果更好^[13-14]，本研究结果显示移植前 CR_i 状态的患者组 1、3、5 年的 OS、DFS 率均明显高于移植前未 CR_i 状态的患者组，其预后指标与是否获得 CR_i 明显相关，移植前达到 CR_i 的患者，其长期 DFS 明显增高。

移植预处理方案在 allo-HSCT 的治疗中扮演着重要角色，Cy-fTBI 方案^[15]以及 BMM 方案^[16-17]都是有效的 HSCT 预处理方案。本研究我们对 47 例复发难治的Ⅲ、Ⅳ期 NHL 患者行 allo-HSCT，并分析了这两种预处理方案及移植前状态在 RR、OS、DFS 率等方面的差异。虽然含 TBI 的预处理方案提高了患者长期生存率，可能与淋巴瘤对放疗较敏感、残留淋巴瘤细胞清除更彻底有关^[18-19]，但是 Cy-fTBI 方案与 BMM 方案相比 TRM 率、RR 及长期生存率差异并无统计学意义。

参 考 文 献

[1] Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. Non-Hodgkin's

lymphoma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(5):484-560.

- [2] Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, et al. Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium- 90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B- cell lymphoma: results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial[J]. Haematologica, 2014, 99(3):505-510.
- [3] Cote GM, Hochberg EP, Muzikansky A, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (TBC) conditioning in patients with CNS involvement by non-Hodgkin lymphoma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(1):76-83.
- [4] Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, et al. Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(2):392-394.
- [5] Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Combination of fludarabine, half-dose cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin is an effective conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2014, 99(3):311-317.
- [6] Porrata LF, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Interleukin-15 affects patient survival through natural killer cell recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphomas [J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010:914945.
- [7] Kim JW, Kim BS, Bang SM, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2011, 90(12):1409-1418.
- [8] Zhang C, Chen XH, Gao L, et al. High-dose methotrexate in the mobilization of hematopoietic stem cells for patients with non-Hodgkin's lymphoma: a twelve-year study in a single center[J]. Transfusion, 2014, 54(5):1251-1255.
- [9] Bensinger W, Dipersio JF, Mccarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(3):181-195.
- [10] Satwani P, Jin Z, Martin PL, et al. Sequential myeloablative autologous stem cell transplantation and reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and feasible in children, adolescents and young adults with poor-risk refractory or recurrent Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma [J]. Leukemia, 2015, 29(2):448-455.
- [11] Peniket AJ, Ruiz DEM, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(8):667-678.
- [12] Schmitt M, Trensche R, Sayer HG, et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or

- relapsed non-Hodgkin lymphoma[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(5):773-782.
- [13] Kumar L, Ganessan P, Ghosh I, et al. Autologous blood stem cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: complications and outcome[J]. Natl Med J India, 2010, 23(6): 330-335.
- [14] Sheppard D, Bredeson C, Allan D, et al. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(8): 1191-1203.
- [15] Gavriilidis P, Christoforidou B, Michalopoulou I, et al. Primary ileocaecal B- cell non- Hodgkin lymphoma (NHL): a rare underlying cause of right iliac fossa pain[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013.
- [16] Gil L, Poplawski D, Mol A, et al. Neutropenic enterocolitis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome[J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(1):1-7.
- [17] Shepherd JD, Hoar DI, Keown PA, et al. Successful paternity of twins following bone marrow transplantation with busulfan, melphalan and cyclophosphamide conditioning [J]. Bone Marrow Transplant, 1996, 17(3):461-462.
- [18] Marosevic G, Osmic H, Fazlic S, et al. Application of conformal radiotherapy in treatment of non- Hodgkin head and neck lymphoma[J]. Acta Med Acad, 2012, 41(2):221-222.
- [19] Fakhrian K, Klemm S, Keller U, et al. Radiotherapy in stage I-III follicular non-Hodgkin lymphoma. Retrospective analysis of a series of 50 patients[J]. Strahlenther Onkol, 2012, 188(6): 464-470.
- (收稿日期:2015-05-05)
(本文编辑:董文革)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

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