

国内吡柔比星与阿霉素为主的化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效与安全性的Meta分析

李 慧 王晓冬 王春森

四川省医学科学院·四川省人民医院血液科(成都 610072)

摘要 目的 系统评价国内以吡柔比星(THP)为主的化疗方案与以阿霉素(ADM)为主的化疗方案比较治疗非霍奇金淋巴瘤的有效性与安全性。方法 计算机检索PubMed、CNKI、CBM、VIP和WanFang Data,查找THP和ADM比较治疗NHL的随机对照试验(RCT)。检索时限均为1989年1月至2012年9月,并手工检索所有纳入文献的参考文献。由2位评价员根据纳入和排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后,采用RevMan 5.0软件进行Meta分析。结果 最终纳入15个RCT,共1659例患者。Meta分析结果显示:①在总有效率方面,以THP为主的CTOP方案(C:环磷酰胺,T:吡柔比星,O:长春新碱,P:泼尼松)明显高于以ADM为主的CHOP方案(C:环磷酰胺,H:阿霉素,O:长春新碱,P:泼尼松),其差异有统计学意义[OR=1.07, 95%CI (1.02, 1.12), $P=0.006$]。②在安全性方面,以THP为主的CTOP方案在心脏、胃肠道、肝功损害等方面的副作用明显少于以ADM为主的CHOP方案,其差异均有统计学意义[心脏:OR=0.42, 95%CI (0.30, 0.57), $P<0.000\ 01$;胃肠道:OR=0.69, 95%CI (0.56, 0.85), $P=0.000\ 5$;OR=0.69, 95%CI (0.48, 1.00), $P=0.05$],但两种化疗方案在骨髓抑制方面差异均无统计学意义[血红蛋白减少:OR=0.83, 95%CI (0.61, 1.14), $P=0.25$;白细胞减少:OR=0.85, 95%CI (0.68, 1.07), $P=0.17$;血小板减少:OR=0.99, 95%CI (0.70, 1.39), $P=0.95$]。结论 目前国内研究结果表明,与以ADM为主的CHOP方案相比,以THP为主的CTOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的总有效率更高,且副作用更小。受纳入研究质量和数量限制,上述结论尚需开展更多高质量、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

关键词 吡柔比星;阿霉素;非霍奇金淋巴瘤;随机对照试验;Meta分析;系统评价

Effectiveness and Safety of Chemotherapy Regimens Represented by Pirarubicin versus Adriamycin Hydrochloride for Non-Hodgkin Lymphoma in Mainland China: A Meta-Analysis

LI Hui, WANG Xiao-dong, WANG Chun-sen

Department of Hematology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Abstract Objective To evaluate the effectiveness and safety of chemotherapy regimens represented by pirarubicin (THP) vs. adriamycin hydrochloride (ADM) for non-Hodgkin lymphoma (NHL) in mainland China. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) about THP vs. ADM for treating NHL were collected in the databases such as CNKI, CBM, VIP and WanFang Data, and the references of the included studies were also retrieved manually, with the retrieval time from January 1989 to September 2012. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened articles, extracted data, and assessed the methodological quality of the included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.0 software. **Results** A total of 15 RCTs involving 1 659 patients were included. The results of meta-analysis showed that: a) As for the total effective rate, the CTOP (C: cyclophosphamide, T: pirarubicin, O: vincristine, P: prednison) regimen was superior to the CHOP (C: cyclophosphamide H: adriamycin hydrochloride, O: vincristine, P: prednison) regimen with a significant difference (OR=1.07, 95%CI 1.02 to 1.12, $P=0.006$); and b) As for the safety, there were significant differences between the two groups in the incidence of cardiac toxicity (OR=0.42, 95%CI 0.30 to 0.57, $P<0.000\ 01$), gastrointestinal tract response (OR=0.69, 95%CI 0.56 to 0.85, $P=0.000\ 5$) and liver damage (OR=0.69, 95%CI 0.48 to 1.00, $P=0.05$). But no significant differences were found between the two groups in the incidence of myelo-suppression: the decreased hemoglobin (OR=0.83, 95%CI 0.61 to 1.14, $P=0.25$), leucopenia (OR=0.85, 95%CI 0.68 to 1.07, $P=0.17$), and thrombocytopenia (OR=0.99, 95%CI 0.70 to 1.39, $P=0.95$). **Conclusion** Based on the domestic evidences at current and compared with CHOP regimen represented by ADM, CTOP regimen represented by THP for treating NHL

DOI: 10.7507/1672-2531.20130031

基金项目:四川省卫生厅资助项目(编号:303.005.002.280.040)

作者简介:李慧,女(1975年~),副主任医师,博士研究生在读。Email: lihui606606@163.com

shows a higher total effective rate and less side effects. However, more high quality, large sample and double blind RCTs are required to prove this conclusion for the quality and quantity limitation of the included studies.

Key words Pirarubicin; Adriamycin hydrochloride; Non-Hodgkin lymphoma; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Systematic review

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是一组具有多种形态特征、免疫表型、生物学特征的淋巴系统恶性肿瘤。NHL 的早期症状主要以淋巴结肿大以及结外淋巴组织增生和肿块为主, 晚期可发生骨髓浸润, 预后差, 治疗难度较大^[1]。其临床治疗的一线方案为阿霉素 (ADM) 为主的 CHOP 方案 [环磷酰胺、ADM、长春新碱和泼尼松], 但 ADM 的心脏毒性累积作用制约了 CHOP 方案的临床应用。随着 CHOP 方案用药剂量的累积, 慢性充血性心力衰竭发生率显著增高, 尤其对老年患者, 会引起明显的心脏毒性和骨髓抑制, 病死率较高。为寻找更加安全、有效的治疗措施, 许多研究者采用新一代的蒽环类药物吡柔比星 (THP), 即吡喃阿霉素代替 ADM 治疗, 希望增加其抗肿瘤疗效而减少相关副作用, 结果显示 THP 的疗效和安全性均优于 ADM^[2,3], 但亦有研究结果显示两种药物治疗 NHL 的疗效并无显著差异^[4,5]。为给临床应用提供更可靠的证据, 本研究采用系统评价方法对国内发表的随机对照试验 (RCT) 进行评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机和半随机对照试验, 无论是否采用盲法及有无失访。文种不限。

1.1.2 研究对象 确诊为初治或复发的难治性 NHL 患者。

1.1.3 干预措施 试验组给予以 THP 为主的 CTOP 方案, 对照组给予以 ADM 为主的 CHOP 方案。对采用多组干预措施构成的临床试验, 仅提取相关干预措施的数据。

1.1.4 结局指标 疗效评价依据采用 WHO 实体瘤疗效判定标准^[6] [即完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。CR+PR 为有效 (RR)]。安全性评价参照 WHO 抗癌药物毒性分级标准判定^[7]。该标准对药物不良反应进行 0~IV 级分级 (0 级为正常; I 级: 轻度毒性; II 级: 中度毒性; III 级: 重度毒性; IV 级: 威胁生命或不能活动的毒性)。但因每一级涉及的病例数少, 故只要发生 I~IV 级不良反应, 均一并归于不良反应。

1.1.5 排除标准 排除重复发表的研究。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data, 查找 THP 和 ADM 比较治疗 NHL 的随机和半随机对照试验。检索时限均为 1989 年 1 月至 2012 年 9 月, 并手工检索所有纳入文献的参考文献。检索词包括“非霍奇金淋巴瘤、吡柔比星、阿霉素、随机对照”。以 WanFang Data 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 资料提取

由 2 位评价员根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧讨论解决或由第三人协助裁定。提取内容包括第一作者、发表年份、具体病症、干预措施、疗程以及临床疗效等。

1.4 方法学质量评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 (5.1.0 版)^[8] 中的 RCT 偏倚风险评价标准评价纳入研究的方法学质量。评价内容包括: ① 随机分配方法是否正确; ② 分配隐藏; ③ 是否采用盲法; ④ 结果数据的完整性; ⑤ 无选择性报告研究结果; ⑥ 有无其他偏倚来源。针对上述 6 条采用“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚) 和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定) 的评价。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 版软件进行 Meta 分析。疗效效应量采用区间估计和假

框 1 万方数据库检索策略

- #1 淋巴瘤
- #2 淋巴系统恶性肿瘤
- #3 非霍奇金淋巴瘤
- #4 淋巴系统非霍奇金淋巴瘤
- #5 随机对照
- #6 ADM
- #7 THP
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #9 #6 AND #7
- #10 #5 AND #8 AND #9

设检验, 计数资料采用比值比 (OR) 表示, 并报道其 95%CI; 假设检验采用 Z 检验, 用 Z 值和 P 值表示, 当 $P \leq 0.05$ 时表示两组差异有统计学意义, 区间估计和假设检验结果均采用森林图呈现。首先对纳入研究进行异质性检验, 当 $P < 0.10$ 时 (由于齐性检验的检验效能较低, 故通常将检验水准定为 $\alpha = 0.10$ ^[9]) 可认为差异有统计学意义。同时采用 I^2 对异质性进行定量分析, $I^2 < 25\%$ 为低度异质性, $25\% \leq I^2 \leq 50\%$ 为中度异质性, $I^2 > 50\%$ 为高度异质性。若各研究结果间无统计学异质性 ($P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性 ($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$), 则分析异质性产生的原因。当异质性来源无法用临床异质性和方法学异质性解释时, 则采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初检出文献 530 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 15 个 RCT^[2-5,10-20], 共 1 659 例 NHL 患者, 其中试验组 849 例, 对照组 810 例。文献筛选流程及结果见图 1, 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

所有纳入研究均报告了患者的基线情况, 结果数据完整, 但均未详细描述随机、盲法及失访, 均未描述分配隐藏情况, 总体评价较低下 (表 2)。

2.3 疗效及安全性评价

2.3.1 总有效率 所有纳入研究均报道了总有效率 (CR+PR)。各研究结果间无统计学异质性

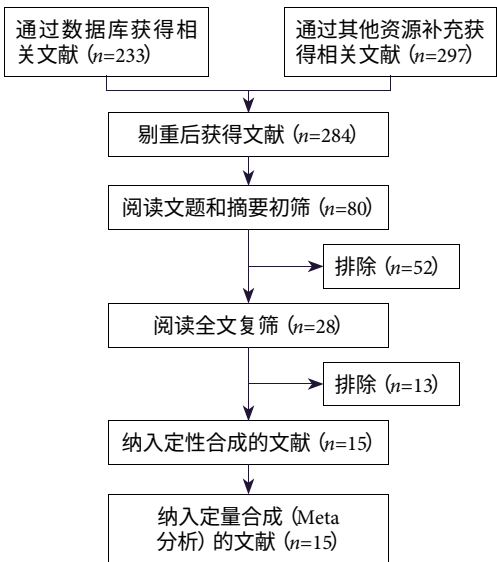


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	性别 (男 / 女, 例)		中位年龄 (岁)		分期 (I / II / III / IV, 例)		干预措施		疗程 (月)
	T	C	T	C	T	C	T	C	
张玉生 2010 ^[2]	21/10	19/10	68.3	68.1	5/13/9/4	5/12/10/3	CTOP	CHOP	每 3 周重复 1 次
林晓燕 2012 ^[3]	54/40	54/40	69 (60 ~ 78)	69 (60 ~ 78)	12/52/18/12		CTOP	CHOP	4 周后
胡正操 2011 ^[4]	38/20	38/20	40.5 (20 ~ 76)	40.5 (20 ~ 76)	4/10/25/19		CTOP	CHOP	每 3 周为 1 疗程, 至少 4 疗程
陈小林 2006 ^[5]	32/19	26/17	38 (15 ~ 81)	41 (18 ~ 83)	0/10/32/9	0/8/28/7	CTOP	CHOP	完成 2 疗程后第 4 周
闫铁鹏 2010 ^[10]	14/9	12/10	69 (62 ~ 76)	68 (64 ~ 75)	4/7/8/4	3/8/7/4	CTOP	CHOP	每 3 周为 1 疗程, 至少 3 疗程
高建湘 1999 ^[11]	21/9	23/7	44	31	12/9/6/3	8/7/7/8	CTOP	CHOP	至少用药 2 周期
崔钊 2003 ^[12]	8/5	9/5	66 (60 ~ 75)	65 (60 ~ 78)	5/8*	5/9*	CTOP	CHOP	每 3 ~ 5 周重复 1 次, 至少 3 疗程
刘汉锋 2001 ^[13]	25/17	26/14	67 (60 ~ 75)	36 (25 ~ 50)	0/6/25/11	0/4/	CTOP	CHOP	3 周为 1 疗程
许丹丹 2011 ^[14]	-	-	51 (17 ~ 71)	48 (19 ~ 69)	2/5/10/6	3/6/13/4	CTOP	CHOP	4 疗程
徐聪琴 2009 ^[15]	37/28	42/21	66.5 (61 ~ 82)	69.8 (63 ~ 80)	14/31/16/4	10/26/19/8	CTOP	CHOP	每 3 周重复 1 次, 3 ~ 6 周期
张敬东 2009 ^[16]	69/47	69/47	63.8	63.8		68/35/13*	CTOP	CHOP	2 ~ 3 周为 1 疗程, 至少 6 疗程
童浩 2008 ^[17]	40/24	40/24	70 (60 ~ 81)	70 (60 ~ 81)		10/18/26/10	CTOP	CHOP	4 疗程
秦玲 2008 ^[18]	-	-	63 (18-69)	63 (18-69)	14/31/16/4	10/26/19/8	CTOP	CHOP	3 ~ 6 周期
王彦艳 2010 ^[19]	70/59	37/30	-	-	18/36/29/46	10/18/16/23	CTOP	CHOP	6 ~ 8 周期
Zhai 2010 ^[20]	126/79	173/81	-	-	117/88*	156/97*	CTOP	CHOP	3 ~ 10 周期

T: 试验组; C: 对照组; *: I 和 II / III 和 IV; #: I 和 II / III / IV

($P=0.85$, $I^2=0\%$)，故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组总有效率差异有统计学意义 [$OR=1.07$, 95%CI (1.02, 1.12), $P=0.006$] (图 2)。

2.3.2 不良反应 两组在治疗后均出现过不同程度的胃肠道反应、心电图异常、肝功损害、骨髓抑制及脱发等不良反应，具体情况见表 3 和表 4。

3 讨论

ADM 是传统的蒽环类药物，心脏毒副作用较明显，其累积心脏毒性是制约 CHOP 方案临床应用的重要因素。随着用药累积剂量的增加，各种心律失常和心肌缺血发生率显著增高。标准剂量强度的 CHOP 方案，均可能引起明显的心脏毒性和骨髓抑制，因此非常有必要寻找一种与 CHOP 经典方案疗效相当且心脏毒性较小的蒽环类药物。THP 亦称吡喃阿霉素，1979 年日本学者梅泽滨夫等研制出的

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	是否采用盲法	分配隐藏	结果数据完整性	有无选择性报告研究结果	有无其他偏倚来源
张玉生 2010 ^[2]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
林晓燕 2012 ^[3]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
胡正操 2011 ^[4]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
陈小林 2006 ^[5]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
闫铁鹏 2010 ^[10]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
高建湘 1999 ^[11]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
崔钊 2003 ^[12]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
刘汉锋 2001 ^[13]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
许丹丹 2011 ^[14]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
徐聪琴 2009 ^[15]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
张敬东 2009 ^[16]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
童浩 2008 ^[17]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
秦玲 2008 ^[18]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	有
王彦艳 2010 ^[19]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	无
Zhai 2010 ^[20]	提及随机，但具体方法不清楚	不清楚	不清楚	是	无	无

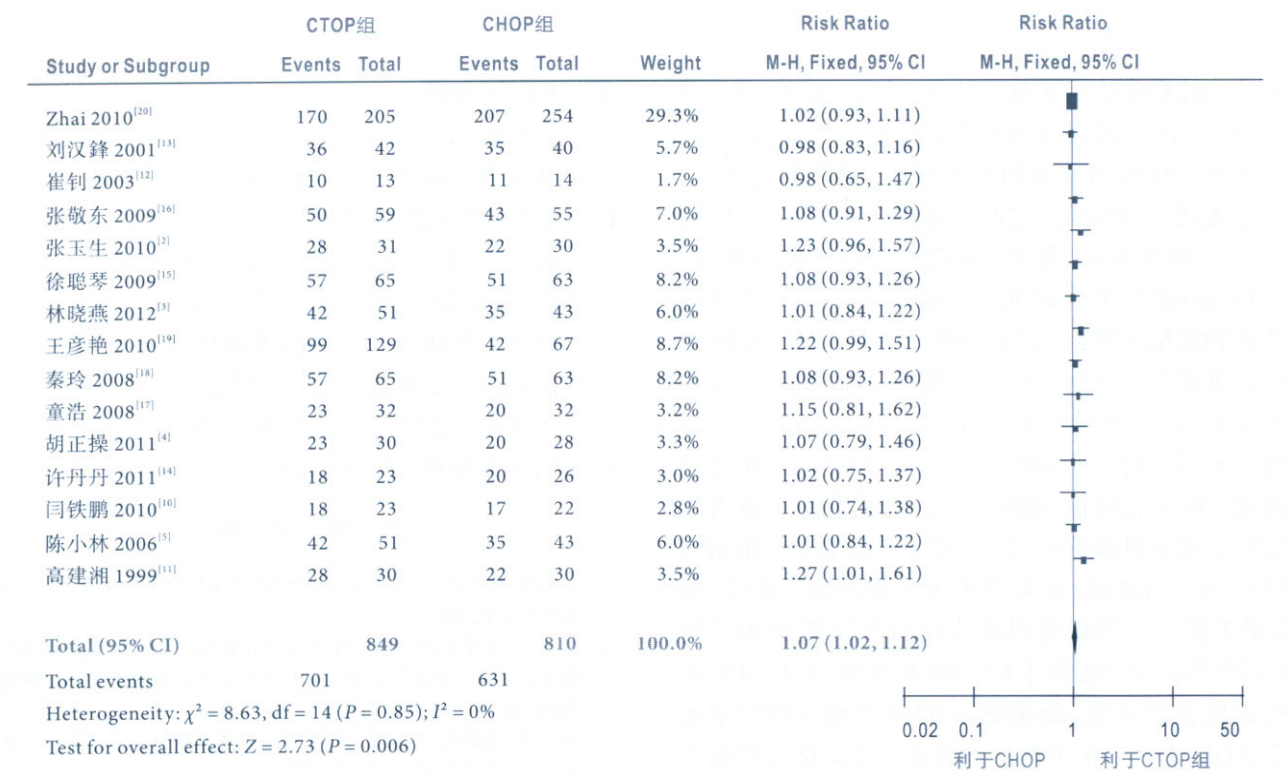


图 2 CTOP 方案与 CHOP 方案治疗 NHL 总有效率比较的 Meta 分析

表 3 纳入研究的不良反应情况 (例)

纳入研究	胃肠道反应 (T/C)	骨髓抑制 (T/C)			心脏病变 (T/C)	肝功损害 (T/C)
		Hb ↓	WBC ↓	PLt ↓		
张玉生 2010 ^[2]	2/3	2/4	—	2/2	1/3	2/3
林晓燕 2012 ^[3]	26/29	—	38/32	7/5	3/8	4/3
胡正操 2011 ^[4]	16/19	3/3	6/6	2/3	2/5	—
陈小林 2006 ^[5]	29/26	—	38/32	7/5	3/8	4/3
闫铁鹏 2010 ^[10]	14/13	—	15/16	2/2	1/4	2/2
高建湘 1999 ^[11]	16/31	6/9	12/16	7/9	2/8	1/2
崔钊 2003 ^[12]	5/7	—	6/6	0/2	0/2	0/0
刘汉锋 2001 ^[13]	27/38	12/12	42/40	17/16	3/7	3/7
许丹丹 2011 ^[14]	13/15	1/1	5/5	6/8	2/8	3/4
徐聪琴 2009 ^[15]	35/38	3/2	31/39	2/3	1/9	3/4
张敬东 2009 ^[16]	35/37	6/6	6/6	6/6	5/9	3/3
童浩 2008 ^[17]	—	2/2	5/6	2/2	1/5	—
秦玲 2008 ^[18]	35/38	3/2	31/39	2/3	1/9	3/4
王彦艳 2010 ^[19]	49/26	—	81/37	5/6	6/4	5/3
Zhai 2010 ^[20]	106/160	75/105	149/191	25/27	31/51	22/41

T : 试验组 ; C : 对照组

表 4 两种化疗方案治疗 NHL 不良反应情况比较的 Meta 分析

不良反应	OR (95%CI)	P 值
心脏损害	0.42 (0.30, 0.57)	<0.000 01
胃肠道损害	0.69 (0.56, 0.85)	0.000 5
骨髓抑制		
HB ↓	0.83 (0.61, 1.14)	0.25
WBC ↓	0.85 (0.68, 1.07)	0.17
PLt ↓	0.99 (0.70, 1.39)	0.95
肝脏功能损害	0.69 (0.48, 1.00)	0.05

半合成抗肿瘤抗生素吡柔比星^[21], 是 ADM 的四氢吡喃衍生物, 即在 ADM 的 4' 位加上四氢吡喃基, 由于化学结构和立体构型的改变, 其脂溶性增加, 能迅速通过细胞膜, 它通过直接嵌入 DNA 双链间和 (或) 抑制 DNA 聚合, 具有明显的抗肿瘤作用, 是新型的蒽环类广谱抗癌药物^[22,23], 且与其他蒽环类药物无交叉耐药。已有研究结果显示^[24], THP 急性心脏毒性是 ADM 的 1/7, 慢性心脏毒性为 ADM 的 1/4。THP 累计达到 900 ~ 1 100 mg/m² 才会显现临床可见的心脏毒性, 远高于 ADM 的心脏毒性浓度, 可大大降低 NHL 患者, 尤其是老年患者的各种心脏不良反应的发生。对于年轻患者, 采用以 THP 为主的方案, 可耐受更加密集的强烈化疗 (每 2 周 1 次)^[25]。本研究通过比较国内以 THP 为主的 CTOP 与以 ADM 为主的 CHOP 方案治疗 NHL 的疗效性和安全性, 结果显示 THP 方案不但疗效优于 ADM 方案, 在不良反应方面, 尤其是心脏损害方面, THP 明显具有优势, 心脏损害大为降低。通

过检索 PubMed 数据库, 目前国内外尚缺乏 CTOP 和 CHOP 方案比较的 Meta 分析, 本研究结果正好填补了这一空白, 对 NHL 的临床治疗具有一定的参考价值。

还应指出的是, 本 Meta 分析也存在以下局限性: ① 除 2 个研究^[19,20] 外, 其余纳入研究均为小样本随机对照研究, 因此总体方法学质量低下, 存在选择偏倚、实施偏倚及测量偏倚的可能性较大; ② 各纳入研究在疗程、具体治疗措施方面存在一定差异, 因此使各研究结果间存在一定的临床异质性, 有可能影响综合分析结果; ③ 纳入研究均为已发表的中文文献, 缺乏灰色文献, 即非公开出版物, 因此可能存在文献的选择偏倚及发表偏倚。

综上所述, 治疗 NHL, 以 THP 为主的 CTOP 方案较以 ADM 为主的 CHOP 方案更具有有效性, 且心脏损害、胃肠道、肝损害等副作用小于阿霉素, 尤其是减少了心脏毒副作用。但受纳入研究质量和数量限制, 上述结论尚需开展更多高质量、大样本的随机双盲对照试验加以验证。

参 考 文 献

1 王彦艳, 沈志祥. 非霍奇金侵袭性B细胞淋巴瘤治疗进展. 实用医院临床杂志, 2007, 4(6): 4-5.
2 张玉生. 吡柔比星为主的联合化疗方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤临床研究干扰素加AVP方案与单纯AVP方案治疗多发性骨髓瘤的疗效比较. 中国医药导报, 2010, 7(4): 8-9.
3 林晓燕, 郭学凤, 李凤菊, 等. 吡柔比星为主联合化疗方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤临床分析. 当代医学, 2012, 18(2): 140-141.
4 胡正操, 李永杰, 曾宪亮. 吡柔比星与阿霉素为主的方案治疗非霍

- 奇金淋巴瘤30例疗效比较. 医学临床研究, 2011, 28(7): 1258-1262.
- 5 陈小林, 赖应昌, 冯秀娟. 吡柔比星治疗非霍奇金淋巴瘤(附51例报告). 医学新知杂志, 2006, 16(6): 369-370.
- 6 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 2版. 北京: 科学出版社, 1998: 342-359.
- 7 孙燕, 王少章, 刘丽影, 等. 临床肿瘤内科手册. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 59.
- 8 Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochranehandbook.org.
- 9 倪宗赞. 医学统计学. 北京: 高等教育出版社, 2003: 241-251.
- 10 闫轶鹏. 吡柔比星为主联合化疗方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤. 中国临床实用医学. 2010, 4(2): 151-152.
- 11 高建湘, 周定, 王平辉, 等. 吡柔比星与阿霉素治疗非何杰金氏淋巴瘤的效果比较. 中国肿瘤临床与研究, 1999, 6(6): 63-64.
- 12 崔钊, 刘小琴. 吡柔比星与阿霉素治疗非霍奇金淋巴瘤的对比观察. 肿瘤研究与临床, 2003, 15(1): 59-60.
- 13 刘汉锋. 化疗辅助吡柔比星治疗老年人恶性淋巴瘤临床疗效观察. 中国肿瘤临床, 2001 28(2): 121-122.
- 14 许丹丹, 吴燕明, 丁后明. 以吡柔比星为主联合化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床观察. 吉林医学, 2011, 32(35): 7484-7485.
- 15 徐聪琴, 陈善, 郑翠苹. 以吡柔比星为主联合化疗方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤的临床观察. 现代实用医学, 2009, 2(5): 492-493.
- 16 张敬东, 谢鹏鸿, 刘旭梅. 吡柔比星为主联合治疗老年非霍奇金淋巴瘤临床观察. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(5): 426-427.
- 17 童浩, 王继生, 秦健秀. CTOP与CHOP方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤的临床对照研究. 临床血液学杂志, 2008, 21(7): 379-380.
- 18 秦玲, 张华, 王朝刚, 等. 以吡柔比星为主联合化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床观察. 白血病·淋巴瘤, 2008, 17(5): 381-382.
- 19 王彦艳, 张晋林, 王椿, 等. CTOP与CHOP方案治疗初治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者疗效分析. 中华血液学杂志, 2010, 31(10): 649-653.
- 20 Zhai LZ, Guo CC, Cao YB, *et al.* Long-term results of pirarubicin versus doxorubicin in combination chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: single center, 15-year experience. *Int J Hematol*, 2010, 91(1): 78-86.
- 21 王英娟, 慕振家, 孙晓琳, 等. 42例非霍奇金淋巴瘤性白血病临床分析. 临床荟萃. 2007, 22(22): 1637-1638.
- 22 吴晓雄, 曹永彬, 刘周阳, 等. 伊立替康联合米托恩酞治疗难治/复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察. 临床血液学杂志, 2009, 22(4): 366-367.
- 23 贾彦焘, 贾英杰, 赵成, 等. 吡柔比星联合化疗治疗晚期肿瘤37例临床观察. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(1): 36.
- 24 佐藤靖. 吡柔比星在T细胞淋巴瘤中的内吞作用和杀细胞作用. 新药临床, 1999, 48(3): 327.
- 25 Tsurumi H, Yamada T, Sawada M, *et al.* Biweekly CHOP or THP-COP regimens in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A comparison of doxorubicin and pirarubicin: a randomized phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(2): 107-113.

收稿日期: 2012-05-25 修回日期: 2012-11-18
本文编辑: 蒋茜, 杜亮