

# 利妥昔单抗治疗淋巴造血系统肿瘤的临床研究进展

刘卫平\*, 宋玉琴, 郑文, 朱军<sup>#</sup>(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

中图分类号 R730.5;R733.4;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2683-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.32

**摘要** 目的:为临床合理应用利妥昔单抗提供参考。方法:收集国内、外关于利妥昔单抗用于治疗淋巴造血系统肿瘤的临床研究文献,进行归纳和综述。结果:利妥昔单抗治疗滤泡性淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤的有效率高、耐受性好,也可用于治疗慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、Castleman病等其他类型的淋巴造血系统肿瘤。结论:利妥昔单抗不但为淋巴造血系统肿瘤患者带来了很好的临床获益,而且安全性较好,但是仍然需要开展大样本、多中心、随机对照临床试验进一步证实,以获得更充分的循证医学证据。

**关键词** 利妥昔单抗;淋巴造血系统肿瘤;治疗;临床研究进展

利妥昔单抗是针对B淋巴细胞表面CD20抗原的单克隆抗体,是第一个用于治疗淋巴瘤的单克隆抗体。利妥昔单抗治疗滤泡性淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤的有效率高、耐受性好,为患者带来了很大的临床获益,且其近年来也逐渐用于治疗慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、Castleman病等类型的淋巴造血系统肿瘤,并获得了较好的疗效。利妥昔单抗的临床应用为治疗淋巴造血系统肿瘤提供了新的方法,是肿瘤内科治疗史上一个重要的里程碑。本文就利妥昔单抗治疗淋巴造血系统肿瘤的临床研究进行综述,以期临床合理应用利妥昔单抗提供参考。

## 1 滤泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma, FL)

利妥昔单抗诱导治疗可以使FL患者得到更好的缓解率和更佳的生活质量,而且利妥昔单抗维持治疗也可为患者带来临床获益。

Marcus R等<sup>[1]</sup>开展的Ⅲ期随机对照临床研究纳入321例初

治Ⅲ~Ⅳ期FL患者,随机分入R-CVP组(利妥昔单抗联合环磷酰胺+长春新碱+强的松方案,162例)和CVP组(159例)。中位随访53个月,两组的总有效率分别为81%和57%,完全缓解(Complete remission, CR)率分别为41%和10%,中位至进展时间(Time to progression, TTP)分别为34个月和15个月,4年总生存率(Overall survival, OS)分别为83%和77%。进一步研究显示,R-CVP组比CVP组不但未增加毒副作用,而且提高了患者的生存质量<sup>[2]</sup>。

PRIMA随机Ⅲ期临床试验<sup>[3]</sup>提示,初治FL患者在免疫化疗后进行利妥昔单抗维持治疗能显著改善无进展生存率(Progression-free survival, PFS),且不增加毒性反应。该研究纳入1 217例FL患者,诱导治疗后获得CR或部分缓解(Partial remission, PR)的患者随机分成利妥昔单抗维持治疗组和观察组。中位随访25个月,两组的PFS分别为82%和66%,Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生率分别为22%和16%。

临床药学开展是医院发展不可缺少的组成部分,基层医疗卫生机构由于受医疗设备差、药学人员素质偏低等多方面因素的影响,要想得到很好的开展,笔者认为应从以下几方面努力:一是争取领导重视。我院为开展好临床药学工作,新招聘了两名一类大学本科的药学专业毕业生充实到临床药学工作室中,并投入了大量的资金,确保临床药学工作的顺利开展。二是提高药师自身素质。随着医院药学的不断发展,医院药学模式已转变为医药结合和协作的新模式,调剂工作也由传统的窗口供应服务型向技术型转变,这就给药师提出了更高要求,不仅要学好药学方面的知识,还要学习临床各科知识、拓宽知识面,丰富自己的知识结构,夯实理论基础,只有这样才能适应医院药学的新模式。三是提升药师交流技巧。开展临床药学,不仅要同患者交流,还要同其他医务工作者交流。这就要求药师提升交流技巧,与人沟通时,一定要怀着谦虚学

习的态度,明确自己在临床中学习者、协助者、沟通者的角色,抱着诚恳为患者服务的信念进入临床,如此才能够被医师、护士和患者所接受,并且可以发挥自己独特的作用。基层医疗卫生机构一定要抓住当前医疗体制改革的大好机遇,切实加强临床药学工作,为我国医药卫生事业发展贡献力量。

## 参考文献

- [1] 史宇广.我国职工医疗保险制度改革情况介绍[J].中国药房,1997,8(1):3.
- [2] 沈金芳,张忠平,逢晓云,等.药物不良反应监测工作的实施经验[J].中国医院药学杂志,2006,26(3):333.
- [3] 刘金荣,郭潮龙.浅谈改革药学服务模式,药师走近患者[J].河南中医,2003,23(11):61.
- [4] 田俊红.浅谈临床药师如何为住院患者做好药学服务[J].中外健康文摘,2010,7(35):363.
- [5] 吴北江,吴芳芳,何士平,等.利用临床合理用药监测系统提高合理用药水平[J].解放军护理杂志,2005,22(1):72.

\* 主治医师,硕士。研究方向:淋巴造血系统肿瘤的诊断和治疗。电话:010-88196109。E-mail: dreaming2217@hotmail.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:淋巴造血系统肿瘤的诊断和治疗。E-mail: zj@bjcancer.org

(收稿日期:2012-09-03 修回日期:2013-04-08)

Vidal L等<sup>[1]</sup>进行的荟萃分析纳入9个随机临床试验共2 586例FL患者,结果显示利妥昔单抗维持治疗组改善了FL患者的生存质量[风险比(HR)=0.76]。

## 2 弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

利妥昔单抗治疗DLBCL不但提高了有效率,而且改善了患者的生存质量,GELA LNH-98.5和MInT研究的长期随访结果提供了充分的循证医学证据。

GELA LNH-98.5研究<sup>[5]</sup>入组399例初治老年DLBCL患者,随访10年的结果显示,与CHOP组(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松方案)相比,R-CHOP组(利妥昔单抗联合CHOP方案)的10年OS显著提高(43.5% vs 27.6%),无事件生存率(Event-free survival, EFS)显著提高(34% vs 19%),且无病生存率(Disease-free survival, DFS)显著提高(64% vs 43%)。

MInT研究<sup>[6]</sup>纳入823例初治年轻DLBCL患者,随访6年的结果显示,利妥昔单抗联合化疗组和单纯化疗组的CR率分别为85%和65%,6年EFS分别为74.3%和55.8%,6年OS分别为90.1%和80.0%。

## 3 慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)

利妥昔单抗也为CLL的治疗带来了曙光,其联合化疗治疗CLL的效果已得到多项临床研究证实。

CLL8多中心III期临床试验<sup>[7]</sup>纳入817例CLL患者,随机给予FC方案(氟达拉滨+环磷酰胺)或FCR方案(FC方案联合利妥昔单抗)治疗。中位随访37.7个月,与FC组相比,FCR组总有效率显著提高(95.1% vs 88.4%),CR率显著提高(44.1% vs 21.8%),中位无进展生存期显著延长(51.8个月 vs 32.8个月),OS显著提高(84.1% vs 79.0%)。

REACH随机III期临床试验<sup>[8]</sup>纳入552例CLL患者,中位随访25个月,相比FC组FCR组的总有效率更高(70% vs 58%),CR率更高(24% vs 13%),中位无进展生存期显著延长(30.6个月 vs 20.6个月, $P=0.0002$ )。

## 4 套细胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma, MCL)

利妥昔单抗治疗MCL尚处于探索阶段,初步结果提示利妥昔单抗可使患者得到临床获益,但是这些研究大部分为II期临床试验,且入组病例数较少,循证医学证据的等级不高,尚需要开展大样本、多中心、随机对照临床试验进行证实。

北欧淋巴瘤研究组进行的II期多中心研究<sup>[9]</sup>纳入160例初治MCL患者,先给予6周期的利妥昔单抗联合化疗作为诱导治疗,有效者序贯给予大剂量化疗联合造血干细胞移植治疗。结果,总有效率和CR率分别为96%和54%,6年OS、EFS和PFS分别为70%、56%和66%,明显高于历史对照。

意大利淋巴瘤研究组进行的多中心临床试验<sup>[10]</sup>显示,利妥昔单抗联合Hyper-CVAD/AM方案治疗63例MCL患者的总有效率和CR率分别为83%和72%,预计5年OS和PFS分别为73%和61%。

芬兰淋巴瘤研究组进行的前瞻性II期临床试验<sup>[11]</sup>纳入60例MCL患者,诱导治疗给予R-CHOP方案联合阿糖胞苷和氟达拉滨,维持治疗给予利妥昔单抗(每2个月1次,共2年),结果总有效率为95%,其中CR/不确定完全缓解(CRu)率为87%,4年PFS和OS分别为70%和72%,治疗相关死亡率为

2%。

## 5 边缘带淋巴瘤(Marginal zone lymphoma, MZL)

MZL为惰性淋巴瘤,自然病程长,利妥昔单抗仅能提高治疗的有效率,对总生存率的改善并不明显。

Oh SY等<sup>[12]</sup>进行的多中心临床研究发现,利妥昔单抗治疗组和对照组的总有效率分别为83.9%和54.8%( $P=0.026$ ),但是两组TTP的差异无统计学意义( $P=0.113$ )。

Kang HJ等<sup>[13]</sup>进行的多中心II期临床试验纳入42例初治III~IV期MZL患者,给予R-CVP方案治疗6~8周期,结果总有效率为88%,中位缓解时间为28.3个月,预计3年PFS和OS分别为59%和95%。

## 6 淋巴浆细胞淋巴瘤/Waldenstrom's巨球蛋白血症(Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia, LPL/WM)

利妥昔单抗诱导治疗和维持治疗可为LPL/WM患者带来临床获益,不但提高了有效率,而且延长了生存期。

德国低度恶性淋巴瘤研究组进行的随机临床试验<sup>[14]</sup>纳入69例初治LPL/WM患者,其中48例为WM患者。结果,R-CHOP组和CHOP组的总有效率分别为94%和67%,WM亚组分别为91%和60%。中位随访42个月,两组的中位至治疗失败时间分别为63个月和22个月,预计2年OS分别为78%和47%。

Treon SP等<sup>[15]</sup>进行的研究纳入248例WM患者,所有患者先给予含利妥昔单抗的方案作为诱导治疗,然后分为利妥昔单抗维持治疗组和观察组。结果,两组的总有效率分别为41.8%和10%,中位无进展生存期分别为56.3个月和28.6个月,中位总生存期分别为未达到和116个月。

## 7 霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)

利妥昔单抗不但可以清除表达CD20抗原的肿瘤细胞,而且可以清除微环境中反应性的CD20阳性的B细胞,从而对HL起到治疗作用。

Jackson C等<sup>[16]</sup>回顾性分析了88例结节性淋巴细胞为主型HL,其中10例在治疗过程中曾接受利妥昔单抗治疗。中位随访13年,二线方案中使用利妥昔单抗的4例患者均达到CR,且未出现复发;三至六线方案中使用利妥昔单抗的6例患者中2例达到CR,且未出现复发,其余4例患者在8~89个月内复发。

Younes A等<sup>[17]</sup>进行的II期临床试验纳入85例初治经典型HL患者,给予利妥昔单抗联合ABVD方案(阿霉素+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪)治疗,结果5年PFS和OS分别为83%和96%。Kasamon YL等<sup>[18]</sup>进行的多中心II期临床试验也显示,利妥昔单抗联合ABVD方案治疗经典型HL的CR率高达81%,3年EFS和OS分别为83%和98%。

## 8 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(Angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL)

利妥昔单抗治疗DLBCL(非霍奇金淋巴瘤的一种)具有良好的疗效,研究者也试探性用于AITL的治疗,结果发现利妥昔单抗治疗AITL患者耐受性良好,但是并未得到更好的临床获益。

GELA研究组的II期临床试验<sup>[19]</sup>纳入25例初治AITL患者,给予8周期R-CHOP-21方案治疗。主要终点为CR率。结果,总有效率为80%,其中CR率为44%,PR率为36%。中位

随访24个月,2年PFS为42%,2年OS为62%。Ⅲ~Ⅳ度非血液学毒性少见。

## 9 人类免疫缺陷病毒相关多中心型Castleman病(HIV-associated multicentric Castleman disease, HIV-MCD)

利妥昔单抗治疗可以改善HIV-MCD患者的预后,而且可降低HIV-MCD发展为非霍奇金淋巴瘤的风险。

Hoffmann C等<sup>[20]</sup>进行的回顾性研究纳入52例HIV-MCD患者,结果接受利妥昔单抗治疗组的持续CR率显著高于未接受利妥昔单抗治疗组(91% vs 41%),两组的中位生存期分别为未达到和5.1年( $P=0.03$ )。

Gérard L等<sup>[21]</sup>开展的前瞻性队列研究纳入113例HIV-MCD患者,中位随访4.2年。结果,接受利妥昔单抗治疗组非霍奇金淋巴瘤的发生率为4.2/1 000人年,但是未接受利妥昔单抗治疗组则高达69.6/1 000人年( $HR=0.09$ )。

## 10 结语

利妥昔单抗显著提高了淋巴造血系统肿瘤患者的治愈率,能使患者获得临床缓解和分子学水平上的缓解,为患者带来了很好的临床获益,为真正治愈淋巴造血系统肿瘤提供了可能。利妥昔单抗不但具有较好的疗效,而且安全性好,因此在治疗淋巴造血系统肿瘤方面显示出了广阔的应用前景。但是,目前应用利妥昔单抗的多数经验仍限于FL、DLBCL等常见病理类型,而利妥昔单抗治疗其他病理类型淋巴造血系统肿瘤的临床研究大多为小样本研究,因此利妥昔单抗治疗FL、DLBCL以外的CD20阳性淋巴造血系统肿瘤仍然需要开展大样本、多中心、随机对照临床试验进一步证实,以期获得更加充分的循证医学证据。

## 参考文献

[1] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(28):4 579.

[2] Marcus R, Aultman R, Jost F. A quality-adjusted survival analysis (Q-TWiST) of rituximab plus CVP vs CVP alone in first-line treatment of advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Br J Cancer*, 2010,102(1):19.

[3] Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011,377(9 759):42.

[4] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(23):1 799.

[5] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J].

*Blood*, 2010,116(12):2 040.

[6] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group[J]. *Lancet Oncol*, 2011,12(11):1 013.

[7] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010,376(9 747): 1 164.

[8] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(10):1 756.

[9] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group[J]. *Blood*, 2008, 112(7):2 687.

[10] Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi[J]. *Br J Haematol*, 2012,156(3):346.

[11] Rätty R, Honkanen T, Jantunen E, et al. Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to CHOP and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma. A prospective study by the Finnish Lymphoma Group[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012,53(10):1 920.

[12] Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Stage IV marginal zone B-cell lymphoma - prognostic factors and the role of rituximab: consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study[J]. *Cancer Sci*, 2010,101(11):2 443.

[13] Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study[J]. *Ann Hematol*, 2012,91(4):543.

[14] Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *Leukemia*, 2009, 23(1):153.

[15] Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglob-

# 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展

周 群\*, 侯东彬(华中农业大学医院, 武汉 430070)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2686-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.33

**摘要** 目的:为促进银杏达莫注射液的深入研究和合理应用提供参考。方法:以“银杏达莫注射液”为关键词,对中国期刊全文数据库2000—2012年文献进行检索,对所获取的相关文献进行分析、归纳、总结。结果:银杏达莫注射液的药理作用主要表现为抑制血小板聚集、清除自由基、调节血管活性等五个方面,其不良反应(ADR)的临床表现涉及人体多个器官/系统,原料药材的选择、内在活性成分、生产工艺、用药合理性等多种原因与该药ADR的发生有关。结论:银杏达莫注射液化学成分复杂,应加强对其物质基础的全面深入分析,并系统开展相关药理、毒理学研究;生产企业应严格控制产品质量,尽可能提高产品纯度;临床医师在治疗过程中应尽量避免不合理用药。

**关键词** 银杏达莫注射液;药理作用;不良反应;研究进展

银杏达莫注射液是国产第四代银杏叶提取物(EGb)的复合制剂,是参照EGb的国际标准将银杏叶的有效成分加以分离、富集后与适量的双嘧达莫精制而成,加入小剂量双嘧达莫后可进一步降低血液黏度,抑制血小板的活化和聚集,增强红细胞变形能力及携氧能力。银杏达莫注射液主要成分为银杏黄酮苷(占24%)、银杏苦内酯(约占3.1%)、白果内酯(约占2.9%)及双嘧达莫(占10%),具有扩张冠脉血管、脑血管,改善脑缺血症状,抑制血小板聚集和改善记忆功能等药理作用,临床上常用于预防和治疗冠心病和血栓栓塞性疾病。近年来,中药注射剂的安全性问题日益引起了人们的关注。为进一步了解银杏达莫注射液的药理作用,减少和避免不良反应(ADR)的发生,促进临床合理用药,笔者收集相关文献,就其药理作用和ADR相关研究进展作一综述。

## 1 药理作用

### 1.1 抑制血小板聚集

血小板聚集现象是心肌缺血/再灌注损伤的一种表现,银杏达莫注射液能有效抑制血小板聚集<sup>[1-2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>将急性心肌梗死(AMI)进行溶栓治疗的患者分成两组,银杏达莫组在对照组基础上予以银杏达莫静脉输注,统计2 h内心电图ST段

抬高指数( $\Sigma$ STI)下降 $>50\%$ 率与ST段完全回落率,并测量溶栓前即刻及溶栓后2、10 h血小板聚集率。结果,银杏达莫组与对照组比较:①心电图 $\Sigma$ STI下降 $>50\%$ 率、ST段完全回落率均显著提高;②溶栓后2 h血小板聚集率银杏达莫组显著低于对照组。说明银杏达莫注射液能通过迅速抑制血小板聚集,减轻心肌再灌注损伤。

### 1.2 清除自由基,抗脂质过氧化

自由基诱发的脂质过氧化反应可导致细胞结构、功能和代谢紊乱,甚至导致细胞死亡。而EGb对氧自由基有较强的清除和抑制作用<sup>[4]</sup>,可以提高细胞内抗氧化酶活性和减轻细胞脂质过氧化<sup>[5]</sup>。冯建利等<sup>[6]</sup>以急性脑梗死患者为对象进行对比研究,分别给予丹香冠心注射液(对照组)和银杏达莫注射液(治疗组)静脉滴注。治疗组患者治疗后血浆中氧化修饰型低密度脂蛋白(OX-LDL)、丙二醛(MDA)与治疗前比较显著降低,而超氧化物歧化酶(SOD)则显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而对照组无显著变化。说明银杏达莫注射液能够有效清除氧自由基,降低血浆中OX-LDL水平。

### 1.3 调节血管活性,改善血液流变学指标

诸多研究<sup>[7-9]</sup>证实,银杏达莫注射液具有较强的扩张血管

ulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(3):357.

[16] Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, *et al.* Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10):2 061.

[17] Younes A, Oki Y, McLaughlin P, *et al.* Phase II study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4 123.

[18] Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, *et al.* Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(18):4 129.

[19] Delfau-Larue MH, de Leval L, Joly B, *et al.* Targeting intratumoral B-cells with Rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma.A clinicobiological study of the GELA[J]. *Haematologica*, 2012, 97(10): 1 594.

[20] Hoffmann C, Schmid H, Müller M, *et al.* Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3 499.

[21] Gérard L, Michot JM, Burcheri S, *et al.* Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2012, 119(10):2 228.

\* 主管药师,本科。研究方向:医院药学。E-mail: whxjyao@gmail.com

(收稿日期:2012-11-12 修回日期:2013-04-14)