

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.007

利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究*

彭翠翠, 刘林[△], 文静

(重庆医科大学附属第一医院血液科 400016)

摘要:目的 探讨利妥昔单抗联合自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效。方法 回顾分析该院 2007 年 1 月至 2013 年 10 月 44 例确诊为侵袭性或复发难治性 B 细胞淋巴瘤并接受 APBSCT 治疗的患者临床资料。分为两组, 治疗组($n=22$): APBSCT 前应用利妥昔单抗联合化疗或动员造血干细胞(2.9 ± 1.1)次, 移植后有条件患者采用利妥昔单抗加白细胞介素-2(IL-2)维持治疗; 对照组($n=22$): 除未使用利妥昔单抗, 其余处理与治疗组相同。结果 治疗组和对照组采集单核细胞数分别为 $(13.01 \pm 4.22) \times 10^8/\text{kg}$ 和 $(11.63 \pm 2.95) \times 10^8/\text{kg}$ ($P=0.214$)。两组均顺利完成造血重建。两组中性粒细胞恢复时间和血小板恢复时间差异无统计学意义($P>0.05$)。移植后两组病例均达到完全缓解(CR), 中位随访时间 20 (2~73) 个月, 治疗组 2 例复发, 对照组 5 例复发。治疗组和对照组 2 年总生存率分别为 95.0% 和 75.1%, 差异无统计学意义($P=0.179$), 2 年疾病无进展生存率分别为 82.4% 和 74.5%, 差异无统计学意义($P=0.393$)。结论 利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗侵袭性和(或)复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤是可行的, 但是否能使患者长期获益仍需要进一步研究。利妥昔单抗的加入不影响造血干细胞采集和造血重建。

关键词: B 细胞, 淋巴瘤; 造血干细胞移植; 利妥昔单抗

中图分类号: R733.4; R457

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3718-04

A clinical study of rituximab combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation in treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma*

Peng Cuicui, Liu Lin[△], Wen Jing

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of rituximab combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation(APBSCT) in treatment of aggressive or refractory and recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** Forty-four patients with aggressive or refractory and recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphoma and treated with APBSCT in this department from January 2007 to October 2013 were admitted. All the subjects were divided into 2 groups according to their own choice, 22 patients received rituximab treatment(treatment group) and 22 patients were treated without rituximab treatment(control group). For patients in treatment group, rituximab was used with chemotherapy or mobilization of stem cells before APBSCT for (2.9 ± 1.1) times. After transplantation, IL-2 was used in both groups as maintenance treatment. And rituximab was used in the treatment group if the budget allows. **Results** The mononuclear cell count in treatment and control group was $(13.01 \pm 4.22) \times 10^8/\text{kg}$ and $(11.63 \pm 2.95) \times 10^8/\text{kg}$ ($P=0.214$). Hematopoietic reconstruction was successfully achieved in the both groups. No significant difference was found between 2 groups on the recovery time of neutrophilic granulocytes and platelets($P>0.05$). All patients achieved complete remission(CR), at a median follow-up of 20 months(2-73 months), the disease relapsed in 2 patients in treatment group and 5 in control group. The 2-year overall survival rate in treatment group and control group were 95.0% and 75.1%, 2-year progression-free survival rates were 82.4% and 74.5%, there were no significant difference between two groups($P=0.179, 0.393$). **Conclusion** Rituximab combined with APBSCT in treatment of aggressive or refractory and recurrent B-cell lymphoma is feasible, however whether patients can benefit from long-term studies still need further research. Adding rituximab does not affect the hematopoietic stem cell collection and hematopoietic reconstitution.

Key words: B-cell, lymphoma; hematopoietic stem cell transplantation; rituximab

大剂量化疗联合自体外周血造血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)是治疗敏感复发的侵袭性淋巴瘤的标准治疗方法, 同时也是治疗高危和难治性淋巴瘤的重要方法^[1-2]。在接受该治疗方法的非霍奇金淋巴瘤患者中仍有相当一部分会复发并最终死亡。APBSCT 后复发的主要原因是移植中混杂有肿瘤细胞和治疗后体内残留有肿瘤细胞, 即微小残留病变(minimal residual disease, MRD)。利妥昔单抗是针对 B 细胞表面标志 CD20 的嵌合型单克隆抗体, 具有清除体内或移植中污染的 CD20⁺ B 淋

瘤细胞的能力。国内外目前已有不少报道将利妥昔单抗加入大剂量化疗联合 APBSCT 方案中, 有改善 B 细胞淋巴瘤患者生存的趋势^[3-6]。本研究回顾分析本院自 2007 年 1 月至 2013 年 10 月采用 APBSCT 联合或者不联合利妥昔单抗治疗 44 例侵袭性或复发难治性 CD20⁺ B 细胞性非霍奇金淋巴瘤, 以探讨利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效, 现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 44 例 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者, 年龄

* 基金项目: 重庆市科委自然科学基金项目资助(cstc2013jjB10020)。作者简介: 彭翠翠(1983-), 主治医师, 硕士, 主要从事造血干细胞移植治疗血液系统恶性肿瘤研究。△ 通讯作者, E-mail: Liul7776@aliyun.com。

20~67 岁,中位年龄 52.5 岁,男 29 例,女 15 例,所有患者均经病理诊断为 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤,同时经免疫组织化学证实为 CD20 阳性或强阳性,结合 Ki67 表达水平、病史及既往治疗确定为侵袭性或难治复发性。将 44 例病例分为治疗组(APBSCT 联合利妥昔单抗治疗, $n=22$) 和对照组(APBSCT 治疗, $n=22$)。两组性别、年龄、疾病构成、国际预后指数(international prognostic index, IPI)、移植前疾病状况、体力状况 ECOG 评分等临床基线情况,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组临床资料特征比较(n)

| 项目 | 治疗组 | 对照组 | 合计 | 自由度 ν | χ^2 | P |
|-------------|-----|-----|----|-----------|----------|---------|
| 年龄 | | | | 1 | 0.368 | >0.50 |
| ≤ 50 岁 | 13 | 11 | 24 | | | |
| >50 岁 | 9 | 11 | 20 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |
| 性别 | | | | 1 | 0.101 | >0.50 |
| 男 | 14 | 15 | 29 | | | |
| 女 | 8 | 7 | 15 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |
| 病理类型 | | | | 2 | 0.400 | >0.75 |
| 弥漫大 B 细胞型 | 17 | 17 | 34 | | | |
| 套细胞型 | 2 | 3 | 5 | | | |
| 其他类型 | 3 | 2 | 5 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |
| IPI 指数 | | | | 3 | 0.558 | >0.90 |
| 0~1 | 7 | 8 | 15 | | | |
| 2 | 8 | 7 | 15 | | | |
| 3 | 5 | 6 | 11 | | | |
| 4~5 | 2 | 1 | 3 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |
| 移植时的缓解状态 | | | | 2 | 0.518 | >0.75 |
| CR1 | 18 | 16 | 34 | | | |
| CR2、CR3 | 2 | 3 | 5 | | | |
| PR | 2 | 3 | 5 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |
| ECOG 评分 | | | | 2 | 0.128 | >0.90 |
| 0 级 | 5 | 6 | 11 | | | |
| 1 级 | 14 | 13 | 27 | | | |
| 2 级 | 3 | 3 | 6 | | | |
| 合计 | 22 | 22 | 44 | | | |

CR:完全缓解;PR:部分缓解。

1.2 方法

1.2.1 移植前化疗 治疗组在移植前给予 2~3 个疗程含利妥昔单抗+CHOP/cHOPE 方案化疗[利妥昔单抗 375 mg/m² (第 1 天)+环磷酰胺 750 mg/m² (第 2 天)+表柔比星 40~60 mg/m² (第 2 天)或脂质体阿霉素 40 mg/m² (第 2 天)+长春地辛 2 mg/m² (第 2 天)+地塞米松 15 mg/m² (第 2~6 天)+足叶乙甙 75 mg/m² (第 2~5 天)],对照组不含利妥昔单抗治疗,其余用药与治疗组相同。

1.2.2 外周血干细胞动员、采集、冻存 治疗组采用的动员方案为 R-MOED 或 MOED(米托蒽醌 5 mg/m² × 3 d+长春地辛 2 mg/m² × 1 d+足叶乙甙 100 mg/m² × 3 d+地塞米松 15 mg/m² × 7 d)+重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF),利妥昔单抗在 MOED 方案使用前 1 d 使用,用量为 375 mg/m²。治

疗组 APBSCT 前应用利妥昔单抗联合化疗或动员造血干细胞(2.9±1.1)次。对照组中采用 MOED+G-CSF 动员。当化疗后白细胞计数(white blood cell, WBC)下降至低谷并开始回升时给予 G-CSF 5~10 μg · kg⁻¹ · d⁻¹,待 WBC 回升至大于 10×10⁹/L 时,采用血细胞分离机分离外周血造血干细胞(PB-SC),循环血量为 3 倍体循环量,采集 2~3 次。将所采集的 PBSC 悬液与细胞冷冻保护液混合后于 -80°低温冰箱冷冻保存。

1.2.3 预处理方案 治疗组与对照组均采用 CEAC 方案(洛莫司汀 0.2 g/m² × 1 d+环磷酰胺 1.5 g/m² × 4 d+阿糖胞苷 100 mg/m² 每 12 h 1 次,共 4 d+足叶乙甙 100 mg/m² × 4 d),发病时存在局部巨大肿块的淋巴瘤患者移植后再给予局部补充根治性放疗。两组均常规给予低分子肝素、前列地尔、丹参等预防肝静脉闭塞病,美司钠预防出血性膀胱炎,左氧氟沙星片预防肠道感染及水化、碱化等对症支持治疗。

1.2.4 移植后巩固与维持治疗 治疗组和对照组移植后均给予白细胞介素-2(IL-2)维持治疗。IL-2 1 mIU/d 静脉滴注,每周 5 d,维持 4 周,之后改为 0.5 mIU 肌肉注射,每周 3 次,维持 6 个月。治疗组有条件采用利妥昔单抗维持治疗者则加用利妥昔单抗维持治疗,具体用法为利妥昔单抗 375 mg/m² 每 1~3 月 1 次,使用 3~4 次。

1.3 疗效评价标准与随访 评价标准参照张之南的《血液病诊断及疗效标准》和 WHO 标准。全部病例按常规移植后 1、3、6 个月随访、复查,B 超检查浅表淋巴结和深部淋巴结、骨髓穿刺检查、胸部 CT 检查,部分病例随访 PET-CT。总生存时间(overall survival, OS)定义为从移植开始至死亡的时间间隔,统计时仍生存的病例按移植起的实际生存时间计算。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为指从移植起至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13 软件进行分析。OS 和 PFS 采用 Kaplan-Meier 分析进行计算,假设检验采用 Log-rank 检验完成;率的比较采用 χ^2 检验,参数检验采用 t 检验,非正态分布数据采用秩和检验。双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血干细胞采集数量 两组患者均成功采集干细胞。治疗组和对照组采集的单核细胞分别为(13.01±4.22) × 10⁸/kg 和(11.63±2.95) × 10⁸/kg,两组差异无统计学意义($P=0.214$)。

2.2 造血重建 治疗组和对照组 44 例患者均成功造血重建。治疗组和对照组至外周血中性粒细胞绝对计数大于 0.5 × 10⁹/L 的中位时间分别为(8.50±2.50)d 和(9.00±1.25)d,至血小板计数大于 20×10⁹/L 的中位时间分别为(12.05±4.89)d 和(10.48±3.37)d,两个指标在两组间差异均无统计学意义($P=0.961,0.230$)。

2.3 并发症

2.3.1 感染 治疗组和对照组分别有 12 例和 13 例发生感染,两组感染率差异无统计学意义(54.5% vs. 59.1%, $P=0.761$)。临床表现主要为反复发热(体温大于 38.5 °C)、肺部感染症状、口腔溃疡、颌面部感染、手术切口感染等。所有病例血培养均为阴性。治疗组 1 例痰培养为溶血葡萄球菌。两组患者感染绝大多数发生在造血干细胞回输后 1~2 周粒细胞缺乏期。感染患者经抗感染治疗后均得到有效控制,未发生相关死亡。

2.3.2 其他并发症 两组患者均未出现肝静脉闭塞病、出血

性膀胱炎等并发症。治疗组中 1 例患者 5 个月后并发特发性血小板减少性紫癜伴随自身免疫性溶血性贫血 (Evans 综合征) 而死亡。对照组中 1 例患者并发再生障碍性贫血, 移植 4 月后死于疾病复发。

2.4 随访疗效评估 随访至 2013 年 12 月。随访中位时间为 20 个月 (2~73 个月), 治疗组和对照组 2 年总生存率分别为 95.0% 和 75.1%, 2 年疾病 PFS 率分别为 82.4% 和 74.5%, 两指标在两组间差异无统计学意义 ($P=0.179, 0.393$)。治疗组复发 2 例, 对照组复发 5 例。其余病例目前处于 CR 状态。

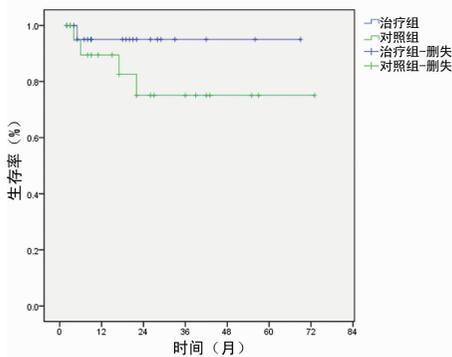


图 1 治疗组与对照组的 OS 曲线

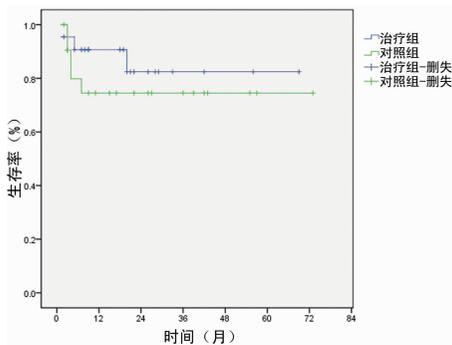


图 2 治疗组与对照组的 PFS 曲线

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤是 1 种起源于淋巴结或淋巴组织的异性性高的血液系统恶性肿瘤。根据其生物学行为和临床表现, 可分为惰性、侵袭性和高度侵袭性 3 大类。目前, APBSCT 已经成为治疗侵袭性或复发难治性淋巴瘤的一线治疗方案^[1,7-8]。但仍有部分患者移植后复发而导致治疗失败。APBSCT 后复发有两个主要原因是采集的 PBSC 中混杂了肿瘤细胞以及治疗后残留病变。为了减少回输的自体 PBSC 中的肿瘤细胞, 目前有体外净化和体内净化两种方法。体外净化主要是对采集的 PBSC 进行净化, 难以完全清除肿瘤细胞, 且耗费正常的 PBSC^[9]。单克隆药物的出现使体内净化得以实现。利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体, 其作用靶点为前 B 和成熟 B 淋巴细胞上纵贯细胞膜的 CD20 抗原, 其作用机制为与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合, 结合后通过抗体依赖细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用及促进肿瘤细胞发生凋亡等免疫效应机制清除 B 细胞^[10]。利妥昔单抗能够在清除来源于 B 淋巴瘤系肿瘤细胞的同时又不损伤造血干细胞, 因此可作为清除肿瘤细胞体内净化药物使用。

利妥昔单抗与 APBSCT 联合使用时有两个问题备受关注。其一是利妥昔单抗是否会对造血干细胞采集量和造血干细胞功能产生影响。国外很多报道显示利妥昔单抗不会对外周造血干细胞动员和植入产生不利影响^[11-12]。在本研究中, 治

疗组 22 例患者接受 APBSCT 联合利妥昔单抗方案治疗, 对照组 22 例患者接受 APBSCT 治疗, 治疗组 PBSC 动员时加用利妥昔单抗, 而对照组未用。两组所采集单抗细胞的数量差异无统计学意义 ($P>0.05$), 中性粒细胞和血小板的植入时间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。提示利妥昔单抗的加入不影响造血干细胞的采集和移植后造血重建。利妥昔单抗受关注的另一个问题是延长免疫球蛋白的抑制时间, 有增加患者感染或加重感染程度的可能性。本研究中治疗组和对照组的感染发生率分别为 54.5% 和 59.1%, 差异无统计学意义 ($P=0.761$), 且感染主要发生在移植后造血尚未重建的粒细胞缺乏期。表明利妥昔单抗并未加重感染。有研究显示利妥昔单抗清除体内 B 细胞时伴随免疫球蛋白 IgG 水平下降, 但细菌感染与 IgG 下降并无关联^[13]。而国内多项研究中也未发现利妥昔单抗增加感染的发生率^[6,14]。

Galimberti 等^[15]比较 APBSCT 联合 (11 例) 或不联合 (12 例) 利妥昔单抗体内净化治疗 23 例滤泡淋巴瘤的疗效。利妥昔单抗净化组与非净化组干细胞无肿瘤细胞污染率分别为 86.0% 与 14.3%。而 5 年无进展生存率分别为 100.0% 与 41.0%。Fensk 等^[16]分析了自体造血干细胞移植治疗的 994 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 根据移植前是否使用利妥昔单抗分为两组, 加利妥昔单抗组 (176 例) 和未加利妥昔单抗组 (818 例), 加利妥昔单抗组和未加利妥昔单抗组 3 年 PFS 率分别为 50.0% 和 38.0% ($P=0.008$), 3 年 OS 分别为 57% 和 45% ($P=0.006$)。这项研究表明对行自体造血干细胞移植的弥漫大 B 细胞淋巴瘤而言, 利妥昔单抗与肿瘤较低的进展率相关, 并且可以改善生存^[14]。

本研究结果显示, 移植后中位随访 20 (2~73) 个月, 治疗组和对照组 2 年总生存期分别为 95.0% 和 75.1% ($P=0.179$)。2 年 PFS 率分别为 82.4% 和 74.5% ($P=0.393$)。本研究中的治疗组较对照组的 2 年 OS 和 PFS 均有提升的趋势, 但两组的 2 年 OS 和 PFS 率差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 与上述研究结果有出入。本研究中两组患者 OS 和 PFS 率都明显高于国内外研究中 B 细胞淋巴瘤的水平, 主要受病例数偏少、随访时间过短等因素的影响。本研究因病例数少, 未能对病理类型、初治或复发进行细分, 导致结果不能完全反映各种病理类型、移植时不同疾病状态的 B 细胞淋巴瘤的生存水平。另外, 本研究中治疗组利妥昔单抗的用法未能完全一致, 对其疗效的观察可能有影响。今后有待对两组患者继续追踪随访, 并应更广泛地收集病例, 根据病理类型、移植时疾病状态等进一步细分和总结, 对利妥昔单抗的使用更加规范, 以期能更客观、准确的研究利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效。

综上所述, 利妥昔单抗联合 APBSCT 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤是可行的, 利妥昔单抗的加入不影响造血干细胞的采集和造血重建。在 APBSCT 的基础上加入利妥昔单抗是否能使患者长期获益仍需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 章忠明, 彭志刚. 自体造血干细胞移植治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(4): 355-357.
- [2] 杨磊, 徐小红. 自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(6): 566-569.
- [3] Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autolo-

- gous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2240-2247.
- [4] Glass B, Ziepert M, Reiser M, et al. High-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation with and without rituximab for primary treatment of high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11):2255-2261.
- [5] 梁贻德, 岑溪南, 邱志祥, 等. 利妥昔单抗联合自体外周血干细胞移植治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(12):1033-1037.
- [6] 石远凯, 杨晟, 韩晓红, 等. 利妥昔单抗联合高剂量治疗和自体外周血干细胞移植治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤的多中心前瞻性研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(8):592-596.
- [7] 张伯龙, 马军. 自体造血干细胞移植治疗侵袭性淋巴瘤的新进展[J]. *循证医学*, 2008, 8(5):257-260.
- [8] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23):1540-1545.
- [9] 杨璐, 刘卓刚. 自体造血干细胞移植体外净化的研究进展[J]. *国外医学·儿科学分册*, 2005, 32(6):369-371.
- [10] 吴桂英, 项颖. 利妥昔单抗治疗血液系统疾病的研究进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(1):113-114.
- [11] Papajik T, Pikalova Z, Raida L, et al. Rituximab does not adversely affect the stem cell mobilization and engraftment after high-dose therapy and autologous transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma in first complete or partial remission[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2009, 153(3):211-214.
- [12] Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, et al. Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(9):523-527.
- [13] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction; results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial[J]. *Blood*, 2006, 108(10):3295-3301.
- [14] 陈永升, 孔佩艳, 曾东风, 等. 利妥昔单抗免疫化疗联合自体外周血干细胞移植治疗 CD20⁺ B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38(7):591-595.
- [15] Galimberti S, Guerrini F, Morabito F. Quantitative molecular evaluation in autotransplant programs for follicular lymphoma; efficacy of in vivo purging by Rituximab[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(1):57-63.
- [16] Fenske TS, Hari PN, Carreras J, et al. Impact of pre-transplant rituximab on survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(11):1455-1464.

(收稿日期:2014-06-26 修回日期:2014-07-29)

(上接第 3717 页)

- of the gastric cardia is rising in incidence in an Asian population and is associated with adverse outcome[J]. *World J Surg*, 2011, 35(3):617-624.
- [4] Goh PM, Khan AZ, So JB, et al. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric Cancer, surgical laparoscopy[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2001, 11(2):83-87.
- [5] 张生彬, 张阳德, 周永升. 腹腔镜下胃癌分期的准确性及对治疗方案选择的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2011, 17(5):453-456.
- [6] 余佩武. 腹腔镜胃癌根治术的原则与评价[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16(1):1-5.
- [7] Lee SW, Nomura E, Bouras G, et al. Long-term oncologic outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric Cancer: a single-center experience of 601 consecutive resections[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(1):33-40.
- [8] 刘宏斌, 韩晓鹏, 朱万坤, 等. 腹腔镜在进展期胃癌中的应用[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(3):48-50.
- [9] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 腹腔镜胃癌手术操作指南(2007 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(6):476-480.
- [10] 洪坚善, 张传珉, 刘剑伦, 等. 全胃切除术治疗胃底贲门癌的疗效[J]. *中国现代手术学杂志*, 2004, 8(6):339-341.
- [11] 何洪生, 张敬彬, 刘小华, 等. 全胃切除术和近侧胃大部切除术治疗胃底贲门癌的对比[J]. *河北医药*, 2007, 29(2):116-117.
- [12] 刘俊松, 车向明, 李铎伟, 等. 胃上部癌行全胃切除术与近端胃切除术疗效的 Meta 分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7):496-499.
- [13] 张贤坤, 刘宏斌, 苏琳, 等. 无瘤技术在腹腔镜胃癌根治术中的应用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(10):811-812.
- [14] Wen L, Chen XZ, Wu B, et al. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric Cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114):633-640.
- [15] Oshima H, Oshima M, Inaba K, et al. Hyperplastic gastric tumors induced by activated macrophages in COX-2/mPGES-1 transgenic mice[J]. *EMBO J*, 2004, 23(7):1669-1678.
- [16] 刘贵生, 龚均, 程鹏, 等. 用组织芯片技术研究环氧合酶-2 在不同亚型胃黏膜肠化生及胃癌中的表达[J]. *中德临床肿瘤学杂志:英文版*, 2005, 4(3):151-154.

(收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-06-10)