

## ·研究论著·

# 儿童急性白血病化学治疗后医院感染的危险因素及病原体分析

杨晓阳 蔡耘 林丽敏 王鸿武

**【摘要】 目的** 探讨儿童急性白血病化学治疗后医院感染的危险因素及病原体特点。**方法** 总结分析 68 例急性白血病患者接受化学治疗后发生医院感染的相关危险因素、感染部位、病原体检出情况、药敏结果、治疗方法及疾病转归。**结果** 68 例患儿共接受化学治疗 617 例次, 发生医院感染 170 例次, 以呼吸道感染最多见, 其次是血液、口腔和泌尿系统等感染。急性淋巴细胞性白血病患者医院感染例次率 26.5%, 急性髓性白血病患者医院感染例次率 58.9%。中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\leq 90 g/L$ 、血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$ 、处于诱导化疗治疗期的医院感染率升高 ( $P$  均 $<0.05$ )。病原学检查检出病原菌以革兰阳性球菌为主, 占 50%, 总检出率 12.4% (21/170); 革兰阴性杆菌次之, 占 40.4%, 总检出率 10% (17/170)。对革兰阴性杆菌敏感的药物有亚胺培南/西司他丁、阿米卡星、哌拉西林他唑巴坦和环丙沙星, 对革兰阳性球菌敏感的药物有万古霉素和利奈唑胺。**结论** 骨髓抑制程度、不同化疗阶段与白血病患者院内感染有关。革兰阳性球菌感染在血液病患者感染中不可忽视。对于病情严重而无明确感染灶或病原学证据的患儿, 经验性治疗应覆盖革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、厌氧菌和真菌。

**【关键词】** 儿童白血病; 医院感染; 化学治疗

**Risk factors and pathogen analysis of nosocomial infection in children with acute leukemia after chemotherapy** Yang Xiaoyang, Cai Yun, Lin Limin, Wang Hongwu. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China

Corresponding author, Cai Yun, E-mail: wcyf@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the risk factors and pathogen characteristics of nosocomial infection in children diagnosed with acute leukemia after chemotherapy. **Methods** The risk factors, infection site, pathogen detection, drug susceptibility, therapeutic approach and clinical prognosis of 68 acute leukemia children who suffered from nosocomial infection following chemotherapy were retrospectively analyzed. **Results** Sixty-eight children received 617 cycles of chemotherapy and nosocomial infection occurred after 170 cycles of chemotherapy. The respiratory tract infection was the most frequent symptom, followed by blood, oral cavity and urinary system infections. The infection rate of children with acute lymphoblastic leukemia was 26.5%, and 58.9% in those with acute myeloid leukemia. The nosocomial infection rate was significantly increased when the neutrophil was  $\leq 0.5 \times 10^9/L$ , hemoglobin was  $\leq 90 g/L$ , platelet was  $\leq 100 \times 10^9/L$  and in the stage of induced chemotherapy (all  $P < 0.05$ ). The gram-positive cocci accounted for 50% of all pathogens with a total detection rate of 12.4% (21/170). The proportion of gram-negative bacilli was 40.4% with a total detection rate of 10% (17/170). The gram-negative bacilli were relatively sensitive to imipenem/sistine, amikacin, piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin. The gram-positive cocci were sensitive to vancomycin and linezolid. **Conclusions** The degree of bone marrow suppression and different stages of chemotherapy are closely correlated with the risk of nosocomial infection in children with leukemia. Gram-positive cocci infection cannot be ignored for the blood infection in the affected children. For children with severe disease

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.11.006

基金项目: 广东省企业技术研发与升级改造专项资金项目 (2013B021800082)

作者单位: 515000 汕头, 汕头大学医学院第二附属医院儿科 (杨晓阳, 林丽敏, 王鸿武); 510630 广州, 中山大学附属第三医院儿科 (蔡耘); 在读研究生 (杨晓阳)

通讯作者, 蔡耘, E-mail: wcyf@163.com

without clear focal infection or etiological evidence, empirical treatment should consider the gram-positive cocci, gram-negative bacilli, anaerobic bacteria and fungi.

【Key words】 Pediatric leukemia; Nosocomial infection; Chemotherapy

急性白血病是儿童时期最常见的血液系统恶性肿瘤,疾病本身以及放射治疗及化学治疗均可引起骨髓抑制,白细胞尤其是中性粒细胞减少或缺乏,使机体免疫功能降低,防御机制发生改变,如引起口腔黏膜炎、肛周皮肤溃疡等,导致医院感染发生率明显增加,甚至危及生命,同时感染可进一步影响骨髓恢复,延长住院时间,增加家庭经济负担,影响预后<sup>[1]</sup>。为了探讨急性白血病患者化学治疗后发生医院感染的临床特点及其防治对策,笔者对 68 例患儿的临床资料进行了回顾性分析。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在汕头大学医学院第二附属医院儿科住院接受化学治疗的急性白血病患者 68 例为研究对象,其中男 35 例、女 33 例,男女比例为 1.1:1,年龄 5.5 岁(7 月龄~13 岁)。68 例中急性淋巴细胞性白血病(ALL)62 例,急性髓性白血病(AML)6 例。ALL 及 AML 分别按照中国儿童白血病协作组(CCLG)-ALL 2008 多中心协作治疗方案及 2006 中国儿童 AML 诊疗建议进行化学治疗<sup>[2-3]</sup>。68 例均为初次接受化学治疗患儿,共化学治疗 617 例次,其中诱导期化学治疗 83 例次,巩固期化学治疗 534 例次;ALL 化学治疗 574 例次,AML 化学治疗 43 例次。

### 二、诊断标准

医院感染的诊断参照国家卫计委 2001 年颁布的《医院感染诊断标准》<sup>[4]</sup>。ALL 诊断参照 2006 年中国儿童 ALL 诊疗建议(第 3 次修订草案)<sup>[5]</sup>。AML 诊断参照 2006 年中国儿童 AML 诊疗建议<sup>[3]</sup>。中性粒细胞(ANC)减少症诊断:外周血 ANC 绝对值低于正常值,即新生儿生后 2 周~1 岁  $ANC \leq 1.0 \times 10^9/L$ ,大于 1 岁及成人小于  $1.5 \times 10^9/L$ , $ANC < 0.5 \times 10^9/L$  称粒细胞缺乏<sup>[6]</sup>。

### 三、感染的预防与治疗

预防措施包括加强患儿个人卫生防护管理,严格执行无菌操作,使用层流病床,做好医患双方手卫生工作。发生感染及早给予初始经验性抗生素治疗,选择广谱抗菌素,必要时给予抗真菌药物。按需使用重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)及静脉注

射丙种球蛋白。

### 四、统计学处理

采用描述性统计方法回顾性分析本组患儿发生医院感染的临床相关危险因素、病原体检出情况、药敏结果及治疗效果<sup>[7-9]</sup>。

由于同一个患儿需接受多次化学治疗,单水平模型无法对个体内相关的变异信息进行解释,因此采用多水平分析方法进行检测。使用 R3.4.4 的 Lme4 软件包进行多水平模型统计分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。变量赋值情况见表 1。表中编码为 0 作为参照组。

表 1 医院感染影响因素变量赋值

变 量	赋 值	层 次
性 别	男=0,女=1	被试间
白血病类型	ALL=0, AML=1	被试间
危险程度	标危=0,中危=1,高危=2	被试间
化学治疗阶段	巩固=0,诱导=1	被试内
ANC( $\times 10^9/L$ )	$\leq 0.5 = 0$ , $> 0.5$ 以及 $\leq 1.5 = 1$ , $> 1.5 = 2$	被试间
血红蛋白(g/L)	$\leq 90 = 0$ , $> 90 = 1$	被试间
血小板( $\times 10^9/L$ )	$\leq 100 = 0$ , $> 100 = 1$	被试间
感 染	非感染=0,感染=1	

## 结 果

### 一、68 例急性白血病患儿的医院感染率

本组患儿化学治疗 617 例次,发生医院感染 170 例次,其中男性患儿 79 例次,女性患儿 91 例次。总体感染例次率为 27.6%。ALL 患儿医院感染例次率为 26.5% (152/574),AML 患儿为 58.9% (34/73)。

### 二、医院感染相关危险因素分析

多水平分析结果见表 2,不同性别、白血病类型、疾病危险度对医院感染的发生无明显影响( $P$  均  $> 0.05$ )。而 ANC、血红蛋白、血小板计数及化学治疗阶段对医院感染的发生有影响( $P$  均  $< 0.05$ )。其中  $ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $\leq 90$  g/L 或血小板  $\leq 100 \times 10^9/L$  提示患儿处于明显骨髓抑制期,医院感染发生率明显增加( $P$  均  $< 0.05$ )。与化学治疗巩固期相比,诱导期的医院感染发生率更高( $P < 0.05$ )。

表2 68例急性白血病患者医院  
感染危险因素多水平分析

项 目	估计值	标准误	Z值	P值
截 距	0.10	0.36	0.268	0.789
性 别	0.44	0.28	1.581	0.114
白血病类型	0.24	0.51	0.466	0.641
临床危险度-中危	-0.97	0.65	-1.492	0.136
临床危险度-高危	0.15	0.28	0.532	0.595
ANC-1	-0.63	0.32	-1.963	0.045
ANC-2	-0.56	0.34	-1.674	0.094
血红蛋白	-0.98	0.30	-3.252	0.001
血小板	-0.80	0.29	-2.790	0.005
诱导阶段	1.13	0.31	3.631	<0.001

### 三、感染部位

本组患儿以呼吸道感染最多见，共 69 例次，占 40.6%，其中以上呼吸道感染最常见，为 48 例次，余为下呼吸道感染 21 例次。血流感染共 44 例次，占 25.8%。化学治疗后在口腔溃疡基础上并发

感染 40 例次，占 23.5%；消化道感染 16 例次，占 9.4%；泌尿系统感染 13 例次，占 7.6%。血液合并呼吸道感染、血液合并肠道感染各 1 例。

### 四、病原菌检出情况

送检标本共 170 份，分离菌株 38 株，阳性标本来源包括血液 15 份，咽拭子 4 份，痰液 3 份（其中 1 份培养出革兰阳性菌及真菌），粪便 2 份，尿液 10 份，气管插管末端分泌物 3 份，骨髓 1 份，外阴分泌物 1 份。

检出病原菌以革兰阳性球菌感染为主，占比 50.2%，革兰阴性杆菌占比 40.4%，见表 3。分离株数最多的单个菌株为大肠埃希菌，其次是表皮葡萄球菌。大肠埃希菌主要来自泌尿道、外阴分泌物及血液标本，表皮葡萄球菌来自呼吸道标本 3 例、血液标本 1 例，真菌来自口腔、皮肤及呼吸道标本。其他革兰阳性球菌及革兰阴性杆菌未能明确具体病菌，培养仅提示为革兰阳性球菌及革兰阴性杆菌。

表3 医院感染各部位分离病原菌构成(n=42)

病原菌	部位(株)						合计	构成比 (%)
	呼吸系统	血液系统	口腔	消化系统	皮肤软组织	泌尿系统		
革兰阳性菌								
人葡萄球菌		2					2	4.8
表皮葡萄球菌	2	2					4	9.5
腐生葡萄球菌		1	1				2	
华纳葡萄球菌		1					1	2.4
溶血葡萄球菌		1					1	2.4
金黄色葡萄球菌		1	1				2	4.8
尿肠球菌			1			1	2	4.8
粪肠球菌						1	1	2.4
藤黄微球菌	1						1	2.4
其它革兰阳性球菌	2		1	2		1	6	14.3
革兰阴性菌								
大肠埃希菌		2			1	3	6	14.3
铜绿假单胞菌		1	1				2	4.8
鲍曼不动杆菌		1	1				2	4.8
阴沟肠杆菌		1					1	2.4
脑膜炎败血型黄杆菌		1					1	2.4
摩根菌						1	1	2.4
肠炎沙门菌		1					1	2.4
嗜水汽单胞菌						1	1	2.4
其它革兰阴性杆菌						2	2	4.5
真 菌	1		2			1	4	9.5
总 计	7	15	7	2	1	11	42	100

五、病原菌的药敏分析

本组医院感染病例分离出多重耐药菌 (MDR) 13 例, 分别来自于 13 例患者, MDR 的医院感染发生率为 7.6% (13/170)。耐药菌株主要为耐甲氧西林的凝固酶阴性的葡萄球菌 (MRSCN) 共 7 株, 其中表皮葡萄球菌 2 例, 人葡萄球菌 2 例, 腐生葡萄球菌、华纳葡萄球菌、溶血葡萄球菌各 1 例, 在耐药菌株中占比 53.8% (7/13); 产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌共 3 株, 占比 23.1% (3/13); 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 2 株, 包括表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌各 1 例, 占 15.4% (2/13); 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 1 株, 占 7.7% (1/13)。从分离菌株情况看, MRSCN 在培养出的耐药菌株中占比最高, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及耐碳青霉烯类占比最低。

对革兰阴性杆菌较敏感的药物有哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、妥布霉素、亚胺培南/西司他丁、环丙沙星、左氧氟沙星, 耐药率分别为 7.1% (1/14)、8.3% (1/12)、14.3% (2/14)、15.4% (2/13)、23.1% (3/13)、23.1% (3/13), 其他抗菌药物如氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松、复方磺胺甲噁唑耐药率均  $\geq 50.0\%$ 。对革兰阳性球菌敏感的药物有万古霉素、利奈唑胺, 其他依次为呋喃唑酮、左氧氟沙星、环丙沙星、庆大霉素, 耐药率分别为 0%、0%、6.3%、12.5%、23.5%、40%, 克林霉素、红霉素、复方磺胺甲噁唑耐药率均  $\geq 50.0\%$ , 见表 4。

六、治疗与转归情况

本组 170 例次医院感染中有 42 例次可明确致病菌, 即占 24.7% (42/170) 例次的医院感染有药敏证据可指导治疗, 75.3% (128/170) 医院感染无检出明确的病原菌, 这部分患儿经验性使用静脉抗生素, 以覆盖革兰阳性及阴性菌为主, 治疗有效率为 98.8% (168/170), 无死亡病例。出现严重并发症 1 例, 为假丝酵母菌肺炎合并感染性休克, 经治疗后好转出院, 使用抗生素为亚胺培南/西司他丁 2 周, 万古霉素 1 周, 卡泊芬净 5 d。1 例胃肠道感染合并感染性休克, 未能排除中枢神经系统白血病, 血培养结果为铜绿假单胞菌, 患儿家属要求自动出院而最终失访。

讨 论

标准化学治疗方案的普及和不断完善使白血病患儿的缓解率和长期存活率得以显著提高, 但化学治疗导致免疫功能下降, 条件致病菌感染率增加,

表 4 培养阳性分离菌株的抗生素药敏情况 株

抗生素	革兰阴性菌		革兰阳性菌	
	敏感	耐药	敏感	耐药
氨苄西林	0	13	2	3
头孢他啶	2	1	1	-
哌拉西林他唑巴坦	13	1	1	-
头孢唑林	2	11	1	-
亚胺培南/西司他丁	11	2	1	-
红霉素	-	-	1	14
头孢曲松	7	7	1	-
头孢吡肟	9	5	1	-
万古霉素	-	-	15	0
庆大霉素	7	6	9	6
克林霉素	-	3	5	9
环丙沙星	10	3	13	4
复方磺胺甲噁唑	6	8	3	9
阿米卡星	11	1	1	-
呋喃唑酮	8	5	15	1
氨曲南	7	4	1	-
妥布霉素	12	2	1	-
左氧氟沙星	10	3	14	2
厄他培南	9	0	-	-
利奈唑胺	-	-	14	0

注: -表示未行抗生素药敏试验

发生感染时症状不典型, 病原菌和感染灶不明确。掌握此类患儿的感染高危因素和常见感染原, 及时正确诊治, 对改善预后非常重要。

化学治疗后 ANC、血小板、血红蛋白明显减少均为严重骨髓抑制的体现。血小板、血红蛋白减少与免疫功能的相关性较弱, 而 ANC 减少导致细胞免疫功能紊乱, 进而影响体液免疫功能, 机体免疫功能下降, 更易罹患医院感染, ANC 水平越低, 感染率越高<sup>[9-11]</sup>。化学治疗药物导致免疫细胞增殖障碍或免疫功能受损, 造成体液免疫和细胞免疫缺陷, 增加医院感染发生率<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 医院感染发生率为 27.6% (170/617), 与国内报道相近<sup>[8]</sup>。加强患儿皮肤黏膜的清洁护理, 做好保护性隔离, 防止交叉感染, 严格无菌操作, 减少非必要的侵入性操作, 加强病房清洁消毒, 使用层流病床可有效地预防化学治疗后的医院感染<sup>[12]</sup>。

本研究中患儿感染发生部位最常见于呼吸道, 其次为血液、口腔及泌尿系统等, 与目前国内相关研究基本一致<sup>[12]</sup>。分离最多的菌株为大肠埃希菌,



其次是表皮葡萄球菌,与目前多中心研究的细菌分布结果类似<sup>[13-15]</sup>。从表 4 看,葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌对头孢菌素类的耐药率均比较高。葡萄球菌对万古霉素及利奈唑胺敏感,两者仍为治疗难治性革兰阳性菌的首选。大肠埃希菌对亚胺培南/西司他丁及哌拉西林他唑巴坦敏感性均较高。

白血病患者化疗后 ANC 减少期一旦发生感染,病情往往进展迅速,须及早给予经验性抗生素治疗以降低严重并发症和病死率,原则上须覆盖引起严重并发症或危及生命最常见和毒力较强的病原菌,直至掌握准确的病原学培养结果<sup>[16-17]</sup>。国外有研究者建议 2 h 以内给予广谱抗生素治疗<sup>[18]</sup>。特别是多重耐药菌感染患者,影响预后的决定性因素之一是在出现症状最初 48 h 内选择适当的经验抗生素疗法<sup>[19]</sup>。在广谱抗生素治疗 4~7 d 后仍持续发热者应考虑试验性抗真菌覆盖。酌情使用 G-CSF 刺激粒细胞的增生,缩短粒细胞减少的持续时间和程度,以减少感染发生率。但有研究提示 G-CSF 会加重感染引起的细胞因子风暴<sup>[20]</sup>。对于低丙种球蛋白血症或频繁感染的患者,可静脉注射丙种球蛋白<sup>[21]</sup>。免疫功能低下且长期使用广谱抗生素的患儿,需预防性口服抗真菌药物和复方磺胺甲噁唑抗卡氏肺孢子虫,避免二重感染。目前革兰阳性菌感染在血液科细菌感染中呈现进行性增高趋势,在无明显感染灶和病原学证据而患儿病情无好转情况下,经验性治疗应覆盖耐药性革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和真菌。

#### 参 考 文 献

- [1] Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwängler R, Simon A. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-eukemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*, 2015, 174: 675-686.
- [2] 鲍亮, 吴南海, 吴敏媛, 杜宏, 潘虹宇, 员茜子, 栾佐. CCLG-ALL 2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病单中心疗效分析. *江苏医药*, 2016, 21 (2): 66-72.
- [3] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 2006 中国儿童急性髓性细胞白血病诊疗建议. *中华儿科杂志*, 2006, 44 (11): 877-878.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行). *中华医学杂志*, 2001, 81 (5): 314-320.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 2006 中国儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第三次修订草案). *中华儿科杂志*, 2006, 44 (5): 392-395.
- [6] 黄绍良, 陈纯, 周敦华. 实用小儿血液病学. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 163-179.
- [7] 吴康丽, 夏瑞祥. 急性白血病患者合并院内感染的临床分析. *安徽医学*, 2014, 35 (3): 311-314.
- [8] 丁蓉芳, 孙树梅. 急性白血病患者医院感染病原菌及危险因素分析. *中国感染控制杂志*, 2015, 14 (5): 325-328.
- [9] 葛延琪, 王晓霞, 曹振霞, 师玉晶, 马方方. 白血病患者医院感染危险因素分析. *中华医院感染学杂志*, 2015, 15 (10): 2340-2342.
- [10] 周立萍, 鞠秀丽. 感染相关性中性粒细胞减少症患儿的常见特点分析. *新医学*, 2011, 42 (2): 96-101.
- [11] 樊天赐, 姜柏生. 粒细胞缺乏症儿童合并院内感染的危险因素分析. *江苏医药*, 2018, 44 (7): 797-800.
- [12] 赖永洪, 吴梓梁. 小儿白血病的感染及抗感染治疗. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27 (3): 156-159.
- [13] 李华梅, 陈福雄, 关镜明, 卫凤桂, 邹亚伟, 吴上志, 吴梓梁. 儿童急性白血病患者院内感染临床观察. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2012, 17 (1): 22-25.
- [14] 林伟青, 李伟中, 林佩贤. 儿科病区医院感染流行病学调查. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22 (10): 2101-2103.
- [15] 张晓晓, 管贤敏, 宪莹, 肖剑文, 温贤浩, 郭玉霞, 苏庸春, 窦颖, 李颖, 沈亚莉, 孟岩, 于洁. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗后并发脓毒症临床分析. *临床儿科杂志*, 2016, 34 (11): 853-856.
- [16] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 康梅, 王传清, 王爱敏, 徐元宏, 沈继录, 孙自镛, 陈中举, 倪语星, 孙景勇, 褚云卓, 田素飞, 胡志东, 李金, 俞云松, 林洁, 单斌, 杜艳, 韩艳秋, 郭素芳, 魏莲花, 吴玲, 张泓, 孔菁, 胡云建, 艾效曼, 卓超, 苏丹虹. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15 (5): 401-410.
- [17] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版). *中华血液学杂志*, 2016, 37 (5): 353-359.
- [18] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4): e57-e93.
- [19] Costa Pde O, Atta EH, Silva AR. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*, 2015, 91 (5): 435-441.
- [20] Yao JF, Li N, Jiang J. Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute Leukemia: a single-center experience with 231 patients. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (17): 2076-2081.
- [21] Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, Varchchouk O, Hahn T, Buaboonnam J, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Cheng C, Evans WE, Relling MV, Pui CH. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*, 2017, 28 (2): 386-392.

(收稿日期: 2018-08-08)

(本文编辑: 洪悦民)