

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.04.001

· 论 著 ·

白血病患儿血培养病原菌分布、耐药特征及死亡危险因素

刘 宁, 赵 娟, 李艳明, 晏 群, 钟一鸣, 杨 芳, 刘文恩

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 观察白血病患儿血培养病原菌分布及耐药情况, 研究其危险因素。**方法** 对某医院 2013 年 9 月—2016 年 11 月小儿血液专科病房内 110 例患儿血培养分离的 131 株病原菌种类、耐药类型, 以及患儿临床资料进行统计分析。**结果** 2 505 份血培养送检标本中共培养病原菌 131 株 (5.23%), 其中革兰阴性杆菌占 52.67%, 革兰阳性球菌占 43.51%, 分离居前 3 位的依次为大肠埃希菌 (15.27%)、肺炎克雷伯菌 (15.27%) 和人葡萄球菌 (12.98%)。革兰阴性杆菌对氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松及氨苄西林/舒巴坦耐药性高, 对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类敏感性较好; 革兰阳性球菌对青霉素、苯唑西林、红霉素和克林霉素耐药性较高, 对替加环素、利奈唑胺、万古霉素和奎奴普汀/达福普汀敏感性较好。单因素分析结果显示, 混合感染、腹泻、铜绿假单胞菌感染以及鲍曼不动杆菌感染与白血病血流感染患儿病死率相关。**结论** 白血病患儿血流感染病原菌分布广泛, 耐药率高, 积极预防和根据药敏结果进行合理治疗十分重要。

[关键词] 儿童; 白血病; 血培养; 耐药性; 抗药性; 微生物; 死亡危险因素

[中图分类号] R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)04-0277-06

Distribution, antimicrobial resistance of pathogens from blood culture, and risk factors for death of children with leukemia

LIU Ning, ZHAO Juan, LI Yan-ming, YAN Qun, ZHONG Yi-ming, YANG Fang, LIU Wen-en (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To observe distribution and antimicrobial resistance of pathogens from blood culture of children with leukemia, and study risk factors. **Methods** From September 2013 to November 2016, species and antimicrobial resistance types of 131 strains of pathogens isolated from blood culture of 110 children in a pediatric hematology ward were analyzed, childrens' clinical data were also analyzed statistically. **Results** 131 strains (5.23%) of pathogens were isolated from 2 505 blood culture specimens, gram-negative bacilli and gram-positive cocci accounted for 52.67% and 43.51% respectively, the top 3 pathogens were *Escherichia coli* (15.27%), *Klebsiella pneumoniae* (15.27%), and *Staphylococcus hominis* (12.98%). Gram-negative bacilli were highly resistant to ampicillin, ceftazidime, ceftriaxone, and ampicillin/sulbactam, but sensitive to amikacin, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, and carbapenems; gram-positive cocci had higher resistance to penicillin, oxacillin, erythromycin, and clindamycin, but were sensitive to tigecycline, linezolid, vancomycin, and quinupristin/dalfopristin. Univariate analysis showed that mixed infection, diarrhea, *Pseudomonas aeruginosa* infection, and *Acinetobacter baumannii* infection were related to mortality due to bloodstream infection in children with leukemia. **Conclusion** Pathogens causing bloodstream infection in children with leukemia is widely distributed, antimicrobial resistance rate is high, it is very important to take active precaution and rational treatment according to antimicrobial susceptibility testing result.

[Key words] child; leukemia; blood culture; drug resistance; microbial; risk factor for death

[Chin J Infect Control, 2018, 17(4): 277-282]

[收稿日期] 2017-09-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81672066)

[作者简介] 刘宁 (1992-), 女 (汉族), 湖南省长沙人, 技师, 主要从事临床微生物研究。

[通信作者] 刘文恩 E-mail: wenenliu@163.com

血流感染是常见的全身性严重感染^[1-2]。白血病患者自身免疫系统尚未发育完全,加之自身疾病因素以及药物作用致使免疫功能低下。大量侵入性诊疗操作以及骨髓移植的应用加大了各种病原体侵袭的风险,可引起菌血症、败血症,患儿的病情常常较复杂严重,特别是耐药菌引起的血流感染,病死率较高^[3]。国外有文献研究血液病患者发生血流感染的危险因素^[4],而对于患儿死亡的危险因素分析国内外尚未见报道。本研究回顾 2013 年 9 月—2016 年 11 月本院小儿血液专科送检的 2 505 份血培养标本,对病原菌分布、耐药状况以及死亡危险因素进行分析,探讨防治对策,现将研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2013 年 9 月—2016 年 11 月本院小儿血液专科白血病患者送检的 2 505 份血培养标本,排除不符合血培养采血指征的标本,排除同一患者同一星期之内检出的重复菌株,排除确认为污染菌的菌株,131 份阳性标本分离自 110 例患儿,收集其临床资料。

1.2 试剂与仪器 血培养仪为 BACTEC 9120 自动血培养仪(美国 BD 公司),菌株鉴定及常规药敏试验使用 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)。K-B 法纸片购自英国 Oxoid 公司,培养基购自杭州天和微生物试剂有限公司。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌

ATCC 27853 和金黄色葡萄球菌 ATCC 25923,均来自卫生部临床检验中心。

1.3 培养与鉴定 使用 BACTEC 9120 自动血培养仪及配套血培养瓶,参照《全国临床检验操作规程》第四版采集和培养血标本,系统出现阳性报警后将标本转种血平板并进行革兰染色。培养 18~24 h 后使用 VITEK 2 Compact 进行鉴定和常规药敏试验,使用 K-B 法进行补充药敏试验。药敏结果的解释参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)指南 2017 年版。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差表示,计数资料用百分数表示;单因素分析采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法,采用 logistic 回归分析对单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素分析,显著性水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 病原菌分布 2 505 份血培养送检标本中有 131 份非重复阳性标本,阳性率 5.23%。分离居前 5 的病原菌依次是大肠埃希菌(15.27%)、肺炎克雷伯菌(15.27%)、人葡萄球菌(12.98%)、表皮葡萄球菌(10.69%)和铜绿假单胞菌(8.40%)。5 株真菌包括 3 株热带假丝酵母菌,近平滑假丝酵母菌、丝孢酵母菌各 1 株。见表 1。

表 1 2013—2016 年白血病患者血培养阳性病原菌分布

Table 1 Distribution of positive pathogens in blood culture of children with leukemia in 2013 - 2016

病原菌	菌株数	构成比(%)	病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阳性菌	57	43.51	革兰阴性菌	69	52.67
人葡萄球菌	17	12.98	大肠埃希菌	20	15.27
表皮葡萄球菌	14	10.69	肺炎克雷伯菌	20	15.27
金黄色葡萄球菌	7	5.34	铜绿假单胞菌	11	8.40
缓症链球菌	4	3.06	阴沟肠杆菌	4	3.06
肺炎链球菌	3	2.30	产酸克雷伯菌	3	2.30
尿肠球菌	2	1.53	鲍曼不动杆菌	3	2.30
中间链球菌	1	0.76	黏质沙雷菌	1	0.76
血液链球菌	1	0.76	洋葱伯克霍尔德菌	1	0.76
星群链球菌	1	0.76	维罗纳气单胞菌	1	0.76
乳明串珠菌	1	0.76	少动鞘氨醇单胞菌	1	0.76
口腔链球菌	1	0.76	栖稻黄色单胞菌	1	0.76
缓慢葡萄球菌	1	0.76	流感嗜血杆菌	1	0.76
腐生葡萄球菌	1	0.76	二氧化碳嗜嗜纤维菌	1	0.76
溶血葡萄球菌	1	0.76	肠炎沙门菌	1	0.76
蜡样芽胞杆菌	1	0.76	真菌	5	3.82
球形芽胞杆菌	1	0.76			

2.2 主要病原菌的耐药情况

2.2.1 葡萄球菌属细菌对抗菌药物的耐药情况

人葡萄球菌对青霉素和苯唑西林的耐药率高达 100.00% 和 94.12%，对红霉素和克林霉素的耐药率也高达 100.00%、94.12%。表皮葡萄球菌对青霉素和苯唑西林的耐药率分别为 100.00%、92.86%，对四环素及氟喹诺酮类的耐药率均低于人葡萄球菌。金黄色葡萄球菌对苯唑西林耐药率为 14.29%，除青霉素(85.71%)外，其他抗菌药物的耐药率均低于 30%。以上菌株均未分离出对万古霉素、利奈唑胺、替加环素或奎奴普丁/达福普汀耐药的菌株。见表 2。

2.2.2 主要革兰阴性杆菌对抗菌药物的耐药情况

大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦的耐药率

分别为 95.00%、80.00%，对复方磺胺甲噁唑的耐药率也达 90.00%，对头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟和头孢替坦的耐药率依次为 85.00%、40.00%、35.00% 和 5.00%，未分离到对呋喃妥因、厄他培南、亚胺培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦耐药的菌株。肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦的耐药率分别为 55.00%，对头孢菌素类耐药率为 15%~60%，分离出 2 株对厄他培南和亚胺培南耐药的菌株，对哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦的耐药率为 15.00%、10.00%。铜绿假单胞菌对头孢吡肟、环丙沙星、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦有较好的敏感性。见表 3。

表 2 葡萄球菌属细菌对抗菌药物耐药情况

Table 2 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.*

抗菌药物	人葡萄球菌(n=17)		表皮葡萄球菌(n=14)		金黄色葡萄球菌(n=7)	
	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)
青霉素	17	100.00	14	100.00	6	85.71
苯唑西林	16	94.12	13	92.86	1	14.29
庆大霉素	1	5.88	7	50.00	2	28.57
万古霉素	0	0.00	0	0.00	0	0.00
奎奴普丁/达福普汀	0	0.00	0	0.00	0	0.00
利奈唑胺	0	0.00	0	0.00	0	0.00
四环素	9	52.94	5	35.71	0	0.00
红霉素	17	100.00	12	85.71	2	28.57
克林霉素	16	94.12	12	85.71	2	28.57
替加环素	0	0.00	0	0.00	0	0.00
左氧氟沙星	7	41.18	3	21.43	2	28.57
环丙沙星	7	41.18	3	21.43	2	28.57
莫西沙星	7	41.18	3	21.43	2	28.57
呋喃妥因	1	5.88	0	0.00	0	0.00
复方磺胺甲噁唑	13	76.47	12	85.71	2	28.57
利福平	0	0.00	2	14.29	0	0.00

2.2.3 真菌的药敏结果 3 株热带假丝酵母菌对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 敏感，对氟康唑、伊曲康唑及伏立康唑耐药。1 株近平滑假丝酵母菌对以上抗真菌药物均敏感。

2.3 死亡危险因素分析 110 例患儿经临床确认为血流感染，其中死亡 14 例(12.73%)。单因素分析显示

混合感染、腹泻、铜绿假单胞菌感染以及鲍曼不动杆菌感染与病死率相关。见表 4。logistic 回归分析显示，腹泻[OR95%CI: 9.52 (2.602~34.830)]及鲍曼不动杆菌感染[OR95%CI: 23.48 (1.519~362.916)]是血流感染患儿死亡的独立危险因素。

表 3 主要革兰阴性杆菌对抗菌药物耐药情况

Table 3 Antimicrobial resistance of main gram-negative bacilli

抗菌药物	大肠埃希菌(n=20)		肺炎克雷伯菌(n=20)		铜绿假单胞菌(n=11)	
	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)
氨苄西林	19	95.00	-	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	16	80.00	11	55.00	-	-
哌拉西林/他唑巴坦	0	0.00	3	15.00	0	0.00
头孢唑林	17	85.00	12	60.00	-	-
头孢他啶	8	40.00	6	30.00	2	18.18
头孢曲松	17	85.00	10	50.00	-	-
头孢吡肟	7	35.00	4	20.00	0	0.00
头孢哌酮/舒巴坦	0	0.00	2	10.00	0	0.00
头孢替坦	1	5.00	3	15.00	-	-
氨曲南	11	55.00	5	25.00	/	/
亚胺培南	0	0.00	2	10.00	0	0.00
厄他培南	0	0.00	2	10.00	/	/
阿米卡星	0	0.00	1	5.00	1	9.09
庆大霉素	12	60.00	7	35.00	1	9.09
妥布霉素	1	5.00	1	5.00	1	9.09
左氧氟沙星	9	45.00	3	15.00	0	0.00
环丙沙星	9	45.00	3	15.00	0	0.00
呋喃妥因	0	0.00	6	30.00	-	-
复方磺胺甲噁唑	18	90.00	16	80.00	-	-

- :天然耐药; / :未检测

表 4 白血病血流感染患儿死亡的单因素分析

Table 4 Univariate analysis on death due to bloodstream infection in children with leukemia

变量	存活[n=96,例(%)]	死亡[n=14,例(%)]	P	OR(95%CI)
年龄<6岁	38(39.58)	9(64.29)	0.081	2.747(0.854,8.850)
男性	38(39.58)	5(35.71)	0.781	0.848(0.264,2.725)
混合感染	7(7.29)	4(28.57)	<0.05	5.076(1.264,20.408)
多重耐药菌感染	60(62.50)	8(57.14)	0.735	0.800(0.257,2.494)
中心静脉置管	83(86.46)	12(85.71)	0.938	0.940(0.188,4.695)
腹泻	17(17.71)	8(57.14)	<0.05	6.211(1.901,20.003)
一周内输注血制品	85(88.54)	14(100.00)	0.182	-
病原菌种类				
大肠埃希菌	15(15.63)	5(35.71)	0.069	3.003(0.882,10.204)
肺炎克雷伯菌	17(17.71)	3(21.43)	0.736	1.267(0.319,5.025)
铜绿假单胞菌	7(7.29)	4(28.57)	<0.05	5.076(1.264,20.408)
鲍曼不动杆菌	1(1.04)	2(14.29)	<0.05	15.873(1.333,200.5)
人葡萄球菌	11(11.46)	1(7.14)	0.629	0.595(0.071,5.012)
金黄色葡萄球菌	5(5.21)	2(14.29)	0.194	3.030(0.529,17.544)

3 讨论

研究^[5-6]报道,在接受治疗的白血病患儿中,感染发生率达 26%~60%,而感染相关的致死率为 6%~11%。血流感染是血液病/肿瘤患儿最常见的诊疗相关感染^[7]。本院儿科血液病房血培养标本阳性率为 5.23%,革兰阳性菌与革兰阴性菌比例为 44%:53%,全球范围内该比值的中位数为 58%:42%^[8],国内的报道以革兰阴性菌占优势^[9-10];国内

外均以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌以及凝固酶阴性葡萄球菌为主要病原菌^[11]。本研究中革兰阴性杆菌对青霉素类和头孢菌素类敏感性差,对喹诺酮类、β-内酰胺/酶抑制剂类以及碳青霉烯类药物的敏感性良好。郑卓军等^[12]对 109 株分离自恶性血液肿瘤患儿的血培养大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌进行耐药性研究,检出产 ESBLs 菌株 57 株(52.3%),菌株对阿米卡星和哌拉西林/他唑巴坦保持有较好的敏感性,与本研究结果相似。革兰阳性球菌中,人葡萄球菌和表皮葡萄球菌对苯唑西林、复方磺胺甲噁唑

及四环素的耐药率高于金黄色葡萄球菌,可能与凝固酶阴性葡萄球菌以形成生物被膜为主要致病机制,而後者的形成提高了细菌的耐药能力有关^[13]。近年来文献^[14]报道,草绿色链球菌所致的血流感染在白血病患者中的发病率逐渐升高,已成为全球血液疾病和肿瘤患者感染的第三大病原菌,部分患者可能发展为草绿色链球菌休克综合征(viridans group streptococcal shock syndrome, VSSS),有很高的 ICU 入住率和病死率。本研究中,110 例患者有 6 例感染草绿色链球菌(5.45%),低于全球中位水平 13%(0~35%)^[8],并且无 VSSS 或死亡病例。

国外文献^[15]报道,植入中心静脉置管是患者血流感染的重要独立危险因素,认为其能提高血流感染的发生率和病死率。预防中心静脉导管相关血流感染(CLABSI)也被联合委员会建议作为提高患者生存率的重要护理措施^[16]。本研究中,中心静脉导管的植入率在死亡病例组和非死亡病例组均高达 80%以上,两组无统计学差异。有学者认为,上述建议建立的依据研究对象并不是基于类似血液病患者(伴随长期嗜中性粒细胞减少的深度免疫抑制),因而研究结果可能不能推广到儿科白血病患者^[17]。不过仍有足够的证据证明,CLABSI 将延长患者的住院时间,增大医疗负担^[18],预防和减少 CLABSI 从长远的角度来看有益于临床。

本研究中患者感染的主要病原菌为革兰阴性杆菌,而非传统的定植于皮肤表面的凝固酶阴性的革兰阳性正常菌群,可能与患者在接受化学治疗时,胃肠道黏膜屏障受药物细胞毒作用损伤,细菌发生移位侵入血流有关。此外,研究中腹泻患者血流感染的病原菌大多为革兰阴性杆菌和肠球菌属细菌,结果也支持此观点。腹泻最常引起患者脱水和电解质紊乱,并常伴毒血症和心脏停搏,可能是导致患者预后不良的原因之一。

Stoma 等^[19]研究表明,耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌感染是白血病患者血流感染后死亡的独立危险因素。本研究中 2 例感染鲍曼不动杆菌的死亡病例对碳青霉烯类药物均表现为耐药,而 4 例感染铜绿假单胞菌死亡的患儿对碳青霉烯类药物的敏感性表现为 3 例敏感,1 例中介。单因素分析结果,将铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染纳入死亡的危险因素,多因素分析认为鲍曼不动杆菌感染是独立危险因素,但考虑到本研究所收集的病例资料有限,对于某些危险因素的判断所基于的样本数较少,因而尚不足以证明腹泻或鲍曼不动杆菌

感染可作为判别患者预后的危险因素。本研究的局限性还在于进行回顾性分析时,菌株和病例的信息全部来自于计算机中的资料记录,不排除原始信息在收集录入时存在丢失或遗漏。

综上所述,凝固酶阴性葡萄球菌和肠杆菌科细菌仍是白血病患者血流感染的主要病原菌,定期对病原菌耐药性进行监测,可为临床合理用药提供依据。近年来,全球草绿色链球菌以及对碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌引起的血流感染有增加趋势,且预后较差,需引起临床人员的重视。另外,护理上要警惕静脉导管相关感染、腹泻等情况,及时对症处理,减少不良后果。对于有关危险因素的判断,后续还有待多中心、大样本的研究数据进行补充。

[参 考 文 献]

- [1] Ozsureki Y, Oktay Arkan K, Bayhan C, et al. Can procalcitonin be a diagnostic marker for catheter-related blood stream infection in children? [J]. *Pediatr(Rio J)*, 2016, 92(4): 414 - 420.
- [2] Harron K, Goldstein H, Wade A, et al. Linkage, evaluation and analysis of national electronic healthcare data: application to providing enhanced blood-stream infection surveillance in paediatric intensive care[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): 1 - 11.
- [3] 涂松济,王宁玲,储金华,等. 儿科住院患儿血流感染临床特点及病原学分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013, 18(4): 173 - 176.
- [4] Simon A. Risk factors for and prevention of bloodstream infection in pediatric AML-The debate continues[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(3), doi: 10.1002/pbc.26300.
- [5] Sung L, Aplenc R, Zaoutis T, et al. Infections in pediatric acute myeloid leukemia: lessons learned and unresolved questions[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(4): 458 - 460.
- [6] Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3532 - 3539.
- [7] Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland[J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8: 70.
- [8] Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients[J]. *J Infect*, 2014, 68(4): 321 - 331.
- [9] 王宁玲,刘红军,李春,等. 儿科血液病患者医院血流感染分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2008, 7(1): 23 - 25.
- [10] 旷凌寒,江咏梅,胡正强,等. 儿科血液病房血培养病原菌分布及耐药情况分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(4): 259 - 263.

- [11] Tsai HC, Huang LM, Chang LY, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(6): 639 - 646.
- [12] 郑卓军, 汤永民. 恶性血液肿瘤患儿化疗后感染产 ESBLs 细菌耐药性分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 14(7): 518 - 520.
- [13] 胡洪华, 杨永长, 肖代雯, 等. 凝固酶阴性葡萄球菌生物被膜形成及耐药性分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(11): 721 - 725.
- [14] Lewis V, Yanofsky R, Mitchell D, et al. Predictors and outcomes of viridans group streptococcal infections in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian infections in AML research group[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2014, 33(2): 126 - 129.
- [15] Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, et al. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(4): 868 - 872.
- [16] The Joint Commission. The Joint Commission: National Patient Safety Goals Effective, January 1, 2015[EB/OL]. (2015 - 1)[2018 - 1]. https://www.jointcommission.org/assets/1/6/NPSG_Chapter_HAP_Jan2018.pdf.
- [17] Rogers AE, Eisenman KM, Dolan SA, et al. Risk factors for bacteremia and central line-associated blood stream infections in children with acute myelogenous leukemia: A single-institution report[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(3): doi: 10.1002/pbc.26254.
- [18] Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, et al. Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7): 2283 - 2289.
- [19] Stoma I, Karpov I, Milanovich N, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood Res*, 2012, 51(2): 102 - 106.

(本文编辑:左双燕)