

免疫抑制治疗后合并血流感染的重型再生障碍性贫血患者临床特征及预后分析

李星鑫 王敏 邵英起 聂能 施均 黄振东 张静 葛美丽 黄金波 郑以州

【摘要】 目的 分析抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗后合并血流感染的重型再生障碍性贫血(SAA)患者的临床特征、近期疗效及预后。方法 回顾性分析2000年1月至2011年7月行ATG治疗的264例SAA患者的临床特征,并分析合并血流感染患者的细菌学特征及其发生血流感染的危险因素,观察其近期(治疗后3、6个月)疗效,并进行远期预后分析。结果 264例患者中有49例(18.6%)ATG治疗后出现血流感染。49例患者中男31例,女18例,中位年龄20(4~62)岁,其中极重型AA(VSAA)38例,SAA 11例,治疗后至发生血流感染的中位时间为13(2~233)d。大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌为最常见的菌种,分别占28.4%、20.9%及14.9%。23例(46.9%)患者合并耐药菌血流感染。VSAA患者ATG治疗后血流感染发生率为28.4%(38/134),显著高于SAA患者的8.5%(11/130)($P<0.001$)。VSAA($RR=4.77, 95\%CI 1.97\sim 11.52, P=0.001$)、ATG治疗前1周仍合并感染($RR=4.76, 95\%CI 2.05\sim 11.11, P<0.001$)是患者发生血流感染的危险因素。ATG治疗后血流感染患者与无感染者比较,3个月血液学反应率分别为10.6%及35.6%($P<0.001$),6个月血液学反应率分别为17.0%及55.6%($P<0.001$);5年OS率分别为36.4%(95%CI 21.3%~51.5%)及74.5%(95%CI 68.4%~80.7%)($P<0.001$)。结论 ①VSAA患者ATG治疗后血流感染发生率高于SAA;②VSAA和ATG治疗前合并感染为发生血流感染的危险因素;③ATG治疗后合并血流感染患者较无感染者近期疗效及远期预后差。

【关键词】 抗胸腺细胞球蛋白; 贫血,再生障碍性; 血流感染; 生存期; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81470289)

The clinical feature and outcomes of severe aplastic anemia patients suffered from bacteremia following antithymocyte globulin Li Xingxin, Wang Min, Shao Yingqi, Nie Neng, Shi Jun, Huang Zhendong, Zhang Jing, Ge Meili, Huang Jinbo, Zheng Yizhou. Institute of Hematology & Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Zheng Yizhou, Email: zheng_yizhou@hotmail.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical feature and outcomes of severe aplastic anemia (SAA) patients suffered from bacteremia following antithymocyte globulin (ATG). **Methods** A total of 264 cases hospitalized in our hospital between Jan 2000 and July 2011 were enrolled into this study. We evaluated the associated pathogens of bacteremia, analyzed the risk factors by Logistic regression and estimated the overall survival (OS) by Kaplan-Meier method for the cohort of patients. **Results** Bloodstream infections occurred in 49 patients, with a median age of 20 (4-62) years, including 38 cases with very SAA (VSAA) and 11 SAA patients. The median time of bacteremia was 13 (2-233) days following ATG administration. The most common microbiologically were Enterobacteriaceae (28.4%), Pseudomonas aeruginosa (20.9%) and Klebsiella pneumonia (14.9%). Almost half (46.9%) of these bacteria were resistant to most or all available antibacterial classes. Univariate and multivariate analyses demonstrated that VSAA, infections during previous week before ATG treatment were risk factors for bacteremia. The 3 and 6 months response rates (10.6% and 17.0%) were poor in the patients with bloodstream infections, which were significantly lower than those patients without infections (35.6% and 55.6%, respectively, both $P<0.001$). The estimated 5-year OS were 36.4% (95%CI 21.3% to 51.5%) and 74.5% (95%CI 68.4% to 80.7%) in the two groups, respectively ($P<0.001$). **Conclusions** ①VSAA has higher risk of bacteremia than SAA; ②Infections during previous week before ATG administration was a

risk factor for bacteremia; ③ The outcomes of SAA or VSAA patients suffered from bacteremia following ATG was poor.

【Key words】 Antithymocyte globulin; Anemia, aplastic; Bacteremia; Survival; Prognosis

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81470289)

抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢素A(CsA)的强烈免疫抑制治疗(IST)是无合适供者的重型再生障碍性贫血(SAA)患者的首选治疗方案^[1]。SAA患者粒细胞长期缺乏,IST后至血常规恢复前感染风险高,重症感染(如血流感染)患者预后差^[2]。因此,我们回顾性分析2000年1月至2011年7月我院SAA患者IST后合并血流感染的临床资料,深入探讨IST过程中血流感染的危险因素及其对疗效、生存的影响,以期进一步完善IST策略。

病例与方法

一、病例

2000年1月至2011年7月间共计264例SAA患者入住我院接受ATG治疗,所有患者均符合如下诊断标准:(1)骨髓增生低下,造血面积<30%;(2)外周血细胞计数应符合下列3项中的2项:①网织红细胞绝对值(Ret)<20×10⁹/L;②白细胞明显减少,中性粒细胞绝对值(ANC)<0.5×10⁹/L;③PLT<20×10⁹/L。ANC<0.2×10⁹/L诊断为极重型SAA(VSAA)^[3-4]。随访观察IST后1年内患者血流感染事件的发生。血流感染诊断标准参照中华人民共和国卫生部的医院感染诊断标准^[5]。

二、治疗方案

1. IST方案:兔-ATG[德国Fresenius公司产品(rATG-F)或法国Sangstat公司产品(rATG-S)]用量为3.5~5.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~5天;猪-ATG(武汉生物制品研究所产品,pATG)用量为20.0~30.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~5天;均缓慢静脉输注。同时予泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~15天(第1~5天静脉输注地塞米松及氢化可的松,按上述泼尼松剂量换算),如无严重血清病反应,16 d后开始逐渐减量,至第30天停用。CsA 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次口服,根据CsA血药浓度、血清肌酐及胆红素水平调节其用量。

2. rhuG-CSF:rhuG-CSF用法分两组:A组(IST后应用):ATG后第31天始予rhuG-CSF,每次300 μg,每周3次×4周;每周2次×4周;每周1次×4周;此外,发生感染时短期增加rhuG-CSF用药频次,感染控制后再次恢复上述方案。B组(IST同时应用):ATG用药第1天起予rhuG-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,连续

应用直至获得治疗反应,后减量为每周1~3次以维持患者外周血WBC为(4~10)×10⁹/L,造血功能恢复后停用。

3. 基础治疗:达那唑5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹或司坦唑醇0.1~0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹或十一酸睾酮2.0~4.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹;叶酸0.25~0.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹;维生素B₁₂ 10 μg·kg⁻¹·d⁻¹,每周1~3次;输注浓缩红细胞以维持患者HGB≥70 g/L(患者合并心肺疾患时≥90 g/L),输注单采血小板以维持患者PLT≥10×10⁹/L(存在感染及严重出血倾向时≥20×10⁹/L)。

4. 抗感染治疗:ATG治疗前后,所有患者均未行预防性抗感染治疗。出现发热后,根据我院微生物实验室每季度的微生物流行及耐药报告进行经验性抗感染治疗,血培养及药敏结果回报后再行进一步调整。

三、随访

平均每3~6个月对患者的病情进行1次评估,观察项目包括血常规、骨髓象、骨髓相关检查及生存状态。定期复查患者Ham试验、血细胞CD55/CD59表达水平、染色体核型分析(采用R显带技术)及骨髓细胞白血病免疫分型(流式细胞术)等,以期评价疗效及监测克隆性演变。ATG治疗后5年,每2年左右追踪随访1次存活患者。随访终点为患者死亡或2015年12月31日。

四、疗效评价标准及其他补充定义

参照文献[6]标准判定疗效。克隆性演变指SAA转化为血液学克隆性疾病,主要包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)及急性髓系白血病(AML)。临床PNH的诊断需有Ham试验阳性和(或)2系血细胞糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚连接蛋白(GPI-AP)阳性率小于80%,伴临床或实验室溶血证据。PNH克隆阳性指GPI-AP阳性细胞率小于95%。MDS、AML的诊断及分型参照2008年WHO标准^[7]。

五、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。患者临床特征中,符合正态分布的连续变量采用均数±标准差描述,非正态分布连续变量采用中位数(最小值~最大值)表述,计数资料采用百分比描述。组间

血流感染发生率及血液学反应率比较应用卡方检验。总生存(OS)率采用Kaplan-Meier法估算。血流感染危险因素分析用Logistic回归模型。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征:本组接受ATG治疗的264例SAA患者中49例在治疗期间合并血流感染,男31例,女18例,中位年龄20(4~62)岁。49例血流感染患者中,2例(4.1%)、18例(36.7%)及29例(59.2%)分别接受pATG、rATG-F与rATG-S。中位诊断至IST间期为16(1~90)d。12例患者失访,余252例患者纳入疗效及生存分析(其中血流感染者47例,非血流感染者205例),中位随访时间为68(1~175)月。ATG治疗后合并血流感染患者与非合并感染患者的一般临床特征比较详见表1。

表1 264例重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者一般临床特征

临床特征	血流感染组 (49例)	非血流感染组 (215例)	P值
性别[男(%)]	31(63.3)	133(61.9)	0.860
中位年龄[岁, M(范围)]	20(4~62)	19(3~60)	0.730
病因[例数(%)]			1.000
肝炎相关性	3(6.1)	13(6.0)	
原发性	46(93.9)	202(94.0)	
疾病分型[例数(%)]			<0.001
VSAA	38(77.6)	96(44.7)	
SAA	11(22.4)	119(55.3)	
发病时血细胞水平			
ANC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	0.08(0.01~0.53)	0.24(0~2.59)	<0.001
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	8(1~18)	7(0~20)	0.700
Ret[$\times 10^9/L$, M(范围)]	6.1(0~65.4)	7.9(0~63.2)	0.002
病程[d, M(范围)]	16(1~90)	21(1~1 050)	0.190
G-CSF治疗方案			<0.001
IST同时应用(B组)	25(51.0)	166(77.2)	
IST后应用(A组)	24(49.0)	49(22.8)	

注.:a:诊断至免疫抑制治疗间期

2. 血流感染临床特征:ATG治疗后至血流感染的中位时间为13(2~233)d,44例(89.8%)患者发生于ATG治疗后100d内。19例患者发生血流感染次数为2次及以上。36例(73.5%)患者血流感染同时合并其他部位感染,其中8例为多部位感染。55.6%(20/36)患者感染部位细菌培养结果与血流感染为

同一菌种。19例患者因局部感染控制不佳继而进展为血流感染,中位进展时间为局部感染后6(1~24)d,多为皮肤黏膜感染(包括皮肤软组织感染、口腔溃疡、牙龈炎、牙髓炎、鼻窦炎、中耳乳突炎及肛周感染),另1例患者为血流感染控制不佳6d后并发肛周感染。

3. 血流感染患者病原菌分布及药敏特征:主要包括大肠埃希菌(19例,38.8%)、铜绿假单胞菌(14例,28.6%)及肺炎克雷伯杆菌(10例,20.4%),较少见菌种包括阴沟肠杆菌、屎肠球菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、耳状葡萄球菌、头状葡萄球菌、弗氏柠檬酸杆菌、伤寒沙门菌、产单核李斯特菌及奇异变形杆菌。

23例(46.9%)患者合并耐药菌血流感染。19例大肠埃希菌中9例为超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)阳性菌,仅对碳青霉烯类抗生素敏感;8例(57.1%)患者所感染铜绿假单胞菌为耐药菌,其中2例为泛耐药菌,对头孢类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、氨基糖甙类及加酶抑制剂的头孢青霉素类抗生素均耐药,余6例对碳青霉烯类和(或)环丙沙星敏感;40%肺炎克雷伯杆菌为耐药菌,仅对碳青霉烯类和(或)氨基糖甙类抗生素敏感;5例金黄色葡萄球菌仅1例为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),而2例表皮葡萄球菌、1例溶血葡萄球菌、3例屎肠球菌、1例粪肠球菌均为苯唑西林或氨苄西林耐药菌,且对红霉素、喹诺酮类及庆大霉素类抗生素亦耐药,仅对糖肽类抗生素敏感。少见的耳状葡萄球菌、头状葡萄球菌、奇异变形杆菌、产单核李斯特菌及伤寒沙门菌均为非耐药菌。

4. 发生血流感染的危险因素分析:单因素分析结果显示VSAA($P < 0.001$)、ATG治疗前1周合并感染($P < 0.001$)、rATG-F($P = 0.030$)、IST后应用rhuG-CSF($P < 0.001$)与患者发生血流感染有关,而患者性别、年龄及确诊至ATG治疗间期与患者发生血流感染无相关性(P 值均 > 0.05)(表2)。

多因素分析结果显示VSAA($RR = 4.77$, 95%CI 1.97~11.52, $P = 0.001$)、ATG治疗前1周仍合并感染($RR = 4.76$, 95%CI 2.05~11.11, $P < 0.001$)是患者发生血流感染的危险因素,但兔源ATG不同制剂及不同rhuG-CSF应用方法之间血流感染发生率差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表3)。

5. 患者血流感染治疗效果及血液学缓解率:26例患者血流感染得到控制;另21例患者因血流感染和(或)并发其他感染而死亡,其中17例患者为耐药

表2 重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者发生血流感染的单因素分析

影响因素	发生感染		P值
	[阳性例数/检测例数(%)]		
疾病分型			<0.001
VSAA	38/134(28.4)		
SAA	11/130(8.5)		
IST前1周仍合并感染			<0.001
是	28/57(49.1)		
否	21/207(10.1)		
G-CSF应用方式			<0.001
IST后应用	24/73(32.9)		
IST同时应用	25/191(13.1)		
ATG制剂			0.030
rATG-F	18/63(28.6)		
rATG-S	29/183(15.8)		
ATG制剂来源			0.600
兔源	47/246(19.1)		
猪源	2/18(11.1)		
性别			0.860
男	31/164(18.9)		
女	18/100(18.0)		
年龄			0.680
≥20岁	23/117(19.7)		
<20岁	26/147(17.7)		
确诊至ATG治疗间期			0.430
≥20 d	22/132(16.7)		
<20 d	27/132(20.5)		

注:IST:免疫抑制治疗;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;rATG-F:德国 Fresenius 公司 ATG 产品;rATG-S:法国 Sangstat 公司 ATG 产品

表3 重型/极重型再生障碍性贫血(SAA/VSAA)患者发生血流感染的多因素分析

影响因素	多因素分析		
	RR	95% CI	P值
疾病分型(VSAA/SAA)	4.77	1.97~11.52	0.001
IST前1周仍合并感染(是/否)	4.76	2.05~11.11	<0.001
G-CSF应用方式(IST后/IST同时)	4.38	0.89~21.46	0.070
ATG制剂(rATG-F/rATG-S)	2.66	0.51~13.70	0.240

注:IST:免疫抑制治疗;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;rATG-F:德国 Fresenius 公司 ATG 产品;rATG-S:法国 Sangstat 公司 ATG 产品

菌血流感染,且后者中16例合并其他部位感染;余1例患者血流感染期间死于脑出血。值得一提的是,19例出现2次及以上血流感染的患者中,15例(78.9%)患者死亡,其中13例患者直接因血流感染和(或)并发其他感染而死亡。ATG治疗后3个月,

血流感染患者的血液学反应率为10.6%(5/47),5例中4例明显进步(VSAA 2例,SAA 2例),1例缓解(为VSAA患者);治疗6个月,血液学反应率为17.0%(8/46),8例中2例缓解,6例明显进步。无血流感染患者3个月及6个月血液学反应率分别为35.6%(73/205)及55.6%(114/205),均显著高于感染患者(P值均<0.001)。

6. 血流感染患者预后及转归:共有29例患者死亡,中位生存期为3(1~102)个月,90%的患者于22个月内死亡。死因包括感染(26例)、出血(1例)及MDS(1例),另1例患者死因不详。49例血液感染患者5年OS率为36.4%(95%CI 21.3%~51.5%)低于无血流感染患者[74.5%(95%CI 68.4%~80.7%)],差异有统计学意义(P<0.001)(图1)。血流感染患者中VSAA者与SAA者的5年OS率分别为29.8%和51.0%,差异无统计学意义(P=0.200)。7例患者治疗后出现PNH克隆,其中2例及另1例初治时即合并PNH克隆的患者分别于ATG治疗后9、86及39月转变为临床型PNH。2例患者进展为MDS-难治性血细胞减少伴有多系发育异常,其中1例患者伴有染色体-7突变。

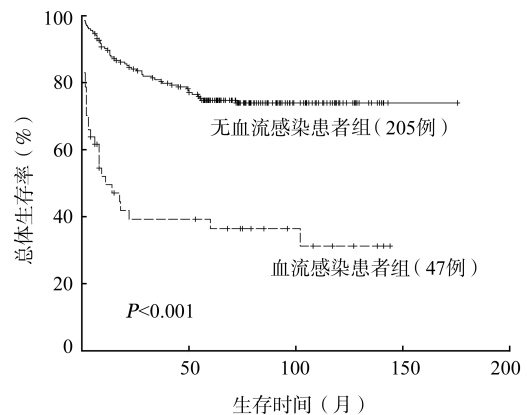


图1 血流感染对重型再生障碍性贫血患者生存的影响

讨论

SAA是以重度全血细胞减少为特征的一组骨髓衰竭性疾病,因其粒细胞持续缺乏而致高风险罹患感染,感染相关死亡率极高,预后凶险,尤其在单用雄激素的前ATG/骨髓移植(BMT)时代^[8]。随着临床上ATG及BMT的广泛应用,SAA疗效及长期生存得到极大提高^[9-10]。但ATG治疗后血常规恢复前,因发生感染而致早期死亡亦备受关注,有文献显示感染仍为SAA的主要死亡原因^[11-12]。来自我院的一项回顾性研究显示,VSAA患者IST后早期病

死亡率高达 18.3%，其中多数死于感染^[13]。意大利儿科肿瘤/血液学会回顾性分析 78 例 AA 患者的感染特征，发现血流感染占感染性发热事件的 38%^[14]。因此，笔者首次分析 ATG 治疗后血流感染发生的临床特征及危险因素，以期了解 IST 后感染特点。本研究结果显示 49 例 (18.6%) 患者 IST 后发生血流感染，其中高达近 60% (29/49) 患者死亡，且多数死亡原因为血流感染和 (或) 合并感染。而血流感染次数在 2 次及以上的 SAA 患者预后更为凶险，近 80% (15/19) 患者死亡。

有学者提出，近 20 年来 SAA 长期生存的提高更多获益于支持治疗水平的提高、广谱抗生素及抗真菌药的应用^[15]。但随着高危患者，如 SAA、血液恶性肿瘤及移植患者等长期生存率的提高，出现此类患者广泛及长期应用广谱抗生素的现象，最终导致的耐药问题不容忽视^[16]。MRSA、万古霉素耐药肠球菌 (VRE) 感染发生率可高达 50%；同样，多药耐药 (MDR) 的铜绿假单胞菌感染最早于 1990 年报道于日本，近年来世界范围内广泛存在^[17-18]。来自 NIH 的研究显示，近年来 SAA 患者 MDR 假单胞菌及克雷伯杆菌感染增加，同样耐万古霉素的屎肠球菌感染亦呈上升趋势^[2]。本组患者细菌学研究亦发现，46.9% 患者均为耐药菌血流感染，更有 2 例 MDR 感染患者，对头孢类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、氨基糖甙类及加酶抑制剂的头孢、青霉素类常用药物均耐药，但本研究中 MRSA 比例尚低于国外报道。而生存分析更提示，绝大多数 (26/29) 患者死于感染。凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 血流感染常被认为污染菌，但近年来，随着广谱抗生素的大量应用，作为人体正常菌群的血流感染已经成为重要的致病菌，尤其在免疫功能低下如移植、放化疗后患者中 CNS 感染呈上升趋势^[19-20]。本组患者中亦发现 6 例 CNS 感染，其中 2 例表皮葡萄球菌和 1 例溶血葡萄球菌对苯唑西林耐药。

应用 rhuG-CSF 是否降低 SAA 患者感染发生率尚无定论^[18,21]，但前瞻性研究显示，rhuG-CSF (+) 组 SAA 患者重症感染率低于 rhuG-CSF (-) 组^[18]。本研究中，IST 同时应用 rhuG-CSF 的 B 组患者血流感染发生率低于 A 组，但多因素分析此差异不再具有统计学意义。单因素及多因素分析均提示 ATG 治疗前 1 周仍合并感染为血流感染发生的危险因素 [RR=4.76 (95% CI 2.05~11.11)]。而更有 19 例患者因其他部位感染控制不佳导致血流感染，多数为皮肤黏膜感染，提示黏膜屏障功能的破坏为微生物提

供可乘之机，加之 ATG 治疗后患者免疫功能进一步抑制，无疑为雪上加霜，故 ATG 治疗前务必尽可能控制感染。VSAA 患者骨髓衰竭程度重于 SAA 患者，早有研究显示粒细胞缺乏为感染高危因素^[22]，本研究我们亦发现前者 ATG 治疗后血流感染发生率 (28.4%) 显著高于后者 (8.5%)。而 VSAA 患者近期疗效及预后均劣于 SAA 患者，提示部分 VSAA 患者可能因早期感染而丧失获得缓解的机会。

本组合并血流感染患者中，ATG 治疗后 3 个月，其血液学反应率为 10.6% (5/47)；而 6 个月血液学反应率亦仅有 17.0% (8/47)，明显低于国际及国内报道的 40%~60%。本组患者多为 VSAA，持续粒细胞缺乏使控制血流感染的难度进一步加大，多数患者因感染出现早期死亡，故本组患者 5 年 OS 率仅为 36.4%，显著低于无血流感染患者 (74.5%)。但在血流感染患者中 VSAA 者与 SAA 者的 5 年 OS 率差异无统计学意义 ($P=0.200$)，考虑与例数较少有关。ATG 治疗后并发血流感染 SAA 患者疗效堪忧，预后更为凶险，因此，ATG 治疗过程中预防感染 (尤其是 ATG 治疗前控制感染)，特别是 VSAA 患者，尤为关键。

参考文献

- [1] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1):43-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- [2] Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6): 726-735. doi: 10.1093/cid/ciq245.
- [3] Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia [J]. Blood, 1995, 85(11):3058-3065.
- [4] Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality [J]. Blood, 1976, 48(1):63-70.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):315-316.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
- [7] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [8] SHAHIDI NT, DIAMOND LK. Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further

- observations in 24 cases[J]. *N Engl J Med*, 1961, 264:953-967. doi: 10.1056/NEJM196105112641901.
- [9] Juliusson G, Hast R, Ljungman P, et al. Simultaneously presenting aplastic anaemia and Hodgkin's disease successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Eur J Haematol*, 1991, 46(5):314-316.
- [10] Ljungman P, Lawler M, Lönnqvist B, et al. Rejection of the second allogeneic graft in a patient with severe aplastic anemia reversed by antilymphocyte globulin and donor lymphocyte infusions[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 18(6):1179-1181.
- [11] Weinberger M, Elattar I, Marshall D, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71(1):24-43.
- [12] Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(5):309-321. doi: 10.1097/01.md.0000091182.93122.8e.
- [13] 邵英起, 李星鑫, 葛美丽, 等. 抗胸腺细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白治疗 345 例重型再生障碍性贫血患者的长期随访研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(1):30-35. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.008.
- [14] Quarello P, Saracco P, Giacchino M, et al. Epidemiology of infections in children with acquired aplastic anaemia: a retrospective multicenter study in Italy [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(6):526-534. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01770.x.
- [15] Tichelli A, Passweg JR. Matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant in patients with acquired aplastic anemia [J]. *Curr Drug Targets*, 2014. [Epub ahead of print]
- [16] Pourmaras S, Iosifidis E, Roilides E. Advances in antibacterial therapy against emerging bacterial pathogens [J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(3):198-211. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.03.007.
- [17] Walsh TJ. Advances and challenges in infectious diseases supportive care of patients with hematologic malignancies, hematopoietic stem cell transplantation, and severe aplastic anemia[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(3):191-197. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.05.001.
- [18] Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human- granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(4):1075-1082.
- [19] Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, et al. Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: analyses of follow-up cases after at least 1 year [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(3):213-219. doi: 10.1097/BRS.0000000000000121.
- [20] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia[J]. *Ann Intern Med*, 1966, 64(2):328-340.
- [21] 曹文彬, 苏东, 陈玉梅, 等. 血液病患者革兰阳性菌血流感染临床特征及耐药分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(7):566-569. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.021.
- [22] Rodríguez-Cr  ixems M, Alcal   L, Mu  oz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(4): 234-249. doi: 10.1097/MD.0b013e318182119b.

(收稿日期:2016-02-21)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部