

• 论 著 •

104 例血液病患者自体外周造血干细胞移植早期感染的临床分析*

熊艺颖, 刘林, 陈建斌, 唐晓琼, 肖青, 张红宾, 王建渝, 王欣, 王利[△]
(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

摘要:目的 回顾性分析 104 例血液病患者行自体外周造血干细胞移植后早期感染(30 d 内)的发生情况及危险因素。方法 收集患者临床资料,记录移植早期感染的发生率、病原菌分布及治疗情况,对患者的性别、年龄、疾病类型以及粒细胞缺乏时间等因素进行回顾性分析。结果 100 例患者造血重建,73 例(70.19%)在移植后早期发生感染,未发生感染相关死亡。共分离 25 株病原菌,包括革兰阴性菌 10 株(40.00%),革兰阳性菌 7 株(28.00%),真菌 8 株(32.00%)。粒细胞缺乏时间大于 10 d 是移植后早期感染以及真菌感染发生的危险因素(P 分别为 0.008 和 0.044),而性别、年龄及疾病类型对患者的早期感染无显著影响($P < 0.05$)。结论 粒细胞缺乏时间大于 10 d 可能增加自体外周造血干细胞移植后早期感染风险;加速造血重建,缩短粒细胞缺乏时间,预防感染并经验性抗感染治疗,可能降低早期感染的发生率及病死率,提高移植疗效以及患者生存质量。

关键词:自体外周造血干细胞移植; 感染; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.003 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1209-04

Clinical analysis of early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in 104 hematopathy patients*

XIONG Yiying, LIU Lin, CHEN Jianbin, TANG Xiaojiong, XIAO Qing,
ZHANG Hongbin, WANG Jianyu, WANG Xin, WANG Li[△]

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

Abstract: **Objective** To investigate the clinical etiological characteristics and risk factors of early infections (within 30 days) after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in 104 hematopathy patients. **Methods** The patients' clinical data were collected. Within 30 days after auto-HSCT, occurrence rate and pathogens distribution of early infections, and treatment and outcome of patients were detected and recorded. The factors related to early infections following auto-HSCT, including sex, age, disease and duration of agranulocytosis, were analyzed retrospectively. **Results** One hundred patients obtained hematopoietic reconstruction, and 73 patients (70.19%) developed infections with no death at early stage after auto-HSCT. Total of 25 strains of pathogens were isolated, and 10 strains of gram-negative bacteria (40.00%), 7 strains of gram-positive bacteria (28.00%) and 8 strains of fungal (32.00%). The length of agranulocytosis (more than 10 days) was a risk factor for early infections including fungal infections after auto-HSCT (P values were 0.008 and 0.044 respectively). The sex, age and disease had not significant effect on patients' early infections after auto-HSCT (all P -values were less than 0.05). **Conclusion** It may increase the risk of early infections after auto-HSCT when the length of agranulocytosis is more than 10 days. Through shortening the duration of agranulocytosis by accelerating hematopoietic recovery and prophylactic and empirical anti-infective treatments, they may reduce the early infection rate and mortality after auto-HSCT and improve the curative effect of auto-HSCT and the life quality of patients.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation; infections; risk factors

自体外周造血干细胞移植(auto-HSCT)已成为治疗恶性血液病的有效手段,感染是移植后的常见并发症之一,也是造成患者死亡的主要原因之一^[1-2]。虽然近年来移植相关感染控制取得了重大进步,但其预防及治疗仍然是一个棘手问题。本研究对本院 104 例 auto-HSCT 患者移植后早期感染的临床特征及危险因素进行了回顾性分析,为经验性防治 auto-HSCT 后早期感染提供依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在本院血液科行 auto-HSCT 的患者共 104 例,其中男 65 例,女 39 例;年龄 16~68 岁,中位年龄 40 岁。原发基础疾病包括急性髓系白血病 15 例,急性淋巴细胞白血病 3 例,急性混合细胞白血病 1 例,非霍奇金淋巴瘤 54 例,霍奇金淋巴瘤 13 例,多发性骨髓瘤(MM)18 例。

1.2 方法

1.2.1 预处理方案 104 例 auto-HSCT 患者均接受骨髓性预处理方案。急性白血病(AL)的预处理方案包括白消安+环磷酰胺(BU/CY)、去甲氧柔红霉素+白消安(IBM)、氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安(FLAG/BU)和全身照射+环磷酰胺(TBI/CY);淋巴瘤的预处理方案包括尼莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺(CEAC)和尼莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+马法兰(BEAM);MM 的预处理方案为单用马法兰(MEL)。

1.2.2 感染的诊断 根据文献^[1,3],移植后早期感染定义在移植后 0~30 d 发生的感染。发热标准为单次腋温超过 38.5℃或者超过 38℃持续 1 h 以上,并除外其他原因所致的发热,如药物、输液及输血反应等。感染性发热包括:(1)病原学确诊的感染;(2)临床确诊的感染。侵袭性真菌病(IFD)的诊断依据中国侵袭性真菌感染工作组制定的《血液病/恶性肿瘤患者

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81100358);重庆市卫生局资助项目(2013-2-023)。

作者简介:熊艺颖,女,医师,主要从事血液病学方面的研究。△ 通信作者,E-mail: liwangls@yahoo.com。

侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第 4 次修订版)》,包括宿主因素、临床标准及微生物标准^[4]。病毒感染:疱疹病毒感染诊断主要由专科医生依据临床症状确诊,未行病原学检查。

1.2.3 感染预防 所有患者经药浴后入住层流净化病房,并予无菌饮食,行口腔、眼、鼻护理。常规口服左氧氟沙星或诺氟沙星、制霉菌素行肠道细菌、真菌预防。近期有病毒感染者,移植前予可耐防治感染;既往有真菌感染者,粒缺期予氟康唑或伊曲康唑预防真菌感染。

1.3 造血重建的定义 中性粒细胞绝对值(ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ 为粒细胞缺乏。移植后粒系重建是指在不使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗的情况下,连续 3 d 以上 ANC $>0.5 \times 10^9/L$,以第 1 天为重建时间;巨核系重建指不输注血小板的情况下,连续 3 d 以上血小板大于 $20 \times 10^9/L$,以第 1 天为重建时间。造血重建需满足以上 2 个条件^[5]。

1.4 统计学处理 所有数据应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 造血重建情况 104 例患者中,100 例造血重建。粒系重建时间为移植后 7~40 d,中位时间 10 d;巨核系重建时间为移植后 7~48 d,中位时间 11 d。2 例患者造血未重建,1 例患者在移植后第 3 天因心源性休克死亡,1 例患者在造血重建前因严重感染而放弃治疗出院失访。余下患者在移植后 30 d 内,未发生感染相关死亡。

2.2 auto-HSCT 早期感染的临床特征 移植后 30 d 内,73 例(70.19%)患者共发生 103 次感染,其中 80 例次(77.67%)发生在粒细胞缺乏期。部分患者发热时存在多部位感染,本研究将与感染性发热关系最密切和临床表现最重的部位列入分析。最常见的感染部位是口腔黏膜 29 例次(28.16%)和呼吸道 26 例次(上呼吸道占 9.71%,下呼吸道占 15.53%),其次为胃肠道 13 例次(12.62%)、外周血 8 例次(7.77%)、皮肤和软组织 7 例次(6.80%)、泌尿道 5 例次(4.85%)等部位。IFD 有 16 例次(15.38%),其中 2 例为真菌血症,余下为下呼吸道真菌感染。

2.3 auto-HSCT 早期感染的病原学特点 患者发生感染时多伴有不同程度的发热,发热时送检病原学检测的标本类型包括外周血、静脉导管血、静脉导管尖端。其余送检标本包括痰液、咽拭子、分泌物、中段尿、粪便等。一共分离出 17 株细菌和 8 株真菌。17 株细菌致病菌包括革兰阳性菌 7 株,革兰阴性菌 10 株。1 例标本同时培养出两种致病菌。革兰阳性菌包括表皮葡萄球菌 4 株,金黄色葡萄球菌、无乳链球菌(B 群)及缓症/口腔链球菌各 1 株。主要对红霉素、克林霉素、四环素、苯唑西林、青霉素 G 耐药,对万古霉素、替加环素敏感,见表 1。革兰阴性菌包括肺炎克雷伯菌 3 株,大肠埃希菌 4 株,摩氏摩根菌 2 株,以及阴沟肠杆菌 1 株。主要对青霉素类、头孢类、喹诺酮类氨基糖苷类耐药,对碳青霉烯类敏感,见表 2。8 株真菌包括白色假丝酵母菌 4 株,热带假丝酵母菌 2 株,产阮假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌 1 株。有 3 例发生疱疹病毒感染,所有患者移植后均未发生巨细胞病毒或 EB 病毒感染。

2.4 感染的治疗及转归 感染患者根据感染类型,接受抗菌药物、抗真菌药物及抗病毒治疗。常规先加用碳青霉烯类抗菌药物覆盖革兰阴性菌,必要时联合万古霉素或替加环素加强革兰阳性菌覆盖。若抗菌治疗 72 h 感染控制无效,则经验性加用抗真菌药物治疗,如伏立康唑、卡泊芬净等。整个治疗

过程中,及时根据病原学证据调整用药。除 1 例患者因严重感染放弃治疗出院失访,其余患者感染均得到有效控制,并无感染相关死亡。

表 1 革兰阳性菌耐药情况分析

抗菌药物	株数(n)	所占百分比(%)
红霉素	7	100.0
克林霉素	6	85.7
四环素	3	42.9
奎奴普汀/达福普汀	1	14.3
氯洁霉素	1	14.3
环丙沙星	3	42.9
苯唑西林	4	57.1
青霉素 G	4	57.1
甲氧苄啶	2	28.6
复方磺胺甲噁唑	2	28.6

表 2 革兰阴性菌耐药情况分析

抗菌药物	株数(n)	所占百分比(%)
氨苄西林	10	100.0
舒巴坦	10	100.0
头孢曲松	6	60.0
头孢唑林	6	60.0
头孢他啶	2	20.0
头孢吡肟	2	20.0
氨基南	4	40.0
庆大霉素	5	50.0
环丙沙星	7	70.0
左氧氟沙星	6	60.0
甲氧苄啶	2	20.0
米诺环素	3	30.0
呋喃妥因	1	10.0
复方磺胺甲噁唑	1	10.0

2.5 感染相关危险因素分析 排除 1 例移植后第 3 天死亡患者,对余下 103 例患者感染相关因素进行分析,包括性别,年龄(以中位年龄分组,年龄大于或等于 40 岁和小于 40 岁两组),疾病类型,粒细胞缺乏时间(>10 d 和 ≤ 10 d)。103 例患者中,AL、淋巴瘤及 MM 患者 auto-HSCT 后早期感染率分别为 78.95%、69.70%和 66.67%,差异无统计学意义($P=0.671$)。粒细胞缺乏时间大于 10 d 的患者感染率也较粒细胞缺乏时间小于或等于 10 d 的患者显著增加,差异有统计学意义($P=0.008$),而性别、年龄是否小于 40 岁,对患者的感染率无影响,差异无统计学意义($P>0.05$)。针对真菌感染,除以上因素外,加入是否有侵袭性真菌感染史进行分析。结果显示粒细胞缺乏时间大于 10 d 的患者 IFD 发生率显著增加($P=0.044$)。患者性别、年龄是否小于 40 岁、疾病类型以及既往是否有 IFD 病史,对其移植后早期 IFD 发生率均无影响,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 auto-HSCT 后早期感染及 IFD 相关危险因素分析[n(%)]

因素	分组	早期感染			早期 IFD		
		感染	未感染	P	感染	未感染	P
性别	男	43(67.19)	21(32.81)	0.292	10(15.63)	54(84.37)	0.974
	女	30(76.92)	9(23.08)		6(15.38)	33(84.62)	
年龄	<40 岁	37(74.00)	13(26.00)	0.498	6(12.00)	44(88.00)	0.336
	≥40 岁	36(67.92)	17(30.08)		10(18.87)	43(81.13)	
疾病	AL	15(78.95)	4(21.05)	0.671	3(15.79)	16(84.21)	0.926
	淋巴瘤	46(69.70)	20(30.30)		11(16.67)	55(83.33)	
	MM	12(66.67)	6(33.33)		2(11.11)	16(88.89)	
粒细胞缺乏时间	≤10 d	40(64.52)	22(35.48)	0.008	6(9.68)	56(90.32)	0.044
	>10 d	37(90.24)	4(9.76)		10(24.39)	31(75.61)	
IFD 病史	是	—	—	—	3(23.08)	10(76.92)	0.694
	否	—	—	—	13(14.44)	77(85.56)	

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

血液肿瘤患者在 HSCT 移植前,均接受多疗程化疗,再加上预处理的大剂量化疗,导致全血细胞减少、皮肤黏膜屏障损害,同时可能并发脏器功能损害致宿主抗病原菌的反应能力减弱,增加感染风险^[6-8]。

国内外研究表明,血液病患者 auto-HSCT 移植后早期感染发生率达 20%~80%^[2-3,7,9-11]。本研究 auto-HSCT 后早期感染发生率为 70.19%,以细菌感染为主,主要感染部位为口腔黏膜、呼吸道、胃肠道,与文献报道一致^[3,7]。不同移植中心的感染发生率及病原体分布情况有所差异。不少报道显示移植后早期细菌感染以革兰阴性菌为主,其中最常见的是肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,革兰阳性菌则以凝固酶阴性的葡萄球菌和链球菌最常见^[3,7,9-10,12],本项回顾性分析也得出相同结论,但也有研究表明 auto-HSCT 后的早期细菌感染以革兰阳性菌为主,这可能与各移植中心预防性抗菌药物不同有关。而针对移植后 IFD 的病原菌,大多数研究报道以假丝酵母菌及曲霉菌为主^[3,8,13-15],本研究在移植后 30 d 内分离的真菌菌株均为假丝酵母菌,考虑为移植后粒细胞缺乏、黏膜屏障受损以及抗菌药物联合应用致患者体内菌群失调,使得患者真菌感染,尤其是假丝酵母菌感染风险增高^[15]。

Hussein 等^[12]发现年龄在 5 岁以下的儿童,auto-HSCT 后的细菌感染发生率要高于 5 岁以上的儿童或青少年($P=0.026$),且患者有低丙种球蛋白血症也是细菌感染的危险因素,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Zajac-Spychala 等^[10]发现移植来源是 HSCT 后感染发生的相关因素,auto-HSCT 后的感染发生率最低,而无关供者异基因外周造血干细胞移植(allo-HSCT)后的感染发生率最高。还有多项研究显示 HSCT 后血流感染危险因素包括疾病诊断至移植的间隔时间大于或等于 261 d、疾病为高危组、粒细胞减少持续时间大于或等于 9 d、植入失败、抗胸腺细胞球蛋白的应用以及 II~IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)等^[2,7,16]。本研究仅发现患者移植后粒细胞缺乏时间大于 10 d 为 auto-HSCT 后早期感染的危险因素。由于血流感染样本量较小,故未对其相关因素进行分析,待样本量扩大后,拟进一步研究。粒细胞缺乏时间大于 10 d 同样是 IFD 发生的危险因素^[4],文献报道的移植后 IFD 发生的危险因素还包括疾病类型、移植类型、配型情况、aGVHD 程度、大剂量激素以及免疫抑制剂的使用等^[8,13-15,17],本中心既往对 allo-HSCT 后 IFD 的回顾性分析还发现既往真菌感染史是移植后 IFD 发生的危险因素^[18]。但本研究针对 auto-HSCT

后早期 IFD 发生的相关因素分析中,仅发现粒细胞缺乏时间大于 10 d 是其发生的危险因素,但并未发现患者性别、年龄、疾病类型以及既往 IFD 病史等与其发生相关。这可能是由于移植前,真菌感染均已好转或治愈,且在移植过程中加强了真菌预防。

多数学者认为,移植前预防性使用抗菌药及抗真菌药可以有效预防感染发生,降低感染相关病死率^[3,12]。本研究中,患者术前均予以口服抗菌药及抗真菌药预防感染,虽然早期感染发生率超过 50%,但大部分患者在经验性加用抗菌药物后,感染得到控制,未发生感染相关死亡,提示治疗有效。分离的病原体药敏结果在一定程度上指导了临床经验性用药,提示在病原体不明的感染治疗中,首选碳青霉烯类抗菌药物覆盖革兰阴性菌,必要时联合万古霉素或替加环素加强革兰阳性菌覆盖。对 HSCT 患者进行有效的预防性抗真菌治疗可以有效减低 IFD 发生率,而在 HSCT 后早期强效广谱抗菌治疗无效时,需考虑经验性加用抗真菌药物治疗^[17-18]。

auto-HSCT 后早期感染发生率高,粒细胞缺乏时间大于 10 d 可能增加早期感染风险。加速造血重建、缩短粒细胞缺乏时间,预防感染并经验性抗感染治疗,可能降低早期感染的发生率及病死率,提高移植疗效以及患者生存质量。

参考文献

- [1] Pinana JL, Montesinos P, Martino R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients[J]. Ann Hematol, 2014, 93(2): 299-307.
- [2] Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, et al. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience [J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(1): 90-97.
- [3] 段凌霄. 广谱抗菌药物防治造血干细胞移植后的早期感染[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(45): 6801-6806.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第 4 次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.
- [5] Xiong YY, Fan Q, Huang F, et al. Mesenchymal stem cells versus mesenchymal stem cells combined with cord blood for engraftment failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a pilot prospective, open-la-

- bel, randomized trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 20(2):236-242.
- [6] Yemisen M. The Changing Epidemiology of Bloodstream Infections and Resistance in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients[J]. *Turk J Hematol*, 2016, 33(3):216-222.
- [7] 张彤彤, 孙爱宁, 陈苏宁, 等. 381 例血液病患者造血干细胞移植术后相关感染的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(9):857-859.
- [8] Markowski J, Helbig G, Widziszowska A, et al. Fungal colonization of the respiratory tract in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: a study of 573 transplanted patients[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 2015(21):1173-1180.
- [9] Wang CH, Chang FY, Chao TY, et al. Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell-transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence[J/OL]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016 [2016-12-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- [10] Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Pieczonka A, et al. Bacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, epidemiology, and spectrum of pathogens: report of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(5):690-698.
- [11] Shah CA, Karanwal A, Desai M, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in the developing world: experience from a center in Western India[J]. *J Oncol*, 2015, 2015:1-9.
- [12] Hussein AA, Al-Antary ET, Najjar R, et al. Incidence and risk factors of bacterial infections in children following autologous hematopoietic stem cell transplantation: Single-center experience from Jordan[J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(5):683-686.
- [13] Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies[J]. *Inter J Hematol*, 2012, 96(6):748-757.
- [14] Shi JM, Pei XY, Luo Y, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(9):796-804.
- [15] 张潇予, 张荣莉. 异基因造血干细胞移植后患者预防性抗真菌治疗的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2015, 38(1):42-44.
- [16] Kikuchi M, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(1):56-65.
- [17] 倪明, 陈宝安, 何君, 等. 79 例异基因造血干细胞移植术后患者侵袭性真菌感染的分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2):485-489.
- [18] 周游, 刘林, 廖明燕, 等. 异基因造血干细胞移植后侵袭性真菌病危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(21):2904-2906.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-19)

(上接第 1208 页)

- gous hematopoietic stem cell transplantation as an intensive consolidation therapy for adult patients in remission from acute myelogenous leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10):1306-1313.
- [9] Liu W, Seftel D, Rubinger M, et al. Total body irradiation compared with BEAM: Long-term outcomes of peripheral blood autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2):513-520.
- [10] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1681-1690.
- [11] Shin HJ, Lee WS, Lee HS, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(11):2490-2496.
- [12] William BM, Loberiza FR, Whalen V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13(4):417-423.
- [13] Nademanee A, Palmer JM, Popplewell L, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(10):1481-1489.
- [14] 刘开彦, 陆道培. 自体外周血造血干细胞移植治疗非霍奇金淋巴瘤 182 例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(6):363-366.
- [15] Yang H, Kim S, Kim J, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified; complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(1):118-125.
- [16] Zamani-Ahmadmhamudi M, Aghasharif S, Ilbeigi K. Prognostic efficacy of the human B-cell lymphoma prognostic genes in predicting disease-free survival (DFS) in the canine counterpart[J]. *BMC Vet Res*, 2017, 13(1):17.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-01-29)