

• 综述 •

血型不合造血干细胞移植患者术后血型鉴定及输血策略的研究进展

刘峰, 刘榕孜 综述, 周吉成 审校

广西医科大学第一附属医院输血科, 广西南宁 530021

摘要: 血型不合造血干细胞移植随着移植进展天然存在供受者的血型转变。血型不合可以导致相应免疫并发症如急性或迟发性溶血、输血需求增加、血型同种免疫等的出现。供受者之间的血型不合不影响移植预后, 但血型不合对移植起着重要的影响, 尤其会导致移植后患者的输血治疗更加复杂化。该文着重阐述了移植后全程动态且精准的血型鉴定及相应合理输血策略, 为输血科医师和其他医务人员提供最新研究进展以保障血型不合造血干细胞移植的安全输血。

关键词: 血型不合; 造血干细胞移植; 血型鉴定; 输血策略

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.023

中图法分类号: R457.7

文章编号: 1673-4130(2022)14-1776-05

文献标志码: A

Research progress of blood grouping and blood transfusion strategies in patients post blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation

LIU Feng, LIU Rongzi, ZHOU Jicheng

Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: Natural transition of blood group from recipient to donor occurs in patient post blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation. Blood group incompatibility may lead to corresponding immune complications such as acute or delayed hemolytic reaction, extra transfusion requirement and blood group alloimmunization. Transplant outcome is not influenced by blood group incompatibility between donor and recipient, but blood group incompatibility plays an important role in transplantation and especially results in more complicated blood transfusion treatment for patients after transplantation. This review addresses dynamic and accurate blood grouping and the corresponding transfusion strategies in the whole period of transplantation, providing up-to-date research progress for blood bank physicians and other medical practitioners to assure safe transfusion in blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: blood group incompatibility; hematopoietic stem cell transplantation; blood grouping; transfusion strategies

造血干细胞移植(HSCT)已成为当前治愈血液系统疾病的重要手段之一, 被广泛应用于治疗多种恶性及非恶性血液病。当前 ABO 血型不合 HSCT 占整体的 20%~50%^[1-2], 而非 ABO 血型不合 HSCT 的规模尚无准确数据。通常 ABO 血型不合并不会影响移植预后^[1], 但可以导致相应免疫并发症出现, 如: 急性或迟发性溶血、红系植入延迟、纯红系生成性障碍、输血需求增加等^[1-2], 而在 D 抗原不一致 HSCT 受者移植后出现抗 D 同种免疫的总发生率可达 5%^[3]。供受者存在 ABO 血型不合和偶然的非 ABO 血型不合对移植起着重要的影响, 尤其会导致移植后受者的输血治疗更加复杂化^[1,4]。因此, 本文拟针对血型不合 HSCT 术后血型准确鉴定及输血策略的最新进展进

行总结和探讨, 以期能为血型不合 HSCT 受者术后提供更加安全、有效的输血治疗。

1 血型不合移植模式的分类及血型转变特征

1.1 ABO 血型不合 HSCT 模式 通常可分为 3 种类型^[1-3]: (1) 主侧不合, 移植受者存在抗供者 ABO 血型的抗体, 包括 A/B/AB 供 O 和 AB 供 A/B; (2) 次侧不合, 移植供者存在抗受者 ABO 血型的抗体, 包括 O 供 A/B/AB 和 A/B 供 AB; (3) 主次侧均不合, 移植受者和供者间均存在对应的 ABO 抗体, 包括 A 供 B 和 B 供 A。ABO 血型不合 HSCT 受者移植后会出现免疫系统和血液系统的双重替代, 因此, 当采用清髓方案且移植进展顺利时, 从供者植入并开始造血后, 受者将经历包括抗原和抗体在内的血型过渡期, 直到

供者血液最终完全替代受者血液即进入全供者期。从红细胞转变角度而言,新生的供者红细胞将逐渐并完全替代受者红细胞。从 ABO 抗体替代角度而言,不同类型的 ABO 血型不合移植模式转变的结局并不一致^[5]: 主侧不合的移植后受者抗体中抗供者型 ABO 抗体将在新生供者红细胞检出前逐渐消失,最后会完全转变为供者型,即血型正反定型最终会转为全供者型; 次侧不合的移植后受者仍维持原有的抗体类型而不会转变成为供者型,此时将会长期出现血型正反定型不一致,即正定为供者型,反定仍为受者型; 主次侧均不合移植后受者相应的 ABO 抗体最终消失,即成为 AB 型的反定表现,此时也将长期存在血型正反定型不一致格局。

值得说明的是,次侧不合或主次侧均不合的受者除了在移植后 7~14 d 可能检出一过性的供者型 ABO 抗体外,将长期检测不到供者型 ABO 抗体的稳定存在。一过性的供者型 ABO 抗体出现是因为存在过客淋巴细胞综合征^[2,6],即移植植物带有的成熟 B 淋巴细胞可在受者体内存活一定时间进而分泌出供者型的 ABO 抗体,此时可以出现轻度或重度的溶血,持续时间可至移植后 6~8 周。而长期检测不到供者型 ABO 抗体,是因为存在诱导免疫耐受^[5],还是因为低水平的抗体生成与受者组织上表达的 ABO 抗原结合进而被很快清除,其真实原因还有待于进一步研究证实。

当移植进展不佳时,如出现移植晚期的移植植物丢失或排斥、移植复发后,受者的血型也将重返移植前原始的血型状态^[7],而在重度贫血期输注的外源性血液也将会进一步干扰受者的血型鉴定结果。当移植方案采用的是非清髓方案时,关于受者 ABO 血型的真实状态目前罕有文献报道,理论上推测受者真实血型状态是供受者红细胞长期混合,但不合的 ABO 抗体会逐渐消失。因此,必须结合实际移植供受者的 ABO 血型组合模式,通过其他客观指标如依赖流式细胞术的网织红细胞血型分析^[5]、STR-PCR 嵌合体诊断^[8]等实时且动态的评估移植进程,可能的外源性输血干扰等因素综合分析,才能做出 ABO 血型不合移植后受者血型的精准判定。

1.2 非 ABO 血型不合移植模式

其他血型系统的红细胞抗原不合也会导致其面临与 ABO 血型不合移植类似的挑战^[1]。总体而言,非 ABO 血型不合移植并不常见,但红细胞抗体存在于受者体内(更常见)和/或供者体内(更少见)时应引起关注,尤其当移植受者采用减低强度或非清髓方案时的供者选择时,受者体内的同种抗体可针对移植植物相应供者型抗原时的配对应尽可能避免^[1]。目前非 ABO 血型不合类型

主要是关注 RhD 血型不合,依据供/受者 RhD 阴性时是否存在抗 D 大致可以分为^[3]: 当供者为 RhD 阳性时,受者为 RhD 阴性且无抗 D 时,称为主侧不一致,而受者 RhD 阴性且存在抗 D 时,则称为主侧不合; 当供者为 RhD 阴性且无抗 D,受者为 RhD 阳性时,称为次侧不一致; 而当供者为 RhD 阴性且存在抗 D,受者为 RhD 阳性时,称为次侧不合。不同于 ABO 血型不合,D 抗原不一致和不合并非主侧和次侧,因为 D 抗原阴性个体并无 d 抗原。RhD 主侧不一致时可因为 D 同种免疫而产生抗 D,因为 RhD 阴性受者免疫系统可针对供者 RhD 阳性产生免疫应答而生成抗 D; 同样 RhD 次侧不一致时也可以由于 D 同种免疫而产生抗 D,即植入的 RhD 阴性供者免疫系统亦可针对移植后受者残留自身的 RhD 阳性红细胞产生免疫应答而生成抗 D。RhD 血型不一致可引起 D 同种免疫并产生抗 D,并与移植后红细胞输注量增加相关,但粒系或巨核系植入不延迟,也不增加急性或慢性移植植物抗宿主病的发病率^[3]。目前尚无证据显示 RhD 血型不合即移植前受者或供者的抗 D 对移植后受者出现严重或致死性的移植后果存在作用^[9]。

2 血型不合移植受者血型鉴定方法及其评价

2.1 当前输血实验室的血型鉴定方法

大多数的输血实验室并无针对移植后的血型鉴定选择特定方法,仍采用通常血型鉴定方法,如单独或联合应用手工试管法和微柱凝胶卡式法。本课题组前期的研究发现,在移植后受者体内出现 ABO 不同血型的供受者共存时即混合凝集时,微柱凝胶卡式法灵敏度更高且更直观^[10]。在血型不合 HSCT 受者体内的血型抗体可以是 ABO 抗体和非 ABO 抗体,非 ABO 抗体通常可以在常规的意外抗体筛查实验中检出; 但检测免疫球蛋白 G(IgG)类 ABO 血型抗体时应引起足够的重视,笔者前期的研究亦发现,常规中性胶的微柱凝胶血型卡和试管法的反定型均不适于检出 IgG 类的 ABO 抗体^[11],因此在动态监测 ABO 血型不合移植后受者 ABO 抗体时,必须要增加适于检测 IgG 类 ABO 抗体的方法,如使用抗球蛋白技术或者低离子介质抗人球卡,或完善 IgG 类 ABO 抗体效价测定,防止 ABO 抗体的漏检导致移植后血型判定出现错误。至于非 ABO 血型系统的血型鉴定,除了 Rh 系统已有常规商品化的分型微柱凝胶卡外,大多数的非 ABO 血型鉴定并未纳入血型不合 HSCT 移植前的常规检测项目,而当移植后受者出现意外抗体后再去评估移植前供受者的对应抗原分布特征并不科学和严谨。因此,条件许可时,国内输血实验室需要针对 HSCT 等移植患者扩大血型抗原检测谱,以针对性的评估或诊断移植

后受者血型意外抗体,进而制订相应的输血策略^[12],提高输血安全性和有效性。笔者前期研究已发现,不同制造商生产的血型诊断试剂和微柱凝胶卡其实际的灵敏度存在明显差异^[7],这必将干扰移植后痕量的新生供者或残留的受者红细胞或抗体精确检出,进而影响移植后准确分期,并最终干扰依赖移植分期而设定的安全输血策略。

2.2 外周血依赖网织红细胞的血型嵌合体分析方法 为了减少外源性异体输血对移植后受者血型鉴定的干扰,同时有效排除红细胞体内 3 个月存活期造成通过成熟红细胞血型检测引起移植后受者红系实时转变的滞后性,本课题组前期也已证实^[5]:通过外周血红系成熟红细胞上游的前体细胞即网织红细胞 ABO 嵌合比例分析,比成熟红细胞的 ABO 嵌合体比例更能精准地认定受者红细胞造血的实时状态,尤其适用于在移植后早期新生的供者型红细胞阶段和回归受者型红系造血即复发阶段的准确认定。对于非 ABO 血型系统的网织红细胞鉴定方法理论上也是可行的,不过真实的检测优势还需要进一步研究来证实。

2.3 依赖基因水平的血型嵌合体诊断方法 从血型基因水平对异基因 HSCT(allo-HSCT)受者进行实时血型嵌合体的精准诊断也是一种高灵敏度的诊断策略,笔者早期已建立依赖 ABO 基因 6 号和 7 号外显子的核酸多态性位点即 261 正常和突变位点、467 突变位点及 803 正常和突变位点的实时荧光定量 PCR 体系进行 ABO 嵌合体比例分析^[13],如 261 突变位点的线性检测范围可达 10^{-3} ,远高于 5%~10% 的血凝试验^[5],甚至可以适于微小残留病诊断。当然非 ABO 血型系统的基因多态性位点能否作为有效监测靶点进行血型嵌合体分析,还需要进一步研究予以证实。

2.4 移植后血型准确鉴定时需注意的因素 由于 HSCT 移植进展中存在供受者造血的动态替代,因此天然存在一些重要血型鉴定时期,如:早期痕量供者造血即外周血开始检出供者型红细胞时间点,判定是否已经进入全供者期即是否还残存痕量受者自身红细胞的时间点,以及移植后潜在早期复发点或者出现晚期移植物丢失或失败时复现痕量受者红细胞的时间点。这些痕量的新生供者、残留或复现的受者红细胞的准确检出则需要高灵敏的检测方法才能得以实现。至于血型抗体,不但存在 IgG 和 IgM 类别差异^[14],而且红细胞血型抗体既可以游离存在于血液中,亦可以结合到对应抗原阳性的新生供者红细胞或受者残留的自身红细胞上,因此,评估抗体时应需要

结合直接抗人球蛋白实验结果^[1]甚至是通过抗体放散技术方能精准评估。

3 血型不合移植受者的输血策略

3.1 ABO 血型不合移植后输血策略 依据移植受者的特点,输血时选择合理的输注阈值、巨细胞病毒阴性血液制剂、辐照血液制剂和去除白细胞制剂等都是适宜的^[1,6,15],而血型不合移植后输血策略更重要的是考虑血液制剂是否能在保障移植受者输血安全的情况下达到预期的支持治疗效果。美国血库协会(AABB)第 19 版技术手册^[1]推荐的 ABO 血型不合移植后输注各血液制剂血型选择原则如下:(1)主侧不合模式中红细胞制剂在移植前和可以检出受者抗体的移植过渡期选择受者型,当进入全供者期即受者抗体不再被检出后改为供者型,而血小板和血浆制剂移植后均选择供者型。(2)次侧不合移植模式中红细胞制剂均选择供者型,而血小板和血浆制剂在移植前和可以检出受者红细胞的移植过渡期选择受者型,当进入全供者期即受者红细胞不再被检出后改为供者型。(3)主次侧均不合移植模式中,在移植前和可以检出受者红细胞和抗体的移植过渡期时,红细胞选择 O 型,血小板和血浆制剂选择 AB 型;当进入全供者期即受者抗体和红细胞不再被检出后改为供者型。

AABB 制定的输血指南中如何准确鉴定移植进入全供者期并无统一的检测和认定标准^[15],毕竟不同的实验室采用的检测体系和方法存在很大的差异性^[16],比如外周血受者型的红细胞和抗体如何认定为不再被有效检出,是通过试管法和微柱凝胶法的血凝技术,还是需要借鉴灵敏度更高的流式细胞术^[5];受者型抗体无法检出是只关注外周血中的游离抗体,还是必须通过直接抗人球蛋白试验甚至放散实验来验证可能存在于红细胞上的抗体;是否还需要联合无输血支持治疗的时限、足够网织红细胞计数的恢复水平等参考指标。其次进入全供者期后在次侧和主次侧均不合模式中输注血小板和血浆制剂的最优选择策略尚未统一,因为部分的国际指南^[2,17]并不推荐供者型,而是将移植过渡期和全供者型两个时期设置为一致的最优血型选择标准,毕竟即使当供者有效植入甚至是全供者期的移植受者体内非造血组织上仍可以持续表达受者自身的 ABO 抗原,因而选择供者型的血小板和血浆制剂,其抗受者型 ABO 抗体仍可以引起受者非造血组织发生潜在的免疫应答。另外,主次侧均不合进入全供者期后是选择输供者型还是 O 型也尚未统一^[2,17]。再者对于移植后可能出现的早期复发或移植物晚期丢失或排斥时期相应的输血策略也未见进一步明确说明。因此,当前国际上针对血型不

合 HSCT 的输血策略存在的争议和缺陷^[15-16]仍需要进一步研究加以明确和完善。

3.2 非 ABO 血型不合 HSCT 的输血策略 对于非 ABO 血型不合 HSCT 的输血策略目前主要仍考虑 D 血型不合,当移植受者是 Rh 阴性而供者是 Rh 阳性或者与之相反时,应该输注 Rh 阴性红细胞和血小板等制剂以避免 RhD 同种免疫,但输注 Rh 阴性血小板制剂并非强制,因为 Rh 阳性的血小板制剂含有的少量 Rh 阳性红细胞是否能引起足够的 RhD 同种免疫目前也尚有争议^[1]。在移植受者为 Rh 阴性而供者为 Rh 阳性的主侧不一致移植模式中,当出现了供者型的 Rh 阳性红细胞即供者植入后,血小板制剂可以转变成 RhD 阳性^[17]。另外,红细胞制剂应该和移植供受者的 CcEe 抗原尽可能一致,如果无法与移植供受者双方的 Rh 血型一致时(如受者是 CCDee,供者是 ccDEE),则应在供者有效植入前应该输注与受者 Rh 一致或相容的红细胞制剂,在新生供者型红细胞出现后,则选择与供者 Rh 型一致或相容的红细胞制剂^[17]。而当供受者 K 血型不一致时,移植后受者应该选择 K 阴性的红细胞^[17]。值得注意的是,以上针对 Rh 血型不合的国际输血指南是否完全适于国内也需要进一步探讨,因为我国的 RhD 阴性人群仅占 3%~5%,因此,国内在选择进行 Rh 血型不合移植时需要考虑适宜血型尤其是 RhD 阴性血液长期和稳定的供应问题。至于移植受者移植前已经出现的血型同种抗体及潜在的由于移植供受者血型不合导致的其他血型同种免疫而产生的同种抗体,诸如抗-JK^a、抗-JK^b、抗-M、抗-Le^b、抗-Di^b、抗-E 和抗-K 等^[2],输血均要避免对应抗原阳性的红细胞制剂输注给受者。

3.3 血型不合输血策略制定的规范要求 常规的输血策略即按照血型鉴定后按照同型选择血液成分且交叉配血应相合的血液制剂,很明显已不适应血型不合的 HSCT 移植后受者全程的输血原则即相容性原则。比如在 ABO 血型主侧不合移植模式中,在新生供者红细胞出现后的过渡期,选择受者型红细胞制剂进行交叉配血时,就必然出现次侧配血不合的检测结果;而在 ABO 血型次侧不合移植模式中,在早期外周血新生供者红细胞可以被检出前,选择受者同型的红细胞制剂进行交叉配血实验结果为主次侧均相合,但实际上适宜的供者型红细胞制剂却存在交叉配血次侧不合的结果。因此,针对血型不合 HSCT 术后受者的输血策略,应是移植前预先已经明确并且受血者移植信息已在临床医护和输血科的工作人员之间进行充分沟通。因此,在血型不合 HSCT 导致的受者体内血液重组和免疫重组进程中^[18-20],建立完善且适于

型不合 HSCT 全程输血策略和规范,绝不能只是简单通过输血科以来常规输血前检验的结果及同型输血策略来确保移植患者的输血安全。

4 小 结

随着血型不合 HSCT 在临床开展的规模越来越大,极需要建立一套完善且具备可操作性的适用于血型不合移植输血策略及具体的实施规范,内容应涵盖从输血申请到受者血液输注的全程中明确医生、护士和输血科工作人员相应的职责,比如,医生在移植受者不同时期选择何种血型、何种血液制剂应有充分认识和必要的知识储备;输血科工作人员应选择最优的检测方法以实现移植后受者实时且精准的血型判定,以及出具信息全面的血型及配血报告;输血前护士应针对移植后受者的全程输血方案有足够的了解才能准确地实施输血前核对以防止错误或非最优的血液制剂输注给移植受者。因此,医、护、技、患之间都应及时充分地沟通有关移植及检测信息,达成共识,才能最终确保血型不合移植后受者实现全程科学、安全的输血治疗。

参考文献

- [1] FUNG M K, EDER A F, SPITALNIK S L, et al. Technical Manual [M]. 19th ed. Bethesda, MD: AABB, 2017: 683-694.
- [2] TOPCUOGLU P. Transfusion policy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57(2): 174-177.
- [3] CID J, LOZANO M, KLEIN H G, et al. Matching for the D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes [J]. Blood Transfus, 2014, 12(3): 301-306.
- [4] ALLEN E S, SRIVASTAVA K, HSIEH M M, et al. Immunohaematological complications in patients with sickle cell disease after haemopoietic progenitor cell transplantation: a prospective, single-centre, observational study [J]. Lancet Haematol, 2017, 4(11): e553-e561.
- [5] CHEN J, LIU F. Analysis of ABO chimera from peripheral red cells and reticulocytes by flow cytometry and micro gel column technique in patients post-ABO-incompatible HSCT [J]. Clin Transplant, 2018, 32(2): e13175.
- [6] ADKINS B D, BOOTH G S, VASU S. Transfusion support for stem cell transplant recipients [J]. Semin Hematol, 2020, 57(2): 51-56.
- [7] LIU F, ZHOU J, LIU R. Accurate detection of reemergent anti-donor ABO antibody is crucial for safe transfusion in ABO major incompatible HSCT patient after achieved the stages of full switch to donor type [J]. Transfus Clin Biol, 2022, 29(1): 94-97.

- [8] CHEN C T, GAU J P, LIU H, et al. Early achievement of full donor chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts lower relapse risk in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(12): 1038-1043.
- [9] MIGDADY Y, PANG Y, KALSI S S, et al. Post-hematopoietic stem cell transplantation immune-mediated anemia: a literature review and novel therapeutics[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(8): 2707-2721.
- [10] LI M F, LIU F, ZHANG M. Micro gel column technique is fit for detecting mixed fields post ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 52(2): 222-225.
- [11] LIU F, LI G, MAO X, et al. Detection of IgG anti-A/B must be essential for safe transfusion support in patients undergoing ABO incompatible allogeneic HSCT [J]. *Transfus Apher Sci*, 2011, 44(2): 123-127.
- [12] ALLEN E S, NELSON R C, FLEGEL W A. How we evaluate red blood cell compatibility and transfusion support for patients with sickle cell disease undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation [J]. *Transfusion*, 2018, 58(11): 2483-2489.
- [13] LIU F, LI G, MAO X, et al. ABO chimerism determined by real-time polymerase chain reaction analysis after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Transfus*, 2013, 11(1): 43-52.
- [14] AKKÖK Ç A, SEGHATCHIAN J. Immunohematologic issues in ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 59(2): 142-147.
- [15] WEBB J, ABRAHAM A. Complex transfusion issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(4): 202-208.
- [16] COHN C S. Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer Control*, 2015, 22(1): 52-59.
- [17] CARRERAS E, DUFOUR C, MOHTY M, et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies[M]. 7th ed. Cham(CH): Springer, 2019: 163-169.
- [18] WANG J, YUAN M, ZHU G, et al. Immune reconstitution in pediatric aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 821-828.
- [19] MELLGREN K, NIEROP A F M, ABRAHAMSSON J. Use of multivariate immune reconstitution patterns to describe immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(10): 2045-2053.
- [20] BHATT S T, BEDNARSKI J J. Immune reconstitution in pediatric patients following hematopoietic cell transplant for non-malignant disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 1988.

(收稿日期:2021-08-21 修回日期:2022-06-25)

(上接第 1775 页)

- [7] SOY M, KESER G, ATAGÜNDÜZ P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(7): 2085-2094.
- [8] ZHANG J C, HE X J, HU J, et al. Application of extracorporeal membrane oxygenation to treatment of serious tracheal stenosis caused by relapsing polychondritis: a case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(4): 3006-3009.
- [9] APRIL S, TALAAT M, SU W C, et al. Inhalation dosimetry of nasally inhaled respiratory aerosols in the human respiratory tract with locally remodeled conducting lungs [J]. *Inhal Toxicol*, 2021, 33(4): 143-159.
- [10] BAJTOS M, KOZÁR M. The use of endoscopic diagnosis in dogs with upper respiratory diseases with respect to the localisation of pathogens and the subsequent therapy [J]. *Folia Veterinaria*, 2021, 65(1): 75-83.
- [11] SATO D, GOTO T, UDA K, et al. Impact of national guidelines for antimicrobial stewardship to reduce antibiotic use in upper respiratory tract infection and gastroenteritis[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2021, 42(3): 280-286.
- [12] 钟峰, 方咏梅, 张晶晶, 等. 儿童呼吸道感染患者血清 IP-10、MCP-1 水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 53-56.
- [13] MAIER J T, DAUT J, SCHALINSKI E. Severe Lactational mastitis with complicated wound infection caused by *Streptococcus pyogenes*[J]. *J Hum Lact*, 2021, 37(1): 200-206.
- [14] 李春, 叶梅. 0~3 岁反复上呼吸道感染患儿血清细胞因子 IL-6、IL-10 和 TNF- α 的水平及意义[J]. 河北医药, 2017, 39(1): 14-16.
- [15] 苏艳, 徐守伟, 张炳昌, 等. 呼吸道感染患儿血清唾液酸水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2018, 58(44): 70-72.

(收稿日期:2021-06-21 修回日期:2022-07-02)