

指标均提示胎儿窘迫而经治疗不见缓解者,且能除外胎儿畸形具备体外生存能力者应立即终止妊娠,使胎儿摆脱不良宫内环境,进行体外治疗。若孕周尚小,体外生存能力差,应予积极宫内治疗,定期复查 NST、BPP、动态监测脐动脉、胸主动脉以及大脑中动脉的血流情况。如经母体的胎儿治疗效果很不理想,表明胎儿胎盘循环严重不良。当胎儿血流重新分布时,大脑中动脉 PI 值显著下降则提示胎儿由代偿转为失代偿,设想是否可以将多普勒观察到大脑中动脉 PI 值显著下降作为立即终止妊娠的指征。

由于 AEDV 本身就提示胎儿缺氧,目前普遍支持采用剖宫产结束妊娠。Lubchich 和 Babazhanova^[14] 将 58 例 AEDV 孕妇按其分娩方式分为两组,剖宫产组 32 例,阴道分娩组 26 例。剖宫产组围生儿死亡率比阴道分娩组低 2 倍,进入新生儿监护病房的患儿数阴道分娩组比剖宫产组高 4 倍,表明剖宫产率与围生儿死亡率呈逆相关,所以推荐剖宫产为降低围生儿死亡率的分娩方式。

4 结 语

脐动脉 AEDV 或 REDV 与不良围生儿结局相关,特别是与 FGR、HDCP、TTTS、胎儿畸形密切相关,在最佳分娩时机上仍存在争议。关于 AEDV 的病因、病理、发病机制以及治疗方案,现在很多还处于猜测和经验性的治疗阶段,有待进一步探索。作者建议加强高危妊娠脐血流监测,重视监测、综合分析胎儿各主要动脉阻抗指数,比监测单一动脉更能全面地反映胎儿全身血流分布量的改变及判定宫内胎儿生长发育状况及围生儿结局。深入的研究和认识胎儿血流,对产科监护和围生期采取正确处理措施有重要的指导作用,对优生、优育具有重要的社会意义。

参考文献:

[1] Chauhan SP, Reynolds D, Cole J, et al. Absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery: outcome at a community hospital[J]. J Miss State Med Assoc, 2005, 46(6):163.
 [2] Malhotra N, Chanana C, Kumar S, et al. Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms[J]. Indian J Med Sci, 2006, 60(8):311.
 [3] Yildirim G, Turhan E, Aslan H, et al. Perinatal and neonatal outcomes of growth restricted fetuses with positive end diastolic and absent or reversed umbilical artery doppler waveforms[J]. Saudi Med J, 2008, 29(3):403.
 [4] Arauz J F, Leon J C, Velásquez PR, et al. Umbilical artery Doppler velocimetry and adverse perinatal outcome in severe pre-eclampsia[J]. Gynecol Obstet Mex, 2008, 76(8):

440.
 [5] Li H, Gudnason H, Olofsson P, et al. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(5):459.
 [6] Kontopoulos EV, Quintero RA, Chmait RH, et al. Percent absent end-diastolic velocity in the umbilical artery waveform as a predictor of intrauterine fetal demise of the donor twin after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(1):35.
 [7] Berg C, Thomsen Y, Geipel A, et al. Reversed end-diastolic flow in the umbilical artery at 10-14 weeks of gestation is associated with absent pulmonary valve syndrome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(3):254.
 [8] 龚庆华. 脐动脉血气分析对新生儿窒息诊断标准的探讨[J]. 重庆医学, 2009, (04)469.
 [9] Figueroa DH, Hernandez AE, Acosta RR, et al. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(3):297.
 [10] Picconi JL, Hanif F, Drennan K, et al. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses[J]. Am J Perinatol, 2008, 25(4):199.
 [11] Miller SL, Chai M, Loose J, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus[J]. Endocrinology, 2007, 148(3):1288.
 [12] Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, et al. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 26(1):1.
 [13] Francisco R P, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(5):1042.
 [14] Lubchich A, Babazhanova SH. The effect of delivery method on perinatal outcomes in case of absence of end diastolic blood flow in fetal umbilical artery[J]. Georgian Med News, 2007, 151(10):23.

(收稿日期:2009-06-16 修回日期:2009-08-10)

• 综 述 •

感染与儿童白血病关系的研究进展

朱美君 综述,徐酉华 审校

(重庆医科大学附属儿童医院血液科 400014)

关键词:感染;儿童白血病

中图分类号:R733.7;R730.231

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)06-0745-03

白血病是造血系统的恶性增生性疾病,其特点是造血组织中某一血细胞系统过度增生,进入血流并浸润到各组织和器

官,从而引起一系列临床表现^[1]。在我国,白血病是儿童最常见的恶性肿瘤。<10 岁小儿白血病发病率为 3/10 万~4/10

万,男性发病率高于女性。白血病的研究已有六十多年的历史,但是至今病因并不十分明了。早在 20 世纪初就有研究提出感染可能为儿童白血病发病原因之一。近年来,关于感染与儿童白血病的关系也成为国内外学者的研究热点,本文主要就感染与儿童白血病关系的研究进展进行综述。

1 感染机制的流行病学假说

1.1 Kinlen 假说 1988 年, Kinlen 发现英国核工厂附近地区儿童白血病的聚集现象不能用射线暴露来解释,提出“人口混合”假说。大量外来人口的涌入带来了感染病原体,在该地区引起感染疾病的流行。居住于乡村或隔离地区的婴幼儿因缺乏暴露于各种普通病毒的免疫史,被认为是易感人群。这些携带感染病原体的外来人口与易感个体的接触,使得该地区儿童白血病高发。Kinlen 假说指出儿童白血病是对某一未知感染病原体的罕见反应,随着城乡人口混合而高发,且发病率与免疫力有关。该假说没有特指儿童白血病的某一亚型,但可能更适用于普通型 B 淋巴细胞白血病,因为在英国或其他西方国家该亚型最常见。

1.2 Greaves 假说 绝大多数白血病都有克隆性染色体异常,染色体易位产生新的融合基因是最常见的分子遗传学改变,其在白血病的发病中起重要作用。白血病患者出生前和出生时血中可检测到白血病融合基因,说明基因融合起源于子宫。染色体易位、融合基因和白血病前期克隆可能是白血病发生的起始原因,但不是唯一原因。Greave1988 年提出至少 2 次基因事件参加了前体 B 淋巴细胞白血病的发生。第 1 次突变发生在子宫内或生后不久,并形成了前白血病细胞的克隆。在白血病前期克隆存在情况下,某些外来因素如感染的刺激,机体的免疫反应使得前白血病细胞增殖,启动了第 2 次突变,最终导致白血病的发生。在此基础上 Greaves 提出了“延迟感染”假说。当婴儿期对感染缺乏暴露时自身的免疫系统未能发育成熟,机体再次接触感染时免疫反应异常,启动了第 2 次突变。

2 相关的流行病学研究

2.1 儿童白血病的聚集性 如果感染可以导致儿童白血病,那么儿童白血病应该存在一定的空间或时间空间聚集性。1963 年美国科学家报道了第 1 次儿童白血病聚集现象^[2]。研究者认为该现象可能与该地区人口快速增长导致感染易发生有关。最近 1 次儿童白血病的积聚现象发生在美国内华达州丘吉尔县的法伦镇。从 1999 年到 2003 年,该地区诊断了 14 例儿童白血病^[3]。暴露于附近海军航空站大量进入的受训海军航空兵携带的病原体已被假设为潜在的原因。出生时间与地点存在时间聚集性说明感染可致白血病前克隆的产生,即参与了第 1 次基因突变事件。而确诊时间与地点存在聚集性说明感染促进前克隆白血病细胞的增殖。感染在早期前白血病细胞克隆产生及以后增殖过程均发挥了重要作用。这也是支持 Greaves 假说的。

2.2 人口混合与儿童白血病 Kinlen 对英国核工厂地区的研究已表明人口混合导致了儿童白血病的高发,随后对英国一些因涌入军人、建筑工人、战争疏散者而新兴的郊区集镇及一些有大量人口混合的城镇进行了研究,得出了相似的结果^[4]。另有研究表明在人口密度高的偏僻地区,大量人口混合可导致儿童急性淋巴细胞白血病发病率增高,而人口密度低地区则无此发现^[5]。人口密度可能与个体之间接触机会有关。最近英格兰和威尔士对 1986~1995 年 15 岁以下儿童急性淋巴细胞白血病进行了一项大规模研究。结果发现在 1~4 岁年龄组中,随着外来人口进入农村地区,该地区儿童白血病发病率增高。

但在 0 岁组及 5~14 岁组中却未发现此现象^[6]。农村地区外来人口涌入带来的较高的白血病发病率证实了 Kinlen 假说。1~4 岁儿童白血病以前体 B 淋巴细胞白血病多见,该年龄组与人口混合存在的相关性证实了当早期延迟感染而免疫应答异常时可致前体 B 淋巴细胞白血病的 Greaves 假说。

2.3 季节变化与儿童白血病 大部分病毒感染有季节趋势,季节变化与儿童白血病的关联性也可能为其感染病原学研究提供相关证据,如果儿童白血病被证实有一定的季节趋势,那么从这一侧面也可以反映出儿童白血病与相关病毒感染有关。白血病患者出生及确诊时间的季节性分别反应了出生及发病前感染状况,但同时应考虑到在一年中同一季节其他环境因素如杀虫剂等因素的影响。我国北方的一项研究发现,儿童急性白血病夏季和冬季发病例数较多,患儿的发病高峰在每年的 1 月和 6 月^[7]。2008 年法国的一项研究发现,儿童白血病确诊时间无明显季节性,但是出生时间存在季节性,2 月及 8 月存在高峰。从性别角度分析时发现,男性患儿出生高峰仍为 2 月与 8 月,女性患儿出生高峰为 11 月,5 月则最低^[8]。考虑与不同性别患儿对出生时感染的特有免疫应答有关。虽然感染暴露时间与疾病的确诊及发病时间上存在短暂的时间滞后性,但季节变化造成时间上或空间上地区内某些感染的小流行,亦可能提示儿童急性白血病与感染的相关性。各地区发病高峰季节的不同考虑与季节变化引起不同的病原体流行有关。

3 早期感染与儿童白血病

在美国和其他一些发达国家,儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 发病高峰在 2~5 岁,然而在许多发展中国家却见不到此现象。生命早期的感染对免疫系统的发育起关键作用,对其正常的发育有利。发达国家儿童缺乏早期的暴露可能导致免疫系统没有经历调理,感染某些常见的微生物后,出现生物学异常及免疫程序紊乱;在白血病前期克隆存在的前提下,某些外来因素的刺激后使得前白血病细胞增殖变得更加容易,从而导致白血病的发生。早期入托、社交接触其他人、婴儿期暴露于乳汁等是常见的感染方式。

3.1 婴儿期感染 Chan 等 2002 年做了一项感染因子与儿童白血病相关性的病例对照研究,结果发现 1 岁以内的婴儿患过玫瑰疹或发热、皮疹者,其白血病的患病风险降低;而 3~12 个月的婴儿患扁桃体炎则增加白血病患病风险。Ma 等^[9] 对非西班牙裔白人儿童的研究发现,婴儿期患中耳炎可以降低普通 B 淋巴细胞白血病 (C-ALL) 发病率。近期更多的研究证明,生后第 1 年的早期感染可以降低患白血病的风险。早期感染在免疫系统成熟中起了重要作用。缺乏早期的暴露,免疫系统没有经历调理,使得前白血病细胞增殖变得更加容易,从而导致白血病的发生。

3.2 入托时间与儿童白血病 早期入托会增加儿童社会接触机会,从而也增加了感染机会。最近美国的一项研究显示,早期入托可以降低儿童白血病发病率,并且与入托时间长短相关。与对照组儿童相比,婴儿期入托时间超过 5 000 h 的儿童 ALL 发病率下降了 58%^[10]。这些相关性在婴儿期即入托儿童中更明显,表明儿童早期暴露于感染更具保护意义。一项关于入托时间与儿童白血病的综合研究显示:在非西班牙裔白人儿童中,与未入托儿童相比,入托时间长的儿童患 ALL 的风险降低,在普通 B 细胞亚型中更明显,且入托时间长短与罹患 ALL 风险之间存在剂量反应效应^[11]。虽然绝大多数研究证实,早入托可减少患白血病的风险,但也有研究发现早入托与儿童白血病无关或未显示出保护作用。这可能与入托受社会经济

影响有关。目前美国正在进行一项荟萃分析,这将为入托时间与儿童白血病发病风险之间关系的一致性提供恰当与可靠的评价。

3.3 疫苗接种与儿童急性白血病 减毒活疫苗或类毒素疫苗模拟了自然感染,可以激发机体产生持久的细胞或体液免疫反应。研究疫苗接种与儿童白血病的关系可以反应感染与儿童白血病之间的关系。最近美国北加利福尼亚儿童白血病研究协会的研究发现,儿童接种白百破、脊髓灰质炎、麻风腮疫苗与儿童 ALL 发病风险无关,而接种复合流感嗜血杆菌 B 疫苗可降低白血病发病的风险^[10]。加拿大的一项研究发现儿童接种麻风腮三联疫苗、白百破疫苗、脊髓灰质炎、肝炎或卡介苗疫苗与儿童白血病发病风险无相关性^[12]。但由于加拿大的免疫接种政策未接种疫苗的样本很少,所以结果的准确性值得怀疑。疫苗接种与各个国家的卫生政策相关,即使疫苗接种与儿童白血病之间存在联系,也有可能得出各种不相同的结果。而随着疫苗接种的推广,大部分儿童接种疫苗,其与儿童白血病相关性变得难以评价。

3.4 母乳喂养与儿童白血病 母乳喂养可能是早期感染因素之一,同时也提供保护性抗体,二者对儿童均有保护作用。一项来自土耳其的研究发现,与健康儿童相比,ALL 及急性髓样白血病(AML)儿童的母乳喂养时间较短。与持续母乳喂养 6 个月以上儿童相比,母乳喂养时间在 6 个月以下的儿童急性白血病发病风险增加^[13]。母乳喂养时母婴密切接触可带来感染暴露,但同时也不能忽略母乳保护性抗体作用。由于病例对照研究都可能存在某些偏差,如对照组与实验组来自不同的阶层、母乳喂养持续的时间等,所以母乳喂养与儿童白血病的关系尚无定论。

4 病毒感染的直接证据

4.1 母亲孕期感染与儿童白血病 母亲孕期感染可至胎儿宫内感染,可能与第 1 次基因事件即白血病前克隆的发生有关。近年来一些研究提示,母亲孕期感染可能增加儿童患急性白血病的风险。Tedeschi 等^[14]随访了急性白血病患者及健康对照组儿童母孕早期血清样本,发现母孕期 EB 病毒衣壳抗原、反式激活物蛋白抗体及病毒衣壳抗原阳性可分别增加后代白血病患病率。其他一些母孕期感染也被发现与儿童白血病相关。2007 年一项研究发现母孕期患流感、肺炎及性传染性疾病可增加后代 ALL 患病风险^[15]。但目前也有研究结果提示母孕期感染未增加儿童患白血病的风险。进一步探讨母孕期感染与后代白血病相关性及其内在机制是有必要的,可为预防白血病提供依据。

4.2 特殊病毒感染 禽、牛、猫和鼠白血病病毒已证实可引起动物 T 细胞白血病。成人 T 细胞白血病也被证实与人 T 淋巴细胞白血病病毒感染有关。大量的相关研究尚未发现某一明确病原体可以导致儿童白血病。最近的一项研究也不支持多瘤病毒、细小病毒、人疱疹病毒、EB 病毒和巨细胞病毒可直接导致儿童白血病^[16]。目前有研究利用代表性差异分析检测儿童 C-ALL 病例 DNA 样本,该分析方法灵敏度较高,可以检测大于 9 kb 的单拷贝序列,但仍未发现任何外来序列^[2]。

5 遗传易感性

某些伴有遗传性综合征如 Down 综合征、神经纤维瘤病 I 型、遗传性毛细血管扩张症、范科尼贫血以及遗传性免疫缺陷等疾病的儿童患急性白血病的风险增加,说明罹患白血病具有一定的遗传易感性。拥有不同遗传易感性的儿童对感染的不同应答可能与急性白血病的发病相关。个体对感染的反应是

通过多种细胞和体液因子介导的。人类白细胞抗原(HLA)是目前人体中最具有多态性的遗传系统,是机体免疫系统的重要组成部分,在机体的抗原递呈和免疫应答中发挥重要作用。HLA 等位基因决定了机体的 Th1/Th2 细胞对暴露抗原的反应,从而影响机体对外来抗原的处理。曹海霞^[17]采用特异性寡核苷酸探针杂交(PCR/SSO)法,对儿童 ALL 患者和健康对照组进行 HLA-A、B、DRB1 基因分型,结果发现 HLA-A01、HLA-DRB1 * 01、HLA-DRB1 * 15 对儿童白血病有遗传易感性,A11、A33、HLA-DRB1 * 03 则对小儿白血病的发生有拮抗作用。个体 HLA 等位基因的不同产生不同的细胞因子,从而使机体对感染产生不同的免疫应答,导致白血病细胞恶性克隆的增生。

6 结 语

Kinlen 的“人口混合”假说说明了人口流动带来的感染提高了易感儿童白血病发病率。Greaves 提出至少 2 个基因事件参与了前体 B 淋巴细胞白血病的发生。“延迟感染”导致的异常免疫应答在第 2 次基因事件中发挥着重要作用。Kinlen 假说侧重于感染可导致儿童白血病,而 Greaves 假说提出了感染发生的时间。但是目前研究未发现某一确定病原体与儿童白血病的发病相关。儿童白血病可能为机体对普通感染异常免疫的结果。而感染是否在前白血病细胞克隆中发挥作用尚不清楚。大样本的流行病学研究是有必要的。进一步分子水平的研究也将揭示感染在白血病细胞恶性克隆中的机制,从而为治疗提供新的依据。

参考文献:

- [1] 杨锡强,易著文. 儿科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006:426.
- [2] Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia[J]. Nature Rev Cancer, 2006, 6(3):193.
- [3] Steinmaus C, Lu M, Todd RL, et al. Probability estimates for the unique childhood leukemia cluster in Fallon, Nevada, and risks near other U. S. Military aviation facilities [J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(6):766.
- [4] Kinlen L. Childhood leukaemia and ordnance factories in west Cumbria during the Second World War [J]. Br J Cancer, 2006, 95(1):102.
- [5] Rudant J, Baccaini B, Ripert M, et al. Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(7):927.
- [6] Stiller CA, Kroll ME, Boyle PJ, et al. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia in England and Wales: analysis by census ward [J]. Br J Cancer, 2008, 98(5):1006.
- [7] 郭晔,杨文钰,陈晓娟. 儿童急性白血病 688 例发病情况流行病学调查 [J]. 白血病淋巴瘤, 2008, 12(17):6:445.
- [8] Nyári TA, Kajtár P, Bartyk K, et al. Seasonal variation of childhood acute lymphoblastic leukaemia is different between girls and boys [J]. Pathol Oncol Res, 2008, 14(4):423.
- [9] Ma X, Buffler PA, Wilemels JL, et al. Ethnic difference in daycare attendance, early infection, and (下转第 751 页)

责任。某些科室,对精细化管理的认识尚处于朦胧状态,管理的质量不高,始终在低层次上徘徊,除了管理目标没有细化到人、管理措施不具体外,根本原因就是责任分工不明。不同程度地存在着医院建设与己无关、干和干无人问、干多干少无人查、干好干坏无人纠、作风松散、纪律松弛、管理松懈等现象成为一种必然。

3 进一步落实精细化管理的建议

3.1 加强理论学习,提高管理人员管理素质 精细化管理的实质,是对科学的执着追求,是一种上下共同追求极致的思维模式,它建立在“法制”的基础之上^[4]。一个医院要推行精细化管理,首先要解决的问题是灌输精细化管理知识,从思想上培养大家追求精细化管理的文化氛围,把对医务人员具体的要求通过统一思想、提高认识和提高业务素质,逐步固化到每个员工的工作习惯中。某部队医院按照“先机关、后科室”的顺序,层层深入,加强对各类人员相关管理知识的培训,引导其由传统的粗放思维方式向精细思维方式转变,强化“向精细管理要医疗效益”的意识,尤其是对一些管理薄弱的临床科室,加大力度,重点培训,从根本上培养“精”、“细”思维,进一步提高科室管理者的综合素质。

3.2 明确阶段目标,保证精细化管理开展得更加扎实有效 精细化管理,是以建立统一的行动、严格的纪律、完善的法规、科学的标准、规范的秩序为目标,按照条令、条例和规章制度开展经常性管理工作的实践活动,是实现正规化管理的重要途径和手段。显然,目标的确立在落实精细化管理过程中相当重要。精细化管理的 4 个阶段中,学习教育阶段的目标是要解决人们的认识问题,即解决为什么要开展精细化管理的问题;筹划准备阶段的目标是要解决怎样开展精细化管理的问题;组织实施阶段的目标则是要解决在实践中遇到的重点、难点问题;而经验总结阶段的目标是要完成人们对精细化管理由认识到实践的发展过程(表 2)。只有明确了每一个阶段的具体目标,精细化管理才能开展得更加扎实有效。

3.3 完善监督机制,使精细化管理持续、稳定、健康的发展 医院各级应进一步健全监督管理机制,突出管理责任的落实,

强调对口负责,主管负责,按职负责,人人负责,通过落实责任提高管理层次,激发管理效能^[5]。建立管理信息系统,利用网络等先进手段,零距离地深入科室,开展对精细化管理的深入研讨,做到人人关心精细化,人人学习精细化,人人运用精细化。定期开展精细化管理经验交流会,针对开展过程中遇到的重点、难点问题,深入讨论,总结经验,提出不足,精细到每个环节的落实,每个关口的重视,每个问题的解决,有效地防止开展精细化管理只停留在空喊口号上、召开会议上和下发文件上,真正提高精细化管理的质量和水平,建立起不因人而易、不因时而易、得到医务人员传承的精细化管理长效机制。

表 2 精细化管理 4 个阶段的目标

阶段	内容	目标
学习阶段	学习教育、统一认识	为什么开展精细化管理
筹划阶段	整体筹划、做好准备	怎样开展精细化管理
实施阶段	组织实施、摸索规律	解决在实践中遇到的问题
总结阶段	交流经验、总结提高	完成由认识到实践的过程

参考文献:

[1] 温德诚. 精细化管理浅谈[J]. 管理与财富, 2005, (3): 16.
 [2] 曹红军. 实施“精细”管理 深化护理服务内涵[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2005, 22(3): 329.
 [3] 曹丽娟. 利用高效决策信息提高信息决策的效应[J]. 科技情报开发与经济, 2005, 15(10): 75.
 [4] 蒋联群, 朱迎阳. 精细化管理是医院管理的好模式[J]. 中医药管理杂志, 2007, 15(6): 407.
 [5] 刘金莲. 攀钢总医院推崇“精细”管理[J]. 中国医院, 2004, 8(5): 29.

(收稿日期: 2009-07-22 修回日期: 2009-08-16)

(上接第 747 页)

risk of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2005, 14(8): 1928.
 [10] Ma X, Urayama K, Chang J, et al. Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2009, 42(2): 117.
 [11] Urayama KY, Ma X, Buffler PA, et al. Exposure to infections through day-care attendance and risk of childhood leukemia[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2008, 132(2): 259.
 [12] MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, et al. Risk of childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood: the Cross-Canada Childhood Leukemia Study[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(5): 598.
 [13] Altinkaynak S, Selimoglu MA, Turgut A, et al. Breast-feeding duration and childhood acute leukemia and lymphomas in a sample of Turkish children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(5): 568.

[14] Tedeschi R, Bloigu A, Ogmundsdottir HM, et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(2): 134.
 [15] Kwan ML, Metayer C, Crouse V, et al. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(1): 27.
 [16] Gustafsson B, Bogdanovic G. Specific viruses were not detected in Guthrie cards from children who later developed leukemia[J]. Pediatric Hematol Oncol, 2007, 24(8): 607.
 [17] 曹海霞. 小儿急性淋巴细胞白血病与 HLA 基因多态性相关性的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(7): 724.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-09-10)