

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议

中华医学会儿科学分会血液学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

随着对高危、难治或复发儿童白血病等恶性肿瘤化疗强度的增大及异基因造血干细胞移植的应用,儿童侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生率逐年上升,成为影响患儿预后的重要因素之一。IFD 系真菌侵入人体组织、体液、血液,并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍及炎症反应的病理改变及病理生理过程^[1]。儿童血液系统疾病及恶性肿瘤患者 IFD 的主要病原体以念珠菌和曲霉菌最为常见,隐球菌、肺孢子菌次之。最近儿童肿瘤协作组(Childrens Oncology Group, COG)的研究结果显示急性非淋巴细胞白血病(AML)感染相关的病死率为 11%,其中超过半数与念珠菌和曲霉菌感染有关^[2]。血液系统恶性肿瘤也是儿童重症监护病房曲霉菌感染最主要的基础疾病^[3]。对 139 例儿童侵袭性曲霉菌感染病例的统计结果显示,血液系统恶性肿瘤占 62.6%,实体肿瘤占 6.5%,先天性免疫缺陷占 11.5%,实体器官移植占 11.5%,HIV 感染 0.7%,其他占 7.2%^[4]。AML 患儿发生真菌感染的几率高于急性淋巴细胞白血病患儿的(ALL)。

目前国内外尚未发表专门针对儿童血液系统疾病及恶性肿瘤 IFD 的诊疗建议,也缺乏大样本、多中心的前瞻性研究,现有的治疗方法基于成人研究结果和儿童药代动力学特点,因此需要积累更多的经验。我们参照国内外成人血液病真菌感染指南及儿童非血液系统疾病真菌感染诊治指南,结合有限的文献报道,尝试制定儿童血液系统恶性肿瘤真菌感染的初步诊疗建议,供临床工作参考。

一、IFD 的诊断

目前 IFD 的诊断采用分级诊断模式,诊断依据由宿主(危险)因素、临床证据、真菌学证据和组织病理学证据 4 个部分组成,分为确诊、临床诊断和拟诊 3 个级别^[5-7]。

(一) 诊断依据

1. 宿主因素^[8-10]:(1) 血液系统基础疾病:获得性免疫缺陷、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、白血病、淋巴瘤及各种实体肿瘤等导致机体免疫功能低下;(2) 化疗:化疗特别是强烈化疗使得白血病及实体瘤患儿原本受损的免疫功能更加低下;(3) 造血干细胞移植:异基因造血干细胞移植预处理严重抑制骨髓,加上预防移植排斥宿主病采用长期免疫抑制剂治疗;(4) 抗生素使用:发生细菌感染时需要使用抗

生素;(5) 激素及免疫抑制剂:长期应用糖皮质激素及其他免疫抑制剂,如再生障碍性贫血长期使用环孢素等;(6) 静脉营养:为化疗长期大静脉留置中心静脉导管,或进行全静脉营养。

2. 临床证据:(1) 临床表现:发热为最常见表现,为持续发热或热退后再次持续发热。肺脏是真菌最常见的靶器官,其次为肝脾、脑、皮肤黏膜等。曲霉菌感染时,常有肺部表现:干咳、呼吸急促、胸痛、咳血等。最常见的扩散部位为脑,出现脑脓肿、脑梗死、惊厥、偏瘫、颅神经麻痹等,还可扩散至心脏、肝脾、肾、骨骼、皮肤、眼睛等,出现胸骨下疼痛、心律失常、骨痛(特别是脊椎)、视网膜出血、复视、眼眶周围肿痛等症状。皮肤受累时出现红斑丘疹,随后出现脓疱及溃疡。鼻腔鼻窦侵袭性曲霉菌感染并不少见,出现严重的鼻窦炎,表现为鼻充血、头痛、鼻衄和血性鼻腔分泌物。40% 的鼻腔鼻窦侵袭性曲霉菌感染可发生脑部受累。念珠菌感染时常出现黏膜炎,如口腔炎,也可引起侵袭性支气管感染,出现咳嗽、呼吸困难等症状。念珠菌败血症时高热、精神萎靡、皮疹,严重者出现休克等。隐球菌感染时引起肺炎并经血行播散至全身,由于新型隐球菌对脑膜和脑实质有亲和性,所以中枢神经系统是最常见的受累部位。其他少见的受累部位有皮肤、骨骼、肝、心、眼等。隐球菌脑膜炎出现发热、头痛、恶心呕吐、惊厥、颅神经损害等。肺脏为肺孢子菌感染最常见部位,初期表现有食欲不振,继而出现干咳、发热、发绀、呼吸困难,很快发生呼吸窘迫。体检可见三凹征,肺部体征往往不明显,常听不到啰音,需要尽早行肺部影像检查明确诊断,未及时发现和治疗的患者病死率极高。(2) 影像学改变:不同的真菌感染所致的肺部影像学改变不完全相同。曲霉菌感染病变早期为弥漫性渗出性改变;晚期为坏死、化脓和肉芽肿形成,在感染早期(1~2 周),CT 表现为较有特征性的“晕轮征”,即出现围绕肿块周围的略低于肿块密度而又高于肺实质密度的带状区。在胸膜下出现结节样实变影或楔形实变影,中晚期由于梗死肺组织收缩形成空洞,出现空腔阴影或“新月形空气征”(crescent air sign)^[11]。影像学改变一般在感染的 1 周左右出现。隐球菌感染肺脏影像学表现多种多样且无特征性,可以出现孤立状块影、单发或多发结节影、单发或多发斑片状影、弥漫性粟粒状阴影及少见的间质性肺炎影^[12]。念珠菌感染表现为斑片状、大片或粟粒状浸润、肺不张、空洞、胸腔积液等改变^[13],影像学上与支气管肺炎和结核不易区分。肺孢子菌感染胸部 X 线检查早期典型改变为双侧肺门周围弥漫性渗出,呈网状和小结节状

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.006

通信作者:唐锁勤,100853 北京,解放军总医院儿内科 (Email: suoqin@yahoo.com)

影,似毛玻璃样改变,然后迅速进展成双侧肺门的蝶状影,呈肺实变,可见支气管充气征。

3. 微生物学证据:(1)形态学检查:①检查痰、支气管肺泡灌洗液及脑脊液中菌丝,墨汁负染观察隐球菌,过碘酸雪夫染色和银染等特殊染色显示真菌细胞等。②分离培养:阳性可确诊。曲霉菌感染中,烟曲霉菌最多见,占 52.8%,然后依次为黄曲霉、土曲霉、黑曲霉和构巢曲霉^[2]。(2)血清学检测:可用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中或脑脊液(CSF)中的特异性抗体或抗原。①血清 1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G 试验):检测真菌细胞壁中的 1,3-β-D-葡聚糖,有较高的敏感性,但特异性较差,检测肺曲霉菌的敏感性可达 1 ng/L,且其检测结果不受抗霉菌治疗的影响。抗真菌治疗后 G 试验仍然持续升高提示预后不良。缺点是有假阳性^[14]。正常值 < 20 ng/L。②血清半乳甘露聚糖(GM)试验:GM 是曲霉细胞壁上的一种多糖抗原,通过双夹心 ELISA 方法检测。某些药物可导致假阳性,如阿莫西林、氧氟喹诺酮素等,抗霉菌治疗降低其阳性率。≥ 0.5 为阳性。(3)分子生物学技术:用荧光定量 PCR 检测真菌 DNA 或 RNA,在真菌感染的 1~2 d 即可检测到,对早期诊断有帮助。(4)组织病理学证据:活体取得的肺或其他组织标本进行病理学检查,如发现真菌感染的病理改变以及菌丝或孢子等真菌成分即可确诊。

(二)诊断标准

分为确诊、临床诊断和拟诊。

确诊(proven):存在宿主因素 + 临床证据 + 肺组织病理学和(或)有确诊意义的微生物学证据。

临床诊断(probable):存在宿主因素 + 临床证据 + 有临床诊断意义的微生物学证据。

拟诊(possible):存在宿主因素 + 临床证据。

临床证据中包括影像学改变,微生物学证据包括肺组织、胸腔积液、血液真菌培养阳性;组织病理学证据包括病例出现真菌感染的病理改变、特异性真菌抗原检测阳性及合格痰标本连续 > 2 次分离到同种真菌。

二、治疗

(一)常用药物及剂量

临床常用的抗真菌药物主要包括多烯类、三唑类和棘白菌素类,前两者作用于真菌细胞膜,而后者作用于细胞壁。

1. 氟康唑:适应证为隐球菌属和念珠菌属感染,对曲霉属感染无效。在 16 岁以下儿童体内的血浆半衰期与成人不同,其他药代动力学参数(如生物利用度、表观分布容积等)相似,对不同年龄儿童推荐剂量: > 4 岁的患儿:深部真菌感染:6 mg/(kg·d),每日 1 次;严重威胁生命的感染:12 mg/(kg·d),每日 1 次。

2. 伊曲康唑:适应证为曲霉属、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌属感染,对镰刀菌属活性低,对毛霉属无效。用法:6 mg/(kg·d),前 2 d 每日 2 次,以后改为每日 1 次,静脉滴注。口服制剂 6~8 mg/(kg·d),分 2 次服用。

3. 伏立康唑:适应证为曲霉属、念珠菌属以及镰刀菌属

属、足放线菌属感染,对接合菌属无活性。2~12 岁:7 mg/(kg·次),每 12 小时 1 次,静脉滴注;或第 1 天 6 mg/(kg·次),每 12 小时 1 次,随后 4 mg/(kg·次),每 12 小时,静脉滴注。口服剂量:体重 < 40 kg,100 mg/次,每 12 小时 1 次;体重 ≥ 40 kg,200 mg/次,每 12 小时 1 次。

4. 卡泊芬净:适应证为念珠菌属和曲霉属感染,对肺孢子菌也有一定的作用,但对隐球菌属、镰刀菌属以及接合菌属无活性。3 个月以上可以使用,儿童第 1 天 70 mg/(m²·d)(最大剂量 70 mg/d),次日开始 50 mg/(m²·d)(最大剂量 50 mg/d),静脉滴注,疗程视病情而定。

5. 米卡芬净:适应证为念珠菌属和曲霉属感染,对耐唑类的白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及其他念珠菌均有良好的抗菌活性,对肺孢子菌也有抗菌活性,对隐球菌和镰刀菌属及接合菌属无活性。预防用药:50 mg/d(>40 kg),1 mg/(kg·d)(≤40 kg),经验治疗:3~4 mg/(kg·d),确诊念珠菌感染推荐治疗剂量为 2 mg/(kg·d),确诊曲霉感染推荐治疗剂量为 3~4 mg/(kg·d),根据病情可调整剂量,最大剂量 6 mg/(kg·d),静脉滴注,疗程视病情而定。

6. 两性霉素 B:适应证为曲霉属、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌感染。儿童剂量为 0.1~1.0 mg/(kg·d),从小剂量开始(如 0.5 mg/d),逐日增加剂量,避光静脉滴注。

7. 两性霉素 B 脂质复合物:剂量 3~5 mg/(kg·d),从较小剂量开始,如 1 mg/(kg·d),逐渐增加剂量,静脉滴注。

上述部分抗真菌药物尚未被批准在儿童中应用,病情需要必须使用时应征得家长书面知情同意。尽管如此,上述药物在日本全部都可在儿童患者使用^[15]。

(二)治疗方案

根据真菌感染状态分 4 种临床级别。

1. 预防性治疗:存在宿主易感因素但未发生真菌感染时的用药为预防性治疗。尚无足够证据证明必须进行预防用药。目前 77% 的 COG 成员机构和 91.3% 的 BFM 成员机构常规进行霉菌预防,63.5% 的 COG 成员机构和 28.3% 的 BFM 成员机构采用氟康唑进行预防,但氟康唑对念珠菌和曲霉属效果并不好^[16-17]。最近 COG 多中心前瞻性随机研究结果显示在 897 例儿童 AML 接受化疗或同时接受异基因造血干细胞移植的患儿应用氟康唑预防真菌感染,无明显效果^[18]。

有报道在儿童白血病化疗中用米卡芬净、伊曲康唑、伏立康唑预防真菌感染并疗效肯定,包括伏立康唑预防侵袭性曲霉属效果肯定,但其价格昂贵,其预防用药受到限制。

欧洲临床微生物学与感染性疾病学会 2012 侵袭性念珠菌诊断与治疗指南中对于异基因造血干细胞移植患儿,预防用药为氟康唑(A-I),伏立康唑(A-I),米卡芬净(A-I),伊曲康唑(B-II),泊沙康唑(B-II)^[19]。

复方新诺明预防肺孢子菌肺炎的疗效肯定,剂量按磺胺甲噁唑计算,50 mg/(kg·d),分 2 次,每周用 3 d。在我国儿童恶性肿瘤化疗过程中念珠菌及曲霉属等发生是否用药物

预防,国内普遍的儿科血液化疗预防还是采用氟康唑、复方新诺明等。

2. 经验性治疗:为不能除外真菌感染时进行的治疗,针对的是拟诊 IFD 的患者。可用下列药物选择:伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净最常用,安全性良好;两性霉素 B 疗效肯定,价格便宜,但不良反应较多;氟康唑:不是理想的经验性治疗用药。疑为念珠菌病经验性抗真菌治疗:首选两性霉素 B 含脂制剂,氟康唑或伊曲康唑有效,也可以选择米卡芬净、卡泊芬净及伏立康唑。

3. 抢先治疗:针对的是临床诊断 IFD 的患者。对有高危因素的患儿应连续监测,包括每周 1~2 次肺高分辨 CT 扫描、真菌培养及真菌抗原检测等。一旦发现阳性结果,立即开始抗真菌治疗,用药同下文病原菌治疗。

抢先治疗是真菌治疗的重要内容,应提倡在临床中真菌感染可能发生时时及时进行影像学及实验室检查,发现真菌感染证据时及时给予治疗。

4. 病原菌治疗:对确诊病例进行的治疗。(1)曲霉菌感染:美国感染病学会(IDSA)、欧洲白血病会议和德国血液肿瘤学会均推荐伏立康唑口服或静脉注射为首选治疗,治疗中应监测血药浓度使其维持在 1~5 mg/L。推荐用药见表 1。需注意两性霉素 B 对土曲霉菌无效。伏立康唑与环孢素合用时可以增加后者血药浓度,故应监测后者的血药浓度。有较多研究显示,伏立康唑对儿童白血病治疗后并发的曲霉菌感染疗效显著,被推荐作为首选^[22]。根据我国国情,两性霉素 B 经济且疗效肯定,建议作为一线用药。(2)念珠菌血症的治疗^[23]:首选棘白菌素类或两性霉素 B 脂质体,次选氟康唑或伏立康唑。口咽部念珠菌病:首选氟康唑或棘白菌素类,或两性霉素 B 去氧胆酸盐,可选伊曲康唑口服液、泊沙康唑、伏立康唑。欧洲临床微生物学与感染性疾病学会 2012 侵袭性念珠菌诊断与治疗指南指出,对于异基因造血干细胞移植患儿发生的侵袭性念珠菌病治疗用药为,脂质体两性霉素 B(A-I),米卡芬净(A-I),卡泊芬净(A-I),氟康唑(B-I)和伏立康唑(B-I),阿尼芬净(B-II),两性霉素 B 脱氧胆酸盐(C-I)^[19]。(3)新型隐球菌感染:选择两性霉素 B 联合氟胞嘧啶 100 mg/(kg·d)进行治疗,两性霉素 B 每日 0.1~1.0 mg/kg,从 0.1 mg/(kg·d)开始,渐递增至 0.6~1.0 mg/(kg·d),总量可达 1.5~3.0 g,儿童每日增加 1~2 mg,疗程为 2~4 个月,本药还可用于鞘内注射;再续用氟康唑 6~12 个月。氟康唑及伊曲康唑疗效确切也可以选择单独应用。(4)肺孢子菌肺炎:复方新诺明是首选药物,剂量按磺胺甲噁唑计算 100 mg/(kg·d),分 3~4 次,口服、肌肉注射或静脉注射,疗程 2~3 周。卡泊芬净和米卡芬净对肺孢子菌肺炎有一定疗效,可用于复方新诺明耐药者或联合复方新诺明用于重症患者以增加疗效。重症患儿可加用激素治疗,发生呼吸衰竭时呼吸机辅助呼吸。抗真菌治疗的疗程:目前尚不统一,建议治疗至临床症状消失、影像学恢复,至少 6~12 周,并在随后的化疗或免疫抑制期间,时刻警惕真菌复发的可能。细菌感染在血象恢复后一般较容易控制,

但真菌感染很大程度上和患者粒细胞数量、粒细胞缺乏时间、粒细胞缺乏恢复情况及原发病有关,抗真菌感染在外周血象恢复后如不经过强有力抗真菌治疗感染仍将持续,需注意此特点。

真菌感染的诊治是小儿血液病及恶性肿瘤治疗中的重要环节,近年来取得了一定进展,这归功于诊断技术的提高、新药的问世和临床研究的开展。但总体来说儿童真菌感染治疗经验还不够多,需要团结协作,开展多中心大样本前瞻性随机对照研究,优化诊疗方案,进一步提高治疗效果。

表 1 曲霉菌感染推荐用药^[20-21]

药品	剂量	推荐级别	循证级别
伏立康唑	7 mg/kg, 2 次/d	一线	A~I 级别
卡泊芬净	负荷量:70 mg/(m ² ·d)	二线	
米卡芬净	3~4 mg/(kg·d), 最大可达 6 mg/(kg·d)	二线	
泊沙康唑	开始 200 mg, 4 次/d, 维持 400 mg, 2 次/d	二线	
两性霉素 B 脱氧胆酸盐	1~3 mg/(kg·d)	二线	
脂质体两性霉素 B	3~5 mg/(kg·d)	二线	

(唐锁勤 执笔)

参与本指南审定人员(按姓名拼音顺序排序) 方建培 高举何志旭 李文益 刘桂兰 栾佐 汤静燕 汤永民 金润铭 胡群 王天有 吴敏媛 于洁 赵卫红

参 考 文 献

- [1] 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: 3532-3539.
- [2] Gramatges MM, Winter SS. Recommendations for broader coverage antifungal prophylaxis in childhood acute myeloid leukemia: ASH evidence-based review 2011[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011: 374-376.
- [3] Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, et al. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2: 6.
- [4] Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases[J/OL]. Pediatrics, 2008, 121: e1286-e1294. (2008-05) [2013-12-31], <http://pediatrics.aappublications.org/content/121/5/e1286.long>.
- [5] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案) [J]. 中华内科杂志, 2006, 45: 697-700.
- [6] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(修订版) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46: 607-610.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 821-834.

- [8] 张英蓉, 孙继民. ICU 患儿肺部真菌感染的危险因素分析及对策[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26: 120-123.
- [9] 乔蓉, 陆权, 袁刚, 等. 儿童念珠菌感染 138 例临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26: 492-495.
- [10] 蔡小芳, 孙继民, 李文斌, 等. 重症监护病房肺部真菌感染 40 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22: 1247.
- [11] Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al. The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections[J]. J Comput Assist Tomogr, 2002, 26: 159-173.
- [12] 赵顺英, 王爱华, 马云, 等. 6 例肺部隐球菌病的诊断和治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19: 237-238.
- [13] Althoff Souza C, Muller NL, Marchiori E, et al. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings[J]. J Thorac Imaging, 2006, 21: 184-189.
- [14] Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5: 609-622.
- [15] Mori M. Nationwide survey of treatment for pediatric patients with invasive fungal infections in Japan[J]. J Infect Chemother, 2013, 19: 946-950.
- [16] Torres A, Serrano J, Rojas R, et al. Voriconazole as primary antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy for acute myeloid leukemia[J]. Eur J Haematol, 2010, 84: 271-273.
- [17] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 5471-5489.
- [18] Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group [J]. Blood, 2013, 121: 3573-3577.
- [19] Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID * guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7: 38-52.
- [20] Ozen M, Dundar NO. Invasive aspergillosis in children with hematological malignancies [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9: 299-306.
- [21] Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133: 123S-131S.
- [22] Maron GM, Hayden RT, Rodriguez A, et al. Voriconazole prophylaxis in children with cancer: changing outcomes and epidemiology of fungal infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32: e451-e455.
- [23] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48: 503-535.

(收稿日期: 2014-04-03)

(本文编辑: 李伟)

· 作者须知 ·

关于作者姓名、单位在论文中的脚注方法

1. 个人作者署名: 在论文首页下方进行脚注。“作者单位:”后面列出邮政编码、城市 and 作者单位(具体到科室)。个人作者超过 1 位时, 可请作者自行指定 1 位通信作者(corresponding author), 亦即对选题、科研设计起主要作用者, 参与论文撰写并能解答编辑部、读者疑问, 对论文负全部责任者; 在按原格式列出各位作者单位后, 另起一行在“通信作者:”字样后列出通信作者姓名、邮政编码、单位名称、(Email 地址)。

第一作者因毕业、工作调动或进修结束等情况单位变动时, 论文署名单位应为原单位, 介绍信也应由原单位加盖公章批准。刊出时可另行注明第一作者现在工作单位及相应的科室、邮编。

2. 集体署名作者: 凡集体署名的论文, 于文末写出“(××× ××× ××× 整理)”的同时, 一律在论文首页下方脚注通信作者有关信息。通信作者由投稿者自行决定。(1) 署名单位只有 1 个时, 脚注中只列出通信作者的姓名、邮政编码(Email 地址)。署名单位超过 1 个时, 脚注中还应加列通信作者的工作单位。(2) 协作组署名时, 需在文末参考文献前列出整理者姓名(方法同前)及协作组成员。在“协作组成员:”字后列出协作组各单位名称, 单位名称后括号内列出参加者姓名。同时脚注: “通信作者: 姓名, 单位, 邮政编码(Email 地址)”。

为支持多中心协作研究项目, 可以在论文首页下方脚注“各协作单位第一作者均为本文的第一作者”。

儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议

作者: [中华医学会儿科学分会血液学组](#), [《中华儿科杂志》编辑委员会](#)
作者单位:
刊名: [中华儿科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Pediatrics](#)
年, 卷(期): 2014, 52 (6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201406006.aspx