

急性髓系白血病化疗合并感染的危险因素及风险评估

胡霞^{1△} 陈乃耀²

[关键词] 急性髓系白血病;感染;危险因素;风险评估

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.015

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Risk factors and risk assessment of chemotherapy-associated infection in acute myeloid leukemia

Summary Chemotherapy complicated with infection in acute myeloid leukemia(AML) has been a hot topic in hematology research. Chemotherapy is the main treatment for AML, and the adverse events caused by chemotherapy are not to be underestimated. Among them, infection is the most common adverse events. There are many risk factors for infection. It is generally believed that AML chemotherapy-complicated infection is associated with primary disease and chemotherapy-related immunodeficiency, patient-specific risk factors, and treatment-related skin and mucous membrane injury. In AML patients, infection not only affects the treatment effect, but also leads to an increase of mortality. Therefore, the risk assessment of infection after chemotherapy is very important, and MASCC score combined with individual risk factors is of certain value in predicting the risk of infection. Herein, we reviewed the latest knowledge of risk factors and risk assessment for infection following AML chemotherapy, so as to help the prevention and treatment of AML chemotherapy-associated infection.

Key words acute myeloid leukemia; infection; risk factors; risk assessment

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种血液系统恶性肿瘤,是成人中最常见的急性白血病^[1],其特征在于骨髓祖细胞的克隆扩增和分化停滞,导致白血病细胞在骨髓、外周血中以及其他组织中积聚,而正常红细胞、血小板和完全分化的白细胞减少^[2]。尽管近年来AML在发病机制、诊断分析和新疗法的发展方面取得了相当大的进展,但治疗方法并没有实质性的改变^[3]。除了急性早幼粒细胞白血病外,对于新诊断AML的基本治疗策略仍是以联合化疗为基础的强化治疗,包括诱导缓解和缓解后巩固治疗。对于单纯化疗预后不良的AML患者可进行异基因造血干细胞移植。对于被认为适合进行抗白血病治疗而不适合进行强化抗白血病治疗的老年AML患者,ASH指南小组建议在单药去甲基化药物(hypomethylating agents, HMAs)和单药低剂量阿糖胞苷的选择中选择其中一种^[4]。化疗通常会造成员骨髓抑制和长时间中性粒细胞减少以及免疫功能的降

低^[5-6],从而导致感染并发症的风险增加。虽然近年来AML强诱导治疗后相关死亡率有了持续的下降^[7],归因于感染和败血症管理进步以及支持治疗的改善,但感染仍然是AML患者常见并发症和导致死亡的重要原因^[8-9]。为此,我们对AML化疗合并感染的危险因素及风险评估的最新知识进行综述,以期对AML化疗合并感染的防治有所裨益。

1 AML化疗合并感染的危险因素

恶性血液病患者感染的临床易感性是多因素的。一般认为,AML化疗合并感染与原发病和化疗相关的免疫缺陷、患者特有的危险因素以及治疗相关的皮肤黏膜损伤等因素相关^[10]。研究和识别这些危险因素,并采用更经济有效的预防策略对防治AML感染并发症,对保证化疗的顺利进行至关重要。

1.1 原发病和化疗相关的免疫缺陷

中性粒细胞是循环中的主要白细胞群,其作为先天免疫的关键成分并参与适应性免疫细胞的激活、调节和效应功能,在保护人体免受细菌和真菌感染方面起着至关重要的作用。中性粒细胞利用NADPH氧化酶衍生的活性氧、细胞毒性颗粒成分、抗菌肽以及中性粒细胞胞外诱捕网的组合杀灭

¹ 华北理工大学临床学院(河北唐山,063000)

² 华北理工大学附属医院血液内科

△ 硕士研究生

通信作者:陈乃耀, E-mail: nychenncmc@163.com

[30] Liu XG, Liu S, Feng Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP[J]. Blood, 2016, 128(6):852-861.

[31] Kapur R, Aslam R, Speck ER, et al. Thrombopoietin

receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia(ITP)[J]. Platelets, 2020, 31(3):399-402.

(收稿日期:2020-09-01)

和降解微生物^[11]。因此,中性粒细胞数量减少和功能障碍使患者易于并发感染。

AML 本身就存在由于白血病细胞骨髓浸润导致分化正常的白细胞减少,而化疗可导致中性粒细胞减少进一步加剧。研究表明,80%以上的血液系统恶性肿瘤患者在 1 个化疗周期内会出现发热并伴有中性粒细胞减少^[12]。闫晨华等(2016)研究显示,急性白血病中性粒细胞缺乏伴发热累积发生率达 93.2%。由于中性粒细胞减少降低了炎症反应,发热通常是此类免疫缺陷宿主严重感染的唯一外在表现。中性粒细胞减少症与感染和发热之间相互关联而被定义为发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)^[12]。由于诊断技术的局限性,无法更有效的区分感染性发热和非感染性发热。临床上只有 20%~30%的发热发作可记录感染,而大多数患者没有感染性病原学记录^[12],发热原因可能仍无法确定,称为不明原因发热。FN 的中性粒细胞减少是指中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 或预计 48 h 后 $<0.5 \times 10^9/L$;发热的定义是单次口腔温度测量 $\geq 38.3^\circ\text{C}$ 或 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 持续 1 h^[12]。值得注意的是,与急性淋巴细胞白血病患者相比,诱导治疗导致 AML 患者出现更长时间的中性粒细胞减少,更容易出现感染并发症并导致早期死亡^[10]。

中性粒细胞减少情况与不同化疗药物有关,一项荟萃分析显示,使用 HMAs(地西他滨和阿扎胞苷)严重血液毒性的药物中性粒细胞减少症总发生率为 45%;FN 为 25%^[13]。亚组分析显示,与阿扎胞苷比较,接受地西他滨治疗的患者发生重度中性粒细胞减少的风险增加。Jalbut 等^[14]比较 HMAs 与传统 DA“7+3”方案治疗 AML 患者感染并发症回顾性队列研究显示,DA 方案组中性粒细胞减少的中位持续时间为 27 d,而 HMAs 组为 15 d($P = 0.042$);与接受 HMAs 治疗的患者比较,DA 方案组患者 30 d 和 60 d FN 的累积发生率更高(30 d 为 83% : 34%; 60 d 为 87% : 40%, $P < 0.0001$)。提示与经典的 DA 方案相比,单用 HMAs 治疗 AML 感染的风险降低。

AML 患者除了中性粒细胞减少外,淋巴细胞减少也经常在肿瘤患者中观察到,并与化疗后 FN 和早期死亡的风险相关。新近研究表明,AML 患者的 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞在诊断时都表现出衰老和衰竭的特征,NK 细胞功能和 $\gamma\delta$ T 细胞功能受损,经有效治疗(DA 方案)后,免疫功能紊乱得到一定程度的改善^[15]。然而 AML 强化化疗后,虽然细胞免疫的某些方面恢复较为迅速,但体液免疫在 1 年内未完全重建^[16]。

上述结果表明,AML 不仅存在先天免疫缺陷,同时也存在适应性免疫缺陷,化疗的实施在短期内

可使这些免疫缺陷进一步加剧。此外,难治性和复发性 AML 患者表现出更严重的免疫损害,选择性免疫信号与临床结果和生存率明显相关^[15]。值得注意的是,在中性粒细胞减少的情况下,患者对感染的易感性也明显不同。研究发现 TLR-4、ACE 和 MBL-2 基因可能在急性白血病患者 FN 的遗传发病中起作用^[17]。

1.2 患者特有的危险因素

在所有患者特有的临床因素中,AML 诊断时的年龄(≥ 60 岁)一直与较差的生存率相关^[4]。不管治疗强度如何,老年 AML 患者死亡率更高。虽然年龄不能作为新诊断的 AML 患者选择诱导治疗强度的唯一决定因素,但在确定适应度时,年龄是其他协变量的主要替代因素之一^[18]。年龄的增长与较高的临床共病率和器官功能障碍有关,这可能会限制患者对强化化疗的耐受性和增加治疗相关死亡率^[19]。糖尿病是伴随衰老而发生的常见共病,研究发现,患有高血糖的 AML 患者发生感染和死亡的风险增加^[20]。一项对接受强化治疗的成人 AML 患者的共病特征及其与预后的关系研究发现,老年患者比年轻患者更容易患糖尿病、心脏病、慢性阻塞性肺病,糖尿病的存在与老年人 30 d 死亡率高出 4 倍以上相关($OR\ 4.9, 95\%CI\ 1.6 \sim 15.2$)。进一步分析发现,糖尿病患者早期死亡的主要原因是感染并发症(88.8%)^[21]。研究表明,随着年龄的增长,免疫系统经历了一个渐进的重塑过程,称为免疫衰老^[22]。年龄和疾病相关的器官功能损害可导致药代动力学和药效学变化,进而导致药物清除率下降,化疗药物暴露时间延长,导致对强化化疗的血液学和血液外毒性的耐受性降低。此外,营养不良、较低的初始体重指数和治疗过程中更明显的体重减轻是与较低的生存率以及细菌和真菌感染相关的强有力的预后指标^[10]。

总之,个体耐受化疗的能力受高龄、共病的数量和严重程度、机能状态的异质性以及与年龄相关的器官功能下降等因素的影响^[4]。因此,应将患者特定因素(如机能状态、共病评分)与疾病特定因素(遗传学、继发性白血病等)结合在一起进行综合评估,以预测治疗耐受性和从强化治疗中获益。

1.3 治疗相关性皮肤黏膜损伤

完整的皮肤和消化道黏膜表面是抵御微生物入侵的重要屏障,皮肤屏障的结构基础是最表面角质形成细胞的角质层、角质细胞间的脂类、并由角质桥粒附着,以及颗粒上层角质形成细胞外侧壁上的紧密连接共同组成^[23]。正常皮肤通常只有葡萄球菌、棒状杆菌和嗜脂酵母菌等某些微生物构成正常的皮肤菌群。针刺和血管内导管可以破坏正常的皮肤屏障,可使微生物进入血液。虽然血管内装置现在被认为对化疗患者的管理是必要的^[24],但

感染仍然是肿瘤患者留置中心静脉导管(central venous catheters, CVC)^[25]最常见的并发症。导管相关性血流感染(catheter-related bloodstream infections, CRBSI)^[26]是一种原发性血流感染(bloodstream infection, BSI),导管是菌血症的来源,当细菌通过中心静脉进入血液时发生。Baier等^[27]研究认为,每例患者使用1个以上的CVC、干细胞移植条件下的CVC插入、AML、白细胞减少症、碳青霉烯治疗和肺部疾病是中心静脉相关血流感染(central line-associated bloodstream infections, CLABSI)的独立危险因素。研究表明,短期(5~7 d)使用中心静脉导管期间,腔外(皮肤菌群)来源主要导致CRBSI。因此,最大限度的皮肤消毒和防止污染的插入仍然是最重要的步骤。超过2周后,CRBSI主要由腔内微生物源引起,导管口的污染是定植和随后形成腔内生物膜的常见来源^[28]。拔除导管并用全身抗生素治疗是CRBSI的金标准方法。CVC使用时间与导管定植率和感染率呈正相关,加强教育培训,严格执行CVC置管指南和CRBSI护理标准以及抗生素/抗菌涂层CVC的使用可降低CRBSI率。

胃肠道黏膜屏障是由几个高度整合的物理(上皮细胞)、生化(黏液、抗菌肽)和免疫(sIgA)屏障组成^[29]。细胞毒治疗后可导致包括口腔在内的整个消化道的表皮破坏,产生黏膜炎和溃疡。黏膜屏障损伤(mucosal barrier injury, MBI)包括直接的细胞凋亡和紧密连接的破坏以及黏液蛋白的广泛破坏,这不仅损害肠道管腔吸收和渗漏通量机制,并为寄居微生物创造了一个入口,从而导致局部感染和菌血症^[30]。尽管在急性白血病患者中,化疗对肠道屏障细胞毒性损伤直接证据仍十分有限。Bow等^[31]早期研究发现诱导化疗导致d-木糖吸收不良与AML患者的侵袭性细菌和真菌感染有直接关系,在开始治疗后的第2周出现明显的吸收不良时发病率最高,提示菌血症的发生与MBI相关。此外,化疗期间抗生素使用不当,导致菌群失调;而菌群失调会使肠黏膜屏障更容易受到化疗毒性的影响,并导致正常微生物群对肠道屏障支持和病原菌定殖抵抗功能的下降^[31]。在接受强化治疗的AML患者中,常见耐万古霉素肠球菌和艰难梭菌在肠道中过度生长和定植,约10%~20%的患者出现艰难梭菌和耐万古霉素肠球菌感染^[32]。2013年,美国CDC-NHSN引入了“黏膜屏障损伤-实验室确认血流感染”的定义(mucosal barrier injury-laboratory confirmed bloodstream infections, MBI-LCBI)。并在测试中发现,大多数MBI-LCBI(91%)发生在符合中性粒细胞减少标准的患者中^[33]。Hueso等^[34]观察了化疗对AML患者和野生型小鼠的肠道屏障的影响发现,化疗后患者反映

肠上皮细胞功能的标记物血浆瓜氨酸降低,反映微生物的发酵活性粪便短链脂肪酸以及粪便细菌载量均有所下降;而大肠杆菌和肠球菌属占优势;粪便微生物群 α 和 β 多样性均下降。在野生型小鼠中,化疗后瓜氨酸水平下降,大肠杆菌和肠球菌的载量增加,伴随黏膜组织学损伤,并促进了细菌易位。表明DA“7+3”方案诱导化疗可导致AML患者肠屏障严重损伤。Reed等^[35]前瞻性对2015—2018年血液恶性肿瘤住院化疗患者黏膜屏障损伤和血流感染进行了干预性研究,共发现93起CLABSI事件,其中57%($n=53$)符合MBI-LCBI标准。最常见的3种微生物是大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和链球菌。总之,化疗不但严重损伤胃肠黏膜屏障,而且导致了菌群失调,而抗生素是化疗过程中菌群失调的主要罪魁祸首。因此,严格抗生素的管理以预防感染并发症。

2 风险评估

急性白血病合并感染的患者可能有各种临床结果。严重感染的风险评估对于确定适当的抗菌药物、途径(静脉或口服)、地点(住院或门诊)以及经验性抗菌治疗的持续时间至关重要。许多研究试图将出现严重感染并发症的患者分为高风险和低风险。高风险是指根据临床专家的经验,严重感染风险增加的患者。一般认为,预计中性粒细胞减少持续时间至少为8 d为高风险;预计中性粒细胞减少持续7 d为标准风险^[36]。个体因素可以通过使用多国癌症支持治疗协会(Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC)标准来识别^[37]。MASCC评分已被证明是鉴别低风险患者的一个可靠工具,欧洲医学肿瘤学会和美国传染病学会已接受为评估FN患者并发症风险的标准技术。MASCC评分是根据疾病负担、临床不稳定性、年龄和共病情况制定的。其最高得分为26分,得分 ≥ 21 分的低危患者可作为门诊管理的候选者,并列出了主要在门诊治疗的患者应满足的个人标准^[36]。新近一项系统综述和Meta分析结果表明, MASCC < 21 者合并敏感性和特异性分别为55.6%(95%CI 46.2%~64.5%)和86.0%(95%CI 81.3%~89.7%)^[38]。提示MASCC评分对预测发热严重并发症具有低敏感性和较高的特异性。MASCC模型主要来源于实体器官肿瘤患者,其主要目的是鉴别低风险FN患者。关于其在血液学肿瘤环境中作为预后工具的有用性的信息还比较有限。专家小组认为,造血干细胞移植准备或AML诱导化疗而导致长时间中性粒细胞减少的患者应被视为高危患者,并应在最初因发热和中性粒细胞减少而住院治疗^[12]。尽管巩固治疗的患者也可能延长中性粒细胞减少期,但出现严重感染的风险似乎较低。如果这些患者的MASCC评

分预测低风险,那么相应地进行抗菌药物治疗可能是合理的。

3 结论与展望

AML 是自身可诱发中性粒细胞减少的肿瘤,而化疗可导致中性粒细胞减少的进一步加剧。AML 不仅存在先天免疫缺陷,同时也存在适应性免疫缺陷。个体耐受化疗的能力似乎受高龄、共病的数量和严重程度、机能状态的异质性以及年龄相关的器官功能下降等因素的影响。同时,化疗导致的皮肤、黏膜屏障的损伤以及静脉导管的使用进一步增加了感染的发生。严重感染的风险评估对于确定适当的抗菌药物、途径(静脉或口服)、地点(住院或门诊)以及经验性抗菌治疗的持续时间至关重要。尽管 MASCC 评分结合个人危险因素对于预测感染风险有一定价值,人们对于血液肿瘤化疗合并 FN 危险因素也进行了部分探讨,但这些研究尚需在前瞻性研究中得到证实。针对 AML 化疗合并感染的危险因素和风险评估方面的研究仍十分缺乏,这一切有待于在今后的研究中进一步加强。

参考文献

- [1] 魏辉,杨秒,李寿芸.老年急性髓系白血病的整体治疗策略[J].临床血液学杂志,2020,33(5):297-301.
- [2] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(12): 1136-1152.
- [3] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults; 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- [4] Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(15): 3528-3549.
- [5] Kato H, Fujita H, Akiyama N, et al. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001-2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(12): 4187-4198.
- [6] Goswami M, Prince G, Biancotto A, et al. Impaired B cell immunity in acute myeloid leukemia patients after chemotherapy[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 155.
- [7] Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 289-292.
- [8] Halpern AB, Culakova E, Walter RB, et al. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(3): 374-381.
- [9] 冯四洲,陈欣.血液病患者多药耐药革兰氏阴性菌感染的经验性治疗策略[J].临床血液学杂志,2019,32(3):170-173.
- [10] Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, et al. Febrile neutropenia in acute etiology, pathophysiology and treatment[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020, 12(1): e2020009.
- [11] Teng TS, Ji Al, Ji XY, et al. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 9671604.
- [12] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): e56-e93.
- [13] Gao C, Wang J, Li Y, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34): e11860.
- [14] Jalbut MM, Brunner AM, Amrein PC, et al. Early infectious complications among patients treated with induction compared to hypomethylating therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(4): 988-991.
- [15] Tang L, Wu J, Li CG, et al. Characterization of Immune Dysfunction and Identification of Prognostic Immune-Related Risk Factors in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1763-1772.
- [16] Goswami M, Prince G, Biancotto A, et al. Impaired B cell immunity in acute myeloid leukemia patients after chemotherapy[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 155.
- [17] Pehlivan M, Sahin HH, Ozdilli K, et al. Gene polymorphisms and febrile neutropenia in acute leukemia—no association with IL-4, CCR-5, IL-1RA, but the MBL-2, ACE, and TLR-4 are associated with the disease in Turkish patients: a preliminary study[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014, 18(7): 474-481.
- [18] Klepin HD, Estey E, Kadia T. More Versus Less Therapy for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia: New Perspectives on an Old Debate[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: 421-432.
- [19] Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults[J]. *Leuk Res Rep*, 2016, 6: 1-7.
- [20] Matias Cdo N, Lima V, Teixeira HM, et al. Hyperglycemia increases the complicated infection and mortality rates during induction therapy in adult acute leukemia patients[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2013, 35(1): 39-43.
- [21] Tawfik B, Pardee TS, Isom S. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia(AML)[J]. *J Geriatr Oncol*, 2016, 7

- (1):24-31.
- [22] Müller L, Benedetto SD, Pawelec G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging[J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91:21-43.
- [23] Choi EH. Aging of the skin barrier[J]. *Clin Dermatol*, 2019, 37(4):336-345.
- [24] 成晓晴, 吴利东. 中心静脉导管与深静脉血栓形成的关系研究[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(12):989-992.
- [25] Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 Suppl 5: v152-v168.
- [26] 张泓. 导管相关血流感染的急诊临床诊治[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(9):672-675.
- [27] Baier C, Linke L, Eder M, et al. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0227772.
- [28] Javeri Y, Jagathkar G, Dixit S, et al. Indian Society of Critical Care Medicine Position Statement for Central Venous Catheterization and Management 2020[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(Suppl 1):S6-S30.
- [29] Branca JJV, Gulisano M, Nicoletti C. Intestinal epithelial barrier functions in ageing[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 54:100938.
- [30] da Silva Ferreira AR, Wardill HR, Tissing WJE, et al. Pitfalls and novel experimental approaches to optimize microbial interventions for chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2020, 14(2):127-134.
- [31] Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6):2254-2261.
- [32] Rashidi A, Weisdorf DJ. Microbiota-based approaches to mitigate infectious complications of intensive chemotherapy in patients with acute leukemia[J]. *Transl Res*, 2020, 220:167-181.
- [33] See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, et al. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: Results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013, 34(8):769-776.
- [34] Hueso T, Ekpe K, Mayeur C, et al. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1):1800897.
- [35] Reed D, Sen J, Lassiter K, et al. Prospective Initiative to Reduce Mucosal Barrier Injuries and Bloodstream Infections in Patients With Hematologic Malignancy Receiving Inpatient Chemotherapy [J]. *JCO Oncol Pract*, 2020, 16(3):e306-e312.
- [36] Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(11):1775-1792.
- [37] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16):3038-3051.
- [38] Zheng B, Toarta C, Cheng W, et al. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 149:102922.

(收稿日期:2020-12-01)