

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244055

· 综述 ·

急性白血病患者实验室证实的黏膜屏障损伤所致血流感染发生机制与研究进展

赵慧函^{1,4}, 何雨², 应燕萍³

(1. 广西医科大学第一附属医院血液科, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院检验科, 广西 南宁 530021; 3. 广西医科大学第一附属医院护理部, 广西 南宁 530021; 4. 广西医科大学信息与管理学院, 广西 南宁 530021)

[摘要] 白血病已成为人类健康的重要威胁, 感染并发症是临床白血病顺利治疗的主要障碍。白血病本身肿瘤特点和高强度化学治疗导致肠道屏障完整性损伤, 肠道菌群易位是血流感染(BSI)的重要原因。实验室证实的黏膜屏障损伤所致血流感染(MBI-LCBI)是急性白血病患者 BSI 的重要组成, 但相关研究非常有限。本文通过文献分析, 综述黏膜屏障损伤、细菌易位, 以及 MBI-LCBI 定义、诊断、流行情况, 分析肠道微生态调节黏膜屏障完整性及 MBI-LCBI 的作用机制, 以期为化学治疗介导黏膜炎及 MBI-LCBI 的防治及管理提供理论基础。

[关键词] 白血病; 血流感染; 肠道屏障; 细菌易位

[中图分类号] R446.5 R733.71

Pathogenesis and research progress of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection in patients with acute leukemia

ZHAO Hui-han^{1,4}, HE Yu², YING Yan-ping³ (1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Department of Nursing, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. School of Information and Management, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] Leukemia has become an important threat to human health, and infection complications are the main obstacle to the clinical leukemia treatment. The intestinal barrier integrity was damaged due to the tumor characteristics of leukemia and high-intensity chemotherapy, intestinal bacterial translocation is an important cause for bloodstream infection. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (MBI-LCBI) is an important component of bloodstream infection in patients with acute leukemia, but relevant research is very limited. The paper reviews the mucosal barrier injury, bacterial translocation, as well as the definition, diagnosis and prevalence of MBI-LCBI, analyzes the mechanism of intestinal microecology in regulating intestinal mucosal barrier integrity and effect of MBI-LCBI, aiming to provide theoretical basis for prevention, treatment and management of chemotherapy-induced mucositis and MBI-LCBI.

[Key words] leukemia; bloodstream infection; intestinal barrier; bacterial translocation

全球癌症(GLOBOCAN)统计癌症负担数据显示, 2020 年新增白血病患者 474 519 例, 死亡 311 594 例, 白血病已成为人类健康的重要威胁^[1]。急性白血病患者因本身疾病特点和化学治疗(化疗)后骨髓

呈抑制状态, 血流感染(bloodstream infection, BSI)是该人群最常见且严重的并发症, 导致患者病死率增加, 住院时间延长, 抗癌治疗延迟^[2]。研究^[3]发现, 血液系统恶性肿瘤患者 BSI 日发病率为 9.1%,

[收稿日期] 2023-02-01

[基金项目] 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2023066); 广西医科大学第一附属医院护理临床研究攀登计划项目(YYZS2020031); 广西中青年教师基础能力提升项目(2023KY0128)

[作者简介] 赵慧函(1987-), 女(汉族), 广西壮族自治区桂林市人, 副主任护师, 主要从事血液系统肿瘤治疗并发症管理、感染预防与控制研究。

[通信作者] 何雨 E-mail: heyu31@163.com

28 天病死率为 10%。血液病合并中性粒细胞减少症患者 BSI 日发病率为 7.48%，11% 的患者需入住重症监护病房 (ICU)，30 天病死率为 12%^[4]。尽管近几十年来抗癌治疗已明显提高了血液肿瘤患者的生存率，但其相关感染并发症的治疗仍是临床白血病顺利治疗的主要障碍，给医疗卫生系统带来重大的挑战及负担。

临床上，血液系统恶性肿瘤本身的特点及化疗导致肠道屏障结构损伤、肠道菌群易位等均是导致血液系统恶性肿瘤患者发生 BSI 的重要原因^[2]。基于文献评价及相关学科专家意见，美国疾病控制与预防中心 (CDC) 于 2013 年引入一种新的 BSI 分类法，称为实验室证实的黏膜屏障损伤所致血流感染 (mucosal barrier injury laboratory confirmed bloodstream infection, MBI-LCBI)^[5-6]。肠道菌群、黏膜屏障损伤、肠道菌群易位与 MBI-LCBI 的发生和发展密切相关，但相关研究非常有限。本文将综述肠道微菌群、黏膜屏障损伤、细菌易位及 MBI-LCBI 的相互作用机制和研究进展，以期为化疗所致黏膜炎、MBI-LCBI 的管理提供理论基础。

1 黏膜炎、MBI-LCBI 的定义及流行情况

黏膜炎也称为黏膜屏障损伤，是消化系统黏膜表面炎症性和溃疡性病损，是癌症放射治疗、化疗引起的常见不良反应^[7-8]。黏膜炎会导致口腔溃疡、感

染、腹泻和胃肠道毒性症状，并与疼痛、感染、阿片类药物使用、住院时间延长、营养支持和中断抗癌治疗的风险增加直接相关^[8]。黏膜炎的发生需要 7~10 d，一般 2~3 周才能改善^[9]。在接受化疗的癌症患者中，30%~40% 会发生黏膜炎，接受造血干细胞移植 (HSCT) 患者发生黏膜炎的比率高达 60%~85%^[10]。黏膜炎并发症使患者死亡风险增加 4 倍，延长住院时间的风险增加 3 倍^[11]。黏膜炎还会增加大量的医疗费用，据美国 2012 年数据估计，每例患者每次因严重黏膜炎住院的总费用约 15 500 美元，每年增加医疗支出数百万美元^[7]。

黏膜炎在急性白血病患者人群很常见，主要与急性白血病的高强度化疗有关，是急性白血病患者发生感染的独立危险因素，主要影响 BSI^[12]。长期以来，中性粒细胞减少是血液系统恶性肿瘤患者强化治疗所致感染的主要危险因素，但新近研究^[12]表明，黏膜炎形成才是感染并发症的最重要原因。黏膜屏障损伤、肠道菌群易位、MBI-LCBI 三者存在级联关系。2013 年美国 CDC 首次定义 MBI-LCBI，并将其纳入美国国家医疗安全网络 (NHSN) 监测，以帮助识别并报告 MBI-LCBI，避免与中央导管相关血流感染 (central line-associated bloodstream infections, CLABSI)^[5-6] 混淆。参照美国 CDC 的诊断标准^[13]，MBI-LCBI 诊断首先确保满足原发性实验室证实的血流感染 (LCBI) 标准，此外，还必须满足以下病原微生物及患者条件标准，见表 1。

表 1 LCBI 及 MBI-LCBI 的诊断标准

分类	诊断标准
原发性 LCBI 诊断标准	
LCBI 1	通过血培养或非培养方法 (如基因检测)，≥1 套血检出细菌或真菌病原体 (不包括常见皮肤污染菌)，且血中病原体与其他部位感染无关
LCBI 2	患者至少有以下一种症状或体征：发热 (>38℃)、寒战、低血压；≥2 套不同时段采集的血培养出相同的常见皮肤污染菌时 (每套中的一瓶)；且血中病原体与其他部位感染无关
LCBI 3	≤1 岁婴儿至少具有下列一项症状或体征：发热 (>38℃)、体温过低 (<36℃)、呼吸暂停、心跳过缓、寒战、低血压；≥2 套不同时段采集的血培养出相同的常见皮肤污染菌时 (每套中的一瓶)；且血中病原体与其他部位感染无关
MBI-LCBI 诊断标准*	
感染微生物条件	条件 1: 任何年龄的患者均必须完全符合 LCBI 1 诊断标准，且只有来自 NHSN 黏膜屏障损伤 (MBI) 生物体列表 ^[13] 的肠道病原体 条件 2: 任何年龄的患者均完全符合 LCBI 2 诊断标准，且培养出只有绿色链球菌群和/或罗西亚属，没有其他病原体 条件 3: ≤1 岁年龄患者完全符合 LCBI 3 诊断标准，且培养出只有绿色链球菌群和/或罗西亚属，没有其他病原体
患者条件	条件 1: 接受异基因造血干细胞移植一年内的患者，且在阳性血培养的同住院期间有以下记录之一。(1) III 级或 IV 级胃肠道移植植物抗宿主病；(2) 在采集阳性血培养标本前 7 d 内发生 24 h 腹泻量 ≥1 L (或年龄 <18 岁患者 24 h 腹泻量 ≥20 mL/kg) 条件 2: 中性粒细胞减少。阳性血培养标本采集 7 d 内 (包括在阳性血标本的采集日期以及前 3 d 和后 3 d) 至少 2 个不同日出现 ANC 和/或 WBC <500 × 10 ⁶ /L。ANC 和/或 WBC 值的任何组合都可以用于满足中性粒细胞减少的标准，但必须在 7 d 内的不同日历天收集血标本

注：*表示满足病原微生物条件 1、2、3 其中之一，且患者条件至少符合其中一条；常见皮肤污染菌为类白喉杆菌 (棒状杆菌属)、芽孢杆菌属 (非炭疽杆菌)、丙酸杆菌属、凝固酶阴性葡萄球菌 (含表皮葡萄球菌)、草绿色链球菌、气球菌属、微球菌属、红球菌属等；WBC 为白细胞计数；ANC 为中性粒细胞绝对值。

近年研究^[6, 14-16]数据显示,由于缺乏足够认识及严格审阅,在 CLABSI 事件中 MBI-LCBI 占 15%~71%,并且主要涉及血液系统恶性肿瘤患者及干细胞移植患者。胡霞^[17]研究显示,在血液肿瘤中 MBI-LCBI 并不少见,原来报道的 CLABSI 事件中包括很大一部分 MBI-LCBI。Dandoy 等^[18]研究结果显示,血液系统恶性肿瘤移植后并发 MBI-LCBI 患者一年内死亡风险增加 1.81 倍,并发 MBI-LCBI 同时存在其他 BSI 患者一年内死亡风险增加 2.65 倍。韩如慧等^[19]使用校正 CLABSI(排除 MBI-LCBI)定义,可以更加精准地监测深静脉导管引起的血流感染,指导实施增强移植后患者免疫重组的方案,减少异基因造血干细胞移植患者 BSI 发病率。MBI-LCBI 是血液系统恶性肿瘤患者 BSI 的重要组成部分^[20],因此,进一步深入探讨血液系统恶性肿瘤患者 MBI-LCBI 的发病机制与预防策略尤为重要。

2 肠道黏膜完整性、细菌易位的定义

肠道黏膜完整性是指肠道屏障完整和未受损状

态,通常包括健康的肠道菌群(生物)屏障、黏膜上皮细胞(物理)屏障和肠黏膜免疫屏障^[21],能对抗各种外来元素,如微生物和微生物毒素、过敏原,维护和调节肠道免疫功能,保持肠道表面水合作用,促进营养吸收,维持共生微生物居住环境。肠道屏障完整性的受损可能是由肠道菌群或黏液层的改变、肠黏膜上皮细胞增殖功能异常和/或黏液层连接异常引起^[22]。细菌易位是指内部肠道细菌通过肠道黏膜屏障进入正常的无菌组织,最终产生疾病。细菌易位不仅包括完整的活细菌易位,还包括毒素、抗原或其他微生物产物从肠道进入体内无菌组织,导致全身性炎症和各种疾病,见图 1,因此,细菌易位通常分为两种类型:细胞旁细菌易位(细胞间紧密连接处易位)和/或跨细胞细菌易位(细胞内运输转移)^[22]。急性白血病患者化疗相关肠道黏膜完整性受损和细菌易位是 MBI-LCBI 发生的主要原因,其中的调节机制仍未明确。

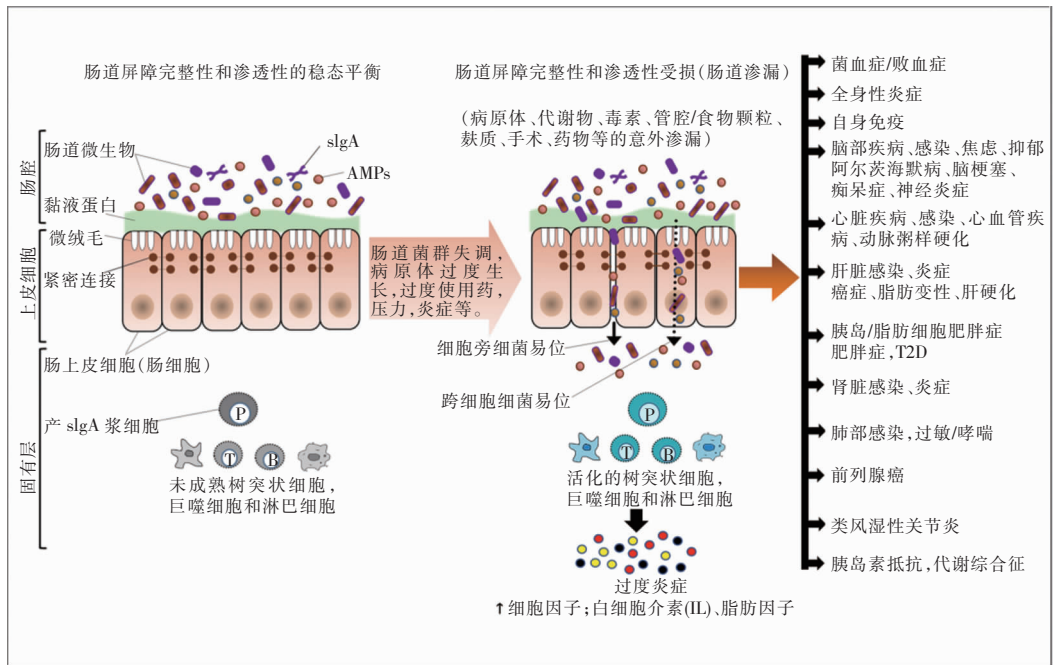


图 1 肠道屏障完整性和通透性受损(肠道渗漏)对宿主健康的潜在影响^[22]发生机制

3 化疗所致黏膜屏障损伤的作用机制

急性白血病患者高强度化疗药物作用会引起肠黏膜过度炎症反应,削弱或破坏肠道屏障完整性,导致肠道黏膜层通透性增加,细菌或其代谢物进入循

环系统^[2],进而发展至全身感染或其他相关疾病。目前公认的黏膜炎的病理生物理论是 Sonis 于 2004 年提出的重叠五期模型,包括启动(0~2 d)、上调和激活信号(2~3 d)、信号放大(2~5 d)、溃疡和炎症(5~14 d)、愈合(14~21 d)5 个阶段^[23-24]。通常在起始(0~2 d)后活性氧(ROS)的过量产生,负责控

制 ROS 的酶耗尽,ROS 增加,导致下游通路启动,核因子 Kappa B (NF- κ B) 上调,肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子,以及环氧合酶-2 (COX2) 的释放、激活,触发炎症反应,从而对细胞、组织和血管造成损伤。此外,肠道细菌激活 toll 样受体 (TLR),通过多种信号通路导致 NF- κ B 上调,炎症细胞因子释放增加,进一步加重炎症反应^[24]。

尽管对黏膜炎发生、发展机制有了一定的认识,但黏膜炎的治疗方案仍有限。在过去十年中,随着对细胞动力学、微生物组学和机体免疫学等的深入认识及基因组测序技术的进步,黏膜炎的发病机制有了重要更新,肠道微生物菌群在肠道损伤中的作用得到关注,明确了肠道微生物基线组成之间的复杂作用,以及癌症治疗导致肠道微生物动态变化在口腔及肠道黏膜炎发生中所起的重要作用^[11]。

4 肠道微生物调节黏膜屏障完整性、MBI-LCBI 的作用及分子机制

人类肠道中的微生物细胞数量是整个身体微生物数量的 10 倍,包括肠道共生菌、有益微生物、原生病原体和机会性病原体,均定植在高度动态和密集的微生态系统,这种极其多样化和巨大的肠道微生态系统是调节和影响肠道屏障完整性,维持宿主整体健康的重要因素^[25]。肠道微生物在化疗诱导黏膜炎发展中的作用已在多项研究中被证实,包括在 Sonis 开发的黏膜炎五期模型中,发现微生物菌群和相关宿主-微生物反应在模型的不同阶段发挥作用^[26]。白血病的强化化疗所致肠道菌群变化对于肠道屏障完整性的作用影响也已有报道,研究^[27]发现血液恶性肿瘤患者移植前的免疫抑制方案使微生物群的多样性显著减少,导致条件致病菌富集,进一步促进微生物易位。也有学者发现化疗耗尽产丁酸盐的肠道细菌类群(如玫瑰菌、粪球菌、双歧杆菌、瘤胃球菌、粪杆菌),导致短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)产生减少,削弱对肠黏膜稳态维持和炎症抑制作用^[28]。此外,抗菌药物应用和抗癌治疗引起的肠道微生物群退化(生态失调),增加了肠道的通透性,促进肠道微生物易位,增加 MBI-LCBI 发生风险^[24]。可见,维持肠道微生态稳态可能是预防化疗所致黏膜炎、黏膜屏障损伤、肠道菌群易位及 MBI-LCBI 研究的重点。

van Vliet 等^[29]提出,微生物群可能在胃肠道黏膜炎的病理生理学中发挥作用。肠道菌群通过不同

的机制维持肠道屏障功能,如肠道有益菌群丰度及多样性增加可以刺激 T 细胞活化^[30],促进分离的淋巴滤泡成熟^[31],产生各种 SCFA^[32]和其他微生物代谢物^[33]来维持肠道屏障。Sacco 等^[34]研究团队发现,肠道菌群产生 SCFAs 中丁酸盐以剂量和时间依赖性方式抑制 ROS 释放,且负载丁酸盐的壳聚糖/透明质酸纳米颗粒也能持续抑制 ROS 的产生。且 SCFA 通过不同的机制上调抗炎细胞因子和下调促炎细胞因子,维持有利于共生细菌的环境,保护肠黏膜屏障完整性^[35]。研究^[29]报道,肠道菌群可能影响胃肠道黏膜炎病理生理的 5 种途径,包括:(1)炎症过程和氧化应激;(2)肠道通透性;(3)黏液层形成;(4)上皮细胞修复;(5)免疫效应分子的产生和释放。可见,肠道有益菌的多样性及丰度、SCFA、ROS 及下游炎症通路、炎症因子释放可能存在级联关系,进一步影响化疗介导肠道黏膜屏障损伤、细菌易位及 MBI-LCBI 的发生。

5 MBI-LCBI 的研究进展

降低血管导管相关血流感染发生率作为 2021 年国家医疗质量安全改进目标之一,研究^[36]发现,多学科协作可以显著降低 CLABSI 发生率,但血液恶性肿瘤和 HSCT 人群 CLABSI 发生率仍然居高不下,可能归因于此人群接受高强度化疗或移植物抗宿主病损伤黏膜屏障,导致口腔和胃肠菌群易位至血液,引起 MBI-LCBI,但此人群 MBI-LCBI 并没有得到关注及认识。自 2013 年 NHSN 首次定义 MBI-LCBI 至今,关于 MBI-LCBI 的研究仍非常有限,多停留在流行病学数据调查,主要从 CLABSI 中区分 MBI-LCBI 与非 MBI-LCBI^[6, 14-16],进一步明确了血液学、肿瘤学和 HSCT 患者人群是 MBI-LCBI 的主要负担人群,并提出有必要进一步监测 MBI-LCBI 的发生及临床结局情况,探讨 MBI-LCBI 的预防策略^[14]。

关于 MBI-LCBI 的预防及干预策略研究,有学者提出针对 CLABSI 的集束护理干预措施可能无法改善 MBI-LCBI 发病率,而预防胃肠道或口腔黏膜炎的有益措施,如口腔冷冻疗法、低水平激光治疗、益生菌和基本的口腔和肠道护理方案等,可能有助于预防 MBI-LCBI^[14]。预防 MBI-LCBI 主要是预防黏膜炎发生,维护黏膜屏障完整性,预防细菌易位。尽管已有预防口腔黏膜炎的指南^[37]指导,但肠黏膜炎的预防仍存在较大挑战。抗菌药物和/或非类固醇抗炎药物也可以改善肠道炎症疾病,但这些药物可能会导致肠道微生物多样性的异常改变,进

而造成更大的危害。

饮食、营养支持可能在调节肠道菌群,维持黏膜屏障完整性,预防 MBI-LCBI 中发挥潜力。饮食和营养状况是影响人类健康的重要决定因素,早在 2007 年,研究学者^[38]也已提出营养状态、营养元素补充、抗癌治疗和黏膜炎发生存在紧密联系,肠内营养可能通过调节生理反应进而调整串扰免疫信号,预防黏膜炎的发生,但其中的关联并不完全清楚。最新系统评价建议使用含有乳酸菌的益生菌调节肠道菌群预防肠道黏膜炎,但其他新的干预措施,如纤维饮食、脂肪调整饮食、法莫替丁等,由于证据有限,仍无法形成指南指导肠道黏膜炎的预防^[7]。研究^[21]证明,免疫营养干预可以影响肠道微生物,减少感染并发症,改善胃肠肿瘤的临床结局。还有学者^[39]发现,营养治疗可以调节肠道微生物及其免疫串扰信号,如肠内营养物质、微生物产物 SCFA,调节肠道免疫反应,减少肠道炎症,并通过串扰信号促进整体免疫耐受,及时清除体循环中的细菌,缓解疾病进展,甚至逆转危重症患者走向健康。尽管如此,预防黏膜炎、肠道菌群易位、MBI-LCBI 的相关证据仍不足,探索 MBI-LCBI 预防策略将是血液学、肿瘤学、感染控制、营养学等多学科长期共同探讨的重要命题。

6 小结

急性白血病患者接受的高强度化疗药物将削弱或破坏肠道屏障完整性,导致黏膜炎、肠道黏膜层通透性增加及细菌易位,进而导致 MBI-LCBI。MBI-LCBI 作为一种新的 BSI 分类,直接影响临床治疗效果及结局。预防黏膜炎的有益措施有望发挥预防 MBI-LCBI 的作用。肠道菌群可能在肠道黏膜炎、肠道细菌易位及 MBI-LCBI 的发生、发展中发挥作用。本研究基于文献报道,综述了急性白血病患者黏膜炎、肠道细菌易位及 MBI-LCBI 的定义、诊断、流行情况及肠道菌群在其中的作用机制,以期提高对 MBI-LCBI 的关注及认识,为聚焦“肠道-血液”轴开展 MBI-LCBI 预防研究提供新思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Song YJ, Himmel B, Öhrmalm L, et al. The microbiota in hematologic malignancies[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(1): 2.

[3] Åttman E, Aittoniemi J, Sinisalo M, et al. Etiology, clinical course and outcome of healthcare-associated bloodstream infections in patients with hematological malignancies: a retrospective study of 350 patients in a Finnish tertiary care hospital[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12): 3370-3377.

[4] Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours[J]. *J Infect*, 2014, 69(5): 417-423.

[5] 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.

[6] Torres D, González ML, Loera A, et al. The centers for disease control and prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low- to middle-income country[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(4): 432-437.

[7] Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(10): 4011-4022.

[8] Isozaki AB, Brant JM. Clinical updates in mucositis-related symptom management[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2022, 38(1): 151252.

[9] Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy[J]. *J Clin Exp Dent*, 2016, 8(2): e201-e209.

[10] Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 210.

[11] Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(10): 4023-4033.

[12] de Mooij CEM, van Groningen LFJ, de Haan AFJ, et al. Anakinra: efficacy in the management of fever during neutropenia and mucositis in autologous stem cell transplantation (AFFECT-2)-study protocol for a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 948.

[13] National Healthcare Safety Network. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line associated bloodstream infection)[EB/OL]. [2023-01-10]. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.

[14] Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, et al. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(2):

119 - 124.

- [15] Puin da Silva AC, Vieira MF, Freire MP, et al. Applying mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection criteria in patients with solid tumors and hematologic malignancies: A retrospective cohort study looking for the real source of infection[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2023, 44(2): 302 - 304.
- [16] Hakim H, Billett AL, Xu JH, et al. Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28234.
- [17] 胡霞. 成人非 M3 型 AML 患者化疗后感染的临床特征及影响因素分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
Hu X. Clinical characteristics and influence factors of post-chemotherapy-related infections in adult patients with non-M3 acute myeloid leukemia[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2021.
- [18] Dandoy CE, Kim S, Chen M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of patients who develop mucosal barrier injury-laboratory confirmed bloodstream infections in the first 100 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(1): e1918668.
- [19] 韩如慧, 金美娟, 钱雪峰, 等. 造血干细胞移植患者发生中心静脉导管相关血流感染的多因素研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(2): 127 - 131.
Han RH, Jin MJ, Qian XF, et al. Multivariate study on central line-associated bloodstream infection in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2019, 18(2): 127 - 131.
- [20] Balian C, Garcia M, Ward J. A retrospective analysis of bloodstream infections in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients: the role of central venous catheters and mucosal barrier injury[J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2018, 35(3): 210 - 217.
- [21] 薛志刚. 免疫营养干预影响肠道微生态及胃肠肿瘤结局基础与临床初探[D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2020.
Xue ZG. Preliminary studies on effects of immunonutrition on gut microbiota and clinical outcomes in gastrointestinal tumor [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 2020.
- [22] Nagpal R, Yadav H. Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview[J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71 (Suppl 1): 11 - 16.
- [23] Sonis ST. The pathobiology of mucositis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 277 - 284.
- [24] Sougiannis AT, VanderVeen BN, Davis JM, et al. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(5): G712 - G719.
- [25] Ferranti EP, Dunbar SB, Dunlop AL, et al. 20 things you didn't know about the human gut microbiome[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2014, 29(6): 479 - 481.
- [26] Stringer AM. Interaction between host cells and microbes in chemotherapy-induced mucositis[J]. *Nutrients*, 2013, 5(5): 1488 - 1499.
- [27] Kaysen A, Heintz-Buschart A, Muller EEL, et al. Integrated meta-omic analyses of the gastrointestinal tract microbiome in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transl Res*, 2017, 186: 79 - 94. e1.
- [28] Kullberg RFJ, Wiersinga WJ, Haak BW. Gut microbiota and sepsis: from pathogenesis to novel treatments[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(6): 578 - 585.
- [29] van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ESJM, et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(5): e1000879.
- [30] Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17(3): 397 - 425.
- [31] Min YW, Rhee PL. The role of microbiota on the gut immunology[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5): 968 - 975.
- [32] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 189.
- [33] Singh R, Chandrashekarappa S, Bodduluri SR, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 89.
- [34] Sacco P, Decleva E, Tentor F, et al. Butyrate-loaded chitosan/hyaluronan nanoparticles: a suitable tool for sustained inhibition of ROS release by activated neutrophils[J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(11): 1700214.
- [35] Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut [J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37 - 49.
- [36] 赵慧函, 杨丽, 凌瑛, 等. 多学科协作预防中央导管相关血流感染的效果分析[J]. *中国护理管理*, 2022, 22(6): 819 - 824.
Zhao HH, Yang L, Ling Y, et al. Effects of multidisciplinary cooperation to prevent central line-associated bloodstream infection/[J]. *Chinese Nursing Management*, 2022, 22(6): 819 - 824.
- [37] Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4423 - 4431.
- [38] Keefe DM, Rassias G, O'Neil L, et al. Severe mucositis: how can nutrition help?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(5): 627 - 631.
- [39] McClave SA. Can feeding strategies alter immune signaling and gut sepsis in critical illness?[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(S2): 66 - 73.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:赵慧函,何雨,应燕萍. 急性白血病患者实验室证实的黏膜屏障损伤所致血流感染发生机制与研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(5): 646 - 651. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244055.

Cite this article as: ZHAO Hui-han, HE Yu, YING Yan-ping. Pathogenesis and research progress of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection in patients with acute leukemia[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(5): 646 - 651. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244055.