

血液恶性肿瘤患者血流感染机制、病原学特征及预测模型研究进展

彭敏 常伟
武汉科技大学附属普仁医院血液内科,湖北武汉 430081

摘要 血液恶性肿瘤患者因疾病本身及治疗过程导致的免疫功能严重受损,血流感染发生率高,且病死率显著升高,已成为临床治疗中的主要难题。本文系统综述血液恶性肿瘤患者血流感染的发病机制、病原学特征、耐药情况以及相关炎症标志物和预测模型的研究进展,旨在为临床诊疗和感染管理提供科学依据,推动精准抗感染策略的实施。

关键词 血液恶性肿瘤;血流感染;机制;病原学;预测模型
中图分类号 R445.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260316

Mechanisms, pathogen characteristics, and predictive models of severe bloodstream infections in patients with hematological malignancies PENG Min, CHANG Wei. Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430081, China

Corresponding author: CHANG Wei, E-mail: cwei200408@163.com

Abstract Patients with hematological malignancies are highly susceptible to bloodstream infections (BSIs) due to profound immunosuppression caused by both the disease itself and treatment-related factors. BSI in this population are associated with high incidence and significantly increased mortality, representing a major challenge in clinical management. This review systematically summarizes recent advances in the pathogenesis, pathogen distribution, antimicrobial resistance, as well as related inflammatory biomarkers and predictive models of BSI in patients with hematological malignancies, aiming to provide a scientific basis for clinical diagnosis, treatment, and infection management, and to promote the implementation of precision anti-infective strategies.

Key words Hematological malignancies; Bloodstream infection; Mechanism; Pathogen characteristics; Predictive models

血液恶性肿瘤 (hematological malignancies, HMs) 涵盖急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等多种恶性疾病^[1]。随着治疗技术的发展,患者生存率显著提升,但治疗相关的感染并发症尤其是血流感染 (bloodstream infection, BSI) 依然是患者死亡的重要原因之一^[2]。BSI 的发生不仅加重患者病情,还影响治疗进程和预后,尤其在化疗诱导的中性粒细胞减少及造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 患者中更为常见^[3]。

血液恶性肿瘤患者的免疫功能因肿瘤浸润及多轮化疗、免疫抑制药物应用而显著下降,中性粒细胞数量减少及功能障碍为感染发生的核心因素^[4]。同时,化疗相关的黏膜损伤和医疗相关操作 (如中心静脉导管使用) 进一步破坏机体屏障,增加细菌、真菌侵入血流的风险^[5]。BSI 的病原菌以革兰氏阴性杆菌 (gram-negative bacilli, GNB) 为主,常见病原

包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,且耐药率逐年攀升,导致治疗难度加大和预后不良^[6]。炎症因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-10、超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reactive proetin, hs-CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 等被发现与感染严重度密切相关,在早期诊断和动态监测中发挥重要作用^[7~9]。随着数据科学的发展,机器学习方法被逐步引入 BSI 风险评估领域,通过融合临床指标和生物标志物,构建高效预测模型,为临床精准诊疗提供新工具^[10]。

目前在 BSI 的发病机制探讨、耐药菌防控以及基于人工智能的预测模型构建方面仍存在诸多挑战,亟需系统梳理最新研究成果,推动理论与临床的深度融合。本文综合分析了国内外近年关于血液恶性肿瘤患者 BSI 的发病机制、病原学、耐药性、炎症标志物及预测模型的研究进展,旨在为临床提供全

面、权威的参考,促进该领域的科学研究和临床实践发展。

一、血流感染的发病机制与危险因素

1. 免疫功能抑制与中性粒细胞减少:血液恶性肿瘤及其治疗对造血系统的抑制是 BSI 发生的核心机制。肿瘤细胞浸润骨髓可显著抑制造血功能,而化疗、放疗及免疫抑制治疗进一步导致中性粒细胞显著减少($<0.5 \times 10^9/L$)或功能障碍^[11, 12]。除粒细胞外,获得性免疫亦受严重损伤。化疗及异基因造血干细胞移植后,T 细胞尤其是 $CD4^+$ 亚群功能恢复延迟,导致患者在较长时期内处于免疫易感状态^[13]。年龄 ≥ 60 岁、复发/难治性肿瘤、低白蛋白血症及营养不良均可进一步削弱免疫防御^[14-17]。中性粒细胞减少持续时间越长(>7 d),感染及不良预后风险显著增加^[15]。这些因素构成血液恶性肿瘤患者发生 BSI 的内在生理与免疫学基础。

2. 黏膜屏障损伤与医源性因素:化疗相关的口腔与胃肠道黏膜损伤可导致“黏膜屏障损伤相关的血流感染”,肠道条件致病菌及其内毒素更易跨越受损黏膜进入血流^[18]。这一机制被认为是血液肿瘤及 HSCT 患者发生菌血症的重要来源。同时,医疗操作相关因素亦在 BSI 发生中占据重要地位。中心静脉导管是治疗过程中不可或缺的通路,但导管表面容易形成生物膜,为细菌长期定植创造条件。常见致病菌包括凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌等,反复菌血症的发生率较高^[19, 20]。此外,导管留置时间延长、操作不规范及导管维护不足,均显著增加导管相关感染风险。长期或不合理使用广谱抗生素(如第三代头孢、碳青霉烯类)会破坏正常菌群稳态,增加多重耐药菌(multi-drug resistant, MDR)定植概率。反复住院及既往抗菌药物暴露也与 MDR 相关 BSI 密切相关^[18, 21, 22]。因此,合理抗菌药物管理与严格无菌操作是感染预防的重要策略。

3. 系统性炎症反应与免疫失衡:感染发生后,机体迅速启动以中性粒细胞、单核/巨噬细胞为主的炎症反应网络。炎症介质如 IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 等大量释放,驱动急性期反应并促进内皮活化、毛细血管通透性增加和组织损伤^[23]。对于血液恶性肿瘤患者,由于既往免疫基础受损,这种过度激活的系统性炎症反应更易引发失控的炎症放大,推动感染向系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及脓毒症演进。与此同时,抗炎因子

(如 IL-10、TGF- β)亦显著升高,形成“过度炎症-过度免疫抑制”并存的免疫失衡状态。持续高水平的 IL-10 和单核细胞人类白细胞抗原-DR 表达下降被认为是免疫麻痹的核心特征,表现为抗原呈递能力下降、T 细胞耗竭及病原体清除能力减弱^[24]。这种免疫抑制状态使患者更易出现继发感染或潜伏病原体再激活,从而增加 BSI 的风险。炎症因子失衡还会直接破坏机体屏障。IL-6 与 TNF- α 可下调紧密连接蛋白(claudin-1, occludin),导致肠黏膜屏障受损并促使肠源性细菌移位^[25]。在接受化疗或 HSCT 的患者中,肠道黏膜损伤及菌群紊乱进一步增加病原体进入血流的可能性,使 GNB 和条件致病菌更易突破防线而引发 BSI^[1, 26, 27]。此外,新型炎症相关因子如 GDF-15 在免疫抑制和感染状态下显著升高,可抑制中性粒细胞迁移与吞噬功能,进一步削弱固有免疫的早期防御能力,从而成为促进 BSI 发生的重要生物学因素^[8]。研究提示,IL-6、TNF- α 、IL-10 及 GDF-15 水平的持续升高不仅反映炎症反应的严重程度,也与 BSI 风险增高及预后不良密切相关,因此可视为 BSI 重要危险因素。综上,系统性炎症反应与免疫失衡通过放大炎症损伤、诱发免疫麻痹、破坏组织与黏膜屏障、削弱固有免疫清除能力等多重机制,显著增加血液恶性肿瘤患者发生 BSI 风险,并构成其重要病理生理基础和临床危险因素。

4. 临床危险因素总结:血液恶性肿瘤患者 BSI 的发生是由疾病本身、治疗方式及医源性因素共同作用的结果。免疫抑制是基础,屏障损伤与医源性因素是触发点,炎症失衡则是加重机制。多环节相互作用最终导致感染进入血流并诱发全身反应,为临床干预提供了多个潜在切入点。主要危险因素及其作用机制见表 1。

二、血流感染的病原学特征及耐药性

血液恶性肿瘤患者 BSI 的致病菌谱复杂,病原学分布及耐药情况直接影响经验性抗菌治疗选择和患者预后。近年来,随着 HSCT、化疗强度增加以及广谱抗菌药物的广泛应用,该人群 BSI 的病原构成和耐药趋势发生了显著变化^[28, 29]。

1. 主要病原菌分布:多项多中心研究显示,GNB 仍是血液恶性肿瘤患者 BSI 的主要致病菌,占比约 60% ~ 70%,主要包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌^[29, 30]。革兰氏阳性球菌比例约 20% ~ 30%,以凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌属为主。真菌感染在该人群中比例相对较低(约 5% ~ 15%),但在 HSCT 患者中检出

表 1 主要危险因素及其作用机制

类别	高危因素	可能作用机制
生理性	高龄、营养不良	免疫重建延迟、屏障功能下降 ^[14,16]
疾病相关	复发/难治 HMs、高肿瘤负荷	免疫系统长期抑制 ^[15]
治疗相关	化疗、HSCT、中性粒细胞减少	骨髓抑制与免疫损伤 ^[11,18]
医源性	中心静脉导管、长期抗菌药物暴露	生物膜形成、耐药菌选择 ^[19~21]

率显著升高,且以念珠菌属为主,其中热带念珠菌等非白色念珠菌比例逐年增加^[30,31]。此外,部分患者存在复发或多重病原菌混合感染,显著增加诊治难度。多项多中心研究显示,GNB 仍是血液恶性肿瘤患者 BSI 的主要致病菌,占比约 60% ~ 70%,主要包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌;革兰氏阳性球菌比例约 20% ~ 30%;真菌感染比例约 5% ~ 15%,见图 1。

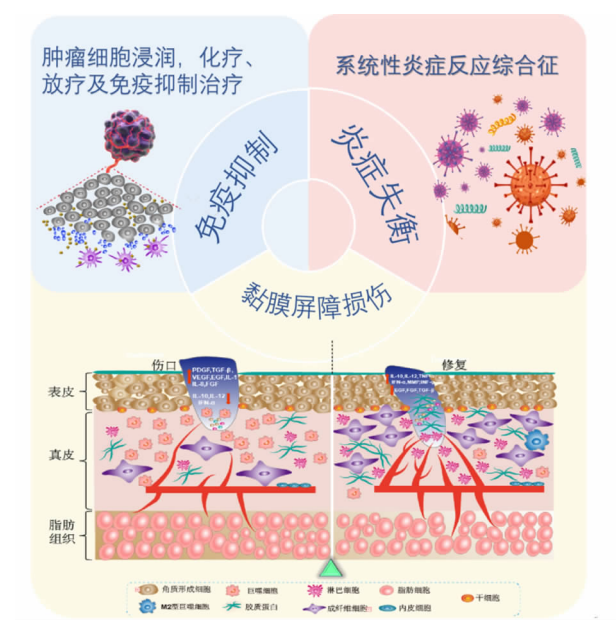


图 1 血液恶性肿瘤患者血流感染的病原菌分布

2. 耐药性特征:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌/MDR 在血液肿瘤 BSI 中趋势上升,有研究显示,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌引起的 BSI 患者 30 d 死亡率高达 28.7%,而接受头孢他啶-阿维巴坦治疗者仅为 7.1%,证明耐药菌株对疗效影响显著^[32]。MDR-GNB 的检出比例由 2003 年后的 10.3% 上升至 2018 ~ 2022 年的 39.7%,同期 30 d 死亡率由 17.4% 升至 48.1%^[33]。

3. HSCT 及嵌合抗原受体 T 细胞治疗的特殊感染风险:HSCT 患者因长期免疫抑制及粒细胞缺乏,真菌感染比例显著高于非移植患者,且病原菌耐药率普遍较高。HSCT 组中凝固酶阴性葡萄球菌对青

霉素、庆大霉素、莫西沙星等抗生素的耐药率高于非 HSCT 组,大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢类抗生素及厄他培南的耐药率也明显升高^[30]。近年来,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)在多种血液系统肿瘤中均取得良好的疗效^[34~36]。当前 CAR-T 细胞治疗的对象主要是复发难治患者,这些患者具有历经多线治疗、肿瘤负荷重、多脏器功能储备不足等特点,导致患者易出现各种并发症,其中感染是最常见的并发症之一。现有文献报道的 CAR-T 细胞治疗后感染发生率存在显著差异,在接受靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗的患者中,感染发生率为 38% ~ 65%。B 细胞急性淋巴细胞白血病患者的感染率略高于弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者^[37,38]。根据感染发生时间,大致分为早期感染(CAR-T 回输后 1 个月内)和晚期感染(CAR-T 回输后 1 个月后)。其中早期感染的发生率为 23% ~ 44%,主要累及呼吸道,最常见的病原体是细菌;而当时间窗进一步拓展到回输后 1 ~ 12 个月,感染率则下降至 14% ~ 44%,主要病原体也由细菌转换为病毒^[39~43]。

三、血流感染的炎症标志物与鉴别诊断

研究发现 hs-CRP 作为常用炎症指标,在感染发生时迅速升高,尽管其特异性有限,但与其他标志物联合使用能够提高感染诊断的准确性^[44]。PCT 在细菌感染中具有更高的特异性,其水平与细菌负荷及脓毒症严重程度密切相关,能有效排除非感染性全身炎症反应^[45]。IL-6 和 IL-10 在血液恶性肿瘤患者感染早期均显著升高,反映了机体炎症反应的激活及调控状态,这两种细胞因子的变化对感染的评估有重要意义^[46]。TNF- α 作为促炎因子,在脓毒血症的发生发展中扮演关键角色,其表达水平与感染进展密切相关^[47]。近年来,有研究提示 GDF-15 与血液恶性肿瘤患者的感染严重程度及不良预后相关;其具体阈值与增益价值仍待前瞻性与多中心验证^[8,48]。

鉴于单一指标的局限性,联合检测(如 hs-CRP + PCT + IL-6)是提高诊断效能的关键。例如,PCT

升高伴 IL-6 显著升高高度提示侵袭性细菌感染,且动态监测较单次检测更具临床价值。治疗后 PCT 的快速清除提示抗感染治疗有效,而持续高水平则预示耐药菌感染或并发症可能^[49]。将标志物的变化趋势与临床风险评分(如序贯器官衰竭评估)相结合,不仅能精准区分感染与非感染炎症,更能实现对血液病患者 BSI 的实时风险评估与疗效判定。

四、血流感染的诊断与治疗现状

血液恶性肿瘤患者 BSI 的诊断仍以血培养为金标准,但传统方法存在检出率低、周期长的不足^[50]。近年来,分子生物学技术如聚合酶链反应、基因测序(包括宏基因组测序)逐渐应用于临床,显著提高了病原微生物的检出率和鉴定速度^[51]。宏基因组测序技术在血液恶性肿瘤患者的 BSI 诊断中准确率高于传统血培养,能够快速检测到细菌、真菌及病毒等多种病原体,对难治感染的识别具有重要意义^[15, 52]。T 淋巴细胞亚群检测及细胞因子谱分析也被部分学者用于辅助诊断感染状态,能够反映患者免疫状态及炎症反应,为个体化治疗提供参考^[53]。然而,由于检测成本和设备限制,这些技术尚未普及,血培养仍是临床常规检测手段。

经验性抗感染治疗需根据本地病原菌谱和耐药特点合理选药。针对革兰氏阴性菌为主的感染,应优先选用覆盖广谱耐药菌的抗菌药物,尤其在中性粒细胞减少严重及 HSCT 患者中,联合抗真菌治疗也是必要选择^[54]。经验性治疗方案应及时调整,依据药敏结果指导用药,避免盲目使用广谱抗生素造成耐药菌株的扩散^[55]。早期应用抗耐药菌药物能显著降低死亡率,改善患者预后^[21]。综合治疗,包括中性粒细胞刺激因子使用、营养支持及密切监测器官功能。感染防控措施如中心静脉导管护理、严格无菌操作、抗感染预防策略的实施对减少 BSI 的发生亦发挥关键作用。

五、血流感染的预测模型与人工智能应用进展

随着大数据和人工智能技术的快速发展,基于多变量临床数据构建血液恶性肿瘤患者 BSI 及其预后风险预测模型,成为近年来研究的热点。国内基于 Logistic 回归等研究方法,针对血液系统疾病患者发生耐碳青霉烯类肠杆菌感染开展的风险分析,在临床实践中具有重要参考价值^[56]。传统风险评分体系如 Pitt 菌血症评分、多国癌症支持治疗协会(Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC)评分及急性生理学与健康状况评估评分等,在临床实践中已被广泛应用,但其对复杂变

量交互作用的处理能力有限,预测准确率有待提高^[57, 58]。近年来,研究者尝试将机器学习和深度学习技术引入 BSI 风险评估领域。例如, Li 等^[59]通过整合临床特征和 Th1/Th2 细胞因子水平,利用随机森林和 XGBoost 算法建立了血液恶性肿瘤患者 BSI 的 30 d 死亡风险预测模型,模型在训练集和独立验证集中的受试者工作特征曲线下面积均超过 0.80,显示出良好的预测性能。Villani 等^[10]采用神经网络模型,结合化疗周期、粒细胞及单核细胞计数等指标,实现了化疗患者 BSI 的早期风险预警,其模型敏感度和特异度均高于传统统计模型。部分研究还指出,将炎症标志物(如 IL-6、PCT、CRP)和免疫细胞亚群检测结果纳入模型,显著提升了预测准确性^[60]。

此外,人工智能辅助决策系统正逐步应用于临床实践,实时分析患者多维数据,为临床医生提供个性化诊疗建议,降低感染相关死亡率^[61]。尽管目前相关模型多处于临床验证阶段,但其在优化经验性抗菌药物选择、指导抗感染策略调整方面显示出巨大潜力。未来,结合多中心临床数据、基因组学和代谢组学信息,开发更高精度、可解释性强的 AI 预测工具,将为血液恶性肿瘤患者感染风险管理和预后改善提供更有有力支持。

六、未来展望与总结

血液恶性肿瘤患者 BSI 的发生机制复杂,病原谱多样且耐药形势严峻,给临床诊治带来巨大挑战。未来研究应继续深入探索感染机制,特别是免疫调控和炎症介质在感染进展中的作用,为创新性治疗提供理论基础。近年来,分子诊断技术和多组学方法的发展为早期精准检测感染提供了有力工具,有望提高诊断速度和准确性,减少经验性治疗的盲目性。耐药菌的持续出现呼吁加强抗菌药物管理和多学科合作,推动新型抗感染药物和替代疗法研发。人工智能和机器学习在感染风险预测和个体化治疗方案制定中展现出广阔应用前景,基于 AI 的模型能实现高效风险筛查和动态调整治疗策略,助力临床决策。此外,加强多中心、大样本、前瞻性研究,结合临床、微生物学及免疫学数据,构建更加全面和精准的感染风险评估系统,将有效促进血液恶性肿瘤患者 BSI 的早期诊断和个体化治疗。临床上,应注重感染预防措施和综合管理,减少感染发生,提高患者生存率和生活质量。

参考文献

1 Rosenquist R, Bernard E, Erkers T, et al. Novel precision medicine

- approaches and treatment strategies in hematological malignancies [J]. *J Intern Med*, 2023, 294(4): 413-436.
- 2 Li M, Du M, Li H, et al. Epidemiology resistant pathogens and causes of early death in cases of bloodstream infection in patients with hematological malignancies from 2012-2019 [J]. *Infect Med (Beijing)*, 2022, 1(1): 23-30.
- 3 Chen Y, Ma T. Hematologic cancers and infections; how to detect infections in advance and determine the type [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1476543.
- 4 de Jonge NA, Janssen JJWM, Ypma P, et al. Mucositis-associated bloodstream infections in adult haematology patients with fever during neutropenia; risk factors and the impact of mucositis severity [J]. *Support Care Cancer*, 2024, 32(9): 579.
- 5 Carvalho AS, Lagana D, Catford J, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies [J]. *Infect Dis Health*, 2020, 25(1): 22-29.
- 6 王红新. 血液恶性肿瘤患者化疗后并发血流感染的病原菌分布及其耐药性分析 [J]. *抗感染药学*, 2022, 19(2): 229-231.
- 7 Arfsten H, Cho A, Freitag C, et al. GDF-15 in solid vs non-solid treatment-naïve malignancies [J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(11): e13168.
- 8 王兵, 满其航, 徐旭, 等. 血清 GDF-15 及临床常用炎症指标在诊断血液恶性肿瘤患者血流感染中的应用价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(1): 30-36.
- 9 胡滨. 超敏 C 反应蛋白, 降钙素原在恶性血液肿瘤患者化疗后中性粒细胞缺乏期合并感染患者中的应用价值 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(18): 3.
- 10 Villani Júnior A, Freire MP, Lazar Neto F, et al. Prediction of bacterial and fungal bloodstream infections using machine learning in patients undergoing chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2025, 223: 115516.
- 11 Freifeld Alison G, Bow Eric J, Sepkowitz Kent A, 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.
- 12 Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, et al. Approach to fever in patients with neutropenia; a review of diagnosis and management [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2022, 9: 20499361221138346.
- 13 Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, et al. Immune reconstitution after allogeneic haematopoietic cell transplantation; from observational studies to targeted interventions [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 786017.
- 14 Wondm SA, Tarekegn GT, Dagnew FN, et al. Clinical outcome of febrile neutropenia and associated factors among adult patients with cancer treated at Ethiopian oncology centers; a retrospective observational study [J]. *Oncol Ther*, 2025, 13(3): 711-734.
- 15 Sandherr M, Stemler J, Schalk E, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and haematological malignancies [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2025, 51: 101214.
- 16 Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG, et al. Antibiotic resistance in the patient with cancer; escalating challenges and paths forward [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(6): 488-504.
- 17 Assaad EN, Azzi A, Haddad F, et al. Febrile neutropenia in the Middle East and North Africa region; trends management and outcomes (2000-2024) - a systematic review [J]. *IJID Reg*, 2025, 16: 100682.
- 18 Gustinetti G, Mikulska M, Viscoli C, et al. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients; a practical update [J]. *Virulence*, 2016, 7(3): 280-297.
- 19 Böll B, Schalk E, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1): 239-259.
- 20 Pitiriga V, Campos E, Bakalis J, et al. Effect of catheter dwell time on the risk of central line-associated bloodstream infections in central venous catheters and peripherally inserted central catheters [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2025, 14(1): 70.
- 21 Flórez Riaño AF, Rojas Castro OJ, Ospina S, et al. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and mortality in gram-negative bloodstream infections in patients with febrile neutropenia and hematological malignancy [J]. *J Infect Chemother*, 2025, 31(2): 102538.
- 22 Ayaz Caglayan M, Hazrolan G, Sancak B, et al. Factors associated with gram-negative bacteremia and mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies in a high-resistance setting [J]. *Infect Dis Clin Microbiol*, 2022, 4(2): 87-98.
- 23 Bi Z, Kong L, Zhao J, et al. Positive effects of low-dose S-ketamine on preventing myocardial injury after thorascopic lobectomy in patients aged 70 to 85 [J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 103.
- 24 Lambe G, Mansukhani D, Khodajji S, et al. Immune modulation and cytomegalovirus reactivation in sepsis-induced immunosuppression; a pilot study [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2022, 26(1): 53-61.
- 25 Kelly MS, Ward DV, Severyn CJ, et al. Gut colonization preceding mucosal barrier injury bloodstream infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2274-2280.
- 26 Kömürçü B, Tükenmez Tigen E, Toptaş T, et al. Rectal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients with hematological malignancies; a prospective study [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(8): 923-927.
- 27 Hu H, Wang Y, Sun J, et al. Risk factors and molecular epidemiology of intestinal colonization by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in patients with hematological diseases; a multicenter case-control study [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(7): e0429923.
- 28 Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, et al. Mortality attributable to bloodstream infections caused by different carbapenem-resistant gram-negative bacilli; results from a nationwide study in Italy (ALARICO Network) [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(12): 2059-2069.
- 29 Zhou J, Sun J, Lu S, et al. Clinical characteristics and prognosis of bloodstream infections with carbapenem-resistant gram-negative organisms in patients with hematological malignancies; a multicenter case-control study in china [J]. *J Infect*, 2024, 89(6): 106331.
- 30 Liu T, Sun S, Zhu X, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome in candidemia; a retrospective five-year analysis from two tertiary general hospitals [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25(1): 512.
- 31 李宏姣. 化疗后血流感染的血液系统恶性肿瘤患者标本中的病原菌分布与耐药情况分析 [J]. *抗感染药学*, 2022, 19(8): 1154-1157.
- 32 Zhang LN, Zhen SS, Shen YY, et al. Bloodstream infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae in hematological patients; assessment of risk factors for mortality and treatment options [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1): 41.
- 33 Park KH, Jung YJ, Lee HJ, et al. Impact of multidrug resistance on outcomes in hematologic cancer patients with bacterial bloodstream infections [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15622.
- 34 Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin On-*

- col,2020,38(32):3794-3804.
- 35 Wang M,Munoz J,Goy A,et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*,2020,382(14):1331-1342.
- 36 Berdeja JG,Madduri D,Usmani SZ,et al. Ciltacabtagene autoleucl a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARRITTUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet*,2021,398(10297):314-324.
- 37 Schuster SJ,Bishop MR,Tam CS,et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*,2019,380(1):45-56.
- 38 Abramson JS,Palomba ML,Gordon LI,et al. Lisocabtagene maraleu-cel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*,2020,396(10254):839-852.
- 39 Hill JA,Li D,Hay KA,et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy [J]. *Blood*,2018,131(1):121-130.
- 40 Wudhikarn K,Palomba ML,Pennisi M,et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*,2020,10(8):79.
- 41 Logue JM,Zucchetti E,Bachmeier CA,et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucl in relapsed or refractory large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*,2021,106(4):978-986.
- 42 Strati P,Varma A,Adkins S,et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucl in patients with large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*,2021,106(10):2667-2672.
- 43 Cordeiro A,Bezerra ED,Hirayama AV,et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2020,26(1):26-33.
- 44 Lai LY,Lai YJ,Wang H,et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin compared to C-reactive protein and interleukin 6 in recognizing gram-negative bloodstream infection: a meta-analytic study [J]. *Dis Markers*,2020,2020:4873074.
- 45 Shilpakar R,Paudel BD,Neupane P,et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacteremia in patients with febrile neutropenia who receive chemotherapy for acute leukemia: a prospective study from nepal[J]. *J Glob Oncol*,2019,5:1-6.
- 46 Lin SP,Xu XJ,Liao C,et al. Prognostic performance of IL-6 and IL-10 in febrile pediatric hematology/oncology patients with normal procalcitonin[J]. *J Infect Chemother*,2024,30(5):387-392.
- 47 Gharamti AA,Samara O,Monzon A,et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor- α associated sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cytokine*,2022,158:156006.
- 48 Luan HH,Wang A,Hilliard BK,et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance [J]. *Cell*,2019,178(5):1231-1244.
- 49 Jantunen E,Hämäläinen S,Pulkki K,et al. Novel biomarkers to identify complicated course of febrile neutropenia in hematological patients receiving intensive chemotherapy [J]. *Eur J Haematol*,2024,113(4):392-399.
- 50 Rapszky GA,Do TN,Kiss VE,et al. Rapid molecular assays versus blood culture for bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *EClinicalMedicine*,2025,79:103028.
- 51 Peri AM,Chatfield MD,Ling W,et al. Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*,2024,79(2):502-515.
- 52 Madut DB,Chemaly RF,Dadwal SS,et al. Clinical utility of plasma microbial cell-free DNA sequencing among immunocompromised patients with pneumonia [J]. *Open Forum Infect Dis*,2024,11(8):ofae425.
- 53 Zhang JH,Jiang Y,Yao XM,et al. Peripheral blood lymphocyte subsets combined with fungal biomarkers in the diagnosis of invasive fungal infections complicated by sepsis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2025,111(3):116694.
- 54 Pagano L,Maschmeyer G,Lamoth F,et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [J]. *Leukemia*,2025,39(7):1547-1557.
- 55 Klastersky J,de Naurois J,Rolston K,et al. Management of febrile neutropaenia; ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*,2016,27(suppl 5):v111-v118.
- 56 Liu J,Zhang HX,Feng D,et al. Development of a risk prediction model of subsequent bloodstream infection after carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from perianal swabs in hematological patients [J]. *Infect Drug Resist*,2023,16:1297-1312.
- 57 Battle SE,Shuping M,Withers S,et al. Prediction of mortality in staphylococcus aureus bloodstream infection using quick pitt bacteremia score [J]. *J Infect*,2022,84(2):131-135.
- 58 Li DK,Wei YF,Zhang CF,et al. Value of sofa score, APACHE II score, and WBC count for mortality risk assessment in septic patients: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*,2025,104(20):e42464.
- 59 Li Q,Lin N,Wang ZH,et al. Machine learning-based prognostic model for bloodstream infections in hematological malignancies using TH1/TH2 cytokines [J]. *BMC Infect Dis*,2025,25(1):415.
- 60 Bal W,Piasecka Z,Szuler K,et al. Infection biomarkers in children with chemotherapy-induced severe neutropenia [J]. *Cancers (Basel)*,2025,17(13):2227.
- 61 Yang HX,Xiong J,Zhao WL,et al. Advancements in artificial intelligence for the precise diagnosis and treatment of hematological malignancies [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*,2025,46(2):186-192.

(2025-10-14 收稿 2025-12-10 修回)