

重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识

中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组
通信作者: 胡瑾华, 解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039, Email: 13910020608@163.com; 韩涛, 南开大学人民医院, 天津 300121, Email: hantaomd@126.com

【摘要】 重症肝病合并侵袭性真菌感染 (IFI) 预后差, 临床表现常不典型, 而抗真菌药物又多在肝脏代谢, 毒副作用大, 临床诊治困难。中国研究型医院学会肝病专业委员会和中华医学会肝病学会组织相关专家, 根据重症肝病患者的特点, 形成专家共识, 以供医务人员在制定重症肝病合并 IFI 诊治决策时参考。

【关键词】 重症肝病; 侵袭性真菌感染; 诊断; 防治; 共识
DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053

Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease Severe Liver Disease Group, the Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association
Corresponding author: Hu Jinhua, Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: 13910020608@163.com
Co-corresponding author: Han Tao, Tianjin Union Medicine Center, Nankai University Affiliated Hospital, Tianjin 300121, China, Email: hantaomd@126.com

【Abstract】 The prognosis of severe liver disease combined with invasive fungal infection (IFI) is poor, and the clinical manifestations are often atypical. Moreover, most of the antifungal drugs are metabolized in the liver, with severe toxicities and side effects, making clinical diagnosis and treatment difficult. The Professional Committee for Hepatology, the Chinese Research Hospital Association and the Hepatology Branch of China Medical Association organized relevant experts to formulate an expert consensus based on the characteristics of patients with severe liver disease combined with IFI, in order to provide reference for medical personnel in making decisions on the diagnosis and treatment.

【Key words】 Severe liver disease; Invasive fungal infection; Diagnosis; Prevention; Consensus
DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI), 是指侵犯至人体深部组织器官的真菌感染, 导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应等病理改变及病理生理过程, 是重症肝病患者的严重并发症之一。重症肝病合并 IFI 预后差, 病死率高, 临床表现常不典型, 而抗真菌药物又多在肝脏代谢, 毒副作用大, 临床诊治困难。中国研究型医院学会肝病专业委员会和中华医学会肝病学会组织有关专家参考已发表的相关指南和最新研究进展, 根据重症肝病特点, 经认真讨论, 形成该专家共识, 供有关医务人员在制定重症肝病合并 IFI 诊治决策时参考。

本共识重症肝病主要包括各种原因导致的失代偿期肝硬化和肝衰竭, 推荐意见参照 GRADE 评级系统, 将证据质量分为高 (A)、中 (B) 和低 (C) 共 3 级, 推荐等级分为强 (1)、弱 (2) 两级 (表 1)。¹⁾

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度

级别	说明
证据等级	
高质量 (A)	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
中等质量 (B)	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度
低质量 (C)	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度
推荐等级	
强推荐 (1)	显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐 (2)	显示利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

一、流行病学

重症肝病患者机体免疫功能严重受损, 肠道菌群失调, 包括真菌在内的机会性感染显著增加。随着如糖皮质激素、广谱抗菌药物、侵入性操作等诊治手段的应用, 重症肝病患者的生存期显著延长, 但真菌感染率也呈增高趋势^[1]。同时,



临床医师对于真菌感染认识的提高和检测技术的发展也提高了真菌感染的检出率和诊断率。临床研究报道肝衰竭合并真菌感染发生率为2%~15%^[2-5], 差异较大的主要原因在于各研究采用的诊断标准不尽相同。细菌/真菌培养阳性的肝硬化患者中, IFI占3%~7%, 且多为院内感染^[3, 6-8]。

IFI在重症肝病患者中最常见的感染部位是肺(37.00%~56.00%), 其他部位分别为消化道(1.14%~20.29%)、泌尿道(4.34%~15.94%)、腹腔(2.97%~14.49%)和血流(0.68%~5.80%), 也可见胸腔、胆道和中枢神经系统的真菌感染^[5, 9], 肝硬化患者并发隐球菌脑膜炎也被多次报道^[10-11]。IFI多为单部位, 也存在2个甚至多个部位播散性感染的情况^[12-13]。

重症肝病IFI最常见的致病真菌有念珠菌属和曲霉属(表2)。念珠菌属主要以白念珠菌为主, 占50%以上, 是肠道、血流、腹腔和泌尿道等的主要致病菌。欧洲一项多中心研究, 241例真菌血流感染中以白念珠菌为主(54.4%), 其次为光滑念珠菌(14.5%)、近平滑念珠菌(14.1%)、热带念珠菌(5.8%)、克柔念珠菌(2.5%)、都柏林念珠菌(0.4%), 其中34.9%患者发生脓毒症休克^[14]。白念珠菌也是真菌性腹膜炎的主要致病菌(48.0%~81.8%), 其次为克柔念珠菌(15%~25%)、光滑念珠菌(6.66%~20.00%), 部分患者可见新型隐球菌^[14-15]。但非白念珠菌的感染比例有逐渐增高趋势^[14]。曲霉属是肺部IFI的主要致病菌^[16], 其中烟曲霉最常见, 其次为黄曲霉和和曲霉, 焦曲霉和土曲霉较少见^[17]。一项肝衰竭患者并发真菌感染的研究分离真菌245株, 以白念珠菌及烟曲霉为主, 分别占35.92%和34.69%^[5]。重症肝病合并肺孢子菌肺炎亦见报道^[18]。

推荐意见1:重症肝病合并IFI的常见病原菌为念珠菌属和曲霉属, 白念珠菌是肠道、血液、腹腔、泌尿系统的主要致病菌; 曲霉属是侵袭性肺真菌病的主要致病菌, 其中烟曲霉最为常见; 隐球菌是中枢神经系统真菌感染的重要致病菌(A1)。

二、高危因素

重症肝病患者天然免疫和获得性免疫均严重受损, 免疫功能处于失衡状态, 常伴有肠功能紊乱、肠黏膜水肿、通透性增加, 肠道屏障受损导致菌群易位, 肠道微生物可经肠壁进入门静脉, 加之肝脏单核巨噬细胞系统严重破坏, 清除微生物能力下降, 各种感染风险显著增加^[19-20], 因此, 重症肝病患者为IFI发生的高危人群。在一项慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)合并IFI临床研究中, 多因素分析显示血液透析和既往抗菌药物使用是最重要的危险因素^[4]。北美终末期肝病研究联盟(North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease, NACSELD)开展的多中心、前瞻性研究纳入2743例肝硬化患者, 其中有134例发生IFI, 多因素分析发现糖尿病、入住重症监护病房、急性肾损伤以及入院时伴有细菌感染与IFI的发生显著相关^[3]。一项观察性研究发现重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, sAH)患者IFI发生率显著高于同期失代偿酒精性肝硬化患者(14.5%与4.5%, $P < 0.05$), 差异成因在于sAH患者采用了更多的糖皮质激素治疗^[21]。此外, 多项研究结果表明营养不良、放置中心静脉导管、全胃肠外营养、近期使用广谱抗菌药物、糖皮质激素、入住重症监护病房、存在念珠菌定植证据, 及伴有慢性阻塞性肺病、糖尿病、肾功能不全接受肾替代治疗等可进一步增加重症肝病发生IFI的风险, 属于极高危人群^[4, 22-24]。

推荐意见2:重症肝病患者是IFI的高危人群, 如合并以下情况之一则为极高危人群:(1)合并营养不良、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、免疫缺陷及肾功能不全接受肾替代治疗;(2)使用糖皮质激素等免疫抑制剂、广谱抗菌药物治疗;(3)入住重症监护病房;(4)接受侵入性诊疗操作(A2)。

三、临床表现及影像学特征

重症肝病合并IFI的临床表现缺乏特异性, 易被疾病本身及其他并发症所覆盖而延误早期诊断。因此, 在重症肝病诊治过程中, 对于基础肝病治疗恢复不佳或出现反复, 伴发

表2 重症肝病常见侵袭性真菌的分类及特征

类别	菌属	菌种	形态特征	天然耐药抗生素
酵母样菌	念珠菌属	白念珠菌	假菌丝, 菌丝成分短而弯曲, 可与圆形、椭圆形、或伸长的酵母细胞共存	氟康唑
		热带念珠菌		
		近平滑念珠菌		
		光滑念珠菌		
		克柔念珠菌		
		季也蒙念珠菌		
		葡萄牙念珠菌		
	隐球菌属	新型隐球菌	细胞大小不一, 常呈球形, 出芽常为单个并有压痕, 常有明显的荚膜	卡泊芬净、米卡芬净
霉菌	曲霉属	烟曲霉	菌丝有隔, 可有分枝	氟康唑
		黄曲霉		氟康唑
		黑曲霉		氟康唑
		土曲霉		氟康唑
	镰刀霉属	茄病镰刀霉	暗色多形态菌丝, 可见串珠状被吞噬的细胞	氟康唑、伊曲康唑、卡泊芬净、米卡芬净
		尖孢镰刀霉		
	毛霉属		氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净	
	组织胞浆菌属	组织胞浆菌		氟康唑、卡泊芬净、米卡芬净

热或其他感染症状、体征，规范的抗细菌治疗无效的患者，要高度警惕 IFI。

重症肝病合并肺部 IFI 报道较多，侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 最常见，也可见肺隐球菌病、肺毛霉病、肺孢子菌病等^[25-26]，原发性念珠菌肺炎少见^[27-28]。IPA 可表现为不同程度的发热、咳嗽、咳白色黏痰或痰中带血，少数咯血，伴有气促、胸痛、精神症状等^[29-32]。肺孢子菌肺炎常表现为气促及低热，进行性呼吸困难，症状重而体征轻，肺部听诊与临床表现不对称，罕见胸痛^[33]。

肺真菌病肺部影像学表现多种多样。伴或不伴晕征的结节病灶 (>1 cm) 或楔形坏死病灶，空气新月征、空洞是 IPA 的典型表现，曲霉侵袭气道、累及肺泡和细支气管壁可表现为支气管周围实变影、支气管扩张征、小叶中心型微小结节影、树芽征和毛玻璃样改变等。肺毛霉病除上述影像学改变外，还可见反晕征。需注意重症肝病合并肺部影像表现常不典型，有时仅有非特异性浸润。肺孢子菌病的胸部 CT 表现为双侧磨玻璃样变、实变、小结节或单侧浸润、大叶浸润、伴或不伴空洞的结节性浸润、多灶性浸润、粟粒样变等。

念珠菌血症是侵袭性念珠菌感染最常见的临床表现。可有畏寒、寒颤、高热、弛张热或稽留热等，全身症状进行性加重，黄疸加深，皮肤黏膜可见瘀点、瘀斑，部分患者可出现低血压，肢端湿冷等休克表现。导管是念珠菌病的主要危险因素和侵入门户，静脉导管念珠菌生物膜的形成是持续感染的重要因素。泌尿系统真菌感染多为念珠菌所致，临床可表现为念珠菌膀胱炎，出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征，尿道口有水样或白色分泌物，部分患者可出现耻骨上疼痛和血尿；念珠菌肾盂肾炎为上尿路感染，可出现发热、肋脊角触痛、外周血白细胞总数升高；肾脏念珠菌病可导致肾脏受累引起肾功能下降。肠道念珠菌感染较常见，多为顽固性腹泻、大便呈泡沫样、黏液样或“豆渣”样。腹腔真菌感染，常合并细菌感染，临床症状与细菌性腹膜炎相似，但腹膜刺激征不典型，可有淡红色血性腹腔积液^[34]，临床上对于抗细菌治疗效果不佳的腹膜炎患者，要警惕并排查真菌感染，必要时给予经验性抗真菌治疗。

重症肝病合并中枢神经系统真菌感染，主要报道为隐球

菌性脑膜炎，偶见其他真菌播散性感染累及中枢神经系统，中枢神经系统真菌感染常见的临床表现为不同程度的发热、头痛，头痛剧烈者伴有恶心、呕吐，部分患者出现视力下降、复视、精神异常等。脑脊液真菌微生物学检查可确诊。影像学检查可见颅内局灶性病变，MRI 或 CT 显示脑膜强化。播散性念珠菌病，腹部影像可见肝和脾的牛眼征，眼科检查提示进展性视网膜渗出、眼内炎。

四、真菌微生物学检查

真菌微生物学的诊断价值取决于标本的来源和检测方法，在正常无菌部位或感染灶，通过无菌技术获取的标本真菌微生物学阳性具有真菌感染确诊价值 (表 3)。其他的微生物学检查不能作为确诊证据，但可作为临床诊断依据之一 (表 4)。

1. 涂片镜检、染色和组织病理检查：采取患者生物标本涂片寻找真菌孢子及菌丝是目前发现真菌感染最快捷、简

表 4 用于临床诊断重症肝病合并侵袭性真菌感染的真菌微生物学证据

霉菌
任何从痰、支气管肺泡灌洗液、支气管刷取物或吸出标本、鼻窦吸取物涂片发现真菌成分或培养提示霉菌
曲霉菌
1. 血浆、血清、支气管肺泡灌洗液或脑脊液 GM 试验阳性； 2. 曲霉 PCR 检测阳性：(1) 血浆、血清或全血连续 2 次以上 PCR 阳性；(2) 支气管肺泡灌洗液 2 次以上重复 PCR 阳性；(3) 血清、血浆或全血至少 1 次，且支气管肺泡灌洗液也存在至少 1 次曲霉 PCR 阳性
念珠菌
1. 血清 G 试验连续 2 次阳性且排除其他原因； 2. 对于非无菌标本，同一部位多次培养阳性或多个部位同时分离出同一种念珠菌
隐球菌
任何非无菌部位所获标本培养出隐球菌或经直接镜检 / 细胞学检查发现隐球菌
肺孢子菌
血清 G 试验连续 2 次阳性且排除其他原因；呼吸道标本实时荧光定量 PCR 检测出耶氏肺孢子菌 DNA

注：G 试验：1, 3-β-D-葡聚糖试验；GM 试验：曲霉半乳甘露聚糖试验

表 3 用于确诊重症肝病合并侵袭性真菌感染的真菌微生物学证据

真菌	显微镜检	培养	抗原检测
霉菌	正常无菌部位通过无菌技术针吸或活检样本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜检查发现菌丝或黑色酵母样形态，并伴有组织损伤证据	从正常无菌但临床或放射影像提示感染的部位 (不包括肺泡灌洗液、鼻窦或乳突窦腔标本和尿液) 通过无菌技术获得标本进行培养发现透明或有色霉菌；血培养霉菌阳性 (不包括曲霉和除马尔尼菲青霉的其他青霉菌)，且临床符合致病菌感染的症状和体征	不适用
酵母样菌	从正常无菌部位 (黏膜除外) 针吸或活检样本的组织病理学、细胞病理学或直接显微镜检查发现酵母菌 (隐球菌属可见芽生酵母、念珠菌属可见假菌丝或真菌丝)	从正常无菌但临床或放射影像提示感染的部位 (包括 24 h 内放置的尿管) 通过无菌技术获得的标本中培养出酵母菌；血培养发现酵母菌或酵母样真菌，且临床符合致病菌感染的症状和体征	脑脊液或血液中隐球菌荚膜多糖抗原检测阳性
肺孢子菌	组织、肺泡灌洗液、痰液涂片经六胺银或免疫荧光染色显微镜下检测到肺孢子菌	不适用	不适用
其他侵袭性真菌	从感染部位获得的样本经病理或直接显微镜检查出特征性真菌	血流等感染部位的标本培养真菌阳性	不适用



便且较为可靠的办法, 可为临床发现真菌定植、感染提供重要线索^[33-34], 而真菌荧光染色可以提高检测阳性率, 目前已广泛应用于临床。来源于正常无菌部位的活检或针吸标本组织病理学、细胞病理学或直接镜检发现真菌证据可作为确诊依据^[35-36]。但重症肝病患者常常因为存在凝血障碍、血小板减少难以耐受创伤性操作, 获取病理标本比较困难。

2. 分子检测诊断技术: 实时荧光 PCR 扩增技术可用于正常无菌部位标本(包括组织)检测真菌 DNA, 并经 DNA 序列鉴定到种属水平。对重症肝病合并 IFI 临床确诊具有重要意义^[37]。病因不明感染患者采用宏基因组二代测序技术可为临床进一步明确诊断提供线索^[38]。然而, 相关技术尚未标准化, 商业检测试剂盒未得到广泛应用, 目前尚不推荐临床常规应用。

3. 真菌培养及鉴定: 真菌培养常用沙保弱培养基, 阳性标本挑取菌落, 如为酵母样真菌接种科玛嘉念珠菌显色培养基或 VITEK2 细菌鉴定仪进行鉴定; 若为丝状真菌, 根据真菌生长速度、菌落形态与颜色、表面质地及镜检形态特征等进行判定。基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱鉴定(matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS), 简称飞行质谱技术, 可在几分钟之内完成对微生物种、属水平的鉴定^[39]。与传统的检测微生物型和生理生化方法相比, MALDI TOF MS 具有快速、准确、高通量和低成本的优势^[40]。

4. 真菌抗原检测: 真菌抗原检测主要包括 1, 3- β -D-葡聚糖试验(1, 3- β -D-glucan, G 试验)、曲霉半乳糖甘露糖试验(galactomannan, GM 试验)、隐球菌荚膜多糖抗原检测。

(1) G 试验: G 试验适用于除隐球菌和毛霉菌以外的所有深部真菌感染的早期诊断, 尤其是念珠菌和曲霉菌, 但不能确定菌种。一项单中心回顾性研究表明, ACLF 合并 IFI 患者血清 1, 3- β -D-葡聚糖水平显著高于未合并 IFI 的患者, 诊断 IFI 的灵敏度、特异度以及受试者操作特征曲线下面积分别为 97.4%、60.0% 和 0.770^[41]。

(2) GM 试验: GM 试验是曲霉特异性筛选试验。肺泡灌洗液比血清的 GM 试验对 IPA 的诊断具有更高灵敏度(56%~73% 与 33%~38%), 而特异度相似(89%~94% 与 87%~97%)^[41-42]。肺泡灌洗液 GM 试验 > 0.5 时, 灵敏度可达 75.7%, 特异度 80.75%^[43]。一项单中心回顾性研究结果显示, 血清 GM 试验 > 0.5, 诊断 ACLF 合并 IFI 的灵敏度、特异度以及受试者操作特征曲线下面积分别为 43.6%、100% 和 0.745^[44]。

临床实践中 G 试验和 GM 试验可能因多种因素影响出现假阳性, 如血液透析、人血白蛋白、脂肪乳、凝血因子、某些抗肿瘤药物、磺胺类药物以及某些细菌性脓毒症均可导致 G 试验假阳性, 而哌拉西林/他唑巴坦钠、阿莫西林-克拉维酸等半合成青霉素、食用以乳或乳制品为主的婴幼儿、肠道中定植的曲霉菌等会导致 GM 试验假阳性。因此, 重症肝病合并 G 试验、GM 试验阳性需结合临床进行综合判断。

(3) 隐球菌荚膜多糖抗原检测(乳胶凝集试验): 隐球

菌荚膜多糖抗原检测(乳胶凝集试验)是以高效价抗隐球菌多糖抗体吸附于标准大小的乳胶上作为抗体以检测患者血清或脑脊液标本中的隐球菌荚膜多糖抗原。与传统的墨汁染色和真菌培养方法比较, 脑脊液乳胶凝集试验具有更高灵敏度, 不仅用于隐球菌性脑膜炎的早期快速诊断, 也可用于疗效和预后判断。

五、重症肝病 IFI 的诊断

重症肝病合并 IFI 诊断应结合患者高危因素、临床表现、典型影像学改变、微生物学(真菌)检查等多方面证据。参考其他指南^[37, 44-45]。依据真菌微生物学检查证据、宿主因素、临床特征, 将诊断分为 3 个层次: 确诊(proven)、临床诊断(probable)、拟诊(possible)。

1. 确诊: 重症肝病合并 IFI 患者具备可能感染部位的临床特征或具备典型影像学特征性改变; 同时存在可用于确诊 IFI 的真菌微生物学检查证据。

2. 临床诊断: 重症肝病合并 IFI 患者具备可能感染部位的临床特征或具备典型影像学特征性改变; 同时具备至少一项可用于临床诊断 IFI 的真菌微生物学检查证据。

3. 拟诊: 重症肝病合并 IFI 患者具备可能感染部位的临床特征或具备典型影像学特征性改变。

推荐意见 3: 重症肝病合并 IFI 的临床表现缺乏特异性, 对于基础肝病治疗恢复不佳或出现反复, 伴发热或其他感染症状、体征, 抗细菌药物治疗无效的患者, 要积极行胸部 CT 检查及 IFI 相关实验室检查, 排查真菌感染。(B1)

推荐意见 4: 重症肝病合并 IFI 诊断分为确诊、临床诊断、拟诊 3 个层次, 需结合临床表现, 典型影像学改变及微生物学检查综合判定(A1)。来源于正常无菌部位, 通过无菌技术获取的活体或针吸标本组织病理学、细胞病理学或直接镜检发现真菌证据, 并伴有组织损伤可作为确诊 IFI 的依据(A1)。血清和脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原检测(乳胶凝集试验)阳性可用于隐球菌感染的确诊(A1)

推荐意见 5: 可疑合并肺部 IFI 患者, 应尽早行胸部 CT 检查; 同时反复多次留取深部痰液行真菌涂片和培养; G 试验、GM 试验是重要参考指标。支气管镜肺泡灌洗液真菌微生物学检查、GM 试验有助于肺 IFI 诊断。(B1)

推荐意见 6: 腹腔真菌感染常合并细菌感染。对于症状体征不典型、血性腹水、且抗细菌治疗效果不佳的难治性腹膜炎患者, 需排查真菌性腹膜炎。必要时给予经验性抗真菌治疗。(B2)

推荐意见 7: 念珠菌血症是侵袭性念珠菌感染最常见的表现形式, 感染性休克比例高, 严重影响预后, 有静脉导管的重症肝病合并 IFI 患者出现发热或疾病进展应常规监测筛查真菌感染。(B1)

六、重症肝病 IFI 的治疗

1. 抗真菌治疗时机: 重症肝病合并 IFI 的治疗与其他危重症患者合并 IFI 的治疗时机相同, 采用分层治疗模式。经验性治疗、抢先治疗分别对应拟诊及临床诊断的患者, 属于早期治疗。危重症患者合并 IFI 的临床研究结果显示, 经验性治疗与抢先治疗对于患者预后无明显影响^[46]。重症肝病



目前虽无相关研究数据,但考虑与经验性治疗相比,抢先治疗可减少不必要或不恰当的抗真菌药物应用及其肝毒性。目标治疗对应确诊患者,可根据药物敏感性试验结果以及前期治疗效果进行抗真菌药物的选择或调整,实现精准治疗。

2. 常见IFI治疗药物选择:重症肝病患者抗真菌治疗药物选择既要考虑真菌菌种、感染部位、严重程度,也要兼顾肝脏等重要脏器功能状态(表5)。真菌药物敏感性试验能为后期降阶梯或精准抗真菌治疗提供可靠依据。

(1) 侵袭性念珠菌感染:目前,棘白菌素被推荐为危重症患者侵袭性念珠菌感染的一线治疗药物。尽管光滑念珠菌中已经出现棘白菌素抗药性的报道,但棘白菌素总耐药率仍然很低^[47]。一项研究结果表明卡泊芬净的清除并不受肝硬化严重程度的影响。并发现对于伴有中度肝损伤的患者,降低维持剂量可能会导致有效血药浓度下降^[48]。因此,对于Child-Pugh C级患者,可参考B级患者的使用剂量,密切监测不良反应。米卡芬净、阿尼芬净在肝功能不全者的药代动力学无明显变化,无须调整剂量(100~150 mg/d)^[49-50]。氟康唑仍是重症肝病合并IFI序贯或降阶梯治疗的首选药物,但应注意菌株的药物敏感性,克柔念珠菌和光滑念珠菌不推荐常规使用^[51]。对唑类以及棘白菌素均耐药的念珠菌感染,可选用两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)。最近一项荟萃分析显示,对于重症监护病房重症患者合并侵袭性念珠菌感染,一线选择不论是棘白菌素、伏立康唑,还是两性霉素B制剂,抗真菌疗效及生存率并无明

显差异^[52]。

(2) 侵袭性曲霉菌感染:国内外多个指南推荐首选伏立康唑治疗IPA。然而前瞻性观察研究表明,肝功能障碍患者伏立康唑的清除率明显降低,非肝硬化、Child-Pugh A/B级肝硬化以及C级肝硬化患者伏立康唑清除率分别为7.59 L/h、1.86 L/h和0.93 L/h^[53]。因此,对于重症肝病患者,伏立康唑应调整用药剂量,并进行治疗药物浓度监测,密切监测药物不良反应。一项基于模型的模拟优化伏立康唑给药方案研究,通过对120例肝硬化患者的219个血清谷浓度(C_{min})和11例非肝硬化患者的83个血浆浓度的检测和模拟,结果显示肝硬化患者应采用负荷剂量减半方案,即Child-Pugh C级患者维持剂量降低至1/4,Child-Pugh A/B患者维持剂量降至1/3^[53]。当总胆红素(total bilirubin, TBil) $\geq 50 \mu\text{mol/L}$,负荷剂量200 mg, 2次/d, 98%以上患者血清谷浓度处于正常有效范围;维持剂量在TBil $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 但 $\leq 171 \mu\text{mol/L}$ 的患者,最优推荐100 mg, 1次/d,当TBil $\geq 171 \mu\text{mol/L}$,最优推荐50 mg, 1次/d^[54]。另外2项研究,其中一项纳入15家医院的ACLF合并IPA患者回顾性队列研究发现,以伏立康唑为基础的治疗方案预后优于无伏立康唑组,伏立康唑优化给药方案(负荷剂量,200 mg,每12 h 1次;维持剂量,100 mg, 1次/d)即可达到理想的血清药物谷浓度(1~5 $\mu\text{g/ml}$)^[55-56]。有条件的医院应开展伏立康唑血药浓度监测,指导临床药物剂量调整,确保治疗安全性和有效性。一项观

表5 常见重症肝病合并侵袭性真菌感染的治疗药物选择

真菌感染性疾病	一线治疗	挽救治疗	疗程	说明
侵袭性念珠菌病	卡泊芬净: Child-Pugh A级: 负荷剂量70 mg/d 1 d, 维持剂量50 mg/d; Child-Pugh B级: 负荷剂量同上, 维持剂量: 35 mg/d; Child-Pugh C级: 参考B级患者 米卡芬净: 100~150 mg/d 氟康唑: 负荷剂量: 800 mg (12 mg/kg) /d 1 d, 维持剂量: 400 mg (6 mg/kg) /d	L-AmB; 3~5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	首次血培养阴性后14 d	氟康唑可作为敏感菌株的序贯或降阶梯治疗
侵袭性曲霉病	伏立康唑: 用法: Child-Pugh A级或B级: 负荷剂量: 6 mg/kg, 每12 h 1次 1d; 维持剂量: 2 mg/kg, 每12 h 1次。重症肝病患者建议行血药浓度监测调整剂量, 维持血药谷浓度1~5 $\mu\text{g/ml}$ 。无条件者可采用负荷剂量: 200 mg, 每12 h 1次 1d; 维持剂量: 100 mg, 1次/d L-AmB: 用法同侵袭性念珠菌病 艾沙康唑: 第1、2天负荷剂量: 200 mg, 每8 h 1次; 维持剂量: 100 mg, 1次/d (可根据血药浓度监测结果调整剂量)	棘白菌素(如卡泊芬净、米卡芬净): 使用方法同侵袭性念珠菌病 泊沙康唑: 首次: 200 mg, 每6 h 1次; 病情稳定后: 400 mg, 口服, 每12 h 1次	通常治疗疗程12周, 至少应用至临床和影像学改变恢复正常, 曲霉相关微生物学检查阴性	对于单药治疗失败的危重患者, 可采用联合用药方案
其他				
肺孢子菌肺炎	复方磺胺甲噁唑: SMZ 18.75~25 mg/kg 及 TMP 3.75~5 mg/kg, 每6 h 1次	卡泊芬净: 用法同侵袭性念珠菌病	3周	
侵袭性毛霉菌病、组织胞浆菌病以及球孢子菌病	L-AmB, 用法同侵袭性念珠菌病	泊沙康唑、艾沙康唑		球孢子菌病维持治疗可改用氟康唑

注: L-AmB: 两性霉素B脂质体; SMI: 磺胺甲噁唑; TMP: 甲氧苄啶



观察性研究比较了伏立康唑和 L-AmB 在严重肝功能不全患者的应用,发现 L-AmB 对于肝脏的毒性低于伏立康唑^[57],因此,对于重症肝病合并 IPA 患者,两性霉素 B 也是选择方案之一,但鉴于两性霉素 B 在肾脏方面等的不良反应,可采用 L-AmB。2017 欧洲临床微生物与感染性疾病学会、欧洲医学真菌学联盟以及欧洲呼吸学会联合制定的曲霉菌感染诊治指南推荐艾沙康唑为治疗 IPA 的一线用药^[58]。一项随机双盲对照研究结果表明,艾沙康唑作为初始药物治疗,疗效并不劣于伏立康唑^[59]。但艾沙康唑在重症肝病中的应用尚缺乏研究。对于单药治疗失败的高危病例,为扩大抗真菌谱覆盖范围并增强疗效,可采用联合用药方案,棘白菌素可作为联合挽救治疗备选药物。但联合用药在重症肝病患者中疗效及安全缺乏研究报道。

侵袭性曲霉菌病的疗程取决于治疗反应、患者的基础疾病及免疫状态,如果药物耐受良好,治疗通常持续 12 周。临床个性化制定合理的疗程应是持续治疗直到所有的临床和影像学改变恢复正常,直到曲霉生物标志物和培养物阴性。

(3) 其他侵袭性真菌感染:肺孢子菌肺炎:首选复方磺胺恶甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, SMZco),该复合制剂每片含磺胺甲噁唑(SMZ) 0.4 g 和甲氧苄啶(TMP) 0.08 g。SMZco 的不良反应相对较多且耐药率有所上升。目前,国内外文献报道 SMZco 联合卡泊芬净治疗肺孢子菌肺炎获得较好效果^[60-61]。

毛霉菌、组织胞浆菌病以及球孢子菌病:L-AmB 是治疗首选药物,在重症肝病中应用时应严密监测不良反应。泊沙康唑、艾沙康唑的体外药物敏感性试验表明对毛霉具有较好抗菌活性,也具有较好的临床效果。组织胞浆菌病和球孢子菌病在病情显著改善后可改为伊曲康唑或氟康唑。

隐球菌性脑膜炎:由于缺乏重症肝病合并隐球菌性脑膜炎治疗的高质量相关研究数据,可参考非艾滋病患者的用药方案,诱导期选择低剂量两性霉素 B ($0.5 \sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),具有较好的疗效和安全性。如果没有禁忌证,必须联合氟胞嘧啶($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分 4 次服用),或联合氟康唑治疗。重症患者多首选 L-AmB 替代。隐球菌性脑膜炎疗程较长,宜个体化,具体应结合患者临床症状、体征消失,脑脊液常规、生化指标恢复正常,脑脊液涂片、培养阴性,才可停药^[45]。

3. 免疫调节治疗:动物实验研究结果显示胸腺素 1 激活辅助性 T 淋巴细胞(Th1)依赖性抗真菌免疫,保护接受骨髓移植小鼠免于曲霉菌病^[62]。一项大型多中心随机对照研究(ETASS)结果显示,胸腺素 $\alpha 1$, 1.6 mg 皮下注射每 12 h 1 次,可有效改善包括真菌感染在内的重症脓毒症患者临床结局^[63]。但临床用于预防及抗真菌治疗仍需更多临床循证医学数据。高效价免疫球蛋白提高患者免疫力,相对安全,临床应用可能提高抗真菌疗效。其他免疫疗法,如过继性 T 淋巴细胞疗法、嵌合抗原受体 T 细胞疗法、粒细胞输注、树突状细胞疗法、自然杀伤细胞疗法、细胞因子疗法、干扰素、肿瘤坏死因子和集落刺激因子等等,还处于临床测试治疗侵袭性真菌病的探索研究阶段。

4. 其他治疗

(1) 中药:一些中药提取物包括萘类酚、卡伐克酚、百里酚和丁香酚,被认为具有抗真菌的活性,体外试验显示对耐药的白念珠菌有抑菌活性,可通过导致白念珠菌生物膜广泛损伤从而达到抗真菌作用^[64]。有报道黄芩苷与氟康唑联用时能抑制耐氟康唑白念珠菌的生长。小檗碱能显著降低氟康唑的最低抑菌浓度,当这两种药物联合使用时可产生明显协同作用。

(2) 调节肠道菌群:相关研究表明,益生菌可抑制念珠菌的生长速度,降低危重患者侵袭性念珠菌感染的发生率,达到预防抗真菌治疗的效果^[65]。使用肠道微生物调节剂、乳果糖等,有利于改善患者肠道菌群,减少内毒素血症发生^[66],从而达到重症肝病合并 IFI 的预防作用。

推荐意见 8:重症肝病合并 IFI 患者,应根据临床诊断进行抢先治疗(B1)。若重症肝病患者具有感染的临床表现和特征、经规范的抗细菌治疗无效,病情进一步恶化,可考虑开始抗真菌经验性治疗(C2)。

推荐意见 9:棘白菌素为重症肝病合并侵袭性念珠菌病的一线治疗药物,氟康唑可作为敏感菌株的降阶梯治疗选择。念珠菌血症的疗程为抗真菌治疗首次血培养阴性后 14 d (B1)。

推荐意见 10:伏立康唑、L-AmB 为重症肝病合并 IPA 的一线用药。使用伏立康唑时应进行血药浓度监测指导剂量调整(A1)。如无条件,可采用伏立康唑负荷剂量减半 200 mg 每 12 h 1 次、维持剂量 100 mg 1 次/d 的治疗方案(B2)。通常治疗疗程 12 周,至少应用至临床和影像学改变恢复正常,曲霉微生物学检查阴性(B2)。

推荐意见 11:棘白菌素或联合用药方案可用于重症肝病合并 IPA 的挽救治疗(A1)。

推荐意见 12:SMZco 是肺孢子菌肺炎的首选治疗药物,联合卡泊芬净可能获得更好疗效(B1)。L-AmB 是毛霉菌病、组织胞浆菌病、球孢子菌病以及隐球菌性脑膜炎的首选治疗药物(B1)。

七、预后及预防

重症肝病合并真菌感染预后差,病死率高。据相关文献报道,感染念珠菌的患者病死率为 30% ~ 40%,而感染曲霉菌患者病死率高达 50% ~ 100%。重症肝病合并浅部真菌感染、侵袭性念珠菌感染、侵袭性曲霉感染患者的病死率依次增高^[67-68]。近期对于 ACLF 合并临床诊断 IPA 患者的回顾性研究结果表明,合并有 IPA 的 ACLF 患者 28 d 呼吸衰竭相关病死率以及全因死亡率均显著高于无 IPA 者(17.1% 与 0.3%、33.6% 与 15.7%);在采用倾向评分匹配后,伴有 IPA 肺损伤[氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\geq 400 \text{ mmHg}$]者 28 d 全因死亡率和 IPA 相关病死率均高于无肺损伤患者(66.5% 与 24.2%、45.8% 与 8.1%)^[55]。

肝衰竭合并 IFI 患者预后影响因素主要包括两个方面:一是患者本身的肝功能状态(Child-Pugh 评分)和并发症数量;二是真菌感染的控制情况。具体影响因素可能包括抗真菌治疗疗效、Child-Pugh 评分、年龄 ≥ 65 岁、肝性脑病并发症、TBil 及国际标准化比率水平等^[69]。

重症肝病患者肝功能受到严重损害,常伴有并发症或其他脏器功能损害,而大多抗真菌药物据报道存在显著或潜在的肝损害不良反应。目前,无证据显示预防性抗真菌治疗能让重症肝病患者获益。临床观察表明给予2%~5%碳酸氢钠漱口,4次/d,可碱化口咽部环境,有效减少重症患者口腔念珠菌感染发生率^[70-71],进而起到预防侵袭性念珠菌病的目的。

推荐意见 13:重症肝病合并IFI患者近期病死率显著增加,其中以侵袭性曲霉感染预后最差,影响预后因素包括年龄、患者肝功能状态、抗真菌治疗疗效等(B2)。

推荐意见 14:不推荐重症肝病患者给予常规预防性抗真菌药物治疗(A1)。对于极高危人群加强口腔卫生护理,2%~5%碳酸氢钠漱口4次/d,能有效减少口咽部念珠菌感染,进而降低IFI发生的风险(C2)。

八、肝移植术后患者IFI的危险因素和预防

肝移植患者围手术期发生真菌感染的风险较高。美国报道肝移植受者发生侵袭性念珠菌病最高(41.1%),最常见的感染部位是血液(44.0%),其次是腹腔(14.0%);常见的菌种为白念珠菌(46.3%),其次为光滑念珠菌(24.4%)和近平滑念珠菌(8.1%)^[72]。近年来肝移植患者采用抗真菌药物预防,受体IFI发生率总体降至4%~8%^[1, 73-74]。因此,对于存在危险因素的肝移植术后患者应积极抗真菌药物预防治疗。肝移植受者合并侵袭性念珠菌感染的危险因素包括再移植、再手术、需要血液透析的肾衰竭、输注 ≥ 40 单位的细胞血液制品、胆总管空肠吻合术、围手术期念珠菌定植、MELD评分 ≥ 30 、胆道漏等^[73, 75]。由于氟康唑费用低,能口服给药并持续有效,应作为侵袭性念珠菌感染的预防首选用药^[76]。结合各类抗真菌药物的特点,唑类或棘白菌素类L-AmB在肝移植患者IFI的预防中更受临床欢迎。预防用药疗程以2~4周为宜^[77]。如果患者存在侵袭性曲霉感染的高危因素,如再次移植(第2次或第3次肝移植),移植时或移植后7d内进行肾脏替代治疗(血液透析或连续静脉透析),包括剖腹探查等腹腔内以及胸腔内的再次手术,应给予靶向抗曲霉药物预防治疗。标准剂量的阿尼芬净、米卡芬净或卡泊芬净,或伏立康唑被推荐用于肝移植受者侵袭性曲霉病的靶向预防。也可考虑使用3~5 mg/kg剂量的L-AmB。靶向预防疗程需持续14~21 d^[78]。

抗真菌药物选择应充分考虑用药的安全性、药物之间的相互作用及特殊情况下药物剂量的调整。由于抗真菌药物与免疫抑制剂同时使用会导致二者的血药浓度发生变化,因此,肝移植患者需进行血药浓度监测,并据此对药物剂量进行调整^[79-81]。如伏立康唑禁忌与西罗莫司的联合用药。使用泊沙康唑时他克莫司和环孢素A的剂量应分别减少60%~75%和14%~29%^[80]。卡泊芬净可使他克莫司的浓度降低20%,却使西罗莫司浓度增加20%^[81],临床合并用药时需进行相应调整。

推荐意见 15:肝移植术后患者合并IFI风险较高,念珠菌性血流感染最常见(A1)。

推荐意见 16:肝移植术后患者有高危因素时给予抗真

菌药物预防治疗可降低IFI发生的风险(A1)。氟康唑是预防肝移植患者侵袭性念珠菌感染的首选用药(A2),唑类或棘白菌素类药物较L-AmB更具临床优势(A1)。存在曲霉感染风险的肝移植术后患者应进行靶向抗真菌药物预防治疗,推荐标准剂量的卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净,或伏立康唑,疗程14~21 d(A1)。

推荐意见 17:肝移植术后抗真菌预防用药应充分考虑抗真菌药物与抗排斥免疫抑制剂药物间的相互作用,同时进行抗真菌药物与免疫抑制剂药物浓度监测,合理调节药物剂量(A1)。

九、需要进一步研究的问题

1. 开展多中心前瞻性临床设计研究,规范重症肝病患者抗真菌药物治疗时机、安全有效的抗真菌治疗方案及疗程;
2. 开发早期诊断技术和方法;
3. 寻找重症肝病合并IFI精准预后预测及治疗监测的指标;
4. 研发新型不良反应小、治疗效果佳的抗真菌和免疫治疗药物,进一步提高重症肝病合并IFI的防治水平。

执笔专家:

苏海滨 胡瑾华 李丽 陈煜 韩涛
曲芬 朱利平 陈金军 刘振文 林炳亮
郑欢伟 刘丽萍 刘晓燕

共识专家组成员(按姓氏笔画排名):

丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)
王丽(吉林大学基础医学院病原生物学系)
王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)
王福生(解放军总医院第五医学中心感染病医学部)
王磊(山东大学第二医院感染科)
牛俊奇(吉林大学第一医院肝胆胰内科)
毛青(陆军军医大学感染科)
宁琴(华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科)
卢实春(解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部)
邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病科)
曲芬(航空总医院检验科)
朱利平(复旦大学附属华山医院感染科)
任红(重庆医科大学附属第二医院感染病科)
庄辉(北京大学医学部病原生物学系)
刘丽萍(解放军总医院医疗保障中心药剂科)
刘振文(解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
刘晓燕(解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
江建宁(广西医科大学第一附属医院感染病科)
苏海滨(解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
李丽(首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心)
李海(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)
杨永平(解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
张大志(重庆医科大学附属第二医院感染病科)



张霖云 (山西医科大学第一医院感染病科)
 陈成伟 (《肝脏》杂志)
 陈国凤 (解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
 陈明泉 (复旦大学附属华山医院急诊科)
 陈金军 (南方医科大学南方医院肝病中心)
 陈煜 (首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心)
 陈韬 (华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科)
 林炳亮 (中山大学附属第三医院感染科)
 林爱清 (包头医学院第二附属医院感染疾病科)
 尚佳 (河南省人民医院感染科)
 罗新华 (贵州省人民医院感染科)
 周新民 (空军军医大学西京医院消化内科)
 郑欢伟 (河北石家庄中医院)
 孟庆华 (首都医科大学附属北京佑安医院肝病内科)
 孟繁平 (解放军总医院第五医学中心感染病医学部)
 赵彩彦 (河北医科大学第三医院感染科)
 胡中杰 (首都医科大学附属北京佑安医院)
 胡瑾华 (解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
 南月敏 (河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)
 段钟平 (首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心)
 饶慧瑛 (北京大学人民医院)
 贾继东 (首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)
 徐小元 (北京大学第一医院感染科)
 高沿航 (吉林大学第一医院感染病中心)
 黄缘 (清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰内科)
 韩涛 (南开大学人民医院)
 游绍莉 (解放军总医院第五医学中心肝病医学部)
 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)
 蔡大川 (重庆医科大学附属第二医院感染病科)
 魏来 (清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ferrarese A, Cattelan A, Cillo U, et al. Invasive fungal infection before and after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(47): 7485-7496. DOI: 10.3748/wjg.v26.i47.7485.
- [2] Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*[J]. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146: w14281. DOI: 10.4414/sm.w.2016.14281.
- [3] Bajaj JS, Reddy RK, Tandon P, et al. Prediction of fungal infection development and their impact on survival using the NACSELD cohort[J]. *Am J gastroenterol*, 2018, 113(4): 556-563. DOI: 10.1038/ajg.2017.471.
- [4] Verma N, Singh S, Taneja S, et al. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections[J]. *Liver int*, 2019, 39(3): 503-513. DOI: 10.1111/liv.13981.
- [5] 王宇, 许祥, 童晶晶, 等. 肝衰竭患者并发真菌感染病原学及影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(14): 2105-2109. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-192694.
- [6] Fernández J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal

infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1870-1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.

- [7] Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1368-1380, e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.005.
- [8] Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(5): 546, e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.001.
- [9] Fiore M, Leone S. Spontaneous fungal peritonitis: epidemiology, current evidence and future prospective[J]. *World J gastroenterol*, 2016, 22(34): 7742-7747. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7742.
- [10] 官嫚, 李筠. 乙型肝炎肝硬化合并新型隐球菌性脑膜炎 18 例误诊分析[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(1): 62-63. DOI: CNKI: SUN: LCFC.0.2010-01-028.
- [11] 高楠, 许春舫, 陈卫昌. 肝硬化合并新型隐球菌脑膜炎一例[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(11): 787. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1432.2006.11.031.
- [12] 苏海滨, 王慧芬, 李晨, 等. 肝衰竭并发多系统侵袭性真菌感染临床分析[J]. *传染病信息*, 2010, 23(2): 95-97. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2010.02.010.
- [13] 刘俊杰, 焦秋红. 96 例肝衰竭合并真菌感染耐药性分析[J]. *肝脏*, 2013, 18(11): 793-794. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2013.11.023.
- [14] Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(4): 509-518. DOI: 10.1007/s00134-017-4717-0.
- [15] Tariq T, Irfan FB, Farishta M, et al. Spontaneous fungal peritonitis: micro-organisms, management and mortality in liver cirrhosis-A systematic review[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(7): 596-606. DOI: 10.4254/wjh.v11.i7.596.
- [16] Lahmer T, Brandl A, Rasch S, et al. Prevalence and outcome of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an observational study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11919. DOI: 10.1038/s41598-019-48183-4.
- [17] 苏海滨, 王慧芬, 闫涛, 等. 肝衰竭合并曲霉感染的临床特征分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(7): 520-522. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-3418.2010.07.012.
- [18] Hadfield NJ, Selvendran S, Johnston MP. Fatal pneumocystis jirovecii pneumonia in a non-immunocompromised patient with alcohol-related liver cirrhosis[J]. *Scot Med J*, 2019, 64(4): 148-153. DOI: 10.1177/0036933019872629.
- [19] Matsubara VH, Bandara HM, Mayer MP, et al. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(9): 1143-1153. DOI: 10.1093/cid/ciw038.
- [20] Ling Z, Liu X, Cheng Y, et al. Blood microbiota as a potential noninvasive diagnostic biomarker for liver fibrosis in severely obese patients: choose carefully[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1775-1776. DOI: 10.1002/hep.28987.
- [21] Otero Sanchez L, Karakike E, Njimi H, et al. Clinical course and risk factors for infection in severe forms of alcohol-associated liver disease[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2714-2724. DOI: 10.1002/hep.31984.
- [22] Bartoletti M, Rinaldi M, Pasquini Z, et al. Risk factors for

- candidaemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control-control study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2): 276-282. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.030.
- [23] Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(9): 1225-1238. DOI: 10.1007/s00134-017-4731-2.
- [24] Gustot T, Fernandez J, Szabo G, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1031-1050. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.013.
- [25] 王翠萍, 邵汇琳, 王澎, 等. 组织病理学诊断的肺真菌病 187 例菌种分布的回顾性分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(1): 28-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200314-00332.
- [26] Li Z, Li Y, Chen Y, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. *Emerg microbes infect*, 2021, 10(1): 450-460. DOI: 10.1080/22221751.2021.1894902.
- [27] Chen LY, Kuo SC, Wu HS, et al. Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different candida species[J]. *J Microb Immuno infect*, 2013, 46(6): 463-468. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.001.
- [28] Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, et al. Candida pneumonia in intensive care unit?[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1(1): ofu026. DOI: 10.1093/ofid/ofu026.
- [29] Chen J, Yang Q, Huang J, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis and hospital mortality in acute-on-chronic liver failure patients: a retrospective-cohort study[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12): 1625-1631. DOI: 10.7150/ijms.6824.
- [30] 王宇, 胡瑾华. 肝衰竭合并真菌感染发病特点及预后影响因素 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.041.
- [31] 范文瀚, 罗怡平, 廖威, 等. 肝衰竭合并真菌感染的易感因素及临床特点 [J]. *肝脏*, 2020, 25(4): 438-440. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2020.04.035.
- [32] Zhang X, Yang M, Hu J, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis in patients with liver failure: clinical presentation, risk factors, and outcomes[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(2): 819-827. DOI: 10.1177/0300060517729907.
- [33] 乔锦昌. 卡氏肺孢子虫病一例误诊报告 [J]. *临床误诊误治*, 2005, 18(4): 240-241. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2005.04.009.
- [34] Hassan EA, Abd El-Rehim AS, Hassany SM, et al. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 23: 69-74. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.014.
- [35] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 Suppl 3: 5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.
- [36] 王庚, 赵天赐, 张小江, 等. 外周血涂片检出马尔尼菲蓝状菌 2 例 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(1): 75-76. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2019.01.20.
- [37] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
- [38] Li B, He Q, Rui Y, et al. Rapid detection for infected ascites in cirrhosis using metagenome next-generation sequencing: a case series[J]. *Liver Int*, 2022, 42(1): 173-179. DOI: 10.1111/liv.15083.
- [39] Carbonnelle E, Mesquita C, Bille E, et al. MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(1): 104-109. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.06.017.
- [40] Galar A, Yuste JR, Espinosa M, et al. Clinical and economic impact of rapid reporting of bacterial identification and antimicrobial susceptibility results of the most frequently processed specimen types[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2445-2452. DOI: 10.1007/s10096-012-1588-8.
- [41] Boch T, Reinwald M, Spiess B, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study[J]. *J Crit Care*, 2018, 47: 198-203. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.07.001.
- [42] Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher MV. Updates in laboratory diagnostics for invasive fungal infections[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(6): e01487-19. DOI: 10.1128/JCM.01487-19.
- [43] Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2153-2161. DOI: 10.1128/JCM.00345-17.
- [44] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(1): 29-43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.01.005.
- [45] 刘正印, 朱利平, 吕晓菊, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(4): 193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.04.001.
- [46] Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(8): 1042-1051. DOI: 10.1086/597395.
- [47] Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among Candida species[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6): 514-522. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000215.
- [48] Martial LC, Brüggemann RJ, Schouten JA, et al. Dose reduction of caspofungin in intensive care unit patients with child pugh B will result in suboptimal exposure[J]. *Clin pharmacokinet*, 2016, 55(6): 723-733. DOI: 10.1007/s40262-015-0347-2.
- [49] Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 Suppl 7: 1-8. DOI: 10.1111/1469-0691.12037.
- [50] Desai A, Schmitt-Hoffmann AH, Mujais S, et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole in subjects with mild or moderate hepatic impairment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5): 3025-3031. DOI: 10.1128/AAC.02942-15.
- [51] Chatelon J, Cortegiani A, Hammad E, et al. Choosing the right antifungal agent in ICU patients[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(12): 3308-3320. DOI: 10.1007/s12325-019-01115-0.
- [52] Keane S, Geoghegan P, Povoja P, et al. Systematic review on the



- first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(11): 839-847. DOI: 10.1080/14787210.2018.1528872.
- [53] Wang T, Yan M, Tang D, et al. Using child-pugh class to optimize voriconazole dosage regimens and improve safety in patients with liver cirrhosis: insights from a population pharmacokinetic model-based analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(2): 172-183. DOI: 10.1002/phar.2474.
- [54] Tang D, Yan M, Song BL, et al. Population pharmacokinetics, safety and dosing optimization of voriconazole in patients with liver dysfunction: a prospective observational study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1890-1902. DOI: 10.1111/bcp.14578.
- [55] Chen D, Qian Z, Su H, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute-on-chronic liver failure patients: short-term outcomes and antifungal options[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2525-2538. DOI: 10.1007/s40121-021-00524-5.
- [56] Gao J, Zhang Q, Wu Y, et al. Improving survival of acute-on-chronic liver failure patients complicated with invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 876. DOI: 10.1038/s41598-018-19320-2.
- [57] Solís-Muñoz P, López JC, Bernal W, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction[J]. *J Infect*, 2013, 66(1): 80-86. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.09.011.
- [58] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018; 24 Suppl 1: e1-38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [59] Slavin MA, Thursky KA. Isavuconazole: a role for the newest broad-spectrum triazole[J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 726-728. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01218-0.
- [60] Mu XD, Que CL, He B, et al. Caspofungin in salvage treatment of severe pneumocystis pneumonia: case report and literature review[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(8): 996-999.
- [61] 夏小学, 朱彪, 程进, 等. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎临床探讨[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(4): 412-425. DOI: CNKI: SUN: ZGWS.0.2013-04-012.
- [62] Romani L, Bistoni F, Gaziano R, et al. Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling[J]. *Blood*, 2004, 103(11): 4232-4239. DOI: 10.1182/blood-2003-11-4036.
- [63] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [64] Salgueiro LR, Cavaleiro C, Pinto E, et al. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *origanum virens* on candida species[J]. *Planta Med*, 2003, 69(9): 871-874. DOI: 10.1055/s-2003-43203.
- [65] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society Of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [66] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(1): 18-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [67] 林芳, 王慧芬, 苏海滨, 等. 不同真菌感染对肝衰竭患者病情及预后的影响[J]. *实用肝病杂志*, 2009, 12(1): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2009.01.012.
- [68] Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, et al. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(2): 259-264. DOI: 10.1007/s10096-013-1953-2.
- [69] 王宇, 许祥, 童晶晶, 等. 肝衰竭合并真菌感染患者预后及评分系统分析[J]. *中华肝病杂志*, 2020, 28(2): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.014.
- [70] 曾晓燕, 周维, 张波. 碳酸氢钠液含漱预防放疗患者口腔真菌感染的效果研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(17): 4025-4027. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-142323.
- [71] 胡玲, 汪文洋. 碳酸氢钠溶液漱口可减少肝衰竭患者真菌感染[J]. *肝脏*, 2017, 22(10): 969-970. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2017.10.034.
- [72] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(6): 921-931. DOI: 10.1111/tid.12613.
- [73] Lum L, Lee A, Vu M, et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal disease in liver transplant recipients in a tertiary transplant center[J]. *Transpl Infect Dis*, 2020, 22(6): e13361. DOI: 10.1111/tid.13361.
- [74] Kang WH, Song GW, Lee SG, et al. A multicenter, randomized, open-label study to compare micafungin with fluconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in living-donor liver transplant recipients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(4): 832-840. DOI: 10.1007/s11605-019-04241-w.
- [75] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1385-1396. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.010.
- [76] Huprikar S. Revisiting antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(12): 2683-2684. DOI: 10.1111/ajt.12989.
- [77] Aslam S, Rotstein C. *Candida* infections in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13623. DOI: 10.1111/ctr.13623.
- [78] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544.
- [79] Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(Suppl 4): S260-274. DOI: 10.1093/cid/ciz076.
- [80] Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of oral posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(6): 825-834. DOI: 10.1592/phco.27.6.825.
- [81] Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections[J]. *Transpl Infect Dis*, 2002, 4(1): 25-30. DOI: 10.1034/j.1399-3062.2002.01004.x.

(收稿日期: 2022-01-30)

(本文编辑: 朱红梅)

