

《重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识》 解读

胡瑾华

解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039

通信作者: 胡瑾华, Email: 13910020608@163.com

【摘要】《重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识》自发表以来, 受到各方关注, 现就其制定背景、重点难点内容及问题进行解读, 以期更好地在临床实践中发挥指导作用, 为广大医务人员在重症肝病合并侵袭性真菌感染患者的诊治中提供参考。

【关键词】 侵袭性真菌感染; 重症肝病; 诊断; 治疗; 共识; 合并感染

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220506-00096

Interpretation of “consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease”

Hu Jinhua

Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Hu Jinhua, Email: 13910020608@163.com

【Abstract】 Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease has been attracting attention from all sides since its publication. Now the background of the consensus formulation, the key points and difficult contents of the consensus are interpreted, in order to better play a guiding role in clinical practice, and bring clinical benefits to the majority of medical staff in the diagnosis and treatment of severe liver disease patients with invasive fungal infection.

【Key words】 Invasive fungal infections; Severe liver disease; Diagnosis; Treatment; Consensus; Co-infection

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220506-00096

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 的诊治是临床各学科普遍遇到的难题。重症肝病患者机体免疫功能严重受损, 常见合并各种感染, 其中 IFI 日益严重, 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, 临床诊治更为棘手。基于此, 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, 根据重症肝病合并 IFI 患者的特点, 形成《重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识》(以下简称《共识》)。《共识》注重解决临床实际问题, 围绕重症肝病特殊患者, 界定高危、极高危人群, 规范真菌名称, 简化诊断模式以提升临床可操作性, 特别对治疗用药选择、方案推荐等重点难点问题, 经过肝病、感染病、临床检

验、微生物学和肝移植等专家广泛深入询证及讨论, 总结推荐意见共 17 条。本文基于《共识》中的关键内容, 对相关问题进行解读, 力求为医务人员临床实践提供参照和指导。

一、流行病学及真菌特点

据相关文献报道, 重症肝病患者真菌感染呈增高趋势^[1], 且多为院内感染^[2-4]。重症肝病合并 IFI 最常见的致病真菌有念珠菌属和曲霉属^[5]。白念珠菌是肠道、血流、腹腔和泌尿道等的主要致病菌, 占念珠菌属 50% 以上, 但非白念珠菌的感染比例有逐渐增高趋势^[6]。真菌血流感染患者发生脓毒症休克比例高达 34.9%^[6]。IFI 在重症肝病患者中最常见的感染部位是肺部, 占 37%~56%, 曲霉属是肺部 IFI 的

主要致病菌,其中烟曲霉最常见,其次为黄曲霉和黑曲霉,焦曲霉和土曲霉较少见^[5,7]。

《共识》呈现了常见真菌类别、菌属、菌种及其关系,规范了常用真菌的正确名称,如“白念珠菌”常被误写为“白色念珠菌”,“曲霉”不应被误称“曲霉菌”。表 1 中列出常见真菌对抗真菌药物天然耐药情况:如除霉菌外,可柔念珠菌也对氟康唑天然耐药,隐球菌和组织胞浆菌对卡泊芬净、米卡芬净天然耐药,毛霉菌对目前临床常用抗真菌药如棘白菌素类、唑类均天然耐药。《共识》提示临床工作中在怀疑上述真菌感染时应注意抗真菌药的选择,同时提醒对常规抗细菌、抗真菌治疗效果差,疾病仍在进展的重危患者应考虑耐药细菌、真菌感染存在的可能。

二、高危人群的界定

《共识》定义的重症肝病患者主要包括各种原因导致的失代偿期肝硬化和肝衰竭,这部分患者普遍存在免疫功能严重受损,并伴有肠道屏障受损等症状,肠道微生物极易经肠壁进入门静脉。由于重症肝病患者肝脏单核巨噬细胞系统遭受严重破坏,

清除微生物能力下降,包括真菌在内的各种感染风险显著增加^[8-9]。《共识》充分讨论了相关机制,并将重症肝病患者界定为 IFI 发生的高危人群,这是该《共识》主要的亮点之一,使得重症肝病合并 IFI 临床诊断进一步简化,便于临床操作。此外,《共识》对重症肝病 IFI 易感性进行了人群分层,大量的临床研究显示这些患者病情危重,常合并糖尿病、急性肾损伤等基础疾病,甚至伴有营养不良或多个脏器功能衰竭,需要入住 ICU,疾病治疗方案包括使用糖皮质激素、放置中心静脉导管、全胃肠外营养、使用广谱抗菌药物、肾功能不全接受肾替代治疗等,这些方案增加了重症肝病发生 IFI 的风险^[10-12]。因此,《共识》将重症肝病合并以下情况之一定义为极高危人群:(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、免疫抑制剂、广谱抗菌药物;(3)入住重症监护病房;(4)接受侵入性诊疗操作。以上定义对于重症肝病 IFI 的临床诊断治疗指导更为清晰,同时对重症肝病是否进行真菌感染预防及相关治疗的临床研究指明了方向。

表 1 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	天然耐药抗菌药物
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		
		两性霉素 B		
	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,呈 45°锐角
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		
	组织胞浆菌属	组织胞浆菌		氟康唑、卡泊芬净、米卡芬净

三、临床表现

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从而延误早期诊断。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,伴发热或其他感染症状、体征,规范抗细菌治疗无效的患者,要高度警惕 IFI。

从感染部位分析,重症肝病合并 IFI 多见于肺部感染,其中以侵袭性肺曲霉病(IPA)最常见,还可见肺隐球菌病、肺毛霉病、肺孢子菌病等^[13-14]。IPA 患者常存在发热、咳嗽、咳黏痰或痰中带血等症状,但无法通过常规 X 线被发现。临床诊断 IPA 的重要参考依据是胸部 CT 的影像学特征表现,如伴或不伴晕征的结节病灶(>1 cm)或楔形坏死病灶、空气新月征和空洞等。因此,《共识》推荐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。

念珠菌血症是侵袭性念珠菌感染最常见的临床表现。除了典型菌血症临床表现,全身症状呈进行性加重,念珠菌血症多表现为肝功能持续恶化、黄疸加深,该病感染性休克发生比例高,严重影响预后,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^[5]。因此临床应高度重视导管相关性血流念珠菌血症的判别和诊治,有静脉导管的重症肝病患者出现发热或疾病进展应常规监测筛查真菌感染。目前腹腔真菌感染日益受到重视,这部分患者常合并细菌感染,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^[15]。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。

《共识》还关注其他少见的真菌感染,如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,偶见其他真菌全身播散性感染累及中枢神经系统,影像学检查可见颅内局灶性病变,MRI 或 CT 显示脑膜强化;其他如播散性念珠菌病,可见肝和脾牛眼征,眼科检查提示进展性视网膜渗出,脑脊液真菌微生物学检查可帮助其确诊^[16]。

四、临床诊断及其相关方法

1. 临床诊断

IFI 临床诊断比较复杂,《共识》参考其他指南^[16-18],依据真菌微生物学检查证据、宿主因素、临床特征,将重症肝病合并 IFI 诊断分为 3 个层次:确诊、临床诊断和拟诊。确诊指重症肝病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,同时存在可作为确诊 IFI 的真菌微生物学检查证据。临床诊断指重症肝病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 1 项可作为临床诊断 IFI 的真菌微生物学检查证据。拟诊指重症肝病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。

《共识》力求在诊断方法描述上更加具体,诊断环节简化,提升临床可操作性。首先,《共识》界定了重症肝病患者为 IFI 高危人群,将诊断环节中宿主因素进行了简化;其次,《共识》将真菌微生物学相关检查方法(镜检、组织病理、分子检测和培养等)、样本采样要求及其检查结果的诊断价值(是否符合确诊或临床诊断)等进行了详细的表述,并通过表格列举呈现,有助于临床医师进行 IFI 诊断。总之,总体诊断原则即在正常无菌部位或感染灶,通过无菌技术获取的样本真菌微生物学阳性,具有真菌感染确诊依据(表 2),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 3)。临床上应对 IFI 患者反复多次留取样本行真菌涂片和培养等相关检查。

2. 诊断方法

对于真菌抗原检测,目前临床广泛应用的主要包括 1,3-β-D-葡聚糖试验(G 试验)、曲霉半乳甘露聚糖试验(GM 试验)、隐球菌荚膜多糖抗原检测^[19]。

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,重症肝病患者治疗中经常采用血液透析、人血白蛋白、脂肪乳、凝血因子、抗菌药物(如哌拉西林/他唑巴坦钠)等措施易导致假阳性结果。因此,G 试验、GM 试验阳性需结合临床进行综合判断,但支气管镜肺泡灌洗液真菌微生物学检查、GM 试验有助于肺部 IFI 的诊断。

表 2 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、鼻窦或乳突窦腔样本和尿液)通过无菌技术获得样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样本中培养出酵母菌;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	血流等感染部位的样本培养真菌阳性	不适用

表 3 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

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样本、鼻窦吸取物涂片发现真菌成分或培养提示霉菌
曲霉	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.对于非无菌样本,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样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;呼吸道样本实时荧光定量 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

血液、脑脊液隐球菌荚膜多糖体抗原检测是目前唯一可以作为确诊依据的抗原检测。隐球菌荚膜多糖体抗原检测早年采用乳胶凝集试验,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敏感度,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,如今胶体金免疫层析法已基本替代乳胶凝集试验。

五、重症肝病 IFI 的治疗

1. 抗真菌治疗时机

对应拟诊、临床诊断及确诊患者,重症肝病合并 IFI 的治疗分为经验性治疗、抢先治疗及目标治疗。危重症患者合并 IFI 的临床研究结果显示,抗真菌经验性治疗与抢先治疗比较对于患者预后无明显影响^[20],重症肝病目前虽无相关研究数据,但与经验性治疗相比,抢先治疗可减少不必要或不恰当的抗真菌药物应用及其引起的肝毒性。因此,重症肝病合并 IFI 患者,应根据临床诊断进行抢先治疗。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。目标治疗应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. 重症肝病合并常见 IFI 抗真菌治疗

(1)侵袭性念珠菌感染:重症肝病合并侵袭性念珠菌感染推荐棘白菌素为一线治疗药物。棘白菌素总耐药率很低^[21],而且相关研究显示棘白菌素(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)在肝功能不全者体内的药代动力学无明显变化,其中卡泊芬净在伴有中度肝损伤的患者中降低维持剂量被观察到可能导致有效血药浓度下降^[22-24]。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。氟康唑可以作为重症肝病合并 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。

(2)侵袭性曲霉感染:目前国际多个指南^[18,25]推荐的侵袭性曲霉感染首选治疗药物仍然是伏立康

唑。一项纳入 15 家医院的慢加急性肝衰竭(ACLF)合并 IPA 患者回顾性队列研究发现,接受以伏立康唑为基础的治疗方案的患者预后优于无伏立康唑组,表明伏立康唑治疗重症肝病合并 IPA 仍具有重要意义^[25]。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、1.86 和 0.93 L/h^[26]。因此,对于重症肝病患者,应调整伏立康唑用药剂量,并进行药物浓度监测,密切监测药物不良反应。有研究对 120 例肝硬化患者的 219 个血清谷浓度 (C_{min})、11 例非肝硬化患者的 83 个血浆浓度进行检测并通过模型模拟优化伏立康唑给药方案,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^[27-28]。另外 2 项研究支持伏立康唑优化给药方案[负荷剂量,200 mg,每 12 小时 1 次(2 次/d);维持剂量,100 mg,1 次/d]可使慢加急性肝衰竭患者达到理想的血清药物谷浓度(1~5 μg/mL)^[26,29]。为确保治疗安全性和有效性,《共识》推荐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,如无条件,可采用伏立康唑负荷剂量减半至 200 mg,每 12 小时 1 次(2 次/d),维持剂量减量至 100 mg,1 次/d 的治疗方案治疗重症肝病合并 IPA,通常治疗疗程 12 周,或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。

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还推荐艾沙康唑、两性霉素 B 脂质体(L-AmB)为治疗 IPA 的一线用药^[25],鉴于艾沙康唑即将在国内上市,该药对于重症肝病合并 IPA 治疗方案及疗效需进一步研究,最新的药代动力学研究资料表明艾沙康唑清除率在严重肝损伤患者中降低近 60%^[30],因此对于严重肝损伤的患者,建议减少 50% 的剂量。L-AmB 在重症肝病患者中的疗效及安全性需进一步的临床研究数据支持。

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性缺乏研究报道。

(3)免疫调节治疗:高效价免疫球蛋白可提高患者免疫力,作用相对安全,临床应用可提高抗真菌疗效。动物实验研究显示胸腺肽 α1 能激活辅助性 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病^[31]。一项大型多中心随机对照研究(ETASS)提示胸腺肽 α1,1.6 mg 皮下注射每 12 小时 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^[32],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。当前处于临床试验治疗侵袭性真菌病研究阶段的免疫疗法包括过继性 T 淋巴细胞疗法、嵌合抗原受体 T 细胞疗法、粒细胞输注、树突细胞疗法、自然杀伤细胞疗法、细胞因子疗法、IFN、TNF 和集落刺激因子等。

总之,重症肝病患者抗真菌治疗药物的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,治疗方案详见表 4。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的依据。

六、预后及预防

重症肝病合并真菌感染患者预后差,病死率高,其中侵袭性曲霉感染预后最差,病死率高达 50%~100%,影响预后因素包括年龄、肝功能状态、抗真菌治疗效果等^[33]。

《共识》不推荐重症肝病患者给予常规预防性抗真菌药物治疗,因为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。对于极高危人群应加强口腔卫生护理(2%~5%碳酸氢钠漱口 4 次/d),可碱化口咽部环境,有效减少口咽部念珠菌感染,进而减少 IFI 发生的风险^[34-35]。

七、问题与挑战

实现重症肝病合并 IFI 早期诊断、早期预警、预后预测是亟待解决的临床问题,随着新的抗真菌药物不断涌现,临床急切需求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,可以提供高等级循证医学依据,实现 IFI 诊治新突破。

表 4 常见重症肝病合并侵袭性真菌感染的治疗药物选择

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 小时 1 次,1 d;维持剂量:2 mg/kg,每 12 小时 1 次。重症肝病建议行血药浓度监测调整剂量,维持血药谷浓度 1~5 μg/mL。无条件可采用负荷剂量:200 mg,每 12 小时 1 次,1 d;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 小时 1 次;维持剂量:100 g,每 24 小时 1 次	棘白菌素:使用方法同侵袭性念珠菌病 泊沙康唑:首次:200 mg,每 6 小时 1 次;病情稳定后:400 mg,口服,每 12 小时 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 小时 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		球孢子菌病在病情显著改善后可改为氟康唑

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

利益冲突 作者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] 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.

[3] 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.

[4] 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.e1-546.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.001.

[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/en.ni.2020-192694.

[6] Bassetti M, Peghin M, Camelutti 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.
- [15] 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.
- [16] 中华医学会感染病学分会. 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 金燕琪, 章益民. 非培养检测方法在终末期肝病合并侵袭性真菌感染诊断中的应用[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(4): 276-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210406-00066.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-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-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Huang H, Xie H, Chaphekar N, et al. A physiologically based pharmacokinetic analysis to predict the pharmacokinetics of intravenous isavuconazole in patients with or without hepatic impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(5): e02032-20. DOI: 10.1128/AAC.02032-20.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.014.
- [34] 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.
- [35] 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.

(收稿日期: 2022-05-06)