

终末期肝病继发真菌感染的研究进展

余敏, 周智*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2024年1月1日; 录用日期: 2024年1月25日; 发布日期: 2024年2月2日

摘要

由于长期反复住院、免疫功能严重受损、过度使用广谱抗生素以及侵袭性操作增加等因素, 终末期肝病 (End-Stage Liver Disease, ESLD) 患者的真菌感染在临床上呈现出增长的趋势。但因其临床表现不典型, 早期诊断存在困难, 临床漏诊率较高, ESLD 一旦发生真菌感染往往预后较差。因此, 本文主要探讨近年来关于ESLD患者合并真菌感染的流行病学情况、易感因素、临床表现以及抗真菌药物使用等方面内容。

关键词

终末期肝病, 真菌感染, 易感因素, 预后

Research Progress on Fungal Infections in Patients with End-Stage Liver Disease

Min Yu, Zhi Zhou*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 1st, 2024; accepted: Jan. 25th, 2024; published: Feb. 2nd, 2024

Abstract

Invasive fungal infections are becoming more common in patients with end-stage liver disease (ESLD) due to prolonged hospital stay, impaired immune function, abuse of broad-spectrum antibiotics, and an increase in the number of invasive procedures. Given its atypical clinical manifestations and challenging early diagnosis, ESLD often carries a grim prognosis once secondary fungal infection occurs. Therefore, this paper primarily focuses on the recent epidemiology, risk factors, clinical presentations, and utilization of antifungal medications in ESLD patients with fungal infections.

*通讯作者。

Keywords

End-Stage Liver Disease, Fungal Infection, Risk Factors, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

终末期肝病(ESLD)是指晚期肝病,伴有门脉高压、腹水、肝性脑病、合成功能障碍、代谢能力受损等肝硬化及相关并发症的各种肝病[1]。此阶段包括慢加急性肝衰竭、失代偿性肝硬化、慢性肝衰竭、肝细胞癌等各种慢性肝病的最后阶段[2]。导致终末期肝病的原因包括[3] [4]:长期受乙肝或丙肝感染、饮酒导致肝损伤、自身免疫性肝损伤、豆状核变性等与遗传基因变异有关的疾病。晚期肝病患者的肝脏自身出现不同程度的萎缩、机能遭受严重破坏,导致补体和抗体缺乏、血清调理作用下降以及肝脏 Kupffer 细胞数量减少。另一方面这类患者因疾病本身反复住院,侵入性操作和治疗手段明显增多,比如人工肝血液净化、腹水浓缩回输、深静脉插管以及广谱抗菌药物、免疫抑制剂的使用等原因,导致菌群失调或真菌定值移位,从而引发真菌感染。由于 ESLD 继发真菌感染的临床表现无特异性,临床标本培养阳性率低,在临床诊断和治疗中容易被忽视,进而延误诊治,并可能导致 57.9%以上较高的致死率[5]。因此,了解晚期肝病的临床特点、真菌感染的高危因素以及诊断治疗的进展对于提高真菌感染的认识有重要的临床意义,更有利于改善临床预后。

2. 终末期肝病患者继发真菌感染的易感因素

2.1. 严重基础疾病、免疫功能受损

终末期肝病由于肝细胞的大规模死亡,导致机体合成补体减少、免疫球蛋白产生异常、中性粒细胞和单核细胞活性受损,从而使机体免疫力削弱。此外,肝脏和肠道之间通过胆道、门静脉和全身循环进行相互作用,称为肠-肝轴[6]。随着肝病的进展,肠道菌群的组成和功能发生了变化,可能导致肠道屏障破坏和真菌移位。最后,这类患者通常因营养不良和肌肉减少症而预先处于虚弱状态[7] [8],这些因素都为继发感染提供了条件。

MELD 评分源于对肝硬化患者进行研究和分析。最初, Mayo TIPS 模型使用了血清胆红素、血清肌酐、国际标准化比值(INR)以及患者肝病原因等四个变量来评估接受手术治疗患者的预后。随后, Kamath 等人验证了 MELD 评分在不同程度肝病严重性的患者中预测短期生存能力,并发现 MELD 评分是高度预测 3 个月内死亡风险的指标[9]。MELD 评分的开发是基于对不同地区和国家的肝病患者进行的研究,使用了客观和标准化的实验室检测指标[10]。因此能够被用于评估肝移植的器官分配、肝硬化患者疾病严重程度和预测生存率的医学指标,也可提示肝衰竭继发真菌感染可能[11] [12] [13]。与非感染者相比,真菌感染者的 MELD 评分和肝肾综合征的发生率明显提高[14]。相较于细菌,真菌体积更大,需要更大的肠道通透性以创造侵袭条件。而由 CHILD-C 评分较高的肝硬化引起的门静脉高压可增加肠黏膜通透性,导致肠道病原菌易位并引发全身感染[15] [16]。此外, APACHE-II 评分、SOFA 和 Charlson 评分也与侵袭性真菌感染发病率和死亡率相关[17] [18] [19] [20]。

2.2. 治疗因素

2.2.1. 入侵操作因素

由于终末期肝病患者病情危急, 治疗过程中常需进行腹腔穿刺、深静脉置管、经外周置入中心静脉导管、人工肝血浆置换、胃镜下操作等侵入性治疗。这些侵入性操作可直接破坏机体的防御屏障, 便于真菌侵入。

2.2.2. 住院时间因素分析

随着病人住院时间的延长, 继发真菌感染的风险也会增加。一项研究[21]发现, 在一家医院, 住院时间不超过 40 天的肝衰竭病人感染率为 6.9%, 而 40 天以上的病人感染率则急剧增加到 17%。而且随着住院时间的延长, 真菌继续感染的几率也会越来越高[22]。这主要由于医院环境中存在各种复杂多样的继发感染危险因素, 并且对于晚期肝病患者来说, 住院时间越长代表其病情越严重, 并伴随相应并发症风险提高, 从而更易出现感染。

2.2.3. 广谱药物的使用因素

终末期肝病患者的病情反复, 频繁住院, 并发感染比例高, 耐药几率大。因此, 在临床治疗过程中通常选择高效、广谱抗生素作为首选药物。然而, 长期单一或联合使用抗菌药物不仅会杀灭致病菌, 还会对机体正常菌群产生抑制作用, 从而导致肠道菌群紊乱。这种失调可能促使某些真菌滋生, 并引发真菌感染并发症。例如: 抗生素常用于预防自发性细菌性腹膜炎, 但也可能刺激肠内真菌过度增殖, 造成自发性真菌性腹膜炎[23]。

2.2.4. 免疫抑制剂使用

糖皮质激素是一种免疫抑制剂, 主要用于治疗自身免疫性肝炎、药物性肝衰竭及肝移植术后等情况。在肝衰竭患者中使用糖皮质激素可减轻炎症反应并抑制肝细胞坏死速度, 从而减少肝脏的损害。然而, 使用激素可能会掩盖真实情况并延误最佳治疗时间, 还可能导致继发侵袭性曲霉菌感染, 引起病情恶化[24] [25]。虽然在肝衰竭患者使用激素仍然有许多争议, 但临床却相当比例的医生接受使用这种治疗方法。

此外, 研究[26]表明肠外消化道出血及营养也应视为可能造成侵袭性真菌感染的危险讯号。

3. 常见终末期肝病继发真菌感染类型及其临床特点

人类真菌感染可以由致病性和机会性真菌引发。真菌定植是指以孢子状态大量生长于人体与外界相通的部位, 并未造成任何破坏或导致局部组织出现症状[27]。当真菌的致病力增强、感染数量增加或机体免疫力下降时, 可能导致真菌定植转变为感染。

在健康人群中, 常见存在各种类型的真菌, 而主要导致侵袭性真菌感染的有念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、吉氏肺囊虫属、毛霉属(只有合草目)等[21]。当这些真菌侵入人体组织和血液并开始生长和扩散时, 会促进炎症反应导致组织损伤、器官功能障碍。

近年来, 终末期肝病患者继发真菌感染呈上升趋势[28] [29]。国内学者苏海滨和黄晶等人的调查显示, 慢性肝病患者继发真菌感染的预后较差[30] [31]。国外研究表明在肝硬化、肝衰竭患者中继发真菌感染的发生率约为 1% 至 15%, 机体真菌的植入率达到 23% [14] [32] [33]。此外, ESKD 合并真菌感染表现隐匿, 诊治相对困难, 其致死率高达 35.0%~82.4% [34]。因此, 针对终末期肝病患者继发真菌感染的高发、高死亡率等问题, 越来越受到重视。

3.1. ESKD 合并真菌感染的现状

国内黄炜等[35]在收治的 1892 例终末期肝病患者中, 有 102 例患者考虑感染侵袭性真菌, 感染率为

5.4%, 以肺部和腹腔感染为主, 其次是血流、中枢。国外有研究报告[36] [37]慢加急性肝衰竭病人继发真菌感染常见的部位以呼吸系统和肾脏为主。Bajaj 等人[26]报导肝硬化真菌感染最常见的部位是肾脏, 其次是呼吸道、皮肤或软组织。从这些研究中, 可得知 ESLD 继发真菌感染常见的部位有肺部、肾脏、腹部。

多项研究[5] [14] [23] [37] [38] [39] [40]表明, 侵袭性真菌病以侵袭性念珠菌病为主, 其次为侵袭性曲霉菌病, 国外的研究结果与国内所观察到的真菌类型及其占比基本相似。

3.2. ESLD 合并念珠菌感染

念珠菌广泛存在于自然界, 并可在正常人体皮肤、口腔、食管、肠道和阴道黏膜上寄生而不引发疾病。当机体免疫功能低下, 念珠菌可侵犯皮肤、黏膜及全身各组织器官。自发性真菌性腹膜炎多归因于念珠菌属, 其机制是由于上消化道出血引起的消化道菌群变化, 进而使超级定植真菌向腔外移位[41] [42]。但真菌具有全身性的传播倾向, 在免疫功能受损的病人中已被广泛认可[43], 如念珠菌感染经血液传播, 可致高病死率[44]。肝损害的急性或慢性患者属于真菌血症和自发性念珠菌性腹膜炎的危险人群。由念珠菌引起的真菌血症, 占有侵袭型念珠菌感染病例的 70% [17], 是该人群中侵袭性念珠菌感染最常见的表现之一。FERNÁNDEZ 等人[19]评估了 642 个没有其他器官功能衰竭的患者, 或仅有急性失代偿的患者, 并发现慢加急性肝衰竭患者更容易感染侵袭型念珠菌。

3.3. ESLD 合并曲霉菌感染

曲霉是一种广泛存在于环境中的霉菌, 通过无性繁殖体(分生孢子)进行繁殖。尽管直径为 2.5~3.0 mm 的曲霉孢子经常在空气中传播并被吸入, 但在免疫功能正常的人群中, 侵袭性肺部疾病罕见。大多数侵袭性真菌感染多由念珠菌引起。然而, 在急性肝衰竭或终末期肝病中, 侵袭性曲霉病的致死率高达 70% 以上[24]。同样, 在法国一项队列调查中发现 80% 在 ICU 住院治疗的肝硬化患者的死亡与曲霉菌感染有关联[45]。据调查显示[46], 肝硬化患者中侵袭性肺曲霉病的发病率逐年上升。

3.4. ESLD 合并隐球菌感染

除常见的念珠菌、曲霉菌感染外, 终末期肝病患者还有隐球菌感染者。隐球菌感染以腹膜炎、脑膜炎、肺病为主要表现[26]。虽然已知真菌性腹膜炎的致病原因为念珠菌和曲霉菌, 但有少数病例报告[47]提示晚期肝病和隐球菌性腹膜炎之间有联系, 但认识不够充分。另外, 在肝功能严重受损合并中枢神经系统真菌感染方面, 已有隐球菌性脑膜炎的研究报告[48]。临床上通过抽取脑脊液行真菌微生物学检查可确诊, 也可以通过影像观察到脑膜有加强迹象进行协助诊断。

4. 终末期肝病合并侵袭性真菌病的诊断方法

4.1. 临床症状体征

因其不典型的临床表现是致死率较高的原因之一。肺部感染往往与呼吸道感染表现一致, 如发热、咳嗽、咳痰, 病情严重时可发生呼吸衰竭、神志障碍; 泌尿道感染往往表现为尿路刺激征, 无明显临床症状的患者可通过尿培养确诊; 腹部症状可表现为不明原因的腹胀、难治性腹水、利尿效果不佳, 而低于 1 g/dl 的低腹水蛋白提示真菌感染可能[14]; 消化道感染常表现为腹泻、腹痛、腹胀, 严重者表现为消化道出血, 粪便可见豆渣样、水样便并且泡沫较多, 颜色以黄绿色为主; 口腔感染可见黏膜白斑或假膜形成, 口腔真菌涂片阳性; 血流感染患者以高热不退、黄疸、凝血酶原时间延长为主要表现[49] [50]; 中枢神经系统真菌感染常表现为恶心、呕吐、发热、头痛、颈项强直或神经系统检查异常等, 随着颅内压升高还

可能出现颅神经瘫痪或精神异常等表现。对于晚期肝病患者, 可能表现为经治疗后肝功改善不明显甚至恶化, 或者治疗有效后再恶化是主要表现, 也是重要的诊断线索[35]。

4.2. 辅助检查

真菌感染的诊断, 通常需要结合临床表现、体征、化验、影像等进行综合检查后才能进行。

4.2.1. 组织或体液标本检查

通过对组织或体液标本进行真菌培养或直接镜检, 可以直接观察到真菌的存在。血液培养检测真菌仍是诊断的金标准, 其敏感性因感染类型和真菌感染程度而异[51]。虽然血液和组织培养的时间为 2~3 天, 但在物种水平上进行鉴定需要更长时间[52]。在脑脊液中使用负染色法可以观察某种真菌的荚膜是一种廉价的技术, 但现在已被抗原检测取代。

4.2.2. 血清学检测

如果怀疑真菌感染, 可以考虑使用标记物(如半乳甘露聚糖、 β -D-葡聚糖)[53]。根据两个荟萃分析, 1-3 β -D 葡聚糖的阳性结果的敏感性为 75%至 80%, 特异性约为 80%。尽管存在高假阳性率, 但研究表明检测结果为阴性的患者可以安全停止抗真菌治疗[54][55]。同时, 有研究发现检测抗-AIs3 抗体、抗-Mp65 抗体, 可早期预测念珠菌感染患者生存率[56]。

4.2.3. 分子生物学检测

真菌的核酸可通过分子生物学技术如 PCR 检测、mNGS 检测, 以证实真菌感染[57][58]。样本选择包括脑脊液、痰液、肺泡灌洗液、血液、皮肤和活检等。相较于传统培养方法, mNGS 检测具有更高的敏感性和更广泛的病原体谱, 但需要改进临床诊断标准以实现标准化推广[58]。

4.2.4. 影像学检查

通过 X 光、CT 扫描等影像学检查, 可以观察到某些病灶性真菌感染的存在及病灶范围, 如侵袭性肺曲霉病的典型放射学特征[59]仅在少数非中性粒细胞减少者中出现, 表现为结节、晕征、新月气。

侵袭性真菌感染诊断很困难, 终末期肝病患者基础疾病重, 真菌感染的表现往往被原发疾病所掩盖。胸部影像学检查有利于早期发现肺部病灶, 但是肺外感染更需要有临床思维, 才能启动对病原检查追踪, 从而开始针对性治疗。

5. 终末期肝病合并真菌感染的治疗

目前, 抗真菌药物主要通过对细胞膜功能的影响、对细胞膜形成的抑制、对细胞壁稳定性的影响以及对 DNA 和蛋白质合成的抑制发挥作用[60]。临床上常用的为棘白菌素类、三唑类、多烯类和氟胞嘧啶这 4 类[61]。但推荐使用棘白菌素类、三唑类、多烯类治疗 ESLD 继发真菌感染的患者[62]。

5.1. 棘白菌素类

棘白菌素类发挥抗真菌作用主要通过非竞争性方式抑制(1,3)- β -d-葡聚糖的合成, 而该葡聚糖是真菌细胞壁的主要组分[63]。棘白菌素类药物抗菌谱覆盖念珠菌和曲霉菌, 但对隐球菌属无效。其不良反应较少, 因此, 适合有基础肝脏疾病的患者使用。目前临床常用的药物有卡泊芬净、阿尼芬净和米卡芬净等。

卡泊芬净对念珠菌有杀真菌活性, 特别是白色念珠菌(即使使用氟康唑抑制剂)、光滑念珠菌、热带念珠菌和敏感性逐渐降低的念珠菌, 也可作用于曲霉菌和双态真菌。我国专家共识[64]和治疗指南[65]的建议严重肝损伤患者不使用此药, 中度肝损伤患者应降低剂量使用, 而轻度肝损伤患者则无需调整剂量。

米卡芬净和阿尼芬净的抗菌谱相似, 可用于治疗食道念珠菌病及侵袭性念珠菌病。此类药物极少出

现严重不良反应, 无需调整剂量[64] [66]即可安全使用于肝功能受损患者。

5.2. 三唑类

全身性三唑类药物通常用于免疫功能低下的患者, 以预防和治疗真菌感染。氟康唑和伊曲康唑这两种三唑类抗真菌药物是近 30 年前推出的, 广泛用于预防和治疗真菌感染。伏立康唑、泊沙康唑和艾莎康唑是较新的广谱全身抗真菌三唑类药物。所有抗真菌的三唑类药物都与 CYP450 酶系统相互作用, 其中大部分(如伊曲康唑、伊曲康唑)是由肝脏代谢的, 建议在轻度至中度功能障碍的肝硬化患者中进行个体剂量调整[65]。

氟康唑对念珠菌、隐球菌有活性, 但对霉菌缺乏活性。由于氟康唑主要是通过肾脏代谢, 所以当肌酐清除率小于 50 ml/min 时剂量应减半[65]。此外, 还有研究表明该药肝毒性小, 但与剂量有关[67]。我国专家建议轻中度肝损伤患者剂量治疗无需调整, 而重度肝损伤的患者应减量治疗[64]。

伏立康唑是一种广谱的抗真菌药物, 用于治疗侵袭性曲霉病、侵袭性念珠菌病以及由尖端赛多孢子菌和镰刀菌引起的感染[68]。有较多证据表明伏立康唑可能对肝功能造成损害[69], 因此建议在重度肝损伤患者中谨慎使用该药物[64] [65]。

伊曲康唑最大的价值在于它能集中在组织中, 尤其是那些容易发生真菌感染的组织中。因此, 它不仅对全身性真菌病(全身性曲霉病、念珠菌病、隐球菌病)非常有效, 而且对皮肤病也非常有效。但对中枢神经系统真菌感染作用不大。国内专家认为, 肝功能受损患者无需调整剂量, 因为伊曲康唑在肝脏方面毒性较小, 很少造成肝功能损害。但是在治疗晚期肝病继发真菌感染的患者中仍需密切检测肝功能[64] [65]。

泊沙康唑具有广泛的抗真菌谱, 对大多数真菌具有抑菌作用, 对念珠菌、曲霉菌、新生隐球菌和毛霉菌均有抑制作用。其最常见的副作用是头痛、疲劳、恶心、呕吐和肝酶升高[70]。研究证实泊沙康唑治疗可导致患者轻度转氨酶升高, 肝衰竭不常见[71] [72]。因此, 我国专家建议肝损伤较重的患者无需调整治疗剂量[64]。

艾莎康唑是一种抗菌谱类似泊沙康唑的新型三唑类抗真菌药物。它可用于治疗念珠菌感染、皮肤癣菌感染、肺曲霉病等。而且在烟曲霉、土曲霉、黄曲霉和黑曲霉方面也表现出较好的抗菌效果[73]。在使用艾莎康唑时, 可能会出现一些副作用, 如恶心、呕吐、腹泻、头痛、皮疹等。早期研究显示该药肝毒性较低, 但临床应用经验并不充足。因此建议在轻度至中度肝损伤患者中使用标准剂量的艾莎康唑, 而对于重度肝损伤患者目前还没有明确的推荐指南[61] [74] [75]。

5.3. 多烯类

多烯类抗真菌药物主要是两性霉素 B 及其衍生物, 具有最广泛的抗菌谱, 包括新型隐球菌、大多数念珠菌、曲霉等。其主要是通过诱导真菌细胞膜通透性的改变导致真菌细胞损伤。由于两性霉素 B 及其衍生物有一定的肝毒性, 肾毒性, 患者耐受性很差, 在肝硬化并发真菌感染的患者中治疗时很少应用[64]。

5.4. 氟胞嘧啶

氟胞嘧啶通过胞嘧啶脱氨基酶转变为 5-氟尿嘧啶后取代尿嘧啶, 从而对正常的蛋白质合成产生干扰。另外, 还能阻断胸苷酸合成从而抑制 DNA 合成。它主要经肾脏代谢, 常与治疗顽固性念珠菌感染的两性霉素 B 联用, 但可造成严重的肝肾损害[76], 所以在感染真菌的 ESLD 患者中不推荐使用。

6. 结论

终末期肝病合并真菌感染可导致高死亡率, 且感染率逐年上升, 为改善这类患者的生存预后需要早

期启动抗真菌治疗。然而, 由于晚期肝病并发真菌感染的临床表现不典型且诊断困难, 因此何时开始抗真菌治疗以及是否进行预防性抗真菌治疗仍存在争议。对于有高危感染因素的患者, 应该考虑到侵袭性真菌感染的可能性, 及时采取预防或治疗的措施。同时积极治疗原发疾病和控制高为因素, 以期降低死亡率和改善临床预后。

参考文献

- [1] Cheruvattath, R. and Balan, V. (2007) Infections in Patients with End-Stage Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **41**, 403-411. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000248018.08515.f9>
- [2] 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治的热点与难点[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5): 389-393.
- [3] 李秀喜. 终末期肝病合并感染诊治的难点分析[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(13): 216-217.
- [4] Haep, N., Florentino, R.M., Squires, J.E., et al. (2021) The Inside-Out of End-Stage Liver Disease: Hepatocytes Are the Keystone. *Seminars in Liver Disease*, **41**, 213-224. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725023>
- [5] Alexopoulou, A., Vasilieva, L., Agiasotelli, D., et al. (2015) Fungal Infections in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **63**, 1043-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.032>
- [6] Wang, R., Tang, R., Li, B., et al. (2021) Gut Microbiome, Liver Immunology, and Liver Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 4-17. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00592-6>
- [7] Barros, N., Rosenblatt, R.E., Phipps, M.M., et al. (2023) Invasive Fungal Infections in Liver Diseases. *Hepatology Communications*, **7**, e0216. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000216>
- [8] Nasr, P., Forsgren, M., Balkhed, W., et al. (2023) A Rapid, Non-Invasive, Clinical Surveillance for Cachexia, Sarcopenia, Portal Hypertension, and Hepatocellular Carcinoma in End-Stage Liver Disease: The ACCESS-ESLD Study Protocol. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 454. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03093-8>
- [9] Ruf, A., Dirchwolf, M. and Freeman, R.B. (2022) From Child-Pugh to MELD Score and Beyond: Taking a Walk down Memory Lane. *Annals of Hepatology*, **27**, Article ID: 100535. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100535>
- [10] Kim, W.R., Mannalithara, A., Heimbach, J.K., et al. (2021) MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*, **161**, 1887-1895.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
- [11] 王艳斌, 张婷, 谢雯, 等. 强化健康教育措施对住院肝病患者继发胃肠道感染的预防效果及临床价值[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(6): 978-981.
- [12] Cai, J., Zhang, M., Han, T., et al. (2017) Characteristics of Infection and Its Impact on Short-Term Outcome in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e8057. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008057>
- [13] Morales-Arráz, D., Ventura-Cots, M., Altamirano, J., et al. (2022) The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 301-310. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001596>
- [14] Hassan, E.A., Abd El-Rehim, A.S., Hassany, S.M., et al. (2014) Fungal Infection in Patients with End-Stage Liver Disease: Low Frequency or Low Index of Suspicion. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, **23**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.014>
- [15] Balzan, S., De Almeida Quadros, C., De Cleve, R., et al. (2007) Bacterial Translocation: Overview of Mechanisms and Clinical Impact. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 464-471. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x>
- [16] 蔡晓娟, 沈毅, 朱晓红, 等. 整合终末期肝病模型在慢加急性肝功能衰竭预后判断及治疗中的应用[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(5): 446-452.
- [17] Bassetti, M., Peghin, M., Carnelutti, A., et al. (2017) Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Cirrhotic Patients with Candidemia and Intra-Abdominal Candidiasis: A Multicenter Study. *Intensive Care Medicine*, **43**, 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4717-0>
- [18] Karakike, E., Moreno, C. and Gustot, T. (2017) Infections in Severe Alcoholic Hepatitis. *Annals of Gastroenterology*, **30**, 152-160.
- [19] Fernández, J., Acevedo, J., Wiest, R., et al. (2018) Bacterial and Fungal Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis. *Gut*, **67**, 1870-1880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>
- [20] Bartoletti, M., Rinaldi, M., Pasquini, Z., et al. (2021) Risk Factors for Candidaemia in Hospitalized Patients with Liver Cirrhosis: A Multicentre Case-Control Study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **27**, 276-282.

- <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.030>
- [21] Lass-Flörl, C. (2017) Current Challenges in the Diagnosis of Fungal Infections. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, **1508**, 3-15. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1_1
- [22] 梁东. 肝衰竭并发医院内真菌感染 36 例临床分析[J]. 中国热带医学, 2015, 15(12): 1510-1512.
- [23] Fiore, M. and Leone, S. (2016) Spontaneous Fungal Peritonitis: Epidemiology, Current Evidence and Future Prospective. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 7742-7747. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7742>
- [24] Falcone, M., Massetti, A.P., Russo, A., et al. (2011) Invasive Aspergillosis in Patients with Liver Disease. *Medical Mycology*, **49**, 406-413. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7742>
- [25] Prodanovic, H., Cracco, C., Massard, J., et al. (2007) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Decompensated Cirrhosis: Case Series. *BMC Gastroenterology*, **7**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-2>
- [26] Lahmer, T., Peçanha-Pietrobon, P.M., Schmid, R.M., et al. (2022) Invasive Fungal Infections in Acute and Chronic Liver Impairment: A Systematic Review. *Mycoses*, **65**, 140-151. <https://doi.org/10.1111/myc.13403>
- [27] 吴文娟, 张友祥, 卢洪洲. 真菌定植与感染的认识[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(5): 481-483.
- [28] 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 等. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(13): 1664-1667.
- [29] 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.
- [30] 黄晶, 周凤英, 赵兰香. 73 例肝病患者发生医院内真菌感染的调查报告[J]. 实用肝脏病杂志, 2005, 8(5): 293-294.
- [31] 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 等. 肝衰竭合并细菌和真菌感染的回顾性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(3): 229-231.
- [32] Schmiedel, Y. and Zimmerli, S. (2016) Common Invasive Fungal Diseases: An Overview of Invasive Candidiasis, Aspergillosis, Cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Medical Weekly*, **146**, w14281. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14281>
- [33] Theocharidou, E., Agarwal, B., Jeffrey, G., et al. (2016) Early Invasive Fungal Infections and Colonization in Patients with Cirrhosis Admitted to the Intensive Care Unit. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **22**, 189.e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.020>
- [34] Drgona, L., Khachatryan, A., Stephens, J., et al. (2014) Clinical and Economic Burden of Invasive Fungal Diseases in Europe: Focus on Pre-Emptive and Empirical Treatment of Aspergillus and Candida Species. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, **33**, 7-21. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1944-3>
- [35] 黄祎, 李哲, 雷宇, 等. 102 例终末期肝病患者并发侵袭性真菌感染的诊断、治疗研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(7): 808-812.
- [36] Verma, N., Singh, S., Taneja, S., et al. (2019) Invasive Fungal Infections amongst Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure at High Risk for Fungal Infections. *Liver International*, **39**, 503-513. <https://doi.org/10.1111/liv.13981>
- [37] Lin, L.N., Zhu, Y., Che, F.B., et al. (2013) Invasive Fungal Infections Secondary to Acute-on-Chronic Liver Failure: A Retrospective Study. *Mycoses*, **56**, 429-433. <https://doi.org/10.1111/myc.12044>
- [38] Bajaj, J.S., Reddy, R.K., Tandon, P., et al. (2018) Prediction of Fungal Infection Development and Their Impact on Survival Using the NACSELD Cohort. *The American Journal of Gastroenterology*, **113**, 556-563. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.471>
- [39] Lahmer, T., Brandl, A., Rasch, S., et al. (2016) Fungal Peritonitis: Underestimated Disease in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Spontaneous Peritonitis. *PLOS ONE*, **11**, e0158389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158389>
- [40] Chen, J., Yang, Q., Huang, J., et al. (2013) Risk Factors for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Hospital Mortality in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients: A Retrospective-Cohort Study. *International Journal of Medical Sciences*, **10**, 1625-1631. <https://doi.org/10.7150/ijms.6824>
- [41] Soriano, A., Honore, P.M., Puerta-Alcalde, P., et al. (2023) Invasive Candidiasis: Current Clinical Challenges and Unmet Needs in Adult Populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 1569-1585. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad139>
- [42] Paya, C.V. (2001) Prevention of Fungal and Hepatitis Virus Infections in Liver Transplantation. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **33**, S47-S52. <https://doi.org/10.1086/320904>
- [43] Suleyman, G. and Alangaden, G.J. (2021) Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, **35**, 1027-1053. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.08.002>

- [44] Almirante, B., Rodríguez, D., Park, B.J., *et al.* (2005) Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 1829-1835. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1829-1835.2005>
- [45] Lahmer, T., Brandl, A., Rasch, S., *et al.* (2019) Prevalence and Outcome of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis: An Observational Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 11919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48183-4>
- [46] Levesque, E., Ait-Ammar, N., Dudau, D., *et al.* (2019) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Cirrhotic Patients: Analysis of a 10-Year Clinical Experience. *Annals of Intensive Care*, **9**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0502-2>
- [47] Saif, M.W. and Raj, M. (2006) Cryptococcal Peritonitis Complicating Hepatic Failure: Case Report and Review of the Literature. *The Journal of Applied Research*, **6**, 43-50.
- [48] 苏海滨, 胡瑾华, 李丽, 等. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 311-317.
- [49] 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.
- [50] 朱海洋, 高红伟, 孙会卿, 等. 肝衰竭患者真菌感染临床特点与干预措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5404-5405+5420.
- [51] Fang, W., Wu, J., Cheng, M., *et al.* (2023) Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Challenges and Recent Developments. *Journal of Biomedical Science*, **30**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00926-2>
- [52] George, B.J., Horvath, L.L. and Hospenthal, D.R. (2005) Effect of Inoculum Size on Detection of Candida Growth by the BACTEC 9240 Automated Blood Culture System Using Aerobic and Anaerobic Media. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 433-435. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.433-435.2005>
- [53] Bassetti, M., Marchetti, M., Chakrabarti, A., *et al.* (2013) A Research Agenda on the Management of Intra-Abdominal Candidiasis: Results from a Consensus of Multinational Experts. *Intensive Care Medicine*, **39**, 2092-2106. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3109-3>
- [54] Posteraro, B., Tumbarello, M., De Pascale, G., *et al.* (2016) (1,3)- β -D-Glucan-Based Antifungal Treatment in Critically Ill Adults at High Risk of Candidaemia: An Observational Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 2262-2269. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw112>
- [55] Nucci, M., Nouér, S.A., Esteves, P., *et al.* (2016) Discontinuation of Empirical Antifungal Therapy in ICU Patients Using 1,3- β -D-Glucan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 2628-2633. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw188>
- [56] Bromuro, C., Posteraro, B., Murri, R., *et al.* (2023) Identification of Two Anti-Candida Antibodies Associated with the Survival of Patients with Candidemia. *mBio*, **15**, e02769-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.02769-23>
- [57] White, P.L., Alanio, A., Brown, L., *et al.* (2022) An Overview of Using Fungal DNA for the Diagnosis of Invasive Mycoses. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **22**, 169-184. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2037423>
- [58] Chen, H., Zhang, Y., Zheng, J., *et al.* (2021) Application of mNGS in the Etiological Diagnosis of Thoracic and Abdominal Infection in Patients with End-Stage Liver Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 741220. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.741220>
- [59] Bassetti, M. and Bouza, E. (2017) Invasive Mould Infections in the ICU Setting: Complexities and Solutions. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **72**, i39-i47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx032>
- [60] 徐贝雪, 刘泉波. 抗真菌药物临床应用及研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2435-2440.
- [61] Spornovasilis, N. and Kofteridis, D.P. (2018) Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, **4**, Article No. 133. <https://doi.org/10.3390/jof4040133>
- [62] Wong-Beringer, A. and Kriengkauykiat, J. (2003) Systemic Antifungal Therapy: New Options, New Challenges. *Pharmacotherapy*, **23**, 1441-1462. <https://doi.org/10.1592/phco.23.14.1441.31938>
- [63] Nivoix, Y., Ledoux, M.P. and Herbrecht, R. (2020) Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **41**, 158-174. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400291>
- [64] 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 304-310.
- [65] 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966.
- [66] Verma, A., Auzinger, G., Kantecki, M., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of Anidulafungin for Fungal Infection in Patients with Liver Dysfunction or Multiorgan Failure. *Open Forum Infectious Diseases*, **4**, ofw241. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw241>
- [67] Wells, C. and Lever, A.M. (1992) Dose-Dependent Fluconazole Hepatotoxicity Proven on Biopsy and Rechallenge. *The Journal of Infection*, **24**, 111-112. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(92\)91346-D](https://doi.org/10.1016/0163-4453(92)91346-D)
- [68] (2018) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole

- Therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **103**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1002/cpt.953>
- [69] Veringa, A., Ter Avest, M., Touw, D.J., *et al.* (2016) Comment on: Utility of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring: A Meta-Analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 3316-3317. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw284>
- [70] Ivanov, M., Ćirić, A. and Stojković, D. (2022) Emerging Antifungal Targets and Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2756. <https://doi.org/10.3390/ijms23052756>
- [71] Lo Re, V., Carbonari, D.M., Lewis, J.D., *et al.* (2016) Oral Azole Antifungal Medications and Risk of Acute Liver Injury, Overall and by Chronic Liver Disease Status. *The American Journal of Medicine*, **129**, 283-291.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.029>
- [72] Cornely, O.A., Duarte, R.F., Haider, S., *et al.* (2016) Phase 3 Pharmacokinetics and Safety Study of a Posaconazole Tablet Formulation in Patients at Risk for Invasive Fungal Disease. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **71**, 718-726. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv380>
- [73] Mccarthy, M.W., Moriyama, B., Petraitiene, R., *et al.* (2018) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Isavuconazole. *Clinical Pharmacokinetics*, **57**, 1483-1491. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0673-2>
- [74] Desai, A., Schmitt-Hoffmann, A.H., Mujais, S., *et al.* (2016) Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**, 3025-3031. <https://doi.org/10.1128/AAC.02942-15>
- [75] Desai, A.V., Kovanda, L.L., Hope, W.W., *et al.* (2017) Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e01034-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01034-17>
- [76] Folk, A., Cotoraci, C., Balta, C., *et al.* (2016) Evaluation of Hepatotoxicity with Treatment Doses of Flucytosine and Amphotericin B for Invasive Fungal Infections. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 5398730. <https://doi.org/10.1155/2016/5398730>