肝炎病毒学研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001326

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

黄 祎[1],李 哲[2],雷 宇[2],凌 宁[2],付 潇[2],周 智[2]
(1. 成都中医药大学临床医学院,成都 610075;2. 重庆医科大学附属第二医院感染病科,重庆 400010)

【摘 要】**目的**:了解终末期肝病患者并发侵袭性真菌感染的情况、临床特点及抗真菌治疗的效果,以期取得更好的疗效,改善临床预后。**方法**:回顾性分析 102 例终末期肝病并发侵袭性真菌感染的诱因、临床表现、血常规、G 试验、影像学特征、真菌学特点、抗真菌治疗时机和疗效,观察氟康唑、伏立康唑和卡泊芬净抗真菌的疗效。**结果**:102 例患者中确诊 28 例,临床诊断 29 例,拟诊 45 例。其中腹部感染 50 例,肺部 37 例,血流 8 例,中枢 4 例,腹部肺部同时感染 3 例。均用过 1~2 个疗程的广谱抗菌药物,部分患者长期使用糖皮质激素。治疗前 G 试验阳性患者 82 例。102 例患者中 58 例口腔肉眼可见毛状白斑,涂片发现真菌。外周血白细胞计数大于 10×10^9 个/L 者 58 例(56.9%),中性粒细胞分类大于 80%的 79 例(77.5%);29 例患者 CT 发现肺部病变。氟康唑治疗 17 例,治愈 10 例(58.8%),无效 7 例;伏立康唑治疗 23 例,治愈 15 例(65.2%),无效 8 例;卡泊芬净治疗 58 例,治愈 46 例(79.3%),无效 12 例,治愈率以卡泊芬净组为高,但无统计学差异。**结论**:终末期肝病有高危因素存在,易并发侵袭性真菌感染,主要病原菌为念珠菌。但临床症状体征无特异性,易漏诊,治疗时间越早,疗效越好。卡泊芬净治疗终末期肝病伴发的侵袭性真菌感染疗效高、安全性好,适合临床应用。

【关键词】终末期肝病;侵袭性真菌感染;氟康唑;伏立康唑;卡泊芬净
【中图分类号】R519.3,R575.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-02-24

Diagnosis and treatment of invasive fungal infection in 102 patients with end-stage liver disease

Huang Yi[1], Li Zhe[2], Lei Yu[2], Ling Ning[2], Fu Xiao[2], Zhou Zhi[2]
(1. School of Clinical Medicine, Chendu University of Traditional Chinese Medicine;
2. Department of Infectious Disease, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】***Objective***: To investigate the occurrence of invasive fungal infections (IFI), clinical features and antifungal therapeutic effect in end-stage liver disease patients, to get better curative effect and prognosis. ***Methods***: Risk factors, clinical manifestation, blood routine, G test, imageology, mycology characteristic, timing and effectiveness of antifungal treatment prescription in 102 end-stage liver disease patients with IFI were retrospectively analyzed. Antifungal therapeutic effect was compared among fluconazole, voriconazole and caspofungin. ***Results***: Among 102 IFI patients, 28 cases were diagnosed as proven IFI, 29 probable cases, 45 possible cases. The infectious sites were in abdominal cavity 50 cases, lung 37 cases, blood stream 8 cases, the central nervous system 4 cases, both lung and abdominal cavity 4 cases, respectively. All the patients were administered 1-2 courses of broad-spectrum antibiotics. Partial patients received glucocorticoid or other immunodepressants for a relatively long time. Eighty-two cases had G tests positive before antifungal treatment. Fifty-eight of 102 cases had hairy leukoplakia in oral cavity, and fungi were founded in those stains. Fifty-eight cases (56.9%) had peripheral blood white cells more than 10×10^9/L, and 79 cases (77.5%) had neutrophilic granulocyte more than 80%. Twenty-nine cases had pulmonary lesions in CT scan. Seventeen patients were administered fluconazole, 10 of them (58.8%) were effective, the other 7 patients were invalid; 23 patients were administered voriconazole, 15 of them (65.2%) were effective, the other 8 patients were invalid; 58 patients were administered caspofungin, 46 of them (79.3%) were effective, the other 12 patients were invalid. It seemed that caspofungin had the highest rate of effectiveness, but there was no statistic difference among the drugs. ***Conclusion***: There are high risk factors in end-stage liver disease patients complicated with IFI. The most common pathogens were Candida spp. Signs and symptoms of IFI were atypical in the patients with end-stage liver disease. Delayed diagnosis and treatment in patients with these infections may contribute to a high fatality rate. Thus, clinicians should have a

作者介绍:黄 祎,Email:417094299@qq.com,
研究方向:中医肝病基础和临床。
通信作者:周 智,Email:zhouzhi2300@126.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81171563)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170622.1633.036.html (2017-06-26)

high index of suspicion for this unusual but lethal entity, as prompt detection and appropriate treatment can improve the outcome. Among the drugs available for IFI, caspofungin shows highest effect and safety, and can be used in end-stage liver disease.

【Key words】end-stage liver disease; invasive fungal infection; fluconazole; voriconazole; caspofungin

终末期肝病主要包括各种原因所致的失代偿性肝硬化、重症肝炎等严重肝脏功能受损和各种并发症，在我国终末期肝病的主要原因是乙型病毒性肝炎，其次还有慢性丙型肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病等。对于肝硬化失代偿患者，肝脏本身不同程度萎缩，各项功能严重受损，而在重症肝炎患者肝脏大块坏死或亚大块坏死等导致肝脏功能严重不足，合成补体、抗体下降或缺乏，血清调理作用下降。同时由于 Kupffer 细胞数量减少和功能下降等原因，晚期肝病患者极易并发各种感染。研究表明有 60%~80%的重型肝炎患者继发细菌或真菌感染，且常表现为多部位、多种细菌感染和多次感染。继发感染既是晚期肝病的主要并发症之一，也是肝功能衰竭的重要诱因和加重因素。终末期肝病患者存在真菌感染的高危因素，但是在临床上真菌感染症状无特异性，往往被原发病所掩盖，临床诊断尤其是确诊非常困难。因此，有相当一部分患者漏诊，得不到及时治疗，影响临床疗效。目前，几乎未见对于终末期肝病患者并发侵袭性真菌感染（invasive fungal infections，IFI）的诊断治疗报道。本研究总结分析我科近 3 年收治的 102 例终末期肝病并发侵袭性真菌感染患者的诊断、治疗和疗效判定的特点和体会，结果如下。

1 材料和方法

1.1 病例来源和临床资料

患者为我科 2014 年 1 月至 2016 年 12 月期间的住院患者，选择 102 例确诊、拟诊或疑诊为侵袭性真菌感染的患者为治疗对象。其中男性 77 例，女性 35 例，年龄为 18~85 岁，平均（41.8 ± 12.6）岁。肝硬化失代偿、重症肝炎等肝病诊断符合 2000 年 9 月（西安）全国病毒性肝炎诊断标准[1]。

1.2 相关辅助检查

用酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）或微粒子酶免疫法（microparticle enzyme immunoassay，MEIA）检测抗-HAV IgM、乙肝病毒标志（hepatitis B maker，HBVM）、丙肝病毒标志（抗-HCV）、抗-HEV IgG 和 IgM。

真菌 G 试验：（1-3）-β-D 葡聚糖检测采用光度法，100.5 pg/mL 以下为正常值。PCT 采用化学发光，罗氏 Cobas 600，0.5 ng/mL 以下为正常值。

有咳嗽、咳痰及气促等呼吸道症状的患者行胸片或 CT 检查。

1.3 病原菌培养方法

细菌培养方法：对于疑诊感染的患者无菌抽取腹水、胸水或血液等标本按照血培养方式进行细菌培养，细菌鉴定用 WHO 推荐 K-B 法进行。

真菌培养：培养的标本从身体无菌部位获取，如血液、脑脊液、胸腹水。真菌培养采用沙保葡萄糖琼脂培养基（含氯霉素）（sabouraud gentamicin chloramph agar）。对脑脊液标本同时行印度墨汁染色。

1.4 侵袭性真菌感染诊断标准[2-3]

IFI 的诊断一般由危险（宿主）因素、临床特征、微生物学检查、组织病理学 4 部分组成，但在本研究中没有组织病理学的资料。参照国内外标准，并结合晚期肝病的特点，IFI 的诊断分 3 个级别：拟诊、临床诊断、确诊。

1.4.1 确诊 血液、脑脊液等真菌培养阳性，并排除污染，同时存在符合相关致病菌感染的患者因素、临床症状与体征确诊为真菌血症。脑脊液涂片或培养后印度墨汁染色阳性结合临床症状和体征诊断为隐球菌脑膜炎。

1.4.2 临床诊断 具有 IFI 感染的高危因素、感染部位的临床特征，感染部位（主要是肺部）的胸片或 CT 特征，多部位的真菌定值，血液标本半乳甘露聚糖抗原（GM）或 β-1，3-D 葡聚糖（G 试验）检测连续 2 次阳性，且进行性升高。

1.4.3 拟诊 具有 IFI 感染的高危因素、感染部位的临床特征，可疑的影像学特征、G 试验、GM 实验可阳性，普通抗菌素治疗无效的可疑感染等。

1.5 治疗方案

1.5.1 普通细菌感染治疗[4] 根据患者感染的轻重程度、既往抗菌药物的暴露史及药敏试验等以左旋氧氟沙星、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他定、头孢匹肟和泰能等第三、四代头孢菌素为主要抗菌素。如果在足量抗菌素治疗 3~5 d 后症状、体征明显改善，血清降钙素原（serum procalcitonin，PCT）水平明显下降，则继续用药 5~7 d，总疗程 8~12 d。如症状、体征无改善或恶化，血、腹水提示白细胞总数和分类无变化或恶化的，血清 PCT 无下降或升高者改换抗菌素或根据药敏实验的结果调整，疗程不超过 14 d，剂量根据肝肾功能情况具体调整。如果抗菌治疗无效果，积极寻找其他原因，比如有无合并或并发侵袭性真菌感染。

1.5.2 IFI 治疗方案 根据患者肝肾功能、经济状况、可能的真菌等选择氟康唑、伏立康唑、两性霉素 B 或卡泊芬净治疗。对于隐球菌所致脑膜炎或隐球菌血症患者选择两性霉素 B 或其脂质体治疗，用法和疗程见文献[5]。其他真菌所致感染，

用药 3~7 d 观察疗效，如果临床有效，G 试验值下降，一般疗程 14~21 d。如果有局部真菌感染的胸片或 CT 扫描结果，疗程以病灶明显吸收或消失为依据。用药 7 d 以上，临床无疗效、G 试验值无下降，判断无效。

1.6 疗效判断

用抗真菌药物前后，每天详细询问病史，仔细查体了解临床症状、体征的变化，测量腹围，计 24 h 尿量。用药前外周血白细胞计数大于 10×10^9 个/L，分类中中性粒细胞大于80%，或腹水白细胞计数大于 0.5×10^9 个/L 者，于用药的第 3、7天复查血象和腹水常规。如为肺部感染观察用药后呼吸改善情况，每 7 d 复查肺部影像学了解病灶的变化。

痊愈：在综合治疗基础上，症状、体征消失或改善；血白细胞总数和分类下降至正常；腹水消退或病原菌由阳性变成阴性；如系肺部感染，影像学提示的病灶明显吸收或消失。

部分有效或无效：在综合治疗的基础上，用足量抗真菌药物 3~5 d，症状、体征有改善，但继续用药 5~7 d 后症状无明显改善或恶化，腹水量增多，白细胞或分类计数未下降者为治疗失败。

1.7 统计学方法

本研究统计所用软件为 SPSS 19.0，由病案统计室王玉庭老师协助完成。所得数据以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。计量资料采用方差分析方法，检验统计量 F，两两比较采用 LSD-t 法；计数资料采用 R*C 卡方检验及 Fisher 精确卡方检验。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 临床表现

观察期间收治的终末期肝病患者共计 1 892 例，1 752 例为乙肝病毒感染，其余为丙肝、自免肝和酒精性肝病等。确诊或疑诊为原发性或继发性腹膜炎患者 486 例，肺部感染 127 例，中枢神经系统感染 4 例，感染率约 32.6%。其中慢性重型肝炎 128 例，亚急性重型肝炎 106 例，急性重型肝炎 45 例，肝硬化失代偿 259 例。经过积极抗菌治疗，最长疗程 14 d 后 102 例患者症状、体征改善不明显，考虑侵袭性真菌感染可能（包括确诊、临床诊断和拟诊），感染率为 5.4%（102/1 892）。表现为腹胀、腹水消退不满意，利尿效果不好，肝功能无改善，甚至恶化。部分患者出现不同程度的咳嗽、气促和呼吸困难。4 例患者出现轻到中度头痛，颈阻（+）。12 例患者出现动力性肠梗阻。体温 37.4 ℃~38.4 ℃者 32 例（31.4%），体温正常者 70 例（68.6%）。102 例患者中，58 例口腔肉眼可见毛状白斑，涂片发现真菌。

102 例患者中基础疾病为酒精性肝硬化失代偿者 14 例，自身免疫性肝病肝硬化失代偿者 10 例（其中 4 例用强的松和硫唑嘌呤超过 1 年）。其余 78 例为乙肝、丙肝病毒感染导致的慢性重型肝炎和肝硬化失代偿患者。102 例患者均用过 1、2 个疗程的广谱抗菌药物，包括第三代头孢菌素、酶抑制剂和碳氢酶稀类，部分患者还加用了万古霉素或替考拉林。治疗前 G 试验阳性患者 82 例，其中 100.5~500.0 pg/mL 者43 例，500~1 000 pg/mL 者 20 例，大于 1 000 pg/mL 者 19例。

2.2 腹水、胸水及血象检测

外周血白细胞计数大于 10×10^9 个/L 者 58 例（56.9%），外周血中性粒细胞分类大于 80%者 79 例（77.5%）；胸水、腹水中白细胞计数大于 0.5×10^9 个/L 者 53 例（52%），（0.10~0.25）$\times10^9$ 个/L 者 37 例（36.3%），小于 0.1×10^9/L 者 12 例（11.7%）。

2.3 真菌培养、涂片

4 例患者脑脊液涂片印度墨汁染色发现隐球菌，培养结果也发现隐球菌。8 例患者血培养发现真菌，分别为白色念珠菌 3 例，光滑念珠菌 2 例，热带念珠菌 2 例，克柔念珠菌 1 例。5 例患者胸水培养阳性，其中白色念珠菌 2 例，热带念珠菌 1 例，曲霉菌 1 例，近平滑念珠菌 1 例。9 例腹水培养阳性，其中白色念珠菌 4 例，克柔念珠菌 2 例，热带念珠菌 2 例，光滑念珠菌 1 例。3 例患者胸水、腹水培养均为阳性，其中白色念珠菌 2 例，热带念珠菌 1 例。42 例大便培养、66 例痰培养发现真菌，判定为定值。

2.4 胸部 CT 表现

29 例患者在入院时 CT 检查没有发现肺部病变，在住院过程中由于应用糖皮质激素、广谱抗生素出现肺部病灶，主要表现为：局灶性实变、磨玻璃样阴影、细小毛刺样改变或小片状高密度影、小空洞形成。

结合临床表现和相关辅助检查，102 例患者中确诊病例 29 例、临床诊断 28 例、拟诊 45 例，具体见表 1。根据患者的经济状况、肝肾功能状态和药物的可及性，本研究中主要药物为卡泊芬净、伏立康唑、氟康唑和两性霉素 B。

2.5 治疗经过和结果

在输注血浆、白蛋白等积极支持治疗，保肝对症治疗原

表 1 102 例 IFI 患者 MELD 评分、感染部位和诊断

Tab.1 MELD scores, infectious sites and diagnosis of IFI in 102 patients

诊断情况	例数（n）	MELD	感染部位（n）				
			血流	肺部	腹部	中枢	其他
确诊	29	32.9 ± 4.8	8	5	9	4	3
临床诊断	28	26.5 ± 3.7	0	21	7	0	0
拟诊	45	21.9 ± 3.4	0	11	34	0	0
F 值		69.760					
P 值		0.000					

注：确诊组与临床诊断组、临床诊断组与拟诊组、拟诊组与确诊组差异均 P 值 < 0.01；MELD 为 model for end-stage liver disease

发病的基础上，根据药物敏感试验、患者的肝肾功能以及经济承受能力等选择抗真菌药物。

29例确诊患者中，4 例新型隐球菌脑膜炎，25 例肺部或腹腔感染。脑膜炎患者采用两性霉素 B 治疗，2 例痊愈出院，1 例由于不能耐受药物的副作用停止治疗，自动出院，1 例治疗无效死亡。肺部、腹腔确诊的 25 例患者中，5 例使用氟康唑，6 例使用伏立康唑，14 例应用卡泊芬净，均按照说明书的剂量使用。氟康唑、伏立康唑治疗的患者治愈分别为 2 例和 3 例，死亡为 3 例和 3 例，死亡原因为不能纠正的麻痹性肠梗阻、肝肾综合征。14 例使用卡泊芬净的患者 9 例痊愈，5 例治疗失败。

临床诊断的 28 例患者中，5 例使用氟康唑的患者 3 例治愈，2 例无效；9 例使用伏立康唑的患者 6 例治愈，3 例无效；14 例使用卡泊芬净的患者 11 例治愈，3 例治疗失败。

拟诊的 45 例患者肺部感染 9 例，腹腔 32 例，胸腹 4 例。其中，7 例使用氟康唑治疗的患者 5 例治愈，2 例无效；8 例使用伏立康唑的患者 6 例临床治愈，2 例无效；使用卡泊芬净的患者 30 例，其中 26 例治愈，4 例无效。具体情况见表 2。

3 讨 论

晚期肝病患者由于原发病病情危重，加之出现各种并发症，临床上容易感染各种病原菌。其主要原因是由于在肝硬化失代偿患者由于门静脉高压明显，形成不同程度的侧支循环，病原菌不经过肝脏的清除作用，直接进入体循环，导致血流感染，或播散到其他组织器官；另一方面由于肝脏严重受损合成抗体、补体、趋化因子等的能力下降，同时伴有淋巴细胞功能下降，天然免疫和细胞免疫功能受损，更容易并发侵袭性真菌感染[6]。本研究中，并发腹部、肺部及中枢的感染率为 32.6%。经过足量、足疗程抗菌治疗后 102 例患者症状、体征改善不明显，结合 G 试验及影像学资料考虑侵袭性真菌感染（包括确诊、临床诊断和拟诊）。其中确诊病例 29例，临床诊断 28 例，拟诊 45 例。他们的 MELD 评分分别为（32.9 ± 4.8）、（26.5 ± 3.7）和（21.9 ± 3.4）分，3 组比较具有明显的统计学差异（F=69.770，P=0.000），说明肝脏的功能状态越差，越容易并发侵袭性真菌感染。

4 例中枢隐球菌感染的患者，其基础疾病为自身免疫性肝炎，长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂硫唑嘌呤。经两性霉素 B 治疗，失败 2 例，其中 1 例无效，1 例不能耐受。表 2 显示氟康唑治疗确诊、临床诊断和拟诊的治愈率分别为 40%、50%和 64.3%；伏立康唑组分别为 60%、66.7%和 78.6%；卡泊芬净组分别为 71.4%、75%和 86.7%。3 组的结果表明拟诊的效果好于临床诊断，而临床诊断的效果好于确诊患者（但无统计学差异，可能原因系病例数太少）。因此，对于侵袭性真菌感染应尽早抗菌治疗，可以改善临床预后。使用卡泊芬净的 58 例患者中，确诊、临床诊断和拟诊患者的治愈率均较伏立康唑和氟康唑组高，但无统计学差异，原因可能是后两组病例数太少。对于终末期肝病患者肝功能严重受损，相当的患者有不同程度的肾功能损害，在使用氟康唑和伏立康唑时如果肌酐清除率低于 50 mL/min，需要调整剂量。氟康唑几乎完全由肾脏排出，肝功能轻度到中度受损的患者用伏立康唑就需调整剂量，其代谢产物对肾脏有毒性，有些患者不能耐受。终末期肝病患者在使用氟康唑和伏立康唑时应特别谨慎，担心损伤已经非常脆弱的肝脏和肾脏。卡泊芬净作用于真菌的细胞壁[7]，而哺乳动物的细胞没有细胞壁，因此选择毒性高、副作用少，临床使用更安全。本研究中无论是确诊还是拟诊患者，均完成 2~3 周的治疗，没有加重肝肾功能损害。相反，治疗有效的患者无论是肺部感染、腹部感染、并发症的控制都很满意。由于其价格昂贵，多数患者不能承受，这是临床应用的最大障碍。

表 2 晚期肝病患者抗真菌治疗的效果

Tab.2 Eggect of anti-fungi treatment in the end-stage liver patients

诊断情况	例数（n）	氟康唑			伏立康唑			卡泊芬净			χ^2 值	P 值
		治愈	无效	治愈率（%）	治愈	无效	治愈率（%）	治愈	无效	治愈率（%）		
											3.6	0.2[a]
确诊	25	2	3	40	3	3	50	9	5	64.3	1.1	0.6[b]
临床诊断	28	3	2	60	6	3	66.7	11	3	78.6	1	0.6[c]
拟诊	45	5	2	71.4	6	2	75	26	4	86.7	2.9	0.2[d]
χ^2 值		1.300			1.000			2.900				
P 值		0.800[e]			0.700[f]			0.200[g]				

注：a 为三组之间疗效差异；b 为确诊组药物疗效差异；c 为临床诊断组药物疗效差异；d 为拟诊组药物疗效差异；e 为服用氟康唑疗效差异；f 为服用伏立康唑疗效差异；g 为服用卡泊芬净疗效差异

Hassan等的研究[8]发现在 48 例终末期肝病患者中共有 12 例侵袭性真菌感染，其中 7 例为单纯的真菌感染，5 例同时合并细菌感染，感染率为 25%（12/48）。研究者认为要么侵袭性真菌感染在终末期肝病患者中发生率低，要么对真菌感染估计不足。本组研究资料中侵袭性真菌感染率仅为 5.4%（102/1 892），远低于 Hassan 等的报道[8]。可能原因一方面是由于对诊断标准认识的差异，导致一部分患者漏诊，这是客观存在而且难以避免的。另一方面可能由于真菌检测的措施非常有限，不能得到病原学资料。Tsitsikas 等[9]回顾性分析了 2005 至2009 年间，血液肿瘤患者的 589 次高危病程，分别采用 EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）2002 及 2008 标准进行侵袭性真菌病（invasive fungal diseases，IFD）的分级诊断。结果显示，应用 2008 标准后，IFD（确诊+临床诊断+拟诊）的诊断率由 30%变更为 6.45%，下降了 78%。80.6%的拟诊 IFD 及 75%的临床诊断 IFD 均变更为非真菌感染的病例。因此，对于侵袭性真菌感染标准的把握不同，直接影响诊断率。目前对于血液系统、呼吸系统、重症患者等均有侵袭真菌感染诊断治疗指南，然而对于终末期肝病患者侵袭性真菌感染却没有相应的指南，只能参照其他指南诊治，由于基础疾病的差异，难免有偏倚，这也是临床难以掌控的重要原因。本研究中临床诊断 28 例患者，其中 21 例为肺部感染，因为肺部更容易获得影像学资料。而拟诊的 45 例患者中，34 例定位于腹腔，这些患者的主要特点是腹部出现感染的症状和体征，广谱抗菌素治疗无效，伴有 G 试验阳性，抗真菌治疗有效，基本是排除性诊断。因此，对于终末期肝病患者侵袭性真菌感染的诊断，尤其是临床诊断和拟诊仍然是很大的挑战。

终末期肝病患者由于基础疾病重、并发症多，反复住院以及侵入性操作等容易并发各种病原体感染。如果在此基础上再合并侵袭性真菌感染，病死率明显增加，预后非常严重。因此，临床上考虑有真菌感染时应尽可能早使用抗真菌药物[10]。本研究显示 3 种抗真菌药物治疗拟诊患者的效果最好，确诊的效果最差，更证实了早期用药的重要性。况且，拟诊、临床诊断不是固定的，如果感染进一步扩散，即可进展为确诊病例，如果所有标准都达到再抗真菌治疗，死亡率将大大增加[8,11]。

本研究的局限性在于回顾性研究病例数相对少，但是对于终末期肝病而言是目前病例数最多的临床研究，尤其是观察了新型抗真菌药物卡泊芬净在终末期肝病真菌感染治疗中的有效性和安全性，目前鲜有报道。结果可能会产生偏倚。另一方面，由于条件的限制，确诊病例没有组织学证据。如果能检测半乳甘露聚糖（GM 试验）和真菌 28S rDNA，可能提供更多病原学证据。另一方面，如果进一步分析终末期肝病 IFI 的高危因素及防治方法，临床应用价值更大，这是以后需要完善的工作。

致谢

感谢病案统计室王玉庭老师在统计处理方面的帮助。

参 考 文 献

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病分会，肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志，2000，8(6)：324-329.

[2] De Pauw B，Walsh TJ，Donnelly JP，et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group（EORTC/MSG）Consensus Group[J]. Clin Infect Dis，2008，46(12)：1813-1821.

[3] 中华医学会重症医学分会. 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.

[4] 周 智，赖 宁，张全海，等. 186 例晚期肝病患者并发原发性腹膜炎的诊断、治疗研究[J]. 中华肝脏病杂志，2004，12(6)：300-302.

[5] 李兰娟，任 红. 传染病学[M]. 8 版. 北京：人民卫生出版社，2013：233-240.

[6] Lin YY，Shiau S，Fang CT. Risk factors for invasive cryptococcus neoformans diseases：a case-control study[J]. PLoS One，2015，10(3)：e0119090.

[7] Wang LL，Zhuge X，Xiao GH，et al. Hepatic safety of caspofungin during treatment of invasive fungal diseases in elderly patients[J]. Chin Med J（Engl），2012，125(12)：2240.

[8] 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.

[9] Tsitsikas DA，Morin A，Araf S，et al. Impact of the revised（2008）EORTC/MSG definitions for invasive fungal disease on the rates of diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Med Mycol，2012，50(5)：538-542.

[10] 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.

[11] Garey KW，Rege M，Pai MP，et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia：a multi-institutional study[J]. Clin Infect Dis，2006，43(1)：25-31.

（责任编辑：张辉洁）