肝衰竭合并真菌感染的诊断和治疗*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 杨中原 陈韬*,武汉 430030

关键词 肝衰竭;真菌感染;诊断;治疗
中图分类号 R575.3;R519 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190303

肝衰竭是由多种原因引起的严重肝功能损伤,病死率极高。由于存在严重免疫麻痹,易合并真菌感染。临床上广泛应用免疫抑制剂以及广谱抗菌药物,使肝衰竭患者发生真菌感染明显增加。肝衰竭合并真菌感染患者临床症状往往不典型,诊断缺乏有效手段。同时,由于肝功能失代偿以及相关并发症的存在,抗真菌药物及治疗时机的选择成为临床面临的难点问题。近年来,对于真菌感染的免疫治疗、营养治疗及肠道微生态治疗等新治疗策略研究进展迅速。本文将主要阐述肝衰竭合并真菌感染的诊断及治疗策略的最新进展,旨在为临床医生诊治管理此病提供参考。

肝衰竭合并真菌感染的流行病学

近年来,各国学者对肝衰竭的定义不断进行探索。中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组制定的《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》[1]基于病史、起病特点及病情进展速度,将肝衰竭分为 4 类:急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure,SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute-on-chronic liver failure,ACLF 或 SACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure,CLF)。肝衰竭合并真菌感染发生率呈逐年上升趋势,临床表现隐匿,目前尚缺乏快速、准确的诊断方法,且肝衰竭患者对于抗真菌药物的耐受性差,治疗困难,病死率高[2]。肝衰竭合并真菌感染的主要菌属为白色念珠菌和曲霉菌,最常见的部位肺部(31.6%),其次为肠道(26.2%)、口腔(14%),其他28.2%[3]。

肝衰竭合并真菌感染的诊断

肝衰竭合并真菌感染患者早期诊断,及早合理使用抗真菌药物,可以改善预后。传统的真菌感染诊断方法,如组织病理学和真菌培养,仍然被认为是金标准,但存在取材困难、灵敏度低且耗时较长的缺点。近年来,非侵袭性实验室技术 β-D-葡聚糖(G 实验)及曲霉半乳甘露聚糖抗原检测(GM 实验)已在临床广泛应用,并成为真菌感染的诊断标准之一。PCR 等分子诊断技术,也已在临床开展应用,其快速检测特点显示了替代传统诊断方法的潜力,但其结果的不稳定性限制了它们的可重复性及大规模临床应用。

中华医学会重症医学分会制定的《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》[4]中提出,侵袭性真菌感染的诊断分为 3 个级别:确诊、临床诊断、拟诊。诊断依赖于危险(宿主)因素、临床特征、微生物学检查及组织病理学。正常无菌的深部组织或除泌尿系、呼吸道、副鼻窦以外正常无菌的封闭体腔/器官中发现真菌感染的微生物学证据(培养或特殊染色)可确诊为深部真菌感染。血液真菌培养阳性,并排除污染,同时存在符合相关致病菌感染的临床症状与体征可确诊为真菌血症。临床诊断至少具有 1 项危险(宿主)因素,具有可能感染部位的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征,并同时具备至少 1 项微生物学检查结果阳性。拟诊至少具有 1 项危险(宿主)因素,具备 1 项微生物学检查结果阳性,或者具有可能感染部位的 1 项主要临床特征或 2 项次要临床特征。主要的危险(宿主)因素有老年(年龄 >65 岁)、肾功能不全、慢性阻塞性肺部疾病、糖尿病、肝硬化、营养不良、侵入性操作、免疫抑制剂应用、腹部大手术等。临床特征主要包括患者症状、体征及相关影像学检查。微生物学检查有血液、胸腹水、尿液、气道分泌物等培养、细胞学、生化检查结果。

关于侵袭性曲霉菌的诊断,美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America,IDSA)指南[5]推荐首先采集足量组织和体液样本同时送检组织病理学/细胞学检查与真菌培养,如果分离培养得到非典型菌株或考虑存在耐药,可采用分子生物学实验方法进行菌种鉴定。对于采用 PCR 法检测真菌感

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81600471)
* 通信作者:陈韬,E-mail:chentao_tjh@vip.sina.com

染尚存争议，临床医生应根据个案情况谨慎使用，根据具体试剂盒方法学与检测特点解读化验结果。使用该方法诊断时，应结合其他诊断性检测结果及临床具体情况。当临床怀疑侵袭性肺曲霉病（IPA）时，应行胸部 CT 检查，建议在治疗至少 2 周以后进行胸部 CT 检查，以评估治疗的效果。对 IPA 疑似病例应行支气管肺泡灌洗（BAL）支气管镜检查。推荐标准化 BAL 采集过程，并将 BAL 样本常规送检行真菌培养和细胞学检查，以及行以非培养法为基础的各项检查（如 GM）。

当肝衰竭患者出现以下临床表现时应警惕真菌感染的可能性：①无明确原因的发热，尤其是使用广谱抗菌药物治疗期间体温控制后再次升高，或使用广谱抗生素治疗 48 ~ 72 h 无效时；②口腔出现典型的真菌感染表现并伴有全身感染症状及体征；③外周血白细胞及中性粒细胞比例升高，广谱抗生素治疗无效；④肝硬化腹水患者经积极治疗病情迁延或加重，如腹水再次增多、胆红素再次升高、肝性脑病及肝昏迷加重等；⑤肺部影像学检查提示典型的侵袭性真菌感染表现，如晕征、空气新月征，或快速进展的肺实变及肺浸润性改变而对抗生素治疗无效；⑥伴有感染症状及体征，同时合并血及无菌体液 G 试验及 GM 试验阳性，且动态升高。此时，应积极送检痰、咽拭子、尿、便、血真菌涂片及培养，寻找真菌感染的病原学依据。

肝衰竭合并真菌感染的抗真菌药物治疗策略

肝衰竭合并真菌感染治疗药物的选择 目前，临床上使用的抗真菌药物包括唑类、棘白菌素类、多烯类和氟胞嘧啶 4 类[6]。对于肝衰竭合并真菌感染患者，由于其肝功能较差，主要推荐应用三唑类和棘白菌素类药物。

三唑类药物包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾莎康唑。氟康唑主要通过肾脏代谢。常用于念珠菌和双相真菌引起的浅表及深部真菌感染。氟康唑可以引起短暂的肝功能损伤，但是，有研究显示其所致的肝损伤与剂量有关[7]。目前，我国《终末期肝病合并感染诊治专家共识》[8]建议轻中度肝损伤（Child-Pugh 评分 5 ~ 9）患者给予常规剂量治疗，对于重度肝损伤（Child-Pugh 评分 ≥ 10）的患者推荐减量使用。对于合并肾损伤患者，需根据肌酐清除率调整用药剂量[4]。伏立康唑为广谱抗真菌药，其适应证为侵袭性曲霉菌病、氟康唑耐药的念珠菌病、镰刀菌病及塞多孢菌病。伏立康唑引起肝功能损伤的证据较多[9]，建议在轻中度肝损伤患者中减量使用，不建议在重度肝损伤患者中应用[4,8]。伊曲康唑主要用于治疗和预防酵母菌、曲霉菌、双相真菌和皮肤癣菌引起的浅表及深部真菌感染。肝功能损伤患者无需调整剂量[4,8]。泊沙康唑抗真菌谱更广，适用于念珠菌属、隐球菌属真菌引起的真菌血症，亦可作为二线用药，治疗对两性霉素 B 或伊曲康唑耐药的侵袭性曲霉病。研究证实，泊沙康唑可引起轻度肝损伤，肝功能衰竭少见[10,11]，重度肝损伤的患者无需调整剂量[8]。艾莎康唑是新型三唑类抗真菌药，用于治疗侵袭性曲霉菌病及毛霉菌感染。现有证据显示其耐受性较好，肝毒性小，但临床经验有限。目前建议可用于对轻中度肝损伤的患者，对于重度肝损伤的患者尚无推荐[6,12,13]。

棘白菌素类抗真菌药物包括卡泊芬净、阿尼芬净和米卡芬净。不良反应少，适用于有基础肝脏疾病的患者。须要指出的是，棘白菌素对隐球菌属没有作用。卡泊芬净主要适用侵袭性念珠菌病、侵袭性曲霉菌病、食管念珠菌病的治疗以及粒缺发热患者的经验性抗真菌治疗。有证据表明，卡泊芬净可以导致肝功能损伤[14]。其在重度肝损伤患者中应用尚缺乏研究。我国专家建议卡泊芬净在治疗轻度肝损伤（Child-Pugh 评分 5 ~ 6）患者时无需减量，中度肝损伤（Child-Pugh 评分 7 ~ 9）患者维持剂量应减为 35 mg/d，不推荐应用于重度肝损伤患者[4,8]。米卡芬净适用于侵袭性念珠菌病、食管念珠菌病治疗及造血干细胞移植患者粒细胞缺乏期的预防治疗。肝脏毒性罕见。任何程度肝损伤患者无需调整药物剂量[6,8]。阿尼芬净用于治疗非粒细胞缺乏患者的侵袭性念珠菌感染及食管念珠菌病。其严重不良反应罕见，可以安全地用于任何程度的肝损伤患者且不需要调整剂量[8,15]。

多烯类抗真菌药物包括两性霉素 B 及其衍生物，对新型隐球菌、曲霉菌属、念珠菌属、皮炎芽生菌、组织胞浆菌、球孢子菌属、孢子丝菌属等均具有抗菌活性。鉴于其肝肾毒性，不推荐用于肝衰竭患者[8]。

氟胞嘧啶主要通过肾脏代谢，常联合两性霉素 B 用于治疗难治性念珠菌感染，氟胞嘧啶和两性霉素 B 相互作用，可引起更大的肝肾损伤[16]，肝衰竭患者不推荐使用。

肝衰竭合并真菌感染的治疗时机选择 肝衰竭合并真菌感染的治疗成功与否取决于治疗时机的选

择。对确诊患者,应尽早开始抗真菌治疗。对临床诊断或拟诊真菌感染的肝衰竭患者,何时开始经验性抗真菌治疗,以及是否预防性抗真菌治疗仍有争议。

我国专家建议拟诊侵袭性真菌感染的患者进行经验性治疗[4]。IDSA 指南建议:具有侵袭性念珠菌感染高危风险(入住 ICU、长期应用广谱抗生素及糖皮质激素、念珠菌定植、最近的大手术、透析、坏死性胰腺炎、肠外营养和中心静脉导管置入)和不明原因发热的危重症患者,需考虑经验性抗真菌治疗。当存在感染性休克的临床症状及体征时,应尽早启动经验性抗真菌治疗[17]。首选棘白菌素类药物。备选方案为氟康唑。对于肝衰竭合并长期中性粒细胞减少的高危患者(入住 ICU、造血干细胞移植、血液系统或实体恶性肿瘤、重度烧伤、HIV 感染、营养不良、免疫抑制剂治疗),若在应用广谱抗菌药物治疗的情况下仍然发热,推荐进行经验性抗曲霉菌治疗[5]。首选棘白菌素类或伏立康唑。治疗过程中须监测肝肾功能,并根据肝肾功能调整药物剂量。推荐疗程均为 2 周。

关于预防性用药,IDSA 指南推荐在侵袭性念珠菌发生风险较高的 ICU(>5%)且具有高危风险的患者进行预防性用药[17]。首选氟康唑。备选方案为棘白菌素类药物。对于侵袭性念珠菌感染,预防性用药推荐级别很低,证据尚不充分,尚无用药疗程的明确建议。对于已经成功治疗的侵袭性曲霉菌感染且仍须应用免疫抑制剂者,或慢性免疫抑制的移植物抗宿主病患者,推荐预防侵袭性曲霉菌感染[5]。首选泊沙康唑、伊曲康唑或伏立康唑。建议在免疫功能低下期间持续进行预防性抗真菌治疗。

关于抢先治疗,国外尚无指南推荐。我国专家推荐临床诊断的侵袭性真菌感染患者进行抢先治疗[4]。有数据表明,抢先治疗与经验性治疗相比,虽无生存获益,但可减少医疗资源的浪费[18]。

肝衰竭合并真菌感染的综合治疗策略

近年来,除抗真菌治疗外,肝衰竭合并真菌感染的综合治疗得到越来越多的国内外专家重视,免疫治疗、营养治疗及肠道微生态治疗在肝衰竭治疗中的广泛应用均显示出较好的临床疗效。免疫调节治疗可以调动机体免疫系统并清除机会性真菌性病原体。我国《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》[1]指出胸腺肽 α 有助于降低病死率和继发感染发生率,肝衰竭合并感染患者建议早期应用。

终末期肝病患者中,营养不良是影响患者预后的一项独立危险因素[19]。欧洲肠外肠内营养学会制定的《危重症患者营养支持治疗指南》[20]为危重患者的营养治疗提供了规范化的指导意见。我国近期制定的《终末期肝病临床营养指南》可以帮助临床医生对肝衰竭合并真菌感染患者的诊疗作出合理决策。

肠道微生态失衡在肝衰竭合并真菌感染的发生中占有重要地位[21,22]。有研究显示,益生菌可以调节细胞因子水平,降低念珠菌定植风险,预防侵袭性真菌败血症[23,24]。我国《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》[1]建议肝衰竭患者应用肠道微生态调节剂,以减少肠道细菌易位或内毒素血症。在严重酒精性肝病患者,粪便微生物移植可以提高患者 1 年的生存率,需要进一步研究证实[25]。

展 望

肝衰竭合并真菌感染患者的诊断及治疗是临床热点和难点。真菌感染的检测需要更多的基础与临床研究,来提高我们诊断真菌感染的能力。现有的抗真菌药物的药代动力学研究证据及临床安全性数据可以帮助临床医生优化抗真菌治疗方案。然而,针对重度肝损伤患者的抗真菌药物剂量调整的研究数据尚十分匮乏,对于这一部分患者应进行更多药代动力学基础和临床研究。另外,我们应重视抗真菌药物治疗的监测,从而可以预防及迅速识别肝肾功能损害,避免不良临床结局。

参 考 文 献

1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 版)[J]. 现代医药卫生, 2018, 24(24):3897-3904.

2 Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia [J]. Swiss Medical Weekly, 2016, 146: w14281.

3 Hou Z, Tan D, Liu G, et al. Clinical characteristics and therapeutic analysis of invasive fungal infection in chronic severe hepatitis patients [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2010, 35(6): 537-542.

4 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.

5 Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.

6 Spernovasilis N, Kofteridis DP. Pre-existing liver disease and toxicity of antifungals [J]. J Fungi (Basel), 2018, 4(4): 133.

7 Wells C, Lever AM. Dose-dependent fluconazole hepatotoxicity proven

on biopsy and rechallenge [J]. J Infect,1992,24(1):111-112.
8 陈韬,宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识 [J]. 传染病信息,2018,31(4):568-578.
9 Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(7):1786-1799.
10 Lo Re V,3rd, Carbonari DM, Lewis JD, et al. Oral azole antifungal medications and risk of acute liver injury, overall and by chronic liver disease status [J]. Am J Med,2016,129(3):283-291.
11 Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease [J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(3):718-726.
12 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.
13 Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, et al. Exposure-response relationships for isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12):e01034-17.
14 Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, et al. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations [J]. J Clin Pharmacol,2007,47(8):951-961.
15 Verma A, Auzinger G, Kantecki M, et al. Safety and efficacy of anidulafungin for fungal infection in patients with liver dysfunction or multiorgan failure [J]. Open Forum Infect Dis,2017,4(1):ofw241.
16 Folk A, Cotoraci C, Balta C, et al. Evaluation of hepatotoxicity with treatment doses of flucytosine and amphotericin B for invasive fungal infections [J]. Biomed Res Int,2016,2016:5398730.
17 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.
18 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.
19 Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis [J]. Nutrition,2001,17(6):445-450.
20 Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease [J]. Clin Nutr,2019,38(2):485-521.
21 Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, et al. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2017,29(9):1010-1016.
22 Fiore M, Leone S. Spontaneous fungal peritonitis: Epidemiology, current evidence and future prospective [J]. World J Gastroenterol, 2016,22(34):7742-7747.
23 Matsubara VH, Bandara HM, Mayer MP, et al. Probiotics as antifungals in mucosal candidiasis [J]. Clin Infect Dis,2016,62(9):1143-1153.
24 Hu HJ, Zhang GQ, Zhang Q, et al. Probiotics prevent candida colonization and invasive fungal sepsis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Pediatr Neonatol,2017,58(2):103-110.
25 Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2017,15(4):600-602.

(2019-06-04 收稿)

欢迎订阅 2019 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升势态,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,88 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 **电话**:027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com **网址**:http://nkjwzzzz.chmed.net