

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 3 月 28 日 第 28 卷 第 6 期 (Volume 28 Number 6)



6 / 2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

二零二零年三月二十八日

第二十八卷

第六期



述评

- 203 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点
刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

基础研究

- 210 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响
王亮, 张龙, 石伟
- 217 FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制
薛珊, 邢颖, 宋华伟

临床研究

- 226 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效
叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云
- 231 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究
付旭堂, 邵华, 陈芃芃

临床实践

- 236 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值
刘志红, 欧阳骏, 张荣

消 息

- 209 《世界华人消化杂志》参考文献要求
225 《世界华人消化杂志》栏目设置
235 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
240 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭卉, 主任医师, 现任天津中医药大学第一附属医院肝胆科主任, 天津中医药大学硕士研究生导师. 主要从事脂肪性肝病及代谢综合征、病毒性肝炎、肝癌及重症肝病的临床诊疗. 为天津市卫健委中医肝病重点专科学术带头人, 担任中华中医药学会肝病专业委员会常委, 天津中西医结合肝病专业委员会副主任委员等职, 《世界华人消化杂志》编委. 承担及参与国家重大传染病专项课题2项、天津市局级课题2项, 获得科研成果2项, 发表学术论文30余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 6 March 28, 2020

EDITORIAL

- 203 Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection
Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS

BASIC RESEARCH

- 210 Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells
Wang L, Zhang L, Shi W
- 217 FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway
Xue S, Xing Y, Song HW

CLINICAL RESEARCH

- 226 Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones
Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y
- 231 Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer
Fu XT, Shao H, Chen PP

CLINICAL PRACTICE

- 236 Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation
Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 6 March 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo Hui, Chief Physician, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 88, Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科
陕西省西安市 710004

刘晨瑞, 主要研究方向为肝脏疾病基础与临床.

基金项目: 2018陕西省科技项目—一般社会发展领域, No. 2018SF-269.

作者贡献分布: 本文由刘晨瑞、李亚萍及冯丹丹完成; 党双锁审校.

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市新城区西五路
157号, 西安交通大学第二附属医院感染科. dang212@126.com

收稿日期: 2019-12-19

修回日期: 2020-03-09

接受日期: 2020-03-15

在线出版日期: 2020-03-28

Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang

Chen-Rui Liu, Ya-Ping Li, Dan-Dan Feng, Shuang-Suo Dang,
Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of
Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: 2018 Shaanxi Science and Technology Project -
General Social Development Field, No. 2018SF-269.

Corresponding author: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief
Physician, Department of Infectious Disease, The Second Affiliated
Hospital of Xi'an Jiaotong University, No. 157, Xiwu Road, Xincheng
District, Xi'an 710004, Shaanxi Province,
China. dang212@126.com

Received: 2019-12-19

Revised: 2020-03-09

Accepted: 2020-03-15

Published online: 2020-03-28

Abstract

Patients with end stage liver disease (ESLD) accompanied

by fungal infection are clinically common because of long-term hospitalization, imbalance of immune function regulation, common bacterial infections, and invasive operations. Because of its atypical manifestations, it is not easy to detect fungal infection early. Once ESLD is combined with fungal infection, it often induces or aggravates disease progression and increases mortality. This article reviews the progress in the research of epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and treatment methods for fungal infection in ESLD patients with an aim to provide reference for clinicians.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: End-stage liver disease; Fungal infection; Risk factors; Epidemiology

Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS. Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 203-209
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i6.203>

摘要

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)患者由于住院时间长、免疫功能调节失衡、多合并有细菌感染且常因行侵袭性操作等原因, 在临床上合并真菌感染并不少见. 由于其表现不典型不易早期发现, ESLD一旦合并真菌感染往往诱发或者加重疾病进展、病死率增加. 因此, 本文主要就近年来有关ESLD患者合并真菌感染的流行病学、危险因素、临床表现及处理方法等热点及难点问题的研究进展进行阐述, 以供临床医生参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 终末期肝病; 真菌感染; 危险因素; 流行病学

核心提要: 终末期肝病患者发生真菌感染后不容易与细菌感染鉴别, 使得抗真菌治疗可能延迟。然而有研究表明, 预防性使用抗真菌药物并不能明显改善患者的预后, 观点存在较大争议。即使使用抗真菌药物, 也需要格外注意其肝毒性和基础肝病之间的矛盾。

刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁. 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点. 世界华人消化杂志 2020; 28(6): 203–209

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/203.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.203>

0 引言

终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)一般指各种慢性肝脏损害所致的肝病晚期阶段, 肝脏功能不能满足人体的生理需求, 包括慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、肝硬化急性失代偿、慢性肝衰竭和晚期肝细胞癌^[1]。ESLD患者常合并多种并发症, 其中以感染最为常见, 临床多见细菌感染, 部分患者因免疫功能低下、有创检查和治疗以及抗细菌感染治疗等过程中也会出现真菌感染。然而, ESLD患者合并真菌感染时由于其临床表现不典型或者不特异, 在临床诊疗中往往容易被忽视^[2], 从而诱发或加重ESLD, 造成疾病进展或预后不良。关于ESLD合并真菌感染的问题早已引起学者关注和研究, 近年来在有关流行病学特征、诊断以及治疗等方面有诸多进展。本文进行了较全面分析总结, 报道如下。

1 真菌、真菌感染与ESLD

自1665年列文·虎克发明显微镜以来, 人类发现的真菌总数已经超过七万种。真菌, 是一类具有细胞壁的真核生物。关于真菌分类的方法目前尚不统一, 但大多数学者同意将真菌独立分界^[3]。真菌具有独特的细胞壁结构, 但其与植物的不同点在于它不具有叶绿素, 这就意味着真菌的生存和繁殖必须依靠现成的有机物, 必须行寄生或腐生生活。人体也寄生着许多真菌, 这些真菌广泛分布于皮肤、口腔、消化道、毛发等处, 其中绝大部分真菌并不会导致疾病, 仅300余种真菌会致病^[2]。真菌大多以孢子的形式存于人体与外界相通的部位, 且不会损伤正常组织或出现症状, 这称之为真菌定植, 然而这种和谐的关系并不是一成不变的, 当机体免疫力下降或定植的真菌数量过多等一系列宿主与真菌本身的因素发生, 真菌的定植可能转变为真菌感染, 即真菌在人体内部或体表生长繁殖引起机体损害^[4]。

真菌定植在健康人中也普遍存在, 在ESLD患者中

更加常见, 也更容易进展成真菌感染。ESLD一方面由于患者住院时间较长, 常使用抗细菌药物预防控制感染, 或进行有创操作、肝移植治疗等原因, 引起菌群失调或者真菌定植移位容易发生, 导致真菌感染出现; 另一方面由于合并门脉高压, 肠道淤血、缺氧, 且患者本身处于免疫抑制状态, 营养不良, 肠道屏障通透性大大增加, 使得体积远大于细菌的真菌也能易位, 从而导致自发性真菌性腹膜炎(spontaneous fungal peritonitis, SFP)的发生^[5,6]。

早在上世纪60年代, 就有关于肝移植患者合并真菌感染的报道^[7], 当时接受肝移植者应用免疫抑制剂后极易合并感染, 真菌感染和细菌感染往往重叠, 预后极差。由于当时ESLD并无其他好的治疗方法, 大多数病人因原发病死亡。然而, 随着医疗技术的进步, 通过按时住院调理肝功能, ESLD患者的生存年限已经大大延长, 伴随而来的, 是继发感染等其他原因导致的死亡。因此, ESLD患者合并感染, 尤其是真菌感染正在被越来越多的人重视。

2 ESLD合并真菌感染的现状

2.1 ESLD患者合并院内真菌感染比例逐渐上升 ESLD患者合并院内真菌感染的感染率较高, 梁东^[8]报道肝衰竭患者院内真菌感染率为10.1%, 与陈小革等^[9]报道的14.2%相近。目前大多数观点认为ESLD合并真菌感染率约在15%左右, 且目前正处于增多趋势^[10]。而国外ESLD合并真菌感染的发病率较低, 在英国一项纳入872例ICU内肝硬化、门脉高压合并真菌感染的研究中, 入院前3天真菌感染率约为1%, 而真菌定植率较高, 约为23.8%^[11,12]。而另一项包含264例ESLD患者的研究^[13]表明, 真菌感染发生率约为14.7%, 该结果与我国报导结果近似。分析国外报导部分真菌感染率较我国低的原因, 可能是国外抗细菌药物使用指征把控更加严格和未进行特定真菌培养, 从而低估了真菌感染的发生率。此外, 国外常见的ESLD为酒精性肝硬化, 而我国常见的ESLD为乙型肝炎肝硬化, 乙肝病毒的作用, 可能也是导致我国ESLD患者更易合并真菌感染的原因^[14]。

2.2 ESLD患者最常见感染部位为肺部及口咽部 多篇报道中^[10,15,16]均提示ESLD最常合并真菌感染的部位是肺及口咽部, 其次为肠道, 腹腔及血液的真菌感染较少见但却治疗困难, 预后较差。肺和口腔最常见真菌感染是因为呼吸道和消化道最常与外界接触, 常会吸入或吞入真菌的孢子从而导致真菌的定植和感染^[17]。以曲霉菌为例, 人每天都会吸入超过200个曲霉孢子^[18], 但并不是每个人都会发生肺部曲霉感染, 这也与这些患者呼吸道黏膜防御系统受损有关。因此, 在临床中若怀疑ESLD患

者合并真菌感染, 尤其是曲霉菌感染时, 咽拭子培养和痰培养具有很高的辅助诊断价值, 胸部CT对肺部侵袭性曲霉感染也具有相对特异的诊断价值, 肺泡灌洗液培养、半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)实验的结果可成为诊断真菌感染的标准之一。

2.3 ESLD患者合并念珠菌最为常见, 合并曲霉菌预后较差。在ESLD患者感染的真菌中最常见的是白色念珠菌, 其次是曲霉菌属^[19-24]。ESLD患者免疫力低下, 感染侵袭性真菌通常是致命性的^[25]。一项研究^[16]对比了ESLD患者感染不同真菌的预后, 发现感染毛霉和曲霉菌死亡率最高, 而感染念珠菌者死亡率较低。临床数据均提示^[26,27], 浅部念珠菌感染对ESLD患者机体损害相对较小, 且存活率显著高于曲霉菌组。但念珠菌入血后导致的念珠菌血症预后不良, 病死率可达40%-75%^[28], 且30%-50%播散性念珠菌病的血培养结果呈阴性^[29,30]。国内一项研究^[16]提示, 肝衰竭患者合并真菌感染死亡率由高到低分别为毛霉菌属、曲霉菌属、青霉菌属、酵母菌属。曲霉菌在ESLD的患者致病机制主要是产生霉菌毒素和各种细胞酶, 备受人们关注的毒素是胶毒素, 该毒素可产生强大的免疫抑制和细胞毒性, 而各种细胞外基质水解酶也有利于曲霉在宿主体内繁殖和播散^[31]。

当怀疑曲霉菌感染有必要行GM实验, 该实验对曲霉菌检测的灵敏度和特异度都较满意, GM实验结果阳性时, 可先行经验性抗真菌治疗, 同时配合影像学检查、组织病理学方法确定曲霉感染部位, 后期可依据真菌培养和药敏试验, 结合患者肝功能评分调整抗真菌药物。

3 ESLD合并真菌感染病因分析

3.1 肠道菌群紊乱是导致真菌感染的原因之一。一项研究表明, 肝衰竭真菌感染者发生细菌感染的可能性高达80%^[32], 在某医院^[10]所有真菌感染病例中, 真菌感染前有88.3%的病例都有抗菌药物使用史。一项研究^[12]表明, 使用抗菌药物预防自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)与真菌感染独立相关。长期使用抗菌药物很容易导致人体正常菌群失调, 菌群失调尤其是肠道菌群失调后会导致肠道正常细菌对真菌的抑制作用减弱, 肠道真菌过量繁殖^[33-35], 从而通过通透性增加的肠壁进入腹腔, 导致自发性真菌性腹膜炎, 预后远差于自发性细菌性腹膜炎^[36,37], 因为SFP的表现与SBP相似, 当患者出现腹膜炎症状时, 往往会使用抗菌药物预防SBP, 延迟SFP的治疗。此外, 真菌体积比细菌大数倍到数十倍, 一旦真菌透过肠壁进入腹腔, 说明肠屏障的破坏十分严重, 往往发生在ESLD晚期。通过上述SFP发生的机制, 不难发现大量使用抗菌药物导致

的肠道菌群失调可能是ESLD合并真菌感染的始动因素之一。

3.2 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存争议。糖皮质激素在治疗肝衰竭, 尤其是乙肝相关的肝衰竭中尚存不同意见^[38], 多有研究报道给予肝衰竭倾向而尚未发生肝衰竭的患者应用糖皮质激素对患者的生存有益^[39-41], 但是在指南中仍然作为三类推荐。在肝衰竭晚期, 不宜应用激素, 尤其是处于终末期, 用则弊大于利^[42]。糖皮质激素抑制免疫, ESLD患者使用后会使得机体感染风险大大增加, 有研究显示^[43,44], 在肝硬化失代偿和急性肝功能衰竭的患者使用激素治疗过程中, 感染侵袭性曲霉的可能性会增加, 而侵袭性曲霉感染的预后不良, 是导致这些患者死亡的原因之一。有研究表明^[18], 在使用糖皮质激素后, 会对吞噬细胞产生显著的抑制作用, 也会抑制吞噬细胞杀灭曲霉菌丝和其分生孢子的能力^[45-47]。尽管如此, 在那些中性粒细胞减少不明显的患者中, 中性粒细胞还是会被募集至肺中, 吞噬和杀灭这些菌丝和孢子, 从而抵御真菌的侵入, 其真菌的生长往往较为局限。然而, 这种吞噬过程会产生一种炎症环境, 这种环境会损伤宿主的组织, 是最终导致宿主死亡的主要原因之一。相反, 在ESLD的患者中, 中性粒细胞数量往往会因脾亢而下降, 由于缺乏吞噬曲霉菌的免疫细胞, 曲霉的生长迅速且广泛, 极易播散, 最终产生血栓和出血, 预后亦不良^[48,49]。ESLD患者中性粒细胞下降如再使用激素, 白细胞下降会更加明显, 预后极差, 因此不建议在粒细胞下降时使用糖皮质激素。

3.3 乙肝病毒载量是继发真菌感染的独立危险因素。中国是乙肝大国, 目前大部分ESLD患者还是由于乙肝病毒感染导致^[50], 一项研究表明^[14]在乙型肝炎病毒ACLF继发的真菌感染中, 乙肝病毒DNA水平是其继发真菌感染的重要独立危险因素。当HBV DNA $>10^3$ 拷贝/mL时, ACLF患者继发真菌感染的可能性显著增加, 高载量的HBV DNA可导致机体免疫功能下降, 还会导致白细胞数量下降, 容易并发细菌、真菌等各种病原体感染, 且与丙肝病毒相关的肝衰竭相比, 乙肝病毒相关肝衰竭患者更容易合并真菌感染。可见, 目前对乙肝患者行抗病毒治疗不仅可以减少发生肝硬化和肝癌的风险, 对降低真菌感染亦有重要意义。当患者HBV DNA $>10^3$ 拷贝/mL时, 如出现疑似感染的表现, 要特别注意真菌感染。目前针对抗乙肝病毒对降低真菌感染风险的前瞻性研究还在进行中。

3.4 住院时长和侵入性操作是继发真菌感染的原因。ESLD患者常因治疗需要而长期住院行侵入性操作, 如腹腔穿刺、留置导尿管、深静脉置管、人工肝等。有研究表明^[15], 导管留置时间 <7 d的感染率为5.1%, 而 >27 d

表 1 几种抗真菌药物在正常人和肝损害患者的剂量调整

抗真菌药物	正常肝功能用量	不同Child-Pugh评分的药物用量		
		A级	B级	C级
两性霉素B	初治1-5 mg给药, 每日或隔日增加5 mg, 当增至1次0.6-0.7 mg/kg时即可暂停增加剂量	不推荐	不推荐	不推荐
氟康唑	400 mg, qd	400 mg, qd	400 mg, qd	200-400 mg, qd
伊曲康唑	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)	200 mg, q12 h (第1天200 mg/d)
伏立康唑	6 mg/kg, q12 h (第1天4 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	6 mg/kg, q12 h (第1天2 mg/kg, q12 h)	不推荐
卡泊芬净	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天50 mg, qd)	70 mg, qd (第1天35 mg, qd)	不推荐
米卡芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d
阿尼芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d

A级: 轻度肝损害, 评分5-6分; B级: 中度肝损害, 评分7-9分; C级: 重度肝损害≥10分。

的感染率达31.3%, 国外的相关报道提示^[51-55], 65%-90%的播散性念珠菌病患者有中央静脉置管。导管留置的时间越长, 患者被感染的概率就越大。一项研究^[56]表明, 住院天数>30 d是慢性重型肝炎并发肠道真菌感染的相关因素。另一项研究^[8]表明: 某医院肝衰竭患者住院天数<40 d者真菌感染率为6.9%, 而>40 d者真菌感染率则骤升至17%, 且多为医院内感染住院时间越长, 继发真菌感染的可能越大。

通过综合分析上述危险因素, 或许可以给我们一些关于预防ESLD患者感染真菌的思路: ESLD患者如需使用抗细菌药物, 一定要考虑到真菌感染问题, 如果患者的症状在抗细菌药物控制下没有改善, 应该立即行真菌感染相关检查。如果ESLD患者是由于乙肝病毒导致, 抗乙肝病毒也应该作为预防真菌感染的一部分。如果患者不得不进行有创性操作, 要严格注意无菌观念, 定期更换体内置管并将体内置管做真菌学检查, 一旦发现真菌, 应立即开始抗真菌治疗, 以缩短患者住院时间。

4 ESLD合并真菌感染后诊治面临巨大挑战

4.1 ESLD合并真菌感染症状不典型, 容易延误诊断
ESLD最常见的真菌感染部位是肺部和口咽部。肺部感染常表现为寒战、发热、咳嗽、咳痰、痰液粘稠、气促, 严重者可出现呼吸困难、精神症状; 口腔感染可出现口腔粘膜白斑或假膜形成, 体温可正常; 消化道症状常表现为顽固性腹泻, 大便可呈泡沫样、豆渣样或黏液样; 泌尿道感染可有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激征, 还可伴有尿道瘙痒, 然而大多数人主要表现为尿培养阳性而症状不明显; 血流感染的患者主要表现为感染后1-2 d内高热不退、黄疸加深、凝血酶原时间延长^[15,25]。此外还可能表现为不明原因的腹胀, 腹水消退不满意,

利尿效果不好, 肝功能无改善甚至恶化^[57]。而这众多的临床表现中并没有较为特异性的, 往往易与细菌感染混淆, 一旦误诊为细菌感染, 紧随其后的必将是抗细菌药物的加量或升级, 这将进一步加重菌群失调, 而被忽视的真菌感染将会更加猖獗。国外一项纳入185例肝硬化合并感染者(包括细菌和真菌感染)的研究^[58]发现真菌感染和细菌感染者腹水蛋白、中性粒细胞和白细胞计数无差异, 这也是真菌感染与细菌感染不好鉴别的原因之一。这种情况临床并不少见, 患者往往因此延误治疗而导致严重后果。

真菌感染好似隐形杀手, 在发现上述临床表现时, 如果考虑到细菌感染, 一定也要积极检测真菌感染的相关指标, 不要放过躲在细菌感染背后的真菌感染。在抗细菌治疗过程中, 效果不佳或反而恶化, 更应该想到可能隐匿其中的真菌感染。

4.2 ESLD合并真菌感染抗真菌药物使用存在两个矛盾
ESLD合并真菌感染仍然以抗真菌药物治疗为主。存在的第一个矛盾就是抗真菌药物的肝毒性和ESLD患者基础肝病之间的矛盾, 这使得ESLD合并真菌感染后选药更加困难, 供选择的药物也相对较少。就目前的抗真菌药物来说, 棘白菌素和部分三唑类药物, 如氟康唑、伊曲康唑的肝毒性相对较小, 可以用于ESLD患者的抗真菌治疗^[11,13,59,60], 治疗中需要密切关注患者的肝功能变化情况, 肝病患者抗真菌药物的剂量调整见表1^[28]。第二个矛盾是预防性使用抗真菌药物和患者预后之间矛盾: 目前预防性使用抗真菌药物仍然有较大争议^[61]。有观点认为三唑类和棘白菌素类的安全性较好, 可考虑使用该类药物预防真菌感染^[1]。但也有人指出^[62], SFP的发生率较低, 且ESLD患者对抗真菌药物的耐受性较差, 不推荐预防性抗真菌治疗。然而一旦发现腹水真菌培养阳性, 应

立即开始抗真菌治疗. 国外也有研究^[11]指出, 对于真菌定植的患者, 使用系统性抗真菌药物预防真菌感染对患者无任何益处, 指南中也不推荐对真菌定植者行抗真菌治疗.

5 结论

ESLD患者由于其疾病特点, 合并真菌感染并不少见, 尤其是那些长期使用抗细菌药物对抗细菌感染、使用糖皮质激素和长期住院并行侵袭性操作的患者. 合并真菌感染的患者症状往往不典型, 有可能与细菌感染混淆, 因此需要临床医生明确ESLD患者合并的感染是单纯真菌感染, 单纯细菌感染, 还是细菌、真菌混合感染, 根据不同的感染类型选择适当的治疗方式. 真菌感染的早期发现和合适的抗真菌药物选择是改善ESLD患者预后的关键点. 糖皮质激素在肝衰竭的治疗中是一把双刃剑, 在肝衰竭早期试用可能改善预后, 但肝衰竭中晚期使用可能增加患者感染真菌的风险, 因此临床中ESLD患者应用糖皮质激素应谨慎, 还需要询问患者最近糖皮质激素使用史, 长期使用糖皮质激素很可能导致细菌、真菌感染. ESLD患者如遇感染征象, 应该同时考虑细菌与真菌感染, 血培养、组织病理学和血清病原学检测手段并行, 尽早明确感染类型. 然而目前临床中确诊真菌感染的方法依然停留在真菌培养和组织病理检查, 存在取材困难、灵敏度低、确诊耗时长等问题. 如何第一时间发现ESLD患者的真菌感染仍然是一个亟待解决的问题.

6 参考文献

- 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治专家共识. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1862-1872 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.008]
- Lass-Flörl C. Current Challenges in the Diagnosis of Fungal Infections. *Methods Mol Biol* 2017; 1508: 3-15 [PMID: 27837496 DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1_1]
- 吴绍熙. 我国医学真菌学研究主要进展. 中国真菌学杂志 2006; 1: 1-2 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2006.01.002]
- 吴文娟, 张友祥, 卢洪洲. 真菌定植与感染的认识. 诊断学理论与实践 2009; 8: 481-483 [DOI: 10.16150/j.1671-2870.2009.05.009]
- Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol* 2018; 10: 254-266 [PMID: 29527261 DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.254]
- 曹凯琪. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎与自发性真菌性腹膜炎的研究. 中国疗养医学 2018; 27: 1033-1035 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2018.10.009]
- Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, Herbertson PM, Joysey V, Keates GH, Knill-Jones RP, Mason SA, Millard PR, Pena JR, Pentlow BD, Salaman JR, Sells RA, Cullum PA. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968; 4: 541-546 [PMID: 4881064]
- 梁东. 肝衰竭并发医院内真菌感染36例临床分析. 中国热带医学 2015; 15: 1510-1512 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2015.12.27]
- 陈小草, 陈学福. 重型肝炎患者医院内真菌感染——附31例报告. 新医学 2004; 09: 543-545 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2004.09.018]
- 苏海滨, 王慧芬, 林芳, 许海苗, 赵鸿, 李雷, 闫涛, 牟劲松, 李晨. 肝衰竭合并真菌感染的调查分析. 中华医院感染学杂志 2009; 19: 1664-1667 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-4529.2009.13.018]
- Theocharidou E, Agarwal B, Jeffrey G, Jalan R, Harrison D, Burroughs AK, Kibbler CC. Early invasive fungal infections and colonization in patients with cirrhosis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 189.e1-189.e7 [PMID: 26551838 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.020]
- Hassan EA, Abd El-Rehim AS, Hassany SM, Ahmed AO, Elsherbiny NM, Mohammed MH. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion. *Int J Infect Dis* 2014; 23: 69-74 [PMID: 24726663 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.014]
- Verma N, Singh S, Taneja S, Duseja A, Singh V, Dhiman RK, Chakrabarti A, Chawla YK. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections. *Liver Int* 2019; 39: 503-513 [PMID: 30276951 DOI: 10.1111/liv.13981]
- Lin LN, Zhu Y, Che FB, Gu JL, Chen JH. Invasive fungal infections secondary to acute-on-chronic liver failure: a retrospective study. *Mycoses* 2013; 56: 429-433 [PMID: 23368965 DOI: 10.1111/myc.12044]
- 朱海洋, 高红伟, 孙会卿, 崔士兰, 韩仙芝, 张淑凤. 肝衰竭患者真菌感染临床特点与干预措施. 中华医院感染学杂志 2015; 23: 5404-5405, 5420 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-151743]
- 陆晖, 李孟英, 谭可平, 陈婵, 沈扬林, 甘琼萍. 不同真菌感染对肝衰竭患者病情及预后影响的研究. 肝脏 2017; 22: 332-334 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.04.015]
- Perloth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45: 321-346 [PMID: 17510856 DOI: 10.1080/13693780701218689]
- Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 447-465 [PMID: 19597008 DOI: 10.1128/CMR.00055-08]
- Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002; 5: 26-34 [PMID: 11873380 DOI: 10.1046/j.1524-4733.2002.51108.x]
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526-1530 [PMID: 7548503 DOI: 10.1093/clinids/20.6.1526]
- Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 Suppl A: 19-24 [PMID: 1601752 DOI: 10.1093/jac/29.suppl_a.19]
- Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, Derossi A, Costa R, Moraes JC, de Oliveira HP. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37: 397-406 [PMID: 8729749 DOI: 10.1590/s0036-46651995000500004]
- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1: S7-S10 [PMID: 15250014 DOI: 10.1086/383042]
- Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, Brandt ME, Reingold AL. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1138-1147 [PMID: 9827260]
- 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. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.041]
- 占伟丽, 吴贺文, 刘俊平, 张乾. 并发不同真菌感染的肝衰竭患者的临床特点及预后情况研究. 中国合理用药探索 2018; 15: 57-59 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2018.09.018]

- 27 Ushijima Y, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Okamoto D, Kotoh K, Honda H. Radiological catheter placement for transcatheter arterial steroid injection therapy to treat severe acute hepatic failure: technical feasibility and efficacy. *Acta Radiol* 2012; 53: 140-146 [PMID: 22184684 DOI: 10.1258/ar.2011.110373]
- 28 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). *中华内科杂志* 2007; 46: 960-966 [DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.031]
- 29 Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A, Kashima T, Kanda Y, Takaue Y, Sakamaki H, Hirai H, Yoneyama A, Mutou Y. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46 [PMID: 11918531 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03414.x]
- 30 Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 103-109 [PMID: 8243032 DOI: 10.1016/0732-8893(93)90020-8]
- 31 Boral H, Metin B, Döğen A, Seyedmousavi S, Ilkit M. Overview of selected virulence attributes in *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, and *Exophiala dermatitidis*. *Fungal Genet Biol* 2018; 111: 92-107 [PMID: 29102684 DOI: 10.1016/j.fgb.2017.10.008]
- 32 王慧芬, 杜宇, 李伟, 何卫平. 150例肝衰竭合并真菌感染患者的临床分析. *肝脏* 2001; S1: 88
- 33 Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, Tselentis Y, Kontoyiannis DP, Samonis G. The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by *Candida albicans*. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 477-478 [PMID: 11450873 DOI: 10.1080/00365540152030006]
- 34 Samonis G, Thomakos N, Liakakos T, Macheras A, Mandrekas D, Kanavaki S, Bafaloukos D, Maraki S. Effects of cefepime and meropenem on the gastrointestinal colonization of surgical patients by *Candida albicans*. *Chemotherapy* 2001; 47: 350-353 [PMID: 11561137 DOI: 10.1159/000048542]
- 35 Snelling CE, Ronald AR, Waters WR, Yaworski DS, Drulak K, Sunderland M. Comparison of silver sulfadiazine and gentamicin for topical prophylaxis against burn wound sepsis. *Can Med Assoc J* 1978; 119: 466-470 [PMID: 99223]
- 36 Hwang SY, Yu SJ, Lee JH, Kim JS, Yoon JW, Kim YJ, Yoon JH, Kim EC, Lee HS. Spontaneous fungal peritonitis: a severe complication in patients with advanced liver cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 259-264 [PMID: 23996048 DOI: 10.1007/s10096-013-1953-2]
- 37 Bremner DN, Garavaglia JM, Shields RK. Spontaneous fungal peritonitis: a devastating complication of cirrhosis. *Mycoses* 2015; 58: 387-393 [PMID: 25851525 DOI: 10.1111/myc.12321]
- 38 Bockmann JH, Dandri M, Lüth S, Pannicke N, Lohse AW. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2214-2219 [PMID: 25717260 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2214]
- 39 He B, Zhang Y, Lü MH, Cao YL, Fan YH, Deng JQ, Yang SM. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 926-934 [PMID: 23542450 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f4cbd]
- 40 Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2008; 43: 711-719 [PMID: 18807133 DOI: 10.1007/s00535-008-2222-5]
- 41 Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, Miyamura T, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, Yokosuka O. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2015; 22: 94-102 [PMID: 24750410 DOI: 10.1111/jvh.12258]
- 42 刘娜, 东冰, 李春霞, 高红艳, 白萧萧, 徐光华, 何英利, 赵英仁. 糖皮质激素治疗肝衰竭应用现状的新认识. *肝脏* 2019; 24: 196-199 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.02.030]
- 43 Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, Detry A, Derenne JP, Poynard T, Similowski T. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 2 [PMID: 17266747 DOI: 10.1186/1471-230X-7-2]
- 44 Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49: 406-413 [PMID: 21108575 DOI: 10.3109/13693786.2010.535030]
- 45 Kamberi M, Brummer E, Stevens DA. Regulation of bronchoalveolar macrophage proinflammatory cytokine production by dexamethasone and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after stimulation by *Aspergillus* conidia or lipopolysaccharide. *Cytokine* 2002; 19: 14-20 [PMID: 12200108 DOI: 10.1006/cyto.2002.1049]
- 46 Brummer E, Maqbool A, Stevens DA. In vivo GM-CSF prevents dexamethasone suppression of killing of *Aspergillus fumigatus* conidia by bronchoalveolar macrophages. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 868-872 [PMID: 11739548]
- 47 Meier-Osuskay I, Schoedon G, Bläuer F, Schneemann M, Schaffner A. Comparison of the antimicrobial activity of deactivated human macrophages challenged with *Aspergillus fumigatus* and *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis* 1996; 174: 651-654 [PMID: 8769631 DOI: 10.1093/infdis/174.3.651]
- 48 Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, Kleiner DE, Schaefele R, Roden M, Harrington S, Dad L, Segal B, Walsh TJ. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 349-355 [PMID: 17276936 DOI: 10.1309/UJRV9DLC11RM3G8R]
- 49 Chiang LY, Sheppard DC, Gravelat FN, Patterson TF, Filler SG. *Aspergillus fumigatus* stimulates leukocyte adhesion molecules and cytokine production by endothelial cells in vitro and during invasive pulmonary disease. *Infect Immun* 2008; 76: 3429-3438 [PMID: 18490455 DOI: 10.1128/IAI.01510-07]
- 50 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shih G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
- 51 McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, Devlin JW, Barletta JF, Sierawski SJ, Mosenthal AC, Gore P, Ambegaonkar AJ, Lubowski TJ. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136: 1401-8; discussion 1409 [PMID: 11735868 DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1401]
- 52 Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-607 [PMID: 11014622 DOI: 10.1007/s100960000325]

- 53 Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-1527 [PMID: 15070998 DOI: 10.1128/jcm.42.4.1519-1527.2004]
- 54 Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23-30 [PMID: 15619060 DOI: 10.1007/s10096-004-1267-5]
- 55 Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, Milesi N, Aho LS, Portier H, Blettery B. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162-2169 [PMID: 13680110 DOI: 10.1007/s00134-003-2002-x]
- 56 黄津. 慢性重型肝炎合并肠道真菌感染的临床分析42例. *世界华人消化杂志* 2015 23: 3775-3780 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i23.3775]
- 57 黄伟, 李哲, 雷宇, 凌宁, 付潇, 周智. 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. *重庆医科大学学报* 2017; 42: 808-812 [DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001326]
- 58 Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 63: 1043-1045 [PMID: 26095180 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.032]
- 59 范春蕾, 张飞飞, 李磊, 陈阳琴, 张鑫, 董培玲, 丁惠国. 氟康唑治疗终末期肝病继发真菌感染患者的安全性评价. *北京医学* 2014; 36: 1035-1039 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2014.12.014]
- 60 Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409-2419 [PMID: 20308378 DOI: 10.1128/AAC.01657-09]
- 61 陈广, 陈韬, 宁琴. 肝衰竭合并感染热点难点问题探讨. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 1842-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.005]
- 62 张黎, 刘正印. 终末期肝病与侵袭性真菌感染. *中华肝脏病杂志* 2018; 26: 13-16 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.01.005]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

