

慢加急性肝衰竭合并侵袭性真菌感染的诊治进展

周晓琪, 李世颖*

重庆医科大学附属第二医院感染病科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月30日

摘要

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢性肝病基础上出现的急性失代偿综合征, 以多器官功能衰竭和高死亡率为特征。侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)是ACLF患者常见且严重的并发症, 因其临床表现不典型、诊断困难, 且治疗受肝功能影响而极具挑战。本文系统综述ACLF患者合并IFI的流行病学特征、诊断难点及治疗策略最新进展。重点探讨抗真菌药物的个体化选择(包括三唑类药物、棘白菌素类及新型药物)、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的应用、抢先治疗与靶向治疗策略的优化, 以及综合管理的重要性。此外, 本文还介绍了宏基因组二代测序(mNGS)等新型诊断技术的应用, 以及经验性抗真菌治疗的最新循证医学证据。通过对现有证据的梳理, 旨在为临床工作者提供切实可行的诊疗思路, 最终改善这一危重人群的预后。

关键词

慢加急性肝衰竭, 侵袭性真菌感染, 诊断, 抗真菌治疗

Progress in the Diagnosis and Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure Complicated with Invasive Fungal Infection

Xiaoqi Zhou, Shiyong Li*

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

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 30, 2026

*通讯作者。

文章引用: 周晓琪, 李世颖. 慢加急性肝衰竭合并侵袭性真菌感染的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 33-42.
DOI: 10.12677/acm.2026.1641222

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome characterized by acute decompensation in patients with pre-existing chronic liver disease, associated with multi-organ failure and high mortality. Invasive fungal infection (IFI) represents a common and severe complication in patients with ACLF. Its management is particularly challenging due to atypical clinical presentations, diagnostic difficulties, and the impact of hepatic impairment on antifungal therapy. This article systematically reviews the latest advances in the epidemiology, diagnostic challenges, and treatment strategies for IFI in patients with ACLF. It focuses on the individualized selection of antifungal agents (including triazoles, echinocandins, and novel drugs), the application of therapeutic drug monitoring (TDM), the optimization of pre-emptive versus targeted therapeutic strategies, and the importance of comprehensive management. Furthermore, this review introduces the application of novel diagnostic technologies, such as metagenomic next-generation sequencing (mNGS), and the latest evidence-based medical evidence for empirical antifungal therapy. By synthesizing the current evidence, this review aims to provide clinicians with practical diagnostic and therapeutic approaches to ultimately improve the prognosis of this critically ill patient population.

Keywords

Acute-on-Chronic Liver Failure, Invasive Fungal Infection, Diagnosis, Antifungal Therapy

Copyright © 2026 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. 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢性肝病基础上出现的急性失代偿综合征,其病理生理特征包括全身性炎症反应、免疫功能失调及多器官功能衰竭,患者短期死亡率高达 20%~50% [1]-[3]。在 ACLF 病程中,严重肝功能损害、免疫功能障碍(特别是“免疫麻痹”状态)以及频繁的侵入性诊疗操作,使得患者成为侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的高危人群[4]-[6]。近年来,随着肝脏支持治疗手段的进步,ACLF 患者生存时间有所延长,但 IFI 的发生率也呈相应上升趋势,成为影响临床预后的重要因素[7]。

ACLF 合并 IFI 的临床诊治存在诸多难点:患者临床表现常不典型,易被基础肝病及全身炎症所掩盖;传统微生物学及血清学诊断方法灵敏度有限,早期识别困难[8]。抗真菌药物普遍存在肝毒性潜质,且在肝功能严重受损时药代动力学发生显著改变,导致药物选择与剂量调整复杂化[9]。与此同时,念珠菌属与曲霉属的耐药形势日趋严峻,非白念珠菌感染占比上升,且对棘白菌素类药物的耐药现象日益受到关注,进一步增加了治疗难度[10]。此外,近年来新型抗真菌药物如 Fosmanogepix 和 Ibrexafungerp 等的研发进展,为肝功能受损患者提供了更多治疗选择[11]。

因此,系统总结 ACLF 合并 IFI 的流行病学特点、诊断技术进展、治疗策略优化以及综合管理方案,对于提高临床诊治水平、改善患者预后具有重要意义。本文旨在围绕上述方面展开综述。

2. 流行病学与高危因素

2.1. 流行病学特征

ACLF 患者由于免疫功能紊乱、器官衰竭及重症监护相关暴露等因素,发生 IFI 的风险通常高于一般

肝硬化失代偿住院患者, 且预后更差。专家共识分析提示, 临床研究报道肝衰竭合并真菌感染发生差异较大的主要原因在于各研究采用的诊断标准不尽相同, 不同国家或地区及不同临床场景与病情严重程度下发生率并不一致, ICU 收治患者及 ACLF 患者的负担尤为突出[12]。针对 ACLF 人群, 国内回顾性队列研究亦提示 IFI 并不少见(例如一项长期住院队列报告 IFI 发生率约 9.84%) [13]。2024 年一项基于中国 15 家医院的多中心回顾性研究显示, ACLF 合并拟诊侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 患者的 28 天死亡率高达 33.6%, 显著高于无肺部感染的 ACLF 患者(15.7%), 差异具有统计学意义($p < 0.001$) [14]。这些研究提示在高危人群中需要强化动态监测、早期识别与规范化抗真菌策略, 以降低漏诊与延误治疗的风险。

在感染部位分布方面, 肺部是主要的感染部位, 具体而言, 肺部感染, 尤其是 IPA, 是重症肝病(包括 ACLF)中较为显著的感染类型; 除肺部外, 其他常见感染部位依次包括腹腔(尤其表现为自发性真菌性腹膜炎)、泌尿系统以及血流感染[14] [15]。然而, 不同研究报道的各部位构成比存在一定差异, 这种差异可能与患者的基础状况(如是否合并肝硬化腹水、是否留置导管)及诊断方法的敏感性有关。

从病原学构成来看, 常见的致病真菌包括白色假丝酵母菌和曲霉菌属, 尤其是烟曲霉和其他侵袭性霉菌[16]。侵入性真菌感染通常发生在免疫功能受抑制的情况下, 且常伴随其他细菌感染。这些患者的病原学构成呈现多样化, 常常是细菌与真菌共同感染, 特别是在接受侵入性医疗操作的患者中, 真菌感染的风险显著上升[17]。值得注意的是, 近年来耳念珠菌(*Candida auris*)等多重耐药真菌的出现和传播, 给临床诊治带来了新的挑战[18]。

2.2. 高危因素与预后影响

ACLF 不仅是肝功能的急性失代偿, 也是一种以全身性炎症反应综合征(SIRS)与免疫麻痹共存为特征的病理生理状态。在“免疫麻痹”期, 患者单核细胞 HLA-DR 表达显著下调, 中性粒细胞吞噬功能障碍, 导致其对真菌的清除能力低下。这种严重的免疫功能紊乱使得 ACLF 患者发生 IFI 的风险显著高于普通肝硬化患者[5]。此外, ACLF 患者发生 IFI 的危险因素多样, 主要可归纳为宿主因素、治疗相关因素及并发症三类。重症肝病患者本身即为 IFI 的高危人群[8], 若同时存在以下情况则属于极高危人群: (1) 合并营养不良、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、免疫缺陷状态或接受肾脏替代治疗的肾功能不全; (2) 近期使用糖皮质激素等免疫抑制剂或接受广谱抗菌药物治疗; (3) 入住重症监护病房(intensive care unit, ICU); (4) 接受各类侵入性诊疗操作[13] [19]。2025 年一项最新研究开发了基于机器学习算法的 IFI 风险预测模型, 整合了转氨酶水平、凝血酶原活动度、血红蛋白、中性粒细胞 - 淋巴细胞比值和血清总胆红素等参数, 该模型在训练队列和验证队列中的 AUC 分别为 0.78 和 0.79, 为早期识别高危患者提供了新工具[20]。然而, 由于 IFI 多发生于已有多器官衰竭的危重患者, 其作为独立危险因素对死亡风险的具体贡献度, 仍需更多前瞻性研究来精确量化。

3. 诊断挑战与进展

3.1. 临床诊断难点

多项研究表明, ACLF 患者早期症状缺乏特异性, 发热、乏力等常与非感染性并发症重叠。受免疫功能障碍影响, 其 IFI 临床表现不典型, 易被原发病或细菌感染掩盖, 常规症状难以早期提示, 导致诊断延迟[21] [22]。不同感染部位的临床特征亦存在差异: IPA 的典型症状以抗生素治疗无效或反复的发热最为常见, 可伴有咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难及咯血等呼吸道症状[23]。影像学上, 血管侵袭型 IPA 在 CT 中常表现为肺部结节伴周围磨玻璃影(晕征), 随病程进展可出现空气新月征或空洞形成。这些特征虽具一定提示意义, 但在非中性粒细胞缺乏患者(如肝衰竭、ICU 患者)中常不典型, 需结合微生物学或血清学证

据进行综合诊断[24]。尿源性念珠菌感染常隐匿,无特异症状,对于这类患者,不能依赖症状来诊断,而需要主动进行尿液检查以早期发现感染[25]。ACLF 患者诊断 IFI 也面临着标志物不典型的困境,例如由于 ACLF 患者常需频繁输注白蛋白、抗生素或接受人工肝支持治疗,这些医疗干预易导致 G 试验出现假阳性。另 ACLF 患者常伴大量腹水及毛细血管渗漏,导致体液分布容积显著增大,这种体液分布的改变可能稀释血清中的真菌抗原浓度,导致 GM 试验的敏感度在 ACLF 人群中低于传统的中性粒细胞缺乏患者[8][12]。

此外,临床诊断过程依赖于分层诊断标准,需综合宿主因素、影像学特征及微生物学证据进行拟诊、临床诊断或确诊,实际操作中常面临困难[12]。尤其在基层医疗机构,受限于检测条件与标准化流程的缺乏,常导致诊断延迟,影响早期干预机会。2024 年一项研究强调,对于 ACLF 合并 IPA 患者,早期识别和及时启动抗真菌治疗是改善预后的关键,而诊断延迟是导致死亡率升高的重要因素[15]。

3.2. 诊断技术进展

基于抗原的检测技术不断成熟,近年来,真菌感染诊断技术取得显著进展,为 ACLF 合并 IFI 的早期识别与准确诊断提供了更多支持。G 试验(1,3- β -D-葡聚糖检测)对念珠菌与曲霉菌均具有较高的敏感性,但假阳性率相对较高,如输注白蛋白等医疗操作可能干扰结果。GM 试验对侵袭性曲霉病具有较好的诊断特异性,血清样本中 GM 值 >0.5 时特异性可达 100%,而肺泡灌洗液样本的 GM 检测可进一步提高诊断准确性[12]。国内研究显示,联合 G 试验与 GM 试验有助于提升曲霉病的诊断效能,其中诊断特异度可达 98% [26]。

分子诊断方面,PCR 技术能够实现病原菌的快速种属鉴定(如曲霉属特异性 PCR),特异性可达 92.5%,但目前标准化程度仍不足,限制了其临床常规应用[27]。宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术的出现为疑难、危重或混合感染病例的诊断带来了革命性变化[28]。该技术通过对临床样本中所有核酸进行无偏倚测序,无须预先假设病原体,即可快速检测细菌、病毒、真菌等多种病原体。多项研究表明, mNGS 在 IFI 诊断中具有显著优势:检测时间短(通常 24~48 小时),灵敏度高达 77.8%~95%,特异度达 90% 以上[28]-[30]。对于传统培养阴性或疑难病例, mNGS 能够识别罕见和难培养病原体,如毛霉菌、镰刀菌等[31]。

然而, mNGS 的临床应用仍面临一些挑战:检测成本较高,结果易受标本污染及人源背景序列干扰,且对于区分定植与感染尚需建立标准化的判读阈值[28]。此外, mNGS 与靶向 NGS (tNGS)在诊断侵袭性肺真菌感染方面具有相似的诊断效能,两者灵敏度均为 95% 左右,显著优于传统微生物学检测方法[32]。未来需要进一步开展多中心研究,建立 mNGS 检测的标准化流程和临床解读指南,以推动其在 IFI 诊断中的规范化应用。

4. 抗真菌药物治疗进展

4.1. 药物选择原则与个体化策略

ACLF 患者抗真菌药物的选择需基于真菌种类、感染部位与严重程度、患者肝功能状态及其他器官功能进行综合评估。疗效与安全性是药物选择中的核心考量因素。

近年来,个体化治疗策略逐渐受到重视并应用于临床实践。基于药物基因组学的剂量调整、依据肝功能分级制定的给药方案,以及 TDM 的推广,均为提升疗效、降低药物毒副作用提供了重要支持。多项研究进一步证实了 TDM 在肝功能不全患者中的重要性,一项针对肝功能不全患者伏立康唑 TDM 的研究显示,通过 TDM 指导剂量调整,可将血药浓度维持在治疗窗内,显著提高治疗成功率[33]。此外,一项研究强调, CYP2C19 基因多态性检测联合 TDM 可进一步优化伏立康唑的个体化用药方案[34]。未来仍

需开展更多针对肝衰竭人群的抗真菌药物药代动力学研究, 以进一步优化个体化用药策略。

4.2. 各类抗真菌药物应用进展

4.2.1. 唑类药物

ACLF 患者 IFI 的抗真菌治疗中, 唑类药物通过抑制真菌细胞膜麦角固醇合成发挥关键作用, 是临床核心抗真菌药物之一。然而, 其潜在的肝毒性及复杂的药物相互作用, 严重制约了其在严重肝功能不全患者中的临床应用安全性。目前, 伏立康唑仍是侵袭性肺曲霉病的一线治疗药物。相关临床实践中, 建议对 Child-Pugh A/B 级患者将维持剂量减半, C 级患者需在 TDM 指导下调整用药。研究显示, 通过 TDM 将伏立康唑血药浓度维持在 1~5 $\mu\text{g/mL}$ 可显著提高患者生存率[35]。

艾沙康唑作为新一代三唑类药物, 对曲霉属和毛霉属均具良好活性, 且肝毒性风险低于伏立康唑, 已被欧洲指南认可作为 IPA 的一线治疗选择。Bienvnu 等[36]的研究显示, 在 102 例接受艾沙康唑治疗的患者中, 仅 11% 出现肝功能异常, 且仅 2% 被判定为可能的艾沙康唑相关肝损伤, 提示其良好的肝脏安全性。轻度至中度肝功能损伤患者通常无须调整剂量, 但目前关于重度肝损伤患者用药的数据仍显不足。泊沙康唑主要用于 IFI 预防及高危患者的防控, 肝功能不全患者一般无须调整剂量。

4.2.2. 棘白菌素类药物

棘白菌素类药物(如卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净)通过非竞争性抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶, 干扰真菌细胞壁合成, 从而发挥抗真菌作用。该类物质具有独特的作用机制、对念珠菌属的杀菌活性及良好的安全性特征, 在 ACLF 合并 IFI 的治疗中地位日益重要。

卡泊芬净是侵袭性念珠菌病的一线治疗药物, 在肝功能不全患者中需进行剂量调整: Child-Pugh B 级患者建议将维持剂量降至 35 mg/d [12]。虽然其清除过程在肝硬化患者中未受显著影响, 但过低剂量可能导致血药浓度低于治疗窗, 影响疗效。米卡芬净与阿尼芬净在轻至中度肝损伤患者中通常无须调整剂量, 安全性良好, 但在侵袭性曲霉病治疗中多作为补救或联合用药。

对于病情危重、肝功能严重受损或病原尚未明确的 ACLF 患者, 初始经验性治疗选用棘白菌素类药物有助于更快实现微生物学清除, 并可避免三唑类药物潜在的肝毒性及复杂的药物相互作用风险, 具有一定临床优势。2024 年一项针对 HBV 相关 ACLF 合并 IPA 的研究显示, 在 44 例患者中, 18.2% 接受卡泊芬净治疗, 11.4% 接受米卡芬净治疗, 这些药物为肝功能严重受损患者提供了相对安全的治疗选择[15]。

4.2.3. 新型抗真菌药物

近年来, 多种新型抗真菌药物的研发为 IFI 治疗带来了新的希望, 特别是对于肝功能受损的 ACLF 患者, 这些药物提供了更安全、更有效的治疗选择。

Fosmanogepix 作为首创的 Gwt1 抑制剂类抗真菌药物, 通过抑制糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白的合成而发挥广谱抗真菌作用。该药物对多种念珠菌属(包括耳念珠菌和棘白菌素耐药株)、曲霉属(包括唑类耐药株)、镰刀菌、赛多孢子菌等均具有良好的体外活性。2024 年的研究显示, Fosmanogepix 对唑类耐药的烟曲霉和土曲霉的最小有效浓度(MEC)分别低于 0.03 mg/L 和 0.06 $\mu\text{g/mL}$, 显著优于泊沙康唑、伊曲康唑和伏立康唑[37]。该药物口服生物利用度超过 90%, 组织分布广泛, 包括中枢神经系统和眼部组织, 且药物相互作用较少。对于肝功能受损患者, Fosmanogepix 的肝脏安全性优于传统唑类药物, 为 ACLF 合并 IFI 的治疗提供了新的选择[38]。

Ibrexafungerp 为三萜类抗真菌药物, 通过抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶而发挥杀菌作用, 已于 2021 年获 FDA 批准用于治疗外阴阴道念珠菌病, 并于 2022 年获批用于预防复发性外阴阴道念珠菌病。目前, 该药物正在开展针对侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病的临床研究。Ibrexafungerp 具有口服给药、组织分

布广泛、药物相互作用少等优点,且对肝功能的影响较小,无须根据肝功能调整剂量[39][40]。对于 ACLF 合并 IFI 患者,特别是多重耐药真菌感染,Ibrexafungerp 可能成为一种重要的治疗选择。

此外,Olorofim(二氢乳清酸脱氢酶抑制剂)和 Rezafungin(长效棘白菌素类药物)等新型抗真菌药物也在临床研发中,有望为 IFI 治疗提供更多选择。

4.3. 耐药性管理

随着抗真菌药物的广泛应用,耐药性问题日益严峻。非白念珠菌(如光滑念珠菌、克柔念珠菌)对唑类药物的耐药率持续上升,对棘白菌素类药物的耐药亦见报道。2017~2023 年华东地区近平滑念珠菌对氟康唑和伏立康唑的耐药率分别为 12.80%和 3.50%;拟平滑念珠菌对氟康唑和伏立康唑非野生型菌株的耐药率较高,分别为 39.6%和 37.7% [41]。同期美国数据显示,光滑念珠菌对棘白菌素的耐药率从 4.9%上升至 12.3% [42]。特别值得关注的是,耳念珠菌作为一种新兴的多重耐药病原体,已在全球范围内引起广泛关注,其在 ACLF 等重症肝病患者中定植与感染风险显著升高,其感染以血流、泌尿系统为主,且易引发交叉传播,感染后患者死亡率较普通念珠菌感染升高 2~3 倍[8][18]。该菌株常对多种抗真菌药物(包括唑类、棘白菌素类和两性霉素 B)表现出耐药性,给临床治疗带来极大挑战[43]。

应对耐药性挑战的策略主要包括:加强病原菌药敏检测与耐药性流行病学监测;针对耐药菌感染,可考虑采用联合治疗方案或换用二线抗真菌药物,如 Fosmanogepix 和 Ibrexafungerp 等新型药物;Kovács 等人[44]的一项研究显示,鉴于近 90%的耳念珠菌血症与生物膜相关,而传统单药治疗对生物膜感染疗效有限,卡泊芬净与泊沙康唑联合方案对南亚分支耳念珠菌生物膜具有协同杀菌作用,可使两种药物的最低抑菌浓度分别降低 4~32 倍和 8~64 倍,为联合用药抗真菌感染、降低耐药性的治疗探索提供了参考。一项病例报告显示,Fosmanogepix 在多重耐暖地曲霉(*Aspergillus calidoustus*)感染的治疗中展现出良好疗效,为应对耐药真菌感染提供了新思路[45]。此外,需严格掌握用药指征,避免不必要的预防性抗真菌治疗,以延缓耐药发生。

5. 治疗策略与综合管理

5.1. 分层治疗策略

ACLF 合并侵袭性真菌感染的治疗推荐采用分层策略,即依据诊断确定性的不同,分为经验性治疗、抢先治疗与目标治疗三个阶段。

经验性治疗主要针对持续发热且广谱抗菌药物治疗无效的高危患者,在缺乏明确真菌感染证据时即启动抗真菌治疗。2025 年一项具有里程碑意义的随机对照试验(NCT04157465)为 ACLF 合并 IFI 的经验性抗真菌治疗提供了高级别循证医学证据,该研究纳入 216 例 ACLF 合并 IFI 高危因素的患者,随机分配至经验性抗真菌治疗组以及基于诊断或生物标志物驱动的抢先治疗组。结果显示,经验性抗真菌治疗显著改善 28 天生存率(35% vs 13%; HR 0.64, 95% CI 0.47~0.88; $p = 0.005$),治疗成功率(37.4% vs 16.9%; $p = 0.002$)和 IFI 缓解率(45.8% vs 22.5%, $p = 0.001$)均更高;住院期间和 IFI 归因死亡率更低(55.6% vs 75.9%; $p = 0.003$);此外,经验性治疗组不良事件更少,且具有成本效益优势;亚组分析显示,年龄 ≥ 40 岁合并心血管衰竭但无呼吸衰竭的患者获益最大[46]。这一研究结果提示,在结构化管理框架下,针对 ACLF 合并 IFI 患者开展早期经验性抗真菌治疗,是改善预后的关键。及时识别、快速诊断与个体化治疗策略,共同构成了高危患者走向康复或接受确定性治疗的核心路径。

抢先治疗则基于生物标志物(如 G 试验/GM 试验)阳性并结合临床高危因素,在未获得明确影像学或微生物学证据前,对高度疑似 IFI 的患者进行早期干预。该策略尤其适用于合并多种高危因素(如长期使用广谱抗菌药物或糖皮质激素、合并肝肾衰竭)且生物标志物提示感染的 ACLF 患者,是目前更受推荐的

临床路径。

目标治疗是指在明确病原学诊断后, 针对性地参考药敏结果选择抗真菌药物。此阶段的核心在于精准用药, 旨在提升临床疗效、减少药物不当暴露, 并降低毒副作用及耐药风险。对于经 mNGS 明确病原体的患者, 应及时据此调整方案, 落实个体化精准诊疗。

5.2. 预防与综合管理

预防是降低 ACLF 患者 IFI 发生的关键环节, 具体措施包括加强病房环境监控、严格执行消毒隔离与无菌操作规程、尽可能减少不必要的侵入性操作, 以及强化口腔、皮肤等基础护理。常规使用 3% 碳酸氢钠漱口有助于减少呼吸道真菌感染风险。在药物预防方面, 目前共识认为除非患者存在重度免疫抑制, 否则不推荐对肝衰竭患者常规进行预防性抗真菌治疗。研究表明, 预防性用药虽可能降低感染发生率, 但并未改善患者总体预后, 且可能增加耐药风险[47]。

综合管理在 ACLF 合并 IFI 的防控中具有重要意义。积极控制肝衰竭本身, 如处理感染、酒精性肝炎等诱因, 并在必要时早期应用人工肝支持系统, 有助于清除炎症介质、改善免疫状态。2025 年的一项研究显示, 该研究中所有纳入研究的 ACLF 患者均接受了人工肝支持系统治疗, 这对于改善患者免疫状态和降低 IFI 风险可能具有积极作用[20]。同时, 肝衰竭患者常伴有营养不良, 影响免疫功能恢复与感染控制, 因此合理的营养支持对改善整体状况、提高治疗反应具有重要价值。

此外, 多学科协作诊疗模式(MDT)在 ACLF 合并 IFI 的管理中日益重要。通过整合感染科、重症医学科、临床药学和临床微生物学等多学科资源, 可为患者制定更全面、个体化的治疗方案。TDM 的开展需要临床药师的专业支持, 而 mNGS 等新型诊断技术的应用则需要临床微生物学专家的参与。未来应进一步推广 MDT 模式, 以提高 ACLF 合并 IFI 的诊治水平。

6. 总结与展望

近年来, ACLF 合并 IFI 的诊治水平取得显著进步, 主要体现在诊断技术的持续创新、治疗策略的逐步优化以及综合管理理念的不断完善。当前进展主要集中在以下几个方面: 一是诊断关口前移, 通过结合生物标志物检测与临床风险分层推行抢先治疗, mNGS 等新型分子诊断技术的应用为早期、精准诊断提供了有力支持; 二是治疗个体化程度提高, 棘白菌素类药物在重症 ACLF 患者中作为初始治疗的优先地位得到提升, 三唑类药物的安全应用更依赖于治疗药物监测, 艾沙康唑等新型药物在肝功能受损患者中的安全性得到进一步证实, 而 Fosmanogepix 和 Ibrexafungerp 等创新药物为耐药和难治性 IFI 提供了新的治疗选择; 三是综合管理日益受到重视, 强调在抗真菌治疗的同时积极控制肝衰竭进展并加强器官功能支持, 人工肝支持系统和免疫调节治疗的应用为患者恢复创造了条件。

然而, 该领域仍面临诸多挑战, 未来需在以下方向继续探索: 早期诊断技术亟待优化, 有必要开发更快速、灵敏且特异的检测方法, 推动分子诊断技术如宏基因组二代测序的标准化与临床应用, 建立区分感染与定植的标准化判读阈值, 并持续探索和验证新的生物标志物。个体化治疗策略需进一步深化, 应加强基于药物基因组学、肝功能分级及治疗药物监测的精准用药研究, 尤其需要开展更多针对肝衰竭人群的药代动力学研究以指导临床实践, 同时探索新型抗真菌药物在 ACLF 患者中的安全性和有效性。耐药性管理亦不容忽视, 有必要建立完善的耐药监测体系, 推动新型抗真菌药物研发, 并探索有效的联合治疗方案。

参考文献

- [1] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., *et al.* (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure Is a

- Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, **144**, 1426-1437.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- [2] Arroyo, V., Angeli, P., Moreau, R., Jalan, R., Clària, J., Trebicka, J., *et al.* (2021) The Systemic Inflammation Hypothesis: Towards a New Paradigm of Acute Decompensation and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **74**, 670-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- [3] Trebicka, J., Fernandez, J., Papp, M., Caraceni, P., Laleman, W., Gambino, C., *et al.* (2020) The PREDICT Study Uncovers Three Clinical Courses of Acutely Decompensated Cirrhosis That Have Distinct Pathophysiology. *Journal of Hepatology*, **73**, 842-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
- [4] Fernández, J., Acevedo, J., Wiest, R., Gustot, T., Amoros, A., Deulofeu, C., *et al.* (2017) 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>
- [5] Huang, C., Li, Q., Huang, Y., *et al.* (2021) Role of Immune Dysfunction in Acute-on-Chronic Liver Failure: From Pathogenesis to Clinical Prognosis. *Discovery Medicine*, **31**, 21-29.
- [6] Ferrarese, A., Cattelan, A., Cillo, U., Gringeri, E., Russo, F.P., Germani, G., *et al.* (2020) Invasive Fungal Infection before and after Liver Transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 7485-7496. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7485>
- [7] Chen, J., Yang, Q., Huang, J. and Li, L. (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>
- [8] Barros, N., Rosenblatt, R.E., Phipps, M.M., Fomin, V. and Mansour, M.K. (2023) Invasive Fungal Infections in Liver Diseases. *Hepatology Communications*, **7**, e0216. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000216>
- [9] Spornovasilis, N. and Kofteridis, D.P. (2018) Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals. *Journal of Fungi*, **4**, 133. <https://doi.org/10.3390/jof4040133>
- [10] Kontoyiannis, D.P. (2017) Antifungal Resistance: An Emerging Reality and a Global Challenge. *The Journal of Infectious Diseases*, **216**, S431-S435. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix179>
- [11] Hoenigl, M., Sprute, R., Egger, M., Arastehfar, A., Cornely, O.A., Krause, R., *et al.* (2021) The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs*, **81**, 1703-1729. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0>
- [12] 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.
- [13] Wu, Y., Li, F., Ma, H., Yang, X., Zuo, J., Tian, Y., *et al.* (2024) Characteristics and Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Hospitalized Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure: A Retrospective Cohort Study from 2010 to 2023. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1391814. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1391814>
- [14] Chen, D., Qian, Z., Su, H., Meng, Z., Lv, J., Huang, Y., *et al.* (2021) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients: Short-Term Outcomes and Antifungal Options. *Infectious Diseases and Therapy*, **10**, 2525-2538. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00524-5>
- [15] Yuan, M., Han, N., Lv, D., Huang, W., Zhou, M., Yan, L., *et al.* (2024) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with HBV-Related Acute on Chronic Liver Failure. *Journal of Fungi*, **10**, Article 571. <https://doi.org/10.3390/jof10080571>
- [16] Lahmer, T., Peçanha-Pietrobon, P.M., Schmid, R.M. and Colombo, A.L. (2021) Invasive Fungal Infections in Acute and Chronic Liver Impairment: A Systematic Review. *Mycoses*, **65**, 140-151. <https://doi.org/10.1111/myc.13403>
- [17] Bartoletti, M., Baldassarre, M., Domenicali, M., Lewis, R.E., Giannella, M., Antognoli, A., *et al.* (2020) Prognostic Role of Bacterial and Fungal Infections in Patients with Liver Cirrhosis with and without Acute-on-Chronic Liver Failure: A Prospective 2-Center Study. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa453. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa453>
- [18] Eix, E.F. and Nett, J.E. (2025) Candida Auris: Epidemiology and Antifungal Strategy. *Annual Review of Medicine*, **76**, 57-67. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061523-021233>
- [19] Epelbaum, O., de Moraes, A.G., Olson, J.C. and Lionakis, M.S. (2025) Invasive Fungal Infections in Patients with Liver Disease: Immunological and Clinical Considerations for the Intensive Care Unit. *Intensive Care Medicine*, **51**, 364-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-07797-1>
- [20] Yang, X., Li, J., Yang, Y., Zhang, L., Dan, X., Cai, D., *et al.* (2025) Early Prediction of Invasive Fungal Infection Risk in Acute-on-Chronic Liver Failure: A Prediction Model Based on Admission Indicators. *BMC Microbiology*, **25**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-03819-6>
- [21] Chen, T., Chen, G., Wang, G., Treeprasertsuk, S., Lesmana, C.R.A., Lin, H., *et al.* (2024) Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of End-Stage Liver Disease Complicated by Infections. *Hepatology International*, **18**, 817-832. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10637-3>

- [22] Verma, N., Singh, S., Taneja, S., Duseja, A., Singh, V., Dhiman, R.K., *et al.* (2018) 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>
- [23] Ikuta, K.S., Meštrović, T. and Naghavi, M. (2024) Global Incidence and Mortality of Severe Fungal Disease. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, e268. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00102-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00102-6)
- [24] Ledoux, M. and Herbrecht, R. (2023) Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Fungi*, **9**, Article 131. <https://doi.org/10.3390/jof9020131>
- [25] Kamani, L. and Kalwar, H. (2020) Fungal Urinary Tract Infection among Chronic Liver Disease Patients with Hepatic Encephalopathy and Its Treatment Outcomes. *JGH Open*, **5**, 213-218. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12470>
- [26] 高蕾, 周新, 丁星, 等. 检测血浆(1→3)-β-D 葡聚糖对免疫抑制大鼠侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J]. 上海医学, 2009, 32(10): 881-884, 835.
- [27] 宋一祎, 李华茵. 侵袭性肺曲霉病实验室检测方法的研究进展[J]. 中国临床医学, 2018, 25(5): 804-809.
- [28] Zhang, X., Zhang, L., Li, Y., Wang, N. and Zhang, Y. (2024) Clinical Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Invasive Fungal Disease after Hematopoietic Cell Transplant. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1210857. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1210857>
- [29] Niu, S., Liu, D., Yang, Y. and Zhao, L. (2024) Clinical Utility of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in the Intensive Care Unit. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1397733. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1397733>
- [30] Babady, N.E., Chiu, C.Y., Craney, A., Gaston, D.C., Hicklen, R.S., Hogan, C.A., *et al.* (2024) Diagnosis and Management of Invasive Fungal Diseases by Next-Generation Sequencing: Are We There Yet? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **24**, 1083-1096. <https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2436396>
- [31] Tsang, C., Teng, J.L.L., Lau, S.K.P. and Woo, P.C.Y. (2021) Rapid Genomic Diagnosis of Fungal Infections in the Age of Next-Generation Sequencing. *Journal of Fungi*, **7**, Article 636. <https://doi.org/10.3390/jof7080636>
- [32] Chen, Z., Liu, X., Tan, L., Lyu, X., Long, Q., Wu, W., *et al.* (2025) Comparative of Metagenomic and Targeted Next-Generation Sequencing in Lower Respiratory Tract Fungal Infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1534519. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1534519>
- [33] Hu, L., Su, Y., Tang, X., Li, Y., Feng, J. and He, G. (2024) Therapeutic Drug Monitoring and Safety of Voriconazole in Patients with Liver Dysfunction. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **68**, e0112624. <https://doi.org/10.1128/aac.01126-24>
- [34] Shen, C., Zhao, Q., Li, Z., Wang, W., Zhao, Y., Kong, L., *et al.* (2022) CYP2C19 Genotyping Plus Therapeutic Drug Monitoring Dependent Voriconazole Treatment for Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Patient with Liver Failure. *Infectious Diseases & Immunity*, **2**, 125-128. <https://doi.org/10.1097/id9.0000000000000036>
- [35] Gao, J., Zhang, Q., Wu, Y., Li, Y., Qi, T., Zhu, C., *et al.* (2018) Improving Survival of Acute-on-Chronic Liver Failure Patients Complicated with Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 876. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19320-2>
- [36] Bienvenu, A., Duffour, A., Chatron, C., Mrozek, N., Foroni, L., Millet, A., *et al.* (2025) An Overview of Isavuconazole Clinical Use: A Multicentre Analysis of Indications, Exposure and Hepatic Safety. *Clinical Drug Investigation*, **45**, 271-282. <https://doi.org/10.1007/s40261-025-01432-z>
- [37] Almajid, A., Bazroon, A., Al-awami, H.M., Albarbari, H., Alqahtani, I., Almutairi, R., *et al.* (2024) Fosmanogepix: The Novel Anti-Fungal Agent's Comprehensive Review of *in Vitro*, *in Vivo*, and Current Insights from Advancing Clinical Trials. *Cureus*, **16**, e59210. <https://doi.org/10.7759/cureus.59210>
- [38] Petraitiene, R., Petraitis, V., Maung, B.B.W., Mansbach, R.S., Hodges, M.R., Finkelman, M.A., *et al.* (2021) Efficacy and Pharmacokinetics of Fosmanogepix (APX001) in the Treatment of *Candida* Endophthalmitis and Hematogenous Meningoencephalitis in Nonneutropenic Rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e01795-20. <https://doi.org/10.1128/aac.01795-20>
- [39] Dixon, G.M., Lewis, J.S. and Thompson, G.R. (2024) Pharmacokinetic Evaluation of Ibrexafungerp for the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis and Beyond. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **20**, 713-718. <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2373095>
- [40] Santos, A.L.S., Rodrigues, C.F., Roudbary, M. and Branquinha, M.H. (2025) Past, Present and Future of Antifungals: Advancements in Mechanisms of Action and Resistance. *Current Research in Microbial Sciences*, **9**, Article ID: 100473. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100473>
- [41] 王东江, 胡靓, 郭建, 等. 2017-2023 年华东地区近平滑念珠菌复合群临床分离株耐药特征分析[J]. 检验医学, 2024, 39(12): 1163-1168.

- [42] Alexander, B.D., Johnson, M.D., Pfeiffer, C.D., Jiménez-Ortigosa, C., Catania, J., Booker, R., *et al.* (2013) Increasing Echinocandin Resistance in *Candida Glabrata*: Clinical Failure Correlates with Presence of FKS Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations. *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 1724-1732. <https://doi.org/10.1093/cid/cit136>
- [43] Lockhart, S.R., Etienne, K.A., Vallabhaneni, S., Farooqi, J., Chowdhary, A., Govender, N.P., *et al.* (2016) Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *candida Auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, 134-140. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>
- [44] Kovács, F., Harmath, A., Balázs, D., *et al.* (2026) Synergistic Activity of Caspofungin and Posaconazole against *Candida (Candidozyma) Auris* Biofilms Based on Phenotypic, Transcriptomic, and *in Vivo* Insights. *Microbiology Spectrum*.
- [45] Camargo, J.F., Jabr, R., Anderson, A.D., Lekakis, L., Diaz-Paez, M., Briski, L.M., *et al.* (2022) Successful Treatment of Disseminated Disease Due to Highly Resistant *Aspergillus Calidoustus* with a Novel Antifungal Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **66**, e0220621. <https://doi.org/10.1128/aac.02206-21>
- [46] Verma, N., Valsan, A., Garg, P., Sarabu, S., Kaur, P., Mohan, N., *et al.* (2025) Empirical Antifungal Therapy Improves Survival in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure with Suspected Invasive Fungal Infections: A Pragmatic Randomized Trial. *American Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003832>
- [47] Evans, J.D.W., Morris, P.J. and Knight, S.R. (2014) Antifungal Prophylaxis in Liver Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*, **14**, 2765-2776. <https://doi.org/10.1111/ajt.12925>