

中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识

中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组

通信作者:王贵强,北京大学第一医院感染科 北京大学国际医院感染肝病部 100034,
Email:John131212@hotmail.com

【摘要】 本共识主要包括念珠菌病的病原学、流行病学、危险因素、病原学诊断、临床诊断与治疗总则,以及各种常见念珠菌病的诊断与治疗细则。皮肤、黏膜念珠菌病,特别是口咽部、食管、阴道等局部感染虽然不属于侵袭性念珠菌病,但临床较为常见,又常为侵袭性念珠菌病的感染源,抑或受累器官,故本共识将其纳入。本共识暂不纳入国内尚未常规开展和应用的新技术及药物,对有别于国外指南之处,也给予相关观点表述。由于各种念珠菌病临床表现各异,各医院的菌种及耐药性也各不相同,故临床治疗应结合患者的具体情况进行个体化选择。

【关键词】 念珠菌病; 诊断; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.002

Chinese consensus on the diagnosis and management of adult candidiasis

Chinese Adult Candidiasis Diagnosis and Management Expert Consensus Group

Corresponding author: Wang Guiqiang, Department of Infectious diseases, Peking University First Hospital; Department of Infectious Diseases and Liver Diseases, Peking University International Hospital, Beijing 100034, China; Email: John131212@hotmail.com

【Summary】 In this consensus we mainly present the etiology, epidemiology, risk factors, microbiology, clinical diagnosis and general principles of treatment, as well as the detailed diagnosis and treatment of common candidiasis. Though mucocutaneous candidiasis such as oral, esophageal and vulvovaginal infections are known as non-invasive diseases, they are included in this consensus, considering their high prevalence and the potential to be the source of systematic infections. In order to be accordant with the practical situation in China, new technologies and drugs that have not been well developed or routinely applied are not recommended in this consensus. As to the differences from foreign guidelines, we address the explanations. Individualized treatment and management should be administrated based on the specific underlying conditions, organism distribution and drug resistance profile of *Candida* species.

【Key words】 Candidiasis; Diagnosis; Therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.002

念珠菌病(candidiasis)是由各种致病性念珠菌引起的局部或全身感染性疾病。好发于免疫功能低下患者,可侵犯局部皮肤、黏膜以及全身各组织、器官,临床表现多样、轻重不一。近年来,随着肿瘤化疗、器官移植、糖皮质激素、免疫抑制剂及广谱抗菌药物的广泛应用等危险因素增多,侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis)发病率呈明显上升趋势。其中,念珠菌血症是侵袭性念珠菌病最常见的临床类型,常预后不佳。早期诊断和及时治疗可明显改善侵袭性念珠菌病的预后。因此,近年来欧美等国相继出台并更新念珠菌病相关诊断和治疗指南,为临床提供有效指导。虽然我国在重症、血液、移植、呼吸等领域也相继出台并更新侵袭性真菌病相关诊治指南,但迄今尚缺乏集各种念珠菌病诊断和治疗于一体的多学科共识,为此中华医学会感染病学分会组织感染、重症、血液、移植、呼吸、皮肤、风湿免

疫、临床微生物、药学、病理、影像学等相关学科专家,结合已发表相关指南、国内外临床研究数据,经多次讨论、反复修订后形成本共识。

本共识采用 GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation)评估体系,将循证证据等级划分如下:(1)高等级:高质量随机对照临床研究;权威指南;系统评价/Meta 分析;(2)中等级:有一定局限性的随机对照研究(如无隐藏分组、未设盲、未报告失访);队列研究,病例系列研究;病例对照研究;(3)低等级:病例报告;专家意见;无临床资料的抗菌药物体外药物敏感(药敏)研究。并将专家推荐等级划分如下:(1)强推荐:该方案绝大多数患者、医生和共识制定者都会采纳;(2)中等推荐:该方案多数人会采纳,但仍有部分人不采纳,要结合患者具体情况做出体现其价值观和意愿的决定;(3)弱推

荐:证据不足,需要患者和医生共同讨论决定。

念珠菌病诊断与治疗总则

【病原学】

念珠菌广泛存在于自然界,为条件致病真菌。临床上以白念珠菌(*Candida albicans*)最为常见,而非白念珠菌致病菌种多达 16 种以上,其中以热带念珠菌(*C. tropicalis*)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)和克柔念珠菌(*C. krusei*)较为常见。目前普遍认识到很多念珠菌存在复合群,如近平滑念珠菌复合群,包含近平滑念珠菌、似平滑念珠菌和拟平滑念珠菌,其他还有光滑念珠菌复合群、季也蒙念珠菌复合群等。复合群中各菌种的生物学特性存在不同程度的差异,对抗真菌药物的体外敏感性也不尽相同。念珠菌在血琼脂及沙氏琼脂上生长良好,最适温度为 25~37℃。白念珠菌以出芽方式繁殖,产生芽生孢子,呈圆形或卵圆形,直径约 4~6 μm。多数芽生孢子延伸后,不与母细胞脱离,形成假菌丝,也可见真菌丝,但光滑念珠菌不形成假菌丝和菌丝。白念珠菌在沙氏琼脂培养基呈酵母样生长,在米粉吐温琼脂培养基中可形成大量假菌丝和具有特征性的顶端厚壁孢子。念珠菌显色培养基(CHROMagar *Candida*)有助于临床快速鉴别常见白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌和克柔念珠菌。

【念珠菌病的危险因素】

侵袭性念珠菌病是一个由定植、感染到疾病的连续过程,多发生在抗细菌药物使用导致多部位、高强度念珠菌定植,并伴有生理屏障(解剖屏障、功能屏障和微生物屏障)破坏,或伴有严重基础疾病等机体免疫功能低下的患者。

念珠菌定植是发生侵袭性念珠菌病的重要前提,临床有数种方法辅助判断定植和感染。念珠菌定植指数和校正定植指数是指收集痰液(气道分泌物)、尿液、胃液、粪便(直肠拭子)、口咽拭子 5 个部位标本进行念珠菌定量培养,将培养念珠菌阳性数/培养部位总数(定植指数)≥ 0.5 判定为感染可能,为进一步提高其特异性,将定植指数×重度定植部位数/总定植部位数≥ 0.4 判定为感染可能,即校正定植指数^[1],但其特异性低。另一种方法根据全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)(1分)、腹部外科手术(1分)、多部位定植(1分)、严重脓毒症(2分),建立的念珠菌评分预测模型,总分≥3 分时患者发生侵袭性念珠菌病的风险为 6.83 (95%CI 3.81~12.45),该方法的敏感性 78%、特异性 66%^[2-4]。此外,有研究将机械通气、广谱抗菌药物使用、中心静脉导管(central venous catheter, CVC)留置,联合以下危险因素任何一项:TPN、透析、腹部大手术、胰腺炎、糖皮质激素或其他免疫抑制剂的使用,作为发生侵袭性念珠菌病的预测指标,敏感性 34%,但其特异性 90%,阴性预测值可高达 97%^[5]。也有研究将主要危险因素归为 TPN、CVC 留置、广谱抗菌药物暴露、糖皮质激素使用、腹部大手术,其敏感性 84%、特异性 60%,其阴性预测值高达 99%^[6]。

Playford 等^[7]将 ICU 患者分为低风险、中度风险和高风险,低风险者无需做特异性真菌生物标志物检测。以上各种危险因素的评估方法可供临床参考并需进一步验证。虽不同区域、不同医疗机构、不同病种、不同患者侵袭性念珠菌病的易感因素各不相同,但危险因素评估对促进念珠菌病的早期诊断和及时治疗意义重大。

【流行病学】

侵袭性念珠菌病多见于免疫功能低下患者,患病率为 2.1~21/100 000,病死率为 40%~60%。侵袭性念珠菌病以白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和克柔念珠菌最为常见,白念珠菌占 65%~70%,但近年来在 ICU、血液系统恶性肿瘤、实体器官移植等患者中,非白念珠菌所占比例高于白念珠菌。我国一项 67 所医院 ICU 的前瞻性调查研究结果显示,ICU 侵袭性念珠菌病的发病率为 0.32%,白念珠菌为主(41.8%),其次为近平滑念珠菌(23.8%)、热带念珠菌(17.6%)和光滑念珠菌(12.3%)^[8]。中国医院侵袭性真菌病监测网(China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net, CHIF-NET)一项 65 所医院 5 年 8 829 株念珠菌临床分离株数据显示,4 种最常见念珠菌依次为白念珠菌(44.9%)、近平滑念珠菌复合群(20.0%)、热带念珠菌(17.2%)、光滑念珠菌复合群(10.8%)^[9]。近年报告的多重耐药耳念珠菌所致新发念珠菌病,因其传播快、耐药广、鉴定难、病死率高而引起全球范围极大关注。我国也已有耳念珠菌病报道,应予高度重视^[10-11]。

大多数念珠菌对常用新型抗真菌药物的体外敏感性很高,一项 1997—2016 年来自全球 39 个国家 20 788 株念珠菌药敏试验结果显示,对氟康唑或棘白菌素类药物耐药菌株仍然少见,而光滑念珠菌和热带念珠菌对氟康唑和棘白菌素类药物的耐药率有所增加^[12]。我国 ICU 患者调查结果显示,白念珠菌对氟康唑的耐药率为 9.6%,热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌对氟康唑的耐药率分别为 19.3%、6.0%、4.0%,而白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、光滑念珠菌对卡泊芬净及两性霉素 B 均无耐药^[13]。另一项中国 11 所医院 3 年共 1 072 株非白念珠菌临床分离株药敏试验结果显示,4 种常见非白念珠菌对两性霉素 B 和氟胞嘧啶的敏感性均高达 99.3%,对棘白菌素类药物敏感性高达 97.7%~100%。近平滑念珠菌对唑类药物的敏感性为 97.5%,但热带念珠菌对氟康唑、伏立康唑各有 7.1% 耐药;光滑念珠菌对氟康唑有 14.3% 耐药,其中 11.6% 对伏立康唑交叉耐药。克柔念珠菌对伏立康唑、泊沙康唑 100% 敏感^[14]。

【病原学诊断】

侵袭性念珠菌病的病原学诊断方法包括真菌直接镜检(含荧光染色)、真菌培养与鉴定、体外药敏试验、血清学、分子生物学及组织病理检测。由于念珠菌可以侵袭人体各组织、器官,故用于检测的标本来源包括血液、无菌体液、组织、痰、尿、粪便、分泌物或脓液等,应尽可能按照要求规范留取及送检合格的病原学检测标本。

1. 直接镜检:可直接镜检的标本包括无菌体液、痰、尿、粪便、分泌物或脓液及活检组织等。查见卵圆形芽孢或孢子、假菌丝或菌丝往往提示念珠菌,而真菌荧光染色可以提高检测阳性率,目前已在临床广泛应用(中等级,强推荐)。标本直接镜检阳性对于无菌体液及组织标本具有诊断意义,但确定菌种还需结合培养结果,直接镜检阴性不能完全除外念珠菌病。

2. 真菌培养与鉴定:由于念珠菌为人体开放腔道(如口腔或胃肠道)的常居菌,因此从痰或粪便标本中分离培养出念珠菌不能作为确诊依据。来源于无菌体液标本如血液、脑脊液、腹水、胸水、关节腔积液等培养阳性,或活检组织标本培养阳性且伴有组织侵袭证据,可作为侵袭性念珠菌病诊断的金标准(高等级,强推荐)。对于非无菌标本,同一部位多次培养阳性或多个部位同时分离到同一种念珠菌,也常提示有侵袭性念珠菌病可能。对所有疑诊侵袭性念珠菌病的患者均应做血液真菌培养,以提高培养阳性率(中等级,强推荐)。培养阳性分离菌株可采用念珠菌显色琼脂、手工或全自动微生物鉴定试剂盒作菌种鉴定,通过对特定 DNA 片段进行测序是菌种鉴定的金标准,同时还可以发现少见菌及新菌种。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)法通过将待测菌株的蛋白质谱图与数据库中已知真菌的参考谱图对比后可得出鉴定结果,耗时短(3~5 min)、成本低、高通量、准确性高(中等级,强推荐)。该方法还被尝试用于部分耐药菌株快速测定,但其标准操作程序有待大规模的临床评估。

3. 念珠菌体外药敏试验:念珠菌属抗真菌药物体外敏感性试验的标准参考方法为肉汤稀释法,且应使用人工合成的培养基(如 RPMI 1640)。临床折点(clinical breakpoints)是结合微生物学特征、药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)参数和临床预后数据共同确定的。临床微生物实验室技术人员进行念珠菌属药敏试验时,建议参考美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)抗菌药物敏感性试验执行标准 CLSI M27(2017)推荐药敏试验方法、流程^[15],临床折点及流行病学界值(epidemiological cut-off

values, ECVs)参照 CLSI M59(2018)、M60(2017)文件(表 1)^[16-17](中等级,强推荐)。对于念珠菌等酵母菌,部分商品化体外药敏检测试剂与微量肉汤稀释法的一致性较好,可以在临床工作中替代微量肉汤稀释法(中等级,强推荐)。抗真菌药物敏感性试验通常适用于以下特定情况:(1)作为周期性调查内容,以建立抗真菌药物对个体医疗机构内分离致病菌的抗菌谱;(2)协助处理难治性念珠菌病,特别是应用抗真菌药物常规剂量治疗失败时;(3)处理侵袭性念珠菌病,特别是唑类抗真菌药物或其他类别药物的有效性不确定时。但近年来更多学者建议临床应常规开展唑类药物敏感试验(低等级,强推荐),而棘白菌素类药物敏感试验主要用于近期有棘白菌素暴露史者,或者是近平滑念珠菌、光滑念珠菌、耳念珠菌感染者,或抗真菌治疗超过 1 周仍能分离到念珠菌者(低等级,强推荐)。

4. 血清学检测方法:目前国内外应用最广泛的是血清真菌特异性细胞壁成分(1→3)-β-D-葡聚糖检测,简称真菌 G 试验。感染早期即可阳性,且阴性预测值较高(中等级,中等推荐)。该方法主要用于检测空腹血清,也有用于检测支气管肺泡灌洗液、脑脊液标本。但真菌 G 试验不是念珠菌病的特异性诊断标志,曲霉、肺孢子菌等真菌感染也可阳性,其他含有葡聚糖因素(如血液滤过、腹膜透析、手术纱布),以及溶血、黄疸患者,丙种球蛋白的使用,甚至某些细菌感染也会导致其假阳性。同样也存在假阴性,尤其是近平滑念珠菌病的假阴性率较高^[18]。念珠菌甘露聚糖抗原/抗体检测新近已获得国家食品药品监督管理总局批准用于临床,白念珠菌芽管抗体检测、烯醇酶抗原检测等目前尚未常规用于临床。

5. 分子生物学检测方法:目前已在临床开展者主要为病原体宏基因组学检测技术,又称二代测序技术(metagenomic next generation sequence, mNGS),该技术不需要培养可以直接检测临床标本,尤其是对一些病因不明的感染或已使用抗感染药物治疗后,仍有一定检测阳性率,为疑难、少见感染病的病原学诊断提供依据,然其结果解释及诊断价值评估需结合临床谨慎进行。

6. 组织病理检查:感染病灶的组织穿刺、活检对于一些疑难病例的诊断非常重要,如肺组织、肝组织、骨组织、脑组

表 1 常见抗真菌药物敏感性试验执行标准(最小抑菌浓度, mg/L)

| 菌种 | 卡泊芬净 | | | 米卡芬净 | | | 氟康唑 | | | | 伏立康唑 | | | | 泊沙康唑 ECV | 伊曲康唑 ECV | 两性霉素 B ECV | 氟胞嘧啶 ECV | | |
|--------|-------|------|------|-------|------|-------|------|----|---|-----|------|-----|-------|----------|----------|----------|------------|----------|---|-----|
| | S | I | R | S | I | R | ECV | S | I | SDD | R | ECV | S | I | | | | | R | ECV |
| 白念珠菌 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | - | ≤2 | - | 4 | ≥8 | - | ≤0.12 | 0.25-0.5 | ≥1 | - | 0.06 | - | 2 | - |
| 光滑念珠菌 | ≤0.12 | 0.25 | ≥0.5 | ≤0.06 | 0.12 | ≥0.25 | - | - | - | ≤32 | ≥64 | - | - | - | - | 0.25 | 1 | 4 | 2 | - |
| 克柔念珠菌 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | - | - | - | - | - | - | ≤0.5 | 1 | ≥2 | - | 0.5 | 1 | 2 | - |
| 近平滑念珠菌 | ≤2 | 4 | ≥8 | ≤2 | 4 | ≥8 | - | ≤2 | - | 4 | ≥8 | - | ≤0.12 | 0.25-0.5 | ≥1 | - | 0.25 | - | 2 | - |
| 热带念珠菌 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | ≤0.25 | 0.5 | ≥1 | - | ≤2 | - | 4 | ≥8 | - | ≤0.12 | 0.25-0.5 | ≥1 | - | 0.12 | 0.5 | 2 | - |
| 季也蒙念珠菌 | ≤2 | 4 | ≥8 | ≤2 | 4 | ≥8 | - | - | - | - | - | 8 | - | - | - | - | 0.5 | - | - | - |
| 都柏林念珠菌 | - | - | - | - | - | - | 0.12 | - | - | - | - | 0.5 | - | - | - | - | - | - | - | - |

注:本执行标准综合参照美国临床与实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)的 CLSI M60(2017 版)和 CLSI M59(2018 版)抗真菌药物敏感性试验执行标准;S 为敏感;I 为中介;R 为耐药;ECV 为流行病学界值;SDD 为剂量依赖敏感;“-”表示无数据资料

织等。标本应分别送病原学检查(新鲜组织标本送临床微生物室,行病原学培养和/或mNGS)和病理学检查[送病理科常规HE染色和过碘酸希夫(PAS)、六胺银(GMS)染色]。若组织病理切片中查见念珠菌芽孢和假菌丝或真菌丝,且有组织侵袭证据即可确诊(高等级,强推荐),若活检组织培养阳性则对病原学诊断及药敏检测意义重大(中等级,强推荐)。

【临床诊断】

主要根据宿主高危因素(如抗菌药物的使用、持续粒细胞缺乏、实体器官或干细胞移植、导管置入、TPN、腹腔手术、胰腺炎、糖皮质激素、其他免疫抑制剂的使用等)、临床特征(临床症状、体征、充分的抗细菌治疗无效等)、病原学检查(各种体液真菌涂片、培养,血清真菌G试验、组织病理学真菌特征性改变等)的结果,进行分层诊断:(1)拟诊(possible):同时具有宿主危险因素和临床特征者;(2)临床诊断(probable):拟诊基础上兼有微生物学非确诊检查结果阳性;(3)确诊(proven):临床诊断基础上无菌体液或组织标本真菌培养为念珠菌和/或组织病理见侵袭性念珠菌病特征性改变^[19-22]。

真菌培养是诊断侵袭性念珠菌病的主要依据,一旦分离到念珠菌,还需行菌种鉴定,推荐进行体外药敏试验,为临床药物选择提供重要参考。由于侵袭性念珠菌病临床表现不典型,大多数通过血培养明确诊断,但血培养阴性不能排除诊断(尸解确诊的侵袭性念珠菌病患者血培养阳性率21%~71%)^[23]。真菌G试验是诊断侵袭性念珠菌病的一个重要参考指标,敏感性和特异性分别为76.8%和85.3%^[24],真菌G试验的特异性随着检测结果数值的升高而升高^[25],动态监测真菌G试验对于疗效判断也有重要意义^[26]。建议对高危患者每周2次动态监测以提高其特异性,并结合临床表现及其他微生物学检查结果综合判断(中等级,中等推荐)。

【抗真菌药物治疗基本原则】

选择抗真菌药物时应主要基于以下两方面考虑:首先,应尽可能寻找和明确感染部位,积极开展与其相关临床合格标本的收集、真菌涂片、培养、真菌G试验等,以期获得微生物学证据,一旦明确致病菌即可根据感染部位、感染严重程度、患者基础情况、病原菌种类及其药敏结果等确定个体化治疗方案。其次,对于严重感染患者,在病原菌未明确前,可根据患者所在病区病原菌及其耐药流行情况,给予经验性抗真菌治疗,一旦明确病原菌,再根据经验性治疗的效果及体外药敏试验结果调整给药方案。

目前国内已上市并常用于治疗侵袭性念珠菌病的抗真菌药物有三唑类药物(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑)、棘白菌素类药物(卡泊芬净、米卡芬净)、多烯类药物(两性霉素B及其脂质制剂),以及嘧啶类药物(氟胞嘧啶)。皮肤黏膜念珠菌病可局部用药,全身用药适用于局部用药无效,以及发生侵袭性念珠菌病时。侵袭性念珠菌病患者应选择静脉给药,必要时可联合用药,有指征时需进行外科手术,同时还应对患者全身各器官(特别是肾脏和肝

脏)功能障碍程度进行评估与监测,及时调整治疗方案。由于念珠菌菌种及药敏结果各异,治疗药物选择及预后也有所不同,因此菌种的鉴定和药敏试验十分重要,如克柔念珠菌对氟康唑天然耐药,葡萄牙念珠菌对两性霉素B天然耐药,光滑念珠菌对唑类常用抗真菌药物敏感性下降,甚至对棘白菌素类药物耐药也有所报道,耳念珠菌呈多重耐药。此外,每个抗真菌药物都有其独特的理化特性、PK/PD特点,以及不同程度的毒副作用,加之许多真菌感染高危患者常合并其他疾病,需要接受多种药物治疗,因此关注药物间相互作用也极其重要。同时应积极治疗可能存在的基础疾病,调节机体免疫功能。

【抗真菌药物治疗与预防策略】

根据前述分级诊断,采取相应的抗真菌分级治疗策略,包括预防治疗(prophylaxis therapy)、经验性治疗(empirical therapy)、诊断驱动治疗(pre-emptive therapy)和目标治疗(targeted therapy),由此选择相应治疗药物^[20-22,27-29]。

1. 预防治疗:主要针对血液病中易发生侵袭性真菌病的急性髓性白血病和异基因造血干细胞移植患者,早期研究显示氟康唑具有较好的预防效果,而近年临床研究显示,泊沙康唑具有更好的预防疗效,可能与念珠菌对氟康唑的耐药性增加,以及丝状真菌的存在有关。目前首选药物为泊沙康唑口服混悬液(高等级,强推荐),其次包括伏立康唑、伊曲康唑、米卡芬净、卡泊芬净等(高等级,中等推荐)^[27-29]。对于实体器官移植的部分高危患者,也推荐抗真菌药物的预防,但移植器官不同其预防药物选择也不尽相同,如肝移植出现肾衰竭需要血液滤过治疗者、再次肝移植术、暴发性肝衰竭、终末期肝病模型(MELD)评分 ≥ 30 等患者,其继发真菌感染以念珠菌和曲霉为主,药物选择除了考虑其抗菌活性外,还要考虑其不良反应以及药物相互作用,故主要推荐氟康唑用于念珠菌病高危患者的预防(中等级,强推荐),棘白菌素类用于念珠菌和曲霉的高危患者预防(低等级,弱推荐)。肺移植高危患者曲霉感染最为多见,其次为念珠菌,主要选用伏立康唑或伊曲康唑预防。小肠或胰腺移植的围手术期,以念珠菌感染多见,对于其高危人群多采用足量氟康唑预防(低等级,强推荐);而普通心脏、肾移植患者通常不需要抗真菌药物预防^[22](低等级,强推荐)。一般入住ICU患者通常不建议常规抗真菌药物预防(中等级,中等推荐),但对于复发性消化道穿孔、腹部大手术吻合口漏患者可酌情考虑用氟康唑预防。

2. 经验性治疗:是指有念珠菌病高危因素患者,已出现感染临床特征而采取的抗真菌治疗。较多见于血液恶性肿瘤高强度化疗或异基因造血干细胞移植患者,因持续发热伴粒细胞缺乏,充分抗细菌药物治疗无效时给予抗真菌治疗,亦称之为发热驱动治疗。此类患者因曲霉感染最常见,其次为念珠菌,药物选择主要针对曲霉,同时也需对念珠菌有效,推荐选用棘白菌素类药物或伏立康唑或两性霉素B脂质体^[20,28](中等级,强推荐)。美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤相关感染的临床

实践指南中,推荐持续粒细胞缺乏伴发热患者,如果发现口腔念珠菌病,可早期给予氟康唑经验性治疗^[30](中等级,强推荐)。经验性治疗也可用于非粒细胞缺乏的高危患者,多见于 ICU 或实体器官移植患者,以念珠菌常见,但有多项临床研究显示其疗效并不理想,因而欧洲重症与感染学会不建议对这类患者常规推荐经验性治疗^[21,31](低等级,强推荐)。有研究表明,念珠菌所致感染性休克患者,若 24 h 内未开始治疗,其病死率高达 97.6%^[32,33]。因此,发热伴念珠菌病高危因素患者,出现血流动力学不稳定时,应在 24 h 内及时给予棘白菌素类药物经验性抗真菌治疗(中等级,强推荐)。

3. 诊断驱动治疗(又称抢先治疗):是指有念珠菌病高危因素患者出现感染的临床特征,并有病原学非确诊检查阳性结果时给予的抗真菌治疗^[34](中等级,强推荐)。诊断驱动治疗的目的在于尽早控制感染、降低病死率,但仍有可能部分患者因不是侵袭性真菌病而导致过度抗真菌治疗,增加药物耐药性和不良反应的发生,增加医疗费用。目前念珠菌非确诊检查主要为真菌 G 试验,另外,甘露聚糖抗原/抗体检测、mNGS 检测等病原学检测方法已在进一步临床研究中,有望成为新的诊断手段。真菌 G 试验结合念珠菌评分和定植指数,可显著提高侵袭性念珠菌病诊断效率^[3]。

对于有念珠菌高危因素(1)病情危重患者推荐棘白菌素类药物(中等级,强推荐);(2)病情相对稳定、近期末使用过唑类药物或已知氟康唑敏感菌株,可予以足量氟康唑治疗(中等级,强推荐);(3)如果为耐药菌株,可选用伏立康唑或两性霉素 B 治疗(中等级,强推荐);(4)抗真菌治疗 5 d 左右应进行初步疗效评估^[21,27](低等级,强推荐)。

4. 目标治疗:侵袭性念珠菌病一旦确诊,可根据感染部位、药敏试验结果及经验性或诊断驱动治疗的效果选用抗真菌药物。推荐首选棘白菌素类药物^[21-22,27](高等级,强推荐)。棘白菌素类药物不常规推荐用于中枢神经系统和泌尿系统念珠菌病,以及念珠菌眼内炎等念珠菌病的治疗。2012 年 Andes 等^[35]对影响侵袭性念珠菌病预后因素进行一项综合分析,纳入 7 个临床前瞻性随机对照研究,共 1 915 例侵袭性念珠菌病患者,总体病死率 31.4%,有效率 67.4%。经多元回归分析显示,能显著降低病死率且与治疗相关的因素分别是应用棘白菌素类药物(OR 0.65, 95% CI 0.45 ~ 0.94, $P=0.02$)和拔除中心静脉导管(OR 0.50, 95% CI 0.35 ~ 0.72, $P=0.000$ 1)。

早期的临床研究显示,氟康唑、伏立康唑、棘白菌素类药物对于侵袭性念珠菌病的疗效和两性霉素 B 相当,但两性霉素 B 因不良反应而终止治疗者显著较多^[36-38]。另据国外临床资料显示,米卡芬净、卡泊芬净与两性霉素 B 脂质体的疗效相当,安全性显著优于后者^[39-40]。因此,病情相对稳定、近期末使用过唑类药物或已知氟康唑敏感菌株,也可以考虑使用足量氟康唑治疗(高等级,强推荐);难治性病例也可应用伏立康唑或两性霉素 B^[41]。对于近期有使用棘白菌素类药物治疗 4 周以上病史者,应警惕发生耐药可能^[42](低等级,强推荐)。

抗真菌治疗疗程通常需结合患者感染的严重程度、致病菌种类、耐药性及临床疗效等因素综合决定。

念珠菌病诊断与治疗细则

【念珠菌血症(candidemia)】

念珠菌血症是指血培养一次或数次念珠菌阳性,为最常见血流感染之一,早期全身毒血症症状较轻,临床症状、体征无特异性,进展常缓慢,易被原发基础疾病及伴发的其他感染表现所掩盖,严重者可发生多器官功能障碍或衰竭,甚或感染性休克。高危患者感染后易播散至全身各器官(如感染性心内膜炎、内源性眼内炎、骨髓炎、肝脾脓肿等)。确诊有赖于血培养,但血培养阳性率不及 50%,故明确局部感染灶、真菌 G 试验动态监测均有助于临床诊断。血培养一旦阳性,在获得药敏试验结果之前,尽早抗真菌治疗以降低病死率^[43](高等级,强推荐)。建议治疗过程中每周至少行 2 次血培养(即使体温正常也需进行)(中等级,强推荐)。如果积极抗真菌治疗中出现 2 次或 2 次以上血培养阳性,且均为同一种念珠菌,即可明确为持续血流感染,其发生率为 8%~15%。持续血流感染者需:(1)查寻和处理原发感染灶;(2)重复菌株药敏试验,确定有无耐药菌株产生;(3)仔细排查是否发生播散性感染^[44,45](中等级,强推荐)。

在获得药敏试验结果前,首选棘白菌素类抗真菌药物^[35](高等级,强推荐),对于病情相对不重、没有唑类抗真菌药物暴露史,且对其耐药可能性小的患者,可选用氟康唑(高等级,强推荐)。两性霉素 B 适用于可能为唑类或棘白菌素类耐药者(低等级,强推荐),伏立康唑适用于粒细胞缺乏并需要额外覆盖曲霉感染者(高等级,强推荐)。

获得菌种鉴定和药敏试验结果后,应根据药敏试验结果调整用药;敏感菌株推荐首选棘白菌素,尤其是光滑念珠菌感染,次选氟康唑或伏立康唑(高等级,强推荐)。两性霉素 B 更多用于唑类或棘白菌素类耐药菌株感染者,并须监测其不良反应(低等级,强推荐)。

在初始治疗病情稳定、血培养转阴 5~7 d 后(初始治疗 10 d 以上),可采用降阶梯治疗策略(中等级,强推荐),即改用静脉或口服唑类药物治疗^[46-47],危重症等免疫力极度低下患者,初始治疗疗程相应延长。通常根据念珠菌药敏试验结果,选用唑类药物降阶梯治疗,且若非克柔念珠菌或耳念珠菌,首选氟康唑(中等级,强推荐)。对于一些难治性病例或克柔念珠菌感染可选择伏立康唑降阶梯治疗(低等级,强推荐),耳念珠菌可选棘白菌素类药物。治疗疗程需要在患者感染相关症状、体征消失,血培养转阴性 2 周后停药,若有其他器官累及,抗真菌疗程也应相应延长(低等级,强推荐)。

对于念珠菌血症患者外周静脉导管的管理^[48-50]:建议无菌操作拔除导管,并剪下 5 cm 近心端导管进行半定量培养(高等级,强推荐)。若为中心静脉导管或静脉留置管,也可从导管和外周静脉处同时采血做培养,导管血样培养阳

性时间一般比外周血快 2 h 左右,如果相差 30 h 以上导管相关可能性小(但光滑念珠菌因生长缓慢,判断时间点为 48 h)^[51-52](中等级,强推荐)。对于确诊的导管相关性念珠菌血症,一定要拔除或置换深静脉导管(中等级,强推荐);而对于非粒细胞缺乏患者,当疑及导管所致念珠菌血症,也应尽早拔除导管(中等级,强推荐)。而对于粒细胞缺乏且未确定导管相关性感染的恶性血液病患者,也可考虑拔除导管(低等级,强推荐);当导管不能拔除或置换时,建议首选棘白菌素类药物或两性霉素 B 脂质体,因两者均对生物膜有较强抗真菌活性(低等级,强推荐)。

【播散性念珠菌病(disseminated candidiasis)]

播散性念珠菌病是指念珠菌侵入血液循环,并在血液中生长繁殖后,进一步播散至两个或两个以上不相邻器官,引起相应器官感染。根据临床表现不同而分为急性和慢性播散性念珠菌病。

急性播散性念珠菌病(acute disseminated candidiasis)呈急性起病,在念珠菌血症急性期可同时出现肝、脾多发脓肿,皮肤或皮下软组织脓肿,或表现为感染性心内膜炎、骨髓炎、眼内炎、肺炎等^[53]。临床表现为寒战、高热,血培养持续阳性,全身各脏器、组织可有多发性小脓肿,病情常会迅速恶化,出现神志淡漠、嗜睡,以及多器官功能障碍或衰竭、感染性休克,预后极差。因此,对于念珠菌血症患者需要警惕是否有其他器官的累及(中等级,强推荐)。

慢性播散性念珠菌病(chronic disseminated candidiasis)是侵袭性念珠菌病的一种独特表现形式,主要累及肝脏和脾脏,偶可累及肾脏等其他器官,故又称为肝脾念珠菌病(hepatosplenic candidiasis, HSC)^[54]。好发于急性白血病或干细胞移植患者粒细胞缺乏恢复期,当患者中性粒细胞缺乏得以恢复,却仍持续发热时应考虑该病可能,影像学检查可发现肝脏、脾脏,甚至双肾多发感染灶,肝脏增强磁共振成像(MRI)的敏感性最高,其次为增强 CT 和超声检查。病灶组织穿刺活检,以及新鲜组织标本真菌培养有助于确诊。组织病理急性期表现为脓肿,病变的中心是坏死物,周围有中心粒细胞浸润,PAS、GMS 及 HE 染色在坏死中心可找到念珠菌芽孢和假菌丝或真菌丝。慢性期表现为肉芽肿,病变逐步被栅栏状的组织细胞代替,围以纤维性包裹,病变中仅有少量念珠菌芽孢和假菌丝或真菌丝而难以发现,所以肝组织病理及培养结果阴性不能排除诊断。

不论急性还是慢性播散性念珠菌病,在治疗上均推荐分为初始治疗和维持治疗两个阶段。急性播散性念珠菌病建议根据感染部位、菌种及其药物敏感性,以及药物的 PK/PD,患者肝肾功能等因素加以选择,如果为皮肤软组织、心脏、肝、脾、腹腔、骨髓等部位感染时,急性期初始治疗首选棘白菌素类单用或联合氟胞嘧啶(低等级,强推荐),亦可选择两性霉素 B 或其脂质体。恢复期维持治疗多选用氟康唑或伏立康唑治疗(低等级,强推荐),但具体治疗方案与疗程可参照所累及器官感染的推荐(低等级,强推荐)。

慢性播散性念珠菌病初始治疗首选棘白菌素类药物或

两性霉素 B 脂质体(低等级,强推荐);两性霉素 B 0.5~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗(低等级,中等推荐);对于病情较轻且为氟康唑敏感菌株,也可采用氟康唑(400~800 mg/d)治疗(低等级,强推荐)。初始治疗数周病情稳定后,推荐长期口服氟康唑 400~800 mg/d(6~12 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗(低等级,强推荐),疗程提倡个体化,需影像学随访至病灶吸收或者钙化,通常 6 个月以上(低等级,强推荐)。伏立康唑作为备选药物,主要用于对氟康唑天然耐药的克柔念珠菌病。此外,值得注意的是,当粒细胞缺乏再次出现时,肝脏影像学改变可以快速缩小或消失,但此好转假象不能作为抗真菌治疗成功的评判标准(低等级,强推荐);慢性播散性念珠菌病也不是化疗或造血干细胞移植的禁忌证,但抗真菌治疗必须持续以防止复发(低等级,强推荐)。由于患者多出现在粒细胞缺乏恢复期,提示是一种免疫重建的表现形式,因此有学者认为短程(1~2 周)中等剂量糖皮质激素(0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可迅速缓解发热、腹痛等症状(平均 4~5 d),减轻炎症反应[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)减低等],但考虑到糖皮质激素并不能缩短影像学改善时间,因此不建议常规应用(弱推荐,低等级)。

【念珠菌心内膜炎(Candida endocarditis)]

念珠菌心内膜炎包括心脏天然瓣膜、人工瓣膜和心脏电子植入装置感染,病死率和复发率均较高。病原菌以白念珠菌和近平滑念珠菌最为常见,临床表现为心脏受累的症状和体征,与其他感染性心内膜炎相似,如发热、贫血、心脏杂音及脾肿大等表现,但瓣膜赘生物通常较大且脆,栓子易脱落引起栓塞表现,动脉栓塞较细菌性心内膜炎更为常见,预后差。因此,当念珠菌血症患者经积极抗真菌治疗仍持续血培养阳性,或出现心脏病理性杂音、心力衰竭、栓塞表现时,应高度警惕念珠菌心内膜炎的发生(中等级,强推荐),及时行经胸壁超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)或经食管超声心动图检查(transesophageal echocardiography, TEE),明确心脏瓣膜有无赘生物极为关键(中等级,强推荐)^[27]。也有主张念珠菌血症患者常规 TTE 或 TEE 检查,以尽早发现心脏瓣膜赘生物^[55-57]。

念珠菌心内膜炎的治疗主要分为两个阶段,即急性期的感染控制和巩固期的长疗程维持治疗(低等级,强推荐)。在急性期需抗真菌药物和心脏手术联合治疗^[58-63],首选棘白菌素类药物单用或联合氟胞嘧啶治疗 6 周以上(低等级,强推荐),次选两性霉素 B/两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶治疗 6 周以上(低等级,强推荐)。心脏手术治疗主要是清除赘生物及感染组织,以及心脏成形术(包括感染瓣膜的修补或置换手术)(低等级,强推荐)。对于植入式心脏电子装置感染患者应完全移除所有装置(中等级,强推荐);心力衰竭患者有急诊手术指征(低等级,强推荐)。对于不接受心脏手术治疗患者,也可单用抗真菌药物治疗,但疗程需足够长,且存在心力衰竭、死亡等风险。急性期治疗病情稳定、血培养阴性后,若为氟康唑敏感菌株,可长期给予氟康唑维持治疗,疗程 6 个月以上(低等级,强推荐),尤其是不能接受手术治疗或凝

膜置换术后感染患者,维持治疗时间更长,建议治疗 2 年以上^[64](中等级,强推荐),但需注意尽量避免与华法林同时使用。对于少数氟康唑耐药株,如天然耐药的克柔念珠菌,可给予伏立康唑或棘白菌素类药物维持治疗(低等级,强推荐)。在数年内均应长期随访(低等级,强推荐)。

【腹腔念珠菌病(intra-abdominal candidiasis)】

腹腔念珠菌病是最常见侵袭性念珠菌病之一,主要包括腹膜炎和腹腔脓肿。该病临床表现无特异性,常有弥漫性/局灶性腹膜炎的症状或体征,常与细菌混合感染,可伴有全身毒血症症状,病死率为 20%~70%。血液、引流液、导管、伤口渗液等培养有助于诊断,但从腹腔分离培养到念珠菌,尚需区分是污染、定植,或感染。通常认为以下情况应考虑腹腔念珠菌病^[27,65]:(1)通过手术或经皮穿刺获取的腹腔渗液或坏死物(放置 24h 以内的新鲜合格标本)直接镜检念珠菌阳性;(2)念珠菌在胆管、内置导管或腹腔内活检组织培养阳性;(3)第二、第三类型腹膜炎患者血培养阳性。由于早期培养阳性率较低,念珠菌多部位定植和真菌 G 试验阳性对诊断有一定参考价值(中等级,强推荐)。

腹腔念珠菌病治疗原则包括尽早应用抗真菌药物和紧急处理局部感染灶(高等级,强推荐)。对于原发性腹膜炎腹水培养念珠菌阳性患者需积极抗真菌治疗,而有侵袭性念珠菌病高危因素的腹腔感染患者中,感染性休克的发生率为 20%~40%^[66],因此,对于有侵袭性念珠菌病高危因素的腹腔感染患者,若充分抗细菌治疗效果不佳时,尤其是有多部位念珠菌定植和真菌 G 试验阳性患者;或已发生感染性休克时,尽快进行经验性抗真菌治疗,同时清理腹腔感染组织并充分引流腹腔渗液(中等级,强推荐)。抗真菌药物治疗策略同念珠菌血症,药物选择根据菌种和当地念珠菌耐药情况确定(中等级,强推荐)。疗程取决于临床疗效和感染源控制状况,通常目标治疗疗程至少 10~14 d(低等级,强推荐),经验性治疗的初步疗效判定也需用药后至少 3~5 d(低等级,强推荐)。不推荐常规预防性抗真菌药物治疗^[67](中等级,中等推荐)。

【念珠菌性眼内炎(*Candida* endophthalmitis)】

念珠菌性眼内炎可以由眼部手术和眼外伤所致的外源性感染,但更多见于念珠菌通过血液循环进入眼内的内源性感染^[68]。通常亚急性起病,发生于念珠菌血症后数天或数周,最初表现为脉络膜炎或脉络膜视网膜炎,然后再突破视网膜进入玻璃体形成眼内炎。初为轻微的眼痛或飞蚊症,如不处理可发生视力减退,甚至视力丧失。故推荐有眼部症状的患者尽快眼科会诊与(扩瞳眼底)检查^[69](高等级,强推荐),粒细胞缺乏患者在粒细胞恢复后须重复眼科检查^[27](低等级,强推荐)。未明确诊断念珠菌血症,但眼部表现提示眼内念珠菌感染者,需送眼内液标本(房水或玻璃体)涂片及培养证实。

单纯脉络膜视网膜炎患者,可选用氟康唑(低等级,强推荐);对氟康唑耐药而伏立康唑敏感者,可选择伏立康唑治疗^[27](低等级,强推荐)。累及黄斑者联合玻璃体腔两性

霉素 B 局部注射(灭菌注射用水稀释至 5~10 μg/0.1 ml),或伏立康唑(100 μg/0.1 ml),每 3~4 天 1 次^[70](低等级,强推荐)。根据眼内药物半衰期可重复玻璃体腔注射。密切眼科随访有助于确定合适的疗程,通常推荐疗程 4~6 周,玻璃体受累的疗程较单纯脉络膜视网膜炎患者疗程更长(低等级,强推荐)。此外,难治性病例还可联合玻璃体切割术以缩短疗程,改善视力。由于两性霉素 B、棘白菌素类全身给药不能获得有效玻璃体腔内药物浓度,即使在血视网膜屏障受损时亦然,故不予推荐(低等级,强推荐)。

【支气管-肺念珠菌病(bronchopulmonary candidiasis)】

支气管-肺念珠菌病主要有气管-支气管炎(*Candida* tracheobronchitis)和肺炎(*Candida* pneumonia)两种类型。

念珠菌是人体正常菌群,在健康人群痰液中有 20%~55% 分离率,在机械通气患者的下呼吸道分泌物中分离率更高。下呼吸道标本直接镜检及分离培养出念珠菌无法区分定植与感染,临床意义不大(强推荐,低等级);但我国一项回顾性临床研究显示在危重症患者中,念珠菌所致下呼吸道感染,尤其是念珠菌支气管炎并不少见^[71](低等级,强推荐)。支气管镜检查可发现气道管腔内较多黏膜白斑、充血、水肿,严重者可出现糜烂、溃疡、出血,甚至可以引起气道阻塞,病灶组织病理可见黏膜炎、沿气道分布的多发脓肿及念珠菌菌丝,无明显血管侵犯。Su 等^[72]研究提示支气管分泌物或支气管肺泡灌洗液的真菌 G 试验有助于诊断,其敏感性和特异性分别是 89% 和 86%。另有研究提示,呼吸道念珠菌定植会增加医院获得细菌性肺炎的发生率、延长 ICU 住院时间,显著增加耐药细菌感染发生率和铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌所致机械通气相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)的发生风险,增加危重症患者念珠菌病发病率和病死率^[73-75]。抗真菌治疗可以减少铜绿假单胞菌相关 VAP 的发生或气道定植,缩短抗菌治疗疗程^[76-77]。

对于侵袭性念珠菌病的高危患者,原有肺部细菌感染经恰当抗菌药物治疗无效,下呼吸道标本多次念珠菌培养或直接镜检阳性,应考虑念珠菌气管-支气管炎或肺炎可能,可酌情考虑经验性抗念珠菌治疗(低等级,中等推荐)。支气管镜检查及气道分泌物或支气管肺泡灌洗液真菌 G 试验阳性,对其诊断有一定参考价值,组织病理检查有助于确诊。但是,当患者影像学有新出现、持续或加重的肺部渗出灶,尽管呼吸道标本念珠菌培养多次阳性,还应高度警惕细菌性肺炎、侵袭性曲霉病或毛霉病,甚或结核病等可能。

原发性念珠菌肺炎临床上较为少见^[78],主要是血行播散所致继发性肺炎。临床可表现为畏寒、发热等明显全身毒血症状,病理除肺炎改变及菌丝帮助确诊外,常见血管侵犯。

重症念珠菌下呼吸道感染推荐棘白菌素类药物(低等级,中等推荐),轻症者根据药敏也可选用氟康唑、伊曲康唑或伏立康唑治疗(低等级,中等推荐)。血行播散性念珠菌肺炎治疗参照急性播散性念珠菌病治疗方案(低等

级,中等推荐)。对于肺脓肿或胸腔积液培养出念珠菌等特殊临床类型念珠菌病,参照念珠菌血症治疗方案。

【中枢神经系统念珠菌病(central nervous system candidiasis)】

早期尸解研究结果显示,在侵袭性念珠菌病死亡的患者中,半数累及中枢神经系统。临床表现常有发热、头痛和不同程度的意识障碍(如谵妄、昏迷等),可有脑膜刺激征、脑积水,脑脊液中细胞数轻度增多,糖含量正常或偏低,蛋白含量明显升高。确诊有赖于脑组织或脑脊液标本中找到真菌,但脑脊液检查早期不易发现真菌,需多次脑脊液真菌涂片和培养,脑脊液的真菌G试验检测有一定的参考价值^[79]。早期诊断和积极治疗可显著降低病死率。对于疑难患者,可酌情留取脑脊液或脑组织送检病原微生物mNGS^[80],及排除自身免疫性脑炎等非感染性疾病。

中枢神经系统念珠菌病有多种治疗方案^[81-82],目前推荐两性霉素B(0.5~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹)或两性霉素B脂质体单用或联合氟胞嘧啶治疗(中等级,强推荐)。氟康唑每日400~800 mg(6~12 mg/kg)单用或联合氟胞嘧啶作为次选方案,适用于两性霉素B不能耐受,或病情相对较轻的患者(中等级,强推荐)。其次,两性霉素B与氟康唑联合可用于补救治疗,氟康唑治疗失败者可加用两性霉素B治疗;或两性霉素B治疗过程中出现显著不良反应时,可减少两性霉素B的剂量或停用,同时加用氟康唑治疗(低等级,弱推荐)。初始单用两性霉素B或联合氟胞嘧啶治疗后病情得到改善后,也可单用氟康唑每日400~800 mg或氟康唑联合氟胞嘧啶维持治疗(中等级,强推荐)。由于伏立康唑在脑脊液中有较高浓度,对于光滑念珠菌或克柔念珠菌所致中枢神经系统感染患者,可考虑初始治疗应用两性霉素B联合氟胞嘧啶,病情稳定后改用伏立康唑维持治疗(低等级,强推荐)。建议治疗数周后待患者症状、体征消失,脑脊液常规、生化恢复,以及颅脑炎性病灶均消失后停药(低等级,强推荐)。

除积极抗真菌治疗外,部分患者还需外科手术治疗,其指征包括^[83]:(1)诊断不明患者,需做脑实质或脑膜活检;(2)急性或慢性颅内压升高者,需行脑室引流(或分流)术;(3)脑脓肿或肉芽肿者也可考虑手术切除;(4)如果念珠菌脑膜炎系脑脊液置管引流术所致,建议在有效抗真菌治疗的同时,应拔除或置换引流管(低等级,强推荐)。

【念珠菌骨髓炎(Candida osteomyelitis)与念珠菌关节炎(Candida septic arthritis)】

念珠菌骨髓炎常以亚急性或慢性方式起病,近70%患者因血行播散所致,其次为直接种植或邻近组织感染。白念珠菌最为常见,混合细菌感染也时有发生,特别是金黄色葡萄球菌感染并不少见^[84-85]。成人椎体尤其是腰椎最易受累,并常累及多部位,故当证实某一部位感染后,应继续寻找是否有其他感染部位。此外,当局部病灶疼痛不能缓解时,尤其是免疫功能低下患者应高度警惕该病发生的可能,ESR、CRP仅轻度升高,而增强MRI有助于尽早发现感染灶,CT引导下细针穿刺活检和培养有助于确诊,血培养阳

性率约为30%~50%,故对于疑似患者即使体温正常也建议血培养检查。

由于该病相对少见,故治疗主要根据病例报告和病例分析数据做出推荐,初始首选两性霉素B(0.5~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹)或棘白菌素类药物2周,随后以氟康唑400 mg/d(6 mg/kg)维持治疗6~12个月甚至更长(低等级,强推荐);也可首选氟康唑或伊曲康唑先静脉滴注,待病情稳定后口服序贯治疗(低等级,中等推荐)。对于复杂病例如椎体不稳、脊髓受压、脓肿形成、神经系统严重受累患者,或内科保守治疗病情仍在进展患者,可考虑联合手术治疗(低等级,强推荐)。

念珠菌关节炎较为少见,通常为播散性念珠菌病的一部分,也可为关节术后植入物相关感染。受累关节局部疼痛、触痛、水肿为其常见临床表现,发热相对少见。当侵袭性念珠菌病尤其是念珠菌血症患者出现关节肿痛,或关节术后感染抗细菌治疗无效时,应高度警惕该病可能(低等级,强推荐),建议行关节穿刺术或关节镜检查(低等级,强推荐),关节液培养分离到念珠菌可确诊。治疗目标是缓解症状、清除局部感染灶、预防关节损伤和关节功能重建。文献报道约3/4患者经抗真菌或联合外科治疗有效,而早期诊断和积极治疗可缩短疗程、避免关节破坏和功能丧失。但因总体病例数较少,目前尚缺乏确切治疗标准。抗真菌治疗常推荐两性霉素B或氟康唑治疗6周(低等级,强推荐);也有认为棘白菌素类、两性霉素B脂质体对念珠菌生物膜有抗菌活性,推荐初始采用棘白菌素或两性霉素B脂质体治疗2周,随后氟康唑维持治疗4周以上^[86-88](低等级,强推荐)。部分患者需要联合外科治疗,包括关节腔冲洗、引流和清创术(低等级,强推荐),既可提高疗效,还可缩短病程,但不建议关节腔内注射抗真菌药物。若为植入的人工关节感染,仅用抗真菌药物治疗效果不理想,通常需要置换人工关节,而去除人工关节到再次置换间期建议3~6个月,置换后继续治疗12周以上。如果植入装置不能移除,抗真菌药物需长期维持治疗。

【黏膜念珠菌病(mucosal candidiasis)】

1. 口咽部念珠菌病:包括急性假膜性念珠菌病(鹅口疮)、念珠菌口角炎、急性慢性萎缩性口炎、慢性增生性念珠菌病等临床类型^[89],以鹅口疮最为多见,艾滋病(AIDS)、恶性肿瘤、长期广谱抗菌药物或糖皮质激素应用等免疫功能低下患者易感,并常伴有消化道以及播散性念珠菌病的可能。轻症患者1%~4%碳酸氢钠溶液、0.2%氯己定溶液含漱,制霉菌素悬液(10万单位/ml)每日4次,每次4~6 ml,疗程7~14 d。中重度患者口服氟康唑200~400 mg/d,治疗14~28 d。替代方案可选用伊曲康唑口服液200 mg,每日1次或泊沙康唑混悬液200~400 mg,每日2次治疗3 d后改为每日1次,总疗程14~28 d。氟康唑治疗无效患者可给予伊曲康唑口服液(200mg/d)、泊沙康唑口服液(初始3d每日2次,每次400mg;而后400mg/d治疗不超过4周),或两性霉素B混悬液(100mg/ml,每日4次);也可以给予伏立康唑200 mg/次,每日2次;或棘白菌素或两性霉素B 0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹

静脉滴注。复发性念珠菌口咽炎可口服氟康唑 100mg, 每周 3 次。义齿相关念珠菌病患者应清洗义齿和抗真菌药物联合治疗。AIDS 患者为减少复发, 尽早抗人类免疫缺陷病毒(HIV)治疗至关重要。

2. 念珠菌食管炎: 最常见的症状为吞咽疼痛、吞咽困难, 吞咽食物时胸骨后疼痛或烧灼感, 还常伴有鹅口疮、恶心、呕吐、食欲减退, 体重减轻, 而全身毒血症症状相对较轻。内镜检查多见下段食管壁局部黏膜充血水肿, 假性白斑或表浅溃疡。念珠菌食管炎是引起食管溃疡的主要原因之一, 如不及时治疗可致坏死性食管炎。首选氟康唑口服, 每日 200~400 mg, 疗程 14~21 d; 口服不能耐受时, 可静脉滴注氟康唑 400 mg/d, 或棘白菌素类, 也可给予两性霉素 B ($0.3\sim 0.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) (高等级, 强推荐)。氟康唑治疗无效者, 可选用伊曲康唑口服液、伏立康唑、棘白菌素类、两性霉素 B、泊沙康唑混悬液治疗。对于复发患者建议口服氟康唑每周 3 次, 每次 100~200 mg。AIDS 患者应尽早抗 HIV 治疗^[90]。

3. 肠道念珠菌病: 初起轻度腹泻, 表现为泡沫样或黏液样便, 偶有便中带血, 后期为脓血便, 出血多时为暗红色糊状黏液便。多数患者伴有腹胀, 累及直肠和肛门可引起肛周不适。粪便镜检可见大量菌丝、芽孢, 培养有念珠菌生长。通常以对症和支持治疗为主, 也可口服制霉菌素 50~100 万单位, 每日 3 次, 严重或全身播散者治疗方案参照播散性念珠菌病。

4. 外阴阴道念珠菌病: 较为常见, 孕妇好发。外阴部红肿、剧烈瘙痒和烧灼感是本病的突出症状。阴道壁充血、水肿, 阴道黏膜上有灰色假膜, 阴道分泌物浓稠, 黄色或乳酪样, 有时杂有豆腐渣样白色小块, 但无恶臭。确诊需分泌物涂片见真菌孢子或假菌丝, 涂片阴性者需培养证实。外阴阴道念珠菌病治疗分为局部或口服用药, 对于单纯外阴阴道念珠菌病, 无论免疫功能低下与否均可局部用药, 局部用药包括咪康唑软胶囊、克霉唑阴道片或制霉菌素泡腾片; 也可选用氟康唑 150 mg 单剂口服, 可达 90% 以上疗效。对于严重急性外阴阴道念珠菌病, 给予氟康唑每 3 天 150 mg, 2~3 剂即可。若为外阴阴道光滑念珠菌病, 唑类药物效果不佳时, 给予阴道局部硼酸栓剂每日 600 mg, 疗程 14 d。也可用制霉菌素栓每天 10 万单位局部给药, 疗程 14 d。复发性外阴阴道念珠菌病, 局部或口服氟康唑初始治疗 10~14 d, 然后每周 150 mg 治疗 6 个月, 或口服伊曲康唑胶囊 200mg, 每日 2 次, 3d 后改为每日 100~200mg 治疗 6 个月^[91]。

5. 泌尿系统念珠菌病: 患者常有尿频、尿急、排尿困难, 甚至血尿等膀胱炎症状, 少数患者也可出现无症状菌尿, 常继发于有长期导尿管留置、糖尿病、多发肾结石、输尿管狭窄等易感因素患者。此外, 播散性念珠菌病可经血行播散侵犯肾脏, 肾皮质和髓质均可累及, 形成脓肿、坏死及导致肾功能损害, 临床表现为发热、寒战、腰痛和腹痛。尿常规检查可见红细胞、白细胞, 直接镜检可发现念珠菌菌丝和芽孢, 脓肿穿刺培养可获阳性结果。但尿培养阳性很难界定污染、定植或感染, 同样尿念珠菌菌落计数对于有导尿管的

患者也不能鉴别定植或感染。泌尿道超声或 CT 检查有助于发现泌尿系统结构异常、肾积水、脓肿、气性肾盂肾炎, 以及真菌球。前列腺、睾丸或附睾局部感染较少。氟康唑因其通过原型经尿排出, 为治疗敏感菌株感染的首选^[92]。氟胞嘧啶对除克柔念珠菌以外其他念珠菌有较好抗菌活性, 但因其不良反应及单药使用易发生耐药, 故建议联合用药。两性霉素 B 对绝大多数念珠菌有较好抗菌活性, 推荐用于难治性感染, 但需动态监测肾功能。两性霉素 B 脂质体因尿中药物浓度低而不推荐使用。其他现有唑类或棘白菌素类抗真菌药物因尿中药物浓度低常规不推荐使用, 但因其有一定肾组织浓度, 对于难治性感染患者也可酌情使用。对于无症状菌尿患者, 多数为定植, 以去除易感因素为主^[93]; 但对于有粒细胞缺乏、准备开展泌尿系统手术等侵入性操作的菌尿患者, 建议口服氟康唑 400 mg/d, 或静脉滴注两性霉素 B $0.3\sim 0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 手术患者在术前、术后数天内使用。对于有症状的膀胱炎患者建议氟康唑口服 200~300 mg/d, 疗程 2 周; 复发患者可联合氟胞嘧啶口服, 每次 25 mg/kg, 每日 4 次, 疗程 7~14 d; 对于光滑念珠菌、克柔念珠菌等唑类耐药菌株, 建议两性霉素 B $0.3\sim 0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 疗程 1~7 d, 也可以注射用水稀释的两性霉素 B (50 mg/L) 每日膀胱冲洗, 5 d。念珠菌肾盂肾炎患者可口服氟康唑 200~400 mg/d, 疗程 2 周; 氟康唑耐药菌株, 两性霉素 B $0.3\sim 0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 1~7 d, 也可联合氟胞嘧啶治疗^[94]。泌尿系统真菌球可通过外科手术或膀胱镜摘除, 同时予以抗真菌治疗。对于肾造瘘管、支架植入患者, 条件许可时建议给予拔除或置换, 可通过肾造瘘管给予两性霉素 B 冲洗 (25~50 mg, 以 200~500 ml 注射用水稀释)。对于同时并发念珠菌血症患者, 初始治疗也可选用棘白菌素类抗真菌药物^[95]。

【皮肤念珠菌病(cutaneous candidiasis)】

皮肤念珠菌病好发于皮肤皱褶处, 如腋窝、腹股沟、乳房下、肛门周围、会阴部以及指(趾)间等皮肤潮湿部位。主要有念珠菌性间擦疹、丘疹型皮肤念珠菌病、念珠菌性甲沟炎、慢性皮肤黏膜念珠菌病等临床类型。播散性念珠菌病皮肤受累易见于严重免疫功能低下患者。皮损标本的真菌直接镜检及培养有助于诊断。治疗原则首先应保持创面干燥和局部外用抗真菌药物治疗, 常用的药物有克霉唑、益康唑、咪康唑、酮康唑、舍他康唑、卢立康唑、联苯苄唑、特比萘芬、布替萘芬、环吡酮胺、利拉萘酯、阿莫罗芬等乳膏、凝胶、溶液或洗剂, 每日 1~2 次, 疗程 1~2 周, 适用于多种皮肤念珠菌病。对于严重的慢性皮肤黏膜念珠菌病及播散性念珠菌病皮肤累及患者尚需口服或静脉应用抗真菌药物, 其中氟康唑和伊曲康唑最为常用。根据基本类型选择适宜的疗程和疗法, 有些慢性感染需要持续数月或数年^[96]。

执笔: 朱利平

顾问: 翁心华

核心小组成员(以姓氏汉语拼音为序): 曹彬(中日友好医院呼吸内科); 陈佰义(中国医科大学附属第一医院感染科); 陈德昌(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科); 陈忠清(复旦大学附属华山医院病理科); 常青(复旦大学附属耳鼻喉科医院眼

科);黄英姿(东南大学附属中大医院重症医学科);刘正印(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染科);黎元(复旦大学附属华山医院放射科);吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科);吕晓菊(四川大学华西医院感染科);王贵强(北京大学第一医院感染科北京大学国际医院感染肝病部);王辉(北京大学人民医院检验科);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液内科);俞云松(浙江大学附属邵逸夫医院感染科);余进(北京大学第一医院皮肤科);郑波(北京大学第一医院临床药理研究所);朱利平(复旦大学附属华山医院感染科)

指导小组成员(以姓氏汉语拼音为序):管向东(中山大学附属第一医院重症医学科);黄晓军(北京大学血液病研究所);刘又宁(解放军总医院呼吸病研究所);李若瑜(北京大学第一医院皮肤科);李太生(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染科);倪语星(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科);邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科);王睿(解放军总医院临床药理研究所);翁心华(复旦大学附属华山医院感染科);徐英春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科);赵鸿(北京大学第一医院感染科);章强强(复旦大学附属华山医院皮肤科);张文宏(复旦大学附属华山医院感染科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10): 1429-1448. DOI: 10.1007/s00134-014-3355-z.
- [2] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1624-1633. DOI: 10.1097 / CCM.0b013e31819daa14.
- [3] Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5):R249. DOI: 10.1186/cc10507.
- [4] Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1):50. DOI: 10.1186/2110-5820-1-50.
- [5] Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(4):271-276. DOI: 10.1007/s10096-007-0270-z.
- [6] Hermesen ED, Zapapas MK, Maiefski M, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study [J]. *Crit Care*, 2011, 15(4):R198. DOI: 10.1186/cc10366.
- [7] Playford EG, Lipman J, Jones M, et al. Problematic dichotomization of risk for intensive care unit (ICU)-acquired invasive candidiasis: results using a risk-predictive model to categorize 3 levels of risk from a multicenter prospective cohort of Australian ICU patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(11):1463-1469. DOI: 10.1093/cid/ciw610.
- [8] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7): 1660-1668. DOI: 10.1093/jac/dkt083.
- [9] Xiao M, Sun ZY, Kang M, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7): e00577-18. DOI: 10.1128/JCM.00577-18.
- [10] Wang X, Bing J, Zheng Q, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 93. DOI: 10.1038 / s41426-018-0095-0.
- [11] Tian S, Rong C, Nian H, et al. First cases and risk factors of super yeast *Candida auris* infection or colonization from Shenyang, China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 128. DOI: 10.1038/s41426-018-0131-0.
- [12] Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, et al. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(Suppl 1):S79-S94. DOI: 10.1093/ofid/ofy358.
- [13] Liu W, Tan J, Sun J, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: in vitro antifungal susceptibility in the China-SCAN study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1): 162-167. DOI: 10.1093/jac/dkt330.
- [14] Xiao M, Fan X, Chen SC, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(3):802-810. DOI: 10.1093/jac/dku460.
- [15] Clinical and Laboratory Standards Institute. M27. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 4th Edition[M]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. M59. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd Edition Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd Edition[M]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [17] Clinical and Laboratory Standards Institute. M60. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts, 1st Edition[M]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [18] Mikulska M, Giacobbe DR, Furfaro E, et al. Lower sensitivity of serum (1, 3)-β-d-glucan for the diagnosis of candidaemia due to *Candida parapsilosis*[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(7):646.e5-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.020.
- [19] Scudeller L, Bassetti M, Concia E, et al. MEDical wards Invasive Candidiasis ALgorithms (MEDICAL): consensus proposal for management[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 34:45-53. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.007.
- [20] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
- [21] Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM / ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients[J]. *Intensive Care*

- Med, 2019, 45(6): 789-805. DOI: 10.1007 / s00134-019-05599-w.
- [22] Aslam S, Rotstein C, AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019,33(9):e13623. DOI: 10.1111/ctr.13623.
- [23] Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care [J]. Clin Infect Dis, 2013,56(9):1284-1292. DOI: 10.1093/cid/cit006.
- [24] Lu Y, Chen YQ, Guo YL, et al. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1 → 3)-β-D-glucan: a bivariate meta-analysis[J]. Intern Med, 2011, 50(22): 2783-2791. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6175.
- [25] Murri R, Camici M, Posteraro B, et al. Performance evaluation of the (1,3)-β-D-glucan detection assay in non-intensive care unit adult patients[J]. Infect Drug Resist, 2019,12:19-24. DOI: 10.2147/IDR.S181489.
- [26] Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, et al. (1,3)-β-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(4): 521-526. DOI: 10.1093/cid/cis456.
- [27] 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. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [28] 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. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [29] Maertens JA, Girmeria C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European conference on infections in leukaemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286.
- [30] Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. version 1. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[S/OL].[2019-11-09]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
- [31] Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2008,149(2):83-90. DOI: 10.7326/0003-4819-149-2-200807150-00004.
- [32] Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): 1739-1746. DOI: 10.1093/cid/cis305.
- [33] Bassetti M, Righi E, Ansalidi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 839-845. DOI: 10.1007/s00134-014-3310-z.
- [34] Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(15): 1555-1564. DOI: 10.1001 / jama.2016.14655.
- [35] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8): 1110-1122. DOI: 10.1093/cid/cis021.
- [36] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute[J]. N Engl J Med, 1994, 331: 1325-1330. DOI: 10.1056 / NEJM199411173312001.
- [37] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(25): 2020-2029. DOI: 10.1056 / NEJMoa021585.
- [38] Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2005, 366(9495): 1435-1442. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67490-9.
- [39] Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2007, 369(9572): 1519-1527. DOI: 10.1016 / S0140-6736(07)60605-9.
- [40] Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 883-893. DOI: 10.1086/520980.
- [41] Keane S, Geoghegan P, Povoja P, et al. Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(11): 839-847. DOI: 10.1080 / 14787210.2018.1528872.
- [42] Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with Candida glabrata invasive candidiasis and prior echinocandin exposure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 3528-3535. DOI: 10.1128/AAC.00136-13.
- [43] Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(9): 3640-3645. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005.
- [44] Kang SJ, Kim SE, Kim UJ, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia[J]. J Infect, 2017,75(3):246-253. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.05.019.
- [45] Agnelli C, Valerio M, Bouza E, et al. Persistent candidemia in adults: underlying causes and clinical significance in the antifungal stewardship era[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019,38(3):607-614. DOI: 10.1007/s10096-019-03477-3.
- [46] Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 97. DOI: 10.1186 / 1471-2334-14-97.
- [47] Jaffal K, Poissy J, Rouze A, et al. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive Candida infection: incidence, associated factors, and safety[J].

- Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 49. DOI: 10.1186 / s13613-018-0392-8.
- [48] Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(1):206-213. DOI: 10.1093/jac/dks347.
- [49] Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(4): O245-254. DOI: 10.1111 / 1469-0691.12380.
- [50] Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(5): 491. e1-10. DOI: 10.1016 / j.cmi.2014.12.027.
- [51] Park KH, Lee MS, Lee SO, et al. Diagnostic usefulness of differential time to positivity for catheter-related candidemia [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7):2566-2572. DOI: 10.1128 / JCM.00605-14.
- [52] Stempel JM, Farmakiotis D, Tarrand JJ, et al. Time-to-reporting of blood culture positivity and central venous catheter-associated *Candida glabrata* fungemia in cancer patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 85(3): 391-393. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.04.001.
- [53] Guarana M, Nucci M. Acute disseminated candidiasis with skin lesions: a systematic review[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(3):246-250. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.016.
- [54] De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000-2007[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(6): E185-187. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03819.x.
- [55] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7: 19-37. DOI: 10.1111 / 1469-0691.12039.
- [56] Fernández-Cruz A, Cruz Menúrguez M, Muñoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(8):1543-1549. DOI: 10.1007/s10096-015-2384-z.
- [57] Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM / ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(6): 789-805. DOI: 10.1007 / s00134-019-05599-w.
- [58] Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis[J]. J Infect, 2005, 51(3):230-247. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.10.016.
- [59] Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, et al. Prosthetic valve *Candida* spp. endocarditis: new insights into long-term prognosis-the ESCAPE study[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(6): 825-832. DOI: 10.1093/cid/cix913.
- [60] Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, et al. *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2365-2373. DOI: 10.1128/AAC.04867-14.
- [61] Smego RA Jr, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(4): 237-249. DOI: 10.1097 / MD.0b013e3182259d38.
- [62] Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, et al. *Candida* endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian study of endocarditis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(9): 807-818. DOI: 10.1080/14787210.2017.1372749.
- [63] Sandoe JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a Joint Working Party Project on Behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE)[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(2):325-359. DOI: 10.1093/jac/dku383.
- [64] Baddour LM, Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections[J]. Am J Med Sci, 2001, 322(4): 209-212. DOI: 10.1097/00000441-200110000-00011.
- [65] Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(4):509-518. DOI: 10.1007/s00134-017-4717-0.
- [66] Bassetti M, Righi E, Ansaldo F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 839-845. DOI: 10.1007/s00134-014-3310-z.
- [67] Petersen MW, Perner A, Ravn F, et al. Untargeted antifungal therapy in adult patients with complicated intra-abdominal infection: a systematic review[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(1):6-18. DOI: 10.1111/aas.13031.
- [68] Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(3): 262-268. DOI: 10.1093/cid/cir355.
- [69] Breazzano MP, Day HR Jr, Bloch KC, et al. Utility of ophthalmologic screening for patients with *Candida* bloodstream infections: a systematic review[J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137(6): 698-710. DOI: 10.1001 / jamaophthalmol.2019.0733.
- [70] Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(5):648-653. DOI: 10.1093 / cid/ciq204.
- [71] 刘又宁, 余丹阳, 孙铁英, 等. 中国 1998 年至 2007 年临床确诊的肺真菌病患者的多中心回顾性调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(2): 86-90. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1001-0939.2011.02.004.
- [72] Su KC, Chou KT, Hsiao YH, et al. Measuring (1,3)- β -D-glucan in tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage fluid, and serum for detection of suspected *Candida* pneumonia in immunocompromised and critically ill patients: a prospective observational study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):252. DOI: 10.1186/s12879-017-2364-2.
- [73] Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia[J]. Chest, 2006, 129(1):

- 110-117. DOI: 10.1378/chest.129.1.110.
- [74] Tan X, Zhu S, Yan D, et al. *Candida* spp. airway colonization: a potential risk factor for *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia[J]. *Med Mycol*, 2016, 54(6): 557-566. DOI: 10.1093/mmy/myw009.
- [75] Xie J, Yang Y, Huang Y, et al. The current epidemiological landscape of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a multicenter prospective observational study in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl2): S153-S153S161. DOI: 10.1093/cid/ciy692.
- [76] Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B, et al. Impact of antifungal treatment on *Candida-pseudomonas* interaction: a preliminary retrospective case-control study[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1):137-142. DOI: 10.1007/s00134-006-0422-0.
- [77] Yu YT, Li J, Wang SL, et al. Effect of *Candida albicans* bronchial colonization on hospital-acquired bacterial pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Transl Med*, 2019, 7(221): 673. DOI:10.21037/atm.2019.10.44.
- [78] Dermawan J, Ghosh S, Keating MK, et al. *Candida* pneumonia with severe clinical course, recovery with antifungal therapy and unusual pathologic findings: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(2): e9650. DOI: 10.1097 / MD.0000000000009650.
- [79] Salvatore CM, Chen TK, Toussi SS, et al. (1→3)- β -D-glucan in cerebrospinal fluid as a biomarker for *Candida* and aspergillus infections of the central nervous system in pediatric patients [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2016, 5(3): 277-286. DOI: 10.1093/jpids/piv014.
- [80] Simmer PJ, Miller HB, Breitwieser FP, et al. Development and optimization of metagenomic next-generation sequencing methods for cerebrospinal fluid diagnostics[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9). pii: e00472-18. DOI: 10.1128 / JCM.00472-18.
- [81] Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. *Ann Oncol*, 2016,27(7):1207-1225. DOI: 10.1093/annonc/mdw155.
- [82] O'Brien D, Stevens NT, Lim CH, et al. *Candida* infection of the central nervous system following neurosurgery: a 12-year review[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(6): 1347-1350. DOI: 10.1007/s00701-011-0990-9.
- [83] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017,64(6):e34-e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [84] Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011)[J]. *Clin Infect Dis*, 2012,55(10):1338-1351. DOI: 10.1093/cid/cis660.
- [85] Richaud C, De Lastours V, Panhard X, et al. *Candida* vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(31):e7525. DOI: 10.1097/MD.0000000000007525.
- [86] Cobo F, Rodríguez-Granger J, López EM, et al. *Candida*-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2017,49(2):81-94. DOI: 10.1080/23744235.2016.1219456.
- [87] Escolà-Vergé L, Rodríguez-Pardo D, Lora-Tamayo J, et al. *Candida* periprosthetic joint infection: a rare and difficult-to-treat infection[J]. *J Infect*, 2018, 77(2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.03.012.
- [88] Lee YR, Kim HJ, Lee EJ, et al. Prosthetic joint infections caused by *Candida* species: a systematic review and a case series[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(1):23-33. DOI: 10.1007 / s11046-018-0286-1.
- [89] Lewis M, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis[J]. *Br Dent J*, 2017,223(9):675-681. DOI: 10.1038 / sj.bdj.2017.886.
- [90] Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal candidiasis and outcomes of patients at a single center[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019,17(1):200-202.e1. DOI: 10.1016 / j.cgh.2018.04.035.
- [91] Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 15-21. DOI: 10.1016 / j.ajog.2015.06.067.
- [92] Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2000,30(1):19-24. DOI: 10.1086/313580.
- [93] Jacobs DM, Dilworth TJ, Beyda ND, et al. Overtreatment of asymptomatic candiduria among hospitalized patients: a multi-institutional Study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018,62(1).pii:01464-17. DOI: 10.1128/AAC.01464-17.
- [94] Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2000,30(1):14-18. DOI: 10.1086/313583.
- [95] Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, et al. Echinocandins compared to fluconazole for candidemia of a urinary tract source: a propensity score analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017,64(10):1374-1379. DOI: 10.1093/cid/cix033.
- [96] Metin A, Dilek N, Bilgili SG. Recurrent candidal intertrigo: challenges and solutions[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018,11:175-185. DOI: 10.2147/CCID.S127841.

(收稿日期:2019-10-30)

(本文编辑:侯鉴君)

·读者·作者·编者·

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证(明确实验动物使用许可证编号);(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。