

• 专家共识 •

重症患者腹腔念珠菌病临床诊疗专家共识（2025 版）

北京大学医学部重症医学学系 中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持专业委员会

通信作者：李双玲，北京大学第一医院重症医学科，北京 100034, Email: lishuangling888@hotmail.com; 常志刚，北京医院重症医学科，国家老年医学中心，中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730, Email: zhigangchang@126.com; 安友仲，北京大学人民医院重症医学科，北京 100044, Email: bjicu@163.com

【摘要】 腹腔念珠菌病 (IAC) 是最常见的深部念珠菌病，在重症患者中发病率高，可显著增加医疗花费并影响预后，应引起重症监护病房 (ICU) 医师的重视。为规范重症患者 IAC 的诊断和治疗，由北京大学医学部重症医学学系 (PKUCCM)、中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持专业委员会组织相关领域的专家，发起并组织相关领域专家形成工作组，基于循证医学证据撰写共识初稿，由 ICU 医师、感染科医师、外科医师、皮肤科抗真菌领域专家和临床药师组成委员会，经过规范的流程对共识初稿进行讨论修改，最终制定了本共识。本共识共含有 20 条核心推荐意见，主要针对 IAC 的流行病学、高危因素、诊断技术和方法 (包括传统微生物培养技术、临床风险预测工具、血清学检查和分子生物学检查、组织病理学检查)、诊断标准、分层治疗策略、抗真菌药物选择、感染源控制、联合治疗、降阶梯方案、药物疗程、预后和特殊类型 IAC 等问题，旨在为重症患者 IAC 的临床规范诊疗提供专家指导意见，以期改善患者预后。

【关键词】 腹腔念珠菌病；侵袭性念珠菌病；深部念珠菌病；腹腔感染；共识

基金项目：国家重点专科建设项目 (2022-141)；中央高水平医院临床科研业务费资助项目 (2022CR43)

实践指南注册：国际实践指南注册与透明化平台，PREPARE-2024CN165

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250301-00197

Expert consensus on diagnosis and treatment of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients (2025 edition)

Peking University Critical Care Medicine, Committee of Critical Care Medicine and Organ Support, China Association for Promotion of Health Science and Technology

Corresponding author: Li Shuangling, Department of Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, Email: lishuangling888@hotmail.com; Chang Zhigang, Department of Critical Care Medicine of Beijing Hospital, National Center for Gerontology, Geriatrics Institute of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, Email: zhigangchang@126.com; An Youzhong, Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, Email: bjicu@163.com

【Abstract】 Intra-abdominal candidiasis (IAC) is the most common invasive candidiasis, with a high incidence among critically ill patients, which can significantly increase medical costs and affect prognosis. In order to standardize the diagnosis and treatment of IAC in critically ill patients, experts in related fields were organized by the Peking University Critical Care Medicine (PKUCCM), Committee of Critical Care Medicine and Organ Support, China Association for Promotion of Health Science and Technology organized experts in related fields to initiate and form a working group. Expert writers drafted the consensus based on evidence-based medical evidence. A committee composed of critical care physicians, infectious disease physicians, surgeons, dermatologists specializing in antifungal fields, and clinical pharmacists discussed and revised the consensus draft through a standardized process, and finally formulated this consensus. This consensus contains a total of 20 core recommendations, mainly focusing on the epidemiology, high-risk factors, diagnostic techniques and methods (including traditional microbiological culture techniques, clinical risk prediction tools, serological tests, molecular biological tests, and histopathological examinations) of IAC, diagnostic criteria, stratified treatment strategies, antifungal drug selection, control the sources of infection, combined treatment, de-escalation strategies, drug treatment courses, prognosis, and special types of IAC. The aim is to provide expert guidance for the standardized clinical diagnosis and treatment of IAC in critically ill patients, with a view to improving prognosis of patients.

【Key words】 Intra-abdominal candidiasis; Invasive candidiasis; Deep candidiasis; Abdominal infection; Consensus

Fund program: National Key Specialty Construction Project (2022-141); Central High-level Hospital Clinical Research Business Fee Funding (2022CR43)

Practice Guideline Registration: International Practice Guideline Registry and Transparency Platform, PREPARE-2024CN165

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250301-00197



侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中最常见的侵袭性真菌感染,包括念珠菌血症和深部念珠菌病两大类,而其中腹腔念珠菌病(intra-abdominal candidiasis, IAC)是最常见的深部念珠菌病,可伴或不伴念珠菌血症^[1]。IC的发病率不断上升^[2],ICU和外科病房IAC发病率最高,可显著影响预后,并与医疗费用增加相关,应引起ICU医师的重视^[3]。为规范重症患者IAC的诊断和治疗,由北京大学医学部重症医学学系(Peking University Critical Care Medicine, PKUCCM)、中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持专业委员会组织相关领域的专家,基于目前的循证医学证据及临床实践经验,制定了本共识。本共识中重症患者不包括移植手术后患者。本共识制定过程:由PKUCCM、中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持专业委员会发起并组织相关领域专家形成工作组;确定执笔专家,负责建议注册、文献收集和评估、撰写共识初稿、设计调查问卷并实施问卷的发放与回收。经过共识启动会,由ICU医师、感染科医师、外科医师、皮肤科抗真菌领域专家和临床药师组成委员会,负责评估专家建议的范围及所涵盖问题的科学性和准确性、讨论并商定推荐意见。采用改良德尔菲法,经2轮专家委员会面对面会议和线上投票,对共识初稿进行讨论和修改,最终形成20条推荐意见。针对每条推荐意见,依据推荐分级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)系统进行证据质量评估及推荐强度分级^[4],见表1。专家调查问卷采用10分制评分,专家共识度以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

1 IAC 流行病学

IAC是指由念珠菌导致的腹腔内深部组织感染,约占IC患者的34%~59%^[5-6]。腹腔感染患者

中IAC占比10%~20%;念珠菌感染是引起真菌性腹膜炎的最常见原因,其中约40%发生在反复胃肠道手术、胃肠道穿孔或坏死性胰腺炎患者中^[1, 7-8],仅有6.9%~14.0%的IAC患者同时合并念珠菌血症^[9-10]。在外科ICU中,IAC发病率较高,占IC的59.1%^[1]。IAC患者整体病死率为25%~40%,合并脓毒性休克时可达60%^[9, 11-12]。

绝大多数IAC主要由5种念珠菌引起,包括白色念珠菌(*Candida albicans*)、非白色念珠菌中的光滑念珠菌(*C.glabrata*,现称*Nakaseomyces glabrata*)、热带念珠菌(*C.tropicalis*)、近平滑念珠菌复合群(*C.parapsilosis complex*)、克柔念珠菌(*C.krusei*,现称*Pichia kudriavzevii*)等,非白色念珠菌在IC中的占比逐渐上升^[2, 13]。我国的流行病学数据显示,IC中白色念珠菌最多(占44.9%),近平滑念珠菌复合群占20.0%,热带念珠菌占17.2%,光滑念珠菌占10.8%,其余占3.0%;但在念珠菌血症中,白色念珠菌仅占32.3%^[14]。

念珠菌对唑类的获得性耐药率一直在增加^[15],其中白色念珠菌对氟康唑的耐药率稳定,但非白色念珠菌对氟康唑的耐药率呈升高趋势,且存在唑类之间交叉耐药^[14]。氟康唑耐药与唑类暴露、年龄>65岁、住院时间超过30d、近1个月内胃肠手术等因素有关^[1]。光滑念珠菌和热带念珠菌对棘白菌素存在获得性耐药^[16],也可能同时对唑类交叉耐药。亚太地区光滑念珠菌对于米卡芬净的耐药率为2.2%,阿尼芬净为2.1%~2.2%^[17];光滑念珠菌血症患者中,出现棘白菌素耐药者约占6.0%^[18]。棘白菌素耐药的危险因素包括药物暴露、念珠菌血症、氟康唑耐药、胃肠道损伤、住院时间延长等^[17-18],其耐药机制包括FKS基因突变,重新编码药物作用位点(1,3)- β -D-葡聚糖(β -D-glucan, BGD)合成酶的合成等。

表1 推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)证据质量描述

级别	证据评价和来源
推荐强度	
I级(强推荐)	肯定有效、无效或有害,明确利大于弊,基于A级证据或专家高度一致的指南
II级(弱推荐)	可能有效、无效或有害,利弊不确定或利弊相当,基于B、C级证据或专家共识
III级(无推荐)	不确定有效、无效或有害,基于D级证据或专家共识
证据质量	
A级	多个RCT的Meta分析或系统评价;多个RCT或1个样本量足够的RCT(高质量)
B级	至少1个较高质量的RCT
C级	虽未随机但设计良好的对照试验,或设计良好的队列研究或病例对照研究
D级	无同期对照的系列病例分析或专家共识

注:RCT为随机对照试验

Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

耳念珠菌(*C.auris*)可在皮肤和环境表面存活数周,具有难以被常用消毒剂杀灭、院内传播速度快、多重耐药性、可导致致命感染等特点。耳念珠菌主要对氟康唑耐药,近年来耐棘白菌素分离株明显增加,目前国外已经出现多药耐药菌株^[2]。

2 IAC 高危因素

问题 1: 哪些患者是发生 IAC 的高危人群?

念珠菌是宿主口咽部和胃肠道内的正常定植菌群,仅占肠道微生物的 0.1% 左右^[19]。胃肠道菌群受到多种因素(手术、抗菌药物治疗、应用免疫抑制剂和糖皮质激素等)影响时,念珠菌可能会过度生长致腹腔内侵袭和传播,并在惰性材料表面形成生物膜^[19]。外科患者主要是因为手术操作和原发病相关的胃肠道解剖屏障的直接损伤,导致来自胃肠道的念珠菌接种到腹腔^[20];内科患者主要是因为各种原因造成的胃肠道黏膜屏障损伤和通透性增加,念珠菌移位引起腹腔内局限或弥漫性感染扩散。

发生 IAC 的非特异性危险因素包括既往念珠菌定植、上腹部手术(Treitz 韧带以上)、第 3 型腹膜炎、术后麻痹性肠梗阻、急性坏死性胰腺炎、肠外营养、医院感染性腹膜炎、总住院时间 ≥ 10 d、ICU 住院时间 ≥ 3 d、病情重〔急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) ≥ 25 分〕、广谱抗菌药物应用(>5 d)、感染性休克^[1]、机械通气 48 h 及预期机械通气 ≥ 72 h、系统性糖皮质激素治疗、免疫抑制剂治疗、实体肿瘤等。发生 IAC 的特异性高危因素包括胃十二指肠和小肠穿孔(发病 >24 h 未处理或复发)、反复腹部手术(包括腹腔镜,30 d 内 ≥ 2 次)、怀疑或确诊的胃肠道吻合口瘘(主要在 Treitz 韧带以上)等^[21]。

IAC 患者在腹水中分离出念珠菌的比例根据解剖位置的不同而变化,发生在上消化道穿孔的概率高于结直肠和阑尾穿孔(分别为 41% 和 18%)^[5,22]。上消化道穿孔和吻合口瘘可导致 50% 的患者腹腔内检出念珠菌,使 IAC 发病风险增加了 11 倍^[7,20]。

推荐 1: 对具有特异性高危因素的患者,包括胃十二指肠和小肠穿孔(发病 >24 h 未处理或复发)、反复腹部手术(包括腹腔镜,30 d 内 ≥ 2 次)、怀疑或确诊的胃肠道吻合口瘘(主要在 Treitz 韧带以上)等腹腔感染患者,临床医师应尽早识别(强推荐,证据 C 级)。 $[\text{共识度}:(8.44 \pm 1.75) \text{ 分}]$

3 IAC 的诊断技术和方法

IAC 的临床表现主要是念珠菌腹膜炎^[23],以

继发性腹膜炎和第 3 型腹膜炎多见,可表现为弥漫性/局灶性腹膜炎、腹腔脓肿、胰腺炎、胆囊炎等,常与细菌混合感染,危重患者常伴有脓毒症或进展为感染性休克、多器官功能障碍等。一旦 IAC 进展,可以发生血行感染和继发其他深部组织器官感染。综合评估患者的临床表现、影像学、传统微生物学培养技术和非培养技术(non-culture-based technology, NCBT)结果作为 IAC 的诊断依据,检验金标准仍然是无菌部位的念珠菌培养阳性^[3]。

3.1 传统微生物培养技术

3.1.1 问题 2: 腹水或腹腔组织标本的直接镜检和微生物培养鉴定技术在 IAC 诊断中的效能如何?

IAC 患者腹水标本的微生物学检测直接反映感染源局部真实情况,有助于发现还未进展为血液感染的 IAC。2019 年欧洲重症监护医学学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)/欧洲临床微生物学与感染病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)重症患者 IC 临床管理工作组以最佳实践声明的形式建议:当怀疑有 IC 时,应对血液和所有从正常无菌部位采集的体液进行培养和显微镜检查^[24]。2024 年成人重症非粒细胞缺乏患者侵袭性真菌病(invasive fungal diseases in adult patients in intensive care unit, FUNDICU)定义的共识中指出,深部念珠菌病可通过经手术、超声引导或 CT 引导穿刺从正常无菌的深部组织(血液除外)获得的标本进行念珠菌鉴定来确诊^[25]。适宜的标本包括手术留取或经皮穿刺留取坏死或化脓性组织,24 h 内通过引流管采集的腹水;如使用血培养瓶,应接种至少 1 mL 腹腔液体或 1 g 坏死组织^[1]。念珠菌鉴定方法包括直接显微镜检查、培养和组织学检查^[25],念珠菌标本应尽可能在种水平上加以鉴别,并进行药物敏感性检测。

虽然腹水中念珠菌分离与腹腔感染的不良结局相关^[11-12, 28-29],但术后患者腹水样本中念珠菌阳性的临床意义仍有争论。有文献报道高达 80% 的腹膜炎患者存在念珠菌定植^[13],人体体腔具有一定的自洁能力,且鉴别污染、定植与感染存在一定困难,定植通常能自发从腹腔中迅速清除,只在部分情况下发生腹腔感染。必要时需要根据患者病情和治疗变化动态取材观察趋势。

腹水直接镜检的敏感度约为 20%,特异度可达 100%^[28]。对念珠菌所致复杂性腹腔感染手术中或活检组织标本及时直接镜检,56% (23/41) 存在念珠



菌属孢子和(或)菌丝,表明直接镜检能提供快速诊断^[29]。荧光染色法也常用于念珠菌直接镜检^[16]。

推荐 2: 推荐腹水或腹腔组织标本直接镜检和微生物培养鉴定技术协助诊断 IAC (强推荐, 证据 A 级)。〔共识度: (9.56±0.83) 分〕

3.1.2 问题 3: 血培养在 IAC 诊断中的效能如何?

血培养可以诊断合并念珠菌血症的 IAC, 但临床仅有 6.9%~14.0% 的 IAC 患者合并念珠菌血症^[9, 30]。血培养诊断 IC 的敏感度约为 50%^[31], 特定情况下血培养敏感度会更低: 如光滑念珠菌感染、感染早期、已使用抗真菌药物治疗等^[32-34]。另外, 念珠菌血培养平均耗时 3~4 d, 甚至可达 8 d, 特定菌种如光滑念珠菌培养时间更长^[16, 31, 35-36]。检验周期长可能延误治疗, 对患者预后不利^[37]。

血培养在 IAC 中表现出低敏感度的原因包括:

① IAC 时, 进入血液的念珠菌数量少且为间断入血; ② 合并继发性、第 3 型腹膜炎时, 患者炎症状态活跃, 产生较多细胞因子, 可抑制念珠菌生长; ③ ICU 患者常接受液体复苏和输血, 降低了血液中念珠菌的浓度^[38-39]。

推荐 3: 建议送血培养用于诊断伴有念珠菌血症的 IAC, 关注血培养存在敏感度低和检验周期长的问题 (弱推荐, 证据 C 级)。〔共识度: (7.56±2.02) 分〕

3.2 临床风险预测工具

问题 4: 念珠菌风险预测工具在 IAC 诊断中的效能如何?

现有念珠菌评分和风险预测工具并不是专门针对 IAC 高危人群的。念珠菌评分 (Candidiasis score, CS) 结合了临床变量和真菌定植状态的信息, 并确定了区分念珠菌定植与 IC (主要是念珠菌血症) 的临界值。CS 主要包括全胃肠外营养 1 分、手术 1 分、脓毒症 2 分、多部位定植 1 分, 诊断 IC 的临界值为 2.5 分, 敏感度为 81%, 特异度为 74%, 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为 16%, 阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为 98%^[40]。CS 预测外科 ICU 患者发生 IC 的价值优于内科, 腹部手术后 CS≥3 分的危重患者 IC 发生率可达 33%^[41]。CS 的 PPV 低而 NPV 高, 相关的前瞻性研究较困难, 结果差异大; 而回顾性研究和单中心研究结论也不一致, 其排除意义大于诊断意义^[42-44]。

念珠菌定植指数 (Candidiasis colonization index, CI) 是指念珠菌定植部位数 (非血) / 定植筛查部位总数, 诊断 IC 的临界值为 0.5 分, PPV 为 66%, NPV

为 100%, 可指导预防和经验性用药, 降低 IC 发生率, 但不降低其病死率^[44-45]。CI 的 PPV 不高可能会导致临床医师过度使用抗真菌药物^[44]。用于围手术期高危人群时, CS 和 CI 的 NPV 诊断价值低于 BGD 检测 (简称 G 实验)^[46-47]。

其他风险预测工具 (如 Dupont 评分、Ostrosky 评分) 用于筛选 IC 高风险患者, 具有较高的 NPV、中等或较低的 PPV, 可用于排除特定高危患者中 IC 的存在, 但尚需高质量研究验证^[1]。风险预测工具可能有助于识别和治疗 IC 高危人群或 IC 患者, 从而降低感染相关病死率^[42, 48-50], 同时结合微生物证据和生物标志物检测, 可以提高其 PPV^[24]。机器学习模型和 ICU 大数据在念珠菌血症预测模型中具有优势, 其在 IAC 预测模型中的应用还有待进一步探索^[51]。

推荐 4: 对于临床预测指标用于 IAC 的诊断, 目前无推荐意见 (无推荐, 证据 C 级)。〔共识度: (7.15±2.46) 分〕

3.3 非培养技术检测: 血清学检查和分子生物学检查

NCBT 包括使用单一或多重组合的生物标志物检测, 如 G 实验、白色念珠菌芽管抗体 (Candida albicans germ tube antibody, CAGTA)、甘露聚糖抗原 (mannan-Ag, Mn-Ag)、抗甘露聚糖抗体 (mannan-Ab, Mn-Ab) 和聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测念珠菌^[21, 52], 因其有效性和快速性在 IAC 早期诊断、抢先治疗的启动、评估临床治疗效果、停止抗真菌治疗上都有重要的指导作用。NCBT 有其适应证和局限性, 应作为传统培养技术的补充, 同时考虑特定宿主和临床情境。对 ICU 特定高危手术患者, 须至少进行 1 项 NCBT, 联合 2 种及以上生物标志物进行连续动态监测可提高敏感度和特异度^[24, 45]。分子生物学技术可准确、快速地诊断病原真菌, 尤其是念珠菌, 其中 PCR 和念珠菌 T2 磁共振 (magnetic resonance, T2MR) 技术表现良好, 可能成为未来重要的临床诊断方法^[21, 24, 53]。

3.3.1 问题 5: G 实验在 IAC 诊断中的效能如何?

BDG 广泛存在于真菌细胞壁内层中, 为广谱诊断标志物, 但不能区分感染真菌种类, 侵袭性真菌感染发生时血液中 BDG 升高, 是诊断重症患者 IC 最常用的生物标志物^[52]。G 实验 (一般指血标本) 假阳性可能与其他真菌感染 (如曲霉菌、镰刀菌、肺孢子菌等)、菌血症 (革兰阳性菌感染)、静脉给予白蛋

白或免疫球蛋白、外科纱布(尤其在腹部手术中使用)、接受纤维素膜血液透析或 β -内酰胺抗菌药物、肠内营养、输血、胃肠道黏膜损伤等有关^[45, 54-55]。念珠菌定植时 BDG 也可升高,需连续监测,连续 2 次阳性有助于区分 IC 和定植^[2]。

G 实验使用不同试剂时判定标准不同,临界值取决于检测方法,以试剂说明书为准;其诊断 IC 的敏感度为 75%~80%,特异度为 60%~85%,PPV 为 72%,NPV 为 80%,预测 IC 尤其血培养阴性 IC 的效能优于 CS、CCI 和风险预测模型^[2, 24, 45-56]。G 实验有很高的 NPV,可用于辅助排除感染、停止预防治疗或减少经验性抗真菌治疗,虽特异度较差,但与其他 NCBT 联合使用,优化折点值并联合使用 CS,对 IAC 高风险患者的预测更有价值^[45, 57-58]。连续送检 2 次 G 实验阳性,或者单次送检 G 实验与 CAGTA 同时阳性,高度提示 IAC^[54]。

ICU 内 IAC 高危人群的前瞻性研究中,一项研究纳入了 89 例急性胰腺炎或接受腹部手术的 IAC 高危患者,G 实验诊断 IAC 的敏感度为 65%,特异度为 78%^[47];另外一项研究纳入 83 例患者,G 实验特异度为 95.5%,但敏感度较低(11.8%),连续 2 次阳性仅能将敏感度提高至 18.2%^[59]。腹水标本 G 实验也可协助危重患者诊断 IAC,阴性预测值为 100%,不同文献报道临界值为 125 ng/L 或 310 ng/L^[60-61],其临床意义有待进一步探索。ICU 脓毒症患者中,G 实验驱动抗真菌治疗的中位时间较微生物培养驱动抗真菌治疗的时间缩短,但临床结局并无改善^[62]。

腹部大手术后血 BDG 水平升高可能与病死率升高相关^[63]。连续检测(间隔至少 72 h)血 BDG 值下降>70%,提示危重 IC 患者结局较好^[64]。另有文献报道,ICU 内 IAC 患者的血 BDG 从循环中清除缓慢,在临床感染好转后仍可呈阳性^[65]。

推荐 5:推荐血 BGD 作为目前临床首选生物标志物用于 IAC 的早期诊断,并重视其排除意义(强推荐,证据 A 级)。对腹水 BGD 诊断 IAC 的效能及其临界值,目前无推荐意见(无推荐,证据 D 级)。**[共识度:(7.89±2.31)分]**

3.3.2 问题 6: Mn-Ag 和 Mn-Ab 在 IAC 诊断中的效能如何?

甘露聚糖是真菌的血清抗原,广泛存在于真菌胞壁,与宿主-真菌的相互作用和毒力有关。血中 Mn-Ab 检测适用于无明显免疫抑制的人群,通过酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent

assay, ELISA)对血中的 Mn-Ag 和 Mn-Ab 进行动态监测,可为评估 IC 治疗启动和停药时间提供依据。Mn-Ag 和 Mn-Ab 阳性临界值分别为 ≥ 60 ng/L 和 ≥ 10 AU/mL。一项纳入 233 例 ICU 严重腹部疾病(如急性重型胰腺炎或者因择期及急诊腹部手术引起胃肠道功能障碍,包括胃肠道穿孔、肝胆胰功能紊乱、腹膜炎、腹腔脓肿、吻合口瘘等严重并发症)患者的研究显示,对于 IAC 的诊断, Mn-Ag 的敏感度为 43%、特异度为 67%, Mn-Ab 的敏感度为 26%、特异度为 89%^[54]。当两者合并使用时,诊断 IAC 的敏感度为 83%~96%^[37, 54, 66],特异度为 80%~90%^[45]。Mn-Ag 检测结果还取决于所涉及的念珠菌种类,白色念珠菌产生的甘露聚糖量较多,近平滑念珠菌和克柔念珠菌产生的甘露聚糖量较少。

推荐 6:建议有条件的情况下,对怀疑 IAC 且无明显免疫抑制的患者同时进行 Mn-Ag 和 Mn-Ab 检测(弱推荐,证据 B 级)。**[共识度:(7.30±2.54)分]**

3.3.3 问题 7: CAGTA 在 IAC 诊断中的效能如何?

在患有严重腹部疾病的重症患者中, CAGTA 检测可将念珠菌定植与感染区分开来,有助于评估抗真菌治疗启动的时机^[54]。CAGTA 主要使用免疫荧光法进行检测,早期诊断 IC 的特异度为 58%~88%,敏感度为 59%~73%^[45]。CAGTA 联合 G 实验或联合甘露聚糖检测具有很高的阴性预测值,有文献报道 CAGTA 和 G 实验均为阴性时提示可停止抗真菌治疗^[54, 66]。

推荐 7:建议 CAGTA 检测用于患有严重腹部疾病的重症患者中,以区分念珠菌定植与感染(弱推荐,证据 B 级)。**[共识度:(7.33±2.31)分]**

3.3.4 问题 8: PCR 技术在 IAC 诊断中的效能如何?

PCR 技术是具有临床应用前景的快速诊断 IAC 的方法之一,1~6 h 内可快速鉴别菌种,多重实时荧光定量 PCR 可同时检测多种念珠菌,但其有效性仍需大规模队列研究及多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究验证。血 PCR 检测可用于诊断 IAC 合并念珠菌血症,但合并念珠菌血症的发生率低,因此腹水 PCR 检测念珠菌 DNA 可能更具有临床意义,且比直接镜检和培养更敏感,但其诊断价值仍需充分评估^[1]。对于 IAC 高危患者,血清 PCR 技术可以作为诊断的辅助手段^[59, 67-68],其诊断特异度为 90.9%,显著优于 G 实验,但敏感度仍有待提高^[38]。在 IAC 高危人群中,使用念珠菌 PCR 技术同时检测血液和腹水标本诊断 IAC 的敏感度

为 64.7%, 特异度为 89.4%, PPV 为 61.1%、NPV 为 90.8%^[59]。采用纳米滤膜预处理技术进行病原体富集有望解决 PCR 敏感度不足的问题, 但尚需进一步研究证实。另外, 恒温 PCR 技术的普适性和便捷性有望将分子诊断技术用于床旁 IAC 的快速诊断。

不推荐宏基因组二代测序 (metagenomics next generation sequencing, mNGS) 技术作为诊断 IAC 的常规检测, 针对疑难重症感染病例可开展其血液、无菌组织、无菌体液的 mNGS, 有助于早期诊断^[69]。

推荐 8: 建议使用 PCR 技术检测腹水和血液念珠菌 DNA 辅助诊断 IAC, 以优化抗真菌治疗 (弱推荐, 证据 B 级)。不建议将血液、无菌组织、无菌体液的 mNGS 作为常规检测推荐, 但可用于疑难重症感染病例的早期诊断 (弱推荐, 证据 C 级)。[共识度: (7.96 ± 1.93) 分]

3.3.5 问题 9: 念珠菌 T2MR 技术在 IAC 诊断中的效能如何?

T2MR 是 PCR 技术与纳米颗粒杂交后核磁共振光谱的念珠菌自动检测系统, 可在 3 ~ 5 h 内直接检测全血中的 5 种常见念珠菌 (白色念珠菌、近平滑念珠菌复合群、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌)。T2MR 可鉴定念珠菌菌种, 有助于临床医师的药物选择。

T2MR 在患有 IAC 的重症患者中检测效能显著, 尤其合并念珠菌血症时, 其敏感度为 91%, 特异度为 94%^[70]。IAC 高危手术患者 T2MR 敏感度较低 (46%), 但特异度较高 (97%), PPV 为 61%, NPV 为 94%, 可与 G 实验联合应用于围手术期管理^[71]; 两者联合时 PPV 为 100%, NPV 为 90%^[72]。此外, 即使在使用抗真菌药物的情况下, T2MR 仍能保持较高的检测性能, 适用于治疗效果的动态评估^[73]。

推荐 9: 推荐在 IAC 高危的重症患者中, 如果有条件, 可使用念珠菌 T2MR 技术辅助诊断 (强推荐, 证据 A 级)。[共识度: (8.04 ± 2.05) 分]

3.4 组织病理学检查

问题 10: 组织病理学检查技术在 IAC 诊断中的效能如何?

腹腔内相关组织 (如脓性或坏死组织) 的病理学检查是 IAC 的确诊证据。对于 IAC 高危患者, 及时进行活检取材及组织病理学检查可以提高诊断的准确性, 助力进行有效的靶向治疗。检测方法中传统的苏木素 - 伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色不易发现真菌成分, 应进行针对真菌的特殊染色, 如过

碘酸希夫 (periodic acid Schiff, PAS) 染色、六胺银染色 (Grocott's methenamine silver, GMS) 和黏蛋白卡红染色等。免疫抑制人群怀疑真菌感染时, 应尽可能取组织活检行病理学检查, 若组织病理切片中见到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^[25, 74]。同时送新鲜组织行真菌培养, 若组织培养阳性, 则对病原学诊断及药敏检测的意义重大。腹腔内活检组织还可采用免疫组化技术、分子病理学技术等辅助 IAC 的诊断。

推荐 10: 推荐经腹腔内组织病理切片检查念珠菌芽孢、假菌丝或真菌丝, 以获得组织侵袭证据确诊 IAC (强推荐, 证据 B 级)。[共识度: (8.67 ± 1.31) 分]

4 IAC 的诊断标准

目前 IAC 的诊断标准仍存在争议, 主要参考 IC 的诊断标准^[75], 即主要根据宿主危险因素、临床特征、影像学 and 病原学结果进行分层诊断^[75]: ① 拟诊: 指同时具有至少 1 项宿主危险因素和临床特征; ② 临床诊断: 指拟诊基础上, 同时有 NCBT 结果阳性; ③ 确诊: 指无菌体液或组织标本真菌镜检 / 培养为念珠菌和 (或) 组织病理见 IC 特征性改变。临床工作中, 很难区分念珠菌阳性是感染、定植还是污染^[31], 确定诊断 IAC 的微生物学标准应具有以下 4 种情况之一: ① 术中或经皮穿刺获得的腹腔内脓性或坏死组织标本, 直接显微镜下可见念珠菌或培养中有念珠菌生长; ② 胆汁、胆管内置管或腹腔内器官组织活检中有念珠菌生长; ③ 继发性或第 3 型腹膜炎时, 无其他病原体证据, 血培养中有念珠菌生长; ④ 在培养前 24 h 内放置引流管引出的引流液中有念珠菌生长^[21]。

2024 年发布的 FUNDICU 定义共识中提出 2 个关注点: ① 如患者疑似消化道或泌尿系黏膜穿孔、近期胃肠道或泌尿生殖道手术导致的体腔污染, 可以通过组织学鉴定确诊; ② 如果感染源在 < 24 h 内已经得到完全控制, 则通过手术、穿刺或重新放置引流管 (< 24 h 内) 中获取的标本, 即使分离出念珠菌属, 也不能作为临床诊断 IC 的真菌学标准^[25]。

5 IAC 的治疗

IAC 的治疗为分层策略, 除特殊高危人群的预防治疗之外, 按照拟诊、临床诊断、确诊, 分为经验性治疗、抢先治疗和靶向治疗^[45], 具体见表 2。延迟开始适当的抗真菌治疗与患者病死率升高相关, 因此需要探索早期治疗, 包括预防治疗、基于风险的经验性治疗和基于生物标志物的抢先治疗^[26]。

识别能从早期治疗中获益的危重患者仍是 ICU 面临的挑战^[50,52]。本共识建议的 IAC 诊疗流程见图 1。

表 2 腹腔念珠菌病 (IAC) 的分层治疗策略

治疗策略	诊断依据	危险因素	临床表现 ^a	NCBT (G 实验等)	微生物/病理学确诊证据
预防治疗	高危因素	+	-	-	-
经验性治疗	拟诊	+	+	-	-
抢先治疗	临床诊断	+	+	+	-
目标治疗	确诊	+/-	+/-	+/-	+

注: a 包括影像学表现; NCBT 为非培养技术

常用的抗真菌药物有多烯类、三唑类、棘白菌素类和嘧啶类四大类,其各自药理特性分别见表 3~5^[13,76-86]。不同抗真菌药物抗菌谱不同,多烯类对葡萄牙念珠菌天然耐药;氟康唑对克柔念珠菌天然耐药,对光滑念珠菌为剂量依赖性敏感;伏立康唑对光滑念珠菌、克柔念珠菌的作用优于氟康唑、伊曲康唑,对近平滑念珠菌复合群、季也蒙念珠菌的体外活性优于棘白菌素类;而棘白菌素类对近平滑念珠菌复合群的活性较低,对光滑念珠菌的作用最强。危重患者的药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK) 参数变异性较大,特别在腹腔脓毒症的初始阶

段,其分布体积和肾清除率可能会增加,亲水性药物可能因药物浓度而不足以覆盖低敏感度的病原体,反而会促进耐药突变体的出现。影响药物浓度的其他重要因素包括体质量、肝肾损伤、腹腔组织渗透不良、低蛋白血症和体外支持治疗的应用等^[13,87]。因此,除了参考常用剂量调整之外,IAC 危重患者还需要考虑抗真菌药物的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)、药物之间相互作用和耐受性问题。建议临床药师参与并辅助 IAC 患者的临床用药决策^[76]。未来的新型抗真菌药物包括新型棘白菌素类瑞扎芬净 (Rezafungin)、口服葡聚糖合成酶抑制剂艾瑞芬净 (Ibrexafungerp)、Fosmanogepix 及改进型两性霉素 B 脂质制剂等^[88]。

多烯类药物具有最强的浓度依赖性的杀菌活性,时间杀伤速度最快,并具有最长的抗菌药物后效应;有抗生物膜活性;念珠菌耐药罕见;具有亲脂性,在胸膜、腹膜、房水、羊水、玻璃体液和心包中可达到杀菌浓度;药物相互作用少。但药物不良反应较大,包括输液反应、肾毒性等。使用高剂量药物是造成肾毒性的主要危险因素,两性霉素 B 脂质体 (amphotericin B liposomal, L-AmB) 比两性霉素 B 脱

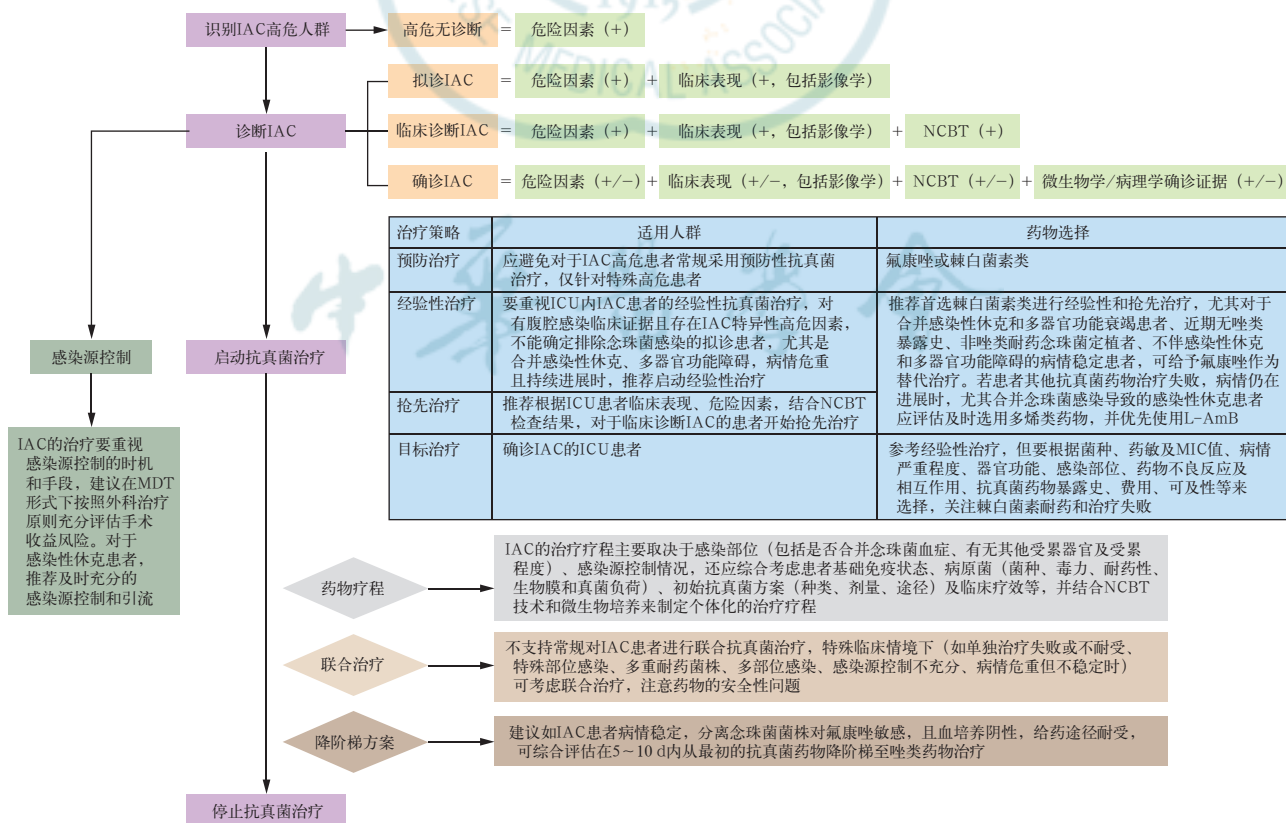


图 1 腹腔念珠菌病 (IAC) 诊疗流程

表 3 多烯类药物的药理特性

药理特性	D-AmB	ABCD	L-AmB
分布	Vd 为 (5.0 ± 2.8) L/kg; 组织分布肝>脾>>肺≈肾, 7 d 后 20.6% 的药物以原形随尿液和粪便排泄; 蛋白结合率为 95%~99%	组织分布肝≈脾>肾≈肺; 蛋白结合率为 95%~99%	组织分布脾>肝>>肾≈肺; 7 d 后 4.5% 的药物以原形随尿液排泄; 蛋白结合率为 95%~99%
代谢	具体代谢机制尚不清楚	具体代谢机制尚不清楚	具体代谢机制尚不清楚
排泄	经肾清除缓慢	尚不清楚	尚不清楚
消除半衰期	24 h (最长 15 d)	数据不足	100~153 h
腹腔内浓度 ^a	数据不足, 血清浓度与腹腔浓度之间存在良好的线性相关	数据不足	数据不足, 低于血药浓度

注: a 为数据来自单中心小样本研究; D-AmB 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐, ABCD 为两性霉素 B 硫酸胆固醇酯复合物, L-AmB 为两性霉素 B 脂质体, Vd 为表观分布容积

表 4 三唑类药物的药理特性

药理特性	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	艾沙康唑
吸收	口服生物利用度>90%; 口服给药不受进食和胃酸影响	口服生物利用度<55%; 吸收取决于不同的剂型; 胶囊应在餐后服用, 口服液应空腹服用	口服生物利用度约 96%; 空腹情况下吸收更好, 吸收与胃 pH 值无关, 但高脂食物会减少药物暴露量	混悬液口服生物利用度 8%~47%, 在高脂饮食时更易吸收, 在进餐期间服用; 缓释片剂达标率远高于混悬液, 生物利用度 54%, 应与食物一起服用	口服生物利用度达 98%; 餐后或空腹服用均可
分布	Vd 为 0.7 L/kg; 广泛分布于肾、皮肤、唾液、痰、指甲、水泡液和前列腺等组织和体液中。良好的脑脊液和眼内渗透性(脑脊液中浓度为血浆的 50%~94%); 蛋白结合率为 11%~12%	Vd>700 L; 广泛分布于皮肤、肝、骨骼、肺、肾、胃、脾、脂肪组织、子宫内膜、宫颈黏液等, 中枢分布差; 蛋白结合率为 99.8%	Vd 为 4.6 L/kg; 广泛分布于肺、肝、肾、骨、脑等多个部位; 蛋白结合率为 58%	Vd 为 343~1 774 L (依据剂型不同而存在差异), 分布广泛, 在肺部具有较高浓度, 脑脊液和眼部浓度低; 蛋白结合率为 98%~99%	Vd 为 6.5 L/kg; 可分布于肺、肝、肾、中枢神经系统、玻璃体液等多个部位, 尿液中药物含量很少; 蛋白结合率为 98%~99%
代谢	部分经肝脏代谢	肝脏代谢为活性(羟基伊曲康唑)和非活性代谢物	由肝 CYP 代谢为无活性代谢物	主要在肝脏中代谢, 进行葡萄糖醛酸化并转化为无生物活性的代谢物	肝脏代谢
排泄	11% 的代谢产物和 60%~80% 的原药通过尿液排出 ^[65]	55% 的代谢产物经胆汁排泄, 35% 经肾清除	<2% 的原形药物通过尿液排出	71% 通过粪便消除, 13% 经肾清除	主要通过粪便排泄, <1% 经肾清除
消除半衰期	约 30 h	56~64 h	约 6 h, 剂量依赖性半衰期	25~35 h	56~104 h
腹腔内浓度 ^a	相对良好的腹水渗透性>50%	数据不足	单剂量和多剂量的腹水渗透率分别为 54% 和 67% ^[85]	数据不足	腹水的平均渗透率约为 36% (13%~63%)

注: a 为数据来自单中心小样本研究; Vd 为表观分布容积, CYP 为细胞色素 P450 同工酶

表 5 棘白菌素类和嘧啶类药物的药理特性

表 5 棘白菌素类和嘧啶类药物的药理特性			
药理特性	棘白菌素类		嘧啶类（氟胞嘧啶）
	卡泊芬净	米卡芬净	
吸收	仅有静脉制剂	仅有静脉制剂	口服生物利用度 75% ~ 90%
分布	Vd 为 0.3 ~ 2.0 L/kg; 可分布于肺、肝、肾、骨等多个部位, 对中枢神经系统和泌尿系的渗透性差; 蛋白结合率 97%	Vd 约为 0.39 L/kg, 可分布于肺、肝、肾等多个部位, 对中枢神经系统、泌尿系、眼睛和骨穿透有限	广泛分布于肝、肾、脾、心、房水及肺等全身组织和体液中。良好的中枢神经系统渗透性(脑脊液中达到血清浓度的 60% ~ 100%); 蛋白结合率为 2% ~ 4%
代谢	通过 N- 乙酰化和水解代谢	代谢为甲氧基和羟基代谢物	几乎没有代谢
排泄	代谢物分别有 35% 和 41% 通过粪便和尿液排出; 1.4% 的原药从尿液排出	主要通过粪便排出	主要以原形从尿液排出
消除半衰期	9 ~ 11 h	13 ~ 17 h	2.5 ~ 6.0 h
腹腔内浓度 ^a	总体渗透率约为 30% (不同报道差异大, 个体差异大 2% ~ 46%)	腹水渗透率差异大 25% ~ 40% (低到中等)	广泛分布

注: a 为数据来自单中心小样本研究; Vd 为表观分布容积

氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, D-AmB)的肾毒性低^[89]。具体见表 6。

三唑类药物属于时间依赖性抑菌剂, 抗菌药物后效应比较长, 与肝细胞色素 P450 同工酶(cytochrome P450 protein, CYP)作用导致的药物相

互作用较多。氟康唑对肾功能有影响, 肌酐清除率<50 mL/min 者, 日剂量调整为正常剂量的 50%。伏立康唑静脉注射剂型含有环糊精, 可完整地经肾脏排出, 肾小球滤过率<50 mL/min 者不推荐使用^[15]; 泊沙康唑静脉注射剂型也有此特点。三唑类药物存

在药物性肝损伤风险,对于中度或重度肝病,需要谨慎使用^[45]。具体见表 7。

棘白菌素为浓度依赖型杀菌剂,亲水性药物,安全性高,蛋白结合率高,有抗生物膜活性,抗菌药物后效应与多烯类药物相似^[15]。唑类耐药的念珠菌,棘白菌素仍有活性。棘白菌素不通过 CYP 途径代谢,因此很少表现出药物相互作用。卡泊芬净会干扰免疫抑制剂(他克莫司和环孢素)、利福平、苯妥英钠和地塞米松浓度,建议关注并行治疗药物监

测^[15]。对于中度以上肝功能障碍的 IAC 患者,优先建议使用棘白菌素,而避免使用唑类。棘白菌素也是肾功能不全的 IAC 患者的首选抗真菌药物。具体见表 8。

5.1 问题 11: 感染源控制在 IAC 治疗中的作用?

早期充分的感染源控制通常在腹腔念珠菌培养阳性后 5 d 内进行^[90-91]。ESICM/ESCMID 专家组提出充分的感染源控制应在 48 h 内进行^[24],以降低病情进展的风险。回顾性研究显示, IAC 患者如

表 6 多烯类药物的临床应用

临床应用	D-AmB	ABCD	L-AmB
肝功能损伤	不推荐	不推荐	不推荐
CRRT	无需调整剂量	无需调整剂量	无需调整剂量
ECMO	数据不足,可能因截留更少会是 ECMO 期间优选的两性霉素 B 剂型	数据不足	数据不足,建议使用更高的推荐剂量
不良反应	输液反应较多,电解质紊乱(如低钾血症),肾毒性,肝毒性,静脉炎等	肾毒性低于 D-AmB,输液反应更多,电解质紊乱,肝毒性,静脉炎等	不良反应少于 D-AmB; 输液反应,肾毒性,电解质紊乱,肝毒性等
药物相互作用	与有低钾血症和肾毒性风险的药物联用,会叠加不良反应	与有低钾血症和肾毒性风险的药物联用,会叠加不良反应	与有低钾血症和肾毒性风险的药物联用,会叠加不良反应
治疗药物监测	尚无推荐	尚无推荐	尚无推荐
其他	可用于尿路感染和其他感染;对于脑膜炎,可考虑鞘内/脑室内注射	不用于尿路感染	不用于尿路感染,是其他各类感染首选的剂型;中枢神经系统浓度高

注: D-AmB 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐, ABCD 为两性霉素 B 硫酸胆固醇酯复合物, L-AmB 为两性霉素 B 脂质体, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, ECMO 为体外膜肺氧合

表 7 三唑类药物的临床应用

临床应用	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	艾沙康唑
肝功能损伤	谨慎使用,可能无需调整剂量	谨慎使用, TDM	Child-Pugh A 级或 B 级维持剂量减少 50%, TDM	无需调整剂量	Child-Pugh A 级或 B 级无需调整
CRRT	使用高通量透析器和流速: 给予 2 倍常用剂量	数据不足	无需调整剂量	无需调整剂量	无需调整剂量
ECMO	理论上对 PK 影响: Vd 增加, CL 基本不变; 可能需要增加剂量	数据不足	理论上对 PK 影响: 显著药物截留, 血药浓度降低; 建议 TDM	数据不足, 建议 TDM	建议 TDM, 维持剂量可能需要增加为每 12 h 1 次
不良反应	一般耐受性良好; 胃肠道反应, 肝毒性, 肾毒性等	胃肠道反应, 转氨酶升高, 具有负性肌力作用的心脏毒性	胃肠道反应, 可逆性视觉障碍, 光毒性, 肝损伤, 神经毒性(引起谵妄), QT 间期延长等	通常耐受性良好; 胃肠道反应, 转氨酶升高, 皮疹, 电解质紊乱, QT 间期延长等	通常耐受性良好; 胃肠道反应, 肝损伤, QT 间期缩短等
药物相互作用	CYP2C9 和 CYP2C19 的强效抑制剂和 CYP3A4 的中度抑制剂; CYP3A4 的底物	CYP3A4 底物和抑制剂; P-糖蛋白的底物和抑制剂	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 的底物和抑制剂	CYP3A4 的抑制剂; P-糖蛋白的底物	CYP3A4 中度抑制剂; P-糖蛋白和 OCT2 的轻度抑制剂; CYP3A4 和 CYP3A5 的底物
治疗药物监测	一般无需 TDM; 建议 Cmin 10 ~ 15 mg/L	建议 TDM, Cmin ≥ 1 mg/L (< 5 mg/L)	建议 TDM, Cmin 为 1.0 ~ 5.5 mg/L	建议 TDM, 侵袭性真菌病(曲霉病、毛霉菌病): Cmin > 1.00 ~ 1.25 mg/L; 真菌预防: Cmin > 0.5 ~ 0.7 mg/L	一般无需 TDM
其他	用氟康唑治疗 IAC 时应考虑更高剂量和 TDM	口服液和胶囊不具有生物等效性且不可互换, 口服液通常是首选, 因与胶囊相比具有更好的生物利用度(口服液血清浓度高出约 30%)	治疗期间应每 1 ~ 2 周复查 1 次谷浓度	混悬液和片剂不具有生物等效性且不可互换。静脉制剂需通过中心静脉给药, 滴注时间 90 min 以上	国内外剂量规格不同: 静脉给药硫酸艾沙康唑 372 mg = 艾沙康唑 200 mg; 口服硫酸艾沙康唑 186 mg = 艾沙康唑 100 mg

注: TDM 为治疗药物监测, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, ECMO 为体外膜肺氧合, PK 为药代动力学, Vd 为表观分布容积, CL 为清除率, Cmin 为最低浓度, CYP 为细胞色素 P450 同工酶, OCT2 为有机阳离子转运蛋白 2, IAC 为腹腔念珠菌病

表 8 棘白菌素类和其他类药物的临床应用

临床应用	棘白菌素类		嘧啶类 (氟胞嘧啶)
	卡泊芬净	米卡芬净	
肝功能损伤	Child-Pugh 评分为 7~9 分, 维持剂量 35 mg, 每日 1 次	Child-Pugh 评分为 7~9 分, 可能无需调整剂量 无需调整剂量	
CRRT	无需调整剂量	无需调整剂量	对于 1 L/h 的透析速率, 25 mg/kg, 每日 1 次; 对于 ≥ 1.5 L/h 的透析速率, 25 mg/kg, 每 12 h 1 次
ECMO	理论上对 PK 影响: 存在药物截留, 血药浓度减低; 建议维持剂量增加至 70 mg	数据不足; 建议 150 mg, 每日 1 次	数据不足
不良反应	耐受性良好, 偶尔出现组胺样反应	耐受性良好	骨髓抑制
药物相互作用	CYP450 的底物, 和 CYP 强诱导剂共同给药时建议维持剂量 70 mg 每日 1 次	无	与有骨髓抑制不良反应的药物联用, 风险增加
治疗药物监测	一般无需 TDM; 建议 Cmin > 1 mg/L 或 1~3 mg/L	一般无需 TDM; 建议 Cmin > 1 mg/L 或 1~3 mg/L	建议 TDM; 目标峰浓度 70~80 μ g/L; 浓度 > 100 μ g/L 持续 > 14 d 与毒性风险增加相关; 浓度 < 25 μ g/L 与体外耐药性的出现有关
其他	念珠菌耐药突变与长期棘白菌素暴露相关	念珠菌耐药突变与长期棘白菌素暴露相关	由于耐药性迅速发展, 氟胞嘧啶不应作为单一疗法使用 (除耐氟康唑念珠菌单纯尿路感染外)

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗, ECMO 为体外膜肺氧合, PK 为药代动力学, CYP 为细胞色素 P450 同工酶, TDM 为治疗药物监测, Cmin 为最低浓度

不能进行充分的感染源控制, 院内和 30 d 病死率约增加 3.00~3.35 倍^[90, 92]。多中心回顾性研究报道, 在 ICU 和外科病房内, 诊断 IAC 48 h 后感染源控制不足是导致 30 d 病死率升高的唯一危险因素^[93]。充分感染源控制联合早期抗真菌治疗, 与 IAC 诊断 30 d 内死亡风险明显降低相关^[90]。国际多中心回顾性研究结果也显示, 未能诊断或处理的感染源是持续念珠菌血症的主要原因之一^[94]。在合并感染性休克的 IAC 患者中, 如果没有充分的感染源控制, 无论是否接受充分抗真菌治疗, 预后都很差, 病死率可高达 60%; 而在不合并感染性休克的 IAC 患者中, 如果没有充分的感染源控制, 接受充分治疗与未接受充分治疗的患者相比, 病死率显著降低^[9]。

感染源控制的具体措施包括: 感染源穿刺引流; 清创去除感染的坏死组织并引流、取出体内植入设备或异物; 手术干预以纠正腹腔器官的破损或完整性缺失 (避免腹腔器官的破损导致的持续微生物污染)、必要时消化道造瘘等。手术干预可以联合腹腔冲洗以期达到控制感染源并降低病原体负荷量的目的, 为抗感染治疗创造有利条件^[75]。提倡多学科诊疗 (multi-disciplinary team, MDT), 对危重患者的治疗方案要充分评估风险、收益, 按照外科治疗原则谨慎评估, 选择适合患者病情的最优手术方式^[3]。

推荐 11: IAC 的治疗要重视感染源控制的时机和手段, 建议在 MDT 形式下按照外科治疗原则充分评估手术收益风险。对于感染性休克患者, 推荐及时充分的感染源控制和引流 (强推荐, 证据 C 级)。
[共识度: (9.30 $\pm$ 0.90) 分]

5.2 问题 12: 哪些 IAC 高危患者需要预防性使用抗真菌药物? 如何选择预防性抗真菌药物?

预防性治疗是针对尚无临床感染表现的 IAC 高危人群, 相关的临床研究并不多, 目前对其益处也尚无共识。荟萃分析研究结果提示, ICU 内非粒细胞缺乏重症患者接受预防性抗真菌治疗, 可以降低 IC (包括 IAC) 发生率, 降低定植风险, 但并不降低病死率^[95]。在 IAC 高危的外科危重患者中, 荟萃分析研究结果也表明, 使用唑类预防后真菌感染有所减少, 但对全因病死率无影响^[96]。大多数使用唑类进行预防的临床研究结果显示, 氟康唑的耐药和非白色念珠菌的出现可能与预防性治疗相关^[97], 因此反对在 ICU 内常规进行预防性抗真菌治疗^[24]。

美国传染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 建议在 IC 发生率 > 5% 的 ICU 中, 对于高风险患者, 可使用氟康唑预防, 备选方案为棘白菌素^[75]。国内单中心回顾性研究的结果提示, 外科 ICU 患者中 IC 发生率 < 5%, 因此对于 IAC 高风险患者无需常规预防^[98]。临床研究表明, 棘白菌素在 IC 高危人群预防方面, 与三唑类一样有效^[99]。

推荐 12: 目前并无证据支持对 ICU 内 IAC 高危患者进行常规预防治疗来降低患者病死率 (弱推荐, 证据 B 级)。应避免对 IAC 高危患者常规采用预防性抗真菌治疗, 对特殊高风险患者的预防性治疗可选择氟康唑或棘白菌素类 (弱推荐, 证据 B 级)。
[共识度: (7.89 $\pm$ 2.28) 分]

5.3 问题 13: 哪些 IAC 患者需要经验性抗真菌治疗?

经验性治疗是针对具有感染体征和症状, 并有

特定 IAC 危险因素的拟诊患者进行早期治疗,但并无相关的生物标志物或微生物结果呈阳性。经验性治疗强调了在避免过度治疗的同时,实现及时、有针对性地治疗。对存在腹腔感染临床证据,且合并前述特异性高危因素的患者,经过抗细菌治疗后未见好转,病情及器官功能持续恶化时可进行经验性治疗。最新的国际脓毒症和脓毒性休克治疗指南建议,对于真菌感染高风险患者应优先采用经验性治疗^[100]。经验性治疗 IC 的临床研究结果相互矛盾,主要与纳入人群不同相关^[101-102];经验性治疗 IAC 的确切益处目前也尚未见报道^[2-3]。IAC 高危患者如出现感染性休克、多器官功能障碍应考虑积极给予早期(24 h 内)经验性治疗,以降低病死率,尤其是上消化道穿孔引起社区获得性腹膜炎合并定植危险因素、上消化道穿孔继发医院获得性腹膜炎、第 3 型腹膜炎时^[1];其余临床情境下应限制经验性治疗,以避免产生耐药危机、增加医疗成本和药物毒性^[2,24]。

风险预测工具也可以为启动经验性治疗提供一定依据,早期可使用 CS 筛选可能从经验性治疗中获益的人群,但其排除意义大于诊断意义。CI 可指导经验性治疗,但需耗时等待培养结果^[45]。后续期待更多 IAC 预测模型,争取更多评估手段,以指导 IAC 的经验性治疗^[45]。早期经验性治疗的同时,临床医生要考虑送检 G 实验和其他 NCBT 方法,可以提高后续 IAC 的诊断水平^[1],但不能因为等待结果延误经验性治疗的时机。

推荐 13:ICU 内 IAC 患者的经验性抗真菌治疗要重视,对有腹腔感染临床证据且存在 IAC 特异性高危因素,不能确定排除念珠菌感染的拟诊患者,尤其是合并感染性休克、多器官功能障碍,病情危重且持续进展时,推荐启动经验性治疗(强推荐,证据 C 级)。[共识度:(8.85±1.30)分]

5.4 问题 14:哪些 IAC 患者需要抢先治疗?

抢先治疗是指针对 IAC 高风险、有感染临床表现且生物标志物阳性的患者进行的治疗。因为无念珠菌侵入性感染的确定证据,主要依靠 NCBT 结果驱动。对于危重患者采用抢先治疗的临床研究结果目前并不一致。对于未合并感染性休克和多器官功能障碍,但高度怀疑 IAC 的患者,NCBT 如 G 实验结果可指导启动抢先治疗^[2]。G 实验预测感染可能优于 CS 和 CCI,可以帮助早期确定可能从抢先治疗中获益的人群^[45]。另外,降钙素原(procalcitonin, PCT)

水平与 G 实验联合评估可能提供诊断优势, G 实验连续 2 次阳性,同时 PCT 水平低($<2 \mu\text{g/L}$),提示念珠菌感染可能性大^[24]。外科危重症患者住院 5~7 d 后,有条件者建议每周筛查 G 实验 1~2 次^[1]。IAC 合并念珠菌血症的发生率并不高^[9,30],而腹水 PCR 辅助诊断 IAC 具有特异度高、敏感度低的特点,因此亟需进一步研究提高其敏感度,以便为抢先治疗提供依据^[59,67]。正在进行的国内多中心前瞻性研究(注册号:ChiCTR 2300067262),目的在于评估提高 PCR 技术协助诊断 IAC 敏感度的方法。

推荐 14:推荐根据 ICU 患者临床表现、危险因素,结合 NCBT 检查结果,对于临床诊断 IAC 的患者开始抢先治疗(弱推荐,证据 B 级)。[共识度:(7.85±1.92)分]

5.5 问题 15:经验性、抢先抗真菌治疗的药物选择?

研究表明,早期恰当的治疗可以改善患者预后,即早期(如果有阳性培养结果,24 h 内)开始治疗^[45],并最终证明选用药物对于病原菌敏感,且使用足量^[75]。选择药物必须考虑的因素包括宿主、病情严重程度和器官功能、感染部位、治疗相关因素、当地流行病学等,如国内热带念珠菌唑类药物耐药率高^[92]、耳念珠菌的耐药性和毒力与欧美报道有差异^[94]等,本医疗单元的流行病学更为重要。

目前尚缺乏充足的 RCT 研究来评估不同种类抗真菌药物在 IAC 患者中的作用^[15]。一项针对 IAC 患者的大型回顾性国际队列研究显示,在初始治疗中,使用唑类与棘白菌素类药物两组患者之间的病死率无明显差异,但棘白菌素常被用于治疗病情更严重的患者,是外科病房 IAC 和感染性休克患者的首选药物^[103]。对确诊为 IC 的危重患者进行倾向性评分调整后,多变量分析结果显示,用棘白菌素代替氟康唑进行经验治疗可降低 30 d 病死率[优势比(odds ratio, OR)=0.32, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.16~0.66, $P=0.002$]和 90 d 病死率(OR=0.50, 95%CI 为 0.27~0.93, $P=0.014$)^[104]。一项网络荟萃分析报告了抗真菌药物治疗 IC 的有效性,包括 13 项研究,将 3 528 例患者随机分为不同种类抗真菌药物治疗,结果表明,使用棘白菌素治疗的患者临床预后最佳^[105]。因此推荐棘白菌素类药物作为一线抗真菌药物,尤其对于血流动力学不稳定、唑类耐药念珠菌定植、曾经接触过唑类治疗的患者。

氟康唑作为替代治疗,可以用于血流动力学稳

定、有唑类敏感念珠菌定植、既往未接触过唑类的患者^[2, 24, 75]。对于 IAC, 与氟康唑相比, 伏立康唑除了可以覆盖克柔念珠菌, 无其他明显优势; 新型抗真菌药物泊沙康唑、艾沙康唑不作为 IAC 一线药物^[106]; 艾沙康唑用于 IC 和念珠菌血症劣效于卡泊芬净, 一般不用于该类适应证^[106]; 如果考虑到同时合并曲霉感染及患者器官功能耐受性问题, 可谨慎选择。

腹腔生物膜的形成可以导致抗真菌药物渗透不充分, 尤其是在严重继发性腹膜炎时, 而 L-AmB 和棘白菌素类药物具有杀灭生物膜内病原体的作用。当使用其他抗真菌药物治疗失败、IAC 引起脓毒症或感染性休克; 或 IAC 患者同时合并眼内炎/中枢神经系统感染; 或 IAC 患者有棘白菌素、氟康唑接触史, 不能排除耐药念珠菌; 或高度怀疑由光滑念珠菌所致的脓毒症或感染性休克时, 要评估是否首选多烯类药物^[13]。应优先使用更安全的 L-AmB, 其他脂质制剂可作为备选方案^[24]。

推荐 15: 推荐首选棘白菌素类进行经验性和抢先治疗, 尤其对于合并感染性休克和多器官功能衰竭患者(强推荐, 证据 C 级)。近期无唑类暴露史患者、非唑类耐药念珠菌定植者、不伴感染性休克和多器官功能障碍的病情稳定患者, 可给予氟康唑作为替代治疗(强推荐, 证据 C 级)。若患者其他抗真菌药物治疗失败, 病情仍在进展时, 尤其合并念珠菌感染导致的感染性休克患者, 应及时评估并选用多烯类药物, 同时优先使用 L-AmB(弱推荐, 证据 D 级)。〔共识度: (8.56±1.31) 分〕

5.6 问题 16: 目标性抗真菌治疗的药物选择?

IAC 目标性治疗是针对确诊 IAC 的患者进行的治疗。药物选择需考虑菌种、药敏及最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)、病情严重程度、器官功能、感染部位、药物不良反应及相互作用、抗真菌药物暴露史、费用、可及性等多种因素。

棘白菌素类药物为一线用药, 但其成本-效益数据目前有限。国内回顾性研究结果显示, 临床常用的米卡芬净与卡泊芬净对外科重症 IAC 患者的临床疗效并无明显差别^[107]。IAC 患者可能是棘白菌素类耐药念珠菌的隐藏宿主, 在近期研究中, 棘白菌素药物的腹膜平均浓度均低于突变预防浓度^[108]。卡泊芬净群体 PK 的分析结果表明, 药物腹腔浓度为中等, 约为血清浓度的 33%, 因此对于经验性治疗, 建议在第 1 天使用 100 mg 的负荷剂量(患者去脂体

质量>50 kg 时), 以确保腹腔足够的浓度, 尤其病原体为光滑念珠菌、白色念珠菌时^[80]。文献报道, 卡泊芬净的 PK/ 药物效应动力学(pharmacodynamics, PD) 数据达标率高于阿尼芬净和米卡芬净, 对 IC 治疗有更高的成功率^[109]。

棘白菌素暴露后耐药可引起 IAC 突破感染、治疗时间延长、感染源控制后治疗仍失败^[18]。有条件应进行棘白菌素类药敏检测, 尤其对于前期使用棘白菌素类、感染光滑念珠菌或近平滑念珠菌复合群的患者。不建议常规测定 FKS 基因突变, 近平滑念珠菌复合群具有内在的多态性, 也会影响 FKS1 基因, 导致体外棘白菌素易感性降低, 但对临床治疗效果的影响仍存在争议^[110]。棘白菌素类药物治疗失败还与患者基础疾病重、免疫状态差、感染源控制不充分、起始治疗时间晚、用药剂量不足等因素相关。应对措施包括: ① 在使用棘白菌素类药物时应注意给予充足的药物剂量, 避免低剂量诱导耐药, 病情允许的情况下及时降级使用^[24]。尤其要关注光滑念珠菌对棘白菌素和唑类的交叉耐药性^[111]。针对棘白菌素耐药的药物选择, 临床稳定患者可以根据药敏使用唑类, 不稳定患者选择多烯类或者联合用药。② 尽可能进行充分的感染源控制。③ TDM 监测: 与其他 IC 人群相比, 重症患者棘白菌素的腹腔浓度低, 通过 TDM 制定个体化的棘白菌素用药方案可能使 IAC 重症患者获益^[55]。

选用氟康唑的危重患者推荐先给予负荷剂量(负荷剂量 800 mg 或 12 mg/kg), 随后维持剂量 400 mg 或 6 mg/kg^[24]。对于氟康唑敏感的念珠菌分离株(即 MIC≤8 mg/L), 可予 400 mg/d 的最小剂量; 对于剂量依赖性分离株(MIC 16~32 mg/L), 最低剂量应为 800 mg(12 mg/kg)。除克柔念珠菌和耐氟康唑光滑念珠菌感染外, 不推荐使用伏立康唑作为一线用药, 因其与氟康唑相比优势不明显^[15]。

IAC 导致脓毒症或感染性休克时, 特别是在合并念珠菌血症、眼内炎或确定病原体为光滑念珠菌时, 可选用 L-AmB^[13]。

推荐 16: 目标性治疗的药物选择可参考经验性治疗, 但要根据菌种、药敏及 MIC 值、病情严重程度、器官功能、感染部位、药物不良反应及相互作用、抗真菌药物暴露史、费用、可及性等来选择。临床要关注棘白菌素耐药和治疗失败(强推荐, 证据 C 级)。〔共识度: (9.07±1.09) 分〕

5.7 问题 17: 哪些 IAC 患者需要联合抗真菌治疗?

联合治疗的药物选择?

目前的循证医学证据不支持常规抗真菌联合治疗^[75],其定位在于补救治疗,联合治疗可以扩大抗真菌谱并增强疗效,应对耐药和高病死率。考虑联合治疗的临床情境包括:单药治疗失败或不耐受、特殊部位感染、多重耐药菌株、多部位感染、感染源控制不充分、病情危重且不稳定。要注意联合用药的种类、疗程和降级问题。部分联合治疗方案对难治性念珠菌有协同作用,或在预防和减少生物膜及清除感染组织方面较单一治疗有更高的疗效。有文献报道,临床所用联合方案类型有唑类联合棘白菌素(占 36%)、5-氟胞嘧啶联合治疗(占 24%)、多烯类联合唑类(占 18%)、多烯类联合棘白菌素(占 16%)、其他类型的联合(占 6%)^[112]。出于对用药安全性问题考虑,应避免唑类联合多烯类。联合用药需选择唑类时,可以根据患者整体病情慎重考虑新型三唑类药,如泊沙康唑、艾沙康唑,以减少药物不良反应。如果为高耐药性耳念珠菌,建议采用 L-AmB 和棘白菌素联合^[13]。

推荐 17: 不支持常规对 IAC 患者进行联合抗真菌治疗(无推荐,证据 D 级)。特殊临床情境下(如单药治疗失败或不耐受、特殊部位感染、多重耐药菌株、多部位感染、感染源控制不充分、病情危重且不稳定时)可考虑联合治疗,注意药物的安全性问题(弱推荐,证据 C 级)。[共识度:(7.89±1.91)分]

5.8 问题 18: IAC 抗真菌治疗的疗程如何评估?

目前关于 IC 的指南和共识中,治疗疗程选择大多基于念珠菌血症相关的研究结果(念珠菌血症疗程应在首次血培养呈阴性后至少 14 d),始终血培养阴性的 IC 建议治疗 10~14 d^[24]。IAC 的治疗疗程并无一致意见,主要取决于感染部位(包括是否合并念珠菌血症、有无其他受累器官及受累程度)、感染源控制情况,还应综合考虑患者基础免疫状态、病原菌(菌种、毒力、耐药性、生物膜和真菌负荷)、初始抗真菌方案(种类、剂量、途径)及临床疗效等。与唑类相比,棘白菌素的初始治疗可能具有更好的疗效,可缩短治疗疗程^[113]。对于感染源充分控制且不合并念珠菌血症的 IAC 患者,可以缩短疗程,通常为 10~14 d^[114];对于感染源控制不充分(ICU 医生可与外科医师沟通手术情况或可能并发症,并密切观察患者生命体征、主诉与查体,关注引流液量与性状、肠道运动、炎症指标以及其他器官功能进展情况等作为参考),和(或)合并念珠菌血症、迁

徙至其他深部组织器官受累(如心内膜炎、眼内炎等)的患者,疗程应个体化评估^[24]。经验性治疗的初步疗效判定需在用药后至少 3~5 d 进行^[114],要关注长期抗真菌药物暴露可能导致药物不良反应、耐药风险和医疗费用增加等。

以 NCBT 结果为驱动决定治疗疗程的策略,证据目前尚不充分,但是值得进一步探索。一项针对 108 例 ICU 患者的随机研究中,使用 G 实验检测作为早期停止经验性治疗的依据,可缩短 6.29 d 的总治疗时间,且对患者预后无不良影响^[115]。另一项研究表明,使用 G 实验检测进行抗真菌管理减少了不必要的治疗,降低了病死率和住院费用^[116]。在 Fortún 等^[117]的研究中,包括深部组织 IC 的患者,多重实时 PCR 的 NPV 为 98.7%,优于 G 实验,有助于决定是否停止抗真菌治疗。Rouzé 等^[118]也分析了基于生物标志物的策略对早期停止经验性治疗的影响,有感染证据且符合 IC 风险标准的患者使用 14 d 经验性治疗或使用 NCBT 驱动策略,即 G 实验、Mn-Ag、Mn-Ab 和血培养均为阴性的情况下停止治疗;纳入的 109 例患者中,NCBT 驱动策略组治疗时间明显缩短,但未增加后续 IC 发生率、28 d 病死率和 ICU 病死率。NCBT 中 T2MR 表现优于 G 实验,当与血培养结合时,缩短了危重患者接受经验性棘白菌素治疗的天数^[119]。由于目前相关研究的规模较小,仍无法确定 NCBT 驱动的停药安全性和临床有效性^[45]。A-stop 试验(注册号:ISRCTN43895480)是英国一项大型多中心(35 家医院)诊断准确性研究,前瞻性评估能够最好地排除 IC 的 NCBT(或两者的组合),并指导 ICU 患者停用抗真菌治疗。总之,对于 IAC 患者,应结合临床判断、NCBT 技术和微生物培养等制定个体化治疗疗程,以替代“一刀切”的治疗时间。

推荐 18: IAC 的治疗疗程主要取决于感染部位(包括是否合并念珠菌血症、有无其他受累器官及受累程度)、感染源控制情况,还应综合考虑患者基础免疫状态、病原菌(菌种、毒力、耐药性、生物膜和真菌负荷)、初始抗真菌方案(种类、剂量、途径)及临床疗效等,并结合 NCBT 技术和微生物培养来制定个体化的治疗疗程(弱推荐,证据 C 级)。[共识度:(8.19±1.85)分]

5.9 问题 19: IAC 抗真菌治疗的降阶梯方案如何调整?

抗真菌治疗降阶梯是指在适当时机根据微生



物证据,从最初的抗真菌药物更换为敏感的唑类药物,或在开始经验性或抢先治疗后 5 d 内,血培养或从可疑感染源采集的标本培养均为阴性,考虑停止最初治疗^[24]。降阶梯的目的是避免过度使用广谱抗真菌药物、减少费用和药物不良反应、减少真菌耐药等。研究表明,对于 IC 患者,如为氟康唑敏感的念珠菌,在初始治疗后 5~7 d 内重复血培养阴性且临床情况稳定,可将棘白菌素类或两性霉素 B 等药物降级为静脉或口服氟康唑,此降阶梯方案并未降低患者 28 d 生存率,也不增加真菌感染率,是一种安全的策略^[75, 120-121]。3 个念珠菌队列的随访研究结果以及相关的荟萃分析研究结果也支持降阶梯策略^[122-123]。欧洲临床微生物学和感染病学会危重症患者感染研究组(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Infections in Critically Ill Patient, ESGCIP)建议根据危重症患者抗菌治疗的临床反应,在第 5 天评估治疗降级^[124]。《柳叶刀》杂志发表的指南中,建议静脉抗真菌治疗 10 d 后降级为口服唑类药物继续治疗^[125]。

对于无法移除血管内导管或其他异物的情况,棘白菌素类不应降级为唑类^[24]。另外,光滑念珠菌对氟康唑的 MIC 值高于其他念珠菌,对于剂量依赖性敏感菌株(MIC>32 mg/L),一般全程使用棘白菌素类或两性霉素 B,不采用氟康唑降阶梯方案^[126]。克柔念珠菌因 CYP 发生改变,对氟康唑固有耐药,因此治疗首选棘白菌素类,降阶梯推荐口服伏立康唑^[118]。目前降阶梯方案大多依赖体外培养和药敏试验结果,近期 RCT 研究结果表明,生物标志物组合(Mn-Ag、Mn-Ab、G 实验)可以作为降阶梯决策的支持工具,减少 50% 抗真菌药物用量,且对病死率、器官衰竭或感染复发率无不良影响^[118, 127]。

推荐 19: 建议如 IAC 患者病情稳定,分离念珠菌菌株对氟康唑敏感,且血培养阴性,给药途径耐受,可综合评估在 5~10 d 内从最初的抗真菌药物降阶梯至唑类药物治疗(强推荐,证据 C 级)。**[共识度:(8.56±1.85)分]**

6 IAC 患者的预后

问题 20: IAC 患者的预后相关因素有哪些?

影响 IAC 预后的因素有:① 疾病严重程度:发生感染性休克、合并念珠菌血症的 IAC 患者的结局更差^[9, 93, 128-129]。IAC 患者中,ICU 患者的病死率高于非 ICU 患者;感染性休克和高 APACHE II 评分是 IAC 病死率的独立预测因子^[9]。国内一项纳入

203 例 IAC 病例的多中心回顾性研究表明,感染性休克伴念珠菌初次培养阳性是 IAC 患者死亡的独立影响因素^[128]。② 抗真菌治疗:早期启动恰当治疗可以降低院内病死率^[19]。不恰当的经验性治疗、抗真菌药物剂量或疗程不足是导致念珠菌感染患者死亡的独立危险因素^[129-131]。③ 感染源控制情况。④ 年龄:>75 岁的老年患者病死率更高^[132]。患者预后也与其免疫功能状态,腹腔器官的功能是否恢复、消化道吻合口瘘等情况相关。

推荐 20: 重视识别与 IAC 预后密切相关的因素,包括疾病严重程度、抗真菌治疗、感染源控制和年龄等(弱推荐,证据 B 级)。**[共识度:(8.48±1.79)分]**

7 IAC 的特殊类型

7.1 合并急性重症坏死性胰腺炎: 不建议对所有急性坏死性胰腺炎患者进行常规的预防真菌治疗,但对于高风险的重症患者应该进行预防^[21, 75]。国内外绝大多数文献报道,对于胃肠道来源(包括胆道)的 IAC 患者,早期感染源控制可以提高生存率^[91];而对于急性坏死性胰腺炎导致的 IAC 患者,缺乏高质量证据表明感染源控制可提高生存率。

7.2 合并腹腔内真菌脓肿: 必须通过经皮或手术引流来控制感染源以减少真菌负荷^[21, 133]。

7.3 腹膜透析相关念珠菌性腹膜炎: 需要拔除腹膜透析导管,并且必须给予适当的治疗至少 14 d^[134]。《柳叶刀》杂志发表的指南中,中等推荐选用棘白菌素、氟康唑合用或不合用氟胞嘧啶、L-AmB 合用或不合用氟胞嘧啶等进行治疗^[125]。

7.4 合并胆道念珠菌病: 胆道念珠菌病可引起胆道梗阻,推荐药物治疗联合内镜下胆汁引流^[1]。

7.5 合并念珠菌血症: 应重视有无感染迁徙器官播散,尤其念珠菌血症持续较长时间,但仅需对心内膜炎高危患者行超声心动图评估。血清高 BDG 基线水平和(或)逐渐升高的 BDG 水平与深部器官及组织感染的发生高度相关,可以根据真菌生物标志物的变化来筛选眼部念珠菌病^[135]。国内研究表明,APACHE II 评分高、序贯器官衰竭评分高、初始抗真菌治疗不充分和感染源未控制是念珠菌血症患者死亡的独立危险因素^[136]。

对于 ICU 重症患者,早期识别 IAC 高危人群、及时诊断 IAC 至关重要。面对 IAC 的临床表现多样性及高病死率,需要多学科联合下的 IAC 规范救治,不同患者个体化评估,分层优化治疗,及时规范送检传统检验和 NCBT,联合临床、影像学等指标综

合判断病情进展和治疗效果,及时启动和停止抗真菌治疗。IAC 风险预测工具和 NCBT 的联合可以尽量减少临床不必要的经验性治疗,同时需要积极寻求更多的证据来支持抢先治疗。应避免过度使用广谱抗真菌药物,需要采取个体化方法选择最适合的抗真菌药物并动态监测治疗反应。适当的时机下应根据病原学结果和患者临床表现应用抗真菌治疗的降阶梯序贯策略。对于病情极其危重、感染难以控制的患者,应评估是否需要联合用药,从而改善危重 IAC 患者的预后。IAC 未来的研究方向包括开发新的诊断技术、新型生物标志物、有效的预测模型等,探索体外生命支持下的抗真菌药物 PK/PD,开展大规模的耐药监测研究,仍需要继续探索更多新药,并对特定 IAC 亚型的患者进行更精准地临床诊治。

主要执笔人 谢旻(北京大学第一医院重症医学科),李双玲(北京大学第一医院重症医学科),宋营改(北京大学第一医院皮肤性病科,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心),陈玥(中日友好医院药学部),肖诗柔(北京医院重症医学科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院),冯喆(北京医院重症医学科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院)

编写秘书组 谢旻(北京大学第一医院重症医学科),孟世恒(北京大学第一医院重症医学科),谢芳菲(北京大学第一医院重症医学科),牛昕好(北京大学第一医院重症医学科),李美霖(北京大学第一医院重症医学科),李笑媛(北京大学第一医院重症医学科)

特邀共识编写专家 李若瑜(北京大学第一医院皮肤性病科,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心),王贵强(北京大学第一医院感染疾病科)

共识编写专家组成员(按姓氏笔画排序) 于湘友(新疆医科大学第一附属医院重症医学中心),马晓春(中国医科大学附属第一医院重症医学科),王宏志(北京大学肿瘤医院重症医学科),王春梅(首都医科大学宣武医院重症医学科),王洪亮(哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科),王越夫(首都医科大学附属北京世纪坛医院外科重症医学科,急危重症医学中心),田辉(聊城市人民医院重症医学科),白颖(首都医科大学附属北京积水潭医院重症医学科),冯庆国(天津市第五中心医院重症医学科),石广志(北京天坛医院重症医学科),曲东(首都儿科研究所附属儿童医院重症医学科),朱波(首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心),朱凤雪(北京大学人民医院重症医学科),刘大川(首都医科大学宣武医院重症医学科),刘虹(山西医科大学第一医院重症医学科),刘景院(首都医科大学附属北京地坛医院重症医学科),刘玲(东南大学附属中大医院重症医学科),邢学忠(中国医学科学院肿瘤医院重症医学科),闫新欣(航天中心医院老年医学一科),牟劲松(解放军总医院第五医学中心重症医学科),孙同文(郑州大学第一附属医院重症医学科),李楠(北京大学第一医院重症医学科),李彤(首都医科大学附属北京同仁医院重症医学科),杨晓军(宁夏医科大学总医院重症医学科),汪欣(北京大学第一医院胃肠外科),张峻岭(北京大学第一医院胃肠外科),肖雅琼(北京大学国际医院心外科),余进(北京大学第一医院皮肤性病科,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心),吴铁军(聊城市人民医院重症医学科),佟飞(河北医科大学第二医院重症

医学科),陈宏(首都医科大学宣武医院重症医学科),陈秀梅(北京大学第一医院密云医院重症医学科),陈玮(首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科),武卫东(山西白求恩医院重症医学科),易亮(中国中医科学院西苑医院重症医学科),罗华(北京大学深圳医院重症医学科),周飞虎(中国人民解放军总医院第一医学中心重症医学科),周庆涛(北京大学第三医院危重医学科),周倩云(北京大学首钢医院重症医学科),周华(清华长庚医院重症医学科),郑波(北京大学第一医院临床药理研究所),郑一(民航总医院重症医学科),郑悦(首都医科大学附属北京朝阳医院重症医学科),赵慧颖(北京大学人民医院重症医学科),段军(中日友好医院重症医学科),段美丽(首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科),姜利(首都医科大学宣武医院重症医学科),贺航咏(中日友好医院呼吸与危重症医学科),袁宏勋(北京大学国际医院重症医学科),高红梅(天津市第一中心医院重症医学科),翁以炳(首都医科大学附属北京潞河医院急救医学部),葛庆岗(北京大学第三医院危重医学科),彭志勇(武汉大学中南医院重症医学科),谢克亮(天津医科大学总医院重症医学科),詹庆元(中日友好医院呼吸与危重症医学科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jávea Intra-Abdominal Fungal Infection Group. Jávea consensus guidelines for the treatment of *Candida* peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients [J]. Rev Iberoam Micol, 2017, 34 (3): 130-142. DOI: 10.1016/j.riam.2016.12.001.
- [2] Zakhem AE, Istambouli R, Jabbour JF, et al. Diagnosis and management of invasive *Candida* infections in critically ill patients [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022, 43 (1): 46-59. DOI: 10.1055/s-0041-1741009.
- [3] Lagunes L, Rey-Pérez A. What's new in intraabdominal candidiasis in critically ill patients, a review [J]. Hosp Pract (1995), 2019, 47 (4): 171-176. DOI: 10.1080/21548331.2019.1677032.
- [4] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines [J]. BMJ, 2001, 323 (7308): 334-336. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334.
- [5] Aguilar G, Delgado C, Corrales I, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study [J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 491. DOI: 10.1186/s13104-015-1458-4.
- [6] AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (5): 1612-1618. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819efac0.
- [7] de Ruiter J, Weel J, Manusama E, et al. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis [J]. Infection, 2009, 37 (6): 522-527. DOI: 10.1007/s15010-009-8249-6.
- [8] 潘增平, 胡军涛, 赖洁, 等. 外科 ICU 重症腹腔感染的临床特征及病原菌流行病学分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (7): 792-796. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200430-00354.
- [9] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (9): 1601-1610. DOI: 10.1007/s00134-015-3866-2.
- [10] Study Group for Infections in Critically Ill Patients (ESGCI) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Risk factors for intra-abdominal candidiasis in intensive care units: results from EUCANDICU Study [J]. Infect Dis Ther, 2022, 11 (2): 827-840. DOI: 10.1007/s40121-021-00585-6.
- [11] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3): 646-652. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2.
- [12] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Series C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients [J]. Arch Surg, 2002, 137 (12): 1341-1347. DOI: 10.1001/archsurg.137.12.1341.
- [13] Maseda E, Martín-Loeches I, Zaragoza R, et al. Critical appraisal beyond clinical guidelines for intraabdominal candidiasis [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-023-04673-6.
- [14] China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) Study Group. 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.
- [15] Póvoa P, Coelho L, Nora D, et al. Antifungal use in the surgical ICU patient [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33 (2): 131-138. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000813.
 - [16] Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations [J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78 (7): 1569-1585. DOI: 10.1093/jac/dkad139.
 - [17] Wang H, Xu YC, Hsueh PR. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region [J]. Future Microbiol, 2016, 11: 1461-1477. DOI: 10.2217/fmb-2016-0099.
 - [18] Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (12): 7601-7605. DOI: 10.1128/AAC.04134-14.
 - [19] Zhang F, Aschenbrenner D, Yoo JY, et al. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly [J]. Lancet Microbe, 2022, 3 (12): e969-e983. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8.
 - [20] Hasibeder W, Halabi M. *Candida* peritonitis [J]. Minerva Anestesiologica, 2014, 80 (4): 470-481.
 - [21] Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (12): 2092-2106. DOI: 10.1007/s00134-013-3109-3.
 - [22] NORCAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (3): 541-547. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00008.
 - [23] Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections [J]. Drugs, 2005, 65 (12): 1611-1620. DOI: 10.2165/00003495-200565120-00002.
 - [24] 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.
 - [25] Study Group for Infections in Critically Ill Patients of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGCIPI), the Fungal Infection Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EFISG), the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), et al. Invasive fungal diseases in adult patients in intensive care unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIPI, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM [J]. Intensive Care Med, 2024, 50 (4): 502-515. DOI: 10.1007/s00134-024-07341-7.
 - [26] Riché FC, Dray X, Laisné MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis [J]. Crit Care, 2009, 13 (3): R99. DOI: 10.1186/cc7931.
 - [27] HELP Investigators and the Perioperative Infection Research Group. Critically ill patients with community-onset intraabdominal infections: influence of healthcare exposure on resistance rates and mortality [J]. PLoS One, 2019, 14 (9): e0223092. DOI: 10.1371/journal.pone.0223092.
 - [28] Zappella N, Desmard M, Chochillon C, et al. Positive peritoneal fluid fungal cultures in postoperative peritonitis after bariatric surgery [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21 (9): 853. e1-e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.024.
 - [29] Rodolico V, Di Carlo P, Gulotta G, et al. Intra-abdominal *Candida* spp infection in acute abdomen in a quality assurance (QA)-certified academic setting [J]. J Clin Pathol, 2017, 70 (7): 579-583. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203936.
 - [30] Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73 (suppl_1): i4-i13. DOI: 10.1093/jac/dkx444.
 - [31] 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.
 - [32] Martin-Loeches I, Garnacho-Montero J, Nseir S. Focus on infection and sepsis 2017 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (6): 867-869. DOI: 10.1007/s00134-017-4787-z.
 - [33] Martin-Loeches I, Perner A. Focus on infection and sepsis in intensive care patients [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (4): 491-493. DOI: 10.1007/s00134-016-4234-6.
 - [34] Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1: 37. DOI: 10.1186/2110-5820-1-37.
 - [35] Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, et al. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49 (8): 2879-2883. DOI: 10.1128/JCM.00609-11.
 - [36] Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL. *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients [J]. J Infect Dis, 1989, 159 (3): 495-502. DOI: 10.1093/infdis/159.3.495.
 - [37] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Value of β -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (8): 1315-1325. DOI: 10.1007/s00134-012-2616-y.
 - [38] Fortún J, Buitrago MJ, Gioia F, et al. Roles of the multiplex real-time PCR assay and β -D-glucan in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis (IAC) [J]. Med Mycol, 2020, 58 (6): 789-796. DOI: 10.1093/mmy/myz123.
 - [39] Wellingshausen N, Siegel D, Winter J, et al. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples [J]. J Med Microbiol, 2009, 58 (Pt 8): 1106-1111. DOI: 10.1099/jmm.0.007906-0.
 - [40] Cava Study Group. 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.
 - [41] EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (3): 730-737. DOI: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
 - [42] 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.
 - [43] Hall AM, Poole LA, Renton B, et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis [J]. Crit Care, 2013, 17 (2): R49. DOI: 10.1186/cc12569.
 - [44] Ahmed A, Baronia AK, Azim A, et al. External validation of risk prediction scores for invasive candidiasis in a medical/surgical intensive care unit: an observational study [J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21 (8): 514-520. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_33_17.
 - [45] Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (11): 2001-2014. DOI: 10.1007/s00134-020-06240-x.
 - [46] Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (11): 3107-3115. DOI: 10.1093/jac/dkv241. Erratum in: J Antimicrob Chemother, 2016, 71 (9): 2679. DOI: 10.1093/jac/dkw193.
 - [47] Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188 (9): 1100-1109. DOI: 10.1164/rccm.201211-2069OC.
 - [48] Guillet CV, Vazquez R, Micek ST, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock [J]. J Crit Care, 2015, 30 (4): 715-720. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.03.010.
 - [49] 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.
 - [50] AmarCAND2 Study Group. Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: AmarCand2, a prospective cohort study in French intensive care units [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (2): 117. e1-117. e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.001.
 - [51] Yuan SY, Sun YB, Xiao XJ, et al. Using machine learning algorithms to predict candidaemia in ICU patients with new-onset systemic inflammatory response syndrome [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 720926. DOI: 10.3389/fmed.2021.720926.
 - [52] Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 (11): 1671-1678. DOI: 10.1093/cid/civ707.
 - [53] Gomez CA, Budvytiene I, Zemek AJ, et al. Performance of targeted fungal sequencing for culture-independent diagnosis of invasive fungal disease [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65 (12): 2035-2041. DOI: 10.1093/cid/cix728.
 - [54] Cava Trem Study Group. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 149. DOI: 10.1186/s13054-016-1324-3. Erratum in: Crit Care, 2017, 21 (1): 107. DOI: 10.1186/s13054-017-1686-1.
 - [55] Peçanha-Pietrobom PM, Colombo AL. Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients [J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33 (6): 441-448. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000684.
 - [56] Giacobbe DR, Asperges E, Cortegiani A, et al. Performance of existing clinical scores and laboratory tests for the diagnosis of invasive candidiasis in critically ill, nonneutropenic, adult patients: a systematic review with qualitative evidence synthesis [J]. Mycoses, 2022, 65 (12): 1073-1111. DOI: 10.1111/myc.13515.



- [57] Laine ME, Flannery AH, Moody B, et al. Need for expanded *Candida* score for empiric antifungal use in medically critically ill patients? [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 242. DOI: 10.1186/s13054-019-2525-3.
- [58] Empiricus Study Group. Performance of repeated measures of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan, mannan antigen, and antimannan antibodies for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients: a preplanned ancillary analysis of the EMPIRICUS randomized clinical trial [J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8 (3): ofab080. DOI: 10.1093/ofid/ofab080.
- [59] Xie M, Shao J, Wan Z, et al. Detection of *Candida* DNA in peritoneal fluids by PCR assay optimizing the diagnosis and treatment for intra-abdominal candidiasis in high-risk ICU patients: a prospective cohort study [J]. Front Microbiol, 2023, 13: 1070688. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1070688.
- [60] Novy E, Laithier FX, Machouart MC, et al. Determination of 1,3- β -D-glucan in the peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients: a pilot study [J]. Minerva Anestesiol, 2018, 84 (12): 1369-1376. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12619-8.
- [61] Nourry É, Wallez F, Darien M, et al. Use of 1,3-Beta-D-glucan concentration in peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically-ill patients [J]. Med Mycol, 2023: myad029. DOI: 10.1093/mmy/myad029.
- [62] SepNet Study Group. (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (7): 865-875. DOI: 10.1007/s00134-022-06733-x.
- [63] White PL, Posso R, Parr C, et al. The presence of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan as prognostic marker in patients after major abdominal surgery [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73 (7): e1415-e1422. DOI: 10.1093/cid/ciaa1370.
- [64] Carelli S, Posteraro B, Torelli R, et al. Prognostic value of serial (1,3)- β -D-glucan measurements in ICU patients with invasive candidiasis [J]. Crit Care, 2024, 28 (1): 236. DOI: 10.1186/s13054-024-05022-x.
- [65] Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [J]. Infection, 2017, 45 (6): 737-779. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z.
- [66] Study group *Candida albicans* Germ Tube Antibody Detection in Critically Ill Patients. Clinical factors associated with a *Candida albicans* germ tube antibody positive test in intensive care unit patients [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 60. DOI: 10.1186/1471-2334-11-60.
- [67] Corrales I, Giménez E, Aguilar G, et al. Detection of fungal DNA in peritoneal fluids by a PCR DNA low-density microarray system and quantitation of serum (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan in the diagnosis of peritoneal candidiasis [J]. Med Mycol, 2015, 53 (2): 199-204. DOI: 10.1093/mmy/myu075.
- [68] Pagès A, Iriart X, Molinier L, et al. Cost effectiveness of *Candida* polymerase chain reaction detection and empirical antifungal treatment among patients with suspected fungal peritonitis in the intensive care unit [J]. Value Health, 2017, 20 (10): 1319-1328. DOI: 10.1016/j.jval.2017.06.009.
- [69] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院), 国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院). 侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (2): 134-141. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210530-00383.
- [70] Tang DL, Chen X, Zhu CG, et al. Pooled analysis of T2 *Candida* for rapid diagnosis of candidiasis [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19 (1): 798. DOI: 10.1186/s12879-019-4419-z.
- [71] Krifors A, Ullberg M, Castegren M, et al. T2*Candida* assay in the diagnosis of intraabdominal candidiasis: a prospective multicenter study [J]. J Fungi (Basel), 2022, 8 (1): 86. DOI: 10.3390/jof8010086.
- [72] Lamoth F, Clancy CJ, Tissot F, et al. Performance of the T2*Candida* panel for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7 (3): ofaa075. DOI: 10.1093/ofid/ofaa075.
- [73] Krifors A, Ullberg M, Castegren M, et al. Combining T2bacteria and T2*Candida* panels for diagnosing intra-abdominal infections: a prospective multicenter study [J]. J Fungi (Basel), 2022, 8 (8): 832. DOI: 10.3390/jof8080832.
- [74] Shinozaki M, Tochigi N, Sadamoto S, et al. Histopathological diagnosis of invasive fungal infections in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues in conjunction with molecular methods [J]. Med Mycol J, 2018, 59 (1): E7-E18. DOI: 10.3314/mmj.17-00016. Erratum in: Med Mycol J, 2018, 59 (2): J43. DOI: 10.3314/mmj.17-00016E.
- [75] 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-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [76] McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium [J]. Pharmacotherapy, 2023, 43 (10): 1043-1050. DOI: 10.1002/phar.2850.
- [77] Johns Hopkins University. Johns Hopkins ABX guide [2024-05-18]. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/index/Johns_Hopkins_ABX_Guide/All_Topics/A
- [78] Novy E, Roger C, Roberts JA, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antifungal therapy optimisation in the treatment of intra-abdominal candidiasis [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 449. DOI: 10.1186/s13054-023-04742-w.
- [79] Zhao YN, Prideaux B, Nagasaki Y, et al. Unraveling drug penetration of echinocandin antifungals at the site of infection in an intra-abdominal abscess model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (10): e01009-17. DOI: 10.1128/AAC.01009-17.
- [80] Garbez N, Mbatchi LC, Wallis SC, et al. Caspofungin population pharmacokinetic analysis in plasma and peritoneal fluid in septic patients with intra-abdominal infections: a prospective cohort study [J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61 (5): 673-686. DOI: 10.1007/s40262-021-01062-6.
- [81] Garbez N, Mbatchi L, Wallis SC, et al. Prospective cohort study of micafungin population pharmacokinetic analysis in plasma and peritoneal fluid in septic patients with intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65 (7): e0230720. DOI: 10.1128/AAC.02307-20.
- [82] van der Voort PH, Boerma EC, Yska JP. Serum and intraperitoneal levels of amphotericin B and flucytosine during intravenous treatment of critically ill patients with *Candida* peritonitis [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59 (5): 952-956. DOI: 10.1093/jac/dkm074.
- [83] Tortora F, Dei Giudici L, Simeoli R, et al. Therapeutic drug monitoring of amphotericin-B in plasma and peritoneal fluid of pediatric patients after liver transplantation: a case series [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11 (5): 640. DOI: 10.3390/antibiotics11050640.
- [84] Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27 (1): 68-88. DOI: 10.1128/CMR.00046-13.
- [85] Lin XB, Hu XG, Tang ZX, et al. Pharmacokinetics of voriconazole in peritoneal fluid of critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67 (5): e0172122. DOI: 10.1128/aac.01721-22.
- [86] Lee A, Prideaux B, Zimmerman M, et al. Penetration of Ibrexafungerp (formerly SCY-078) at the site of infection in an intra-abdominal candidiasis mouse model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64 (3): e02268-19. DOI: 10.1128/AAC.02268-19.
- [87] Boonstra JM, van der Elst KC, Zijlstra JG, et al. Population pharmacokinetic model and optimal sampling strategies for micafungin in critically ill patients diagnosed with invasive candidiasis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66 (12): e011322. DOI: 10.1128/aac.01113-22.
- [88] Boutin CA, Luong ML. Update on therapeutic approaches for invasive fungal infections in adults [J]. Ther Adv Infect Dis, 2024, 11: 20499361231224980. DOI: 10.1177/20499361231224980.
- [89] Burnett YJ, Spec A, Ahmed MM, et al. Experience with liposomal amphotericin B in outpatient parenteral antimicrobial therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65 (6): e01876-20. DOI: 10.1128/AAC.01876-20.
- [90] Yan T, Li SL, Ou HL, et al. Appropriate source control and antifungal therapy are associated with improved survival in critically ill surgical patients with intra-abdominal candidiasis [J]. World J Surg, 2020, 44 (5): 1459-1469. DOI: 10.1007/s00268-020-05380-x.
- [91] Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, et al. Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment [J]. PLoS One, 2016, 11 (4): e0153247. DOI: 10.1371/journal.pone.0153247.
- [92] Bassetti M, Righi E, Ansaldi 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. Erratum in: Intensive Care Med, 2014, 40 (8): 1186.
- [93] Lagunes L, Rey-Pérez A, Martín-Gómez MT, et al. Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36 (1): 95-104. DOI: 10.1007/s10096-016-2775-9.
- [94] COMIC Study Group (Collaborative Group on Mycosis). 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.
- [95] Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016 (1): CD004920. DOI: 10.1002/14651858.CD004920.pub3.
- [96] Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, et al. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (4): 1216-1224. DOI: 10.1097/



- 01.CCM.0000208357.05675.C3.
- [97] Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species [J]. Front Microbiol, 2017, 7: 2173. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02173.
- [98] 徐宁, 李双玲, 冯汝立, 等. SICU 侵袭性真菌感染临床监测研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24 (21): 5236-5238. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-134708.
- [99] Wang JF, Xue Y, Zhu XB, et al. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34 (4): 651-659. DOI: 10.1007/s10096-014-2287-4.
- [100] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [101] EMPIRICUS Trial Group. 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.
- [102] Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191 (10): 1139-1146. DOI: 10.1164/rccm.201409-1701OC.
- [103] Lagunes L, Borgatta B, Martín-Gómez MT, et al. Predictors of choice of initial antifungal treatment in intraabdominal candidiasis [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (8): 719-724. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.005.
- [104] Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67 (3): 707-714. DOI: 10.1093/jac/dkr511.
- [105] Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Mycoses, 2021, 64 (9): 1098-1110. DOI: 10.1111/myc.13290.
- [106] Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive *Candida* infections: the ACTIVE trial [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (12): 1981-1989. DOI: 10.1093/cid/ciy827.
- [107] 闫婷, 李双玲, 王东信. 外科重症腹腔感染患者使用米卡芬净与卡泊芬净的疗效比较 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (29): 2301-2306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.29.004.
- [108] Gioia F, Gomez-Lopez A, Alvarez ME, et al. Pharmacokinetics of echinocandins in suspected *Candida* peritonitis: a potential risk for resistance [J]. Int J Infect Dis, 2020, 101: 24-28. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.019.
- [109] Yang QT, Wang TT, Xie J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47 (5): 397-402. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.004.
- [110] Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25 (7): 792-798. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
- [111] Keane S, Geoghegan P, Pova 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.
- [112] Fioriti S, Brescini L, Pallotta F, et al. Antifungal combinations against *Candida* species: from bench to bedside [J]. J Fungi (Basel), 2022, 8 (10): 1077. DOI: 10.3390/jof8101077.
- [113] Bassetti M, Giacobbè DR, Vena A, et al. Diagnosis and treatment of candidemia in the intensive care unit [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40 (4): 524-539. DOI: 10.1055/s-0039-1693704.
- [114] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59 (1): 5-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.002.
- [115] De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, et al. (1,3)- β -D-glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 550. DOI: 10.1186/s13054-020-03265-y.
- [116] Rautemaa-Richardson R, Rautemaa V, Al-Wathiqi F, et al. Impact of a diagnostics-driven antifungal stewardship programme in a UK tertiary referral teaching hospital [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73 (12): 3488-3495. DOI: 10.1093/jac/dky360.
- [117] Fortin J, Meije Y, Buitrago MJ, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (11): 3134-3141. DOI: 10.1093/jac/dku225.
- [118] Rouzé A, Loriant S, Poissy J, et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (11): 1668-1677. DOI: 10.1007/s00134-017-4932-8.
- [119] Gill CM, Kenney RM, Hencken L, et al. T2 *Candida* versus beta-D-glucan to facilitate antifungal discontinuation in the intensive care unit [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 95 (2): 162-165. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.016.
- [120] Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (11): 1931-1940. DOI: 10.1007/s00134-015-4053-1.
- [121] Cuenca-Estrella M, Kett DH, Wauters J. Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (Suppl 2): ii9-ii15. DOI: 10.1093/jac/dkz038.
- [122] Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Gariup G, et al. Early stepdown from echinocandin to fluconazole treatment in candidemia: a post hoc analysis of three cohort studies [J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8 (6): ofab250. DOI: 10.1093/ofid/ofab250. Erratum in: Open Forum Infect Dis, 2022, 9 (6): ofac180. DOI: 10.1093/ofid/ofac180.
- [123] Albanell-Fernández M, Salazar González F, Montero Pérez O, et al. Clinical evaluation of antifungal de-escalation in *Candida* infections: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2024, 143: 107020. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107020.
- [124] Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIIP) [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (2): 245-265. DOI: 10.1007/s00134-019-05866-w.
- [125] Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM [J]. Lancet Infect Dis, 2025: S1473-3099(24)00749-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7. Erratum in: Lancet Infect Dis, 2025, 25 (4): e203. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00154-9.
- [126] Fukuoka T, Johnston DA, Winslow CA, et al. Genetic basis for differential activities of fluconazole and voriconazole against *Candida krusei* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47 (4): 1213-1219. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1213-1219.2003.
- [127] CLSI Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods [J]. Drug Resist Updat, 2010, 13 (6): 180-195. DOI: 10.1016/j.drug.2010.09.002.
- [128] 郑慧颖, 陈存荣, 罗浩腾, 等. 腹腔念珠菌病临床特点及死亡影响因素分析的多中心回顾性研究 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20 (11): 1177-1183. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210918-00469.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 (1): 25-31. DOI: 10.1086/504810.
- [132] Dimopoulos G, Matthaiou DK, Righi E, et al. Elderly versus non-elderly patients with intra-abdominal candidiasis in the ICU [J]. Minerva Anesthesiol, 2017, 83 (11): 1126-1136. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11528-2.
- [133] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. Surg Infect (Larchmt), 2010, 11 (1): 79-109. DOI: 10.1089/sur.2009.9930.
- [134] Bagdasarian N, Heung M, Malani PN. Infectious complications of dialysis access devices [J]. Infect Dis Clin North Am, 2012, 26 (1): 127-141. DOI: 10.1016/j.idc.2011.09.005.
- [135] Ammar MJ, Carroll R, Kolomeyer A, et al. Clinical utility of beta-d-glucan testing for endogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis [J]. Retina, 2021, 41 (2): 431-437. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002861.
- [136] 赵慧颖, 王启, 吴培华, 等. ICU 念珠菌血症患者的临床特点及死亡危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (10): 929-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.004.

(收稿日期: 2025-03-01)

(责任编辑: 张耘菲)