

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.21.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230614.1051.002\(2023-06-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230614.1051.002(2023-06-14))

# 慢加急性肝衰竭合并感染的诊断与预后研究进展\*

邓珂欣 综述, 罗红春<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

**[摘要]** 慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上由各种原因引起的肝细胞大量坏死,导致多器官功能衰竭和短期高致死率的综合征。由于 ACLF 强烈的全身炎症反应和氧化应激,合并感染后免疫功能进一步紊乱,导致感染早期诊断困难。近年来,随着对 ACLF 研究的深入及检验技术的发展,临床对 ACLF 合并感染的诊断能力大大提高。该文综述了目前 ACLF 合并感染方面的最新实验室诊断及预后研究进展,以期能提高其临床诊治水平。

**[关键词]** 慢加急性肝衰竭;细菌感染;真菌感染;非嗜肝病毒感染;诊断;预后;综述**[中图分类号]** R575.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)21-3319-05

## Research advances in diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure complicating infection\*

DENG Kexin, LUO Hongchun<sup>△</sup>

(Department of Infection, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome of multiple organ failure and short-term high mortality caused by massive hepatocyte necrosis due to various reasons on the basis of chronic liver disease. Due to the strong systemic inflammatory response and oxidative stress in ACLF, the immune function is further compromised after complicating infection, making early diagnosis of infection difficult. In recent years, with the in-depth study of ACLF and the development of laboratory technology, the ability to diagnose ACLF complicating infection has been greatly improved. This paper reviews the research progress in the latest laboratory diagnostic methods and prognosis in the aspect of ACLF complicating infection.

**[Key words]** acute-on-chronic liver failure; bacterial infection; fungal infection; non-hepatotropic virus infection; diagnosis; prognosis; review

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征,可合并包括肝性脑病、腹腔积液、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症,以及肝外器官功能衰竭<sup>[1]</sup>。由于 ACLF 患者存在高度全身炎症反应、免疫麻痹、肠道通透性增加、肠道菌群改变及易位等病理生理改变,感染发生率较高<sup>[2]</sup>。但 ACLF 合并感染时常无典型感染中毒性表现,导致早期诊断困难;由于患者住院时间长,院内耐药菌感染概率升高,增加了诊治难度<sup>[3-4]</sup>。因此,探索可用于临床早期识别和诊断感染的实验室指标成了临床研究的重点。

### 1 ACLF 合并感染的流行病学特点

#### 1.1 感染率

研究表明,ACLF 合并细菌感染的发生率约为 50%<sup>[4]</sup>。刘晓燕等<sup>[5]</sup>认为 ACLF 患者细菌感染发生率为 56.7%;张伟等<sup>[6]</sup>发现 ACLF 院内细菌感染率高达 65.7%,真菌感染率达 34.3%,其中耐药菌比例高达 44.4%。文献报道的 ACLF 合并真菌感染发生率从 1%~66%。国外一项多中心调查研究发现,ACLF 合并真菌感染的发生率为 3.9%<sup>[7]</sup>;利振坤等<sup>[8]</sup>、马天一等<sup>[9]</sup>报道 ACLF 患者侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)的发生率分别为 38.5%和 22.97%。ACLF 合并非嗜肝病毒感染文献报道较少。ACLF 患者 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染率达 61.5%,而乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关 ACLF(HBV-ACLF)患者 EBV 感染率为 23.0%,巨细胞病毒(human cytomegalovir-

\* 基金项目:重庆市科技局自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0202);重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM099)。作者简介:邓珂欣(1996—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事肝衰竭和感染的研究。<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:wldz1299@163.com。

us, HCMV) 感染率为 5.0%<sup>[10-11]</sup>。

## 1.2 常见感染部位和病原体

多项研究表明, ACLF 患者细菌感染最常见部位是腹腔, 其次为呼吸道、尿道、胆管、肠道、口腔、血液、皮肤软组织等<sup>[12-13]</sup>。最常见的病原体为革兰阴性菌<sup>[5]</sup>。真菌感染常见部位依次为泌尿道、皮肤软组织、呼吸道、血液、食管、口咽和腹腔<sup>[14]</sup>。真菌感染病原体则以念珠菌、酵母样真菌、曲霉菌多见<sup>[15]</sup>。ACLF 合并非嗜肝病毒感染以 EBV 和 HCMV 居多, 但也有报道 ACLF 合并呼吸道流感病毒感染的病例<sup>[16]</sup>。

## 2 ACLF 合并细菌感染的诊断

临床上, 诊断细菌感染的“金标准”是血尿痰、引流液等标本涂片及培养, 然而培养不但耗时, 且 ACLF 患者微生物培养阳性率低于普通人群。国内一项回顾性研究发现, HBV-ACLF 患者的 188 份标本培养阳性率仅为 20.94%<sup>[17]</sup>, 表明 ACLF 合并感染的病原体识别较为困难。近年来, 研究 ACLF 细菌感染早期诊断的血清学指标成为热点。

### 2.1 降钙素原(procalcitonin, PCT)

PCT 属于降钙素前肽物质, 在肺和甲状腺神经内分泌细胞中表达, 其在健康人体中的水平较低<sup>[18]</sup>。当细菌感染时, 外周血中 PCT 水平明显升高; 而病毒感染、自身免疫性疾病及过敏反应仅引起 PCT 轻微升高<sup>[18-19]</sup>, 故临床上常用于诊断细菌感染和评估抗菌疗效。然而, PCT 在诊断 ACLF 合并细菌感染中的价值存在争议。国内有研究表明, PCT 对诊断 ACLF 合并细菌感染的敏感度为 93.24%、特异度为 90.00%, 具有较高的临床评价性能<sup>[20]</sup>。但部分学者认为 ACLF 合并细菌感染的 PCT 阈值有待商榷<sup>[21]</sup>。为阐明该问题, LIN 等<sup>[22]</sup>重新评价了 PCT 在 ACLF 合并细菌感染患者中的阈值, 结果表明 ACLF 患者合并细菌感染时 PCT 水平( $1.47 \pm 1.83$ )ng/mL 明显高于未发生细菌感染时( $0.75 \pm 0.60$ )ng/mL, PCT 临界值为 1.01 ng/mL 时整体表现最佳, 建议在诊断 ACLF 合并细菌感染时应提高 PCT 阈值。然而, 有研究报道 PCT 和总胆红素之间存在明显相关性, PCT 诊断细菌感染的阈值随着胆红素水平的升高而升高<sup>[23]</sup>。这一结果提示患有严重肝脏疾病可能降低 PCT 对 ACLF 合并细菌感染的诊断价值。因此, PCT 单一指标在诊断 ACLF 合并细菌感染方面存在缺陷, 需要联合其他指标或采用新型生物学标记替代, 以提高诊断准确性。

### 2.2 C 反应蛋白(C-response protein, CRP)

CRP 作为炎症指标已广泛用于感染性疾病的诊断, 对 ACLF 合并细菌感染早期快速判断有一定作用。ZHANG 等<sup>[24]</sup>发现在 ACLF 合并细菌感染的患者中, CRP > 12.15 mg/L 时, 敏感度和特异度分别是 96.6% 和 83.3%, 说明 CRP 对严重肝病合并细菌感

染的评估具有参考价值, 但由于 ACLF 可引起全身炎症反应, 即使在无细菌感染的情况下, CRP 可能也会有一定程度的升高, 从而影响了 CRP 的可靠性。

### 2.3 中性粒细胞 CD64(neutrophil CD64, nCD64)

外周血 nCD64 是免疫球蛋白 G(IgG)Fc 受体之一, 是近年来新兴的判断细菌感染的免疫指标。生理情况下, nCD64 在中性粒细胞表面几乎不表达或者低水平表达<sup>[25]</sup>, 当机体发生细菌感染后 4~6 h 内迅速升高并辅助中性粒细胞吞噬和杀菌<sup>[26]</sup>, 其在外周血中相对稳定, 结果较少受年龄、疾病活动、药物使用、乙醇暴露、种族来源等因素影响, 是较可靠的细菌感染监测指标。然而, 有研究发现病毒感染亦可引起 nCD64 升高, 其中双链 DNA 病毒所致升高程度明显高于单链 RNA 病毒<sup>[27]</sup>。在我国, ACLF 的主要病因是 HBV 复制活跃导致肝脏发生免疫病理损伤。HBV 属于双链 DNA 病毒, 可引起 nCD64 水平明显升高, 但也有学者指出细菌感染时 nCD64 水平明显高于病毒感染<sup>[28]</sup>。尽管如此, nCD64 在 HBV 相关性慢性肝病, 尤其是 HBV-ACLF 合并细菌感染中的研究较少, 其应用价值需进一步探讨。

### 2.4 联合指标

单一指标评估 ACLF 合并细菌感染的准确性降低, 不少学者开始研究多项指标联合评估, 并取得了成绩。LIN 等<sup>[29]</sup>建立了由中性粒细胞百分比、CRP 和 PCT 组成评分系统, 对 ACLF 合并细菌感染的诊断较单一指标更敏感。国内学者通过测定 ACLF 患者细菌感染组与非细菌感染组 nCD64 及 PCT 水平, 指出 nCD64 联合 PCT 可大大提高诊断效能<sup>[30-31]</sup>。武汉大学同济医院开发了预测 ACLF 合并细菌感染的模型方程, 对 ACLF 患者入院第 3~7 天的细菌感染发生率进行预测, 准确率达 80% 以上<sup>[32]</sup>。国内一项多中心研究测定 ACLF 合并脓毒症患者入院 24 h 内的可溶性髓系细胞表达触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 和可溶性 CD14 亚型(soluble CD14 subtype, sCD14-ST), 并进行慢性肝衰竭患者序贯性器官功能衰竭评分, 结果提示, 将两者联合使用可明显提高诊断准确性<sup>[33]</sup>。

## 3 ACLF 合并真菌感染的诊断

真菌感染诊断的“金标准”为显微镜直接涂片镜检和培养, 但培养阳性率低、周期长, 真菌感染血清学及分子生物学诊断方法仍在不断完善中。

### 3.1 1,3-β-D 葡聚糖试验(G 试验)

G 试验检测的是血清中真菌细胞壁 1,3-β-D 葡聚糖, 可用于除结合菌和隐球菌以外深部真菌感染的早期诊断。研究表明, G 试验是诊断 IFI 的单项最佳指标。多项 meta 分析表明, G 试验诊断 IFI 的综合敏感度为 67%~84%, 特异度为 80%~90%<sup>[34-35]</sup>。最新欧洲癌症研究和治疗组织/真菌研究组(EORTC/

MSG)2020 版指南建议使用 Fungitell 测试法,其单次阈值 $>80$  pg/mL 即可诊断 IFI,其真实阳性结果可信度随着 G 试验阳性次数和阈值的超出而增加<sup>[36]</sup>。但 G 试验不能确定是何种真菌感染,也有可能出现假阳性结果。

### 3.2 半乳甘露聚糖试验(GM 试验)

GM 试验检测的是曲霉细胞壁上的半乳甘露聚糖(galactomannan,GAL),该成分在菌丝生长过程中由曲霉菌释放,GM 试验可对血清、脑脊液和支气管肺泡灌洗液(BALF)进行检测,其可在患者出现临床症状前 5~8 d 呈阳性结果,是早期诊断侵袭性曲霉病(invasive aspergillosis, IA)的重要无创手段<sup>[37]</sup>。EORTC/MSG 2020 版指南提出,对不同标本采用不同阈值,即血浆、血清、BALF 或脑脊液中检测到 GAL 满足以下任一项即可诊断:单一血清或血浆 $\geq 1.0$ ;灌洗液 $\geq 1.0$ ;单一血清或血浆 $\geq 0.7$ 和灌洗液 $\geq 0.8$ <sup>[36]</sup>。尽管 GM 试验诊断 IA 感染的特异度较高,但是敏感度较低。国内一项关于 ACLF 合并侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)的前瞻性研究发现,145 例 ACLF 合并 IPA 的患者中只有 71 例(49.0%)检测到 GAL<sup>[38]</sup>。但 GM 试验阳性不能区分曲霉菌种,亦存在假阳性和假阴性的情况。

### 3.3 聚合酶链反应(聚合酶链式反应(PCR))

应用 PCR 技术可以快速检测患者血液、BALF、脑脊液及组织中的真菌感染。然而真菌 PCR 检测却因技术上的差异难以实现标准化和商业化,其发展受到限制。EORTC/MSG 2020 版指南已将曲霉 PCR 检测纳入,明确指出满足以下任一条可诊断 IA:血浆、血清或全血 2 项及以上连续 PCR 试验阳性;BALF 2 项及以上重复 PCR 试验阳性;至少 1 项血浆、血清或全血 PCR 试验阳性和 1 项 BALF PCR 试验阳性<sup>[36]</sup>。随后根据该指南诊断标准对 IA 进行的一项 meta 分析发现,重复 PCR 检测可降低假阳性率,且 PCR 有较高阴性预测值,即 PCR 阴性可以排除诊断<sup>[39]</sup>。目前,检测真菌 DNA 的 PCR 方法不断更新和改进,临床上已开展的检测项目包括念珠菌、热带假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌 DNA 测定等。

### 3.4 宏基因组测序(metagenomics next generation sequencing, mNGS)

mNGS 是从获得的标本中提取全部病原核酸,从而进行基因测序分析,可快速、准确、高效获得整个病原体群体的基因组信息。一项应用 mNGS 检测终末期肝病患者胸腔积液病原菌的研究发现,mNGS 阳性率达 42.5%,明显高于常规培养法(21.9%),且与最终临床诊断比较,细菌检测阳性和 mNGS 的符合率为 78.6%,真菌检测阳性和 mNGS 的符合率为 66.7%<sup>[40]</sup>。但 mNGS 仍存在错检、漏检可能,不能完全替代传统病原学检测方法,对其最终结果的判定仍需结合临床。

## 4 ACLF 合并非嗜肝病毒感染的诊断

ACLF 合并非嗜肝病毒如 EBV、HCMV、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和人类疱疹病毒等感染的诊断可通过测定其相应的抗体或 PCR 定量检测明确。然而,在 ACLF 诊断初期较少关注到重叠非嗜肝病毒感染问题,从而导致不良预后。

## 5 ACLF 合并感染的预后

ACLF 患者合并细菌及真菌感染致死率较高。国内外多项研究表明,ACLF 合并细菌感染的致死率高达 70%以上<sup>[41]</sup>。国内一项对 ACLF 患者的回顾性分析发现,39 例通过组织活检或者细针穿刺明确诊断为 IPA 的患者,部分在培养结果出来之前死亡,24 例在使用抗真菌药物后仍死亡<sup>[42]</sup>。国内另一项多中心研究比较了 ACLF 合并 IPA 和无 IPA 的患者,前者 28 d 无移植致死率(33.6%)远远高于后者(15.7%)<sup>[38]</sup>。FERNANDEZ 等<sup>[7]</sup>对 ACLF 患者的分析发现,与 IFI 和定植相关的 28 d 致死率分别为 57%和 44%,90 d 致死率分别为 71%和 67%。由此可见,ACLF 患者无论是真菌感染还是定植,都将导致较高的致死率。非嗜肝病毒感染可直接导致肝硬化患者发生失代偿或者 ACLF,早期抗病毒治疗预后良好<sup>[43-44]</sup>,但若在 ACLF 基础上合并非嗜肝病毒感染,其死亡风险明显增加。对 ACLF 和肝硬化患者的回顾性研究发现,合并 EBV 感染可加重 ACLF 患者肝损伤,导致预后不良<sup>[10-11]</sup>。

## 6 小结与展望

ACLF 以急性失代偿、器官功能衰竭和高短期致死率为特征,细菌和真菌感染是其常见并发症。ACLF 患者合并感染早期识别较困难,导致其预后差,致死率高。本文总结了多种实验室诊断指标,单一指标诊断感染价值有限,多种指标联合或可提高诊断价值,同时期待敏感度、特异度更好且便于临床检测的诊断方法出现,以提升 ACLF 合并感染早期诊治水平,改善预后。

## 参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,李兰娟,等.肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,42(2):18-26.
- [2] ALBILLOS A, MARTIN-MATEOS R, MERWE S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022,19(2):112-134.
- [3] FERNANDEZ J, PRADO V, TREBICKA J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe[J]. J

- Hepatol, 2019, 70(3):398-411.
- [4] WONG F, PIANO S, SINGH V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2021, 74(2):330-339.
- [5] 刘晓燕, 胡瑾华, 李晨, 等. 慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9):2148-2152.
- [6] 张伟, 徐龙, 吴宝灵, 等. 慢加急性肝衰竭合并院内感染致病菌分布与相关因素分析[EB/OL]. (2019-05-16) [2022-06-15]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CPFD&filename=BGBR201905001184>.
- [7] FERNANDEZ J, ACEVEDO J, WIEST R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis [J]. Gut, 2018, 67(10):1870-1880.
- [8] 利振坤, 何吕芬, 李欢, 等. 慢加急性肝衰竭并发侵袭性真菌感染患者临床特点及其影响因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4):520-523.
- [9] 马天一. 慢加急性肝衰竭患者合并侵袭性真菌感染的临床特点及危险因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [10] HU J, ZHANG X, YU G, et al. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1):94.
- [11] HU J, ZHAO H, LOU D, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):577.
- [12] FASOLATO S, ANGELI P, DALLAGNESE L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features[J]. Hepatology, 2007, 45(1):223-229.
- [13] BAJAJ J S, O'LEARY J G, REDDY K R, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience [J]. Hepatology, 2012, 56(6):2328-2335.
- [14] BAJAJ J S, REDDY R K, TANDON P, et al. Prediction of fungal infection development and their impact on survival using the NACSELD cohort[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(4):556-563.
- [15] VERMA N, SINGH S, TANEJA S, et al. Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections[J]. Liver Int, 2019, 39(3):503-513.
- [16] 白满灵, 陈青锋, 马小云. 慢加急性肝衰竭合并呼吸道病毒感染伴咯血 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10):1977-1979.
- [17] WANG C, MA D Q, LUO S, et al. Incidence of infectious complications is associated with a high mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(16):2204-2216.
- [18] SENDRA C, AMPUERO J, GALLEGOS G, et al. Case report: acute-on-chronic liver failure: making the diagnosis between infection and acute alcoholic hepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2016, 36(2):181-186.
- [19] WANG L, GENG J. Acute hepatitis E virus infection in patients with acute liver failure in China: not quite an uncommon cause[J]. Hepatology, 2017, 65(5):1769-1770.
- [20] 谭立明, 蒙仪妹, 吴思凡, 等. 降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义[EB/OL]. (2018-11-07) [2022-06-15]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CPFD&filename=IGMD201811004548>.
- [21] DONG R, WAN B, LIN S, et al. Procalcitonin and liver disease: a literature review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(1):51-55.
- [22] LIN S, YAN Y, WU Y, et al. Procalcitonin as a biomarker for diagnose of bacterial infection in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(2):32-34.
- [23] QU J, FENG P, LUO Y, et al. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases[J]. Medicine, 2016, 95(30):e4270.
- [24] ZHANG X, CHEN P, GAO H, et al. Bacterial infection and predictors of mortality in patients with autoimmune liver disease-associated acute-on-chronic liver failure[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018:5108781.
- [25] SACK U. CD64 expression by neutrophil granulocytes[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2017, 92(3):189-191.

- [26] QURESHI S S, LEWIS S M, GANT V A, et al. Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphonuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome(SIRS)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2):258-265.
- [27] NUUTILA J, HOHENTHAL U, LAITINEN I, et al. A novel method for distinguishing between dsDNA and ssRNA virus infections[J]. *J Clin Virol*, 2008, 43(1):49-55.
- [28] 张琼洁, 宫剑, 邢超, 等. 中性粒细胞 CD64 检测在感染性疾病中的诊断意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(15):2274-2275.
- [29] LIN S, YAN Y Y, WU Y L, et al. Development of a novel score for the diagnosis of bacterial infection in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(32):4857-4865.
- [30] 熊克宫, 柯坤宇, 孔金峰, 等. 中性粒细胞 CD64 联合降钙素原对慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的诊断及预后评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(18):2914-2917.
- [31] 董杰, 钟曼华, 郑颖, 等. 中性粒细胞 CD64 联合降钙素原与慢加急性肝衰竭患者抗感染能力的相关性[J]. *肝脏*, 2021, 26(12):1378-1380.
- [32] ZHANG Z, MA K, YANG Z, et al. Development and validation of a clinical predictive model for bacterial infection in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(3):1347-1361.
- [33] CHEN J, HUANG Z B, LI H, et al. Early diagnostic biomarkers of sepsis for patients with acute-on-chronic liver failure: a multicenter study[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1):281-290.
- [34] KARAGEORGOPOULOS D E, VOULOUMANOU E K, NTZIORA F, et al.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(6):750-770.
- [35] ONISHI A, SUGIYAMA D, KOGATA Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1, 3- $\beta$ -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(1):7-15.
- [36] DONNELLY J P, CHEN S C, KAUFFMAN C A, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6):1367-1376.
- [37] MAERTENS J A, KLONT R, MASSON C, et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10):1329-1336.
- [38] CHEN D, QIAN Z, SU H, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute-on-chronic liver failure patients: short-term outcomes and antifungal options [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4):2525-2538.
- [39] CRUCIANI M, MENGOLI C, BARNES R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9):D9551.
- [40] CHEN H, ZHANG Y, ZHENG J, et al. Application of mNGS in the etiological diagnosis of thoracic and abdominal infection in patients with end-stage liver disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11:741220.
- [41] BARTOLETTI M, BALDASSARRE M, DOMENICALI M, et al. Prognostic role of bacterial and fungal infections in patients with liver cirrhosis with and without acute-on-chronic liver failure: a prospective 2-center study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(11):a453.
- [42] CHEN J, YANG Q, HUANG J, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis and hospital mortality in acute-on-chronic liver failure patients: a retrospective-cohort study[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12):1625-1631.
- [43] GUPTA E, BALLANI N, KUMAR M, et al. Role of non-hepatotropic viruses in acute sporadic viral hepatitis and acute-on-chronic liver failure in adults [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2015, 34(6):448-452.
- [44] ROSI S, PORETTO V, CAVALLIN M, et al. Hepatic decompensation in the absence of obvious precipitants: the potential role of cytomegalovirus infection/reactivation [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2015, 2(1):e50.