

中华口腔医学会
团体标准

T/CHSA XX—2021

口腔念珠菌病诊断与治疗指南（2021）

Guideline for the Diagnosis and Treatment of Oral Candidiasis (2021)

（征求意见稿）

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中华口腔医学会 发布

目 次

前 言	II
引 言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
3.1 口腔念珠菌病 oral candidiasis	1
3.2 氢氧化钾涂片法	1
3.3 荧光染色法 fluorescent staining	1
3.4 显色培养法	1
3.5 聚合酶链反应法 Polymerase Chain Reaction, PCR	1
4 指南推荐意见	1
4.1 总则	1
4.2 诊断问题	3
4.3 第二部分：治疗问题	5
4.4 第三部分：特殊人群的治疗	6
5 指南实施的有利和不利因素	8
6 指南的局限性与不足	8
参 考 文 献	9
表 1 GRADE 证据质量分级系统说明	1
表 2 证据到推荐 (EtD) 框架	2
表 3 推荐强度说明	2
表 4 口腔念珠菌病的诊断与治疗推荐意见汇总	2

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件由上海交通大学医学院附属第九人民医院、上海交通大学医学院附属新华医院负责并起草，（以下按医院名称的拼音首字母顺序排序）北京大学口腔医学院、北京医院、复旦大学药学院、广西医科大学口腔医学院、贵州医科大学附属口腔医院、吉林大学口腔医院、空军军医大学口腔医院、口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室、南京市口腔医院、青岛市口腔医院、上海同济大学附属口腔医院、上海中医药大学曙光医院、首都医科大学附属北京口腔医院、四川大学华西口腔医院、天津市口腔医院、武汉大学口腔医院、浙江大学医学院附属口腔医院、中国医科大学附属口腔医院、中南大学湘雅医院口腔医学中心和中山大学光华口腔医院参与制定。

本标准的主要起草人：唐国瑶、王宇峰

参与制定/起草人（按姓名的拼音首字母顺序排序）：

蔡扬、陈谦明、陈瑞扬、程斌、邓一文、窦丹波、杜观环、葛姝云、关晓兵、何园、黄丽素、蒋伟文、刘宏伟、刘青、沈雪敏、施琳俊、宋艳艳、孙正、陶人川、王海燕、王万春、王文梅、魏秀峰、吴岚、吴颖芳、闫志敏、姚一琳、曾昕、张英、张玉幸、赵耐青、周刚、周海文、周薇。

引 言

口腔念珠菌病（Oral Candidiasis）是发生在口腔黏膜范围内的常见的感染性疾病，其病原体为致病性念珠菌，主要包括白念珠菌（*Candida albicans*）、热带念珠菌（*Candida tropicalis*）、近平滑念珠菌（*Candida parapsilosis*）、克柔念珠菌（*Candida Krusei*）、高里念珠菌（*Candida labrata*）、类星形念珠菌（*stellotoidea*）、季也蒙念珠菌（*Candida guiliermond II*）、乳酒念珠菌（*Candida Kefyr*）和都柏林念珠菌（*Candida dubliniensis*）。口腔念珠菌病的临床表现多样，可以是原发疾病，也可以是继发性损害。

口腔念珠菌作为一种常见的条件致病菌，在正常人口腔中的检出率可高达 48%，在婴幼儿、老年人和免疫低下/缺陷人群中可形成损害，少数可发展成侵袭性念珠菌病，对身心健康造成不同程度的影响。继发于口腔黏膜潜在恶性疾患（如口腔白斑病）的念珠菌感染，被认为是促进原发损害癌变的重要风险因素。

口腔念珠菌病临床表现繁杂而多样，具有显著的口腔组织器官特异性特点。目前我国口腔医学领域尚无口腔念珠菌病的循证指南发表。为规范口腔念珠菌病的临床诊断与治疗，经中华口腔医学会团体标准、规范、指南制定项目立项（CHSA 立项批准号：2019-09），由上海交通大学医学院附属第九人民医院、附属新华医院牵头，联合全国 22 家院校、单位参与组建了口腔念珠菌病诊断与治疗指南工作组。工作组遵循世界卫生组织 2014 年发布的指南开发手册第二版（WHO handbook for guideline development, 2nd ed）的方法学体系设计，以 GRADE（grading of recommendations assessment, development and evaluation）证据质量分级系统为依据，对国内外念珠菌病和口腔念珠菌病的相关文献进行了全面的检索和慎重的评价，历时 2 年制定了口腔念珠菌病诊断与治疗指南（2021）征求意见稿。指南制定过程参考了 AGREE-China（the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation）临床实践指南质量评价标准体系的规范；写作过程参考了 RIGHT（Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare）指南写作规范的要求，以符合当前临床实践指南方法学发展的趋势。

指南的推荐意见共分为三大部分：第一部分为口腔念珠菌病的诊断，第二部分为口腔念珠菌病的治疗，第三部分为特殊人群的治疗。

口腔念珠菌病诊断与治疗指南（2021）

1 范围

本指南的目标人群是我国符合口腔念珠菌病临床路径（2012）诊断标准的患者人群，不包括临床筛查中发现的携带口腔念珠菌的健康人群。疾病的国际疾病分类（international classification of diseases, ICD）代码为ICD-10：B37.001/B37.002/B37.052/B37.053/B37.054。

本指南给出了口腔念珠菌病的临床诊断与治疗的推荐意见，使用人群是我国各级各类医疗机构中的临床医师、护理人员、检验人员、政策制定和管理人员等相关专业人员。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 口腔念珠菌病 oral candidiasis

由念珠菌属感染所引起的口腔黏膜疾病，是人类最常见的口腔真菌感染。

3.2 氢氧化钾涂片法

取口腔黏膜区假膜、脱落上皮等标本，涂一薄层于载玻片上，加入10% KOH溶液，微加热以溶解角质后在显微镜下直接观察，可见折光性强的芽生孢子和假菌丝。

3.3 荧光染色法 fluorescent staining

用荧光素标记的抗体与相应抗原发生反应以确定抗原在组织细胞中的位置和数量。

3.4 显色培养法

利用念珠菌自身代谢产生的酶与相应显色底物反应显色的原理来鉴定念珠菌的方法。

3.5 聚合酶链反应法 Polymerase Chain Reaction, PCR

通过抽提病原微生物的16s核糖体RNA，并行体外逆转录、扩增和测序的方法，鉴定病原微生物的类型和种属。

4 指南推荐意见

4.1 总则

根据纳入和排除标准筛选出的文献均采用 GRADE 系统作为评价的标准，证据体质量如表 1，其中系统综述和随机对照试验作为高质量证据（视具体情况降级）；队列研究视为中等质量证据（视具体情况升级或降级）；病例对照研究和病例系列分析作为低质量证据；个别案例报告和专家意见列为极低质量证据。除极少数内容之外（已在文中列明），本指南不采用动物实验和体外实验结果作为证据。

表1 GRADE 证据质量分级系统说明

证据等级	说明
高（A）	非常有把握观察值接近真实值，进一步研究也不会改变该干预措施评估结果的可信度。

续表 1

中 (B)	对观察值有中等把握；观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大；进一步研究很可能影响该干预措施评估结果的可信度，且可能改变该评估结果。
低 (C)	对观察值的把握有限，观察值可能与真实值有很大差别；进一步研究极有可能影响该干预措施评估结果的可信度，且很有可能改变该评估结果。
极低 (D)	对观察值几乎没有把握，观察值与真实值可能有极大差别；任何评估结果都很不确定。

关于干预措施的推荐意见，基于证据到推荐 (Evidence to Decision, EtD) 框架 (表2)，综合考虑文献质量、社会经济成本、使用人群和目标人群的价值观与意愿、可行性和可及性等方面，采用2次德尔菲问卷调查和1次专家面对面讨论会的形式，形成推荐意见。干预措施的推荐强度根据GRADE系统对证据体的评价结果，并基于以上EtD框架形成的推荐意见，形成分级的推荐强度 (表3)。关于口腔念珠菌病的诊断与治疗推荐意见汇总如表4。

表2 证据到推荐 (EtD) 框架

内容	说明
问题的优先性	问题的优先性顺序
获益或风险	可能给患者带来获益 (疗效) 的程度
	可能给患者带来的风险 (副作用、不良反应等) 的程度
证据的可信度	证据总体的可信度如何
结局指标的重要性	主要结局指标的判断是否存在重大不确定性或变异性
利弊平衡	从推荐干预的获益与风险角度考虑，判断结果倾向于支持干预还是对照
资源利用	需要多少资源 (成本)
	支持资源利用的证据可信度如何
	成本效果分析判断的结果是倾向于干预还是对照
公平性	对健康相关公平性的影响
可接受性	干预对于利益相关方是否可以接受，是否符合目标人群的价值观或普遍意愿
可行性	干预是否可能实施，或实施过程是否具有必需的前提

表3 推荐强度说明

推荐强度	含义
强推荐 (1)	明确支持干预措施，显示干预措施利大于弊
弱推荐 (2)	干预措施的利弊不确定，或无论证据质量高低均显示利弊相当，可能利大于弊
GPS (good practice statement)	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

表4 口腔念珠菌病的诊断与治疗推荐意见汇总

临床问题	推荐意见 (证据等级, 推荐强度)
第一部分: 诊断问题	
1. 临床评估是否是可靠的诊断口腔念珠菌病的方法?	临床评估是临床医生检查并进一步诊断口腔念珠菌病的基本方法，通过现病史、既往史以及损害表现等临床资料进行临床评估，是可行的诊断方法之一 (D, 1)。

续表 4

2. 直接镜检法是否可以诊断口腔念珠菌病?	氢氧化钾涂片法可用于临床诊断口腔念珠菌病 (C, 2); 荧光染色法可用于临床直接诊断口腔念珠菌病 (B, 2)
3. 组织病理检查对诊断口腔念珠菌病是否有价值?	口腔黏膜慢性或增生性损害进行组织病理检查有益于诊断口腔念珠菌病 (C, 2)。
4. 体外培养和病原菌鉴定的方法有哪些?	将标本接种到沙保氏培养基上进行培养是最常见和必要的诊断口腔念珠菌病的手段 (A, 1); 芽管形成试验可用于诊断口腔念珠菌感染 (A, 2); 厚壁孢子形成试验是鉴别白念珠菌感染的有效方法 (D, 未形成推荐意见); 念珠菌显色培养是培养和鉴定念珠菌的有效方法 (B, 1); 聚合酶链反应 (PCR) 法用于诊断和鉴别口腔念珠菌病, 具有高敏感性和高特异性的特点 (A, 1)
第二部分: 治疗问题	
5. 口服治疗口腔念珠菌的药物有哪些? 剂量和疗程该如何选择?	氟康唑是治疗口腔念珠菌全身治疗的首选药物, 推荐剂量为每日 100~200 mg, 疗程 7~14 天 (A, 1); 伊曲康唑可用于口腔念珠菌病的全身治疗, 推荐剂量为每日 100 mg, 疗程为 14 天 (A, 1); 泊沙康唑可用于口腔念珠菌病的治疗, 推荐剂量为第 1 天负荷剂量 100 mg, 每日 2 次, 之后 100 mg, 每日 1 次, 为期 13 天 (D, 未形成推荐意见); 酮康唑会造成较严重的肝脏毒性, 不推荐口服给药 (A, 1)
6. 可用于局部治疗口腔念珠菌病的药物有哪些? 剂量和疗程该如何选择?	制霉菌素可用于轻症口腔念珠菌病治疗, 推荐剂量为制霉菌素锭剂每次 1~2 片 (每片 200000 U), 每日 4 次, 疗程 7~14 天 (A, 1); 咪康唑 (A, 1)、克霉唑 (A, 2)、两性霉素 B (B, 2) 可用于口腔念珠菌病的局部治疗; 氯己定 (C, 2)、2%~4% 碳酸氢钠溶液 (D, 2)、龙胆紫 (C, 未形成推荐) 是口腔念珠菌病治疗的辅助用药。
第三部分: 特殊人群的治疗	
7. 婴幼儿口腔念珠菌病患者的药物选择有哪些?	局部使用制霉菌素制剂 (B, 1); 口服氟康唑治疗 (A, 2); 局部使用咪康唑制剂 (A, 2);
8. 义齿相关性口腔念珠菌病患者应当如何对义齿消毒灭菌?	使用清洁剂清洁义齿 (B, 1); 微波、激光照射义齿灭菌 (A, 未形成推荐意见); 口服益生菌 (A, 2)
9. 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染伴口腔念珠菌病患者的用药	口服氟康唑, 推荐剂量 100mg, 每天 1 次, 持续 1~2 周 (A, 1); 口服伊曲康唑, 推荐剂量 100mg, 每天 1 次, 持续 2 周 (A, 1) 使用咪康唑口腔贴片 50mg, 每天 1 片, 持续 2 周 (A, 1) 高效联合抗逆转录病毒治疗 (Highly Active Antiviral Therapy, HAART) (A, 1)
10. HIV 感染伴氟康唑难治性口腔念珠菌病患者的用药选择	口服泊沙康唑, 推荐剂量每次 400mg, 每日 2 次, 服用 3 天后改为 400mg, 每日 1 次, 疗程为 28 天 (B, 2); 口服伊曲康唑, 推荐剂量 200mg, 每日 1 次 (B, 1); 口服伏立康唑 (C, GPS)
11. 体外药敏试验是否是指导口腔念珠菌病治疗的必要前提?	体外药敏试验是评价念珠菌耐药性的重要工具, 对临床治疗口腔念珠菌感染有参考价值 (B, 2)

4.2 诊断问题

4.2.1 临床评估是否是可靠的诊断口腔念珠菌病的方法?

(1) 推荐意见: 临床评估是临床医生检查并进一步诊断口腔念珠菌病的基本方法, 通过现病史、既往史以及损害表现等临床资料进行临床评估, 是可行的诊断方法之一。(证据等级: 极低; 推荐强度: 强推荐)

(2) 证据概述: 13 位专家, 通过德尔菲法表决结果: 强推荐 10 票, 弱推荐 3 票。

(3) 推荐说明: 本推荐意见基于专家意见和经验, 由于口腔念珠菌是一种条件致病菌, 现病史、既往史、损害表现和相关的用药史评估是诊断口腔念珠菌病的必要内容之一。

4.2.2 直接镜检法是否可以诊断口腔念珠菌病?

(1) 推荐意见：氢氧化钾（KOH）涂片法可用于临床诊断口腔念珠菌病（证据等级：低；推荐强度：弱推荐）；真菌荧光染色法可用于临床直接诊断口腔念珠菌病（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）。

(2) 证据概述：KOH 涂片法是目前临床上诊断口腔念珠菌病的最常用方法之一^[1]。来自 1 项诊断性研究结果显示，KOH 涂片法诊断口腔念珠菌病的敏感度和特异度分别为 64.5% 和 72.6%。

共有 3 个诊断性研究评估了荧光染色应用于念珠菌诊断。相比于 KOH 涂片法，念珠菌荧光染色可以显著提高检测敏感度（85.5%）和特异度（91.9%）^[2]。另 2 项诊断性研究结果显示^[3,4]，以培养法为金标准，念珠菌荧光染色的敏感度为 84% 和 82.5%，特异度为 93.5% 和 100%。研究间存在临床异质性，但纳入研究的结果较为一致，提示与 KOH 涂片法相比，荧光染色法可以更好地用于临床快速诊断口腔念珠菌病。

(3) 推荐说明：本推荐意见主要基于诊断观察性研究的结果，结合指南制定工作组的专家意见形成。临床上念珠菌直接镜检的结果，与采样的器械和观察者的经验有较大的相关性，因此不推荐仅根据直接镜检的方法做明确诊断。直接镜检适用于不具备相关实验室条件的医疗机构，或仅限于在特定环境或条件下作为快速诊断的方法，其结果具有一定的参考性价值，但鉴于无法区分菌株的种属，因此不能作为形成药物治疗方案的唯一依据。

4.2.3 组织病理检查对诊断口腔念珠菌病是否有价值？

(1) 推荐意见：口腔黏膜慢性或增生性损害进行组织病理检查有益于诊断口腔念珠菌病。（证据等级：低；推荐强度：弱推荐）；

(2) 证据概述：国内的 1 个观察性研究显示，对 75 例口腔白斑病损害行组织病理学检查，应用 PAS 染色、AgNOR 染色和免疫组化染色，检测阳性率分别为 54.7%、64.0% 和 53.3%，三种检测方法之间无统计学差异，但未对采用其它方法如培养法、PCR 法做金标准对照^[5]，存在偏倚可能；国内的另 1 个观察性研究回顾了 8 例病理诊断为口腔念珠菌病，但临床诊断为其它类型疾病的案例，结果显示 PAS 检测的阳性率可达 100%^[6]，研究未说明病例的筛选标准，无其它诊断方法作为对照，存在较明显的不足；

(3) 推荐说明：本推荐意见基于诊断观察性研究的结果，结合指南制定工作组的专家意见，并参考欧洲临床微生物学和感染性疾病学会（the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID）2012 年出版的念珠菌病诊断和管理指南，形成推荐意见。鉴于组织病理学检查是一种创伤性检查方法，考虑到目标人群健康的风险和获益，并结合临床实际，推荐可对慢性或增生性损害行组织病理学检查，不作为常规的诊断性方法推荐。

4.2.4 体外培养和病原菌鉴定的方法有哪些？

(1) 推荐意见：将标本接种到沙保氏培养基上进行培养是最常见和必要的诊断口腔念珠菌病的手段。（证据等级：高；推荐意见：强推荐）；芽管形成试验可用于诊断口腔念珠菌感染。（证据等级：高；推荐意见：弱推荐）；厚壁孢子形成试验是鉴别白念珠菌感染的有效方法。（证据等级：极低；推荐意见：未形成推荐意见）；念珠菌显色培养是培养和鉴定念珠菌的有效方法。（证据等级：中；推荐意见：强推荐）；聚合酶链反应用于诊断和鉴别口腔念珠菌病，具有高敏感性和高特异性的特点。（证据等级：高；推荐意见：强推荐）

(2) 证据概述：关于念珠菌显色培养，来自 1 项诊断性研究结果显示^[7]，HiCrome 念珠菌培养基在鉴定白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌和克鲁氏梭菌的敏感度和特异度较高。HiCrome 念珠菌培养基对以上 4 种念珠菌的敏感度均为 100%，特异度分别为 98.9%、100%、99.0% 和 100%。CHROMagar 念珠菌培养基对以上 4 种念珠菌的敏感度分别为 96.9%、100%、100%、100%，特异度分别为 97.9%、98.5%、100% 和 100%。

1 项 meta 分析对 54 项研究（n=4694）进行分析结果显示^[8]，以健康人群作为对照，PCR 诊断念珠菌病的敏感度和特异度均为 100%；PCR 诊断可疑念珠菌病时，其敏感度和特异度分别为 95%（95%CI：0.88~0.98）和 92%（95%CI：0.88~0.95）。目前，PCR 法检测念珠菌已经成为普遍接受的标准诊断方法之一。

(3) 推荐说明：目前常用的念珠菌诊断方法有显色培养法、聚合酶链反应（PCR）法等。聚合酶链反应法因其高特异性和敏感性，已成为普遍认可的念珠菌培养和鉴定的金标准。目前该技术在基层医院并未完全普及，相对传统的显色培养法仍是普遍接受和使用的鉴定培养方法，同时培养法也是开展药敏试验的基本保障之一。显色培养法可鉴定的菌种有限，但考虑到可及性等问题，仍然是目前较为可靠

的技术方法之一。

4.3 第二部分：治疗问题

4.3.1 口服治疗口腔念珠菌的药物有哪些？剂量和疗程该如何选择？

(1) 推荐意见

氟康唑是治疗口腔念珠菌全身治疗的首选药物^[9]。推荐剂量为每日 100~200 mg，疗程 7~14 天^[10]（证据级别：高；推荐强度：强推荐）；

伊曲康唑可用于口腔念珠菌病的全身治疗，推荐剂量为每日 100 mg，疗程为 14 天^[10]（证据级别：高；推荐强度：强推荐）；

泊沙康唑可用口腔念珠菌病的治疗，推荐剂量为第 1 天负荷剂量 100 mg，每日 2 次，之后 100 mg，每日 1 次，为期 13 天^[11]（证据级别：极低；推荐强度：未形成推荐意见）

酮康唑会造成较严重的肝脏毒性，不推荐口服给药（证据级别：高；推荐强度：强推荐）。

(2) 证据概述

氟康唑是治疗口腔念珠菌的首选药物。对 17 项随机对照研究进行 meta 分析(n=938)^[12-28]，氟康唑可高效清除口腔念珠菌（OR=2.40, 95%CI: 1.10~3.80）。一项 meta 分析^[29]对 31 项随机对照研究分析，结果显示，氟康唑治疗口腔念珠菌病的效果优于其他抗真菌药。

对 5 项随机对照研究进行 meta 分析（n=357）^[24,26,30-32]，伊曲康唑口服液清除口腔念珠菌的效果优于安慰剂组（OR=1.50, 95%CI: 1.14~1.86）。

3 项体外研究^[33-35]结果表明，泊沙康唑具有强大的抑制真菌的作用，最低抑菌浓度为 1 mg/L，比氟康唑和伊曲康唑更有效。

对 5 项随机对照研究进行 meta 分析（n=266）^[19,25,36-38]，酮康唑能有效清除口腔内念珠菌（OR=3.40, 95%CI: 1.76~7.04）。由于酮康唑存在较严重的肝毒性不良反应^[39]，国家食药监总局在 2015 年已停止该药口服使用。

(3) 推荐说明

本推荐意见主要基于随机对照临床研究和 meta 分析，结合指南制定工作组的专家意见形成。氟康唑、伊曲康唑目前在我国已被广泛使用。在这两个药物使用前，建议检查肝肾功能。目前泊沙康唑主要应用于重度口腔念珠菌病或氟康唑/伊曲康唑难治性口腔念珠菌病^[40,41]，很少作为口腔念珠菌病的常规用药。鉴于酮康唑在我国已被禁止使用于口服途径，本指南不推荐使用该药物治疗口腔念珠菌病。

4.3.2 可用于局部治疗口腔念珠菌病的药物有哪些？剂量和疗程该如何选择？

(1) 推荐意见

制霉菌素可用于轻症口腔念珠菌病治疗，推荐剂量为制霉菌素锭剂每次 1~2 片（每片 200000 U），每日 4 次，疗程 7~14 天^[10]（证据级别：中；推荐强度：强推荐）；

咪康唑（证据级别：高；推荐强度：强推荐）、克霉唑（证据级别：高；推荐强度：弱推荐）、两性霉素 B（证据级别：中；推荐强度：弱推荐）可用于口腔念珠菌病的局部治疗。

氯己定（证据级别：低；推荐强度：弱推荐）、2%~4%碳酸氢钠溶液（证据级别：极低；推荐强度：弱推荐）、龙胆紫（）证据级别：低；推荐强度：未形成推荐意见）是口腔念珠菌病治疗的辅助用药。

(2) 证据概述

对 10 项随机对照研究进行 meta 分析（n=397）^[17,18,21,23,42-46]，制霉菌素在治疗口腔念珠菌方面有较高的临床效果（79.5%~87.5%）。制霉菌素锭剂或锭剂和混悬剂联用比制霉菌素混悬剂更有效^[47]。

来自国内的 1 项多中心开放性试验结果显示^[48]，局部使用咪康唑贴片（10 mg）和全身使用伊曲康唑胶囊（100 mg，每日 1 次）对口腔念珠菌病的临床治愈率分别为 45.29%和 41.76%，无明显统计学差异（P=0.3472），显示局部用药较全身用药的具有非劣效的表现。国外对于 HIV 患者人群的一项多中心随机双盲双模拟临床试验显示，每天 1 次咪康唑口腔贴片（50mg/片）和每天 5 次克霉唑锭剂（10mg/片）口服相比，14 天后的临床治愈率无显著差异（咪康唑口腔贴片 vs 克霉唑锭剂：意向分析集-61% vs 65%，符合方案集-68% vs 74%，无统计学差异），显示出口腔局部用药非劣于口服全身用药的结果^[49]。对 5 项随机对照研究进行 meta 分析（n=493）^[20,22,31,32,49]，克霉唑清除口腔念珠菌的效果优于安慰剂组

(OR=3.80, 95%CI: 1.65~5.95)。来自 1 项随机开放性研究结果显示, 使用两性霉素 B 混悬剂可显著改善或治愈 87% 口腔念珠菌病患者的临床症状^[50]。在另一随机对照研究^[43]中发现, 两性霉素 B 和制霉菌素对口腔念珠菌的均有效, 且无统计学差异。

2 项体外研究结果显示^[51,52], 氯己定溶液能有效抑制念珠菌生长、生物膜形成及存活, 具有较高的抗念珠菌活性。1 项随机对照研究结果显示^[53], 患者定期使用氯己定可有效减少口腔内白色念珠菌的菌落形成单位。龙胆紫是一种用于医学的低成本染料, 具有抗菌、抗真菌的特性^[54,55]。由于念珠菌易在酸性环境中生长, 因此使用碳酸氢钠溶液漱口可抑制念珠菌繁殖。1 项随机对照研究结果显示^[36], 0.5% 龙胆紫溶液 (1.5mL, 每日 2 次) 治疗口腔念珠菌病的治愈率为 42%。

(3) 推荐说明

本推荐意见主要基于文献检索结果和指南制定工作组的专家意见形成。制霉菌素目前在国内无正式上市的口腔制剂, 在部分医疗机构中以自制制剂的形式有限使用。《美国感染病学学会念珠菌病处理临床实践指南 (2016 年更新版)》(下述简称为 IDSA2016 指南)^[10]将克霉唑、咪康唑列为轻症口腔念珠菌病治理的首选药物。口腔内使用克霉唑会有胃肠道反应、白细胞减少等副作用; 国内目前尚无正式上市的咪康唑口腔剂型, 因此在我国, 咪康唑、克霉唑主要应用于皮肤真菌感染。IDSA 指南推荐两性霉素 B 用于氟康唑难治性口腔念珠菌病治疗。氯己定溶液和 1%~4% 碳酸氢钠溶液均有抑菌作用, 两者联合交替应用亦可消除白念珠菌的协同致病菌。氯己定溶液可造成黏膜着色、味觉异常等情况, 因此不建议作为首选用药长期使用。龙胆紫对黏膜有刺激, 使用时要注意避开口腔溃疡、避免药物吞咽和皮肤染色, 目前已少见于临床应用, 专家意见认为, 在有其它选择的情况下, 不建议使用。

4.4 第三部分: 特殊人群的治疗

4.4.1 婴幼儿口腔念珠菌病患者的药物选择有哪些?

(1) 推荐意见

局部使用制霉菌素制剂 (证据等级: 中; 推荐强度: 强推荐); 口服氟康唑治疗 (证据等级: 高; 推荐强度: 弱推荐); 局部使用咪康唑制剂 (证据等级: 高; 推荐强度: 弱推荐)。

(2) 证据概述

在一项多中心随机、开放临床研究 (n=95) 中, 咪康唑凝胶治疗婴儿口腔念珠菌的临床有效率显著高于制霉菌素凝胶^[45]。此外, 3 项前瞻性、随机临床试验 (n=227、51) 中咪康唑凝胶治疗婴儿口咽部念珠菌的临床有效率高于制霉菌素混悬液且具有低临床复发率^[46,56]。

口服氟康唑混悬液: 1 项随机、对照临床试验 (n=34) 结果显示氟康唑 (3 mg/kg, 每天 1 次, 持续 7 天) 和制霉菌素 (100,000 IU/mL, 每天 4 次, 持续 10 天) 对免疫健全婴儿的治愈率分别为 100% 和 32%, 氟康唑混悬液的治疗效果显著优于对照组 (P<0.0001), 且在治疗过程中未观察到副作用^[18]。在 1 项前瞻性、随机、观察者盲的临床试验 (n=182) 中, 与制霉菌素混悬液 (400,000 IU/mL, 每天 4 次, 持续 14 天) 比较, 口服氟康唑混悬液 (2-3 mg/kg, 每天 1 次) 治疗免疫功能低下的婴幼儿口咽部念珠菌病的有效率 (91%) 高于制霉菌素混悬液 (51%), 但两种治疗方案均具有好的患者耐受^[21]。

(3) 推荐说明

研究证据显示, 口腔局部使用咪康唑制剂是治疗婴幼儿口腔念珠菌病的有效方法, 但鉴于国内尚无上市的口腔用咪康唑制剂, 因此基于可及性和经验原则, 经专家组讨论认为制霉菌素局部制剂可用于婴幼儿口腔念珠菌病。限于国内无成品化上市的制霉菌素口腔用产品, 其实际可获得性较为局限, 因此虽然形成推荐意见, 但同时需要对临床医师、药师和患者及监护人指出的是, 国内制霉菌素口腔制剂的临床应用中仍存在较大不确定性和潜在安全性风险。口服氟康唑对婴儿具有较好的疗效和耐受性, 但由于国内口腔医师普遍缺乏婴幼儿治疗的临床经验, 因此未形成推荐意见, 具体的剂量和疗程建议在儿科医师、药师指导下应用。

4.4.2 义齿相关性口腔念珠菌病患者应当如何对义齿消毒灭菌?

(1) 推荐意见

使用清洁剂清洁义齿 (证据等级: 中; 推荐强度: 强推荐); 微波、激光照射义齿灭菌 (证据等级: 高; 推荐强度: 未形成推荐); 口服益生菌 (证据等级: 高; 推荐强度: 弱推荐)

(2) 证据概述

来自 1 项随机对照研究结果显示^[57], 使用次氯酸钠和氯己定浸泡义齿或用牙刷机械清洁义齿可以

降低念珠菌在义齿上的生存能力。该文献推荐在氯己定或稀释的次氯酸盐钠（1:10）中每日浸泡 20~30 分钟，共 14 天^[58]。1 项对 8 个 RCT 进行的 meta 分析结果^[59]显示，在临床（OR = 0.7, 95%CI=0.32-1.36, P= 0.256）和微生物学（OR=0.8, 95%CI=0.26-2.5, P=0.724）方面，两性霉素 B 含片、制霉菌素混悬液等抗真菌药物与氯己定、海克替啶含漱液等消毒剂之间无统计学差异。

多项临床研究^[60,61]及系统评价^[62]结果显示，微波照射义齿可对义齿进行灭菌，但长期使用微波消毒可能会造成义齿结构改变^[63-65]。来自 1 项病例对照研究和 1 项病例系列报告的结果显示^[66,67]，经激光（685nm, 30mW 照射 10 分钟/天及 830nm, 60mW 照射 5 分钟/天）连续照射 5 天后，义齿上检测到的念珠菌菌落明显减少；另有 1 项病例对照研究结果显示^[55]，义齿性口炎患者经激光治疗 4 周后，唾液中的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 表达水平显著降低（P<0.001）。来自 1 项随机对照试验的结果显示^[68]，光动力疗法和局部制霉菌素（100000 IU, 4 次/天，共 15 天）治疗的临床成功率分别为 53%和 45%，两者同样有效。

来自 3 项随机对照试验的结果显示^[69-71]，每天食物或药物中补充益生菌，可显著减少义齿佩戴者中的口腔念珠菌定植。对 12 项研究进行 meta 分析^[72]，结果显示，益生菌对义齿相关口腔念珠菌病（95% CI: 0.36, 1.17）治疗效果优于非义齿佩戴者患者（95% CI: 0.03, 1.29）。

（3）推荐说明

目前市售的义齿消毒抗菌类产品已经在国内普遍使用，建议开展对义齿相关念珠菌病患者开展健康教育，利于长期维护口腔黏膜健康，减少复发。微波和激光（包括光动力）照射灭菌的可靠性仍有待进一步论证，因此未能形成推荐意见，且设备的可及性和可行性不强，倾向于不推荐。口腔念珠菌患者口服益生菌对于减少口腔念珠菌定植有效，但不能取代义齿的日常清洁和消毒。

4.4.3 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染伴口腔念珠菌病患者的用药

（1）推荐意见

口服氟康唑，推荐剂量 100mg，每天 1 次，持续 1~2 周（证据等级：高；推荐强度：强推荐）；口服伊曲康唑，推荐剂量 100mg，每天 1 次，持续 2 周（证据等级：高；推荐强度：强推荐）；使用咪康唑口腔贴片 50mg，每天 1 片，持续 2 周（证据等级：高；推荐强度：强推荐）；高效联合抗逆转录病毒治疗（Highly Active Antiviral Therapy, HAART）（证据等级：高；推荐强度：强推荐）。

（2）证据概述

来自 5 项临床对照研究^[20-23,25]、1 项多中心开放性研究^[19]及 1 项观察性研究^[73]结果显示，口服氟康唑可有效减少 HIV 患者的口腔念珠菌。对 2 项随机对照研究进行 meta 分析（n=434）^[24,26]，伊曲康唑口服液和氟康唑对 HIV 患者中念珠菌感染的治愈率无明显差异（RR 1.05; 95% CI 0.94~1.16）。来自 2 项临床随机对照研究结果显示^[37,49]，在 HIV 伴口腔念珠菌感染患者中局部使用咪康唑黏膜贴片，治疗效果非劣于全身抗真菌药物治疗。对 6 项观察性研究进行 meta 分析（n=1060）^[74-79]，经 HAART 治疗的 HIV 患者口腔念珠菌病患病率更低（RR 0.54; 95%CI 0.33-0.88）。

（3）推荐说明

口腔念珠菌病是 HIV 感染人群常见的口腔并发症，目前对于该人群口腔念珠菌病的治疗有较为普遍的共识，口服氟康唑或伊曲康唑，持续 2 周具有较好的疗效。

4.4.4 HIV 感染伴氟康唑难治性口腔念珠菌病患者的用药选择

（1）推荐意见

口服泊沙康唑，推荐剂量每次 400mg，每日 2 次，服用 3 天后改为 400mg，每日 1 次，疗程为 28 天（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）；口服伊曲康唑，推荐剂量 200mg，每日 1 次（证据等级：中；推荐强度：强推荐）；口服伏立康唑（证据等级：低；推荐强度：GPS）

（2）证据概述

来自 2 项开放性研究结果显示^[80,81]，泊沙康唑对 HIV 感染伴氟康唑难治性口腔念珠菌患者的病情改善/治愈率达 74.4%~85.6%，为该人群提供安全有效的治疗方案。来自 2 项系统评价的结果显示^[40,82]，泊沙康唑对口腔念珠菌病的疗效不逊于氟康唑（95% CI: -6.6~5.0）且对其耐药性非常少见。推荐剂量：泊沙康唑混悬剂每次 400 mg，每日 2 次，治疗 3 天后改为 400 mg，每日 1 次，疗程为 28 天^[10]。

1 项开放性实验^[83]中对氟康唑难治性口腔念珠菌病伴 HIV 患者进行伊曲康唑口服液（200 mg，每日 1 次，疗程 14 天）治疗，结果显示 65%病例观察到临床反应。且在体外实验中也发现，这些氟康唑难治性病例分离株的氟康唑最低抑菌浓度为 64 mg/L，而伊曲康唑最低抑菌浓度为 1.25 mg/L。另有 1

项多中心开放性研究^[84]结果亦显示，伊曲康唑口服液是治疗 HIV 感染的氟康唑难治性口腔念珠菌病患者的有效方法。推荐剂量：伊曲康唑口服液 200 mg，每日 1 次^[10,85]。

1 项体外研究结果表明^[54]，伏立康唑对氟康唑敏感和耐药的白念珠菌分离株均具有较好的抑菌作用，药物最低抑菌浓度为 0.19~0.39 mg/mL。推荐剂量：伏立康唑每次 200 mg，每日 2 次^[9]。

(3) 推荐说明

本推荐意见基于文献和 IDSA2016 指南，并结合专家组意见形成。

4.4.5 体外药敏试验是否是指导口腔念珠菌病治疗的必要前提？

(1) 推荐意见：体外药敏试验是评价念珠菌耐药性的重要工具，对临床治疗口腔念珠菌感染有参考价值。（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）

(2) 证据概述：国外一项观察性研究^[86]收集了 1997-2016 年期间，来自世界范围内 39 个国家 135 家医疗中心的 20788 个念珠菌病样本，检测了各种念珠菌的耐药性。结果发现，白念珠菌对氟康唑的耐药性约为 0.3%，光滑念珠菌约 10.1%，热带念珠菌约 4.9%。克柔念珠菌因对氟康唑天然耐药，因此未做耐药性分析。总体显示致病性念珠菌对唑类药物的耐药性呈现缓慢上升趋势。

我国的一项为期 3 年的多中心研究收集了 1072 株非白念珠菌属的念珠菌样本，包括了近平滑念珠菌（36.6%）、热带念珠菌（35.4%）、光滑念珠菌（24.3%）和克柔念珠菌（3.7%），各菌种对氟康唑的耐药率分别为 2.3%、9.5%、14.3%和 100%，克柔念珠菌对伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑均敏感^[87]。

我国的另一项针对 389 例 ICU 住院人群的侵袭性念珠菌病耐药分析的研究显示^[88]，最常见的感染是白念珠菌（40.1%），对氟康唑的耐药率约 9.6%；其次近平滑念珠菌（21.3%），氟康唑耐药率约 19.3%；热带念珠菌（17.2%），氟康唑耐药率约 6.0%；光滑念珠菌（12.9%），氟康唑耐药率约 4.0%；其它类型念珠菌占总数的 8.5%。

(3) 推荐说明：国内外文献的大样本观察结果显示，目前常见的口腔念珠菌病致病菌株（白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌）对氟康唑的耐药性相对较低，对其它常用药物如伊曲康唑、伏立康唑等敏感性处于较高水平；综合考虑全国范围内各地区医疗水平和经济水平的差异性，将药敏试验作为治疗口腔念珠菌病的必要前提将在一定程度上增加就医成本和复杂性，患者获益水平也无显著增加，因此形成推荐意见，认为现有证据尚不足以高度支持药敏试验成为普通人群治疗口腔念珠菌病的必要前提。需要指出的是，由于克柔念珠菌对氟康唑天然耐药，如临床检出克柔念珠菌，建议使用伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑。

5 指南实施的有利和不利因素

有利因素：口腔念珠菌病的规范化诊疗问题将进一步得到重视；各地各级医疗机构可以根据自身的实际情况、患者的意愿/价值观偏好，选择合理的诊疗方案；

不利因素：口腔念珠菌病的临床表现多样而复杂，作为一种继发损害时，可能掩盖原发疾病的表现，本指南不应用以鉴别该类问题；因口腔念珠菌为条件致病菌，且在健康人群中分布广泛，本指南对无症状携带者不具有明确的指导性意义，应根据人群的实际状况选择相应的干预措施；本指南对药敏试验作为治疗的必要前提做弱推荐，对少数特殊耐药菌种感染人群存在潜在风险。

6 指南的局限性与不足

本指南面向中国人群，但没有区分人群的民族特征，在不同民族人群的应用过程中可能存在一定的偏差；本指南的证据体较多来源于国外文献，中国人群来源的临床数据较为局限；本指南未就口腔黏膜慢性增生性损害合并念珠菌感染的人群做特殊分类，相关的治疗方案有待进一步研究完善。需要说明的是，本指南能够在一定程度上指导临床诊疗，但鉴于临床实际情况的复杂性和多样性，本指南的推荐意见不具有唯一性和绝对限制性，不能完全取代临床医生的判断。

参 考 文 献

- [1] Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis[J]. *J Clin Exp Dent*, 2013, 5(5): e279-286.
- [2] Hu L, Zhou P, Zhao W, et al. Fluorescence staining vs. routine KOH smear for rapid diagnosis of oral candidiasis—A diagnostic test[J]. *Oral Diseases*, 2020, 26(5): 941-947.
- [3] Okamoto MR, Kamoi M, Yamachika S, et al. Efficacy of Fungiflora Y staining for the diagnosis of oral erythematous candidiasis[J]. *Gerodontology*, 2013, 30(3): 220-225.
- [4] Yao Y, Shi L, Zhang C, et al. Application of fungal fluorescent staining in oral candidiasis: diagnostic analysis of 228 specimens[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 96.
- [5] 蒋文晖, 王文梅, 黄晓峰. AgNOR 染色法与免疫组化在检测口腔白斑的念珠菌感染中的应用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2006, 22(4): 493-495.
- [6] 裴婧, 卓夏阳, 贾云香. 口腔念珠菌病 8 例临床病理分析[J]. *上海口腔医学*, 2008, 17(3): 322-324.
- [7] Daef E, Moharram A, Eldin SS, et al. Evaluation of chromogenic media and seminested PCR in the identification of *Candida* species[J]. *Braz J Microbiol*. 2014, 45(1):255-262.
- [8] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*. 2011, 49(2):665-670.
- [9] Lortholary O, Petrikos G, Akova M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 Suppl 7: 68-77.
- [10] 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.
- [11] Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(5): 533-546.
- [12] Stevens DA, Greene SI, Lang OS. Thrush can be prevented in patients with acquired immunodeficiency syndrome and the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of 100-mg oral fluconazole daily[J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(12): 2458-2464.
- [13] Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(9): 689-696.
- [14] Pagani JL, Chave JP, Casjka C, et al. Efficacy, tolerability and development of resistance in HIV-positive patients treated with fluconazole for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50(2): 231-240.
- [15] Marriott DJ, Jones PD, Hoy JF, et al. Fluconazole once a week as secondary prophylaxis against oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. A double-blind placebo-controlled study[J]. *Med J Aust*, 1993, 158(5): 312-316.
- [16] Leen CL, Dunbar EM, Ellis ME, et al. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled study[J]. *J Infect*, 1990, 21(1): 55-60.
- [17] Blomgren J, Berggren U, Jontell M. Fluconazole versus nystatin in the treatment of oral candidosis[J]. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1998, 56(4): 202-205.
- [18] Goins RA, Ascher D, Waecker N, et al. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for treatment of oral candidiasis in infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21(12): 1165-1167.
- [19] Hernández-Sampelayo T. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Multicentre Study Group[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994, 13(4): 340-344.
- [20] Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, et al. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(11): 2267-2268.
- [21] Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(2): 322-328.
- [22] Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a

randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988), 1993, 6(12): 1311-1316.

[23] Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(6): 1204-1207.

[24] Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients[J]. *Am J Med*, 1998, 104(1): 33-39.

[25] De Wit S, Weerts D, Goossens H, et al. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS[J]. *Lancet*, 1989, 1(8641): 746-747.

[26] Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26(6): 1368-1373.

[27] De Wit S, O'Doherty E, De Vroey C, et al. Safety and efficacy of single-dose fluconazole compared with a 7-day regimen of itraconazole in the treatment of AIDS-related oropharyngeal candidiasis[J]. *J Int Med Res*, 1998, 26(3): 159-170.

[28] Oude Lashof AM, De Bock R, Herbrecht R, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(9): 1314-1319.

[29] Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis[J]. *J Prosthet Dent*, 2021, 125(2): 257-265.

[30] McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(5): 1049-1056.

[31] Murray PA, Koletar SL, Mallegol I, et al. Itraconazole oral solution versus clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients[J]. *Clin Ther*, 1997, 19(3): 471-480.

[32] Linpiyawan R, Jittreprasert K, Sivayathorn A. Clinical trial: clotrimazole troche vs. itraconazole oral solution in the treatment of oral candidosis in AIDS patients[J]. *Int J Dermatol*, 2000, 39(11): 859-861.

[33] Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 48(3): 201-205.

[34] Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. In vitro activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3,685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(10): 2862-2864.

[35] Law D, Moore CB, Denning DW. Activity of SCH 56592 compared with those of fluconazole and itraconazole against *Candida* spp[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(10): 2310-2311.

[36] Nyst MJ, Perriens JH, Kimputu L, et al. Gentian violet, ketoconazole and nystatin in oropharyngeal and esophageal candidiasis in Zairian AIDS patients[J]. *Ann Soc Belg Med Trop*, 1992, 72(1): 45-52.

[37] Van Roey J, Haxaire M, Kanya M, et al. Comparative Efficacy of Topical Therapy with a Slow-Release Mucoadhesive Buccal Tablet Containing Miconazole Nitrate Versus Systemic Therapy with Ketoconazole in HIV-Positive Patients with Oropharyngeal Candidiasis[J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(2): 144-150.

[38] de Repentigny L, Ratelle J. Comparison of itraconazole and ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis. Human Immunodeficiency Virus Itraconazole Ketoconazole Project Group[J]. *Chemotherapy*, 1996, 42(5): 374-383.

[39] Garc á Rodr uez LA, Duque A, Castellsague J, et al. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(6): 847-852.

[40] Clark NM, Grim SA, Lynch JP 3rd. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(5): 767-785.

[41] Katragkou A, Tsikopoulou F, Roilides E, et al. Posaconazole: when and how? The clinician's view[J]. *Mycoses*, 2012, 55(2): 110-122.

[42] MacPhail LA, Hilton JF, Dodd CL, et al. Prophylaxis with nystatin pastilles for HIV-associated oral candidiasis[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 12(5): 470-476.

[43] Nairn RI. Nystatin and amphotericin B in the treatment of denture-related candidiasis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1975, 40(1): 68-75.

- [44] Johnson GH, Taylor TD, Heid DW. Clinical evaluation of a nystatin pastille for treatment of denture-related oral candidiasis[J]. *J Prosthet Dent*, 1989, 61(6): 699-703.
- [45] Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. Antimycotics Study Group[J]. *Infection*, 1996, 24(2): 136-139.
- [46] Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. The Antifungals Study Group[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(3): 288-293.
- [47] Lyu X, Zhao C, Yan ZM, et al. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1161-1171.
- [48] Yan Z, Liu X, Liu Y, et al. The Efficacy and Safety of Miconazole Nitrate Mucoadhesive Tablets versus Itraconazole Capsules in the Treatment of Oral Candidiasis: An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167880.
- [49] Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMiLES)[J]. *HIV Clin Trials*, 2010, 11(4): 186-196.
- [50] Taillandier J, Esnault Y, Alemanni M. A comparison of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in older patients with oropharyngeal candidosis. Multicentre Study Group[J]. *Age Ageing*, 2000, 29(2): 117-123.
- [51] Paulone S, Malavasi G, Ardizzoni A, et al. *Candida albicans* survival, growth and biofilm formation are differently affected by mouthwashes: an in vitro study[J]. *New Microbiol*. 2017, 40(1):45-52.
- [52] Fu J, Wei P, Zhao C, et al. In vitro antifungal effect and inhibitory activity on biofilm formation of seven commercial mouthwashes[J]. *Oral Dis*, 2014, 20(8): 815-820.
- [53] López-Jornet P, Plana-Ramon E, Leston JS, et al. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse in geriatric patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Gerodontology*, 2012, 29(4): 292-298.
- [54] Lingberg DA. The National Library of Medicine[J]. *World Neurosurg*, 2010, 74(1): 46-48.
- [55] Tuohy P, Eannarino J. Reading graphic medicine at the National Library of Medicine[J]. *J Med Libr Assoc*, 2018, 106(3): 387-390.
- [56] Schaad UB, Bachmann D. Prospective comparison of miconazole gel and nystatin suspension in the treatment of oral candidiasis[J]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1983, 113(38): 1356-1362.
- [57] Valentini-Mioso F, Maske TT, Cenci MS, et al. Chemical hygiene protocols for complete dentures: A crossover randomized clinical trial[J]. *J Prosthet Dent*, 2019, 121(1): 83-89.
- [58] Lerman MA, Laudenschlag J, Marty FM, et al. Management of oral infections in cancer patients[J]. *Dent Clin North Am*, 2008, 52(1): 129-153, ix.
- [59] Emami E, Kabawat M, Rompre PH, et al. Linking evidence to treatment for denture stomatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Dent*, 2014, 42(2): 99-106.
- [60] Neppelenbroek KH, Pavarina AC, Spolidorio DM, et al. Effectiveness of microwave sterilization on three hard chairside reline resins[J]. *Int J Prosthodont*, 2003, 16(6): 616-620.
- [61] Neppelenbroek KH, Pavarina AC, Palomari Spolidorio DM, et al. Effectiveness of microwave disinfection of complete dentures on the treatment of *Candida*-related denture stomatitis[J]. *J Oral Rehabil*, 2008, 35(11): 836-846.
- [62] Brondani MA, Samim F, Feng H. A conventional microwave oven for denture cleaning: a critical review[J]. *Gerodontology*, 2012, 29(2): e6-15.
- [63] MacEntee MI, Thorne S, Kazanjian A. Conflicting priorities: oral health in long-term care[J]. *Spec Care Dentist*. 1999, 19(4):164-172.
- [64] Fleck G, Fereda F, Ferreira da Silva DF, et al. Effect of two microwave disinfection protocols on adaptation of poly (methyl methacrylate) denture bases[J]. *Minerva Stomatol*. 2007, 56(3):121-127.
- [65] Pavarina AC, Neppelenbroek KH, Guinesi AS, et al. Effect of microwave disinfection on the flexural strength of hard chairside reline resins[J]. *J Dent*. 2005, 33(9):741-748.
- [66] Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V. Effect of low-level laser therapy on *Candida albicans* growth in patients with denture stomatitis[J]. *Photomed Laser Surg*, 2005, 23(3): 328-332.
- [67] Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, et al. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis[J]. *Lasers Surg Med*, 2004, 35(4): 259-262.
- [68] Mima EG, Vergani CE, Machado AL, et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial[J]. *Clin*

Microbiol Infect, 2012, 18(10): E380-388.

[69] Li D, Li Q, Liu C, et al. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of Candida-associated stomatitis[J]. Mycoses, 2014, 57(3): 141-146.

[70] Miyazima TY, Ishikawa KH, Mayer M, et al. Cheese supplemented with probiotics reduced the Candida levels in denture wearers-RCT[J]. Oral Dis, 2017, 23(7): 919-925.

[71] Ishikawa KH, Mayer MP, Miyazima TY, et al. A multispecies probiotic reduces oral Candida colonization in denture wearers[J]. J Prosthodont, 2015, 24(3): 194-199.

[72] Mundula T, Ricci F, Barbetta B, et al. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2449.

[73] Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance[J]. Am J Med, 1994, 97(4): 339-346.

[74] Tappuni AR, Fleming GJ. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study[J]. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 2001, 92(6): 623-628.

[75] Lourenço AG, Figueiredo LT. Oral lesions in HIV infected individuals from Ribeirão Preto, Brazil[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008, 13(5):E281-286.

[76] Nittayananta W, Talungchit S, Jaruratanasirikul S, et al. Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects[J]. J Oral Pathol Med. 2010, 39(5):397-406.

[77] Mthethwa SR, Wanjau J, Chabikuli N. The prevalence of HIV associated oral lesions among adults in the era of HAART. 2013: 364-371.

[78] Naidu GS, Thakur R, Singh AK, et al. Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal[J]. J Clin Exp Dent. 2013, 5(1):e1-7.

[79] Patil N, Chaurasia VR, Babaji P, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestation in human immunodeficiency virus-infected patients in Karnataka, India[J]. Eur J Dent, 2015, 9(1): 47-52.

[80] Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4): 607-614.

[81] Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, et al. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection[J]. HIV Clin Trials, 2007, 8(2): 86-97.

[82] Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2019, 24(2): e172-e180.

[83] Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, et al. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility[J]. Aids, 1996, 10(12): 1369-1376.

[84] Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 1999, 15(16): 1413-1417.

[85] Baccaglioni L, Atkinson JC, Patton LL, et al. Management of oral lesions in HIV-positive patients[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103 Suppl: S50.e51-23.

[86] 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.

[87] 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.

[88] 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.

[89] WORLD HEALTH O. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014.

[90] Wang JY, Wang Q, Wang XQ, et al. Development and preliminary verification of the evaluation system for clinical practice guidelines in China[J]. Chronic Dis Transl Med, 2020, 6(2): 134-139.

[91] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.

[92] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the

methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.

[93] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[94] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.

[95] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394.

[96] 陈耀龙, 姚亮, NORRIS S 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.

