·标准与讨论·

两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024 版）

中国医药教育协会真菌病专业委员会

通信作者：王睿，解放军总医院药剂科药物临床研究室，北京 100039，Email：wangrui301@vip.sina.com；黄晓军，北京大学人民医院 北京大学血液病研究所，北京 100044，Email：huangxiaojun@bjmu.edu.cn；俞云松，浙江省人民医院，杭州 314408，Email：yvys119@163.com；王明贵，复旦大学附属华山医院抗生素研究所，上海 200040，Email：mgwang@fudan.edu.cn；李若瑜，北京大学第一医院 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心，北京 100034，Email：mycolab@126.com；徐英春，中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科，北京 100730，Email：xycpumch@139.com

【摘要】 两性霉素 B（AmB）是临床治疗侵袭性真菌病（IFD）广谱强效的多烯类抗真菌药物。目前已有两性霉素 B 脱氧胆酸盐（AmB-D）及 3 种 AmB 脂质剂型，包括两性霉素 B 脂质体（L-AmB）、两性霉素 B 胶状分散体（ABCD）和两性霉素 B 脂质复合物（ABLC）可供临床使用。根据临床在选择 AmB 不同剂型方面关注与困惑的问题，本共识结合国内外最新临床研究证据、指南、共识以及临床经验，针对 AmB 4 种不同剂型的药剂学特点、抗真菌作用机制、药代动力学/药效学、药物相互作用、适应证、用法用量、局部用药、不良反应防治等特点，明确 AmB 在 IFD 目标治疗的剂型与剂量选择，并对特殊人群的用法用量加以规范，为该类药物的临床决策与合理应用提供指导意见。

【关键词】 两性霉素 B；　侵袭性真菌病；　两性霉素 B 脱氧胆酸盐；　两性霉素 B 脂质体；　两性霉素 B 胶状分散体；　两性霉素 B 脂质复合物；　共识

Multidisciplinary expert consensus on the clinical rational application of different formulations of amphotericin B (2024 edition)

Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association

Corresponding authors: Wang Rui, Center of Medicine Clinical Research, Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: wangrui301@vip. sina. com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu. edu. cn; Yu Yunsong, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 314408, China, Email: yvys119@163. com; Wang Minggui, Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: mgwang@fudan.edu.cn; Li Ruoyu, Peking University First Hospital, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases, Beijing 100034, China, Email: mycolab@126. com; Xu Yingchun, Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: xycpumch@139.com

【Abstract】 Amphotericin B (AmB) is a broad-spectrum and potent polyene antifungal drug for the treatment of invasive fungal diseases (IFDs). Currently, amphotericin B deoxycholate (AmB-D) and three AmB lipid formulations, namely liposomal amphotericin B (L-AmB), amphotericin B colloidal dispersion (ABCD), and amphotericin B lipid complex (ABLC) are available

DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20231122-00332

收稿日期　2023-11-22　　**本文编辑**　赵景辉

引用本文：中国医药教育协会真菌病专业委员会. 两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024 版）[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(3): 230-257. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20231122-00332.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

for clinical use. In view of clinical concerns and misperceptions in the selection of different formulations of AmB, the present consensus summarized their pharmaceutical characteristics, antifungal mechanism, pharmacokinetics/phamacodynamics, drug interactions, indications, dosage, local administration, and adverse reactions based on the latest clinical research evidence, guidelines, and clinical experience. This consensus also recommends formulation selection and dosage adjustment for the treatment of target IFDs and in special populations, thereby providing expert consensus for clinical decision-making and standardized application of AmB.

【Key words】 Amphotericin B; Invasive fungal disease; Amphotericin B deoxycholate; Liposomal amphotericin B; Amphotericin B colloidal dispersion; Amphotericin B lipid complex; Consensus

两性霉素 B（amphotericin B，AmB）是由结节链霉菌产生的、具有广谱强效特点的多烯类抗真菌药物。AmB 通过结合真菌细胞膜麦角固醇形成孔隙和通道，以及对细胞膜的脂质过氧化损伤双重机制导致真菌细胞死亡，发挥杀真菌作用。两性霉素 B 脱氧胆酸盐（amphotericin B deoxycholate，AmB-D）1959 年获批上市至今 60 余年，在治疗侵袭性真菌病（invasive fungal disease，IFD）中疗效确切。但由于 AmB-D 治疗窗窄，治疗剂量下便可出现肾毒性、电解质紊乱、输液相关不良反应等，使临床应用受到一定限制。

为了减轻不良反应，更好地发挥 AmB 的临床疗效，国内外在 20 世纪 90 年代先后研发了 3 种 AmB 脂质剂型，包括两性霉素 B 脂质体（liposomal amphotericin B，L-AmB）、两性霉素 B 胶状分散体（amphotericin B colloidal dispersion，ABCD；也称为两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物）和两性霉素 B 脂质复合物（amphotericin B lipid complex，ABLC）。

AmB 脂质剂型与 AmB-D 的药学特点有什么区别，在各种 IFD 的治疗中应如何选择和使用 AmB 的不同剂型，是临床医师和临床药师都比较困惑和关注的问题。鉴于此，中国医药教育协会真菌病专业委员会组织国内著名的临床药学、微生物学、血液病学、呼吸病学、重症医学、感染病学、儿科学、老年医学等临床医学和循证医学多学科专家协作，共同制订了《两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024 版）》。

本共识参考国内外相关指南和循证医学证据，结合多学科专家临床经验，旨在阐明 AmB 不同剂型在药剂学、临床药理学、不良反应及在各类 IFD 和特殊人群中临床应用等方面不同特点，从而促进 AmB 不同剂型在防治 IFD 中的临床正确决策与规范合理应用。

第一部分 两性霉素 B 不同剂型的药学特性

一、AmB 不同剂型的药学特点

AmB 含有一个 38 元环，该环同时含有疏水的共轭双键链（庚烯）与亲水的多羟基化链，一个霉胺残基与大环相连而形成侧链[1]。AmB 最初制备成脱氧胆酸盐（AmB-D）静脉剂型，也称为普通 AmB。但因 AmB-D 存在肾毒性、输液相关反应等突出的不良反应问题使其临床应用受限。而后毒性更低、耐受性更好的 3 种 AmB 脂质剂型陆续进入临床（表 1）[2-8]，并成为更优先的选择。目前除 ABLC 以外，其余两种脂质剂型均已在我国上市。不同 AmB 剂型的微观结构和粒径大小有着显著的不同，使其体内过程也具有较大的差异，进而影响其药动学参数、不良反应特点和患者耐受性，在真菌治疗相关指南的推荐级别也有所不同，在治疗选择时需要特别关注，以保证药物治疗的疗效和安全性。

二、AmB 体外抗菌活性

AmB 是广谱抗真菌药物，对临床大多数致病真菌具有体外抗真菌活性[1]，包括念珠菌属、隐球菌属、毛孢子菌属、曲霉属、毛霉目、组织胞浆菌属、球孢子菌属、副球孢子菌属、孢子丝菌属中的大多数菌种，以及马尔尼菲篮状菌、皮炎芽生菌等。其中个别菌种对 AmB 天然耐药或耐药变异率较高，包括葡萄牙念珠菌、解脂念珠菌、希木龙念珠菌复合体、土曲霉、尖端赛多孢霉、多育节荚孢霉等，黄曲霉的 AmB 最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentrations，MICs）也较高。耳念珠菌在国际上通常认为对 AmB 耐药，但我国报道的菌株多数仍较为敏感[9]。部分种属对 AmB 的敏感性存在差异或处于中介，如镰刀菌属、拟青霉属、孢子丝菌属、暗色真菌（外瓶霉属、离蠕孢属、枝孢瓶霉属、着色霉属）等。此外，AmB 也对利什曼原虫有活性。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 1　两性霉素 B（AmB）不同剂型的药学特点[2-8]

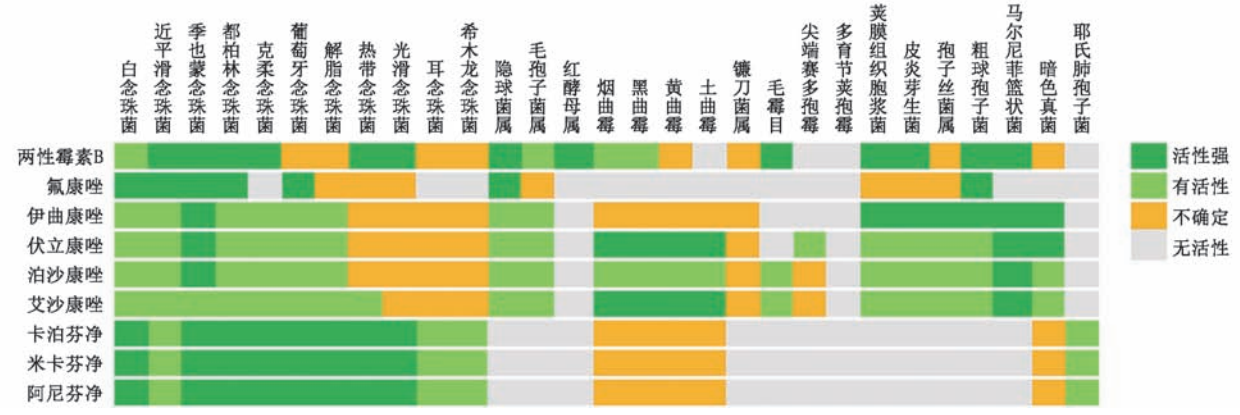
特点	AmB-D	L-AmB	ABCD	ABLC
商品名/注册商标	Fungizone、欧泊、新欧泊	安必速（AmBisome）、锋克松[a]	安浮特克（Amphotec）、Amphocil、安复利克	Abelcet
上市时间	1959 年（美国）	1990 年（爱尔兰）；1997 年（美国）	1996 年（美国）	1995 年（美国）
规格	5 mg、25 mg、50 mg	50 mg（AmBisome）；10 mg（锋克松[a]）	50 mg	100 mg（5 mg/ml×20 ml）
给药途径	静脉滴注/局部用药	静脉滴注	静脉滴注	静脉滴注
脂质成分（摩尔比）	–	HSPC∶胆固醇∶DSPG（10∶5∶4）	胆固醇硫酸酯	DMPC∶DMPG（7∶3）
AmB/脂质比值	–	1∶9	1∶1	1∶3
结构	胶束结构	单层球形脂质体	盘状结构	多层带状结构
大小（nm）	–	80（直径）	122×4（直径×厚度）	1 600~11 000（长度）
体内特点	与脂蛋白 HDL、LDL 结合	体积小且带负电荷，避免了单核吞噬细胞系统的识别和摄取	体积较大，易被单核吞噬细胞系统识别并摄取至细胞内	体积最大，易被单核吞噬细胞系统识别并摄取至细胞内
组织分布	尿液浓度高于其他剂型[3]	肝、脾浓度高，脑组织浓度高于其他剂型[4]	肝、脾浓度高	肝、脾浓度高，肺组织浓度较高[5]
药理作用特点	以游离 AmB 作用	脂质体直接作用或解离出 AmB 作用[6]	吞噬细胞释放出 AmB 作用[7]	吞噬细胞释放出 AmB 作用[8]

注：AmB-D 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐；L-AmB 为两性霉素 B 脂质体；ABCD 为两性霉素 B 胶状分散体；ABLC 为两性霉素 B 脂质复合物；HDL 为高密度脂蛋白；LDL 为低密度脂蛋白；HSPC 为氢化大豆磷脂酰胆碱；DSPG 为二硬脂酰磷脂酰甘油；DMPC 为二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱；DMPG 为二肉豆蔻酰磷脂酰甘油；[a]示锋克松说明书推荐剂量和临床耐受性与安必速有明显差异，不能按国际指南中推荐的 L-AmB 剂量给药，本共识中 L-AmB 的结构特点和剂量均特指安必速（AmBisome）；–为无此数据

AmB 与其他抗真菌药物对临床常见致病真菌的抗真菌谱及体外抗真菌活性比较见图 1[1, 10]。

AmB 的作用机制包括与真菌细胞膜的麦角固醇结合，形成微孔通道，使通透性增加、细胞内重要物质外漏；通过氧化反应使细胞膜脂质过氧化，引起真菌细胞氧化性损伤，上述双重机制可导致真菌细胞死亡，发挥杀菌作用。AmB 治疗过程中产生的获得性耐药非常少见，AmB 耐药通常是由于真菌细胞膜中麦角固醇数量减少或靶位脂质的改变，导致真菌与 AmB 的结合下降[1]。此外，氧化、生物膜、几丁质和葡聚糖等细胞壁成分改变等也与其耐药性相关。

在 AmB 抗菌药物敏感性试验标准方面，美国临床与实验室标准化研究所（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）仅提供了该药对部分真菌的流行病学界值[11]，尚未建立临床折点，而欧洲药物敏感性试验委员会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing，EUCAST）则建立了其对部分真菌的临床折点和流行病学界值[12]（表 2）。按照 CLSI 标准，中国医院侵袭性真菌病监测网（China Hospital Invasive Fungal Surveillance NET，CHIF-NET）2019 年报道引起侵袭



注：主要依据《热病：桑福德抗微生物治疗指南 2023》（第 53 版）及我国临床分离真菌体外抗真菌药物敏感性数据

图 1　两性霉素 B 与其他抗真菌药物体外抗真菌活性对比[1, 10]

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 2　两性霉素 B 体外药物敏感性试验判断标准[11-12]

种属	CLSI2022 版标准（mg/L）	EUCAST2022 版标准（mg/L）		
	ECV	S	R	ECOFF
酵母菌				
白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌	2	≤1	>1	1
季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌、酿酒酵母	2	–	–	［0.5］
乳酒念珠菌	2	–	–	［1］
拟平滑念珠菌、红酵母	2	–	–	–
近平滑念珠菌	1	≤1	>1	1
似平滑念珠菌、角膜念珠菌、*Cryptococcus deutergattii*、阿萨希毛孢子菌	1	–	–	–
都柏林念珠菌	0.5	≤1	>1	0.25
新型隐球菌	0.5	≤1	>1	［1］
格特隐球菌	0.5	–	–	［0.5］
霉菌				
土曲霉	4	–	–	8
黄曲霉	4	–	–	4
烟曲霉	2	≤1	>1	1
黑曲霉	2	≤1	>1	［0.5］
杂色曲霉	2	–	–	–
构巢曲霉	–	–	–	［4］
藤仓镰刀菌、茄病镰刀菌	–	–	–	［8］

注：CLSI 为美国临床与实验室标准化研究所；ECV 为 CLSI 流行病学界值；EUCAST 为欧洲药物敏感性试验委员会；S 为敏感；R 为耐药；ECOFF 为 EUCAST 流行病学界值；［ ］为 EUCAST 临时 ECOFF；耳念珠菌，美国疾病控制中心标准：两性霉素 B 体外临时折点≥2 mg/L 为耐药；–为无此标准

性感染的白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌复合体和季也蒙念珠菌中 AmB 野生型占 93.4%~97.5%，近平滑念珠菌复合体和克柔念珠菌中 AmB 野生型则分别占 89.3% 和 85.7%。全国真菌病监测网 2020 年真菌病原学回顾性监测数据显示，临床分离烟曲霉和黑曲霉对 AmB 比较敏感，抑制 50% 菌株生长的最低药物浓度（MIC_{50}）分别为 1.0 mg/L 和 0.5 mg/L、抑制 90% 菌株生长的最低药物浓度（MIC_{90}）均为 2.0 mg/L，黄曲霉部分菌株对 AmB 较为耐药，MIC_{50} 为 2.0 mg/L、MIC_{90} 为 16.0 mg/L[13]。

三、AmB 不同剂型的药代动力学特性及治疗药物监测

1. AmB 不同剂型药代动力学（pharmacokinetics，PK）特征比较：AmB 水溶性差，普通剂型通过与脱氧胆酸盐形成胶束增加溶解度。AmB 脂质剂型中 ABLC 和 ABCD 分子较大，进入体内后迅速被单核吞噬细胞系统摄取，因此血药浓度较低。而 L-AmB 分子中 AmB 与脂质体稳定结合，体积较小且带负电，被吞噬摄取少，因此血药浓度高于其他剂型。AmB-D 用药 1 周后约 20%~40% 随尿和粪排出，脂质剂型在肾脏和肺组织中浓度较低，但 ABLC 在肺中也有较高的浓度[3]。脂质剂型在尿液中游离药物浓度低，排泄较慢，提示其一般不适用于尿路感染的治疗。临床前数据显示 AmB-D 和 L-AmB 在脑组织中均可达有效抗念珠菌感染浓度[4]，ABCD 和 L-AmB 在人体脑组织浓度较接近[14]。AmB 在体内代谢很少，尚未发现代谢产物，其在尿液、粪便和胆汁等以原形排出。表 3 和表 4 总结了不同 AmB 剂型的 PK 参数和组织浓度水平[3, 14-23]，临床应用时需关注不同剂型的差异，选择合适的剂型和剂量，以获得最佳疗效和安全性。

2. AmB 不同剂型的药代动力学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD）特征：AmB 为浓度依赖性抗生素，反映其疗效的相关 PK/PD 指数为峰浓度（C_{max}）/MIC 比值或血药浓度-时间曲线下面积（AUC）/MIC 比值，由于不同剂型的 PK 特征差异大，采用 PK/PD 评价给药方案时，应充分考虑 PK/PD 靶值的合理性，不同剂型的 PK/PD 靶值不能直接互相参考。AmB 的 PK/PD 靶值数据仍十分有限，多为动物模型获得，AmB-D 的 PK/PD 靶值为 C_{max}/MIC 比值 4~10 或 24 h 血药浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-24}）/MIC 比值 >100，尚待深入临床

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 3　两性霉素 B 不同剂型的人体药代动力学参数

药物名称及应用人群	给药方案[a]	C_{max}（mg/L）	$AUC_{0-\infty}$（μg·h/ml）	$T_{1/2}$（h）	CL（ml·kg^{-1}·h^{-1}）	V_{ss}（L/kg体重）	其他	文献
AmB-D								
健康成人	0.6 mg/kg体重；静脉注射；单剂	1.43±0.20	46.6±7.2	127±30[d]	13.1±2.0	1.81±0.24	几乎无代谢，给药 1 周后 21% 经尿、43% 经粪以原形排出	［3］
L-AmB（AmBisome）								
健康成人	2 mg/kg 体重；静脉注射；单剂	22.9±10.0	288±209	152±116[d]	9.7±5.4	0.774±0.550	给药后 1 周约 10% 以原形经尿或粪排出	［3］
隐球菌脑膜炎成人	首剂 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，随后 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}	–	–	–	0.416[e]	4.566[g]	群体药动学参数结果	［15］
真菌感染儿童患者	0.8~5.9 mg·kg^{-1}·d^{-1}；静脉注射；平均治疗期 19 d	–	–	–	0.44[e]	3.12[g]	群体药动学参数结果	［16］
ABCD								
健康成人（美国）	0.25~1.5 mg/kg 体重；静脉注射；单剂	0.975~2.530	9.4~57.3	86~244	21.9~28.4	3.37~7.92	总浓度参数	［17］
健康成人（中国）	0.5~1.5 mg/kg 体重；静脉注射；单剂	0.31~0.76（1.14~1.62）	28.0~60.0（31.9~73.7）	104~193（109~215）	18.2~25.5（16.0~20.8）	2.67~6.90（2.45~6.26）	游离浓度参数；“（）”中为总浓度参数	［18］
骨髓移植系统性真菌感染儿童及成人（美国）	0.5~8.0 mg/kg 体重；静脉注射；平均治疗期 28 d	–	5.96~8.80（<13 岁）；6.15~14.40（13~64 岁）[b]	14.8~45.0（<13 岁）；23.1~41.6（13~64 岁）	114~167（<13 岁）；69.4~163.0（13~64 岁）	1.99~6.47（<13 岁）；2.35~6.81（13~64 岁）	总浓度参数	［19］
ABLC								
健康成人	2.5 mg/kg体重；静脉注射；单剂	3.72±0.79	46.95±18.60	139.9±67.5	81.7±29.0[f]	676±122[g]	–	［20］
侵袭性真菌病患者	5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；静脉注射；治疗周期 10~17 d	2.39±1.58	241.29±122.93	393±486	17.8±5.2[e]	865±347[g]	–	［21］
肝脾念珠菌病儿童患者	2.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；静脉注射；6 周	1.69±0.75	11.9±2.6[c]	–	3.64±0.78	–	–	［22］

注：AmB-D 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐；L-AmB 为两性霉素 B 脂质体；ABCD 为两性霉素 B 胶状分散体；ABLC 为两性霉素 B 脂质复合物；C_{max} 为峰浓度；$AUC_{0-\infty}$ 为从 0 时至给药后无限时间的血药浓度-时间曲线下面积；$T_{1/2}$ 为半衰期；CL 为清除率；V_{ss} 为稳态分布容积；[a]示此处给药方案并非指临床推荐剂量，而是药代动力学研究所涉及的给药剂量用法；[b]为稳态 AUC；[c]为 AUC_{0-24}；[d]为消除半衰期；[e]为 L/h；[f]为 ml/min；[g]为 L；–为未报道；表内数据为 $\bar{x} \pm s$ 或最小值~最大值

研究[16, 24-26]。

3. AmB 不同剂型的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）：由于 AmB 不同剂型间 PK 特征存在较大差异，PK/PD 靶值也尚未明确[27]，目前，欧美国家多项指南尚未推荐对 AmB 进行 TDM。但由于 AmB 治疗窗比较窄，又呈现显著的非线性 PK 特征[28]以及特殊人群 PK 特征的变化等原因[29]，针对 AmB 不同剂型临床应用血药浓度监测仍有研究

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 4　两性霉素 B 不同剂型在人体组织中的浓度水平（μg/g）[14, 23]

人体组织	AmB-D[a]	L-AmB	ABCD	ABLC
肝	34.0	102.8	94.4	–
脾	23.6	60.3	81.3	–
肺	4.5	11.6	32.6	–
肾	8.5	11.9	36.8	–
脑	0.5	1.51	1.57	–

注：AmB-D 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐；L-AmB 为两性霉素 B 脂质体（AmBisome）；ABCD 为两性霉素 B 胶状分散体；ABLC 为两性霉素 B 脂质复合物；[a]为癌症患者；–为未报道

的必要。

目前，对人体内 AmB-D 和 L-AmB 两种剂型药物浓度检测方法主要以高效液相色谱法（HPLC）和液相色谱串联质谱法（LC-MS/MS）为主。目标检测物均是血清或血浆中活性药物成分 AmB，AmB 具有很高的血浆蛋白结合率（95%~99%）[2]。AmB-D 给药后，体内存在游离型（*f*AmB）和暂时失活的蛋白结合型（*p*AmB），通过测定样本中总 AmB 的血药浓度即可推测体内暴露量。L-AmB 给药后，除上述 2 种体内的存在形式外，大部分仍以脂质体包裹型即 L-AmB 状态存在。如采用常规前处理方法，脂质体易被破坏，会导致 L-AmB 释放 AmB，干扰实际体内 AmB 的测定。因此，可利用极性不同的特点，采用固相萃取柱和不同洗脱液先将极性较大的 L-AmB 洗脱，再将 *f*AmB 和 *p*AmB 洗脱，随后分别测定这两部分中 AmB 的量，推算出体内实际的 L-AmB 和非脂质体包裹 AmB（*f*FAmB+*p*AmB）的浓度[30]。AmB 作为浓度依赖性抗感染药物，通常认为 C_{max}/MIC 与其临床结局相关性最高，因此 TDM 时选择测定 C_{max}，但 C_{max}/MIC 界值在动物和人体研究差别很大（3.8~40.2）[31]。

3 种 AmB 脂质剂型的结构不同导致体内的分布代谢存在很大差异。ABLC 和 ABCD 分子较大，易被单核巨噬细胞系统吞噬，因此体循环中药物浓度很低。而 L-AmB 分子较小，不易被吞噬，更有可能保留在体循环中。但 L-AmB 中 AmB 的释放是非自发过程，往往是在与真菌细胞膜中的麦角固醇结合时才会发生，因此血浆和组织中 AmB 的量仍然很少，需要整体考虑 L-AmB 等体内存在形式。目前尚需进一步研究 AmB 不同剂型的不同成分暴露量与临床疗效的关系，并建议 TDM 探索性研究用于毒性监测和治疗方案优化。

四、AmB 不同剂型适应证及静脉用药用法用量

AmB 不同剂型的适应证及静脉用药的用法用量不尽相同[32-39]（表 5）。

五、AmB 不同剂型局部应用

如果静脉给药难以达到局部有效药物浓度，或因耐药真菌感染需要更高的局部药物浓度，或患者难以耐受足量静脉给药时，AmB-D 及 AmB 脂质剂型局部给药可一定程度上作为静脉治疗的补充。AmB-D 及 AmB 脂质剂型局部给药方式包括雾化、局部注射、局部冲洗等，但在临床应用时应审慎评估其必要性和安全性，不宜将局部用药作为常规给药途径。

（一）AmB 不同剂型局部应用方法

1. 下呼吸道局部用药：（1）可联合静脉给药用于下呼吸道局部给药的 AmB 剂型包括 AmB-D、L-AmB（AmBisome）或 ABLC。基于现有的临床研究数据，对于难治性下呼吸道侵袭性曲霉、毛霉、念珠菌或隐球菌病，建议采用雾化吸入或经支气管镜注射给药[34, 40-42]。经支气管镜注射常用于肺部空洞、实变、支气管胸膜瘘合并 IFD 等治疗。（2）雾化吸入或经支气管镜注射前建议先行治疗前诱导，推荐 AmB-D 雾化诱导剂量为 5 mg/次，以 10 ml 注射用水溶解，10~20 min 吸入，每日 2 次，持续 1~3 d，后续治疗剂量可根据病情严重程度逐渐增加至 12.5 mg/次，每日 2 次，并根据患者情况延长治疗时间；经支气管镜实施喷注等局部用药时，建议每个病灶靶点 AmB-D 的剂量为 2.5~5 mg，单日总剂量不超过 15~20 mg。（3）ABLC 或 L-AmB（AmBisome）多采用 25 mg/次，每日 1 次至每周 1 次的方案进行雾化吸入或支气管镜注射治疗。（4）对于未合并出血的慢性肺曲霉病患者，也可考虑通过支气管镜下经皮穿刺或导管置入曲霉球腔内灌注 AmB-D（50 mg 溶于 20 ml 5% 葡萄糖溶液中）治疗[43]。（5）对于肺移植后出现吻合口气管支气管念珠菌感染的患者，也可采取 L-AmB（AmBisome）25 mg 雾化吸入，每周 3 次治疗[44]。对于肺移植受者和造血干细胞移植患者肺部曲霉与毛霉病推荐 AmB-D 雾化吸入或支气管镜内喷注治疗[41, 45-47]。

2. 中枢神经系统局部用药：（1）一般对于经足量抗隐球菌全身治疗效果较差、肾功能不全不能耐受足量全身静脉给药的难治性中枢神经系统隐球菌病患者，可试行采用 AmB-D 通过侧脑室引流管、腰大池引流管或腰穿鞘内给药治疗。AmB-D 首次

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 5　两性霉素 B 不同剂型适应证及静脉用药用法用量

药品名称及参考文献	说明书适应证	静脉用药用法用量
AmB-D[32-34]	本品适用于敏感真菌所致的深部真菌感染且病情呈进行性发展者，如败血症、心内膜炎、脑膜炎（隐球菌及其他真菌）、腹腔感染（包括与透析相关者）、肺部感染、尿路感染和眼内炎等	成人：低剂量起始，首剂一般 5~10 mg 起始，如果耐受性好且心脏、肾脏功能正常者可按 0.25 mg/kg 体重开始给药，根据耐受情况每日或隔日增加 5~10 mg，增至 0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1} 为常规治疗剂量，治疗剂量可增至 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}。在治疗危及生命的隐球菌病及其他 IFD 时，可 3~5 d 内将剂量加至治疗剂量。毛霉病等危重真菌感染，建议避免剂量递增给药方案，应在加强对症处理的基础上在第一时间给予足量治疗，以降低病死率 儿童：按体重计算，10~25 kg 体重：1.25~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；25~45 kg 体重：1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}；45~55 kg 体重：0.75 mg·kg^{-1}·d^{-1}；新生儿：1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1} AmB-D 治疗严重的孢子丝菌病（0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}）4~6 周，至症状改善后改用伊曲康唑维持治疗
L-AmB（AmBisome）[10, 35-36]	本品适用于成人和 1 个月至 18 岁的儿童及青少年： 1. 治疗敏感真菌引起的系统性真菌感染，如隐球菌病、北美芽生菌病、播散性念珠菌病、球孢子菌病、曲霉病、组织胞浆菌病、毛霉病，也用于治疗美洲黏膜皮肤利什曼病和内脏利什曼病患者 2. 治疗不明原因发热且高度提示存在系统性真菌感染的中性粒细胞减少症患者 3.《热病：桑福德抗微生物治疗指南 2023》（第 53 版）和 ASM 指南推荐 L-AmB 为治疗镰刀菌病治疗首选药物之一	成人：必须根据每位患者的具体情况调整给药剂量 1. 治疗除毛霉病之外的 IFD：中国说明书建议初始治疗的通常剂量为 1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，根据需要逐步增加剂量至 3.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}。3~4 周内累积剂量 1.0~3.0 g。美国 FDA 说明书推荐的剂量为 3.0~5.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，无需剂量爬坡，无累积剂量建议 2. 治疗毛霉病：初始治疗剂量为 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，无需剂量爬坡，疗程应据个体确定。大于 5 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的剂量已经用于临床实践中。10 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的高剂量主要用于治疗中枢神经系统毛霉病和实体器官移植后毛霉病，在其他患者中的安全性和有效性数据有限 3. 治疗内脏利什曼病：可使用 1.0~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的剂量持续给药 21 d，或者以 3.0 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的剂量持续给药 10 d。在免疫功能受损（如 HIV 阳性）患者中，可使用 1.0~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的剂量持续给药 21 d 儿童：儿童使用剂量应按照与成人相同的每 kg 体重进行计算
ABCD[37-38]	适用于患有深部真菌感染的患者。因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量 AmB-D 的患者，或已经接受过 AmB-D 治疗无效的患者均可使用	成人和儿童，建议剂量为 3.0~4.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}。初次用药建议进行剂量爬坡：起始剂量为 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}；第 2 天剂量升至 2 mg·kg^{-1}·d^{-1}；第 3 天爬至治疗剂量 3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}，根据患者耐受情况使用；最大剂量可增至 6 mg·kg^{-1}·d^{-1}
ABLC[39]	适用于治疗以下患者的侵袭性真菌感染： 1. 治疗严重侵袭性念珠菌病 2. 因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量 AmB-D 的患者或已接受过 AmB-D 治疗无效患者的二线治疗方法 3. 患有曲霉病、隐球菌脑膜炎和播散性隐球菌病的 HIV 患者以及镰刀菌病、球孢子菌病、毛霉病和芽生菌病的二线治疗	成人和儿童，推荐剂量为 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，以 2.5 mg·kg^{-1}·h^{-1} 速度静脉输注

注：AmB-D 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐；L-AmB 为两性霉素 B 脂质体；ABCD 为两性霉素 B 胶状分散体；ABLC 为两性霉素 B 脂质复合物；IFD 为侵袭性真菌病；ASM 为美国微生物学会；FDA 为食品药品监督管理局；HIV 为人类免疫缺陷病毒

0.05~0.1 mg，以后渐增至每次 0.5 mg，单次最大量不超过 1 mg，每周给药 2~3 次，总量 15 mg 左右，注射前以脑脊液 5~30 ml 反复稀释，并缓慢注入（约 30 min）。有小样本回顾性报道，对于获得性免疫缺陷综合征（AIDS）合并真菌感染患者，可选 L-AmB（AmBisome）10 mg/d，以 3 ml 5% 葡萄糖注射液溶解，最多 7 d 鞘内给药[48]。鞘内注射时宜与小剂量地塞米松 1~2 mg 或氢化可的松 25 mg 同时给予，边缓慢回抽边缓慢注入（>30 min，利用脑脊液反复稀释药液），以减少不良反应。对于中枢神经系统念珠菌感染且不能移除脑室内装置的患者，可通过该装置进行脑室内 AmB-D 给药，剂量范围为 0.01~0.5 mg/次，注射前以 5% 葡萄糖注射液 2 ml 溶解[33]。（2）对于儿童患者，AmB-D 鞘内注射推荐剂量为 0.01~0.5 mg/次，频次为每周 1 次至每日 1 次，从低剂量开始，逐渐加量至患者出现不耐受[49]。（3）由于可能存在局部刺激反应，鞘内或脑室内应用 AmB 务必慎重，要根据临床情况及时评估合适

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

的剂量与给药频次。然而，美国感染性疾病学会（IDSA）2016 年指南不建议对中枢神经系统曲霉感染采用 AmB 进行局部治疗[45]。

3. 其他部位局部用药：（1）对曲霉、念珠菌引起的伴玻璃体炎或黄斑受累的内源性眼内炎，在全身治疗基础上，可采用 AmB-D 5~10 μg 溶于 0.1 ml 无菌注射用水眼内注射，每 3~4 天 1 次；或 0.5~1 μg/ml 滴眼，每 3~4 小时 1 次。（2）对唑类耐药菌株引起的难治性膀胱炎或术后有肾盂造瘘管患者，可采用经灭菌注射用水稀释后的 AmB-D 溶液（50 mg/L）每日造瘘管或膀胱冲洗的方式治疗[34, 45]。

（二）AmB 不同剂型局部应用不良反应的防治

1. AmB 及其脂质剂型经气道给药常见不良反应包括发热、咳嗽、咳痰、胸痛、恶心、呕吐、味觉异常、过敏、气道痉挛或其他变态反应等，降低雾化吸入强度、延长雾化吸入时间、稀释雾化吸入溶液浓度、给予雾化气溶吸入 AmB-D（5 mg/次，每日 2 次，1~3 d）作为支气管镜注药前的诱导等，可减少不良反应的发生，一旦发生过敏或气道痉挛等反应，应停止雾化给药操作[34, 41, 46]。

2. 鞘内或脑室内注射 AmB-D 或 L-AmB（AmBisome）的常见不良反应为化学性脑膜炎，主要表现为头痛、恶心、呕吐等。随剂量和疗程增长，也可见排便困难、蛛网膜黏连、休克等较严重不良反应发生，建议以小剂量起始，延长推注时间以降低发生风险。鞘内注射液的药物浓度不可高于 25 mg/100 ml，pH 值应在 4.2 以上，药物每 1 mg 含内毒素量要小于 0.9 EU[32, 50]。

六、AmB 不同剂型的不良反应及药物相互作用

（一）AmB 不同剂型不良反应及预防措施

1. 肾毒性：AmB 直接作用于肾小管改变膜通透性，以及引起肾血管收缩，导致肾血流量和肾小球滤过率下降，从而引起肾毒性[51]。应用 AmB-D 患者 26.1%~33.8% 会导致肾损伤[34]。一项荟萃分析显示，AmB-D、ABLC、ABCD、L-AmB 引起血肌酐升高 2 倍的发生率及其 95%*CI* 分别为 33.2%（30.8%~36.0%）、16.5%（14.8%~18.3%）、21.1%（17.2%~26.2%）、14.6%（12.4%~17.5%）[52]。肾毒性发生呈剂量依赖性。临床随机对照试验（RCT）研究发现，L-AmB 的肾毒性低于 AmB-D（分别为 19% 和 34%）[53] 和 ABLC（分别为 14.8% 和 42.3%）[54]。预防肾损害的措施包括肾功能不全患者依据肌酐清除率减少 AmB 剂量、延长静脉输注时间（<0.08 mg·kg^{-1}·h^{-1}）、避免同时使用具有肾毒性的药物（如氨基糖苷类、糖肽类、多黏菌素类、强利尿剂等）、水化及盐饱和法。《热病：桑福德抗微生物治疗指南 2023》（第 53 版）[10] 建议如果用药前低钠血症者允许盐负荷纠正血钠，可于 AmB 给药前 1 天开始水化，以生理盐水 10~15 ml/kg 体重静脉滴注或给药前 60 min 口服补液盐 1 L，肾小球滤过率下降得到改善。

2. 药物输液相关不良反应：AmB 输液过程中可引起寒战、发热、恶心、呕吐、头痛等不良反应。荟萃分析显示，AmB-D、ABLC、ABCD、L-AmB 引起发热的发生率及其 95%*CI* 分别为 34.2%（32.9%~36.4%）、31.1%（27.3%~35.7%）、37.4%（34.3%~40.3%）、11.2%（9.9%~13.4%）[52]。RCT 研究发现，L-AmB 引起发热、寒战等输液相关不良反应的发生率均低于 AmB-D[53] 和 ABLC[54]。AmB 可被 Toll 样受体 2 和单核细胞表面的跨膜信号蛋白 CD14 识别而诱导促炎细胞因子分泌，引发输液相关不良反应。ABCD 因与 AmB-D 相似的炎症因子上调的趋势，导致 ABCD 的输液相关反应发生率与 AmB-D 相似或更高[55-56]。预防输液相关不良反应的措施包括输注前可使用对乙酰氨基酚、抗组胺药或糖皮质激素等，延长输注时间及用药初期加强监控。有文献表明使用 ABCD 同时给糖皮质激素预处理的患者，随用药天数增多，输液相关不良反应发生率明显降低[57]。

3. 低钾血症：AmB 与肾小管集合管细胞的结合导致滤过裂孔增大，钾排出增加，形成低血钾。RCT 研究发现，L-AmB 的低钾血症发生率低于 AmB-D（分别为 6.7% 和 11.6%）[53] 和 ABLC（分别为 22.4% 和 37.2%）[54]。治疗期间应密切监测血钾浓度变化，推荐在密切监测血钾水平时，如发现有血钾降低趋势应更加积极补钾，非紧急情况首选口服补钾。

4. 贫血：AmB 的血液学毒性主要为贫血和血小板减少。贫血的机制可能为 AmB 通过抑制促红细胞生成素的产生从而抑制红细胞生成，发生率在 24%~75%[51]。回顾性研究发现，L-AmB 引起严重贫血及血红蛋白降低的发生率低于 AmB-D 和 ABLC[58]。

5. 肝损害：AmB 治疗期间可引起肝损害[51-52]。AmB-D 在肝病患者避免应用，在严重肝病的患者禁用[32]。对于肝功能不全的 IFD 患者，可首选 L-AmB，但注意监测肝功能[59]。

6. 心脏毒性：AmB 有引起严重心律失常、扩张

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

型心肌病、房室传导阻滞，甚至心脏骤停的个案报道[34, 60-61]。AmB所致的电解质紊乱，如低血钾也可导致心律失常的发生。必要时应监测血清电解质和心功能。

（二）AmB不同剂型与其他药物相互作用

AmB通常不被代谢而以原形被清除，对药物代谢酶、转运体也没有影响，无代谢酶、转运体介导的药物相互作用。联合用药时主要关注同类药物不良反应的叠加。

1. 肾毒性药物：联合应用其他肾毒性药物（例如环孢素、氨基糖苷类、多黏菌素类和戊烷脒）可能增加某些患者出现药物诱发的肾毒性，建议尽量避免联合应用其他肾毒性药物，必须联用时应定期监测肾功能。

2. 糖皮质激素、促肾上腺皮质激素（ACTH）和利尿剂：联合应用糖皮质激素、ACTH和利尿剂（噻嗪类）时可能加重低钾血症，增加患者发生心律失常和心功能障碍的风险。必要时应监测血清电解质和心功能。

3. 洋地黄糖苷：AmB诱发的低钾血症可能加重洋地黄毒性，合用时应密切监测血清钾水平。

4. 骨骼肌松弛药：AmB诱发的低钾血症可能增强骨骼肌松弛药（例如筒箭毒碱）的箭毒样效应，合用时应密切监测血清钾水平和箭毒样反应。

5. 抗肿瘤药：与抗肿瘤药合用时有增加肾毒性、支气管痉挛和低血压的可能，应谨慎合用。

第二部分 两性霉素B不同剂型在真菌病目标治疗中的推荐

一、曲霉病

曲霉病常见致病曲霉有烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉和构巢曲霉等。侵袭性曲霉病（invasive aspergillosis，IA）常见部位为肺，可播散至眼、中枢神经系统等器官。L-AmB、ABLC和ABCD可作为IA（土曲霉与黄曲霉感染除外）初始治疗和挽救治疗的备选药物；L-AmB或AmB-D可作为三唑类药物耐药、治疗失败或不能耐受且病情进展的慢性肺曲霉病挽救治疗的备选药物。

问题1：哪些IA患者应优先选择L-AmB（AmBisome）进行初始治疗

推荐意见1：在使用三唑类或棘白菌素类药物预防期间出现突破性曲霉感染、既往发生过唑类耐药曲霉感染或定植患者、存在与唑类药物相关的严重药物间相互作用、肝功能不全、年龄<2岁的婴幼儿患者等情况下，初始治疗可优选L-AmB

问题2：L-AmB（AmBisome）如何合理用于IA的治疗

推荐意见2：伏立康唑、艾沙康唑和泊沙康唑（针剂或片剂）是IA患者的初始治疗首选药物；L-AmB可作为IA初始治疗的备选药物，但对于中枢神经系统IA，伏立康唑、艾沙康唑或L-AmB均为初始治疗的首选药物。三唑类或棘白菌素类药物预防期间出现突破性曲霉感染、既往有唑类耐药曲霉感染或定植、存在与唑类药物相关的严重药物间相互作用、肝功能不全、患者年龄<2岁的等情况，初始治疗可优先选择L-AmB（AmBisome）。三唑类药物或棘白菌素类药物治疗失败或不耐受的IA患者，可选择L-AmB（AmBisome）进行挽救性治疗。推荐剂量为3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，疗程至少6~12周，具体疗程需根据患者IA临床严重程度、相关症状和体征恢复速度以及患者免疫抑制状态的改善情况等因素决定

问题3：ABLC和ABCD如何用于IA的治疗

推荐意见3：ABLC 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}和ABCD 3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}可作为IA患者初始治疗的备选药物。疗程同推荐意见2

问题4：AmB-D如何用于IA的治疗

推荐意见4：基于肾毒性等安全性问题，不建议将AmB-D作为IA患者的常规用药，仅在无其他可替代药物情况下考虑使用

问题5：哪些曲霉导致的感染不宜使用AmB治疗

推荐意见5：土曲霉与黄曲霉多对AmB耐药，土曲霉与黄曲霉感染建议优先选择具有抗曲霉活性的三唑类药物进行治疗，不建议使用AmB-D及其脂质剂型治疗

问题6：对于难治性IA，是否建议采用基于AmB不同剂型的联合治疗

推荐意见6：对于单药治疗失败、多部位感染或耐药IA高危患者，可考虑采用两种药物联合治疗以改善疗效和生存率，如L-AmB+棘白菌素类药物、L-AmB+伏立康唑等三唑类抗曲霉药物（包括伏立康唑等三唑类抗曲霉药物+棘白菌素类联合治疗）

问题7：AmB不同剂型在慢性肺曲霉病的治疗中有什么用途

推荐意见7：慢性肺曲霉病标准治疗方案是长

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

期口服三唑类抗曲霉药物，L-AmB（AmBisome）可作为慢性空洞性肺曲霉病初始治疗的备选方案；此外，对治疗失败、不耐受或出现三唑类药物耐药等情况可静脉输注 L-AmB、棘白菌素类药物或 AmB-D，但疗程需要适当延长

伏立康唑治疗 IA 的疗效优于 AmB-D[62]，是 IA 初始治疗的首选药物[45, 59, 63-64]，艾沙康唑、泊沙康唑治疗 IA 疗效非劣于伏立康唑[65-66]。多部指南强推荐 L-AmB（AmBisome）作为 IA 初始治疗的备选药物，推荐剂量为 3 mg·kg^{-1}·d^{-1}[45, 59, 63-64]，起始高剂量 L-AmB（AmBisome）（10 mg·kg^{-1}·d^{-1}）的疗效并不优于上述标准剂量[67]。疗程推荐至少 6~12 周，具体疗程取决于病情严重程度和症状体征恢复速度、患者免疫功能的恢复情况等[68]。

使用三唑类或棘白菌素类药物预防期间出现突破性曲霉感染、既往发生过唑类耐药曲霉感染或定植患者优先考虑使用 L-AmB 作为初始治疗用药。与三唑类抗真菌药物相比，L-AmB 与其他药物之间的相互作用较少，更适用于患者正在使用其他经 CYP450 酶代谢的药物治疗的情况。棘白菌素类和三唑类药物主要在肝脏代谢，指南推荐 L-AmB 作为肝功能不全 IA 患者的首选治疗药物[59, 64]。L-AmB 已被批准用于治疗成人和儿童（1 个月至 18 岁）IA，考虑到目前尚无三唑类抗曲霉药物被批准用于 2 岁以下婴幼儿，因此对于年龄<2 岁的婴幼儿患者的初始治疗时应优先考虑使用 L-AmB（AmBisome）。对于三唑类药物/棘白菌素类药物初始治疗失败或不耐受的 IA 患者，IDSA 推荐使用 L-AmB（AmBisome）或其他 AmB 脂质剂型进行挽救性治疗[45]。

ABLC 治疗 IA 尚缺乏高质量临床研究结果的支持，IDSA 虽然推荐 ABLC 可用于曲霉病的初始治疗和挽救治疗，但推荐级别较低[45]。ABCD 治疗 IA 的疗效与 AmB-D 相当，肾毒性较低，但发热、寒颤、缺氧等严重不良反应的发生率较高[69]，国外指南不推荐[45, 59]或仅弱推荐 ABCD 用于 IA 患者初始治疗[63]。AmB-D 曾经是治疗 IA 的唯一有效药物，但由于肾毒性等不良反应限制了其临床使用，多部指南建议仅在无其他可替代药物情况下才考虑使用[45]。

对于中枢神经系统的 IA，2021 年美国移植与细胞治疗学会推荐艾沙康唑和伏立康唑作为最佳治疗药物[70]。对于伏立康唑不耐受或耐药的患者，可使用 AmB 脂质剂型。与 AmB-D 和其他 AmB 脂质剂型相比，L-AmB（AmBisome）在脑组织中的药物浓度更高[4]，现有临床研究数据更支持 L-AmB（AmBisome）用于治疗中枢神经系统的 IA[45]。

慢性肺曲霉病标准治疗方案是长期口服三唑类抗曲霉药物，L-AmB（AmBisome）可作为慢性空洞性肺曲霉病初始治疗的备选方案。另外，对治疗失败、不耐受或出现三唑类药物耐药等情况的慢性肺曲霉病患者可静脉输注 L-AmB、棘白菌素类药物或 AmB-D 作为挽救性治疗[45]。采用 L-AmB（AmBisome）对慢性肺曲霉病进行短疗程治疗（<6 周）可以获得较高临床有效率，采用 L-AmB（AmBisome）进行重复短疗程治疗（3~4 次/周，疗程超过 2 个月）能够改善慢性肺曲霉病患者的生活质量[71]。静脉滴注 AmB-D 对慢性肺曲霉病患者益处有限或无益处，而 ABCD 和 ABLC 尚缺乏治疗慢性肺曲霉病的相关证据[43]。

二、侵袭性念珠菌病

侵袭性念珠菌病（invasive candidiasis，IC）最常见的致病真菌是白念珠菌，而非白念珠菌如热带念珠菌、光滑念珠菌、季也蒙念珠菌、近平滑念珠菌和克柔念珠菌等有逐年上升趋势。好发于各类免疫低下患者和有严重基础疾病的患者，可侵犯皮肤、黏膜、血流和全身各组织器官。IC 包括念珠菌血症和深部脏器念珠菌病，严重时可危及生命。AmB-D 和 AmB 脂质剂型是治疗播散性念珠菌病、中枢神经系统念珠菌病等多种危重 IC 的首选治疗药物，也是唑类或棘白菌素耐药菌株导致的各种 IC 以及其他各种难治性 IC 挽救治疗的重要药物。

问题 8：AmB 不同剂型如何用于念珠菌血症的治疗

推荐意见 8：AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 ABCD（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）为治疗念珠菌血症初始治疗的备选推荐用药，尤其适用于光滑念珠菌、克柔念珠菌感染，以及唑类或棘白菌素类抗真菌药物治疗失败患者，其中 L-AmB（AmBisome）安全性好而优先推荐，为导管相关念珠菌血症初始治疗的首选药物之一

问题 9：AmB 不同剂型如何用于播散性念珠菌病的治疗

推荐意见 9：L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）为急性、慢性播散性念珠菌病初始治疗的首选药物之一。AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）为备选药物之一

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

问题 10：AmB 不同剂型如何用于中枢神经系统念珠菌病的治疗

推荐意见 10：中枢神经系统念珠菌病患者初始治疗首选 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}），L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）优先推荐。单药或联合氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）

问题 11：AmB 不同剂型如何用于念珠菌导致的感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎或血栓性静脉炎的治疗

推荐意见 11：AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）单药或联合氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）治疗，是念珠菌感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎、血栓性静脉炎初始治疗的可选药物之一，尤其适用于唑类或棘白菌素耐药菌株感染患者

问题 12：AmB 不同剂型如何用于念珠菌脉络膜视网膜炎的治疗

推荐意见 12：巩膜未累及的念珠菌脉络膜视网膜炎患者，如果为氟康唑、伏立康唑耐药菌株，推荐 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）单药或联合氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）治疗

问题 13：AmB 不同剂型如何用于念珠菌食管炎、膀胱炎或肾盂肾炎的治疗

推荐意见 13：对于难治性念珠菌食管炎、膀胱炎或肾盂肾炎患者，尤其是对于光滑念珠菌、克柔念珠菌等唑类耐药菌株，建议静脉滴注 AmB-D（0.3~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}），也可联合氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）

问题 14：粒细胞缺乏合并念珠菌尿患者在泌尿系统手术围手术期应如何使用 AmB 不同剂型

推荐意见 14：对于粒细胞缺乏合并念珠菌尿的患者，在进行泌尿系统手术等侵入性操作的围手术期，可以在术前、术后数天内给予静脉滴注 AmB-D（0.3~0.6 mg·kg^{-1}·d^{-1}）

念珠菌血症患者初始治疗的首选推荐药物为棘白菌素，AmB 对绝大多数念珠菌有较好抗菌活性（包括克柔念珠菌、光滑念珠菌等），原则上 AmB-D 及其脂质剂型主要适用于克柔念珠菌、光滑念珠菌感染，以及明确或很可能为唑类或棘白菌素耐药菌株所致难治性感染；还适用于其他抗真菌药物治疗失败或不能耐受患者的补救治疗，但需动态监测肾功能，因 AmB 脂质剂型的安全性相对较好，故常作为备选推荐药物，特别是非粒细胞缺乏患者[33, 54, 72-75]。耳念珠菌等少数念珠菌对 AmB 的敏感性下降，故推荐常规开展念珠菌的体外药物敏感试验来指导用药[76]。

由于 AmB 脂质剂型和棘白菌素对念珠菌生物膜有较强抗菌活性，故推荐用于血管内导管、支架等植入物相关念珠菌感染，尤其是当导管不能拔除或置换时；而 AmB-D 对念珠菌生物膜没有明显抗菌活性[77]，不建议用于念珠菌生物膜相关感染的治疗。此外，由于 AmB 脂质剂型在网状内皮系统药物浓度高，故为急性或慢性播散性念珠菌病初始治疗的首选推荐药物之一，可以单药或联合棘白菌素治疗，AmB-D 也可作为备选药物使用。基于目前临床数据显示 L-AmB 脑组织药物浓度高，安全性好，为治疗中枢神经系统念珠菌病的优先选择[78]。念珠菌眼内炎患者通常根据药物敏感试验推荐使用氟康唑或伏立康唑治疗，唑类耐药患者推荐使用 AmB 脂质剂型单药或联合氟胞嘧啶治疗，累及玻璃体患者可同时给予玻璃体切割术或玻璃体内注射 AmB-D。感染性心内膜炎患者首选棘白菌素单药或联合氟胞嘧啶治疗，AmB 脂质剂型或 AmB-D 单药或联合氟胞嘧啶治疗。此外，念珠菌骨髓炎、关节炎的初始治疗首选棘白菌素类或氟康唑，AmB-D 及其脂质剂型是初始治疗的可选药物之一，尤其适用于唑类或棘白菌素耐药菌株感染患者。但是，AmB 脂质剂型在尿中药物浓度低，故不建议常规用于泌尿系统念珠菌病治疗，而 AmB-D 可用于难治性泌尿系统念珠菌病的治疗。

三、隐球菌病

隐球菌病（cryptococcosis）常由新型隐球菌或格特隐球菌导致，以肺和中枢神经系统受累最为常见。AmB 及其脂质剂型主要用于中枢神经系统、血液、肺等脏器重症隐球菌病，播散性隐球菌病及免疫缺陷宿主重症隐球菌病的诱导治疗。诱导治疗后应用三唑类药物巩固治疗和维持治疗方案详见 2024 全球隐球菌病诊治指南[79]。

问题 15：对于人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性宿主中枢神经系统隐球菌病，如何使用 AmB 不同剂型行诱导治疗

推荐意见 15.1：建议首选 L-AmB（AmBisome）3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}+氟胞嘧啶 25 mg/kg 体重，每日 4 次，14 d 诱导治疗，尤其是对于已有肾损害或存在致肾损害高危因素的患者。在无法获得氟胞嘧啶时，替代方案为 L-AmB（AmBisome）3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}，14 d+氟康唑 600~800 mg/d，14 d。建议优先采用

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

含氟胞嘧啶的方案。世界卫生组织（WHO）建议首选 L-AmB（AmBisome）10 mg/kg 体重单剂+氟胞嘧啶 25 mg/kg 体重，每日 4 次+氟康唑 1 200 mg/d，14 d 诱导治疗，但国内尚缺少该诱导治疗方案的实践经验，其在中国人中的安全性与有效性尚待深入研究

推荐意见 15.2：对 AmB 脂质剂型均不可及且无肾损害患者，可用 AmB-D 行诱导治疗。（1）中国专家共识：AmB-D 0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}+氟胞嘧啶 25 mg/kg 体重，每日 4 次，疗程≥4 周，疗效不佳者可联用氟康唑 400~600 mg/d，≥4 周，或伏立康唑 200 mg，每日 2 次，≥4 周。无氟胞嘧啶时，可用氟康唑 400 mg/d 替换，疗程≥4 周。（2）WHO 方案：成人 AmB-D 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，7 d+氟胞嘧啶 25 mg/kg 体重，每日 4 次，7 d，继以氟康唑 1 200 mg/d（儿童青少年剂量为 12 mg·kg^{-1}·d^{-1}，不超过 800 mg/d），7 d；无氟胞嘧啶时的替代方案为 AmB-D 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，14 d+氟康唑 1 200 mg/d（儿童青少年剂量为 12 mg·kg^{-1}·d^{-1}，不超过 800 mg/d），14 d。尽量选择含氟胞嘧啶的诱导方案

问题 16：AmB 不同剂型如何用于非实体器官移植受者、非 HIV 阳性宿主中枢神经系统隐球菌病的诱导治疗

推荐意见 16：首选 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）；或 ABLC（5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）；或 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}，必要时加量至 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次），疗程≥4 周；备选方案包括 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟康唑（400 mg/d）、AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）单药、氟康唑±氟胞嘧啶、伏立康唑±氟胞嘧啶，氟胞嘧啶不可及或不能耐受患者，AmB 不同剂型诱导治疗疗程应延长至≥6 周

问题 17：AmB 不同剂型如何用于播散性隐球菌病（含隐球菌血症）的治疗

推荐意见 17：建议对播散性隐球菌病（含隐球菌血症）采用相同免疫背景下中枢神经系统隐球菌病同样的全身抗真菌治疗方案见推荐意见 15、16

问题 18：AmB 不同剂型如何用于肺隐球菌病或其他非播散性隐球菌病的治疗

推荐意见 18.1：轻中度肺隐球菌病或其他非播散性隐球菌病首选氟康唑（400~800 mg/d）治疗，一般不推荐用 AmB 不同剂型。对于重症肺隐球菌病或隐球菌所致其他非播散性重症感染，建议采用相同免疫背景下治疗中枢神经系统隐球菌病同样的含有 AmB 不同剂型的全身抗真菌治疗方案

推荐意见 18.2：对于格特隐球菌所致的肺内广泛病变或大块病变，建议先予 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）诱导治疗 4~6 周，再予氟康唑（400 mg/d）维持治疗 6~18 个月

侵袭性隐球菌病抗真菌治疗方案的选择需综合考虑宿主免疫状态、感染部位与病变范围、病情严重程度，中枢神经系统感染、血流感染、肺等部位的重症感染及播散性隐球菌病需用 AmB 不同剂型行联合诱导治疗，在病情稳定后再以氟康唑等三唑类药物行巩固维持治疗。

对于 HIV 阳性隐球菌脑膜炎患者，2010 年 IDSA 推荐的首选诱导治疗方案为 AmB-D（0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次），次选 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 ABLC（5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次），疗程均≥2 周，对不能耐受或无法获得氟胞嘧啶的患者，AmB 不同剂型的疗程应延长至≥4~6 周[80]。2018 年，WHO 建议采用 AmB-D 疗程更短的诱导方案，旨在减少 AmB-D 相关不良反应[81]。2022 年，基于最新的多中心随机对照临床研究结果[82]，WHO 指南建议将单剂高剂量 L-AmB（AmBisome，10 mg/kg 体重）联合氟胞嘧啶和氟康唑作为 HIV 阳性成人隐球菌脑膜炎诱导治疗的首选方案，目前国内尚缺乏临床经验，安全有效性有待进一步验证[83]。

对于实体器官移植受者中枢神经系统隐球菌病，AmB 脂质剂型诱导治疗的疗效优于 AmB-D，肾毒性更低[84]，故国外指南均推荐 L-AmB 或 ABLC 联合氟胞嘧啶≥2 周作为诱导治疗首选方案[80, 84-85]，无氟胞嘧啶时可采用 L-AmB 或 ABLC 单药诱导治疗，但诱导疗程需延长至≥4~6 周[80, 84-85]。

对于非实体器官移植受者、非 HIV 阳性宿主中枢神经系统隐球菌病的诱导治疗，IDSA 2010 年指南推荐较高剂量的 AmB-D（0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}）联合氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）作为首选[80]，而日本医学真菌学会（JSMM）则推荐 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg 体重，每日 4 次）作为首选[85]。

L-AmB（AmBisome）价格较高，既往国内获取较为困难，而 AmB-D 虽然价格便宜，但国内患者对

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

大于 0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}的高剂量耐受性较差，故重症隐球菌病患者诱导治疗中常难以实施国外指南。对非实体器官移植受体、非 HIV 阳性宿主中枢神经系统隐球菌病，低剂量 AmB-D（<0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）联合氟胞嘧啶诱导治疗具有较好疗效与安全性，病情危重者适当延长疗程可改善预后。因此，国内专家共识推荐低剂量 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）联合氟胞嘧啶治疗≥4 周作为该类患者诱导治疗首选[86]，对疗效不佳者，还可尝试在该方案基础上，联用氟康唑或伏立康唑等三唑类药物进行三联诱导治疗[87-89]。

对播散性隐球菌病和重症肺隐球菌病，国际指南一致建议采用相同免疫背景下中枢神经系统隐球菌病同样的全身抗真菌治疗方案[80-81, 83-85]。与新型隐球菌相比，格特隐球菌致病力更强，对抗真菌治疗的反应较差，JSMM 建议，对于格特隐球菌所致肺内广泛病变或大块病灶，即使未达重症肺炎标准，也应接受 L-AmB（AmBisome）（3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）+氟胞嘧啶（25 mg/kg体重，每日 4 次）诱导治疗[85]。

四、毛霉病

毛霉病（mucormycosis）的常见致病真菌为毛霉目真菌，以根霉属、横梗霉属、毛霉属、根毛霉属、小克银汉霉属、壶霉属、鳞质霉属等较为常见，可累及肺、鼻-眶-脑、皮肤、胃肠道、泌尿系统，部分患者可同时累及多个脏器[90-91]。早期诊断、逆转诱发感染的宿主因素、尽可能手术切除感染病变和及时有效的抗真菌治疗是提高毛霉病治疗成功率的 4 个关键环节，单纯依靠抗毛霉药物治疗往往很难获得理想的治疗效果[92-93]。不同剂型的 AmB 仍然是目前治疗毛霉病最重要的抗真菌药物，其中 L-AmB（AmBisome）是目前国内外相关指南或共识推荐用于毛霉病起始治疗的首选药物[92-93]。

问题 19：在毛霉病的治疗中，如何根据患者的肾功能情况和药物可及性合理使用 AmB 不同剂型

推荐意见 19.1：对于无严重肾功能损害的各类毛霉病患者，L-AmB（AmBisome）可作为一线抗真菌治疗的首选药物，国际指南推荐的起始剂量为 5~10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，对于中枢神经系统毛霉病者和实体器官移植后继发毛霉感染者，国际指南建议 L-AmB（AmBisome）采用 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}的最高起始剂量。我国患者往往难以耐受国外指南推荐的高剂量，可适当调低起始剂量至说明书推荐剂量 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，但值得在临床治疗中观察 L-AmB（AmBisome）10 mg·kg^{-1}·d^{-1}的实际耐受情况和治疗效果，并加强疗效及不良反应的监测和评估

推荐意见 19.2：对于无严重肾功能损害、但无法获得 L-AmB（AmBisome）的各类毛霉病患者，可选择 AmB-D 或其他 AmB 脂质剂型作为一线抗真菌治疗药物，推荐的起始剂量为 AmB-D 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}、ABLC 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、ABCD 3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}

推荐意见 19.3：对于合并严重肾功能损害的毛霉病患者，建议首选泊沙康唑或艾沙康唑，AmB 脂质剂型或 AmB-D 可作为泊沙康唑或艾沙康唑一线治疗失败后的备选药物，推荐的起始剂量同上述两个推荐意见，并监测其不良反应

问题 20：对于 AmB 不同剂型一线抗真菌治疗失败（包括感染进展或因严重不良反应不能耐受）的毛霉病患者如何调整抗真菌治疗方案

推荐意见 20.1：对于 AmB 脂质剂型或 AmB-D 一线治疗后感染恶化的毛霉病患者，如果 AmB 脂质剂型或 AmB-D 的用药剂量已经达到推荐的起始剂量，建议更换或联合泊沙康唑或艾沙康唑；如果 AmB 脂质剂型或 AmB-D 的用药剂量未达到推荐的起始剂量，建议增加剂量至推荐的起始剂量，或更换或联合泊沙康唑或艾沙康唑

推荐意见 20.2：对于 AmB-D 一线治疗后因严重不良反应不能耐受的毛霉病患者，可换用 AmB 脂质剂型、泊沙康唑或艾沙康唑；对于 AmB 脂质剂型一线治疗后因严重不良反应不能耐受的毛霉病患者，可降低 AmB 脂质剂型的剂量至推荐的最低起始剂量，或换用泊沙康唑或艾沙康唑

问题 21：AmB 不同剂型用于毛霉病一线抗真菌治疗的疗程为多长

推荐意见 21：AmB 脂质剂型或 AmB-D 用于毛霉病一线治疗的疗程建议为 3~6 周，经 3~6 周治疗后病情稳定的患者可以转换为泊沙康唑肠溶片（不包括泊沙康唑口服混悬液）或艾沙康唑继续治疗，以降低 AmB 剂量累积导致不良反应增加的风险

问题 22：是否建议采用基于 AmB 不同剂型的联合抗真菌方案治疗毛霉病

推荐意见 22：不建议常规采用基于 AmB 脂质剂型或 AmB-D 的联合抗真菌方案治疗毛霉病。对于病情危重的毛霉病患者或一线足剂量单药抗真菌治疗疗效欠佳的重症毛霉病患者，可以考虑试用 AmB 脂质剂型或 AmB-D+泊沙康唑或艾沙康唑

问题 23：AmB 不同剂型治疗毛霉病时是否采用剂量递增方案

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

推荐意见 23：在使用 AmB 类药物治疗毛霉病时，应在开始治疗的第 1 天即使用指南推荐的起始剂量，不建议采用剂量递增方案。为了减轻输液相关不良反应，建议采用减慢输注速度、补液、给药前给予糖皮质激素和抗组胺药等措施进行充分处理

AmB 脂质剂型比 AmB-D 肾毒性更低、耐受性更好、治疗指数更高，可以采用更高剂量和更长疗程[2]。其中，L-AmB（AmBisome）比 AmB-D 和其他 AmB 脂质剂型具有更高的脑组织药物浓度[4]，在针对毛霉病的临床研究中显示了可靠的疗效和安全性[94-96]，在相关的国际指南或共识中，均被推荐作为毛霉病起始治疗的首选药物[63, 92-93, 97]。说明书推荐的 L-AmB（AmBisome）常规剂量为 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，在有关毛霉病的临床研究中，高剂量方案（>3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）可以获得更好的疗效[95, 98]，但超过 10 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的剂量并不能进一步提高其血药浓度[99]。因此，国际指南推荐治疗毛霉病的起始剂量为 5~10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，对于中枢神经系统毛霉病和实体器官移植后继发毛霉病，则建议采用 10 mg·kg^{-1}·d^{-1} 的最高起始剂量[63, 92-93, 97]。高剂量 L-AmB（AmBisome）的主要问题是增加肾损伤风险[95]。L-AmB（AmBisome）在中国人中的使用经验较少，高剂量的安全性和较低剂量（<5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）的有效性均需要高质量临床研究来阐明。ABLC 说明书推荐的常规剂量为 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，少量临床研究证实 5 mg·kg^{-1}·d^{-1} ABLC 能够有效治疗毛霉病，但不支持 ABLC 用于中枢神经系统毛霉病的一线治疗[98]。

AmB-D 临床研究数据丰富，价格便宜，曾经是治疗毛霉病的一线抗真菌药物[91, 97]。近年随着 AmB 脂质剂型和三唑类抗毛霉药物投入临床应用，欧美发达国家已经明确限定 AmB-D 仅适用于无法获得所有其他抗毛霉药物的患者[63, 92]，主要原因是剂量相关肾损伤等严重药物不良反应导致其难以达到治疗毛霉病所需要的足够剂量和疗程[2]。但是，在中低收入国家 AmB-D 在价格和药物可及性方面的优势使其在毛霉病的治疗中仍然占据重要地位，在近期欧洲医学真菌联盟（ECMM）和国际人类及动物真菌学学会关于中低收入国家新型冠状病毒感染（COVID-19）相关毛霉病的诊治建议中，AmB-D 仍然被推荐作为无法获得 AmB 脂质剂型时毛霉病起始治疗的首选药物[93]。随着泊沙康唑、艾沙康唑的上市，AmB-D 已经不需要独立完成毛霉病的全程治疗，对于起始治疗后病情稳定的患者，适时转换为三唑类抗毛霉药物，可以缩短 AmB-D 疗程，降低其累积剂量，从而降低肾损伤的风险。AmB-D 说明书推荐的全身用药最高剂量为 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，有国外指南或共识推荐 AmB-D 用于毛霉病治疗的剂量为 0.7~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}[97]，欧洲关于毛霉病诊治指南指出应避免应用任何剂量的 AmB-D 治疗，因提高 AmB-D 剂量可能有助于改善疗效，但也会显著增加肾损伤的风险，但在其他脂质剂型不可及情况下可选用 AmB-D[92]。

艾沙康唑或泊沙康唑用于毛霉病的初始治疗或挽救性治疗，安全性和患者耐受性优于 AmB 不同剂型[100-102]，但临床研究数据还较少、价格较为昂贵，在相关国际指南或共识中，这两种药物主要用于 AmB 不同剂型起始治疗后病情进展或不能耐受患者的挽救性治疗或起始治疗后病情稳定患者的转换治疗[92-93]。

既往 AmB-D 时采用剂量递增方案以减轻输液相关不良反应，但这种剂量递增给药方案在用于毛霉病治疗时会导致有效治疗延迟，增加预后不良的风险[103]。最新的相关国际指南或共识均建议，在使用 AmB 不同剂型治疗毛霉病时，应在开始治疗的首日即给予推荐的起始剂量，以使患者尽快获得有效治疗，为了减少输液相关的不良反应，建议减慢输液速度，给药前给予充分预处理[92-93]。

既往相关指南或共识不支持抗真菌药物联合治疗毛霉病[63, 92-93]，但有小样本的回顾性研究显示，AmB 脂质剂型联合泊沙康唑或艾沙康唑的临床疗效优于 AmB 不同剂型单药[104-105]。最近，一项针对 COVID-19 相关毛霉病的多中心回顾性临床研究结果显示，起始治疗采用抗真菌药物联合方案（主要为 AmB 不同剂型+泊沙康唑或艾沙康唑）与较低的 12 周病死率独立相关[106]。

五、马尔尼菲篮状菌病

马尔尼菲篮状菌病（talaromycosis marneffei）是一种流行于亚洲热带和亚热带地区的侵袭性真菌病，致病真菌为马尔尼菲篮状菌，常见的感染部位包括皮肤、黏膜、呼吸系统、消化系统、浅表淋巴结、腹腔淋巴结以及纵隔或肺门淋巴结，而神经系统、骨骼和眼睛受累较少见。相关指南和专家共识多推荐使用 AmB 对马尔尼菲篮状菌病进行诱导治疗，非重症感染者或 AmB 不耐受者，可用伏立康唑或伊曲康唑进行替代诱导治疗。

问题 24：HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病患者如何使用 AmB 不同剂型进行治疗

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

推荐意见 24.1：无中枢神经系统或骨骼受累的 HIV 阳性患者首选毒性较低的 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，在 L-AmB（AmBisome）不可及时可选用 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，并密切监测药物不良反应，静脉滴注 2 周后再续以伊曲康唑胶囊（200 mg，每日 2 次）维持治疗，持续 10 周后进入二级预防。有药物禁忌或不能耐受 AmB 不同剂型时，伏立康唑和伊曲康唑可作为备选诱导治疗药物。现有临床数据尚不足以对 ABCD 和 ABLC 诱导治疗马尔尼菲篮状菌病的剂量和疗程做出推荐

推荐意见 24.2：马尔尼菲篮状菌病累及中枢神经系统，建议诱导治疗使用较高剂量的 L-AmB（AmBisome）（5 mg·kg^{-1}·d^{-1}），并延长诱导期治疗时间至 4~6 周

推荐意见 24.3：累及骨骼并导致骨溶解的马尔尼菲篮状菌病预后差，复发率高，需要长期抗真菌治疗，建议在采用 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗 2 周后，将伊曲康唑胶囊（200 mg，每日 2 次）维持治疗的疗程延长至 10 周以上

问题 25：HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病如何使用 AmB 不同剂型进行治疗

推荐意见 25：HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的治疗目前循证依据不足，推荐参考 HIV 阳性患者的治疗方案。重症患者首选毒性较低的 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，在 L-AmB（AmBisome）不可及时可选用 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，伏立康唑和伊曲康唑可作为不能使用或不能耐受 AmB 不同剂型时的备选

问题 26：是否可以采用 AmB 不同剂型和其他抗真菌药物联合治疗马尔尼菲篮状菌病

推荐意见 26：单用 L-AmB 或 AmB-D 诱导治疗效果不佳时，可联合使用唑类药物进行诱导治疗

国内指南和专家共识推荐使用 AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或 L-AmB（AmBisome）（3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）静脉滴注 2 周对 HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病进行诱导治疗[107-108]；《热病：桑福德抗微生物治疗指南 2023》（第 53 版）推荐 AmB-D 或 L-AmB（AmBisome）作为 HIV 阳性马尔尼菲篮状菌病诱导治疗的首选药物，非重症感染者伊曲康唑可作为诱导治疗的备选药物[10]。现有的基于 HIV 相关马尔尼菲篮状菌病的研究结果表明，与伊曲康唑相比，AmB-D 诱导治疗的临床反应更好，复发率、24 周全因死亡率和免疫重建炎症综合征发生率更低，但输液相关不良反应、肾功能衰竭等药物相关不良反应的发生率更高[109]；伏立康唑诱导治疗的疗效与 AmB-D 总体相似[110-111]。伴有中枢神经系统感染的马尔尼菲篮状菌病治疗难度大，预后差，《艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识》推荐对于此类患者采用更高剂量的 L-AmB（AmBisome，5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，并且延长诱导期治疗时间至 4~6 周[108]。累及骨骼并导致骨溶解的马尔尼菲篮状菌病预后差，复发率高，需要延长抗真菌治疗时间[112]。UpToDate 临床顾问建议多器官受累的中至重度马尔尼菲篮状菌病首选 L-AmB（AmBisome，3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）进行诱导治疗，次选 AmB-D（0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}）[113]。

有关马尔尼菲篮状菌病联合抗真菌治疗的研究尚少，有真实世界大样本回顾性研究的结果显示，接受 AmB+三唑类药物治疗或 AmB 单药治疗的患者预后优于接受三唑类药物单药治疗的患者[114]。HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的抗真菌治疗方案目前循证依据不足，所以推荐参考 HIV 阳性患者的治疗方案。

六、组织胞浆菌病

组织胞浆菌病（histoplasmosis）是由双相型组织胞浆菌所引起的侵袭性真菌感染。目前已知组织胞浆菌病遍及全球，主要流行于美洲、非洲及亚洲等地区，欧洲少见，我国大陆地区集中在长江流域[115-116]。AmB 不同剂型是目前对组织胞浆菌病治疗作用最强的药物，临床主要用于中枢神经系统组织胞浆菌病、中重度播散性组织胞浆菌病、急性中重度肺组织胞浆菌病的治疗，也是三唑类药物治疗失败的慢性空洞型肺组织胞浆菌病的重要替代治疗药物[116-118]。

问题 27：AmB 不同剂型如何用于肺组织胞浆菌病的治疗

推荐意见 27.1：对于急性中重度肺组织胞浆菌病，建议首选 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，连续给药 1~2 周后改用伊曲康唑序贯治疗。对于肾损害风险较低的患者，如无法获得或不能使用 L-AmB（AmBisome），可以选择 AmB-D 0.7~1 mg·kg^{-1}·d^{-1} 或 ABLC 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、ABCD 3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1} 等其他 AmB 脂质剂型作为初始治疗药物

推荐意见 27.2：急性轻中度肺组织胞浆菌病、慢性肺组织胞浆菌病，伊曲康唑是起始治疗的首选

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

药物，原则上不建议使用AmB不同剂型进行起始治疗。对于伊曲康唑起始治疗效果不佳的慢性空洞型肺组织胞浆菌病，AmB脂质剂型或AmB-D可作为挽救性治疗的备选抗真菌药物

问题28：AmB不同剂型如何用于播散性组织胞浆菌病的治疗

推荐意见28.1：对于无中枢神经系统受累的中重症患者，初始治疗首选L-AmB（AmBisome）3 mg·kg^{-1}·d^{-1}，连续给药1~2周（HIV阳性患者建议连续给药2周），病情稳定后改为伊曲康唑序贯治疗。对于HIV阳性患者，单剂高剂量L-AmB（AmBisome，10 mg/kg体重），临床疗效可能不劣于标准L-AmB治疗。对于无法获得或不能使用L-AmB（AmBisome）的患者，可以选择其他AmB脂质剂型或AmB-D作为备选的初始治疗药物，推荐的起始剂量为AmB-D 0.7~1 mg·kg^{-1}·d^{-1}、ABLC 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、ABCD 3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}。对于原有肾功能异常或肾损害发生风险较高的患者，在使用AmB-D进行诱导治疗时，建议加强预防和监测AmB-D相关的肾毒性

推荐意见28.2：对于对轻中症患者，伊曲康唑是起始治疗的首选药物，原则上不建议使用AmB各种剂型进行起始治疗

问题29：AmB不同剂型如何用于中枢神经系统组织胞浆菌病的治疗

推荐意见29：初始治疗建议使用L-AmB（AmBisome）5.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，治疗4~6周，总剂量175 mg/kg体重；病情稳定后改用伊曲康唑序贯治疗，至少连续给药12个月，直至脑脊液恢复正常、脑脊液组织胞浆菌抗原转阴。治疗过程中需监测伊曲康唑的药物浓度

对于中重度急性肺组织胞浆菌病，IDSA、美国疾病控制中心/美国国家卫生研究院（CDC/NIH）和WHO/泛美卫生组织指南都推荐起始治疗首选L-AmB（AmBisome），连续给药1~2周后改用伊曲康唑进行序贯治疗，其他AmB脂质剂型可作为备选[117-119]。HIV阳性患者，AmB不同剂型诱导期需2周[117-118]。对于轻至中度的急性肺部组织胞浆菌病患者，指南认为通常无需治疗[117]。对于症状持续时间超过1个月的急性轻中症患者，指南均一致建议首选伊曲康唑进行治疗[116-118]。CDC/NIH推荐的三唑类替代药物包括泊沙康唑和伏立康唑[119]。

对于慢性肺组织胞浆菌病，AmB不同剂型或伊曲康唑的疗效已得到临床研究的证实，治疗后的复发率为9%~15%[117]。

对于中重症播散性组织胞浆菌病，AmB不同剂型诱导治疗的疗效优于三唑类药物，L-AmB诱导治疗比AmB-D临床成功率更高、病死率更低、肾毒性更低[120-121]。最新的巴西Ⅱ期多中心随机对照临床研究结果显示，单剂高剂量L-AmB（AmBisome，10 mg/kg体重）治疗HIV阳性患者播散性组织胞浆菌病，安全性良好，临床疗效不劣于标准L-AmB治疗，但需要进行Ⅲ期临床试验进行验证[122]。

对于中枢神经系统组织胞浆菌病，IDSA指南建议的诱导治疗方案为L-AmB（AmBisome）5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，持续4~6周，累积剂量175 mg/kg体重，随后改用伊曲康唑序贯治疗（200 mg，每日2次或每日3次），至少连续给药1年，直到脑脊液检查恢复正常为止[117]。没有推荐L-AmB（AmBisome）之外的其他备选诱导治疗方案[117]。

第三部分 特殊人群发生侵袭性真菌病（IFD）时两性霉素B的剂型选择及剂量调整

一、恶性血液病患者及造血干细胞移植受体合并IFD

恶性血液病及造血干细胞移植患者最常见的合并症是IFD，感染部位依次为肺、气管支气管炎、鼻窦、中枢神经系统及全身[123]。肺部真菌病的致病真菌以曲霉、毛霉等丝状真菌为主，尤其是异基因造血干细胞移植受者中曲霉最为多见；真菌血症以念珠菌属多见。一旦发生IFD病情进展迅速，应尽早行预防、经验治疗和诊断驱动治疗。

问题30：AmB不同剂型如何用于IFD的预防

推荐意见30：初级预防指具有IFD高危因素的患者出现感染症状前预先应用抗真菌药防止其发生。国内初级预防多采用泊沙康唑、氟康唑、米卡芬净、卡泊芬净或伏立康唑，未推荐使用AmB。欧洲指南推荐初次诱导化疗者雾化吸入L-AmB（AmBisome）10 mg，每周2次，联合氟康唑。IA预防指南推荐长期粒细胞缺乏及急性髓系白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）患者诱导化疗初级预防可雾化吸入L-AmB（AmBisome）12.5 mg，每周2次，联合氟康唑；或静脉滴注ABLC 3 mg/kg体重，每周3次或静脉滴注L-AmB（AmBisome）10 mg/kg体重，每周1次或50 mg，隔日1次或15 mg/kg体重，每2周1次。急性淋巴细胞白血病（ALL）患者诱导化疗期静脉滴注L-AmB

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

（AmBisome）5 mg/kg 体重，每周 2 次；异基因移植患者粒细胞植入前雾化吸入 L-AmB（AmBisome）12.5 mg，每周 2 次，联合氟康唑

再次预防指既往确诊或临床诊断 IFD 完全或部分缓解后，接受化疗或移植时给予抗真菌药物以防 IFD 再次发生，首选既往有效药物。国内指南对再次预防推荐抗真菌药物包括伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净或 AmB 等

恶性血液病化疗患者发生 IFD 的高危因素为曾有 IFD 病史、原发病未缓解、化疗诱导期、中心静脉置管、粒细胞缺乏持续超过 10 d、低蛋白血症等。造血干细胞移植患者发生 IFD 的高危因素为非血缘或亲属单倍体供者、粒细胞缺乏持续>14 d、接受 CD25 单抗治疗、合并糖尿病、未接受抗真菌预防[68]等；粒细胞植入前的 IFD 危险因素是放化疗后黏膜炎和 2 周以上的粒细胞缺乏，植入后的危险因素是发生移植物抗宿主病及其治疗应用含糖皮质激素在内的免疫抑制剂，可能不合并粒细胞缺乏。

国内指南有推荐对于特定高风险患者如恶性肿瘤放疗、粒细胞缺乏、造血干细胞移植等患者可使用 AmB-D 雾化吸入初级预防[68]。欧洲白血病感染会议（ECIL）成人血液病抗真菌初级预防指南对 AML 或 MDS 初次诱导化疗者推荐 L-AmB（AmBisome）雾化吸入联合氟康唑，不推荐 AmB-D 静脉或雾化使用。成人异基因移植患者，植入前期丝状真菌感染高危患者推荐 L-AmB（AmBisome）雾化吸入联合氟康唑预防，植入前期及植入后期静脉 L-AmB 预防仅为弱推荐[124]。欧洲临床微生物与感染性疾病协会（ESCMID）-ECMM-欧洲呼吸协会（ERS）2017 IA 预防指南推荐恶性血液病患者长期粒细胞缺乏及 AML 或 MDS 患者诱导化疗的初级预防可使用 L-AmB（AmBisome）雾化吸入联合氟康唑；静脉滴注 ABLC 或 L-AmB（AmBisome）；ALL 患者诱导化疗期静脉滴注 L-AmB（AmBisome）；异基因移植患者粒细胞植入前 L-AmB（AmBisome）雾化吸入联合氟康唑[59]。此类患者 L-AmB 或 ABLC 进行再次预防的研究均为小样本回顾性研究，结论不尽一致。

问题 31：AmB 不同剂型如何用于 IFD 的经验性治疗和诊断驱动治疗

推荐意见 31：经验性治疗以粒细胞缺乏伴发热且广谱抗细菌药物治疗 4~7 d 无效为启动时机，用于 IFD 高危患者。推荐可覆盖曲霉的抗真菌药。诊断驱动治疗是指对于 IFD 低危患者影像学异常或血清半乳甘露聚糖检测和 1，3-β-D 葡聚糖试验（GM/G 试验）阳性时进行抗真菌治疗。国内指南推荐卡泊芬净，可选择静脉滴注 L-AmB（AmBisome）3 mg·kg^{-1}·d^{-1}，药物不可及时可应用静脉滴注 AmB-D 0.5~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}。ESCMID-ECMM-ERS 2017 IA 指南推荐可使用静脉滴注 L-AmB（AmBisome）3 mg/kg 体重或 ABLC 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}或 ABCD 4 mg/kg 体重，该指南不推荐使用 AmB-D

中国血液病患者抗真菌治疗评估（CAESAR）研究显示，病原菌以念珠菌属为主；而在来自 1 401 例造血干细胞移植患者的 108 例确诊/临床诊断 IFD 病例中，51 例鉴定出真菌，其中曲霉占 70.6%，念珠菌占 27.5%，毛霉少见[123]。故移植患者经验性治疗 IFD 应覆盖曲霉。

以上经验性治疗推荐主要来自中国《血液病/恶性肿瘤侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则（第六次修订版）》[68]。ESCMID-ECMM-ERS 2017 IA 指南也有推荐，可静脉滴注 L-AmB（AmBisome）或 ABLC 或 ABCD，而不推荐使用 AmB-D[59]。

二、实体器官移植受者合并 IFD

实体器官移植（solid organ transplantation，SOT）受者移植术后合并 IFD 的病原菌以念珠菌属最为多见（53.0%~59.0%），其次为曲霉属（19.0%~24.8%）和隐球菌属（7.0%~8.0%）。念珠菌病好发于移植后 1 个月以内，常见于腹腔内器官移植；曲霉病常见于肺移植，一般在移植后 2~3 个月，中位发病时间为 6 个月；隐球菌病是典型的晚发型感染，一般起病于移植后 16~21 个月，常见于肾移植和心脏移植[125]。

问题 32：AmB 不同剂型如何用于 SOT 后 IFD 的预防

推荐意见 32.1：对于肺或者心肺移植受者均需进行靶向预防，推荐予以 L-AmB 雾化吸入，L-AmB（AmBisome）25 mg，每周 3 次，直至吻合口愈合；移植后 6 个月内，25 mg，每周 1 次；6 个月以后，25 mg，每 2 周 1 次，疗程至少 12 个月

推荐意见 32.2：对于肝、小肠移植后存在高危因素的 SOT 受者，推荐静脉使用 L-AmB 进行靶向预防。预防侵袭性念珠菌感染，推荐剂量是 L-AmB（AmBisome）1 mg·kg^{-1}·d^{-1}；预防 IA，推荐剂量 L-AmB（AmBisome），3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；疗程为移植后 2~4 周或直至高危因素去除

关于 AmB 不同剂型用于 SOT 后 IFD 靶向预防

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

的推荐意见，来自中华医学会器官移植学分会2019年发布的器官移植受者IFD临床诊疗技术规范[125]，以及2019年美国移植学会发布的实体器官移植受者真菌感染诊疗指南[126-127]。

肺移植受者雾化吸入AmB可达到气道局部较高的药物浓度，有效降低术后吻合口或气管支气管念珠菌感染，以及侵袭性支气管肺曲霉病的发生率，因此国内相关指南推荐所有肺或心肺移植受者雾化吸入AmB-D及AmB脂质剂型进行真菌感染的预防[47, 125]。L-AmB不良反应发生率、耐受性优于AmB-D。

肝移植后需靶向预防IFD的高危因素有：再次行移植手术、暴发性肝衰竭、终末期肝病模型（MELD）评分≥30分、肾衰竭需要替代治疗、输注血制品≥40 U（包括红细胞、血小板）、Roux-en-Y胆总管空肠吻合术、围手术期念珠菌多点定植或感染等[125]。具有上述高危因素的肝移植受者可静脉给予L-AmB靶向预防，疗程为移植后2~4周或者高危因素去除[125-127]。

小肠移植后需靶向预防IFD的高危因素有：急性排斥反应和初始移植物功能低下、血液透析、移植后再行剖腹手术、吻合口异常。存在高危因素的小肠移植受者可静脉使用L-AmB进行靶向预防，疗程直至吻合口愈合、排斥反应消失和高危因素解除[125-127]。

问题33：AmB不同剂型如何用于SOT后IFD的经验性治疗

推荐意见33.1：对于SOT后侵袭性曲霉感染的经验性治疗，AmB脂质剂型是可供选择的二线药物，推荐剂型有L-AmB和ABLC，L-AmB耐受性优于ABLC；合并肝功能不全的患者，L-AmB是首选治疗方案；L-AmB（AmBisome）的推荐剂量为3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}，ABLC的推荐剂量为5 mg·kg^{-1}·d^{-1}

推荐意见33.2：对于SOT后侵袭性毛霉病的经验性治疗及诊断驱动治疗，强烈推荐一线应用大剂量L-AmB（AmBisome）治疗；考虑到毒副作用，不推荐首选AmB-D。L-AmB（AmBisome）的推荐剂量为5~10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，AmB-D的推荐剂量为1~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}

推荐意见33.3：对于SOT后侵袭性隐球菌病的经验性治疗及诊断驱动治疗，可单独应用L-AmB或ABLC；L-AmB（AmBisome）的推荐剂量为3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}，ABLC的推荐剂量为5 mg·kg^{-1}·d^{-1}

IFD的治疗根据给药时机分为经验性治疗、诊断驱动治疗、目标治疗和挽救性治疗。SOT受者IFD病情进展迅速，应尽早行经验性治疗和诊断驱动治疗[125]。关于目标治疗和挽救性治疗具体内容见本专家共识第二部分。经验性治疗又称拟诊治疗，当诊断依据不足，又高度怀疑IFD时，即符合1项宿主因素和1项临床标准时，全面衡量SOT的整体状况后即可给药治疗[125]。对于IA，AmB的脂质剂型是治疗可供选择的二线药物[127]；血管内念珠菌感染应用L-AmB（AmBisome）或棘白菌素进行治疗[126]；推荐L-AmB（AmBisome）联合氟胞嘧啶用于隐球菌脑膜炎、播散性感染和中重度肺部感染的初始治疗[84]。2019年欧洲毛霉病诊疗指南强烈推荐一线应用大剂量L-AmB（AmBisome）治疗[92]。针对SOT受者合并IFD的治疗剂量推荐参照上述指南及《热病：桑福德抗微生物治疗指南2023》（第53版）[10, 47, 84, 92, 126-127]。

三、老年IFD患者

老年人是IFD的高危人群，老年群体通常免疫力较低，其病理生理变化、合并多种慢性疾病及联合使用多种药物等因素均可能影响AmB的体内药代动力学过程，进而影响其有效性及安全性。

问题34：老年IFD患者使用AmB时应如何选择剂型

推荐意见34：老年IFD患者在累积剂量大、合并脱水、肾功能异常和联合使用肾毒性药物等因素时，需谨慎使用AmB。AmB-D相比AmB脂质剂型具有更为严重的肾毒性等不良反应，建议治疗时应综合评估患者肝肾功能、药物耐受性及治疗成本等因素，老年IFD患者需要使用AmB类药物时应优先考虑使用脂质剂型

在老年患者中应谨慎使用AmB，AmB-D在老年IC患者中的临床有效应答少于非老年患者（42%比70%）；接受L-AmB治疗的老年患者（85例）与非老年患者（454例）相比，治疗后7 d的生存率较低（78%比91%）[128]。真实世界研究表明，相较于成年人及儿童，L-AmB在老年人群中应答较低，但差异无统计学意义（P>0.05）[129-130]。在老年人群由于肝肾功能减退，药物清除速度减慢，血药浓度升高，增加药物毒性反应，但目前尚缺少充分的药代动力学研究数据[1]。在接受L-AmB经验性治疗的研究中，老年患者和非老年患者的药物相关不良事件发生率相当[128]。在ABLC治疗结束前，同时接受肾毒

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

性药物治疗的老年患者中，需要透析的患者比例显著高于未接受肾毒性药物治疗的老年患者（6% 比 2%，P=0.007）[130]；与非老年群体比较，L-AmB 安全性在老年群体中未出现显著差异[130]；AmB-D 导致治疗中断的不良事件在老年患者中比非老年患者更常见（49% 比 20%）[128]。

问题 35：老年 IFD 患者使用 AmB 不同剂型时应如何合理确定剂量

推荐意见 35：建议基于老年 IFD 患者体重及肾功能调整 AmB-D 剂量，基于体重调整脂质剂型的剂量，同时定期监测患者肝肾功能、血清电解质（镁和钾）及全血细胞计数，结合剂型及患者个体差异进行调整

AmB-D 说明书[32]提及，通常基于患者体重及肾功能来调整 AmB-D 剂量，AmB-D 与血浆蛋白高度结合（>90%），透析性差，肾脏排泄缓慢，老年人血浆蛋白结合率下降，肾功能有生理性减退，宜按肾功能减退的程度减量应用。ABLC 说明书[39]提及，用于老年患者全身真菌感染时，基于体重计算 ABLC 剂量，对于有肾脏疾病或合并肾功能衰竭既往史的患者，在开始治疗前应监测肾功能，治疗期间至少每周 1 次，并定期监测血钾和镁水平。不良反应与其他人群相似，但在使用 ABLC 和 AmB-D 的老年患者中血肌酐升高和呼吸困难的报告增多。ABCD 说明书[37]提及，药代动力学与患者年龄无关，68 例>65 岁的患者使用该药，未报告非预期不良事件。L-AmB 说明书[35]提及，老年患者无需特殊调整给药剂量或频率，建议用药时监测血肌酐，定期监测肝功能、血清电解质（镁和钾）和全血细胞计数。

四、儿童 IFD 患者

儿童 IFD 的常见致病真菌与成人相似，主要为念珠菌和曲霉，而且非白念珠菌感染比例呈上升趋势。AmB 是治疗儿童 IFD 的主要药物，由于儿童生长发育特点，药物在儿童的体内过程、不良反应均与成人存在差异。儿童对 AmB 的耐受性优于成人，输液相关反应、肾毒性的发生率均较成人低，早产儿、新生儿和婴儿则更低[131]。

问题 36：儿童 IFD 患者使用 AmB 时应如何选择剂型

推荐意见 36：泌尿系统真菌感染推荐使用 AmB-D，不推荐使用 AmB 脂质剂型。中枢神经系统真菌感染推荐使用 AmB-D 或 L-AmB。除中枢神经系统和泌尿系统感染上述意见外，其他部位 IFD 推荐可使用 AmB 脂质剂型，建议优先选择 L-AmB。新生儿推荐使用 AmB-D。推荐 L-AmB 或 ABLC 作为儿童毛霉病初始治疗的一线选择，AmB-D 可作为新生儿患者的替代选择

对新生儿、婴儿而言，泌尿系统和中枢神经系统是念珠菌播散的常见部位。AmB 在成人血脑屏障穿透能力差，但在儿童尤其是新生儿中，由于血脑屏障尚未发育完全，脑脊液中药物浓度可达血药浓度的 40%~90%，有利于中枢神经系统感染的治疗[132]。AmB-D 和 L-AmB 对血脑屏障的穿透能力优于 ABLC 和 ABCD。脂质剂型在泌尿系统分布低，不适合应用于新生儿和婴儿患者泌尿系真菌感染[131-132]。IDSA 念珠菌实践指南均推荐 AmB-D 治疗儿童尤其是新生儿泌尿系统和中枢神经系统真菌感染[33]。AmB 脂质剂型治疗 IFD 的指南推荐中，L-AmB 的证据等级高于其他两种脂质剂型[33, 45, 133-134]。《儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识（2022 版）》未推荐新生儿使用 AmB 脂质剂型[135]。2016 年 IDSA 念珠菌实践指南推荐新生儿念珠菌病使用 AmB-D，AmB 脂质剂型作为替代选择；而中枢神经系统念珠菌感染同样推荐 AmB-D，脂质剂型中仅推荐了 L-AmB[33]。2019 年 ECMM 毛霉病全球指南推荐 L-AmB 或 ABLC 作为儿童毛霉病初始治疗的一线选择；AmB-D 可作为新生儿患者的替代选择[92]。

问题 37：儿童 IFD 患者使用 AmB 不同剂型时应如何合理确定剂量

推荐意见 37：儿童患者 AmB 的用法用量与成人相似。建议根据患者感染真菌类型及体重、疗效与耐受性调整剂量。新生儿 AmB-D 的推荐剂量为 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，脂质剂型剂量同非新生儿人群

AmB 说明书中儿童用药与成人相同，推荐基于体重计算剂量并限用最小有效量。2016 年 IDSA 念珠菌实践指南推荐新生儿 AmB-D 和 L-AmB（AmBisome）的剂量分别为 1 mg·kg^{-1}·d^{-1}、5 mg·kg^{-1}·d^{-1}[33]。多数指南仅推荐了儿童 L-AmB 剂量，无针对新生儿的推荐剂量[45, 134-135]。2019 年 ESCMID-ECMM 新生儿和儿童 IA 指南[133]、2019 年 ECMM 毛霉病全球指南推荐新生儿和儿童患者 AmB 的用药剂量相同[92]。在儿童患者中，脂质剂型与 AmB-D 的疗效相当，优势是明显降低 AmB-D 的毒性。除 ABCD 的输液相关反应发生率与成人相似外，L-AmB 和 ABLC 所致的输液相关反应、肝酶和肌酐升高等不良反应的发生率均较低[136]。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

AmB的肾毒性主要是造成肾小球入球小动脉收缩，进而使肾小球滤过率降低。儿童的肾血流量相比成人大，肾小球储备能力高于成人，因此肾脏损害的发生率较成人低。低钾血症的发生与凋亡的肾小管细胞数量相关，儿童的肾小管储备能力较成人小，因此低钾血症的发生率较成人高。建议用药期间密切监测患者肝肾功能及电解质，根据患者耐受性酌情调整剂量。AmB不同剂型说明书中儿童适用人群存在差异，使用时建议参考所用药品说明书，如为超说明书用药，应注意知情同意。

五、妊娠期IFD患者

妊娠期妇女由于孕期激素水平的变化及胎儿发育对母体生理过程的影响，存在感染的风险，包括IFD。美国FDA既往关于药物妊娠期风险的分级（A~X，根据药物对胎儿毒性的预估）中，AmB归为B级，氟康唑、伊曲康唑、卡泊芬净等归为C级，伏立康唑归为D级。尽管该风险分级已经被“妊娠和哺乳期标识规则”（pregnancy and lactation labeling rule，PLLR）所取代，但由于AmB最新的说明书尚未依据PLLR规则对其在妊娠期的使用和风险评定做出更新，因此仍具有一定的参考意义。

目前缺乏AmB不同剂型在妊娠期妇女体内PK参数变化报道，因此制定抗真菌药物给药方案时，需要结合真实世界研究综合考虑妊娠的时期、胎儿的药物暴露水平（药物能否透过胎盘屏障等）、母体的生理变化、药物可能存在的PK/PD变化等因素。

问题38：妊娠期IFD患者使用AmB时应如何选择剂型

推荐意见38：L-AmB相比AmB-D，在妊娠期使用证据更充分且具有更小的肾毒性等不良反应，建议妊娠IFD患者优先选用L-AmB；ABLC和ABCD暂不推荐

AmB可通过胎盘屏障，通过脐带血至胎儿血液循环中，对孕妇的毒性（尤其是肾毒性）与未怀孕患者相近。AmB-D和L-AmB的说明书均提及用于治疗患全身性真菌感染的孕妇，对胎儿无明显影响，但尚缺乏大样本研究。一项回顾性分析在患有内脏利什曼病的39例孕妇中对比了L-AmB和葡萄糖酸锑钠的作用，结果显示接受葡萄糖酸锑钠治疗组57%（13/23）孕妇在妊娠3个月内或3~6个月流产，L-AmB治疗组未发生流产（0/16），且两组均未发生胎儿畸形[137]。另外2项病例报道分别有5例[妊娠（11±2）周]和4例[妊娠（28±7）周]患有内脏利什曼病的孕妇使用L-AmB治疗，结果显示胎儿均未发生畸形[138-139]。而ABLC和ABCD的说明书提及妊娠IFD患者仅在其他治疗均无效且确实能带来临床获益时方可考虑在妊娠期使用。

问题39：妊娠期IFD患者使用AmB不同剂型时应如何合理确定剂量

推荐意见39：建议根据感染真菌类型及妊娠的不同阶段（妊娠早期即妊娠12周以内，妊娠中晚期即妊娠12周以后）进行AmB剂型的选择及剂量的调整（表6）

由于妊娠12周以内，药物对胎儿的致畸风险较大，建议不用药或选用致畸风险较小的药物，必要时在妊娠中晚期做适当的用药调整。本共识基于IDSA系列真菌诊治指南[33, 45, 80, 117, 140-142]对于妊娠妇女使用AmB的推荐给出建议。此外，在妊娠期使用理想体重确定L-AmB的给药剂量是在保持药物疗效的同时降低不良反应风险的有效选择[143]，但仍需进一步研究。

六、肾功能不全患者和/或接受肾脏替代治疗患者合并IFD

AmB具有明显的肾毒性，80%的患者使用AmB-D可能对肾脏产生影响，包括低钾血症、肾小管酸中毒及血肌酐升高等[144]。AmB脂质剂型与AmB-D相比，肾毒性发生率可降低约50%[145]。AmB因其较大的相对分子质量、较高的蛋白结合率与表观分布容积，在健康人群中的肾脏排泄率低于10%，肾脏替代治疗（renal replacement therapy，RRT）难以将其从体内清除。

问题40：肾功能不全合并IFD患者使用AmB时应如何选择剂型

推荐意见40：AmB-D相比脂质剂型具有更为严重的肾毒性等不良反应，如IFD合并肾功能不全患者或联用其他肾毒性药物的患者需使用AmB时，建议优先考虑使用AmB脂质剂型，不推荐使用AmB-D，仅在资源有限情况下考虑使用

国内《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南（2007）》推荐脂质剂型L-AmB、ABLC、ABCD可用肾功能严重损害、不能使用传统AmB-D的患者[146]；2010年IDSA隐球菌治疗指南推荐肾功能不全或易发生肾功能不全的HIV感染患者，可使用AmB脂质剂型，包括L-AmB和ABLC替代AmB-D[80]。约25%隐球菌病的器官移植患者在诊断时已存在肾功能不全（血肌酐>2.0 mg/dl），考虑同时使用AmB-D和钙调磷酸酶抑制剂的肾毒性风险，器官移植患者应谨慎使用AmB-D，不推荐

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 6　美国感染性疾病学会（IDSA）系列真菌病诊治指南对于妊娠妇女使用两性霉素 B（AmB）的推荐

真菌病名称及参考文献	妊娠期 AmB 不同剂型使用推荐
侵袭性念珠菌病[33]	优选 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；可选 AmB-D，常规剂量 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，针对特殊念珠菌感染如光滑念珠菌、克柔念珠菌，需调整为 1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}
播散性隐球菌病[80]	妊娠早期（妊娠 12 周以内）：AmB-D 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，或 L-AmB（AmBisome）3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}。妊娠中晚期（妊娠 12 周以后）：AmB-D 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，或 L-AmB（AmBisome）3~4 mg·kg^{-1}·d^{-1}±氟胞嘧啶 25 mg/kg 体重，每日 4 次
芽生菌病[140]	仅推荐 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}
组织胞浆菌病[117]	优选 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；对于具有低肾毒性风险的患者，AmB-D 常规剂量 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}可作为替代治疗
球孢子菌病[141]	妊娠早期（妊娠 12 周以内）：（1）非脑膜炎：AmB-D 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}，或 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}；（2）脑膜炎：鞘内注射 AmB-D（首次 0.05~0.1 mg，以后渐增至每次 0.5 mg，最大量一次不超过 1 mg，每周给药 2~3 次，总量 15 mg 左右）。妊娠中晚期（妊娠 12 周以后）：（1）非脑膜炎：优选氟康唑/伊曲康唑 400 mg/d；次选静脉注射 AmB；（2）脑膜炎：氟康唑/伊曲康唑 400 mg/d，不推荐选用 AmB
曲霉病[45]	无特定推荐，AmB-D（剂量范围为 0.1~1.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}）及脂质剂型［ABLC、ABCD 和 L-AmB（AmBisome）的批准剂量分别为 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}、3~6 mg·kg^{-1}·d^{-1}和 3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}］是曲霉感染初始治疗以及伏立康唑无法给药时补救治疗的适宜选择
孢子丝菌病、皮肤损害侵袭性疾病[142]	AmB-D 0.7~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}或 L-AmB（AmBisome）3~5 mg·kg^{-1}·d^{-1}

注：L-AmB 为两性霉素 B 脂质体；AmB-D 为两性霉素 B 脱氧胆酸盐；ABLC 为两性霉素 B 脂质复合物；ABCD 为两性霉素 B 胶状分散体

AmB-D 作为该类患者一线治疗[80]。2019 年欧洲毛霉病诊疗指南推荐 L-AmB 为一线方案，AmB-D 虽然有效，但毒性明显，仅在资源有限情况下考虑使用[92]。AmB-D 临床合理应用专家共识提及肾功能不全患者首选 AmB 脂质剂型，如使用 AmB-D，推荐小剂量起始[34]。

问题 41：肾功能不全合并 IFD 患者使用 AmB 不同剂型时应如何调整剂量

推荐意见 41：肾功能不全患者使用 AmB 脂质剂型时一般不需调整剂量，因为肾功能不全时对药物的清除影响较小。如出现严重肾毒性，必要时可减量，AmB-D 推荐小剂量起始，每日或隔日增加 5 mg，20~30 mg/d 的低剂量维持（不超过 0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}）。如患者肾毒性风险高或已出现严重肾毒性，可考虑减少剂量或更换其他治疗方案

AmB-D 经肾脏排泄缓慢，肾功能重度不全时半衰期仅轻度延长[32]。AmB-D 临床合理应用专家共识推荐，肾功能不全患者如使用 AmB-D，由小剂量起始，低剂量维持[34]。L-AmB 和 ABLC 用于肾功能不全患者的推荐剂量与肾功能正常人群基于体重的推荐剂量相当[35, 39]。使用 AmB 应监测肾功能，如血肌酐较基线增加 1 倍，应停用 AmB-D，如血肌酐改善，可重新使用，剂量为 0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}[83]。2019 年欧洲毛霉病诊疗指南推荐 L-AmB 剂量为 5~10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，如出现严重肾毒性，必要时可减量，但剂量低于 5 mg·kg^{-1}·d^{-1}的证据不足[92]。

问题 42：接受 RRT 患者使用 AmB 时应如何选择剂型及调整剂量

推荐意见 42：接受 RRT 的患者，AmB 剂型选择和剂量调整可参照非 RRT 患者；如果患者仍有残存肾功能，AmB 的使用可参考 IFD 合并肾功能不全的情况选择剂型和调整剂量

AmB 脂质剂型与 AmB-D 相比，无论是因为网状内皮系统吞噬（ABLC、ABCD）还是形成稳定的脂质体（L-AmB），脂质剂型的游离药物浓度均相对较低，排泄较慢。L-AmB 在给药 1 周后只有少量的 AmB 经尿液（4.5%）和粪便（4.0%）排出[3]。无论是 AmB-D，还是 AmB 脂质剂型，因其较大的相对分子质量，较高的蛋白结合率与表观分布容积，说明书均指出，其不能通过透析清除。国外相关研究和综述也提出，AmB 不同剂型不能通过 RRT 清除，无论采用何种 RRT 方式，均不需对 AmB 给药剂量进行调整[147-148]。

七、肝功能不全合并 IFD 患者

AmB 不同剂型在肝中均有一定分布，其中 AmB-D 在肾组织中浓度最高，其次依次为肝、脾、肾上腺等。脂质剂型 L-AmB、ABLC 和 ABCD 则在肝、脾中有最高浓度。肝脏代谢不是 AmB 在体内的主要消除途径，AmB 肝毒性的机制可能在于对生物膜的亲和力和肝组织中的高药物浓度，肝功能不全患者应用 AmB 时主要应注意监测其肝毒性。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

问题43：肝功能不全合并IFD患者使用AmB时应如何选择剂型

推荐意见43：AmB有肝功能损害的不良反应，AmB-D避免使用于肝病患者，明确禁用于严重肝病的患者。建议肝功能不全患者选择L-AmB、ABLC或ABCD进行治疗，其中L-AmB证据最为充分。尽管如此，终末期肝病患者仍须谨慎使用AmB，并严密监测不良反应

AmB-D说明书[32]在注意事项部分提及肝病患者避免应用，在禁忌证部分提及严重肝病的患者禁用。中华医学会感染病学分会发表的《终末期肝病合并感染诊治专家共识（2021年版）》中，由于肝毒性原因不推荐AmB及其脂质剂型用于Child-Pugh A、B或C类患者，包括进行剂量调整[149]。2022年中国研究型医院学会与中华医学会发表的《重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识》中，推荐对唑类以及棘白菌素均耐药的念珠菌感染，可选用L-AmB；对于侵袭性曲霉感染，AmB也是选择方案之一，可采用L-AmB；对于毛霉病、组织胞浆菌病以及球孢子菌病，L-AmB是治疗首选药物，在重症肝病患者中应用时应严密监测不良反应；对于隐球菌性脑膜炎，诱导期选择低剂量AmB-D（0.5~0.7 mg·kg^{-1}·d^{-1}），具有较好的疗效和安全性，如果没有禁忌证，必须联合氟胞嘧啶（25 mg/kg体重，每日4次），或联合氟康唑治疗，重症患者多首选L-AmB替代[64]。2017年ESCMID-ECMM-ERS曲霉病的诊断和管理联合临床指南推荐，非血液系统恶性肿瘤的成年患者首选伏立康唑，对于肝功能衰竭的患者，首选L-AmB[59]。严重肝功能不全患者，L-AmB肝毒性低于伏立康唑[150]。

问题44：肝功能不全合并IFD患者使用AmB不同剂型时应如何合理确定剂量

推荐意见44：目前尚无研究指出AmB需要依据肝功能情况进行剂量调整，但由于AmB不同剂型均可能导致肝功能检查异常，建议用药期间加强对肝功能如天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）、碱性磷酸酶（ALP）、胆红素等的监测和动态观察

L-AmB说明书[35]指出尚无为肝功能损害患者提供给药建议的数据。用药中应对血清电解质（尤其是钾和镁）以及肾、肝、造血功能进行定期实验室评估。ABLC说明书[39]指出已成功应用于感染、移植物抗宿主病、肝病或使用肝毒性药物致肝损害的IFD患者。建议定期监测肝功能、血清电解质（特别是镁和钾）和全血细胞计数。ABCD说明书[37]指出用药中应对肝功能、肾功能、血清电解质、全血细胞计数及凝血酶原时间等进行监测。一项系统评价与Meta分析显示，使用AmB各种剂型的患者中12%~20%因各种不良反应而终止治疗，但不到1%的患者是因为肝损伤终止应用AmB[151]。

审校专家（按姓氏笔画排序）：王睿（解放军总医院药剂科药物临床研究室）；王天有（首都医科大学附属北京儿童医院）；王明贵（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）；刘正印（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院感染科）；孙于谦（北京大学人民医院 北京大学血液病研究所）；余进（北京大学第一医院皮肤科）；陈佰义（中国医科大学附属第一医院感染科）；陈孟莉（解放军总医院药剂科）；李若瑜（北京大学第一医院 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心）；施毅（南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科）；俞云松（浙江省人民医院）；徐和平（厦门大学附属第一医院检验科）；徐英春（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科）；黄晓军（北京大学人民医院 北京大学血液病研究所）

执笔人（按姓氏笔画排序）：朱曼（解放军总医院药剂科）；佘丹阳（解放军总医院呼吸与危重症医学部）；蔡芸（解放军总医院药剂科药物临床研究室）

共识编写组成员（按姓氏笔画排序）：于旭红（解放军第三〇五医院药局）；王天琳（解放军总医院药剂科临床药学室）；王东（解放军空军特色医学中心呼吸与危重症医学科）；王瑶（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院检验科）；方向群（解放军总医院第二医学中心呼吸与危重症医学科）；孔旭东（中日友好医院药学部）；冯四洲（中国医学科学院血液病医院 中国医学科学院血液学研究所）；吕晓菊（四川大学华西医院感染性疾病中心）；朱利平（复旦大学附属华山医院感染科）；刘代红（解放军总医院血液病医学部）；杨勇（四川省医学科学院·四川省人民医院药学部）；杨梅（首都医科大学附属北京儿童医院药学部）；张波（解放军空军特色医学中心呼吸与危重症医学科）；张弼（首都医科大学附属北京同仁医院药剂科）；张菁（复旦大学附属华山医院抗生素研究所）；卓超（广州医科大学附属第一医院呼吸科）；赵荣生（北京大学第三医院药剂科）；梁蓓蓓（解放军总医院药剂科药物临床研究室）；赖国祥（福建省第二人民医院呼吸与重症医学中心）

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, et al. Sixty years of amphotericin B: an overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(1): 115-147. DOI: 10.1007/s40121-020-00382-7.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[2] Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity[J]. Drugs, 2013, 73(9): 919-934. DOI: 10.1007/s40265-013-0069-4.

[3] Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, et al. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(3): 828-833. DOI: 10.1128/AAC.46.3.828–833.2002.

[4] Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental Candida albicans infection of the central nervous system[J]. J Infect Dis, 2000, 182(1): 274-282. DOI: 10.1086/315643.

[5] Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(3): 603-618. DOI: 10.1086/514704.

[6] Soo Hoo L. Fungal fatal attraction: a mechanistic review on targeting liposomal amphotericin B (AmBisome(®)) to the fungal membrane[J]. J Liposome Res, 2017, 27(3): 180-185. DOI: 10.1080/08982104.2017.1360345.

[7] Working PK. Amphotericin B colloidal dispersion. Pre-clinical review[J]. Chemotherapy, 1999, 45 Suppl 1: 15-26. DOI: 10.1159/000048466.

[8] Adler-Moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: what are the differences?[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14 Suppl 4: 25-36. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01979.x.

[9] Tian S, Bing J, Chu Y, et al. Genomic epidemiology of Candida auris in a general hospital in Shenyang, China: a three-year surveillance study[J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1): 1088-1096. DOI: 10.1080/22221751. 2021.1934557.

[10] Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023[M]. 53rd ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc., 2023.

[11] CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing. 4th ed. CLSI supplement M57S[M]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.

[12] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E. Def 7.3, E. Def 9.4 and E. Def 11.0 procedures. Version 3 [EB/OL]. (2022-01-18) [2023-05-30]. https://www. eucast. org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_EUCAST_BP_ECOFF_v3.0_18_01_22.pdf.

[13] 全国真菌病监测网国家中心. 中国医疗机构真菌病监测能力与管理现状报告(2020)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2022.

[14] Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, et al. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(6): 1153-1160. DOI: 10.1093/jac/dkl141.

[15] Stott KE, Moyo M, Ahmadu A, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in adults with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 78(1): 276-283. DOI: 10.1093/jac/dkac389.

[16] Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(3): 935-942. DOI: 10.1128/AAC.50.3.935–942.2006.

[17] Sanders SW, Buchi KN, Goddard MS, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerance of a cholesteryl sulfate complex of amphotericin B administered to healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(6): 1029-1034. DOI: 10.1128/AAC.35.6.1029.

[18] Huang ZW, Yu JC, Wang JJ, et al. Pharmacokinetics and safety of single-dose amphotericin B colloidal dispersion in healthy Chinese subjects and population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to inform clinical efficacy in invasive infections caused by Candida albicans[J]. Clin Ther, 2021, 43(11): 1921-1933. e7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.09.012.

[19] Amantea MA, Bowden RA, Forrest A, et al. Population pharmacokinetics and renal function-sparing effects of amphotericin B colloidal dispersion in patients receiving bone marrow transplants[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(9): 2042-2047. DOI: 10.1128/AAC.39.9.2042.

[20] Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (amphotericin B lipid complex injection): combined experience from phase Ⅰ and phase Ⅱ studies[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(10): 2201-2208. DOI: 10.1128/AAC.41.10.2201.

[21] Adedoyin A, Swenson CE, Bolcsak LE, et al. A pharmacokinetic study of amphotericin B lipid complex injection (Abelcet) in patients with definite or probable systemic fungal infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(10): 2900-2902. DOI: 10.1128/AAC.44.10.2900–2902.2000.

[22] Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(9): 1944-1948. DOI: 10.1128/AAC.41.9.1944.

[23] 黄志伟, 张菁. 两性霉素 B 临床药理研究概述[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(3): 188-193, 210.

[24] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2018.06.004.

[25] Lepak AJ, Andes DR. Antifungal PK/PD considerations in fungal pulmonary infections[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(6): 783-794. DOI: 10.1055/s-0031-1295726.

[26] Qi H, Li X, Chen Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling of generic amphotericin B colloidal dispersion in a rat model of invasive candidiasis [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 23: 113-119. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.08.019.

[27] Baracaldo-Santamaría D, Cala-Garcia JD, Medina-Rincón GJ, et al. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents in critically ill patients: is there a need for dose optimisation? [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 645. DOI: 10.3390/antibiotics11050645.

[28] Lestner JM, Groll AH, Aljayyoussi G, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in immunocompromised children[J]. Antimicrob Agents

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

Chemother, 2016, 60(12): 7340-7346. DOI: 10.1128/AAC.01427-16.

[29] Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, et al. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 89-95. DOI: 10.1002/phar.2348.

[30] Deshpande NM, Gangrade MG, Kekare MB, et al. Determination of free and liposomal amphotericin B in human plasma by liquid chromatography-mass spectroscopy with solid phase extraction and protein precipitation techniques[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(3-4): 315-326. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.11.036.

[31] Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(11): 1481-1487. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.037.

[32] 注射用两性霉素 B 说明书 [EB/OL]. (2019-01-24) [2023-05-30]. https://db. yaozh. com/instruct/7514769390000010.html.

[33] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.

[34] 两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 两性霉素 B 脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(16): 1173-1183. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221206-02578.

[35] 安必素(Ambisome, 注射用两性霉素 B 脂质体)原版中文说明书 [EB/OL]. (2022-09-09) [2023-05-30]. https://www.pidrug.com/a/yiyaozixun/324.html.

[36] Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(8): e246-e257. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.

[37] 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物说明书 [EB/OL]. (2021-05-19) [2023-05-30]. https://zy. yaozh. com/instruct/sms20230106/xy202212141044.pdf.

[38] 赵东陆, 马军. 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物用药指导原则 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(5): 303-308. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.001.

[39] Abelcet lipid complex 5 mg/ml concentrate for dispersion for infusion[EB/OL]. (2020-04-27) [2023-05-30]. https://www. medthority. com/drugs/j-antiinfectives-for-systemic-use/j02/j02a/j02aa/j02aa01/abelcet-5 mgml¯concentrate-for-suspension-for-infusion/.

[40] Drew RH, Perfect JR. Conventional antifungals for invasive infections delivered by unconventional methods; aerosols, irrigants, directed injections and impregnated cement[J]. J Fungi (Basel), 2022, 8(2): 212. DOI: 10.3390/jof8020212.

[41] 中华医学会器官移植学分会肺移植学组. 经支气管镜喷注药物治疗肺移植与造血干细胞移植受者肺部霉菌病专家共识[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(11): 647-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20220627-00157.

[42] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(6): 597-605. DOI: 10.3760/cma. j. cn112138-20220729-00557.

[43] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. Eur Respir J, 2016, 47(1): 45-68. DOI: 10.1183/13993003.00583–2015.

[44] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016 年版)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(5): 300-305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.05.009.

[45] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practiceguidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.

[46] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 322-339. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147- 20200531-00656.

[47] 中华医学会器官移植学分会肺移植学组. 中国肺移植受者侵袭性真菌病临床诊疗规范[J]. 中华器官移植杂志, 2021, 42(12): 705-711. DOI: 10.3760/cma. j. issn421203-20210914-00230.

[48] Alvarez-Uria G, Midde M, Battula J, et al. Safety and tolerability of intrathecal liposomal amphotericin B (AmBisome) for cryptococcal meningitis: a retrospective study in HIV-infected patients[J]. Ther Adv Infect Dis, 2018, 5(5): 77-81. DOI: 10.1177/2049936118782846.

[49] 任晓暾, 方方. 儿童中枢神经系统感染治疗疗程与腰椎穿刺检查系列建议之五——真菌性脑膜炎治疗疗程与腰椎穿刺检查建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 12-15. DOI: 10.19538/j.ek2020010605.

[50] 国家药典委员会. 中国药典: 一部[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 566.

[51] Loo AS, Muhsin SA, Walsh TJ. Toxicokinetic and mechanistic basis for the safety and tolerability of liposomal amphotericin B[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(6): 881-895. DOI: 10.1517/14740338.2013.827168.

[52] Girois SB, Chapuis F, Decullier E, et al. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(2): 138-149. DOI: 10.1007/s10096-005-0080-0.

[53] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med, 1999, 340(10): 764-771. DOI: 10.1056/NEJM199903113401004.

[54] Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia [J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(5): 1155-1163. DOI: 10.1086/317451.

[55] Timmers GJ, Zweegman S, Simoons-Smit AM, et al. Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil) vs fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: data of a prematurely stopped clinical trial[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(8): 879-884. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702243.

[56] White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized,

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(2): 296-302. DOI: 10.1086/514672.

[57] Paterson DL, David K, Mrsic M, et al. Pre-medication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTEC: data from the Patient Registry of Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex for Injection Clinical Tolerability (PRoACT) registry[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(6): 1392-1400. DOI: 10.1093/jac/dkn394.

[58] Falci DR, da Rosa FB, Pasqualotto AC. Hematological toxicities associated with amphotericin B formulations[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(10): 2889-2894. DOI: 10.3109/10428194.2015.1010080.

[59] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 Suppl 1: e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.

[60] Soares JR, Nunes MC, Leite AF, et al. Reversible dilated cardiomyopathy associated with amphotericin B therapy [J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(3): 333-335. DOI: 10.1111/jcpt.12237.

[61] Sanches BF, Nunes P, Almeida H, et al. Atrioventricular block related to liposomal amphotericin B[J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014: bcr2013202688. DOI: 10.1136/bcr-2013-202688.

[62] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408-415. DOI: 10.1056/NEJMoa020191.

[63] Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Haematologica, 2017, 102(3): 433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.

[64] 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 159-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053.

[65] Maertens JA, Raad Ⅱ, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2016, 387(10020): 760-769. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.

[66] Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2021, 397(10273): 499-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.

[67] Lass-Flörl C. Standard dosing regimen of liposomal amphotericin B is as effective as a high-loading dose for patients with invasive aspergillosis: AmBiLoadtrial[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2007, 5(6): 929-932. DOI: 10.1586/14787210.5.6.929.

[68] 中国医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624.

[69] Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients[J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(4): 359-366. DOI: 10.1086/341401.

[70] Dadwal SS, Hohl TM, Fisher CE, et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and prevention of aspergillosis in hematopoietic cell transplantation recipients[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(3): 201-211. DOI: 10.1016/j.jtct.2020.10.003.

[71] Newton PJ, Harris C, Morris J, et al. Impact of liposomal amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis[J]. J Infect, 2016, 73(5): 485-495. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.06.001.

[72] Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A, et al. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive Candida infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis[J]. Mycology, 2018, 9(2): 116-128. DOI: 10.1080/21501203.2017.1421592.

[73] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis [J]. N Engl J Med, 2022, 347(25): 2020-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa021585.

[74] 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.

[75] Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase Ⅲ randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2007, 369(9572): 1519-1527. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9.

[76] 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.

[77] Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal susceptibility of Candida biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(6): 1773-1780. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1773−1780.2002.

[78] Petraitis V, Petraitiene R, Valdez JM, et al. Amphotericin B penetrates into the central nervous system through focal disruption of the blood brain barrier in experimental hematogenous Candida meningoencephalitis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(12): e01626-01619. DOI: 10.1128/AAC.01626-19.

[79] Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM[J/OL]. Lancet Infect Dis, 2024, S1473-3099(23)00731-00734[2024-02-17]. https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00731-4/abstract. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4. [published online ahead of print].

[80] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society Of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322. DOI: 10.1086/649858.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[81] Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2018(2018-03)[2023-05-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531449/.

[82] Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1109-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa2111904.

[83] Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV[M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2022[2023-05-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581832/.

[84] Baddley JW, Forrest GN. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13543. DOI: 10.1111/ctr.13543.

[85] Izumikawa K, Kakeya H, Sakai F, et al. Executive summary of JSMM clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of cryptococcosis 2019[J]. Med Mycol J, 2020, 61(4): 61-89. DOI: 10.3314/mmj.20.001.

[86] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317-323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.003.

[87] Qu J, Jiang J, Lv X. The utility of cerebrospinal fluid white cell count during the prognostic assessment for cryptococcal meningitis patients: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 571. DOI: 10.1186/s12879-020-05287-x.

[88] Xu L, Liu J, Zhang Q, et al. Triple therapy versus amphotericin B plus flucytosine for the treatment of non-HIV-and non-transplant-associated cryptococcal meningitis: retrospective cohort study[J]. Neurol Res, 2018, 40(5): 398-404. DOI: 10.1080/01616412.2018.1447319.

[89] Howard-Jones AR, Sparks R, Pham D, et al. Pulmonary cryptococcosis[J]. J Fungi(Basel), 2022, 8(11): 1156. DOI: 10.3390/jof8111156.

[90] Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update [J]. J Fungi (Basel), 2020, 6(4): 265. DOI: 10.3390/jof6040265.

[91] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 634-653. DOI: 10.1086/432579.

[92] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

[93] Rudramurthy SM, Hoenigl M, Meis JF, et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low-and middle-income countries[J]. Mycoses, 2021, 64(9): 1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335.

[94] Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007[J]. Clin Microbiol Infection, 2011, 17(12): 1859-1867. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x.

[95] Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(11): 3116-3123. DOI: 10.1093/jac/dkv236.

[96] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing(AmBiLoad trial) [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(10): 1289-1297. DOI: 10.1086/514341.

[97] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128. DOI: 10.1164/rccm.2008-740ST.

[98] Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 3: 5-26.

[99] Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(12): 3487-3496. DOI: 10.1128/AAC.45.12.3487–3496.2001.

[100] Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when?[J]. Med Mycol, 2019, 57(Suppl 2): S168-S178. DOI: 10.1093/mmy/myy052.

[101] van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(7): e61-e65. DOI: 10.1086/500212.

[102] Salmanton-García J, Seidel D, Koehler P, et al. Matched-paired analysis of patients treated for invasive mucormycosis: standard treatment versus posaconazole new formulations (MoveOn) [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(11): 3315-3327. DOI: 10.1093/jac/dkz344.

[103] Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(4): 503-509. DOI: 10.1086/590004.

[104] Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 364-371. DOI: 10.1086/589857.

[105] Miller MA, Molina KC, Gutman JA, et al. Mucormycosis inhematopoietic cell transplant recipients and in patients with hematological malignancies in the era of new antifungal agents[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(2): ofaa646. DOI: 10.1093/ofid/ofaa646.

[106] Muthu V, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

case-control study of COVID-19-associated mucormycosis outbreak, India[J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(1): 8-19. DOI: 10.3201/eid2901.220926.

[107] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1106-1128. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211006-00676.

[108] "十三五"国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 61-75. DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.07.005.

[109] Le T, Kinh NV, Cuc N, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(24): 2329-2340. DOI: 10.1056/NEJMoa1613306.

[110] Zhou Y, Qin Y, Lu Y, et al. Efficacy and safety of voriconazole versus amphotericin B deoxycholate induction treatment for HIV-associated talaromycosis: a prospective multicenter cohort study in China[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(4): 1575-1590. DOI: 10.1007/s40121-022-00658-0.

[111] Huang W, Li T, Zhou C, et al. Voriconazole versus amphotericin B as induction therapy for talaromycosis in HIV/AIDS patients: a retrospective study[J]. Mycopathologia, 2021, 186(2): 269-276. DOI: 10.1007/s11046-021-00533-5.

[112] Qiu Y, Zhang J, Liu G, et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated Penicillium marneffei infection with osteolytic lesions[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 47. DOI: 10.1186/s12879-015-0782-6.

[113] Supparatpinyo K. Diagnosis and treatment of Talaromyces (Penicillium) marneffei infection[EB/OL]. (2022-10-25) [2023-05-30]. https://www. uptodate. cn/contents/diagnosis-and-treatment-of-talaromyces-penicillium-marneffei-infection.

[114] Ying RS, Le T, Cai WP, et al. Clinical epidemiology and outcome of HIV-associated talaromycosis in Guangdong, China, during 2011-2017[J]. HIV Med, 2020, 21(11): 729-738. DOI: 10.1111/hiv.13024.

[115] Pan B, Chen M, Pan W, et al. Histoplasmosis: a new endemic fungal infection in China? Review and analysis of cases[J]. Mycoses, 2013, 56(3): 212-221. DOI: 10.1111/myc.12029.

[116] Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(12): e364-e374. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00191-2.

[117] Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 807-825. DOI: 10.1086/521259.

[118] Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV[M/OL]. Washington(DC): Pan American Health Organization, 2020(2020-04) [2023-05-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587194/.

[119] McKinsey DS. Treatment and prevention of histoplasmosis in adults living with HIV[J]. J Fungi (Basel), 2021, 7(6): 429. DOI: 10.3390/jof7060429.

[120] Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(2): 105-109. DOI: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00008.

[121] Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 4(4): CD013594. DOI: 10.1002/14651858.CD013594.

[122] Pasqualotto AC, Lana DD, Godoy C, et al. Single high dose of liposomal amphotericin B in human immunodeficiency virus/AIDS-related disseminated histoplasmosis: a randomized trial[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(8): 1126-1132. DOI: 10.1093/cid/ciad313.

[123] Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(6): 1117-1126. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018.

[124] Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286.

[125] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 227-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.002.

[126] Aslam S, Rotstein C, AST Infectious Disease Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13623. DOI: 10.1111/ctr.13623.

[127] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544.

[128] Dinubile MJ, Strohmaier KM, Lupinacci RJ, et al. Efficacy and safety of caspofungin therapy in elderly patients with proven or suspected invasive fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(8): 663-670. DOI: 10.1007/s10096-008-0486-6.

[129] Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, et al. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2): 277-283. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.005.

[130] Ueda S, Miyamoto S, Kaida K, et al. Safety and efficacy of treatment with liposomal amphotericin B in elderly patients at least 65 years old with hematological diseases [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(5): 287-291. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.01.009.

[131] Silver C, Rostas S. Comprehensive drug utilization review in neonates: liposomal amphotericin B[J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(3): 328-334. DOI: 10.1111/jphp.12878.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[132] Antachopoulos C, Roilides E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal agents in neonates and children[J]. Curr Fungal Infect Rep, 2020, 14(3): 317-328. DOI: 10.1007/s12281-020-00402-6.

[133] Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(9): 1096-1113. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.019.

[134] Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): e254-e269. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.

[135] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022 版)[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(4): 274-282. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220210-00112.

[136] Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowiez M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications[J]. Drugs, 2014, 74(8): 891-909. DOI: 10.1007/s40265-014-0227-3.

[137] Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, et al. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(4): 811-815. DOI: 10.1093/jac/dkl342.

[138] Pagliano P, Carannante N, Rossi M, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(2): 229-233. DOI: 10.1093/jac/dkh538.

[139] Figueiró-Filho EA, Beitune PE, Queiroz GT, et al. Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil[J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 278(1): 13-16. DOI: 10.1007/s00404-007-0532-0.

[140] Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1801-1812. DOI: 10.1086/588300.

[141] Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(6): e112-146. DOI: 10.1093/cid/ciw360.

[142] Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(10): 1255-1265. DOI: 10.1086/522765.

[143] O'Grady N, McManus D, Briggs N, et al. Dosing implications for liposomal amphotericin B in pregnancy [J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(5): 452-462. DOI: 10.1002/phar.2784.

[144] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(11): 1559-1585. DOI: 10.1086/430257.

[145] Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics[J]. Curr Clin Pharmacol, 2007, 2(1): 37-58. DOI: 10.2174/157488407779422311.

[146] 中华医学会重症医学分会. 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南 (2007) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 960-966.

[147] Obata Y, Takazono T, Tashiro M, et al. The clinical usage of liposomal amphotericin B in patients receiving renal replacement therapy in Japan: a nationwide observational study[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(3): 279-287. DOI: 10.1007/s10157-020-01989-3.

[148] Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, et al. A Guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00583-19. DOI: 10.1128/AAC.00583-19.

[149] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识 (2021 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 304-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.010.

[150] Solís-Muñoz P, López JC, Bernal W, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction[J]. J Infect, 2013, 66(1): 80-86. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.09.011.

[151] Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(6): 2409-2419. DOI: 10.1128/AAC.01657-09.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究