

两性霉素B不同制剂的药学特性和临床应用

孔旭东, 王晓星, 陈玥, 刘晓*

中日友好医院 药学部, 北京 100029

【摘要】两性霉素B是广谱强效抗真菌药物,但其传统的脱氧胆酸盐制剂往往因毒副作用大而不能足量使用,影响了其治疗效果。相比传统制剂,两性霉素B脂质制剂的安全性大为改善,使足量使用成为可能,从而有效提升了疗效。同时,两性霉素B各类制剂的基本结构和理化特性有着很大的不同,其体内过程、抗真菌作用也有较大差异,因此彼此间的药物代谢动力学参数并不能简单对比。临床实践中,应在充分了解各个制剂的药理学特性的基础上,结合患者具体情况,在权衡疗效、经济性、可及性等方面的因素后,选择适宜的治疗方案。

【关键词】两性霉素B; 药物代谢动力学; 抗真菌药物; 侵袭性真菌病

【中图分类号】R978.5

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2022)07-0007-06

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.002

Pharmaceutical properties and clinical applications of different formulations of Amphotericin B

KONG Xu-dong, WANG Xiao-xing, CHEN Yue, LIU Xiao*

Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】Amphotericin B is a broad-spectrum potent antifungal agent, but the conventional deoxycholate formulation is often used in inadequate doses due to its toxicities, which affects its clinical efficacy. Compared with the conventional formulation, the safety profiles of lipid formulations of amphotericin B substantially improved, making it possible to use adequate doses and thus effectively improving efficacy. Meanwhile, one formulation of amphotericin B is very different from another in structure and physicochemical properties as well as *in vivo* process and antifungal effect. Therefore, their pharmacokinetic parameters cannot be simply compared. In clinical practice, treatment regimens should be selected based on a thorough understanding of the pharmacological properties of each formulation, balancing efficacy, economy, and accessibility and taking into considerations of patient's specific situations.

【Key words】Amphotericin B; pharmacokinetics; antifungals; invasive fungal disease

两性霉素B为广谱、强效抗真菌药物,主要通过疏水部分与真菌细胞质膜中的麦角固醇结合而形成孔道,导致质膜通透性增加进而影响真菌的正常生理功能,导致其死亡^[1]。由于其水溶性较差,普通制剂以脱氧胆酸盐制剂(amphotericin B deoxycholate, AmBD)的形式提升两性霉素B的溶解度。但普通制剂的存在肾毒性、输液反应等不良反应突出的问题,使其临床应用受到限制^[2-4]。此后,通过多种改变制剂工艺的办法,两性霉素B的各类脂质制剂陆续进入临床,改善了两性霉素B的耐受性,成为多种侵袭性

真菌病的一线治疗方案用药^[5-10]。目前临床中使用的两性霉素B脂质制剂有3种:①两性霉素B脂质复合物(amphotericin B lipid complex, ABLC; 简称脂质复合物);②两性霉素B胆固醇硫酸酯(即两性霉素B胶状分散体, amphotericin B colloidal dispersion, ABCD; 后文简称胆固醇酯);③两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B, LAmB; 简称脂质体)。两性霉素B的各类制剂尽管活性成分相同,但其微观结构与分子体积有着显著的不同^[11-16],见表1,使其在体内的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)过程以及抗真菌作

*通信作者: 刘晓, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 新药临床试验研究及管理。Email: goldshinesohu@sohu.com

用时的药效学(pharmacodynamics, PD)特点具有较大差异^[11]。这些差异也造成了在临床治疗中表现出不同的疗效和不良反应特性,也使得各个临床诊疗指南也给予了不同的推荐级别。因此临床应用时需关注其差异,选择适宜的制剂和剂量,以获取最佳的疗效及安全性。

1 两性霉素B不同制剂的药物代谢动力学特点

两性霉素B各类制剂的微观结构不同决定了其体内过程有着较大的差异,直接影响了药物的组织分布和安全性,也使得PK参数有着较大差异。

1.1 脱氧胆酸盐制剂的药物代谢动力学特点

脱氧胆酸盐制剂中两性霉素B分子与脱氧胆酸盐在水溶液中形成胶束结构^[2],进入血液后两性霉素B即与脱氧胆酸盐分离,随后大部分(95%~99%)迅速与血浆脂蛋白结合,两性霉素B首先主要与高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)结合,而后又转移到低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)^[2, 17]。

两性霉素B通常不被代谢而以原形被清除,脱氧胆酸盐给药后24 h内2%~5%的药物以原形随尿液和粪便排出,1周后2/3的两性霉素B以原形从尿液(20.6%)和粪便(42.5%)排出^[15]。与脂质制剂相比,脱氧胆酸盐经尿液排泄比例较高,因此治疗真菌性尿路感染(临床主要用于氟康唑耐药菌株)应优先选择脱氧胆酸盐。在体内两性霉素B显示出三相药时曲线^[15],初始血浆半衰期为24~48 h^[2],但其终末消除半衰期长,约为127 h^[15]。

1.2 两性霉素B脂质制剂的药物代谢动力学特点

尽管统称为脂质制剂,但3种剂型的微观结构有着很大的不同:脂质复合物为带状结构^[18],胆固醇酯为盘状结构^[2, 19],而脂质体为稳定的单层球形结构^[20]。不同的微观结构对其在体内分布和清除的药物代谢动力学过程产生了决定性的影响^[21]。脂质复合物和胆固醇酯的分子较大,进入体内后快速被单核吞噬细胞系统摄取而进入细胞内,因此在药物代谢动力学数据上看其血药浓度较低。脂质体分子较小且带有负电荷,被单核吞噬细胞系统摄取较少^[2],在体内两性霉素B分子与脂质体保持紧密结合而稳定存

在,因此其血药浓度显著高于其他制剂。

因表观分布容积通过血药浓度计算而得,因此血药浓度较低的脂质复合物与胆固醇酯表现分布容积较大,而脂质体表现分布容积较小。这是受单核吞噬细胞系统对血药浓度影响所致,不能通过表观分布容积的数值来直接比较不同制剂的体内分布情况。两性霉素B脂质制剂在肝、脾等单核吞噬细胞系统相关器官中浓度显著高于其他组织^[21-22],并且在感染部位也具有一定富集作用^[23]。在中枢分布上,脂质体在脑组织中的浓度显著高于其他脂质制剂,并且在动物研究中显示出更好的治疗效果,但其在脑脊液浓度中与其他制剂无明显差异^[24]。

与脱氧胆酸盐相比,无论是因为网状内皮细胞吞噬还是形成稳定的脂质体,脂质制剂的游离药物浓度均相对较低^[16, 25],因此其排泄较慢。例如脂质体在给药1周后只有少量的两性霉素B经尿液(4.5%)和粪便(4.0%)排出^[15]。所以不适用于尿路感染的治疗。

2 两性霉素B不同制剂的药效学特性

两性霉素B在人体中的PK/PD特性仍未十分明确,现有研究主要是在动物和体外展开,发现各类两性霉素B制剂均表现出浓度依赖性的抗菌作用,其中最大血药浓度(C_{max})/最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)与治疗结局的关联性最高^[26-27],同时血药浓度-时间曲线下面积(AUC)/MIC、 $T>MIC$ 与治疗效果也有一定相关性^[24]。

两性霉素B不同制剂在体内的PK过程不同也使其抗真菌作用的过程具有差异。例如胆固醇酯进入体内被单核吞噬细胞系统摄取后,在细胞内解离成两性霉素B和胆固醇硫酸酯,并以较低浓度将两性霉素B分子重新释放到血液中,仍以游离两性霉素B分子形式起到抗真菌作用^[28]。脂质体进入人体后,由于两性霉素B与脂质结构结合十分稳定,其解离出的游离药物不足1%^[25]。真菌细胞膜上的麦角固醇等结构与两性霉素B亲和力较高,脂质体中的两性霉素B能直接转移至真菌细胞膜上,发挥抗真菌作用^[23]。而人体细胞中的胆固醇与脂质体中两性霉素B的亲和力较低,因此其不能影响正常细胞,使得脂质体具有较低的毒性。

表1 两性霉素B制剂的结构特点与药物代谢动力学参数

项目	脱氧胆酸盐	脂质复合物	胆固醇酯	脂质体
结构	胶束结构	多层带状结构	盘状结构	单层球形脂质体
大小 (nm)	35	1 600~11 000	122×4	80
给药剂量 [mg/(kg·d)]	1.0	5.0	4.0	5.0
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.9	1.7 ± 0.8	2.9	83.0 ± 35.2
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ [$\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$]	36	14.0 ± 7.0	36	555 ± 311
$t_{1/2}$ (h)	39 ^a	173.4 ± 78.0	28.2 ^b	6.8 ± 2.1^c
V_{ss} (L/kg)	1.1	131.0 ± 57.7	4.1	0.10 ± 0.07
Cl [$\text{mL}/(\text{h}\cdot\text{kg})$]	28	436.0 ± 188.5	112	11 ± 6

注:AUC表示血药浓度-时间曲线下面积;Cl表示清除率; C_{\max} 表示血峰浓度; $t_{1/2}$ 表示半衰期; V_{ss} 表示表观分布容积;^a最新研究显示单剂两性霉素B脱氧胆酸盐0.6 mg/kg的终末消除半衰期约为127 h^[15];^b最新研究^[16]显示单剂两性霉素B胆固醇硫酸酯1.0 mg/kg的终末期消除半衰期为250 h;^c美国药品说明书^[14]指出,根据给药后在1个给药间隔(24 h)内测量的两性霉素B总浓度,平均半衰期为7~10 h,但根据用药后49 d内测得的两性霉素B总浓度,平均半衰期为100~153 h

从体外和动物研究看,各类制剂的确表现出了不同的药效学特点。例如体外研究中发现对于 EC_{50} 和 EC_{90} ,脂质复合物比脂质体高2.6~7.0倍,而脂质体比脱氧胆酸盐高8~115倍^[29]。在动物研究中,达到相同治疗效果(以1,3- β -D葡聚糖和半乳甘露聚糖水平评价)时,不同制剂所需的剂量和达到AUC也有很大的不同^[30]。

从各类制剂的药效学特点可以看出,在临床治疗中不同制剂的目标剂量各不相同。尤其需要注意的是脂质制剂的目标剂量远高于脱氧胆酸盐制剂,一项曲霉菌治疗的随机对照试验发现,6 mg/kg胆固醇酯与1.0~1.5 mg/kg脱氧胆酸盐的具有相似的疗效^[31],因此使用脂质制剂时切不可参考脱氧胆酸盐的剂量。

相对于指南推荐的目标剂量,进一步增加剂量是否能获得疗效的提升则是另一个值得关注的问题。两项关于脂质体的临床研究分别对比了治疗隐球菌时采取3和6 mg/kg^[32],以及治疗曲霉菌时采取3和10 mg/kg的疗效^[33],均未发现增加剂量后能提升治疗效果,而且使用10 mg/kg时不良反应发生率明显增加。但在治疗毛霉菌病时,指南推荐在部分患者中使用更大剂量(10 mg/kg)的脂质体^[6]。

3 两性霉素B不同制剂的不良反应差异

尽管脱氧胆酸盐与脂质制剂在目标剂量下的临床疗效总体相似,但脱氧胆酸盐因肾毒性、输液反应等不良反应较多造成患者耐受性较差,在临床治疗中

普遍难以达到目标剂量。脂质制剂减低了不良反应的发生率,但不同制剂因其体内过程不同,在安全性中也具有一定差异。总体而言,脂质体具有较好的安全性,与脱氧胆酸盐、脂质复合物相比,在输液反应、肾毒性、停药率等方面都显示出更大的优势^[34-36]。

3.1 肾毒性

肾毒性是影响两性霉素B耐受性的最重要因素之一。脱氧胆酸盐进入体内后在血液中主要与LDL结合,同时肾小管上皮细胞的LDL受体表达水平较高,从而使其具有显著的肾毒性^[37],表现为肾血流量减少、肾小球滤过率降低等^[38]。不同研究中发现,在使用脱氧胆酸盐时,可有高达53%的患者出现血清肌酐水平翻倍^[39],或30%的患者发生急性肾衰竭^[40]。

脂质制剂进入体内后,脂质复合物与胆固醇酯大部分被网状内皮系统吞噬,而脂质体本身保持稳定结构,游离后与LDL结合的两性霉素B分子远低于脱氧胆酸盐,因此其肾毒性得到了明显改善^[18, 41-42]。一项荟萃分析研究显示,相对于脱氧胆酸盐,脂质体将肾损害的风险降低了81.9%^[41]。

3.2 输液反应

两性霉素B制剂在输注过程中可出现寒战、发热、恶心、呕吐、头痛等输液反应。尤其是使用脱氧胆酸盐时,可有高达75%的患者出现输液相关反应^[43]。这是由于两性霉素B可被Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2)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^[44]。在输注前可使用糖皮质激素、抗组胺药或非甾体抗炎药等预

防^[45]。脂质制剂中,脂质复合物不刺激促炎信号分子TLR2和CD14,因而不能增加促炎细胞因子的分泌^[2, 46]。脂质体的小尺寸和负电荷将TLR2型应答转变为TLR4型应答^[47],这降低了促炎细胞因子的上调进而减弱了输液反应。随机双盲对照试验^[34-36]发现,脂质体引发的输液反应显著低于脂质复合物和脱氧胆酸盐^[43]。但胆固醇酯表现出与脱氧胆酸盐相似的炎症基因上调趋势^[46],相关的输液反应甚至高于脱氧胆酸盐^[48-49]。

3.3 血液学毒性

两性霉素B的血液学毒性主要为贫血、粒细胞减少和血小板减少。约24%~75%接受两性霉素B治疗的患者发生贫血,治疗超过1个月者发生率可高达90%以上^[50-51]。两性霉素B较少引起白细胞的减少,血小板减少症的发生率尚不明确,可能在5.8%~57.9%之间^[14, 52]。不同制剂的血液学毒性发生率也有所差异。一项回顾性研究发现^[53],脂质体相关严重贫血的发生率及血红蛋白降低程度低于脱氧胆酸盐和脂质复合物,而脂质复合物相关的严重白细胞减少症和严重血小板减少症发生率显著高于脂质体和脱氧胆酸盐。各类制剂的血液学毒性均呈现剂量依赖性,例如6和3 mg/kg脂质体治疗时,贫血发生率分别为47.9%和26.7%,血小板减少发生率分别为12.8%和5.8%,而白细胞减少的发生率两组接近^[14]。

4 两性霉素B不同制剂在临床指南中的推荐

由于以往我国上市的两性霉素B制剂较少,并且受到治疗费用的限制,临床治疗仍以脱氧胆酸盐为主,因此我国的指南或专家共识中仍对脱氧胆酸盐的有一定程度的推荐^[5],并且较少在推荐级别上对两性霉素B的不同制剂进行区分。但随着胆固醇酯和脂质体在国内逐渐可及,在临床中应当根据各自的特点对不同制剂进行更好的区分。美国感染性疾病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)、欧洲白血病感染会议(European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL)、欧洲临床微生物和感染性疾病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)、欧洲医学真菌学联盟(European Confederation of Medical My-

cology, ECMM)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)等国际组织的相关指南针对念珠菌^[8, 10]、曲霉菌^[7-9]及毛霉菌^[6, 8]的治疗,区分了两性霉素B不同制剂的推荐级别和证据等级。总体而言,在经验治疗时,IDSA指南更推荐使用脂质体,而ESCMID、ECMM、ERS指南脂质体推荐级别最高,脂质复合物高于胆固醇酯,而脱氧胆酸盐则被不推荐使用。在目标治疗时,脂质体在指南中推荐强度和证据级别最高,脂质复合物推荐弱于脂质体,而胆固醇酯和脱氧胆酸盐在一些真菌感染中被反对使用或无推荐意见。

尽管目前大部分关于两性霉素B不同制剂的对比研究中,并未得出脂质体疗效更佳的结论,但国际上的多个指南均一致将脂质体做为两性霉素B制剂的优先推荐,甚至在一些疾病中将脱氧胆酸盐等制剂列为不推荐使用。而其重要原因之一是患者对两性霉素B各类制剂在目标剂量下的耐受性不同,而治疗剂量不足时则会影响其疗效。因此我国目前使用脱氧胆酸盐和脂质体时普遍低于指南推荐剂量的问题更应予以关注。

综上,两性霉素B各类制剂的微观结构和理化特性差异造成其体内过程以及抗真菌作用等方面有着较大的不同。从而使得其临床治疗的耐受性以及目标剂量具有制剂特异性。当患者对目标剂量不耐受时,经验性降低剂量是目前临床的常见办法。而两性霉素B的抗真菌作用与 C_{max} 和AUC相关,减量使用则可能影响治疗效果。因此在临床实践中,在充分了解不同两性霉素B制剂特点的基础上,应根据患者个体耐受情况,在疗效、经济性、可及性等方面权衡,选择适宜两性霉素B制剂治疗,以确保其有效性与安全性。

【参考文献】

- [1] Gray KC, Palacios DS, Dailey I, et al. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(7): 2234-2239.
- [2] Hamill R J. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity [J]. Drugs, 2013, 73(9): 919-934.
- [3] Adler-Moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: What are the differences? [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14: 25-36.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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): e1-e38.
- [8] 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.
- [9] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of *Aspergillosis*: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [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-e50.
- [11] Bellmann R, Egger P, Wiedermann CJ. Differences in pharmacokinetics of amphotericin B lipid formulations despite clinical equivalence [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(11): 1500-1501.
- [12] Inter Mune, Inc. Label: amphotec-Amphotericin B injection, lipid complex[Z]. 2006.
- [13] Leadiant Biosciences, Inc. Label: ABELCET-amphotericin b, dimyristoylphosphatidylcholine, dl-and dimyristoylphosphatidylglycerol, dl- injection [Z]. 2021.
- [14] Astellas Pharma US, Inc. Label: AMBISOME-amphotericin b injection, powder, lyophilized, for solution[Z]. 2020.
- [15] 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.
- [16] 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, e1927.
- [17] Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections [J]. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(3): 306-323.
- [18] Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC): a review of the literature [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(4): 485-504.
- [19] Guo LSS. Amphotericin B colloidal dispersion: An improved antifungal therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(2): 149-163.
- [20] Stone NR, Bicanic T, Salim R, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions [J]. *Drugs*, 2016, 76(4): 485-500.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Hoo LS. 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.
- [24] 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.
- [25] Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, et al. Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(3): 834-840.
- [26] Gonzalez JM, Rodriguez CA, Agudelo M, et al. Antifungal pharmacodynamics: Latin America's perspective [J]. *Braz J Infect Dis*, 2017, 21(1): 79-87.
- [27] Antachopoulos C, Roilides E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal agents in neonates and children [J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2020, 14(3): 317-328.
- [28] Working PK. Amphotericin B colloidal dispersion: Pre-clinical review [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(Suppl): 15-26.
- [29] Lestner JM, Howard SJ, Goodwin J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin B, and amphotericin B lipid complex in an in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8): 3432-3441.
- [30] Al-Nakeeb Z, Petraitis V, Goodwin J, et al. Pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B against *Aspergillus fumigatus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(5): 2735-2745.
- [31] 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.
- [32] Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: A randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(2): 225-232.
- [33] 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.
- [34] Prentice HG, Haan IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic

- patients [J]. *Br J Haematol*, 1997, 98(3): 711–718.
- [35] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(10): 764–771.
- [36] 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.
- [37] Wasan KM, Lopez-Berestein G. Characteristics of lipid-based formulations that influence their biological behavior in the plasma of patients [J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(5): 1126–1138.
- [38] Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 6(2): 154.
- [39] Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven Aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29(6): 1402–1407.
- [40] Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(5): 686–693.
- [41] Mistro S, Maciel IDM, Menezes RGD, et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): 1774–1777.
- [42] Patel R. Amphotericin B colloidal dispersion [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2000, 1(3): 475–488.
- [43] 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.
- [44] Sau K, Mambula SS, Latz E, et al. The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor-and CD14-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(39): 37561–37568.
- [45] Scardina T, Fawcett AJ, Patel SJ. Amphotericin-associated infusion-related reactions: a narrative review of pre-medications [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(10): 1689–1704.
- [46] Simitsopoulou M, Roilides E, Dotis J, et al. Differential expression of cytokines and chemokines in human monocytes induced by lipid formulations of amphotericin B [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(4): 1397–1403.
- [47] Bellocchio S, Gaziano R, Bozza S, et al. Liposomal amphotericin B activates antifungal resistance with reduced toxicity by diverting Toll-like receptor signalling from TLR-2 to TLR-4 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55(2): 214–222.
- [48] 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.
- [49] White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, 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.
- [50] Yeo EJ, Ryu JH, Cho YS, et al. Amphotericin B blunts erythropoietin response to hypoxia by reinforcing FIH-mediated repression of HIF-1 [J]. *Blood*, 2006, 107(3): 916–923.
- [51] Hoepfich PD. Clinical use of amphotericin B and derivatives: lore, mystique, and fact [J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(Suppl): S114–S119.
- [52] Shigemi A, Matsumoto K, Ikawa K, et al. Safety analysis of liposomal amphotericin B in adult patients: anaemia, thrombocytopenia, nephrotoxicity, hepatotoxicity and hypokalaemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2011, 38(5): 417–420.
- [53] Falci DR, Rosa FBD, Pasqualotto AC. Hematological toxicities associated with amphotericin B formulations [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(10): 2889–2894.

收稿日期:2022-03-02

本文编辑:郭美晨