

# 《中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)》药学解读

梁良<sup>1</sup>, 朱愿超<sup>1</sup>, 孔旭东<sup>2</sup>, 金鹏飞<sup>1\*</sup>

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

**【摘要】**毛霉病是一种侵袭性真菌病, 发病率呈逐年上升趋势。为提高毛霉病的诊治水平, 中国医药教育协会真菌病专业委员会组织各领域专家, 参考国内外最新进展, 结合我国毛霉病的感染情况, 制定了《中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)》。本文从疾病的危险因素、药物治疗及不同感染部位的药物选择等方面, 对新版共识进行药学解读。

**【关键词】**毛霉病; 专家共识; 药学解读; 两性霉素B; 艾沙康唑; 泊沙康唑

**【中图分类号】**R978.5

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2023)11-0001-05

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.001

## Pharmaceutical perspective interpretation of *Expert Consensus on Diagnosis and Management of Mucormycosis in China (2022)*

LIANG liang<sup>1</sup>, ZHU Yuan-chao<sup>1</sup>, KONG Xu-dong<sup>2</sup>, JIN Peng-fei<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**【Abstract】**Mucormycosis is an important invasive fungal disease. There is a growing tendency of mucormycosis. In order to improve the clinicians diagnosis' and treatment of mucormycosis, the Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association engaged multidisciplinary experts to compile the *Expert Consensus on Diagnosis and Management of Mucormycosis in China (2022)*. This paper interprets the newest expert consensus from a pharmaceutical perspective in terms of the risk factors of diseases and drug treatment and selection of drugs for different infection sites.

**【Key words】**mucormycosis; expert consensus; pharmaceutical perspective interpretation; amphotericin B; isavuconazole; posaconazole

2022年8月, 中国医药教育协会真菌病专业委员会联合中国毛霉病专家共识工作组发布了《中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)》<sup>[1]</sup>(以下简称《共识》)。毛霉病是由毛霉目真菌引起的感染性疾病, 是一种侵袭性真菌病, 诊断困难, 病死率高, 早期诊断以及及时进行有效的治疗是降低其病死率的关键。《共识》结合我国情况, 主要对毛霉病的诊断和治疗进行了阐述。本文从疾病的危险因素、药物治疗及不同感染部位的

药物选择等方面对《共识》进行解读, 旨在为我国毛霉病的诊治提供参考。

## 1 不同版本毛霉病相关指南/共识的比较

毛霉病患者呈逐年增加趋势。2017年以来, 国内外已有数个关于毛霉病的指南/共识发布, 针对的患者人群、主要内容等方面略有差异。《共识》较为全面地从病因、高危因素、临床特征、诊断、预防及治疗

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2008304)

\*通信作者: 金鹏飞, 博士, 主任药师, 研究方向: 医院药学、药物分析。E-mail: j790101@163.com

等方面概括总结了毛霉病的特征。不同版本毛霉病相关指南/共识的比较见表1。

2 毛霉病的危险因素

毛霉病好发于免疫功能低下的患者,《共识》中指出毛霉病的危险因素。侵袭性毛霉病的危险因素主要包括糖尿病、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗、血液系统恶性肿瘤、移植(实体器官/造血干细胞)、铁过载、使用去铁胺治疗、重症流行性感胃、AIDS、烧伤或其他外伤及重度营养不良等<sup>[7-9]</sup>。

《共识》中强调血糖控制不良的糖尿病是我国毛霉病最重要的危险因素<sup>[1,10]</sup>。我国血液病患者毛霉病发病率呈上升趋势,也应引起足够重视。随着使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者增加,毛霉病的患者也逐渐增多<sup>[10]</sup>。部分国家新型冠状病毒感染者中出现了大量毛霉病病例,也值得关注<sup>[11]</sup>。在使用伏立康唑治疗过程中,如出现突破性真菌感染,应考虑不敏感真菌,如毛霉病可能性。此外,自然灾害后(如龙卷风和海啸等)可能会出现毛霉病的爆发<sup>[12]</sup>。某些特殊类型毛霉病,如皮肤毛霉病,与烧伤或其他外伤相关。还有研究显示,我国原发性皮肤毛霉病中有部分患者存在胱天蛋白酶募集域蛋白9缺失<sup>[13]</sup>。

3 毛霉病的治疗

《共识》中指出,毛霉病治疗首先应积极处理患者的基础疾病,去除危险因素及逆转免疫状态<sup>[14]</sup>。如控

制患者的血糖,减少或停止使用糖皮质激素或免疫抑制剂,减少铁沉积,以及停用去铁胺等。在条件允许的情况下,毛霉病应尽早行外科手术治疗,目标是去除感染灶,包括局部清创、感染组织及脏器的切除<sup>[15]</sup>。此外,也应及时给予全身性的抗真菌药物治疗,目前可选用的治疗毛霉病药物主要包括两性霉素B(脂质制剂和普通制剂)、泊沙康唑和艾沙康唑。抗毛霉菌活性的不同抗真菌药物化学结构式见图1。

3.1 两性霉素B

两性霉素B制剂主要包括普通制剂(脱氧胆酸盐)和脂质制剂(脂质体、脂质复合物和胆固醇硫酸酯)。两性霉素B普通制剂尽管疗效确切,但不良反应较大,耐受性差,在国外指南中很少推荐用于毛霉病的治疗。两性霉素B脂质制剂的不良反应该比普通制剂轻,耐受性较好,是国际指南中治疗毛霉病的一线推荐治疗药物。不同的两性霉素B脂质制剂的药动学和药效学特征有较大的差异。目前国内有两性霉素B脂质体及胆固醇硫酸酯2种脂质制剂,《共识》指出,由于国产两性霉素B脂质制剂与进口两性霉素B脂质体存在着一定的差异,用药剂量建议参照说明书,用药早期可以低剂量起始,逐渐增量。但《共识》中也指出,对于重症毛霉病的患者,剂量递增的方案可能会增加不良预后的风险。2019年国际毛霉病指南建议,使用两性霉素B脂质体及脂质复合物时,为使患者尽快获益,应直接使用目标剂量<sup>[5]</sup>。与其他两性霉素B制剂相比,进口两性霉素B脂质体的肾毒性和输液反应明显降低,初始剂量可高达5 mg/kg,无需

表1 不同版本毛霉病相关指南/共识的比较

指南	适用人群	主要内容
中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022) <sup>[1]</sup>	毛霉病患者	病原菌、危险因素、临床类型、影像特点、诊断、治疗、预防
2023 中国台湾地区 COVID-19 相关细菌和真菌感染诊治指南 <sup>[2]</sup>	COVID-19 相关毛霉病患者	流行病学、诊断方法、治疗建议
2021 ECMM/ISHAM 建议:中低收入国家 COVID-19 相关毛霉病的管理 <sup>[3]</sup>	COVID-19 相关毛霉病患者	危险因素、发病机制、诊断、治疗、预防
2021 印度 COVID-19 相关鼻、眼眶、脑毛霉病指南 <sup>[4]</sup>	COVID-19 相关鼻、眼眶、脑毛霉病患者	危险因素、诊断分期、疾病管理和治疗、预防
2019 ECMM 全球指南:毛霉病的诊断和管理 <sup>[5]</sup>	毛霉病患者	流行病学、危险因素、诊断治疗
2017 ECIL-6 指南:白血病和造血干细胞移植患者侵袭性念珠菌病、曲霉病和毛霉病的治疗 <sup>[6]</sup>	白血病和造血干细胞移植相关毛霉病患者	危险因素、治疗药物

注:COVID-19 表示新型冠状病毒感染;ECMM/ISHAM 表示欧洲医学真菌学联盟/国际人类和动物真菌学学会;ECIL-6 表示欧洲白血病感染会议

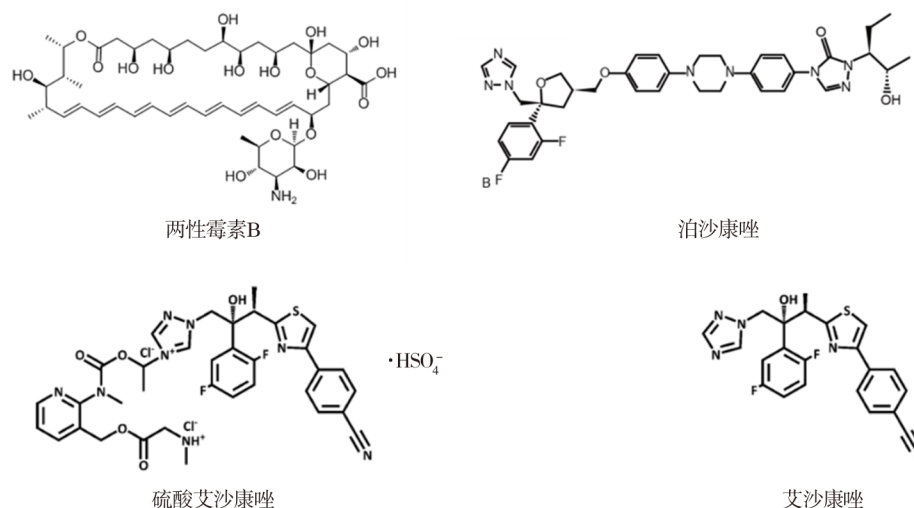


图1 抗毛霉菌活性的抗真菌药物

剂量爬坡。对于需直接使用目标剂量的患者,进口两性霉素B脂质体更适宜。

两性霉素B普通制剂尽管对毛霉菌疗效确切,但由于不良反应,临床应用受到一定的限制。《共识》中对于肾功能正常的患者,两性霉素B普通制剂推荐剂量为每日0.5~0.7 mg/kg,成人日剂量不超过每日1 mg/kg。两性霉素B普通制剂常见的不良反应主要有输液反应、低钾血症及肾损伤等,两性霉素B脂质制剂的不良反应种类与两性霉素B普通制剂类似,但其发生率较普通制剂低。两性霉素B制剂治疗相关不良反应多为可逆性,出现不良反应后及时停药后可恢复,使用时应注意监测。不同两性霉素B制剂的特征见表2。

### 3.2 艾沙康唑

临床中使用的硫酸艾沙康唑为艾沙康唑的前体药物,在体内可被酯酶转化为艾沙康唑。艾沙康唑有口服及静脉注射2种剂型,通常无需进行血药浓度监测<sup>[16]</sup>;口服剂型生物利用度高,受食物影响较小<sup>[17]</sup>。《共识》中指出,艾沙康唑治疗毛霉菌病的疗效与两性霉素B脂质制剂类似,对于肾功能不全的患者,推荐使用艾沙康唑作为首选药物<sup>[18]</sup>。艾沙康唑需要给予负荷剂量,第1~2天200 mg,每日3次,第3天开始200 mg每日1次的维持剂量。

使用艾沙康唑过程中可见药物性肝损伤,发生率与其他唑类药物类似。与其他唑类药物不同,艾沙康唑可引起QT间期缩短,因此,家族性QT间期缩短者禁止使用。艾沙康唑主要经CYP3A4代谢,联合使用

表2 不同两性霉素B制剂的特征比较

两性霉素B制剂	结构	粒径(nm)	急性输液反应发生率	肾损害风险	通常每日目标剂量(mg/kg)	国外指南推荐每日剂量(mg/kg)	《共识》推荐每日剂量	输注速度	使用前试验
AmBD	胶束结构	35	较高	高	0.5~0.7	—	0.5~0.7 mg/kg, 不超过1 mg/kg	≥6 h	可选
ABCD	盘状结构	122×4	最高	较低	3~4	—	参照说明书	起始每小时1 mg/kg, 建议最少2 h	建议
ABLC	多层带状结构	1600~1 1000	较低	较低	3~5	5~10	参照说明书	每小时2.5 mg/kg	不需要
L-AmB	单层球形脂质体	80	最低	最低	3~5	5~10	参照说明书	0.5~1 h, >5 mg/kg时 2 h	不需要

注:《共识》表示《中国毛霉菌临床诊疗专家共识(2022)》;AmBD表示两性霉素B普通制剂;ABCD表示两性霉素B胶状分散体;ABLC表示两性霉素B脂质复合物;L-AmB表示进口两性霉素B脂质体;—表示未提及



CYP3A4的诱导剂或抑制剂时,应注意对血药浓度的影响。

### 3.3 泊沙康唑

泊沙康唑有静脉制剂、口服混悬液和口服肠溶片3种剂型。其中,口服混悬液个体差异较大,吸收受到食物及胃pH值等因素的影响<sup>[19]</sup>;肠溶片吸收更好,且个体间差异较口服混悬液小,治疗毛霉病时优于口服混悬液<sup>[20]</sup>。选用泊沙康唑口服剂型治疗时,应进行泊沙康唑血药浓度的监测。《共识》中建议,应监测泊沙康唑的谷浓度,口服混悬液应在给药后第7天首次监测。与艾沙康唑类似,泊沙康唑也可用于肾功能不全的患者。静脉制剂和肠溶片第1天予以300 mg每日2次的负荷剂量,第2天开始300 mg每日1次的维持剂量<sup>[21]</sup>。

泊沙康唑常见的不良反应包括肝损伤、过敏、QT间期延长和心率失常等。既往有心律失常、QT间期延长者应谨慎使用。泊沙康唑是CYP3A4的强抑制剂,联合使用CYP3A4底物药物时应注意药物相互作用。

## 4 不同感染部位的药物选择

毛霉病的治疗不仅要考虑真菌对药物的敏感性,还需要考虑感染组织中药物的分布浓度。对毛霉菌有效的抗真菌药物目前仅有两性霉素B制剂、艾沙康唑和泊沙康唑3种。两性霉素B制剂为具有长抗真菌后效应(post-antifungal effect, PAFE)的浓度依赖型抗真菌药物,评估PK/PD指数主要有AUC/最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)和 $C_{max}/MIC$ <sup>[22]</sup>。泊沙康唑和艾沙康唑是具有PAFE的时间依赖性抗真菌药物,评估PK/PD指数主要是AUC/MIC<sup>[22]</sup>。因此,对于此类药物,可以通过提高给药剂量来提高疗效。对于特殊感染部位,也可通过其他治疗手段,提高治疗效果。此外,不同两性霉素B脂质制剂体内的分布情况差异较大,在治疗中疗效和不良反应也不尽相同。

### 4.1 中枢神经系统感染

考虑到血脑屏障的因素,大部分药物在中枢神经系统中浓度较低。中枢神经系统感染时,需考虑药物能否透过血脑屏障,可用于治疗毛霉病的药物中,艾

沙康唑和两性霉素B制剂可透过血脑屏障<sup>[22]</sup>。增加给药剂量或感染部位直接给药(如鞘内注射等)可提高中枢神经系统中的药物浓度。《共识》推荐,对于鼻、眶、脑毛霉病出现脑部累及或播散性毛霉病累及中枢神经系统时,首选两性霉素B脂质制剂,高剂量时疗效更佳。两性霉素B脂质体优于其他脂质制剂,两性霉素B脂质体中中枢神经系统血药浓度较其他脂质制剂高<sup>[23]</sup>,可能有2种原因:两性霉素B脂质体的不良反应较低,可更高剂量给药;脂质体较其他脂质制剂稳定,可在体内长时间保持脂质体的形态<sup>[24]</sup>。艾沙康唑和两性霉素B普通制剂也可用于中枢神经系统感染。对于危重患者,建议两性霉素B脂质制剂联合艾沙康唑治疗。

### 4.2 肺毛霉病

肺毛霉病易形成肺部空洞,在充分予以全身抗真菌药物的基础上,考虑肺毛霉病后期会形成肺部空洞,空洞内药物浓度难以达标,如感染范围局限,应考虑联合手术治疗,去除感染灶。对于如疗效不佳或耐受性差的患者,《共识》推荐可经支气管镜局部给予两性霉素B制剂治疗<sup>[1,25-26]</sup>。两性霉素B制剂说明书中批准可雾化吸入给药,但支气管镜下给药仍属于超说明书用药,临床上使用时应注意用药风险。毛霉菌易破坏血管,局部用药时应谨防大出血<sup>[27]</sup>。

### 4.3 其他部位感染

对于原发于肾脏的毛霉病,需要考虑抗真菌药物在肾脏中的浓度,两性霉素B普通制剂在泌尿系统中的浓度高于两性霉素B脂质制剂,因此,《共识》建议选择两性霉素B普通制剂,同时应在抗真菌的基础上联合手术治疗<sup>[28]</sup>。艾沙康唑在肾脏中的浓度较泊沙康唑高,因此也可考虑艾沙康唑作为不能耐受两性霉素B普通制剂患者的治疗。皮肤毛霉病也较为特殊,除全身系统性抗真菌治疗外,《共识》推荐感染部位可局部注射或湿敷两性霉素B制剂,增加感染部位的药物浓度。局部注射/湿敷两性霉素B制剂也属于超说明书用药,局部给药时,需考虑药物对局部的刺激性,是否会全身吸收引起全身不良反应等。

综上所述,毛霉病的发病率呈逐年上升趋势,《共识》结合我国的病例及药物特点,详细阐述了毛霉病的危险因素,给出了不同部位毛霉病的治疗方案、药物的选择及推荐药物的剂量等,为毛霉病患者的治疗

和药物选择提供了规范化的临床指导。

# 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Wu HY, Chang PH, Huang YS, et al. Recommendations and Guidelines for the Diagnosis and Management of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) Associated Bacterial and Fungal Infections in Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(2): 207-235.
- [3] 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.
- [4] Honavar SG. Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19 [J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(6): 1361-1365.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus [J]. Med Mycol, 2006, 44(4):335-342.
- [8] Song Y, Qiao J, Giovanni G, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: review of 174 reported cases [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):283.
- [9] Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management [J]. Curr Infect Dis Rep, 2007, 9(6):435-440.
- [10] Wei LW, Zhu PQ, Chen XQ, et al. Mucormycosis in Mainland China: a systematic review of case reports [J]. Mycopathologia, 2022, 187(1):1-14.
- [11] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections [J]. Nat Microbiol, 2022, 7(8):1127-1140.
- [12] Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011 [J]. N Engl J Med, 2012, 367(23):2214-2225.
- [13] Wang X, Wang A, Wang X, et al. Cutaneous mucormycosis caused by Mucor irregularis in a patient with CARD9 deficiency [J]. Br J Dermatol, 2019, 180(1):213-214.
- [14] Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections [J]. Lancet, 2003, 362(9398):1828-1838.
- [15] Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, et al. Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era [J]. Am J Transplant, 2009, 9(9):2166-2171.
- [16] Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(10):1558-1565.
- [17] McCreary EK, Nguyen MH, Davis MR, et al. Achievement of clinical isavuconazole blood concentrations in transplant recipients with isavuconazonium sulphate capsules administered via enteral feeding tube [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(10):3023-3028.
- [18] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(7): 828-837.
- [19] Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(8):4196-4201.
- [20] Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(2):296-302.
- [21] Cornely OA, Robertson MN, Haider S, et al. Pharmacokinetics and safety results from the phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(12):3406-3413.
- [22] 中国医药教育协会感染病专业委员会. 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 张会娟, 牟向东, 尹洪芳, 等. 经导航支气管镜局部灌注两性霉素B治愈肺毛霉病一例 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(8): 733-735.
- [26] 杨志朋, 刘纯, 刘彩虹, 等. 经支气管镜局部灌注两性霉素B联合氩气刀治疗肺根霉病1例 [J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(4):300-303.
- [27] Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy [J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57(4):1044-1050.
- [28] Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review [J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 5(12):2014-2019.

收稿日期:2023-08-04 本文编辑:任洁