

## 两性霉素B脂质体的药学特点和临床应用

孔旭东,李少强,陈玥,李朋梅\*

中日友好医院 药学部,北京 100029

**【摘要】**两性霉素B是广谱、强效的抗真菌药物,特别是在针对免疫功能低下人群的侵袭性真菌病、耐药真菌及少见真菌感染的治疗中有不可替代的地位。其中,两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B,商品名:AmBisome)在两性霉素B制剂中疗效、安全性和便捷性等方面都有突出优势,因此在国际指南中推荐级别也高于其他两性霉素B制剂。2023年2月,国家药品监督管理局批准两性霉素B脂质体上市,但临床对两性霉素B脂质体的特点及与其他制剂的差异缺乏系统性认识。本文对两性霉素B脂质体的药学特点、指南推荐情况及临床应用等进行综述,旨在为其临床合理使用提供参考。

**【关键词】**两性霉素B脂质体;两性霉素B;侵袭性真菌病;抗真菌药物

**【中图分类号】**R978.5

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2023)11-0006-06

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.002

### Pharmaceutical characteristics and clinical applications of liposomal amphotericin B

KONG Xu-dong, LI Shao-qiang, CHEN Yue, LI Peng-mei\*

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

**【Abstract】** Liposomal amphotericin B is a broad-spectrum and potent antifungal drug, particularly invaluable in the treatment of invasive fungal diseases in immunocompromised populations, as well as in the management of drug-resistant and rare fungal infections. Among various amphotericin B formulations, liposomal amphotericin B (trade name: AmBisome) stands out due to its superior efficacy, safety, and convenience. Consequently, international guidelines recommend liposomal amphotericin B over other amphotericin B formulations. In February 2023, liposomal amphotericin B was approved by National Medical Products Administration. However, there is a lack of systematic understanding regarding the specific characteristics of liposomal amphotericin B and its differences from other formulations in clinical practice. This article reviews the pharmaceutical characteristics, guideline recommendations, and clinical applications of liposomal amphotericin B, aiming to provide guidance for its rational clinical use.

**【Key words】** liposomal amphotericin B; amphotericin B; invasive fungal disease; antifungal drugs

两性霉素B是广谱、强效的抗真菌药物,但因其不良反应大,在临床中使用受到限制。从20世纪90年代开始,两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B,商品名:AmBisome)在侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病等真菌感染治疗中获得了广泛应用<sup>[1-2]</sup>。其原因是两性霉素B脂质体保留疗效的同时,减少药品不良反应,改善患者耐受性<sup>[3-4]</sup>。2023年2月,国家药品监督管理局批准两性霉素B脂质体上市。尽管此

前我国也有多个通用名为两性霉素B脂质体的药物上市,但其结构特点和临床应用与上述进口两性霉素B脂质体差异较大。在临床应用中,因不能很好区分不同两性霉素B制剂而造成药物和剂量选择不恰当的问题较为普遍。本文介绍两性霉素B脂质体的药学特点、指南推荐情况及临床应用,旨在为其临床合理使用提供参考。

\*通信作者:李朋梅,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学、治疗药物监测及个体化。E-mail:lipengmei@aliyun.com

## 1 分子结构特点及作用机制

两性霉素B是1956年从链霉菌属细菌中发现的一类具有抗真菌作用的多烯类物质,通过与真菌细胞膜中麦角固醇结合,在细胞膜上形成微孔通道,使细胞膜通透性增加,细胞内重要物质外漏,最终导致真菌死亡。但两性霉素B与人体细胞膜中胆固醇也具有结合能力,从而导致多种毒性反应发生<sup>[5]</sup>,使两性霉素B的临床应用受到限制。为解决两性霉素B的毒性问题,包含两性霉素B脂质体在内的各种两性霉素B脂质制剂相继研发出来,其中两性霉素B脂质体目前在国际上应用最广泛,临床指南推荐级别最高。

两性霉素B脂质体为小球形单层脂质体结构,见图1<sup>[2]</sup>。其主要包含3种成分:第1种成分为氢化大豆磷脂酰胆碱(hydrogenated soy phosphatidylcholine, HSPC),是构成脂质双层结构的主要成分,HSPC由凝胶相到液晶相的相变温度 $>37^{\circ}\text{C}$ ,保证体温下不易水解;第2种成分为二硬脂酰磷脂酰甘油,该成分脂肪酸链的长度与两性霉素B分子疏水区长度相似,在制备脂质体过程中促进两性霉素B分子保留在脂质双层中;第3种成分为胆固醇,可与两性霉素B分子结合,进一步延长两性霉素B分子在脂质体内的存留时间<sup>[4-6]</sup>。在良好的脂质体制剂工艺下,两性霉素B脂质体进入人体后两性霉素B分子仍能与脂质体结构紧密结合,单次输注4 h后97%以脂质体形式存在,168 h后仍有55%以脂质体形式存在<sup>[7]</sup>,从而降低具有细胞毒性的解离状态两性霉素B分子浓度,降低药物的毒性。

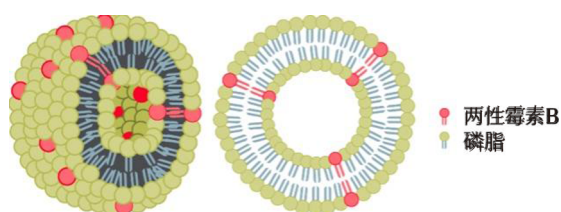


图1 两性霉素B脂质体的结构

两性霉素B脂质体解离出两性霉素B分子单体较少,但脂质体与真菌细胞膜具有较强的亲和力,能直接将两性霉素B分子转移到真菌细胞膜上,而无需解离出药物分子,但其缺乏对哺乳动物细胞的亲和力,

具有靶向性,因此两性霉素B脂质体对哺乳动物具有较低的毒性<sup>[6,8]</sup>。

## 2 药动学特征

两性霉素B各类制剂尽管活性成分相同,但其微观结构有着显著的不同,使得不同制剂在体内的药动学过程及抗真菌作用特点具有较大差异<sup>[9]</sup>。

两性霉素B脂质复合物和胆固醇酯具有较大体积,进入体内后易被单核吞噬细胞系统识别而摄取进入细胞内,呈现较低的血药浓度<sup>[2]</sup>。两性霉素B脂质体进入体内后,脂质体在较长时间内仍可保持完整理化结构,维持两性霉素B在中央室较长的停留时间<sup>[1]</sup>。另外,由于两性霉素B脂质体的脂质体体积较小且带有负电荷,较少被单核吞噬细胞系统摄取,因此其血药浓度显著高于其他两性霉素B脂质制剂<sup>[9]</sup>。受单核吞噬细胞系统对血药浓度影响,脂质复合物与胆固醇酯的分布容积较大,而脂质体分布容积较小<sup>[9]</sup>。两性霉素B脂质体静脉给药后,两性霉素B主要从中央室分布到肝、脾、骨髓等,两性霉素B也可从这些组织重新回到中央室<sup>[1]</sup>。而感染部位也对两性霉素B脂质体具有一定富集作用<sup>[10]</sup>。一项动物研究发现,在脑组织中两性霉素B脂质体浓度显著高于其他脂质制剂,并且显示出更好的治疗效果,但脑脊液中各类制剂浓度普遍较低且无明显差异<sup>[11]</sup>。

两性霉素B在体内的半衰期较长,通常以原型经尿液和粪便排出。两性霉素B脱氧胆酸盐在1周后21%经尿、43%经粪排出。两性霉素B脂质体清除速度显著低于两性霉素B脱氧胆酸盐,两性霉素B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<sup>[12]</sup>。因此,在治疗泌尿系感染时,应优选在尿路浓度更高的两性霉素B脱氧胆酸盐而非脂质制剂<sup>[1]</sup>。

由于两性霉素B脂质体的清除非常缓慢,当肝肾功能不全时对药物清除影响较小,因此对于儿童、老人以及存在肝肾基础疾病患者使用两性霉素B脂质体治疗时无需进行剂量调整。在重症患者中进行的前瞻性药动学研究发现,危重患者使用两性霉素B脂质体治疗,个体间和患者体内药物暴露变异性较大。但此变异性与研究中纳入的多种患者特征无关(如性

别、年龄、C反应蛋白、序贯器官衰竭评估评分等)<sup>[13]</sup>。

3 抗菌作用特点

两性霉素B是抗菌谱广且活性强的抗真菌药物<sup>[2]</sup>。两性霉素B对大部分念珠菌、曲霉菌、毛霉菌和隐球菌都具有很强的抗菌活性,也是许多暗色真菌及双相真菌如马尔尼菲篮状菌、芽生菌、组织胞浆菌及球孢子菌等的一线治疗药物<sup>[14-15]</sup>,但葡萄牙念珠菌、土曲霉、尖端赛多孢子菌及多育节荚孢霉通常对两性霉素B耐药。

两性霉素B脂质体的脂质体结构有助于保护两性霉素B分子不被生物被膜基质的葡聚糖螯合,因此,其对生物被膜内真菌的体外活性较两性霉素B脱氧胆酸盐更高<sup>[16]</sup>。一项体外模型研究证实,培养12 h的生物被膜内白色念珠菌、光滑念珠菌和近平滑念珠菌在两性霉素B脂质体0.2 mg/mL浓度下暴露4 h后,其代谢活性至少降低75%;两性霉素B脂质体浓度为1.0 mg/mL时,已形成5 d的生物被膜内念珠菌菌株对其同样敏感<sup>[17]</sup>。

4 临床应用现状

尽管两性霉素B脂质体在我国上市时间不长,但其在全球的应用已有30余年,具有大量循证证据<sup>[18-23]</sup>,并广泛用于血液科、呼吸科、重症科及儿科等多个领域的侵袭性真菌病经验性治疗、诊断驱动治疗和目标治疗。

4.1 用于经验性和诊断驱动治疗

两性霉素B在经验性和诊断驱动治疗时常用于

粒细胞缺乏等免疫缺陷患者以及其他药物不适用的情况。既往我国上市的两性霉素B制剂较少,临床治疗以脱氧胆酸盐为主。Walsh等<sup>[18]</sup>针对两性霉素B脂质体与两性霉素B脱氧胆酸盐经验性治疗中性粒细胞减少伴发热患者进行的随机、双盲、多中心对照研究发现,两性霉素B脂质体组与两性霉素B脱氧胆酸盐组患者治疗后生存率和退热率相当,但两性霉素B脂质体组具有潜在改善患者生存率的趋势。同时,研究发现两性霉素B脂质体组患者输液相关发热和肾毒性发生率显著低于两性霉素B脱氧胆酸盐组(7.4%比16.0%, $P<0.001$ ;12.0%比26.0%, $P<0.001$ )。

两性霉素B脂质体在国外上市及应用多年,美国感染性疾病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)、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 Mycology, ECMM)及欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)等国际组织推荐其作为侵袭性念珠菌病<sup>[24-25]</sup>和侵袭性曲霉病<sup>[26-27]</sup>经验性和诊断驱动治疗的一线药物,且相较于其他两性霉素B制剂推荐级别更高,见表1。

4.2 用于目标治疗

两性霉素B在目标治疗时常优先用于免疫缺陷人群感染、重症感染、中枢神经系统感染、其他药物治疗失败或不耐受以及毛霉菌、马尔尼菲篮状菌、组织胞浆菌等特殊真菌感染的治疗。Leenders等<sup>[21]</sup>对两性霉素B脂质体与两性霉素B脱氧胆酸盐治疗中性粒细胞减少相关侵袭性真菌感染患者的疗效进行分析。研究发现,两性霉素B脂质体组每日5 mg/kg治疗14 d

表1 不同指南中两性霉素B制剂经验性和诊断驱动治疗侵袭性真菌病的推荐情况

指南	适应证	L-AmB	ABL C	ABCD	AmBD
IDSA指南(2016) <sup>[24]</sup>	侵袭性念珠菌病	强推荐/低级别证据 <sup>+</sup>	强推荐/低级别证据 <sup>+</sup>	强推荐/低级别证据 <sup>+</sup>	-
ESCMID/ECMM/ERS指南(2012) <sup>[25]</sup>	侵袭性念珠菌病	I A	I B	I C	II D
IDSA指南(2016) <sup>[26]</sup>	侵袭性曲霉病	强推荐/高级别证据	强推荐/高级别证据	强推荐/高级别证据	-
ESCMID/ECMM/ERS指南(2017) <sup>[27]</sup>	侵袭性曲霉病	I B	I C	I C	I D

注:IDSA表示美国感染性疾病学会;ESCMID/ECMM/ERS表示欧洲临床微生物和感染性疾病学会/欧洲医学真菌学联盟/欧洲呼吸学会;L-AmB表示进口两性霉素B脂质体;ABL C表示两性霉素B脂质复合物;ABCD表示两性霉素B胆固醇酯;AmBD表示两性霉素B脱氧胆酸盐;<sup>+</sup>表示对其他抗真菌药物不耐受时推荐;证据水平中,I表示证据来源于至少1项设计合理的随机对照试验(以试验主要终点为导向),II表示证据来源于至少1项设计良好的非随机临床试验(包括次要终点)、队列或病例对照分析研究(至少≥1个中心)以及多个时间序列分析或非控制内的试验结果,III表示证据来源于基于临床经验、描述性病例研究或专家报告的权威机构证据;推荐强度中,A表示强推荐,B表示中度推荐,C表示弱推荐,D表示反对使用;-表示无推荐意见



后缓解率显著高于两性霉素B脱氧胆酸盐组(47%比24%,  $P=0.03$ ),且治疗结束时,两性霉素B脂质体组达到完全缓解患者显著更多(44%比18%,  $P=0.03$ )。

IDSA、欧洲白血病感染会议(European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL)、ESCMID、ECMM、ERS、ECMM、真菌研究组教育和研究共同体(Mycoses Study Group Education and Research Consortium, MSGERC)等组织制定的指南推荐两性霉素B脂质体用于侵袭性念珠菌病、侵袭性曲霉病及毛霉病等的初始治疗。在目标治疗时,两性霉素B脂质体在指南中推荐强度和证据级别最高,两性霉素B脂质复合物推荐弱,而两性霉素B胆固醇酯和两性霉素B脱氧胆酸盐在一些真菌感染中反对使用或无推荐意见<sup>[24,26-29]</sup>,见表2。

### 4.3 用于中枢神经系统感染

与其他两性霉素B制剂相比,两性霉素B脂质体在脑组织中浓度高,同时也是目前指南中推荐治疗念珠菌<sup>[24]</sup>、隐球菌<sup>[30]</sup>、曲霉菌<sup>[26]</sup>、毛霉菌<sup>[28]</sup>及中枢系统感染的一线方案。一项研究多中心回顾性研究发现,两性霉素B脂质体或两性霉素B脱氧胆酸盐治疗组织胞浆菌导致的中枢神经系统感染,患者生存率显著高于两性霉素B脂质复合物( $P=0.04$ )<sup>[31]</sup>。另外,临床上对两性霉素B脂质体治疗HIV相关隐球菌脑膜炎进行短疗程、高剂量方案探索,研究结果显示,两性霉素B脂质体单剂量10 mg/kg联合氟康唑和氟胞嘧啶的诱导方案治疗,患者10周死亡率非劣于两性霉素B脱氧胆酸盐7 d联合氟康唑和氟胞嘧啶的诱导治疗方案,且不良事件发生率更少<sup>[32]</sup>。

表2 不同指南中两性霉素B制剂目标治疗侵袭性真菌病的推荐情况

指南	适应证	L-AmB	ABLC	ABCD	AmBD
ECIL 指南(2017) <sup>[28]</sup>	念珠菌血症				
	总体人群	I A	II B	II B	I C
	血液恶性肿瘤	II A	II B	II B	II C
	侵袭性曲霉病	I B	II B	I C	I D
	毛霉病	II B	II B	II C	II C
IDSA 指南(2016) <sup>[24,26]</sup>	念珠菌 <sup>[24]</sup>				
	无中性粒细胞减少	强推荐/高级别证据 <sup>†</sup>	强推荐/高级别证据 <sup>†</sup>	强推荐/高级别证据 <sup>†</sup>	-
	有中性粒细胞减少	强推荐/中等级别证据 <sup>§</sup>	强推荐/中等级别证据 <sup>§</sup>	强推荐/中等级别证据 <sup>§</sup>	-
	侵袭性曲霉病 <sup>[26]</sup>	强推荐/中等级别证据 <sup>†</sup>	强推荐/中等级别证据 <sup>†</sup>	强推荐/中等级别证据 <sup>†</sup>	-
	侵袭性肺曲霉病 <sup>[26]</sup>	强推荐/中等级别证据	弱推荐/低级别证据	弱推荐/低级别证据	-
ESCMID/ECMM/ERS 指南(2017) <sup>[27]</sup>	肺曲霉病				
	有中性粒细胞减少(非allo-HSCT患者)	II B	III C	I D	I D
	有中性粒细胞减少(allo-HSCT患者)	II B <sub>i</sub>	III C	II D <sub>i</sub>	II D <sub>i</sub>
	无中性粒细胞减少(allo-HSCT或其他患者)	II B <sub>i</sub>	III C	II D <sub>i</sub>	II D <sub>i</sub>
ECMM/MSGERC 指南(2019) <sup>[29]</sup>	毛霉病	II A <sub>u</sub>	II B <sub>u</sub> <sup>†</sup>	-	II D <sub>i</sub>

注:ECIL 表示欧洲白血病感染会议;IDSA 表示美国感染性疾病学会;ESCMID/ECMM/ERS 表示欧洲临床微生物和感染性疾病学会/欧洲医学真菌学联盟/欧洲呼吸学会;ECMM/MSGERC 表示欧洲医学真菌学联盟/真菌研究组教育和研究共同体;allo-HSCT 表示异基因造血干细胞移植;L-AmB 表示进口两性霉素B脂质体;ABLC 表示两性霉素B脂质复合物;ABCD 表示两性霉素B胆固醇酯;AmBD 表示两性霉素B脱氧胆酸盐;证据水平中,I 表示证据来源于至少1项设计合理的随机对照试验(以试验主要终点为导向),II 表示证据来源于至少1项设计良好的非随机临床试验(包括次要终点)、队列或病例对照分析研究(至少≥1个中心)以及多个时间序列分析或非控制内的试验结果,III 表示证据来源于基于临床经验、描述性病例研究或专家报告的权威机构证据;推荐强度中,A 表示强推荐,B 表示中度推荐,C 表示弱推荐,D 表示反对使用;<sup>†</sup>表示对其他抗真菌药物不耐受、可及性低或耐药时使用;<sup>§</sup>表示因具有潜在毒性,故为较少使用的方案;<sup>†</sup>表示唑类禁用或不能耐受时使用;<sup>§</sup>表示肺部侵袭性曲霉病目标治疗;<sup>†</sup>表示未累及中枢神经系统;证据水平中,<sub>i</sub>表示间接证据,如来自不同患者队列或相似免疫状态的证据,<sub>u</sub>表示非对照试验结果;-表示无推荐意见

## 5 安全性

### 5.1 输液相关不良反应

两性霉素B制剂在输注过程中可出现寒战、发热、恶心、呕吐及头痛等输液反应。导致输液反应的机制在于两性霉素B激活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<sup>[16]</sup>。而两性霉素B脂质体可将TLR2型应答转变为TLR4型应答<sup>[33]</sup>,减少促炎细胞因子的上调程度,进而减弱了输液反应。随机对照研究<sup>[18-19]</sup>及meta分析综述<sup>[34]</sup>均发现,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。

### 5.2 肾毒性及电解质紊乱

两性霉素B导致肾毒性和电解质紊乱的机制主要包括直接收缩肾小动脉,导致肾灌注减少,肾小球滤过率下降;通过与胆固醇结合,形成孔隙,降低管式膜吸收电解质的能力,导致钾和碳酸氢盐的损失<sup>[16]</sup>。但由于两性霉素B脂质体的脂质体结构稳定,体内游离的两性霉素B分子远低于两性霉素B脱氧胆酸盐<sup>[9]</sup>。在脂质体长循环递送系统下,两性霉素B随时间缓慢释放,保护其较少被肾脏过滤<sup>[35]</sup>,避免两性霉素B与远端小管细胞的相互作用,从而改善肾毒性。相比于其他两性霉素B制剂,两性霉素B脂质体能显著降低重度肾毒性的发生风险<sup>[19,36-37]</sup>。

## 6 给药方法

两性霉素B脱氧胆酸盐和胆固醇酯制剂因输液反应问题比较突出,初始用药时通常需先给予较低剂量,并在数日内逐步爬坡至目标剂量,使患者逐渐耐受。但剂量爬坡的方法可能影响药物起效速度,一项国际指南中明确反对该方法用于毛霉病治疗<sup>[29]</sup>。而两性霉素B脂质体输液反应发生率较低,首剂即可直接按目标剂量给药,在重症感染时更具有优势。两性霉素B脂质体的输注也更具有便捷性,输注时无需常规避光。常规剂量下输注时间为30~60 min,日剂量超过5 mg/kg时输注时间为2 h,整体输注时间短于其他两性霉素B制剂。

综上所述,两性霉素B脂质体在保持两性霉素B

广谱、高效特点的同时,还具有安全、便捷的优势,使其在念珠菌、曲霉菌、毛霉菌及其他少见真菌感染治疗中具有重要地位,并获得了各个国际指南的优先推荐。随着我国两性霉素B脂质体的可及性问题得到解决,为侵袭性真菌病的治疗提供了更多的药物治疗选择,有助于促进临床对侵袭性真菌病的治疗进行更多探索。

### 【参考文献】

- [1] Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(Suppl 4): S260-S274.
- [2] 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.
- [3] Takemoto K, Kanazawa K. AmBisome: relationship between the pharmacokinetic characteristics acquired by liposomal formulation and safety/efficacy [J]. J Liposome Res, 2017, 27(3): 186-194.
- [4] 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.
- [5] Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity [J]. Rev Iberoam Micol, 2009, 26(4): 223-227.
- [6] Brüggemann RJ, Jensen GM, Lass-Flörl C. Liposomal amphotericin B—the past [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(Suppl 2): ii3-ii10.
- [7] 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.
- [8] Adler-Moore JP, Gangneux JP, Pappas PG. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B [J]. Med Mycol, 2016, 54(3): 223-231.
- [9] 孔旭东, 王晓星, 陈玥, 等. 两性霉素B不同制剂的药学特性和临床应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(7): 7-12.
- [10] 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.
- [11] Groll AH, Giri N, Petratis 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.
- [12] 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.
- [13] Van Daele R, Wauters J, Elkayal O, et al. Liposomal ampho-

- tericin B exposure in critically ill patients: a prospective pharmacokinetic study [J]. *Med Mycol*, 2022, 60(10):myac074.
- [14] 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.
- [15] Gibert DN, Chambers HF, Saag MS, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [M]. 52th edition. United States of America: Antimicrobial Therapy Inc., 2022.
- [16] Adler-Moore J, Lewis RE, Brüggemann RJM, et al. Preclinical safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antifungal activity of liposomal amphotericin B [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(Suppl 4):S244-S259.
- [17] Toulet D, Debarre C, Imbert C. Could liposomal amphotericin B (L-AMB) lock solutions be useful to inhibit *Candida* spp. biofilms on silicone biomaterials? [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2):430-432.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections [J]. *Br J Haematol*, 1998, 103(1):205-212.
- [22] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease [J]. *Mycoses*, 2011, 54(5):e449-e455.
- [23] Ringdén O, Meunier F, Tollemar J, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 28(Suppl B):S73-S82.
- [24] 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.
- [25] Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID\* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Adults with Haematological Malignancies and After Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(Suppl 7):S53-S67.
- [26] Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] WHO. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV[EB/OL].(2022-06-27)[2023-08-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178>.
- [32] Wheat J, Myint T, Guo Y, et al. Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13):e0245.
- [33] Jarvis JN, Lawrence DS, Meyers DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1109-1120.
- [34] 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.
- [35] Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11):CD010481.
- [36] 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.
- [37] Falci DR, da Rosa FB, Pasqualotto AC. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study[J]. *Mycoses*, 2015, 58(2):104-112.

收稿日期:2023-09-11 本文编辑:任洁