

注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物用药指导原则

执笔人:赵东陆 马军

主审专家:马军 黄晓军 王明贵 吴德沛 胡豫 肖志坚 朱军

顾问专家:沈志祥 王建祥

[提要] 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物是两性霉素 B 的含脂制剂,经过结构修饰后显著降低传统两性霉素 B 的肾毒性,提升临床有效用药剂量,实现更好的治疗效果。抗真菌药物的规范化用药至关重要,本指导原则旨在为两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物在临床的安全和有效使用提供建议。

[关键词] 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物;指导原则

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.001

[中图分类号] R978.5 **[文献标志码]** A

Guiding principle for the administration of amphotericin B colloidal dispersion for injection

Summary Amphotericin B colloidal dispersion(ABCD) is a novel formulation of amphotericin B with a nearly 1 : 1 molar ratio of cholesteryl sulfate to amphotericin B that forms uniform disk-shaped particles 115 nm in diameter and 4 nm thick. Due to the structural modification, ABCD achieved higher drug doses and better therapy efficacy with reduced renal toxicity. Standardized medication for antifungal drugs is very important, therefore the guiding principle aims to provide effective and practical instructions for the use of ABCD.

Key words amphotericin B colloidal dispersion; guiding principle

1 前言

两性霉素 B 属大环内酯多烯类抗生素,用于治疗深部真菌感染。两性霉素 B 可与真菌细胞膜麦角固醇结合,使真菌的细胞膜渗透性改变,从而导致真菌死亡(图 1)。自上市以来,因其强大而广谱的抗真菌效果成为抗真菌治疗的金标准。普通两性霉素 B 制剂使用脱氧胆酸钠作为助溶剂,具有明显的肾毒性,限制了它在临床上的应用。两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD)是两性霉素 B 的含脂制剂,可显著降低药物毒性,并提高临床有效用药剂量,达到更好的治疗效果。

ABCD 是两性霉素 B 与胆固醇硫酸酯钠按 1 : 1 的分子摩尔比形成的盘状纳米粒子胶体分散体。胆固醇硫酸酯钠为生理性物质,无已知毒性,与两性霉素 B 结合降低了两性霉素 B 与人体细胞膜中胆固醇的结合,入血后快速被肝脏、肾脏、脾脏等具有网状内皮系统的器官(主要在肝部位)摄取,因此给药后血浆中两性霉素 B 的浓度相对很低,与

肾小管细胞膜上胆固醇的结合率减少,避免肾小管损伤,从而改善两性霉素 B 的肾毒性;被摄取的复合物在网状内皮系统的巨噬细胞内逐渐解离,胆固醇硫酸酯钠被代谢,游离两性霉素 B 以较低的浓度重新释放进入血液循环,转运至被感染部位发挥抗菌作用,其体内分布及消除平稳而持续,连续给药时血药浓度波动小,临床便于控制剂量;由于初始解离、释放时发生在巨噬细胞内,因此对于侵犯巨噬细胞的胞内感染有特殊疗效(图 2)。

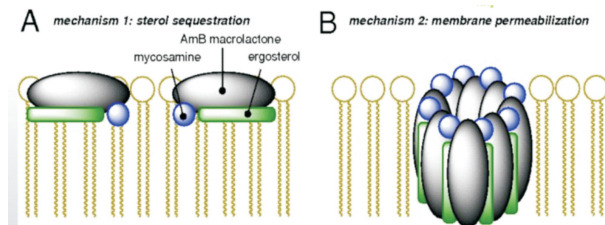


图 1 两性霉素 B 与细胞膜上固醇结合形成孔道,破坏细胞膜的通透性,造成真菌死亡

执笔人:赵东陆,哈尔滨血液病肿瘤研究所,E-mail:zdl7777@163.com

马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,E-mail:majun0322@126.com

通信作者:马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,E-mail:majun0322@126.com

引用本文: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.

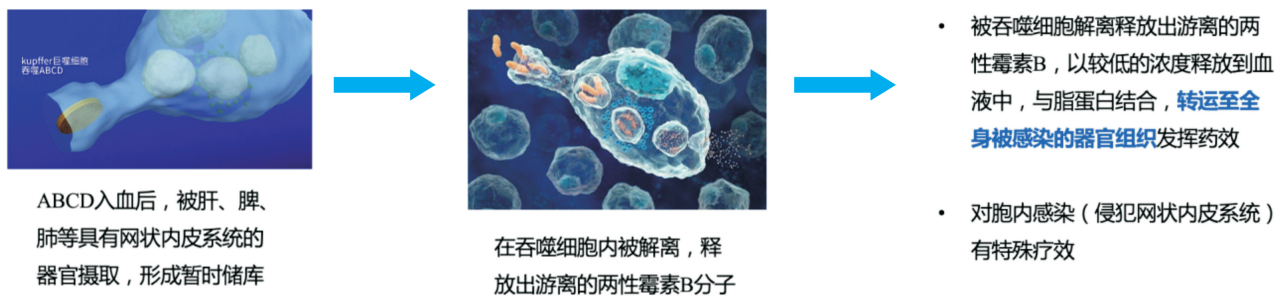


图 2 ABCD 经过结构修饰后, 具备独特的摄取、释放机制

两性霉素 B 类药物的常见不良反应包括肾毒性、低钾血症、输液反应等。ABCD 经过结构修饰后, 弥补了普通两性霉素 B 的不足, 显著改善其肾毒性、低钾血症等不良反应。输液反应是 ABCD 最为常见的不良反应^[1], 常表现为发热、寒颤、低血压等, 经预处理和对症治疗可得到有效控制。因此临床合理使用和规范化用药至关重要, 本指导原则旨在为 ABCD 在临床的安全和有效使用提供建议。

2 适应症

ABCD 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的两性霉素 B 的患者, 或已经接受过两性霉素 B 治疗无效的患者均可使用。

3 ABCD 的临床研究

有效性: 一项 RCT 随机对照研究的系统评价显示^[2], 376 例接受 ABCD 治疗的患者中, 67 例可评估患者中出现了系统性曲霉菌病, 完全或部分反应率为 47.8%, 传统两性霉素 B 禁忌或治疗失败的患者, 使用 ABCD 治疗的总体反应率为 34.3%, 而骨髓移植或肾功能不全患者的反应率分别为 57.9% 和 62.5%。另一项接受 ABCD 治疗传统两性霉素 B 不耐受或治疗失败的 572 例患者的研究显示^[3], 在 107 例可评估患者和 239 例意向治疗人群中发现了全身性念珠菌感染, 可评估患者中完全或部分反应率为 70%, 意向治疗人群中为 50%。一项 ABCD 与两性霉素 B 的对照研究中^[4], 共入组 213 例患者, 其中 196 例可评估疗效, 50.0% 接受 ABCD 治疗的患者和 43.2% 接受传统两性霉素 B 治疗的患者有治疗反应 ($P=0.31$)。而另一项对照研究显示^[5], ABCD 治疗后患者的反应率 (48.8%) 显著高于两性霉素 B 组 (23.4%) ($P<0.001$), 且对骨髓移植、血液恶性肿瘤、慢性阻塞性肺病、肺曲霉病、鼻窦感染的治疗均有优势, 与两性霉素相比, ABCD 还能够显著提高患者生存率 (50.0% vs 28.4%) ($P<0.001$), 延长患者生存期 (78 d vs 36 d)。一项纳入 75 例接受 ABCD 治疗侵袭性真菌病的骨髓移植患者的研究显示^[1], 完全治愈和部分缓解率为 52%, 真菌血症患者的反应

率为 53%, 肺炎患者的反应率为 52%。而另一项研究也有相似的反应率^[6], 133 例意向治疗患者中, 完全或部分反应率为 50%, 在 58 例可评估患者中, 完全或部分反应率为 67%。一项 ABCD 治疗毛霉菌病的研究显示^[7], 20 例患者中有 12 例 (60%) 对 ABCD 治疗有反应, 当患者接受 ABCD 单独治疗 (4/7) 和 ABCD 联合手术治疗 (8/13) 时, 反应率相似, 分别为 57% 和 61%, 与糖尿病患者 (3/5) 相比, 白血病患者 (3/5) 或移植受者 (6/10) 的反应率没有差异, 这些结果与标准治疗的结果提示 ABCD 联合手术治疗毛霉菌病可能是一种有效的治疗方法。

安全性: 一项随机、双盲、对照研究显示^[8], ABCD 引起的肾毒性发生率显著低于两性霉素 B (25.0% 与 49.4%), ABCD 和两性霉素 B 出现肾毒性的时间分别为 301 d 和 22 d, ABCD 因肾毒性而停药的患者比例显著低于两性霉素 B 组 (3.4% vs 18.6%), ABCD 患者的血清肌酐水平 ≥ 2 倍或 ≥ 3 倍基线水平的发生率显著低于两性霉素 B 组 (12.5% vs 38.4%, 0 vs 9.3%)。

4 指南对 ABCD 的推荐

ABCD 抗真菌疗效确切且安全性良好, 得到多个权威指南的推荐, 见表 1。

4.1 2015 年 ECIL-6 指南: 白血病和造血干细胞移植患者侵袭性念珠菌病、曲霉菌病和毛霉菌病的治疗^[9]

推荐 ABCD 用念珠菌血症初始一线治疗和目标治疗的一线治疗: 白念珠菌 (总体人群 A II, 白血病 B II)、光滑念珠菌、克鲁斯念珠菌 (B II); 侵袭性曲霉菌病一线治疗 (C I) 和毛霉菌病一线治疗 (C II)。

4.2 2016 年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南^[10]

应用 ABCD 治疗侵袭性曲霉菌病时, 推荐剂量为: 3~6 mg/(kg·d)。

当无法应用伏立康唑时, 两性霉素 B 及其含脂制剂是曲霉病初始治疗及补救治疗的选择 (强推荐); 可在患者使用吡咯类药物有禁忌证或不能耐受的情况下应用两性霉素 B 含脂制剂 (强推荐)。

表 1 权威指南对 ABCD 抗真菌治疗的推荐

指南和规范	内容	推荐级别
2015 年 ECIL-6 指南:白血 病和造血干细胞移植患者 侵袭性念珠菌病、曲霉菌 病和毛霉菌病的治疗	推荐 ABCD 用于念珠菌血症初始一线治疗和初始治疗的一线治疗;白 念珠菌、光滑念珠菌、克鲁斯念珠菌 推荐 ABCD 用于侵袭性曲霉菌病的一线治疗 推荐 ABCD 用于毛霉菌病的一线治疗	B II 级 C I 级 C II 级
2016 年美国感染病学会曲 霉病诊断处理实践指南	采用 ABCD 治疗侵袭性曲霉菌病时,推荐剂量为:3~6 mg/(kg·d) 当无法应用伏立康唑时,两性霉素 B 及其含脂制剂是曲霉病初始治疗 及补救治疗的选择 肺外曲霉病:不能耐受伏立康唑或用后无效的中枢神经系统曲霉病患者, 可采用两性霉素 B 含脂制剂;推荐手术治疗联合全身药物治疗(可 采用伏立康唑或两性霉素 B 含脂制剂)治疗侵袭性曲霉性鼻窦炎;对于 曲霉心内膜炎患者,推荐早期手术干预并联合抗真菌治疗,初始治疗推 荐伏立康唑或两性霉素 B 含脂制剂;对于肝曲霉病患者,建议采用伏立 康唑或两性霉素 B 含脂制剂作为初始治疗 对于长期中性粒细胞减少的侵袭性曲霉病高危患者,经广谱抗菌药物 治疗仍发热,推荐进行经验性抗曲霉治疗,可选用的抗真菌药物有两性 霉素 B 含脂制剂	强推荐 强推荐 强推荐
2017 年曲霉菌病的诊断和 管理: ESCMID-ECMM- ERS 指南执行摘要	异基因造血干细胞移植(伴或不伴中性粒细胞减少)或其他非中性粒细 胞减少的肺曲霉菌病患者,推荐使用 ABCD 4~6 mg/kg 一线治疗 血液恶性肿瘤或造血干细胞移植的化疗、中性粒细胞减少 $<500/\mu\text{L}\geq$ 96 h、发热($>38^{\circ}\text{C}$)、肠外广谱抗菌治疗 ≥ 96 h(有些中心认为 48 h)的 患者,推荐使用 ABCD 4 mg/kg 经验性治疗 推荐难治性肺曲霉菌病的血液病患者使用 ABCD 治疗	I 类证据,D 级推荐 I 类证据,C 级推荐
2019 年 ECMM 全球指南- 毛霉菌病的诊断和管理	推荐 ABCD 用于毛霉菌的抢救治疗(难治性或者一线治疗失败或不耐 受的患者) 对于初次使用艾沙康唑或泊沙康唑治疗失败的毛霉菌患者,推荐采用 ABCD 治疗	强到中等强度推荐

肺外曲霉病:不能耐受伏立康唑或用后无效的中枢神经系统曲霉病患者,可采用两性霉素 B 含脂制剂;推荐手术治疗联合两性霉素 B 含脂制剂治疗侵袭性曲霉性鼻窦炎;对于曲霉心内膜炎患者,初始治疗推荐两性霉素 B 含脂制剂;对于肝曲霉病患者,建议采用两性霉素 B 含脂制剂进行初始治疗,以上均为强推荐。

对于长期中性粒细胞减少的侵袭性曲霉病高危患者,经广谱抗菌药物治疗仍发热,推荐选用两性霉素 B 含脂制剂进行经验性治疗(强推荐)。

4.3 2017 年欧洲曲霉菌病的诊断和管理:ESC-MID-ECMM-ERS 指南执行摘要^[11]

推荐 ABCD 用于异基因造血干细胞移植或其他非中性粒细胞减少的肺曲霉菌病一线治疗(D I);推荐 ABCD 用于血液恶性肿瘤或造血干细胞移植的化疗、中性粒细胞减少、发热、接受肠外广谱抗菌治疗等患者的经验治疗(C I);推荐难治性肺曲霉菌病的血液病患者使用 ABCD 治疗。

4.4 2019 年欧洲医学真菌学联盟毛霉菌病的诊断和管理全球指南^[12]

推荐 ABCD 用于毛霉菌的抢救治疗(难治性

或者一线治疗失败或不耐受的患者);推荐 ABCD 用于初次使用艾沙康唑或泊沙康唑治疗失败的毛霉菌病治疗(强到中等强度推荐)。

5 用法用量

5.1 用法用量

对于成年人和儿童,建议剂量为 3.0~4.0 mg/(kg·d)。初次用药建议进行剂量爬坡:起始剂量为 1 mg/(kg·d);第 2 天剂量升至 2 mg/(kg·d);第 3 天爬至治疗剂量 3~4 mg/(kg·d)(根据患者耐受情况使用);若无改善或真菌感染恶化,剂量可增至 6 mg/(kg·d)。

5.2 药物配置

5.2.1 溶解 将 50 mg 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物溶解于 10 mL 无菌注射用水(必须为无菌注射用水):开启瓶盖后,消毒药瓶口,待瓶口消毒试剂干后,使用 ≥ 10 mL 注射器(或溶药器)吸取 10 mL 无菌注射用水,通过外径 ≥ 0.9 mm(≥ 20 号)的注射针头迅速加入药瓶中(时间控制在 3 s 内),使每 mL 溶液含 5 mg 两性霉素 B。

5.2.2 稀释 用 5% 葡萄糖注射液稀释,稀释建议见表 2。

表 2 ABCD 的稀释建议

注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物剂量	重溶体积 (吸取药液体积)	5% 葡萄糖注射液输注袋体积 (输液总体积)
10~35 mg	2~7 mL	250 mL
35~70 mg	7~14 mL	250~500 mL
70~175 mg	14~35 mL	500 mL
175~300 mg	35~70 mL	700 mL
350~1000 mg	70~200 mL	1000 mL

5.3 药物滴注

5.3.1 预处理 输注注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物前 10~30 min 给予抗组胺药和 1~5 mg 地塞米松等药物进行预处理。

5.3.2 实验药物滴注 在每一个疗程的第 1 次用药前建议作试验注射,以 2 mg 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物用 15~30 min 注射,再仔细观察 30 min。

2 mg 试验药物配置方法:①用 20 mL 注射器吸取 10 mL 5% 葡萄糖注射液;②用 1 mL 注射器从 10 mL 浓缩液中取出 0.4 mL 药液,即为 2 mg 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物;③再用 10 mL 5% 葡萄糖注射液稀释,形成试验用药 (10 mL 稀释液含有 1.6~8.3 mg)用注射器泵缓慢静脉注射试验药物 15~30 min (泵速约为 0.4~0.7 mL/min),输注结束后再仔细观察 30 min。

5.3.3 治疗药物滴注 ①滴速:建议开始静脉输注前 2 h 内减慢输注速度,0~0.5 h:10 滴/min ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$);0.5~1 h:10~20 滴/min ($0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$);1~2 h:20~30 滴/min ($0.2 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$);2 h 后:30~40 滴/min ($0.3 \sim 0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。若患者可耐受,输注速度可以适当提高 (注:治疗药物滴速按照药物浓度 0.2 mg/mL 计算)。②滴注时间:以 $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量给药时,一般需要输注 4~6 h;理想状态下,如果患者可以耐受或无输注相关反应,则输注时间可缩短至不少于 2 h,如果患者出现急性反应或不能耐受输液容积,则输注时间应适当延长。

其他注意事项:在用 5% 葡萄糖注射液进一步稀释后,药液须存于 2~8℃ 并于 24 h 内使用,禁止冷冻,未用完的药液必须丢弃。请不要过滤或使用有内置过滤器的输液器。不要将输注液与其他药物混合。如通过正在使用的输液管,在给药前用 5% 葡萄糖冲洗输液管,或使用单独的输液管。

6 不良反应处理

6.1 输液反应

两性霉素 B 通过 Toll 样受体 1、2 和 CD14 刺激先天性免疫细胞产生促炎性细胞因子。编码这

些蛋白的基因多态性可能影响与两性霉素 B 相关的输液相关药物不良反应^[13]。临床研究显示,ABCD 首次治疗时输液反应发生率较高,常在输注开始后 1~3 h 出现,其频率和程度在后续给药中降低,第 1 天用药发生率约为 35%,第 7 天约为 14%^[2]。少数患者初次使用 ABCD 时会出现输液反应,其给药途径、速率、剂量以及是否联合用药等对输液反应风险均有影响。输液反应主要典型的体征/症状包括寒颤 (50%)、发热 (33%)^[14],多呈一过性,严重程度为轻度。待患者症状缓解可以耐受,可继续输注。用药期间应对患者反应情况进行监测,特别是对肝功能、肾功能、血清电解质等进行监测^[15]。

处理原则:①预处理:预防用药:输注前 20~30 min 给予 1~5 mg 地塞米松,或增加使用抗组胺药 (如异丙嗪 25 mg,苯海拉明 20~40 mg 等)进行预处理。试验注射:在每一个疗程的第 1 次用药前建议作试验注射,以 2 mg 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物用 15~30 min 注射,再仔细观察 30 min。减慢输液速度:若患者可耐受,可调整为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度,输注时间可缩短至不少于 2 h,如果患者出现急性反应或不能耐受输液容积,则输注时间要延长。②一旦发生输液反应,应采取以下措施,以防止症状进一步加重:减慢输注速度或降低药物浓度,必要时暂停输注;物理或药物降温处理,如对乙酰氨基酚、布洛芬等;可给予抗组胺药物或 (和) 皮质激素药物进行治疗。

6.2 肾毒性

肾毒性是两性霉素 B 类药物最常见也是最严重的不良反应之一,是两性霉素 B 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的结果^[16]。肾毒性发生在两性霉素 B 治疗过程的早期,通常在最初的 2 周内,并且在大多数患者中是可逆的。肾功能损伤的并发症包括急性肾功能衰竭、肾小管损伤、血清肌酐和血尿素氮水平升高、肌酐清除率降低和低钾血症等^[17-18]。两性霉素 B 所致肾功能衰竭的危险因素包括累积剂量、平均每日剂量、同时使用的利尿剂、肌酐的基线异常值和伴随使用的潜在肾毒性药物。有效的预防及相关干预措施可降低死亡率,缩短住院时间,降低费用。

一项随机对照研究结果显示,与两性霉素 B 去氧胆酸盐相比,接受 ABCD 治疗的患者肾毒性及肾损伤的发生率更低 (ABCD vs AmB: 25% vs 49.4%, $P=0.002$),且发生肾毒性的中位时间更长 (301 d vs 22 d, $P<0.001$)^[8]。已有肾损伤或经两性霉素 B 去氧胆酸盐治疗引起肝肾损伤的患者,仍可使用 ABCD 治疗。

处理原则:建议密切监测肾功能,治疗期间出

现肾功能异常,可采取利尿、充分水化、碱化尿液、促进药物排泄等措施;严重时可采用钙通道阻滞剂、选择性多巴胺A受体激动剂^[19]治疗。若肾功能仍无改善,建议停药。

6.3 低钾血症

低钾血症通常是指人体血清钾 <3.5 mmol/L,可分为三级:轻度低钾: $3.0\sim 3.5$ mmol/L;中度低钾: $2.5\sim 3.0$ mmol/L;重度低钾: <2.5 mmol/L^[20]。使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗期间,仍建议密切监测血钾浓度变化,同时观察患者有无乏力、腹胀等症状。

处理原则:临床常用补钾方式有口服、静脉补钾、口服与静脉补钾同时进行等。建议患者常规口服补钾 $4\sim 6$ g/d。严重者静脉补钾,补钾滴速不宜超过 1 g/h^[21]。用药期间嘱患者适量增加高含钾量食物的摄入,如香蕉、橘子、橙子、葡萄、樱桃等。另外,建议发生持续性低钾的患者,治疗结束后继续补钾 $7\sim 10$ d并监测血钾^[5]。注意:患者每日尿量 >400 mL或每小时尿量 >17 mL方可补钾;严格掌握静脉补钾的浓度及速度,切不可静脉注射^[11]。

7 药物相互作用

尚未对ABCD进行正式的药物相互作用试验。目前已知下列药物与普通两性霉素B同时使用时发生药物相互作用,这些药物可能亦与本品发生相互作用^[2]。

7.1 抗肿瘤药

抗肿瘤药物与普通两性霉素B同时使用可能导致增加肾毒性、支气管痉挛和低血压的可能性。因而,当抗肿瘤药与本品同时给药时需慎重。

7.2 皮质类固醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)

它们与普通两性霉素B同时使用可能降低血钾并导致心脏功能异常。若它们与本品同时使用,应该监测血清电解质和心脏功能。

7.3 环孢菌素

在比较本品和普通两性霉素B对血清肌酐值的升高和中性粒细胞减少的患者进行经验治疗的随机双盲试验中,对使用环孢菌素或免疫抑制剂的患者进行分组,在各种组合中均出现血清肌酐的升高,但使用普通两性霉素B时血清肌酐升高更多。

7.4 洋地黄糖苷

与普通两性霉素B同时使用可能引起低钾血症和增加洋地黄毒性,若洋地黄糖苷与本品同时使用,应密切监测血清钾水平。

7.5 氟尿嘧啶

含两性霉素B的药物与氟尿嘧啶同时使用可能增加氟尿嘧啶的毒性,它可能是通过增加细胞摄取与降低肾排泄而引起,当氟尿嘧啶与本品同时使用时需非常慎重。

7.6 咪唑类药物(酮康唑、咪康唑、氟康唑等)

咪唑衍生物如咪康唑和酮康唑能抑制麦角甾醇合成,在动物体内和体外试验中与普通两性霉素B有拮抗作用,这一现象的临床意义尚未确定。

7.7 其他对肾脏有毒性的药物

普通两性霉素B与氨基糖苷和五氮唑药物同时使用可能增加由药物引起的肾毒性。当氨基葡萄糖苷和五氮唑药物与本品同时使用时需慎重。建议密切监测服用有肾毒性药物的患者的肾功能。

7.8 骨骼肌松弛剂

普通两性霉素B引起的低钾血症可能增加骨骼肌松弛剂(即箭毒碱)的箭毒样效果。如果骨骼肌松弛剂与本品同用,需密切监测血清钾水平。

8 总结

两性霉素B类药物在抗真菌谱广度、对广泛菌种和整体耐药方面表现优异。ABCD与两性霉素B药理机制相似,相比普通制剂提高了两性霉素B的给药剂量,且具有更好的肾脏安全性和较低的低钾血症发生率。目前,临床抗真菌治疗中ABCD用药经验较少,医护人员不熟悉常规处理方法。因此本用药指导原则,为ABCD在临床的安全和有效使用提供了正确引导,有效防控输液反应、肾毒性、低钾血症等不良反应的发生,规范化指导用药。

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序):

冯四洲(中国医学科学院血液学研究所)

贺鹏程(西安交通大学第一附属医院)

胡亮钉(中国人民解放军总医院第五医学中心)

胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

黄晓军(北京大学人民医院)

纪春岩(山东大学齐鲁医院)

金洁(浙江大学医学院附属第一医院)

赖永榕(广西医科大学第一附属医院)

刘启发(南方医科大学南方医院)

罗建民(河北医科大学第二医院)

马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

牛挺(四川大学华西医院)

沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

施毅(南京大学医学院附属金陵医院)

宋永平(河南省肿瘤医院)

王春亭(山东省立医院)

王季石(贵州医科大学附属医院)

王欣(山东省立医院)

王明贵(复旦大学附属华山医院)

吴德沛(苏州大学附属第一医院)

肖志坚(中国医学科学院血液学研究所)

徐雅靖(中南大学湘雅医院)

俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

张曦(陆军军医大学附属新桥医院)

张延清(哈尔滨医科大学附属第二医院)

赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

曾庆曙(安徽医科大学第一附属医院)

朱 军(北京大学肿瘤医院)

朱利平(复旦大学附属华山医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bowden RA, Cays M, Gooley T, et al. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant [J]. *J Infect Dis*, 1996, 173(5): 1208-1215.
- [2] Gurwith M. Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by *Aspergillus* spp [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45 Suppl 1: 34-38.
- [3] Dupont B. Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by *Candida* spp [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45 Suppl 1: 27-33.
- [4] 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.
- [5] White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(4): 635-642.
- [6] Anaissie EJ, Mattiuzzi GN, Miller CB, et al. Treatment of invasive fungal infections in renally impaired patients with amphotericin B colloidal dispersion [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(3): 606-611.
- [7] Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, 20(7): 460-466.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Meletiadis J, Chanock S, Walsh TJ. Defining targets for investigating the pharmacogenomics of adverse drug reactions to antifungal agents [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(5): 561-584.
- [14] Herbrecht R, Letscher V, Andres E, et al. Safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion. An overview [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45 Suppl 1: 67-76.
- [15] David L, Kristin D, Mirando M, et al. Pre-medication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTECw: 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.
- [16] Baley JE, Meyers C, Kliegman RM. Pharmacokinetic outcome and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates [J]. *J Pediatr*, 1990, 116(5): 791-797.
- [17] Hoitsma JA, Wetzels JFM, Koene R. Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management [J]. *Drug Safety*, 1991, 6(2): 131-147.
- [18] Butler KM, Rench MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9(1): 51-56.
- [19] Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review [J]. *J Chemother*, 2000, 12(6): 463-670.
- [20] 吴文芳, 杜兰云, 董结兰. 低钾血症的病因和治疗进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(1): 174-175.
- [21] 殷长春. 低钾血症患者的急救护理体会 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(23): 102-102.

(收稿日期: 2022-04-13)