

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20223072

· 论 著 ·

## 两性霉素 B 在恶性血液病合并侵袭性真菌病患者中的临床应用

梁文馨<sup>1,4</sup>, 周维英<sup>1,2</sup>, 李 菲<sup>3</sup>, 徐 娟<sup>4</sup>, 白 楠<sup>4</sup>, 蔡 芸<sup>4</sup>, 王婷婷<sup>1,2</sup>

(1. 重庆医科大学药学院药理学系, 重庆 400016; 2. 重庆市药物代谢研究重点实验室, 重庆 400016; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心血液病科, 北京 100853; 4. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科药物临床研究室, 北京 100853)

**[摘要]** **目的** 分析中国人民解放军总医院恶性血液病合并侵袭性真菌病(IFD)住院患者两性霉素 B 的临床用药情况, 为指导临床合理用药提供依据。**方法** 选择中国人民解放军总医院 2021 年 1—12 月血液病科和造血干细胞移植病房罹患恶性血液病合并 IFD 并使用两性霉素 B 治疗的住院患者为研究对象, 分析其人口学特征、影像学检查、真菌实验室检查、两性霉素 B 药品的用法用量等资料。**结果** 共纳入 131 例患者, 其中临床诊断 26 例(19.85%), 拟诊 52 例(39.69%), 未确定 53 例(40.46%)。28.57%(34/119)患者(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖试验阳性, 13.45%(16/119)半乳甘露聚糖试验阳性, 44.64%(50/112)患者真菌培养阳性。共培养 64 株真菌, 以念珠菌属居多(55 株)。两性霉素 B 用法用量情况: 111 例(84.73%)患者使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐(d-AmB), 61 例(46.56%)患者以静脉滴注途径给药, 13 例(9.92%)患者使用 0.9%氯化钠注射液作为溶媒, 55 例(41.98%)患者使用地塞米松磷酸钠作为治疗前用药。109 例(83.21%)患者采用抗真菌联合用药方案, 以 d-AmB 联合伏立康唑居多。用于静脉滴注和雾化吸入的 d-AmB 药物利用指数(DUI)值均 < 1.00, 用于静脉滴注的两性霉素 B 脂质体(L-AmB)DUI 值为 1.04。**结论** 该院两性霉素 B 使用合理, 在溶媒的选择上还需要提高, 以期获得更高的临床效益。

**[关键词]** 两性霉素 B; 侵袭性真菌病; 血液病; 合理用药

**[中图分类号]** R733 R519

## Clinical use of amphotericin B in patients with malignant hematological diseases combined with invasive fungal disease

LIANG Wen-xin<sup>1,4</sup>, ZHOU Wei-ying<sup>1,2</sup>, LI Fei<sup>3</sup>, XU Juan<sup>4</sup>, BAI Nan<sup>4</sup>, CAI Yun<sup>4</sup>, WANG Ting-ting<sup>1,2</sup> (1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Drug Metabolism Research, Chongqing 400016, China; 3. Department of Hematology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 4. Center of Medicine Clinical Research, Department of Pharmacy, Medical Supplies Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical use of amphotericin B in hospitalized patients with malignant hematological diseases combined with invasive fungal disease (IFD) in Chinese PLA General Hospital, and provide basis for guiding rational clinical use of drugs. **Methods** From January to December 2021, hospitalized patients with malignant hematological diseases complicated with IFD and treated with amphotericin B in the Hematology Department and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ward of Chinese PLA General Hospital were selected as studied objects, and their demographic characteristics, imaging examination, fungal laboratory examination, usage and dosage

[收稿日期] 2022-06-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82073894)

[作者简介] 梁文馨(1998-), 女(汉族), 云南省昆明市人, 硕士研究生, 主要从事抗菌药物合理应用研究。

[通信作者] 王婷婷 E-mail: wangtingting0625@foxmail.com

of amphotericin B were analyzed. **Results** A total of 131 patients were enrolled, 26 cases (19.85%) were clinically diagnosed IFD, 52 cases (39.69%) were suspected, and 53 cases (40.46%) were undetermined. 28.57% (34/119) patients had positive (1,3)-beta-D-glucan assay, 13.45% (16/119) had positive Galactomannan test, and 44.64% (50/112) had positive fungal culture. A total of 64 strains of fungi were cultured, most were *Candida spp.* ( $n = 55$ ) Usage and dosage of amphotericin B: 111 cases (84.73%) were treated with amphotericin B deoxycholate (d-AmB), 61 (46.56%) were treated by intravenous drip, 13 (9.92%) were treated with 0.9% sodium chloride injection as solvent, and 55 (41.98%) were treated with dexamethasone sodium phosphate before treatment. 109 patients (83.21%) were treated with antifungal combination regimen, most were d-AmB combined with voriconazole. The drug utilization index (DUI) value of d-AmB for intravenous drip and atomization inhalation were both  $< 1.00$ , and the DUI value of amphotericin B liposome (L-AmB) for intravenous drip was 1.04. **Conclusion** Amphotericin B is rationally used in this hospital, and the choice of solvent needs to be improved in order to obtain higher clinical benefits.

[Key words] amphotericin B; invasive fungal disease; hematological disease; rational drug use

由于免疫功能下降患者(包括中性粒细胞减少、感染人类免疫缺陷病毒、慢性免疫抑制、烧伤、糖尿病以及使用广谱抗菌药)日渐增多,导致侵袭性真菌病(invasive fungal diseases, IFD)的发病率逐年增加<sup>[1]</sup>。IFD 是血液系统恶性肿瘤患者重要死亡原因之一,造血干细胞移植后 IFD 相关病死率高达 50%,肺部是 IFD 主要侵犯部位<sup>[2]</sup>。由于早期临床诊断准确性低,真菌培养需要 3~5 d 才能获得结果<sup>[3]</sup>,因此尽早开展抗真菌治疗以改善患者预后尤为重要。依据中国《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)》<sup>[4]</sup>,血液病/恶性肿瘤患者推荐治疗 IFD 药物包括卡泊芬净、两性霉素 B、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑等。目前用于临床的两性霉素 B 制剂包括两性霉素 B 脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, d-AmB)、两性霉素 B 脂质复合物(amphotericin B lipid complex, ABLC)、两性霉素 B 胆固醇复合物(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD)和两性霉素 B 脂质体(liposome amphotericin B, L-AmB)。因两性霉素 B 溶解度有限且口服生物利用度差,故所有制剂均为非肠道制剂,且具有较长半衰期,给药频次可以为 1 次/d<sup>[5]</sup>。为了解中国人民解放军总医院血液病科和造血干细胞移植病房罹患恶性血液病合并 IFD 的患者住院期间两性霉素 B 临床使用情况,分析患者临床资料,为指导恶性血液病患者两性霉素 B 的临床用药提供参考依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择中国人民解放军总医院 2021 年 1—12 月血液病科和造血干细胞移植病房罹患恶

性血液病合并 IFD 并使用两性霉素 B 治疗的住院患者为研究对象。纳入标准:血液病科和造血干细胞移植病房使用两性霉素 B 治疗的恶性血液病住院患者。排除标准:使用两性霉素 B,但分层诊断时不具备至少 1 项的宿主因素(如:近期发生缺铁并持续 10 d 以上,接受异基因造血干细胞移植,既往应用糖皮质激素或免疫抑制剂,IFD 感染病史,同时患有艾滋病或遗传性免疫缺陷)的患者。

1.2 收集资料 采用回顾性研究方法,收集研究对象的人口学特征、影像学检查、真菌镜检/培养(送检标本包括静脉血、尿、粪便、痰、咽拭子等)、(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖试验(G 试验)、半乳甘露聚糖试验(GM 试验)、两性霉素 B 药品的用法用量等资料。

1.3 IFD 分层诊断 依据《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)》<sup>[4]</sup>将 IFD 分为确诊、临床诊断、拟诊和未确定。确诊 IFD 即深部组织真菌感染标本镜检出霉菌或酵母菌;血液真菌培养结果为霉菌(曲霉菌除外)、念珠菌或其他酵母菌阳性,且临床症状及体征符合相关致病菌的感染。根据宿主因素、临床标准及微生物学标准判断临床诊断、拟诊和未确定 IFD。临床诊断 IFD 为三项标准中每项至少具有 1 项,拟诊 IFD 为前两项标准至少具有 1 项,未确定 IFD 为仅宿主因素至少具有 1 项<sup>[4]</sup>。

1.4 评价方法 用药物利用指数(drug utilization index, DUI)和用药频度(daily dose system, DDDs)评价患者抗真菌治疗药物使用情况。DUI = DDDs/实际用药天数,定义为使用某药的日剂量。一般认为 DUI  $> 1.00$  提示该药可能存在滥用,而 DUI  $< 1.00$  提示药物使用剂量偏低;一般认为 DUI 值越接近 1.00 剂量使用较为合理,0.9  $\leq$  DUI  $\leq$  1.1

是判断用药剂量合理性的依据<sup>[6]</sup>。DDD<sub>s</sub> = 某药用  
药总量/该药 DDD 值,表示某药使用频率。某药的  
DDD<sub>s</sub> 越大,说明使用频率越高。限定日剂量 (de-  
fined daily dose, DDD)以世界卫生组织(WHO)推  
荐为标准。

1.5 统计方法 应用 Excel 表整理数据。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入 131 例患者,其中男性 99  
例,女性 32 例。94 例(71.76%)患者进行过胸部影  
像学检查,12 例(12.76%)患者 CT 检查结果未见  
明显异常,结节影 44 例(46.81%),磨玻璃影 28 例  
(29.79%),实变影 6 例(6.38%)。G/GM 试验阳  
性率分别为 28.57%、13.45%。依据诊断标准,深  
部组织和血液中未培养出真菌,故无确诊 IFD 患  
者;131 例患者均至少具有 1 项宿主因素,其中同时  
具有胸部 CT 和真菌实验室检查阳性的临床诊断  
IFD 有 26 例(19.85%);同时具有胸部 CT 阳性的  
拟诊 IFD 有 52 例(39.69%);其余 53 例(40.46%)  
因分层诊断仅具有宿主因素而其他诊断标准为阴  
性,故为未确定 IFD。见表 1。

2.2 真菌培养情况 44.64%(50/112)患者真菌培  
养阳性,共培养真菌 64 株,以念珠菌居多(55 株)。  
见表 2。

2.3 患者两性霉素 B 用法用量 131 例患者中  
111 例患者使用 d-AmB,61 例患者以静脉滴注途径  
给药。13 例患者使用 0.9%氯化钠注射液作为溶  
媒,其中 11 例用于雾化吸入,2 例用于静脉滴注  
(d-AmB 和 L-AmB 各 1 例);55 例患者使用地塞米  
松磷酸钠作为治疗前用药。见表 3。

2.4 抗真菌药物联合应用 22 例(16.79%)患者仅  
使用 d-AmB 或 L-AmB 单药治疗,109 例(83.21%)患  
者使用联合治疗,联合方案中以 d-AmB 联合 VRC  
最多(25.19%)。见表 4。

2.5 两性霉素 B 的使用情况 用于静脉滴注和雾  
化吸入的 d-AmB DUI 值均 < 1.00,提示可能存在  
用量不足;用于静脉滴注的 L-AmB DUI 值为 1.04,  
提示其用量合理。见表 5。

表 1 131 例恶性血液病合并 IFD 患者基本情况

Table 1 Basic information of 131 patients with malignant  
hematological diseases complicated with IFD

项目	例数	比率(%)
性别		
男	99	75.57
女	32	24.43
原发血液系统疾病		
急性髓系白血病	62	47.33
急性淋巴细胞白血病	26	19.85
骨髓异常增生综合征	12	9.16
非霍奇金淋巴瘤	8	6.11
其他	23	17.56
IFD 分层诊断		
临床诊断	26	19.85
拟诊	52	39.69
未确定	53	40.46
真菌实验室检查		
真菌镜检/培养阳性 <sup>#</sup>	50	44.64
G 试验阳性 <sup>△</sup>	34	28.57
GM 试验阳性 <sup>△</sup>	16	13.45

注: # 表示检测例数为 112 例;△表示检测例数为 119 例。

表 2 恶性血液病合并 IFD 患者真菌培养种类及标本来源

Table 2 Types of fungal culture and sources of specimens in  
patients with malignant hematological diseases and  
IFD

真菌种类	培养标本			株数 (n = 64)	比率(%)
	粪便	痰	尿		
念珠菌属				55	85.94
白念珠菌	5	2	1	8	14.54
热带念珠菌	5	0	0	5	9.09
光滑念珠菌	8	1	0	9	16.36
近平滑念珠菌	1	0	0	1	1.82
克柔念珠菌	1	0	0	1	1.82
拟平滑念珠菌	0	0	2	2	3.64
其他念珠菌	22	7	0	29	52.73
镰刀菌属				4	6.25
茄病镰刀菌	1	1	0	2	50.00
轮状镰刀菌	0	1	0	1	25.00
未注明	1	0	0	1	25.00
酿酒酵母属				4	6.25
酿酒酵母菌	2	1	0	3	75.00
阿沙丝孢酵母	0	0	1	1	25.00
曲霉菌属				1	1.56
黄曲霉	0	1	0	1	100

注:以送检样本不同取材部位进行统计。

**表 3** 131 例恶性血液病合并 IFD 患者两性霉素 B 用法用量情况

**Table 3** Usage and dosage of amphotericin B in 131 patients with malignant hematological diseases combined with IFD

用法用量	例数	比率(%)
<b>制剂</b>		
d-AmB	111	84.73
L-AmB	20	15.27
<b>给药途径</b>		
静脉滴注	61	46.56
雾化吸入	34	25.96
口服	12	9.16
多种给药途径	24	18.32
<b>稀释溶媒</b>		
5%葡萄糖注射液	80	61.07
0.9%氯化钠注射液	13	9.92
灭菌注射用水	38	29.01
<b>合用糖皮质激素</b>		
使用	55	41.98
未使用	76	58.02

**表 4** 131 例恶性血液病合并 IFD 患者抗真菌药用药情况

**Table 4** Use of antifungal drugs in 131 patients with malignant hematological diseases combined with IFD

用药情况	例数	比率(%)
单用 d-AmB 或 L-AmB	22	16.79
<b>联合用药</b>		
联合使用 2 种		
d-AmB + VRC	33	25.19
d-AmB + PSC	21	16.03
d-AmB + CAS	14	10.69
L-AmB + PSC	6	4.58
L-AmB + VRC	5	3.82
其他	4	3.05
联合使用 3 种		
d-AmB + CAS + PSC	8	6.11
d-AmB + VRC + PSC	5	3.82
d-AmB + VRC + CAS	5	3.82
其他	5	3.82
联合使用 4 种		
d-AmB + VRC + CAS + PSC	2	1.52
L-AmB + VRC + CAS + PSC	1	0.76

注：VRC 为伏立康唑，CAS 为卡泊芬净，PSC 为泊沙康唑。

**表 5** 患者两性霉素 B 的 DDDs 和 DUI

**Table 5** DDDs and DUI of amphotericin B in patients

药名	给药途径	总用药剂量 (mg)	总用药天数 (d)	DDD 值 (mg)	DDD <sub>s</sub>	DUI 值
d-AmB	静脉滴注	14 028	758	35	400.80	0.53
	雾化吸入	6 309	562	35	180.26	0.32
L-AmB	静脉滴注	10 365	284	35	296.14	1.04

### 3 讨论

IFD 治疗方案需考虑宿主因素、感染部位、辅助检查结果等因素。对尚未发生 IFD 的高危患者给予预防治疗，对持续粒细胞缺乏伴发热且广谱抗菌药治疗 4~7 d 无效的患者给予经验性治疗，对影像学或生物学检查阳性但未达到临床诊断或确诊的患者给予诊断驱动治疗，对临床诊断或确诊 IFD 的患者给予目标治疗。虽然辅助检查在诊疗过程中发挥重要作用，但也存在一定的局限性，如葡聚糖等成分在环境中的存在，易导致 G 试验出现假阳性结果；抗真菌药的经验性治疗会降低 GM 试验的敏感性和准确性<sup>[7-8]</sup>；胸部 CT 的特征性改变（如伴或不伴晕征的病变、空气新月征、空洞、楔形和节段性大叶性病灶）可以更好地区分是否为真菌性肺炎，却出现较晚，而早期患者则呈非特异性改变（如多发性肺结节、肿块、节段性或亚节段性实变、磨玻璃样阴影等）<sup>[4,9-10]</sup>；相比真菌培养诊断效能较好，但培养时间长，不宜作早期诊断<sup>[7]</sup>，所以对于 IFD 高危患者尽早开展抗感染治疗尤为重要。

109 例患者使用抗真菌药物联合用药，联合方案中以两性霉素 B 联合 VRC 最多（共 38 例，其中 d-AmB + VRC 为 33 例，L-AmB + VRC 为 5 例）。《抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）》<sup>[11]</sup> 推荐的联合用药指征有：①包括免疫缺陷在内的病原菌未明的严重感染者；②单一抗菌药不能控制的严重感染；③长疗程，但病原菌易对某些抗菌药产生耐药性的感染，或病原菌含有不同生长特点的菌群；④毒性较大的药物。本研究中纳入的患者抗真菌药联用指征包括患者病情危重、长期使用免疫抑制剂、持续性高热、中性粒细胞长期减少、单药治疗失败或患者不能耐受其不良反应等，为扩大抗真菌覆盖范围和增强疗效从而启动联合治疗方案。由于 d-AmB 通过与真菌细胞膜中麦角固醇结合而发挥作用，而

VRC 干扰真菌细胞膜中麦角固醇的生物合成,故该联合策略存在争议。但研究<sup>[12]</sup>表明,因为两性霉素 B 对接合菌有效,VRC 对两性霉素 B 耐药真菌有效(如毛孢子菌和一些酵母菌),所以对最广泛的病原菌有效。2 例真菌培养为茄病镰刀菌的患者使用 L-AmB 联合 VRC,该方案是临床治疗镰刀菌的首选。一项体外研究<sup>[13]</sup>表明,L-AmB 与 VRC 联合作用于镰刀菌时产生协同作用,但在特定剂量下(L-AmB 0.5~4 mg/L,VRC 0.125~16 mg/L)却会产生拮抗作用。本研究观察到此 3 例患者在治疗期间联合 4 种抗真菌药,3 例患者住院期间均出现持续低热的症状,其中 1 例患者是异基因造血干细胞移植术后伴肺部感染,真菌培养检出念珠菌和镰刀菌;1 例患者为异基因造血干细胞移植术后,骨髓异常增生伴肺部感染,多次 G/GM 试验为阳性;1 例患者住院时长(63 d)大于中位住院时长(34 d)且长期使用免疫抑制剂,以上 3 例患者均有联合用药指征。

两性霉素 B 最常见的不良反应包括肾毒性、低钾血症和输液相关不良反应。虽然两性霉素 B 的各种制剂对 IFD 的疗效没有差异,但含脂制剂能减少不良反应的发生<sup>[14]</sup>。一项荟萃分析<sup>[15]</sup>结果表明,接受 d-AmB 治疗的患者输液相关不良反应事件 > 65%,肾毒性发生率为 12%~50%;然而,使用两性霉素 B 含脂制剂治疗的患者,不良反应事件的发生率为 20%~40%,肾毒性发生率为 9%~25%,不良反应的发生率仅为 d-AmB 报告的一半;L-AmB 无论在药物相关不良反应还是防止突破性真菌感染方面都优于 d-AmB<sup>[14]</sup>。本研究中,使用 d-AmB 治疗的患者数量高于 L-AmB,可能与 d-AmB 比 L-AmB 更经济有关。本组 55 例(41.98%)患者在使用两性霉素 B 各种制剂的同时合并使用了小剂量地塞米松磷酸钠,2008 年研究<sup>[16]</sup>表明,使用糖皮质激素作为治疗前用药可以预防急性不良事件的发生;但 2021 年研究<sup>[17]</sup>发现,无论是两性霉素 B 的何种制剂,是否给予治疗前用药,输液相关不良反应发生率都是相似的。由于此次纳入的患者大多并非首次入院,基础疾病多且较重,不能确定肾功能不全或电解质紊乱是药物还是基础疾病引起,故本研究未分析患者不良反应事件。

两性霉素 B 的给药途径除静脉滴注外,还可雾化吸入、经气管镜给药和鞘内注射。两性霉素 B 随氧气雾化吸入到肺部,使肺内药物浓度增加从而发挥治疗作用。本组 55 例患者雾化吸入 d-AmB,其

中 21 例联合其他给药途径。研究<sup>[18]</sup>表明,雾化给药有助于预防造血干细胞或实体器官移植接收者、接受强化化学治疗的恶性肿瘤患者,以及其他免疫抑制患者侵袭性曲霉病。本组 12 例患者单独采取口服给药途径,4 例患者采取口服联合其他给药途径;此 16 例患者中有 15 例(93.75%)患者在粪便涂片中检出真菌病原菌或真菌孢子,尽管两性霉素 B 口服生物利用度差,但可以利用这一特性来消除患者肠道中的真菌。制霉菌素是口服多烯类抗真菌药,与两性霉素 B 一样具有口服生物利用度差的特点。制霉菌素在根除和防止直肠念珠菌定植方面优于两性霉素 B,但不推荐用于患有中性粒细胞减少的患者<sup>[19-20]</sup>。本研究主要针对恶性血液病患者,大多伴有中性粒细胞减少或缺乏,故清除肠道真菌选用口服两性霉素 B。对于两性霉素 B 的口服制剂,现已研究了如纳米颗粒、碳纳米管、纳米悬浮液、乳液、脂质卷等各种口服给药载体以克服两性霉素 B 口服生物利用度差的缺点,但目前还未上市<sup>[21-22]</sup>。

本研究中有 2 例患者使用 0.9%氯化钠作为溶媒溶解两性霉素 B 进行静脉滴注。0.9%氯化钠虽然是临床应用中常见的溶媒,但用其作为溶媒溶解 d-AmB 时会产生沉淀,影响药效甚至产生毒副作用。d-AmB 易溶于 5%葡萄糖溶液,但对 5%葡萄糖溶液的 pH 值有一定要求(pH>4.2),《中国药典(2020 年版)》规定临床使用 5%葡萄糖溶液的 pH 值为 3.2~6.5。研究<sup>[23]</sup>表明,选择不同 pH 值的 5%葡萄糖溶液对 d-AmB 稳定性影响也不同,研究者们发现使用 pH<4.2 的 5%葡萄糖溶液配制且放置 1 h 后出现不溶性杂质,且 d-AmB 的含量下降明显,并随放置时间的延长,产生的杂质增多,主药含量低于 59.40%,已不能供临床使用。输注两性霉素 B 需要在避光条件下进行,一般选用避光袋和避光输液器,如果在输注过程中产生沉淀则不容易被观察到,故两性霉素 B 溶媒的选择至关重要。

综上所述,本研究回顾性分析了 2021 年中国人民解放军总医院血液科和造血干细胞移植病房罹患恶性血液病合并 IFD 使用两性霉素 B 治疗的患者资料,认为两性霉素 B 在合理应用,溶媒的选择、抗真菌药物联合或更换方面有待提高。虽然两性霉素 B 早已用于临床治疗,但不良反应较重且多见,故在临床实践中还需临床药师对两性霉素 B 的应用进行干预,促进合理用药,减低毒副作用。本研究未收集患者用药期间不良反应事件,是本研究存在的局限性,今后需要深入研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Sanguinetti M, Posteraro B, Beigelman-Aubry C, et al. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(Suppl 2): ii27 - ii37.
- [2] Sun YQ, Meng FY, Han MZ, 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.
- [3] Chen XC, Wang JX, Wang SB, et al. Real-world assessment of the effectiveness of posaconazole for the prophylaxis and treatment of invasive fungal infections in hematological patients: a retrospective observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(30): e26772.
- [4] 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.
- Chinese Association Hematologists, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(10): 754 - 763.
- [5] Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications[J]. Infect Dis Clin North Am, 2016, 30(1): 51 - 83.
- [6] 曹季平. 基于《社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)》对医院成人 CAP 患者抗菌药物使用的相关因素分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(3): 323 - 327.
- Cao JP. Analysis of relevant factor of antibiotic medication in adult patients with CAP in hospital based on "Guidelines of CAP 2016 Edition"[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2020, 17(3): 323 - 327.
- [7] 钱柯羽, 吕全省, 戴丽君, 等. G 及 GM 试验在急性白血病合并侵袭性真菌病中的诊断价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1678 - 1681.
- Qian KY, Lv QS, Dai LJ, et al. Diagnostic value of G and GM tests in acute leukemia patients with invasive fungal disease[J]. Journal of Experimental Hematology, 2019, 27(5): 1678 - 1681.
- [8] 李航, 方文捷, 熊林, 等. 侵袭性真菌感染早期诊断技术的研究进展[J]. 菌物学报, 2019, 38(2): 151 - 158.
- Li H, Fang WJ, Xiong L, et al. Research progress on early diagnosis of invasive fungal infection[J]. Mycosystema, 2019, 38(2): 151 - 158.
- [9] Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, et al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis; From the imaging working group for the revision and update of the consensus definitions of fungal disease from the EORTC/MSGERC [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(Suppl 2): S79 - S88.
- [10] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1367 - 1376.
- [11] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015. *The revised working group from clinical application of antibacterial drugs guiding principles*. Clinical application of antibacterial drugs guiding principle (2015)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [12] Qiu KY, Liao XY, Fang JP, et al. Combination antifungal treatment for invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with hematological disorders [J]. Transpl Infect Dis, 2019, 21(3): e13066.
- [13] Vikelouda K, Simitsopoulou M, Skoura L, et al. Activity of amphotericin B formulations and voriconazole, alone or in combination, against biofilms of *Scedosporium* and *Fusarium* spp [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(11): e0063821.
- [14] Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity[J]. Drugs, 2013, 73(9): 919 - 934.
- [15] Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations - a systematic review and Meta-analysis[J]. Mycoses, 2017, 60(3): 146 - 154.
- [16] Paterson DL, David K, Msrac 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.
- [17] Scardina T, Fawcett AJ, Patel SJ. Amphotericin-associated infusion-related reactions: a narrative review of pre-mediations[J]. Clin Ther, 2021, 43(10): 1689 - 1704.
- [18] Xia D, Sun WK, Tan MM, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a Meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2015, 30: 78 - 84.
- [19] Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(9): CD000239.

- [20] Wittekamp BH, Ong DSY, Cremer OL, et al. Nystatin versus amphotericin B to prevent and eradicate *Candida* colonization during selective digestive tract decontamination in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(12): 2235 - 2236.
- [21] Kaur K, Kumar P, Kush P. Amphotericin B loaded ethyl cellulose nanoparticles with magnified oral bioavailability for safe and effective treatment of fungal infection[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110297.
- [22] Liu M, Chen MW, Yang ZW. Design of amphotericin B oral formulation for antifungal therapy[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1 - 9.
- [23] 刘荣, 路霞林, 董平. 注射用两性霉素 B 与不同厂家 5% 葡萄糖注射液的配伍稳定性考察[J]. *中国药房*, 2015, 26(20): 2771 - 2773.
- Liu R, Lu XL, Dong P. Study on the compatible stability of amphotericin B for injection and 5% glucose injection from dif-

ferent manufacturers[J]. *China Pharmacy*, 2015, 26(20): 2771 - 2773.

(本文编辑:刘思娣、左双燕)

**本文引用格式:**梁文馨,周维英,李菲,等.两性霉素 B 在恶性血液病合并侵袭性真菌病患者中的临床应用[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(11): 1068 - 1074. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20223072.

**Cite this article as:** LIANG Wen-xin, ZHOU Wei-ying, LI Fei, et al. Clinical use of amphotericin B in patients with malignant hematological diseases combined with invasive fungal disease[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(11): 1068 - 1074. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20223072.