

四种两性霉素 B 静脉制剂抗真菌感染的疗效与安全性的网状 Meta 分析[△]

王月玥^{1,2*}, 卢金森¹, 张宇³, 朱琳¹, 张俊琦¹, 王艺^{4#}, 李智平^{1#} (1. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院临床药理学部, 上海 201102; 2. 复旦大学附属儿科医院启东分院/启东市妇幼保健院药理学部, 江苏 启东 226200; 3. 郑州大学附属医院南阳市中心医院临床药理学室, 河南 南阳 473000; 4. 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院神经内科, 上海 201102)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0327-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.017



摘要 目的:通过网状 Meta 分析,评价四种两性霉素 B 静脉剂型在治疗真菌感染方面的疗效和安全性。方法:检索中英文电子数据库(PubMed、Scopus、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库),纳入比较两性霉素 B 与三唑类或棘白菌素类药物治疗真菌感染的随机对照试验(RCT)进行网状 Meta 分析。检索时间为建库至 2023 年 8 月 5 日,文献质量采用 GRADE 分级。结果:共纳入 16 篇文献,涉及 4 365 例患者。在疗效方面,两性霉素 B 脂质体>两性霉素 B 脱氧胆酸盐>两性霉素 B 胶体分散体,差异有统计学意义($P<0.05$),两性霉素 B 脂质体复合物与其他剂型相比差异暂无统计学意义($P>0.05$);在总不良反应发生率方面,四种两性霉素 B 静脉剂型的差异无统计学意义($P>0.05$)。亚组分析结果显示,两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比两性霉素 B 胶体分散体具有更高的神经系统毒性,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:四种两性霉素 B 静脉剂型中,脂质体剂型的疗效优于脱氧胆酸盐传统剂型;胶体分散体剂型的疗效显著低于传统剂型,同时神经系统毒性也较低。由于研究纳入文献数量有限,可能存在发表偏倚,故仍需更多大样本量、高质量的临床研究进一步证实本研究的结果和结论。

关键词 两性霉素 B; 脱氧胆酸盐; 脂质制剂; 真菌感染; 疗效; 安全性; 网状 Meta 分析

Efficacy and Safety of Four Kinds of Intravenous Preparations of Amphotericin B in the Treatment of Fungal Infections: A Network Meta-analysis[△]

WANG Yueyue^{1,2*}, LU Jinmiao¹, ZHANG Yu³, ZHU Lin¹, ZHANG Junqi¹, WANG Yi⁴, LI Zhiping¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qidong Branch, Children's Hospital of Fudan University, Qidong Women's and Children's Health, Jiangsu Qidong 226200, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Nanyang 473000, China; 4. Dept. of Neurology, National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of four kinds of intravenous preparations of amphotericin B in the treatment of fungal infections based on network Meta-analysis. **METHODS:** PubMed, Scopus, Web of Science, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of amphotericin B with triazole or echinocandins in the treatment of fungal infections for network Meta-analysis. The retrieval time was from the establishment of the database to Aug. 5th, 2023. The quality of literature was evaluated according to GRADE. **RESULTS:** A total of 16 literature with 4 365 patients were included. In terms of efficacy, amphotericin B liposomes > amphotericin B deoxycholate > amphotericin B colloid dispersion, the difference was statistically significant ($P<0.05$), while amphotericin B liposomes complex had no

△ 基金项目:中国-世界卫生组织双年合作项目(No. WPCHN1611348)

* 药师。研究方向:临床药理学。E-mail:107474195@qq.com

通信作者 1:主任医师,博士生导师。研究方向:儿童神经发育障碍性疾病。E-mail:yiwang@shmu.edu.cn

通信作者 2:主任药师,博士生导师。研究方向:儿科临床药理学。E-mail:zpli@fudan.edu.cn

statistical significance compared with other amphotericin B ($P>0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse drug reactions among four kinds of intravenous preparations of amphotericin B ($P>0.05$). Subgroup analysis showed that amphotericin B deoxycholate had higher neurotoxicity than amphotericin B colloidal dispersion, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Among the four kinds of intravenous preparations of amphotericin B, efficacy of liposome dosage form is better than that of traditional dosage form of deoxycholate. The efficacy of colloid dispersion dosage form is significantly lower than that of traditional dosage form, with lower toxicity of nervous system. Due to the limited number of literature included in the study, there may be publication bias, more clinical literature with large sample size and high quality are needed to confirm the results and conclusions of this study.

KEYWORDS Amphotericin B; Deoxycholate; Lipid preparations; Fungal infection; Efficacy; Safety; Network Meta-analysis

两性霉素 B 属于多烯类抗真菌药,是从土壤放线菌 *Streptomyces nodosus* 中分离出来的,其药理作用机制是通过形成膜外聚集体从细胞膜上提取麦角甾醇破坏真菌细胞,引起细胞裂解,真菌死亡。两性霉素 B 被认为是对抗危及生命的侵袭性真菌感染的一线疗法,由于其口服生物利用度差,故仅限于静脉注射^[1]。早期制剂为两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (amphotericin B deoxycholate, AB),然而,AB 存在严重的不良反应,如肝毒性、肾毒性、电解质紊乱等,故研究人员开发了一些改良的两性霉素 B 脂质制剂,包括两性霉素 B 脂质体 (amphotericin B liposome, AB-L)、两性霉素 B 脂质体复合物 (amphotericin B liposome complex, AB-C) 和两性霉素 B 胶体分散体 (amphotericin B colloidal dispersion, AB-D)。研究结果显示,相比其他剂型,AB 是最经济的,AB-L 最昂贵,AB-C 价格适中^[2]。AB-D 在临床中使用较少。

AB-L、AB-C、AB-D 都被认为是脂质制剂,其研发都旨在改善两性霉素 B 的疗效和安全性。AB-L 的研发始于 20 世纪 80 年代,目前已成为一种常用的治疗真菌感染的药物制剂,是将两性霉素 B 包裹在脂质体内,形成一种类似脂质囊泡的结构,其稳定性和生物利用度更高。AB-C 是将药物与胆固醇和其他表面活性剂形成复合物,延长药物的稳定性和疗效。AB-D 是用硫酸胆固醇与等量两性霉素 B 混合而成,采用微粒形式输送药物,提高吸收和分布效果^[3]。理论上,上述制剂的稳定性和药效会更强。有研究表明,雾化 AB-L 治疗也是安全的,没有严重的不良反应^[4-5]。但也有病例报告显示,AB-L 可能诱导新生儿持续性电解质紊乱^[6]。1 项儿童研究结果提出,新的脂质制剂并不代表更好的疗效,AB 在新生儿中具有良好的耐受性,使用脂质制剂治疗的新生儿死亡率高于使用 AB (29% vs. 18%) 或氟康唑 (29% vs. 16%) 单药治疗的婴儿^[7]。相比其他脂质制剂,AB-D 不属于一线用药,其可能引起的急性毒性反应限制了临床使用,在部分国家和地区已停止或不建议使用,在美国安浮特克 (AB-D) 现已撤市,停止生产。目前,临床研究中少有两性霉素 B 四种不同制剂间的对比研究,许多临床医师对各种剂型的选择存在疑虑。本研究采用网状 Meta 分析的方法,探讨了两性霉素 B 四种剂型间疗效和安全性的差异,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究类型:随机对照试验 (RCT)。(2) 研究对象:确诊为真菌感染的患者,如真菌培养阳性以及有全身感染的体征和症状 (发热、低血压、心动过速等),年龄 ≥ 12 岁,性别、种族、国籍、病程不限。(3) 干预措施:观察组为两性霉素 B (包括去氧胆酸盐和脂质制剂),对照组包括棘白菌素类、三唑类等其他抗真菌药或两性霉素 B 的不同剂型;给药方式均为静脉途径给药。(4) 结局指标:以无效率 (或死亡率) 作为疗效指标,不良反应发生率作为安全性指标 (研究中出现不良反应发生次数与不良反应发生例数,统一以不良反应发生例数为计)。(5) 排除标准:① 文献排除标准。文献类型为回顾性研究、综述、临床指南;同一研究数据重复发表的研究;自身对照试验;无法获取原始数据或缺少相关结局指标的文献以及 RCT 样本量过少 (总样本量 <30 例) 的研究;文献质量偏低。② 研究对象排除标准。儿童 (<12 岁),隐球菌性脑膜炎、人类免疫缺陷病毒感染、伴严重进行性疾病的患者;两性霉素 B 采用非静脉给药方式 (如雾化或鞘内注射);预防感染用药。

1.2 文献检索策略

本研究的 Meta 分析根据系统评价和 Meta 分析优先报告条目 (PRISMA) 2020 指南设计和进行。计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Scopus、Web of Science、the Cochrane Library 和 Embase,检索时间为建库至 2023 年 8 月 5 日。此外,通过其他二次文献来源如综述文献的参考文献,以补充获得相关文献。中文检索词包括“两性霉素 B”“感染”“静脉”“随机”“对照”等。英文检索词包括“amphotericin B”“fungal infection”“injections”“Aspergillus”“Candida”“randomized controlled trial”等。

1.3 文献筛选与质量评价

2 名独立评审员 (第一作者、第二作者) 通过标题和摘要筛选潜在的相关研究,然后通过全文评审评估潜在研究的合格性和质量。数据汇编使用标准化的数据提取工具来记录研究发表日期、作者姓名、真菌感染类型、比较治疗方案和每项研究的终点。2 名作者独立地从每项研究中提取数据,然

后将数据双重输入电子数据库以消除数据输入错误。差异在所有阶段都通过共识解决,或者在必要时与第三作者一起解决。

使用 GRADE 分级对纳入文献质量进行评价。GRADE 系统将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级^[8-9]。高质量:进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等质量:进一步研究很可能对该疗效评估结果产生重要影响,且可能改变该评估结果;低质量:进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变;极低质量:任何疗效评估结果都很不确定^[10]。得到筛选过的文献后进行 GRADE 分级,排除极低质量和低质量文献。

1.4 统计学方法

采用 Stata 15 软件绘制网状 Meta 分析的网络证据图、各结局指标、发表偏倚的漏斗图。死亡率和不良反应发生率均采用危险比 (RR) 及其 95% CI 为效应量指标。RR 指观察组死亡率 (或不良反应发生率) 与对照组死亡率 (或不良反应发生率) 的比值。发表偏倚由漏斗图检测,研究散点基本对称分布于漏斗图顶部,则表示纳入文献无明显偏倚及小样本效应。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的基本信息、质量评价

将初筛选获得的文献剔除重复文献,阅读摘要或全文排除不相关文献,比较筛选后最终共 16 项研究^[11-26] 符合标准,

并纳入分析,见图 1。最终选定的研究包括 1993—2016 年随机分配的 4 365 例患者,其中,976 例被随机分配接受棘白菌素类药物治疗,2 165 例接受两性霉素 B 治疗,1 224 例接受三唑类药物治疗;大多数受试者为念珠菌及曲霉菌感染,见表 1。由于所有研究均为随机研究,分配偏倚的风险一般较低;其中 4 项临床研究为双盲试验,1 项为单盲试验。双盲试验中 2 项临床研究样本量较大,定为高质量研究,其余均为中质量研究,所有纳入研究的文献质量总体上较好,见表 1。

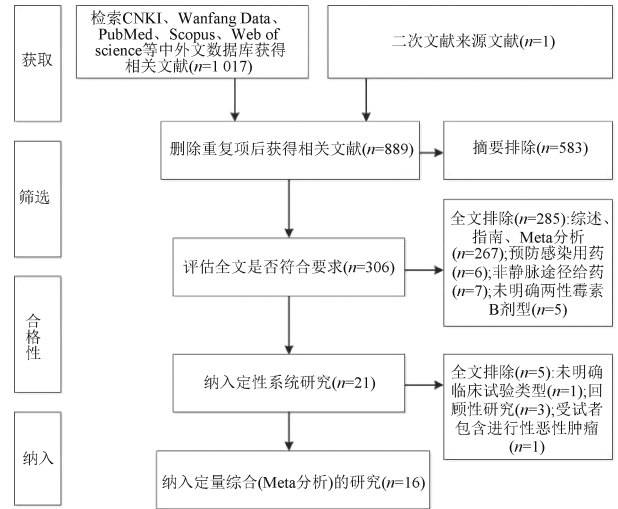


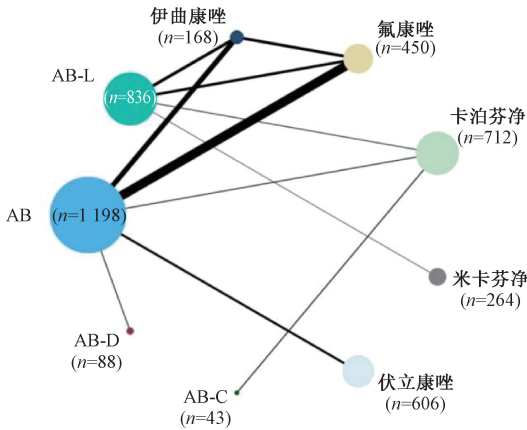
图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的结果汇总

文献	研究类型	用药目的	药物分组	病例数	疗效指标:无效/例(%)	安全性指标:总不良反应/例(%)	GRADE 分级
Walsh 等(2004 年) ^[11]	随机,双盲	真菌感染	AB-L	539	75 (13.91)	539 (100.00)	高
			卡泊芬净	556	61 (10.97)	556 (100.00)	
Kuse 等(2007 年) ^[12]	随机,双盲	念珠菌病	AB-L	267	108 (40.45)	136 (50.94)	高
			米卡芬净	264	106 (40.15)	114 (43.18)	
Mora-Duarte 等(2002 年) ^[13]	随机,双盲	念珠菌病	AB	125	38 (30.40)	94 (75.20)	中
			卡泊芬净	114	39 (34.21)	48 (42.11)	
Bowden 等(2002 年) ^[14]	随机,双盲	曲霉菌病	AB	86	39 (45.35)	71 (82.56)	中
			AB-D	88	32 (36.36)	73 (82.95)	
Rex 等(2003 年) ^[15]	随机,单盲	念珠菌病(克柔念珠菌除外)	AB	119	45 (37.82)	14 (11.76)	中
			氟康唑	117	42 (35.90)	16 (13.68)	
Rex 等(1994 年) ^[16]	随机	念珠菌病	AB	118	41 (34.75)	68 (57.63)	中
			氟康唑	119	34 (28.57)	21 (17.65)	
Kullberg 等(2005 年) ^[17]	随机	念珠菌病	AB	139	51 (36.69)	71 (51.08)	中
			伏立康唑	283	88 (31.10)	102 (36.04)	
Herbrecht 等(2015 年) ^[18]	随机	曲霉病	AB	164	67 (40.85)	49 (29.88)	中
			伏立康唑	179	47 (26.26)	98 (54.75)	
Herbrecht 等(2002 年) ^[19]	随机	曲霉病	AB	133	56 (42.11)	45 (33.83)	中
			伏立康唑	144	42 (29.17)	26 (18.06)	
Phillips 等(1997 年) ^[20]	随机	念珠菌病	AB	53	23 (43.40)	40 (75.47)	中
			氟康唑	53	23 (43.40)	27 (50.94)	
Anaissie 等(1996 年) ^[21]	随机	念珠菌病	AB	67	9 (13.43)	38 (56.72)	中
			氟康唑	75	8 (10.67)	4 (5.33)	
Abele-Horn 等(1996 年) ^[22]	随机	念珠菌病	AB	36	14 (38.89)	36 (100.00)	中
			氟康唑	36	13 (36.11)	11 (30.56)	
Kujath 等(1993 年) ^[23]	随机	真菌感染	AB	20	5 (25.00)	6 (30.00)	中
			氟康唑	20	6 (30.00)	6 (30.00)	
吕乃武等(2016 年) ^[24]	随机	真菌感染	AB	138	12 (8.70)	60 (43.48)	中
			伊曲康唑	138	1 (0.72)	83 (60.14)	
肖繁荣等(2013 年) ^[25]	随机	真菌感染	AB-C	43	22 (51.16)	31 (72.09)	中
			卡泊芬净	42	23 (54.76)	13 (30.95)	
邢富兴等(2014 年) ^[26]	随机	真菌感染	AB-L	30	5 (16.67)	13 (43.33)	中
			伊曲康唑	30	4 (13.33)	8 (26.67)	
			氟康唑	30	6 (20.00)	7 (23.33)	

2.2 网状 Meta 分析结果

2.2.1 网状 Meta 分析关系图: 不一致性模型 $P = 0.096$ > 0.05 , 不一致模型检验不显著, 说明可以使用一致性模型进行检验。16 篇文献的网状 Meta 分析关系图见图 2。由图 2 可知, 参与者接受 AB、AB-L、AB-C、AB-D、伏立康唑、伊曲康唑、氟康唑、米卡芬净和卡泊芬净 9 种药物治疗, 并且每种药物与其他药物进行比较; AB 与氟康唑是研究中最常比较的药物, 此外, AB 与 AB-D、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净也有直接比较; AB-L 分别与伊曲康唑、氟康唑、卡泊芬净以及米卡芬净各有 1 个直接比较。



节点之间的黑色连接线表示两个药物之间的直接比较, 节点的大小代表接受该种药物的受试者例数。

图 2 网状 Meta 分析关系图

2.2.2 疗效分析: 当前有 9 个差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的结果, 包括 AB-L vs. AB ($RR = 13.70, 95\% CI = 1.23 \sim 152.73$), 即使用 AB 的无效率为 AB-L 的 13.70 倍; AB-D 的无效率高于 AB ($RR = 0.73, 95\% CI = 0.61 \sim 0.87$); 三唑类抗真菌药的无效率高于两性霉素 B 和棘白菌素类药物卡泊芬净 (氟康唑 vs. AB; $RR = 0.08, 95\% CI = 0.01 \sim 0.63$; AB-C vs. 伊曲康唑; $RR = 12.62, 95\% CI = 1.55 \sim 102.83$; AB-D vs. 伊曲康唑; $RR = 9.62, 95\% CI = 1.23 \sim 75.36$; 卡泊芬净 vs. 伊曲康唑; $RR = 13.50, 95\% CI = 1.72 \sim 105.89$; 伏立康唑 vs. 卡泊芬净; $RR = 0.65, 95\% CI = 0.43 \sim 0.98$); 三唑类抗真菌药中, 伊曲康唑的无效率高于氟康唑和伏立康唑 (氟康唑 vs. 伊曲康唑; $RR = 11.05, 95\% CI = 1.44 \sim 84.63$; 伏立康唑 vs. 伊曲康唑; $RR = 8.78, 95\% CI = 1.15 \sim 67.08$), 见图 3。

2.2.3 安全性分析: 以不良反应发生率作为安全性指标, 两性霉素 B 四种剂型在总不良反应发生率方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); AB 的不良反应发生率低于米卡芬净 ($RR = 0.45, 95\% CI = 0.24 \sim 0.85$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 即 AB 的安全性优于米卡芬净, 见图 4。主要发生的不良反应包括肝损伤、肾损伤、低钾血症、输注反应以及神经系统毒性。其中, 抗真菌药间低钾血症发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 肝损伤发生率方面, 两性霉素 B 各制剂间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 卡泊芬净 > 伏立康唑 > AB (伏立康唑 vs. AB, $RR =$

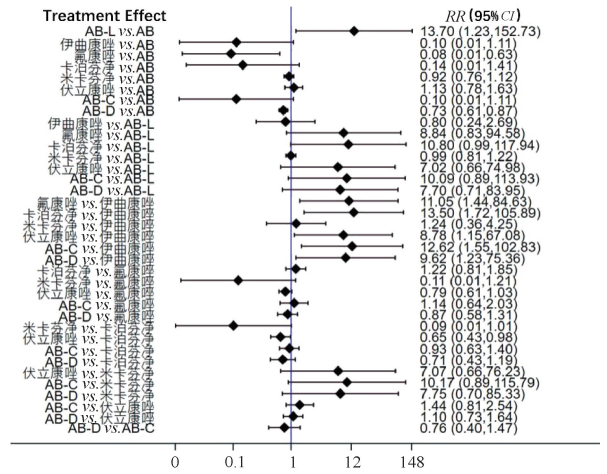


图 3 抗真菌药间无效率比较的 RR 关系图

0.39, $95\% CI = 0.24 \sim 0.62$; 伏立康唑 vs. 卡泊芬净; $RR = 2.61, 95\% CI = 1.44 \sim 4.72$), 卡泊芬净 > 氟康唑 ($RR = 0.32, 95\% CI = 0.17 \sim 0.59$); 肾损伤发生率方面, 两性霉素 B 各制剂间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 米卡芬净 > AB ($RR = 0.19, 95\% CI = 0.06 \sim 0.66$); 输注反应发生率方面, 两性霉素 B 各制剂间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但低于棘白菌素类以及部分三唑类药物 (米卡芬净 vs. AB; $RR = 0.19, 95\% CI = 0.05 \sim 0.77$; AB-D vs. 卡泊芬净; $RR = 5.49, 95\% CI = 1.50 \sim 20.06$; 伏立康唑 vs. AB; $RR = 0.31, 95\% CI = 0.12 \sim 0.79$; AB-D vs. 氟康唑; $RR = 8.97, 95\% CI = 1.70 \sim 47.37$); 神经系统毒性发生率方面, 卡泊芬净 > 伏立康唑 > AB > AB-D (伏立康唑 vs. 卡泊芬净; $RR = 73.87, 95\% CI = 9.17 \sim 595.19$; 伏立康唑 vs. AB; $RR = 0.09, 95\% CI = 0.01 \sim 0.69$; AB-D vs. AB; $RR = 6.75, 95\% CI = 4.07 \sim 11.20$), 米卡芬净 > AB-L ($RR = 0.12, 95\% CI = 0.03 \sim 0.51$), 伏立康唑 > 氟康唑 ($RR = 6.87, 95\% CI = 1.29 \sim 36.50$), 见图 5。

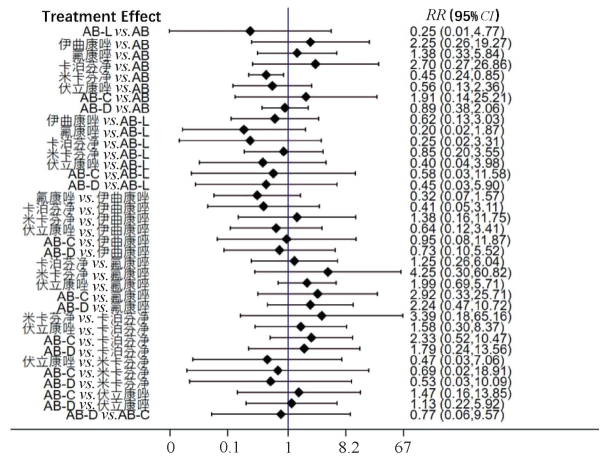


图 4 抗真菌药间不良反应发生率比较的 RR 关系图

2.3 发表偏倚

针对疗效指标绘制的漏斗图显示, 大部分研究散点位于漏斗图底部且均匀分布在无效线两侧, 提示无明显发表偏倚, 见图 6。

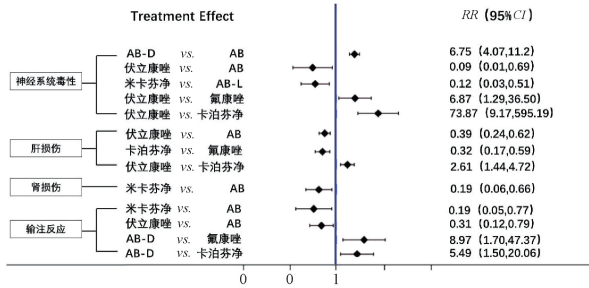
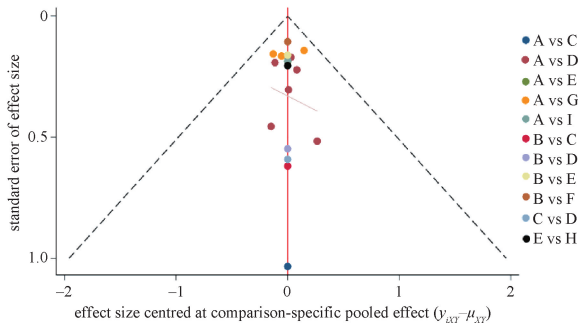


图5 抗真菌药间不良反应发生率比较汇总(差异有统计学意义, $P < 0.05$)



A. AB; B. AB-L; C. 伊曲康唑; D. 氟康唑; E. 卡泊芬净; F. 米卡芬净; G. 伏立康唑; H. AB-C; I. AB-D。

图6 基于疗效指标的漏斗图

3 讨论

就疗效而言,本研究结果发现,在治疗 ≥ 12 岁患者的真菌感染时,AB-L疗效最佳,其次为AB,AB-D最差。有文献报道,与传统的AB相比,AB-L能显著增加血浆和组织药物浓度,提高治疗指数^[27-28],与本研究结果一致。对于在血液科和ICU无法耐受或继续一线三唑类或棘白菌素类药物治疗的真菌病患者,AB-L是一种极好的选择,同时也是治疗侵袭性毛霉菌病的首选一线药物。虽然儿童人群未被纳入本研究,但AB-L是少数被批准用于年龄 > 1 个月的儿童的抗真菌药之一^[28]。目前,多个国际指南中有AB-L的使用建议,包括3个儿科特异性管理指南^[29-31]。《热病:桑福德抗微生物治疗指南》(新译第50版)中提出,两性霉素B脂质制剂除AB-L或AB-C外,其他不推荐使用,这符合本研究得出的AB-D疗效最差的结论。曾有研究报告,4例患有副球孢子菌病的成年人接受AB-D治疗至少28d,最初对该方案有反应,但均在6个月内复发,最终治疗失败^[32],同样支持了本研究中AB-D疗效欠佳的结论。但也有研究提出,AB-D在治疗侵袭性曲霉菌病方面与AB似乎具有同等疗效^[14],对并发血液系统恶性肿瘤的毛霉菌病具有显著的疗效和安全性^[33],这与本研究结果相反,可能与研究纳入受试者的疾病状态有关。有研究指出,进行性疾病如进行性恶性肿瘤,包括接受首次化疗的患者,对抗真菌治疗的反应要小得多,故对疗效指标影响较大,可能会导致结果的偏差^[34]。

就安全性而言,本研究结果发现,AB比AB-D更容易出现神经系统毒性,这在以往文献中尚未见到。相关指南中已记载

AB的神经毒性,包括眼肌麻痹、听力丧失、共济失调、截瘫、神经源性膀胱和勃起功能障碍等。这些症状多为一过性的,持续约几个小时,偶尔也有永久性神经毒性,但主要出现在颅内给药时^[35]。相关研究结果表明,视力障碍等神经系统不良反应在接受伏立康唑的患者中可能更为常见^[19],与本研究结果一致。有关AB静脉给药引起神经系统毒性的数据较少,随着AB鞘内给药的使用,出现了一些与药物相关的神经毒性的报道^[36]。目前,尚未见到由AB-D引起的神经系统毒性的报道。2021年,AB-D在我国获得上市许可,作为一种肾毒性较小的多烯类药物,其逐渐被用于抗真菌治疗^[33]。由于本研究纳入的文献数量较少,AB-C以及AB-D分别只纳入1篇文献,可能存在发表偏倚,故仍需更多大样本量、高质量的临床研究进一步证实本研究的结果和结论。另外,受患者基础疾病状态和给药剂量等因素影响,纳入的研究之间可能存在一定的异质性。尽管如此,本研究仍能为临床合理选择两性霉素B制剂提供一定的用药参考。

综上所述,两性霉素B制剂中,AB-L的疗效优于传统制剂AB,安全性与AB相似或更优,AB-D疗效最差;在疗效显著劣于AB的情况下,AB-D的安全性更高,神经系统毒性较低。本研究未发现AB-C与其他剂型的显著差异。故不耐受AB-L的患者可以考虑选择AB-C或AB-D,未来仍需更多大规模的随机对照研究予以验证。

参考文献

- [1] ZHONG X M, YANG J Q, LIU H Y, et al. Potential lipid-based strategies of amphotericin B designed for oral administration in clinical application[J]. Drug Deliv, 2023, 30(1): 2161671.
- [2] SANMARTÍN E, MORALES P, MONTE E, et al. A comparison of several formats of amphotericin B as an inhaled antifungal prophylaxis[J]. Transplant Proc, 2009, 41(6): 2225-2226.
- [3] PATEL R. Amphotericin B colloidal dispersion[J]. Expert Opin Pharmacother, 2000, 1(3): 475-488.
- [4] HAGIYA H, NISHIMURA Y, OTSUKA F. Safety and usefulness of nebulized liposomal amphotericin B: systematic scoping review[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2023, 82: 102233.
- [5] MUTHU V, GOGINENI R R, AGARWAL R, et al. Treatment of pulmonary mucormycosis with adjunctive nebulized amphotericin B (MUCONAB trial): results of an open-label randomized controlled trial[J]. Mycoses, 2023, 66(8): 688-696.
- [6] PUERTAS SANJUAN A, PARRAMÓN-TEIXIDÓ C J, HERNANDEZ-PEREZ S, et al. Persistent dyselectrolytemia in a neonate induced by liposomal amphotericin B. A case report[J]. Front Pediatr, 2023, 10: 1099305.
- [7] ASCHER S B, SMITH P B, WATT K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(5): 439-443.
- [8] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [9] CANFIELD S E, DAHM P. Rating the quality of evidence and the strength of recommendations using GRADE[J]. World J Urol, 2011, 29(3): 311-317.

- [10] ATKINS D, BEST D, BRISS P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.
- [11] WALSH T J, TEPPLER H, DONOWITZ G R, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14): 1391-1402.
- [12] KUSE E R, CHETCHOTISAKD P, DA CUNHA C A, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9572): 1519-1527.
- [13] MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(25): 2020-2029.
- [14] BOWDEN R, CHANDRASEKAR P, WHITE M H, 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.
- [15] REX J H, PAPPAS P G, KARCHMER A W, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(10): 1221-1228.
- [16] REX J H, BENNETT J E, SUGAR A M, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia study group and the national institute[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(20): 1325-1330.
- [17] KULLBERG B J, SOBEL J D, RUHNKE M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9495): 1435-1442.
- [18] HERBRECHT R, PATTERSON T F, SLAVIN M A, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the mycoses study group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(5): 713-720.
- [19] HERBRECHT R, DENNING D W, PATTERSON T F, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(6): 408-415.
- [20] PHILLIPS P, SHAFRAN S, GARBER G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian candidemia study group[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1997, 16(5): 337-345.
- [21] ANAISSIE E J, DAROUICHE R O, ABI-SAID D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature[J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(5): 964-972.
- [22] ABELE-HORN M, KOPP A, STERNBERG U, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients[J]. *Infection*, 1996, 24(6): 426-432.
- [23] KUJATH P, LERCH K, KOCHENDORFER P, et al. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses[J]. *Infection*, 1993, 21(6): 376-382.
- [24] 吕乃武, 王红梅, 张铁斌, 等. 白血病真菌感染的新药与临床治疗分析[J]. *当代医学*, 2016, 22(7): 139-140.
- [25] 肖繁荣, 汤波, 余定红. 卡泊芬净治疗老年 COPD 患者侵袭性肺部真菌感染的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(29): 418-419.
- [26] 邢富兴, 韩斯琴. 恶性血液病合并肺部侵袭性真菌感染的治疗药物对比研究[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(27): 144.
- [27] BRÜGGEMANN R J, JENSEN G M, LASS-FLÖRL C. Liposomal amphotericin B-the past[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(Suppl_2): ii3-ii10.
- [28] MAERTENS J, PAGANO L, AZOULAY E, et al. Liposomal amphotericin B-the present[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(Suppl_2): ii11-ii20.
- [29] HOPE W W, CASTAGNOLA E, GROLL A H, et al. ESCMID[®] guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 Suppl 7: 38-52.
- [30] WARRIS A, LEHRNBECHER T, ROILIDES E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(9): 1096-1113.
- [31] GROLL A H, PANA D, LANTERNIER F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): e254-e269.
- [32] DIETZE R, FOWLER V G Jr, STEINER T S, et al. Failure of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of paracoccidioidomycosis[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 60(5): 837-839.
- [33] LIU J T, MA X X. Amphotericin B colloidal dispersion: an effective drug for the treatment of mucormycosis in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1147624.
- [34] LEENDERS A C, DAENEN S, JANSEN R L, 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.
- [35] 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.
- [36] FISHER J F, DEWALD J. Parkinsonism associated with intravenous amphotericin B[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1983, 12(1): 97-99.

(收稿日期:2023-09-01 修回日期:2023-10-16)