HIV阴性播散型马尔尼菲篮状菌骨髓炎合并肺结核患者的药学监护Δ

张清华*，何丽庭（江门市中心医院药学部，广东 江门 529000）

中图分类号 S945.1+3；R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）16-2062-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.19

摘 要 目的 为人类免疫缺陷病毒（HIV）阴性患者播散型马尔尼菲篮状菌（TM）骨髓炎合并肺结核抗感染治疗的药学监护提供参考。**方法** 临床药师参与1例HIV阴性播散型TM骨髓炎合并肺结核患者的治疗全过程，系统评估患者临床症状、体征及检验、影像学结果后，协助医师制定治疗方案及完善诊断，建议给予两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物抗真菌治疗和完善结核菌素试验及痰涂片抗酸染色，实时监护患者的临床表现及检验结果；及时发现患者血钾降低，分析原因后，先后建议口服和静脉补钾，并调整治疗方案（改用伊曲康唑，联合异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇四联抗结核），同时建议监测伊曲康唑血药浓度。此外，临床药师还对患者进行了系统的用药和健康教育。**结果** 医师采纳临床药师的建议，患者治疗后好转出院。临床药师随访1年患者病情治愈，无不良反应发生。**结论** 两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物是HIV阴性患者播散型TM骨髓炎的有效治疗药物，延长疗程可防止复发；用药期间临床药师需加强药学监护，保障患者用药安全。

关键词 马尔尼菲篮状菌；两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物；化脓性骨髓炎；肺结核；药学监护

Pharmaceutical care for the HIV-negative patient with disseminated *Talaromyces marneffei* osteomyelitis complicated by pulmonary tuberculosis

ZHANG Qinghua, HE Liting (Dept. of Pharmacy, Jiangmen Central Hospital, Guangdong Jiangmen 529000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To provide references for pharmaceutical care in the anti-infective treatment of disseminated *Talaromyces marneffei* (TM) osteomyelitis complicated with pulmonary tuberculosis in a human immunodeficiency virus (HIV)-negative patient. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the entire treatment process of a HIV-negative patient with disseminated TM osteomyelitis complicated by pulmonary tuberculosis. The pharmacist assisted the clinician in formulating an individualized treatment plan and improving the diagnosis based on the patient's clinical symptoms, signs, laboratory tests, and imaging findings. Recommendations included the use of amphotericin B cholesteryl sulfate complex for antifungal therapy, the completion of a tuberculin skin test and sputum acid-fast bacilli test. The pharmacist monitored the patient's clinical manifestations and laboratory results in real time. Upon timely detection of hypokalemia in the patient, after analyzing the causes, oral and then intravenous potassium supplementation was sequentially recommended, along with adjustments to the treatment plan (switching to itraconazole and combining it with a four-drug antituberculosis regimen of isoniazid+rifampicin+pyrazinamide+ethambutol). Meanwhile, monitoring of itraconazole blood concentration was also advised. Additionally, the clinical pharmacist closely monitored the patient's medication adherence and provided medication education. **RESULTS** The clinicians accepted the clinical pharmacist's recommendations. The patient improved after treatment and was discharged. One-year follow-up showed that the patient was cured without adverse reactions. **CONCLUSIONS** Amphotericin B cholesteryl sulfate complex is an effective therapeutic agent for disseminated TM osteomyelitis in HIV-negative patients. Prolonging the course of treatment can prevent recurrence. During therapy, clinical pharmacists should strengthen pharmaceutical care as well as provide medication and health education to ensure patient safety.

KEYWORDS *Talaromyces marneffei*; amphotericin B cholesteryl sulfate complex; suppurative osteomyelitis; pulmonary tuberculosis; pharmaceutical care

马尔尼菲篮状菌（*Talaromyces marneffei*，TM）病是由双相型真菌TM引起的一种侵袭性真菌病[1]，主要流行于泰国、马来西亚、新加坡和我国台湾、香港及部分大

Δ**基金项目** 广东省医学科研基金（No.B2025668）；江门市医疗卫生领域科技计划项目（No.2024YL01091）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学和个体化药物治疗。E-mail：Tsinghua1010@126.com

陆南方地区（广东、广西、云南等）[1-2]。该病好发于免疫抑制或受损人群，尤其是人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染者（约89.9%），临床误诊率和病死率居高不下，即使接受抗真菌治疗，病死率仍高达30%[1]。TM病临床表现与受累器官相关，常见受累器官为皮肤及黏膜、呼吸道、消化道等，而累及骨骼系统和中枢神经系统相对罕见[1]。研究发现，与HIV阳性患者相比，HIV阴性患者感染TM更易累及骨骼系统，且并发症更为严重，其中溶骨性病变的发生率高达40%[3]。但目前针对此类患者的治疗方案尚未达成共识。本文就1例HIV阴性患者发生播散型TM骨髓炎合并肺结核的抗感染治疗方案进行分析，探讨临床药师在优化治疗方案中的作用，旨在为类似病例的诊治提供参考依据。

1 病例资料

患者，男性，70岁，农民，身高165 cm，体重47.5 kg。2022年5月18日，患者无明显诱因出现发热，体温最高达38 ℃，伴双下肢乏力症状，遂就诊于台山市人民医院，血常规检查显示，白细胞计数42.51×10^{9} L^{-1}↑（↑表示高于正常范围上限）、中性粒细胞百分比90.3%↑、血红蛋白81 g/L↓（↓表示低于正常范围下限）、血小板计数391×10^{9} L^{-1}↑，胸部X线检查提示双肺炎症，伴少量心包积液。患者未在外院接受治疗，于2022年5月23日至江门市中心医院就诊，以“发热伴双下肢乏力5 d，白细胞升高查因”收入血液内科。患者自诉2022年期间体重减轻5 kg，既往有肩周炎、右侧膝关节骨质增生病史和左侧肘部良性肿瘤切除术史，2021年曾在外院检查发现“肺结核”，未行治疗；吸烟饮酒20余年，已戒酒1年，未戒烟；无食物或药物过敏史。体格检查显示，双肺可闻及少许湿性啰音，触及脾脏Ⅲ度肿大，髋部轻度疼痛，双下肢乏力，左足外踝可见一0.5 cm×0.5 cm结痂，余未见明显异常。患者入院诊断为：（1）白细胞升高查因，疑似急性白血病、类白血病反应；（2）疑似继发性肺结核；（3）心包积液。

2 主要治疗过程

2022年5月23日，患者血常规检查显示，白细胞计数36.47×10^{9} L^{-1}↑、中性粒细胞百分比88.9%↑、血钾4.17 mmol/L。医师经验性给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（海南通用康力制药有限公司，批准文号：国药准字H20103060）4.5 g（静脉滴注，q8 h）联合左氧氟沙星氯化钠注射液（广州绿十字制药股份有限公司，批准文号：国药准字H20213409）0.5 g（静脉滴注，qd）抗感染治疗。

5月25日，患者复查血常规显示，白细胞计数32.18×10^{9} L^{-1}↑、中性粒细胞百分比89.7%↑、血红蛋白68 g/L↓、白蛋白17.7 g/L↓、降钙素原0.57 ng/mL↑；肝肾功能指标正常；风湿免疫、肿瘤及感染（结核感染T细胞试验）等相关指标均为阴性；胸部CT提示双肺炎症，伴左下肺厚壁空洞形成。患者因经济原因拒绝肺泡灌洗液宏基因组测序检查。

5月31日，患者盆腔CT提示右侧股骨上段及周围软组织改变。医师考虑该患者可能为急性化脓性骨髓炎，伴周围脓肿及病理性骨折。6月1日，患者转至四肢关节骨科，医师停用哌拉西林他唑巴坦和左氧氟沙星，改用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（辉瑞制药科技有限公司，批准文号：国药准字H20020597）3 g（静脉滴注，q8 h）联合利奈唑胺葡萄糖注射液（湖南科伦制药有限公司，批准文号：国药准字H20193305）600 mg（静脉滴注，q12 h）治疗，并完善发射型计算机断层成像（emission computerized tomography，ECT）骨扫描。

6月3日，患者ECT骨扫描结果显示，全身多发性骨代谢异常，主要表现为颅骨、左侧锁骨、腰椎、骨盆、双侧肋骨及四肢长骨等多处弥漫性不均匀放射性核素摄取增高，不排除恶性骨病变。6月6日，患者经血液内科会诊排除恶性血液病后，行右股骨病变穿刺活检，标本送病理检查和微生物培养。6月7日，患者血培养提示TM感染，组织病理学检查提示未见明确恶性病变证据。临床药师建议采用注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物（amphotericin B cholesteryl sulfate complex，ABCD；石药集团欧意药业有限公司，批准文号：国药准字H20213238）3 mg/kg（静脉滴注，qd，剂量爬坡方案）抗感染治疗，同时完善结核相关检查（结核菌素试验和痰涂片抗酸染色）。医师采纳抗感染治疗建议，但暂不考虑结核感染，未执行结核相关检查。

6月10日，患者体温恢复正常，关节液培养提示TM感染，遂行手术清除病灶并送检关节液进行微生物培养和病理检查。6月14日，患者骨组织病理显示化脓性炎症，据此医师将治疗方案调整为ABCD 200 mg（静脉滴注，qd）。6月15日，患者关节液培养再次确认TM感染，但患者出现低钾血症（血钾2.89 mmol/L↓）。临床药师评估认为低钾血症可能是ABCD引起的药物不良反应，建议将ABCD减量至150 mg（静脉滴注，qd），加用氯化钾缓释片（深圳市中联制药有限公司，批准文号：国药准字H20033371）1 g（口服，tid）进行补钾治疗。医师采纳建议。6月17日，患者血钾水平恢复正常。

6月22日，患者再次出现发热，体温最高达38.3 ℃，复查血常规显示，白细胞计数10.47×10^{9} L^{-1}、中性粒细胞百分比71.1%、血红蛋白82 g/L↓。医师再次将

ABCD剂量调整至200 mg（静脉滴注，qd），并送检血培养。6月30日，患者仍持续低热，血钾降至2.34 mmol/L↓，血培养结果为阴性。临床药师综合评估后认为，患者以午后低热为主，再次建议完善结核菌素试验和痰涂片抗酸染色以排查结核感染；此外，低钾血症仍考虑为ABCD所致药物不良反应，建议停用ABCD，改用伊曲康唑胶囊（乐普药业股份有限公司，批准文号：国药准字H20090329）200 mg（口服，bid），同时给予10%氯化钾注射液15 mL+5%葡萄糖注射液500 mL（静脉滴注，qd）进行补钾治疗。医师同意完善结核相关检查并执行补钾治疗，但未采纳改用伊曲康唑治疗方案的建议。

7月4日，患者结核菌素试验呈阳性，硬结大小为0.8 cm×1 cm。7月6日，患者仍持续低热，体温37.8 ℃↑，血钾2.96 mmol/L↓。临床药师再次建议停用ABCD，改用伊曲康唑胶囊200 mg（口服，bid）巩固治疗，同时联合异烟肼片（西南药业股份有限公司，批准文号：国药准字H50020124）0.3 g（口服，qd）+利福平胶囊（杭州民生药业有限公司，批准文号：国药准字H33022466）0.45 g（口服，qd）+吡嗪酰胺片（沈阳红旗制药有限公司，批准文号：国药准字H21022354）0.75 g（口服，qd）+盐酸乙胺丁醇片（广东华南药业集团有限公司，批准文号：国药准字H44020758）0.75 g（口服，qd）四联抗结核及氯化钾缓释片1 g（口服，tid）治疗，并动态监测伊曲康唑血药浓度。医师采纳抗真菌治疗方案，但未同意抗结核治疗。7月8日，患者痰涂片抗酸染色呈阳性，确诊结核感染。7月9日，患者体温38.3 ℃↑，医师同意予患者上述四联抗结核治疗。

7月11日，患者体温恢复正常，经临床药师系统开展用药教育（包括严格遵医嘱服药，伊曲康唑应于餐后立即服用或随餐服用，服用抗结核药物利福平后尿液、汗液等呈橘红色为正常现象，出院1周后监测伊曲康唑血药浓度，每月复查肝功能指标等）和健康教育（包括注重营养均衡；避免饮酒和吃生鱼片；严格遵医嘱进行患肢的保护；做好自我隔离，防止肺结核传播等）后，予以带药出院。临床药师随访1年，患者规律服药，血钾水平恢复正常，感染症状消失，无不良反应发生。

患者住院期间的体温变化趋势图见图1，关键指标检测结果见表1。

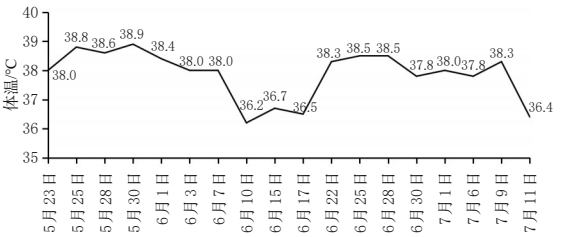


图1　患者住院期间的体温变化趋势图

表1　患者住院期间关键指标检测结果

指标	5月23日	5月25日	6月1日	6月8日	6月15日	6月17日	6月22日	6月30日	7月6日
白细胞计数/（×10⁹ L⁻¹）	36.47	32.18	26.39	14.79	12.89	12.20	10.47	10.96	10.69
中性粒细胞百分比/%	88.9	89.7	89.8	84.3	77.1	76.7	71.1	71.0	73.1
C反应蛋白/（mg/L）	161.4	119.3	78.2	99.2		52.9	42.8	38.7	
丙氨酸转氨酶/（U/L）	20.3			10.6	26.0		12.5	17.4	26.2
天冬氨酸转氨酶/（U/L）	17.7			12.1	24.8		10.0	12.4	22.0
血肌酐/（μmol/L）	44			62	71	72	71	67	49
血钾/（mmol/L）	4.17			3.45	2.89	3.65	3.78	2.34	2.96

3　分析与讨论

3.1　播散型TM骨髓炎合并肺结核的诊断

TM是一种双相型条件致病菌，25 ℃时为菌丝相，37 ℃时则表现为酵母相，酵母相为主要致病相[1]，主要通过空气传播，即通过呼吸道吸入分生孢子或经皮肤伤口直接接种传播[4]。该病在我国南方地区（广东、广西、云南）高发，尤其好发于梅雨季节（3－5月），HIV阳性患者中发病率高达89.9%，其他易感因素包括血液系统恶性肿瘤、结核病及长期使用糖皮质激素等[5]。本文中的患者久居广东，为务农人员，虽HIV呈阴性，但合并未治疗的肺结核基础病，且入院体格检查发现左足外踝有伤口结痂，其发病时间与TM的流行病学高峰季节相符，提示可能通过呼吸道或皮肤途径感染TM。

播散型TM病临床表现复杂，与受累器官有关。虽然该病累及骨骼系统相对罕见，但一旦发生则可导致骨溶解（好发于扁骨和长骨），临床多表现为病变部位疼痛伴周围软组织及关节肿胀和疼痛[1]。研究表明，与HIV阳性患者相比，HIV阴性患者更易发生TM骨关节感染且更常出现溶骨性病变，这可能与HIV阴性患者体内白细胞计数和中性粒细胞百分比明显升高介导的过度炎症反应相关[6]。本文患者临床表现为发热、白细胞计数和中性粒细胞百分比升高、贫血、血小板增多、体重减轻、脾肿大和多关节疼痛；血培养及关节液培养均提示TM感染；盆腔CT可见右股骨上段急性化脓性骨髓炎伴周围脓肿及病理性骨折；ECT骨扫描提示多发性骨代谢异常增强。这些特征与文献报道的TM骨感染病例特征相符[1,7]。

TM病与肺结核有相似的临床特征及肺部影像，需进行鉴别诊断以避免漏诊或误诊[1]。临床实践中，可通过结核接触史、结核菌素试验和（或）T淋巴细胞斑点试验及抗酸染色涂片等进行鉴别[8]。本文患者入院后结核感染T细胞试验检查结果为阴性，致使医师未优先考虑结核感染，故未采纳临床药师的结核相关检查建议。然而，患者在ABCD治疗16 d后，再次出现发热，且以午后低热为主。临床药师结合患者病史、临床症状及影像学

等，不考虑ABCD引起的发热，再次建议完善结核菌素试验和痰涂片抗酸染色。医师采纳建议，患者两项检查结果均为阳性。在异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇四联抗结核治疗3 d后，患者体温恢复正常。综上所述，结合相关诊断标准，本文患者为播散型TM骨髓炎合并肺结核。

3.2 播散型TM骨髓炎合并肺结核抗感染治疗方案分析

《两性霉素B不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024版）》指出，累及骨骼系统并导致骨溶解的TM病预后差，复发率高，需要长期抗真菌治疗，建议在采用两性霉素B脂质体3～5 mg/（kg·d）或两性霉素B脱氧胆酸盐0.5～0.7 mg/（kg·d）进行诱导治疗2周后，将伊曲康唑胶囊（200 mg，每日2次）维持治疗的疗程延长至10周以上[9]。HIV阴性TM病的治疗循证医学证据有限，推荐参考HIV阳性患者的治疗方案[9]。《两性霉素B脱氧胆酸盐临床合理应用专家共识（2022）》对播散型TM感染建议诱导治疗疗程为4～6周，序贯伊曲康唑或伏立康唑巩固及维持治疗[10]。研究表明，两性霉素B诱导治疗TM感染疗效优于伊曲康唑和伏立康唑[1,9]。此外，两性霉素B脂质制剂在骨组织中的浓度（＞5 μg/mL）高于伏立康唑（5 μg/mL）、伊曲康唑（4.7 μg/mL）[11]。ABCD是由两性霉素B与胆固醇硫酸酯钠按1∶1（摩尔比）制备而成的一种盘状纳米粒子胶体分散体，该药物在体内可快速分布到网状内皮系统[10,12]。ABCD对TM感染诱导治疗的疗效与两性霉素B脱氧胆酸盐相当，且肾毒性和血液毒性发生率较低[1]。故TM感染诱导治疗可首选ABCD，不耐受时选择伏立康唑，伊曲康唑和氟康唑不推荐用于诱导治疗[1,5]。本文患者为播散型TM骨髓炎，为防止复发，可能需要更长的诱导治疗疗程，即ABCD 3～6 mg/（kg·d）进行诱导治疗4～6周。在巩固治疗阶段，虽然缺乏伊曲康唑与伏立康唑的疗效和安全性对比研究证据，但从经济性角度来说，两药巩固治疗剂量均为0.4 g/d，而相同剂量的集采伏立康唑治疗费用较集采伊曲康唑高，对于经济困难的患者可优先选择伊曲康唑。

本文患者确诊TM感染后，临床药师综合考虑患者年龄、营养状况、经济条件及药物药理特性、可及性等因素后，结合医保药品政策，建议使用纳入国家医保的ABCD，用药3 d后患者无发热，说明抗感染方案治疗有效。专家共识推荐TM累及骨骼系统且存在病理性骨折和化脓性骨髓炎者可行手术清创[1]，故本文患者还通过手术清除了感染灶。本文患者在确诊肺结核后，临床药师考虑患者ABCD诱导治疗疗程约为4周且反复出现低钾血症，建议停用ABCD，序贯口服伊曲康唑胶囊（200 mg，bid）巩固治疗，并予四联抗结核治疗。利福平为肝药酶强诱导剂，可加快伊曲康唑代谢，显著降低其血药浓度。为确保疗效及遏制耐药，临床药师建议患者定期监测伊曲康唑血药浓度（治疗窗 c_{min}＞0.5～1 mg/L）[1,13]。本文患者进行ABCD诱导治疗约4周，伊曲康唑巩固治疗及抗结核治疗后病情治愈，其间伊曲康唑的血药浓度维持在有效治疗窗内，且无不良反应发生。由此说明该方案治疗有效，但其标准化疗程仍需大样本研究验证。

3.3 ABCD致低钾血症分析

两性霉素B与肾小管集合管细胞的结合可导致滤过裂孔增大，钾排出增加，形成低血钾症。低钾血症可分为3级：轻度（3～3.5 mmol/L）、中度（2.5～3.0 mmol/L）和重度（＜2.5 mmol/L）[12]。低钾血症是ABCD治疗的常见不良反应，发生率为7%～26%，且呈现明显的剂量依赖性[9-10]。由于骨结构的特殊性，大部分药物难以透过骨组织，因此治疗感染需要考虑骨组织中的药物浓度[14]。有研究表明，两性霉素B脱氧胆酸盐在关节腔中的浓度不足血药浓度的一半，但ABCD在骨组织中的浓度尚未见相关报道[10]。一项群体药代动力学模型研究表明，3 mg/kg和4 mg/kg的ABCD静脉滴注后，游离两性霉素B的血浆曲线下面积（$AUC_{0-24\,h}$）无明显差异[（20.45±3.24）mg·h/L和（23.14±3.63）mg·h/L][15]，提示增加ABCD剂量或许并不能显著增加骨组织中的浓度，反而会增加不良反应发生风险。本文患者治疗过程中，医师为了提升骨组织药物浓度，两次增加ABCD给药剂量至200 mg，相继引发中度（2.89 mmol/L）和重度（2.34 mmol/L）低钾血症，经Naranjo评分评估[16]（总分8分）确认与ABCD“很可能”相关，在排除其他诱因（厌食、消化道梗阻、恶性肿瘤、腹泻、呕吐等因素）并调整治疗方案和补钾治疗后患者的血钾指标逐渐恢复正常。

3.4 药学监护汇总

临床药师在患者诊疗过程中发挥着关键作用。本文患者在治疗过程中，临床药师实施了全程化药学监护，重点包括：（1）评估患者年龄、营养状况、经济条件、药物特性及医保政策等因素，协助医师制定个体化的治疗方案；（2）建议完善相关检查（如结核菌素试验和痰涂片抗酸染色等）；（3）定期评估抗感染治疗方案的疗效（体温、炎症指标）和安全性指标（血钾、肝功能等）；（4）根据指南分级处理药物不良反应；（5）序贯治疗阶段监测肝功能及皮肤反应等不良反应；（6）对患者进行用药教育和健康宣教（服药时间、注意事项、不良反应、饮食禁忌及定期复查等）。患者出院后，临床药师随访1年，

患者规律服药，病情治愈且无不良反应发生。

4 结语

TM感染在HIV阴性人群中的发病率较低，且累及骨骼系统更为罕见，但一旦发生可导致溶骨性病变。目前，针对此类患者的治疗方案尚未形成统一标准。在本文患者治疗过程中，临床药师通过查阅相关循证医学证据，结合患者病理生理状况、经济条件、药物特性及医保政策等因素，协助医师明确诊断和制定抗感染方案。经过治疗后，患者感染症状明显好转。同时，临床药师对本文患者进行了药学监护，包括不良反应鉴别、药物相互作用识别及治疗药物监测等，有效保障了治疗方案的有效性、安全性和合理性。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病诊疗专家共识：2024年更新版[J]. 中国艾滋病性病，2024，30(6)：563-572.

[2] CAO C W，XI L Y，CHATURVEDI V. Talaromycosis (penicilliosis) due to *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffei*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia，2019，184(6)：709-720.

[3] QIU Y，ZHANG J Q，LIU G N，et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated Penicillium marneffei infection with osteolytic lesions[J]. BMC Infect Dis，2015，15：47.

[4] PRUKSAPHON K，NOSANCHUK J D，RATANABANANGKOON K，et al. *Talaromyces marneffei* infection：virulence，intracellular lifestyle and host defense mechanisms[J]. J Fungi (Basel)，2022，8(2)：200.

[5] WANG F，HAN R H，CHEN S. An overlooked and underrated endemic mycosis-talaromycosis and the pathogenic fungus *Talaromyces marneffei*[J]. Clin Microbiol Rev，2023，36(1)：e0005122.

[6] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版)，2020，42(7)：61-75.

[7] GUO J，NING X Q，DING J Y，et al. Anti-IFN-γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections[J]. J Exp Med，2020，217(12)：e20190502.

[8] 徐雪花，樊慧峰，卢根. 儿童马尔尼菲青霉菌感染的诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志，2022，37(6)：474-477.

[9] 中国医药教育协会真菌病专业委员会. 两性霉素B不同剂型临床合理应用多学科专家共识：2024版[J]. 中华内科杂志，2024，63(3)：230-257.

[10] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 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.

[11] STOVER K R，CLEARY J D. Antifungal penetration and distribution into organs and tissue[J]. Curr Fungal Infect Rep，2020，14(3)：279-288.

[12] 赵东陆，马军，黄晓军，等. 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.

[13] GÓMEZ-LÓPEZ A. Antifungal therapeutic drug monitoring：focus on drugs without a clear recommendation[J]. Clin Microbiol Infect，2020，26(11)：1481-1487.

[14] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 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.

[15] HUANG Z W，YU J C，WANG J J，et al. Pharmacokinetics and safety of single-dose amphotericin B colloidal dispersion in healthy Chinese subjects and population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to inform clinical efficacy in invasive infections caused by *Candida albicans* [J]. Clin Ther，2021，43(11)：1921-1933.

[16] AGBABIAKA T B，SAVOVIĆ J，ERNST E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions：a systematic review[J]. Drug Saf，2008，31(1)：21-37.

（收稿日期：2025-05-06　修回日期：2025-07-04）

（编辑：邹丽娟）