子机制[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(14): 60-65.
[5] 张万岱, 徐智民. 幽门螺杆菌感染诊断方法的评价与诊断标准[J]. 中华全科医师杂志, 2004, 3(6): 11-13.
[6] 王仲征, 周雄杰. 半夏泻心汤加味治疗 Hp 阳性型消化道溃疡的临床疗效及对炎性因子、胃泌素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1613-1616.
[7] 张睿祺, 张哲, 陈东, 等. 荧光定量 PCR 法与免疫组织化学法检测胃黏膜活检标本中幽门螺杆菌感染的比较[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(9): 934-937.
[8] 肖欢庆, 陆田田, 王春莉, 等. 三种检测方法在儿童幽门螺杆菌现症感染率检测中的比较[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(12): 19-22.
[9] 范霖. 复方嗜酸乳杆菌片联合四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性的消化性溃疡患者的临床疗效与安全性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1): 1305-1306.
[10] 汪慧霞, 张彩凤, 常勇生, 等. 益生菌联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染消化性溃疡的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(9): 1158-1161.
[11] 张响玲, 马旺生, 陈向忠, 等. 益生菌对小儿幽门螺旋杆菌感染根除率及对患儿营养和发育的影响[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(1): 130-133.
[12] 彭卫斌, 杨元生, 容海鹰, 等. 联合益生菌根除幽门螺杆菌对 IL-8、IL-10、IL-17 的调节效应[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 789-793.
[13] 张志华, 巩晓欢, 马进福, 等. 双歧杆菌联合幽门螺杆菌根除四联疗法治疗青少年人群幽门螺旋杆菌感染的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(3): 48-50.
[14] 朱珍妮, 胡赤军, 鲁明, 等. 益生菌联合标准治疗方案根除儿童幽门螺旋杆菌的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1454-1457.
[15] 贾真, 袁雪晶. 儿童幽门螺杆菌感染治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 58-61.
[16] 马一菡, 陈薇, 陈瑶, 等. 益生菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(1): 47-50.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.013

· 论著 ·

# 1 例儿童耐锑剂黑热病治疗分析并文献复习

刘锦,丁瑛雪(首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050)

[摘要]**目的**:探讨两性霉素 B 脂质体治疗儿童耐锑剂黑热病的有效性及安全性。**方法**:回顾性分析 1 例耐锑剂黑热病患儿给予两性霉素 B 脂质体治疗的病例资料,并进行相关文献复习。**结果**:患儿,女,1 岁 10 个月,主因"间断发热伴脾大 1 年余"入院。生后 10 个月首次发病,表现为高热、贫血、肝脾肿大,抗感染效果欠佳,骨髓细胞学检查确诊黑热病,予多次锑剂治疗,出现复发及锑剂耐药,给予两性霉素 B 脂质体治疗,监测外周血及骨髓微生物宏基因组测序利什曼原虫转阴,获得临床及病原学治愈,目前随访 8 个月未见复发。**结论**:两性霉素 B 脂质体可治疗儿童耐锑剂黑热病,安全有效,不良反应少。

[关键词]两性霉素 B 脂质体;耐锑剂黑热病;儿童
[中图分类号]R725.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0049-04

## Kala-Azar with Antimonial Resistance in Children: A Case Report and Literature Review

Liu Jin, Ding Yingxue (*Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the effectiveness and safety of liposomal amphotericin B in the treatment of Kala-Azar with antimonial resistance in children. **Methods**: Clinical data of Kala-Azar with antimonial resistance in a child treated by liposomal amphotericin B were analyzed retrospectively, and the related literature were reviewed. **Results**: A 1-year-and-10-month-old girl with the main reason of admission for "intermittent fever accompanied by spleen enlargement for more than 1 year". The first onset of the disease was 10 months after birth, manifested by high fever, anemia, hepatosplenomegaly, poor anti-infection effect, bone marrow cytology confirmed the diagnosis of Kala-Azar. The child was treated with antimonials for several times, yet recurrence and antimonial resistance occurred and then given amphotericin B liposome treatment. Peripheral blood and bone marrow microbial metagenomic sequencing results showed that leishmania was not found. The child was improved without recurrenc in eight-month follow-up. **Conclusion**: Liposomal amphotericin B can be used as an effective drug in the treatment of Kala-Azar with antimonial resistance in children.

[**Keywords**]liposomal amphotericin B; Kala-Azar with antimonial resistance; child

**作者简介**:刘锦(1989.06-),女,硕士,医师,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:775969419@qq.com。
**通信作者**:丁瑛雪(1976.11-),女,博士,主任医师,主要从事儿童感染性疾病及神经系统疾病研究,E-mail:d-yingxue@126.com。

黑热病，又称为内脏利什曼病（visceral leishmaniasis，VL），是一种主要由杜氏利什曼原虫和婴儿利什曼原虫引起的全身性传染病，由白蛉传播。90%以上的黑热病病例发生在印度、孟加拉国、苏丹、南苏丹、巴西和埃塞俄比亚 6 个国家[1]。我国亦是黑热病高发国家，20 世纪 60 年代我国大部分地区已基本消除黑热病，但新疆、甘肃、四川等中西部省份至今仍持续有病例报告[2]。黑热病是一种危及生命的疾病，治疗黑热病的药物主要包括锑剂、两性霉素 B、米替福辛（miltefosine）、巴洛霉素（paromomycin）等。目前锑剂仍然是世界上大多数地区治疗黑热病的一线药物，国外关于两性霉素 B 及其脂质体治疗黑热病的安全性及有效性研究较多，但国内相关报道较少，两性霉素 B 治疗儿童黑热病更少见。本文主要介绍了我院采用两性霉素 B 脂质体成功治疗 1 例耐锑剂黑热病患儿的病例资料，并进行了相关文献复习。

## 1　临床资料

患儿，女，1 岁 10 个月，因“间断发热伴脾大 1 年余”于 2021 年 2 月 23 日入住我院。1 年前（2020 年 1 月，近 10 月龄）患儿无明显诱因出现高热，就诊于当地医院，血常规提示贫血（血红蛋白 79 g/L），肝脾大，抗感染效果欠佳，骨髓细胞学检查后见利什曼原虫，确诊为黑热病，给予葡萄糖酸锑钠（sodium stibogluconate，SSG）300 mg/d，用药 6 d 治疗好转后出院。10 个月前（2020 年 4 月）及 8 个月前（2020 年 6 月）定期复查时因重度贫血、肝脾肿大住院 2 次，行骨髓穿刺均可见利什曼原虫，予葡萄糖酸锑钠治疗 2 次，症状好转出院；3 个月前（2020 年 11 月）患儿出现发热、三系减低，骨髓细胞学检查可见利什曼原虫，予葡萄糖酸锑钠（300 mg/d，用药 6 d）治疗好转后出院。2 个月前（2020 年 12 月）再次出现发热，未行骨穿检查，予葡萄糖酸锑钠（300 mg/d，用药 6 d）治疗，体温好转后出院。10 余天前患儿再次出现间断低热，为进一步诊治收入我院。居住史：患儿为山西省阳泉市人，黑热病确诊前近 6 个月曾于阳泉市平定县居住，有蚊虫叮咬史，同村人有黑热病患者。生长发育大致正常，按时接种疫苗。

入院查体：体温 38.7 ℃，脉搏 126 次/分，呼吸 22 次/分，体质量 11 kg（$P_{25}$～$P_{50}$），血压 105/68 mm Hg。神清，精神反应可，贫血貌，未见出血点，双侧颈部可触及数枚黄豆大小淋巴结，活动度可，无粘连。心肺查体无特殊，腹部稍膨隆，肝肋下 2 cm，脾肋下可触及，测量（Ⅰ线 10 cm，Ⅱ线 10.5 cm，Ⅲ线 0.5 cm）；四肢暖，末梢循环可。辅助检查：白细胞计数（WBC）2.57×$10^9$/L，中性粒细胞计数（NEUT）0.36×$10^9$/L，血红白蛋白（Hb）59 g/L，血小板计数（PLT）81×$10^9$/L，C 反应蛋白（CRP）41 mg/L；生化全项示白蛋白 29.8 g/L，肝肾功能大致正常；骨髓细胞学检查未见利什曼小体；骨髓聚合酶链式反应（PCR）示利什曼原虫阳性。

入院诊断：内脏利什曼病。因患儿既往多次锑剂治疗有效，入住我院后再次给予葡萄糖酸锑钠治疗（目前我国常用的锑剂“六日方案”为葡萄糖酸锑钠儿童用量 200～240 mg/kg），此次总剂量 205 mg/kg，共 6 d，2021 年 2 月 24 日至 3 月 1 日，监测体温仍有高热，血常规示三系减低，生化全项示淀粉酶及脂肪酶升高，心电图示 QT 间期稍延长，予注射粒细胞刺激因子、输注红细胞及白蛋白等支持治疗，疗程结束后患儿体温持续不降，送检外周血微生物宏基因组测序，结果提示利什曼原虫相对丰度 49.77%，患儿入院体温见图 1。结合患儿病史，考虑为耐锑剂黑热病，予两性霉素 B 脂质体治疗，第 1 个疗程 7 d（2021 年 3 月 2 日起），第 1～5、14、21 天用量 2.7 mg/（kg · d），总剂量 19 mg/kg，期间定期监测血常规、肝肾功能、血钾水平，治疗第 4 天出现低钾血症（2.56 mmol/L），口服及静脉补钾后复查血钾正常，之后治疗期间均予预防性补钾，监测血钾维持正常水平。患儿输注两性霉素 B 脂质体过程中无发热、寒颤等输液反应。两性霉素 B 脂质体治疗第 3 天体温降至正常，监测血常规示指标回升（见表 1），腹部超声示脾脏较前缩小（见表 2）。第 1 个疗程结束后送检外周血及骨髓微生物宏基因组测序，结果提示利什曼原虫相对丰度 2.04%，间隔 1 个月后（期间无发热，定期血常规监测正常），予第 2 个疗程两性霉素 B 脂质体 6 d 治疗，第 1～6 天，2.7 mg/（kg · d），总剂量 16 mg/kg，复查外周血及骨髓微生物宏基因组测序，结果提示利什曼原虫转阴。目前患儿出院 8 个月余，随访患儿无发热等表现，血常规示三系无异常，神经心理发育未见异常。

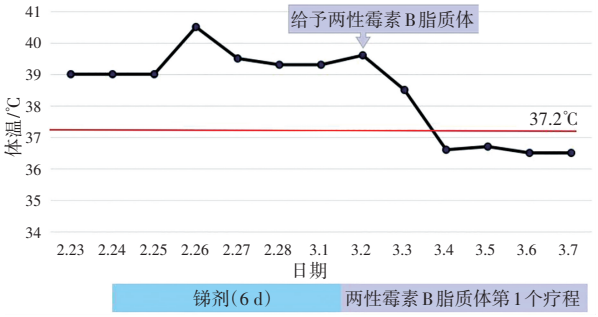



**图 1　患儿住院期间主要日最高体温变化折线图及对应的主要治疗**

**表 1　患儿血常规变化情况**

| 血常规 | 锑剂治疗 | | 两性霉素 B 脂质体治疗 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2.23（d0） | 2.28（d5） | 3.3（D2） | 3.5（D4） | 3.8（D7） | 3.15（D14） | 3.22（D21） | 3.29（D28） | 4.20（D50） | 4.26（D56） |
| WBC（×$10^9$/L） | 2.57 | 1.22 | 2.07 | 4.03 | 5.19 | 5.08 | 4.79 | 6.35 | 8.00 | 7.02 |
| NEUT（×$10^9$/L） | 0.36 | 0.28 | 0.58 | 1.29 | 0.99 | 0.82 | 0.75 | 1.56 | 2.80 | 2.83 |
| Hb/（g/L） | 59 | 46 | 50 | 78 | 94 | 107 | 104 | 111 | 120 | 105 |
| PLT（×$10^{12}$/L） | 81 | 72 | 68 | 90 | 139 | 142 | 180 | 263 | 245 | 262 |
| CRP/（mg/L） | 41 | 41 | 34 | 11 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |

注：d0 表示锑剂治疗前 1 天（2021 年 2 月 23 日），D2 表示两性霉素 B 脂质体治疗第 2 天（2021 年 3 月 3 日），以此类推

表 2 两性霉素 B 脂质体治疗前后患儿脾脏大小

| 时间 | 超声下脾脏大小(长×厚) |
|---|---|
| 治疗前 | 15.8 cm×4.5 cm |
| 治疗第 5 天 | 14.1 cm×4.2 cm |
| 治疗第 17 天 | 13.3 cm×3.6 cm |
| 治疗第 50 天 | 11.5 cm×3.3 cm |
| 治疗第 56 天 | 11.3 cm×3.0 cm |

## 2 讨论

### 2.1 儿童黑热病的临床特点及诊断方法

黑热病是全球一个重要的公共卫生问题,发病年龄主要在婴幼儿期[3],其症状发作通常为隐匿性或亚急性,在数周至数月内缓慢进展,出现发热、体质量减轻和脾肿大(伴或不伴肝肿大),由于骨髓抑制、溶血和脾隔离症可导致严重贫血,晚期伴有明显恶病质、低白蛋白血症和水肿。如不接受治疗,黑热病几乎都会致命[4]。及时接受了治疗,其病死率仍可达 10%或更高。黑热病患儿的实验室检查结果可见贫血、中性粒细胞减少、嗜酸粒细胞减少和血小板减少,还可观察到肝酶和胆红素升高,多克隆 B 细胞活化所致的高丙种球蛋白血症。病原学诊断方法为在涂片或组织(骨髓、淋巴结和脾脏等)中观察到特征性无鞭毛体或培养分离出寄生虫,另外基于 PCR 的检测方法也显示出良好的应用前景[5]。本例患儿婴儿期起病,表现为发热、肝脾肿大、三系减低,骨髓细胞学检测可见利什曼原虫,黑热病诊断明确,此次入院后骨髓细胞学检查未见利什曼小体,骨髓 PCR 示利什曼原虫阳性,后行外周血及骨髓微生物宏基因组测序给予定期监测,在明确诊断、评估治疗效果等方面起到了重要作用。

### 2.2 锑剂治疗儿童黑热病及锑剂耐药的原因分析

自 20 世纪 40 年代以来,锑剂一直用于治疗黑热病,葡萄糖酸锑钠和葡甲胺锑酸盐(glumethylamine antimonite,MA)是常用的两种制剂,活性成分均为 5 价锑离子。目前锑剂仍然是世界上大多数地区治疗黑热病的一线药物[6]。在我国,锑剂长期被用于黑热病的一线治疗,治愈率较高[3],常用的方案主要为“六日方案”:成人 SSG 总量 120~150 mg/kg,儿童 SSG 总量 200~240 mg/kg,将总量平分为 6 剂,每日肌肉注射或静脉注射 1 次,1 个疗程共 6 d[7]。国外锑剂的剂量更大,1992 年 WHO 推荐锑剂剂量为 20 mg/(kg·d),疗程 28~30 d[8]。对于儿童黑热病,一项回顾性研究分析叙利亚 19 例黑热病儿童,治疗方案为葡甲胺锑酸盐 20mg/(kg·d)肌肉注射,共 28 d,仅有 1 例治疗无效,改用两性霉素 B 脂质体治疗,所有患儿均未复发[9]。另一项巴西的研究显示,用锑剂 20 mg/(kg·d),疗程 20 d 治疗黑热病儿童,治愈率为 94.1%[10]。锑剂的不良反应主要是心脏毒性,表现为 T 波倒置、Q-T 间期延长、心律失常,其他不良反应包括关节肌肉痛、肝酶和胰酶升高等。近年来,锑剂耐药在国际上多有报道,印度比哈尔邦的锑剂耐药率高达 65%[11],我国临床也时有发生。国内专家共识[7]推荐:锑剂经 1 个疗程未治愈或复发的患者,补救治疗首选两性霉素 B,若决定使用锑剂进行补救治疗的,可考虑在“六日方案”的基础上总量加大 1/3,疗程延长至 8 d。此次报道的患儿在明确诊断后给予锑剂治疗,每次锑剂总剂量约 180 mg/kg,低于我国指南共识推荐的儿童剂量,体温正常后出院,后复查骨髓细胞学检查仍有利什曼小体,补救治疗选用原剂量锑剂,而不是两性霉素 B 或加量的锑剂。此外,患儿在给予 3 次锑剂治疗后,有 5 个月时间未进行随访评估,监测体温正常,考虑可能已到达临床治愈,但未行骨髓细胞学检查明确是否病原学治愈。在达到临床治愈时,往往极少伴随病原学治愈,组织中常仍可检出利什曼原虫,这可能是利什曼病治愈后复发的原因之一。因此推测患儿复发及锑剂耐药的原因有以下几点:(1)初始锑剂剂量偏低;(2)复发后锑剂未加量或改用两性霉素 B;(3)临床治愈后未行病原学检查明确是否达到病原学治愈。因此,治疗不规范是该患儿复发及锑剂耐药的主要影响因素,目前也有研究显示治疗不规范是锑剂耐药的主要原因[3]。

### 2.3 两性霉素 B 治疗黑热病的疗效分析

两性霉素 B 是耐锑剂黑热病常用药物,属于多烯类抗菌药物,可以与细胞膜中的麦角固醇相关的固醇结合,改变细胞膜的渗透性,从而导致细胞内成分的泄漏[12]。2010 年 WHO 建议的两性霉素 B 用法为 0.75~1.00 mg/(kg·d),每天或隔天加入 5%葡萄糖溶液中静脉输注 4 小时以上,共 15~20 次,治愈率可达 99%[13]。虽然两性霉素 B 疗效良好,但该药存在输注反应、肾毒性、低钾血症、肝功能障碍、骨髓功能障碍、心肌炎等不良反应。为了尽量减少不良事件,目前已出现各种脂质剂型,可迅速被网状内皮组织吸收,特异性地到达目标器官,游离药物剂量减低,从而显著降低其毒性。现有的 3 种脂质剂型包括脂质体两性霉素 B(L-AmB)、两性霉素 B 脂质体复合物(amphotericin B lipid complex,ABLC)、两性霉素 B 胶体分散剂(amphotericin B colloidal dispersion,ABCD)。1997 年,L-AmB 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为第一个用于治疗黑热病的药物[14],我国已有国产 L-AmB 可供使用[7]。两性霉素 B 脂质体较两性霉素 B 不良反应小,且其药代动力学及生物利用度均优于两性霉素 B,已成为许多地区治疗黑热病的一线药物以及治疗耐锑剂黑热病的首选药物。

很多国家,尤其是黑热病高发国家,两性霉素 B 脂质体的剂量、有效性及安全性的相关研究较多。巴西的一项多中心研究,对比了两性霉素 B 脂质体 3 mg/(kg·d)治疗 7 d 和锑剂 20 mg/(kg·d)治疗 20 d 的 6 个月治愈率,分别为 87.2%、77.5%[15]。希腊的一项研究采用 5 种不同的 L-AmB 方案,总剂量为 20~21 mg/kg,分别为 10 mg/(kg·d)用药 2 d、7 mg/(kg·d)用药 3 d、5 mg/(kg·d)用药 4 d、4 mg/(kg·d)用药 5 d、3 mg/(kg·d)用药 7 d,所有患者都获得了初始治愈,98%的患者在 6 个月时获得了最终治愈[16]。意大利的一项研究显示,两性霉素 B 脂质体剂量 15 mg/kg[3 mg/(kg·d)用药 5 d]的 12 个月治愈率为 91%,而剂量 18 mg/kg[3 mg/(kg·d)用药 6 d]的治愈率为 98%[17]。目前两性霉素 B 脂质体在不同国家和地区

用法不一。WHO 建议,对于婴儿型利什曼原虫导致的黑热病,两性霉素 B 脂质体的推荐剂量为 3~5 mg/(kg·d),治疗 3~6 d,总剂量 18~21 mg/kg[13]。FDA 建议两性霉素 B 脂质体的治疗剂量为 3 mg/(kg·d),第 1~5、14、21 天用药,总剂量为 21 mg/kg[16]。印度的消除黑热病国家计划中建议两性霉素 B 脂质体单次剂量 10 mg/kg 可以作为黑热病的一线治疗方案[18]。

### 2.4　我国两性霉素 B 治疗黑热病的现状

目前国内关于两性霉素 B 治疗黑热病的文献较少,而对于治疗儿童黑热病的相关文献仅有 1 篇病例报道[19]。2017 年我国发布的《中国利曼原虫感染诊断和治疗专家共识》[7]中,建议锑剂及两性霉素 B 都可作为内脏利什曼病的一线治疗用药;对于锑剂治疗效果不佳或锑剂耐药的患者,推荐使用两性霉素 B 作为补救治疗方案。但未给出两性霉素 B 及其脂质体的推荐剂量。本例患儿在出现多次复发及锑剂耐药后,选择了 FDA 推荐的两性霉素 B 脂质体治疗剂量,治疗第 3 天体温正常,第 1 个疗程结束后复查外周血和骨髓微生物宏基因组测序利什曼原虫相对丰度明显下降,第 2 个疗程再次给予两性霉素 B 脂质体 16 mg/kg,获得临床及病原学治愈,治疗期间监测不良反应,出现了一过性的低钾血症,但补钾后很快恢复正常水平,之后在给予两性霉素 B 治疗期间均预防性补钾,监测血钾水平正常。本患儿锑剂治疗期间,出现了 QT 间期延长、胰酶升高,对比两性霉素 B 脂质体的不良反应,可以看出后者安全可靠。但两性霉素 B 脂质体的治疗剂量及是否需要第 2 个疗程治疗及其剂量还需要更多的研究及病例总结。

综上所述,两性霉素 B 脂质体可作为治疗儿童黑热病耐锑剂的优选药物。本例患儿婴儿期起病,锑剂耐药后给予两性霉素 B 脂质体治疗,获得临床及病原学治愈,疗效显著,随访 8 个月未再复发。目前锑剂仍为我国治疗黑热病的一线药物,锑剂治疗不规范是目前耐锑剂的原因之一,应加强锑剂治疗的规范性,针对儿童或成人严格按照规定的剂量给药,在疗程间歇期定期监测血常规,不仅需要达临床治愈,同时建议完善骨髓病原学检测争取达到病原学治愈,以防复发。两性霉素 B 脂质体治疗儿童黑热病,疗效肯定,不良反应小,安全可靠,但关于两性霉素 B 脂质体治疗黑热病的有效剂量、治愈率及安全性,还需要大样本及多中心的研究和探索。

**参考文献:**


[1] ALVAR J, VÉLEZ I D, BERN C, et al. WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e35671.

[2] 郑灿军, 薛垂召, 伍卫平, 等. 我国 2005-2015 年黑热病报告病例流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(4): 431-434.

[3] MIAO R, WANG Z, GUO Q, et al. Clinical and epidemiologic features of visceral leishmaniasis in children in southwestern China: a retrospective analysis from 2001 to 2015 [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(1): 9-12.

[4] DESJEUX P. Leishmaniasis. Public health aspects and control [J]. Clin Dermatol, 1996, 14(5): 417-423.

[5] REITHINGER R, DUJARDIN J C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(1): 21-25.

[6] SUNDAR S, AGARWAL D. Visceral leishmaniasis-optimum treatment options in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(5): 492-494.

[7] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(9): 513-518.

[8] HERWALDT B L, BERMAN J D. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies [J]. Am J Trop Med Hyg, 1992, 46(3): 296-306.

[9] HAMWI A O, MOHAMMAD A A, HAMWI S O, et al. Pediatric visceral leishmaniasis in Tartous, Syria [J]. Avicenna J Med, 2020, 10(4): 223-226.

[10] BORGES M M, PRANCHEVICIUS M C, NORONHA E F, et al. Efficacy and safety of amphotericin B deoxycholate versus N-methylglucamine antimoniate in pediatric visceral leishmaniasis: an open-label, randomized, and controlled pilot trial in Brazil [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2017, 50(1): 67-74.

[11] GUERIN P J, OLLIARO P, SUNDAR S, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda [J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(8): 494-501.

[12] KHODABANDEH M, ROSTAMI A, BORHANI K, et al. Treatment of resistant visceral leishmaniasis with interferon gamma in combination with liposomal amphotericin B and allopurinol [J]. Parasitol Int, 2019, 72: 101934. doi: 10.1016/j.parint.2019.101934.

[13] World Health Organization. Control of the leishmaniases [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2010(949): xii-xiii, 1-186.

[14] MEYERHOFF A. U. S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis [J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(1): 42-48.

[15] ROMERO G A S, COSTA D L, COSTA C H N, Et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: a multicenter, randomized, open label trial [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(6): e0005706.

[16] KREPIS P, ARGYRI I, KREPI A, et al. Short-course regimens of liposomal amphotericin b for the treatment of mediterranean visceral leishmaniasis in children: an 11-year retrospective study at a tertiary care center [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(9): 849-854.

[17] DI MARTINO L, DAVIDSON R N, GIACCHINO R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B [J]. J Pediatr, 1997, 131(2): 271-277.

[18] Directorate of National Vector Borne Disease Control Programme Directorate General of Health Services Minister of Health & Family Welfare. National road map for Kala-Azar elimination [S]. Delhi, 2014.

[19] 袁传杰, 朱渝. 两性霉素 B 脂质体治疗儿童耐锑剂黑热病 1 例并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(4): 307-310.


(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-09-15　修回日期:2022-01-27)