1例鼻-眶-脑型毛霉菌病患者的药学监护Δ

吴　瑕[1*]，赵银龙[2]，张志清[1]，董维冲[1#]（1.河北医科大学第二医院药学部，石家庄　050051；2.河北医科大学第二医院麻醉科ICU，石家庄　050051）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）12-1533-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.21

摘　要　目的　为鼻-眶-脑型毛霉菌病（ROCM）的临床诊疗和药学监护提供思路。**方法**　临床药师参与1例ROCM患者的诊断和治疗过程，结合相关治疗指南及药物可及性、经济性等实际情况，协助医生制定两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物联合泊沙康唑的抗真菌治疗方案，并监测临床疗效、肝肾功能及电解质变化。根据外周血和脑脊液检查结果，临床药师建议给予两性霉素B脱氧胆酸盐鞘内注射、滴鼻、滴眼以提高感染灶局部药物浓度，并协助医生确定给药剂量及药液配制方法；针对泊沙康唑血药谷浓度不达标的问题，临床药师建议将泊沙康唑口服混悬液更换为泊沙康唑肠溶片，并对患者进行治疗药物监测（TDM）、个体化用药指导及出院长期随访。**结果**　医生采纳了临床药师的建议。患者经治疗后，病情好转，准予带药出院。**结论**　临床药师通过调整药物剂量和剂型、开展用药监护和TDM等药学服务手段，为ROCM患者制定个体化治疗方案，有助于保障患者用药的安全性。

关键词　鼻-眶-脑型毛霉菌病；两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物；泊沙康唑；治疗药物监测；临床药师

Pharmaceutical care for a patient with rhino-orbito-cerebral mucormycosis

WU Xia[1], ZHAO Yinlong[2], ZHANG Zhiqing[1], DONG Weichong[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. ICU, Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide ideas for clinical diagnosis, treatment and pharmaceutical care of rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM). **METHODS** The diagnosis and treatment of 1 case of ROCM in which clinical pharmacists participated were analyzed. Combined with treatment guidelines, the actual situation of drug accessibility and economy, clinical pharmacists recommend amphotericin B colloidal dispersion in combination with posaconazole to treat fungal infections. The clinical efficacy, liver and kidney function and electrolytes were monitored. To increase the local concentration of amphotericin B deoxycholate (AmB-D), clinical pharmacists assisted physicians in determining the dosage and formulation of AmB-D for intrathecal injection, intranasal and eye drops based on the results of blood and cerebrospinal fluid examinations. In response to the situation that the plasma trough concentration of posaconazole had not reached the target, clinical pharmacists recommended that Posaconazole oral suspension was replaced with Posaconazole enteric-coated tablets, and provided the patient with therapeutic drug monitoring (TDM), individualized medication guidance, and long-term follow-up after discharge. **RESULTS** The clinician adopted the advice of the clinical pharmacists. After treatment, the patient was discharged from the hospital with medicine after her condition improved. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists develop individualized treatment protocols for ROCM patients by adjusting dose and dosage forms, providing medication monitoring and TDM to ensure the safety of drug use for patients.

KEYWORDS　rhino-orbito-cerebral mucormycosis; amphotericin B colloidal dispersion; posaconazole; therapeutic drug monitoring; clinical pharmacist

毛霉菌病（mucormycosis）是由毛霉目真菌（如根霉属、毛霉属、横梗霉属、根毛霉属、小克银汉霉属等）感染引起的一种进展迅速、病死率高的侵袭性疾病，主要见于血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植和实体器官移植、糖尿病未控制和外伤患者。鼻-眶-脑型毛霉菌病（rhino-orbito-cerebral mucormycosis，ROCM）是毛霉菌迅速侵犯血管、软组织及骨质的急性致死性疾病，病死率为54.4%，仅次于播散性毛霉菌病（63.9%）[1]。2019年欧洲《毛霉菌病诊断和治疗全球指南》优先推荐两性霉素B脂质体（amphotericin B liposomal，L-AmB），中度推

Δ**基金项目**　河北省医学科学研究课题计划（No.20230648）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：抗感染临床药学。电话：0311-66002712。E-mail：wuxia198503@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：医院药学、临床药学。电话：0311-66003762。E-mail：dongweichong@hebmu.edu.cn

荐艾沙康唑和泊沙康唑（仅注射剂和缓释片）作为一线治疗药物，而泊沙康唑口服混悬液的证据有限[2]。然而由于L-AmB在我国的可及性不高，限制了该药的临床使用。2015年欧洲白血病感染会议推荐两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物用于毛霉菌病的一线治疗[3]。2021年两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物在我国上市，并于2022年进入国家医保药品目录，现已成为我国治疗毛霉菌病的重要抗真菌药物。Wei等[4]对我国毛霉菌病患者的系统评价结果显示，与两性霉素B脱氧胆酸盐（amphotericin B deoxycholate，AmB-D）单药相比，两性霉素B制剂（AmB-D、L-AmB、两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物）与泊沙康唑的联合或序贯治疗并未显示出明显优势。目前，已有我国人群应用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物联合泊沙康唑成功治疗毛霉菌病的报道，包括肾移植术后[5—6]、白血病[7]、糖尿病[8]等继发的毛霉菌病。本文报道了临床药师参与1例两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物联合泊沙康唑治疗ROCM患者的药学监护过程，以期为该类患者的临床安全用药提供参考。

1　病例资料

患者，女性，34岁，体重50 kg，因“右侧头痛8 d、右眼失明伴肿胀5 d、左眼失明1 d”，于2022年7月13日入我院治疗。患者8 d前出现右侧头痛，伴右眼下方视物不清5 d、眼睑肿胀视物不见2 d，1 d前左眼出现视物不清并快速进展为失明，无发热、畏寒、寒战，无恶心、呕吐。20余年前曾因外伤行左肾切除术。

入院体格检查：体温37.1 ℃，脉搏96次/min，呼吸25次/min，血压105/64 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）；意识清；右眼睑肿胀，上睑下垂，遮住角膜，角膜尚可，瞳孔3 mm、对光反射消失，眼底视盘水肿、周围线状出血，眼球运动受限；左眼球运动受限，对光反射消失，眼底视盘水肿；双眼失明；双肺呼吸音粗，可闻及干湿性啰音；左腹部可见手术瘢痕约20 cm。

辅助检查：颅脑计算机断层扫描（computed tomography，CT）提示疑似脑干异常。眼眶CT示右眼内直肌稍增粗，两侧眼球轻度突出，右侧为著；蝶窦炎，右侧明显；考虑蝶窦炎性病变侵犯右侧眼眶尖及右侧球后脂肪。颅脑磁共振（magnetic resonance，MR）检查示右侧直回异常信号，疑似急性梗死灶；右眼球突出；蝶窦及右侧筛窦炎。鼻旁窦CT示双侧筛窦、蝶窦及右侧上颌窦炎症。胸部CT示两肺背侧坠积性改变及肺组织膨胀不良。脑电图和脑电地形图呈广泛轻度异常。血常规示：白细胞计数$11.50\times10^{9}\ L^{-1}$，中性粒细胞比率80.6%，血小板计数$410\times10^{9}\ L^{-1}$，C反应蛋白29.8 mg/L。血气分析示：pH 7.468，氧分压88.3 mmHg，二氧化碳分压29.9 mmHg，钠离子137.8 mmol/L，钾离子3.35 mmol/L，钙离子1.18 mmol/L，葡萄糖16.2 mmol/L。糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_1c）水平检测结果为17.8%。

入院诊断：（1）ROCM？；（2）右侧眶尖综合征；（3）双眼失明；（4）双侧肺炎；（5）面瘫；（6）糖尿病；（7）低钾血症；（8）右侧直回急性脑梗死；（9）左肾切除术后。

2　主要治疗过程

2022年7月13日，患者入院后在急症全身麻醉下行鼻内镜下鼻窦开放术加双侧蝶窦清理术。取鼻腔坏死黏膜和骨质送检细菌/真菌涂片+培养及病理学检查，外周血送细菌、真菌培养，同时将上述病原学标本送宏基因组二代测序（metagenomics next-generation sequencing，mNGS）检测。医生初始给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g，q8 h，静脉滴注抗细菌感染；针对毛霉菌病临床药师建议给予注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物，首日50 mg，逐日增加50 mg，根据临床反应确定维持剂量；医生拟给予泊沙康唑口服混悬液400 mg，q12 h，口服，临床药师建议将剂量调整为200 mg，q6 h，口服，用药7 d后进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）。同时给予加替沙星、普拉洛芬滴眼液控制眼部炎症，奥美拉唑肠溶胶囊预防应激性溃疡，补钾、降血糖等对症支持治疗。医生采纳了临床药师的建议。

2022年7月15日，患者外周血、脑脊液mNGS均检测出米根霉（序列数分别为282、1 050条），次日鼻腔分泌物培养回报毛霉菌阳性，修正患者诊断为ROCM。医生给予注射用AmB-D鞘内注射、滴鼻、滴眼局部用药。

2022年7月19日，患者泊沙康唑TDM示血药谷浓度为0.56 ng/mL（未达标）。临床药师考虑为患者纳差及合用奥美拉唑肠溶胶囊，影响了泊沙康唑口服混悬液的胃肠道吸收，建议将泊沙康唑口服混悬液更换为泊沙康唑肠溶片（我院无该药，患者自备），首日300 mg，q12 h，维持剂量300 mg，qd，口服。医生采纳了临床药师的建议。

2022年7月27日、8月3日、8月10日，患者泊沙康唑TDM示血药谷浓度为1.18、1.23、1.61 ng/mL（达标）。

2022年8月15日，患者应用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物300 mg/d维持治疗2周后突发谵妄、烦躁不安，经颅脑MR检查排除颅内病变加重。临床药师考虑为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物所致中枢神经系统不良反应的可能性较大，建议减量至患者可耐受的最大剂

量（200 mg/d），医生采纳了临床药师的建议。2日后随访，患者不适症状逐渐消失。

2022年8月26日，患者外周血及脑脊液mNGS检测均未检出毛霉菌。

2022年8月30日，患者眼部超声检查示眼内脓肿形成，于9月3日局麻下行右眼内容物剜除术。

2022年9月9日，患者头颈部MR检查示右侧额叶底部、脑底部动脉受累，颅内散在多发灶性梗死。神经内科医生会诊后诊断为急性脑梗死，给予丁苯酞软胶囊0.2 g，tid，口服建立侧支循环+阿司匹林肠溶片100 mg，qd，口服抗血小板聚集。

2022年9月13日患者的血培养及9月17日的脑脊液培养、外周血及脑脊液mNGS检测均未检出毛霉菌。

2022年9月18日，患者经两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物联合泊沙康唑全身用药，AmB-D鞘内注射、滴鼻、滴眼等局部抗真菌治疗2个月余，感染症状明显改善，眼结膜肿胀减轻，医生准其出院，并嘱其出院后继续口服泊沙康唑肠溶片300 mg，qd；AmB-D溶液（配制浓度为3 mg/mL）0.5 mg，tid，滴鼻；AmB-D溶液（配制浓度为0.5 mg/mL）1～2滴，tid，滴眼。出院后30 d，临床药师随访，患者用药依从性良好，病情稳定未复发，但视觉无明显改善。

住院期间患者曾出现不同程度肝、肾功能损伤及血钾降低：丙氨酸转氨酶最高188.7 U/L（正常值7～40 U/L）、天冬氨酸转氨酶最高140.1 U/L（正常值13～35 U/L），胆红素未见异常，经保肝治疗后逐渐下降；血肌酐波动于54～117 μmo/L（正常值41～73 μmol/L），未进行干预；血钾波动于3.22～4.51 mmol/L（正常值3.5～5.5 mmol/L），积极补钾后恢复正常。住院期间患者的主要抗感染药物使用情况见表1。

表1　患者的主要抗感染药物使用情况

药物名称	用法用量	开始时间	结束时间
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5 g，q8 h，静脉滴注	2022年7月13日	2022年7月31日
泊沙康唑口服混悬液	200 mg，q6 h，口服	2022年7月13日	2022年7月19日
泊沙康唑肠溶片	300 mg，qd（首日q12 h），口服	2022年7月20日	2022年9月18日
注射用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物	50 mg，静脉滴注	2022年7月14日	2022年7月14日
	100 mg，静脉滴注	2022年7月15日	2022年7月15日
	150 mg，静脉滴注	2022年7月16日	2022年7月16日
	200 mg，静脉滴注	2022年7月17日	2022年7月27日
	250 mg，静脉滴注	2022年7月28日	2022年7月31日
	300 mg，静脉滴注	2022年8月1日	2022年8月15日
	200 mg，静脉滴注	2022年8月16日	2022年9月18日

3　讨论

3.1　病原学检测及诊断

糖尿病是ROCM的重要危险因素，且伴有酮症酸中毒的患者更易发生ROCM[9]。ROCM的早期症状不典型，当毛霉菌侵入鼻窦时，患者会出现类似鼻窦炎症状，当感染逐渐扩散至眼部时，会快速出现眼球突出、眼睑肿胀和视力丧失[10]。本例患者入院时的HbA_1c为17.8%，明显高于正常值（4%～6%），血糖水平控制差，双眼球突出、固定，结膜充血水肿，眼睑下垂及面瘫，且影像学检查示鼻窦、蝶窦、额叶病变，因此临床高度怀疑ROCM。

2019年欧洲医学真菌学联合会与真菌病研究小组教育与研究联合会联合发布的《毛霉菌病诊断和治疗全球指南》指出，毛霉菌病的诊断应基于影像学、组织病理学、培养及镜检、分子检测等[2]。然而传统病原学检测方法检出毛霉菌较难，使得临床难以明确诊断。mNGS是一种基于基因组学的新型病原体检测技术，检测速度快、检出率高，常用于细菌、真菌、病毒和寄生虫感染的辅助诊断[11]。但对于mNGS检出的毛霉目真菌低序列（一般＜10条），尤其是非无菌部位，不能排除试剂污染或环境来源污染，需要结合患者临床表现、常规微生物学和组织病理学检查结果进行综合判断[12]。本研究中，该患者早期行外周血、脑脊液mNGS均检测出米根霉，且序列数较多，鼻腔分泌物培养也回报毛霉菌，由此明确诊断为ROCM。

3.2　抗毛霉菌治疗方案的制定

3.2.1　两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物的使用及药学监护

L-AmB虽为指南推荐的首选抗毛霉菌药物[2]，但该药为进口药物，在我国的可及性差且价格昂贵，加之国产L-AmB与进口药物存在明显差异[12－13]，因此临床药师建议使用我院药品目录内的两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物治疗毛霉菌感染。两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物是由两性霉素B和胆固醇酰硫酸酯钠按摩尔比1∶1组成的盘状纳米粒子胶体分散体，可在网状内皮系统的巨噬细胞内逐渐解离出两性霉素B而发挥抗真菌的作用[14]。两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物的用量一般从1 mg/（kg·d）逐渐增至3.0～4.0 mg/（kg·d），严重感染者可增至6.0 mg/（kg·d），剂量爬坡可以减少输液反应、肾毒性等不良反应的发生风险，感染严重者也可根据耐受性提高初始剂量；此外，为了减少寒战等输液反应，一般可在给药前30 min给予地塞米松5 mg进行预处理。本研究中，该患者的两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物用量从50 mg/d[即1 mg/（kg·d）]起，每日增加50 mg直至200 mg/d[即4 mg/（kg·d）]维持治疗，因感染进展迅速，后又增至300 mg/d[即6 mg/（kg·d）]，但用药2周后出现了中枢神经系统症状，临床药师根据诺氏药物不良反应评估

量表，得到该患者的评分为6分（很可能相关），考虑很可能为两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物引起的不良反应。随后临床药师检索国内外关于该药剂量与安全性的文献发现，对AmB-D不耐受的患者，应用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物≤6 mg/（kg·d）时的耐受性良好[15]。但另有研究认为，两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物有输液相关毒性反应，给药剂量不应超过3～4 mg/（kg·d）[16]。Liu等[17]治疗了9例血液系统恶性肿瘤并发毛霉菌病患者后发现，给予两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物平均剂量3.33（1.96～4.35）mg/（kg·d），累积剂量5 800（2 200～16 900）mg并未出现严重不良反应。临床药师考虑该患者出现的中枢神经系统症状与两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物大剂量使用具有相关性，但鉴于ROCM感染凶险不宜停药，故建议医生减量至患者能够耐受的200 mg/d[即4 mg/（kg·d）]，并密切监测不良反应。减量后，患者谵妄、烦躁不安症状逐渐消失。

肾毒性是两性霉素B最严重的不良反应，而两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物能快速被肝脏、肾脏、脾脏等具有网状内皮系统的器官摄取，使得血浆中游离两性霉素B的浓度降低，与肾小管细胞膜上胆固醇的结合减少，避免了肾小管损伤，从而降低肾毒性的发生风险[14]，但仍需密切监测血肌酐值变化。本例患者连续使用两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物超过2个月，且患者仅有单肾，治疗期间未因发生严重肾功能损伤而停药，这也证实了两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物的肾毒性较低。此外，两性霉素B易导致电解质紊乱，尤其是低钾血症，具有明显的剂量依赖性，当与肾上腺皮质激素合用时会加重低血钾[18]。虽然两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物所致低钾血症的发生率低于AmB-D[14]，但仍需密切监测患者的血钾值。本例患者入院时即存在低钾血症，经积极补钾后并未造成严重电解质紊乱和难以纠正的低钾血症。

3.2.2　AmB-D的局部用药及药学监护

对于单纯静脉用药难以达到有效治疗浓度的真菌感染，可使用AmB-D进行气道内给药、鞘内注射、眼部用药、经鼻腔用药、膀胱冲洗等局部用药来提高感染组织内的药物浓度[18]。本例患者因不能耐受眼内注射药物，因此采用鞘内注射、滴眼和滴鼻局部给药。临床药师检索相关文献后，协助医生制定了AmB-D的给药剂量及配制浓度：鞘内注射为经腰穿或腰大池引流管注入AmB-D 0.05～0.5 mg/次，注入过程中用脑脊液反复稀释且需缓慢注入，1～3次/周，根据患者耐受情况逐步增加剂量；经鼻腔用药为将AmB-D 5～15 mg溶于50 mL灭菌注射用水中，每日泡鼻3次，根据患者耐受情况调整药物浓度和剂量；眼部用药为将AmB-D 10～15 mg溶于10 mL灭菌注射用水中，每4 h滴眼1次[19－20]。患者能积极配合医护人员治疗，上述3种局部用药的依从性良好，治疗后患者的鼻窦及颅内感染得到有效控制，眼结膜肿胀明显好转。

3.3　泊沙康唑的使用及药学监护

3.3.1　泊沙康唑剂型的调整

由于艾沙康唑可透过血脑屏障，有利于治疗中枢神经系统感染，《中国毛霉病临床诊疗专家共识（2022）》建议危重毛霉菌感染可给予两性霉素B脂质制剂联合艾沙康唑治疗[12]。由于我院尚无艾沙康唑，加之患者经济原因，故未使用该药。泊沙康唑为伊曲康唑的衍生物，具有抗毛霉菌活性，与真菌的亲和力更强，稳定性更高，组织器官分布较广。有研究认为，将泊沙康唑日剂量分4次给予，并与高脂饮食、营养液或碳酸饮料同服，能提高其生物利用度，增加血药浓度[21－22]。本研究中，医生初始拟给予泊沙康唑口服混悬液400 mg，q12 h，临床药师根据上述文献，建议调整泊沙康唑的用量为200 mg，q6 h，进食时服用（因患者血糖高，故暂不与碳酸饮料同服，并向护士交代了服药方法及注意事项）。但用药后由于该患者纳差、进食不规律，为预防应激性溃疡而服用了奥美拉唑肠溶胶囊，这可能导致泊沙康唑的肠道吸收减少，使得用药5 d后监测泊沙康唑的血药谷浓度仅为0.56 ng/mL（未达标）。临床药师分析泊沙康唑口服混悬液的吸收易受进食、胃肠道状态、胃酸pH值、给药次数等多种因素影响，而泊沙康唑肠溶片的生物利用度更高，禁食状态下的血药峰浓度明显高于口服混悬液[23－24]，同时不易受胃内pH值影响，可与质子泵抑制剂、H_2受体拮抗剂等影响胃酸分泌药物以及多潘立酮、甲氧氯普胺等胃肠动力药物同时使用，且无须调整给药剂量[25]，故建议将泊沙康唑口服混悬液更换为泊沙康唑肠溶片（我院无该药，患者自备）；同时，考虑到该药的蛋白结合率高达98%，半衰期约29 h，达稳态浓度需约6 d[23]，体内消除缓慢，因此临床药师建议首日给予负荷剂量300 mg，q12 h，维持剂量300 mg，qd，整片吞服，尽量与食物或营养液同服，以提高血浆药物暴露量。

3.3.2　泊沙康唑的TDM

对于有胃肠功能障碍、怀疑剂量不足导致疗效欠佳、出现药物不良反应、治疗依从性差、需要合用存在相互作用的药物等情况时，应对泊沙康唑进行TDM[26]，采血时间应为用药后第5～7 d[12,26]，预防和治疗侵袭性真菌病时血药谷浓度应分别维持在0.7、1.0～1.25 μg/mL

以上[26]，故我院设定泊沙康唑治疗时的血药谷浓度＞1.0 μg/mL为达标浓度。有研究表明，为保障安全性，泊沙康唑谷浓度不应＞3.75 μg/mL[27]。本例患者换用泊沙康唑肠溶片治疗7 d后，监测血药谷浓度为1.18 μg/mL，之后连续2周监测谷浓度分别为1.23、1.61 μg/mL，均达标，治疗有效且未出现药物不良反应。

4 结语

ROCM是一种由毛霉菌引起的快速进展、死亡率极高的感染性疾病，传统病原学检测的阳性率低，mNGS可在ROCM的早期诊断上发挥重要作用。ROCM的主要治疗方法包括手术清创、应用有效的抗真菌药物及提高免疫功能等。两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物有输液反应、肝肾功能损伤、电解质紊乱等副作用，虽然发生率和严重程度较AmB-D低，但仍需进行药学监护。不同剂型泊沙康唑的用法用量、药代动力学、药物相互作用等存在明显差异，影响血药浓度的因素众多，因此对其开展TDM十分必要。本研究中，临床药师通过积极参与ROCM患者的临床诊疗过程，协助医生制定个体化给药方案并做好药学监护，从调整两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物给药剂量及评估药物不良反应、确定AmB-D局部用药剂量、调整泊沙康唑剂型及解读TDM报告等方面，保障了患者用药的有效性和安全性。

参考文献

[1] 许蕊，陈芳艳，赵静雅，等. 毛霉菌病预防与控制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志，2023，33(13)：2075-2080.
XU R，CHEN F Y，ZHAO J Y，et al. Progress of research on prevention and control of mucormycosis[J]. Chin J Nosocomiology，2023，33(13)：2075-2080.

[2] CORNELY O A，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.

[3] 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.

[4] WEI L W，ZHU P Q，CHEN X Q，et al. Mucormycosis in Mainland China：a systematic review of case reports[J]. Mycopathologia，2022，187(1)：1-14.

[5] 艾雄飞，陈少文，林翀. 肾移植术后并发毛霉菌感染2例临床分析[J]. 中国热带医学，2023，23(10)：1122-1126.
AI X F，CHEN S W，LIN C. Diagnostic value and analysis of two cases with *Mucor* infection after renal transplantation[J]. China Trop Med，2023，23(10)：1122-1126.

[6] 蒋群芳，王亮良，徐杰，等. 肾移植术后移植肾毛霉菌感染治疗2例[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(21)：2462-2466.
JIANG Q F，WANG L L，XU J，et al. Treatment of renal graft *Mucor* infection in two cases after renal transplantation[J]. Chin J Hosp Pharm，2023，43(21)：2462-2466.

[7] 张远，杨明华. 白血病继发毛霉菌病和曲霉菌病混合感染1例并文献复习[J]. 中南大学学报(医学版)，2023，48(7)：1105-1112.
ZHANG Y，YANG M H. Leukemia followed by mixed infection with mucormycosis and aspergillosis：a case report and literature review[J]. J Cent South Univ (Med Sci)，2023，48(7)：1105-1112.

[8] ZHAO Y L，TIAN W B，YANG J K，et al. Fungal endophthalmitis in a case of rhino-orbito-cerebral mucormycosis：successfully treated with amphotericin B colloidal dispersion[J]. Front Microbiol，2022，13：910419.

[9] 沈敏，杨鑫，黄梅. 糖尿病合并鼻眶脑型毛霉菌病1例诊治体会[J]. 内科急危重症杂志，2019，25(4)：345-347，352.
SHEN M，YANG X，HUANG M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus complicated with nasoorbital mucormycosis：a case report[J]. J Crit Care Intern Med，2019，25(4)：345-347，352.

[10] 李博志，曹雅，曹秉振. 鼻-眼-脑型真菌感染诊治[J]. 中国真菌学杂志，2015，10(6)：380-384.
LI B Z，CAO Y，CAO B Z. Diagnosis and treatment of nasal-eye-brain fungal infection[J]. Chin J Mycol，2015，10(6)：380-384.

[11] LIU Y C，ZHANG J，HAN B，et al. Case report：diagnostic value of metagenomics next generation sequencing in intracranial infection caused by *Mucor*[J]. Front Med，2021，8：682758.

[12] 中国医药教育协会真菌病专业委员会，中国毛霉病专家共识工作组. 中国毛霉病临床诊疗专家共识：2022[J]. 中华内科杂志，2023，62(6)：597-605.
Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association，Chinese Mucormycosis Expert Consensus Group. Expert consensus on diagnosis and management of mucormycosis in China[J]. Chin J Intern Med，2023，62(6)：597-605.

[13] 李飒，梅隆，张曦，等. 不同两性霉素B脂质制剂说明书的异同点分析[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21(11)：

25-28.
LI S, MEI L, ZHANG X, et al. Analysis of similarities and differences in the package insert of different amphotericin B lipid complex[J].Clin Med J, 2023, 21(11): 25-28.

[14] 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.
ZHAO D L, MA J, HUANG X J, et al. Guiding principle for the administration of amphotericin B colloidal dispersion for injection[J]. J Clin Hematol, 2022, 35(5): 303-308.

[15] GUO L S. Amphotericin B colloidal dispersion: an improved antifungal therapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(2/3): 149-163.

[16] HAMILL R J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity[J]. Drugs, 2013, 73(9): 919-934.

[17] 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.

[18] 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.
Expert Panel for Clinical Rational Application of Amphotericin B Deoxycholate, Infectious Diseases Society of China, Chinese Society of Bacterial Infection and Resistance. Expert consensus on rational clinical application of amphotericin B deoxycholate: 2022[J]. Natl Med J China, 2023, 103(16): 1173-1183.

[19] 吴喜福, 张革化, 赵耕, 等. 两性霉素B鼻内应用改善慢性鼻-鼻窦炎预后的Meta分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2014, 21(4): 169-173.
WU X F, ZHANG G H, ZHAO G, et al. Meta analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 21(4): 169-173.

[20] 陈海婷, 冯雪艳, 范玉香. 角膜基质内注射两性霉素B治疗真菌性角膜炎[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(5): 344-347.
CHEN H T, FENG X Y, FAN Y X. Intrastromal amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis[J]. Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol, 2015, 15(5): 344-347.

[21] 陈璐, 王陶陶, 董亚琳. 泊沙康唑药动学-药效学及其治疗药物监测研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(11): 810-816.
CHEN L, WANG T T, DONG Y L. Advances in research on pharmacokinetics/pharmacodynamics of posaconazole and its therapeutic drug monitoring[J]. Prog Pharm Sci, 2015, 39(11): 810-816.

[22] DOLTON M J, BRÜGGEMANN R J, BURGER D M, et al. Understanding variability in posaconazole exposure using an integrated population pharmacokinetic analysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11): 6879-6885.

[23] DEKKERS B G J, BAKKER M, VAN DER ELST K C M, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update[J]. Curr Fungal Infect Rep, 2016, 10: 51-61.

[24] KRISHNA G, MA L, MARTINHO M, et al. Single-dose phase Ⅰ study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(8): 4196-4201.

[25] 张飞雨, 张瑞霞, 宋学武, 等. 影响泊沙康唑血药浓度相关因素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 971-976.
ZHANG F Y, ZHANG R X, SONG X W, et al. Research progress of influencing factors for plasma concentration of posaconazole[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(9): 971-976.

[26] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 241-261.
Working Group of Expert Consensuson Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of posaconazole[J]. Int J Respir, 2020, 40(4): 241-261.

[27] MÄRTSON A G, VERINGA A, VAN DEN HEUVEL E R, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations[J]. Mycoses, 2019, 62(8): 698-705.

（收稿日期：2023-12-29　修回日期：2024-05-23）
（编辑：陈　宏）