

1例慢性肝衰竭伴播散性隐球菌病患者的药学实践



虞颖¹, 朱剑萍²

1. 温州市中心医院药剂科 (浙江温州 325000)
2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部 (杭州 310016)

【摘要】 本文报道 1 例慢性肝衰竭伴播散性隐球菌病患者的诊疗过程。患者经血培养、脑脊液及胸腔积液检测均证实新型隐球菌感染, 符合播散性隐球菌病诊断。临床药师参与全程治疗: 在诱导期建议采用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶的抗真菌方案, 并依据肝肾功能动态调整剂量 (两性霉素 B 逐步调至 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$); 治疗中出现血肌酐及总胆红素升高, 及时建议转换为氟康唑进行巩固治疗, 并针对氟康唑与托伐普坦的药物相互作用提出剂量调整建议 (托伐普坦减量至 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。最终患者感染指标改善, 病情稳定出院。该病例提示, 在肝衰竭合并播散性隐球菌感染的治疗中, 临床药师可基于患者病理生理特点、抗真菌药物的药代动力学 / 药效动力学特性及最新指南, 参与制定并优化个体化抗真菌方案, 在多重用药管理与不良反应防控中发挥作用。

【关键词】 播散性隐球菌病; 慢性肝衰竭; 药学监护

【中图分类号】 R97 **【文献标识码】** A

Pharmaceutical practice for a patient with chronic liver failure complicated by disseminated cryptococcosis: a case report

YU Ying¹, ZHU Jianping²

1. Department of Pharmacy, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

2. Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: YU Ying, Email: yuwinn@126.com

【Abstract】 This article reports the diagnosis and treatment process of a patient with chronic liver failure accompanied by disseminated cryptococcosis. The patient was confirmed to have cryptococcus neoformans infection through blood culture, cerebrospinal fluid and pleural effusion tests, which met the diagnosis of disseminated cryptococcosis. Clinical pharmacists are involved in the entire treatment process. During the induction period, it is recommended to use the antifungal regimen of amphotericin B combined with flucytosine, and the dosage should be dynamically adjusted based on liver and kidney functions (amphotericin B is gradually adjusted to $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). During the treatment, the patient developed elevated levels of serum creatinine and total bilirubin. It was promptly recommended to switch to fluconazole for consolidation treatment. Additionally, dosage adjustment suggestions were proposed for the drug interaction between fluconazole and tolvaptan (reducing the dosage of tolvaptan to $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$). Eventually, the patient's infection

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202509036

基金项目: 浙江省药学会医院药学科专项 (2022ZY03)

通信作者: 虞颖, 硕士, 临床药师, Email: yuwinn@126.com

<https://ywlxbs.whuzhmedj.com/>

indicators improved, and the condition was stable before discharge. This case indicates that in the treatment of liver failure complicated with disseminated cryptococcal infection, clinical pharmacists can participate in formulating and optimizing individualized antifungal regimens based on the patient's pathophysiological characteristics, the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) properties of antifungal drugs, and the latest guidelines, playing a key role in the management of polypharmacy and the prevention and control of adverse reactions.

【Keywords】 Disseminated cryptococcosis; Chronic liver failure; Pharmaceutical care

隐球菌属是一类具有荚膜的条件致病性酵母型真菌。隐球菌感染通常发生于存在免疫抑制的患者，可局限于肺部，形成结节或实变，也可以通过血行播散至肺外部位，如中枢神经系统和腹膜腔等，尤其是隐球菌性脑膜炎，未经治疗病死率可高达100%^[1]。随着人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)出现，隐球菌因常在获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)患者中引起脑膜炎而受到关注^[2]。然而，肝功能衰竭患者也会导致复杂的免疫功能障碍，面临独特的隐球菌病易感性，这可能与免疫细胞功能受损以及肝脏蛋白质合成减少有关^[3]。这类疾病合并隐球菌感染往往病情危重、用药选择困难、治疗时间长并且需密切监测，致使治疗难度升级。若治疗策略及治疗方案不当，可能会形成感染难以控制的局面，甚至加重患者原有病情。另外，患者肝脏代谢能力的下降易造成药物蓄积，增加不良反应风险；多种治疗药物的叠加，也可能提升药物相互作用风险。因此亟须临床医师和药师进行综合评估，制定个体化给药方案，并根据病情动态变化进行调整。本文报道1例临床药师参与诊治的慢性肝衰竭合并播散性隐球菌感染的临床病例，为该类药物临床个体化治疗方案的合理选择提供参考。本研究已取得患者及其家属的知情同意。

1 病例资料

1.1 病例概况

患者，男，46岁，身高176 cm，体重72 kg。因“发现肝硬化4年余，反复发热伴腹痛半月余”收治于浙江大学医学院附属邵逸夫医院(以下简称“我院”)。患者4年前因发热于外院就诊，经胸腹部CT、门脉高压征象等检查确诊为“酒精性肝硬化(失代偿期)”，此后多次因腹水、黄疸等并发症住院保守治疗。2025年2月中旬，患者无明显诱因出现发热，体温最高达

38.9 °C，热型不规则，同时伴有腹痛。外院予注射用头孢曲松钠抗感染及护肝、利胆、利尿等治疗，效果不佳，发热反复，3月3日转至我院肝病感染科。患者既往有长期大量饮酒史，每日饮白酒约350 mL，目前戒酒1年。入院体检：体温36.9 °C，心率99次/分，呼吸19次/分，血压109/65 mmHg，神志清楚，查体配合；可见肝病面容、肝掌及蜘蛛痣，皮肤巩膜重度黄染，腹部膨隆，移动性浊音阳性，右腹部轻压痛，肝区叩痛，墨菲征阳性，双上肢及左膝关节周围可见散在瘀斑，双下肢轻度凹陷性水肿。辅助检查：白细胞计数 $1.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白 $84 g \cdot L^{-1}$ ，血小板计数 $30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；凝血酶原时间28.5 s，国际标准化比值2.82，活化部分凝血活酶时间69.2 s；白蛋白 $18.9 g \cdot L^{-1}$ ，总胆红素(total bilirubin, TBIL) $149.3 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) $48.5 mg \cdot L^{-1}$ ；全腹部CT增强检查示：肝硬化、脾大并脾梗死、门脉高压侧支循环形成、胆囊炎。入院诊断：酒精性肝硬化失代偿期、肝衰竭、脾梗死、胆汁淤积症、腹腔积液、胸腔积液、胆囊炎。

1.2 主要诊疗经过

2025年3月3日，予注射用哌拉西林他唑巴坦钠经验性抗感染，及护肝、利尿、补充蛋白等支持治疗。3月6日，血培养提示酵母样真菌(+)。3月7日，患者体温升高(表1)，临床医师加用氟康唑氯化钠注射液经验性抗真菌治疗，并调整利尿方案。3月9日，患者G试验结果 $47.63 pg \cdot mL^{-1}$ ，血培养回报新型隐球菌(对两性霉素B、氟胞嘧啶、氟康唑均敏感)，且血隐球菌荚膜抗原阳性。3月10日，患者高热伴头晕，不排除隐球菌中枢感染，拟行腰椎穿刺。3月11日测血钾 $3.77 mmol \cdot L^{-1}$ 。3月12日，脑脊液检测提示隐球菌荚膜抗原阳性，潘氏试验(+)，微量蛋白 $512.4 mg \cdot L^{-1}$ 。3月14日，患者热峰下

降, 但 CRP 较前升高 (表 1), 胸腔积液病原体靶向测序回报新型隐球菌 (序列数 50508), 考虑播散性隐球菌感染。临床医师与临床药师讨论后, 停用氟康唑氯化钠注射液, 改为注射用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶注射液诱导治疗方案, 其中两性霉素 B 缓慢增加日剂量 (表 2), 预先静注地塞米松 1 mg 预防输液反应, 口服氯化钾颗粒 2 g, bid 防止低钾血症。3 月 14 日实验室检查: 血肌酐 $65 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血尿素 $5.99 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $127.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血钾 $5.21 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血钠 $133 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3 月 21 日, 患者体温平稳, CRP 较 3 月 14 日水平明显下降 (表 1), 血肌酐 $86 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血尿素 $9.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $144.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血钾 $4.27 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 临床药师建议调整注射用两性霉素 B 剂量至 25 mg, qd, 临床医师采纳。3 月 24 日,

表 1 患者住院期间体温及感染指标变化情况

Table 1. Changes of temperature and infection indexes during hospitalization

日期	T ($^{\circ}\text{C}$)	WBC ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
3月3日	36.9	1.6	48.5
3月6日	36.9	1.9	25.5
3月7日	37.1	2.5	16.8
3月10日	39.3	2.1	12.9
3月11日	38.4	1.9	20.0
3月14日	36.6	2.1	40.8
3月16日	36.8	2.0	31.8
3月19日	37.1	1.8	8.8
3月21日	36.8	2.4	12.4
3月24日	37.8	3.4	12.1
3月27日	36.8	1.6	13.8

注: T. 体温; WBC. 白细胞计数。

表 2 患者住院期间抗感染治疗方案

Table 2. Anti-infection treatment plan during hospitalization

药品名称	用法用量	用药时间
注射用哌啶西林他唑巴坦钠	4.5 g, ivd, q8h	3月3—13日
氟康唑氯化钠注射液	0.4 g, ivd, qd	3月7—13日
注射用两性霉素B	5 mg, ivd, qd	3月13日
	20 mg, ivd, qd	3月14日
	25 mg, ivd, qd	3月15—18日
	30 mg, ivd, qd	3月19—21日
	25 mg, ivd, qd	3月22—25日
氟胞嘧啶注射液	2.5 g, ivd, q12h	3月13—25日
氟康唑胶囊	400 mg, po, qd	3月26—27日
氟胞嘧啶片	1.25 g, po, q6h	3月26—27日

查血钾 $4.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血肌酐 $125 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $176.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师怀疑可能与两性霉素 B 相关, 鉴于诱导治疗已持续 11 d, 建议次日停用该药, 调整为氟康唑胶囊联合氟胞嘧啶片口服治疗, 临床医师采纳。3 月 25 日, 患者血钠水平降至 $126 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 停用呋塞米注射液, 改用托伐普坦片利尿, 临床药师考虑托伐普坦与氟康唑存在相互作用, 建议其剂量减半为 7.5 mg, qd, 临床医师采纳。3 月 27 日, 患者病情好转, 无明显不适, 予以出院, 出院带药: 氟康唑胶囊 400 mg, qd, 氟胞嘧啶片 1.25 g, q6h, 以及其他护肝利胆、利尿、补钾、补钙、护胃、预防肝性脑病等药物, 嘱患者门诊随访。

患者住院期间体温及感染指标变化情况见表 1, 抗感染治疗方案见表 2。

2 讨论

2.1 治疗方案的合理性

尽管存在肝毒性风险, 两性霉素 B 联合氟胞嘧啶仍是所有严重隐球菌病 (包括中枢神经系统感染和播散性感染) 诱导治疗的核心药物, 肝衰竭并非其绝对禁忌。药品说明书提示, 氟康唑、伏立康唑等在重症肝病患者中研究数据有限且同样存在肝毒性风险。鉴于中枢神经系统性及播散性隐球菌感染在侵袭性真菌病中的高致死性, 迅速控制感染、降低真菌负荷、改善患者预后是关键。因此, 此类患者应用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶为利大于弊的选择, 但治疗期间需密切监测肝肾功能。

对于非 HIV、非实体器官移植患者的严重隐球菌病 (如脑膜炎、播散性感染等), 当前权威指南推荐采用两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶作为诱导治疗方案^[4-5]。两性霉素 B 脂质体总体上不良反应风险较低, 但在疗效上并未被证明优于传统剂型, 且用量较大, 总费用较高^[6]。目前重症肝病合并隐球菌病的高质量研究较少, 诱导期选择低剂量两性霉素 B $0.5\sim 0.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗效良好且安全性可控^[7]。隐球菌病的标准治疗分为 3 个阶段: 诱导期一般为 2~4 周, 随后进入巩固期, 推荐氟康唑 $400\sim 800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服 8 周 (可联用氟胞嘧啶 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 最后维持期则采用氟康唑 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服至少 6 个月。

随着糖皮质激素、广谱抗菌药物、侵入性操作等诊治手段的应用,重型肝病患者因机体免疫功能严重受损,真菌的机会性感染显著增加。虽以念珠菌属和曲霉属最为常见,但隐球菌亦不容忽视,是中枢神经系统真菌感染的重要致病菌^[7]。本例患者血液、脑脊液及胸水中均有阳性表现,符合播散性隐球菌病的诊断标准^[8-9]。需注意的是,此类患者临床表现缺乏特异性,易被基础疾病及其他并发症所掩盖,需高度警惕避免延误诊断。

2.2 两性霉素B的安全性监护

2.2.1 剂量个体化

两性霉素B是播散性隐球菌病的重要治疗药物,其属于多烯类抗真菌药,通过与真菌细胞膜的麦角固醇结合,形成微孔通道,增加细胞膜通透性,导致细胞内容物外漏而发挥抗菌作用^[10]。由于两性霉素B的不良反​​应风险较高,说明书推荐“爬坡式”给药法,对于肝肾功能不全等特殊人群需结合具体病情及药物耐受性综合判断剂量。本例患者两性霉素B初始剂量由5 mg起始,逐步递增至20 mg、25 mg、30 mg,最终维持在低于标准剂量的个体化水平,并联合氟胞嘧啶2.5 g, q12h治疗。

2.2.2 输液反应

在配制及输注过程中,两性霉素B要注意避光防止氧化分解,给药需使用注射用水初溶后加入5%的葡萄糖注射液稀释,避免产生沉淀。鉴于葡萄糖注射液的酸碱度(pH 3.2~6.5)可能低于两性霉素B说明书要求(pH > 4.2)^[11],因此建议加入5%碳酸氢钠溶液提高配伍稳定性。本例患者在滴注前静注地塞米松1 mg,并严格控制滴注时间在6 h以上(滴速≤30滴/分),预防急性输液反应,如高热、寒战等。

2.2.3 低钾血症与肾毒性

两性霉素B与肾小管集合管细胞膜中的胆固醇结合而导致滤过裂孔增大,尿钾排出大幅增加导致低钾血症,呈剂量依赖性,常表现为中度至重度,且难以纠正、持续时间长,因此治疗过程中及时监测电解质和补钾尤为必要,以免引起心律失常。尽管患者治疗前血钾为 $3.77 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,处于正常范围,临床药师仍建议补充氯化钾 $4\sim 7 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防补钾^[12],并鼓励患者在治疗期间多吃富含钾离子的食物,如香蕉、菠菜、蘑菇等。患者治疗期间血钾维持稳定,未发生低钾血症。

两性霉素B主要与低密度脂蛋白受体结合,而肾小管上皮细胞该受体表达丰富,肾毒性较为常见,甚至导致严重且不可逆的肾小球滤过率下降,脂质体制剂亦无法消除两性霉素B的肾毒性^[13],肝衰竭患者的肝细胞严重受损,肝脏的储存能力显著下降,更容易发生肾功能损伤。治疗期间监测到患者的血尿素和血肌酐较前明显上升,及时调整两性霉素B剂量并换用氟康唑序贯治疗,肾功能指标随后改善,但仍需持续监测。

2.3 氟康唑药物相互作用的监护

氟康唑是三唑类抗真菌药,选择性抑制真菌细胞色素P450酶介导的 14α -羊毛甾醇去甲基化,从而抑制麦角固醇的生物合成,能广泛分布于全身各组织及体液中,口服生物利用度大于90%,因此静脉和口服剂量相同,可以序贯治疗^[14]。本例患者在诱导期后使用氟康唑进行巩固治疗。患者治疗期间曾出现低钠情况,血钠水平为 $126 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,而托伐普坦是加压素V2受体拮抗剂,排水但不排出钠离子,更有利于维持钠离子平衡,予更换呋塞米使用。需注意的是,托伐普坦主要经肝脏代谢酶CYP3A4代谢,与中效CYP3A4抑制剂氟康唑合用时,会增加其暴露量,存在多尿、脱水甚至急性肾衰竭等风险,临床药师建议减量并谨慎使用,并密切监测出入量及电解质。

氟康唑通过抑制整流钾通道电流可能引起QT间期延长。若与具有同样不良反应的氟喹诺酮类药物如莫西沙星、左氧氟沙星等合用,可能协同增加心律失常的发生风险;若与同样经细胞色素CYP3A4酶代谢的西沙必利、胺碘酮等合用,可能导致血药浓度升高,心脏毒性风险增加,尤其是使用高剂量氟康唑时。另外,与细胞色素P450酶诱导剂如利福平、利托那韦、卡马西平、苯巴比妥等合用会显著减少三唑类药物的暴露,影响疗效^[15]。患者基础肝衰竭合并播散性隐球菌感染,病情复杂,用药多样,需实施全面的药物相互作用监护。

2.4 药物性肝损伤治疗方案调整

慢性肝病尤其是肝脏功能严重受损患者更易发生药物性肝损伤,常见诱因包括传统中草药、抗结核药物、抗感染和抗肿瘤药物。Patel等^[16]将药物性肝损伤定义为TBIL水平升高 $> 25.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨

酶水平 ≥ 3 倍正常值上限。两性霉素 B 和氟胞嘧啶均具有肝毒性，联用时可能增强不良反应风险。氟胞嘧啶所致的 TBIL 升高的文献报道较少，而两性霉素 B 致肝损伤的发生率约为 16.7%，最大日剂量 ≥ 30 mg、累积剂量 ≥ 600 mg 是 TBIL 升高的独立危险因素^[17]。本例患者在诱导期治疗期间，TBIL 由 $127.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 $176.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，呈进行性上升趋势，患者两性霉素 B 最大日剂量为 35 mg，累积剂量达 290 mg，在排除患者基础疾病进展后，考虑与两性霉素 B 相关。根据国内外指南共识，及时停用可疑药物是处理药物性肝损伤的关键措施。本例患者停用两性霉素 B 更换为氟康唑后 TBIL 明显下降，进一步支持该判断。

氟康唑亦能导致肝功能异常，其肝毒性与剂量呈正相关，机制涉及氧化应激、脂质代谢异常与细胞质膜结构完整性受损等。专家共识建议根据患者肝功能 Child-Pugh 分级调整氟康唑剂量：A 级（评分 5~6 分，轻度肝损伤）与 B 级（评分 7~9 分，中度肝损伤），400 mg，qd；C 级（评分 ≥ 10 分，重度肝损伤），200~400 mg，qd^[18]。总体而言，对此类肝衰竭患者应尽量避免或减少使用具肝毒性药物，并严格监测肝功能。

免疫受损状态使肝病患者易并发侵袭性真菌感染，如隐球菌病，其中播散性隐球菌病更是死亡率增加的独立危险因素。目前，重症肝病合并隐球菌感染的临床研究数据较少，药物选择受限，治疗方案制定难度大，构成临床实践中的主要挑战。本文报道了 1 例慢性肝衰竭合并播散性隐球菌感染患者的诊疗过程，临床药师全程参与抗感染方案的制定与动态调整。在诱导期，基于指南建议采用两性霉素 B 联合氟胞嘧啶方案，并根据耐受性逐步调整剂量；治疗中出现肝肾损伤后，及时建议转为氟康唑巩固治疗，并针对氟康唑与托伐普坦的相互作用提出减量建议，有效控制了感染并改善预后。本病例体现了临床药师在复杂病理状态下优化抗真菌方案、管理多重用药及防控不良反应中的关键作用，为肝衰竭合并播散性隐球菌病的治疗提供参考。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Iyer KR, Revie NM, Fu C, et al. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(7): 454–466. DOI: [10.1038/s41579-021-00511-0](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00511-0).
- 2 Zhao Y, Ye L, Zhao F, et al. Cryptococcus neoformans, a global threat to human health[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 20. DOI: [10.1186/s40249-023-01073-4](https://doi.org/10.1186/s40249-023-01073-4).
- 3 Epelbaum O, de Moraes AG, Olson JC, et al. Invasive fungal infections in patients with liver disease: immunological and clinical considerations for the intensive care unit[J]. *Intensive Care Med*, 2025, 51(2): 364–377. DOI: [10.1007/s00134-025-07797-1](https://doi.org/10.1007/s00134-025-07797-1).
- 4 Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM[J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25(5): e280–e293. DOI: [10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7).
- 5 戴维·吉尔伯特, 亨利·钱伯斯, 迈克尔·萨格, 等著. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南, 新译第 53 版 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024: 162.
- 6 Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity[J]. *Drugs*, 2013, 73(9): 919–934. DOI: [10.1007/s40265-013-0069-4](https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4).
- 7 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组, 中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 159–168. [Severe Liver Disease Group, the Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(2):159–168.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220130-00053).
- 8 林慧珍, 张蝶, 刘曾晶, 等. 非人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎患者 55 例临床特征分析 [J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(6): 462–469. [Lin HZ, Zhang D, Liu ZJ, et al. Clinical features of 55 patients with non-human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(6): 462–469.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402006](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402006).
- 9 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病合并隐球菌病诊疗专家共识 (2024 年更新版) [J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(5): 447–458. DOI: [10.13419/j.cnki.aids.2024.05.01](https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2024.05.01).
- 10 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. [Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association. Multidisciplinary expert consensus on the clinical rational application of different formulations of amphotericin B (2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2024, 63(3): 230–257.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20231122-00332](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20231122-00332).
- 11 中国药典 2020 年版. 二部 [S]. 2020: 1516.
- 12 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]. National Medical Journal of China, 2023, 103(16): 1173-1183.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20221206-02578](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20221206-02578).
- 13 Karimzadeh I, Strader M, Kane-Gill SL, et al. Prevention and management of antibiotic associated acute kidney injury in critically ill patients: new insights[J]. Curr Opin Crit Care, 2023, 29(6): 595-606. DOI: [10.1097/MCC.0000000000001099](https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001099).
- 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. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004).
- 15 Eschenauer GA. Antifungal therapies for *Aspergillus* spp.: present and future[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2024, 45(1): 61-68. DOI: [10.1055/s-0043-1776776](https://doi.org/10.1055/s-0043-1776776).
- 16 Patel GP, Crank CW, Leikin JB. An evaluation of hepatotoxicity and nephrotoxicity of liposomal amphotericin B (L-AMB)[J]. J Med Toxicol, 2011, 7(1): 12-15. DOI: [10.1007/s13181-010-0120-8](https://doi.org/10.1007/s13181-010-0120-8).
- 17 左依慧, 李贤哲, 胡蔚萍, 等. 两性霉素 B 相关肝损伤发生情况及其影响因素分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(2): 77-84. [Zuo YH, Li XZ, Hu WP, et al. Analysis of occurrence and influencing factors of liver injury related to amphotericin B[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2020, 22(2): 77-84.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2020.02.005).
- 18 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识 (2021 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(4): 198-210. [Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated infection (2021 version)[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2022, 40(4): 198-210.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311365-20220209-00042](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20220209-00042).

收稿日期: 2025 年 09 月 06 日 修回日期: 2026 年 03 月 11 日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡