

临床药师参与 1 例肺毛霉菌感染患者诊治并文献分析

叶超^{1,2}, 吴翠芳^{2*} (1.湖南中医药大学附属宁乡市人民医院药学部, 长沙 410600; 2.中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013)

摘要: 目的 探讨临床药师在糖尿病酮症酸中毒合并肺毛霉菌感染患者临床治疗实践中的作用。方法 临床药师参与 1 例糖尿病酮症酸中毒合并肺毛霉菌感染患者的治疗过程, 从问诊病史、危险因素分析、药物品种选择、给药方式、给药剂量、不良反应监护和用药教育等方面进行药学服务。结果 根据患者的年龄、经济条件、肾功能、耐受性个体化给予两性霉素 B 25 mg qd 静滴和 5 mg 雾化吸入 bid 治疗。用药过程中监测肾功能、电解质 K⁺ 水平并进行相应处理。患者病情好转, 未发生严重不良反应, 生命体征平稳出院。结论 临床药师协助医师为肺毛霉菌感染患者制定安全、有效的治疗方案并进行药学监护, 可预防不良反应发生、促进临床合理用药。

关键词: 肺毛霉菌病; 两性霉素 B; 治疗方案; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)09-1125-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.019

引用本文: 叶超, 吴翠芳. 临床药师参与 1 例肺毛霉菌感染患者诊治并文献分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1125-1129.

Clinical Pharmacists Participating in Diagnosis and Treatment of One Case of Pulmonary Mucormycosis Infection and Literature Analysis

YE Chao^{1,2}, WU Cuifang^{2*} (1.Department of Pharmacy, Ningxiang People's Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410600, China; 2.Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists played in the clinical practice of patients with diabetic ketoacidosis and pulmonary mucormycosis infection. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment progress for one case of diabetic ketoacidosis complicated with pulmonary mucormycosis infection, provided pharmaceutical care in terms of medical history, risk factors analysis, drug selection, mode of administration, dosage, adverse reaction monitoring and medication education. **RESULTS** Amphotericin B 25 mg intravenous drip qd and 5 mg aerosol inhalation bid were given individually according to patient's age, economic condition, renal function and tolerance. The levels of renal function and electrolyte K⁺ were monitored and processed accordingly. The patient's condition improved with no serious adverse reactions, and the vital signs were stable and discharged. **CONCLUSION** Clinical pharmacists can assist physicians to formulate safe and effective treatment for pulmonary mucormycosis patients, carry out pharmaceutical care, prevent adverse reactions, and promote clinical rational drug use.

KEYWORDS: pulmonary mucormycosis; amphotericin B; treatment plan; pharmaceutical care

毛霉菌是存在于土壤及腐败食物中的条件致病菌。健康人群正常免疫系统可有效抵御毛霉菌, 但患有免疫功能受损疾病时, 毛霉菌可侵袭入肺, 导致肺毛霉菌病。肺毛霉菌病为少见的肺部真菌感染, 发病率低、疾病进展迅速、致死率>50%^[1]。肺毛霉菌病的治疗原则为早诊断及早治疗, 另外原发病的控制和有效的抗真菌治疗是影响患者预后的重要因素。本研究分析总结临床药师成功参与 1 例糖尿病酮症酸中毒合并肺毛霉菌感染患者的诊治过程, 通过查阅文献总结肺毛霉菌感染的危险因素与治疗方案, 同时结合患者病情和经济条件指导

临床抗感染治疗方案, 并对患者实施临床药学监护。

1 病例资料

1.1 主要症状

患者李某, 女性, 年龄 68 岁, 因胸闷、气促、咳嗽、咳痰半月余, 再发加重 4 d 入院。2017 年 7 月 19 日, 患者咳嗽、咳痰, 气促加重, 为阵发性连声咳, 咳白色黏痰, 痰液无明显异味, 一般活动后气促明显加重。偶有胃腹部酸痛、伴呕吐, 呕吐物为胃内容物, 与进食无明显关系, 无反酸、烧心; 无发热、寒战、盗汗; 无喘息、咯血; 无心悸; 无头晕、头痛。于当地医院治疗后, 症状

作者简介: 叶超, 男, 硕士, 药师 Tel: 13618476028
(0731)88618458 E-mail: 723133652@qq.com

E-mail: 512303519@qq.com

*通信作者: 吴翠芳, 女, 硕士, 副主任药师 Tel:

无明显改善,为求进一步诊治,于2017年7月22日至中南大学湘雅三医院门诊就诊,门诊予以头孢甲肟2 g bid抗感染,同时予以化痰、止咳、降压、降糖等对症支持治疗后,病情无明显好转。7月23日以“咳嗽、咳痰,胸闷、气促查因”收入呼吸内科。

1.2 查体和检验

入院查体:体温36.5℃、脉搏每分钟120次、呼吸每分钟25次、血压182/74 mmHg,急性痛苦病容,口唇稍紫绀,右肺叩诊呈浊音,双肺呼吸音粗,可闻及散在的干、湿性啰音,无胸膜摩擦音。心率每分钟120次,律齐、无杂音。血常规示:白细胞 $24.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞绝对值 $22.29 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分比89.3%、单核细胞绝对值 $1.22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;肝功能示:总胆红素 $22.4 \mu mol \cdot L^{-1}$ 、直接胆红素 $8.2 \mu mol \cdot L^{-1}$,余正常;肾功能示:尿素 $10.01 mmol \cdot L^{-1}$ 、肌酐 $97 \mu mol \cdot L^{-1}$ 、尿酸 $363 \mu mol \cdot L^{-1}$;心肌酶示:乳酸脱氢酶 $404 U \cdot L^{-1}$ 、肌酸激酶同工酶 $34 U \cdot L^{-1}$ 、肌红蛋白 $118 ng \cdot L^{-1}$;β-羟丁酸测定 $7.81 mmol \cdot L^{-1}$;CO₂结合力+电解质: $19.6 mmol \cdot L^{-1}$,Na⁺ $135 mmol \cdot L^{-1}$,Cl⁻ $98 mmol \cdot L^{-1}$,K⁺ $4.2 mmol \cdot L^{-1}$;肺部CT示:①左肺舌叶支气管狭窄伴少许阻塞性炎症,肿瘤所致待删,建议纤支镜进一步检查;②双肺炎症;心电图:大致正常心电图。既往有“高血压、糖尿病、脑梗死”病史7~8年。

1.3 入院诊断

入院诊断:①社区获得性肺炎;②高血压病(3级,极高危);③2型糖尿病,糖尿病酮症酸中毒;④冠心病,心功能III级;⑤陈旧性脑梗死。

2 治疗过程

入院临床给予补液,降糖,纠正电解质紊乱,降压,扩张支气管,抗感染治疗(头孢甲肟2 g bid治疗1 d,7月23日加用莫西沙星0.4 g qd治疗),患者咳嗽、气促症状无明显改善,血象、C反应蛋白、降钙素原进一步上升,CT示影像学较入院进展,临床考虑肺部感染明显加重、且感染病原体不明,7月25日停用其他抗菌药物,改为美罗培南1 g q6h加强抗感染治疗。患者入院前2 d电解质K⁺水平正常但 $<5.5 mmol \cdot L^{-1}$,尿量 $>40 mL \cdot h^{-1}$,临床补液同时补钾,主张监测电解质水平。7月26日支气管显微镜:左上叶开口可见大量白色坏

死物堵塞管腔、管腔狭窄,左舌叶改变不排除支气管结核或真菌感染,取组织送病理检查、灌洗液送培养;7月28日多次的痰培养及支气管灌洗液培养示:肺毛霉。临床医师分析认为,糖尿病酮症酸中毒患者的机体抵抗力降低,存在危险因素,存在咳嗽、发热、呼吸困难表现,肺部感染发展迅速,结合支气管镜下所见,多次痰培养提示毛霉,临床考虑毛霉菌病(肺型)。与患者家属沟通,因经济问题,不同意价格较贵的棘白菌素作为联合治疗方案,暂给予两性霉素B治疗。临床药师建议两性霉素B静脉注射同时给予雾化治疗,7月28日开始给予两性霉素B(华北制药股份有限公司,国药准字:H13020284;规格:每瓶25 mg)5 mg+5% GS 500 mL qd,每日5 mg递增剂量,至维持剂量25 mg qd静滴,联合两性霉素B 5 mg+注射用水10 mL雾化吸入,bid;7月26日K⁺ $3.3 mmol \cdot L^{-1}$,患者酮症酸中毒得到纠正,因患者使用两性霉素B可能导致血K⁺进一步降低,药师建议继续监测K⁺,同时可加用口服氯化钾缓释片补钾,医师接受建议。8月1日病理诊断:(左肺上叶)黏膜慢性炎症,附有大片炎性渗出物,其中可见高度变性的真菌、菌丝及孢子,符合真菌感染;特殊染色:PAS(+),氯胺银(+),抗酸染色(-)。临床确诊:毛霉菌感染(肺型)。8月1日改美罗培南为哌拉西林他唑巴坦4.5 g q8h降阶梯治疗。启动抗真菌治疗后,患者胸闷气促较前好转,血象有下降趋势,8月5日复查白细胞 $13.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞绝对值 $12.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分比88.9%,C反应蛋白 $133.77 mg \cdot L^{-1}$;8月5日复查患者CT示影像学进展,出现空洞,符合真菌感染影像学变化进程。8月10日患者偶有咳嗽咳痰,稍感气促,双肺呼吸音粗,可闻及肺底少许吸气相细湿啰音,病情好转,但抗真菌治疗尚未满疗程,未达出院指征,患者及家属要求出院,建议患者回当地继续接受抗真菌治疗。

3 分析讨论

3.1 肺毛霉菌感染的危险因素分析

毛霉菌感染多发生于免疫功能受损的患者,如血液系统恶性疾病,中性粒细胞减少症,药物引起的免疫抑制,糖尿病(I、II型)伴或不伴酮症酸中毒,器官和骨髓移植,HIV及吸毒者为好发人群。另外慢性肾功能不全,慢性阻塞性肺病,

严重烧伤、创伤,重度营养不良(儿童)也能感染该菌。1994年, Tedder 等^[2]对 255 例肺毛霉菌患者进行统计分析,发现肺毛霉菌感染危险因素分别为血液系统恶性疾病(39%),糖尿病(32%),肾衰竭(18%),实体器官移植(8%),其他(3%)。糖尿病患者的免疫系统受损,毛霉菌喜体内高糖和酸性环境有利于其生长繁殖,因此糖尿病尤其是酮症酸中毒患者吸入毛霉孢子后很容易诱发肺毛霉病^[3]。此外,酮症酸中毒患者血清的 pH 值下降,抑制了运铁蛋白转运铁的能力,使血清中的游离铁增多,铁离子是毛霉菌生长所必需的,这使糖尿病酮症酸中毒患者感染毛霉菌的风险进一步增加^[4]。该病例为 68 岁老年女性患者,既往 7~8 年糖尿病病史,临床药师详细问诊患者病史和用药史得知,患者平时服用“二甲双胍缓释片(每片 0.5 g)”“格列齐特缓释片(每片 30 mg)”qd 治疗,血糖未予以规律监测,平均 1 个月监测 1 次,未严格按照糖尿病患者饮食标准摄食,血糖控制情况是否达标不明。入院后完善相关检查示:酮症酸中毒伴有 I 型呼衰,结合临床医师的分析诊断,临床药师认为该患者主要因糖尿病未有效控制发生酮症酸中毒而继发肺毛霉菌感染。

3.2 肺毛霉菌感染的治疗

国内《中国侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)》^[5]、《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[6]对于肺毛霉菌,推荐两性霉素 B 为主要治疗方案,氟胞嘧啶可与其联用增加疗效。两性霉素 B 剂量为 $0.5\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,总量 25~30 g。另外基础疾病的控制和手术也作为重要推荐治疗方案。

国外 2013 年的《欧洲毛霉病临床诊疗指南》^[7]推荐的一线治疗方案为手术清创(推荐等级: A-IIu)和平均剂量 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 两性霉素 B 脂质体(推荐等级: A-IIu);泊沙康唑为补救治疗方案的首选推荐(推荐等级: A-IIu),200 mg qid 和 400 mg bid 口服用于难治性和药物不耐受患者,其他补救治疗方案为两性霉素 B 的其他剂型联合卡泊芬净。

该患者痰、支气管灌洗液培养出毛霉菌后,结合该患者的病情和经济条件,临床药师会诊建议给予两性霉素 B 静滴联合雾化作为治疗方案。主要考虑:①新型的两性霉素 B 脂质体,其肾毒性较两性霉素 B 有明显下降,长时间大剂量使用

也较安全,但两性霉素 B 脂质体价格较贵,长期治疗价格不菲,一般患者难以承担,且国内目前脂质体制剂的疗效和安全性缺乏临床循证医学证据。②两性霉素 B 为多烯类抗真菌药物,主要通过肾脏代谢,易引起肾功能的不可逆损伤,肺毛霉菌需要长期治疗,患者为老年患者,长期使用后期肾功能受损难免。为确保临床治疗效果和尽量减少肾毒性发生,查阅文献,有报道^[8-11]两性霉素 B 雾化吸入预防、治疗侵袭性肺部曲霉、结合菌、马尔尼菲青霉菌。1 项评估雾化吸入对预防侵袭性肺曲霉发生的临床疗效 meta 分析^[8]结果表明,该方案能显著降低高危患者(肿瘤患者伴粒细胞缺乏)侵袭性肺曲霉发生率。Monforte 等^[12]报道 39 例肺移植患者雾化吸入两性霉素 B 后($6\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,浓度 $1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,每次雾化时间 15~20 min,时间 $\geq 7\text{ d}$),48 h 内肺泡灌洗液药物浓度仍然维持在 $>10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 水平,而 5 例患者血液中无法检测药物浓度。结果表明,雾化吸入给药患者的肺部药物浓度高,同时进入血循环少,较少经肾排泄,可减少肾损伤发生。另有学者建议在雾化吸入抗真菌药物的同时,联合静脉给药,同时保持肺组织及血液较高的药物浓度,也是肺部真菌感染的治疗策略^[13]。2015 年,谭彩梅等^[11]报道雾化吸入联合静脉两性霉素 B 治疗 3 例气管-支气管肺马尔尼菲青霉菌患者,1 例患者因顽固性低钾及多器官功能障碍死亡,另 2 例患者病情好转。3 例患者联合治疗 2 个月期间,无肝肾毒性,安全性好。目前报道雾化吸入两性霉素 B 剂量范围 $6\sim 50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[11-12]。国外研究中常用的两性霉素 B 不同剂型的雾化装置有 Respigard II、Cirrus、AeroEclipse C1、Halolite AAD、System 22 Acorn 等,体外实验研究证明所产生的两性霉素 B 药物微粒中位直径在 $1.31\sim 3.7\text{ }\mu\text{m}$,且直径 $<5\text{ }\mu\text{m}$ 的两性霉素 B 占比 $>80\%$ ^[14-17],能达到将药物送达末梢肺组织而需要雾化器所产生的药物微粒直径应介于 $0.5\sim 5\text{ }\mu\text{m}$ 的要求。国内外报道雾化两性霉素 B 溶液浓度范围为 $0.25\sim 5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,溶质常为用于静脉注射的冻干粉,溶媒为灭菌注射用水,其稳定性表现为 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下可以保存 $\geq 30\text{ d}$,每次雾化吸入时间为 15~30 min,每日 1 次或 2 次均有报道^[17-20]。但雾化吸入也会发生咳嗽、味觉障碍及恶心等不良反应,累计发生率 $30\%\sim 50\%$ ^[13]。杨玉

亚等^[20]报道肺曲霉患者给予两性霉素 B 脂质体 100 mg qd 静脉滴注联合雾化吸入两性霉素 B 25 mg bid 治疗,患者在雾化过程出现剧咳、头晕症状不能耐受致雾化治疗中断,而更改为小剂量 2.5 mg 递增至 25 mg bid 方案后,患者未再发生咳嗽、头晕等不适症状。临床药师建议对本例患者进行两性霉素 B 25 mg qd 静滴联合 5 mg 雾化吸入 bid 治疗。雾化过程中,患者未出现明显不适,肾功能未明显受损,病情改善明显,证明静滴联合雾化治疗安全有效。

3.3 临床药学监护

该患者使用了两性霉素 B,因此临床药师需重点监护患者的肾功能,电解质 K^+ 水平,同时需密切关注输液反应(如寒颤高热、心动过速等)。因此为减少不良反应,通常需做以下措施:①两性霉素 B 在使用过程中可能会出现高热、寒战等反应,应从小剂量开始试药,结合患者病情初始给予 5 mg,每日递增 5 mg,直至达到有效剂量,使用过程中可以给予地塞米松 2.5~5 mg 静滴。②两性霉素 B 溶媒要用 5%葡萄糖注射液 500 mL 稀释,不宜用 10%的葡萄糖溶解,稀释用葡萄糖注射液的 $pH > 4.2$,不能用生理盐水,因可产生沉淀;③两性霉素 B 应避光输注,输注时间应 > 6 h。

因两性霉素 B 剂量增加,不良反应也明显,特别是肾功能受损,因此需密切关注患者的肌酐水平,见表 1。患者入院肌酐值轻度升高考虑疾病引起的器官功能受损,经治疗后肌酐有下降趋势,28 日开始给予两性霉素 B,患者肌酐又上升趋势,考虑为老年患者,因此两性霉素 B 剂量递增至 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (相当于 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量,是推荐剂量的最低剂量)。

表 1 患者住院期间的肌酐值和血 K^+ 水平

Tab. 1 Creatinine level and serum potassium level during hospitalization

日期	肌酐值/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$K^+/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
7 月 23 日	97	4.2
7 月 26 日	113	3.3
7 月 28 日	67	3.6
7 月 30 日	63	3.8
8 月 02 日	80	3.8
8 月 06 日	96	3.4
8 月 09 日	94	3.5

酮症酸中毒的患者疾病特征为存在不同程度的缺钾,治疗需补液降糖治疗,补液降糖会导致患者 K^+ 向细胞内转移,另外两性霉素 B 因肾小管集合管细胞的结合导致滤过裂孔增大, K^+ 排出增加也会导致低血 K^+ 症状,因此临床药师需密切关注患者的血 K^+ 水平。该患者前期血 K^+ 水平正常,为预防低 K^+ 发生,主要采取预防性静脉补钾方案;后期血 K^+ 偏低,加上药物可能导致低血 K^+ 发生,药师建议可加用口服补钾,并且建议患者应多食含钾水果,如香蕉、柚子、柑橘、葡萄等,见表 1。

4 总结和体会

肺部毛霉菌感染的病情凶险,肺部病变进展迅速,临床上早期积极地寻找病原菌,有效地控制原发疾病和抗菌菌治疗十分重要。目前肺毛霉菌感染最有效的抗真菌药物为两性霉素 B 及其脂质体,国外指南推荐首先两性霉素 B 脂质体治疗,但因脂质体价格昂贵,国内临床疗效和安全性数据不多。国内指南推荐两性霉素 B 静脉滴注为主要治疗方案,但两性霉素 B 因肺部组织浓度有限,加上输液反应,肾功能受损,心脏毒性和低 K^+ 血症等不良反应多,使临床上剂量常低于推荐剂量。两性霉素 B 静滴联合雾化给药很好地解决安全性和组织浓度问题,保证治疗效果,减少肾毒性发生。

针对该病例,临床药师结合患者病情和个体情况,查阅文献,参与药物治疗方案的制定,建议给予两性霉素 B 静脉联合雾化吸入治疗,同时叮嘱医师和护士关于两性霉素 B 用药的注意事项,对患者进行临床问诊和用药教育,治疗效果满意,未发生严重不良反应,生命体征平稳出院。

REFERENCES

- [1] RODEN M M, ZAOUTIS T E, BUCHANAN W L, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5): 634-653.
- [2] TEDDER M, SPRATT J A, ANSTADT M P, et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy [J]. Ann Thorac Surg, 1994, 57(4): 1044-1050.
- [3] ZHENG Y Y, CUI X L, LIU L H. Analysis of antifungal therapy for a diabetes mellitus patient with Mucor infection and secondary renal insufficiency [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(11): 1016-1018.
- [4] SPELLBERG B, IBRAHIM A S. Recent advances in the treatment of muconnycosis [J]. Curr Infect Dis Rep, 2010, 12(6): 423-429.
- [5] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 45(21): 697-700.

- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [7] CORNELLY O A, ARIKANAKDAGLI S, DANNAOUI E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(S3): 5-26.
- [8] XIA D, SUN W K, TAN M M, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2015(30): 78-84.
- [9] SAFDAR A, O'BRIEN S, KOURI I F. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(5): 467-468.
- [10] DON H, MURPHY B S, LYNCH J E, et al. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(11): 1145-1148.
- [11] 谭彩梅, 邱晔, 张健全, 等. 雾化吸入联合静脉应用两性霉素 B 治疗气管-支气管-肺马尔尼菲青霉病三例[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(46): 3778-3781.
- [12] MONFORTE V, ROMAN A, GAVALDÀ J, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients [J]. Transplantation, 2003, 75(9): 1571-1574.
- [13] LU X, SUN W K, SHI Y. Research advances in aerosolized delivery of antifungal agents [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2012, 12(1): 67-70.
- [14] CORCORAN T E, VENKATARAMANAN R, MIHELIC K M, et al. Aerosol deposition of lipid complex amphotericin-b (abelcet) in lung transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2006, 6(11): 2765-2773.
- [15] LAMBROS M P, BOURNE D W, ABBAS S A, et al. Disposition of aerosolized liposomal amphotericin B [J]. J Pharm Sci, 1997, 86(9): 1066-1069.
- [16] RUIJGROK E J, FENS M H, BAKKER-WOUDENBERG I A, et al. Nebulization of four commercially available amphotericin B formulations in persistently granulocytopenic rats with invasive pulmonary aspergillosis: evidence for long-term biological activity [J]. J Pharm Pharmacol, 2005, 57(10): 1289-1295.
- [17] KUIPER L, RUIJGROK E J. A review on the clinical use of inhaled amphotericin B [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2009, 22(3): 213-227.
- [18] SLOBBE L, BOERSMA E, RIJNDERS B J. Tolerability of prophylactic aerosolized liposomal amphotericin-B and impact on pulmonary function: Data from a randomized placebo-controlled trial [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(6): 855-859.
- [19] MONFORTE V, ROMÁN A, GAVALDÀ J, et al. Contamination of the nebulization systems used in the prophylaxis with amphotericin B nebulized in lung transplantation [J]. Transplant Proc, 2005, 37(9): 4056-4058.
- [20] YANG Y Y, YE X F, CAI Y Y. The intravenous infusion of amphotericin B combined with aerosol inhalation for pulmonary aspergillosis: 1 case report [J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2014, 35(7): 25-28.

收稿日期: 2018-06-14

(本文责编: 李艳芳)