

深部抗真菌药物临床合理用药及目录遴选指引 (试行)

(广东省药学会 2023 年 7 月 13 日发布)

侵袭性真菌病具有高发病率、高致死率和高治疗费用的特点。近年来，环境的变化、诊断水平不断提高和医疗技术的进步导致真菌疾病进展、菌群区域分布和高危人群都发生了巨大的变化^[1]。随着重症感染、恶性肿瘤、骨髓造血干细胞和实体器官移植及艾滋病等病人数量的增多，以及广谱抗菌药物、放疗化疗、免疫抑制剂的大量使用，导致机体菌群失调、免疫系统受损，侵袭性真菌病的患病率及病死率都呈持续上升趋势，严重威胁患者健康。据估计，全球范围内，近 10 亿人患有皮肤、指甲和头发真菌感染，每年有超过 3 亿人感染严重的真菌疾病，数几千万人患黏膜念珠菌病，死亡患者数超过 150 万，亚洲国家发病率是西方国家的 3~15 倍^[2]。在我国，门诊及住院患者中侵袭性真菌病的发病率均呈逐年上升趋势^[3]。虽然念珠菌属和曲霉菌属仍然是侵袭性真菌疾病最常见的致病真菌，地方性真菌疾病和非曲霉侵袭性霉菌感染数量的增加也值得关注。在过去的十年里，侵袭性念珠菌感染的主要危险因素变化不大，这些因素包括留置导管（主要是中心静脉导管）和其他医疗设备、血液病或实体器官恶性肿瘤、腹部手术、血液透析、糖尿病、接受全身抗菌药物或包括类固醇在内的免疫抑制药物治疗、以及接受全肠外营养治疗。我国有关念珠菌感染的临床特点研究结果显示，ICU 是念珠菌感染发生率最高的科室，其次为感染科、呼吸科和普外科等^[4]。菌血症是主要类型，其次是腹腔、胸腔和胆道感染。

我国一项前瞻性调查研究报道显示，67 所医院 ICU 侵袭性念珠菌病的发病率为 0.32%，以白色念珠菌为主（41.8%），其次为近平滑念珠菌（23.8%）、热带念珠菌（17.6%）和光滑念珠菌（12.3%）。同样，曲霉病也与患者的免疫功能密切相关^[5]；随着免疫功能的降低，患者更易进展为侵袭性曲霉病。近年来，侵袭性曲霉病（Invasive Aspergillus, IA）发病率不断增加，我国粗略估计年患病人数约 16 万^[6]。恶性血液病、干细胞移植、实体器官移植、慢性阻塞性肺病、使用糖皮质激素或免疫抑制剂、病毒感染、接受靶向药物治疗都是 IA 的重要危险因素^[7]。中国大陆曲霉病流行现状分析显示，肺部是 IA 患者最主要的感染部位（72%），其次为鼻窦（19%）、眼部（6.9%）和中枢神经系统（0.6%）^[8]。其中，烟曲霉检出率最高为 59%，其次为黄曲霉 27.5% 和黑曲霉 5.8%。IA 显著增加患者病死率、延长住院时间、加重经济负担^[9]。全球范围内，毛霉病疾病负担重，且发病率也不断增加，病死率为 40%~80%^[10]。糖尿病、糖皮质激素治疗、血液系统恶性肿瘤、新型冠状病毒肺炎（COVID-19）等多种因素与毛霉病的发生密切相关^[11]，且不同基础疾病患者毛霉病发病率存在一定差异。我国研究结果显示，毛霉病的主要感染部位为胃肠道（32.2%），其次为肺部（27.8%）、皮肤软组织（13.6%）和鼻窦（12.8%），且不同基础疾病患者毛霉病感染的部位同样存在差异。毛霉病进展迅速，若未及时治疗患者病死率高。早期干预和适当的治疗是减轻该类疾病负担的关键，然而，尽管诊断技术有所发展，但抗真菌药物的选择受限、耐药性的出现以及易感人群的增加，侵袭性真菌病引起的发病率和死亡率持续上升。此外，季节性流感流行和 COVID-19^[12] 大流行等大规模公共卫生事件给真菌感染控制

方面带来了新的挑战^[13-16]。

本指引总结了国内临床常用的深部抗真菌药物临床应用情况，包括深部抗真菌药物分类、药代动力学参数、适应证、用法用量、特殊人群用药、指南推荐情况、药物相互作用、药物不良反应、药物目录遴选程序等，旨在为抗真菌药物临床合理应用、目录的遴选、国家谈判和集采药品的引进提供参考，以促进抗真菌药物合理使用，提高我国侵袭性真菌病的诊疗水平。

一、分类

常用的深部抗真菌药物包括多烯类、三唑类、棘白菌素类以及嘧啶类等（见表1）。多烯类药物如两性霉素B（amphotericin B, AmB）是目前有效的抗侵袭性真菌感染药物，但AmB脱氧胆酸盐（amphotericin B deoxycholate, AmBD）具有严重的发热、寒战、肾毒性等毒副作用。为降低AmB脱氧胆酸盐的肾毒性，将其制成了不同AmB脂质剂型（lipid-based formulations of AmB, L-AmB），包括脂质体两性霉素B（liposomal amphotericin B, L-AmB）、两性霉素B胆固醇硫酸酯复合物（amphotericin B colloidal dispersion, ABCD）及两性霉素B脂质复合体（amphotericin B lipid complex, ABLC）^[17]。三唑类药物包括如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑及艾沙康唑等。棘白菌素类药物如卡泊芬净、米卡芬净，还有国外上市阿尼芬净等，其抗菌谱较窄，对隐球菌无效，且难以通过胃肠道吸收。嘧啶类包括氟胞嘧啶，该类药抗菌谱窄，仅对隐球菌属、念珠菌属和球拟酵母菌等具有较高抗菌活性。

表 1 常用深部抗真菌药物

| 类别 | 药物 | 作用机制 |
|-------|-------------------------------------|---|
| 多烯类 | 两性霉素 B | 结合真菌细胞膜麦角固醇，促进细胞膜去极化及其对蛋白质和一、二价阳离子通透性增加，引起真菌细胞氧化损伤累积，最终导致真菌细胞死亡 |
| 三唑类 | 氟康唑 伊曲康唑 伏立康唑 泊沙康唑 艾沙康唑 | 抑制 CYP3A 依赖性酶 14 α -固醇去甲基化酶作用，从而阻碍真菌细胞膜麦角固醇的生物合成，而毒性中间产物 14 α -甲基固醇蓄积，最终导致真菌细胞膜通透性增强和生长抑制 |
| 棘白菌素类 | 卡泊芬净 米卡芬净 | 通过抑制 β -(1, 3)-D-葡聚糖合成酶，导致真菌细胞壁葡聚糖聚合物缺乏，阻碍真菌细胞壁合成，从而使得真菌无法对抗渗透压力 |
| 抗代谢药 | 5-氟胞嘧啶 | 可通过渗透酶系统进入真菌细胞，在胞浆中经胞嘧啶脱氨酶转化生成 5-氟尿嘧啶 (5-FU)，5-FU 可抑制真菌核酸和蛋白质合成 |

二、药学特点

1 两性霉素 B

两性霉素 B 脱氧胆酸钠半衰期长、分布较广、不易被透析清除。AmB 脂质剂型在保持 AmB 强大的杀菌活性同时，显著降低其不良反应，本共识仅介绍国内上市的 L-AmB 和 ABCD。不同的脂质剂型，它们的药动学参数也各不相同。与 AmBd 相比，L-AmB 的分布容积明显更低，这使其血清浓度更高且消除半衰期更短，同时易被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬而较多地分布在肝、脾、肺，因此减少了 AmB 不良反应^[18]。L-AmB 在尿中排泄较少，不推荐用于泌尿系感染。AmB 妊娠分级为 B 级，权衡利弊情况下可用于孕妇（见表 2）。

表 2 AmB 及不同的脂质剂型药学特征

| 特点 | 两性霉素 B (AmB) | 胶质分散体 (ABCD) | 脂质体 (L-AmB) |
|-------------------|---|------------------------------|---|
| 药代动力学 | 非线性药代动力学 | 非线性药代动力学 | 非线性药代动力学 |
| 分布容积 (70kg 换算) | 0.5~2.0 L/kg | 5 mg/kg/d 时: 4.3 L/kg | 5 mg/kg/d 时: 0.16±0.1 L/kg |
| 组织分布特点 | 肾组织中浓度最高, 依次为肝、脾、肾上腺、肺、甲状腺、心、骨骼肌、胰腺等 | 肝、脾、肺等网状内皮系统 | 易被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬而较多地分布在肝、脾、肺, 在各脏器的分布与普通 AmB 不同, 尤其在肾组织内浓度低 |
| 蛋白结合率 | 91~95% | 无资料 | 95~99% |
| 清除半衰期 | 24 h | 5 mg/kg/d 时: 28.6 h | 5 mg/kg/d 时: 6.4±2.1 h |
| 代谢 | 不经 CYP450 代谢 | 不经 CYP450 代谢 | 不经 CYP450 代谢 |
| 消除 | 经肾脏缓慢排泄, 每日约有 2%~5% 以原形排出, 7 日内尿排出 40%, 停药后排泄至少持续 7 周 | 更快地从循环中清除, 给药后 1 小时清除率超过 99% | 给药 1 周后只有 4.5% 经尿液排泄, 不适用于泌尿系感染 |

2 三唑类 (见表 3)

2.1 氟康唑

氟康唑静脉与口服剂型的药动学特征相似, 口服生物利用度高, 超过 90%, 吸收良好, 不受进食、抗酸药及 H₂ 受体阻断剂的影响。氟康唑能够有效地渗透进入中枢神经系统, 在脑脊液中达到有效治疗浓度, 与其他三唑类药物不同的是, 氟康唑主要经过肾脏清除或以原形排至尿液中, 可用于泌尿道真菌感染。

2.2 伊曲康唑

伊曲康唑包括胶囊、口服液和注射液等多种剂型, 不同剂型药动学特点有所差异, 适应证亦不完全相同。伊曲康唑胶囊脂溶性高, 绝对生物利

用度约为 55%，餐后立即服药可提高生物利用度，建议餐后立即给药。胶囊剂型广泛用于浅部真菌病的治疗，是甲癣的一线治疗药物。口服液空腹服用生物利用度增加 30%，当给予相同剂量时，口服液剂型的暴露量大于胶囊，可作为伊曲康唑注射液经验治疗的序贯疗法，是过敏性支气管肺曲霉病（allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA）的一线治疗药物。伊曲康唑药代动力学非线性，进入脑脊液中的浓度很低，易在皮肤和指甲组织等富含角蛋白的组织中蓄积，最大剂量 600 mg/d，儿童剂量 5 mg/（kg·d）。伊曲康唑主要经肝药酶 CYP450 酶系中的 3A4 及 3A5 酶代谢，形成活性代谢产物羟基伊曲康唑，是 CYP3A4 的强效抑制剂。尿液中仅有少量伊曲康唑（<1%），故不用于尿路感染的治疗。

2.3 伏立康唑

伏立康唑与氟康唑化学结构相似，口服生物利用度高，胃酸不影响其吸收，空腹吸收好。其脑组织浓度是血液浓度的 2 倍，可用于中枢神经系统的感染治疗。伏立康唑主要由 CYP 酶系的 2C19 酶代谢，由于基因多态性可产生快代谢或慢代谢，使血清药物浓度个体差异较大。此外，其药代动力学呈非线性特性，患者年龄、体质量、肝功能、基因多态性及合并用药等因素均影响其体内过程，使其血药浓度个体差异大，常需要进行治疗药物监测（TDM）进行剂量调整。伏立康唑进入尿液的药量甚微，一般不用于治疗尿路感染。

2.4 泊沙康唑

泊沙康唑为伊曲康唑的衍生物，有口服混悬剂、肠溶片及静脉注射剂三种剂型，口服混悬剂吸收受胃酸、质子泵抑制剂和 H₂受体阻断剂的影响，

且存在饱和吸收的现象，因此需一日多次服用；而肠溶片因包含一种 pH 敏感的高分子材料可以达到缓释的效果，无需多次服用，且吸收不受胃酸、质子泵抑制剂和 H₂受体阻断剂的影响，相对混悬剂血药浓度个体差异也较小。泊沙康唑通过尿苷二磷酸糖酯化反应进行代谢，并经胆汁和粪便排泄，不用于治疗尿路感染。

2.5 艾沙康唑

口服胶囊生物利用度高，且进食及胃酸状况对其吸收无显著影响。艾沙康唑胶囊绝对生物利用度 98%，多剂量给药下与注射用艾沙康唑的药物暴露量 (AUC) 相似，可互换使用。艾沙康唑主要通过肝药酶 CYP450 酶系代谢，代谢产物由粪便和尿液排泄。轻度和中度肝功能不全患者不需要调整剂量；重度肝功能不全患者艾沙康唑清除率降低，推荐降低给药剂量。尿液中艾沙康唑活性药物浓度很低，因此一般不使用艾沙康唑治疗泌尿系统的真菌感染^[19]。

表 3 三唑类药物的药学特征

| 特点 | 氟康唑 | 伊曲康唑 | 伏立康唑 | 泊沙康唑 | 艾沙康唑 |
|----------------|------------------|----------------------------------|----------------|--|--------------------|
| 药代动力学 | 线性药代动力学 | 非线性药代动力学 | 非线性药代动力学 | 线性药代动力学 | 线性药代动力学 |
| 生物利用度 | 90%以上，口服吸收不受进食影响 | 胶囊达 55%；餐后服药可提高生物利用度 混悬液：空腹服药 | 约为 96%，片剂：空腹给药 | 混悬液：伴高脂餐服用，提高 3~4 倍 片剂：可空腹或餐后服用 | 片剂：约为 98%，可空腹或餐后服用 |
| 分布容积 (70Kg 换算) | 接近体内水分总量 | >10 L/kg | 4.6 L/kg | 针：3.72 L/kg 片：5.62 L/kg 混悬：25.3 L/kg | 6.4 L/kg |

| | | | | | |
|--------------|---|---|--------------------------------------|--|--|
| 组织分布特点 | 能够渗透到各种体液中 | 组织分布广泛 | 组织分布广泛 | 组织分布广泛 | 组织分布广泛 |
| 蛋白结合率 | 11~12% | 99.8% | 58% | >98% | >99% |
| 清除半衰期 | 30 h | 针: 35 h | 针: NA 片、干混: 6 h | 针: 27 h 片: 29 h 混悬: 35 h | 针: 115 h 胶囊: 110 h |
| 代谢 | 放射活性剂量中仅 11% 发生转化 | 肝脏代谢, 主要是 CYP3A4 和 CYP3A5 | 肝脏代谢, 涉及 CYP2C19, CYP2C9 和 CYP3A4 | 肝脏代谢, 涉及 UDP 葡萄糖苷酸化 (2 相酶) 和 P-gp 底物代谢 | 肝脏代谢, 涉及 CYP3A4、CYP3A5 和 UGT |
| 对 CYP450 的影响 | CYP2C9 和 CYP3A4 的中效抑制剂, CYP2C19 同工酶的强效抑制剂 | CYP3A4 抑制剂 | CYP2C19、CYP2C9 的强效抑制剂, CYP3A4 的中效抑制剂 | CYP3A4 强效抑制剂 | CYP3A4 和 CYP3A5 的中效抑制剂和底物, CYP2B6 的弱效抑制剂 |
| 消除 | 接近 80% 剂量的药物在尿中以原形排出 | 静脉: 约为剂量 1% 经肾脏排泄。口服: 经粪便排泄原形药物约为剂量 3~18% | 主要经肝脏代谢, 仅 <2% 的药物以原形 (活性成分) 经尿排出。 | 主要经粪便消除占 71%; 肾脏清除为次要清除途径 (13%) | 代谢产物通过尿液 (45.5%) 及粪便 (46.1%) 排出 |

3 棘白菌素类 (见表 4)

卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净这三种棘白菌素类药物的相对分子质量都很大, 口服吸收差约 3%, 仅能静脉给药。棘白菌素类药物的分子量大, 蛋白质结合程度高, 三种药物的药代动力学非常相似, 半衰期较长, 均超过 10 h, 故可每日用药 1 次。通过静脉给药后广泛分布在肝、肾、肺、脾等脏器组织, 其中枢神经系统和眼部的渗透性小, 且尿液中也检测不到有效的药物浓度, 因此不推荐用于中枢神经系统、尿路或眼部的真菌感染^[20]。棘白菌素类药物禁用于孕妇。

表 4 棘白菌素类药物的药学特征

| 药动学参数 | 卡泊芬净 | 米卡芬净 | 阿尼芬净 |
|----------------|---|--|------------------------------------|
| 药代动力学 | 单剂量呈线性代谢、多剂量呈适度非线性代谢 | 每日剂量范围 50 mg~150 mg 和 3 mg/kg~8 mg/kg 内, AUC 与剂量的关系呈线性 | C_{max} 和 AUC 呈剂量依赖性 |
| 分布容积 (70Kg 换算) | 0.3 - 2.0 L/kg | 0.39±0.11 L/kg | 可达到与体液相当 |
| 组织分布特点 | 与白蛋白广泛结合 | 脑组织浓度低, 不适用于中枢感染 | 分布于全身组织和各种体液中 |
| 蛋白结合率 | 96~97% | 99.8% | >99% |
| 消除半衰期 | 9~11 h | 11~17 h | 40~50 h |
| 代谢 | CYP450 弱底物 水解和 N-乙酰化作用缓慢代谢。自发化学降解 | 通过芳基硫酸酯酶、儿茶酚-O-甲基转移酶代谢 | 非肝脏代谢 |
| 对 CYP450 的影响 | 非 CYP450 抑制剂和 CYP3A4 诱导剂 | CYP3A 弱抑制剂和底物 | 不影响 CYP 的活性 |
| 消除 | 35% 经由粪便排泄、代谢物 41% 经由尿液排泄, 少量以原形从尿中排出 (≈1.4%) | 主要经粪便排泄, 给药 7 d 后粪便、尿液中放射活性的排泄率分别为 43.8% 和 7.36% | 10% 活性原药和代谢物随粪便排出, 低于 1% 的活性原药随尿排出 |

4.5-氟胞嘧啶

本品自胃肠道吸收迅速而完全, 口服 2 g 后 2~4 h 小时血药浓度达峰值, 为 30~40 mg/L。半衰期为 2.5~6 h。在血液中与血浆蛋白结合率约 50%, 广泛分布于全身主要脏器中, 易通过血脑屏障, 脑脊液药物浓度为血药浓度的 65%~90%, 以原形从尿中排泄。因 5-FC 极易产生耐药性, 故极少单独用药, 常与 AmB 或三唑类药物同时使用。口服 100 mg/(kg·d), 分 4 次口服, 与 AmB 联合应用治疗隐球菌脑病及顽固难治的念珠菌病如念珠菌性心内膜炎、脑膜炎、眼内炎、症状性泌尿道光滑念珠菌感染等。5-FC 也可与氟康唑或伊曲康唑联合治疗艾滋病合并急性隐球菌脑病; 还可治疗着色芽生菌病。孕妇禁用。

三、抗真菌药物的临床定位

1 常用抗真菌药物的抗真菌谱及医保限制支付信息汇总

每种抗真菌药物有自身的抗真菌谱，临床需要根据不同的抗真菌范围选择合适的药物（见表 5）。氟康唑对大多数念珠菌属（白色念珠菌、近平滑念珠菌、热带假丝酵母等）、隐球菌属有较好的抗菌活性，对光滑念珠菌为剂量依赖型敏感（SDD），克柔念珠菌对氟康唑天然耐药；伊曲康唑除了对念珠菌有较好的抗菌活性外，对马尔尼菲蓝状菌、暗色真菌及双相真菌如芽生菌属、球孢子菌属、组织胞浆菌属、孢子丝菌属有较好的抗菌活性。伏立康唑较氟康唑抗菌谱广，增加了对烟曲霉、土曲霉、黄曲霉等活性，暗色真菌、马尔尼菲、毛孢子菌属、双相真菌有一定的抗菌活性。泊沙康唑、艾沙康唑抗菌谱广泛，尤其对毛霉目真菌的有较好的活性。

卡泊芬净、米卡芬净对白色念珠菌、耳念珠菌、都柏林假丝酵母、光滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌等抗菌活性较好，近平滑念珠菌对棘白菌素类存在最低抑菌浓度（MIC）增高的现象，而对隐球菌、镰刀菌属、马尔尼菲、毛霉菌属、尖端赛多孢子菌、多育结荚孢、毛孢子菌属及双相真菌效果较差。两性霉素 B 抗菌谱广泛，对念珠菌属、曲霉菌属（黑曲霉、烟曲霉）、毛霉目真菌及马尔尼菲蓝状菌等双相真菌有较强的抗菌活性，但对土曲霉、尖端赛多孢子菌等效果较差^[21]。

国家基本医疗保险目录或增补目录纳入了多种抗真菌药物，并对其报销做出明确限制（见表 6）。氟康唑、伊曲康唑、米卡芬净、卡泊芬净、伏立康唑口服常释剂型及两性霉素 B 注射剂参考药品说明书进行报销；伏立康唑口服溶液剂及注射剂、泊沙康唑口服混悬液、艾沙康唑注射剂、两

性霉素 B 脂质体或胆固醇硫酸酯复合物则根据其限定条件进行报销。

表 5 常用抗真菌药物抗菌谱比较

| | 抗真菌药物 | | | | | | | |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|--------|
| | 氟康唑 | 伊曲康唑 | 伏立康唑 | 泊沙康唑 | 艾沙康唑 | 卡泊芬净 | 米卡芬净 | 两性霉素 B |
| 真菌 | | | | | | | | |
| 烟曲霉 | 0 | ± | ++ | + | ++ | ± | ± | + |
| 土曲霉 | 0 | ± | ++ | + | ++ | ± | ± | 0 |
| 黄曲霉 | 0 | ± | ++ | + | ++ | ± | ± | + |
| 白色念珠菌 | ++ | + | + | + | + | ++ | ++ | + |
| 耳念珠菌 | 0 | ± | ± | ± | ± | + | + | ± |
| 都柏林假丝酵母 | ++ | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 光滑念珠菌 | ± | ± | ± | ± | ± | ++ | ++ | ++ |
| 季也蒙假丝酵母 | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ |
| 克柔假丝酵母 | 0 | 0 | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 葡萄假丝酵母 | ++ | + | + | + | + | ++ | ++ | 0 |
| 近平滑念珠菌 | ++ | + | + | + | + | + | + | ++ |
| 热带假丝酵母 | ++ | + | + | + | + | ++ | ++ | ++ |
| 隐球菌 | ++ | + | + | + | + | 0 | 0 | ++ |
| 暗色真菌 | 0 | ++ | ++ | + | + | ± | ± | + |
| 镰刀菌属 | 0 | ± | ± | ± | ± | 0 | 0 | ± |
| 马尔尼菲 | 0 | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ |
| 毛霉菌属 | 0 | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | ++ |
| 尖端赛多孢子菌 | 0 | 0 | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 |
| 多育结荚孢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛孢子菌属 | ± | + | + | + | + | 0 | 0 | + |
| 双相真菌 | | | | | | | | |
| 芽生菌属 | ± | ++ | + | + | + | 0 | 0 | ++ |
| 球孢子菌属 | ++ | ++ | + | + | + | 0 | 0 | ++ |
| 组织胞浆菌属 | ± | ++ | + | + | + | 0 | 0 | ++ |
| 孢子丝菌属 | ± | ++ | + | + | + | 0 | 0 | ++ |

0: 无活性; ±: 可变活性; +: 有活性; ++: 强活性 (来自《桑德福热病指南 52 版》)

表 6 深部抗真菌药说明书适应证及医保限制支付信息汇总表

| | 氟康唑 | 伊曲康唑 | 伏立康唑 | 泊沙康唑 | 艾沙康唑 | 两性霉素 B | 棘白菌素类 |
|----------|-----------|-----------|---|--|-------------------------|--|-----------|
| 念珠菌适应证 | √ | √ | √ | √ | × | √ | √ |
| 隐球菌适应证 | √ | × | × | × | × | √ | × |
| 曲霉菌适应证 | × | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| 毛霉目适应证 | × | × | × | × | √ | √ | × |
| 国家医保报销条件 | 报销参考药品说明书 | 报销参考药品说明书 | 口服常释剂型：报销参考药品说明书口服溶液剂及注射剂：限有明确的重度免疫缺陷诊断并发严重真菌感染的临床证据；曲霉菌肺炎或中枢神经系统感染 | 口服混悬液：限 1. 预防移植后（干细胞及实体器官移植）及恶性肿瘤患者有重度粒细胞缺乏的侵袭性曲霉菌和念珠菌感染；2. 伊曲康唑或氟康唑难治性口咽念珠菌病；3. 接合菌纲类感染 | 注射剂：限侵袭性曲霉病或侵袭性毛霉病的成人患者 | 注射剂：报销参考药品说明书 脂质体注射剂：限因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量两性霉素 B 的患者 胆固醇硫酸酯复合物：限用于患有深部真菌感染的患者；因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量的两性霉素 B 的患者，或已经接受过两性霉素 B 治疗无效的患者均可使用 | 报销参考药品说明书 |

2 抗真菌药物指南使用推荐及临床应用

国内外抗真菌治疗相关的指南，对每种抗真菌药物都有不同程度的推荐，临床可根据不同的推荐程度选择合适的药物（见表7）。



表 7 常用抗真菌药物在权威指南中的推荐

| 药物指南 | 棘白菌素 | 氟康唑 | 伊曲康唑 | 伏立康唑 | 艾沙康唑 | 泊沙康唑 | AmBD | L-AMB |
|-----------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------|---|--|
| 2016 IDSA 念珠菌病处理临床实践指南（更新版） | 非粒细胞缺乏和粒细胞缺乏患者念珠菌血症；ICU 非粒细胞缺乏患者疑似念珠菌病。 -强推荐 | 非粒细胞缺乏患者念珠菌血症；ICU 非粒细胞缺乏患者疑似念珠菌病。 -强推荐 | 口咽部念珠菌病用氟康唑治疗后复发 -强推荐 | 克柔念珠菌感染的菌血症降阶梯治疗；口咽部念珠菌氟康唑耐药 -强推荐 | — | 口咽部念珠菌病，氟康唑治疗后复发 -强推荐 | 新生儿侵袭性念珠菌病、念珠菌血症、口咽部念珠菌氟康唑耐药 -强推荐 | 非粒细胞缺乏/粒细胞缺乏患者念珠菌血症：不能耐受或无法获得棘白菌素、氟康唑或耐药；中枢神经系统念珠菌感染 -强推荐 |
| 2016 IDSA 曲霉病诊断处理实践指南 | 单药初始治疗； -不推荐 挽救治疗 -强推荐 | — | 变异性肺曲霉病 -首选 | IA 一线治疗 -强推荐 | IA 一线替代 -强推荐 | IA 挽救治疗 -强推荐 | IA 一线替代 -弱推荐 | IA 一线替代；IA 经验治疗和预防治疗 -强推荐 |
| 2018 中国隐球菌性脑膜炎诊治专家共识 | — | HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的维持期-首选 | 次选 | 次选 | — | — | HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的诱导期； -首选 AMB+5-FC； HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的巩固期； -首选 AMB±5-FC； 鞘内或脑室内注射 AMB； | HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的诱导期； -首选 AMB+5-FC； HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的巩固期； -首选 AMB±5-FC； 鞘内或脑室内注射 AMB； -补救治疗 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----|----|--------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 2019年ECMM全球指南：毛霉病的诊断和管理 | -- | -- | -- | IM 一线药物 - (B, II) 肾功能受损患者：强烈推荐 - (A-II) | IM 一线药物 - (针剂、肠溶片 B, II) | 避免使用 | IM 一线治疗 - (A, II) |
| 2020年中国艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识 | -- | -- | 首选方案 巩固治疗 | 无法耐受两性霉素B的备选方案 | -- | 首选方案诱导治疗 | 诱导治疗；不推荐鞘内给药 |
| 2021年ECMM全球罕见霉菌感染诊断和管理指南 | -- | -- | 暗色菌属（皮肤感染） 一线药物 | 镰刀菌属、赛多孢菌属、丝孢子菌属/暗色菌属（局部感染） 一线药物 | 帚霉菌 一线药物 | 暗色菌属/裂褶菌属（降阶梯）/青霉菌属（肺部感染） 一线药物 | 裂褶菌属/青霉菌属/非马尔尼菲篮状菌属/拟青霉菌属 一线药物 |
| 2022年中国变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识 | -- | -- | 首选 | 可选 | -- | 可选 | -- |

--：无推荐；A：强烈推荐；B：中度推荐；II：数据来自高质量的非随机化、队列或病例对照研究。IA：侵袭性曲霉病；IM：侵袭性毛霉病；

2.1 多烯类抗真菌药物

AmB 制剂的类型包括 AmBD 和脂质制剂，其中国内上市的脂质制剂有 L-AmB 和 ABCD。其中，AmBD 可以通过局部给药的方式，以达到治疗的作用，如鞘内给药、雾化吸入、膀胱冲洗^[33-37]。

2.1.1 AmBD

(1) **适应证**：适用于儿童、成人患者：敏感真菌所致深部真菌感染、且病情呈进行性发展者治疗，如败血症、心内膜炎、脑膜炎（隐球菌及其他真菌）、腹腔感染（包括腹膜透析）、肺部感染、尿路感染和眼内炎等。

(2) **用法用量**：静脉用药：先试以 1~5 mg 或按体质量一次 0.02~0.1 mg/kg 给药；后续按患者耐受情况每日或隔日增加 5 mg；增至每次 0.6~0.7 mg/kg 时即可暂停加量。成人最高每日剂量≤1 mg/kg；每日或隔 1~2 日给药 1 次，累积总量 1.5~3.0 g，疗程 1~3 个月（可延长至 6 个月）。视病情和疾病种类而定，对敏感真菌宜采用小剂量，即成人一次 20~30 mg。

(3) **鞘内给药**：首次 0.05~0.1 mg，以后渐增至每次 0.5 mg，最高不超过 1 mg；每周给药 2~3 次，总量 15 mg 左右；鞘内给药宜与地塞米松或琥珀酸氢化可的松同时给药，并需用脑脊液反复稀释给药，边稀释边缓慢注入以减少不良反应；仅 5 mg 规格用于鞘内注射。

(4) **局部用药**：气溶吸入时，成人每次 5~10 mg，用灭菌注射用

水溶解成 0.2%~0.3%溶液应用；超声雾化吸入时，浓度为 0.01%~0.02%，每日吸入 2~3 次，每次吸入 5~10 mL；膀胱冲洗时，每天 5 mg（1000 mL 灭菌注射用水），按每小时注入 40 mL 速度冲洗，使用 5~10 日；

(5) 特殊人群：肾功能不全慎用。重度肾功能减退：需延长给药间期或减量应用，应使用最低有效剂量。当治疗累积剂量 >4 g 可致不可逆性肾损伤；有肝毒性。肝病患者避免使用。本品不易为透析清除。儿童剂量调整：静脉及鞘内注射剂量以体质量计算均同成人，应限用最小有效剂量；老年患者剂量调整：肾功能有生理性减退，按肾功能减退程度减量应用。

(6) 药物间相互作用：目前已知下列药物与 AmBD 同时使用时发生药物相互作用（见表 8），这些药物与本品同时给药时需慎重：

表 8 与 AmBD 合用常见药物间相互作用

| 合用药物 | 与 AmBD 相互作用 |
|------------------------|--|
| 肾上腺皮质激素 | 可加重 AmB 诱发的低血钾，如需同用时，则肾上腺皮质激素宜用最小剂量和最短疗程，并需监测血钾浓度和心脏功能 |
| 洋地黄苷 | 本品所致的低血钾可增强潜在的洋地黄毒性，两者同用时需监测血钾浓度和心脏功能 |
| 氟胞嘧啶 | 氟胞嘧啶与 AmB 具有协同作用，但本品可增加细胞对前者的摄取，并损害其经肾脏排泄，从而增加氟胞嘧啶毒性反应 |
| 吡咯类抗真菌药（酮康唑、氟康唑、伊曲康唑等） | 体外具有拮抗作用 |
| 氨基糖苷类、抗肿瘤药、多粘菌素、万古霉素等 | 与本品合用可增强肾毒性 |
| 骨髓抑制剂、放射治疗等 | 与 AmB 合用时，应减少其剂量 |
| 神经肌肉阻断药 | 需监测血钾浓度，可加强神经肌肉阻断药的作用 |
| 尿液碱化药 | 可增强本品排泄，减少肾小管酸中毒发生的可能 |

(7) 安全性和 TDM: 静滴过程中或静滴后发生寒颤、高热、严重头痛、恶心、呕吐，有时可出现血压下降、眩晕等。患者在疗程中均可出现不同程度的肾功能损害。低钾血症。血液系统毒性反应有正常红细胞性贫血等。肝毒性，较少见。心血管系统反应如静滴过快时可引起心室颤动或心脏骤停。静滴时易发生血栓性静脉炎。粒缺伴发热患者应用 AmBD (0.6 mg/kg/d)，肾功能损害不良事件发生率达 33.7%；低钾血症发生率达 17%~43%；输液反应发生率达 25%~53%。

治疗期间定期严密随访血、尿常规、肝、肾功能、血钾、心电图等，如血尿素氮或血肌酐明显升高时，则需减量或暂停治疗，直至肾功能恢复。为减少本品的不良反应，给药前可给解热镇痛药和抗组胺药，如吲哚美辛和异丙嗪等，同时给予琥珀酸氢化可的松 25~50 mg 或地塞米松 2~5 mg 静脉滴注。本品宜缓慢避光滴注，每剂滴注时间至少 6 小时。本品治疗如中断 7 日以上者，需重新自小剂量 (0.25 mg/kg) 开始逐渐增加至所需量。无需常规 TDM。

2.1.2 两性霉素 B 脂质制剂

(1) L-AmB

①**适应证:** 适用于儿童、成人患者中性粒细胞减少发热患者中疑似真菌感染的经验性治疗；治疗 HIV 患者的隐球菌脑膜炎；治疗 AmBD 不耐受，或无法接受其毒性，或有肾损伤的曲霉菌属、念珠菌属和/或隐球菌属感染；治疗内脏利什曼病。

②**用法用量**：经验性治疗为 3 mg/kg/d；曲霉菌、念珠菌、隐球菌侵袭性感染为 3~5 mg/kg/d；HIV 感染患者的隐球菌脑膜炎为 6 mg/kg/d；毛霉目真菌引起的侵袭性感染为 5~10 mg/kg/d；若合并由中枢感染或者实体器官移植的毛霉目真菌侵袭性感染为 10 mg/kg/d。

③**特殊人群**：尚未研究肾损害对 L-AmB 给药后 AmB 分布的影响。有个别病例报道 L-AmB 可成功治疗存在轻中度肾损伤的患者；尚不清楚 L-AmB 对肝功能的影响。

④**安全性和 TDM**：毒副反应明显低于两性霉素 B。一项双盲、随机研究涉及粒缺伴发热患者应用 L-AmB (3 mg/kg/d)，其中血尿的不良事件发生率为 14%、肾毒性的不良事件发生率达 18.7%；粒缺伴发热患者应用 L-AmB (3 mg/kg/d)，低钾血症的不良事件发生率达 6.7%；输液反应常见 (>10%)；无需常规 TDM。

(2) ABCD

①**适应证**：适用于儿童、成人患者深部真菌感染治疗；因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量的 AmB 的患者，或已接受过 AmB 治疗无效的患者。

②**用法用量**：3~4 mg/kg/d。若无改善或真菌感染恶化，可增至 6 mg/kg/d。

③**特殊人群**：平均基础肌酐清除率 74 (35~202) mL/min/70kg，AmB 的药代动力学与基础血肌酐清除率无关；更严重肾损伤对用药的影

响未研究；AST 和胆红素分别为 59.4 ± 70 IU/mL 和 3.5 ± 3.7 mg/dL 时，AmB 的药代动力学与基础肝功能无关；更严重肝损伤对用药的影响未研究。

④AmB 脂质制剂药物间相互作用：尚未对 L-AmB 和 ABCD 进行正式的药物相互作用临床研究；目前已知下列药物与 AmBD 同时使用时发生药物相互作用（见表 9），这些药物与本品同时给药时需慎重：

表 9 与 AmB 脂质制剂合用常见药物间相互作用

| 合用药物 | 与 AmB 合用下相互作用和应用建议 |
|-----------------|--|
| 抗肿瘤药物 | 同时使用抗肿瘤药物可能增强肾毒性、支气管痉挛和 低血压的可能性。应谨慎合并使用 |
| 皮质醇和肾上腺皮质 激素 | 可加重诱发低血钾，不推荐合用 |
| 洋地黄苷 | 低血钾可增强洋地黄毒性 |
| 氟胞嘧啶 | 增加氟胞嘧啶毒性反应 |
| 咪唑类药物 | 可能诱导真菌对 AmB 的耐药性 |
| 肾毒性药物 | 可能会增加药物诱导肾毒性的可能性 |
| 骨骼肌松弛剂 | 低钾血症而增强骨骼肌松弛剂的箭毒样作用 |

⑤安全性和 TDM：毒副反应明显低于两性霉素 B，3~6 mg/kg 时，肌酐增高发生率为 12%；3~6 mg/kg 时，低血钾发生率为 8%；与输液有关的不良反应发生率达 35%；无需常规 TDM。

2.2 三唑类

目前，在国内可用于临床的有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑。

2.2.1 氟康唑

(1) 适应证：1) 本品适用于治疗成年患者的下列真菌感染隐球菌性脑膜炎；球孢子菌病；侵袭性念珠菌病；黏膜念珠菌病，包括口咽、

食道念珠菌病、念珠菌尿及慢性皮肤黏膜念珠菌病等；在缺乏合适的局部治疗方案时，治疗急性或复发性阴道念珠菌病；2) 0~17岁足月新生儿、婴儿、幼儿、儿童和青少年：适用于治疗黏膜念珠菌病（口咽、食道）、侵袭性念珠菌病、隐球菌脑膜炎^[38]。

(2) 用法用量：1) 隐球菌脑膜炎的治疗：静脉给药负荷剂量：第1天400 mg；后续剂量：200 mg至400 mg，每天一次；通常至少为6~8周，危及生命感染的每日剂量可增至800 mg，隐球菌脑膜炎指南推荐剂量可达1200 mg。2) 球孢子菌病，静脉给药200~400 mg，每天一次；11个月直至24个月或更长，取决于患者情况。部分感染可考虑每天800 mg，特别是脑膜炎。3) 侵袭性念珠菌病：静脉给药负荷剂量：第1天800 mg；后续剂量：400 mg，每天一次；通常念珠菌血症的推荐疗程为首次血液培养阴性且念珠菌血症体征和症状消退后2周。4) 预防中性粒细胞减少症患者的念珠菌感染：200~400 mg，每天一次，治疗应在预计中性粒细胞减少症发生几天之前开始，并在恢复后持续7天（中性粒细胞计数升高至 $1000/\text{mm}^3$ 以上）。

(3) 特殊人群：儿童人群的最大剂量不应超过每日400 mg。老年人应根据肾功能调整剂量。肌酐清除率（CrCl）大于50 mL/min，正常剂量给药；肌酐清除率（CrCl）小于50 mL/min（未进行血液透析），50%剂量给药。进行血液透析的患者每次血液透析后应接受100%推荐剂量治疗；非透析日患者可根据肌酐清除率降低剂量。

(4) **安全性和 TDM:** 氟康唑常见不良反应为头痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血碱性磷酸酶升高和皮疹。可导致 QT 间期延长。无需常规监测。

2.2.2 伊曲康唑

(1) **适应证:** 本品可用于治疗以下系统性真菌感染疾病：曲霉菌病；念珠菌病；隐球菌病（包括隐球菌脑膜炎）；对于免疫受损的隐球菌病患者及所有隐球菌脑病患者，只有在一线药物不适用或无效时，方可适用本品治疗；组织胞浆菌病^[39]。

(2) **用法用量:** 静脉给药，开始 2 天给予本品每日 2 次，以后改为每日 1 次。第 1、2 天的治疗方法：每日 2 次，每次 1 个小时静滴 200 mg 伊曲康唑。从第 3 天起的治疗方法：每日 1 次，每次 1 个小时静滴 200 mg 伊曲康唑。静脉用药超过 14 天的安全性尚不明确。或遵医嘱。

(3) **特殊人群:** 本品成分羟丙基-β-环糊精通过肾小球滤过作用清除，肌酐清除率 (CrCl) 低于 30 mL/min 的重度肾功能损害患者禁用本品。轻度、中度肾功能损害患者应谨慎使用本品。密切监测血清肌酐水平，如发现可疑肾毒性，应考虑改用口服胶囊。肝功能损害患者使用伊曲康唑的数据有限，应谨慎使用本品。

(4) **安全性和 TDM:** 常见的药物不良反应为咳嗽、腹泻、呕吐、恶心、皮疹和水肿（包括全身性水肿和面部水肿），最严重的 ADR 为严重过敏反应、心力衰竭/充血性心力衰竭/肺水肿、胰腺炎、严重肝脏毒性

（包括一些致命性急性肝衰竭病例）和严重皮肤反应。可导致 QT 间期延长。需要 TDM。

2.2.3 伏立康唑

（1）适应证：适用于成人和 2 岁及 2 岁以上儿童患者的下列真菌感染：侵袭性曲霉病；非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症；对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染（包括克柔念珠菌）。

由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。本品主要用于进展性、可能威胁生命的真菌感染患者的治疗；接受异基因造血干细胞移植（HSCT）的高危患者的侵袭性真菌感染预防治疗^[40]。

（2）用法用量：成人及 15~17 岁青少年：静脉负荷 1 天 6 mg/kg q12h，维持 4 mg/kg q12h

口服（片剂或干混悬剂）负荷 1 天 400 mg（10 mL）q12h，维持 200 mg（5 mL）q12h（体质量 \geq 40 kg 时）；负荷 1 天 200 mg（5 mL）q12h，维持 100 mg（2.5 mL）q12h（体质量 $<$ 40 kg 时）。

12~14 岁且体质量 \geq 50 kg：静脉负荷 1 天 6 mg/kg q12h，维持 4 mg/kg q12h，口服（干混悬剂）负荷 1 天 400 mg（10 mL）q12h，维持 200 mg（5 mL）q12h（体质量 \geq 40 kg 时）；2~12 岁儿童和轻体质量青少年（12~14 岁且体质量 $<$ 50 kg 者）静脉负荷 1 天 9 mg/kg q12h，维持 8 mg/kg q12h，口服（片剂或干混悬剂）负荷 1 天未建议剂量，维持 9 mg/kg q12h（最大单次剂量 350 mg）

(3) 特殊人群：静脉剂型在中至重度肾功能损伤患者（肌酐清除率 <50 mL/min）可能发生磺丁倍他环糊精钠（SBECD）累积，建议口服（中至重度不推荐针剂）；伏立康唑、SBECD 的血液透析清除率分别为 121 mL/min、55 mL/min，血液透析患者无需调整剂量。口服剂型（片剂或干混悬剂）无需调整剂量。**肝功能不全：**轻中度损伤时维持剂量减少 50%；重度无数据。轻中度肝硬化患者（Child-Pugh A 和 B）伏立康唑负荷量不变，维持量减半，不建议用于重度肝硬化患者。

(4) 安全性和 TDM：常见的不良反应包括：外周水肿、头痛、视觉障碍、呼吸窘迫、腹泻、呕吐、腹痛、恶心、肝功能检查异常、皮疹、发热等。可导致 QT 间期延长。常需进行 TDM，其参考范围 C_{\min} 1~5.5 mg/L。

2.2.4 泊沙康唑（针剂、缓释片、混悬剂）

(1) 适应证：成人侵袭性曲霉病治疗；因重度免疫缺陷导致侵袭性曲霉菌和念珠菌感染风险增加患者预防（针剂， ≥ 18 岁患者，口服剂型 ≥ 13 岁患者）。这些患者包括接受 HSCT 后发生移植物抗宿主病的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者；（口服剂型）口咽念珠菌病，包括伊曲康唑/氟康唑难治性口咽念珠菌病治疗^[41-42]。

(2) 用法用量：（静脉或口服片剂）负荷 1 天 300 mg q12h，维持 300 mg qd（体质量大于 120 kg 的患者可能具有较低的泊沙康唑暴露剂

量，需密切监测突破性真菌感染）；（口服混悬剂）预防：200 mg（5 mL）q8h。治疗口咽念珠菌病：负荷 1 天 100 mg（2.5 mL）q12h，后续 100 mg（2.5 mL）qd，维持 13 d。治疗伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病：400 mg（10 mL）q12h。

口服片剂应与食物同服（肠溶片随高脂饮食， C_{max} 和 AUC 分别升高 16% 和 51%）；口服混悬剂必须在进餐时或进餐后 20 min 内立即服用本品。在摄入非高脂膳食、高脂膳食（约 50 mg 脂肪）的情况下单次服用 200 mg 剂量后，平均 AUC 和 C_{max} 分别为空腹的 3 倍和 4 倍；

（3）特殊人群：中至重度肾功能损伤患者（ $eGFR < 50 \text{ mL/min}$ ）避免使用静脉剂型，且预计 SBEC 会蓄积，要监测肾功能（中至重度肾功能损伤患者不推荐针剂）而口服剂型无需调整剂量；轻中重度损伤无需调整剂量。肝功能不全患者一般无需调整剂量。

（4）安全性和 TDM：最常见的不良事件包括头痛、头晕、感觉异常等；可导致 QT 间期延长。预防 IFD 时，其血药谷浓度应维持 $> 0.7 \text{ mg/L}$ ；治疗 IFD 时，其血药谷浓度应维持 $> 1.0 \sim 1.25 \text{ mg/L}$ 。在以下情况须开展 TDM：1）治疗确诊的 IFD（尤其三唑类敏感性较差时）；2）患者有胃肠吸收功能障碍的疾病；3）治疗效果欠佳，需排除其剂量不足；4）出现疑似泊沙康唑相关的不良反应；5）患者依从性差；6）同时服用/终止影响泊沙康唑吸收、代谢或排泄的药物时；混悬剂生物利用度及血药浓度变异度要大于片剂和针剂，TDM 更为重要。混悬剂在重度肾功能损伤的

患者间变异系数 96%，在其他肾功能损伤患者间变异系数 <40%。

2.2.5 艾沙康唑（胶囊、针剂）

(1) 适应证：本品适用于治疗成人患者下列感染：侵袭性曲霉病、侵袭性毛霉病^[43-44]。

(2) 用法用量：针剂：推荐的负荷剂量：前 48 小时内，每 8 小时 200 mg，在复溶和稀释后给药，共给药 6 次；推荐的维持剂量：从末次负荷剂量给药后 12 至 24 小时开始每日一次，每次 200 mg，在复溶和稀释后给药。胶囊：推荐的负荷剂量：前 48 小时内，每 8 小时 200 mg，共给药 6 次。推荐的维持剂量：从末次负荷剂量给药后 12 至 24 小时开始每日一次，每次 200 mg。治疗的持续时间应根据临床反应确定。由于口服剂型生物利用度高（98%），所以在有临床指征时静脉滴注和口服两种给药途径可以互换。

(3) 特殊人群：肾损害患者（包括终末期肾病患者）不需要调整剂量；轻度或中度肝损伤（Child-Pugh A 级和 B 级）患者不需要调整剂量；老年患者不需要调整剂量；但临床上的老年患者用药经验有限；尚未确定 18 岁以下未成年人使用本品的安全性及疗效。

(4) 安全性和 TDM：最常见的治疗相关不良反应包括肝脏生化检查结果升高、恶心、呕吐、呼吸困难、腹痛、腹泻、注射部位反应、头痛、低钾血症和皮疹。导致永久停止艾沙康唑治疗的最常见不良反应包括：意识模糊状态、急性肾衰竭、血胆红素升高、惊厥、呼吸困难、癫痫、

呼吸衰竭和呕吐。不需要常规进行 TDM。

2.2.6 三唑类药物相互作用

合并真菌感染的患者，基础疾病复杂，常联合多种药物治疗，药物相互作用（Drug-drug interaction, DDI）是影响三唑类药物有效性和安全性的重要因素。大部分三唑类药物经 CYP 代谢，故可能与经该酶系代谢或影响该酶系的其他药物发生 DDI（见表 10）：

临床常用的 CYP3A4 强抑制剂包括但不限于克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、沙奎那韦、洛匹那韦/利托那韦、米非司酮、达芦那韦/考比司他、奈玛特韦/利托那韦、奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦、奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦/达沙布韦、西柚或西柚汁。CYP3A4 强诱导剂包括但不限于卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平、利福布汀、圣·约翰草。治疗窗较窄的 CYP3A 底物主要有阿芬太尼、芬太尼、环孢素、双氢麦角碱、麦角胺、匹莫齐特、奎尼丁、西罗莫司、他克莫司等。

其他需注意的药物有 CYP2D6 强抑制剂（如帕罗西汀）、CYP2C9 底物（如华法林、苯妥英）、CYP3A4 底物（如苯二氮卓类、钙通道阻断剂、那格列奈、麦角碱衍生物）。此类 DDI 可能大幅影响药物疗效或安全性，临床用药时谨慎筛查合用药物。此外，吸烟会诱导 CYP1A1 和 CYP1A2。P-gp 底物包括但不限于长春碱类（长春新碱、长春碱）、达比加群酯、地高辛等。UGT 底物包括但不限于吗替麦考酚酯。BCRP 底物包括但不限于甲氨蝶呤、柔红霉素、多柔比星、伊马替尼等。OCT2 底物包括但不限于二甲双胍等。

表 10 三唑类药物的药物相互作用及剂量调整

| 药物名称 | 可抑制的酶 | 药物相互作用 | 发生 DDI 时剂量调整方案 |
|------|-------------------------------|---|---|
| 氟康唑 | CYP2C9; CYP3A4; CYP2C19 | 氟康唑与其他经 CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4 代谢的药物联合使用时可能会增加这些药物的血药浓度。因此这些药物联合使用应谨慎并密切监测。 | 氟康唑半衰期较长，因此停药后氟康唑的酶抑制作用可持续 4-5 天。 禁止将氟康唑与西沙比利、匹莫齐特、奎尼丁、红霉素、阿司咪唑、特非那定合用。 氟康唑与免疫抑制剂联合用药时，需根据免疫抑制剂血药浓度适当降低用药剂量。 |
| 伊曲康唑 | CYP3A4 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 伊曲康唑可能降低通过 CYP3A4 代谢药物的清除率，这些药物在与伊曲康唑合用时其血药浓度升高。血药浓度的升高可能加强或延长其治疗作用和不良反应。 2) CYP3A4 的诱导剂可能降低伊曲康唑的血药浓度。此类药物和伊曲康唑合用时，可能影响伊曲康唑的疗效。因此，不推荐这些药物和伊曲康唑同时使用。 3) 其他 CYP3A4 抑制剂可能增加伊曲康唑的血药浓度。必须合用伊曲康唑和此类药物时，应密切观察伊曲康唑药理学作用加强或延长后的症状和体征。 | 可能需要监测与伊曲康唑联用药物的血浆浓度，并在合用伊曲康唑时调整这些药物的剂量。在适当时，建议观察这些药理学作用加强或延长的临床症状和体征。停药后，伊曲康唑血药浓度根据给药剂量和治疗持续时间逐步下降（特别是肝硬化或使用其他 CYP3A4 抑制剂的患者）。当使用代谢受伊曲康唑影响的药物进行治疗时，上述现象尤为明显。 |
| 伏立康唑 | CYP2C9; CYP3A4; CYP2C19 | <ol style="list-style-type: none"> 1) CYP2C19, CYP2C9 和 CYP3A4 同工酶的抑制剂或诱导剂可能分别增高或降低伏立康唑的血药浓度，因此，本品可能会增高通过 CYP450 同工酶代谢的物质的血浓度。 2) 正在使用能使 QT 间期延长的其他药物者需慎用伏立康唑。与伏立康唑合用时，通过 CYP3A4 同工酶代谢的药物（如部分抗组胺药、奎尼丁、西沙比利）血药浓度可能会增高，因此，禁止这两种药物合用。 | 禁止伏立康唑与西罗莫司合用。 当已经接受环孢素治疗的患者开始应用伏立康唑时，建议将环孢素的剂量减半，并严密监测环孢素的血药浓度。停用本品后仍需严密监测环孢素的血药浓度，如有需要可增大环孢素的剂量。 当已经接受他克莫司治疗的患者开始应用伏立康唑时，建议将他克莫司的剂量减至原先剂量的 1/3，并严密监测他克莫司的血药浓度。停用本品后仍需严密监测他克莫司的血药浓度，如有需要可增大他克莫司的剂量。 与苯妥英合用时，建议伏立康唑的口服维持剂量从每日 2 次，每次 200 mg 增加到每日 2 次，每次 400 mg（体质量 < 40 |

| | | | |
|------|------------------------------|--|--|
| | | | kg 的患者，剂量从每日 2 次，每次 100 mg 增加到每日 2 次，每次 200 mg)。 |
| | | | 伏立康唑应避免与利福布汀合用。如果必须联合使用时，建议伏立康唑的口服维持剂量从每日 2 次，每次 200 mg 增加到每日 2 次，每次 350 mg (体质量 < 40 kg 的患者，剂量从每日 2 次，每次 100 mg 增加到每日 2 次，每次 200 mg)。 |
| 艾沙康唑 | CYP3A4; CYP3A5; UGT | 1) 艾沙康唑与 CYP3A4/5、P-gp、BCRP、OCT2、UGT 底物药品合用可能会导致这些药品的血药浓度增加; 2) 艾沙康唑与 CYP2B6 底物合用可能会导致这些药物血药浓度降低。 | 与环孢素、西罗莫司、他克莫司联用时，不需要调整艾沙康唑的剂量，根据需要监测免疫抑制剂的血浆水平并适当调整剂量。 禁止将艾沙康唑与卡马西平、苯妥英及长效巴比妥类药物 (例如苯巴比妥)、利福平、泼尼松、圣·约翰草、高剂量利托那韦 (每12小时≥200 mg) 合用。 |
| 泊沙康唑 | CYP3A4; CYP3A5; CYP2B6 | 1) 泊沙康唑经过 UDP 代谢，且为 P-gp 外排作用的底物。因此，这些清除途径的抑制剂或诱导剂可对泊沙康唑的血浆浓度产生影响。 2) 泊沙康唑是 CYP3A4 的强效抑制剂。因此泊沙康唑可以增加主要通过 CYP3A4 代谢的药物的血浆浓度 (信息源自泊沙康唑口服混悬液数据或早期片剂处方研究数据，除影响泊沙康唑吸收的药物外，如影响胃液 pH 和胃自律运动，认为其他所有与泊沙康唑口服混悬液有相互作用的药物也与泊沙康唑注射液相关。 | 除非对于患者的益处超过风险，泊沙康唑一般应该避免与可能降低泊沙康唑血浆浓度的药物同时给药。如果必须给与此类药物，应该严密监控患者发生突破性真菌感染。 泊沙康唑与环孢素联用时，环孢素减至 3/4，频繁监测环孢素全血谷浓度并调整剂量; 禁止泊沙康唑与西罗莫司联用/减少至当前剂量的 1/10 (西罗莫司上升 9 倍，导致中毒); 泊沙康唑与他克莫司联用时，他克莫司减至 1/3，频繁其监测全血谷浓度并调整剂量。 禁止将泊沙康唑与 CYP3A4 底物药物 (如匹莫齐特和奎尼丁)、他汀类药物、麦角生物碱合用。 |

2.3 棘白菌素类

2.3.1 卡泊芬净

(1) **适应证**：适用于成人患者和儿童患者（ ≥ 3 个月），经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热患者的可疑真菌感染；治疗念珠菌血症、腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔念珠菌感染；治疗食道念珠菌病；治疗对其他治疗无效或者不能耐受（例如：AmB、L-AmB、伊曲康唑）患者的侵袭性曲霉菌病^[45-47]。

(2) **用法用量**：负荷 1 天 70 mg qd，维持每天 50 mg qd。

(3) **特殊人群**：肾功能受损正常应用；轻度肝功能不全无需调整剂量；中度肝功能不全（Child-Pugh 评分 7~9）建议调整剂量（首剂 70 mg，35 mg 维持）；重度肝功能不全（Child-Pugh 评分 > 9 ）无数据。

(4) **药物间相互作用**（见表 11）：在健康成人志愿者中进行的临床研究显示伊曲康唑、AmB、麦考酚酯、奈非那韦或他克莫司不会影响本品的药代动力学。与药物清除的其他诱导剂：依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平等联合给药时，卡泊芬净每日治疗剂量应考虑使用 70 mg。

表 11 卡泊芬净对主要免疫抑制剂的药物相互作用

| 免疫抑制剂 | 与卡泊芬净合用时药物相互作用 |
|-------|---|
| 环孢霉素 | 在两项成人临床研究中发现，环孢霉素（4 mg/kg 一次给药或 3 mg/kg 两次给药）能使卡泊芬净的 AUC 增加大约 35%。本品不会增加环孢霉素的血浆浓度。与环孢霉素联合给药时会出现肝脏丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的短暂性升高 |
| 他克莫司 | 对接受本品和他克莫司治疗的患者，应对他克莫司的血液浓度进行标准监测，同时建议对他克莫司的治疗剂量进行适当调整 |
| 利福平 | 对接受利福平治疗的成年患者，本品的治疗剂量应为每日 70 mg |

(5) **安全性和 TDM:** 常见的不良事件包括肝酶升高、血钾降低、血胆红素升高；神经系统疾病；呼吸、胸腔和纵隔疾病；胃肠道疾病；皮肤和皮下组织疾病；一般情况和给药部位情况；对 QT 间期无影响。无需常规 TDM。

2.3.2 米卡芬净

(1) **适应证:** 由曲霉菌和念珠菌引起的下列感染：真菌血症、呼吸道真菌病，胃肠道真病^[48-50]。

(2) **用法用量:** 曲霉病：成人一般每日单次剂量为 50~150 mg 静脉滴注。对于严重/难治性曲霉病患者，可酌情增加至 300 mg/d；念珠菌病成人一般每日单次剂量为 50 mg 静脉滴注。对于严重/难治性念珠菌病患者，可酌情增加至 300 mg/d 静脉滴注。

(3) **特殊人群:** 肝、肾功能受损正常应用。老年用药：慎重决定剂量，同时考虑采取其他措施。

(4) **药物间相互作用:** 米卡芬净不影响吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、泼尼松龙、氟康唑和伏立康唑的药代动力学。患者接受西罗莫司、硝苯地平或伊曲康唑与米卡芬净联合治疗时，应监测西罗莫司、硝苯地平 and 伊曲康唑的毒性，必要时降低西罗莫司、硝苯地平或伊曲康唑的剂量。

(5) **安全性和 TDM:** 常见的不良事件包括肝酶升高、肌酐升高、头痛、腹泻、静脉炎；皮疹、斑丘疹、心悸、高血压、血管疼痛；对 QT 间期无影响。无需常规 TDM 监测。

2.4 5-氟胞嘧啶 (5-Fluorocytosine, 5-FC)

(1) **适应证:** 适用于念珠菌属及隐球菌属所致的感染。联合用于念

珠菌属心内膜炎、隐球菌脑膜炎、念珠菌属或隐球菌属败血症、肺部感染和尿路感染。真菌对本品易产生耐药性，不主张单独使用。HIV/非 HIV 隐球菌脑膜炎的一线诱导期治疗方案为：AMB 联合 5-FC；同时，AMB 联合 5-FC 诱导治疗 ≥ 4 周是非 HIV 和非移植相关隐球菌脑膜炎的首选方案^[51-53]。

(2) 用法用量：口服。一次 1.0~1.5 g (2~3 片)，一日 4 次。

(3) 特殊人群：中度肾功能损伤患者（eGFR 10-50 mL/min），25mg/Kg q12h，重度肾功能损伤患者（eGFR 小于 10 mL/min），25mg/Kg q24h，严重肝病患者禁用，用药期间应定期检查血象。孕妇慎用。

(4) 药物间相互作用：与两性霉素 B 合用，有明显的协同作用。后者亦增加本品毒性。同用骨髓抑制药可加重毒性反应，尤其是造血系统的不良反应。

(5) 安全性和 TDM：可有恶心呕吐，厌食，腹泻，皮疹，发热，贫血，氨基转移酶升高，血细胞及血小板减少等不良反应。偶见肝坏死、全血细胞减少、骨髓抑制和再生障碍性贫血。常需 TDM 监测。

2.5 抗真菌药物在 ECMO、血液透析状态下及 TDM 的建议：

患者在使用体外膜肺氧合系统（Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO）状态下，抗真菌药物可能出现 PK/PD 改变，结合已发表的数据，卡泊芬净、泊沙康唑、伏立康唑可能不需要调整剂量；L-AMB、米卡芬净、艾沙康唑可能需要调整剂量（见表 12）^[49-51]。

血液透析/连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）状态下，氟康唑、伊曲康唑（口服制剂）均有不同程度的剂量调整，但是伊曲康唑与伏立康唑（静脉制剂）应避免使用。由于艾

沙康唑、泊沙康唑、AMB 的血浆蛋白结合率均 >90%，血液透析和 CRRT 可能不需要剂量调整，艾沙康唑、泊沙康唑必要时进行 TDM（见表 13）。

对于伊曲康唑和伏立康唑，应常规进行 TDM，以保证药物使用的有效性与安全性；对于其他不需要常规 TDM 的药物，在特殊情况下，也需考虑进行 TDM（见表 14）^[49-51]。

表 12 ECMO 相关剂量调整

| 药物 | ECMO 的影响 | 剂量调整 |
|------------|-----------------------------|---|
| L-AMB | Vd 和增加, C _{max} 下降 | 可能需要增加剂量（双倍标准剂量） |
| 卡泊芬净 | 无显著的 PK 变化 | 可能不需要剂量调整 可能需要增加剂量 |
| 米卡芬净 | Vd 和 CL 增加 | 成人: 200 mg qd; 婴儿: 2.5 mg/kg qd (预防); 5 mg/kg (治疗) |
| 艾沙康唑 | C _{min} 下降 | 可能需要增加剂量（双倍标准剂量） |
| 泊沙康唑（静脉制剂） | 微弱影响 | 不需要剂量调整 |
| 伏立康唑 | 无显著影响 | 不需要剂量调整 |

备注: Vd, Volume distribution; 分布容积; CL: total clearance; 总清除率

表 13 血液透析相关的剂量调整

| 药物 | 血液透析 | CAPD | CRRT |
|----------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 氟胞嘧啶 | 25 mg/Kg q24h(透析日透析后给药) | 0.5~1 g q24h | 25 mg/Kg q12h |
| 氟康唑 | 100~400 mg q24h(透析日透析后给药) | 50~200 mg q24h | 200~400 mg qd |
| 伊曲康唑（静脉） | / | / | / |
| 伊曲康唑（口服） | 100 mg q12~24 h | 100 mg q12~24 h | 100~200 mg q12h |
| 伏立康唑（静脉） | 避免使用 | 避免使用 | / |

备注: 资料来源于热病指南 52 版

表 14 常用抗真菌药物血药浓度监测 (TDM) 的建议

| 药物 | TDM 范围 | TDM 注意事项 |
|--------|---|---|
| 两性霉素 B | 不需要常规进行 TDM | - |
| 棘白菌素类 | 不需要常规进行 TDM | - |
| 氟康唑 | 不需要常规进行 TDM | - |
| 艾沙康唑 | 不需要常规进行 TDM | 在特殊患者人群中使用时, 根据临床实际情况, 可进行 TDM: 比如危重症、败血症、低体质量或高体质量、合并多种药物治疗、肝损伤、CRRT 或 ECMO 等。来自真实世界和临床试验的数据显示, 艾沙康唑暴露量 < 1 mg/L 的患者比例较低 (10%), 且最新相关研究中, 艾沙康唑血浆浓度平均值范围在 2.98~3.30 mg/L 之间。 |
| 伊曲康唑 | C_{\min} 1~5 mg/L | - |
| 伏立康唑 | C_{\min} 1~5.5 mg/L | 伏立康唑稳态血药谷浓度低于目标浓度下限或疗效不佳, 则建议伏立康唑维持剂量加量 50% 然后根据血药浓度进行调整; 如伏立康唑稳态血药谷浓度高于目标浓度上限且低于 10 mg/L, 未发生 2 级或 2 级以上不良事件时, 则建议伏立康唑维持剂量减量 20%, 后根据血药浓度进行调整。 如伏立康唑稳态血药谷浓度高于 10 mg/L 或发生 2 级不良事件, 则建议伏立康唑停止给药 1 次, 之后维持剂量减量 50%, 后根据血药浓度进行调整。 |
| 泊沙康唑 | 预防: $C_{\min} \geq 0.5$ mg/L 治疗: $C_{\min} > 1 \sim 1.25$ mg/L | 暂无血药浓度上限的临床研究, 而在其缓释片和静脉制剂的开发过程中, 选择了 3.75 mg/L 的血浆毒性上限。 |
| 5-氟胞嘧啶 | 给药后 2 小时的目标水平为 30~80 mg/L | 应避免 $C_{\max} > 100$ mg/L |

备注: C_{\min} , lowest serum concentration; 血浆谷浓度; C_{\max} , peak serum concentration; 血浆峰浓度

四、抗真菌药物目录遴选

按照《抗菌药物临床应用管理办法》及省级卫生行政部门制定的抗菌药物分级管理目录, 制定本医院的抗菌药物供应目录, 并向卫生行政部门备案。抗菌药物供应目录对品种及品规有相关规定, 如三级医院抗菌药物

品种不超过 50 种，深部抗真菌类药物品种不超过 5 个，同一通用名称药品的品种，注射剂型和口服剂型各不得超过 2 种。目前国内上市深部抗真菌药品种包括氟胞嘧啶、伊曲康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑、两性霉素 B 及含脂质复合物，米卡芬净、卡泊芬净等，其中氟胞嘧啶不计入 50 种抗菌药物品种。

抗真菌药物目录遴选要严格按照安全有效、质量优先、价格合理、使用方便的原则，结合医院各专科用药特点，合理确定目录中药品品种、剂型和数量，做到品规合理，比例恰当，以满足临床诊治需求。推荐遴选原则为：

(1) 依据循证医学证据，结合医院诊疗需要，选择指南一线推荐药物。根据国内外权威的指南，治疗念珠菌病的一线推荐药物为棘白菌素类或氟康唑；治疗曲霉病的一线药物推荐伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑、AmB；隐球菌感染一线推荐药物包括 AmB、氟康唑和氟胞嘧啶；毛霉病一线治疗药物推荐 L-AmB、艾沙康唑、泊沙康唑。

(2) 兼顾本医疗机构常见致病真菌类型及耐药监测情况，其中大型三级医院需要兼顾罕见真菌类型，伏立康唑为镰刀菌属、赛多孢菌属、丝孢子菌属/暗色菌属（局部感染）的一线治疗；艾沙康唑为帚霉菌感染的一线治疗药物之一；泊沙康唑为暗色菌属/裂褶菌属（降阶梯）/青霉菌属（肺部感染）的一线治疗药物之一；两性霉素 B 脂质制剂为裂褶菌属/青霉菌属/非马尔尼菲篮状菌属/拟青霉菌属的一线药物治疗方案。

(3) 考虑序贯治疗（也称转换治疗），保证治疗可延续性。氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑等有口服和注射剂型，满足长

期治疗需求。

(4) 结合特殊人群、安全性角度考虑。两性霉素 B 脱氧胆酸盐制剂具有严重的发热、寒战、肾毒性等毒副作用，为降低其的肾毒性，将其制成了不同的两性霉素 B 脂质剂型。

(5) 选择药动学特点突出，考虑组织分布等影响因素，兼顾局部用药适应证。AmBD 可以雾化、膀胱灌注、鞘内注射等，氟康唑在眼内、中枢神经系统、尿、腹腔中具有良好的药物浓度。伏立康唑在肺组织中具有较高的药物浓度。艾沙康唑可快速渗透大多数组织，在 14 天内大多数组织/体液中达到稳定状态。棘白菌素类药物在中枢神经系统、尿路、心脏、胰腺、腹膜等组织中浓度相对较低。

(6) 考虑制剂学特点：伊曲康唑胶囊、口服液的适应证有所差异，伊曲康唑胶囊剂型广泛用于浅部真菌病的治疗，是甲癣的一线治疗药物。口服液空腹服用，当给予相同剂量时，口服液剂型的暴露量大于胶囊，可作为伊曲康唑注射液经验治疗的序贯疗法。泊沙康唑口服混悬液和肠溶片的差异，泊沙康唑口服混悬剂吸收受胃酸、质子泵抑制剂和 H₂受体阻断剂的影响，且存在饱和吸收的现象，因此需一日多次服用；而泊沙康唑肠溶片无需多次服用，且吸收不受胃酸、质子泵抑制剂和 H₂受体阻断剂的影响，相对混悬剂血药浓度个体差异也较小。

(7) 相同药理学特性药物不重复纳入。卡泊芬净和米卡芬净在 PK/PD、抗菌谱、适应证与指南推荐等方面相似性高，可以纳入一种。

综合上述内容，推荐意见为：氟胞嘧啶不计入品规，需引入目录。两性霉素 B 或脂质复合物选择 1~2 种剂型；米卡芬净和卡泊芬净的抗菌谱、

活性、指南推荐类似，因此可选择其中一种药物即可。氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑、泊沙康唑，三唑类药物的选择，可根据本院疾病类型，流行病学特点及临床实际需求，可根据药物对念珠、曲霉、毛霉、隐球菌等临床常见真菌兼顾罕见真菌的抗菌谱及活性，综合判断选择合适的抗真菌药物（见表 15）；另外医疗机构确因临床工作需要，抗菌药物品种和品规数量超过规定的 5 个品种，应当向卫生行政部门详细说明原因和理由后，备案引入。

表 15 抗真菌药物目录遴选建议表

| 类别 | 药物 | 目录遴选 |
|-------|-------------------------------------|----------|
| 多烯类 | 两性霉素 B 及含脂质复合物 | 可选 1-2 种 |
| 三唑类 | 氟康唑 伊曲康唑 伏立康唑 泊沙康唑 艾沙康唑 | 按需要选择 |
| 棘白菌素类 | 卡泊芬净 米卡芬净 | 可选 1 种 |
| 抗代谢药 | 5-氟胞嘧啶 | 必选 |

医疗机构抗真菌药物备案流程：①临床科室应根据实际用药需求，组织召开科室民主管理领导小组会议，集体讨论，并做好会议记录，填写《新药申请表》和《立项廉洁承诺书》，经集体签名；②需经抗菌药物临床应用专家组会议讨论通过；③药事管理与药物治疗学委员会召开会议，讨论申请药品并审核集体决定拟备案药品；④由医院提出并向卫生行政部门备案，方可引进供临床使用。

3. 抗真菌药物国家谈判品种及集中采购品种应尽量满足政策要求。国家谈判药品的应配尽配，并根据临床诊治必需、安全有效、质量优先、价

格合理、使用方便的原则，结合各专科用药特点，合理确定药品品种，允许备案。医院实施各批次国家集采药品时，医院应以临床需求为导向，遴选中选抗真菌药物不同品规与优化非中选药品结构，保障不同类型患者合理用药。抗菌药物专家组应召开专题会议讨论确定抗真菌药物用药目录，并提交药事管理与药物治疗学委员会审议，及时调整抗真菌药物目录。

参考文献

- [1] Seagle EE, Williams SL, Chiller TM. Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021,35(2):237-260.
- [2] Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision[J]. *J Fungi (Basel)*, 2017,3(4):57.
- [3] Li Z, Li Y, Chen Y, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021,10(1):450-460.
- [4] 周婷婷, 覃仁利, 徐秋红, 等. 94例念珠菌血流感染患者的临床特点及死亡危险因素分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2023,18(02):130-134.
- [5] Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019,33(1):e00140-00118.
- [6] Chen M, Xu Y, Hong N, et al. Epidemiology of fungal infections in China[J]. *Front Med*, 2018,12(1):58-75.
- [7] von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, et al. Invasive Fungal Infection[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019,116(16):271-278.
- [8] 高露娟, 余进, 李若瑜. 中国大陆地区曲霉病流行现状分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2010,5(04):247-251.
- [9] 王月蓉. 侵袭性曲霉病的流行病学、危险因素和药物敏感性的相关研究[D]:安徽医科大学, 2022.
- [10] Zilberberg MD, Nathanson BH, Harrington R, et al. Epidemiology and

Outcomes of Hospitalizations With Invasive Aspergillosis in the United States, 2009–2013[J]. *Clin Infect Dis*, 2018,67(5):727–735.

[11] Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2019,5(1):26.

[12] Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19[J]. *Environ Res*, 2021,201:111643.

[13] Tzouveleakis A, Spagnolo P, Bonella F, et al. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management[J]. *Lancet Respir Med*, 2018,6(2):86–88.

[14] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections[J]. *Nat Microbiol*, 2022,7(8):1127–1140.

[15] Nazari T, Sadeghi F, Izadi A, et al. COVID-19-associated fungal infections in Iran: A systematic review[J]. *PLoS One*, 2022,17(7):e0271333.

[16] Domán M, Bánai K. COVID-19-Associated Fungal Infections: An Urgent Need for Alternative Therapeutic Approach?[J]. *Front Microbiol*, 2022,13:919501.

[17] Wang X, Mohammad IS, Fan L, et al. Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021,11(8):2585–2604.

[18] Huang ZW, Yu JC, Wang JJ, 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. e7.

[19] Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients[J]. *Infection*, 2017,45(6):737–779.

[20] Dowell JA, Knebel W, Ludden T, et al. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal[J]. *J Clin Pharmacol*,

2004, 44(6): 590-598.

[21] Nguyen-Hoang N, Bui Q. Assessing the appropriateness of antimicrobial therapy in patients with sepsis at a Vietnamese national hospital[J]. JAC Antimicrob Resist, 2021,3(2):dlab048.

[22] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016,62(4):e1-50.

[23] Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016,63(4):e1-e60.

[24] 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.

[25] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018,24 Suppl 1:e1-e38.

[26] 刘正印, 王贵强, 朱利平, 等. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(5): 317-323.

[27] 中华医学会感染病学分会. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(4): 193-199.

[28] Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV[M]. Geneva , 2022.

[29] "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.

[30] Cornely OA, 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.

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

[32] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识(2022版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022,15(5):321-332.

[33] Baracaldo-Santamaría D, Cala-García JD, Medina-Rincón GJ, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Agents in Critically Ill Patients: Is There a Need for Dose Optimisation?[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022,11(5):645.

[34] Brüggemann RJ, Jensen GM, Lass-Flörl C. Liposomal amphotericin B—the past[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022,77(Suppl_2):ii3-ii10.

[35] Maertens J, Pagano L, Azoulay E, et al. Liposomal amphotericin B—the present[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022,77(Suppl_2):ii11-ii20.

[36] Niazi-Ali S, Atherton GT, Walczak M, et al. Drug-drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021,8:20499361211010605.

[37] Alsowaida YS, Alamer A, Thabit AK, et al. Echinocandin exposures in obese patients: A scoping review and clinical perspectives[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2023,80(8):503-517.

[38] Montero-Gei F. Fluconazole: pharmacokinetics and indications[J]. *Arch Med Res*, 1993,24(4):377-385.

[39] Negroni R, Arechavala AI. Itraconazole: pharmacokinetics and indications[J]. *Arch Med Res*, 1993,24(4):387-393.

[40] Resztak M, Sobiak J, Czyrski A. Recent Advances in Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole, Mycophenolic Acid, and Vancomycin: A Literature Review of Pediatric Studies[J]. *Pharmaceutics*, 2021,13(12):1991.

- [41] Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, et al. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2012,34(1):72-76.
- [42] Panagopoulou P, Roilides E. Evaluating posaconazole, its pharmacology, efficacy and safety for the prophylaxis and treatment of fungal infections[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022,23(2):175-199.
- [43] Lewis JS 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022,66(9):e0017722.
- [44] Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: A New Option for the Management of Invasive Fungal Infections[J]. *Ann Pharmacother*, 2015,49(7):825-842.
- [45] Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive *Aspergillus* infections[J]. *Mycoses*, 2016,59(8):480-493.
- [46] Shalhoub S, Wang L, Ching A, et al. Micafungin compared with caspofungin for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients with hematological malignancies: A retrospective study[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2014,25(6):299-304.
- [47] Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections[J]. *Ann Pharmacother*, 2003,37(1):90-98.
- [48] Mizuno H, Sawa M, Yanada M, et al. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study[J]. *Int J Hematol*, 2013,98(2):231-236.
- [49] Scott LJ. Micafungin: A Review in the Prophylaxis and Treatment of Invasive *Candida* Infections in Paediatric Patients[J]. *Paediatr Drugs*, 2017,19(1):81-90.
- [50] Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017,69(12):1635-1660.
- [51] Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications[J]. *Infect Dis Clin North Am*,

2016,30(1):51-83.

[52] Polak A. [5-Fluorocytosine and combinations][J]. Ann Biol Clin (Paris), 1987,45(6):669-672.

[53] Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions[J]. J Antimicrob Chemother, 2000,46(2):171-179.



起草专家组

顾问:

郑志华 广东省药学会 副理事长兼秘书长、主任药师

执笔:

洪渝 中山大学附属第一医院 博士后
陈杰 中山大学附属第一医院 主任药师
唐可京 中山大学附属第一医院 主任医师

医学专家（以姓氏拼音为序）:

蔡常洁 中山大学附属第一医院 主任医师
顾兵 广东省人民医院 主任技师
胡春林 中山大学附属第一医院南沙院区 主任医师
江山平 中山大学孙逸仙纪念医院 主任医师
刘勇军 中山大学附属第一医院南沙院区 主任医师
孙树梅 南方医科大学南方医院 主任医师
叶枫 广州医科大学附属第一医院 主任医师
元刚 中山大学附属第一医院南沙院区 副主任医师

药学专家（以姓氏拼音为序）:

蔡庆群 广州中医药大学第一附属医院 副主任中药师
陈攀 中山大学附属第一医院 副主任药师
陈吉生 广东药科大学附属第一医院 主任药师
陈艳芳 广州医科大学附属市八医院 副主任药师
郭丹 南方医科大学南方医院 主任药师
黄红兵 中山大学肿瘤防治中心 主任药师
季波 中国人民解放军南部战区总医院 主任药师
简晓顺 广州医科大学附属肿瘤医院 主任药师
金伟军 暨南大学附属第一医院 主任药师
赖伟华 广东省人民医院 主任药师
劳海燕 广东省人民医院 主任药师
黎小妍 中山大学附属第六医院 主任药师
李亦蕾 南方医科大学南方医院 主任药师

| | | |
|-----|----------------|-------|
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 李瑞明 | 中山大学附属第七医院 | 副主任药师 |
| 黎曙霞 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 林华 | 广东省中医院 | 主任中药师 |
| 梁嘉碧 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 罗文基 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 麦海燕 | 中山大学附属第三医院 | 副主任药师 |
| 莫小兰 | 广州市妇女儿童医疗中心 | 副主任药师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 倪穗琴 | 广州市第一人民医院 | 副主任药师 |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 仇志坤 | 广东药科大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 任斌 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 任海霞 | 天津市第一中心医院 | 副主任药师 |
| 唐洪梅 | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师 |
| 唐欲博 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 田琳 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 王勇 | 广东省药学会 | 学术部主任 |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王一西 | 广州医科大学附属第二医院 | 副主任药师 |
| 王妍 | 佛山市第一人民医院 | 副主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 吴红卫 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 许静 | 南方医科大学皮肤病医院 | 主任药师 |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 杨晨 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任药师 |

| | | |
|------------|--------------|-------|
| 杨威 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 喻珊珊 | 南方医科大学珠江医院 | 副主任药师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 张诚光 | 广东省第二中医院 | 主任中药师 |
| 郑萍 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 曾彩芳 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 钟诗龙 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 秘书： 林裕英 | 广东省药学会 | 主管中药师 |

