

Study on the Treatment of Invasive Fungal Infection after Liver and Kidney Transplantation with Amphotericin B Liposome

Yilv Chen Huilin Gu*

Mo Mintin. First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China

Abstract

Objective: Liposomal amphotericin B (L-AmB) is a broad-spectrum, potent, rare-drug-resistant, highly permeable blood-brain barrier-crossing antifungal agent with minimal drug-drug interactions and high safety. To understand the pharmacological effects of L-AmB and analyze the clinical characteristics of invasive fungal infections (IFIs) post-liver and kidney transplantation, thereby improving prevention, diagnosis, and treatment of IFIs. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the basic clinical data, L-AmB treatment, prognosis, and outcomes of 3 patients with post-transplantation IFIs admitted to the Department of Organ Transplantation, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2025 to January 2026. **Conclusion:** Post-transplantation IFIs present with atypical clinical manifestations, making them prone to missed or misdiagnosis. However, drainage culture, urine culture, metagenomics, and high-throughput sequencing demonstrate high sensitivity and specificity, aiding early diagnosis. Given the prolonged course of fungal infections, treatment should involve early initiation, adequate dosage, and extended duration.

Keywords

Organ transplantation; Invasive fungi; Amphotericin B liposome; Clinical characteristics; Diagnosis and treatment

两性霉素 B 脂质体治疗肝肾移植术后侵袭性真菌感染的研究

陈怡绿 古惠林*

中山大学附属第一医院, 中国·广东 广州 510080

摘要

目的 两性霉素B脂质体(L-AmB)是广谱、强效、耐药罕见、血脑屏障通透性强、药物间相互作用少、安全性高的抗真菌药物。了解L-AmB的药物效果,分析并探讨肝肾移植术后侵袭性真菌感染的临床特点,以便更好地预防、诊断和治疗侵袭性真菌感染。**方法** 回顾性分析2025年1月至2026年1月中山大学附属第一医院器官移植科住院治疗的3例肝肾移植术后侵袭性真菌感染患者的基本临床资料及L-AmB治疗、预后和转归情况。**结论** 肝肾移植术后侵袭性真菌感染临床表现不典型,容易漏诊及误诊,但引流液培养、尿培养、宏基因组及高通量测序灵敏度和特异度高,有助于早期诊断,真菌感染病程较长,治疗上应早期、足量、长疗程给药。

关键词

器官移植; 侵袭性真菌; 两性霉素B脂质体; 临床特点; 诊疗

1 引言

从21世纪以来,器官移植技术发展迅速,对于器官终末期衰竭患者是一种有效挽救生命的方法。近年来,实体器官移植(SOT)成功率显著提高,但SOT患者免疫功能低下,易受真菌感染,术后治疗面临严峻挑战。文献报告在SOT最常见的三大侵袭性真菌为假丝酵母菌、曲霉菌和隐球菌,其中肾移植术后最易感染隐球菌病,其次为肝移植、

心脏移植及肺移植。肾移植患者在免疫抑制治疗早期的危险性最高,隐球菌病的发生率达3%~4%^[1]。SOT总发病率较低,总体约为0.2~5%^[2],但可能结局严重甚至导致死亡。隐球菌分布在世界各地,类型有50多种,常在鸟粪尤其鸽粪中被检测到;偶见土壤,可通过灰尘吸入呼吸道内,通过肺部经血循环进入中枢神经系统;也偶见于水果、蔬菜及健康人体的体表、胃肠等多处^[3]。器官移植后,因服用免疫抑制剂、激素、抗菌药物等等因素导致免疫功能降低,易受到真菌侵袭。根据欧洲癌症研究和治疗侵袭性真菌感染协作组及美国真菌病研究组的真菌感染诊断标准,将感染研究对象分三部分:确诊、高度怀疑和可疑,确诊:在相关组织损害部位针吸或活检镜下见有菌丝,或者无菌但有临床表现或影像学检查阳性证据,高度怀疑:免疫缺陷、使用激素或经

【作者简介】 陈怡绿(1991—),女,中国广东湛江人,本科,护理师,从事器官移植护理研究。

【通讯作者】 古惠林(1996—),女,中国广东兴宁人,本科,初级护理师,从事器官移植护理研究。

96小时广谱抗细菌治疗仍持续发热且有临床表现；感染部位具有微生物学证据（如肺泡灌洗液等留取标本阳性），可疑：免疫缺陷或长期应用激素治疗后出现不明原因高烧（>38.5℃），用广谱抗生素治疗96小时是无效，具有感染部位微生物学证据或影像学检查支持感染部位，取得标本培养阳性^[4]。

两性霉素B（AMB）是广谱、强效、耐药罕见、血脑屏障通透性强、药物间相互作用少的抗真菌药物，对于SOT免疫功能低下人群受到侵袭性真菌病、耐药真菌及少见真菌感染治疗效果显著，是大部分念珠菌、曲霉菌、毛霉菌和隐球菌及中枢系统感染治疗一线方案，也是许多暗色真菌及双相真菌如马尔尼菲篮状菌、芽生菌、组织胞浆菌及球孢子菌的首选药物，但对葡萄芽念珠菌、土曲霉、尖端赛多孢子菌及多育节荚孢霉等是耐药^[5]。但在其治疗剂量下不良反应大，患者不耐受，使得临床用药受限。从20世纪90年代开始，研发出两性霉素B脂质体（L-AmB），其在侵袭性真菌感染治疗中获得了广泛应用。与传统的AMB相比，L-AmB不但具有AMB的疗效，还能减少AMB不良反应，改善患者耐受性。L-AmB具有球形结构，是将AMB包裹在磷脂酰胆碱、胆固醇和二硬脂磷脂酰甘油组成的脂质双分子层中，与真菌接触时，会将有活性的两性霉素B分子释放，脂质体包裹后增强与真菌麦角固醇的结合，能使AMB在水层中保留最大的药量，从而发挥其最大的杀菌功能；L-AmB具较高稳定性，长时间内可保持完整理化结构，L-AmB分

布体积较AMB较小且带有负电荷，较少被单核吞噬细胞系统摄取，因此其血药浓度显著高于AMB；分布于脾脏和肝脏，因其分布特征及特殊的脂质体配方可降低肾脏分布、药物肾毒性及电解质紊乱水平，提高在肺、肾、脑等靶器官的组织渗透性，安全性更高，L-AmB制备工艺经过改良，降低在肾脏的分布，但其肾毒性也不容忽视。

由于临床对L-AmB的药学特点、临床应用缺乏系统性认识，且SOT侵袭性真菌感染临床症状及表现缺乏特异性，难以及时发现，并且诊疗较为困难，因此本文回顾性分析器官移植科收治的3例肝肾移植术后侵袭性真菌感染的临床特点、诊疗经过及预后，以便更好地预防、诊断和治疗侵袭性真菌感染。

2 资料与方法

研究对象与一般临床资料：选取2025年1月至2026年1月中山大学附属第一医院器官移植科住院治疗的3例肝肾移植术后侵袭性真菌感染患者。3例病例通过引流液培养、血隐球菌荚膜多糖抗原、尿培养、宏基因及高通量测序等检验方法确诊为拟平滑念珠菌、马尔尼菲篮状菌、隐球菌真菌感染。

在3例病例中，男2例、女1例，年龄39-70岁。患者均为首次肝肾移植，1例肝移植术后行他克莫司，2例肾移植行他克莫司+吗替麦考酚酯+激素三联免疫治疗。1例有鸽子、鸽粪接触史。3例患者的基本信息如表1所示。

表1 3例肝肾移植术后侵袭性真菌感染患者基本信息

变量	病例1 肝移植	病例2 肾移植	病例3 肾移植
性别	男	男	女
年龄	48	70	39
移植后感染时间（天）	90	90	35
受累器官	胆道	尿液	肺
确诊方式	引流液培养	尿培养	肺泡灌洗液宏基因测序；血液
真菌	拟平滑念珠菌	马尔尼菲篮状菌	隐球菌
免疫抑制剂方案	KF506	FK506+MMF+pred	FK506+MMF+pred

注：FK506为他克莫司；MMF为吗替麦考酚酯；pred为激素

方法：回顾性分析3例肝肾移植术后确诊为侵袭性真菌感染临床表现、L-AmB使用后患者主诉、临床表现、检验指标变化、治疗及转归如表2所示。

3 结果

3例肝肾移植术后发生侵袭性真菌感染的患者中，男性2例，女性1例，平均年龄为39~70岁，术后时间为3个月至2年。其中1例为胆道感染拟平滑念珠菌，1例为尿路感染马尔尼菲篮状菌，1例为隐球菌肺炎。采用血液隐球菌培养、纤支镜肺泡灌洗液宏基因测序、引流液培养、尿培养等方法来确诊。发生感染后，1例予卡净粉针治疗33天，T管胆汁培养仍有拟平滑念珠菌，予两性霉素B粉针治疗6

天后副作用大，对肝功能、肾功能、血常规影响大，患者不耐受，改为两性霉素B脂质体治疗5天，疗程结束后，肾功能指标、血常规、药物浓度明显影响不大，预后良好；1例口服伏立康唑90天后，入院后行尿培养仍是马尔尼菲篮状菌，予两性霉素B脂质体治疗3周后，改为口服伊曲康唑；1例予两性霉素B脂质体+氟胞嘧啶治疗2周后，改为氟胞嘧啶+大扶康胶囊口服。抗感染过程中1例未调抗免疫抑制剂用量，2例调整免疫抑制剂用量。3例患者经治疗后预后情况均良好。在3例病例输注L-AmB过程中，1例肝移植患者参考药学会会诊意见，预防性使用地塞米松5mgIV，异丙嗪25mgIM，诉无不适，2例肾移植患者有输

液反应,诉躯干酸痛,予调慢输液速度后,患者症状有缓解。1例肾移植患者血钾稍低,予口服补钾后,血钾正常;3例患者血肌酐指标稍升高,疗程结束后,血肌酐恢复正常。2

例肾移植患者药物浓度升高,及时调整免疫抑制剂用量后,药物浓度稳定。L-AmB治疗期间3例患者肝功能、血常规、尿酸、尿素氮均无明显改变。

表 2 3 例肝肾移植术后使用两性霉素 B 脂质体治疗、预后和转归

变量	病例 1 肝移植	病例 2 肾移植	病例 3 肾移植
用药方案	卡净粉针+两性霉素 B +两性霉素 B 脂质体	伏立康唑+两性霉素 B 脂质体+伊曲康唑	两性霉素 B 脂质体+氟胞嘧啶+大扶康胶囊
主诉	/	双侧坐骨酸痛、躯体内脏不适	躯干肌肉酸痛
治疗 / 治愈 WBC (10 ⁹ /L)	1.24/1.58	7.52/8.13	9.95/9.41
治疗 / 治愈 FK506 (ng/ml)	6.1/5.3	10.1/5.6	9.3/5.7
治疗 / 治愈 HB (g/L)	82/88	125/111	129/131
治疗 / 治愈 PLT (10 ⁹ /L)	98/105	221/199	127/172
治疗 / 治愈 Scr (umol/L)	206/67	203/156	187/98
治疗 / 治愈 Urea (mmol/L)	21.4/9.9	7.8/6	7.7/6
治疗 / 治愈 K (mmol/L)	4.5/4.7	3.6/3.8	3.1/3.5
免疫抑制剂	不变	调药	调药
预后和转归	治愈	治愈	治愈

注: / 为无; WBC 为白细胞; FK506 为药物浓度; HB 为血红蛋白; PLT 为血小板; Scr 为血清肌酐; Urea 为尿素; K 为钾

4 讨论

近年来,随着器官移植技术成熟,免疫抑制剂、广谱抗生素广泛应用,插管和介入治疗等等操作,使患者易受到侵袭性真菌感染,临床上有许多新抗真菌药,如伏立康唑、伊曲康唑等,尽管这些药物治疗效果明显,但因药物间相互作用的影响、肝肾毒性反应、耐药、药物浓度监测等问题限制了其在临床上的广泛应用。目前从临床效果评价,两性霉素 B 制剂及脂质体抗真菌谱广、活性强,对念珠菌、隐球菌、毛霉菌、曲霉菌、组织胞浆菌、球孢子菌等大多数都有很强的抗真菌作用,比三唑类和棘白菌素类更广谱,尤其在一些新型抗真菌药物如泊沙康唑、艾沙康唑不可及时使用时,其疗效确切,在临床上有不可替代的价值^[6],但因两性霉素 B 制剂不良反应较多,输液反应(如寒战、发热、皮疹等)、肝肾毒性、低钾血症等较为常见,且与累积剂量相关,因此大部分患者不耐受。L-AmB 引起的不良反应的表现与两性霉素 B 相似,但这些不良反应大多数为轻中度,经对症治疗后减轻,一般不影响继续治疗。参考两性霉素 B 脂质体说明书,轻中度肾功能损伤者仍可选用 L-AmB,重度肾功能损伤者,需延长给药间期或减量,应用其最小有效量,由此可见,两性霉素 B 脂质体的适应证更为宽泛^[7]。但在治疗期间仍需观察生命体征、尿量、心电图等情况,并定期抽血监测肝肾功能、血常规、血钾等。两性霉素 B 脂质体用药安全,耐药罕见,患者可接受剂量的加大,临床疗效高,能控制感染、疗效确切、不良反应小,值得临床推广应用^[8]。随着两性霉素 B 脂质体可及性的问题得到解决,为治疗侵袭性真菌感染提供了更多药物选择,有助于促进临床治疗侵

袭性真菌感染的进步^[9]。

参考文献

- [1] 张坚磊.实体器官移植受者侵袭性真菌感染的实验室诊断[J].实用器官移植电子杂志,2018,6(03):234-239.
- [2] KONTOTYIANNIS D P, MARR K A, PARK B J, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50 (8): 1091-1100.
- [3] 滕大洪,杨兵,马明,等.肝移植术后新型隐球菌病4例报告及文献复习[J].实用器官移植电子杂志,2018,6(03):218-221.
- [4] 胡建敏,李民,陈桦,赵明.米卡芬净与两性霉素 B 脂质体治疗肾移植术后肺部真菌感染的临床对照研究[J].广东医学,2010,31(4):510-513
- [5] 王曼曼,张雪媛,祁欢欢,等.注射用两性霉素 B 脂质体临床药理学研究[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(03):362-368. DOI:10.16718/j.1009-7708.2021.03.022
- [6] 黄鹏,黄寨.两性霉素 B 脂质体治疗侵袭性真菌感染临床分析[J].中国临床新医学,2009,2(4):418-420
- [7] 李飒,梅隆,张曦,等.不同两性霉素 B 脂质剂说明书的异同点分析[J].临床药物治疗杂志,2023,21(11):25-28.
- [8] 梁志军,庞倩,李盼盼,盛国平.两性霉素 B 脂质体治疗侵袭性真菌病3例分析[J].浙江医学,2025,47(9):976-979
- [9] 孔旭东,李少强,陈玥,等.两性霉素 B 脂质体的药学特点和临床应用[J].临床药物治疗杂志,2023,21(11):6-11.