

· 病例报告 ·

两性霉素B脂质体梯形方案成功治疗
复发性黑热病一例

任丹凤 韩群英 樊万虎 张曦

【摘要】目的 通过对黑热病复发患者两性霉素B脂质体(L-AmB)治疗病例进行回顾性总结,为临床诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析患者的临床资料、诊疗经过和实验室指标。**结果** 患者,男性、60岁。6个月前因发热、血常规示血红蛋白、白细胞计数及血小板计数减低、脾脏肿大等经骨髓检测确诊黑热病,予足量锑剂治疗好转。仅间隔5个月,再次出现上述症状,复查骨髓提示黑热病复发,经L-AmB个体化梯形方案给药并小剂量维持(第1日10 mg,约 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;第2日起按照10 mg/d逐日递增,至40 mg/d,约 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 小剂量维持,直至达指南推荐剂量)治疗好转,随访3个月无复发。**结论** L-AmB梯形方案给药并小剂量维持可实现黑热病的病原学治愈。

【关键词】 黑热病,两性霉素B脂质体,治疗

A case of relapse of kala-azar successfully treated by liposomal amphotericin B trapezoid regimen

Ren Danfeng, Han Qunying, Fan Wanhua, Zhang Xi. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Zhang Xi, Email: mengfeier82@163.com

【Abstract】Objective To provide better diagnosis and therapy through a retrospective summary of a case of low dose maintenance of liposomal amphotericin B (L-AmB) on relapse of kala-azar. **Methods** The clinical data, treatment course and laboratory indexes of the patient were analyzed, retrospectively. **Results** A 60-years-old male, suffered from fever, pancytopenia and splenomegaly six months ago. The patient was diagnosed by kala-azar through bone marrow examination, and improved after treatment of adequate antimonial. The above symptoms occurred after an interval of 5 months. By bone marrow examination, kala-azar was verified again. L-AmB (10 mg at the first day, about $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; from the second day, the dose gradually increased from 10 mg/d to 40 mg/d, with a low dose of about $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ until the recommended dose) was used and effective. The L-AmB was constructed as trapezoidal scheme and then kept with a low dose. The patient improved without relapse in three-month follow-up. **Conclusion** L-AmB constructed as trapezoidal scheme and then kept with a low dose could achieve the etiological cure of kala-azar.

【Key words】 Kala-azar; Liposomal amphotericin B; Treatment

黑热病是由杜氏利什曼原虫感染引起的慢性地方性传染病,又称内脏利什曼病,呈全球性分布,经由白蛉叮咬传播。利什曼原虫能感染多种哺乳类动物,包括啮齿类、犬科、贫齿类以及灵长类等,这些哺乳类动物均可作为储存宿主存在。原虫感染后主要侵犯内脏,寄生于单核巨噬细胞系统,临床上以长期不规则发热、进行性脾脏增大、消瘦、全血细胞减少以及血清球蛋白增多为特征^[1-3]。两性

霉素B在国际上被广泛推荐用于抗利什曼原虫的一线治疗用药。但由于普通两性霉素B不良反应较大,而不良反应相对较小的两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)价格却较高,目前我国最常用的抗利什曼原虫的药物仍是锑剂,临床上应用两性霉素B治疗利什曼病的报道较少^[4]。本文报道1例锑剂治疗复发随后应用L-AmB治疗实现病原学治愈的黑热病病例, L-AmB使用期间采用个体化梯形给药并小剂量维持治疗方案,以期提高临床医生对黑热病的认识,并为后续使用L-AmB治疗黑热病尤其是在剂量掌控上提供一定参考价值,报道如下。

一、病例资料

患者,男性,60岁,陕西丹凤县农民,因“乏力8个月,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.015

基金项目: 国家艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技专项课题(No. 2017ZX10201201); 国家艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技专项课题(No. 2017ZX10202202)

作者单位: 710000 西安市, 西安交通大学第一附属医院感染性疾病科

通信作者: 张曦, Email: mengfeier82@163.com

间断发热6月余”于2019年10月25日入院。8个月前自觉全身乏力,休息后可稍缓解,无发热、恶心、呕吐等不适,未在意。6个月前出现发热(最高体温42℃),无明显时间规律,伴寒战,感头晕、乏力,无皮疹,无呼吸道、消化道、泌尿系、神经、肌肉关节等不适。就诊于县医院,查血常规示白细胞(white blood cell, WBC: $2.67 \times 10^9/L$)和血小板(platelet, PLT: $49 \times 10^9/L$)计数均下降;降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.88 ng/ml;肝功能指标异常[丙氨酸氨基转移酶(glutamic-oxalacetic transaminase, ALT) 23 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(glutamic-pyruvic transaminase, AST): 64 U/L、白蛋白(albumin, ALB) 32.8 U/L];凝血指标异常[凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 67.7%, D-二聚体(D-dimer, D-D) 180.5 ng/ml, 纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP) 410 $\mu g/ml$];乙型肝炎病毒表面标志物及丙型肝炎病毒抗体阴性;胸部CT:两肺散在小粟粒状稍高密度影;腹部超声:肝脏体积增大、脾大。诊断“嗜血细胞综合征”,给予头孢美唑、头孢吡肟抗感染治疗4 d,体温峰值较前无下降。

遂至陕西省人民医院就诊,查血常规示WBC ($1.32 \times 10^9/L$)和PLT ($25 \times 10^9/L$)计数较前进一步下降;肾综合征出血热病毒抗体IgG(+)、IgM(-);PCT (1.07 ng/ml)较前升高。考虑“发热原因待查:嗜血细胞综合征?”,给予抗感染等治疗(具体药物不详),疗效欠佳。

后转至西安交通大学第一附属医院感染科就诊,查血常规示红细胞(red blood cell, RBC) $3.04 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(hemoglobin, HGB) 89 g/L、PLT: $16 \times 10^9/L$ 、WBC: $1.02 \times 10^9/L$;杜氏利什曼原虫抗体及机体PCR阳性;EB DNA: 3.36×10^4 拷贝/ml。明确诊断为“黑热病及EB病毒感染”,给予葡萄糖酸锑(六日疗法,即0.6 g/d,连用6 d,总剂量3.6 g)抗杜氏利什曼原虫、更昔洛韦抗病毒治疗,体温降至正常1周后出院。10天前再次出现发热(最高体温39℃),以下午及夜间为主,不加干预白天可恢复正常,于当地诊所诊断为“上呼吸道感染”治疗7 d(具体药物不详),症状未见明显改善。

2019年10月24日患者口服“布洛芬胶囊”后体温降至正常,为诊治再次入院。发病以来,神志清、精神及食欲欠佳、睡眠可,大小便未见明显异常,体重较前减轻。既往有高血压病史10余年,未规律服用降压药物。个人史及家族史无特殊。流行病学史:既往间断前往河南、甘肃、韩城等金矿或煤矿工作,6月余前曾进食野羊肉;生活环境附近有饲养犬类。

入院查体:体温38.3℃,脉搏91次/min,呼吸22次/min,血压134/65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。急性热病容。全身浅表淋巴结未触及肿大。心肺未见明显异常。腹平软,

无压痛及反跳痛,肝肋下未触及,脾脏I线12.5 cm, II线16 cm, III线3 cm, Murphy征阴性,肾脏无叩击痛,移动性浊音阴性。双下肢无水肿。查血常规示RBC: $2.5 \times 10^{12}/L$ 、HGB: 69 g/L、PLT: $42 \times 10^9/L$ 、WBC: $1.19 \times 10^9/L$;炎症及感染指标:PCT: 0.88 ng/ml、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP): 82.8 mg/L、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR): 76.00 mm/h;肝功能指标:ALT: 34 U/L、AST: 46 U/L、ALB: 23.9 g/L;凝血指标:D-D: 26.46 s、FDP: 67.90 mg/L、PTA: 70%、激活部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT): 46.80 s;贫血因子:维生素B12: 918 pmol/L、叶酸: > 20.0 ng/ml、铁蛋白: 2 100.00 ng/ml;细菌(血培养、尿培养、痰培养、粪培养)、病毒(传染性指标、流感病毒、TORCH、CMV DNA、EB DNA)、真菌(G及GM实验)、结核(PPD试验、结核分枝杆菌涂片、T-SPOT)、疟原虫、L型菌、布鲁杆菌凝集试验、甲状腺功能及自身抗体谱均无异常;头+胸+全腹CT示:①多发腔梗;②两肺多发微结节影,建议行结核相关检查;双侧胸膜轻度增厚,纵隔内多发小淋巴结影;③巨脾。骨髓穿刺示杜氏利什曼原虫机体PCR阳性,骨髓涂片中可见利杜体;同时送血病原微生物高通量基因检测,结果示杜氏利什曼原虫特异序列数达5 074,置信度高;骨髓及血细胞形态示增生性贫血伴粒系成熟障碍。

综合以上明确诊断为:黑热病复发,粒细胞缺乏,重度贫血,高血压病。

于入院次日即2019年10月26日开始两性霉素B脂质体(L-AmB)治疗:首日10 mg;第2日增加剂量至30 mg;第3日80 mg;第4日120 mg,但静脉滴注过程中出现血压下降(80~90/50~60 mmHg),经补液、扩容,血压逐渐回升至100/60 mmHg;遂第5日将L-AmB减量至80 mg,当日肾功能出现异常(尿素8.99 mmol/L、肌酐121 $\mu mol/L$),考虑与L-AmB所致不良反应有关;鉴于此,第6~11日(共6 d)暂停L-AmB使用,期间动态监测肾功能(尿素及肌酐呈下降趋势);第12日检测患者肾功能示:尿素: 9.45 mmol/L、肌酐: 105 $\mu mol/L$,再次由10 mg/d(约0.15 mg/kg)开始使用;后每日增加10 mg,监测肾功能逐渐恢复正常;第15日增加剂量至40 mg(约0.6 mg/kg);但第16日肾功能再次出现异常(尿素及肌酐稍升高),故继续前日剂量40 mg;为避免肾功能异常急剧加重以及出现其他不良反应,后续以40 mg/d小剂量维持,未再增加剂量,期间持续监测肾功能基本稳定;直至使用第27日L-AmB累积量890 mg(12.6 mg/kg)停药,当日复查患者肾功能示肌酐106 $\mu mol/L$ 。L-AmB治疗第17日(11月12日)累积量达500 mg,再次行骨髓穿刺送陕西省疾病预防控制中心复查杜氏利什曼原虫机体PCR转阴;期间复查腹部超声(11月21日)示脾脏较前有所缩小。住

院期间每日最高体温和相应诊疗见图1；血常规变化见图2；脾脏大小变化见表1。

患者停用L-AmB后于2019年11月21日出院，出院后随访至2020年3月，精神及食纳佳，体温正常，体重较前增加3 kg。出院后1个月（2019年12月21日）来院复查血常规

示WBC： $5.36 \times 10^9/L$ 、PLT： $134 \times 10^9/L$ 、RBC： $4.25 \times 10^{12}/L$ 、HGB：122 g/L；肾功能示：尿素：6.39 mmol/L、肌酐：78 $\mu\text{mol/L}$ ；腹部超声示脾脏肋下3 cm，较前明显回缩。出院后3个月来院复查，血常规及肾功能正常，脾脏肋下未触及。

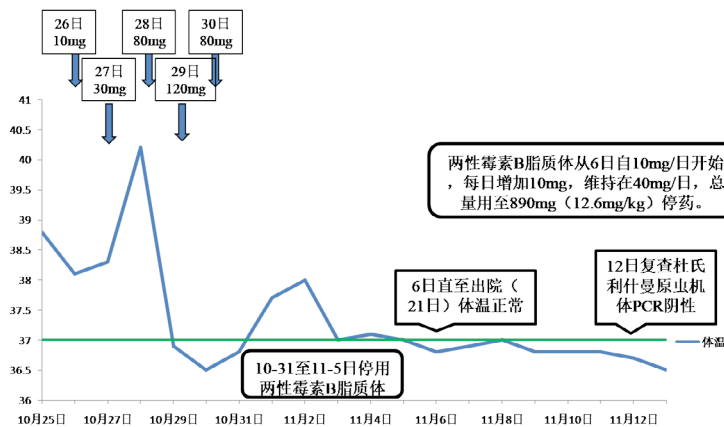
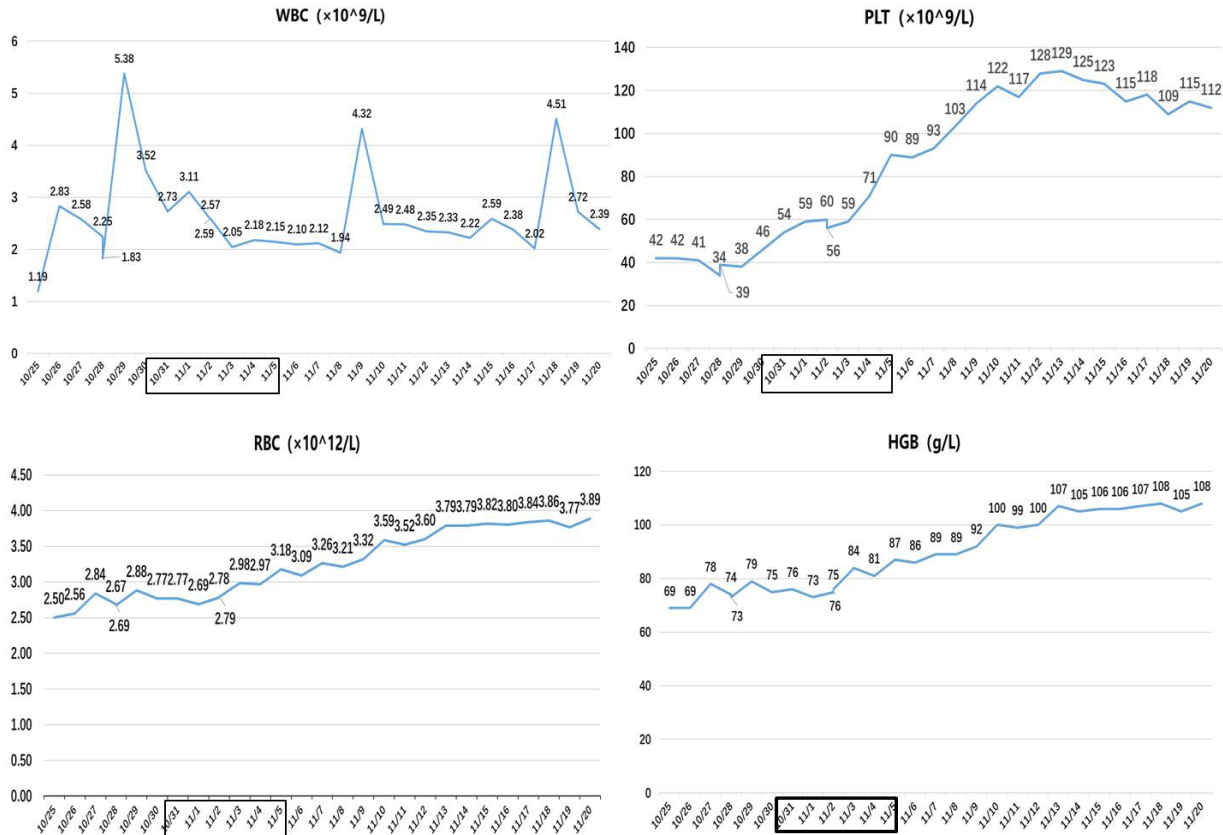


图1 两性霉素B脂质体治疗期间患者日最高体温和相关诊疗



注：黑色边框标记为停用两性霉素B脂质体治疗的时间

图2 两性霉素B脂质体治疗期间患者血常规指标变化

表1 两性霉素B脂质体治疗期间脾脏大小 (cm)

日期 (2019年)	脾脏第I测量线	脾脏第II测量线	脾脏第III测量线
10月25日	12.5	16.0	-3.0
10月29日	13.5	16.0	-3.0
10月31日	11.5	12.0	-2.0
11月04日	10.0	9.0	-4.0
11月08日	8.0	8.5	-5.0
11月09日	8.0	8.5	-5.0
11月10日	8.0	8.5	-5.0
11月11日	8.0	8.0	-7.0
11月21日	8.0	8.0	-8.0

注: I线指左锁骨中线与左肋缘交点至脾下缘的距离,以厘米表示; II线指左锁骨中线与左肋缘交点至脾最远点的距离; III线指脾右缘与前正中线的距离,超过前正中,则测量脾右缘至正中线的最大距离为正值,以“+”表示,未超过正中,则测量脾右缘与正中线的最短距离为负值,以“-”表示

讨论 黑热病呈全球性发病,波及亚洲、非洲、拉丁美洲以及欧洲的60余个国家,每年新增病例达150万~200万例,其中印度、巴西、苏丹、孟加拉和尼泊尔均为近年来年发病例数最多的国家^[2],全球超过90%的病例主要分布于以上国家^[5]。我国发病率最高的3个省为新疆维吾尔自治区、甘肃省、四川省,青海省、内蒙古自治区、陕西省和山西省为流行区^[6]。黑热病是由杜氏利什曼原虫感染所致传染病,原虫主要侵犯单核巨噬细胞系统,临床以发热、脾大和贫血为首发症状,随着病程的延长可出现脾脏进行性肿大、全血细胞减少、高免疫球蛋白血症,继而引发免疫力下降,合并感染,出现多脏器功能衰竭等,最终导致死亡^[1,7]。目前骨髓检测是临床较常用的检查方法,在骨髓中发现杜氏利什曼原虫即可确诊,临床诊断与鉴别诊断的过程中,找到关键病原体至关重要。

利什曼原虫感染具有显著的临床异质性,因而难以找出一种普遍适应的治疗方案。自1916年以来,五价锑剂便开始用于黑热病的治疗,其有两种制剂:葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate, SSG)和葡甲胺锑酸盐(glumethylamine antimonite, MA),两者在化学上是等价的。经过100多年的临床实践,证实锑剂治疗黑热病疗效显著,目前锑剂仍是世界上绝大多数地区治疗黑热病的一线药物^[8]。在我国,SSG长期被作为治疗利什曼原虫的一线药物,常用的方案为“六日方案”,即成人SSG锑总量120~150 mg/kg,儿童SSG锑总量200~240 mg/kg,将总量平均分为6剂,每日肌肉注射或静脉滴注1次,1个疗程共6 d^[9]。国外锑剂使用剂量较大,1982年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的锑剂治疗方案为20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量850 mg/d,疗程至少20 d,原虫消失后再治疗2周。多数黑热病患者经过1个疗程的治疗就能治愈,但少数患者复发。1992年WHO修改了推荐

指南,即锑剂治疗方案为20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,不提最大限制剂量,目的是为了降低锑剂抗性的产生以及减少治疗失败和复发的可能^[8]。经1个疗程锑剂治疗未治愈或复发的患者,补救治疗首选两性霉素B,也可以考虑增加锑剂剂量和疗程。

本例患者6月前明确诊断“黑热病”,锑剂治疗达临床治愈,仅间隔5月余,出现疾病复发。近年来,锑剂的耐药现象国际上多有报道,我国临床实践也时有发生,故WHO和我国《国家抗微生物治疗》均将两性霉素B(AmB)作为治疗黑热病的首选药物^[10]。AmB及其含脂制剂属于多烯类抗深部真菌药,其可选择性的与真菌细胞膜的麦角固醇结合,增加细胞膜的通透性,导致细胞内物质外渗而引起真菌死亡。利什曼原虫亦含有麦角固醇前体,故使用AmB及其含脂制剂可达到治疗黑热病的目的,且疗效显著、复发率低、复发后使用其治疗仍然有效。早在1960年,国外很多地区已开始将AmB用于黑热病治疗,而我国应用时间稍晚,不同国家和地区治疗方案不同。我国专家共识针对普通AmB推荐方案^[9]:从首日1 mg开始,逐渐增加至0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,然后以0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹的剂量维持用药20 d,总剂量小于20 mg/kg。用药期间,密切监测肾功能,根据结果调整剂量及用药间隔。但我国应用AmB治疗利什曼病的报道较少,国内仅有数例关于AmB治疗成人耐锑剂黑热病的文献^[11-15],与其不良反应较大有关。而相对于普通AmB而言,L-AmB不良反应较小,药物代谢动力学及生物利用度高,单次给药剂量大,被推荐为治疗黑热病的一线药物和治疗耐锑剂黑热病的首选药物,但由于其价格较高,临床应用报道较少^[16]。本例复发患者采用L-AmB进行治疗,最终获得良好的疗效。

L-AmB药品说明书中推荐的临床用法为:起始剂量0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,滴速不得超过30滴/min,如无不良反应,第2日开始剂量增加0.25~0.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐日递增至维持剂量1~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹。对于L-AmB治疗黑热病,不同地区方案不同:L-AmB从0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹起始,逐日增加剂量(WHO指南推荐:3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续3~5 d输注,累积剂量最高可达15 mg/kg^[8];美国FDA指南推荐:3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~5天、14天、21天,共给药7次,累积剂量21 mg/kg^[17];意大利推荐标准:3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~5日和第10天给药,累积剂量18 mg/kg^[18])。对本例患者,拟参照WHO指南推荐方案治疗。然而,治疗过程中当L-AmB剂量增加至1.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹,患者出现低血压现象及肾功能异常(尿素及肌酐升高),被迫暂停L-AmB使用。肾功能好转后,再次启用L-AmB治疗,首日10 mg(约0.15 mg/kg)单次给药,后每天增加10 mg,当增加至40 mg/d(约0.6 mg/kg)时,再次出现肾功能轻微异常,考虑中老年患者,机体耐受性较差,为避免或减轻肾功能异常加剧以及其他不良反应出现,后续未再增加剂量,而是以

40 mg/d小剂量维持,当L-AmB累积量达500 mg时,复查杜氏利什曼原虫机体PCR转阴。

有文献报道经验性采用 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 小剂量L-AmB进行治疗^[19],可提高安全性和经济效益,为本例以40 mg/d(约 $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)小剂量持续维持提供一定支持依据。文献显示^[19],L-AmB为浓度依赖性化合物,血浆中浓度越高,药物疗效越好,因此,治疗期间保证每日几乎均在同一时间使用L-AmB,以维持血浆中药物浓度保持在较高水平,避免波动过大,提高疗效。小剂量维持治疗期间,监测肾功能尚平稳,直至L-AmB累积量达890 mg(12.6 mg/kg)后停药,现随访3个月无复发。由此可见,L-AmB小剂量维持治疗至足够的累积剂量也可实现黑热病的病原学治愈,获得良好的临床疗效。查阅相关文献^[20],L-AmB用于肺真菌感染治疗时,第1日给予L-AmB 10 mg(约 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),如无显著不良反应报告,从第2日起按照 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的速度逐渐递增至50 mg(约 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)长期维持,疗程根据病情而定,这种梯形治疗方案既可减轻药物不良反应,又可达到临床疗效。本例L-AmB治疗方案与肺真菌感染L-AmB应用方案类似,均为梯形方案,进一步印证本例L-AmB方案具有可行性,可于临床中推广。L-AmB起始剂量不变,逐日递增,根据个体特征,选择小剂量维持,给药时间固定,查阅相关文献,目前尚无相关的个体化方案在黑热病中应用案例。因而,使用L-AmB治疗黑热病,需依附于指南而又不完全照固就搬,在总剂量不变的前提下,采用梯形方案,小剂量起始后逐日递增,期间严密监测不良反应,根据个体化特点,选择所致不良反应最小的小剂量进行维持,直至达到指南所要求的总剂量,同样可达到预期临床疗效,且患者耐受能力良好,大大避免或降低药物不良反应发生。

综上所述,本例L-AmB治疗黑热病的给药方案具有新颖性,首日给予指南推荐剂量,基于用药安全考虑,根据机体耐受状况决定维持小剂量,固定给药时间,延长滴注时间及疗程,直至累积剂量达到指南标准,目前虽无明确文献支持该给药方案,但本例患者最终获得病原学治愈,且疗效显著。根据这一理念,本科室使用该治疗方案,后续又成功治愈1例黑热病患者,获得病原学治愈。但对于该给药方案是否可大范围推广,仍需进一步大样本、多中心的临床研究,进一步评估该方案的疗效及安全性。总之,选用L-AmB治疗黑热病,疗效肯定、不良反应小、安全可靠,但应综合患者病情,针对不同个体,严密监测药物不良反应,制定个性化的给药方案,达到病原学治愈。

参 考 文 献

- [1] Lun ZR, Wu MS, Chen YF, et al. Visceral leishmaniasis in Chian: an endemic disease under control[J]. Clin Microbiol Rev,2015,28(4):987-1004.
- [2] Mondal D, Alvar J, Hasnain MG, et al. Efficacy and safety of single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in a rural public hospital in Bangladesh: a feasibility study[J]. Lancet Glob Health,2014,2(1):51-57.
- [3] Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India[J]. N Engl J Med,2010,362(6):504-512.
- [4] 袁传杰,朱渝.两性霉素B脂质体治疗儿童耐锑剂黑热病1例并文献复习[J].临床儿科杂志,2017,35(4):307-310.
- [5] Alvar J, Velez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence[J]. PLoS One,2012,7(5):e35671.
- [6] 管立人.我国内脏利什曼病的现状和对防治工作的展望[J].中国寄生虫与寄生虫病杂志,2009,27(5):394-397.
- [7] 吴元元,郎涛,毛敏,等.新疆维吾尔自治区黑热病49例临床分析[J].临床内科杂志,2012,29(6):412-414.
- [8] World Health Organization. Control of the leishmaniases[J]. World Health Organ Tech Rep Ser,2010,(949):xii-xiii, 1-186.
- [9] 《中华传染病杂志》编辑委员会.中国利什曼原虫诊断和治疗专家共识[J].中华传染病杂志,2017,35(9):513-516.
- [10] 何礼贤主编.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:52-62.
- [11] 王新宇,卢洪洲,潘孝彰,等.两性霉素B治疗黑热病一例[J].中华传染病杂志,2002,20(4):228.
- [12] 陈生邦,杨成明,张丑吉,等.国产两性霉素B治愈抗锑性内脏利什曼病1例[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2007,25(3):封2.
- [13] 袁巧荣.国产两性霉素B治愈耐锑剂内脏利什曼病2例[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2010,28(3):209-213.
- [14] 杨启明,袁巧荣,尹芳娟,等.两性霉素治愈耐锑剂黑热病1例[J].地方病通报,2009,24(3):111.
- [15] 霍娜,翁浩宇,李俊,等.两性霉素B成功治疗黑热病1例报告[J].中国实用内科杂志,2017,37(4):366-368.
- [16] Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries[J]. Trop Med Int Health,2008,13(10):1272-1276.
- [17] Pearson RD, Jeronimo SM, Lareau SM. US Food and Drug Administration Approval of liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis: a model for orphan drug development[J]. Curr Infect Dis Rep,1999,1(5):415-416.
- [18] Gradoni L, Gramiccia M, Scalone A. Visceral leishmaniasis treatment, Italy[J]. Emerg Infect Dis,2003,9(12):1617-1620.
- [19] Franco Aversa, Alessandro Busca, Anna Candoni. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) at beginning of its third decade of clinical use[J]. J Chemotherapy,2017,29(3):131-143.
- [20] 王春晖,叶晓芬,吕迁洲.两性霉素B脂质体治疗肺真菌病的治疗及安全性[J].药物临床,2016,37(1):39-42.

(收稿日期:2020-02-21)

(本文编辑:孙荣华)

任丹凤,韩群英,樊万虎,等.两性霉素B脂质体梯形方案成功治疗复发性黑热病一例[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(6):523-527.