

1 例两性霉素 B 脂质体治疗超早产儿白色念珠菌性脑膜炎的病例分析

A case analysis of liposomal amphotericin B treatment for candida meningitis in an extremely preterm infant

李海静^{1a}, 姜娜^{1a}, 叶继锋^{1b}

(1. 温州医科大学 附属第二医院/育英儿童医院
a. 新生儿科; b. 药学部, 浙江 温州 325027)

LI Hai-jing^{1a}, JIANG Na^{1a},
YE Ji-feng^{1b}

(1. a. Department of Neonatology;
b. Department of Pharmacy, the Second
Affiliated Hospital & Yuying Children's
Hospital of Wenzhou Medical University,
Wenzhou 325027, Zhejiang Province,
China)

基金项目: 温州市科技局项目资金资助项目
(Y2023316)

作者简介: 李海静(1979-), 女, 主治医师, 主要从事新生儿科诊疗工作

通信作者: 叶继锋, 主任药师

Tel: (0577) 88002819

E-mail: yjf1206@163.com

摘要: 1 例 18 天早产儿, 女, 因胎龄 25 周 + 6, 早产后呼吸费力 18 天就诊。患儿出生体质量 890 g, 外院经验性抗细菌治疗效果欠佳, 血培养提示白色念珠菌生长, 予氟康唑治疗 6 天后仍无好转, 转入本院。初始予卡泊芬净联合美罗培南治疗 1 周, 复查血培养仍阳性, 脑脊液白细胞升高, 脑脊液病原微生物高通量基因检测报告为白色念珠菌感染, 临床药师参与治疗团队, 调整为两性霉素 B 脂质体联合氟康唑治疗。治疗 5 天脑脊液白细胞计数显著下降, 治疗 2 周后脑脊液明显好转、血培养转阴, 监测血小板计数进行性下降。临床药师协助制定降阶梯治疗方案, 总疗程 7 周。最终患儿治愈出院。本案例提示, 两性霉素 B 脂质体是治疗超早产儿念珠菌性脑膜炎的有效药物, 临床药师共同制定治疗方案, 在保障危重超早产儿抗感染疗效与用药安全中具有重要作用。

关键词: 两性霉素 B 脂质体; 超早产儿; 念珠菌性脑膜炎; 药物不良反应

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.014

中图分类号: R515.2 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2026)10-1439-04

Abstract: A female preterm infant, 18 days old with a birth weight of 890 g, was hospitalized for respiratory distress that had persisted for 18 days following birth at a gestational age of 25 weeks and 6 days. Empirical antibacterial therapy at an outside hospital was ineffective, and a blood culture was positive for *Candida albicans*. Despite six days of fluconazole treatment, her condition showed no improvement. Upon transfer to our hospital, she received initial therapy with caspofungin combined with meropenem for one week. However, follow-up blood culture remained positive, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed an elevated white blood cell count. Cerebrospinal fluid metagenomic next-generation sequencing (mNGS) confirmed *Candida albicans* infection. With the involvement of a clinical pharmacist in the treatment team, the antimicrobial regimen was adjusted to liposomal amphotericin B combined with fluconazole. After 5 days of this adjusted therapy, the CSF white blood cell count decreased significantly. Two weeks later, CSF parameters showed marked improvement and the blood culture turned negative, although a progressive decline in platelet count was observed during monitoring. The clinical pharmacist subsequently assisted in formulating a de-escalation treatment plan, with a total therapy duration of 7 weeks. Ultimately, the infant was cured and discharged. This case suggests that liposomal amphotericin B is an

effective agent for treating *Candida meningitis* in extremely preterm infants, although its adverse effects require close monitoring during therapy. Clinical pharmacists, by collaboratively formulating treatment plans, play a crucial role in ensuring both anti-infective efficacy and medication safety for critically ill, extremely preterm infants.

Key words: liposomal amphotericin B; extremely preterm infant; candida meningitis; adverse drug reactions

侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis, IC)是新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU),尤其是极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW)和超低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW)发病和死亡的主要原因之一。在超早产儿(胎龄<28周)中,侵袭性念珠菌病的发病率可高达10%,相关死亡率高达20%–40%^[1]。其中,作为侵袭性念珠菌病的危重亚型,念珠菌性脑膜炎治疗周期长、临床管理棘手,且常伴随极高的神经系统后遗症发生率。其病死率高,治疗效果差,早期诊断和及时治疗对患者的预后至关重要^[2]。目前,中枢神经系统或眼部感染时,氟康唑可作为敏感菌株感染的一线或替代选择,亦用于隐球菌性脑膜炎的巩固与维持治疗^[3]。氟康唑作为预防和一线治疗药物在NICU广泛应用,但随之而来的耐药问题日益凸显。卡泊芬净等棘白菌素类药物难以有效穿透血脑屏障,在脑脊液中浓度较低,无法达到有效治疗浓度,难以充分发挥抗真菌作用,不推荐其用于中枢神经系统^[3]。两性霉素B脂质体(liposomal amphotericin B, L-AMB)因其肾毒性较传统剂型显著降低,且在中枢神经系统感染时可能达到更高的脑脊液浓度,成为新生儿重症真菌感染的重要选择。然而,关于其在25周左右超未成熟儿中用于治疗念珠菌脑膜炎的剂量、安全性及疗效的详细报道极为罕见。本文详细报告一例超早产儿白色念珠菌性脑膜炎的治疗案例,旨在探讨此类药物在超早产儿的应用及注意事项,为临床用药提供参考。

1 病例资料

患儿,女,18天。因“胎龄25周+6,早产后呼吸费力18天余”入院。患儿出生体重890g,出生后1分钟Apgar评分9分(肤色-1分),5分钟Apgar评分10分,生后呼吸费力,予气管插管后收住当地新生儿科,先后予“头孢噻肟联合青霉素后改用美罗培南联合万古霉素抗感染,血培养示白色念珠菌感染,氟康唑敏感,脑脊液常规阴性,外院予氟康唑($12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)抗真菌治疗6天无好转,存在感染重,颅内出血,转运至我科。本研究经温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院医学伦理委员会审批,伦理批号:2026-K-41-01。

2 治疗经过

患儿呼吸机辅助通气,体温正常,无神经系统症状,查体未成熟貌,反应一般,前囟平软,无明显阳性体征。入院后完善相关检查,予美罗培南($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)1周联合氟康唑($12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)抗感染治疗,入院第3天血常规示C反应蛋白 $42.32\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,白细胞计数(white blood cell count, WBC) $20.49\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分数(neutrophil %, Neut%)40%,血红蛋白(hemoglobin, Hb) $128\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,血小板计数(platelet count, PLT) $127\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,血培养回报白色念珠菌,未检出细菌,根据药敏结果(表1),该菌株对氟康唑、卡泊芬净均敏感(MIC分别为 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $\leq 0.12\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。患儿血常规示白细胞升高和血培养仍阳性,提示氟康唑疗效欠佳,更改为卡泊芬净 $25\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 抗感染治疗,拔除外院带入中心静脉置管。入院胸片示两肺渗出,第7天查脑脊液常规:浊度混浊,白细胞计数 $650\times 10^6\cdot\text{L}^{-1}$,红细胞计数 $20\ 600\times 10^6\cdot\text{L}^{-1}$,潘氏试验阳性(4+),嗜中性粒细胞0.28,淋巴细胞比率0.72,糖半定量 $>2.28\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,氯化物 $114.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,脑脊液蛋白 $>3.00\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,考虑白色念珠菌脑膜炎,送检脑脊液病原微生物高通量基因检测项目(next-generation sequencing, NGS)。泌尿系检查、心超、腹腔超声等排除相关部位感染。经临床药师会诊,考虑卡泊芬净血脑屏障穿透性差,停用卡泊芬净,予两性霉素B脂质体 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 联合氟康唑针($12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)抗感染治疗,脑脊液NGS回报证实白色念珠菌感染。疗效监测:每周复查腰穿,监测脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)常规、肝肾功能、电解质、血常规等。患儿治疗第14天动态监测血常规示WBC为 $7.82\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,Neut%为21.7%,Hb为 $124\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,PLT为 $29\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,提示血小板计数明显下降,多次复查血小板仍低,血生化:丙氨酸氨基转移酶 $8\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,天冬氨酸氨基转移酶 $27\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,总蛋白 $44.9\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,白蛋白 $27.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,总胆红素 $13.8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,直接胆红素 $6.2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,间接胆红素 $7.6\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿素 $1.3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $44\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿酸 $97\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酸激酶 $109\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,乳酸脱氢酶 $307\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,钙 $2.32\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,无机磷酸盐

1.85 mmol · L⁻¹, 镁 0.81 mmol · L⁻¹, 钠 136 mmol · L⁻¹, 钾 4.43 mmol · L⁻¹, 氯 104 mmol · L⁻¹ 提示肝肾功能电解质正常。经临床药师会诊患儿血小板下降需除考虑感染所致外亦需警惕 L - AmB 引起血小板减少的药物不良反应可能, 患儿脑脊液常规示白细胞计数 $28 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, 红细胞计数 $660 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, 潘氏试验阳性(1+), 嗜中性粒细胞比率 0.08, 淋巴细胞比率 0.85, 蛋白定量 3.60 g · L⁻¹, 脑脊液糖定量 1.45 mmol · L⁻¹, 脑脊液氯化物 121.0 mmol · L⁻¹。血培养阴性, L - AmB 联合氟康唑使用 16 天, 结合药敏及药动学特点, 降阶梯治疗为氟康唑(12 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 治疗总疗程 7 周。患儿入院头颅 B 超提示颅内出血(脑白质出血), 后期进展为脑积水。住院期间患儿先后接受了新生儿坏死性小肠结肠炎手术、脑室储液囊植入术(治疗脑积水)及右眼玻璃体腔雷珠单抗注射术(治疗早产儿视网膜病变)。患儿住院总时长为 85 天, 出院时纠正胎龄为 40 周 4 天, 体重 2 850 g。出院后定期门诊随访, 并行脑室储液囊定期放液。目前随访显示, 患儿生长发育仍落后于同胎龄儿, 持续在康复科接受定期康复治疗。

3 讨论

两性霉素 B 是治疗严重全身性真菌感染的金标准药物^[1], 但其传统剂型药物不良反应大, 在临床中使用中受到限制。近年来国内外研制了两性霉素 B 脂质体, 通过脂质体包裹技术, 实现了药物的缓慢释放, 使体内游离两性霉素 B 维持低血药浓度, 在保留疗效的同时显著降低了肾毒性等药物不良反应, 改善了患者的耐受性^[4-6]。这一药学改良使其在侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病等真菌感染治疗中获得了广泛应用^[7-8]。鉴于其良好的血脑屏障穿透能力, 目前国内外指南强烈推荐将 L - AmB 作为中枢神经系统真菌感染(可联合或不联合氟胞嘧啶)的初始治疗选择^[9]。相比之下, 棘白菌素类药物因中枢渗透性较差, 其在新生儿脑膜炎中的安全性和有效性不足, 不

推荐其作为一线治疗。指南^[3]建议对于新生儿或早产儿念珠菌性脑膜炎的一线治疗为两性霉素 B 脂质体, 剂量为 3 ~ 5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 静脉给药, 联合氟胞嘧啶, 剂量为 25 mg · kg⁻¹, 每 6 小时 1 次静脉或口服给药, 治疗疗程至少在脑脊液培养阴性且症状缓解后持续 14 天, 总疗程 ≥ 6 周; 对于合并脑脓肿/脑膜脑炎的病例, 疗程应延长至 8 ~ 12 周。替代疗法: 氟康唑 12 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 联合氟胞嘧啶静脉或口服给药, 适用于对两性霉素 B 不耐受或存在严重肾功能损害的患者, 且仅在白色念珠菌对氟康唑敏感(MIC ≤ 2 μg · mL⁻¹)时使用。需要特别注意的是, 在出生后早期肝脏代谢功能不成熟, 药物清除率低, 可能需采用较低的起始剂量甚至延长给药间隔, 以实现疗效与安全性的平衡。指南指出早产儿肾小球滤过率低, 氟胞嘧啶清除半衰期延长, 易蓄积致毒, 严禁增加单次剂量, 仅可在监测下调整频次^[3]。极低出生体重儿(VLBW < 1 000 g)代谢更差, 需更严格控制剂量与频次。本例确诊白色念珠菌性脑膜炎后, 在先期抗真菌治疗效果不佳的情况下, 改 L - AmB(5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)联合氟康唑(首剂 25 mg · kg⁻¹, 维持 12 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)的强化方案, 1 周内即获得显著疗效, 印证了该方案对于难治性念珠菌感染的有效性。该患儿治疗 16 天病原学转阴后, 及时降阶梯为氟康唑单药, 体现了在控制感染与降低长期毒性风险之间的策略权衡。对于超早产儿白色念珠菌性脑膜炎, 两性霉素 B 脂质体是一种有效且耐受性良好的治疗选择。

另外, 尽管 L - AmB 的药物不良反应较传统剂型显著减少, 但其临床应用仍需密切监测。其肾毒性的降低主要源于脂质体包裹减少了药物在肾脏的过滤以及与肾小管细胞的直接接触^[6]。然而, 在特殊脆弱人群中, L - AmB 仍可能引起一系列的不良反应。对于 L - AmB, 应每 2 周监测 1 次肾功能和电解质(低钾血症、低镁血症)。联用氟胞嘧啶时, 为避免骨髓抑制, 应每 2 ~ 3 周监测 1 次血常规和肝功能。对于氟康唑, 应每 1 ~ 2 周监测 1 次肝功能。治疗期间及出院后建议进行神经发育监测, 包括连续颅脑磁共振检查(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检查和神经行为评估。有文献报道, 25 周早产儿使用后曾出现严重的低钾血症、低钠血症、低镁血症及低磷血症, 伴糖尿和肾小管性蛋白尿^[10]。此外, 血液学毒性, 特别是血小板减少症, 也是重要的监测内容。其发生机制可能与药物抑制骨髓巨核细胞或免疫介导的血小板破坏有关。本例患儿在治疗 2 周后出现血小板进行性下

表 1 白色念珠菌的药敏试验结果

Table 1 Drug susceptibility test results of *Candida albicans*

Antifungal	Quantitative results	Sensitivity determination
Amphotericin B	0.5	null (≤ WT)
Caspofungin	< = 0.12	Sensitive (S)
Micafungin	< = 0.06	Sensitive (S)
Voriconazole	< = 0.12	Sensitive (S)
Fluorocytosine	2	null (NBP)
Fluconazole	1	Sensitive (S)

降,停药后逐渐恢复,也提示了此类不良反应在超早产儿治疗中的反应。因此,在L-AmB治疗期间必须实施系统性的监护。监护要点包括血常规、肝肾功能及电解质(钾、钠、镁、磷等),同时要注意早期识别与干预:一旦出现有临床意义的小血小板下降或严重电解质紊乱,应及时评估并调整治疗方案。本例患儿治疗全程在临床药师参与下进行共同决策,对药物不良反应进行了密切监测与及时管理,是确保治疗安全、改善预后的关键环节。

从该例患儿诊疗中我们总结出以下经验,超早产儿血脑屏障通透性高,一旦发生真菌性败血症,应常规评估抗真菌药物的中枢穿透能力。两性霉素B脂质体因其良好的血脑屏障穿透性,是此类患儿侵袭性真菌感染的合理选择。本例超早产儿两性霉素B脂质体($5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)总体耐受良好。本例临床药师共同参与这类特殊人群危重感染的临床用药管理,有助于优化药物治疗,减少药物不良反应。目前,两性霉素B脂质体在超早产儿中的药代动力学数据仍有限,其理想剂量、联合方案应用,治疗疗程及长期安全性尚需更多临床研究进一步明确。

参考文献:

- [1] FAUSTINO C, PINHEIRO L. Lipid systems for the delivery of amphotericin B in antifungal therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1):29.
- [2] PAPPAS P G, LIONAKIS M S, ARENDRUP M C, et al. Invasive candidiasis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18026.
- [3] CORNELLY O A, 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.
- [4] TAKEMOTO K, KANAZAWA K. AmBisome; Relationship between the pharmacokinetic characteristics acquired by liposomal formulation and safety/efficacy [J]. *J Liposome Res*, 2017, 27(3): 186—194.
- [5] STONE N R, BICANIC T, SALIM R, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions [J]. *Drugs*, 2016, 76(4): 485—500.
- [6] FALCI D R, DA ROSA F B, PASQUALOTTO A C. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: A real - life study [J]. *Mycoses*, 2015, 58(2): 104—112.
- [7] GROLL A H, RIJNDERS B J A, WALSH T J, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(Suppl 4): S260—S274.
- [8] CAVASSIN F B, BAÚ - CARNEIRO J L, VILAS - BOAS R R, et al. Sixty years of amphotericin B: An overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 115—147.
- [9] KILPATRICK R, SCARROW E, HORNIK C, et al. Neonatal invasive candidiasis: Updates on clinical management and prevention [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(1): 60—70.
- [10] PUERTAS SANJUAN A, PARRAMÓN - TEIXIDÓ C J, HERNANDEZ - PEREZ S, et al. Persistent dyselectrolytemia in a neonate induced by liposomal amphotericin B: A case report [J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2023, 10: 1099305.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-02-02)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《流感病毒疫苗临床试验技术指导原则(试行)》的通告(2026年第24号)

为指导我国流感病毒疫苗的科学研发和评价,按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织制定了《流感病毒疫苗临床试验技术指导原则(试行)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026-03-09