

抗真菌药物相关性肝损伤的药学监护

徐熠, 叶晓芬, 蔡映云, 吕迁洲

徐熠, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科 上海市 200437

叶晓芬, 吕迁洲, 复旦大学附属中山医院药剂科 上海市 200032

蔡映云, 复旦大学附属中山医院老年病科 上海市 200032

徐熠, 主管药师, 主要从事临床药学的研究。

作者贡献分布: 本文由徐熠、叶晓芬、蔡映云及吕迁洲共同完成。

通讯作者: 叶晓芬, 副主任药师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院药剂科。

ye.xiaofen@zs-hospital.sh.cn

电话: 021-64041990-2482

收稿日期: 2014-07-24 修回日期: 2014-09-19

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2015-07-08

Pharmaceutical care of hepatic injury associated with antifungal drugs

Yi Xu, Xiao-Fen Ye, Ying-Yun Cai, Qian-Zhou Lv

Yi Xu, Pharmaceutical Preparation Section, Yueyang Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Xiao-Fen Ye, Qian-Zhou Lv, Pharmaceutical Preparation Section, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Ying-Yun Cai, Department of Geriatric Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Xiao-Fen Ye, Associate Chief Pharmacist, Pharmaceutical Preparation Section, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. ye.xiaofen@zs-hospital.sh.cn

Received: 2014-07-24 Revised: 2014-09-19

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2015-07-08

Abstract

Drug-induced liver injury refers to hepatotoxicity or allergic reactions caused by drugs or their metabolites, and it is divided into three categories: liver cell type, cholestasis type and mixed type. Antifungal drugs have many types, including

antibiotics, allylamine, azoles, pyrimidine, echinocandins and so on. Most of these drugs are metabolized mainly in the liver, and can cause different degrees of damage to the liver. This article reviews the characteristics of various kinds of antifungal drugs which cause liver damage, and proposes the pharmaceutical case of hepatic injury associated with antifungal drugs. During antifungal therapy liver function should be monitored to evaluate the possibility and severity of hepatic injury. Liver-protecting treatment should be given in time when hepatic injury occurs. Timely reduction or replacement of antifungal drugs is necessary, and the drug should be discontinued when hepatic injury is serious.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Antifungal drugs; Hepatic injury; Pharmaceutical care

Xu Y, Ye XF, Cai YY, Lv QZ. Pharmaceutical care of hepatic injury associated with antifungal drugs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3069-3074 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3069.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3069>

摘要

由药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应称为药物性肝损伤, 主要包括肝细胞型、胆汁淤积型及混合型3类。抗真菌药物可分为抗生素类、烯丙胺类、唑类、嘧啶类、棘白菌素类等, 大部分抗真菌药物主要通过肝脏代谢, 并对肝脏有不同程度的损害。本文主

背景资料

随着真菌感染性疾病发病率的上升, 抗真菌药物的使用越来越广泛。大部分抗真菌药物主要通过肝脏代谢, 并对肝脏有不同程度的损害。本文主要综述各类抗真菌药物引起肝损伤的特点, 并提出抗真菌药物相关性肝损伤的药学监护及防治。在抗真菌的治疗过程中应注意监测患者的肝功能, 评估发生肝损伤的可能性及严重性, 及时给予护肝治疗及预防。

同行评议者

张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

■ 研发前沿

抗真菌药物的使用率呈上升趋势, 其致肝毒性的情况时有发生, 但抗真菌药的致肝毒性的机制尚不完全清楚。国内目前对抗真菌药肝毒性的研究相较于国外较少。本文力求为抗真菌药物在临床使用提供一定的参考依据。

要综述各类抗真菌药物引起肝损伤的特点, 并提出抗真菌药物相关性肝损伤的药学监护及防治。在抗真菌的治疗过程中应注意监测患者的肝功能, 评估发生肝损伤的可能性及严重性, 及时给予护肝治疗, 对于各类抗真菌药物则酌情予以减量、换药或更换给药途径, 甚至停药。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抗真菌药物; 肝损伤; 药学监护

核心提示: 本文对于如何确定药物性肝损及评估发生药物肝损伤的可能性、严重性及防治措施进行了详实的阐述。为临床发生抗真菌性药物不良反应的处理提供了参考依据。

徐熠, 叶晓芬, 蔡映云, 吕迁洲. 抗真菌药物相关性肝损伤的药学监护. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3069-3074
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3069.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3069>

0 引言

药物性肝损伤是肝脏疾病和急性肝衰竭的重要原因之一, 尤其是在患者使用多种药物治疗时, 药物相互作用有可能引起严重的肝损伤和治疗失败。近年来, 由于抗真菌药物的广泛使用, 其所致肝损伤也随之增加。据统计, 抗菌药物相关性肝损伤的发生率在药物性肝损伤中约占9.31%^[1], 而抗真菌药相关性肝损则占到抗菌药物的1/3以上(37.5%)。本文对各类抗真菌药物引起的肝损伤的分类, 发病特点及药学监护等进行简要综述。

1 抗真菌药物相关性肝损伤的分型

抗真菌药物相关性肝损伤是指抗真菌药物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应所致的病理变化^[2]。抗真菌药物引起的药物性肝损伤可以分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型3类^[3]。其临床表现和血清生化改变如下。

1.1 肝细胞型 血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高大于正常2倍, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)正常或ALT/ALP \geq 5。ALT明显升高为其主要特征, 常先于血清总胆红素(total bilirubin, TB)升高和显著大于ALP升高。临床表现可不典型, 黄疸不明显, 可伴有乏力、纳差、

上腹部不适、恶心、过敏反应和尿色加深等症状^[4-6]。

1.2 胆汁淤积型 血清ALP大于正常值2倍, ALT正常或ALT/ALP \leq 2。ALP升高先于ALT, 或ALP升高比ALT更明显。可出现黄疸、皮疹和不同程度反映肝实质性损伤的症状^[7]。此类型存在遗传多态性^[8]。年龄较大的患者易发生此类肝损伤。

1.3 混合型 临床及生化指标介于肝细胞型与胆汁淤积型之间, ALT和ALP同时升高, 其中ALT $>$ 2倍, ALT/ALP在2-5之间。可兼有肝细胞型和胆汁淤积型的临床特点。患者一旦表现为混合型肝损伤, 则应高度怀疑药物所致^[9]。

2 各种抗真菌药物引起肝损伤的特点

抗真菌药主要包括抗真菌抗生素、烯丙胺类、唑类、氟胞嘧啶类、棘白菌素类等。

2.1 抗真菌抗生素类 抗真菌抗生素类代表药物有两性霉素B(amphotericin B, AMB), 灰黄霉素等。AMB与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合导致细胞表面形成许多小孔, 膜通透性增加, 细胞内成分外漏而导致真菌细胞死亡^[10]。AMB有4种不同类型的脂质体制剂, 包括AMB脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, D-AMB)、AMB脂质体(liposomal amphotericin B, L-AMB)、AMB脂质复合物(AMB lipid complex, ABLC)和AMB胶体分散体(AMB colloidal dispersion, ABCD)^[11]。AMB的肝中毒较少见, 但也有使用后致肝细胞坏死肝功能衰竭的报道^[12], 4种制剂中L-AMB^[13]和ABCD的肝毒性较其他小。灰黄霉素渗入皮肤角质层与角蛋白结合, 干扰真菌有丝分裂与核酸合成, 阻止真菌继续侵入。灰黄霉素经肝微粒体酶代谢, 长期使用可引起ALT升高, 也可引起肝癌。

2.2 烯丙胺类 烯丙胺类抗真菌药物代表药物有萘替芬、特比萘芬、布特萘芬等。通过高度特异性地抑制角鲨烯环氧化酶, 使角鲨烯积聚、麦角甾醇的合成受阻, 从而引起真菌细胞死亡。烯丙胺类抗真菌药对于皮肤真菌的活性较高, 主要作为外用药。其中特比萘芬还可口服使用^[14,15]。尽管特比萘芬^[16]的肝损害发生率, 但仍可发生致死性肝损害^[17]。特比萘芬的常见不良反应为胃肠道反应^[18], 但近年报告肝损害的发生率也呈上升趋势, 严重的甚至导致了死亡。研究发现使用特比萘芬的患者会有一

■ 相关报道

一篇最新发表的有关抗真菌药肝毒性的文献计量学分析表明唑类抗真菌药致肝损伤发生率较高, 且部分抗真菌药所致肝毒性呈可逆性。本文更系统地阐述了各类抗真菌药物的特点及防治要点, 从内容上看更为完善。

过性肝功异常, 也可发生胆汁淤积性肝炎、肝细胞性肝炎及重型肝炎. 肝损害的发生时间一般为服药后的5-18 d, 多数患者停药后可完全恢复正常, 也有一些患者转氨酶的升高要持续3 mo^[19]. 特比萘芬导致肝损害的机制可能与其抑制细胞色素P450 2D6^[20]及代谢产物特比萘芬烯丙基乙醛的直接肝毒性^[21]有关.

2.3 唑类 氮唑类抗真菌药物分为咪唑类和三唑类, 咪唑类代表药物有克霉唑、咪康唑、酮康唑等; 三唑类代表药物有氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑等. 消化不良反应是唑类最常见的不良反应, 特别是肝功能的损害. 肝损的分型主要为肝细胞损伤型和肝内胆汁淤积型. 转氨酶轻度升高是唑类抗真菌药共有的不良反应, 但一般均会在停药后自动恢复正常. 咪唑类药物主要以外用制剂为主, 其中酮康唑还有口服制剂. 酮康唑^[22]长期使用后易发生血清转氨酶可逆性升高. 偶有严重肝毒性反应, 一般停药后可恢复正常, 但也有致死的肝坏死, 儿童中亦有肝炎样病例发生. 其发生机制可能与特异性反应有关. 2011年国家食品药品监督管理局发布提示需警惕酮康唑口服制剂的严重肝毒性, 并建议只有当其他抗真菌药物无效、且使用效益大于风险时, 才考虑使用酮康唑口服制剂. 三唑类抗真菌药物氟康唑是第三代三唑类抗真菌药, 其少量通过肝脏代谢^[23], 也可引起肝功能异常和肝损害, 通常为无症状或可逆性肝坏死, 严重者可发生黄疸和致死性肝坏死. 伊曲康唑^[24]治疗期间, 特别是使用较大剂量时, 可出现转氨酶、碱性磷酸酶及血清胆红素水平的增高, 大部分患者在停药后可恢复正常. 肝脏不良反应有剂量依赖关系. 伏立康唑所致的肝胆系统不良反应居其所有不良反应的第2位^[25], 常见于肝功能异常^[26], 如黄疸和转氨酶升高, 偶可发生暴发性肝衰竭及慢性代谢性肝损伤^[27]. 这些可能与其较高的血药浓度或药物剂量有关^[28]. 有研究^[29]表明伏立康唑的血药浓度每增加1 μg/mL, 肝功能受损的风险会增加7%-17%.

2.4 嘧啶类 嘧啶类抗真菌药物的代表药物为氟胞嘧啶, 其作用机制是抑制胸苷酸合成酶, 干扰DNA合成. 口服氟胞嘧啶可引起肝毒性, 表现为一过性的转氨酶升高, 碱性磷酸酶升高, 胆红素升高, 偶有肝坏死. 当氟胞嘧啶的药物浓度超过100 mg/L时, 其发生肝毒性的几率明

显增大^[30].

2.5 棘白菌素类 棘白菌素类抗真菌药物有卡泊芬净、阿尼芬净和米卡芬净. 此类药物通过非竞争性抑制1,3-β-D葡聚糖合成酶, 干扰真菌细胞壁1,3-β-D葡聚糖合成, 导致真菌细胞壁渗透性改变, 使细胞溶解死亡^[31]. 而哺乳动物细胞中不存在1,3-β-D葡聚糖, 故可以减少不良反应的发生. 目前尚无足够证据证明卡泊芬净在常规用量下对肝脏有明显毒性^[32], 但有报道卡泊芬净可致ALT升高^[33], 与利奈唑胺及二甲双胍合用可导致肝损害^[34].

3 抗真菌药物相关性肝损伤的监护及防治

药物相关性肝损目前尚无统一的治疗方案, 掌握药物的不良反应, 密切监测患者的肝生化指标、停用疑似药物是目前预防和治疗药物相关性肝损伤的重要对策. 对于抗真菌药物相关性肝损伤, 应以预防为主, 治疗为辅. 因此, 在使用抗真菌药物进行治疗之前, 应详细询问患者的现病史, 既往病史, 药物过敏史, 药物不良反应史等, 选择合适的药物及剂量. 在使用过程中应进行肝功能监测, 同时注意药物的相互作用, 并避免肝毒性药物的合用.

3.1 对抗真菌药物所致的肝损害的防治 对于药物所致肝损害的防治, 由于没有直接精确检测药物性肝功能损害程度的指标, 因此对于评估肝功能损害程度在着一定的困难. 目前, 常采用的针对药物的相关性肝损伤的建议为: ALT升高达2-5倍的无症状者, 建议每1-2 wk监测肝功能指标动态变化; ALT继续升高或>10倍, 并确定为药物性肝损, 须立即停药观察; ALT>3倍, TB随之增高达2倍以上, 而ALP正常, 提示肝细胞性黄疸, 易进展为肝衰, 需立即停药, 密切监测病情. 同时也有研究认为ALT<300 U/L, 可暂不停药, 密切监测病情; 如ALT≥300 U/L, 或BIL>3 mg/dL或肝损伤的同时出现皮疹, 应立即停药^[35], 同时应给予保肝等对症治疗.

抗真菌治疗一般疗程较长, 故需定期监测肝功能指标. 如怀疑或确定为抗真菌药物相关性肝损伤, 应进行相应的对策. 对于出现肝损伤的治疗方法主要有停用药物及避免同类结构药物的使用; 使用防治肝损伤的药物; 在重度肝损的情况下可建议人工肝或肝移植治疗^[36]; 加强支持治疗. 常用的针对药物性肝

■ 创新盘点

本文从抗菌药物整体的角度出发, 对各类抗菌药物进行阐述, 同时对使用各类抗菌药可能发生的肝损情况进行叙述及给予必要的防治措施, 内容条理清晰, 可读性强.

应用要点

目前真菌感染性疾病如念珠菌、霉菌等感染患者的增多,抗真菌药的使用也越来越广泛.由于此类患者的免疫力较差,可能导致肝损害更易发生.因此本文在使用抗真菌药物的过程如何对可能导致的药物性肝损害进行防治起到了举足轻重的作用.

表 1 常见抗真菌药物发生肝损的剂量调整

抗真菌药	正常肝功能	Child-Pugh分类		
		A级(评分5-6分)	B级(7-9分)	C级(≥10分)
两性霉素B	初始1-5 mg给药, 每日或隔日增加5 mg, 当增至一次0.6-0.7 mg/kg时即可暂停增加剂量	不推荐	不推荐	不推荐
氟康唑	400 mg qd	400 mg qd	400 mg qd	200-400 mg qd
伊曲康唑	200 mg q12h d1	200 mg q12h d1	200 mg q12h d1	200 mg/d d1
	200 mg/d	200 mg/d	200 mg/d	200 mg/d
伏立康唑	6 mg/kg q12h d1	6 mg/kg q12h d1	6 mg/kg q12h d1	不推荐
	4 mg/kg q12h	2 mg/kg q12h	2 mg/kg q12h	
泊沙康唑	200 mg q8h	200 mg q8h	200 mg q8h	200 mg q8h
卡泊芬净	70 mg qd d1	70 mg qd d1	70 mg qd d1	不推荐
	50 mg qd	50 mg qd	35 mg qd	
米卡芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d
阿尼芬净	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d	100 mg/d

A级(5-6分): 轻度肝脏损害; B级(7-9分): 中度肝脏损害; C级(>10分): 重度肝脏损害.

损的保肝药物有细胞膜、细胞器修复剂(如多烯磷脂酰胆碱^[37]), 降酶类(如甘草酸二铵^[38]), 退黄类(如腺苷蛋氨酸^[39]), 促进细胞代谢类(如还原型谷胱甘肽^[40])等. 胆汁淤积明显者可以加用熊去氧胆酸^[41].

对于合并肝脏疾病又需使用AMB的患者应严密观察病情变化, 除监测肝功能外, 应在使用时缓慢静滴, 若发现异常则立即停用^[42]. 特比萘芬的肝损害发生率较低, 但仍有较严重的肝损害发生且恢复较慢, 临床使用前应评价肝功能, 有既往肝损伤史的患者不宜使用, 对于疗程较长的(>4-6 wk)^[43]、年龄较大的患者, 应定期监测肝功能. 一旦发生肝功能异常, 并怀疑为特比萘芬所致, 应及时停用, 并采取对症治疗. 酮康唑所致的肝损伤发生后应立即停用. 伊曲康唑在治疗前已有肝功能异常或治疗中出现肝功能异常, 若不严重, 大多数可以继续使用, 且不会出现进一步的肝损害^[44]. 伏立康唑在使用时, 若临床体征与肝病发展一致, 需考虑停药. 有严重肝脏疾病的患者不宜使用伏立康唑. 棘白菌素类抗真菌药物中卡泊芬净有较好的肝脏安全性^[45], 但在已有严重的肝损伤的患者中, 应该评估其风险与获益, 谨慎选择是否使用.

3.2 抗真菌药物所致肝损害后的抗真菌治疗方案的调整 对于已发生肝功能损害的患者抗真菌药物剂量的调整存在着许多困难, 是由于无法对肝功能进行精确可靠的评估, 因

此美国美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐采用Child-Pugh分级系统对患者的肝损进行评估^[46]. Child-Pugh分级系统即计算5个基本指标(包括肝性脑病、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度及凝血酶原时间), 每个指标分为3个层次分别记以1、2和3分, 并将5个指标计分进行相加, 总和最低分为5分, 最高分为15分, 从而根据该总和的多少将肝脏储备功能分为A、B、C三级, 预示着3种不同严重程度的肝脏损害(表1).

AMB导致严重肝损害时应及时停药避免使用, 但在严重的侵袭性真菌感染必须使用时, 则可调整剂量^[47], 建议选用L-AMB. 氟康唑由于肝脏代谢少, 因此在有肝损的患者中无需调整剂量. 伏立康唑广泛地通过肝脏代谢, 在轻中度的肝损患者中应调整剂量. Child-Pug分级为A或B时, 维持剂量减半, 有研究^[48]表明, 轻中度肝损患者使用伏立康唑时将维持剂量减少50%(100 mg po q12h), 可达到56.2 μg(h·mL)的平均药时曲线浓度(与未减量的相当). 而重度肝损患者的伏立康唑用量可以减少75%. 对于有肝损的患者, 伏立康唑的血药浓度监测可以避免肝损的进一步恶化^[49], 同时在伏立康唑剂量调整时应参考肝损的评分结果. 泊沙康唑^[50]因无显著的临床肝毒性, 因此肝损时无需调整剂量. 在中度肝损伤时推荐卡泊芬净减少维持剂量, 降低肝损伤进展的风险^[51]. 而米卡芬净和阿尼芬净则无需调整剂量.

4 结论

抗真菌药物在控制致病真菌感染方面发挥了巨大的作用, 但各种不良反应包括药源性肝损伤也相应发生。由于目前没有精确评估药物引起肝脏损害严重程度的生化指标, 一般可按照Child-Pugh分类方法对肝功能进行评估。在了解和掌握抗真菌药物相关性肝损伤不良反应发生规律的前提下, 避免抗真菌药物相关性肝损伤的发生。多数抗真菌药物引起的肝损伤与个体体质有关, 因此还必须注重个体化的分析与诊断, 减少患者的肝毒性的损害, 改善预后。

5 参考文献

- 1 Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38 [PMID: 16054882 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.004]
- 2 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案). *中华消化杂志* 2007; 11: 765
- 3 Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276 [PMID: 2254635 DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-A]
- 4 李子俊, 谢子钧. 药物性肝损伤的发病机制. *中华肝病杂志* 2012; 20: 163-166
- 5 Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQ, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4865-4876 [PMID: 19842215 DOI: 10.3748/wjg.15.4865]
- 6 Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 202-211 [PMID: 21386809 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22]
- 7 Trauner M, Fickert P, Halilbasic E, Moustafa T. Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 542-548 [PMID: 18998069 DOI: 10.1007/s10354-008-0592-1]
- 8 Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Pauli-Magnus C. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 47-60 [PMID: 17264802 DOI: 10.1097/01.fpc.0000230418.28091.76]
- 9 Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-1151 [PMID: 17451560 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x]
- 10 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821 [PMID: 18462102 DOI: 10.1086/588660]
- 11 Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Tansarli GS. continuous versus conventional infusion of amphotericin B deoxycholate: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e77075 [PMID: 24204739 DOI: 10.1371/journal.pone.0077075]
- 12 邓杰. 肾移植后肺部真菌感染两性霉素B治疗致死1例. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 1440
- 13 Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234 [PMID: 11807146 DOI: 10.1056/NEJM200201243460403]
- 14 Van Duyn Graham L, Elewski BE. Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US. *Mycoses* 2011; 54: e679-e685 [PMID: 21668517 DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02038.x]
- 15 赖维, 黄怀球, 万苗坚. 特比萘芬短程口服加外用特比萘芬治疗中重度皮肤癣菌病的临床对照研究. *中国真菌学杂志* 2007; 2: 85-87
- 16 安惠霞, 斯拉甫·艾白, 古力娜·达吾提, 李治建. 特比萘芬的抗真菌作用及机制的研究. *中国抗生素杂志* 2010; 35: 479-480, S1
- 17 García Rodríguez LA, Duque A, Castellsague J, Pérez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 847-852 [PMID: 10594489 DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00095.x]
- 18 Yan J, Wang X, Chen S. Systematic review of severe acute liver injury caused by terbinafine. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 679-683 [PMID: 24986266 DOI: 10.1128/AAC.02875-14]
- 19 Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 791-798 [PMID: 17765049 DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.03.021]
- 20 Madani S, Barilla D, Cramer J, Wang Y, Paul C. Effect of terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desipramine in healthy volunteers identified as cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolizers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1211-1218 [PMID: 12412819 DOI: 10.1177/009127002762491299]
- 21 Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ. Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325: 292-295 [PMID: 12792250 DOI: 10.1097/00000441-200305000-00008]

■名词解释

抗真菌药物相关性肝损伤: 指抗真菌药物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应所致的病理变化。

■ 同行评价

本综述提供了充足的有意义的信息,具有一定的新颖性。写作内容条理分明,通过系统的理论分析得出了有价值的科学结论。

- 22 Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Liver injury associated with ketoconazole: review of the published evidence. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 1321-1329 [PMID: 25216238 DOI: 10.1002/jcph.400]
- 23 吴妙燕, 吕迅羽, 何梅凤. 氟康唑不良反应的文献分析. *中国实用医药* 2011; 12: 34-36
- 24 Gregson L, Goodwin J, Johnson A, McEntee L, Moore CB, Richardson M, Hope WW, Howard SJ. In vitro susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to isavuconazole: correlation with itraconazole, voriconazole, and posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5778-5780 [PMID: 24041890 DOI: 10.1128/AAC.01141-13]
- 25 官东秀, 冯祚臻, 俸小平, 谭跃. 伏立康唑药物不良反应文献分析. *齐鲁药事* 2009; 28: 507-508
- 26 Belleste B, Raberin H, Morel J, Flori P, Hafid J, Manh Sung RT. Acquired resistance to voriconazole and itraconazole in a patient with pulmonary aspergilloma. *Med Mycol* 2010; 48: 197-200 [PMID: 20055745 DOI: 10.3109/13693780902717018]
- 27 Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25: 1321-1381 [PMID: 12867215 DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80126-1]
- 28 李国栋, 刘震, 冯端浩. 伏立康唑CYP2C19慢性代谢型患者肝损害1例. *药物流行病学杂志* 2012; 21: 463-464
- 29 Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, Troke PF, Wood ND. Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1087-1088 [PMID: 12684928 DOI: 10.1086/374248]
- 30 Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 17-25 [PMID: 17999982 DOI: 10.1093/jac/dkm389]
- 31 张树敬, 杨帆. 棘白菌素类药物. *中国感染与化学杂志* 2012; 5: 393-396
- 32 张幼婷. 棘白菌素类卡泊芬净临床应用研究进展. *海峡药学* 2011; 23: 94-95
- 33 杨薇, 欧卉. 卡泊芬净治疗侵袭性曲霉病的不利反应及对策. *中国医科大学学报* 2007; 36: 108-109
- 34 方忠宏, 曾宏辉, 张军. 利奈唑胺与卡泊芬净药物合用致肝损害分析. *临床药物治疗杂志* 2011; 9: 55-58
- 35 Takikawa H. Recent status of drug-induced liver injury. *Hepatol Res* 2009; 39: 1-6 [PMID: 18637144 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00400.x]
- 36 刘龙, 景宝洁, 吴璐. 特比萘芬引致的肝损害及防治. *药物不良反应杂志* 2008; 10: 271-273
- 37 李丽波. 多烯磷脂酰胆碱预防抗结核药物肝损伤的临床观察. *海峡药学* 2012; 24: 154-155
- 38 陈晓瑾, 茹仁萍, 尤琳雅, 李松龙, 王琪, 宋洁. 甘草酸二铵磷脂复合物对急性肝损伤保护作用的研究. *中华中医药学刊* 2009; 26: 2636-2639
- 39 赵攀, 段光峰, 杜丽, 徐东平, 唐彦, 韩玉坤. 腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤效果的系统评价. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 341-344
- 40 何玉洁, 李淑森. 还原型谷胱甘肽对药物或毒物所致肝损害的保护作用. *第四军医大学学报* 2004; 25: 303
- 41 洪阳, 叶琳, 周小倩, 李菁, 袁凤仪, 李永富. 咪唑类抗真菌药物所致药物性肝病11例临床分析. *中国肝病学* 2008; 13: 354
- 42 乐健伟, 朱建华, 朱永定, 贺鹤群, 徐志宏, 王志宇. 小剂量两性霉素B治疗深部真菌感染的安全性. *现代实用医学* 2009; 21: 1223, 1231
- 43 Gupta AK, del Rosso JQ, Lynde CW, Brown GH, Shear NH. Hepatitis associated with terbinafine therapy: three case reports and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 64-67 [PMID: 9692307 DOI: 10.1046/j.1365-2230.1998.00321.x]
- 44 朱利平, 杨飞飞, 翁心华, 黄玉仙, 陈澍, 施光峰, 卢清, 张文宏, 张永信. 伊曲康唑注射液治疗侵袭性真菌感染的肝脏安全性研究. *中华医学杂志* 2006; 86: 2028-2032
- 45 Wang LL, Zhuge X, Xiao GH, Zhang Y. Hepatic safety of caspofungin during treatment of invasive fungal diseases in elderly patients. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2240 [PMID: 22884162]
- 46 United States Food and Drug Administration: Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123.pdf>. Accessed January 2010
- 47 Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, Prince RA, Kontoyannis DP, Lewis RE. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 469-473 [PMID: 16436698 DOI: 10.1128/AAC.50.2.469-473.2006]
- 48 Tan KK, Wood N, Weil A. Multiple-dose pharmacokinetics of voriconazole in chronic hepatic impairment [abstract A-16]. Presented at the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2001
- 49 付双双, 熊敏, 段京莉, 王璵珏, 刘彦, 景红梅, 翟所迪. 伏立康唑患者血药浓度的监测. *中国临床药理学杂志* 2013; 29: 622-624
- 50 Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, Hope WW. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 72-76 [PMID: 22215487 DOI: 10.1097/FTD.0b013e31823cdeac]
- 51 Spriet I, Meersseman W, Annaert P, de Hoon J, Willems L. Pharmacokinetics of caspofungin in a critically ill patient with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 753-755 [PMID: 21638033 DOI: 10.1007/s00228-011-1066-8]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

