

## • 综述 •

# 两性霉素 B 抗真菌治疗进展

卢贵全 沙嫣懿 张军民 张静

(中山大学孙逸仙纪念医院皮肤性病科, 广州 510120)

【关键词】两性霉素 B; 真菌; 治疗

【中图分类号】R 978.5

【文献标志码】A

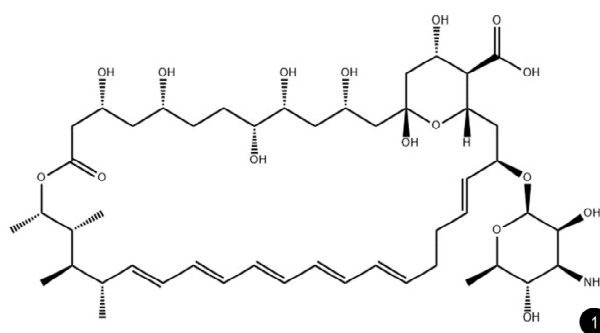
【文章编号】1673-3827(2022)17-0247-04

真菌病危害全世界超过 10 亿人, 每年死于真菌病的人超过 150 万, 但自从多烯类抗真菌药被发现以来, 真菌病得到很好的治疗。两性霉素 B(amphotericin B, AmB) 是 1953 年 1 月由科学家从链霉菌培养物 M4575 中分离出的具有抗真菌活性的化合物, 经过半个多世纪的临床应用, 被证实抗真菌谱广、耐药率低, 在侵袭性真菌感染中具有重要作用<sup>[1]</sup>。

## 1 两性霉素 B 的结构和作用机制

AmB 是一种多烯大环内酯类抗生素, 由一个大环内酯环和一系列共轭双键组成, 共轭双键将其与红霉素等大环内酯类抗菌药物区分开来<sup>[2]</sup>。见图 1。

AmB 抗真菌机制未完全明确, 被广为接受的假说是 AmB 通过与真菌细胞膜中的甾醇发生相互作用改变细胞膜的通透性产生杀菌作用。学者们同时提出 AmB 与真菌甾醇相互作用的模型, 有表面吸附模型、甾醇海绵模型和成孔模型。AmB 的疏水性多烯“尾巴”与真菌细胞膜的麦角甾醇相互作用, 导向膜的内部脂质环境, 亲水性“头部”多元醇部分形成水通道, 细胞中的离子和有机小分子从通道流出, 导致细胞死亡, 此为成孔模型理论; AmB 将麦角甾醇分子吸附到磷脂双层的“表面”称为表面吸附模型; 与麦角甾醇在膜上形成膜装聚集体称为甾醇海绵模型, AmB 吸附或提取真菌细胞膜麦角甾醇, 使磷脂膜不稳定, 干扰真菌细胞内吞

图 1 两性霉素 B 结构式<sup>[3]</sup>Fig.1 Structure of amphotericin B<sup>[3]</sup>

作用和膜蛋白调节功能, 进而杀灭真菌。部分研究发现表面吸附模型和甾醇海绵模型阐述的理论而非成孔模型理论是 AmB 杀菌的主要机制<sup>[4-5]</sup>。

AmB 对真菌细胞具有氧化杀伤作用, 也可通过宿主细胞 Toll 样受体和共受体 CD14 介导的信号通路产生促炎因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等)、趋化因子、前列腺素, 此作用既可杀菌, 也易损伤宿主细胞, 这也是 AmB 在人体产生不良反应的主要原因<sup>[6]</sup>。

## 2 两性霉素 B 的剂型

两性霉素 B 在水中溶解度很低, 人们将其和脱氧胆酸盐结合, 形成两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (amphotericin B deoxycholate, AMBD)。AMBD 进入静脉后, AmB 立即与脱氧胆酸盐分离, 并迅速与血浆脂蛋白结合。由于 AMBD 在临床使用中肾毒性发生率高, 人们以脂质体包裹两性霉素 B。常见的剂型是两性霉素 B 脂质复合物 (amphotericin B lipid complex, ABLC) 和两性霉素 B 脂质体 (liposomal amphotericin B, LAmB)。ABLC 是 AmB

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2020576); 国家自然科学基金青年基金项目 (82002121)

作者简介: 卢贵全, 男 (汉族), 硕士研究生在读, E-mail: 591760493@qq.com

通信作者: 张静, E-mail: zhangj0811@126.com

与脂质 1:1 组成的微观带状-脂质结构,脂质部分主要由二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱和二肉豆蔻酰磷脂酰甘油以 7:3 的摩尔比组成。ABLC 在血液中被巨噬细胞识别并迅速大量吸收并隔离在单核吞噬细胞系统的组织,例如肝脏、脾脏中,在血清中浓度低<sup>[7]</sup>。LAmB 则是由氢化大豆磷脂酰胆碱、胆固醇、二硬脂酰磷脂酰甘油和两性霉素 B 以 2:1:0.8:0.4 的摩尔比组成的球形囊泡<sup>[8]</sup>。LAmB 的总血浆浓度高于 AmB,但肾毒性始终低于 AmB。这可能是由于肾脏中的高密度脂蛋白受体较少,而这些受体是结合 LAmB 的优先受体。此外,LAmB 优先分布于肝脏和脾脏,这使肾脏中的浓度相对较低,这也可以解释 LAmB 较低的肾毒性<sup>[9]</sup>。近年来,基于纳米粒子(nanoparticles, NPs)的 AmB 制剂由于具有尺寸小、定位准、安全性高等优点而被大量开发,这些纳米粒子包括聚合物纳米粒子、纳米乳液、纳米悬浮液、金属纳米粒子和微针等<sup>[10]</sup>。

### 3 抗真菌感染

AmB 可以有效治疗侵袭性念珠菌病、曲霉病、新生隐球菌病、毛霉病、组织胞浆菌病、马尔尼菲篮状菌病等深部真菌感染。但体外药敏证实 AmB 对季也蒙念珠菌、都柏林念珠菌等引起的感染效果不佳<sup>[11]</sup>。

#### 3.1 系统治疗

**念珠菌病** 2020 年中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识提出播散性念珠菌病初始治疗期首选 LAmB 或者 AmB 0.5~0.7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗,经过数周病情稳定后,维持治疗期可口服氟康唑 6 个月,直至病灶吸收或者钙化<sup>[12]</sup>。但 2021 年一项关于 AmB、唑类和棘白菌素治疗念珠菌血症和侵袭性念珠菌病的疗效比较的荟萃分析认为棘白菌素与两性霉素 B (优势比 OR 1.41, 95% CI 1.04~1.92) 和三唑类 (优势比 OR 1.82, 95% CI 1.35~2.51) 相比,治疗成功率更高<sup>[13]</sup>。

**曲霉病** 2016 年美国感染病学会建议侵袭性曲霉病的经验性治疗首选 LAmB 3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 疗程 6~12 周,在明确诊断后,强烈推荐伏立康唑(第 1 天 6 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射,随后 4 mg·kg<sup>-1</sup> 静脉注射)治疗,而 AmB 仅为替代治疗手段<sup>[14]</sup>。雾化 LAmB 和 AmB 均已用于侵袭性曲霉病的预防和治疗,当唑类药物存在用药禁忌或者真菌耐药性高时,它才是一个合适的选择。具体用法为

LAmB 12.5 mg 溶解在 2.5 mL 注射用水雾化吸入,每周 2 次<sup>[15]</sup>。也有研究表明,AmB (AmB 25 mg 溶于 20 mL 注射用水,每次取 10~12.5 mL, 4 次/d)雾化吸入和局部灌注(AmB 20 mg 溶于生理盐水 250 mL 对病变支气管反复灌洗,并留置小剂量 AmB 于病变部位,每周 2~3 次)联合应用,杀菌效果更佳,可起到增强疗效的作用<sup>[16]</sup>。最近一项随机、多中心、临床试验表明 LAmB 雾化吸入维持治疗未降低过敏性支气管肺曲霉病严重临床恶化的风险<sup>[17]</sup>。除了传统的脂质载体剂型,使用 C 型凝集素受体 Dectin-1 和 Dectin-2 的碳水化合物识别结构域与 LAmB 结合,形成 DEC-AmB-LLs 模型,这种新型制剂能使药物更有效地结合到肺部的真菌感染部位,在动物实验中显示出更高的治疗曲霉病的功效。这种靶向抗真菌药物递送可在使用较低剂量的 AmB 的情况下提高疗效<sup>[18-19]</sup>。

**隐球菌性脑膜炎** 2018 年世卫组织建议对 HIV 相关隐球菌性脑膜炎患者进行诱导期、巩固期、维持期治疗,诱导期方案 AmB 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 联合 5-氟胞嘧啶 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗 1 周,然后口服氟康唑 1200 mg·d<sup>-1</sup> 1 周,替代方案为口服氟胞嘧啶联合氟康唑 2 周或者 AmB 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 联合氟康唑 2 周,巩固期方案口服氟康唑 400~800 mg·d<sup>-1</sup> 持续 8 周,维持期方案为氟康唑 200 mg·d<sup>-1</sup><sup>[20]</sup>。最近在 5 个非洲国家进行的 3 期随机、对照临床试验表明,单次高剂量 LAmB 10 mg·kg<sup>-1</sup> 与氟胞嘧啶和氟康唑联合给药(死亡率 24.8%,不良反应率 50%)并不劣于 WHO 推荐的 HIV 相关隐球菌性脑膜炎治疗方案(死亡率 28.7%,不良反应率 62.3%)<sup>[21]</sup>。

2018 年中国隐球菌性脑膜炎诊治专家共识提出非 HIV/AIDS 隐球菌性脑膜炎诱导期首选 AmB 0.5~0.7 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗,疗程 4 周以上,病情严重者可适当延长至 10 周以上,如果没有禁忌症,必须联合 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 氟胞嘧啶治疗,病情稳定后巩固可进入巩固期治疗,巩固期可沿用诱导期方案,疗程 6 周以上,也可以改用氟康唑联合氟胞嘧啶<sup>[22]</sup>。有动物研究表明,泊沙康唑与 AmB 的血浆蛋白位点竞争性结合,增加 AmB 在脑组织中的水平,进而提升治疗新生隐球菌性脑膜炎的疗效<sup>[23]</sup>。

**毛霉病** 2019 年欧洲医学真菌学联合会强烈推荐 LAmB 5~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗毛霉

病,治疗毛霉病所需疗程尚未清楚,一般治疗持续到感染的体征和症状消失以及影像学出现显著改善。此方案无效时,相对其他唑类,艾沙康唑肝毒性较小,可作为毛霉病的替代治疗<sup>[24]</sup>。

**播散性组织胞浆菌病** 播散性组织胞浆菌病的治疗首选 LAmB  $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或者 AmB  $0.7\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,疗程 1~2 周,伊曲康唑适用于较轻的病例和对 AmB 有反应后的“降阶梯”治疗<sup>[25]</sup>,其中,AmB 或 LAmB 对 AIDS 组织胞浆菌病患者(排除中枢神经系统受累的患者)比 ABLC 更有效,1 年生存率分别为 81% 和 56%。接受 AmB 或 LAmB 治疗的患者的平均生存时间为 11 个月,而接受 ABLC 治疗的患者的平均时间则为 8 个月<sup>[26-27]</sup>。

**利什曼病** 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识提出内脏利什曼病首选治疗药物是锑剂,替代方案是 AmB 首日总剂量 1 mg,逐渐增加至  $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,持续 20 d 或 LAmB  $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,疗程 3~5 d<sup>[28]</sup>。2017 年巴西的一项多中心、随机临床试验认为,LAmB( $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,持续 7 d,治愈率为 87.2%,不良反应率 25.2%)相较于单独使用锑剂(治愈率为 77.5%,不良反应率 36.6%)、联合使用锑剂(治愈率为 83.9%,不良反应率 38.2%),更应成为利什曼病的一线治疗方案<sup>[29]</sup>。对于皮肤利什曼病,病灶内注射两性霉素 B 也是近年来报道的热点,常使用浓度为  $2\sim 5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,注射剂量为每平方厘米表面积  $0.1\sim 1\text{ mL}$ ,每周 1~3 次,疗程不固定,3~6 个月多见,直到皮损消失或者达到目标效果<sup>[30]</sup>。除此以外,近几年新的 AmB 递送策略研究进展也主要集中于治疗皮肤利什曼病,包括新的脂质体、固体脂质纳米颗粒、聚合物和蛋白质基纳米颗粒、树枝状聚合物、乳液、脂质聚合物小体、混合胶束、聚合物胶束、纳米胶囊、纳米耳蜗酸盐、环糊精、药物偶联物和微针等<sup>[31]</sup>。

**发热和中性粒细胞减少症** 国外既往有观点认为,AmB  $1\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  或者 LAmB  $0.2\sim 5.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,平均治疗时间为 19.2 d,可作为发热和中性粒细胞减少症患者的经验性治疗<sup>[32-33]</sup>,最近一项针对难治性发热和中性粒细胞减少症的前瞻性 2 期研究表明低剂量 LAmB( $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,持续 5 d)可提供良好疗效(治愈率 66.3%)和安全性(不良反应率 2.8%)<sup>[34]</sup>。在 LAmB 耐药时,

可考虑用伊曲康唑替代治疗<sup>[35]</sup>。除了传统的脂质载体,最近有研究将 AmB 与白蛋白纳米粒子组装形成 AmB@BSA 纳米粒子以促进中性粒细胞有效吸收 A-NPs,武装上 AmB 后的中性粒细胞可以保持其生物学功能,如细胞活力和迁移到炎症部位的能力,并更有效地防止真菌入侵,而且没有明显的全身毒性,这为治疗由化疗引起的中性粒细胞减少症导致的真菌感染提供了一种潜在的治疗方法<sup>[36]</sup>。

**其他深部真菌病** 2020 年艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识认为不论病情轻重均建议采用序贯疗法,这种方案为 AmB  $0.5\sim 0.7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  持续 2 周的诱导治疗,然后是口服伊曲康唑  $200\text{ mg}/12\text{ h}$  持续 8 周的巩固治疗<sup>[37]</sup>。对于着色芽生菌病,伊曲康唑和特比萘芬联合口服常是一线疗法,近年来有学者证实着色芽生菌患者病皮损内注射 AmB 联合口服特比萘芬可治愈对伊曲康唑和特比萘芬联合治疗耐药的患者<sup>[38]</sup>。

## 4 总 结

尽管 AmB 不良反应大,其抗真菌谱广、抗真菌活性强、耐药性低的优点使其是治疗深部真菌感染最有效的药物之一。AmB 用法用量的不同以及新剂型的开发有利于其广泛应用,值得进一步探索。

## 参 考 文 献

- [1] DUTCHER J D. The discovery and development of amphotericin B[J]. Dis Chest, 1968, 54(Suppl 1): 296-298.
- [2] HAMILTON-MILLER J M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics[J]. Bacteriol Rev, 1973, 37(3): 166-196.
- [3] CAROLUS H, PIERSON S, LAGROU K, et al. Amphotericin B and other polyenes-discovery, clinical use, mode of action and drug resistance[J]. J Fungi (Basel), 2020, 6(4): 321.
- [4] LEWANDOWSKA A, SOUTAR C P, GREENWOOD A I, et al. Fungicidal amphotericin B sponges are assemblies of staggered asymmetric homodimers encasing large void volumes[J]. Nat Struct Mol Biol, 2021, 28(12): 972-981.
- [5] ANDERSON T M, CLAY M C, CIOFFI A G, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge[J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(5): 400-406.
- [6] MESA-ARANGO A C, SCORZONI L, ZARAGOZA O. It only takes one to do many jobs: amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug[J]. Front. Microbiol, 2012, 3: 286. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00286.
- [7] MARTINO R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC): a review of the literature[J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(4): 485-504.
- [8] 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.
- [9] LOO A S, MUHSIN S A, WALSH T J. Toxicokinetic and mechanistic basis for the safety and tolerability of liposomal amphotericin B[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(6): 881-895.
- [10] WANG X, MOHAMMAD I S, FAN L, et al. Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(8):2585-2604.
- [11] ESPINEL-INGROFF A, TURNIDGE J. The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds[J]. Rev Iberoam Micol, 2016, 33(2):63-75.
- [12] 朱利平, 管向东, 黄晓军, 等. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 35-50.
- [13] DEMIR K K, BUTLER-LAPORTE G, DEL CORPO O, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis[J]. Mycoses, 2021, 64(9):1098-1110.
- [14] 唐晓丹, 李光辉. 2016 年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4):456-462.
- [15] DUCKWALL M J, GALES M A, GALES B J. Inhaled amphotericin B as aspergillosis prophylaxis in hematologic disease: an update [J]. Microbiol Insights, 2019, 12: 1178636119869937. DOI: 10.1177/1178636119869937.
- [16] 郭海健, 彭春玲, 刘小霞. 两性霉素 B 雾化吸入加局部灌注联合伏立康唑治疗侵袭性肺部真菌感染研究[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(14):41-44.
- [17] GODET C, COUTURAUD F, MARCHAND-ADAM S, et al. Nebulised liposomal-amphotericin-B as maintenance therapy in ABPA: a randomised, multicentre, trial[J]. Eur Respir J, 2021, 2102218. DOI: 10.1183/13993003.02218-2021.
- [18] AMBATI S, FERARRO A R, KANG S E, et al. Dectin-1-targeted antifungal liposomes exhibit enhanced efficacy[J]. mSphere, 2019, 4(1):e00025-19.
- [19] AMBATI S, ELLIS E C, PHAM T, et al. Antifungal liposomes directed by dectin-2 offer a promising therapeutic option for pulmonary aspergillosis[J]. mBio, 2021, 12(1): e00030-21.
- [20] WHO. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children; supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[M/OL]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531449/pdf/Bookshelf\\_\\_NBK531449.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531449/pdf/Bookshelf__NBK531449.pdf). Geneva: World Health Organization, 2018.
- [21] JARVIS J N, LAWRENCE D S, MEYA D B, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(12):1109-1120.
- [22] 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.
- [23] YANG M, CHENG L, DAI Q, et al. A novel cryptococcal meningitis therapy: The combination of amphotericin B and posaconazole promotes the distribution of amphotericin B in the brain tissue[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:8878158. DOI:10.1155/2020/887815.
- [24] CORNELI O A, 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.
- [25] AZAR M M, LOYD J L, RELICH R F, et al. Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(1):13-30.
- [26] JOHNSON P C, WHEAT L J, CLOUD G A, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(2):105-109.
- [27] WHEAT L J, FREIFELD A G, KLEIMAN M B, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis; 2007 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 807-825.
- [28] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(9): 513-518.
- [29] ROMERO G A S, COSTA D L, COSTA C H N, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(6):e0005706.
- [30] GOSWAMI P, HIYA B C, KUMAR V, et al. Comparison of efficacy of two different concentrations of intralesional amphotericin B in the treatment of cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled trial[J]. Indian Dermatol Online J, 2019, 10(6):627-631.
- [31] LANZA J S, POMEL S, LOISEAU P M, et al. Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the treatment of leishmaniasis [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(10):1063-1079.
- [32] JOHANSEN H K, GÖTZSCHE P C. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(9):CD000969.
- [33] YOSHIDA M, TAMURA K, MASAOKA T, et al. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2):277-283.
- [34] MIYAO K, SAWA M, KURATA M, et al. A multicenter phase 2 study of empirical low-dose liposomal amphotericin B in patients with refractory febrile neutropenia[J]. Int J Hematol, 2017, 105(1):79-86.
- [35] AKASHIMA Y, YOSHIDA C, KUBONISHI S, et al. Intravenous itraconazole compared with liposomal amphotericin B as empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever[J]. Mycoses, 2020, 63(8):794-801.
- [36] HAN Y, LIU Y, MA X, et al. Antibiotics armed neutrophils as a potential therapy for brain fungal infection caused by chemotherapy-induced neutropenia[J]. Biomaterials, 2021, 274:120849. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120849.
- [37] LE T, KINH N V, CUC N T K, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(24):2329-2340.
- [38] ZHANG J, WU X, LI M, et al. Synergistic effect of terbinafine and amphotericin B in killing *Fonsecaea nubica* in vitro and in vivo [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2019, 61:e31. DOI: 10.1590/S1678-9946201961031.

[收稿日期] 2022-04-12

[本文编辑] 陈雪红