

基于 FAERS 数据库两性霉素 B 脱氧胆酸盐与脂质体不良事件信号挖掘研究

李文萍¹, 袁宾彬², 王爱兰^{1*}

1. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院 药学部, 新疆 巴音郭楞 841000

2. 南京中医药大学鼓楼临床医学院, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库分析两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (AmB-D) 与两性霉素 B 脂质体 (L-AmB) 的风险信号, 为临床合理用药提供参考。**方法** 基于 FAERS 数据库提取 AmB-D 和 L-AmB 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度的不良事件报告, 并导入 SAS 9.4 软件中进行数据清理与分析, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、英国药品和健康产品管理局综合标准 (MHRA) 及贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN) 进行不良事件信号挖掘。**结果** 分别检索到 AmB-D 与 L-AmB 的药品不良事件报告 1 308、4 304 份。AmB-D 与 L-AmB 发生频次最多的不良反应均为低钾血症和急性肾损伤。AmB-D 与 L-AmB 肾脏及泌尿系统疾病不良事件报告比例接近, 提示临床可能低估了脂质体的肾毒性。并挖掘到 AmB-D 较强的可疑不良事件信号为免疫重建炎症综合征、白质病变; L-AmB 的可疑信号为中毒性表皮坏死松解症、免疫重建炎症综合征、 β_2 微球蛋白升高、脾损害和血管内溶血, 说明书中未注明, 应予以重视。**结论** AmB-D 与 L-AmB 可疑不良事件信号的挖掘, 大多数与说明书记录的一致, 但仍发现新的信号, 需积极监测。

关键词: 两性霉素 B 脱氧胆酸盐; 两性霉素 B 脂质体; 药品不良反应; 信号挖掘; 低钾血症

中图分类号: R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)05-1308-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.038

Adverse drug events signal mining of amphotericin B deoxycholate and amphotericin B liposome based on FAERS database

LI Wenping¹, YUAN Binbin², WANG Ailan¹

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Bayingol Mongolian Autonomous Prefecture, Bayingol 841000, China

2. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

Abstract: **Objective** To explore the risk signals of amphotericin B deoxycholate (AmB-D) and amphotericin B liposome (L-AmB) by using FAERS database, to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Adverse event reports of AmB-D and L-AmB from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2023 were extracted based on FAERS database and imported into SAS 9.4 software for data cleaning and analysis. The adverse event signal mining was performed by ROR, PRR, MHRA, and BCPNN. **Results** Adverse drug event reports of AmB-D and L-AmB were 1 308 and 4 304, respectively. The most frequent adverse drug event of the two drugs were hypokalemia and acute kidney injury. It was found that the proportion of adverse event reports for renal and urinary diseases was similar between AmB-D and L-AmB, suggesting that the nephrotoxicity of liposomes may be underestimated in clinical practice. The suspected adverse event signal of AmB-D was found to be immune reconstructive inflammatory syndrome and white matter disease. The suspicious signals of L-AmB are toxic epidermal necrolysis, immune reconstitution inflammatory syndrome, elevated β_2 microglobulin, spleen damage and intravascular hemolysis, which are not indicated in the instructions and should be paid attention to. **Conclusion** The mining of AmB-D and L-AmB suspected adverse event signals was mostly consistent with those recorded in the manual, but new signals were still found, which required active monitoring.

Key words: amphotericin B deoxycholate; amphotericin B liposome; adverse drug reactions; signal mining; hypokalemia

收稿日期: 2023-12-30

基金项目: 巴音郭楞蒙古自治州 2022 年科学技术研究计划项目 (202209)

作者简介: 李文萍, 女, 药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: lily02060718@126.com

*通信作者: 王爱兰, 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: 17767651008@163.com

两性霉素 B 为广谱、强效抗真菌药物,主要通过疏水部分与真菌细胞质膜中的麦角固醇结合而形成孔隙和通道,使电解质、碳水化合物、蛋白质等外渗,同时也具有氧化损伤作用,导致真菌细胞死亡^[1]。注射用两性霉素 B (两性霉素 B 脱氧胆酸盐, AmB-D, 商品名 Fungizone) 于 1959 年通过美国食品药品监督管理局 (FDA) 审批上市并进入临床应用^[2]。两性霉素 B 脂质体 (L-AmB, 商品名 Am Bisome) 是由二硬脂酰磷脂、胆固醇与氢化大豆磷脂组成脂质体,氢化大豆磷脂再和两性霉素 B 相互作用而形成稳定的单层球形脂质体,其疗效与 AmB-D 相当,但明显降低了输液相关反应及肾毒性,1991 年在欧盟获批,1997 年在美国获批^[3]。侵袭性真菌感染诊治困难、病死率高,近年来越来越受到临床的关注,尽管目前开发出了安全性更高的唑类及棘白菌素类抗真菌药物,但两性霉素 B 仍然因其强效的杀菌活性及极低的耐药率在临床广泛使用,尤其是毛霉菌、隐球菌等严重真菌感染。L-AmB 原研药 (商品名为安必速) 于 2023 年 2 月被国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市^[4],由于其在中国上市时间较短,国内对于该药相关不良反应报道较少,对其与 AmB-D 的安全性对比研究较少。因此,本研究主要对 FAERS 进行不良事件数据分析,探讨 AmB-D 与 L-AmB 的用药安全,以期为国内临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于自 2004 年开始对外公开的 FAERS 数据库。本研究提取 2004 年第 1 季度—2023 年第 4 季度的 ASCII 数据包的全部数据,导入到 SAS 9.4 软件中进行数据清理与分析。

1.2 数据提取

分别以 “amphotericin B” “fungizone” “amphotericin B ing 50 mg” “amphotericin B vial 50 mg” “amphotericin B deoxycholate” “liposome” “ambisome” “amphotericin B liposomal” “amphotericin B liposome for injection” “amphotericin liposomal” “liposomal amphotericin B” “liposomal amphotericin” “liposomal amphotericin B” 为关键词在 FAERS 数据库中检索 AmB-D 和 L-AmB 不良事件数据。同时限定报告怀疑程度为首要怀疑 (PS)。不良反应规范化描述和分类采用《国际医学用语词典》(26.1 版) 中的首选语 (PT) 和系统器官

分类 (SOC)。在人口学分析中,同一患者的多份报告只保留 1 份进行统计学分析。

1.3 分析方法

本研究采取 4 种常用风险信号挖掘方法以降低结果偏倚。4 种方法及其阈值分别为: (1) 报告比值比法 (ROR), 目标药物的目标不良事件报告数 ≥ 3 且 95%CI 下限 > 1 ; (2) 比例报告比值比法 (PRR), 目标药物的目标不良事件报告数 ≥ 3 , 且 95%CI 下限 > 1 ; (3) 英国药品和健康产品管理局综合标准法 (MHRA), 目标药物的目标不良事件报告数 ≥ 3 , 且 PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$; (4) 贝叶斯可信区间递进神经网络法 (BCPNN), $IC - 2SD > 0$ 。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本情况及人口学特征

经筛选,本研究共挖掘到以 AmB-D、L-AmB 为 PS 药物的不良事件报告 3 526 份、10 664 份,分别涉及 1 308 和 4 304 例患者,不良事件报告基本情况及人口学特征见表 1。2 种药物使用人群的共同点是女性患者多于男性,年龄在 $\geq 18 \sim 65$ 岁的青中年患者居多。2 种药物均以静脉给药为主。报告显示两药严重不良反应比例均达到了 90% 以上。转归结局均主要以死亡为主,其次是住院,AmB-D 的死亡结局报告比例高达 42.35%, L-AmB 的死亡结局报告比例高达 50.70%。在适应证方面,总的真菌感染相关诊断两药占比均在 90% 左右,且均主要以毛霉、曲霉感染为主。

2.2 基于 PT 术语的不良事件信号检测结果

对 AmB-D 与 L-AmB 为 PS 药物的不良事件信号经过 ROR 法、PRR 法、MHRA 及 BCPNN 法筛选后,使用 MedDRA 系统器官分类将有信号的 PT 进行分类并去除各类损伤/中毒及操作并发症、产品问题和社会环境、各类手术及医疗操作等与药品无关的信号,最终得到有效的信号 PT 和对应的 SOC。共筛选出与 AmB-D 相关的不良事件信号 87 个, L-AmB 相关的信号 147 个。AmB-D 与 L-AmB 的发生例数、信号强度 (按 PRR、ROR 值) 排序居前 10 位的不良事件信号见表 2、3。挖掘到 AmB-D 说明书中未提及的不良事件有免疫重建炎性综合征、白质病变, L-AmB 说明书中未提及的不良事件有中毒性表皮坏死松解症、免疫重建炎性综合征、 $\beta 2$ 微球蛋白升高、脾损害、血管内溶血。

2.3 基于 SOC 的不良事件信号检测结果

信号按 MedDRA 中的 SOC 进行统计分类。发

表 1 不良事件报告的基本情况 & 人口学特征

Table 1 Basic information and demographic characteristics of adverse event reports

项目	类别	AmB-D (n=1 308)	L-AmB (n=4 304)
性别/例 (占比/%)	男性	469 (35.85)	1 455 (33.81)
	女性	723 (55.28)	2 356 (54.74)
	未报告	116 (8.87)	493 (11.45)
年龄/例 (占比/%)	0~<18 岁	182 (13.91)	537 (12.48)
	≥18~65 岁	701 (53.60)	2 035 (47.28)
	≥65 岁	264 (20.18)	930 (21.61)
	未报告	161 (12.31)	802 (18.63)
给药途径/例 (占比/%)	静脉	414 (31.65)	1 981 (46.02)
	吸入	8 (0.61)	30 (0.70)
	其他	236 (18.04)	247 (5.74)
	未知	650 (49.70)	2 046 (47.54)
适应证/例 (占比/%)	真菌感染	240 (18.35)	910 (21.14)
	毛霉感染	191 (14.60)	512 (11.90)
	曲霉感染	126 (9.64)	503 (11.69)
	隐球菌感染	96 (7.34)	385 (8.95)
	其他真菌	284 (21.71)	703 (16.33)
	非真菌诊断	222 (16.97)	792 (18.40)
	诊断不明	149 (11.39)	499 (11.59)
严重报告/例 (占比/%)	严重报告	1 261 (96.41)	3 987 (92.63)
	非严重报告	47 (3.59)	317 (7.37)
转归/例 (占比/%)	死亡	554 (42.35)	2 182 (50.70)
	致残	15 (1.15)	57 (1.32)
	威胁生命	88 (6.73)	297 (6.90)
	住院	291 (22.25)	817 (18.98)
	其他	360 (27.52)	951 (22.10)

表 2 AmB-D 与 L-AmB 的不良事件信号挖掘结果 (发生例数排序居前 10 位)

Table 2 Results of adverse event signal mining of the AmB-D and L-AmB (top 10 ranked by occurrence)

AmB-D				L-AmB			
PT	n/例	ROR (95% CI 下限)	MHRA χ^2	PT	n/例	ROR(95%CI 下限)	MHRA χ^2
急性肾损伤	57	5.09 (3.91)	183.98	低钾血症	233	30.32 (26.62)	6 422.91
低钾血症	52	20.23 (15.38)	934.99	急性肾损伤	140	4.11 (3.49)	325.98
多器官功能不全综合征	44	17.19 (12.77)	661.94	肾功能损害	111	7.89 (6.54)	659.88
肾功能损害	31	6.65 (4.67)	147.34	血肌酐升高	108	9.30 (7.69)	791.08
血肌酐升高	27	7.01 (4.80)	137.99	全血细胞减少症	98	10.41 (8.53)	824.58
心动过速	26	5.09 (3.46)	84.77	肾衰	90	3.64 (2.96)	170.84
肾衰	25	3.05 (2.06)	34.27	多器官功能不全综合征	89	11.46 (9.30)	840.93
心脏停搏	25	5.10 (3.44)	81.75	呼吸衰竭	69	5.35 (4.22)	242.28
血小板减少症	23	3.34 (2.18)	34.22	丙氨酸氨基转移酶升高	48	4.38 (3.30)	124.56
输液相关反应	23	5.94 (4.83)	81.73	免疫重建炎症综合征*	47	41.26 (29.94)	1 822.51

*药品说明书中未提及的不良事件。

* adverse event not mentioned in the product label.

现 AmB-D 与 L-AmB 主要涉及的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查以及肾脏及泌尿系统疾病,表 4 列举了累及到的前 10 位系统/器官,每个 SOC 列出了发生例数最高的 3 个不良事件信号。结果表明,AmB-D 与 L-AmB 在大部分系统/器官发生的不良事件重叠较多,但神经系统疾病方面和皮肤及皮下组织类疾病的不良事件临床表现不同。在神经系统疾病方面,AmB-D 前 3 位不良事件信号为震颤、意识丧失、中枢神经系统病损;L-AmB 前 3 位的不良事件信号为头痛、痫性发作、意识水平下降。皮肤及皮下组织类疾病方面,L-AmB 关于中毒性表皮坏死松解症不良事件报告数为 27 例,为新的可疑的不良事件信号。

3 讨论

3.1 不良事件报告基本情况分析

对比 AmB-D 与 L-AmB 的不良事件报告情况,L-AmB 的报告数量是 AmB-D 的 3.7 倍,可能原因是两药均已在 FAERS 数据库 2004 年开放前上市,而 L-AmB 相比 AmB-D,耐受性明显改善,尤其是减少了输液相关反应^[5],因此在临床应用更为广泛。在性别方面,两药女性患者报告比例均高于男性,1 项动物毒性研究显示,相同剂量 L-AmB 给药情况下,雌性大鼠相比雄性大鼠毒性症状更严重、死亡率更高,测定组织浓度后发现雌性大鼠肝脏、肾脏中的药物浓度更高,半衰期更长,但在 AmB-D 中并未发现性别差异^[6]。在适应证方面,以毛霉菌、曲霉菌、隐球菌感染为主,指南相对更推荐 L-AmB 而非 AmB-D。根据《2019 年欧洲医学真菌学联盟欧洲毛霉菌指南》,针对毛霉感染,应避免使用 AmB-D,而 L-AmB 为强推荐^[7]。根据 2016 年美国传染

表 3 AmB-D 与 L-AmB 的不良事件信号挖掘结果（信号强度排序居前 10 位）

Table 3 Results of adverse event signal mining of the AmB-D and L-AmB (top 10 ranked by signal strength)							
		AmB-D				L-AmB	
PT	n/例	ROR (95% CI 下限)	MHRA χ^2	PT	n/例	ROR (95% CI 下限)	MHRA χ^2
肾源性尿崩	14	209.62 (123.55)	2 854.31	钾消耗性肾病	3	289.40 (90.25)	813.17
白质病变*	4	56.16 (21.03)	215.64	中毒性表皮坏死松解症*	27	69.11 (40.77)	925.33
肾小管疾病	9	52.30 (27.16)	450.15	β_2 微球蛋白升高*	3	67.62 (21.63)	194.11
中毒性肾病	17	38.93 (25.82)	842.23	肾小管疾病	30	58.13 (40.54)	1 660.01
免疫重建炎性综合征*	14	36.93 (21.83)	486.29	脾损害*	3	46.68 (14.97)	132.77
肾小管酸中毒	4	34.18 (12.80)	128.37	肝梗死	3	42.31 (13.58)	119.91
中性粒细胞减少症	18	27.91 (8.99)	77.63	免疫重建炎性综合征*	47	41.26 (30.94)	1 822.51
低钾血症	52	20.23 (15.38)	934.99	肾小管酸中毒	13	36.91 (21.38)	450.28
多器官功能不全综合征	44	17.19 (12.77)	661.94	低钾血症	233	30.32 (26.62)	6 422.91
血流动力学不稳定	7	17.17 (8.18)	106.27	血管内溶血*	3	29.35 (9.43)	81.63

*药品说明书中未提及的不良事件。
* adverse event not mentioned in the product label.

表 4 AmB-D 与 L-AmB 主要累及的 SOC 及其发生例数前 3 位不良事件信号

Table 4 Top 3 adverse event signals involved SOC of AmB-D and L-AmB			PT (例数)	
SOC 名称	AmB-D		L-AmB	
全身性疾病及给药部位各种反应	多器官功能不全综合征 (44)、寒战 (21)、全身状况恶化 (17)		多器官功能不全综合征 (88)、寒战 (40)、全身状况恶化 (40)	
各类检查	血肌酐升高 (27)、血氧饱和度降低 (18)、丙氨酸氨基转移酶升高 (11)		血肌酐升高 (108)、血钾降低 (54)、丙氨酸氨基转移酶升高 (48)	
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤 (57)、肾功能损害 (31)、肾衰 (25)		急性肾损伤 (140)、肾功能损害 (111)、肾衰 (90)	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸衰竭 (21)、呼吸急促 (12)、缺氧 (12)		呼吸衰竭 (69)、呼吸急促 (29)、呼吸窘迫 (29)	
代谢及营养类疾病	低钾血症 (52)、代谢性酸中毒 (18)、高钾血症 (14)		低钾血症 (233)、高钾血症 (37)、低镁血症 (33)	
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症 (21)、中性粒细胞减少症 (18)、全血细胞减少症 (18)		全血细胞减少症 (98)、贫血 (54)、血小板减少症 (42)	
各类神经系统疾病	震颤 (11)、意识丧失 (7)、中枢神经系统病损 (7)		头痛 (36)、痫性发作 (33)、意识水平下降 (19)	
胃肠道系统疾病	呕吐 (18)、恶心 (14)、腹泻 (7)		恶心 (61)、呕吐 (54)、腹泻 (39)	
心脏器官疾病	心动过速 (26)、心脏停搏 (25)、心动过缓 (8)		心脏停搏 (43)、心动过速 (34)、心力衰竭 (29)	
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 (9)、红斑 (9)、瘙痒 (8)		皮疹 (56)、中毒性表皮坏死松解症* (27)、红斑 (24)	

*药品说明书中未提及的不良事件。
* adverse event not mentioned in the product label.

病学会 (IDSA) 发布的《临床实践指南: 曲霉病的诊断和管理》,对于侵袭性肺曲霉病,仅推荐 L-AmB 和脂质复合物,不推荐 AmB-D^[8]。根据 2010 年 IDSA 发布的《隐球菌病处理临床实践指南》,非脑膜炎患者隐球菌严重感染首选治疗推荐 AmB-D,对于脑膜炎患者则推荐 L-AmB 或脂质复合物^[9]。转归结局方面,AmB-D 与 L-AmB 的死亡结局报告比例分别高达 42.35%和 50.70%。两药如此之高的死亡转归一方面与药物毒性相关,另一方面也可能与真菌感染的死亡率高相关。根据 2024 年 1 项侵袭性真菌感染流行病学调查结果显示,未经干预的侵袭性真菌感染死亡率在 95%~100%,治疗干预后的死亡率为

25%~60%,总体归因于真菌感染的死亡率为 50%~90%^[10]。

3.2 肾功能损害与低钾血症

多数患者通过静脉给予两性霉素 B 类制剂均会出现一定程度的肾损伤,其所致的肾损伤可能是严重的,甚至导致永久性肾损伤或死亡^[11]。本研究信息挖掘数据显示,肾脏及泌尿系统疾病不良事件信号中,AmB-D 共挖掘到 10 个信号,共报告不良事件 201 例,报告占比 15.37%,L-AmB 共挖掘到 16 个信号,不良事件共计报告 619 例,报告占比 14.38%,两药肾脏及泌尿系统疾病不良事件报告比例接近,在肾毒性不良事件报告比例方面,脂质体

制剂相比脱氧胆酸盐制剂在肾毒性方面可能并无明显优势。该结果可能与 FAERS 数据库信息挖掘缺乏详细的用药信息相关,如 L-AmB 的给药剂量未知。在 1 项双盲研究中,发现脂质体肾毒性发生率是脱氧胆酸盐制剂的一半(14.0% vs 33.3%, $P=0.004$)^[12],该项研究脂质体给药剂量为 3 mg/(kg·d)。Cornely 等^[13]研究发现,脂质体的肾毒性与剂量相关,10 mg/(kg·d)组相比 3 mg/(kg·d)组,肾毒性发生率显著升高(31% vs 14%, $P<0.01$)。尽管本研究基于 FAERS 数据库发现的肾损伤不良事件信号报告比例不能代表实际临床不良反应发生率,但仍警示临床用药中需高度重视 L-AmB 所致的肾毒性,尤其是在用药剂量>3 mg/(kg·d)时。

低钾血症是 AmB-D 与 L-AmB 报告例数和信号强度均较高的不良事件。低钾血症的发生原因可能是两性霉素 B 与肾小管集合管细胞结合导致滤过裂孔增大,钾排出增加,导致血钾降低^[14]。Matsuoka 等^[15]研究发现两性霉素 B 制剂治疗前患者血清白蛋白水平 ≥ 2.82 mg/dL 和治疗前低钾血症病史是导致低钾血症发生的独立危险因素。1 项关于接受 L-AmB 治疗的血液病患者研究结果发现,用药期间患者血钾低于 3 mmol/L 的发生率为 53.8%,多因素 logistic 回归分析显示,在 L-AmB 给药开始后 2 d 内开始补钾可降低其诱导的低钾血症风险[OR=0.094 (95% CI, 0.019~0.47)]^[16]。

3.3 新发现的可疑不良事件

本研究对 AmB-D 和 L-AmB 的不良事件发生频次、信号强度前 10 位的报告进行分析,分别发现了 2 个和 5 个新的可疑高风险信号。AmB-D 新的信号中免疫重建炎性综合征信号强度最强,其次是白质病变。同时,免疫重建炎性综合征在 L-AmB 新的信号中 ROR 值也较高。免疫重建炎性综合征是指人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者启用抗逆转录病毒治疗后出现的、与原有感染病程反常恶化相关的一系列炎症性疾病^[17],有研究发现 HIV 患者发生隐球菌感染是免疫重建炎性综合征的重要诱因^[18],而两性霉素 B 类药物是隐球菌感染的主要治疗药物。考虑到免疫重建炎性综合征信号与患者本身感染隐球菌相关性高,建议临床在使用 AmB-D 或 L-AmB 治疗 HIV 患者隐球菌感染时密切监测患者 CD4⁺ T 细胞计数,若发生免疫重建炎性综合征应及时进行甄别并采取干预措施。

L-AmB 的中毒性表皮坏死综合征、免疫重建炎

性综合征、 β_2 微球蛋白升高、脾损害和血管内溶血 ROR 值均较高。其中信号最强的是中毒性表皮坏死综合征,这是一种重度皮肤黏膜反应,其特征为表皮广泛坏死和剥脱^[19],常由药物引发,多见于别嘌醇、芳香族抗癫痫药物、磺胺类抗生素以及部分非甾体抗炎药^[20]。搜索知网、万方等中文数据库,未发现两性霉素 B 致中毒性表皮坏死综合征报道,外网数据库搜索到 2 例相关病例文献报道。1 例是 Brent 等^[21]报道的 1 名 15 岁急性 B 淋巴细胞白血病患者,予以 L-AmB 5 mg/(kg·d)预防真菌感染 15 d 后患者出现了严重的皮肤过敏反应,考虑中毒性表皮坏死综合征,L-AmB 改为伏立康唑预防用药,并予静脉人免疫球蛋白 0.5 g/(kg·d)治疗 3 d,倍他米松乳膏涂抹皮肤,第 31 天患者皮肤症状好转。另 1 例是 Connolly 等^[22]报道的 1 名 48 岁男性患者,该患者十二指肠溃疡穿孔修复术考虑真菌感染,予两性霉素 B 治疗后发现口腔黏膜、双手急性上皮脱屑,考虑为药物不良反应,停药后予局部润肤剂涂抹后好转,但该文献未报道详细的用法用量、用药时长、具体剂型等用药数据。未来尚需更多临床数据证实两性霉素 B 所致的严重皮肤及皮下组织相关的不良反应。

4 结论

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库对 AmB-D 和 L-AmB 信号进行挖掘与分析,对两药安全性数据有所补充。临床实践中应对两性霉素 B 制剂相关低钾血症和肾损伤等常见不良反应予以关注,以保障患者安全用药。本研究发现目前文献可能低估了两性霉素 B 脂质体的肾毒性,并挖掘到 AmB-D 的 2 个新的可疑高风险信号,其中以免疫重建炎性综合征信号强度最强,以及 L-AmB 的 5 个新的可疑高风险信号未在现行说明书中收录,其中以中毒性表皮坏死综合征信号强度最强。这些新的不良事件信号与药物之间的因果关系仍需要通过更多临床研究验证,但提示临床医务人员予以高度关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gray K C, Palacios D S, Dailey I, et al. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): 2234-2239.
- [2] Drugs@FDA: Ambisome (Amphotericin B) NDA# 050740 [EB/OL]. (1997-11-08) [2023-10-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/050740_am

- bisome_toc.cfm.
- [3] Drugs@FDA: FUNGIZONE (Amphotericin B) ANDA# 060517 [EB/OL]. (1997-11-08) [2023-10-22]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=060517>.
- [4] 2023 年 02 月 20 日药品批准证明文件送达信息发布 [EB/OL]. (2023-02-20) [2023-10-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zwfw/sdxx/sdxxyp/ypjfb/20230220164632179.html>.
- [5] Wingard J R, White M H, Anaissie E, *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC collaborative study group [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(5): 1155-1163.
- [6] Wang D, Zhang W, Ju J X, *et al.* Gender differences in acute toxicity, toxicokinetic and tissue distribution of amphotericin B liposomes in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2021, 338: 78-84.
- [7] Cornely 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.
- [8] Patterson T F, Thompson G R, Denning D W, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [9] Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3): 291-322.
- [10] Denning D W. Global incidence and mortality of severe fungal disease [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 12: S1473-3099(23)00692-8.
- [11] Goldman R D, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(7): 421-426.
- [12] 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.
- [13] Cornely O A, Maertens J, Bresnik M, *et al.* Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial) [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(10): 1289-1297.
- [14] 中国医药教育协会真菌病专业委员会. 两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识 (2024 版) [J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(3): 230-257.
- [15] Matsuoka T, Usami E, Yoshimura T, *et al.* Risk factors contributing to occurrence of hypokalemia after liposomal-amphotericin B administration [J]. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2011, 37(8): 487-493.
- [16] Okada N, Azuma M, Imanishi M, *et al.* Potential usefulness of early potassium supplementation for preventing severe hypokalemia induced by liposomal amphotericin B in hematologic patients: A retrospective study [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(2): 252-260.
- [17] Shelburne S A, Montes M, Hamill R J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(2): 167-170.
- [18] Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: A prospective study [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51(2): 130-134.
- [19] Stern R S, Divito S J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Associations, outcomes, and pathobiology-thirty years of progress but still much to be done [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(5): 1004-1008.
- [20] Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(1): 35-44.
- [21] Brent G, Abdul-Wahab A, Borman A M, *et al.* Disseminated *Bisifusarium* infection following toxic epidermal necrolysis in a child with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Dermatol*, 2023, 40(3): 503-506.
- [22] Connolly R, Russell S. Acute oromucosal and palmar desquamation: A severe cutaneous adverse reaction to amphotericin and metronidazole [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 12: bcr2014205501.