

念珠菌尿路感染的治疗现状

包美荣¹, 赵建平^{2*}

¹内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院检验科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年10月14日; 录用日期: 2024年11月7日; 发布日期: 2024年11月14日

摘要

尿路感染是临床常见感染性疾病之一, 常见病原微生物有细菌、真菌、病毒、支原体、衣原体、滴虫、原虫等。近年来, 由于广谱抗生素、免疫抑制剂和激素等药物的广泛应用, 目前, 真菌性尿路感染的比重逐日升高, 主要以念珠菌感染为主。本文将为读者提供一个有关念珠菌尿路感染治疗方面的综述, 旨在为临床预防以及治疗念珠菌尿路感染提供新的诊治思路。

关键词

尿路感染, 念珠菌, 氟康唑, 棘白菌素类抗菌药物, 两性霉素B

Current Status of Treatment for *Candida* Urinary Tract Infections

Meirong Bao¹, Jianping Zhao^{2*}

¹Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Laboratory Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Oct. 14th, 2024; accepted: Nov. 7th, 2024; published: Nov. 14th, 2024

Abstract

Urinary tract infection is one of the common infectious diseases in clinic. The common pathogenic microorganisms include bacteria, fungi, viruses, mycoplasmas, chlamydia, trichomonas, protozoa, etc. In recent years, due to the widespread use of broad-spectrum antibiotics, immunosuppressants, and hormones, the proportion of fungal urinary tract infections has been increasing day by day, mainly caused by *Candida* infections. This article will provide readers with a review on the treatment of *Candida* urinary tract infections, offering new diagnostic and therapeutic approaches for

*通讯作者。

文章引用: 包美荣, 赵建平. 念珠菌尿路感染的治疗现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 900-905.

DOI: 10.12677/acm.2024.14112961

clinical prevention and treatment of *Candida* urinary tract infections.

Keywords

Urinary Tract Infection, *Candida*, Fluconazol, Echinocandin Antibiotics, Amphotericin B

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

尿路感染(Urinary tract infection, UTI)是指由病原微生物引起的从尿道口到肾脏的泌尿道任何部位发生的细菌或其他微生物引起感染的总称[1], 尿路感染是人类感染的常见原因。全球每年约有 1.5 亿人出现尿路感染, 超过 50%的女性一生中至少患 1 次尿路感染, 20%~30%患尿路感染的女性将经历复发性尿路感染[2][3]。近年来, 随着广谱抗生素、免疫抑制剂和激素等药物的应用、肿瘤放化疗以及各种侵入性手术的广泛开展、留置导尿的使用时间过长、糖尿病患者数量增多等原因, 真菌性尿路感染的发病率逐渐上升, 其中念珠菌是真菌性尿路感染中最常见的病原菌[4]。念珠菌尿路感染主要见于住院患者, 可由念珠菌感染后的血液传播引起, 也可通过尿道逆行传播引起。临床中治疗念珠菌尿路感染的常用抗菌药物主要有三唑类、多烯类、棘白菌素类等[5]。

2. 三唑类

通过与念珠菌的 ERG11 基因结合, 阻断麦角甾醇的合成, 降低麦角甾醇与磷脂的结合, 破坏真菌细胞膜、细胞壁的稳定, 并使它们的通透性增大[6]。临床中常用三唑类抗菌药物有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等, 目前, 念珠菌尿路感染的首选药物是氟康唑, 氟康唑在尿中含量很高, 具有广谱抗真菌作用[7]。比其他的唑类抗真菌药物和棘白菌素在尿中的浓度高很多。据美国疾控中心(CDC)统计, 约有 7%念珠菌感染患者的血液样本, 对氟康唑有耐药性[8], 念珠菌属的耐药机制主要是因为三唑类药物作用靶点 ERG11 基因的突变或过表达, 从而使药物作用的靶酶维持活性并产生耐药。有报道证实 ERG11 基因突变中, Y123F、K143R、G464S 等多个突变位点与念珠菌对氟康唑耐药有关[9]。此外, 以白念珠菌为主产生耐药的念珠菌, 其外排泵分为两大类: ATP 结合盒转运蛋白(CDR 和 CDR2), 受转录因子 Tac1 调控[10]; MFS 转运蛋白(MDR 和 MDR2), 受转录因子 Mrr1 的调控[11]。当耐药念珠菌受到三唑类药物攻击时, 反应性地过度表达外排泵。导致其对三唑类药物产生耐药[12]。三唑类抗菌药物的药动学和药效学特点: 氟康唑口服吸收完全(生物利用度 > 90%), 故其口服和静脉给药剂量相同(6~12 mg/kg), 均为 1 次/d。临床工作中, 氟康唑治疗口咽念珠菌感染的 fAUC_{0~24}/MIC > 25 时, 治愈率为 91%~100%; 当 fAUC_{0~24}/MIC < 25 时, 治愈率为 27%~35%, 其他的侵袭性念珠菌感染的研究结果可见氟康唑的 fAUC_{0~24}/MIC 为 25~50 时与临床疗效密切相关[13]。三唑类抗真菌药主要副作用: 头痛、胃肠道不适、头晕、皮疹、味觉改变、肝毒性和心律失常等[14]。

3. 多烯类

通过结合念珠菌细胞膜上的麦角甾醇, 在细胞膜形成许多微孔, 导致细胞膜通透性改变, 破坏细胞代谢, 致使真菌细胞死亡。临床常用用药: 两性霉素 B 等[15]。两性霉素 B 对念珠菌的抗菌谱较广, 具有广谱抗真菌活性, 除葡萄牙念珠菌外, 对其余念珠菌均敏感, 特别是对白色念珠菌具有良好的抑制作用

[16]。念珠菌的耐药机制主要由于通过降低多烯类药物与膜的结合亲和力,从而降低念珠菌对多烯类药物的敏感性[17]。还可以改变膜中消耗麦角甾醇的酶,从而使其对多烯类药物产生耐药[18]。有研究表明,麦角甾醇生物合成的基因发生突变,白念珠菌 ERG2、ERG3、ERG5 等发生突变,即可导致白念珠菌对两性霉素 B 产生耐药[19]。此外,有关念珠菌耐药性报道,念珠菌自身可以合成甾醇中间体,并能完成代谢,由于麦角甾醇缺乏,导致两性霉素 B 无作用靶点而产生耐药[20]。两性霉素 B 的药动学和药效学特点:开始每日静脉滴注 1~5 mg,以后逐渐增至每日 0.65 mg/kg 时的血药峰浓度约为 2~4 μg/mL。T1/2 约为 24 小时[21]。在体内经肾缓慢排出,每日约有给药量的 2%~5%以药物的活性形式排出,7 日内自尿中约排出给药量的 40%,停药后药物自尿中排泄至少持续 7 周。在碱性尿中药物排泄增多[22]。两性霉素 B 在临床应用中药物浓度只要达到对真菌的最低抑菌浓度(MIC): 0.01~2 mg/L,若药物浓度到达人体耐受的浓度范围的高值时,即可起到有效杀菌作用[23]。多烯类抗菌药物的副作用较多,主要表现为胃肠道不适,关节疼痛,呼吸急促,皮疹,肝、肾毒性,贫血和心律失常等[24]。

4. 棘白菌素类

通过非竞争性抑制 β-1,3-葡萄糖合成酶,干扰真菌细胞壁 β-1,3-葡萄糖的合成,导致真菌细胞壁渗透性改变,最终导致真菌死亡[25]。临床中常用棘白菌素类药物有卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净等。棘白菌素类抗真菌药物具有安全、耐受性好的特点,其抗菌谱较为广泛,对大部分念珠菌属有抗真菌活性,如白色念珠菌、光滑念珠菌等。除此之外,棘白菌素类抗真菌药具有很好的药动学和药效学特征,是非常有价值的一类抗真菌药物[26]。棘白菌素类药物的相对分子质量比较大,口服生物利用度低,多采用静脉注射给药。静脉注射后主要分布在肺、肝、脾和肾,皮肤和软组织中浓度相对较低,脑组织内浓度极低,脑脊液中基本检测不到[27]。另外,棘白菌素与其他药物相互作用少,以卡泊芬净、米卡芬净为代表的棘白菌素类主要在肝脏代谢,可引起肝功能的异常,几乎不影响肾功能。临床推荐卡泊芬净首剂 70 mg,次日每日 50 mg 的维持剂量;对于 3 个月至 17 岁的患者,建议剂量为每日 50 mg/m²,最高 70 mg,次日开始予以 70 mg/m² 的负荷剂量[28];对于重度肝功能障碍者,推荐减少剂量,次日起每日剂量为首日剂量的 50%,这与另外两种棘白菌素药物不同[29]。研究发现,对于肥胖患者需要给予高于推荐剂量的卡泊芬净(150 mg/d)才能达到药动学/药效学指标[30]。当前研究表明,棘白菌素类药物以 FKS 基因编码的 β-1, 3-D-葡聚糖合酶的催化亚基为靶点,其耐药机制是由于真菌菌株 FKS 发生突变,菌株对抗菌药物的耐受性增强,此时,靶位的改变可导致真菌对棘白菌素类抗菌药物的敏感性降低,从而产生耐药性[31]。传统观点认为,只有光滑念珠菌菌株可见 FKS2 突变,其余均为 FKS1 突变,然而,目前研究发现白念珠菌的 FKS2 和 FKS3 也与棘白菌素的耐药性相关[32]。棘白菌素类抗菌药物的主要副作用为皮疹、瘙痒、支气管痉挛以及血管性水肿等不良反应[33],需要注意的是,国外有关于棘白菌素类抗菌药物的多项报道称棘白菌素类抗菌药物具有潜在毒性,可出现心脏射血分数下降、低血压、心动过缓等心脏毒性表现,因此在临床工作中,当患者出现危重或血流动力学不稳定时需谨慎使用[34]。

临床治疗推荐 IDSA 于 2016 年更新的关于无症状念珠菌尿路感染(表 1),念珠菌性膀胱炎、肾盂肾炎治疗、念珠菌菌球(表 2)的指南一线治疗方案[35]。

Table 1. Treatment of patients with asymptomatic *Candida* urinary tract infection
表 1. 无症状念珠菌尿路感染患者的治疗方法

症状	抗真菌治疗(是/否)	建议
无症状非置管患者念珠菌尿的检测	否	1~2 天后重复尿液培养以排除污染。
无症状念珠菌尿和留置导尿管患者	否	更换导管,第二天重复尿培养。

续表

无症状患者更换导管后念珠菌尿持续存在	否	评估并消除诱发因素：如果可能，移除导管；控制血糖；治疗梗阻；停止使用抗生素；考虑可进行泌尿系成像。
无任何已知危险因素的症状性念珠菌尿患者	否	随后进行尿液培养，大多数会在几周到几个月内解除。
肾移植受者无症状性念珠菌尿	否	尽量消除诱发因素，不建议抗真菌治疗。
无症状念珠菌病患者发生念珠菌血症的高风险	是	中性粒细胞减少症患者；接受泌尿外科手术的患者；极低出生体重儿(<1500 g)。
泌尿外科手术患者无症状念珠菌尿	是	手术前后数日，氟康唑每日 400 mg 或 6 mg/kg 或两性霉素 B 去氧胆酸盐每日 0.3~0.6 mg/kg。

Table 2. Treatment of patients with symptomatic *Candida* urinary tract infection**表 2.** 有症状念珠菌尿路感染患者的治疗方法

症状	治疗建议
症状性尿路感染	氟康唑通常是首选药物；对于氟康唑耐药菌株，如光滑念珠菌和克柔念珠菌引起的膀胱炎，使用脱氧胆酸两性霉素 B；氟胞嘧啶是一种替代品(在许多国家都没有)，如果条件允许，建议移除留置导管，两性霉素 B 冲洗。 口服氟康唑，每天 200 mg (3 mg/kg)持续 14 天。
念珠菌性膀胱炎	如果氟康唑耐药：脱氧胆酸两性霉素 B，每日 0.3~0.6 mg/kg，持续 1~7 天；口服氟胞嘧啶，25 mg/kg，每日 4 次，持续 7~10 天；两性霉素 B 膀胱冲洗。
上行念珠菌性肾盂肾炎	氟康唑，每天 200~400 mg (3~6 mg/kg)，持续 14 天；如果对氟康唑产生耐药性：脱氧胆酸两性霉素 B，每日 0.3~0.6 mg/kg，持续 1~7 天 ± 氟胞嘧啶。
念珠菌菌球	外科手术；全身性抗真菌药物，如膀胱炎或肾盂肾炎；从肾造瘘管中用两性霉素 B 冲洗。

如表 2 所示，治疗念珠菌性膀胱炎的首选药物：氟康唑，通常持续 14 日(400 mg，每日 200 mg (3 mg/kg)，口服)，如果可行，通常建议拔除留置膀胱导尿管。口服氟胞嘧啶(25 mg/kg，每日 4 次，持续 7~10 天)和两性霉素 B 脱氧胆酸盐(0.3~0.6 mg/kg，每日 1~7 天)通常是替代药物。治疗念珠菌性肾盂肾炎的首选药物：氟康唑再次成为首选药物，应给予 400~800 mg 负荷剂量 2 周，然后每日 200~400 mg (3~6 mg/kg)。如果情况允许，建议移除或更换肾造口管或支架。对于泌尿道真菌球：通常建议手术干预和全身抗真菌治疗，直至其消退，在肾造瘘管患者中也可以添加两性霉素 B 脱氧胆酸盐冲洗。在一项研究中，氟康唑膀胱冲洗也被证明可以成功治疗肾真菌球，手术和全身抗真菌治疗相结合是治疗念珠菌性前列腺炎的推荐方法。两性霉素 B 脱氧胆酸盐是最常用的抗真菌药物，也可以使用氟康唑[36]。

随着传统抗真菌药物的长期大量使用，念珠菌的耐药性也逐渐增强。对于尿路感染的防治，非抗菌药物的积极使用，不会增加尿路感染抗菌药物的耐药性[37]。目前临床中推荐使用的非抗生素替代品有益生菌(乳酸菌)、D-甘露糖、蔓越莓产品、维生素、激素替代(绝经后妇女)、免疫活性药物等[38]。使用非抗生素替代品预防尿路感染需要对这些药物进行进一步的安慰剂对照随机试验。部分试验已经产生预期的结果，联合使用这些非抗生素替代品，不但可以降低尿路感染的发作频率，还可使抗菌药物的使用频率大大降低[39]。

5. 小结

尿路感染属于临床较为常见的一类病症，虽然抗菌药物在治疗尿路感染方面非常有效，但多年来抗菌药物的过度使用和滥用，导致病原菌出现更多更广泛的耐药性，念珠菌的耐药性逐渐增强，尽管抗菌药物耐药性的变化趋势令人担忧，但抗菌药物治疗仍然是念珠菌尿路感染主要的治疗方法。本文综合介绍了目前临床中常规治疗念珠菌尿路感染药物的作用靶点、机制和使用方法，以及念珠菌的耐药机制，

深入了解当前临床尿路感染常用的抗念珠菌药物, 为临床提供更多的选择。在探索临床抗真菌药物的同时, 联合疗法也可以作为临床治疗中应对耐药念珠菌的新方向, 除此之外, 尿路感染治疗和预防的重点也可由使用抗菌药物, 转移到使用非抗生素替代品。鉴于此, 卫生保健部门应提供更多更完善的抗生素管理方法, 避免病原菌产生更多的耐药性, 并应考虑将临床效果已被证实的非抗生素替代品在治疗和预防尿路感染的临床工作中进行推广。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目(编号: 2017MS08144); 内蒙古自治区科技计划项目(编号: 201702113)。

参考文献

- [1] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)-尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 245-248.
- [2] Hakimi, S., Dutta, P. and Layton, A.T. (2023) Coupling of Renal Sodium and Calcium Transport: A Modeling Analysis of Transporter Inhibition and Sex Differences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **325**, F536-F551. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00145.2023>
- [3] Corse, T.D., Rahmani, L.D., Hasley, H.L., Kim, K., Harrison, R. and Fromer, D.L. (2023) New Avenue of Diagnostic Stewardship: Procedural Stewardship for Recurrent Urinary Tract Infections in Female Patients. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, **3**, e231-e507. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.507>
- [4] Sabih, A. and Leslie, S.W. (2023) Complicated Urinary Tract Infections. StatPearls Publishing, November 12, 1-3.
- [5] 康烨, 王瑞娜, 阎澜. 抗真菌药物潜在靶点及化合物研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(6): 414-419.
- [6] Perez, G.C., Puerner, C., Jones, T.J., et al. (2024) Unsaturated Fatty Acid Perturbation Combats Emerging Triazole Antifungal Resistance in the Human Fungal Pathogen *Aspergillus fumigatus*. *mBio*, **15**, e0116624.
- [7] Tolou-Ghamari, Z. (2024) Nosocomial Urinary Tract Infections in a Tertiary Hospital; Preliminary Study of Antibiotics Susceptibility Testing and Pathogen Types. *Anti-Infective Agents*, **22**, Article ID: e251023222696. <https://doi.org/10.2174/0122113525258170231016081424>
- [8] Atriwal, T., Azeem, K., Husain, F.M., Hussain, A., Khan, M.N., Alajmi, M.F., et al. (2021) Mechanistic Understanding of *Candida albicans* Biofilm Formation and Approaches for Its Inhibition. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article No. 932. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.638609>
- [9] 孙峰, 张静, 张永娟, 等. 侵袭性白假丝酵母感染 ERG3 基因突变及表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2090-2094.
- [10] Gerstein, A.C. and Berman, J. (2020) *Candida albicans* Genetic Background Influences Mean and Heterogeneity of Drug Responses and Genome Stability during Evolution in Fluconazole. *mSphere*, **5**, e00480-20. <https://doi.org/10.1128/msphere.00480-20>
- [11] Nishimoto, A.T., Sharma, C. and Rogers, P.D. (2019) Molecular and Genetic Basis of Azole Antifungal Resistance in the Opportunistic Pathogenic Fungus *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 257-270. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz400>
- [12] 张欠欠, 封小川, 张凯玄, 等. 白念珠菌对临床常用抗真菌药物耐药机制研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(3): 251-254.
- [13] Wu, X., Zhang, J., Liu, R., Sun, Y., Gao, Z., Zhang, G., et al. (2024) Design, Synthesis and Bioactivity Evaluation of Triazole Antifungal Drugs with Phenylthiophene Structure. *Bioorganic Chemistry*, **153**, Article ID: 107785. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107785>
- [14] Yan, Z., Lv, Z., Zhao, D., Guo, M., Wang, Y., Hou, Z., et al. (2023) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Boron-Containing Azoles as Potential Antifungal Agents. *Journal of Molecular Structure*, **1291**, 135997. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135997>
- [15] 孔旭东, 李少强, 陈玥, 等. 两性霉素 B 脂质体的药学特点和临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 6-11.
- [16] Pereira, T.C., do Carmo, P.H.F., de Menezes, R.T., de Oliveira, H.C., de Oliveira, L.D., Junqueira, J.C., et al. (2023) Synergistic Effect of the Verapamil and Amphotericin B against *Cryptococcus Neoformans*. *Folia Microbiologica*, **68**, 999-1004. <https://doi.org/10.1007/s12223-023-01104-5>

- [17] Wang, D., Haley, E., Luke, N., Mathur, M., Festa, R., Zhao, X., *et al.* (2023) Emerging and Fastidious Uropathogens Were Detected by M-PCR with Similar Prevalence and Cell Density in Catheter and Midstream Voided Urine Indicating the Importance of These Microbes in Causing Utis. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 7775-7795. <https://doi.org/10.2147/idr.s429990>
- [18] 王晓璧, 罗梦婷, 刘佳存, 等. 肾结石伴泌尿系统念珠菌感染复患者病原真菌鉴定及耐药机制研究[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(3): 257-261+267.
- [19] 杨隆兵, 田竺青, 周罗雄, 等. 抗菌肽 AMP-17 抗白念珠菌作用靶点鉴定[J]. 生物工程学报, 2023, 39(1): 304-317.
- [20] 朱晓晨, 王春萍, 郑彧, 等. 两性霉素 B 脂质体经验性治疗侵袭性真菌感染的药物经济学评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 12-19.
- [21] 梁良, 朱愿超, 孔旭东, 等. 《中国毛霉病临床诊疗专家共识(2022)》药学解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 1-5.
- [22] 李飒, 梅隆, 张曦, 等. 不同两性霉素 B 脂质制剂说明书的异同点分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(11): 25-28.
- [23] Omelchuk, O., Tevyashova, A., Efimova, S., Grammatikova, N., Bychkova, E., Zatonsky, G., *et al.* (2024) A Study on the Effect of Quaternization of Polyene Antibiotics' Structures on Their Activity, Toxicity, and Impact on Membrane Models. *Antibiotics*, **13**, Article No. 608. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070608>
- [24] 方云涛, 蔡正清, 邵卿. 两性霉素 B 脂质体局部毒性研究[J]. 药品评价, 2023, 20(7): 821-824.
- [25] 扈东营, 姜伟伟, 李航, 等. 侵袭性念珠菌感染流行病学现状和治疗进展[J]. 世界临床药物, 2020, 41(5): 323-328.
- [26] Fisher, M.C., Alastruey-Izquierdo, A., Berman, J., Bicanic, T., Bignell, E.M., Bowyer, P., *et al.* (2022) Tackling the Emerging Threat of Antifungal Resistance to Human Health. *Nature Reviews Microbiology*, **20**, 557-571. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00720-1>
- [27] 徐怡澜, 阎澜. 热带念珠菌耐药机制的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2023, 18(2): 178-182.
- [28] 曾芳芳, 刘颖. 棘白菌素类抗真菌药不良反应文献分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2023, 44(2): 123-126.
- [29] Hoenigl, M., Salmanton-García, J., Walsh, T.J., *et al.* (2021) Global Guideline for the Diagnosis and Management of Rare Mould Infections: An Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in Cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, e246-e257.
- [30] 袁亚平, 刘婷婷, 吴炯焯, 等. 高剂量氟康唑治疗肥胖患者肺隐球菌病的药学实践[J]. 中南药学, 2023, 21(1): 253-258.
- [31] Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M. and Tylicki, A. (2022) Echinocandins—Structure, Mechanism of Action and Use in Antifungal Therapy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **37**, 876-894. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2050224>
- [32] 张灵, 杨勇. 棘白菌素类抗真菌药物的耐药机制分析[J]. 中国药业, 2020, 29(12): 96-99.
- [33] 徐贝雪, 刘泉波. 抗真菌药物临床应用及研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2435-2440.
- [34] 唐炯, 刘颖. 抗真菌药物不良反应文献分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2020, 41(4): 320-324.
- [35] Gintjee, T., Donnelley, M. and Thompson, G. (2020) Aspiring Antifungals: Review of Current Antifungal Pipeline Developments. *Journal of Fungi*, **6**, 28-48. <https://doi.org/10.3390/jof6010028>
- [36] Koren, V., Ben-Zeev, E., Voronov, I. and Fridman, M. (2024) Chiral Fluorescent Antifungal Azole Probes Detect Resistance, Uptake Dynamics, and Subcellular Distribution in *Candida* Species. *JACS Au*, **4**, 3157-3169. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00479>
- [37] 王曦悦, 刘润松, 仲华, 等. 新型抗真菌药物研发的现状及未来[J]. 中南药学, 2023, 21(6): 1403-1411.
- [38] Pothoven, R. (2023) Management of Urinary Tract Infections in the Era of Antimicrobial Resistance. *Drug Target Insights*, **17**, 126-137. <https://doi.org/10.33393/dti.2023.2660>
- [39] Shah Utsav, S., Subramaniam, V. and Tamhankar Ashwin, S. (2021) Microbiome Studies in Urology—Where Do We Stand and Where Can We Reach? *Indian Journal of Medical Microbiology*, **39**, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.009>