

中图分类号: R969.1; R978.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)10-0063-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.016



3种三唑类药物血药浓度测定方法的建立*

林志燕, 黄晓会[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

摘要:目的 建立同时测定人血清中3种三唑类抗真菌药物血药浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法,并应用于临床的治疗药物监测。方法 色谱柱为Agilent SB-C₁₈柱(50 mm×2.1 mm, 1.8 μm),流动相为含0.1%甲酸的乙腈-水(梯度洗脱),流速为0.3 mL/min,柱温为40℃,进样量为2 μL。电喷雾离子源(ESI),正离子多反应监测模式,伊曲康唑为内标。结果 氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑质量浓度分别在0.781 25~100 μg/mL、0.156 25~20 μg/mL、0.156 25~20 μg/mL($R^2 \geq 0.998$)范围内与待测成分峰面积/内标峰面积线性关系良好;各质量浓度日内、日间精密度的RSD≤10.0%;提取回收率和基质效应的RSD值<15.0%。临床使用氟康唑患者38例,实测血药浓度为1.31~63.09 μg/mL;伏立康唑48例,实测血药浓度为0~14.52 μg/mL;泊沙康唑14例,实测血药浓度为0.17~5.52 μg/mL。结论 所建立的方法,每个样品分析时间短(仅需5 min),满足临床检测高通量要求。且该方法专属性强、灵敏度高、准确稳定,可用于人血清中氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑血药浓度的同时测定及治疗药物监测。

关键词: 氟康唑;伏立康唑;泊沙康唑;超高效液相色谱串联质谱法;治疗药物监测

Establishment of Blood - Concentration Determination Method of Three Triazole Drugs

LIN Zhiyan, HUANG Xiaohui

(Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200092)

Abstract: Objective To establish an ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for the simultaneous determination of blood concentration of three triazole antifungal drugs in human serum, and to apply it to therapeutic drugs monitoring in the clinic. **Methods** The chromatographic column was Agilent SB-C₁₈ column (50 mm×2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was acetonitrile containing 0.1% formic acid-water (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 40℃, and the injection volume was 2 μL. Electrospray ion source (ESI) was adopted with the positive-ion multiple reaction monitoring mode, and itraconazole was taken as the internal standard. **Results** The linear ranges of fluconazole, voriconazole and posaconazole were 0.781 25-100 μg/mL, 0.156 25-20 μg/mL and 0.156 25-20 μg/mL ($R^2 \geq 0.998$). The RSD of intra-day and inter-day precision for the above three triazole drugs with different mass concentrations was not higher than 10.0%, and the RSD of extraction recovery and matrix effect was lower than 15.0%. There were 38, 48 and 14 patients using

*基金项目: 中国药理学学会基金项目[CTDM(XM)-2018-02-002-038]。

第一作者: 林志燕, 女, 壮族, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床血药浓度监测, (电子信箱)linzhiyan@xinhua.med.com.cn。

[△]通信作者: 黄晓会, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床血药浓度监测, (电话)021-25077182。

- “antioxidant” enzyme [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 807-819.
- [9] 沐宇, 彭瑞, 梁兴忠, 等. γ -谷氨酰转肽酶促氧化作用在肿瘤进展和顺铂耐药中的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(2): 33-41.
- [10] STAUDIGL C, CONCIN N, GRIMM C, et al. Prognostic relevance of pretherapeutic gamma-glutamyltransferase in patients with primary metastatic breast cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125317.
- [11] YUAN X, WATERWORTH D, PERRY JR, et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes [J]. Am J Hum Genet, 2008, 83(4): 520-528.
- [12] KIM YJ, GO MJ, HU C, et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits [J]. Nat Genet, 2011, 43(10): 990-995.
- [13] KHRUNIN AV, KHOKHRIN DV, MOISSEEV AA, et al. Pharmacogenomic assessment of cisplatin-based chemotherapy outcomes in ovarian cancer [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(3): 329-337.
- [14] 秦雪. TEC方案与EC-T序贯化疗对乳腺癌患者的疗效及对白细胞水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(1): 127-133.
- [15] 黄征宇, 刘芳群, 高利臣, 等. 乳腺癌环磷酰胺治疗的药物基因组学研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(10): 1196-1200.
- [16] MELZER D, PERRY JR, HERNANDEZ D, et al. A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs) [J]. PLoS Genet, 2008, 4(5): e1000072.
- [17] FLIEDL L, WIESER M, MANHART G, et al. Controversial role of gamma-glutamyl transferase activity in cisplatin nephrotoxicity [J]. ALTEX, 2014, 31(3): 269-278.

(收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2023-02-15)

fluconazole, voriconazole and posaconazole in the clinic respectively, and their blood concentration was in the range of 1.31–63.09 $\mu\text{g/mL}$, 0–14.52 $\mu\text{g/mL}$ and 0.17–5.52 $\mu\text{g/mL}$ respectively. **Conclusion** The analysis time of each sample is short (only 5 min) by this method, which meets the high-throughput requirements for clinical detection. Furthermore, the established method is specific, sensitive, accurate and stable, which can be used for the simultaneous determination of blood concentration of fluconazole, voriconazole, posaconazole in human serum and therapeutic drug monitoring.

Key words: fluconazole; voriconazole; posaconazole; UPLC-MS/MS; therapeutic drug monitoring

近年来,真菌感染尤其是深部真菌感染严重威胁患者的健康,抗真菌药物以三唑类在临床应用广泛且疗效较好,代表药物有氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑等。但因其吸收、分布、代谢、排泄等药物代谢动力学(简称药动学)方面的差异和药物相互作用的影响,导致不同患者血药浓度的个体差异较大。如肾功能不全或中枢神经系统真菌感染患者体内氟康唑的血药浓度会显著升高^[1]。伏立康唑具有非线性药动学特征,其量效关系难测^[2]。泊沙康唑为第2代三唑类抗真菌药,具有抗菌谱广、抗菌活性强、安全性高等特点,但其药动学的个体差异明显^[3-4]。临床实践表明,抗真菌药物的血药浓度和药物的临床疗效及药品不良反应相关,其治疗药物监测(TDM)结果可为临床给药方案的制订提供指导^[5]。本研究中建立了同时测定氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑血药浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法,以为临床抗真菌药物的合理使用提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1290型超高效液相色谱仪, Agilent 6460型三重四极杆质谱仪,配有电喷雾离子源(ESI)、B05.00 Masshunter 色谱工作站(美国Agilent公司)。

1.2 试剂

氟康唑对照品(批号为100314-201906,含量99.8%),伊曲康唑对照品(批号为100631-201402,含量99.2%),均购自中国食品药品检定研究院;伏立康唑对照品(European Pharmacopoeia Reference Standard,批号Y0001395,含量99.9%);泊沙康唑对照品(Panphy Chemicals Corporation公司,批号171228-49-2,含量100%);乙腈、甲醇、甲酸为质谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

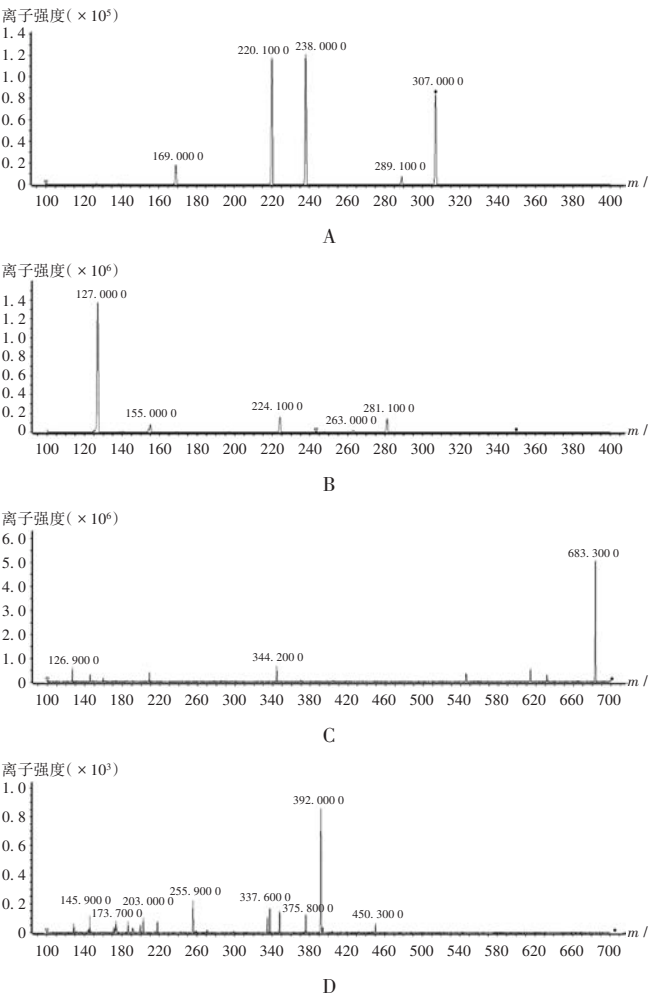
色谱条件:色谱柱为Agilent SB-C₁₈柱(50 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为含0.1%甲酸的乙腈(A)-水(B),梯度洗脱(0~2 min时5%A→80%A, 2~4 min时80%A→95%A, 4~5 min时95%A);流速为0.3 mL/min;柱温为40 $^{\circ}\text{C}$;进样量为2 μL 。

质谱条件:ESI,正离子多反应监测(MRM)模式。干燥气和雾化气均为氮气,干燥气温度320 $^{\circ}\text{C}$,干燥气流

量7 L/min,雾化器压力45 psi,鞘气温度350 $^{\circ}\text{C}$,鞘气流量12 L/min,毛细管电压4 000 V,喷嘴电压0 V。氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑的MRM参数见表1,二级全扫描质谱图见图1。

表1 4种三唑类化合物的MRM参数

Tab. 1 MRM parameters of four triazole compounds			
化合物	离子对(m/z)	碎裂电压(V)	碰撞能量(V)
氟康唑	307.0/220.1	110	14
伏立康唑	350.1/127.0	110	34
泊沙康唑	701.2/683.3	230	30
伊曲康唑	705.2/392.0	220	36



A. 氟康唑 B. 伏立康唑 C. 泊沙康唑 D. 伊曲康唑

图1 二级质谱图

A. Fluconazole B. Voriconazole C. Posaconazole D. Itraconazole

Fig. 1 Secondary mass spectrum

2.2 溶液制备与血清样品预处理

混合对照品溶液:分别称取氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑对照品各适量,精密称定,用甲醇溶解并稀释成质量浓度分别为1 000, 200, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的混合对照品溶液。 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光保存(下同)。

标准曲线工作液:取混合对照品溶液适量,加甲醇倍比稀释,制成氟康唑质量浓度为7.812 5, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$,伏立康唑为1.562 5, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$,泊沙康唑为1.562 5, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准曲线工作液。

质控工作液:同标准曲线工作液制备方法制备,氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑质量浓度分别为25, 150, 750 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5, 30, 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5, 30, 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

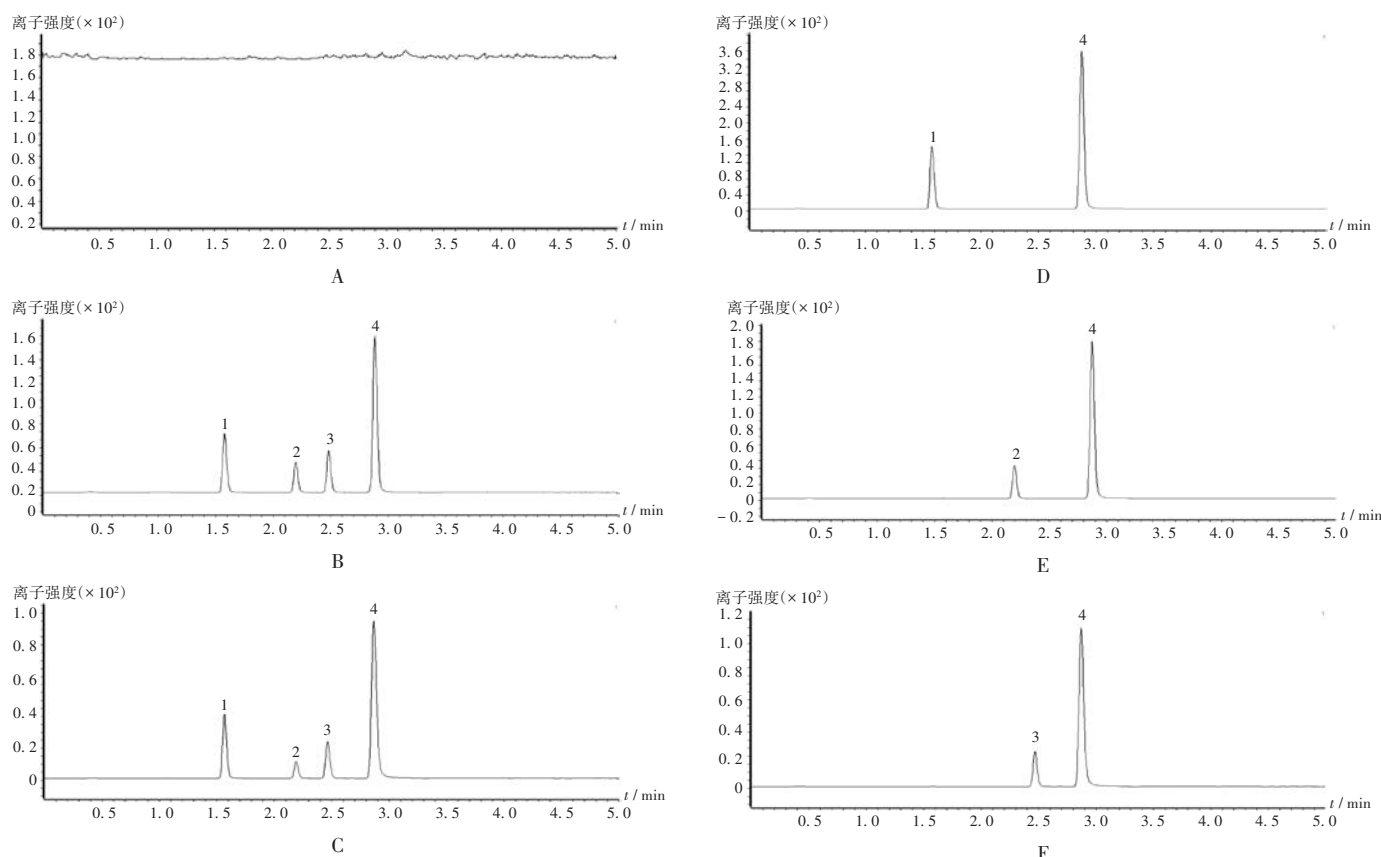
内标溶液:称取伊曲康唑对照品适量,精密称定,用甲醇溶解并制成质量浓度为65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液。

血清样品预处理:取血清样品180 μL ,置1.5 mL离心管中,加入内标溶液20 μL 、甲醇400 μL ,涡旋1 min, 15 000 r/min离心10 min,取上清液,经0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3 方法学考察

专属性考察:精密吸取人空白血清样品,以等体积甲醇替代内标溶液;取人空白血清样品适量,加入混合对照品溶液;取给药后人血清样品,加入内标溶液,以上溶液均按2.2项下血清样品预处理方法处理。取上述溶液及混合对照品溶液各适量,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果空白血清在对应色谱峰保留时间内均无干扰峰,氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑的保留时间分别为1.578, 2.198, 2.485, 2.887 min,方法专属性良好。详见图2。

线性关系考察:精密吸取标准曲线工作液20 μL ,加入内标溶液20 μL 、人空白血浆160 μL ,涡旋混匀,



1. 氟康唑 2. 伏立康唑 3. 泊沙康唑 4. 伊曲康唑

A. 空白血清 B. 空白血清 + 混合对照品溶液 + 内标溶液 C. 混合对照品溶液 + 内标溶液 D. 给药氟康唑后的血清供试品溶液 + 内标溶液 E. 给药伏立康唑后的血清供试品溶液 + 内标溶液 F. 给药泊沙康唑后的血清供试品溶液 + 内标溶液

图2 总离子流图

1. Fluconazole 2. Voriconazole 3. Posaconazole 4. Itraconazole

A. Blank serum B. Blank serum + mixed reference solution + internal standard solution C. Mixed reference solution + internal standard solution

D. Test serum containing fluconazole + internal standard solution E. Test serum containing voriconazole + internal standard solution

F. Test serum containing posaconazole + internal standard solution

Fig.2 Total ion chromatograms

再加甲醇 400 μL , 制成氟康唑质量浓度为 0.781 25 , 1.562 5, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 伏立康唑为 0.156 25 , 0.312 5, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 泊沙康唑为 0.156 25 , 0.312 5, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的标准曲线血清工作液。按 2.2 项下血清样品预处理方法处理, 在按 2.1 项下试验条件进样测定, 记录峰面积。以待测成分质量浓度(X , $\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、待测成分与内标峰面积比值(Y)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程。详见表 2。

表 2 线性关系考察结果($n=8$)

Tab. 2 Results of the linear relation test ($n=8$)

化合物	线性方程	R^2	线性范围($\mu\text{g}/\text{mL}$)
氟康唑	$Y_1 = 0.491\,493X_1 + 0.130\,768$	0.999	0.781 25 ~ 100
伏立康唑	$Y_2 = 0.929\,651X_2 + 0.030\,677$	0.999	0.156 25 ~ 20
泊沙康唑	$Y_3 = 0.576\,379X_3 + 0.011\,769$	0.998	0.156 25 ~ 20

定量限考察: 分别精密量取 2.2 项下 3 种对照品溶液适量, 倍比稀释, 并按 2.1 项下试验条件进样测定, 以信噪比(S/N)为 10:1 时的待测成分质量浓度为定量限, 结果氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑分别为 0.084, 0.007, 0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

准确度与精密度试验: 取 2.2 项下低、中、高质量浓度的混合质控工作液进样分析, 每个质量浓度平行制备 5 份, 进行标准曲线分析, 将待测成分峰面积/内标峰面积的结果代入标准曲线, 计算待测成分的质量浓度, 以待测成分实测浓度/理论加入浓度的结果计算方法准确度。以同一日内测得的 6 次待测成分浓度计算日内精密度; 连续测定 3 d, 计算日间精密度。结果各待测物的准确度最低为 91.36%, 最高为 113.92% ($n=3$), 日内和日间精密度的 RSD 均小于 10%, 表明该方法准确度较高, 精密度较好。详见表 3。

提取回收率与基质效应考察: 取不同来源的空白血清, 按 2.2 项下方法制备低、中、高质量浓度的混合质

表 3 3 种化合物的准确度和精密度

Tab. 3 Accuracy and precision of three compounds

化合物	质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	准确度 (%)	精密度 RSD (%)	
			日内	日间
氟康唑	2.5	91.36	6.34	7.77
	15	113.92	5.30	5.17
	75	96.93	4.18	5.47
伏立康唑	0.5	91.59	6.84	7.23
	3	107.44	6.73	7.29
	15	99.38	6.11	6.89
泊沙康唑	0.5	107.61	5.80	9.97
	3	109.79	3.37	6.03
	15	96.23	3.32	5.91

控样品, 前处理后按 2.1 项下色谱条件进样测定, 将对照品与内标峰面积的比值记为 A ; 用甲醇替代空白血清, 加入内标溶液, 将混合对照品稀释为与 A 中质量浓度相同的样品, 按 2.1 项下试验条件进样分析, 对照品与内标峰面积的比值记为 B ; 空白血清预处理后加入混合对照品溶液制备得到与 A 中质量浓度相同的样品, 对照品和内标峰面积比值记为 C 。以 $A/C \times 100\%$ 计算各化合物的提取回收率, 以 $C/B \times 100\%$ 计算基质效应。结果显示, 氟康唑的提取回收率为 81.99% ~ 96.97%, $RSD < 14.25\%$, 基质效应为 90.80% ~ 119.94%, $RSD < 14.06\%$; 伏立康唑的提取回收率为 85.19% ~ 97.83%, $RSD < 14.82\%$, 基质效应为 94.38% ~ 117.81%, $RSD < 13.89\%$; 泊沙康唑的提取回收率为 81.00% ~ 93.76%, $RSD < 14.21\%$, 基质效应为 95.65% ~ 109.08%, $RSD < 13.47\%$ 。

稳定性考察: 考察血清样品在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 与室温间反复冻融 3 次的稳定性, 血浆样品在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下放置 30 d 的稳定性, 给药后血清样品在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进样器中放置 0, 12, 24, 48 h 的稳定性, 给药后血清样品在室温放置 0, 6, 12 h 的稳定性。结果的 RSD 均 $< 10\%$, 表明血清样品在上述条件下基本稳定。

2.4 血药浓度测定

收集我院 2020 年 7 月至 2022 年 9 月因治疗需要接受氟康唑(38 例)、伏立康唑(48 例)、泊沙康唑(14 例)治疗的患者。治疗 7 d 后, 当日用药前 30 min 抽取患者静脉血 2 mL, 按本研究中所建立的方法当日测定血清药物浓度。结果见表 4 至表 6。

3 讨论

目前报道的三唑类抗真菌药物测定方法有微生物法和高效液相色谱法, 微生物法准确度相对较低, 高效

表 4 氟康唑血药浓度测定结果($n=38$)

Tab. 4 Results of blood - concentration determination of fluconazole ($n=38$)

年龄	例数	质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	质量浓度分布(例)	
			$\leq 20\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	$> 20\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$
≤ 14 岁	37	1.31 ~ 63.09	16	21
> 14 岁	1	15.73	1	0

表 5 伏立康唑血药浓度测定结果($n=48$)

Tab. 5 Results of blood - concentration determination of voriconazole ($n=48$)

年龄	例数	质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	质量浓度分布(例)		
			$< 0.5\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	$0.5 \sim 6\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$	$> 6\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$
≤ 14 岁	20	0 ~ 10.88	2	17	1
> 14 岁	28	0 ~ 14.52	2	20	6

表6 泊沙康唑血药浓度测定结果($n=14$)

Tab. 6 Results of blood – concentration determination of posaconazole
($n=14$)

年龄	例数	质量浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)	质量浓度分布(例)	
			$\leq 0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$	$> 0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$
≤ 14 岁	4	0.91~5.52	0	4
> 14 岁	10	0.17~1.89	5	5

液相色谱法分析周期较长。本研究中建立了同时测定人血清中3种三唑类抗真菌药物(氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑)的UPLC – MS / MS法,考虑到同位素内标价格昂贵,成本较高,故选择伊曲康唑为内标,其色谱保留行为和质谱条件与待测物较接近,且信号稳定性好。采用甲醇沉淀蛋白的前处理方法,简单快捷,且每个样品分析时间仅需5 min,满足临床检测高通量要求。临床服用以上3种药物的患者均可采用本方法进行血药浓度监测,无需切换试验方法。方法学验证结果显示,该方法专属性强、灵敏度高、准确稳定,适用于临床血药浓度的监测。

本研究中血药浓度测定结果显示,氟康唑和泊沙康唑检测浓度均在所设线性范围内,伏立康唑有2例低于定量限。表明氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑个体药动学差异较大。

目前报道的各药物的有效浓度范围,氟康唑参考有效浓度范围应超过 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[6],伏立康唑在各国指南中推荐的谷浓度下限范围为 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$,上限范围为 $4 \sim 6 \mu\text{g}/\text{mL}$,目标范围为 $1.0 \sim 5.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[7-11],临床研究和指南推荐,泊沙康唑用于预防侵袭性真菌感染时,稳态谷浓度应大于 $0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$,治疗浓度应大于 $1.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[12-16]。但以上血药浓度参考范围针对成人设置,关于儿童血药浓度推荐范围的相关研究较少。本研究结果显示,38例患者中有21例氟康唑血药浓度大于 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$,48例患者中有37例伏立康唑血药浓度在 $0.5 \sim 6.0 \mu\text{g}/\text{mL}$,14例患者中有9例泊沙康唑血药浓度大于 $0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$,其中有5例大于 $1.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

根据血药浓度监测结果进行剂量调整是TDM的重要内容,此外,在调整给药剂量、发生药品不良反应或疗效欠佳、加用或停用可能发生相互作用的药物时,还需再次进行TDM。对于临床患者,维持有效的血药浓度范围能获得较好的疗效,并降低药品不良反应发生率。因此有必要对使用氟康唑、伏立康唑和泊沙康唑治疗的患者实施血药浓度监测,以提高临床疗效,确保用药安全。本研究不足之处在于临床样本较少,后续将进一步扩大样本量,为临床制订个体化给药方案提供参考。

参考文献

[1] DAVIS MR, NGUYEN MH, DONNELLEY MA, et al. Tolerability of long – term fluconazole therapy[J]. J Antimicrob

Chemother, 2019, 74(3): 768 – 771.

[2] LUONG ML, AL – DABBAGH M, GROLL AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta – analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7): 1786 – 1799.

[3] 张飞雨,张瑞霞,宋学武,等. 影响泊沙康唑血药浓度相关因素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 971 – 976.

[4] 梅 丹,梅 隆,刘 梅,等. 泊沙康唑的药动和药效学评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(3): 15 – 22.

[5] 詹 莹,疏 楠,郭 楠,等. 三唑类抗真菌药的治疗药物监测研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(6): 706 – 711.

[6] 张素洁,孙贺伟,郭君君,等. 液相色谱 – 串联质谱法同时测定血清中5个三唑类抗真菌药物浓度及其治疗药物监测应用[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(6): 1038 – 1045.

[7] 桂明珠,李 静,谢晓恬,等. 伏立康唑治疗儿童侵袭性真菌感染血药浓度与疗效相关性研究[J]. 药学实践杂志, 2022, 20(4): 359 – 363.

[8] CHAU MM, KONG DCM, VAN HAL SJ, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014[J]. Intern Med J, 2014, 44(12b): 1364 – 1388.

[9] CHEN K, ZHANG X, KE X, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society [J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663 – 674.

[10] PATTERSON TF, THOMPSON GR III, DENNING DW, 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.

[11] ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN – AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID – ECMM – ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24: e1 – e38.

[12] DEKKERS B, BAKKER M, ELST K, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update[J]. Curr Fungal Infect Rep, 2016, 10: 51 – 61.

[13] MAERTENS J, GIRMENIA C, BRÜGGEMANN R, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73 (12): 3221 – 3230.

[14] LU C, KREKELS E, VERWEIJ P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole[J]. Drugs, 2020, 80 (7): 671 – 695.

[15] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 241 – 261.

[16] 叶珍洁,吴灵洁,张晓颖,等. 泊沙康唑药动学及其治疗药物监测方法研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 222 – 228.

(收稿日期: 2022 – 10 – 13; 修回日期: 2022 – 12 – 25)