

中图分类号:R978.1;R979.1 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2025)20-0139-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.030



三唑类药物与抗血液恶性肿瘤药物相互作用研究进展*

刘春晴^{1,2}, 徐文俊^{2△}, 朱 华², 孙家艳², 史怡冰^{2,3}, 高 翔^{2,3}

(1. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198; 2. 江苏省苏北人民医院药学部, 江苏 扬州 225001; 3. 大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116000)

摘要:目的 为临床安全联用三唑类药物与抗血液恶性肿瘤药物提供参考。方法 系统检索 Web of Science、PubMed、GeenMedical、ClinicalTrials、中国知网和万方数据库自建库起至 2024 年 12 月 31 日关于三唑类药物与抗血液恶性肿瘤药物相互作用机制的相关文献, 进行归纳总结, 并结合临床药物研究提出应对策略。结果 三唑类药物(如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等)通过抑制细胞色素 P450 酶及 P-糖蛋白, 影响抗肿瘤药物的代谢与转运, 易引发药物相互作用, 且不同种类药物在药物代谢动力学特点方面存在一定差异。传统抗血液恶性肿瘤药物(如蒽环类抗生素、烷化剂等)与三唑类药物联用可能导致血药浓度升高, 骨髓抑制、肝毒性等药品不良反应风险增加; 新型抗血液恶性肿瘤药物(如小分子靶向药、嵌合抗原受体 T 细胞疗法细胞疗法等)联用三唑类药物可能增强免疫抑制并影响疗效。建议联用时加强治疗药物监测和患者教育、调整剂量或选用替代抗真菌方案。结论 三唑类药物与传统及新型抗血液恶性肿瘤药物均存在一定的相互作用, 临床应依据药物特性与患者个体情况实施个体化给药, 并开展治疗药物监测, 以保障用药安全。
关键词:三唑类药物; 血液恶性肿瘤; 抗肿瘤药物; 药物相互作用; 治疗药物监测; 个体化用药

Research Progress on Drug Interactions Between Triazole Drugs and Antineoplastic Drugs for Hematological Malignancies

LIU Chunqing^{1,2}, XU Wenjun², ZHU Hua², SUN Jiayan², SHI Yibing^{2,3}, GAO Xiang^{2,3}

(1. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198; 2. Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China 225001; 3. School of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China 116000)

* 基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学科研基金项目[A202332]; 江苏省医院协会医院管理创新研究课题[JSYGY-3-2024-667]; 江苏省新药研究与临床药学重点实验室开放研究课题[KFKT-2311]。

第一作者: 刘春晴, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电子信箱)lcqing0216@163.com。

△通信作者: 徐文俊, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)xuwj1989@sina.com。

2024, 34(9): 5570-5577.

[15] 徐志祥. 碘克沙醇与碘海醇药品不良反应发生特点的对比分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(2): 125-128.

[16] JØRGENSEN NP, NOSSEN JO, BORCH KW, et al. Safety and tolerability of iodixanol in healthy volunteers with reference to two monomeric X-ray contrast media[J]. Eur J Radiol, 1992, 15(3): 252-257.

[17] GERK U, KRÜGER A, FRANKE RP, et al. Effect of radiographic contrast media (Iodixanol, Iopromide) on hemolysis[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 58(1): 171-174.

[18] METH MJ, MAIBACH HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management[J]. Drug Saf, 2006, 29(2): 133-141.

[19] ANTUNEZ C, BARBAUD A, GOMEZ E, et al. Recognition of iodixanol by dendritic cells increases the cellular response in delayed allergic reactions to contrast media[J]. Clinical & Experimental Allergy, 2011, 41(5): 657-664.

[20] CHEN ZY, MAO Q, XIANG L, et al. Iodixanol-associated acute kidney injury and prognosis in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a prospective, multi-center study[J]. Eur Radiol, 2023, 33(12): 9444-9454.

[21] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第2版)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43): 3363-3369.

[22] VLACHOPANOS G, SCHIZAS D, HASEMAKI N, et al. Pathophysiology of contrast induced acute kidney injury (CIAKI)[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25: 4642-4647.

[23] HEYMAN SN, ROSENBERGER C, ROSEN S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium induced nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(Suppl 1): i6-i11.

[24] MCDONALD JS, MCDONALD RJ, CARTER RE, et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate[J]. Radiology, 2014, 271(1): 65-73.

[25] 许 骥, 华 琦, 郝恒剑, 等. 术前强化他汀治疗联合碘克沙醇对 70 岁以上患者 PCI 术后肾功能的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(1): 82-86.

[26] 周 英. 麝香保心丸对碘克沙醇诱导的对比剂急性肾损伤高危人群的作用研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2022.

(收稿日期: 2024-07-19; 修回日期: 2025-03-13)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe combination of triazole drugs and anti - hematologic malignancies in clinical practice. **Methods** The relevant literatures on the interaction mechanism between triazole drugs and anti - hematologic malignancies were systematically retrieved and summarized from Web of Science, PubMed, GeenMedical, ClinicalTrials, CNKI and Wanfang databases from the establishment of the database to December 31, 2024, and put forward coping strategies in combination with clinical drug research. **Results** Triazole drugs (such as fluconazole, itraconazole, voriconazole, etc.) affect the metabolism and transport of antineoplastic drugs by inhibiting cytochrome P450 enzymes and P - glycoprotein, which easily induces drug interactions. There are certain differences in pharmacokinetic characteristics among different types of drugs. The combined use of traditional anti - hematologic malignancies drugs (such as anthracycline antibiotics, alkylating agents, etc.) with triazole drugs may increase the blood drug concentration and increase the risk of adverse drug reaction (ADR) such as myelosuppression and hepatotoxicity; the combination of novel anti - hematologic malignancies drugs (such as small - molecule targeted drugs, chimeric antigen receptor T - cell therapy, etc.) with triazole drugs may enhance immunosuppression and affect therapeutic efficacy. It is recommended to strengthen therapeutic drug monitoring and patients' education, adjust doses, or select alternative antifungal regimens when using these drugs in combination. **Conclusion** Triazole drugs have certain interactions with traditional and novel anti - hematologic malignancies drugs. In clinical practice, individualized drug administration should be implemented based on drug characteristics and individual patient conditions, and therapeutic drug monitoring should be carried out to ensure medication safety.

Key words: triazole drugs; hematological malignancies; antineoplastic drugs; drug interactions; therapeutic drug monitoring; individualized medication

随着靶向治疗和免疫疗法的广泛应用,血液恶性肿瘤患者的预后和存活率显著改善,但由于该类患者常伴有三系(红细胞系、白细胞系和血小板系)数量和比例异常及免疫功能降低,导致侵袭性真菌病(IFD)感染风险增加。研究表明,IFD是导致血液恶性肿瘤患者死亡的主要原因,在我国接受化学治疗(简称化疗)血液恶性肿瘤患者中,IFD的总发生率为2.1%^[1],国外血液恶性肿瘤患者接受造血干细胞移植后IFD相关病死率仍高达50%^[2]。因IFD早期缺乏特异性临床表现且诊断困难,国内外指南均建议,IFD感染中高危患者应预防性使用抗真菌药物^[1-2]。血液病患者感染IFD常见致病菌为念珠菌和曲霉菌,三唑类药物(如伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑等)是目前指南推荐的一线抗IFD药物^[1],其主要通过与细胞色素P450酶(CYP450)结合,阻断依赖该酶催化的羊毛甾醇C14 α -脱甲基化反应,减少麦角甾醇合成,抑制真菌细胞膜的结构和功能,从而产生抗真菌作用。同时影响肠道内P-糖蛋白(P-gp)对药物的转运,易发生药物间相互作用^[3-5]。抗血液恶性肿瘤药物大多经肝脏CYP酶系代谢,且为P-gp底物,因此,三唑类药物作为血液肿瘤患者高频使用的抗真菌药物,掌握其与血液系统常用药物间的相互作用显得尤为重要。本研究中选择药物代谢动力学(PK)角度,系统检索Web of Science、PubMed、GeenMedical、ClinicalTrials、中国知网和万方数据库自建库起至2024年12月31日关于三唑类药物与抗血液恶性肿瘤药物相互作用机制的相关文献,对药物相互作用进行探究并提出相应解决措施,以期指导临床合理用药,减少药品不良反应,保障患者的用药安全。

1 三唑类药的PK特点

三唑类药物主要包括第1代的氟康唑和伊曲康唑,第2代的伏立康唑和泊沙康唑及新型的艾沙康唑,该类药物的核心结构为1个五元氮杂环,包含3个氮原子和2个碳原子^[6],具有高效低毒的特点。5种常用三唑类药物的PK特点详见表1(BCRP为乳腺癌抗性蛋白,UGT为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶)^[7-10]。

2 与传统抗血液恶性肿瘤药物的相互作用

血液恶性肿瘤患者由于免疫低下,大多数患者需要长期预防性使用抗真菌药物,而传统化疗药物毒性较大,为保障患者药物治疗的安全性和有效性,了解药物相互作用相关机制及解决措施十分关键。传统抗血液恶性肿瘤药物包括蒽环类(如多柔比星、表柔比星等)、长春碱类(如长春新碱、长春地辛等)、烷化剂类(如环磷酰胺、卡莫斯汀等)、紫杉烷类(如紫杉醇、多西他赛等)及抗代谢类(如阿糖胞苷、甲氨蝶呤等)。尽管该类药物不良反应较大,且易产生耐药性,但因良好的抗肿瘤能力,大幅延长了血液肿瘤患者的无进展生存期和总生存期,且价格低廉,目前仍广泛用于淋巴瘤和白血病等血液疾病的治疗。部分传统抗血液恶性肿瘤药物PK特点及与三唑类药物的相互作用见表2^[11-15]。

蒽环类:由微生物产生的具有抗肿瘤活性的化学物质,主要通过抑制DNA、RNA和蛋白质的合成发挥抗肿瘤作用^[11],其通过CYP3A4酶代谢,也是P-gp底物,易受多种药物影响^[11,16]。而三唑类抗真菌药物大多为CYP3A4酶抑制剂或底物,联用时可能会产生相互作用致蒽环类药物血药浓度升高,继而产生严重心脏毒

表 1 5 种常用三唑类抗真菌药物 PK 特点

Tab. 1 PK characteristics of five kinds of commonly used triazole drugs											
药物	吸收			分布			代谢			排泄	
	生物利用度(%)	达峰时间(h)	食物影响	表观分布容积	是否能透过血脑屏障	血浆蛋白结合率(%)	CYP酶影响	P-gp影响	其他转运酶	半衰期(h)	排泄途径
氟康唑	94.02~101.38	0.5~1.5	不受影响	0.7 L/kg	是(高)	11~12	CYP2C19 强效抑制剂、CYP3A4和CYP2C9中效选择性抑制剂			30	肾脏(80%)
伊曲康唑	55	3~4	高脂饮食促进吸收	10.7 L/kg	是(很少透过)	99.80	CYP3A4强抑制剂	抑制剂	BCRP抑制剂	24~36	肾脏、粪便
伏立康唑	96	1~2	高脂饮食减少吸收	4.61 L/kg	是	58	CYP2C19、CYP2C9底物和弱抑制剂;CYP3A4底物和强抑制剂			6(200 mg)	尿液
泊沙康唑	>98	4~5	食物促进吸收 (影响较大)	261 L	否	98	CYP3A4强抑制剂	底物	经UGT1A4代谢	26~31	粪便
艾沙康唑	98	1(静脉注射), 2~3(口服)	食物促进吸收 (影响较小)	450 L	是	>99	CYP3A4底物和抑制剂		UGT	110~115	肾脏

表 2 常用传统抗血液恶性肿瘤药物部分 PK 特点及药物相互作用

Tab. 2 Partial PK characteristics and drug interaction profiles of commonly used traditional anti-hematologic malignancies drugs						
药物	达峰时间(h)	终末半衰期	血浆蛋白结合率(%)	血浆清除率	主要代谢酶	药物相互作用
多柔比星		20~48 h	75	8~20 mL/(min·kg)	CYP2D6、CYP3A4、P-gp	血药浓度↑,耐药性↓
长春新碱		85 h	75	30.6 L/h	CYP3A4、CYP3A5	代谢速率↓,血药浓度↑
环磷酰胺		4~7 h	50(代谢物)		CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4	血药浓度↑
阿糖胞苷	0.3~1	双相代谢(一相10 min; 二相1~3 h)	13.3		CYP3A4	血药浓度↑
甲氨蝶呤	0.5~1	8~10 h	50		二氢叶酸还原酶、CYP酶间接影响	
紫杉醇		13~53 h	89~98	12~24 L/(h·m ²)	CYP2C8、CYP3A4	血药浓度↑

性^[11]。三唑类药物还可通过对 P-gp 的作用逆转蒽环类药物耐药性,TAKARA 等^[17]通过细胞内积累试验和跨细胞运输试验等方法证明伊曲康唑可抑制 P-gp 升高化疗药物浓度,降低多柔比星等药物的耐药性。表明联合用药所产生的相互作用能降低甚至逆转药物的耐药性,从而改善疗效。

长春碱类:主要通过和微管蛋白结合,抑制细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成来发挥细胞毒作用^[18-19],但神经毒性和白细胞减少等一系列不良反应限制了其应用。研究表明,长春碱类诱导的周围神经病变发病率与 CYP3A 酶系密切相关^[12],长春碱类毒性呈剂量依赖性,联用同样由 CYP 酶介导的三唑类药物时血浆清除率降低,药物毒性增加。林巍等^[20]研究发现,联合用药(长春新碱+三唑类)组相关并发症发生率均高于未联合组,其中联合伊曲康唑或伏立康唑组不良反应发生率高于联合氟康唑组,可能与氟康唑存在剂量依赖性且不抑制 P-gp 有关。MORIYAMA 等^[21]提出,临床使用长春新碱时应尽量避免同时使用三唑类药物以减少不良反应发生。国内外也发表了很多关于联用三唑类药物增加长春碱类药物毒性的报道,如 EIDEN 等^[22]报告了 1 例

急性淋巴细胞白血病(ALL)患者因联用泊沙康唑致严重周围神经病变、腹痛和便秘的病例,停用泊沙康唑后症状消失;BERMÚDEZ 等^[23]报告了 1 例 ALL 患儿因联用伊曲康唑致神经毒性的病例,停用伊曲康唑后相关症状消失。刘斐烨等^[24]报告了 1 例 ALL 患者在伏立康唑与长春地辛联用后致后者药物代谢减慢,患者出现抽搐、全身疼痛等神经毒性表现;张一弛等^[25]也报告了 1 例白血病患者联用泊沙康唑与长春新碱后因两者相互作用出现左下肢麻木、下颌疼痛等神经症状,改用卡泊芬净后症状好转。相关典型案例报道汇总详见表 3(tid 为每日 3 次,bid 为每日 2 次,qd 为每日 1 次,qid 为每日 4 次)^[22-28]。综上,血液恶性肿瘤患者在应用长春碱类药物开展化疗过程中,若同时联合使用三唑类药物,会减缓长春碱类药物代谢,增加不良反应,且大多与 CYP 酶系密切相关。

烷化剂类:属细胞毒药物,由烷基和功能基团组成,能对细胞产生直接毒性作用,具有细胞周期非特异性。环磷酰胺作为经典烷化剂类药物广泛用于白血病和恶性淋巴瘤的治疗。研究表明,环磷酰胺为前体药物,主要通过 CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 代

表 3 长春碱类药物与三唑类药物联用典型病案例总结

Tab. 3 Summary of typical cases of vinblastine drugs combined with triazole drugs

文献作者	用法用量		不良反应	处理与转归	后续治疗
	长春碱类	三唑类			
EIDEN 等 ^[22]	长春新碱 1.5 mg / m ²	泊沙康唑 50 mg, tid	联用 6 d 天后出现Ⅲ级下肢周围神经病变、腹部痉挛和便秘。联用 7 d 后出现意识受损、精神错乱、躁动和嗜睡	停用泊沙康唑, 补充钠、钾, 并予磷酸苯妥英和静脉注射氨茶碱(2.5 mg / kg, 静脉注射)治疗, 患者好转	长春新碱减量 30%, 且未合并使用三唑类, 患者未出现不适
BERMÚDEZ 等 ^[23]	长春新碱 1.5 mg / m ²	伊曲康唑溶液 5 mg / kg	联用 5 d 后, 患者感腹痛, 后呈进行性腹胀和麻痹性肠梗阻, 严重直立性低血压	停用伊曲康唑和长春新碱, 患者神经系统损害 6 周后好转	继续使用长春新碱, 未合并用药, 未发生严重神经系统损伤
刘斐辉等 ^[24]	长春地辛 3.45 mg 鞘内注射	伏立康唑 150 mg, 12 h 1 次, 静脉滴注	联用 3 d 后出现严重外周神经炎(全身疼痛不适)	予甲钴胺和二氯芬酸钠治疗未好转, 又予禁食, 加用甲泼尼龙, 出现间断抽搐 3 次, 全身疼痛难忍, 予苯巴比妥静脉注射, 水合氯醛灌肠, 快速滴注甘露醇, 同时停用伏立康唑后好转	换用长春新碱并减量至 1 mg, 伏立康唑 100 mg, bid, 口服, 未出现明显药品不良反应, 但疗效降低
张一弛等 ^[25]	长春新碱 2 mg 静脉注射	泊沙康唑 200 mg, tid, 口服	第 1 次联用 3 d 后出现左下肢麻木, 下颌疼痛	加用甲钴胺 0.5 mg, qd, 口服, 患者好转	原治疗方案又出现双下肢麻木、疼痛, 停用泊沙康唑, 改为静脉滴注, 卡泊芬净 50 mg, qd, 同时口服, 甲钴胺 0.5 mg, tid, 患者症状好转
张晶敏等 ^[26]	长春地辛 3 mg / m ²	泊沙康唑口服溶液 3 mL, tid	联用 2 d 后出现舌前部疼痛, 疼痛感不强烈, 未处理, 后疼痛加剧, 且逐渐迁延至咽喉部并伴随双上肢、膝关节和双下肢疼痛、麻木感	停用泊沙康唑。口服, 予甲钴胺片 0.25 mg, tid, 营养神经; 口服布洛芬混悬液止痛; 口腔敷用 0.5% 利多卡因溶液止痛, 疼痛未缓解, 肌肉注射曲马多 50 mg, 外用氟比洛芬凝胶贴膏 40 mg, qd, 并予关节热敷等处理, 患者好转	继续使用长春地辛, 未联用泊沙康唑, 未发生不良反应
LIN 等 ^[27]	长春新碱 1.5 mg / m ²	泊沙康唑 30 mg / kg	联用 5 d 后右臂、胸部和下颌出现新的剧烈疼痛及严重便秘	停用泊沙康唑, 予以加巴喷丁 20 mg / kg, 聚乙二醇 8.5 g, bid 和乳果糖 10 g / 15 mL, qid	
LI 等 ^[28]	长春新碱 2 mg 静脉注射	泊沙康唑 200 mg, tid, 口服	联用第 10 天出现严重腹痛和便秘	泊沙康唑改为卡泊芬净(负荷剂量, 70 mg; 维持剂量, 50 mg / d), 予禁食、胃肠减压、肠外营养、中药汤剂后好转	

谢为 4 - 羟基环磷酰胺发挥作用, 约 20% 经 CYP3A4 代谢后产生神经毒性和尿路毒性^[13 - 14]。CAI 等^[29]通过 Simcyp 软件分析发现, 与氟康唑、伊曲康唑联用时环磷酰胺的 PK 参数均不同程度升高。研究表明, 环磷酰胺与氟康唑联用时, 氟康唑抑制与环磷酰胺活化相关的 CYP2C9 酶, 可能降低环磷酰胺毒性反应发生率^[30]。总之, 环磷酰胺代谢较复杂, 与三唑类药物或其他药物联用时, 应积极关注患者情况并进行血药浓度监测, 及时调整治疗方案。

其他药物: COLBURN 等^[31]研究发现, CYP3A4 底物阿糖胞苷与伊曲康唑联用时, 会显著减少阿糖胞苷的代谢, 且紫杉醇作为 CYP3A4 的底物与 CYP3A4 抑制剂伏立康唑、泊沙康唑等联用时, 需增加患者血药浓度监测频率, 必要时调整剂量, 以防止发生不良反应。

3 与新型抗血液恶性肿瘤药物的相互作用

3.1 小分子靶向药物

血液系统常用的主要有 BCR - ABL 抑制剂(如帕

拉替尼、尼洛替尼)、BTK 抑制剂(如阿可替尼、泽布替尼); 磷脂酰肌醇 3 - 激酶(P13K)抑制剂(如度维利赛)、蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米、卡非佐米)及 BCL - 2 抑制剂(如维奈克拉)等^[32], 这些药物大多经由 CYP3A4 酶代谢, CYP2C9、CYP2D6 等酶也参与其中, 使用时应避免同时应用 CYP3A4 酶抑制剂或诱导剂, 且这些药物大多需要口服, 在与某些三唑类药物联用时还需注意胃肠 pH 及食物等的影响。常用抗血液恶性肿瘤的分子靶向药物 PK 及相关代谢酶和转运蛋白见表 4(C_{max} 为血药浓度峰值, AUC 为药时曲线下面积)^[15, 33 - 36]。

维奈克拉是全球首个具有高亲和性口服 BCL - 2 抑制剂, 与三唑类药物的相互作用研究较多, 相较于单用阿扎胞苷和地西他滨等去甲基化药物, 前期使用维奈克拉复合完全缓解率(CRc)更高, 并可延长总生存期^[37]。因其受 CYP3A4 酶影响较大, 联用中强效 CYP3A4 抑制剂时, 会显著增加维奈克拉血浆暴露水平, 其半衰期、AUC_t、稳态 C_{max} 和 AUC_∞ 均会增加, 其中稳

表 4 常用新型抗血液恶性肿瘤药物 PK 特点

Tab. 4 PK characteristics of commonly used novel anti-hematologic malignancy drugs

药物	靶点	达峰时间(h)	半衰期(h)	稳态 $C_{\max}$	AUC	代谢相关酶	转运蛋白
维奈克拉	BCL-2	5~8	2		32.8 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$) / mL	CYP3A4	P-gp,BCRP
阿可替尼	BTk	0.75	0.9	438 ng / mL	1 679 ($\text{ng}\cdot\text{h}$) / mL	CYP3A4	P-gp,BCRP
伊布替尼	BTk	1~2	4~6			CYP3A4,CYP2D6	OCT2
泽布替尼	BTk	2	2~4	346 ng / mL	1 405 ($\text{ng}\cdot\text{h}$) / mL	CYP3A4,CYP2C8	P-gp,BCRP
尼洛替尼	BCR-ABL	3	17			CYP3A4,CYP2C8	P-gp,ABCB1
帕拉替尼	BCR-ABL	4	24	2.43 μg / mL	36.2 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$) / mL	CYP3A4,CYP2C8,CYP2D6,CYP3A5	
度维利赛	PI3K	1~2	4.7	1.5 μg / mL	7.9 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$) / mL	CYP3A4	P-gp,BRCp
硼替佐米	26S 蛋白酶体		40~193			CYP3A4,CYP2C19,CYP1A2,CYP2D6,CYP2C9	
芦可替尼	JAK1,JAK2	1	3			CYP3A4,CYP2C9	P-gp,BRCp

态 $C_{\max}$ 和 AUC_{∞} 分别增加 2.3 倍和 6.4 倍^[33,38], 根据相关专家共识及说明书, 维奈克拉与泊沙康唑或伏立康唑联用时, 剂量应至少降低 50% 或 70%^[34]。当前临床实践中, 虽然与三唑类药物联用时, 医务人员已有意识地降低维奈克拉的剂量。然而, 仍需深入探讨如何提高医务工作者监测这类药物血药浓度的自觉性与警觉性。

BTk 抑制剂相互作用研究也较多。CHEN 等^[35]对伊曲康唑和氟康唑与阿可替尼相互作用进行了一项随机、开放研究, 发现 2 种药物均使阿可替尼的 $C_{\max}$ 和 AUC_{∞} 增加 2 倍左右, 但未明显增加严重不良反应发生率, 故对于是否需要调整剂量仍需要更多的研究。GERNER 等^[36]开发了一个基于生理学 PK(PBPK)模型, 用于预测泊沙康唑与芦可替尼的相互作用, 联用后芦可替尼清除率下降约 15%, 因此建议在联用时芦可替尼剂量至少减少 50%, 但目前需要更多的临床试验进一步证明该结论。

3.2 大分子靶向药物

目前被批准用于血液恶性肿瘤治疗的大分子靶向药物主要有免疫检查点抑制剂(ICI)如程序性细胞死亡蛋白 1/ 程序性细胞死亡蛋白 - 配体 1 抑制剂(PD-1/PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4 抑制剂)、单克隆抗体药物(如抗 CD20 单抗、抗 CD30 单抗)等。免疫性药物代谢途径多类似于蛋白质降解, 不易受其他药物影响, 目前尚未见关于这类药物相互作用的研究, 但接受免疫抑制药物治疗的患者免疫功能受损严重, 感染风险更高, 三唑类药物在这类人群中的应用更广, 临床应用时仍需谨慎^[39]。

3.3 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法

该疗法核心为对患者的 T 细胞进行基因工程改造, 使其表达嵌合抗原受体, 从而特异性识别肿瘤细胞表面抗原并进行靶向杀伤^[40-41]。研究表明, 在 CAR-T 治疗的前 30 天, 由于淋巴细胞耗竭、中性粒细胞减少及低丙种球蛋白血症, 患者易发生侵袭性曲霉菌病和念珠

菌感染等严重并发症, 因此, 当前临床实践推荐使用三唑类药物预防^[42]。然而, 其可能通过影响 CAR-T 治疗相关药物(如糖皮质激素、免疫抑制剂等)的代谢, 进而导致药物蓄积、疗效降低或毒性增加。例如, 糖皮质激素常用于缓解细胞因子释放综合征(CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS), 但三唑类药物对 CYP3A4 的抑制作用可能减缓其代谢, 增加高血糖、骨质疏松症、肌无力等不良反应风险^[43-44]。与三唑类药物联用可能升高免疫抑制剂(如他克莫司、环孢素)血药浓度, 增加肾毒性和神经毒性风险^[45]。此外, 三唑类抗真菌药物还可能对 CAR-T 治疗的疗效产生潜在影响。CAR-T 治疗的成功依赖于 T 细胞的扩增和持久性, 而三唑类药物通过干扰免疫调节剂的代谢, 抑制胆固醇生物合成, 影响 T 细胞膜结构, 延缓 CAR-T 的扩增效应, 进而影响治疗效果^[46]。同时, CAR-T 治疗引起的免疫抑制状态使患者更易感染, 而三唑类药物的广泛使用可能进一步加剧免疫抑制, 影响机体的免疫反应^[47]。

综上, 因靶向药物具有高效、不良反应小等特点, 越来越多靶向药物投入临床使用, 未来仍需进一步研究和探索有效的方法来提升医务工作者识别相互作用的意识和能力, 为血液恶性肿瘤患者提供更优质、安全的医疗服务。

4 应对策略

进行治疗药物监测(TDM): 由于三唑类菌药物在血液恶性肿瘤患者中个体差异较大, 建议对相互作用较大及高危患者进行 TDM, 并根据 TDM 结果和患者的肝肾功能及时调整用药剂量, 确保药物达到最佳疗效的同时将毒性风险控制到最低^[1], 对于指南或药品说明书明确规定联用需要调整剂量的应严格遵守, 并加强相关指标的监测。

选择替代药物: 对于接受化疗并明确需要使用三唑类药物治疗的患者, 若药物相互作用明显, 在经济允许条件下, 可考虑更换为其他不易产生相互作用的抗

真菌药物^[48],如棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净)或两性霉素B脂质体避免。

加强用药教育:为患者制订个体化治疗方案时,若发现有存在药物相互作用的风险,临床药师应主动告知医师并提出解决措施,在用药过程中,应对高危患者进行用药教育^[49],对于患者的一些异常反应及时识别,确保用药安全。

5 总结与展望

三唑类药物在预防和治疗血液恶性肿瘤患者真菌感染中占据重要地位,制订科学合理的应用措施对于提高治疗安全性和疗效至关重要。目前,针对传统抗血液恶性肿瘤药物与三唑类药物相互作用的研究较多,然而,在新型药物使用与研究方面仍有较多空白,这使临床医师在进行靶向药物和抗真菌药物选择时常面临决策困难。未来如何避免这些药物与三唑类药物相互作用,甚至利用这类相互作用达到既能提高抗真菌治疗效果,又能减少药品不良反应发生,是临床研究的重点。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志,2020,59(10):754-763.
- [2] TEH BW, YEOH DK, HAEUSER GM, et al. Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee: Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation [J]. Internal Medicine Journal,2021,51(7):67-88.
- [3] 刘 婷,曹忠强,陈森敏,等. 三唑类抗真菌药物与长春新碱联用致神经毒性3例报道并文献复习[J]. 中国抗生素杂志,2023,48(12):1438-1441.
- [4] 熊友健,姜 松,赵绪元. 三唑类抗真菌药的药动力学相互作用研究进展[J]. 中南药学,2010,8(5):377-382.
- [5] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组,中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会. 颅内曲霉菌病诊治中国专家共识[J]. 中华神经科杂志,2023,56(7):729-737.
- [6] 韩云英,阮奔放. 唑类药物的耐药机制及结构修饰研究进展[J]. 微生物前沿,2022,11(4):204-210.
- [7] 黄宏军. 氟康唑制剂在健康者体内的药代动力学及相对生物利用度研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(30):3393-3395.
- [8] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:209.
- [9] CHEN L, KREKELS EHJ, VERVEIJ PE, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole [J]. Drugs,2020,80(7):671-695.
- [10] 陈 欣,林 韧. 艾沙康唑临床应用专家共识(2023版)[J]. 临床血液学杂志,2023,36(5):295-302.
- [11] WALLACE KB, SARDAO VA, OLIVERIA PJ. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin - Induced Cardiomyopathy [J]. Circulation Research,2020,126(7):926-941.
- [12] LI Y, KAZUKI Y, DRABISON T, et al. Vincristine Disposition and Neurotoxicity Are Unchanged in Humanized CYP3A5 Mice[J]. Drug Metabolism and Disposition,2024,52(2):80-85.
- [13] EL-SERAFII, STEELS S. Cyclophosphamide Pharmacogenomic Variation in Cancer Treatment and Its Effect on Bioactivation and Pharmacokinetics [J]. Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences,2024,2024(1):432-448.
- [14] SLADEK NE. Metabolism of oxazaphosphorines [J]. Pharmacology and Therapeutics,1988,37(3):301-355.
- [15] NIJSTAD AL, CHU WY, DE VOS - KERKHOF E, et al. A Population Pharmacokinetic Modelling Approach to Unravel the Complex Pharmacokinetics of Vincristine in Children [J]. Pharmaceutical Research,2022,39(10):2487-2495.
- [16] KIVISTO KT, KROEMER HK, EICHELBAUM M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions [J]. British Journal of Clinical Pharmacology,1995,40(6):523-530.
- [17] TAKARA K, TANIGAWARE Y, KOMADA F, et al. Cellular pharmacokinetic aspects of reversal effect of itraconazole on P-glycoprotein-mediated resistance of anticancer drugs [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin,1999,22(12):1355-1359.
- [18] 王华庆,姜文奇,石远凯,等. 长春碱类药物治疗恶性淋巴瘤中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(5):193-198.
- [19] 习利平,宋新波,张丽娟. 长春碱类抗肿瘤药的研究进展[J]. 药物评价研究,2011,34(1):59-62.
- [20] 林 巍,张元元,吴 颖,等. ALL患儿诱导缓解期长春新碱联合应用三唑类抗真菌药物发生毒副作用单中心分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2024,29(1):36-40.
- [21] MORIYAMA B, HENNING SA, LEUNG J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases [J]. Mycoses,2012,55(4):290-297.
- [22] EIDEN C, PALENZUELA G, HILLAIRES - BUYS D, et al. Posaconazole - increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report [J]. Journal of Pediatric Hematology Oncology,2009,31(4):292-295.
- [23] BERMÚDEZ M, FUSTER JL, LLINARES E, et al. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2005,27(7):389-392.
- [24] 刘斐桦,张 永,王永韧,等. 长春地辛联用伏立康唑致急淋患儿严重神经毒性反应1例[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(16):1771-1772.
- [25] 张一弛,郝丽娜,王晓燕,等. 泊沙康唑联合长春新碱致急

- 性淋巴细胞白血病患者神经系统不良反应的病例分析[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(6): 502 – 506.
- [26] 张晶敏, 杨琤琤, 周玉冰. 1 例长春地辛联合泊沙康唑致儿童严重周围神经毒性病例分析[J]. 中南药学, 2021, 19(11): 2465 – 2469.
- [27] LIN MJ, PAUL MR, KUO DJ. Severe Neuropathic Pain With Concomitant Administration of Vincristine and Posaconazole[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2018, 23(5): 417 – 420.
- [28] LI Y, GONG YH, ZHAO MF, et al. Ileus induced by the combination of vinca alkaloids and posaconazole in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2023, 51(8): 3000605231193823.
- [29] CAI T, LIAO Y, CHEN Z, et al. The Influence of Different Triazole Antifungal Agents on the Pharmacokinetics of Cyclophosphamide[J]. The Annals of Pharmacotherapy, 2020, 54(7): 676 – 683.
- [30] UPTON A, MCCUNE JS, KIRBY KA, et al. Fluconazole coadministration concurrent with cyclophosphamide conditioning may reduce regimen – related toxicity postmyeloablative hematopoietic cell transplantation [J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2007, 13(7): 760 – 764.
- [31] COLBURN DE, GILES FJ, OLADOVICH D, et al. *In vitro* evaluation of cytochrome P450 – mediated drug interactions between cytarabine, idarubicin, itraconazole and caspofungin[J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2004, 9(3): 217 – 221.
- [32] 广东省药学会. 关于发布小分子靶向药物临床应用药学指引的通知[EB/OL]. (2024 – 03 – 18)[2024 – 12 – 12]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2995.html>.
- [33] AGARWAL SK, SALAM AH, DANILOV AV, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL – 2 inhibitor, in patients with non – Hodgkin lymphoma[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 83(4): 846 – 854.
- [34] 中国临床肿瘤学会白血病专家委员会. 维奈克拉治疗恶性血液病临床应用指导原则(2021 年)[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(12): 710 – 718.
- [35] CHEN B, ZHOU D, WEI H, et al. Acalabrutinib CYP3A – mediated drug – drug interactions: Clinical evaluations and physiologically based pharmacokinetic modelling to inform dose adjustment strategy [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 88(8): 3716 – 3729.
- [36] GERNER B, AGHAI – TROMMESCHLAEGER F, KRAUS S, et al. A Physiologically – Based Pharmacokinetic Model of Ruxolitinib and Posaconazole to Predict CYP3A4 – Mediated Drug – Drug Interaction Frequently Observed in Graft versus Host Disease Patients[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 1 – 19.
- [37] SHAH MV, CHHETRI R, DHOLAKIA R, et al. Outcomes following venetoclax – based treatment in therapy – related myeloid neoplasms [J]. American Journal of Hematology, 2020, 97(8): 1013 – 1022.
- [38] DE GREGORI S, GELLI E, CAPONE M, et al. Pharmacokinetics of Venetoclax Co – Administered with Posaconazole in Patients with Acute Myeloid Leukemia[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1680.
- [39] LEWIS R, NIAZI – ALI S, MCIVOR A, et al. Triazole antifungal drug interactions – practical considerations for excellent prescribing[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2024, 79(6): 1203 – 1217.
- [40] FRIGAULT MJ, MAUS MV. State of the art in CAR T cell therapy for CD19⁺ B cell malignancies [J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1586 – 1594.
- [41] WESTIN JR, KERSTEN MJ, SALLES G, et al. Efficacy and safety of CD19 – directed CAR – T cell therapies in patients with relapsed / refractory aggressive B – cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA – 1, and TRANSCEND trials[J]. Am J Hematol, 2021, 96(10): 1295 – 1312.
- [42] SHAHID Z, JAIN T, DIOVERTI V, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies [J]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(10): 955 – 969.
- [43] WANG X, QI Y, LI H, et al. Impact of glucocorticoids on short – term and long – term outcomes in patients with relapsed / refractory multiple myeloma treated with CAR – T therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 943004.
- [44] ZHAO Y, CHEN P, DOU L, et al. Co – Administration with Voriconazole Doubles the Exposure of Ruxolitinib in Patients with Hematological Malignancies [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 817 – 825.
- [45] AZANZA JR, MENSA J, BARBERÁN J, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology – oncology patients[J]. Rev Esp Quimioter, 2023, 36(3): 236 – 258.
- [46] SAKALIHASAN S, LIFRANGE F, CZAJKOWSKI M, et al. Severe dual fungal infection after bispecific antibody therapy: A case of invasive aspergillosis and mucormycosis in immunocompromised patient[J]. IDCases, 2024, 39: 02140.
- [47] MOHAN M, CHAKRABORTY R, BAL S, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T – cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2023, 203(5): 736 – 746.
- [48] 贾立华, 李忠东. 对 2 例老年急性髓系白血病患者口服伏立康唑的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(8): 543 – 546.
- [49] 莫智菲. 新型抗真菌药物研究进展[J]. 中国处方药, 2014, 12(12): 150 – 151.

(收稿日期: 2024 – 12 – 17; 修回日期: 2025 – 06 – 24)