泊沙康唑联用PPI对恶性血液病患者血药浓度和侵袭性真菌感染的影响Δ

屈若尘[1,2*]，于　静[1,2]，王子阳[3]，刘明霖[3]，刘佳慧[3]，刘新颖[4]，崔欣宇[3]，王紫怡[3]，刘　琰[1,2#]（1.河北医科大学第一医院临床药学部，石家庄　050000；2.河北省人工智能临床药学技术创新中心，石家庄　050000；3.河北医科大学药学院，石家庄　050000；4.河北医科大学第一医院血液内科，石家庄　050000）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)10-1237-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.16

摘　要　目的　探讨泊沙康唑联用质子泵抑制剂（PPI）对恶性血液病患者血药浓度和侵袭性真菌病（IFD）发生风险的影响。**方法**　选择2020年12月—2021年12月我院血液内科收治的恶性血液病患者40例，按随机数字表法分为对照组（20例）和观察组（20例）。对照组患者给予泊沙康唑口服混悬液，观察组患者给予泊沙康唑口服混悬液联合PPI。比较两组患者的IFD发生率，血药浓度达标率，发生IFD预防到突破时间，IFD相关病死率，感染患者治疗情况及两组患者服用泊沙康唑第7、14、21、28天的血药浓度；记录两组患者用药期间的不良事件发生情况。**结果**　观察组有2例患者、对照组有9例患者因服用泊沙康唑不足7 d即出院而终止研究。观察组患者的IFD发生率显著高于对照组，血药浓度达标率显著低于对照组（$P<0.05$）。两组患者发生IFD预防到突破时间、IFD相关病死率、感染患者治疗情况、不良事件发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。用药第7天，观察组患者的泊沙康唑血药浓度显著低于对照组（$P<0.05$）；用药第14天，两组患者的泊沙康唑血药浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　泊沙康唑联用PPI可降低恶性血液病患者的血药浓度，增加IFD发生风险，临床应尽量避免二者联用或在治疗药物监测指导下联用。

关键词　泊沙康唑；质子泵抑制剂；血药浓度；侵袭性真菌病；合理用药

Effect of posaconazole combined with proton pump inhibitors on blood concentrations and invasive fungal infection in patients with malignant hematological disorders

QU Ruochen[1,2], YU Jing[1,2], WANG Ziyang[3], LIU Minglin[3], LIU Jiahui[3], LIU Xinying[4], CUI Xinyu[3], WANG Ziyi[3], LIU Yan[1,2] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Hebei Artificial Intelligence Clinical Pharmacy Technology Innovation Center, Shijiazhuang 050000, China; 3. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 4. Dept. of Hematology, the First Hosptial of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effects of posaconazole combined with proton pump inhibitors (PPI) on the blood concentration and the risk of invasive fungal disease (IFD) in patients with malignant hematological disorder. **METHODS** In accordance with the random number table method, 40 patients with malignant hematological disorders who were admitted to the hematology department of our hospital between December 2020 and December 2021 were chosen and divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases). The control group received Posaconazole oral suspension alone, while the observation group received Posaconazole oral suspension combined with PPI. The incidence of IFD, attainment rate of blood concentration, the time from the start of prophylaxis to IFD onset, the fatality associated with IFD, treatment of infected patients, and blood concentrations of posaconazole on 7th, 14th, 21st, and 28th day after posaconazole application were compared between 2 groups; the occurrence of adverse events during drug administration in the two groups was recorded. **RESULTS** The study was stopped because 2 patients in the observation group and 9 patients in the control group received hospital departures after taking posaconazole for fewer than 7 days. The incidence of IFD in the observation group was significantly higher than control group, and the attainment rate of blood concentration in the observation group was significantly lower than control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the time from the start of prophylaxis to IFD onset, the fatality associated with IFD, treatment of infected patients and the incidence of adverse events ($P>0.05$). The blood concentration of posaconazole in the observation group was significantly lower than control group on 7th day of medication ($P<0.05$); there was no significant

Δ**基金项目**　河北省医学科学研究课题（No.20210368）；医院药学科研项目（天晴专项）重点课题（No.2020-Hbsyxhzd0001）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0311-87156670。E-mail：1063915908@qq.com

\# **通信作者**　主管药师。研究方向：临床药学。电话：0311-87156670。E-mail：ydyyliuyan@163.com

in blood concentration of posaconazole between 2 groups on the 14th day of medication ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Posaconazole combined with PPI can reduce the blood concentration of patients with malignant hematological disorders, increase the risk of IFD. Clinical practice should try to avoid the combination of the two or use them under the guidance of therapeutic drug monitoring.
KEYWORDS posaconazole; proton pump inhibitors; blood concentration; invasive fungal disease; rational drug use

侵袭性真菌病（invasive fungal disease，IFD），又称侵袭性真菌感染，是指真菌侵入人体，使机体组织或血液受到感染，而导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病。恶性血液病患者常伴有白细胞数量和比例异常、免疫功能降低，是发生IFD的高危人群。有研究显示，在接受化疗的恶性血液病患者中，IFD的总发生率为2.1%，其中以骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）和/或急性髓系白血病（acute myeloid leukaemia，AML）的发生率最高[1]。由于IFD早期临床表现缺乏特异性，临床诊断困难，故具有较高的发病率和病死率，因此针对恶性血液病患者，通常需在感染症状出现前预防性使用抗真菌药物[2-3]。

泊沙康唑是第二代广谱三唑类抗真菌药物，其口服混悬液于2006年经美国FDA批准上市，主要用于13岁及以上因重度免疫缺陷而导致真菌感染风险增加的患者[2]。1项Meta分析结果显示，相较于其他三唑类以及棘白菌素类抗真菌药物，泊沙康唑预防IFD的成功率最高，且可降低患者的全因死亡率[4]。《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》也推荐泊沙康唑用于恶性血液病患者IFD的初级预防及再次预防[3]。有研究认为，泊沙康唑的血药浓度与疗效具有相关性，预防IFD时的血药浓度需维持在700 ng/mL以上，否则IFD发生率可提高2.0%～6.9%[5]。此外，泊沙康唑呈弱碱性，胃内pH可影响药物的溶解，进而减少药物的吸收[6]。质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）通过对壁细胞质子泵的特异性作用来降低胃酸的分泌，常被用于预防及治疗恶性血液病患者化疗后的胃肠道反应[7]。研究表明，联用PPI是影响泊沙康唑血药浓度的独立因素[8]，但PPI对泊沙康唑血药浓度的影响程度尚未明确。因此，本研究探讨了泊沙康唑联用PPI对恶性血液病患者血药浓度及IFD发生风险的影响，旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与终止标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄≥13岁；（2）具有IFD高危因素，包括异基因造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）、急性白血病（包括MDS）初次诱导或挽救化疗、预计中性粒细胞减少持续时间＞10 d、伴有严重中性粒细胞缺乏或接受抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin，ATG）治疗或HSCT的重症再生障碍性贫血等[3]。

本研究的排除标准为：（1）对泊沙康唑过敏者；（2）由于经济原因或其他原因不能完成治疗者。

本研究的终止标准为：（1）安全原因（如无法耐受不良反应）；（2）依从性差；（3）用药期间出现妊娠；（4）失访；（5）撤销知情同意书；（6）用药期间使用了已知能够影响泊沙康唑血药浓度的药物；（7）死亡。

1.2 研究对象

选择2020年12月－2021年12月我院血液内科收治的恶性血液病患者40例，按随机数字表法分为对照组（20例）和观察组（20例）。两组患者的性别、年龄等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准，审批号为20200638。所有患者或其监护人均签署了知情同意书。

表1 两组患者的基本资料比较

项目	对照组（n=20）	观察组（n=20）
性别/[例（%）]		
男性	11（55.00）	11（55.00）
女性	9（45.00）	9（45.00）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	54.15±21.99	58.60±15.13
体质量指数（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	23.44±3.24	21.17±4.14
基础疾病/[例（%）]		
AML	13（65.00）	12（60.00）
急性淋巴细胞白血病	1（5.00）	1（5.00）
慢性粒细胞白血病	0（0）	1（5.00）
MDS	2（10.00）	4（20.00）
急性单核细胞白血病	4（20.00）	1（5.00）
弥漫大B细胞淋巴瘤	0（0）	1（5.00）
联用PPI种类/[例（%）]		
奥美拉唑	0	3（15.00）
艾司奥美拉唑	0	6（30.00）
泮托拉唑	0	5（25.00）
雷贝拉唑	0	15（75.00）
生化指标		
丙氨酸转氨酶（$\bar{x}\pm s$）/（U/L）	22.76±12.39	24.20±16.32
天冬氨酸转氨酶（$\bar{x}\pm s$）/（U/L）	21.04±7.65	25.25±19.95
总胆红素（$\bar{x}\pm s$）/（μmol/L）	12.77±3.79	14.43±3.67
肌酐（$\bar{x}\pm s$）/（μmol/L）	48.92±20.66	56.40±19.66
尿素（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	4.66±2.24	5.65±2.20
其他因素/[例（%）]		
黏膜炎症	4（20.00）	11（55.00）
高脂饮食	2（10.00）	3（15.00）

1.3 用药方法

对照组患者均给予泊沙康唑口服混悬液（加拿大Patheon Inc.，Whitby Operations，国药准字HJ20181110，规格40 mg/mL）200 mg，q8 h。观察组患者在对照组用

药的基础上加用PPI，包括艾司奥美拉唑镁肠溶片[阿斯利康制药有限公司，国药准字H20046379，规格20 mg（按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计）] 20 mg，qd；注射用奥美拉唑钠[江苏奥赛康药业有限公司，国药准字H20059053，规格40 mg（按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计）] 40 mg，qd；注射用雷贝拉唑钠[江苏奥赛康药业有限公司，国药准字H20140124，规格20 mg]20 mg，qd；泮托拉唑钠肠溶片[印度Aurobindo Pharma Limited，国药准字HJ20200063，规格40 mg（按$C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$计）]40 mg，qd。用药期间所有患者均未服用其他可能影响泊沙康唑血液浓度的药物，若出现曲霉菌或念珠菌等相关真菌感染症状及体征，应立即给予相应治疗。所有患者的用药疗程均为4周。

1.4 血药浓度检测

所有患者分别于服用泊沙康唑口服混悬液后的第7、14、21、28天早晨，在当天服用第1剂药物前30 min内采集患者静脉血2 mL。以泊沙康唑-d4为内标，采用蛋白质沉淀法对血浆样本进行预处理，使用Waters Acquity TQD质谱仪（美国Waters公司），采用如下色谱条件进样检测：以ACQUITY UPLC BEH C_{18}（2.1 mm×50 mm，1.7 μm）为色谱柱，以0.2%甲酸-2 mmol/L乙酸铵溶液（A）-甲醇（B）为流动相进行梯度洗脱（0～0.4 min，5%B；0.4～0.8 min，5%B→99%B；0.8～1.2 min，99%B；1.2～1.5 min，99%B→5%B；1.5～2.5 min，5%B），流速为0.4 mL/min，柱温为40 ℃，进样量为10 μL。

1.5 观察指标

1.5.1 主要终点指标 本研究的主要终点指标为：IFD发生率、血药浓度达标率。IFD发生率＝开始预防性应用泊沙康唑口服混悬液至停药后7 d内出现新发IFD例数/总例数×100%。以700 ng/mL为泊沙康唑目标浓度[2]，血药浓度达标率＝泊沙康唑血药浓度＞700 ng/mL例数/总例数×100%。

1.5.2 次要终点指标 本研究的次要终点指标为：发生IFD预防到突破时间、IFD相关病死率、感染患者治疗情况及两组患者使用泊沙康唑后第7、14、21、28天的血药浓度。发生IFD预防到突破时间指从开始预防性使用泊沙康唑到发生IFD的时间。

1.5.3 不良事件 不良事件指患者接受泊沙康唑治疗后出现的所有不良事件，不一定与药物有因果关系，包括任何意外症状、体征或实验室检查异常（如中性粒细胞减少性发热、C反应蛋白升高、肝功能异常、肺部影像学进展）等。

1.6 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或占比表示，采用χ^2检验；计量资料以$\bar{x}\pm s$或$M(P_{25},P_{75})$表示，采用t检验或Mann-Whitney U检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者完成研究情况

观察组有2例患者、对照组有9例患者因服用泊沙康唑不足7 d（泊沙康唑服用7 d患者血药浓度可达稳态）即出院而终止研究，故观察组最终纳入患者18例，对照组纳入患者11例。

2.2 两组患者的主要终点指标比较

观察组患者的IFD发生率显著高于对照组，血药浓度达标率显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者的主要终点指标比较[例（%）]

组别	n	IFD发生率	血药浓度达标率
对照组	11	1(9.09)	11(100)
观察组	18	5(27.78)[a]	8(44.44)[a]

a：与对照组比较，$P<0.05$

2.3 两组患者的次要终点指标比较

两组患者发生IFD预防到突破时间、IFD相关病死率、感染患者治疗情况比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），均未出现因IFD导致死亡的患者。结果见表3。

表3 两组患者的次要终点指标比较

组别	n	发生IFD预防到突破时间$M(P_{25},P_{75})$/d	IFD相关病死率[例(%)]	感染患者治疗情况/[例(%)]			
				两性霉素B	两性霉素B+伏立康唑	两性霉素B+卡泊芬净	伏立康唑+卡泊芬净
对照组	11	12.00	0(0)	0(0)	0(0)	1(9.09)	0(0)
观察组	18	10.50(8.00,13.00)	0(0)	1(5.56)	2(11.11)	1(5.56)	1(5.56)

2.4 两组患者的泊沙康唑血药浓度比较

本研究共采集到血浆样本49个，其中观察组36个、对照组13个（对照组患者的平均住院时间为13.55 d，故未能采集到患者服用泊沙康唑后第21、28天的血浆样本）。用药第7天，观察组患者的泊沙康唑血药浓度显著低于对照组（$P<0.05$）；用药第14天，两组患者的泊沙康唑血药浓度比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表4 两组患者的泊沙康唑血药浓度比较（$\bar{x}\pm s$，ng/mL）

组别	n	第7天	第14天	第21天	第28天
对照组	11	602.43±331.17	895.53±537.43	－	－
观察组	18	572.30±298.33[a]	668.39±381.05	686.74±243.32	977.06±443.81

－：表示无相应数据；a：与对照组比较，$P<0.05$

2.5 两组患者的不良事件发生率比较

两组患者不良事件发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。所有患者均未出现因泊沙康唑不良事件而停药的情况。结果见表5。

表5 两组患者的不良事件发生率比较[例（%）]

组别	n	中性粒细胞减少性发热	C反应蛋白升高	天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶升高	总胆红素升高	肺部影像学进展
对照组	11	2(18.18)	4(36.36)	4(36.36)	2(18.18)	3(27.27)
观察组	18	5(27.78)	5(27.78)	6(33.33)	7(38.89)	4(22.22)

3 讨论

泊沙康唑口服吸收后，较少经过肝脏CYP450酶代谢，进入人体内的药物有15%经肝脏尿苷二磷酸葡萄糖

醛酸基转移酶（uridine diphosphate glucuronosyltransferase，UGT）的同工酶UGT1A4代谢，转化为葡萄糖苷酸化衍生物后再经肾脏排泄，有77%的药物则不经代谢直接以原型经粪便排出。PPI主要对肝脏CYP450酶系中的CYP2C19、CYP3A4和CYP2C9具有不同程度的抑制作用，但目前并无研究显示PPI对UGT具有抑制作用[9-10]。因此笔者认为PPI是通过抑制胃酸分泌，提高胃内pH，降低泊沙康唑溶解度，进而减少吸收量的方式来影响泊沙康唑血药浓度。本研究结果显示，用药第7天，观察组患者的泊沙康唑血药浓度显著低于对照组。

泊沙康唑的半衰期长达27～35 h，体内药量在给药后7～10 d才可达到稳态，故治疗药物监测多在此时进行[2]。泊沙康唑血药浓度＞700 ng/mL被认为是能够有效预防IFD的血药浓度[2,11]，故本研究以此浓度作为目标浓度，评价两组患者的血药浓度达标率。结果显示，观察组患者的血药浓度达标率显著低于对照组，该结果与相关研究结果[8,12]一致。有研究表明，泊沙康唑与40 mg埃索美拉唑联用3 d后，泊沙康唑的48 h浓度-时间曲线下面积和峰浓度分别降低了37%和42%[13]。联用其他PPI如奥美拉唑和泮托拉唑也会使泊沙康唑血药浓度显著降低[12,14-15]。本研究结果也显示，用药第7天，观察组患者的泊沙康唑血药浓度显著低于对照组；但用药第14天时，两组比较差异无统计学意义。

本研究中共有6例（20.69%）患者发生了IFD，且观察组患者的IFD发生率显著高于对照组。一项针对AML的单中心研究表明，与未进行抗真菌药预防患者（IFD发生率为100%）相比，预防组有4.8%的患者发生了IFD[16]。一项恶性血液病患者分别接受泊沙康唑口服混悬液（n=104）与泊沙康唑缓释片（n=50）作为预防真菌感染用药的研究表明，泊沙康唑口服混悬液组中有9例（8.7%）患者发生了曲霉菌感染，而泊沙康唑缓释片组未有患者发生感染（P=0.032）[17]。本研究结果显示，两组患者发生IFD预防到突破时间、IFD相关病死率、感染患者治疗情况比较，差异均无统计学意义。

除PPI外，恶性血液病患者需同时服用多种药物，如化疗药、抗菌药、镇吐药、退热药及分子靶向药等。目前尚未有研究显示上述药物会影响泊沙康唑的药动学[18]。此外，《泊沙康唑临床应用专家共识》指出，对于轻度至重度肝肾功能不全患者无需调整泊沙康唑的用药剂量，对于重度肝肾功能不全患者仅需加强对IFD的监测和评估[2,19]。因此本研究的纳入与排除标准中并未限制患者的肝肾功能。本研究中，肝功能损伤的发生率为34.48%（10/29），所有患者的肝功能指标仅为轻度升高，总胆红素升高水平均为低于2.5倍正常值上限，提示肝功能损伤程度为1～2级[20]，未出现重度肝功能损伤患者。一项关于泊沙康唑上市后的不良反应研究发现，与已知有肝功能损伤风险的药物联用似乎是使用泊沙康唑的患者发生肝毒性的一个重要因素[21]。此外，阿糖胞苷、地西他滨、免疫抑制剂等导致肝功能损伤的风险较高，需注意这些药物引起的肝毒性[22]。本研究中，两组患者的不良事件发生率比较，差异均无统计学意义。

综上所述，泊沙康唑联用PPI可降低恶性血液病患者的血药浓度，增加IFD发生风险，临床应尽量避免二者联用或在治疗药物监测指导下联用。本研究的局限性为：（1）本研究为单中心研究且样本量较少；（2）由于发生IFD患者较少，无法对导致IFD发生的因素进行分析；（3）对照组患者未获得用药第21、28天的泊沙康唑血药浓度，因此无法判断泊沙康唑联用PPI 2周以上与单用泊沙康唑患者血药浓度的差异，后续研究将进一步探讨不同种类PPI对血药浓度的影响。故本研究所得结果尚需更多大样本、多中心研究加以证实。

参考文献

[1] SUN Y，HUANG H，CHEN J，et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy：a multicenter，prospective，observational study in China[J]. Tumour Biol，2015，36(2)：757-767.

[2] 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.

[3] 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.

[4] PECHLIVANOGLOU P，LE H H，DAENEN S，et al. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies：a systematic review[J]. J Antimicrob Chemother，2014，69(1)：1-11.

[5] JANG S H，COLANGELO P M，GOBBURU J V S. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections：evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma[J]. Clin Pharmacol Ther，2010，88(1)：115-119.

[6] HENS B，BROUWERS J，CORSETTI M，et al. Supersaturation and precipitation of posaconazole upon entry in the upper small intestine in humans[J]. J Pharm Sci，2016，105(9)：2677-2684.

[7] 国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则：2020年版[J]. 中国实用乡村医生杂志，2021，28(1)：1-9.

[8] JIA M M，ZHANG Q W，QIN Z F，et al. Deciphering the relationship between the trough concentration of posaconazole and its efficacy and safety in Chinese patients with hematological disorders[J]. Front Pharmacol，2020，11：575463.

[9] LI X Q，ANDERSSON T B，AHLSTRÖM M，et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting

drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(8): 821-827.

[10] 中国药学会医院药学专业委员会, 中华医学会临床药学分会. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2195-2213.

[11] CHEN L, KREKELS E H J, VERWEIJ P E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole[J]. Drugs, 2020, 80(7): 671-695.

[12] COJUTTI PG, CANDONI A, LAZZAROTTO D, et al. Co-administration of proton pump inhibitors and/or of steroids may be a risk factor for low trough concentrations of posaconazole delayed-released tablets in adult patients with haematological malignancies[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(11): 2544-2550.

[13] WALRAVENS J, BROUWERS J, SPRIET I, et al. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations[J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(11): 725-734.

[14] ALFFENAAR J W, VAN ASSEN S, VAN DER WERF T S, et al. Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(6): 839.

[15] CHAU M M, KONG D C, VAN HAL S J, 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.

[16] ÖZKOCAMAN V, ÖZKALEMKAŞ F, SEYHAN S, et al. The outcome of antifungal prophylaxis with posaconazole in patients with acute myeloid leukemia: a single-center study[J]. Turk J Haematol, 2018, 35(4): 277-282.

[17] LECLERC E, COMBAREL D, UZUNOV M, et al. Prevention of invasive aspergillus fungal infections with the suspension and delayed-release tablet formulations of posaconazole in patients with haematologic malignancies [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1681.

[18] 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.

[19] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识: 2022版[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(5): 321-332.

[20] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南: 2019年[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875.

[21] O'FLYNN R, ZHOU Y P, WASKIN H, et al. Hepatic safety of the antifungal triazole agent posaconazole: characterization of adverse event reports in a manufacturer's safety database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(8): 1113-1120.

[22] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中华医学会血液学分会, 等. 恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识: 2021年版[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(3): 185-192.

（收稿日期: 2022-08-29　修回日期: 2023-04-24）

（编辑: 陈　宏）

（上接第1236页）

[16] 梁欣, 纪立伟. 头孢菌素类抗菌药物进行皮试问题的探讨[J]. 中国临床医生, 2009, 37(7): 60-61.

[17] 韩丽慧. 婴幼儿头孢菌素皮肤过敏试验结果临床观察[J]. 海峡药学, 2010, 22(10): 147-148.

[18] 徐丙发, 武阿龙, 黄健. 我院头孢菌素皮试情况及经济学分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 46-49, 66.

[19] Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Pharmaceuticals and medical devices safety information No.206[EB/OL]. [2022-06-22]. https://www.pmda.go.jp/files/000153622.

[20] Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Pharmaceuticals and medical devices safety information No.264[EB/OL]. [2022-06-22]. https://www.pmda.go.jp/files/000153193.

[21] YANG M S, KANG D Y, SEO B, et al. Incidence of cephalosporin-induced anaphylaxis and clinical efficacy of screening intradermal tests with cephalosporins: a large multicenter retrospective cohort study[J]. Allergy, 2018, 73(9): 1833-1841.

[22] 张宏亮, 李卉, 刘滔滔, 等. 广西某三甲医院取消头孢菌素类药物皮试实践[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2022: 1-5 [2022-06-22]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220607.0950.002.html.

[23] KWON J W, KIM Y J, YANG M S, et al. Results of intradermal skin testing with cefazolin according to a history of hypersensitivity to antibiotics[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(50): e319.

（收稿日期: 2022-10-08　修回日期: 2023-04-06）

（编辑: 陈　宏）