·综述·

抗侵袭性真菌病治疗药物监测的研究进展Δ

陈钰婷[1,2*]，武正华[2]，范国荣[1,2#]（1.上海大学医学院，上海 200444；2.上海交通大学医学院附属第一人民医院临床药学科，上海 200080）

中图分类号 R978.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）20-2565-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.21

摘 要 侵袭性真菌病（IFD）是一种深部感染性疾病，在血液系统恶性肿瘤患者中的发病率总体呈上升趋势。三唑类、多烯类、棘白菌素类抗真菌药物以及5-氟胞嘧啶和复方磺胺甲噁唑是临床治疗IFD的主要药物。对这些药物开展治疗药物监测有助于保证药物疗效、减少不良反应的发生。本文系统概述了以上5类药物的有效血药浓度范围，以及血药浓度与疗效和不良反应之间的相关性。固相萃取联合超高效液相色谱串联质谱技术在该研究领域是一种较有前景的检测方法。

关键词 造血干细胞移植；血液系统恶性肿瘤；侵袭性真菌病；治疗药物监测；检测方法

Advances in therapeutic drug monitoring of invasive fungal disease

CHEN Yuting[1,2], WU Zhenghua[2], FAN Guorong[1,2] (1. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT Invasive fungal disease (IFD) is a deep infectious disease with an overall increasing incidence in patients with hematologic malignancies. Triazoles, polyenes, echinocandins echinocandin antifungal drugs, 5-fluorocytosine and Compound sulfamethoxazole are the main drugs used in the clinical treatment of IFD. Therapeutic drug monitoring for IFD prevention and treatment is helpful to optimize treatment outcomes and reduce adverse effects. In this paper, the effective plasma concentration ranges of the above 5 types of drugs are systematically summarized, and the correlation between the plasma concentration of antifungal drugs and the efficacy and adverse reactions is reviewed. Solid phase extraction combined with ultra-performance chromatography-tandem mass spectrometry is a promising detection method in this research field.

KEYWORDS hematopoietic stem cell transplantation; hematologic malignancies; invasive fungal disease; therapeutic drug monitoring; analytical methods

侵袭性真菌病（invasive fungal disease，IFD）是指真菌侵入人体，在组织、器官或血液中生长、繁殖，并导致炎症反应及组织损伤的深部感染性疾病。近年来，由于临床上免疫抑制剂、广谱抗生素、大剂量皮质类固醇、侵袭性置管技术等在血液系统恶性肿瘤患者中的广泛使用，使得IFD的发病率呈不断上升趋势，尤其是在接受造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）的患者中[1]。目前，指南推荐血液病、恶性肿瘤患者用于预防或治疗IFD的药物包括三唑类抗真菌药物（如氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、艾沙康唑）、多烯类抗真菌药物（如两性霉素B的不同剂型）、棘白菌素类抗真菌药物（如卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净）、5-氟胞嘧啶以及复方磺胺甲噁唑[2]。

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目（No. 81973289）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：治疗药物监测与药物警戒。E-mail：shu_chenyuting@163.com

＃**通信作者** 主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：临床药学与个体化药物治疗。E-mail：guorfan@163.com

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）能通过定量测定分析方法，监测患者血浆或全血样本中的药物浓度，以确定给药间隔和给药剂量，从而优化个体化给药方案。对预防或治疗IFD的药物进行TDM有助于保证药物疗效，减少不良反应的发生。本文系统综述了上述5类药物在IFD防治中的血药浓度监测范围及TDM采血时间、血药浓度与疗效及不良反应的相关性，以及现代色谱与免疫分析技术在TDM中的应用，以期为制订预防和治疗IFD的个体化方案提供参考。

1 抗真菌药物的血药浓度监测范围及TDM采血时间

1.1 三唑类抗真菌药物

美国FDA批准的药品说明书记载，氟康唑按常规剂量每日1次给药4～5 d后，可达到其稳态浓度的90%，而给予氟康唑饱和剂量（相当于每日常规剂量的2倍）后，其血浆浓度可在第二天就接近其稳态浓度的90%。因此，对使用氟康唑的患者开展TDM时，宜根据患者的给药剂量确定采血时间。若患者使用的是饱和剂量，应在

给药第3天晨起服药前采血；若为常规剂量每日1次给药，则应在给药第5～6天晨起服药前采血。在开展TDM的过程中，氟康唑的药动学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics，PK/PD）的目标谷浓度（c_{min}）为10～20 mg/L[3]。

对于伏立康唑，在给予负荷剂量第2天治疗结束后，其可在体内迅速达到稳态浓度；若未使用负荷剂量（使用的维持剂量），则需4～7 d。因此，应在使用负荷剂量伏立康唑后的第3天给药前进行首次血药浓度检测。国内《伏立康唑个体化用药指南》建议伏立康唑的c_{min}目标范围为0.5～5 mg/L[4]，国际指南则多数采用1.0～5.5 mg/L[5]，该阈值在患者临床良好结局方面具有较好的预测价值。

泊沙康唑用于预防IFD时的c_{min}应维持在0.7 mg/L以上，而用于治疗IFD时，应保持在1.0～1.25 mg/L以上浓度水平，首次TDM的采血时间建议为用药后第5天[6]。

美国FDA批准的药品说明书显示，伊曲康唑在体内能缓慢累积，采样时间宜在治疗后第5～7天（给予负荷剂量）或第10～14天（未给予负荷剂量），以保证血药浓度达到c_{min}目标水平。大多数指南建议伊曲康唑预防或治疗IFD的c_{min}应高于0.5～1 mg/L，尽管有指南建议以伊曲康唑及其羟基代谢物的总c_{min}范围＞1.5 mg/L为目标，然而，伊曲康唑的羟基代谢物所展现的抗真菌活性会因菌株而异，这种可变性意味着其效果并不是在所有菌株上都一致，因此单独监测伊曲康唑的血药浓度更为常用[7]。

与其他三唑类抗真菌药物相比，艾沙康唑目前并未有明确推荐的疗效或毒性阈值。有研究分析了真实世界中接受艾沙康唑患者的血药浓度，结果发现，90%血浆样本的艾沙康唑浓度都大于1 mg/L，因此建议以1 mg/L作为艾沙康唑的c_{min}，旨在确保血浆中的药物浓度超过烟曲霉和黄曲霉的欧洲抗菌药物敏感性试验委员会临床临界值[8]。有学者在艾沙康唑开始治疗第4天首次评估TDM发现，98.3%患者的c_{min}≥1 mg/L[9]。另外，研究发现，该药5.13 mg/L的毒性阈值与长期出现的轻度不良事件（恶心、厌食以及疲劳等）存在明显的关联性[10]。

1.2 多烯类抗真菌药物

在TDM中，不同剂型的两性霉素B，其目标检测物均为活性化合物两性霉素B。美国FDA批准的药品说明书记载，两性霉素B的平均半衰期为100～130 h，在给药后4 d内可达到稳态浓度。临床前研究显示，两性霉素B的PK/PD参数峰浓度与最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）的比值（c_{max}/MIC）是预测临床结局的最佳参数，因此两性霉素B的TDM宜测定其c_{max}（通常为1.4～22.9 mg/L）[11]。

1.3 棘白菌素类抗真菌药物

研究表明，使用负荷剂量卡泊芬净的患者，其稳态c_{min}至少为1 mg/L（念珠菌的MIC值，用药第4天采集血浆样本）[12]。米卡芬净无需负荷剂量，给药4～5 d后即可达到稳态；在c_{min}为（5.23±2.44）mg/L的水平下，米卡芬净能显著改善肺曲霉病，因此建议临床以c_{min}≥5 mg/L作为治疗IFD的有效血药浓度参考进行剂量调整[13]。对于使用米卡芬净预防IFD的儿童患者，在其用药第3天测定血浆浓度，平均c_{min}为（3.04±1.21）mg/L[14]。阿尼芬净在使用标准剂量后第2天的稳态c_{max}、c_{min}分别为7、3 mg/L[15]。

1.4 5-氟胞嘧啶

5-氟胞嘧啶用药后第3～5天，其血药浓度即可达到峰值。对于5-氟胞嘧啶，应进行常规TDM，目标c_{max}在20～50 mg/L范围可保证药物浓度维持在病原体MIC或略高于病原体MIC，同时也可将5-氟胞嘧啶的肝毒性和骨髓毒性发生风险降至最低[16]。

1.5 复方磺胺甲噁唑

复方磺胺甲噁唑治疗耶氏肺孢子菌感染的c_{max}目标范围分别为甲氧苄啶（trimethoprim，TMP）5～8 mg/L，磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole，SMZ）100～200 mg/L。在TMP 15 mg/（kg·d）和SMZ 75 mg/（kg·d）的给药剂量下，血药浓度可达到该治疗范围。美国FDA批准的说明书中记载，由于c_{max}超过MIC或药-时曲线下面积（area under the drug concentration-time curve，AUC），因此TDM可在治疗3 d后测定稳态c_{max}。

上述抗真菌药物的血药浓度监测范围及TDM实施的采血时间见表1。

表1 抗真菌药物的血药浓度监测范围及TDM实施的采血时间

目标化合物	血药浓度参考范围/（mg/L）	采血时间	参考文献
氟康唑	10～20	负荷剂量：治疗第3天；非负荷剂量：治疗第5～6天	FDA批准的说明书
伏立康唑	0.5～5（国内） 1.0～5.5（国外）	负荷剂量：治疗第3天	文献[4－5]
泊沙康唑	＞0.7（预防用药） ＞1.0～1.25（治疗用药）	治疗第5天	文献[6]
伊曲康唑	＞0.5～1	负荷剂量：治疗第5～7天；非负荷剂量：治疗第10～14天	FDA批准的说明书和文献[7]
艾沙康唑	1～5.13	治疗第4天	文献[8－9]
两性霉素B	1.4～22.9（c_{max}）	治疗第4天	FDA批准的说明书和文献[11]
卡泊芬净	＞1	治疗第4天	文献[12]
米卡芬净	≥5	治疗第4～5天	文献[13－14]
阿尼芬净	≥3	治疗第2天	文献[15]
5-氟胞嘧啶	25～50（c_{max}）	治疗第3～5天	文献[16]
SMZ	100～200（c_{max}）	治疗第4天	FDA批准的说明书
TMP	5～8（c_{max}）		

2 抗真菌药物血药浓度与疗效及不良反应的相关性

2.1 三唑类抗真菌药物

对于氟康唑，由于明确的暴露-应答关系，权威指南并未推荐对其进行常规TDM。大剂量治疗方案的研究

数据表明，氟康唑的血浆浓度与剂量呈线性关系[17]。在肝移植受者中，c_{min}＞11 mg/L被证明与良好的临床结局显著相关[18]。由于病理生理学的改变（如体液转移、低白蛋白血症、肝肾功能障碍、肾清除率增加、体外支持治疗等），氟康唑在危重成年患者中存在明显的暴露不足，加之c_{min}与剂量呈显著、独立、正相关，这提示临床应进行TDM以优化氟康唑的给药剂量，防止耐药发生[19]。有研究观察到，在氟康唑每日总剂量高达1 600 mg时，会发生中枢神经系统性疾病、肝功能障碍、恶心、呕吐、皮疹等不良事件，但上述不良事件可在不停药的情况下逐渐消退，且治疗持续时间与毒性反应之间暂未发现有明确关联性[20]。

在泊沙康唑的相关研究中，并未观察到显著的暴露-应答关系[21]。然而，有研究表明，基于TDM的泊沙康唑给药有助于降低突破性IFD的发生率[22]。

伊曲康唑的药物暴露量与其治疗应答密切相关。一项荟萃分析结果发现，中性粒细胞减少症患者的伊曲康唑血药浓度＞0.25 mg/L可有效降低突破性感染的发生率；当血药浓度＞0.5 mg/L时，伊曲康唑对真菌感染的预防效果可能更佳，且血药浓度＜0.5 mg/L与更高的突破性感染可能性及死亡率相关[23]。在治疗组织胞浆菌病时，伊曲康唑c_{min}的升高与临床预后的改善呈显著正相关，但c_{min}＞1.0 mg/L时可能导致肝毒性[24]。

对于艾沙康唑，由于其线性PK的特点和高达99%的生物利用度，使得该药在大多数情况下似乎不需要开展TDM，临床试验数据也并未显示其暴露量与疗效或安全性之间的关系，且美国FDA批准的药品说明书中记载，艾沙康唑c_{min}的个体差异也低于其他三唑类抗真菌药物。但是有真实世界研究报告了艾沙康唑暴露量的个体间和个体内差异分别为41.5%和30.7%，且艾沙康唑的c_{min}与不良反应之间可能有正相关性[25]。

2.2 多烯类抗真菌药物

尽管两性霉素B脂质体已在临床实践中使用了数十年，但临床研究尚未证实其浓度与疗效或毒性（如低钾血症和肾毒性）之间的相关性。两性霉素B脱氧胆酸盐相关的肾毒性已被证明与剂量和治疗持续时间相关[26]，根据TDM结果指导其剂量调整被证实能够有效降低肾损伤的发生率[27]。两性霉素B的新剂型，如两性霉素B脂质复合物、两性霉素B脂质体、两性霉素B胶状分散体和两性霉素B微乳剂，仍然具有肾毒性[28]。一项两性霉素B脂质体在儿童患者中的TDM研究建议将c_{max}/MIC范围为25～50作为疗效的预测因子，AUC＞600 mg·h/L作为肾毒性的预测因子[29]。

2.3 棘白菌素类抗真菌药物

棘白菌素类抗真菌药物被证实其暴露量与疗效具有相关性[30]。临床试验发现，使用更高剂量卡泊芬净亚组患者的疗效更好，并呈现出与剂量相关的应答反应[31]。在侵袭性念珠菌病中，阿尼芬净的暴露量与疗效呈正相关。危重病、儿科人群、肥胖、潜在的药物相互作用、中度肝损伤均会增加药物暴露不理想的风险，因此有必要进行TDM以防止药物暴露不足、最大限度地提高疗效并防止获得性耐药[30]。棘白菌素类抗真菌药物的暴露量与毒性之间的关系还未得到明确。临床不良事件以及实验室指标异常的发生率似乎不会因卡泊芬净血浆浓度的升高而增加。在一项针对婴儿患者的研究中，米卡芬净的暴露被证实与肝毒性、死亡无关[32]，但由于该研究样本量较小，故结论值得商榷。

2.4 5-氟胞嘧啶

关于5-氟胞嘧啶的c_{min}水平对临床结局的具体影响尚不清楚，但监测5-氟胞嘧啶的血清浓度可能有助于降低治疗相关血液学毒性的风险——有研究发现，接受5-氟胞嘧啶与两性霉素B联合治疗的隐球菌性脑膜炎患者，其5-氟胞嘧啶血药浓度与骨髓抑制和肝毒性的发生有关[33]。

2.5 复方磺胺甲噁唑

复方磺胺甲噁唑浓度或剂量与治疗效果或毒性之间的确切关系仍不清楚，但当TMP的c_{max}＞5 mg/L时，临床治愈率可达85%[34]。药品说明书建议将SMZ的稳态c_{max}上限（200 μg/mL）作为毒性阈值，以防蓄积中毒。短期过量服用TMP-SMZ可能出现食欲不振、神志不清、血液疾病等，长期过量服用则可能会引起骨髓抑制[35]。在高达75%的人类免疫缺陷病毒感染患者中，标准剂量方案即可导致严重不良事件发生，包含超敏反应、药物性肝损伤、高钾血症和肾衰竭等[36]。产生较高血药浓度（TMP的平均c_{max}为13.6 mg/L，SMZ为372 mg/L）的给药方案与较高的毒性发生相关[37]。此外，不良反应的发生与复方磺胺甲噁唑血浆水平（TMP＞8 mg/L）上升相关[34]。SMZ活性代谢物羟胺化磺胺甲噁唑和N4-乙酰磺胺甲噁唑可能在磺胺类药物毒性效应中发挥作用[38]。

3 现代色谱分析技术与免疫分析技术在TDM中的应用

3.1 高效液相色谱法

药物暴露量是TDM的基础指标，是优化药物治疗方案的物质基础。Welte等[39]建立了乙腈蛋白沉淀-固相萃取（solid phase extraction，SPE）纯化-高效液相色谱-紫外检测（high performance liquid chromatography-UV，HPLC-UV）的分析流程，以监测血浆、腹水、腹腔积液、脑脊液样品中阿尼芬净和米卡芬净的浓度。该方法的定量下限为0.01 mg/L，远低于先前已发表文献所述的范围（0.05～1.0 mg/L）。这种检测灵敏度的增加可归因于上述研究应用SPE进行了样品纯化，使得色谱图信噪比明显改善。

3.2 液相色谱串联质谱法

Fatiguso等[40]建立了唑类药物通用的液相色谱-串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法。由于卡泊芬净和米卡芬净存在分子性质冲突，难以进行色谱条件优化，因此后续建立的方法

多针对阿尼芬净联合卡泊芬净或米卡芬净。由于特异性增加，LC-MS/MS技术能够将检测范围扩展至更多的代谢物，并可用于检测血液系统恶性肿瘤患者同时服用的其他药物。例如，向东等[41]应用LC-MS/MS技术测定了3个唑类药物和3个酪氨酸激酶抑制剂的血药浓度。然而，这些方法仍然存在局限性，比如，方法可能涉及复杂的流动相组成；使用昂贵的氘代同位素作为内标，并且可能出现离子抑制的现象，导致信号下降约50%。此外，这些方法的色谱运行时间差别较大（2～15 min），难以实现对所有药物使用同一方法进行定量测定，这些因素都限制了LC-MS/MS的可靠性。

3.3 超高效液相色谱串联质谱法

临床大样本量的常规分析要求TDM方法必须满足分析时间短、选择性高的要求，而超高效液相色谱串联质谱（ultra-performance chromatography-tandem mass spectrometry，UPLC-MS/MS）法可以极大地提高分析通量。Tanaka等[42]报道了一种半自动样品前处理联合UPLC-MS/MS的方法，即使用96孔混合模式阳离子交换（mixed-mode cation exchange，MCX）SPE板和自动液体处理工作站对5种唑类药物及其活性代谢物进行定量分析。与蛋白沉淀法相比，SPE能精确捕获目标分析物，可以消除其他杂质的干扰；96孔MCX板具有反相和阳离子交换材料的混合相，几乎不会引起离子抑制和离子增强。与液液萃取相比，该法仅在洗脱时需要消耗有机试剂，大大地减少了有机试剂的用量。常规的SPE需要预处理、平衡、洗涤、洗脱等耗时的操作，采用自动的液体处理步骤可以浓缩多达600 μL的样品，且无需蒸发和复溶；还可同时提取96个样品，极大地减少了手工操作步骤，实现高通量处理。但是，这种方法对液体的洁净度要求高，而复杂基质中往往含有大颗粒的基质，因此应先进行过滤，否则容易堵塞色谱柱，无法继续过柱及洗脱；另外，不同批次之间SPE小柱存在填料性质差异、装填松紧不均匀的问题，可能导致批间重复性难以保证。

3.4 免疫分析法

根据标记物的不同，免疫分析法可分为放射免疫法、酶免疫法、荧光免疫法和化学发光免疫分析法4类。其中，酶免疫法在临床抗真菌药物的TDM中较为常用。

均相酶免疫测定法可用于快速检测伏立康唑的血药浓度，与LC-MS/MS法在灵敏度和精密度上显示出可比性，但与HPLC法相比浓度水平偏高[43]。此外，溶血和乳糜血易对测定结果产生潜在的干扰，试剂盒成本也需考虑。

Burkin等[44]开发了一种基于破伤风类毒素的酶联免疫吸附法，可用于危重患者的两性霉素B血清浓度监测，该方法灵敏度高，测定范围为0.6～46 ng/mL，对多烯类药物具有广泛特异性。采用该法测定的两性霉素B血清浓度结果与生物测定法和HPLC法的结果相似。尽管酶联免疫吸附法可能具有较大的变异性，但其能够测定脂质制剂中两性霉素B的浓度，且不受同时使用的唑类药物的干扰。这种特性使得酶联免疫吸附法在特定情况下成为分析脂质制剂中药物浓度的可靠方法。

4 结语

本文系统概述了三唑类、多烯类、棘白菌素类抗真菌药物以及5-氟胞嘧啶和复方磺胺甲噁唑的有效血药浓度范围，就抗真菌药物的血药浓度与疗效和不良反应之间的相关性研究进展进行了综述，总结了现代色谱分析技术与免疫分析技术在TDM中的应用进展。TDM在上述药物剂量调整、预防毒性、优化疗效、减少耐药性发生等方面均可发挥作用。对血药浓度与疗效或毒性关系的深入分析，有助于为IFD的治疗提供个体化用药方案，为保证药物的疗效和安全性提供坚实基础。TDM技术的不断发展为优化抗真菌治疗提供了重要工具。SPE联合UPLC-MS/MS法是一种较有前景的检测方法。实时、快速、高通量的分析方法有助于临床医生和药师根据药物的亚治疗浓度或毒性浓度水平监测患者的疗效、安全性和依从性，迅速调整患者的个体化用药方案，使药物相互作用和毒性最小化，变经验用药为科学用药，最大限度地实现安全、有效、经济合理的治疗目的。

参考文献

[1] LIEN M Y, YEH S P, GAU J P, et al. High rate of invasive fungal infections after non-T cell depleted haploidentical allo-HSCT even under antifungal prophylaxis[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(7): 1750-1753.

[2] 中国医药教育学会真菌病专业委员会，中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后侵袭性真菌病中国专家共识：2023年版[J]. 中华血液学杂志，2023，44(2)：92-97.
Medical Mycology Society of Chinese Medicine and Education Association, Chinese Society of Hematology. Chinese expert consensus for invasive fungal disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation: 2023 [J]. Chin J Hematol, 2023, 44(2): 92-97.

[3] NOVY E, ROGER C, ROBERTS J A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antifungal therapy optimisation in the treatment of intra-abdominal candidiasis[J]. Crit Care. 2023, 27(1): 449.

[4] 陈恳，张相林，克晓燕，等.《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. 临床药物治疗杂志，2019，17(3)：47-52，78.
CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Executive summary of the *Practice Guideline for Individualized Medication of Voriconazole*[J]. Clin Med J, 2019, 17(3): 47-52, 78.

[5] MCCREARY E K, DAVIS M R, NARAYANAN N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists; endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. Pharmacotherapy, 2023, 43(10): 1043-1050.

[6] 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.
Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of posaconazole：2022 edition[J]. Chin J Clin Infect Dis，2022，15(5)：321-332.

[7] JOHN J，LOO A，MAZUR S，et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents：a pragmatic approach for adult and pediatric patients[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol，2019，15(11)：881-895.

[8] ANDES D，KOVANDA L，DESAI A，et al. Isavuconazole concentration in real-world practice：consistency with results from clinical trials[J]. Antimicrob Agents Chemother，2018，62(7)：e00585-e00518.

[9] COJUTTI P G，CARNELUTTI A，LAZZAROTTO D，et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of isavuconazole against *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* in adult patients with invasive fungal diseases：should therapeutic drug monitoring for isavuconazole be considered as mandatory as for the other mold-active azoles?[J]. Pharmaceutics，2021，13(12)：2099.

[10] FURFARO E，SIGNORI A，DI GRAZIA C，et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy[J]. J Antimicrob Chemother，2019，74(8)：2341-2346.

[11] PFALLER M A，CARVALHAES C G，CASTANHEIRA M. Susceptibility patterns of amphotericin B，itraconazole，posaconazole，voriconazole and caspofungin for isolates causing invasive mould infections from the SENTRY antifungal surveillance program（2018-2021）and application of single-site epidemiological cutoff values to evaluate amphotericin B activity[J]. Mycoses，2023，66(10)：854-868.

[12] LI F Y，ZHOU M G，JIAO Z，et al. Caspofungin pharmacokinetics and probability of target attainment in ICU patients in China[J]. J Glob Antimicrob Resist，2021，25：238-263.

[13] 何杰，刘冬雪，钟羚君，等. 重症患者体内米卡芬净暴露量有限采样法估算模型的建立[J]. 中国临床药理学与治疗学，2022，27(11)：1264.
HE J，LIU D X，ZHONG L J，et al. Establishment of a limited sampling strategy to estimate micafungin exposure in critically ill patients[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther，2022，27(11)：1264.

[14] 康烨，张文涛，阎澜. 米卡芬净预防血液系统恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国真菌学杂志，2022，17(1)：12-16.
KANG Y，ZHANG W T，YAN L. Efficacy and safety of micafungin in preventing invasive fungal infection in patients with hematological malignancies：a meta-analysis[J]. Chin J Mycol，2022，17(1)：12-16.

[15] KOFLA G，RUHNKE M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin，caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis：review of the literature[J]. Eur J Med Res，2011，16(4)：159-166.

[16] ABDUL-AZIZ M H，ALFFENAAR J C，BASSETTI M，et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients：a position paper[J]. Intensive Care Med，2020，46(6)：1127-1153.

[17] STOTT K. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungal agents for HIV-associated invasive fungal infections[D].Liverpool：University of Liverpool，2021.

[18] RIGHI E，CARNELUTTI A，BACCARANI U，et al. Treatment of Candida infections with fluconazole in adult liver transplant recipients：is TDM-guided dosing adaptation helpful?[J] Transpl Infect Dis，2019，21(4)：e13113.

[19] BOONSTRA J M，MÄRTSON A G，SANDARADURA I，et al. Optimization of fluconazole dosing for the prevention and treatment of invasive candidiasis based on the pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother，2021，65(3)：e01554-e01520.

[20] ZHAO H Z，CHENG J H，ZHOU L H，et al. Induction therapy with high-dose fluconazole plus flucytosine for human immunodeficiency virus-uninfected cryptococcal meningitis patients：feasible or not?[J]. Mycoses，2023，66(1)：59-68.

[21] MAERTENS J A，RAHAV G，LEE D G，et al. Pharmacokinetic and exposure response analysis of the double-blind randomized study of posaconazole and voriconazole for treatment of invasive aspergillosis[J]. Clin Drug Investig，2023，43(9)：681-690.

[22] BOPPANA M，SENGAR M，JAIN H，et al. A prospective study to evaluate the effect of therapeutic drug monitoring-based posaconazole prophylaxis on invasive fungal infection rate during acute myeloid leukemia induction therapy[J]. Indian J Hematol Blood Transfus，2024，40(2)：204-212.

[23] WHITMORE T J，YAW M，LAVENDER M，et al. A novel highly bio-available itraconazole formulation（SUBA®-Itraconazole）for anti-fungal prophylaxis in lung transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis，2021，23(4)：e13587.

[24] ZHANG J R，LIU Y W，NIE X L，et al. Trough concentration of itraconazole and its relationship with efficacy and safety：a systematic review and meta-analysis[J]. Infect Drug Resist，2018，11：1283-1297.

[25] KOSMIDIS C，OTU A，MOORE C B，et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring during long-term treatment for chronic pulmonary aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother，2020，65(1)：e01511-e01520.

[26] ABDEL-HAFEZ Y，SIAJ H，JANAJRI M，et al. Tolerability and epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy：a retrospective

study in tertiary care centers in Palestine[J]. BMC Nephrol,2022,23(1):132.

[27] GEERSING T H,FRANSSEN E J F,SPRONK P E,et al. Nephrotoxicity of continuous amphotericin B in critically ill patients with abdominal sepsis:a retrospective analysis with propensity score matching-authors' response[J]. J Antimicrob Chemother,2022,77(8):2309-2311.

[28] MARENA G D,RAMOS M A D S,BAUAB T M,et al. A critical review of analytical methods for quantification of amphotericin B in biological samples and pharmaceutical formulations[J]. Crit Rev Anal Chem,2022,52(3):555-576.

[29] LAI T,YEO C Y,ROCKLIFF B,et al. Therapeutic drug monitoring of liposomal amphotericin B in children. Are we there yet? A systematic review[J]. J Antimicrob Chemother,2024,79(4):703-711.

[30] KIM H Y,BALDELLI S,MÄRTSON A G,et al. Therapeutic drug monitoring of the echinocandin antifungal agents:is there a role in clinical practice? A position statement of the Anti-infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J]. Ther Drug Monit,2022,44(1):198-214.

[31] 周泠宏,王璇,王睿莹,等. 高剂量卡泊芬净治疗侵袭性肺曲霉病的疗效与安全性[J]. 中华传染病杂志,2019,37(3):139-143.
ZHOU L H,WANG X,WANG R Y,et al. Efficacy and safety of high-dose caspofungin in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis[J]. Chin J Infect Dis,2019,37(3):139-143.

[32] RIVERA-CHAPARRO N D,ERICSON J,WU H L,et al. Safety,effectiveness and exposure-response of micafungin in infants:application of an established pharmacokinetics model to electronic health records[J]. Pediatr Infect Dis J,2019,38(2):e26-e28.

[33] HARRISON T S,LAWRENCE D S,MWANDUMBA H C,et al. How applicable is the single-dose AMBITION regimen for human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis to high-income settings?[J]. Clin Infect Dis,2023,76(5):944-949.

[34] KATO H,HAGIHARA M,ASAI N,et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole in combination with an echinocandin as a first-line treatment option for *Pneumocystis pneumonia*:a systematic review and meta-analysis[J]. Antibiotics,2022,11(6):719.

[35] 用药助手. 复方磺胺甲噁唑片(泻立停)[EB/OL]. [2024-09-12]. https://drugs.dxy.cn/pc/drug/7ieZtBqmkgeSSGc552aGyA==?ky=%E6%B3%BB%E7%AB%8B%E5%81%9C.
Medication assistant. Compound sulfamethoxazole tablets (Diarrhea)[EB/OL]. [2024-09-12]. https://drugs.dxy.cn/pc/drug/7ieZtBqmkgeSSGc552aGyA==?ky=%E6%B3%BB%E7%AB%8B%E5%81%9C.

[36] TRUBIN P A,AZAR M M. Current concepts in the diagnosis and management of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation[J]. Infect Dis Clin North Am,2023,37(3):617-640.

[37] LI H,LU Y H,TIAN G X,et al. A regimen based on the combination of trimethoprim/sulfamethoxazole with caspofungin and corticosteroids as a first-line therapy for patients with severe non-HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia:a retrospective study in a tertiary hospital[J]. BMC Infect Dis,2024,24(1):152.

[38] DOWNES K J,GOLDMAN J L. Too much of a good thing:defining antimicrobial therapeutic targets to minimize toxicity[J]. Clin Pharmacol Ther,2021,109(4):905-917.

[39] WELTE R,OBERACHER H,SCHWÄRZLER B,et al. Quantification of anidulafungin and micafungin in human body fluids by high performance-liquid chromatography with UV-detection[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2020,1139:121937.

[40] FATIGUSO G,FAVATA F,ZEDDA I,et al. A simple high performance liquid chromatography-mass spectrometry method for therapeutic drug monitoring of isavuconazole and four other antifungal drugs in human plasma samples[J]. J Pharm Biomed Anal,2017,145:718-724.

[41] 向东,余恒毅,刘璐,等. LC-MS/MS法同时测定伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼及伏立康唑、伊曲康唑、泊沙康唑的血药浓度[J]. 药物分析杂志,2022,42(2):271-278.
XIANG D,YU H Y,LIU L,et al. Simultaneous determination of imatinib,dasatinib,nilotinib,voriconazole,itraconazole and posaconazole concentration in plasma by LC-MS/MS[J]. Chin J Pharm Anal,2022,42(2):271-278.

[42] TANAKA R,SHIRAIWA K,TAKANO K,et al. High-throughput simultaneous quantification of five azole antifungal agents and one active metabolite in human plasma using ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J]. Clin Biochem,2022,99:87-96.

[43] LI X J,LI W,LI M,et al. Correlation between enzyme multiplied immunoassay technique and high-performance liquid chromatography in the quantification of voriconazole in a paediatric population[J]. Scand J Clin Lab Invest,2021,81(2):121-126.

[44] BURKIN M A,SUROVOY Y A,ARZUMANIAN V G,et al. Development and application of amphotericin B immunoassay for pharmacokinetic studies and therapeutic drug monitoring in critically ill patients[J]. J Pharm Biomed Anal,2022,218:114875.

(收稿日期:2024-04-26 修回日期:2024-09-20)
(编辑:孙 冰)