

三唑类药物预防血液病患者侵袭性真菌感染的研究进展

杨学英¹, 赵燕菊^{2*}, 李露禾¹

¹大理大学药学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院药剂科, 云南 大理

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月14日; 发布日期: 2025年1月24日

摘要

侵袭性真菌感染是免疫功能低下患者发病和死亡的主要原因, 尤其是在那些造血干细胞移植、器官移植或者接受化疗的急性白血病患者中更为常见。三唑类抗生素是侵袭性感染的主要预防或治疗药物, 其抗菌谱广、毒性较小、耐受性较好, 用于治疗念珠菌和曲霉菌, 特别是免疫缺陷型患者中的常见药物, 可显著降低其死亡率。但由于其本身也作用于哺乳动物细胞色素P450酶系, 易与其他药物发生相互作用产生毒性。本文综述了三唑类药物(伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑)的作用方式及药物相互作用、药物治疗监测等, 并强调了其相似性和差异性的临床意义。

关键词

三唑类药物, 血液病患者, 真菌感染, 研究

Study Progress in Triazole Drug Prevention against Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Diseases

Xueying Yang¹, Yanju Zhao^{2*}, Luhe Li¹

¹School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 14th, 2025; published: Jan. 24th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 杨学英, 赵燕菊, 李露禾. 三唑类药物预防血液病患者侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 214-223. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151025

Abstract

Fungal infections are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially in those undergoing hematopoietic stem cell transplantation, organ transplantation, or acute leukemia undergoing chemotherapy. Triazole antibiotics are the main prophylactic or therapeutic drugs for invasive infections. However, they feature a broad antimicrobial spectrum, minimal toxicity, and good tolerability. It is used to treat candidiasis and aspergillosis, particularly in immunocompromised patients, where it can significantly reduce mortality rates. However, because they also act on the mammalian cytochrome P450 enzyme line, it is easy to interact with other drugs to produce toxicity. This review summarizes the mode of action, drug interaction, and therapeutic monitoring of triazole drugs (itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole, and oxaconazole), and highlights the clinical significance of the similarities and differences.

Keywords

Triazole Drug, Patients with Hematologic Diseases, Fungal Infection, Study

Copyright © 2025 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

侵袭性真菌感染(Invasive Fungal Infection, IFI)是指真菌通过侵入人体组织、器官或血液,进行生长与繁殖,进而触发机体的炎症反应,并最终导致组织损伤的一种具有显著病理改变的感染性疾病[1]。IFI多见于异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)、急性髓细胞白血病(acute myeloid leukaemia, AML)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)初次诱导或挽救化疗、持续中性粒细胞减少等患者[2][3]。绝大多数IFI由念珠菌、曲霉菌引起,侵袭性念珠菌病最常见(尤其是在血流感染中),曲霉菌感染以肺部受累最常见[4]。这些感染由机会性真菌病原体引起,在患有血液恶性肿瘤的病人中表现为不同的播散性感染症状。在健康人群中,这些真菌感染通常不会造成严重问题,因此易被忽略,影响了患者疾病的诊治。此外,由于侵袭性真菌感染的症状缺乏特异性,发热可能是恶性血液病合并真菌感染时唯一的表现,尽管发热在恶性血液病本身也很常见[5]。因此,对于高危人群早期预防尤其重要。国家指南建议AML和MDS患者进行IFI预防,直至血小板减少症消退[6]。

目前用于预防侵袭性真菌感染(IFI)的抗真菌药物主要包括三唑类、多烯类和棘白菌素类[7][8]。一级抗真菌预防被认为是在该患者人群中预防IFI的最佳策略,霉菌活性抗真菌药物对于一些高危患者是首选,包括那些接受缓解诱导化疗的急性白血病患者或接受异基因干细胞移植的患者。

人们对三氮唑的药代动力学和药效学有了更多的了解,这有助于识别有效和无毒的浓度(或药物暴露)。本文综述了三唑类药物在适应症、不良反应及治疗药物监测中的应用,以帮助指导临床决策。

2. 作用方式和治疗适应症

侵袭性真菌病仍然是一个问题,在免疫受损的人中发病率和死亡率很高。临床上常用的三氮唑类药物包括氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑,三氮唑类抗真菌药已成为治疗和预防多种

系统性真菌病的一线药物。

氟康唑于 20 世纪 80 年代首次引入，并迅速进入癌症患者的临床实践。它适用于预防和治疗接受化疗或放疗的患者的念珠菌病以及隐球菌脑膜炎[9] [10]。

Table 1. Detailed indications for triazole drugs (European Medicines Agency and US FDA)
表 1. 三唑类药物的详细适应症(欧洲药品管理局和美国 FDA)

唑类药物	治疗范围	活性谱	特殊考虑
氟康唑	阴道、口咽和食管念珠菌病尿路感染；系统性念珠菌感染；隐球菌病，包括隐球菌脑膜炎和其他部位感染；念珠菌病预防	谱仅限于酵母菌；光滑念珠菌敏感性降低；克柔念珠菌耐药	耐受性良好；肝毒性(罕见)；肾衰竭时减量
伊曲康唑	芽生菌病；组织胞浆菌病；曲霉病(对阿替霉素 B 难治/不耐受)患者；曲霉病、念珠菌病和隐球菌病，包括隐球菌脑膜炎	广谱活性(即念珠菌属、隐球菌属)，皮肤真菌和一些霉菌(例如曲霉菌、二型真菌)； <i>C. glabrata</i> (46%~53%) 和 <i>C. 克柔菌</i> (31%)；与氟康唑交叉耐药	口服溶液耐受性差；胶囊显示血浆浓度变异性大，生物利用度低；口服环糊精溶液比胶囊吸收更好；建议监测血浆浓度；显著的药物相互作用；环磷酰胺的肝毒性
伏立康唑	侵袭性曲霉病；食管念珠菌病；非青霉素患者中的念珠菌血症；严重的氟康唑耐药侵袭性念珠菌感染；可能发生与氟康唑的显著交叉耐药；由尖端赛多孢子和镰刀菌属引起的严重真菌感染	广谱活性；对多种真菌病原体有效，包括念珠菌、曲霉、隐球菌属。和二型真菌(如皮肤芽生菌、粗球孢子菌和荚膜组织胞浆菌)；缺乏抗接合菌的活性	与许多药物有显著药物相互作用；受试者血浆浓度可变；输注期间视觉障碍，幻觉；静脉制剂中的环糊精可能蓄积，并在肾功能不全患者中具有肾毒性，已报告了突破性真菌病
泊沙康唑	在患有 GVHD 的 HSCT 受者和患有血液恶性肿瘤且化疗后中性粒细胞减少延长的患者中预防 IFI；口咽念珠菌病，包括伊曲康唑或氟康唑难治性感染或作为严重疾病的一线治疗或免疫功能低下患者；难治性侵袭性曲霉病、镰刀菌病、球孢子菌病	广谱活性；对念珠菌、曲霉、隐球菌和镰刀菌有效。	安全性特征通常与氟康唑相当；与伏立康唑或伊曲康唑相比，药物间相互作用的可能性较低；仅口服制剂；伴随摄入高脂肪餐、任何餐、营养补充剂、低 pH 饮料或每日 4 次给药可显著提高生物利用度
艾沙康唑	对某些抗药性曲霉菌株有效，尤其是在耐药性和不敏感性较高的情况下；尽管氟康唑是隐球菌感染的标准治疗，艾沙康唑在一些耐药病例中也显示出效果；伏立康唑和泊沙康唑对镰刀菌感染有较好的效果，但艾沙康唑也可以作为替代治疗，特别是在一些耐药病例中；	广谱活性；对曲霉属、念珠菌属、隐球菌、毛霉菌有效	耐受性良好，罕见肝肾功能损害；心脏病患者：艾沙康唑可能导致 QT 间期延长，特别是在合并其他药物或已有心脏病的患者中，应谨慎使用

CLCR = 肌酐清除率；GVHD = 移植物抗宿主病；HSCT = 造血干细胞移植；IFI = 侵袭性真菌感染；pt = 患者。

伊曲康唑因其更广谱的抗真菌活性而被认为是比氟康唑更先进的药物；然而，随着时间的推移，伊曲康唑的使用已经减少，这是由于新药物的可用性提高了对曲霉菌的活性，更好地吸收和更少的胃肠道不耐受性[11]。伏立康唑治疗的主要适应症为侵袭性曲霉病(一线治疗)、非中性粒细胞减少患者的念珠菌病、氟康唑耐药的严重侵袭性念珠菌感染(包括念珠菌)和侵入性的赛多孢菌属和镰刀菌属[12]。然而，伏立康唑对放线菌没有活性。泊沙康唑对酵母菌和霉菌(包括放线菌)具有最广谱的活性，类似于阿替霉素 B 的活性谱。与先前描述的伏立康唑相反，泊沙康唑分子具有亲脂性，这导致两种药物给药的差异。它是第一种用于接受强化疗的患者以诱导缓解的药物。该药物开发用于预防和治疗免疫缺陷、血液病

患者和接受高剂量免疫抑制药物治疗的骨髓移植后患者,以预防 GVHD [13] [14]。作为二线治疗,泊沙康唑用于镰刀菌病(对两性霉素 B 不耐受的情况)、着色芽生菌病(对伊曲康唑不耐受的情况)、球孢子菌病(对两性霉素 B、伊曲康唑和氟康唑不耐受或难治的情况) [15]。艾沙康唑是一种新型广谱三唑类药物,已在体外被证明对曲霉菌和念珠菌属具有活性,现已被多个国家的医疗机构广泛应用。一项体外研究评价了艾沙康唑、伏立康唑和氟康唑对假丝酵母、曲霉、镰孢菌和链霉菌属的 1007 个分离株的抗真菌活性[16]。

3. 药代动力学

3.1. 吸收和生物利用度

氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和艾沙康唑有静脉注射和口服制剂(胶囊或混悬剂),泊沙康唑只能口服(表 2)。伏立康唑在结构上与氟康唑相关;口服给药后,两种药物均吸收良好,并显示出良好的生物利用度[15] [16]。氟康唑呈现线性药代动力学,生物利用度与食物或胃酸无关。伏立康唑表现出非线性药代动力学,其生物利用度与胃酸度无关,但与高脂肪食物同时给药时,其生物利用度会适度降低[16]。伊曲康唑和结构相关的泊沙康唑的口服生物利用度低于氟康唑和伏立康唑,且变异性更大。伊曲康唑(口服溶液)在进食状态下的生物利用度约为 55%,如果在空腹状态下不进食给药,则可提高药物的生物利用度[17]。伊曲康唑胶囊的吸收通常较低,并且受低胃酸和空腹状态的负面影响。泊沙康唑的生物利用度取决于剂量和高脂肪食物,与 800 mg 单次给药相比,400 mg 每日两次或 200 mg 每日四次分别增加了 98%和 220%的生物利用度[18]。泊沙康唑的药代动力学呈线性,并且在较高剂量下未观察到暴露量进一步增加,同时服用高脂膳食、高脂液体营养补充剂或碳酸。艾沙康唑(Isavuconazole)的生物利用度约为 98%。这意味着在口服给药后,大部分药物能够被有效吸收并进入血液循环,这一高生物利用度使得艾沙康唑在治疗侵袭性真菌感染时非常有效[19]。在临床应用中,建议在餐后服用,以进一步优化其吸收效果。

3.2. 分布

氟康唑是高度水溶性的,表现出有限的血浆蛋白结合率(11%~12%),分布容积(Vd)接近全身水分[20]。该唑类药物在脑脊液(CSF)中的浓度非常高,约为血清中浓度的 50%~60%。伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑显示出中等的水溶性。伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑口服后的表观 Vd 范围为 5~25 L/kg,分布广泛。伊曲康唑和泊沙康唑在血浆中的蛋白结合率较高(>98%);伏立康唑仅为中度结合(58%)。伏立康唑似乎表现出与氟康唑相似的 CSF 和 CNS 渗透。泊沙康唑具有较大的分布容积,能有效渗透到体内组织中,包括肺、肝和脑等。蛋白结合率高,约为 99%,主要与白蛋白结合[21]。

3.3. 代谢和消除

三唑显示出临床相关的浓度-效应和浓度-毒性关系。氟康唑在标准剂量 200~400 mg/天(11%)时发生最小的肝脏 CYP 介导的代谢[22]。氟康唑以原型形式(80%)经尿液排泄,消除取决于肾脏排泄。氟康唑是 CYP3A4、CYP2C8/9 和 CYP2C19 的中度抑制剂,并与这些酶代谢的几种药物相互作用。

伊曲康唑在肝脏中通过 CYP3A4 代谢,导致代谢产物的形成,包括具有生物活性的羟基伊曲康唑[23]。40%的伊曲康唑以非活性代谢物的形式经尿液排泄,另外 3%~18%经粪便排泄。伊曲康唑是 CYP3A4 的强效抑制剂,当与经 CYP3A4 代谢的药物联合给药时,具有很大的药物间相互作用潜力。肾损害或肝损害患者应慎用伊曲康唑。伏立康唑主要通过 CYP2C19 代谢,其次通过 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢。排泄是通过尿液中的几种代谢产物,其中 <2%以原形形式排出。由于 CYP2C19 的遗传决定性差异,任何剂量的伏立康唑都可能与患者间血清药物浓度的变异性相关[24]。伏立康唑的剂量应减半轻中度肝硬化患

者，轻度至重度肾损害患者无需调整剂量。

泊沙康唑主要通过肝脏中的 UGT 代谢，不是 CYP3A4、CYP2C9 或 CYP2C19 的底物。泊沙康唑经粪便(66%)和尿液(14%)排泄，与伏立康唑或伊曲康唑相比，泊沙康唑与药物相互作用较少。然而，泊沙康唑抑制 CYP3A4 代谢的药物的清除。总体而言，不建议肾损害患者或轻度至重度肝功能不全患者调整剂量[25]。艾沙康唑通过肝脏代谢(CYP3A4 和 CYP3A5)，胆汁和粪便，肾脏也参与排泄，艾沙康唑是 CYP3A4 的底物，这意味着它与其他通过 CYP3A4 代谢的药物可能会产生药物相互作用。艾沙康唑对于轻度至中度肝功能不全患者，通常不建议调整剂量，但应监测患者的肝功能状态。与伏立康唑和伊曲康唑相比，艾沙康唑与药物相互作用较少，因为它是 CYP3A4 (14)的较弱抑制剂，因此对接受免疫抑制治疗的患者更容易给药[26]。

Table 2. Pharmacokinetic characteristics of triazole drugs
表 2. 三唑类药物的药代动力学特性

药物	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	艾沙康唑
剂型	IV、PO (胶囊和溶液)	PO (胶囊和溶液)	IV、PO (胶囊和溶液)	PO (悬浮液)	IV、PO (胶囊或溶液)
维持剂量	IV 和 PO 400 mg	IV 和 PO 200 mg	IV 4 mg/kg bid; PO 200 mg bid (可能需要调整剂量)	400 mg bid	200 mg bid (每次 100 mg)
吸收(%生物利用度)	>90%	<55%可变(取决于配方、胃酸度)	<90% (脂肪食物减少)	<45%可变(取决于给药频率和食物)	约为 98%
蛋白结合率(%)	12	99	58	99	99
Vd	0.7~0.8	11	4.6	7~25	30~40 L/kg
tmax (h)	2~4	4~5	1~2	3~6	7~25
半衰期(h)	22~31	35~64	6~24	15~35	1.5~3.5
代谢	最小	广泛性肝硬化(A3A4)	广泛性肝硬化(C12C19, 3A4)	葡萄糖醛酸化; UGT 1A4	肝脏代谢(CYP3A4 和 CYP3A5)
排泄	肾脏(80%以原形经尿液排泄)	粪便 - 肾脏; 主要作为代谢物(尿液中 < 1%未改变)	肾 - 粪便; 主要为非活性代谢物(尿液中 < 2%未改变)	粪便 - 肾脏(粪便中 66%无变化; 尿液中 13%变化)	胆汁和粪便, 肾脏也参与排泄主要作为代谢物(尿液中 < 1%未改变)
CYP 抑制	CYP 2C 9 > 3A4 > 2C 19	CYP3A4 > 2C9	CYP3A4, 2C19 > 2C9	CYP3A4	CYP3A4 > 2C9, C19

bid = 每日两次; P450 = 细胞色素 P450; IV = 静脉注射; PO = 经口; t_{max} = 达峰间(h); UGT = 尿苷二磷酸 - 葡萄糖醛酸转移酶; Vd = 分布容积。

4. 不良反应及药物相互作用

三唑类药物耐受性较好，常见的不良反应为皮疹、头痛、胃肠道反应、QT 异常、肝损伤，偶见肝功能衰竭[27]。如表 3 所示。艾沙康唑和泊沙康唑在进行抗真菌预防和治疗时其不良反应相比于其他三唑类药物较少。

三唑类药物主要通过 CYP450 酶系进行代谢，某些三唑类药物(如伊曲康唑和伏立康唑)与肝药酶抑

制剂或诱导剂联合使用时，可能会影响其血药浓度，从而导致潜在的毒性反应或治疗失败[28]。如表 4。Lopez JL 等[29]报道由于兰索拉唑和辛伐他汀分别为 CYP2C19 酶及 CYP3A4 酶抑制剂，合用后伏立康唑

Table 3. The most common adverse reactions of triazole drugs
表 3. 三唑类药物最常见的药物不良反应

药物不良反应	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	艾沙康唑
胃痛、恶心、呕吐、腹泻	+	+	+	+	+
感觉异常、嗜睡、头晕	+	+	+	+	+
电解质失衡	+	+	+	+	+
低血糖	+	-	+	-	-
AST、ALT 异常	+	+	+	+	+
免疫系统疾病	+	+	+(鼻窦炎)	+	+
皮疹	+	+	+	+	+
发热，虚弱	+	+	+	+	+
心理障碍、抑郁、幻觉、焦虑	+	+	+	+	+
外周水肿	+	+	+	-	+
血栓性静脉炎	+	+	+	+	+
呼吸窘迫	+	-	+	-	-
肾功能衰竭	+	+	+	+	+
视力障碍	+	-	+	-	-

Table 4. Potential drug interactions with triazole antifungal drugs
表 4. 与三唑类抗真菌药物发生的潜在药物相互作用

药物	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑	艾沙康唑
环孢素	++	++	+++	++	++
西罗莫司	++	++	++++	++	++
他克莫司	++	++	+++	++	++
钙通道阻滞剂	无	++	++	++	+
甲磺酸丁二醇二酯	↑	++	++	++	+
长春花生物碱	+	++	++	++	+
咪达唑仑	↑	++	++	++	+
辛伐他汀	+	++	++++	+++	+
利福平	↓	↓↓	↓↓↓	↓	↓
苯妥英钠	+++	+++	+++	+++	++
	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↑↑
奥美拉唑	无	↓↓	↑	↓	↑

注：+表示轻度影响；++表示中度影响；+++表示高度影响；++++表示非常高的影响；↓表示血浆浓度降低；↑表示血浆浓度升高。

血药浓度上升，从而导致急性淤胆型肝炎的发生。三唑类药物作为 CYP450 酶抑制剂，可导致合用药物的代谢降低，从而增加毒性风险。例如，与艾沙康唑联合使用时，他克莫司和西罗莫司的 AUC 分别增加了 1.25 倍和 84 倍[30]。此外，当氟康唑与环孢素合用时，可导致环孢素血药浓度异常升高，从而使患者面临重度免疫抑制的风险[31]。

5. 治疗药物监测

大量因素可导致真菌感染的治疗无效，包括药物敏感性/耐药性、感染部位和几种通常超出临床医生控制的宿主特异性因素，包括由于中性粒细胞减少症或恶性肿瘤引起的免疫缺陷、败血症和其他合并症[32] [33]。TDM 可能是一种有用的治疗辅助手段在以下情况下：(i)在药物给药的治疗窗内无法预测或合理克服的患者内或患者间药代动力学变异性；(ii)由于药物毒性或次优吸收导致的剂量递增的上限效应；(iii)缺乏可用于评估药物反应的更直接的替代终点，就像所有侵袭性真菌感染一样；(iv)快速、灵敏和特异性检测的可用性，周转时间快；和(v)抗真菌剂的临床验证的治疗/毒性范围。其中，(i)和(ii)均适用于伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑。

氟康唑具有良好的药代动力学特征和较宽的治疗指数，因此不需要进行常规 TDM。目标血药浓度以谷浓度表示，一旦患者达到稳态，即三唑类药物治疗 5 天和 7 天后，应抽血。因此，建议在开始伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑治疗后 4~7 天进行采样。对于具有非线性药代动力学的药物，例如伊曲康唑、泊沙康唑和艾沙康唑，在治疗后期进行额外采样也可能有用。

对于伊曲康唑，胶囊剂量可从 200 mg 每日两次增加至 300 mg 每日两次或改为伊曲康唑混悬液 200 mg 每日两次。为了尽快达到伏立康唑的治疗浓度，应给予负荷剂量：这可以通过口服(400 mg，每日两次，两次给药)或静脉注射(6 mg/kg，两次给药，然后 4 mg/kg，一次给药)来实现。如果有临床指征，剂量可从 200 mg 每天两次增加到 300 mg 每天两次，对于高水平的患者，减少剂量可以防止毒性。伏立康唑可以暂时停药或剂量减少至 150 mg，每日两次。

对于泊沙康唑水平较低的患者，应评估药物是否与食物(最好是高脂肪食物)一起给药。超过 800 mg/天的剂量递增不太可能有用，但可以尝试减少总剂量。

Table 5. Preliminary recommendations for monitoring blood drug concentrations during triazole treatment
表 5. 三唑治疗期间监测血药浓度的初步建议

药物		治疗开始后(天)	目标血药浓度 a (mg/mL)
伊曲康唑	治疗第一周的常规；缺乏应答；突破性感染；GI 功能障碍；合并用药	4~7	预防：谷值 > 0.5 治疗：谷值 > 1~2
伏立康唑	缺乏应答；突破性感染；GI 功能障碍；合并用药；IV 改为口服；重度肝病；不明原因的神经系统症状	4~7	预防：谷值 > 0.5 治疗：谷值 > 1~2
泊沙康唑	无应答；突破性感染；GI 功能障碍；质子泵抑制剂治疗；联合用药	4~7	预防：谷值 > 0.5 治疗：谷值 > 0.5~1.5
艾沙康唑	无应答；突破性感染；GI 功能障碍；质子泵抑制剂治疗；联合用药	3~5	预防：谷值 > 0.5 治疗：谷值 > 2~5

6. 结论

氟康唑在浅表性和侵袭性酵母菌感染的预防、经验性治疗和治疗中发挥了良好的作用。强烈推荐伏立康唑用于肺侵袭性曲霉病[34]。泊沙康唑显示出非常广泛的活性谱，其主要临床适应症是作为侵袭性曲霉病患者的挽救治疗和中性粒细胞减少症患者和造血干细胞移植受者的预防[35]。伊曲康唑还可用于治

疗真菌性皮肤和指甲感染以及暗色真菌和地方性真菌病。艾沙康唑是一种广谱抗真菌药物，主要用于治疗侵袭性曲霉病、侵袭性念珠菌病、肺孢子虫肺炎等[36]。Olivia White 等[37]的研究中表明艾沙康唑与泊沙康唑在预防急性髓系白血病时艾沙康唑比泊沙康唑组患者对该药物的耐受性也很好，在接受诱导的 AML 患者中，使用艾沙康唑或泊沙康唑作为霉菌活性时 IFI 发生率似乎没有差异。

氟康唑和伏立康唑吸收良好，口服生物利用度高，而伊曲康唑和泊沙康唑的口服生物利用度较低且变化较大[38]。泊沙康唑的吸收取决于与高脂肪餐或营养补充剂一起给药。伊曲康唑和伏立康唑经历涉及细胞色素 P450 系统的广泛肝脏代谢。艾沙康唑作为一种比较新型三唑类抗真菌药物，其药代动力学特性与其他三唑类(如伏立康唑和酮康唑)相比，艾沙康唑的口服生物利用度高达 98%，意味着在服用后几乎所有的药物都能被有效吸收，确保治疗效果[39][40]。艾沙康唑的半衰期约为 130 小时，相比其他三唑类药物(如伏立康唑约为 6 小时)，使得艾沙康唑可以减少给药频率(通常为每日一次)，提高患者的依从性。

三唑类药物的治疗窗口较窄，药物相互作用可能经常发生，特别是在癌症患者中，因为三唑类和许多癌症化疗中使用的药物通过肝过氧化物酶系统代谢。不注意其药代动力学特性可能导致药物水平过低而无法发挥疗效，或过高而无法获得良好的耐受性或安全性。因此，TDM 代表了接受三唑类药物治疗患者管理的一个重要方面，指南建议在开始伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑治疗后 4~7 天采样。

新一代三唑类药物，如拉武康唑(Luliconazole)和阿巴克唑(Abafungin)，在抗真菌治疗中展现出良好的前景。与传统三唑类药物相比，拉武康唑因其卓越的抗真菌活性和良好的药代动力学特性，成为局部治疗皮肤真菌感染的有效选择[41]。阿巴克唑则代表了三唑类药物在系统性真菌感染中的进步[42]。最后，随着对新一代三唑类药物的持续研究，未来有望揭示其在其他适应症中的应用潜力，例如抗真菌治疗中的其他耐药性疾病。这将为提高临床治疗效果、降低毒副作用和改善患者生活质量提供新的机会。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(2023J0962); 大理市工业信息与科技局科技计划项目(2024KBG133)。

参考文献

- [1] 李文星, 王蓓蓓, 许霞青, 等. 泊沙康唑预防血液系统恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的疗效和安全性分析[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(6): 18-22.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 华医学会儿科学分会血液学组. 儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 426-429.
- [5] 姚远, 卢伟, 吕光辉. UPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中 5 种抗真菌药物的血药浓度[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1590-1594.
- [6] 李旭玲. 恶性血液病侵袭性真菌感染的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(59): 34-35.
- [7] 曹兆流, 张玮, 单国法, 等. 1 例伏立康唑不耐受的侵袭性肺曲霉病患者抗真菌药物的选择[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 135-137.
- [8] 马光群, 张胜男, 梁伦海, 等. 伊曲康唑类衍生物的合成及体外抗真菌活性[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2022, 35(4): 390-397.
- [9] 周晔, 张恒, 龚霄, 等. 烟曲霉 ERG3 基因在米诺环素与唑类药物协同抗烟曲霉中的机制[J/OL]. 菌物学报, 1-11. <https://doi.org/10.13346/j.mycosystema.240181>, 2025-01-02.
- [10] 张李刚. 伏立康唑预防/治疗恶性血液病患者侵袭性真菌感染的用药行为及相关因素的真实世界研究及经济学评估[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.

- [11] Walsh, T.J. and Lee, J.W. (1993) Prevention of Invasive Fungal Infections in Patients with Neoplastic Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, **17**, S468-S480. https://doi.org/10.1093/clinids/17.supplement_2.s468
- [12] Aperis, G. and Mylonakis, E. (2006) Newer Triazole Antifungal Agents: Pharmacology, Spectrum, Clinical Efficacy and Limitations. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **15**, 579-602. <https://doi.org/10.1517/13543784.15.6.579>
- [13] Marks, D.I., Liu, Q. and Slavin, M. (2017) Voriconazole for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **15**, 493-502. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1305886>
- [14] Lipp, H. (2010) Clinical Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the Antifungal Extended-Spectrum Triazole Posaconazole: An Overview. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70**, 471-480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03680.x>
- [15] 白会会, 范琳媛, 宗晓楠, 等. 布康唑与其他四种唑类药物对外阴阴道假丝酵母菌病耐药菌株药物敏感性差异研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(4): 379-382.
- [16] Sienkiewicz, B.M., Łapiński, Ł. and Wiela-Hojeńska, A. (2016) Comparison of Clinical Pharmacology of Voriconazole and Posaconazole. *Współczesna Onkologia*, **5**, 365-373. <https://doi.org/10.5114/wo.2016.64594>
- [17] 施晓慧, 周佳, 黄舒婷. 伏立康唑与伊曲康唑治疗慢性肺曲霉病的效果对比分析[J]. 大医生, 2024, 9(11): 5-7.
- [18] Nett, J.E. and Andes, D.R. (2016) Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infectious Disease Clinics of North America*, **30**, 51-83. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>
- [19] Stott, K.E. and Hope, W.W. (2017) Therapeutic Drug Monitoring for Invasive Mould Infections and Disease: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **72**, i12-i18. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx029>
- [20] Guarascio, A.J. and Slain, D. (2015) Review of the New Delayed-Release Oral Tablet and Intravenous Dosage Forms of Posaconazole. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **35**, 208-219. <https://doi.org/10.1002/phar.1533>
- [21] 元子青云, 陈安九, 沈怡雯, 等. 三唑类抗真菌药物临床应用研究进展[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(2): 125-129.
- [22] Bellmann, R. and Smuszkiewicz, P. (2017) Pharmacokinetics of Antifungal Drugs: Practical Implications for Optimized Treatment of Patients. *Infection*, **45**, 737-779. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1042-z>
- [23] 王彪, 房文通, 傅源源. 泊沙康唑预防血液恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(10): 661-669.
- [24] Glasmacher, A., Cornely, O., Ullmann, A.J., Wedding, U., Bodenstein, H., Wandt, H., et al. (2005) An Open-Label Randomized Trial Comparing Itraconazole Oral Solution with Fluconazole Oral Solution for Primary Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Haematological Malignancy and Profound Neutropenia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57**, 317-325. <https://doi.org/10.1093/jac/dki440>
- [25] Amsden, J.R. and Gubbins, P.O. (2017) Pharmacogenomics of Triazole Antifungal Agents: Implications for Safety, Tolerability and Efficacy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **13**, 1135-1146. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1391213>
- [26] Dodds-Ashley, E. (2010) Management of Drug and Food Interactions with Azole Antifungal Agents in Transplant Recipients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **30**, 842-854. <https://doi.org/10.1592/phco.30.8.842>
- [27] Hafner, V., Czock, D., Burhenne, J., Riedel, K., Bommer, J., Mikus, G., et al. (2010) Pharmacokinetics of Sulfobutyl-ether-Beta-Cyclodextrin and Voriconazole in Patients with End-Stage Renal Failure during Treatment with Two Hemodialysis Systems and Hemodiafiltration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**, 2596-2602. <https://doi.org/10.1128/aac.01540-09>
- [28] Wilson, D., Dimondi, V., Johnson, S., Jones, T. and Drew, R. (2016) Role of Isavuconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **12**, 1197-1206. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s90335>
- [29] Xu, X., Zhang, L., Cao, X., Li, J., Zhang, W., Zhu, T., et al. (2017) Evaluation of the Implementation Rate of Primary Antifungal Prophylaxis and the Prognosis of Invasive Fungal Disease in Acute Leukemia Patients in China. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **23**, 360-367. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.02.011>
- [30] 张贵玲, 程雪晴, 王惟一, 等. 侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎的病因机制与诊断治疗研究新进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2): 186-190.
- [31] Lopez, J.L. and Tayek, J.A. (2016) Voriconazole-Induced Hepatitis via Simvastatin- and Lansoprazole-Mediated Drug Interactions: A Case Report and Review of the Literature. *Drug Metabolism and Disposition*, **44**, 124-126. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066878>
- [32] Groll, A.H., Desai, A., Han, D., Howieson, C., Kato, K., Akhtar, S., et al. (2016) Pharmacokinetic Assessment of Drug-

- drug Interactions of Isavuconazole with the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **6**, 76-85. <https://doi.org/10.1002/cpdd.284>
- [33] 曹圣晗, 赵子剑. 恶性血液病合并侵袭性真菌病的感染特点分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(11): 1331-1335.
- [34] 王小燕, 林若飞, 杨帆, 等. 环孢素与氟康唑合用致重度免疫抑制 1 例[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 271-272.
- [35] Lewis, R.E. (2010) Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. *Current Fungal Infection Reports*, **4**, 158-167. <https://doi.org/10.1007/s12281-010-0023-9>
- [36] Morris, A.M. (2014) Review: Voriconazole for Prevention or Treatment of Invasive Fungal Infections in Cancer with Neutropenia. *Annals of Internal Medicine*, **161**, JC8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-161-2-201407150-02008>
- [37] Patterson, T.F., Thompson, G.R., Denning, D.W., Fishman, J.A., Hadley, S., Herbrecht, R., *et al.* (2016) Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **63**, e1-e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- [38] White, O., Kennedy, E., Huckabee, J.B., Rogers, E., LeBlanc, T.W., Dillon, M., *et al.* (2023) Isavuconazonium or Posaconazole for Antifungal Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **30**, 527-534. <https://doi.org/10.1177/10781552231175825>
- [39] Lee, C., Lin, J., Ho, C., Sun, M., Yen, W. and Lin, C. (2017) Efficacy and Safety of Micafungin versus Extensive Azoles in the Prevention and Treatment of Invasive Fungal Infections for Neutropenia Patients with Hematological Malignancies: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, **12**, e0180050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180050>
- [40] 朱颖, 高杰. 艾沙康唑在特定情况下开展治疗药物监测的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(10): 796-800.
- [41] Allen, D., Wilson, D., Drew, R. and Perfect, J. (2015) Azole Antifungals: 35 Years of Invasive Fungal Infection Management. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **13**, 787-798. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1032939>
- [42] Moriyama, B., Gordon, L.A., McCarthy, M., Henning, S.A., Walsh, T.J. and Penzak, S.R. (2014) Emerging Drugs and Vaccines for Candidemia. *Mycoses*, **57**, 718-733. <https://doi.org/10.1111/myc.12265>