

血液病合并侵袭性真菌感染患儿泊沙康唑谷浓度与疗效的相关性及影响因素分析^Δ

李文利*, 张甜甜, 张亚坤, 张志清[#](河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050061)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2413-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.11



摘要 **目的** 探究血液病合并侵袭性真菌感染患儿泊沙康唑谷浓度(C_{min})与临床疗效的关系,并分析可能影响泊沙康唑 C_{min} 的因素。**方法** 纳入河北医科大学第二医院2019年1月至2024年8月使用泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染的患儿,收集研究对象的基础信息、真菌感染相关检查、泊沙康唑用药情况、治疗前实验室检查指标,根据泊沙康唑治疗目的不同,采用分层评估标准评价治疗有效性。采用高效液相色谱法检测泊沙康唑 C_{min} ,将进行治疗药物监测的患儿按临床是否有效分组,比较组间泊沙康唑 C_{min} 差异;采用受试者工作特征(ROC)曲线确定泊沙康唑 C_{min} 与疗效的相关性;根据患儿泊沙康唑 C_{min} 是否达到ROC预测的最佳临界值进行分组,分析可能影响泊沙康唑 C_{min} 的因素。**结果** 最终纳入130例接受泊沙康唑治疗的血液病合并侵袭性真菌感染患儿,其中80例临床有效,有效率为61.54%。39例患儿(53份血样)进行了治疗药物监测,其中27例临床有效;有效组患儿泊沙康唑 C_{min} 为2.17(1.31, 3.51) $\mu\text{g/mL}$,无效组患儿为1.19(0.59, 2.10) $\mu\text{g/mL}$,组间差异有统计学意义($P=0.005$)。泊沙康唑 C_{min} 预测临床疗效的ROC曲线最佳临界值为1.58 $\mu\text{g/mL}$ 。单因素分析结果显示,不同泊沙康唑剂型对 C_{min} 的影响差异有统计学意义($P=0.020$)。**结论** 泊沙康唑用于治疗血液病合并侵袭性真菌感染患儿有效性良好。当 $C_{min}\geq 1.58 \mu\text{g/mL}$ 时,泊沙康唑 C_{min} 与临床疗效呈正相关,泊沙康唑剂型是影响 C_{min} 的因素。
关键词 侵袭性真菌感染;泊沙康唑;血液病;治疗药物监测;谷浓度;影响因素

Study on the correlation between posaconazole trough concentration and efficacy and its influencing factors in pediatric patients with hematological diseases complicated with invasive fungal infections
LI Wenli, ZHANG Tiantian, ZHANG Yakun, ZHANG Zhiqing (Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the relationship between posaconazole trough concentration (C_{min}) and clinical efficacy, and to analyze the factors potentially influencing posaconazole C_{min} in pediatric patients with hematological diseases complicated with invasive fungal infections. **METHODS** Pediatric patients with hematological diseases complicated with invasive fungal infections who received posaconazole therapy at The Second Hospital of Hebei Medical University from January 2019 to August 2024 were enrolled. Baseline information, fungal infection-related examinations, posaconazole medication details, and pre-treatment laboratory indicators were collected. According to the different therapeutic purposes of posaconazole, stratified evaluation criteria were used to assess therapeutic effectiveness. Posaconazole C_{min} was determined by high performance liquid chromatography. Patients who underwent therapeutic drug monitoring (TDM) were divided into groups according to whether clinical efficacy was achieved, and the difference in posaconazole C_{min} between groups was compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the correlation between posaconazole C_{min} and efficacy. Patients were further grouped according to whether posaconazole C_{min} reached the optimal cut-off value predicted by ROC curve, and the factors potentially influencing posaconazole C_{min} were analyzed. **RESULTS** A total of 130 pediatric patients with hematological diseases complicated with invasive fungal infections who received posaconazole treatment were enrolled, of whom 80 achieved clinical efficacy, with an effective rate of 61.54%. Thirty-nine patients (53 blood samples) underwent TDM, of whom 27 achieved clinical efficacy. The posaconazole C_{min} in the effective group was 2.17 (1.31, 3.51) $\mu\text{g/mL}$, while that in the ineffective group was 1.19 (0.59, 2.10) $\mu\text{g/mL}$, with a statistically significant difference between groups ($P=0.005$). The optimal cut-off value of posaconazole C_{min} for predicting clinical efficacy by ROC curve was 1.58 $\mu\text{g/mL}$. Univariate analysis showed that dosage form of posaconazole was a factor influencing C_{min} . **CONCLUSIONS** Posaconazole demonstrated favorable efficacy in the treatment of pediatric patients with hematological diseases complicated with invasive fungal infections. When $C_{min}\geq 1.58 \mu\text{g/mL}$, posaconazole C_{min} was positively correlated with clinical efficacy; posaconazole dosage form was a factor influencing C_{min} .

Δ 基金项目 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(No. ZF2026133)
* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: liwenli19981212@163.com
通信作者 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学、药理学。E-mail: 26500007@hebmu.edu.cn

KEYWORDS invasive fungal infection; posaconazole; hematological diseases; therapeutic drug monitoring; trough concentration; influencing factors

侵袭性真菌感染是血液病患者常见的严重感染性并发症,研究显示,血液病患者发生侵袭性真菌感染的病死率为11.7%^[1]。泊沙康唑是一种广谱三唑类抗真菌药,其药品说明书已批准用于血液病合并侵袭性真菌感染的预防和治疗^[2]。泊沙康唑对曲霉菌属、念珠菌属、隐球菌属及毛霉属等临床常见致病菌有较强的抗菌活性。近年来,真菌耐药现象频发,《儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022版)》指出,当其他抗真菌药效果不佳时,可尝试将泊沙康唑用于13岁以下儿童侵袭性真菌感染的预防和治疗^[3]。目前已有研究评估了泊沙康唑在成人和儿童中预防侵袭性真菌感染的有效性与安全性^[4-5],但针对其治疗儿童血液病合并侵袭性真菌感染的相关研究仍较为缺乏。

泊沙康唑的药动力学受患者胃肠功能、药物相互作用等因素影响,导致其血药谷浓度(trough concentration, $C_{\min}$)存在较大个体差异。研究证实,泊沙康唑 $C_{\min}$ 与成人患者的临床疗效存在相关性^[6]。相关指南与专家共识均建议对使用泊沙康唑的患者开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[7-8]。儿童群体具有特殊性,药物在其体内的吸收、分布、代谢和排泄过程可能与成人存在差异,且泊沙康唑 $C_{\min}$ 在儿童体内的变异程度大于成人^[9-10]。因此,对使用泊沙康唑的患儿进行TDM尤为重要。本研究旨在探究泊沙康唑治疗儿童血液病合并侵袭性真菌感染的有效性,分析泊沙康唑 $C_{\min}$ 与患儿临床疗效的关系,并探索可能影响泊沙康唑 $C_{\min}$ 的因素,以期为血液病患儿的临床抗真菌治疗提供精准药学监护,为临床个体化治疗提供用药指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性研究方法,通过河北医科大学第二医院(以下简称“本院”)电子病历系统,检索并筛选2019年1月至2024年8月住院且接受泊沙康唑治疗的患儿为研究对象。本研究的纳入标准为:(1)年龄<18岁的儿童;(2)临床确诊为血液系统疾病;(3)拟诊、临床诊断或确诊为侵袭性真菌感染^[11];(4)泊沙康唑用药时长 ≥ 7 d。本研究的排除标准为:(1)用药信息不完整者;(2)病历中临床症状记录不全,影响疗效判断者;(3)肝功能检查结果缺失者;(4)使用泊沙康唑进行预防用药者。本研究已获得本院科研伦理委员会批准(审查决议编号:2024-R540)。

1.2 泊沙康唑 $C_{\min}$ 测定

1.2.1 材料

泊沙康唑对照品(批号YT87346,纯度 $\geq 98\%$)购自

北京伊塔生物科技有限公司;地西洋对照品(批号1230-9610,纯度100%)由国家麻醉品实验室提供;醋酸铵(批号G1319026,纯度 $\geq 99\%$)购自上海阿拉丁生化科技有限公司;乙腈与甲醇(均为色谱纯)购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。e2695 型高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪购自美国 Waters 公司;CPA225D 型分析天平购自德国 Sartorius 公司;R18 型高速离心机购自北京白洋医疗设备有限公司;KQ-300B 型涡旋混合器购自上海医大仪器有限公司。

1.2.2 血样来源及处理

本研究所需泊沙康唑 $C_{\min}$ 数据来源于纳入患儿在既往住院期间,因常规临床诊疗需要行TDM的检测记录。取200 μL 血浆于1.5 mL离心管中,加入内标工作液,涡旋混匀,加入600 μL 乙腈沉淀蛋白,涡旋1 min后,以10 900 r/min离心5 min,取上清液进行HPLC分析测定^[12]。

1.2.3 测定条件

Diamonsil C_{18} 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm),柱温30 $^{\circ}\text{C}$,流动相为乙腈-0.01 mol/L 醋酸铵(甲酸调pH至4),流速为1.0 mL/min,检测波长为262 nm,进样量为20 μL ;内标为地西洋。

1.3 数据收集

通过本院信息管理系统收集研究对象的临床资料,包括——(1)患儿基础信息:年龄、性别、血液病类型及合并用药情况、用药目的;(2)真菌感染相关检查:感染菌种分布及血清学标志物(GM试验、真菌D-葡聚糖检测等)结果;(3)泊沙康唑的用药情况:日剂量、剂型、给药天数;(4)治疗前实验室检查指标:肝功能(总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶)、肾功能(肌酐、尿素、尿酸)、营养及炎症指标(白蛋白、球蛋白、总蛋白、C反应蛋白)。

1.4 疗效评价与分组

根据泊沙康唑治疗目的不同,将患儿分为经验治疗组、诊断驱动治疗组与目标治疗组,采用分层评估标准评价治疗的有效性^[11]。(1)经验治疗组与诊断驱动治疗组——临床有效:治疗结束后,患儿的临床体征与症状(如发热、咳嗽、胸痛等)较基线显著改善或完全消失,且胸部影像学检查显示肺部浸润影、结节等病灶吸收或明显好转;临床无效:未达到上述标准,包括临床症状无改善、加重,或影像学病灶进展、出现新发病灶。(2)目标治疗组——临床有效:需同时满足“临床体征与症状改善或消失、影像学特征好转、微生物学检测(如培养、显微镜检查或分子生物学检测)结果为阴性”3项条件;临床无效:未能同时满足上述3项条件^[11]。进行TDM的患儿依据临床疗效进行分组,分为有效组和无效组。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 与 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析和作图。计量资料若符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;若不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Fisher 精确概率检验。计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。对接受 TDM 的患儿,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估泊沙康唑 C_{min} 对临床疗效的预测价值,并确定其疗效的最佳临界值。根据患儿血样中泊沙康唑 C_{min} 是否达到 ROC 预测最佳临界值进行分组,分析可能影响泊沙康唑 C_{min} 的因素。

2 结果

2.1 患儿一般资料

最终纳入 130 例接受泊沙康唑治疗的血液病合并侵袭性真菌感染患儿。其中,血液病类型以急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病为主,占比分别为 38.46% 和 44.62%;按用药目的分类,目标治疗患儿最多,共 51 例(39.23%)。患儿的临床资料分布情况见表 1。

表 1 患儿的临床资料分布情况($n=130$)

项目	结果	项目	结果
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]/岁	13(7, 15)	合并用药情况/例(%)	
性别(男/女)/例	79/51	甲氧氯普胺	2(1.54)
日剂量[$M(P_{25}, P_{75})$]/[mg·(d·kg)]	9.51(6.00, 13.04)	苯妥英钠	4(3.08)
给药天数[$M(P_{25}, P_{75})$]/d	19.00(9.75, 30.00)	质子泵抑制剂	9(6.92)
血液病类型/例(%)		环孢素	18(13.85)
急性髓系白血病	50(38.46)	实验室检查指标	
急性淋巴细胞白血病	58(44.62)	总蛋白($\bar{x} \pm s$)/(g/L)	60.70 $\pm$ 7.88
再生障碍性贫血	15(11.54)	白蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$]/(g/L)	38.50(34.95, 40.95)
其他	7(5.38)	球蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$]/(g/L)	21.80(18.70, 26.10)
用药目的/例(%)		C 反应蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mg/L)	42.35(7.74, 73.08)
经验治疗	40(30.77)	肌酐[$M(P_{25}, P_{75})$]/(μ mol/L)	40.00(29.00, 51.50)
诊断驱动治疗	39(30.00)	尿素[$M(P_{25}, P_{75})$]/(mmol/L)	4.13(3.00, 5.95)
目标治疗	51(39.23)	尿酸[$M(P_{25}, P_{75})$]/(μ mol/L)	217.00(153.00, 278.50)
感染菌种分布/例(%)		总胆红素[$M(P_{25}, P_{75})$]/(μ mol/L)	11.60(8.30, 16.37)
念珠菌	4(3.08)	直接胆红素[$M(P_{25}, P_{75})$]/(μ mol/L)	5.00(3.19, 7.21)
曲霉菌	6(4.62)	间接胆红素[$M(P_{25}, P_{75})$]/(μ mol/L)	6.52(4.00, 9.07)
毛霉菌	16(12.31)	丙氨酸氨基转移酶[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	26.20(14.10, 55.25)
根霉菌	10(7.69)	天冬氨酸氨基转移酶[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	24.30(15.30, 37.30)
血清学标志物结果/例(%)		碱性磷酸酶[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	120.00(80.00, 156.70)
GM 试验阳性	7(5.38)	γ -谷氨酰转肽酶[$M(P_{25}, P_{75})$]/(U/L)	29.00(16.00, 74.50)
真菌 D-葡萄糖检测阳性	5(3.85)		
其他	3(2.31)		
剂型/例(%)			
口服混悬液	72(55.38)		
肠溶片	58(44.62)		

2.2 有效性

130 例接受泊沙康唑治疗的血液病合并侵袭性真菌感染患儿中,经验治疗组、诊断驱动治疗组、目标治疗组的临床有效率分别为 85.00%、61.54%、43.14%,临床总有效率为 61.54%。结果见表 2。

2.3 泊沙康唑 C_{min} 检测结果

共 39 例患儿(53 份血样)进行了 TDM,其中男性 18 例,女性 21 例,患儿年龄(9.83 ± 4.58)岁。泊沙康唑 C_{min}

表 2 不同用药目的患儿接受泊沙康唑治疗的临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床有效	临床无效
经验治疗组	40	34(85.00)	6(15.00)
诊断驱动治疗组	39	24(61.54)	15(38.46)
目标治疗组	51	22(43.14)	29(56.86)
合计	130	80(61.54)	50(38.46)

检测结果显示,泊沙康唑 C_{min} 中位数为 1.79(1.09, 2.95) μ g/mL。39 例患儿中 27 例临床有效(有效组),12 例临床无效(无效组),临床有效率为 69.23%。有效组患儿泊沙康唑 C_{min} [2.17(1.31, 3.51) μ g/mL] 高于无效组患儿[1.19(0.59, 2.10) μ g/mL],组间差异有统计学意义($P=0.005$),提示泊沙康唑 C_{min} 与临床疗效可能存在关联。两组的泊沙康唑 C_{min} 分布见图 1。

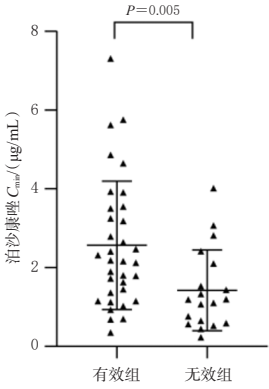


图 1 有效组和无效组患儿的泊沙康唑 C_{min} 分布图

2.4 泊沙康唑 C_{min} 与疗效的相关性分析

ROC 曲线分析结果显示,泊沙康唑 C_{min} 的最佳临界值为 1.58 μ g/mL[AUC=0.735 3, 95% 置信区间(CI)为 0.593 6~0.877 0],即当 $C_{min} \geq 1.58 \mu$ g/mL 时,泊沙康唑 C_{min} 与临床疗效呈正相关,提示患儿治疗有效的可能性更高。结果见图 2。

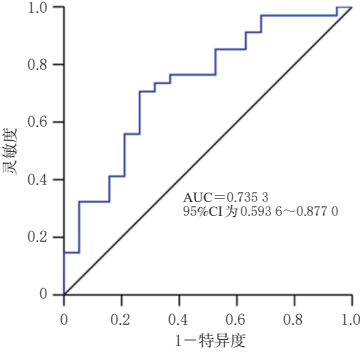


图 2 泊沙康唑 C_{min} 与临床疗效的 ROC 曲线

2.5 泊沙康唑 C_{min} 的影响因素分析

根据 53 份血样的泊沙康唑 C_{min} 是否达到 ROC 曲线预测的最佳临界值(1.58 μ g/mL)进行分组,其中 $C_{min} < 1.58 \mu$ g/mL 组 24 份, $C_{min} \geq 1.58 \mu$ g/mL 组 29 份。对泊沙康唑 C_{min} 的影响因素进行单因素分析,结果显示,不同剂型对 C_{min} 的影响差异有统计学意义($P=0.020$);其余各指标在 $C_{min} < 1.58 \mu$ g/mL 组和 $C_{min} \geq 1.58 \mu$ g/mL 组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表3 泊沙康唑 C_{min} 的影响因素分析结果

项目	$C_{min}<1.58\text{ }\mu\text{g/mL}(n=24)$	$C_{min}\geq 1.58\text{ }\mu\text{g/mL}(n=29)$	$Z/t/\chi^2$	P
年龄 $[M(P_{25},P_{75})]$ /岁	12.00(7.00,13.00)	12.00(6.50,13.00)	1.290	0.978
性别(男/女)/例	11/13	11/18	2.240	0.588
日剂量 $[M(P_{25},P_{75})]$ /($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	6.67(4.86,12.50)	6.90(5.56,11.46)	0.500	0.616
用药目的			2.225	0.329
经验治疗	10(41.67)	7(24.14)		
诊断驱动治疗	2(8.33)	5(17.24)		
目标治疗	12(50.00)	17(58.62)		
血液病类型/例(%)			0.569	0.503
急性髓系白血病	9(37.50)	11(37.93)		
急性淋巴细胞白血病	4(16.67)	5(17.24)		
再生障碍性贫血	4(16.67)	7(24.14)		
其他	7(29.17)	6(20.69)		
合并用药情况				
质子泵抑制剂	1(4.17)	1(3.45)	—	1.000
环孢素	3(12.50)	7(24.14)	—	0.318
实验室检查指标				
总蛋白 $(\bar{x}\pm s)$ /(g/L)	58.37 $\pm$ 7.10	57.33 $\pm$ 7.08	0.544	0.589
白蛋白 $(\bar{x}\pm s)$ /(g/L)	35.97 $\pm$ 4.91	37.04 $\pm$ 4.67	0.573	0.572
球蛋白 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(g/L)	20.30(17.30,25.00)	19.90(16.05,25.05)	0.530	0.599
C反应蛋白 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(mg/L)	88.41(48.29,88.48)	58.18(14.40,117.01)	0.486	0.894
肌酐 $(\bar{x}\pm s)$ /($\mu\text{mol/L}$)	38.87 $\pm$ 12.31	46.67 $\pm$ 16.45	0.007	0.097
尿素 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(mmol/L)	3.70(2.50,6.60)	4.15(3.40,6.40)	0.920	0.364
尿酸 $[M(P_{25},P_{75})]$ /($\mu\text{mol/L}$)	183.00(107.00,234.00)	178.50(145.50,270.00)	1.266	0.213
总胆红素 $[M(P_{25},P_{75})]$ /($\mu\text{mol/L}$)	12.40(9.50,17.30)	14.25(11.30,19.18)	0.594	0.156
直接胆红素 $[M(P_{25},P_{75})]$ /($\mu\text{mol/L}$)	5.80(2.90,6.40)	4.90(3.53,7.80)	1.812	0.647
间接胆红素 $[M(P_{25},P_{75})]$ /($\mu\text{mol/L}$)	6.90(4.90,10.90)	8.25(7.05,13.18)	0.046	0.964
丙氨酸氨基转移酶 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(U/L)	51.90(25.90,82.90)	26.10(16.93,56.63)	1.172	0.241
天冬氨酸氨基转移酶 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(U/L)	27.40(18.30,35.70)	24.15(18.93,42.95)	0.152	0.795
碱性磷酸酶 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(U/L)	133.00(93.00,95.00)	137.50(111.75,182.25)	0.968	0.686
γ -谷氨酰转氨酶 $[M(P_{25},P_{75})]$ /(U/L)	35.00(21.00,79.00)	25.00(16.75,41.50)	1.892	0.578
剂型			5.443	0.020
口服混悬液	16(66.67)	10(34.48)		
肠溶片	8(33.33)	19(65.52)		

注：血清学标志物样本量太少，故未作统计分析； C_{min} 数据来自患儿既往住院期间因常规诊疗TDM的检测记录，血样均在药物可能达稳态浓度时抽取，取药时间固定，故未分析用药天数；—：采用Fisher精确概率检验。

3 讨论

泊沙康唑用于血液病合并侵袭性真菌感染患儿的真实世界研究较少，尤其是治疗用药方面。本研究对使用泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染患儿的有效性进行了评估，结果显示临床总有效率为61.54%，疗效良好。Krishna等^[13]纳入8例侵袭性真菌感染患儿，其中5例临床有效(5/8)，与本研究结果相近。Chen等^[14]的一项真实世界研究评价了泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染成人患者的疗效，结果显示，243例成人患者的总有效率为56%。由此可见，泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染儿童患者的临床有效率不低于成人患者。本研究结果显示，进行TDM的血液病合并侵袭性真菌感染患儿的临床有效率为69.23%，低于Jia等^[15]报道的79.2%。同时，有效组患儿泊沙康唑 C_{min} [2.17(1.31, 3.51) $\mu\text{g/mL}$]显著高于无效组[1.19(0.59, 2.10) $\mu\text{g/mL}$]，该结论与Jia等^[15]一致，但是Jia等研究中有有效组 C_{min} 为1.06 $\mu\text{g/mL}$ ，这可能与本研究纳入患儿均为血液

病合并侵袭性真菌感染、免疫功能低下，需要更高药物暴露才能产生临床疗效有关。

目前，泊沙康唑TDM的血药浓度靶目标主要来源于成人研究。儿童与成人在基础疾病谱、化疗方案、合并症及药动学特征等方面均存在显著差异，将成人研究证据直接外推至儿童人群存在方法学上的局限性。近年来，儿童泊沙康唑TDM的研究逐步开展，但多数仍集中于预防性用药领域^[4,16]。在治疗性用药方面，Weerdenburg等^[17]的系统评价纳入了19项儿童研究，明确指出治疗用药中未观察到泊沙康唑 $C_{min}>1.0\text{ mg/L}$ 与治疗疗效之间存在明确关联，疗效不佳者的血清浓度可低至0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、高至4.8 $\mu\text{g/mL}$ ，提示血清泊沙康唑 C_{min} 与疗效之间缺乏明确相关性，需进一步研究以确定儿童治疗的最佳靶目标。本研究通过ROC曲线分析得出，泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染患儿的最佳临界值为1.58 $\mu\text{g/mL}$ ，高于英国医学真菌学学会推荐的成人治疗靶目标1.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[7]，与Jang等^[18](最佳临界值为1.25 $\mu\text{g/mL}$)和Li等^[19](最佳临界值为1.77 $\mu\text{g/mL}$)的成人研究结果亦存在差异。上述两项研究均基于成人数据，而目前儿童治疗领域尚缺乏公认的浓度-疗效阈值。专家共识建议成人患者抗真菌治疗时泊沙康唑目标血药 C_{min} 应 $>1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ^[20]，但该阈值是否同样适用于儿童，目前尚缺乏充分证据。但本研究与上述两项研究的结果均显示，血液病合并侵袭性真菌感染的患者可能需要更高的 C_{min} 才能达到预期疗效。这可能与血液病患者真菌感染频发、真菌耐药率上升以及免疫力较低有关。因此，为确保泊沙康唑治疗血液病合并侵袭性真菌感染患者的疗效，建议定期监测 C_{min} 。

本研究单因素分析结果显示，剂型是影响泊沙康唑 C_{min} 的因素。Chen等^[21]的群体药动学研究显示，泊沙康唑口服混悬液的吸收呈剂量依赖性和pH依赖性，生物利用度为10.1%~59.1%；而泊沙康唑肠溶片在空腹条件下生物利用度达58.8%，餐后接近完全吸收。Durani等^[22]的研究也证实，泊沙康唑肠溶片的血药浓度暴露量显著优于口服混悬液。Bhattarai等^[23]的回顾性队列研究进一步显示，泊沙康唑肠溶片达到治疗浓度的可能性是口服混悬液的5.22倍。因此，本研究结果与以往研究均提示，剂型是影响泊沙康唑 C_{min} 的重要因素。本研究未发现常规生化指标与泊沙康唑 C_{min} 的统计学关联，可能是样本量有限导致的检验效能不足。

本研究存在一定的局限性：(1)本研究1.58 $\mu\text{g/mL}$ 的最佳临界值是基于单中心、有限样本(39例TDM患者、53份血样)的探索性分析结果，样本量有限，未能对不同年龄或不同真菌病原体进行亚组分析，这些因素可能影响最佳临界值的普适性；(2)在探究 C_{min} 的影响因素时，受样本量限制，未能充分发现潜在因素对泊沙康唑 C_{min} 的影响。因此，未来研究需在扩大样本量的基础上进行更加深入的多因素回归或群体药动学分析，以明确各生化指标对泊沙康唑 C_{min} 的独立影响。

综上所述,泊沙康唑用于治疗血液病合并侵袭性真菌感染患儿有效性良好。当 $C_{\min} \geq 1.58 \mu\text{g/mL}$ 时,泊沙康唑 $C_{\min}$ 与临床疗效呈正相关,泊沙康唑剂型是影响 $C_{\min}$ 的因素。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sun Y Q, 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] Leung S, Poulakos M N, Machin J. Posaconazole: an update of its clinical use[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2015, 3(4): 210-268.
- [3] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识: 2022 版[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 274-282.
- [4] Panagopoulou P, Roilides E. Evaluating posaconazole, its pharmacology, efficacy and safety for the prophylaxis and treatment of fungal infections[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(2): 175-199.
- [5] Groll A H, Abdel-Azim H, Lehnbecher T, et al. Pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution and powder for oral suspension in children with neutropenia: an open-label, sequential dose-escalation trial[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106084.
- [6] 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.
- [7] Ashbee H R, Barnes R A, Johnson E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [8] Chau M M, Kong D C M, 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.
- [9] Moore J N, Healy J R, Kraft W K. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(3): 321-334.
- [10] Tverdek F P, Heo S T, Aitken S L, et al. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00188-e00117.
- [11] 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.
- [12] 袁叶, 许萌, 赵晴, 等. HPLC 法测定人血浆中泊沙康唑的浓度[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 31(2): 136-139.
- [13] Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 812-818.
- [14] Chen X C, Wang J X, Wang S B, et al. Real-world assessment of the effectiveness of posaconazole for the prophylaxis and treatment of invasive fungal infections in hematological patients: a retrospective observational study[J]. *Medicine*, 2021, 100(30): e26772.
- [15] Jia M, Zhang Q, Qin Z, et al. Dose optimisation of posaconazole and therapeutic drug monitoring in pediatric patients[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 833303.
- [16] Maertens J A, Rahav G, Lee D G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10273): 499-509.
- [17] Weerdenburg H, Walker H, Haeusler G M, et al. Relationship between posaconazole concentrations and clinical outcomes in paediatric cancer and haematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2025, 80(4): 897-907.
- [18] Jang S H, Colangelo P M, Gobburu J V. 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.
- [19] Li Y J, Theuretzbacher U, Clancy C J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(6): 379-396.
- [20] 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.
- [21] Chen L, Krekels E H J, Heijnen A R, et al. An integrated population pharmacokinetic analysis for posaconazole oral suspension, delayed-release tablet, and intravenous infusion in healthy volunteers[J]. *Drugs*, 2023, 83(1): 75-86.
- [22] Durani U, Tosh P K, Barreto J N, et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(8): 4914-4918.
- [23] Bhattarai N, Stevens R W, Wieruszewski P M, et al. Posaconazole enteral tube administration in adults: pharmacokinetic target attainment of oral suspension compared with crushed delayed-release tablet[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2026, 81: dkaf396.

(收稿日期: 2026-05-07 修回日期: 2026-09-10)

(本文责编: 舒安琴)