

HPLC-MS/MS 法检测血浆伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度的方法建立及在白血病患者用药监测中的应用*

王磊¹, 孙文利¹, 刘瑞¹, 王红春¹, 刘红星^{1,2}

(1. 河北燕达陆道培医院, 河北三河 065201, 2. 北京陆道培血液病研究院, 北京 100176)

摘要:目的 建立同时测定白血病患者血浆伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度的高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS),并应用于此三种药物的常规治疗药物监测,为其在临床合理使用提供血药浓度依据。**方法** 色谱柱为 Ultimate XB-C18,柱温 60℃,流动相:甲醇(0.1 ml/dl 甲酸)和水(0.1 ml/dl 甲酸和 2 mmol/L 乙酸铵),流速:0.8 ml/min,梯度洗脱。质谱检测方式为电喷雾离子阱正离子模式,MRM 扫描,监测伏立康唑 m/z 350.1>281.2 和伏立康唑-d3 m/z 353.1>284.2;泊沙康唑 m/z 701.4>683.4 和泊沙康唑-d4 m/z 705.4>687.4;伊曲康唑 m/z 705.3>392.2 和伊曲康唑-d9 m/z 714.5>401.4。用含伏立康唑、泊沙康唑与伊曲康唑相应同位素内标甲醇液对白血病患者血浆样本进行蛋白沉淀处理,进行质谱检测,内标法定量,对各自检测结果作四分位分析。**结果** 在 0.1~10.0 μg/ml 范围内,伏立康唑峰面积/伏立康唑-d3 峰面积与伏立康唑浓度线性关系良好, $Y=1.58X+0.0116$ ($R=0.9987$);泊沙康唑峰面积/泊沙康唑-d4 峰面积与泊沙康唑浓度线性关系良好, $Y=1.38X+0.0217$ ($r=0.9982$);伊曲康唑峰面积/伊曲康唑-d9 峰面积与伊曲康唑浓度线性关系良好, $Y=1.42X+0.0325$ ($r=0.9991$)。此三种药物日内及日间相对标准偏差(RSD)均小于 5%,平均回收率为 95%~105%。1 000 份白血病患者伏立康唑浓度四分位结果为 Q1~Q3:0.3~1.7 μg/ml;1 000 份白血病患者泊沙康唑浓度四分位结果为 Q1~Q3:0.4~1.4 μg/ml。**结论** 建立了同时测定白血病患者伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度的 HPLC-MS/MS 法,该方法前处理简单,检测耗时短,检测结果准确度和稳定性好,可适用于临床检测。

关键字: 伏立康唑;泊沙康唑;伊曲康唑;高效液相色谱-串联质谱法;治疗药物监测

中图分类号: Q503;R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2019)03-010-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.003

HPLC-MS/MS Method for the Determination of Plasma Concentrations of Voriconazole, Posaconazole and Itraconazole and Its Application in the Application of Cyclosporine A Monitoring in Leukemia Patients

WANG Lei¹, SUN Wen-li¹, LIU Rui¹, WANG Hong-chun¹, LIU Hong-xing^{1,2}

(1. Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Hebei Sanhe 065201, China;

2. Beijing Lu Daopei Institute of Hematology, Beijing 100176, China)

Abstract: Objective HPLC-MS/MS method was established for simultaneous determination of plasma concentrations of voriconazole, posaconazole and itraconazole in leukemia patients, and was applied to the routine drug monitoring of the three drugs, so as to provide the basis of blood drug concentration for their rational use in clinic. **Methods** Chromatographic column: Ultimate XB-C18, column temperature: 60℃, mobile phase: methanol (0.1 ml/dl formic acid) and water (0.1 ml/dl formic acid and 2 mmol/L ammonium acetate), flow rate: 0.8 ml/min, gradient elution. The detection method of mass spectrometry was ESI+, MRM scanning, monitoring voriconazole m/z 350.1>281.2 and voriconazole-d3 m/z 353.1>284.2. Posaconazole m/z 701.4>683.4 and posaconazole-d4 m/z 705.4>687.4. Itraconazole m/z 705.3>392.2 and itraconazole-d9 m/z 714.5>401.4. Plasma samples of leukemia patients were treated by protein precipitation with methanol containing internal standard of isotopes, and voriconazole, posaconazole and itraconazole were all quantified by internal standard of isotopes. The results of each test were analyzed by quarterwise analysis. **Results** In the range of 0.1~10.0 μg/ml, there was a good linear relationship between voriconazole peak area/voriconazole-d3 peak area and voriconazole concentration, $Y=1.58X+0.0116$ ($r=0.9987$). There was a good linear relationship between posaconazole peak area/posaconazole-d4 peak area and posaconazole concentration, $Y=1.38X+0.0217$ ($r=0.9982$). There was a good linear relationship between itraconazole peak area/itraconazole-d9 peak area and itraconazole concentration, $Y=1.42X+0.0325$ ($r=0.9991$). The intra-day and inter-day RSD of the three drugs were less than 5%, and the average recovery was 95%~105%. The quartile results of voriconazole concentration in 1 000 patients with leukemia were Q1~Q3: 0.3~1.7 μg/ml. The quartile results of posaconazole concentration in 1 000 patients with leukemia were Q1~Q3: 0.4~1.4 μg/ml. **Conclusion** HPLC-MS/MS method was established for simultaneous determination of voriconazole, posaconazole and itraconazole concentrations in leukemia pa-

* 作者简介: 王磊(1984—),男,硕士,助理研究员,主要从事医院药学研究工作, E-mail: rosie1982@163.com。

通讯作者: 刘红星,男,硕士,副研究员,主要从事检验医学研究工作。

tients. The method has the advantages of simple pretreatment, short detection time, good accuracy and stability, and can be applied to clinical testing.

Keywords: voriconazole; posaconazole; itraconazole; HPLC-MS/MS; therapeutic drug monitoring (TDM)

白血病是一类造血干细胞的克隆性恶性疾病,免疫功能低下的患者容易受到真菌感染的侵袭^[1-3],而唑类抗真菌化合物^[1-13](如伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑)在预防和治疗这些真菌感染方面占有坚实的地位。伏立康唑主要用于治疗侵袭性曲霉菌病或抗氟康唑念珠菌感染。泊沙康唑亦用于治疗真菌感染或侵袭性曲霉菌病的抢救治疗^[6]。伊曲康唑对曲霉菌和念珠菌均具有活性,在预防真菌感染方面具有一定的地位。唑类抗真菌药^[4-11]的药代动力学表现出较大的个体间和个体内变异,部分原因可由非线性药动学、生物利用度差异、药物相互作用和细胞色素 P450 多态性所致。多年来,这种变异一直困惑着临床。近期,有研究显示患者血浆中唑类药物浓度与疗效和毒性之间有一定相关性^[5-13]。为了常规监测血浆中唑类抗真菌药物的含量,需要一种通用的高通量样品分析方法。目前尚无关于伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑商品化的血药浓度检测试剂盒。因此,我们建立了一种简便、快速、灵活的高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)分析患者血浆中此三种药物的浓度,通过血药浓度检测以解决临床在使用这三种药物时所面临的困境,让临床能更直观的调整患者给药剂量,达到更好地治疗效果。

1 材料与方法

1.1 研究对象 由于笔者所在医院为血液病医院,移植患者口服伏立康唑和泊沙康唑较多,故收集近期服用伏立康唑和泊沙康唑患者血浆样本各1 000份,伊曲康唑患者血浆样本3例;标本采集时间均为下次服药前,采集静脉血2 ml,混匀,EDTA抗凝。室温(20~25℃)下标本存放时间不超过4 h,当日进行HPLC-MS/MS法检测。

1.2 试剂和仪器 色谱甲醇(fisher),水(广州屈臣氏);甲酸(HPLC Grade, MREDA TECHNOLOGY INC);乙酸铵(HPLC Grade, MREDA TECHNOLOGY INC);伏立康唑(中国食品药品检定研究院);伏立康唑-d3,泊沙康唑,泊沙康唑-d4,伊曲康唑和伊曲康唑-d9均来自TORONTO RESEARCH CHEMICALS INC(HPLC Grade)。高效液相色谱系统(SHIMADZU,含二元LC-AD XR 高压输液泵,DGU-20A3 在线脱气机,CTO-20A 柱温箱,SIL-20ACXR 自动进样器);质谱(AB Sciex 4000Qtrap);数据分析处理软件:Analyst V1.5.2 工作站(AB公司)。

1.3 方法

1.3.1 液相色谱及质谱条件:见表1。

表1 质谱条件

药物名称	Precursorion (m/z)	Production (m/z)	Dwell time (msec)	DP (v)	CE (v)	CXP (v)	EP (v)
伏立康唑	350.1	281.2	150	60	23	11	10
伏立康唑-d3	353.2	284.2	150	60	23	11	10
泊沙康唑	701.4	683.4	150	158	49	11	10
泊沙康唑-d4	705.4	687.4	150	158	49	11	10
伊曲康唑	705.3	392.2	100	125	52	11	10
伊曲康唑-d9	714.5	401.4	100	125	52	11	10

注:DP: declustering potential; CE: collision energy; CXP: collision cell exit potential; EP: entrance potential。

色谱条件:采用 Ultimate XB-C18 色谱柱(4.6 × 50 mm, 5 μm),柱温 60℃;流速:0.8 ml/min;流动相:0.1 ml/dl 甲酸甲醇溶液(A)-0.1 ml/dl 甲酸-2 mmol/L 乙酸铵水溶液(B),进样量 1 μl,洗脱方式:梯度洗脱,其中 0.3~1.3 min, A 相浓度为 12%~82.5%,保持 1.2~2.6 min A 相浓度从 82.5%~100%,保持 0.9~3.6 min A 相浓度从 100%~12%,保持 1.4 min 停止。

质谱条件:电喷雾电离源(ESI);离子极性:正离子模式;监测模式为MRM;离子喷射电压:4 500

V;温度:500℃;GS1:55;GS2:55;Curtain gas:30;碰撞气压力:Medium。

1.3.2 标准品贮备液与内标贮备液的配制:精密称取标准品伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑各10 000.0 mg,分别置于小烧杯中,用适量甲醇溶解,转移至10.00 ml 容量瓶中,用甲醇定容,得1.0 mg/ml 伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑标准品母液,作为贮备液。分别移取各标准品贮备液适量,混合,再用甲醇-超纯水(1/1)依次稀释,分别得混合标准品浓度为1,5,10,25,50,75 和 100 μg/ml,作为1

~7号系列混合标准工作液。精密称取标准品伏立康唑-d3 0.5000 mg,泊沙康唑-d4 0.5000 mg和伊曲康唑-d9 1.000 0 mg分别置于三个小烧杯中,用适量甲醇溶解,分别转移至三个10.00 ml容量瓶中,用甲醇定容,得50 $\mu\text{g/ml}$ 伏立康唑-d3母液,50 $\mu\text{g/ml}$ 泊沙康唑-d4和100 $\mu\text{g/ml}$ 伊曲康唑-d9母液作为内标贮备液,分别移取各内标贮备液适量,配成浓度为伏立康唑-d3 5 ng/ml,泊沙康唑-d4 100 ng/ml和伊曲康唑-d9 200 ng/ml的混合内标液,备用。

1.3.3 样品处理方法:移取患者样本血浆100 μl 置于1.5 ml EP管中,然后加入0.1 ml/dl甲酸-2 mmol/L乙酸铵水溶液100 μl ,涡旋振荡0.5 min,再加入混合内标液800 μl ,涡旋振荡0.5 min,13 000 r/min,离心10 min,取上清液150 μl 置于自动进样器。

1.3.4 标准曲线的制备:分别在7个1.5 ml EP管中加入空白血浆90 μl ,并加入含有伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑各系列混合标准工作液10 μl ,得各标准品浓度分别为0.1,0.5,1,2.5,5,7.5和10 $\mu\text{g/ml}$,按“1.3.3”项下样品处理方法处理后进样测定,分别以伏立康唑峰面积/伏立康唑-d3峰面积为(Y)对伏立康唑浓度(X),泊沙康唑峰面积/泊沙康唑-d4峰面积为(Y)对泊沙康唑浓度(X)和伊曲康唑峰面积/伊曲康唑-d9峰面积为(Y)对伊曲康唑浓度(X)进行线性回归,分别得伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑标准曲线。

1.3.5 回收率、精密度试验:分别在3个1.5 ml EP管中加入空白血浆90 μl ,并加入含有伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑2,3,5号混合标准工作液各10 μl ,得各标准品浓度分别为0.5,1和5 $\mu\text{g/ml}$,按“1.3.3”项下样品处理方法处理后进样测定,各浓度日内重复测定5次,计算相对回收率及日内精密度,并连续测定5天,计算日间精密度。

1.3.6 稳定性试验:分别在3个1.5 ml EP管中加入空白血浆90 μl ,并加入含有伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑2,3,5号标准工作液各10 μl ,得各标准品浓度分别为0.5,1和5 $\mu\text{g/ml}$ 。取一份样品按“1.3.3”项下血样处理方法处理后置于4℃自动进样器中,于放置时间72 h分别测定各样品的浓度;其余样品于4℃冰箱中放置72 h后取出放至室温,按“1.3.3”项下样品处理方法处理后进样测定,考察其稳定性。

1.4 统计学分析 对伏立康唑和泊沙康唑血药浓度检测结果作四分位法分析。

2 结果

2.1 色谱质谱行为 在“1.3.1”项下的色谱质谱条件下,测得伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑二级碎片离子质谱图,见图1;其质谱色谱图见图2。由图2可见,血中没有物质干扰伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑的测定,出峰时间分别是2.61,2.87和3.35 min;各物质能实现较好分析,各峰型良好,无杂质峰干扰。

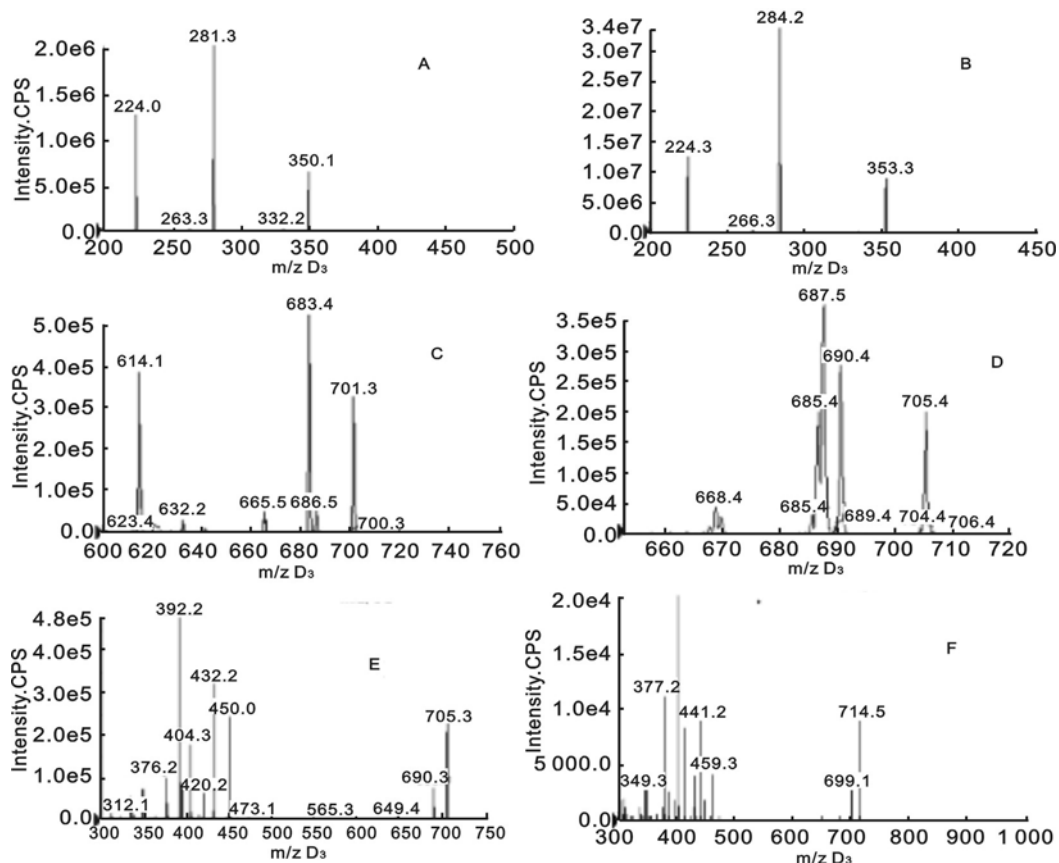
2.2 标准曲线回归方程 在“1.3.4”条件下,伏立康唑回归方程为: $Y=1.58X+0.011\ 6$ ($r=0.998\ 7$),泊沙康唑回归方程为: $Y=1.38X+0.021\ 7$ ($r=0.998\ 2$)和伊曲康唑回归方程: $Y=1.42X+0.032\ 5$ ($r=0.999\ 1$),表明此三种物质在浓度0.1~10.0 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系均较好,可用于血浆中此三种药物的含量测定,最低定量限分别为0.009,0.021和0.085 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.3 方法学评价结果 伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑的相对回收率和日内、日间精密度测定结果,见表2。由表2可知,伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑相对回收率均在 $\pm 5\%$ 之间,日内及日间精密度RSD均小于5%。说明此方法检测血中伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度精密度和准确度较好。

表2

回收率和精密度试验结果 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

药物名称	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Relative Recovery (%)	Within-day (%)	Between-day (%)
伏立康唑	0.5	101.3 \pm 1.40	1.37	1.83
	1	99.37 \pm 1.04	1.02	1.71
	5	100.7 \pm 2.15	0.76	2.68
泊沙康唑	0.5	100.54 \pm 0.81	1.11	2.15
	1	99.39 \pm 2.64	1.30	3.84
	5	100.28 \pm 2.53	0.48	3.91
伊曲康唑	0.5	101.4 \pm 2.18	1.21	3.47
	1	99.01 \pm 1.17	1.14	1.46
	5	101.48 \pm 0.64	0.23	1.07



伏立康唑(A),伏立康唑-d3(B),泊沙康唑(C),泊沙康唑-d4(D),伊曲康唑(E)和伊曲康唑-d9(F)。

图1 二级扫描碎片离子图

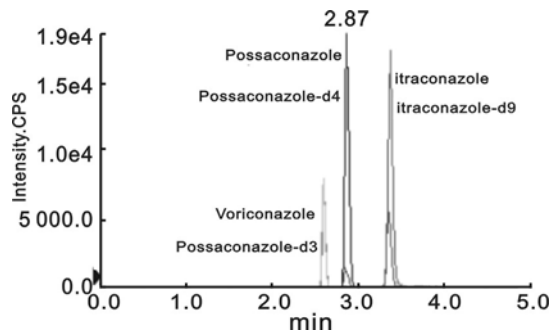


图2 伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑质谱色图

表3 稳定性考察结果 ($n=3, \bar{x} \pm s, 72\text{ h}$)

药物名称	Plasma stored at 4℃ (μg/ml)			Prepared Plasma stored at 4℃ (μg/ml)		
	0.5	1	5	0.5	1	5
伏立康唑	0.48±0.03	1.01±0.05	4.91±0.1	0.49±0.02	0.97±0.05	5.01±0.08
泊沙康唑	0.51±0.03	1.02±0.03	4.9±0.11	0.48±0.03	1.02±0.04	4.98±0.06
伊曲康唑	0.49±0.05	1.04±0.01	4.94±0.1	0.47±0.07	1.04±0.01	4.96±0.02

2.5 临床应用结果 白血病患者伏立康唑和泊沙康唑血药浓度检测结果做成箱式图,可以得知 1 000 例伏立康唑样本浓度检测结果中位数是 0.8 μg/ml,上四分位数是 0.3 μg/ml,下四分位数是 1.7 μg/ml,伏立康唑 0.1~10 μg/ml 的检测范围符合临床需求。1 000 例泊沙康唑样本浓度检测结果的中位数是 0.8 μg/ml,上四分位数是 0.4 μg/ml,下四分位数是 1.4 μg/ml,与泊沙康唑 0.1~10 μg/ml 的检测范围相符合。

2.4 稳定性考察结果 见表3。在 4℃条件下,血中伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑放置 72 h 浓度无变化;血样经过处理后,在 4℃条件下,放置 72 h,伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度亦无变化。说明伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑在血中较稳定,同时血浆样本经前处理后不会影响其稳定性,可长时间放置,待检。由此可知,在此条件下测定血中伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑浓度,稳定性较好。

3 讨论 本实验采用混合内标法,通过蛋白沉淀法进行甲醇沉淀蛋白和释放伏立康唑、泊沙康唑和伊曲康唑,使其充分溶解于甲醇。通过质谱对其进行快速检测,进而实时定量,能节约各药物的定标时间和检测各样本平衡时间,能快速报告各药物血药浓度,辅助临床尽早调整用药,使患者得到适宜的个体化治疗。

此 1 000 例伏立康唑血药浓度检测结果表明目前使用伏立康唑剂量偏小,浓度偏低,明显低于

伏立康唑有效谷浓度范围 $0.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ ^[1-13], 说明白血病患者服用伏立康唑尚有一部分患者不能达到有效的预防和治疗浓度, 对其进行血药浓度监测具有重要的临床意义。而 1 000 例泊沙康唑血药浓度检测结果表明目前使用泊沙康唑的剂量也较低, 血药浓度结果偏低, 亦小于相关文献报道^[1-13]的有效谷浓度 ($>0.7 \mu\text{g/ml}$), 其检测结果中位数明显低于理想靶值 ($1.25 \mu\text{g/ml}$), 说明白血病患者在目前临床给药情况下, 有相当一部分患者未能达到有效的治疗浓度, 足见对其进行血药浓度监测能更好地使患者得到治疗, 有效控制感染和避免感染的发生。而伊曲康唑目前临床应用较少, 3 例检测数据表明, 伊曲康唑在目前临床给药情况下, 其血药浓度尚可, 其主要代谢产物羟基伊曲康唑^[3-9]与原药伊曲康唑的浓度比例为 2 : 1, 且羟基伊曲康唑体外研究表明还有活性, 体内研究尚无完整数据可查。

目前国内^[3-7]对于抗真菌药物的治疗药物监测已经有一些共识和具体建议, 越来越多的国外^[11-13]研究结果认为血浆药物浓度监测在抗真菌药物的安全性和有效性优化方面起到重要的作用; 美国感染病学会 (IDSA) 关于曲霉菌病治疗的临床实践指南中, 建议结合血浆抗真菌药物浓度和其他临床评价指标来评估药物暴露不足导致的治疗失败以及药物毒性。

参考文献:

- [1] 王磊, 姜春菲, 甄成亮, 等. 白血病患者伏立康唑血药浓度监测的回顾性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(3): 156-159.
WANG Lei, JIANG Chunfei, ZHEN Chengliang, et al. A retrospective study of plasma concentration of voriconazole in leukemia patients[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2018, 12(3): 156-159.
- [2] 王磊, 孙文利, 刘红星. 高效液相色谱-串联质谱法测定移植患者血浆泊沙康唑水平[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2902-2905.
WANG Lei, SUN Wenli, LIU Hongxing. Determination of plasma posaconazole level in transplanted patients by HPLC-MS/MS[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2018, 15(19): 2902-2905.
- [3] 詹莹, 疏楠, 郭楠, 等. 三氮唑类抗真菌药的治疗药物监测研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(6): 706-711.
ZHAN Ying, SHU Nan, GUO Nan, et al. Advances in therapeutic drug monitoring for triazole antifungal agents[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014, 19(6): 706-711.
- [4] 王磊, 刘红星. 应用 HPLC-MS/MS 法测定骨髓移植患者的血浆伏立康唑浓度[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(9): 30-33.
WANG Lei, LIU Hongxing. Determination of concentration of voriconazole in patients with bone marrow transplantation by HPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2018, 45(9): 30-33.
- [5] 刘云, 黄晓春, 万玉香, 等. 临床真菌血流感染的菌株分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 81-82, 86.
LIU Yun, HUANG Xiaochun, WAN Yuxiang, et al. Pathogen distribution and drug resistance analysis of clinical fungal bloodstream infections[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 81-82, 86.
- [6] 向小洪, 寥国建. 真菌耐药性研究现状及新型抗真菌药物研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2018, 39(5): 363-368.
XIANG Xiaohong, LIAO Guojian. Research status of fungal resistance and research progress of new antifungal drugs[J]. World Notes on Antibiotics, 2018, 39(5): 363-368.
- [7] 王磊, 刘红星. HPLC-MS/MS 法测定患者血浆中伊曲康唑和羟基伊曲康唑浓度[J]. 临床合理用药, 2018, 11(6A): 4-6.
WANG Lei, LIU Hongxing. Determination of itraconazole and hydroxy itraconazole concentration in patient plasma by HPLC-MS/MS[J]. Chinese Journal Clinical Rational Drug Use, 2018, 11(6A): 4-6.
- [8] World Health Organization. WHO model formulary for children 2010: Based on the second model list of essential medicines for children 2009 [Z]. Geneva: Switzerland, World Health Organization, 2010.
- [9] 陈恩, 陈耀龙, 张相林, 等. 伏立康唑个体化用药指南计划书[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(4): 289-293.
CHEN Ken, CHEN Yaolong, ZHANG Xianglin, et al. A protocol of practice guideline for individualized medication of voriconazole[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2017, 26(4): 289-293.
- [10] 陈恩, 宋再伟, 刘维, 等. 《中国伏立康唑个体化用药指南》推荐意见的外审[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(2): 143-148.
CHEN Ken, SONG Zaiwei, LIU Wei, et al. Chinese practice guideline for individualized medication of voriconazole: recommendations external review[J]. Journal of Pharmacoepidemiology, 2017, 26(2): 143-148.
- [11] 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]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [12] 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]. Internal Medicine Journal, 2014, 44(12b): 1364-1388.
- [13] HAMADA Y, TOKIMATSU I, MIKAMO H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring [J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2013, 19(3): 381-392.

收稿日期: 2019-02-05

修回日期: 2019-02-23