

LC-MS/MS 法测定人血浆中艾沙康唑浓度

赵振寰¹, 荆伟丽², 韩冰¹, 王凯¹, 徐文^{1*}

(青岛大学附属医院 1 药学部, 2 重症医学科, 青岛 266003)

[摘要] **目的:** 建立并验证了艾沙康唑血药浓度的测定方法, 并将该方法应用于临床的血药浓度监测。**方法:** 艾沙康唑血浆样本采用甲醇沉淀蛋白预处理, 以稳定同位素伏立康唑-d4 为内标, 采用 LC-MS/MS 法进行测定。色谱柱为 Ultimate AQ-C₁₈ 反相窄径色谱柱, 分别采用含量为 0.1% 甲酸(v/v) 的甲醇和含 0.1% 甲酸的超纯水(v/v) 为有机相和水相进行梯度洗脱, 流速为 0.3 mL·min⁻¹, 柱温为 40 °C, 处理后的样本进样 5.0 μL。质谱离子源为电喷雾离子源, 以多反应正离子监测模式进行测定, 用于质谱分析的离子对分别为 *m/z* 438.2→224.1 (艾沙康唑)、*m/z* 354.2→285.1 (伏立康唑-d4)。5 例患者给予负荷剂量后分别于开始给药的 d 4, d 5, d 6, d 12, d 13, d 14 抽取谷浓度血浆样本并测定其血药浓度。**结果:** 艾沙康唑检测质量浓度的线性范围为 0.1 ~ 10 μg·mL⁻¹ (*r* = 0.9996), 定量下限为 0.25 μg·mL⁻¹; 批内、批间 RSD 均不高于 11.9%, 相对误差为 -4.83% ~ 6.20%; 稳定性的相对误差为 -2.04% ~ 6.89%, 样本和内标的提取回收率、基质效应以及残留效应均不影响待测物的定量分析。5 例患者所有样本的谷浓度均大于 1 μg·mL⁻¹。**结论:** 本研究所建立的测定艾沙康唑的 LC-MS/MS 法操作简便、快捷, 准确度高, 可用于真菌感染患者体内艾沙康唑的治疗药物监测。

[关键词] LC-MS/MS 法; 艾沙康唑; 血药浓度监测**[中图分类号]** R978.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)17-1826-07

Determination of isavuconazole concentration in human plasma by LC-MS/MS

ZHAO Zhen-huan¹, JING Wei-li², HAN Bing¹, WANG Kai¹, XU Wen^{1*}

(1 Department of Pharmacy, 2 Department of Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[Abstract] **Objective:** To establish and validate a method for determining the plasma concentration of isavuconazole and to apply this method to clinical monitoring of plasma drug concentration. **Methods:** The plasma samples of isavuconazole were subjected to protein precipitation using methanol. The quantification was performed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), with stable isotope voriconazole-d4 serving as the internal standard. An Ultimate AQ-C₁₈ chromatographic column was used with a gradient elution of methanol (containing 0.1% formic acid)-water (0.1% formic acid) with a flow rate of 0.3 mL·min⁻¹. The column temperature was set at 40 °C and the injection volume of pretreated sample was 5.0 μL. The ion source was positive electrospray ion source, with multiple reaction monitoring mode for positive ion scanning (MRM⁺). The ion pairs used for quantitative analysis were *m/z* 438.2→224.1 (isavuconazole) and *m/z* 354.2→285.1 (voriconazole-d4). After administering a loading dose to five patients, plasma samples were collected on days 4, 5, 6, 12, 13, and 14 post-initiation of treatment to measure the trough concentration of the drug. **Results:** The linear range of the isavuconazole detection quality concentration was 0.1 ~ 10 μg·mL⁻¹ (*r* = 0.9996), with a quantification limit of 0.25 μg·mL⁻¹.

[基金项目] 山东省医学会治疗药物监测科研基金资助项目(YXH2020ZX042)**[作者简介]** 赵振寰, 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药理学。联系电话: (0532) 82919359, E-mail: zhaozhenhuan@qdu.edu.cn。**[通讯作者]** * 徐文, 男, 主任药师, 博士, 研究方向: 药物代谢与个体化给药。联系电话: (0532) 82911767, E-mail: xuwen78@126.com。**[DOI]** 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.17.006

The within-batch precision and between-run precision were not higher than 11.9%, and the relative errors were between -4.83% and 6.20%. The stability relative errors were between -2.04% and 6.89%. The extraction recoveries rates of isavuconazole and voriconazole-d4, as well as the matrix effects and residual effects, do not influence the quantitative analysis of the analytes. All trough concentrations of the samples from the five patients were within the linear range of the method. **Conclusion:** The established LC-MS/MS method for assaying of isavuconazole is simple and accurate. It can be used for the clinical monitoring the plasma concentration of isavuconazole in patients with fungal infections.

[Key words] LC-MS/MS; isavuconazole; therapeutic drug monitoring

艾沙康唑(isavuconazole, ISZ)是新一代的三唑类抗真菌药物,在抗菌谱和药动学方面较其他抗真菌药物有明显的优势:对毛霉菌、曲霉菌、念珠菌等侵袭性真菌均有较好的效果^[1-2];该药的口服生物利用度高(98%)并且吸收不受食物、胃肠道pH值等因素的干扰^[3];该药既有注射剂型也有口服剂型,便于序贯用药;该药在感染部位有较好的组织分布:肺部、眼眶、脑部、鼻是毛霉菌病的常见感染部位,肺部是曲霉菌最常见感染部位,艾沙康唑在肺部和脑组织中浓度较高,容易达到有效治疗浓度^[4];与伏立康唑的非线性药动学不同,艾沙康唑常规剂量下在人体内呈线性药动学特征,给药剂量与血药浓度的相关性好;该药的血药浓度较高,常规剂量下超90%的患者可达到有效的血药浓度水平($>1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[5-6]。

近年来侵袭性真菌感染的发病率逐年升高并且该病的死亡率也较高,因此合适的抗真菌药物血药浓度对疗效和安全性至关重要。艾沙康唑的血药浓度如果偏低则达不到良好的疗效,反之浓度过高则会引起心脏毒性、急性肾衰、意识模糊等不良反应。尽管有人认为超过90%的患者接受艾沙康唑治疗可达到有效的血药浓度,该药无须开展常规血药浓度监测(TDM),但对于特殊人群的血药浓度还需关注:①艾沙康唑主要被肝脏微粒体中的CYP3A4和CYP3A5代谢,因此对于肝功能不佳、老年和儿童患者有必要进行TDM。②艾沙康唑也常与抗病毒药物、免疫抑制剂和激素等联合使用,这些药物也可能与之发生药物相互作用,如洛匹那韦/利托那韦可抑制CYP3A4活性,可使艾沙康唑的暴露量增至2倍^[7];高剂量利托那韦(*bid*, $>200 \text{ mg}$)或者泼尼松可以诱导CYP3A4的表达,加快艾沙康唑的代谢,降低其血药浓度^[8]。③关注肥胖或感染MIC值高的真菌菌株患者。另外CYP3A5基因多态性可显著影响其底物药物(如他克莫司)的代谢,导致血药浓度的个体

差异^[9],但该酶基因多态性对艾沙康唑血药浓度的影响未见报道,这些可能影响艾沙康唑疗效和安全性的因素也有必要在更大范围内的临床应用中进行研究,而TDM则可以给出准确的量化数值,有助于对这些因素进行研究。

艾沙康唑的消除半衰期很长(100~130 h)^[10],长期用药患者血中药物可能蓄积,而一旦浓度过高即使停药也需要数天时间才能回到正常水平。因此,虽无必要对艾沙康唑进行常规TDM,但是对于特殊人群和长期用药患者有必要进行TDM。目前有少量关于艾沙康唑TDM的报道,但有的研究采用较为烦琐的2D-LC-MS/MS法^[11],有的研究未考虑存在前体药物的情况:目前市售产品是其艾沙康唑镱硫酸盐,该成分可增加其水溶性,该成分入血后迅速代谢成为活性成分艾沙康唑,测定的是艾沙康唑镱硫酸盐的浓度^[12]。因此,本研究建立了快捷、准确的测定艾沙康唑血药浓度的方法,并对使用艾沙康唑的患者进行TDM,一方面进一步验证了方法的适用性,另一方面也对艾沙康唑血药浓度数据进行了比较初步的验证。

材 料

1 仪器

API4000plus型三重四极杆质谱仪(美国AB公司);1290-II型超高压高效液相色谱仪(美国Agilent公司);Allegra 64R型低温超速离心机(美国Beckman Coulter公司);Essenscien V6型漩涡混合器(美国Essenscien Technology公司);BF-2000型氮气吹干仪(八方世纪科技有限公司)。

2 试药与试剂

艾沙康唑标准品(加拿大TLC Pharmaceutical Standards Ltd.,批号:2015-084A1);伏立康唑-d4(青岛英纳维生物科技有限公司,批号:Q16485,纯度 $>98\%$);空白血浆由本院输血科提供;色谱纯甲醇

(德国 Merck 公司);色谱纯甲酸(美国 Tedia 公司);实验用纯净水(杭州娃哈哈饮料有限公司)。

方法与结果

1 色谱条件

色谱柱采用 Ultimate AQ-C₁₈ 窄径柱(100 mm × 2.1 mm, 3.0 μm);流动相 A 相:甲醇(含 0.1% 甲酸),流动相 B 相:纯净水(含 0.1% 甲酸);梯度洗脱(0~0.5 min:25% A;0.5~1.0 min:25% A→80% A;1.0~3.0 min:80% A);流动相流速:0.3 mL·min⁻¹;

柱温:40 ℃;进样量:5 μL。

2 质谱条件

质谱离子源为电喷雾离子化源(ESI),以多反应监测正离子模式(MRM⁺)进行测定;用于定量分析的离子对分别为 m/z 438.2→224.1(艾沙康唑)、354.2→285.1(伏立康唑-d4);去簇电压分别为 79 V(艾沙康唑)和 40 V(伏立康唑-d4);碰撞能量分别为 22 eV(艾沙康唑)和 36 eV(伏立康唑-d4)。艾沙康唑和内标(伏立康唑-d4)的化学结构式及二级全扫描质谱图见图 1。

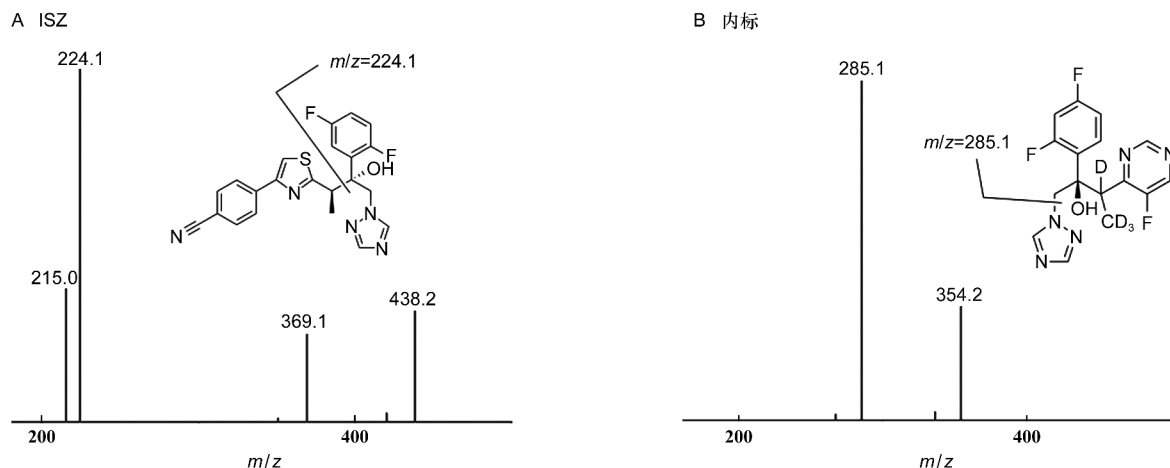


图 1 艾沙康唑和内标(伏立康唑-d4)的化学结构式及二级全扫描质谱图

3 溶液的制备

3.1 对照品溶液 取艾沙康唑对照品约 10 mg,精密称定后置于 50 mL 量瓶中,加入约 25 mL 甲醇,充分震荡使对照品溶解,冷却至室温后再加入甲醇定容至刻度,混匀即得质量浓度约为 200 μg·mL⁻¹ 的艾沙康唑对照品溶液。

3.2 标准曲线样品和质控样品 分别取“3.1”项下对照品溶液适量,用甲醇稀释配制成质量浓度分别为 0.1,0.25,0.5,1.0,2.5,5.0,7.5 和 10.0 μg·mL⁻¹ 的系列浓度的工作溶液。分别取上述系列工作溶液各 50 μL,置于玻璃离心试管中,以氮气吹干(60 ℃),试管底部残渣分别加入空白血浆 50 μL,涡旋振荡 2 min,制成质量浓度分别为 0.1,0.25,0.5,1.0,2.5,5.0,7.5 和 10.0 μg·mL⁻¹ 的系列浓度的标准曲线溶液。同法制备艾沙康唑质量浓度分别为 0.25,2.5,7.5 μg·mL⁻¹ 的含药血浆样本作为质控样品。

3.3 内标工作溶液 精密称取伏立康唑-d4 对照品约 10 mg,置于 50 mL 量瓶中,加入约 25 mL 甲醇,充分震荡使对照品溶解,冷却至室温后再加入甲醇

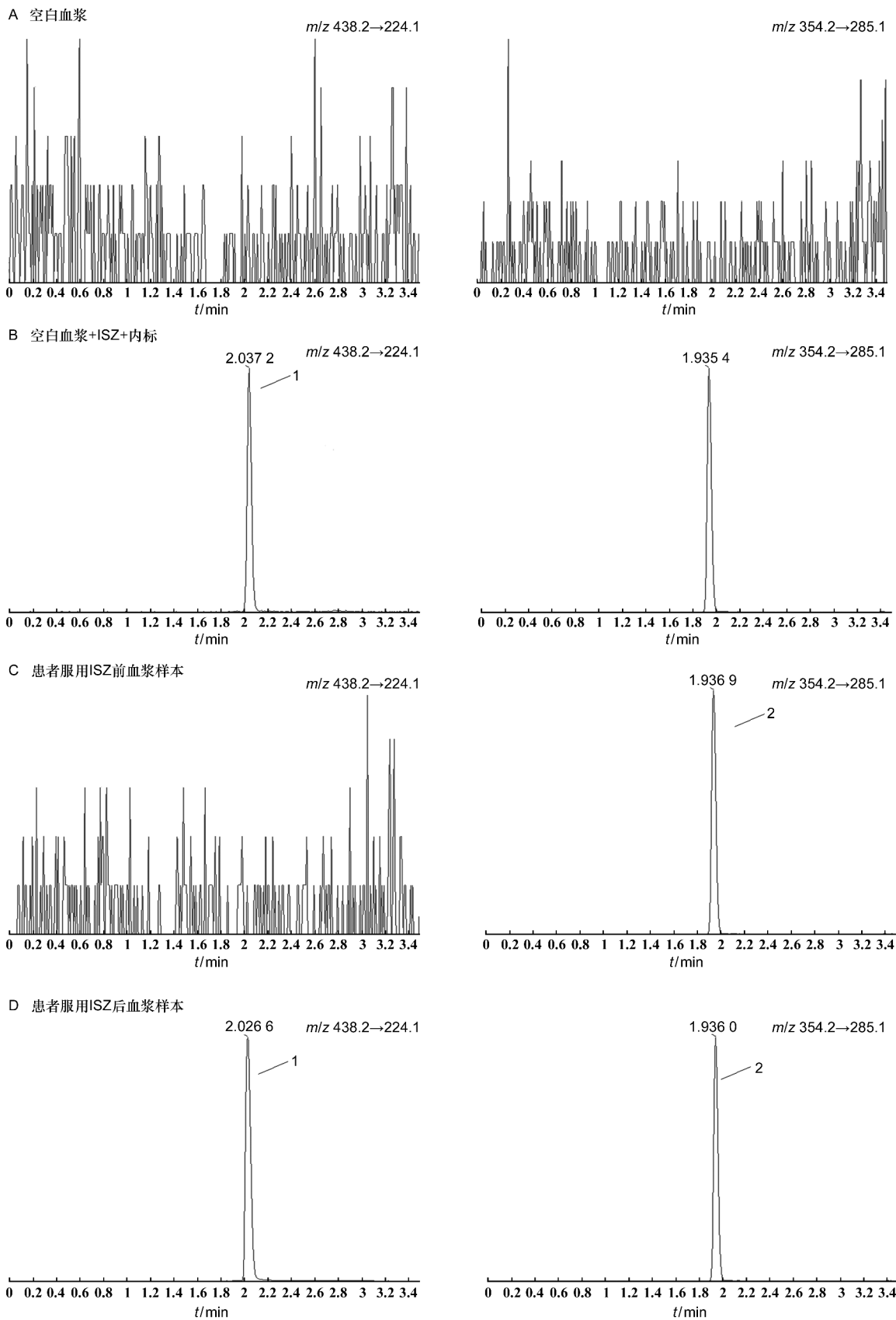
定容至刻度,制成质量浓度约为 200 μg·mL⁻¹ 的内标贮备液。再取上述内标贮备液用甲醇稀释,混匀,制成质量浓度为 2 μg·mL⁻¹ 的伏立康唑-d4 工作溶液。

4 血浆样品预处理

取血浆样品 50 μL 于 1.5 mL 离心管中,加入“3.3”项下伏立康唑-d4 溶液 150 μL,涡旋混合 2 min,再以 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,然后取上清液 50 μL,加入 450 μL 甲醇-水(50:50)溶液,涡旋混合 30 s 待测备用。

5 方法学考察

5.1 专属性考察 分别取空白血浆、艾沙康唑(质量浓度为 0.1 μg·mL⁻¹)、患者血浆样品、伏立康唑-d4 溶液,按“4”项下方法进行样本预处理,再按“1”和“2”项下进样分析,记录色谱结果。结果显示,艾沙康唑和伏立康唑-d4 的保留时间分别为 2.03 和 1.92 min,在此保留时间下空白血浆中的内源性物质对艾沙康唑及伏立康唑-d4 的测定无干扰,表明该方法的专属性良好,结果见图 2。



1: ISZ; 2:内标

图2 人血浆中艾沙康唑定量分析专属性的典型MRM图



5.2 线性关系考察 分别取“3.2”项下标准曲线系列溶液,先按“4”项下的方法进行预处理,再按“1”和“2”项进样测定,记录待测样本和内标的色谱峰峰面积。以艾沙康唑的质量浓度为横坐标(x , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、艾沙康唑峰面积与伏立康唑-d4 的峰面积的比值作为纵坐标(y)进行加权线性回归(权重为 $1/x^2$),典型的艾沙康唑的回归方程为: $y = 1.81 \times 10^{-1}x + 7.7 \times 10^{-3}$ ($r = 0.9996$),表明艾沙康唑检测质量浓度 $0.1 \sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好,定量下限为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

5.3 精密度与准确度试验 取“3.2”项下质量浓度为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准曲线溶液(定量下限浓度)和 $0.25, 2.5$ 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质控样品溶液各 5 份,于 1 d 内按“4”项下方法进行预处理,再按“1”和“2”项进样测定,考察测定方法的日内精密度;再按“4”项下方法预处理,按“1”和“2”项进样测定,连续测定 3 d,考察方法的批间精密度。以艾沙康唑测定的质量浓度与理论质量浓度进行比较,采用相对误差(RE)评价方法的准确度,结果见表 1。

表 1 人血浆中艾沙康唑定量分析的精密度与准确度试验结果

理论质量浓度 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	实测质量浓度 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	精密度/%		RE/%
		批内 RSD($n=5$)	批间 RSD($n=5$)	
0.1	0.106 ± 0.013	11.9	8.69	6.20
0.25	0.259 ± 0.014	5.25	5.66	3.44
2.5	2.606 ± 0.181	6.94	4.23	4.24
7.5	7.138 ± 0.404	5.66	8.12	-4.83

上述结果表明,各浓度艾沙康唑样品的批内、批间 RSD 均不高于 11.9%,RE 为 $-4.83\% \sim 6.20\%$,符合《中华人民共和国药典》2020 年版生物样品定量分析的各项要求。

5.4 稳定性试验 按“3.2”项下方法分别制备 $0.25, 2.5$ 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质控样品,分别置于下述 3 种条件下:室温放置 24 h、于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中放置 30 d、反复冻融 3 次($-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻然后室温融化)。按“4”项下的方法进行预处理,再按“1”和“2”项进

样测定,记录色谱峰峰面积,代入回归方程计算艾沙康唑浓度。以实际测定的质量浓度与理论质量浓度分别进行比较,采用 RE 表示样品在 3 种条件下放置后的稳定性。另取 $0.25, 2.5$ 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质控样品溶液,按“4”项下的方法进行预处理后放置于进样瓶中,于自动进样器中放置 12 h,再按“1”和“2”项测定,记录色谱峰峰面积,代入回归方程后计算艾沙康唑浓度。结果见表 2。

表 2 不同质量浓度艾沙康唑质控样品的稳定性试验结果

$n=5$

储存条件	理论质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RE/%
室温放置 24 h	0.25	0.255 ± 0.013	2.02
	2.5	2.476 ± 0.143	-0.94
	7.5	7.604 ± 0.322	1.39
于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱放置 30 d	0.25	0.254 ± 0.010	3.75
	2.5	2.586 ± 0.178	6.89
	7.5	7.710 ± 4.124	2.80
于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻-室温融化 3 次	0.25	0.250 ± 0.012	0.08
	2.5	2.545 ± 0.118	1.80
	7.5	7.560 ± 0.412	0.80
自动进样器 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置 12 h	0.25	0.249 ± 0.012	-0.32
	2.5	2.510 ± 0.183	0.40
	7.5	7.347 ± 0.301	-2.04

结果显示,各浓度质控样品在上述各种稳定性考察条件下的 RE 为 $-2.04\% \sim 7.31\%$,表明艾沙康唑样本的稳定性良好,各种保存条件下待测物的降解不影响样本的测定。

5.5 基质效应和提取回收率 分别按“3.2”项下方法制备 $0.25, 2.5$ 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质控样品溶液,各取 $50 \mu\text{L}$ 按“4”项下的方法进行预处理,得到样本 A,样本 A 按“1”和“2”项进样测定,记录艾沙康唑和伏立康唑-d4 的峰面积为 a 。再取“3.1”项下的对照品溶液,使用 75% 甲醇(v/v)进行稀释,制备得到质量浓度分别为 $0.25, 2.5$ 和 $7.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照工作溶液;各取 $50 \mu\text{L}$ 按“4”项下的方法进行预处理(甲醇作为蛋白沉淀试剂,蛋白沉淀试剂甲醇中不含内标伏立康唑-d4),得到样本 B,样本

B 按“1”和“2”项进样测定,记录样本峰面积为 b 。取空白血浆 $50 \mu\text{L}$,按“4”项下方法预处理后,用氮气吹干溶剂($60 \text{ }^\circ\text{C}$),得到空白血浆基质;将样本 B 加入基质中涡旋震荡 2 min 复溶,得到样本 C,样本 C 按“1”和“2”项进样测定,记录样本峰面积为 c 。按下述公式计算基质效应和提取回收率:基质效应 $= c/b \times 100\%$;提取回收率 $= a/c \times 100\%$ 。结果显示,艾沙康唑的平均提取回收率为 $93.40\% \sim 96.10\%$ ($\text{RSD} \leq 5.69\%$),平均基质效应为 $93.64\% \sim 99.84\%$ ($\text{RSD} \leq 5.52\%$);同法操作的伏立康唑-d4 的平均提取回收率为 98.64% ($\text{RSD} = 1.19\%$),平均基质效应为 99.03% ($\text{RSD} = 1.02\%$),表明基质不干扰样本和伏立康唑-d4 的测定,结果见表 3。

表 3 不同质量浓度艾沙康唑质控样品的提取回收率和基质效应试验结果

$n = 5$

待测成分	理论质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	提取回收率/%	RSD/%	基质效应/%	RSD/%
艾沙康唑	0.25	93.40 ± 3.76	4.03	97.43 ± 1.89	1.94
	2.5	96.10 ± 3.42	3.56	99.84 ± 4.39	4.40
	7.5	95.83 ± 5.69	5.69	93.64 ± 5.17	5.52
伏立康唑-d4	2.0	98.64 ± 1.18	1.19	99.03 ± 1.01	1.02

5.6 残留效应考察 取“3.2”项下 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的标准曲线溶液,按“4”项下的方法进行预处理后,再按“1”和“2”项进样测定;进样后再测定按“4”项下的方法进行预处理后的空白血浆样本(蛋白沉淀试剂中不加内标伏立康唑-d4)。结果显示空白血浆样本在艾沙康唑及伏立康唑-d4 对应的保留时间处未见明显的色谱峰,且噪声与 $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质控样品相应色谱峰峰面积的比值小于 2.07% ,表明本方法的残留效应不影响后续样品的定量测定。

6 患者样本测定

本研究测定了 5 例侵袭性毛霉菌或曲霉菌感染患者,签署知情同意后在给予负荷剂量(200 mg , tid , iv ,连用 2 d)后维持剂量 200 mg , qd 。分别采集 d4, d5, d6, d12, d13 和 d14 的谷浓度(当日给药前 0.5 h 内抽取静脉血约 3 mL)采用上述方法测定血浆中艾沙康唑的浓度。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会同意(伦理批件号:QYFYWZLL29350)。

如图 3,5 例使用硫酸艾沙康唑的患者在给予负荷剂量后 d4 的血药浓度均超过 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,与文献报道的超过 90% 患者稳态血药浓度高于 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 基本一致。

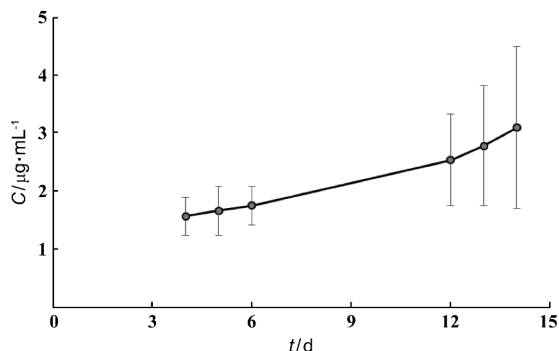


图 3 患者使用硫酸艾沙康唑后血浆中艾沙康唑的浓度-时间曲线

讨 论

本研究测定了血液中艾沙康唑的浓度。关于艾沙康唑的命名存在一定争议:该药品的主要制造商辉瑞制药将其命名为“硫酸艾沙康唑”,但实际结构为艾沙康唑通过化学键连接 BAL8728 基团再形成硫酸盐,即“艾沙康唑鎓硫酸盐”。入血后在血浆中酯酶的作用下生成活性成分艾沙康唑^[13-14]。这种混乱造成的 TDM 时的不便,有的研究误测成艾沙康

唑鎊硫酸盐的浓度,有的研究没有标明测定的成分是其艾沙康唑还是其连接 BAL8728 基团的结构。本课题组在购买对照品时发现国内多家标记为艾沙康唑对照品的产品均是其鎊硫酸盐,因此在 TDM 的准备工作中也要引起重视。本研究发现艾沙康唑鎊硫酸盐在血浆酯酶的作用下很多转变成艾沙康唑,艾沙康唑鎊硫酸盐血浆样本在室温放置 1 h 后超过 99% 转变成艾沙康唑,再继续放置 24 h 艾沙康唑浓度不会发生变化,因此在 TDM 时为保证结果准确,血浆样本在采集后室温放置 2 h 后进行测定。

艾沙康唑血药浓度较高,一般超过 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 因此对检测方法的灵敏度要求较低。但浓度较高时也容易造成色谱柱过载或线性变差。本研究发现,浓度超过 $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆样本在 3 倍体积的甲醇沉淀蛋白后色谱峰峰形很差,形成明显的肩峰。因此,本方法在甲醇蛋白沉淀后再用 50% 甲醇进行稀释(稀释约 10 倍,待测样本与标准曲线和质控样本均同比例稀释),稀释后色谱峰形好,灵敏度也完全满足需求,并且该方法可较少地将血浆基质进入分析系统,也降低了血浆中杂质对仪器的污染。

通过对临床样本的测定我们发现,5 例患者 30 个样本的血药浓度均在 $1 \sim 7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但继续给予维持剂量后 5 例患者的血药浓度均有不同程度的升高,最高的浓度达到 $5.67 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,该浓度比较接近血药浓度上限且有持续升高的趋势,再考虑到艾沙康唑的半衰期过长,一旦药物浓度超过 $7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,易导致不良反应发生^[6],即使立刻停药也需要较长时间才能回到安全的血药浓度水平。因此有必要对长期用药患者进行 TDM,避免血药浓度过高引起不良反应。

综上所述,本研究所建立的方法操作简便、快捷,灵敏度和准确度较高,可以满足临床患者艾沙康唑 TDM 的需求。在后续研究中将扩大样本量,并收集疗效、不良反应等数据,以获取该药的临床药动学数据,并确保该药的疗效和安全性。

[参 考 文 献]

[1] SEYEDMOUSAVI S, VERWEIJ PE, MOUTON JW. Isavucon-

azole, a broad-spectrum triazole for the treatment of systemic fungal diseases[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(1): 9 - 27.

- [2] SHIRLEY M, SCOTT LJ. Isavuconazole: a review in invasive aspergillosis and mucormycosis[J]. *Drugs*, 2016, 76(17): 1647 - 1657.
- [3] KABLY B, LAUNAY M, DEROBERTMASURE A, et al. Antifungal drugs TDM: trends and update [J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(1): 166 - 197.
- [4] SCHMITT-HOFFMANN AH, KATO K, TOWNSEND R, et al. Tissue distribution and elimination of isavuconazole following single and repeat oral-dose administration of isavuconazonium sulfate to rats [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (12): e01292 - 17.
- [5] 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 - 18.
- [6] KAINDL T, ANDES D, ENGELHARDT M, et al. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (3): 761 - 767.
- [7] YAMAZAKI T, DESAI A, HAN D, et al. Pharmacokinetic interaction between isavuconazole and a fixed-dose combination of lopinavir 400 mg/ritonavir 100 Mg in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(1): 93 - 101.
- [8] PEREZ L, CORNE P, PASQUIER G, et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole in critical care patients with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis and Monte Carlo simulations of high off-label doses[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(2): 211.
- [9] ALGHAMDI A, SEAY S, HOOPER DK, et al. Tacrolimus pharmacokinetics are influenced by CYP3A5, age, and concomitant fluconazole in pediatric kidney transplant patients [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(10): 1768 - 1778.
- [10] TOWNSEND R, KATO K, HALE C, et al. Two phase 1, open-label, mass balance studies to determine the pharmacokinetics of 14 C-labeled isavuconazonium sulfate in healthy male volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018, 7(2): 207 - 216.
- [11] ENKO D, ZELZER S, HERRMANN M, et al. Implementation of a dual-column liquid chromatography-tandem mass-spectrometry method for the quantification of isavuconazole in clinical practice[J]. *J Lab Physicians*, 2021, 13(2): 123 - 128.
- [12] TOUSSAINT B, LANTERNIER F, WOLOCH C, et al. An ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the therapeutic drug monitoring of isavuconazole and seven other antifungal compounds in plasma samples[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1046: 26 - 33.
- [13] MCCORMACK PL. Isavuconazonium: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(7): 817 - 822.
- [14] WARN PA, SHARP A, MOSQUERA J, et al. Comparative *in vivo* activity of BAL4815, the active component of the prodrug BAL8557, in a neutropenic murine model of disseminated *Aspergillus flavus*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(6): 1198 - 1207.

编辑:刘卓越/接受日期:2025-03-30