

论著·临床研究

## 泊沙康唑对血液恶性肿瘤化疗患者的预防性抗真菌作用

金磊<sup>1</sup>, 徐文彬<sup>1</sup>, 叶晨静<sup>1</sup>, 阎骅<sup>2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院全科医学科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·观察急性白血病 (acute leukemia, AL) 包括骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者使用泊沙康唑预防侵袭性真菌病 (invasive fungal disease, IFD) 的有效性和安全性。**方法**·回顾性分析上海交通大学医学院附属瑞金医院2016年6月—2021年5月收治的121例AL (包括MDS) 患者的临床资料。所有患者根据《泊沙康唑临床应用专家共识》进行临床预防治疗。根据中国血液病抗真菌治疗评估 (China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases, CAESAR) 研究, 对患者进行IFD风险分层, 分为低危组、中危组和高危组。观察泊沙康唑应用于不同风险组患者的疗效。在泊沙康唑应用期间确诊或临床诊断为真菌感染视为发生突破性真菌感染, 停用泊沙康唑后3个月期间无真菌感染视为有效预防。中性粒细胞缺乏期间, 每日监测血常规、体温, 每周3次检测肝肾功能、电解质, 观察口服泊沙康唑期间患者是否出现胃肠道不适如腹胀、腹泻、恶心、呕吐等, 并监测心电图。**结果**·共收集病例121例, 其中低危组27例、中危组40例、高危组54例。突破性真菌感染的发生率为3.31% (4/121), 4例均为高危组患者。肝功能异常是最常见的不良反应 (20例); 其中, 中、高危组13例 (10.74%, 13/121) 患者因不耐受治疗而更换方案。因中性粒细胞缺乏时间不同, 各组泊沙康唑预防用药时间也不同, 其中低危组的平均应用天数为16.85 d, 中危组18.90 d, 高危组21.31 d。泊沙康唑的整体预防有效率为85.95% (104/121)。低危组预防有效率 (100%, 27/27) 与中危组 (95.00%, 38/40) 比较, 差异无统计学意义 ( $P=0.242$ ); 低危组、中危组的预防有效率分别与高危组 (72.22%, 39/54) 比较, 差异均具有统计学意义 ( $P=0.003$ ,  $P=0.005$ )。**结论**·泊沙康唑用于AL (包括MDS) 患者IFD的预防治疗有效且安全, 但在高危患者预防治疗中需密切监测肝功能变化。

**[关键词]** 泊沙康唑; 急性白血病; 化学治疗; 有效性; 安全性; 侵袭性真菌病

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.06.014 **[中图分类号]** R730.53; R733.71 **[文献标志码]** A

## Prophylactic antifungal effect of posaconazole on patients with hematological malignant tumor undergoing chemotherapy

JIN Lei<sup>1</sup>, XU Wenbin<sup>1</sup>, YE Chenjing<sup>1</sup>, YAN Hua<sup>2</sup>

1. Department of General Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;  
2. Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To observe the efficacy and safety of posaconazole in the prevention of invasive fungal disease (IFD) in patients with acute leukemia (AL) including myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods**·The clinical data of 121 patients with AL (including MDS) treated in Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from June 2016 to May 2021 were analyzed retrospectively. All the patients received clinical prophylaxis and treatment according to the *Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole*. According to the study of China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR), the patients were divided into three groups, including low-risk group, medium-risk group and high-risk group according to the IFD risk stratification, among which the efficacy and safety of posaconazole in different risk groups were observed. Patients proved or probable to have fungal infection while receiving posaconazole were considered to have breakthrough fungal infection. Patients who reported no fungal infection during the three-month follow-up after discontinuation were regarded as effective prophylaxis. If any fungal infection was found, it was regarded as a prevention failure. During the period of neutropenia, blood routine and body temperature were monitored daily, and liver and kidney function and electrolytes were tested three times a week. Whether the patients had gastrointestinal discomfort such as abdominal distension, diarrhea, nausea and vomiting during oral posaconazole or not was observed, and the electrocardiogram of the patients was monitored. **Results**·A total of 121 cases were collected, including low-risk group ( $n=27$ ), medium-risk group ( $n=40$ ) and high-risk group ( $n=54$ ). The incidence of breakthrough fungal infection was

**[作者简介]** 金磊 (1993—), 男, 硕士生; 电子信箱: jinlei\_sjtu@sina.com。

**[通信作者]** 阎骅, 电子信箱: yanhua\_candy@163.com。

**[Corresponding Author]** YAN Hua, E-mail: yanhua\_candy@163.com.



3.31% (4/121), and the 4 patients were in the high-risk group. Abnormal liver function was the most common adverse reaction (20 cases); among them, 13 cases in the medium-risk group and high-risk group (10.74%, 13/121) changed the regimen because of treatment intolerance. According to the time of neutropenia, the prophylactic time of posaconazole was different among the groups. The average time of use of posaconazole was 16.85 d in the low-risk group, 18.90 d in the medium-risk group and 21.31 d in the high-risk group. The overall prevention effective rate of posaconazole was 85.95% (104/121). There was no significant difference in the effective rate of prevention between the low-risk group (100%, 27/27) and the medium-risk group (95.00%, 38/40) ( $P=0.242$ ), but the differences in the comparison of the high-risk group (72.22%, 39/54) with the low-risk group and the medium-risk group were both significant ( $P=0.003$ ,  $P=0.005$ ). **Conclusion** Posaconazole is effective and safe in the prophylactic treatment of invasive fungal infection in patients with AL (including MDS), but liver function should be closely monitored in moderate and high risk patients.

**[Key words]** posaconazole; acute leukemia; chemotherapy; efficacy; safety; invasive fungal disease

血液肿瘤疾病患者病死率高, 不仅与疾病本身的恶性程度有关, 还与化学治疗(化疗)导致长期中性粒细胞缺乏( $<0.5 \times 10^9/L$ )所引起的侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)有关。IFD是血液恶性肿瘤患者复发和死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。但IFD早期缺乏临床特异性, 血培养耗时较长且阳性率不高, 故早期确诊较为困难。患者一旦发生真菌感染, 不仅影响化疗进程, 还可能导致死亡。故预防性抗真菌治疗对于血液恶性肿瘤患者至关重要, 不仅可以降低血液恶性肿瘤患者发生真菌感染的概率, 而且可以降低血液恶性肿瘤患者的死亡率<sup>[2-3]</sup>。

近年来, 泊沙康唑(posaconazole)已广泛应用于临床, 包括预防性和治疗性应用。泊沙康唑是由伊曲康唑衍生而来的广谱三唑类抗真菌药物, 对包括酵母菌和霉菌在内的多种真菌具有广泛的抗真菌活性。目前, 泊沙康唑因为其毒性低、不良反应少, 已经被列为临床预防性抗真菌的一类推荐药物<sup>[4]</sup>。中国血液病抗真菌治疗评估(China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases, CAESAR)研究<sup>[5]</sup>提出的风险评分, 对评估血液恶性肿瘤患者IFD风险和指导临床抗真菌预防有重要价值。但目前很少有研究对血液恶性肿瘤患者进行IFD风险评估, 并观察泊沙康唑对不同风险等级患者的疗效。因此, 为进一步了解泊沙康唑在不同IFD风险患者中预防性抗真菌治疗的有效性和安全性, 我们拟开展以下临床研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2016年6月—2021年5月上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的化疗过程中单独使用泊沙康唑

预防真菌感染的急性白血病(acute leukemia, AL)包括骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者的临床资料。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 风险分组** 根据CAESAR研究, 以男性(2分)、化疗后低蛋白血症(5分)、诱导或再诱导治疗(4分)、中性粒细胞缺乏(4分)、中性粒细胞缺乏 $>10$  d(2分)、中心静脉置管(2分)、既往真菌感染史(4分)为标准, 对所有患者进行真菌感染风险评分<sup>[5]</sup>, 并将其分为低、中、高风险组。

**1.2.2 预防方法** 根据《泊沙康唑临床应用专家共识》<sup>[6]</sup>, 化疗当日开始同步应用泊沙康唑口服混悬液(40 mg/mL; 批号W002194等, 美国默沙东公司), 200 mg/次, 3次/d。出现中性粒细胞缺乏则继续使用, 直至中性粒细胞水平恢复至 $>0.5 \times 10^9/L$ 停用; 期间可予以对症治疗, 包括促血小板生长因子、粒细胞集落刺激因子、预防性抗细菌或病毒等。

**1.2.3 突破性感染和有效预防的判定** 停用泊沙康唑后随访3个月, 期间无真菌感染视为有效预防。泊沙康唑应用期间确诊或临床诊断为真菌感染即判定为发生突破性真菌感染<sup>[7]</sup>, 或在3个月随访期间确诊或临床诊断为真菌感染, 均视为泊沙康唑预防无效。

**1.2.4 相关诊断及不良反应判定** 临床IFD的诊断标准参照欧洲癌症研究和治疗组织——感染性疾病协作组(European Organisation for Research and Treatment-Infectious Disease group, EORTC-IDG)分类, 分为确诊(proven)、临床诊断(probable)、拟诊(possible)、未确定(undefined)<sup>[8]</sup>。中性粒细胞缺乏, 定义为中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ ; 中性粒细胞减少患者的发热, 定义为单次口腔温度 $\geq 38.3$  °C或持续温度 $\geq 38.0$  °C超过1 h<sup>[9]</sup>; 肝脏不良反应, 依据常见不良反应事件评

分系统<sup>[10]</sup>进行判定。中性粒细胞缺乏期间,每日监测患者血常规、体温,每周3次检测肝肾功能、电解质。观察口服泊沙康唑期间患者是否出现胃肠道不适如腹胀、腹泻、恶心、呕吐等,并监测心电图。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。定性资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料

共收集病例121例,其中男性56例(46.28%),女性65例(53.72%),年龄17~77岁,平均年龄为(45.96±14.84)岁。在121例患者中,急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)87例,急性淋巴细胞白血病26例,MDS 8例。121例患者均通过中心静脉置管接受化疗,其中诱导缓解治疗患者58例,巩固治疗63例。化疗过程中,所有患者均出现中性粒细胞缺乏,其中时间超过10 d的患者共66例。有4例(3.31%)发生突破性真菌感染,13例(10.74%)因不良反应更换治疗方案。

### 2.2 各风险组临床预防效果

根据中性粒细胞缺乏时间的不同,泊沙康唑预防用药时间在各组有所差异,低危组的平均应用天数为16.85 d、中危组18.90 d、高危组21.31 d。

经评估,低危组患者共27例,均未发生真菌感染,临床预防有效率达100%;中危组共40例,其中2例在预防期间更换抗真菌方案,无人发生突破性真菌感染,预防有效率为95.00%(38/40);高危组共54例,其中11例在预防期间更换抗真菌方案,4例发生突破性真菌感染,预防有效率为72.22%(39/54)。泊沙康唑的整体预防有效率为85.95%(104/121)。

低危组患者临床预防有效率与中危组比较,差异无统计学意义( $P=0.242$ ),低危组、中危组的预防有效率分别与高危组患者比较,差异均有统计学意义( $P=0.003$ ,  $P=0.005$ )。

### 2.3 预防治疗的不良反应

预防性使用泊沙康唑过程中出现的主要不良反应

包括肝功能损害20例,便秘、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等消化道不良反应23例,尿潴留2例,低钾血症3例,心电图ST-T段改变2例,皮疹4例,机化性肺炎1例。20例发生肝功能损害患者中,有13例患者不能耐受治疗而更换方案,包括肝脏不良反应2级8例、3级5例;其余不良反应均在对症治疗后缓解,呈现一过性趋势,继续使用泊沙康唑后未见不良反应出现。

### 2.4 突破性感染

4例发生突破性真菌感染。1例患者为AML-M1型,经IA方案(去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷)化疗后出现骨髓抑制、中性粒细胞缺乏,体温持续波动于39~41℃,血液二代测序(next generation sequencing, NGS)提示白假丝酵母菌感染,卡泊芬净治疗后好转。1例为AML-M5b型,IA方案治疗出现发热、鼻咽部肿胀及疼痛,鼻咽分泌物培养提示白假丝酵母菌,经米卡芬净治疗好转。1例为急性淋巴细胞白血病,予以环磷酰胺+长春地辛+多柔比星脂质体+培门冬酶+地塞米松方案治疗,患者骨髓抑制期持续发热,半乳糖甘露聚糖检测阳性,临床诊断为突破性真菌感染,予以伏立康唑治疗后好转。1例患者为AML-M2b型,予以阿糖胞苷+阿克拉霉素+高三尖酯碱方案治疗后出现骨髓抑制、口腔溃疡,血液NGS提示毛霉菌感染,痰液NGS提示印度毛霉感染,予以伏立康唑治疗后缓解。

## 3 讨论

在本研究中,将121例AL(包括MDS)患者,依据CAESAR研究进行IFD风险评分,结果显示泊沙康唑在中危患者中预防效果显著,未见突破性真菌感染者,但对高危组的预防有效率低低于中危组。在YANG等<sup>[11]</sup>的研究中,泊沙康唑的突破性真菌感染发生率为2.5%,与本研究结果(3.31%)接近,提示泊沙康唑的预防性抗真菌效果较好。

泊沙康唑对于真菌感染高危患者的预防效果较好,已有较多临床试验证实<sup>[3,12-13]</sup>。氟康唑的抗菌谱范围相对较小,不适用于预防使用。伊曲康唑和伏立康唑也被推荐用于预防性抗真菌治疗,但由于耐受性差和相关的不良事件发生率较高,限制了其在临床上的应用。而且,泊沙康唑与伊曲康唑和伏立康唑比



较,预防效果更佳。可见,泊沙康唑的整体临床预防效果值得肯定。

CAESAR研究认为真菌感染低危患者在预防性使用泊沙康唑中获益较少,且低危患者发生IFD概率低<sup>[5]</sup>。但最新的《泊沙康唑临床应用专家共识》<sup>[6]</sup>指出,AL(包括MDS)患者为获益人群,即使是AL(包括MDS)中的低危患者,仍有预防性抗真菌治疗的必要。在YANG等<sup>[11]</sup>的临床研究中,化疗期间未预防性使用泊沙康唑组患者发生IFD的概率高于预防组(9.4% vs 2.5%)。ÖZKOCAMAN等<sup>[14]</sup>的研究结果也显示,应用泊沙康唑组的突破性感染率远低于未应用泊沙康唑的对照组。以上研究结果充分证实了预防性抗真菌治疗的重要性。AL(包括MDS)患者化疗后,中性粒细胞缺乏期间一旦发生IFD将导致不良预后发生率及死亡率升高,由此造成的经济成本远比预防性抗真菌治疗成本高,故泊沙康唑预防IFD具有成本-效果优势、成本-节约优势<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,不同风险等级人群的预防成功率之间存在显著差异,从而证实对中性粒细胞缺乏患者进行风险评估有重要意义。临床上,虽然采用同步的预防性抗真菌治疗,但在高危患者中依旧存在突破性真菌感染,不良反应导致的换药率也较高。因此,对于高危患者的预防,可考虑静脉途径给药,如予以临床效果较好的卡泊芬净等<sup>[16]</sup>。

既往研究发现AML及MDS患者更容易发生IFD<sup>[2,17]</sup>。在本研究中的4例突破性感染患者中,原发病为AML 3例,急性淋巴细胞白血病1例。除了AML、MDS是中性粒细胞缺乏期间真菌感染的高危因素外,患者的ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)评分、化疗前后白蛋白水平、中性粒细胞缺乏持续时间、高强度化疗、造血干细胞移植、中心静脉导管、既往IFD情况、高剂量糖皮质激素的使用、严重的移植物抗宿主病等也与真菌感染密切相关<sup>[1,5]</sup>。CAESAR研究提出的预测模型对临床IFD的预防很有价值,在本研究中再次得到验证。高危患者即使使用泊沙康唑预防,依然有发生突破性真菌感染的风险。发生突破性感染的患者,除了具备上述部分高危因素外,还可能因为消化道反应导致口服混悬液吸收不良,未能达到临床预防所需的血药浓度<sup>[18]</sup>。泊沙康唑混悬液应与进食同步,以提高药物溶解度及延缓胃排空,增加药物的吸收。4例突破性感染者在用药期间均出现持续性发热,影响患者食欲

及药物吸收。其中,2例在用药过程中出现腹泻及恶心、呕吐症状,1例患者出现口腔黏膜炎,降低了血药浓度。泊沙康唑主要与白蛋白结合,4例患者均出现较严重的低蛋白血症,降低了泊沙康唑的血药浓度。住院期间患者饮食较为清淡,服药后胃排空相对快;而高脂饮食能延缓胃排空,促进药物吸收,提升血药浓度<sup>[9,19]</sup>。此外,在高危患者泊沙康唑的使用过程中,出现肝脏毒性概率更高,且出现肝脏毒性的患者均接受诱导缓解治疗,化疗强度高。故不排除化疗药物对于肝功能的影响,导致泊沙康唑耐受性降低,进一步影响泊沙康唑的血药浓度。因此,需要密切监测高危患者的症状和指标,及时调整抗真菌治疗方案。

综上所述,泊沙康唑预防性抗真菌治疗的整体效果好,安全性高;但是,在高危患者中存在突破性感染和因不良反应而导致的停药现象。高危患者的中性粒细胞缺乏时间相对较长,预防性用药的时间也较长,但并未因用药时间延长获得更好的疗效。高危患者单用泊沙康唑预防有发生突破性感染的风险,此类患者可在泊沙康唑预防基础上联合其他抗菌药物,效果更佳<sup>[20]</sup>。采用CAESAR研究模型,能够更好地识别IFD高危患者,从而提高对此类患者预防性用药的警惕性,对临床真菌感染的预防具有指导意义。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会的审核批准(2021临伦审第[210]号)。研究对象或其亲属已经签署知情同意书。

This study were reviewed and approved by the Ethics Committee of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval letter No. 2021 Linlun Review No. 210). Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

阎骅、叶晨静参与研究设计,徐文彬指导论文修改,金磊负责数据收集与分析、论文撰写与修改。

The study was designed by YAN Hua and YE Chenjing. The manuscript of revision was directed by XU Wenbin. JIN Lei was responsible for collecting and analyzing data, writing and revising the manuscript.

• Received: 2022-04-02

• Accepted: 2022-05-25

• Published online: 2022-06-28

## 参·考·文·献

- [1] ZHANG S D, ZHANG P, WANG Z, et al. Posaconazole oral suspension as salvage therapy for invasive fungal disease in patients with hematological diseases[J]. *Future Microbiol*, 2019, 14: 477-488.
- [2] MISHRA P, AGRAWAL N, BHURANI D, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020, 36(1): 64-70.
- [3] COPLEY M S, WALDRON M, ATHANS V, et al. Itraconazole vs posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: a retrospective study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(3): 105886.
- [4] BADEN L R, SWAMINATHAN S, ANGARONE M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(7): 882-913.
- [5] WANG L, WANG Y, HU J, et al. Clinical risk score for invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy: China Assessment of Antifungal Therapy in Hematological Diseases (CAESAR) study[J]. *Front Med*, 2019, 13(3): 365-377.
- [6] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(4): 241-261.
- Working Group of Expert Consensus on Clinical Use of Posaconazole. Expert consensus on clinical use of posaconazole[J]. *Int J Respir*, 2020, 40 (4): 241-261.
- [7] JENKS J D, CORNELLY O A, CHEN S C A, et al. Breakthrough invasive fungal infections: who is at risk? [J]. *Mycoses*, 2020, 63(10): 1021-1032.
- [8] DONNELLY J P, CHEN S C, KAUFFMAN C A, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1367-1376.
- [9] CHEN L, KREKELS E H J, VERWEIJ P E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole[J]. *Drugs*, 2020, 80(7): 671-695.
- [10] XU X H, ZHANG L, CAO X X, et al. Evaluation of the implementation rate of primary antifungal prophylaxis and the prognosis of invasive fungal disease in acute leukemia patients in China[J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(6): 360-367.
- [11] YANG E, CHOI E J, PARK H S, et al. Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: a single-center, observational, case-control study in South Korea[J]. *Medicine*, 2021, 100(20): e25448.
- [12] TORMO M, PÉREZ-MARTÍNEZ A, CALABUIG M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections with posaconazole or itraconazole in patients with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing intensive cytotoxic chemotherapy: a real-world comparison[J]. *Mycoses*, 2018, 61(3): 206-212.
- [13] WONG T Y, LOO Y S, VEETIL S K, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14575.
- [14] ÖZKOCAMAN V, ÖZKALEMKAŞ F, SEYHAN S, et al. The outcome of antifungal prophylaxis with posaconazole in patients with acute myeloid leukemia: a single-center study[J]. *Turk J Haematol*, 2018, 35(4): 277-282.
- [15] 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.
- WANG B, FANG W T, FU Y Y. Posaconazole as prophylaxis for invasive fungal infections among the patients with hematological malignancies: a rapid health technology assessment[J]. *Chin J Pharmacoevidemiol*, 2021, 30(10): 661-669.
- [16] FISHER B T, ZAOUTIS T, DVORAK C C, et al. Effect of caspofungin vs fluconazole prophylaxis on invasive fungal disease among children and young adults with acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(17): 1673-1681.
- [17] LE CLECH L, UGUEN M, QUINIO D, et al. Evaluation of posaconazole antifungal prophylaxis in reducing the incidence of invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Curr Res Transl Med*, 2020, 68(1): 23-28.
- [18] WASYLYSHYN A, LINDER K A, CASTILLO C G, et al. Breakthrough invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Mycopathologia*, 2020, 185(2): 299-306.
- [19] 张飞雨, 张瑞霞, 宋学武, 等. 影响泊沙康唑血药浓度相关因素的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(9): 971-976.
- ZHANG Y F, ZHANG R X, SONG X W, et al. Research progress of influencing factors for plasma concentration of posaconazole[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2021, 41(9): 971-976.
- [20] MICHALLET M, SOBH M, MORISSET S, et al. Antifungal prophylaxis in AML patients receiving intensive induction chemotherapy: a prospective observational study from the Acute Leukaemia French Association (ALFA) group[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(5): 311-318.

[本文编辑] 吴 洋