

# HPLC-MS/MS 法测定血液肿瘤患者血浆中维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的浓度及药动学研究<sup>Δ</sup>

王浩然<sup>1\*</sup>, 邢 晗<sup>1,2,3</sup>, 王培乐<sup>1,2,3</sup>, 杨 晶<sup>1,2,3#</sup> (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 河南省精准临床药学重点实验室, 郑州 450052; 3. 河南省精准临床药学应用于转化工程研究中心, 郑州 450052)

中图分类号 R979.1;R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)01-0043-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.008



**摘要** 目的:建立高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法,测定血液肿瘤患者血浆中维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的浓度,并进行维奈克拉联合伏立康唑或泊沙康唑的药动学研究。方法:选用 Shim-pack VP-ODS/C8/Phenyl 色谱柱(150 mm×2.0 mm,4.6 μm),以0.1%甲酸甲醇-0.1%甲酸水为流动相,在正离子模式下,对维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑进行检测。选取2022年9月至2023年5月郑州大学第一附属医院收治的同时服用维奈克拉和伏立康唑或泊沙康唑的患者33例,在多次服药后采集血样进行药物浓度检测。结果:维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑分别在血药浓度0.05~10、0.05~10和0.025~5 μg/mL范围内线性良好( $R^2>0.99$ )。联合应用伏立康唑或泊沙康唑后,维奈克拉的主要药动学参数如下,24 h药时曲线下面积分别为(55.92±25.66)、(81.30±55.64)(μg·h)/mL,表观清除率分别为(2.16±0.98)、(1.61±1.10) L/h。结论:该方法简便、灵敏、准确,可用于血液肿瘤患者血浆中维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑浓度的检测。

**关键词** 高效液相色谱-串联质谱; 维奈克拉; 伏立康唑; 泊沙康唑; 药动学

## HPLC-MS/MS Determination of Concentration and Pharmacokinetics of Venetoclax, Voriconazole and Posaconazole in Plasma of Patients with Hematologic Malignancies<sup>Δ</sup>

WANG Haoran<sup>1</sup>, XING Han<sup>1,2,3</sup>, WANG Peile<sup>1,2,3</sup>, YANG Jing<sup>1,2,3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China; 3. Henan Province Engineering Research Center of Application & Translation of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the determination of venetoclax, voriconazole and posaconazole concentration in the plasma of patients with hematological malignancies, and to perform pharmacokinetic studies of venetoclax combined with voriconazole or posaconazole. **METHODS:** Venetoclax, voriconazole, and posaconazole were detected on the Shim-pack VP-ODS/C8/Phenyl column (150 mm×2.0 mm, 4.6 μm) with 0.1% formic acid methanol and 0.1% formic acid water as mobile phases in positive ion mode. Blood samples were collected from 33 patients who were taking venetoclax with voriconazole or posaconazole simultaneously for drug concentration testing after multiple doses in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from Sept. 2022 to May 2023. **RESULTS:** Venetoclax, voriconazole and posaconazole showed good linearity ( $R^2>0.99$ ) within the blood drug concentration ranges of 0.05 to 10 μg/mL, 0.05 to 10 μg/mL and 0.025 to 5 μg/mL, respectively. In combination with voriconazole or posaconazole, the main pharmacokinetic parameters of venetoclax were as follows: the  $AUC_{24h}$  was (55.92±25.66) and (81.30±55.64) (μg·h)/mL, and the CL/F was (2.16±0.98) and (1.61±1.10) L/h, respectively. **CONCLUSIONS:** The method is simple, sensitive, and accurate, and can be used to detect the concentration of venetoclax, voriconazole and posaconazole in the plasma of patients with hematologic malignancies.

**KEYWORDS** HPLC-MS/MS; Venetoclax; Voriconazole; Posaconazole; Pharmacokinetics

维奈克拉是全球首个获批的高选择性B细胞淋巴瘤2抑制剂,其主要通过诱导内源性凋亡途径杀伤肿瘤细胞。2020年

底,维奈克拉在我国获批上市,与阿扎胞苷联合用于治疗因合并症而不适合接受强诱导化疗,或者年龄≥75岁的新诊断的成人急性髓系白血病患者。目前,临床研究也将维奈克拉逐步应用到慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤等多种血液肿瘤的治疗中。维奈克拉主要由细胞色素酶P450(CYP3A4)代谢,与中效或强效CYP3A抑制剂(如伏立康唑或泊沙康唑)联合应用时,会影响维奈克拉的药动学(pharmacokinetics,

Δ 基金项目:河南省科技攻关项目(No. 252102310438);河南省医药科技攻关计划重点项目(No. SBGJ202302070)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: hr6wang@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: jingyang\_0101@163.com

PK),增加维奈克拉的暴露量,因此需要调整维奈克拉的剂量。对于血液肿瘤患者,由于严重中性粒细胞减少症和(或)化疗后长期免疫抑制,侵袭性真菌感染是主要并发症,常需要联合伏立康唑或泊沙康唑进行抗真菌预防或治疗<sup>[1-2]</sup>。正常诊疗中需要借助治疗药物监测指导伏立康唑或泊沙康唑用药<sup>[3-4]</sup>。因此,本研究拟建立一种同时测定人血浆中维奈克拉、伏立康唑及泊沙康唑浓度的高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)检测方法,考察维奈克拉、伏立康唑或泊沙康唑在血液肿瘤患者体内的PK特征,并为临床使用维奈克拉联合伏立康唑或泊沙康唑时的剂量调整提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器: Prominence LC-20A 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司)串联 API 3200MD™ 型三重四级杆质谱仪(美国 AB Sciex 公司); FRESKO 17 型高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司); AUW220 D 型电子天平(日本 Shimadzu 公司)。  
1.1.2 药品与试剂: 维奈克拉(纯度>98%),伏立康唑(纯度>98%)和泊沙康唑(纯度>98%)由上海珞珪生化科技有限公司提供。维奈克拉-d8、伏立康唑-d3 和泊沙康唑-d4 分别购自上海乾平生物医药科技有限公司、上海鸿永生物科技有限公司和加拿大 Toronto Research Chemicals 公司。甲醇为分析纯,甲酸为色谱纯,纯水经 Milli-Q 水纯化系统(美国 Millipore 公司)获得。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件: 色谱柱采用 Shim-pack VP-ODS/C8/Phenyl (150 mm×2.0 mm,4.6 μm)。流动相,A 相为 0.1%甲酸水,B 相为 0.1%甲酸甲醇;洗脱方式为梯度洗脱,0.01~0.50 min (30% B~75% B)、0.50~3.00 min (75% B~95% B)、3.00~4.00 min (95% B)、4.00~4.10 min (95% B~30% B)、4.11 min (停止)。流速为 0.4 mL/min,柱温为 40 ℃,自动进样器温度为 4 ℃,分析时间为 4.11 min,进样量为 10 μL。  
1.2.2 质谱条件: 离子源为电喷雾离子化(ESI)电离源,正离子模式;离子源温度为 500 ℃;碰撞气压强为 4 psi,气帘气压强为 5 psi,雾化气压强为 60 psi,辅助加热气压强为 60 psi;离子喷雾电压为 5 500 V,碰撞室出口电压为 15 V,入口电压为 10 V;扫描方式为多反应监测,主要参数见表 1。

表 1 分析物的多反应检测参数

| 分析物     | 保留时间/min | 母离子(m/z) | 子离子(m/z) | 去簇电压/V | 碰撞能量/V |
|---------|----------|----------|----------|--------|--------|
| 维奈克拉    | 2.99     | 868.6    | 321.3    | 80     | 55     |
| 维奈克拉-d8 | 2.86     | 876.6    | 329.6    | 90     | 62     |
| 伏立康唑    | 2.76     | 350.2    | 281.0    | 35     | 40     |
| 伏立康唑-d3 | 2.75     | 353.2    | 284.0    | 35     | 40     |
| 泊沙康唑    | 3.36     | 701.3    | 127.0    | 80     | 90     |
| 泊沙康唑-d4 | 3.35     | 705.3    | 131.0    | 80     | 90     |

1.2.3 溶液的配制: 精密称取维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑标准品适量,分别用甲醇配制浓度为 1 mg/mL 的储备液。取适量储备液混合后用甲醇逐级梯度稀释,得到 7 个浓度水平的标准曲线工作溶液。将 10 μL 标准曲线工作溶液和 90 μL 空白血浆混合,得到维奈克拉和伏立康唑浓度皆为 50、100、500、1 000、2 000、5 000 和 10 000 ng/mL,泊沙康唑为 25、50、250、500、1 000、2 500 和 5 000 ng/mL 的系列标准曲线溶

液。以相同的方式配制维奈克拉和伏立康唑浓度皆为 100、1 000 和 8 000 ng/mL,泊沙康唑浓度为 50、500 和 4 000 ng/mL 的低质控(LQC)、中质控(MQC)和高质控(HQC)溶液。

1.2.4 样品前处理: 将 100 μL 样品和 400 μL 含内标的甲醇溶液(500 ng/mL 维奈克拉-d8、200 ng/mL 伏立康唑-d3 和 300 ng/mL 泊沙康唑-d4)置于 1.5 mL 离心管中,涡旋 5 min 沉淀蛋白,4 ℃、13 000 r/min(离心半径为 8.6 cm)条件下离心 10 min,取 100 μL 上清液置进样盘中待分析。

1.2.5 方法学验证: (1)选择性。取 6 份不同来源的空白人血浆,除内标的甲醇溶液用纯甲醇替代外,其余按“1.2.4”项下方法处理后进样分析。

(2)线性、定量下限、精密度和准确度。按“1.2.3”项下方法配制维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的定量下限(LLOQ)、LQC、MQC 和 HQC 溶液,按“1.2.4”项下方法处理,每个浓度平行测定 6 个样品,随行现配标准曲线,计算各样品的浓度,连续分析 3 d,考察分析方法的精密度及准确度。标准曲线通过 1/x<sup>2</sup> 加权的最小二乘线性回归计算,横坐标为分析物峰面积/内标峰面积,纵坐标为分析物浓度/内标浓度,评价 3 d 标准曲线,计算标准曲线回归方程及线性回归的决定系数(R<sup>2</sup>)。

(3)提取回收率和基质效应。取空白血浆,除内标的甲醇溶液用纯甲醇替代外,其余按“1.2.4”项下方法处理,处理后溶液逐级稀释储备液,配制质控样品,每个浓度平行测定 6 个样品,进样分析得到的峰面积为 A<sub>1</sub>。用纯甲醇逐级稀释储备液,配制质控样品,每个浓度平行测定 6 个样品,进样分析得到的峰面积为 A<sub>2</sub>。取“1.2.3”项下配制的质控溶液,按“1.2.4”项下方法处理,每个浓度平行测定 6 个样品,进样分析得到的峰面积为 A<sub>3</sub>。基质效应计算公式为(A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>)×100%,提取回收率的计算公式为(A<sub>3</sub>/A<sub>1</sub>)×100%。

(4)稀释可靠性。将用空白血浆配制的高浓度(50 μg/mL 维奈克拉和伏立康唑,25 μg/mL 泊沙康唑)样品用空白血浆稀释 10 倍和 100 倍,各稀释倍数平行配制 6 份,按“1.2.4”项方法处理后进样分析。

(5)稳定性。①生物样品稳定性。配制 LQC 和 HQC 样品,各浓度平行配制 3 份,分别考察室温(25 ℃)放置 8 h、-20 ℃放置 24 h、-80 ℃放置 3 周、-80 ℃条件下 3 次冻融循环条件下样品的稳定性。②处理后稳定性。配制 LQC 和 HQC 样品,各浓度平行配制 3 份,按“1.2.4”项下方法处理,考察在进样器(4 ℃)放置 24 h 后样品的稳定性。

1.2.6 PK 研究: 本研究经郑州大学第一附属医院(以下简称“我院”)伦理委员会批准(伦理批号: KY-2022-0388),筛选 2022 年 9 月至 2023 年 5 月我院收治的同时服用维奈克拉和伏立康唑或泊沙康唑的血液肿瘤患者。本研究不干预患者治疗方案,根据患者服用维奈克拉(100 mg、1 日 1 次)时联合应用的三唑类抗真菌药种类分为伏立康唑组(200 mg、1 日 2 次)和泊沙康唑组(200 mg、1 日 3 次)。维奈克拉血药浓度达到稳态(即连续至少服药 5 次)后采集静脉血,分别于早晨服药前 0~1 h 及服药后 2、4、5、6、7、8、12 和 24 h 收集患者外周静脉血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中,在 4 ℃、3 000 r/min(离心半径为 8.6 cm)条件下离心 10 min,取上清液存放至-80 ℃冰箱保存

备用。采用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件非房室模型计算主要 PK 参数,所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。血药浓度-时间曲线下面积 ( $AUC_{0-24\text{ h}}$ ) 用梯形法计算;清除率 ( $CL$ ) = 剂量/ $AUC_{0-24\text{ h}}$ ;半衰期 ( $t_{1/2}$ )、达峰时间 ( $T_{\text{max}}$ )、峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) 和谷浓度 ( $C_{\text{trough}}$ ) 均用实测值。

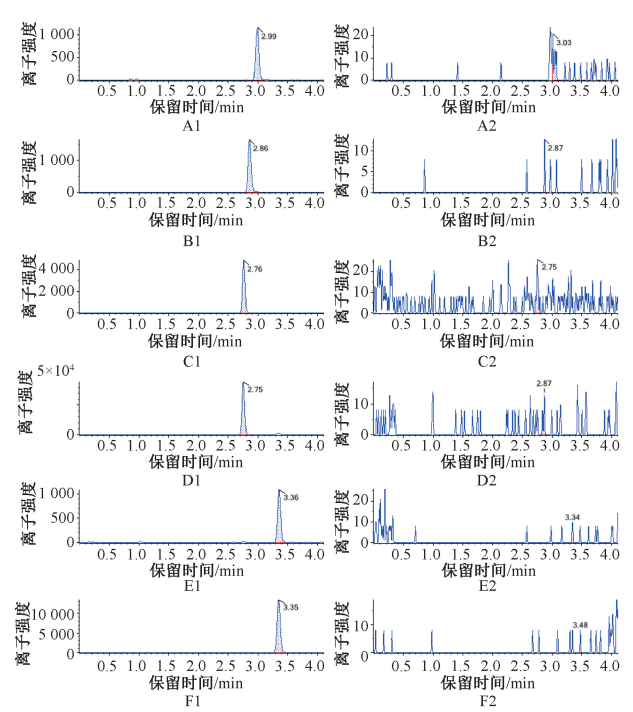
2 结果

2.1 优化 LC-MS/MS 条件

研究并比较不同质谱条件和色谱条件对分析物定量的影响。与 ESI 的负离子模式相比,正离子模式对目标分析物表现出更好的响应值和灵敏度。在色谱优化时,为了改善峰形拖尾,将甲酸(0.1%)添加到水和甲醇中;等度洗脱不能很好地分离 3 个分析物,故设计梯度洗脱程序。

2.2 方法学验证

2.2.1 选择性:对比空白血浆中不加分析物或加定量下限浓度分析物的典型色谱图,见图 1。在分析物及其内标的保留时间附近,均未观察到明显的干扰峰,有较好的选择性和特异性。



1. 定量下限;2. 空白血浆;A. 维奈克拉;B. 维奈克拉-d8;  
C. 伏立康唑;D. 伏立康唑-d3;E. 泊沙康唑;F. 泊沙康唑-d4。

图 1 分析物在人血浆中的典型色谱图

2.2.2 线性、定量下限、精密度和准确度:标准曲线拟合后,维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑分别在 0.05~10、0.05~10 和 0.025~5  $\mu\text{g/mL}$  范围内  $R^2$  均>0.99,线性良好且稳定。维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑在 LLOQ、LQC、MQC 和 HQC 浓度下的批内及批间准确度(相对误差,RE)在-5.14%~5.14%,精密度  $RSD$  均<9.10%,见表 2。

2.2.3 提取回收率和基质效应:维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑在 LQC、MQC 和 HQC 浓度水平的基质效应在 100.0%~100.93%, $RSD \leq 11.52\%$ ;提取回收率在 94.04%~104.06%, $RSD \leq 7.32\%$ 。维奈克拉-d8、伏立康唑-d3 和泊沙康唑-d4 分

表 2 分析物在人血浆中的准确度和精密度

| 质控样品 | 标示浓度/<br>(ng/mL) | 准确度 RE/% |          | 精密度 RSD/% |          |
|------|------------------|----------|----------|-----------|----------|
|      |                  | 日内(n=6)  | 日间(n=18) | 日内(n=6)   | 日间(n=18) |
| 维奈克拉 |                  |          |          |           |          |
| LLOQ | 50               | -4.35    | -5.14    | 9.10      | 6.50     |
| LQC  | 100              | 4.28     | 1.23     | 1.37      | 7.06     |
| MQC  | 1 000            | 4.01     | 4.51     | 3.93      | 4.06     |
| HQC  | 8 000            | -2.52    | -1.58    | 5.74      | 3.76     |
| 伏立康唑 |                  |          |          |           |          |
| LLOQ | 50               | -0.72    | -2.78    | 2.78      | 5.20     |
| LQC  | 100              | 3.93     | 0.60     | 3.31      | 6.75     |
| MQC  | 1 000            | 1.53     | 2.61     | 3.77      | 3.88     |
| HQC  | 8 000            | -2.04    | 0.48     | 6.21      | 4.78     |
| 泊沙康唑 |                  |          |          |           |          |
| LLOQ | 25               | 5.14     | -0.84    | 4.28      | 7.44     |
| LQC  | 50               | 2.00     | -0.99    | 2.43      | 5.30     |
| MQC  | 500              | 0.54     | 1.17     | 0.91      | 2.88     |
| HQC  | 4 000            | -2.26    | 2.97     | 5.04      | 5.16     |

别在 500、200 和 300  $\text{ng/mL}$  浓度下的基质效应在 100.02%~100.15%, $RSD \leq 3.51\%$ ;提取回收率在 94.58%~106.72%, $RSD \leq 7.84\%$ ,见表 3。

表 3 分析物在人血浆中的基质效应和回收率

| 质控样品    | 标示浓度/<br>(ng/mL) | 基质效应 (n=6) |       | 提取回收率 (n=6) |       |
|---------|------------------|------------|-------|-------------|-------|
|         |                  | 均值/%       | RSD/% | 均值/%        | RSD/% |
| 维奈克拉    |                  |            |       |             |       |
| LQC     | 100              | 100.93     | 9.47  | 95.53       | 3.85  |
| MQC     | 1 000            | 100.13     | 3.33  | 94.78       | 3.07  |
| HQC     | 8 000            | 100.13     | 4.72  | 94.04       | 4.07  |
| 维奈克拉-d8 | 500              | 100.02     | 1.37  | 106.72      | 7.84  |
| 伏立康唑    |                  |            |       |             |       |
| LQC     | 100              | 100.00     | 3.30  | 95.45       | 4.86  |
| MQC     | 1 000            | 100.00     | 1.07  | 97.98       | 1.87  |
| HQC     | 8 000            | 100.03     | 2.07  | 94.67       | 3.29  |
| 伏立康唑-d3 | 200              | 100.15     | 2.63  | 94.58       | 3.64  |
| 泊沙康唑    |                  |            |       |             |       |
| LQC     | 50               | 100.20     | 11.52 | 99.70       | 7.32  |
| MQC     | 500              | 100.05     | 3.04  | 104.06      | 4.41  |
| HQC     | 4 000            | 100.00     | 2.02  | 102.30      | 4.22  |
| 泊沙康唑-d4 | 300              | 100.06     | 3.51  | 103.68      | 3.47  |

2.2.4 稀释可靠性:浓度为 50  $\mu\text{g/mL}$  的维奈克拉和伏立康唑,浓度为 25  $\mu\text{g/mL}$  的泊沙康唑血液样品,用空白血浆稀释 10 倍和 100 倍之后,准确度在 1.04%~10.98%, $RSD \leq 7.0\%$ 。

2.2.5 稳定性:LQC 和 HQC 在室温(25  $^{\circ}\text{C}$ )放置 8 h、-20  $^{\circ}\text{C}$  放置 24 h、-80  $^{\circ}\text{C}$  放置 3 周、-80  $^{\circ}\text{C}$  条件下 3 次冻融循环,以及处理后在进样器(4  $^{\circ}\text{C}$ )放置 24 h,维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的准确度在-13.53%~9.29%, $RSD \leq 13.99\%$ ,见表 4。

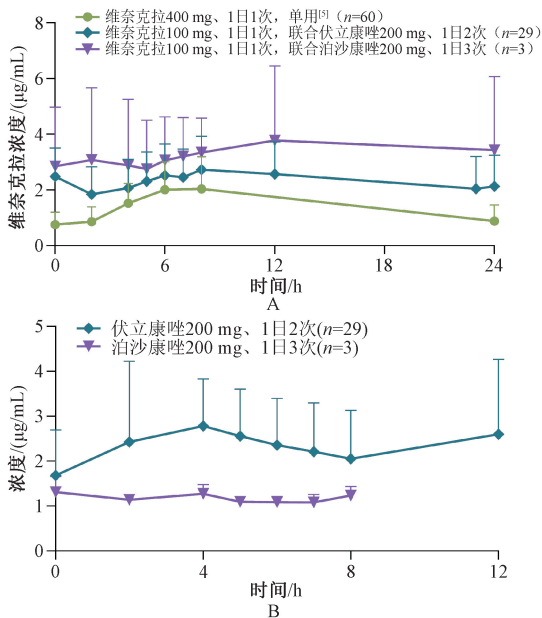
2.3 PK 研究

共 33 例患者入组,30 例患者服用维奈克拉和伏立康唑,其中有 1 例在第 3 日因严重恶心中性粒细胞减少而将维奈克拉剂量减少至 50  $\text{mg/d}$ ;另外 3 例患者服用维奈克拉和泊沙康唑。患者人口统计学特征见表 5,药时曲线见图 2。联合用药时维奈克拉的主要 PK 参数见表 6,其中单用维奈克拉(400  $\text{mg}$ )的数据来源于维奈克拉 I 期临床研究<sup>[5]</sup>。伏立康唑与泊沙康唑的主要 PK 参数见表 7。

3 讨论

本研究采用 HPLC-MS/MS 法同时对人体内维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的浓度进行测定,具有较高的灵敏性和专属性,更加适用于临床上服用维奈克拉联合三唑类抗真菌药

| 表 4 分析物在人血浆中及处理后的稳定性 |                   |           |                   |           |
|----------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| 条件                   | LQC( <i>n</i> =3) |           | HQC( <i>n</i> =3) |           |
|                      | 准确度 RE/%          | 精密度 RSD/% | 准确度 RE/%          | 精密度 RSD/% |
| 维奈克拉                 |                   |           |                   |           |
| 进样器(4℃)24 h          | 9.29              | 4.50      | 9.00              | 3.23      |
| 室温 8 h               | -13.53            | 12.80     | 3.68              | 3.57      |
| -20℃下 24 h           | 7.67              | 6.37      | 0.28              | 13.99     |
| -80℃下 3 周            | 2.53              | 3.16      | -0.57             | 5.29      |
| -80℃ 3 次冻融           | 1.88              | 5.29      | 5.50              | 4.01      |
| 伏立康唑                 |                   |           |                   |           |
| 进样器(4℃)24 h          | -2.25             | 4.85      | 8.50              | 3.44      |
| 室温 8 h               | 3.27              | 4.14      | 7.17              | 0.08      |
| -20℃下 24 h           | 0.80              | 3.29      | 7.30              | 2.18      |
| -80℃下 3 周            | -1.55             | 3.29      | 5.24              | 4.98      |
| -80℃ 3 次冻融           | -3.45             | 3.18      | 9.17              | 0.69      |
| 泊沙康唑                 |                   |           |                   |           |
| 进样器(4℃)24 h          | 0.35              | 6.30      | 8.83              | 2.43      |
| 室温 8 h               | -5.83             | 8.16      | 4.83              | 2.92      |
| -20℃下 24 h           | 3.47              | 3.54      | 7.83              | 2.58      |
| -80℃下 3 周            | -2.77             | 6.42      | 3.64              | 4.37      |
| -80℃ 3 次冻融           | 4.17              | 5.96      | 9.00              | 0.58      |



A. 维奈克拉单用及联合伏立康唑或泊沙康唑；

B. 伏立康唑和泊沙康唑。

图 2 维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑的药时曲线

| 表 6 维奈克拉单用及联合伏立康唑或泊沙康唑时的 PK 参数                                               |                               |                               |                          |           |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|
| PK 参数                                                                        | 维奈克拉 100 mg+伏立康唑 <sup>a</sup> | 维奈克拉 100 mg+泊沙康唑 <sup>a</sup> | 维奈克拉 400 mg <sup>b</sup> | 比值(联用/单用) |           |
|                                                                              | ( <i>n</i> =29)               | ( <i>n</i> =3)                | ( <i>n</i> =60)          | 维奈克拉+伏立康唑 | 维奈克拉+泊沙康唑 |
| AUC <sub>24 h</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL)] | 55.92±25.66***                | 81.30±55.64***                | 31.8±15.5                | 1.76      | 2.56      |
| <i>C</i> <sub>max</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/mL}$ )]             | 2.91±1.25**                   | 4.16±1.61**                   | 2.07±1.07                | 1.41      | 2.01      |
| <i>T</i> <sub>max</sub> /[中位数(范围), h]                                        | 8.0(6.0~23.0)                 | 10.0(8.0~12.0)                | 6.0(2.0~24.0)            | 1.33      | 1.67      |
| (CL/F)/[( $\bar{x}\pm s$ , L/h)]                                             | 2.16±0.98***                  | 1.61±1.10**                   | 16.5±9.93                | 0.13      | 0.10      |
| <i>t</i> <sub>1/2</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , h)]                             | 41.26±23.90                   | 75.4±68.1                     | —                        | —         | —         |
| <i>C</i> <sub>trough</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/mL}$ )]          | 1.71±0.86                     | 3.19±1.72                     | —                        | —         | —         |

注：“a”为 *t* 检验，维奈克拉联合伏立康唑或泊沙康唑对比维奈克拉单独使用，\**P*<0.05，\*\**P*<0.01，\*\*\**P*<0.001；“b”表示数据来自 Roberts<sup>[5]</sup>；“—”表示无数据。

2.55 倍接近<sup>[6]</sup>。维奈克拉(100 mg、1 日 1 次)联合伏立康唑(200 mg、1 日 2 次)稳态后 *C*<sub>max</sub> 和 AUC<sub>24 h</sub> 分别为 (2.91±1.25)  $\mu\text{g/mL}$  和 (55.92±25.66) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL，分别是维奈克拉(400 mg、1 日 1 次)单用<sup>[5]</sup>时的 1.41 和 1.76 倍。结果表明，维奈克拉联合泊沙康唑或伏立康唑时，维奈克拉剂量调整至

| 表 5 人口统计学特征                        |                           |                          |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 项目                                 | 维奈克拉联合伏立康唑( <i>n</i> =30) | 维奈克拉联合泊沙康唑( <i>n</i> =3) |
| 年龄/[中位数(范围), 岁]                    | 57.0 (18.0~74.0)          | 59.0 (20.0~59.0)         |
| 体重/[中位数(范围), kg]                   | 60.0 (40.0~100.0)         | 58.0 (40.0~59.0)         |
| 性别/例(%)                            |                           |                          |
| 男性                                 | 17 (56.7)                 | 2 (66.7)                 |
| 女性                                 | 13 (43.3)                 | 1 (33.3)                 |
| 白血病类型/例(%)                         |                           |                          |
| 急性髓系白血病                            | 22 (73.3)                 | 2 (66.7)                 |
| 慢性粒单核细胞白血病                         | 2 (6.7)                   | 0 (0)                    |
| 急性淋巴细胞白血病                          | 2 (6.7)                   | 0 (0)                    |
| 慢性淋巴细胞白血病                          | 1 (3.3)                   | 0 (0)                    |
| 淋巴瘤                                | 1 (3.3)                   | 0 (0)                    |
| 骨髓增生异常综合征                          | 1 (3.3)                   | 0 (0)                    |
| 混合表型急性白血病                          | 1 (3.3)                   | 1 (33.3)                 |
| 美国东部肿瘤合作组织评分/例(%)                  |                           |                          |
| 1 分                                | 25 (83.3)                 | 2 (66.7)                 |
| 2 分                                | 3 (10.0)                  | 1 (33.3)                 |
| 3 分                                | 2 (6.7)                   | 0 (0)                    |
| 联合用药/例(%)                          |                           |                          |
| 阿扎胞苷                               | 18 (60.0)                 | 2 (66.7)                 |
| 地西他滨                               | 9 (30.0)                  | 1 (33.3)                 |
| 泽布替尼                               | 1 (3.3)                   | 0 (0)                    |
| 无                                  | 2 (6.7)                   | 0 (0)                    |
| 实验室检查/[中位数(范围)]                    |                           |                          |
| 白细胞计数/( $\times 10^9/\text{L}$ )   | 3.6 (0.7~65.5)            | 1.33 (0.8~2.1)           |
| 血红蛋白/(g/L)                         | 82.5 (53.0~138.0)         | 83.0 (53.0~87.0)         |
| 血小板计数/( $\times 10^9/\text{L}$ )   | 39.0 (6.0~470.0)          | 9.0 (6.0~92.0)           |
| 中性粒细胞计数/( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 1.6 (0~9.7)               | 0.45 (0.37~1.65)         |
| 血清肌酐/( $\mu\text{mol/L}$ )         | 58.5 (35.0~99.0)          | 56.0 (47.0~69.0)         |
| 肌酐清除率/(mL/min)                     | 104.5 (54.6~250.7)        | 105.3 (83.6~105.8)       |
| 丙氨酸转氨酶/(U/L)                       | 18.0 (5.0~141.0)          | 33.0 (19.0~55.0)         |
| 天冬氨酸转氨酶/(U/L)                      | 17.0 (8.0~112.0)          | 16.0 (14.0~26.0)         |
| 血清蛋白/(g/L)                         | 61.3 (41.7~80.1)          | 64.3 (54.1~65.0)         |
| 白蛋白/(g/L)                          | 38.4 (27.2~48.5)          | 39.9 (39.5~40.5)         |

患者的样本检测。

目前,相关文献集中于维奈克拉联合泊沙康唑时维奈克拉的 PK 研究<sup>[6-8]</sup>,仅有少量研究报告了维奈克拉联合伏立康唑时维奈克拉的 PK 参数<sup>[9-10]</sup>。本研究中,维奈克拉(100 mg、1 日 1 次)联合泊沙康唑(200 mg、1 日 3 次)稳态后 *C*<sub>max</sub> 和 AUC<sub>24 h</sub> 分别为 (4.16±1.61)  $\mu\text{g/mL}$  和 (81.30±55.64) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL,是 I 期临床研究<sup>[5]</sup>中维奈克拉(400 mg、1 日 1 次)单用时的 2.01 和 2.56 倍,与文献报道的 1.93 和

100 mg 的 *C*<sub>max</sub> 和 AUC<sub>24 h</sub> 仍然较高。

此外,由于样本量较少,尽管 AUC 没有显著性差异,但是维奈克拉联合泊沙康唑组的维奈克拉 AUC 高于维奈克拉联合伏立康唑组 [(81.30±55.64) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL *vs.* (55.92±25.66) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL, *P*=0.155]。表明临床常用剂量的泊沙康

表 7 伏立康唑和泊沙康唑的 PK 参数

| PK 参数                                               | 伏立康唑 200 mg,<br>1 日 2 次( <i>n</i> =29) | 泊沙康唑 200 mg,<br>1 日 3 次( <i>n</i> =3) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| AUC <sub>tau</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , (μg·h)/mL)] | 25.95±13.21 <sup>a</sup>               | 9.10±0.26 <sup>b</sup>                |
| C <sub>max</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , μg/mL)]       | 3.29±1.43                              | 1.41±0.18                             |
| T <sub>max</sub> /[中位数(范围), h]                      | 4.0(2.0~5.0)                           | 8.0(8.0~8.0)                          |
| (CL/F)/( $\bar{x}\pm s$ , L/h)                      | 9.30±4.10                              | 21.98±0.62                            |
| t <sub>1/2</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , h)]           | 14.75±14.23                            | 160.46±115.61                         |
| C <sub>trough</sub> /[( $\bar{x}\pm s$ , μg/mL)]    | 1.65±1.05                              | 1.16±0.38                             |

注:“a”为 AUC<sub>12 h</sub>;“b”为 AUC<sub>8 h</sub>。

唑对维奈克拉代谢的抑制能力强于伏立康唑,这与维奈克拉药品说明书中的推荐剂量在联合泊沙康唑时较联合伏立康唑时更低相符。

综上所述,本研究采用 HPLC-MS/MS 法建立并验证了同时测定人血浆中维奈克拉、伏立康唑和泊沙康唑浓度的方法,并成功用于 33 例服用维奈克拉联合伏立康唑或泊沙康唑的血液肿瘤患者的 PK 研究。结果显示,维奈克拉(100 mg)联合伏立康唑或泊沙康唑后,其体内暴露量较单独应用维奈克拉(400 mg)明显升高;这些潜在的药物相互作用提示,有必要对维奈克拉进行治疗药物监测。本研究方法的建立可为患者使用维奈克拉联合伏立康唑或泊沙康唑时的剂量调整提供参考依据。

参考文献

[1] ZHU L X, CHEN R R, WANG L L, et al. A real-world study of infectious complications of venetoclax combined with decitabine or azacitidine in adult acute myeloid leukemia [J]. Support Care Cancer, 2022, 30(8): 7031-7038.

[2] STEMLER J, MELLINGHOFF S C, KHODAMORADI Y, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German

Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(8): 1813-1826.

[3] 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.

[4] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.

[5] ROBERTS A W, DAVIDS M S, PAGEL J M, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 374(4): 311-322.

[6] AGARWAL S K, DINARDO C D, POTLURI J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments[J]. Clin Ther, 2017, 39(2): 359-367.

[7] BHATNAGAR S, MUKHERJEE D, SALEM A H, et al. Dose adjustment of venetoclax when co-administered with posaconazole: clinical drug-drug interaction predictions using a PBPK approach [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 87(4): 465-474.

[8] DE GREGORI S, GELLI E, CAPONE M, et al. Pharmacokinetics of venetoclax co-administered with posaconazole in patients with acute myeloid leukemia[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1680.

[9] GAO P, ZHANG W, FANG X S, et al. Simultaneous quantification of venetoclax and voriconazole in human plasma by UHPLC-MS/MS and its application in acute myeloid leukemia patients[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 227: 115279.

[10] KAWEDIA J D, RAUSCH C R, LIU X Q, et al. Prospective pharmacokinetic evaluation of venetoclax in AML supports re-evaluation of recommended dose adjustments with azole antifungals [J]. Am J Hematol, 2025, 100(4): 740-743.

(收稿日期:2025-06-14 修回日期:2025-07-24)

(上接第 42 页)

[17] YUN J S, KO S H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2021, 123: 154838.

[18] WILDING J P H. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Metabolism, 2014, 63(10): 1228-1237.

[19] 石倩倩, 柴立超, 王晶, 等. 达格列净治疗老年肾病综合征伴类固醇糖尿病的效果[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(5): 1122-1125.

[20] 谢丽倩, 张莉, 周建英, 等. 黄葵胶囊联合达格列净治疗对早期老年糖尿病肾病患者的血糖水平、肾脏功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4431-4434.

[21] 秦刚新, 刘金响, 杨锦欣, 等. 达格列净辅助治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(5): 419-423.

[22] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.

[23] LI X L. MiR-375, a microRNA related to diabetes[J]. Gene, 2014, 533(1): 1-4.

[24] TOURY L, FRANKEL D, AIRAULT C, et al. miR-140-5p and miR-140-3p: key actors in aging-related diseases? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11439.

[25] MAHAJAN M, SITASAWAD S. miR-140-5p attenuates hypoxia-induced breast cancer progression by targeting Nrf2/HO-1 axis in a Keap1-Independent mechanism[J]. Cells, 2021, 11(1): 12.

[26] VILLARD A, MARCHAND L, THIVOLET C, et al. Diagnostic value of cell-free circulating MicroRNAs for obesity and type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. J Mol Biomark Diagn, 2015, 6(6): 251.

[27] 陈玉婷, 陶春梅, 陈倩, 等. 妊娠期糖尿病孕妇孕中期外周血 miR-375 表达及预测产后糖代谢异常价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8): 1308-1311.

[28] 杨迎亚, 周雯静, 王海英. miRNA 调控细胞焦亡在 2 型糖尿病及相关心血管病中的研究进展[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(4): 499-502.

[29] 孙金宁, 张花治, 曹水清, 等. 动眼神经麻痹中西医结合研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(5): 237-242.

[30] IJIMA Y, NAKAYAMA M, MIWA T, et al. Nephroprotective effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. Intern Med, 2023, 62(5): 681-688.

(收稿日期:2025-07-16 修回日期:2025-09-04)