

基于 FAERS 数据库的泊沙康唑不良事件信号挖掘与分析

屠莹¹, 陈丽娟^{1*}, 钱红玉², 张思培¹, 张瑶¹, 陈雪茁¹

1. 天津市胸科医院 药剂科, 天津 300222

2. 天津市胸科医院 呼吸与危重症医学科, 天津 300222

摘要: **目的** 分析探究泊沙康唑的不良事件(ADE)信号, 为临床合理用药提供数据支持。**方法** 利用美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统(FAERS)进行数据挖掘, 分别应用报告比值比法(ROR)和比例报告比值比法(PRR)对泊沙康唑的不良事件信号进行分析研究。**结果** 泊沙康唑 ADE 多见于各类检查、肝胆系统、内分泌系统、胃肠系统。发现胰腺炎、麻痹性肠梗阻等 ADE 在该药品说明书中未见阐述。分别筛选出血药浓度变化、假性醛固酮增多症、胰腺炎、肝脏及心脏相关不良事件发生的危险因素。**结论** 应用该药前应详细评估患者的危险因素, 并针对性进行相应不良事件的重点监测。

关键词: 泊沙康唑; 比例失衡法; 不良事件; 数据挖掘; 血药浓度变化; 假性醛固酮增多症; 胰腺炎

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)11-2861-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.035

Signal mining and analysis of posaconazole adverse events based on FAERS database

TU Ying¹, CHEN Li-juan¹, QIAN Hong-yu², ZHANG Si-pei¹, ZHANG Yao¹, CHEN Xue-zhuo¹

1. Department of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To analyze the adverse event signal of posaconazole to provide data support for clinical rational drug use.

Methods The adverse event signal of posaconazole was analyzed by ROR and PRR using data mining of the FAERS. **Results** Posaconazole ADE is more common in various examinations, hepatobiliary system, endocrine system, gastrointestinal system. It was found that ADE such as pancreatitis and paralytic intestinal obstruction were not described in the drug instructions. The risk factors of hemorrhagic drug concentration change, pseudoaldosteronism, pancreatitis, liver and heart related adverse events were screened.

Conclusion Before the use of this drug, the risk factors of patients should be evaluated in detail, and the corresponding adverse events should be monitored.

Key words: posaconazole; proportional imbalance method; adverse drug events; data mining; changes in blood concentration; pseudoaldosteronism; pancreatitis

近年来,随着免疫缺陷人群及危重疾病患者的增多,侵袭性真菌病(IFD)发生率逐年上升。IDF起病凶险,且治疗药物相对有限,是血液系统恶性肿瘤的重要死亡原因之一。国内多中心研究数据显示,血液恶性疾病患者确诊和临床诊断 IFD 患者接受化疗的病死率为 11.7%^[1]。泊沙康唑为第 2 代三唑类抗真菌药物,具有抗菌谱广、组织浓度高等特点,并且其特殊的长侧链结构增加了药物对真菌靶点的亲和力,因而对某些唑类耐药的真菌也具有较高的敏感性,为临床预防和治疗侵袭性真菌疾病

(IFD) 提供了更多选择^[2]。伴随着泊沙康唑的广泛应用,其安全性也越来越受到关注。特别是免疫缺陷人群。目前国内外对于泊沙康唑不良反应(ADR)的个案报道陆续出现,但尚无基于全球大数据泊沙康唑群体不良事件信号的系统性研究。有必要对其进行不良事件信号的深入挖掘,以规避临床用药风险,保障患者的用药安全。

美国 FDA 的药品不良事件报告系统数据库(FAERS)作为全球唯一一个免费开放的药物不良事件(ADE)报告系统,其数据内容丰富、上报格

收稿日期: 2023-07-12

基金项目: 天津市卫生健康委青年人才项目(TJWJ2021QN057); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-049A)

作者简介: 屠莹,女,主管药师,硕士,主要从事临床药学工作。E-mail: doing2001@126.com

*通信作者: 陈丽娟,女,主任药师,主要从事医院药学工作。E-mail: xkyxyky@163.com

式较为规范，易于分析统计^[2]。近年来，越来越多的医药学学者利用 FAERS 数据库所获得的全球范围内药物 ADE 数据进行安全信号挖掘，以总结、发现药物 ADE 信号发生特点，该研究方法逐渐成熟完善^[3-4]。本研究基于 FAERS 对泊沙康唑 ADE 进行数据挖掘，为临床提供安全性参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库中 2005 年 7 月 1 日—2023 年 6 月 30 日的药物不良事件报告数据，共计 72 个季度，选择 ASCII 数据中 DEMO（个人信息记录）、DRUG（药物使用记录）及 REAC（不良事件记录）3 表数据导入 MySQL 软件进行分析。

1.2 数据筛选及标准化

将 3 表间建立映射关系，搜索泊沙康唑通用名“posaconazole”及商品名“NOXAFIL”，获得以该药为首要怀疑药物的 ADE 报告及性别、年龄、报告国家、报告时间等的相关数据。对数据进行整理和清洗，并依照《ICH 国际医学用语词典》（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）中的“首选术语”（preferred term, PT）进行编码，按照 MedDRA 结构归集到系统器官分类（systemorganclass, SOC）。

1.3 研究方法

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法（reporting odds ratio, ROR）联合比例报告比值比法（proportional reporting ratio, PRR）（表 1），通过公式（表 2）算出 ROR 值、PRR 值及其 95% 的置信区间（95% confidence Interval, 95%CI）下限，统计分析过程采用 Microsoft Excel 2016 软件计算，ROR（PRR）数值越大，说明信号强度越大，该药物与目标 ADE 间存在的联系越强^[5]。将 ROR 法和 PRR 法中报告数不少于 3 例且 95%CI 下限大于 1 的事件定义为有效信号生成标准，总结泊沙康唑 ADE 信号强度前 50 位情况及其累及的器官/系统。

表 1 比例失衡法所用四格表

Table 1 Fourfold table of disproportionality measurements

药品分类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
泊沙康唑	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+c+b+d</i>

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式及阈值

Table 2 Formulas and threshold values of ROR and PRR

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	ROR 值的 95%CI 下限 > 1
	$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$
	$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$	PRR 值的 95%CI 下限 > 1
	$95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$	

2 结果

2.1 泊沙康唑 ADE 报告的基本特征

FAERS 数据库共提取以泊沙康唑为首要怀疑药物的 ADE 报告 2 008 例。其中男性 1 043 例、女性 789 例、性别未知 176 例。平均年龄（49.19 ± 20.32）岁，中位数年龄 53 岁；病例报告集中于 18~64 岁（1 198 例）；上报国家以欧美国家为主，亚洲地区我国上报例次最多（32 例）。其中严重 ADE 报告的有 818 份，以“住院或住院时间延长”为主，共 403 例，死亡 335 例，危及生命 71 例，见表 3。

2.2 ADE 信号筛选结果

本研究经数据检索、合并、删除无效数据后共得到 962 个 PT，经 ROR 法和 PRR 法均筛选出 129 个有效信号，根据信号强度进行排序，排名前 50 的信号主要涉及 16 个器官及系统。按照 ADE 信号强度排序情况见表 4。ADE 累及系统/器官及临床表现见表 5。

3 讨论

3.1 ADE 信号分布和累及的 SOC 分析

本研究 ADE 信号所累及的 SOC 中，信号数及报告数较多的包括各类检查、肝胆系统疾病、内分泌系统疾病、胃肠系统疾病等，与说明书描述基本重合。各类检查结果异常的信号数量排在首位，主要集中在抗菌药物血药浓度水平异常。泊沙康唑的药动学个体差异较大，其血药浓度受到药物、患者、食物等多种因素影响^[6]。本次筛选出 76 例血药浓度不达标的病例中 54 例为男性、22 例为女性，表现

表 3 泊沙康唑不良事件报告的基本人群信息

Table 3 Demographic information on adverse events reports of posaconazole

项目		报告数	构成比/%
性别	男	1 043	51.94
	女	789	39.29
	未知	176	8.76
年龄/岁	<18 岁	211	10.51
	18~64 岁	1 198	59.66
	65~79 岁	402	20.02
	≥80 岁	58	2.89
	未知	139	6.92
给药途径	口服	1 847	91.98
	胃肠外	65	3.24
	未知	96	4.78
报告国家 (前 7 位)	美国	865	43.08
	法国	154	7.67
	德国	87	4.33
	英国	79	3.93
	澳大利亚	48	2.39
	西班牙	38	1.89
	中国	32	1.59
报告时间	2005—2010 年	275	13.70
	2011—2015 年	399	19.87
	2016—2020 年	766	38.15
	2021—2023 年	568	28.29
转归	导致死亡	335	16.68
	危及生命	71	3.54
	致癌、致畸、致出生缺陷	0	0.00
	导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤	9	0.45
	导致住院或者住院时间延长	403	20.07
	普通不良事件	1 190	59.26

出性别差异,之前报道一致,这可能与性激素水平对药物吸收的影响,或者人体中脂肪含量有关,具体机制仍在研究中^[7]。总蛋白质下降也会影响泊沙康唑血药浓度,泊沙康唑的血浆蛋白结合率高达 98% 以上,本研究中有 13 例血药浓度升高病例同时伴有总蛋白质下降,提示对于低蛋白血症人群更应加强不良反应的监测。泊沙康唑血药浓度监测目前已广泛用于临床治疗,特别是对于低体质量人群。研究证实,低体质量或低体质量指数(BMI)的患者,其更容易出现血药浓度升高的情况,当血药浓度 > 3 μg/mL 时,不良反应发生率明显升高^[8],因此,虽然泊沙康唑无需根据体质量调整剂量,但值得关注的是对于低体质量人群,加强不良反应的监测尤为重要,必要时应进行血药浓度监测。另一个值得注意的 SOC 是内分泌系统疾病,假性醛固酮增多症(PIPH)的信号强度最高,部分研究认为 PIPH 与泊沙康唑血药浓度、既往高血压和年龄因素相关。因此对于具有以上危险因素的患者应密切监

测 PIPH 等 ADE 的发生。对于出现 PIPH 的患者可以通过减量、停药、换用其他抗真菌药物或使用盐皮质激素拮抗剂如螺内酯或依普利酮等进行对症治疗^[9]。

3.2 说明书未记载的可疑的 ADE 信号

本次检测信号与药品说明书、指南^[10]高度重合,也发现了一些说明书尚未提及 ADE,如胰腺炎、麻痹性肠梗阻等。关于急性胰腺炎与泊沙康唑给药关联的文献很少,有研究认为,三唑类抗菌药物引起的胰腺炎主要考虑为特异性药物反应。该反应可能是由细胞损伤或细胞应激引起,通过刺激 T 细胞引起免疫反应,启动胰腺自身消化机制,从而引发炎症^[11-12]。目前报道的 2 例泊沙康唑致胰腺炎病例均使用了超过病情推荐的剂量,提示该 ADE 的发生可能与较大的使用剂量有关^[13-14],本研究涉及的 20 个病例中,4 例为 12 岁以下儿童,目前泊沙康唑尚未批准用于 12 岁以下儿童,缺乏标准给药剂量的研究及儿童群体药动学数据,临床应用应加强该类人群的药学监护。13 例为女性,5 例为男性,由于研究样本量较少,因此该类不良事件的发生与年龄、性别的关系还需要进一步的研究。除此之外,也要严格把握泊沙康唑的使用剂量及疗程,尽量减少毒性代谢产物累积。

3.3 泊沙康唑相关肝脏信号

肝毒性是三唑类抗真菌药物的常见 ADE。与其他三唑类药物相比,泊沙康唑的引起的肝脏不良事件情况较少。本研究中共检测出泊沙康唑相关肝脏 ADE 病例共计 163 份,以肝功能异常及肝酶升高为主(54 例),也有胆汁淤积、肝损伤等重度肝脏反应的报告。其中 89 例合并其他影响肝功能的药物,提示肝功能异常可能与合并用药有关。同时使用已知有肝损伤风险的药物可能是导致使用泊沙康唑治疗的患者发生肝毒性的一个重要因素。肝毒性 ADE 发生率与给药剂型无明显联系,尽管片剂或注射剂的暴露率高于混悬液,但药物相关肝功能异常的发生率均 < 2%。另有研究显示,从混悬液调整为片剂治疗可使泊沙康唑浓度显著增加 2 倍以上,而不会加重其肝毒性^[15],但当泊沙康唑血药浓度 > 1.83 mg/L 可能与 3/4 级肝毒性相关^[16]。本次研究病例数量有限,如需进一步明确剂型与肝毒性之间的联系,还需更大样本的研究。

3.4 泊沙康唑相关心脏信号

近几年,多个国家发布风险提示泊沙康唑治疗

表 4 泊沙康唑 ADE 信号强度排序 (前 50 位)

Table 4 Posaconazole adverse events sign intensity signals (top 50)

ADE	n/例	95%CI 下限		ADE	n/例	95%CI 下限	
		ROR	PRR			ROR	PRR
假性醛固酮增多症	30	5 327.675	5 248.093	麻痹性肠梗阻	4	11.234	11.214
表象性盐皮质激素过多综合征	9	1 694.477	1 686.887	胆汁郁积	15	10.696	10.624
抗生素浓度低于治疗浓度	76	321.563	309.430	室性心律失常	4	10.125	10.107
原发性肾上腺功能不全	5	255.395	254.762	肝细胞损伤	34	10.103	9.949
继发性高血压	8	190.732	189.976	格林巴利综合征	8	10.085	10.049
血胆碱酯酶降低	4	169.629	169.293	肾上腺功能不全	8	10.078	10.042
血尿酸降低	4	144.068	143.783	急性胰腺炎	20	9.996	9.907
胆红素结合增加	7	33.787	33.672	肝细胞溶解	7	9.909	9.878
反射消失	7	26.945	26.854	药物性肝损伤	23	9.819	9.718
发育不全	4	23.632	23.587	神经毒性	12	9.695	9.643
药物水平降低	15	20.981	20.831	抗利尿激素分泌不当	8	9.277	9.244
低钾血症	63	18.841	18.281	脓毒性休克	26	9.015	8.911
免疫抑制剂血液浓度升高	4	18.257	18.223	免疫抑制	6	8.891	8.868
心电图 QT 间期延长	116	17.375	16.429	肠炎	4	8.788	8.772
麻疹样皮疹	4	17.239	17.207	标记的药物-药物相互作用问题	121	8.352	7.909
药物水平升高	23	14.626	14.470	急性胆囊炎	4	8.604	8.589
总蛋白质下降	4	14.455	14.428	室性心动过速	15	8.775	8.717
胃肠道中毒	6	14.097	14.057	肝功检查异常	54	8.381	8.183
细菌性肺炎	8	13.502	13.452	心脏停搏	21	8.056	7.982
病原体耐药	11	13.157	13.090	血钙过多	7	7.902	7.878
高胆红素血症	11	12.724	12.660	骨髓异常增生综合征	10	7.159	7.129
中毒性脑病	6	12.363	12.329	血镁降低	4	6.958	6.947
吸收不良	7	12.212	12.173	念珠菌感染	11	6.517	6.487
肝中毒	26	12.022	11.880	产品可用性问题	8	6.494	6.472
治疗产品无效	4	11.671	11.649	鳞状细胞癌	6	6.389	6.373

表 5 泊沙康唑相关 ADE 风险信号的系统器官分类情况

Table 5 System organ class (SOC) of risk signals of posaconazole ADE

累及系统/器官	临床表现 (例数)	信号数
各类检查	抗生素浓度低于治疗浓度 (76)、血胆碱酯酶降低 (4)、血尿酸降低 (4)、胆红素结合增加 (7)、药物水平降低 (15)、免疫抑制剂血液浓度升高 (4)、总蛋白质下降 (4)、高胆红素血症 (11)、药物水平升高 (23)、肝功检查异常 (54)、血钙过多 (7)、血镁降低 (4)	12
肝胆系统疾病	肝中毒 (26)、胆汁郁积 (15)、肝细胞损伤 (34)、肝细胞溶解 (7)、药物性肝损伤 (23)、急性胆囊炎 (4)	6
内分泌系统疾病	假性醛固酮增多症 (30)、表象性盐皮质激素过多综合征 (9)、原发性肾上腺功能不全 (5)、肾上腺功能不全 (8)、抗利尿激素分泌不当 (8)	5
胃肠系统疾病	胃肠道中毒 (6)、吸收不良 (7)、麻痹性肠梗阻 (4)*、急性胰腺炎 (20)*、肠炎 (4)	5
感染及侵袭类疾病	细菌性肺炎 (8)、病原体耐药 (11)、脓毒性休克 (26)、念珠菌感染 (11)	4
心脏器官疾病	心电图 QT 间期延长 (116)、室性心律失常 (4)、室性心动过速 (15)、心脏停搏 (21)*	4
各类损伤、中毒及手术并发症	中毒性脑病 (6)、神经毒性 (12)	2
免疫系统疾病	格林巴利综合征 (8)、免疫抑制 (6)	2
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗产品无效 (4)、标记的药物-药物相互作用问题 (121)	2
血液及淋巴系统疾病	继发性高血压 (8)、骨髓异常增生综合征 (10)	2
产品问题	产品可用性问题 (8)	1
代谢及营养类疾病	低钾血症 (63)	1
各类神经系统疾病	反射消失 (7)*	1
各种先天性家族性遗传性疾病	发育不全 (4)*	1
良性、恶性及性质不明的肿瘤	鳞状细胞癌 (6)*	1
皮肤及皮下组织类疾病	麻疹样皮疹 (4)*	1

*为说明书未出现过的药品不良反应

*adverse events not listed in the instruction

导致严重心脏相关问题的风险增加。在 1 项主动对照预防研究中, 304 例接受泊沙康唑悬液的中性粒细胞减少患者中, 4% 的患者出现治疗相关 QT 间期或校正 QT 间期 (QTc) 延长^[17]。本研究检测到泊沙康唑心脏相关信号 156 例, 其中 116 例为 QT 间期延长, 另有 21 例出现心脏骤停, 说明书中尚未提及。曾有报道患者在服用泊沙康唑后出现多次心脏骤停的长 QT 综合征^[18-19], 2 例患者均发生在由伏立康唑换药至泊沙康唑的过程, 泊沙康唑与通过 CYP3A4 途径代谢的药物的相互作用是致命性心脏事件的额外危险因素。另外, 心脏毒性的发生不排除与肝药酶的基因多态性有关, CYP3A4 慢代谢型患者更容易发生尖端扭转型室性心动过速, 因此针对以上患者, 建议进行密切心脏监测。

3.5 本研究的局限性

由于 FAERS 属于自发呈报系统, 上报者涉及医师、药师、患者等, 上报质量直接影响统计结果, 本研究初期对上报案例进行筛选, 剔除部分信息不全病例, 可能会导致统计结果的偏倚。另外比例失衡法所得信号只代表目标 ADE 与药物间存在统计学相关性, 还需结合病例分析、参考药品说明书、文献报道和专家意见等多方面资料进一步评估两者之间是否具有生物学相关性。

综上所述, 本研究通过 FAERS 数据库采用比例失衡法, 首次分析了泊沙康唑的安全性, 对说明书中 ADE 进行了补充, 为临床合理用药提供参考。临床使用过程中还需加强药学监护, 定期监测, 进一步保障患者用药安全性及有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李梦雪, 许高奇, 朱立勤, 等. 抗真菌药治疗侵袭性真菌感染的疗效及其影响因素分析 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(22): 2700-2704.
- [3] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 194-200.
- [4] 肖胜伟, 朱小丽, 高玲娜, 等. 基于 FAERS 数据库的托法替尼不良事件信号挖掘研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2628-2634.
- [5] Michel C, Scosyrev E, Petrin M, et al. Can disproportionality analysis of post-marketing case reports be used for comparison of drug safety profiles? [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(5): 415-422.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Jensen K, Saleh O A, Chesdachai S, et al. Association of adverse effects with high serum posaconazole concentrations [J]. *Med Mycol*, 2023, 61(8): myad079.
- [9] Boughton C, Taylor D, Ghataore L, et al. Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 17-0157.
- [10] U.S. FDA. Noxafil instruction. 2015. [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s11bl.pdf. Accessed 15 Apr 2020.
- [11] Knowles S R, Utrecht J, Shear N H. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes [J]. *Lancet*, 2000, 356(9241): 1587-1591.
- [12] Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions: Current understanding [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 513-539.
- [13] Pilmis B, Coignard-Biehler H, Rouzaud C, et al. Acute reversible pancreatitis induced by posaconazole [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(2): 628-630.
- [14] Tariverdi M, Tabatabaei S R, Saffaei A, et al. Posaconazole-induced acute pancreatitis: A rare side effect in a child with chronic granulomatous disease [J]. *Arch Pediatr Infect Dis*, 2020, 8(4): 1-4.
- [15] Cornely O A, Robertson M N, Haider S, et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3406-3413.
- [16] 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): e00188-17.

[17] Pettit N N, Miceli M H, Rivera C G, *et al.* Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(8): 2355-2358.

[18] Eiden C, Peyrière H, Tichit R, *et al.* Inherited long QT syndrome revealed by antifungals drug-drug interaction [J].

J Clin Pharm Ther, 2007, 32(3): 321-324.

[19] Panos G, Velissaris D, Karamouzos V, *et al.* Long QT syndrome leading to multiple cardiac arrests after posaconazole administration in an immune-compromised patient with sepsis: An unusual case report [J]. *Am J Case Rep*, 2016, 17: 295-300.

[责任编辑 高源]