

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003258

## 成人伏立康唑个体化用药监测分析

王希斌<sup>1</sup>, 刘滔滔<sup>1</sup>, 程道海<sup>1</sup>, 黄春<sup>1</sup>, 覃福礼<sup>1</sup>, 伍云<sup>2</sup>, 万瑞融<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530021)

**【摘要】目的:** 基于《伏立康唑个体化用药指南》中伏立康唑的谷浓度与抗感染的疗效、肝脏毒性相关性仅以一个中等质量的证据来评判, 不能很好满足临床需求。本论文将建立动态监测成人住院患者的伏立康唑谷浓度变化, 力求探究谷浓度与疗效、不良反应的相关性。**方法:** 收集使用伏立康唑治疗的成人患者 63 例, 共 107 份血液标本, 采用酶免方法动态监测伏立康唑的药物谷浓度, 观察患者的用药疗效、有无不良反应, 剖析伏立康唑谷浓度与临床指标的相关性。**结果:** ①使用常规剂量伏立康唑治疗后, 62/107(57.9%) 血液标本的伏立康唑谷浓度在 0.5~5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 均数为 2.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 4/107(3.7%) 血液标本的谷浓度 <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 均数为 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 41/107(38.4%) 血液标本的谷浓度 >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 中位数为 8.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。②谷浓度 <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  组、谷浓度 ≥0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  组治疗有效的比率分别为 50.0%、74.5%, 但 2 组差异无统计学意义 ( $P=0.624$ )。提高 1 例谷浓度 <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  且治疗无效的患者剂量, 使谷浓度达到有效浓度, 感染症状获得改善。③10 例(15.8%) 发生不良反应, 谷浓度 >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者与谷浓度 <5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者不良反应发生率分别为 18.2%、14.6%, 主要体现为肝功能异常。④伏立康唑谷浓度 ≤5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者组与谷浓度 >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的患者组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT) 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 当谷浓度 >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 抗感染治疗后, 降钙素原(procalcitonin, PCT) 明显降低 ( $P<0.05$ )。**结论:** 伏立康唑血药浓度个体间差异较大, 必须规律监测谷浓度。伏立康唑谷浓度与肝功能、感染指标相关, 可能要加大人群数或者在 CYP2C19 基因检测支持下来观察谷浓度与疗效、不良反应的相关性。

**【关键词】** 伏立康唑; 药物监测; 不良反应; 个体化给药

【中图分类号】R969.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-12-28

## Individualized medication monitoring of voriconazole in adults

Wang Xibin<sup>1</sup>, Liu Taotao<sup>1</sup>, Cheng Daohai<sup>1</sup>, Huang Chun<sup>1</sup>, Qin Fuli<sup>1</sup>, Wu Yun<sup>2</sup>, Wang Ruirong<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University; 2. School of Pharmacy, Guangxi Medical University)

**【Abstract】Objective:** According to the trough concentration, anti-infective efficacy, and hepatotoxicity of voriconazole in Individualized Medication of Voriconazole: A Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, the judgment based on medium-quality evidence cannot meet clinical needs. This article will perform dynamic monitoring of the trough concentration of voriconazole in adult inpatients to investigate the association of trough concentration with therapeutic efficacy and adverse reactions.

**Methods:** A total of 107 blood samples were collected from 63 adult patients who were treated with voriconazole, and enzyme immunoassay was used for dynamic monitoring of the trough concentration of voriconazole. The patients were observed in terms of treatment outcome and adverse reactions, and the correlation of the trough concentration of voriconazole with clinical indices was analyzed.

**Results:** After treatment with voriconazole at the conventional dose, the trough concentration of voriconazole was 0.5~5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in 57.9% (62/107) of the samples, with an average concentration of 2.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; the trough concentration of voriconazole was <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in 3.7% (4/107) of the samples, with an average concentration of 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; the trough concentration of voriconazole was >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in 38.4% (41/107) of the samples, with a median concentration of 8.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The patients with a trough concentration of <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  had a response rate of 50.0%, while those with a trough concentration of ≥0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  had a response rate of 74.5%, and there was no significant difference between the two groups ( $P=0.624$ ). The dose was increased for one patient who had a trough concentration of <0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and had no response to treatment, and the symptoms of infection were improved after effective trough concentration was reached. Adverse reactions were observed in 10 patients (15.8%), and the incidence rate of adverse reactions was 18.2% in patients with a trough concentration of >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 14.6% in those with a trough concentration of ≤5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , with the main adverse reaction of abnormal liver function. There were significant differences in alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase between the

patients with a trough concentration of >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and those with a trough concentration of ≤5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $P<0.05$ ), and when the trough concentration of voriconazole was >5.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , there was a significant reduction in procalcitonin after anti-infective therapy ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** There is a large difference in the plasma concentration of voriconazole between individuals, and its trough concentration must be monitored regularly. The trough concentration of voriconazole is associated with liver function parameters and infection indi-

作者介绍: 王希斌, Email: 764822453@qq.com,

研究方向: 医院药学。

通信作者: 万瑞融, Email: 309238002@qq.com。

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题资助项目(编号: Z20200996)。

优先出版: [\(2023-07-10\)](https://kns.cnki.net/kems2/detail/50.1046.R.20230710.0954.021.html)

cators, and it may be necessary to increase sample size or perform CYP2C19 genetic testing to observe the association of trough concentration with therapeutic efficacy and adverse reactions.

**[Key words]** voriconazole; drug monitoring; adverse reactions; individualized administration

伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药,通过氟嘧啶基团替换氟康唑的三唑部分,并将甲基添加到丙醇主链上,以提高抗菌活性,临床可治疗多种真菌如隐球菌属、镰刀菌属、氟康唑耐药的念珠菌感染、侵袭性曲霉感染等,具有抗菌作用强、抗菌谱广、不易耐药的特点。伏立康唑小部分由 CYP3A4、CYP2C9 代谢,大部分主要通过 P450 同工酶 CYP2C19 代谢,代谢酶的活性特点造成伏立康唑血药浓度个体差异较大,同时它的治疗窗窄,还具有非线性动力学的药动学特点。此外,患者的不同年龄阶段、体质指数、饮食情况以及肝肾功能损伤程度、疾病状态等多种因素掺合在一起,会影响其临床疗效<sup>[1]</sup>,并可导致部分患者出现肝毒性、中枢神经系统毒性和视觉障碍等不良反应<sup>[2]</sup>。虽然已经有获知患者 CYP2C19 基因型有利于预测伏立康唑相关不良反应的报道<sup>[3]</sup>,而一旦在缺乏 CYP2C19 监测支持的情况下,仍按正常给药剂量来测定成人伏立康唑谷浓度,那么伏立康唑谷浓度的分布特点,谷浓度与临床疗效、不良反应的关系值得探讨。本调查对促进临床合理使用伏立康唑、降低药物不良事件的发生率有积极意义。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

分析广西医科大学第一附属医院 2021 年 11 月至 2022 年 2 月收治的 63 例确诊或临床诊断为侵袭性真菌病患者的临床资料,男 42 例,女 21 例,平均年龄 54.7 岁,中位体质量为 60.0 kg。收集的患者临床诊断均符合 2008 年欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组和美国国立变态反应和感染病研究院真菌研究小组共同发表的共识<sup>[4]</sup>。调查中如有以下情况,剔除研究对象:①患者年龄<18 岁;②用药期间处于妊娠状态;③测定的结果非谷浓度或浓度未达稳态;④使用有干扰测定的药物(如利福平、西咪替丁、苯巴比妥等);⑤治疗期间因伏立康唑严重不良反应而被迫终止治疗的患者;⑥入院诊断已有肝损伤的相关诊断。本研究经过医院伦理委员会许可。

### 1.2 研究方法

1.2.1 试剂与仪器 iemens SYVA 血药浓度分析仪;伏立康唑检测试剂盒(抗体/底物试剂,酶试剂)、地高辛定标液、质控品(西门子医学诊断产品有限公司);医用离心机(江苏天力医疗公司,TL80-2 型);注射用伏立康唑(四川美大康华康药业);伏立康唑片(上海信谊药厂有限公司)。

1.2.2 伏立康唑的给药方法、测定方法 ①静脉滴注给药:

第一天负荷剂量 6 mg/kg, q12h;之后维持剂量 4 mg/kg, q12h。②口服给药:第一天负荷剂量 400 mg, q12h;之后维持剂量 200 mg, q12h。如果采用序贯疗法则无需给予负荷剂量。于第 4 天给药前 30 min 抽取静脉血 2 mL, 将血样放入离心机(转速 3 500 r/min)中离心 5 min。采用均相酶放大免疫检测技术进行药物浓度检测,将离心好的血样放入药物浓度分析仪测定。

### 1.3 实验分组

测定结果参考 2017 年伏立康唑个体化用药指南<sup>[5]</sup>中推荐的有效血药浓度范围:0.5~5.0 μg/mL, 观察伏立康唑谷浓度与临床疗效时按患者的谷浓度分为<0.5 μg/mL 组和≥0.5 μg/mL 组; 观察伏立康唑谷浓度与不良反应、肝功能等临床指标时按患者的谷浓度分为≤5.0 μg/mL 组和>5.0 μg/mL 组。

### 1.4 数据收集

通过医院信息系统收集使用伏立康唑患者的基本资料,结果见表 1。

表 1 63 位患者病例资料 [ $n, \%, \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

临床特征	
疾病类型	
重症肺炎	42(66.7)
脓毒血症	11(17.5)
重症肺炎合并其他感染	5(7.9)
其他感染	5(7.9)
感染合并慢性病的种类	2.0(2.0, 3.0)
伏立康唑血药浓度/(μg/mL)	
小于 0.5	4(3.7)0.3 ± 0.2
0.5~5	62(57.9)2.7 ± 1.5
大于 5	41(38.4)8.7(6.7, 10.8)
侵袭性真菌感染	63
确诊	39(61.9)
曲霉菌	22(34.9)
念珠菌	15(23.8)
马尔尼菲霉菌	2(3.17)
给药方式	
静脉/口服	48(76.2)/15(23.8)
每日用量/mg	400(400, 400)
治疗时间/d	14(9.3, 24)
是否联用 PPI	
是/否	38(60.3)/25(39.7)
肝功能	
ALP/(U/L)	115.0(83.0, 162.0)
GGT/(U/L)	70.0(38.5, 139.8)
AST/(U/L)	29.5(19.0, 47.3)
ALT/(U/L)	22.0(10.0, 40.0)
总胆红素/(μmol/L)	10.3(7.1, 18.5)
白蛋白/(g/mL)	32.0 ± 7.8
降钙素原/(ng/mL、治疗前)	0.5(0.2, 1.5)
降钙素原/(ng/mL、治疗后)	0.3(0.1, 0.6)

### 1.5 疗效评价标准

根据中华医学会的《重症患者侵袭性真菌感染诊断和治疗指南(2007)》<sup>[6]</sup>及《内科学·呼吸与危重症医学科分册》<sup>[7]</sup>,使用伏立康唑抗感染7 d后评价治疗效果,以下3项:患者临床症状和体征、影像学表现、微生物实验室检查结果中,如有1项及以上改善判定为有效,上述3项均无显著改善判定治疗无效。

### 1.6 不良反应判断标准

对比患者抗感染治疗前后行血常规、生化、咽拭子、痰或血培养及胸部CT等的变化,观察治疗期间患者感染症状、感染指标变化,有无皮疹、视觉障碍、恶心呕吐或腹泻等情况发生,患者伏立康唑不良反应参考标准分别为Naranjo's评估量表和美国国家癌症研究所不良反应事件术语评价标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events,NCI-CTCAE)5.0版<sup>[8]</sup>。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件进行处理和分析。计量资料即伏立康唑血药浓度监测数值用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行单因素方差分析,非正态分布计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann-Whitney U检验;计数资料以频数及百分率表示,采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 伏立康唑浓度测定

动态监测107份伏立康唑浓度显示,62/107(57.9%)血液标本的伏立康唑浓度维持在有效浓度范围,谷浓度均数为2.7 μg/mL;4/107(3.7%)血液标本的谷浓度低于0.5 μg/mL,谷浓度均数为0.3 μg/mL;41/107(38.4%)血液标本的谷浓度高于5.0 μg/mL,谷浓度中位数为8.7 μg/mL。

### 2.2 伏立康唑浓度与临床疗效

伏立康唑浓度<0.5 μg/mL的患者中,2/4(50.0%)治疗有效,谷浓度≥0.5 μg/mL的患者中,44/59(74.6%)治疗有效,结果见表2。

表2 不同伏立康唑浓度与临床疗效的相关性比较

临床特征	$[\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})]$		P值
	<0.5 μg/mL组 (n=4)	≥0.5 μg/mL组 (n=59)	
给药方式			1.000
静脉/口服	3/1	45/14	
每日用量/mg	400.0(400.0, 475.0)	400.0(381.3, 400.0)	0.325
治疗时间/d	17.0 ± 9.9	14.0(9.5, 24.0)	0.843
粒细胞缺乏			
是/否	0/4	6/53	1.0
疗效			
有效	2	44	0.624
无效	2	15	

### 2.3 伏立康唑浓度与不良反应

伏立康唑抗感染治疗过程中,发生不良反应10例,发生比为15.9%(10/63),其中肝功能异常6例,精神异常2例,泌尿系统不良反应1例,胃肠道反应1例。伏立康唑浓度≤5.0 μg/mL的住院患者与伏立康唑浓度>5.0 μg/mL的住院患者不良反应的发生率分别为14.6%和18.2%,结果见表3。

表3 不同伏立康唑浓度与不良反应的相关性比较

临床特征	$[M_d(P_{25}, P_{75}); n]$		P值
	≤5.0 μg/mL组 (n=41)	>5.0 μg/mL组 (n=22)	
给药方式			1.000
静脉/口服	29/12	19/3	
每日用量/mg	400.0(362.5, 400.0)	400.0(400.0, 400.0)	0.416
治疗时间/d	14.0(9.0, 24.3)	13.5(11.0, 25.0)	0.905
粒细胞缺乏			
是/否	4/37	2/20	1.000
有无不良反应			
有	6	4	0.995
肝功能异常	5	1	
泌尿系统异常	0	1	
精神症状	0	2	
胃肠道反应	1	0	
无	35	18	

### 2.4 伏立康唑浓度与肝功能、白蛋白指标相关性的比较

调查结果发现,谷浓度≤5.0 μg/mL组和谷浓度>5.0 μg/mL组的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)有差异( $P<0.05$ ),表明肝功能异常与伏立康唑的谷浓度可能相关(表4)。

表4 不同伏立康唑浓度与肝功能、白蛋白指标的相关性比较

临床特征	$[M_d(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s]$		P值
	≤5.0 μg/mL组 (n=41)	>5.0 μg/mL组 (n=22)	
ALP/(U/L)	89.5(64.5, 152.3)	138.0(101.5, 177.0)	0.005
GGT/(U/L)	76.0(48.0, 163.0)	61.0(30.0, 104.5)	0.035
AST/(U/L)	29.0(17.5, 47.8)	30.0(21.3, 47.3)	0.751
ALT/(U/L)	21.0(11.0, 35.5)	23.0(10.0, 46.0)	0.828
总胆红素/(μmol/L)	9.1(6.9, 17.4)	12.5(8.7, 21.6)	0.119
白蛋白/(g/mL)	33.2 ± 7.8	31.6(24.9, 35.3)	0.183

### 2.5 伏立康唑浓度与降钙素原相关性的比较

伏立康唑浓度高于5.0 μg/mL时,经过抗感染治疗后,降钙素原(procalcitonin, PCT)明显降低,有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表5、图1。

表5 不同伏立康唑浓度与PCT相关性比较 $[M_d(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s]$

临床特征	$[M_d(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s]$		P值
	≤5.0 μg/mL组 (n=41)	>5.0 μg/mL组 (n=22)	
PCT(ng/mL, 治疗前)	0.42(0.1, 1.1)	0.8(0.2, 5.4)	
PCT(ng/mL, 治疗后)	0.3(0.1, 0.6)	0.3 ± 0.2	
P值		0.227	0.045

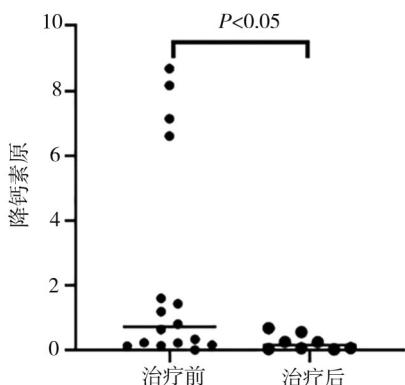


图1 伏立康唑谷浓度  $> 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  时, 抗感染治疗前后的降钙素原变化

### 3 讨 论

伏立康唑通过抑制真菌的  $14\alpha$ -固醇去甲基化抑制麦角固醇的生物合成, 影响细胞膜上多种酶的活性, 从而导致真菌细胞死亡, 广泛用于临床<sup>[9]</sup>。本次调查发现 107 份血液标本的伏立康唑谷浓度中位数为  $3.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。其中, 57.9% 的血液标本的谷浓度在有效浓度范围, 3.7% 的血液标本的谷浓度  $< 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 38.4% 的血液标本的谷浓度  $\geq 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 因此, 在没有获知患者 CYP2C19 基因情况下给予常规药物剂量, 血药浓度个体间差异波动较大, 因此开展动态监测伏立康唑血药浓度是必要的<sup>[10]</sup>。

国内指南<sup>[5]</sup>推荐伏立康唑有效谷浓度范围为  $0.5\sim 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。本研究发现谷浓度  $< 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  的患者有效率为 50.0%, 谷浓度  $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  的患者有效率为 75.6%, 谷浓度低者较谷浓度高者治疗无效的比率更高 ( $P=0.624$ ), 可能与本次调查的有效样本量较少相关, 有待后续增加有效样本量进行统计分析。对 1 例低于有效浓度且治疗无效的患者, 按指南推荐意见增加维持剂量 50% 使其谷浓度恢复到有效浓度范围, 此时患者的感染症状得到改善。而谷浓度  $< 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  的治疗也有效, 可能原因是: ① 伏立康唑是非线性药动学特点, 并非血药浓度越高抗感染效果越好; ② 初始治疗有效, 主要考虑患者个体差异因素, 或同时合并其他抗真菌药物; ③ 本研究中谷浓度  $< 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  患者相对较少, 可能偏离了临床真实的有效率。因此, 需要更多入组病例才能获知伏立康唑谷浓度与疗效的关系。

国内有文献报道, 伏立康唑不良反应发生率约为 18%, 常见的有神经系统损害, 临床表现有认知障碍和锥体外系反应等; 其次为肝毒性, 临床表现为 ALT 和 AST 升高; 此外还有视觉障碍反应等<sup>[11]</sup>。本研究发现伏立康唑用药后, 发生肝功能异常 5 例, 伏立康唑的不良反应发生率为 15.9%, 与文献报道<sup>[2]</sup>

基本一致。国内外许多研究认为伏立康唑不良反应与谷浓度有一定相关性, 谷浓度  $4.0\sim 6.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  者容易出现不良反应<sup>[11]</sup>。1 项针对亚裔人群的荟萃分析结果显示, 当谷浓度  $> 3.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  肝毒性发生风险增加,  $> 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  神经系统的毒性风险增加<sup>[12]</sup>。本次调查共发现有 5 例肝功能异常的病例, 其谷浓度为  $(3.64\pm 1.18) \mu\text{g}/\text{mL}$ , 与上述文献报道基本一致。本次调查发现有发生谵妄、胡言乱语和躁动精神症状的不良反应, 其谷浓度分别为  $9.88$ 、 $16.40 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 提示通过规律监测伏立康唑谷浓度, 使其谷浓度在有效范围可以降低神经毒性的发生。有文献报道伏立康唑致神经毒性除了与伏立康唑谷浓度有关外, 不良反应发生前大多数患者出现了低血钾或低血钠<sup>[13]</sup>。本次调查发生神经毒性反应的 2 位患者在使用伏立康唑后其血钠、血钾水平均低于  $120.0$ 、 $3.3 \text{ mmol}/\text{L}$ , 因此, 患者使用伏立康唑后如果伴有低血钾和低血钠情况, 除常规补充电解质外, 应及时调整伏立康唑的给药剂量, 使谷浓度维持在正常范围, 避免神经毒性不良反应发生。

本研究发现, 谷浓度  $\leq 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  组与  $> 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  组的白蛋白水平未见统计学差异 ( $P>0.05$ ), 但 2 组白蛋白水平均低于正常, 与文献报道的肺曲霉病患者大多存在白蛋白水平低下情况<sup>[14]</sup>一致。有文献报道伏立康唑谷浓度受患者白蛋白水平影响, 患者的白蛋白水平较低, 则其伏立康唑谷浓度偏高<sup>[15]</sup>。本调查结果未见伏立康唑谷浓度与白蛋白水平之间的相关性, 上述结果或许和伏立康唑的非线性药动学特征或入组样本量偏少有关。此外有文献指出, 白蛋白水平与患者伏立康唑血浆蛋白结合率成正相关 ( $P<0.001$ )<sup>[16]</sup>, 白蛋白减少, 伏立康唑血浆蛋白结合率下降, 导致血清游离的伏立康唑增多。由于本研究未获得患者伏立康唑血浆蛋白结合率的数据, 因此白蛋白水平与伏立康唑谷浓度的相关性值得进一步探讨。

有研究报道伏立康唑谷浓度是伏立康唑相关肝损伤的一个重要危险因素<sup>[17]</sup>。本研究发现谷浓度  $\leq 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  组和  $> 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  组 ALP、GGT 有统计学差异。而 AST、ALT、总胆红素与伏立康唑的谷浓度不相关, 与程林等<sup>[18]</sup>的研究报道一致, 这可能与入组患者平均年龄偏大、患者人数较少有关。

PCT 是细菌感染的敏感标志物, 常被用于评估感染的轻重程度<sup>[19]</sup>。有研究显示, 当 PCT 浓度  $\geq 1.31 \text{ ng}/\text{mL}$  时, 会提高伏立康唑谷浓度高于  $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  的概率, 伏立康唑谷浓度与 PCT 有相关性, PCT 会影响伏立康唑的谷浓度<sup>[20]</sup>。本调查研究发现, 在伏立康唑谷浓度  $> 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  时, 经过抗感染治疗, PCT 明显降低 ( $P<0.05$ ), 与上述文献报道相似。而当伏立康唑谷浓度  $\leq 5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$  时, 未能观察到伏立康唑谷浓度与 PCT 的相关性, 可能与入组患者的基础疾病

如白血病、肾移植患者,是否存在严重的粒缺、房颤等因素有关,需要更多的人组数据才能加以验证<sup>[21]</sup>。因此,在严重感染治疗期间,规律监测伏立康唑谷浓度和PCT,有利于保障抗感染治疗的有效性。

综上所述,伏立康唑常规剂量下的血药浓度个体间差异较大,因此有必要动态监测谷浓度。虽然伏立康唑谷浓度与感染指标、肝功能相关,但没有观察到谷浓度与疗效、不良反应发生率的相关性。尽管中国《伏立康唑个体化用药指南》对伏立康唑的基因检测没有给出具体的推荐意见,但是否要在CYP2C19基因检测支持下调整给药剂量后进行动态谷浓度监测值得商讨。本研究结果也提醒我们,对于一些重症肺炎及血流感染患者,尤其在伴有多重慢性病情况下,在观察感染指标的同时规律监测伏立康唑谷浓度或许会得到良好的临床疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 刘思敏,蔡俊,李慧馨,等.成人应用伏立康唑的群体药动学研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(9):1015-1023.  
Liu SM, Cai J, Li HX, et al. Research progress in population pharmacokinetics of voriconazole in adults[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(9):1015-1023.
- [2] 陈旭,何仁,杨薇薇,等.侵袭性真菌病患者伏立康唑不良反应分析及临床处理经验[J].中国现代应用药学,2022,39(3):391-394.  
Chen X, He R, Yang WW, et al. Analysis of adverse reactions and clinical treatment experience of voriconazole in patients with invasive fungal disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(3):391-394.
- [3] 李祥,苏锋华,邢贞建,等.CYP2C19基因多态性对预测侵袭性肺曲霉病患者伏立康唑相关不良反应的作用[J].实用医学杂志,2021,37(9):1168-1171.  
Li X, Su DH, Xing ZJ, et al. Voriconazole related adverse drug reactions among different CYP2C19 genes in patients with Aspergillus infection[J]. J Pract Med, 2021, 37(9):1168-1171.
- [4] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12):1813-1821.
- [5] Chen K, Zhang XL, Ke XY, 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.
- [6] 重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)[J].中华内科杂志,2007,46(11):960-966.  
Guidelines for diagnosis and treatment of invasive fungal infection in severe patients(2007)[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(11):960-966.
- [7] 王辰,高占成.内科学-呼吸与危重症医学分册[M].北京:人民卫生出版社,2016:35-42.  
Wang C, Gao ZC. Internal medicine-respiratory and critical care medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016:35-42.
- [8] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[J/OL]. [2017-11-27]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
- [9] Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(5):630-637.
- [10] 肖桂荣,刘真真,唐光敏.隐球菌脑膜炎患者伏立康唑脑脊液浓度与血液浓度的临床分析[J].四川大学学报(医学版),2023,54(1):192-197.  
Xiao GR, Liu ZZ, Tang GM. Clinical analysis of voriconazole concentrations in cerebrospinal fluid and blood in patients with cryptococcal meningitis[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2023, 54(1):192-197.
- [11] Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: a needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective[J]. J Can Des Maladies Infect De La Microbiol Med, 2014, 25(6):327-343.
- [12] Jin HY, Wang TS, Falcione BA, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(7):1772-1785.
- [13] 程林,梁再明,刘职瑞,等.伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征及低血钾和低血钠发生情况[J].中国药房,2021,32(20):2520-2524.  
Cheng L, Liang ZM, Liu ZR, et al. Clinical characteristics of voriconazole-induced neurological ADR and the occurrence of hypokalemia and hyponatremia[J]. China Pharm, 2021, 32(20):2520-2524.
- [14] 罗莉,文富强.慢性阻塞性肺疾病患者并发侵袭性肺曲霉病的影响因素研究[J].四川大学学报(医学版),2010,41(4):720-722.  
Luo L, Wen FQ. Study on influencing factors of invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2010, 41(4):720-722.
- [15] 王蓓蓓,许霞青,谭然,等.73例肺曲霉病患者伏立康唑血药浓度监测及分析[J].中国新药与临床杂志,2022,41(4):228-233.  
Wang BB, Xu XQ, Tan R, et al. Voriconazole blood concentration monitoring and analysis in 73 patients with pulmonary aspergillosis[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2022, 41(4):228-233.
- [16] Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11):6782-6789.
- [17] 陈凡,胡述立,刘剑敏,等.伏立康唑相关肝损伤的真实世界研究[J].中国医院药学杂志,2021,41(19):2006-2010.  
Chen F, Hu SL, Liu JM, et al. Liver injury associated with voriconazole: a real-world study[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(19):2006-2010.
- [18] 程林,翁邦碧,向荣凤,等.老年肺部侵袭性真菌感染患者伏立康唑谷浓度与肝功能损伤的关系[J].第三军医大学学报,2020,42(19):1944-1949.  
Cheng L, Weng BB, Xiang RF, et al. Relationship between voriconazole trough concentration and liver injury in elderly patients with lung invasive aspergillosis[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(19):1944-1949.
- [19] 王耀辉,张英,朱建芸,等.血清降钙素原及中性粒细胞百分比对肝硬化失代偿期合并细菌感染的早期诊断价值[J].中山大学学报(医学版),2018,39(3):413-419.  
Wang YH, Zhang Y, Zhu JY, et al. Value of serum procalcitonin and percentage of neutrophils in early diagnosis of bacterial infection in decompensated liver cirrhosis[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2018, 39(3):413-419.
- [20] Cheng L, Xiang RF, Liu F, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78:106078.
- [21] Ruiz J, Gordon M, Villarreal E, et al. Impact of voriconazole plasma concentrations on treatment response in critically ill patients[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(4):572-578.

(责任编辑:周一青)