doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.10.013

呼吸科伏立康唑药物浓度的影响因素及监测意义*

汪 静[1],苏 涌[2],冯丽娟[2],王鑫铭[2],许杜娟[1,2△]

(1. 安徽医科大学药学院,安徽 合肥 230022; 2. 安徽医科大学第一附属医院药剂科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 为优化伏立康唑的临床应用提供参考。**方法** 选取 2019 年 7 月至 2021 年 5 月医院呼吸科收治的使用伏立康唑治疗的患者 385 例,根据是否进行治疗药物监测(TDM)分为 TDM 组(n = 92)及非 TDM 组(n = 293),TDM 组在治疗期间监测了伏立康唑谷浓度(C_{min}),并根据监测结果调整给药剂量。比较两组患者的临床结局,并分析 TDM 组患者 C_{min} 与临床疗效和安全性的关系,以及影响因素。**结果** TDM 组有效率为 79.35%,显著高于非 TDM 组的 61.43%(P = 0.002);肝毒性发生率为 3.26%,显著低于非 TDM 组的 9.90%(P = 0.044);伏立康唑的治疗效果与 C_{min} 密切相关,年龄、天门冬氨酸氨基转移酶、超敏 C 反应蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平及是否合用质子泵抑制剂(PPIs)是 C_{min} 的影响因素。**结论** 在呼吸科患者中,特别是针对高龄,肝损伤,炎性水平、血脂较高及合并使用 PPIs 的患者,开展伏立康唑 的 TDM 可提高疗效和安全性。

关键词:伏立康唑;治疗药物监测;呼吸科;临床结局;影响因素

中图分类号:R969.3;R978.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006 - 4931(2022)10 - 0055 - 05

Influence Factors and Monitoring Significance of Voriconazole Concentration in the Respiratory Department

WANG Jing[1], *SU Yong*[2], *FENG Lijuan*[2], *WANG Xinming*[2], *XU Dujuan*[1,2]

(1. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To provide a reference for optimizing the clinical application of voriconazole. **Methods** A total of 385 patients treated with voriconazole in the respiratory department of the hospital from July 2019 to May 2021 were selected and divided into the therapeutic drug monitoring (TDM) group (n = 92) and non - TDM group (n = 293) according to whether TDM was carried out. The valley concentration of voriconazole (C_{min}) was monitored in the TDM group during the treatment, and the dosage was adjusted according to the monitoring results. The clinical outcomes of the two groups were compared. In the TDM group, the relationship between C_{min} and clinical efficacy or safety was analyzed, as well as the influencing factors of C_{min}. **Results** The effective rate in the TDM group was 79.35%, which was significantly higher than 61.43% in the non - TDM group (P = 0.002). The incidence of hepatotoxicity in the TDM group was 3.26%, which was significantly lower than 9.90% in the non - TDM group (P = 0.044). The therapeutic effect of voriconazole was closely related to C_{min}. Age, aspartate aminotransferase (AST), high - sensitivity C - reactive protein (hs - CRP), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low - density lipoprotein (LDL - C) and whether proton pump inhibitors (PPIs) were combined were the influencing factors of C_{min}. **Conclusion** TDM of voriconazole can improve the efficacy and safety in patients in the respiratory department, especially those with advanced age, liver injury, high inflammatory level, high blood lipid and combined use of PPIs.

Key words: voriconazole; therapeutic drug monitoring; respiratory department; clinical outcomes; influence factors

伏立康唑(VRZ)作为一线抗真菌药物,广泛用于血液系统疾病、免疫功能低下、器官移植患者等抗真菌感染的预防或治疗[1]。VRZ的代谢呈非线性,其血药浓度受生理病理、药物相互作用等诸多因素影响。有研究表明,较低的血药浓度会引起治疗无效及真菌耐药,而过高的浓度会导致毒副作用的发生[2-5]。为优化疗效和安全性,各国指南推荐使用VRZ的大多数患者进行治疗药物监测(TDM),但关于是否需要开展常规监测仍存在争议[6-7]。目前国内外已有研究证实了VRZ的TDM对于重症患者和血液病患者等人群的临床意义[8-9],但有关VRZ的TDM对呼吸科患者临床结局影响的随机对照试验较少。目前关于VRZ - C_{min}影响因素的报道较多,但在呼吸科患者中是否存在其他因素影响C_{min}仍待进一步探索。本研究中旨在回顾性分析TDM对呼吸科患者的实践意义并探讨VRZ - C_{min}的影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合诊断标准[10],确诊、临床诊断、拟诊为侵袭性真菌病(IFD);使用VRZ治疗 ≥ 3 d。本研究经

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金[82104185];吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金[320.6750.2020 - 04 - 39]。

第一作者:汪静,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)jingw2020@sina.com。

△通信作者:许杜娟,女,博士,教授,研究方向为临床药学及肿瘤药理学,(电话)0551 - 62922421(电子信箱)xudujuan6365@163.com。

医院医学伦理委员会批准(P2021－02－16),患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:妊娠期;同时使用其他抗真菌药物;血药浓度采血时间不合理;合并使用药品说明书明确禁止联用的药物(如卡马西平、苯巴比妥、利福平等);临床资料不完整。

病例选择与分组:选取医院呼吸科2019年7月至2021年5月患者收治的住院患者,均经VRZ治疗,包括伏立康唑片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20183225,规格为每片0.2 g)及注射用伏立康唑(Pharmacia & Upjihn Company,进口药品注册证号H20181102,规格为每瓶含0.2 g)。给药剂量参照药品说明书,口服制剂负荷剂量为200~400 mg,每12 h 1次;维持剂量为100~200 mg,每12 h 1次。注射剂负荷剂量为6 mg/kg,每12 h 1次;维持剂量为4 mg/kg,每12 h 1次。根据是否监测C_{min}将患者分为TDM组及非TDM组,TDM组患者在治疗期间监测C_{min},并根据监测结果调整用药剂量。

1.2 观察指标与疗效判定标准

观察指标:利用医院电子病历系统,收集患者的人口统计学资料、疾病诊断、用药过程、临床转归、药品不良反应(ADR)、用药前的生化指标[白蛋白(Alb)、总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(Cr)、预估肾小球滤过率(eGFR)]、血药浓度数据、血样采集时间、血药浓度同一采血时间点的临床检测指标、血脂指标及质子泵抑制剂(PPIs)使用类型。

疗效判定[11]:痊愈,临床症状、体征、实验室及病原学检查4项指标均恢复正常;改善,临床症状和(或)体征有所好转,实验室和(或)病原学检查指标未完全恢复正常;无效,用药72 h后病情无明显改善或有所进展。有效=痊愈+改善。

安全性:患者使用VRZ期间的肝毒性、神经毒性、视觉损害、皮疹、电解质及胃肠道异常等ADR发生情况。

1.3 血药浓度测定

根据临床治疗需要,使用VRZ≥5 d(无负荷剂量)或≥3 d(给予负荷剂量)后,于清晨给药前30 min采集患者血清[12]并采用高效液相色谱法测定稳态C_{min}[13]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。分类变量采用χ^2检验或Fisher确切概率法;连续变量两组间比较采用t检验或Mann－Whitney检验;多组间比较采用单因素ANOVA检验或Kruskal－Wallis检验。采用多元回归分析法考察VRZ－C_{min}的影响因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

共纳入385例患者,男250例,女135例;年龄18~98岁;体质量32~98 kg;最常见的基础疾病为慢性阻塞性肺病(COPD)等肺部疾病、高血压、实体恶性肿瘤等,IFD诊断分级中拟诊患者占绝大多数(337例,87.53%)。两组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。详见表1。

2.2 VRZ疗效及ADR

TDM组的临床有效率显著高于非TDM组($P<0.05$),两组ADR发生率无显著差异($P>0.05$)。进一步分析,非TDM组肝毒性发生率显著高于TDM组($P<0.05$);TDM组最常见的ADR为神经毒性,发生率高于非TDM组,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 血药浓度与临床疗效及ADR间的关系

血药浓度与临床疗效:TDM组92例患者中,73例有效,C_{min}为(3.32±1.92)mg/L,显著高于19例无效患者的C_{min}为(1.68±1.25)mg/L($P=0.000$)。

C_{min}与ADR:TDM组92例患者中,14例发生ADR,C_{min}为(4.80±2.50)mg/L,显著高于未发生ADR患者的C_{min}(2.79±1.70) mg/L($P=0.003$)。

2.4 变量对VRZ－C_{min}的影响

性别、年龄、体质量及病理生理指标:TDM组92例患者共监测C_{min}116例次,参考指南及文献[4－5],本研究中将目标C_{min}范围设为1.0~5.5 mg/L,其中有89例次在目标范围内。依据目标范围将TDM组患者分为3个亚组,1组$C_{min}<1$ mg/L(18例次)、2组1.0 mg/L≤C_{min}≤5.5 mg/L(89例次);3组$C_{min}>5.5$ mg/L(9例次)。3个亚组患者的性别、体质量及TBiL,ALT,ALP水平无显著差异,年龄及Alb,AST,hs－CRP水平有显著差异,进一步将有统计学意义的变量与C_{min}进行多元回归分析。结果显示,患者的年龄、AST、hs－CRP为C_{min}的重要预测因子。详见表3、表4。

血脂:参照《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)以总胆固醇(TC)5.2 mmol/L、三酰甘油(TG)1.7 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL－C)3.4 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C)1.0 mmol/L为标准分亚组。结果显示,TC,TG,LDL－C不同亚组间VRZ－C_{min}差异显著($P<0.05$),HDL－C亚组间VRZ－C_{min}差异不显著($P>0.05$)。详见图1。

PPIs:TDM组患者共合并使用PPIs 79例次,C_{min}中位值为2.67 mg/L。其中合并使用奥美拉唑8例次(10.13%),C_{min}中位值为5.33 mg/L;合并使用泮托拉唑、雷贝拉唑分别为58例次(73.42%)及13例次(16.46%),C_{min}中位值分别为2.58 mg/L及2.61 mg/L。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目		TDM 组(n = 92)	非 TDM 组(n = 293)	χ^2 / t / Z 值	P 值
性别(男 / 女,例)		57 / 35	193 / 100	0. 471	0. 493
年龄($\overline{X} \pm s$,岁)		67. 88 ± 15. 59	67. 10 ± 15. 08	0. 428	0. 721
体质量($\overline{X} \pm s$,kg)		56. 73 ± 11. 41	58. 06 ± 11. 25	- 1. 039	0. 328
维持剂量[$M(P_{25}, P_{75})$,mg / (kg·d)]		6. 67(5. 71,7. 98)	6. 78(5. 97,8. 00)	- 1. 005	0. 315
基础疾病	COPD 等肺部疾病	60(65. 22)	188(64. 17)	0. 034	0. 854
[例(%)]	高血压	26(28. 26)	58(19. 80)	2. 942	0. 086
	实体恶性肿瘤	18(19. 57)	54(18. 43)	0. 059	0. 808
	心脏病	18(19. 57)	38(12. 97)	2. 451	0. 117
	脑梗死等脑部疾病	14(15. 22)	29(9. 90)	1. 997	0. 158
	糖尿病	9(9. 78)	25(8. 53)	0. 136	0. 712
	其他	10(10. 87)	31(10. 58)	0. 006	0. 937
IFD 诊断	确诊	3(3. 26)	5(1. 71)	0. 243	0. 622
分级	临床诊断	13(14. 13)	27(9. 22)	1. 817	0. 178
[例(%)]	拟诊	76(82. 61)	261(89. 08)	2. 686	0. 101
生化指标	Alb($\overline{X} \pm s$,g / L)	34. 15 ± 5. 06	33. 98 ± 6. 14	0. 268	0. 789
	ALT[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	17. 50(12. 75,29. 25)	21. 00(14. 00,34. 00)	- 1. 937	0. 053
	AST[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	19. 00(14. 00,26. 25)	21. 00(16. 00,32. 00)	- 1. 918	0. 055
	ALP[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	78. 00(63. 00,101. 00)	76. 00(63. 00,98. 00)	- 0. 050	0. 960
	Cr[$M(P_{25}, P_{75})$,μmol / L]	65. 95(53. 00,79. 63)	64. 00(51. 00,80. 00)	- 0. 444	0. 657
	eGFR[$M(P_{25}, P_{75})$,mL / min]	96. 50(83. 75,108. 00)	99. 00(85. 00,111. 00)	- 0. 891	0. 373

表 2 两组患者临床疗效及不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy and incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	临床疗效				ADR					
	痊愈	改善	无效	有效	肝毒性	神经毒性	视觉损害	心脏异常	其他	小计
TDM 组(n = 92)	11(11. 96)	62(67. 39)	19(20. 65)	73(79. 35)	3(3. 26)	7(7. 61)	2(2. 17)	1(1. 09)	1(1. 09)	14(15. 22)
非 TDM 组(n = 293)	19(6. 48)	161(54. 95)	113(38. 67)	180(61. 43)	29(9. 90)	8(2. 73)	2(0. 68)	2(0. 68)	2(0. 68)	43(14. 68)
χ^2 值	2. 918	4. 447	9. 973	9. 973	4. 047	3. 243				0. 016
P 值	0. 088	0. 035	0. 002	0. 002	0. 044	0. 072	0. 243	0. 560	0. 560	0. 898

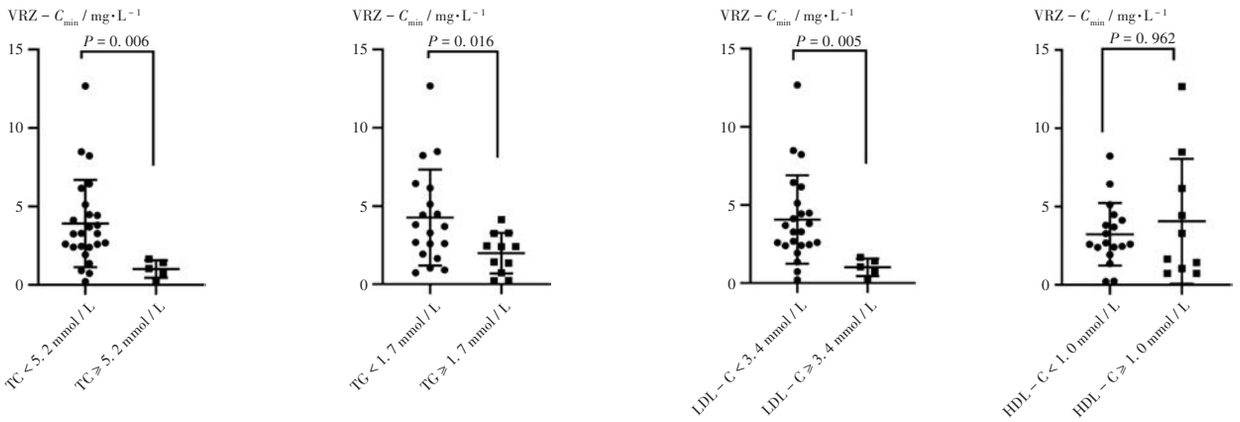
注:视觉损害、心脏异常、其他不良反应比较时,由于理论频数小于 1,采用 Fisher 确切概率法进行分析,无 χ^2 值。

Note: - refers to visual impairment, cardiac abnormality and other adverse reactions were analyzed by Fisher's exact probability method because the theoretical frequency was less than 1 without χ^2 value.

表 3 各变量对 VRZ - C_{min} 的影响

Tab. 3 Influence of various factors on VRZ - C_{min}

变量	C_{min} < 1. 0 mg / L	1. 0 mg / L ≤ C_{min} ≤ 5. 5 mg / L	C_{min} > 5. 5 mg / L	χ^2 / F / Z 值	P 值
男性[例(%)]	9(50. 00)	54(60. 67)	5(55. 56)	0. 741	0. 690
年龄($\overline{X} \pm s$,岁)	58. 06 ± 15. 48	69. 16 ± 15. 86	69. 33 ± 16. 97	3. 727	0. 027
体质量($\overline{X} \pm s$,kg)	53. 56 ± 12. 63	56. 77 ± 11. 09	52. 20 ± 8. 87	0. 989	0. 376
Alb($\overline{X} \pm s$,g / L)	37. 12 ± 3. 81	34. 90 ± 4. 96	30. 71 ± 5. 55	5. 252	0. 007
TBiL[$M(P_{25}, P_{75})$,μmol / L]	8. 75(6. 95,11. 35)	8. 65(6. 80,12. 00)	9. 30(7. 75,12. 90)	1. 198	0. 549
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	21. 00(12. 00,27. 75)	19. 00(11. 00,26. 00)	21. 00(16. 00,52. 50)	1. 157	0. 561
AST[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	17. 00(12. 00,26. 00)	20. 00(16. 00,28. 00)	27. 00(23. 00,94. 50)	6. 510	0. 039
ALP[$M(P_{25}, P_{75})$,U / L]	71. 00(51. 50,81. 00)	74. 50(61. 50,100. 75)	90. 00(78. 50,100. 50)	3. 939	0. 140
hs - CRP[$M(P_{25}, P_{75})$,mg / L]	4. 70(0. 50,12. 41)	11. 95(3. 90,43. 58)	132. 20(26. 57,167. 60)	18. 895	0. 000



A. TC　B. TG　C. LDL－C　D. HDL－C

图1　血脂对VRZ－C_{min}的影响

A. TC　B. TG　C. LDL－C　D. HDL－C

Fig. 1　Effect of blood lipid on VRZ－C_{min}

表4　各自变量与VRZ－C_{min}相关性的多元线性回归分析

Tab. 4　Multiple linear regression analysis results of the correlation between each independent variable and VRZ－C_{min}

变量	非标准化系数		β	*r*	*P*值
	B	*SE*			
年龄	0.042	0.012	0.334	3.427	0.001
Alb	－0.032	0.043	－0.075	－0.732	0.466
AST	0.034	0.009	0.351	3.712	0.000
hs－CRP	0.018	0.005	0.382	3.861	0.000

Mann－Whitney检验分析结果显示，合并使用PPIs会显著升高患者的VRZ－C_{min}（P = 0.048），且奥美拉唑对VRZ－C_{min}的升高有显著影响（P = 0.016）。

3　讨论

本研究中评估了VRZ的TDM对呼吸科患者的意义，分析了C_{min}与临床疗效和安全性的关系，并探究了C_{min}的影响因素。结果显示，VRZ的TDM能提升呼吸科患者的临床有效率、降低肝毒性发生率，但TDM组ADR发生率略高于非TDM组（主要为神经毒性）。这是由于VRZ神经毒性主要发生在用药早期，而参照《中国伏立康唑个体化用药指南》规定TDM所需样本需在患者血药浓度达稳态后采集，临床医师常把TDM当作判断发生ADR的依据，导致TDM组部分患者在TDM前就已发生ADR，使结果产生偏倚。但目前已有较多的研究资料显示，VRZ－C_{min}与疗效和安全性显著相关[14－15]。本研究结果也进一步证实了此结论，因此建议使用TDM来实现VRZ增效减毒的作用。

本研究中发现，年龄、AST，hs－CRP，TC，TG，LDL－C以及合并使用PPIs是影响VRZ－C_{min}的重要因素，其中随着年龄的增长VRZ－C_{min}升高，可能是因为老年患者细胞色素P450（CYP450）酶活性及CL降低，从而使VRZ代谢减慢，导致血药浓度升高[16]。VRZ主要经肝脏代谢，肝功能损害会导致CYP450酶活性减弱，VRZ清除延迟。本研究中发现，AST对VRZ－C_{min}产生显著影响，未发现其他肝酶水平（TBiL，DBiL，ALT，ALP）与VRZ－C_{min}的相关性，这与徐丙发等[17]的研究结论相同。hs－CRP是评估机体炎性程度的指标，炎症是VRZ过量的重要危险因素，当CRP升高，VRZ超过目标浓度和发生毒性反应的风险增加[18]。本研究中发现，hs－CRP升高，可导致更高水平的C_{min}，与既往报道相符[19－20]。这可能是由于机体在感染或炎性状态下CYP450酶活性下调，从而导致VRZ代谢减少。VRZ在体内主要经CYP2C19代谢，与酶的竞争性抑制剂PPIs联用时，会降低VRZ的代谢。本研究中发现，合并使用PPIs可明显升高VRZ－C_{min}，并且3种临床常用PPIs对VRZ－C_{min}的抑制程度不同，奥美拉唑的影响大于其他两种PPIs，这与文献报道的结论一致[21－22]。由于奥美拉唑对VRZ的抑制作用强，增加了VRZ－C_{min}超过治疗浓度的风险，优先推荐使用对VRZ－C_{min}影响较小的泮托拉唑或雷贝拉唑。但本研究中将奥美拉唑与VRZ合并使用仍有8例次，若两者必须合用，建议适当减量，并监测VRZ－C_{min}，确保临床疗效及安全性。

本研究中首次将血脂指标纳入研究，发现TC，TG，LDL－C水平与脂溶性药物VRZ－C_{min}有一定相关性。关于血脂对VRZ体内代谢的影响机制尚不清楚。研究表明，高血脂可能引起亲脂性药物在血浆内重新分布及体内组织再分布，减少亲脂性药物血浆游离成分，并且药物的油水分配系数越大，血清药物浓度可能下降越多，已有学者证实了血脂水平对脂溶性药物奥氮平血药浓度的影响[23]。本研究结果显示，TC，TG，LDL－C与VRZ－C_{min}存在负相关，与WU等[24]的结论相反。这可能与患者

的基因型及VRZ的治疗过程有关，因此关于血脂对VRZ－C_{min}的影响有待进一步探索。本研究存在一定局限性，如未将其他特殊人群（如实体器官移植患者、血液科患者等）纳入研究且未评估基因多态性对结果的影响等，后期将增加样本量并结合患者的基因型继续研究。

综上所述，VRZ的TDM能提高呼吸科患者的临床疗效，降低与VRZ密切相关的肝毒性的发生率，年龄和AST，hs－CRP，TC，TG，LDL－C水平及是否合用PPIs是影响VRZ－C_{min}的重要因素。因此，在临床应用中有必要进行TDM，并根据监测结果制订个体化给药方案，以改善临床结局。

参考文献

[1] PERREAULT S, MCMANUS D, ANDERSON A, et al. Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies[J]. Oncol Pharm Pract, 2019, 25(6): 1305－1311.

[2] YOUSEFIAN S, DASTAN F, MARJANI M, et al. Determination of Voriconazole Plasma Concentration by HPLC Technique and Evaluating Its Association with Clinical Outcome and Adverse Effects in Patients with Invasive Aspergillosis[J]. Infect Dis Med Microbiol, 2021, 2021: 5497427.

[3] HAMADA Y, UEDA T, MIYAZAKI Y, et al. Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: A multicentre study conducted in Japan[J]. Mycoses, 2020, 63(8): 779－786.

[4] ULLMANN AJ, AGUADO JM, ARIKAN－AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID－ECMM－ERS guideline[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(Suppl 1): e1－e38.

[5] BLANCO S, MAROÑAS O, LATORRE A, et al. Impact of CYP2C19 Genotype and Drug Interactions on Voriconazole Plasma Concentrations: A Spain Pharmaco genetic－Pharmacokinetic Prospective Multicenter Study[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 17－25.

[6] RACIL Z, WINTEROVA J, KOUBA M, et al. Monitoring trough voriconazole plasma concentrations in haematological patients: real life multicentre experience[J]. Mycoses, 2012, 55(6): 483－492.

[7] LEE J, NG P, HAMANDI B, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring and Cytochrome P4502C19 Genotyping on Clinical Outcomes of Voriconazole: A Systematic Review[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(4): 509－529.

[8] LI H, LI M, YAN J, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(6): 495－504.

[9] 凌　亚，刘梦颖，李进冬，等. 伏立康唑治疗药物监测的治疗成本效果分析[J]. 徐州医科大学报，2019，39(5)：332－336.

[10] KOEHLER P, BASSETTI M, CHAKRABARTI A, et al. Defining and managing COVID－19－associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM / ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(6): e149－e162.

[11]《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志，2014，30(9)：844－856.

[12] CHEN K, ZHANG X, KE X, 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.

[13] 苏　涌，杨春兰，黄　燕，等. 高效液相色谱法测定血浆中伏立康唑的浓度[J]. 安徽医药，2017，21(2)：244－247.

[14] 戴婷婷，胡　林，李逃明，等. 伏立康唑所致精神异常与其血浆谷浓度的相关性探讨[J]. 中国药学杂志，2018，53(5)：375－378.

[15] 史长城，李晴宇，林能明. 伏立康唑血药浓度与临床疗效及安全性相关性的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志，2017，27(4)：957－960.

[16] LIU J, LU YF, CORTON JC, et al. Expression of cytochrome P450 isozyme transcripts and activities in human livers[J]. Xenobiotica, 2021, 51(3): 279－286.

[17] 徐丙发，陈思远，昂　韦，等. 低蛋白血症对危重症患者伏立康唑血药谷浓度的影响[J]. 中国新药杂志，2019，28(3)：308－313.

[18] GAUTIER－VEYRET E, TRUFFOT A, BAILLY S, et al. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(2): 232－238.

[19] VREUGDENHIL B, VAN DER VELDEN WJFM, FEUTH T, et al. Moderate correlation between systemic IL－6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(9): 1980－1988.

[20] 彭　敏，黄攀豪，邓银华，等. 造血干细胞移植患者伏立康唑稳态谷浓度监测及其影响因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学，2021，26(6)：640－646.

[21] BLANCO DORADO S, MAROÑAS AMIGO O, LATORRE－PELLICER A, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton－pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(8): 1661－1666.

[22] HUANG Q, LIU Q, YIN T, et al. Effect of proton pump inhibitors on voriconazole concentrations in Chinese patients with malignant hematological diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(6): 833－842.

[23] 袁道瑞，张向荣，陆　蓉，等. 精神分裂症患者血脂水平对奥氮平血浆药物浓度的影响[J]. 四川精神卫生，2015，28(4)：310－313.

[24] WU JS, CHEN N, YAO YK, et al. Hyperlipidemia Caused by Voriconazole: A Case Report[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 483－487.

（收稿日期：2021－11－19；修回日期：2022－01－13）