地中海贫血患儿造血干细胞移植术后伏立康唑谷浓度及AUC的影响因素分析Δ

刘勇军[1*]，伍　云[1]，凌雅赟[2]，牛露露[1]，黄天敏[1]，陈　鑫[1]，罗艺林[1]，刘滔滔[1#]（1.广西医科大学第一附属医院药学部，南宁　530021；2.广西医科大学第一附属医院儿科，南宁　530021）

中图分类号　R969.3；R978.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2499-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.10

摘　要　目的　分析地中海贫血患儿造血干细胞移植（HSCT）术后伏立康唑（VRZ）谷浓度（c_{min}）和药时曲线下面积（AUC）的影响因素。**方法**　选择2021年1月至2024年1月于我院接受HSCT并使用VRZ预防或治疗侵袭性真菌感染的地中海贫血患儿60例，采用高效液相色谱法测定VRZ的血药浓度并计算AUC；采用多元线性回归分析影响VRZ c_{min}、AUC的独立因素。**结果**　共得到60例患儿的120例次VRZ c_{min}，26例患儿的27例次VRZ AUC。VRZ c_{min}的中位浓度是0.31 mg/L，其中0.5～5 mg/L有46例次（38.33%），＞5 mg/L有2例次（1.67%），＜0.5 mg/L有72例次（60.00%）；VRZ AUC的中位数是11.68 mg·h/L。患儿体重、HSCT术后时间、淋巴细胞计数以及是否合用苯妥英钠、他克莫司、环孢素对VRZ c_{min}有显著影响（$P<0.05$）；淋巴细胞计数和是否合用苯妥英钠对VRZ AUC有显著影响（$P<0.05$）。**结论**　患儿体重、HSCT术后时间、淋巴细胞计数以及是否合用苯妥英钠、他克莫司、环孢素是影响VRZ c_{min}的独立因素，淋巴细胞计数、是否合用苯妥英钠是影响VRZ AUC的独立因素。

关键词　伏立康唑；地中海贫血；造血干细胞移植；血药浓度；谷浓度；药时曲线下面积；影响因素

Influential factors of voriconazole trough concentration and AUC in pediatric patients with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation

LIU Yongjun[1], WU Yun[1], LING Yayun[2], NIU Lulu[1], HUANG Tianmin[1], CHEN Xin[1], LUO Yilin[1], LIU Taotao[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the influential factors on trough concentration (c_{min}) and area under the drug concentration time curve (AUC) of voriconazole (VRZ) in pediatric patients with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **METHODS** A total of 60 pediatric patients with thalassemia undergoing HSCT who used VRZ for prevention or treatment of invasive fungal infection were collected in our hospital from January 2021 to January 2024. The plasma concentration of VRZ was measured by high-performance liquid chromatography and the AUC was calculated. The factors affecting c_{min} and AUC of VRZ were analyzed using multiple linear regression. **RESULTS** A total of 120 cases of VRZ c_{min} in 60 pediatric patients was obtained and 27 cases of VRZ AUC in 26 pediatric patients were obtained. The median concentration of VRZ c_{min} was 0.31 mg/L; 46 cases had a c_{min} in 0.5-5 mg/L (38.33%), 2 cases had a c_{min}>5 mg/L (1.67%), and 72 cases had a c_{min}<0.5 mg/L. The median AUC of VRZ was 11.68 mg·h/L. The patient's body weight, HSCT postoperative days, lymphocyte count, and combined use of phenytoin sodium, tacrolimus or cyclosporine had significant effects on VRZ c_{min} ($P<0.05$). Lymphocyte count and combined use of phenytoin sodium had significant effects on VRZ AUC ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The body weight, HSCT postoperative days, lymphocyte count, and combined use of phenytoin sodium, tacrolimus or cyclosporine are independent factors affecting VRZ c_{min}. Lymphocyte count and combined use of phenytoin sodium are independent factors affecting VRZ AUC.

KEYWORDS　voriconazole; thalassemia; hematopoietic stem cell transplantation; plasma concentration; trough concentration; area under the drug concentration-time curve; influential factors

地中海贫血是由α或β珠蛋白链基因缺失或突变导致的珠蛋白链合成受阻而引起的一种遗传性单基因疾病。我国约有3 000万地中海贫血基因携带者，其中30万患者为重型地中海贫血或中间型地中海贫血，而造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）术是目前临床治疗重型地中海贫血最有效、最成熟的方法之一[1]。然而，HSCT术前和HSCT期间化疗药物和免疫抑制剂的长期使用可能会导致患者出现中性粒细胞减少和移植物抗宿主病，这些因素可增加侵袭性

Δ**基金项目**　广西自然科学基金项目（No.2021GXNSFAA196037）

＊**第一作者**　药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：1539649553@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：临床药学、抗感染药物治疗、个体化给药。E-mail：liutaotao@gxmu.edu.cn

真菌感染（invasive fungal infection，IFI）的发生风险[2]。《血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植抗真菌预防共识指南》指出预防性使用抗真菌药物可以降低IFI的发生率和患者的病死率[3]。

伏立康唑（voriconazole，VRZ）是第二代三唑类广谱抗真菌药物，该药已被《儿童癌症和造血干细胞移植患者全身抗真菌预防临床实践指南》推荐作为HSCT术后预防和治疗IFI的有效药物[4]。VRZ主要经细胞色素P450（cytochrome P450，CYP450）同工酶代谢，易受患者生理病理和遗传基因等多种因素的影响，具有较高的个体间变异度和个体内变异度，可呈现非线性药代动力学特征；特别是在儿童患者中，由于儿童的生长发育尚未成熟，其药代动力学差异可能更为显著[5]。有研究表明，VRZ的谷浓度（trough concentration，c_{min}）与疗效、毒性相关，常规监测VRZ的血药浓度并维持浓度在治疗窗内可以提高药物疗效，降低药物不良反应的发生风险[6]。药时曲线下面积（area under the drug concentration time curve，AUC）是反映VRZ暴露的最佳药代动力学参数之一，常与其他药动学/药效学指标结合用于反映药物的暴露效应[7－8]。《中国伏立康唑个体化用药指南》推荐VRZ的c_{min}为0.5～5 mg/L[9]。此外，VRZ在HSCT儿童群体中的药代动力学行为易受多种因素影响，这可能会导致不同的患儿在同一给药剂量下出现不同的临床效应[10]。为此，本研究分析了HSCT术后地中海贫血患儿VRZ的c_{min}和AUC的影响因素，旨在为临床合理用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选择2021年1月至2024年1月于我院接受HSCT并使用VRZ预防或治疗IFI的地中海贫血患儿。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，伦理批号：伦审（2020-KY-桂科-018）。所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2　纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄2～17岁；（2）接受VRZ静脉给药且浓度达稳态，即非负荷剂量用药≥5 d或负荷剂量用药≥3 d；（3）至少接受1次VRZ血药浓度监测。

本研究的排除标准为：（1）VRZ剂量调整后浓度未达稳态者；（2）对VRZ过敏者；（3）严重肝功能障碍者。

1.3　伏立康唑用药情况

参照VRZ药品说明书和临床医生经验制定给药方案：患儿于HSCT术前1 d或HSCT术后开始接受VRZ，2～14岁患儿，第1天静脉滴注VRZ 9 mg/kg，q12 h，然后静脉滴注维持剂量4～8 mg/kg，q12 h（负荷剂量），或第1天静脉滴注维持剂量4～8 mg/kg，q12 h（非负荷剂量）；15～17岁患儿，第1天静脉滴注VRZ 6 mg/kg，q12 h，然后静脉滴注维持剂量4 mg/kg，q12 h（负荷剂量），或第1天静脉滴注维持剂量4 mg/kg，q12 h（非负荷剂量）；并根据VRZ的血药浓度监测结果和临床疗效等调整给药剂量。

VRZ药品信息如下：（1）注射用伏立康唑（美国Pharmacia & Upjohn Company LLC，规格0.2 g，国药准字HJ20181102）；（2）注射用伏立康唑（四川美大康华康药业有限公司，规格0.2 g，国药准字H20058962）；（3）注射用伏立康唑（珠海亿邦制药有限责任公司、广东星昊药业有限公司，规格50 mg，国药准字H20058964）。

1.4　样本采集和血药浓度监测

由于医学科研伦理及临床实际情况的限制，难以对患儿进行密集采样，因此本研究在VRZ浓度达稳态后，于上一次给药后10 h至下一次给药前及给药后0.5～2 h、2～3 h、3～6 h、6～12 h内采集患儿的血浆样本，采用LC-40D型高效液相色谱仪（苏州艾迪迈医疗科技有限公司）测定VRZ的血药浓度并计算AUC。

1.5　*CYP2C19*基因型检测

采用聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）检测患儿的*CYP2C19*基因序列，具体检测方法如下：（1）提取全血基因组DNA，采用Biospin全血基因组DNA提取试剂盒（南宁国拓生物科技有限公司），严格按照说明书操作。（2）PCR扩增及测序，引物由北京擎科生物科技股份有限公司（南宁分公司）合成，委托广州擎科生物技术有限公司对扩增产物测序。（3）*CYP2C19*基因分型，依据测序结果分为慢代谢型（poor metabolizer，PM）、中间代谢型（intermediate metabolizer，IM）、快代谢型（extensive metabolizer，EM）和超快代谢型（ultrarapid metabolizer，UM）[11]。

1.6　观察指标

本研究纳入的观察指标包括：（1）性别、年龄、身高、体重、体表面积、HSCT术后时间等，体表面积通过Mosteller公式计算[12]；（2）总胆红素（total bilirubin，TBil）、白蛋白（albumin，ALB）、谷氨酰转移酶（glutamyl transferase，GGT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、尿素、血肌酐（creatinine，CREA）、肌酐清除率（creatinine clearance rate，CCR）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、红细胞比容（hematocrit，HT）、血小板计数（platelet count，PLT）、中性粒细胞计数（neutrophil count，NEU）、淋巴细胞计数（lymphocyte count，LYM）、C反应蛋白（C reactive protein，CRP）、*CYP2C19*基因型、VRZ血药浓度等，CCR采用Cockcroft-Gault方程计算[13]；（3）VRZ日剂量以及合并使用苯妥英钠、糖皮质激素（如地塞米松、甲泼尼龙）、免疫抑制剂（如吗替麦考酚酯）、钙调磷酸酶抑制剂（如他克莫司、环孢素）、质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）等情况；（4）AUC，通过梯形法计算[14]。

1.7　统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析，采用GraphPad Prism 9.5软件绘图。服从正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验，采用Pearson相关性分析进行单因素分析；不服从正态分布的计量资料以$M(P_{25}$，

P_{75}）表示，采用Mann-Whitney U检验或Kruskal-Wallis H检验，采用Spearman相关性分析进行单因素分析。计数资料以频数和频率表示，采用χ^2检验。采用多元线性回归进行多因素分析。由于本研究纳入的变量较多，故将c_{min}单因素分析中$P<0.001$的指标纳入多因素分析，将AUC单因素分析中$P<0.05$的指标纳入多因素分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 纳入患儿的基本信息

本研究共纳入60例患儿，其中男性43例，女性17例；平均年龄（8.80±3.36）岁。共得到210例次血药浓度监测结果，120例次VRZ的c_{min}。26例患儿（男性19例，女性7例）至少在5个时间点测定血药浓度，计算得到VRZ的AUC共27例次。患儿基本信息见表1。

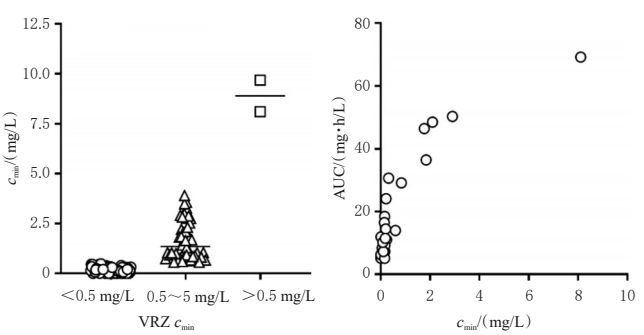
表1 纳入患儿的基本信息（$n=60$）

参数	结果	参数	结果
男性/例（%）	43（71.67）	HT[$M(P_{25},P_{75})$]/%	0.22（0.19，0.25）
女性/例（%）	17（28.33）	PLT[$M(P_{25},P_{75})$]/（$\times10^9$ L^{-1}）	97.40（34.00，167.97）
年龄/（$\bar{x}\pm s$）/岁	8.80±3.36	NEU[$M(P_{25},P_{75})$]/（$\times10^9$ L^{-1}）	0.81（0.18，2.32）
身高/（$\bar{x}\pm s$）/cm	120.73±15.76	LYM[$M(P_{25},P_{75})$]/（$\times10^9$ L^{-1}）	0.05（0.01，0.34）
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	20.70（17.37，25.87）	CRP[$M(P_{25},P_{75})$]/（mg/L）	15.89（5.19，32.21）
体表面积/（$\bar{x}\pm s$）/m^2	0.85±0.18	*CYP2C19*基因分型/例（%）	
HSCT术后时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	12.00（7.00，66.00）	*PM*型	6（10.00）
VRZ日剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/mg	320.00（240.00，400.00）	IM型	25（41.67）
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	12.05（8.73，18.15）	EM型	28（46.67）
ALB[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	36.85（34.83，39.18）	UM型	1（1.67）
GGT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	29.00（20.25，45.75）	合并用药/例次（%）	
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	24.50（16.00，34.00）	苯妥英钠	59（49.17）
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	20.50（14.00，37.50）	地塞米松	22（18.33）
ALP[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	102.50（71.25，139.25）	甲泼尼龙	68（56.67）
尿素[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	5.31（4.29，6.65）	吗替麦考酚酯	97（80.83）
CREA[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	22.00（17.25，29.00）	他克莫司	31（25.83）
CCR[$M(P_{25},P_{75})$]/（mL/min）	136.13（108.62，189.23）	环孢素	76（63.33）
Hb[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	73.60（64.70，82.89）	PPI	39（32.50）

注：合并用药的总例次为120例次，按c_{min}采血次数计算，如果采血时有合并用药，则计1例次。

2.2 患儿的VRZ c_{min}、AUC分布情况

参照《中国伏立康唑个体化用药指南》标准，VRZ c_{min}的目标范围为0.5～5 mg/L[9]。本研究中，VRZ c_{min}的中位浓度是0.31 mg/L，其中0.5～5 mg/L有46例次（38.33%），>5 mg/L有2例次（1.67%），<0.5 mg/L有72例次（60.00%）；VRZ AUC的中位数是11.68 mg·h/L。结果见图1。



A. VRZ c_{min}组间分布　　B. VRZ AUC的散点图

图1 患儿的VRZ c_{min}、AUC分布情况

2.3 患儿的VRZ c_{min}影响因素分析

2.3.1 VRZ c_{min}的单因素分析结果

年龄、身高、体重、体表面积、HSCT术后时间、AST、HT、NEU、LYM以及合用苯妥英钠、吗替麦考酚酯、他克莫司、环孢素、地塞米松、PPI对VRZ c_{min}有显著影响（$P<0.001$）。结果见表2。

表2 影响患儿VRZ c_{min}的单因素分析结果

变量	P	变量	P
年龄	<0.001	性别	0.717
身高	<0.001	TBil	0.030
体重	<0.001	ALB	0.093
体表面积	<0.001	GGT	0.251
HSCT术后时间	<0.001	AST	<0.001
VRZ日剂量	0.004	ALT	0.034
*CYP2C19*基因分型	0.442	ALP	0.015
PM型		尿素	0.887
IM型		CREA	0.166
EM型/UM型		CCR	0.125
合用苯妥英钠	<0.001	Hb	0.001
合用吗替麦考酚酯	<0.001	HT	<0.001
合用他克莫司	<0.001	PLT	0.141
合用环孢素	<0.001	NEU	<0.001
合用地塞米松	<0.001	LYM	<0.001
合用甲泼尼龙	0.585	CRP	0.277
合用PPI	<0.001		

注：因UM型只有1例患儿，且EM型与UM型的代谢速率相近，故将EM型与UM型合并分析。

2.3.2 患儿的VRZ c_{min}多因素分析结果

因年龄、身高、体重、体表面积之间存在共线性（方差膨胀因子>5，共线性相关系数>0.7），故剔除年龄、身高、体表面积（因体重对儿童VRZ药代动力学和血药浓度的影响较明显，故未剔除[15－17]）。结果显示，体重、HSCT术后时间、LYM以及是否合用苯妥英钠、他克莫司、环孢素是影响VRZ c_{min}的独立因素（$P<0.05$）。结果见表3。

表3 影响患儿VRZ c_{min}的多因素分析结果

变量	回归系数	标准误	95%置信区间	P
体重	0.057	0.014	0.029～0.085	<0.001
HSCT术后时间	0.011	0.001	0.008～0.014	<0.001
AST	−0.007	0.005	−0.017～0.003	0.165
HT	−0.411	2.053	−4.482～3.659	0.842
LYM	0.438	0.105	0.229～0.647	<0.001
NEU	0.038	0.030	−0.022～0.097	0.212
合用苯妥英钠	−0.545	0.244	−1.029～−0.060	0.028
合用吗替麦考酚酯	0.198	0.265	−0.327～0.722	0.457
合用他克莫司	1.242	0.350	0.548～1.936	<0.001
合用环孢素	1.229	0.359	0.517～1.941	<0.001
合用地塞米松	−0.333	0.258	−0.845～0.178	0.199
合用PPI	−0.033	0.238	−0.504～0.438	0.891

2.4 VRZ c_{min}暴露不足的危险因素分析

本研究中，有72例次（60.00%）VRZ c_{min}<0.5 mg/L，故按此标准分为<0.5 mg/L组（72例次）和≥0.5 mg/L组（48例次）。在影响VRZ c_{min}独立因素分析结果的基础上，进一步分析患儿VRZ c_{min}暴露不足的危险因素。结果显示，较轻体重、较低LYM水平、HSCT术后时间较

短、合用苯妥英钠患儿VRZ c_{min}<0.5 mg/L的可能性更大（P<0.001），而合用他克莫司、环孢素可能会升高VRZ c_{min}（P<0.001）。结果见表4。

表4　VRZ c_{min}暴露不足的危险因素分析结果

变量	<0.5 mg/L组（n=72）	≥0.5 mg/L组（n=48）	P
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	19.40（16.00，23.88）	23.50（20.90，27.40）	<0.001
HSCT术后时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	7.00（5.00，12.00）	51.50（23.25，88.25）	<0.001
LYM[$M(P_{25},P_{75})$]/（$\times10^9$ L^{-1}）	0.02（0.01，0.06）	0.45（0.24，0.84）	<0.001
合用苯妥英钠/例次（%）	55（76.39）	4（8.33）	<0.001
合用他克莫司/例次（%）	9（12.50）	22（45.83）	<0.001
合用环孢素/例次（%）	58（80.56）	18（37.50）	<0.001

2.5　患儿的VRZ AUC影响因素分析

2.5.1　AUC的单因素分析结果

HSCT术后时间、NEU、LYM以及合用苯妥英钠、环孢素对VRZ AUC有显著影响（P<0.05）。结果见表5。

表5　影响患儿VRZ AUC的单因素分析结果

变量	P	变量	P
年龄	0.076	TBil	0.192
身高	0.186	ALB	0.705
体重	0.131	GGT	0.788
体表面积	0.760	AST	0.265
HSCT术后时间	<0.001	ALT	0.319
VRZ日剂量	0.136	ALP	0.101
性别	0.293	尿素	0.683
*CYP2C19*基因型	0.730	CREA	0.225
PM型/IM型		CCR	0.087
EM型		Hb	0.136
合用苯妥英钠	<0.001	HT	0.186
合用环孢素	0.023	PLT	0.080
合用他克莫司	0.767	NEU	0.010
合用糖皮质激素	0.771	LYM	0.045
合用PPI	0.167	CRP	0.397

注：26例患儿中无UM型，PM型患儿较少且与IM型代谢速率相近，故将PM型与IM型合并分析。

2.5.2　患儿的VRZ AUC多因素分析结果

LYM、是否合用苯妥英钠是影响VRZ AUC的独立因素（P<0.05）。结果见表6。

表6　影响患儿VRZ AUC的多因素分析结果

变量	回归系数	标准误	95%置信区间	P
HSCT术后时间	0.027	0.017	−0.008～0.061	0.127
NEU	−0.818	0.630	−2.128～0.491	0.208
LYM	5.653	2.670	0.101～11.206	0.046
合用苯妥英钠	−18.252	3.834	−26.225～−10.279	<0.001
合用环孢素	−6.671	4.914	−16.891～3.549	0.189

3　讨论

3.1　VRZ c_{min}分布及临床意义

本研究共得到60例患儿的120例次VRZ c_{min}，26例患儿的27例次VRZ AUC，仅46例次（38.33%）VRZ c_{min}在目标范围（0.5～5 mg/L）内，大部分患儿的VRZ c_{min}低于<0.5 mg/L，且患儿的VRZ AUC水平也较低。相关文献报道，在HSCT的儿童群体中，VRZ的初始c_{min}水平较低，给药后仅34%患儿的VRZ c_{min}可达到目标范围（1～5 mg/L），56%患儿的VRZ c_{min}<0.5 mg/L[18]，与本研究结果相似。由于儿童患者的代谢率较大，往往需要更高剂量才能达到与成人患者同等的暴露水平。药代动力学研究显示，按推荐剂量给药的儿童患者与成人患者相比，其VRZ AUC水平较低[16]。鉴于儿童患者VRZ暴露变异度大，且更易出现亚治疗浓度，应对该人群进行常规的治疗药物监测并及时调整剂量。

3.2　非遗传因素对VRZ暴露的影响

本研究结果发现，体重、HSCT术后时间、LYM与VRZ暴露相关。儿童生长发育快，具有快速生长成熟的特征，而代谢器官的成熟与年龄、体重存在相关性。Driscoll等[16]研究发现，体重比年龄更能预测VRZ的代谢情况，在12～17岁人群中，VRZ的代谢率可随体重增加而降低，体重较轻患儿的VRZ暴露量更低。Shi等[17]研究结果表明，VRZ在儿童群体中的清除率显著高于成人，且体重是影响儿童VRZ药代动力学参数的主要协变量。本课题组前期在恶性血液病患儿中建立的群体药代动力学模型也得到相似的结论[19]。本研究发现，体重与VRZ c_{min}呈正相关，这提示儿童群体应基于体重给药。多元线性回归结果显示，患儿体重每减少10 kg，VRZ c_{min}减少0.57 mg/L，这提示应警惕较轻体重患儿的VRZ浓度是否在目标范围内。Zhao等[20]在肝功能异常的人群中发现，LYM与VRZ c_{min}呈负相关。与之相反，本研究发现，VRZ c_{min}和VRZ AUC均可随LYM升高而出现上升趋势。地中海贫血患儿在HSCT术后早期，淋巴细胞等免疫细胞数量处于较低水平，机体需要进行免疫功能重建；随着术后潜在感染风险环境暴露时间的延长以及免疫抑制剂的使用，患儿感染的可能性大大提高；机体出现感染后，淋巴细胞会介导一系列免疫反应，释放干扰素γ、白细胞介素6等促炎因子，体内炎症水平会导致CYP450同工酶表达受阻，使得VRZ代谢减慢、血药浓度升高[21—22]。本研究结果显示，HSCT术后时间与VRZ c_{min}呈正相关。HSCT术后时间影响VRZ暴露的原因可能为在HSCT术后早期，患儿的免疫功能处于重建阶段且合并使用了CYP450酶诱导剂，从而导致VRZ c_{min}较低[23]。在肺移植和肝移植患者中，移植早期患者胃肠功能下降等生理变化，可能导致VRZ的口服生物利用度降低[24—25]。因此本研究仅纳入了静脉给药患儿，有效避免了因口服给药引起的偏倚。

3.3　合并用药对VRZ暴露的影响

VRZ的代谢易受合并用药的影响[9,26]。本研究发现，合用苯妥英钠会导致VRZ c_{min}、AUC显著降低，合用钙调磷酸酶抑制剂也与VRZ C_{min}相关。VRZ主要通过CYP2C19、CYP2C9酶系代谢，CYP3A4会在一定程度上影响VRZ的代谢。苯妥英钠作为一种CYP450酶诱导剂，可以增强CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19酶的活性，合用苯妥英钠可导致VRZ代谢加快，体内暴露减小[27]。本研究结果显示，合用苯妥英钠可使VRZ c_{min}降低0.545 mg/L，这提示合用苯妥英钠时应考虑增加VRZ的给药剂量。HSCT术后需要长期使用他克莫司、环孢素等钙调磷酸酶抑制剂来预防免疫排斥和移植物抗宿主病，

*CYP3A4*基因参与了他克莫司和环孢素的代谢过程。Zeng等[28]研究发现，合用环孢素后VRZ c_{min}显著升高。一项关于HSCT患儿的研究表明，VRZ血药浓度的升高与他克莫司剂量归一化浓度升高相关[29]。究其原因，一方面CYP3A4活性可能会被VRZ剂量依赖性抑制，另一方面长期高浓度的钙调磷酸酶抑制剂暴露对CYP3A4酶也可能存在抑制作用，CYP3A4酶活性的降低会导致VRZ代谢减慢[27,30]。HSCT患儿合并用药情况复杂，药物与药物之间的相互作用可能导致药物疗效不佳或出现毒性反应，因此在与显著影响VRZ代谢的药物合用时应考虑调整给药剂量，优化该人群的给药方案；此外，对于VRZ等治疗窗较窄的药物推荐进行治疗药物监测，以确保药物浓度在目标范围内。

3.4 *CYP2C19*基因多态性对VRZ暴露的影响

本研究结果显示，UM/EM、IM和PM型对VRZ c_{min}无显著影响，EM、PM/IM型对VRZ AUC亦无显著影响，这与大部分研究报道结果不一致[17,31—33]。有学者发现，*CYP2C19*对PM型患者的影响可能更大[34]，但本研究仅纳入6例PM型患儿，所得结果可能会产生偏倚。此外，本研究中大部分患儿早期合用苯妥英钠，可能在不同程度上诱导了PM、EM和IM型患儿CYP2C19代谢酶活性，使得代谢酶处于较活跃状态。据报道，*CYP2C19*基因多态性对首次 c_{min}监测的影响可能大于末次监测[20]。本研究中，患儿治疗药物监测的时间存在差异，可能也是结果产生偏倚的原因之一。

4 结语

本研究发现，HSCT术后大部分地中海贫血患儿的VRZ暴露量较低，建议对该人群进行治疗药物监测并及时调整剂量，以使得其VRZ浓度在目标范围内，同时临床医生还需密切关注患儿有无真菌感染以及感染后的恢复情况。患儿体重、HSCT术后时间、LYM以及是否合用苯妥英钠、他克莫司、环孢素是影响VRZ c_{min}的独立因素，LYM、是否合用苯妥英钠是影响VRZ AUC的独立因素。这提示临床在使用VRZ时，应充分考虑患儿体重、HSCT术后时间、LYM以及合并用药情况。本研究存在以下局限性：(1)本研究为前瞻性单中心研究，且纳入的样本量有限；(2)大部分患儿的VRZ暴露量较低，而本研究未对采用VRZ预防或治疗患儿IFI的疗效进行分析；(3)本研究尚未给出具体的剂量调整策略，后续将基于群体药代动力学的方法，采用蒙特卡洛方法模拟优化该人群的VRZ给药方案。

参考文献

[1] WANG W D, HU F, ZHOU D H, et al. Thalassaemia in China[J]. Blood Rev, 2023, 60: 101074.

[2] 马蕾，钟沂芮，刘林，等. 造血干细胞移植后侵袭性真菌病临床特点及危险因素分析[J]. 第三军医大学学报，2020，42(17)：1735-1742.
MA L, ZHONG Y R, LIU L, et al. Clinical characteristics and risk factors of invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation: report of 233 cases[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(17): 1735-1742.

[3] TEH B W, YEOH D K, HAEUSLER G M, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021[J]. Intern Med J, 2021, 51(Suppl. 7): 67-88.

[4] LEHRNBECHER T, FISHER B T, PHILLIPS B, et al. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3205-3216.

[5] SCHULZ J, KLUWE F, MIKUS G, et al. Novel insights into the complex pharmacokinetics of voriconazole: a review of its metabolism[J]. Drug Metab Rev, 2019, 51(3): 247-265.

[6] HANAI Y, HAMADA Y, KIMURA T, et al. Favorable effects of voriconazole trough concentrations exceeding 1 μg/mL on treatment success and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. J Fungi, 2021, 7(4): 306.

[7] HUURNEMAN L J, NEELY M, VERINGA A, et al. Pharmacodynamics of voriconazole in children: further steps along the path to true individualized therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(4): 2336-2342.

[8] PEA F. From bench to bedside: perspectives on the utility of pharmacokinetics/pharmacodynamics in predicting the efficacy of antifungals in invasive candidiasis[J]. Mycoses, 2020, 63(8): 854-858.

[9] 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.

[10] 陈娟，何岳林，冯晓勤，等. 造血干细胞移植患儿伏立康唑治疗药物浓度监测及影响因素分析[J]. 今日药学，2021，31(10)：769-773.
CHEN J, HE Y L, FENG X Q, et al. Therapeutic drug monitoring and influencing factors of voriconazole serum concentration in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Pharm Today, 2021, 31(10): 769-773.

[11] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45-51.

[12] WU Q, ZHOU Y, FAN X, et al. Evaluation of nine formulas for estimating the body surface area of children with hematological malignancies[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 989049.

[13] NDREPEPA G, HOLDENRIEDER S, NEUMANN F J, et al. Prognostic value of glomerular function estimated by Cockcroft-Gault creatinine clearance, MDRD-4, CKD-EPI and European Kidney Function Consortium equations in patients with acute coronary syndromes[J]. Clin Chim

Acta,2021,523:106-113.
[14] GABRIELSSON J,WEINER D. Non-compartmental analysis [J]. Methods Mol Biol,2012,929:377-389.
[15] WALSH T J,KARLSSON M O,DRISCOLL T,et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single or multiple-dose administration[J]. Antimicrob Agents Chemother,2004,48(6):2166-2172.
[16] DRISCOLL T A,YU L C,FRANGOUL H,et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(12):5770-5779.
[17] SHI C C,XIAO Y B,MAO Y,et al. Voriconazole:a review of population pharmacokinetic analyses[J]. Clin Pharmacokinet,2019,58(6):687-703.
[18] BARTELINK I H,WOLFS T,JONKER M,et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2013,57(1):235-240.
[19] WU Y,LV C L,WU D N,et al. Dosage optimization of voriconazole in children with haematological malignancies based on population pharmacokinetics[J]. J Clin Pharm Ther,2022,47(12):2245-2254.
[20] ZHAO Y C,LIU H Y,XIAO C L,et al. Enhancing voriconazole therapy in liver dysfunction:exploring administration schemes and predictive factors for trough concentration and efficacy[J]. Front Pharmacol,2023,14:1323755.
[21] DUNVALD A D,JÄRVINEN E,MORTENSEN C,et al. Clinical and molecular perspectives on inflammation-mediated regulation of drug metabolism and transport[J]. Clin Pharmacol Ther,2022,112(2):277-290.
[22] 彭新国,孙长华,安佳佳,等. 异基因造血干细胞移植后细胞免疫重建与真菌感染的相关性[J]. 检验医学,2020,35(5):447-450.
PENG X G,SUN C H,AN J J,et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its correlation with fungal infection[J]. Lab Med,2020,35(5):447-450.
[23] 王陶陶,胡萨萨,尤海生,等. 恶性血液病患者中伏立康唑血药浓度监测及其影响因素的探讨[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(7):693-696,707.
WANG T T,HU S S,YOU H S,et al. Monitoring voriconazole concentrations and identifying the influence factors in patients with hematological malignancy[J]. Chin J Hosp Pharm,2018,38(7):693-696,707.
[24] HAN K L,CAPITANO B,BIES R,et al. Bioavailability and population pharmacokinetics of voriconazole in lung transplant recipients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(10):4424-4431.
[25] JOHNSON H J,HAN K L,CAPITANO B,et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(2):852-859.
[26] CZYRSKI A,RESZTAK M,ŚWIDERSKI P,et al. The overview on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of triazoles[J]. Pharmaceutics,2021,13(11):1961.
[27] ZACCARA G,LATTANZI S. A review of pharmacokinetic drug interactions between antimicrobial and antiseizure medications in children[J]. Epileptic Disord,2021,23(2):229-256.
[28] ZENG G T,SHI L H,LI H L,et al. Effect of cyclosporine A and polymorphisms in CYP2C19 and ABCC2 on the concentration of voriconazole in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Xenobiotica,2020,50(5):614-619.
[29] 杨梦婕,王梅,桂环. 造血干细胞移植儿童体内伏立康唑与钙调神经磷酸酶抑制剂的相互作用[J]. 儿科药学杂志,2021,27(12):23-25.
YANG M J,WANG M,GUI H. Interaction between voriconazole and calcineurin inhibitors in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pediatr Pharm,2021,27(12):23-25.
[30] AMUNDSEN R,ÅSBERG A,OHM I K,et al. Cyclosporine A and tacrolimus-mediated inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 *in vitro*[J]. Drug Metab Dispos,2012,40(4):655-661.
[31] FAN X H,ZHANG H,WEN Z P,et al. Effects of CYP2C19,CYP2C9 and CYP3A4 gene polymorphisms on plasma voriconazole levels in Chinese pediatric patients [J]. Pharmacogenet Genomics,2022,32(4):152-158.
[32] ZHANG Y,HOU K L,LIU F,et al. The influence of CYP2C19 polymorphisms on voriconazole trough concentrations:systematic review and meta-analysis[J]. Mycoses,2021,64(8):860-873.
[33] LI Z W,PENG F H,YAN M,et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. Ther Drug Monit,2017,39(4):422-428.
[34] 张瑞霞,张艳,张弋,等. 伏立康唑谷浓度在血液科患者中的分布特征及影响因素[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(4):204-207.
ZHANG R X,ZHANG Y,ZHANG Y,et al. Distribution characteristics and influencing factors of voriconazole trough concentration in hematological patients[J]. Chin J Drug Appl Monit,2019,16(4):204-207.

（收稿日期:2024-04-18　修回日期:2024-09-02）
（编辑:陈　宏）