老年低蛋白血症患者发生伏立康唑相关肝损伤的独立危险因素分析Δ

周丽娟[1*]，何　勐[1]，张　玮[1]，王　娜[1]，李慧红[1]，申明慧[1]，靳巍巍[2]（1.郑州大学附属郑州中心医院药学部，郑州 450007；2.郑州大学附属郑州中心医院综合办公室，郑州　450007）

中图分类号　R969.3；R978.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）24-3035-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.12

摘　要　目的　探讨老年低蛋白血症患者发生伏立康唑（VCZ）相关肝损伤的独立危险因素。**方法**　选取2020年8月—2023年7月我院呼吸重症监护室使用VCZ治疗的侵袭性真菌感染的老年低蛋白血症患者，按用药后是否发生肝损伤分为A组（发生肝损伤）和B组（未发生肝损伤）。采用Pearson相关分析法分析VCZ谷浓度（c_{min}）与炎症因子[C反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、白细胞介素6（IL-6）]、肝功能指标[丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转肽酶（GGT）、总胆红素（TBIL）]的相关性；采用χ^2检验进行单因素分析；采用Logistic回归分析影响肝损伤发生的独立危险因素。**结果**　纳入320例患者，有56例患者发生了肝损伤，肝损伤发生率为17.50%。A组患者的VCZ c_{min}显著高于B组（$P=0.021$）。CRP、PCT、IL-6、TBIL与VCZ c_{min}均存在相关性（$P<0.05$）；CRP、PCT、IL-6、TBIL对VCZ c_{min}有显著影响（$P<0.05$）；VCZ c_{min}、PCT、TBIL是影响肝损伤发生的独立危险因素（$P<0.05$）；VCZ $c_{min}\geqslant3.76$ mg/L的患者肝损伤风险显著增加。**结论**　VCZ c_{min}、PCT、TBIL是影响老年低蛋白血症患者发生VCZ相关肝损伤的独立危险因素；对于PCT或TBIL高的患者，使用VCZ期间，应密切监测VCZ c_{min}和肝功能，以降低肝损伤的发生风险。

关键词　伏立康唑；肝损伤；老年；低蛋白血症；谷浓度；炎症因子；独立危险因素

Analysis of independent risk factors for voriconazole-related liver injury in elderly patients with hypoproteinemia

ZHOU Lijuan[1], HE Meng[1], ZHANG Wei[1], WANG Na[1], LI Huihong[1], SHEN Minghui[1], JIN Weiwei[2] (1. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China; 2. General Office, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the independent risk factors of voriconazole (VCZ)-related liver injury in elderly patients with hypoproteinemia. **METHODS** Elderly patients with invasive fungal infection and hypoproteinemia who were hospitalized in the respiratory intensive care unit of our hospital and treated with VCZ from August 2020 to July 2023 were selected. They were divided into group A (liver injury group) and group B (non-liver injury group) based on whether the liver injury occurred after using VCZ. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between minimum concentration (c_{min}) of VCZ and inflammatory factor[C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)], as well as liver function [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBIL)]; univariate analysis was performed by using χ^2 test; Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting the occurrence of liver injury. **RESULTS** A total of 320 patients were included in the study, of whom 56 developed liver injury, with an incidence of 17.50%. The VCZ c_{min} in group A was significantly higher than group B ($P=0.021$). CRP, PCT, IL-6, and TBIL were correlated with VCZ c_{min} ($P<0.05$). CRP, PCT, IL-6, and TBIL had a significant impact on VCZ c_{min} ($P<0.05$). VCZ c_{min}, PCT, and TBIL were independent risk factors for liver injury ($P<0.05$). The patients with VCZ $c_{min}\geqslant3.76$ mg/L had a significantly increased risk of liver injury. **CONCLUSIONS** VCZ c_{min}, PCT, and TBIL are independent risk factors for the occurrence of liver injury in elderly patients with hypoproteinemia. For patients with high PCT and TBIL, VCZ c_{min} and liver function should be closely monitored during VCZ treatment to reduce the risk of liver injury.

KEYWORDS　voriconazole; liver injury; elderly; hypoproteinemia; minimum concentration; inflammatory factor; independent risk factor

侵袭性真菌感染是一种由真菌侵入体内，并在组织、器官或血液中生长繁殖而引起的一种感染性疾病，其在免疫力低下人群中的发病率和致死率均较高，主要病因为曲霉菌感染[1]。伏立康唑（voriconazole，VCZ）是一种具有广谱活性的第二代三唑类抗真菌药，已被《伏

Δ**基金项目**　河南省科技发展计划项目（No.222102310224）；河南省医学科技攻关计划项目（No.LHGJ20191056，No.LHGJ20230777）；河南省高等学校重点科研项目（No.21B360010）

＊**第一作者**　主任药师，硕士。研究方向：药物分析学和药物基因组学。E-mail：zhou750423@126.com

立康唑个体化用药指南》推荐为治疗侵袭性曲霉菌病的首选药物[2]。研究表明，VCZ的血药谷浓度（c_{min}）与其疗效和不良反应密切相关[3]。而治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）被认为是VCZ个体化用药的有力手段[3]。VCZ c_{min}易受年龄、肝功能、*CYP2C19*和*CYP3A4*基因多态性、药物相互作用、炎症因子等因素影响。关于VCZ的TDM各国指南分别推荐了VCZ c_{min}的最佳临床治疗范围[4-6]，其中《伏立康唑个体化用药指南》将1.0～5.0 mg/L作为VCZ c_{min}的目标治疗范围[2]。但由于VCZ具有非线性的药代动力学特征，使得其c_{min}在不同个体间甚至同一个体内可相差100倍[7]，这一高度可变性导致其治疗失败（c_{min}＜1.0 mg/L）和毒性（c_{min}≥5.0 mg/L）[8]。因此，有必要对使用VCZ的患者进行c_{min}检测。

VCZ最常见的不良反应主要是肝毒性、视觉障碍和神经毒性，在亚洲人群中VCZ肝毒性发生率为12.5%～46.7%[9]，在中国人群中为27.8%[8]。VCZ相关肝毒性的发生风险可能与*CYP2C19*基因型、年龄、炎症因子及VCZ c_{min}等因素相关[8,10]。此外，由于重症监护室老年住院患者合并基础疾病较多，多数患者伴有低蛋白血症，且长期使用广谱抗生素及糖皮质激素，导致其机体免疫功能受损，使得真菌感染的发生风险增加。基于此，本研究分析了老年低蛋白血症患者VCZ c_{min}与肝毒性的相关性，探讨了影响肝毒性发生的独立危险因素，旨在为老年低蛋白血症患者合理使用VCZ提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取2020年8月－2023年7月于我院呼吸重症监护室住院使用VCZ治疗的侵袭性真菌感染的老年低蛋白血症患者。本研究方案经医院伦理委员会批准，批件号为：201973。所有患者或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：（1）符合侵袭性真菌感染的诊断标准[11]；（2）年龄≥60岁且白蛋白（albumin，ALB）＜35 g/L；（3）患者使用VCZ治疗≥14 d；（4）每位患者至少抽取一个合格的c_{min}血样。

本研究的排除标准：（1）对VCZ过敏或依从性差者；（2）肝功能受损者[治疗前丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）＞3倍正常参考范围上限（upper limit of normal，ULN），碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）＞2.5 ULN，总胆红素（total bilirubin，TBIL）＞2 ULN][7,12]或使用VCZ前未监测肝功能者；（3）妊娠期或哺乳期妇女；（4）近3个月内作为受试者参加过其他临床试验者；（5）联合使用肝药酶诱导剂、抑制剂或影响VCZ代谢的药物者。

1.3　用药方案及分组

VCZ的药品信息：注射用VCZ（美国Pharmacia & Upjohn Company LLC，国药准字HJ20181102，规格0.2 g）或VCZ分散片（扬子江药业集团南京海陵药业有限公司，国药准字H20140144，规格200 mg）或VCZ胶囊（四川美大康华康药业有限公司，国药准字H20080787，规格50 mg）。

VCZ的负荷剂量用药：第1天静脉滴注注射用VCZ 6 mg/kg，24 h后静脉滴注维持剂量4 mg/kg，或第1天口服VCZ分散片/VCZ胶囊400 mg，q12 h，24 h后口服VCZ分散片/VCZ胶囊200 mg，q12 h。非负荷剂量用药：每日静脉滴注注射用VCZ 4 mg/kg，或口服VCZ分散片/VCZ胶囊200 mg，q12 h。同时根据c_{min}的检测结果和临床疗效调整VCZ的维持剂量[7]。

使用VCZ的第1周每日监测1次肝功能，第2周隔天监测1次肝功能，2周后每3 d监测1次肝功能。按照患者是否发生肝损伤分为A组（发生肝损伤）和B组（未发生肝损伤）。

1.4　观察指标

收集患者的资料如下：（1）基本资料，包括性别、年龄、体重、VCZ使用疗程；（2）实验室检查指标，包括血常规、尿常规、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、ALT、AST、ALP、谷氨酰转肽酶（gamma-glutamyl transpeptidase，GGT）、TBIL、ALB、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、降钙素原（procalcitonin，PCT）和白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）；（3）胸部CT、微生物检查结果等。

1.5　*CYP2C19*基因分型

使用VCZ前1 d或使用VCZ后1～2 d收集患者的外周静脉血1～2 mL，置于乙二胺四乙酸抗凝管中，采用DNA提取试剂盒（德国Qiagen公司）提取DNA；采用实时荧光定量聚合酶链式反应（quantitative real-time polymerase chain reaction，RT-PCR）法，以美国Applied Biosystems 7500FAST DX RT-PCR仪进行基因分型[7]，*CYP2C19*基因分型检测试剂盒由武汉友芝友医疗科技股份有限公司提供。*CYP2C19*基因分型如下：超快代谢型（ultrarapid metabolizer，UM）、快代谢型（rapid metabolizer，RM）、正常代谢型（normal metabolizer，NM）、中间代谢型（intermediate metabolizer，IM）和慢代谢型（poor metabolizer，PM）。

1.6　样本采集和c_{min}测定

使用负荷剂量用药的患者，至少需在第3天用药前采集静脉血2～3 mL；使用非负荷剂量用药的患者，至少需在第6天用药前采集静脉血2～3 mL，采用反相高效液相色谱法[13]检测c_{min}。如患者发生肝损伤，则需在发生当天采集血样；所有患者均需采集首次稳态血样，并在达到稳态后进行多次稳态血样采集，以及时调整用药剂量。

1.7　肝损伤评价

记录患者治疗过程中肝损伤的发生情况。肝损伤程度参考《不良事件通用术语标准》（CTCAE 5.0版）进行评价[14]。对于肝功能基线值异常的患者——肝损伤1级：ALT或AST为＞1.0～3.0 ULN，或GGT或ALP为＞1.0～2.5 ULN，或TBIL为＞1.0～1.5 ULN；2级：ALT或AST为＞3.0～5.0 ULN，或GGT或ALP为＞2.5～

5.0 ULN，或TBIL为＞1.5～3.0 ULN；3级：ALT或AST为＞5.0～20.0 ULN，或GGT或ALP为＞5.0～20.0 ULN，或TBIL为＞3.0～10.0 ULN；4级：ALT或AST＞20.0 ULN，或GGT或ALP＞20.0 ULN，或TBIL＞10.0 ULN。对于肝功能基线值正常的患者——肝损伤1级：ALT或AST为＞1.0～3.0 ULN，或ALP为＞1.0～2.5 ULN，或TBIL为＞1.0～1.5 ULN；2级：ALT或AST为＞3.0～5.0 ULN，或ALP为＞2.5～5.0 ULN，或TBIL为＞1.5～3.0 ULN；3级：ALT或AST为＞5.0～20.0 ULN，或ALP为＞5.0～20.0 ULN，或TBIL为＞3.0～10.0 ULN；4级：ALT或AST＞20.0 ULN，或ALP＞20.0 ULN，或TBIL＞10.0 ULN[14]。

1.8 肝损伤与VCZ的关联性评价

参考相关文献中的诊断标准[15-16]和国际共识意见的量化评分系统，以及Karch-Lasagna方法评价肝损伤与VCZ的关联性。

1.9 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析，采用Graph Pad Prism 8软件绘图。计数资料以频数或率（%）表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法；采用Levene检验分析方差齐性，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验。采用Pearson相关分析法分析所有患者VCZ c_{min}与炎症因子（CRP、PCT、IL-6）及肝功能指标（ALT、AST、ALP、GGT、TBIL）的相关性（各指标和肝损伤发生时血药浓度的采血时间间隔＜24 h，下同）；采用χ^2检验进行单因素分析。以所有患者的年龄、体重、VCZ c_{min}、*CYP2C19*基因型、CRP、PCT、IL-6、ALT、AST、ALP、GGT和TBIL为自变量，肝损伤为因变量，采用Logistic回归分析影响肝损伤发生的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC），预测所有患者发生肝损伤时VCZ c_{min}的截断值。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者的基本资料

共纳入320例患者，其中男性235例，女性85例，平均年龄（78.11±9.83）岁。结果见表1。

2.2 患者的肝损伤发生情况及一般资料比较

使用VCZ后，有56例患者发生了肝损伤（A组），发生率为17.50%；发生时间为3.50（3.00，5.00）d，其中43例（76.79%）为用药后1～5 d发生，8例（14.29%）为用药后6～7 d发生，5例（8.93%）为用药后8～14 d发生。两组患者除AST外（$P<0.05$），其余一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

2.3 患者的肝损伤与VCZ关联性评价及用药方案调整

A组患者中，16例（28.57%）患者的肝损伤与VCZ的关联性为肯定，38例（67.86%）为很可能，2例（3.57%）为可能。7例（12.50%）为肝损伤3级，13例（23.21%）为肝损伤2级，36例（64.29%）为肝损伤1级。2例（3.57%）患者因肝损伤3级同时合并幻视及幻听而被迫停药，52例

表1 患者的一般资料

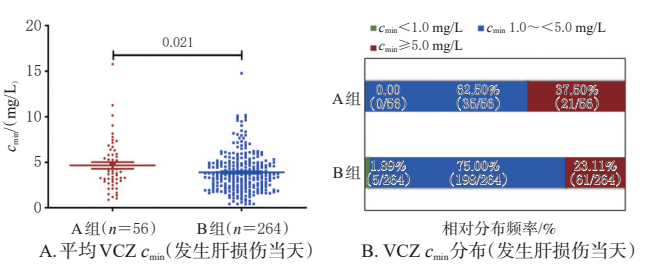
指标	总例数（n=320）	两组患者			
		A组（n=56）	B组（n=264）	$t/\chi^2/Z$	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	78.11±9.83	76.52±9.18	78.44±9.95	1.332	0.184
性别（男性/女性）/例	235/85	43/13	192/72	0.390	0.619
体重[$M(P_{25},P_{75})$]/kg	65.00（55.00，70.00）	61.00（59.25，68.75）	65.00（55.00，70.00）	0.775	0.438
ALT（$\bar{x}\pm s$）/（U/L）[a]	29.85±23.05	34.95±24.58	28.77±22.61	1.830	0.068
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）[a]	32.00（24.00，48.00）	39.00（29.00，61.50）	30.50（23.00，43.00）	3.391	0.001
ALP[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）[a]	93.00（73.00，129.50）	92.00（70.00，145.75）	93.00（75.00，125.75）	0.126	0.899
GGT（$\bar{x}\pm s$）/（U/L）[a]	60.49±60.64	68.73±67.86	58.75±58.99	1.120	0.264
TBIL[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）[a]	12.25（8.40，17.30）	12.75（8.40，21.40）	12.20（8.40，17.00）	0.892	0.372
ALB（$\bar{x}\pm s$）/（g/L）[a]	29.49±3.20	29.06±3.50	29.58±3.13	1.113	0.267
Scr（$\bar{x}\pm s$）/（μmol/L）[a]	78.98±88.83	75.48±68.94	79.73±92.60	0.324	0.746
BUN（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）[a]	10.46±7.35	9.70±6.64	10.63±7.50	0.862	0.389
CRP（$\bar{x}\pm s$）/（mg/L）[a]	80.86±85.40	85.26±75.93	79.92±87.38	0.424	0.672
PCT[$M(P_{25},P_{75})$]/（μg/L）[a]	0.30（0.12，1.01）	0.30（0.12，1.62）	0.30（0.12，0.94）	1.209	0.227
IL-6[$M(P_{25},P_{75})$]/（ng/L）[a]	38.60（16.10，94.35）	50.65（14.28，130.25）	33.55（16.15，91.68）	0.747	0.455
*CYP2C19*基因分型/例					
UM/RM/NM	126	26	100	1.415	0.234
IM	160	26	134	0.346	0.556
PM	34	4	30	0.867	0.352
合并基础疾病/例					
血液疾病	33	6	27	0.012	0.913
重症肺炎	250	42	208	0.388	0.533
肺部恶性肿瘤	17	5	12	1.764	0.184
VCZ用药途径/例					
注射	221	41	180	0.548	0.459
口服	94	14	80	0.626	0.429
序贯疗法[b]	5	1	4	0.022	1.000

a：使用VCZ前1～2 d数据；b：治疗初期采用静脉滴注，病情基本稳定后转换为口服治疗。

（92.86%）患者调整了VCZ剂量，2例（3.57%）患者未调整VCZ剂量。发生肝损伤的患者均给予护肝治疗后好转。

2.4 两组患者的平均VCZ c_{min}及分布情况

A组患者的平均VCZ c_{min}[（4.65±2.74）mg/L]显著高于B组[（3.89±2.13）mg/L]（$P=0.021$）；两组患者中VCZ c_{min} ＜1.0、1.0～＜5.0 mg/L的比例比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；A组患者中VCZ c_{min}≥5.0 mg/L的比例显著高于B组（$P=0.025$），结果见图1。



A. 平均VCZ c_{min}（发生肝损伤当天）　B. VCZ c_{min}分布（发生肝损伤当天）

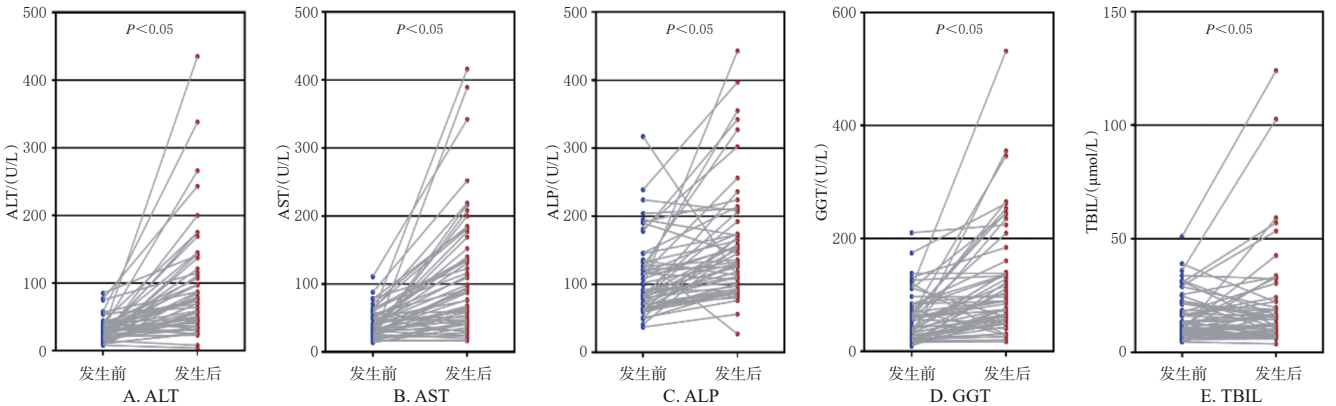
图1 两组患者的平均VCZ c_{min}及分布情况

2.5 肝损伤发生前后患者的肝功能指标比较

A组患者发生肝损伤时的ALT、AST、ALP、GGT和TBIL均显著高于使用VCZ治疗前1 d（$P<0.05$）。结果见图2。

2.6 VCZ c_{min}与各指标的相关性分析

320例患者的Pearson相关分析结果（图3）显示，CRP、PCT、IL-6、TBIL与VCZ c_{min}均存在相关性（$P<0.05$）。



发生前：使用VCZ治疗前1 d；发生后：发生肝损伤时。

图2　肝损伤发生前后患者的肝功能指标比较

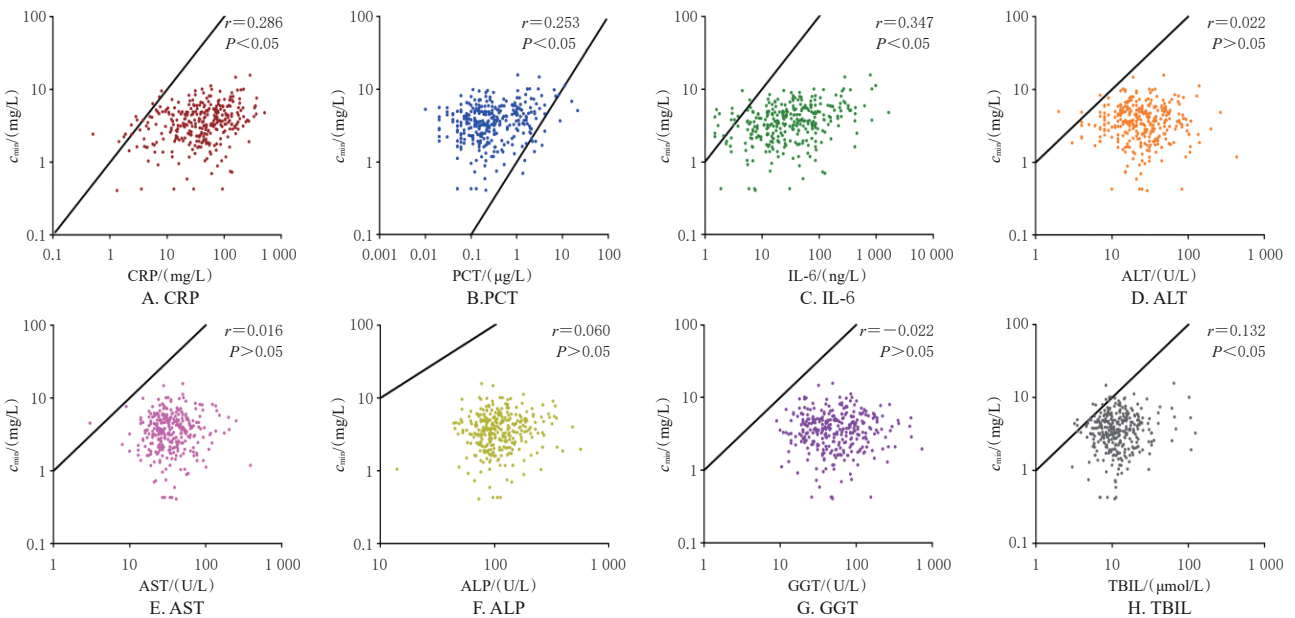


图3　VCZ c_{min}和各指标的相关性分析结果

2.7　影响VCZ c_{min}的单因素分析

320例患者的单因素分析结果（表2）显示，CRP、PCT、IL-6、TBIL对VCZ c_{min}有显著影响（$P<0.05$）。

表2　影响VCZ c_{min}的单因素分析结果

指标[a]	VCZ c_{min}≥5.0 mg/L的例数/总例数	χ^2	P	优势比（95%置信区间）
CRP				
<100.00 mg/L	54/251	10.323	0.001	2.491（1.413，4.392）
≥100.00 mg/L	28/69			
PCT				
<1.00 ng/mL	54/252	11.957	0.001	2.567（1.453，4.534）
≥1.00 ng/mL	28/68			
IL-6				
<28.50 pg/mL	21/161	26.913	<0.001	4.150（2.373，7.258）
≥28.50 pg/mL	61/159			
TBIL				
<14.00 μmol/L	46/210	4.436	0.035	1.734（1.036，2.904）
≥14.00 μmol/L	36/110			

a：参考文献[7]及根据ROC曲线对VCZ c_{min}≥5.0 mg/L发生风险预测得到各指标的分界值。

2.8　影响肝损伤发生的独立危险因素分析

320例患者的Logistic回归分析结果（表3）显示，VCZ c_{min}、PCT和TBIL是影响肝损伤发生的独立危险因素（$P<0.05$）。

表3　影响肝损伤发生的独立危险因素的Logistic回归分析结果

自变量	回归系数	χ^2	优势比	95%置信区间	P
VCZ c_{min}/(mg/L)	0.338	4.950	1.402	1.041～1.889	0.026
PCT/(μg/L)	0.500	5.280	1.649	1.076～2.526	0.022
TBIL/(μmol/L)	0.504	4.452	1.655	1.036～2.643	0.035
常数	−3.892	36.178	<0.001		<0.001

2.9　发生肝损伤时VCZ c_{min}的截断值预测

ROC曲线预测结果（图4）显示，320例患者发生肝损伤时VCZ c_{min}的截断值为3.76 mg/L，ROC曲线下面积为0.591，提示VCZ c_{min}≥3.76 mg/L时，患者的肝损伤发生风险显著增加。

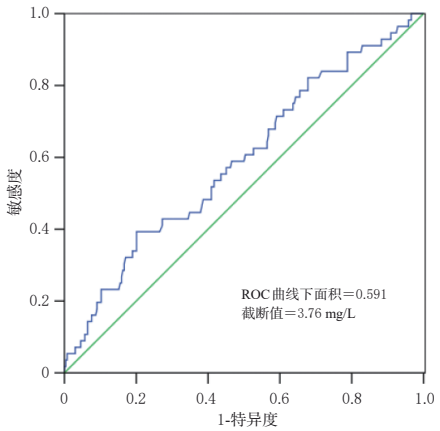


图4　320例患者发生肝损伤时VCZ c_{min}的ROC曲线

3　讨论

本研究结果显示，纳入的320例患者中，有56例患者发生了肝损伤，肝损伤发生率为17.50%；发生肝损伤患者的平均VCZ c_{min}显著高于未发生肝损伤患者，且Logistic回归分析结果表明，VCZ c_{min}是影响肝损伤发生的独立危险因素，这说明VCZ c_{min}与肝损伤的发生有关，但肝损伤的发生与其他未知因素是否相关还需要进一步探索。有研究认为，VCZ c_{min}与不良反应有显著相关性[3]，因此《中国药理学学会治疗药物监测临床实践指南》推荐临床应用VCZ时应进行TDM[2]，以预防药物相关不良事件的发生。肝毒性的发生在一定程度上与VCZ c_{min}有相关性，例如Taghvaye-Masoumi等[17]对伊朗血液病患者的研究结果显示，VCZ诱导的肝毒性发生率与治疗第14天时的VCZ c_{min}显著相关，且与VCZ c_{min}≤4 mg/L的患者相比，VCZ c_{min}＞4 mg/L的患者肝脏异常发生率显著升高（P＜0.05）；持续升高的VCZ c_{min}可能会增加肝毒性的发生风险，但在初始TDM后通过将c_{min}调整至＜4 mg/L可有效降低患者的肝毒性发生率[18]；Hamada等[5]对日本患者的一项多中心研究表明，不良反应发生时的VCZ c_{min}与肝毒性显著相关，且预测肝毒性发生时c_{min}的临界值为3.50 mg/L；一项荟萃分析研究显示，VCZ c_{min}＞3.0 mg/L与中、重度肝毒性的发生风险增加相关，特别是对于亚洲人群[19]。而本研究中，ROC曲线预测患者发生肝损伤时VCZ c_{min}的截断值为3.76 mg/L，该结果与以往研究结果相似。这表明过高的VCZ c_{min}易导致肝毒性等不良反应的发生，通过TDM调整VCZ剂量，可降低VCZ c_{min}（＜3.76 mg/L），这对于预防不良反应及提高临床疗效具有重要意义。

Taghvaye-Masoumi等[17]研究结果显示，肝毒性发生的平均时间为（8.64±2.80）d，表明使用VCZ第1周时，监测VCZ c_{min}是有效防止其诱发肝毒性的合理方法。一项对重症监护室患者的研究发现，肝毒性发生时间的中位值为8（4.3～15）d，其中12例发生肝毒性的患者中有4例已经停用VCZ，肝毒性的发生与整个队列研究的死亡率无关（P=0.230）[20]。本研究结果显示，56例发生肝损伤患者的时间为3.50（3.00，5.00）d，其中以用药后1～5 d（76.79%）为主。这提示VCZ用药后的前2周需密切关注患者的肝毒性发生情况，尤其是在用药第1周内，应加强监测肝功能和VCZ c_{min}，并根据肝损伤程度及时调整剂量或停药。

本研究结果表明，与使用VCZ治疗前1 d相比，患者肝损伤发生时的ALT、AST、ALP、GGT和TBIL均显著升高，以ALT、AST和ALP升高常见，也有个别患者出现GGT和TBIL升高。56例发生肝损伤的患者中，49例患者发生1～2级肝损伤，2例患者因肝损伤3级同时合并幻视及幻听而被迫停药，这提示应重视使用VCZ后发生的肝损伤，特别是对于重症患者发生的严重肝损伤。本研究还发现，320例患者的CRP、PCT、IL-6、TBIL与VCZ c_{min}有相关性，CRP、PCT、IL-6、TBIL对VCZ c_{min}有显著影响，这与以往研究结果[21－22]一致。炎症因子对c_{min}的影响提示使用VCZ时，患者的炎症因子水平升高，可能会下调*CYP2C19*基因表达，减慢VCZ的代谢[23]，从而引起VCZ c_{min}升高，故应及时根据c_{min}调整剂量，以免引起药物相关的肝损伤。

本研究结果显示，VCZ c_{min}、PCT和TBIL是影响肝损伤发生的独立危险因素。既往研究显示，低蛋白血症、*CYP2C19*基因多态性及VCZ c_{min}是肝损伤发生的影响因素[19,24]。Levin等[25]研究表明，细胞色素P450多态性（*CYP3A5*、*CYP2C19*和*CYP2C9*）并不能用于预测VCZ诱导的肝毒性。本研究中，*CYP2C19*基因型不是影响肝损伤发生的独立危险因素，这和上述文献研究结果一致。其原因可能与本研究A组仅纳入了4例PM型患者有关。有研究证实，虽然*CYP2C19* PM型与VCZ c_{min}显著升高有关，但不一定会升高到毒性水平[7]。因此，临床在使用VCZ时需密切关注*CYP2C19* PM型患者的c_{min}。

综上所述，VCZ c_{min}、PCT和TBIL是影响老年低蛋白血症患者发生VCZ相关肝损伤的独立危险因素；对于PCT或TBIL高的患者，使用VCZ期间，应密切监测VCZ c_{min}和肝功能，以降低肝损伤的发生风险。由于本研究纳入的样本量较小，且未排除合用质子泵抑制剂和激素对VCZ的影响，故所得结论尚需大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] MAERTENS J A，RAHAV G，LEE D G，et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis：a phase 3，randomised，controlled，non-inferiority trial[J]. Lancet，2021，397（10273）：499-509.

[2] 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.

[3] TAKESUE Y，HANAI Y，ODA K，et al. Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-Asian and Asian adult patients：consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Clin

Ther，2022，44(12)：1604-1623.
[4] PATTERSON T F，THOMPSON G R 3rd，DENNING D W，et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis：2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis，2016，63(4)：e1-e60.
[5] HAMADA Y，TOKIMATSU I，MIKAMO H，et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole：a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother，2013，19(3)：381-392.
[6] ASHBEE H R，BARNES R A，JOHNSON E M，et al. Therapeutic drug monitoring(TDM)of antifungal agents：guidelines from the British Society for Medical Mycology [J]. J Antimicrob Chemother，2014，69(5)：1162-1176.
[7] ZHOU L J，LI M，LI H H，et al. Establishment of a mathematical prediction model for voriconazole stable maintenance dose：a prospective study[J]. Front Cell Infect Microbiol，2023，13：1157944.
[8] WANG T T，MIAO L Y，SHAO H，et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring and hepatotoxicity in critically ill patients：a nationwide multi-centre retrospective study[J]. Int J Antimicrob Agents，2022，60(5/6)：106692.
[9] ZHOU P Y，LIM T P，TANG S L S，et al. The utility of voriconazole therapeutic drug monitoring in a multi-racial cohort in Southeast Asia[J]. J Glob Antimicrob Resist，2020，21：427-433.
[10] SHEN K L，GU Y，WANG Y，et al. Therapeutic drug monitoring and safety evaluation of voriconazole in the treatment of pulmonary fungal diseases[J]. Ther Adv Drug Saf，2022，13：20420986221127503.
[11] 中华医学会重症医学分会. 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.
Chinese Society of Critical Care Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of invasive fungal infection in severe patients：2007[J]. Chin J Intern Med，2007，46(11)：960-966.
[12] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会，中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南：2023年版[J]. 中华肝脏病杂志，2023，31(4)：355-384.
Technology Committee on DILI Prevention and Management，Chinese Medical Biotechnology Association，Study Group of Drug-induced Liver Disease，Chinese Medical Association for the Study of Liver Disease. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury：2023 version[J]. Chin J Hepatol，2023，31(4)：355-384.
[13] 高飞，周丽娟，李敏，等. 高效液相色谱法监测侵袭性真菌感染患者伏立康唑血药浓度及临床应用分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(1)：7-13.
GAO F，ZHOU L J，LI M，et al. Determination of voriconazole in serum of patients with invasive fungal infection by HPLC and its clinical application[J]. Chin J Hosp Pharm，2022，42(1)：7-13.
[14] U.S. Department of Health and Human Services，National Institutes of Health，National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[EB/OL].(2017-11-27)[2024-08-08].https：//www.doc88.com/p-8495997221823.html.
[15] BÉNICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol，1990，11(2)：272-276.
[16] GARCIA-CORTES M，ROBLES-DIAZ M，STEPHENS C，et al. Drug induced liver injury：an update[J]. Arch Toxicol，2020，94(10)：3381-3407.
[17] TAGHVAYE-MASOUMI H，HADJIBABAIE M，GHADIMI M，et al. Association of voriconazole trough plasma concentration with efficacy and incidence of hepatotoxicity in Iranian patients with hematological malignancies[J]. Iran J Pharm Res，2021，20(1)：62-71.
[18] SUZUKI Y，TOKIMATSU I，SATO Y，et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity[J]. Clin Chim Acta，2013，424：119-122.
[19] JIN H Y，WANG T S，FALCIONE B A，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.
[20] WANG Y，WANG T T，XIE J，et al. Risk factors for voriconazole-associated hepatotoxicity in patients in the intensive care unit[J]. Pharmacotherapy，2016，36(7)：757-765.
[21] 林良沫，洪绵慧，吴丹娜，等. 血药浓度监测与伏立康唑致肝损伤的发生情况及影响因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志，2023，23(6)：709-714.
LIN L M，HONG M H，WU D N，et al. Incidence and risk factors of voriconazole-induced liver injury in the context of therapeutic drug monitoring[J]. Chin J Infect Chemother，2023，23(6)：709-714.
[22] LIN L M，FU X J，HONG M H. Lower prealbumin and higher CRP increase the risk of voriconazole overexposure and adverse reactions[J]. Cureus，2023，15(9)：e46107.
[23] SHAH R R，SMITH R L. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes：hypothesis with implications for personalized medicine[J]. Drug Metab Dispos，2015，43(3)：400-410.
[24] HIRATA A，NOTO K，OTA R，et al. Voriconazole trough concentration and hepatotoxicity in patients with low serum albumin [J]. Int J Clin Pharmacol Ther，2019，57(3)：135-143.
[25] LEVIN M D，DEN HOLLANDER J G，VAN DER HOLT B，et al. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms[J]. J Antimicrob Chemother，2007，60(5)：1104-1107.

（收稿日期：2024-07-17　修回日期：2024-12-03）
（编辑：陈　宏）