基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑血药浓度影响的Meta分析Δ

李雅暄*，李兴德，王国徽，毛盼盼，马雪娇，宋沧桑#（昆明市第一人民医院药学部，昆明 650224）

中图分类号 R969.3；R978.5　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2025）02-0225-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.16

摘　要　目的 评价基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑（VRZ）血药谷浓度（c_{min}）的影响。**方法** 检索the Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网和万方数据，收集基因多态性与VRZ c_{min}相关的文献，检索时间为建库至2024年4月。筛选文献，提取资料，评价文献质量后，使用R 4.3.2软件进行Meta分析。**结果** 共纳入21篇文献，共计2 454例患者。Meta分析结果显示，*CYP2C19* IM型、PM型患者的VRZ c_{min}均显著高于EM型，而IM型显著低于PM型（$P<0.01$）；*CYP2C9* rs1057910 AA型患者的VRZ c_{min}显著高于AC/CC型，*CYP3A5* rs776746 CC型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型（$P<0.01$）；*POR* rs10954732 GG型患者的VRZ c_{min}显著高于GA型和AA型，*POR* rs1057868 CT型患者的VRZ c_{min}显著低于TT型（$P<0.01$）；*ABCB1* rs1045642 CC型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型（$P<0.05$）；*NR1I2* rs2472677 CT型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型，*NR1I2* rs7643645 AA型患者的VRZ c_{min}显著高于AG型（$P<0.05$）；*ABCC2* rs717620 CC型患者的VRZ c_{min}均显著低于CT型和TT型，且CT型显著低于TT型（$P<0.01$）。**结论** *CYP2C19*、*CYP2C9* rs1057910、*CYP3A5* rs776746、*POR* rs10954732、*ABCB1* rs1045642、*NR1I2* rs7643645突变等位基因均可导致VRZ血药浓度降低，*ABCC2* rs717620突变等位基因则可导致VRZ血药浓度升高。

关键词　伏立康唑；侵袭性真菌感染；基因多态性；血药浓度；Meta分析

Meta-analysis of the effects of gene polymorphism on plasma concentration of voriconazole in patients with invasive fungal infection

LI Yaxuan, LI Xingde, WANG Guohui, MAO Panpan, MA Xuejiao, SONG Cangsang (Dept. of Pharmacy, Kunming First People's Hospital, Kunming 650224, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the influence of gene polymorphism on plasma minimum concentration (c_{min}) of voriconazole (VRZ) in patients with invasive fungal infection. **METHODS** The Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science, China Biomedical Literature Database, CNKI, VIP and Wanfang Data were searched for literature on the correlation between gene polymorphisms and c_{min} of VRZ from inception to April 2024. After screening the literature, extracting data, and evaluating the quality of the literature, meta-analysis was performed using R 4.3.2 software. **RESULTS** A total of 21 studies with 2 454 patients were included. The results of meta-analysis showed that the VRZ c_{min} of *CYP2C19* IM and PM types was significantly higher than EM type, and the VRZ c_{min} of IM type was significantly lower than PM type ($P<0.01$). The VRZ c_{min} of *CYP2C9* rs1057910 AA type was significantly higher than AC/CC type, and that of *CYP3A5* rs776746 CC type was significantly higher than TT type ($P<0.01$). The VRZ c_{min} of *POR* rs10954732 GG type was significantly higher than GA and AA types, and that of *POR* rs1057868 CT type was significantly lower than TT type ($P<0.01$). The VRZ c_{min} of *ABCB1* rs1045642 CC type was significantly higher than TT type ($P<0.05$). The VRZ c_{min} of *NR1I2* rs2472677 CT type was significantly higher than TT type, and rs7643645 AA type was significantly higher than AG type ($P<0.05$). The VRZ c_{min} of *ABCC2* rs717620 CC type was significantly lower than CT type and TT type, and the CT type was significantly lower than TT type ($P<0.01$). **CONCLUSIONS** Mutant alleles in *CYP2C19*, *CYP2C9* rs1057910, *CYP3A5* rs776746, *POR* rs10954732, *ABCB1* rs1045642 and *NR1I2* rs7643645 can lead to a decrease in VRZ plasma concentration, and mutant allele in *ABCC2* rs717620 can lead to an increase in VRZ plasma concentration.

KEYWORDS　voriconazole; invasive fungal infection; gene polymorphism; plasma concentration; meta-analysis

Δ **基金项目** 云南省科技厅重大科技专项计划项目（No.202302AA310018-C-3）；云南省卫生健康委员会医学领军人才培养项目（No.L-2018012）；云南省卫生健康委员会临床药学中心建设项目；昆明市医学科技领军人才培养项目［No.2023-SW（领军）-04］

* **第一作者** 药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：1983378655@qq.com

通信作者 主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学和药物基因组学。E-mail：songcs163@163.com

伏立康唑（voriconazole，VRZ）是一种三唑类抗真菌药物，主要用于治疗侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）[1]。研究指出，血液系统恶性肿瘤、实体器官移植、病毒诱导的急性呼吸窘迫综合征等所导致的严重免疫抑制患者是IFI的高危人群[2]。VRZ具有明显的个体间和个体内药代动力学差异，故其剂量调整困难[3]。《伏立康唑个体化用药指南》建议，临床可通过测量血浆谷浓度（c_{min}）来进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM），并明确了VRZ防治真菌感染的目标血药浓度范围（1～5.5 mg/L）和治疗严重、复杂感染的最佳血药浓度范围（2～5.5 mg/L）[4]。

VRZ药代动力学的高度可变性与饮食（影响吸收）、肝功能、遗传变异、药物相互作用、炎症等密切相关[5]。*CYP2C19*基因具有高度多态性，其中*CYP2C19**1是编码酶介导代谢的功能等位基因；*CYP2C19**2或*3等位基因与编码酶的功能丧失相关，其中间代谢型（intermediate metabolizer，IM）或代谢不良型（poor metabolizer，PM）可导致VRZ暴露量增加[6]。除*CYP2C19*外，其他基因多态性亦可影响VRZ的暴露量。例如，细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）2C19酶可将VRZ代谢为伏立康唑*N*-氧化物，CYP3A4酶、黄素单加氧酶（flavin-containing monooxygenases，FMO）也与VRZ的代谢有关[7]。CYP2C9酶是CYP第二亚家族的重要成员，有16%的VRZ由其代谢[8]。CYP3A5酶主要在肝脏、小肠和肾脏表达，其编码基因的单核苷酸多态性可显著影响该酶活性，其中*CYP3A5*基因rs776746位点突变可使CYP3A5酶活性显著下降甚至丧失[9]。多药耐药蛋白1（multidrug resistance protein 1，MDR1；又称ABCB1）和多药耐药相关蛋白2（multidrug resistance-associated protein 2，MRP2；又称ABCC2）均属于ABC转运蛋白，作为药物排出转运体，二者可依赖腺苷三磷酸提供的能量将外源性治疗药物排出，从而导致药物浓度降低[10]。孕烷X受体（pregnane X receptor，PXR）是人体最重要的药物代谢酶，其编码基因为*NR1I2*[11]。CYP氧化还原酶（CYP oxidoreductase，POR）是肝微粒体CYP家族唯一的电子供体，只有让CYP酶接受其提供的电子才能参与体内药物代谢[12]。但现有研究结果表明，上述基因多态性对VRZ血药浓度影响的结果并不一致[13-17]。在临床实践中，VRZ的c_{min}与疗效、毒性有关，且VRZ的治疗窗相对较窄，若c_{min}未达到目标治疗范围，可能会降低患者的疗效或导致不良反应的发生。临床通常在患者接受VRZ治疗后4～7 d进行TDM（使用负荷剂量者，第3天即可达到稳态），TDM 24～48 h后进行剂量调整，使得剂量优化滞后[18]。基于此，本研究采用Meta分析的方法评价了基因多态性对VRZ血药浓度的影响，旨在为VRZ的临床合理应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型包括：多中心临床研究，含前瞻性和回顾性研究；语种包括中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究的患者均接受VRZ进行IFI预防或治疗，年龄、种族和性别均不限。

1.1.3 暴露因素

所有患者均接受相关基因检测，并根据基因型结果进行分型：（1）按*CYP2C19**1或*2或*3等位基因检测结果分为正常代谢型（extensive metabolizer，EM）、IM和PM；（2）按*CYP2C9*基因rs1057910位点检测结果分为AA型、AC型和CC型；（3）按*CYP3A4*基因rs4646437位点检测结果分为CC型、CT型和TT型；（4）按*CYP3A5*基因rs776746位点检测结果分为CC型、CT型和TT型；（5）按*ABCB1*基因rs1045642位点检测结果分为CC型、CT型和TT型；（6）按*FMO3*基因rs2266782位点检测结果分为GG型、GA型和AA型，按*FMO3*基因rs2266780位点检测结果分为AA型、AG型和GG型；（7）按*POR*基因rs10954732位点检测结果分为GG型、GA型和AA型，按*POR*基因rs1057868位点检测结果分为CC型、CT型和TT型；（8）按*NR1I2*基因rs2472677位点检测结果分为CC型、CT型和TT型，按*NR1I2*基因rs7643645位点检测结果分为AA型、AG型和GG型，按*NR1I2*基因rs3814057位点检测结果分为AA型、AC型和CC型；（9）按*ABCC2*基因rs717620位点检测结果分为CC型、CT型和TT型，按*ABCC2*基因rs2273697位点检测结果分为GG型、GA型和AA型。基因检测方法不限。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标为VRZ的c_{min}。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）纳入其他基因以及缺少对应结局指标的文献；（3）不能获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

检索the Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网和万方数据。中文检索词为“伏立康唑”“基因多态性”，英文检索词为“voriconazole”“polymorphism”，检索时限均为各数据库建库至2024年4月。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。同时，手工搜索相关研究，对于文献里未提供的数据，通过电子邮件与作者取得联系后获取。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献，并交叉核对，产生分歧时通过协商或咨询第3位研究者解决。提取资料包括：第一作者、发表时间、样本量和结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用遗传关联研究报告（Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies，STREGA）评价纳入研究的质量，评价内容包括：（1）明确的目标和假设陈述；（2）研究参与者；（3）明确定义所有变量；（4）明确结果的定义；（5）可信的基因检测方法；（6）统计方法的可重复性；（7）对Hardy-Weinberg平衡的评估；（8）充分描述人口统计数据；（9）明确报告脱落原因；（10）结果数据的陈述[19]。每个项目评为“+”或“－”，“+”表示描述清楚（记1分），“－”表示未描述（记0分）；总分为10分，≥6分为质量可靠[20]。

1.5 统计学方法

采用R 4.3.2软件进行Meta分析。计量资料以标准化均数差（standardized mean difference，SMD）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，采用χ^2检验和I^2检验分析各研究间的异质性，若各研究间无统计学异质性（$P>0.10$或$I^2<50\%$），采用固定效应模型分析；反之，则采用随机效应模型分析。当存在较大统计学异质性时，应分析异质性产生的原因，必要时需进行亚组分析。采用R 4.3.2软件的“metainf”命令进行敏感性分析；采用Egger's法进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献基本信息

初检得到相关文献1 833篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入21篇文献[13—17,21—36]，共计2 454例患者，其中8项研究报道的基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡[14—17,21,23,34—35]。结果见图1、表1。

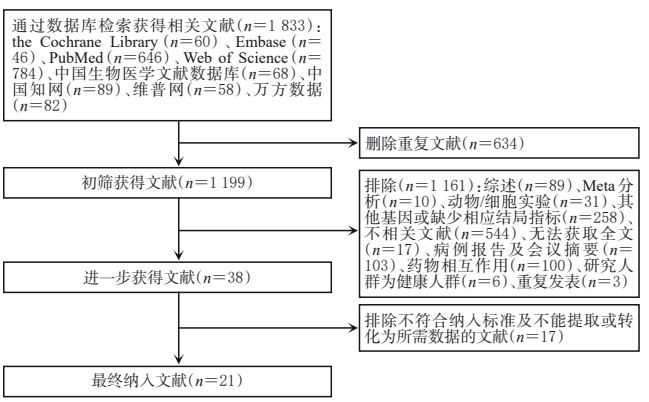


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	样本量	年龄[$(\bar{x}\pm s)$/$M(P_{25},P_{75})$/M（范围）]/岁	研究类型	国家	用药目的	治疗方案	测定方法	基因测定方案	基因	STREGA评分
袁梦莹2023[13]	31	74（66，90）	前瞻性队列研究	中国	治疗	按照药品说明书给予标准剂量	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C9*、*CYP3A5*	9
Zeng 2020[14]	43	28（21～47）	回顾性研究	中国	治疗	静脉或口服2剂负荷剂量，第2天获得VCZ的c_{min}，小于负荷剂量的患者在第6天获得VCZ的c_{min}	高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*ABCC2*	10
Aiuchi 2022[15]	36	67.2±14.1	回顾性研究	日本	预防或治疗	每天10：00和22：00给予100～300 mg，疗程至少3 d	超高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*CYP3A5*、*FMO3*、*POR*、*NR1I2*	10
Zhao 2023[16]	213	10.17±2.44	前瞻性队列研究	中国	预防或治疗	按临床需求给药	高效液相色谱-质谱联用技术	聚合酶链式反应	*CYP2C19*、*CYP3A4*、*ABCC2*	9
王霖霖2024[17]	394	48（32，59）	前瞻性队列研究	中国	治疗	负荷日剂量为800 mg，维持日剂量为（383.02±77.35）mg	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C9*、*CYP3A4*、*CYP3A5*、*ABCB1*、*FMO3*、*POR*、*ABCC2*、*NR1I2*	10
李宇2017[21]	42	41.9±28.1	前瞻性队列研究	中国	治疗	成人负荷剂量为400 mg，q12 h，静脉滴注或口服，维持剂量为200 mg，q12 h，静脉滴注或口服；儿童为4 mg/kg，q12 h，静脉滴注或口服	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	10
王陶陶2018[22]	46	47±17	前瞻性队列研究	中国	治疗	6.9（5.3～8.3）mg/（kg·d）	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
王新茗2019[23]	57	67.70±14.77	前瞻性队列研究	中国	治疗	未提及	全自动二维液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
熊芳2019[24]	78	53.86±18.50	前瞻性队列研究	中国	治疗	首日给予负荷剂量6 mg/kg，q12 h；24 h后，给予维持剂量4 mg/kg，q12 h	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
孙钰珊2018[25]	150	61.03±3.28	回顾性研究	中国	预防或治疗	5.2～8.4 mg/（kg·d），平均（6.87±1.29）mg/（kg·d）	高效液相色谱法	MassARRAY分子量阵列基因分析技术	*CYP2C19*	9
王百乔2021[26]	135	≥18	前瞻性队列研究	中国	治疗	未提及	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	8
李敏2020[27]	34	57.76±12.44	前瞻性非随机研究	中国	治疗	第1天给予负荷剂量6 mg/kg，q12 h，静脉注射；24 h后，给予维持剂量4 mg/kg，q12 h，静脉注射	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
Ebrahimpour 2017[28]	48	34.6±11.2	横断面研究	伊朗	治疗	第1天静脉注射2次400 mg，之后改为200 mg，口服或静脉注射，每天2次	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
Li 2017[29]	56	40±8	回顾性研究	中国	预防或治疗	未提及	高效液相色谱法	双脱氧测序法	*CYP2C19*	8

续表1

第一作者及发表年份	样本量	年龄[($\bar{x}\pm s$)/M(P_{25}，P_{75})/M(范围)]/岁	研究类型	国家	用药目的	治疗方案	测定方法	基因测定方案	基因	STREGA评分
Chen 2022[30]	94	6(1～15)	回顾性队列研究	中国	治疗	68例患者接受初始剂量7～9 mg/kg，平均剂量为(7.65±0.78)mg/kg	高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	9
Fan 2022[31]	68	6.5±3.7	前瞻性队列研究	中国	治疗	口服9 mg/kg(最大350 mg)，q12 h	超高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*CYP2C19*、*CYP2C9*、*CYP3A4*	9
Wang 2014[32]	144	60.6(18～99)	多中心临床研究	中国	治疗	按照药品说明书给予标准剂量	高效液相色谱法	未提及	*CYP2C19*	8
赵婷 2022[33]	204	10.13±2.45	回顾性研究	中国	预防或治疗	未提及	高效液相色谱-质谱联用技术	聚合酶链式反应	*CYP2C19*	8
Chuwongwattana 2020[34]	177	5.00±2.93(＜12岁)/48.82±21.01(＞12岁)	回顾性研究	泰国	治疗	静脉用药：第1天给予负荷剂量6或8 mg/kg，每天2次；后改为4或6 mg/kg，每天2次。口服用药：体重＜40 kg者推荐100 mg，每天2次；体重≥40 kg者推荐200 mg，每天2次	高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*ABCB1*、*FMO3*	10
Zeng 2020[35]	172	40±18	回顾性研究	中国	预防或治疗	按药品说明书给予标准剂量	高效液相色谱-串联质谱法	聚合酶链式反应	*FMO3*、*POR*	10
Allegra 2018[36]	232	10(7～14)	多中心临床研究	意大利	治疗	按药品说明书给予标准剂量	高效液相色谱法	聚合酶链式反应	*ABCC2*	10

2.2 纳入文献的质量评价结果

21篇文献的STREGA评分均不低于8分，质量可靠。结果见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 *CYP*基因多态性与VRZ c_{min}的相关性

(1)*CYP2C19*基因多态性：*CYP2C19* IM型、PM型患者的VRZ c_{min}均显著高于EM型，*CYP2C19* IM型患者的VRZ c_{min}显著低于PM型(P＜0.01)。结果见表2。

表2 *CYP*基因多态性与VRZ c_{min}相关性的Meta分析结果

基因及位点	分型比较	纳入研究数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
			P	I^2/%			
CYP2C19 *1/*2/*3	EM vs. IM	10[21-23,25-30,32]	0.05	47	固定效应模型	−0.34(−0.50，−0.19)	＜0.01
	EM vs. PM	9[21-24,27-30,32]	0.03	52	随机效应模型	−1.51(−1.99，−1.03)	＜0.01
	IM vs. PM	11[16,22,24-25,27-33]	0.98	0	固定效应模型	−0.62(−0.83，−0.41)	＜0.01
CYP2C9 rs1057910	AA vs. AC/CC	3[13,17,31]	0.99	0	固定效应模型	0.44(0.11，0.77)	＜0.01
CYP3A4 rs4646437	CC vs. CT	3[16-17,31]	0.23	31	固定效应模型	−0.08(−0.25，0.08)	0.31
CYP3A5 rs776746	CC vs. CT	2[15,17]	0.07	70	随机效应模型	0.53(−0.48，1.55)	0.30
	CC vs. TT	2[13,15]	0.19	41	固定效应模型	0.81(0.45，1.18)	＜0.01
	CT vs. TT	2[13,15]	＜0.01	88	随机效应模型	0.19(−0.80，1.19)	0.70

EM：*1/*1；IM：*1/*2、*1/*3；PM：*2/*3、*2/*2、*3/*3。

(2)其他*CYP*基因多态性：*CYP2C9* rs1057910 AA型患者的VRZ c_{min}显著高于AC/CC型(P＜0.01)；*CYP3A4* rs4646437 CC型患者的VRZ c_{min}与CT型比较，差异无统计学意义(P＝0.31)；*CYP3A5* rs776746 CC型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型(P＜0.01)，而CC型与CT型、CT型与TT型比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)。结果见表2。

2.3.2 *FMO3*基因多态性与VRZ c_{min}的相关性

FMO3 rs2266782、rs2266780 3种分型患者之间的VRZ c_{min}比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)。结果见表3。

表3 *FMO3*基因多态性与VRZ c_{min}相关性的Meta分析结果

基因及位点	分型比较	纳入研究数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
			P	I^2/%			
FMO3 rs2266782	GG vs. GA	2[17,34]	＜0.01	94	随机效应模型	−0.34(−2.03，1.34)	0.69
	GG vs. AA	2[17,34]	0.03	79	随机效应模型	−0.38(−1.43，0.68)	0.48
	GA vs. AA	2[17,34]	0.01	84	随机效应模型	−0.50(−1.17，0.79)	0.45
FMO3 rs2266780	AA vs. AG	2[15,17]	0.57	0	固定效应模型	0.18(−0.03，0.38)	0.09
	AA vs. GG	2[17,35]	＜0.01	92	随机效应模型	−0.42(−2.22，1.38)	0.65
	AG vs. GG	2[17,35]	＜0.01	97	随机效应模型	−1.30(−4.47，1.87)	0.42

2.3.3 *POR*基因多态性与VRZ c_{min}的相关性

POR rs10954732 GG型患者的VRZ c_{min}显著高于GA型和AA型(P＜0.01)；*POR* rs1057868 CT型患者的VRZ c_{min}显著低于TT型(P＜0.01)。结果见表4。

表4 *POR*基因多态性与VRZ c_{min}相关性的Meta分析结果

基因及位点	分型比较	纳入研究数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
			P	I^2/%			
POR rs10954732	GG vs. GA	2[17,35]	＜0.01	86	随机效应模型	0.88(0.46，1.30)	＜0.01
	GG vs. AA	2[17,35]	＜0.01	90	随机效应模型	1.15(0.48，1.83)	＜0.01
	GA vs. AA	2[17,35]	＜0.01	85	随机效应模型	0.44(−0.04，0.91)	0.07
POR rs1057868	CC vs. CT	2[15,35]	＜0.01	91	随机效应模型	−0.19(−1.23，0.85)	0.73
	CC vs. TT	2[15,35]	＜0.01	96	随机效应模型	−1.40(−3.33，0.54)	0.16
	CT vs. TT	2[15,35]	0.07	69	随机效应模型	−1.64(−2.36，−0.91)	＜0.01

2.3.4 其他基因多态性与VRZ c_{min}的相关性

ABCB1 rs1045642 CC型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型(P＜0.05)；*NR1I2* rs2472677 CT型患者的VRZ c_{min}显著高于TT型；*NR1I2* rs7643645 AA型患者的VRZ c_{min}显著高于AG型(P＜0.05)；*NR1I2* rs3814057 3种分型患者的VRZ c_{min}比较，差异均无统计学意义(P＞0.05)；*ABCC2* rs717620 CC型患者的VRZ c_{min}均显著低于CT型和TT型，且CT型显著低于TT型(P＜0.01)；*ABCC2* rs2273697 2种分型患者的VRZ c_{min}比较，差异无统计学意义(P＞0.05)。结果见表5。

表5　其他基因多态性与VRZ c_{min}相关性的Meta分析结果

基因及位点	分型比较	纳入研究数	异质性		效应模型	SMD(95%CI)	P
			P	I^2/%			
ABCB1 rs1045642	CC vs. CT	2[17,34]	<0.01	97	随机效应模型	0.23(−1.24,1.70)	0.76
	CC vs. TT	2[17,34]	0.16	46	固定效应模型	0.25(0.05,0.45)	0.02
	CT vs. TT	2[17,34]	<0.01	96	随机效应模型	−0.28(−2.46,1.90)	0.80
NR1I2 rs2472677	CC vs. CT	2[15,17]	<0.01	88	随机效应模型	0.49(−1.10,2.08)	0.55
	CC vs. TT	2[15,17]	0.04	77	随机效应模型	0.70(−0.53,1.92)	0.27
	CT vs. TT	2[15,17]	0.83	0	固定效应模型	0.43(0.22,0.64)	<0.01
NR1I2 rs7643645	AA vs. AG	2[15,17]	0.19	42	固定效应模型	0.26(0.04,0.47)	0.02
	AA vs. GG	2[15,17]	0.86	0	固定效应模型	0.09(−0.18,0.36)	0.53
	AG vs. GG	2[15,17]	0.41	0	固定效应模型	−0.20(−0.44,0.05)	0.12
NR1I2 rs3814057	AA vs. AC	2[15,17]	0.96	0	固定效应模型	−0.04(−0.27,0.18)	0.70
	AA vs. CC	2[15,17]	<0.01	97	随机效应模型	0.52(−2.27,3.31)	0.72
	AC vs. CC	2[15,17]	<0.01	98	随机效应模型	0.49(−2.15,3.14)	0.72
ABCC2 rs717620	CC vs. CT	3[14,17,36]	<0.01	92	随机效应模型	−0.73(−1.24,−0.23)	<0.01
	CC vs. TT	2[14,17]	0.01	85	随机效应模型	−1.52(−2.52,−0.51)	<0.01
	CT vs. TT	2[14,17]	0.22	34	固定效应模型	−0.96(−1.36,−0.56)	<0.01
ABCC2 rs2273697	GG vs. GA	2[16—17]	<0.01	96	随机效应模型	0.62(−0.69,1.93)	0.35

2.4　敏感性分析

对纳入3项及以上研究的指标进行敏感性分析，逐一剔各项研究后，合并效应量的结果均未发生明显变化，表明本研究所得结果较稳健。

2.5　发表偏倚分析

以*CYP2C19*基因多态性为指标，采用Egger's检验进行发表偏倚分析。结果显示，Egger's检验的*P*值大于0.05，表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。

3　讨论

本研究结果显示，*CYP2C19*基因多态性与VRZ c_{min}显著相关，与Zhang等[37]的研究结果一致；*CYP2C9* rs1057910、*CYP3A5* rs776746、*POR* rs10954732、*POR* rs1057868、*ABCB1* rs1045642、*NR1I2* rs2472677、*NR1I2* rs7643645、*ABCC2* rs717620均与VRZ c_{min}相关（$P<0.05$）。同时，*CYP2C9* rs1057910（AC/CC型）、*CYP3A5* rs776746（TT型）、*POR* rs10954732（GA型和AA型）、*ABCB1* rs1045642（TT型）、*NR1I2* rs7643645（AG型）突变等位基因均可导致VRZ血药浓度降低，而*ABCC2* rs717620突变等位基因（CT和TT型）可导致VRZ血药浓度升高。这提示上述基因多态性对VRZ血药浓度有显著影响。

VRZ治疗窗较窄，其血药浓度与疗效和毒性具有相关性，易因药物剂量不适宜而达不到治疗目标或者发生不良反应。*CYP2C9*、*CYP3A5*、*NR1I2*基因主要通过影响VRZ的代谢酶活性来调节VRZ血药浓度；*ABCB1*、*ABCC2*基因可通过影响药物外排而造成VRZ血药浓度降低或引发耐药；*POR*基因可通过诱导氨基酸取代来改变POR酶的自身活性，从而影响CYP酶对VRZ的代谢，进而影响疗效[12]。既往在恶性血液病患者中开展的研究结果显示，*POR* rs10954732对VRZ c_{min}有影响，而*POR* rs2228104对VRZ c_{min}无影响[35]。本研究结果显示，*POR* rs10954732对VRZ的影响结果与以上研究一致。ABCC2也称为MRP2，是MRP亚家族成员之一，可参与多药耐药，主要负责药物的主动外排[38]。*ABCC2*基因的多态性可影响MRP2对VRZ的外排功能，导致使用相同剂量VRZ的不同个体间存在较大的血药浓度差异[38]。有学者在意大利侵袭性真菌感染儿童患者中发现，携带*ABCC2* rs717620突变基因对VRZ浓度有显著影响，其VRZ中位c_{min}高于野生纯合子基因型[36]。本研究结果也同样显示，*ABCC2* rs717620突变对VRZ浓度有显著影响。此外，在本研究中，对于*POR* rs10954732和*ABCC2* rs717620，无论是纯合突变还是杂合突变均能造成患者VRZ c_{min}的差异。

综上所述，*CYP2C19*、*CYP2C9* rs1057910、*CYP3A5* rs776746、*POR* rs10954732、*ABCB1* rs1045642、*NR1I2* rs7643645突变等位基因均可导致VRZ血药浓度降低，*ABCC2* rs717620突变等位基因则可导致VRZ血药浓度升高。本研究的局限性如下：（1）由于样本来源地区、种族、性别各有不同，使得研究间存在异质性，可能导致结论发生偏倚；（2）部分结局指标采用中位数表示，应用计算公式间接获取的均数及标准差可能存在误差；（3）除*CYP2C19*外，有关其他基因的研究纳入较少；（4）由于纳入研究结局指标均为数值变量，无法按传统基因模型进行分组比较，可能导致结论出现偏倚。因此，本文所得结论仍需大规模、高质量的临床研究进一步证实。

参考文献

[1] 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.

[2] DENNING D W, RIBAUD P, MILPIED N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(5): 563-571.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 任佳秀，倪受东，李萌，等. 伏立康唑的治疗药物浓度监测影响因素的研究进展[J]. 现代药物与临床，2021，36(7)：1545-1548.
REN J X, NI S D, LI M, et al. Research progress on influen-

cing factors of voriconazole therapeutic drug concentration monitoring[J]. Drugs Clin，2021，36(7)：1545-1548.

[6] ZHONG X F，TONG X L，JU Y，et al. Interpersonal factors in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of voriconazole：are CYP2C19 genotypes enough for us to make a clinical decision?[J]. Curr Drug Metab，2018，19(14)：1152-1158.

[7] GARCÍA I G，CARCAS A J，BOROBIA A M. Strategy to effectively and efficiently implement voriconazole pharmacogenetics in clinical practice[J]. Pharmacogenomics，2020，21(10)：647-649.

[8] DOLTON M J，MIKUS G，WEISS J，et al. Understanding variability with voriconazole using a population pharmacokinetic approach：implications for optimal dosing[J]. J Antimicrob Chemother，2014，69(6)：1633-1641.

[9] 桂明珠. 伏立康唑治疗儿童侵袭性真菌感染的血药浓度意义与潜在影响因素研究[D]. 上海：上海交通大学，2020.
GUI M Z. Study on the significance and potential influencing factors of plasma concentration of voriconazole in the treatment of invasive fungal infections in children [D]. Shanghai：Shanghai Jiao Tong University，2020.

[10] DERMAUW W，VAN LEEUWEN T. The ABC gene family in arthropods：comparative genomics and role in insecticide transport and resistance[J]. Insect Biochem Mol Biol，2014，45：89-110.

[11] LYNCH C，SAKAMURU S，HUANG R L，et al. Characterization of human pregnane X receptor activators identified from a screening of the Tox21 compound library[J]. Biochem Pharmacol，2021，184：114368.

[12] SHIRASAKA Y，CHAUDHRY A S，MCDONALD M，et al. Interindividual variability of CYP2C19-catalyzed drug metabolism due to differences in gene diplotypes and cytochrome P450 oxidoreductase content[J]. Pharmacogenomics J，2016，16(4)：375-387.

[13] 袁梦莹，潘婷，何霞，等. 老年共病患者使用伏立康唑时药物基因型与血药浓度的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(8)：1090-1094.
YUAN M Y，PAN T，HE X，et al. Analysis of the correlation between drug genotype and blood concentration in elderly patients with comorbidities using voriconazole[J]. Chin J Clin Pharmacol，2023，39(8)：1090-1094.

[14] 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.

[15] AIUCHI N，NAKAGAWA J，SAKURABA H，et al. Impact of polymorphisms of pharmacokinetics-related genes and the inflammatory response on the metabolism of voriconazole[J]. Pharmacol Res Perspect，2022，10(2)：e00935.

[16] ZHAO T，SHEN H，ZHANG H L，et al. Association of CYP2C19，CYP3A4 and ABCC2 polymorphisms and voriconazole plasma concentrations in Uygur pediatric patients[J]. Pharmacogenomics，2023，24(3)：141-151.

[17] 王霖霖. 药物基因组学与肾功能对伏立康唑稳态谷浓度的影响研究[D]. 长沙：中南大学，2024.
WANG L L. Research on impact of pharmacogenetic and renal function on the steady-state concentration of voriconazole[D]. Changsha：Central South University，2024.

[18] 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.

[19] LITTLE J，HIGGINS J P，IOANNIDIS J P，et al. Strengthening the reporting of genetic association studies（STREGA）：an extension of the STROBE Statement[J]. Hum Genet，2009，125(2)：131-151.

[20] 刘鸣. 系统评价、Meta分析设计与实施方法[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：72.
LIU M. Design and implementation of systematic evaluation，meta-analysis [M]. Beijing：People's Medical Medical Publishing House，2011：72.

[21] 李宇. 基于CYP2C19基因多态性检测与血药浓度监测的伏立康唑临床个体化用药研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2017.
LI Y. Clinical individualized use of voriconazole based on CYP2C19 gene polymorphism detection and blood concentration monitoring[D]. Hefei：Anhui University of Chinese Medicine，2017.

[22] 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.

[23] 王新茗. 伏立康唑血药浓度监测方法的建立与CYP2C19基因多态性检测的临床应用[D]. 成都：成都医学院，2019.
WANG X M. Establishment of a method for monitoring the plasma concentration of voriconazole and clinical application of CYP2C19 gene polymorphism detection[D]. Chengdu：Chengdu Medical College，2019.

[24] 熊芳，郭虎，陈茂林，等. CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑游离型药物浓度的影响[J]. 药物分析杂志，2019，39(2)：291-295.

XIONG F, GUO H, CHEN M L, et al. Influence of CYP2C19 gene polymorphism on unbound plasma concentrations of voriconazole in patients with invasive fungal infections[J]. Chin J Pharm Anal, 2019, 39(2): 291-295.

[25] 孙钰珊. 采用伏立康唑抗真菌治疗的肝硬化患者血清伏立康唑谷浓度分布特征及影响因素[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(3): 86-89[2024-04-30]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=ifIT5_n5_GekUb6mXAZGxFUMlT-49Csk9QTZzh8JawoVwNh7mgf2hsCi0TM9TNetBf69U7-emyKgPwnMwLQQBraELaYsqOoE9e-knP-QOFIpjUzx_RYtvvI3lIldYJIi4ISRNhVwbHCrZoK1aFpwX2-BR_Xkc0mJUowB-xVxt7_foSmN_yfzZ8DvL21_oDiA&uniplatform=NZKPT&language=CHS. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.03.016.
SUN Y S. Distribution characteristics and influencing factors of valley concentration of serum voriconazole in liver cirrhosis patients who underwent antifungal therapy with voriconazole[J/OL]. Chin J Liver Dis Electron Version, 2018, 10(3): 86-89[2024-04-30]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=ifIT5_n5_GekUb6mXAZGxFUMlT-49Csk9QTZzh8JawoVwNh7mgf2hsCi0TM9TNetBf69U7-emyKgPwnMwLQQBraELaYsqOoE9e-knP-QOFIpjUzx_RYtvvI3lIldYJIi4ISRNhVwbHCrZoK1aFpwX2-BR_Xkc0mJUowB-xVxt7_foSmN_yfzZ8DvL21_oDiA&uniplatform=NZKPT&language=CHS. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.03.016.

[26] 王百乔, 赵震宇, 韩敏, 等. 伏立康唑治疗侵袭性真菌感染致肝损伤影响因素及CYP2C19基因多态性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(13): 1957-1962.
WANG B Q, ZHAO Z Y, HAN M, et al. Influencing factors for invasive fungal infection-induced liver injury in patients treated with voriconazole and CYP2C19 gene polymorphisms[J]. Chin J Nosocomiology, 2021, 31(13): 1957-1962.

[27] 李敏, 周丽娟, 张华, 等. CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑用药的指导意义探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2): 156-160, 207.
LI M, ZHOU L J, ZHANG H, et al. The significance of CYP2C19 gene polymorphism in guiding voriconazole administration in patients with invasive fungal infection [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(2): 156-160, 207.

[28] EBRAHIMPOUR S, NAMAZI S, MOHAMMADI M, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on serum concentration of voriconazole in Iranian hematological patients [J]. J Res Pharm Pract, 2017, 6(3): 151-157.

[29] 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.

[30] CHEN X M, XIAO Y H, LI H P, et al. Therapeutic drug monitoring and CYP2C19 genotyping guide the application of voriconazole in children[J]. Transl Pediatr, 2022, 11(8): 1311-1322.

[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] WANG T T, ZHU H F, SUN J Y, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(5): 436-442.

[33] 赵婷, 沈皓, 张惠兰, 等. 新疆维吾尔族异基因造血干细胞移植高危患儿的伏立康唑血浆谷浓度的分布特征及对疗效和不良反应的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(23): 2505-2510, 2544.
ZHAO T, SHEN H, ZHANG H L, et al. Distribution characteristics of voriconazole plasma trough concentration in Xinjiang Uygur children at high risk of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its effect on efficacy and adverse reactions of voriconazole[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(23): 2505-2510, 2544.

[34] CHUWONGWATTANA S, JANTARAROUNGTONG T, PROMMAS S, et al. Impact of CYP2C19, CYP3A4, ABCB1, and FMO3 genotypes on plasma voriconazole in Thai patients with invasive fungal infections[J]. Pharmacol Res Perspect, 2020, 8(6): e00665.

[35] ZENG G T, WANG L L, SHI L H, et al. Variability of voriconazole concentrations in patients with hematopoietic stem cell transplantation and hematological malignancies: influence of loading dose, procalcitonin, and pregnane X receptor polymorphisms[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(4): 515-523.

[36] ALLEGRA S, FATIGUSO G, FRANCIA S, et al. Pharmacogenetic of voriconazole antifungal agent in pediatric patients[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(11): 913-925.

[37] 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.

[38] GUYOT C, HOFSTETTER L, STIEGER B. Differential effects of membrane cholesterol content on the transport activity of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) and of the bile salt export pump (ABCB11)[J]. Mol Pharmacol, 2014, 85(6): 909-920.

(收稿日期: 2024-07-31 修回日期: 2024-11-30)
(编辑: 陈 宏)