

伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素研究

蒋婷婷^a, 翁翠莲^b, 黄毅婷^a, 陈美娇^a, 黄旭慧^{a*} (福建省立金山医院, a.药学部, b.重症医学科, 福州 350028)

摘要: 目的 探讨伏立康唑潜在中毒浓度的相关危险因素, 以筛查其高危人群。方法 对 2017 年 1 月—2019 年 12 月使用伏立康唑且监测其血药浓度的患者进行回顾性分析, 将患者根据血药浓度值分为 $C_{\min} \leq 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组和 $C_{\min} > 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组, 采用单因素和 Logistic 多因素分析伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素, 应用 ROC 曲线对数值型危险因素作为预测因子的特异性、敏感性、临界值进行分析。结果 共纳入患者 78 例, 其中 33.33%(26 例)患者的伏立康唑谷浓度 $> 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。单因素分析表明, 伏立康唑潜在中毒浓度 ($> 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 与性别、低蛋白血症、总胆红素和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)显著相关; 多因素分析表明, 高 CRP 是伏立康唑潜在中毒浓度的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, $\text{CRP} > 53 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者是发生伏立康唑潜在中毒浓度的高危人群。结论 对 $\text{CRP} > 53 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的高危人群应密切监测伏立康唑血药浓度, 以避免发生不良反应事件。

关键词: 伏立康唑; 潜在中毒浓度; 危险因素

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0524-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.014

引用本文: 蒋婷婷, 翁翠莲, 黄毅婷, 等. 伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 524-528.

Study on the Risk Factors of Potentially Toxic Concentration of Voriconazole

JIANG Tingting^a, WENG Cuilian^b, HUANG Yiting^a, CHEN Meijiao^a, HUANG Xuhui^{a*} (Fujian Provincial Hospital Jinshan Branch, a. Department of Pharmacy, b. Department of Critical Care Medicine, Fuzhou 350028, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the risk factors associated with potentially toxic concentrations of voriconazole in patients in order to screen the high-risk populations. **METHODS** Retrospective analysis was performed on patients who used voriconazole and monitored their blood concentrations from January 2017 to December 2019, and the patients were divided into $C_{\min} \leq 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group and $C_{\min} > 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ group according to the blood concentration value. The risk factors for the potentially toxic concentrations of voriconazole were analyzed by univariate and Logistic multivariate analysis. Using ROC curve to analyze the specificity, sensitivity and critical value of numerical risk factors as predictors. **RESULTS** Seventy eight patients were included, of which 33.33%(26 patients) had a voriconazole trough concentration $> 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Univariate analysis showed that the potentially toxic concentrations of voriconazole ($> 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) were significantly associated with gender, hypoproteinemia, TBIL and C-reactive protein(CRP). Multivariate analysis showed that high CRP level was independent risk factor for potentially toxic concentrations of voriconazole. ROC curve analysis indicated that patients with $\text{CRP} > 53 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ were at high risk of the occurrence of potential toxic concentrations of voriconazole. **CONCLUSION** For high-risk groups with $\text{CRP} > 53 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, the blood concentration of voriconazole should be closely monitored to avoid adverse events.

KEYWORDS: voriconazole; potentially toxic concentration; risk factor

伏立康唑是第 2 代三唑类药物, 抗菌谱广, 抗菌活性强, 是侵袭性曲霉病、氟康唑耐药念珠菌等真菌感染的一线治疗药物^[1]。多项研究表明伏立康唑谷浓度(voriconazole trough concentration, VTC)与临床疗效和毒性存在相关性^[2-5], 其治疗浓度范围为 $1.0 \sim 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $< 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 VTC

可能会导致临床治疗失败^[6], 而 $> 5.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 VTC 可能引起潜在的药物毒性, 如视觉障碍、神经毒性及肝毒性^[7]。因此, 临床上将伏立康唑治疗药物监测作为预测临床疗效及避免不良反应的主要工具^[8]。为了预防伏立康唑不良反应事件的发生, 找出与伏立康唑中毒浓度相关的潜在危险因

基金项目: 福建省卫生计生青年科研课题(2018-1-29)

作者简介: 蒋婷婷, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: jtt3088@163.com

*通信作者: 黄旭慧, 女, 主任药师 E-mail: huangys1024@163.com

素,本研究通过对使用伏立康唑并监测其血药浓度的患者进行回顾性分析,分析其潜在中毒浓度的危险因素,以筛查可能发生伏立康唑不良反应的高危人群。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月—2019 年 12 月福建省立金山医院使用伏立康唑预防或治疗侵袭性真菌感染的患者进行回顾性分析。侵袭性真菌感染参考中国侵袭性真菌感染工作组和中华医学会重症医学分会的指南来定义^[9-10]。入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②口服伏立康唑剂量:第 1 天每 12 h 口服 400 mg(体质量 ≥ 40 kg)或 200 mg(体质量 <40 kg)的负荷剂量,随后每 12 h 口服 200 mg(体质量 ≥ 40 kg)或 100 mg(体质量 <40 kg)的维持剂量;静脉注射伏立康唑剂量:第 1 天每 12 h 给予 6 mg $\cdot$ kg⁻¹的负荷剂量,而后每 12 h 给予 4 mg $\cdot$ kg⁻¹的维持剂量;③伏立康唑治疗时间 >72 h 且至少测定 1 次稳态血药谷浓度。排除标准:①妊娠;②在未达到稳态谷浓度之前进行采样;③剂量调整后的血药谷浓度值;④资料缺失者。

1.2 数据收集

收集患者的一般资料包括性别、年龄、体质量、原发疾病、合并症及既往史;实验室数据包括血清白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP);伏立康唑治疗期间有相互作用的合并用药如质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、糖皮质激素等;伏立康唑的用法用量、血药浓度值,微生物培养结果等。

1.3 血药浓度监测

伏立康唑血药浓度达稳态后(给予负荷剂量于用药后的第 3 天起,未给予负荷剂量于用药后第 5 天起),在用药前 30 min 抽静脉血 2 mL 送检,采用 HPLC 测定。伏立康唑浓度不足定义为血浆谷浓度 <1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,目标浓度定义为血浆谷浓度 ≥ 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 且 ≤ 5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,潜在中毒浓度定义为血浆谷浓度 >5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析,若变量服从

正态分布,则数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;若变量不服从正态分布,数据用中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多因素分析采用二元 Logistic 回归分析法。ROC 曲线对危险因素作为预测因子的敏感性、特异性及临界值进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况

本研究共纳入 78 例患者,其中男性 54 例(69.23%),女性 24 例(30.77%),年龄中位数为 67 岁(四分位数间距 63~79 岁),平均体质量为(57.15 $\pm$ 12.41)kg。原发疾病以肺炎及实体恶性肿瘤为主,患者大多合并其他基础疾病,其中最常见的高血压、糖尿病及冠心病。78 例患者中,病原菌培养阳性的有 30 例,以烟曲霉(46.67%)为主。口服给药的患者有 16 例(20.51%),其维持剂量均为 200 mg q12h。

2.2 血药浓度分布

收集到 VTC 共 78 例,见图 1。其中 5.13% 的谷浓度(4 例次) <1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 61.54%谷浓度(48 例次)在目标范围 1.0~5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 33.33%(26 例次)谷浓度 >5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其平均浓度值分别为(0.74 $\pm$ 0.24) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, (3.33 $\pm$ 1.23) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, (8.18 $\pm$ 2.35) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

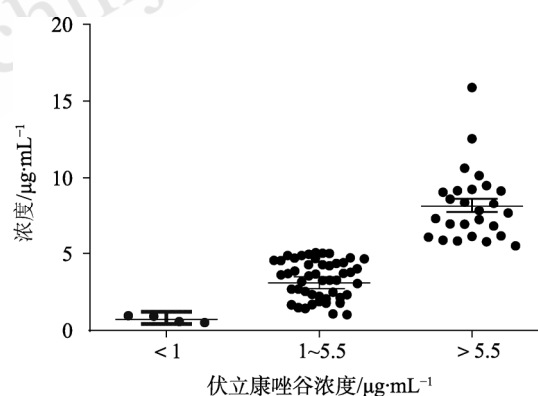


图 1 伏立康唑血药浓度分布

Fig. 1 Distribution of voriconazole blood concentrations

2.3 伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素分析

2.3.1 伏立康唑潜在中毒浓度的单因素分析 将患者以 VTC 分为 $C_{\min} \leq 5.5$ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组和 $C_{\min} > 5.5$ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组,对 2 组患者的基本情况及检测数据进行统计,结果 2 组患者的性别、低蛋白血症、TBIL 和 CRP 具有显著性差异($P<0.05$),见表 1。

表1 伏立康唑潜在中毒浓度的单因素分析结果

Tab. 1 Univariate analysis result of factors associated with potentially toxic concentrations of voriconazole

指标	$C_{\min} \leq 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组 (n=52)	$C_{\min} > 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组 (n=26)	P
人口学特征			
男性/n(%)	32(61.54)	22(84.62)	0.037
年龄/岁	66.00(60.50, 76.00)	69.50(64.00, 80.00)	0.212
体质量/kg	55.91±12.89	59.62±11.23	0.217
实验室检查指标			
TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.54(4.88, 11.82)	10.81(8.13, 17.53)	0.031
DBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	3.15(1.83, 5.28)	4.05(2.55, 4.05)	0.289
ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	20.00(12.00, 43.75)	19.50(10.75, 39.75)	0.840
AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	28.00(21.00, 46.50)	32.00(16.00, 52.25)	0.869
CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	30.95(7.18, 71.60)	78.9(32.05, 135.00)	0.001
低蛋白血症			
ALB $\leq 35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ /n(%)	27(51.92)	20(76.92)	0.033
给药方式			
口服给药/n(%)	13(25.00)	3(11.54)	0.165
原发疾病			
肺炎/n(%)	14(26.92)	9(34.62)	0.482
肺癌/n(%)	5(9.62)	5(19.23)	0.402
食管癌/n(%)	6(11.54)	1(3.85)	0.414
COPD/n(%)	6(11.54)	1(3.85)	0.414
肺曲霉病/n(%)	2(3.85)	2(7.69)	0.597
类风湿性关节炎/ n(%)	4(7.69)	2(7.69)	1.000
ANCA 相关性血管 炎/n(%)	2(3.85)	0(0.00)	0.550
支气管哮喘/n(%)	3(5.77)	2(7.69)	1.000
合并症			
高血压/n(%)	18(34.62)	11(42.31)	0.508
糖尿病/n(%)	9(17.31)	5(19.23)	1.000
冠心病/n(%)	5(9.62)	5(19.23)	0.402
既往史			
抽烟史/n(%)	20(38.46)	14(53.85)	0.196
饮酒史/n(%)	9(17.31)	3(11.54)	0.739
合并用药			
联合 PPI/n(%)	31(59.62)	20(76.92)	0.130
联合激素/n(%)	13(25.00)	6(23.08)	0.852

2.3.2 伏立康唑潜在中毒浓度的多因素分析 将单因素分析中有统计学差异的性别、低蛋白血症、TBIL 和 CRP 纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析, 结果表明仅高 CRP 是伏立康唑潜在中毒浓度的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 2。

表2 伏立康唑潜在中毒浓度的多因素分析结果

Tab. 2 Multivariate analysis result of factors associated with potentially toxic concentrations of voriconazole

因素	OR	95%CI	P
男性	0.308	0.085, 1.110	0.072
低蛋白血症	3.568	0.998, 12.761	0.051
TBIL	1.004	0.944, 1.067	0.901
CRP	1.009	1.000, 1.019	0.046

2.3.3 ROC 曲线分析 以 CRP 作为发生伏立康唑潜在中毒浓度的预测因子构建 ROC 曲线, 结果 ROC 曲线下面积为 0.722(95%CI 为 0.604~0.840; $P=0.001$), 见图 2。通过计算约登指数, 得出 CRP 作为预测因子的最佳临界值为 $53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

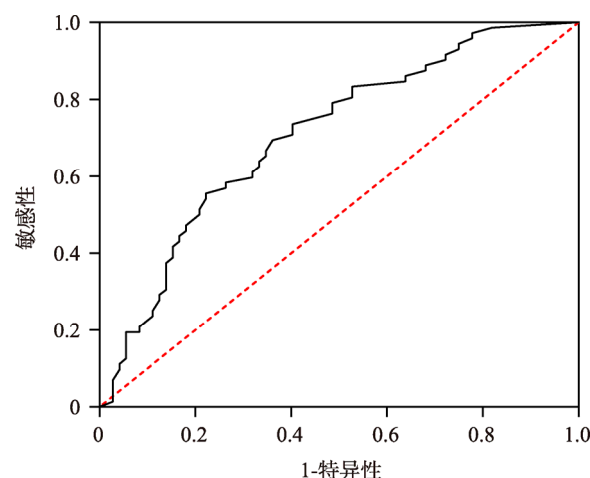


图2 CRP 的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of CRP

3 讨论

2016 年美国感染病协会(IDSA)《曲霉病的诊断与管理》指南指出^[11], 伏立康唑是治疗侵袭性肺曲霉感染的首选药物。伏立康唑的代谢具有可饱和性, 其药动学呈现非线性, 暴露药量增加的比例远大于剂量增加的比例。另外, CYP2C19 基因多态性、合用的药物、肠吸收改变、炎症、年龄和体质量等因素均可能影响伏立康唑的血药浓度^[12-13]。因此, 在使用伏立康唑治疗的过程中推荐进行药物浓度监测, 目的是最大程度地提高疗效并降低其毒性。

目前, 关于 VTC 与毒性相关的研究较多, 不同的研究对毒性的靶标值有不同的界定。Ruiz 等^[14]对危重患者的伏立康唑血浆浓度与治疗效果进行前瞻性观察研究表明, $VTC > 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与肝毒性的发展有关。2016 年的 1 项荟萃分析结果显示, VTC 为 $4.0 \sim 6.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 患者的毒性风险增加^[15]。目前, 研究多支持将 $5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为伏立康唑安全浓度的上限值^[16]。本研究共收集到 78 例 VTC, 个体间差异较大, 其中毒性浓度占比高达 33.33%, 其平均浓度为 $(8.18 \pm 2.35) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 远高于伏立康唑安全浓度的上限。因此, 为了筛查可能发生不良反应的高危人群, 有必要对使用伏立康唑治疗的患者进行潜在中毒浓度的危险因素研究。

本研究将纳入的患者根据血药浓度值分为 $C_{\min} \leq 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组(52 例)和 $C_{\min} > 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组(26 例), 单因素分析结果表明, 伏立康唑潜在中毒浓度与性别、低蛋白血症、TBIL 及 CRP 显著相关($P < 0.05$)。将上述 4 个因素纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析, 结果仅高 CRP 是伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素, 这与国外研究结果一致^[17-18]。CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白, 是机体非特异性免疫机制的一部分, 在一定程度上体现感染及炎症的严重程度^[8]。早期研究^[19]表明, 炎症的发生刺激细胞因子的释放, 引起肝脏中转录因子活性的调节, 从而导致大多数 CYP 基因的下调, 影响代谢蛋白的合成, 进而降低某些药物的清除率。1 项体外研究提供了令人信服的证据^[20], 即炎症引起白介素-1、白介素-6 以及肿瘤坏死因子等炎症因子的释放, 从而导致伏立康唑的代谢酶如 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 的活性下调, 进而减少伏立康唑的代谢, 引起其浓度升高。

低蛋白血症是一种常见的临床并发症, 血浆白蛋白的浓度可影响某些药物的游离浓度。Vanstraelen 等^[21]报道, 血浆 ALB 浓度与伏立康唑的蛋白结合呈正相关, 游离型伏立康唑浓度随着 ALB 的降低而升高。Wei 等^[22]指出, 低白蛋白是伏立康唑中毒浓度的独立危险因素。其机制可能是由于伏立康唑在肝脏的代谢具有饱和性, 低蛋白血症造成的游离伏立康唑不能迅速被肝脏代谢和消除, 进而增加毒性不良事件的风险。尽管本研究的单因素分析结果表明, 低蛋白血症与潜在毒性浓度具有相关性, 但多因素分析未将其作为伏立康唑潜在中毒浓度的危险因素。而在临床治疗过程中, 仍需关注低蛋白血症对 VTC 的影响, 必要时应密切监测伏立康唑血药浓度。此外, 在单因素分析显示, 男性的 VTC 低于女性, 毒性浓度组 TBIL 高于非毒性浓度组, 而多因素分析均未将其检测为高危因素, 未来需要大样本的随机对照试验来验证。

本研究采用 ROC 曲线对 CRP 作为伏立康唑毒性浓度预测因子的敏感性和特异性进行分析, 结果 CRP 的曲线下面积为 0.722($P = 0.001$), 即 CRP 作为发生毒性浓度的预测因子具有较好的准确性。通过计算约登指数, 找出伏立康唑毒性谷浓

度对应的 CRP 临界值为 $53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Gautier-Veyret 等^[18]对法国血液肿瘤患者进行高 VTC 的危险因素研究, 结果显示 CRP 是其独立危险因素, 其中 $\text{CRP} > 96 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者发生高浓度的风险比 CRP 水平 $\leq 96 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者高 27 倍。1 项前瞻性观察性研究表明^[14], 在危重症患者中, $\text{CRP} > 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与高伏立康唑浓度显著相关。本研究的 CRP 临界值低于上述 2 个研究, 可能与纳入的人种不同、纳入的人群病情相对较轻有关。

综上, 高 CRP 是伏立康唑潜在中毒浓度的独立危险因素。其中, $\text{CRP} \geq 53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者是发生伏立康唑潜在中毒浓度的高危人群, 因此, 对该类患者应密切进行伏立康唑血药浓度的监测。本研究也存在局限性: ①本研究为单中心回顾性分析, 纳入的患者样本量较小, 结果可能存在偏倚; ②由于纳入的患者缺乏 CYP2C19 等基因多态性的检测数据, 故无法评估基因多态性对伏立康唑毒性浓度的影响; ③纳入的患者无合并使用利福平、苯妥英钠等严重影响 VTC 的药物, 故无法评估该类药物对伏立康唑毒性浓度的影响; ④由于收集到的 $\text{VTC} < 1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的数据仅 4 例, 故本研究无法同时评估伏立康唑血药浓度不足的危险因素。因此, 未来急需大样本的多中心的随机对照试验研究 VTC 与毒性的相关性。

REFERENCES

- [1] ZHAO Q F, FU P S, MA H, et al. Study on liver dysfunction related to voriconazole by automatic surveillance[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2019, 24(1): 43-48.
- [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] HASHEMIZADEH Z, BADIOE P, MALEKHOSEINI S A, et al. Observational study of associations between voriconazole therapeutic drug monitoring, toxicity, and outcome in liver transplant patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e01211-e01217.
- [4] XU B F, CHEN S Y, ANG W, et al. Impact of hypoproteinemia on plasma trough concentration of voriconazole in critically ill patients[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(3): 308-313.
- [5] PARK W B, KIM N H, KIM K H, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: A randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(8): 1080-1087.

- [6] HAMADA Y, SETO Y, YAGO K, et al. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: A descriptive statistical meta-analysis[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(4): 501-507.
- [7] 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.
- [8] WANG J J, WANG X, HE J, et al. Retrospective of voriconazole therapeutic drug monitoring[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2018, 38(23): 2402-2405.
- [9] Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the fifth revision)[J]. *Chin J Intern Med*(中华内科杂志), 2017, 56(6): 453-459.
- [10] 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.
- [11] PATTERSON T F, THOMPSON G R, 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.
- [12] ANDES D. Optimizing antifungal choice and administration[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(Suppl 4): 13-18.
- [13] VAN WANROOY M J, SPAN L F, RODGERS M G, et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(12): 7098-7101.
- [14] 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.
- [15] LUONG M L, AL-DABBAGH M, GROLL A H, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: A meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 1786-1799.
- [16] PASCUAL A, CALANDRA T, BOLAY S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 201-211.
- [17] VERINGA A, TER AVEST M, SPAN L F, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: A prospective study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 261-267.
- [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] MORGAN E T. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection[J]. *Drug Metab Rev*, 1997, 29(4): 1129-1188.
- [20] ENCALADA VENTURA M A, SPAN L F, VAN DEN HEUVEL E R, et al. Influence of inflammation on voriconazole metabolism[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(5): 2942-2943.
- [21] 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.
- [22] WEI X C, ZHAO M F, FU P, et al. Risk factors associated with insufficient and potentially toxic voriconazole plasma concentrations: An observational study[J]. *J Chemother*, 2019, 31(7/8): 401-407.

收稿日期: 2021-01-08
(本文责编: 曹粤锋)