

血液系统恶性肿瘤患者伏立康唑谷浓度高变异性分析

程昱, 刘茂柏, 王燕, 阙万才, 曾晓芳, 陈茂华, 丘宏强^{*}(福建医科大学附属协和医院药学部, 福州 350001)

摘要: 目的 探讨影响血液系统恶性肿瘤患者伏立康唑谷浓度变异的潜在因素。方法 收集 2015 年 11 月—2017 年 9 月进行伏立康唑治疗药物监测的血液系统恶性肿瘤患者的病史信息、临床资料、用药情况和实验室数据等, 回顾性分析人口学、生理病理、合并用药、*CYP2C19* 基因型等与标准化谷浓度的相关性。结果 研究最终纳入 176 例患者, 241 例监测数据, 结果显示血液系统恶性肿瘤患者伏立康唑谷浓度存在较大变异。单因素和多因素 Logistic 回归分析结果显示 *CYP2C19**1/*1(快代谢型)是标准化谷浓度 $<1.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的危险因素($OR: 4.445, 95\%CI: 1.514\sim38.449, P=0.015$); C 反应蛋白($OR: 2.377, 95\%CI: 1.116\sim5.063, P=0.025$)、合并使用奥美拉唑($OR: 4.537, 95\%CI: 1.716\sim14.637, P=0.018$)及 *CYP2C19**2/*2, *2/*3 和 *3/*3(慢代谢型)($OR: 10.199, 95\%CI: 2.516\sim21.342, P=0.001$)是伏立康唑标准化谷浓度 $>5.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的危险因素。结论 血液系统恶性肿瘤患者伏立康唑谷浓度变异度高, 影响因素多。*CYP2C19* 基因型、合用奥美拉唑以及患者炎症水平可能是治疗时需考虑的因素。

关键词: 伏立康唑; 治疗药物监测; 谷浓度; 血液系统恶性肿瘤

中图分类号: R969 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)17-2119-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.013

引用本文: 程昱, 刘茂柏, 王燕, 等. 血液系统恶性肿瘤患者伏立康唑谷浓度高变异性分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2119-2123.

Analysis of High Variability of Voriconazole Trough Concentration in Patients with Haematological Malignancies

CHENG Yu, LIU Maobai, WANG Yan, QUE Wancai, ZENG Xiaofang, CHEN Maohua, QIU Hongqiang^{*}
(Department of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the potential factors associated with the variability of voriconazole trough concentration in patients with haematological malignancies. **METHODS** Medical history, clinical data, medication status and laboratory data of patients with haematological malignancies who underwent voriconazole therapeutic drug monitoring were retrospectively collected from November 2015 to September 2017. The correlation between normalized trough concentrations and demographics, physiological and pathology, drug combination, and *CYP2C19* genotype was analyzed. **RESULTS** A total of 176 patients, 241 cases of monitoring data were included in the study. The results showed that voriconazole trough concentration in patients with haematological malignancies had high variability. Univariate and multivariate Logistic analysis suggested the *CYP2C19**1/*1(extensive metabolizer) increased the risk of normalized trough concentration $<1.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($OR: 4.445, 95\%CI: 1.514\sim38.449, P=0.015$); While C-reactive protein($OR: 2.377, 95\%CI: 1.116\sim5.063, P=0.025$), combined with omeprazole($OR: 4.537, 95\%CI: 1.716\sim14.637, P=0.018$), and *CYP2C19**2/*2, *2/*3 and *3/*3 (poor metabolizer)($OR: 10.199, 95\%CI: 2.516\sim21.342, P=0.001$) were risk factors of normalized trough concentration $>5.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$. **CONCLUSION** Voriconazole trough concentration in patients with haematological malignancies has high variability and complicated factor. *CYP2C19* genotype, concomitant with omeprazole, and inflammation should be considered in the treatment.

KEYWORDS: voriconazole; therapeutic drug monitoring; trough concentration; haematological malignancies

侵袭性念珠菌和曲霉菌感染是影响血液系统恶性肿瘤中性粒细胞减少患者发病率和死亡率的重要原因之一^[1]。合理的抗真菌预防, 经验和靶向治疗对于减少侵袭性真菌感染(invasive fungal

infections, IFIs)相关风险至关重要。

伏立康唑(Voriconazole, VCZ)是新一代三唑类抗真菌药物, 已被各指南推荐用于预防和治疗血液系统恶性肿瘤患者的 IFIs^[2-4]。大量的研究表明

基金项目: 福建省科技创新联合资金项目(2017Y9036); 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目(2018-ZQN-35)

作者简介: 程昱, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0591)86218591 E-mail: 86cy@163.com *通信作者: 丘宏强, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0591)86218591 E-mail: honjohn@126.com

VCZ 暴露量与疗效和不良反应密切相关, VCZ 血药谷浓度 $<1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 可能导致治疗失败, 而谷浓度 $>5\sim 6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 则易发生神经毒性^[5-6]。VCZ 治疗窗窄, 且具有非线性药动学特征, 个体内/间存在高变异性。尤其对于血液系统恶性肿瘤患者, 通常伴有低蛋白血症、腹泻及黏膜炎、血流动力学不稳定等疾病状态, 可能改变伏立康唑的药动学过程。因此, 探讨血液系统恶性肿瘤患者 VCZ 谷浓度的变异来源具有积极意义。目前, 国内外关于这方面的研究较少, 且不同研究间存在争议。本研究在治疗药物监测的基础上, 综合评估影响血液系统恶性肿瘤患者 VCZ 谷浓度的因素, 旨在为 VCZ 的合理使用提供更多参考依据。

1 材料、对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究, 纳入 2015 年 11 月—2017 年 9 月福建医科大学附属协和医院血液科门诊及住院治疗的血液系统恶性肿瘤患者。研究通过福建医科大学附属协和医院伦理委员会批准。

纳入标准: ①按照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)》^[7]及 EORTC/MSG(2008)^[8]制定的标准, 患者确诊、临床诊断或拟诊为 IFIs; ②单用 VCZ 治疗 $>14\text{ d}$; ③至少测定 1 次 VCZ 稳态谷浓度, 且谷浓度的测定符合要求。排除标准: ①年龄 <18 岁; ②服药不规则, 顺应性差; ③关键数据缺失者。

1.2 样本采集及生物样本测定

按临床治疗需要, 若给予负荷剂量, 患者在第 5 剂给药前 30 min 采血测定, 若未给予负荷剂量, 则需同一剂量规则连续使用 6 d 后下次给药前 30 min 采血测定血药浓度。所有患者血样 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心取血浆, 采用研究组之前建立的高效液相色谱法测定 VCZ 稳态谷浓度^[9]。谷浓度范围根据文献资料^[5-6], 靶值范围设定为 $1\sim 5.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

患者 *CYP2C19* 基因型根据文献所述采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应法测定^[10]。具体如下: 采用核酸提取试剂盒(Qiagen, CA, USA)提取患者血液基因组 DNA, 并对 DNA 进行定量评估其浓度和纯度(NanoDrop Technologies, USA)。*CYP2C19**2, *3 等位基因的 PCR 产物均用特定的核酸内切酶消化。*CYP2C19**2 产物(395 bp)用 *Sma*I 酶消化以获得 120 bp 和 275 bp 的片段。

*CYP2C19**3 产物(660 bp)用 *Bam*HI 酶消化以产生 120 bp 和 540 bp 的片段。采用 2%琼脂糖凝胶分离 DNA。患者的代谢表型根据 *CYP2C19* 酶活性分为快代谢型(*CYP2C19**1/*1), 中间代谢型(*CYP2C19**1/*2, *CYP2C19**1/*3)和慢代谢型(*CYP2C19**2/*2, *CYP2C19**2/*3 和 *CYP2C19**3/*3)。

同时, 采用标准化的模板记录患者人口学信息和临床信息(如用药剂量、给药途径、合并用药、治疗药物监测情况、疗效和不良反应)等。

1.3 数据处理

统计学分析采用 IBM SPSS Statistic 22 软件。连续数据的分析使用 MannWhitney U 检验或 Wilcoxon 秩检验。采用单因素和多因素的 Logistic 回归分析 VCZ 谷浓度高于或低于靶值的潜在危险因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

本研究最终纳入 2015 年 11 月—2017 年 9 月期间 176 例患者, 241 例次监测样本。患者的人口学和临床资料见表 1。176 例患者中有 77 例患者(43.8%)为急性粒细胞白血病, 124 例患者(70.5%)拟诊 IFIs, 只有 1 名患者确诊为 IFIs。大部分的患者为肺部 IFIs(92.6%)。*CYP2C19* 基因型分布满足 Hardy-weinberg 平衡定律, 其中 43.2%为快代谢型, 45.5%为中间代谢型, 而 11.4%为慢代谢型。44.9%的患者使用了质子泵抑制剂, 其中 26.1%的患者合并使用了奥美拉唑, 患者平均治疗疗程为 28 d。

2.2 VCZ 谷浓度监测情况

241 例监测样本中, 166 例样本为初次监测, 平均血药谷浓度为 $2.80\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (范围: $0.51\sim 12.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 75 例为调整剂量达稳态后重复监测, 平均血药谷浓度为 $3.14\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (范围: $1.01\sim 8.37\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 约三成患者 VCZ 谷浓度超过靶值范围, 结果见表 2。

2.3 VCZ 标准化谷浓度变异因素分析

为排除剂量的影响, 本研究将 VCZ 谷浓度按标准化剂量 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 换算标准化谷浓度。通过单因素和多因素的 Logistic 回归分析筛选变量, 结果发现: ①*CYP2C19**1/*1(快代谢型)是标准化谷浓度 $<1.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的危险因素($OR: 4.445$, 95%CI: $1.514\sim 38.449$, $P=0.015$); ②C 反应蛋白($OR: 2.377$, 95%CI: $1.116\sim 5.063$, $P=0.025$)、合并使用奥美拉唑($OR: 4.537$, 95%CI: $1.716\sim 14.637$, $P=0.018$)

表 1 患者人口学和临床资料($n=176$)

Tab. 1 Patient demographics and clinical data($n=176$)

参数	数值
人口学数据	
年龄/岁, 中位数(范围)	45(18~83)
性别, 男/女, $n(\%)$	91(51.7)/85(48.3)
体质量/kg, 中位数(范围)	59(41~83)
主要诊断, $n(\%)$	
AML	77(43.8)
NHL	36(20.5)
ALL	30(17.0)
MM	14(8.0)
HLH	7(4.0)
HL	6(3.4)
MDS	4(2.3)
AA	2(1.1)
真菌感染, $n(\%)$	
感染类型	
预防	5(2.8)
拟诊 IFIs	124(70.5)
临床诊断 IFIs	46(26.1)
确诊 IFIs	1(0.6)
感染部位	
肺	163(92.6)
血	10(5.7)
中枢神经系统	3(1.7)
生理病理指标, 中位数(范围)	
血小板计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	81.7(3~1 401)
红细胞计数/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	3.0(2.0~4.6)
白细胞计数/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	5.8(0.4~15.7)
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	67.5(34~136)
谷丙转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	29.3(1~907)
谷草转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	27.5(1~538)
碱性磷酸酶/ $U \cdot L^{-1}$	92.3(22~368)
总胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	15.7(2.6~270.6)
总蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	58.7(32.3~113.4)
白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	30.5(19.2~119)
肌酐清除率/ $mL \cdot min^{-1}$	82.99(4.2~969.9)
降钙素原/ $ng \cdot mL^{-1}$	1.0(0.05~16.5)
C 反应蛋白/ $mg \cdot mL^{-1}$	91.3(2.8~380)
<i>CYP2C19</i> 基因型(表型), $n(\%)$	
*1/*1(EM)	76(43.2)
*1/*2, *1/*3(IM)	80(45.5)
*2/*2, *2/*3, *3/*3(PM)	20(11.4)
合并用药, $n(\%)$	
奥美拉唑/泮托拉唑及其他质子泵抑制剂	46(26.1)/33(18.8)
甲泼尼龙/地塞米松	35(19.9)/16(9.1)
环孢素	11(6.3)
疗程/d, 中位数(范围)	28(16~83)

注: AML-急性髓性白血病; NHL-非霍奇金淋巴瘤; ALL-急性淋巴细胞白血病; MM-多发性骨髓瘤; HLH-噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; HL-霍奇金淋巴瘤; MDS-骨髓增生异常综合征; AA-再生障碍性贫血; IFIs-侵袭性真菌感染; EM-快代谢型; IM-中间代谢型; PM-慢代谢型。

Note: AML-acute myeloid leukaemia; NHL-non-Hodgkin's lymphoma; ALL-acute lymphatic leukaemia; MM-multiple myeloma; HLH-hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome; HL-Hodgkin's lymphoma; MDS-myelodysplastic syndrome; AA-aplastic anemia; IFIs-invasive fungal infection; EM-extensive metabolizer; IM-intermediate metabolizer; PM-poor metabolizer.

表 2 伏立康唑治疗药物监测情况($n=241$)

Tab. 2 Details for the therapeutic drug monitoring of voriconazole ($n=241$)

治疗药物监测情况	数值
初次监测(n)	166
平均维持剂量/ $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	6.94(4.24~10.00)
谷浓度值/ $mg \cdot L^{-1}$, 中位数(范围)	2.80(0.51~12.30)
重复监测(n)	75
平均维持剂量/ $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$	7.40(5.63~8.51)
谷浓度值/ $mg \cdot L^{-1}$, 中位数(范围)	3.14(1.01~8.37)
治疗药物监测次/人, 中位数(范围)	2.50(1~4)
谷浓度范围/ $mg \cdot L^{-1}$, $n(\%)$	
<1.0	30(17.0)
1.0~5.5	123(69.9)
>5.5	23(13.1)

及 *CYP2C19* *2/*2, *2/*3 和 *3/*3(慢代谢型)($OR: 10.199, 95\%CI: 2.516 \sim 21.342, P=0.001$) 是 VCZ 标准化谷浓度 $>5.5 mg \cdot L^{-1}$ 的危险因素, 见表 3。最终根据多变量 Logistic 回归分析结果得到回归方程: $P(\text{标准化谷浓度} < 1.0 mg \cdot L^{-1}) = -1.689 + 2.577 \cdot EM, P(\text{标准化谷浓度} > 5.5 mg \cdot L^{-1}) = 3.860 + 1.423 \cdot CRP + 2.403 \cdot OME + 11.480 \cdot PM$, 其中 EM 为快代谢型, CRP 为 C 反应蛋白, OME 为合并奥美拉唑, PM 为慢代谢型。

3 讨论

本研究为血液系统恶性肿瘤患者 VCZ 谷浓度的一项回顾性研究。尽管测量 VCZ 曲线下面积能真实反映 VCZ 的体内暴露情况, 但是在日常临床实践中, 多个采血点测量药物的曲线下面积显然是难以实现的。因此, 谷浓度测量就成了一种实用的替代指标^[11], 同时, 许多研究也证实了 VCZ 谷浓度与其疗效、不良反应明显相关^[12-13]。

VCZ 谷浓度存在高变异性, 在本研究中即使给予常规治疗剂量, 不同个体的谷浓度相差可达几十倍, 同一个体在不同用药阶段进行谷浓度监测也存在较大差异。导致这种高变异性的因素包括遗传和非遗传因素, 多变量 logistic 回归分析确定 *CYP2C19* 快代谢表型(*CYP2C19**1/*1)与 VCZ 标准化谷浓度 $< 1.0 mg \cdot L^{-1}$ 显著相关。相反, C 反应蛋白、合并使用奥美拉唑及 *CYP2C19* 慢代谢表型(*2/*2, *2/*3 和 *3/*3)是 VCZ 标准化谷浓度 $> 5.5 mg \cdot L^{-1}$ 的显著预测因子。

VCZ 的主要代谢酶为 *CYP2C19*, 该基因具有基因多态性, *CYP2C19* 的等位基因 *CYP2C19**1

表 3 伏立康唑标准化谷浓度低于或高于靶值的单变量及多变量 Logistic 分析

Tab. 3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of variables associated with normalized voriconazole trough concentration below or above the target value

变量	标准化谷浓度<1.0 mg·L ⁻¹				标准化谷浓度>5.5 mg·L ⁻¹			
	单变量分析		多变量分析		单变量分析		多变量分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	1.153(0.406, 3.095)	0.575			1.433(0.582, 3.485)	0.430		
年龄/岁	1.139(0.987, 1.332)	0.834			0.766(0.376, 1.561)	0.763		
血小板计数/*10 ⁹ ·L ⁻¹	1.286(0.505, 3.275)	0.398			1.117(0.479, 2.604)	0.797		
红细胞计数/*10 ¹² ·L ⁻¹	0.933(0.523, 1.665)	0.815			1.004(0.628, 1.605)	0.986		
白细胞计数/*10 ⁹ ·L ⁻¹	0.690(0.371, 1.284)	0.342			1.078(0.647, 1.797)	0.773		
血红蛋白/g·L ⁻¹	0.974(0.339, 2.799)	0.761			1.066(0.486, 2.339)	0.873		
谷丙转氨酶/IU·L ⁻¹	1.131(0.903, 1.120)	0.889			1.021(0.931, 1.242)	0.814		
谷草转氨酶/IU·L ⁻¹	1.011(0.977, 1.045)	0.942			1.005(0.981, 1.029)	0.907		
碱性磷酸酶/IU·L ⁻¹	0.815(0.509, 1.305)	0.493			1.066(0.486, 2.339)	0.873		
总胆红素/μmol·L ⁻¹	1.275(0.313, 3.189)	0.534			0.933(0.523, 1.665)	0.815		
总蛋白/g·L ⁻¹	1.058(0.630, 1.777)	0.832			1.017(0.644, 1.606)	0.942		
白蛋白/g·L ⁻¹	0.942(0.579, 1.534)	0.710			0.912(0.548, 1.472)	0.742		
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	1.022(0.679, 2.016)	0.660			0.895(0.792, 1.002)	0.928		
降钙素原/ng·L ⁻¹	1.534(0.765, 3.076)	0.228			0.246(0.100, 0.608)	0.006 ¹⁾	1.325(0.753, 2.331)	0.336
C 反应蛋白/mg·L ⁻¹	0.596(0.359, 0.989)	0.046 ¹⁾	0.732(0.325, 1.650)	0.752	0.488(0.273, 0.984)	0.020 ¹⁾	2.377(1.116, 5.063)	0.025 ¹⁾
给药途径, 静脉/口服	1.047(0.350, 3.760)	0.821			1.063(0.385, 1.936)	0.806		
合并用药								
奥美拉唑	1.455(0.539, 3.924)	0.459			28.636(5.512, 48.774)	0.000 ¹⁾	4.537(1.716, 14.637)	0.018 ¹⁾
泮托拉唑	3.173(0.895, 11.251)	0.109			1.147(1.005, 4.996)	0.041 ¹⁾	1.644(0.742, 9.419)	0.134
甲泼尼龙	2.503(0.830, 7.551)	0.103			1.311(0.316, 5.447)	0.615		
地塞米松	0.903(0.177, 4.593)	0.703			0.657(0.076, 5.708)	0.303		
环孢素	1.029(0.108, 9.811)	0.680			1.042(0.101, 10.729)	0.173		
CYP2C19 基因型(表型)								
*1/*1(EM)	9.846(2.702, 35.885)	0.001 ¹⁾	4.445(1.514, 38.449)	0.015 ¹⁾	0.241(0.085, 0.685)	0.008 ¹⁾	0.744(0.210, 2.632)	0.646
*1/*2, *1/*3(IM)	0.120(0.026, 0.543)	0.006 ¹⁾	0.406(0.033, 5.036)	0.483	0.573(0.236, 1.394)	0.319		
*2/*2, *2/*3, *3/*3(PM)	0.307(0.038, 2.456)	0.266			18.200(5.628, 58.853)	0.000 ¹⁾	10.199(2.516, 21.342)	0.001 ¹⁾

注: ¹⁾P<0.05; EM—快代谢型; IM—中间代谢型; PM—慢代谢型; OR—比值比; CI—置信区间。

Note: ¹⁾P<0.05; EM—extensive metabolizer; IM—intermediate metabolizer; PM—poor metabolizer; OR—odds ratio; CI—confidence interval.

代表了野生基因型, 等位基因 *CYP2C19**2(rs4244285)和 *CYP2C19**3(rs4986893)则代表了突变基因型。目前关于 *CYP2C19* 对 VCZ 的药动力学影响存在争议, 尽管主流意见(如 CPIC 指南^[14])提出以 *CYP2C19* 基因型指导 VCZ 的给药方案, 但也有研究^[15]认为, *CYP2C19* 基因型数据并不足以指导临床初始给药。从本研究的角度来看, *CYP2C19* 基因型是 VCZ 标准化谷浓度变异的关键因素, *CYP2C19* 慢代谢人群的 VCZ 谷浓度更易超过靶值上限, 可能具有较高的不良事件风险; 而 *CYP2C19* 快代谢人群的 VCZ 谷浓度倾向于低于靶值下限, 可能有潜在的低于治疗浓度相关的治疗失败的风险。

除了遗传因素, 本研究发现疾病状态和标准化谷浓度高于靶值之间的相关性。C 反应蛋白为炎

症的标志物。多项体外和体内研究表明, 在炎症过程中, 几种药物代谢酶在肝脏中下调, 这可能导致 VCZ 代谢减少, 从而导致更高的药物浓度^[16]。因此, 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)应作为严重感染患者个性化治疗的一个重要组成部分。

同时, 本研究中详细考察了合并用药的影响。质子泵抑制剂与细胞色素 P450 酶催化位点的竞争结合而抑制 *CYP2C19*, 然而不同的质子泵抑制剂与 *CYP2C19* 相互作用的程度相差很大。奥美拉唑对 *CYP2C19* 具有高亲和力, 而泮托拉唑对 *CYP2C19* 的亲合力低, 影响较小^[17], 这解释了本研究中奥美拉唑影响 VCZ 高浓度水平的血药浓度, 而非泮托拉唑, 这与 Qi 等^[18]基于生理学的药动学模型来模拟 VCZ 和质子泵抑制剂的血浆浓

度-时间曲线, 并发现质子泵抑制剂(尤其是奥美拉唑)会增加 VCZ 暴露的结果一致。当然, 奥美拉唑和 VCZ 之间的相互作用复杂, 不同剂量的奥美拉唑对不同 *CYP2C19* 基因型患者的 VCZ 影响可能存在差异。因此, 需要更详细和全面的研究方案来验证结果。此外, 尽管有研究认为糖皮质激素诱导 *CYP2C19*, 并降低 VCZ 血药浓度^[19], 本研究未发现 VCZ 和糖皮质激素之间存在显著的相互作用, 这可能与研究样本量过小有关。

本研究也存在着一些不足之处: 首先, 本研究为回顾性研究, 收集的数据有限, 无法进行更深层次的分层分析, 关于疗效和不良反应的数据也不够全面, 因此无法进一步就药效方面做探讨, 应设计合理的前瞻性研究方案来全面完善分析结果; 其次, 本研究结果仅提供有限的定性信息, 尽管 VCZ 的群体药动学研究众多, 关于血液系统恶性肿瘤患者的群体药动学数据资料有限, 值得进一步探究。

综上所述, VCZ 在血液系统恶性肿瘤患者体内影响因素多, 变异度高。遗传因素可能解释了 VCZ 谷浓度变异的主要原因, 但它不是唯一的原因。临床治疗期间应综合考虑遗传因素和其他非遗传因素, 对于严重感染的特殊人群(如血液系统恶性肿瘤患者)应积极实施 TDM。

REFERENCES

- [1] YOO J H, LEE D G, CHOI S M, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34(6): 497-504.
- [2] ULLMANN A J, AKOVA M, HERBRECHT R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation(HCT) [J]. Clin Microbiol Infect, 2018(18): 53-67.
- [3] WALSH T J, ANAISIS E J, DENNING D W, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [4] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [5] DOLTON M J, MCLACHLAN A J. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: Assessing the links between exposure, efficacy and toxicity [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3): 183-193.
- [6] CHAU M M, KONG D C M, VAN HAL S J, et al. Consensus

guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014 [J]. Intern Med J, 2014, 44(12b): 1364-1388.

- [7] 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.
- [8] DE PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [9] CHENG Y, QIU H Q, QUE W C, et al. Determination of voriconazole by solid phase extraction-HPLC and its clinical application [J]. Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 2016, 32(20): 1894-1896, 1904.
- [10] SHI H Y, YAN J, ZHU W H, et al. Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(11): 1131-1136.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] JIN H, WANG T, 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.
- [14] 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.
- [15] MORIYAMA B, KADRI S, HENNING S A, et al. Therapeutic drug monitoring and genotypic screening in the clinical use of voriconazole [J]. Curr Fungal Infect Rep, 2015, 9(2): 74-87.
- [16] 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.
- [17] MEYER U A. Interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450: Consequences for drug interactions [J]. Yale J Biol Med, 1996, 69(3): 203-209.
- [18] QI F, ZHU L, LI N, et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(4): 403-409.
- [19] IMATAKI O, YAMAGUCHI K, UEMURA M, et al. Voriconazole concentration is inversely correlated with corticosteroid usage in immunocompromised patients [J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(4): e12886.

收稿日期: 2019-09-17

(本文责编: 沈倩)