

中图分类号: R969.1; R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0069-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.012



治疗药物监测指导下伏立康唑血药浓度与侵袭性真菌感染患者 CYP2C19 基因多态性的相关性分析*

高杏¹, 张倩², 邱小松^{1△}

(1. 徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州矿务集团总医院, 江苏 徐州 221006)

摘要:目的 探讨伏立康唑血药浓度与侵袭性真菌感染 (IFI) 患者 CYP2C19 基因多态性的相关性。方法 选取 2019 年 12 月至 2023 年 12 月徐州医科大学附属医院重症监护室收治的使用伏立康唑治疗 IFI 的 165 例患者为研究对象, 通过 Sanger 测序法检测 CYP2C19*3 G>A 基因型, 酶放大免疫法测定伏立康唑谷浓度; 按 CYP2C19*3 基因型 (GG/GA) 分组, 统计临床有效率; 采用多元回归分析伏立康唑血药浓度可能的影响因素。结果 165 例患者伏立康唑谷浓度为 (4.93 ± 3.49) mg/L。其中, 谷浓度达标 91 例, 超标 66 例, 未达标 8 例。CYP2C19*3 G>A GG 型 148 例, GA 型 17 例, 未发现 AA 型。GG 型患者谷浓度为 (4.74 ± 3.47) mg/L, 显著低于 GA 型的 (6.60 ± 3.32) mg/L ($t = -2.107, P = 0.037$)。GA 型临床有效率为 94.12%, 显著高于 GG 型的 58.78% ($\chi^2 = 8.116, P = 0.004$)。年龄和 CYP2C19*3 基因型是伏立康唑血药浓度独立影响因素 ($P < 0.05$)。结论 相较于 CYP2C19*3 其他基因型, CYP2C19*3 GA 型患者伏立康唑血药浓度更高, 临床疗效更优, 年龄增长和 CYP2C19*3 GA 基因型是血药浓度升高的独立影响因素。

关键词: 伏立康唑; 侵袭性真菌感染; 血药浓度; CYP2C19; 基因多态性

Correlation Between Blood Drug Concentration of Voriconazole and CYP2C19 Gene Polymorphism in Patients with Invasive Fungal Infections Under TDM Guidance

GAO Xing¹, ZHANG Qian², QIU Xiaosong¹

(1. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221004; 2. Xuzhou Mineral Group General Hospital, Xuzhou, Jiangsu, China 221004)

Abstract: Objective To investigate the correlation between blood drug concentration of voriconazole and CYP2C19 gene polymorphism in patients with invasive fungal infections (IFI). **Methods** A total of 165 IFI patients treated with voriconazole and admitted to the intensive care unit of the affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2019 to December 2023 were selected, the CYP2C19*3 G > A genotype was detected by Sanger sequencing method; the voriconazole plasma drug concentration was determined by enzyme amplification immunoassay technique; participants were divided into three groups according to CYP2C19*3 genotype (GG / GA) and the clinical effective rate was calculated. The influencing factors of voriconazole trough concentration were identified through multivariable regression analysis. **Results** The trough concentration of voriconazole in 165 patients was (4.93 ± 3.49) mg / L, of which 91 cases met the standard, 66 cases exceeded the standard, and 8 cases did not meet the standard. There were 148 cases of GG type, 17 cases of GA type, and 0 cases of AA type in CYP2C19*3 G > A. The trough concentration of GG type patients was (4.74 ± 3.47) mg / L, which was significantly lower than (6.60 ± 3.32) mg / L in GA type ($t = -2.107, P = 0.037$). The clinical effective rate of GA type was 94.12%, which was significantly higher than 58.78% in GG type ($\chi^2 = 8.116, P = 0.004$). Age and CYP2C19*3 genotype are independent influencing factors of voriconazole blood concentration ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared to patients carrying other CYP2C19*3 genotypes, patients with the CYP2C19*3 genotype exhibit significantly higher trough concentrations of voriconazole and demonstrate superior clinical efficacy. Advancing age and the CYP2C19*3 genotype are independent influencing factors associated with elevated blood drug concentrations.

Key words: voriconazole; invasive fungal infections; blood trough concentration; CYP2C19; genetic polymorphism

重症监护室 (ICU) 侵袭性真菌感染 (IFI) 发生率较高, 伏立康唑作为第二代三唑类广谱抗真菌药物, 抗菌谱可覆盖念珠菌属、曲霉菌属和隐球菌属等, 是目前 ICU 重症感染患者预防和治疗 IFI 的一线药物。然而伏

立康唑药物代谢动力学呈非线性特征, 不同患者血药浓度差异较大^[1], 因此, 为了提高临床疗效, 减少伏立康唑不良反应的发生, 应常规进行治疗药物监测 (TDM)^[2]。伏立康唑在肝脏中主要经药物代谢酶 CYP2C19 代谢,

* 基金项目: 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金 [JY202111]。

第一作者: 高杏, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) panda864170@126.com。

△通信作者: 邱小松, 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为重症医学, (电子信箱) 34104070@qq.com。

其次是经CYP2C9和CYP3A4代谢,其血药浓度可能受到多种因素影响,如年龄、体质量、给药途径、细胞色素P450(CYP450)基因多态性等^[3-4]。本研究中选择ICU重症感染患者,通过检测CYP2C19*3基因分型和伏立康唑血药浓度,探讨CYP2C19*3基因多态性与伏立康唑血药浓度的相关性,实现重症感染患者伏立康唑个体化精准治疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:使用伏立康唑预防或治疗的ICU住院患者;年龄>18岁;达稳态后监测血药谷浓度;临床资料完整。经徐州医科大学附属医院(以下简称我院)医学伦理委员会批准(批件号:XYFY2023-KL481-01)。

排除标准:合并使用其他可能影响伏立康唑血药浓度的药物;缺乏重要临床信息;妊娠期或哺乳期。

病例选择:选取2019年12月至2023年12月我院ICU收治的使用伏立康唑治疗IFI的患者。

1.2 检测方法

伏立康唑谷浓度:患者伏立康唑给药剂量按负剂量6 mg/kg(12 h 1次),维持量4 mg/kg(12 h 1次)静脉滴注。于第5次给药(达稳态后)前0.5 h采集患者静脉血2 mL。采用Vivo-ProE型全自动生化分析仪(意大利Elitec公司)、以酶放大免疫法测定伏立康唑谷浓度。本研究中伏立康唑有效治疗血药浓度定为0.5~5 mg/L^[5]。因患者住院过程中多次行血药浓度监测,本研究中仅研究谷浓度。

CYP2C19*3位点基因型:取200 μL抗凝全血,采用血液基因组DNA提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]提取基因组,送生工生物工程(上海)股份有限公司进行聚合酶链式反应扩增及Sanger基因测序。依据测序结果,将患者分为GG型、GA型和AA型。

1.3 数据收集

收集患者住院号、姓名、性别、年龄、住院时间、诊断结果、感染部位、伏立康唑给药剂量和疗程、使用伏立康唑前后的血常规、肝功能指标[如丙氨酸氨基转移酶(AST)、天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、血浆白蛋白(ALB)]及伏立康唑血药浓度等信息。

1.4 伏立康唑用药效果评定原则

在使用伏立康唑治疗7 d后,根据患者的临床症状和体征、实验室检查和影像学检查结果,以上3项检查中有≥1项有所改善即为有效,若以上3项均未改善则为无效。

1.5 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验,3组间比较行单因素方差分

析;计数资料以例和百分率(%)表示,行 χ^2 检验;伏立康唑血药浓度影响因素采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入患者165例,其中男119例,女46例;年龄18~92岁,平均(65.45 ± 15.64)岁;平均住院时间(21.93 ± 15.35)d;肺部感染161例,血液感染10例,胸腔腹腔感染4例,其余部位感染3例。

2.2 血药浓度监测结果

165例伏立康唑谷浓度为(4.93 ± 3.49)mg/L,最低0.12 mg/L,最高16.00 mg/L。8例(4.85%)患者伏立康唑谷浓度<0.5 mg/L,为未达标组,均值(0.29 ± 0.14)mg/L;91例(55.15%)患者谷浓度在正常参考值范围内,为达标组,均值(2.85 ± 1.19)mg/L;66例(40%)患者谷浓度>5 mg/L,为超标组,均值(8.37 ± 2.84)mg/L。单因素方差分析结果显示,3组间一般资料除年龄($F = 5.412, P = 0.005$)外,其余差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 CYP2C19*3不同基因型伏立康唑谷浓度比较

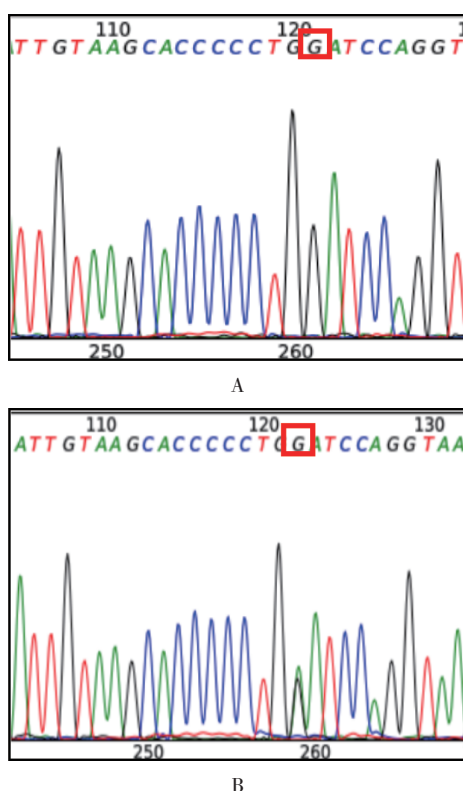
165例患者中共检测到CYP2C19*3 636G > A GG型148例,GA型17例,未发现AA型。测序图见图1。GG型谷浓度为(4.74 ± 3.47)mg/L显著低于GA型的(6.60 ± 3.32)mg/L($t = -2.107, P = 0.037$)。GG型谷浓度为0.12~16 mg/L,其中54例(36.48%)超过5 mg/L;GA型谷浓度在1.1~14.4 mg/L范围内,其中12例(70.59%)超过5 mg/L。可见,GA型伏立康唑血药浓度超标占比更高,易导致高血药浓度。此外,对谷浓度不同组间的患者CYP2C19*3基因型进行统计学分析,发现3组间基因型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 7.629, P = 0.022$)。

2.4 CYP2C19*3不同基因型患者伏立康唑疗效比较

经疗效评定,165例患者中有103例患者使用伏立康唑抗真菌临床结果有效,62例无效;148例GG型中,87例有效,61例无效;17例GA型中16例有效,1例无效。GA型临床有效率为94.12%,显著高于GG型的58.78%($\chi^2 = 8.116, P = 0.004$)。

2.5 伏立康唑血药浓度影响因素分析

将可能影响伏立康唑血药浓度的因素(性别、年龄、住院时间、白细胞计数、中性粒细胞百分比、肝功能指标、CYP2C19*3基因型)进行多元线性回归分析。结果表明,年龄和CYP2C19*3基因型是伏立康唑血药浓度的影响因素($P < 0.05$)。超标组平均年龄为(69.73 ± 13.59)岁,高于达标组的(63.27 ± 15.84)岁和未达标组的(55.00 ± 20.75)岁,可见年龄越大,伏立康唑血药浓度越高。GA型谷浓度高于GG型,可见GA型易导致



A. GG型 B. CA型

图1 测序图

A. GG genotype B. CA genotype

Fig. 1 Sequencing diagram

表1 伏立康唑血药浓度影响因素分析

Tab. 1 Analysis of the influencing factors of blood drug concentration of voriconazole

因素	非标准化系数		标准化系数	t值	P值
	B	SE	β		
性别	-0.106	0.096	-0.083	-1.106	0.271
年龄	0.010	0.003	0.269	3.512	0.001
住院时间	0.000	0.003	-0.016	-0.210	0.834
白细胞计数	0.000	0.007	-0.003	-0.033	0.974
中性粒细胞百分比	0.006	0.004	0.114	1.377	0.171
AST	0.001	0.001	0.085	0.966	0.336
ALT	0.001	0.001	0.069	0.785	0.434
ALB	0.007	0.009	0.066	0.871	0.385
CYP2C19*3基因型	0.437	0.140	0.233	3.116	0.002

血药浓度升高。详见表1。

3 讨论

ZHAO等^[6]对来自7个科室的676例患者的伏立康唑谷浓度进行测定,发现大部分科室的伏立康唑血药浓度达标率均大于60%。王陶陶等^[7]对46例恶性血液病患者的66次伏立康唑血药浓度进行监测,发现其血药浓度存在较大个体间差异,仅53.3%的谷浓度在治疗窗范围内。彭敏等^[8]回顾性分析了72例造血干细胞

移植患者伏立康唑稳态平均血药浓度为 $(1.84 \pm 0.09) \mu\text{g} / \text{mL}$,有效血药浓度占比为84.5%^[8]。本研究中的血药浓度达标率仅为55.15%,低于前述文献研究结果。究其原因可能为:1)以上研究选取的血药浓度范围参考值与本研究不完全相同,故达标率可能存在偏差;2)本研究中的ICU重症感染患者本身处于特殊的病理生理状态,且合并使用其他药物繁多,易出现不可预见的药物相互作用,可能影响伏立康唑的血药浓度,导致血药浓度不达标;3)由于每例患者不仅监测1次血药浓度,谷浓度未达标后常调整剂量后再次监测,以上研究均为统计多次数据得出的结果,但本研究中仅涉及谷浓度。然而,胡林等^[9]的研究结果显示,90例IFI患儿(2~14岁)的伏立康唑谷浓度达标率仅为47.77%。由此可见,不同研究结果不完全相同,伏立康唑血药浓度达标率在不同疾病不同年龄的患者中也存在较大差异。

CYP2C19的基因分型在不同种族人群中也存在明显差异,由此也导致不同种族和个体间的药物代谢能力差异。根据CYP2C19基因突变的差异,CYP2C19基因型分为极快代谢型、快代谢型、中间代谢型和慢代谢型,中国人中间代谢型比例较高^[10]。有文献研究了伏立康唑血药浓度与基因多态性的相关性,陈金成等^[11]得出结论,与中间代谢型和慢代谢型患者相比,快代谢型患者伏立康唑谷浓度差异有统计学意义,表明CYP2C19基因型与伏立康唑谷浓度有相关性。杨森等^[12]检测了54例肺部IFI患儿,结果GG基因型最多,其次为GA型,未检测出AA型,本研究中共检测到148例GG型,17例GA型,未发现AA型。二者结果一致。

袁梦莹等^[13]认为,CYP2C19、CYP3A4与CYP2C9基因多态性均会影响伏立康唑的血药浓度,其中年龄、服用利尿药及钙通道阻滞剂是影响伏立康唑血药浓度的独立危险因素。此外,CHUWONGWATTANA等^[14]研究了177例泰国IFI患者,通过对CYP2C19、CYP3A4、ABCB1和FMO3基因型的分析,得出仅年龄<12岁的患儿伏立康唑血药浓度受CYP2C19*2基因型的影响。不同人群的研究结果提示,对于2~14岁的儿童,CYP2C19基因分型、合并使用质子泵抑制剂、ALB、ALT水平对伏立康唑血药浓度有显著影响^[15]。也有研究显示,未发现伏立康唑血药浓度与其他因素(如年龄、体质量、给药途径及同时使用酶诱导剂、酶抑制剂、糖皮质激素或质子泵抑制剂)之间存在相关性^[16]。汪静等^[17]研究中将血脂指标纳入统计范围,得出结论胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇是伏立康唑血药浓度的影响因素。本研究结果显示,GA型

谷浓度和临床有效率均显著高于GG型,同时年龄和CYP2C19*3基因型与伏立康唑血药浓度相关。随着年龄的增长,伏立康唑血药浓度逐渐升高,这可能与老年患者特殊的生理状态有关,老年患者CYP450酶的活性降低,对药物代谢能力减弱,易导致血药浓度升高。此外,本研究提示,CYP2C19*3不同基因分型与伏立康唑临床疗效和血药浓度均有相关性,与以上文献结果相类似。对于不同患者建议测定伏立康唑血药浓度的同时进行CYP2C19基因型测定,根据不同基因分型进行个体化药物治疗,以提高疗效。

本研究结果表明,重症感染患者伏立康唑代谢个体间差异较大,联合伏立康唑TDM和CYP2C19基因型测定对于提高疗效有较大临床实用性,CYP2C19基因分型可作为一种有价值的工具来帮助识别伏立康唑暴露不足风险的患者。但本研究也有以下局限性:1)样本量偏少,且研究对象仅针对ICU的重症感染患者,下一步研究应扩大研究对象范围,纳入血液科、呼吸科、老年科等科室使用伏立康唑的人群,进一步扩大样本量使研究结果更具可靠性;2)本研究纳入的实验室指标较局限,如血脂、肾功能指标等尚未统计;3)ICU患者疾病复杂、基础疾病多,常合并使用较多其他药物,本研究中并未探讨其他可能影响伏立康唑血药浓度的药物,在后续的工作中仍需大样本多中心的临床数据来进行更深入的研究。

综上所述,ICU重症感染患者伏立康唑血药浓度差异大,影响因素较多,CYP2C19基因多态性和年龄均有可能影响其血药浓度,在伏立康唑的临床使用过程中,可根据血药浓度和基因型测定结果制订个体化给药方案,从而保证重症感染患者的用药疗效。

参考文献

- [1] 王蓓蓓,许霞青,谭然,等. 73例肺曲霉病患者伏立康唑血药浓度监测及分析[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(4): 228 - 233.
- [2] HAO X, LI Y, ZHANG Y, et al. Individualized treatment with voriconazole in the Chinese population: Inflammation level as a novel marker for dose optimization [J]. BRIT J CLIN PHARMACO, 2023, 90(2): 440 - 451.
- [3] ZUBIAUR P, KNELLER LA, OCHOA D, et al. Evaluation of voriconazole CYP2C19 phenotype - guided dose adjustments by physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(2): 261 - 270.
- [4] WANG TT, CHEN SY, SUN JY, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(2): 463 - 470.
- [5] TAKESUE Y, HANAI Y, ODA KD, 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]. Clinical Therapeutics, 2022, 44(12): 1604 - 1623.
- [6] ZHAO YC, XIAO CL, HOU JJ, et al. A Large Sample Retrospective Study on the Distinction of Voriconazole Concentration in Asian Patients from Different Clinical Departments [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(12): 1239.
- [7] 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.
- [8] 彭敏,黄攀豪,邓银华,等. 造血干细胞移植患者伏立康唑稳态谷浓度监测及其影响因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 640 - 646.
- [9] 胡林,黄师琼,黄琪. 儿童伏立康唑治疗药物监测及临床应用[J]. 中南药学, 2023, 21(3): 814 - 818.
- [10] 潘婷. CYP2C19基因型和伏立康唑血药浓度在老年AECOPD继发侵袭性肺真菌病的个体化治疗研究[D]. 成都:成都医学院, 2022.
- [11] 陈金成,许秋霞,庄奕筠,等. 基于血药浓度监测和CYP2C19基因检测的伏立康唑疗效及药物不良反应相关性临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(13): 1827 - 1830.
- [12] 杨森,吴上志,黄展航,等. CYP2C19基因多态性对肺部侵袭性真菌感染患儿伏立康唑血药谷浓度的影响及其潜在机制[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(10): 1174 - 1179.
- [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.
- [14] CHUWONGWATTANA S, JANTARARONGTONG T, PROMMAS S, et al. Impact of CYP2C19, CYP3A4, ABCB1, and FMO3 genotypes on plasma voriconazole in Thai patients with invasive fungal infections [J]. Pharmacology Research & Perspectives, 2020, 8(6): e00665.
- [15] LI YY, ZHANG Y, ZHAO JX, et al. Combined impact of hypoalbuminemia and pharmacogenomic variants on voriconazole trough concentration: data from a real - life clinical setting in the Chinese population [J]. J Chemotherapy, 2023, 36(3): 179 - 189.
- [16] BLANCO - DORADO S, MAROÑAS O, LATORRE - PELLICER A. Impact of CYP2C19 Genotype and Drug Interactions on Voriconazole Plasma Concentrations: A Spain Pharmacogenetic - Pharmacokinetic Prospective Multicenter Study [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 17 - 25.
- [17] 汪静,苏涌,冯丽娟,等. 呼吸科伏立康唑药物浓度的影响因素及监测意义[J]. 中国药业, 2022, 31(10): 55 - 59.

(收稿日期:2024-06-09;修回日期:2025-03-12)