



(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

关键词: 肾功能亢进;深部抗真菌药;治疗药物监测;估算肾小球滤过率;药代动力学;血药浓度

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

[△]通信作者:吴逢波,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fbwu2013@scu.edu.cn。

- 138

Collaboration (CKD - EPI), and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Dosing regimens were adjusted by measuring blood drug concentration and referring to the dose during continuous renal replacement therapy (CRRT). The metabolic and excretory changes and blood concentration variations of antifungal agents under ARC status were summarized through drug classification analysis. **Results** Amphotericin B (polyene antifungal agent) exhibits decreased blood concentrations, which requires dose adjustment despite potential nephrotoxicity risks with high doses. Fluconazole (azole antifungal agent) is positively correlated with CrCl, and it is necessary to increase the dosage or shorten the dosing interval. Voriconazole shows accelerated clearance, and it is recommended to use oral formulations. However, itraconazole generally avoids dose modification. Echinocandins (antifungal agent) shows low renal clearance with minimal direct impact on ARC, but it may be indirectly affected by drug metabolism interactions, while pyrimidines (antifungal agent) demonstrates accelerated clearance and reduced blood concentrations, which requires therapeutic drug monitoring (TDM) - guided dose adjustment. **Conclusion** ARC significantly affects the pharmacokinetics of deep antifungal agents. Individualized treatment plans should be formulated by comprehensively evaluating renal function status, drug characteristics, and TDM results. It is recommended to prefer drugs less affected by renal function, adjust the dose or dosage form when necessary, and strengthen the monitoring of drug interactions to balance efficacy and safety.

Key words: renal hyperfunction; deep antifungal agents; therapeutic drug monitoring; estimate glomerular filtration rate; pharmacokinetics; blood drug concentration

估算肾小球滤过率(eGFR)大于130 (mL/min)·1.73 m²时,可被归为肾功能亢进(ARC)^[1]。ARC会使药物清除率提高,使常规剂量下的抗真菌药血药浓度低于治疗窗下限,增加治疗失败的风险。侵袭性真菌病的患病率及病死率均呈持续上升趋势,严重威胁患者的健康。促进深部抗真菌药的精准化用药,对提升侵袭性真菌病的诊疗水平具有重要意义。深部抗真菌药会受ARC的影响,主要通过缩短药物的半衰期及改变药物的分布和代谢途径,使深部抗真菌药的疗效减弱,如氟康唑的清除动力学呈肾功能依赖性,ARC状态可通过缩短药物半衰期加速其体内消除^[2]。此外,ARC还可能影响药物的分布和排泄,如伊曲康唑纳米制剂在ARC状态下,药物在体内的分布和排泄速率加快,血药浓度下降,从而影响治疗效果^[3]。这些变化均会影响药物的有效性和安全性。有研究表明,约有45%的患者接受了不适当的抗真菌药治疗,不合理用药主要表现为疗程、给药途径、剂量等不适宜^[4]。故在ARC的情况下,需实施多维度的个体化给药方案。本研究中总结了ARC的定义、危险因素、评估方法、治疗药物监测(TDM)及其对抗真菌药药代动力学和疗效的影响,优化深部抗真菌药的给药策略,提升其治疗效果,并保障用药安全。现报道如下。

1 ARC 的定义与标准

1.1 ARC 的定义、危险因素与发生机制

ARC是指肾小球滤过率较基线高,促进循环代谢物、毒素、废物、药物的排泄。ARC的定义采用eGFR高于正常值10%,即男性>160 (mL/min)·1.73 m²,女性>150 (mL/min)·1.73 m²^[5]。当eGFR>130 (mL/min)·1.73 m²时,应被归于ARC组,故采用之前的标准会导致药物亚治疗浓度^[1]。由于抗真菌药的清除率通常与肌酐清除率

(CrCl)成正比,患者正越来越多地认识到ARC后存在亚治疗浓度风险。

据报道,17.9%新进入重症监护病房(ICU)的患者会表现出“超滤”现象[CrCl为120 (mL/min)·1.73 m²],且发生率在入院5 d后达峰值^[6]。深入分析发生原因发现,表现出“超滤”的患者往往是因创伤、神经外科损伤或脑出血、烧伤、囊性纤维化、血液恶性肿瘤而入院。ARC的多因素分析结果见表1。

表1 ARC的危险因素与相关性^[7]

Tab.1 Risk factors and correlation of ARC^[7]

危险因素	OR(95%CI)	P值
男性	2.588(1.388,4.825)	0.003
年龄<50岁	2.731(1.548,4.754)	<0.001
肥胖(体质量指数≥24 kg/m ²)	2.072(1.185,3.625)	0.011
心血管疾病	0.281(0.144,0.550)	<0.001
机械通气	1.785(1.002,3.181)	0.049
肠内营养	2.371(1.185,4.528)	0.014
中性粒细胞百分比	0.957(0.959,0.991)	0.003

分析入院原因与危险因素发现,ARC患者多存在全身炎症反应综合征(SIRS),使用大量的液体、血液制品和血管活性药物。SIRS的特征是在肾脏未受损的情况下,全身血管阻力降低,心输出量增加,同时eGFR增加。为了对抗血管舒张,临床常予补液和血管活性药物^[5],如予晶体类药物和去甲肾上腺素能增加心输出量、肾血流量和CrCl^[8]。

1.2 ARC 的评估方法与 TDM

ARC的评估重在衡量eGFR的异常增高,通常用CrCl-24 h或CrCl-8 h表示,常以CrCl-24 h或CrCl-8 h≥130 (mL/min)·1.73 m²来判断患者是否归于ARC组。由于检测所需时间较长,临床医师多使用科

克罗夫特高尔特(CG)、慢性肾脏疾病流行病学协作(CKD-EPI)、肾脏疾病饮食调节(MDRD)等公式计算CrCl。但上述公式计算出的CrCl往往低于实测CrCl^[9-11]。

TDM是在药代动力学原理指导下,应用灵敏、可靠的分析技术,测定患者血液或其他体液中的药物浓度,分析药物浓度与疗效及毒性间的关系,进而设计或调整给药方案^[12]。既往研究显示,45%的患者接受了不适当的抗真菌药治疗,其中未按微生物检测结果调整方案,选择不适宜的抗真菌药、疗程、给药途径、剂量等是不合理用药的主要表现^[4]。在连续性肾替代治疗(CRRT)期间,合理调整多烯类、唑类、棘白菌素类等深部抗真菌药的剂量尤为重要。在重症感染患者中,TDM可帮助调整伏立康唑、阿米卡星、万古霉素等药物的剂量,以应对个体差异和潜在的毒副作用^[13-15]。

2 ARC对深部抗真菌药的影响

2.1 多烯类深部抗真菌药

2.1.1 概述

多烯类抗真菌药能与真菌细胞膜上的麦角固醇结合,形成跨膜通道而破坏真菌细胞膜的完整性,使细胞内的重要物质如钾离子、核苷酸等外漏,导致真菌细胞死亡。由于多烯类抗真菌药的口服生物利用度很低,一般通过静脉滴注给药。药物广泛分布于全身组织和体液后,主要在肝脏中转化,通过肾脏排泄和胆汁排出。ARC状态下,多烯类抗真菌药的血药浓度往往降低。鉴于多烯类抗真菌药具有浓度依赖性杀菌特性,ARC状态下的血药浓度波动可能显著影响其抗菌效能^[16]。如两性霉素B、制霉菌素等,其代谢过程高度依赖肾功能。

2.1.2 ARC对两性霉素B的影响

两性霉素B是一种广谱抗真菌药,是治疗深部真菌感染的经典药物,多用于治疗侵袭性念珠菌病、隐球菌性脑膜炎等严重真菌感染。其具有非线性药代动力学特征,分布容积为0.5~2.0 L/kg,肾组织浓度高,蛋白结合率为91%~95%,不经细胞色素P450(CYP450)代谢。清除率为10~30 mL/(h·kg),其中肾清除率约占1/3,约有20.6%和42.5%分别以原型通过尿液和粪便排出^[17]。其毒性主要表现为肾毒性,可能会引起肾功能损害、电解质紊乱等药品不良反应(ADR)。

两性霉素B为浓度依赖性抗真菌药,来源于动物感染模型的数据表明,血药峰浓度(C_{max})和最低抑菌浓度(MIC)的比值与疗效最相关。曲霉菌感染,当 C_{max}/MIC 达2.4时,两性霉素B显示出较强的抗菌活性;念珠菌感染,当 $2 < C_{max}/MIC < 3$ 时,表现出最大杀菌效应^[18]。在ARC患者中,随着肾功能的下降,多烯类抗真菌药的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)逐渐下降,表明药物

在体内的有效性降低^[16]。

对于ARC患者,可能需要优化剂型和调整两性霉素B的剂量,其脂质制剂更易于控制血药浓度^[19]。此外,持续输注可能比快速输注更适合肾功能不全患者,ADR和毒性减少。但剂量递增可能升高肾毒性风险,高剂量或长期使用可导致急性肾损伤(AKI),并伴随低钾血症、高尿酸血症等电解质紊乱^[17]。

2.2 唑类深部抗真菌药

2.2.1 概述

唑类抗真菌药主要抑制真菌CYP450酶系(14- α -去甲基酶),抑制麦角固醇合成,使真菌细胞膜的结构和功能受损。唑类抗真菌药口服吸收良好,主要在肝脏通过CYP450酶代谢。此类药物,除伊曲康唑外,主要排泄途径均为肾脏。

2.2.2 ARC对氟康唑的影响

氟康唑具有广谱抗真菌作用,尤其对念珠菌属和隐球菌属的抗菌活性良好,常用于治疗念珠菌性阴道炎、口腔念珠菌感染。氟康唑约80%以原型通过肾脏排泄,其清除率与CrCl呈正相关。正常肾功能患者的半衰期($t_{1/2}$)约为30 h,肾功能受损患者的 $t_{1/2}$ 可延长至98 h^[20]。可见,肾功能降低会显著延长氟康唑的清除时间,导致血药浓度升高。在ARC患者[eGFR ≥ 130 (mL/min) $\cdot 1.73 m^2$]中,氟康唑的血药浓度可能显著降低至低于MIC,从而影响疗效^[21-22]。

应根据TDM调整氟康唑的用药策略,尤其是在ARC的情况下。通常可通过增加单次剂量和缩短用药时间应对。虽尚无研究揭示用药应如何变化,但参照CRRT期间,肾清除率升高时,可将维持剂量从400 mg/d增至800 mg/d,同时用药时间从每24 h给药调整为每12 h给药^[23]。此外,利福平等药物可加速氟康唑的代谢,故在联合用药时需警惕药物相互作用风险。

2.2.3 ARC对伏立康唑的影响

伏立康唑对念珠菌属、曲霉属等真菌具有较强的抗菌活性,主要用于治疗侵袭性曲霉病、由耐氟康唑念珠菌引起的严重侵袭性感染。伏立康唑主要通过肝脏代谢(CYP2C9,CYP2C19,CYP3A4)和肾脏排泄(尿液占2%)。肾功能不全患者使用伏立康唑时,药物清除率显著降低,而肾功能正常者未见类似变化^[24],表明ARC可能会增加伏立康唑的清除速率。

ARC时,由于伏立康唑的清除速率加快,按其基础剂量进行抗真菌治疗的疗效减弱。在肾脏清除率升高时的处理主要为调整伏立康唑剂型,无须常规调整剂量^[23]。由于伏立康唑的静脉制剂含赋形剂磺丁基倍他环糊精钠(SBECD),该成分通过肾脏排泄,受ARC的影响,故需考虑更换静脉制剂为口服制剂^[25]。

2.2.4 ARC 对伊曲康唑的影响

肾功能不全时,需谨慎调整伊曲康唑的剂量。其赋形剂羟丙基- β -环糊精主要通过肾脏代谢,故在 $\text{CrCl} < 30 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,不推荐静脉给药。口服液的生物利用度较胶囊高 53% 以上,患者肠道吸收功能尚可时可考虑改为口服剂型^[26]。同时,在肾功能受损的情况下,伊曲康唑注射液易发生蓄积,应避免使用或改为口服剂型。而根据多项研究和指南,ARC 患者[如 $\text{CrCl} > 80 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]通常无须调整伊曲康唑的剂量^[26]。这可能是由于伊曲康唑的代谢主要依赖肝脏,而非肾脏。

2.3 棘白菌素类深部抗真菌药

2.3.1 概述

棘白菌素类抗真菌药通过非竞争性抑制真菌细胞壁关键合成酶 $\beta - (1,3) - D -$ 葡聚糖合成酶,可破坏真菌细胞壁的完整性,导致细胞破裂死亡。由于多烯类抗真菌药的口服生物利用度低,经静脉滴注给药后广泛分布于全身,主要通过化学水解和 $N -$ 乙酰化作用代谢,其代谢产物通过肾脏排泄,不涉及肝脏药酶系统。

2.3.2 ARC 对卡泊芬净的影响

卡泊芬净主要用于治疗侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病,特别是不能耐受两性霉素 B 或唑类药物无效的患者,其耐受性较好,ADR 主要为发热、静脉炎等,且肝毒性相对较低。卡泊芬净主要通过肝脏代谢,仅 1% ~ 2% 通过肾脏清除,故 ARC 对卡泊芬净血药浓度的影响较小。此外,卡泊芬净的消除速率常数(CL)约为 $10 \text{ mL} / \text{min}$,表明其清除率与肾功能无显著相关性。

尽管卡泊芬净的肾脏清除率较低,但 ARC 可能导致体内其他药物的代谢和排泄加速,间接影响卡泊芬净的血药浓度。如卡泊芬净与他克莫司相互作用,特别是针对肾移植患者,可能通过竞争性抑制或诱导肝酶活性而影响卡泊芬净的代谢^[27]。由于肾移植患者可能表现出 ARC 状态,故卡泊芬净的血药浓度也会改变。

2.3.3 ARC 对米卡芬净的影响

米卡芬净对念珠菌属、曲霉属等真菌有较强的抗菌活性,可用于预防造血干细胞移植患者的念珠菌感染,也可用于治疗念珠菌血症等深部真菌感染,其安全性和耐受性均较好。棘白菌素类抗真菌药(包括米卡芬净和卡泊芬净)被推荐为高风险患者真菌感染的一线治疗药物,以预防和控制感染。米卡芬净具有线性消除动力学,成人 $t_{1/2}$ 约为 15 h,主要通过肝脏代谢,仅 1% 的未代谢药物通过肾脏排出。

由于在重度肝功能不全(Child-Pugh 评分 10 ~ 12 分)患者中,米卡芬净的血药浓度仍在治疗范围内,重度肝功能不全患者无须调整剂量,故即使是合并 ARC 的患

者,米卡芬净的血药浓度也可能不会显著升高或降低。但由于缺乏直接研究 ARC 对米卡芬净血药浓度影响的证据,仍需谨慎评估个体患者的肾功能状态,并结合临床实际情况调整。

2.4 嘧啶类深部抗真菌药

2.4.1 概述

嘧啶类深部抗真菌药主要指氟胞嘧啶,其通过肾脏排泄,且大部分以原型通过尿液排出。氟胞嘧啶在真菌细胞内被胞嘧啶脱氨酶代谢为氟尿嘧啶,并替代尿嘧啶进入真菌的核糖核酸(RNA),进而干扰真菌的蛋白质合成。其常与两性霉素 B 联用,用于治疗深部念珠菌和隐球菌感染,口服吸收迅速而完全,生物利用度较高,被真菌细胞摄取后在胞内发挥作用,约 90% 的药物以原型通过尿液排出。氟胞嘧啶主要通过肾脏排泄,其清除率与 CrCl 密切相关。正常情况下,氟胞嘧啶的 $t_{1/2}$ 为 3 ~ 6 h,大部分以原型通过尿液排出,血浆蛋白结合率较低(3% ~ 4%)。

2.4.2 ARC 对氟胞嘧啶的影响

ARC 会导致氟胞嘧啶的清除加速,从而降低其血药浓度。这是因为药物的排泄速率加快,体内蓄积减少。但这种加速清除可能会影响疗效,尤其是在需维持一定血药浓度以发挥抗真菌作用的情况下。虽然目前临床指南认为 $\text{GFR} > 90 \text{ mL} / \text{min}$ 的患者无须调整剂量,维持正常剂量即可,但缺乏相关的临床试验数据论证,有待深入研究^[28]。

3 结语

本研究中首次系统阐明 ARC 对四大类深部抗真菌药的差异化影响规律,通过风险分层、机制导向的方式可达到深部抗真菌药的精准调控。研究发现,在 ARC 高危人群(男性、年龄 < 50 岁、体质指数 $\geq 24 \text{ kg} / \text{m}^2$ 等)中,氟康唑的清除率与 CrCl 呈正相关,需通过 TDM 将维持剂量提升至 $800 \text{ mg} / \text{d}$,并缩短给药间隔至 12 h;伏立康唑静脉制剂因含肾排泄赋形剂,改用口服剂型可避免药物清除率升高;多烯类抗真菌药通过脂质体制剂优化可降低肾毒性风险。鉴于上述情况,在 ARC 患者使用深部抗真菌药时还需结合 TDM,在提升治疗效果的同时,可有效避免药物浓度异常引发的 ADR,平衡有效性和安全性。

参考文献

- [1] 陆雪芳,陆杰久,黄兴振.以万古霉素为例探讨基于血清肌酐与胱抑素 C 计算的肾小球滤过率评估肾功能亢进的阈值[J].生物化工,2024,10(4):68-72.
- [2] VAN DAELE R, WAUTERS J, LAGROU K, et al. Pharmacokinetic Variability and Target Attainment of Fluconazole in Critically Ill Patients[J]. Microorganisms, 2021, 9(10): 2068.

- [3] TOWNSEND RW, AKHTAR S, ALCORN H, et al. Phase I trial to investigate the effect of renal impairment on isavuconazole pharmacokinetics[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(6): 669 – 678.
- [4] ALDREES A, GHONEM L, ALMAJID F, et al. Evaluating the Inappropriate Prescribing and Utilization of Caspofungin, a Four – Year Analysis at a Teaching Hospital in Saudi Arabia[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(12): 1498.
- [5] BLOT SI, PEA F, LIPMAN J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient: concepts appraised by the example of antimicrobial agents[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 77: 3 – 11.
- [6] UDY AA, ROBERTS JA, LIPMAN J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(9): 539 – 543.
- [7] ZHAO JJ, FAN YX, YANG MJ, et al. Association between Augmented Renal Clearance and Inadequate Vancomycin Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Targets in Chinese Adult Patients: A Prospective Observational Study [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(7): 837.
- [8] ROYER B, KALBACHER E, ONTENIENTE S, et al. Intraperitoneal clearance as a potential biomarker of cisplatin after intraperitoneal perioperative chemotherapy: a population pharmacokinetic study[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(3): 460 – 467.
- [9] 沈逸枫, 朱 晶, 杨 静, 等. 2021 慢性肾脏病流行病学合作研究 CKD – EPI 和欧洲肾脏功能联盟 EKFC 估算肾小球滤过率公式的临床应用评估[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(8): 879 – 887.
- [10] 米氏东, 巩继勇, 孙维杰, 等. 5 种估算肾小球滤过率计算公式对肾脏滤过功能进行评估的临床应用评价[J]. *临床检验杂志*, 2024, 42(6): 456 – 460.
- [11] WANG X, XU XC, WANG YS, et al. Evaluation of the clinical value of 10 estimating glomerular filtration rate equations and construction of a prediction model for kidney damage in adults from central China[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1408503.
- [12] ROBERTS JA, NORRIS R, PATERSON DL, et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2011, 73(1): 27 – 36.
- [13] CHU HY, JAIN R, XIE H, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 105.
- [14] 何 娜, 苏 珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(1): 12 – 16.
- [15] STOTT KE, HOPE WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2017, 72(Suppl 1): i12 – i18.
- [16] SANDRI AM, LANDERSDORFER CB, JACOB J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 524 – 531.
- [17] PARAMYTHIOTOU E, FRANTZESKAKI F, FLEVARI A, et al. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat[J]. *Molecules*, 2014, 19(1): 1085 – 1119.
- [18] ZHANG JY, DIAO S, LIU YF, et al. The combination effect of meropenem / sulbactam / polymyxin – B on the pharmacodynamic parameters for mutant selection windows against carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1024702.
- [19] 郭慧丽. 两性霉素 B 脂质体的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- [20] LOYSE A, DROMER F, DAY J, et al. Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50 – year – old antifungal[J]. *J Antimicrob Chemoth*, 2013, 68(11): 2435 – 2444.
- [21] UDY AA, VARGHESE JM, ALTUKRONI M, et al. Subtherapeutic initial beta – lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations[J]. *Chest*, 2012, 142(1): 30 – 39.
- [22] UDY AA, BAPTISTA JP, LIM NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 520 – 527.
- [23] 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组, 中国药学会医院药专业委员会, 中国医药教育协会感染病专业委员会. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024 年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2024, 40(2): 158 – 174.
- [24] 王书波, 焦婷婷, 董洪亮, 等. 注射用伏立康唑致中重度肾功能不全患者急性肾损伤的危险因素及其风险预测模型[J]. *药物不良反应杂志*, 2024, 26(3): 150 – 156.
- [25] WANG YQ, YE QH, LI PM, et al. Renal Replacement Therapy as a New Indicator of Voriconazole Clearance in a Population Pharmacokinetic Analysis of Critically Ill Patients [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(6): 665.
- [26] 丁楠楠, 洪学军. 重症患者肾功能亢进现象及药物剂量调整的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(7): 762 – 766.
- [27] 邱春燕, 隋雨荧, 于立新, 等. 他克莫司与其它药物相互作用致肾移植受者高钾血症 10 例临床分析[J]. *器官移植*, 2017, 8(1): 40 – 43.
- [28] 李建国, 崇雨田, 曹 红, 等. 两性霉素 B 和 5 – 氟胞嘧啶联合用药对肝、肾功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2001, 10(2): 83 – 85.

(收稿日期: 2025 – 03 – 31; 修回日期: 2025 – 08 – 21)