

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)08-0106-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.08.020



伏立康唑致急性肾损伤和电解质紊乱的危险因素及与稳态谷浓度相关性研究*

左巧云, 乡世健, 郭傲翔, 葛冰琛, 陈 卉[△]

(中山大学附属第七医院, 广东 深圳 518107)

摘要:目的 探讨伏立康唑治疗所致急性肾损伤(AKI)与电解质紊乱的危险因素及与稳态谷浓度的相关性。方法 回顾性收集某三甲医院2021年1月至2023年12月接受伏立康唑治疗(≥ 3 d)且监测稳态谷浓度患者的临床资料。按伏立康唑目标范围(0.5~5 mg/L)分层监测血药浓度,比较不同年龄、日剂量及AKI患者的稳态谷浓度分布,验证剂量-浓度线性关系;根据药品不良反应(ADR)发生情况,将患者分为AKI组和非AKI组,以及电解质紊乱组和非电解质紊乱组,通过单因素和多因素Logistic回归分析伏立康唑治疗所致AKI与电解质紊乱的危险因素,并采用受试者工作特征曲线(ROC)评估伏立康唑稳态谷浓度对AKI的预测效能。结果 共纳入患者249例,患者中AKI发生率为17.27%(43例)。单因素和多因素Logistic回归分析结果表明,伏立康唑稳态谷浓度 ≥ 4.78 mg/L、静脉给药均是导致AKI的独立危险因素($P < 0.05$)。分层分析结果表明,患者稳态谷浓度为0.44~15.27 mg/L,个体差异显著,且与日剂量无线性相关性;伏立康唑在儿童(< 18 岁)及老年(> 65 岁)患者中的平均稳态谷浓度均高于成年(18~65岁)患者。AKI发生率随稳态谷浓度升高呈上升趋势,主要集中在 ≥ 3.00 mg/L。ROC曲线分析结果显示,稳态谷浓度预测AKI的曲线下面积为0.66,约登指数临界值为4.78 mg/L。患者中电解质紊乱发生率为41.37%(103例),类型以低钾血症(66.02%)、低钠血症(51.46%)为主。单因素分析结果显示,电解质紊乱组与非电解质紊乱组性别、年龄、日剂量、给药途径、合并用药、稳态谷浓度及原发疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。分层分析结果显示,伏立康唑稳态谷浓度为0.5~ < 3 mg/L和 ≥ 5 mg/L时,低钾血症发生率均高于低钠血症。结论 伏立康唑稳态谷浓度 ≥ 4.78 mg/L、静脉给药均是导致AKI的独立危险因素,但伏立康唑所致电解质紊乱无特定高危因素,建议所有用药患者常规监测电解质,同时加强对儿童、老年及静脉给药患者的伏立康唑谷浓度监测,并优先考虑口服给药,以保障临床用药安全。

关键词: 伏立康唑;药品不良反应;急性肾损伤;电解质紊乱;谷浓度;危险因素

Risk Factor Analysis of Voriconazole - Induced Acute Kidney Injury and Electrolyte Disturbance and Its Correlation with Steady - State Trough Concentration

ZUO Qiaoyun, XIANG Shijian, GUO Aoxiang, GE Bingchen, CHEN Hui[△]

(The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Shenzhen, Guangdong 518107, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of voriconazole - induced acute kidney injury (AKI) and electrolyte disturbance and its correlation with steady - state trough concentration. **Methods** Clinical data of patients who received voriconazole treatment (≥ 3 d) and underwent steady - state trough concentration monitoring in a tertiary hospital from January 2021 to December 2023 were retrospectively collected. Blood drug concentrations were monitored according to the stratified voriconazole target range (0.5 - 5 mg / L). The distribution of steady - state trough concentrations among patients with different ages, daily doses and AKI status was compared to verify the dose - concentration linear relationship. According to the occurrence of adverse drug reactions (ADR), patients were divided into the AKI group and the non - AKI group, as well as the electrolyte disturbance group and the non - electrolyte disturbance group. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the risk factors of voriconazole - induced AKI and electrolyte disturbance. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive efficacy of voriconazole steady - state trough concentration for AKI. **Results** A total of 249 patients were included, the incidence of AKI was 17.27% (43 cases). Univariate and multivariate Logistic regression analyses showed that voriconazole steady - state trough concentration ≥ 4.78 mg / L and intravenous administration were independent risk factors for AKI ($P < 0.05$). Stratified analysis results indicated that the steady - state trough concentration of patients was 0.44 - 15.27 mg / L, with significant individual differences, and no linear correlation with daily dose. The average steady - state trough concentration of voriconazole in pediatric patients (< 18 years old) and elderly patients (> 65 years old) was higher than

* 基金项目: 国家自然科学基金[82304584]; 广东省医院药学研究基金(康缘基金)[2025A03040]; 广东省卫生经济学会科研项目[2025 - WJMZ - 136]。

第一作者: 左巧云, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学与药物警戒, (电子信箱)zuoqiaoyun@sysush.com。

[△]通信作者: 陈卉, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药理学, (电子信箱)chenhui1@sysush.com。

that in adult patients (18 - 65 years old). The incidence of AKI showed an upward trend with the increase of steady - state trough concentration, mainly concentrated in the range of ≥ 3.00 mg / L. The ROC curve analysis results revealed that the area under the curve of steady - state trough concentration for predicting AKI was 0.66, and the critical value of Youden index was 4.78 mg / L. The incidence of electrolyte disturbance among patients was 41.37% (103 cases), mainly including hypokalemia (66.02%) and hyponatremia (51.46%). Univariate analysis results showed that there were no significant differences in gender, age, daily dose, administration route, combined medication, steady - state trough concentration and primary disease between the electrolyte disturbance group and the non - electrolyte disturbance group ($P > 0.05$). Stratified analysis results showed that the proportion of hypokalemia was higher than that of hyponatremia when the voriconazole steady - state trough concentration was $0.5 - < 3$ mg / L and ≥ 5 mg / L. **Conclusion** Voriconazole steady - state trough concentration ≥ 4.78 mg / L and intravenous administration are independent risk factors for AKI. However, there are no specific high - risk factors for voriconazole - induced electrolyte disturbance. It is recommended that routine electrolyte monitoring should be performed for all patients receiving voriconazole. Meanwhile, enhanced monitoring of voriconazole trough concentration should be implemented in pediatric, elderly and intravenous patients, and oral administration should be preferred to ensure the safety of clinical medication.

Key words: voriconazole; adverse drug reaction; acute kidney injury; electrolyte disturbance; trough concentration; risk factor

伏立康唑为广谱三唑类抗真菌药,广泛用于侵袭性曲霉病等侵袭性真菌感染的治疗^[1-3]。该药药物代谢动力学个体差异显著且具有非线性特征,同一给药方案下血药谷浓度会出现较大波动,易导致暴露不足或暴露过度,从而影响疗效并增加药品不良反应(ADR)发生风险^[4]。因此,治疗药物监测(TDM)是伏立康唑个体化用药的重要策略,通过TDM指导剂量调整有助于提高治疗达标率并降低严重ADR风险^[5]。根据《伏立康唑个体化用药指南》^[6],该药治疗窗相对狭窄,推荐稳态谷浓度范围为 $0.5 \sim 5$ mg / L。有研究表明,伏立康唑谷浓度升高与肝毒性及中枢神经系统毒性等ADR发生风险增加相关^[7-10]。此外,急性肾损伤(AKI)及低钾、低钠等电解质异常是伏立康唑治疗过程中需重点关注的结局,可能影响治疗连续性并增加临床管理难度^[11]。基于此,本研究中基于真实世界数据,采用回顾性分析,结合伏立康唑TDM与临床结局,探讨稳态谷浓度与AKI及电解质紊乱的相关性,以期为伏立康唑个体化给药与用药安全管理提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:接受伏立康唑治疗 ≥ 3 d;至少进行1次稳态谷浓度测定并记录;实验室生化检测结果完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:KY - 2025 - 377 - 01)。

排除标准:严重肝肾功能不全;实验室评价指标不完善;基线数据缺失;对伏立康唑过敏。

病例选择:回顾性收集某三甲医院2021年1月至2023年12月使用伏立康唑并进行TDM住院患者的临床资料。

1.2 方法

通过医院信息系统收集患者临床资料,包括人口

学信息(性别、年龄、原发疾病)、伏立康唑用药信息(剂量、给药途径)、伏立康唑稳态谷浓度及联合用药(如糖皮质激素、质子泵抑制剂、碳青霉烯类)情况。临床药师逐一查阅和分析病历,对伏立康唑的ADR进行判断和分类,并分析AKI、电解质紊乱的危险因素,其中AKI的判定标准为全球肾病预后(KDIGO)临床实践指南^[12]中AKI诊断标准;电解质紊乱判定及分级参考美国卫生和公共服务发布的常见不良反应评价标准(CTCAE) Version 5.0。根据《伏立康唑个体化用药指南》^[6],参考伏立康唑稳态谷浓度的推荐目标范围($0.5 \sim 5$ mg / L),进行分层分析,监测伏立康唑的血药浓度,比较不同日剂量的稳态谷浓度分布,以验证剂量与稳态谷浓度的线性关系;比较不同年龄段(< 18 岁、 $18 \sim 65$ 岁、 > 65 岁)患者的稳态谷浓度分布,以评估日剂量、年龄对血药暴露的潜在影响及AKI患者稳态谷浓度分布。同时根据是否发生相关ADR将患者分为AKI组(43例)和非AKI组(206例),以及电解质紊乱组(103例)和非电解质紊乱组(146例)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立 t 检验;反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较行Mann - Whitney U检验。计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher精确检验。通过单因素分析筛选伏立康唑致AKI和电解质紊乱的潜在影响因素。将单因素中差异有统计学意义($P < 0.05$)或具有临床意义的变量纳入多因素Logistic回归分析,评估独立危险因素,并计算比值比(OR)及95%置信区间(CI),模型校准度通过Hosmer - Lemeshow检验(H - L检验)评估, $P > 0.05$ 表示模型拟合良好。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析伏立康唑预测AKI的效能,并计算曲线下面积(AUC)。均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 伏立康唑常见不良反应影响因素的单因素分析

Tab.1 Univariate analysis of influencing factors for common adverse reactions of voriconazole

项目	分组1				分组2			
	AKI组(n=43)	非AKI组(n=206)	χ^2	P值	电解质紊乱组(n=103)	非电解质紊乱组(n=146)	χ^2 值	P值
性别[男/女,例]	22/21	120/86	0.726	0.395	57/46	86/61	0.317	0.574
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	50(29,61.5)	55(35,68)	1.976	0.161	53(36,64)	55(32,69.5)	0.255	0.614
日给药剂量($\bar{X} \pm s$,mg/d)	138.37 ± 71.41	106.07 ± 70.71	0.809	0.369	115.84 ± 72.43	108.16 ± 71.20	0.855	0.356
静脉给药[例(%)]	28(65.12)	69(33.50)	15.786	0.000	40(39.22)	57(38.78)	0.005	0.944
合并用药								
[例(%)]								
质子泵抑制剂	29(67.44)	111(53.88)	2.664	0.104	63(61.76)	77(52.38)	2.156	0.143
糖皮质激素	33(76.74)	130(63.11)	2.937	0.088	72(75.49)	91(61.90)	2.008	0.158
碳青霉烯类抗菌药物	21(48.84)	63(30.58)	5.375	0.021	37(36.27)	47(31.97)	0.495	0.482
稳态谷浓度[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	5.21(4.43,5.98)	3.95(3.65,4.25)	11.130	0.001	4.411(3.94,4.88)	3.99(3.63,4.36)	2.007	0.158
原发疾病[例(%)]								
高血压	6(13.95)	40(19.42)	0.702	0.403	22(21.57)	24(16.33)	1.095	0.296
糖尿病	7(16.23)	39(18.93)	0.165	0.685	20(19.61)	26(17.69)	0.146	0.702
呼吸系统疾病	16(37.21)	54(26.21)	2.129	0.146	26(25.49)	44(29.93)	0.585	0.445
血液系统疾病	32(74.42)	158(76.70)	0.102	0.750	83(81.37)	107(72.79)	2.458	0.118

2 结果

2.1 一般资料

249例患者中男142例(57.03%),女107例(42.97%); <18岁19例(7.63%),18~44岁73例(29.32%),45~59岁60例(24.10%),≥60岁97例(38.96%);原发疾病中血液系统疾病190例(76.31%),呼吸系统疾病70例(28.11%),高血压46例(18.47%)、糖尿病46例(18.47%)。

2.2 伏立康唑致AKI的单因素分析

249例患者中,发生AKI 43例(17.27%),单因素分析结果显示,AKI组与非AKI组静脉给药占比、稳态谷浓度及合并碳青霉烯类抗菌药物占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

2.3 伏立康唑致AKI的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,静脉给药和稳态血药谷浓度是伏立康唑致患者AKI的独立影响因素($P < 0.05$)。详见表2。H-L检验结果表明,多因素Logistic回归模型拟合良好($\chi^2 = 5.78, P = 0.67$)。

2.4 伏立康唑稳态谷浓度分层分析

分层分析结果表明,患者谷浓度为0.44~15.27 mg/L,随着日剂量增加,伏立康唑平均稳态谷浓度未呈线性一致性变化,且范围波动较大,存在显著的个体差异;18~65岁患者平均稳态谷浓度均低于≤18岁、>65岁患者。详见表3。随着伏立康唑稳态谷浓度升高,AKI发生率呈上升趋势,主要分布于≥3.00 mg/L。详见表4。ROC曲线显示,稳态谷浓度预测AKI的敏感度为55.80%,特异度为71.40%,AUC为0.66,约登指数临界值为4.78 mg/L。详见图1。

2.5 伏立康唑相关电解质紊乱危险因素分析

249例患者中,发生电解质紊乱103例(41.37%),其

表2 伏立康唑致急性肾损伤的多因素分析

Tab.2 Multivariate analysis of voriconazole - induced AKI

因素	r	SE	Wald值	P值	OR(95%CI)
常量	-3.069	0.435	49.758	0.000	0.046
静脉给药	1.128	0.363	9.643	0.002	3.089(1.516,6.294)
合并碳青霉烯类抗菌药物	0.591	0.358	2.721	0.099	1.806(0.895,3.647)
稳态谷浓度	0.158	0.072	4.775	0.029	1.172(1.016,1.350)

表3 伏立康唑日剂量、年龄与稳态谷浓度的相关性

Tab.3 Correlation between daily dose, age and steady - state trough concentration of voriconazole

因素	分布[例(%)]	稳态谷浓度		
		范围	均值($\bar{X} \pm s$,mg/L)	
日剂量	50 mg/d	97(38.96)	0.75~15.47	4.84 ± 2.64
	100 mg/d	130(52.21)	0.44~11.56	3.66 ± 1.95
	200 mg/d	17(6.83)	1.02~7.91	4.26 ± 1.73
	400 mg/d	5(2.01)	2.36~6.73	3.85 ± 2.30
年龄	<18岁	19(7.63)	0.75~11.56	4.65 ± 2.49
	18~65岁	166(66.67)	0.58~15.47	3.99 ± 2.19
	>65岁	64(25.70)	0.44~12.69	4.48 ± 2.48

表4 患者稳态谷浓度范围分布[例(%),n=249]

Tab.4 Distribution of steady - state trough concentration ranges in patients [case (%),n=249]

稳态谷浓度(mg/L)	患者数	AKI患者数
<0.5	1(0.40)	0(0)
0.5~<3.0	90(36.14)	8(3.21)
3.0~<5.0	88(35.34)	16(6.43)
≥5.0	70(28.11)	19(7.63)

中男性(57例,55.34%)发生率略高于女性(46例,44.66%),类型分布为低钾血症(68例,66.02%)、低钠血症(53例,51.46%)及低血钠血症合并低血钾血症(18例,

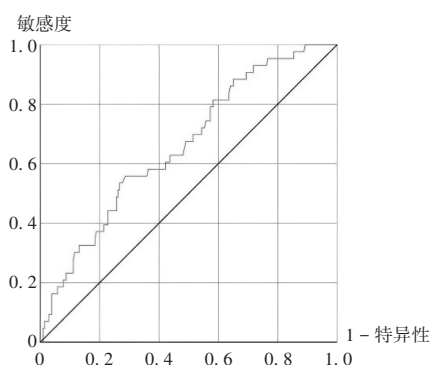


图1 ROC曲线

Fig. 1 ROC curve

17.48%)。单因素分析结果表明,电解质紊乱组与非电解质紊乱组性别、年龄、日剂量、给药途径、合并用药、稳态谷浓度及原发疾病比较,均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。分层分析结果表明,在0.5~3 mg/L区间,低钾血症发生率超60%;在3~<5 mg/L区间,低钠与低钾比例接近,各约50%;在 ≥ 5 mg/L区间,低钾血症发生率高于低钠血症。分层分析结果显示,电解质紊乱患者稳态谷浓度0.5~3 mg/L时以低钾血症为主($> 60%$);3~5 mg/L时低钠血症与低钾血症占比相当; ≥ 5 mg/L时低钾血症发生率高于低钠血症。详见表5。

表5 电解质紊乱患者稳态谷浓度范围与类型分布[例(%),
 $n = 249$]

Tab. 5 Steady - state trough concentration ranges and distribution types for patients with electrolyte disturbance [case (%),
 $n = 249$]

稳态谷浓度	患者数	低钠血症	低钾血症	低钠血症+ 低钾血症	电解质紊 乱合计
<0.5 mg/L	1(0.40)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
0.5~<3.0 mg/L	90(36.14)	15(6.02)	22(8.84)	4(1.61)	33(13.26)
3.0~<5.0 mg/L	88(35.34)	19(7.63)	20(8.03)	9(3.61)	30(12.05)
≥ 5.0 mg/L	70(28.11)	19(7.63)	26(10.44)	5(2.01)	40(16.06)

3 讨论

有研究表明,伏立康唑表现为非线性药物代谢动力学(PK)特征,其在个体间和个体内的PK参数(如吸收、分布、代谢和清除)存在显著差异^[13]。本研究结果表明,伏立康唑的日剂量与稳态谷浓度未呈显著的线性关系,且波动范围较大,个体差异显著,原因可能与非线性PK特性、*CYP2C19*基因多态性、肝功能状态、白蛋白水平、给药途径、年龄和炎症反应等相关^[4,13-14]。本研究中分层分析结果表明,伏立康唑在儿童(<18岁)及老年(>65岁)患者中的平均稳态谷浓度均高于成年(18~65岁)患者。原因可能与儿童期PK的高度变异性^[15],以及老年阶段因肝功能减退、酶活性减弱等导致的药物清除能力降低等有关^[16]。提示,在临床实践中依据年龄分组进行伏立康唑血药浓度监测与评估,对实

现儿童及老年患者的个体化给药及确保药物的有效性和安全性至关重要。根据《伏立康唑在非亚洲和亚洲成年患者中的治疗药物监测临床实践指南》为平衡疗效与安全性^[13],建议伏立康唑谷浓度应 ≥ 1.0 mg/L(治疗侵袭性曲霉病应 ≥ 2.0 mg/L),且为了减少不良反应,亚洲人群应 < 4.0 mg/L,而非亚洲人群应 < 5.5 mg/mL。伏立康唑的治疗窗较窄,谷浓度过高与肝毒性、中枢神经系统毒性等ADR的发生率增加相关^[8-10],但目前关于伏立康唑稳态谷浓度与AKI及电解质紊乱的研究相对较少。

本研究结果显示,伏立康唑致AKI的发生率为17.27%,与国内其他研究相似^[17]。单因素与多因素的Logistic回归分析表明,静脉给药和稳态谷浓度均是导致AKI发生的独立危险因素。且ROC曲线显示,稳态谷浓度预测AKI的AUC为0.66,表明伏立康唑稳态谷浓度对AKI具有中等预测能力^[18]。该阈值可有效区分发生AKI和未发生AKI的患者,且回归模型拟合度良好。通过约登指数确定的最佳临界值为4.78 mg/L,即伏立康唑稳态谷浓度 ≥ 4.78 mg/L与AKI风险增加相关,该阈值与相关文献报道的引发中枢神经系统毒性浓度阈值相似^[10],提示伏立康唑相关肾损伤与神经毒性可能具有相似的血药浓度暴露水平。研究显示^[19],口服给药组伏立康唑血清浓度与剂量比显著低于静脉给药组,提示静脉给药可能导致更高的药物暴露。其潜在机制可能与静脉制剂中的辅料硫丁基醚- β -环糊精在体内蓄积有关,该辅料可产生肾小管细胞毒性^[20]。伏立康唑主要经细胞色素P450酶系(尤其是*CYP2C19*、*CYP3A4*和*CYP2C9*)代谢。其中,*CYP2C19*基因多态性会导致伏立康唑的代谢速率存在显著的个体差异。特别是在亚洲人群中,慢代谢型基因型的比例较高,可能导致药物暴露量过度,进而增加肾毒性等ADR的风险^[13,21]。尽管本研究中提示高血药浓度与AKI风险相关,但二者之间的因果关系及其具体机制尚需更多证据支持。未来的研究可以结合TDM与*CYP2C19*基因分型,以制订个体化给药策略,从而在确保疗效的同时,有效降低肾毒性等ADR的发生风险。

低钾血症和低钠血症是伏立康唑治疗中常见但易被忽视的ADR,可能导致严重后果^[22]。本研究结果显示,伏立康唑导致电解质紊乱中,低钾血症发生率高于低钠血症,且该数据高于以往研究报告的水平^[22-23]。单因素分析未发现与电解质紊乱显著相关的因素,伏立康唑谷浓度与电解质紊乱之间未见显著关联,这一结果与国内其他研究一致^[24]。但有研究指出^[23],急性髓系白血病并发侵袭性真菌感染患者中,低钾血症组

伏立康唑谷浓度高于非低钾血症组,低钠血症组患者的谷浓度也高于非低钠血症组,且患者的血钾、血钠水平与伏立康唑谷浓度呈负相关。另一项研究发现^[23],低钾血症在女性、静脉注射治疗者及联用抗菌药物中更常见,而低钠血症在 > 47岁、长期使用伏立康唑且浓度较高的患者中更易发生。本研究未明确与电解质紊乱显著相关的临床变量(如年龄、基础疾病或血药浓度阈值等常规因素),分析原因,可能为伏立康唑致电解质紊乱并不依赖于这些常规的危险因素,提示,临床实践中预防电解质紊乱的措施不应仅限于特定高危人群,而应在所有使用伏立康唑的患者中实行常规的电解质监测,并根据血药浓度及时调整治疗方案,以防电解质紊乱引发心律失常等严重并发症,影响患者预后。

本研究存在以下局限,研究为单中心回顾性研究,样本量较少,代表性有限,未进一步分析不同年龄和基础疾病的个体差异,未来应扩大样本量并进行多中心前瞻性设计,以更好评估不同患者群体的风险,从而优化用药策略,提高临床用药安全性。

综上所述,伏立康唑稳态谷浓度 ≥ 4.78 mg/L和静脉给药均是AKI的独立危险因素,同时伏立康唑致电解质紊乱未发现明确的特定高危因素,提示临床医师应加强对儿童、老年及静脉给药患者的伏立康唑谷浓度监测,并优先考虑口服给药途径,以降低AKI、电解质紊乱等相关ADR的发生风险。

参考文献

- [1] EPELBAUM O, MARINELLI T, HAYDOUR QS, et al. Treatment of invasive pulmonary aspergillosis and preventive and empirical therapy for invasive candidiasis in adult pulmonary and critical care patients. An official american thoracic society clinical practice guideline [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2024, 211(1):34 - 53.
- [2] DOUGLAS AP, SMIBERT OC, BAJEL A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021 [J]. Internal Medicine Journal, 2021, 51(Suppl 7):143 - 176.
- [3] GARNACHO - MONTERO J, BARRERO - GARCÍA I, LEÓN - MOYA C. Fungal infections in immunocompromised critically ill patients [J]. Journal of Intensive Medicine, 2024, 4(3):299 - 306.
- [4] CLARY RT, DEJA E, RITTMANN B, et al. Impact of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring on Adverse Effects and Clinical Outcomes: A Literature Review [J]. Current Infectious Disease Reports, 2025, 27(1):6.
- [5] LI H, LI M, YAN JQ, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy [J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2020, 127(6):495 - 504.
- [6] CHEN K, ZHANG XL, KE XY, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2018, 40(6):663 - 674.
- [7] SHEN KL, GU Y, WANG Y, et al. Therapeutic drug monitoring and safety evaluation of voriconazole in the treatment of pulmonary fungal diseases [J]. Therapeutic Advances in Drug Safety, 2022, 13:20420986221127503.
- [8] XU LS, GAO ZG, HE M, et al. Effectiveness of the knowledge, attitude, practice intervention model in the management of hypertension in the elderly [J]. Journal of Clinical Hypertension, 2024, 26(5):465 - 473.
- [9] REN J, CAI XF, GE W, et al. Risk factors for voriconazole - associated hepatotoxicity in patients with liver dysfunction: a retrospective nested case - control study [J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16:1625003.
- [10] YANG LT, WANG CH, ZHANG YJ, et al. Central nervous system toxicity of voriconazole: risk factors and threshold - a retrospective cohort study [J]. Infection and Drug Resistance, 2022, 15:7475 - 7484.
- [11] ZHAO XJ, ZHANG CY, ZHU L, et al. Severe secondary hyperkalemia and arrhythmia from drug interactions between calcium - channel blocker and voriconazole: a case presentation [J]. BMC Nephrology, 2021, 22(1):172.
- [12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney International, 2024, 105(4S):S117 - S314.
- [13] TAKESUE Y, HANAI Y, ODA K, 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.
- [14] ZHANG Y, HOU KL, 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.
- [15] VALLE - T - FIGUERAS JM, RENEDO MIRÓ B, BENÍTEZ CARABANTE MI, et al. Voriconazole use in children: therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment [J]. Journal of Fungi, 2021, 7(6):456.
- [16] CHENG L, XIANG RF, LIU F, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients [J]. International Immunopharmacology, 2020, 78:106078.
- [17] 王书波, 焦婷婷, 董洪亮, 等. 基于真实世界数据研究注射用伏立康唑致急性肾损伤的危险因素建立预测模型及验证 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(5):567 - 571.