

中图分类号: R969.3; R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)14-0115-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.14.024



肾移植患者伏立康唑血清谷浓度与不良反应相关性治疗窗研究*

邓忠斌¹, 孙秀漫¹, 梁舒婷², 陈靖雯¹, 曾彩芳^{1△}

(1. 广州医科大学附属第二医院, 广东 广州 511447; 2. 广州医科大学药学院, 广东 广州 511436)

摘要:目的 探讨肾移植患者使用伏立康唑时血清谷浓度与不良反应的相关性, 筛选致肝损伤的独立危险因素并确定浓度预警阈值。方法 回顾性收集医院移植科2024年2月至12月接受伏立康唑治疗(≥ 3 d)且进行血清谷浓度监测的95例肾移植患者的临床资料。按治疗窗进行分层, 分为 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 组(未达标, $n=12$)、 $1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(达标, $n=68$)、 $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(超标, $n=15$), 比较不同治疗窗不良反应发生情况; 根据患者使用伏立康唑后是否出现肝损伤, 分为肝损伤组($n=14$)及非肝损伤组($n=81$)。通过单因素和多因素二元 Logistic 回归分析确定伏立康唑致肝损伤的相关危险因素; 通过受试者工作特征(ROC)曲线评估危险因素的预测效能并确定浓度预警阈值。结果 共纳入患者95例, 伏立康唑相关不良反应总发生率为66.32%, 以肝损伤(14.74%)、血钾异常(12.63%)、肾损伤(11.58%)居多。分层分析显示, 伏立康唑血清谷浓度与肝损伤、血钠异常发生率显著相关($P < 0.05$), 且 $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(46.67%)肝损伤发生率显著高于 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 组(8.33%)及 $1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(8.82%)($P < 0.05$)。单因素和多因素二元 Logistic 回归分析显示, 伏立康唑血清谷浓度 $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ [$OR = 1.54, 95\%CI(1.082, 2.191), P = 0.017$]、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)水平 $> 60 \text{ U/L}$ [$OR = 11.84, 95\%CI(2.301, 60.915), P = 0.003$]是致肝损伤的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, 伏立康唑稳态谷浓度预测肝损伤的曲线下面积(AUC)为0.750, 约登指数临界值为 $4.205 \mu\text{g/mL}$; GGT 预测肝损伤的 AUC 为0.862, 约登指数临界值为 54.55 U/L 。结论 伏立康唑血清谷浓度升高及 GGT 异常是肾移植患者发生肝损伤的独立危险因素, 血清谷浓度预测肝损伤的预警阈值为 $4.205 \mu\text{g/mL}$ 。此外, GGT 水平 $> 54.55 \text{ U/L}$ 也可独立预测肝损伤风险。临床应常规开展伏立康唑治疗药物监测, 将血清谷浓度控制在 $1 \sim 4.205 \mu\text{g/mL}$ 的安全有效区间, 同时密切监测 GGT 水平, 针对高风险患者及时调整给药方案, 以提升肾移植患者伏立康唑用药的安全性。

关键词: 肾移植; 伏立康唑; 血清谷浓度; 药品不良反应; 治疗药物监测; 肝损伤; 治疗窗

Study on the Correlation Between Serum Trough Concentration of Voriconazole and Adverse Reactions in Kidney Transplant Patients and the Therapeutic Window

Deng Zhongbin¹, Sun Xiuman¹, Liang Shuting², Chen Jingwen¹, Zeng Caifang^{1△}

(1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511447 China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511436, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum trough concentration of voriconazole and adverse reactions in

* 基金项目: 广东省医院药学研究基金(澳美基金)[2023A18]; 中国医药教育协会“药事管理模式创新与药物临床综合评价研究”专项课题[2022-ZXKT041-11]。

第一作者: 邓忠斌, 男, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药理学, (电子信箱)1483243557@qq.com。

△通信作者: 曾彩芳, 女, 大学本科, 主任中药师, 研究方向为医院制剂和医院药事管理, (电子信箱)gyfsyyjk@126.com。

Children and the Use of Mepolizumab as a Treatment [J]. Arch Bronconeumol, 2023, 59(12): 829-830.

[11] 谢明英, 杨源瑞, 蔡聆琴, 等. 老年慢性支气管炎急性发作期嗜酸细胞趋化因子及炎症介质水平变化及临床意义[J]. 河北医学, 2022, 28(5): 759-763.

[12] 杨雪婷, 何波, 闫鸿丽, 等. 基于适应证优化分层的莫西沙星药物利用评价标准建立与应用[J]. 中国药业, 2023, 32(4): 11-15.

[13] 严家荣, 龙淑娴, 郑玉连, 等. 强力枇杷露治疗慢性支气管炎模型小鼠作用机制研究[J]. 中国药业, 2024, 33(1): 50-54.

[14] Edalatifard M, Mortaz E, Ghorbani F, et al. Inflammatory Serum Biomarker Pattern in Emphysema and Chronic Bronchitis Phenotypes of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Tanaffos, 2023, 22(3): 317-324.

[15] 应丹萍, 谢静, 胡罗燕. 理肺宁咳汤治疗慢性支气管炎急性发作痰湿蕴肺证的疗效观察及对 CRP、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(3): 418-419.

[16] Yang D P, Xing Y Y, Song X Y, et al. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation[J]. Immunology, 2020, 159(2): 156-166.

[17] Brüggemann T R, Peh H Y, Tavares L P, et al. Eosinophil Phenotypes are Functionally Regulated by Resolvin D2 during Allergic Lung Inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 69(6): 666-677.

[18] 郭子祺, 田茜, 廉丽敏. 低剂量呼气相胸部 CT 参数与慢性支气管炎肺功能的关系分析[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(7): 43-45.

[19] Wei X, Ding Q, Yu N, et al. Imaging Features of Chronic Bronchitis with Preserved Ratio and Impaired Spirometry (PRISm)[J]. Lung, 2018, 196(6): 649-658.

(收稿日期: 2025-06-10; 修回日期: 2026-05-20)

kidney transplant patients, identify independent risk factors for liver injury, and determine the concentration alert threshold. **Methods** Clinical data of 95 kidney transplant patients who received voriconazole therapy (≥ 3 d) and underwent serum trough concentration monitoring in the Department of Transplantation of the hospital from February to December 2024 were retrospectively collected. Patients were stratified according to the therapeutic window into the $< 1 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (subtherapeutic, $n = 12$), $1 - 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (therapeutic, $n = 68$), and $> 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (supratherapeutic, $n = 15$). The incidence of adverse reactions (ADRs) was compared among different therapeutic windows. Patients were divided into the liver injury group ($n = 14$) and the non - liver injury group ($n = 81$) based on the occurrence of liver injury after voriconazole administration. Univariate and multivariate binary Logistic regression analyses were used to identify risk factors for voriconazole - induced liver injury. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of risk factors and determine the concentration alert thresholds. **Results** A total of 95 patients were included, the total incidence of voriconazole - related ADRs was 66.32%, predominantly liver injury (14.74%), abnormal blood potassium (12.63%), and kidney injury (11.58%). Stratified analysis showed that serum trough concentration of voriconazole was significantly correlated with the incidence of liver injury and abnormal blood sodium ($P < 0.05$). The incidence of liver injury in the $> 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (46.67%) was significantly higher than that in the $< 1 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (8.33%) and the $1 - 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ group (8.82%) ($P < 0.05$). Univariate and multivariate binary Logistic regression analyses showed that serum trough concentration of voriconazole $> 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ [$OR = 1.54, 95\% CI (1.082, 2.191), P = 0.017$] and γ - glutamyl transferase (GGT) level $> 60 \text{ U} / \text{L}$ [$OR = 11.84, 95\% CI (2.301, 60.915), P = 0.003$] were independent risk factors for liver injury. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for voriconazole serum trough concentration in predicting liver injury was 0.750, with a Youden index - derived critical value of $4.205 \mu\text{g} / \text{mL}$. The AUC for GGT in predicting liver injury was 0.862, with a Youden index - derived critical value of $54.55 \text{ U} / \text{L}$. **Conclusion** Elevated serum trough concentration of voriconazole and abnormal GGT are independent risk factors for liver injury in kidney transplant patients. The alert threshold for serum trough concentration in predicting liver injury is $4.205 \mu\text{g} / \text{mL}$. Additionally, GGT level $> 54.55 \text{ U} / \text{L}$ can independently predict the risk of liver injury. Routine therapeutic drug monitoring of voriconazole is recommended in clinical practice, with serum trough concentrations maintained within the safe and effective range of $1 - 4.205 \mu\text{g} / \text{mL}$. Close monitoring of GGT levels and timely adjustment of dosing regimens for high - risk patients are essential to improve the safety of voriconazole therapy in kidney transplant patients.

Key words: kidney transplantation; voriconazole; serum trough concentration; ADR; therapeutic drug monitoring; liver injury; therapeutic window

侵袭性真菌感染 (IFI) 是实体器官移植术后患者发病和死亡的重要原因。肾移植患者长期应用免疫抑制剂, 机体免疫功能下降, 易感染侵袭性曲霉菌, 影响移植肾及患者的存活率^[1]。伏立康唑为三唑类抗真菌药物, 具有抗菌谱广、口服生物利用度高等特点, 其可通过抑制真菌细胞色素 P450 (CYP) 依赖性 14α - 甾醇去甲基化酶, 阻止真菌浆膜的关键组分麦角固醇的合成, 从而发挥抗真菌作用^[2], 抗 IFI 效果显著^[3]。然而, 伏立康唑在体内呈非线性药物代谢动力学特征, 导致个体间变异性较大, 且药效受性别、体质量、年龄、合并用药、肝脏功能、基因多态性等因素影响^[4]。同时, 该药的临床疗效及不良反应发生率均与血清谷浓度相关^[5]。当谷浓度 $< 1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 时, 真菌清除率下降, 感染治疗失败率可超 40%; 而 $\geq 5.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ 时, 肝损伤、电解质紊乱 (如低钾血症、低钠血症)、视觉障碍等不良反应发生率可超 30%^[6-7]。目前, 临床针对肾移植患者伏立康唑的用药方案多基于普通人群的剂量指南, 缺乏对该特殊人群谷浓度与不良反应关联特征的系统研究, 也未明确适合肾移植患者的治疗窗, 导致临床用药常根据经验调整, 部分患者因浓度监测不及时, 出现肝酶显著升高后

停药的情况, 不仅影响抗真菌治疗连续性, 还可能因肝功能损伤延迟术后恢复^[8]。为此, 本研究中探讨了肾移植患者伏立康唑治疗后导致不良反应发生的危险因素, 旨在明确血清谷浓度与不良反应的相关性, 以期为伏立康唑个体化给药及用药安全提供依据。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 次伏立康唑血清谷浓度测定并记录; 临床资料完整。本研究经医院临床研究与应用伦理委员会批准 (批件号: KY - 2025 - 025 - 01)。

排除标准: 联用其他肝毒性药物 (唑类抗真菌药); 存在严重基础肝病。

病例选择: 回顾性收集医院移植科 2024 年 2 月至 2024 年 12 月使用伏立康唑治疗并进行治疗药物监测的肾移植患者的临床资料。

1.2 方法

伏立康唑药品信息: 注射用伏立康唑 (美国 Pharmacia & Upjohn Company LLC, 国药准字 HJ20181102, 规格为每支 0.2 g), 伏立康唑片 (意大利 Pfizer Italia

S. r. l., 国药准字 HJ20150052, 规格为每片 200 mg), 注射用伏立康唑(晋城海斯制药有限公司, 国药准字 H20058963, 规格为每支 0.2 g), 伏立康唑片(成都华神科技集团股份有限公司制药厂, 国药准字 H20055840, 规格为每片 50 mg), 伏立康唑片(北京博康健基因科技有限公司, 国药准字 H20055751, 规格为每片 50 mg), 注射用伏立康唑(丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H20064493, 规格为每支 0.1 g)。

数据收集: 通过医院信息系统收集患者的临床资料。1) 基本资料, 包括性别、年龄、体质量、临床诊断、基础疾病; 2) 实验室指标, 包括肾功能、肝功能、白细胞计数(WBC)、血钠、血钾、伏立康唑血清谷浓度、采血时间; 3) 伏立康唑用药信息, 是否为原研药; 4) 联合用药, 如免疫抑制剂、质子泵抑制剂、抗菌药物等; 5) 不良反应类型及其严重程度, 包括肝毒性、肾毒性、神经毒性(幻觉、头痛、意识障碍), 视觉障碍(视物模糊、闪光幻视、色觉异常)、胃肠道反应(呕吐、胃部不适), 电解质异常(血钾、血钠异常)、皮疹。

指标参考值范围见表 1 (ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, GGT 为 γ -谷氨酰转移酶, TBiL 为总胆红素, DBiL 为直接胆红素, SCr 为血清肌酐, WBC 为白细胞计数)。不良反应中肝损伤判定标准为 ALT / AST 升高 ≥ 3 倍正常值上限, 或 DBiL / TBiL 较基线值升高 ≥ 2 倍正常上限^[2]; 肾损伤判定标准为 48 h 内 SCr 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$, 或 7 d 内 SCr 升高 ≥ 1.5 倍基线值。最终纳入 95 份病历, 涉及患者 95 例, 按国内外公认的伏立康唑治疗窗进行分层分析, 分为 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 组(未达标, $n = 12$)、 $1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(达标, $n = 68$)、 $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组(超标, $n = 15$), 比较不同组别的不良反应发生情况。同时根据患者使用伏立康唑后是否出现肝损伤, 分为肝损伤组($n = 14$)及非肝损伤组($n = 81$)。通过单因素分析及多因素二元 Logistic 回归分析确定与伏立康唑致肝损伤的危险因素。

表 1 实验室指标参考值范围

Tab. 1 Reference ranges of laboratory parameters

指标	范围	指标	范围
ALT	9 ~ 50 U / L	DBiL	0 ~ 8 $\mu\text{mol/L}$
AST	15 ~ 40 U / L	SCr	74 ~ 110 $\mu\text{mol/L}$
GGT	10 ~ 60 U / L	血钾	3.5 ~ 5.5 mmol / L
白蛋白	40 ~ 55 g / L	血钠	135 ~ 145 mmol / L
TBiL	0 ~ 23 $\mu\text{mol/L}$	WBC	(3.5 ~ 9.5) $\times 10^9 / \text{L}$

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多因素 Logistic 回归分

析中, 计算比值比(OR)及其 95% 置信区间(95%CI)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各危险因素作为预测指标时的敏感度、特异度, 计算约登指数, 得到临界值, 作为浓度预警阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

共纳入患者 95 例, 其中, 男 80 例(84.21%), 女 15 例(15.79%); 中位年龄 51(36, 60)岁; 中位体质量 57.2(48.8, 63.0)kg; 基础疾病, 高血压(69 例, 72.63%), 糖尿病(45 例, 47.37%), 高尿酸血症(44 例, 46.32%)。

2.2 不良反应发生情况

95 例患者中, 总不良反应发生 63 例(66.32%), 其中, 肝损伤 14 例(14.74%), 肾损伤 11 例(11.58%), 血钾异常 12 例(12.63%), 胃肠道反应 9 例(9.47%), 血钠异常 8 例(8.42%), 神经系统症状 5 例(5.26%), 皮疹 4 例(4.21%)。

2.3 伏立康唑不同治疗窗不良反应发生情况

$> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组肝损伤发生率显著高于 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 组和 $1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组, $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组和 $< 1 \mu\text{g/mL}$ 组血钠异常发生率高于 $1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组, 伏立康唑血清谷浓度与肝损伤、血钠异常发生率显著相关($P < 0.05$)。3 组肾损伤、神经系统症状、胃肠道反应、血钾异常及皮疹发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

2.4 伏立康唑致肝损伤的单因素分析

通过单因素分析筛选伏立康唑致肝损伤的潜在影响因素。结果表明, 肝损伤组伏立康唑血清谷浓度 $> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 、GGT 水平 $> 60 \text{ U/L}$ 、采血时间 $> 6 \text{ d}$ 及合

表 2 不同治疗窗不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of incidence of adverse reactions among different therapeutic windows [case (%)]

不良反应类型		$< 1 \mu\text{g/mL}$ 组($n = 12$)	$1 \sim 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组($n = 68$)	$> 5.5 \mu\text{g/mL}$ 组($n = 15$)	χ^2 值	P 值
肾损伤	是	0(0)	8(11.76)	3(20.00)	2.613	0.271
	否	12(100.00)	60(88.24)	12(80.00)		
肝损伤	是	1(8.33)	6(8.82)	7(46.67)	14.455	0.001
	否	11(91.67)	62(91.18)	8(53.33)		
神经系统症状	是	0(0)	4(5.88)	1(6.67)	0.778	0.678
	否	12(100.00)	64(94.12)	14(93.33)		
胃肠道反应	是	1(8.33)	6(8.82)	2(13.33)	0.312	0.855
	否	11(91.67)	62(91.18)	13(86.67)		
血钾异常	是	3(25.00)	8(11.76)	1(6.67)	2.193	0.334
	否	9(75.00)	60(88.24)	14(93.33)		
血钠异常	是	3(25.00)	2(2.94)	3(20.00)	9.533	0.009
	否	9(75.00)	66(97.06)	12(80.00)		
皮疹	是	1(8.33)	3(4.41)	0(0)	1.230	0.541
	否	11(91.67)	65(95.59)	15(100.00)		

并高血压的比例均显著高于非肝损伤组;WBC > 6.5 × 10⁹ / L 显著低于非肝损伤组($P < 0.05$)。详见表 3。

2.5 伏立康唑致肝损伤的多因素分析

将单因素中差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,评估独立危险因素。结果显示,伏立康唑血清谷浓度 > 5.5 μg / mL、GGT > 60 U / L

表 3 伏立康唑致肝损伤的单因素分析结果

Tab.3 Results of uivariate analysis of risk factors for voriconazole - induced liver injury

因素	肝损伤组(n=14)	非肝损伤组(n=81)	χ ² 值	P值
男性[例(%)]	13(92.86)	67(82.72)	1.088	0.297
年龄				
20~40岁	5(35.71)	26(32.10)		
>40~60岁	7(50.00)	36(44.44)	0.635	0.728
>60岁	2(14.29)	19(23.46)		
原研药[例(%)]	7(50.00)	39(48.15)	0.016	0.898
联合用药				
他克莫司	14(100.00)	76(93.82)	0.914	0.339
质子泵抑制剂	9(64.29)	33(40.74)	2.858	0.091
美罗培南	8(57.14)	32(39.51)	1.635	0.201
伏立康唑血清谷浓度				
<1 μg / mL(未达标)	1(7.14)	11(13.58)		
1~5.5 μg / mL(达标)	6(42.86)	62(76.54)	11.243	0.004
>5.5 μg / mL(超标)	7(50.00)	8(9.88)		
原发疾病				
高血压	13(92.86)	56(69.14)	4.186	0.041
糖尿病	7(50.00)	38(46.91)	0.046	0.831
高尿酸血症	4(28.57)	40(49.38)	2.079	0.149
采血时间				
<3 d	0(0.00)	16(19.75)		
3~6 d	2(14.29)	18(22.22)	6.841	0.033
>6 d	12(85.71)	47(58.03)		
血钾				
3.5~5.3 mmol / L(正常)	14(100.00)	71(87.65)		
5~5.5 mmol / L(轻度升高)	0(0.00)	10(12.35)	3.386	0.066
血钠				
137~147 mmol / L(正常)	13(92.86)	78(96.30)		
130~135 mmol / L(轻度降低)	1(7.14)	3(3.70)	0.346	0.556
WBC				
<3.5 × 10 ⁹ / L	0(0)	4(4.93)		
3.5~6.5 × 10 ⁹ / L	11(78.58)	29(35.81)	9.569	0.008
>6.5 × 10 ⁹ / L	3(21.42)	48(59.26)		
SCr				
<74 μmol / L	0(0)	0(0)		
74~110 μmol / L	0(0)	14(17.28)	1.629	0.202
>110 μmol / L	14(100)	67(82.72)		
白蛋白				
<40 g / L	9(64.29)	58(71.60)		
40~55 g / L	5(35.71)	19(23.46)	2.011	0.366
>55 g / L	0(0)	4(4.94)		
GGT				
10~60 U / L	2(14.29)	55(67.90)		
>60 U / L	12(85.71)	26(32.10)	12.151	0.001
AST				
<15 U / L	2(14.29)	25(30.86)		
15~40 U / L	10(71.42)	54(66.67)	4.163	0.125
>40 U / L	2(14.29)	2(2.47)		
ALT				
<9 U / L	3(21.42)	22(27.16)		
9~50 U / L	9(64.29)	54(66.67)	1.046	0.593
>50 U / L	2(14.29)	5(6.17)		

是伏立康唑致患者肝损伤的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 伏立康唑致肝损伤的多因素 Logistics 回归分析结果

Tab.4 Results of multivariate Logistic regression analysis for voriconazole - related liver injury

因素	B	SE	Wald	P值	OR	95%CI
常量	-4.993	1.143	19.072	0.001	0.000	
伏立康唑血清谷浓度 > 5.5 μg / mL	0.431	0.180	5.748	0.017	1.54	(1.082, 2.191)
GGT > 60 U / L	2.471	0.836	8.746	0.003	11.84	(2.301, 60.915)

2.6 预测效能分析

ROC 曲线显示,伏立康唑血清谷浓度预测肝损伤的敏感度为 0.714,特异度为 0.788,AUC 为 0.750,约登指数临界值为 4.205 μg / mL;GGT 水平预测肝损伤的敏感度为 0.929,特异度为 0.675,AUC 为 0.862,约登指数临界值为 54.55 U / L。表明若伏立康唑血清谷浓度 > 4.205 μg / mL,或 GGT 水平 > 54.55 U / L 时发生肝损伤的风险较高。详见图 1。

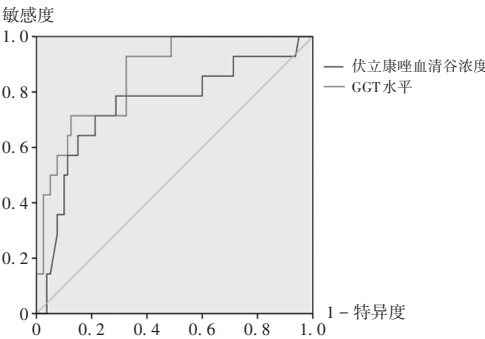


图 1 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve

3 讨论

肾移植患者作为免疫功能低下的特殊群体,IFI 风险显著高于普通人群,伏立康唑凭借广谱抗真菌活性及较高口服生物利用度,成为该类人群预防与治疗真菌感染的核心药物^[9]。但伏立康唑非线性药物代谢动力学特征显著,且肾移植患者需长期联用他克莫司等免疫抑制剂,术后肾功能指标波动频繁,导致其血清谷浓度个体差异极大,不良反应风险显著升高^[10]。一方面,肾移植患者术后常存在潜在肝功能代偿不足,且需联用他克莫司等经肝脏代谢的免疫抑制剂,与伏立康唑共同竞争 CYP3A4、CYP2C19 酶,导致伏立康唑代谢清除延迟、血药浓度蓄积,进而加重肝损伤风险;另一方面,伏立康唑可通过抑制 CYP 依赖性 14α - 甾醇去甲基酶,间接影响人体肾上腺皮质激素合成,导致水盐代谢紊乱,表现为血钾、血钠异常^[11],同时,肾移植患者术后肾功能尚未完全稳定,肾小管重吸收功能受损,进一步升高了电解质紊乱发生率。

本研究结果表明,伏立康唑血清谷浓度 $> 5.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及 GGT 水平 $> 60 \text{ U}/\text{L}$ 是肾移植患者肝损伤的危险因素,且 ROC 曲线确定了伏立康唑血清谷浓度肝损伤预警阈值为 $4.205 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($AUC = 0.750$)。肝损伤谷浓度临界值介于常规推荐的治疗窗 ($1.0 \sim 5.5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 上半区,该值高于唐锦心等^[12]在老年患者中报道的肝损伤临界值 ($1.92 \mu\text{g}/\text{mL}$)。该差异可能源于人群特征,老年患者常伴有肝功能生理性减退、白蛋白水平偏低,导致伏立康唑游离血药浓度升高,肝细胞更易受损;而本研究中纳入的肾移植患者较年轻(平均年龄 51 岁),肝脏代谢储备功能较好。同时,与 Luong 等^[13]对普通人群的 Meta 分析结果(肝损伤风险显著增加的浓度阈值为 $4.0 \sim 5.5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 相比,该值处于其下限,提示肾移植患者对伏立康唑肝毒性的耐受性可能略低于普通人群,但高于老年患者。这种差异凸显了制定人群特异性治疗窗的必要性。

机制分析表明,伏立康唑主要经肝脏 CYP450 酶代谢,其代谢产物可能通过诱导氧化应激、脂质过氧化反应损伤肝细胞^[13-14]。本研究结果显示, $\text{GGT} \geq 54.55 \text{ U}/\text{L}$ 是致肝损伤的另一危险因素,提示 GGT 可作为伏立康唑肝损伤的早期预警指标。GGT 主要存在于肝胆管上皮细胞,其升高早于 ALT、AST,可在肝损伤症状出现前 1~2 周提示风险^[15],临床可通过联合监测伏立康唑血清谷浓度及 GGT 水平,实现肝损伤的“早识别、早干预”。

综上所述,本研究中探讨了肾移植患者伏立康唑血药谷浓度与不良反应的关联,明确了关键风险因素及浓度阈值,临床针对肾移植患者使用伏立康唑时,建议强化治疗药物监测,应于用药后 3~5 d 首次监测血清谷浓度^[16],在 $1 \sim 4.205 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时每 7~10 d 监测 1 次, $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $> 4.205 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时每 3~5 d 监测 1 次,同时每 1~2 周检测 GGT 以早期预警肝损伤;初始可按每 12 h $5 \sim 6 \text{ mg}/\text{kg}$ (负荷剂量)、 $3 \sim 4 \text{ mg}/\text{kg}$ (维持剂量) 给药^[17],根据血清谷浓度调整剂量(可 $4.205 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时降低维持剂量, $< 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时增加),联用他克莫司需降低剂量并持续监测血清谷浓度,对于合并高血压的患者,临床可考虑选择不影响 CYP450 酶的降压药物,但该建议仍需进一步研究验证^[18]。此外,本研究仍存在以下不足,为单中心回顾性设计,样本量较少,未纳入 CYP2C19 基因多态性分析,且缺乏长期随访数据,结果完整性及代表性受限,未来仍需开展多中心前瞻性研究进一步验证,为临床精准和个体化用药提供参考。

参考文献

- [1] Li L X, Xue J, Chiang T P, et al. Longitudinal assessment of the effect of invasive fungal infections on transplant success in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(8): 1775 - 1783.
- [2] Johnson L B, Kauffman C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 630 - 637.
- [3] Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327 - 360.
- [4] Clary R T, Deja E, Rittmann B. et al. Impact of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring on Adverse Effects and Clinical Outcomes: A Literature Review [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2025: 1 - 18.
- [5] 王晶晶, 何瑾, 王露婕, 等. 61 例伏立康唑血药浓度结果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(9): 770 - 773.
- [6] 高泉源, 吴丽芳, 黄燕愉, 等. 伏立康唑群体药物代谢药理学研究进展[J]. *中国药业*, 2021, 30(20): 128 - 131.
- [7] 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.
- [8] 丁海华, 陈道俊, 王华, 等. 临床药师干预伏立康唑不良潜在药物相互作用实践效果[J]. *中国药业*, 2024, 33(8): 9 - 13.
- [9] 许元宝, 方会慧, 夏泉, 等. 64 例伏立康唑不良反应的回顾性分析[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(13): 1661 - 1664.
- [10] Kramer M R, Amital A, Fuks L, et al. Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(2): E163 - E167.
- [11] 程林, 翁邦碧, 向荣凤, 等. 伏立康唑所致低血钾和低血钠及其与伏立康唑谷浓度的关系研究[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(13): 1350 - 1354.
- [12] 唐锦心, 侯齐书, 戴伟伟, 等. 基于真实世界数据对老年患者伏立康唑常见不良反应的危险因素研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(3): 284 - 287.
- [13] 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.
- [14] Wu S L, Wei T Y, Lin S W, et al. Metabolomics Investigation of Voriconazole - Induced Hepatotoxicity in Mice [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(9): 1840 - 1849.
- [15] Hayashi P H, Fontana R J. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug - induced liver injury [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 134 - 144.
- [16] Zembles T N, Dasgupta M, Kenkel T J, et al. Higher Weight - Based Doses Are Required to Achieve and Maintain Therapeutic Voriconazole Serum Trough Concentrations in Children [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2023, 28(3): 247 - 254.
- [17] Shen K, Gu Y, Wang Y, et al. Therapeutic drug monitoring and safety evaluation of voriconazole in the treatment of pulmonary fungal diseases [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2022, 13: 20420986221127503.
- [18] Jiang L, Lin Z. Voriconazole: a review of adjustment programs guided by therapeutic drug monitoring [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1439586.

(收稿日期: 2025 - 11 - 14; 修回日期: 2026 - 03 - 12)