

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)16-0118-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.16.023



老年患者伏立康唑致不良反应影响因素研究*

李 鸽¹, 钱 磊¹, 魏 灿², 方 玲^{1△}

(1. 安徽医科大学第一附属医院药剂科·国家中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022;
2. 安徽省合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230011)

摘要:目的 探讨老年患者使用伏立康唑所致不良反应的危险因素。方法 收集2024年1月至2025年5月于安徽医科大学第一附属医院接受伏立康唑治疗(≥ 3 d)且监测稳态谷浓度($C_{\min}$)老年(≥ 65 岁)患者的临床资料。根据不良反应发生情况,将患者分为不良反应组和无不良反应组,通过单因素分析和多因素 Logistic 回归分析伏立康唑治疗所致不良反应的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线评估伏立康唑 $C_{\min}$ 和低体质量对不良反应的预测效能。结果 共纳入患者221例,不良反应发生率为22.17%(49例);共观察到7类不良反应,其中以精神症状(22例,44.90%)、肝损伤(17例,34.69%)和视觉症状(10例,20.41%)较常见。单因素和多因素 Logistic 回归分析结果表明,伏立康唑 $C_{\min}$ 升高[$OR = 1.124, 95\%CI(1.013, 1.248), P = 0.028$]、患者低体质量[$OR = 0.967, 95\%CI(0.936, 1.000), P = 0.048$]均是患者不良反应发生的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示,伏立康唑 $C_{\min}$ 预测不良反应发生的曲线下面积(AUC)为0.611,约登指数确定的临界值为4.90 mg/L,患者体质量的 AUC 为0.602,约登指数确定的临界值为58.00 kg。结论 伏立康唑 $C_{\min} > 4.90$ mg/L,体质量 < 58.00 kg均是导致老年患者发生伏立康唑相关不良反应的独立危险因素,建议对老年患者,尤其是低体质量人群实施个体化给药和血药浓度监测。

关键词: 伏立康唑;不良反应;血药浓度;老年患者;肝损伤

Study on Influencing Factors of Voriconazole - Induced Adverse Reactions in Elderly Patients

Li Ge¹, Qian Lei¹, Wei Can², Fang Ling^{1△}

(1. Pharmacy Department, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University · Grade Three Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230022, China; 2. The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230011, China)

Abstract : Objective To investigate the risk factors of voriconazole - induced adverse reactions in elderly patients. **Methods** Clinical data were collected from elderly patients (≥ 65 years old) who received voriconazole treatment (≥ 3 d) and underwent steady - state trough concentration ($C_{\min}$) monitoring in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2024 to May 2025. Patients were divided into the adverse reaction group and the non - adverse reaction group based on the occurrence of adverse reactions. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to identify risk factors for voriconazole - induced adverse reactions. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficacy of voriconazole $C_{\min}$ and low body weight for adverse reactions. **Results** A total of 221 patients were included, with the incidence of adverse reaction of 22.17% (49 cases). Seven types of adverse reactions were observed, among which psychiatric symptoms (22 cases, 44.90%), liver injury (17 cases, 34.69%), and visual symptoms (10 cases, 20.41%) were the most common. Univariate and multivariate Logistic regression analyses showed that elevated voriconazole $C_{\min}$ [$OR = 1.124, 95\%CI(1.013, 1.248), P = 0.028$] and low body weight of patients [$OR = 0.967, 95\%CI(0.936, 1.000), P = 0.048$] were independent risk factors for adverse reactions. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for voriconazole $C_{\min}$ in predicting adverse reactions was 0.611, with a critical value of 4.90 mg/L determined by the Youden index. The AUC for body weight of patients was 0.602, with a critical value of 58.00 kg. **Conclusion** Voriconazole $C_{\min} > 4.90$ mg/L and body weight of

*基金项目:安徽省教育厅高等学校科学研究重点项目[2022AH051163];安徽省中医药传承创新科研项目[2025CCCX025]。

第一作者:李鸽,女,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)lige1994@fy.ahmu.edu.cn。

△通信作者:方玲,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学及医院药学,(电子信箱)fangling@ahmu.edu.cn。

床意义[J]. 中国心血管病研究,2023,21(11):1020-1026.

救杂志,2018,25(5):468-472.

[21] Engström A, Wintzell V, Melbye M, et al. Sodium - Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study [J]. Diabetes Care, 2023,46(2):351-360.

[23] 尚帅,张玲,汤宝鹏. 心房颤动与线粒体功能障碍[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2021,35(1):70-73.

[22] 张叶祥,胡业彬,程晓昱,等. 茯苓温肾胶囊对慢性心力衰竭患者心肌细胞凋亡的干预作用[J]. 中国中西医结合急

[24] 徐桂萍,赵莹,付鹏. SIRT1 激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤及白藜芦醇的保护作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2020,41(8):742-747.

(收稿日期:2024-12-12;修回日期:2026-05-10)

patients < 58.00 kg are independent risk factors for voriconazole - related adverse reactions in elderly patients. Individualized dosing and therapeutic drug monitoring are recommended for elderly patients, especially those with low body weight.

Key words: voriconazole; adverse reactions; plasma concentration; elderly patients; liver injury

伏立康唑是第二代三唑类广谱抗真菌药物,作为侵袭性曲霉病和克柔念珠菌感染的一线治疗药物,具有抗菌谱广、杀菌活性强等优势,临床应用广泛^[1]。伏立康唑主要经细胞色素(CYP)P450 2C19酶代谢(CYP3A4和CYP2C9也参与),且其对上述3种酶具有抑制效应,这种“代谢-抑制”的双重属性导致伏立康唑易与经相同CYP酶代谢的药物发生药物代谢动力学相互作用,显著增加联合用药风险^[2],在老年患者中尤为值得关注。随着年龄增长,肝脏代谢功能与CYP酶活性普遍下降,伏立康唑的清除能力可能进一步受损,加之其固有的非线性动力学特征(剂量微小调整即可能导致血药浓度剧烈波动),使得老年患者群体更易出现暴露量过高甚至蓄积中毒。此外,CYP2C19基因多态性(尤其亚洲人群慢代谢型比例较高)进一步增加了个体间血药浓度变异性和用药的不确定性^[3]。《伏立康唑个体化用药指南》推荐对伏立康唑进行治疗药物监测(TDM),通过监测血药谷浓度(C_{min})有助于开展个体化治疗,优化临床疗效并改善用药安全性^[4]。为此,本研究中回顾性分析了医院收治使用伏立康唑治疗老年患者不良反应的发生情况及影响因素,旨在为临床老年患者合理使用伏立康唑提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 ≥ 65 岁;伏立康唑静脉或口服给药 > 3 d;住院期间至少进行过1次伏立康唑血药浓度测定。本研究已通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(批件号:快-安医-附院伦审-P2021-02-16)。

排除标准:行肾脏替代治疗;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取安徽医科大学第一附属医院2024年1月至2025年5月收治的老年住院患者221例,按是否发生不良反应分为不良反应组($n = 49$)和无不良反应组($n = 172$)。

1.2 方法

资料收集:通过医院信息系统(HIS)收集患者住院期间的临床资料,包括人口学信息(性别、年龄、体质量)、生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBil)和血浆白蛋白(ALB)]、伏立康唑给药方案和用药疗程及联合用药情况[如与质子泵抑制剂(PPI)、糖皮质激素等联用]、血药浓度监测结果和用药后不良反应发生情况。

用药方案:分为口服(伏立康唑片,浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20183225或H20183224,规格为每片200 mg或50 mg)和静脉滴注(注射用伏立康唑,美国辉瑞公司,国药准字HJ20181102,规格为每支200 mg)。

给药方案:1)首日6 mg/kg、每12 h 1次(q12 h)负荷剂量给药,第2日4 mg/kg、q12 h维持;2)首剂6 mg/kg负荷剂量给药,后4 mg/kg、q12 h维持;3)直接4 mg/kg、q12 h给药。

血药浓度监测:采用负荷剂量者于连续用药第3天(第5次给药前)采样,未采用负荷剂量者于连续用药第5天采样,均在下次给药前30 min内采集患者血清,以高效液相色谱(HPLC)法测定。色谱柱为Hypersil ODS2 C₁₈柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m, 含 Waters 2695 工作站),流动相为乙腈-水(36:64, V/V),流速为1.0 mL/min,检测波长为254 nm,柱温为30 $^{\circ}$ C,进样量为20 μ L;以艾司唑仑为内标,依据2018年版《伏立康唑个体化用药指南》,有效浓度范围为0.5 ~ 5.0 mg/L^[4]。所有患者均取稳态 C_{min} ,无不良反应者取住院末次检测值,出现不良反应者取不良反应发生前最近1次检测值。

不良反应关联性评价及肝损伤评估标准:依据国家卫生健康委员会发布的《药品不良反应报告和监测管理办法》,采用6级评定方法进行伏立康唑不良反应关联性评价(肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、待评价、无法评价),并将评价结果为“肯定有关、很可能有关、可能有关”的病例判定为发生不良反应。肝损伤评价参考《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[5],对于肝功能基线值正常的患者,用药后出现①ALT ≥ 5 倍正常值上限(ULN)、②ALP ≥ 2 倍ULN、③ALT ≥ 3 倍ULN或ALP ≥ 2 倍ULN任一项判定为肝损伤;对于肝功能基线值异常的患者,用药后出现ALT ≥ 2 倍基线值且 ≥ 3 倍ULN,或ALP ≥ 2 倍基线值且 ≥ 2 倍ULN时判定为肝损伤。

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,组间比较行独立样本 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不良反应的潜在影响因素。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。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析影响因素预测不良反应的效能,并计算曲线下面积(AUC)。

$P < 0.05$ 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 221 例,其中男 156 例,女 65 例;年龄 65~105 岁,中位年龄 74 岁;体质量 35~87 kg,中位体质量 58.00 kg;共检测伏立康唑血药浓度 306 次,其中住院期间仅进行 1 次血药浓度检测的患者 173 例、2 次 31 例、3 次 6 例、4 次 5 例、 ≥ 5 次 6 例;伏立康唑 $C_{\min}$ 0.01~17.34 mg/L,中位伏立康唑 $C_{\min}$ 3.79 mg/L。

2.2 发生不良反应患者的分布情况

患者用药后发生不良反应 49 例(22.17%),以男性居多(33 例,67.35%);且 12 例患者合并 ≥ 2 种不良反应;共出现 7 类不良反应,以精神症状(22 例,44.90%)、肝损伤(17 例,34.69%)、视觉症状(10 例,20.41%)最多见;出现呼吸系统症状患者的中位伏立康唑 $C_{\min}$ 最高;出现视觉症状和呼吸系统症状的中位发生时间最早,肝损伤最晚。详见表 1。

表 1 患者用药后不良反应发生情况

Tab. 1 Incidence of adverse reactions after medication					
不良反应类型	不良反应症状	患者例数	性别(男/女,例)	中位伏立康唑 $C_{\min}$ (mg/L)	中位不良反应出现时间(d)
精神症状	谵妄、激越、意识模糊、精神异常、亢奋、胡言乱语	22	13/9	5.43	6.0
肝损伤	ALT、ALP 等肝药酶升高	17	13/4	4.99	12.0
视觉症状	黄绿视,视物模糊等	10	8/2	5.44	4.5
神经系统症状	震颤、晕厥、感觉不适	7	3/4	3.05	5.0
胃肠道反应	恶心、呕吐、腹泻	6	3/3	4.31	5.0
呼吸系统症状	胸闷、气喘	2	2/0	7.53	4.5
过敏反应	全身瘙痒	1	1/0	0.09	7.0

2.3 单因素分析

不良反应组与无不良反应组伏立康唑 $C_{\min}$ 和体质量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2(抑制 CYP2C19 的 PPI 药物包括奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑及泮托拉唑;抑制 CYP3A4 的包括艾普拉唑)。

2.4 多因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示,患者低体质量和伏立康唑 $C_{\min}$ 升高均是患者不良反应发生的独立影响因素。详见表 3。

2.5 预测效能分析

ROC 曲线显示,伏立康唑 $C_{\min}$ 升高预测不良反应的敏感度为 53.10%,特异度为 70.30%,AUC 为 0.611 [95%CI(0.521,0.702), $P = 0.017$],约登指数确定的临界值为 4.90 mg/L;患者低体质量预测不良反应的敏感度为 67.30%,特异度为 50.60%,AUC 为 0.602 [95%CI(0.509,0.695), $P = 0.029$],约登指数确定的临界值为 58.00 kg。提示伏立康唑 $C_{\min} > 4.90$ mg/L 或患

表 2 伏立康唑致不良反应影响因素的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of factors influencing voriconazole induced adverse reactions				
项目	不良反应组 (n = 49)	无不良反应组 (n = 172)	χ^2/Z 值	P 值
性别[例(%)]				
男	33(67.35)	123(71.51)		
女	16(32.65)	49(28.49)	0.319	0.572
年龄[M(P_{25} , P_{75}),岁]	73.00(70.00,77.00)	75.00(71.00,80.00)	-1.498	0.134
体质量[M(P_{25} , P_{75}),kg]	55.00(45.00,60.00)	59.00(50.00,65.00)	-2.184	0.029
伏立康唑 $C_{\min}$ [M(P_{25} , P_{75}),mg/L]	5.11(3.07,6.73)	3.44(2.44,5.50)	-2.376	0.018
给药天数[M(P_{25} , P_{75}),d]	9.07(5.34,15.03)	9.00(6.02,13.03)	-0.142	0.887
给药方案				
首日负荷给药	7(14.29)	19(11.05)		
[例(%)] 首剂负荷给药	17(34.69)	61(35.47)	0.390	0.823
无负荷给药	25(51.02)	92(53.49)		
合并用药				
PPI 抑制 CYP2C19	10(20.408)	54(31.40)		
[例(%)] 抑制 CYP3A4	8(16.327)	28(16.28)	4.706	0.195
序贯使用抑制 CYP2C19 及 CYP3A4	7(14.286)	33(19.19)		
糖皮质激素	17(34.69)	85(49.42)	3.327	0.068
生化指标				
ALT[M(P_{25} , P_{75}),U/L]	18.00(10.10,27.00)	19.00(12.00,37.00)	-1.544	0.123
AST[M(P_{25} , P_{75}),U/L]	18.00(15.90,31.60)	24.00(17.00,34.00)	-1.466	0.143
ALP[M(P_{25} , P_{75}),U/L]	86.00(69.00,103.00)	80.00(65.00,102.00)	-0.789	0.430
GGT[M(P_{25} , P_{75}),U/L]	32.00(21.00,57.00)	31.00(20.00,49.55)	-0.074	0.941
TbIL[M(P_{25} , P_{75}), μ mol/L]	10.90(8.70,15.10)	11.25(8.07,14.55)	-0.342	0.732
ALB($\bar{X} \pm s$,g/L)	33.14 $\pm$ 4.75	33.39 $\pm$ 4.83	0.317	0.752

表 3 伏立康唑致不良反应的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of voriconazole - induced adverse reactions					
因素	B	SE	Wald 值	OR	95%CI P 值
低体质量	-0.033	0.017	3.927	0.967	(0.936,1.000) 0.048
伏立康唑 $C_{\min}$ 升高	0.117	0.053	4.838	1.124	(1.013,1.248) 0.028
常量	-1.514	0.351	18.558	0.220	

者体质量 < 58.00 kg 时,患者的不良反应发生风险显著增加。详见图 1。

3 讨论

本研究结果显示,患者使用伏立康唑后的不良反应发生率为 22.17%,略高于既往研究报道的 18.57%^[6]。原因可能与老年患者肝肾功能生理性减退、药物代谢清除能力下降有关;且老年患者常合并多种基础疾病、联合用药更复杂,进一步增加了不良反应的发生风险^[7]。因此,对于使用伏立康唑的老年患者常规开展 TDM 和实施个体化给药,对保障其临床用药安全至关重要。进一步分析不良反应类型发现,精神症状(如谵妄、激越、意识模糊等)和肝损伤是最主要的类型。同时,本研究中不同类型的不良反应发生时间存在明显差异,其中视觉症状和呼吸系统症状的中位发生时间最早,肝损伤最晚。提

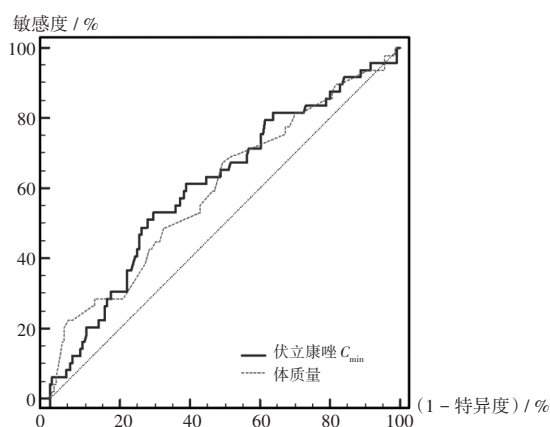


图1 ROC曲线

Fig. 1 ROC curve

示,临床监测时,治疗初期应密切观察呼吸系统与视觉功能等变化,治疗中后期则需持续警惕肝功能损伤的潜在风险,实行动态化、全疗程的不良反应监测策略。

伏立康唑自身复杂的药物代谢动力学特性是导致其治疗窗狭窄、个体差异大的根本原因。本研究结果显示,伏立康唑 $C_{\min}$ 升高和低体质量是老年患者发生不良反应的独立危险因素。ROC曲线分析进一步量化了风险阈值,当伏立康唑 $C_{\min} > 4.90 \text{ mg/L}$ 或体质量 $< 58.00 \text{ kg}$ 时,患者发生不良反应的风险显著增加。与指南推荐的常规上限(5.0 mg/L)基本一致。Shen等^[8]以发生肝毒性为研究终点证实,伏立康唑 $C_{\min} > 3.61 \text{ mg/L}$ 时与肝损伤发生率增加显著相关,且伏立康唑所致肝毒性及神经毒性的发生率随血药浓度升高而呈上升趋势。该研究中肝毒性阈值低于本研究的安全阈值(4.9 mg/L),提示肝毒性阈值在伏立康唑所致不良反应中阈值更低,可能是患者最早出现的剂量限制性毒性,因此临床应用伏立康唑时应密切监测肝功能变化。老年患者器官功能发生生理性减退,对药物毒性的耐受性降低^[9],即使血药浓度处于常规安全范围时也可能出现严重的不良反应^[10]。研究表明,伏立康唑血药浓度与患者年龄呈显著正相关,在采用相同的给药方案情况下,老年患者的 $C_{\min} > 5.0 \text{ mg/L}$ 的比例明显高于中、青年患者^[11],且随着年龄增长,伏立康唑的血药浓度随之升高^[12],这一特征进一步增加了老年患者的用药风险。临床实践表明,在静脉或口服给药伏立康唑后,年龄 ≥ 65 岁的老年患者血药浓度中位数比年轻患者高80%~90%^[13]。伏立康唑的代谢高度依赖P450酶(尤其是CYP2C19),而该酶的活性受到基因多态性、年龄增长所致的肝功能生理性减退等多重因素影响^[14-15]。故对于高龄、虚弱或合并多种基础疾病的老年患者,建议对现行指南推荐的伏立康唑目标浓度上限阈值进行合理下调,对血药浓度进行早期预警,维持更保守的血药浓度范围,以早期识别肝损伤等不良反应的发生,确保用药安全。

此外,随着年龄的增加,肌肉比例相对减少、脂肪

比例相对增加,导致药物的分布容积发生改变;同时老年人存在肝脏代谢功能(如CYP酶活性)和肾脏清除功能的生理性减退^[16],从而导致伏立康唑血浆清除率降低。因此,低体质量的老年患者更易引起药物暴露量增加和毒性风险升高。对于体质量较轻($< 58.00 \text{ kg}$)的患者,若采用基于标准体质量的固定给药方案,可能导致按体质量计算的药物暴露量相对更高,从而增大中毒风险。孟冬梅等^[17]的研究亦表明,体质量在40~60 kg范围内的老年患者伏立康唑 $C_{\min}$ 高于非老年患者,其中体质量40~50 kg的老年患者,平均 $C_{\min}$ 为 $(5.85 \pm 3.15) \text{ mg/L}$,更易出现不良反应。这提示对于低体质量的老年患者,应采用个体化给药方案,初始给药剂量应适当下调,并更早、更积极地进行TDM,而非等待达到稳态后再监测,从源头上预防过量暴露。

本研究也存在一定的局限性:一是本研究为单中心回顾性研究,且样本量有限,可能存在选择偏倚和信息偏倚。二是本研究中虽发现合并使用PPI在单因素分析中无统计学意义,但其潜在的药物代谢动力学或药效学相互作用不容忽视。其一方面可通过升高胃内pH影响伏立康唑口服制剂的吸收,另一方面经CYP2C19和CYP3A4等肝药酶代谢,同时又是CYP450酶的强效抑制剂,两者合用时,可明显减缓伏立康唑在体内的消除速率^[18],这些相互作用在老年多病共存、多药联用的复杂情况下可能被放大。三是受限于病历资料的完整性,本研究未能纳入CYP2C19基因多态性、饮酒史等影响伏立康唑代谢的重要因素。未来仍需进一步扩大样本量、构建更全面的预测模型进行更深入研究。

综上所述,伏立康唑在老年患者中引发不良反应的风险较高,且以精神症状和肝损伤最常见。伏立康唑 $C_{\min} > 4.90 \text{ mg/L}$ 和体质量 $< 58.00 \text{ kg}$ 是此类患者发生不良反应的独立危险因素。临床实践中,对使用伏立康唑的老年患者,应常规开展TDM,将TDM结果与患者体质量、肝功能、合并用药等临床特征综合评估。对于低体质量的老年患者,建议考虑采用更低的起始剂量并实施积极的TDM,将血药浓度精准控制在个体化的安全窗内,最终实现疗效与安全性的最优平衡。

参考文献

- [1] 吴莉莉,李乔希,王妍. 艾滋病合并真菌感染患者使用伏立康唑致不良反应的危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2025,25(3):254-258.
- [2] Huang F R, Zhou C, Zhang X Y, et al. Impact of CYP2C19 genotype on voriconazole exposure and effect of voriconazole on the activity of CYP3A in patients with haematological malignancies[J]. Xenobiotica, 2021,51(10):1199-1206.
- [3] Zhang Y, Hou K L, 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.