

# 肾移植患者伏立康唑血药谷浓度和不良反应的影响因素分析<sup>△</sup>

孙秀漫\*, 曾彩芳, 邓忠斌, 石丽娟, 石玉莹, 陈靖雯, 杨佳彬<sup>#</sup>(广州医科大学附属第二医院药剂科, 广州 511447)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2301-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.15



**摘要 目的** 分析肾移植患者伏立康唑血药谷浓度和不良反应的影响因素。**方法** 回顾性分析2022年1月—2023年8月我院使用伏立康唑并进行血药浓度监测的住院患者资料,按是否接受肾移植分为肾移植组和非肾移植组。采用倾向性评分匹配(PSM)法以1:1比例均衡两组的基线差异。比较两组患者的伏立康唑血药谷浓度及达标率、临床疗效及不良反应发生情况。采用多重线性回归模型(后退法)分析肾移植组患者伏立康唑血药谷浓度的影响因素;采用单因素分析和二元Logistic回归分析确定影响肾移植患者发生不良反应的独立危险因素。**结果** PSM后,两组各纳入48例患者。两组患者的伏立康唑平均血药谷浓度、达标率、有效率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );肾移植组患者的不良反应总发生率显著高于非肾移植组( $P<0.05$ )。多重线性回归模型分析结果显示,年龄、平均日剂量、肺部感染、用药期间总胆红素、首日负荷剂量、使用原研药、合用免疫抑制剂和发生不良反应是影响肾移植患者伏立康唑血药谷浓度的因素( $P<0.05$ )。二元Logistic回归分析结果显示,用药期间直接胆红素异常[比值比=7.747, 95%置信区间(1.334, 45.005),  $P=0.023$ ]是肾移植患者使用伏立康唑后发生不良反应的独立危险因素。**结论** 年龄、平均日剂量、肺部感染、使用原研药、首日负荷剂量、用药期间总胆红素、合用免疫抑制剂和发生不良反应是影响肾移植患者伏立康唑血药谷浓度的因素,用药期间直接胆红素异常者较易发生不良反应。

**关键词** 伏立康唑; 肾移植患者; 血药谷浓度; 药物不良反应

## Analysis of factors influencing the trough concentration of voriconazole and adverse drug reactions in renal transplant patients

SUN Xiuman, ZENG Caifang, DENG Zhongbin, SHI Lijuan, SHI Yuying, CHEN Jingwen, YANG Jiabin (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511447, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE** To analyze the influencing factors of voriconazole trough concentration and adverse drug reactions (ADR) in renal transplant recipients. **METHODS** Data from inpatients who received voriconazole and therapeutic drug monitoring in our hospital between January 2022 and August 2023 were retrospectively analyzed. Patients were divided into renal transplant group and non-renal transplant group based on transplantation status. A 1:1 propensity score matching (PSM) method was used to balance differences in baselines between the two groups. Voriconazole trough concentrations, target attainment rate, clinical efficacy, and ADR were compared between the two groups. Multiple linear regression (backward) was used to analyze the factors influencing voriconazole trough concentrations in the renal transplant group. Univariate analysis and binary Logistic regression were used to identify independent risk factors for ADR in the renal transplant group. **RESULTS** After PSM, 48 patients were included in each group. There were no statistically significant differences in the mean voriconazole trough concentration, target attainment rate or efficacy rate between the two groups ( $P>0.05$ ). The total incidence of ADR was significantly higher in the renal transplant group than in the non-renal transplant group ( $P<0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that age, average daily dose, pulmonary infection, total bilirubin during medication, day-1 loading dose, use of the original drug, concomitant immunosuppressant use, and the occurrence of ADR were factors influencing voriconazole trough concentration in renal transplant patients ( $P<0.05$ ). Binary Logistic regression analysis showed that abnormal direct bilirubin during medication [OR=7.747, 95%CI (1.334, 45.005),  $P=0.023$ ] was an independent risk factor for ADR in renal transplant patients receiving voriconazole.

**CONCLUSIONS** Age, average daily dose, pulmonary infection, use of the original drug, day-1 loading dose, total bilirubin during medication, concomitant immunosuppressant use, and the occurrence of ADR are the factors influencing voriconazole trough concentration in renal transplant patients. Furthermore, patients with abnormal direct bilirubin during medication are more susceptible to ADR.

\*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。E-mail: 992322182@qq.com

#通信作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 49393444@qq.com

肾移植是大部分终末期肾病患者的替代性、救命性治疗方法,能显著延长尿毒症患者的生存时间,提高其生存质量<sup>[1]</sup>。然而,肾移植术后患者极易出现不同类型的排斥反应,需要使用免疫抑制剂来抗排斥。此外,肾移植患者由于侵袭性操作且长期处于免疫抑制状态等,而极易发生真菌感染。临床研究结果表明,肺侵袭性真菌感染是肾移植受者早期死亡的第二大原因<sup>[2]</sup>,尽管其发生率较低(1.3%),但死亡率较高(40%~60%),其中侵袭性肺曲霉菌病患者的死亡率高达81.3%<sup>[3]</sup>。文献报道,侵袭性真菌感染会导致患者的移植肾功能降低,增加全身多发感染的发生风险<sup>[4]</sup>。目前,临床常用的抗真菌药有伏立康唑、两性霉素B、氟康唑及卡泊芬净等,需根据患者感染的真菌类型及病情严重程度来选择抗真菌药。伏立康唑是治疗曲霉菌感染的一线药物<sup>[5]</sup>,该药的体内药动学具有个体差异性大、治疗窗窄和毒性(精神异常、肝毒性和视觉毒性)风险高的特点。若伏立康唑的血药谷浓度偏低,则达不到治疗效应;反之则易发生不良反应。此外,伏立康唑与免疫抑制剂(如他克莫司)间存在明显的药物相互作用<sup>[6]</sup>,这可能会改变患者的免疫抑制水平,从而影响肾移植结果,引起严重的药物不良反应<sup>[7]</sup>。因此,肾移植受者应用伏立康唑时很有必要进行血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)<sup>[8]</sup>。

倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)具有均衡变量、减少偏倚的作用,可使数据更接近现实,有利于未经随机化分组的观察性研究数据的处理<sup>[9]</sup>。为此,本研究采用PSM法平衡行TDM的肾移植与非肾移植患者的基线差异,比较二者的伏立康唑血药谷浓度及不良反应,分析肾移植患者伏立康唑血药谷浓度和不良反应的影响因素,旨在为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2022年1月—2023年8月我院使用伏立康唑并进行TDM的住院患者资料,按是否接受肾移植分为肾移植组与非肾移植组。本研究方案经我院临床研究与应用伦理委员会审核批准,审批号:KY-2025-025-01。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究患者的纳入标准为:(1)年龄≥18岁;(2)接受伏立康唑TDM;(3)每位患者收集一个合格的血药谷浓度数据。

本研究患者的排除标准为:(1)伏立康唑血药谷浓度未达稳态者;(2)对伏立康唑过敏者;(3)联合使用肝药酶抑制剂或诱导剂者。

### 1.3 用药方法

患者使用的伏立康唑药品信息如下:注射用伏立康唑(美国 Pharmacia & Upjohn Company LLC,国药准字HJ20181102,规格0.2 g)、伏立康唑片(意大利 Pfizer Italia S.r.l.,国药准字HJ20150052,规格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50 mg)和伏立康唑胶囊(湖北午时药业股份有限公司,国药准字H20140139,规格50 mg)。

首日负荷剂量为:第1天静脉滴注注射用伏立康唑6 mg/kg,24 h后静脉滴注维持剂量4 mg/kg;或第1天口服伏立康唑片/伏立康唑胶囊400 mg,q12 h,24 h后口服伏立康唑片/伏立康唑胶囊200 mg,q12 h。

首日非负荷剂量为:每日静脉滴注注射用伏立康唑4 mg/kg;或口服伏立康唑片/伏立康唑胶囊200 mg,q12 h。同时根据伏立康唑血药谷浓度的检测结果和临床疗效调整维持剂量。

### 1.4 血清样品采集及伏立康唑血药谷浓度测定

若首日使用负荷剂量伏立康唑,其血药谷浓度在用药第3天达到稳态;若首日使用非负荷剂量伏立康唑,其血药谷浓度在用药第4~7天达到稳态<sup>[10]</sup>。达稳态后,于下次给药前30 min采集患者外周静脉血2~3 mL。采用LC-20AT型高效液相色谱仪测定伏立康唑血药谷浓度,色谱条件为:以InertSustain C<sub>18</sub>(4.6 mm×150 mm,5 μm)为色谱柱,以水-乙腈(63:37,V/V)为流动相进行等度洗脱;流速为1 mL/min;检测波长为256 nm;进样量为20 μL<sup>[10]</sup>。所得方法学结果均符合2020年版《中国药典》“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

### 1.5 资料收集

参考文献报道的影响伏立康唑血药谷浓度的因素<sup>[11]</sup>,收集以下信息——(1)基本资料:性别、年龄、真菌感染情况、感染部位、原研药使用情况、给药途径、首日负荷剂量、日剂量、合用免疫抑制剂等。(2)临床指标:肝功能指标[丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)]、血药谷浓度及其达标率等。根据指南和相关文献<sup>[12~13]</sup>,伏立康唑血药谷浓度为1.0~5.5 μg/mL时既能达到治疗效果又能降低不良反应发生率,故本研究将1.0~5.5 μg/mL定为血药谷浓度的达标(有效)范围,达标率=血药谷浓度达标患者例数/总例数×100%。(3)不良反应发生情况。

### 1.6 临床疗效评估

参照《重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南(2007)》<sup>[14]</sup>,根据治疗期间患者的临床症状、体征、感染指标、影像学及微生物学检查等综合评估疗效,若完全缓解或部分缓解为有效,若无改善或疾病进展为无效。有效率=有效患者例数/总例数×100%。

## 1.7 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。根据两组患者的基本资料,以1:1比例在不进行替换的情况下执行最近邻PSM,卡钳值设置为0.02,绘制PSM前后距离值分布比例的镜像对称图,以评价匹配效果。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确概率检验。以“1.5”项下的基本资料和临床指标为自变量,伏立康唑血药谷浓度为因变量,采用多重线性回归模型(后退法)分析肾移植组患者伏立康唑血药谷浓度的影响因素,并以方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)检验自变量之间的共线性(剔除共线变量,如用药前TBil和DBil、肾

脏感染);以“1.5”项下的基本资料和临床指标为自变量,是否发生不良反应为因变量,采用单因素分析和二元Logistic回归分析确定影响肾移植患者不良反应的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 纳入患者的基本资料比较

共纳入258例患者,其中肾移植组147例,非肾移植组111例。PSM前,两组患者的年龄、平均日剂量、首日负荷剂量、给药途径、使用原研药、合用免疫抑制剂以及用药前肝功能指标比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );PSM后,两组各纳入48例患者,除合用免疫抑制剂外,其余基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表1。

表1 PSM前后两组患者的基本资料比较

| 指标                              | PSM前                |                     |              |       | PSM后                 |                     |              |       |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|-------|----------------------|---------------------|--------------|-------|
|                                 | 肾移植组(n=147)         | 非肾移植组(n=111)        | $\chi^2/t/Z$ | P     | 肾移植组(n=48)           | 非肾移植组(n=48)         | $\chi^2/t/Z$ | P     |
| 性别/例(%)                         |                     |                     | 0.09         | 0.76  |                      |                     | 0.19         | 0.66  |
| 男性                              | 98(66.67)           | 76(68.47)           |              |       | 32(66.67)            | 34(70.83)           |              |       |
| 女性                              | 49(33.33)           | 35(31.53)           |              |       | 16(33.33)            | 14(29.17)           |              |       |
| 年龄(岁)                           | 47.04±12.95         | 54.75±18.17         | -4.35        | <0.01 | 50.43±11.97          | 48.69±16.19         | 0.29         | 0.56  |
| 年龄/例(%)                         |                     |                     | 23.78        | <0.01 |                      |                     | 5.61         | 0.06  |
| 18~<20岁                         | 7(4.76)             | 2(1.80)             |              |       | 0(0)                 | 1(2.08)             |              |       |
| 20~60岁                          | 113(76.87)          | 58(52.25)           |              |       | 43(89.58)            | 34(70.83)           |              |       |
| ≥60岁                            | 27(18.37)           | 51(45.95)           |              |       | 5(10.42)             | 13(27.08)           |              |       |
| 平均日剂量(μmol/mg)                  | 345.86±88.78        | 380.00±61.92        | -3.37        | <0.01 | 367.39±70.09         | 367.39±70.09        | -0.30        | 1.00  |
| 日剂量/例(%)                        |                     |                     | 12.17        | <0.01 |                      |                     | 1.01         | 0.79  |
| ≤100 mg                         | 4(2.72)             | 0(0)                |              |       | 1(2.08)              | 0(0)                |              |       |
| >100~200 mg                     | 28(19.05)           | 10(9.01)            |              |       | 6(12.50)             | 6(12.50)            |              |       |
| >200~300 mg                     | 13(8.84)            | 4(3.60)             |              |       | 3(6.25)              | 3(6.25)             |              |       |
| >300 mg                         | 102(69.39)          | 97(87.39)           |              |       | 38(79.17)            | 39(81.25)           |              |       |
| 是否首日负荷剂量/例(%)                   |                     |                     | 12.14        | <0.01 |                      |                     | 0.21         | 0.65  |
| 是                               | 19(12.93)           | 34(30.63)           |              |       | 12(25.00)            | 14(29.17)           |              |       |
| 否                               | 128(87.07)          | 77(69.37)           |              |       | 36(75.00)            | 34(70.83)           |              |       |
| 给药途径/例(%)                       |                     |                     | 94.35        | <0.01 |                      |                     | 0.41         | 0.52  |
| 口服                              | 144(97.96)          | 49(44.14)           |              |       | 44(91.67)            | 41(85.42)           |              |       |
| 静脉注射                            | 3(2.04)             | 62(55.86)           |              |       | 4(8.33)              | 7(14.58)            |              |       |
| 是否使用原研药/例(%)                    |                     |                     | 80.59        | <0.01 |                      |                     | 0.33         | 0.56  |
| 是                               | 138(93.88)          | 48(43.24)           |              |       | 42(87.50)            | 40(83.33)           |              |       |
| 否                               | 9(6.12)             | 63(56.76)           |              |       | 6(12.50)             | 8(16.67)            |              |       |
| 是否真菌感染/例(%)                     |                     |                     | 1.14         | 0.28  |                      |                     | 0.20         | 0.65  |
| 是                               | 83(56.46)           | 70(63.06)           |              |       | 33(68.75)            | 35(72.92)           |              |       |
| 否                               | 64(43.54)           | 41(36.94)           |              |       | 15(31.25)            | 13(27.08)           |              |       |
| 主要感染部位/例(%)                     |                     |                     |              |       |                      |                     |              |       |
| 肺部                              | 134(91.16)          | 97(87.39)           | 0.96         | 0.33  | 39(81.25)            | 39(81.25)           | 0.07         | 1.00  |
| 脑部                              | 10(6.80)            | 4(3.60)             | 0.72         | 0.40  | 4(8.33)              | 5(10.42)            | 0.12         | 1.00  |
| 血液                              | 12(8.16)            | 17(15.32)           | 3.24         | 0.08  | 8(16.67)             | 8(16.67)            | 0.33         | 1.00  |
| 肾脏                              | 4(2.72)             | 5(4.50)             | 0.18         | 0.67  | 2(4.17)              | 3(6.25)             | 0.15         | 1.00  |
| 是否合用免疫抑制剂/例(%)                  |                     |                     | 112.46       | <0.01 |                      |                     | 30.39        | <0.01 |
| 是                               | 105(71.43)          | 6(5.41)             |              |       | 31(64.58)            | 4(8.33)             |              |       |
| 否                               | 42(28.57)           | 105(94.59)          |              |       | 17(35.42)            | 44(91.67)           |              |       |
| 用药前肝功能指标[M( $P_{25}, P_{75}$ )] |                     |                     |              |       |                      |                     |              |       |
| ALT(μmol/L)                     | 13.20(7.00, 25.00)  | 18.00(8.00, 32.40)  | -2.34        | <0.01 | 12.50(6.75, 25.75)   | 14.50(6.00, 29.50)  | -0.25        | 0.80  |
| AST(μmol/L)                     | 21.00(15.50, 29.78) | 26.00(16.20, 46.90) | -2.64        | <0.01 | 19.00(13.00, 26.50)  | 20.00(15.00, 41.00) | -0.07        | 0.94  |
| GGT(μmol/L)                     | 37.00(20.15, 85.10) | 59.00(30.70, 107.0) | -2.78        | 0.02  | 42.00(15.00, 106.25) | 53.50(24.70, 111.5) | -2.01        | 0.06  |
| TBil(μmol/L)                    | 1.50(0.80, 2.76)    | 2.90(1.60, 4.83)    | -3.92        | <0.01 | 8.50(6.00, 14.25)    | 11.00(8.00, 14.00)  | -0.21        | 0.83  |
| DBil(μmol/L)                    | 1.50(0.80, 2.73)    | 2.90(1.60, 4.80)    | -5.51        | <0.01 | 2.00(1.00, 4.00)     | 2.00(1.00, 4.00)    | -0.63        | 0.53  |

a:同一患者可能合并多个感染部位,故合计值大于总例数。

在PSM中,距离指倾向得分;在匹配过程中,根据倾向得分寻找相似的个体进行匹配;分布比例表示在每个距离值范围内,两组数据点所占的比例。由图1可看出,PSM后两组在所有距离值上的分布比例相似,表明匹配效果良好。

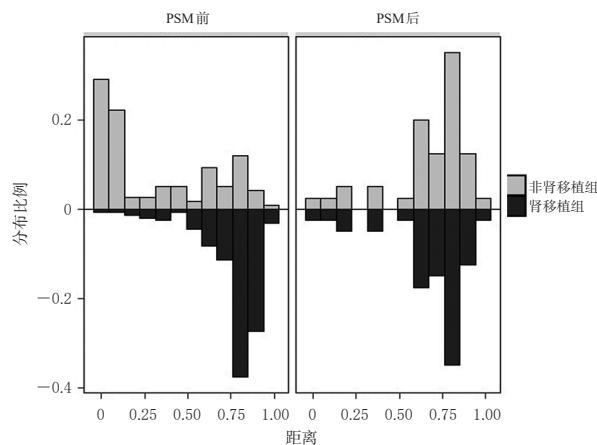


图1 PSM前后两组患者距离值分布比例的镜像对称图

## 2.2 PSM后两组患者的临床疗效比较

两组患者的有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在有效患者中,两组患者的伏立康唑血药谷浓度均以 $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 占比最高;在无效患者中,肾移植组伏立康唑血药谷浓度以 $<1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 占比最高,非肾移植组以 $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 占比最高。结果见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

| 临床疗效  | 肾移植组(n=48) | 非肾移植组(n=48) |
|---|------------|-------------|
| 有效  | 29(60.42)  | 31(64.58)   |
| 伏立康唑血药谷浓度 $<1.0\mu\text{g}/\text{mL}$       | 1(3.45)    | 0(0)        |
| 伏立康唑血药谷浓度 $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$ | 24(82.76)  | 27(87.10)   |
| 伏立康唑血药谷浓度 $>5.5\mu\text{g}/\text{mL}$       | 4(13.79)   | 4(12.90)    |
| 无效  | 19(39.58)  | 17(35.42)   |
| 伏立康唑血药谷浓度 $<1.0\mu\text{g}/\text{mL}$       | 9(47.37)   | 4(23.53)    |
| 伏立康唑血药谷浓度 $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$ | 4(21.05)   | 9(52.94)    |
| 伏立康唑血药谷浓度 $>5.5\mu\text{g}/\text{mL}$       | 6(31.58)   | 4(23.53)    |

## 2.3 PSM后两组患者的临床指标比较

两组患者的血药谷浓度达标率、伏立康唑平均血药谷浓度、用药期间肝功能指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表3。

表3 两组患者的临床指标比较

| 临床指标   | 肾移植组(n=48)           | 非肾移植组(n=48)          |
|--|----------------------|----------------------|
| 血药谷浓度达标率/例(%)  | 28(58.33)            | 36(75.00)            |
| 伏立康唑平均血药谷浓度( $\bar{x}\pm s$ )( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | $3.00\pm0.34$        | $3.69\pm0.34$        |
| 伏立康唑血药谷浓度范围/例(%)   |                      |                      |
| $<1\mu\text{g}/\text{mL}$                                | 10(20.83)            | 4(8.33)              |
| $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$                        | 28(58.33)            | 36(75.00)            |
| $>5.5\mu\text{g}/\text{mL}$                              | 10(20.83)            | 8(16.67)             |
| 用药期间肝功能指标[M( $P_{25}, P_{75}$ )]                         |                      |                      |
| ALT/(U/L)  | 14.00(5.00, 26.50)   | 13.00(6.00, 32.25)   |
| AST/(U/L)  | 32.27(14.75, 41.25)  | 28.00(15.75, 38.75)  |
| GGT/(U/L)  | 59.50(34.75, 150.00) | 83.50(37.25, 134.50) |
| TBil/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )                        | 9.00(7.00, 14.00)    | 9.50(7.00, 20.00)    |
| DBil/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )                        | 2.00(1.00, 4.55)     | 2.00(1.00, 7.00)     |

## 2.4 PSM后两组患者的不良反应发生率比较

肾移植组患者的不良反应总发生率显著高于非肾移植组( $P<0.05$ ),且肾移植组伏立康唑血药谷浓度 $<1.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 的患者不良反应总发生率显著高于非肾移植组( $P<0.05$ )。肾移植组患者的电解质紊乱(血钾、血钠异常)和消化系统毒性(呕吐、腹泻)发生率均显著高于非肾移植组( $P<0.05$ )。结果见表4。

表4 两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

| 指标  | 肾移植组(n=48)             | 非肾移植组(n=48) |
|---|------------------------|-------------|
| 不良反应总发生率                                    | 37(77.08) <sup>a</sup> | 27(56.25)   |
| 伏立康唑血药谷浓度 $<1.0\mu\text{g}/\text{mL}$       | 9(24.32) <sup>a</sup>  | 1(3.70)     |
| 伏立康唑血药谷浓度 $1.0\sim5.5\mu\text{g}/\text{mL}$ | 20(54.05)              | 20(47.07)   |
| 伏立康唑血药谷浓度 $>5.5\mu\text{g}/\text{mL}$       | 8(21.62)               | 6(22.22)    |
| 不良反应 <sup>b</sup>                           |                        |             |
| 肝毒性   | 18(37.50)              | 12(25.00)   |
| 精神异常  | 3(6.25)                | 7(14.58)    |
| 电解质紊乱                                       | 21(43.75) <sup>a</sup> | 12(25.00)   |
| 肾毒性   | 5(10.42)               | 11(22.92)   |
| 消化系统毒性                                      | 6(12.50) <sup>a</sup>  | 1(2.08)     |

<sup>a</sup>:与非肾移植组比较, $P<0.05$ ; <sup>b</sup>:同一患者可能发生多个不良反应,故合计值大于总例数。

## 2.5 肾移植组患者伏立康唑血药谷浓度影响因素分析

各因素的VIF均小于3,表明各因素间无共线性。年龄、平均日剂量、肺部感染、使用原研药、用药期间TBil以及发生不良反应与肾移植患者伏立康唑血药谷浓度呈正相关( $P<0.05$ );首日负荷剂量、合用免疫抑制剂与肾移植患者伏立康唑血药谷浓度呈负相关( $P<0.05$ )。结果见表5。

表5 肾移植组患者伏立康唑血药谷浓度影响因素分析结果

| 影响因素             | b       | b标准误  | $\beta$ | t      | P      | VIF   |
|------------------|---------|-------|---------|--------|--------|-------|
| 常数               | -11.451 | 2.931 |         | -3.907 | <0.001 |       |
| 年龄               | 2.532   | 1.185 | 0.343   | 2.137  | 0.039  | 2.616 |
| 平均日剂量            | 1.328   | 0.397 | 0.459   | 3.344  | 0.002  | 1.915 |
| 肺部感染             | 3.210   | 0.949 | 0.555   | 3.384  | 0.002  | 2.730 |
| 用药期间TBil         | 0.093   | 0.035 | 0.398   | 2.647  | 0.012  | 2.298 |
| 合用免疫抑制剂          | -1.677  | 0.712 | -0.349  | -3.252 | 0.002  | 1.365 |
| 发生不良反应           | 1.693   | 0.692 | 0.315   | 2.446  | 0.019  | 1.683 |
| 首日负荷剂量           | -1.968  | 0.605 | -0.377  | -3.252 | 0.002  | 1.915 |
| 使用原研药            | 1.681   | 0.819 | 0.246   | 2.052  | 0.047  | 1.465 |
| F                |         |       |         |        | 7.182  |       |
| R <sup>2</sup>   |         |       |         |        | 0.636  |       |
| 调整R <sup>2</sup> |         |       |         |        | 0.547  |       |
| P                |         |       |         |        | <0.001 |       |

<sup>a</sup>:非标准化系数;<sup>b</sup>:标准化系数;F:总体显著性检验的统计量;<sup>R<sup>2</sup></sup>:拟合优度检验的统计量;调整R<sup>2</sup>:R<sup>2</sup>修正的统计量。

## 2.6 肾移植组患者不良反应的独立危险因素分析

单因素分析结果(表6)显示,真菌感染和用药期间DBil是否正常是影响肾移植患者使用伏立康唑后发生不良反应的因素( $P<0.05$ )。二元Logistic回归分析结果显示,用药期间DBil异常[比值比=7.747,95%置信区间(1.334,45.005), $P=0.023$ ]是肾移植患者使用伏立康唑后发生不良反应的独立危险因素。

表6 肾移植组患者不良反应的单因素分析结果

| 因素      | 分组                   | 不良反应 |    |      |      | 因素         | 分组 | 不良反应 |    |      |      | $\chi^2/UZ$ | P |
|---------|----------------------|------|----|------|------|------------|----|------|----|------|------|-------------|---|
|         |                      | 是    | 例  | 否    | 例    |            |    | 是    | 例  | 否    | 例    |             |   |
| 性别      | 男性                   | 23   | 9  | 0.72 | 0.29 | 肾感染        | 是  | 1    | 1  | 0.01 | 0.41 |             |   |
|         | 女性                   | 14   | 2  |      |      |            | 否  | 36   | 10 |      |      |             |   |
| 年龄      | 18~<20岁              | 0    | 0  | 0.53 | 0.58 | 脑部感染       | 是  | 3    | 1  | 0    | 1.00 |             |   |
|         | 20~60岁               | 32   | 11 |      |      |            | 否  | 34   | 10 |      |      |             |   |
| 日剂量     | >60岁                 | 5    | 0  |      |      | 用药前ALT正常   | 是  | 26   | 8  | 0    | 1.00 |             |   |
|         | ≤100 mg              | 1    | 0  | 3.23 | 0.07 |            | 否  | 11   | 3  |      |      |             |   |
| 真菌感染    | >100~200 mg          | 6    | 0  |      |      | 用药前AST正常   | 是  | 29   | 8  | 2.44 | 0.12 |             |   |
|         | >200~300 mg          | 3    | 0  |      |      |            | 否  | 8    | 3  |      |      |             |   |
| 首日负荷剂量  | >300 mg              | 27   | 11 |      |      | 用药前GGT正常   | 是  | 24   | 4  | 1.78 | 0.16 |             |   |
|         | 是                    | 17   | 9  | 3.07 | 0.04 |            | 否  | 13   | 7  |      |      |             |   |
| 使用原研药   | 否                    | 20   | 2  |      |      | 用药前TBil正常  | 是  | 26   | 9  | 0.14 | 0.70 |             |   |
|         | 是                    | 11   | 1  | 0.98 | 0.23 |            | 否  | 11   | 2  |      |      |             |   |
| 给药途径    | 否                    | 26   | 10 |      |      | 用药前DBil正常  | 是  | 16   | 4  | 0    | 0.74 |             |   |
|         | 口服                   | 32   | 10 | 0    | 1.00 |            | 否  | 21   | 7  |      |      |             |   |
| 静脉注射    | 否                    | 5    | 1  |      |      | 用药期间ALT正常  | 是  | 18   | 7  | 0.28 | 0.50 |             |   |
|         | 伏立康唑血药谷浓度<1 μg/mL    | 35   | 9  | 0.53 | 0.22 |            | 否  | 19   | 4  |      |      |             |   |
| 合用免疫抑制剂 | 伏立康唑血药谷浓度1~5.5 μg/mL | 2    | 2  |      |      | 用药期间AST正常  | 是  | 26   | 8  | 0    | 1.00 |             |   |
|         | >5.5 μg/mL           | 9    | 1  | 1.66 | 0.44 |            | 否  | 11   | 3  |      |      |             |   |
| 肺部感染    | 是                    | 20   | 8  |      |      | 用药期间GGT正常  | 是  | 18   | 7  | 0.28 | 0.50 |             |   |
|         | 否                    | 8    | 2  |      |      |            | 否  | 19   | 4  |      |      |             |   |
| 血液感染    | 是                    | 26   | 6  | 0.94 | 0.47 | 用药期间TBil正常 | 是  | 25   | 8  | 0    | 1.00 |             |   |
|         | 否                    | 11   | 5  |      |      |            | 否  | 12   | 3  |      |      |             |   |
| 肾部感染    | 是                    | 29   | 10 | 0.25 | 0.66 | 用药期间DBil正常 | 是  | 9    | 8  | 6.70 | 0.01 |             |   |
|         | 否                    | 8    | 1  |      |      |            | 否  | 28   | 3  |      |      |             |   |
| 血液感染    | 是                    | 7    | 1  | 0.09 | 0.66 |            |    |      |    |      |      |             |   |
|         | 否                    | 30   | 10 |      |      |            |    |      |    |      |      |             |   |

### 3 讨论

#### 3.1 伏立康唑血药谷浓度有效范围的选择

目前,伏立康唑血药谷浓度有效范围的界定仍存在争议,尚未形成统一的标准。2016年,国内指南推荐伏立康唑血药谷浓度目标范围为0.5~5.0 μg/mL(证据等级B-II)<sup>[6]</sup>。近年来研究表明,伏立康唑血药谷浓度维持在2.0~5.5 μg/mL,可使治疗成功率提高27%,降低肝毒性的发生风险[比值比=0.62,95%置信区间(0.41,0.93)]<sup>[12]</sup>。英国真菌学会推荐真菌感染治疗和预防时需监测伏立康唑血药谷浓度:为增强药物疗效,伏立康唑血药谷浓度应大于1 μg/mL;为减少药物相关不良反应的发生,其血药谷浓度应低于4~6 μg/mL<sup>[13]</sup>。另一项研究表明,伏立康唑血药谷浓度≤5.5 μg/mL和>5.5 μg/mL时出现精神异常的概率分别为0、31%<sup>[15]</sup>。因此,本研究将伏立康唑血药谷浓度有效范围设定为1.0~5.5 μg/mL,设定上限为5.5 μg/mL是为了降低神经/视觉毒性的发生风险;将下限提升至1.0 μg/mL是为了确保对侵袭性真菌感染(如曲霉菌)的足量暴露。本研究显示,在有效患者中,两组患者的伏立康唑血药谷浓度均以1.0~5.5 μg/mL占比最高;在无效患者中,肾移植组血药谷浓度以<1.0 μg/mL占比最高,非肾移植组以1.0~5.5 μg/mL占比最高。这证实了1.0~5.5 μg/mL的合理性。

#### 3.2 两组患者的伏立康唑血药谷浓度及不良反应差异

本研究显示,PSM后两组患者的伏立康唑平均血药谷浓度比较,差异无统计学意义,但肾移植组患者的不良反应总发生率显著高于非肾移植组。肾移植术后患者长期处于免疫抑制状态,极易发生真菌感染。伏立康唑作为防治侵袭性曲霉菌感染的一线药物<sup>[16]</sup>,常与免疫抑制剂(如他克莫司)联用。有研究认为,两药联用存在以下风险——(1)电解质紊乱:肾移植患者使用伏立康唑联合他克莫司治疗组织胞浆菌病时,可出现危及生命的复发性高钾血症<sup>[17]</sup>;在心脏移植受者中,两药联用可致他克莫司血药浓度升高,严重高钾血症(血钾>6.0 mmol/L)的发生率达22%,部分患者需血液透析<sup>[18]</sup>。(2)皮肤毒性:队列研究表明,两药协同作用可增加光敏反应、唇炎、银屑病恶化、脱发及瘙痒等皮肤相关不良事件的发生风险<sup>[19]</sup>。(3)血液系统毒性:有报告指出,肺移植患者使用伏立康唑联合他克莫司可能诱发血栓性微血管病,包括血栓性血小板减少性紫癜及溶血性尿毒综合征<sup>[20]</sup>。以上药物相互作用可能是肾移植患者与非肾移植患者伏立康唑血药谷浓度无显著性差异,但不良反应发生率仍较高的重要机制。本研究中,肾移植患者的电解质紊乱(43.75%)、肝毒性(37.50%)、消化系统毒性(12.50%)及肾毒性(10.42%)的发生率较高。这提示临床使用伏立康唑时需考虑肾移植患者的生理、病理及用药特殊性,并加强TDM及多系统毒性评估。

#### 3.3 伏立康唑血药谷浓度的影响因素

本研究显示,年龄、平均日剂量与伏立康唑血药谷浓度呈正相关。伏立康唑具有非线性药动学特性,高剂量可能导致代谢途径饱和,且伏立康唑主要经肝脏代谢,然而肝肾代谢功能可随患者年龄增加而减弱,导致体内伏立康唑的代谢减慢,进而引起谷浓度升高。表5结果显示,使用伏立康唑原研药患者的血药谷浓度较仿制药使用者平均高1.681 μg/mL( $P<0.05$ ),提示两者可能存在临床疗效差异<sup>[21]</sup>。本研究中,肺部感染与伏立康唑血药谷浓度呈正相关,这可能与肺部炎症微环境抑制了细胞色素P450(CYP450)代谢有关。在严重感染状态下,炎症介质(如白细胞介素6)可能通过抑制CYP3A4活性或改变肝脏血流量,减少伏立康唑的代谢<sup>[3]</sup>。用药期间TBil与伏立康唑血药谷浓度呈正相关,推测与胆红素竞争性抑制UDP-葡萄糖醛酸转移酶,进而抑制伏立康唑代谢,导致谷浓度升高有关<sup>[22]</sup>。发生不良反应与伏立康唑血药谷浓度升高的关联性凸显了TDM的必要性,当伏立康唑血药谷浓度>5.5 mg/L时,患者的精神异常和视觉毒性发生风险显著增加<sup>[15]</sup>。负荷剂量可加速伏立康唑达到稳态浓度,可尽早行TDM以调整维持给药方案,避免因药物蓄积导致血药谷浓度过高。这可能是本研究负荷剂量与伏立康唑血药谷浓度呈负相关的原因之一。伏立康唑可显著升高免疫抑制剂(如他克莫司、环孢素)的血药谷浓度。本研究中,合用免疫抑制剂与伏立康唑血药谷浓度呈负相关,这可能与临床医生因

顾虑两者的相互作用而经验性使用保守剂量有关(如降低伏立康唑初始剂量)。多重线性回归模型表明,纳入变量可解释54.7%(调整 $R^2=0.547$ )的血药谷浓度变异。剩余变异可能受基因多态性(如CYP2C19)、肠道吸收效率或未监测的合并用药影响<sup>[22]</sup>。

### 3.4 伏立康唑不良反应的影响因素

本研究显示,真菌感染和用药期间DBil是否正常是影响肾移植患者使用伏立康唑后发生不良反应的因素;用药期间DBil异常是肾移植患者使用伏立康唑后发生不良反应的独立危险因素。DBil作为评价胆汁排泄功能的指标,其异常(可能提示胆汁淤积或肝排泄障碍)可能提示伏立康唑及其代谢产物在体内蓄积,从而增加肝毒性和其他不良反应的发生风险。用药期间DBil的波动比基线值更能反映药物代谢过程中的肝损伤发生风险。

综上所述,年龄、平均日剂量、肺部感染、使用原研药、首日负荷剂量、用药期间TBil、发生不良反应和合用免疫抑制剂是影响肾移植患者伏立康唑血药谷浓度的因素,用药期间DBil异常者更易发生不良反应。对于年龄>60岁、肺部感染、使用原研药者,临床需警惕高剂量引起的毒性风险,尤其对于合并肝肾功能异常的移植患者,建议临床降低此类患者的初始剂量并及时进行TDM,同步监测DBil以防止因药物蓄积而导致的中毒。针对肺炎患者(因肺组织穿透率高)需密切监测精神异常症状(如幻视、谵妄);若患者发生视觉障碍应立即减量或停药,换用其他抗真菌药。本研究存在以下局限性:本研究为回顾性分析,未检测患者的代谢基因分型;PSM后患者样本量较小,可能导致模型存在过拟合风险。故所得结论尚需更多大样本研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] SAH R, SOIN A S, CHAWLA S, et al. Disseminated *Trichosporon asahii* infection in a combined liver-kidney transplant recipient successfully treated with voriconazole [J]. Immun Inflamm Dis, 2019, 7(3):125-129.
- [2] 胡亚会,周鹏飞,杨国强,等.肾脏移植术后感染患者病原菌分布及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2021,46(1):81-86.
- [3] BALCAN B, OZCELIK U, UGURLU A O, et al. Increased mortality among renal transplant patients with invasive pulmonary *Aspergillus* infection[J]. Prog Transplant, 2018, 28(4):349-353.
- [4] HEYLEN L, MAERTENS J, NAESENS M, et al. Invasive aspergillosis after kidney transplant: case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(10):1505-1511.
- [5] 刘旭晖,卢华.从循证医学角度看曲霉菌病诊治策略的改变:2016年美国感染病学会新版《曲霉菌病诊治指南》解读[J].中国防痨杂志,2017,39(1):16-21.
- [6] 陈恩,张相林,克晓燕,等.《伏立康唑个体化用药指南》解读[J].临床药物治疗杂志,2019,17(3):47-52.
- [7] 苏莹,金鹏飞,西娜.国产与进口伏立康唑用于肾移植术后的肺部真菌感染患者的疗效及安全性比较[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(10):1161-1167.
- [8] 郭冬杰,李朋梅,陈文倩,等.伏立康唑对肺移植患者术后他克莫司血药浓度影响的真实世界研究[J].中国药房,2023,34(20):2519-2524.
- [9] 敬小梅,陈萍,李吟枫,等.基于倾向评分匹配分析多学科诊疗对非小细胞肺癌患者预后的影响[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(8):704-711.
- [10] 李学娟,刘四喜,陈泽彬,等.高效液相色谱法测定人血浆中伏立康唑的浓度[J].中国药房,2017,28(32):4499-4502.
- [11] 程林,梁再明,喻明洁,等.成人患者体内伏立康唑代谢的影响因素分析[J].中国药房,2023,34(4):466-470.
- [12] 王晶晶,王茜,何瑾,等.伏立康唑血药浓度监测及其影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(23):2402-2405.
- [13] RUTH ASHBEE H, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (5) : 1162-1176.
- [14] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南:2007[J].中华内科杂志,2007,46(11):960-966.
- [15] PASCUAL A, CALANDRA T, BOLAY S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(2):201-211.
- [16] IMAMURA C K, FURIHATA K, OKAMOTO S, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus when coadministered with voriconazole[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(4):408-413.
- [17] NAZMUL M N, MILES C D, WESTPHAL S G. Severe hyperkalemia complicating voriconazole treatment in a kidney transplant recipient with histoplasmosis: a case report[J]. Transplant Proc, 2017, 49(10):2372-2373.
- [18] SAHU M K, SINGH S P, DAS A, et al. High blood tacrolimus and hyperkalemia in a heart transplant patient[J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20(2):270-271.
- [19] ILYAS M, COLEGIO O R, KAPLAN B, et al. Cutaneous toxicities from transplantation-related medications[J]. Am J Transplant, 2017, 17(11):2782-2789.
- [20] BISWAS A, ATAYA A, SALGADO J C, et al. A 42-year-old woman with anemia, shock, and ischemic stroke after lung transplantation[J]. Chest, 2017, 151(3):e63-e68.
- [21] 唐甘翎,谢祥威,罗鲜丹,等.伏立康唑原研药与仿制药的有效性、安全性及经济性评价[J].中国药房,2024,35(7):831-836.
- [22] 申明慧,周丽娟,李慧红,等.白细胞介素-6及其因CYP2C19基因多态性对伏立康唑血药谷浓度的影响[J].医药导报,2023,42(9):1375-1381.

(收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-08-15)

(编辑:陈 宏)