

艾滋病合并真菌感染患者使用伏立康唑的治疗药物监测及影响因素分析^Δ

张晓颖*, 叶珍洁, 俞晓玲, 吴灵洁, 郑玲[#] (福建医科大学孟超肝胆医院 I 期临床试验研究室, 福州 350002)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0345-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.021

摘要 目的:考察艾滋病合并真菌感染患者伏立康唑稳态谷浓度的分布特点,分析影响伏立康唑谷浓度的相关因素,并对其进行用药安全性评价。方法:回顾性收集2019年7月至2021年4月该院使用伏立康唑治疗的艾滋病合并真菌感染患者的一般资料和生化指标、肾功能、联合用药及不良事件发生情况等临床资料,采用超高效液相色谱串联质谱法检测用药期间的伏立康唑稳态谷浓度,并利用SPSS 25.0软件进行统计分析。结果:共纳入艾滋病合并真菌感染患者112例,初次测定的伏立康唑中位谷浓度为3.4 μg/mL(1.8~5.8 μg/mL),有43例患者伏立康唑谷浓度不在治疗窗内(0.5~5.0 μg/mL)。对40例伏立康唑谷浓度未在治疗窗内的患者进行剂量调整后(另外3例患者停药),伏立康唑谷浓度在治疗窗内的患者所占比例从61.6%(69/112)提高至87.5%(35/40)。影响因素分析结果显示,天冬氨酸转氨酶(AST)、天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/ALT)、白蛋白水平以及联合应用质子泵抑制剂对伏立康唑谷浓度有显著影响($P<0.05$),其中AST/ALT、白蛋白水平是影响伏立康唑谷浓度的独立危险因素。此外,伏立康唑稳态谷浓度与不良事件的发生显著相关($P<0.05$)。结论:艾滋病合并真菌感染患者使用伏立康唑期间,应考虑肝功能(AST、AST/ALT)、白蛋白水平及联合应用质子泵抑制剂对伏立康唑谷浓度的影响,在进行伏立康唑治疗药物监测的同时,也应充分警惕其他伏立康唑相关的视觉、精神异常等不良事件,确保用药安全。

关键词 伏立康唑;治疗药物监测;艾滋病合并真菌感染;影响因素

Therapeutic Drug Monitoring and Influencing Factors of Voriconazole in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome Complicated with Fungal Infection^Δ

ZHANG Xiaoying, YE Zhenjie, YU Xiaoling, WU Lingjie, ZHENG Ling (Clinical Research Center for Phase I, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the distribution characteristics of voriconazole plasma trough concentration in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) complicated with fungal infection, analyze the influencing factors of voriconazole trough concentration, and evaluate the medication safety. **METHODS:** General data, biochemical indicators, renal function, drug combination and adverse events of patients with AIDS complicated with fungal infection treated with voriconazole in this hospital from Jul. 2019 to Apr. 2021 were retrospectively collected. Ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry was used to detect the steady-state trough concentration during drug administration, and statistical analysis was performed by using SPSS 25.0 software. **RESULTS:** A total of 112 patients with AIDS complicated with fungal infection were included in this study. The initial median voriconazole trough concentration was 3.4 μg/mL (from 1.8 μg/mL to 5.8 μg/mL), and 43 patients were not within the treatment window (from 0.5 μg/mL to 5.0 μg/mL). After adjusting the dose for 40 patients whose trough concentration was not within the treatment window (the remaining 3 patients were discontinued), the number of patients with appropriate concentration increased from 61.6% (69/112) to 87.5% (35/40). Analysis of influencing factors showed that aspartate aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT), albumin levels and drug combination of proton pump inhibitors had significant effects on voriconazole trough concentration ($P<0.05$), in which AST/ALT and albumin levels were independent risk factors affecting voriconazole trough concentration. Meanwhile, the steady-state trough concentration of voriconazole showed significant correlation with adverse events ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** During the use of voriconazole in patients with AIDS complicated

Δ 基金项目:福建中医药大学校级科研课题(No. XB2020146);福州市卫生健康科技创新平台建设项目(No. 2019-S-wp6);福州市卫生健康中青年科学基金项目(No. 2020-S-wq9)

* 药师。研究方向:药物分析学。E-mail:450139916@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:感染病学及药物临床试验机构管理。E-mail:zhengling_mc@163.com

with fungal infection, attention should be paid to the influence of liver function(AST, AST/ALT) , albumin levels and drug combination of proton pump inhibitors on trough concentration. Along with therapeutic drug monitoring of voriconazole, other voriconazole-related visual and psychiatric abnormalities and other adverse events should be adequately monitored to ensure medication safety.

KEYWORDS Voriconazole; Therapeutic drug monitoring; Acquired immunodeficiency syndrome complicated with fungal infection; Influencing factors

艾滋病患者因机体免疫功能缺陷,极易并发各种机会性感染,其中真菌感染是 AIDS 患者常见的死亡原因^[1]。伏立康唑作为第 2 代三唑类广谱抗真菌药,在侵袭性真菌感染的预防与治疗方面效果显著,是治疗侵袭性曲霉感染的一线用药^[2]。伏立康唑在体内主要经肝药酶 CYP2C19 代谢,基于 CYP2C19 基因遗传多态性、药物相互作用及特殊的病理生理因素等,伏立康唑体内药动学呈非线性特征,导致其血药浓度存在很大的个体内和个体间差异^[3-4]。因此,相关指南和文献均明确指出需对临床上使用伏立康唑的患者开展治疗药物监测^[5-7]。维持伏立康唑谷浓度在有效浓度范围内,对提高抗真菌治疗效果、降低死亡率具有重要的临床意义^[8]。艾滋病合并真菌感染患者需同时进行抗反转录病毒治疗和抗真菌治疗,伏立康唑易与抗反转录病毒治疗药物(尤其是依非韦伦和蛋白酶抑制剂)发生药物相互作用^[9]。因此,在临床治疗时应密切监测该类患者的伏立康唑和抗病毒药的血药浓度。但目前尚无文献报道艾滋病合并真菌感染患者使用伏立康唑的治疗药物监测数据。鉴于此,本研究通过超高效液相色谱串联质谱法监测我院艾滋病合并真菌感染患者的伏立康唑稳态血药谷浓度,对影响伏立康唑谷浓度的相关因素及不良事件进行分析,旨在提高伏立康唑临床使用的有效性与安全性,为伏立康唑的个体化治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于 2019 年 7 月至 2021 年 4 月我院收治的使用伏立康唑的艾滋病合并真菌感染患者,收集患者性别、年龄、体重、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、血清肌酐(CREA)、肌酐清除率(CCR)、联合用药及不良事件发生情况等临床资料。纳入标准:年龄≥18 岁;根据《艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识》(2019 年版)确诊为艾滋病合并真菌感染;参照伏立康唑的药品说明书制定给药剂量;稳态谷浓度采样点:连续使用伏立康唑≥5 d(无负荷剂量)或≥3 d(给予负荷剂量),再次给药前 0.5 h 内采样。排除标准:年龄<18 岁者;妊娠期妇女;临床资料不完整者;采样点非稳态谷浓度点。本研究得到我院伦理委员会批准(伦理号:科审 2020_083_01)。

1.2 伏立康唑的治疗药物监测

1.2.1 临床样本采集:患者规律使用伏立康唑治疗≥5 d(无负荷剂量)或≥3 d(给予负荷剂量)后,于下一剂给药前 0.5 h 内采集静脉血 1~2 mL 于 EDTA-K2 真空采血管中。

1.2.2 伏立康唑血药浓度测定:我院已建立快速、准确、灵敏的人血浆中伏立康唑药物浓度的检测方法,色谱柱为 Shim-pack XR-ODS III(2.0 mm×50 mm,1.6 μm),流动相为乙腈和纯水,定量范围为 0.125~16 μg/mL,符合临床需求。

1.2.3 伏立康唑有效浓度范围及剂量调整:参照我国《伏立康唑个体化用药指南》^[10]标准,推荐伏立康唑稳态谷浓度范围为 0.5~5.0 μg/mL。当首次测定的伏立康唑稳态谷浓度<0.5 μg/mL 时,建议伏立康唑维持剂量加量 50%;若伏立康唑稳态谷浓度为在 5.0~10.0 μg/mL 范围内,建议伏立康唑维持剂量减量 20%;若伏立康唑稳态谷浓度>10.0 μg/mL,则建议伏立康唑停止给药 1 次,之后维持剂量减量 50%,见表 1。

表 1 伏立康唑剂量调整方案

Tab 1 Voriconazole dosage adjustment regimen			
伏立康唑稳态谷浓度/(μg/mL)	伏立康唑静脉给药维持剂量	伏立康唑口服给药维持剂量	
		体重≥40 kg	体重≤40 kg
<0.5	6 mg/kg, 1 日 2 次	300 mg, 1 日 2 次	150 mg, 1 日 2 次
5.0~10.0	3.2 mg/kg, 1 日 2 次	160 mg, 1 日 2 次	80 mg, 1 日 2 次
>10.0	2 mg/kg, 1 日 2 次	100 mg, 1 日 2 次	50 mg, 1 日 2 次

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估变量是否符合正态分布。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的数据以中位数(四分位数间距)[$M(IQR)$]或比例表示。采用非参数检验和方差分析评估各组间的差异,将有统计学意义的变量进行多因素线性回归分析,确定伏立康唑谷浓度的独立影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入艾滋病合并真菌感染患者 112 例,共测定 152 次伏立康唑稳态谷浓度。其中,男性患者 95 例(占 84.8%),女性患者 17 例(占 15.2%);年龄为 21~77 岁,中位年龄为 47 岁(33~55 岁);体重为 34~76 kg,中位体重为 54 kg(50~60 kg)。

2.2 伏立康唑稳态谷浓度分布特征

112 例患者初次测定的伏立康唑中位谷浓度为 3.4 μg/mL(1.8~5.8 μg/mL);其中,伏立康唑谷浓度未达到有效剂量(<0.5 μg/mL)的患者有 9 例(占 8.0%),超过有效剂量(>5.0 μg/mL)的患者有 34 例(30.4%);对 40 例伏立康唑谷浓度未在治疗窗内的患者(另外 3 例患者停药)调整用药剂量并进行二次测定,结果显示,剂量调整后 35 例患者的伏立康唑谷浓度达到治疗窗,仍有 5 例患者的稳态谷浓度未在治

疗窗内,见表2。

表 2 伏立康唑稳态谷浓度分布

Tab 2 Distribution of voriconazole steady-state trough concentration			
参考浓度/($\mu\text{g/mL}$)	伏立康唑谷浓度/($\mu\text{g/mL}$)	病例数	构成比/%
初次测定	3.4 (1.8~5.8)	112	100.0
<0.5	0.2 (0.18~0.3)	9	8.0
0.5~5.0	2.7 (1.7~3.6)	69	61.6
>5.0	6.6 (5.9~7.6)	34	30.4
二次测定	1.5 (0.7~2.7)	40	100.0
<0.5	<0.1	1	2.5
0.5~5.0	1.8 (1.2~2.6)	35	87.5
>5.0	6.1 (5.9~6.9)	4	10.0

2.3 伏立康唑稳态谷浓度影响因素分析

对 112 例艾滋病合并真菌感染患者的年龄、性别、体重、肝功能各项指标 (ALB、ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP 和 γ -GT)、CCR 及联合用药进行单因素分析,结果显示,三组伏立康唑谷浓度 (<0.5、0.5~5.0 和 >5.0 $\mu\text{g/mL}$) 患者的 AST、AST/ALT 及 ALB 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。由于糖皮质激素 (甲泼尼龙、地塞米松) 为肝药酶诱导剂,而奥美拉唑、艾司奥美拉唑等质子泵抑制剂 (PPI) 为肝药酶抑制剂,二者同时联合应用可能抵消彼此对伏立康唑谷浓度的影响。因此,在分析糖皮质激素或 PPI 对伏立康唑谷浓度的影响时,排除同时使用上述 2 类药物的患者 17 例,对单纯合用糖皮质激素或 PPI 的患者进行联合用药分析,结果显示,联合应用 PPI (奥美拉唑、艾司奥美拉唑) 与未联合应用 PPI 患者的伏立康唑谷浓度比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。将单因素分析中差异有统计学意义的资料进行多因素线性回归分析,结果显示,ALT/AST、ALB 是影响伏立康唑谷浓度的独立危险因素;AST/ALT 水平与伏立康唑谷浓度呈正相关 ($R^2=0.039, P<0.05$);ALB 水平与伏立康唑谷浓度呈负相关 ($R^2=0.115, P<0.05$),见表 5。上述危险因素与伏立康唑谷浓度的线性回归方程为: $Y=7.730+0.45\times\text{AST/ALT}-0.147\times\text{ALB}$;其中, Y 为伏立康唑稳态谷浓度,线性回归方程具有统计学意义 ($P<0.01$)。当危险因素变化时,可通过该方程估算伏立康唑谷浓度,为临床用药提供参考。

表 3 临床指标对伏立康唑谷浓度的影响

Tab 3 Effects of clinical indicators on voriconazole trough concentration				
项目	伏立康唑谷浓度/($\mu\text{g/mL}$)			P
	<0.5	0.5~5.0	>5.0	
年龄/岁	32 (28~45)	49 (36~56)	45 (32~58)	0.188
体重/kg	53 (48~60)	54 (50~60)	54 (50~60)	0.994
ALB/(g/L)	34.6 $\pm$ 5.6	33.3 $\pm$ 5.5	29.4 $\pm$ 6.2	0.020
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	6.6 (6.3~7.7)	7.7 (6.3~9.9)	8.9 (6.3~11.7)	0.370
DBIL/($\mu\text{mol/L}$)	1.3 (1.1~1.6)	1.5 (1.1~2.3)	2.3 (1.3~4.5)	0.133
ALT/(U/L)	39.0 (13.0~40.0)	37.5 (20.8~71.3)	29.0 (16.5~39.5)	0.292
AST/(U/L)	21.0 (19.0~29.0)	36.0 (27.0~61.0)	44.0 (30.5~65.5)	0.048
AST/ALT	0.9 (0.5~1.2)	1.1 (0.8~1.6)	1.7 (1.1~2.1)	0.015
ALP/(U/L)	93.0 (70.0~113.0)	119.0 (86.0~166.8)	142.0 (99.0~274.5)	0.060
γ -GT/(U/L)	75.0 (48.0~102.0)	112.5 (68.8~206.8)	86.0 (51.5~133.5)	0.211
CREA/($\mu\text{mol/L}$)	49.0 (53.0~60.0)	62.0 (52.8~70.3)	61.0 (51.0~70.5)	0.466
CCR/(mL/min)	122.0 (103.0~222.9)	97.8 (82.9~122.5)	107.1 (73.4~127.4)	0.285

表 4 性别和联合用药对伏立康唑谷浓度的影响

Tab 4 Effects of gender and drug combination on voriconazole trough concentration				
项目	内容	病例数	伏立康唑谷浓度/($\mu\text{g/mL}$)	P
性别	男性	95	3.2 (1.4~5.0)	0.798
	女性	17	2.6 (1.8~4.0)	
奥美拉唑、艾司奥美拉唑	合用	28	4.3 (2.1~5.8)	0.045
	不合用	67	2.8 (1.5~4.1)	
甲泼尼龙、地塞米松	合用	7	1.3 (1.1~7.1)	0.809
	不合用	88	3.1 (1.8~4.9)	
克林霉素	合用	13	2.6 (1.3~3.4)	0.416
	不合用	99	3.1 (1.7~5.1)	

表 5 伏立康唑谷浓度的多因素线性回归分析

Tab 5 Multiple linear regression analysis of voriconazole trough concentration			
相关因素	R^2	β	P
ALT/AST	0.039	0.450	0.041
ALB	0.115	-0.147	<0.001

2.4 伏立康唑的不良事件发生情况

112 例使用伏立康唑的患者中,共 7 例患者 (占 6.2%) 发生不良事件,包括明显幻觉 3 例,妄语 2 例,睡眠障碍 1 例,视觉障碍 1 例。7 例发生不良事件的患者中,4 例患者 (占 57.1%) 的伏立康唑谷浓度 >5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。发生不良事件患者的伏立康唑中位谷浓度为 6.6 $\mu\text{g/mL}$ (3.9~6.8 $\mu\text{g/mL}$),未发生不良事件患者的伏立康唑中位谷浓度为 3.2 $\mu\text{g/mL}$ (1.7~5.6 $\mu\text{g/mL}$),两者的差异有统计学意义 ($P=0.027<0.05$),见图 1。

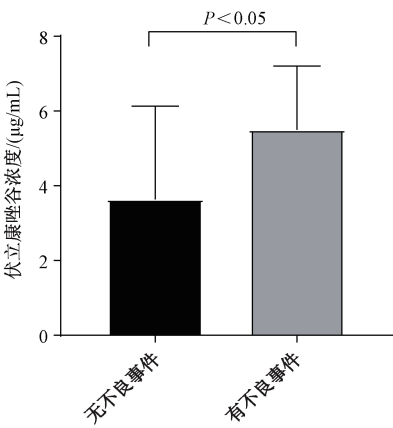


图 1 伏立康唑谷浓度与不良事件的相关性

Fig 1 Correlation of voriconazole trough concentration and adverse events

3 讨论

3.1 伏立康唑稳态谷浓度范围

本研究结果显示,伏立康唑谷浓度初次测定中,有 30.4% 的患者伏立康唑谷浓度高于治疗窗 (0.5~5.0 $\mu\text{g/mL}$),最高达 13 $\mu\text{g/mL}$,而最低甚至低于仪器检测的定量下限,证实了伏立康唑谷浓度存在高度变异性,与 Yousefian 等^[11]的研究结果基本一致。根据检测结果调整伏立康唑剂量后,伏立康唑谷浓度在治疗窗内的患者所占比例从 61.6% (69/112) 提高至

87.5%(35/40)。因此,有必要在临床治疗中对艾滋病合并真菌感染患者加强伏立康唑治疗药物监测,以提高临床疗效。

3.2 肝功能对伏立康唑稳态谷浓度的影响

AST 和 ALT 是反应肝功能的指标。有文献报道,患者 AST 水平显著影响伏立康唑谷浓度,二者呈正相关($P=0.004$)^[12-13]。这与本研究结果一致,本研究中,伏立康唑谷浓度>0.5 μg/mL 患者的 AST 水平明显高于正常值(15~40 U/L),伏立康唑谷浓度超过治疗窗与未达治疗窗患者 AST 水平的差异有统计学意义($P<0.05$),且 AST/ALT 与伏立康唑谷浓度呈正相关($P=0.041$)。艾滋病合并真菌感染患者通常因病情较重,病理生理情况复杂,联合用药较多(尤其是长期使用抗病毒药),易出现肝功能指标(AST、ALT)异常或肝功能不全,导致肝药酶含量、活性降低,肝脏代谢能力不足,影响药物在体内的清除^[14-15]。因此,建议对 AST 或 AST/ALT 水平较高的艾滋病合并真菌感染患者进行伏立康唑治疗药物监测,以避免肝功能进一步恶化。

3.3 ALB 水平对伏立康唑稳态谷浓度的影响

本研究中发现,ALB 水平与伏立康唑谷浓度呈负相关($P<0.05$),当 ALB 水平降低,伏立康唑谷浓度明显升高。其机制可能与伏立康唑具有非线性药动学特性有关,在特殊病理生理条件下,当艾滋病患者肝脏代谢达到饱和后,低蛋白血症引起的游离型伏立康唑浓度升高无法立即被肝脏代谢和消除,导致药物在体内蓄积,引发不良事件^[16-17]。因此,建议对 ALB 水平较低的艾滋病合并真菌感染患者同时监测伏立康唑总浓度和游离浓度,并根据治疗药物监测结果制定个体化给药方案。

3.4 联合用药对伏立康唑稳态谷浓度的影响

艾滋病患者因出现恶心、呕吐等胃肠道症状,常联合应用奥美拉唑或艾司奥美拉唑等 PPI,以减少胃肠道不适。PPI 和伏立康唑在体内均经过肝药酶 CYP2C19 代谢,二者合用时,PPI 不仅竞争代谢酶 CYP2C19,还抑制 CYP450 酶的代谢活性,使伏立康唑体内消除减慢、血药浓度升高^[18-19]。本研究结果显示,合用 PPI 患者的伏立康唑中位谷浓度明显偏高,与未合用 PPI 患者的伏立康唑中位谷浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,对于艾滋病合并真菌感染患者,在联合应用 PPI 期间应积极监测伏立康唑稳态谷浓度。由于我院患者在使用伏立康唑治疗期间规避了联合应用依非韦伦、利托那韦和利福平等禁忌用药,故本研究未对上述药物进行联合用药分析。

3.5 不良事件与伏立康唑稳态谷浓度的关系

多项研究结果表明,伏立康唑的谷浓度与临床疗效,神经毒性、视觉障碍和肝毒性等不良事件的发生密切相关^[20-22]。发生不良事件患者的伏立康唑谷浓度明显高于未发生不良事件的患者,尤其是伏立康唑谷浓度>5.0 μg/mL 与神经系统不良事件之间存在显著相关性^[23-24]。本研究结果显示,发生不良事件与未发生不良事件患者的伏立康唑谷浓度比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),与既往研究结果一致。7 例不良事件中,有 6 例属于神经系统不良事件,可能与伏立康唑容易透过血脑屏障,在脑脊液和脑组织中的浓度较高有关^[25-26]。

因此,临床使用伏立康唑抗真菌治疗时,应动态监测血药谷浓度,适时调整剂量,保障患者用药安全。

综上所述,艾滋病合并真菌感染患者使用伏立康唑期间,应考虑肝功能(AST、AST/ALT)、ALB 水平以及联合应用 PPI 对伏立康唑稳态谷浓度的影响;在进行伏立康唑治疗药物监测的同时,也有必要密切监测其他伏立康唑相关的视觉、精神异常等不良事件,以保证伏立康唑临床使用的有效性和安全性。考虑到 CYP2C19 基因多态性决定了其酶活性存在显著的个体间差异,导致伏立康唑在体内的代谢和血药浓度存在差异,而本研究中大部分患者并未测定肝药酶 CYP2C19 基因型,因此,未来仍需进一步研究 CYP2C19 基因多态性对艾滋病合并真菌感染患者伏立康唑血药浓度的影响。

参考文献

[1] HOVING J C, BROWN G D, GÓMEZ B L, et al. AIDS-related mycoses: updated progress and future priorities [J]. Trends Microbiol, 2020, 28(6): 425-428.

[2] TEJADA S, CAMPOGIANI L, FERREIRA-COIMBRA J, et al. Levels of evidence supporting clinical practice guidelines on invasive aspergillosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(5): 903-913.

[3] HAMADEH I S, KLINKER K P, BORGERT S J, et al. Impact of the CYP2C19 genotype on voriconazole exposure in adults with invasive fungal infections[J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27(5): 190-196.

[4] 刁丽, 卜一珊, 王淑梅, 等. 伏立康唑血药浓度影响因素分析 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 763-765.

[5] ASHBEE H R, 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.

[6] JOHN J, LOO A, MAZUR S, et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(11): 881-895.

[7] ZHOU P Y, LIM T P, TANG S L S, et al. The utility of voriconazole therapeutic drug monitoring in a multi-racial cohort in Southeast Asia[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21: 427-433.

[8] LI H, LI M, YAN J Q, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(6): 495-504.

[9] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(10): 581-593.

[10] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Individualized medication of voriconazole; a practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.

[11] YOUSEFIAN S, DASTAN F, MARJANI M, et al. Determination of voriconazole plasma concentration by HPLC technique and eval-

- uating its association with clinical outcome and adverse effects in patients with invasive aspergillosis [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2021, 2021: 5497427.
- [12] MITSANI D, NGUYEN M H, SHIELDS R K, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2371-2377.
 - [13] CHENG L, XIANG R F, LIU F, et al. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106078.
 - [14] 敖琴芳. 234 例 HIV 感染者甲胎蛋白和肝功能指标检测的回顾性分析[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(6): 1113-1115.
 - [15] PELUSO M J, COLBY D J, PINYAKORN S, et al. Liver function test abnormalities in a longitudinal cohort of Thai individuals treated since acute HIV infection [J]. *J Int AIDS Soc*, 2020, 23(1): e25444.
 - [16] WEI X C, ZHAO M F, FU P, et al. Risk factors associated with insufficient and potentially toxic voriconazole plasma concentrations: an observational study[J]. *J Chemother*, 2019, 31(7/8): 401-407.
 - [17] 黄毅婷, 王丽满, 蒋婷婷, 等. 侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药谷浓度的监测及影响因素分析[J]. *抗感染药学*, 2020, 17(8): 1097-1101.
 - [18] BLANCO DORADO S, MAROÑAS AMIGO O, LATORRE-PELLICER A, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(8): 1661-1666.
 - [19] MAFURU M, WU S L, MAYALA H, et al. Analysis of combined effect of *CYP2C19* genetic polymorphism and proton pump inhibitors coadministration on trough concentration of voriconazole[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2021, 14: 1379-1389.
 - [20] JIN H Y, WANG T S, FALCIONE B A, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(7): 1772-1785.
 - [21] TANG D, YAN M, SONG B L, et al. Population pharmacokinetics, safety and dosing optimization of voriconazole in patients with liver dysfunction: a prospective observational study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1890-1902.
 - [22] 杨志楠, 张晓艳, 王永庆, 等. 基于血药浓度探讨其与伏立康唑药物不良反应的关系及临床干预措施[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(8): 1144-1147.
 - [23] 刘加涛, 宋帅, 苏涌, 等. 伏立康唑血药浓度监测及临床应用分析[J]. *安徽医学*, 2018, 39(1): 74-77.
 - [24] 程林, 梁再明, 刘职瑞, 等. 伏立康唑致神经系统不良反应的临床特征及低血钾和低血钠发生情况[J]. *中国药房*, 2021, 32(20): 2520-2524.
 - [25] BAYHAN G I, GARIPARDIC M, KARAMAN K, et al. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(1): 80-82.
 - [26] FURUDATE A, HIROSE S, ABE K, et al. Infantile *Aspergillus fumigatus* ventriculitis successfully treated with monitoring of plasma and cerebrospinal fluid voriconazole concentration level[J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(1): 132-135.

(收稿日期:2021-08-23 修回日期:2021-12-06)

(上接第 344 页)

- [3] 张雪逸, 王迎斌. 术后胃肠功能评估及预防术后胃肠功能障碍的研究进展[J]. *北京医学*, 2021, 43(4): 331-333, 337.
- [4] 娄玉, 吴永伟, 项志兵. 中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(15): 45-47, 59.
- [5] 李明珠, 彭丽艳, 王春艳, 等. 瓜蒌宽肠胶囊联合电针干预对腹部手术后胃肠功能恢复的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(18): 63-65.
- [6] 郭忠娟, 刘颖, 刘妍. 妇科腹腔镜手术患者术后胃肠功能紊乱的影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(10): 2346-2349.
- [7] 王旭. 可调节式按需改良体位对腹腔镜妇科手术患者术后胃肠功能及并发症的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2021, 40(12): 2187-2189.
- [8] 陈新宇. 肠道菌群与消化系统疾病的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(3): 311-314.
- [9] 李若琳. 妇科腹腔镜术后促进胃肠功能康复的研究进展[J]. *中国保健营养*, 2019, 29(29): 51-52.
- [10] 马燕. 妇科腹部手术后用中药促进胃肠功能恢复临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36(9): 1134-1135.
- [11] 温素珍. 中药穴位贴敷联合四磨汤内服促进腹部非胃肠手术患者术后胃肠功能恢复的临床效果[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(28): 168-170.
- [12] 杨平, 董海洋. 小茴香干热敷对腹部手术患者胃肠症状及肠功能恢复的影响分析[J]. *四川中医*, 2019, 37(7): 199-202.
- [13] 彭丽艳, 尹树旺, 李明珠, 等. 瓜蒌宽肠胶囊促进子宫肌瘤剔除术后肠功能恢复的临床观察[J]. *中国保健营养*, 2020, 30(4): 80-81.
- [14] 蒋苏, 金景. 缺血性脑卒中后血清胃动素、胃泌素、血管活性肽水平及其与胃肠功能障碍的相关性研究[J]. *海军医学杂志*, 2019, 40(5): 425-427, 432.
- [15] 高聪, 刘兵, 王凯. 甲状腺功能与胃肠运动及胃动素水平的关系[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(3): 115-118.
- [16] 田融冰, 朱红林, 杨森林, 等. 生长抑素持续静脉滴注治疗对重症急性胰腺炎患者胃肠道功能的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(7): 60-62, 67.
- [17] 谢鹏, 宁松毅, 仇成华, 等. 艾灸对胃癌术后胃肠功能和营养状况及血清 IL-8、TNF- α 水平的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(2): 127-131.
- [18] 葛桂枝, 彭丽艳, 卢珊珊, 等. 瓜蒌宽肠胶囊对剖宫产后抗粘连的效果研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(S1): 1074-1075.

(收稿日期:2021-07-09 修回日期:2021-10-14)