

采用伏立康唑抗真菌治疗的肝硬化患者血清伏立康唑谷浓度分布特征及影响因素

孙钰珊(泰康仙林鼓楼医院 药剂科, 南京 210000)

摘要:目的 探讨采用伏立康唑抗真菌治疗的肝硬化患者血清伏立康唑谷浓度(C_{\min})的分布特征及影响因素。方法 回顾性分析2015年1月至2017年12月于泰康仙林鼓楼医院采用伏立康唑抗真菌治疗的150例肝硬化患者的临床资料。患者持续使用3天伏立康唑,在第4天给药前采集静脉血3 ml,行EDTA抗凝,采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)检测伏立康唑 C_{\min} , CYP2C19基因多态性采用MassARRAY分子量阵列基因分析。分析患者血清伏立康唑 C_{\min} 分布及其影响因素,比较患者用药前后肝肾功能变化。结果 150例肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 为 (1.58 ± 0.39) mg/ml,其中口服用药患者平均 C_{\min} 为 (1.29 ± 0.27) mg/ml,静脉输注患者平均 C_{\min} 为 (2.70 ± 0.25) mg/ml,差异有统计学意义($t = 13.072$, $P = 0.036$)。不同年龄、CYP2C19基因型、是否使用肝药酶诱导剂和抑制剂的肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。使用伏立康唑前后肝硬化患者血清ALT、AST、TBil、Cr及CrCl水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 肝硬化患者年龄、CYP2C19基因型及是否使用肝药酶诱导剂和抑制剂对血清伏立康唑 C_{\min} 影响较大。

关键词: 肝硬化; 伏立康唑; 分布特征; 影响因素

Distribution characteristics and influencing factors of valley concentration of serum voriconazole in liver cirrhosis patients who underwent antifungal therapy with voriconazole

SUN Yu-shan (Department of Pharmacy, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing 210000, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics and influencing factors of valley concentration (C_{\min}) of serum voriconazole in patients with liver cirrhosis. **Methods** Clinical data of 150 cases with liver cirrhosis who underwent antifungal therapy with voriconazole in Taikang Xianlin Drum Tower Hospital from January 2015 to December 2017 were retrospectively analyzed. All patients continued to take voriconazole for 3 days and 3 ml venous blood were collected before the fourth day of administration. EDTA was used as anticoagulant. C_{\min} of serum voriconazole was detected by high performance liquid chromatography (HPLC), and CYP2C19 genotype were analyzed by MassARRAY. The distribution characteristics and influencing factors of valley concentration of serum voriconazole in patients with liver cirrhosis were analyzed. The changes of liver function and kidney function before and after treatment were also compared. **Results** The C_{\min} of serum voriconazole in 150 patients with liver cirrhosis was (1.58 ± 0.39) mg/ml. The C_{\min} was (1.29 ± 0.27) mg/ml in patients who took voriconazole orally and (2.70 ± 0.25) g/ml in patients who took voriconazole by intravenous infusion, respectively. The difference was statistically significant ($t = 13.072$, $P = 0.036$). There were significant differences in serum voriconazole C_{\min} between cirrhotic patients with different ages, CYP2C19 genotypes and whether use liver drug enzyme inducer and inhibitor ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum levels of ALT, AST, TBil, Cr and CrCl in patients with liver cirrhosis before and after voriconazole treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Age, CYP2C19 genotype and whether to use liver drug enzyme inducer and inhibitor have great influences on serum voriconazole C_{\min} in patients with liver cirrhosis.

Key words: Liver cirrhosis; Voriconazole; Distribution characteristics; Influence factors

伏立康唑是第2代三唑类广谱抗真菌药物,其对镰孢菌、耐氟康唑耐药的念珠菌及曲霉菌等有较

好的体外抗菌活性。美国传染病协会推荐伏立康唑为治疗曲霉菌感染的一线药物,同时其还可用于恶性血液疾病和实体器官移植患者预防真菌感染^[1,2]。成年人体内伏立康唑表现为剂量依赖性的非线性动

力学特征,一般在肝脏中经细胞色素P450同工酶CYP3A4、CYP2C9及CYP2C19代谢,主要代谢酶是CYP2C19,因其在体内的遗传多态性,故相同剂量在不同个体血药浓度差异较大。肝病患者均存在不同程度的肝功能损伤,代谢酶活性和含量下降,影响药物代谢^[3]。因此,本研究通过分析肝硬化患者伏立康唑谷浓度(C_{\min})分布特点及其影响因素,以期对肝硬化患者的抗真菌治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2015年1月至2017年12月于本院采用伏立康唑抗真菌治疗的150例肝硬化患者的临床资料,其中男性94例,女性56例,年龄在23~70岁,平均(61.03 ± 3.28)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)为(23.18 ± 3.05) kg/m^2 ,平均病程(1.56 ± 0.62)年。150例患者中70例为预防用药,26例为经验治疗,33例为抢救治疗,21例为靶向治疗。

1.2 入选及排除标准 入选标准:①符合《肝硬化临床诊断,中西医结合和疗效评定标准(试行方案)》^[4]中肝硬化的诊断标准;②持续3天以上使用伏立康唑;③口服或静脉输注伏立康唑给药方案治疗者;④临床表征为黑便或者呕血等症状。排除条件:①治疗无效及检测血药浓度低于下限者;②依从性较差或不能耐受者;③妊娠或哺乳期妇女及儿童患者。

1.3 血清样本的收集与分析 患者持续使用3天伏立康唑,在下次给药前采集静脉血3 ml,EDTA抗凝,2500 rpm离心8分钟(离心半径为8 cm),留取上清液检测伏立康唑谷浓度(C_{\min}),选取白细胞检测CYP2C19。伏立康唑 C_{\min} 的检测采用高效液相色谱法,线性范围0.06~7.9 mg/ml($R^2 = 0.999$),日间和日内变异系数为7.7%与4.7%,该方法回收率及提取回收率均>90%^[5]。

1.4 CYP2C19 基因型分析 收集白细胞沉淀,使用全基因组DNA纯化试剂盒提取DNA,DNA含量采用Nanodrop2000c进行核酸定量检测。CYP2C19基因多态性采用MassARRAY分子量阵列基因分析。根据患者CYP2C19基因表型将患者分为慢代谢患者(PM型)、中间代谢患者(IM型)与快代谢患者(EM型)。

1.5 观察指标 观察患者血清伏立康唑 C_{\min} 、分析影响患者血清伏立康唑 C_{\min} 的相关因素及用药前后患者ALT、AST、TBil、Cr及CrCl的变化。

1.6 统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伏立康唑治疗 所有患者中13例为慢代谢,79例为中间代谢,58例为快代谢;采血时间和第1次服药间隔3~29天,平均(8.47 ± 2.19)天;伏立康唑 C_{\min} 为(1.58 ± 0.39) mg/ml,其中口服用药患者(64例)平均 C_{\min} 为(1.29 ± 0.27) mg/ml,静脉输注患者(86例)平均 C_{\min} 为(2.70 ± 0.25) mg/ml,差异有统计学意义($t = 13.072$, $P = 0.036$)。

2.2 伏立康唑血药含量 150例患者伏立康唑用药剂量为5.2~8.4 mg/(kg·d),平均(6.87 ± 1.29) mg/(kg·d),患者血清伏立康唑平均 C_{\min} 为(1.58 ± 0.39) mg/ml,变异系数为88.90%,检测81例(81次)的 C_{\min} 为1~5 mg/ml。

2.3 影响伏立康唑 C_{\min} 的相关因素 不同年龄、CYP2C19基因型、是否服用肝药酶诱导剂和抑制剂的肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.4 用药前后肝硬化患者肝肾功能的变化 使用伏立康唑前后肝硬化患者血清ALT、AST、TBil、Cr及CrCl水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表1 影响肝硬化患者伏立康唑 C_{\min} 的相关因素($\bar{x} \pm s$, mg/ml)

相关因素	伏立康唑 C_{\min}	统计量值	P值	相关因素	伏立康唑 C_{\min}	统计量值	P值
性别				CYP2C19基因型			
男	1.61 ± 0.32	$t = 1.064$	0.261	PM	2.04 ± 1.10	$F = 11.074$	0.007
女	1.56 ± 0.34			IM	1.49 ± 1.04		
年龄(岁)				EM	1.52 ± 1.06		
≥ 60	2.57 ± 0.26	$t = 10.288$	0.019	肝药酶抑制剂			
< 60	1.31 ± 0.28			有	2.11 ± 0.68	$t = 12.063$	0.002
体重(kg)				无	1.68 ± 0.62		
≥ 60	1.60 ± 0.37	$t = 2.031$	0.186	肝药酶诱导剂			
< 60	1.56 ± 0.37			有	1.09 ± 0.72	$t = 13.229$	0.011
				无	1.68 ± 0.62		

表 2 使用伏立康唑前后肝硬化患者肝肾功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	肝功能			肾功能	
	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	Cr (mmol/L)	CrCl (ml/min)
用药前	37.18 \pm 10.39	26.96 \pm 7.18	14.83 \pm 5.31	82.19 \pm 13.27	101.27 \pm 20.85
用药后	38.77 \pm 10.71	27.85 \pm 7.30	16.02 \pm 5.29	85.29 \pm 13.42	103.22 \pm 20.51
<i>t</i> 值	1.074	2.990	1.064	0.974	1.280
<i>P</i> 值	0.269	0.334	0.182	0.209	0.115

3 讨论

伏立康唑常用于肝硬化患者侵袭性真菌感染的预防与治疗，体内伏立康唑水平受年龄、肝药酶、CTP2C19基因型及合并用药等影响，故不同患者的伏立康唑药物动力学参数差异较大^[5-8]。探究肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 分布和相关影响因素对临床个体化用药具有重要指导意义。伏立康唑具有广谱抗真菌作用，对念珠菌属（包括耐氟康唑的克柔念珠菌、光滑念珠菌和白色念珠菌耐药株）具有抗菌作用，对所有检测的曲霉属真菌有杀菌作用。此外，伏立康唑在体外对其他致病性真菌亦有杀菌作用，包括对现有抗真菌药敏感性较低的菌属，如足放线病菌属和镰刀菌属，其作用机制是抑制真菌中由细胞色素P450介导的14 α -甾醇去甲基化，从而抑制麦角甾醇的生物合成。

目前，在伏立康唑毒性治疗阈值和治疗有效性含量方面仍存在争议。国外相关研究显示，伏立康唑血药浓度 $> 2 \text{ mg/ml}$ 与临床治疗有效性有关，血药浓度 $< 1 \text{ mg/ml}$ 时临床应答率较低，治疗效果较差^[9-11]。在不良反应方面，患者体内血药浓度 $< 5.0 \text{ mg/ml}$ 时出现神经毒性几率显著降低，血药浓度 $> 5 \text{ mg/ml}$ 时易引发药物的毒性反应， $> 6 \text{ mg/ml}$ 时易造成ALT或AST上升^[12-14]。本研究显示，150例肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 为 $(1.58 \pm 0.39) \text{ mg/ml}$ ，其中口服用药患者的伏立康唑 C_{\min} 为 $(1.29 \pm 0.27) \text{ mg/ml}$ ，采用静脉输注方式用药患者的伏立康唑 C_{\min} 为 $(2.70 \pm 0.25) \text{ mg/ml}$ ，差异有统计学意义，这可能与口服用药患者合并胃肠道出血、呕吐恶心等使伏立康唑生物利用度下降有关。本研究还表明，患者血清内伏立康唑 C_{\min} 含量在其不同年龄、CYP2C19基因型间、是否服用肝药酶诱导剂和抑制剂间差异有统计学意义。

伏立康唑具有脂溶性，易在组织内分布，老年人体内脂肪含量降低，可能是老年患者血清 C_{\min} 升高的原因之一。伏立康唑在肝脏内一般由CYP2C19代谢，而合并使用肝药酶诱导剂、抑制剂及CYP2C19慢代谢患者血清伏立康唑 C_{\min} 升高，说明上述患者临床使用伏立康唑时需重点监测血清

C_{\min} 。伏立康唑不良反应主要为肝肾毒性和神经毒性，本研究中肝硬化患者在用药前后其肝肾功能无显著变化，这可能与患者血清 C_{\min} 较低有关^[15-18]。此外，临床许多药物与伏立康唑有相互影响，如CYP450酶诱导剂（卡马西平、利福平及苯妥英钠等）可使伏立康唑代谢速度加快，降低体内血药含量，导致治疗失败^[19,20]。伏立康唑群体药代动力模型分析显示，结合糖皮质激素或贯叶连翘、苯巴比妥及利福平等会显著提高伏立康唑的清除率，使患者体内伏立康唑水平降低。

综上所述，年龄、CYP2C19基因型及服用肝药酶诱导剂、抑制剂对肝硬化患者血清伏立康唑 C_{\min} 影响较大，临床用药需注意监测，确保伏立康唑 C_{\min} 位于治疗窗口范围，以提升治疗有效性。

参考文献

[1] 李紫薇, 颜苗, 彭风华, 等. 伏立康唑在肾移植患者中的群体药动力学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(3): 221-226.

[2] Gueta I, Loebstein R, Markovits N, et al. Voriconazole-induced QT prolongation among hemato-oncologic patients: clinical characteristics and risk factors[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(9): 1181-1185.

[3] 汪向海, 金艺凤, 邢敏. 伏立康唑引起精神症状的影响因素分析[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(1): 44-47.

[4] 张育轩. 肝硬化临床诊断, 中西医结合和疗效评定标准(试行方案)[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4): 237-238.

[5] Wang T, Xie J, Wang Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(9): 797-804.

[6] 刘学松, 何为群, 陈文英, 等. 肺部真菌感染患者伏立康唑血药浓度监测的临床应用[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(20): 1521-1526.

[7] 张淑娟, 蔡然, 赖斌, 等. 伏立康唑肝毒性风险因素研究[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 617-620.

[8] Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(1): 77-83.

[9] 梁培, 郭晓芳. 重症患者伏立康唑血药谷浓度监测分析[J]. 药物评价研究, 2017, 40(11): 1587-1592.

[10] 冯飞飞, 张晓云, 任秋霞, 等. 伏立康唑致精神、视觉障碍和肝功能异常1例[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 128-129.

[11] 徐晓涵, 陈昱, 孙浩, 等. 真菌感染患者对伏立康唑个体化用药的意愿调查[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 456-458.

[12] Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, et al. Clinical and

- pathophysiological characteristics of cirrhotic patients with grade 1 and minimal hepatic encephalopathy[J]. Plos One,2016,11(1):e0146076.
- [13] 彭璟,李爽乐,曾洪波,等. JAK2-STAT3基因多态性对真菌性角膜溃疡患者伏立康唑血药浓度的影响[J]. 国际眼科杂志,2016,16(12):2204-2208.
- [14] Kato K, Nagao M, Yamamoto M, et al. Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients[J]. J Infect Chemother,2016,22(1):27-31.
- [15] 汪洋,梅艳,李思婵,等. 应用蒙特卡罗模拟探索不同CYP2C19基因型侵袭性真菌感染患者的伏立康唑最佳用药方案[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(1):1-4.
- [16] 易涛平,兰四友,陈波. 老年COPD合并侵袭性肺曲霉菌病的临床特点及伏立康唑与胸腺肽a1联合干预效果分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(6):427-430.
- [17] 孟帅,孙丽莹,朱立勤,等. 伏立康唑与氟康唑治疗肝移植患者术后真菌感染的安全性比较[J]. 山东医药,2015,9(13):61-62.
- [18] 连玉菲,刘洪涛,曹格溪,等. CYP2 C19慢代谢患者应用伏立康唑致皮疹及黄视一例分析[J]. 临床误诊误治,2017,30(1):76-79.
- [19] 彭文绣,任秋霞,李璇,等. 血药浓度监测在肝衰竭患者应用伏立康唑治疗肺部感染中的作用[J]. 中国药房,2016,27(2):267-268.
- [20] 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,2017,39(1):74-77.

收稿日期: 2018-03-15

孙钰珊. 采用伏立康唑抗真菌治疗的肝硬化患者血清伏立康唑谷浓度分布特征及影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(3):86-89.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录;超过3人可以只著录前3人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目,示例如下:

[1] 陈登原. 国史旧闻 [M]. 北京:中华书局,2000:29.

[2] 袁训来,陈哲,肖书海,等. 蓝田生物群:一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报,2012,55(34):3219.

[3] 余建斌. 我们的科技一直在追赶:访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报,2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部