

引用本文:胡爱玲,赵旭初,王娜.多因素致治疗肾移植术后肺部真菌感染的伏立康唑血药浓度升高1例[J].安徽医药,2021,25(5):1057-1060.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.053.



◇ 医院药学 ◇

多因素致治疗肾移植术后肺部真菌感染的 伏立康唑血药浓度升高1例

胡爱玲,赵旭初,王娜

作者单位:秦皇岛市第一医院药学部,河北 秦皇岛 066000

通信作者:王娜,女,主任药师,硕士生导师,研究方向为临床药学,Email:wangncqhd@163.com

摘要: **目的** 分析导致病人伏立康唑血药浓度升高可能原因,并指导临床用药。**方法** 回顾病例资料,从遗传因素、药物相互作用、疾病状态等角度出发,查阅相关文献报道,探讨各因素与伏立康唑血药浓度过高之间的相关性。**结果** CYP2C19基因型,与艾司奥美拉唑、环孢素、美罗培南之间的相互作用,以及肝功能异常、发热两种疾病状态均可能在一定程度上导致病人的伏立康唑浓度偏高。**结论** 临床药师应从遗传因素、疾病状态多角度出发,筛查存在慢代谢基因的高危人群,及时给医生提出建议,减少不良反应的发生,促进临床用药安全。

关键词: 侵袭性真菌感染; 伏立康唑; 肾移植; 血药浓度; 相互作用

Analysis of 1 case of voriconazole blood concentration increased in aspergillus pneumoniae infection after renal transplantation

HU Ailing, ZHAO Xuchu, WANG Na

Author Affiliation: Department of Pharmacy, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: **Objective** To analyze the possible causes of elevated voriconazole serum concentration in patients and to guide the optimal clinical use of voriconazole. **Methods** The case data were retrospectively reviewed to evaluate the correlation between various factors, such as pharmacokinetics, drug-drug interactions, and disease states, and voriconazole concentration. **Results** Multiple risk factors, including CYP2C19 genotype, drug interactions with esomeprazole, cyclosporine, meropenem, fever and hepatic dysfunction, were associated with elevated serum concentration of voriconazole. **Conclusion** Clinical pharmacists should screen for these potential risk factors in patients at-risk for slowed metabolism of voriconazole, provide appropriate dosing recommendations in order to prevent adverse drug reactions and improve patient safety.

Key words: Invasive fungal infections; Voriconazole; Kidney transplantation; Serum concentration; Drug interaction

伏立康唑是一种广谱抗真菌药,用于治疗严重真菌感染。目前建议将治疗浓度保持在1~5.5 mg/L^[1],以最大限度地扩大伏立康唑的抗菌效应。伏立康唑血药浓度根据年龄、实际体质量、CYP2C19基因多态性、肝功能和药物相互作用,表现出很大的内部和个体间的变异性。伏立康唑血药浓度的控制是具有挑战性的。笔者在临床药学实践中发现肾移植术后肺部曲霉感染致伏立康唑血药浓度升高1例,报告如下。

1 病例介绍

男,59岁,既往肾移植术后6年,肾移植术后甲泼尼龙8 mg,每天1次,环孢素50 mg,每12小时1次,吗替麦考酚酯500 mg,每12小时1次,抗排斥治疗;既往有高血压病史,目前予美托洛尔47.5 mg,每天1次口服降压治疗,1月余前无明显诱因下出现发热,有畏寒,体温未测,咳嗽咳痰阵作,白色黏痰,曾于当地就诊,胸部CT提示肺部感染,先后予哌拉西

林他唑巴坦、莫西沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗,症状未缓解,就诊于我院。入院后2019年5月11日胸部CT平扫:两肺感染伴多发小空洞形成,与当地2019年4月20日CT片比较明显进展,考虑真菌感染。真菌D-葡聚糖检测阳性, β -1,3-D葡聚糖133.1 pg/mL。入院诊断:(1)呼吸衰竭;(2)肺部感染(真菌性肺炎首选考虑)间质性肺病(不排除);(3)肾移植术后肾功能异常;(4)高血压病。予伏立康唑首日400 mg,每12小时1次,维持剂量200 mg,每12小时1次,住院治疗7 d后出院,出院后继续口服伏立康唑200 mg,每12小时1次,抗真菌治疗,期间未停,环孢素剂量未调整。嘱门诊随访根据血药浓度调整伏立康唑和环孢素剂量。病人出院次日于浙江大学附属第一医院门诊复查伏立康唑血药浓度4.9 μ g/mL。此次入院前病人再次出现发热,耳温38.4 $^{\circ}$ C,咳嗽咳痰少许,痰白能咳出,继续伏立康

唑 200 mg, 每 12 小时 1 次, 口服抗真菌治疗中, 为求进一步诊治, 拟“肺部感染”收入院。

2 治疗经过

入院后复查胸部 CT, 2019 年 5 月 30 日胸部 CT 平扫示两肺感染及间质性改变, 较 2019 年 5 月 11 日 CT 前片有吸收。血常规示: 白细胞计数 $11.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (%) 0.92, CRP 88.6 mg/L, 肌酐 179 $\mu\text{mol/L}$, 肌酐清除率计算得 32.84 mL/min, 医嘱予美罗培南 0.5 g, 每 8 小时 1 次, 伏立康唑 200 mg, 每 12 小时 1 次, 抗感染; 环孢素 50 mg, 每 12 小时 1 次, 吗替麦考酚酯 500 mg, 每 12 小时 1 次, 甲泼尼龙 8 mg, 每天 1 次, 抗排异; 艾司奥美拉唑 40 mg, 每天 1 次, 护胃; 结合 2019 年 5 月 23 日门诊肝功能检查示白蛋白 30.8 g/L, 谷丙转氨酶 105 U/L, 谷草转氨酶 66 U/L, 提示肝功能异常, 予双环醇 25 mg, 每天 3 次, 护肝。2019 年 5 月 29 日环孢素血药浓度 392.3 ng/mL, 调整环孢素剂量为 25 mg + 50 mg 早晚服用; 伏立康唑血药浓度 11 mg/L, 停用伏立康唑口服, 当晚体温 38.9 $^{\circ}\text{C}$ 。2019 年 5 月 30 日改为卡泊芬净首剂 70 mg, 50 mg, 每天 1 次, 维持抗真菌治疗后, 病人体温恢复正常。2019 年 6 月 6 日停用艾司奥美拉唑口服, 环孢素血药浓度 142.30 ng/mL, 调整环孢素剂量为 50 mg + 50 mg 早晚服用。2019 年 6 月 10 日病人咳嗽咳痰少, 痰白能咳出, 无发热, 情况稳定较前好转, 协方案转回当地治疗。于 2019 年 7 月 2 日返院复查, 调整环孢素剂量 25 mg, 每 12 小时 1 次, 改抗真菌药物为伏立康唑 200 mg, 每 12 小时 1 次, 抗感染。2019 年 7 月 5 日伏立康唑血药浓度 2.8 mg/L。2019 年 7 月 8 日伏立康唑血药浓度 4.1 mg/L。出院继续予伏立康唑 200 mg, 每 12 小时 1 次, 抗真菌治疗, 嘱定期门诊随访。

3 讨论

3.1 伏立康唑血药浓度偏高原因

3.1.1 遗传因素 在志愿者和病人中, 伏立康唑表现出高度可变的非线性药代动力学, 这主要是由于多态细胞色素 P 450 2C19 (CYP2C19) 代谢引起的。CYP2C19 基因具有高度多态性, 已知变异等位基因超过 30 个。大多数个体将携带 *1, *2, *3 或 *17 等位基因。CYP2C19*1 等位基因与正常功能的 CYP2C19 酶相关, 而 CYP2C19*2 和 *3 是与酶功能丧失相关的最常见等位基因^[2]。人群中 *2 等位基因频率不同, 白种人的频率约为 15%, 非洲裔美国人占 18%, 亚洲人占 29%~34%。*3 等位基因亚洲人频率较高占 2%~9%, 白种人的频率约为 0.6%, 非洲裔美国人占 0.3%。CYP2C19*17 等位基因导致酶活性增加, 白种人的频率约为 22%, 非洲裔美国人的频率为 19%, 东亚为 2%, 南亚或中亚为 17%^[3]。根据

这些等位基因的存在, 个体可分为 CYP2C19 超快速代谢物 (UM)、正常代谢物 (NM)、中间代谢物 (IMS) 以及慢代谢物 (PM)^[2]。该病人虽未进行基因检测, 依据亚洲人群基因型分布及中国人群中 CYP2C19 慢代谢型比例接近 15%^[4], 病人存在携带 *2, *3 型基因的可能性。该病人 CYP2C19 基因型与伏立康唑浓度的升高相关性有待于临床进一步的观察与研究, 但 CYP2C19 基因多态性是导致血药浓度在不同个体中存在显著性差异不容忽视的因素之一。

3.1.2 药物因素 由于胃肠道问题在不同临床科室的病人中是常见的, 因此在侵袭性真菌感染的病人中, 质子泵抑制剂 (PPIs) 和伏立康唑合并用药的可能性较高^[5]。值得关注的是, 几项评估伏立康唑治疗药物监测和影响血浆浓度的因素的临床研究报告了同时使用 PPI 与升高伏立康唑浓度之间的关系。PPIs 经 CYP 介导的代谢, 主要通过 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4, 表明伏立康唑和 PPIs 之间存在潜在的药代动力学相互作用。毫不奇怪, 在多变量分析中, 同时使用 PPIs 会影响伏立康唑谷浓度。许多 PPI 对 CYP 酶的抑制能力取决于 PPI 的类型。元芳等人首次利用 PBPK 模型研究不同质子泵抑制剂对伏立康唑药代动力学影响。结果表明奥美拉唑是最强的 CYP2C19 抑制剂, 艾司奥美拉唑抑制作用次之。艾司奥美拉唑和伏立康唑联用的结果显示伏立康唑的 C_{max} 和 AUC_{0-4} 分别增加了 8% 和 18%^[6-7]。Niece 等^[1]将 PPI 暴露在混合微粒体中后, 伏立康唑产率的平均变化幅度为 22%, 艾司奥美拉唑的作用最大, 比基线时平均增加了伏立康唑浓度 $51\% \pm 7.8\%$ 。这一观察结果与 Zvyaga 等^[8]的体外发现艾司奥美拉唑是 CYP2C19 伏立康唑与临床常用药物间相互作用最有效的抑制剂之一是一致的。Yan 等^[9]应用人肝微粒体模型评价 PPIs 对外伏立康唑代谢的抑制作用。结果表明在兰索拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑组中的病人比对照组中的病人更有可能受到超治疗伏立康唑浓度的影响 (10%~14% 比 5%)。回顾性研究表明伏立康唑水平升高与艾司奥美拉唑的使用之间存在统计学显著相关性。在多变量分析中, 与奥美拉唑或泮托拉唑联合治疗时, 标准剂量的伏立康唑谷浓度增加了近 2 倍^[10]。临床上可用的奥美拉唑是 S-奥美拉唑 (艾司奥美拉唑) 和 R-奥美拉唑的外消旋混合物。结合病人 2019 年 5 月 28 日医嘱予艾司奥美拉唑护胃后, 2019 年 5 月 29 日伏立康唑血药浓度 11 mg/L, 血药浓度显著升高考虑与艾司奥美拉唑相互作用相关。

免疫抑制剂药物如环孢菌素、他克莫司和西罗莫司均是 CYP3A4 的抑制剂^[11], 它在伏立康唑代谢

中起关键作用。两药合用可能因竞争同一代谢酶而使免疫抑制剂和伏立康唑的血浆浓度同时增加。有研究结果表明:在高浓度伏立康唑的情况下,低亲和力和高容量酶 CYP3A 4 主要负责代谢(约 73%),而在低浓度的情况下,约 93% 的伏立康唑被高亲和力和低容量酶 CYP2C19 代谢^[12]。由于环孢霉素是 CYP3A4 的有效抑制剂,因此在高浓度伏立康唑中对其抑制作用更加明显^[13]。病人第一次出院时,环孢素未调整剂量,但伏立康唑浓度并未超过目标范围,可能与在低浓度的情况下,约 93% 的伏立康唑被高亲和力和低容量酶 CYP2C19 代谢有关,环孢素与伏立康唑相互作用并未显现。半月后第二次入院,伏立康唑血药浓度超出目标范围,可能与主要代谢酶变为低亲和力和高容量酶 CYP3A 4 和环孢素浓度蓄积增加了对 CYP3A4 抑制作用相关。

Mahmoudi 等报道了大剂量美罗培南治疗肾功能不全病人与伏立康唑(伏立康唑)的浓度依赖性相互作用。反复观察到在高剂量美罗培南病人中美罗培南和伏立康唑之间的显著浓度依赖性相互作用,美罗培南血浆浓度增加,伏立康唑的剂量要求迅速降低,伏立康唑-N-氧化物的形成减少。证实了美罗培南在 CYP3A4 和 CYP2C19 上的可疑抑制作用^[14]。但是 Truffot 等人^[15]认为不能排除病人的炎症状态对伏立康唑代谢的影响时,美罗培南是否存在肝药酶抑制作用还有待商榷。

3.1.3 疾病因素 除了基因多态性、药物-药物相互作用作为产生高度可变的伏立康唑病人药代动力学的主要因素外,肝功能、感染等疾病状态也可能影响伏立康唑暴露。最近 Ventura 等^[16]研究表明在严重炎症期间观察到高伏立康唑浓度可以用炎症引起的药物代谢酶下调来解释。格罗宁根大学医学中心^[17]采用 C 反应蛋白(CRP)浓度体现炎症程度,随后进行纵向数据分析,以评估炎症对代谢比率和伏立康唑谷浓度的影响。分析结果表明,被纳入的 34 名病人,489 个伏立康唑谷浓度,对影响伏立康唑代谢的其他因素校正后,CRP 水平反映的炎症反应对代谢比率、伏康唑谷浓度和伏康唑-n-氧化物浓度($P<0.001$)有显著影响。代谢率降低 0.99229 n,伏立康唑-n-氧化浓度降低 0.99775 n,伏立康唑谷浓度增加 1.005321 n,其中 n 是 CRP 单位(mg/L)的差异。

Tang 等人^[18]回顾性分析伏立康唑在肝功能不全病人中的总体药代动力学。结果显示低 PLT 计数与伏立康唑 Cl 显著降低相关药物的血浆清除率随肝损伤程度的增加而降低。伏立康唑 Cl 的总体估计值为 0.58l/h,明显低于以往对非肝病病人的研究(CL, 4.76~7.92l/h)^[19-23]。Weiler 等^[24]的既往研究称在肝硬化病人(Child-Pugh C 级;终末期肝病评

分, 20)中伏立康唑的清除率明显延长(CL, 0.14 L/h)。伏立康唑血浆浓度升高的原因可能是(1)由于门脉高压病人肠通透性增高而导致药物吸收增加(2)肝功能衰竭或肝硬化导致的门脉系统分流进而降低伏立康唑首过效应所致(3)药物代谢型肝酶活性的降低,肝功不全病人血浆清除率降低。(4)胆汁淤积症也会影响到在胆汁中排出的伏立康唑。增加伏立康唑吸收和减少伏立康唑代谢和/或排泄的后果导致整体伏立康唑血浆浓度增加,这可能导致不良事件的风险增加,特别是重复给药时^[25-27]。

3.2 使用免疫抑制剂病人伏立康唑抗真菌治疗时药物方案调整 免疫抑制剂的使用是真菌感染的危险因素,目前三唑类抗真菌药作为广谱抗真菌药在临床上使用广泛^[28]。美国感染病学会(IDSA)于 2016 年发表的指南中将伏立康唑作为曲霉感染的首选治疗药物及念珠菌治疗的可选择药物^[29-30]。英国真菌学会推荐真菌感染治疗和预防时应监测伏立康唑谷浓度:为了增强药物疗效,伏立康唑谷浓度应 >1 mg/L,而为了减少药物相关的不良反应,谷浓度应 $<4 \sim 6$ mg/L^[31]。中国伏立康唑个体化用药指南推荐^[4]当存在基于中国人群的群体药代动力学模型时,建议使用群体药代动力学方法调整伏立康唑给药剂量。稳态谷浓度高于目标浓度上限低于 10 mg/L 时,建议伏立康唑维持量减量 20%,后根据血药浓度进行调整。若谷浓度高于 10 mg/L 或发生 2 级不良反应,建议停止给药一次后,维持剂量减量 50%,随后根据血药浓度调整。

免疫抑制剂和伏立康唑联合用药时, Vanhove 等^[32]研究建议联用时将他克莫司的用量减少 75%,如果联用前已经使用 CYP3A4 抑制剂,则他克莫司的剂量减少 50%,再根据血药浓度调整剂量。环孢素可以使伏立康唑 C_{max} 增加 1.1 倍, AUC 增加 1.7 倍,推荐环孢素减至原剂量的 50%,密切监测浓度。

综上所述,该病人伏立康唑浓度升高受多种因素的影响,基因多态性,合并使用质子泵抑制剂、免疫抑制剂,合并肝功能异常、严重感染都有可能综合影响伏立康唑的代谢。针对合并多种容易抑制伏立康唑代谢危险因素的病人,使用伏立康唑时应当谨慎,建议定期 TDM 监测。临床药师应从遗传因素、环境因素等多角度出发,综合筛查高危因素,及时给医生提出建议,减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] NIECE KL, BOYD NK, AKERS KS. In vitro study of the variable effects of proton pump inhibitors on voriconazole [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Aug, 2015, 59 (9) 5548-5554.
- [2] SCOTT SA, SANGKUHL K, SHULDINER AR, et al. PharmG- KB summary: very important pharmacogene information for cyto-

- chrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(2): 159-165.
- [3] HICKS JK, BISHOP JR, SANGKUHL K, et al. Clinical Pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(2): 127-134.
- [4] 陈恳, 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, 78.
- [5] SHIN JM, KIM N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 25-35.
- [6] QI F, ZHU LQ, LI N, et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2017, 49(4): 403-409.
- [7] 亓芳. 伏立康唑与临床常用药物间相互作用研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [8] ZVYAGA T, CHANG SY, CHEN C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19[J]. *Drug Metabolism and Disposition* September, 2012, 40(9): 1698-1711.
- [9] YAN M, WU ZF, TANG D, et al. The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole in vitro and in vivo[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 108: 60-64.
- [10] COJUTTI P, CANDONI A, FORGHIERI F, et al. Variability of voriconazole trough levels in haematological patients: influence of comedications with cytochrome P450 (CYP) inhibitors and/or with CYP Inhibitors plus CYP inducers[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2016, 118(6): 474-479.
- [11] Groll AH, Townsend R, Desai A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4 [JOL]. *Transpl Infect Dis*, 2017, 19(5): e12751. DOI: 10.1111/tid.12751.
- [12] HYLAND R, JONES BC, SMITH DA. Identification of the cytochrome P450 Enzymes involved in the n-oxidation of voriconazole[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, 31(5): 540-547.
- [13] HOPE WW, VANGUILDER M, DONNELLY JP, et al. Software for dosage individualization of voriconazole for immunocompromised patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1888-1894.
- [14] MAHMOUDI M, BRENNER T, HATIBOGLU G, et al. Substantial impairment of voriconazole clearance by high-dose meropenem in a patient with renal failure[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(6): 1033-1036.
- [15] TRUFFOT A, THIEBAUT-BERTRAND A, CHAPUIS C, et al. Inhibition of voriconazole metabolism by meropenem: a role for inflammation?[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(10): 1643-1644.
- [16] ENCALADA VENTURA MA, SPAN LF, HEUVEL ERVAN DEN, et al. Influence of inflammation on voriconazole metabolism[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(5): 2942-2943.
- [17] VERINGA A, AVEST MTER, SPAN LF, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 261-267.
- [18] TANG D, SONG BL, YAN M, et al. Identifying factors affecting the pharmacokinetics of voriconazole in patients with liver dysfunction: A population pharmacokinetic approach[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(1): 34-43.
- [19] HAN K, BIES R, JOHNSON H, et al. Population pharmacokinetic evaluation with external validation and Bayesian estimator of voriconazole in liver transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2011, 50(3): 201-214.
- [20] PASCUAL A, CSAJKA C, BUCLIN T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(3): 381-390.
- [21] WANG T, CHEN S, SUN J, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(2): 463-470.
- [22] HAN K, CAPITANO B, BIES R, et al. Bioavailability and population pharmacokinetics of voriconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(10): 4424-4431.
- [23] LI ZW, PENG FH, YAN M, et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(4): 422-428.
- [24] WEILER S, ZOLLER H, GRAZIADEI I, et al. Altered pharmacokinetics of voriconazole in a patient with liver cirrhosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3459-3460.
- [25] JOHNSON HJ, HAN K, CAPITANO B, et al. Voriconazole pharmacokinetics in liver transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 852-859.
- [26] PASCUAL A, CSAJKA C, BUCLIN T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(3): 381-390.
- [27] GONZALEZ M, GORACCI L, CRUCIANI G, et al. Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects with liver disease[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(10): 1397-1408.
- [28] 普文申. 他克莫司、环孢素与三唑类抗真菌药的代谢及药物相互作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 63-67.
- [29] MOR A, BERENCI K, NIELSEN JS, et al. Rates of Community-based Antibiotic Prescriptions and Hospital-treated Infections in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study, 2004-2012[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): 501-511.
- [30] PAPPAS PG, KANFFNMN CA, ANDES DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): 1-50.
- [31] ASHBEE HR, BARNES RA, JOHNSON EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the british society for medical mycology[J]. *Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [32] VANHOVE T, BOUWSMA H, HILBRANDS L, et al. Determinants of the magnitude of interaction between tacrolimus and voriconazole/posaconazole in solid organ recipients[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(9): 2372-2380.