

引用本文: 苏涌, 张蕊, 刘加涛, 等. 高效液相色谱法测定肾移植病人泼尼松龙、伏立康唑及其氮氧化物浓度[J]. 安徽医药, 2022, 26(7): 1320-1324. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.011.



◇ 药物分析 ◇

## 高效液相色谱法测定肾移植病人泼尼松龙、伏立康唑及其氮氧化物浓度

苏涌<sup>ab</sup>, 张蕊<sup>ab</sup>, 刘加涛<sup>ab</sup>, 宋帅<sup>ab</sup>, 葛朝亮<sup>ab</sup>, 冯丽娟<sup>ab</sup>, 许杜娟<sup>ab</sup>

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院,<sup>a</sup>药剂科,<sup>b</sup>中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022

通信作者: 许杜娟, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为临床药学及肿瘤药理, Email: xudujuan6365@163.com

基金项目: 安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2019A0247); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2020-04-39); 安徽医科大学第一附属医院博士科研经费(BSKY2019009)

**摘要:** **目的** 建立快速、灵敏的高效液相色谱法测定病人血浆泼尼松龙、伏立康唑及其代谢物伏立康唑氮氧化物的浓度。**方法** 色谱柱为安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相为乙腈:水(27:73~60:40)梯度洗脱; 流速为 1.0 mL/min; 波长为 244 nm; 柱温为 30 °C。收集 2019 年 9 月至 2020 年 3 月在安徽医科大学第一附属医院接受伏立康唑治疗的肾移植病人 24 例, 检测 24 例肾移植病人血药浓度, 男 14 例、女 10 例。**结果** 泼尼松龙、伏立康唑及其氮氧化物色谱峰分离良好。泼尼松龙在 3.13~100.00 μg/L 范围内线性关系良好,  $r=0.993\ 1$ ; 伏立康唑在 0.16~20.00 mg/L 范围内线性关系良好,  $r=0.999\ 8$ ; 伏立康唑氮氧化物在 0.16~10.00 mg/L 范围内线性关系良好,  $r=0.997\ 3$ 。三种化合物日内及日间 RSD 在 1.93%~6.74%, 绝对回收率在 65.48%~86.68%。24 例病人泼尼松龙浓度在 7.75~72.75 μg/L, 伏立康唑浓度在 0.17~5.44 mg/L, 伏立康唑氮氧化物浓度在 0.66~3.06 mg/L, 个体差异较大。**结论** 该方法专属性强、灵敏度高, 适合泼尼松龙、伏立康唑、伏立康唑氮氧化物血浆浓度的测定。**关键词:** 色谱法, 高压液相; 泼尼松龙; 伏立康唑; 伏立康唑氮氧化物; 血药浓度

### Determination of prednisolone, voriconazole and voriconazole N-oxide in kidney transplant patients by high-performance liquid chromatography

SU Yong<sup>ab</sup>, ZHANG Rui<sup>ab</sup>, LIU Jiatao<sup>ab</sup>, SONG Shuai<sup>ab</sup>, GE Chaoliang<sup>ab</sup>, FENG Lijuan<sup>ab</sup>, XU Dujuan<sup>ab</sup>

*Author Affiliation:* <sup>a</sup>Department of Pharmacy, <sup>b</sup>Third-Grade Pharmaceutical Chemistry Laboratory on Chinese Medicine Approved by State Administration of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

**Abstract:** **Objective** To establish a rapid and sensitive high-performance liquid chromatography method for the determination of plasma concentrations of prednisolone, voriconazole and voriconazole N-oxide in patients. **Methods** The chromatographic column was Agilent ZORBAX Eclipse XDB C<sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm, 5 μm); the mobile phase was acetonitrile-water (27:73-60:40) gradient elution; the flow rate was 1.0 mL/min; the wavelength was 244 nm; and the column temperature was 30 °C. A total of 24 kidney transplant patients who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University and received voriconazole from September 2019 to March 2020 were enrolled, including 14 males and 10 females, and their blood drug concentrations were monitored. **Results** The chromatographic peaks of prednisolone, voriconazole and voriconazole N-oxide were well separated. The linear relationship of prednisolone was good in the range of 3.13-100.00 μg/L,  $r=0.993\ 1$ ; the linear relationship of voriconazole was good in the range of 0.16-20.00 mg/L,  $r=0.999\ 8$ ; the linear relationship of voriconazole N-oxide was good in the range of 0.16-10.00 mg/L,  $r=0.997\ 3$ . The intraday and interday RSDs of the three compounds ranged from 1.93% to 6.74%, and the absolute recoveries ranged from 65.48% to 86.68%. The concentration of prednisolone in 24 patients was 7.75-72.75 μg/L, the concentration of voriconazole was 0.17-5.44 mg/L, and the concentration of voriconazole N-oxide was 0.66-3.06 mg/L, with large individual differences. **Conclusion** The method has strong specificity and high sensitivity and is suitable for the determination of plasma concentrations of prednisolone, voriconazole, and voriconazole N-oxide.

**Key words:** Chromatography, high-pressure liquid; Prednisolone; Voriconazole; Voriconazole N-oxide; Blood concentration

侵袭性真菌感染是肾移植术后常见的感染类型, 肾移植术后 5 年侵袭性真菌感染发生率高达

35.3%, 且其中近 30% 的真菌感染高危病人曾使用抗真菌药物预防性治疗<sup>[1-2]</sup>。真菌感染死亡率高达

22.3%,侵袭性肺真菌病的死亡率甚至达到40%~100%,是导致肾移植病人死亡的主要原因之一<sup>[1-4]</sup>。如何提高肾移植病人抗真菌预防及治疗效果是临床急需解决的问题。

伏立康唑(VRCZ)是肾移植术后首选的抗真菌药物之一,血药浓度决定了其疗效及毒副作用的产生<sup>[5-6]</sup>,最新的指南<sup>[7]</sup>建议VRCZ血浆谷浓度下限应>0.5 mg/L,上限应<5.0 mg/L。VRCZ的代谢为非线性药代动力学,主要经细胞色素氧化酶P450 2C19(CYP2C19)在肝脏代谢生成无活性的伏立康唑氮氧化物(VRCZ N-oxide),随后经肾脏排泄。肾移植病人需长期服用糖皮质激素类药物泼尼松,其同类药物地塞米松等可显著加速伏立康唑的代谢,降低后者的血药浓度<sup>[8-9]</sup>。泼尼松为前体药物,在体内代谢为活性形式泼尼松龙发挥作用<sup>[10]</sup>。泼尼松龙是否同样影响肾移植病人VRCZ的代谢?基于此假设,我们拟建立一种快速准确的高效液相色谱法(HPLC)同时检测泼尼松龙、VRCZ及其主要代谢产物VRCZ N-oxide的浓度,用以评估泼尼松联用对VRCZ代谢的影响。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** Waters2695高效液相色谱仪(配备Waters2489紫外检测器,美国);FA2104电子天平(上海天平仪器厂);25BTS电子天平(德国塞多利斯公司);5430R冷冻高速离心机(德国艾本德公司);涡旋振荡器(江苏其林贝尔仪器公司);氮吹仪(EYELA,日本)。

**1.2 试剂** VRCZ对照品(中国药品生物制品检定所,批号201402,纯度99.7%);泼尼松龙对照品(上海源叶生物,批号B25645,纯度>98%);VRCZ N-oxide对照品(加拿大TRC,批号4-FBI-47-4,纯度>99%);乙酸乙酯(上海润捷,分析纯);正己烷(无锡展望化工试剂,分析纯);甲醇、乙腈(Tedia,色谱纯);灭菌注射用水(四川科伦)。空白血浆来源于安徽医科大学第一附属医院体检中心。

## 2 方法

**2.1 色谱条件** 安捷伦ZORBAX Eclipse XDB C<sub>18</sub>(4.6×250 mm,5 μm),流动相为乙腈:水(27:73~60:40),梯度洗脱;流速为1.0 mL/min;检测波长为244 nm;柱温为30℃;进样量20 μL。

**2.2 溶液配制** 精密称取泼尼松龙、VRCZ及VRCZ N-oxide对照品,甲醇稀释,分别配制成浓度为10 mg/L、1 mg/mL及1 mg/mL的贮备液,置于-80℃超低温冰箱内保存备用,使用前甲醇稀释至所需浓度。

**2.3 样品处理** 取空白血浆360 μL(EDTA抗凝),分别加入泼尼松龙对照溶液20 μL、VRCZ及VRCZ N-oxide对照溶液各10 μL,涡旋混匀30 s,加入萃取液乙酸乙酯800 μL、正己烷200 μL,涡旋2 min,5 000 g离

心5 min,取上层有机相。下层血浆再次加入萃取液,重复上述萃取步骤,合并两次有机相于50℃氮气下吹干,加100 μL流动相涡旋2 min复溶,12 000 g离心10 min,取上清液20 μL进样。

## 2.4 方法学验证

**2.4.1 方法专属性** 6个不同个体的空白血浆,按“2.3”项下处理(不加入对照液),考察方法专属性。

**2.4.2 标准曲线** 分别于空白血浆中加入不同浓度对照品工作液,使泼尼松龙终浓度为100 μg/L、75 μg/L、25 μg/L、12.5 μg/L、6.25 μg/L、3.13 μg/L,VRCZ终浓度为20 mg/L、15 mg/L、5 mg/L、2.5 mg/L、0.625 mg/L、0.16 mg/L,VRCZ N-oxide终浓度为10 mg/L、7.5 mg/L、2.5 mg/L、1.25 mg/L、0.625 mg/L、0.16 mg/L。检测样品,分别以对应样品峰面积(X)对泼尼松龙浓度(C<sub>1</sub>)、VRCZ浓度(C<sub>2</sub>)及VRCZ N-oxide(C<sub>3</sub>)作线性方程。

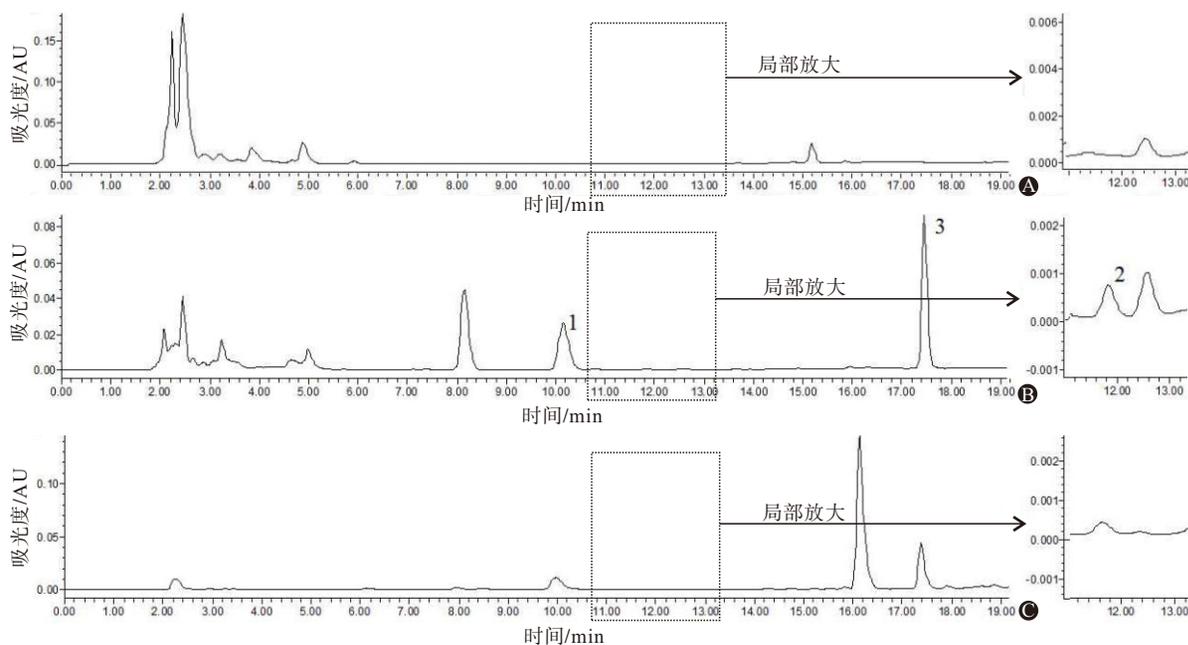
**2.4.3 精密度、回收率及稳定性考察** 分别配制泼尼松龙浓度为75 μg/L、12.5 μg/L、6.25 μg/L、3.13 μg/L(定量限),VRCZ浓度为15 mg/L、2.5 mg/L、0.625 mg/L、0.16 mg/L(定量限),VRCZ N-oxide浓度为7.5 mg/L、1.25 mg/L、0.625 mg/L、0.16 mg/L(定量限)的甲醇溶液及含药血浆。甲醇溶液直接进样,含药血浆处理后进样。以含药血浆峰面积与甲醇溶液相应峰面积的比值表示绝对回收率,含药血浆计算浓度与加入浓度的比值为相对回收率。含药血浆处理后于同一天内平行测定5次,计算得日内RSD;连续3 d测定5次,计算得日间RSD。进样器内放置24 h或-80℃下反复冻融3次再进行处理,平行测定5次,考察稳定性。

**2.5 病人血药浓度检测** 收集2019年9月至2020年3月在安徽医科大学第一附属医院住院,接受VRCZ治疗的肾移植病人24例,男14例、女10例,年龄范围为23~64岁,体质量范围为38~85 kg。泼尼松剂量为每日1次10 mg口服,VRCZ剂量为每12小时1次,每次200 mg,静脉滴注或口服。病人接受VRCZ治疗时间均大于5 d,血浆VRCZ已达稳态,测定病人血浆谷浓度。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**2.6 统计学方法** 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析或 $\chi^2$ 检验用于组间差异分析,Spearman相关性分析用于评估数据间的相关性,线性回归用于评估数据间的线性关系,检验显著性水平 $P < 0.05$ 。

## 3 结果

**3.1 专属性实验** 上述色谱条件下泼尼松龙、VRCZ及VRCZ N-oxide分离良好,无内源性物质干扰。VRCZ N-oxide保留时间为10.05 min,泼尼松龙为11.76 min,VRCZ为17.43 min,见图1。



注:1—伏立康唑氮氧化物;2—泼尼松龙;3—伏立康唑。

图1 泼尼松龙、伏立康唑及伏立康唑氮氧化物色谱图:A为空白血浆;B为空白血浆+对照品;C为病人血浆

**3.2 线性关系考察** 以各对照品峰面积(X)对血浆浓度(C)进行线性回归,分别得到线性方程为: $C_1=0.0071X-1.8446(r=0.9931)$ 、 $C_2=1E-05X-0.0731(r=0.9998)$ 、 $C_3=8E-06X-0.3522(r=0.9973)$ 。结果表明,泼尼松龙、VRCZ及VRCZ N-oxide分别在100~3.13 μg/L、20~0.16 mg/L和10~0.16 mg/L浓度范围内线性良好。

**3.3 精密度及回收率实验** 泼尼松龙、VRCZ及VRCZ N-oxide日内和日间精密度RSD在1.93%~6.74%,绝对回收率在65.48%~86.86%,表明该方法重复性较好,见表1。

**3.4 稳定性考察** VRCZ血浆按“2.3”项下处理后进样器放置24 h或-80℃下反复冻融3次再进行处理,结果显示泼尼松龙、VRCZ及VRCZ N-oxide稳定性较好,见表2。

**3.5 病人血药浓度测定** 24例肾移植病人血药浓度检测结果显示病人血浆VRCZ浓度范围在0.17~5.44 mg/L,个体差异较大。泼尼松龙、VRCZ N-oxide浓度范围分别在7.75~72.75 μg/L及0.66~3.06 mg/L,见表3。

**3.6 病人血药浓度影响因素分析** 探讨VRCZ及

表1 精密度及回收率实验结果

对照品	例数	日内精密度		日间精密度		绝对回收率/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	相对回收率/ (%, $\bar{x} \pm s$ )
		测得值/ $\bar{x} \pm s$	RSD/%	测得值/ $\bar{x} \pm s$	RSD/%		
泼尼松龙	5						
75 μg/L		72.27±2.96	4.09	72.90±3.36	4.61	72.16±2.94	97.19±2.64
12.5 μg/L		13.01±0.66	5.03	12.88±0.50	3.87	76.47±2.90	106.47±2.51
6.25 μg/L		6.03±0.21	3.42	6.10±0.31	5.13	68.47±1.78	96.77±3.00
3.13 μg/L		3.03±0.16	5.24	2.90±0.15	5.02	65.48±3.14	97.28±4.96
伏立康唑	5						
15 μg/L		14.63±0.63	4.29	14.24±0.54	3.80	81.61±2.74	97.37±3.90
2.5 μg/L		2.35±0.52	2.20	2.39±0.55	2.30	82.09±1.22	94.99±1.32
0.625 μg/L		0.62±0.02	3.90	0.61±0.03	4.46	74.01±2.52	99.67±3.48
0.16 μg/L		0.16±0.01	6.74	0.14±0.10	6.22	72.24±3.30	101.66±7.20
伏立康唑氮氧化物	5						
7.5 μg/L		7.21±0.14	1.93	7.41±0.20	2.74	84.92±1.12	96.26±1.59
1.25 μg/L		1.29±0.07	5.31	1.33±0.05	3.47	78.02±2.70	104.69±5.23
0.625 μg/L		0.63±0.03	4.75	0.62±0.03	5.43	82.20±2.68	99.17±4.72
0.16 μg/L		0.17±0.01	4.61	0.18±0.01	3.75	86.68±2.75	104.87±4.48

注:RSD为相对标准差。

表2 稳定性实验结果/ $\bar{x} \pm s$ 

对照品	例数	进样器稳定性		冻融稳定性	
		测得值/ $\bar{x} \pm s$	RSD/ %	测得值/ $\bar{x} \pm s$	RSD/ %
泼尼松龙	5				
75 $\mu\text{g/L}$		71.86 $\pm$ 3.35	4.67	71.32 $\pm$ 3.41	4.78
12.5 $\mu\text{g/L}$		12.91 $\pm$ 0.22	1.70	12.65 $\pm$ 0.58	4.56
6.25 $\mu\text{g/L}$		6.18 $\pm$ 0.14	2.24	6.07 $\pm$ 0.16	2.67
3.13 $\mu\text{g/L}$		3.02 $\pm$ 0.16	5.34	2.98 $\pm$ 0.16	5.30
伏立康唑	5				
15 $\mu\text{g/L}$		14.50 $\pm$ 0.62	4.22	14.78 $\pm$ 0.71	4.83
2.5 $\mu\text{g/L}$		2.44 $\pm$ 0.13	5.44	2.47 $\pm$ 0.09	3.70
0.625 $\mu\text{g/L}$		0.63 $\pm$ 0.03	4.32	0.61 $\pm$ 0.01	2.24
0.16 $\mu\text{g/L}$		0.15 $\pm$ 0.01	5.49	0.15 $\pm$ 0.01	4.24
伏立康唑氮氧化物	5				
7.5 $\mu\text{g/L}$		7.42 $\pm$ 0.17	2.35	7.21 $\pm$ 0.33	4.62
1.25 $\mu\text{g/L}$		1.28 $\pm$ 0.06	4.38	1.25 $\pm$ 0.05	4.13
0.625 $\mu\text{g/L}$		0.67 $\pm$ 0.03	4.11	0.67 $\pm$ 0.03	4.58
0.16 $\mu\text{g/L}$		0.15 $\pm$ 0.01	5.34	0.15 $\pm$ 0.01	4.01

表3 肾移植24例基本信息

项目	数值
性别(男/女)/例	14/10
年龄/(年, $\bar{x} \pm s$ )	39.13 $\pm$ 11.13
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$ )	59.17 $\pm$ 10.71
伏立康唑剂量静脉或口服/(mg/d)	400
泼尼松龙剂量口服/(mg/d)	10
伏立康唑浓度/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.49 $\pm$ 1.53
伏立康唑氮氧化物浓度/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.42 $\pm$ 0.50
泼尼松龙浓度/( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	34.09 $\pm$ 15.98

其代谢产物之间的关系,以VRCZ及VRCZ N-oxide浓度做散点图,未发现两者存在明显的关联性。进一步以VRCZ、VRCZ/VRCZ N-oxide浓度的比值(以下简称比值)做线性回归,结果发现VRCZ与该比值之间存在较强的线性关系,提示该比值可用于VRCZ代谢速度的评估。Spearman检验结果显示泼尼松龙浓度与VRCZ浓度、比值之间未见相关性,但与VRCZ N-oxide浓度之间存在相关性, $P=0.023$ 。根据泼尼松龙的百分位数间距,将其分为低浓度组( $<27 \mu\text{g/L}$ )、中浓度组( $27 \sim 42 \mu\text{g/L}$ )、高浓度组( $>42 \mu\text{g/L}$ )。评估不同组间VRCZ代谢的情况,结果显示不同组间性别、年龄、体质量无差异,见表4。随着泼尼松龙浓度升高,VRCZ及其代谢产物浓度均有升高的趋势,但差异无统计学意义,比值未见明显变化,提示泼尼松龙不同浓度对VRCZ代谢无明显影响。

#### 4 讨论

VRCZ在肝脏主要经CYP2C19、CYP3A4及CYP2C9代谢,CYP2C19是其最主要的代谢酶。VRCZ经CYP2C19代谢后,主要生成无抗菌活性的VR-

表4 不同泼尼松龙浓度组间性别、年龄、体质量的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别/例		体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$ )
			男	女	
低浓度组( $<23 \mu\text{g/L}$ )	8	40.25 $\pm$ 7.92	3	5	54.69 $\pm$ 11.57
中浓度组( $23 \sim 42 \mu\text{g/L}$ )	10	39.70 $\pm$ 13.21	8	2	62.65 $\pm$ 11.78
高浓度组( $>42 \mu\text{g/L}$ )	6	36.67 $\pm$ 12.55	3	3	59.33 $\pm$ 5.79
$F(\chi^2)$ 值		0.19	(3.53)		1.26
$P$ 值		0.831	0.171		0.305

CZ N-oxide,约占其代谢产物的72%<sup>[11]</sup>。根据代谢活力的不同,可将CYP2C19分为快代谢型(UM)、正常代谢型(EM)、中间代谢型(IM)以及慢代谢型(PM)<sup>[12]</sup>。CPIC指南提示EM及IM病人建议VRCZ的剂量为每12小时1次,每次为200 mg,而UM及PM则可以考虑更换其他抗真菌药物<sup>[13]</sup>。我们前期临床工作中发现肾移植病人VRCZ血药浓度偏低,约19%的病人浓度低于0.5 mg/L。同时肾移植病人药动学研究发现,对于CYP2C19为EM型的肾移植病人,建议其VRCZ剂量为每12小时1次,每次为300 mg,高于正常推荐剂量<sup>[14]</sup>,与我们临床观察的结果相似,提示肾移植病人VRCZ代谢较快。

移植术后由于抗排斥反应的需要,病人需长期使用他克莫司+霉酚酸+泼尼松三联免疫抑制方案。文献报道指出CYP2C19启动子-1 750/-1 736 bp区域含有糖皮质激素反应元件(GRE)。糖皮质激素受体(GR)与配体结合后,可与GRE相互作用,调节靶基因的转录。在肝HepG2细胞中,地塞米松可通过激活GR上调CYP2C19的表达<sup>[15]</sup>,其与VRCZ联用后,VRCZ清除率上升41%<sup>[8-9]</sup>。我们推测肾移植病人VRCZ代谢加快可能与联用泼尼松有关。

本研究中通过HPLC法,以乙腈和水为流动相,梯度洗脱,基线稳定,色谱峰分离良好,目标物质保留时间处无内源性干扰。预实验中曾尝试使用Kromasil C18、Dimaonsil C18及Hypersil ODS色谱柱,结果显示泼尼松龙保留时间处有明显内源性物质干扰峰,调整流动相比比例无法将两者分离。肾移植病人泼尼松龙服用量较小,泼尼松龙浓度较低,需要大量样本浓缩以满足检测需要。在预实验过程中曾选择固相萃取小柱进行样本的浓缩和纯化,但由于样本量较大,血浆中物质成分复杂,导致目标物质回收率较低,部分样本甚至出现无法保留的现象,目标物质回收不稳定。改用萃取法后,可获得较稳定的回收率。

VRCZ为非线性药代动力学,其原型药物浓度与其代谢产物间未见直接的相关性,但VRCZ与VRCZ/VRCZ N-oxide的比值具有较强的线性关系,与文献报道一致<sup>[11,16]</sup>,提示该比值可用于VRCZ代

谢强度的评估。本次研究发现随着泼尼松龙浓度升高, VRCZ与VRCZ N-oxide的比值未见明显变化, 提示泼尼松龙对VRCZ的代谢并没有显著影响。但VRCZ及其氮氧化物浓度均有升高趋势, 差异无统计学意义, 同时相关性检验结果提示泼尼松龙浓度与伏立康唑氮氧化物浓度存在相关性, 提示泼尼松龙与VRCZ的代谢存在着相似的变化趋势, 这可能是病人肝脏整体代谢能力的个体差异, 从而导致数据上的趋势性, 并不能证实泼尼松龙浓度对VRCZ代谢存在影响。

VRCZ的代谢受到病人年龄、肝功能以及CYP2C19基因型等多种因素的影响<sup>[17-18]</sup>。本研究纳入病人的老年病人较少, 因此未观察年龄对VRCZ代谢的影响, 同时未纳入病人肝功能等指标, 是本课题的不足之处。

《伏立康唑个体化治疗指南》已明确指出糖皮质激素与VRCZ联用时, 应密切监测疗效及安全性, 地塞米松、甲泼尼龙等对VRCZ代谢的诱导作用已有明确报道, 目前认为泼尼松龙对VRCZ代谢的影响小于地塞米松, 但具体作用尚不明确<sup>[8-9, 19]</sup>。本研究未发现肾移植病人泼尼松龙浓度对VRCZ代谢的影响, 与之前的报道相近。但泼尼松龙浓度与伏立康唑氮氧化物之间存在相关性, 仍提示泼尼松龙浓度对VRCZ的代谢具有一定指示性作用, 在群体药动学研究中将其纳入到群体模型中, 可能会提高群体模型的准确性。同时本研究的样本数量较少, 仍需要大样本的病人数据, 在明确病人CYP2C19基因型的情况下, 探讨VRCZ与泼尼松之间相互作用。

### 参考文献

- [1] ANDES DR, SAFDAR N, BADDLEY JW, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)[J]. *Transplant Infectious Disease*, 2016, 18(6):921-931.
- [2] LEITHEISER S, HARNER A, WALLER J L, et al. Risk factors associated with invasive fungal infections in kidney transplant patients[J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2020, 359(2): 108-116.
- [3] 于立新, 曾明星. 肾移植术后肺部真菌感染的临床分析[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(6):880-883.
- [4] WILMES D, COCHE E, RODRIGUEZ-VILLALOBOS H, et al. Fungal pneumonia in kidney transplant recipients[J]. *Respiratory Medicine*, 2021, 185 (9 Suppl): 106-492.
- [5] LI H, LI M, YAN J, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2020, 127(6): 495-504.
- [6] KABLY B, LAUNAY M, DEROBERTMASURE A, et al. Antifungal drugs TDM: trends and update[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2022, 44(1): 166-197.
- [7] 陈慧, 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.
- [8] 王实慧, 张庆. 伏立康唑联合糖皮质激素用药分析[J]. *江西医药*, 2017, 52(11):1197-1199.
- [9] TAKAHASHI T, SMITH AR, JACOBSON PA, et al. Impact of obesity on voriconazole pharmacokinetics among pediatric hematopoietic cell transplant recipients [J/OL]. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2020, 64 (12) : e00653-20. DOI: 10.1128/AAC.00653-20.
- [10] SKAUBY R H, GUSTAVSEN M T, ANDERSEN A M, et al. Prednisolone and prednisone pharmacokinetics in adult renal transplant recipients[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2021, 43 (2): 247-255.
- [11] NIHOCA T, FUJISHIMA N, ABUMIYA M, et al. Relationship between the Cyp2C19 phenotype using the voriconazole-to-voriconazole n-oxide plasma concentration ratio and demographic and clinical characteristics of japanese patients with different CYP2C19 genotypes[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2017, 39 (5):514-521.
- [12] ZHANG Y, HOU K, 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.
- [13] MORIYAMA B, OBENG AO, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 102(1): 45-51.
- [14] LIN X, LI Z, YAN M, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole and CYP2C19 polymorphisms for optimizing dosing regimens in renal transplant recipients[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 84(7): 1587-1597.
- [15] UPPUGUNDURI RS, DAALI Y, DESMEULES J, et al. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity [J]. *Current Drug Metabolism*, 2012, 13 (8) : 1196-1204.
- [16] SHANG S, CHENG L, LI X, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the plasma voriconazole concentration and voriconazole-to-voriconazole-N-oxide concentration ratio in elderly patients [J]. *Mycoses*, 2020, 63(11):1181-1190.
- [17] HAMADA Y, UEDA T, MIYAZAKI Y, et al. Effects of antifungal stewardship using therapeutic drug monitoring in voriconazole therapy on the prevention and control of hepatotoxicity and visual symptoms: a multicentre study conducted in Japan [J]. *Mycoses*, 2020, 63(8): 779-786.
- [18] ZHAO YC, ZOU Y, HOU JJ, et al. Factors affecting voriconazole trough concentration and optimal maintenance voriconazole dose in Chinese children[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(12):1542.
- [19] JIA SJ, GAO KQ, HUANG PH, et al. Interactive effects of glucocorticoids and cytochrome P450 polymorphisms on the plasma trough concentrations of voriconazole[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 666296. DOI:10.3389/fphar.2021.666296.

(收稿日期:2021-06-03,修回日期:2022-02-05)