

儿童伏立康唑的血药浓度与CYP2C19、CYP2C9和CYP3A5基因多态性的相关性研究

桂明珠, 李静, 李志玲

Correlation between plasma concentration of voriconazole and polymorphisms in CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A5 genes in children

GUI Mingzhu, LI Jing, LI Zhiling

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202402020>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

药学实践与服务. 2024, 42(5): 217-222 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202311029](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202311029)

度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305032](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305032)

正极性驻极体联合5-氟尿嘧啶对瘢痕成纤维细胞生长抑制的协同作用

Synergistic effect of positive electret combined with 5-fluorouracil on growth inhibition of scar fibroblasts

药学实践与服务. 2024, 42(6): 244-247 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310027](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310027)

瑞马唑仑临床应用研究进展

Research progress on the clinical application of remazolam

药学实践与服务. 2024, 42(9): 365-374 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405026](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405026)

基于真实世界数据的药物利用研究综述

Review of drug utilization research based on real-world data

药学实践与服务. 2024, 42(6): 238-243 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312010](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312010)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

儿童伏立康唑的血药浓度与 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *CYP3A5* 基因多态性的相关性研究

桂明珠¹, 李 静¹, 李志玲² (1. 上海市宝山区罗店医院儿科, 上海 201908; 2. 上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院药学部, 上海 200062)

[摘要] 目的 探索 *CYP2C19*、*CYP2C9*、*CYP3A5* 基因型对儿童伏立康唑血药浓度的影响。方法 收集 2020 年 1 月至 12 月在上海市儿童医院接受伏立康唑静脉治疗的 50 例侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)住院儿童的血液标本。采用高效液相色谱法(HPLC)检测伏立康唑血药谷浓度, 采用飞行时间质谱检测系统进行 *CYP2C19*、*CYP2C9*、*CYP3A5* 基因型检测, 分析儿童相关基因分型对伏立康唑血药浓度、疗效以及不良反应的影响。结果 50 例 IFI 儿童接受伏立康唑治疗后, 总有效率达 84%(42/50 例), 不良反应发生率 20%(10/50 例)。测定伏立康唑血药浓度范围 0.56 ~ 7.62 $\mu\text{g/ml}$ 。结合 *CYP2C19* 基因位点的不同突变类型, 产生快、中、慢 3 种代谢活性, 检测结果显示: 快代谢 16 例、中间代谢 27 例、慢代谢 7 例。3 组间的血浆浓度有明显的差异($F=15.359$, $P<0.001$), 快代谢组的药物浓度明显低于中间代谢和慢代谢组。*CYP2C9*、*CYP3A5* 的突变对血药浓度均无明显影响(分别为 $F=2.213$ 、 $P=0.086$ 和 $F=0.757$ 、 $P=0.475$)。结论 伏立康唑治疗儿童 IFI 疗效显著, 不良反应轻微。*CYP2C19* 基因型与药物代谢速率明显相关, 是影响血药浓度的重要因素, 开展伏立康唑的药物浓度与基因型的检测, 有助于临床调整有效药物剂量, 实现更为科学的个体化治疗。

[关键词] 伏立康唑; 药物基因; 血药浓度; 儿童

[文章编号] 2097-2024(2026)02-0076-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202402020

Correlation between plasma concentration of voriconazole and polymorphisms in *CYP2C19*, *CYP2C9* and *CYP3A5* genes in children

GUI Mingzhu¹, LI Jing¹, LI Zhiling² (1. Department of Pediatrics, Luodian Hospital of Baoshan District, Shanghai 201908, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of *CYP2C19*, *CYP2C9* and *CYP3A5* genotypes on the plasma concentration of voriconazole in children. **Methods** Collected blood samples from 50 hospitalized children with invasive fungal infections who received intravenous voriconazole from January 2020 to December 2020. High performance liquid chromatography was used to detect the blood trough concentration of voriconazole, and the time-of-flight mass spectrometry detection system was used to detect the genotypes of *CYP2C19*, *CYP2C9* and *CYP3A5*, and the effects of children's genotyping on the plasma concentration, efficacy and adverse reactions of voriconazole were analyzed. **Results** The total effective rate of 50 children with IFI was 84% (42/50 cases) after voriconazole treatment. The incidence of adverse reactions was 20% (10/50 cases). The measured plasma concentration of voriconazole ranged from 0.56 ~ 7.62 $\mu\text{g/ml}$. Combined with the different mutation types of *CYP2C19* gene loci, three metabolic activities were produced: fast, medium and slow, and the test results showed that there were 16 cases of fast metabolism, 27 cases of intermediate metabolism and 7 cases of slow metabolism. There was a significant difference in plasma concentrations among the three groups ($F=15.359$, $P<0.001$), and the drug concentrations in the fast metabolic group were significantly lower than those in the intermediate metabolic and slow metabolic groups. The mutations of *CYP2C9* and *CYP3A5* had no significant effect on the plasma concentrations of the drugs, which were ($F=2.213$, $P=0.086$ and $F=0.757$, $P=0.475$). **Conclusion** Voriconazole had significant efficacy in the treatment of invasive fungal infections in children, and the adverse reactions were mild. *CYP2C19* genotype was significantly related to the rate of drug metabolism and was an important factor affecting blood drug concentration, the detection of drug concentration and genotype of voriconazole was helpful to adjust the effective drug dose clinically and would achieve more scientific and individualized treatment.

[作者简介] 桂明珠, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童呼吸道感染疾病, Email: 83848845@qq.com

[通信作者] 李志玲, 博士, 主任药师, 研究方向: 儿童药理学研究, Email: lizhiling22@163.com

[Key words] voriconazole; pharmacogenes; blood drug concentrations; pediatric

儿童侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)的诊断越来越多,其中以念珠菌和曲霉菌感染最为常见^[1-2]。伏立康唑因其抗菌谱广、耐药率低的特点,被国内外推荐作为应对侵袭性曲霉菌、念珠菌血症等严重威胁生命的真菌感染的一线治疗药物^[3-4],适用于 2 岁以上的儿童。伏立康唑血液稳态谷浓度与临床疗效及不良反应有着密不可分的关系。肝脏细胞色素 P450 同工酶^[5](如 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *CYP3A5*)影响伏立康唑的代谢,等位基因的突变使代谢酶的活性增强或降低。儿童因器官发育不成熟、生理状态等不同于成人,为达到有效的临床治疗,降低不良反应,急需探索基因多态性在伏立康唑儿童个体化用药中的相关性影响,对指导临床安全有效用药,实现儿童个体化的给药方案有重大的意义。

本研究通过收集 2020 年 1 月至 12 月期间在上海市儿童医院(本院)接受伏立康唑静脉治疗的 50 例 IFI 住院儿童的血液标本,检测其血药浓度与基因型,分析相关基因分型对伏立康唑血药浓度、疗效以及不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2020 年 1 月至 12 月在本院住院治疗的 IFI 患儿病例 50 例,男 29 例(56%),女 21 例(44%),年龄 2 岁至 12 岁,平均年龄(5.7±3.5)岁。纳入标准:①诊断为 IFI 的儿童;②接受伏立康唑治疗持续用药至少 3 d;③接受伏立康唑血药浓度监测及 *CYP2C19*、*CYP3A4*、*CYP3A5* 基因检测;④患儿家属在入院时签署预留血样本知情同意书。排除标准:①接受伏立康唑治疗后持续用药不足 3 d;②未进行伏立康唑血药浓度监测与基因检测;③肝、肾功能不全;④缺乏完整的实验室评价指标,不能进行疗效和安全性评价。

50 例患儿均给予静脉注射用伏立康唑(规格:200 mg/瓶,生产批号:Z572301,美国辉瑞公司)。单次剂量 8 mg/kg,在 1~2 h 内滴注完成,q12 h。安全性评价:参照《中国伏立康唑个体化用指南》^[6],使用伏立康唑期间患者是否有视觉障碍、畏光、失眠兴奋、肝损害以及和伏立康唑有关的不良反应。肝损伤定义为患者使用伏立康唑后谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)

检测值升高并≥3 倍正常上限值,或总胆红素(total bilirubin, TBil)≥3 倍正常上限值^[7]。本研究已通过本院伦理委员会审批(伦理批准号:2019R003-F01),所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 血药浓度及基因检测

1.2.1 血药浓度检测

研究对象接受伏立康唑治疗至少 3 d 后检测血清谷浓度。使用全自动二维液相色谱耦合仪 LC-100 HP(湖南德米特仪器有限公司)进行高效液相色谱法(HPLC)测定药物浓度:血样本采集后静置至自然凝固,4 500 r/min 离心 5 min,获取血清样本;取 300 μl 血清加入 900 μl 去蛋白溶液,涡旋震荡 1 min,15 000 r/min 离心 8 min,待分层完全后,取 1 000 μl 上清液加入 100 μl APC 溶液进样,在色谱条件下检测,记录峰面积并计算伏立康唑谷浓度和血清伏立康唑浓度。

1.2.2 基因检测

本实验使用 DP-TOF 飞行时间质谱检测系统(浙江迪谱诊断技术有限公司)进行质谱检测,准备多重 PCR 引物和延伸引物,以人基因组 DNA 为模板,在一个反应体系内对多重 PCR 引物所在区域同时进行扩增、延伸,形成分子量差异。使用飞行时间质谱系统对不同延伸产物的分子量差异进行检测,通过数据分析,就可得到各突变位点的具体基因型。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行统计学处理,对样本数据呈正态分布的计量资料以均数±标准差表示;计数资料采用 χ^2 检验,两样本比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 药物浓度与疗效、不良反应

50 例患儿均为静脉给药伏立康唑,q12 h,使用疗程为 10~56 d,中位时间 13.50 d(10.50~20.30 d),所测药物浓度值在 0.56~7.62 μg/ml 之间,平均(3.56±1.87) μg/ml。本研究总体有效率为 84%(42/50),总体不良反应发生率为 20%(10/50),给药后 50 例患儿中共有 10 例出现不良反应,其中 1 例 TBIL(TBIL>正常值上限 10 倍)伴 AST 升高,3 例 ALT(ALT>正常值上限 3 倍以上)升高,5 例 ALT 与 AST 均升高,以及 1 例发生皮疹。此

10 例患儿均未终止治疗,其中 6 例继续观察,3 例予以保肝药物治疗,1 例予以抗过敏治疗。

参考中国与美国指南^[8-9]推荐的血浆稳态谷浓度值范围(1.0~5.5 μg/ml),将本研究病例按照实测结果分为 3 组。A 组<1.0 μg/ml(13 例)、B 组 1.0~5.5 μg/ml(30 例)和 C 组>5.5 μg/ml(7 例)3 组,有效率分别为 61.5%、93.3% 和 85.7%,统计对比显示,3 组有效率存在显著差异($\chi^2=6.840$, $P=0.033$)。3 组的不良反应发生率分别为 23.1%(3/13 例)、10.0%(3/30 例)和 57.1%(4/7 例),统计对比结果显示,3 组不良反应发生率存在显著差异($\chi^2=7.988$, $P=0.018$),具体数据见表 1。

表 1 临床疗效及不良反应

组别	浓度范围 (μg/ml)	例数(n)	临床疗效例数[n(%)]		不良反应例 数[n(%)]
			有效	无效	
A组	<1.0	13	8(61.5)	5(38.5)	3(23.1)
B组	1.0~5.5	30	28(93.3)	2(6.7)	3(10.0)
C组	>5.5	7	6(85.7)	1(14.3)	4(57.1)
χ^2			6.84		7.988
P			0.033		0.018

2.2 药物浓度与基因表达

2.2.1 CYP2C19 基因与药物浓度

根据 CYP2C19*2 与 CYP2C19*3 基因位点突变形成的不同酶代谢活性^[10]类型,分别为快代谢型(extensive metabolism, EM)16 例(*1/*1, 32%)、中间代谢型(intermediate metabolism, IM)27 例(*1/*2 与 *1/*3, 54%)和慢代谢型(poor metabolism, PM)7 例(*2/*2、*2/*3 与 *3/*3, 14%)。3 组患儿的伏立康唑谷浓度出现显著的统计学差异($F=15.359$, $P<0.001$), EM 患儿的药物浓度明显低于 IM 与 PM(EM vs IM, $P=0.019$; EM vs PM, $P<0.001$; IM vs PM, $P<0.001$), IM 药物浓度低于 PM, 差异均具有统计学意义,见表 2。

表 2 CYP2C19 基因型与药物浓度

代谢速度	CYP2C19 基因型	酶活性	例数 (n)	药物浓度 (μg/ml)
快	*1/*1	高	16	1.30±0.24
中	*1/*2	中	25	
中	*1/*3	中	2	3.45±0.20
慢	*2/*2	低	1	
慢	*2/*3	低	5	5.92±0.41
慢	*3/*3	低	1	
F				15.359
P				<0.001

2.2.2 CYP2C9 基因与药物浓度

检测可能影响 CYP2C9 代谢活性的 SNPs: CYP2C9*3(rs1057910),在纳入研究的患儿中,

CYP2C9*3(rs1057910)野生纯合子 AA 型占 92%(46/50),突变杂合子 CA 型占 8%(4/50),未发现突变纯合子 CC 型。研究结果显示, CYP2C9*3 的突变对伏立康唑血浆谷浓度未产生显著的影响,差异无统计学意义($F=2.213$, $P=0.086$),结果见表 3。

表 3 CYP2C9 基因型与药物浓度

CYP2C9*3基因型	例数(n)	药物浓度(μg/ml)
野生纯合子(AA)	46	2.78±0.34
突变杂合子(CA)	4	4.02±0.13
突变纯合子(CC)	0	—
F		2.213
P		0.086

注:“—”表示未检测。

2.2.3 CY3A5 基因与药物浓度

检测可能影响 CYP3A5 代谢活性的 SNPs: CYP3A5*3(rs776746)。在纳入研究的患儿中, CYP3A5*3 野生纯合子 CC 型占 54%(27/50),突变杂合子 TC 型占 44%(22/50),突变纯合子 TT 型占 2%(1/50)。CYP3A5*3 位点的突变对伏立康唑血浆谷浓度未产生显著的影响,差异无统计学意义($F=0.757$, $P=0.475$),结果见表 4。

表 4 CYP3A5 基因型与药物浓度

CYP3A5*3基因型	例数(n)	药物浓度(μg/ml)
野生纯合子(CC)	27	3.43±0.36
突变杂合子(TC)	22	3.86±0.29
突变纯合子(TT)	1	2.85±0
F		0.757
P		0.475

3 讨论

伏立康唑药动力学个体差异大,治疗窗较窄,其血药浓度与临床疗效和不良反应有显著相关性。从婴幼儿到青少年,随着身体功能的不断发生发展,肝、肾器官代谢功能的不断成熟,导致了伏立康唑药动力学的个体差异性。为避免血药浓度过高产生药物毒性或血药浓度过低导致治疗失败,中国药学会治疗药物监测研究专业委员会在制定《中国伏立康唑个体化用药指南推荐意见》^[6]时,建议进行伏立康唑药物浓度监测和基因型检测。

参考国内外成人的伏立康唑有效目标浓度范围(1.0~5.5 μg/ml)^[5-6],本研究发现,当药物浓度为 1.0~5.5 μg/ml 时,临床有效率达 93.3%,不良反应发生率为 10%;浓度<1.0 μg/ml 时,临床有效率为 61.5%,不良反应发生率为 23.1%;而浓度>5.5 μg/ml 时临床有效率为 85.7%,发生的不良反应达 50%以

上($\chi^2=7.988, P=0.018$)。可见低血药浓度并未降低不良反应的发生,而高药物浓度并未提高临床有效率,反而增加不良反应的发生。同样在监测了治疗药物浓度的情况下, Taher 等^[11]报道伏立康唑临床有效率为 80%, Pascual 等^[12]报道的有效率达 85%。本研究临床总有效率达 84%(42/50),与 Pascual 等^[12]的研究结果较接近。

已有不少研究关注血浆伏立康唑浓度与肝毒性的关系,在一篇 Meta 分析^[13]中发现,儿童组(2~12 岁)发生肝毒性的比例较青少年和成人组更高。本文研究结果显示,参与研究的患者总体不良反应发生率为 20%(10/50),以肝损害为主,其中 9 例为肝毒性,1 例为过敏性皮疹(红色斑丘疹)。需要警惕的是,在本研究低浓度组(<1.0 $\mu\text{g/ml}$)中,不良反应发生率为 23.1%,这是由于儿童的肝脏组织结构发育不成熟,代谢功能弱,即使较低药物浓度亦可能导致肝损害,值得引起重视。本组资料中肝毒性均为可逆性,在临床可控范围内,给予保肝药物后恢复正常,无须停药,不影响临床治疗。结合本研究结果,推荐 1.0~5.5 $\mu\text{g/ml}$ 为儿童目标谷浓度,可在确保显著疗效的基础上,提高临床安全性。

CYP2C19 是 *CYP450* 酶第二亚家族中的重要成员,在肝脏中有表达较多,是人体重要的代谢酶^[14]。目前研究^[15]较多的等位基因有 *17(酶活性增强)、*1(正常酶活性)、*2、*3~*8(酶无功能活性)。在东亚人群中, *CYP2C19**2 与 *CYP2C19**3 两个突变位点是导致相关弱代谢遗传缺陷的主要突变点,其突变率达到 95% 左右。有研究显示^[10],亚洲人属于弱代谢者,强代谢者中纯合子代谢最快,弱代谢者中杂合子的代谢最慢。本研究中儿童 PM 与 IM 占研究对象所有代谢型的 68%(34/50),接近我国汉族群体中的变异比例^[8,16],3 种代谢型患者体内伏立康唑药物浓度有显著性差异。EM 儿童药物浓度明显低于 IM 和 PM 儿童。这是因为药物在进入体内后,EM 者体内药物很快被清除,只剩余较少的药物来抗真菌感染,这不仅很难清除体内的真菌,还可能引起耐药;而对 PM 者,药物进入体内后很难被清除,大量的药物在组织蓄积,不仅提高了血药浓度,还会产生组织器官损害。可见,EM 者适当增加给药剂量,可获得有效的治疗浓度;PM 者根据药物暴露量,建议相应的降低给药剂量,以防药物在体内蓄积,对各脏器功能产生不良影响。

CYP2C9 基因^[17]是 P450-IIC 酶家族的主要组

成部分,占肝微粒体中 *CYP* 总量的 20%,参与 16% 的临床药物的代谢。*CYP2C9**3 基因的突变使酶与底物的亲和力降低,影响药物的代谢,可提高药物浓度。本研究中测得的突变基因仅有 4 例,其血药浓度虽高于未突变者,但并未提示有统计学意义,可能与本研究中的样本量较少有关。

CYP3A5 基因^[18]主要在肠道和肝脏表达,其编码区表达剪接缺陷,突变后形成无功能的蛋白,酶活性缺失,可能降低药物的代谢,提高药物浓度。本研究中 *CYP3A5**3(rs776746)部分突变和全突变占 40%,但对伏立康唑的药物浓度无明显影响。提示可能多数在肠道表达的 *CYP3A5* 基因对于主要通过肝脏代谢的伏立康唑,并不是其关键性的影响因素。

本研究显示, *CYP2C19* 的基因多态性是导致儿童体内伏立康唑代谢个体间差异的主要影响因素,进行基因分型有助于为患儿选择适当的伏立康唑给药剂量,并且推荐 1.0~5.5 $\mu\text{g/ml}$ 为儿童目标谷浓度,临床可根据 *CYP2C19* 基因型与药物浓度监测结果相应调整药物剂量。

【参考文献】

- [1] FERRERAS-ANTOLÍN L, SHARLAND M, WARRIS A. Management of invasive fungal disease in neonates and children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(6S Suppl 1): S2-S6.
- [2] WARRIS A, LEHRNBECHER T, ROILIDES E, et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(9): 1096-1113.
- [3] MCCREARY EK, DAVIS MR, NARAYANAN N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists: Endorsed by the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Pharmacotherapy*. 2023, 43(10): 1043-1050.
- [4] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染临床实践专家共识(2022 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 274-282.
- [5] LEE J, NG P, HAMANDI B, et al. Effect of therapeutic drug monitoring and cytochrome *P450C19* genotyping on clinical outcomes of voriconazole: a systematic review[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(4): 509-529.
- [6] 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, 78.
- [7] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4): 355-384.
- [8] 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.

(下转第 107 页)

目的质量。因此项目申办方应加强内部人员管理,即将离职的人员需保证充足的时间做好工作交接,确保工作的连续性;公司为项目配备药物临床试验经验丰富的人员、保障职员工作的稳定性;此外,为了提高项目的质量,申办方需加强对研究者做试验方案的培训,详细介绍操作注意事项,督促研究者严格依从方案要求规范操作,同时,申办方应当履行临床试验项目质量管理职责,建立临床试验的质量管理体系,基于风险进行质量管理,加强质量保证和质量控制^[5,11]。

总之,要将医务人员的参与从“被动”转为“主动”,实现药物临床试验的高质量发展,需要医院、管理机构和项目申办方在战略规划、政策支持、管理体系建设、科研条件等多方面采取行动措施,重视药物临床试验工作,紧密协调,保障药物临床试验工作规范高效运行。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08)[2022-10-11]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [2] 上海市卫生健康委员会, 上海市发展和改革委员会, 上海市科学技术委员会, 等. 关于印发《关于加强本市医疗卫生机构临床研究支持生物医药产业发展的实施方案》的通知[EB/OL]. (2019-12-16) [2022-10-11]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/xzsp/20191220/7d3329260e684219a0740219a23b3231.html>.
- [3] 上海市科学技术委员会, 上海市卫生健康委员会, 上海市药品监督管理局, 等. 上海市临床医学研究中心发展规划(2019-2023 年)[EB/OL]. (2019-03-18) [2022-10-11]. <http://stcs.sh.gov.cn/zwgk/ghjh/20190318/0016-153557.html>.
- [4] 上海市人民政府. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的实施意见[EB/OL]. (2018-11-07)[2022-10-11]. https://www.shanghai.gov.cn/nw12344/20200813/0001-12344_57279.html.
- [5] 国家药监局, 国家卫生健康委. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-4-26) [2022-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [6] 余彦婕. 研究型医院建设背景下专职科研队伍建设的探讨——以福建省某高校附属医院为例[J]. 中国总会计师, 2023, (9): 167-169.
- [7] 王静, 吴萍, 董宇, 等. 中国中医科学院广安门医院药物临床试验者问卷调查结果分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(10): 4-6.
- [8] 陈悦. 关于医院职称聘任中存在问题的分析及建议[J]. 经济师, 2020, (3): 239, 241.
- [9] 杨玥, 蔡名敏, 张如梦, 等. 药物临床试验激励机制的实施与探讨[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(1): 30-33.
- [10] 徐萍, 徐涛, 周旋, 等. 新形势下药物临床试验机构管理实践与探索[J]. 中国医院, 2023, 27(8): 92-94.
- [11] 张琼光, 刘珊, 余甜, 等. 从检查员视角看新修订《药物临床试验质量管理规范》对申办者的要求[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3379-3384.
- [12] PATTERSON T F, THOMPSON G R, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60.
- [13] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45-51.
- [14] BAHAR MA, SETIAWAN D, HAK E, et al. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(7): 701-739.
- [15] SHI C C, XIAO Y B, MAO Y, et al. Voriconazole: a review of population pharmacokinetic analyses[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(6): 687-703.
- [16] TAHER KW, ALMOFADA R, ALOMAIR S, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in critically ill pediatric patients: a single-center retrospective study[J]. Paediatr Drugs, 2024, 26(2): 197-203.
- [17] 邵贝贝, 赵宁民, 段虹飞, 等. 基于基因多态性的伏立康唑药代动力学研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 663-666.
- [18] 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.
- [19] FAN X, ZHANG H, WEN Z, et al. Effects of CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4 gene polymorphisms on plasma voriconazole levels in Chinese pediatric patients[J]. Pharmacogenet Genomics. 2022, 32(4): 152-158.
- [20] 郭一萌, 安琳娜, 陈恩, 等. 伏立康唑在不同年龄段使用中安全性和有效性以及药代动力学差异的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(3): 261-263.
- [21] AIUCHI N, NAKAGAWA J, SAKURABA H, et al. Impact of polymorphisms of pharmacokinetics-related genes and the inflammatory response on the metabolism of voriconazole[J]. Pharmacol Res Perspect, 2022, 10(2): e00935.

【收稿日期】 2023-11-01 【修回日期】 2023-12-17
【本文编辑】 蔺森

【收稿日期】 2024-02-19 【修回日期】 2024-04-12
【本文编辑】 李春德