

网络出版时间:2024-10-21 12:10:50 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20241018.0940.022

◇ 临床医学研究 ◇

基于 CYP2C19 基因多态性与治疗药物监测 探讨伏立康唑与他克莫司的相互作用及不良反应

陈雪利^{1,2}, 孙小珊^{1,2}, 宋 帅^{1,2}, 苏 涌^{1,2}, 夏 泉^{1,2}, 刘加涛^{1,2}⁽¹⁾ 安徽医科大学第一附属医院药剂科, 合肥 230022;⁽²⁾ 国家中医药管理局中药化学三级实验室, 合肥 230022)

摘要 目的 根据 CYP2C19 基因多态性与血药浓度监测结果, 分析伏立康唑(VRC)与他克莫司、环孢素等免疫抑制剂相互作用及 CYP2C19 基因多态性对二者相互作用和不良反应(ADR)的影响, 为制定个体化 VRC 联合免疫抑制剂用药方案提供依据。**方法** 采用二维液相色谱法检测 VRC 血药浓度, 焦磷酸测序法检测患者的 CYP2C19 基因多态性, 并同时检测合并使用的免疫抑制剂浓度。分析 CYP2C19 基因多态性、VRC 和免疫抑制剂血药浓度及 ADR 的关系。**结果** 该研究共入组 61 例患者, CYP2C19 *2 和 CYP2C19 *3 的突变率分别为 54.1% (33/61) 和 9.84% (6/61)。CYP2C19 快代谢、中间代谢和慢代谢者的 VRC 血药浓度分别为 (4.44 ± 3.46) 、 (3.62 ± 3.02) 和 (10.05 ± 1.46) $\mu\text{g/ml}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联用 VRC 后他克莫司血药浓度显著高于联用前 [(13.4 ± 9.2) ng/ml vs (6.5 ± 3.6) ng/ml; $P = 0.002$], 且联合用药后他克莫司血药浓度随 VRC 浓度的升高而升高。联合使用免疫抑制剂的患者 VRC 浓度低于未联合免疫抑制剂的患者 [(3.81 ± 3.48) $\mu\text{g/ml}$ vs (5.84 ± 3.71) $\mu\text{g/ml}$; $P = 0.032$], 联合使用环孢素的患者血 VRC 浓度显著下降 ($P < 0.01$), 但联合他克莫司和吗替麦考酚对 VRC 血药浓度无显著影响。45.90% (28/61) 的患者发生 ADR, 发生 ADR 的患者 VRC 浓度显著高于未发生 ADR 者 [(7.07 ± 3.43) $\mu\text{g/ml}$ vs (3.06 ± 2.90) $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.001$], 且 CYP2C19 基因型相同的患者中有 ADR 者的血药浓度也高于无 ADR 者。**结论** CYP2C19 基因多态性可显著影响 VRC 的血药浓度和 ADR, VRC 与他克莫司等免疫抑制剂存在显著的相互作用。CYP2C19 基因多态性联合治疗药物监测可提高他克莫司和 VRC 个体化用药水平, 并有望最大限度地降低毒性和提高治疗效果。

关键词 CYP2C19; 伏立康唑; 基因多态性; 免疫抑制剂; 治疗药物监测; 个体化治疗; 二维液相色谱**中图分类号** R 453.2**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)10-1849-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.022

伏立康唑(voriconazole, VRC)是一种新型三唑类抗真菌药物,具有口服生物利用度高、抗菌谱广、抗菌活性强和能透过血脑屏障等优点,但其体内代谢过程个体差异较大,容易受患者的年龄、肝功能和 P450 同工酶活性等多种因素的影响^[1]。VRC 的疗效和不良反应(adverse reaction, ADR)与血药浓度密切相关^[2]。目前推荐的治疗浓度范围略有不同,但大多在 1~4 $\mu\text{g/ml}$ ^[3]、2~6 $\mu\text{g/ml}$ ^[4] 或 1~5.5 $\mu\text{g/ml}$ ^[5]。VRC 主要由细胞色素 P450 同工酶

CYP2C19 代谢,小部分由 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢^[3]。CYP2C19 基因多态性被认为是 VRC 暴露差异的主要因素,其基因多态性是导致 VRC 血药浓度差异的重要原因^[6]。CYP2C19 慢代谢(poor metabolism, PMs)相比快代谢(extensive metabolism, EMs)者具有高达 2 倍以上的暴露量差异^[7]。根据不同基因型判定患者的药物代谢速率并结合血药浓度监测结果及时调整相关药物使用剂量,为临床制订个体化用药方案提供有力证据,从而帮助医师正确选择药物并合理调整药物剂量^[8]。

1 材料与方法

1.1 病例资料 随机选择 2020 年 10 月—2021 年 3 月在安徽医科大学第一附属医院接受 VRC 抗真菌治疗并且开展血药浓度监测的 61 例患者,通过电子病历系统回顾性收集患者的基本资料、诊治过程、合并用药和 ADR 等情况。

2024-08-30 接收

基金项目:安徽省“十三五”临床重点专科建设项目(编号:卫科教秘[2017]529号);安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(编号:gxyc2020008);安徽医科大学 2020 年大学生创新创业训练计划项目(编号:S202010366010)

作者简介:陈雪利,女,药师;

刘加涛,男,主任药师,通信作者, E-mail: jiatao177@126.com

1.2 主要仪器 2D-LC-UV 系统由全自动二维液相色谱耦合仪 FLC2420 及岛津液相色谱 LC-20AT 部件构成(湖南德米特仪器有限公司);PyroMark® Q24 焦磷酸序列分析平台(美国凯杰公司);BT25S 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);HC-3018R 型高速冷冻离心机、KDC-1044 型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.3 药品与试剂 VRC 质控品(lot:20200827)、VCV-1D 移动相、OPI-1 有机移动相、BPI-1 碱性流动相、MPI-1 流动相、ACP-1 去蛋白剂和 ACG 保护剂(湖南德米特仪器有限公司);灭菌注射用水(四川科伦药业有限公司);空白马血清(批号:113I051,北京索莱宝科技有限公司)。全血 DNA 提取试剂盒(美国 Omega 公司);rTaq DNA 聚合酶、dNTP Mixture 和 10 × PCR Buffer[宝日医生物技术(北京)有限公司];引物、PyroMark Q96 Reagents(长沙三济生物科技有限公司);甲酸、乙腈、乙酸乙酯、甲酸等均分析纯(上海润捷化学试剂有限公司)。

1.4 血药浓度监测

1.4.1 VRC 血药浓度监测 VRC 常规剂量连续给药 5 d 以上血药浓度达稳态,于下一次给药前 0.5 ~ 1 h,采集患者血样 3 ml,以 3 000 r/min 离心 5 min,取 200 μl 血浆(EDTA 抗凝管)加入 600 μl ACP-1 去蛋白剂沉淀样品中的蛋白,涡旋 60 s,以 12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,以同样条件再次离心 10 min,取上清液 200 μl,进样,采用二维液相色谱检测 VRC 浓度。

1.4.2 免疫抑制剂血药浓度监测 通过 SYVA Viva-Emit 2000 Assay 检测试剂,采用酶放大免疫测定法测定患者体内他克莫司、环孢素和霉酚酸等免疫抑制剂的血药浓度。

1.5 焦磷酸测序法检测 CYP2C19 基因多态性

采用核酸提取试剂盒提取细胞总 DNA,DNA 的纯度(A260/A280 = 1.8 ~ 2.1)符合实验要求。经 PCR 扩增后,使用焦磷酸测序法检测细胞色素 P450 酶 CYP2C19 基因的突变情况。具体操作过程参照相关试剂盒说明书。

1.6 二维液相色谱法检测血浆 VRC 浓度 按 1.4 项下的实验条件检测 61 例患者血清 VRC 浓度,并根据相关指南^[9]分为亚治疗浓度(<1.0 μg/ml)、治疗浓度(1.0 ~ 5.5 μg/ml)和毒性浓度(>5.5 μg/ml)。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计

分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较使用 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 该研究共纳入 61 例患者,其中男性 40 例,女性 21 例;年龄 13 ~ 79(45.7 ± 14.3)岁。原患疾病中以移植患者最多,占 39.34%(24/61),其次是恶性肿瘤患者化疗后骨髓抑制,占 21.31%(13/61),其他疾病占 39.34%(24/61)。

2.2 VRC 浓度分布 纳入的 61 例患者中有 15 例患者 VRC 血药浓度达到参考治疗浓度范围(1.0 ~ 5.5 μg/ml)占纳入研究总人数的 24.59%;有 31 例患者的血药浓度高于治疗浓度;有 15 例患者低于治疗浓度,具体分布情况见表 1。

该研究比较了不同采血时间对 VRC 血药浓度的影响,VRC 谷浓度 <1.0、1.0 ~ 5.5 和 >5.5 μg/ml 组患者的平均采血时间分别为(4.29 ± 1.93)、(4.57 ± 1.99)、(5.71 ± 1.60) d,有逐渐增加的趋势,但差异无统计学意义。此外,该研究还比较了是否达稳态采血对血药浓度的影响。VRC 说明书指出连续用药 6 d 后可达稳态血药浓度,而首剂加倍的患者也可快速达到稳态血药浓度,因此该研究将 VRC 连续用药 6 d 及以上或者首剂加倍的患者归入稳态谷浓度组,稳态后采血患者的血药浓度为(3.37 ± 3.41) μg/ml,高于未达稳态者的血药浓度(2.29 ± 2.78) μg/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$, $t = -2.334$)。

表 1 患者 VRC 血药浓度分布情况($n = 61$)

Tab.1 Distribution of VRC blood concentration in patients ($n = 61$)		
Concentration distribution(μg/ml)	Number of cases [n(%)]	Trough concentrations (μg/ml)
<1.0	15(24.59)	0.49 ± 0.31
1.0 ~ 5.5	15(24.59)	2.53 ± 1.33
>5.5	31(50.82)	8.11 ± 2.03

2.3 VRC 对他克莫司血药浓度的影响 VRC 和他克莫司均经肝脏 CYP450 酶系统代谢,因此临床应用时易发生相互作用,该研究纳入的 42 例患者在使用 VRC 前均已使用了他克莫司。联用 VRC 后患者他克莫司血药浓度[(13.4 ± 9.2) ng/ml]显著高于联用前[(6.5 ± 3.6) ng/ml],差异有统计学意义($P = 0.0002$, $t = -4.769$)。但有 14.29%(6/42)的患者合用 VRC 后他克莫司血药浓度反而下降。

此外,该研究比较了不同 VRC 浓度组用药前后他克莫司的浓度,发现 VRC 浓度在 $1.0 \sim 5.5 \mu\text{g/ml}$ 和 $>5.5 \mu\text{g/ml}$ 范围的患者用药后他克莫司浓度显著升高($P=0.001, t=-3.679$),而低于 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 的患者合并使用 VRC 后浓度虽然有升高(5.6 ± 1.46 vs 7.9 ± 5.2),但差异无统计学意义($P=0.149, t=-1.617$)。见图 1。

2.4 CYP2C19 基因型及患者代谢表型分布

CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 基因野生型或突变型典型图谱见图 2A、2B。该研究纳入的 61 例患者中 CYP2C19 * 2 或 * 3 单位点突变 (IMs)、CYP2C19 * 2/* 3 或 CYP2C19 * 2 双位点突变 (PMs) 以及 CYP2C19 野生型 (EMs) 者分别为 39.34% (24/61)、

4.92% (3/61)、4.92% (3/61)、9.84% (6/61) 和 40.98% (25/61)。EMs、IMs 和 PMs 患者分别占 40.98% (25/61)、44.26% (27/61) 和 14.75% (9/61)。

2.5 CYP2C19 基因型及患者代谢表型与 VRC 稳态谷浓度的关系 CYP2C19 * 2/* 3 或 CYP2C19 * 2 双位点突变的患者 VRC 浓度分别为(10.09 ± 1.61) 和 (10.03 ± 1.54) $\mu\text{g/ml}$, 显著高于 CYP2C19 野生型 ($P=0.004, F=5.651; P<0.001, F=5.585$) 和 CYP2C19 * 2 单位点突变 ($P=0.001, F=6.660; P<0.001, F=6.593$) 的患者, 见图 3A。此外,对 CYP2C19 代谢型与患者血浆 VRC 谷浓度进行联合分析, EMs 和 IMs 患者的 VRC 平均血药浓度分别为

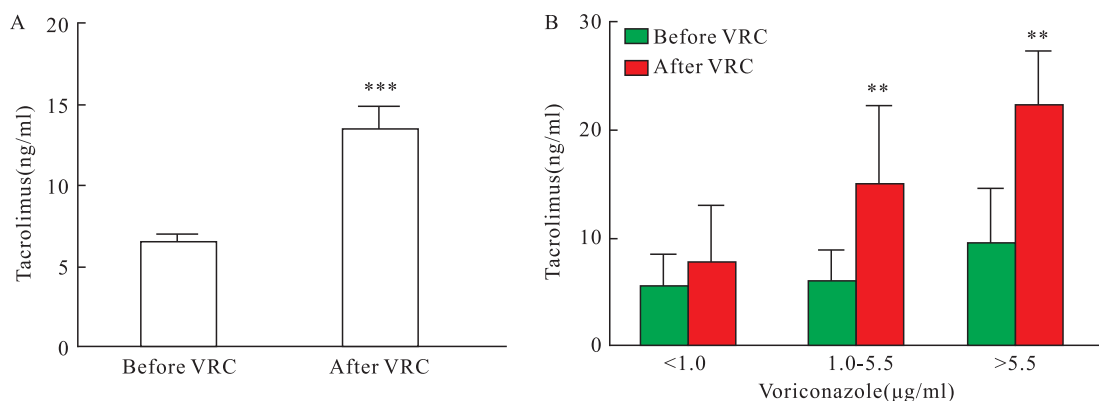


图1 VRC 对他克莫司浓度的影响

Fig. 1 Effect of VRC on tacrolimus concentration

A: Tacrolimus concentrations before and after VRC administration; B: Tacrolimus concentration before and after drug administration in different VRC concentration groups; Note: Tacrolimus concentrations $<2.0 \text{ ng/ml}$ or $>30.0 \text{ ng/ml}$ are calculated as 0 and 30.0 ng/ml , respectively; * $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs before VRC.

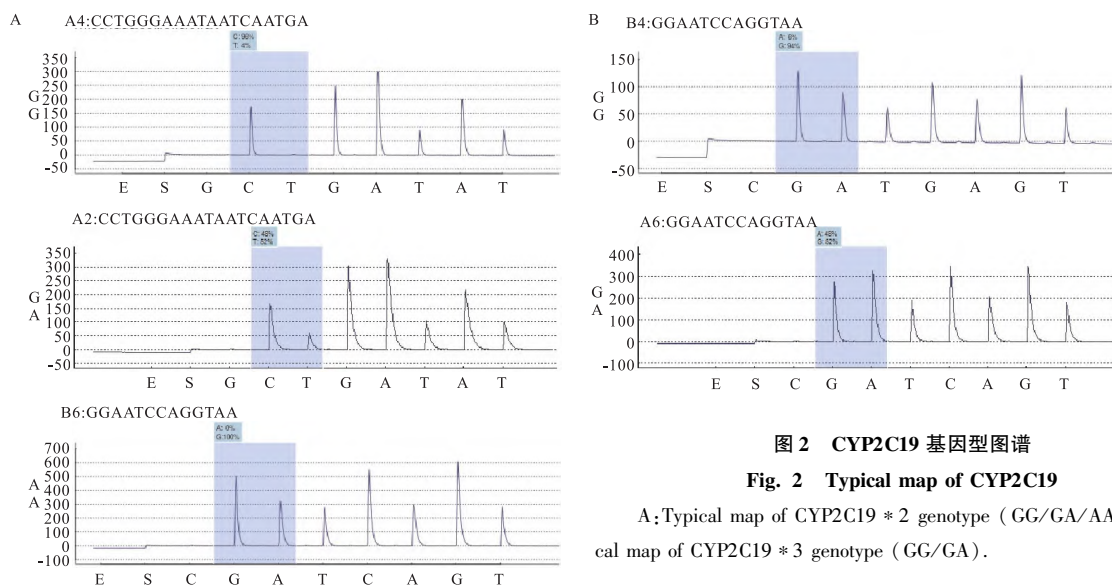


图2 CYP2C19 基因型图谱

Fig. 2 Typical map of CYP2C19

A: Typical map of CYP2C19 * 2 genotype (GG/GA/AA); B: Typical map of CYP2C19 * 3 genotype (GG/GA).

(4.44 ± 3.46) 和 (3.62 ± 3.02) $\mu\text{g/ml}$, 显著低于 PMs 患者的平均血药浓度 (10.05 ± 1.46) $\mu\text{g/ml}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$, $F = 4.837$; $P = 0.001$, $F = 5.309$), 见图 3B。

2.6 免疫抑制剂对 VRC 血药浓度的影响 该研究纳入的 61 例患者共有 75.41% (46/61) 合并使用了免疫抑制剂, 其中联合使用 2 种或以上免疫抑制剂占 70.49% (43/61), 绝大部分患者均为联合使用他克莫司和吗替麦考酚酯, 另有 3 例 (4.92%) 患者联合使用环孢素。与未联合免疫抑制剂的患者相比, 联合使用免疫抑制剂的患者血浆 VRC 浓度降低 (3.81 ± 3.48 vs 5.84 ± 3.71), 差异有统计学意义 ($P = 0.032$, $t = 2.192$), 见图 4A。此外, 还发现与未联合免疫抑制剂或联合 2 种免疫抑制剂 (主要是他克莫司 + 吗替麦考酚酯) 的患者相比, 联合使用环

孢素的患者血 VRC 浓度显著下降 ($P < 0.001$, $t = 6.247$), 见图 4B。

2.7 ADR 分析 VRC 的血药浓度是影响其疗效和 ADR 的重要因素, 该研究共有 45.90% (28/61) 的患者发生 ADR, 其中肝酶异常发生率最高达 26.23% (16/61), 其次为电解质异常 11.48% (7/61), 再次为精神症状 6.56% (4/61) 和视觉异常 4.92% (3/61), 胃肠道反应 1.64% (1/61) 和过敏反应 1.64% (1/61) 均较少见。发生 ADR 的患者平均血药浓度为 (7.07 ± 3.43) $\mu\text{g/ml}$, 显著高于未发生 ADR 患者的平均血药浓度 (3.06 ± 2.90) $\mu\text{g/ml}$ (图 5A; $P < 0.001$, $t = -4.949$)。此外, 该研究基于 CYP2C19 代谢型对 ADR 和血浆 VRC 浓度进行联合分析, 发现 EMs 发生 ADR 的患者 VRC 浓度显著高于未发生 ADR 者 ($P = 0.002$, $t = -3.586$), IMs 和

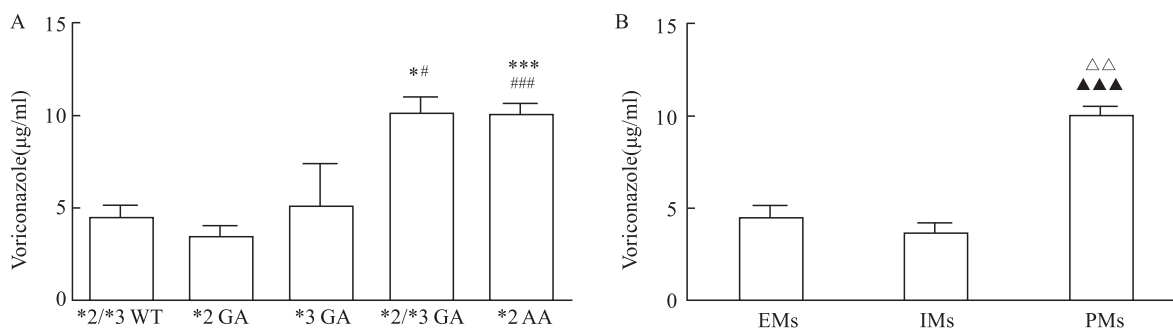


图3 CYP2C19 基因型及患者代谢表型与 VRC 谷浓度的关系

Fig.3 Relationship between CYP2C19 genotypes and patients' metabolic phenotypes and VRC trough concentrations

A: Relationship between CYP2C19 genotype and blood drug concentration; B: Relationship between CYP2C19 metabolic phenotype and blood drug concentration; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs CYP2C19 *2/*3 WT; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ vs CYP2C19 *2 GA; $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs EMs; $\Delta\Delta\Delta$ $P < 0.001$ vs IMs.

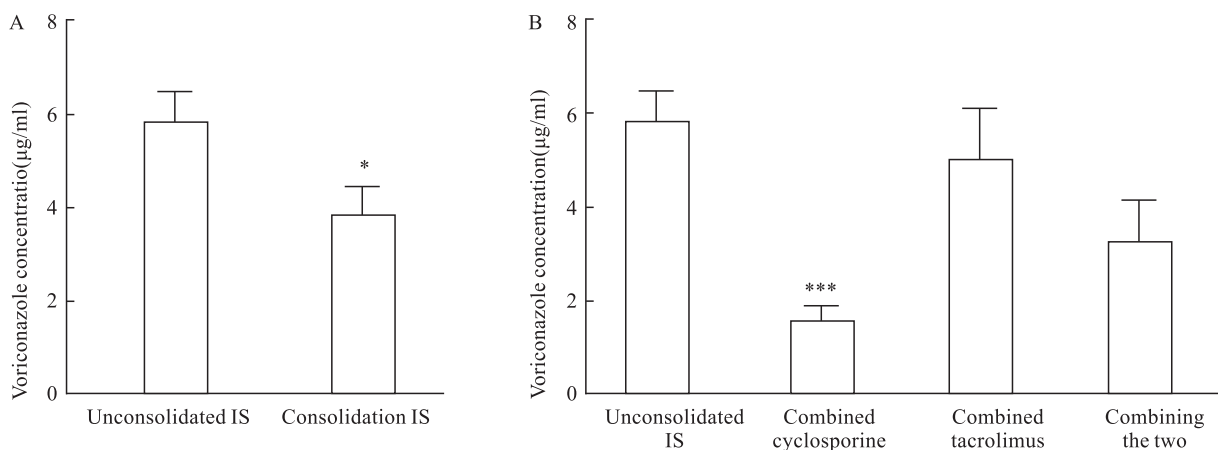


图4 免疫抑制剂对 VRC 血药浓度的影响

Fig.4 Effect of immunosuppressants on VRC blood concentrations

A: Effect of the presence or absence of combined immunosuppression on blood VRC concentrations; B: Effect of type and number of combined immunosuppressive agents on VRC concentrations; * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs unconsolidated IS.

PMs 患者中发生 ADR 的患者 VRC 浓度高于未发生 ADR 者,但差异无统计学意义 ($P = 0.09$, $t = -1.762$),见图 5B。

3 讨论

2016 年美国传染病学会指南推荐将 VRC 作为侵袭性曲霉菌病的首选药物以及念珠菌血症的替代治疗,它也可用于预防高危患者侵袭性曲霉菌病^[10]。VRC 的疗效和毒性具有显著的血药浓度暴露-反应关系^[11],而 CYP2C19 基因多态性可显著影响 VRC 的血药浓度。因此,国内外的多个指南均推荐对其进行血药浓度监测,以更好地指导临床治疗。中国患者 VRC 谷浓度的具体目标范围尚未完全确定,本研究选择 $1.0 \sim 5.5 \mu\text{g/ml}$ 作为治疗和预防的参考范围。该研究纳入的 61 例患者中初次检测 VRC 谷浓度仅有 24.59% 的患者在治疗窗 ($1.0 \sim 5.5 \mu\text{g/ml}$) 范围之内,高达 50.82% 的患者达到中毒浓度,另外还有 24.59% 的患者低于有效治疗浓度,表明 VRC 用药后体内代谢过程个体差异较大,需要加强治疗药物监测。有证据^[12]表明,VRC 血清浓度过低可能导致治疗失败,而血清浓度过高可能导致药物 ADR,如肝毒性、视觉和/或听觉幻觉。该研究显示,使用 VRC 后有 45.90% 的患者发生 ADR,其中肝酶异常发生率最高达到 26.23%,其次是电解质紊乱,而且发生 ADR 的患者 VRC 血药浓度显著高于未发生 ADR 患者 ($P < 0.001$)。上述结果表明,VRC 临床治疗中应当加强药物浓度监测,以便及时调整治疗方案,提高合理用药水平。

研究^[13]表明,CYP2C19 基因多态性可影响 VRC 的体内代谢过程,改变其药物浓度,进而影响

其疗效和毒副作用。CYP2C19 基因多态性被认为是导致 VRC 药代动力学差异的关键因素^[6]。CYP2C19 *2 和 *3 在东亚人群中较为常见(分别为 29.2% 和 5.2%),但该人群 CYP2C19 *17 的频率低于 1.0%^[8]。该研究中显示,CYP2C19 *2 和 CYP2C19 *3 的等位基因突变频率分别为 54.10% 和 9.84%,这与另外一项针对中国人群的研究结果非常相似^[14]。此外,该研究表明 PMs 的患者 VRC 血药浓度达到中毒的比例明显高于 EMs 和 IMs 的患者,基于 CYP2C19 代谢型对 ADR 和血浆 VRC 浓度进行联合分析也发现,EMs 患者发生 ADR 的患者 VRC 浓度显著高于未发生 ADR 者 ($P < 0.001$),IMs 和 PMs 患者中发生 ADR 的患者 VRC 浓度明显高于未发生 ADR 者,但差异无统计学意义,这可能是由于该研究入组的病例数较少的原因。上述结果表明,根据 CYP2C19 基因型优化初始给药方案,可以改善临床治疗结局^[15]。有研究^[16]也支持笔者的观点,该研究表明基因型指导下的剂量调整可使儿科患者比传统的给药方案更快地达到目标范围。

药物-药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 在器官移植和肿瘤化疗后骨髓抑制的患者中尤其重要,因为 VRC 和他克莫司等钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs) 以及肿瘤化疗药物都是通过肝细胞色素 P450 系统代谢^[17]。因此,在接受移植的患者中,VRC 等唑类抗真菌药物与这些免疫抑制剂之间的 DDI 往往是不可避免的。许多研究^[18-19]表明,当 CNIs 与 VRC 联合使用时,其血药浓度升高,并且 VRC 说明书中减少他克莫司剂量建议的数据没有考虑肝肾功能、DDI 以及代谢酶和转运体遗传多态性的潜在影响^[20]。该研究显示,

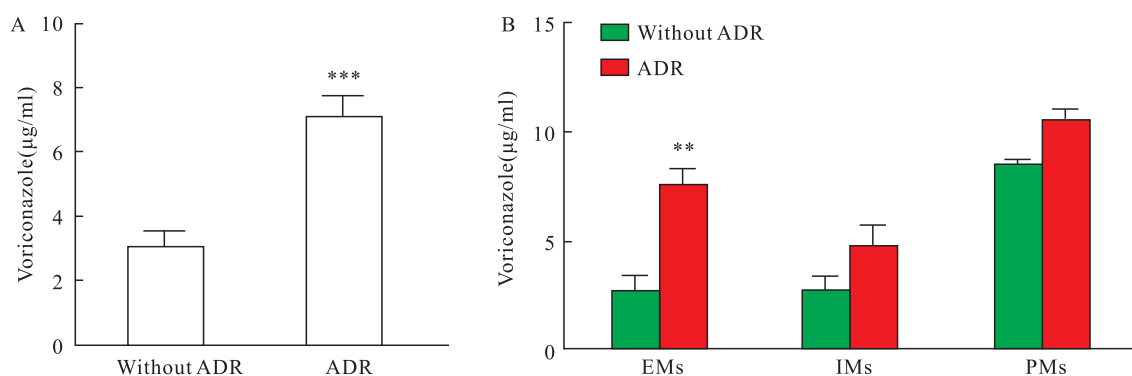


图5 VRC 血药浓度与 ADR 的关系

Fig. 5 Relationship between VRC blood concentrations and ADR

A: Comparison of blood VRC concentrations in patients without ADR and those who developed ADR; B: Association of CYP2C19 metabolotypes with ADR and VRC concentrations; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs Without ADR.

联用 VRC 后患者他克莫司血药浓度显著高于联用前 ($P = 0.002$), 但有 14.29% (6/42) 的患者合用 VRC 后他克莫司血药浓度反而下降, 具体原因尚不清楚, 可能与患者合并使用多种其他药物有关。目前对于合并用药时, CNI 等免疫抑制剂是否影响 VRC 血药浓度的报道相对较少。该研究显示, 联合使用免疫抑制剂的患者血浆 VRC 浓度降低 ($P = 0.032$), 且联合使用环孢素的患者血 VRC 浓度下降更加明显, 但联合他克莫司和霉酚酸的患者 VRC 血药浓度与未联用者无明显差异, 这可能与使用环孢素的患者数量较少有关。此外, 联合用药后 VRC 浓度越高的患者其他克莫司血药浓度也越高。上述结果表明, 联合使用 VRC 与免疫抑制剂时应同时监测二者的浓度并及时进行方案调整。

参考文献

- [1] Rosanova M T, Bes D, Serrano Aguilar P, et al. Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Dis*, 2018, 50(7): 489 – 94. doi:10.1080/23744235.2017.1418531.
- [2] 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 – 33. doi:10.1016/j.jgar.2019.12.004.
- [3] 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. doi:10.1002/cpt.583.
- [4] 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 – 6. doi:10.1097/FPC.0000000000000277.
- [5] Guinea J, Escibano P, Marcos-Zambrano L J, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole helps to decrease the percentage of patients with off-target trough serum levels[J]. *Med Mycol*, 2016, 54(4): 353 – 60. doi:10.1093/mmy/myv099.
- [6] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(7): 649 – 63. doi:10.2165/00003088-200645070-00002.
- [7] 曲洪澜, 郭丹丹, 徐婷, 等. CYP2C19 基因多态性对血液病患者伏立康唑血药浓度的影响及血药浓度监测在侵袭性真菌病防治中的价值[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 202 – 6. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.006.
- [7] Qu H L, Guo D D, Xu T, et al. CYP2C19 genetic polymorphism and monitoring voriconazole plasma concentrations in the treatment and prevention of invasive fungal disease for hematological patients[J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39(3): 202 – 6. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.006.
- [8] Lin X B, Li Z W, Yan M, et al. Population pharmacokinetics of voriconazole and CYP2C19 polymorphisms for optimizing dosing regimens in renal transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(7): 1587 – 97. doi:10.1111/bcp.13595.
- [9] Chen K, Zhang X, Ke X, 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 – 74. doi:10.1097/ftd.0000000000000561.
- [10] Patterson T F, Thompson G R 3rd, 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. doi:10.1093/cid/ciw326.
- [11] Chen W, Xie H, Liang F, et al. Population pharmacokinetics in China: the dynamics of intravenous voriconazole in critically ill patients with pulmonary disease[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(7): 996 – 1004. doi:10.1248/bpb.b14-00768.
- [12] Dolton M J, Ray J E, Chen S C, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9): 4793 – 9. doi:10.1128/AAC.00626-12.
- [13] Zhong X, Tong X, Ju Y, et al. Interpersonal factors in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of voriconazole: are CYP2C19 genotypes enough for us to make a clinical decision? [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(14): 1152 – 8. doi:10.2174/1389200219666171227200547.
- [14] Li Z W, Peng F H, 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 – 8. doi:10.1097/FTD.0000000000000425.
- [15] Chuwongwattana S, Jantararoungtong T, Chitasombat M N, et al. A prospective observational study of CYP2C19 polymorphisms and voriconazole plasma level in adult Thai patients with invasive aspergillosis[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 31(2): 117 – 22. doi:10.1016/j.dmpk.2015.12.005.
- [16] Teusink A, Vinks A, Zhang K, et al. Genotype-directed dosing leads to optimized voriconazole levels in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 482 – 6. doi:10.1016/j.bbmt.2015.11.011.
- [17] Gautier-Veyret E, Thiebaut-Bertrand A, Roustit M, et al. Optimization of voriconazole therapy for treatment of invasive aspergillosis: pharmacogenomics and inflammatory status need to be evaluated[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(6): 2534 – 41. doi:10.1111/bcp.14661.
- [18] 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 – 80. doi:10.1111/ajt.14232.
- [19] Ota R, Hirata A, Noto K, et al. Relationship between the blood concentrations of tacrolimus and voriconazole in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019,

57(11): 561–6. doi:10.5414/CP203539.

[20] Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, et al. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(9): 3091–3. doi:10.1128/AAC.46.9.3091–3093.2002.

Investigation of the interaction and adverse reactions between voriconazole and tacrolimus based on CYP2C19 gene polymorphism and therapeutic drug monitoring

Chen Xueli^{1,2}, Sun Xiaoshan^{1,2}, Song Shuai^{1,2}, Su Yong^{1,2}, Xia Quan^{1,2}, Liu Jiatao^{1,2}

(¹Dept of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To analyze the interaction between voriconazole (VRC) and immunosuppressants such as tacrolimus and cyclosporine and the effect of CYP2C19 gene polymorphism on the interaction and adverse reactions (ADR) based on the results of CYP2C19 gene polymorphism and therapeutic drug monitoring, so as to provide a basis for the development of individualized VRC combined with immunosuppressants. **Methods** Two-dimensional liquid chromatography and pyrosequencing was used to detect the concentration of VRC and the CYP2C19 gene polymorphism, respectively. And the concentration of immunosuppressants was detected at the same time. The relationship among CYP2C19 gene polymorphism, the concentration of VRC and immunosuppressant and ADR was analyzed. **Results** A total of 61 patients were enrolled in this study, and the mutation rates of CYP2C19 *2 and CYP2C19 *3 were 54.1% (33/61) and 9.84% (6/61), respectively. The concentrations of VRC in patients with extensive metabolism (EMs), intermediate metabolism (IMs) and poor metabolism (PMs) were (4.44 ± 3.46), (3.62 ± 3.02) and (10.05 ± 1.46) $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$), respectively. The concentration of tacrolimus after combined with VRC significantly increased compared to tacrolimus alone [(13.4 ± 9.2) ng/ml vs (6.5 ± 3.6) ng/ml; $P = 0.002$], and the concentration of tacrolimus increased along with an increasing of VRC concentration. The concentration of VRC in patients combined with tacrolimus was lower than that in patients without immunosuppressants [(3.81 ± 3.48) $\mu\text{g/ml}$ vs (5.84 ± 3.71) $\mu\text{g/ml}$; $P = 0.032$]. The concentration of VRC in patients with cyclosporine significantly decreased ($P < 0.01$), while tacrolimus and mycophenolate mofetil had no significant effect on the concentration of VRC. 45.90% (28/61) of the patients had adverse reactions, the concentration of VRC in patients with ADR was significantly higher than that in patients without ADR [(7.07 ± 3.43) $\mu\text{g/ml}$ vs (3.06 ± 2.90) $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.001$]. And the concentration of VRC in patients with ADR was higher than patients without ADR with based on CYP2C19 genotype. **Conclusion** CYP2C19 gene polymorphism can significantly affect the concentration and adverse reactions of VRC, and VRC has significant interaction with immunosuppressants such as tacrolimus. CYP2C19 gene polymorphism combined with therapeutic drug monitoring can improve the individualized treatment of tacrolimus and voriconazole, and is expected to minimize toxicity and improve treatment effects. **Key words** CYP2C19; voriconazole; gene polymorphism; immunosuppressants; therapeutic drug monitoring; individualized treatment; two-dimensional liquid chromatography

Fund programs Anhui Province “Thirteenth Five-Year” Clinical Key Speciality Construction Project (No. Health Science and Education Secret [2017] No. 529); Anhui University Outstanding Young Talents Support Programme (No. gxyq2020008); Anhui Medical University 2020 Innovation and Entrepreneurship Training Programme for University Students (No. S202010366010)

Corresponding author Liu Jiatao, E-mail: jiatao177@126.com