

伏立康唑不同途径给药序贯治疗肺结核并发肺曲霉病效果及其影响因素分析

陈永刚, 彭江丽, 喻明丽, 和进堂, 陈洁, 罗季*

昆明市第三人民医院 药学部, 云南 昆明 650041

摘要: **目的** 探讨伏立康唑静脉滴注+口服序贯给药治疗肺结核并发肺曲霉菌病的临床效果及安全性, 并探讨疗效的影响因素。**方法** 根据治疗方式不同将2019年1月—2022年3月昆明市第三人民医院收治的162例肺结核并发肺曲霉菌病患者分为对照组和试验组, 每组各81例。两组均对咳血、发热等临床症状进行对症药物治疗, 同时采用常规抗肺结核药物治疗。对照组常规治疗基础上, 采用注射用伏立康唑静脉滴注治疗, 每天2次, 首次剂量 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 之后每次 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续治疗6周; 试验组前2周用药方案与对照组相同, 2周后改为伏立康唑分散片口服治疗, 每次0.2 g, 每天2次, 继续服药至6周。比较两组疗效、康复进程及安全性, 并采用单因素及Logistic多因素方法分析疗效的影响因素。**结果** 试验组总有效率75.31%与对照组80.25%比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 试验组咳嗽咳痰缓解时间、痰培养真菌转阴时间、肺部啰音消失时间、体温恢复时间与对照组比较, 均无统计学意义 ($P>0.05$); 试验组不良反应总发生率为2.47%, 显著低于对照组的11.11% ($P<0.05$)。Logistic回归分析表明, 肺部空洞、低蛋白血症、粒细胞缺乏是肺结核并发肺曲霉菌病疗效的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 伏立康唑静脉滴注+口服序贯治疗疗效与其静脉滴注治疗效果相当, 且显著降低不良反应发生风险, 疗效可靠, 安全性高。肺部空洞、低蛋白血症、粒细胞缺乏是肺结核并发肺曲霉菌病疗效的独立危险因素。

关键词: 伏立康唑; 肺结核; 肺曲霉菌病; 疗效; 影响因素; 肺部空洞; 低蛋白血症; 粒细胞缺乏

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 03-0621-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.021

Effect of voriconazole in sequential treatment of pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis by different routes and its influencing factors

CHEN Yonggang, PENG Jiangli, YU Mingli, HE Jintang, CHEN Jie, LUO Ji

Department of Pharmacy, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of voriconazole intravenous drip plus oral sequential administration in the treatment of pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis, and to explore the factors affecting the efficacy. **Methods** According to different treatment methods, 162 patients with pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis admitted to Kunming Third People's Hospital from January 2019 to March 2022 were divided into control group and experimental group, with 81 patients in each group. Patients in both groups were treated with symptomatic drugs for clinical symptoms such as hemoptysis and fever, while conventional anti-tuberculosis drugs were used. On the basis of routine treatment, patients in the control group were treated with intravenous drip of Voriconazole for Injection twice a day, with the first dose of $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and then $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ each time, for six weeks. The drug regimen of the experimental group was the same as that of the control group in the first two weeks. After two weeks, it was changed to oral Voriconazole Dispersible Tablets, 0.2 g each time, twice a day, and continued to take the drug for six weeks. The curative effect, rehabilitation process and safety of the two groups were compared, and the influencing factors of curative effect were analyzed by single factor and Logistic multifactor methods. **Results** The total effective rate of the experimental group was 75.31%, compared with 80.25% of the control group, with no

收稿日期: 2022-09-08

基金项目: 昆明市卫健委卫生科研课题项目(2020-13-01-112); 昆明市科技计划项目(2019-1-S-25318000001154); 云南省孔令义专家工作站项目(2019IC047)

第一作者: 陈永刚(1977—), 男, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学、血药浓度检测、抗感染药物治疗。E-mail: sedokath18@21cn.com

*通信作者: 罗季(1985—), 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学、血药浓度检测、抗感染药物治疗。E-mail: sedokath18@21cn.com

significant difference ($P > 0.05$). There was no significant difference between the experimental group and the control group in the time of cough and sputum remission, the time of sputum culture fungi turning negative, the time of lung rale disappearance, and the time of temperature recovery ($P > 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the experimental group was 2.47%, significantly lower than 11.11% in the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that pulmonary cavity, hypoproteinemia and agranulocytosis were independent risk factors for efficacy of pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of voriconazole intravenous drip plus oral sequential therapy is equivalent to that of intravenous drip therapy, and it can significantly reduce the risk of adverse reactions. The efficacy is reliable and safe. Pulmonary cavity, hypoproteinemia and agranulocytosis are independent risk factors for efficacy of pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary aspergillosis.

Key words: voriconazole; pulmonary tuberculosis; pulmonary aspergillosis; efficacy; influencing factors; pulmonary cavity; hypoalbuminemia; agranulocytosis

肺曲霉菌是1种罕见真菌,在机体健康状态下,可共生于人体上呼吸道组织,一旦患者免疫力降低、机体调节能力减弱,肺曲霉菌会快速侵袭人体肺部组织,造成肺部严重感染,增加致死风险,临床常见于恶性血液病、器官移植、严重感染等重症患者^[1-2]。肺结核是患者因感染结核杆菌而致病,随着病情进展会累及身体各个器官,对患者身体的消耗极强,造成机体组织功能降低、抵抗力下降,进而增加肺曲霉菌等致病菌感染风险^[3-4]。临床在抗结核药物长线治疗基础上,常采用抗真菌类药物对症干预,目前伏立康唑因其较强的广谱抗菌作用及安全性高等特点在临床广泛应用。静脉滴注用药方式可将药物快速送达病灶部位,抗菌效果显著,但长期静脉滴注治疗,患者接受度较低,因伏立康唑生物利用度较高,临床多采用静脉滴注-口服序贯方式治疗,但序贯治疗与静脉滴注治疗疗效是否存在差异,尚缺乏明确报道^[5]。基于此,本研究选取162例合并肺曲霉菌感染的肺结核患者为研究对象,旨在观察伏立康唑静脉滴注、静脉滴注与口服序贯治疗的疗效差异,同时通过单因素、多因素分析,探讨不同疗效的影响因素,为临床用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年1月—2022年3月昆明市第三人民医院收治的162例肺结核并发肺曲霉菌病患者为研究对象,年龄21~73岁,平均年龄(43.38±5.98)岁;男性91例,女性71例;肺结核病程2周~8年,平均(3.33±0.72)年;肺曲霉菌病病程1~6 d,平均(3.12±0.83)d;肺结核严重程度:轻度50例,中度63例,重度49例;有142例出现咯血症状,其中有43例咯血量 ≥ 300 mL,99例咯血量 < 300 mL。

1.2 诊断标准

1.2.1 参照《肺结核诊断》^[6]中相关标准 (1)咳嗽、

咳痰 ≥ 2 周或出现咳血;(2)经3次及以上痰涂片检查显示呈阳性;(3)胸部影像学检查显示符合以下任意1项:①病灶和(或)胸内淋巴结肿大;②两肺均匀呈现粟粒状阴影;③肺尖部呈现索条状阴影、斑点状或形成空洞;④肋膈角变浅、横膈阴影增厚或出现大片致密阴影。

1.2.2 参照《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》^[7]中相关准则 (1)至少符合以下宿主因素中的1项:①中性粒细胞少于 $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,②体温异常(高于 $38^\circ C$ 或低于 $36^\circ C$);(2)影像学显示,肺部感染程度与至少1项主要临床病症一致(或与至少2项次要病症一致);(3)病理学检查或微生物学检查中至少1项符合诊断标准。

1.3 纳入标准及排除标准

1.3.1 纳入标准 符合以上诊断标准者;获得患者及家属知情同意书;患者意识清楚,具备正常交流能力;临床资料完整。

1.3.2 排除标准 合并口腔黏膜炎者;合并肝肾功能障碍者;合并免疫功能缺陷者;合并精神类疾病者;对研究药物存在禁忌者;存在其他药物依赖史;孕期及哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

两组均对咳血、发热等临床症状进行对症药物治疗,同时采用常规抗肺结核药物治疗。对照组常规治疗基础上,采用注射用伏立康唑(四川美大康华康药业有限公司,国药准字H20058962,规格:0.2 g,生产批号:20180916、20190812、20201102、20210624)静脉滴注治疗,每天2次,首次剂量 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,之后每次 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续治疗6周。试验组前2周用药方案与对照组相同,2周后改为伏立康唑分散片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字H20140144,规格:每片200 mg,生产批号:20181005、20190902、20201114、20210814)口服治

疗,每次0.2 g,每天2次,继续服药至6周。

1.5 疗效评估标准^[7]

根据临床症状、影像学检查结果与痰培养结果制定。显效:治疗6周后,患者临床症状显著改善,肺部炎症吸收或消失,3次真菌阳性者经痰培养检查,结果均呈阴性;有效:患者临床症状有好转,肺部炎症明显减轻,3次真菌阳性者痰培养至少2次结果呈阴性;无效:不符合以上标准者。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.6 临床观察指标

(1)疗效比较;(2)康复进程比较:统计两组体温恢复时间、咳嗽咳痰缓解时间、肺部啰音消失时间、痰培养真菌转阴时间;(3)安全性比较:统计两组出现恶心、视觉障碍、皮疹、腹泻、头痛等不良反应情况。

1.7 疗效影响因素分析

(1)临床资料比较:对比总有效(显效+有效)患者和无效患者的临床资料,包括年龄、体质指数、肺结核病程、性别、肺结核病灶范围、肺结核阶段、糖尿病、冠心病、肺部空洞、贫血、低蛋白血症、高血压、慢性肺疾病、粒细胞缺乏情况。(2)采用多因素Logistics回归方法分析肺结核并发肺曲霉菌病患者疗效相关影响因素。

1.8 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料行Ridit检验,影响因素分析采用Logistic多因素回归分析方法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据治疗方式不同将患者分为对照组和试验组,每组各81例。对照组男45例,女36例,年龄

22~73岁,平均年龄(43.95±5.69)岁;其中出现咯血症状患者72例,有21例咯血量 ≥ 300 mL,51例咯血量 < 300 mL;肺结核病程2周~7年,平均(3.14±0.67)年;肺曲霉菌病病程1~6 d,平均(3.09±0.80)d;肺结核严重程度:轻度26例,中度31例,重度24例。试验组男46例,女35例,年龄21~70岁,平均年龄(42.81±6.03)岁;其中出现咯血症状患者70例,有22例咯血量 ≥ 300 mL,48例咯血量 < 300 mL;肺结核病程2周~8年,平均(3.52±0.81)年;肺曲霉菌病病程1~6 d,平均(3.12±0.83)d;肺结核严重程度:轻度24例,中度32例,重度25例。两组患者各项一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组疗效比较

试验组总有效率为75.31%,与对照组的80.25%比较,差异无显著性($P > 0.05$)。见表1。结果表明伏立康唑静脉滴注+口服序贯给药方式与持续静脉滴注给药方式治疗疗效相当。

2.3 两组康复进程比较

试验组咳嗽咳痰缓解时间、肺部啰音消失时间、体温恢复时间、痰培养真菌转阴时间与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。结果表明伏立康唑静脉滴注+口服序贯给药方式与持续静脉滴注给药方式治疗对患者康复进程的作用效果相当。

2.4 两组安全性比较

试验组不良反应总发生率为2.47%,低于对照组的11.11%($P < 0.05$)。见表3。结果表明伏立康唑静脉滴注+口服序贯给药方式与持续静脉滴注给药方式治疗对患者的安全性更好。

2.5 不同疗效患者临床资料比较

根据有效(显效+有效)和无效将162例患者分为有效组($n=126$)和无效组($n=36$),比较两组患者各项临床资料。有效组和无效组患者年龄、肺曲

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例(占比/%)	有效/例(占比/%)	无效/例(占比/%)	总有效率/%
对照	81	53(65.43)	12(14.81)	16(19.75)	80.25
试验	81	51(62.96)	10(12.35)	20(24.69)	75.31

表2 两组康复进程比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of rehabilitation process between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	咳嗽咳痰缓解时间/d	肺部啰音消失时间/d	体温恢复时间/d	痰培养真菌转阴时间/d
对照	81	5.68±1.05	12.04±2.64	3.22±0.87	16.14±4.06
试验	81	5.79±1.13	12.15±2.49	3.34±0.71	16.32±4.29

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	视觉障碍/例	皮疹/例	头痛/例	总发生率/%
对照	81	3	2	1	2	1	11.11
试验	81	1	0	0	1	0	2.47*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

霉菌病病程、肺结核病程、体质量指数、性别、肺结核阶段、肺结核病灶范围及糖尿病、高血压、冠心病、贫血、慢性肺疾病等疾病伴发情况比较,差异无统计学意义(P>0.05);无效组肺部空洞、低蛋白血

症、粒细胞缺乏患者显著多于有效组(P<0.05)。见表4。

2.6 疗效的多因素 Logistic 回归分析

以疗效作为因变量(总有效=0,无效=1),纳

表4 不同疗效患者临床资料比较

Table 4 Comparison of clinical data of patients with different outcomes

资料	无效(n=36)	有效(n=126)	$\chi^2/t/u$	P
年龄/岁	44.82±9.35	42.97±10.18	0.979	0.329
肺结核病程/d	3.51±0.76	3.28±0.81	1.523	0.130
肺曲霉菌病病程/d	3.06±0.88	3.14±0.79	0.522	0.602
体质量指数/(kg·m ⁻²)	23.35±1.22	23.40±1.16	0.226	0.822
性别/例(占比/%)			0.217	0.642
男	19(52.78)	72(57.14)		
女	17(47.22)	54(42.86)		
肺结核阶段/例(占比/%)			0.182	0.669
活动期	30(83.33)	101(80.16)		
非活动期	6(16.67)	25(19.84)		
肺结核病灶范围/例(占比/%)			0.099	0.921
0个肺野	2(5.56)	6(4.76)		
1~2个肺野	22(61.11)	79(62.70)		
3~4个肺野	9(25.00)	34(26.98)		
5~6个肺野	3(8.33)	7(5.56)		
肺部空洞/例(占比/%)			19.982	<0.001
无	16(44.44)	103(81.75)		
有	20(55.56)	23(18.25)		
低蛋白血症/例(占比/%)			13.642	<0.001
无	14(38.89)	91(72.22)		
有	22(61.11)	35(27.78)		
糖尿病/例(占比/%)			0.198	0.656
无	31(86.11)	114(90.48)		
有	5(13.89)	12(9.52)		
高血压/例(占比/%)			0.001	0.972
无	33(91.67)	113(89.68)		
有	3(8.33)	13(10.32)		
冠心病/例(占比/%)			0.073	0.787
无	34(94.44)	115(91.27)		
有	2(5.56)	11(8.73)		
贫血/例(占比/%)			0.317	0.573
否	21(58.33)	80(63.49)		
是	15(41.67)	46(36.51)		
慢性肺疾病/例(占比/%)			0.181	0.671
无	32(88.89)	117(92.86)		
有	4(11.11)	9(7.14)		
粒细胞缺乏/例(占比/%)			6.604	0.010
否	33(91.67)	126(100.00)		
是	3(8.33)	0(0.00)		

入两组差异有统计学意义($P < 0.05$)的临床资料作为自变量:肺部空洞(无=0,有=1)、低蛋白血症(无=0,有=1)、粒细胞缺乏(否=0,是=1),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,肺部空洞、低蛋白血症、粒细胞缺乏均与疗效显著相关($P < 0.05$)。见表5。

表5 疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multi-factor logistic regression analysis of efficacy

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
肺部空洞	2.677	0.812	10.866	14.537	1.684~125.49	0.000
低蛋白血症	2.575	0.831	9.600	13.128	2.172~79.353	0.005
粒细胞缺乏	2.952	0.794	13.826	19.151	4.339~84.526	0.000

3 讨论

肺结核患者易继发肺曲霉菌感染,对患者生命安全造成严重威胁,徐媛等^[8]报告中证实肺曲霉菌所致死亡率在39%以上,加之近年来肺结核患病人群增加,且部分地区呈现高龄患者增多趋势,更增加患病风险,而一旦霉菌球形成,病灶扩大,会影响药物治疗效果^[9-10]。因此,临床采用合理、有效治疗方法对控制病情进展具有重要意义。

伏立康唑是一线抗真菌药物,可作用于真菌细胞膜合成过程,通过阻碍真菌羊毛14 α -甾醇去甲基化,抑制麦角甾醇生物合成,破坏真菌细胞膜结构和功能完整,进而抑制真菌增殖,起到抗菌作用,且伏立康唑能在病灶处达到较高药物浓度,加速真菌消除速度^[11]。西娜等^[12]研究证明,伏立康唑在结核病患者中仍有较好的治疗效果。郭智等^[13]研究证实,伏立康唑注射液治疗合并肺部真菌感染的血液肿瘤化疗患者的总有效率可达87.3%,与本研究对照组疗效存在一定差异,可能与真菌感染类型不同有关。临床普遍认为伏立康唑的口服生物利用度在90%以上,而Harada等^[14]研究结果显示静脉滴注改为口服后,患者伏立康唑血清浓度显著降低。合并肺曲霉菌病的肺结核患者需经历长期的治疗过程,静脉滴注治疗可持续、稳定维持药物有效浓度,快速起效,但长时间入院静脉滴注会降低患者治疗依从性,若改为口服治疗是否会对治疗效果产生影响,临床尚无定论。因此本研究分别给予两组患者静脉滴注、静脉滴注与口服序贯治疗方案,结果发现试验组治疗效果、患者康复进程与对照组相比,差异均不显著($P > 0.05$),说明给予伏立康唑静脉滴注与口服序贯治疗不影响患者病情恢复。因此临床可在患者病情稳定基础上,给予口服治疗方案,

降低患者心理负担,提高用药依从性。伏立康唑在临床广泛应用的另一主要原因是不良反应较少^[15]。而本研究结果显示,两组不良反应发生率均较低,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$),提示静脉滴注与口服序贯治疗可降低患者不良反应发生风险。推测原因可能是,静脉滴注短期效果显著,但频繁静脉穿刺促使患者持续处于低强度不适中,增加机体应激反应,主观不适感增强,改为伏立康唑静脉滴注+口服序贯可立即摒除外界不利影响因素,提升患者接受度,且伏立康唑口服制剂生物利用率可达96%,能长效发挥抗菌作用,还能减少反复输液可能造成静脉穿刺不适感,对不良反应的降低具有积极作用^[16]。

本研究进一步分析,探讨临床疗效的影响因素,通过 Logistic 回归分析,发现存在肺部空洞、低蛋白血症、粒细胞缺乏症状患者治疗无效风险显著高于无以上症状患者($P < 0.05$),提示临床需加强此类患者风险干预。粒细胞是参与机体免疫调节过程的重要因子,其水平降低表示患者免疫力降低^[17-18]。出现低蛋白血症表明患者存在营养不良的情况,由于患者遭受急性感染,组织器官能量消耗增加,白蛋白分解效率加速,且急性感染会刺激炎症介质过量表达,破坏血管内皮屏障功能,导致白蛋白渗漏^[19-20]。两者可相互作用,间接促使患者病情加重。曾庆球等^[21]在对肺结核患者的研究调查中显示,CD4⁺T淋巴细胞比例降低、白蛋白水平降低是患者出现肺部空洞的独立危险因素。可见,低蛋白血症、粒细胞缺乏、肺部空洞可独立存在,又可相互影响,促使肺部感染恶性进展。因此,临床需在肺结核并发肺曲霉菌病治疗早期,对以上风险因素进行筛查,在控制病情的前提下,针对性给予患者指导,加强高风险患者膳食蛋白补充、适当补充氨基酸制剂,防止出现营养障碍,有助于患者免疫力的提高。

本研究结果表明,采用伏立康唑静脉滴注与口服序贯治疗可减少肺结核并发肺曲霉菌病患者不良反应发生,且不影响治疗效果,而临床需要加强对出现肺部空洞、低蛋白血症、粒细胞缺乏等危险因素患者的临床观察,给予积极、主动干预防控病情进展。但本研究同时存在不足之处:(1)在临床实际治疗中,部分存在口腔黏膜炎等患者口服伏立康唑的利用度受病情影响较大,仍需长期静脉滴注治疗,Harmanjeet等^[22]提出弹性泵给药伏立康唑途径,可避免长期静脉滴注产生不适,临床

使用也有较好的疗效,但国内应用较少,是否适合需长期静脉滴注患者需要进一步研究。(2)本研究样本量较少,临床还需扩充病例数目,对研究结果进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cadena J, Thompson G R, Patterson T F. Aspergillosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(2): 415-434.
- [2] Page I D, Byanyima R, Hosmane S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3): 1801184.
- [3] Cardona P J. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2018, 36(1): 38-46.
- [4] 赵婷, 孙长峰, 肖科, 等. 肺结核患者合并其他病原菌肺部感染的临床特点及危险因素分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 249-254.
Zhao T, Sun C F, Xiao K, et al. Clinical characteristics and risk factors of pulmonary co-infection in tuberculosis patients [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2020, 20(3): 249-254.
- [5] 王淼, 赵海龙. 肺结核患者合并寄生性和侵袭性肺曲霉菌感染的临床特征分析 [J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2021, 44(4): 295-297.
Wang M, Zhao H L. Analysis of the clinical features of pulmonary tuberculosis patients with parasitic or invasive pulmonary aspergillosis [J]. *Chin J Front Health Quar*, 2021, 44(4): 295-297.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(6): I-XII.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. *Infect Dis Inf*, 2017, 30(6): I-XII.
- [7] 中华内科杂志编辑委员会, 周新, 何礼贤. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案) [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(08): 697-700.
Editorial Committee of Chinese Journal of Internal Medicine, Zhou X, He L X. Diagnostic criteria and treatment principles of invasive pulmonary fungal infection (draft) [J]. *Chin J Intern Med*, 2006, 45(08): 697-700
- [8] 徐媛, 陈敏, 廖万清. 中国侵袭性曲霉菌病流行病学现状 [J]. *中国真菌学杂志*, 2018, 13(1): 57-60.
Xu Y, Chen M, Liao W Q. Epidemiology of invasive aspergillosis in China [J]. *Chin J Mycol*, 2018, 13(1): 57-60.
- [9] 王欢, 沈鑫, 陈静, 等. 2008—2019年上海市非户籍人口肺结核流行病学特征分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(4): 370-377.
Wang H, Shen X, Chen J, et al. Analysis of the epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis among migrants in Shanghai from 2008 to 2019 [J]. *Chin J Antituberc*, 2021, 43(4): 370-377.
- [10] 吴霜, 叶韦玮, 涂俊才, 等. 肺结核并发肺部感染病原菌及其耐药性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(8): 1165-1168.
Wu S, Ye W W, Tu J C, et al. Pathogens isolated from pulmonary tuberculosis patients complicated with pulmonary infection and drug resistance [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2021, 31(8): 1165-1168.
- [11] 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.
- [12] 西娜, 赵冠人, 陈明, 等. 伏立康唑的治疗药物监测在结核病患者中的应用 [J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(5): 481-486.
Xi N, Zhao G R, Chen M, et al. The application of therapeutic drug monitoring of voriconazole in tuberculosis patients [J]. *Chin J Antibiot*, 2021, 46(5): 481-486.
- [13] 郭智, 刘玄勇, 陈丽娜, 等. 伏立康唑注射液治疗血液肿瘤化疗后合并侵袭性肺部真菌感染的临床疗效 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(21): 3786-3789.
Guo Z, Liu X Y, Chen L N, et al. Clinical efficacy of voriconazole injection in the treatment of invasive pulmonary fungal infection after chemotherapy of hematologic tumor [J]. *J Mod Oncol*, 2020, 28(21): 3786-3789.
- [14] Harada S, Niwa T, Hoshino Y, et al. Influence of switching from intravenous to oral administration on serum voriconazole concentration [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 780-785.
- [15] 李敏, 周丽娟, 张华, 等. CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染患者伏立康唑用药的指导意义探讨 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(2): 156-160, 207.
Li M, Zhou L J, Zhang H, et al. The significance of CYP2C19 gene polymorphism in guiding voriconazole administration in patients with invasive fungal infection [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(2): 156-160, 207.
- [16] 王智, 冯金萍, 陆时运, 等. 伏立康唑静脉序贯口服治疗血液病患者合并侵袭性真菌感染的疗效 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(8): 899-902.
Wang Z, Feng J P, Lu S Y, et al. Clinical analysis of voriconazole in the treatment of invasive fungal

- infections of the patients with hematologic diseases [J]. Chin Gen Pract, 2011, 14(8): 899-902.
- [17] 朱雨, 郭代红, 孔祥豪, 等. 82425例住院患者发生药源性严重白细胞减少及粒细胞缺乏的特点分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2503-2507.
- Zhu Y, Guo D H, Kong X H, et al. Analysis of the characteristics of 82425 inpatients with drug-induced severe leukopenia and granulocytopenia [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(18): 2503-2507.
- [18] 石小溪, 赵宇飞, 田树光, 等. 联合入院时及出院前中性粒细胞/淋巴细胞比值对射血分数降低的心力衰竭患者长期全因死亡的预测价值 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3146-3151.
- Shi X X, Zhao Y F, Tian S G, et al. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio on admission and before discharge for long-term all-cause death in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. Natl Med J China, 2021, 101(38): 3146-3151.
- [19] 孟亚莉, 郑松柏. 老年人低蛋白血症研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 228-232.
- Meng Y L, Zheng S B. Research progress on hypoalbuminemia in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2020, 39(2): 228-232.
- [20] Soeters P B, Wolfe R R, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(2): 181-193.
- [21] 曾庆球, 王伟洪, 童照威, 等. 肺结核患者肺部空洞形成与免疫及营养状态的相关性分析 [J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(5): 358-363.
- Zeng Q Q, Wang W H, Tong Z W, et al. Association of pulmonary cavity formation and immune with nutritional status in patients with pulmonary tuberculosis [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2021, 14(5): 358-363.
- [22] Harmanjeet H, Zaidi S T R, Ming L C, et al. Physicochemical stability of voriconazole in elastomeric devices [J]. Eur J Hosp Pharm, 2018, 25(e2): e88-e92.

[责任编辑 刘东博]