

# *JAK2* rs10119004基因多态性与C反应蛋白对侵袭性真菌病患者伏立康唑血药浓度的影响



陈 敬, 曾 樱, 鲁 虹, 史群志, 燕 攀, 毛艳梅

南华大学附属长沙中心医院药学部 (长沙 410004)

**【摘要】目的** 探讨 *JAK2* rs10119004 基因多态性与 C 反应蛋白 (CRP) 表征的炎症状态对侵袭性真菌感染患者伏立康唑血药谷浓度 (VCZ- $C_{\min}$ ) 的影响。**方法** 纳入 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于长沙市中心医院口服及静脉使用 VCZ 治疗肺部侵袭性真菌感染的患者, 采用 Sanger 测序法进行 *JAK2* rs10119004 基因多态性检测, 并运用 HPLC 法测定患者 VCZ- $C_{\min}$ 。通过统计分析, 比较不同 *JAK2* rs10119004 基因型患者间 VCZ- $C_{\min}$  的差异, 探讨 CRP 水平与 VCZ- $C_{\min}$  的相关性, 以及在不同基因表型下 CRP 水平对 VCZ- $C_{\min}$  的影响。**结果** 共纳入 121 例患者, 其中 *JAK2* rs10119004 GG 基因型患者的 VCZ- $C_{\min}$  高于 AG 和 AA 基因型患者, 且口服给药组中不同基因型间的 VCZ- $C_{\min}$  差异较静脉注射组更为显著; Pearson 相关分析显示, CRP 水平与 VCZ- $C_{\min}$  呈正相关性, 分层分析进一步表明 *JAK2* rs10119004 基因型对该相关性具有调节作用, 尤其在 AG 基因型患者中, CRP 高水平者的 VCZ- $C_{\min}$  显著高于 CRP 低水平者。**结论** 在临床应用 VCZ 时, 需关注患者 *JAK2* rs10119004 基因多态性及炎症状态对 VCZ- $C_{\min}$  的影响, 尤其对于携带 *JAK2* rs10119004 GG 或 AG 基因型且伴有高 CRP 水平的患者, 应加强 VCZ- $C_{\min}$  的监测。

**【关键词】** 伏立康唑; C 反应蛋白; 炎症; *JAK2* 基因多态性; 血药浓度监测; 侵袭性真菌感染; 给药方式; 个体化给药; 肺部感染

**【中图分类号】** R969

**【文献标识码】** A

The effect of *JAK2* rs10119004 genetic polymorphism and C-reactive protein on voriconazole serum trough concentration in patients with invasive fungal disease

CHEN Jing, ZENG Ying, LU Hong, SHI Qunzhi, YAN Pan, MAO Yanmei

Department of Pharmacy, Changsha Central Hospital Affiliated to Nanhua University, Changsha 410004, China

Corresponding author: MAO Yanmei, Email: xtcj2003@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of C-reactive protein (CRP) levels and *JAK2* rs10119004 gene polymorphisms on voriconazole serum trough concentration (VCZ- $C_{\min}$ ) in patients with invasive fungal disease. **Methods** Patients with invasive pulmonary fungal infections who received oral and intravenous VCZ treatment at Changsha Central Hospital from January 2021 to January 2023 were included. The *JAK2* rs1011904 gene polymorphism was performed using Sanger sequencing and VCZ- $C_{\min}$  was determined by HPLC. Through statistical analysis, the difference was compared in VCZ- $C_{\min}$  between patients with different *JAK2* rs10119004 genotypes, the correlation

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202503027

基金项目: 湖南省医学会医学科研基金项目 (HMA202001007)

通信作者: 毛艳梅, 硕士, 主任药师, Email: xtcj2003@163.com

between CRP levels and VCZ- $C_{\min}$  was explored, and the effect of CRP levels on VCZ- $C_{\min}$  under different genotypes was investigated. **Results** A total of 121 patients were collected. The VCZ- $C_{\min}$  of *JAK2* rs10119004 GG genotype patients was higher than that of AG and AA genotype patients, and the difference in VCZ- $C_{\min}$  between different genotypes in the oral administration group was more significant than that in the intravenous injection group. Pearson correlation analysis showed a positive correlation between CRP levels and VCZ- $C_{\min}$ . Stratified analysis further indicated that the *JAK2* rs10119004 genotype had a regulatory effect on this correlation, especially in AG genotype patients, where VCZ- $C_{\min}$  was significantly higher in patients with high CRP levels than in those with low CRP levels. **Conclusion** When using VCZ in clinical practice, attention should be paid to the impact of *JAK2* rs10119004 gene polymorphism and inflammatory status on VCZ- $C_{\min}$ , especially for patients carrying *JAK2* rs10119004 GG or AG genotypes with high CRP levels, monitoring of VCZ- $C_{\min}$  should be strengthened..

**【Keywords】** Voriconazole; C-reactive protein; Inflammation; *JAK2* gene polymorphism; Therapeutic drug monitoring; Invasive fungal infection; Administration route; Individualized administration; Pulmonary infection

伏立康唑 (voriconazole, VCZ) 是侵袭性曲霉病的一线防治药物, 同时对氟康唑耐药的光滑念珠菌、克柔念珠菌以及尖端赛多孢菌和镰刀菌属等也具有良好抗菌活性<sup>[1-2]</sup>。其作用机制为抑制真菌细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 介导的 14 $\alpha$ -甾醇去甲基化过程, 从而阻断麦角甾醇的生物合成。VCZ 治疗窗狭窄 (血药浓度范围为 1~5.5 mg/L)<sup>[3]</sup>, 且临床应用中存在显著的个体间及个体内血药浓度差异。药效与毒性反应均与血药浓度密切相关, 因此将血药浓度维持在治疗窗内是确保疗效并减少不良反应的关键<sup>[4-5]</sup>。目前已知其非线性药动学特性、患者年龄、药物相互作用、*CYP2C19* 与 *CYP3A4* 基因多态性以及炎症状态等因素是导致 VCZ 个体差异的主要原因<sup>[6-9]</sup>, 但仍无法完全解释所有血药浓度变异。

Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路是多种细胞因子信号转导的共同通路, 在细胞增殖、分化、炎症及免疫调节等过程中起关键作用<sup>[10]</sup>。*JAK2* 基因位于 9p24.1 染色体, 其多态性可影响多种疾病的发生发展, 并有研究提示其与药物体内浓度相关。一项关于 VCZ 治疗真菌性角膜溃疡的研究发现, 患者体内 VCZ 浓度与 *JAK2* rs10119004 基因型显著相关<sup>[11-12]</sup>, 另一项针对肺部和腹腔真菌感染患者的研究也报道了类似关联, 但两项研究结论存在不一致<sup>[13]</sup>。目前关于 *JAK2* 基因多态性与 VCZ 血药浓度关系的研究仍较少, 其相关性尚需进一步验证。此外, 炎症状态对 VCZ 血药浓度的影响及其是否受下游 *JAK2* 基因的调控仍不明确。因此, 本研究拟

通过检测患者 *JAK2* rs10119004 基因型、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平及 VCZ 血药谷浓度 (VCZ- $C_{\min}$ ), 分析 *JAK2* 基因多态性及以 CRP 为代表的炎症状态与 VCZ- $C_{\min}$  的相关性, 并探讨不同 *JAK2* 基因型背景下炎症状态对 VCZ- $C_{\min}$  的影响差异, 以期 VCZ 个体化给药提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于长沙市中心医院住院并接受 VCZ 治疗的肺部侵袭性真菌感染患者作为研究对象。纳入标准: ①符合侵袭性真菌感染诊断标准<sup>[1]</sup>; ②接受标准剂量 VCZ 治疗方案: 负荷剂量为第 1 天 6 mg/kg, ivgtt, q12h, 或 400 mg, po, q12h; 维持剂量为 4 mg/kg, ivgtt, q12h, 或 200 mg, po, q12h; ③ VCZ 治疗达稳态血药浓度; ④每位患者至少完成 1 次稳态  $C_{\min}$  测定。排除标准: ①血样采集不符合要求 (如未达稳态或非  $C_{\min}$  样本); ②合并使用 *CYP450* 酶诱导剂或抑制剂 (包括但不限于利福平、利福喷丁、利福布汀、利托那韦、圣约翰草、苯妥英、卡马西平、奈韦拉平及巴比妥类药物等); ③临床资料记录不完整。本研究已获所有受试者知情同意, 并经长沙市中心医院伦理委员会批准 (伦理批件号: 快 I 2020103)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集及实验室检测

收集患者住院科室、年龄、性别、体重、吸烟史、饮酒史、给药剂量、给药途径、合并用药

等临床资料,同时收集患者血药浓度监测当天或前1天的炎症指标CRP水平。

### 1.2.2 VCZ- $C_{\min}$ 的检测

采用HPLC法测定VCZ- $C_{\min}$ 。具体操作如下:精密量取200  $\mu$ L上层血浆置于离心管中,精密加入400  $\mu$ L乙腈,涡旋混匀约2 min,于28 341  $\times$  g离心10 min;随后精密量取500  $\mu$ L上清液,在40℃水浴条件下氮气吹干,残留物用150  $\mu$ L流动相复溶,取20  $\mu$ L进样分析。HPLC条件如下:采用日本岛津LC-20A高效液相色谱系统,色谱柱为Diamonsil  $C_{18}$ 柱(200 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu$ m),流动相为乙腈-20 mmol/L磷酸二氢钾(40:60),流速为1.0 mL/min,柱温为35℃,检测波长为256 nm,进样量为20  $\mu$ L。该方法线性范围0.16~20.48  $\mu$ g/mL,低、中、高浓度提取回收率为80%~90%,日内精密度和日间精密度为90%~110%,符合生物样本分析检测要求。

### 1.2.3 基因分型

采集患者静脉血,按照核酸提取试剂盒(NMG0121-100磁珠法全血/唾液/口腔拭子基因组提取试剂盒,武汉纳磁生物科技有限公司,批号:012110022F25)说明书提取样本DNA。对目标片段进行PCR扩增,反应条件为:96℃预变性5 min;96℃变性20 s,62℃退火30 s,72℃延伸30 s,共进行10个循环;最后72℃延伸10 min。扩增结束后,取PCR产物进行1.0%琼脂糖凝胶电泳,通过与DNA Marker条带对比判断扩增产物大小。PCR产物经磁珠法纯化后,委托北京六合华大基因科技有限公司武汉分公司完成Sanger测序。*JAK2* rs10119004位点存在G和A 2个等位基因,包括GG、AG和AA 3种基因型。

## 1.3 统计学分析

采用GraphPad Prism 9统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位值(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间比较采用 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验。相关性分析采用Pearson相关系数法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

共纳入121例患者,其中男性患者88例,

女性患者33例,平均年龄65岁;VCZ静脉给药59例,口服给药62例。科室分布为呼吸科96例、血液科18例、肾病风湿免疫科2例,患者感染部位均为肺部感染。

### 2.2 基因分型检测结果

对121例纳入研究的患者进行*JAK2* rs10119004基因分型,并随机抽取10%的样本进行重复Sanger测序验证,结果显示复检一致性为100%。等位基因G和A的频率均约为50%,具体见表1。

表1 基因分型结果 $[n(\%)]$

Table 1. Distribution of genotypes $[n(\%)]$

<i>JAK2</i> rs10119004	静脉给药 ( $n=59$ )	口服给药 ( $n=62$ )	静脉及口服给药
G	60 (50.85)	62 (50.00)	122 (50.41)
A	58 (49.15)	62 (50.00)	120 (49.59)
GG	7 (11.86)	10 (16.13)	17 (14.05)
AG	46 (77.97)	42 (67.74)	88 (72.73)
AA	6 (10.17)	10 (16.13)	16 (13.22)

### 2.3 *JAK2* rs10119004基因多态性对VCZ- $C_{\min}$ 的影响

将121例患者按*JAK2* rs10119004基因分型进行分类,比较各基因型患者的VCZ- $C_{\min}$ 。VCZ静脉及口服给药时(图1A),GG、GA及AA基因组型患者的VCZ- $C_{\min}$ 分别为5.850 (4.135, 7.700)  $\mu$ g/mL、3.105 (1.675, 5.410)  $\mu$ g/mL和3.480 (1.778, 6.185)  $\mu$ g/mL;GG基因型患者的VCZ- $C_{\min}$ 中位值显著高于AG和AA基因型患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。VCZ静脉给药时(图1B),GG基因型患者的VCZ- $C_{\min}$ 中位值有高于AG和AA基因型的趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。VCZ口服给药时(图1C),GG基因型患者的VCZ- $C_{\min}$ 中位值高于AG和AA基因型,且与AG基因型患者的VCZ- $C_{\min}$ 比较差异有统计学意义[5.425 (4.248, 8.840)  $\mu$ g/mL vs. 2.830 (1.538, 4.290)  $\mu$ g/mL,  $P < 0.05$ ]。

### 2.4 CRP水平与VCZ- $C_{\min}$ 的相关性

通过Pearson's相关系数评估CRP水平与VCZ- $C_{\min}$ 的相关性。CRP水平与VCZ- $C_{\min}$ 呈良好正相关( $P < 0.05$ ),具体见图2。进一步对CRP水平进行分层分析,分为CRP低( $< 40$   $\mu$ g/mL)、中(40~119  $\mu$ g/mL)和高( $\geq 120$   $\mu$ g/mL)水平组,并比较不同CRP水平组VCZ- $C_{\min}$ 的差异。VCZ静脉及口服给药时(图3A),CRP低、中、高水平组的VCZ- $C_{\min}$ 分别为2.220 (1.430,

4.050)  $\mu\text{g/mL}$ 、3.390 (1.870, 6.080)  $\mu\text{g/mL}$  和 5.850 (3.795, 8.280)  $\mu\text{g/mL}$ 。静脉给药时 (图3B), 不同 CRP 水平组的 VCZ- $C_{\min}$  分别为 1.945 (1.353, 3.228)  $\mu\text{g/mL}$ 、4.570 (2.960, 6.580)  $\mu\text{g/mL}$  和 5.585 (3.723, 8.085)  $\mu\text{g/mL}$ ; 口服给药时 (图3C), 不同 CRP 水平组的 VCZ- $C_{\min}$  分别为: (3.255  $\pm$  2.117)、(3.388  $\pm$  2.363) 和 (6.220  $\pm$  2.185)  $\mu\text{g/mL}$ 。不同 CRP 水平组患者的 VCZ- $C_{\min}$  之间具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 且 VCZ- $C_{\min}$  随 CRP 水平升高而增加。

## 2.5 各 *JAK2* rs10119004 基因型下 CRP 水平对 VCZ- $C_{\min}$ 的影响

将患者按不同 *JAK2* rs10119004 基因型分组, 分析各组内 CRP 水平对 VCZ- $C_{\min}$  的影响。结果显示, 在 AG 基因型患者中, CRP 高水平组的 VCZ- $C_{\min}$  显著高于低水平组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而在 GG 和 AA 基因型患者中, 尽管 CRP 不同水平组间 VCZ- $C_{\min}$  的变化趋势一致, 但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体见表 2。

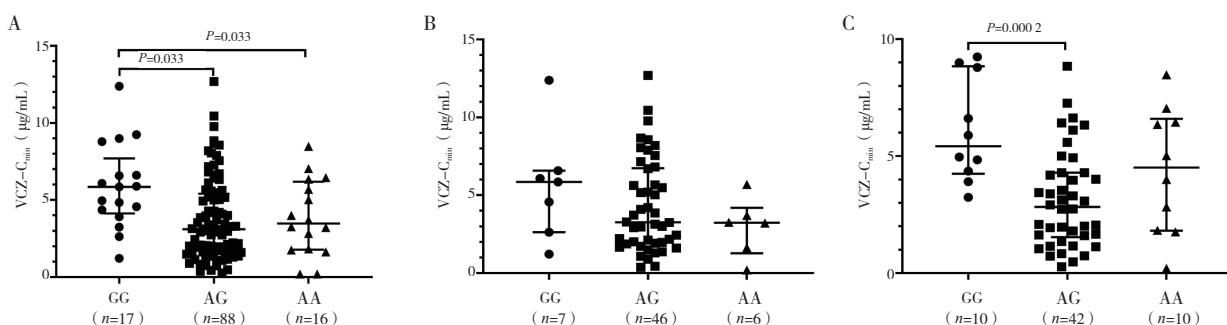


图1 *JAK2* rs10119004 基因多态性对 VCZ- $C_{\min}$  的影响

Figure 1. Effect of *JAK2* rs10119004 gene polymorphism on VCZ- $C_{\min}$

注: A. VCZ 静脉及口服给药; B. VCZ 静脉给药; C. VCZ 口服给药。

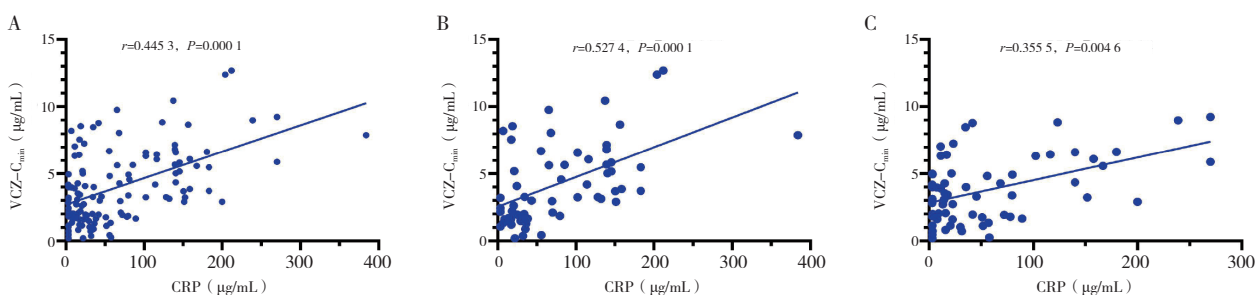


图2 CRP 与 VCZ- $C_{\min}$  的相关性

Figure 2. The correlation between CRP and VCZ- $C_{\min}$

注: A. VCZ 静脉及口服给药; B. VCZ 静脉给药; C. VCZ 口服给药。

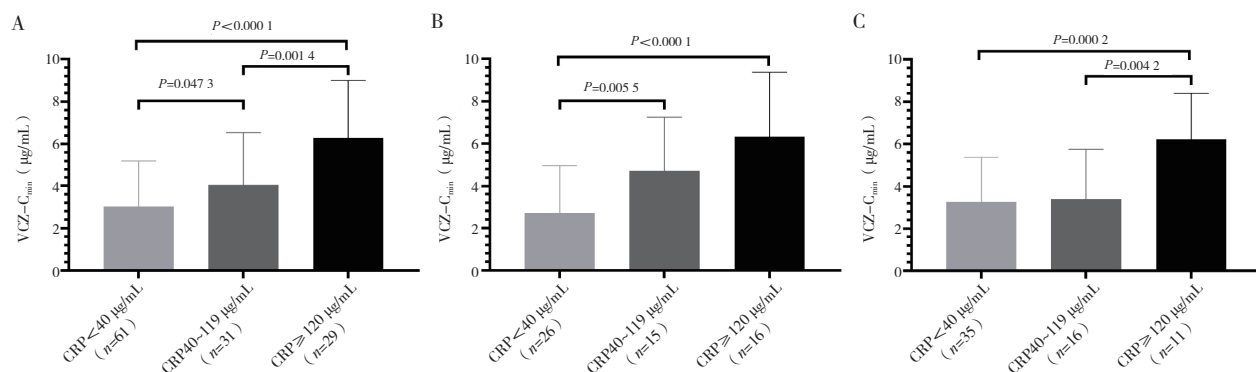


图3 不同 CRP 范围内 VCZ- $C_{\min}$  水平的比较

Figure 3. Comparison of VCZ- $C_{\min}$  levels in different CRP ranges

注: A. VCZ 静脉及口服给药; B. VCZ 静脉给药; C. VCZ 口服给药。



表2 不同*JAK2* rs10119004基因型中CRP分层范围对VCZ- $C_{min}$ 水平的比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Table 2. The comparison of VCZ- $C_{min}$  levels of CRP in different *JAK2* genotypes [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

<i>JAK2</i> 基因型	低CRP水平组	中CRP水平组	高CRP水平组
口服给药			
GG型	4.435 (3.910, 4.960) ( $n=2$ )	6.815 (4.840, 8.790) ( $n=2$ )	6.250 (4.080, 9.053) ( $n=6$ )
AG型	2.730 (1.155, 3.990) ( $n=25$ )	1.955 (1.428, 4.065) ( $n=12$ )	6.110 (4.225, 7.735) ( $n=5$ ) <sup>ab</sup>
AA型	4.510 (2.080, 6.868) ( $n=8$ )	4.105 (1.760, 6.450) ( $n=2$ )	NA
静脉给药			
GG型	1.925 (1.220, 2.630) ( $n=2$ )	6.080 (4.570, 6.580) ( $n=3$ )	9.115 (5.850, 12.38) ( $n=2$ )
AG型	1.970 (1.430, 3.685) ( $n=21$ )	3.725 (2.330, 6.440) ( $n=12$ )	5.480 (3.795, 8.280) ( $n=13$ ) <sup>a</sup>
AA型	1.680 (0.200, 3.210) ( $n=3$ )	NA	4.217 (3.260, 5.290) ( $n=3$ )

注：NA表示数据缺失；与CRP低水平组比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ ；与CRP中水平组比较，<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

本研究从分子遗传学和特殊生理状态的角度探讨了*JAK2* rs10119004 基因多态性和 CRP 表征的炎症状态对 VCZ- $C_{min}$  的影响。为避免感染部位不同可能造成的差异，所纳入研究对象均为肺部感染。基因多态性是影响个体化药物治疗的重要因素之一，其可通过调控药物代谢酶、药物转运蛋白、受体蛋白等的功能，改变药物的吸收、分布、代谢和排泄过程<sup>[12-13]</sup>。本研究发现，在口服和静脉两种给药途径下，*JAK2* rs10119004 GG 基因型患者的 VCZ- $C_{min}$  均高于 AG 和 AA 基因型，证实了*JAK2* rs10119004 位点的基因型与 VCZ 血药浓度之间存在相关性。这一结果与彭璟等<sup>[14]</sup>报道一致，该研究纳入 56 例真菌性角膜溃疡患者，予以 VCZ 静脉滴注治疗，结果发现 GG 基因型患者在高血药浓度组占比最多，达到 51.43%。而另一项纳入 70 例重症监护室侵袭性真菌感染患者的研究则提示 AG 和 AA 基因型患者的 VCZ- $C_{min}$  高于 GG 型<sup>[15]</sup>。推测以上两项研究结果不一致可能与重症患者合并低蛋白血症、胃肠道及肝淤血等特殊病理生理状态，从而改变了 VCZ 的吸收及分布等有关。

VCZ 是肝药酶 *CYP3A4*、*CYP2C19* 和 *CYP2C9* 的底物，有研究报道在炎症状态下，部分促炎细胞因子如白细胞介素（interleukin, IL）-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）、IL-1 $\beta$  会使 CYP 同工酶的表达和活性下调，导致 CYP 介导的药物代谢减少<sup>[16-17]</sup>。CRP 作为炎症指标，可反映机体炎症程度及其变化过程，是临床上常用于炎症急性期的非特异性标记物。一项针对血液病患者的回顾性病例对照研究显示，CRP 是 VCZ- $C_{min}$  过

高的独立危险因素，CRP>96  $\mu\text{g/mL}$  的患者与 CRP $\leq$ 96  $\mu\text{g/mL}$  的患者相比，VCZ- $C_{min}$  过高的风险增加 27 倍<sup>[8]</sup>。van Wanrooy 等<sup>[18]</sup>通过回归分析发现，CRP 每增加 1  $\mu\text{g/mL}$ ，VCZ- $C_{min}$  将会提高 0.015  $\mu\text{g/mL}$ 。本研究进一步将 CRP 水平细分为低（<40  $\mu\text{g/mL}$ ）、中（40~119  $\mu\text{g/mL}$ ）和高（ $\geq$ 120  $\mu\text{g/mL}$ ）3 个组别进行分析，结果显示 VCZ- $C_{min}$  受机体炎症状态影响显著，其浓度随 CRP 水平升高而增加。这表明在对高炎状态的侵袭性真菌感染患者进行治疗时，应加强 VCZ 血药浓度监测，并根据血药浓度及时调整给药剂量，以实现个体化治疗。

由以上结果可知，*JAK2* 基因多态性和炎症状态均会影响 VCZ- $C_{min}$ ，但 CRP 水平对 VCZ- $C_{min}$  的影响在不同基因型患者中是否具有差异尚不明确。本研究进一步分析了不同*JAK2* rs10119004 基因型下各 CRP 水平组的 VCZ- $C_{min}$ ，结果显示，与 GG 型和 AA 型相比，AG 基因型患者的 VCZ- $C_{min}$  受炎症状态影响更为显著。在 CRP 高水平时，AG 型及 GG 型患者的 VCZ- $C_{min}$  已接近或超过治疗窗上限，提示其不良反应发生风险较高。*JAK2*/STAT3 途径是许多促炎细胞因子下游的重要信号通路，IL-6 升高可能会激活神经干细胞、人原代肝细胞和大鼠肝炎模型中的下游 *JAK2*/STAT3 通路<sup>[19-21]</sup>。且已有研究表明 IL-6 可通过激活 *JAK2*/STAT3 信号通路，抑制肝细胞 *CYP450* 和转运蛋白的表达<sup>[22]</sup>。Hao 等<sup>[7]</sup>研究也表明 IL-6/STAT3 通路可能参与炎症状态下 CYP 同工酶表达和活性的下调，从而导致 VCZ 的药动学变化。基于文献及本研究结果，推测 *JAK2* 基因多态性可能通过调控 *JAK2*/STAT3 通路影响 CYP 酶活性，但仍需后续体外实验进一步探究。

综上所述，遗传和炎症因素共同影响 VCZ 血

药浓度, 其机制可能涉及 JAK/STAT 通路对代谢酶的复杂调节。建议该类型患者在治疗过程中密切监测血药浓度, 特别是携带 *JAK2* rs10119004 GG 或 AG 基因型的患者在高 CRP 水平时, 需关注因 VCZ- $C_{\min}$  升高引起的药物相关不良反应, 以保证临床用药的安全性。本研究初步探索了 *JAK2* 基因与 CRP 对 VCZ- $C_{\min}$  的交互作用, 然而样本量偏小, 尤其是各基因型及 CRP 分层后的组间样本量存在差异, 由于未能调整所有潜在混杂因素 (尤其是通过多变量模型), 结果存在混杂偏倚的风险, 今后将应用前瞻性大样本研究, 通过充分的多变量分析 (调整所有重要协变量) 进行验证, 进一步证实 *JAK2* rs10119004 与炎症对 VCZ 血药浓度的影响及在不同基因表型间的差异, 深入探索影响 VCZ 代谢及药效的未知因素, 为 VCZ 的个体化用药提供依据

## 参考文献

- 中华医师协会血液科医师分会, 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则 (第六次修订版) [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 754–763. [Chinese Association Hematologists, Chinese Invasive Fungal Infection Working Group. The Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of invasive fungal disease in patients with hematological disorders and cancers (the 6th revision)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(10): 754–763.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20200627-00624).
- 李光辉, 张翌元. 三唑类抗真菌新药: 伏立康唑 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2003, 3(4): 246–250. [Li GH, Zhang YY. New triazole antifungals: voriconazole[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2003, 3(4): 246–250.] DOI: [10.16718/j.1009-7708.2003.04.019](https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2003.04.019).
- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciw326).
- Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4793–4799. DOI: [10.1128/AAC.00626-12](https://doi.org/10.1128/AAC.00626-12).
- Chen K, Zhang X, Du G, 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. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000561](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000561).
- Prakash K, Richman D. A case report of disseminated histoplasmosis and concurrent cryptococcal meningitis in a patient treated with ruxolitinib[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 287. DOI: [10.1186/s12879-019-3922-6](https://doi.org/10.1186/s12879-019-3922-6).
- Hao X, Li Y, Zhang Y, et al. Individualized treatment with voriconazole in the Chinese population: inflammation level as a novel marker for dose optimization[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(2): 440–451. DOI: [10.1111/bcp.15916](https://doi.org/10.1111/bcp.15916).
- 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): 2534–2541. DOI: [10.1111/bcp.14661](https://doi.org/10.1111/bcp.14661).
- Veringa A, Avest MT, Span LF, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 261–267. DOI: [10.1093/jac/dkw349](https://doi.org/10.1093/jac/dkw349).
- Perner F, Perner C, Ernst T, et al. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation[J]. Cells, 2019, 8(8): 854. DOI: [10.3390/cells8080854](https://doi.org/10.3390/cells8080854).
- Taylor PR, Roy S, Meszaros EC, et al. JAK/STAT regulation of Aspergillus fumigatus corneal infections and IL-6/23-stimulated neutrophil, IL-17, elastase, and MMP9 activity[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(1): 213–222. DOI: [10.1189/jlb.4A1015-483R](https://doi.org/10.1189/jlb.4A1015-483R).
- Lopez J, Mark J, Duarte CJ, et al. Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review[J]. Open Heart, 2023, 10(2): e002436. DOI: [10.1136/openhrt-2023-002436](https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002436).
- Fatunde OA, Brown SA. The role of CYP450 drug metabolism in precision cardio-oncology[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 604. DOI: [10.3390/ijms21020604](https://doi.org/10.3390/ijms21020604).
- 彭璟, 李爽乐, 曾洪波, 等. JAK2-STAT3 基因多态性对真菌性角膜溃疡患者伏立康唑血药浓度的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 12(16): 2204–2208. [Peng J, Li SL, Zeng HB, et al. Effects of JAK2-STAT3 gene polymorphism on voriconazole plasma concentration in patient with fungal corneal ulcer[J]. International Eye Science, 2016, 16(12): 2204–2208.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.08](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2016.12.08).
- 刘雨, 吕冬梅, 薛婷, 等. JAK2 rs10119004 基因多态性对伏立康唑治疗 ICU 侵袭性真菌感染患者的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(10): 1063–1067. [Liu Y, Lyu DM, Xue T, et al. The effect of JAK2 rs10119004 gene polymorphism on voriconazole therapy to ICU patients with invasive fungal infection[J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(10): 1063–1067.] DOI: [10.11958/20210640](https://doi.org/10.11958/20210640).
- 赵博欣, 刘思佳, 李国锋, 等. 炎症对伏立康唑代谢和外周血谷浓度的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22): 2332–2339. [Zhao BX, Liu SJ, Li GF, et al. Influence of inflammation on voriconazole metabolism and trough concentrations of peripheral blood[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(22): 2332–2339.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.22.08](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2018.22.08).
- Uno Y, Murayama N, Yamazaki H. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  affect cytochrome P450 expression in cynomolgus macaque hepatocytes[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(3): 341–343. DOI: [10.1016/j.dmpk.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2020.02.001).
- van Wanrooy MJ, Span LF, Rodgers MG, et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(12): 7098–7101. DOI: [10.1128/](https://doi.org/10.1128/)

- AAC.03820–14.
- 19 Zhou GY, Yi YX, Jin LX, et al. The protective effect of juglanin on fructose-induced hepatitis by inhibiting inflammation and apoptosis through TLR4 and JAK2/STAT3 signaling pathways in fructose-fed rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 318–328. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.04.013](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.013).
- 20 Keller R, Klein M, Thomas M, et al. Coordinating role of RXR alpha in downregulating hepatic detoxification during inflammation revealed by fuzzy-logic modeling[J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(1): e1004431. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1004431](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004431).
- 21 Kong X, Gong Z, Zhang L, et al. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 159–173. DOI: [10.1016/j.bbi.2019.01.027](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.01.027).
- 22 Wang X, Rao J, Tan Z, et al. Inflammatory signaling on cytochrome P450-mediated drug metabolism in hepatocytes[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1043836. DOI: [10.3389/fphar.2022.1043836](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043836).

收稿日期: 2025 年 03 月 08 日 修回日期: 2025 年 07 月 28 日  
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮