

## 霉酚酸类药物在器官移植受者中的药代动力学研究进展

曹懿睿 贾亦臣

**【摘要】** 霉酚酸 (MPA) 类药物是器官移植受者常用的免疫抑制剂, 具有良好的免疫抑制效果, 但用药不足或过量均不利于受者预后, 需要准确控制给药剂量。MPA 的代谢具有较大个体差异, 因此这类药物的代谢规律、监测手段在临床上具有重要意义。本文综述了近 5 年 MPA 类药物在器官移植受者中代谢规律的研究进展, 归纳了药物代谢规律和监测手段研究的主要结果和方向, 对器官移植中 MPA 类药物代谢的研究进行了简要的回顾和展望。

**【关键词】** 霉酚酸; 器官移植; 药代动力学; 免疫抑制剂; 钙调磷酸酶抑制剂; 吗替麦考酚酯; 曲线下面积

**【中图分类号】** R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 05-0018-11

**Research progress on pharmacokinetics of mycophenolic acid drugs in organ transplant recipients** Cao Yirui, Jia Yichen. Department of Urology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Organ Transplantation, Shanghai 200320, China  
Corresponding author: Jia Yichen, Email: jia.yichen@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】** Mycophenolic acid (MPA) drugs are common immunosuppressant for organ transplant recipients, which possesses high immunosuppressive effect. However, insufficient or excessive dosage of MPA is not conducive to clinical prognosis of the recipients. Hence, it is necessary to accurately control the dosage of MPA. The metabolism of MPA significantly differs among individuals. The metabolic pattern and monitoring method of these drugs are of important significance in clinic. In this article, the research progresses on the metabolism of MPA drugs in organ transplant recipients in recent five years were reviewed, the main results and direction of drug metabolism and monitoring methods were summarized, and the researches on the metabolism of MPA drugs in organ transplantation were briefly reviewed and prospected.

**【Key words】** Mycophenolic acid; Organ transplantation; Pharmacokinetics; Immunosuppressant; Calcineurin inhibitor; Mycophenolate mofetil; Area under curve

器官移植是治疗终末期器官功能衰竭的有效手段, 然而为预防排斥反应, 受者在术后需长期服用免疫抑制剂。霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类药物是临床上常用的一种免疫抑制剂, 其强效的免疫抑制作

用可以显著降低移植术后排斥反应的发生率<sup>[1-2]</sup>。此外, MPA 的代谢规律在不同受者体内差异明显, 临床医师常难以准确控制用药剂量。由此导致的药物过量或不足, 可能引发感染、排斥反应等并发症, 不利

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.05.018

基金项目: 国家自然科学基金 (81770747)

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院泌尿外科 上海市器官移植重点实验室

作者简介: 曹懿睿, 男, 1996 年生, 硕士, 研究方向为器官移植, Email: 13817049614@163.com

通信作者: 贾亦臣, 男, 1983 年生, 博士, 主治医师, 研究方向为器官移植, Email: jia.yichen@zs-hospital.sh.cn

于受者预后。目前对 MPA 药代动力学规律的研究已有相当大的进展,但尚不足以精准有效地指导临床实践。本文梳理近年来 MPA 类药物在器官移植受者中代谢情况的主要研究进展,归纳现有的研究方向及其主要成果,以更新我们对该类药物复杂代谢规律的理解,同时也为 MPA 个体化用药的进一步研究和实践提供理论依据,以降低受者移植术后并发症的发生率,改善其预后。

## 1 MPA 及其药代动力学

### 1.1 MPA 类药物

MPA 也称麦考酚酸,是一种来源于抗生素的免疫抑制剂。它在人体内通过非竞争性地结合次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH),特异性抑制 T、B 淋巴细胞的增殖<sup>[3]</sup>。这两种淋巴细胞的增殖均高度依赖于三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)的从头合成,而 IMPDH 是该合成过程的限速酶<sup>[4]</sup>。目前在肾移植的临床实践中,MPA 类药物常和钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)以及糖皮质激素(激素)联用,作为移植受者术后的一线免疫抑制方案。

常用的 MPA 类药物有两种,在体内都以 MPA 的形式产生药理活性。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)是国内肾移植受者广泛使用的免疫抑制剂。在人体内,MMF 在胃部和近端小肠被迅速吸收,并转化为具有药理活性的 MPA 来发挥免疫抑制作用<sup>[5]</sup>。但 MMF 的不良反应较为常见,在消化道表现为恶心、呕吐、腹胀、腹泻等,在血液系统可表现为红、白细胞降低,血小板减少等骨髓抑制症状甚至可引发感染<sup>[6-7]</sup>。部分受者不良反应严重,并因此不得不减量甚至停药或换药,影响了移植术后的免疫抑制治疗,增加了肾脏移植植物发生排斥反应的风险。麦考酚钠肠溶片(enteric-coated mycophenolic sodium, EC-MPS)是临床上另一种常用的 MPA 类药物。EC-MPS 的开发初衷在于减轻 MMF 所引起的消化道不适<sup>[8-9]</sup>。它的肠溶包衣在 pH 为 5.5~6.0 时溶解,使 MPA 在小肠环境下释放<sup>[10]</sup>。近年来,EC-MPS 逐渐推广使用,但其相关药代动力学及不良反应等研究空白亟待填补<sup>[11]</sup>。720 mg 的 EC-MPS 和 1 000 mg 的 MMF 在每日 2 次时,其疗效可以进行换算<sup>[12]</sup>。但由于两种药物在多种药代动力学指标如血药峰浓度、血药谷浓度( $C_0$ )出现时间和药物暴露水平等均有不同,

所以不能简单认为二者之间具有生物等效性<sup>[13-14]</sup>。各种实验室结果、临床观察表明,两种药物的药代动力学结论不能通用。

### 1.2 经典 MPA 药代动力学

不同形式的 MPA 类药物在人体内最终都释放出 MPA,并以 MPA 的形式产生药理效应。血浆中 MPA 和白蛋白的结合率高达 97%<sup>[15]</sup>。在人体内发挥药理活性的同时,MPA 会被代谢为无药理活性的葡萄糖醛酸 MPA (7-O-MPA-glucuronide, MPAG) 和酰基化 MPAG (acyl-MPAG),这一过程主要在肝脏进行<sup>[16]</sup>。这些代谢物多数由肾脏排出,但也有一部分随胆汁进入小肠,在肠道细菌的作用下重新转化为 MPA,再次进入血液,形成肠肝循环<sup>[17]</sup>。肠肝循环会升高 MPA 的药物暴露水平,从而引起服药后 6~12 h 血药浓度的第 2 个高峰<sup>[17]</sup>。

MPA 的代谢如同其他药物,可以被其通路上的诸多因素影响。年龄、性别、基因多态性、肾功能、共用药物等内、外部因素均可改变个体的 MPA 代谢<sup>[11,18]</sup>。临床上,个体之间的 MPA 代谢水平确实存在较大差异<sup>[19]</sup>,近年的研究多着眼于此。MPA 类药物在移植中广泛用于预防急性排斥反应,药物用量不宜过低,但由于其在消化、血液系统的不良反应较为严重,过高的药物剂量也不安全。因此,对 MPA 血药浓度进行高效、便捷地监测也是研究热点之一。目前 MPA 代谢的研究在肾移植领域较为集中,而在其他器官移植中的研究较少<sup>[20]</sup>。学术界多数研究为将二室模型作为 MPA 代谢的模型,部分研究可在其基础上增添房室,进行更精准的描述<sup>[20]</sup>。在药物代谢的基础模型之外,其他影响代谢的因素也作为协变量加入模型。受者的年龄、性别、血清白蛋白、共用药物以及遗传学因素常被认为与 MPA 代谢的个体差异有关,移植术后肾功能也对 MPA 的清除有重要影响<sup>[21-22]</sup>。在不同的疾病中,MPA 的代谢参数也不同<sup>[11]</sup>。

## 2 MPA 代谢的基础模型

目前多数 MPA 代谢研究的建模都以非线性混合效应模型为金标准,并以经典的二室模型作为基础来描述药物代谢情况<sup>[11,23]</sup>。服药后 0~12 h 的药时曲线下面积(area under curve, AUC)被推荐为临床上评估药物暴露水平、控制剂量的最佳指标<sup>[19]</sup>。而近几年文献报道显示,临床常用的  $C_0$  与 MPA 的  $AUC_{0-12 h}$

关联性并不好<sup>[24-25]</sup>。因此,优化MPA代谢模型,在有限条件下尽量准确地预估其实际代谢情况,对移植受者的药物剂量管理具有重要意义。

药物的剂型不同,其代谢模型也会相应变化。EC-MPS作为一种有效减轻受者消化道反应的MPA剂型,近年在临床上广泛使用。该药被设计为在小肠而非胃中溶解释放,因此药物代谢与MMF胶囊不一致。Zhang等<sup>[14]</sup>尝试在肾移植术后的汉族受者中,分别予以不同剂量(540、720、900 mg)的EC-MPS。然而该浓度梯度几乎没有引起诸如AUC<sub>12h</sub>、血药峰浓度、C<sub>0</sub>等药代动力学参数的显著差异。近年来不乏针对该药物在特殊人群中的代谢特点给出药物应用建议的研究<sup>[26]</sup>。基于中国成年肾移植受者数据,Jia等<sup>[27]</sup>的研究提供了4个时间点代谢模型来协助临床上的药物使用。次年,Jia等<sup>[28]</sup>发现EC-MPS的代谢特性可能是其不良反应较轻的原因。目前国内使用的MMF也存在胶囊和分散片两种形态。二者虽然是生物等效的,但由于剂型不同,其代谢过程未必相同<sup>[29]</sup>。不同于经典的胶囊剂型,分散片在中国人体内代谢过程的研究数据较为薄弱,而Zhang等<sup>[19]</sup>的研究填补了空白,测定了中国肾移植受者在术后早期服用新型MMF分散片后12 h内的11个时间点血药浓度数据,绘制了药时AUC以描述MPA暴露水平,并首次通过有限采样法(limited sample strategy, LSS)提供了准确预测MPA浓度的4个时间点代谢模型。值得注意的是,受者服用MMF分散片后产生的第二血药浓度峰多数相对较小。Zhang等<sup>[19]</sup>推测是由分散片的肠肝循环途径不活跃所致。

个体间不同的肠肝循环水平,可能也部分地导致了药物暴露水平的个体差异。但多数文献对肠肝循环的具体机制语焉不详,近年的MPA代谢模型研究也很少将肠肝循环纳入考虑<sup>[11]</sup>。2018年Okour等<sup>[30]</sup>在人群层面上提出肾移植受者服用MMF后MPA代谢的五室模型,包括MPA、肠道、胆囊、MPAG和acyl-MPAG,其中MPAG室的排出由药物排泄和肠肝循环组成,循环后肝脏的排泄由直接入肠和胆囊的储存-释放过程组成。该研究提供了一种描述MPA代谢的思路。此外,该模型仍有不足之处,胆囊的排出应当与摄食行为相关,但研究显示纳入每日用餐数量这一变量后,并未优化模型与数据的相符程度。肠肝循环的模型机制仍待进一步探索。该模型更好地考虑了肝胆系统的生理过程,并解释其在MPA代谢中所

发挥的作用。

### 3 MPA代谢的影响因素

不同个体之间MPA的代谢具有高度异质性。要寻找和探讨其同质性的规律,人群的各种参数不可避免地要考虑在内,其中年龄、性别、肾功能、既往病史、基因多态性以及共用药物是常被考虑的因素。

#### 3.1 人群的一般特征

年龄可影响移植受者的肾功能、血浆白蛋白水平以及肝药酶的活性等,进而影响MPA代谢<sup>[31-32]</sup>。有研究表明,随着移植受者年龄的增加,MPA类药物的药物暴露水平(AUC)是降低的<sup>[33]</sup>。2015年Veličković-Radovanović等<sup>[34]</sup>针对成年肾移植受者的一项随机对照试验也显示MPA的清除水平与受者年龄、MPA每日剂量以及硝苯地平的服用有关。但在已有的纳入年龄变量的研究中,年龄所导致的统计学变化也可以被其他年龄相关的变量,如体质量、肾功能等因素所解释<sup>[35-36]</sup>。Tang等<sup>[37]</sup>在2017年的一项研究表明,高龄(平均65岁)肾移植受者与较年轻(平均44岁)受者的MPA和IMPDH活性、药时AUC的差异均无统计学意义;高龄受者的IMPDH活性在未用药的基线数值、用药抑制后的最低数值等指标也与年轻受者组差异无统计学意义<sup>[38]</sup>。因此这一研究的数据并不支持年龄是MPA药代动力学的影响因素。由此推论高龄肾移植受者的临床特征,如较少的急性排斥反应、较高的感染率可能与MPA在高龄人群中用量过高无关。在年龄和MPA代谢的研究中,该研究首次在移植后多次检测MPA血药浓度,其研究结论较有说服力。但其测定的指标仅包括MPA血药浓度,纳入的人群数量(26例高龄受者,54例年轻受者)仍显不足。更严谨的研究仍有待进行。

此外,针对种族因素的研究较少,但已有研究表明种族(黑种人和白种人)与MPA代谢无关<sup>[39]</sup>。2019年一项研究表明性别与MPA的代谢存在相关性,治疗方案中包含他克莫司(tacrolimus, FK506)的女性受者,其AUC<sub>12h</sub>偏高,且胃肠道反应更加频繁和严重,但淋巴细胞减少的风险低于男性受者<sup>[39-40]</sup>。

#### 3.2 疾病和药物的影响

MPA在移植受者的治疗方案中常与CNI类药物以及激素一同使用,这两类药物的共用均可以使MPA的代谢发生变化<sup>[41]</sup>。FK506可使MPA的AUC<sub>12h</sub>升高<sup>[42]</sup>,但这种影响并非出现在所有共用FK506的



方案中<sup>[39,43]</sup>；使用环孢素（cyclosporin, CsA）对 MPA 的影响更为显著<sup>[44]</sup>。使用 CsA 的受者，其游离 MPA 的清除率比 FK506 下降约 15%<sup>[22,30]</sup>。近年来研究发现 CsA 的共用使 30% 的受者 MPA 血药浓度降低<sup>[39]</sup>。CNI 类药物对 MPA 代谢的影响规律仍待进一步探索。肠肝循环会导致一定的个体间 MPA 代谢差异，这种差异也主要受 CNI 类药物共用的影响<sup>[45]</sup>。CNI 类药物通过抑制多药耐药相关蛋白（multidrug resistance-associated protein, MRP）2 等药物转运酶影响肠肝循环，进而导致个体间 MPA 的部分代谢差异<sup>[46-48]</sup>。另外，Rong 等<sup>[49]</sup>的研究显示免疫抑制方案中不包含激素的成年肾移植受者，其 MPA 代谢的表观清除率显著低于激素使用者。因此，MPA 类药物的应用可以根据是否使用激素区分人群，并对应进行适度的监控和减量，一方面可以避免药物过量，另一方面也减少 MPA 类药物的不良反应。

移植受者常存在基础疾病，这些疾病及其对应使用的药物也会对 MPA 的代谢产生影响。Okour 等<sup>[30]</sup>研究表明，患有糖尿病的肾移植受者其 MPAG 的清除率降低 19%。肾功能损伤也可使 MPA 的清除率降低<sup>[22,50]</sup>。腹泻则会降低肠肝循环效率，进而降低 MPA 的血药浓度<sup>[51]</sup>。MPA 的代谢规律及用药规律在肾移植中研究较为透彻，但在其他类型的移植中，代谢的参数也并不一致<sup>[52]</sup>。MMF 在骨髓移植中的药代动力学虽然同样受多种因素的影响，但相较于其他移植，骨髓移植受者口服 MMF 的生物利用率更低、清除更快、个体间差异更大，低龄儿童骨髓移植受者也需要相对更高的药物剂量来达到目标血药浓度<sup>[52]</sup>。在肺移植中，受者有否囊性纤维化也与 MPA 的药代动力学变化相关<sup>[23]</sup>。

### 3.3 代谢酶的基因多态性

基因多态性是影响 MPA 代谢的另一重要因素<sup>[53]</sup>。主要存在于肝脏的尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶（uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT）具有多种同工酶，其中 UGT1A8 和 UGT1A9 将 MPA 代谢为 MPAG，而 UGT2B7 将 MPA 代谢为 acyl-MPAG。肠肝循环由有机阴离子转运多肽（organic anion transporting polypeptides, OATP）及 MRP2 完成，将部分 MPAG 转运到胆汁<sup>[54]</sup>。这一过程中，各生物酶的突变和多态性可以使各个步骤的代谢效率发生变化。部分基因多态性与移植排斥反应的发生率有关<sup>[55-56]</sup>。

虽然 UGT1A8 和 UGT1A9 的基因多态性与 MPA 代谢的关系尚无定论，但 UGT2B7 是 acyl-MPAG 形成的关键酶，其变异和受者的 acyl-MPAG 暴露量具有显著关系<sup>[16]</sup>。MRP2 由 ABCC2 基因编码，可以转运 MPA 和 MPAG。Božina 等<sup>[57]</sup>发现 MRP2 的基因 ABCC2 1249G>A 对 MPA 的分布有影响。该基因的多态性使 MPA 的清除率升高，进而降低药物暴露程度。CsA 通过抑制肠道、肝脏和肾脏中的 MRP2，来达到相同的效果。笔者认为在降低 MPA 代谢的方面，该基因和 CsA 存在协同效应。进而，笔者推测 CsA 通过降低肠肝循环的效率，来影响 MPA 代谢。但该研究的数据只包括了血浆中 MPA 的代谢数据。此前也有研究着眼于不同的多态性位点，并得到相反的结论，认为 MRP2 的多态性会削弱 CsA 的影响<sup>[58]</sup>。因此，仍需要进一步的研究阐明 MRP2 多态性、CsA 及 MPA 代谢间的关系。OATP 由 SLCO 基因编码，其基因型与 MPA 的暴露量密切相关<sup>[16]</sup>。Tague 等<sup>[59]</sup>研究发现，SLCO1B3 基因 rs4149117 和 rs7311358 的突变，与移植术后 1、3 年受者生存率降低、急性排斥反应和慢性移植物失功发生率升高具有相关性，且统计学结果显示这些均为死亡的独立危险因素。Han 等<sup>[26]</sup>研究表明，在服用 EC-MPS 的移植受者中，代谢酶的基因多态性具有解释翻转现象（药物吸收半衰期大于清除半衰期）的潜力，其中 UGT1A9 和 SLCO1B1 基因最为关键，预测该现象可以帮助控制适当的药物 AUC。在 UGT1A9 基因中，1399 C>T 的基因多态性也与 MPA 代谢有关，统计表明携带 TT 基因型的肾移植受者和健康者，其 MPA 血药浓度可分别高于携带 CT 和 CC 基因型的受者<sup>[60]</sup>。在此之前，移植术后 1 年、肾脏移植植物功能稳定状态下的 EC-MPS 代谢研究是缺失的。Han 等<sup>[26]</sup>完善了韩国人群的这一研究缺口，并推荐 540 mg/12 h 作为达到足量 AUC 的 EC-MPS 用法。理论上基因多态性的差异可以有力地解释个体间的代谢差异，并指导 MPA 在临床上的个体化用药，但目前的研究结果仍有冲突。

## 4 MPA 药物代谢的监测

迄今为止，尚未有精确的个体化预测 MPA 药物代谢的模型。由于 MPA 的血药浓度并非随口服药物用量的增加而线性增加，其暴露量不易控制<sup>[61]</sup>。药物暴露过高会导致不良反应加重、易发感染，暴露过低则有发生急性排斥反应的风险。因此 MPA 血药浓

度的监测必不可少。将MPA的暴露量控制在目标范围内,可以有效降低急性排斥反应和药物不良反应的风险<sup>[62-63]</sup>。测量药物暴露水平的可靠指标是AUC,但完整测量AUC太过繁琐,不具备现实可操作性<sup>[64]</sup>。因此目前临床上常用 $C_0$ 和简化AUC进行测量。简化AUC操作更简便,但其准确性受到一定程度的质疑<sup>[42,65]</sup>。

除去数据处理方式的不同,目前MPA的实验室检测方法也有多种。常用的方法包括免疫测定法、质谱分析法和高效液相色谱法<sup>[66]</sup>。质谱分析法的特异度比免疫测定法更高<sup>[67]</sup>。高效液相色谱法是现行的金标准,而免疫测定法所得到的结果会线性地高于金标准所得到的结果,因此在一定条件下,较为简便的免疫测定法可以代替高效液相色谱法<sup>[27,66]</sup>。游离MPA一直被认为是主导MPA药理活性的部分,但其浓度极低,难以测量。2017年,Bittersohl等<sup>[68]</sup>采用液相二级质谱的方法,实现了对游离CsA和游离MPA的同时测量。作者采用标准样品对该方法的精度和准确度进行了验证,证明了该方法比此前使用的超速离心法更为精确、稳定,且较为简便。目前对于游离MPA的药物代谢及临床影响的进一步研究有待进行。

目标浓度干预(target concentration intervention, TCI)是目前较为前沿的用药理念。与MPA类药物以往的固定剂量(fixed dose, FD)策略或治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)策略相比,TCI通过监测药物在不同受者体内的实际暴露水平,并以此调整药物服用剂量,使药物暴露水平达到一个疗效最佳而不良反应最小的值<sup>[69]</sup>。FD策略完全忽略个体之间的差异,所有受者都服用同样剂量的药物,这使相当一部分受者药效不足或不良反应过大<sup>[70-71]</sup>。在部分文献中,临床上常使用的TDM策略也被归为广义的TCI<sup>[72]</sup>。但TDM只追求使受者的暴露水平控制在一个治疗窗内,而非一个准确数值。严格的TCI是通过个体药物代谢水平的反馈来调整药物到一个准确数值<sup>[73]</sup>。确定MPA的目标浓度值并测定清除率后,MPA的服用剂量可以通过计算得到,因此药物用量的确定较为简便<sup>[73-74]</sup>。

Hale等<sup>[75]</sup>的随机对照试验监测了肾移植术后服用MMF受者的多种MPA药物指标,并调整了3组受者的服药剂量,以使受者的MPA暴露水平分别达到3个不同的目标AUC<sup>[76]</sup>。结果显示,受者体内MPA的AUC越高,急性排斥反应的发生率越低。而

其他包括服药剂量、 $C_0$ 在内的变量,预测急性排斥反应的效力均弱于AUC。另外,不良反应的发生率只与服药剂量呈正相关,与MPA的血药浓度无关。因此,TCI的使用有利于受者调整MPA服用剂量,其目的在于避免发生排斥反应,而AUC与急性排斥反应的关系最为密切,因此以AUC作为药物调整的反馈指标效果最佳。随后Le Meur等<sup>[77]</sup>的随机对照试验将TCI组与FD组做了横向对比,FD组将服药剂量固定为2.0 g/d,而TCI组将服药后12 h内AUC固定为40 mg/(L·h)。TCI组的急性排斥反应发生率显著低于FD组,而不良反应的发生率在两组之间差异无统计学意义。TCI组在开始服药的1个月内,有82%的受者服药剂量达到2.5~4.0 g/d,也有6%的受者服药剂量低于2.0 g/d,半年后该组近半数受者服药剂量减至<2.0 g/d。该研究在证实MPA存在较大个体间代谢差异的同时,也证实了TCI对FD存在临床效益上的优势。但2011年Le Meur等<sup>[78]</sup>在更大规模的随机对照试验中,根据AUC进行的药物调整相对于FD组而言,并未降低急性排斥反应的发生率。这可能与其在非FD组受者服药前期经验性用药有关,而与使用TCI无关。虽然TCI能否代替FD仍存在争议,但TCI仍是未来一段时间临床和科学研究的趋势所在<sup>[72-73]</sup>。

临床上有以 $C_0$ 代替药时AUC的方法,但因精准度不够,并不推荐使用<sup>[79-80]</sup>。目前临床上多采用AUC估算模型来近似反映MPA暴露量。AUC估算模型的建立常采用LSS并使用多重线性回归<sup>[20,81]</sup>。针对MMF的MPA AUC估算模型已经较为成熟地应用于临床。由于受者的个体差异以及药物剂型等因素都可以影响MMF的代谢,因此多个中心使用LSS对不同情况下的MMF药物代谢进行了模型构建<sup>[19,82-88]</sup>。但目前临床上尚无成熟可靠的针对EC-MPS的MPA AUC估算模型。曾有若干研究探索EC-MPS药物暴露水平的预测模型,但并非所有模型都能进行有效的药物暴露估计<sup>[27]</sup>。2017年,Jia等<sup>[27]</sup>测量了中国肾移植受者术后2周时,服用EC-MPS后12 h内MPA的多个时间点血药浓度,并用LSS提出了估计EC-MPS血药浓度的2个新模型。其中通过服药后4个时间点MPA血药浓度测量值数据计算所得到的预测结果,相较3个时间点测量值模型,更优地贴合了实际数据。并且相较于其他研究,此模型的数据预测误差更低,精度更好。研究者认为对MPA暴露量的准确



估算,需要用到服药后较晚时间点的血药浓度数据<sup>[27]</sup>。服药和测量间较长的时间跨度保证了数据的准确性,但同时也限制了该模型的临床使用,因此该法较适合住院受者,难以在门诊实施。此外,LSS对于血药浓度测定的时间精度要求也较高,还受到给药方案和用药人群的影响,使用贝叶斯预测可以克服不同给药方案带来的不便<sup>[20]</sup>。但贝叶斯预测的前提是已知对应人群的药代动力学数据。同年,Yu等<sup>[20]</sup>首次对118例中国肾移植受者进行了临床观察,并研究了MMF的药代动力学。该研究从临床数据出发,计算了中国肾移植受者的诸多药代动力学参数,为进一步的药物代谢研究以及临床用药提供了数据参照。Yu等<sup>[20]</sup>也提出了相应的贝叶斯预测方法并验证了方法的有效性。值得注意的是,近年来也有学者提出AUC的测量值与不良反应和排斥反应的发生率无关<sup>[65]</sup>。虽然其研究中样本数较少(33例)和研究对象低龄化(2~20岁)使得结论具有局限性,但我们仍应意识到,AUC与临床结局是否存在联系,是其能否成为MPA监测关键指标的核心问题。

除了建立更佳模型之外,简化实验室检测方法也是降低临床上AUC数据获取难度的有效手段。TDM要求在较短时间内,多次地对受者实施有创性检查,从而增加了受者负担。尤其对于小儿受者,其配合意愿更低,难以实际操作。近年来检测唾液中药物浓度的方法逐渐试用于临床,并取得了有价值的成果。约旦研究团队依据成人肾移植受者服药后唾液、血浆中的MMF和MPA浓度,建立了人群药代动力学模型,并在小儿肾移植受者中成功地验证了模型的准确性<sup>[89]</sup>。该研究提示唾液中药物浓度与血药浓度具有显著的相关性。同在2019年,巴西研究团队在成人肾移植受者中得到的结果,也支持唾液药物浓度检测有代替血药浓度的潜力<sup>[90]</sup>。然而,Brooks等<sup>[91]</sup>的研究结果则表明唾液药物浓度检测尚不能代替血药浓度。研究对象数量相对不足可能是这3项研究结论冲突的原因。此外,在更换MPA测量途径这方面,使用唾液药物浓度并非唯一的可能性。2018年Zwart等<sup>[92]</sup>提出,在测量简化AUC的情况下,干血斑(dried blood spot, DBS)试验的药物监测效果可以和临床常用的全血监测方法媲美。相比全血监测而言,DBS更为简单易行,受者接受教育后甚至可以自行监测免疫抑制剂(包括MPA和FK506)的血药浓度。但目前而言,DBS对MPA血药浓度的测量数据和实际血

药浓度之间,仍有较大差距<sup>[93]</sup>。这些研究为MPA的药代动力学监测提供了新的可能性,但距离规范化和实际应用尚有一段距离。

## 5 总结和展望

理论上移植受者的年龄会对机体代谢产生一定的影响,进而影响到MPA代谢。但目前的研究不支持年龄是MPA代谢的独立影响因素。年龄对MPA代谢产生的影响可以被诸如肾功能、体质量等因素所解释。但针对受者年龄的研究仍不足以将该问题画上句号,更严谨、纳入更完整人群的临床研究仍待进行。在不同国家的人群间进行的MPA代谢研究显示,其诸多参数似乎并不一致,但直接对种族差异进行的研究较少,且没有发现种族差异对MPA代谢的影响。性别、基础疾病、共用药物对MPA的代谢均有影响,因此在临床实践和研究中应当留意和甄别。MPA类药物的代谢在肾移植中已有较多的模型和参数,临床用药也有可供参考的方法。但目前临床上仍无反映EC-MPS的MPA暴露量的成熟检测模型。MPA的代谢在其他器官移植中与肾移植并不一致,甚至相差较远,其间的转化、探索研究仍待补充。代谢酶的基因多态性在理论上具有对于个体间代谢差异的影响,但目前的研究除了少数酶之外,关于其他代谢酶的研究难以取得一致结论。MPA的药物监测和代谢模型、代谢影响因素的研究密不可分。近年来,更为准确的预测模型和更新的监测、调整手段以及临床个体化用药和药物代谢及不良反应的研究,为MPA类药物代谢研究提供了更多可能性,但具有可靠依据的临床用药共识尚未出现,有待更多证据的探索 and 发现。

### 参考文献:

- [1] IIDA M, FUKUDA T, UCHIDA N, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan[J]. *Clin Transplant*, 2014,28(9):980-989. DOI:10.1111/ctr.12405.
- [2] BUDDE K, GLANDER P, KRÄMER BK, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes[J]. *Transplantation*, 2007,83(4):417-424. DOI:10.1097/01.tp.0000251969.72691.ea.
- [3] NEUBERGER M, SOMMERER C, BÖHNISCH S, et al.

- Effect of mycophenolic acid on inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity in liver transplant patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, DOI:10.1016/j.clinre.2019.12.001 [Epub ahead of print].
- [4] LANGMAN LJ, LEGATT DF, HALLORAN PF, et al. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1996,62(5):666-672. DOI: 10.1097/00007890-199609150-00022.
- [5] BULLINGHAM R, MONROE S, NICHOLLS A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration[J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(4):315-324. DOI:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04207.x.
- [6] MUNTEAN A, LUCAN M. Immunosuppression in kidney transplantation[J]. *Clujul Med*, 2013,86(3):177-180.
- [7] BENTATA Y. Mycophenolates: the latest modern and potent immunosuppressive drugs in adult kidney transplantation: what we should know about them?[J]. *Artif Organs*, 2020,44(6):561-576. DOI:10.1111/aor.13623.
- [8] BUDDE K, CURTIS J, KNOLL G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study[J]. *Am J Transplant*, 2004,4(2):237-243. DOI:10.1046/j.1600-6143.2003.00321.x.
- [9] QIAO LW, QU QS, JIANG X. Evaluation of tolerance and safety of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolic acid in renal transplant recipients[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017,31(1):141-146.
- [10] COOPER M, SALVADORI M, BUDDE K, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012,26(4):233-240. DOI:10.1016/j.trre.2012.02.001.
- [11] KIANG TKL, ENSOM MHH. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018,57(5):547-558. DOI:10.1007/s40262-017-0593-6.
- [12] SALVADORI M, HOLZER H, DE MATTOS A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2004,4(2):231-236. DOI:10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x.
- [13] STAATZ CE, TETT SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2014,88(7):1351-1389. DOI:10.1007/s00204-014-1247-1.
- [14] ZHANG J, JIA M, ZUO L, et al. Nonlinear relationship between enteric-coated mycophenolate sodium dose and mycophenolic acid exposure in Han kidney transplantation recipients[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017,7(3):347-352. DOI:10.1016/j.apsb.2016.11.003.
- [15] ETTENGER R, BARTOSH S, CHOI L, et al. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable pediatric renal transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2005,9(6):780-787. DOI:10.1111/j.1399-3046.2005.00386.x.
- [16] 王琴, 杨春兰, 冯丽娟, 等. 基因多态性与器官移植受者霉酚酸个体化治疗研究进展 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(1):161-166. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.01.035.
- WANG Q, YANG CL, FENG LJ, et al. Research progress of gene polymorphism and individualized mycophenolic acid therapy in organ transplant recipients [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2018,53(1):161-166. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.01.035
- [17] DE JONGE H, NAESENS M, KUYPERS DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2009,31(4):416-435. DOI:10.1097/FTD.0b013e3181aa36cd.
- [18] LAMBA V, SANGKUH K, SANGHAVI K, et al. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014,24(1):73-79. DOI:10.1097/FPC.0000000000000010.
- [19] ZHANG J, SUN Z, ZHU Z, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and development of limited sampling strategy in early kidney transplant recipients[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:908. DOI:10.3389/fphar.2018.00908.
- [20] YU ZC, ZHOU PJ, WANG XH, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in Chinese adult renal transplant recipients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017,38(11):1566-1579. DOI:10.1038/aps.2017.115.
- [21] TETT SE, SAINT-MARCOUX F, STAATZ CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011,25(2):47-57. DOI:10.1016/j.trre.2010.06.001.
- [22] NAITO T, MINO Y, OTSUKA A, et al. Impact of calcineurin inhibitors on urinary excretion of mycophenolic acid and its glucuronide in kidney transplant recipients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009,49(6):710-718. DOI:10.1177/0091270009335003.
- [23] WANG XX, FENG MR, NGUYEN H, et al. Population

- pharmacokinetics of mycophenolic acid in lung transplant recipients with and without cystic fibrosis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015,71(6):673-679. DOI:10.1007/s00228-015-1854-7.
- [24] JUNG HY, LEE S, JEON Y, et al. Mycophenolic acid trough concentration and dose are associated with hematologic abnormalities but not rejection in kidney transplant recipients[J]. *J Korean Med Sci*, 2020,35(24):e185. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e185.
- [25] CHAABANE A, AOUAM K, BEN FREDJ N, et al. Limited sampling strategy of mycophenolic acid in adult kidney transplant recipients: influence of the post-transplant period and the pharmacokinetic profile[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013,53(9):925-933. DOI:10.1002/jcph.125.
- [26] HAN N, YUN HY, KIM IW, et al. Population pharmacogenetic pharmacokinetic modeling for flip-flop phenomenon of enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014,70(10):1211-1219. DOI:10.1007/s00228-014-1728-4.
- [27] JIA Y, PENG B, LI L, et al. Estimation of mycophenolic acid area under the curve with limited-sampling strategy in Chinese renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium[J]. *Ther Drug Monit*, 2017,39(1):29-36. DOI:10.1097/FTD.0000000000000360.
- [28] JIA Y, WANG R, LI L, et al. Sites of gastrointestinal lesion induced by mycophenolate mofetil: a comparison with enteric-coated mycophenolate sodium in rats[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018,19(1):39. DOI:10.1186/s40360-018-0234-1.
- [29] ZHANG Q, TAO Y, ZHU Y, et al. Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of two mycophenolate mofetil formulations in healthy Chinese male volunteers: an open-label, randomized-sequence, single-dose, two-way crossover study[J]. *Clin Ther*, 2010,32(1):171-178. DOI:10.1016/j.clinthera.2010.01.013.
- [30] OKOUR M, JACOBSON PA, AHMED MA, et al. Mycophenolic acid and its metabolites in kidney transplant recipients: a semimechanistic enterohepatic circulation model to improve estimating exposure[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018,58(5):628-639. DOI:10.1002/jcph.1064.
- [31] DANOVITCH GM, GILL J, BUNNAPRADIST S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient[J]. *Transplantation*, 2007,84(3):285-291. DOI:10.1097/01.tp.0000275423.69689.dc.
- [32] MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive?[J]. *Drugs Aging*, 2001,18(10):751-759. DOI:10.2165/00002512-200118100-00004.
- [33] WANG CX, MENG FH, CHEN LZ, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in senile Chinese kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2007,39(5):1392-1395. DOI:10.1016/j.transproceed.2007.02.082.
- [34] VELIČKOVIĆ-RADOVANOVIĆ RM, JANKOVIĆ SM, MILOVANOVIĆ JR, et al. Variability of mycophenolic acid elimination in the renal transplant recipients - population pharmacokinetic approach[J]. *Ren Fail*, 2015,37(4):652-658. DOI:10.3109/0886022X.2015.1010442.
- [35] BUSSALINO E, MARSANO L, PARODI A, et al. Everolimus for BKV nephropathy in kidney transplant recipients: a prospective, controlled study [J]. *J Nephrol*, 2020, DOI:10.1007/s40620-020-00777-2[Epub ahead of print].
- [36] ROMANO P, AGENA F, DE ALMEIDA REZENDE EBNER P, et al. Longitudinal pharmacokinetics of mycophenolic acid in elderly renal transplant recipients compared to a younger control group: data from the nEverOld trial[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019,44(2):189-199. DOI:10.1007/s13318-018-0506-6.
- [37] TANG JT, DE WINTER BC, HESSELINK DA, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017,83(4):812-822. DOI:10.1111/bcp.13154.
- [38] COSSART AR, COTTRELL WN, CAMPBELL SB, et al. Characterizing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients[J]. *Transl Androl Urol*, 2019,8(Suppl 2):S198-S213. DOI:10.21037/tau.2018.10.16.
- [39] MEANEY CJ, SUDCHADA P, CONSIGLIO JD, et al. Influence of calcineurin inhibitor and sex on mycophenolic acid pharmacokinetics and adverse effects post-renal transplant[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019,59(10):1351-1365. DOI:10.1002/jcph.1428.
- [40] SCHWARTZ JB. The influence of sex on pharmacokinetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003,42(2):107-121. DOI:10.2165/00003088-200342020-00001.
- [41] BARAU C, MELLOS A, CHHUN S, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and dose optimization in children after intestinal transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2017,



- 39 (1):37-42. DOI:10.1097/FTD.0000000000000363.
- [42] LE MEUR Y, BORROWS R, PESCOVITZ MD, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011,25(2):58-64. DOI:10.1016/j.ttre.2011.01.002.
- [43] ALVAREZ-ELÍAS AC, YOO EC, TODOROVA EK, et al. A retrospective study on mycophenolic acid drug interactions: effect of prednisone, sirolimus, and tacrolimus with MPA[J]. *Ther Drug Monit*, 2017,39(3):220-228. DOI:10.1097/FTD.0000000000000403.
- [44] NOREIKAITĖ A, SAINT-MARCOUX F, MARQUET P, et al. Influence of cyclosporine and everolimus on the main mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters: cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(13):e6469. DOI:10.1097/MD.00000000000006469.
- [45] MOHSIN N, AL-RAISI F, MILITSALA E, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in Omani patients on cyclosporine or tacrolimus[J]. *Transplant Proc*, 2015,47(4):1122-1124. DOI:10.1016/j.transproceed.2015.01.023.
- [46] PATEL CG, OGASAWARA K, AKHLAGHI F. Mycophenolic acid glucuronide is transported by multidrug resistance-associated protein 2 and this transport is not inhibited by cyclosporine, tacrolimus or sirolimus[J]. *Xenobiotica*, 2013,43(3):229-235. DOI:10.3109/00498254.2012.713531.
- [47] PICARD N. The pharmacokinetic interaction between mycophenolic acid and cyclosporine revisited: a commentary on "mycophenolic acid glucuronide is transported by multidrug resistance-associated protein 2 and this transport is not inhibited by cyclosporine, tacrolimus or sirolimus"[J]. *Xenobiotica*, 2013,43(9):836-838. DOI:10.3109/00498254.2012.761742.
- [48] DETERS M, KIRCHNER G, KOAL T, et al. Influence of cyclosporine on the serum concentration and biliary excretion of mycophenolic acid and 7-O-mycophenolic acid glucuronide[J]. *Ther Drug Monit*, 2005,27(2):132-138. DOI:10.1097/01.ftd.0000152682.13647.5e.
- [49] RONG Y, MAYO P, ENSOM MHH, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid co-administered with tacrolimus in corticosteroid-free adult kidney transplant patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019,58(11):1483-1495. DOI:10.1007/s40262-019-00771-3.
- [50] KIRPALANI A, ROTHFELS L, SHARMA AP, et al. Nephrotic state substantially enhances apparent mycophenolic acid clearance[J]. *Clin Nephrol*, 2019,91(3):162-171. DOI:10.5414/CN109583.
- [51] YOSHIMURA K, YANO I, YAMAMOTO T, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid using the prospective data in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018,53(1):44-51. DOI:10.1038/bmt.2017.213.
- [52] ZHANG D, CHOW DS. Clinical pharmacokinetics of mycophenolic acid in hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017,42(2):183-189. DOI:10.1007/s13318-016-0378-6.
- [53] GUO M, WANG ZJ, YANG HW, et al. Influence of genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics and patient outcomes in renal transplantation[J]. *Curr Drug Metab*, 2018,19(14):1199-1205. DOI:10.2174/1389200219666171227201608.
- [54] BOUAMAR R, HESSELINK DA, VAN SCHAIK RH, et al. Mycophenolic acid-related diarrhea is not associated with polymorphisms in SLCO1B nor with ABCB1 in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012,22(6):399-407. DOI:10.1097/FPC.0b013e32834a8650.
- [55] CILIÃO HL, CAMARGO-GODOY RBO, SOUZA MF, et al. Polymorphisms in IMPDH2, UGT2B7, and CES2 genes influence the risk of graft rejection in kidney transplant recipients taking mycophenolate mofetil[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2018, 836(Pt B):97-102. DOI:10.1016/j.mrgentox.2018.06.008.
- [56] SUNDERLAND A, RUSS G, SALLUSTIO B, et al. Effect of the proton-pump inhibitor pantoprazole on mycophenolic acid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): a randomized trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020,35(6):1060-1070. DOI:10.1093/ndt/gfaa111.
- [57] BOŽINA N, LALIĆ Z, NAĐ-ŠKEGRO S, et al. Steady-state pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients: exploratory analysis of the effects of cyclosporine, recipients' and donors' ABCC2 gene variants, and their interactions[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017,73(9):1129-1140. DOI:10.1007/s00228-017-2285-4.
- [58] LLOBERAS N, TORRAS J, CRUZADO JM, et al. Influence of MRP2 on MPA pharmacokinetics in renal transplant recipients-results of the pharmacogenomic substudy within the symphony study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(11):3784-3793. DOI:10.1093/ndt/gfr130.
- [59] TAGUE LK, BYERS DE, HACHEM R, et al. Impact of SLCO1B3 polymorphisms on clinical outcomes in lung allograft recipients receiving mycophenolic acid[J].

- Pharmacogenomics J, 2020,20(1):69-79. DOI:10.1038/s41397-019-0086-0.
- [60] CIFTCI HS, DEMIR E, KARADENIZ MS, et al. Influence of uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (1A9) polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in patients with renal transplant[J]. *Ren Fail*, 2018,40(1):395-402. DOI:10.1080/0886022X.2018.1489285.
- [61] DE WINTER BC, MATHOT RA, SOMBOGAARD F, et al. Nonlinear relationship between mycophenolate mofetil dose and mycophenolic acid exposure: implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(3):656-663. DOI:10.2215/CJN.05440610.
- [62] KUYPERS DR, LE MEUR Y, CANTAROVICH M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010,5(2):341-358. DOI:10.2215/CJN.07111009.
- [63] VAN HEST RM, HESSELINK DA, VULTO AG, et al. Individualization of mycophenolate mofetil dose in renal transplant recipients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006,7(4):361-376. DOI:10.1517/14656566.7.4.361.
- [64] WALLEMACQ P, ARMSTRONG VW, BRUNET M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference[J]. *Ther Drug Monit*, 2009,31(2):139-152. DOI:10.1097/FTD.0b013e318198d092.
- [65] BERGER I, HAUBRICH K, ENSOM MHH, et al. RELATE: relationship of limited sampling strategy and adverse effects of mycophenolate mofetil in pediatric renal transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2019,23(2):e13355. DOI:10.1111/ptr.13355.
- [66] MARTINY D, MACOURS P, COTTON F, et al. Reliability of mycophenolic acid monitoring by an enzyme multiplied immunoassay technique[J]. *Clin Lab*, 2010,56(7/8):345-353.
- [67] GARG U, MUNAR A, FRAZEE C. Determination of mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)[J]. *Curr Protoc Toxicol*, 2018,75:18.21.1-18.21.8. DOI:10.1002/cptx.42.
- [68] BITTERSohl H, HERBINGER J, WEN M, et al. Simultaneous determination of protein-unbound cyclosporine A and mycophenolic acid in kidney transplant patients using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Ther Drug Monit*, 2017,39(3):211-219. DOI:10.1097/FTD.0000000000000392.
- [69] KIANG TK, ENSOM MH. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate in adult solid organ transplant patients: an update[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016,12(5):545-553. DOI:10.1517/17425255.2016.1170806.
- [70] HOLFORD NH, BUCLIN T. Safe and effective variability-a criterion for dose individualization[J]. *Ther Drug Monit*, 2012,34(5):565-568. DOI:10.1097/FTD.0b013e31826aabc3.
- [71] FILLER G, ALVAREZ-ELÍAS AC, MCINTYRE C, et al. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017,32(1):21-29. DOI:10.1007/s00467-016-3352-2.
- [72] MCCUNE JS, BEMER MJ, LONG-BOYLE J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic hematopoietic cell transplantation: part II[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016,55(5):551-593. DOI:10.1007/s40262-015-0340-9.
- [73] METZ DK, HOLFORD N, KAUSMAN JY, et al. Optimizing mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients: time for target concentration intervention [J]. *Transplantation*, 2019,103(10):2012-2030. DOI:10.1097/TP.0000000000002762.
- [74] MORRIS RG. Target concentration strategy for cyclosporin monitoring[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1997,32(3):175-179. DOI:10.2165/00003088-199732030-00001.
- [75] HALE MD, NICHOLLS AJ, BULLINGHAM RE, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998,64(6):672-683. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90058-3.
- [76] VAN GELDER T, HILBRANDS LB, VANRENTERGHEM Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 1999,68(2):261-266. DOI:10.1097/00007890-199907270-00018.
- [77] LE MEUR Y, BÜCHLER M, THIERRY A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2007,7(11):2496-2503. DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.01983.x.
- [78] LE MEUR Y, THIERRY A, GLOWACKI F, et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil[J]. *Transplantation*, 2011,92(11):1244-1251. DOI:10.1097/TP.0b013e318234e134.

- [79] KUYPERS DR, DE JONGE H, NAESENS M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients[J]. *Clin Ther*, 2008,30(4):673-683. DOI:10.1016/j.clinthera.2008.04.014.
- [80] MASAKI N, IWADOH K, TONSHO M, et al. Trough level of mycophenolic acid did not affect de novo DSA development in kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2019,51(8):2624-2628. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.03.078.
- [81] PAYEN S, ZHANG D, MAISIN A, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplant pediatric and adolescent patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2005,27(3):378-388. DOI:10.1097/01.ftd.0000159784.25872.f6.
- [82] BARRACLOUGH KA, ISBEL NM, JOHNSON DW, et al. A limited sampling strategy for the simultaneous estimation of tacrolimus, mycophenolic acid and unbound prednisolone exposure in adult kidney transplant recipients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012,17(3):294-299. DOI:10.1111/j.1440-1797.2011.01560.x.
- [83] BARALDO M, ISOLA M, FERUGLIO MT, et al. Therapeutic mycophenolic acid monitoring by means of limited sampling strategy in orthotopic heart transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2005,37(5):2240-2243. DOI:10.1016/j.transproceed.2005.03.090.
- [84] BARALDO M, COJUTTI PG, ISOLA M, et al. Validation of limited sampling strategy for estimation of mycophenolic acid exposure during the first year after heart transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2009,41(10):4277-4284. DOI:10.1016/j.transproceed.2009.08.077.
- [85] CAI W, YE C, SUN X, et al. Limited sampling strategy for predicting area under the concentration-time curve for mycophenolic acid in Chinese adults receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus early after renal transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2015,37(3):304-310. DOI:10.1097/FTD.0000000000000165.
- [86] CAI W, CAI Q, XIONG N, et al. Limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid exposure on day 7 post-transplant for two mycophenolate mofetil formulations derived from 20 Chinese renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2018,50(5):1298-1304. DOI:10.1016/j.transproceed.2018.02.068.
- [87] ENOKIYA T, NISHIKAWA K, MURAKI Y, et al. Usefulness of limited sampling strategy for mycophenolic acid area under the curve considering postoperative days in living-donor renal transplant recipients with concomitant prolonged-release tacrolimus[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2017,3:17. DOI:10.1186/s40780-017-0086-7.
- [88] GAIES E, BEN SASSI M, EL JEBARI H, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in Tunisian renal transplant patients[J]. *Nephrol Ther*, 2017,13(6):460-462. DOI:10.1016/j.nephro.2017.02.010.
- [89] ALSMADI MM, ALFARAH MQ, ALBDERAT J, et al. The development of a population physiologically based pharmacokinetic model for mycophenolic mofetil and mycophenolic acid in humans using data from plasma, saliva, and kidney tissue[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2019,40(9):325-340. DOI:10.1002/bdd.2206.
- [90] FERREIRA PCL, THIESEN FV, DE ARAUJO TT, et al. Comparison of plasma and oral fluid concentrations of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite by LC-MS in kidney transplant patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019,75(4):553-559. DOI:10.1007/s00228-018-02614-9.
- [91] BROOKS E, TETT SE, ISBEL NM, et al. Investigation of the association between total and free plasma and saliva mycophenolic acid concentrations following administration of enteric-coated mycophenolate sodium in adult kidney transplant recipients[J]. *Clin Drug Investig*, 2019,39(12):1175-1184. DOI:10.1007/s40261-019-00844-y.
- [92] ZWART TC, GOKOEL SRM, VAN DER BOOG PJM, et al. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolic acid in outpatient renal transplant recipients using a volumetric dried blood spot sampling device[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018,84(12):2889-2902. DOI:10.1111/bcp.13755.
- [93] MARTIAL LC, HOOGTANDERS KEJ, SCHREUDER MF, et al. Dried blood spot sampling for tacrolimus and mycophenolic acid in children: analytical and clinical validation[J]. *Ther Drug Monit*, 2017,39(4):412-421. DOI:10.1097/FTD.0000000000000422.

(收稿日期: 2020-06-13)

(本文编辑: 王维莘 吴秋玲)