[38] WIDMEIER E, YU S, NAG A, et al. *ADCK4* deficiency destabilizes the coenzyme Q complex, which is rescued by 2, 4-dihydroxybenzoic acid treatment [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(6): 1191-1211.
[39] KORKMAZ E, LIPSKA-ZIETKIEWICZ B S, BOYER O, et al. *ADCK4*-associated glomerulopathy causes adolescence--onset FSGS [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(1): 63-68.
[40] SONG X, FANG X, TANG X, et al. *COQ8B* nephropathy: early detection and optimal treatment [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(8): e1360.
[41] QUINZII C M, HIRANO M. Coenzyme Q and mitochondrial disease [J]. Developmental disabilities research reviews, 2010, 16(2): 183-188.
[42] EMMANUELE V, LóPEZ L C, BERARDO A, et al. Heterogeneity of coenzyme $Q_{10}$ deficiency: patient study and literature review [J]. Archives of neurology, 2012, 69(8): 978-983.
[43] MONTINI G, MALAVENTURA C, SALVIATI L. Early coenzyme $Q_{10}$ supplementation in primary coenzyme $Q_{10}$ deficiency [J]. The new England journal of medicine, 2008, 358(26): 2849-2850.
[44] QUINZII C M, HIRANO M. Primary and secondary $CoQ_{10}$ deficiencies in humans [J]. Bio Factors (Oxford, England), 2011, 37(5): 361-365.
[45] ASHRAF S, GEE H Y, WOERNER S, et al. *ADCK4* mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through $CoQ_{10}$ biosynthesis disruption [J]. J Clin Invest, 2013, 123(12): 5179-5189.
[46] ATMACA M, GULHAN B, KORKMAZ E, et al. Follow-up results of patients with *ADCK4* mutations and the efficacy of $CoQ_{10}$ treatment [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(8): 1369-1375.
[47] MACUNLUOGLU B, KAYA Y, ATAKAN A, et al. Serum coenzyme $Q_{10}$ levels are associated with coronary flow reserve in hemodialysis patients [J]. Hemodialysis international, 2013, 17(3): 339-345.
[48] YEUNG C K, BILLINGS F T T, CLAESSENS A J, et al. Coenzyme $Q_{10}$ dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect on oxidative stress [J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 183.
[49] HEREBIAN D, LOPEZ L C, DISTELMAIER F. Bypassing human $CoQ_{10}$ deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2018, 123(3): 289-291.
[50] FAUL C, DONNELLY M, MERSCHER-GOMEZ S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A [J]. Nature medicine, 2008, 14(9): 931-938.
[51] WALDMEIER P C, ZIMMERMANN K, QIAN T, et al. Cyclophilin D as a drug target [J]. Current medicinal chemistry, 2003, 10(16): 1485-1506.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-06-02 修回日期:2022-08-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.012

· 综述 ·

# 霉酚酸药动学及治疗药物监测在儿科中的研究进展

岳相燕 综述,樊继山 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)12-0053-06

## Progress of Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and Therapeutic Pharmacological Monitoring in Pediatrics

Yue Xiangyan, Fan Jishan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

霉酚酸(mycophenolic acid,MPA)是一种常用免疫抑制剂,用于临床预防和治疗实体器官移植术后的抗免疫排斥反应和自身免疫性疾病。其主要作用机制是通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(inosine monophosphate dehydrogenase,IMPDH)活性,从而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖和分化[1]。MPA 还可减少粘附分子的表达与炎症组织中淋巴细胞的浸润,发挥免疫抑制作用[2]。但 MPA 治疗窗窄,体内代谢呈非线性方式,且具有肝肠循环等特点,导致相同剂量下不同个体间存在药动学差异[3]。儿童生长发育迅速,各器官系统的功能随月龄/年龄的增长不断变化,儿童对 MPA 的药物代谢过程与成人明显不同,导致个体差异更为显著。因此在儿科患者的临床应用中,对 MPA 进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)非常必要。通过计算药时曲线下面积(area under the concentration time curve,AUC)评估药物暴露量,并实施个体化治疗。本文对 MPA 的药代动力学、目前常用于儿童 MPA 治疗药物监测的方法、AUC 的评估策略及其临床应用进行综述。

## 1 MPA 的药代动力学特征

临床上常用的 MPA 制剂包括霉酚酸酯(mycophenolate-mofetil,MMF)普通片、胶囊、分散片和霉酚酸钠肠溶片

**基金项目**:重庆市 2020 年科卫联合医学科研项目,编号 2020MSXM069。
**作者简介**:岳相燕(1999.11-),女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail:1780160836@qq.com。
**通信作者**:樊继山(1972.09-),男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:river080@163.com。

(enteric-coatemycophenolicsodium, EC-MPS)。MMF 是一种酯类前体药物,经上消化道水解成活性代谢物 MPA 发挥作用;EC-MPS 为肠溶片制剂,可延缓药物在小肠释放,减少消化道相关不良反应[4]。MPA 主要在肝脏中经尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶(uridine diphosphate glucuronsyltransferase, UGT)代谢为无活性的 7-O-葡萄糖醛苷霉酚酸(7-O-MPA-glucuronide, MPAG),以及少量具有药理活性的酰基葡萄糖醛酸霉酚酸(MPA-acyl-glucuronide, AcMPAG)[5],而 MPA 的胃肠道毒性可能是由 AcMPAG 而引起。MPAG 通过肝肠循环影响 MPA 的血药浓度,进而影响疗效:MPAG 经肝细胞膜上有机阴离子转运多肽(OATP)从血液中被摄取到肝细胞内,再通过多药耐药蛋白 2(MRP2)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)排泄到胆汁,最后进入肠道,在肠道菌群(主要是产生 $\beta$-葡萄糖醛酸酶的菌群)的作用下将 MPAG 水解为 MPA,在结肠重吸收进入循环[6],表现为口服后 6~12 h 在药时曲线上 MPA 会出现第二个吸收峰。肝肠循环对 AUC 的贡献率为 40%,影响 MPA 肝肠循环的因素可能导致体内 MPA 浓度的变化。吸收进入血液中的 MPA 蛋白结合率约为 97%,移植早期血清白蛋白(albumin, ALB)降低会导致游离型 MPA(free mycophenolic acid, fMPA)增加,使更多的 fMPA 被代谢并从体内消除,从而降低 tMPA 的暴露量[7]。只有 fMPA 才可发挥药理活性,生长发育中的儿童对药物的毒副反应较成人更为敏感,其暴露量过高可导致不良反应的发生(白细胞减少、机会感染风险增加等),过低则疗效不佳。循环中的 MPAG 主要经肾小管上皮细胞主动分泌排出体外,小部分通过粪便排出,MPA 的半衰期为 17.9 h[8]。综上所述,MPA 具有高血浆蛋白结合率、代谢复杂、存在显著的肝肠循环过程等特点。研究 MPA 药动学过程,并制定个体化给药方案,是增强儿科患者 MPA 疗效、减少不良反应的重要手段。

## 2　影响 MPA 药代动力学的因素

### 2.1　年龄

生长发育是指从受精卵到成人期整个过程中各细胞、组织、器官的分化完善与功能上的成熟,随着年龄的增长,患儿体质量、ALB、肝肾功能等因素的变化均可影响 MPA 代谢。相关转运酶及代谢酶在患儿体内表达水平的不同造成了不同年龄段的儿童对于 MPA 药物的代谢差异,Mooij M G 等[9]发现胎儿、新生儿和婴儿中所有肝转运蛋白的基因表达均低于成人;从 7 岁开始,MRP2/ABCG2 转运蛋白表达稳定[10]。婴幼儿体内 MPA 代谢相关转运蛋白表达不足,可能影响 MPA 的肝肠循环过程,进而影响 MPA 暴露量。此外,UGT 在出生时才开始形成,约 3 岁才可达成人水平,发育过程中 UGT 表达的变化与 MPA 代谢有关,<10 岁儿童与成人之间的差异尤为显著[7]。有研究发现,服用相同剂量 EC-MPS 肾移植患儿<12 岁的 MPA-AUC 比>12 岁年龄段患儿高,该研究认为可能是由于儿童青春期生长发育迅速,对药物代谢能力强导致 MPA 暴露率较低[11-12]。另一项研究显示,按体表面积给予 MMF 剂量时,<6 岁患儿肾移植受者由于更快的清除率而具有更高的免疫抑制不足风险[13],与成人患者相比,患儿需要更高的剂量以达相似的暴露量。此外,体质量与 MPA-AUC 呈负相关:随着年龄的增长,儿童的身高和体质量在逐步变化,每增加 1 kg, MPA-AUC 降低 0.4%[14]。其次,ALB 也会影响 MPA 的分布和游离分数,婴幼儿体内的 ALB 通常较低,常导致 fMPA 浓度的增加,从而增加不良反应的发生风险[15]。肝肾功能受损会影响 MPA 的代谢,儿童肝脏酶系统发育不成熟容易遭受损伤,解毒功能不足使药物的半衰期延长,增加了 MPA 血药浓度和毒性作用;而肾功能受损可降低其主要代谢产物 MPAG 的清除率,MPA 及其分解产物在体内滞留的时间延长导致 MPA-AUC 增加[16],因此严重慢性肾功能损害的肾移植患者,在渡过了术后早期后,可适当减少剂量。由此可见,儿童群体对 MPA 的代谢变异度更大,随着生理功能的变化,将导致其药代动力学发生更为显著的改变[12]。

### 2.2　基因多态性

有研究表明,涉及 MMF 代谢、细胞转运、作用靶点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是导致相同剂量 MMF 在不同个体间血药浓度有明显差异的重要因素[17]。MPA 在体内代谢过程与肝代谢酶基因型及肝肠循环过程中代谢酶的基因型密切相关,其中 UGT1A9-275T > A、UGT1A9-2152C > T、UGT1A8518C>G、UGT2B7211G>T 和 SLCO1B1521T>C 的 5 个位点 SNP 与 MPA 药代动力学改变显著相关[18]。有研究发现 UGT1A9-275T>A 对 MPA 药动学的影响最大,与野生型患者相比,携带 UGT1A9-275T>A 突变等位基因的杂合子患者的 $C_0$、$C_{max}$ 和 12 小时药时曲线下面积($AUC_{0\text{-}12}$)显著降低[19];且 UGT1A9(-275T>A 和-2152C>T)基因携带者接受他克莫司治疗后 MPA $AUC_{0\text{-}12}$ 降低了 20%($P$=0.012),导致 MPA 暴露不足,可能是增加了 UGT1A9 在肝脏的表达,进而增强了 MPA 与 MPAG 的葡萄糖醛酸化所致。因此携带 UGT1A9-275T>A 和/或-2152C>T 多态性显著预测接受他克莫司固定剂量(FD)MMF 治疗的患者的急性排斥反应[20]。此外,转运体在霉酚酸药动学过程中发挥着重要作用,OATP 是由 *SLCO* 基因编码,是一种摄取性转运体,功能是帮助多种内源性和外源性物质向肝脏转运吸收。一项体外实验验证了 MPAG 是 OATP1B1 和 OATP1B3 转运的底物,并验证了 SLCO1B3 334T>G/699G>A 可能是通过减少 MPA 的肝肠循环影响 MPA 的药动学过程,且携带 SLCO1B3344T>G 患者发生胃肠道不良反应的风险低于野生型个体[18]。IMPDH 是 MPA 作用的靶点,研究表明 IMPDH 的活性在人群中可能存在 8~10 倍的差异,其基因多态性将直接影响药物的疗效和安全性。但目前 IMPDH 在儿童患者中的研究较少,仍需要进一步的研究。综上所述,不同的基因型将造成 MPA 暴露量或代谢产物量变化,导致药效及不良反应产生波动。因此,

在临床上对患儿进行与 MPA 代谢相关酶基因检测是必要的。

### 2.3 联合用药

影响 MMF 药动学的因素有很多,其中药物相互作用影响显著,包括几个关键因素如复合物形成、吸收减少、MPAG 肠肝循环过程受阻和 MPA 葡萄糖醛酸化增强等[21]。MMF 是 MPA 的 2-吗啉代乙酯,需在胃内吸收并分解为活性成分 MPA 从而发挥疗效。MMF 可与胆消胺[22]、铁离子制剂[23]、磷酸盐结合剂、氢氧化镁或氢氧化铝等抗酸剂[5]形成不能被吸收的螯合物,显著影响 MMF 的分解,同时服用可显著降低 MPA 的体内暴露量。此外,MMF 与质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合给药时,由于胃内 pH 变大造成 MMF 吸收减少,进而降低药物生物利用度[24]。因此当 MMF 必须与上述药物服用时,建议应在 MMF 摄入 2 h 后服用,或者调整 MMF 剂量以补偿其摄入量的减少。临床上 MPA 常与钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素)、糖皮质激素组成三联免疫抑制方案。其中环孢素能抑制肠道、肝脏、肾脏中的多药耐药相关蛋白(MRP)2 介导的 MPAG 胆汁分泌,阻碍了 MPAG 的肝肠循环过程,降低了 MPA 血药浓度,未发现他克莫司与 MPA 的药物相互作用。糖皮质激素可诱导 UGT 酶,导致葡萄糖醛酸化能力增强,加快 MPA 的清除[5]。上述研究表明,多种药物与 MPA 联用可影响 MPA 的药代动力学过程,从而影响疗效和药物安全性,但大部分研究都是在成人中进行,儿童方面的研究甚少,为改善患儿预后并减少不良反应的发生,临床上常需对其进行治疗药物监测,以实现个体化用药。

## 3 儿童 MPA 的血药浓度监测

### 3.1 MPA 的浓度监测目标

MPA 治疗窗窄,药代动力学特征复杂,相同剂量下不同个体间药代动力学差异可超过 10 倍[25],儿童患者个体差异更大。器官移植患者 MPA 的临床疗效与 $AUC_{0\text{-}12}$ 密切相关,临床上一般控制在 30~60 (mg·h)/L 时效果较好且不良反应发生率最低[26];此治疗窗范围被推荐等级为(B, Ⅱ)[5]。系统性红斑狼疮患儿 MPA-AUC 建议保持在 30~45 (mg·h)/L[27],而肠道移植后儿童 MMF 初始剂量为 600 mg/m$^2$,2 次/天,可达到与成人及儿童其他器官移植后相似的暴露水平[28]。$AUC_{0\text{-}12}$ 的计算需要依赖于准确的 MPA 血药浓度值的测定,通过 TDM 获得 MPA 血药浓度值来评估患儿药物暴露量,可有效降低急性排斥反应和不良反应的发生风险,提高患儿的生存质量。

### 3.2 MPA 血药浓度检测方法

目前,MPA 的检测方法有多种,主要分为免疫法和色谱法。免疫法包括酶放大免疫法(EMIT)、荧光免疫层析法、荧光偏振免疫分析法等;色谱法包括高效液相色谱(HPLC)法、超高效液相色谱(UPLC)法、高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法等。一项研究指出,目前监测 MPA 血药浓度采用 HPLC 和 EMIT 法占比分别为 53.10%和 38.05%,其他方法如 LC-MS/MS、UPLC 等仅占 6.19%[29],但 LC-MS/MS 结合了 HPLC 的高分离性和质谱的高敏感性、高特异性,可同时监测 MPA 及其代谢产物,被认为是检测 MPA 血药浓度的金标准[30],由于购买仪器及维护费用昂贵限制了该法的临床应用。经济学评价显示,EMIT 法单个 MPA 样本的检测成本是 LC-MS/MS 的 2.2 倍,LC-MS/MS 成本更低,可替代 EMIT 用于 MPA 的常规检测[31],各级医院可根据本院的仪器拥有情况选择不同的检测方法。目前,各医疗机构对 MPA 血药浓度的检测方法存在差异,其结果也存在差异,给临床医师对 MPA 监测结果的解读带来不便。因此,相关研究比较了 HPLC、LC-MS/MS、EMIT 和荧光免疫层析法等对 MPA 血药浓度检测结果的差异性和一致性,经 Passing-Bablok 回归分析结果见表 1。各方法分别显示出较好的一致性和相关性,荧光免疫层析法所测 MPA 血药浓度结果高于 LC-MS/MS 法、低于 EMIT 法,适用于床旁快速检测[32]。EMIT 法与 HPLC 法所测结果的相关性较好[33],而 EMIT 法和 LC-MS/MS 法虽具有较好的相关性,但所测结果差异有统计学意义上[34],这可能是因为免疫法检测 MPA 的同时会与酰基葡萄糖苷酸的代谢产物存在交叉反应,导致结果的正偏离[35]。临床上根据不同方法检测结果进行个体化治疗时,应考虑方法差异性对结果的影响。

## 4 有限采样策略在儿童 MPA-$AUC_{0\text{-}12}$ 估算的应用

临床上需要通过不同时间点的 TDM 结果计算 AUC 来评估药物暴露量,然而,常规的药代动力学方法需要全时程 8~12 个采血点,这不仅繁琐还面临患儿的依从性差,测定费用高的问题。因此临床上常采用只需 1~4 个采血点的有限采样策略(limited sample strategy, LSS),通过药物动力学公式计算来预测患儿的 MPA-$AUC_{0\text{-}12}$,进行药物监测。目前,已有很多研究对 MPA 的有限采样策略进行了探索,用于估算体内 MPA-$AUC_{0\text{-}12}$,其中有约 91%的研究对象为成人患者,但在儿科患者方面的报道较少,可供临床使用的估算公式也相对较少。因此,本研究整理了针对儿童患者不同疾病的 MPA-$AUC_{0\text{-}12}$ 估算策略,见表 2。

**表 1 荧光免疫层析法、HPLC 法、LC-MS/MS 法、EMIT 法 Passing-Bablok 回归分析结果**

| 检测方法 | 线性回归方程 | 相关系数($r$) | 95%CI | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| LC-MS/MS 和 EMIT | $C_{\text{LC-MS/MS}}=0.931\ 0\ C_{\text{EMIT}}-0.367$ | 0.988 | (0.896, 0.964) | [31] |
| 荧光免疫层析和 LC-MS/MS | $C_{\text{荧光免疫层析}}=0.928\ 3\ C_{\text{LC-MS/MS}}+0.961\ 7$ | 0.968 | (0.739, 1.337) | [32] |
| 荧光免疫层析和 EMIT | $C_{\text{荧光免疫层析}}=0.880\ 7\ C_{\text{EMIT}}-0.488\ 2$ | 0.929 | (0.745, 1.058) | [32] |
| EMIT 和 HPLC | $Y_{\text{EMIT}}=1.022\ 0\ X_{\text{HPLC}}+0.240\ 0$ | 0.965 | - | [33] |
| LC-MS/MS 和 EMIT | $Y_{\text{LC-MS/MS}}=0.744\ 0\ X_{\text{EMIT}}-0.400\ 0$ | 0.963 | (0.953, 0.971) | [34] |

表 2　儿童器官移植患者的 MPA-$AUC_{12}$ 估算模型

| 疾病类型 | 病例数/例 | 联合用药 | 采样时间/h | 估算公式 | $r$ | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NS | 23 | 维生素 D | 0,1,2 | $AUC_{12}=8.7+4.63\times C_0+1.90\times C_1+1.52\times C_2$ | 0.949 | [36] |
| NS | 23 | 维生素 D | 0,1,2,4 | $AUC_{12}=6.9+3.69\times C_0+1.84\times C_1+1.09\times C_2+2.23\times C_4$ | 0.959 | [36] |
| NS | 31 | 依那普利、维生素 A/E | 0,1,3 | $AUC_{12}=3.49+3.66\times C_0+1.39\times C_1+3.82\times C_3$ | 0.922 | [37] |
| NS | 31 | 依那普利、维生素 A/E | 0,1,2 | $AUC_{12}=10.96+2.25\times C_0+1.11\times C_1+2.18\times C_2$ | 0.889 | [37] |
| NS | 31 | 依那普利、维生素 A/E | 1,3,6 | $AUC_{12}=7.10+1.21\times C_1+3.74\times C_3+3.08\times C_6$ | 0.959 | [37] |
| NS | 23 | - | 0,1,2 | fMPA $AUC_{12}=0.04+2.22\times C_0+1.13\times C_1+1.742\times C_2$ | 0.949 | [38] |
| 肾移植 | 17 | MMF;他克莫司;甲波尼龙 | 1,2,12 | $AUC_{12}=6.801+1.171\times C_1+2.701\times C_2+2.630\times C_{12}$ | 0.997 | [40] |
| 肾移植 | - | 环孢素(CsA) | 1,2,8 | $AUC_{12}=9.87+0.90\times C_1+1.73\times C_2+6.86\times C_8$ | 0.954 | [41] |
| 肾移植 | 29 | 他克莫司 | 0,1,2,4 | $AUC_{12}=8.217+3.163\times C_0+0.994\times C_1+1.334\times C_2+4.183\times C_4$ | 0.975 | [42] |
| 系统性红斑狼疮 | 26 | - | 0,1,2,3 | $AUC_{12}=13.81+4.62\times C_0+0.68\times C_1+1.08C_2+2.21C_3$ | 0.933 | [43] |

注:$C_0$ 为给药前的血药浓度,$C_1$ 为给药 1 h 的血药浓度,以此类推;NS 为肾病综合征

对于 NS 患儿,Benz M R 等[36]建立并验证了可以很好地估计缓解期 NS 患儿的 MPA-$AUC_{0\text{-}12}$ 预测模型,发现 $C_0$、$C_1$、$C_2$ 组合,$C_0$、$C_1$、$C_2$、$C_4$ 组合均具有较好的拟合效果及预测能力,对 $C_0$、$C_1$、$C_2$ 组合建立的模型进行内部验证,预测能力最佳($r$ = 0.974 7, 95% CI -16.4% ~ 55.2%),推荐在临床中使用。Sobiak J 等[37]发表的一篇回顾性队列 $C_0$、$C_1$、$C_3$ 或 $C_0$、$C_1$、$C_2$ 组在临床上更实用。但该模型的局限是只适用于持续至少 1 个月口服相同剂量(250~1 000 mg,2 次/天)的 MMF 治疗且不适用于高加索儿童、接受类固醇治疗的儿童及合并 CsA 治疗的儿童。Sobiak J 等[38]建立了基于 MLR 的 fMPA LSS,用于接受 MMF 治疗的 NS 患儿。尽管 fMPA 的测定费时费钱且困难,但 fMPA 是药物的活性形式,与药物相关毒性(如白细胞减少和严重感染等)有较好的相关性,监测患儿的 fMPA 暴露量可能对临床结局有益,未来的研究可进一步确定 NS 患儿,fMPA 的监测值。不同研究使用的 MPA 浓度测定方法及推荐采血时间点存在差异:NS 中①②⑥和③④⑤公式分别由 EMIT 法和 HPLC 法进行分析,与 HPLC 法相比,采用 EMIT 法测得 MPA 浓度高 15%~20%[39],基于不同分析测定方法获得 MPA-AUC 估算模型不可直接转换使用;而且六个公式的验证模型都是内部验证且纳入的样本较少,外推性差;此外,公式大多适用于吗替麦考酚酯和国外人群中,而应用于麦考酚酸钠和中国 NS 患儿的研究极度缺乏,因此迫切需要建立针对中国 NS 患儿的 MPA-$AUC_{12}$ 估算模型。目前在肾移植患儿的研究中,第一个 MPA $AUC_{0\text{-}12}$ 模型采用 HPLC 测定血浆中 MPA 浓度,利用 Bland-Altman 评估完整 MPA $AUC_{0\text{-}12}$ 与方程的一致性,准确度高,具有较好的一致性。唯一的缺陷是样本量太小,且没有进行外部验证,需要进一步研究。肾移植的第二、三个估算模型是一篇纳入 25 例针对儿科患者建立的 LSS,分别与 CsA、他克莫司联合治疗,偏移<5%,预测效果好,但是两个公式纳入样本较少导致临床应用受限[40-42]。另有文献[43]报道了关于系统性红斑狼疮患儿的 MPA AUC 估算公式,但该公式针对的目标人群是印度儿童,是否适用于中国儿童仍需进一步研究。综上所述,在儿科人群中建立的 MPA LSS 估算模型数量较少,在将这些 LSS 引入临床实践之前,需在独立的患者组中进一步评估模型的有效性。此外,有限采样策略受到人种、服药剂型、采血时间及采血频次等多因素限制。希望未来的研究多以儿童作为目标群体,开展多中心大规模的随机对照研究以获得更精确的 AUC 估算模型,并针对不同的检测方法研究 MPA-$AUC_{12}$ 靶值范围,从而推动患儿中 MPA 的治疗药物监测,并根据监测结果对患儿进行个体化用药方案调整,最大限度的使患儿收益。

MPA 是治疗儿童实体器官移植术后抗排斥反应和系统性红斑狼疮等基础药物之一,MPA 治疗窗窄,相同剂量下不同个体间药代动力学差异大,受多种因素(联合用药、年龄、基因多态性等)影响。儿童作为特殊人群,在临床实践中通常采用只需 1~4 个采血点的 LSS 进行儿科药学监测,通过计算药物动力学公式预测 MPA 的 $AUC_{0\text{-}12}$,在确保药效的同时提高用药安全性。期望未来能够开展更多以儿童为目标群体的研究,包括更多大样本量和对照研究,以获得更精确的 AUC 估算模型从而及时调整用药剂量,指导临床治疗。

**参考文献:**


[1] STAATZ C E, TETT S E. Clinical pharmacokinetics and phamacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(1): 13-58.

[2] TARSHISH P, TOBIN J N, BERNSTEIN J, et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the inter-national study of kidney disease in children [J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8: 769-776.

[3] ZHANG H X, SHENG C C, LIU L S, et al. Systematic external evaluation of published population pharmacokinetic models of mycophenolate mofetil in adult kidney transplant recipients co-administered with tacrolimus [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(4): 746-761.

[4] LANGONE A J, CHAN L, BOLIN P, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study [J]. Transplantation, 2011, 91(4): 470-478.

[5] BERGAN S, BRUNET M, HESSELINK D A, et al. Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology [J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2): 150-200.

[6] KAGAYA H, NIIOKA T, SAITO M, et al. Effect of hepatic drug transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of mycophenolic acid in patients with severe renal dysfunction before renal transplantation [J]. Xenobiotica, 2017, 47(10): 916-922.

[7] LIU Y, ZHANG H, LI J, et al. Pharmacokinetics of free and total mycophenolic acid in paediatric and adult renal transplant recipients: exploratory analysis of the effects of clinical factors and gene variants [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 131(1): 60-73.

[8] 傅元凤. 霉酚酸酯治疗肾小球疾病的探讨[D]. 广州:南方医科大学, 2008.
[9] MOOIJ M G, SCHWARZ U I, DE KONING B A, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(8): 1268-1274.
[10] PRASAD B, LAI Y, LIN Y, et al. Interindividual variability in the hepatic expression of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): effect of age, sex, and genotype [J]. Pharm Sci, 2013, 102(3): 787-793.
[11] 张杰, 成富民, 朱昆仑, 等. 不同霉酚酸剂型在儿童肾移植不同年龄段的暴露差异[J]. 器官移植, 2022, 13(3): 356-362.
[12] 郑晓洁, 李思泽, 袁雅文, 等. 儿童生理药代动力学模型及其在儿科药物研究中的应用[J]. 药学学报, 2020, 55(1): 38-44.
[13] YOO E C, ALVAREZ-ELIAS A C, TODOROVA E K, et al. Developmental changes of MPA exposure in children [J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(6): 975-982.
[14] NOURBAKHSH N, EKBERG J, SKOV K, et al. Effects of corticosteroid treatment on mycophenolic acid exposure in renal transplant patients-results from the SAILOR study [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 742444. doi: 10.3389/fphar.2021.742444.
[15] 张杰. 儿童肾移植术后不同年龄段霉酚酸浓度的差异与影响因素[D]. 河南: 郑州大学, 2022.
[16] 叶丽卡, 谢志红. 霉酚酸的药动学及其影响因素[C]//广东省药学会 2009 学术年会优秀论文. 2010: 34-36.
[17] STAATZ C E, TETT S E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update [J]. Arch Toxicol, 2014, 88(7): 1351-1389.
[18] TAKUATHUNG M, SAKULUDOMKAN W, KOONRUNGSESOMBOON N. The impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid: systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(10): 1291-1302.
[19] KUYPERS D R, NAESENS M, VERMEIRE S, et al. The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (*UGT1A9*) gene promoter region single-nucleotide polymorphisms T-275A and C-2152T on early mycophenolic acid dose-interval exposure in de novo renal allograft recipients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4): 351-361.
[20] VAN SCHAIK R H, VAN AGTEREN M, DE FIJTER J W, et al. *UGT1A9 -275T>A/-2152C>T* polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients [J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 86(3): 319-327.
[21] SRINIVAS T R, KAPLAN B, MEIER-KRIESCHE H U. Mycophenolate mofetil in solid-organ transplantation [J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4(12): 2325-2345.
[22] BULLINGHAM R E, NICHOLLS A, HALE M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review [J]. Transplant Proc, 1996, 28(2): 925-929.
[23] MORII M, UENO K, OGAWA A, et al. Impairment of mycophenolate mofetil absorption by iron ion [J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 68(6): 613-616.
[24] LIDGATE D, BRANDL M, HOLPER M, et al. Influence of ferrous sulfate on the solubility, partition coefficient, and stability of mycophenolic acid and the ester mycophenolate mofetil [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(10): 1275-1283.
[25] RONG Y, PATEL V, KIANG T K L. Recent lessons learned from population pharmacokinetic studies of mycophenolic acid: physiological, genomic, and drug interactions leading to the prediction of drug effects [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(12): 1369-1406.
[26] SOMMERER C, MULLER-KREBS S, SCHAIER M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients [J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(4): 346-357.
[27] BEAULIEU Q, ZHANG D, MELKI I, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and external evaluation of two limited sampling strategies of drug exposure in patients with juvenile systematic lupus erythematosus [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(6): 1003-1010.
[28] 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.
[29] 刘爽, 张恩瑶, 易湛苗, 等. 中国霉酚酸治疗药物监测的现状分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3): 308-311.
[30] KAWANISHI M, YANO I, YOSHIMURA K, et al. Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients [J]. Biomed Chromatogr, 2015, 29(9): 1309-1316.
[31] 石友权, 冯湘玲, 丁玉峰, 等. HPLC-MS/MS 法和 EMIT 法分析人血浆中霉酚酸浓度的相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1405-1409.
[32] 吕凤俊, 李思, 孙凤军, 等. 3 种方法检测霉酚酸血药浓度的一致性与差异性比较[J]. 中国药房, 2021, 32(23): 2885-2889.
[33] 刘菁, 李嘉丽, 王雪丁, 等. HPLC 法与 EMIT 法在有限取样监测人血浆中霉酚酸浓度的比较研究[C]//中国药理学会临床药理专业委员会. 第十三次全国临床药理学学术大会论文汇编. 2012: 542.
[34] 刘焕君, 张蕊, 李荣, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆霉酚酸浓度及与 EMIT 法的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3802-3806.
[35] 廉江平, 丰航, 方志远, 等. EMIT 与 HPLC 法测定肾移植术后患者体内霉酚酸血药浓度结果比较[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 74-78.
[36] BENZ M R, EHREN R, KLEINERT D, et al. Generation and validation of a limited sampling strategy to monitor mycophenolic acid exposure in children with nephrotic syndrome [J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(6): 696-702.
[37] SOBIAK J, RESZTAK M, PAWINSKI T, et al. Limited sampling strategy to predict mycophenolic acid area under the curve in pediatric patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(9): 1249-1259.
[38] SOBIOK J, ŻERO P, ZACHWIEJA J, et al. Limited sampling strategy to predict free mycophenolic acid area under the concentration-time curve in paediatric patients with nephrotic syndrome [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023, 50(6): 486-496.
[39] KUNICKI P K, PAWINSKI T, BOCZEK A, et al. A comparison of the immunochemical methods, PETINIA and EMIT, with that of HPLC-UV for the routine monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(3): 311-318.
[40] 孙萍萍, 李佳, 叶丽君, 等. 中国儿童肾移植患者霉酚酸浓度测定的有限检样法研究[C]//中华医学会临床药学分会 2014 年全国学术会议论文汇编, 2014: 342-343.
[41] SOBIAK J, RESZTAK M. A systematic review of multiple linear regression-based limited sampling strategies for mycophenolic acid area under the concentration-time curve estimation [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(6): 721-742.

[42] FILLERR G, ABBREVIATED. Mycophenolic acid AUC from $C_0$, $C_1$, $C_2$, and $C_4$ is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy [J]. Transpl Int, 2004, 17(3): 120-125.
[43] PRABHA R, MATHEW B S, JEYASEELAN V, et al. Development and validation of limited sampling strategy equation for mycophenolate mofetil in children with systemic lupus erythematosus [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26(6): 408-412.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2023-05-17　修回日期：2023-07-21）

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.12.013

· 综述 ·

# 新生儿毛细血管渗漏综合征监测技术研究进展

宋雨红　综述，韦红　审校（重庆医科大学附属儿童医院，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，儿科学重庆市重点实验室，重庆　400014）

[中图分类号] R722.1　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2023)12-0058-04

**Progress of Monitoring Techniques for Neonatal Capillary Leak Syndrome**

Song Yuhong, Wei Hong (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

毛细血管渗漏综合征（capillary leak syndrome，CLS）是一组表现为全身水肿、血液浓缩、低蛋白血症、低血容量休克等一系列症状的临床症候群[1]。CLS 可由感染、创伤、药物、自身免疫性疾病等多种疾病引起，新生儿 CLS 常继发于感染，病情进展快，易累及全身多个器官，可致心脏骤停，病死率极高[2-4]。CLS 病理生理机制多认为是各种原因所致的炎症反应导致内皮损伤和毛细血管通透性增加，血管内物质经毛细血管渗漏所致[1]。目前对 CLS 的发生与发展相关监测方法研究较少，尤其是涉及新生儿方面的研究更少。被称为诊断金标准的细胞外液菊粉分布测定和生物电阻抗分析技术因其价格昂贵且操作复杂难以在临床广泛开展[5]。

监测组织毛细血管渗漏情况时，在动物实验或者尸体解剖中能通过器官称质量、组织学方法或根据荧光剂、示踪剂的分布情况等进行监测和评估[3]。但在临床上，往往只能依赖临床表现、各种影像学技术和生物标志物对 CLS 毛细血管渗漏情况进行评估。本文综述了目前关于新生儿 CLS 监测技术的研究进展。

## 1　影像学监测技术

### 1.1　X 线摄影

X 线在临床中因其直观性及操作简捷被广泛应用。其透过不同密度与厚度的人体组织时，因吸收的程度不同，到达胶片上的 X 线量形成差异从而显现出具有黑白对比、层次差异的影像。毛细血管渗漏状态下液体超负荷的不良影响在肺部最明显，评估肺部的毛细血管渗漏对全身毛细血管渗漏程度有重要的提示作用[6]。肺毛细血管渗漏时可有肺水肿、胸腔积液及肺不张等表现，在胸片上肺浸润程度、血管带宽度、肺容量、血容量、胸腔积液和心脏大小等指标不仅可评估渗漏程度，也可鉴别非血管渗漏性水肿[7]。德国学者 Sonntag J 等[8]研究发现，新生儿胸部 X 线皮下胸廓比值（subcutaneous-thoracic ratio，S/T）可以很好地评估是否发生 CLS 以及预测其严重程度。S/T 值即前后位胸部 X 片第 8 肋骨水平测试胸壁软组织相对于胸廓总直径的比值（S/T），年龄越小，比值更高，出现 CLS 时，S/T 值达 12.6%，当 S/T 值达到 15.0%时，临床上肉眼可见水肿。Kubicki R 等[9]证实，S/T 增加可预测新生儿及婴儿 CLS。临床上 S/T 的研究相对较少，尚需更多研究来支持不同年龄 S/T 是否有差异。X 线因成本低、便于操作、非侵入性等特点在临床上具有极大的应用价值，但 X 线具有一定辐射，影像学表现可能滞后于临床表现和病理表现，对查找病因的作用不如超声及部分有创监测方法。在新生儿中应用时需密切结合临床判断其必要性，避免新生儿过度暴露于射线中。

### 1.2　超声波检查

近年来，超声波检查在渗漏性疾病中的潜在作用逐渐被发掘，通过回声及胸部 B 线数目和形态等观察，可进行毛细血管通透性水肿的诊断以及毛细血管渗漏的定量测量[10]。有研究[11-13]表明，超声下出现胸腹水、心包积液、胆囊壁水肿在疾病早期就可提示血管渗漏情况，并可根据液体量判断病变和渗漏程度，在血细胞比容及生物标志物量改变之前，就可在超声下发现血浆渗漏。肺部超声因其简便、无射线暴露、监测水肿敏感性优于 X 线[14]、可早期预测疾病，并能动态监测疾病过程被广泛用于诊断新生儿疾病，但其超声影像表现对病因探索、预测疾病严重程度及识别微小变化等方面作用不及脉搏指示持续心排出量监测（pulse-indicated continuous cardiac output，PICCO）技术，因此，在新生儿领域使用其作为严重程度评估时更应结合临床实际情况[15]。

作者简介：宋雨红（1994.12-），女，硕士，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：1214122180@qq.com。