霉酚酸在原发性IgA肾病患儿中的群体药动学研究Δ

陈　娟[1*]，管宴萍[2]，孙良忠[3]，李亦蕾[1]，魏海霞[3]，周守宁[4]，陈　艳[1]，郑　萍[1#]（1.南方医科大学南方医院临床药学中心，广州　510515；2.中山大学药学院临床药理研究所，广州　510080；3.南方医科大学南方医院儿科，广州　510515；4.广州医科大学附属第一医院药学部，广州　510120）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）01-0069-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.12

摘　要　目的　建立霉酚酸酯的活性代谢产物霉酚酸（MPA）在原发性IgA肾病患儿中的群体药动学（PPK）模型，探究影响MPA药动学参数的因素，为临床个体化给药提供参考。**方法**　回顾性收集使用霉酚酸酯的47名原发性IgA肾病患儿的636个药物浓度监测数据及相应临床资料，利用非线性混合效应模型进行PPK分析，采用逐步回归法进行协变量筛选，通过拟合优度图、重抽样自举法和可视化预测检验法评价模型。**结果**　原发性IgA肾病患儿MPA体内药动学符合一级吸收和消除二房室模型（目标函数值为3 276.31）。协变量分析提示体重和白蛋白（ALB）水平为表观清除率和表观分布容积的显著影响因素。通过最终模型估计可得MPA最终模型PPK参数群体典型值：中央室分布容积为5.79 L，清除率为4.06 L/h，外周室分布容积为430.93 L，隔室间清除率为15.40 L/h，口服吸收速率常数为1.29 h^{-1}。经验证，预测校正观测浓度点大部分位于预测校正模拟浓度的90%置信区间内，说明MPA最终模型具有良好的预测性。**结论**　建立了原发性IgA肾病患儿口服霉酚酸酯后MPA的PPK模型，明确了体重及ALB水平是MPA代谢的显著影响因素。

关键词　IgA肾病；霉酚酸；儿童；群体药动学

Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in pediatric patients with primary IgA nephropathy

CHEN Juan[1], GUAN Yanping[2], SUN Liangzhong[3], LI Yilei[1], WEI Haixia[3], ZHOU Shouning[4], CHEN Yan[1], ZHENG Ping[1]（1. Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Dept. of Pediatrics, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To develop a population pharmacokinetic（PPK）model for mycophenolate mofetil active metabolite mycophenolic acid（MPA）in children with primary IgA nephropathy, explore the factors affecting the pharmacokinetic parameters of MPA, and provide a basis for clinical individualized therapy. **METHODS** Retrospective collection was conducted on 636 concentrations and clinical data from 47 pediatric patients with primary IgA nephropathy. PPK analysis was carried out by using the nonlinear mixed-effects model; the covariates were tested with a stepwise method. Goodness-of-fit plots, Bootstrap and visual predictive check were employed to evaluate the final model. **RESULTS** The pharmacokinetics of MPA in children with IgA nephropathy *in vivo* conformed to the first-order absorption and elimination two-compartment model（objective function value of 3 276.31）. Covariate analysis suggested that body weight and albumin（ALB）levels were significant influencing factors on apparent clearance rate and apparent distribution volume. The typical values of PPK parameters of MPA in the final model were as follows: the central room had a distributed volume of 5.79 L, the clearance rate was 4.06 L/h, the volume of peripheral ventricular distribution was 430.93 L, the clearance rate between compartments was 15.40 L/h, the oral absorption rate constant was 1.29 h^{-1}. After verification, most of the predicted corrected observed concentration points were within the 90% confidence interval of the predicted corrected simulated concentration, indicating that the MPA final model had good predictive performance. **CONCLUSIONS** The PPK model of MPA in children with primary IgA nephropathy is established in this study, identifying body weight and ALB levels are significant factors affecting MPA metabolism.

KEYWORDS　IgA nephropathy; mycophenolic acid; children; population pharmacokinetics

Δ**基金项目** 广东省医院药学研究基金项目（No.2023A16）

＊**第一作者** 主管药师。研究方向：药代动力学与药物基因组学。E-mail：juanke526@163.com

\# **通信作者** 主任药师，硕士。研究方向：医院药学、临床药学。E-mail：zpm321@126.com

原发性IgA肾病是在儿童和青少年中最常见的原发性肾小球疾病之一[1]，约20%～30%的原发性IgA肾病可在20年内进展为终末期肾病[2]。2021年改善全球肾脏病预后组织指南建议中国IgA肾病患者使用霉酚酸酯进行治疗，以减少糖皮质激素的使用[3]。同时，也有研究证明，霉酚酸酯在肾病综合征型IgA肾病及难治性IgA肾病患儿中疗效良好[4－5]。

霉酚酸酯是吗替麦考酚酯的别名，也是霉酚酸（mycophenolic acid，MPA）的酯类衍生物，其用药后的个体差异较大，相同剂量下个体间药动学差异可大于10倍[6]，因而难以准确控制给药剂量，需进行治疗药物监测[7]。服药后0～12 h的MPA药时曲线下面积与疗效及不良反应相关性较好，业界现大都基于有限采血法，利用少量采血时间点的浓度来预测给药后0～12 h的MPA药时曲线下面积，以获得完整的药动学特征[8]。现有研究表明，对于不同霉酚酸酯适应证及用药人群需建立不同的有限采样方案及群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）模型，从而为特定人群提供更精准的用药方案[8]。针对肾移植[9]、肝移植[10]、造血干细胞移植[11]、原发性肾病综合征[12]、系统性红斑狼疮[13]等儿童人群，国内外已有MPA的PPK模型，其有限采样方案多为3～4个采血时间点[8,14]。目前，原发性IgA肾病患儿口服霉酚酸酯后MPA的PPK模型尚未见研究，缺乏该人群个体化用药的参考依据。

基于霉酚酸酯显著的用药个体差异及治疗药物监测需求，本研究拟采用非线性混合效应模型，考察原发性IgA肾病患儿口服霉酚酸酯后MPA的PPK特征，描述MPA药动学个体差异影响因素，建立原发性IgA肾病患儿的PPK模型，为该疾病患儿的霉酚酸酯个体化给药奠定基础。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究为回顾性研究，纳入2018年8月至2022年12月在南方医科大学南方医院儿科使用霉酚酸酯进行治疗的患儿。纳入标准：（1）符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组发布的指南中原发性IgA肾病的诊断标准[1]；（2）能遵从医嘱规律服用霉酚酸酯，定期随访监测MPA血药浓度；（3）年龄＜18岁。排除标准：（1）同时使用可能明显影响MPA血药浓度的药物，如广谱CYP450酶诱导剂和酶抑制剂（利福平、苯妥英钠、异烟肼等）；（2）重要脏器功能衰竭；（3）临床资料和用药信息严重缺失。本研究经南方医科大学南方医院医学伦理委员会批准，伦理批件号为NFEC-2022-489。

1.2　MPA血药浓度的监测

所有确诊为原发性IgA肾病的患儿均口服吗替麦考酚酯分散片（杭州中美华东制药有限公司，国药准字H20052083，规格0.25 g/片）。初始给药方案为每日20～30 mg/kg，每隔12 h服药1次，最大日剂量为2 000 mg。服药后1、3、6、9个月住院随访监测MPA血药浓度：采集早晨服药后0.5、1.5、4、9 h时的外周静脉血2 mL，置于乙二胺四乙酸抗凝管中，以2 500 r/min离心5 min后取血浆，在西门子血药浓度分析系统（德国Siemens Healthcare Diagnostics Inc.）上采用酶放大免疫检测技术检测MPA血药浓度，检测试剂均购自珠海丽珠试剂股份有限公司。

1.3　基本资料收集

通过医院电子病历系统收集患儿资料。人口学信息包括性别、年龄、身高、体重等；用药信息包括霉酚酸酯给药剂量、服药日期、合并用药等；检验信息包括肝功能、肾功能、尿常规、血脂等，具体检验指标为总蛋白（total protein，TP）、白蛋白（albumin，ALB）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）、尿素（urea，UREA）、肌酐（creatinine，CR）、尿蛋白（urine protein，U-PRO）、尿红细胞（urine erythrocyte，U-RBC）、总胆固醇（total cholesterol，CHOL）、甘油三酯（triglyceride，TG）。

1.4　PPK建模分析

1.4.1　主要软件

本研究使用Phoenix NLME药动学软件（Version 8.1.0）进行PPK建模分析，采用SPSS 21.0软件进行统计学分析，应用R软件（Version 3.5.1）进行绘图。

1.4.2　基础模型筛选

针对药-时数据建立PPK结构模型。参考既往研究，在不同儿童人群中MPA的PPK模型以一级吸收和消除二房室模型为主[14]，在儿童肝移植人群中报道了MPA的一级吸收和消除一房室模型[10]。由于霉酚酸酯经肠肝循环后，可能发生药-时曲线双峰现象，故在儿童原发性肾病综合征[12]和系统性红斑狼疮[13]人群中报道了MPA双部位吸收和一级消除一房室模型。基于此，本研究分别使用一级吸收和消除一房室、一级吸收和消除二房室、双部位吸收和一级消除一房室模型进行PPK结构模型构建。以－2倍对数似然值（－2 log likelihood，－2LL）为目标函数值（objective function value，OFV），作为拟合程度的整体衡量指标。综合OFV的改变量、拟合优度图的拟合情况选择结构模型。

统计学模型中的药动学个体间变异采用指数模型描述，表示为$P_{ij}=TV(P_j)\times e^{\eta_{ij}}$（公式1），其中$P_{ij}$为第$i$个受试者对应的第$j$个药动学参数值，$TV(P_j)$为第$j$个药动学参数的群体典型值，$\eta_{ij}$是第$i$个受试者对应第$j$个药动学参数的个体间变异，个体间变异服从均数为0、方差为ω^2的正态分布。

残差模型公式[15]如下：

加和型：$Y_{ij}=F_{ij}+\varepsilon 1_{ij}$……（公式2）

比例型：$Y_{ij}=F_{ij}+F_{ij}\times\varepsilon 1_{ij}$……（公式3）

指数型：$Y_{ij}=F_{ij}\times e^{\varepsilon 1_{ij}}$……（公式4）

混合型：$Y_{ij}=F_{ij}\times(1+\varepsilon 1_{ij})+\varepsilon 2_{ij}$……（公式5）

上述公式中，Y_{ij}为第i个受试者对应的第j个实际观测值，F_{ij}为第i个受试者对应的第j个模型预测值，$\varepsilon 1_{ij}$为服从正态分布、均数为0、方差为σ_1^2的残差变异，$\varepsilon 2_{ij}$为服从正态分布、均数为0、方差为σ_2^2的残差变异。在结构模型的基础上比较不同残差模型OFV的变化，以选择最佳模型。

1.4.3　协变量模型筛选

本研究拟考察的协变量为对MPA吸收、分布、代谢、消除的药动学过程产生影响的因素以及既往文献报道的相关影响因素[14,16]。在建立协变量模型前，为避免共线性及参数估计值不稳定，本研究对所有拟分析的协变量进行相关性分析，对服从正态分布的连续变量采用Pearson相关性检验，非正态分布的连续变量采用Spearman相关性检验，如两个协变量之间相关系数$R\geq 0.7$，则认为具有强共线性[17]，避免重复纳入协变量分析；进一步综合共线性分析、Pop Covariate Plots图形结果，决定最终纳入协变量分析的变量。本研究筛选的协变量中，年龄、身高、体重、TP、ALB、ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL、UREA、CR均为非正态分布连续变量，性别、U-PRO为分类变量。对于连续型变量数据，符合正态分布的以$\bar{x}\pm s$表示，非正态分布数据以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示。采用逐步回归法筛选协变量，将OFV作为拟合程度的整体衡量指标，与未纳入协变量的模型相比，纳入协变量后模型的OFV应减小。分别采用正向纳入和逆向剔除的方法对协变量进行考察，对正向纳入时模型OFV值下降大于6.63（$P<0.01$，$df=1$）及逆向剔除时模型OFV值升高大于10.83（$P<0.001$，$df=1$）的协变量均予以保留。逐一筛选所有协变量后得到协变量模型。

1.4.4　模型评价

采用多种方法对最终模型进行评估，通过拟合优度图来评估最终模型拟合程度；通过有放回的重抽样自举法（Bootstrap）来验证模型的稳定性；通过可视化预测检验法来验证模型的预测性能。

2　结果

2.1　患者资料

本研究共纳入47例患儿的159次、636个MPA血药浓度及相应临床资料。入组患儿的基本资料见表1。

表1　纳入患儿的基本资料

指标	合计
性别/[例(%)]	
男性	36(76.6)
女性	11(23.4)
年龄[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/岁	10(8～13)
体重[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/kg	38.6(30.0～49.8)
身高[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/cm	140.4(125.8～154.0)
霉酚酸酯给药剂量[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/mg	437.5(312.5～500.0)
TP[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(g/L)	63.2(59.2～67.5)
ALB[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(g/L)	40.6(37.8～43.1)
ALT[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(U/L)	11.0(9.0～17.0)
AST[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(U/L)	17.0(15.0～22.0)
ALP[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(U/L)	158.0(111.0～241.0)
TBIL[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(μmol/L)	5.4(3.6～8.1)
DBIL[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(μmol/L)	2.2(1.3～2.8)
UREA[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(mmol/L)	4.2(3.6～5.1)
CR[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(μmol/L)	42.0(36.0～47.0)
U-PRO/[例(%)]	
阴性(－)	103(64.8)
弱阳性(±)	6(3.8)
阳性(+)	38(23.9)
阳性(2+)	8(5.0)
阳性(3+)	1(0.6)
阳性(4+)	3(1.9)
U-RBC[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(个/μL)	82.0(16.4～280.8)
CHOL[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(mmol/L)	4.7(4.0～5.7)
TG[$M(P_{25}\sim P_{75})$]/(mmol/L)	1.2(0.9～1.8)

2.2　PPK模型

2.2.1　基础模型

636个MPA血药浓度数据均用于PPK建模分析，MPA血药浓度范围为0.20～66.16 μg/mL。与一级吸收和消除一房室模型（OFV＝3 661.77）、双部位吸收和一级消除一房室模型（OFV＝3 313.95）比较，采用一级吸收和消除二房室模型（OFV＝3 276.31）能更好地拟合原发性IgA肾病患儿MPA的血药浓度数据。个体间变异采用指数模型，残差模型采用比例模型。

2.2.2　协变量筛选和最终模型

采用逐步回归法筛选协变量的过程见表2。协变量分析提示体重和ALB水平为影响表观清除率和表观分布容积的显著因素，当患儿体重从20 kg增加到40 kg时，MPA的外周室分布容积（V_2）增加了220.43%，隔室间清除率（Q）增加了120.38%；当患儿ALB水平从25 g/L增加到45 g/L时，MPA的V_2降低了61.86%，Q降低了57.36%。MPA最终模型的PPK参数见表3。最终模型公式如下：

$K_a(h^{-1})=1.29$……（公式6）

$V_1(L)=5.79$……（公式7）

$V_2(L)=430.93\times(weight/38.6)^{1.68}\times(ALB/40.6)^{-1.64}\times e^{\eta V_2}$……（公式8）

$CL(L/h)=4.06$……（公式9）

$Q(L/h)=15.40\times(weight/38.6)^{1.14}\times(ALB/40.6)^{-1.45}\times e^{\eta Q}$……（公式10）

上述公式中，K_a为吸收速率常数；V_1为中央室分布容积；CL为清除率；η为药动学参数个体间变异；weight表示体重，单位为kg。

表2　协变量筛选过程

步骤	协变量筛选	OFV	ΔOFV	*P*	备注
1	无	3 276.31			基础模型
	正向纳入				
2	CL-weight	3 233.09	−43.22	<0.01	
3	CL-weight,V_2-ALB	3 205.18	−27.91	<0.01	
4	CL-weight,V_2-ALB,Q-ALB	3 183.62	−21.56	<0.01	
5	CL-weight,Q-weight,V_2-ALB,Q-ALB	3 174.84	−8.78	<0.01	
6	CL-weight,Q-weight,V_1-ALB,V_2-ALB,Q-ALB	3 165.44	−9.40	<0.01	
7	V_2-weight,CL-weight,Q-weight,V_1-ALB,V_2-ALB,Q-ALB	3 156.89	−8.55	<0.01	全量模型
	逆向剔除				
8	V_2-weight,Q-weight,V_1-ALB,V_2-ALB,Q-ALB	3 158.21	1.32	>0.001	
9	V_2-weight,Q-weight,V_2-ALB,Q-ALB	3 167.10	8.89	>0.001	最终模型
10	Q-weight,V_2-ALB,Q-ALB	3 203.61	25.68	<0.001	
11	V_2-weight,V_2-ALB,Q-ALB	3 202.72	24.79	<0.001	
12	V_2-weight,Q-weight,Q-ALB	3 203.28	25.35	<0.001	
13	V_2-weight,Q-weight,V_2-ALB	3 186.30	19.21	<0.001	

表3　MPA最终模型的PPK参数及自举结果

参数	最终模型		Bootstrap		相对偏差/%
	估计值	RSE/%	中位值	95%置信区间	
θ_{Ka}/(/h)	1.29	8.95	1.31	1.06～1.66	2.19
θ_{V1}/(L)	5.79	18.80	5.79	3.42～8.97	−0.02
θ_{V2}/(L)	430.93	14.59	426.45	221.97～641.05	−1.04
θ_{CL}/(L/h)	4.06	16.04	4.04	2.45～6.47	−0.46
θ_{Q}/(L/h)	15.40	7.11	15.24	12.18～17.8	−1.01
$\theta_{V2,weight}$	1.68	13.09	1.73	1.20～2.39	3.09
$\theta_{Q,weight}$	1.14	14.04	1.15	0.85～1.60	0.55
$\theta_{V2,ALB}$	−1.64	−22.87	−1.68	−3.17～−0.51	2.18
$\theta_{Q,ALB}$	−1.45	−18.91	−1.48	−2.12～−0.38	2.17
个体间变异					
ω^2_{Ka}	0.20	32.51	0.16	0.16～0.17	−18.24
ω^2_{V1}	1.07	38.49	1.05	0.98～1.05	−2.19
ω^2_{CL}	0.26	23.02	0.23	0.22～0.24	−9.45
ω^2_{V2}	0.15	36.59	0.13	0.11～0.13	−11.82
ω^2_{Q}	0.13	21.26	0.12	0.12～0.13	−4.35
残差变异					
σ^2	0.58	3.86	0.58	0.56～0.57	−0.98

注：RSE为相对标准误差；θ_{Ka}、θ_{V1}、θ_{V2}、θ_{CL}、θ_{Q}分别为各药动学参数群体典型值；$\theta_{V2,weight}$为体重对V_2的固定效应参数，$\theta_{Q,weight}$为体重对Q的固定效应参数；$\theta_{V2,ALB}$为ALB对V_2的固定效应参数，$\theta_{Q,ALB}$为ALB对Q的固定效应参数；ω^2_{Ka}、ω^2_{V1}、ω^2_{CL}、ω^2_{V2}、ω^2_{Q}为各药动学参数个体间变异方差；σ^2为残差变异方差。相对偏差(%)=(自举验证参数中位值−最终模型参数估算值)/最终模型参数估算值×100%。

2.2.3　模型评价结果

最终模型的拟合优度图(图1)显示MPA最终模型具有良好的拟合优度。其中，图1A和图1B分别为最终模型群体预测值(predicted value，PRED)与观测值(dependent variable，DV)的散点图及个体预测值(individual predicted value，IPRED)与DV的散点图，图中数据点基本在$y=x$直线两侧对称分布，说明模型拟合度良好；图1C和图1D分别展示了最终模型条件加权残差(conditional weighted residuals-predicted values，CWRES)与PRED的散点图及CWRES与霉酚酸酯给药后时间(time after dose，TAD)的散点图，图中大多数数据点在CWRES=0两侧对称随机分布，大部分数据在−2～2之间，无明显的趋势性分布，提示模型预测性能良好。

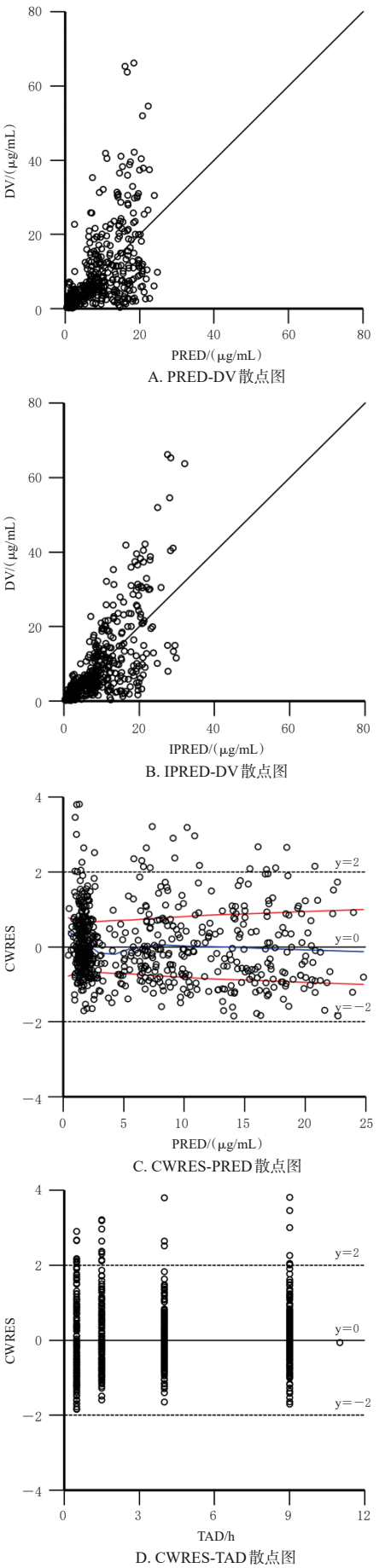


图1　最终模型的拟合优度图

该模型1 000次Bootstrap获得的模型参数与最终模型参数比较结果见表3。由表3可知，Bootstrap所得参数与MPA最终模型参数估计值接近，最终模型各参数估计值在自举参数5%～95%区间内，没有明显的偏差，自举结果提示MPA最终模型具有良好的稳定性。

MPA最终模型的可视化预测检验结果如图2所示。预测校正观测浓度点大部分位于预测校正模拟浓度的90%置信区间内，提示MPA最终模型具有良好的预测性。

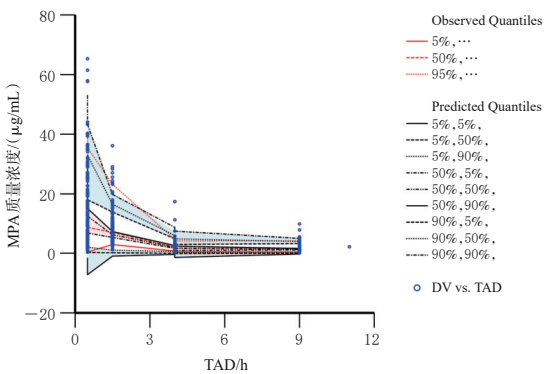


图2　MPA最终模型的可视化预测检验图

3　讨论

本研究是原发性IgA肾病患儿口服霉酚酸酯后MPA的PPK研究。本研究结果表明，一级吸收和消除二房室模型是描述MPA在原发性IgA肾病儿童人群中的最佳拟合模型。通过最终模型估计可得原发性IgA肾病患儿MPA最终模型PPK参数群体典型值：口服K_a为1.29 h^{-1}，V_1为5.79 L，CL为4.06 L/h，V_2为430.93 L，Q为15.40 L/h。在既往发表的其他风湿免疫性疾病、器官移植或造血干细胞移植儿童人群应用霉酚酸酯的PPK研究中，口服K_a群体典型值范围为0.39～5.21 h^{-1}，V_1群体典型值范围为4.75～64.70 L，CL或Q群体典型值范围为12.70～25.30 L/h，V_2群体典型值范围为35.00～411 L[14]。本研究中V_2较大，可能与MPA为亲脂性分子有关。与肾病综合征儿童研究[12,16]不同的是本研究纳入的原发性IgA肾病患儿较少发生低蛋白血症，故CL偏低。

通过协变量筛选可得体重和ALB水平是具有显著意义的协变量，其对表观清除率和表观分布容积均有影响，这与先前在肾病综合征患儿中的研究一致[12,16]。在上述研究中，体重为表观清除率和表观分布容积的协变量，因为体重与肝脏大小、葡萄糖醛酸酶蛋白含量、体内脂肪含量相关；MPA血浆蛋白结合率高达97%，故ALB水平间接影响MPA的体内分布及清除。在已发表的儿童研究中，影响MPA药动学参数的因素包括年龄[10]、体重[16]、ALB水平[16]、*UGT2B7(802C>T)*基因多态性[16]、环孢素合并用药[18]、TBIL水平[11]、肌酐清除率[11]等。目前仅有1篇文献报道年龄对K_a的影响，认为与肠道*MRP-2*基因多态性相关，年幼患者较年长者外排转运蛋白表达相对不成熟[10]，其他研究未能重现该结果，需要进一步验证。本研究中未发现肝、肾功能，如TBIL水平、肌酐清除率对MPA药动学参数的影响，原因可能是本研究人群TBIL水平及血肌酐指标基本在正常范围，故难以对药动学参数产生显著影响。环孢素可干扰MPA肠肝循环，使MPA暴露减少40%[19]，由于本研究中环孢素并非合并用药，故未予探讨。本研究中男女比例约为3∶1，与既往发表的中国儿童原发性IgA肾病中男女发病率相符[20]，贴近临床实际患病人群，且本研究与既往研究均未发现性别对MPA药动学参数的影响[14]。

本研究存在一定的局限性：首先，样本量较少，且采血点较为稀疏，未能覆盖完整药-时曲线，可能对MPA体内药动学拟合产生影响；其次，由于本研究为回顾性研究，未能及时保存患儿检验标本进行基因检测，故后续需进一步探讨霉酚酸酯药物代谢酶*UGT2B7*基因多态性对原发性IgA肾病患儿MPA药动学的影响，并进行外部验证，在临床实践中评估，从而为精准用药提供参考。

综上所述，本研究成功建立了原发性IgA肾病患儿口服霉酚酸酯后的活性代谢产物MPA的PPK模型，定量考察了各种潜在因素对MPA药动学参数的影响，发现体重及ALB水平是MPA代谢的显著影响因素，为霉酚酸酯个体化给药提供了临床参考。

参考文献

[1] 王芳，丁洁. 原发性IgA肾病诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志，2017，55(9)：652-653.
WANG F，DING J. Interpretation of evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of primary IgA nephropathy (2016) [J]. Chin J Pediatr，2017，55 (9)：652-653.

[2] WYATT R J，KRITCHEVSKY S B，WOODFORD S Y，et al. IgA nephropathy：long-term prognosis for pediatric patients[J]. J Pediatr，1995，127(6)：913-919.

[3] Kidney Disease：Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int，2021，100(4S)：S1-S276.

[4] KANG Z J，LI Z H，DUAN C R，et al. Mycophenolate mofetil therapy for steroid-resistant IgA nephropathy with the nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol，2015，30(7)：1121-1129.

[5] 吴和燕，高春林，方香，等. 他克莫司与霉酚酸酯治疗儿

童难治性IgA肾病的疗效比较[J]. 中华肾脏病杂志，2020，36(4)：264-270.
WU H Y，GAO C L，FANG X，et al. Comparison of tacrolimus and mycophenolate mofetil in the treatment of refractory IgA nephropathy children[J]. Chin J Nephrol，2020，36(4)：264-270.

[6] ZHOU P J，XU D，YU Z C，et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and estimation of exposure using multiple linear regression equations in Chinese renal allograft recipients[J]. Clin Pharmacokinet，2007，46(5)：389-401.

[7] KUYPERS D R，MEUR Y L，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.

[8] 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.

[9] DONG M，FUKUDA T，COX S，et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of mycophenolic acid in paediatric renal transplant recipients in the early post-transplant period[J]. Br J Clin Pharmacol，2014，78(5)：1102-1112.

[10] BARAU C，FURLAN V，DEBRAY D，et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and dose optimization with limited sampling strategy in liver transplant children[J]. Br J Clin Pharmacol，2012，74(3)：515-524.

[11] KIM H，LONG-BOYLE J，RYDHOLM N，et al. Population pharmacokinetics of unbound mycophenolic acid in pediatric and young adult patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. J Clin Pharmacol，2012，52(11)：1665-1675.

[12] SAINT-MARCOUX F，GUIGONIS V，DECRAMER S，et al. Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. Pharmacol Res，2011，63(5)：423-431.

[13] WOILLARD J B，BADER-MEUNIER B，SALOMON R，et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring[J]. Br J Clin Pharmacol，2014，78(4)：867-876.

[14] RONG Y，JUN H，KIANG T K L. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients[J]. Br J Clin Pharmacol，2021，87(4)：1730-1757.

[15] MOULD D R，UPTON R N. Basic concepts in population modeling，simulation，and model-based drug development：part 2：introduction to pharmacokinetic modeling methods [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol，2013，2(4)：e38.

[16] ZHAO W，ELIE V，BAUDOUIN V，et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. Br J Clin Pharmacol，2010，69(4)：358-366.

[17] MUKAKA M M. Statistics corner：a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research[J]. Malawi Med J，2012，24(3)：69-71.

[18] ZENG L H，BLAIR E Y L，NATH C E，et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in children and young people undergoing blood or marrow and solid organ transplantation[J]. Br J Clin Pharmacol，2010，70(4)：567-579.

[19] VAN GELDER T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not[J]. Kidney Int，2021，100(6)：1185-1189.

[20] LE W B，ZENG C H，LIU Z S，et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China[J]. BMC Nephrol，2012，13：158.

（收稿日期：2023-07-04　修回日期：2023-11-20）
（编辑：曾海蓉）