

麦考酚酸制剂体内药动学参数、临床疗效及不良反应影响因素的研究进展

傅彦妍^{1,2*}, 丁伶俐^{1,2}, 宋洪涛^{1#}(1. 解放军南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-2012-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.40

摘要 目的:了解麦考酚酸(MPA)制剂体内药动学参数、临床疗效及不良反应影响因素的研究进展,为临床合理用药提供循证依据。方法:查阅近年来国内外文献,从基因多态性、患者机体因素和药物因素等方面对MPA的体内药动学参数、临床疗效和不良反应的影响进行归纳和总结。结果与结论:吗替麦考酚酯(MMF)和麦考酚钠(EC-MPS)为MPA的2种常用制剂。MMF为器官和组织移植术后抗免疫排斥反应的一线用药,其体内药动学参数、临床疗效和不良反应发生率受基因多态性、患者机体因素(种族、血清白蛋白水平、术后时间和并发症等)和药物因素(联合用药、药物剂型和给药剂量)等影响。
关键词 麦考酚酸;吗替麦考酚酯;麦考酚钠;药动学参数;临床疗效;不良反应;影响因素

麦考酚酸(MPA)是器官移植中常用的免疫抑制剂,包括2种制剂,吗替麦考酚酯(MMF)为4-乙基酯类前体药物制剂,麦考酚钠(EC-MPS)为肠溶包衣缓释制剂。MPA是非竞争性、选择性、可逆性的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)强效抑制剂,通过抑制鸟嘌呤合成途径,减少黄苷酸(XMP)、鸟苷三磷酸(GTP)和脱氧鸟苷三磷酸(dGTP)的生成,从而抑制DNA和RNA的生物合成,减少T细胞、B细胞、癌细胞增殖和病毒复制。MMF口服给药后可被血清酯酶迅速、完全转化为活性代谢产物MPA,并在52 min~2 h内达到MPA的第1个血药浓度高峰。MPA主要在肝脏由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)介导代谢为无药理活性的7-O-葡醛酸苷(MPAG)和少量的微小产物,包括具有潜在药理活性的酰基-葡醛酸苷(AcMPAG)、酚-7-O-葡醛酸苷(MPA GIs)。MPAG能与MPA竞争蛋白结合位点,导致MPA蛋白结合率下降,血浆中MPAG浓度较MPA高20~100倍。MPA的半衰期为9~17 h,清除率为8.6 L/h, >60%以MPAG的形式随尿液排出,约3%以原型在尿液中出现;约37%的MPAG在胆汁中通过肠道菌群的葡糖醛酸酶分解重新生成MPA,然后经肝肠循环在结肠处被再次吸收,给药6~8 h后可测出MPA的第2个血药浓度高峰^[1-2]。MPA的体内药动学参数受多种因素影响,导致其临床疗效及不良反应发生率的个体差异。笔者查阅近年来国内外文献,从基因多态性、患者机体因素和

药物因素等方面对MPA的体内药动学参数、临床疗效和不良反应的影响进行归纳和总结,以期为其临床应用提供循证依据。

1 基因多态性的影响

MPA的葡萄糖醛酸化和主动胆汁分泌均受基因调控,故MPA的药动学在一定程度上受基因多态性的影响。

1.1 UGT1A9基因多态性

UGT1A9基因的表达主要在肝、肾和肠道。UGT1A9对MPAG的生成率有影响,其在肝、肾和肠道黏膜的生成率分别为55%、75%、50%^[3]。Mazidi T等^[4]的研究纳入40例移植患者,结果显示UGT1A9-275 T>A突变基因携带者的MPA AUC_{0-12h}和c_{max}明显低于非携带者,但两组患者的MPA AUC_{6-12h}和谷浓度(c₀)的差异无统计学意义(P>0.05)。但是,Kuypers DR等^[5]的研究提出这种关联只在MPA剂量为2 g/d时可见。还有研究指出,UGT1A9-275 T>A和UGT1A9-2152 C>T突变基因携带者发生MPA相关胃肠道症状和急性排斥反应的可能性高于非携带者^[6-7]。Guo D等^[8]的研究显示,UGT1A9 C1339T和UGT1A9-118(dT)9/10突变纯合子携带者的MPAG血浆浓度高于其野生型和突变杂合子携带者,且UGT1A9-440T C/T和UGT1A9-440T T/T携带者的MPA暴露率高于UGT1A9-440T C/C型携带者。Prausa SE等^[9]的研究显示,UGT1A9-331 T>C突

究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(10):32-34.
[33] 贾莹,张风华,梁文杰,等.不同黄芪剂量补阳还五汤对糖

* 硕士。研究方向:临床药学。电话:0591-22859972。E-mail: urnightsky@hotmail.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:药剂学、临床药学。电话:0591-22859459。E-mail:sohoto@vip.163.com

尿病大鼠周围神经功能及氧化应激的作用[J].中成药, 2015,37(1):199-202.

[34] 姬同超.补阳还五汤加味治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].中医临床研究,2014,6(13):74-75.

(收稿日期:2016-07-10 修回日期:2016-10-05)
(编辑:陶婷婷)

变纯合子携带者白血球减少的发生率高于非携带者。

1.2 UGT1A8基因多态性

UGT1A8基因的表达主要在胃肠道,UGT1A8酶可催化阿片类、雌激素、蒽醌、黄酮类、MPA和异丙酚等酚类代谢。UGT1A8 518C>G单核苷酸多态性(SNP)能增加MPA的谷浓度,但这种效应受到钙调磷酸酶抑制剂的影响。L'Aurelle AJ等^[10]的研究将患者分为他克莫司+MMF组和环孢素+MMF组,结果显示两组患者中UGT1A8 518C>G突变基因携带者的MPA谷浓度均高于非携带者,且环孢素+MMF组患者明显更高(60% vs. 20%, $P<0.05$)。此外,Xie X等^[11]的研究显示,UGT1A8 277G>A突变基因携带者的感染率高于非携带者。

1.3 UGT2B7基因多态性

UGT2B7基因的表达主要在肝,其能将MPA转化为具有胃肠道毒性的次要代谢产物AcMPAG。Baldelli S等^[12]的研究显示,UGT2B7-802 C>T SNP与MPA AUC_{0-12h}无关,但与MPA c_{max} 升高相关,这可能是UGT2B7-802 C>T纯合野生型携带者胃肠道症状评分(GSRS)显著高于变异型携带者的原因^[13]。

1.4 有机阴离子转运蛋白家庭成员(SLCO1B3)基因多态性

有机阴离子转运多肽(OATP)是介导肝细胞从血液中摄取药物进行代谢或胆汁排泄的转运体,由SLCO基因编码,其中SLCO1B3基因只在肝中表达。Geng F等^[14]的研究发现,SLCO1B3 334(TT+TG)携带者MPA的AUC_{4-12h}低于SLCO1B3 334GG携带者(低30.4%)。Eliens L等^[15]的研究也显示,SLCO1B3 334(TT+TG)携带者MPAG的AUC_{0-12h}低于SLCO1B3 334GG携带者。可见,SLCO1B3 T334G SNP能够增加MPAG转运体活性,加速MPAG转运至胆汁进行肝肠循环,从而提高SLCO1B3 334GG携带者的MPA AUC_{4-12h}^[16]。

2 患者机体因素的影响

研究表明,MMF同等剂量下,给药后6个月内MPA的药动学参数个体差异可达6.5~52.0倍^[17]。患者的种族、血清白蛋白水平、移植器官、术后时间、并发症和生物节律等因素均可影响其血浆中MPA的浓度。

2.1 种族

种族因素对药物作用于人体的药动学过程存在影响。Li P等^[18]的研究显示,亚洲人群的MPA暴露率高于白种人,亚洲人群的MMF最佳剂量较白种人低20%~46%;非裔美国人与白种人的血药浓度相似,但前者需要更高的MMF剂量才能达到与后者相同的抗排斥率。但Pescovitz MD等^[19]的研究表明,按照MMF标准剂量给药时,非裔美国人和白种人MPA和MPAG的AUC_{0-12h}并无显著差异。Ling J等^[20]的研究还显示,白种人的MPAG表观清除率较我国志愿者高40%。

2.2 血清白蛋白水平

低白蛋白血症常见于肝移植术后第1周,此时MPA和MPAG的蛋白结合位点减少,导致MPA游离比例增加。Mudge DW等^[21]的研究显示,当血清白蛋白从正常水平41.4 g/L降至20.7 g/L时,MPA游离比例增加220%;降至0.07 g/L时,MPA游离比例则增加410%;低于20 g/L时,MPA游离比例仅为18.3%,并可导致骨髓抑制。

2.3 移植器官

移植器官的种类及其功能恢复情况均可对MPA的药动学过程产生影响,尤其是涉及MPA吸收、代谢和排泄的器官。Tsaroucha AK等^[22]的研究指出,肝和小肠移植患者的MPA暴露率明显低于肾移植患者,肝移植患者的MPAG浓度最高。Sánchez Fructuoso AI等^[23]的研究发现,器官移植术后12 h,肾功能延迟恢复患者的MPA谷浓度明显低于肾功能正常患者,若要达到足够的MPA暴露量,MMF剂量需超过2 g/d。

2.4 术后时间

器官移植患者的机体状态和器官功能随术后时间延长而逐渐恢复,MPA的药动学参数也随之发生变化。Bullingham RE等^[24]的研究显示,肾移植患者给予同等剂量的MMF,术后几周的MPA AUC_{0-12h}低于移植后期(低30%~50%)。Kuypers DR等^[25]的研究则发现,游离MPA AUC随术后时间延长而降低。因此,临床应注意长期服用固定剂量MMF患者血药浓度的变化情况,建议监测血浆中MPA浓度,并进行剂量调整。

2.5 并发症

并发症可通过影响机体内环境和器官功能,改变MPA的吸收、分布、代谢和排泄过程,进而影响药物疗效和毒性反应。Gerbase MW等^[26]的研究显示,肺移植患者中伴有囊性纤维化者的MMF血浆清除率更高,需将MMF剂量提高30%才能达到有效治疗浓度。van Hest RM等^[27]的研究指出,糖尿病患者移植术后3~5年的存活率低于非糖尿病患者(低5%~20%),且长期排斥率较高;该研究还发现,糖尿病患者术后心脏病并发症、感染、神经系统紊乱、外周循环疾病等不良反应发生率明显高于非糖尿病患者。

2.6 生物节律

胃酸、胃液pH、胃排空时间、肝代谢酶活性、肾小球滤过率、肾血流量、尿液pH等人体内环境指标具有24 h节律性波动,对MPA药动学可产生影响。Dridi I等^[28]的研究指出,MPA的 t_{max} 不受生物节律影响,而其 c_{max} 和AUC_{0-24h}受生物节律影响较大。MMF的耐受性随生物节律变化可能是由于MPA药动学指标随生物节律变化所致。Satoh S等^[29]的研究显示,肾移植患者术后口服MMF,日间MPA AUC_{0-12h}和 c_{max} 高于夜间,但 t_{max} 则低于夜间($P<0.05$);发生急性排斥反应患者的日/夜间MPA AUC_{0-12h}和晨间MPA谷浓度均低于未发生急性排斥反

应的患者。提示MPA的药动学指标具有昼夜节律性,日间和夜间较低的MPA AUC与肾移植术后早期急性排斥反应的发生相关。

3 药物因素的影响

药物在机体内产生的药理作用和效应是药物和机体相互作用的结果,和药物有关的因素包括联合用药、药物剂型和给药剂量等。

3.1 联合用药

器官移植患者需接受多种药物治疗,易出现药物相互作用,或药物作用机制相近、药动学过程受影响,导致MPA血药浓度变化,进而影响MMF的免疫抑制作用并产生毒性反应。

3.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素对MPA药动学参数的影响尚存在争议^[30-31]。Cattaneo D等^[32]的研究显示,给予肾移植患者甲泼尼松逐渐减量(减量组)和持续服用固定剂量(固定剂量组),减量组患者的MPA暴露率明显高于固定剂量组,固定剂量组患者的MPA暴露率与减量组术后6个月的MPA暴露率相近。可见,高剂量的糖皮质激素可诱导UGT酶活性并增加MPA的表观清除率,高剂量的糖皮质激素可降低MMF的生物利用度。

3.1.2 含金属离子的药物 含金属离子的药物主要通过和MPA产生螯合作用,并影响其药动学指标。Kato R等^[33]的研究显示,MMF+聚卡波非钙可导致MPA的暴露量较单用MMF减少50%,这可能与MMF和钙离子在胃肠道中的螯合有关。类似的机制也发生在MMF与铁离子之间,如Mudge DW等^[34]的研究显示,MMF+硫酸亚铁缓释片能使MPA暴露减少90%。

3.1.3 质子泵抑制剂(PPIs) MMF水解成MPA与吗乙酯的过程高度依赖胃内的酸环境,使用PPIs 2 h内,胃酸分泌被抑制94%,故可抑制MMF的吸收过程。EC-MPS在小肠内分解,并在肠道碱性环境下释放、吸收,故药物暴露不受PPIs的影响。Xu L等^[35]的研究比较了88例肾移植患者口服MMF+PPIs和EC-MPS+PPIs的疗效,结果显示两组患者疗效相近,但EC-MPS组患者MPA的 c_{max} 、 $t_{1/2}$ 和AUC_{0-12h}均较MMF组高,且MMF组因不良反应(感染、白细胞下降和胃肠道反应)导致的停药率较EC-MPS组高。Kees MG等^[36]的研究显示,与PPIs联用可导致MMF的暴露量不足而增加急性排斥反应的发生率,但PPIs的应用不影响EC-MPS的临床疗效。

3.1.4 抗菌药物 广谱抗菌药物可抑制肠道菌群 β -葡萄糖醛酸酶的产生和释放,影响MPA的肝肠循环并导致药物相互作用。Jaklič A等^[37]的研究指出报道,相比于MMF单药治疗的患者,采用MMF联合诺氟沙星、甲硝唑和诺氟沙星+甲硝唑患者MPA的AUC分别降低10%、19%和33%,MPAG的AUC分别降低10%、27%和41%。Schmidt LE等^[38]的研究表明,联用抗菌药物会

使MPA的AUC降低。

3.2 药物剂型

同一药物不同剂型吸收速率和分布范围的不同,可影响药物的起效时间、作用强度和维持时间等。Staatz CE等^[39]的研究显示,给予MMF时,MPA在胃和近端小肠被吸收,MPA的 t_{max} 为0.75~1.0 h;给予EC-MPS时,MPA几乎全部在小肠被吸收,MPA的 t_{max} 为2.0~2.5 h;EC-MPS的暴露率高于MMF。Sterneck M等^[40]的研究显示,肝移植患者的药物由MMF替换为EC-MPS时,其免疫抑制效果减弱。但也有研究表明,服用EC-MPS的患者经活检证实其急性排斥反应发生率显著低于服用MMF的患者^[41]。

Manger B等^[42]的研究观察了患者服用EC-MPS和MMF的消化道耐受性,结果显示EC-MPS组患者的腹痛、胃食管反流综合征、腹泻和便秘等症状均较服用MMF的患者轻。Lee PH等^[43]的研究纳入122例亚洲患者,移植术后第3个月将MMF替换为EC-MPS,术后第6个月患者的胃肠道不良反应发生率为20.5%,均可耐受,无须调整剂量,3例患者发生经组织学证实的急性排斥反应。可见,EC-MPS是MMF安全、有效的替代剂型。

3.3 给药剂量

药物的药理学作用与给药剂量密切相关。在一定范围内,药物作用强度随给药剂量增加而逐渐增强,超过一定范围后给药剂量的继续增加则可能产生药物相关不良反应甚至毒副作用。Ting LS等^[44]的研究指出,移植术后增加MMF剂量达理想的血药浓度后,再逐渐减剂量以避免血药浓度过高[维持MPA稳态血药浓度(c_{ss})>2.96 $\mu\text{g/mL}$],该强化治疗方案可使MPA的暴露量迅速达到有效治疗浓度范围,具有良好的耐受性和有效性,并可减少排斥反应的发生。Ji SM等^[45]的研究纳入88例肾移植患者,结果显示MMF减量组患者的急/慢性排斥、移植植物功能障碍、移植组织细胞浸润的发生率以及白细胞介素-2R、人白细胞位点DR抗原的表达率均高于常规剂量组;减量组的病理学评分低于常规剂量组;风险评估提示,给予低剂量和超低剂量MMF的患者肾移植物的长期生存率低于常规剂量组。

4 结语

MMF为器官和组织移植术后抗免疫排斥反应的一线用药,其体内药动学参数、临床疗效和不良反应发生率受基因多态性、患者机体因素(种族、血清白蛋白水平、术后时间和并发症等)和药物因素(联合用药、药物剂型和给药剂量)等影响。MMF治疗窗狭窄,长期应用或应用不当所引起的肝肾毒性,过度免疫所致的并发症等限制了其临床应用^[10]。目前,MMF和EC-MPS主要采取经验用药,需对MPA进行血药浓度监测,结合临床疗

效和不良反应调整给药剂量。临床亟需高质量、大样本的循证医学证据指导MMF和EC-MPS的用药,制订合理的个体化给药方案,使MPA水平稳定在治疗窗内,最大限度地发挥治疗作用,降低不良反应发生率,促进临床合理用药。

参考文献

- [1] 林立敏,张晶,宋洪涛. 基因多态性对麦考酚酸及其代谢产物药动学影响的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(3): 269-278.
- [2] Li H, Mager DE, Sandmaier BM, *et al.* Population pharmacokinetics and dose optimization of mycophenolic acid in HCT recipients receiving oral mycophenolate mofetil [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(4): 393-402.
- [3] Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, *et al.* Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(1): 139-146.
- [4] Mazidi T, Rouini MR, Ghahremani MH, *et al.* Impact of UGT1A9 polymorphism on mycophenolic acid pharmacokinetic parameters in stable renal transplant patients[J]. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12(3): 547-556.
- [5] Kuypers DR, Naesens M, Vermeire S, *et al.* The impact of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) gene promoter region singlenucleotide 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.
- [6] Gelder T, Schaik RH, Hesselink DA. Practicability of pharmacogenetics in transplantation medicine[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(3): 262-264.
- [7] van Gelder T, van Schaik RH, Hesselink DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(12): 725-731.
- [8] Guo D, Pang LF, Han Y, *et al.* Polymorphisms of UGT1A9 and UGT2B7 influence the pharmacokinetics of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy Chinese volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(4): 843-849.
- [9] Prausa SE, Fukuda T, Maseck D, *et al.* UGT genotype may contribute to adverse events following medication with mycophenolate mofetil in pediatric kidney transplant[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(5): 495-500.
- [10] L' Aurelle AJ, Oetting WS, Basu S, *et al.* Pharmacogenetic effect of the UGT polymorphisms on mycophenolate is modified by calcineurin inhibitors[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(11): 1047-1056.
- [11] Xie X, Li J, Wang H, *et al.* Associations of UDP-glucuronosyltransferases polymorphisms with mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(5): 644-650.
- [12] Baldelli S, Merlini S, Perico N, *et al.* C-440T/T-331C polymorphisms in the UGT1A9 gene affect the pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplantation [J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(9): 1127-1141.
- [13] Yang JW, Lee PH, Hutchinson IV, *et al.* Genetic polymorphisms of MRP2 and UGT2B7 and gastrointestinal symptoms in renal transplant recipients taking mycophenolic acid[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(5): 542-548.
- [14] Geng F, Jiao Z, Dao YJ, *et al.* The association of the UGT1A8, SLCO1B3 and ABCC2/ABCG2 genetic polymorphisms with the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide metabolite in Chinese individuals[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(7): 683-690.
- [15] Elens L, Hesselink DA, van Schaik RH, *et al.* Pharmacogenetics in kidney transplantation[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16(6): 331-345.
- [16] Lamba V, Sangkuhl K, Sanghavi K, *et al.* PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2014, 24(1): 73-79.
- [17] Deng X, Wang C, Wang X, *et al.* Genetic polymorphisms of UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7 and ABCC2 in Chinese renal transplant recipients and a comparison with other ethnic populations[J]. *Die Pharmazie*, 2013, 68(4): 240-244.
- [18] Li P, Shuker N, Hesselink DA, *et al.* Do Asian renal transplant patients need another mycophenolate mofetil dose compared with Caucasian or African-American patients? [J]. *Transpl Int*, 2014, 27(10): 994-1004.
- [19] Pescovitz MD, Guasch A, Gaston R, *et al.* Equivalent pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in African-American and Caucasian male and female stable renal allograft recipients[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(12): 1581-1586.
- [20] Ling J, Shi J, Jiang Q, *et al.* Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and its main glucuronide metabolite: a comparison between healthy Chinese and Caucasian subjects receiving mycophenolate mofetil[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(1): 95-106.
- [21] Mudge DW, Atcheson BA, Taylor PJ, *et al.* Severe toxicity associated with a markedly elevated mycophenolic acid free fraction in a renal transplant recipient[J]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(4): 453-455.
- [22] Tsaroucha AK, Zucker K, Esquenazi V, *et al.* Levels of mycophenolic acid and its glucuronide derivative in the plasma of liver, small bowel and kidney transplant patients receiving tacrolimus and cellcept combination therapy[J]. *Transpl Immunol*, 2000, 8(2): 143-146.
- [23] Sánchez Fructuoso AI, de la Higuera MA, Garcia-Ledesma P, *et al.* Graft outcome and mycophenolic acid trough level monitoring in kidney transplantation[J]. *Transpl*

- Proc*, 2009, 41(6):2102-2103.
- [24] Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 34(6):429-455.
- [25] Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, et al. Twelve month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(5):609-622.
- [26] Gerbase MW, Fathi M, Spiliopoulos A, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid associated with calcineurin inhibitors: long-term monitoring in stable lung recipients with and without cystic fibrosis[J]. *J Heart Lung Transpl*, 2003, 22(5):587-590.
- [27] van Hest RM, Mathôt RA, Vulto AG, et al. Mycophenolic acid in diabetic renal transplant recipients: pharmacokinetics and application of a limited sampling strategy[J]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(6):620-625.
- [28] Dridi I, Ben-Cherif W, Aouam K, et al. Circadian variation of mycophenolate mofetil pharmacokinetics in rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 58(2):20-25.
- [29] Satoh S, Tada H, Murakami M, et al. Circadian pharmacokinetics of mycophenolic acid and implication of genetic polymorphisms for early clinical events in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2006, 82(4):486-493.
- [30] van Hest RM, Mathôt RA, Pescovitz MD, et al. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(3):871-880.
- [31] Le Guellec C, Bourgoin H, Büchler M, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in stable renal transplant patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(4):253-266.
- [32] Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, et al. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(3):1060-1067.
- [33] Kato R, Ooi K, Ikura-Morii M, et al. Impairment of mycophenolate mofetil absorption by calcium polycarbophil[J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(11):1275-1280.
- [34] Mudge DW, Atcheson B, Taylor PJ, et al. The effect of oral iron administration on mycophenolate mofetil absorption in renal transplant recipients: a randomized, controlled trial[J]. *Transplantation*, 2004, 77(2):206-209.
- [35] Xu L, Cai M, Shi BY, et al. A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China[J]. *Transpl Proc*, 2014, 46(5):1362-1365.
- [36] Kees MG, Steinke T, Moritz S, et al. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(8):1265-1272.
- [37] Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, et al. High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Int J Clin Pharm Ther*, 2013, 51(9):711-717.
- [38] Schmidt LE, Rasmussen A, Norrelykke MR, et al. The effect of selective bowel decontamination on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients[J]. *Liver Transplant*, 2001, 7(8):739-742.
- [39] Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(1):13-58.
- [40] Sterneck M, Settmacher U, Ganten T, et al. Improvement in gastrointestinal and health-related quality of life outcomes after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant recipients[J]. *Transpl Proc*, 2014, 46(1):234-240.
- [41] Cooper M, Deering KL, Slakey DP, et al. Comparing outcomes associated with dose manipulations of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2009, 88(4):514-520.
- [42] Manger B, Hiepe F, Schneider M, et al. Impact of switching from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on gastrointestinal side effects in patients with autoimmune disease: a phase III, open-label, single-arm, multicenter study[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8:205-213.
- [43] Lee PH, Vathsala A, Han DJ, et al. Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium from mycophenolate mofetil in stable renal transplant patients: results of an Asia-Pacific study[J]. *Nephrology*, 2013, 18(1):57-62.
- [44] Ting LS, Benoit-Biancamano MO, Bernard O, et al. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(11):1097-1108.
- [45] Ji SM, Xie KN, Chen JS, et al. Retrospective evaluation of the effect of mycophenolate mofetil dosage on survival of kidney grafts based on biopsy results[J]. *Transpl P*, 2014, 46(10):3383-3389.

(收稿日期:2016-07-26 修回日期:2017-02-16)

(编辑:陶婷婷)