

## 吗替麦考酚酯治疗儿童激素敏感型频复发肾病综合征的研究进展

王法琴, 梁莉\*

(兰州大学第二医院 药学部, 兰州 730030)

**【摘要】** 目的: 探讨吗替麦考酚酯(MMF)用于治疗儿童激素敏感型频复发肾病综合征(FR-SSNS)的合理性以及MMF的活性代谢物霉酚酸(MPA)的药代动力学与儿童FR-SSNS复发率的相关性, 旨在为临床合理用药提供参考。方法: 从PubMed、Web of Science、Cochrane Library 临床试验资料库及CNKI 期刊全文数据库检索相关文献。结果: 通过调整MMF的剂量, 维持MPA的 $C_0 > 3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $AUC \geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 可有效减少儿童FR-SSNS的复发。结论: 作为一种非糖皮质激素类免疫抑制剂, MMF对于儿童FR-SSNS患者是一种无肾毒性的治疗选择, 但MPA的AUC上限仍需确定, 以确保MMF治疗儿童FR-SSNS的安全性和有效性。

**【关键词】** 激素敏感; 频复发; 肾病综合征; 吗替麦考酚酯; 儿科

**【中图分类号】** R979.5

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)12-0058-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.016

## Progress in mycophenolic acid with steroid-sensitive and relapse idiopathic nephrotic syndrome in children

WANG Fa-qin, LIANG Li\*

(Department of Pharmacy, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

**【Abstract】 Objective:** This study is designed to investigate the rationality of using mycophenolate mofetil (MMF) in steroid-sensitive and relapse idiopathic nephrotic syndrome (FR-SSNS) in children, and analyze the correlation of pharmacokinetics of active metabolite mycophenolic acid (MPA) of MMF and relapse rate of FR-SSNS in children, in order to provide rational medicine use in clinical practices. **Methods:** Relevant literatures were searched from PubMed, Web of Science, Cochrane Library Clinical Trial Database and CNKI Journal Full-text Database. **Results:** Maintaining  $C_0 > 3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and  $AUC \geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$  of MPA, may be effective in reducing the recurrence rate of FR-SSNS in children by adjusting the dose of mycophenolate mofetil (MMF). **Conclusion:** As a non-corticosteroid immunosuppressive medication, MMF may be a treatment option with small nephrotoxicity. However, the upper limit of AUC of MPA remains to be determined to ensure the safety and efficacy of treatment for children with FR-SSNS.

**【Key words】** steroid-sensitive; frequent relapse; idiopathic nephrotic syndrome; mycophenolate mofetil; pediatric

肾病综合征是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高, 大量血浆蛋白自尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一种临床综合征。激素敏感型肾病综合征(SSNS)是以泼尼松足量( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $60 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ )治疗 $\leq 4$ 周尿蛋白转阴者。激素敏感型频复发肾病综合征(FR-SSNS), 是指SSNS患者, 在病程中半年内复发 $\geq 2$ 次, 或1年内复发 $\geq 4$ 次。FR-SSNS严重影响患儿的生活质

量, 延缓疾病的缓解, 造成患儿在精神、身体、经济等方面的严重压力, 因此如何选用合适的药物治疗方案对于降低甚至停止FR-SSNS患儿的复发尤为重要。非糖皮质激素类免疫抑制剂的使用可较少糖皮质激素的使用剂量, 减少复发, 改善预后, 对提高临床治愈和完全缓解至关重要。本文通过从PubMed、Web of Science、Cochrane Library 临床试验资料库及CNKI 期刊全文数据库检索相关文

【收稿日期】 2017-09-29

【作者简介】 王法琴, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 儿科临床药学; Tel: (0931)8942753; E-mail: wangfqpure@163.com

【通讯作者】 \*梁莉, 女, 本科, 副主任药师; 研究方向: 儿科临床药学; Tel: (0931)8942624; E-mail: 2239169441@qq.com

献,就激素敏感型复发肾病综合征患儿选择吗替麦考酚酯作为免疫抑制剂的合理性,及MMF的药代动力学与儿童FR-SSNS复发的关系做一综述,旨在为临床合理用药提供参考。

## 1 SSNS 患儿选择吗替麦考酚酯的合理性

SSNS 患儿使用的非糖皮质激素类免疫抑制剂有环孢素 A (CsA)、他克莫司、MMF,可减少 SSNS 的复发率,糖皮质激素用量及不良反应。系统评价<sup>[1]</sup>认为环孢素治疗儿童 SSNS 的复发率低于 MMF。KDIGO 指南 2012 版推荐环孢素作为治疗儿童 FR-SSNS 的二线免疫抑制剂的首选药物<sup>[2]</sup>。CsA 的不良反应主要是时间-剂量依赖性肾毒性、高血压、肝毒性、多毛,优点是对骨髓毒性很小。《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南》2016 指出,长疗程(>12 个月)MMF 治疗 SSNS 可减少激素用量、降低 SSNS 的复发率,而无明显的胃肠道反应和血液系统不良反应。对 CsA 抵抗、依赖或 CsA 治疗后复发的 SSNS 患儿,MMF 能有效减少激素用量和 CsA 的用量,可替代 CsA 作为激素的替代剂<sup>[3]</sup>。尽管比较 MMF 和钙调磷酸酶抑制剂(尤其是 CsA)的研究数据有限,但结果表明 CsA 在阻止 SSNS 的复发方面比 MMF 更有效,但是由于 MMF 的肾毒性较小,MMF 仍是一种有吸引力的替代治疗药物<sup>[4]</sup>。MMF 的不良反应主要有胃肠道反应和感染,少数患儿出现潜在的血液系统骨髓抑制,肝脏损害等<sup>[5]</sup>。

Gellermann J 等<sup>[6]</sup>研究发现 MMF 治疗儿童 SSNS 的复发率较 CsA 和他克莫司高,但 MMF 对血红蛋白水平影响较小,对肾功能的影响小于 CsA,考虑到 CsA 和他克莫司的肾毒性,因此认为 MMF 可作为二线免疫抑制剂的首选药物。虽然 MMF 对 SSNS 诱导缓解是有效的,但长期治疗伴随着时间-剂量依赖性的肾毒性,缺乏维持缓解的同时而又考虑到有效性和安全性的长期随访研究,而且 MMF 可以减量和停药但复发风险低的时机尚不明确。

## 2 MMF 治疗儿童 SSNS 的推荐剂量

KDIGO 指南<sup>[2]</sup>推荐 MMF 治疗 SSNS 的剂量为  $1\ 200\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分 2 次服用至少使用 12 周,并指出停药后大多数患儿会复发,推荐尿蛋白转阴

4 周后激素可改隔日口服。《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南》2016<sup>[3]</sup>推荐 MMF 的用法为  $20\sim 30\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分次,每 12 h 口服 1 次,每次最大剂量不超过 1 g,疗程 12~24 个月。《美国新生儿和儿童药物手册》推荐 MMF 用于治疗儿童 FR-SSNS 的剂量为  $25\sim 36\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,bid,最大剂量  $2\ \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[7]</sup>。

## 3 MMF 在儿童体内的药代动力学与儿童 FR-SSNS 复发率的相关性

对于儿童肾病综合征患者,合适的 MMF 剂量基于其活性代谢产物 MPA 的药代动力学仍存在争议。MPA 的药代动力学受肾功能、血清白蛋白浓度、合并用药,特别是钙调磷酸酶抑制剂的影响。对于临床症状稳定的 FR-SSNS 患儿,维持合适的药物浓度,对降低儿童 SSNS 的复发和减少不良反应至关重要,因此研究 MPA 的药代动力学与 SSNS 疾病控制的关系显得尤为必要。

### 3.1 MMF 在儿童体内的药代动力学

MMF 是 MPA 的前体药物,可能是一种无肾毒性的治疗选择。MMF 口服吸收迅速而基本完全,约为 93%,食物降低 MPA 的峰浓度 40% 左右,但不影响其吸收程度。MMF 在肝脏完全水解代谢为活性产物 MPA,MPA 主要在葡萄糖醛酸转化酶作用下形成酚化葡萄糖醛麦考酚酸(MPAG),后者不是药理学上的活性成份,MPAG 通过肝肠循环被转化成 MPA,服药后 6~12 h 可观察到血浆 MPA 浓度的第 2 个峰值。MPA 的蛋白结合率 > 97%,口服给药的  $t_{1/2}$  约为 18 h,静脉给药的  $t_{1/2}$  约为 17 h,约 87% 药量以 MPAG 的形式从尿液中排出。对于有严重慢性肾功能损害患儿( $\text{GFR} < 25\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\ \text{m}^{-2}$ ),应避免使用每次 > 1 g, bid 的剂量<sup>[7]</sup>。

### 3.2 MMF 在儿童体内的药代动力学与儿童 FR-SSNS 复发率的相关性

1 例纳入 95 名联合或没有联合激素的 SSNS 患儿的的多中心研究表明 MPA 的  $\text{AUC} > 45\ \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$  时,与更低的复发率明显相关。以治疗药物监测指导患儿个体化的用药剂量,能提高 MMF 治疗 FR-SSNS 的效果,达到减少复发率,维持更长缓解时间的效果。因此,确定儿童患者最优的 AUC 靶值对药物个体化的给药方案具有很好的指导意义<sup>[8]</sup>。

Gellermann J 等的研究结果表明 MPA ( $C_0$ )

与MPA-*AUC*呈线性关系( $r^2=0.45$ ),  $C_0$ 对预测儿童FR-SSNS的复发率无明显关系, 但当 $C_0 > 3.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, MPA-*AUC*的值 $100\% > 50 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 此时可以减小复发率, 且累积持续缓解的时间大于MPA-*AUC*  $\leq 50 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时的缓解时间<sup>[7]</sup>。

Kezhen Tong等<sup>[9]</sup>纳入31名激素依赖肾病综合征(SD-SSNS)或FR-SSNS患儿, SD-SSNS指对激素敏感, 但连续两次减量或停药2周内复发者。6个月的随访中MPA的*AUC*  $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组的缓解率明显高于MPA的*AUC*  $< 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组, 且激素的剂量减少的更多, 复发的病例数更少。因此, 对于FRNS/SSNS患儿, MMF是一个合理的治疗选择, 以减少尿蛋白的复发和激素的剂量。

估计使用MMF的肾小球疾病伴蛋白尿患儿的药代动力学参数的靶值, 通过计算MMF的代谢物MPA和MPAG的药代动力学参数, 并评估其与尿蛋白复发之间的关系。Sobiak J等<sup>[10]</sup>收集68例3~18岁诊断为肾病综合征或狼疮肾患儿的儿童血样, 给予标准剂量的MMF  $600 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , MPA的谷浓度和*AUC*<sub>12</sub>分别为 $0.29\sim 7.47 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 和 $9.97\sim 105.52 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。蛋白尿复发患儿的MPA谷浓度降低2倍。MPA、fMPA、MPAG浓度分别与*AUC*<sub>12</sub>正相关, 监测MMF代谢物的浓度, MPA的谷浓度 $< 2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时尿蛋白肾小球疾病的尿蛋白复发风险高, 这种蛋白尿的复发很可能是由于MPA浓度不足造成的。而当MPA的 $C_0 > 3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 可能为有效避免尿蛋白复发的阈值。使MPA的*AUC*<sub>12</sub>超过 $60 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以确保NS患儿治疗的安全性和有效性, 但其上限仍需确定。

#### 4 吗替麦考酚酯治疗儿童FR-SSNS的不良反应

吗替麦考酚酯用于治疗儿童FR-SSNS时, 对肾功能及血红蛋白水平影响较小, 多毛, 高血压、齿龈增生的副作用较小, 如果出现中性粒细胞减少时(绝对中性粒细胞计数 $< 1.3 \times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ), 吗替麦考酚酯应暂停或减量, 并进行相应的诊断性检查和适当的治疗。因此, 监测MPA的血药浓度和*AUC*对取得良好疗效和减少不良反应有很好的指导意义。对于有严重慢性肾功能损害的患儿( $\text{GFR} < 25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ), 应避免使用每次 $> 1 \text{ g}$ , bid的剂量。

#### 5 总结

通过对FR-SSNS患儿选择MMP的合理性, 以及MMP的体内药代动力学与疾病复发之间的相关性进行综述, 旨在为临床合理用药提供参考, 对临床有一定指导意义。MMF对肾功能的影响小, 可能是一种无肾毒性的治疗选择, 通过药物浓度监测, 调整药物剂量, 使MPA的 $C_0 > 3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 并维持较高的*AUC*  $\geq 30 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 可有效减少尿蛋白复发, 但*AUC*上限仍需确定, 以确保NS患儿治疗的安全性和有效性。

#### 【参考文献】

- [1] Pravitsithikul N, Willis N S, Hodson E M, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children (Review)[J]. Cohrane Db Syst Rev, 2013, 10(10):CD00229.
- [2] Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis[J]. Kidney International Supplements, 2012, 2(2):139-274.
- [3] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10):729-734.
- [4] Patrick N. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children [EB/OL](2004-04-24)[2017-09-24]. <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children?>
- [5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(11):805-809.
- [6] Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol, 2013, 24:1689-1697.
- [7] Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs [M]. USA. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc, 2017.
- [8] Tellier S, Dallocechio A, Guignonis V, et al. Mycophenolic acid pharmacokinetics and relapse in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(10):1777-1782.
- [9] Tong K Z H, Mao J H, Fu H D. The value of monitoring the serum concentration of mycophenolate mofetil in children with steroid-dependent/frequent relapsing nephrotic syndrome[J]. Nephron, 2016, 132(4):327-334.
- [10] Sobiak J, Resztak M, Ostalska-Nowicka D, et al. Monitoring of mycophenolate mofetil metabolites in children with nephrotic syndrome and the proposed novel target values of pharmacokinetic parameters[J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 77(1):189-196.