

黄葵胶囊联合环磷酰胺及泼尼松治疗肾功能不全 IgA 肾病的临床观察[△]

姜 衍^{*}, 张 明, 刘国鑫, 赵辰阳[#](大连医科大学附属第二医院药学部, 辽宁大连 116021)

中图分类号 R969.4; R692.3+1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1899-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.14



摘要 目的 探讨黄葵胶囊联合环磷酰胺及泼尼松治疗肾功能不全免疫球蛋白 A (IgA) 肾病的临床疗效及安全性。方法 将 2021 年 2 月—2024 年 3 月在大连医科大学附属第二医院肾内科住院治疗的 117 例肾功能不全 IgA 肾病患者按照随机数字表法分为泼尼松组($n=38$)、环磷酰胺组($n=39$)和黄葵组($n=40$)。3 组患者在标准化基础治疗上, 分别予以泼尼松、泼尼松+环磷酰胺、泼尼松+环磷酰胺+黄葵胶囊治疗, 疗程均为 6 个月。比较 3 组患者的临床疗效和治疗前后肾功能指标、免疫球蛋白、炎症因子水平以及治疗期间不良反应发生情况。结果 最终有 107 例患者(泼尼松组 35 例、环磷酰胺组 37 例、黄葵组 35 例)完成研究。治疗 6 个月后, 3 组患者的总有效率差异有统计学意义($P=0.028$), 其中黄葵组的总有效率显著高于泼尼松组($P=0.023$)。在肾功能方面, 3 组患者治疗后的血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿微量白蛋白(Umalb)水平均较治疗前显著降低, 估算肾小球滤过率(eGFR)均较治疗前显著升高($P<0.05$), 其中黄葵组在降低 BUN 水平上优于其他两组($P<0.05$), 而黄葵组与环磷酰胺组在改善 Scr、Umalb、eGFR 上均优于泼尼松组($P<0.05$)。免疫学方面, 黄葵组与环磷酰胺组在升高 IgG、降低 IgA 及 IgM 水平上均优于泼尼松组($P<0.05$)。炎症因子方面, 黄葵组在降低肿瘤坏死因子 α 水平上优于泼尼松组与环磷酰胺组($P<0.05$), 在降低白细胞介素 6 水平上优于泼尼松组($P<0.05$)。3 组患者不良反应总发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 黄葵胶囊联合环磷酰胺及泼尼松治疗肾功能不全 IgA 肾病的疗效较好, 可进一步改善患者肾功能和免疫功能、调控炎症状态, 且安全性良好。

关键词 黄葵胶囊; 肾功能不全; IgA 肾病; 环磷酰胺; 泼尼松; 疗效; 安全性; 肾功能; 免疫功能; 炎症因子

Clinical observation of Huangkui capsule combined with cyclophosphamide and prednisone in the treatment of IgA nephropathy with renal insufficiency

JIANG Yan, ZHANG Ming, LIU Guoxin, ZHAO Chenyang (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the clinical efficacy and safety of Huangkui capsule combined with cyclophosphamide and prednisone in the treatment of immunoglobulin A (IgA) nephropathy with renal insufficiency. **METHODS** A total of 117 patients with IgA nephropathy and renal insufficiency who were hospitalized in the department of nephrology of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from February 2021 to March 2024 were divided into prednisone group ($n=38$), cyclophosphamide group ($n=39$) and Huangkui group ($n=40$) according to the random number table method. On the basis of standardized basic treatment, the three groups were treated with prednisone, prednisone + cyclophosphamide, and prednisone + cyclophosphamide + Huangkui capsule, respectively, with a course of 6 months. The clinical efficacy, renal function indexes, immunoglobulin levels, inflammatory factor levels before and after treatment, and the incidence of adverse reactions during treatment were compared among the three groups. **RESULTS** Finally, 107 patients completed the study (35 in prednisone group, 37 in cyclophosphamide group, and 35 in Huangkui group). After 6 months of treatment, there was a statistically significant difference in the total effective rate among the three groups ($P=0.028$), and the total effective rate of the Huangkui group was significantly higher than that of the prednisone group ($P=0.023$). In terms of renal function, the levels of blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), and urinary microalbumin (Umalb) in the three groups after treatment were significantly lower than those before treatment, while the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$). Among them, the Huangkui group was superior to the other two groups in reducing BUN level ($P<0.05$), and both the Huangkui group and cyclophosphamide group were superior to the prednisone group in improving Scr, Umalb and eGFR ($P<0.05$). In terms of immunology, both the Huangkui group and cyclophosphamide group were superior to the prednisone group in increasing IgG level and decreasing IgA and IgM levels ($P<0.05$). In terms of inflammatory factors, the Huangkui group was superior to the prednisone group and

△基金项目 辽宁省科学技术计划项目(No.2023-MS-268)

*第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: jiangyan062518@163.com

#通信作者 主管药师, 硕士。研究方向: 药理学、中药学。E-mail: amychina0411@163.com

cyclophosphamide group in reducing tumor necrosis factor- α level ($P<0.05$) , and superior to the prednisone group in reducing interleukin-6 level ($P<0.05$) . There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$) . **CONCLUSIONS** Huangkui capsule combined with cyclophosphamide and prednisone has a good therapeutic effect on IgA nephropathy with renal insufficiency. It can further improve patients' renal function and immune function, regulate inflammatory status, and has good safety.

KEYWORDS Huangkui capsules; renal insufficiency; IgA nephropathy; cyclophosphamide; prednisone; therapeutic effect; safety; renal function; immunity; inflammatory factors

免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)肾病是以IgA为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积为主要特征的肾小球疾病,约30%~40%的患者最终会进展为肾衰竭^[1]。对于具有高进展风险的IgA肾病患者,通常需要在支持治疗基础上加用免疫抑制剂^[2]。糖皮质激素(如泼尼松)是该病的一线免疫抑制疗法,但部分患者反应不佳,且长期使用会增加严重不良事件的发生风险^[3]。病情严重或对激素不敏感的患者,常需联用环磷酰胺等强效免疫抑制剂,通过抑制淋巴细胞增殖来强力控制免疫反应,以达到快速控制病情进展的目的^[4]。然而,这种强效联合方案因具有显著的骨髓抑制、肝功能损伤和感染风险,限制了其长期应用,临床亟需更安全有效的治疗策略。

在此背景下,中成药黄葵胶囊展现出独特的应用潜力。其核心活性成分黄酮类化合物,经现代药理学研究证实具有多靶点的肾保护作用^[5]。黄葵胶囊不仅能通过抑制关键炎症因子[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)]来减轻肾脏炎症,还能直接保护肾脏固有细胞,并发挥抗纤维化作用,从而延缓肾功能恶化^[6]。这些机制恰好能与传统免疫抑制剂形成优势互补。因此,本研究推断在常规的“激素+环磷酰胺”方案中联用黄葵胶囊,可通过协同增效,在提升疗效的同时,减少强效药物带来的毒副作用。鉴于此,本研究通过前瞻性临床观察试验,评估黄葵胶囊联合泼尼松及环磷酰胺治疗肾功能不全IgA肾病的临床疗效与安全性,旨在为优化该病的治疗方案提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)经肾活检确诊为原发性IgA肾病^[7];(2)符合慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)Ⅲ~Ⅳ期诊断标准,即估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为15~60 mL/(min·1.73 m²);(3)具有显著的蛋白尿特征,伴或不伴持续性镜下血尿(每高倍镜视野下红细胞数目超过5个);(4)根据相关指南推荐,经过至少3个月标准化的支持治疗后,蛋白尿等指标仍未改善,被评估为具有高进展风险,需要启动免疫抑制治疗者;(5)年龄18~70岁。

本研究的排除标准为:(1)近3个月内使用过糖皮质激素或其他免疫抑制剂者;(2)合并其他类型的肾脏疾

病或严重的心、肝功能障碍者;(3)患有活动性恶性肿瘤或有相关病史者;(4)患有自身免疫性疾病、严重感染或有明确出血倾向者;(5)对本研究所用药物(泼尼松、环磷酰胺、黄葵胶囊)中任何成分过敏者;(6)妊娠期、哺乳期妇女;(7)有精神类疾病史者。

1.2 研究对象

本研究将2021年2月~2024年3月在大连医科大学附属第二医院肾内科住院治疗、符合上述纳入标准的肾功能不全IgA肾病患者117例(男66例、女51例),根据随机数字表法分为泼尼松组($n=38$)、环磷酰胺组(泼尼松+环磷酰胺, $n=39$)和黄葵组(泼尼松+环磷酰胺+黄葵胶囊, $n=40$)。本研究方案已通过大连医科大学附属第二医院伦理委员会的审批(伦理登记号:大医二院伦审2020第123号),所有入组患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

所有入组患者均按照《原发性IgA肾病管理和治疗中国专家共识》接受标准化的基础治疗^[7],包括低盐饮食(成人每日钠摄入量少于2 g)、控制体重、适度运动、戒烟等生活方式干预,同时积极控制感染、治疗并发症,并及时纠正水电解质酸碱失衡及肾性贫血。

在上述基础治疗下,泼尼松组患者予以醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020689,规格5 mg)0.8~1.0 mg/(kg·d)口服,最大剂量不超过60 mg/d,持续8周,此后每2~4周逐渐减量,直至为0.2 mg/(kg·d)。环磷酰胺组患者在泼尼松组的治疗基础上,加用注射用环磷酰胺[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020857,规格0.2 g(按C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P计)]0.5~1.0 g/m²静脉滴注,每8周1次,共用药3次。黄葵组患者在环磷酰胺组的治疗基础上,加用黄葵胶囊(苏中药业集团股份有限公司,国药准字Z19990040,规格0.43 g/粒)口服,每次5粒(2.15 g),每日3次。所有组的疗程均为6个月。

1.4 观察指标与疗效评定

1.4.1 基线资料

记录并比较3组患者的基线资料,包括人口学信息[年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)]、生命体征(血压)、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、实验室检查指标[血红蛋白、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸、24 h尿蛋白定量、空腹血

糖、血清白蛋白、C反应蛋白、血钙、血磷]及合并症(冠心病、高脂血症)情况。

1.4.2 临床疗效评估方法

评估治疗前和治疗6个月后的临床疗效。参考《肾脏病学》对IgA肾病疗效的判定标准^[8],将临床疗效分为:完全缓解——水肿消失,24 h尿蛋白检测结果为阴性,血清白蛋白恢复正常(>35 g/L);明显缓解——水肿程度明显减轻,24 h尿蛋白定量较治疗前下降≥50%;部分缓解——水肿程度有所减轻,24 h尿蛋白定量较治疗前有所下降,但降幅<50%;无效:临床症状、体征及蛋白尿水平均无明显改善,甚至恶化。总有效率=完全缓解+明显缓解+部分缓解的病例数/总病例数×100%。

1.4.3 肾功能指标水平

于治疗前和治疗6个月后采集患者清晨空腹静脉血,离心后取血清于-20℃保存待测。采用Aero-set1600型全自动生化分析仪(美国雅培公司)测定患者血清BUN、Scr水平,并采用CKD流行病学合作研究公式计算eGFR^[2]。使用免疫透射比浊法测定患者尿微量白蛋白(urine microalbumin, Umalb)水平,试剂盒购自瑞士罗氏公司,操作时严格按试剂盒说明书进行。

1.4.4 免疫球蛋白水平

采血方法和样本离心方法同“1.4.3”项下。采用比浊法测定治疗前和治疗6个月后患者血清IgG、IgA和IgM的含量,试剂盒购自瑞士罗氏公司,操作时严格按试剂盒说明书进行。

1.4.5 炎症因子水平

采血方法和样本离心方法同“1.4.3”项下。采用酶联免疫吸附试验测定治疗前和治疗6个月后患者血清TNF-α、IL-1β、IL-6的含量,试剂盒购自瑞士罗氏公司,操作时严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.6 不良反应发生情况

观察治疗过程中患者恶心、呕吐、腹泻、肝功能异常、低血糖、食欲减退、肺部感染、泌尿道感染等不良反应的发生情况。不良反应发生率=发生不良反应的病例数/总病例数×100%。

1.5 统计分析

所有数据均采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;3组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用Bonferroni法或Dunnett's T3法;组内治疗前后的比较采用配对t检验。计数资料以例数或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料以例数或百分比(%)表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3组患者基线资料比较

3组患者的年龄、性别、BMI、血压等各项基线指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1(表中1 mmHg=0.133 kPa)。

2.2 3组患者临床疗效比较

治疗期间,共有10例患者脱落,包括泼尼松组3例、环磷酰胺组2例、黄葵组5例。脱落原因主要包括失访、因不良反应退出及撤回知情同意。最终,共有107例患者(泼尼松组35例、环磷酰胺组37例、黄葵组35例)完成了全部研究。治疗6个月后,3组患者的总有效率比较,差异有统计学意义($P=0.028$)。组间两两比较结果显示,黄葵组患者的总有效率(97.14%)显著高于泼尼松组(88.57%)($P=0.023$);黄葵组与环磷酰胺组(91.89%)、环磷酰胺组与泼尼松组的总有效率差异均无统计学意义(P 值分别为0.246、0.682)。结果见表2。

2.3 3组患者治疗前后肾功能指标水平比较

治疗前,3组患者的BUN、Scr水平及eGFR的差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过6个月的治疗,与治疗前相比,3组患者的BUN、Scr、Umalb水平均显著降低,eGFR均显著升高($P<0.05$);黄葵组在降低BUN水平方面的效果最为明显,显著优于泼尼松组和环磷酰胺组($P<0.05$);在Scr、Umalb水平和eGFR上,环磷酰胺组和黄葵组的改善效果均显著优于泼尼松组($P<0.05$),而前两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3。

表1 3组患者基线资料比较

| 组别 | 性别/例 | | 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²) | 血压($\bar{x}\pm s$)/mmHg | | CKD分期/例 | | 冠心病/例 | 高脂血症/例 | 吸烟史/例 | 饮酒史/例 | | |
|-----------------|------------------------------|-------------|-------------------------------|--|---|--------------|---------------------------------|------------|-------------------------------------|--------|-------------------------------|-------|--------------------------------|--|
| | 男 | 女 | | | 收缩压 | 舒张压 | Ⅲ期 | Ⅳ期 | | | | | | |
| 泼尼松组($n=38$) | 23 | 15 | 27.29±3.52 | 23.16±3.53 | 148.69±10.77 | 93.91±6.62 | 20 | 18 | 4 | 7 | 7 | 5 | | |
| 环磷酰胺组($n=39$) | 22 | 17 | 25.93±5.39 | 21.96±5.31 | 146.86±14.50 | 90.01±8.01 | 19 | 20 | 5 | 7 | 8 | 6 | | |
| 黄葵组($n=40$) | 20 | 20 | 27.92±5.56 | 22.56±4.25 | 149.34±13.50 | 92.22±8.26 | 17 | 23 | 4 | 6 | 10 | 8 | | |
| χ^2/F | 0.892 | 1.662 | 0.707 | | 0.383 | | 0.819 | | 0.157 | 0.191 | 0.527 | 0.702 | | |
| P | 0.640 | 0.194 | 0.495 | | 0.748 | | 0.664 | | 0.924 | 0.909 | 0.768 | 0.704 | | |
| 组别 | 血红蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L) | | 血清白蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L) | | 24 h尿蛋白定量($\bar{x}\pm s$)/[mg/(kg·d)] | | 空腹血糖($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L) | | 尿酸($\bar{x}\pm s$)/(μ mol/L) | | 血钙($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L) | | C反应蛋白($\bar{x}\pm s$)/(mg/L) | |
| | 泼尼松组($n=38$) | 106.55±8.64 | 33.06±4.77 | 37.18±5.30 | 7.24±1.86 | 451.78±74.57 | 2.18±0.36 | 1.91±0.37 | 13.68±5.18 | | | | | |
| 环磷酰胺组($n=39$) | 107.64±11.22 | 32.95±6.05 | 37.49±6.24 | 6.72±1.23 | 463.68±92.83 | 2.02±0.53 | 1.86±0.51 | 13.31±5.50 | | | | | | |
| 黄葵组($n=40$) | 107.03±8.04 | 32.83±5.51 | 37.22±4.24 | 6.65±1.70 | 477.36±81.55 | 2.18±0.39 | 1.87±0.36 | 14.35±6.27 | | | | | | |
| χ^2/F | 1.359 | 1.429 | 0.039 | | 3.213 | 0.920 | 1.499 | | 0.172 | 0.342 | | | | |
| P | 0.306 | 0.374 | 0.962 | | 0.054 | 0.401 | 0.413 | | 0.843 | 0.711 | | | | |

表2 3组患者临床疗效比较

| 组别 | 完全缓解/例 | 明显缓解/例 | 部分缓解/例 | 无效/例 | 总有效率/% | H | P |
|-------------|--------|--------|--------|------|--------------------|-------|-------|
| 泼尼松组(n=35) | 17 | 7 | 7 | 4 | 88.57 | | |
| 环磷酰胺组(n=37) | 21 | 7 | 6 | 3 | 91.89 | 7.124 | 0.028 |
| 黄葵组(n=35) | 27 | 5 | 2 | 1 | 97.14 ^a | | |

a:与泼尼松组比较, $P<0.05$ 。

表3 3组患者治疗前后肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | BUN/(mmol/L) | | Scr/(μ mol/L) | |
|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 泼尼松组(n=35) | 6.92 \pm 1.17 | 4.85 \pm 1.36 ^a | 106.15 \pm 18.41 | 100.44 \pm 19.93 ^a |
| 环磷酰胺组(n=37) | 6.78 \pm 1.17 | 4.47 \pm 1.51 ^a | 104.46 \pm 15.75 | 82.49 \pm 16.55 ^{ab} |
| 黄葵组(n=35) | 6.41 \pm 1.57 | 3.62 \pm 1.64 ^{abc} | 104.19 \pm 14.21 | 72.83 \pm 15.66 ^{ab} |
| F | 1.390 | 6.149 | 0.151 | 22.556 |
| P | 0.254 | 0.003 | 0.860 | <0.001 |

| 组别 | Umalb/(mg/L) | | eGFR/[mL/(min \cdot 1.73 m 2)] | |
|-------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 泼尼松组(n=35) | 71.86 \pm 7.28 | 62.00 \pm 9.26 ^a | 39.24 \pm 8.61 | 43.49 \pm 11.57 ^a |
| 环磷酰胺组(n=37) | 65.83 \pm 10.12 | 55.24 \pm 11.95 ^{ab} | 35.79 \pm 6.45 | 50.24 \pm 11.41 ^{ab} |
| 黄葵组(n=35) | 68.08 \pm 6.86 | 55.98 \pm 10.88 ^{ab} | 37.08 \pm 5.35 | 56.13 \pm 11.61 ^{ab} |
| F | 4.879 | 4.199 | 2.274 | 10.540 |
| P | 0.009 | 0.018 | 0.108 | <0.001 |

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$; b:与治疗后泼尼松组比较, $P<0.05$; c:与治疗后环磷酰胺组比较, $P<0.05$ 。

2.4 3组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较

治疗前,3组患者各项免疫球蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,与治疗前比较,3组患者的血清IgA、IgM水平均显著降低,IgG水平均显著升高($P<0.05$);环磷酰胺组和黄葵组的改善效果均显著优于泼尼松组($P<0.05$),而前两组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4 3组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | IgG | | IgA | | IgM | |
|-------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 泼尼松组(n=35) | 4.34 \pm 0.23 | 5.51 \pm 0.67 ^a | 3.52 \pm 0.39 | 2.88 \pm 0.54 ^a | 3.90 \pm 0.44 | 2.85 \pm 0.50 ^a |
| 环磷酰胺组(n=37) | 4.46 \pm 0.22 | 6.83 \pm 0.52 ^{ab} | 3.53 \pm 0.29 | 2.39 \pm 0.58 ^{ab} | 3.75 \pm 0.32 | 2.12 \pm 0.64 ^{ab} |
| 黄葵组(n=35) | 4.41 \pm 0.33 | 6.93 \pm 0.61 ^{ab} | 3.55 \pm 0.34 | 2.41 \pm 0.63 ^{ab} | 3.78 \pm 0.39 | 2.03 \pm 0.51 ^{ab} |
| F | 0.075 | 8.058 | 1.896 | 61.039 | 1.604 | 23.192 |
| P | 0.928 | <0.001 | 0.155 | <0.001 | 0.206 | <0.001 |

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$; b:与治疗后泼尼松组比较, $P<0.05$ 。

2.5 3组患者治疗前后炎症因子水平比较

3组患者治疗前的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,3组患者大部分炎症因子水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),但泼尼松组患者的IL-6水平未见明显改善($P>0.05$);黄葵组在降低TNF- α 水平上显著优于泼尼松组与环磷酰胺组($P<0.05$),在降低IL-6水平上显著优于泼尼松组($P<0.05$);其他各项炎症因子水平的组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表5。

2.6 3组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,3组患者均未见严重不良反应的发生,但均发生了轻微不良反应,主要表现为恶心、呕吐等消化道症状。3组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表6。

表5 3组患者治疗前后炎症因子水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | TNF- α | | IL-1 β | | IL-6 | |
|-------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 泼尼松组(n=35) | 85.23 \pm 10.47 | 69.40 \pm 14.52 ^a | 140.54 \pm 17.31 | 133.03 \pm 25.37 ^a | 108.50 \pm 17.26 | 103.75 \pm 28.16 |
| 环磷酰胺组(n=37) | 89.32 \pm 12.52 | 67.54 \pm 18.81 ^a | 137.04 \pm 22.17 | 115.96 \pm 31.60 ^a | 117.33 \pm 17.37 | 97.13 \pm 27.6 ^a |
| 黄葵组(n=35) | 83.84 \pm 11.36 | 56.78 \pm 14.87 ^{abc} | 139.29 \pm 24.97 | 115.49 \pm 38.90 ^a | 111.74 \pm 15.58 | 83.28 \pm 20.18 ^a |
| F | 0.241 | 3.355 | 2.566 | 5.802 | 2.220 | 6.191 |
| P | 0.786 | 0.039 | 0.082 | 0.004 | 0.114 | 0.003 |

a:与本组治疗前比较, $P<0.05$; b:与治疗后泼尼松组比较, $P<0.05$; c:与治疗后环磷酰胺组比较, $P<0.05$ 。

表6 3组患者不良反应发生情况比较

| 组别 | 不良反应总发生率/% | | | | | | | | χ^2 | P |
|-------------|------------|------|------|---------|-------|--------|--------|---------|----------|-------|
| | 恶心/例 | 呕吐/例 | 腹泻/例 | 肝功能异常/例 | 低血糖/例 | 食欲减退/例 | 肺部感染/例 | 泌尿道感染/例 | | |
| 泼尼松组(n=35) | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 34.29 | |
| 环磷酰胺组(n=37) | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 32.43 | 0.270 |
| 黄葵组(n=35) | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 28.57 | 0.871 |

3 讨论

从临床疗效来看,黄葵组患者的总有效率(97.14%)显著高于泼尼松组(88.57%),且高于环磷酰胺组(91.89%),提示在“激素+环磷酰胺”基础上加用黄葵胶囊可进一步提升治疗应答率。这一结果可能与黄葵胶囊的多靶点作用有关:一方面,其活性成分可通过抑制肾脏局部炎症反应,协同环磷酰胺的免疫抑制作用,增强对肾小球系膜区免疫复合物沉积的清除;另一方面,其对肾小管的保护作用可以减少激素和环磷酰胺对肾脏的潜在损伤,从而提高整体疗效。值得注意的是,黄葵组与环磷酰胺组的总有效率差异无统计学意义($P=0.246$),这可能与样本量较小(两组完成例数分别为35、37例)或治疗周期较短(6个月)有关。IgA肾病的疗效评估通常需要较长时间的随访,若延长本研究的观察期,黄葵胶囊的累积效应可能使两组差异进一步显现。此外,黄葵组“完全缓解”病例(27例)多于环磷酰胺组(21例),提示黄葵胶囊在促进病情完全缓解方面可能存在优势,这对减少疾病复发、延缓疾病进展至终末期肾病具有重要意义。

本研究发现,在常规的“激素+环磷酰胺”方案基础上加用黄葵胶囊,能更有效地改善患者肾功能。尽管3组患者治疗前的Umalb水平差异有统计学意义,但经过6个月治疗后,所有患者的肾功能指标均显著改善,尤以黄葵组的改善效果最好。BUN、Umalb和Scr是反映肾脏排泄功能的核心指标,eGFR是评估肾小球滤过功能的重要指标^[8]。黄葵胶囊能带来额外的肾功能获益,这与一项包含22项研究、1 686名患者的Meta分析结果^[9]相符,证实黄葵制剂能有效降低CKD患者的Scr和尿蛋白水平。其机制可能与黄葵能改善肾脏微循环、减轻肾小球高灌注和高滤过状态,从而保护肾小管上皮细胞有关^[10]。

在免疫学层面,环磷酰胺组和黄葵组患者在升高IgG、降低IgA和IgM水平方面均显著优于泼尼松组,而

前两者之间的差异无统计学意义。IgA肾病的核心发病机制是循环中半乳糖缺陷的IgA分子在肾小球系膜区沉积,进而激活补体系统,募集炎症细胞,导致肾损伤^[11];IgM的共沉积通常预示着更严重的病理损伤和更差的预后^[12-13];IgG可与异常的IgA1形成免疫复合物,相较于单纯的IgA1沉积,这种IgG-IgA1免疫复合物在肾小球系膜区的沉积更易激活补体经典途径,从而放大炎症反应,加重肾损伤^[14]。在本研究中,强效免疫抑制剂环磷酰胺的应用已使患者免疫球蛋白水平得到良好控制;在此基础上,黄葵胶囊的联合使用虽未在免疫球蛋白的改善上体现出统计学意义的叠加效应,但其作用价值可能更多聚焦于对下游“炎症瀑布”反应的调控,而非直接参与B细胞的抗体生成过程^[15]。

在抑制炎症反应方面,黄葵组在降低血清TNF- α 水平上显著优于泼尼松组与环磷酰胺组,在降低IL-6水平上亦显著优于泼尼松组。TNF- α 和IL-6是介导IgA肾病肾损伤的关键促炎细胞因子,能加剧肾小球的炎症细胞浸润,促进系膜细胞增殖和细胞外基质沉积,最终导致肾小球硬化和间质纤维化^[16]。常规免疫抑制剂对这些特定细胞因子的抑制能力可能已达平台期,而黄葵胶囊的加入则提供了额外的抑制效果。这与一项药理学研究结果高度一致,即黄葵胶囊中的主要活性成分能够通过抑制核因子 κ B等关键炎症信号通路,从而有效下调TNF- α 和IL-6的表达,发挥其肾脏保护作用^[17]。

在安全性方面,3组患者的不良反应总发生率差异无统计学意义(28.57%~34.29%),且均未出现严重不良反应,主要表现为恶心、呕吐等轻微消化道症状。这一结果证实,在“激素+环磷酰胺”基础上加用黄葵胶囊不会增加不良反应发生风险。

综上所述,在泼尼松联合环磷酰胺治疗肾功能不全IgA肾病的基础上,加用黄葵胶囊可协同增效,进一步改善患者肾功能和免疫功能、调控炎症状态,且安全性良好。然而,本研究为单中心、小样本量的临床观察试验,且6个月的随访期对评估IgA肾病的长期结局尚显不足。因此,本研究的结论仍需未来设计更严谨、样本量更大、随访时间更长的多中心随机对照试验来进一步证实。

参考文献

- [1] STAMELOU E, SEIKRIT C, TANG S C W, et al. IgA nephropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 67.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [3] LV J C, WONG M G, HLADUNEWICH M A, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(19): 1888-1898.
- [4] CASTER D J, LAFAYETTE R A. The treatment of primary IgA nephropathy: change, change, change[J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83(2): 229-240.
- [5] 刘毅,崔鑫,王福平,等.基于整合生物信息学探究黄葵胶囊治疗慢性肾脏病的机制[J].*中药药理与临床*,2024,40(5):68-75.
- [6] 王福平,张蕾,吕健,等.基于Meta分析与整合生物信息学探究黄葵胶囊治疗慢性肾脏病的有效性、安全性及其机制[J].*中国中药杂志*,2023,48(16):4493-4507.
- [7] 中国医药卫生文化协会肾病与血液净化专业委员会,李文歌,蒋更如,等.原发性IgA肾病管理和治疗中国专家共识[J].*中华肾病研究电子杂志*,2024,13(1):1-8.
- [8] 王海燕,赵明辉.肾脏病学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2020:1057-1064.
- [9] ZHANG L, WANG Y, XU J, et al. *Abelmoschus manihot* for primary glomerular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Altern Complement Med*, 2014, 20(3): 176-191.
- [10] YUAN L L, CAI K, ZOU Y J. Clinical efficacy of Huangkui capsule plus methylprednisolone for immunoglobulin A nephropathy and its effect on renal function and serum inflammatory factors[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 3020033.
- [11] LAFAYETTE R A, CANETTA P A, ROVIN B H, et al. A randomized, controlled trial of narsoplimab in patients with IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(6): 1096-1108.
- [12] YE Q, TANG S, CHEN Y, et al. IgM and C3 Co-deposition is a predictor of poor prognosis in IgA nephropathy[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(2): 159-168.
- [13] GAO L, ZHANG X, YU D R, et al. Relationship between IgM deposition in the mesangial region and the prognosis of IgA nephropathy: a single-centre retrospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 438.
- [14] KNOPPOVA B, REILY C, MAILLARD N, et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 117.
- [15] VAZQUEZ M I, CATALAN-DIBENE J, ZLOTNIK A. B cells responses and cytokine production are regulated by their immune microenvironment[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2): 318-326.
- [16] MAIXNEROVA D, EL-KAROUI K, RIZK D V, et al. The full-blown clinical presentation of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38 (Suppl. 2) : ii16-ii24.
- [17] WANG Y, ZHANG Y, CAI G, et al. The flavonoid components and pharmacological effects of the flower of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic: a review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113498-113507.

(收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-07-20)

(编辑:胡晓霖)