

霉酚酸酯联合布地奈德肠溶胶囊治疗高风险进展IgA肾病的临床观察^A

沈莉^{1*}, 张尧¹, 肖亚平¹, 汤跃武², 杜妮^{2#}(1. 重庆大学附属三峡医院药学部, 重庆 404010; 2. 重庆大学附属三峡医院肾病学科, 重庆 404010)

中图分类号 R969.4; R692.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)07-0927-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.07.17



摘要 目的 观察霉酚酸酯(MMF)联合布地奈德肠溶胶囊治疗高风险进展免疫球蛋白A肾病(IgAN)的临床效果。方法 回顾性选取2024年8月1日至2025年3月1日于重庆大学附属三峡医院肾病学科就诊的150例成人高风险进展IgAN患者为研究对象,将使用MMF联合糖皮质激素者作为对照组($n=94$),使用MMF联合布地奈德肠溶胶囊者作为观察组($n=56$)。对比两组患者治疗后1、2、3、6个月的24 h尿蛋白(24 h UP)、估算肾小球滤过率(eGFR)、白蛋白(ALB)、完全缓解(CR)率及总有效率,以及治疗期间出现的不良反应。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后各时间点的24 h UP均显著降低($P<0.05$)、ALB均显著升高($P<0.05$),但eGFR无显著变化($P>0.05$)。观察组患者在治疗后1、2、3个月的24 h UP均显著低于对照组($P<0.05$)、ALB均显著高于对照组($P<0.05$),在治疗后6个月时上述两项指标的组间对比差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后各时间点的eGFR对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者在治疗后1、2个月时的总有效率均显著高于对照组($P<0.05$);两组患者在其余治疗时间点的总有效率和各时间点的CR率对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者皮肤异常、血糖升高及总不良反应的发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。结论 相较于MMF联合糖皮质激素,MMF联合布地奈德肠溶胶囊治疗高风险进展IgAN患者,能更快速地减少蛋白尿、提升血清ALB水平,显著提高治疗早期的总有效率,降低糖皮质激素相关的皮肤不良反应、血糖升高以及总体不良反应的发生率,具有更优的短期效益。

关键词 霉酚酸酯;布地奈德肠溶胶囊;高风险进展IgA肾病;临床效果;不良反应

Clinical observation of mycophenolate mofetil combined with Budesonide enteric capsules in the treatment of high-risk progressive IgA nephropathy

SHEN Li¹, ZHANG Yao¹, XIAO Yaping¹, TANG Yuewu², DU Ni²(1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404010, China; 2. Dept. of Nephrology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the clinical efficacy of mycophenolate mofetil (MMF) combined with Budesonide enteric capsules in the treatment of high-risk progressive immunoglobulin A nephropathy (IgAN). **METHODS** A total of 150 adult patients with high-risk progressive IgAN who attended the Department of Nephrology, Chongqing University Three Gorges Hospital, between August 1, 2024 and March 1, 2025 were enrolled in this study. The control group ($n=94$) received MMF combined with glucocorticoid, while the observation group ($n=56$) received MMF combined with Budesonide enteric capsules. The 24-hour urine protein (24 h UP), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and albumin (ALB) levels of patients in both groups were compared at 1, 2, 3, and 6 months post-treatment. The complete response (CR) rate and overall response rate were calculated for both groups at 1, 2, 3, and 6 months post-treatment. Adverse reactions occurring during treatment were compared between the two

^A 基金项目 重庆市博士后科学基金项目(No.CSTB2022NSCQ-BHX0709);重庆市万州区科卫联合医学科研项目(No.wzstc-kw2023002)

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: Shenli122913@163.com

通信作者 主治医师,硕士。研究方向:肾脏病学。E-mail: duni2007@foxmail.com

groups. **RESULTS** Compared with before treatment, 24 h UP decreased significantly in both groups at different time points after treatment ($P<0.05$), and ALB increased significantly ($P<0.05$). However, there was no significant change in eGFR ($P>0.05$). The 24 h UP in the observation group at 1, 2, and 3 months after treatment was significantly lower than

that of the control group ($P<0.05$), while the ALB level was significantly higher ($P<0.05$). However, at 6 months after treatment, there was no statistically significant difference in these two indicators between the two groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in eGFR between the two groups at different time points after treatment ($P>0.05$). The overall response rates in the observation group at 1 and 2 months after treatment were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the overall response rate at the remaining treatment time points and the CR rate at all time points between the two groups ($P>0.05$). Patients in the observation group had significantly lower rates of skin abnormalities, elevated blood glucose, and overall adverse reactions compared with the control group ($P<0.05$).

CONCLUSIONS Compared with MMF combined with glucocorticoids, MMF combined with Budesonide enteric capsules for the treatment of high-risk progressive IgAN patients can reduce proteinuria and improve serum ALB levels more quickly, significantly increase the early overall response rate, and significantly reduce glucocorticoid-related skin adverse reactions, blood glucose elevation, and the overall incidence of adverse reactions, demonstrating a better short-term benefits.

KEYWORDS mycophenolate mofetil; Budesonide enteric capsules; high-risk progressive IgA nephropathy; clinical efficacy; adverse reactions

免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是一种以免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)在肾小球系膜区沉积为病理特征的肾小球疾病,占原发性肾小球疾病的40%~58%,也是当前全球范围内最为常见的原发性肾小球疾病^[1]。患者在早期多无明显症状,仅在健康体检中因发现血尿或蛋白尿后被确诊,30%~40%的患者会在20年内发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[2]。目前IgAN的具体发病机制尚未完全明确,不同患者的病理和临床表现具有明显的异质性,因此尚无统一的治疗方案。当前主要治疗措施包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)以及生活方式干预,对于具有高风险进展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患者则推荐使用糖皮质激素治疗,而对于持续蛋白尿、病理损伤较重或肾功能进展风险较高的患者,则常需进一步给予免疫抑制治疗^[3-4]。

近年来针对IgAN的新药研究进展迅速。其中,布地奈德肠溶胶囊是全球范围内首个IgAN对因治疗药物,可降低具有快速疾病进展风险[尿蛋白/肌酐比值(urine protein creatinine ratio, UPCR) ≥ 1.5 (g/g)]的成人IgAN患者的蛋白尿水平,并能通过靶向回肠末端派尔集合淋巴结,从源头上减少致病性半乳糖缺陷型IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)的产生,具有良好的治疗效果和安全性^[5-6]。霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是一种常用的免疫抑制剂,在IgAN中可通过抑制B细胞和浆细胞活化、减少Gd-IgA1产生、抑制T细胞阶段的炎症反应以及补体激活,从而发挥肾脏保护作用^[7-8]。由此可见,布地奈德肠溶胶囊主要作用于

IgAN的肠黏膜免疫异常环节,而MMF则主要发挥全身免疫抑制作用,两者作用环节不同,具有一定互补性。

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)临床实践指南指出,在优化支持治疗后蛋白尿仍持续升高,尤其是超过0.75~1.0 g/d者,存在进行性肾功能丢失的高风险^[9]。结合临床实践,这类伴持续性蛋白尿、牛津分型(MEST-C评分)提示高危病理改变或肾功能进展风险升高的IgAN患者,通常可被视为高风险进展人群(即高风险进展IgAN患者)。由于该类患者更易发生持续肾损伤,临床上需要在标准支持治疗基础上选择有效且安全的强化治疗方案。目前,对于高风险进展IgAN患者,MMF联合糖皮质激素是临床常用治疗方案之一;而鉴于布地奈德肠溶胶囊与MMF作用机制的互补性,二者联合是否较MMF联合糖皮质激素具有更好的疗效与安全性,仍缺乏充分的临床证据。基于此,本研究回顾性比较了MMF联合布地奈德肠溶胶囊与MMF联合糖皮质激素治疗高风险进展IgAN患者的临床效果与安全性,以期为此类患者的治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2024年8月1日至2025年3月1日于重庆大学附属三峡医院(以下简称“我院”)肾病学科就诊的150例成人高风险进展IgAN患者为研究对象。根据患者实际接受的治疗方案进行分组:对照组为MMF联合糖皮质激素(泼尼松)治疗的患者($n=94$),观察组为MMF联合布地奈德肠溶胶囊治疗的患者($n=56$)。本研究方案已获得我院伦理委员会审批同意[批件号:2025年科伦审第(116)号]。

1.2 纳入及排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄18~65岁;(2)参照《中国成人IgA肾病及IgA血管炎肾炎临床实践指南(2025)》^[10]中的标准——经肾脏组织活检确诊为IgAN,且伴有不同程度的蛋白尿;(3)具有疾病进展风险,表现为持续性蛋白尿 $>1\text{ g/d}$ 或牛津分型(MEST-C评分)提示高危病理改变^[11];(4)既往未接受过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;(5)根据临床实际接受MMF联合泼尼松或MMF联合布地奈德肠溶胶囊治疗;(6)均完成6个月随访,临床治疗及随访资料完整。

本研究的排除标准为:(1)合并急性肾损伤者;(2)合并类风湿性关节炎、强直性脊柱炎或干燥综合征等其他自身免疫性疾病者;(3)合并活动性感染者;(4)合并有肿瘤疾病或病史者;(5)由过敏性紫癜、病毒性肝炎、炎症性肠病等疾病引起的继发性IgAN者;(6)合并严重心、肝等其他重要脏器功能不全者;(7)合并活动性消化性溃疡者;(8)对本研究使用药物过敏者;(9)服用MMF后出现明显骨髓抑制[白细胞计数(white blood cell count, WBC) $<3\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 或血红蛋白(hemoglobin, Hb) $<80\text{ g/L}$ 或血小板计数(platelet count, PLT) $<50\times 10^9\text{ L}^{-1}$]或肝功能不全(转氨酶水平超过正常值上限的3倍)者;(10)哺乳期或妊娠期女性。

1.3 治疗方法

(1)基础治疗:所有患者均进行健康宣教、低盐饮食、戒烟及控制体重。在无用药禁忌的情况下,每位患者均使用ACEI/ARB类药物(从小剂量开始,逐渐加量,控制血压 $<130/80\text{ mmHg}$, $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂,以控制血压、减少蛋白尿并延缓肾功能下降。

(2)针对性治疗:所有患者均在上述基础治疗的前提下进行针对性治疗。对照组患者采用MMF+糖皮质激素治疗,其中MMF采用吗替麦考酚酯胶囊(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20070081,规格0.25 g),体重 $<50\text{ kg}$ 者的起始剂量为每次0.5 g、每天2次,体重 $\geq 50\text{ kg}$ 者的起始剂量为每次0.75 g、每天2次,空腹口服,后续根据患者24 h尿蛋白改善情况及耐受性由临床医师酌情调整剂量;糖皮质激素采用醋酸泼尼松片(华中药业股份有限公司,国药准字H42021526,规格5 mg)口服,起始剂量为0.5 mg/(kg·d),2个月后按照每个月减少5 mg/d。观察组患者采用MMF+布地奈德治疗,其中MMF用法用量同对照组;布地奈德采用布地奈德肠溶胶囊(美国Patheon Pharmaceuticals Inc.,国药准字HJ20230130,规格4 mg),每次16 mg,每天1次(晨起顿服)。上述治疗均持续6个月。

1.4 资料收集及疗效判定

1.4.1 基线资料

收集患者的基线资料信息,包括患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、WBC、Hb、PLT、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿红细胞计数(urinary red blood cell count, uRBC)、24 h尿蛋白定量(24-hour urinary protein excretion, 24 h UP)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、白蛋白(albumin, ALB)、牛津分型(MEST-C评分)。其中,eGFR分层依据KDIGO指南对CKD的G分期标准进行:G1期为 $\text{eGFR}\geq 90\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,G2期为 $\text{eGFR}\ 60\sim 89\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,G3a期为 $\text{eGFR}\ 45\sim 59\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,G3b期为 $\text{eGFR}\ 30\sim 44\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,G4期为 $\text{eGFR}\ 15\sim 29\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,G5期为 $\text{eGFR}<15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或需透析/移植。由于本研究纳入患者基线eGFR均 $\geq 45\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$,故仅对 $45\sim 59\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (G3a期)、 $60\sim 89\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (G2期)和 $\geq 90\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (G1期)3个分期进行分层分析^[9]。牛津分型(MEST-C评分)包括系膜细胞增生(M)、内皮细胞增生(E)、节段性肾小球硬化(S)、肾小管萎缩/间质纤维化(T)及新月体(C)5项,其中M、E、S评分为0或1分,T、C评分为0、1、2分,评分越高提示病理损伤程度越重^[10]。

1.4.2 疗效指标

比较两组患者治疗前以及治疗后1、2、3、6个月的24 h UP、eGFR及ALB变化情况。

1.4.3 疗效判断标准

参照《中国成人IgA肾病及IgA血管炎肾炎临床实践指南(2025)》,疗效可分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、未缓解(non-response, NR)。其中,CR指24 h UP $<0.3\text{ g/d}$ 或UPCR $<300\text{ mg/g}$,肾功能正常或改善,持续时间 ≥ 6 个月;PR指24 h UP下降 $\geq 50\%$ 且其绝对值为 $0.3\sim 1.0\text{ g/d}$ 或UPCR为 $300\sim 1\ 000\text{ mg/g}$;NR指24 h UP下降 $<50\%$ 或持续 $>1.0\text{ g/d}$ ^[10]。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 药品不良反应

观察治疗期间患者发生的不良反应,包括痤疮、满月脸、皮肤紫癜和瘀斑、胃肠道反应(腹泻、便秘、恶心呕

吐)、感染、肝损害(转氨酶水平超过正常值上限的3倍)、骨髓抑制(白细胞降低、血小板减少、贫血)、白细胞升高、注射部位的皮肤反应。

1.5 统计学分析

本研究数据均采用SPSS 31.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;同组患者在不同时间点的数据比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数(百分比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者各项基线资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果如表1所示。

表1 两组患者基线资料比较

项目	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别(男/女)/例(%)	56(59.57)/38(40.43)	39(69.64)/17(30.36)	1.532	0.216
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	36.31 \pm 3.74	36.54 \pm 4.20	-0.341	0.733
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	23.47 \pm 2.18	23.66 \pm 2.14	-0.524	0.601
SBP($\bar{x} \pm s$)/mmHg	118.28 \pm 9.24	117.09 \pm 8.13	0.821	0.413
DBP($\bar{x} \pm s$)/mmHg	79.27 \pm 7.38	78.89 \pm 6.80	0.315	0.754
WBC($\bar{x} \pm s$)/10 ⁹ L ⁻¹	8.31 \pm 1.44	8.12 \pm 1.57	0.777	0.439
Hb($\bar{x} \pm s$)(g/L)	128.45 \pm 18.79	127.68 \pm 19.30	0.238	0.812
PLT($\bar{x} \pm s$)/10 ⁹ L ⁻¹	239.16 \pm 55.30	240.78 \pm 48.28	0.178	0.859
FBG($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	4.81 \pm 1.73	4.71 \pm 1.55	0.401	0.689
TC($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	3.51 \pm 0.61	3.53 \pm 0.63	-0.155	0.877
TG($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	1.78 \pm 0.37	1.69 \pm 0.33	1.551	0.123
eGFR($\bar{x} \pm s$)[mL/(min·1.73 m ²)]	98.90 \pm 4.48	99.34 \pm 5.29	-0.557	0.579
eGFR分层/例(%)			0.021	0.884
45~59 mL/(min·1.73 m ²)	0(0)	0(0)		
60~89 mL/(min·1.73 m ²)	3(3.19)	2(3.57)		
≥90 mL/(min·1.73 m ²)	91(96.81)	54(96.43)		
uRBC[M(P_{25}, P_{75})]/个	157.00(68.34, 338.20)	160.00(74.35, 349.23)	0.621	0.534
24 h UP($\bar{x} \pm s$)/g	2.49 \pm 0.37	2.54 \pm 0.34	-0.778	0.438
Scr($\bar{x} \pm s$)(μmol/L)	73.94 \pm 21.02	74.13 \pm 21.25	-0.053	0.958
BUN($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	7.44 \pm 1.62	7.58 \pm 1.40	-0.551	0.583
UA($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	383.80 \pm 27.53	384.88 \pm 27.72	-0.231	0.817
ALB($\bar{x} \pm s$)(g/L)	35.35 \pm 4.57	35.68 \pm 3.83	-0.45	0.653
牛津分型(MEST-C评分)/例(%)				
M(0分/1分)	17(18.09)/77(81.91)	10(17.86)/46(82.14)	0.001	0.972
E(0分/1分)	68(72.34)/26(27.66)	39(69.64)/17(30.36)	0.125	0.724
S(0分/1分)	44(46.81)/50(53.19)	27(48.21)/29(51.79)	0.028	0.868
T(0分/1分/2分)	37(39.36)/26(27.66)/31(32.98)	19(33.93)/20(35.71)/17(30.36)	1.095	0.578
C(0分/1分/2分)	20(21.28)/48(51.06)/26(27.66)	14(25.00)/27(48.21)/15(26.79)	0.281	0.869

表3 两组患者在不同治疗时间点的CR率和总有效率比较[例(%)]

时间	CR			PR		NR		总有效		χ^2/P
	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	χ^2/P	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	
治疗前	0(0)	0(0)	0.000/1.000	0(0)	0(0)	94(100)	56(100)	0(0)	0(0)	0.000/1.000
治疗后1个月	0(0)	0(0)	0.000/1.000	17(18.09)	20(35.71)	77(81.91)	36(64.29)	17(18.09)	20(35.71)	5.869/0.015
治疗后2个月	1(1.06)	0(0)	0.600/0.439	44(46.81)	54(96.43)	49(52.13)	2(3.57)	45(47.87)	54(96.43)	36.872/<0.001
治疗后3个月	1(1.06)	0(0)	0.600/0.439	93(98.94)	56(100)	0(0)	0(0)	94(100)	56(100)	0.000/1.000
治疗后6个月	1(1.06)	0(0)	0.600/0.439	93(98.94)	56(100)	0(0)	0(0)	94(100)	56(100)	0.000/1.000

2.2 两组患者治疗前后的疗效指标比较

与治疗前比较,两组患者治疗后各时间点的24 h UP均显著降低($P<0.05$)、ALB均显著升高($P<0.05$),但eGFR无显著变化($P>0.05$)。观察组患者在治疗后1、2、3个月时的24 h UP水平均显著低于对照组($P<0.05$)、ALB水平均显著高于对照组($P<0.05$),在治疗后6个月时上述两项指标的组间对比差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后各时间点的eGFR对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果如表2所示。

表2 两组患者治疗前后的疗效指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	对照组($n=94$)	观察组($n=56$)	t	P
24 h UP/g	治疗前	2.49 \pm 0.37	2.54 \pm 0.34	-0.778	0.438
	治疗后1个月	1.62 \pm 0.58	1.17 \pm 0.32	6.066	<0.001
	治疗后2个月	1.07 \pm 0.29	0.83 \pm 0.11	7.277	<0.001
	治疗后3个月	0.65 \pm 0.16	0.61 \pm 0.03	2.241	0.027
	治疗后6个月	0.50 \pm 0.08	0.51 \pm 0.03	-0.971	0.333
	F	539.364	778.245		
	P	<0.001	<0.001		
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	治疗前	98.90 \pm 4.48	99.34 \pm 5.29	-0.557	0.579
	治疗后1个月	99.03 \pm 4.47	99.38 \pm 5.34	-0.437	0.663
	治疗后2个月	99.08 \pm 4.58	99.48 \pm 5.39	-0.483	0.630
	治疗后3个月	99.18 \pm 8.08	98.48 \pm 8.71	0.501	0.617
	治疗后6个月	99.84 \pm 7.12	97.81 \pm 9.84	1.463	0.147
	F	0.574	0.914		
	P	0.458	0.344		
ALB(g/L)	治疗前	35.35 \pm 4.57	35.68 \pm 3.83	-0.450	0.653
	治疗后1个月	37.67 \pm 3.34	39.45 \pm 2.43	-3.752	<0.001
	治疗后2个月	39.27 \pm 3.72	42.29 \pm 2.53	-3.943	<0.001
	治疗后3个月	43.33 \pm 3.70	46.34 \pm 1.74	-6.731	<0.001
	治疗后6个月	47.51 \pm 0.76	47.57 \pm 0.83	-0.459	0.647
	F	286.164	241.220		
	P	<0.001	<0.001		

2.3 两组患者总体疗效比较

观察组患者在治疗后1、2个月时的总有效率均显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者在其余治疗时间点的总有效率和各时间点的CR率对比差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果如表3所示。

2.4 两组患者治疗期间不良反应比较

对照组患者出现的不良反应以白细胞降低、皮肤异常、胃肠道反应及血糖升高为主,观察组患者主要为白细胞降低。观察组患者皮肤异常、血糖升高及总不良反应的发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。结果如表4所示。

表4 两组患者治疗期间不良反应比较[例(%)]

项目	对照组(n=94)	观察组(n=56)	χ^2	P
白细胞降低	13(13.83)	10(17.86)	0.438	0.508
皮肤异常	13(13.83)	2(3.57)	4.103	0.043
胃肠道反应	13(13.83)	3(5.36)	2.644	0.104
上呼吸道感染	9(9.57)	2(3.57)	1.861	0.173
肝损害	10(10.64)	5(8.93)	0.114	0.736
血糖升高	13(13.83)	2(3.57)	4.103	0.043
总不良反应	71(75.53)	24(42.86)	16.134	<0.001

注:不良反应按患者例数统计;同一患者出现多种不良反应时,在各单项不良反应中分别统计,但总不良反应仅按患者计1例。

3 讨论

本研究通过回顾性分析,探讨了MMF联合布地奈德肠溶胶囊对比MMF联合糖皮质激素治疗高风险进展IgAN的疗效与安全性。结果显示,观察组患者在治疗早期(治疗后1~3个月)较对照组表现出更显著的24 h UP减少和ALB升高,至治疗后6个月时两组间差异消失;观察组患者的总有效率在治疗后1、2个月时显著高于对照组;观察组患者的皮肤不良反应(痤疮、紫癜等)、血糖升高及总不良反应的发生率均显著低于对照组。上述结果提示,MMF联合布地奈德肠溶胶囊在改善高风险进展IgAN患者蛋白尿和提高早期治疗应答方面具有一定优势。

观察组患者治疗早期蛋白尿的快速下降和ALB的显著提升,可能与布地奈德肠溶胶囊的靶向免疫调节作用及其与MMF的协同效应有关。布地奈德肠溶胶囊作为全球首个IgAN对因治疗药物,其通过靶向释放至回肠末端派尔集合淋巴结,直接作用于肠道黏膜免疫系统,减少Gd-IgA1的产生和异常入血,从而从源头干预IgAN的“四重打击”发病机制^[12]。这一机制与MMF抑制B/T细胞活化、减少抗体生成及炎症反应的全身性免疫抑制作用形成了互补^[13]。Hou等^[7]的随机试验显示,MMF单用对进展性IgAN有效;Lafayette等^[5]研究结果显示,布地奈德肠溶胶囊单用亦可降低高风险进展IgAN患者的蛋白尿水平。本研究进一步揭示,MMF与布地奈德肠溶胶囊联用,可显著加速蛋白尿的缓解和ALB的恢复,提示在MMF基础上以布地奈德肠溶胶囊替代糖皮质激素,可能因同时抑制致病源头及下游免疫炎症反应,从而在保证疗效的同时,进一步提高治疗早期应答率并改善安全性。

值得注意的是,治疗6个月时,两组患者的24 h UP、ALB及总有效率对比差异均无统计学意义。这一结果提示,两种治疗方案在治疗足够周期后均可有效控制蛋白尿。可能的原因在于:MMF联合糖皮质激素在持续免疫抑制作用下,同样能够逐渐抑制IgA相关免疫炎症反应,从而达到与布地奈德肠溶胶囊联合方案相似的蛋

白尿控制效果。此外,本研究随访时间为6个月,虽然该随访时长与KDIGO指南^[9]推荐对高风险进展IgAN患者进行至少6个月免疫抑制治疗的策略一致,但仍属于相对短期观察,长期疗效差异仍有待进一步随访研究验证。KDIGO指南指出,持续控制蛋白尿(<1 g/d)是延缓IgAN进展至ESRD的关键^[9]。本研究中,两组患者在治疗6个月时的24 h UP均降至约0.5 g/d,达到了KDIGO指南建议的目标范围。

观察组患者皮肤异常、血糖升高及总不良反应的发生率均显著低于对照组。这主要归因于皮肤异常、血糖升高均为糖皮质激素的典型不良反应,而布地奈德肠溶胶囊经肝脏CYP3A4/CYP3A5高度首过代谢,仅少量进入人体循环,其主要代谢产物的皮质类固醇活性显著低于母药,因此能有效减少全身性不良反应。既往长期随访研究亦表明,布地奈德肠溶胶囊在IgAN治疗中具有较全身糖皮质激素更好的安全性^[14]。因此,在保证疗效的同时减少糖皮质激素相关不良反应,可能是该联合治疗方案的重要优势。

在疗效终点方面,两组患者CR率对比差异无统计学意义。本研究中,CR率整体较低而PR率较高,这与IgAN治疗过程中蛋白尿改善具有阶段性的特点有关。多数患者在免疫抑制治疗后首先达到PR,而进一步达到CR通常需要更长时间的持续治疗与随访。本研究随访时间为6个月,部分患者虽已出现明显蛋白尿下降,但尚未达到CR标准。此外,观察组患者在治疗早期(治疗后1~2个月)的总有效率显著高于对照组,这提示MMF联合布地奈德肠溶胶囊方案可使病情更快缓解。治疗后3、6个月时,两组患者总有效率均达100%,差异无统计学意义,这表明两种方案在长期疗效上相近。研究指出,早期深度降低蛋白尿水平与更高的长期肾脏存活率相关^[15]。因此,对于需要更快控制蛋白尿或难以耐受糖皮质激素副作用(如糖尿病、骨质疏松、库欣综合征)的高风险进展IgAN患者,MMF联合布地奈德肠溶胶囊方案可能是一个疗效确切且安全性更高的选择。

本研究还存在一定局限性。因本研究为回顾性单中心研究,受真实世界用药选择及随访资料完整性的影响,两组样本量存在不均衡(56例 vs. 94例),患者根据实际接受的治疗方案进行分组,未进行倾向性评分匹配。尽管两组患者基线资料比较差异无统计学意义,提示总体可比性尚可,但样本量不均衡仍可能影响统计功效与效应估计的稳定性,尤其对发生率较低的结局(如CR)可能存在检出力不足,从而导致组间差异难以检出。因此,本研究结果仍需在样本量更均衡的前瞻性研究或多中心队列研究中进一步验证。

综上所述,相较于MMF联合糖皮质激素方案,MMF联合布地奈德肠溶胶囊治疗高风险进展IgAN患者,能更快速地减少蛋白尿、提升血清ALB水平,显著提高治疗早期的有效率,并降低糖皮质激素相关皮肤不良反应、血糖升高以及总体不良反应的发生率,展现出更优的短期效益。虽然两组患者在治疗6个月时的CR率和肾功能指标水平趋于一致,但观察组患者更早达到病情缓解的优势可能对长期预后产生积极影响。

参考文献

- [1] FLOEGE J, BERNIER-JEAN A, BARRATT J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(4):640-651.
- [2] JOHER N, GOSSET C, GUERROT D, et al. Immunoglobulin A nephropathy in association with inflammatory bowel diseases: results from a national study and systematic literature review[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(3):531-539.
- [3] RAJASEKARAN A, GREEN T J, RENFROW M B, et al. Current understanding of complement proteins as therapeutic targets for the treatment of immunoglobulin A nephropathy[J]. *Drugs*, 2023, 83(16):1475-1499.
- [4] FLOEGE J, RAUEN T, TANG S C W. Current treatment of IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5):717-728.
- [5] LAFAYETTE R, KRISTENSEN J, STONE A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10405):859-870.
- [6] BARRATT J, LAFAYETTE R, KRISTENSEN J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2):391-402.
- [7] HOU F F, XIE D, WANG J, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2):e2254054.
- [8] 胡晓磊,张桂芬,郭庆寅. 基于肠-肾轴机制对IgA肾病靶向治疗的研究进展[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(11):1176-1181.
- [9] LEVIN A, AHMED S B, CARRERO J J, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4):684-701.
- [10] 中国IgA肾病协作组(IgANN-China)科学委员会,中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国成人IgA肾病及IgA血管炎肾炎临床实践指南:2025[J]. *中华内科杂志*, 2025, 64(10):918-944.
- [11] TRIMARCHI H, BARRATT J, CATTRAN D C, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5):1014-1021.
- [12] BARRATT J, KRISTENSEN J, PEDERSEN C, et al. Insights on Nefecon®, a targeted-release formulation of budesonide and its selective immunomodulatory effects in patients with IgA nephropathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3415-3428.
- [13] SELVASKANDAN H, JHAVERI K D, RIZK D V. Primary IgA nephropathy: new insights and emerging therapies[J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2024, 31(3):180-193.
- [14] QI F F, ZENG H Q, ZHANG J J. Targeted-release budesonide: a comprehensive review on its potential in IgA nephropathy[J]. *Heliyon*, 2025, 11(4):e42729.
- [15] LE STANG M B, GLEESON P J, DAHA M R, et al. Is complement the main accomplice in IgA nephropathy? From initial observations to potential complement-targeted therapies[J]. *Mol Immunol*, 2021, 140:1-11.

(收稿日期:2025-11-13 修回日期:2026-03-13)

(编辑:胡晓霖)