

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research非奈利酮联合氯沙坦钾对慢性肾病
非糖尿病 IgA 肾病患者的临床研究Clinical trail of finerenone combined with losartan potassium in the treatment of
proteinuria in patients with chronic kidney disease and non-diabetic IgA nephropathy殷彩霞, 曾 蕾, 黄雷招,
李华友

(湛江中心人民医院 肾内科, 广东 湛江 524000)

YIN Cai-xia, ZENG Lei,
HUANG Lei-zhao, LI Hua-you(Department of Nephrology, Zhanjiang
Central People's Hospital, Zhanjiang
524000, Guangdong Province, China)基金项目: 湛江市科技计划基金资助项目
(240402004545568)作者简介: 殷彩霞(1985-), 女, 副主任医师,
主要从事肾小球疾病及血透血管通
路诊疗方面的临床工作和研究

通信作者: 李华友, 副主任医师

MP: 13413674710

E-mail: caixiayin61@163.com

摘要:目的 探讨非奈利酮片联合氯沙坦钾胶囊对慢性肾病(1~3期)非糖尿病免疫球蛋白 A(IgA)肾病患者的临床疗效及安全性。方法 将慢性肾病(1~3期)非糖尿病 IgA 肾病患者根据不同药物治疗方案分为对照组和试验组。对照组给予氯沙坦钾胶囊,起始剂量 50 mg qd,治疗 3 个月。试验组给予非奈利酮片联合氯沙坦钾胶囊,非奈利酮起始剂量 20 mg qd,治疗 3 个月,氯沙坦钾胶囊剂量同对照组。比较 2 组患者的临床疗效、肾功能指标、免疫球蛋白指标、补体指标、炎症因子水平,并进行安全性评价。结果 本研究共纳入 96 例,对照组 47 例,试验组 49 例。治疗后,对照组和试验组的总有效率分别为 82.98% (39 例/47 例)和 97.96% (48 例/49 例),试验组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,对照组和试验组的肾小球滤过率(eGFR)分别为 (87.29 ± 16.30) 和 $(95.72 \pm 18.53) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,24 h 尿蛋白分别为 (0.69 ± 0.14) 和 $(0.48 \pm 0.10) \text{ g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$,尿白蛋白与肌酐比值(UACR)分别为 (32.96 ± 6.38) 和 $(26.57 \pm 5.49) \text{ mg} \cdot \text{mmol}^{-1}$,血尿素(BUN)分别为 (12.68 ± 2.24) 和 $(11.15 \pm 2.17) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血肌酐(SCr)分别为 (122.39 ± 24.73) 和 $(108.45 \pm 21.94) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,胱抑素 C(CysC)分别为 (2.74 ± 0.51) 和 $(2.31 \pm 0.48) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,IgA 分别为 (2.18 ± 0.46) 和 $(1.73 \pm 0.39) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,补体(C)3 分别为 (0.95 ± 0.18) 和 $(1.14 \pm 0.22) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,C4 分别为 (1.27 ± 0.25) 和 $(1.53 \pm 0.29) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,C1q 分别为 (0.19 ± 0.05) 和 $(0.23 \pm 0.06) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,白细胞介素(IL)-2 分别为 (16.83 ± 4.32) 和 $(12.18 \pm 3.75) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,IL-6 分别为 (10.25 ± 2.04) 和 $(7.22 \pm 1.43) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)分别为 (0.52 ± 0.16) 和 $(0.40 \pm 0.11) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组的药物不良反应有头晕、体位性低血压、消化道反应、皮疹和高钾血症,试验组的药物不良反应有头晕、体位性低血压、消化道反应和高钾血症。试验组和对照组患者的总药物不良反应发生率分别为 12.77% (6 例/47 例)和 14.29% (7 例/49 例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 非奈利酮片联合氯沙坦钾胶囊治疗慢性肾脏病(1~3期)非糖尿病 IgA 肾病的临床疗效较单用氯沙坦钾胶囊更加显著,明显提高 eGFR,降低尿蛋白水平,改善肾功能和免疫功能,减轻微炎症状态,且安全性良好。

关键词: 非奈利酮片; 氯沙坦钾胶囊; 免疫球蛋白 A 肾病; 蛋白尿; 肾功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.003

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)18-2588-06

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of finerenone tablets combined with losartan potassium capsules in the treatment of patients with chronic kidney disease (stage 1-3) and

non-diabetic immunoglobulin A (IgA) nephropathy. **Method** Patients with chronic kidney disease (stage 1-3) and non-diabetic IgA nephropathy were divided into control group and treatment group according to different drug treatment plans. Control group was treated with losartan potassium capsules at an initial dose of $50 \text{ mg} \cdot \text{time}^{-1}$, once a day, for 3 months. Treatment group was treated with finerenone tablets at an initial dose of $20 \text{ mg} \cdot \text{time}^{-1}$, once a day, for 3 months, and combined with losartan potassium capsules, dose same as control group. The clinical efficacy and levels of renal function indexes, immunoglobulin indexes, complement indexes and inflammatory factors were compared between the two groups. The safety was evaluated. **Results** A total of 96 cases were enrolled in this study. Among them, 47 cases were included in control group and 49 cases were included in treatment group. After treatment, the total effective rates in control group and treatment group were 82.98% (39 cases/47 cases) and 97.96% (48 cases/49 cases), and the treatment group was significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, glomerular filtration rates (eGFR) in control group and treatment group were (87.29 ± 16.30) and (95.72 ± 18.53) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; 24 h urine protein levels were (0.69 ± 0.14) and (0.48 ± 0.10) $\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$; urinary albumin-to-creatinine ratios (UACR) were (32.96 ± 6.38) and (26.57 ± 5.49) $\text{mg} \cdot \text{mmol}^{-1}$; blood urea nitrogen (BUN) levels were (12.68 ± 2.24) and (11.15 ± 2.17) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; serum creatinine (SCr) levels were (122.39 ± 24.73) and (108.45 ± 21.94) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; cystatin c (CysC) levels were (2.74 ± 0.51) and (2.31 ± 0.48) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; IgA levels were (2.18 ± 0.46) and (1.73 ± 0.39) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; complement (C) 3 levels were (0.95 ± 0.18) and (1.14 ± 0.22) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; C4 levels were (1.27 ± 0.25) and (1.53 ± 0.29) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; C1q levels were (0.19 ± 0.05) and (0.23 ± 0.06) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; interleukin (IL)-2 levels were (16.83 ± 4.32) and (12.18 ± 3.75) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; IL-6 levels were (10.25 ± 2.04) and (7.22 ± 1.43) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$; high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were (0.52 ± 0.16) and (0.40 ± 0.11) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$. The differences in above indicators between treatment group and control group were statistically significant (all $P < 0.05$). Adverse drug reactions in control group included dizziness, orthostatic hypotension, gastrointestinal reactions, skin rashes and hyperkalemia. Adverse drug reactions in treatment group included dizziness, orthostatic hypotension, gastrointestinal reactions and hyperkalemia. The total incidence rates of adverse reactions in treatment group and control group were 12.77% (6 cases/47 cases) and 14.29% (7 cases/49 cases), showing no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of fenelidone tablets combined with losartan potassium capsules in treatment of chronic kidney disease (stage 1-3) with non-diabetes IgA nephropathy is more significant than that of losartan potassium capsule alone. It can significantly increase eGFR, lower urine protein level, improve renal function and immune function and alleviate micro-inflammation, with good safety.

Key words: finerenone tablet; losartan capsule; immunoglobulin A nephropathy; proteinuria; renal function

免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病是一种以肾小球系膜区 IgA 沉积为特征的肾小球疾病, 多见于青壮年人群。近年来, 尽管糖尿病性肾病的患病率逐年增长, 但非糖尿病 IgA 肾病仍是我国慢性肾脏疾病谱中最常见的病种。IgA 肾病缺乏特效治疗药物, 如何早期控制病情进展、减轻肾损害、延缓病情向终末期肾病发展是临床亟待解决的难点^[1-2]。氯沙坦钾是治疗非糖尿病 IgA 肾病的一线治疗药物, 不过部分患者对氯沙坦钾的降压反应不佳; 单药治疗可能无法达到预期; 在 IgA 肾病患者肾功能受损时, 对肾的保护作用较弱^[3]。非奈利酮是一种新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂, 可抑制醛固酮作用, 减少钠水潴留和炎症反应, 改善肾脏血流动力学, 具有心血

管保护作用^[4]。最新研究表明, 非奈利酮治疗糖尿病肾病可显著降低尿蛋白, 减轻肾纤维化, 延缓肾功能恶化^[5]。本研究旨在探讨非奈利酮联合氯沙坦钾对慢性肾病(1~3 期)非糖尿病 IgA 肾病患者临床疗效及安全性。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023 年 1 月至 2024 年 8 月以本院收治的慢性肾病(1~3 期)非糖尿病 IgA 肾病患者纳入为研究对象。本研究经湛江中心人民医院临床研究伦理委员会批准 [伦理批号: 湛中心医伦审 - PJ

(ZX-2025005-01)]。

诊断与入选标准 符合《IgA 肾病临床诊治指南》^[6]中关于 IgA 肾病的诊断标准。①血清 IgA $>4.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;②尿常规显示血尿和蛋白尿,尿蛋白 $>1.0 \text{ g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$;③肾穿刺活检病理切片光镜下显示系膜区增生;④肾穿刺活检病理切片电镜下显示系膜区电子致密物沉积;⑤肾穿刺活检病理切片免疫荧光染色可见系膜区 IgA 免疫复合物沉积;⑥年龄 18~80 岁;⑦慢性肾病分期为 1~3 期^[7]。

排除标准 ①有糖尿病病史者;②有其他免疫系统疾病继发的肾病患者;③有近 3 个月内有免疫抑制剂使用史者;④有肾上腺皮质功能减退者;⑤有严重心、肺、肝功能不全者;⑥有接受抑制细胞色素 P4503A4 酶活性的药物治疗者;⑦有非奈利酮、血管紧张素受体拮抗剂类药物禁忌证者。

2 药品、试剂与仪器

非奈利酮片,规格:每片 10 mg,批号:221028、230305、230919、240310,注册证号:国药准字 HJ20220057,德国 Bayer AG 公司生产;氯沙坦钾胶囊,规格:每粒 50 mg,批号:220915、230124、230728、231202、240506,批准文号:国药准字 H20080814,涿州东乐制药有限公司生产;血尿素(blood urea nitrogen, BUN)测定试剂盒,上海透景诊断有限公司生产;血肌酐酞(serum creatinine, SCr)测定试剂盒,山东迈克生物科技有限公司生产;胱抑素 C(cystatin C, CysC)测定试剂盒,武汉中太生物有限公司生产;免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)测定试剂盒,均由潍坊泽成生物有限公司生产;补体(complement, C)3、C4 和 C1q 检测试剂盒,均由上海执诚生物有限公司生产;白细胞介素(interleukin, IL)-2 和 IL-6 测定试剂盒,均由长沙优恩生物有限公司生产;超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)测定试剂盒,云南昊戌生物有限公司生产;尿蛋白测定试剂盒,浙江达美生物有限公司生产;尿肌酐酞测定试剂盒,苏州博源医疗有限公司生产。

LJ-M200 干式荧光免疫分析仪,中国济南兰洁生物有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将纳入的患者根据不同药物治疗方案分为对照组和试验组。对照组给予氯沙坦钾胶囊治疗,起始剂量为 50 mg qd,口服;维持剂量 100 mg $\cdot \text{d}^{-1}$ 。试验组给予非奈利酮片联合氯沙坦钾胶囊治疗。非奈利酮片起始

剂量为 20 mg qd,口服。后续根据病情调整剂量,若患者肾功能良好且能够耐受,维持剂量每次 20 mg qd;若患者肾小球滤过率为 25~59 mL $\cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,调整剂量为每次 10 mg qd。治疗期间密切监测血钾水平,若血钾 $>5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,调整剂量为每次 10 mg qd。氯沙坦剂量用法同对照组。2 组患者疗程均为 3 个月。

4 观察指标与疗效判定

肾功能指标 于药物治疗前、治疗后,采集患者静脉血 5 mL,以 8 000 r $\cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,分离上层血清。用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测 BUN,用肌氨酸氧化酶法检测 SCr,用免疫比浊法检测 CysC。根据公式计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR), $\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{SCr}/\kappa)^{\alpha} \times \max(\text{SCr}/\kappa)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年龄}} \times \text{性别系数} \times \text{种族系数}$ ($\text{SCr}/\kappa > 1$ 时, $\kappa = 0.9$; $\text{SCr}/\kappa < 1$ 时, $\kappa = 1$)^[8]。采集患者第 1 天清晨至第 2 天清晨 24 h 内的尿液,于 4℃ 冷藏,用比浊法检测尿蛋白浓度,24 h 尿蛋白 = 尿蛋白浓度 $\times$ 24 h 尿量。用均相酶免疫法检测尿肌酐酞水平,尿蛋白与肌酐酞比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR) = 尿蛋白/尿肌酐酞^[9]。

免疫球蛋白指标 于药物治疗前、治疗后,采集患者静脉血 5 mL,分离上层血清,用免疫比浊法检测 IgA、IgG 和 IgM 水平。

补体指标 于药物治疗前、治疗后,采集患者静脉血 5 mL,分离上层血清,用免疫比浊法检测 C3、C4 和 C1q 水平。

炎症因子水平 于药物治疗前、治疗后,采集患者静脉血 5 mL,分离上层血清,用免疫荧光法检测 IL-2 和 IL-6 水平,用胶体金法检测 hs-CRP 水平。

临床疗效评价 疗效判定按文献[5]的方法进行,分为显效、有效和无效。显效:患者肉眼血尿、泡沫尿、水肿、夜尿增多等症状消失,尿常规显示血尿和蛋白尿恢复正常。有效:患者肉眼血尿、泡沫尿、水肿、夜尿增多等症状好转,尿常规显示血尿和蛋白尿明显降低。无效:患者临床症状、尿常规无明显改善。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 观察 2 组患者治疗期间的药物不良反应,包括高钾血症、消化道反应、头晕、皮疹、体位性低血压等,药物不良反应判定标准参考文献[10]。

5 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有计量资料均满足正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验。计数资料以

率(%)表示,2组比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入96例,其中对照组47例,试验组49例。2组患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、病程、肾病分期、心率、血压、血糖等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者肾功能的比较

治疗前,试验组和对照组患者的eGFR、24 h尿蛋白、UACR、BUN、SCr和CysC水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,试验组和对照组患者的eGFR均显著升高(均 $P<0.05$),24 h尿蛋白、UACR、BUN、SCr和CysC水平均显著降低(均 $P<0.05$);并且试验组的eGFR显著高于对照组,24 h尿蛋白、UACR、BUN、SCr和CysC水平均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

3 2组患者免疫球蛋白的比较

治疗前,试验组和对照组患者的血清IgA、IgG和IgM水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组患者的血清IgA水平均显著降低(均 $P<0.05$);且试验组的血清IgA水平显著低于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

4 2组患者血清补体水平的比较

治疗前,试验组和对照组患者的血清C3、C4和C1q水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组患者的血清C3、C4和C1q水平均显著升高(均 $P<0.05$);且试验组的血清

C3、C4和C1q水平均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表4。

5 2组患者血清炎症因子的比较

治疗前,试验组和对照组患者的血清IL-2、IL-6和hs-CRP水平比较,在统计学上差异均无统

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

Item	Control(<i>n</i> = 47)	Treatment(<i>n</i> = 49)
Gender(male/female)	30/17	28/21
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	38.45 $\pm$ 9.60	37.20 $\pm$ 8.73
BMI(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.19 $\pm$ 2.04	23.58 $\pm$ 2.33
Course of disease(month, $\bar{x} \pm s$)	34.23 $\pm$ 8.55	31.94 $\pm$ 8.01
Chronic kidney disease staging(<i>n</i> ,%)		
Stage 1	10(21.28)	8(16.33)
Stage 2	17(36.17)	22(44.90)
Stage 3	20(42.55)	19(38.77)
Heart rate(beat $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	78.23 $\pm$ 10.35	76.10 $\pm$ 9.42
Systolic pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	131.26 $\pm$ 12.68	134.82 $\pm$ 11.73
Diastolic pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.74 $\pm$ 10.04	82.53 $\pm$ 9.76
Fasting blood glucose(mmol $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	5.83 $\pm$ 1.46	6.02 $\pm$ 1.51

BMI:Body mass index; Control group: Losartan at 50 mg $\cdot$ time⁻¹, once a day; Treatment group: Finerenone at 20 mg $\cdot$ time⁻¹ and losartan at 50 mg $\cdot$ time⁻¹, once a day.

表3 2组患者的免疫球蛋白比较($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immunoglobulins in two groups ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control(<i>n</i> = 47)		Treatment(<i>n</i> = 49)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IgA	5.62 $\pm$ 1.13	2.18 $\pm$ 0.46 *	5.78 $\pm$ 1.26	1.73 $\pm$ 0.39 **
IgG	10.29 $\pm$ 2.08	10.06 $\pm$ 2.13	10.45 $\pm$ 2.27	9.94 $\pm$ 1.87
IgM	1.53 $\pm$ 0.36	1.48 $\pm$ 0.33	1.62 $\pm$ 0.38	1.55 $\pm$ 0.35

IgA:Immunoglobulin A; IgG:Immunoglobulin G; IgM:Immunoglobulin M; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; Compared with control at the same time, # $P<0.05$.

表2 2组患者肾功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control(<i>n</i> = 47)		Treatment(<i>n</i> = 49)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
eGFR(mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²)	68.54 $\pm$ 13.62	87.29 $\pm$ 16.30 *	66.43 $\pm$ 12.57	95.72 $\pm$ 18.53 **
24 h urine protein(g $\cdot$ 24 h ⁻¹)	1.93 $\pm$ 0.32	0.69 $\pm$ 0.14 *	2.04 $\pm$ 0.37	0.48 $\pm$ 0.10 **
UACR(mg $\cdot$ mmol ⁻¹)	58.76 $\pm$ 10.27	32.96 $\pm$ 6.38 *	61.30 $\pm$ 12.49	26.57 $\pm$ 5.49 **
BUN(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	15.35 $\pm$ 2.73	12.68 $\pm$ 2.24 *	15.69 $\pm$ 3.20	11.15 $\pm$ 2.17 **
SCr(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	155.49 $\pm$ 26.87	122.39 $\pm$ 24.73 *	160.72 $\pm$ 30.17	108.45 $\pm$ 21.94 **
CysC(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	3.81 $\pm$ 0.76	2.74 $\pm$ 0.51 *	4.02 $\pm$ 0.79	2.31 $\pm$ 0.48 **

eGFR:Estimated glomerular filtration rate; UACR:Urinary albumin-to-creatinine ratio; BUN:Blood urea nitrogen; SCr:Serum creatinine; CysC:Cystatin C; Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$; Compared with control group at the same time, # $P<0.05$.

计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2 组患者的血清 IL-2、IL-6 和 hs-CRP 水平均显著降低(均 $P < 0.05$);且试验组的血清 IL-2、IL-6 和 hs-CRP 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

6 2 组患者的临床疗效评价

试验组的总有效率显著高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

表 4 2 组患者血清补体水平的比较($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum complements in two groups ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 47$)		Treatment($n = 49$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
C3	0.47 $\pm$ 0.10	0.95 $\pm$ 0.18 *	0.45 $\pm$ 0.12	1.14 $\pm$ 0.22 **
C4	0.53 $\pm$ 0.14	1.27 $\pm$ 0.25 *	0.50 $\pm$ 0.16	1.53 $\pm$ 0.29 **
C1q	0.12 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.05 *	0.13 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.06 **

C3: Complement 3; C4: Complement 4; C1q: Complement 1q; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 5 2 组患者的血清炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory factors in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 47$)		Treatment($n = 49$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL-2($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	45.96 $\pm$ 11.27	16.83 $\pm$ 4.32 *	48.15 $\pm$ 13.06	12.18 $\pm$ 3.75 **
IL-6($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	26.25 $\pm$ 5.39	10.25 $\pm$ 2.04 *	28.03 $\pm$ 6.92	7.22 $\pm$ 1.43 **
hs-CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.88 $\pm$ 0.20	0.52 $\pm$ 0.16 *	0.94 $\pm$ 0.23	0.40 $\pm$ 0.11 **

IL-2: Interleukin-2; IL-6: Interleukin-6; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

讨 论

多项研究表明,氯沙坦钾治疗非糖尿病 IgA 肾病患者可在一定程度上缓解血尿和蛋白尿症状,提高 eGFR,但存在降压效果有限、药物不良反应明显等局限性^[11-12]。本研究应用非奈利酮联合氯沙坦钾治疗慢性肾病(1~3 期)非糖尿病 IgA 肾病,结果显示,试验组的总有效率显著高于对照组,非奈利酮联合氯沙坦钾治疗可明显提高治疗效果,并且可以减轻患者肉眼血尿、泡沫尿、水肿、夜尿增多等临床症状。本研究表明,在肾功能上,试验组的 eGFR 显著高于对照组,24 h 尿蛋白、UACR、BUN、SCr 和 CysC 水平均显著低于对照组,说明非奈利酮联合氯沙坦钾治疗可显著提高 eGFR,减轻蛋白尿,改善肾功能。张旗等^[13]研究也表明,非奈利酮可以改善 eGFR、UACR、BUN、SCr 和

7 安全性评价

对照组的药物不良反应有高钾血症 1 例(2.13%)、消化道反应 1 例(2.13%)、头晕 2 例(4.26%)、皮疹 1 例(2.13%)和体位性低血压 1 例(2.13%)。试验组的药物不良反应有高钾血症 2 例(4.08%)、消化道反应 2 例(4.08%)、头晕 1 例(2.04%)和体位性低血压 2 例(4.08%)。对照组和试验组患者的总药物不良反应率分别为 12.77% 和 14.29%,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 2 组患者的临床疗效评价($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy in two groups ($n, \%$)

Item	Control($n = 47$)	Treatment($n = 49$)
Marked effect	16(34.04)	28(57.14)
Effective	23(48.94)	20(40.82)
Invalid	8(17.02)	1(2.04)
Total efficiency	39(82.98)	48(97.96) #

Compared with control group, # $P < 0.05$.

CysC 水平。药理机制可能是非奈利酮联合氯沙坦钾通过双重阻断醛固酮系统,协同降低肾小球内压,扩张出球小动脉,减轻肾小球高滤过状态,从而提高了 eGFR^[14]。

本研究显示,试验组的血清 IgA 水平显著低于对照组,说明非奈利酮联合氯沙坦钾可以降低 IgA 肾病患者的 IgA 水平,原因可能是非奈利酮联合氯沙坦通过阻断血管紧张素 II 受体和抑制盐皮质激素受体,降低肾小球内压,减少肾小球炎症和纤维化,改善滤过膜的通透性,从而减少免疫复合物 IgA 在肾小球系膜区的沉积。本研究表明,试验组的血清补体 C3、C4 和 C1q 水平均显著高于对照组,说明非奈利酮联合氯沙坦钾可以提高补体水平,改善免疫功能。郭敏等^[15]研究表明,氯沙坦钾治疗 IgA 肾病患者可以明显降低 IgA 水平,提高补体 C3 和 C4 水平,与本研究结果一至。药理机制可能是非奈利酮联合氯沙坦钾通过抗

炎和抗纤维化作用,改善肾微环境,调节免疫细胞功能,减少异常免疫反应,从而提高补体 C3、C4 和 C1q 水平。本研究显示,试验组的血清 IL-2、IL-6 和 hs-CRP 水平均显著低于对照组,说明非奈利酮联合氯沙坦钾可以降低 IgA 肾病患者的血清炎症因子,减轻微炎症状态。曲晓蕾等^[16]研究也表明,非奈利酮可以降低肾病患者的血清 IL-6 和 hs-CRP 水平。药理机制可能是非奈利酮联合氯沙坦钾通过阻断血管紧张素 II 受体和盐皮质激素受体,抑制多种炎症信号通路的激活,从而减少 IL-2 和 IL-6 炎症因子的生成;非奈利酮联合氯沙坦钾还具有抗氧化应激作用,减少活性氧的生成,通过抗氧化应激介导的炎症反应进一步降低炎症因子水平;而且非奈利酮联合氯沙坦钾还可以通过降低肾小球内压从而改善肾血流动力学,改善免疫微环境,减少免疫细胞活化和浸润,降低炎症因子 hs-CRP 的合成和释放。

本研究提示:非奈利酮联合氯沙坦钾治疗慢性肾病(1~3 期)非糖尿病 IgA 肾病的效果良好,明显提高患者的 eGFR,降低尿蛋白水平,改善肾功能和免疫功能,减轻微炎症状态,且安全性好。但本研究为回顾性研究,可能存在病例偏倚,单中心样本的病例地区来源单一,代表性有明显局限,而且随访期较短,非奈利酮联合氯沙坦钾治疗的远期效果难以验证。非奈利酮联合氯沙坦钾治疗具有广阔的临床应用前景,可进一步扩展药物适应症,提倡联合治疗和早期治疗,并采取多中心、大样本实验探索非奈利酮联合氯沙坦在其他肾脏疾病中的作用和安全性。

参考文献:

- [1] KAROU I K, FERVENZA F C, VRIESE A S. Treatment of IgA nephropathy: A rapidly evolving field[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(1): 103—116.
- [2] 黄铁花, 张韶辉, 李璐璐, 等. 环孢素 A 治疗免疫球蛋白 A 肾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 3212—3215.
- [3] 孙晓莉, 辛卫丽, 郭永兵. 血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(6): 581—584.
- [4] 王丽华, 曹嘉, 宋洁妮, 等. 非奈利酮对 2 型糖尿病心肌细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(22): 3266—3270.
- [5] 杨雀, 陈伟国, 高海燕, 等. 非奈利酮联合达格列净治疗糖尿病肾病患者效果及其对临床症状, 免疫功能的效果[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(17): 1826—1830.
- [6] 陈玲, 吴小燕. IgA 肾病临床诊治指南(解读)[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(5): 358—360.
- [7] EVANS M, LEWIS R D, MORGAN A R, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: Current challenges and future perspectives[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 33—43.
- [8] 米民东, 巩继勇, 孙继杰, 等. 5 种估算肾小球滤过率计算公式对肾脏滤过功能进行评估的临床应用评价[J]. *临床检验杂志*, 2024, 42(6): 456—460.
- [9] 赵玲玲, 姚勇利, 林丽君, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11): 92—96.
- [10] 何桂林, 左丽, 陈佳音, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物不良反应/事件报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(8): 502—507.
- [11] SUN L, ZI X, WANG Z, et al. The clinical efficacy of fluticasone propionate combined with ACEI/ARB in the treatment of immunoglobulin A nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 63—66.
- [12] 黄国顺, 王晓芳, 盛琴, 等. 百令胶囊联合血管紧张素受体阻滞药治疗慢性肾小球肾炎的系统评价[J]. *世界中医药*, 2023, 18(4): 496—502.
- [13] 张旗, 罗璟, 蒋璐玮, 等. 达格列净、非奈利酮联合治疗对慢性肾脏病患者肾小球和肾小管功能标志物的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(17): 1822—1826.
- [14] 程宽. 非奈利酮的研究应用新进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(4): 450—456.
- [15] 郭敏, 杜跃亮. 火把花根片联合氯沙坦钾片治疗 IgA 肾病的效果及作用机制[J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(7): 21—23, 40.
- [16] 曲晓蕾, 白寿军, 姬婷婷, 等. 非奈利酮联合恩格列净治疗早中期糖尿病肾病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(10): 2645—2650.

(收稿日期 2025-05-09)