

百令胶囊联合羟氯喹治疗原发性 IgA 肾病的临床研究

孔琳, 陈新政, 孙晨, 马浩, 王春丽*

宝鸡市中医医院 肾病科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 观察百令胶囊联合羟氯喹治疗原发性 IgA 肾病的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 8 月—2021 年 7 月宝鸡市中医医院收治的 92 例原发性 IgA 肾病患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 46 例。对照组进餐时口服硫酸羟氯喹片, 0.2 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服百令胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 12 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组主要症状积分、肾功能指标以及血清白细胞介素 (IL)-17、IL-23、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.7%, 显著高于对照组 82.6% ($P < 0.05$)。治疗后两组血尿、泡沫尿、面浮肢肿、腰膝酸软积分均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组以上各项症状积分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 24 h 尿蛋白定量 (24 h UP) 和血清肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后两组血清 IL-17、IL-23、MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的下降更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合羟氯喹治疗原发性 IgA 肾病的整体疗效确切, 能有效缓解患者临床症状, 保护肾功能, 并可进一步下调体内 IL-17、IL-23、MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平, 从而利于减轻患者机体炎性损伤, 抑制组织纤维化, 且安全性较好。

关键词: 百令胶囊; 硫酸羟氯喹片; IgA 肾病; 炎症反应; 转化生长因子- β 1; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)11-2819-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.027

Clinical study of Bailing Capsules combined with hydroxychloroquine in treatment of primary IgA nephropathy

KONG Lin, CHEN Xin-zheng, SUN Chen, MA Hao, WANG Chun-li

Department of Nephrology, Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Bailing Capsules combined with hydroxychloroquine in treatment of primary IgA nephropathy. **Methods** A total of 92 patients with primary IgA nephropathy admitted to Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2019 to July 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 46 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets with meals, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bailing Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the main symptom scores, renal function indexes, serum interleukin (IL)-17, IL-23, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.7%, which was significantly higher than that of control group 82.6% ($P < 0.05$). After treatment, the scores of hematuria, foaming urine, floating face and swollen limbs, waist and knee tenderness were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the above symptoms in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, 24 h UP, serum Cr and BUN levels in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of IL-17, IL-23, MCP-1, TGF- β 1 and MMP-9 were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). The decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with hydroxychloroquine has a definite overall curative effect in treatment of primary IgA nephropathy.

收稿日期: 2023-04-25

作者简介: 孔琳, 主治医师, 研究方向是中医内科肾病。E-mail: 496683015@qq.com

*通信作者: 王春丽 E-mail: Wangchunli666@163.com

and can effectively relieve the clinical symptoms of patients, protect renal function, and further down-regulate IL-17, IL-23, MCP-1, TGF- β 1 and MMP-9. Therefore, it is beneficial to reduce the inflammatory injury of the patient, inhibit the tissue fibrosis, and the safety is good.

Key words: Bailing Capsules; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; primary IgA nephropathy; inflammatory response; TGF- β 1; MMP-9

原发性 IgA 肾病在全球成人中的发病率超过 2.5/10 万人,是目前最常见的原发性肾小球疾病(占比达 20%~45%,在我国占 45%以上),其中亚洲为高发区,我国发病率呈逐年升高趋势^[1-3]。该病免疫病理特征以 IgA 沉积为主,临床表现为血尿、腰痛、蛋白尿、肾功能损伤等,呈现反复性、多样性、临床病理不平行性及慢性进展性等复杂性特点,高达 30% 的患者可在 20 年内进展至肾衰竭,威胁其生命安全^[4]。该免疫复合物性肾炎尚无特异性疗法,治疗以多药联合、长疗程、低毒性为原则,旨在抑制异常的免疫炎症反应、缓解蛋白尿、防治心血管并发症及稳定肾功能。其中非免疫治疗(如支持治疗、鱼油、肾素-血管紧张素系统抑制剂等)和糖皮质激素/免疫抑制剂是目前临床治疗此类肾小球疾病的主要方法,前者为基石,但疗效有限,而后者治疗证据尚不充分,且不良事件发生率高,因此亟需进一步探索新型治疗药物(如羟氯喹、胍那苄、促肾上腺皮质激素等)及中医药疗法等方案以达治疗目标^[5]。羟氯喹(4-氨基喹啉化合物)是经典抗疟药物,有较好的抗炎、调节免疫等药理作用,是治疗原发性 IgA 肾病的新型免疫调节剂^[6]。百令胶囊为补肺益肾类中成药,有补肺肾、益精气之功效,适用于肺肾两虚所致的 IgA 肾病等慢性肾病^[7]。因此,本研究对原发性 IgA 肾病采取百令胶囊联合羟氯喹进行治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月—2021 年 7 月宝鸡市中医医院收治的 92 例原发性 IgA 肾病患者,其中男 51 例,女 41 例;年龄 20~59 岁,平均年龄(34.4±7.9)岁;病理分级(Lee 氏分级)^[8]: I 级 21 例, II 级 48 例, III 级 23 例;病程 8~79 个月,平均病程为(35.2±8.8)个月。

纳入标准:(1)满足原发性 IgA 肾病的诊断标准^[9];(2)近 3 个月内无激素或免疫抑制剂使用史;(3)年龄 18~60 岁;(4)1.0 g≤24 h 尿蛋白定量(24 h UP)<3.0 g;(5)病程≥6 个月无羟氯喹使用禁忌证;(6)自愿签订知情同意书;(7)既往无肾

脏手术史及外伤史。

排除标准:(1)患有其他原发性或继发性肾小球疾病(如微小病变肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等);(2)存在严重感染或骨髓抑制;(3)由紫癜性肾炎、肝硬化等引起的继发性 IgA 肾病;(4)合并恶性肿瘤或精神疾病;(5)伴有各种病因(如肾血管疾病、结石、肾血管收缩等)所致的急性肾损伤;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)对百令胶囊中任何成分过敏。

1.2 药物

百令胶囊由杭州中美华东制药有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 1905062、2006108、2102073;硫酸羟氯喹片由上海中西制药有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 20190611、20200409、20210106。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 46 例。其中,对照组男 27 例,女 19 例;年龄 21~55 岁,平均年龄(33.9±7.5)岁;病理分级: I 级 10 例, II 级 23 例, III 级 13 例;病程 8~77 个月,平均病程(34.7±9.1)个月。治疗组男 24 例,女 22 例;年龄 20~59 岁,平均年龄(34.7±8.1)岁;病理分级: I 级 11 例, II 级 25 例, III 级 10 例;病程 9~79 个月,平均病程(35.5±8.6)个月。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予相同的支持治疗,包括生活方式干预(低盐饮食、戒烟、减重、锻炼、充足睡眠)、心血管风险评估、血压控制等。对照组进餐时口服硫酸羟氯喹片,0.2 g/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服百令胶囊,4 粒/次,3 次/d。治疗期间忌辛辣、油腻、生冷食物。两组疗程均为 12 周。

1.4 疗效判定标准^[10]

缓解:症状与体征(如肉眼血尿、水肿等)完全消除,24 h UP≤0.3 g,肾功能正常,红细胞数(尿沉渣镜检)≤0.8 万/mL(或≤3 个/高倍视野);显效:症状、体征基本消失,24 h UP 减少≥50%,肾功能改善或维持,红细胞数减少≥50%;有效:症状、体征明显好转,25%≤24 h UP 减少<50%,肾功能好转或维持,5%≤红细胞数减少<50%;无效:

症状、体征未好转，上述实验室指标未改善，甚或加重。

总有效率 = (缓解例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主要症状积分 治疗前后对所有患者各项主要症状（血尿、泡沫尿、面浮肢肿、腰膝酸软）的严重程度进行分级量化，每项症状分别计 0、2、4、6 分（对应无、轻、中、重），积分越高表明患者症状越严重^[10]。

1.5.2 24hUP 治疗前后各留取 1 次每位患者 24h 尿液样本，使用型号 UV-5100B 可见分光光度计（上海元析仪器）测定 24hUP，操作均按双缩脲比色法试剂盒（购自上海钰博生物）说明书执行。

1.5.3 肾功能指标和血清细胞因子水平 治疗前后收集每位患者血清样本（即采静脉血 5 mL 以 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液获得），分别按苦味酸法和速率法试剂盒（均由威海威高生物提供）说明书要求检测血清肌酐（Cr）、尿素氮（BUN）水平，仪器为型号 AU680 生化分析仪（美国 Beckman Coulter 公司）。按酶联免疫法试剂盒（均购自上海晶抗生物）说明书要求测定患者血清白细胞介素（IL）-17、IL-23、单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、转化生长因子- β 1（TGF- β 1）和基质金属蛋白酶-9（MMP-9）水平，仪器为型号 DNM-9602A 酶标仪（北京普朗医疗）。

1.6 不良反应观察

记录所有患者治疗期间药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据，计数资料以百分比表示，行 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 95.7%，显著高于对照组 82.6%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组主要症状积分比较

相比治疗前，治疗后两组血尿、泡沫尿、面浮肢肿、腰膝酸软积分均显著降低（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组以上各项症状积分均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组肾功能指标比较

治疗后，两组 24hUP 和血清 Cr、BUN 水平均较治疗前显著下降（ $P < 0.05$ ）；且均以治疗组的改善更显著（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清 IL-17、IL-23、MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平比较

与治疗前相比，治疗后两组血清 IL-17、IL-23、MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平均显著降低（ $P < 0.05$ ）；且均以治疗组的下降更显著（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	缓解/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	8	14	16	8	82.6
治疗	46	11	18	15	2	95.7*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要症状积分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on main symptom scores between the two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	主要症状积分			
			血尿	泡沫尿	面浮肢肿	腰膝酸软
对照	46	治疗前	3.95 $\pm$ 0.94	4.13 $\pm$ 1.11	3.68 $\pm$ 1.06	3.83 $\pm$ 1.05
		治疗后	2.26 $\pm$ 0.70*	2.13 $\pm$ 0.67*	1.79 $\pm$ 0.56*	2.06 $\pm$ 0.59*
治疗	46	治疗前	4.02 $\pm$ 0.99	4.07 $\pm$ 1.04	3.73 $\pm$ 1.12	3.81 $\pm$ 1.10
		治疗后	1.70 $\pm$ 0.48*▲	1.65 $\pm$ 0.52*▲	1.48 $\pm$ 0.52*▲	1.55 $\pm$ 0.47*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on renal function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h UP/g		Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	1.59 $\pm$ 0.47	0.78 $\pm$ 0.22*	151.97 $\pm$ 17.32	97.63 $\pm$ 13.24*	10.63 $\pm$ 2.84	6.58 $\pm$ 2.03*
治疗	46	1.63 $\pm$ 0.50	0.59 $\pm$ 0.18* [▲]	145.44 $\pm$ 21.10	84.05 $\pm$ 11.72* [▲]	9.88 $\pm$ 2.57	5.45 $\pm$ 1.34* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 IL-17、IL-23、MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of IL-17, IL-23, MCP-1, TGF- β 1, and MMP-9 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-23/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	MCP-1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	46	治疗前	21.33 $\pm$ 6.87	40.25 $\pm$ 9.47	137.20 $\pm$ 30.17	37.25 $\pm$ 8.13	146.48 $\pm$ 31.50
		治疗后	12.46 $\pm$ 3.95*	28.46 $\pm$ 7.52*	102.16 $\pm$ 25.22*	23.60 $\pm$ 6.09*	77.56 $\pm$ 14.28*
治疗	46	治疗前	24.06 $\pm$ 7.12	39.68 $\pm$ 11.33	141.35 $\pm$ 34.44	35.94 $\pm$ 7.99	152.67 $\pm$ 37.09
		治疗后	8.29 $\pm$ 2.63* [▲]	20.17 $\pm$ 6.05* [▲]	87.93 $\pm$ 21.58* [▲]	17.71 $\pm$ 5.27* [▲]	53.92 $\pm$ 10.11* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组发生视物障碍 2 例, 食欲不振、皮肤瘙痒、头晕各 1 例, 不良反应发生率是 10.9%; 治疗组发生视物障碍、食欲不振各 2 例, 头痛、咽部不适各 1 例, 不良反应发生率是 13.0% (6/46), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。所有不良反应均可耐受, 停药后便自行缓解。

3 讨论

原发性 IgA 肾病是多基因、多因素参与的复杂疾病, 其发病远多于其他原发性肾小球疾病, 亚洲人群拥有更高的患病率, 其中又以中国居于前位, 是我国终末期肾病最常见的原因。迄今为止原发性 IgA 肾病的发病机制尚未明确, 一般认为与免疫机制 (包括 IgA1 异常糖基化、黏膜免疫、补体系统、炎症介质等)、非免疫因素 (如凝血纤溶系统、血流动力学异常等) 及遗传因素等有关, 从而导致系膜增生、小管萎缩和间质纤维化、肾小球硬化及新月体形成等一系列病理改变, 最终引起肾脏损伤^[11]。该病呈缓慢长期进展, 临床中常采用非免疫手段及糖皮质激素、免疫抑制剂治疗, 以达到清除免疫复合物、对症处理、修复肾脏损伤及减缓疾病进展速度的治疗目的, 但部分患者仍存在持续性蛋白尿, 且激素和免疫抑制剂带来的严重不良反应, 使临床获益受到争议。羟氯喹为原发性 IgA 肾病的新型治疗药物, 能通过干扰相关酶 (水解酶、磷酸脂酶、蛋白酶等) 的活性、稳定溶酶体膜、抑制多形核细

胞的作用 (如吞噬细胞和趋化作用)、与巯基相互作用、与脱氧核糖核酸 (DNA) 结合、抑制前列腺素生成、调控 T 细胞增殖及阻止中性粒细胞超氧化物释放等多重机制, 发挥抑制先天性免疫激活及抗炎的作用, 从而有效降低尿蛋白、保护肾功能^[12]。1 项系统评价^[13]表明, 羟氯喹相较激素治疗的不良反应明显减少, 是一种有希望的、安全的抗蛋白尿药物。

原发性 IgA 肾病无特定中医病名, 可归属于“尿浊”“肾风”“水肿”等范畴, 其核心病机为正虚邪实, 病位在肾, 肺肾亏虚为本。中医认为, 肺属金, 肾属水, 金水相生, 若肺气有伤, 久必下及肾阴, 导致肾阴亏虚, 发为本病。治疗应以“补肺益肾”为原则^[14]。百令胶囊是中药制剂, 主要由冬虫夏草菌种经低温发酵精制而成, 有补肺虚、滋阴壮阳、益肾化浊等功效, 高度契合原发性 IgA 肾病肺肾气虚证之中医病机要点。现代药理研究表明, 百令胶囊可通过促进蛋白质合成、提高氨基酸利用率、减少淋巴细胞增殖和前炎症因子 (如 IL-6、IL-10 等) 产生、抑制促纤维化因子 (如 TGF- β 1、 α 平滑肌肌动蛋白等) 表达及胶原和细胞外基质 (ECM) 生成、促进纤维连接蛋白修复肾小球基底膜、保护肾小管细胞 Na^+ , K^+ - ATP 酶、减轻细胞溶酶体损伤和细胞脂质过氧化损伤等多层次药理活性, 进而发挥免疫调节、抗炎、抗纤维化、抗氧化及保护肾功能等作用, 以达到治疗原发性 IgA 肾病的目的^[15]。同时一项动物实验发现, 百令胶囊可有效调节 IgA 肾病大

鼠体内辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子平衡,降低炎症因子水平,改善机体免疫紊乱,促进受损肾脏组织细胞的修复^[16]。此外,张楠等^[17]研究表明,IgA 肾病在常规西药基础上采取百令胶囊治疗可取得显著疗效,且安全性高。本研究联合使用百令胶囊与羟氯喹治疗原发性 IgA 肾病结果发现,总有效率(95.7%)、各项主要症状积分和肾功能相关指标(24 h UP 和血清 Cr、BUN 水平)均得到了显著改善;同时治疗组与对照组均未发生严重不良事件,药物不良反应发生率(13.0% vs. 10.9%)无明显差异。说明百令胶囊联合羟氯喹治疗该类肾病是安全有效的。

现代医学认为,IL-23/IL-17 炎症轴参与了多种自身免疫性疾病的发病机制。IL-17 是由效应 T 细胞 Th17 分泌产生,原发性 IgA 肾病患者机体异常糖基化 IgA1 聚合引起多种细胞因子(如 IL-6、IL-1 β 、TGF- β 1 等)释放,从而促使 Th17 分化,IL-17 表达水平亦随之升高,其可通过诱导趋化因子分泌、刺激 B 淋巴细胞生成免疫球蛋白、促进中性粒细胞增殖和聚集、协同其他细胞因子放大炎症反应等途径,在肾系膜增生、间质纤维化过程中起关键作用^[18]。IL-23 为 IL-23/IL-17 通路的上游驱动因子,通过促进 Th17 分化与 IL-17 分泌、维持和放大 IL-17 的功能,激活下游信号通路而影响原发性 IgA 肾病的免疫炎症反应过程^[19]。MCP-1 属于趋化因子,当肾脏受到损伤与刺激时肾小管上皮细胞分泌 MCP-1 增加,其主要通过趋化和激活单核巨噬细胞,促使后者释放活性氧、蛋白酶、生长因子、细胞因子等致病物质损伤肾组织,以及分泌 TGF- β 1 等致纤维化因子加速肾间质纤维化和肾小球硬化,因此与炎症细胞浸润和肾小管间质进行性损害有密切关系^[20]。TGF- β 1 作为作用最广泛、最强的促纤维化因子,具有抑制胶原酶和纤溶酶原激活物等活性、刺激肌成纤维细胞分化及 I 型胶原和蛋白聚糖表达等作用,从而强烈刺激 ECM 的合成与沉积,参与肾小管间质纤维化发生、发展环节^[21]。MMP-9 是调节 ECM 动态平衡最重要的酶类之一,可维持基底膜正常的新陈代谢,原发性 IgA 肾病病理状态下,其水平异常升高,通过诱导系膜细胞向炎症表型转变、表达新型蛋白、引起 ECM 合成与堆积,以及破坏细胞与基质的正常连接、增加肾小球毛细血管基底膜通透性,加速肾小球基底膜损伤,导致蛋白尿发生^[22]。本研究中,治疗组对血清 IL-17、IL-23、

MCP-1、TGF- β 1 和 MMP-9 水平的降低作用均较对照组更显著,提示联用百令胶囊和羟氯喹在减轻原发性 IgA 肾病患者机体免疫炎症反应、抑制肾纤维化方面更具优势,从而利于患者的肾功能和临床病情的改善。

综上所述,百令胶囊联合羟氯喹治疗原发性 IgA 肾病的总体疗效确切,能有效缓解患者临床症状,保护肾功能,减轻机体炎症损伤,抑制组织纤维化,且安全性较好,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McGrogan A, Franssen C F M, deVries C S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414-430.
- [2] Schena F P, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: Aglobal perspective [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 435-442.
- [3] Cai G Y, Chen X M. Immunoglobulin a nephropathy in China: Progress and challenges [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(3): 268-273.
- [4] Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 2088-2097.
- [5] 于柏松,刘冰. 原发性 IgA 肾病的治疗进展 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2985-2991.
- [6] 王晔,杨婷,王路路,等. 羟氯喹在 IgA 肾病中的临床研究进展 [J]. *中南药学*, 2021, 19(11): 2371-2375.
- [7] 李英,宋淑玲,郭蓉,等. 百令胶囊在肾病治疗中的临床应用进展 [J]. *人民军医*, 2017, 60(11): 1141-1143.
- [8] Lee S M K, Rao V M, Franklin W A, et al. IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease [J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(4): 314-322.
- [9] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 643-646.
- [10] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知. [EB/OL]. (2017-03-22) [2022-06-24]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [11] 王英明,李建省,闫燕顺,等. IgA 肾病的机制研究进展 [J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(3): 586-589.
- [12] 崔诚,么雪婷,涂思琪,等. 硫酸羟氯喹的临床药理学研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(2): 221-226.
- [13] 彭露婷,黄志荣,官慧儿,等. 羟氯喹补充治疗 IgA 肾

- 病安全性和有效性的系统评价 [J/OL]. 中国医院药志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220511.1553.004.html>.
- [14] 胡心, 彭贵军, 任方, 等. 中成药治疗慢性肾衰竭的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 494-506.
- [15] 刘丽娟, 马世尧, 袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 493-496.
- [16] 陈愷音, 梁玉梅, 黄安兰, 等. 百令胶囊对改善 IgA 肾病大鼠免疫紊乱的效果研究 [J]. 中国社区医师, 2014, 30(19): 5-6.
- [17] 张楠, 杨洪涛. 缬沙坦联合百令胶囊对 IgA 肾病患者尿蛋白、尿渗透压的影响及其临床安全性的研究 [J]. 西部中医药, 2016, 29(10): 116-118.
- [18] 杨青梅, 鲍晓荣. 原发性 IgA 肾病外周血 IL-17 及 TGF- β 1 的表达及意义 [J]. 中国临床医学, 2013, 20(2): 154-156.
- [19] 林芳. IgA 肾病患者血清 IL-17、IL-23 的水平及意义 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [20] 龙泉. IgA 肾病患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 4 的表达及血清炎症趋化因子的水平 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 23-27.
- [21] 聂东红. IgA 肾病肾间质纤维化患者血清胶原蛋白 I、血小板衍生生长因子、转化生长因子- β 1 水平变化及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 63-66.
- [22] 陈燕, 熊佩华, 张玲, 等. 基质金属蛋白酶 9 和基质金属蛋白酶抑制物 1 在 IgA 肾病和狼疮性肾炎患者血清中的表达 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2009, 29(4): 713-714.

[责任编辑 金玉洁]