DOI:10.16016/j.2097-0927.202202035

RAASi 基础上羟氯喹对比螺内酯治疗 IgA 肾病的疗效和安全性分析

秦 剑,熊加川,赵景宏 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肾内科,重庆市慢性肾脏病防治重点实验室,重庆市肾病与泌尿系统疾病临床医学研究中心

[摘要] **目的** 对比羟氯喹(hydroxychloroquine,HCQ)和螺内酯在充分肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors,RAASi)治疗的基础上对 IgA 肾病(immunoglobin A nephropathy)患者的疗效和安全性。**方法** 采用前瞻性、非随机对照研究,纳入 2019 年 4 月至 2021 年 3 月陆军军医大学第二附属医院肾内科门诊原发性 IgA 肾病患者 172 例,其中男性 56 例,女性 116 例,年龄(37.5±10.7)岁,分为 HCQ 组(n=104)和双 RAASi 组(n=68),均随访 6 个月。比较两组患者随访期间尿蛋白肌酐比值(UPCR)下降率和肾小球滤过率(eGFR)下降率,以及亚组分析探讨激素或免疫抑制剂对治疗的影响。**结果** 与双 RAASi 组比较,HCQ 组基线血肌酐平均水平更高,eGFR 更低,Lee 氏分级中Ⅲ~Ⅳ比例更高,差异有统计学意义(P<0.05)。随访 6 个月,两组 UPCR 下降率相当(-54.7% *vs* -52.0%,P=0.551),而 HCQ 组的 eGFR 下降率显著低于双 RAASi 组(-3.3% *vs* -11.5%,P<0.01)。进一步评价激素或免疫抑制剂对两组治疗的影响,采用亚组分析发现,HCQ 和螺内酯对降尿蛋白无显著差异,但对于入组前和入组后全程未使用激素或免疫抑制剂的人群,入组前未使用激素或免疫抑制剂但入组后加用的人群,以及入组前和入组后全程使用激素或免疫抑制剂的人群,HCQ 组在随访第 6 个月时的 eGFR 下降率显著低于双 RAASi 组(P<0.05)。在随访过程中两组均未观察到严重不良事件。**结论** 在充分 RAASi 治疗的基础上尿蛋白不达标的 IgA 肾病患者,HCQ 和螺内酯控制尿蛋白水平效果相当,无严重不良事件,但 HCQ 在 eGFR 保护作用显著优于螺内酯。

[关键词] IgA 肾病;羟氯喹;螺内酯;RAASi;疗效;安全性

[中图法分类号] R692.31; R969.4; R983 [文献标志码] A

Efficacy and safety of HCQ versus spironolactone in treatment of IgA nephropathy based on RAASi: a real-world study

QIN Jian, XIONG Jiachuan, ZHAO Jinghong Department of Nephrology, Chongqing Key Laboratory for Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease, Chongqing Clinical Research Center of Kidney and Urinary Diseases, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) versus spironolactone in patients with IgA nephropathy based on sufficient renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) treatment. **Methods** A prospective, non-randomized study was carried out on 172 patients with primary IgA nephropathy admitted in our department from April 2019 to March 2021. They were 56 males and 116 females, at an average age of 37.5±10.7 years. They were divided into HCQ group (n=104) and double RAASi group (n=68) and were followed up for 6 months. The decreasing rate of urine protein creatinine ratio (UPCR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were compared between the

[通信作者] 赵景宏,E-mail:zhaojh@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

2 groups during follow-up, and subgroup analysis was conducted to explore the effects of corticosteroids or immunosuppressants on the outcomes. **Results** Compared with the dual RAASi group, the patients in the HCQ group had worse baseline renal function, lower eGFR and larger proportion of Lee's grades Ⅲ~Ⅳ ($P<0.05$). At the 6th month of follow-up, the decreasing rate of UPCR was comparable between the 2 groups (−54.7% *vs* −52.0%, $P=0.551$), but the decreasing rate of eGFR was significantly lower in the HCQ group than that in the dual RAASi group (−3.3% *vs* −11.5%, $P<0.001$). In addition, subgroup analysis found that there was no significant difference between HCQ and spironolactone in reducing urine protein, but for those who did not use corticosteroids or immunosuppressants before and after enrollment, those who did not use corticosteroids or immunosuppressants before enrollment but added them after enrollment, and those who used corticosteroids or immunosuppressants before and after enrollment, the HCQ group had a significantly lower eGFR decline rate at 6 months of follow-up than the dual RAAS group ($P<0.05$). Moreover, no serious adverse events (SAEs) were observed in either group during the course of the study. **Conclusion** On the basis of sufficient RAASi treatment, HCQ and spironolactone have similar effects in controlling urine protein level in patients with IgA nephropathy whose urine protein does not reach the target level, and there are no serious adverse events. But HCQ has a significantly better renal protective effect of eGFR than spironolactone.

[**Key words**] IgA nephropathy; hydroxychloroquine; spironolactone; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; efficacy; safety

Corresponding author: ZHAO Jinghong, E-mail: zhaojh@tmmu.edu.cn

IgA 肾病是全世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,占全部肾活检病例的 20%~50%[1]。IgA 肾病临床和病理表现多样,导致预后差异极大。其中,有 30%~40%的患者可在 10~20 年内发展至终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)[2]。影响 IgA 肾病预后的危险因素较多,大量蛋白尿、肌酐水平、新月体形成、肾小球硬化以及间质纤维化等尤为突出[3]。其中蛋白尿水平与 IgA 肾病进展密切相关。研究发现,尿蛋白<0.3 g/d 的患者发生肾脏复合终点事件的风险更低,预后更好[4]。因此,控制尿蛋白水平是治疗 IgA 肾病的核心环节。

与其他肾小球疾病不同,根据 2021 年最新的 KIDGO 指南,IgA 肾病的管理集中于非免疫抑制策略,包含严格的血压控制、RAS 的抑制、生活方式的改变等。ACEI/ARB 作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)的主要拮抗剂,具有降尿蛋白、延缓慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)进展的作用,是目前 IgA 肾病治疗用药的基石[5]。但 ACEI/ARB 在控制尿蛋白具有量效关系,大剂量的 ACEI/ARB 会导致肌酐增加、血压降低和高钾血症的出现[6]。另外,对于高风险进展人群,联用糖皮质激素或者免疫抑制剂具有降低尿蛋白作用,但其出现感染的风险也显著增加[7-8]。因此,寻找其他非免疫抑制剂的治疗策略用于 IgA 肾病患者尿蛋白的控制具有极大的临床应用前景。

既往研究表明,盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)作为 RAAS 的另外靶点,也具有一定的降尿蛋白作用,在 ACEI/ARB 的基础上加用 MRA 可延缓 CKD 进展[9-13]。HCQ 是一种众所周知的免疫调节剂,近年来小样本的回顾性研究及随机对照试验发现,HCQ 对 IgA 肾病有降尿蛋白的作用,相比于激素,安全性更佳[14-17]。但是,这些研究集中于 HCQ 或螺内酯作为 RAASi 的附加药物的作用,并排除了最近服用激素或免疫抑制剂的患者。因此,为进一步探讨 IgA 肾病最佳的非免疫抑制剂的治疗策略,本研究在充分 RAASi 治疗的基础上,比较接受 HCQ 治疗和接受螺内酯治疗对 IgA 肾病尿蛋白不达标患者的疗效及安全性,并进行亚组分析,探讨激素或免疫抑制剂对治疗的影响,为 IgA 肾病的治疗提供新的策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 4 月至 2021 年 3 月陆军军医大学第二附属医院肾内科门诊 IgA 肾病患者 172 例,在 RAASi 治疗的基础上联合 HCQ 或螺内酯治疗,分为

HCQ 组(n=104)和双 RAASi 组(n=68)。再根据入组前和入组后是否使用激素或免疫抑制剂,分为 4 个亚组,其中 99 例患者入组前和入组后全程未使用激素或免疫抑制剂(HCQ 组 59 例,双 RAASi 组 40 例),23 例患者入组前使用激素或免疫抑制剂但入组后停用(HCQ 组 12 例,双 RAASi 组 11 例),22 例患者入组前未使用激素或免疫抑制剂但入组后加用(HCQ 组 13 例,双 RAASi 组 9 例),以及 28 例患者入组前和入组后全程使用激素或免疫抑制剂(HCQ 组 20 例,双 RAASi 组 8 例)。

纳入标准:①18~70 岁经肾活检诊断为原发性 IgA 肾病的患者;②根据 KDIGO 指南,接受足量 RAASi 治疗至少 3 个月,尿蛋白肌酐比值(UPCR)>0.3 g/g 的患者。排除标准:①妊娠或计划妊娠者,其他有使用 ACEI/ARB 禁忌或不耐受者;②合并有狼疮性肾病、糖尿病肾病或其他继发性肾病;③基线或随访数据缺失。

本研究通过陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会审批(2018-研第 006-01)。参与研究的患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

HCQ 组在原有 ACEI/ARB 的基础上,HCQ 剂量根据基线 eGFR 而变化,对于 eGFR 大于 30 mL/(min·1.73 m^2)的患者,给予硫酸羟氯喹片 100 mg,每天 2 次;对于 eGFR 在 15~30 mL/(min·1.73 m^2)的患者,给予硫酸羟氯喹片 100 mg,每天 1 次。双 RAASi 组在原有 ACEI/ARB 的基础上,给予螺内酯片 20 mg,每天 1 次。尿蛋白定量采用尿蛋白肌酐比值(UPCR)进行定量分析。收集两组患者的基线资料,包括年龄、性别、距肾活检时间、高血压、血肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)、白蛋白、ACEI/ARB 治疗、Lee 氏分级、牛津分型等,随访 6 个月。比较两组患者随访期间 UPCR 下降率、eGFR 下降率等。进一步探讨免疫抑制剂的影响,并进行亚组分析。收集两组患者随访期间的不良反应事件,比较两组的用药安全性。研究流程如图 1 所示。

1.3 观察指标

UPCR 下降率:定义为随访期间 UPCR 较基线百分比变化。eGFR 下降率:定义为随访期间 eGFR 较基线百分比变化[16]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布数据以中位数 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组基线特征如表 1 所示,HCQ 组 104 例患者和双 RAASi 组 68 例患者纳入研究进行分析。两组在年龄、性别、肾活检至入组时间、合并高血压比例、白蛋白水平、UPCR 基线水平、ACEI/ARB 治疗和牛津分型无统计学差异。而 HCQ 组肾功能水平较双 RAASi 组差,其肾小球滤过率(eGFR)显著低于双 RAASi 组(P<0.01)。且 HCQ 组 Lee 氏分级中Ⅲ~Ⅳ比例更高(P<0.05)。在共计 6 个月随访过程中,两组 UPCR、eGFR 变化水平及 UPCR 下降率、eGFR 下降率如表 2 所示。结果显示,HCQ 组与双 RAASi 组在随访第 3、6 个月时的 UPCR 下降率差异无统计学意义,而 HCQ 组在随访第 3、6 个月时 eGFR 下降率显著低于双 RAASi 组(P<0.01)。

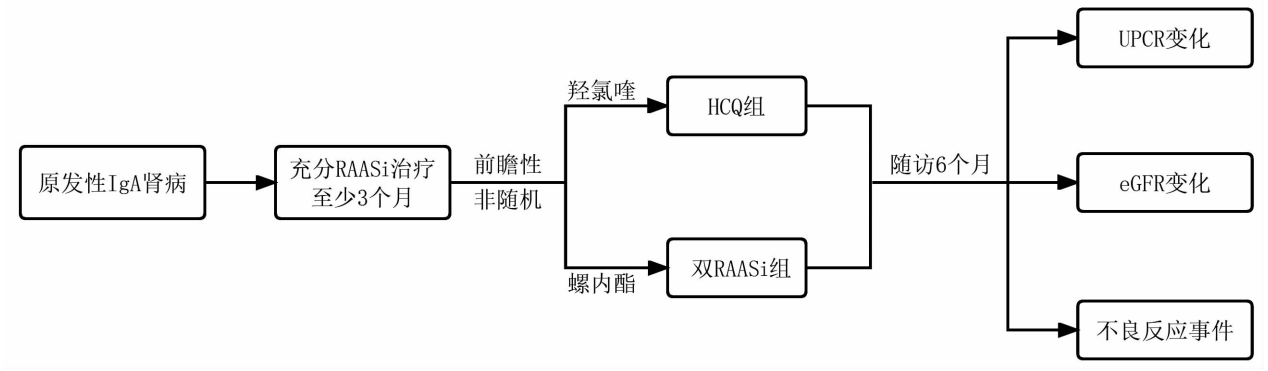


图 1 研究流程图

表 1 两组患者临床与病理资料基线特征[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,例(%)]

指标	HCQ 组(n=104)	双 RAASi 组(n=68)	P 值
年龄/岁	37.5±10.6	37.5±11.0	0.986
性别(男/女)	39/65	17/51	0.087
距肾活检时间/年	2.14(0.79,4.38)	1.58(0.65,4.08)	0.571
高血压	34(32.6)	16(23.5)	0.196
肌酐/μmol·L^{-1}	103.0±33.8	79.1±20.5	<0.001
eGFR/mL·(min·1.73 m^2)$^{-1}$	75.2±26.9	92.6±25.7	<0.001
白蛋白/g·L^{-1}	43.4±3.9	43.2±3.9	0.704
UPCR/g·g^{-1}	0.70(0.44,1.07)	0.63(0.40,1.15)	0.617
ACEI/ARB	35/69	31/37	0.116
Lee 氏分级			0.003
Ⅱ	22	18	
Ⅲ	60	48	
Ⅳ	22	2	
牛津分型			
M0/M1	0/104	1/67	0.215
S0/S1	20/84	14/54	0.827
E0/E1	100/4	64/4	0.535
T0/T1/T2	73/26/5	57/11/0	0.056
C0/C1/C2	83/18/3	52/16/0	0.244

表 2 两组患者疗效比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

指标	HCQ 组(n=104)	双 RAASi 组(n=68)	P 值
eGFR/mL·(min·1.73 m^2)$^{-1}$			
基线	75.2±26.9	92.6±25.7	<0.001
3 个月	74.3±26.7	88.5±27.7	0.001
6 个月	72.4±27.3	83.0±27.6	0.015
UPCR/g·g^{-1}			
基线	0.70(0.44,1.07)	0.63(0.40,1.15)	0.617
3 个月	0.37(0.26,0.61)	0.43(0.23,0.69)	0.828
6 个月	0.27(0.20,0.48)	0.28(0.17,0.57)	0.877
eGFR 下降率/%			
3 个月	-1.1(-7.5,6.3)	-3.5(-11.5,1.5)	0.042
6 个月	-3.3(-11.6,2.3)	-11.5(-18.1,-1.9)	<0.001
UPCR 下降率/%			
3 个月	-42.6(-64.5,-20.1)	-37.9(-61.2,-11.2)	0.475
6 个月	-54.7(-71.9,-36.3)	-52.0(-71.6,-24.6)	0.551

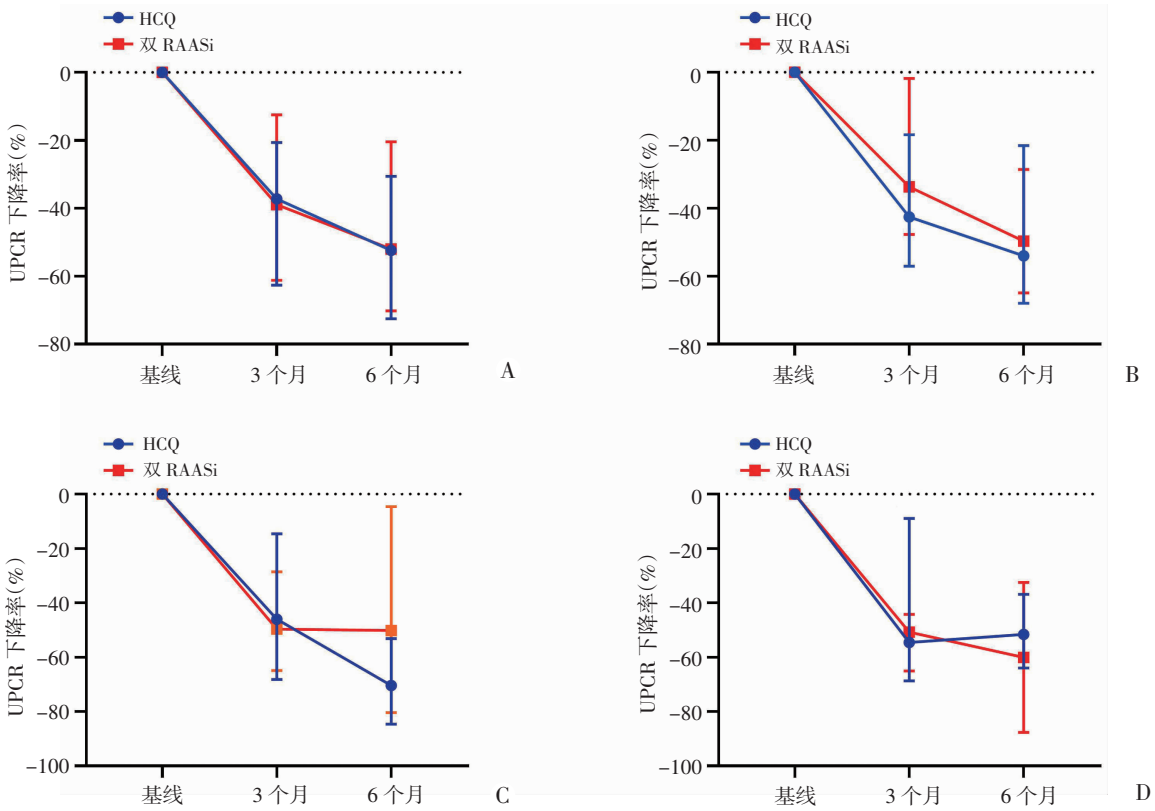
2.2 亚组间疗效比较

各亚组间基线特征如表 3 所示,随访期间各亚组间 eGFR 下降率和 UPCR 下降率如图 2、3 所示。对于在入组前和入组后全程未使用激素或免疫抑制剂的患者,两组在年龄、性别、肾活检至入组时间、合并高血压比例和 UPCR 基线水平等均无统计学差异,HCQ 组的血肌酐平均水平更高,eGFR 更低,Lee 氏分级中Ⅲ~Ⅳ比例更高,有统计学差异(P<0.05),而采用牛津分型,两组在各评价项无统计学差异。两组 UPCR 下降率在 3 个月和 6 个月随访时间点无统计学差异。而在 eGFR 下降率方面,随访 3 个月时两组无统计学差异,而在随访到 6 个月时,HCQ 组 eGFR 下降率显著低于双 RAASi 组(P=0.020)。

表 3 两组患者临床与病理资料基线特征[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,例]

指标	入组前(-),入组后(-)			入组前(+),入组后(-)			入组前(-),入组后(+)			入组前(+),入组后(+)		
	HCQ 组 (n=59)	双 RAASi 组 (n=40)	P 值	HCQ 组 (n=12)	双 RAASi 组 (n=11)	P 值	HCQ 组 (n=13)	双 RAASi 组 (n=9)	P 值	HCQ 组 (n=20)	双 RAASi 组 (n=8)	P 值
年龄/岁	38.4±11.4	36.0±10.3	0.291	40.6±8.9	39.0±12.8	0.735	34.3±8.1	40.5±9.3	0.112	34.9±10.3	39.3±13.9	0.357
性别(男/女)	25/34	10/30	0.076	4/8	2/9	0.408	1/12	3/6	0.125	9/11	2/6	0.328
距离活检时间/年	2.34(0.78,4.35)	1.58(0.37,4.32)	0.505	2.58(1.08,6.85)	1.12(1.00,3.78)	0.316	0.95(0.42,3.61)	3.07(0.81,5.37)	0.324	1.63(0.65,4.59)	1.37(0.59,3.52)	0.862
高血压	20(33.8)	9(22.5)	0.221	4(33.3)	2(18.1)	0.408	3(23.0)	2(22.2)	0.962	7(35.0)	3(37.5)	0.901
肌酐/μmol·L^{-1}	100.8±31.1	78.5±20.9	<0.001	110.7±41.5	78.0±26.4	0.037	89.6±30.5	82.4±14.7	0.523	113.3±37.0	79.7±18.1	0.022
eGFR/mL·(min·1.73m^2)$^{-1}$	76.7±26.9	94.4±24.5	0.001	68.0±28.0	92.2±32.5	0.068	81.9±27.4	88.1±25.4	0.598	70.7±26.3	89.6±25.9	0.097
白蛋白/g·L^{-1}	44.3±3.4	43.9±4.1	0.567	41.9±2.6	43.7±2.5	0.094	41.8±3.6	42.2±3.3	0.809	42.6±5.4	39.9±3.7	0.201
UPCR/g·g^{-1}	0.58(0.42,1.04)	0.60(0.39,1.13)	0.588	0.66(0.51,0.82)	0.49(0.39,0.90)	0.566	0.90(0.41,1.42)	1.04(0.38,1.37)	0.896	0.74(0.44,1.83)	1.01(0.59,1.35)	0.381
ACEI/ARB	20/39	20/20	0.109	7/5	2/9	0.049	6/7	5/4	0.665	2/18	4/4	0.020
Lee 氏分级			0.015			0.865			0.240			0.577
Ⅱ	15	12		2	2		2	3		3	1	
Ⅲ	33	28		8	8		8	6		11	6	
Ⅳ	11	0		2	1		3	0		6	1	
牛津分型												
M0/M1	0/59	1/39	0.222	0/12	0/11	-	0/13	0/9	-	0/20	0/8	-
S0/S1	10/49	7/33	0.943	3/9	5/6	0.304	2/11	1/8	0.774	5/15	1/7	0.466
E0/E1	57/2	39/1	0.800	12/0	8/3	0.052	12/1	9/0	0.394	19/1	8/0	0.520
T0/T1/T2	40/16/3	35/5/0	0.059	10/2/0	8/3/0	0.538	10/3/0	8/1/0	0.474	13/5/2	6/2/0	0.643
C0/C1/C2	54/5/0	34/6/0	0.311	9/3/0	7/4/0	0.554	9/3/1	7/2/0	0.688	11/7/2	4/4/0	0.562

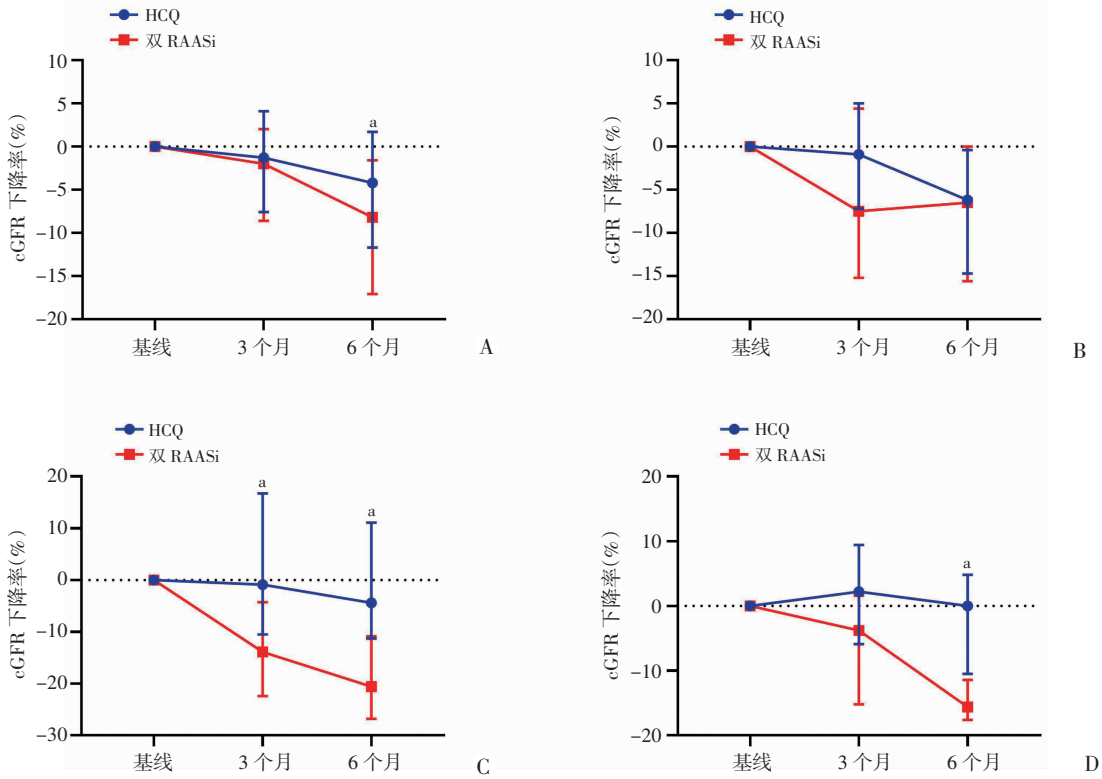
+:使用激素或免疫抑制;-:未使用激素或免疫抑制剂



+:使用激素或免疫抑制;-:未使用激素或免疫抑制剂

A:入组前(-),入组后(-);B:入组前(+),入组后(-);C:入组前(-),入组后(+);D:入组前(+),入组后(+)

图 2 两组患者随访期间 UPCR 下降率比较



+:使用激素或免疫抑制;-:未使用激素或免疫抑制剂;a:$P<0.05$

A:入组前(-),入组后(-);B:入组前(+),入组后(-);C:入组前(-),入组后(+);D:入组前(+),入组后(+)

图 3 两组患者随访期间 eGFR 下降率比较

对于在入组前使用激素或免疫抑制剂但入组后停用的患者,两组在 Lee 氏分级、牛津分型、eGFR、UPCR 基线水平等均无统计学差异,而 HCQ 组的血肌酐平均水平更高($P<0.05$),两组在随访第 3、6 个月时的 UPCR 下降率、eGFR 下降率均无统计学差异。

对于在入组前未使用激素或免疫抑制剂但入组后加用的患者,两组基线临床和病理资料比较差异无统计学意义,两组 UPCR 下降率在 3 个月和 6 个月随访时间点无统计学差异,而 HCQ 组在随访第 3、6 个月时的 eGFR 下降率显著低于双 RAASi 组($P<0.05$)。

对于在入组前和入组后全程使用激素或免疫抑制剂的患者,HCQ 组的血肌酐平均水平更高($P<0.05$),而其他临床资料及病理资料均无统计学差异。两组随访第 3、6 个月时的 UPCR 下降率,以及随访第 3 个月时的 eGFR 下降率均无统计学差异,而 HCQ 组在随访第 6 个月时的 eGFR 下降率低于双 RAASi 组($P=0.016$)。

2.3 安全性比较

如表 4 所示,在随访期间共计 16 例次不良事件发生,其中 HCQ 组 10 例(9.6%),双 RAASi 组 6 例(8.8%)。两组均无严重不良反应事件(SAE),两组不良反应事件发生率差异无统计学意义。在一般不良反应事件中,部分患者不止出现 1 个。HCQ 组主要是胃肠道反应、皮肤瘙痒和失眠、头疼等。而双 RAASi 组不良反应事件主要包括低血压、AKI 发生风险以及高钾血症。HCQ 组未观察到视网膜病变患者,可能是由于给药剂量较少,而且持续时间比风湿病患者短。

表 4 两组患者安全性比较[例,n(%)]

不良反应	HCQ 组($n=104$)	双 RAASi 组($n=68$)	P 值
严重不良反应事件(SAE)	0	0	
一般不良反应事件(AE)	10(9.6)	6(8.8)	0.861
胃肠道反应:腹泻、腹痛、纳差、恶心	4	0	
ALT/AST 升高	1	0	
AKI	0	2	
低血压	0	3	
心悸	1	0	
皮肤表现:瘙痒、丘疹	2	0	
内分泌紊乱:乳房胀痛、月经失调	0	2	
高血钾	2	2	
神经系统症状:失眠、头痛	2	0	

3 讨论

本研究比较了接受 HCQ 治疗和接受螺内酯治疗的 IgA 肾病患者的 UPCR 下降率、eGFR 下降率等指标,发现 HCQ 组的基线血肌酐平均水平更高,eGFR 更低,Lee 氏分级中Ⅲ~Ⅳ比例更高,而随访期间两组尿

蛋白下降水平相当,HCQ 组肾功能下降速度较双 RAASi 组慢。在亚组分析中,发现不论是否使用激素或免疫抑制剂,在 6 个月时均能显著降低尿蛋白。除入组前使用激素或免疫抑制剂但入组后停用的人群外,其余人群 HCQ 组在随访第 6 个月时的 eGFR 下降率均显著低于双 RAASi 组。结果表明,对于已经充分 RAASi 治疗的 IgA 肾病患者,HCQ 和螺内酯均能进一步有效降低尿蛋白,但对肾小球滤过率保护作用来看,HCQ 较螺内酯有明显优势。

持续性蛋白尿是 CKD 进展的独立危险因素[18],其主要通过诱导足细胞损伤等导致肾小球硬化,以及通过直接毒性作用、激活补体和炎性小体、引起氧化应激和促进凋亡等途径导致肾小管间质炎症和纤维化,从而促进 CKD 进展[19]。临床研究发现,尿蛋白定量 >1 g/d 的 IgA 肾病患者肾功能恶化进展加速,且进展速度与尿蛋白量呈正相关,持续蛋白尿>3 g/d 肾小球滤过率(GFR)丢失比<1 g/d 快 25 倍[4]。因此,控制尿蛋白水平是治疗 IgA 肾病的核心环节。ACEI/ARB 是 IgA 肾病的基本支持治疗,但长期应用 ACEI/ARB 的患者会出现醛固酮升高,即“醛固酮逃逸”[10,20]。醛固酮通过促进肾小球和肾小管间质炎症和纤维化,导致尿蛋白增加和 eGFR 下降[9]。因此,应用 MRA 可能会获得 ACEI/ARB 治疗的额外收益。目前,关于 MRA 治疗慢性肾脏病蛋白尿的报道较多。CHRYSOSTOMOU 等[21]的一项随机双盲对照试验证实,螺内酯联合 RAASi 可以持续减少尿蛋白。HCQ 作为一种抗疟药物,广泛应用于类风湿关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮等风湿免疫疾病[22-23]。由于其抗蛋白尿作用,最近被用于 IgA 肾病。北京大学第一医院肾内科张宏等[16]的一项大样本倾向性评分病例匹配的回顾性研究发现,已经接受最大耐受量 RAS 阻断剂的 IgA 肾病患者,使用 HCQ 与未使用的患者相比,在第 6 个月时,蛋白尿下降的百分比明显高于对照组。其后通过一项随机双盲对照研究证实了 HCQ 对于 IgA 肾病降低尿蛋白的作用[15]。目前,HCQ 治疗 IgA 肾病已经纳入 2021 年 KDIGO 肾小球肾炎临床指南[24]。本研究发现,在 RAASi 基础上加用 HCQ 或螺内酯,在 6 个月时均能显著降低尿蛋白,但 HCQ 对 eGFR 的保护明显优于螺内酯。

既往 IgA 肾病的治疗重点是尿蛋白,但目前的观点进行了转变,最终是减小 eGFR 丢失的速度,延缓 CKD 的进展。对于 IgA 肾病的治疗,糖皮质激素的疗效及安全性一直存在争议。2012 年 KDIGO 指南建议:对经过 3~6 个月优化支持治疗后,蛋白尿水平仍 >1 g/d 且 eGFR>50 mL/(min · 1.73 m^2)的 IgA 肾病患者,可以使用 6 个月的糖皮质激素治疗。STOP-IgAN 和 TESTING 研究表明,在 RAASi 治疗的基础上加用激素,可以显著减少蛋白尿,但严重不良事件风险显著增加[7-8]。STOP-IgAN 研究发现,在高危 IgA 肾病患者中加用激素或免疫抑制剂不能阻止 eGFR 的下降[7]。这就引起我们思考,可能在今后 IgA 肾病的治疗过程中,既要控制尿蛋白,又要兼顾对 eGFR 的保护作用。本研究提示 HCQ 较螺内酯有更好的 eGFR 保护作用,但需要注意的是由于 MRA 的利尿作用和肾小球高滤过消失,eGFR 最初会出现可逆性降低,主要在治疗第 1 个月,随后保持稳定,而初始 eGFR 下降预示着随后对尿蛋白的减少及肾功能的保护作用[25]。本研究仅仅观察了 6 个月,因此,需要更长的研究周期来验证目前的结果。

我们基于真实世界的研究发现,激素或免疫抑制剂在本研究中作为一个混杂因素处理。对于全程无激素无免疫抑制剂使用的患者,发现 HCQ 在 6 个月时对 eGFR 的保护作用优于螺内酯。此外,本研究发现无论入组前是否使用激素或免疫抑制剂,在入组后使用的人群中,HCQ 组也优于螺内酯。而入组前给予激素或免疫抑制剂,入组后停用的这群患者,两组 eGFR 下降幅度无明显差异,可能与停用激素或免疫抑制剂有关。此外,作为一项非随机研究,选择偏倚不可避免,且随访时间短、样本量少,可能导致某些变异和偏倚。此前也有研究报道,对激素或免疫抑制剂反应不足的 IgA 肾病使用 HCQ 可以降低尿蛋白,延缓 CKD 进展[26]。HCQ 可能通过抑制 Toll 样受体(TLR)刺激和减少细胞因子的产生来有效治疗 IgA 肾病[27]。激素或免疫抑制剂联合 HCQ 可能具有协同作用,HCQ 将来可能成为 IgA 肾病的替代治疗或补充,以减少激素或免疫抑制剂的副作用。

综上所述,在充分 RAASi 治疗的基础上尿蛋白不达标的 IgA 肾病患者,HCQ 和螺内酯控制尿蛋白水平效果相当,无严重不良事件,但 HCQ 在 eGFR 保护作用显著优于螺内酯。由于本研究是一项前瞻性、非随机对照研究,样本量小、随访时间短、存在偏倚等,因此,HCQ、螺内酯的长期疗效、对肾功的影响及其安全性仍需要进行多中心、大样本的随机对照试验进一步验证。

参考文献:

[1] SCHENA F P, NISTOR I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(5): 435-442. DOI:10.1016/j.semnephrol.2018.05.013.

[2] LI X L, LIU Y X, LV J C, *et al*. Progression of IgA nephropathy under current therapy regimen in a Chinese population[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 484-489. DOI:10.2215/CJN.01990213.

[3] COPPO R, D'AMICO G. Factors predicting progression of IgA nephropathies[J]. J Nephrol, 2005, 18(5): 503-512.

[4] AUCELLA F, NETTI G S, PIEMONTESE M, *et al*.

Proteinuria in the prognosis of IgA nephropathy[J]. Minerva Urol Nefrol, 2009, 61(3): 235-248.
[5] CHENG J, ZHANG W, ZHANG X H, *et al*. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(6): 880-888. DOI:10.1111/j.1742-1241.2009.02038.x.
[6] JI Y, YANG K, XIAO B, *et al*. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3689-3695. DOI:10.1002/jcb.27648.
[7] ROBERT T, CAMBIER A, HERTIG A. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2016, 374(10): 991. DOI: 10.1056/NEJMc1600141.
[8] O'SHAUGHNESSY M M, LAFAYETTE R A. Corticosteroids for IgA nephropathy: testing for benefit, discovering harm[J]. JAMA, 2017, 318(5): 429-431. DOI:10.1001/jama.2017.9359.
[9] BAUERSACHS J, JAISSER F, TOTO R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases[J]. Hypertension, 2015, 65(2): 257-263. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488.
[10] SARAFIDIS P A, MEMMOS E, ALEXANDROU M E, *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection: current evidence and future perspectives[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(46): 5528-5536. DOI: 10.2174/1381612825666190306162658.
[11] ERRAEZ S, LÓPEZ-MESA M, GÓMEZ-FERNÁNDEZ P. Mineralcorticoid receptor blockers in chronic kidney disease[J]. Nefrologia, 2021, 41(3): 258-275. DOI:10.1016/j.nefro.2020.10.001.
[12] BARRERA-CHIMAL J, GIRERD S, JAISSER F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis[J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 302-319. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.030.
[13] PATEL V, JOHARAPURKAR A, JAIN M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases[J]. Drug Dev Res, 2021, 82(3): 341-363. DOI:10.1002/ddr.21760.
[14] GAO R T, WU W, WEN Y B, *et al*. Hydroxychloroquine alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(7): 1233-1241. DOI:10.1007/s11255-017-1574-2.
[15] LIU L J, YANG Y Z, SHI S F, *et al*. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(1): 15-22. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.01.026.
[16] YANG Y Z, CHEN P, LIU L J, *et al*. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 297. DOI:10.1186/s12882-019-1488-6.
[17] TANG C, LV J C, SHI S F, *et al*. Long-term safety and efficacy of hydroxychloroquine in patients with IgA nephropathy: a single-center experience[J]. J Nephrol, 2022, 35(2): 429-440. DOI: 10.1007/s40620-021-00988-1.
[18] BARBOUR S J, REICH H N. Risk stratification of patients with IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(6): 865-873. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.02.326.
[19] 李艳艳, 范耀冰, 吴红赤. 蛋白尿在慢性肾脏病进展中的新认识[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6):1405-1410.
LI Y Y, FAN Y B, WU H C. New understanding of proteinuria in the progression of chronic kidney disease[J]. J Clin Pathol Res, 2021, 41(6):1405-1410.
[20] SATO A, SARUTA T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(9 Pt 1): 781-788. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00913-0.
[21] CHRYSOSTOMOU A, PEDAGOGOS E, MACGREGOR L, *et al*. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin Ⅱ receptor blocker[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(2): 256-262. DOI:10.2215/CJN.01040905.
[22] BEN-ZVI I, KIVITY S, LANGEVITZ P, *et al*. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(2): 145-153. DOI:10.1007/s12016-010-8243-x.
[23] PONTICELLI C, MORONI G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(3): 411-419. DOI:10.1080/14740338.2017.1269168.
[24] TESAR V, TROYANOV S, BELLUR S, *et al*. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9): 2248-2258. DOI:10.1681/ASN.2014070697.
[25] DOJKI F K, BAKRIS G. Nonsteroidal mineralocorticoid antagonists in diabetic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(5): 368-374. DOI:10.1097/MNH.0000000000000340.
[26] TANG C, LV J C, SHI S F, *et al*. Effect of hydroxychloroquine in patients with IgA nephropathy with insufficient responses to immunosuppressive therapy: a retrospective case-control study[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 469. DOI:10.1186/s12882-020-02141-9.
[27] CIFERSKA H, HONSOVA E, LODERÉROVA A, *et al*. Does the renal expression of Toll-like receptors play a role in patients with IgA nephropathy?[J]. J Nephrol, 2020, 33(2): 307-316. DOI:10.1007/s40620-019-00640-z.

(收稿:2022-02-11;修回:2022-03-31)
(编辑 刘秋池)