

中图分类号: R969; R2-031; R979.5; R692.6
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.15.021

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)15-0119-09



他克莫司联合五酯胶囊治疗成人免疫性肾小球疾病有效性、安全性和经济性的 Meta 分析*

李鐔江, 张 静, 傅一星, 肖友文[△]

(四川省乐山市人民医院, 四川 乐山 614000)

摘要:目的 系统评价他克莫司(TAC)联合五酯胶囊治疗成人免疫性肾小球疾病(IGD)的有效性、安全性和经济性。方法 采用计算机检索 PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library 及万方(WanFang)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)中自建库起至 2025 年 6 月 25 日 TAC 联合五酯胶囊(观察组)与 TAC(对照组)治疗成人 IGD 患者的随机对照试验(RCT)和回顾性队列研究(RCS)。采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的 RCS 进行质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 5 项 RCT 和 3 项 RCS,涉及成人 IGD 患者 566 例。Meta 分析结果显示,有效性方面,观察组患者的肾脏完全缓解率(CR)显著高于对照组[RR = 1.32, 95%CI(1.01, 1.72), P = 0.04];观察组患者的 24 h 尿蛋白显著低于对照组[MD = -0.62, 95%CI(-0.67, -0.56), P < 0.000 01];观察组患者的 TAC 血药浓度显著高于对照组[MD = 2.32, 95%CI(2.04, 2.61), P < 0.000 01],TAC 剂量显著少于对照组[MD = -0.58, 95%CI(-0.98, -0.17), P = 0.005],血药浓度达标时间显著短于对照组[MD = -7.97, 95%CI(-10.26, -5.68), P < 0.000 01]。安全性方面,两组患者不良反应发生率相当(P > 0.05)。经济性方面,观察组患者的成本-效果比显著少于对照组[SMD = -1.64, 95%CI(-2.80, -0.48), P = 0.006]。结论 五酯胶囊可作为 TAC 治疗成人 IGD 患者的药效增强剂,具有更好的临床疗效和药物经济学效益,且安全性高。

关键词:他克莫司;五酯胶囊;免疫性肾小球疾病;有效性;安全性;经济性;Meta 分析

Efficacy, Safety, and Cost – Effectiveness of Tacrolimus Combined with Wuzhi Capsules in the Treatment of Adult Patients with Immune – Mediated Glomerular Diseases: A Meta – Analysis

Li Bojiang, Zhang Jing, Fu Yixing, Xiao Youwen[△]

(The People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan 614000, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy, safety, and cost – effectiveness of tacrolimus (TAC) combined with Wuzhi Capsules in the treatment of adult patients with immune – mediated glomerular disease (IGD). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) and retrospective cohort studies (RCS) of TAC combined with Wuzhi Capsules (observation group) and TAC (control group) in the treatment of adult patients with IGD in the PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, WanFang, CNKI, VIP, and CBM were searched from the inception of each database to June 25, 2025. The Cochrane 5.1.0 Risk of Bias tool was used to evaluate the quality of the included RCTs, the Newcastle – Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the quality of the included RCSs, and RevMan 5.3 software was used for Meta – analysis. **Results** Five RCTs and three RCSs were included, involving 566 adult patients with IGD. Meta – analysis results showed that, in terms of effectiveness, the complete renal response rate (CR) in the observation group was significantly higher than that in the control group [RR = 1.32, 95%CI (1.01, 1.72), P = 0.04]; the 24 h urinary protein in the observation group was significantly lower than that in the control group [MD = -0.62, 95%CI (-0.67, -0.56), P < 0.000 01]; the TAC blood concentration in the observation group was significantly higher than that in the control group [MD = 2.32, 95%CI (2.04, 2.61), P < 0.000 01], the TAC dose in the observation group was significantly lower than that in the control group [MD = -0.58, 95%CI (-0.98, -0.17), P = 0.005], and the time for blood concentration to reach the standard in the observation group was significantly shorter than that in the control group [MD = -7.97, 95%CI (-10.26, -5.68), P < 0.000 01]. In terms of safety, the incidence of adverse drug reactions (ADRs) was comparable between the two groups (P > 0.05). In terms of economy, the cost – effectiveness ratio in the observation group was significantly lower than that in the control group [SMD = -1.64, 95%CI (-2.80, -0.48), P = 0.006]. **Conclusion** Wuzhi Capsules can be used as a pharmacodynamic enhancer of TAC in the treatment of adult patients with IGD, with better clinical efficacy and pharmacoeconomic benefits, and high safety.

Key words: tacrolimus; Wuzhi Capsules; immune – mediated glomerular disease; efficacy; safety; economy; Meta – analysis

*基金项目:四川省医学会肾病(上药国风)专项科研项目[2024SY16]。

第一作者:李鐔江,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为肾小球疾病及慢性肾衰竭的诊治,(电子信箱)bojiangli2017@163.com。

[△]通信作者:肖友文,男,大学本科,主任医师,研究方向为肾小球疾病及慢性肾衰竭的诊治,(电子信箱)youwenxiao@yeah.net。

免疫性肾小球疾病(IGD)是一类由自身免疫反应异常、补体过度激活引起的肾脏疾病,也是导致终末期肾脏病的重要病因^[1]。以他克莫司(TAC)为代表的免疫抑制剂是治疗IGD的常用药物,有助于改善患者的临床症状和生活质量。但由于TAC治疗窗窄和药代动力学个体化差异大,部分患者无法达到有效的目标血药浓度,治疗效果欠佳。增加TAC剂量可有效提升血药浓度,但也会增加患者的药品不良反应(ADR)和经济负担。因此,迫切需要优化现有治疗策略,以兼顾疗效和成本-效益。五酯胶囊是以五味子甲素为主要活性成分的中成药,用于辅助治疗肝功能损伤^[2-3],有利于提高肝、肾移植患者的TAC血药浓度,并减少TAC剂量^[4]。但以IGD为研究对象的报道较少,且样本量小,根据这些单独的原始研究尚不能得出相同结论。有研究发现,TAC联合五酯胶囊较单用TAC更能有效控制IGD患者的病情^[5],但结果存在争议。为此,本研究中系统评价了TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD患者的有效性、安全性和经济性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“他克莫司”“钙调磷酸酶抑制剂”“五酯胶囊”为中文检索词,以“FK-506”“tacrolimus”“calcineurin inhibitor”“wuzhi capsule”为英文检索词,采取主题词和自由词相结合的方式检索,采用计算机检索PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library 及万方(WanFang)、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)中自建库起至2025年6月25日的相关文献。以Web of Science数据库为例,其检索策略为“#1 TS = (tacrolimus OR FK-506 OR calcineurin inhibitor), #2 TS = (wuzhi capsule), #3 #1 AND #2”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:1)研究类型为国内外公开发表的随机对照试验(RCT)、回顾性队列研究(RCS)或前瞻性队列研究;2)研究对象为成人IGD患者^[1],种族、国籍不限;3)干预措施为观察组予TAC联合五酯胶囊,对照组予TAC;4)结局指标包括有效性指标[①肾脏完全缓解率(CR),②肾脏部分缓解率(PR),③血清白蛋白(Alb),④24 h尿蛋白],TAC相关指标[⑤TAC剂量,⑥TAC血药浓度,⑦TAC血药浓度达标时间],安全性指标[⑧ADR],经济性指标[⑨成本-效果比]。

排除标准:观察组或对照组纳入患者≤10例;随访时间<3个月;无法获取全文,无法提取或转换数据;数据有误,可靠性差;重复发表或疑似重复发表,动物实验,Meta分析,综述,系统评价,会议摘要,病例报道,社论。

1.3 文献筛选与质量评价

由2名评价员独立筛选及评价文献,若存在分歧,则通过讨论决定是否纳入,若仍不能解决,则邀请第3人协助判断。筛选文献时提取内容包括第一作者姓名,发表年份,研究地区,研究类型,IGD类型,样本量,患者的年龄、性别,TAC目标血药浓度,五酯胶囊剂量,随访时间,结局指标。采用Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具对纳入RCT从随机序列生成、分配序列隐藏、对研究人员和受试者采用盲法、对结果评估者采用盲法、结局数据不完整、倾向性汇报研究结局、其他层面偏倚源7个方面进行质量评价,判定为“风险不清楚”“高风险”“低风险”。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)从研究人群选择性(0~3分)、组间可比性(0~3分)、结局评价(0~3分)3个方面对纳入的RCS进行质量评价,满分为9星(★),星数越多表明文献质量越高。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。采用Q检验进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$,认为各研究间异质性不存在统计学差异,则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,认为各研究间异质性存在统计学差异,则采用随机效应模型进行Meta分析,并采用亚组分析(以研究类型和IGD类型作为预设亚组,必要时可增加亚组类型探索异质性的潜在来源)查找异质性的可能原因。采用更换分析模型的方法进行敏感性分析,以评估Meta分析结果的稳定性和可靠性。连续性变量测量方法或单位完全相同时选用均数差(MD)、不同时选用标准化均数差(SMD)作为效应量,二分类变量选用相对危险度(RR)作为效应量。Meta分析结果以效应量及其95%置信区间(95%CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若某一结局指标纳入文献≥10篇,则绘制漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献基本特征

共检索到507篇文献,最终纳入8篇文献^[6-13]进行Meta分析,包括5篇RCT^[6-7,9,11-12]和3篇RCS^[8,10,13],共涉及IGD患者566例,其中观察组274例、对照组292例。文献筛选流程见图1,纳入文献基本特征见表1。

2.2 质量评价

RCT的质量评价结果显示,结局指标均完整,均无选择性报告研究结局,其中3篇文献描述了具体的随机序列生成方法。详见图2和图3。RCS的质量评价结果显示,2篇文献^[8,10]的NOS评分为6星,1篇文献^[13]的NOS评分为5星。详见表2。

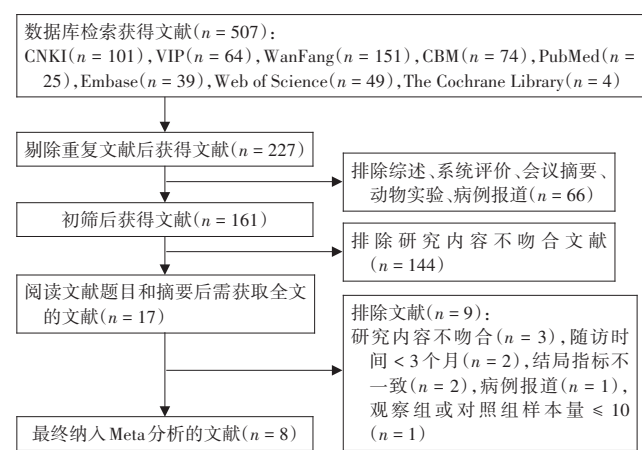


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 纳入研究的 IGD 类型亚组分析

由于仅有6项研究^[6-8,10-12]明确描述了IGD类型,其中5项研究^[6-8,11-12]为特发性膜性肾病(IMN)型IGD患者。故IGD类型的亚组分析仅纳入这5项研究。

2.3.2 有效性指标

肾脏CR:6项研究^[7-8,10-13]报告,各研究间异质性不存在统计学差异($P = 0.68, I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的肾脏CR显著高于对照组 $[RR = 1.32, 95\%CI(1.01, 1.72), P = 0.04]$ 。详见图4A。研究类型亚组分析结果显示,在RCT和RCS亚组中,观察组和对照组患者治疗后的肾脏CR均无统计学差异($P > 0.05$)。详见图4A。IGD类型亚组分析结果显示,两组IMN型IGD患者治疗后的肾脏CR无统计学差异($P = 0.09$)。详见图4B。

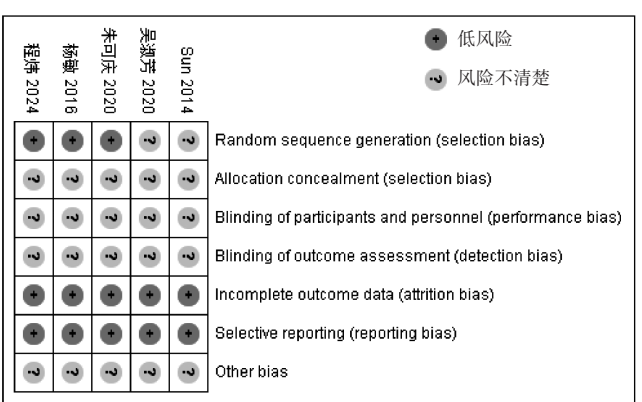


图2 纳入随机对照试验偏倚风险分析

Fig. 2 Bias risk for the included RCTs

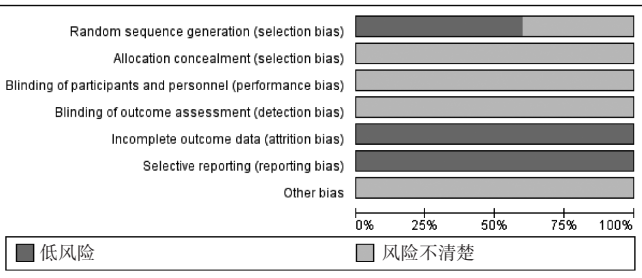


图3 纳入随机对照试验的偏倚风险项目所占比例

Fig. 3 Proportion of bias risk items of the included RCTs

表2 纳入回顾性队列研究的NOS评分结果

Tab. 2 NOS scores of the included RCSs

第一作者及发表年份	研究人群选择性	组间可比性	结局评价	总分
张俊晓 2020 ^[8]	★	★★	★★★	★★★★★
杨宁 2017 ^[10]	★	★★	★★★	★★★★★
钟玲君 2021 ^[13]	★	★★	★★	★★★★★

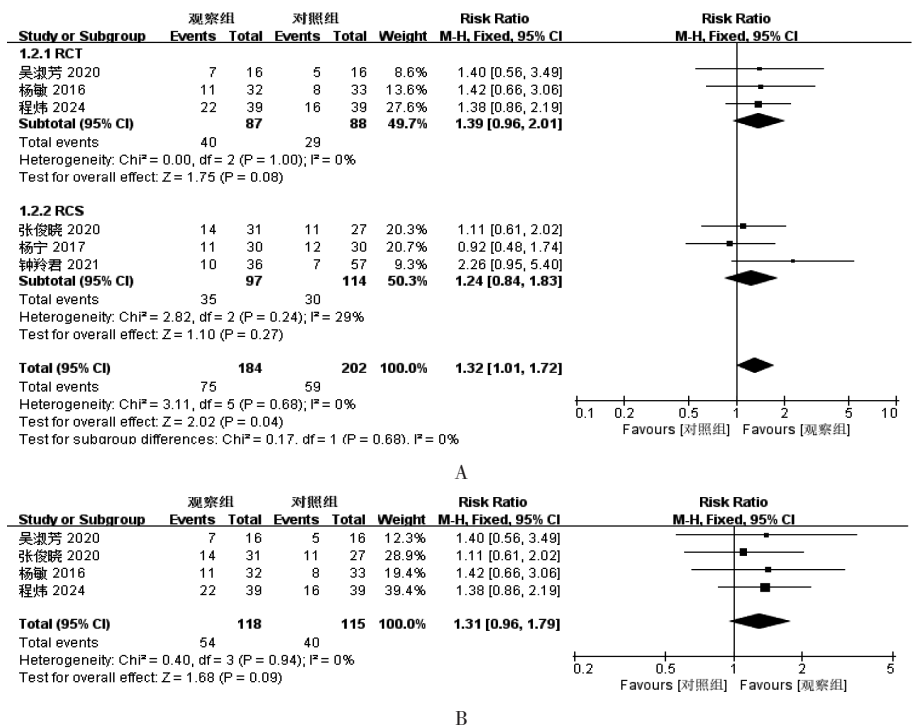
表1 纳入文献基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included studies

第一作者及发表年份	研究地区	研究类型	IGD 类型	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		性别(男/女, 例)		TAC 目标血药浓度 (ng/mL)	五酯胶 剂量	随访时间 (个月)	结局指标
				观察组	对照组	观察组	对照组				
Sun 2014 ^[6]	黑龙江省哈尔滨市	RCT	IMN	40 ± 10	39 ± 12	17/13	19/11	4~8	1粒/次, 3次/天	6	③④⑤⑨
吴淑芳 2020 ^[7]	福建省莆田市	RCT	IMN	47 ± 12	45 ± 12	9/7	9/7	5~10	2粒/次, 2次/天	6	①②③④
张俊晓 2020 ^[8]	辽宁省沈阳市	RCS	IMN	44 ± 13	49 ± 16	15/16	12/15	4~8	2粒/次, 2次/天	6	①②⑤⑦⑧
朱可庆 2020 ^[9]	浙江省杭州市	RCT	-	43 ± 6	44 ± 7	26/34	24/36	前2个月为5~8, 后2个月为3~6	2粒/次, 3次/天	4	③④⑤⑥⑧
杨宁 2017 ^[10]	辽宁省大连市	RCS	IgAN, LN, FSGS等	46 ± 13	48 ± 13	20/10	19/11	5~10	2粒/次, 2次/天	12	①②⑤⑦⑧⑨
杨敏 2016 ^[11]	山东省滨州市	RCT	IMN	34 ± 14	33 ± 10	18/14	18/15	5~10	1粒/次, 3次/天	6	①②⑧
程炜 2024 ^[12]	江苏省镇江市	RCT	IMN	52 ± 1	52 ± 1	29/10	28/11	5~10	2粒/次, 2次/天	6	①②⑧
钟玲君 2021 ^[13]	江苏省南京市	RCS	-	46 ± 18	51 ± 18	19/17	32/25	-	2粒/次, 2次/天	3	①②③④⑥

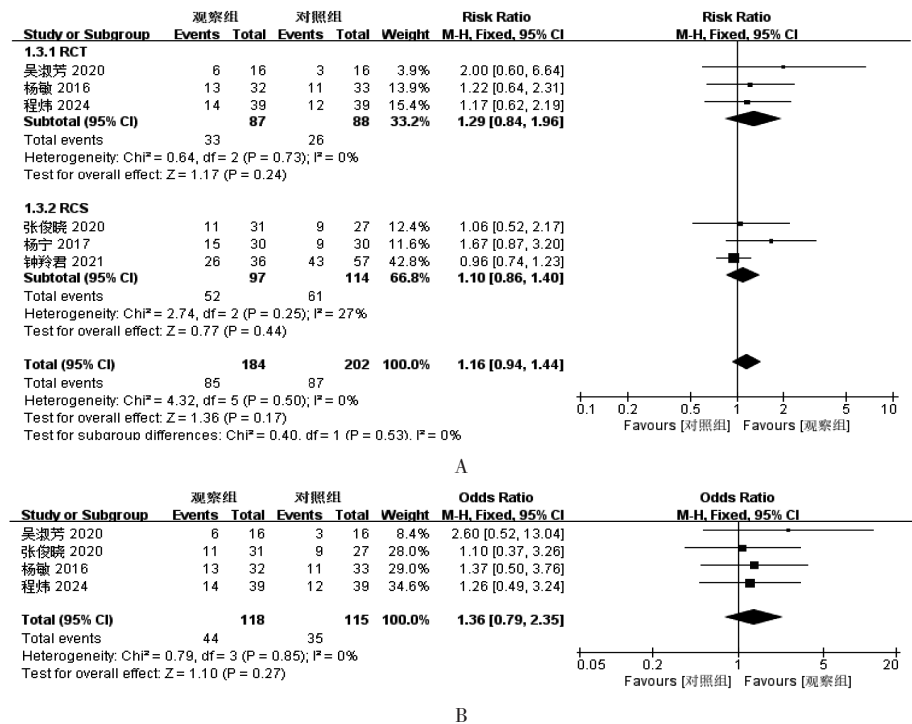
注:RCT为随机对照试验,RCS为回顾性队列研究;IGD为免疫性肾小球疾病;IMN为特发性膜性肾病;IgAN为免疫球蛋白A肾病;LN为狼疮性肾炎;FSGS为局灶性节段性肾小球硬化;-为未描述。

Note:RCT refers to randomized controlled trials,and RSC refers to retrospective cohort studies;IGD refers to immune - mediated glomerular disease;IMN refers to idiopathic membranous nephropathy;IgAN refers to immunoglobulin A nephropathy;LN refers to lupus nephritis;FSGS refers to focal segmental glomerulosclerosis; - refers to not described.



A. 研究类型亚组 B. IGD 类型亚组
图 4 两组患者肾脏完全缓解率比较的 Meta 分析森林图

A. Study type subgroup B. IGD type subgroup
Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of the complete renal remission rate between the two groups



A. 研究类型亚组 B. IGD 类型亚组
图 5 两组患者肾脏部分缓解率比较的 Meta 分析森林图

A. Study type subgroup B. IGD type subgroup
Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of partial renal response rate between the two groups

肾脏 PR:6 项研究^[7-8,10-13]报告,各研究间异质性不存在统计学差异($P = 0.50, I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者的肾脏 PR 无统计学差异 $[RR = 1.16, 95\%CI(0.94, 1.44), P = 0.17]$ 。详见图 5 A。研究类型亚组分析结果显示,在 RCT 和 RCS 亚组中,观察组和对照组患者治疗后的肾脏 PR 均无统

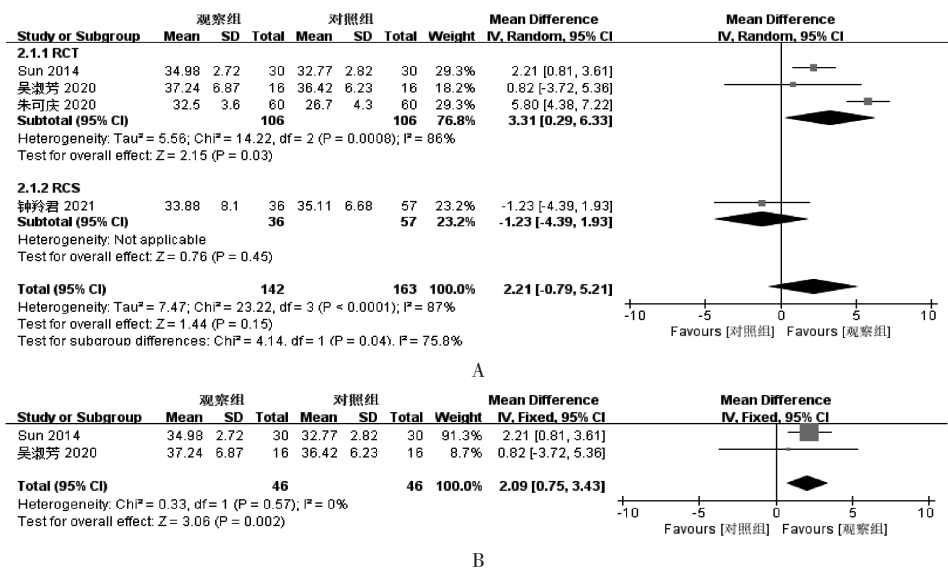


图6 两组患者血清白蛋白比较的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of serum albumin levels between the two groups

计学差异($P > 0.05$)。详见图5 A。IGD类型亚组分析结果显示,两组IMN型IGD患者治疗后的肾脏PR无统计学差异($P = 0.27$)。详见图5 B。

血清Alb:4项研究^[6-7,9,13]报告,各研究间异质性存在统计学差异($P < 0.0001$, $I^2 = 87\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者的血清Alb水平无统计学差异 $[MD = 2.21, 95\%CI(-0.79, 5.21), P = 0.15]$ 。详见图6 A。研究类型亚组分析结果显示,在RCT亚组中,观察组患者治疗后的血清Alb水平显著高于对照组($P = 0.03$)。详见图6 A。IGD类型亚组分析结果显示,观察组IMN型IGD患者治疗后的血清Alb水平显著高于对照组($P = 0.002$)。详见图6 B。为深入查找异质性的潜在来源,基于随访时间、五酯胶囊剂量进行了亚组分析。结果显示,五酯胶囊剂量可能是导致该指标异质性的因素。详见表3。

24 h尿蛋白:4项研究^[6-7,9,13]报告,各研究间异质性不存在统计学差异($P = 0.26$, $I^2 = 25\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者治疗后的24 h尿蛋白水平显著低于对照组 $[MD = -0.62, 95\%CI(-0.67, -0.56), P < 0.00001]$ 。详见图7 A。研究类型亚组分析结果显示,在RCT亚组中,观察组患者治疗后的24 h尿蛋白水平显著低于对照组($P < 0.00001$)。详见图7 A。IGD类型亚组分析结果显示,两组IMN型IGD患者治疗后的24 h尿蛋白水平无统计学差异($P = 0.23$)。详见图7 B。

2.3.3 TAC 相关指标

TAC剂量:4项研究^[6,8-10]报告,各研究间异质性存在统计学差异($P < 0.00001$, $I^2 = 93\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的TAC剂

表3 血清白蛋白与随访时间、五酯胶囊剂量的亚组分析结果

Tab.3 Subgroup analysis results of serum albumin, follow - up duration, and Wuzhi Capsules dosage

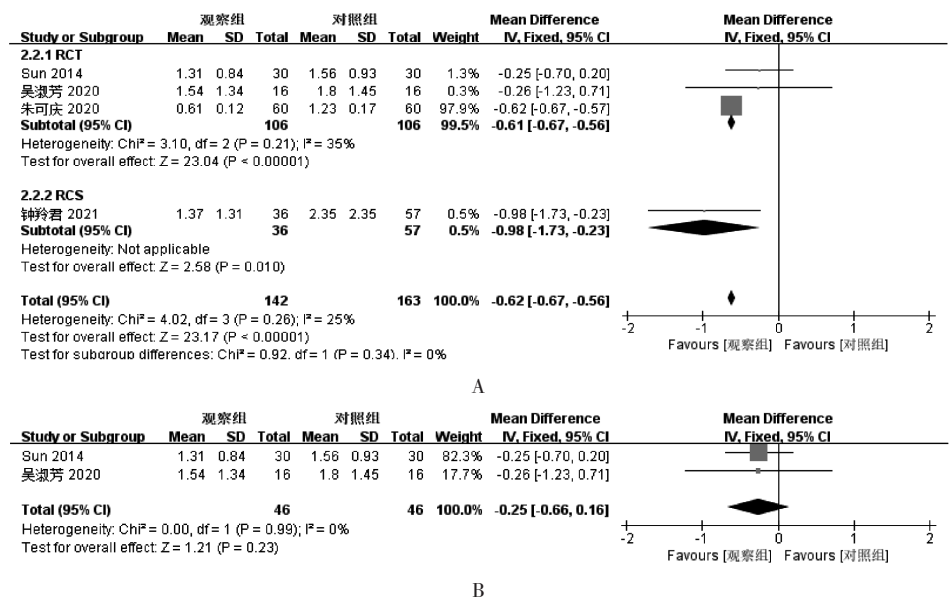
结局指标		纳入文献 数量(项)	异质性检验结果		效应 模型	Meta分析结果	
			P(%)	P值		MD(95%CI)	P值
随访时间	3~4个月	2 ^[9,13]	94	<0.0001	随机	2.43(-4.45,9.32)	0.49
	6个月	2 ^[6-7]	0	0.57	固定	2.09(0.75,3.43)	0.002
五酯胶囊剂量	3粒	1 ^[6]	-	-	-	-	-
	4粒	2 ^[7,13]	0	0.47	固定	-0.56(-3.16,2.04)	0.67
	6粒	1 ^[9]	-	-	-	-	-

注: - 表示亚组研究数量为1项,故无法计算 I^2 和异质性检验 P 值,也无需选择随机/固定效应模型进行分析。表4同。

Note: - indicates that there is only one subgroup study, therefore it is not possible to calculate I^2 and heterogeneity test P values, and there is no need to select a random / fixed effects model for analysis (for Tab. 3 - 4).

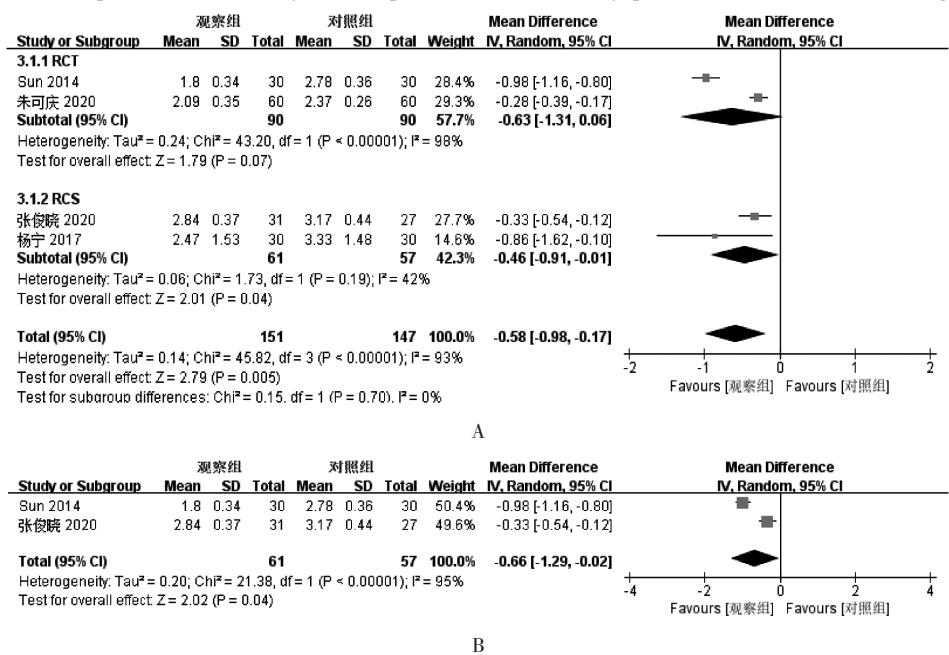
量显著少于对照组 $[MD = -0.58, 95\%CI(-0.98, -0.17), P = 0.005]$ 。详见图8 A。研究类型亚组分析结果显示,在RCT亚组中,两组患者的TAC剂量无统计学差异($P = 0.07$);在RCS亚组中,观察组患者的TAC剂量显著少于对照组($P = 0.04$)。详见图8 A。IGD类型亚组分析结果显示,观察组IMN型IGD患者的TAC剂量显著少于对照组($P = 0.04$)。详见图8 B。为深入查找异质性的潜在来源,基于随访时间、五酯胶囊剂量进行了亚组分析。结果显示,五酯胶囊剂量可能是导致该指标异质性的因素。详见表4。

TAC血药浓度:2项研究^[9,13]报告,各研究间异质性不存在统计学差异($P = 0.57$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的TAC血



A. 研究类型亚组 B. IGD 类型亚组
图 7 两组患者 24 h 尿蛋白比较的 Meta 分析森林图
A. Study type subgroup B. IGD type subgroup

Fig. 7 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of 24 h urinary protein levels between the two groups



A. 研究类型亚组 B. IGD 类型亚组
图 8 两组患者 TAC 剂量比较的 Meta 分析森林图
A. Study type subgroup B. IGD type subgroup

Fig. 8 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of TAC dosage between the two groups

药浓度显著高于对照组 [$MD = 2.32, 95\%CI(2.04, 2.61), P < 0.00001$]。详见图 9。

TAC 血药浓度达标时间: 2 项研究^[8,10] 报告, 各研究间异质性不存在统计学差异 ($P = 0.55, I^2 = 0$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的 TAC 血药浓度达标时间显著短于对照组 [$MD = -7.97, 95\%CI(-10.26, -5.68), P < 0.00001$]。详见图 10。

2.3.4 安全性指标

5 项研究^[8-12] 报告, ADR 主要表现为肝功能异常、胃肠道反应、血糖升高、震颤和感染, 各研究间异质性均不存在统计学差异 ($P = 0, 0, 13\%, 0, 0; P = 0.62, 0.50, 0.32, 0.51, 0.48$), 故均采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患者上述 ADR 发生率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。详见表 5。

表4 TAC剂量与随访时间、五酯胶囊剂量的亚组分析结果

Tab. 4 Subgroup analysis results of TAC dosage, follow - up duration and Wuzhi Capsules dosage

结局指标		纳入文献 数量(项)	异质性检验结果		效应 模型	Meta分析结果	
			I ² (%)	P值		MD(95%CI)	P值
随访时间	4个月	1 ^[9]	-	-	-	-	-
	6个月	2 ^[6,8]	95	<0.000 01	随机	-0.66(-1.29, -0.02)	0.04
	12个月	1 ^[10]	-	-	-	-	-
五酯胶囊剂量	3粒	1 ^[6]	-	-	-	-	-
	4粒	2 ^[8,10]	42	0.19	固定	-0.46(-0.91, -0.01)	0.04
	6粒	1 ^[9]	-	-	-	-	-

表5 ADR的Meta分析结果

Tab. 5 Meta - analysis results of ADRs

ADR	纳入文献 数量(项)	异质性检验		效应 模型	Meta分析	
		I ² (%)	P值		RR(95%CI)	P值
肝功能异常	4 ^[8-11]	0	0.62	固定	0.57(0.26, 1.24)	0.16
胃肠道反应	4 ^[9-12]	0	0.50	固定	0.58(0.21, 1.62)	0.30
血糖升高	3 ^[8,10-11]	13	0.32	固定	0.81(0.26, 2.56)	0.72
震颤	3 ^[8-9,11]	0	0.51	固定	0.69(0.14, 3.39)	0.65
感染	3 ^[9-11]	0	0.48	固定	1.51(0.43, 5.26)	0.52

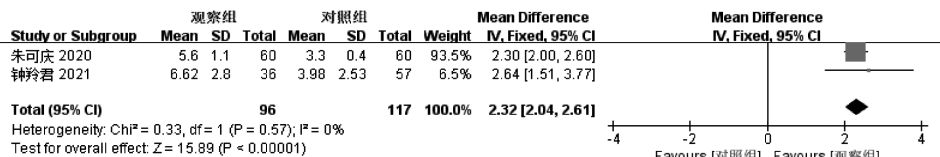


图9 两组患者TAC血药浓度比较的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of TAC blood concentration between the two groups

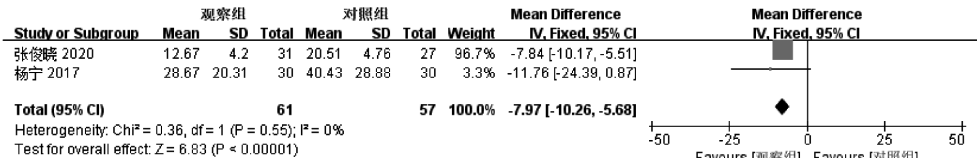


图10 两组患者TAC血药浓度达标时间比较的Meta分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of time to target TAC blood concentration between the two groups

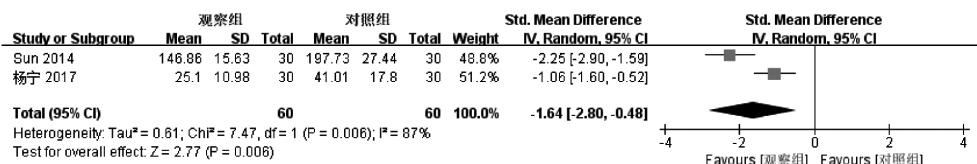


图11 两组患者成本-效果比较的Meta分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta - analysis : Comparison of cost - effectiveness ratio between the two groups

3 讨论

IGD的特征为肾脏自身抗原介导异常免疫应答或系统性自身免疫反应引起肾功能损伤^[14],其治疗药物主要为糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂。TAC作为临床常用免疫抑制剂,通过干扰T淋巴细胞活化、抑制细胞因子转录、保护足细胞、改善糖皮质激素抵抗等途径发挥对IGD的治疗作用^[15]。虽然TAC具有高效的免疫抑制作用,但仍有部分IGD患者未获得满意疗效,这

2.3.5 经济性指标

2项研究^[6,10]报告了成本-效果比,各研究间异质性存在统计学差异($P = 0.006, I^2 = 87\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的成本-效果比显著低于对照组 $[SMD = -1.64, 95\%CI(-2.80, -0.48), P = 0.006]$ 。详见图11。

2.4 敏感性分析

基于固定效应模型和随机效应模型分析结果比较,对各结局指标进行敏感性分析发现,以下2个指标的Meta分析结果发生了实质性改变,分别为肾脏CR $[RR = 1.29, 95\%CI(0.99, 1.69), P = 0.06]$ 和血清Alb $[MD = 3.40, 95\%CI(2.47, 4.33), P < 0.000 01]$,提示这2个结局指标所得结论的稳定性较差,应谨慎对待。而其余结局指标在2种模型中的结果基本一致,提示结论稳定可靠。

2.5 发表偏倚分析

由于本研究中所有结局指标纳入的文献数量均过少($n \leq 6$),故未进行发表偏倚分析。

和TAC血药浓度过低密切相关^[16]。本研究结果显示,TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD,可提高患者的TAC血药浓度,减少TAC剂量,这和张春燕等^[17]的研究结果一致。本研究结果显示,TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD,有利于缩短患者的TAC血药浓度达标时间。细胞色素P3A(CYP3A)酶系对药物代谢起重要作用,其中CYP3A4和CYP3A5是TAC代谢清除的主要催化酶^[18]。相较于TAC,五酯胶囊对CYP3A的亲合力更强,继而导

致参与TAC代谢清除的CYP3A数量减少^[19];另外,五酯胶囊还可有效抑制CYP3A的活性,有助于降低CYP3A对TAC的代谢清除效能^[20]。这可能是五酯胶囊对TAC产生有益影响的潜在原因。

在临床疗效指标方面,本研究结果显示,TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD,对降低患者24 h尿蛋白水平有积极效果。提示在临床实践中,五酯胶囊可作为TAC治疗成人IGD的增效剂。分析原因,推测是由于五酯胶囊增加了TAC的血药浓度和生物利用度。TAC吸收迅速,但生物利用度仅为20%~25%^[21-22],而五酯胶囊有助于降低TAC的首过效应,并通过抑制药物转运体P糖蛋白,减少TAC外排,从而改善生物利用度^[20,23]。为进一步评估TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD的临床疗效,本研究中根据研究类型进行了亚组分析,结果显示,无论是RCT还是RCS,TAC联合五酯胶囊均未对肾脏CR带来额外的改善效果,这与亚组分析前的结论相反;受限于纳入文献数量,仅能在RCT亚组评估TAC联合五酯胶囊对血清Alb和24 h尿蛋白水平的改善效果,但血清Alb水平和亚组分析前的结论相反。由于RCT是评估药物疗效的“金标准”,具有更高的证据等级,故倾向于RCT亚组分析结果,认为TAC联合五酯胶囊无法更好地提高成人IGD患者的肾脏CR和PR,但改善血清Alb水平和24 h尿蛋白的效果更佳。另外,亚组分析前的结果显示,TAC联合五酯胶囊有助于减少TAC剂量,但RCT亚组分析结果显示,该指标无改善效果,这主要由于随机效应模型增宽了95%CI的范围,导致亚组分析对该指标无效,故仍认为TAC联合五酯胶囊对该指标有改善效果,因为参与该亚组分析的2项原始研究均显示联合方案可显著减少TAC剂量。同时,本研究中对IMN型IGD进行了亚组分析,结果显示,TAC联合五酯胶囊可减少TAC剂量,并提高对血清Alb水平的改善效果,提示联合方案仍能为IMN型IGD患者带来更佳的临床疗效获益。

临床疗效和医疗费用相互关联,更好的临床疗效可能伴随着更高的医疗费用。相对于TAC,五酯胶囊价格低廉,患者的医疗负担较小。本研究结果显示,TAC联合五酯胶囊有利于降低成本-效果比,以及未增加ADR的发生风险,提示联合方案在保证有效性和安全性的同时,更能为成人IGD患者减轻医疗负担。

虽已有相关文献^[17]分析,但其纳入文献数量仅4篇。本研究中采用Meta分析的方式,更全面地探讨了TAC联合五酯胶囊对成人IGD患者的影响,不仅扩展了文献数量,且增加了联合方案对肾脏CR和PR及TAC血药浓度达标时间和成本-效果比的影响,还进行了亚组分析,结果可信度更高。但本研究仍存在以下局限性:1)成本-效果比指标存在异质性,但因相关文献数

量仅2项,未能进行相应的亚组分析;2)由于纳入文献数量小,导致未能绘制漏斗图,无法排除潜在的发表偏倚风险;3)纳入文献样本量小,且质量评价表明并非所有研究均为高质量,未来需大样本、多中心、更长随访时间的高质量研究进一步验证TAC联合五酯胶囊治疗成人IGD患者的有效性、经济性和安全性。

综上所述,在服用TAC的基础上,联合五酯胶囊能为成人IGD患者提供额外获益,主要表现在提高TAC血药浓度,减少TAC剂量,缩短血药浓度达标时间,降低24小时尿蛋白水平和成本-效果比。

参考文献

- [1] 免疫性肾小球疾病生物制剂治疗专家组. 免疫性肾小球疾病生物制剂治疗中国专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(9): 850-864.
- [2] 王磊, 李嘉晨, 刘洪庚, 等. UPLC-Q-TOF-MS法鉴定五酯胶囊中化学成分和大鼠入血成分[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1170-1175.
- [3] 石志强, 钟红, 王蛟龙, 等. 五味子甲素的体内药理学及药理活性研究进展[J]. 中国药师, 2022, 25(2): 316-320.
- [4] 王一竹, 柳芳, 张相林. 五酯胶囊对肝、肾移植术后他克莫司治疗影响的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 722-729.
- [5] 刘栋, 胡敏, 张翠杰, 等. 五酯软胶囊联合他克莫司治疗乙肝相关性膜性肾病临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 331-333.
- [6] Sun Z F, Ren M M, Wu Q, et al. Co-administration of Wuzhi capsules and tacrolimus in patients with idiopathic membranous nephropathy: clinical efficacy and pharmacoeconomics [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(10): 1977-1982.
- [7] 吴淑芳, 林丹华, 徐海山. 五酯胶囊联合他克莫司对特发性膜性肾病的疗效分析[J]. 莆田学院学报, 2020, 27(2): 48-52.
- [8] 张俊晓, 郑建楠, 杨伟光, 等. 五酯胶囊增加他克莫司血药浓度治疗特发性膜性肾病的效果[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(8): 690-693.
- [9] 朱可庆, 王莹, 葛国军, 等. 五酯胶囊对难治性肾病综合征患者他克莫司血药浓度及肝肾功能的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 726-729.
- [10] 杨宁, 陈吉林, 刘顺芳, 等. 单用他克莫司和联合五酯胶囊治疗免疫性肾小球疾病的单中心回顾性研究[J]. 医学与哲学, 2017, 38(10): 34-36.
- [11] 杨敏, 刘云启, 魏传梅, 等. 五酯胶囊对CYP3A5基因表达型特发性膜性肾病他克莫司药代动力学影响的初步探索[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36(2): 223-228.
- [12] 程炜, 邢蓓蓓. 他克莫司、五酯胶囊联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2024, 11(14): 22-24.
- [13] 钟玲君, 胡琳琳, 何杰, 等. 3种中成药辅助他克莫司治疗肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1285-1291.
- [14] Panzer U, Huber T B. Immune-mediated glomerular diseases: new basic concepts and clinical implications [J]. Cell Tissue