

肾福康胶囊治疗慢性肾脏病疗效的影响因素分析及预测模型建立[△]

唐莉^{1*}, 秦梦圆², 杨玉芳², 邹小琴³, 梁志伟¹, 钟小斌^{1#} (1. 广西医科大学附属肿瘤医院药学部, 南宁 530012; 2. 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 3. 广西医科大学第一附属医院科研部, 南宁 530021)

中图分类号 R692.5; R285.6

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)13-1740-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.14



摘要 **目的** 探索肾福康胶囊治疗慢性肾脏病(CKD)疗效的影响因素,建立预测肾福康胶囊疗效的列线图预测模型。**方法** 选取2019年7月至2022年8月在广西医科大学第一附属医院住院并接受肾福康胶囊治疗的CKD患者为研究对象,从医院电子病历系统中收集患者临床资料,根据疗效结果分为有效组 and 无效组。采用Lasso-Logistic多因素回归分析筛选肾福康胶囊疗效的影响因素;以肾福康胶囊治疗有效为预测结局,以筛选获得的影响因素为预测变量,应用R软件构建列线图预测模型。将所有患者随机分为训练集与验证集,采用受试者操作特征曲线、校准曲线、临床决策曲线分别评价模型的区分度、校准度及临床净收益。**结果** Lasso-Logistic回归分析结果显示,合并糖尿病,血尿素氮、甘油三酯、血磷水平降低,凝血酶原时间延长,载脂蛋白AⅠ水平升高是肾福康胶囊治疗CKD疗效降低的影响因素。列线图预测模型评价结果显示,训练集和验证集的曲线下面积分别为0.745、0.797,二者数值接近且均高于0.70,表明该模型预测性能稳定;两组数据集的校准曲线拟合度较好,表明该模型校准性能良好;临床决策曲线位于两条极端参考线之上,表明该模型有较高的临床净收益。**结论** 糖尿病、血尿素氮、甘油三酯、载脂蛋白AⅠ、血磷、凝血酶原时间是肾福康胶囊治疗CKD疗效的影响因素。本研究所建立的列线图预测模型可为临床合理应用肾福康胶囊以及提高其治疗CKD的疗效提供依据。

关键词 肾福康胶囊;慢性肾脏病;影响因素;预测模型;列线图

Analysis of influencing factors affecting the efficacy of Shenfukang capsule in the treatment of chronic kidney disease and construction of prediction model

TANG Li¹, QIN Mengyuan², YANG Yufang², ZOU Xiaoqin³, LIANG Zhiwei¹, ZHONG Xiaobin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530012, China; 2. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Dept. of Scientific Research, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the influencing factors of Shenfukang capsule in the treatment of chronic kidney disease (CKD) and construct a nomogram prediction model for evaluating its therapeutic efficacy. **METHODS** CKD patients who were hospitalized from July 2019 to August 2022 in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University and treated with Shenfukang capsule were selected as study subjects. Clinical data of the patients were collected from the hospital's electronic medical record system, and they were divided into an effective group and an ineffective group based on treatment outcomes. Lasso-Logistic multivariate regression analysis was used to screen the influencing factors of the efficacy of Shenfukang capsule. Using the effectiveness of Shenfukang capsule treatment as the prediction outcome and the screened influencing factors as predictor variables, a nomogram prediction model was constructed using R software. All patients were randomly divided into a training cohort and a validation cohort. The discriminative ability, calibration, and clinical net benefit of the model were evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis, respectively. **RESULTS** Lasso-Logistic regression analysis revealed that concurrent diabetes mellitus, decreased levels of blood urea nitrogen, triglycerides, and serum phosphorus, as well as prolonged prothrombin time and elevated apolipoprotein AⅠ levels, were influencing factors for reduced efficacy of Shenfukang capsule in CKD treatment. The evaluation results of the nomogram prediction model showed that the area under curve values were 0.745 and 0.797 in the training and validation cohorts, respectively, which were close and both exceeded 0.70, indicating stable predictive performance. The calibration curves demonstrated good agreement in both datasets, suggesting satisfactory calibration performance. The clinical decision curves were positioned above the two extreme reference lines, indicating high clinical benefit of the model. **CONCLUSIONS** Diabetes mellitus, blood urea nitrogen, triglycerides, apolipoprotein AⅠ, serum phosphorus, and prothrombin time were factors associated with the efficacy of Shenfukang

[△]基金项目 国家自然科学基金项目(No.82360811);广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项(No.2023GXNSFAA026233)

*第一作者 药师,硕士。研究方向:中药治疗肾脏病的临床研究。
E-mail:1575825377@qq.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:中药防治肾脏病的作用与机制。E-mail:zhongxiaobin@gxmu.edu.cn

capsule in CKD patients. The nomogram prediction model established in this study may provide a basis for rational clinical application of Shenfukang capsule and for improving its therapeutic efficacy in CKD.

KEYWORDS Shenfukang capsule; chronic kidney disease; influencing factors; prediction model; nomogram

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是肾脏不可逆的结构或功能损伤,常伴代谢紊乱、贫血、心血管事件等多种并发症^[1]。据报道,我国成人CKD患病率高达13.1%,居世界高位,且患者死亡风险呈逐年上升趋势^[2]。现代医学对CKD的治疗以控制原发病、纠正水电解质紊乱、改善贫血和钙磷代谢等为综合治疗措施^[3]。但CKD病理机制复杂,涉及肾脏血流动力学异常、炎症反应、氧化应激及肾间质纤维化等多个环节,单纯西医干预难以阻断疾病进展^[4-5]。

近年来,CKD的管理已逐步形成多学科协作模式,中西医结合治疗展现出独特优势,中医药在治疗CKD方面积累了丰富的经验。肾福康胶囊是由大黄-黄芪药对组成的中药复方制剂,为广西医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)的医疗机构制剂(批准文号:桂药制字Z01060136),在临床上主要适用于慢性肾功能不全、氮质血症、尿毒症患者^[6]。中药理论认为,大黄味苦性寒,具有泻下攻积、逐瘀通经、降浊祛毒之功;黄芪味甘微温,具有补气升阳、养血活血、利水消肿之效;两者可组成补泻相反的药对——大黄泻下排毒以祛邪,黄芪益气升清以扶正,其配伍攻补兼施、益气扶正、泄浊排毒的功效与CKD的虚实夹杂病机及治疗环节密切契合^[7]。本课题组前期研究证实,肾福康胶囊可改善单侧输尿管结扎大鼠的肾功能^[8],抑制肾小管上皮细胞间质转化^[9];可提高慢性肾功能不全患者的肾小球滤过率、降低血肌酐水平,其临床有效性得以初步验证^[9]。但受CKD本身进展性等多种因素的综合影响,肾福康胶囊的临床疗效可能存在一定的个体差异,且国内外尚未见关于肾福康胶囊疗效影响因素及预测模型构建的相关研究报道。列线图预测模型相较于其他预测性的统计学方法,其优势在于可通过直观的、可视化的图标式模型,展示各变量对预测结局的影响^[10];利用列线图预测模型进行药物疗效的预测,有助于为临床决策提供理论依据^[11]。因此,本研究探讨了肾福康胶囊治疗CKD疗效的影响因素,并建立了列线图预测模型,旨在为肾福康胶囊的临床疗效评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过医院电子病历系统筛选2019年7月至2022年8月在我院住院并接受肾福康胶囊治疗的CKD患者作为研究对象。纳入标准为:(1)出院时西医诊断有“慢性肾脏病”“慢性肾功能不全”“慢性肾衰竭”“CKD”,同时医嘱中有“肾福康胶囊”药物治疗者;(2)参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中脾肾气虚证的辨证标准^[12],主症为腰膝酸软、倦怠无力、气短懒言、食少纳呆,

次症为脘腹胀满、大便不实、口淡不渴、舌淡有齿痕、脉沉细;(3)不限制年龄、性别,但基本信息和病例资料完整。排除标准为:(1)出院诊断中有恶性肿瘤或免疫性缺陷疾病者;(2)已接受肾移植者;(3)无法进行疗效判定者。本研究已获得我院医学伦理委员会审核通过(伦理编号:2026-E0066)。

1.2 治疗方法

全部患者均给予基础治疗,包括使用抗感染药物、抗凝血药物、利尿剂、非甾体抗炎药等对症治疗,积极控制血糖、血压,纠正水电解质平衡,采用低盐低脂优质蛋白饮食等。肾福康胶囊的用法用量参照说明书推荐,为每次0.9~1.5 g,每日3次;若每天大便次数超过3次,可酌情减量。

1.3 疗效评估

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》的判定标准进行临床疗效评价,疗效指数计算公式为=(治疗前临床症状积分-治疗后临床症状积分)/治疗前临床症状积分×100%^[12]。CKD的疗效判定标准、临床症状积分评分表分别见表1、表2。

表1 CKD的疗效判定标准

疗效	临床症状积分	SCr	CCr	eGFR
显效	降幅≥60%	降幅≥20%	增幅≥20%	增幅≥20%
有效	60%>降幅≥30%	20%>降幅≥10%	20%>增幅≥10%	20%>增幅≥10%
稳定	降幅<30%	无升高或降幅<10%	无降低或增幅<10%	无降低或增幅<10%
无效	无改善或加重	升高	降低	降低

SCr:血肌酐;CCr:内生肌酐清除率;eGFR:估算肾小球滤过率;临床症状积分为必选项,而SCr,CCr,eGFR中任一项符合即可判定疗效。

表2 CKD的临床症状积分评分表

症状体征	0分	2分	4分	6分
腰酸	无	偶尔腰酸	持续腰酸	严重腰酸、休息不止
水肿	无	颜面水肿	双下肢水肿	全身水肿
乏力	无	偶感疲乏	一般活动即感乏力	全身乏力
便秘	无	每日少于3次	每日3~6次,大便不成形	每日7次及以上
夜尿多	无	尿量增多,每夜2次	尿量增多,每夜3~4次	尿量增多,每夜5次及以上
饮食差	无	尚可	欠佳	较差

1.4 资料收集

通过医院电子病历系统收集所有纳入患者的临床资料。(1)一般资料:年龄、性别、合并疾病情况、饮酒史、吸烟史、CKD分期、透析情况、体重指数(body mass index, BMI)。(2)合用其他护肾中成药(包括尿毒清颗粒、百令胶囊、金水宝胶囊)。(3)实验室检查指标:血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、SCr、碳酸氢根(HCO₃⁻)、尿酸、CCr、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cystatin C, CysC)、eGFR、白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、中性粒细胞绝对值、红细胞压积、总胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白A I (apolipoprotein A I ,apoA I)、apoB、apoA I /apoB、脂蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、直接胆红素/总胆红素、总蛋白、总胆汁酸、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、胆碱酯酶、C反应蛋白、红细胞沉降率、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原、D-二聚体、血磷(phosphorus, P)、血钾、血钠、糖化血红蛋白、尿酸碱度、尿比重、24 h尿液蛋白。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0和R4.3.3软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用 t 检验进行比较;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并采用Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料以频数和构成比(%)表示,采用卡方检验或Fisher's检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

采用Lasso-Logistic多因素回归分析筛选影响因素,采用R软件建立列线图预测模型;分别运用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线与校准曲线评价训练集、验证集的区分度与校准度,同时运用临床决策曲线评价临床净收益。

2 结果

2.1 纳入患者的疗效结果及分组

共收集到符合纳入标准的患者365例,其中显效102例(27.95%)、有效84例(23.01%)、稳定85例(23.29%)、无效94例(25.75%);将疗效结果为显效、有效、稳定的患者纳入有效组($n=271$),将疗效结果为无效的患者纳入无效组($n=94$)。两组患者各自治疗前后的临床症状积分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),结果见表3。

表3 两组患者临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
有效组	271	8.85 ± 4.47	3.22 ± 2.30^a
无效组	94	6.00 ± 2.91	6.63 ± 2.84^a

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组患者一般资料比较

两组患者在性别、年龄、合并高血压、合并肺炎、吸烟史、饮酒史、BMI、有无透析等一般资料上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。有效组合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患者比例显著低于无效组($P<0.01$),合并贫血的患者比例显著高于无效组($P<0.05$);有效组CKD分期为G4~G5期的患者比例显著高于无效组($P<0.01$)。两组患者在合并其他护肾中成药的使用上,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

2.3 两组患者实验室检查指标比较

有效组患者的BUN、SCr、CysC、P、红细胞沉降率均显著高于无效组($P<0.05$),而 HCO_3^- 、CCr、eGFR、胆碱酯酶、HDL-C、apoA I、apoB、24 h尿液蛋白水平均显著低于无效组($P<0.05$)。结果见表5。

表4 两组患者一般资料比较

因素	分类	无效组($n=94$)	有效组($n=271$)	P
性别/例(%)	女性	34(36.17)	83(30.63)	0.39
	男性	60(63.83)	188(69.37)	
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$]/岁		59(48, 73)	59(49, 69)	0.39
合并高血压/例(%)	无	27(28.72)	73(26.94)	0.84
	有	67(71.28)	198(73.06)	
合并DM/例(%)	无	44(46.81)	172(63.47)	<0.01
	有	50(53.19)	99(36.53)	
合并贫血/例(%)	无	54(57.45)	120(44.28)	0.04
	有	40(42.55)	151(55.72)	
合并肺炎/例(%)	无	57(60.64)	169(62.36)	0.86
	有	37(39.36)	102(37.64)	
吸烟史/例(%)	无	61(64.89)	175(64.58)	1.00
	有	33(35.11)	96(35.42)	
饮酒史/例(%)	无	61(64.89)	172(63.47)	0.90
	有	33(35.11)	99(36.53)	
CKD分期/例(%)	G1~G3期	48(51.06)	81(29.89)	<0.01
	G4~G5期	46(48.94)	190(70.11)	
合用其他护肾中成药/例(%)	有	14(14.89)	56(20.66)	0.22
	无	80(85.11)	215(79.34)	
透析/例(%)	有	6(6.38)	34(12.55)	0.09
	无	88(93.62)	237(87.45)	
BMI[$M(P_{25}, P_{75})$]/(kg/m ²)		23.40(21.50, 26.58)	23.81(21.88, 26.40)	0.95

2.4 肾福康胶囊治疗CKD疗效的影响因素筛选

采用Lasso回归模型进行变量筛选,以 λ 的对数值[log(λ)]为横坐标、交叉验证二项偏差为纵坐标绘制曲线图;选取最小二项偏差所对应的最优正则化参数 $\lambda=0.033$,据此筛选出非零系数的9个变量,分别为DM、CKD分期、BUN、 HCO_3^- 、CCr、TG、apoA I、P、PT(图1)。将以上9个变量纳入多因素Logistic回归分析,结合回归分析结果、本课题组前期研究结果以及查阅相关文献进行二次变量筛选后的结果,同时补充纳入与CKD发病机制、肾福康胶囊药效作用密切相关的临床指标,最终得到DM、BUN、TG、P、apoA I、PT共6项指标可用于构建肾福康胶囊治疗CKD的疗效预测模型,结果见表6。

2.5 肾福康胶囊治疗CKD疗效的列线图预测模型建立

以肾福康胶囊治疗有效为预测结局,将上述多因素Logistic回归分析所获得的疗效影响因素(DM、BUN、TG、P、apoA I、PT)作为预测变量,建立肾福康胶囊治疗CKD疗效的列线图预测模型,见图2(模型总分所对应的刻度值即患者治疗有效的预测概率)。结果显示,合并DM的患者疗效降低,BUN、TG、P水平与疗效呈正相关,PT、apoA I水平与疗效呈负相关。

表5 两组患者实验室检查指标比较

因素	无效组(n=94)	有效组(n=271)	P
BUN[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	12.15(8.55,15.31)	16.42(10.05,23.75)	<0.01
SCr[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	209.00(140.00,314.00)	341.00(187.00,548.00)	<0.01
尿酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	461.50(372.75,559.50)	479.00(376.00,599.00)	0.36
HCO ₃ ⁻ ($\bar{x} \pm s$)/(mmol/L)	21.75 ± 4.33	19.61 ± 4.98	<0.01
CCr[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mL/min)	32.70(22.20,42.50)	22.00(16.55,31.95)	<0.01
CysC[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/L)	2.35(1.72,3.03)	3.10(2.22,3.87)	<0.01
eGFR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/[mL/(min·1.73 m ²)]	31.04(15.10,42.06)	16.64(8.87,34.97)	<0.01
血钾[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	4.28(3.71,4.62)	4.19(3.73,4.70)	0.75
血钠[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	139.30(137.77,141)	139(136.70,141.35)	0.18
Pl[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	1.14(1.1,1.42)	1.37(1.13,1.79)	<0.01
总胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	6.30(4.20,9.60)	6(4.05,9.60)	0.69
直接胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	2.30(1.42,3.60)	2.40(1.60,3.65)	0.46
间接胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	4.10(2.90,5.77)	3.80(2.25,6.07)	0.32
直接胆红素/总胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	0.38(0.30,0.44)	0.40(0.30,0.50)	0.21
总蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	60.55(55.62,67.80)	61.74(56.15,68.15)	0.28
总胆汁酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μmol/L)	3.10(1.75,7.22)	3.90(2.30,7.27)	0.17
天冬氨酸氨基转移酶[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(U/L)	23.50(17.25,30.00)	22.00(17.00,30.00)	0.54
丙氨酸氨基转移酶[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(U/L)	14.00(10.25,18.00)	15.00(9.00,25.00)	0.85
胆碱酯酶[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(U/L)	6 771.32(5 029.00,8 349.75)	6 183.00(4 824.50,7 661.50)	0.04
总胆固醇[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	4.80(3.81,5.34)	4.57(3.63,5.32)	0.16
TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	1.50(1.01,1.69)	1.47(1.01,2.02)	0.28
HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	1.08(0.92,1.21)	1.06(0.85,1.19)	0.04
LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/L)	2.91(2.20,3.47)	2.69(1.88,3.22)	0.07
apoA I [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	1.13(1.05,1.20)	1.04(0.89,1.17)	<0.01
apoB[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	0.95(0.80,1.02)	0.89(0.71,1.00)	0.01
apoA I /apoB[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	1.37(1.12,1.48)	1.33(1.00,1.50)	0.06
脂蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	0.46(0.24,0.55)	0.45(0.21,0.53)	0.07
白细胞计数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]×10 ⁹ L ⁻¹	7.68(6.20,10.09)	7.50(5.99,9.43)	0.38
红细胞计数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]×10 ¹² L ⁻¹	3.57(2.75,3.95)	3.30(2.62,3.96)	0.24
血红蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	100.55(79.05,112.83)	91.00(73.05,110.95)	0.13
血小板计数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]×10 ⁹ L ⁻¹	237.80(183.12,295.95)	233.00(183.80,313.60)	0.88
中性粒细胞绝对值[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]×10 ⁹ L ⁻¹	4.94(3.99,7.59)	5.11(3.68,6.97)	0.59
红细胞压积[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(L/L)	0.30(0.23,0.34)	0.28(0.22,0.34)	0.21
C反应蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/L)	11.90(2.84,28.67)	15.90(2.00,35.17)	0.43
红细胞沉降率[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mm/h)	53.52(44.75,56.88)	55.27(38.00,65.00)	0.04
PT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/s	11.15(10.50,12.04)	11.20(10.40,12.05)	0.99
纤维蛋白原[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L)	4.22(3.73,4.74)	4.18(3.38,4.96)	0.67
D-二聚体[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	752.50(323.00,1 282.38)	725.00(269.00,1 163.45)	0.09
糖化血红蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mmol/mol)	6.32(5.50,6.50)	6.35(5.70,6.90)	0.14
尿酸碱度[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	5.96(5.50,6.50)	5.70(5.00,6.50)	0.49
尿比重($\bar{x} \pm s$)	1.02 ± 0.004	1.02 ± 0.005	0.49
24 h 尿液蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/24 h)	2 782.14(1 933.55,2 782.14)	2 589.42(959.95,2 589.42)	<0.01

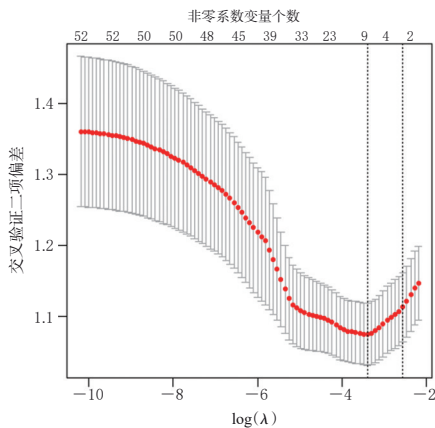


图1 肾福康胶囊治疗CKD疗效影响因素的Lasso变量筛选交叉验证误差曲线图

表6 影响肾福康胶囊治疗CKD疗效的多因素Logistic回归分析结果

因素	分类	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P
DM	无			1.00		
	有	0.67	0.26	6.58	1.96(1.17,3.28)	0.01
CKD分期	G1~G3期				1.00	
	G4~G5期	-0.10	0.37	0.07	0.90(0.42,1.89)	0.78
BUN		0.04	0.02	2.48	1.04(0.99,1.09)	0.10
HCO ₃ ⁻		-0.02	0.03	0.61	0.97(0.91,1.03)	0.43
CCr		0.01	0.01	0.07	1.00(0.98,1.02)	0.78
P		0.91	0.41	4.83	2.50(1.10,5.65)	0.02
apoA I		-1.79	0.57	9.61	0.16(0.05,0.51)	<0.01
TG		0.20	0.12	2.71	1.22(0.96,1.55)	0.09
PT		-0.07	0.04	3.24	0.92(0.85,1.00)	0.07
常量		1.88	1.28	2.15	12.86	0.14

OR: 比值比; CI: 置信区间。

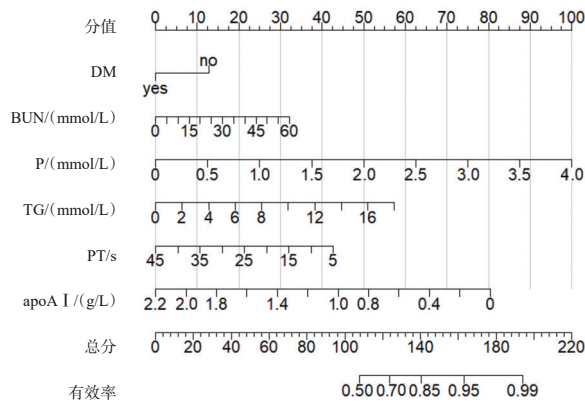


图2 肾福康胶囊治疗CKD疗效的列线图预测模型

2.6 列线图预测模型评价

将所有患者随机分为训练集(85%, $n=310$)与验证集(15%, $n=55$)。训练集ROC曲线下面积为0.745(95%CI为0.686~0.805),验证集ROC曲线下面积为0.797(95%CI为0.674~0.920),二者曲线下面积均大于0.7,提示模型区分度及预测性能均较好^[13](图3A、B);训练集和验证集的校准曲线均贴近理想对角线分布,提示预测的概率与实际观察到的概率具有良好的一致性^[14](图3C、D);训练集与验证集的临床决策曲线均高于“All”与“None”两条极端参考曲线,提示使用该列线图预测模型的净收益优于全部干预或全部不干预的两种极端策略^[15](图3E、F)。

3 讨论

CKD病程长、迁延难愈,随着肾功能持续减退,常伴随糖脂紊乱、钙磷代谢异常及多系统并发症,是临床常见的疑难慢病之一^[1]。目前,西医对CKD的临床治疗主要采用肾素-血管紧张素系统抑制剂、钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂等药物干预,同时对患者血压、血糖、血脂等多方面进行综合调控^[16],以缓解临床症状为主,但容易引发不良反应和耐药性,同时缺乏个体化考量。由大黄-黄芪药对组成的肾福康胶囊在临床应用多年,对CKD患者有良好的疗效,且不良反应少^[9]。因此,进一

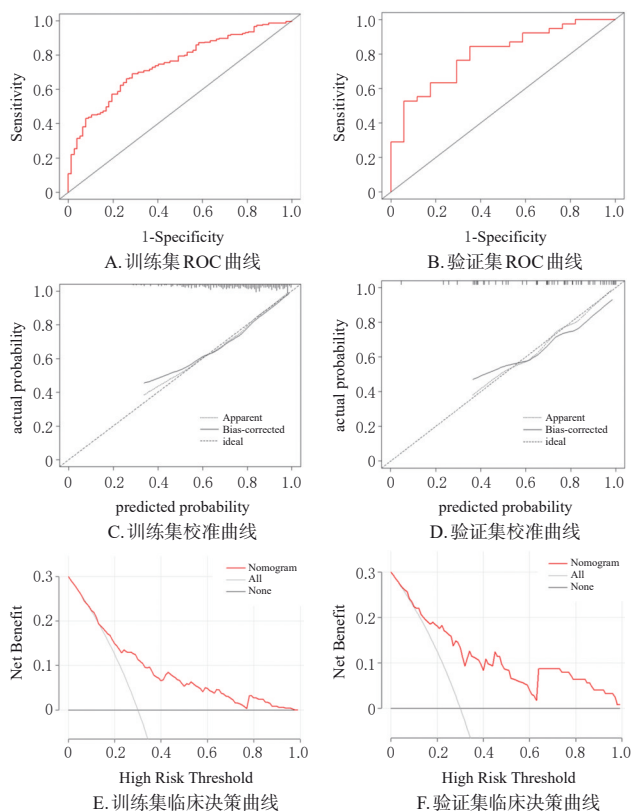


图3 列线图预测模型训练集和验证集的ROC曲线、校准曲线和临床决策曲线

步探索肾福康胶囊治疗CKD疗效的影响因素,可为其临床应用和疗效优化提供思路。

本研究发现,合并DM和BUN、TG、P水平降低是CKD患者应用肾福康胶囊治疗有效的独立危险因素,PT、apoA I水平降低是治疗有效的独立保护因素。内在机制结合现有证据阐释如下:(1)肾功能减退相关代谢障碍是肾福康胶囊疗效下降的核心因素。本研究中,无效组患者BUN水平显著低于有效组,而BUN水平异常提示肾脏排泄与代谢功能代偿性损伤,这可能影响药物代谢酶活性。据报道,在大鼠慢性肾脏病模型中,肾脏清除率下降及BUN升高可致尿毒症毒素蓄积,进而抑制肝脏细胞色素P450酶活性^[17];在临床研究中,终末期CKD患者伴随BUN升高、毒素蓄积,其肝脏细胞色素P450酶活性仅为健康受试者的64%~75%,导致药物代谢清除异常、有效血药浓度不足^[18]。大黄中核心成分蒽醌需经肝脏细胞色素P450酶代谢激活,而CKD患者肝脏细胞色素P450酶活性降低会削弱其生物利用度^[19]。此外,P代谢异常是CKD患者矿物质和骨代谢紊乱的重要表现,常伴继发性甲状旁腺功能亢进及成纤维细胞生长因子23水平升高,提示肾功能减退及内环境失衡进一步加重^[20-21]。本研究中,P水平降低可能影响药物在体内的代谢与清除,导致药物暴露异常,从而降低肾福康胶囊的疗效。(2)合并DM的CKD患者肠道菌群紊乱可能是肾福康胶囊疗效下降的重要机制。研究证实,肠道微生物的生物转化是影响黄芪潜在降尿酸活性的重要

因素^[22];而合并DM的CKD患者肠道菌群失衡程度显著高于单纯DM或CKD患者^[23]。本研究中,合并DM的CKD患者疗效欠佳,提示DM可能通过加重CKD患者肠道菌群失衡,影响肾福康胶囊相关活性成分的肠道转化与吸收,进而导致疗效下降。(3)脂代谢异常可能是肾福康胶囊疗效降低的重要影响因素。本研究结果显示,无效组患者的TG降低、apoA I升高,提示脂质代谢异常及脂蛋白稳态失衡与肾福康胶囊疗效降低相关。既往报道显示,脂代谢异常可伴随脂蛋白组成和功能(包括转运能力)异常^[24],进而影响以脂蛋白为载体的药物的稳定性、生物利用度及靶向性^[25]。肾福康胶囊中大黄酚等脂溶性成分的体内递送可能受脂蛋白状态影响,当脂蛋白合成与转运受损时,活性成分递送效率下降,导致疗效降低。(4)改善凝血功能有助于提升肾福康胶囊的疗效。研究显示,由丹参、黄芪等组成的中药方剂可显著改善凝血纤溶系统从而发挥对糖尿病肾病患者的肾保护作用^[26]。PT缩短提示高凝状态,本研究发现,PT水平与肾福康胶囊疗效呈负相关,提示改善高凝状态、减轻肾小球内微血栓形成可能是肾福康胶囊保护肾脏的重要机制之一。有效改善凝血功能有助于减轻肾脏炎症与纤维化进展^[27],进而提升药效。

CKD患者通常合并多种基础疾病及代谢紊乱,病情异质性较强,单一指标难以全面反映治疗效果^[1]。目前肾福康胶囊的相关研究多局限于整体疗效观察与单因素分析^[9]。基于此,本研究进一步根据DM、BUN、TG、P、apoA I、PT这些影响因素构建了列线图预测模型。与单一指标相比,该模型可整合多个临床变量,对患者个体化治疗反应进行定量评估,实现了从单因素到多因素综合预测的跨越。ROC曲线分析结果显示,所建模型的训练集和验证集的曲线下面积分别为0.745、0.797,二者数值接近且均高于0.70,表明该模型在不同人群中的预测性能稳定,具备临床推广应用的基础;校准曲线显示预测值贴近实际观测值,表明模型校准性能良好;训练集和验证集的临床决策曲线均高于两条极端线,表明应用该模型可获得优于全部干预或全部不干预的临床净收益^[15]。这提示该模型可作为临床早期疗效预判与个体化用药的可视化工具,尤其适用于肾脏代谢异常、合并DM、糖脂及凝血紊乱的患者,有助于提前干预并优化肾福康胶囊的给药方案。

本研究仍存在一定的缺陷:(1)本研究未排除接受透析治疗的患者,可能对疗效判定产生一定干扰。(2)在变量选择上,本研究纳入分析的实验室检查指标较多,指标间可能存在多重共线性问题。(3)受客观条件限制,本研究未能纳入更长治疗周期的病例资料,而CKD人群特征可能随时间发生变化,这在一定程度上影响了模型的外部时效性。后续可基于更长治疗周期、更大样本的临床数据开展验证,进一步提升模型的稳健性与适用性。(4)作为回顾性分析,本研究未充分校正合并用药及基础治疗等混杂因素的影响,可能存在混杂偏倚,从而

影响疗效评估, 所得结论尚需前瞻性、大样本研究进一步验证。未来可基于真实世界数据, 系统分析药物相互作用与合并用药干扰情况, 以更客观地评价肾福康胶囊的临床疗效。

综上所述, 合并DM可降低肾福康胶囊治疗CKD的疗效, BUN、TG、P水平降低及PT、apoA I水平升高是肾福康胶囊治疗CKD疗效降低的主要影响因素。本研究所建立的列线图预测模型可为临床合理应用肾福康胶囊以及提高其治疗CKD的疗效提供依据。

参考文献

- [1] Yan M T, Chao C T, Lin S H. Chronic kidney disease: strategies to retard progression[J]. IJMS, 2021, 22(18): 10084.
- [2] 白雪莲, 张佳宜, 项国梁, 等. 中国成人慢性肾脏病患病的meta分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(9): 49-53.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [4] Pavlović N, Križanac M, Kumrić M, et al. Mitochondrial dysfunction: the silent catalyst of kidney disease progression[J]. Cells, 2025, 14(11): 794.
- [5] Tinti F, Lai S, Noce A, et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment[J]. Life (Basel), 2021, 11(5): 419.
- [6] Zeng X, Cai G Z, Liang T L, et al. Rhubarb and Astragalus capsule attenuates renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction by alleviating apoptosis through regulating transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1)/p38 mitogen-activated protein kinases (p38 MAPK) pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920720.
- [7] 范颖, 姜开运, 张红梅. 中药药对配方理论及应用[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2015: 56-57.
- [8] Qin M Y, Huang S Q, Zou X Q, et al. Drug-containing serum of Rhubarb-Astragalus capsule inhibits the epithelial-mesenchymal transformation of HK-2 by down-regulating TGF- β /p38MAPK/Smad2/3 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 280: 114414.
- [9] 蔡果珍, 钟小斌, 杨玉芳, 等. 肾福康胶囊治疗肾功能不全的临床研究[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1934-1937.
- [10] Mei Z W, Chen J, Chen P P, et al. A nomogram to predict hyperkalemia in patients with hemodialysis: a retrospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 351.
- [11] Yang L Y, Niu H Y, Zhang T, et al. A nomogram model for predicting the efficacy of cyclosporine in patients with pure red cell aplasia[J]. Ann Hematol, 2024, 103(6): 1877-1885.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-167.
- [13] Hassanzad M, Hajian-Tilaki K. Methods of determining

optimal cut-point of diagnostic biomarkers with application of clinical data in ROC analysis: an update review[J]. BMC Med Res Methodol, 2024, 24(1): 84.

- [14] Cheng W L, Markus C, Lim C Y, et al. Calibration practices in clinical mass spectrometry: review and recommendations[J]. Ann Lab Med, 2023, 43(1): 5-18.
- [15] Vickers A J, Holland F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models[J]. Spine J, 2021, 21(10): 1643-1648.
- [16] 《延缓慢性肾脏病进展临床管理指南(2025年版)》专家组. 延缓慢性肾脏病进展临床管理指南: 2025年版[J]. 中华肾脏病杂志, 2025, 41(6): 455-488.
- [17] Hartjes E D, Lim Y J, Velenosi T J, et al. The impact of progressive chronic kidney disease on hepatic drug metabolism[J]. Drug Metab Dispos, 2025, 53(6): 100085.
- [18] Butrovich M A, Tang W F, Boulton D W, et al. Use of physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate the impact of chronic kidney disease on CYP3A4-mediated metabolism of saxagliptin[J]. J Clin Pharmacol, 2022, 62(8): 1018-1029.
- [19] 冯素香, 王蒙蒙, 吴兆宇, 等. 大黄5种蒽醌类成分在大鼠肝微粒体中的代谢及酶促反应动力学[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, 36(5): 383-391.
- [20] 段丽娜, 卢艳. 慢性肾衰竭患者血清PTH、ALB、ALP和钙磷乘积与继发SHPT的关系分析[J]. 临床研究, 2025, 33(11): 16-19.
- [21] Ramos P, Larson B, Ashrafzadeh-Kian S, et al. Intact fibroblast growth factor 23 concentrations in hypophosphatemic disorders[J]. Endocr Pract, 2023, 29(3): 193-198.
- [22] Qu Z Z, Kong X N, Xv J, et al. Enhance uric acid-lowering activity of *Astragalus membranaceus* via gut microbiota biotransformation: correlation of chemical composition with efficacy[J]. Biomed Chromatogr, 2026, 40(6): e70464.
- [23] Wu I W, Liao Y C, Tsai T H, et al. Machine-learning assisted discovery unveils novel interplay between gut microbiota and host metabolic disturbance in diabetic kidney disease[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2473506.
- [24] Secondulfo C, Izzo C, Vecchione N, et al. Apolipoproteins in chronic kidney disease and kidney transplant: a long unfinished story[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19): 9664.
- [25] He B H, Yang Q. Recent development of LDL-based nanoparticles for cancer therapy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 16(1): 18.
- [26] 李建平, 朱德礼, 马贞, 等. 丹芪益肾方对糖尿病肾病患者临床疗效及肾保护作用机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(2): 350-357.
- [27] Kin S, Oe Y, Obara T, et al. Nicotinamide attenuates complement and coagulation pathways and resultant renal fibrosis[J]. FASEB J, 2025, 39(23): e71263.

(收稿日期: 2026-02-10 修回日期: 2026-06-04)

(本文责编: 胡晓霖)