

中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的系统评价与 Meta 分析

仇晓燕¹ 李 靖²

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 北京中医药大学东直门医院, 北京, 100700)

摘要 目的: 系统评价中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的疗效。方法: 计算机检索 2006 年至 2016 年 CNKI、万方数据库、维普数据库、Sinomed、Pubmed 数据库, 手工检索纳入文献的参考文献及 2016 年下半年 10 种相关中文期刊, 查找以中西医结合方式治疗小儿原发性肾病综合征的随机对照试验(RCT), 按纳入标准和排除标准筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量后, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 1) 共纳入 19 篇文献, 1 466 例患者, 其中治疗组 754 例, 对照组 712 例, 各研究均明确指出基线均衡, 具有可比性。2) Meta 分析结果显示: 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征在提高临床疗效 ($RR = 1.27, 95\% CI [1.20, 1.35]$)、减少 24 h 尿蛋白定量 (UTP) ($SMD = -0.71, 95\% CI [-0.84, -0.59]$)、升高血浆白蛋白 (ALB) ($SMD = 0.90, 95\% CI [0.70, 1.10]$)、降低血脂 TC: MD = $-1.49, 95\% CI [-1.96, -1.01]$; TG: $SMD = -0.71, 95\% CI [-1.01, -0.41]$)、减少不良反应 ($OR = 0.16, 95\% CI [0.10, 0.27]$) 及降低复发率 ($RR = 0.49, 95\% CI [0.37, 0.64]$) 等方面明显优于单纯西药治疗, 其差异具有统计学意义。结论: 当前证据表明, 以中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征较单纯西药治疗具有明显优势, 但受纳入研究的数量和质量上的限制, 以上结论仍需开展更多高质量的研究予以验证。

关键词 小儿; 原发性肾病综合征; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

Meta-analysis of Primary Nephrotic Syndrome in Children Treated with Integrated Chinese and Western Medicine

Zhang Xiaoyan¹, Li Jing²

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2 Beijing University of Chinese Medicine Dongzhimen Hospital, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To systematically review the efficacy of the integrated Chinese and western medicine treatment for primary nephrotic syndrome in children. **Methods:** Papers on databases including CNKI (2006-2016), VIP (2006-2016) WanFang (2006-2016), Sinomed (2006-2016) and PubMed (2006-2016) were searched to identify the randomized controlled trials (RCTs) on integrated Chinese and western medicine treatment for primary nephrotic syndrome in children. According to the inclusion and exclusion criteria, the data of those papers were extracted, their quality were assessed. Then meta-analysis was performed using RevMan5.3 software. **Results:** A total of 19 papers involving 1466 patients were included (754 in the treatment group and 712 in the control group). Baseline data of the studies were comparable. The results of the meta-analysis indicated that integrated Chinese and western medicine therapy were superior to conventional glucocorticoid treatment in improving efficacy ($RR = 1.27, 95\% CI [1.20, 1.35]$), decreasing 24 h's UTP ($SMD = -0.71, 95\% CI [-0.84, -0.59]$), elevating (ALB) ($SMD = 0.90, 95\% CI [0.70, 1.10]$), increasing TC: MD = $-1.49, 95\% CI [-1.96, -1.01]$; TG: $SMD = -0.71, 95\% CI [-1.01, -0.41]$), reducing adverse reactions ($OR = 0.16, 95\% CI [0.10, 0.27]$), and reducing relapse rate ($RR = 0.49, 95\% CI [0.37, 0.64]$). **Conclusion:** Meta-analysis results suggested that the efficacy of the integrated Chinese and western medicine treatment for primary nephrotic syndrome in children is better. Because of the limited quantity and quality of the included studies, the above conclusion still needs to be verified by conducting more high-quality studies.

Key Words Children; Primary nephrotic syndrome; Randomized controlled trials; Systematic review; Meta-analysis

中图分类号: R2-031; R692 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.060

原发性肾病综合征 (Primary Nephrotic Syndrome, PNS) 是由多种原因引起的肾小球滤过膜屏障受损的一组临床征候群, 临床以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿及高脂血症为主要表现, 是小儿常见的

肾脏疾病之一,占同期住院泌尿系统疾病患儿的21%^[1]。西医治疗以肾上腺皮质激素(简称激素)和(或)免疫抑制剂为主,虽取得一定疗效,但长期应用不良反应明显,并且易产生激素依赖或抵抗。据报道,经过激素治疗后,约90%^[2]的患儿病情缓解,但80%^[3]的患儿存在复发,其中60%^[4]反复复发或产生激素依赖,使得以激素为主的西医治疗出现了瓶颈^[5]。

肾病综合征属中医水肿病“阴水”的范畴^[6],中医药在治疗该病方面具有丰富的经验,近些年的研究表明中医药联合激素治疗,在提高临床疗效、减轻或避免激素的不良反应、保护肾上腺皮质功能、减少或避免复发等方面,均表现出明显的优势^[7-9]。本研究对中西医结合治疗小儿PNS进行系统评价及Meta分析,以了解目前的治疗现状,以期为临床治疗该病提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 本次检索的文献来源于在国内外各医学期刊上已发表的,时间在2006-2016年,有关中西医结合治疗小儿PNS的随机临床对照试验的文献(包括学位论文),检索分为计算机检索和手工检索。

1.1.1 计算机检索 检索2006-2016年CNKI、万方数据库、维普数据库、Sinomed、Pubmed、The Cochrane Library数据库。

1.1.2 手工检索 检索所纳入文献的参考文献以及2016年下半年相关杂志,有《中国中西医结合肾病杂志》《中华肾脏病杂志》《肾脏病与透析杂志》《新中医》《中医杂志》《中医儿科杂志》《中国儿科循证医学》《临床荟萃》及《四川中医》等9种中文期刊。

1.1.3 文献方式 以主题词为途径,中文检索词为儿童、小儿、原发性肾病综合征,英文检索词为Primary Nephrotic Syndrome。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机临床对照试验(RCTs),文种不限。

1.2.2 研究对象 研究对象:年龄 ≤ 18 岁,且根据公认的、权威的诊断标准明确诊断为肾病综合征的患儿。

1.2.3 干预措施 治疗组给予中草药或中药制剂(包括中药提取物、单味药或中药复方,剂型包括中成药制剂、煎剂以及注射液;给药途径包括口服、静脉、灌肠)联合西药(激素和(或)免疫抑制剂等);对照组

不用中药,常规西药激素和(或)免疫抑制剂治疗。

1.2.4 质量评价标准 对文献的风险偏倚评估采用Cochrane手册中针对RCT的偏倚风险评估工具进行^[12],评估内容包括是否采用恰当的随机方案,随机分组方法是否合理,随机分配方案是否隐藏,是否采用了盲法,是否存在选择性报告及不完整结局报告,其他偏倚(包括是否具备明确的纳入与排除标准,基线资料是否可比,资金支持与利益冲突)等方面。评价结果需要综合判断,分为低偏倚风险(即大多数研究该结局指标的偏倚风险均低)、偏倚风险不确定(大多数研究该结局指标的偏倚风险低或不清楚)、高偏倚风险(高偏倚风险的信息比例足以影响研究结果的解释),文献质量评价的最终结果由两人商议决定。

1.3 排除标准 1)半随机及假随机;2)研究对象为继发性肾病综合征如膜性肾病、感染后肾小球肾炎、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、乙型肝炎相关性肾病、表现为肾病综合征的慢性肾小球肾炎等;先天性肾病综合征患儿;3)重复收录的文献,只保留信息全面、发表年份早、样本量大的一篇;4)回顾性的、没有设置正确治疗对照的文献;5)无法获取四格表资料的文献。

1.4 诊断标准

1.4.1 主要疗效指标 1)临床总有效率:根据《中药新药治疗肾病综合征临床研究指导原则》^[10-11]中规定:中西医结合治疗小儿PNS的近期疗效评价标准如下。完全缓解:尿蛋白检测3次以上均阴性,24 h UTP < 0.2 g,血清白蛋白水平正常或接近正常;显著缓解:24 h UTP检测3次以上均 < 1.0 g,尿蛋白和血浆白蛋白水平明显改善;部分缓解:24 h UTP检测3次以上均 < 2.0 g,尿蛋白和血浆白蛋白水平在一定程度上有改善;无效:尿蛋白和血浆白蛋白水平无改善。其中完全缓解、显著缓解、部分缓解视为治疗有效,剩余为治疗无效;2)24 hUTP。

1.4.2 次要疗效指标 血浆白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、水肿消退时间,复发率等。

1.4.3 安全性指标 治疗及随访期间不良反应发生率,若随访时间不同,本文采用最长随访期限的结果。

1.5 资料提取 资料的提取根据预先制定好的资料提取表来提取,提取内容为纳入研究的基本信息(包括文献名称、病例数、性别、平均年龄、平均病程)、治疗措施、结局指标、随访时间等。

1.6 统计分析 采用Cochrane协作网提供的Rev-Man5.3软件进行统计分析,二分类资料的统计效应

量采用相对危险度(Relative Risk, RR)及其 95% 可信区间(Confidence Interval, CI);连续性变量的统计效应量则根据其是否采用相同的测量尺度而分别采用均数差(Mean Difference, MD)、标准化的均数差(Standardized Mean Difference, SMD)及其 95% 可信区间(Confidence Interval, CI)。

1.7 异质性检验及效应模型的选择 Meta 分析采用的统计分析模型取决于不同研究间变异程度的大小,若 $P \leq 0.10$ ($I^2 > 30\%$),说明各研究之间存有异质性,在对异质性进行分析和处理后,若仍然无法消除,则应选用随机效应模型(Random Effect Model, RE);若 $P > 0.10$ ($I^2 \leq 30\%$),则说明各研究间具有同质性,则应采用随机效应模型(Fixed Effect Model, FE)进行 Meta 分析。

1.8 敏感性分析 敏感性分析是假设一定的条件下检查所获结果是否稳定的方法,意义在于发现影响研究结果的主要因素及产生不同结论的原因。敏感性分析的方法可通过改变某些可能影响结果的重要因素如纳入研究的文献质量、效应量的选择以及统计方法(随机效应或固定效应模型),以观察合成结果和同质性是否发生变化,从而判断结果的稳定性和强度。若一致则表明此 Meta 分析得出的结果稳定,结论可靠,反之,则结果不稳定,结论可靠性差。本研究通过变换 RE 和 FE,RR 和 OR,SMD 和 MD 以及排除结果异常的研究进行敏感性检验。

1.9 发表偏倚分析 发表偏倚对 Meta 分析结果的真实性和可靠性影响很大,尤其当入选 Meta 分析的研究以小样本为主时,发表偏倚常使合并的效应量被高估,甚至使结论逆转,从而产生误导。倒漏斗图是最常用的判断是否存在发表偏倚的方法,其基本

思想是每个纳入研究效应量的精度随样本量的增加而增加,以效应值为横坐标,样本量为纵坐标,做散点图,如果没有发表偏倚,则倒漏斗图基本对称;如果存在发表偏倚则倒漏斗图不完全对称或不完整。当然,影响对称性的还有其他因素(比如异质性等),其缺点是当纳入研究数量较少时,无法判断对称性^[13]。

2 结果

2.1 文献检索结果 见图 1。

2.2 纳入研究表

2.2.1 纳入研究概况 共纳入 19^[14-32] 篇文献,各文献均提及基线均衡,具有可比性,所有病例均给予激素和(或)免疫抑制剂,治疗组在对照组的基础上加中药治疗,其中 1^[28] 篇为外用灌肠,余 18 篇为口服,只有 6 篇文献提到随访时间,最长的 3 年^[27]。见图 2。

2.2.2 方法学质量评价 本研究纳入的 19^[14-32] 篇文献,全部为中文文献,其中 7 篇^[14-20] 提到采用随机数字表法,1 篇^[21] 采用计算机编号,其余文献中只提到随机 2 个字,但均未详细说明随机序列产生的方法。19 篇文献均未提及分配方案的隐藏及盲法,1 篇^[21] 报道了退出病例,其不完整结局报告不影响效应值,2 篇^[16,23] 有名确的纳排标准,2 篇^[18,22] 提到基金资助。高质量的文献只有 2 篇^[16,18]。见图 3。

2.3 总有效率的 Meta 分析 本研究通过对中西医结合治疗小儿 PNS 的 RCTS 做 Meta 分析,结果表明,以中西医结合方式治疗小儿 PNS 比单纯西药治疗在提高临床疗效、减少 24 hUTP、升高血浆白蛋白、降低血脂、减少不良反应以及减少复发率等方面都有明显优势。见图 4—图 10。

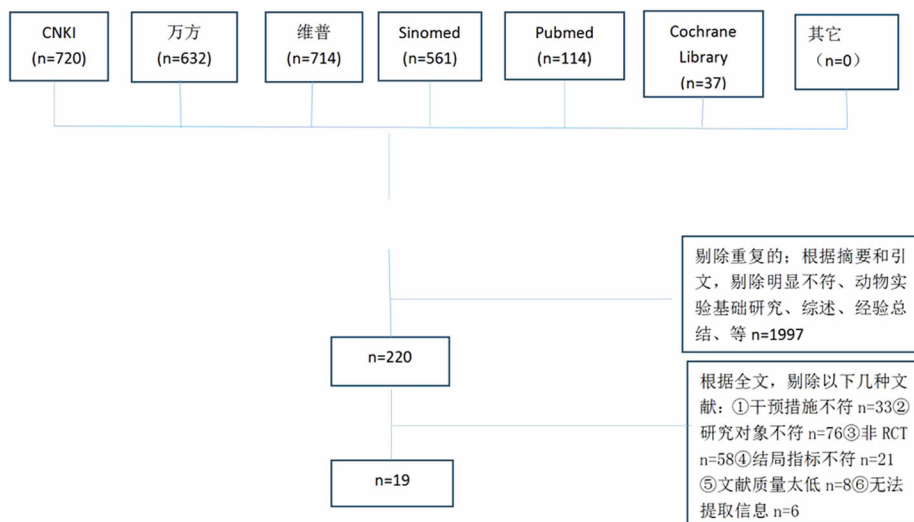


图 1 文献检索流程图

纳入研究	例数 (T/C)	基线特征		干预措施		结局指标	随访		
		性别 (M/F)	平均年龄 (T/C) (岁)	平均病程 (T/C) (年)	T			C	
									T
李静 2011	40/40	22/18	23/17	6.8±2.5/9.5±3.2	10.3±3.5/9.5±3.2	加减桂枝茯苓汤+激素常规	激素常规	①②③④⑥	6 个月
王健 2006	30/30	16/14	17/13	6.30±3.97/6.00±3.54	3.98±3.04/3.65±2.85	肾康灵冲剂+激素常规	激素常规	①②③④	未提到
谢兴桥 2013	86/86	50/36	60/26	7.3±1.6/7.6±1.7		银翅散合五苓散+激素常规	激素常规	①②③④⑥	未提到
金洁 2015	30/30	18/12	16/14	7.23±1.92/7.13±2.10	23.83±12.61/24.43±3.75	健脾化湿方+激素常规+CTX	激素常规+CTX	①②③④⑥⑧	未提到
黄又新 2009	34/33			基线可比 (未具体描述)		中医辨证+激素常规	激素常规	①②④⑤	未提到
赵卫 2010	30/30			基线可比 (未具体描述)		中药合剂灌肠+激素常规	激素常规	①②③	未提到
朱晔 2007	32/28	18/10	20/12	5.6±2.61/ 5.7±2.52	1.1±0.42/1.2±0.45	中医辨证+激素常规	激素常规	②③④⑤⑥⑦	1 年
李惠瑛 2011	31/31			基线可比 (未具体描述)		四君和五苓散+激素常规	激素常规	①②④⑤	未提到
刘然 2014	52/52			基线可比 (未具体描述)		中医辨证+激素常规	激素常规	①③	未提到
张伟 2013	40/40	25/15	26/14	11. 2±2. 5/6. 9±2. 5	11. 2±2. 5/11. 9±2. 8	中医辨证+激素常规	激素常规	①②③	未提到
茅雪莉 2013	32/20	20/12	11/19	6.43±2.24/6.30±2.64		金贵肾气丸+激素常规	激素常规	②⑥⑧	未提到
孙雄 2009	46/32	26/20	18/14	6.5±2.6/6.4±2.4	0.9±0.5/0.9±0.4	中医辨证+激素常规	激素常规	②⑦	3 年
耿海云 2015	30/29			基线可比 (未具体描述)		槐杞黄颗粒+激素常规	激素常规	②③④⑧	6 个月
贺秋红 2012	21/21			基线可比 (未具体描述)		复方丹参滴丸+激素常规	激素常规	①③⑧	18 个月
张敏 2016	68/68	36/32	34/34	6.5±3.1/6.6±3.5	8.7±2.2/9.2±2.1	防己黄芪汤+激素常规	激素常规	①②③④	未提到
林娜 2006	45/41			基线可比 (未具体描述)		玉屏风颗粒+激素常规	激素常规	①③⑧	未提到
于妮娜 2014	43/41			基线可比 (未具体描述)		肾综汤+激素常规	激素常规	①②③④	6 个月
孟昱林 2010	45/45	28/17	31/14	5.6±2.6/5.2±3.4		健脾活血利水方+激素常规	激素常规	①②③④	未提到
严小光 2012	28/29	21/8	18/10	基线可比 (未具体描述)		黄芪注射液+激素常规	激素常规	①③④⑤	未提到

图2 纳入文献的基本特征图

注:①24 h尿蛋白②临床疗效③血白蛋白④总胆固醇⑤三酰甘油⑥水肿消退时间⑦不良反应⑧复发率。

纳入研究	随机序列	分配隐藏	盲法	不完整结局报告	选择性报告结果	其他偏倚
李静 2011	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
王健 2006	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
谢兴桥 2013	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
金洁 2015	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
黄又新 2009	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
赵卫 2010	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
朱晔 2007	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
李惠瑛 2011	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
刘然 2014	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
张伟 2013	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
茅雪莉 2013	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	否
孙雄 2009	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
林娜 2006	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	否
张敏 2016	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
贺秋红 2012	随机数字表法	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
耿海云 2015	计算机编号	不清楚	不清楚	是,但不影响效应值	否	不清楚
孟昱林 2010	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	否
严小光 2012	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	不清楚
于妮娜 2014	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	否

图3 纳入研究的文献质量评估图

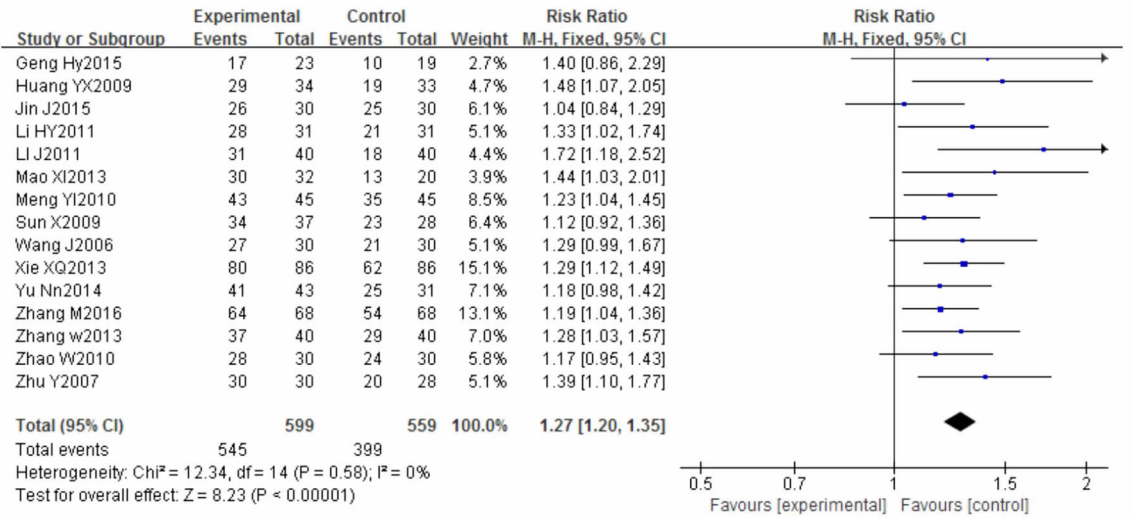


图4 提高临床疗效的 Meta 分析

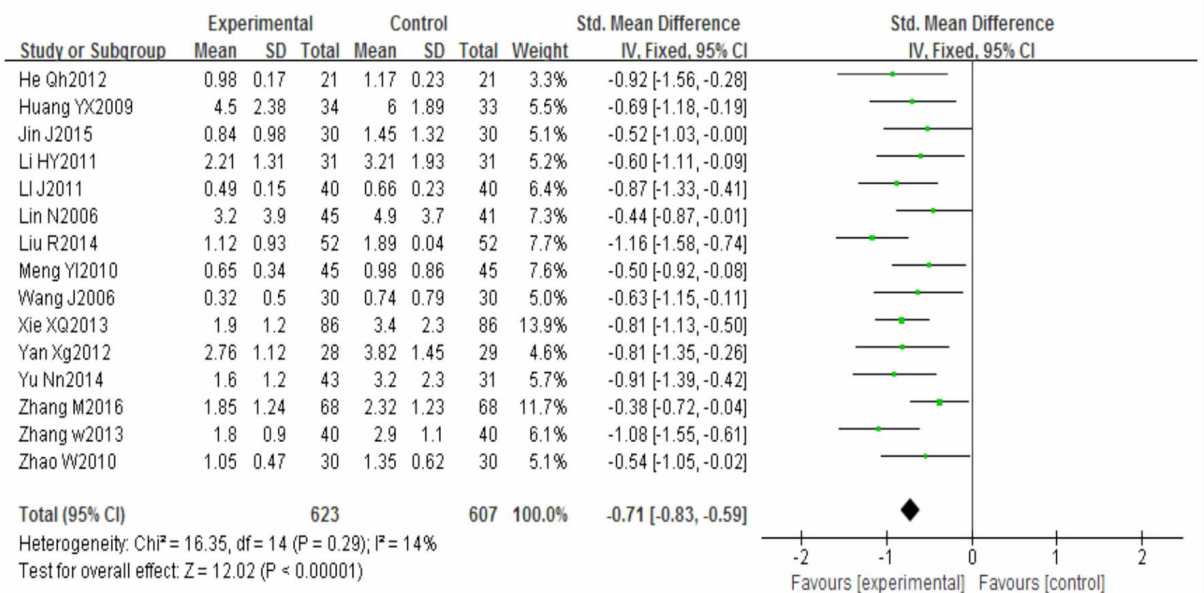


图5 减少 24 hUTP 的 Meta 分析

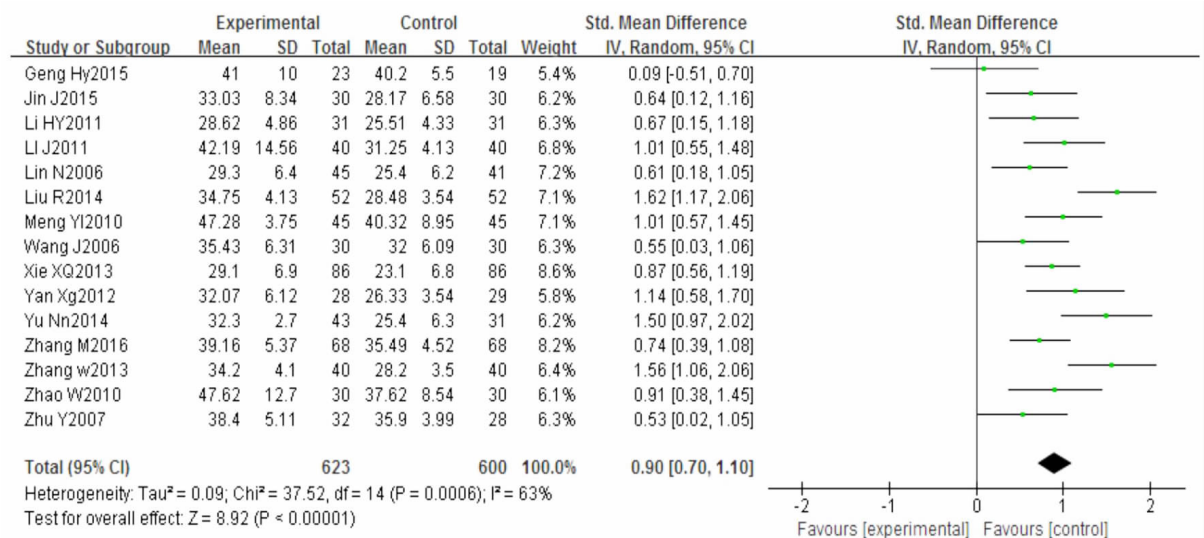


图6 升高血 ALB 的 Meta 分析

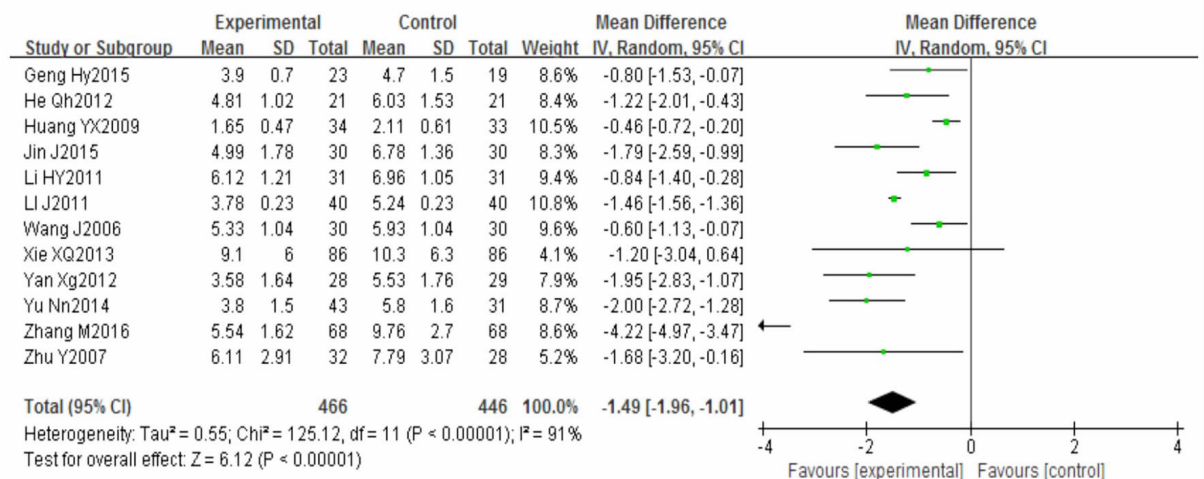


图7 降低 TC 的 Meta 分析

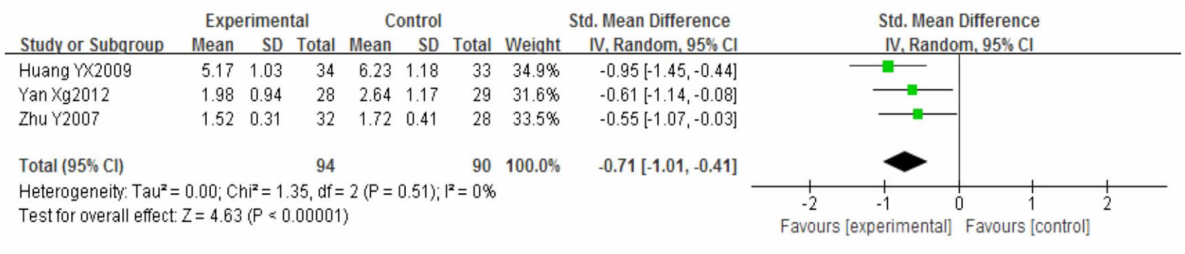


图 8 降低 TG 的 Meta 分析

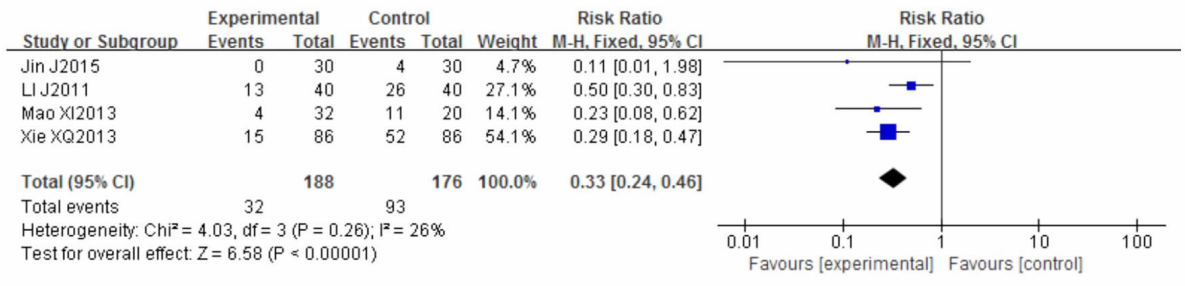


图 9 减少不良反应的 Meta 分析

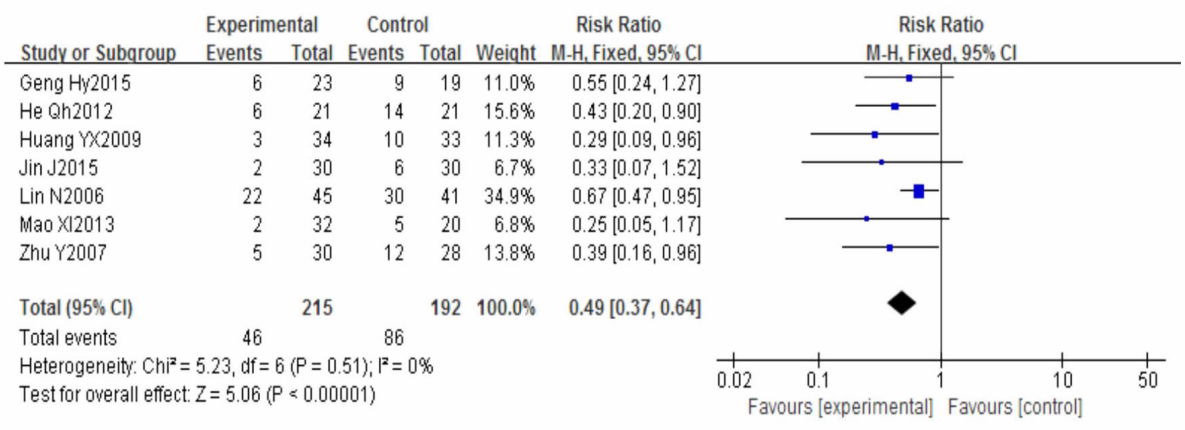


图 10 降低复发率的 Meta 分析

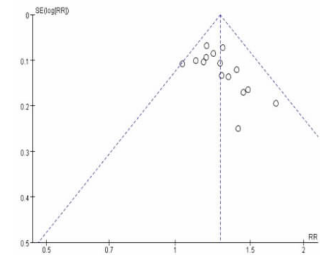


图 11 提高临床疗效发表偏倚倒漏斗图

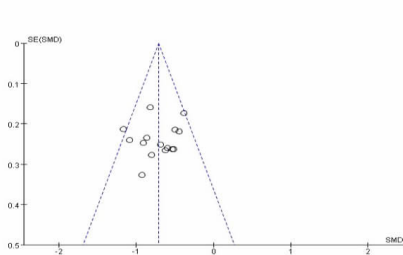


图 12 减少 24 hUTP 发表偏倚倒漏斗图

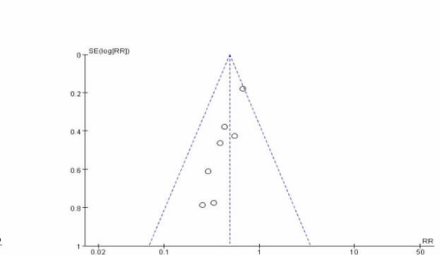


图 13 减少复发率发表偏倚倒漏斗图

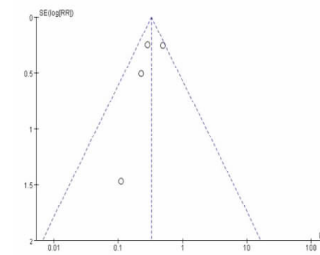


图 14 减少不良反应发表偏倚倒漏斗图

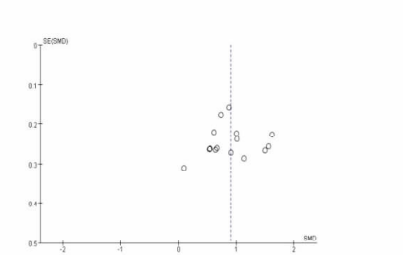


图 15 升高 ALB 发表偏倚倒漏斗图

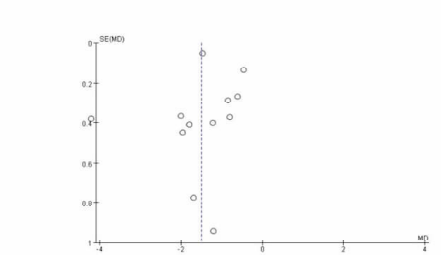


图 16 减少 TC 发表偏倚倒漏斗图

效应量	统计方式		效应模型	
	变换前/变换后		变换前/变换后	
临床疗效	RR95%CI	1.27[1.20,1.35]	RE RR95%CI	1.24[1.17,1.31]
	OR95%CI	4.23[3.00,5.96]	FE RR95%CI	1.27[1.20,1.35]
24hUTP	SMD95%CI	-0.71[-0.83,-0.59]	RE SMD95%CI	-0.71[-0.84,-0.59]
	MD95%CI	-0.65[-0.85,-0.45]	FE SMD95%CI	-0.71[-0.83,-0.59]
ALB	SMD95%CI	0.90[0.70,1.10]	RE SMD95%CI	0.90[0.70,1.10]
	MD95%CI	5.19[4.18,6.19]	FE SMD95%CI	0.90[0.79,1.02]
TC	SMD95%CI	-1.26[-1.79,-0.72]	RE MD95%CI	-1.49[-1.96,-1.01]
	MD95%CI	-1.49[-1.96,-1.01]	FE MD95%CI	-1.35[-1.44,-1.26]
TG	SMD95%CI	-0.71[-1.01,-0.41]	RE MD95%CI	-0.60[-1.15,-0.04]
	MD95%CI	-0.60[-1.15,-0.04]	FE MD95%CI	-0.33[-0.50,-0.16]
不良反应	RR95%CI	0.33[0.24,0.46]	RE RR95%CI	0.34[0.22,0.52]
	OR95%CI	0.16[0.10,0.27]	FE RR95%CI	0.33[0.24,0.46]
复发率	RR95%CI	0.49[0.37,0.64]	RE RR95%CI	0.54[0.41,0.70]
	OR95%CI	0.28[0.17,0.46]	FE RR95%CI	0.49[0.37,0.64]

图 17 敏感性分析结果图

2.4 异质性的分析与处理 中西医结合治疗小儿 PNS 在降低 TC、升高血 ALB 的 Meta 分析异质性分别为, $I^2 = 91\%$, $I^2 = 63\%$, 提示异质性较大, 排除样本量较小的耿海云 (23/19), 贺秋红 (21/21) 后, 仍未消除异质性。

Meta 分析的异质性包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性^[33]。临床异质性指研究对象不同、干预措施不同, 及结局指标不同所导致的变异; 方法学异质性指试验设计、质量方面的差异引起; 统计学异质性指不同试验间被估计的治疗效应的变异^[33]。以上试图寻找异质性的来源, 但未成功, 因各研究具有临床同质性(病程、年龄、性别等方面基线可比), 故初步考虑异质性源于方法学及统计学异质性, 故采用随机效应模型。

2.5 发表偏倚 以中西医结合及西医治疗小儿 PNS 对提高临床疗效、ALB, 及减少 24 hUTP, TC、TG、不良反应、复发率的结果做倒漏斗图, 进行发表偏倚分析。结果提示提高临床疗效、减少 24 hUTP、减少不良反应及复发率的发表偏倚倒漏斗图大致对称, 表明这 3 方面纳入的文献发表偏倚可能性小, 故结论可靠。见图 9-图 12。在升高血 ALB、降低 TC 方面倒漏斗图不对称, 提示存在发表偏倚, 这可能与纳入研究的样本量小、方法学质量太低及未纳入未发表结果有关, 也可能受其他因素影响, 比如异质性。降低 TG 的 Meta 分析纳入 3 篇^[26,30-31]文献, 无法判断是否对称, 因此未进行倒漏斗图分析。

2.6 敏感性分析 有 1 篇文献^[21]报道了退出病例, 故将其作为结果异常的研究进行最差情况的演示分析, 结果显示: 在临床疗效、ALB、TC、复发率 4 个方面, 删除后和删除前的效应量值分别为: 1.27 [1.20, 1.34]、0.95 [0.76, 1.14]、-1.32 [-1.89,

-0.74]、0.52 [0.38, 0.71]/1.27 [1.20, 1.35]、0.90 [0.70, 1.10]、-1.26 [-1.79, -0.72]、0.54 [0.41, 0.70], 由此可见, 该文献删除前后效应量没有实质的差异, 提示本 Meta 分析结果较为稳定, 研究结果可信度高。变换不同的统计方式和效应模型 (结果见表 3), 其结果显示变换后也未能从本质上改变 Meta 分析的结果, 因此, 本研究结果稳定, 可信度高。

3 讨论

3.1 本研究的意义 本研究对近 10 年来中西医结合治疗小儿 PNS 的 RCTS 进行全面收集, 并做 Meta 分析研究, 结果表明中西医结合治疗小儿 PNS 在提高疗效、升高血 ALB、减少 24 hUTP、降低血脂、复发率, 减少不良反应等方面都较单纯西医治疗有优势。为日后中西医结合治疗小儿 PNS 提供了循证学依据。中医药治疗小儿 PNS 的积极作用主要表现在以下 3 个方面。

3.1.1 增效 中医药治疗小儿 PNS 在减轻水肿、减少蛋白尿、改善高凝状态, 降低血脂、增强免疫力、及保护肾功能方面有积极作用。NS 属于中医学尿浊、水肿等范畴, 水肿病首载于《黄帝内经》, 称其为“水病”“水”“肿胀”等。朱丹溪将水肿分为“阳水”和“阴水”2 大类, 从而使水肿的病因病机和证候学说得到完善。水不自行, 赖气以动, 故水肿一证, 是全身气化功能失调的一种体现。具体而言, 水肿发病的基本病机为脾失运化, 肺失通调, 肾失温煦及开阖失司, 三焦气化不利。《金贵要略·水气病脉证并治》提出“血不利则为水, 名曰血分”, 故水、气、血三者关系失调也是 NS 发病的关键。因此, 中医治疗 NS 多以健脾益肾利水为原则, 同时注重协调水、气、血三者之间的关系。治疗大法以补脾益肾, 活血

化瘀,清热利湿为主。

补脾益肾法,肾为先天之本,主水,主封藏,脾为后天之本,脾能制水,脾主升清。蛋白属于精微物质,其从尿中流失,中医认为病机为脾失升清,肾失封藏;水肿的病机亦责之脾肾,因此补脾益肾可减少蛋白尿,减轻水肿。此外,健脾补肾可培补先天、后天之本,增强体质。现代研究也证明^[34],具有健脾益肾功能的中药大多能提高机体非特异性免疫功能,增强机体抗病能力。活血化瘀法,肾病综合征患者由于血脂升高、低蛋白血症及利尿剂的使用等原因可致血液黏稠度增高,血液呈高凝状态。中医认为“久病入络,久病必瘀”,因此,历代许多医家认为^[35-36],活血化瘀大法必须贯穿于NS整个治疗过程的始终。常用药物有桃仁、红花、三棱、莪术、川芎、牡丹皮、丹参、益母草、穿山甲、全蝎、蜈蚣等,不仅能活血化瘀通络,还可降低血脂,抗血小板聚集,防止血栓形成,改善肾脏血液循环,减轻肾脏病理损害,改善预后,促进肾脏病变早日康复^[8]。

清热利湿法,肾脏病是一种免疫反应性疾病,常因上呼吸道感染而诱发或加重,刘宝厚等通过研究表明^[37],感染与免疫反应在中医方面属湿热,两者病因相同,只是中西医在理论上解释有所不同,因此主张在NS治疗全程中,清热利湿大法也必须贯穿始终,提出“湿热不除,蛋白难消”的理论,因此清热利湿可减少蛋白尿,减少复发。

3.1.2 减毒 中医药与激素合用可减轻激素的不良反应。激素不良反应的产生是由于外源性激素反馈抑制下丘脑—垂体—肾上腺皮质(HPA)功能,以致HPA轴功能紊乱所致^[38]。在激素的使用过程中,随着疗程和剂量的变化,其药理反应和不良反应也不同,中医药的特色在于通过分期论治来减轻或避免激素带来的不良反应。1)在大剂量激素初始期,由于大剂量激素蓄积,易出现类肾上腺皮质功能亢进的表现(如满月脸、水牛背、痤疮等柯兴症),中医认为外源性超生理剂量的激素的不良反应类同于“壮火”^[39],火旺伤阴,因此长期大剂量使用可耗伤阴精,导致阴虚火旺的表现,中医治以滋阴清热解毒可缓解;2)撤减激素期,由于HPA轴受负反馈抑制,出现肾上腺功能不全或肾上腺萎缩,中医认为生理剂量的激素发挥“少火生气”的作用^[39],此阶段生理剂量的激素分泌减少,中医辨证出现气阴两虚的表现,予益气养阴法可缓解;3)停用或小剂量维持期,HPA轴功能紊乱,阴损及阳,此阶段中医症候表现为阴阳两虚,予阴阳双补可防止病情“反跳”。

研究表明^[40],补肾药有类激素样作用,而无外源性激素的不良反应,能有效地保护外源性激素对神经内分泌系统的免疫抑制功能,同时可拮抗外源性激素对垂体—肾上腺皮质轴系统的反馈抑制作用,减轻皮质萎缩,防止激素所致下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴功能紊乱,从而减轻或避免激素不良反应^[41]。

3.1.3 减少复发 中医药通过清热利湿,避免感染,减少抗原抗体复合物的形成;健脾益肾,增强抗病能力;活血化瘀,改善肾脏循环,保护肾功能。均可减少PNS的复发。

3.2 本研究的局限性 Meta分析及循证医学研究对纳入的研究要求较高,要求高质量、大样本的RCTs,但本Meta分析纳入19^[14-32]篇文献多数为低质量研究,文献均提及“随机”,但只有其中7篇^[14-20]篇提到随机数字表法,1篇^[21]篇采用计算机编号,且除外2篇^[16,23],都没有明确的纳入及排除标准,均未描述分配方案的隐藏及盲法。样本量在21~80不等。因此,本研究仍需开展设计规范的大样本、多中心的随机双盲对照试验以进一步验证。

3.3 问题与展望 成人PNS长期应用激素治疗易产生的不良反应主要为肾上腺皮质功能亢进(柯兴症)、代谢异常、感染、骨质疏松、精神异常等。然而,小儿与成人体质不同,其具有“脏腑娇嫩,形气未充,生机勃勃,发育迅速”的生理特点^[42],其激素不良反应与成人也不完全相同。儿童长期应用激素可抑制生长激素的分泌,造成负氮平衡,以及减少肠道钙吸收,促进肾脏钙排泄,抑制成骨细胞增生,促进其凋亡,从而抑制新骨的形成,最终影响儿童生长发育;此外内源性激素可调节中枢神经的功能,对记忆、情绪等高级中枢的活动起重要作用,长期大量激素使神经元退化或破坏,致大脑发育受阻^[43],可影响儿童神经系统的功能,如智力、记忆力、专注力下降等。本研究纳入的文献中,报道了激素不良反应的只有4篇^[14,16,24,32],但因其随访时间较短只报道了柯兴综合征、感染、痤疮等方面。因此,在日后研究中可增加随访时间,加大对小儿生长发育、神经系统等方面的关注,为日后激素的合理应用及不良反应的减轻或避免提供参考。

参考文献

- [1] 易著文. 实用小儿肾脏病手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:326.
- [2] Gordillo R, Spitzer A. The nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Rev*, 2009,30(3):94-104.

- [3] Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(5): 769-776.
- [4] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood[J]. Lancet, 2003, 362(9384): 629-639.
- [5] 王玲, 洪红, 林华, 等. 近十年中西医结合治疗小儿肾病综合症的理论与实践研究概况[J]. 赣南医学院学报, 2013, 33(6): 965-968.
- [6] 岳胜利. 肾病综合征中医临床证治思路[J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(5): 7-9.
- [7] 黄玉茜, 梁立峰, 赵君雅, 等. 中医药在中西医结合治疗肾病综合征中的应用近况[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(6): 106-107, 112.
- [8] 藤田康介, 陈以平. 日本汉方治疗小儿肾病综合征的进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 81-82.
- [9] 徐艳秋, 李玉波, 包志魁. 中医药在原发性肾病综合征激素治疗中的地位和作用[J]. 中医药学报, 2007, 35(3): 24-25.
- [10] 王净净, 龙俊杰. 中药(新药)治疗病综合征临床研究指导原则[S]. 中医临床病证诊断疗效标准, 1993: 306-308.
- [11] 裴俊娟. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的系统评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [12] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions Version 5.1.0[J]. Research Synthesis Methods, 2011, 2(2): 126-130.
- [13] 周旭毓, 方积乾. Meta 分析的常见偏倚[J]. 循证医学, 2002, 2(4): 216-220.
- [15] 刘然, 张振芳, 段利民, 等. 根据激素剂量辨证施用中药治疗儿童肾病综合征临床研究[J]. 河北中医药学报, 2014, 29(3): 30-32.
- [16] 茅雪莉, 韩玲. 中西医结合治疗小儿肾病综合征激素撤减期 32 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6): 533-534.
- [17] 张敏, 岳宜寰. 防己黄芪汤联合泼尼松治疗 68 例小儿原发性肾病综合征的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(24): 3369-3371.
- [18] 林娜, 刘运广, 郭瑜修, 等. 玉屏风颗粒对儿童肾病综合征免疫功能影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2006-2008.
- [19] 贺秋红. 复方丹参滴丸佐治小儿原发性肾病综合征 21 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(4): 322-324.
- [20] 张伟. 中西医结合治疗小儿肾病综合征临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(9): 1415-1416.
- [21] 耿海云, 曹力, 王薇, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 31-34.
- [22] 于妮娜, 孙响波, 潘月丽. 肾综汤治疗小儿原发性肾病综合征 43 例[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(4): 344-346.
- [23] 孟昱林, 王新伟, 夏滨祥. 健脾活血利水法治疗小儿原发性肾病综合征 45 例临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(4): 29-30, 128.
- [24] 李静, 余信国, 叶静. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征 40 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(20): 156-158.
- [25] 李惠英, 陈镜梅. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(19): 2959-2960.
- [26] 黄又新, 彭俊杰, 宋群利. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征 67 例疗效观察[J]. 新中医, 2009, 41(8): 67-69.
- [27] 孙雄. 中西医结合治疗小儿原发性肾病综合征 46 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2009, 5(5): 35-37.
- [26] 赵卫, 陈春红. 中药制剂保留灌肠治疗小儿原发性肾病综合征的临床应用[J]. 中国医药导报, 2010, 7(12): 118-119.
- [27] 王健, 宿佩勇. 肾康灵治疗小儿原发性肾病综合征 30 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2006, 2(5): 23-25, 29.
- [28] 严小光, 朱彦瑄, 冯亚青. 黄芪注射液佐治小儿原发性肾病综合征疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(11): 33-34.
- [29] 朱晔, 蒋屏. 益气补肾活血法佐治小儿肾病综合征的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(2): 60-61.
- [30] 谢兴桥. 银翘散合五苓散加减治疗小儿肾病综合征 86 例的疗效观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(3): 154-155.
- [31] 王丹, 翟霞霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [34] 师晶丽. 吴仲明. 贺志光. 中医药调节免疫机能减少肾病综合征复发[J]. 贵阳医学院学报, 1998, 23(4): 45-46, 49.
- [33] 任艳芸, 杨景锋, 董盛, 等. 杜雨茂教授治疗慢性肾病经验辑要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(9): 757-758.
- [34] 戴恩来, 孙红旭, 李建省. 刘宝厚教授治疗难治性肾病综合征的用药经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(2): 67-68.
- [35] 李永新. 刘宝厚教授诊治肾病综合征经验[J]. 甘肃中医, 2011, 24(1): 9-10.
- [36] 金明柱, 郑洪新. 中医药干预糖皮质激素副作用的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 23-24.
- [37] 张金良, 王宪波, 曾辉. 从医学角度谈糖皮质激素副作用的药理机制[J]. 北京中医药, 2010, 29(4): 276-279.
- [40] 王兴瑛, 沈自尹. 在撤减激素中应用补肾药的经验[J]. 中医杂志, 1999, 40(10): 589.
- [39] 张琳琪. 难治性肾病综合征中西医结合治疗体会[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 342-343.
- [40] 刘弼臣. 论小儿体禀少阳[J]. 世界中西医结合杂志, 2006, 1(1): 3-5.
- [43] 胡家芬, 隋南, 匡培梓, 等. 糖皮质激素在神经系统发育中的作用[J]. 生理科学进展, 1999, 30(3): 214-218.

(2016-09-12 收稿 责任编辑: 张文婷)