

环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的 Meta 分析

孙智才 杨华彬 曾海丽

【摘要】 目的 运用循证医学方法评价环磷酰胺 (CTX) 治疗儿童紫癜性肾炎 (HSPN) 的疗效和安全性。方法 检索 Cochrane Library、ACP Journal Club、PubMed、OVID、EBSCO、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库和维普中文期刊数据库以及手工检索会议资料和学位论文, 尽可能获取所有 CTX 治疗儿童 HSPN 的文献。制定严格的纳入和排除标准, 依据 Cochrane 手册 5.1.0 质量评价标准对文献进行质量评价。采用 Review Manager 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共检索文献 423 篇, 英文 176 篇, 中文 247 篇。依据纳入及排除标准最终纳入分析的随机对照试验 (RCT) 文献 8 篇。8 篇 RCT 文献均未对随机分组方法作详细描述, 均未采用分配隐藏, 未采用盲法, 未提及退出和失访, 亦未提及选择性报告研究结果和其他偏倚, 但都采用了公认的诊断方法, 基线资料具有可比性。Meta 分析结果显示: (1) CTX/激素 (GC) 联合组临床缓解率显著高于单用 GC 组: RR 值为 1.58 (95% CI : 1.36, 1.85), 差异有统计学意义; (2) CTX/GC 联合组治疗后尿蛋白定量和血清白蛋白量均优于单用 GC 组, MD 值分别为: -2.04 (95% CI : $-2.92, -1.71$) 和 7.61 (95% CI : $4.69, 10.52$), 差异均有统计学意义; (3) 不良反应发生率: CTX/GC 联合组的激素不良反应低于单用 GC 组, 但急性胃肠道反应发生率较高, 差异均有统计学意义, 而两组患儿的呼吸道感染、白细胞减少、出血性膀胱炎、肝功能损害和脱发发生率差异均无统计学意义。结论 GC 联合 CTX 治疗儿童 HSPN 比单用 GC 治疗临床缓解率高, 降低蛋白尿和升高血清白蛋白效果更明显, 对重症 HSPN 患儿疗效优于单用 GC 治疗。除急性胃肠道反应发生率较激素高外, 呼吸道感染、白细胞减少、出血性膀胱炎、肝功能损害和脱发等不良反应少, 安全性好, 但确切疗效仍需要大量前瞻性研究进一步证实。

【关键词】 环磷酰胺; 儿童; Meta 分析; 紫癜性肾炎

A meta-analysis of cyclophosphamide therapy for Henoch-Schönlein purpura nephritis in children

Sun Zhicai, Yang Huabin, Zeng Haili. Department of Nephrology, Guangzhou Women and Children's Medical Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Yang Huabin, Email: yanghuabin@vip.sina.com

【Abstract】 **Objective** To assess the efficacy and safety of cyclophosphamide (CTX) therapy for Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN) in children. **Methods** Cochrane Library, ACP Journal Club, PubMed, OVID, EBSCO, CNKI, Wanfang Data and VIP Database were searched for studies, conference materials and dissertations concerning CTX therapy for HSPN in children without language restriction as completely as possible. Formulate the including and excluding criteria as well as the efficacy judgement criteria. According to the criterias and quality evaluation standards of Cochrane Handbook 5.1.0, articles were screened and evaluated with by two researchers respectively. Review Manager 5.2 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 423 papers were included, containing 176 English articles and 247 Chinese articles. According to the including and excluding criteria, eight RCTs were enrolled for meta-analysis. Eight RCTs all didn't describe the method of random allocation and didn't use double blind method. All of them were lack of information about allocation concealment, withdrawal and loss of subject, selectively reporting and other bias, but all used established diagnostic criteria. The results were as follows: (1) The remission rate of CTX plus GC group was higher than that of GC group ($RR=1.58$, 95% CI : 1.36,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.04.026

基金项目: 广东省科技厅基金项目 (200883090)

作者单位: 510120 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心肾内科

通讯作者: 杨华彬, Email: yanghuabin@vip.sina.com

1.85); (2)The 24 h urine protein of CTX plus GC group was lower than that of GC group($MD=-2.04$, 95% $CI: -2.92, -1.71$), and albumin was higher than that of GC group($MD=7.61$, 95% $CI: 4.69, 10.52$); (3)Adverse effects: Hormone side effects incidence of CTX plus GC group was lower than that of GC group, gastrointestinal reaction incidence of CTX plus GC group was higher than that of GC group, but there was no significant difference in respiratory infection, leukopenia, hemorrhagic cystitis, alopecia and hepatic dysfunction between two groups. **Conclusions** Compared to GC, the remission rate in CTX plus GC group was higher and this treatment was more effective in reducing proteinuria and elevating albumin. The efficacy of GC combined with CTX pulse therapy for severe HSPN was superior to that of GC alone. Respiratory infection, leukopenia, hemorrhagic cystitis, alopecia and hepatic dysfunction rarely occur apart from gastrointestinal reaction compared to GC alone and it was very safe. Nevertheless, multicentral and large-scale RCT studies are needed to confirm the conclusions.

【Key words】 Cyclophosphamide; Child; Meta-analysis; Henoch-Schönlein purpura nephritis

过敏性紫癜(HSP)是以全身性微小血管变态反应性炎症为主要病理改变的疾病,如侵犯肾脏,则称为过敏性紫癜性肾炎,现多称为紫癜性肾炎(HSPN)。HSPN是儿童常见的继发性肾脏疾病,其临床和病理表现多种多样,预后大多良好,但少数患儿可进展至肾功能损伤或终末期肾病^[1]。因此,尽早进行合理、规范的治疗对预后至关重要。目前国内尚缺乏统一的治疗标准,多为临床经验的积累,对于肾病水平蛋白尿或病理IIIb、IV级,常规给予糖皮质激素(GC)治疗,当效果不理想时推荐GC联合免疫抑制剂,其中首选GC联合环磷酰胺(CTX)静脉冲击治疗^[2]。虽然GC联合静脉CTX冲击治疗能够诱导大部分HSPN患者临床缓解,但仍有部分患者不能获得满意效果。2007年发表的Meta分析^[3]显示GC联合CTX优于单用GC治疗,但针对此项研究只纳入3篇文献,病例数量有限,且未对药物不良反应作比较分析;同时随着更多RCT研究加入和样本总量的增加,有必要对原有Meta分析进行更新和再评价,使其更加完善。因此,本研究将现有的随机对照试验(RCT)进行定量综合分析,以期儿童HSPN的治疗提供新的循证依据。

资料和方法

一、文献纳入与排除标准

通过复习文献资料制定严格的文献纳入标准和排除标准。纳入标准(3项全部符合方可纳入): (1)国内外所有已发表和未发表的RCT,语种不限; (2)年龄0~18岁,符合2000年珠海会议诊断标准^[4]; (3)干预组:GC联合CTX静脉冲击,对照组:GC。排除标准(满足任意一项即可排除): (1)

重复收录的文献仅保留信息最全面、样本量最大的一篇; (2)包含其他肾脏疾病的文献; (3)关于中药治疗的文献; (4)有关CTX治疗的基础研究及预后研究。

二、观察结局指标

包括: (1)主要指标:临床缓解率; (2)次要指标:24h尿蛋白定量、血清总蛋白和白蛋白量; (3)不良反应:激素不良反应、急性胃肠道反应、呼吸道感染、白细胞减少、出血性膀胱炎、脱发和肝功能损害等。

三、文献检索

1. 数据库:外文数据库: Cochrane Library、ACP Journal Club、PubMed、OVID、EBSCO; 中文数据库:中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库。检索文献起止时间均从建库至2013年9月,此外手工检索有关会议资料和学位论文,需要时直接与作者联系。

2. 检索策略:外文检索: (“Anaphylactoid purpura” OR “Henoch-Schönlein purpura” OR “Henoch-Schönlein purpura nephritis” OR “Henoch-Schönlein purpura disease” OR “Henoch-Schönlein glomerulonephritis”) AND (“cyclophosphamide” OR “immunosuppressant”); 中文检索: (“过敏性紫癜”或“过敏性紫癜性肾”或“紫癜性肾炎”或“紫癜性肾病”)和 (“环磷酰胺”或“免疫抑制剂”)。按照上述检索方式对数据库进行全面检索以及手工检索相关的会议资料和学位论文。

四、资料提取

由2名研究人员分别阅读文献,根据文献纳入和排除标准进行文献筛选,当意见不统一时经研究和讨论决定。资料提取包括作者、年份、样本量、

方法学评价、干预措施以及结局变量等。

五、文献质量评价

筛选出符合标准的文献, 参照 Cochrane Handbook 5.1.0 质量评价标准评价 RCT 文献的偏倚, 其内容包括随机分配方法、分配隐藏、试验者和研究人员盲法、结局指标评估盲法、结果数据报告不全、选择性报告以及其他偏倚 7 项。针对每一项研究结果, 对上述 7 项内容作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由孙智才和曾海丽分别进行质量评价, 当两人意见不统一时, 经研究和讨论决定。

六、统计学分析

运用循证医学方法, 使用 Review Manager 5.2 统计软件对所有符合标准的 RCT 进行 Meta 分析。对纳入文献进行临床异质性和方法学异质性分析, 采用 χ^2 检验分析统计学异质性, 若 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$, 提示无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析。若存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 采用随机效应模型进行合并分析。若纳入文献提供的数据不能进行 Meta 分析, 则进行描述性分析。计数资料以相对危险度 (relative risk, RR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示, 计量资料以均数差值 (mean difference, MD) 及 95% CI 表示。

结 果

一、文献质量评估

从上述数据库中共检索文献 423 篇, 英文 176 篇, 中文 247 篇, 符合纳入及排除标准的文献 9 篇, 其基本情况见表 1。由于 1 篇文献^[6]未详细描述治疗有效情况, 未纳入分析, 故最终纳入分析的 RCT 文献 8 篇。8 篇 RCT 文献均未对随机分组方法作详细描述, 均未采用分配隐藏、未采用盲法, 未提及退出和失访, 亦未提及选择性报告研究结果和其他偏倚, 均有高度偏倚风险 (图 1), 但都采用了公认的诊断方法, 基线资料具有可比性。

二、Meta 分析结果

1. 主要指标: 8 篇文献均报道了 CTX 和 GC 治疗 HSPN 的临床缓解率, 共 283 例患儿, CTX/GC 联合组 149 例, GC 组 134 例。异质性检验 $P = 0.34$, $I^2 = 11\%$, 无统计学异质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果: $RR = 1.58$ (95% CI: 1.36, 1.85),

提示 CTX/GC 联合组缓解率显著高于 GC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$) (图 2)。其“漏斗图”基本对称, 提示发表偏倚较小 (图 3)。敏感性分析: 排除低质量文献^[5], 排除前后 RR (95% CI) 值分别为 1.58 (95% CI: 1.36, 1.85) 和 1.56 (95% CI: 1.33, 1.83), 提示基本无变化, 结果稳定。

2. 次要指标: 表 2 是两组治疗后次要指标的分析结果, 其中 4 篇^[7-8, 11, 13]报道了 24 h 尿蛋白定量, 异质性检验结果: $P = 0.009$, $I^2 = 74\%$, 存在显著异质性。由于纳入研究的患儿病情基本一致, 但随访时间不一, 对此进行亚组分析 (图 4)。亚组 1 的 $P = 0.73$, $I^2 = 0\%$, 而合并 P 值为 0.009, $I^2 = 74\%$, 存在异质性, 说明随访时间可能是产生异质性的原因。故采用随机效应模型, Meta 分析结果显示治疗后 24 h 尿蛋白定量 $MD = -2.04$ (95% CI: -2.92, -1.17), CTX/GC 联合组显著低于 GC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。2 篇文献^[8, 11]报道了治疗后白蛋白情况, 文献同质, 采用固定效应模型, 结果 $MD = 7.61$ (95% CI: 4.69, 10.52), CTX/GC 联合组显著高于 GC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。由于入选文献并未对血清总蛋白、血尿、血脂及其他指标情况作出描述, 因此未进行分析。

3. 不良反应: 表 3 显示两组在观察期间各种不良反应的 Meta 分析结果。首先进行激素不良反应异质性检验: $P = 0.006$, $I^2 = 80\%$, 存在显著异质性, 由于纳入研究的患儿病情基本一致, 但服用激素时间长短不等, 对此进行亚组分析 (图 5)。亚组 1 的 $P = 0.56$, $I^2 = 0\%$, 而合并 P 值为 0.006, $I^2 = 80\%$, 存在异质性, 说明服用激素时间长短可能是产生异质性的原因。故采用随机效应模型, 结果显示 CTX/GC 联合组激素不良反应发生率 ($RR = 0.34$, 95% CI: 0.12, 0.96) 明显低于 GC 组, 差异有统计学意义。其他不良反应经异质性检验结果均同质, 采用固定效应模型分析: Meta 分析显示 CTX/GC 联合组急性胃肠道反应 ($RR = 3.76$, 95% CI: 1.86, 7.63) 显著高于 GC 组, 差异有统计学意义; 两组呼吸道感染 ($RR = 0.84$, 95% CI: 0.51, 1.38)、白细胞减少 ($RR = 3.30$, 95% CI: 0.84, 12.99)、出血性膀胱炎 ($RR = 3.28$, 95% CI: 0.54, 19.84)、脱发 ($RR = 4.57$, 95% CI: 0.56, 37.08) 以及肝功能损害 ($RR = 0.66$, 95% CI: 0.16, 2.79) 的发生率差异均无统计学意义。

表1 纳入8项RCT文献的一般特征

研究者 (年份)	组别	例数	干预措施	随访 时间	尿蛋白(g/24h, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	结果 (n/N)
郭艳芳 2004 ^[5]	对照	10	泼尼松 2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 尿蛋白转阴后改为隔日清晨顿服, 1个月后减量; 支持治疗	8个月	不详	不详	5/10
	试验	10	在对照组基础上静滴 CTX 8~12 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 2~3 d 一个疗程, 每半月一疗程, 共 6~8 个疗程				10/10
毛云英 2005 ^[6]	对照	20	泼尼松 1.5~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 双嘧达莫 1~2 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 口服	4个月	不详	不详	试验>对照
	试验	20	泼尼松 1.5~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 双嘧达莫 1~2 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 口服; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 每 30 d 一疗程, 共 4 疗程				
张康玉 2005 ^[7]	对照	15	泼尼松 2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (max 60 mg/d), 分 2 次口服, 4 周后减量	0.5~2年	3.12 ± 1.58	不详	5/15
	试验	19	泼尼松 2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (max 60 mg/d), 分 2 次口服, 4 周后减量; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 前 4~6 次每 4 周 1 次, 共 4 疗程, 以后每 12 周 1 次, 共 2 次, 总共 6~8 次				19/19
戴宪国 2006 ^[8]	对照	23	泼尼松 1.5~2.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 晨顿服 8 周; 双嘧达莫 1~2 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服	不详	2.78 ± 1.28	30.77 ± 8.24	15/23
	试验	25	泼尼松 1.5~2.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量; 双嘧达莫 1~2 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 每 30 d 一次, 共 4 疗程				21/25
吴雅英 2006 ^[9]	对照	20	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量; 支持治疗	9个月~3年	不详	不详	14/20
	试验	25	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量; CTX 0.5~0.75 g/m ² , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 前 6 次每 4 周 1 次, 以后每 3 个月 1 次, 共 9~12 疗程; 支持治疗				24/25
贺卫霞 2007 ^[10]	对照	14	泼尼松 1.5~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量, 共 6 个月; 支持治疗	6~20个月	不详	不详	8/14
	试验	17	泼尼松 0.8~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量, 共 6 个月; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 每 4 周 1 次, 共 6 次; 支持治疗				15/17
刘日阳 2008 ^[11]	对照	20	泼尼松 1.5~2.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ; 双嘧达莫 3~5 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服	不详	3.06 ± 2.65	28.74 ± 4.95	13/20
	试验	20	泼尼松 1.5~2.0 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ ; 双嘧达莫 3~5 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 每 2 周 1 次, 累积剂量 150 mg/kg				17/20
陆一春 2008 ^[12]	对照	20	泼尼松 1~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量.	5个月	不详	不详	11/17
	试验	15	泼尼松 1~2 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 4 周后减量; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 连用 2 d 一疗程, 每 2 周 1 次, 累积剂量 < 150 mg/kg				14/15
卢莉敏 2012 ^[13]	对照	12	甲基泼尼龙 1.6 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 8 周后减量; 双嘧达莫 3 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服; 支持治疗	7~9个月	3.1 ± 1.6	不详	5/12
	试验	18	甲基泼尼龙 1.6 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服, 2 个月后减量; CTX 8~10 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉滴注, 当日水化治疗, 前 7 次每半月 1 次, 以后每 4 个月 1 次, 共 7~9 次, 总累积剂量 < 180 mg/kg; 支持治疗				17/18

注: n/N: 缓解例数/GC 组或 CTX 联合 GC 组总例数

表2 CTX/GC 联合组与 GC 组次要结局指标的 Meta 分析

研究指标	纳入文献	N	n	异质性检验	MD(95% CI)	P 值
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	[7-8,11,13]	82	70	P=0.009, I ² =74%	-2.04(-2.92, -1.17)	<0.000 01
血清白蛋白(g/L)	[8,11]	45	43	P=0.71, I ² =0%	7.61(4.69, 10.52)	<0.000 01

注: N: CTX 联合 GC 组总例数; n: GC 组总例数

表3 CTX/GC 联合组与 GC 组不良反应发生率的 Meta 分析

不良反应	纳入研究	n/N ^a	n/N ^b	异质性检验	RR(95% CI)	P 值
激素不良反应	[7,10,13]	17/54	36/41	P=0.006, I ² =80%	0.34(0.12, 0.96)	0.04
胃肠道反应	[5,7-8,10-13]	34/124	6/114	P=0.24, I ² =24%	3.76(1.86, 7.63)	0.000 2
呼吸道感染	[7,10,13]	20/54	18/41	P=0.76, I ² =0%	0.84(0.51, 1.38)	0.49
白细胞减少	[5,7-8,10-12]	7/124	1/114	P=0.77, I ² =0%	3.30(0.84, 12.99)	0.09
出血性膀胱炎	[5,7-12]	3/149	0/134	P=0.99, I ² =0%	3.28(0.54, 19.84)	0.20
脱发	[5,7-8,10-12]	4/124	0/118	P=0.93, I ² =0%	4.57(0.56, 37.08)	0.16
肝损害	[5,7-8,10-12]	2/124	4/114	P=0.28, I ² =15%	0.66(0.16, 2.79)	0.57

注: ^a: 发生不良反应例数/CTX 联合 GC 组病例数; ^b: 发生不良反应例数/GC 组病例数

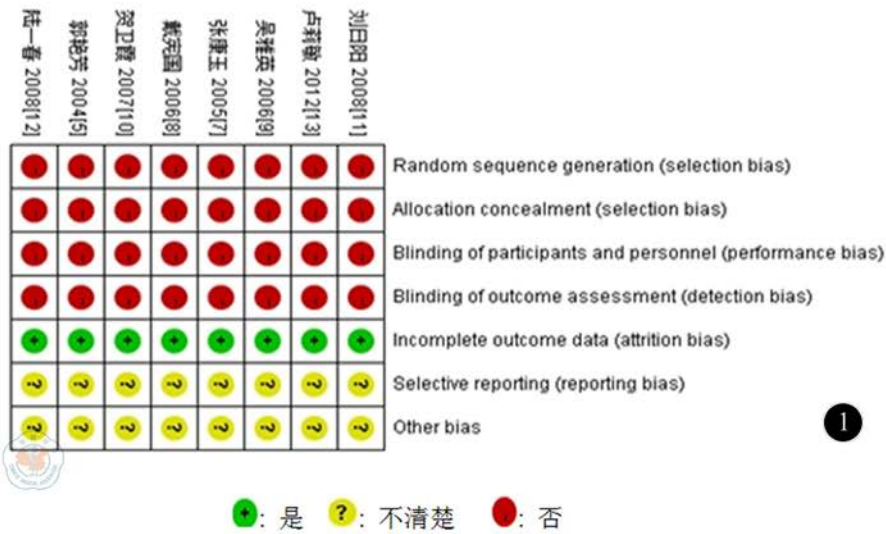


图1 纳入8篇RCT文献偏倚风险的评价结果

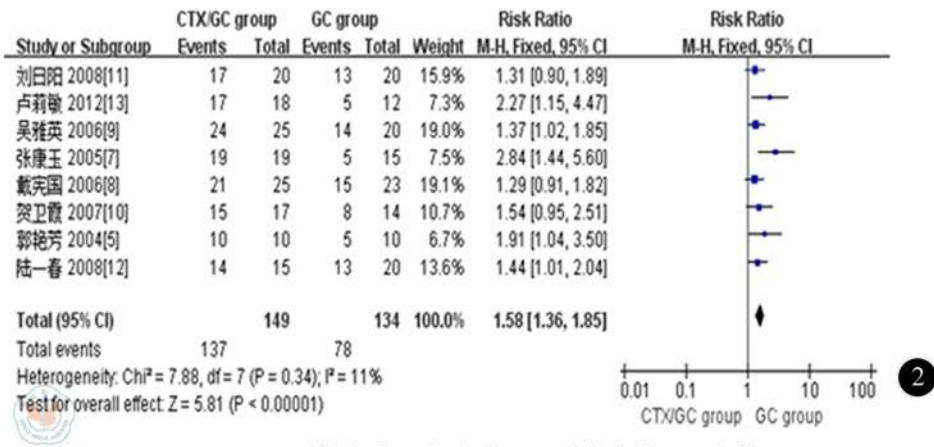


图2 CTX/GC联合组与GC组治疗HSPN缓解率的Meta分析

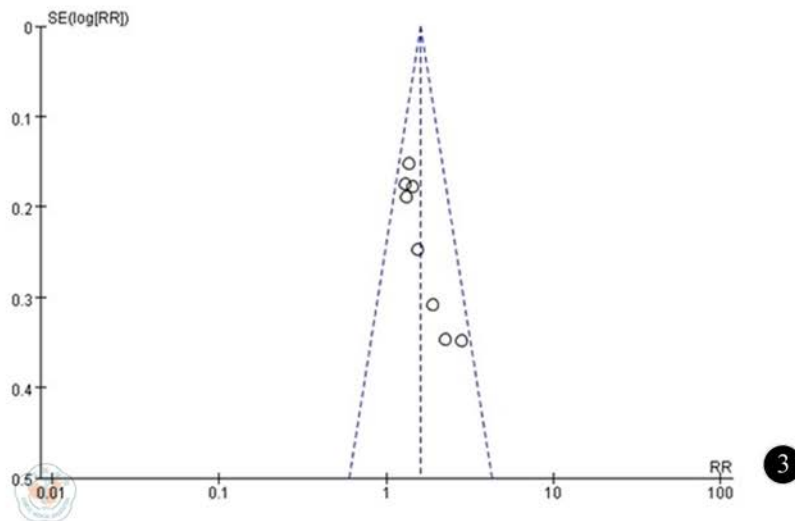


图3 CTX联合GC治疗HSPN的漏斗图分析

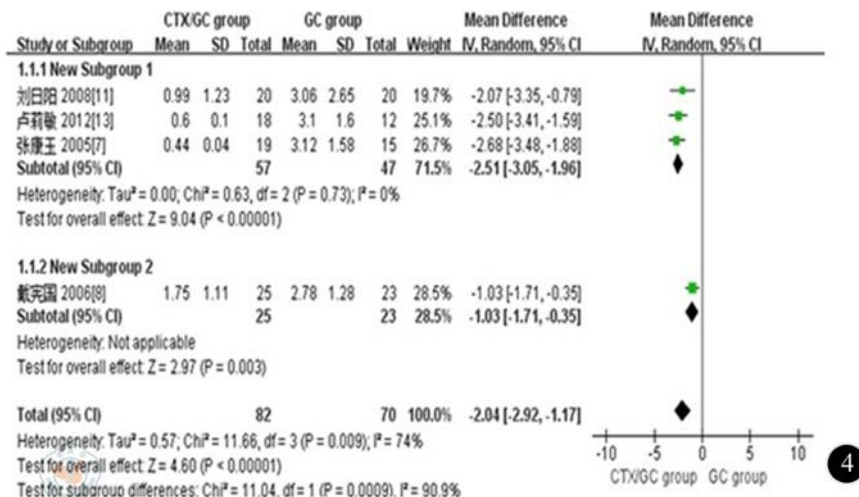


图4 CTX/GC联合组与GC组治疗后24 h尿蛋白的亚组分析

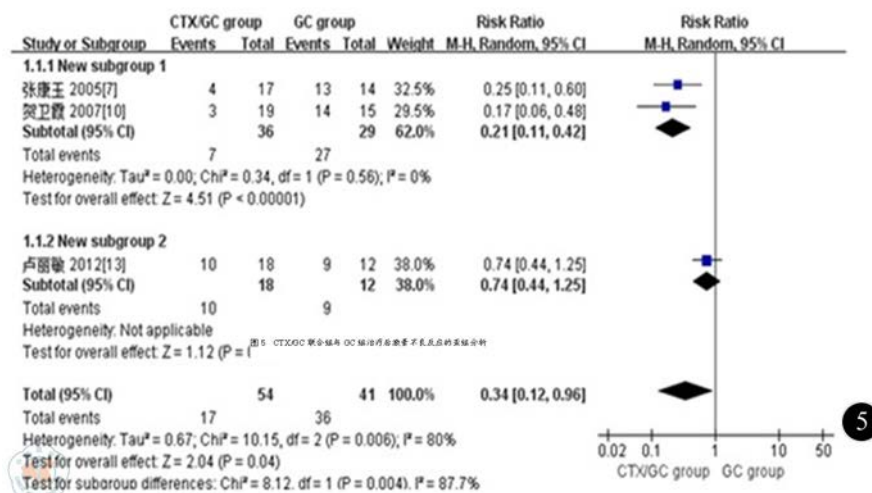


图5 CTX/GC联合组与GC组治疗后激素不良反应的亚组分析

讨论

单用 GC 治疗可使 HSPN 缓解, 但效果往往不理想, 治疗后部分患儿易复发以及造成激素依赖, 而且对重症 HSPN 效果较差。CTX 是双功能烷化剂, 可干扰 DNA 及 RNA 功能, 尤其对 DNA 影响更大, 通过与 DNA 交联而抑制其合成。它还是细胞周期非特异性药物, 对 S 期的作用最为明显。Flynn 等^[14] 研究结果表明 GC 联合 CTX 较单用 CTX 疗效显著, 原因可能与 CTX 和 GC 作用于免疫细胞发育的不同阶段有关, 故推荐两者联合使用。既往采用口服 CTX 加 GC 疗法^[15] 虽然可降低尿蛋白和血肌酐水平, 但库欣综合征和高血压等副作用较明显。王素艳等^[16] 研究发现口服 CTX 与静脉冲击治疗相比起效慢、不良反应多, 现在临床 CTX 多采用静脉冲击疗法。Tanaka 等^[17] 研究发现早期口服 CTX 联合

GC 不仅能明显降低重症 HSPN 患儿的尿蛋白, 而且还能够改善肾脏病理变化。本研究 Meta 分析结果显示, GC 联合 CTX 静脉冲击疗法较单用 GC 治疗有较高的缓解率, 差异有统计学意义。治疗后 24 h 尿蛋白定量和血清白蛋白量均优于单用 GC 治疗, 差异有统计学意义。

GC 联合 CTX 组急性胃肠道反应显著高于单用 GC 组, 但激素不良反应低于单用 GC 组, 与其降低了 GC 的用量和疗程有关。两组中呼吸道感染、白细胞减少、出血性膀胱炎、脱发以及肝功能损害的发生率差异均无统计学意义。一般认为静脉给药比口服给药更易引起出血性膀胱炎^[18], 因此所纳入研究均在 CTX 静脉冲击时均采用水化碱化尿液处理, 基本上避免了此不良反应的发生, 与本研究结果相符。有关文献报道 CTX 对性腺的远期抑制与其剂量和用药时间有关, 总的累积剂量 < 300 mg/kg

较为安全^[19], 故所有纳入研究都对 CTX 剂量进行严格控制, 并未超出此安全剂量, 减少了对患儿性腺的损害, 同时也降低了脱发、骨髓抑制以及脏器功能损害等不良反应的发生。可见 CTX 在降低激素用量的同时也减少了其不良反用的发生, 只有极少数患儿出现出血性膀胱炎、脱发、骨髓抑制等不良反应, 且都得到有效控制, 安全性较好。但由于纳入研究的文献质量较低, 结论尚需大样本研究进一步证实。

本研究的不足和局限性: 虽然尽可能全面检索相关的数据库, 但手工检索依然有检索不全的可能; 纳入研究的 RCT 文献均为单中心、小样本研究, 质量较低, 可能存在一定的偏倚; 药物剂量和疗程的不同也会对研究结果造成影响; 各研究随访时间差别较大, 这种差别不可避免地对患儿的疗效和不良反应的评价造成影响。

综上所述, 现有证据表明 GC 联合 CTX 治疗儿童 HSPN 疗效显著, 尤其是对重症 HSPN 患儿疗效优于单用 GC 治疗, 且不良反应较少, 安全性好。鉴于纳入文献的质量较低, 其疗效仍需要多中心、大样本的随机对照试验研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] De Almeida JL, Campos LM, Paim LB, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors[J]. *J Pediatr(Rio J)*, 2007, 83(3): 259-266.
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(12): 911-913.
- [3] 赵丹, 王君, 李惠芳, 等. 儿童过敏性紫癜性肾炎药物治疗的 Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2007, 2(2): 88-101.
- [4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎的诊断与治疗(草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(12): 748.
- [5] 郭艳芳, 杨奎兰, 张煜. 环磷酰胺冲击治疗过敏性紫癜肾病的临床观察[J]. *新疆医科大学学报*, 2004, 27(1): 81.
- [6] 毛云英, 王塞娟, 徐尔迪. 环磷酰胺冲击治疗紫癜性肾炎疗效观察[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(1): 66-67.
- [7] 张康玉, 方琪玮. 大剂量环磷酰胺冲击与泼尼松联合应用治疗儿童紫癜性肾病疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(6): 468-470.
- [8] 戴宪国, 钟文旗, 刘志华. 环磷酰胺治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎体会[J]. *疑难病杂志*, 2006, 5(20): 109-111.
- [9] 吴雅英. 环磷酰胺冲击治疗儿童重型紫癜性肾炎临床观察[J]. *临床肾脏病杂志*, 2006, 6(4): 162-163.
- [10] 贺卫霞, 孟丽萍. 泼尼松联合环磷酰胺治疗儿童肾病综合征型紫癜性肾炎疗效观察[J]. *中国医药*, 2007, 2(12): 765.
- [11] 刘日阳, 杨清绪. 环磷酰胺冲击治疗紫癜性肾炎疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(4): 9-10.
- [12] 陆一春, 封其华. 环磷酰胺冲击治疗儿童 15 例紫癜性肾炎的疗效观察[J]. *井冈山医专学报*, 2008, 15(6): 10-11.
- [13] 卢莉敏, 崔晓. 大剂量环磷酰胺联合甲基泼尼松冲击治疗过敏性紫癜性肾炎的疗效分析[J]. *中国社区医师*, 2012, 14(18): 186-189.
- [14] Flynn JT, Smoyer WE, Bunchaman TE, et al. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide[J]. *Am J Nephrol*, 2001, 21(2): 128-133.
- [15] Faedda R, Pirisi M, Satta A, et al. Regression of Henoch-Schönlein disease with intensive immunosuppressive treatment[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 60(5): 576-581.
- [16] 王素艳, 徐庆铃. 环磷酰胺冲击治疗重型紫癜性肾炎 5 例[J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(11): 674.
- [17] Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, et al. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(4): 347-350.
- [18] Stillwell TJ, Benson RC Jr. Cyclophosphamide -induced hemorrhagic cystitis: A review of 100 patients[J]. *Cancer*, 1988, 61(3): 451-457.
- [19] 董淑兰. 环磷酰胺对肾病综合征患儿性腺损害及其子代影响的远期追踪[J]. *中华儿科杂志*, 2000, 38(12): 759-761.

(收稿日期: 2014-01-21)

(本文编辑: 戚红丹)

孙智才, 杨华彬, 曾海丽. 环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的 Meta 分析 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(4): 695-701.