

- [6] 鲁崇高. 射频消融术在四肢骨肿瘤治疗中的应用[J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(3): 217-219.
- [7] 傅兰清. 射频消融辅助治疗转移性骨肿瘤的疗效研究[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1332-1334.
- [8] 谭冠先, 邓道封, 李文志, 等. 疼痛诊疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 4-6.
- [9] 胡博, 牛励, 胡勇. 股骨末端骨肿瘤外科治疗策略[J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(5): 356-359.
- [10] PICCI P, SANGIORGI L, ROUGRAFF B T, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(12): 2699-2705.
- [11] 杨孝清, 鲍其远, 朱良纲, 等. 骨与软组织肉瘤肺转移手术治疗的疗效及其影响因素分析[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(9): 676-680.
- [12] 刘晓凯, 周志慧, 王楠, 等. 四肢骨肉瘤的治疗进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1635-1637.
- [13] MARIANO A, MARTIN J, SEGURA, et al. Neurophysiological monitoring in radiofrequency ablation of spinal osteoid osteoma with a progressive time and temperature protocol in children[J]. Spine Deform, 2017, 5(5): 351-359.
- [14] MAZZAWI E, MILITIANU D, EIDELMAN M, et al. Femur shaft fracture following osteoid osteoma radiofrequency ablation[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2017, 14(3): 363-367.

(收稿日期: 2020-08-22)

· 论著 ·

雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病效果的 Meta 分析

王慧, 杨继红, 杜俊杰, 刘颖

(北京医院肾内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

[摘要] 目的 探讨雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗和单独使用雷公藤多苷或糖皮质激素治疗 IgA 肾病的疗效和安全性。**方法** 搜索电子数据库, 将符合纳入标准的随机对照试验纳入研究并由两名独立研究者分别进行文献质量评价和数据的提取, 数据分析采用 Review Manager 5.3 和 Stata 14.0 软件进行分析。分析的指标为 24 h 尿蛋白、血肌酐、尿红细胞及不良反应。**结果** 共纳入 9 项研究。Meta 结果显示联合治疗组 24 h 蛋白尿低于单药治疗组 [$MD = -0.45, 95\% CI: -0.50 \sim -0.40, P < 0.001$]。联合治疗组血肌酐低于单药治疗组 [$MD = -14.79, 95\% CI: -18.18 \sim -11.36, P < 0.001$]。联合治疗组尿红细胞数低于单药治疗组 [$MD = -21.56, 95\% CI: -33.49 \sim -9.63, P < 0.001$]。联合治疗组的不良反应少于单药治疗组 [$RR = 0.49, 95\% CI: 0.35 \sim 0.68, P < 0.001$]。**结论** 雷公藤多苷和糖皮质激素在 IgA 肾病的治疗中具有协同作用, 联合治疗效果优于单药治疗, 联合治疗不良反应低于单药治疗组。

[关键词] 肾小球肾炎; IGA; 糖皮质激素类; 雷公藤; 药物疗法; Meta 分析

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.014

Efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with glucocorticoids in the treatment of IgA nephropathy: a meta-analysis Wang Hui, Yang Jihong, Du Junjie, Liu Ying (Department of Nephrology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatrics Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing 100730; China)

Corresponding author: Yang Jihong, Email: yangjihong3078@bjhmoh.cn

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with glucocorticoids combined with tripterygium glycosides or glucocorticoids alone for IgA nephropathy. **Methods** Several electronic database were searched and randomized controlled trials meeting the inclusion criteria were included in the study. Two

基金项目: 国家自然科学基金 (81373803)

作者简介: 王慧, 硕士研究生, Email: 851637027@qq.com

通信作者: 杨继红, 教授, 博士生导师, Email: yangjihong3078@bjhmoh.cn

independent researchers were used to evaluate the quality of the literature and extract the data. The data were analyzed using Review Manager 5.3 and Stata 14.0 software. The outcome indicators analyzed were 24 hour urinary protein, serum creatinine, urinary red blood cells, and adverse events. **Results** A total of 9 studies were included. The Meta results showed that the 24 - hour urinary protein in the combination therapy group was lower than that in the monotherapy group [$MD = -0.45, 95\% CI (-0.50, -0.40), P < 0.001$]. Serum creatinine in the combination treatment group was lower than that in the monotherapy group [$MD = -14.79, 95\% CI (-18.18, -11.36), P < 0.001$]. The number of urine red blood cells in the combination treatment group was lower than that in the monotherapy group [$MD = -21.56, 95\% CI (-33.49, -9.63), P < 0.001$]. The side effects of the combination therapy group were less than those of the monotherapy group [$RR = 0.49, 95\% CI (0.35, 0.68), P < 0.001$]. **Conclusion** Tripterygium glycosides and glucocorticoids is a synergistic effect in the treatment of IgA nephropathy, and the combined treatment effect is better than monotherapy. The total adverse reactions of combination therapy were lower than those of monotherapy group.

[**Keywords**] Glomerulonephritis; IGA; Glucocorticoids; Tripterygium Wilfordii; Drug therapy; Meta-analysis

IgA 肾病是最常见的原发性肾小球肾炎^[1], 临床表现多样, 从无症状的镜下血尿到持续蛋白尿和肾功能迅速恶化^[2], 50% 的 IgA 肾病患者可能在 30 年之内发展至终末期肾病^[3]。目前的治疗一般是根据蛋白尿水平, 肾功能等制定治疗方案。对于 24h 尿蛋白 ≥ 1 g/24h 的 IgA 肾病患者建议使用糖皮质激素治疗, 糖皮质激素存在一定的副作用, 在减量过程中容易出现病情反复。雷公藤多苷是一种中成药, 具有抗炎和免疫抑制作用, 也能够降低尿蛋白。有研究指出雷公藤多苷能够减少糖皮质激素在减量过程中病情反复^[4]。本文对雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗和单独使用雷公藤多苷或糖皮质激素治疗 IgA 肾病的疗效及安全性进行 Meta 分析, 为临床治疗 IgA 肾病提供新的指导性建议。

1 方法

1.1 文献检索 本研究于 2020 年 3 月搜索了中英文数据库, 包括 pubmed, Cochrane Library, Medline, 维普数据库, 中国知网和万方数据库。英文数据库搜索公式是 (“IgA Nephropathy” and “Tripterygium”), 中文搜索公式 (“IgA 肾病” and “雷公藤” and “激素”)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 随机对照研究; (2) 肾穿刺病理诊断 “IgA 肾病”; (3) 每项研究纳入的患者的 24h 尿蛋白 ≥ 1 g/24h; (4) 试验组的干预措施是雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗。排除标准: (1) 综述、会议类文章; (2) 非随机对照研究; (3) 试验组的干预不满足纳入标准; (4) 重复的文献及数据; (5) 研究对象年龄 < 16 岁。

1.3 数据提取和质量评估 数据的提取和文献质量评估由两名研究人员独立进行, 出现不同意见时由第 3 名研究者进行判定。提取的主要指标包括 24h 尿蛋白、血肌酐、尿红细胞和不良反应。文献的质量

评估是通过 Review Manager 5.3 软件进行分析。

1.4 数据分析 数据统计分析是利用 Review Manager 5.3 和 Stata 14.0 软件进行。分类变量数据采用相对危险度 (RR) 和 95% 置信区间 (CI)。连续性变量采用均数差 (MD)。每项分析均采用 I^2 检验进行异质性检验, 无异质性使用固定效应模型, 存在异质性使用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献特征 文献库中共搜索出 1 184 篇文献, 排除非随机对照研究、不满足纳入标准、重复文献及重复数据等, 最终纳入 9 篇研究 ($n = 733$)。所有文献均指出基线均衡, 具有可比性。文献特征见表 1。

2.2 质量评估 文献质量评估通过 Review Manager 5.3 系统评价干预的 Cochrane 手册。所有研究均提到随机其中 4 项研究说明了随机的具体方法, 文献质量中等, 不存在高风险偏倚。

2.3 数据分析

2.3.1 24h 尿蛋白 联合治疗降低 24h 尿蛋白优于单药治疗, 结果显示 [$MD = -0.45, 95\% CI: -0.50 \sim -0.40, P < 0.001$], 差异有统计学意义。总异质性结果 $I^2 = 14\%$, 具有轻度异质性, 选择随机效应模型处理。见图 1。

2.3.2 血肌酐 联合治疗组的血肌酐低于单药治疗组, 结果显示 [$MD = -14.79, 95\% CI: -18.18 \sim -11.36, P < 0.001$], 差异有统计学意义。总异质性结果 $I^2 = 47\%$, 具有中等异质性, 选择随机效应模型。进行亚组分析异质性的来源可能是随访时间, 见图 2。

2.3.3 尿红细胞 联合治疗组的尿红细胞数低于单药治疗组 [$MD = -21.56, 95\% CI: -33.49 \sim -9.63, P < 0.001$], 差异有统计学意义。总异质性分析结果 $I^2 = 0\%$, 不存在异质性。见图 3。

表 1 纳入的 9 篇文献特征表

作者	发表年	总例数	联合治疗组		联合治疗组干预措施	单药治疗组干预措施	随访时间(月)	结果指标
			例数	例数				
祁爱蓉 ^[5]	2010	40	20	20	TG(1 mg/kg,3 次/d) + 强的松 (0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	强的松(1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	3	(2) - (6)
辛丽娜 ^[6]	2011	50	25	25	TG(1 mg/kg,3 次/d) + 强的松(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	强的松(1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	3	(1), (3), (6), (7)
冯村 ^[7]	2013	86	43	43	TG(1 mg/kg,3 次/d) + 强的松 (0.6 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	TG(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 3 次/d)	3	(1) - (4), (6), (7)
张颖慧 ^[8]	2014	56	30	26	TG(20 mg, 3 次/d) + 泼尼松(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	泼尼松(0.8 ~ 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	12	(1), (3), (8)
吴凌慧 ^[9]	2015	120	58	62	TG(1 mg/kg,3 次/d) + 泼尼松(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	泼尼松(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	3	(3), (4), (7)
赵军华 ^[10]	2017	70	35	35	TG(1 mg/kg,2 次/d) + 强的松(0.3 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	TG(1 mg/kg,2 次/d)	2	(1), (6)
涂炯 ^[11]	2019	68	34	34	TG(20 mg, 3 次/d) + 泼尼松(0.5 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	泼尼松(0.8 ~ 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	12	(1), (3), (8), (9)
吴小清 ^[12]	2019	96	48	48	TG(20 mg, 3 次/d) + 泼尼松(30 mg, 1 次/d)	泼尼松(60 mg, 1 次/d)	2	(1), (3), (4), (7)
田恩 ^[13]	2020	147	74	73	TG(1 mg/kg,3 次/d) + 强的松 (0.6 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	TG(1 mg/kg,3 次/d)	6	(1) - (4), (6), (7)

注: TG 为雷公藤多甙; (1) 为 24h 尿蛋白; (2) 为血红蛋白; (3) 为血肌酐; (4) 为尿酸; (5) 为尿 addis 计数; (6) 为尿红细胞; (7) 为尿素氮; (8) 为肌酐清除率; (9) 为白蛋白

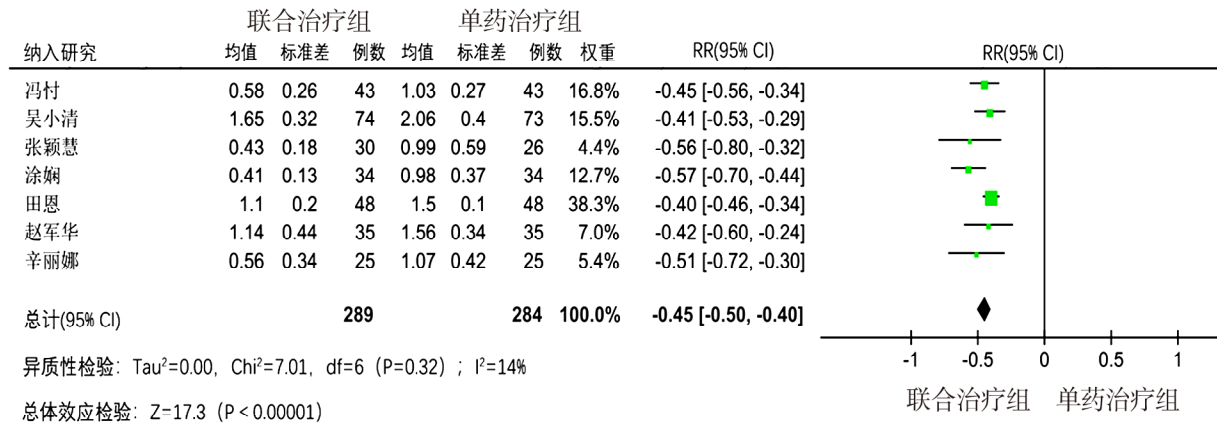


图 1 联合治疗与单药治疗改善 24h 蛋白尿的森林图

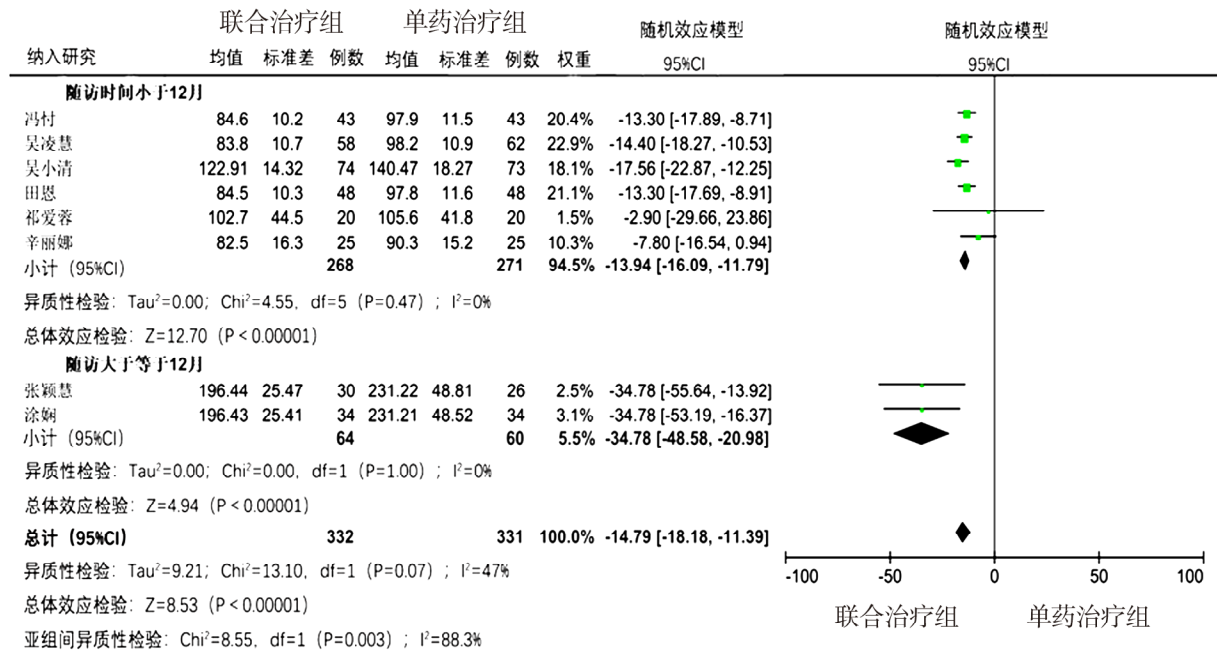


图 2 联合治疗与单药治疗改善血肌酐亚组分析的森林图

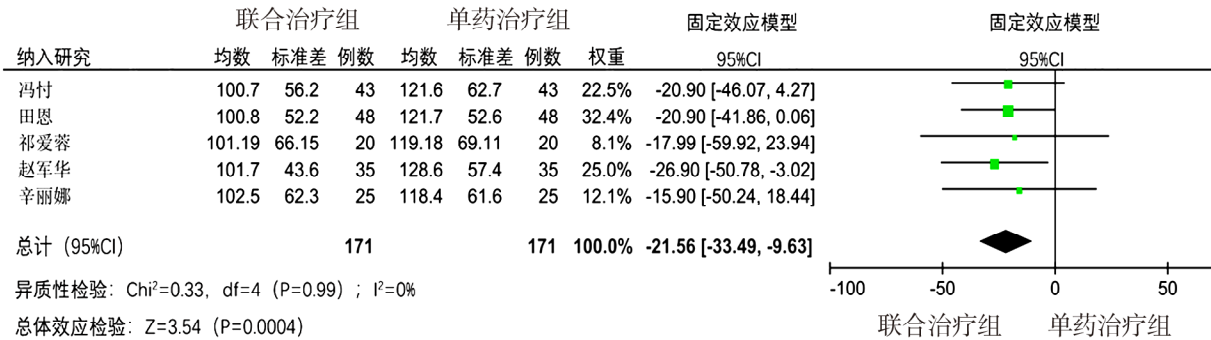


图3 联合治疗与单药治疗改善尿红细胞的森林图

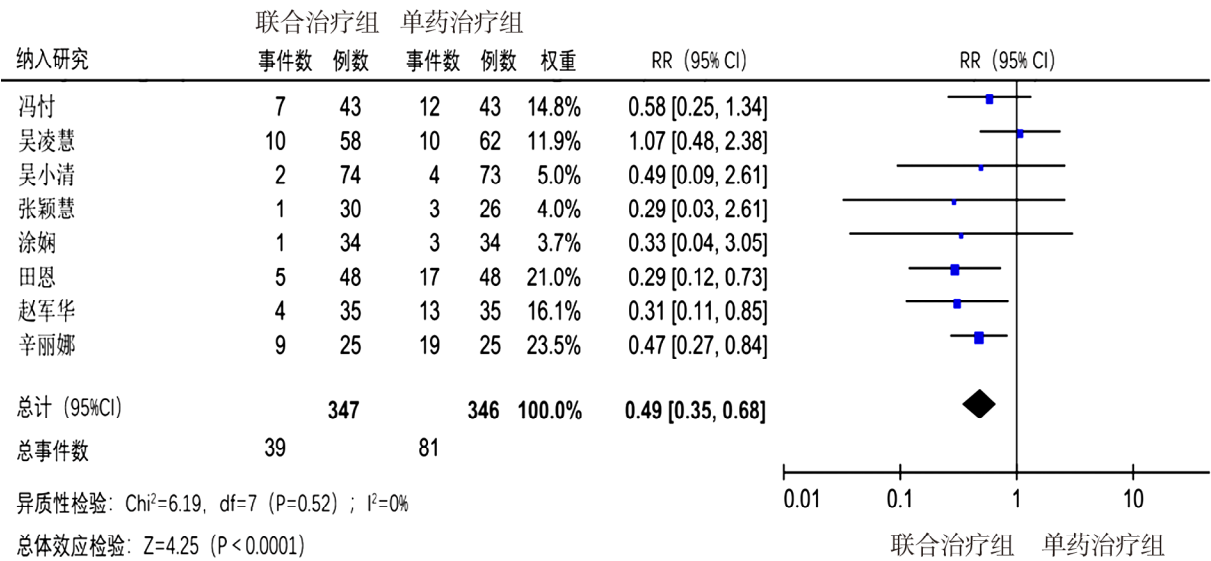


图4 联合治疗与单药治疗不良反应发生率的森林图

2.3.4 不良反应 联合治疗组的总不良反应发生率低于单药治疗组 [$RR=0.49$, $95\%CI:0.35\sim0.68$, $P<0.001$], 差异有统计学意义。总异质性 $I^2=0\%$, 选用固定效应模型。见图4。研究中观察雷公藤多苷的主要不良反应为白细胞降低及肝功能异常, 糖皮质激素的不良反应有胃肠道反应、血压异常、体质量增加、库欣综合征等。联合治疗组雷公藤多苷不良反应的发生低于单独使用雷公藤多苷组 [$RR=0.36$, $95\%CI:0.17\sim0.74$, $P=0.006$], 差异有统计学意义。联合治疗组的糖皮质激素的不良反应发生和单独使用糖皮质激素组之间并无统计学意义 [$RR=0.60$, $95\%CI:0.23\sim1.58$, $P=0.3$]。

2.3.5 发表偏倚 对24h尿蛋白、血肌酐、尿红细胞、不良反应4项分析所纳入的研究利用egger检验进行发表偏倚的检测, $P>0.05$ 表明不存在发表偏倚。结果显示24h尿蛋白 ($P=0.104$), 血肌酐 ($P=0.375$), 尿红细胞 ($P=0.337$), 不良反应

($P=0.611$)。因此, 研究不存在发表偏倚。

3 讨论

IgA肾病是最常见的原发性肾小球肾炎, 发病机制复杂, 免疫、遗传等多种因素多种环节共同作用导致肾小球肾炎和系膜增生, 局部和全身肾素血管紧张素系统活化及补体激活, 继而导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 最终使得肾功能丧失^[14]。IgA肾病导致蛋白尿、高血压及肾功能恶化等临床表现, 此外这些症状也是IgA肾病预后的重要因素^[14]。目前针对IgA肾病常用治疗措施是血管紧张素系统阻断剂, 糖皮质激素, 免疫抑制剂以及一些中药制剂的治疗。糖皮质激素和雷公藤多苷在治疗IgA肾病都具有一定疗效, 研究表明糖皮质激素能够减轻足细胞损伤, 增强肾小球修复作用, 减少蛋白尿和肾小球硬化^[15], 还可以减轻组织炎症反应, 抑制细胞介导的免疫反应, 减轻细胞的损伤, 保护肾组织。雷公藤多苷作为一种中国传统中草药提取物, 已经被

证明对肾脏疾病具有抗炎作用,能够减轻蛋白尿^[2]。

Meta 分析结果表明联合治疗 24h 尿蛋白、血肌酐、尿红细胞计数水平均低于单独药物治疗。糖皮质激素和雷公藤多苷都能够减轻蛋白尿,改善肾功能,降低 IgA 肾病的尿红细胞数^[2];两者联合使用能够发挥协同作用,疗效优于单独药物治疗。虽然联合用药对 IgA 肾病疗效优于单药治疗,但是也存在一定的副作用。糖皮质激素能够导致库欣综合征,体质量增加,血压和血糖异常等不良反应^[16],雷公藤多苷的副作用如白细胞减少,肝功能异常和女性月经不调和闭经等^[17]。联合治疗组和单用雷公藤多苷治疗组相比,联合治疗雷公藤多苷的不良反应用于单独使用雷公藤多苷组,可能因为两者联合使用降低了雷公藤多苷的剂量导致不良反应发生率降低;但是统计结果并不能说明联合治疗糖皮质激素的不良反应用于单用糖皮质激素组,可能是两种药物的不良反应的发生和药物剂量和使用疗程相关,有些研究随访时间较短或者联合治疗减少单药用量所致。

因此,雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病疗效优于单独使用雷公藤多苷或者糖皮质激素,而且联合治疗的安全性优于单独雷公藤多苷治疗 IgA 肾病。局限性:对于雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗 IgA 肾病的文献有限,排除一些质量低的文献及数据不完整的研究以外,本文最终纳入的研究数仅 9 篇,且均为中文文献。在未来可以考虑纳入更多高质量研究扩充样本量,让结果更具有说服力。

参考文献

- [1] MAGISTR R, D'AGATI V D, APPEL G B, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 974-989.
- [2] CHEN F, MA Y L, DING H, et al. Effects of Tripterygium wilfordii glycosides on regulatory T cells and Th17 in an IgA nephropathy rat model[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 14900-14907.
- [3] MORIYAMA T, TANAKA K, IWASAKI C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91756. DOI:10.1371/journal.pone.0091756.
- [4] CHEN Y Z, GAO Q, ZHAO X Z, et al. Meta-analysis of Tripterygium wilfordii Hook F in the immunosuppressive treatment of IgA nephropathy[J]. *Intern Med*, 2010, 49(19): 2049-2055.
- [5] 祁爱蓉, 李顺民, 熊国良, 等. 雷公藤多苷与激素联合治疗 IgA 肾病 20 例临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(3): 239-240.
- [6] 辛丽娜, 张莉丽. 雷公藤多苷联合小剂量糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床对照分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 103-104.
- [7] 冯忭. 雷公藤多苷联合小剂量糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床疗效观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(5): 529-530.
- [8] 张颖慧, 石红光, 陈舟, 等. 雷公藤多苷联合小剂量糖皮质激素对 IgA 肾病伴肾功能减退患者的疗效观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(4): 341-343.
- [9] 吴凌慧, 叶迅. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗免疫球蛋白 A 肾病的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(6): 418-420.
- [10] 赵军华. 雷公藤多苷联合小剂量糖皮质激素治疗 IgA 肾病伴肾功能减退的效果观察[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(22): 4129-4130.
- [11] 涂娴. 雷公藤多苷联合泼尼松治疗 IgA 肾病伴肾功能减退的临床疗效[J]. *临床合理用药*, 2019, 12(24): 81-83.
- [12] 吴小清, 南倩倩, 苏焱. 雷公藤多苷联合糖皮质激素治疗中等量蛋白尿 IgA 肾病患者的临床疗效[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2019, 29(6): 61-63.
- [13] 田恩, 秦登优, 邓军辉, 等. 小剂量糖皮质激素联合雷公藤多苷治疗老年 IgA 肾病蛋白尿患者的临床观察[J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(1): 72-79.
- [14] RODRIGUES J C, HAAS M, REICH H N. IgA Nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 677-682.
- [15] JIONG Z, PIPPIN J W, KROFFT R D, et al. Podocyte repopulation by renal progenitor cells following glucocorticoids treatment in experimental FSGS[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(11): F1375-F1389.
- [16] WOODS C P, HAZLEHURST J M, TOMLINSON J W. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154: 94-103.
- [17] 鲁盈, 严小倩. 雷公藤的毒副作用及在肾病中的合理应用[J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(1): 17-22. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.01.005.

(收稿日期:2020-07-19)