

• 临床研究 •

百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征有效性与安全性的 Meta 分析

张亚茹¹, 卫靖靖¹, 张蒙蒙¹, 邢露露¹, 翟文生²(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 系统评价百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征的临床疗效与安全性。**方法** 综合检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、the Cochrane Library、Embase 等国内外数据库, 收集建库至 2020 年 8 月有关百令胶囊治疗儿童原发性肾病综合征的随机对照试验。由 2 名研究员进行文献的筛选和信息提取, 并采用 RevMan 5.3、Stata 16.0 软件和 GRADE 分级软件进行结局指标的分析 and 证据质量评价。**结果** 最终纳入研究 12 项, 涉及患者 988 例, 试验组 493 例, 对照组 495 例。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 试验组能显著提高儿童原发性肾病综合征的临床有效率[RR=1.24, 95% CI(1.16, 1.32), $P<0.000\ 01$]和血浆白蛋白水平[RR=7.18, 95% CI(6.51, 7.84), $P<0.000\ 01$]、降低 24 h 尿蛋白定量[MD=-1.42, 95% CI(-1.63, -1.21), $P<0.000\ 01$]、血清总胆固醇[MD=-1.36, 95% CI(-1.52, -1.19), $P<0.000\ 01$]和纤维蛋白原[MD=-1.00, 95% CI(-1.19, -0.80), $P<0.000\ 01$]水平, 且未发生任何不良反应。亚组分析显示, 联合用药不同可能与 24 h 尿蛋白水平改变有关, 相关结局指标的 GRADE 证据质量评级为中、低级。**结论** 百令胶囊辅助治疗可进一步提高儿童原发性肾病综合征的临床疗效, 且安全性良好, 具有一定的临床应用前景。

关键词: 百令胶囊; 儿童原发性肾病综合征; 疗效; 安全性; Meta 分析; 随机对照试验

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0419-09

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.03.017

Meta Analysis of Efficacy and Safety of *Bailing* Capsule in the Adjuvant Treatment of Primary Nephrotic Syndrome in Children

ZHANG Yaru¹, WEI Jingjing¹, ZHANG Mengmeng¹, XING Lulu¹, ZHAI Wensheng²(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China; 2. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome. **Methods** The databases at home and abroad, including CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, the Cochrane Library, and Embase, were searched comprehensively to collect relevant randomized controlled studies of *Bailing* capsule as the adjuvant treatment for primary nephrotic syndrome in children from the establishment of the database to August 2020. Two investigators independently completed the literature screening and information extraction, and used RevMan 5.3, Stata 16.0 software and GRADE classification software to analyze the outcome indicators and the quality of evidence. **Results** 12 eligible studies were finally included, involving a total of 988 samples(493 in the experimental group and 495 in the control group). The overall quality of the included studies was general. Compared with the control group, meta-analysis results showed that the experimental group could significantly improve the clinical effective rate of children with

收稿日期: 2020-11-22

作者简介: 张亚茹, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治小儿肾脏病。Email: 15538221358@163.com。通信作者: 翟文生, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治小儿肾脏病。Email: zhws65415@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873339); 2018 年河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项项目(2018JDZX002)。

primary nephrotic syndrome[RR=1.24, 95% CI(1.16, 1.32), $P<0.000\ 01$] and plasma albumin level[RR=7.18, 95% CI(6.51, 7.84), $P<0.000\ 01$], reduce 24 h urinary protein [MD=-1.42, 95% CI(-1.63, -1.21), $P<0.000\ 01$] and total cholesterol [MD=-1.36, 95% CI(-1.52, -1.19), $P<0.000\ 01$], and fibrinogen level[MD=-1.00, 95% CI(-1.19, -0.80), $P<0.000\ 01$]. There were no adverse reactions documented. Consideration of subgroup analysis indicated that different combinations of drugs may be the source of heterogeneity in 24 h urinary protein related to studies. According to the GRADE criteria, the evidence quality rating of related outcome indicators is mostly moderate and low. **Conclusion** Bailing capsule used for adjuvant therapy can further improve the clinical efficacy of children with primary nephrotic syndrome, and it is safe and has a certain clinical application prospect.

Keywords: Bailing capsule; primary nephrotic syndrome in children; efficacy; safety; Meta-analysis; randomized controlled trials

儿童肾病综合征是儿童时期常见的肾脏疾病之一,以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症和明显水肿为主要临床表现,其中原发性肾病综合征(PNS)约占90%^[1]。本病病因和发病机制尚不明确,发病率呈增高趋势且易反复发作^[2]。目前,临床常需联合激素和免疫抑制剂治疗儿童PNS,但治疗周期长、难度大、易反复、药物副作用明显,严重影响了患儿的健康^[3]。

儿童PNS属中医“水肿”“虚劳”范畴,以虚证、寒证居多。百令胶囊是由我国名贵药材麦角菌科植物冬虫夏草菌粉精制而成的中成药,善治诸虚百损,具有补肾益精的功效。研究发现其可明显降低患者蛋白尿含量^[4],腺苷、虫草多糖、虫草素等有效成分还可减少肾毒性药物对机体的损害,有效地保护患儿的肾脏功能^[5]。目前关于百令胶囊治疗儿童PNS的临床报道较多,但缺乏相关的系统评价。故本研究采用Meta分析方法评价百令胶囊辅助治疗儿童PNS的有效性和安全性,以期儿童PNS的治疗提供充足的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 所有患儿均符合儿童PNS的诊断标准^[6],性别、种族、地域、病程不限。

1.1.3 干预措施 对照组根据指南进行标准化治疗^[6],主要包括糖皮质激素(泼尼松、甲泼尼龙等)、免疫抑制剂(环磷酰胺、吗替麦考酚酯、他克莫司、来氟米特等)、抗凝剂纤溶药物(肝素、尿激酶、双嘧达莫等)、免疫调节剂(左旋咪唑等)、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(卡托普利、贝那普利、替米沙坦等)等西药治疗;试验组在对照

组常规治疗的基础上加用百令胶囊辅助治疗。

1.2 排除标准 排除会议报道、病例报告、个案报道、动物实验、综述、重复发表的文献;PNS合并其他需要特殊治疗疾病(如肾上腺皮质危象、可逆性后部脑病综合征等)的文献;试验组采用除百令胶囊以外的其他中医药治疗的文献;数据资料报告不全且无法获取的文献;结局指标模糊不清或数据错误的文献。

1.3 结局指标 临床有效率、血浆白蛋白、24 h尿蛋白定量(24 h U-pro)、血肌酐、血尿素氮、血清总胆固醇、纤维蛋白原、不良反应。临床有效率的评定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]或《儿科疾病诊断与疗效标准》^[8]拟定,临床有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

1.4 检索策略 全面检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、维普中文期刊(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、the Cochrane Library、Embase中、英文数据库中有关百令胶囊治疗儿童PNS的随机对照试验。检索时限均为建库至2020年8月。中文检索词为“百令胶囊”“百令”“肾病综合征”“儿童肾病综合征”“小儿肾病综合征”“随机对照试验”等,英文检索词为“Bailing”“nephrotic syndrome”“children nephrotic syndrome”“randomized controlled trial”等,采用主题词与自由词结合进行检索。

1.4.1 文献筛选与资料提取 由2名研究员根据制定好的纳入、排除标准进行文献的筛选汇总,并记录文献剔除的原因。双方提取完成后交叉核对,若遇分歧则向第3位研究员咨询确认。利用Excel表格提取资料,提取内容主要包括:研究对象的基本信息;各组的干预措施;结局指标及其他相关数据等。

1.4.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册

5.1.0 推荐的风险偏倚评估工具表^[9], 评价指标包括随机方法、分配隐藏、受试者盲法、结果评价盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚 7 个方面, 根据每项研究的结果, 对纳入研究做出“低风险”“高风险”“不清楚风险”评价。

1.5 GRADE 证据质量评级 根据国际上通用的 GRADE 系统评价证据质量和推荐等级^[10], 将结局指标的证据划分为高、中、低、极低 4 个等级。随机对照试验默认证据质量为高级, 从研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚 5 个可能降低证据质量的因素来评价结局指标的的证据等级。

1.6 统计分析 运用 RevMan 5.3 软件和 Stata 16.0 软件进行结局指标的数据分析。计数资料采用相对危险度(RR)表示, 连续性资料采用均数差(MD)表示, 二者均计算其 95%的可信区间(CI), 当研究间异质性不明显($I^2 \leq 50\%$, $P > 0.10$)时, 选择固定效应模型; 若存在明显异质性($I^2 > 50\%$, $P \leq 0.10$)时, 则采用随机效应模型合并分析。采用敏感性分析或亚组分析来分析研究的异质性来源。当纳入文献超过 10 篇时, 采用漏斗图判断是否存在发表偏倚, 漏斗图无法准确判断的, 则采用 Egger's 检验和剪补法^[11]分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索到文献 280 篇, 中文文献 257 篇, 英文文献 23 篇。删除重复文献后剩余

87 篇, 阅读全文, 剔除不符合标准的文献, 最终纳入 RCT 文献 12 篇^[12-23]。筛选流程见图 1。

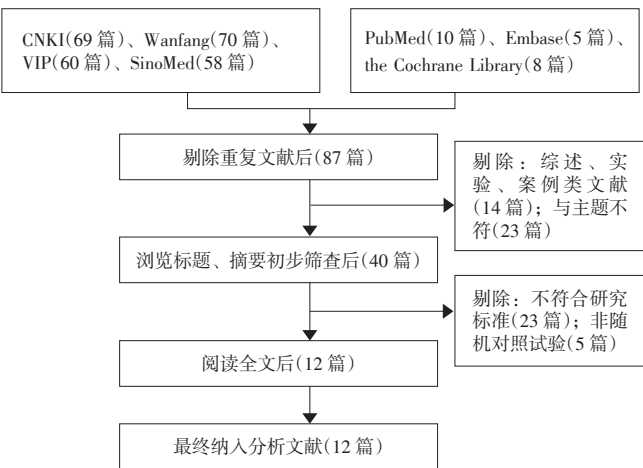


图 1 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征的文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flowchart of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

最终纳入的 12 篇 RCT 文献, 共计患者 988 例, 其中试验组 493 例, 对照组 495 例。所有研究的基线资料具有可比性。干预措施中, 2 项研究^[21-22]为百令胶囊联合激素治疗, 1 项研究^[12]为百令胶囊联合免疫抑制剂治疗, 1 项研究^[13]为百令胶囊联合抗凝药物治疗, 5 项研究^[14-15, 17, 19-20]为百令胶囊联合激素与抗凝药物治疗, 3 项研究^[16, 18, 23]为百令胶囊联合激素、抗凝药物和免疫抑制剂治疗。文献基本特征见表 1。

表 1 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征纳入研究的基本特征($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Basic characteristics of included studies *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome ($\bar{x} \pm s$)

纳入研究	试验组					对照组					疗程	结局指标
	例数/例	性别(男/女)/例	平均年龄/岁	病程/个月	干预措施	例数/例	性别(男/女)/例	平均年龄/岁	病程/个月	干预措施		
郑志方 2020 ^[12]	43	27/16	7.25 ± 3.13	10.67 ± 2.46	百令胶囊+常规治疗	43	24/19	7.12 ± 3.36	9.8 ± 2.75	常规治疗	6 个月	①②③④⑤⑥⑦⑧
王锡东 2019 ^[13]	37	22/15	3.2 ± 0.5	-	百令胶囊+常规治疗	37	20/17	3.1 ± 0.6	-	常规治疗	1 个月	②③⑥
陈建州 2018 ^[14]	40	19/21	3.1 ± 0.5	-	百令胶囊+常规治疗	40	23/17	3.01 ± 0.6	-	常规治疗	12 周	①②⑥⑦⑧
左富凤 2016 ^[15]	51	27/24	3.4 ± 0.4	7.5 ± 1.3	百令胶囊+常规治疗	51	24/27	3.4 ± 0.3	7.5 ± 1.2	常规治疗	-	①②③④⑥
孙卉芳 2015 ^[16]	38	25/13	3.0 ± 0.5	4 ~ 11	百令胶囊+常规治疗	38	22/16	2.9 ± 0.4	3 ~ 10	常规治疗	2 个月	①②③④⑥
魏有山 2013 ^[17]	40	25/15	3.5	4.5	百令胶囊+常规治疗	40	26/14	3.3	5.5	常规治疗	8 周	②③④⑤⑥⑧
宁银河 2013 ^[18]	40	-	6.3	2 ~ 11	百令胶囊+常规治疗	40	-	6.3	2 ~ 11	常规治疗	4 周	①②③④⑥
杜学丽 2013 ^[19]	40	-	3.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5	百令胶囊+常规治疗	42	-	3.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5	常规治疗	2 个月	②③⑥⑧
黄兴军 2010 ^[20]	35	23/12	6.3 ± 2.7	15.1 ± 3.6	百令胶囊+常规治疗	35	21/14	6.5 ± 2.4	14.7 ± 4.5	常规治疗	6 个月	①②③④⑤
吴绿仙 2006 ^[21]	30	18/12	5.3	9.5	百令胶囊+常规治疗	30	15/5	5.6	9.2	常规治疗	3 个月	③④⑤
李杪 2014 ^[22]	56	-	-	-	百令胶囊+常规治疗	56	-	-	-	常规治疗	4 周	①②⑦⑧
胡姬婷 2016 ^[23]	43	23/20	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.6	百令胶囊+常规治疗	43	22/21	3.2 ± 0.6	3.2 ± 0.6	常规治疗	8 周	①②③④⑤⑥⑦

注: “-” 代表未提及。结局指标: ①为临床有效率; ②为血浆白蛋白; ③为 24 h 尿蛋白定量; ④为血肌酐; ⑤为血尿素氮; ⑥为血清总胆固醇; ⑦为纤维蛋白原; ⑧为不良反应

2.2 文献质量评价 所纳入的 12 项研究中, 其中 3 项研究^[12-13, 15]详细描述随机序列产生, 包括 2 项随机数字表法^[12-13], 1 项抽签法^[15], 评价为“低风险”; 余 9 项研究仅提及随机, 评价为“不清楚风险”。所有研究均未提及分配隐藏及盲法的使用。2 项研究^[14, 22]存在数据描述错误, 存在其他偏倚风险; 所有研究均未描述失访/退出情况。偏倚风险评估见图 2 和图 3。

2.3 Meta 分析

2.3.1 临床有效率 8 项研究^[12, 14-16, 18, 20, 22-23]报道了临床有效率, 共涉及 692 例患者。各研究间无明显异质

性($P=0.61$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 试验组临床有效率优于对照组, 差异具有统计学意义[RR=1.24, 95% CI(1.16, 1.32), $P<0.000\ 01$]。见图 4。

2.3.2 血浆白蛋白 11 项研究^[12-20, 22-23]报道了血浆白蛋白指标, 共涉及 928 例患者。异质性较小($P=0.41$, $I^2=3\%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 与对照组相比, 百令胶囊试验组显著升高血浆白蛋白水平, 差异有统计学意义[RR=7.18, 95% CI(6.51, 7.84), $P<0.000\ 01$]。见图 5。

2.3.3 24 h U-pro 10 项研究^[12-13, 15-21, 23]报道了 24 h U-pro

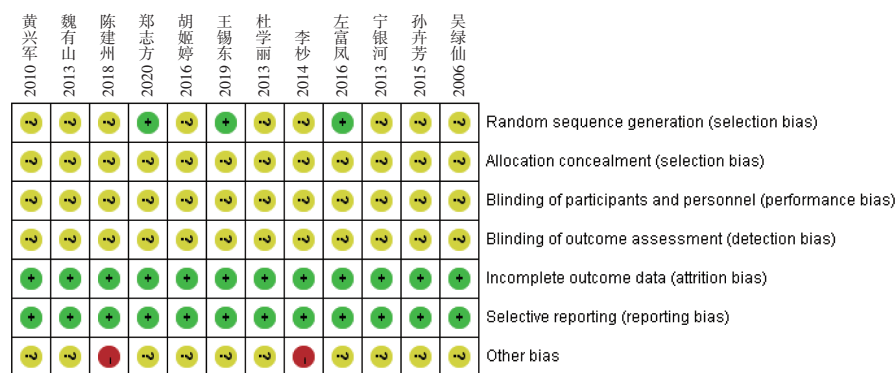


图 2 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征纳入文献的方法学质量评价

Figure 2 Quality evaluation for methodologies used in research of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

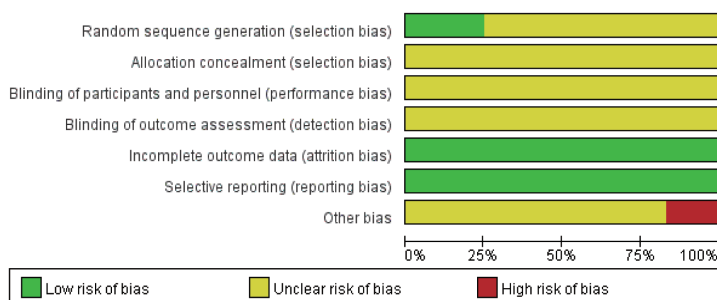


图 3 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征纳入文献的偏倚风险评估

Figure 3 Risk of bias from the trials included in the research of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

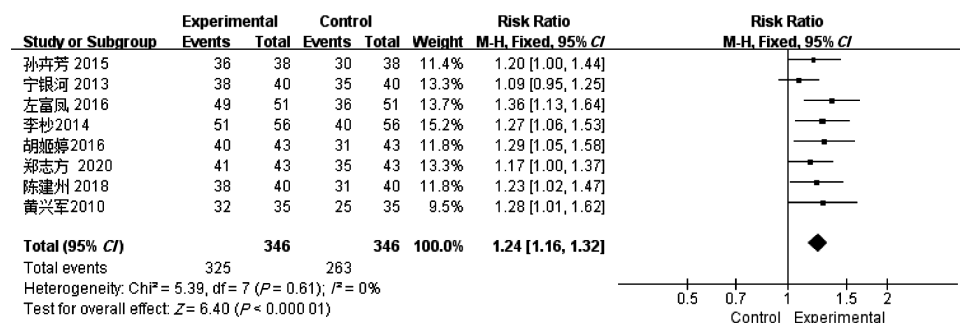


图 4 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征临床有效率的 Meta 分析

Figure 4 Meta analysis of clinical effectiveness of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

指标, 包含 786 例患者。各研究间存在异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2=87\%$), 故采用随机效应模型。结果显示, 试验组降低 24 h U-pro 水平优于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.42, 95% CI(-1.63, -1.21), $P < 0.000\ 01$]。见图 6。

分别通过对年龄、病程、疗程、联合用药等方面进行亚组分析, 以明确其异质性来源。结果显示, 根据年龄、病程、疗程进行亚组分析其异质性无明显变化, 根据百令胶囊联合用药的不同进行亚组分析, 差异有统计学意义。具体如下: ①联合激素或抗凝药物或免疫抑制剂组纳入 3 项研究^[12-13, 21], 各研究间异质性较小($P=0.15$, $I^2=47\%$), 结果显示, 试验组 24 h U-pro 水平低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-0.93, 95% CI(-1.17, -0.68), $P < 0.000\ 01$]; ②联合激素与抗凝药物组纳入 4 项研究^[15, 17, 19-20], 无明显异质性($P=0.53$, $I^2=0\%$), 结果表明, 试验组降低 24 h U-pro 水平较对照组明显, 差异有统计学意义[MD=-1.68, 95% CI(-1.79, -1.58), $P < 0.000\ 01$]; ③联合激素、抗凝药物及免疫抑制剂组纳入 3 项研究^[16, 18, 23], 同质性良好($P=0.52$, $I^2=0\%$), 结果显示, 试验组治疗 24 h U-pro 的疗效显著优于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.44, 95% CI(-1.62, -1.27),

$P < 0.000\ 01$]。依据亚组分析可得, 干预用药类型不同可能是各研究间存在异质性的原因, 同时百令胶囊联合 2 种以上常规西药组, 其效应值增大, 异质性降低, 结果更为明确, 但该结论尚需进一步验证。见图 7。

2.3.4 血肌酐 8 项研究^[12, 15-18, 20-21, 23]报道了血肌酐, 经异质性检验, 各研究间异质性明显($P < 0.000\ 01$, $I^2=87\%$)。基于疗程进行敏感性分析, 去除疗程不详及疗程为 6 个月的 3 项研究^[12, 15, 20]后, 异质性降低($P=0.36$, $I^2=24\%$)。采用固定效应模型分析, 与对照组相比, 试验组未能明显改善血肌酐水平[SMD=-0.10, 95% CI(-0.30, 0.11), $P=0.36$]。见图 8。

2.3.5 血尿素氮 5 项研究^[12, 17, 20-21, 23]报道了血尿素氮, 经异质性检验, 各研究间异质性明显($P < 0.000\ 01$, $I^2=100\%$)。结果显示, 与对照组相比, 试验组未能明显降低血尿素氮水平[MD=-8.83, 95% CI(-27.57, 9.91), $P=0.36$], 见图 9。经敏感性分析及亚组分析, 未能找到该指标异质性来源。各研究间样本量差异较大, 且联合用药不一, 可能是其异质性较大的原因, 该指标结果有待进一步验证。

2.3.6 总胆固醇 9 项研究^[12-19, 23]报道了总胆固醇, 经异质性检验, 各研究间异质性较大($P < 0.000\ 01$, $I^2=$

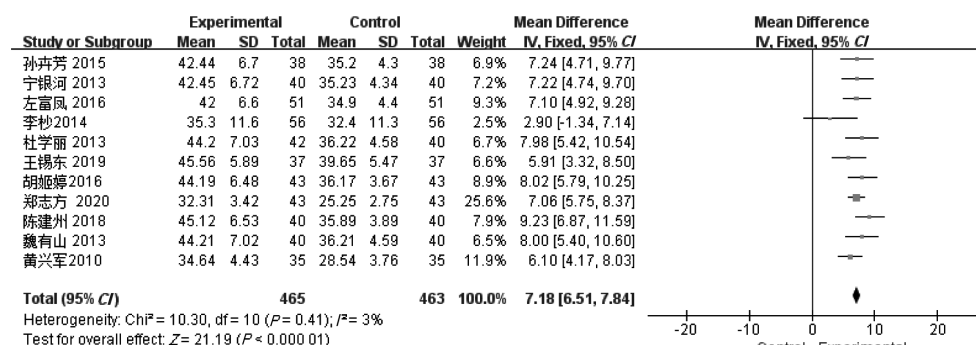


图 5 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征血浆白蛋白的 Meta 分析

Figure 5 Meta analysis of plasma albumin of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

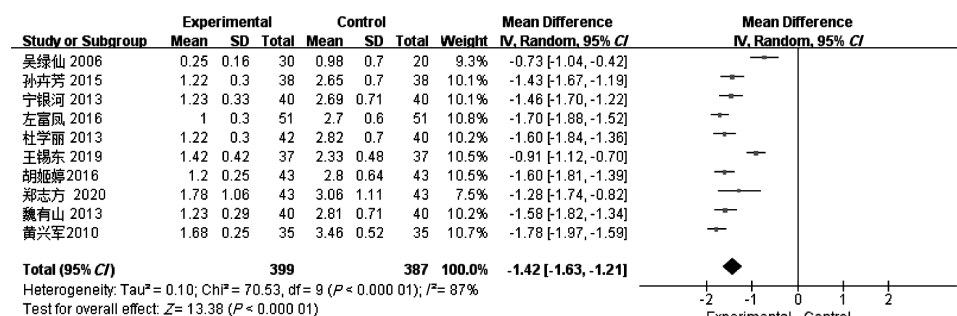


图 6 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征 24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)的 Meta 分析

Figure 6 Meta analysis of 24 h U-pro of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

93%)。通过敏感性分析, 去除 1 项疗程为 6 个月的研究^[12], 发现异质性显著降低($P=0.37$, $I^2=8\%$)。采用固定效应模型分析, 结果显示, 试验组降低总胆

固醇的疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-1.36$, 95% $CI(-1.52, -1.19)$, $P<0.000\ 01$]。见图 10。

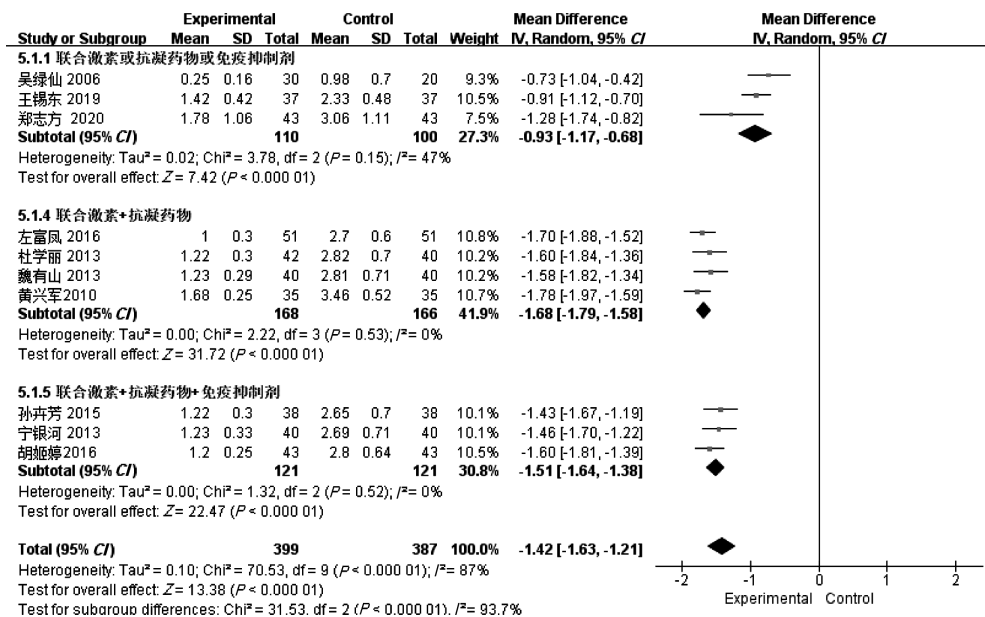


图 7 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征 24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)的亚组分析

Figure 7 Subgroup analysis of 24 h U-pro of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

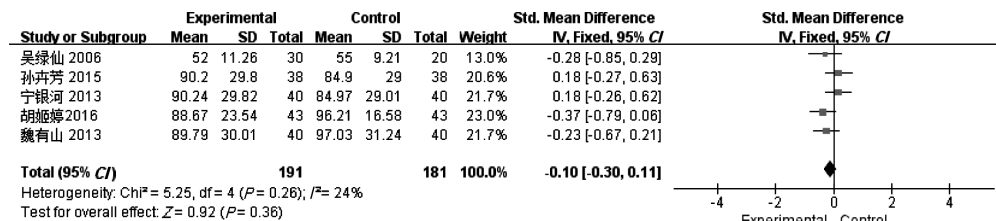


图 8 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征血肌酐的 Meta 分析

Figure 8 Meta analysis of serum creatinine of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

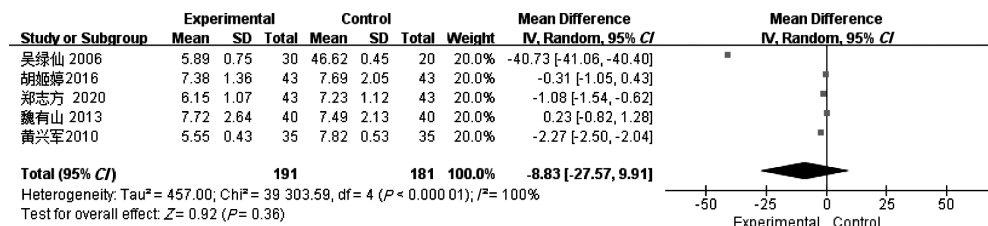


图 9 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征血尿素氮的 Meta 分析

Figure 9 Meta analysis of blood urea nitrogen of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

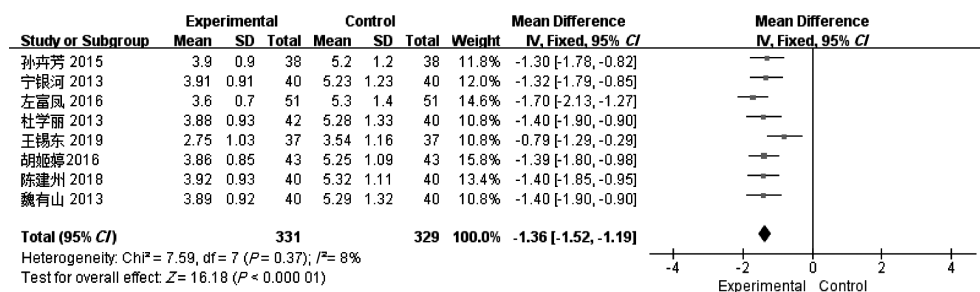


图 10 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征总胆固醇的 Meta 分析

Figure 10 Meta analysis of total cholesterol of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

2.3.7 纤维蛋白原 4 项研究^[12, 14, 22-23]报道了纤维蛋白原指标, 各研究间无明显异质性($P=0.61$, $I^2=0\%$)。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 百令胶囊试验

组能明显降低纤维蛋白原水平, 差异有统计学意义 [$MD=-1.00$, 95% $CI(-1.19, -0.80)$, $P<0.000\ 01$]。见图 11。

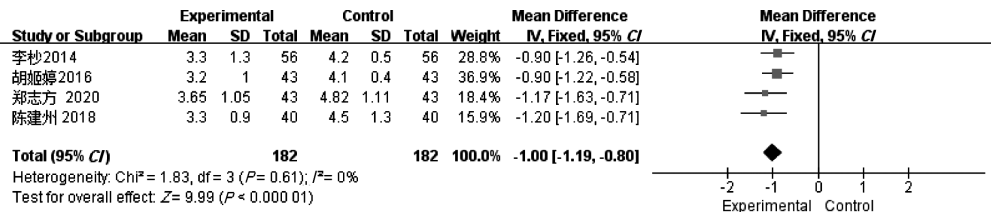


图 11 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征纤维蛋白原的 Meta 分析

Figure 11 Meta analysis of fibrinogen of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

2.3.8 不良反应 纳入的 12 篇文献中, 有 5 项研究^[12, 14, 17, 19, 22]提及了不良反应, 但无不良反应发生, 提示百令胶囊临床应用的安全性较好。

2.4 发表偏倚 对血浆白蛋白指标结果绘制漏斗图, 结果显示散点多数集中在图形尖端部, 多属精度高、数量少的大样本研究。各研究对应散点分布于 95% 的置信区间内, 左右基本对称, 个别散点分落一旁, 表明其存在发表偏倚的可能性较小, 但不能排除; 进行 Egger's 检验, 结果 $P<0.000\ 01$, 提示可能存在发表偏倚; 使用剪补法进行分析, 结果显示散点分布较为对称, 3 项填补研究分布在无统计学区域, 但结果未发生明显逆转, 提示结果尚为可信。见图 12 和图 13。

对 24 h U-pro 指标结果绘制漏斗图, 结果显示散点分布不完全对称; 进行 Egger's 检验, 结果 $P=0.003$, 提示可能存在发表偏倚; 使用剪补法进行分析, 结果未发生逆转, 提示结果稳定、可靠, 见图 14 和图 15。

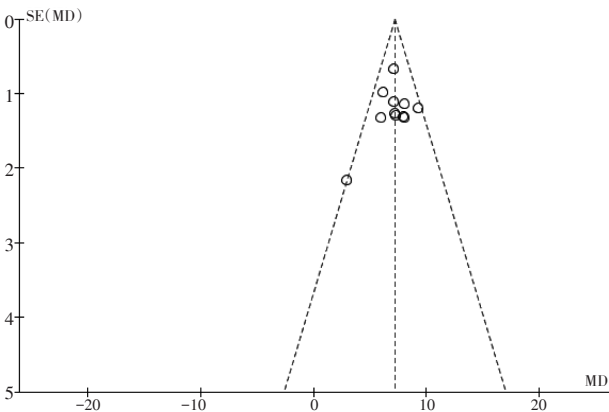


图 12 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征血浆白蛋白 Meta 分析漏斗图

Figure 12 Meta-analysis funnel plot of plasma albumin of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

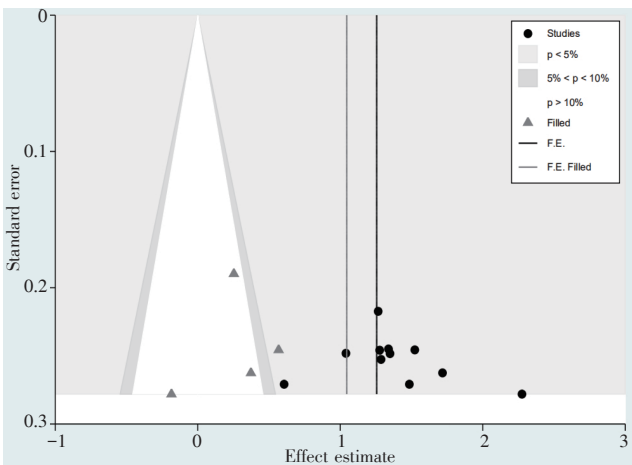


图 13 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征血浆白蛋白 Meta 分析附加轮廓线漏斗图

Figure 13 Meta-analysis additional contour funnel plot of plasma albumin of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

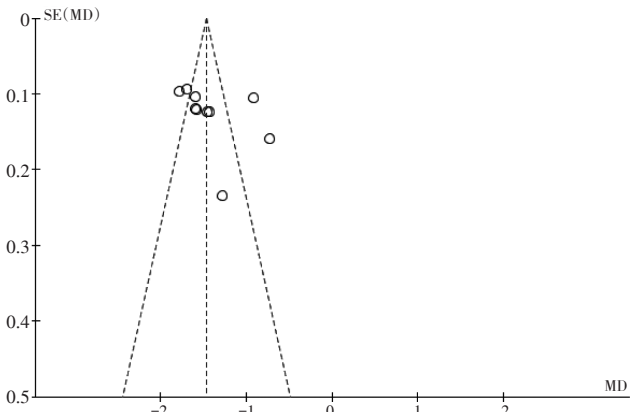


图 14 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征 24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)Meta 分析漏斗图

Figure 14 Meta-analysis funnel plot of 24 h U-pro of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

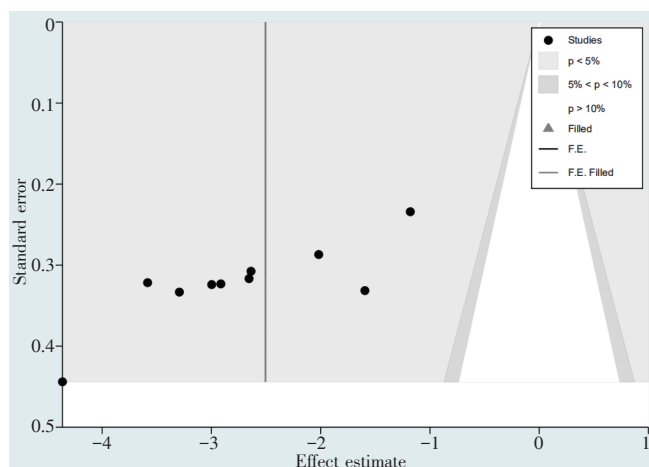


图 15 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征 24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)Meta 分析附加轮廓漏斗图

Figure 15 Meta-analysis additional contour funnel plot of 24 h U-pro of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

表 2 百令胶囊辅助治疗儿童原发性肾病综合征的的 GRADE 证据评价

Table 2 GRADE evidence evaluation of *Bailing* capsule in the adjuvant treatment of children with primary nephrotic syndrome

项目	研究局限性	研究不一致性	研究间接性	研究不精确性	偏倚风险	证据质量等级	结局重要性
临床有效率	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	怀疑发表偏倚	中级	关键结局
血浆白蛋白	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	怀疑发表偏倚	中级	关键结局
24 h 尿蛋白定量	无严重局限性	无严重不一致性	严重间接性	无严重不精确性	怀疑发表偏倚	低级	关键结局
总胆固醇	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	怀疑发表偏倚	中级	重要结局
纤维蛋白原	无严重局限性	无严重不一致性	无严重间接性	严重不精确性	怀疑发表偏倚	低级	重要结局

命门。百令胶囊用于儿童 PNS 可提高临床治疗效果、降低复发率、减少长期使用激素及免疫抑制剂带来的不良反应^[24]。现代药理研究表明,百令胶囊可降低肾小球基底膜通透性以抑制尿蛋白漏出^[25]、抑制脂质过氧化反应以减少体内胆固醇沉积^[26]、调节机体免疫功能并减少肾小管上皮细胞坏死^[27],即百令胶囊可从多方面改善儿童 PNS 的临床症状。

Meta 分析结果表明,西医常规治疗方案联合百令胶囊可明显提高患者临床有效率与血浆白蛋白水平,在降低 24 h 尿蛋白定量(24 h U-pro)与总胆固醇水平、改善纤维蛋白原水平等方面均显著优于对照组,且安全性较好,无明显不良反应的发生。根据联合药物不同进行亚组分析结果显示,在降低 24 h U-pro 方面,百令胶囊联合 2 种以上常规西药,其异质性低,效应值较大,但受文献数量和各结局指标的 GRADE 证据质量评级较低的影响,上述结论仍需进一步验证。此外,本研究发现百令胶囊试验组在改善血肌酐、血尿素氮指标方面没有统计学意义,且异质性较高,可能与各研究间样本量、

2.5 GRADE 证据质量评级 采用 GRADE 3.2 分级系统对纳入研究中具有统计学意义的结局指标进行证据质量评级,根据研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚 5 个因素进行证据质量评估。结果显示,百令胶囊治疗儿童 PNS 的相关结局指标的 evidence 质量评级多为中、低级,见表 2。

3 讨论

儿童原发性肾病综合征(PNS)主要是由多种原因引起肾小球基底膜通透性增加,导致血浆内大量蛋白从尿中丢失的临床综合征。PNS 属中医“阴水”范畴,小儿禀赋不足,久病体虚,导致的肺脾肾三脏亏虚是发生本病的主要内因;三脏失常,封藏失职,精微外泄是发生本病的主要机理。百令胶囊的主要成分为发酵的冬虫夏草菌粉,《药性考》记载其味甘,性温,归肺、肾二经,能够秘精益气,专补

联合用药等差异有关,该结论有待进一步验证。

本研究尚存在一定局限性:①最终纳入研究的 12 篇文献,数量较少且研究整体总体质量一般,有 9 项研究的随机化方案未详细报告,分配隐藏及盲法应用较少提及,在一定程度上降低了本研究的论证力;②纳入的研究均属于国内文献,种族范围尚不全面,降低了系统评价的证据强度,且影响分析结果的外推性;③纳入的文献缺乏长期随访,且安全性报道不足,因此药物的有效性、安全性、患儿生存质量及药物远期疗效均有待进一步考证;④纳入研究中缺乏中医辨证限定,且患儿 PNS 病理类型未区分,无法细化为针对某种证型或者病理类型患者的用药指导,故百令胶囊的最佳受益人群未知。

综上所述,百令胶囊辅助治疗儿童 PNS 可进一步改善患者临床有效率及相关指标,且安全性较好。但由于纳入研究质量整体一般,期待更多设计严谨、实施规范的多中心随机对照双盲试验来加以验证。

参考文献:

- [1] 刘涛, 张碧丽, 王健. 儿童原发性肾病综合征外周血TGF- β 1及IL-18mRNA检测的临床意义[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6): 520-524.
- [2] FILLER G, YOUNG E, GEIER P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children?[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(6): 1107-1113.
- [3] LARKINS N, KIM S, CRAIG J, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children[J]. Archives of Disease in Childhood, 2016, 101(4): 404-408.
- [4] JIANG W F. Integrated traditional and western treatment on HPA axis in Patients with nephrotic syndrome[J]. Med InnRes, 2008, 5(20): 58-59.
- [5] 胡敏, 皮惠敏, 郑元梅. 冬虫夏草的化学成分及药理作用[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 2804-2806.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 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: 34-352.
- [8] 陈永红. 儿科疾病诊断与疗效标准[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 46-51.
- [9] HIGGINS J, GREEN S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03)[2020-10-30]. <http://www.handbook.cochrane.org>.
- [10] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.
- [11] 李红颜. Meta分析中识别发表偏倚方法的比较[D]. 广州: 第一军医大学, 2007.
- [12] 郑志方, 陈国利, 孙鹏, 等. 百令胶囊联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的疗效及安全性评价[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 203-206.
- [13] 王锡东. 百令胶囊联合低分子肝素治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(91): 50, 53.
- [14] 陈建州. 百令胶囊联合低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15(5): 52-53.
- [15] 左富凤. 百令胶囊联合低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征疗效观察[J]. 临床研究, 2016, 24(12): 77-78.
- [16] 孙卉芳. 百令胶囊联合应用低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(24): 183-184.
- [17] 魏有山. 百令胶囊联合低分子肝素治疗原发性肾病综合征临床分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(4): 131-132.
- [18] 宁银河. 小剂量低分子肝素联合百令胶囊治疗儿童原发性肾病综合征临床分析[J]. 临床医学, 2013, 33(7): 94-95.
- [19] 杜学丽. 百令胶囊联合低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征的疗效分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(10): 168, 171.
- [20] 黄兴军, 洪雪娟. 中西医结合治疗小儿肾病综合征35例[J]. 海峡药学, 2010, 22(10): 101-103.
- [21] 吴绿仙, 应爱娟, 李小兵, 等. 百令胶囊调节小儿肾病综合征患者免疫功能的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(3): 169.
- [22] 李杪. 百令胶囊联合应用低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(27): 12-13.
- [23] 胡姬婷. 百令胶囊联合应用低分子肝素治疗儿童原发性肾病综合征的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 172-173.
- [24] 李英, 宋淑玲, 郭蓉, 等. 百令胶囊在肾病治疗中的临床应用进展[J]. 人民军医, 2017, 60(11): 1141-1143.
- [25] WANG Z J, WANG S C. The advance in the mechanisms of the treatment of cordyceps sinensis for diabetic nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2008, 9(1): 88-90.
- [26] WANG B J, WON S J, YU Z R, et al. Free radical scavenging and apoptotic effects of Cordyceps sinensis fractionated by supercritical carbon dioxide[J]. Food & Chemical Toxicology, 2005, 43(4): 543.
- [27] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 百令胶囊联合RAAS阻断剂治疗早期糖尿病肾病疗效和安全性的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1290-1297.

(责任编辑: 沈崇坤, 梁进权)