来氟米特和环磷酰胺治疗难治性肾病综合征临床对照研究的 Meta 分析

汪飞[1],胡顺金[2],王红宇[1],程蔚蔚[1],郑兆国[1],徐雷[1],江晓莉[1]
(1. 安徽省利辛县人民医院肾内科,安徽 亳州 236700;
2. 安徽中医药大学第一附属医院肾病科,安徽 合肥 230031)

摘要:目的 评价来氟米特(LEF)与环磷酰胺(CTX)治疗难治性肾病综合征(RNS)的有效性和安全性。**方法** 运用 Cochrane 图书馆(Cochrane Library)、医学检索系统(PUBMED)、医学检索数据库(EMBASE)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国知识基础设施工程(CNKI)、中国科技期刊数据库(VIP)等电子数据库,检索英文、中文检索词检索时间截止至 2015 年 12 月 30 日,由 2 名评价员对资料进行提取和质量评价,再进行数据分析,数据采用 RevMan 5.0 软件进行统计。**结果** 最终纳入 10 篇文献,共包括 511 例 RNS 患者,治疗组 261 例,对照组 250 例。Meta 分析结果显示,治疗后两组完全缓解率(RR = 1.14,95% CI 0.93 ~ 1.40,Z = 1.23,P = 0.22)、部分缓解率(RR = 1.04,95% CI 0.84 ~ 1.29,Z = 0.39,P = 0.70)及总缓解率(RR = 1.08,95% CI 1.00 ~ 1.18,Z = 1.91,P = 0.06)均差异无统计学意义。6 篇文献报道了不良反应发生率,Meta 分析结果显示,两组不良反应发生率(RR = 0.40,95% CI 0.27 ~ 0.58,Z = 4.80,P < 0.000 01)差异有统计学意义。**结论** LEF 治疗 RNS 的有效性与 CTX 相当,但 LEF 的安全性优于 CTX。但是纳入的文献质量偏差,存在着选择性及测量性偏倚的可能性,需要进一步开展高质量、大样本随机对照试验进行评价。

关键词:肾病综合征;来氟米特;环磷酰胺;Meta 分析(主题)
doi:10.3969/j.issn.1009 - 6469.2018.06.048

Leflunomide and cyclophosphamide in treatment of refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis of the efficacy and safety

WANG Fei[1], HU Shunjin[2], WANG Hongyu[1], CHENG Weiwei[1], ZHENG Zhaoguo[1], XU Lei, JIANG Xiaoli[1]
(1. *Department of Nephrology, The People's Hospital of Lixin County, Bozhou, Anhui* 236700, *China*;
2. *Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui* 230031, *China*)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Leflunomide (LEF) and Cyclophosphamide (CTX) in treating refractory nephrotic syndrome (RNS). **Methods** The data of Cochrane library, PUBMED, EMBASE, CBMdisc, CNKI and VIP until 30 December 2015 were retrieved and qualitatively assessed by two systematic reviewers, and RevMan 5.0 software was used to perform statistical analysis. **Results** A total of 10 literatures were enrolled, including 511 RNS patients (261 in study group, 250 in control group). Analysis showed that there was no significant difference between two groups in complete remission rate (RR = 1.14, 95% CI 0.93 - 1.40, Z = 1.23, P = 0.22), partial response rate (RR = 1.04, 95% CI 0.84 - 1.29, Z = 0.39, P = 0.70), and total remission rate (RR = 1.08, 95% CI 1.00 - 1.18, Z = 1.91, P = 0.06). The incidence of adverse reactions was reported in 6 articles. Meta-analysis showed that there was significant difference between two groups in adverse reaction rate (RR = 0.40, 95% CI 0.27 - 0.58, Z = 4.80, P < 0.000 01). **Conclusions** The effectiveness of LEF in the treatment of RNS is similar to that of CTX, but the safety of LEF is superior to that of CTX. However, due to the bias in the quality of the included literature, there is a possibility of selectivity and measurement bias, so it is necessary to develop the higher quality and larger sample randomized controlled trials to evaluate its effectiveness and safety.

Keywords: Nephrotic syndrome; Leflunomide; Cyclophosphamide; Meta-analysis as topic

难治性肾病综合征(refractory nephrotic syndrome, RNS)是肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的一种类型,是指在足量激素治疗 8 至 12 周以上病情仍未缓解的肾病综合征,该病症经久不愈可诱发严重感染、急性肾功能衰竭、血栓栓塞综合征等致命的并发症,最终发展成为慢性肾衰竭,给病人造成巨大的身体负担和经济负担,甚至威胁生命[1]。来氟米特(leflunomide, LEF)为具有抗增殖活性的异噁唑类衍生物,能抑制二氢乳清酸合成酶,通过抑制嘧啶的全程生物合成,从而直接抑制淋巴细胞和 B 细胞的增殖。此外,本品还能抑制酪氨酸激酶的活性,抑制核因子-KB 的活化和基因的表达,抑制

细胞因子、黏附分子的表达,抑制抗体产生、分泌及NO的生成,故具有抗炎作用[2]。LEF目前临床上已经被广泛应用于治疗狼疮性肾炎及RNS,并且取得肯定疗效[3]。为进一步了解LEF治疗RNS的可行性,本研究借助Meta分析的方法,对LEF与环磷酰胺(CTX)治疗RNS的有效性与安全性进行比较,以供临床治疗难治性肾病综合征提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验和半随机对照试验;(2)研究对象:临床上符合RNS的诊断标准;(3)观察指标:有效性指标[1]有完全缓解率、部分缓解率、总缓解率(总缓解率=完全缓解率+部分缓解率);安全性指标有不良反应发生率;(4)干预措施:LEF联合激素与CTX联合激素间的对照,并且要求对给药的途径、剂量及临床疗程有描述;(5)Jadad评分量表(Jadad scale)[4]≥3分。

1.1.2 排除标准 (1)研究类型为非随机对照试验;(2)研究对象合并严重的并发症,如感染、肾功能衰竭、肝功能异常及血栓栓塞等;(3)文献试验设计不严谨;(4)采用LEF或CTX以外的治疗方案;(5)无法获得全文的文献;(6)同一作者一文多投,只采用一份;(7)综述性文献、教科书内容、读者来信、社论、评述等;(8)Jadad评分[4]<3分。

1.2 资料检索

1.2.1 应用计算机检索资料库包括 EBSCO、BMdisc、PubMed、EMBASEC及CNKI期刊全文数据库。时间跨度为1980年1月至2016年6月。

1.2.2 手工检索 《肾脏病透析与移植杂志》《中华肾脏病杂志》《中国循证医学杂志》《中华内科杂志》《中华医学杂志》等杂志。

1.2.3 检索策略 英文检索词包括:renitent、arava、steroid-resistant、refractory、randomized-controlled-trial、steroid-depen-dent、nephropathy、leflunomide、nephrotic syndrome、controlled-clinical-trial、randomized-trial、clinical-trail。中文检索词包括:难治性肾病综合征、激素依赖型肾病综合征、激素抵抗型肾病综合征、来氟米特、随机对照试验。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由两位文献评价员先对文献进行相关检索,然后逐一阅读文献,同时收集信息,统一归类,保存文献信息。采集的信息内容包括:题目、作者、研究方法、研究对象、治疗方法、统计方法及不良反应等。

1.3.2 质量评价 按照质量评价标准,对纳入文献进行逐一质量评价。通过分析随机分配方法的正确性,有无应用盲法,有无应用意向分析,有无统计失访和退出的例数,有无采用分配隐藏,对文献进行分级。均满足条件者,发生偏倚的可能性最低,评定为A级;仅1条及以上标准满足的话,则偏倚的可能性增大,评定为B级;若无1条完全满足,则该研究发生偏倚的可能性最高,评为C级。

1.4 统计学方法 采用RevMan 5.0系统软件对数据进行分析。数据异质性分析,采用χ^2检验(检验标准为$\alpha=0.05$),当$P<0.05$时,采用随机效应模式,当$P>0.05$时,采用固定效应模式。计数资料用风险比(RR),计量资料用加权均数差(WMD),各统计量均以95%可信区间(*CI*)表示。以效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标,检验发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果 总共检索到符合条件的文献有107篇,无英文文献。首先通过阅读题目和摘要,筛选出28篇研究文献,再通过阅读文献全文,逐一评价,最后纳入10篇符合条件的随机对照试验文献。研究地点均为中国。

2.2 纳入研究的特点 纳入的病例均为RNS,共包括511例患者,其中治疗组261例,对照组250例。纳入研究的10篇文献基本情况见表1。

2.3 纳入研究的质量评价 在纳入的10篇文献,均RCT,患者均为RNS;其中10篇文献对完全缓解率、部分缓解率做了临床评价;其中2篇文献对复发率做了临床评价;其中6篇文献对激素不良反应发生率做了临床评价,其余4篇有提及不良反应,但未说明例数。仅有1篇文献对退出与失访做了描述。有8篇文献对基线进行了统计分析($P>0.05$),有2篇提及,但无统计学分析。10篇文献有无采用盲法,均无说明。见表2。

2.4 Meta分析的结果 应用RevMan 5.0统计软件对完全缓解率、部分缓解率、总缓解率及不良反应发生率进行统计分析。①合并结果的森林图结果显示:完全缓解率异质性检验$P=0.49$,总缓解率*RR*合并值1.14,95% *CI*为0.93~1.40,$P=0.22$。部分缓解率异质性检验$P=0.97$,部分缓解率*RR*合并值1.04,95% *CI*为0.84~1.29,$P=0.70$。总缓解率异质性检验$P=0.63$,总缓解率*RR*合并值1.08,95% *CI*为1.00~1.18,$P=0.06$。激素不良反应发生率异质性检验$P=0.47$,激素不良反应发生率OR合并值0.40,95% *CI*为0.27~0.58,$P<0.000\ 01$。结果说明LEF治疗RNS的疗效与CTX

相当,但 LEF 的不良反应发生率低于 CTX,见图 1 ~ 4。②合并结果的漏斗图:以总缓解率、不良反应发生率的效应量为横坐标,以其标准误为纵坐标绘制漏斗图。总缓解率和不良反应发生率漏斗图基本对称,说明不存在发表偏倚。见图 5,6。

3 讨论

LEF[15]是临床上新型的免疫抑制剂,其主要通过抑制嘧啶从头合成的途径,抑制细胞内 DNA 和 RNA 的合成,使活化的淋巴细胞停滞在 G1 期,从而阻断淋巴细胞活化和增殖。再者,就是通过抑制酪氨酸激酶的活化,阻断信号的传递,在临床上起到免疫抑制的作用。

Meta 分析[16]是全面收集所有相关研究并逐个进行分析评价,再对资料进行数据处理得出综合结论的一种统计学方法。本研究通过 Meta 分析结果显示,LEF 治疗 RNS,临床缓解率与 CTX 基本相同,

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	年份	例数(T/C)	干预措施(T/C)	疗程(T/C)	Jadad 评分/分	完全缓解例数(T/C)	部分缓解例数(T/C)	不良反应例数(T/C)
张涛[5]	2011	28/26	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	6 月	3	16/10	9/9	5/8
吴艳波[6]	2013	28/28	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	12 周	3	10/9	15/15	6/25
刘俊兰[7]	2013	18/16	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	36 周	3	10/8	7/7	4/6
潘习彰[8]	2009	26/26	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	48 周	3	9/8	15/15	6/9
李国富[9]	2011	39/33	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	6 月	3	16/21	15/8	5/13
刘成新[10]	2009	19/19	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	3 月	3	6/5	9/9	–
黄乙江[11]	2010	28/28	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	12 月	3	16/14	7/8	2/6
曹为[12]	2014	28/28	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	20 周	4	13/8	11/10	–
赵东[13]	2008	26/26	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	12 月	3	12/8	9/11	–
廖益飞[14]	2005	21/20	LEF + 泼尼松/CTX + 泼尼松	12 月	4	7/5	9/6	–

注:T 为治疗组,C 为对照组

表 2 纳入研究的方法学质量评价

第一作者	年份	随机方法	盲法	分配隐藏	基线可比性	报告退出/失访	质量等级
张涛[5]	2011	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
吴艳波[6]	2013	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
刘俊兰[7]	2013	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
潘习彰[8]	2009	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
李国富[9]	2011	正确	未描述	未描述	正确	1/7	B
刘成新[10]	2009	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
黄乙江[11]	2010	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
曹为[12]	2014	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
赵东[13]	2008	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B
廖益飞[14]	2005	正确	未描述	未描述	正确	0/0	B

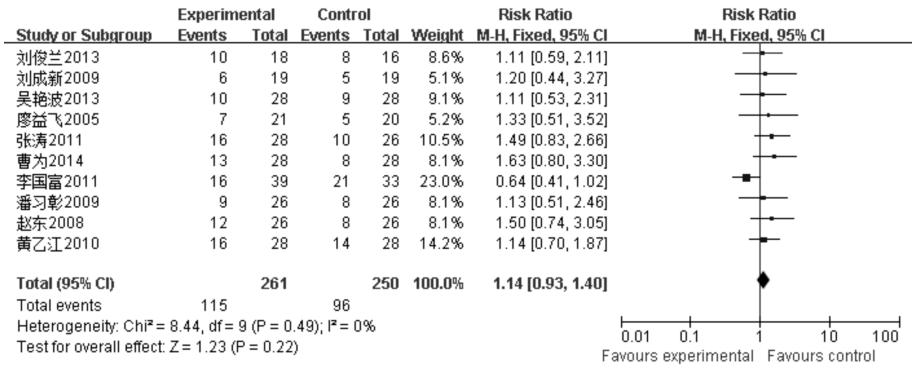

图 1 完全缓解率合并的森林图

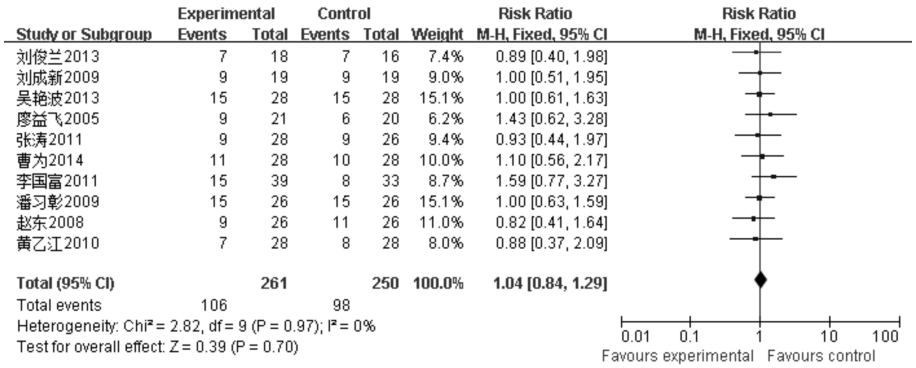

图 2 部分缓解率合并的森林图

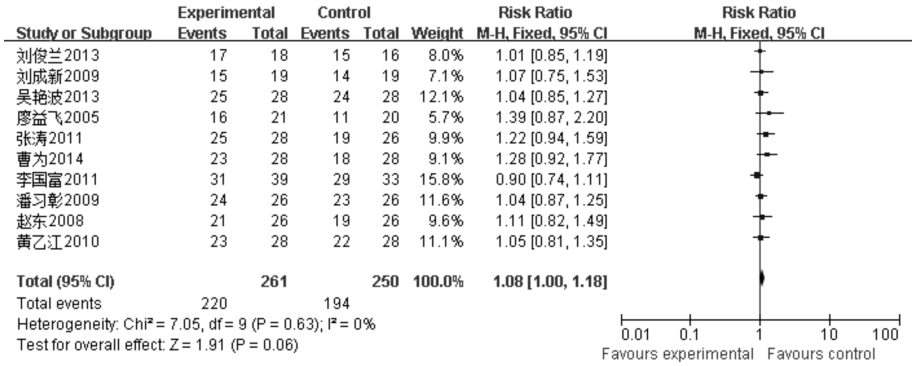

图 3 总缓解率合并的森林图

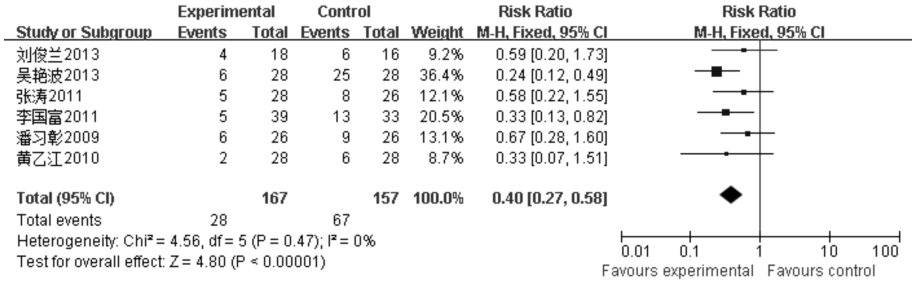

图 4 不良反应发生率合并的森林图

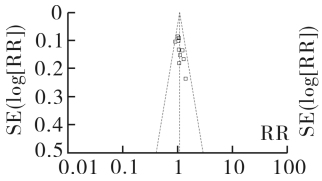

图 5 总缓解率合并的漏斗图

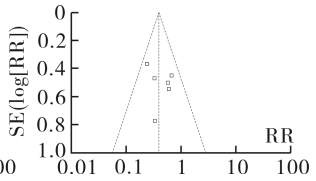

图 6 不良反应发生率合并的漏斗图

但是 LEF 的临床不良反应发生率更低,说明 LEF 治疗 RNS 的作用与 CTX 相当且不良反应发生率低于 CTX,值得临床重视。

本次系统评价的主要影响因素:第一,纳入研究文献的质量偏低,试验样本偏小;纳入研究文献随机分配方案无隐藏、无具体盲法、随机方法不明确等问题。第二,临床异质性:系统评价过程中,仍有一些因素可能导致临床异质性,如患者的年龄、性别、病情、病程及有无合并症等。上述原因均可能影响本系统评价结论的可靠性,但是样本数量少是影响本系统评价结论的最主要原因。由于文献研究数量少,且均未采用分配隐藏及盲法,因此,存在偏倚的可能性较大。

综上所述,根据 Meta 分析结果,LEF 临床疗效与 CTX 基本相同,但 LEF 临床不良反应发生率低于 CTX。但目前仍未全面应用,尚需大样本、多中心、采用 CONSORT 标准的完全随机对照试验来证明其有效性和安全性。