不同方式治疗中重度过敏性紫癜肾炎有效性与安全性的网状Meta分析Δ

李子依[1*]，王冰如[1]，高万梅[1]，周小春[1,2,3,4]，王俭勤[1,2,3,4#]（1.兰州大学第二医院（第二临床医学院），兰州 730030；2.兰州大学第二医院（第二临床医学院）肾内科，兰州 730030；3.兰州大学第二医院（第二临床医学院）肾病重点实验室，兰州 730030；4.甘肃省肾病临床医学研究中心，兰州 730030）

中图分类号 R979.5；R692.3+4 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）22-2808-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.18

摘 要 目的 评价不同方式治疗中重度过敏性紫癜肾炎（HSPN）的有效性和安全性。**方法** 检索中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、OVID、Web of Science、Embase、the Cochrane Library，收集单用糖皮质激素（GC），环磷酰胺、霉酚酸酯、雷公藤多苷、来氟米特、咪唑立宾、他克莫司、环孢素A、血液灌流、扁桃体切除联合GC，以及双重血浆置换联合GC与环磷酰胺、双重血浆置换联合GC与霉酚酸酯共12种干预措施治疗中重度HSPN的随机对照试验（RCT）和队列研究，检索时限为建库至2024年3月。筛选文献、提取资料、评价文献质量后，采用Stata 16.0软件进行网状Meta分析。**结果** 共纳入28篇文献，RCT和队列研究均为14篇，共计1 746例患者。网状Meta分析结果显示，总缓解率方面，他克莫司联合GC最优的概率最大，其次为雷公藤多苷联合GC、双重血浆置换联合GC与霉酚酸酯；完全缓解率方面，来氟米特联合GC最优的概率最大，其次为咪唑立宾联合GC、双重血浆置换联合GC与环磷酰胺；降低24 h尿蛋白定量方面，咪唑立宾联合GC最优的概率最大，其次为双重血浆置换联合GC与霉酚酸酯、来氟米特联合GC；安全性方面，他克莫司联合GC最优的概率最大，其次为环孢素A联合GC、来氟米特联合GC。**结论** 相较于其他治疗方式，他克莫司联合GC治疗中重度HSPN的疗效和安全性均较好。

关键词 过敏性紫癜肾炎；糖皮质激素；免疫抑制剂；网状Meta分析；有效性；安全性

Efficacy and safety of different treatments for moderate to severe Henoch-Schönlein purpura nephritis: a network meta-analysis

LI Ziyi[1], WANG Bingru[1], GAO Wanmei[1], ZHOU Xiaochun[1,2,3,4], WANG Jianqin[1,2,3,4] (1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Department of Nephrology, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Key Laboratory of Nephropathy, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 4. Gansu Clinical Medical Research Center of Nephropathy, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To assess the efficacy and safety of different treatment modalities for moderate to severe Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). **METHODS** Literature searches were conducted in the CNKI, VIP, Wanfang Data, SinoMed, PubMed, OVID, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library to collect randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies on the treatment of moderate to severe HSPN with 12 intervention measures: monotherapy with glucocorticoid (GC), as well as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil (MMF), *Tripterygium wilfordii* multiglucoside (TWM), leflunomide, mizoribine, tacrolimus, cyclosporin A, hemoperfusion, tonsillectomy combined with GC, and double filtration plasmapheresis (DFPP) combined with GC and cyclophosphamide or mycophenolate mofetil. The search period was from the inception of the databases to March 2024. After literature screening, data extraction, and quality assessment, a network meta-analysis was performed using Stata 16.0 software. **RESULTS** A total of 28 articles were included, with 14 RCTs and 14 cohort studies, involving 1 746 patients. The network meta-analysis results showed the combination of tacrolimus and GC had the highest probability of being the best in overall remission rate, followed by the combination of TWM and GC, and DFPP combined with GC and MMF. The combination of leflunomide and GC had the highest probability of being the best in complete remission rate, followed by the combination of mizoribine and GC, and DFPP combined with GC and cyclophosphamide. The combination of mizoribine and GC had the highest probability of being the best in terms of reducing 24-hour urinary protein quantification, followed by DFPP combined with GC and MMF, and the combination of leflunomide and GC. Moreover, the combination of tacrolimus and GC had the highest probability of being the best in safety, followed by the combination of cyclosporin A and GC, and the combination of leflunomide and GC. **CONCLUSIONS** Compared to other

Δ **基金项目** 甘肃省科技计划（创新基地和人才计划）项目（No.21JR7RA436）；甘肃省高等学校创新基金项目（No.2022B-050）；兰州市人才创新创业项目（No.2021-RC-94）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目（No.CY2021-QN-B01）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：肾病学。E-mail：lzy15896689276@163.com

通信作者 主任医师，教授，博士。研究方向：肾病学。E-mail：ery_wangjqery@lzu.edu.cn

treatment methods, the combination therapy of tacrolimus and GC shows better efficacy and safety in the treatment of moderate to severe HSPN.

KEYWORDS Henoch-schönlein purpura nephritis; glucocorticoid; immunosuppressant; network meta-analysis; efficacy; safety

过敏性紫癜（Henoch-Schönlein purpura，HSP），又称免疫球蛋白A血管炎，是一种全身性弥散坏死性小血管炎，以皮肤紫癜、胃肠道功能紊乱、非变形性关节炎和肾炎为主要特征[1]。过敏性紫癜肾炎（Henoch-Schönlein purpura nephritis，HSPN）又称紫癜性肾炎，为HSP的严重并发症，约20%～50%的HSP患者会并发HSPN，主要特征为血尿伴或不伴蛋白尿，其中持续性蛋白尿是肾脏不良结局的预测因素[2]。轻度HSPN有一定的自限性，预后良好，但部分中重度HSPN可进展为慢性肾脏病（chronic kidney diseases，CKD）或终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）[3]。有效的治疗措施对HSPN患者的缓解和康复具有重要意义。

有研究显示，中重度HSPN患者的肾脏不良结局以肾病综合征的发生风险最高，因此降低蛋白尿对于肾功能的缓解至关重要[1,3]。目前，积极调控免疫炎性反应、抑制肾小球系膜增生是HSPN的重要治疗原则。糖皮质激素（glucocorticoid，GC）仍然是当前主要的治疗方法，但存在明显的毒副作用，因此探究更有效的诊疗方案对于改善患者的预后就显得十分必要[4]。近年来，免疫抑制剂在临床中的应用越来越广泛，如环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）、霉酚酸酯（mycophenolate mofetil，MMF）、他克莫司（tacrolimus，TAC）、环孢素A（cyclosporin A，CsA）、雷公藤多苷（*Tripterygium wilfordii* multiglucoside，TWM）、来氟米特（leflunomide，LEF）、咪唑立宾（mizoribine，MZR）等的联合治疗，已在中重度HSPN中显示出了一定的疗效，且安全性高。此外，双重血浆置换（double filtration plasmapheresis，DFPP）、血液灌流（hemoperfusion，HP）及扁桃体切除等疗法也有个别报道[2]。然而，这些治疗方式各有利弊，且当前的临床研究多为两种治疗方式的互相比较，缺少多种不同治疗方式之间的直接对比。为此，本研究采用网状Meta分析的方法比较了不同方式治疗中重度HSPN的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为队列研究或随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象

纳入文献的研究对象均为中重度HSPN，患者的年龄、性别、病程均不限。

1.1.3 干预措施

对照组患者采用GC、CTX+GC或MMF+GC治疗；试验组患者采用CTX+GC、MMF+GC、TWM+GC、LEF+GC、MZR+GC、TAC+GC、CsA+GC、DFPP+CTX+GC、DFPP+MMF+GC、HP+GC或扁桃体切除+GC治疗。

1.1.4 结局指标

纳入研究的结局指标包括：（1）总缓解率；（2）完全缓解率；（3）24 h尿蛋白定量；（4）不良反应发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）病例报道、综述及重复发表的文献；（2）使用其他免疫抑制剂的文献；（3）无法获取全文的文献；（4）观察指标及数据不完整的文献。

1.2 检索策略

检索中国知网、维网普、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、OVID、Web of Science、Embase、the Cochrane Library等数据库。中文检索词包括“紫癜性肾炎”“糖皮质激素”“免疫抑制剂”“环磷酰胺”“霉酚酸酯”“雷公藤多苷”“他克莫司”“环孢素”“来氟米特”“咪唑立宾”“血浆置换”“血液灌流”“扁桃体切除”等；英文检索词包括“Henoch-Schönlein purpura nephritis”“glucocorticoid”“immunosuppressant”“cyclophosphamide”“mycophenolate mofetil”“*Tripterygium wilfordii* multiglucoside”“tacrolimus”“cyclosporin”“leflunomide”“mizoribine”“plasmapheresis”“hemoperfusion”“tonsillectomy”等。采用主题词和自由词相结合的方式检索。检索时限为建库至2024年3月。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献，并交叉核对，如出现分歧，可由第三位研究者裁决。提取资料包括：第一作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价RCT的质量，具体包括：随机序列生成、分配隐藏、受试者和观察者设盲、结果报告的完整性、选择性报告以及其他偏倚，每项分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[5]。采用纽卡斯尔渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）评价队列研究的质量，具体包括：队列选择（0～4分）、组间可比性（0～2分）和结果评估（0～3分），总分为9分，＞6分为高质量，≤6分为低质量[6]。

1.5 统计学分析

采用Stata 16.0软件进行网状Meta分析，并绘制网状证据图。二分类变量以相对比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，连续性变量以均值标准差（standard mean difference，SMD）及其95%CI表示。若存在闭合环，对闭合环的异质性检验结果采用不一致性因子（inconsistency factors，IF）及其95%CI表示，IF值越接近0或其CI包括0，则表示一致性

越好。通过节点分裂法进行不一致性检验，$P>0.05$表示一致性较好，采用一致性模型分析；反之，采用不一致性模型分析。根据累积排名曲线下面积（surface under cumulative ranking curve，SUCRA）对疗效优劣进行排序，有效性方面，SUCRA越大，表示疗效越好；安全性方面，SUCRA越小，表示安全性越高。采用比较-校正漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献基本特征

共检索到21 232篇相关文献，经阅读题目、摘要及全文后，最终纳入28篇文献[1-3,7-31]，共计1 746例患者，涉及12种干预措施，分别为GC、CTX+GC、MMF+GC、TWM+GC、LEF+GC、MZR+GC、TAC+GC、CsA+GC、DFPP+CTX+GC、DFPP+MMF+GC、HP+GC、扁桃体切除+GC。其中14项研究为RCT[14,16-18,20-23,25-27,29-31]，14项研究为队列研究[1-3,7-13,15,19,24,28]。文献筛选流程见图1，纳入文献的基本信息见表1。

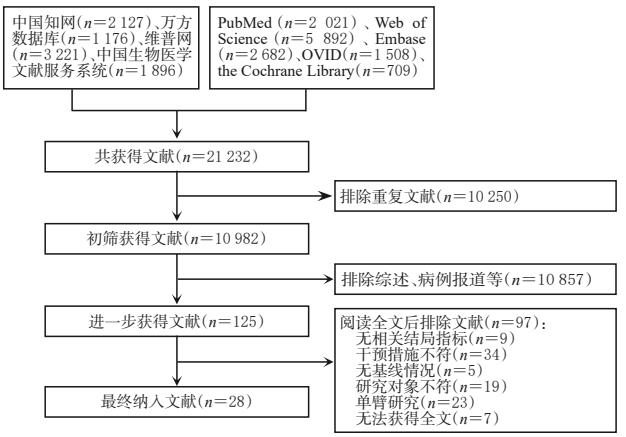


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献质量评价结果

2.2.1 RCT

14项RCT中[14,16-18,20-23,25-27,29-31]，1项研究未描述分配隐藏[22]，1项研究因退出与失访造成了不完整数据[27]，14项研究均未描述是否采用双盲以及在结局评估中是否采用盲法、均不存在选择性报告，6项研究不清楚其他偏倚来源[18,25-27,29,31]。结果见图2。

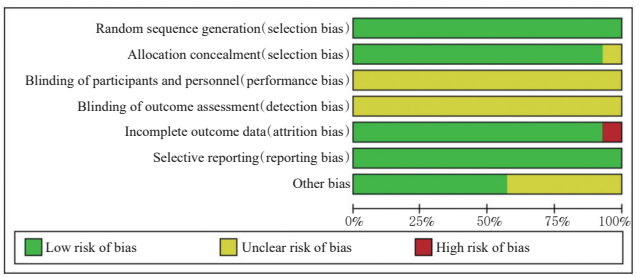
2.2.2 队列研究

14项队列研究的NOS评分为7～8分，均为高质量研究[1-3,7-13,15,19,24,28]。结果见表1。

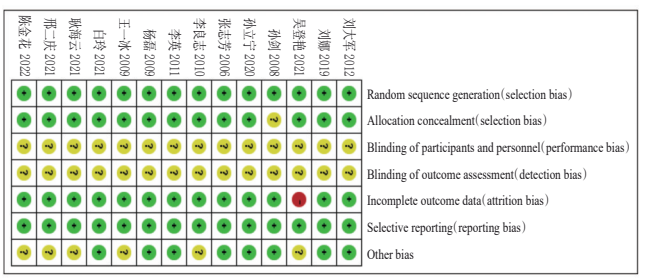
表1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	例数		患者人群	年龄[($\bar{x}\pm s$)或平均值(范围)或$M(P_{25},P_{75})$]/岁		干预措施		随访时间[($\bar{x}\pm s$)或平均值(范围)]	结局指标	NOS评分
	试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组			
Zhu 2023[1]	59	13	儿童	8.39±2.17	8.20±1.76	CTX+GC	GC	4个月	①③	7
Umeda 2020[2]	31	40	儿童	6.4(5.1～7.5)	7.7(6.2～10.7)	扁桃体切除+GC	GC	7.2(5.9～9.1)个月	①	7
Chen 2013[3]	46	44	儿童	10.2(6～16)	10.3(5～16)	HP+GC	GC	6个月	①	8
Wu 2013[7]	42	14	儿童	8.26±2.87	8.87±2.59	TWM+GC	GC	6个月	①②④	7
Lu 2017[8]	41	20	儿童	7.61±2.87	7.79±2.88	MMF+GC	GC	6个月	①④	8
Zhang 2014[9]	38	27	成人	48.2±12.7	51.2±14.7	LEF+GC	GC	24个月	①③④	7
Han 2015[10]	33	31	成人及儿童	31±15	29±16	MMF+GC	GC	6个月	①③④	8
Ren 2012[11]	27	26	成人及儿童	28.04±14.09	25.92±14.28	MMF+GC	GC	6个月	①③④	7
Kawasaki 2004[12]	17	20	儿童	未提及	未提及	CTX+GC	GC	6个月	④	7
王菁2021[13]	47	47	儿童	7.41±1.75	7.30±1.79	CTX+GC	GC	6个月	①②③④	8
刘娜2019[14]	30	30	儿童	10.4±1.9	9.8±1.6	DFPP+CTX+GC	CTX+GC	未提及	①②③	
李丽娜2016[15]	30	28	成人及儿童	19.21±9.95	21.82±13.14	TAC+GC	MMF+GC	(7.71±5.71)个月(试验组)，(7.64±4.66)个月(对照组)	①②③④	7
孙立宁2020[16]	42	42	儿童	9.62±1.87	9.74±1.82	DFPP+MMF+GC	MMF+GC	3个疗程	①②③④	
李英2011[17]	19	18	成人	26.7±9.2	31.2±8.6	LEF+GC	CTX+GC	6个月	①②③④	
	21			28.9±11.2		MMF+GC				
李良志2010[18]	10	11	成人及儿童	27(19～33)	25(15～31)	MZR+GC	CTX+GC	6个月	①②③	
林炯程2005[19]	21	18	成人及儿童	23.0±8.9	17.8±5.2	MMF+GC	CTX+GC	6个月	①②④	7
张志芳2006[20]	27	21	成人及儿童	24±10	24±9	MMF+GC	CTX+GC	未提及	①②③④	
刘大军2012[21]	30	30	成人	34±12		LEF+GC	GC	6、12个月	①②③④	
	30					CTX+GC				
孙剑2008[22]	18	18	成人	33.4±13.2	31.1±13.3	LEF+GC	MMF+GC	6个月	①②③④	
白玲2021[23]	43	43	儿童	7.08±2.62	7.15±3.05	CsA+GC	GC	6个月	①②③④	
宣萍2014[24]	21	27	成人及儿童	29±13	29±15	MMF+GC	GC	6个月	①③④	8
耿海云2021[25]	33	35	儿童	8.3(7.0,11.6)	8.1(6.8,11.2)	MMF+GC	CTX+GC	6个月	①②④	
陈金花2022[26]	46	46	儿童	7.74±1.54	7.91±1.39	TAC+GC	CTX+GC	12周	①②④	
吴登艳2021[27]	30	31	儿童	10.07±3.15	10.61±2.12	TAC+GC	CTX+GC	2个月	①②	
	26			10.85±2.75		MMF+GC				
高罡2022[28]	34	34	儿童	7.63±1.18	7.58±1.25	DFPP+MMF+GC	MMF+GC	6个月	①②③④	8
王一冰2009[29]	19	18	儿童	10.5±4.2	11.2±3.1	LEF+GC	CTX+GC	6个月	①②③	
杨磊2009[30]	19	19	儿童	26.2±10.6		LEF+GC	CTX+GC	6个月	③④	
邢二庆2021[31]	33	32	儿童	9.18±1.09	8.92±1.32	DFPP+CTX+GC	CTX+GC	24周	③④	

①：总缓解率；②：完全缓解率；③：24 h尿蛋白定量；④：不良反应发生率。



A. 偏倚风险条形图



B. 偏倚风险总图

图2　RCT的质量评价偏倚风险图

2.3　网状Meta分析结果

2.3.1　各结局指标的证据关系图

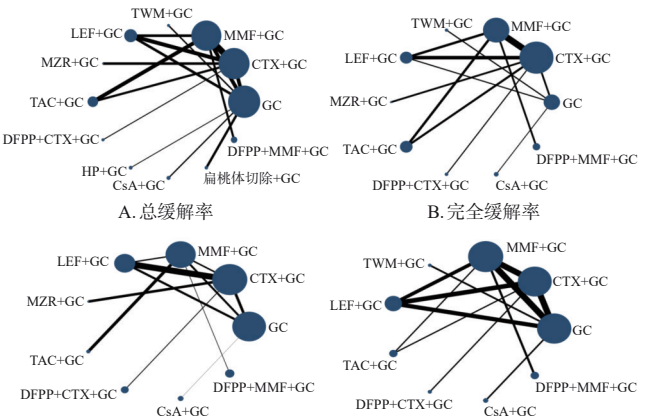
28项研究均为双臂研究，各结局指标的证据关系图均存在闭合环，结果见图3（图中直线表示进行直接比较的研究，线段粗细表示直接比较的研究数，圆点表示干预措施，圆点大小表示采用该干预措施的样本量）。异质性检验结果显示，各研究结果无统计学异质性（$P>0.05$）；不一致性检验结果表明，各研究间一致性良好。

2.3.2　总缓解率

25项研究报道了总缓解率[1—3,7—11,13—29]，涉及12种干预措施。结果显示，TWM+GC组患者的总缓解率显著高于GC组；TAC+GC组患者的总缓解率显著高于GC组、CTX+GC组、MMF+GC组；DFPP+MMF+GC组患者的总缓解率显著高于GC组、MMF+GC组、扁桃体切除+GC组；扁桃体切除+GC组患者的总缓解率显著低于TWM+GC组、TAC+GC组（$P<0.05$）。结果见图4。

2.3.3　完全缓解率

17项研究报道了完全缓解率[7,13—23,25—29]，涉及10种干预措施。结果显示，LEF+GC组患者的完全缓解率显著高于GC组（$P<0.05$）。结果见图4。



A. 总缓解率　　B. 完全缓解率

C. 24 h尿蛋白定量　　D. 不良反应发生率

图3　各结局指标的证据关系图

2.3.4　24 h尿蛋白定量

19项研究报道了24 h尿蛋白定量[1,9—11,13—18,20—24,28—31]，涉及9种干预措施。结果显示，与GC组比较，MMF+GC组、LEF+GC组、MZR+GC组、DFPP+CTX+GC组、CsA+GC组、DFPP+MMF+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降；与CTX+GC组比较，LEF+GC组、MZR+GC组、DFPP+CTX+GC组、DFPP+MMF+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降；与MMF+GC组比较，MZR+GC组、DFPP+MMF+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降；与LEF+GC组比较，MZR+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降；与CsA+GC组比较，DFPP+MMF+GC组、MZR+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降；与DFPP+CTX+GC组比较，MZR+GC组患者的24 h尿蛋白定量显著下降（$P<0.05$）。结果见图5。

2.3.5　不良反应发生率

21项研究报道了不良反应发生率[7—13,15—17,19—26,28,30—31]，涉及9种干预措施。结果显示，MMF+GC组患者的不良反应发生率显著低于GC组、CTX+GC组；LEF+GC组和TAC+GC组患者的不良反应发生率均显著低于GC组、CTX+GC组、TWM+GC组；DFPP+CTX+GC组患者的不良反应发生率显著高于MMF+GC组、LEF+GC组、TAC+GC组（$P<0.05$）。结果见图5。

GC	1.70(0.89,3.25)	1.42(0.80,2.53)	8.00(1.11,57.48)[a]	2.12(0.94,4.79)	5.10(0.16,160.98)	6.58(2.09,20.69)[a]	3.93(0.86,17.92)	1.72(0.50,5.91)	4.69(0.80,27.50)	0.15(0.01,3.43)	5.29(1.58,17.77)[a]
1.88(0.95,3.73)	CTX+GC	0.84(0.45,1.54)	4.71(0.59,37.54)	1.25(0.56,2.80)	3.00(0.10,89.14)	3.87(1.41,10.67)[a]	2.32(0.59,9.12)	1.01(0.25,4.08)	2.76(0.42,18.16)	0.09(0.00,2.15)	3.12(0.91,10.66)
1.70(0.71,4.05)	0.90(0.51,1.60)	MMF+GC	5.63(0.72,43.96)	1.49(0.66,3.39)	3.59(0.11,112.64)	4.63(1.56,13.76)[a]	2.77(0.62,12.43)	1.21(0.31,4.73)	3.30(0.51,21.22)	0.10(0.00,2.54)	3.73(1.29,10.81)[a]
0.90(0.24,3.36)	0.48(0.11,2.11)	0.53(0.11,2.56)	TWM+GC	0.26(0.03,2.24)	0.64(0.01,33.96)	0.82(0.08,8.05)	0.49(0.04,5.92)	0.22(0.02,2.20)	0.59(0.04,8.29)	0.02(0.00,0.75)[a]	0.66(0.07,6.69)
3.41(1.43,8.14)[a]	1.81(0.93,3.54)	2.00(0.97,4.16)	3.79(0.78,18.36)	LEF+GC	2.40(0.07,78.57)	3.10(0.88,10.90)	1.86(0.38,9.12)	0.81(0.19,3.57)	2.21(0.31,15.52)	0.07(0.00,1.79)	2.50(0.65,9.58)
4.30(0.52,35.95)	2.29(0.31,17.05)	2.53(0.31,20.45)	4.78(0.39,58.15)	1.26(0.15,10.51)	MZR+GC	1.29(0.04,44.49)	0.77(0.02,29.94)	0.34(0.01,13.22)	0.92(0.02,44.53)	0.03(0.00,3.08)	1.04(0.03,38.31)
2.18(0.83,5.73)	1.16(0.57,2.33)	1.28(0.63,2.62)	2.42(0.47,12.40)	0.64(0.26,1.58)	0.51(0.06,4.24)	TAC+GC	0.60(0.11,3.29)	0.26(0.05,1.41)	0.71(0.09,5.86)	0.02(0.00,0.64)[a]	0.80(0.18,3.69)
3.09(0.78,12.22)	1.64(0.50,5.41)	1.82(0.49,6.82)	3.44(0.51,23.06)	0.91(0.23,3.56)	0.72(0.07,7.44)	1.42(0.36,5.67)	DFPP+CTX+GC	0.44(0.06,3.09)	1.19(0.12,12.25)	0.04(0.00,1.23)	1.35(0.21,8.49)
–	–	–	–	–	–	–	–	HP+GC	2.72(0.31,23.53)	0.08(0.00,2.51)	3.07(0.55,17.31)
2.12(0.84,5.40)	1.13(0.36,3.58)	1.25(0.35,4.47)	2.36(0.47,11.86)	0.62(0.17,2.23)	0.49(0.05,5.01)	0.98(0.25,3.75)	0.69(0.13,3.61)	–	CsA+GC	0.03(0.00,1.16)	1.13(0.13,9.64)
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	扁桃体切除+GC	36.32(1.23,1 069.28)[a]
2.74(0.88,8.46)	1.45(0.58,3.65)	1.61(0.78,3.33)	3.04(0.54,17.24)	0.80(0.29,2.24)	0.64(0.07,5.80)	1.26(0.45,3.48)	0.88(0.20,3.99)	–	1.29(0.30,5.57)	–	DFPP+MMF+GC

a：$P<0.05$；蓝色：总缓解率，以OR（95%CI）表示；红色：完全缓解率，以OR（95%CI）表示；－：未使用该干预措施。

图4　总缓解率与完全缓解率的网状Meta分析结果

GC	1.18(0.96,1.44)	1.41(1.08,1.83)[a]	−	1.81(1.23,2.66)[a]	31.93(2.21,460.24)[a]	0.81(0.04,16.16)	1.64(1.18,2.29)[a]	1.49(1.28,1.73)[a]	2.36(1.72,3.24)[a]
0.93(0.44,1.96)	CTX+GC	1.19(0.89,1.60)	−	1.54(1.04,2.27)[a]	27.11(1.90,387.85)[a]	0.69(0.03,13.76)	1.39(1.07,1.82)[a]	1.27(0.99,1.63)	2.00(1.42,2.83)[a]
0.39(0.19,0.82)[a]	0.42(0.22,0.80)[a]	MMF+GC	−	1.29(0.88,1.88)	22.72(1.56,330.27)[a]	0.57(0.03,11.37)	1.17(0.79,1.74)	1.06(0.79,1.43)	1.68(1.40,2.01)[a]
3.00(0.45,19.90)	3.23(0.42,24.65)	7.60(1.00,57.80)	TWM+GC	−	−	−	−	−	−
0.36(0.14,0.92)[a]	0.39(0.17,0.88)[a]	0.91(0.39,2.13)	0.12(0.01,0.99)[a]	LEF+GC	17.66(1.20,259.85)[a]	0.45(0.02,9.05)	0.91(0.57,1.45)	0.83(0.55,1.25)	1.30(0.86,1.98)
−	−	−	−	−	MZR+GC	0.03(0.00,1.39)	0.05(0.00,0.75)[a]	0.05(0.00,0.68)[a]	0.07(0.01,1.08)
0.28(0.08,0.97)[a]	0.30(0.10,0.90)[a]	0.71(0.24,2.13)	0.09(0.01,0.90)[a]	0.78(0.21,2.86)	−	TAC+GC	2.03(0.10,41.24)	1.85(0.09,37.06)	2.92(0.15,58.04)
2.30(0.44,12.18)	2.48(0.56,10.98)	5.84(1.15,29.53)[a]	0.77(0.06,9.55)	6.40(1.17,35.01)[a]	−	8.25(1.29,52.59)[a]	DFPP+CTX+GC	0.91(0.63,1.31)	1.44(0.93,2.22)
0.28(0.05,1.53)	0.30(0.05,1.93)	0.72(0.11,4.51)	0.09(0.01,1.19)	0.79(0.11,5.44)	−	1.01(0.12,8.24)	0.12(0.01,1.32)	CsA+GC	1.58(1.11,2.25)[a]
0.39(0.11,1.31)	0.42(0.13,1.33)	0.98(0.37,2.58)	0.13(0.01,1.23)	1.08(0.30,3.88)	−	1.39(0.32,6.00)	0.17(0.03,1.11)	1.37(0.17,10.94)	DFPP+MMF+GC

a：$P<0.05$；蓝色：24 h尿蛋白定量，以SMD（95%CI）表示；红色：不良反应发生率，以OR（95%CI）表示；－：未使用该干预措施。

图5　24 h尿蛋白定量与不良反应发生率的网状Meta分析结果

2.3.6　各指标的网状Meta分析排序结果

总缓解率的SUCRA由高到低排序依次为：TAC+GC（80.3%）＞TWM+GC（79.8%）＞DFPP+MMF+GC（74.2%）＞CsA+GC（67.9%）＞DFPP+CTX+GC（64.9%）＞MZR+GC（64.4%）＞LEF+GC（45.7%）＞HP+GC（38.1%）＞CTX+GC（36.7%）＞MMF+GC（28.6%）＞GC（14.2%）＞扁桃体切除+GC（5.2%）。完全缓解率排序依次为：LEF+GC（79.3%）＞MZR+GC（74.4%）＞DFPP+CTX+GC（69.0%）＞DFPP+MMF+GC（66.2%）＞TAC+GC（53.3%）＞CsA+GC（52.2%）＞CTX+GC（43.0%）＞MMF+GC（34.9%）＞TWM+GC（16.2%）＞GC（11.4%）。降低24 h尿蛋白定量排序依次为：MZR+GC（98.3%）＞DFPP+MMF+GC（82.9%）＞LEF+GC（64.5%）＞DFPP+CTX+GC（56.8%）＞CsA+GC（47.4%）＞MMF+GC（39.9%）＞TAC+GC（30.8%）＞CTX+GC（21.6%）＞GC（7.8%）。不良反应发生率排序依次为：TWM+GC（89.3%）＞DFPP+CTX+GC（87.6%）＞GC（71.3%）＞CTX+GC（68.5%）＞DFPP+MMF+GC（31.5%）＞MMF+GC（31.4%）＞LEF+GC（27.5%）＞CsA+GC（24.0%）＞TAC+GC（18.9%）。

2.4　发表偏倚分析

对各结局指标绘制比较-校正漏斗图。结果显示，大部分研究散点聚集于图的上方，且基本对称，表明本研究存在发表偏倚的可能性较小或本研究结果不受发表偏倚的影响。结果见图6（以总缓解率为例）。

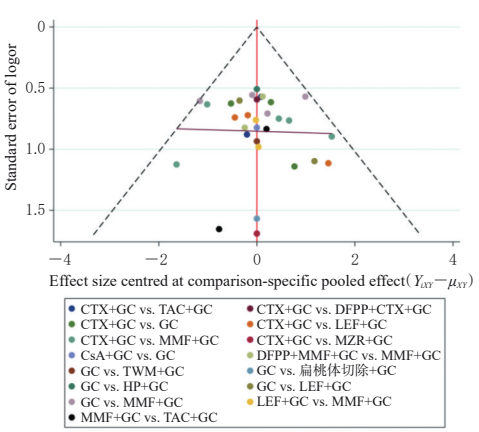


图6　总缓解率的发表偏倚分析图

3　讨论

为了探讨不同治疗方式对中重度HSPN的治疗效果及安全性，本研究通过网状Meta分析的方法对比了12种干预措施的临床疗效及不良反应的发生情况，以期为临床治疗提供参考；发表偏倚分析结果表明，本研究所得结论基本可靠。

TAC和CsA均属于钙调神经磷酸酶抑制剂，均能够减少白细胞介素2释放、辅助性T细胞合成及T细胞增殖，降低抗原所致的免疫反应危害[15,23,27]。《紫癜性肾炎诊治循证指南（2016）》指出，类固醇可以联合TAC或CsA治疗HSPN[32]。有临床研究证实，TAC可能是治疗中重度HSPN有效且耐受性良好的药物[33]。本研究结果显示，TAC+GC治疗中重度HSPN的总缓解率最高且不良反应发生率最低的概率均为最大。LEF+GC的完全缓解率最高的概率最大，不良反应发生率最低的概率仅次于TAC+GC、CsA+GC，这与Hou等[34]的研究结果基本一致。MZR+GC能明显降低中重度HSPN患者的24 h尿蛋白定量。Kawasaki等[35]在一项使用甲泼尼龙与尿激酶联合MZR治疗重症HSPN的研究中同样发现，MZR能显著减少蛋白尿，发生的不良反应主要包括青光眼、高血压、高尿酸血症，大多轻微，控制良好且可逆。

DFPP作为一种选择性血浆分离疗法，能够有效清除循环血液中的大分子致病物质，调节免疫系统功能，减轻肾脏损害，缓解病情，提高临床疗效[36]。但DFPP需要血液离体再回流，创伤相对较大且存在潜在感染的风险。本研究结果显示，DFPP+GC+MMF/CTX治疗中重度HSPN的效果良好。GC单用或联合CTX、MMF、HP、扁桃体切除等治疗方式可能不如其他治疗方式疗效显著。

Kawasaki等[37]对1例接受常规免疫治疗后HSPN病情仍然反复的儿童患者进行了扁桃体切除联合GC治疗，术后随访中发现，患儿的蛋白尿减少，镜下血尿消失，肾脏病理得到改善。这提示扁桃体切除联合GC可能是一种治疗难治性HSPN的有效疗法。但本研究仅纳入了1项扁桃体切除联合GC的文献，因此，扁桃体切除用于中重度HSPN的疗效仍需更多高质量的研究验证。

本研究的局限性为：（1）某些治疗方案的样本量较小，可能影响结果的准确性；（2）药物剂量和治疗持续时间有所差异，可能存在临床异质性；（3）成人及儿童HSPN患者均纳入了研究，可能导致结果出现一定的异

质性；(4)利妥昔单抗、凝集素途径抑制剂等新兴疗法的研究由于文献较少，故未纳入分析。

综上所述，相较于其他治疗方式，TAC+GC治疗中重度HSPN的疗效和安全性均较好。

参考文献

[1] ZHU Y J, DONG Y, LI Y F, et al. Adding methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy provides no benefit in pediatric IgAV nephritis grade Ⅲ[J]. Clin Pediatr, 2023, 62(6): 615-621.

[2] UMEDA C, FUJINAGA S, ENDO A, et al. Preventive effect of tonsillectomy on recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy[J]. Tohoku J Exp Med, 2020, 250(1): 61-69.

[3] CHEN L N, WANG Z, ZHAI S H, et al. Effects of hemoperfusion in the treatment of childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(7): 489-497.

[4] YU Y, CHEN J J, YIN H L, et al. Efficacy of steroid and immunosuppressant combined therapy in Chinese patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a retrospective study[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106229.

[5] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[7] WU L, MAO J H, JIN X, et al. Efficacy of triptolide for children with moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis presenting with nephrotic range proteinuria: a prospective and controlled study in China[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 292865.

[8] LU Z H, SONG J F, MAO J H, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil and low-dose steroid combined therapy in moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2333-2339.

[9] ZHANG Y J, GAO Y, ZHANG Z X, et al. Leflunomide in addition to steroids improves proteinuria and renal function in adult Henoch-Schöenlein nephritis with nephrotic proteinuria[J]. Nephrology, 2014, 19(2): 94-100.

[10] HAN F, CHEN L L, REN P P, et al. Mycophenolate mofetil plus prednisone for inducing remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis: a retrospective study[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(9): 772-779.

[11] REN P P, HAN F, CHEN L L, et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Am J Nephrol, 2012, 36(3): 271-277.

[12] KAWASAKI Y, SUZUKI J, SUZUKI H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis: a clinical and histopathological study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(4): 858-864.

[13] 王菁，李莉. 环磷酰胺联合卡托普利和甲泼尼龙治疗紫癜性肾炎的临床研究[J]. 药物评价研究，2021，44(7)：1458-1462.
WANG J, LI L. Clinical study of cyclophosphamide combined with captopril and methylprednisolone in treatment of purpura nephritis[J]. Drug Eval Res, 2021, 44(7): 1458-1462.

[14] 刘娜，马忠正，严慧芳，等. 双重血浆置换联合激素与免疫抑制剂治疗儿童重症紫癜性肾炎的临床效果[J]. 中国当代儿科杂志，2019，21(10)：955-959.
LIU N, MA Z Z, YAN H F, et al. Clinical effect of double filtration plasmapheresis combined with glucocorticoid and immunosuppressant in treatment of children with severe Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 955-959.

[15] 李丽娜，赵洪雯，申兵冰，等. 他克莫司与吗替麦考酚酯治疗紫癜性肾炎的回顾性对照研究[J]. 第三军医大学学报，2016，38(10)：1173-1177.
LI L N, ZHAO H W, SHEN B B, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for therapy of Henoch-Schönlein purpura nephritis: a retrospective comparison trial[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(10): 1173-1177.

[16] 孙立宁，曾聪灵，郭修枢，等. 双重血浆置换联合甲泼尼龙、霉酚酸酯双冲击疗法对重症紫癜性肾炎患儿免疫功能和肾功能的影响[J]. 疑难病杂志，2020，19(7)：700-704.
SUN L N, ZENG C L, GUO X S, et al. The effect of double plasma exchange combined with methylprednisolone and mycophenolate mofetil on immune function and renal function in children with severe purpura nephritis[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2020, 19(7): 700-704.

[17] 李英，桂明，李杨. 免疫抑制剂治疗肾病综合征型紫癜肾炎的临床疗效比较[J]. 临床医学工程，2011，18(3)：347-349.
LI Y, GUI M, LI Y. Comparison of three kinds of immunosuppressor treatment in nephropathy syndrome caused by Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Clin Med Eng, 2011, 18(3): 347-349.

[18] 李良志，刘雷，何先红，等. 咪唑立宾治疗重症过敏性紫癜性肾炎21例疗效观察[J]. 重庆医学，2010，39(14)：1904-1906.
LI L Z, LIU L, HE X H, et al. Clinical observation on 21 cases of severe Henoch-Schönlein purpura nephritis treated with mizoribine[J]. Chongqing Med, 2010, 39(14): 1904-1906.

[19] 林炯程，胡伟新，唐政，等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗重症过敏紫癜性肾炎的疗效比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2005，14(6)：508-513.
LIN J C, HU W X, TANG Z, et al. Mycophenolate mofetil therapy versus intermittent cyclophosphamide pulse treatment in patients with severe Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2005, 14(6): 508-513.

[20] 张志芳. 霉酚酸酯联合激素治疗肾病综合征型紫癜性肾炎27例临床观察[J]. 山西医药杂志，2006，35(1)：66-67.

ZHANG Z F. Clinical observation on mycophenolate mofetil combined with hormone in the treatment of 27 cases of nephrotic syndrome purpura nephritis[J]. Shanxi Med J,2006,35(1):66-67.

[21] 刘大军,杜威,刘葵. 来氟米特治疗过敏性紫癜肾炎的临床观察[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(15):57-61.
LIU D J,DU W,LIU K. Clinical observation of the effect of leflunomide on purpuric nephritis nephrotic syndrome [J]. China J Mod Med,2012,22(15):57-61.

[22] 孙剑,张浩,刘纪实,等. 来氟米特与霉酚酸酯治疗表现为肾病综合征的过敏紫癜性肾炎的疗效比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(8):691-693.
SUN J,ZHANG H,LIU J S,et al. Comparison between leflunomide and mycophenolate mofetil treatment in nephropathy syndrome caused by Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol,2008,9(8):691-693.

[23] 白玲,马兰红,麦迪娜,等. 环孢素A联合甲泼尼龙冲击治疗重症紫癜性肾炎患儿的疗效及对蛋白尿、VCAM-1和VEGF的影响[J]. 西部医学,2021,33(5):693-696,700.
BAI L,MA L H,MAI D N,et al. The efficacy of cyclosporine A combined with methylprednisolone in the treatment of children with severe purpuric nephritis and its effect on proteinuria,VCAM-1 and VEGF[J]. Med J West China,2021,33(5):693-696,700.

[24] 宣萍. 205例成人过敏性紫癜性肾炎的临床特征与治疗分析[D]. 杭州:浙江大学,2014.
XUAN P. Clinical characteristics and treatment of 205 cases of adult Henoch-Schönlein purpura nephritis[D]. Hangzhou:Zhejiang University,2014.

[25] 耿海云,陈朝英,李华荣,等. 霉酚酸酯和环磷酰胺治疗儿童大量蛋白尿型过敏性紫癜性肾炎的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(4):338-342.
GENG H Y,CHEN C Y,LI H R,et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic-range proteinuria in children:a prospective randomized controlled trial[J]. Chin J Contemp Pediatr,2021,23(4):338-342.

[26] 陈金花,郭雨,覃琳. 他克莫司与环磷酰胺分别联合激素治疗小儿Ⅲ～Ⅳ级紫癜性肾炎的对比研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8):728-730.
CHEN J H,GUO Y,QIN L. Comparative study of tacrolimus and cyclophosphamide combined with hormone in the treatment of grade Ⅲ-Ⅳ Henoch-Schönlein purpura nephritis in children[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol,2022,23(8):728-730.

[27] 吴登艳. 他克莫司治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的有效性及安全性研究[D]. 兰州:兰州大学,2021.
WU D Y. Efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children [D]. Lanzhou:Lanzhou University,2021.

[28] 高罡. 霉酚酸酯+甲泼尼龙双冲击疗法联合DFPPD对HSPN患儿的疗效[J]. 山西卫生健康职业学院学报,2022,32(6):75-77.
GAO G. The therapeutic effect of mycophenolate mofetil and methylprednisolone double shock therapy combined with DFPPD on children with HSPN[J]. J Shanxi Health Vocat Coll,2022,32(6):75-77.

[29] 王一冰,李强,李晶,等. 来氟米特与环磷酰胺治疗HSPN效果比较[J]. 齐鲁医学杂志,2009,24(5):424-426.
WANG Y B,LI Q,LI J,et al. Leflunomide and cyclophosphamide:a comparison of their efficacy for Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Med J Qilu,2009,24(5):424-426.

[30] 杨磊,郭明好,刘云. 来氟米特治疗肾病综合征表现的紫癜肾临床观察[J]. 现代泌尿外科杂志,2009,14(5):353-355.
YANG L,GUO M H,LIU Y. Leflunomide in treating purpura nephritis with nephritic syndrome[J]. J Mod Urol,2009,14(5):353-355.

[31] 邢二庆,刘玉霞,尚家星. 甲泼尼龙+环磷酰胺冲击治疗联合双重血浆置换在重症紫癜性肾炎患儿中的应用观察[J]. 中国医学工程,2021,29(6):113-116.
XING E Q,LIU Y X,SHANG J X. Observation on the application of methylprednisolone+cyclophosphamide pulse therapy combined with double plasma exchange in children with severe purple epilepsy nephritis[J]. China Med Eng,2021,29(6):113-116.

[32] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南:2016[J]. 中华儿科杂志,2017,55(9):647-651.
Subspecialty Group of Renal Diseases,the Society of Pediatrics,Chinese Medical Association. Evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis:2016[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi,2017,55(9):647-651.

[33] WU D Y,MA R,WANG X M,et al. Efficacy and safety of tacrolimus in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Paediatr Drugs,2022,24(4):389-401.

[34] HOU L,ZHANG Z,DU Y. Leflunomide therapy for IgA vasculitis with nephritis in children[J]. BMC Pediatr,2021,21(1):391.

[35] KAWASAKI Y,SUYAMA K,HASHIMOTO K,et al. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Clin Rheumatol,2011,30(4):529-535.

[36] NGUYEN B,ACHARYA C,TANGPANITHANDEE S,et al. Efficacy and safety of plasma exchange as an adjunctive therapy for rapidly progressive IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis:a systematic review [J]. Int J Mol Sci,2023,24(4):3977.

[37] KAWASAKI Y,SUYAMA K,MATSUMOTO A,et al. Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Tohoku J Exp Med,2007,211(3):291-295.

（收稿日期:2024-07-02　修回日期:2024-10-25）
（编辑:陈　宏）