

儿童紫癜性肾炎临床研究结局指标的范围综述

佟静涵¹, 吴晓明², 孙雅欣³, 李姝凝³, 梁琛¹, 董恒¹, 车刚⁴, 刘畅², 胡艳^{2*}, 刘雅莉^{5*}



扫描二维码
查看原文

- 1.100045 北京市, 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院
2.100045 北京市, 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院中医科
3.100069 北京市, 首都医科大学中医药学院
4.735100 甘肃省嘉峪关市第一人民医院
5.100045 北京市, 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心

*通信作者: 刘雅莉, 副研究员; E-mail: lyl_201006@126.com

胡艳, 主任医师; E-mail: huyan1302@sina.com

【摘要】 背景 过敏性紫癜是一种好发于儿童期的血管炎性疾病,部分患儿会累及肾脏,临床上称为紫癜性肾炎。目前不同研究建议的干预措施不尽相同,对于相应干预措施所采用的结局指标存在较大差异。**目的** 调查分析我国紫癜性肾炎临床研究结局指标现状,为该领域核心结局指标集的建立提供参考依据。**方法** 系统检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台, PubMed, Cochrane Library, Embase 及 Web of Science, 收集公开发表的紫癜性肾炎相关研究,检索时限均为2010年1月—2021年6月。中文数据库采用题名或关键词结合主题词的检索策略进行检索,英文数据库采用主题词结合自由词的方式进行检索。由两名研究员按照纳入与排除标准独立筛选文献和提取资料,并对结局指标数据进行处理分析。**结果** 共纳入紫癜性肾炎的随机对照研究148篇,紫癜性肾炎研究结局指标以理化指标为主,症状类指标较少。结局指标出现频次依次为临床疗效(121次, 81.76%), 不良反应(74次, 50.00%), 24 h尿蛋白(68次, 45.95%), 尿红细胞(43次, 29.05%), 复发率(20次, 13.51%)。仅2篇文献明确区分主要和次要结局指标。**结论** 国内紫癜性肾炎研究结局指标种类繁多,以理化指标为主,异质性较大。研究关注疗效指标而对不良反应的关注度不足。因此有必要建立紫癜性肾炎临床干预性研究结局指标集,为同类研究选择结局指标及指导临床决策提供参考依据。

【关键词】 紫癜性肾炎; 过敏性紫癜; 儿童; 结局指标; 结局指标集; 范围综述

【中图分类号】 R 692.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0381

Clinical Study Outcome Indicators for Henoch-Schonlein Purpura Nephritis: a Scoping Review

TONG Jinghan¹, WU Xiaoming², SUN Yaxin³, LI Shuning³, LIANG Chen¹, DONG Heng¹, CHE Gang⁴, LIU Chang², HU Yan^{2*}, LIU Yali^{5*}

1.National Center for Children's Health/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

2.National Center for Children's Health/Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

3.School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

4.First People's Hospital of Jiayuguan City, Gansu Province, Jiayuguan 735100, China

5.National Center for Children's Health/Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

*Corresponding authors: LIU Yali, Associate researcher; E-mail: lyl_201006@126.com

HU Yan, Chief physician; E-mail: huyan1302@sina.com

【Abstract】 **Background** Henoch-Schonlein purpura is a vascular inflammatory illness that develops in childhood

基金项目: 北京市研究型病房建设示范单位项目(BCRW2202101);北京市中医药科技发展重点项目(BJZYD-2023-03);首都医科大学“本科生科研创新”项目(XSKY2021337)

引用本文: 佟静涵, 吴晓明, 孙雅欣, 等. 儿童紫癜性肾炎临床研究结局指标的范围综述 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(29): 3696-3703. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0381. [www.chinagp.net]

TONG J H, WU X M, SUN Y X, et al. Clinical study outcome indicators for Henoch-Schonlein purpura nephritis: a scoping review [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(29): 3696-3703.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

and in some children involves the kidneys, clinically known as Henoch–Schonlein purpura nephritis. Different studies have suggested different interventions, and there is a wide variation in the outcome indicators used for the intervention approaches.

Objective To investigate and analyze the current status of clinical research outcome indicators for Henoch–Schonlein purpura nephritis in China, so as to provide a reference basis for the establishment of a core set of outcome indicators in this field.

Methods CNKI, CBM, VIP, Wanfang Data, PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science were systematically searched to collect publicly available Henoch–Schonlein purpura nephritis studies from January 2010 to June 2021. The Chinese databases were searched using the search strategy of title or keywords combined with subject terms, and the English databases were searched using subject terms combined with free words. Two investigators independently screened the literature and extracted information according to the inclusion and exclusion criteria, processed and analyzed the data on outcome indicators. **Results** A total of 148 randomized controlled trials of Henoch–Schonlein purpura nephritis were included, and the outcome indicators of Henoch–Schonlein purpura nephritis studies were mainly physical and chemical indicators, with fewer symptomatic indicators. The highest frequency of outcome indicators were clinical efficacy (121 times, 81.76%), adverse reactions (74 times, 50.00%), 24-hour urine protein (68 times, 45.95%), urinary red blood cells (43 times, 29.05%), and recurrence rate (20 times, 13.51%). The division between primary and secondary outcome indicators was clearly distinguished in only two articles. **Conclusion** There are several indicators for the research outcomes of Henoch–Schonlein purpura nephritis in China, primarily physical and chemical variables, with significant variation. The research focuses on efficacy measures but ignores adverse reactions. As a result, it is necessary to establish a set of outcome indicators for clinical intervention studies on Henoch–Schonlein purpura nephritis in order to provide a reference basis for selecting outcome indicators and guiding clinical decision-making in future similar studies.

【Key words】 IgA vasculitis nephritis; Henoch–Schonlein purpura; Child; Outcome indicators; Set of outcomes; Scoping review

过敏性紫癜 (Henoch–Schonlein purpura, HSP) 是一种微小血管炎性疾病, 好发于儿童期^[1], 常由于感染、过敏等导致免疫球蛋白 A (IgA) 等免疫复合物沉积于毛细血管而引起血管炎。在 2012 年 Chapel Hill 会议中被更名为 IgA 血管炎 (IgA vasculitis, IgAV)^[2], 常累及皮肤、消化道及肾脏, 重者可同时合并多系统器官损害^[3]。如果 IgA 等循环免疫复合物沉积于系膜区会导致系膜增生性肾小球肾炎^[4], 临床上称为紫癜性肾炎 (Henoch–Schonlein purpura nephritis, HSPN), 是 IgAV 常见的并发症之一。HSPN 目前更多的被称为 IgAV 肾炎 (IgA vasculitis nephritis, IgAVN)^[5], 大部分患儿起病较为隐匿, 症状不典型, 实验室检查多无明显阳性指标, 容易延误诊治, 造成病情迁延反复, 甚至进展为慢性肾功能不全, 而且部分患儿反复出现皮疹被认为与不良预后息息相关, 目前尚无预测预后的金标准。IgAV 以及并发肾脏损害的具体病因和发病机制尚不明确, 有研究认为 T 淋巴细胞亚群功能失衡导致细胞因子失调在其中扮演着重要角色^[6]。2017 年的《紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) 解读》^[7], 建议采用糖皮质激素以及免疫抑制剂配合 RAS 阻断剂、肝素或双嘧达莫抗凝等药物治疗, 能够抑制肾小球系膜增生, 以起到延缓肾脏慢性纤维化的发展过程。然而目前国内相关 IgAVN 的干预性研究的结局指标存在较大差异, 导致同类型临床研究之间可比性较低, 不利于进一步进行证据综合。因此本研究基于 2010—2021 年发表的关于

IgAVN 的临床研究, 整理符合纳入标准的研究, 分析干预性研究相关结局指标的现状、特点和存在的问题, 旨在为早日建立该领域核心结局指标集提供参考依据。

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; (2) 研究对象: 符合中医和 / 或西医 IgAVN 的诊断标准^[8]; 年龄在 18 岁及 18 岁以下的儿童; (3) 干预措施和对照措施: 中医和 / 或中西医结合、西医的干预措施, 对照措施不限; (4) 结局指标: 不限定。

1.1.2 排除标准: (1) 单纯 HSP (皮肤型)、HSP (关节型)、HSP (腹型) 或 HSP (混合型); (2) HSP 常见五型以外的其他系统、脏器合并症; (3) 合并严重的呼吸系统、消化系统、血液、肾脏等原发疾病或精神病、传染病; (4) 非治疗性试验, 如诊断研究、病因研究; (5) 无法获取到结局指标的信息; (6) 研究方案; (7) 重复发表研究。

1.2 文献检索

系统检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普网、万方数据知识服务平台、PubMed、Cochrane Library、Embase 及 Web of Science, 收集公开发表的 IgAVN 研究, 检索时限为 2010 年 1 月—2021 年 6 月。中文数据库采用题名或关键词结合主题词的检索策略进行检索, 主要检索词为“儿童”“小儿”“青少

年“过敏性紫癜”“紫癜性肾炎”“自限性急性出血症”“非血小板减少性紫癜”“出血性血管炎”“肾炎”“肾病”“血尿”“蛋白尿”等。英文数据库采用主题词结合自由词的方式进行检索，主要检索词为“Child”“adolescent”“Purpura, Schoenlein-Henoch”“allergic purpura”“anaphylactoid purpura”“henoch-schonlein”“schoenlein-henoch purpura”“Nonthrombocytopenic Purpura”“nephritis”“Kidney Diseases”“nephropathy”。同时补充检索医脉通、百度学术等其他平台收录的文献研究，并手动检索纳入文献的相关参考文献。

1.3 文献筛选

由两名研究者依据纳入及排除标准独立对检索到的文献进行文献筛选，彼此交叉核对，遇到意见分歧则协商解决，如仍有争议则经第三方讨论或咨询确定。通过EndNote文献管理软件进行文献整理和分类，阅读题录信息剔除重复的文献，对可能符合的文献进一步全文阅读复筛，决定纳入文献的最终结果。

1.4 数据提取

两名研究者独立根据预先设计好的资料提取表对纳入的文献进行数据提取，包括：（1）文献基本信息（篇名、第一作者、发表单位及时间、是否有基金资助等）；（2）研究的一般信息：研究类型、样本量，干预措施与对照措施，干预类别（中医/西医/中西医结合/其他）等；（3）结局指标：结局指标名称、是否区分主次指标，是否明确结局指标评价标准（结局指标测量方法/工具/时间）等。

1.5 数据处理

将纳入研究报告的结局指标全部提取、整理，根据临床专业知识进行归类，但不合并研究结果。统计每个结局指标出现的频次，并计算报告率。

2 结果

2.1 文献筛选结果

数据库检索相关文献4 378篇，补充检索百度学术等其他平台资源获得文献0篇。EndNote软件去重后余2 689篇，经过查看题目、摘要删除不符合条件文献，共337篇进入复筛，通过查阅全文排除189篇，最后共纳入148篇。文献筛选流程及结果见图1。

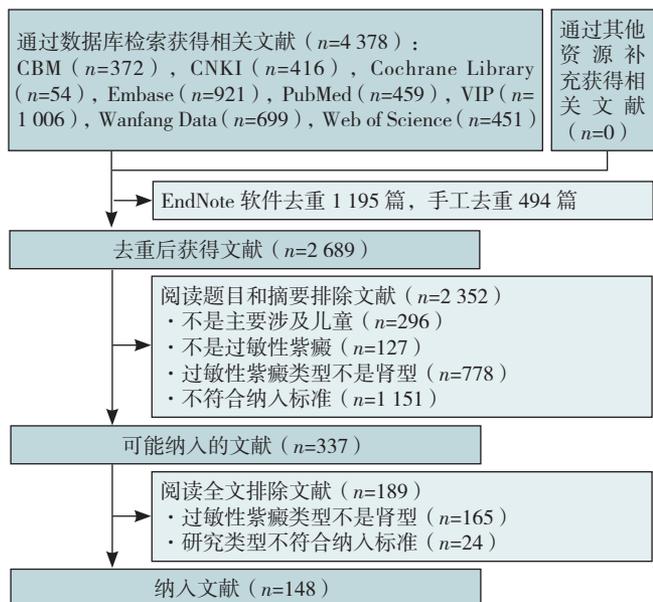
2.2 纳入文献基本特征

共纳入文献148篇，均为随机对照研究，纳入研究报告的结局指标数量差异较大，为1~18个，中位数为5个；仅2篇随机对照研究区分了主要和次要结局指标。有25篇文献有基金资助，纳入研究均未报告存在利益冲突。干预措施为单用中药治疗的有48篇文献，单用西药的有34篇研究，中药和西药联合使用的有66篇文

献，单用蒙医辨证治疗的有1篇研究。样本量20~683例，中位数为76例。具体见表1。

2.3 结局指标分类

纳入的148篇文献共报告了103个结局指标，总计数为771次。对结局指标进行去重、归类如下：总体疗效、临床症状体征指标、中医证候、尿液分析、体液免疫活性、细胞免疫活性、细胞活性因子、凝血功能、血小板功能、血液流变学检验、全血细胞分析、肾早期损伤标志物、肾功能、血生化、其他、安全性指标共16个一级指标，各一级指标下二级指标报告情况见表2。



注：CBM=中国生物医学文献数据库，CNKI=中国知网，Wanfang Data=万方数据知识服务平台。

图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart

表1 纳入研究基本信息

Table 1 Basic information of the included studies

类别	内容	数量 (篇)
研究类型	随机对照试验	148
类别	西医	34
	中医	48
	蒙医	1
干预措施	中西医结合	66
	西医治疗与西医治疗	34
	中医治疗与西医治疗	36
	中医治疗与中医治疗	9
	中西医结合与西医治疗	49
	中西医治疗与中医治疗	2
是否区分主要结局指标	是	2
	否	146
是否有基金资助	是	25
	否	123

表 2 结局指标归类及报告情况 (次)

Table 2 Categorization and reporting of outcome indicators

一级指标	二级指标	报告次数	一级指标	二级指标	报告次数	
总体疗效	临床疗效	121	血液流变学检验	全血黏度	2	
	复发率	20		血浆黏度	3	
	满意度	1		红细胞电泳时间	2	
其他	治疗后生活质量评分	1	血生化	血肌酐	19	
临床症状体征指标	皮肤紫癜疗效	2		内生肌酐清除率	1	
	水肿消失时间	8		血尿素氮	16	
	高血压消失时间	7	血清总蛋白	3		
中医证候	中医证候疗效	7		血清白蛋白	11	
	中医证候积分	6		血清三酰甘油	1	
	中医证候评分	1		血胆固醇	3	
尿液分析	尿红细胞	43		血清胱抑素 C	4	
	血尿消失时间	8		谷氨酸天冬氨酸转移酶	1	
	尿隐血疗效	3		谷氨酸丙氨酸转移酶	1	
	尿红细胞疗效有效率	2	体液免疫活性	补体 C ₃	2	
	尿畸形红细胞计数	1		补体 C ₄	2	
	24 h 尿红细胞	1		IgA	13	
	尿潜血 / 尿隐血	4		IgA1	2	
	血尿定性	1		IgM	10	
	蛋白尿消失时间	12		IgE	3	
	蛋白尿疗效定性	4		IgG	11	
	24 h 尿蛋白	68	细胞免疫活性	CD3+	11	
	尿 pH	1		CD4+	14	
	尿比重	1		CD8+	11	
	尿 IgG	2		CD4/CD8	10	
	肾早期损伤标志物	尿微量白蛋白		16	CD3+/CD8+	1
		尿白蛋白		1	CD3+/CD4+	1
		尿转铁蛋白		1	CD19+	3
NAG 酶		1	Th17	1		
尿 α1 微球蛋白		1	Tfh 细胞比例	1		
尿 β2 微球蛋白		18	B 淋巴细胞	1		
尿肾损伤分子 -1 (Kim-1) 测定值		1	NK 细胞	1		
肾功能	肾功能损伤	1	细胞活性因子	IL-2	3	
	肾小球滤过率	1		IL-4	4	
全血细胞分析	血红细胞计数	1		IL-5	1	
	白细胞计数	3		IL-6	6	
	血小板计数	3		IL-8	6	
	红细胞压积	2		IL-10	11	
	血清超敏 C 反应蛋白	1		IL-11	1	
	血沉	1		IL-12	1	
	凝血功能	血浆凝血酶原时间	17		IL-17	2
活化部分凝血活酶时间		16		IL-18	4	
血浆凝血酶时间		2		IL-21	2	
血小板		10		内皮素 -1	2	
抗凝血酶		1		肿瘤坏死因子 α	10	
纤维蛋白原		20		IFN-γ	3	
血浆 D-二聚体		10		血管细胞黏附分子 -1	1	

(续表 2)

一级指标	二级指标	报告次数	一级指标	二级指标	报告次数
	纤维蛋白降解产物	3		血管内皮生长因子 (VEGF)	1
	出凝血时间	1		基质金属蛋白酶 2 (MMP2)	1
	凝血酶原活动度	1		基质金属蛋白酶 9 (MMP9)	1
血小板功能	血小板聚集率	2		基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (TIMP1)	1
	血小板聚集试验	1	安全性指标	不良反应	74
	尿 P 选择素测定值	2			

注: Alb= 尿白蛋白, NAG 酶= 尿 N- 乙酰 -β 氨基葡萄糖苷酶, IgA= 免疫球蛋白 A, IgA1= 免疫球蛋白 A1, IgM= 免疫球蛋白 M, IgE= 免疫球蛋白 E, IgG= 免疫球蛋白 G, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+= 簇分化抗原 3、4、8、19 阳性的 T 细胞, Th17= 辅助性 T 细胞 17, Tfh= 滤泡辅助性 T 细胞, NK 细胞= 自然杀伤细胞, IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18、IL-21= 白介素 2、4、5、6、8、10、11、12、17、18、21。

2.3.1 主 / 次要结局指标: 本研究纳入的 148 篇文献中, 其中仅有 2 篇明确区分主要及次要结局指标, 具体报告情况见表 3^[9-10]。这 2 个随机对照试验报告的主要结局指标分别是 4 个和 3 个。

表 3 主 / 次要结局指标报告情况

Table 3 Reporting on primary and secondary outcome indicators

文献篇名	研究类型	主要指标	次要指标
《少阴经腑特色辨证治疗紫癜性肾炎临床方案研究》 ^[9]	随机对照试验	尿蛋白、尿隐血、24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数	血浆纤维蛋白原
《知柏地黄丸加减治疗小儿紫癜性肾炎肝肾阴虚证的疗效观察》 ^[10]	随机对照试验	血尿转归情况、蛋白尿转归情况、尿 β2 微球蛋白	肝肾阴虚证评分; T 淋巴细胞亚群; 血浆纤维蛋白原, D- 二聚体, 纤维蛋白降解产物; IL-2, IL-4, IL-10, 干扰素 -γ

2.3.2 结局指标报告率: 纳入的 148 篇文献中, 结局指标出现频次依次为临床疗效 (121 次, 81.76%), 不良反应 (74 次, 50.00%), 24 h 尿蛋白 (68 次, 45.95%), 尿红细胞 (43 次, 29.05%), 复发率 (20 次,

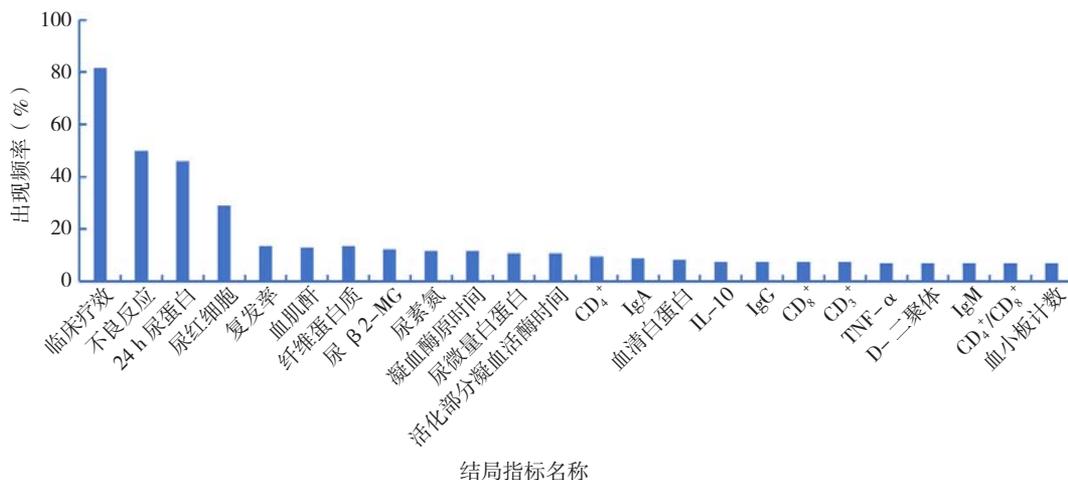
13.51%)。其余报告次数 ≥ 10 次的二级指标详见图 2。

仅报告 1 次的二级指标共 43 个, 报告 2 次的二级指标共 10 个, 报告 3 次的二级指标共 11 个, 因此累计报告次数 ≤ 3 次的二级指标数高达 64 个, 占总结局指标数的 62.14%。其余各报告次数下的二级指标数详见表 4。

2.3.3 不同干预类型报告结局指标情况: 纳入的 148 篇研究中, 结局指标出现频次最高的前 5 位结局指标依次为临床疗效、不良反应、24 h 尿蛋白、尿红细胞、临床症状缓解情况。

在干预措施为中医、西医、中西医结合类的研究中, 报告次数前 3 位的均为治疗总有效率、不良反应发生情况及安全性、24 h 尿蛋白定量。除此之外中医类研究还报告了尿红细胞计数、纤维蛋白原, 西医类研究报告了血肌酐、血清白蛋白, 中西医结合类研究报告了尿红细胞计数和复发率, 具体报告次数详见表 5。

2.3.4 临床疗效判断标准: 纳入的 148 篇文献中, 临床疗效这一指标共报道 121 次, 观察指标以临床症状、24 h 尿蛋白定量、尿蛋白、尿红细胞计数、血清白蛋白等为



注: 尿 β2-MG= 尿 β2 微球蛋白, Ig= 免疫球蛋白, TNF-α = 肿瘤坏死因子 α。

图 2 报告次数 >10 次的结局指标的报告率

Figure 2 Reporting rate for outcome indicators reported more than 10 times

主。其中76篇文献针对判断标准报告了参考文献，共计报告参考文献40篇，详见表6^[11-18]。其中《中药新药临床研究指导原则：试行》被引用次数最多，为31次；4篇参考文献仅被报告1次。

表4 不同报告次数的二级指标数

Table 4 Number of secondary indicators with different reporting frequencies

出现次数 (次)	二级指标数 (个)	占结局指标总数的比例 (n=103)	累计百分比
1	43	41.75%	41.75%
2	10	9.71%	51.46%
3	11	10.68%	62.14%
4	3	2.91%	65.05%
5	2	1.94%	66.99%
6	3	2.91%	69.90%
7	2	1.94%	71.84%
8	4	3.88%	75.73%
9	3	2.91%	78.64%
10	4	3.88%	82.52%

表5 不同干预类型报告次数前五位的结局指标 (次)

Table 5 Top five reported outcome indicators by intervention type

干预类型	结局指标名称	结局报告次数
中医	治疗总有效率	39
	24 h 尿蛋白定量	18
	不良反应发生情况及安全性	18
	尿红细胞计数	17
	纤维蛋白原	9
西医	治疗总有效率	25
	不良反应发生情况及安全性	24
	24 h 尿蛋白定量	21
	血肌酐	9
	血清白蛋白	8
中西医结合	治疗总有效率	58
	不良反应发生情况及安全性	33
	24 h 尿蛋白定量	30
	尿红细胞计数	20
	复发率	14

2.3.5 结局指标的测量时间及远期疗效：从纳入文献提取到的结局指标中，针对患儿治疗后的远期疗效指标仅有复发率、满意度和治疗后生活质量评分共3个结局指标。且相对应的研究中并未明确复发率的明确定义及复发的判断标准。而且在查阅纳入文献的过程中，纳入文献报告的结局指标并未提出明确的测量时间，仅以治疗前和治疗后为区分，少数提出明确测量时间的研究，测量结局指标的时间点长短不等，说法不一，因此本研究并未报告结局指标的测量时间。

表6 IgAVN 临床疗效判断标准 (篇)

Table 6 Criteria for determining the clinical efficacy of IgAVN

疗效判断标准	文献数
《中药新药临床研究指导原则：试行》 ^[11]	31
《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）》 ^[12]	4
《中医病诊断疗效标准：ZY/T001.1-001.9-94》 ^[13]	4
《小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗》 ^[14]	2
《24个专业105个病种中医诊疗方案·紫癜肾（过敏性紫癜性肾炎）中医诊疗方案（试行）》	2
《慢性肾炎与紫癜性肾炎的辨证分型与疗效判定标准》 ^[15] 中相关标准	2
《紫癜性肾炎诊治循证指南（2016）》 ^[16]	1
《雷公藤多苷联合香丹注射液治疗小儿过敏性紫癜性肾炎》 ^[17]	1
《霉酚酸酯联合糖皮质激素治疗小儿紫癜性肾炎的疗效观察》 ^[18]	1

3 讨论

HSP 作为儿童期的好发疾病，目前国内相关研究数量较多，治疗指南及共识也初具规模，但是对于治疗疗效的相关评价体系尚不完善。对于 IgAVN 而言，通过本研究纳入的文献发现，不同研究者采用不同治疗方案治疗 IgAVN 均有大量文献报道；但是不同研究中选择评价疗效的结局指标不尽相同。本研究筛选文献时发现既往文章并未系统整理或报道这些结局指标，也无指南或共识对这些结局指标的重要程度进行描述。本研究通过提取及总结归纳所纳入文献中报告的结局指标，并对获得的数据进行统计处理，以期发现大部分研究者更为关注和感兴趣的结局指标，希望为后续研究者选择结局指标时提供一定的参考。同时，通过汇总所报告的结局指标，为本研究后续构建结局指标集及遴选核心结局指标奠定基础。

由于 HSP 根据其临床表现不同可分为腹型及肾型等不同类型，本研究与刘畅等^[19]研究系为同一研究组的不同研究方向的分支，所采取的研究方法基本相同，只不过本文仅探讨 IgAVN 结局指标的现状。下面将对本研究提取到的结局指标做详细分析探讨。

3.1 结局指标报告的限制性

仅从本研究纳入文献报告的结局指标来看，报告率较高的前5项为临床疗效、不良反应、24 h 尿蛋白、尿红细胞、复发率，可认为是重要的结局指标，但是由于结局指标报告的异质性较大，而且其中针对临床疗效和复发率等复合结局指标，大部分临床研究者未充分报告该指标复合来源及明确判断标准和测量时间、工具，仅部分纳入文献报告了复合结局指标的参考文献。因此上述良性指标的临床指导价值和可信度有待商榷，仍需进

进一步完善后续研究以达成共识。

3.1.1 未区分主要和次要结局指标：复合结局指标来源不清。在临床研究中，不同结局指标对反映干预措施的临床意义和效力不同^[20]，研究者应选择1~2个最重要、最能说明临床意义的指标作为主要结局指标，以便于说明主要研究问题，其他指标作为次要结局指标，辅助阐释主要研究问题，回答次要研究问题。应用复合结局指标可以增加终点事件的发生率，从而减少样本量及随访时间。本研究纳入的148篇随机对照试验研究中，仅2篇研究区分了主要/次要结局指标，其余研究均存在主次不分的情况。报告的主要结局指标以尿蛋白及血尿的相关实验室指标为主，部分为复合结局指标（如临床疗效、不良反应）。其中存在罗列多个主要指标或随意组合、复合结局指标来源和判断标准不清晰等未明确单一的主要结局指标的情况^[21]，因此指导临床时缺乏说服力。

3.1.2 结局指标异质性大：本研究纳入的148篇随机对照试验共报告103个指标，其中报告次数仅为1次的结局指标共43个（41.75%），报告次数≤3次的共64个（62.14%），说明同类研究之间对结局指标的选择异质性大。

研究组认为导致结局指标选择异质性大的原因可能有以下3个方面：首先，不同研究的干预措施类型和研究的主要问题不同，因此研究者关注的结局指标不同。在本研究纳入的中医、西医、中西医结合类的研究中，除治疗总有效率、不良反应、24 h尿蛋白定量均见报告外，中医类研究更关注尿红细胞计数、纤维蛋白原，西医类研究则关注血肌酐、血清白蛋白，中西医结合类研究则为尿红细胞计数及复发率。其次，不同研究者的治疗方案和理念不同。以使用激素治疗IgAVN为例，不同研究者制定激素的起始用量、减量方案不同会导致临床疗效、住院时间存在差异，因此治疗结束时结局指标的测量时点也会有所不同。再者，不同研究之间可能存在客观条件的限制，如受限于医院提供的医疗水平不同，部分理化指标可能在部分医院可行性或阳性率较低，从而影响该结局指标的报告率。

3.1.3 忽视结局指标的测量时间，对远期预后的关注不足：结局指标的测量应包括远期疗效和近期疗效^[22]。本研究纳入的研究中报告随访复发类指标包括复发率、复发情况，共有20篇文献报告此类指标，报告的具体观察指标以血常规、血生化、复发率为主，部分研究没有报告结局指标的测量时间，少数研究报告的测量时间为1周~3个月。说明不同研究之间测量的时间点参差不齐^[23]，差异较大，可见研究者对此类远期预后的指标的关注度不足，评定标准及测量时点尚不统一，未达共识。

3.1.4 中医特色指标少，理化指标偏多且适用性较差：

本研究纳入的148篇随机对照研究中，中医类研究共48篇，共有13篇（8.78%）文献报告中医证候类指标3个（中医证候疗效、中医证候积分、中医证候评分），共报告19次（2.64%），仅有8篇文献报告其中中医证候类结局指标的具体判断标准及测量内容，其余文献仅报告这一指标^[24]，未见测量工具及方法^[25]。再者，本研究提取的结局指标中，理化指标高达96个，其中仅报告1次的共有40个，占41.66%，说明不同研究者及干预措施对于理化指标的选择未达明确共识^[26]。由于理化指标的应用及开展受医院水平及地区经济发展水平影响较大，影响理化指标对临床的指导意义，因此需要进一步探索普适性更强的理化指标，尽量减少指导意义较小且适用性较差的结局指标，避免医疗资源的非必要浪费。

3.1.5 对安全性指标关注不足：临床试验中，除预期作用外，干预措施也会不可避免地产生一定程度的不良反应，客观报告不良事件是衡量干预措施安全性的重要标志，不良反应的性质及相应的后果会影响到干预措施的接纳度和临床意义^[27]。本研究纳入的文献中报告不良反应共74篇，占50.00%；其中有7篇未报告具体观察指标，其余文献报告了详细的不良反应表现及实验室指标。但报告不良反应的研究对不良反应或事件描述均太过简单，未明确不良反应或事件发生的频率、持续时间和程度^[25]，以及患者是否因此而停药、退出或接受相应的处理措施^[28]。

3.2 本研究局限性

分析的研究类型较单一，仅纳入随机对照研究，没有对其他不同研究类型的文献进行对比分析；而且受限于研究起止时间的限制，近两年发表的相关研究未纳入本研究中。因此本研究所获得分析结果，存在时间、范围、研究类型上的局限性^[29]。同样由于HSP本身的复杂性，临床报告的病例中，有部分患儿可能以腹型表现起病，病程中合并出现肾型的相关表现，因此本研究纳入的文献尚不能够涵盖所有的IgAVN的患儿。而且本研究仅对结局指标进行提取及描述，试图经过数据统计发现研究者对于结局指标的选择倾向；但是并没有对结局指标的优劣及重要程度进行研究及报告，可能不足以指导临床针对该类患儿的治疗方案选择及疗效评价。

4 小结

临床研究中，结局指标的选择对干预措施的疗效评估起重要作用。采用不同的结局指标作为观测重点，可能会对相同的干预措施得出截然相反的结论。因此如何选择结局指标，如何评价结果，是临床医生在临床研究中需要考虑的重要问题。本研究分析了近十年中西医不同干预措施治疗IgAVN的结局指标现状，对不同

研究报告的结局指标进行总结分析,显示了大部分研究者更加关注或是更感兴趣的结局指标,为后续研究选择结局指标提供参考。通过提取结局指标,有利于下一步构建结局指标集,填补该领域结局指标集领域的空白;同时为进一步开展专家问卷调查或者专家共识会议讨论各结局指标的重要程度、遴选 IgAVN 核心指标集奠定基础,为下一步更准确地制定 IgAVN 核心指标集提供依据;也为正在进行和即将进行的中西医治疗本疾病的临床试验提供参考意见。

作者贡献:佟静涵、吴晓明负责论文撰写;孙雅欣、李姝凝负责文献提取;梁琛、董恒负责数据处理及分析;车刚负责论文撰写的初步修改;刘畅负责临床数据的提供及整理;刘雅莉、胡艳负责研究思路的制定及论文修订和质量控制。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王孟迪,杜悦. 细胞因子变化是否与 IgA 血管炎患儿肾损害相关? [J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 973-978. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.041.
- [2] 孙莹莹,刘霞,黄岩杰. 辅助 T 细胞 17 及白细胞介素-17 在过敏性紫癜及紫癜性肾炎发病中的作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(5): 567-570. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.05.040.
- [3] 翁小斌,鲍金芳. 过敏性紫癜患儿血清 IL-6、IL-12、TFN- α 水平变化及临床意义 [J]. 浙江医学, 2014(9): 791-792.
- [4] 王辉,梁颖. 儿童 IgA 血管炎肾损伤治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(1): 29-33. DOI: 10.19538/j.ek2022010607.
- [5] 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. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012145.
- [6] 陈亮亮,乐璟云,钟佩君,等. 霉酚酸酯联合糖皮质激素与环磷酰胺联合糖皮质激素治疗急性肾炎疗效对比分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(6): 465-468. DOI: 10.7504/nk2016050402.
- [7] 朱春华,黄松明. 紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) 解读 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 654-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.005.
- [8] 高远赋,夏正坤,樊忠民. 儿童紫癜性肾炎的诊治 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(4): 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2012.04.001.
- [9] 常克,邱继春,王卫涛,等. 少阴经腑特色辨证治疗紫癜性肾炎临床方案研究 [J]. 四川中医, 2016, 34(6): 110-113.
- [10] 朱小石,张渝,邓俊超,等. 知柏地黄丸加减治疗小儿紫癜性肾炎肝肾阴虚证的疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 89-94. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20200332.
- [11] 郑筱萸. 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.
- [12] 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.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准: ZY/T001.1-001.9-94 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [14] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组,姚勇,杨霖云,等. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [15] 慢性肾炎与紫癜性肾炎的辨证分型与疗效判定标准 [C] // 中医药学术发展大会论文集. 杭州, 2005: 299-300.
- [16] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.
- [17] 孟庆军,华青. 雷公藤多苷联合香丹注射液治疗小儿过敏性紫癜性肾炎 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(5): 1025-1027. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2016.05.051.
- [18] 李志娟,李俊,黄惠梅,等. 霉酚酸酯联合糖皮质激素治疗小儿紫癜性肾炎的疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(26): 5177-5180. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.26.041.
- [19] 刘畅,董恒,姚佳,等. 腹型过敏性紫癜临床研究结局指标现状分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2023.01.05.
- [20] 温兆瑞,刘建,聂广宁,等. 卵巢早衰随机对照研究中结局指标的现状分析 [J]. 华西医学, 2021, 36(8): 1093-1101. DOI: 10.7507/1002-0179.202011254.
- [21] 李慧敏,熊兴江,胡瑞学,等. 中医药治疗急性心肌梗死随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 中医杂志, 2021, 62(5): 405-413. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.05.009.
- [22] 王吉耀,唐金陵,陈世耀. 再谈循证医学 [J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(3): 161-163. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.03.001.
- [23] 李慧敏,杨伟,章铁立,等. 中医药治疗绝经后骨质疏松症随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4274-4286. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210426.501.
- [24] 李慧敏,廖星,胡瑞学,等. 中医药治疗急性缺血性脑卒中 RCT 结局指标的现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2210-2220. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20200103.503.
- [25] 李慧敏,熊兴江,胡瑞学,等. 中医药治疗不稳定性心绞痛随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(7): 817-828.
- [26] 杜琬晴,贾敏,王敏,等. 中医药治疗高血压性脑出血近三年随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18): 4601-4614. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210618.501.
- [27] 邸家琪,李宣霖,曹嘉敏,等. 特发性肺纤维化随机对照试验结局指标应用现状分析 [J]. 中医杂志, 2021, 62(12): 1040-1045, 1058. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.12.007.
- [28] 胡瑞学,熊兴江,陈仁波,等. 近两年中医药干预原发性高血压病临床试验结局指标的分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1547-1557. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20200730.502.
- [29] 李慧敏,熊兴江,赵晖,等. 近 3 年中医药治疗稳定型心绞痛随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(7): 606-616. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.07.013.

(收稿日期: 2023-11-11; 修回日期: 2024-04-11)

(本文编辑: 崔莎)