

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.029

原发性肾病综合征患儿尿蛋白转阴时间的影响因素分析*

徐燕霞¹ 张鸿彦^{1△} 张国利² 赵文成² 孙 禄³

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院群力儿内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院儿内二科 黑龙江 哈尔滨 150001; 3 黑龙江省医院儿内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)经激素治疗后尿蛋白转阴时间的影响因素。**方法:**回顾性分析 68 例初发 PNS 患儿的临床资料,通过激素治疗后,按照尿蛋白转阴时间进行分组,对患儿特征、化验指标进行单因素分析和多因素非条件 Logistic 回归分析。**结果:**单因素分析显示水肿至口服激素时间、水肿程度、父母认知程度、有无合并感染、入院时血浆 IgM 水平、白蛋白水平、胶体渗透压等指标在不同预后组间有显著性差异($P < 0.05$)。多因素分析显示水肿至口服激素时间长、父母认知程度差、血浆胶体渗透压低可视为尿蛋白转阴时间大于 1 周的危险因素。**结论:**水肿至口服激素时间长、父母认知程度差、血浆胶体渗透压低为 PNS 患儿尿蛋白转阴时间长于 1 周的危险因素,与患儿的不良预后相关,临床应予以高度重视。

关键词:儿童原发性肾病综合征;影响因素;logistic 回归分析

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)31-6110-05

Analysis of the Influencing Factors of Proteinuria Elimination Time in Children with Primary Nephrotic Syndrome*

XU Yan-xia¹, ZHANG Hong-yan^{1△}, ZHANG Guo-li², ZHAO Wen-cheng², SUN Lu³

(1 Department of qunli Pediatrician, the First Clinical College, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Pediatrician, the First Clinical College, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the influencing factors of proteinuria elimination time in children with primary nephritic syndrome (PNS). **Methods:** 68 cases of children with PNS were divided into two groups by proteinuria elimination time after hormone treatment. Children's characteristics and laboratory indicators were collected, and then the univariate analysis and non-conditional logistic regression analysis were performed. **Results:** according to the results of univariate analysis, the days of the oral steroid, edema, parents' level of knowledge, with or without infection, admission plasma IgM levels, levels of albumin, and colloid osmotic pressure showed significant difference in the prognosis between the groups, $P < 0.05$. Multivariate analysis showed the longer days eating hormone after edema, poor awareness level of parents, low plasma colloid osmotic pressure could be considered as risk factors for proteinuria elimination for more than 1 week. **Conclusion:** Long time from edema to the days of the oral steroid, bad parents' level of knowledge, low colloid osmotic pressure are the risk factors of more than 1 week proteinuria elimination time of children with PNS, which are also related to the worse prognosis and require more attention in clinic.

Key words: PNS; Risk factors; Regression

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6110-05

前言

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高,大量血浆蛋白从尿中丢失而导致的一系列病理生理改变,可分为原发性、继发性和先天性 3 种类型。原发性肾病综合征(PNS)约占小儿时期 NS 的 90%,是儿童常见的肾小球疾病。多数儿童 PNS 的肾脏病理改变为微小病变型,对糖皮质激素治疗敏感^[1],少数患儿表现为糖皮质激素耐药^[2,3]。以往临床上多采用泼尼松中程口服疗法治疗 PNS,但泼尼松半衰期较长,副作用较大,故现多改为口服美卓乐。一般

情况下,美卓乐治疗 7 天左右会有明显疗效,90%以上患儿两周以内尿蛋白转阴。而对于难治性肾病综合征,多采用甲基强的松龙冲击疗法或者使用免疫抑制剂方法。国外研究发现:泼尼松联合环孢素 A 治疗比单纯使用泼尼松缓解率高,且在频发的肾病综合征中,环孢素 A 治疗效果较好^[4,5]。PNS 的复发率较高,主要源于家长对口服激素类药物治疗的误解,与突然停药、不规律减量等原因有密切关系。本研究中对 68 例初发 PNS 患儿的临床资料进行回顾性分析,以应用美卓乐治疗为例,分析患儿入院生理生化检查指标与预后时间之间的相关性,旨在为 PNS 患儿及时选择适宜的治疗方案、早期判断其治疗周期

* 基金项目:黑龙江省教育厅资助项目(11541182)

作者简介:徐燕霞(1986-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:儿科学,电话:0451-85553162, E-mail: xuyanxia2436@126.com

△ 通讯作者:张鸿彦(1972-), E-mail: lizhengmin99@163.com

(收稿日期:2014-02-06 接受日期:2014-02-28)

和预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 10 月 1 日哈尔滨医科大学第一附属医院收治临床诊断为 PNS 的初次发病患儿病例, 年龄大于 1 岁, 排除先天性肾病综合征、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、乙肝病毒相关性肾炎所导致的继发性肾病综合征, 最终获得原发性肾病综合征患儿 68 例。所有患儿治疗分为诱导缓解及巩固维持两个阶段, 诱导缓解用足量美卓乐 1.5~2 mg/(kg·d), 最大剂量 60 mg/d, 分次口服, 住院期间复查三次尿常规, 三次尿常规均转阴考虑患儿尿蛋白转阴。以患儿开始口服激素至第一次尿蛋白转阴的时间作为观察目标, 即尿蛋白转阴时间。患儿两周内尿蛋白未转阴者, 大多数家长要求出院前去上级医院治疗, 故排除该部分患儿。

1.2 方法

回顾分析入选病例的临床资料, 主要收集以下病例资料:

①计数资料: 性别(男/女)、季节(春/夏/秋)、居住地点(城镇/农村)、分娩方式(剖宫产/顺产)、喂养方式(非母乳/母乳)、白细胞数(升高/正常)、D-二聚体(升高/正常)、CRP 值(升高/正常)、IgE 值(升高/正常)、胎次(第一胎/非第一胎)、年龄分段(< 3 岁/≥ 3 岁)、水肿至口服激素时间(< 10 天/≥ 10 天)、水肿程

度(轻型水肿/重型水肿)、父母认知程度(差/好)、合并感染(无/有)。

特殊指标说明: 轻型水肿指颜面轻度浮肿; 重型水肿指颜面、四肢明显浮肿; 父母认知程度差: 对肾病综合征完全不了解或少许了解, 不能规律性给患儿口服药物。父母认知程度好: 对肾病综合征了解, 能规律性给患儿口服药物, 配合医师治疗; 无合并感染: 无呼吸道、消化道、泌尿系、皮肤等部位的感染。

②计量资料: 患儿初次发病入院 24 小时内检验指标(血红蛋白、血小板、补体系列、IgG、IgA、IgM、白蛋白、球蛋白、胶体渗透压、肌酐、K⁺、Na⁺、Cl⁻、总渗透压、总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白)。由于直接测定胶体渗透压仪器昂贵, 普及率低, 故多采用计算方式^[9]: 胶体渗透压 = 白蛋白(g/L) × 0.554 + 球蛋白(g/L) × 0.143, 正常血浆胶体渗透压采用 25~28 mmHg。

1.3 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件进行统计学分析。计数资料选用四格表 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 在检验基础上选取有意义指标应用非条件 Logistic 回归分析, 以尿蛋白转阴时间为因变量(Logistic 回归赋值: 尿蛋白转阴时间 ≤ 1 周为 0, 1 周 < 尿蛋白转阴时间 ≤ 2 周为 1), 建立二分类 Logistic 回归模型(纳入标准: $P < 0.1$, 排除标准 $P > 0.15$), 采用前向逐步似然比法逐步回归。定义 X_1 为水肿至口服激素时间(Logistic 回归赋值: < 10 天为 0, ≥ 10 天为 1); 定义 X_2 为水肿程度(Logistic 回归赋值:

表 1 PNS 患儿激素治疗后尿蛋白转阴时间影响因素的单因素分析(计数资料)

Table 1 Single factor analysis of the influencing factors of proteinuria elimination time in children with PNS after treatment by hormone (count data)

Variable	Classification	Group A	Group B	χ^2 value	P
Gender	Male	22	37	0.776	0.378
	Female	2	7		
Season	Spring and winter	8	20	0.942	0.332
	Summer and autumn	16	24		
Place of residence	Town	12	19	0.291	0.59
	Countryside	12	25		
Mode of delivery	Caesarean	6	21	3.351	0.067
	Natural childbirth	18	23		
Feeding	Non-breast	7	18	0.921	0.337
	Breast	17	26		
WBC	High	8	15	0.14	0.95
	Normal	16	29		
D-dimer	High	12	12	3.512	0.061
	Normal	12	32		
CRP	High	2	8	1.201	0.273
	Normal	22	36		
IgE	High	21	32	1.971	0.16
	Normal	3	12		
Birth order	First child	16	31	0.104	0.747
	Non-first child	8	13		
Age	≥ 3 years	20	30	1.832	0.176
	< 3 years	4	14		
Edema time to oral steroids	< 10 days	20	7	29.48	0.000*
	≥ 10 days	4	37		
Edema	Lightweight edema	16	16	5.724	0.017*
	Heavy edema	8	28		
Parental awareness	Poor	6	36	21.23	0.000*
	Good	18	8		
Infection	Yes	6	26	7.244	0.007*
	No	18	18		

* 注: $P < 0.05$ 。

*Note: $P < 0.05$.

轻型水肿为 0, 重型水肿为 1); 定义 X_3 为父母认知程度(Logistic 回归赋值: 差为 0, 好为 1); 定义 X_4 为感染情况(Logistic 回归赋值: 无为 0, 有为 1); 以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PNS 患儿激素治疗后尿蛋白转阴时间影响因素的单因素分析

计数资料单因素分析时, 将所有病例分为两组, 尿蛋白转阴时间 ≤ 1 周为 A 组, $1 \text{ 周} < \text{尿蛋白转阴时间} \leq 2$ 周为 B 组。两组样本在性别、季节、居住地点、分娩方式、喂养方式、白细胞

数、D-二聚体、CRP 值、IgE 值、胎次、年龄等方面均无显著差异性($P > 0.05$), χ^2 检验显示两组之间水肿至口服激素时间、水肿程度、父母认知程度、有无合并感染密切相关存在显著性差异($P < 0.05$)。水肿至口服激素时间越短、水肿程度较、父母对治疗方案认知程度好、无合并感染的患儿倾向于较短的尿蛋白转阴时间和较好的预后效果(见表 1)。

基于上述的分组方式, 对计量资料进行 t 检验分析, 结果显示不同预后的两组病例入院时测定的血浆 IgM、白蛋白水平、胶体渗透压有显著性差异($P < 0.05$), IgM、白蛋白水平越高, 胶体渗透压越大的病例激素治疗后尿蛋白转阴时间越短(见表 2)。

表 2 PNS 患儿激素治疗后尿蛋白转阴时间影响因素的单因素分析(计量资料)

Table 2 Single factor analysis of the influencing factors of proteinuria elimination time in children with PNS after treatment by hormone (measurement data)

Variable	A group(n=24)	B group(n=44)	t value	P
Hb (g/L)	134.74± 9.13	133.67± 10.79	0.409	0.684
PLT(*10 ⁹ /L)	356.51± 105.23	351.00± 94.06	0.221	0.826
C3(g/L)	1.38± 0.24	1.29± 0.27	1.236	0.221
C4(g/L)	0.29± 0.077	0.27± 0.08	1.008	0.317
IgG(g/L)	2.61± 1.28	2.07± 1.05	1.847	0.069
IgA(g/L)	1.22± 0.51	1.01± 0.66	1.3	0.198
IgM(g/L)	1.96± 0.84	1.59± 0.51	2.274	0.026*
Albumin (g/L)	18.31± 5.81	14.35± 3.14	3.662	0.000*
Globulin (g/L)	26.07± 3.49	23.82± 5.54	1.801	0.076
COP(mmHg)	13.87± 0.26	11.35± 0.22	3.857	0.000*
Cr(μmol/L)	37.51± 11.07	41.83± 18.97	-1.02	0.311
K ⁺ (mmol/L)	4.24± 0.40	4.32± 0.44	-0.79	0.432
Na ⁺ (mmol/L)	137.33± 3.97	136.2± 5.01	0.943	0.349
Cl ⁻ (mmol/L)	105.00± 2.86	103.85± 4.56	1.12	0.267
Total osmolarity (mOSM/L)	268.67± 5.08	264.41± 8.28	2.29	0.025
Total cholesterol (mmol/L)	9.09± 2.18	10.12± 2.59	-1.65	0.104
Triglycerides (mmol/L)	2.21± 1.39	2.44± 1.16	-7.739	0.463
Very low density lipoprotein(mmol/L)	0.45± 0.26	0.48± 0.22	-6.05	0.547

* 注: $P < 0.05$ 。

*Note: $P < 0.05$.

2.2 PNS 患儿激素治疗后尿蛋白转阴时间影响因素多因素分析

应用多因素 Logistic 回归分析单因素分析中有统计意义的指标(水肿至口服激素时间、水肿程度、父母认知程度, 有无

合并感染、血浆 IgM、白蛋白、胶体渗透压), 结果显示: 水肿至口服激素时间、父母认知程度和入院时胶体渗透压三个变量与尿蛋白转阴时间显著相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 PNS 患儿激素治疗后尿蛋白转阴时间影响因素多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of the influencing factors of proteinuria elimination time in children with PNS after treatment by hormones

Variable	β	S.E.	Wald value	P value	OR	95%CI
Constant	4.089	1.828	5.003	0.025	59.690	
Edema time to oral steroids	3.029	0.859	12.447	0.000	20.676	3.843-111.237
Parental awareness	-2.442	0.837	8.520	0.004	0.087	0.017-0.448
Colloid osmotic pressure	-0.432	0.191	5.092	0.025	0.649	0.446-0.945

3 讨论

肾病综合征分为激素敏感性和激素依赖性肾病综合征, 国

内外两种患儿的起病年龄不同^[4], 年龄较小的患儿对该病认识不足, 不能有较好的依从性。当患儿出现水肿的时候, 如果是轻型浮肿, 家长常会误以为是患儿休息不佳, 但当患儿出现严重

浮肿时,大多数会上医院求治。由于肾病综合征的诊断标准较为明确,基层医院的医师也可以在较短的时间内做出诊断。但是,一旦向家属交代口服激素,而且口服激素的时间需时较长,很多家长会犹豫不决。临床上,很多家长在患儿被明确诊断为肾病综合征后,拒绝口服激素,转而寻求中医治疗,延误口服激素时间。

多数 PNS 儿童的肾脏病理改变为微小病变型,对糖皮质激素敏感。本组资料显示,从发现水肿至口服激素时间小于 10 天,父母认知程度良好的患儿尿蛋白转阴时间明显缩短。持续的大量蛋白尿,会进一步加重低白蛋白血症,易形成腹水。水肿程度越重,肾前性少尿越严重,会导致肾脏不可逆损伤,较易形成肾脏弥漫性病变。因此,医院医生和护士有必要向患儿家长宣传肾病综合征的治疗情况和治疗时间,从而减少家长恐惧激素的副作用,延误了治疗,同时有必要宣传激素的用法和用量,向家长交代,一旦开始口服糖皮质激素,必需按时、按量口服,切忌忘记口服激素或突然停药。大多数儿童 PNS 伴有血浆 IgA 下降,少部分伴有 IgM 下降。多项^[8-11]研究表明,肾病综合征患儿激素依赖可能与血浆 IgM 下降、尿高半胱氨酸、血浆 IgE 升高有关系。国外研究发现^[12],激素反应性可能与 IgE 本身无关,而与 IgE 的调控因子 IL-13 有关。本研究中患儿 IgE 升高程度相差较大,呈离散分布,故未纳入危险因素指标。本组资料单因素分析结果显示,初次发病时血浆 IgM 水平越低的患儿尿蛋白转阴时间越长,但血浆 IgM 值在并不会成为增加尿蛋白恢复时间的危险因素。除了以上指标,多项^[13,14]研究发现 CD8⁺ 不仅直接参与了 PNS 的复杂病程,可能还与激素敏感性肾病综合征有关,由于经济有限,黑龙江省内肾病综合征患儿开展上述化验较少,需以后陆续开展上述化验。

大量蛋白尿是肾病综合征最基本的病理生理改变,而低白蛋白血症是 PNS 病理生理改变的中心环节,二者是诊断 PNS 必备的 2 个特征,与 PNS 病症的轻重密切相关^[15]。白蛋白下降易导致血浆胶体渗透压下降^[16],形成腹水,也易引发感染。国内外较多资料表明低蛋白水平^[17-19]是 PNS 患儿复发的危险因素。本组资料单因素分析结果显示白蛋白水平越低、胶体渗透压越低、水肿程度越重、合并感染的患儿尿蛋白转阴时间越长。血浆白蛋白水平可能与血浆胶体渗透压以及水肿程度交互影响,为了排除这种交互作用,获得对因变量独立起作用的因素,本组资料采用多因素 Logistic 分析后发现白蛋白水平、水肿程度、有无合并感染不是尿蛋白转阴时间的独立危险因素,而胶体渗透压会是尿蛋白转阴时间的独立危险因素。胶体渗透压高与良好的预后之间的相关性恰好与目前治疗中广泛应用输液万汶(羟乙基淀粉注射液)或低分子右旋糖苷提高血浆胶体渗透压的治疗方案相合^[20]。

综上所述,我们应充分重视 PNS 患儿初发病时的临床、检验指标,尤其是水肿至口服激素开始时间、父母认知程度、胶体渗透压水平,认真分析并及时干预 PNS 患儿的可纠正高危因素,选取积极的治疗方案,有利于预测患儿的预后、提高激素药物治疗的效果,尽可能缩短尿蛋白转阴时间,减少住院天数,降低病患的家庭负担以及改善患儿的预后。

参考文献(References)

[1] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood [J]. Lancet,

2003, 362(9384): 629-639

- [2] 黄文彦, 徐虹, 周利军, 等. 儿童激素耐药性肾病综合征临床、病理及预后分析[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(4): 217-219
Huang Wen-yan, Xu Hong, Zhou li-jun, et al. Clinical, pathological and prognosis in children with steroid-resistant nephritic syndrome[J]. The Journal of clinical Pediatrics, 2005, 23(4): 217-219
- [3] 周建华, 仇丽茹, 王凤玉. 儿童肾病综合征糖皮质激素抵抗的发生机制及治疗策略[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(5): 323-326
Zhou Jian-hua, Qiu Li-ru, Wang Feng-yu. Mechanism of Steroid-Resistance in Childhood Nephrotic Syndrome and Therapeutic Strategy[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2009, 24(5): 323-326
- [4] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1576-1583
- [5] Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(4): 1151-1157
- [6] 闫道杰, 简玉凤, 刘春水, 等. 血浆渗透压与流行性出血热并肾病综合征临床关系的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(7): 421-422
Yan Dao-jie, Lin Yu-feng, Liu Chun-shui, et al. Relationships research between plasma osmolality and epidemic hemorrhagic fever in nephrotic syndrome patients [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2003, 4(7): 421-422
- [7] Otukesh H, Otukesh S, Mojtahedzadeh M, et al. Management and outcome of steroid-resistant nephritic syndrome in children [J]. Iran J Kidney Dis, 2009, 3(4): 210-217
- [8] Shaheera Shakeel, Muhammed Mubarak, Muhammed Mubarak, et al. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(11): 641-642
- [9] Youn YS, Lim HH, Lee JH. The clinical characteristics of steroid responsive nephrotic syndrome of children according to the serum immunoglobulin E levels and cytokines[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(4): 715-722
- [10] Tenderenda E, Korzeniecka-Korzeniecka A, Porowski T, et al. Serum and urinary homocysteine in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2011, 31(184): 204-208
- [11] Tan Y, Yang D, Fan J, et al. Elevated levels of immunoglobulin E may indicate steroid resistance or relapse in adult primary nephrotic syndrome, especially in minimal change nephrotic syndrome [J]. J Int Med Res, 2011, 39(6): 2307-2313
- [12] Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, et al. Idiopathic nephritic syndrome and atopy. Is there a common link [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(5): 945-953
- [13] Frank C, Hermann M, Fernandez S, et al. Dominant T cell in idiopathic nephritic syndrome of childhood [J]. Kidney Int, 2009, 75(2): 348-350
- [14] Lane JC, Kaskel FJ. Pediatric nephritic syndrome from the simple to the complex[J]. Sem in Nephrol, 2009, 29(4): 389-398

(下转第 6163 页)

- 2013, 38(2): 186-192
- [14] Feng C, Ruan J-L, Cai Y-L. Simultaneous determination and pharmacokinetics of four coumarins in rat plasma after oral administration of traditional chinese medicine "YIGONG" capsule by SPE-HPLC[J]. J Braz Chem Soc, 2010, 21(12): 2272-2277
- [15] Zhang H, Cheng Y. Solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray mass spectrometric analysis of saponins in a Chinese patent medicine of formulated *Salvia miltiorrhizae* and *Panax notoginseng*[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40: 429-432
- [16] 顾俊菲, 封亮, 张明华, 等. 中药产品 " 多维结构过程动态质量控制技术体系 " 构建与应用 (I)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3613-3617
- Gu Jun-fei, Feng Liang, Zhang Ming-hua, et al. Establishment and application of "multi-dimensional structure and process dynamic quality control technology system" in preparation products of traditional Chinese medicine (I)[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(21): 3613-3617
- [17] 封亮, 张明华, 顾俊菲, 等. 基于组分结构理论的丹参滴注液的多维结构过程动态质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3622-3626
- Feng Liang, Zhang Ming-hua, Gu Jun-fei, et al. Study on "multi-dimensional structure and process dynamics quality control system" of Danshen infusion solution based on component structure theory [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(21): 3622-3626
- [18] 江洪波, 姜建辉, 田仁君, 等. 绵阳麦冬 1H-NMR 主成分分析暨质量控制研究[J]. 环球中医药, 2011, 4(3): 190-192
- Jiang Hong-bo, Jjiang Jian-hui, Tian Ren-jun, et al. Based on 1H-NMR-PCA to establish a quality control method of *Ophiopogonis japonicus* from Mianyang [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2011, 4(3): 190-192
- [19] Xu H, Li K, Chen Y, et al. Study on the absorbed fingerprint-efficacy of yuanhu zhitong tablet based on chemical analysis, vasorelaxation evaluation and data mining[J]. PLoS ONE, 2013, 8(12): e81135
- [20] Zhang J, Wider B, Shang H, et al. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions [J]. Complement Ther Med, 2012, 20(1-2): 100-106
- [21] Jiang Y, Bruno D, Tu PF, et al. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines-A review [J]. J Analytica Chimica Acta, 2010, 657: 9-18
- [22] 张惠. 日本对中成药质量评价的研究现状[J]. 中成药, 1996, 18(8): 49-51
- Zhang Hui. A study on the quality control of Chinese patent medicine in Japan[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 1996, 18(8): 49-51
- [23] 董丽丽, 李野, 沈枫. 德国植物药发展概况及其对我国中药发展的借鉴意义[J]. 中国药房, 2004, 15(9): 570-572
- Dong Li-li, Li Ye, Shen Feng. Survey of phytomedicine's development in Germany and its meaning for traditional Chinese medicine[J]. China Pharmacy, 2004, 15(9): 570-572
- [24] 张冬. 中药知识产权国际化保护问题的实效方法论应用 [J]. 河北法学, 2012, 30(1): 70-77
- Zhang Dong. Utilization of pragmatism methodology of traditional Chinese medicine intelligent property internationalization protection problem[J]. Hebei Law Science, 2012, 30(1): 70-77
- [25] Yu F, Takahashi T, Moriya J, et al. Traditional Chinese medicine and kampo: A review from the distant past for the future [J]. J Int Med Res, 2006, 34(3): 231-239
- [26] Song X-Y, Li Y-D, Shi Y-P, et al. Quality control of traditional Chinese medicines: a review[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(6): 596-607
- [27] Wang ZJ, Wo SK, Wang L, et al. Simultaneous quantification of active components in the herbs and products of Si-Wu-Tang by high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50(2): 232-244
- [28] 杜毅, 孟凡红, 李敬华. 茵陈采收季节与有效成分及药理的关系[J]. 光明中医, 2012, 27(11): 2345-2346
- Du Yi, Meng Fan-hong, Li Jing-hua. Exploring the relationship between harvest stage of *Artemisia capillaries* Thunb and its active principle as well as pharmacology [J]. Guangming Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 27(11): 2345-2346
- [29] Tian X, Feng J, Tang H, et al. New cytotoxic triterpenoid saponins from the whole plant of *Clematis lasiantha* Maxim [J]. Fitoterapia, 2013, 90: 233-239
- [30] Masumi A, Nishijima M. Efficacy and safety of vaccine adjuvants: a review from a pharmaceutical perspective[J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(12): 1721-1722

(上接第 6113 页)

- [15] Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease [J]. Kidney Int, 2011, 60(3): 1131-1134
- [16] Marta Azocar, Lily Quiroz, Angela Delucchi, et al. The Plasma Permeability Factor in Nephrotic Syndrome: Indirect Evidence in Pediatric Peritoneal Dialysis Perit[J]. Dial Int, 2012, 32(4): 437-443
- [17] 殷蕾, 周伟, 孙骅, 等. 原发性肾病综合征患儿发生激素耐药的危险因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(17): 1330-1332
- Yin Lei, Zhou Wei, Sun Hua, et al. Risk factors of steroid resistance in children with primary nephrotic syndrome[J]. J Appl Clin pediatric, 2010, 25(17): 1330-1332(In Chinese)
- [18] 张碧丽, 张瑄, 王文红, 等. 原发性肾病综合征患儿复发的危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(8): 746-748
- Zhang Bi-li, Zhang Xuan, Wang Wen-hong, et al. Risk factor analysis of the relapse of children's primary nephrotic syndrome [J]. J Clin Pediatr, 2011, 29(8): 746-748 (In Chinese)
- [19] Kaneko K, Kimata T, Tsuji S, et al. Serum albumin level accurately reflects antioxidant potentials in idiopathic nephrotic syndrome [J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(3): 411-414
- [20] 张勇, 张培荣, 刘永全, 等. ICU 毛细血管渗漏综合征重症患者的诊治[J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2010, 19(9B): 1208-1209
- Zhang Yong, Zhang Pei-rong, Liu Yong-quan, et al. ICU capillary leak syndrome diagnosis and treatment of severe patients [J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2010, 19(9B): 1208-1209