

肾脏病专栏·临床研究

肾病综合征水肿治疗效果的循证医学证据

刘喜红, 易著文, 陈丹, 曾雪琪, 黄丹琳, 姜奕

(中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室, 湖南 长沙 410011)

【摘要】目的 通过对有关肾病综合征水肿治疗的临床研究进行系统评价, 从而总结肾病水肿的治疗证据, 以此指导临床应用。**方法** 以“肾病综合征”、“水肿或顽固性水肿或难治性水肿”、“治疗或利尿治疗”为中文关键词, 以“nephrotic edema 或 recalcitrant edema 或 refractory edema 或 resistant nephrotic edema”、“treatment 或 diuretic therapy 或 human albumin”为英文关键词, 采用电子和手工检索中国生物医学文献数据库(CBM disc)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1994~2006. 12)、维普中文科技期刊数据库(1989~)、中国循证医学/Cochrane 中心数据库(CEBM/CCD)、Cochrane 图书馆等数据库、MEDLINE (1966. 11-2006. 2)、EMBASE (1975-2006. 12)、MEDLARS、SCI (1985-2006. 12) 及 OVID。搜集有关肾病综合征水肿的治疗临床研究, 并对其中符合纳入标准的随机对照试验(RCT)采用 Cochrane 协作网专用软件 RevMan 4.2 进行统计分析。**结果** 初检出有关文献 113 篇, 其中中文 60 篇, 英文 53 篇。病例回顾性分析所占比例较大, 仅 12 篇为 RCT。国内 10 篇 RCT 均为低质量研究, 国外 2 篇 RCT 病例数少, 且观察指标不统一, 只能对其中 3 篇进行 Meta 分析, 发现低分子右旋糖酐联合速尿对肾病水肿的治疗有效; 白蛋白建议用于伴有严重低蛋白血症的肾病水肿; 联合应用利尿剂或速尿持续静脉点滴可以用于对速尿抵抗的肾病水肿。**结论** 肾病水肿的治疗应个体化, 其证据目前并不能明确定论, 尚有待于设计严格的、多中心、大样本的随机对照实验。
[中国当代儿科杂志, 2007, 9(2): 139-143]

【关键词】 肾病综合征; 水肿; 随机对照实验; 循证治疗

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)02-0139-05

Evidence-based therapy of nephrotic edema

LIU Xi-Hong, YI Zhu-Wen, CHEN Dan, ZENG Xue-Qi, Huang Dan-Lin, JIANG Yi. Department of Pediatric Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Yi Z-W, Email: yizhuwen@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the evidence-based therapy of edema in nephrotic syndrome by analyzing the literatures systematically. **Methods** The literatures related to the treatment of nephrotic edema were retrieved from the following: Chinese Biological Medicine Database (CBM-disk), Chinese Journals Full-text Database (CNKI, 1994-2006), Chinese Technological Periodicals Database (VIP, 1989-2006), Chinese Evidence Biological Medicine/Cochrane Central Database (CEBM/CCD), Cochrane Library Database, MEDLINE (1966-2006), EMBASE (1975-2006), MEDLARS, SCI (1985-2006) and OVID by electron and craft search with the following key words: nephrotic syndrome, edema, recalcitrant edema, refractory edema or resistant nephrotic edema, and treatment, diuretic therapy or human albumin treatment. The relevant literatures on randomized controlled trials (RCT) that met the criteria were statistically analyzed by the Cooperative network software RevMan 4.2. **Results** A total of 113 articles were searched (60 in Chinese and 53 in English), of which 12 were RCT. Three of the 12 articles were included for Meta analysis. Meta analysis showed that dextran-40 together with furosemide was effective for nephrotic edema. Human albumin solution could be used in nephrotic edema patients with coexistent severe hypoalbuminemia. A combination of diuretics by intravenous drip infusion was effective for diuretic-resistant nephrotic edema. **Conclusions** The treatment for nephrotic edema should be individualized. The evidence of treatment of nephrotic edema has not been fully elucidated. Further multicentre, large sample, and randomized controlled trials are needed.
[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(2): 139-143]

Key words: Nephrotic syndrome; Edema; Randomized controlled trial; Evidence-based therapy

肾病综合征顽固性水肿(肾病水肿)在临床上 治疗较为困难, 特别是近期水肿的能否消失, 对于

[收稿日期] 2007-01-20; [修回日期] 2007-02-16

[作者简介] 刘喜红, 女, 博士研究生, 副主任医师。主攻方向: 小儿肾脏病。

[通讯作者] 易著文, 中南大学湘雅二医院儿科肾脏病实验室, 邮编: 410011。

病人的预后及其治疗效果都有着决定性的意义。在临床上常常需要综合的治疗措施,如限盐、静脉用速尿联合噻嗪类或保钾利尿剂以及白蛋白的应用等,而以上方法效果不明显时,考虑应用超滤或净化技术。但至今为止,尚没有关于肾病水肿的较为规范的治疗方案。查阅相关文献可发现肾病水肿的治疗方法多种多样,结论富有争议,特别是白蛋白的应用争议颇多。有作者主张联合应用白蛋白和利尿剂可增加后者分泌至肾小管^[1-3],也有作者认为白蛋白输入可延缓肾病综合征患儿的缓解时间、增加肾病综合征的复发次数^[4],国内有作者发现接受白蛋白输入的原发性肾病综合征患儿,尿蛋白转阴时间较未输白蛋白的患儿明显延长,且白蛋白输入的患儿成为难治性肾病的危险率大大增加^[5]。建议联合应用只限于有顽固性水肿或腹水且大剂量利尿剂效果不明显,或合并有严重的低蛋白血症的病人。白蛋白是否能应用于肾病水肿,联合利尿剂是否能增加利尿效果,低分子右旋糖酐联合速尿治疗肾病水肿是否有效等,本文拟通过查阅国内外相关文献,对肾病性水肿的治疗研究进行系统评价和分析,并对于随机对照试验(RCT)尽可能应用 Meta 分析,以求能对肾病水肿的治疗找到较为可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:有关肾病水肿的临床治疗研究,包括回顾性分析、自身对照、RCT,无论是否隐藏或采用盲法;②纳入患者的诊断标准:成人原发性 NS 标准按照肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论会制定的关于原发性肾病综合征的诊断标准^[6]:a. 大量蛋白尿(≥ 3.5 g/24 h);b. 低蛋白血症(血清白蛋白 ≤ 30 g/L);c. 高度水肿;d. 高脂血症。其中 a、b 项必备,并且排除狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、糖尿病肾病等所致的继发性肾病综合征。

儿童原发性 NS 诊断标准:符合 2001 全国儿科肾病学组小儿原发性肾病综合征诊断标准^[7]:大量蛋白尿[尿蛋白(+++)~(++++)];1 周内 3 次 24 h 尿蛋白定量 ≥ 50 mg/kg;血浆白蛋白低于 30g/L;血浆胆固醇高于 5.7 mmol/L;不同程度的水肿。以上四项中以大量蛋白尿和低白蛋白血症为必要条件。

国外 NS 标准^[8]:大量蛋白尿(尿蛋白每日 > 0.05 g/kg),低白蛋白血症(血清白蛋白 < 30.0 g/L)。

1.1.2 排除标准 ①研究对象伴有其他脏器疾病

者;②非临床研究的;③RCT 随访截止时资料不明确,即体重减轻、尿量及水肿消退等未阐明者。

1.2 资料检索

1.2.1 计算机检索 ①数据库:中国生物医学文献光盘数据库(1979 年 11 月~2006 年 2 月)、中国循证医学/Cochrane 中心数据库(2005 年)、中国期刊网专题全文数据库、中国维普全文数据库、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、MEDLINE(1966 年 11 月~2006 年 2 月)、EMBASE(1975 年~2006 年 12 月)、MEDLARS、SCI(1985 年~2006 年 12 月)及 OVID。②检索策略:采用 Cochrane 协作网 RCT 的检索式,中文检索关键词:肾性水肿或肾病水肿或难治性水肿或顽固性水肿和治疗或利尿治疗或人血白蛋白;英文检索关键词:nephrotic edema 或 recalcitrant edema 或 refractory edema 或 resistant nephrotic edema 和 treatment 或 diuretic therapy 或 human albumin。

1.2.2 人工手检 手检肾脏病相关杂志,包括《中华肾脏病杂志》、《中国中西医结合肾病杂志》、《国际移植与血液净化杂志》、《中华医学杂志》等共 14 种杂志(1980 年~2006 年 12 月)以及未发表的研究资料和会议资料。

1.3 资料提取与评价

1.3.1 资料提取 首先阅读文题,对相关文献阅读摘要,对于 RCT,则由 2 名评价者检查可能纳入的文献,评价文献是否符合纳入标准,不同意见经讨论解决,资料提取包括作者、年份、样本量、方法学、干预措施和结局变量等。

1.3.2 文献质量评价 纳入试验的方法学质量证据水平按 Jadad 量表^[9]进行评分。或对其进行等级评估,分别为 A、B、C 级。

1.3.3 资料分析 对于 RCT 采用 RevMan4.2.2 软件,对文献资料进行异质性检验,如 $P > 0.05$,认为同质性较好,选取用固定效应模型进行分析;否则改为随机效应模型分析。计数资料分别以优势比(OR)及其 95% CI 表示。

1.3.4 对水肿治疗的评价与分析 对白蛋白联合利尿剂、低分子右旋糖酐联合速尿、联合应用利尿剂的治疗方法进行分析与评价。

2 结果

2.1 研究的一般情况

2.1.1 文献检索结果分析 初检出有关文献 113 篇,其中中文 60 篇,英文 53 篇。阅读标题和摘

要,排除重复、无具体实质性相关内容、非临床研究及非治疗性文献后,发现病例回顾性分析所占比例较大,而最终仅12篇为RCT^[28,10~22](英文2篇,中文10篇)。

2.1.2 对照研究的Jadad法评分或等级评估结果

17篇为对照研究,其中5篇为自身对照研究;12篇为RCT,国内11篇仅1篇提及随机方法,国外2篇均为A级。

2.1.3 对照研究的对象 17项研究观察的病例数为6~126不等,白蛋白联合治疗172例,联用利尿剂9例,成人NS 705例,儿童NS 54例。

2.1.4 干预措施 涉及的干预措施多样,有单用一种利尿剂与另一种利尿剂比较;有应用白蛋白联合速尿与单用利尿剂比较;有应用其他扩容剂如低分子右旋糖酐或血浆联合利尿剂治疗;有联合2种或以上利尿剂与速尿比较。

2.2 系统评价与Meta分析

2.2.1 白蛋白联合利尿剂治疗肾病水肿 认为白蛋白联合利尿剂治疗肾病水肿有效的文献共3篇,其中RCT 1篇;不主张使用白蛋白者也有3篇,其中RCT 2篇;而认为白蛋白联合利尿剂与右旋糖酐联合利尿剂效果等同者1篇。

2.2.2 联合应用利尿剂治疗肾病水肿 联合应用利尿剂共有8篇报道,有甘露醇联合速尿、丁尿酸联合速尿、噻嗪类联合袢利尿剂等多种组合形式,均认为联合应用利尿剂可促进水肿的消退、体重的减轻,而且对于袢利尿剂抵抗者有效。

2.2.3 低分子右旋糖酐联合速尿治疗肾病水肿

应用低右联合速尿治疗肾病水肿共6篇,其中符合纳入标准的RCT仅3篇^[10,13,20],且均为中文文献,其Meta分析结果如图1。

Review: 肾病综合征水肿的治疗证据
Comparison: 02 低右治疗肾病水肿疗效观察
Outcome: 01 低右治疗肾病水肿

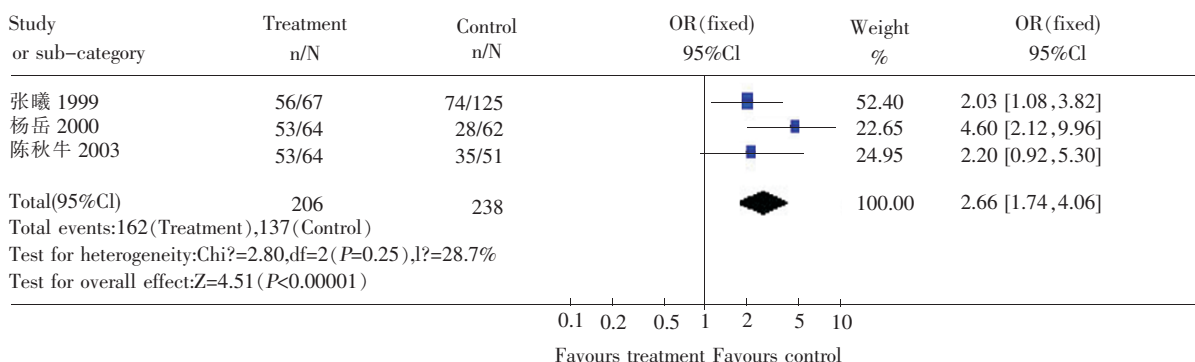


图1 低分子右旋糖酐治疗肾病水肿的Meta分析

3 讨论

目前认为NS水肿的机制主要为原发性的肾性水钠潴留,无论是血容量不足(充盈不足学说)还是血容量增多(过度充盈学说),有作者^[23]在217名肾病患者中发现仅有1/3血容量下降,25%血容量升高,42%血容量正常,在临床上经扩容处理并不一定引起利钠,表明肾病患者存在利钠障碍。

对于轻、中度肾病水肿,经饮食钠盐的限制及噻嗪类利尿剂的应用,可使水肿缓解。但有些肾病患者钠水潴留严重,经常规处理及用中等量袢利尿剂常难以消除水肿,形成临床上的难治性或顽固性水肿,并常常发生对袢利尿剂抵抗的现象,其耐药可能

与下列因素有关^[24]:

(1)患者因素:主要包括:①饮食钠限制不够;②使用拮抗利尿剂的药物,如苯妥英钠、非甾醇类抗炎药及利尿酸药均可损伤袢利尿剂的利尿作用;③用药剂量过小或用药次数少。

(2)药代动力学的改变:肠壁水肿影响吸收、非肾性代谢增加降低其生物利用度、低蛋白血症增加药物的分布间隙。

(3)药效动力学的变化:肾病肾小管对袢利尿剂存在固有的低反应性,其机制可能与cGMP磷酸二酯酶(PDE)活性有关。

由于肾病水肿血容量可低可高,故在临床上应对水肿进行估计,目前可根据心率、血压、BUN和尿浓缩及尿钠排泄分数(fractional excretion of sodium, FENa)来估计,正常尿钠浓度为30~40 mEq/L,

$FENa\% = \text{尿钠} \times \text{血肌酐} \times 100 / \text{血钠} \times \text{尿肌酐}$ 。NS如果伴有低血容量时,表现为心动过速、血压偏低、血BUN升高, $FENa$ 下降(常 $<0.2\%$), $\text{尿} K^+ / K^+ + Na^+ > 60\%$ 。这类病人在应用晶体或胶体溶液纠正血容量之前不宜使用口服或静脉用利尿剂^[25],只有不伴有低血容量的肾病水肿病人(血BUN正常, $FENa > 1\%$)才能安全应用利尿剂。利尿剂种类有高效的髓袢利尿剂:速尿、丁尿酸和托拉塞米,速尿可以口服,也可静脉用药,起效快,口服30 min起效,2 h达高峰,维持6~8 h,静脉用则15 min即起效;中效的噻嗪类利尿剂,保钾利尿剂;渗透性利尿剂如甘露醇等。

对袢利尿剂耐药机制的尚未阐明,认为可能与近曲和远曲小管钠的重吸收增加有关,解决的办法可以增大剂量、增加用药次数或联合应用噻嗪类利尿剂^[26]。利尿剂的并发症有血容量减少、氮质血症、低钠、低钾和代谢性碱中毒,长期应用噻嗪类利尿剂可致高尿酸血症和低镁血症,在应用利尿剂时应排除腹泻或持续呕吐。

大部分的肾病综合征经常规治疗如限盐、利尿剂有效,只有一部分严重的低血容量、全身性水肿且对常规治疗无效时,可试用白蛋白联合袢利尿剂^[27,28]。白蛋白应用于肾病水肿时,临床上争议较多,但在嘌呤霉素诱导的肾病大鼠实验中^[29],白蛋白与速尿联用较单用速尿能显著减少体重。Vasudevan^[30]应用白蛋白1 g/kg静滴4 h,发现体重下降5.7%~8.3%,尿量明显增加,同时尿钠排泄和肌酐清除率增加,认为其机制是输注白蛋白后血容量增加,阻断了继发性醛固酮增多,结论认为低盐白蛋白无论是否利尿,对控制儿童原发性NS水肿有效。20%的白蛋白1 g/kg静滴1~4 h,在期间或之后联合速尿2 mg/kg证明是同样有效。

目前认为有两种情况应用白蛋白有效:①少数NS病人合并低血容量或继发于急性胃肠炎或长期应用利尿剂,纠正低血容量较利尿更重要,开始的治疗可采用生理盐水或5%的白蛋白10~20 mL/kg,30~60 min内滴入;②严重的水肿和低白蛋白血症时建议使用20%高渗白蛋白,是单独起作用还是联合速尿起效,目前尚未被证实。

低分子右旋糖酐(低右)为胶体溶液,静脉输入后可提高血浆胶体渗透压,扩充血容量、解除高凝状态,改善肾脏微循环,增加肾小球滤过率,并有渗透性利尿作用,血管壁扩张可反馈性抑制压力、容量感受器,使醛固酮、抗利尿激素分泌减少,有利于肾脏对钠和水的清除。速尿可抑制髓袢对钠的重吸收,

在静滴低右后应用,可获较好的协同利尿效应。

肾病水肿的治疗策略:第一步:估计血容量。第二步:①若低血容量,予5%或20%白蛋白;②若血容量正常或增高,予速尿2~8 mg/kg/d,口服,或加用安体舒通每日2~3 mg/kg,限盐;效果不明显时,加用甲苯噻唑酮(美托拉宗)每日0.1~0.3 mg/kg或双氢克脉塞每日2~3 mg/kg。第三步:静脉用速尿每次1~3 mg/kg,每12 h一次。第四步:如静注效果不明显考虑予速尿每小时0.1~1.0 mg/kg静脉滴注。第五步:如仍效果不好,予20%白蛋白加速尿每天1~4 h静脉滴注,隔日一次。第六步:当以上措施无效时,应考虑超滤法。血液透析滤过时应使用高通透性膜和高跨膜压梯度。业已报道用超滤法治疗利尿剂耐药性水肿取得良好疗效^[31,32]。

本研究收集到的RCT在查阅的文献中所占比例小,且大多数仅仅提到随机分组,并没有具体描述分组的方法;大部分文献为病例回顾性分析,且研究的例数亦少,难以排除偶然性因素的影响;国内的RCT评分低,均为低质量文献;国外纳入的RCT少,年代久远,且提供的指标不统一,因而无法进行Meta分析;只有2个研究提及采用分配隐藏,其他文献未详细叙述随机分组是如何进行隐藏的,无疑增大了选择性偏倚的可能性。因此,今后对于肾病性水肿的临床试验,应进一步完善设计,通过多中心、大样本、随机、双盲对照试验,对肾病性水肿的治疗提供可靠的依据。

[参 考 文 献]

- [1] Dorhout Mees EJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic edema? [J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11(7): 1224-1226.
- [2] Akcecek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: Is it potentiated by intravenous albumin? [J]. BMJ, 1995, 310(6937): 162-163.
- [3] Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(5): 695-700.
- [4] 邹和群,李昌荣,陈铭珍,卓安华,吕大光,张婉然,反复输入白蛋白对儿童单纯肾病缓解与复发的影响[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(2): 98-100.
- [5] 卢思广,高梅,高莉莉. 难治性肾病的判别及危险因素分析[J]. 徐州医学院学报, 2000, 20(2): 112-114.
- [6] 叶任高,陈裕盛,方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [7] 杨霁云,陈述枚,姚勇,丁洁. 小儿肾小球疾病分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-748.
- [8] Garin EH. A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema[J]. Am J Dis Child, 1987, 141(7): 769-771.
- [9] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Ga-

- vaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [10] 张曦, 赵从禄, 朱永平, 杨敏, 宋雁航. 200例肾病综合征并严重水肿患者的治疗探讨[J]. *大理医学院学报*, 1999, 8(2): 17-18.
- [11] 郭德明, 王恺. 输注白蛋白对肾病综合征疗效的影响[J]. *赣南医学院学报*, 2003, 23(2): 175-176.
- [12] 郭秀玲. 706代血浆加速尿联合治疗肾病综合征顽固性水肿[J]. *适宜诊疗技术*, 2000, 18(1): 17-18.
- [13] 杨岳. 低右治疗难治性肾病综合征顽固性水肿的观察[J]. *川北医学院学报*, 2000, 15(2): 64.
- [14] 朱红霞, 鄢巨振, 黄阳, 魏晓霞, 李晓凤. 贺斯治疗肾病综合征难治性水肿的临床研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2004, 21(4): 36-37.
- [15] 刘志杰. 706代血浆、多巴胺、速尿联用治疗肝肾水肿62例[J]. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13(6): 788.
- [16] 黄业华, 杨沐, 刁秀竹. 706代血浆治疗肾病综合征严重水肿44例临床观察[J]. *邯郸医学高等专科学校学报*, 2002, 15(2): 134-135.
- [17] 陈秋牛, 刘育进. 低分子右旋糖酐加小剂量肝素治疗肾病综合征低蛋白水肿115例疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(2): 84-85.
- [18] Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 1999, 55(2): 629-34.
- [19] Whelton A, Baltimore M. Long-term bumetanide treatment of renal edema. Comparison with furosemide [J]. *J Clin Pharmacol*, 1981, 21(11-12 Pt 2): 591-598.
- [20] 李易娟, 曾瑜, 陈述枚, 魏仁桂, 穆英. 持续静滴与静注呋塞米治疗原发性肾病综合征患儿水肿的对比研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(1): 33-34.
- [21] Lau K, DeFronzo R, Morrison G, Rascoff J, Goldborg M, Agus ZS. Effectiveness of bumetanide in nephrotic syndrome: A Double-blind crossover study with furosemide[J]. *J Clin Pharmacol*, 1976, 10(10 Pt 1): 489-497.
- [22] Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P. Treatment of nephrotic edema with bumetanide[J]. *Can Med Assoc J*, 1981, 125(10): 1111-1112.
- [23] Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(3): 454-456.
- [24] 牛余宗, 刘秀琴, 初建芳. 难治性肾病水肿的机理及治疗[J]. *临床儿科杂志*, 2002, 20(1): 51-52.
- [25] De Santo NG, Pollastro RM, Saviano C, Pascale C, Di Stasio V, Chiricone D, et al. Nephrotic edema[J]. *Semin Nephrol*, 2001, 21(3): 262-268.
- [26] van Olden RW, van Meyel JJ, Gerlag PG. Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemide described by diuretic efficiency [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 47(6): 483-488.
- [27] Bernheim J. Efficacy of intravenous albumin administration in hypoalbuminemic patients: why and when[J]. *Israel Med Assoc J*, 2005, 7(2): 113-115.
- [28] Rego Filho Ede A, Casoni W. The effect of albumin and furosemide administration in children with primary nephrotic syndrome (author's transl)[J]. *Rev Bras Pesqui Med Biol*, 1977, 10(5): 299-304.
- [29] Tsukada M, Shintome M, Matsui T, Tsuchiyawa H, Maruyama T, Yuki T, et al. Effects of recombinant human serum albumin on ascites in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephropathy [J]. *Gen Pharmacol*, 1998, 31(2): 209-214.
- [30] Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome[J]. *Indian Pediatr*, 2004, 41(8): 787-795.
- [31] Klepikov PV, Tsogtboiar D, Ermolenko VM, Milovanor IuS. Use of isolated ultrafiltration in nephrotic edema resistant to diuretics [J]. *Ter Arkh*, 1989, 61(6): 94-96.
- [32] Otsubo S, Akiba T. The treatment of refractory edema[J]. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(1): 140-143.

(本文编辑:吉耕中)