

肾炎康复片联合西医常规疗法治疗糖尿病肾病有效性的 Meta 分析

王 荣¹ 张 莲¹ 艾金伟² 曾宪涛³

(1 武汉大学中南医院肾内科, 武汉, 430071; 2 湖北医药学院附属襄阳医院循证医学中心, 襄阳, 441000;

3 武汉大学中南医院循证与转化医学中心, 武汉, 430071)

摘要 目的:通过 Meta 分析的方法探讨肾炎康复片联合西医常规疗法治疗糖尿病肾病(DN)的有效性。方法:计算机检索 Pub Med、The Cochrane Library(2015 年第 12 期)、Embase、CNKI、CBM、VIP、Wan-Fang 数据库中相关临床随机对照试验(RCT),检索时限为各数据库建库至 2015 年 12 月 28 日。两名研究者独立地进行文献筛选、数据提取及文献质量评价。运用 RevMan5.3 软件进行统计分析,合并效应量二分类资料以比值比,连续型变量以均数差表示,并计算各自 95% 可信区间。结果:共纳入 25 个 RCT,合计 DN 患者 2 283 例。Meta 分析结果显示肾炎康片联合西医常规疗法在治疗有效率、降低空腹血糖、减少蛋白尿、增加肌酐清除率、降低尿素氮、胆固醇及三酰甘油等方面与单一常规西医疗法相比疗效差异有统计学意义。结论:肾炎康复片联合西医常规疗法治疗 DN 疗效明显优于单一西医疗法,值得临床推广。

关键词 肾炎康复片;西医;常规疗法;糖尿病肾病;Meta 分析

Effect of Nephritis Rehabilitation Tablets Combined with Routine Western Medicine for Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis

Wang Rong¹, Zhang Lian², Ai Jinwei³, Zeng Xiantao⁴

(1 Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2 Evidence-Based Medicine Center, Xiangyang Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China; 3 Center for Evidence-Based Medicine and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Objective: To systematically evaluate the effect of nephritis rehabilitation tablets combining with routine western medicine compared with western medicine alone in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods:** We systematically searched the PubMed, The Cochrane Library (Issue 12, 2015), Embase, CNKI, CBM, VIP, and Wan-Fang databases for relevant clinical randomized controlled trials(RCT) up to December 28, 2015. Two reviewers independently selected the studies, extracted the information, and assessed the trials quality. Data extraction from eligible studies was pooled and meta-analyzed by using RevMan5.3 software. Odds ratio for dichotomous and mean differences for continuous variables, with their 95% confidence interval were calculated. **Results:** A total of 25 RCT involving 2,283 diabetic nephropathy patients were included. The pooled results showed that compared with western medicine alone, nephritis rehabilitation tablets combining with routine western medicine could significantly improve the treatment efficacy, depress blood pressure, increase the plasma albumin and serum creatinine clearance rate, reduce the levels of blood urea nitrogen, depress the triglyceride and total cholesterol. **Conclusion:** Current evidences suggested that nephritis rehabilitation tablets combining with routine western medicine is superior to western medicine alone in treating diabetic nephropathy, and it worthwhile for spreading in clinical practice.

Key Words Nephritis rehabilitation tablets; Western medicine; Routine treatment; Diabetic nephropathy; Meta-analysis

中图分类号: R256.5; R255.4 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.045

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)又称糖尿病肾小球硬化症,主要临床表现为高血压、蛋白尿、水肿及肾功能不全,是糖尿病最常见、最严重的并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因^[1]。DN 早期病理学改变为肾小球肥大、肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽,晚期常表现为肾小球纤维化、

硬化^[2]。其发病机制不明确,但普遍认为,持续高血糖引起肾脏血流改变、蛋白尿及脂质代谢紊乱是 DN 病变的基础。据国际糖尿病联盟统计^[3],全球共有 3.82 亿糖尿病患者,其发病率有逐年上升的趋势, DN 在 1 型糖尿病中患病率 30%~40%,在 2 型糖尿病中患病率为 20%~25%,积极预防和控制 DN

基金项目: 国家科技重大专项课题: 十二五重大新药创制项目(编号: 2014ZX09021021-007)——中药大品种技术改造与技术提升研究中的子课题, 治疗慢性肾脏病创新药物肾炎康复片循证医学临床研究

作者简介: 王荣(1956.08—),男,硕士,主任医师,教授,肾内科主任,研究方向: 肾内科各种常见病、多发病的诊治, E-mail: 1178076550@qq.com

通信作者: 曾宪涛(1984.11—),男,博士,副主任医师,讲师,研究方向: 临床口腔医学、临床流行病学、循证医学、系统评价与 Meta 分析, E-mail: zengxiantao128@163.com

的发生、发展是糖尿病防治工作的重点之一^[3]。

当前 DN 西医常规治疗方法主要包括^[4]:调整生活方式,如:控制体重、戒烟、加强体育锻炼、合理饮食习惯等;严格控制血糖,如:口服降糖药物、胰岛素及胰岛素类药物运用;严格控制血压和蛋白尿,如:血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor, ACE I)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)等;纠正脂质代谢紊乱,如他汀类、贝特类、烟碱类等药物;抗凝及抗血小板聚集,如:小剂量阿司匹林^[4]。临床上常根据患者病情,将这些治疗措施联合运用,但迄今为止,尚没有较理想的治疗方案^[5]。肾炎康复片为中成药制剂,研究表明在这些常规西医疗法基础上加用肾炎康复片能更有效地降低血糖、血压、纠正脂质代谢紊乱,对 DN 的疗效优于单一常规西医疗法,但现有的研究结论存在争议。国内外尚无关于肾炎康复片治疗 DN 有效性的系统评价和 Meta 分析,为对肾炎康复片治疗 DN 提供更可靠、更客观的循证医学证据,本研究采用 Meta 分析的方法评价肾炎康复片联合西医常规疗法治疗 DN 的有效性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 研究类型为临床随机对照试验(Clinical Randomized Controlled Trials, RCT)。研究对象为经临床症状、体征、生化及病理检查确诊的 DN 患者。患者年龄、性别、种族、国籍等不限。对照组干预措施为常规西医疗法,试验组在对照组基础上加用肾炎康复片(天津同仁堂股份有限公司)。结局指标为治疗有效率、空腹血糖、24 h 尿蛋白定量、血肌酐和尿素氮值、三酰甘油及总胆固醇含量等。

1.2 排除标准 排除重复发表的文献、会议论文、动物试验,数据不全或错误者与原文作者联系未能得到回复的研究。

1.3 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library(2015 年第 12 期)、CNKI、CBM、VIP、Wan-Fang 数据库中有关肾炎康复片联合常规西医疗法与单一常规西医疗法比较治疗 DN 有效性的 RCT。采用主题词联合自由词的方式,检索时限为各数据库建库至 2015 年 12 月 28 日。中文检索词主要包括“肾炎康复片”“糖尿病肾病”“肾小球硬化症,糖尿病性”,英文检索词主要包括“Nephritis rehabilitation tablet”“Shen yan kang fu tablet”“Diabetic nephropathy”“Diabetic Nephropathies”等,以 PubMed 为例列出检索策略:

- #1 Search “Diabetic Nephropathies”[Mesh]
- #2 Search “Diabetic Nephropathies”
- #3 Search “Diabetic Nephropathy”
- #4 Search “Diabetic Kidney Disease”
- #5 Search “Diabetic Kidney Diseases”
- #6 Search “Diabetic Intracapillary Glomerulosclerosis”
- #7 Search “shenyankangfu tablet *”
- #8 Search “shen yan kang fu tablet *”
- #9 Search “shen-yan-kang-fu tablet *”
- #10 Search “shenyankangfu pian”
- #11 Search “shen yan kang fu pian”
- #12 Search “shen-yan-kang-fu pian”
- #13 Search “shen-yan kang-fu pian”
- #14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #15 #8 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #16 #14 AND #15

1.4 文献筛选与资料提取 由两名研究者独立地按照纳入标准进行文献筛选和资料提取,如遇分歧交由第三方裁定。资料提取内容包括:纳入研究的基本信息(如:第一作者、发表年份、国家等);病例组和对照组的人数、性别组成、平均年龄、病程、干预措施的具体细节;研究设计类型和偏倚风险评价的关键要素以及结局指标和结果测量数据等。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价 纳入研究偏倚风险评价运用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 RCT 偏倚风险评估工具进行^[6]。主要从随机序列产生、分配隐藏、研究和受试者盲法、结果评价者盲法、结果数据的完整性、选择性报告及其他来源偏倚等 7 个方面评价,逐条按“低风险”“不清楚”“高风险”回答。纳入研究的方法学质量评价由 2 名研究者独立完成,并进行交叉核对,任何分歧交由第三方裁定。

1.6 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析^[7]。首先运用 χ^2 检验结合 I^2 值判断研究间异质性,若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$,运用固定效应模型,否则在排除临床异质性的情况下运用随机效应模型进行统计分析^[8]。二分类变量资料采用比值比(Odds Ratio, OR)、连续型变量资料采用均数差(Mean Difference, MD)为合并效应量,并计算各自 95% 可信区间(Confidence Interval, CI)及双侧 Z 检验 P 值,若 OR 值不包含 1、MD 不包含 0,且 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义^[9]。绘制倒置漏斗图识别发表偏倚^[10]。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检共获得相关文献 684 篇,运用 NoteExpress 软件排除重复文献后,余 462 篇文献。经标题、摘要及全文筛选,最终纳入 25 篇文献^[11-35],均为中文文献。文献筛选流程图及结果见图 1。

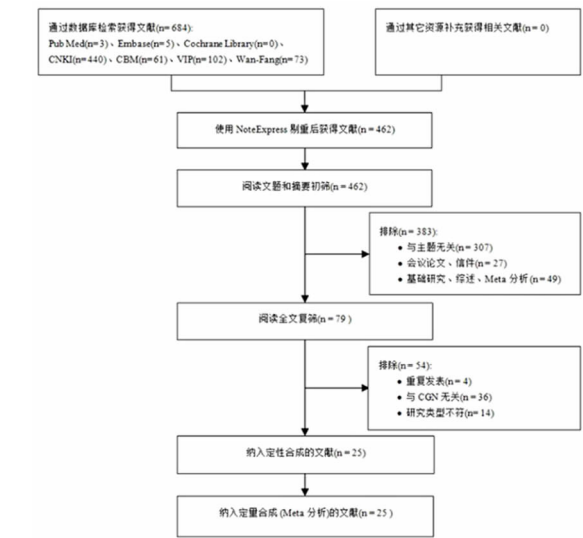


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本情况 25 篇文献均为 RCT,共计 2 283 例 DN 患者,其中肾炎康复片联合常规西医疗法组 1 158 例,常规西医疗法组 1 125 例。除 1 个

研究^[13]外,其他各研究均描述 2 组患者在性别、年龄、病情、病程等方面具有可比性。9 个研究^[13-16,18,23,25-26,30]DN 糖尿病类型为 2 型,其余研究均未描述糖尿病类型。对照组治疗措施中,在降糖等基础治疗上,11 个研究^[18-28]加用 ARB 类,7 个研究^[29-35]加用 ACE I 类,2 个研究^[16-17]运用前列地尔,5 个研究^[11-15]仅描述为常规治疗,未交待具体药物,试验组干预措施均在对照组治疗措施基础上加用肾炎康复片。最长治疗或观察时间为 24 周,最短为 4 周,1 个研究^[28]未交待具体疗程及观察时间。共同结局指标包括治疗有效率、空腹血糖、24 h 尿蛋白定量、血时肌酐和尿素氮值、三酰甘油及总胆固醇含量。纳入研究基本特征见表 1。

2.3 纳入研究偏倚风险评价 25 个研究均描述为随机分组,3 个研究^[18,30,33]描述为“按就诊顺序分组”,评价为“高风险”,2 个研究^[19,28]描述为“随机数字表法分组”,评价为“低风险”,其余均未描述具体分组方法,评价为“不清楚”。所有研究均未描述分配隐藏,均未说明运用盲法,均无失访病例。纳入研究方法学质量学评价见表 2。

2.4 Meta 分析结果 肾炎康复片联合西医常规疗法与单一西医常规疗法比较治疗 DN 有效性 Meta 分析结果见表 3。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	治疗组	对照组	治疗组			对照组			组间可比性(P)	疗程/随访	结局指标
			人数 (人,男/女)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	人数 (人,男/女)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)			
苏文华 2008 ^[11]	肾炎康复片 + 对照措施	常规治疗	30	68 ~ 80	1.5 ± 0.5	30	68 ~ 80	1.5 ± 0.5	P > 0.05	12 周	②③⑤
谢福军 2012 ^[12]	肾炎康复片 + 对照措施	常规治疗	50	18 ~ 65	—	50	18 ~ 65	—	P > 0.05	16 周	①②③④
杜梅仙 2007 ^[13]	肾炎康复片 + 对照措施	常规治疗	40	—	—	40	—	—	—	16 周	①③④⑤⑥
舒芳 2010 ^[14]	肾炎康复片 + 对照措施	常规治疗	34(19/15)	75 ± 13	—	26(14/12)	74 ± 10	—	P > 0.05	16 周	①③④⑤⑥
徐疆 2009 ^[15]	肾炎康复片 + 对照措施	常规治疗	30(19/11)	52 ~ 78	—	16(10/6)	52 ~ 78	—	P > 0.05	12 周	①③④⑤
徐静 2015 ^[16]	肾炎康复片 + 对照措施	前列地尔	124(69/55)	49.6 ± 14.7	5.6 ± 2.7	124(71/53)	50.7 ± 15.1	5.1 ± 2.9	P > 0.05	3 周	①③④⑤
宋海燕 2015 ^[17]	肾炎康复片 + 对照措施	前列地尔	70	48.8 ± 9.70	9.5 ± 3.2	70	48.8 ± 9.70	9.5 ± 3.2	P > 0.05	8 周	①③④⑤⑥⑦
郭郁郁 2011 ^[18]	肾炎康复片 + 对照措施	缬沙坦	30(16/14)	35 ~ 65	3 ~ 15	30(17/3)	35 ~ 65	3 ~ 15	P > 0.05	12 周	①②③④⑤
李玉君 2011 ^[19]	肾炎康复片 + 对照措施	缬沙坦	32	57.08 ± 5.61	—	32	57.08 ± 5.61	—	P > 0.05	12 周	①③④⑤⑥⑦
邓爱民 2012 ^[20]	肾炎康复片 + 对照措施	缬沙坦	50(23/27)	55 ± 3	9.21 ± 1.03	48(23/25)	56 ± 6	9.74 ± 0.33	P > 0.05	12 周	①②③④⑥⑦
孙世荣 2014 ^[21]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	82(59/23)	47 ~ 79	1 ~ 5	82(60/22)	47 ~ 79	1 ~ 5	P > 0.05	12 周	①
周江 2012 ^[22]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	32(18/14)	45.76 ± 12.23	3 ~ 13	32(19/13)	43.89 ± 13.06	3 ~ 13	P > 0.05	12 周	①③④⑤
祝继英 2014 ^[23]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	34(20/14)	52.9 ± 9.50	12.8 ± 3.5	31(19/12)	52.6 ± 8.7	13.5 ± 4.1	P > 0.05	12 周	①③④
王芳 2012 ^[24]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	50(27/23)	57.0 ± 0.30	—	46(26/20)	50.0 ± 0.7	—	P > 0.05	12 周	②③④
林苗 2013 ^[25]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	30	45 ~ 87	5 ~ 26	30	45 ~ 87	5 ~ 26	P > 0.05	24 周	③④⑤
张春光 2011 ^[26]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	48	65 ± 4	8.6 ± 1.4	48	65 ± 4	8.6 ± 1.4	P > 0.05	12 周	③④⑤
沈淑琼 2011 ^[27]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	30(16/14)	45.76 ± 12.23	2 ~ 13	30(19/11)	43.89 ± 13.05	2 ~ 14	P > 0.05	12 周	③④⑥⑦
邵祥 2015 ^[28]	肾炎康复片 + 对照措施	厄贝沙坦	32	48 ~ 80	—	32	48 ~ 80	—	P > 0.05	—	⑥⑦
薛建峰 2015 ^[29]	肾炎康复片 + 对照措施	贝那普利	125	68.6 ± 5.40	8.9 ± 3.7	125	68.6 ± 5.4	8.9 ± 3.7	P > 0.05	8 周	①③④⑤
汪靖婕 2015 ^[30]	肾炎康复片 + 对照措施	贝那普利	50(28/22)	57.7 ± 11.1	4.0 ± 0.5	50(27/23)	57.6 ± 11.0	4.1 ± 0.5	P > 0.05	8 周	③④⑤⑥⑦
孙洪霞 2015 ^[31]	肾炎康复片 + 对照措施	贝那普利	15(10/5)	40 ~ 70	4 ~ 12	15(8/7)	45 ~ 75	3 ~ 11	P > 0.05	12 周	①
王志辉 2014 ^[32]	肾炎康复片 + 对照措施	贝那普利	49(27/22)	71.2 ± 3.2	13.1 ± 2.1	49(26/23)	71.9 ± 3.1	13.2 ± 2.3	P > 0.05	8 周	③④⑤
王为平 2014 ^[33]	肾炎康复片 + 对照措施	依那普利	40	7 ~ 11	40	7 ~ 11	P > 0.05	4 周	③④⑤	—	—
张建伟 2012 ^[34]	肾炎康复片 + 对照措施	依那普利	31(20/11)	52.5 ± 8.8	—	29(19/10)	53.1 ± 7.4	—	P > 0.05	8 周	③
傅凌玲 2008 ^[35]	肾炎康复片 + 对照措施	福辛普利	20(14/6)	58.0 ± 6.0	2 ~ 13	20(8/7)	63.0 ± 6.0	2 ~ 13	P > 0.05	20 周	③④

注:结局指标①有效率;②空腹血糖;③24 h 尿蛋白尿量;④血肌酐;⑤尿素氮;⑥总胆固醇;⑦三酰甘油。

表 2 纳入研究的方法质量学评价

纳入研究	评价条目						
	随机序列产生	分配隐藏	研究和受试者盲法	结果评价者盲法	结果数据的完整性	选择性报告	其他
苏文华 2008 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
谢福军 2012 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
杜梅仙 2007 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
舒芳 2010 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
徐疆 2009 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
徐静 2015 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
宋海燕 2015 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
郭郁郁 2011 ^[18]	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
李玉君 2011 ^[19]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
邓爱民 2012 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
孙世荣 2014 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
周江 2012 ^[22]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
祝继英 2014 ^[23]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
王芳 2012 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
林苗 2013 ^[25]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张春光 2011 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
沈淑琼 2011 ^[27]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
邵祥 2015 ^[28]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
薛建峰 2015 ^[29]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
汪靖婕 2015 ^[30]	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
孙洪霞 2015 ^[31]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
朱志辉 2014 ^[32]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
王为平 2014 ^[33]	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
张建伟 2012 ^[34]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
傅凌玲 2008 ^[35]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚

表 3 Meta 分析结果汇总表

结局指标	研究数	样本量 (试验组/对照组)	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果		
			I ²	P		效应量	95% CI	P
有效率	13	1 098 (624/474)	0%	1.00	固定	OR = 3.18	2.41, 4.20	<0.01
空腹血糖	6	676 (242/234)	96%	<0.01	随机	MD = -0.19	-1.72, -0.09	0.03
24 h 尿蛋白	22	2 018 (1 029/989)	99%	<0.01	随机	MD = -0.07	-0.88, -0.51	<0.01
血肌酐	20	1 898 (968/930)	97%	<0.01	随机	MD = -27.18	-39.88, -14.47	<0.01
尿素氮	14	1 444 (734/712)	88%	<0.01	随机	MD = -1.62	-2.26, -0.97	<0.01
胆固醇	10	822 (418/404)	84%	<0.01	随机	MD = -0.79	-0.89, -0.69	<0.01
三酰甘油	6	526 (264/262)	54%	0.07	随机	MD = -0.64	-0.77, -0.51	<0.01

2.4.1 治疗有效率 13 个研究^[12-18,20-23,29,31]比较了肾炎康复片联合西医常规疗法与西医常规疗法对 DN 的治疗有效率差异。异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P = 1.00$, 说明研究间异质性较小。运用固定效应模型 Meta 分析结果显示疗效差异有统计学意义 [OR = 3.18, 95% CI (2.42, 4.20), $P < 0.01$]。(图 2)

2.4.2 空腹血糖 6 个研究^[11-12,18-20,24]比较了 2 种治疗措施治疗前后对空腹血糖的影响。异质性检验 $I^2 = 96\%$, $P < 0.01$, 研究间异质性较大。随机效应模型 Meta 分析结果显示肾炎康复片联合西医常规疗法与西医常规疗法比较,能更有效地降低空腹血糖 [MD = -0.19, 95% CI (-1.72, -0.09), $P = 0.03$]。

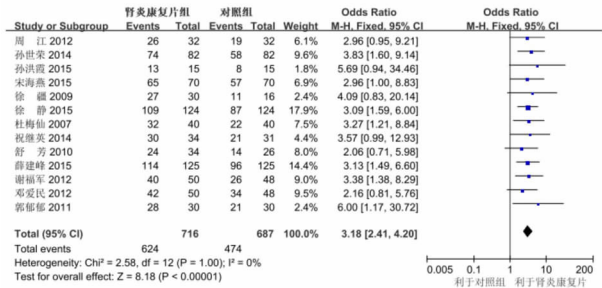


图 2 治疗有效率比较森林图

2.4.3 24 h 尿蛋白定量 22 个研究^[11-20,22-27,29,30,32-35]评价了 2 种治疗方案对 24 h 尿蛋白量的影响。异质性检验 $I^2 = 99\%$, $P < 0.01$, 研究间异质性较大。随机效应模型 Meta 分析结果显示对降低 24 h 尿蛋白量而言,2 种治疗方案疗效差

异有统计学意义[MD = -0.70, 95% CI(-0.88, -0.51), $P < 0.01$]。

2.4.4 血肌酐 20 个研究^[12-20, 22-27, 29, 30, 32, 33, 35]报告了 2 种治疗方案对肌酐清除率的影响。异质性检验 $I^2 = 97\%$, $P < 0.01$, 研究间异质性较大。随机效应模型 Meta 分析结果显示肾炎康复片更能有效地降低血肌酐[MD = -27.18, 95% CI(-39.90, -14.47), $P < 0.01$]。

2.4.5 尿素氮 14 个研究^[13-19, 22, 25-26, 29-30, 32-33]报告了 2 种治疗方案对肌酐清除率的影响。异质性检验 $I^2 = 88\%$, $P < 0.01$, 研究间异质性较大。随机效应模型 Meta 分析结果显示肾炎康复片更能有效地降低尿素氮[MD = -1.62, 95% CI(-2.26, -0.97), $P < 0.01$]。

2.4.6 总胆固醇 10 个研究^[11, 13-14, 17, 19, 20, 24, 27-28, 30]比较了 2 种治疗措施对血总胆固醇的影响。异质性检验 $I^2 = 84\%$, $P < 0.01$ 。随机效应模型 Meta 分析结果显示 2 种治疗措施疗效差异有统计学意义[MD = -0.79, 95% CI(-0.89, -0.69), $P < 0.01$]。

2.4.7 三酰甘油 6 个研究^[17, 19, 20, 27-28, 30]比较了 2 种治疗措施对三酰甘油的影响。异质性检验 $I^2 = 52\%$, $P = 0.07$ 。随机效应模型 Meta 分析结果显示 2 种治疗措施疗效差异有统计学意义[MD = -0.64, 95% CI(-0.77, -0.51), $P < 0.01$]。

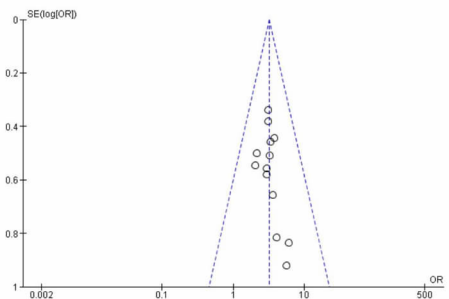


图3 治疗有效率结局指标漏斗图

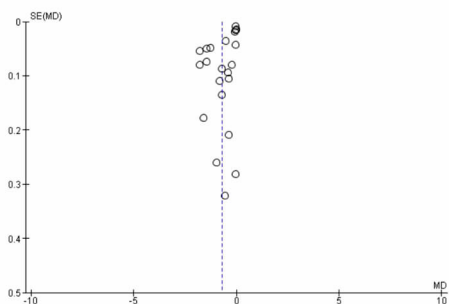


图4 24 h 尿蛋白结局指标漏斗图

2.5 发表偏倚检测 对各结局指标绘制倒置漏斗图,观察其对称性,若漏斗图对称,说明不存在发表偏倚;若漏斗图不对称或出现缺角,说明存在明显发

表偏倚。结果发现 2 个漏斗图均基本对称,因此本研究存在发表偏倚的可能性小。以治疗有效率及 24 h 尿蛋白定量为例作漏斗图见图 3、图 4。

3 讨论

DN 是典型的糖尿病微血管并发症,临床表现除血糖增高外,常伴有高血压、蛋白尿及肾功能不全。随病情的发展易导致慢性肾功衰、终末期肾病,并成为血液透析、肾移植治疗的首要病因之一^[2]。当前西医药物干预手段主要目标是控制血糖、降低血压、调整脂质代谢紊乱,以达到延缓病情的作用^[4-5]。但现尚无理想的控制病情进展的治疗手段,多项研究认为在常规西医疗法的基础上加用肾炎康复片能起到更好的治疗效果。然而,各结局指标结论存在矛盾。本研究通过系统全面地数据库检索,共纳入 25 个 RCT,合计 2 283 例 DN 患者,Meta 分析结果显示在肾炎康复片联合常规西医疗法在治疗有效率、控制血糖、减少 24 h 尿蛋白量、降低血肌酐和尿素氮、降低胆固醇及三酰甘油等方面优于单一西医常规疗法。

纳入的研究中,对照组在降糖、降脂等基础治疗基础上多运用 ACE I 类和 ARB 类以控制血压,ACE I、ARB 具有降低肾小球滤过率,改善肾内血流动力,减少尿蛋白等作用^[36]。此外,多项临床研究揭示 ACE I、ARB 类药物还可通过非血流动力学效应,具有除降压之外的肾保护作用^[36-38]。因此,ACE I 和 ARB 是治疗 DN 的首选药物,也是美国糖尿病协会推荐的药物^[3]。2 个研究^[16-17]运用前列地尔,前列地尔的有效成分为前列腺素 E_1 ,它具有提高肾脏血液灌流量,降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,降低出球动脉阻力,减小肾小球内压,改善高灌注、高滤过状态^[39]。前列地尔还可有效降低血栓素 A_2 的合成,预防血小板异常凝聚,扩张肾小球微血管,缓解炎症反应,降低蛋白尿水平,缓解血液系统高凝状态,预防肾小球内血栓的生成^[40-41]。肾炎康复片为中成药制剂,主要成分有白花蛇舌草、生地黄、丹参、杜仲、人参等,具有补肾解毒、化痰祛湿、益气养阴等作用^[42]。现研究认为,肾炎康复片可以减少肾脏细胞外基质含量,同时抑制肾小球系膜细胞增殖,进而减少细胞外基质发生积聚,延缓肾小球发生硬化,进而减少了肾纤维化损伤的发生^[12, 16, 25]。因此,它与常规西医疗法联用可能具有协同作用,因而起到了更好的治疗效果。

本研究异质性检验,除治疗有效率异质性较小($I^2 = 0\%$)外,其余结局指标异质性均较明显。异质

性来源主要考虑:1)导致 DN 的糖尿病类型不同,1 型糖尿病与 2 型糖尿病发病机理存在明显差别,可能治疗效果存在差异;2)基础治疗措施、药物剂量、疗程不同;3)虽各研究显示试验组与对照组具有可比性,但 DN 病情构成在各研究间存在差异,这也可能是导致异质性的主要原因。然而大多数研究未具体描述糖尿病类型、基础治疗措施药物及剂量,也未描述 DN 患者病情构成,因此,本研究未能进一步探讨异质性来源,并进一步进行亚组分析。

此外,本研究还存在以下不足:1)高血压为 DN 重要的伴发病之一,降压治疗也是 DN 的重要目的之一,但所纳入的研究中,均未报告血压控制情况,因此,本研究未能评价肾炎康复片联合常规西医疗法对控制血压的有效性;2)各研究均未描述治疗过程中有无并发症发生及其人数,因此,本研究未能评价肾炎康复片的安全性;3)原始研究质量不够高,这可能影响到本研结论的可靠性。对未来的研究而言,建议:1)原始研究的质量有待于进一步提高;2)尽量详细描述糖尿病类型、研究对象的病情组成、基础治疗的细节等;3)重要结局指标的观测也有待于进一步完善。以此,能为肾炎康复片辅助治疗 DN 的安全性和有效性提供更全面可靠的证据支持。

综上所述,肾炎康复片联合西医常规疗法在治疗有效率、降低空腹血糖、减少蛋白尿、增加肌酐清除率、降低尿素氮、胆固醇、三酰甘油等方面优于单一西医疗法,值得临床推广。基于现有研究缺陷,本研究结论仍需开展大量高质量 RCT 予以证实。

参考文献

- [1] Kowalski A, Krikorian A, Lerma E. Diabetes and chronic kidney disease[J]. Dis Mon, 2015, 61(9): 378-386.
- [2] Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, et al. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts[J]. J Renal Inj Prev, 2015, 4(2): 28-33.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29(S1): 4-42.
- [4] Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective[J]. Diabetes Metab Syndr, 2015, 9(4): 343-358.
- [5] Bhatti AB, Usman M. Drug Targets for Oxidative Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy[J]. Cureus, 2015, 7(12): e393.
- [6] Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review [J]. J Evid Based Med, 2015, 8(1): 2-10.
- [7] 曾宪涛, Kwong JSW, 田国祥, 等. Meta 分析系列之二: Meta 分析的软件[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 89-91.
- [8] 邓爱平, 鲁军体, 汤祥军, 等. MTRRs1801394 和 MTRRs1805087 多态性与成年人脑膜瘤相关性的 Meta 分析[J]. 湖北医药学院学

报, 2014, 33(3): 235-239.

- [9] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 608-613.
- [10] 郑辉烈, 王忠旭, 王增珍. Meta 分析中发表偏倚的 Begg's 检验、Egger's 检验及 Macaskill's 检验的 SAS 程序实现[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(8): 910-916.
- [11] 李玉君. 缬沙坦联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 吉林医学, 2011, 32(12): 2343-2344.
- [12] 谢福军, 赵洁, 王淑云. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(1): 123-124.
- [13] 杜梅仙, 舒方, 张必赅. 肾炎康复片对 2 型糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(10): 606-607.
- [14] 舒方, 杜梅仙, 张必赅. 肾炎康复片治疗 2 型糖尿病肾病老年患者的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(5): 24-25.
- [15] 徐疆, 陈文玲. 肾炎康复片治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(4): 374-375.
- [16] 徐静, 孟春歌. 前列地尔联合肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者肾功能、炎症反应因子及血液流变学的影响[J]. 中南药学, 2015, 13(4): 429-432.
- [17] 宋海燕. 肾炎康复片联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(1): 52-54.
- [18] 郭郁郁, 孟慧, 翟华玲, 等. 缬沙坦胶囊联合肾炎康复片治疗糖尿病微量蛋白尿的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 23(23): 4515-4517, 4535.
- [19] 李玉君. 缬沙坦联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 吉林医学, 2011, 32(12): 2343-2344.
- [20] 邓爱民, 宋丹丹, 范艳飞, 等. 肾炎康复片联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 新医学, 2012, 43(9): 625-627.
- [21] 孙世荣. 厄贝沙坦联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病 82 例临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(17): 291-292.
- [22] 周江, 姜光萍, 李鹏. 肾炎康复片联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病观察[J]. 新疆中医药, 2012, 30(5): 28-30.
- [23] 祝继英, 王明贤, 秦佰焰, 等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 212-216.
- [24] 王芳, 田鑫. 厄贝沙坦联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病疗效分析[J]. 新疆医学, 2012, 42(1): 30-31, 34.
- [25] 林苗. 厄贝沙坦片联合肾炎康复片治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2013, 23(3): 1378-1379.
- [26] 张春光, 王芳. 厄贝沙坦联合肾炎康复片对老年早期 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白的影响[J]. 吉林医学, 2011, 32(7): 1309-1310.
- [27] 沈淑琼, 李娟, 许树根, 等. 肾炎康复片联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(9): 817-818.
- [28] 邵祥. 糖尿病肾病应用厄贝沙坦联合肾炎康复片治疗的临床分析[J]. 海峡药学, 2015, 27(5): 189-190.
- [29] 薛建峰. 联用肾炎康复片和贝那普利治疗糖尿病肾病的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(15): 13-14.
- [30] 汪靖婕. 肾康联合贝那普利治疗糖尿病肾病患者的效果研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(16): 3664-3665.

(下接第 190 页)

疾病预后的方向,并将能提示疾病预后的脉证用量化性的指标进行描述,如疾病可治多见于阴阳自和、阴阳之气未竭、阴退阳复、胃气来复等病机表现,临床表现多见于吐利止、手足温、欲去衣被、食以索饼等症状,疾病必死多见于津液已竭、纯阴无阳、阳不胜阴、阴竭于下、阳脱于上、阳绝神亡、阴阳离绝等病机表现,临床多见于直视、谵语、头眩、时时自冒、下利不止、汗出不止、手足逆冷、不烦而燥、燥不得卧寐、息高、脉不还、脉不至、脉短涩等脉证表现,以此来警示我们临床当关注这些具有推测疾病向愈和生死的量化指标,准确判断疾病预后,方能有的放矢。

5 结语

量化辨证相对于定性辨证而言更为细致,对病证的“度”的把握亦更为精准。《伤寒论》从病程、症状、治法及药物等多方面对病症进行了定量辨治,是因人、因病而异辨证论治思想的具体体现。通过对《伤寒论》相关方证的综合分析,领会仲景运用量化思维分析疾病动态变化的思维方法,体会其细致入微,灵活多变又有规律可循,具有极强的系统性和整体的连贯性的辨治理念,对于我们学习、理解并实践仲景的学术思想,以期使辨证论治更加准确化、精细化和规范化,具有启发意义。

参考文献

[1]刘渡舟. “经方”溯源[J]. 北京中医药大学学报,1999,22(1):7-9.

[2]刘渡舟. 方证相对论[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):3-5.

[3]王庆国,李宇航. 《伤寒论》六经研究 41 说[J]. 北京中医药大学学报,1997,20(4):23-30.

[4]郝印卿,洪子云,李培生. 论伤寒六经是脏腑、经络、气化的有机结合[J]. 中医杂志,1982,3(001):4-9.

[5]尤在泾. 尤在泾医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:62.

[6]刑玉瑞. 中医辨证思维之病性分析[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(4):6-7.

[7]闫军堂,刘晓倩,王庆国,等. 谈《伤寒论》中“寒热错杂”下利方证辨治[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(12):122-124.

[8]刘渡舟. 刘渡舟伤寒论讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:240,74.

[9]张天星. 《伤寒论》厚朴生姜半夏甘草人参汤解析[J]. 亚太传统医药,2012,8(9):10-11.

[10]邢玉瑞. 中医辨证思维之病势分析[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(5):1-2.

[11]王庆国. 刘渡舟医论医话 100 则[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:5.

[12]李旭萍. 《伤寒论》少阴病预后探析[J]. 中医研究,2013,26(5):9-10.

(2016-04-13 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 185 页)

[31]孙洪霞. 肾炎康复片用于治疗老年糖尿病肾病的疗效分析[J]. 糖尿病新世界,2015,35(7):13-13.

[32]朱志辉,严月红. 贝那普利联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病患者的临床效果研究[J]. 航空航天医学杂志,2014,25(6):813-814.

[33]王为平. 肾炎康联合依那普利治疗老年糖尿病肾病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(6):3026-3027.

[34]张建伟,王学敏. 肾炎康复片联合依那普利片对糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2012,13(11):1007-1008.

[35]傅凌玲. 福辛普利联合肾炎康复片治疗糖尿病肾病 35 例分析[J]. 福建医药杂志,2008,30(5):125,136.

[36]Isaacs AN, Vincent A. Antihypertensive therapy for the prevention of nephropathy in diabetic hypertensive patients[J]. J Clin Pharm Ther,2016,41(2):111-115.

[37]Gu C, Zhang J, Noble NA, et al. An additive effect of anti-PAI-1 antibody to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(5): F852-

F863.

[38]Singh VK, Mishra A, Gupta KK, et al. Reduction of microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine[J]. Indian J Nephrol,2015,25(6):334-339.

[39]Li WH, Li DY, Qian WH, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Int Urol Nephrol,2014,46(4):781-786.

[40]Luo C, Li T, Zhang C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiotensin-2 and IL-18[J]. Cell Physiol Biochem,2014,34(3):916-928.

[41]Miao Y, Zhong Y, Yan H, et al. Alprostadil plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly[J]. Int Urol Nephrol,2013,45(4):1179-1185.

[42]谢席胜,樊均明,李会娟,等. 肾炎康复片在肾脏疾病中的应用及评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2007,8(8):493-494.

(2016-06-27 收稿 责任编辑:王明)