

中药治疗与CKD 3~4期患者肾功能进展相关性的回顾性分析

陈姣伊^{1,2} 严美花¹ 李佳霖^{1,2} 李平¹

(1 中日友好医院临床医学研究所,北京市免疫性疾病重点实验室,北京,100029; 2 北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:探讨中药治疗与慢性肾脏病(CKD)3~4期患者肾功能进展的相关性,为中药治疗CKD提供循证依据。方法:选取2010—2017年于中日友好医院接受诊疗长达1年及以上的CKD 3~4期成年患者966例,每组483例,根据患者是否曾于我院接受中药治疗,将患者分为中药组及非中药组,运用倾向性评分匹配筛选2组间年龄、性别、合并症、合并用药的分布,观察过去7年间2组患者CKD进展的累计发生率和风险比。结果:截止至2017年12月,共有524例患者发生CKD进展,其中非中药组275例,发病率为16%,中药组250例,发病率为13%,2组患者发生CKD进展的平均时间分别为非中药组(54.6±1.4)个月、中药组(61.6±1.3)个月,中药组较非中药组CKD进展的风险显著降低25%(HR 0.75, 95% CI 0.63-0.89),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:中药治疗与CKD 3~4期患者肾功能进展风险降低呈显著相关,具有临床推广的价值。

关键词 慢性肾脏病;疾病进展中药;中草药;回顾性分析

Association of Prescribed Chinese Medicine with Risk of CKD Progression in Patients with Stage 3~4 CKD: A Retrospective Cohort Study

Chen Jiaoyi^{1,2}, Yan Meihua¹, Li Jialin^{1,2}, Li Ping¹

(1 Beijing Key Lab Immune-mediated Inflammatory Diseases, Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To retrospectively explore the association of prescribed Chinese medicine use with risk of CKD (chronic kidney disease) progression in patients with stage 3~4 CKD, and to provide evidence for the Chinese medicine treating CKD. **Methods:** According to whether received Chinese medicine treatment, patients with newly diagnosed stage 3~4 CKD in China-Japan Friendship Hospital from 2010 to 2017 were categorized into use or nonuse of prescribed Chinese medicine groups. These patients were followed until death, dialysis initiation, or till the end of 2017 after adjustment for confounding variables by using propensity score matching (PSM). The incidence rate of CKD progression and hazard ratio (HR) was investigated between the two groups in the end. **Results:** Overall, after adjustment for confounding variables by using PSM, a total of 524 patients developed CKD progression, including 275 in the non-use group with a incidence rate of 16/100 person-year, 250 cases in the use group with a incidence rate of 13/100 person-year. The average time for CKD progression was 61.6 ± 1.3 months in Chinese medicine group and 54.6 ± 1.4 months in non-Chinese medicine group. The use group exhibited a significant 25% reduced CKD progression risk (HR 0.75, 95% CI 0.63-0.89, $P = 0.001$) compared with the nonuse group. **Conclusion:** Chinese medicine treatment is associated with reduced CKD progression risk in patients with stage 3~4 CKD.

Key Words Chronic kidney disease; Disease progression; Chinese herbal medicine; Retrospective cohort study

中图分类号:R256.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.006

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)在人群中的患病率逐年升高,且具有知晓率低、防治率低、病死率高、预后差等特点,已成为严重危害人类健康的全球性公共卫生问题。2017年美国肾脏病数据系统(The United States Renal Data System,

USRDS)资料统计,美国20岁及以上人群的CKD患病率高达14.8%^[1]。日本、新加坡、澳大利亚等国家的调查结果均显示CKD的人群发病率在11%左右^[2]。2012年我国CKD总患病率达10.8%,患者人数约有1.195亿^[3]。当CKD患者进入3期时,西

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81620108031);“十二五”国家科技支撑计划《中医药治疗慢性肾脏病5期(非透析)的效果比较研(2013BAI102B04)

作者简介:陈姣伊(1992.03—),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗慢性肾脏病, E-mail: jiaoyichen92@163.com

通信作者:李平(1956.12—),女,博士,教授,研究员,免疫性疾病北京市重点实验室主任,研究方向:中医药防治慢性肾脏病, E-mail: lp8675@163.com

医常规治疗仍以原发病治疗及控制血压、降糖、调脂等危险因素控制为主,在延缓肾功能进展方面仍缺乏切实有效的临床治疗方法,患者一旦进入终末期肾脏病(End Stage Renal Disease, ESRD),就需要启用透析、肾移植等肾脏替代治疗维持肾脏滤过功能,为社会及家庭带来沉重的负担。

我国传统中医药治疗CKD已有悠久的历史,在漫长的临床实践中积累了大量治疗CKD 3~4期的临床经验^[46],发现中医药在改善CKD患者临床症状、提高肾小球滤过率、保护残余肾功能上取得较好的临床疗效^[7-12]。然而,关于中药治疗能否延缓CKD患者肾功能进展,改善CKD患者的终点事件,目前仍缺乏足够的循证依据。为进一步探讨中药治疗延缓CKD 3~4期患者肾功能进展的临床疗效,为中医药治疗CKD提供临床循证依据,本研究基于中日友好医院电子病历数据库,通过提取2010年至2017年就诊的CKD 3~4期的患者临床资料,回顾性分析了中药治疗与CKD 3~4期患者肾功能进展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010—2017年于中日友好医院接受诊疗长达1年及以上的CKD 3~4期成年患者成年患者966例,每组483例,根据患者是否曾于我院接受中药治疗,将患者分为中药组及非中药组,运用倾向性评分匹配筛选2组间年龄、性别、合并症、合并用药的分布,观察过去7年间2组患者CKD进展的累计发生率和风险比。数据来源于中日友好医院电子病例数据系统(东软医院信息管理系统V4.5),非中药组仅接受西医常规治疗,包括原发病治疗及控制血压、降血糖、调血脂等危险因素控制等;中药组在西医常规治疗基础上,加入中药治疗,包括口服中草药汤剂和或CKD常用口服中成药。

1.2 纳入标准 1)首次就诊时符合2012年KDIGO关于CKD 3~4期诊断及分期标准^[13];2)于我院接受CKD西医常规治疗,或中药治疗结合西医常规治疗达1年及以上,且病例资料完整;3)年龄 ≥ 18 岁,性别不限。

1.3 排除标准 1)首次就诊时已接受过肾脏透析治疗或肾移植手术者;2)合并恶性肿瘤、血液系统恶性疾病、肝硬化等严重疾病者;3)认知功能障碍者。

1.4 治疗方法 本研究采用单中心、回顾性队列研究的方法,通过电子病历系统提取的患者临床资料,筛选符合纳排标准的合格患者,根据是否曾于我院接受中药治疗,将患者分为中药组及非中药组。进

一步采用倾向性评分匹配法(P propensity Score Matching, PSM)^[15-17],筛选出2组患者中年龄、性别、合并症(包括急性冠状动脉综合征、糖尿病、高血压、高脂血症、慢性阻塞性肺病和脑血管疾病)及合并用药(降糖药、降压药、降脂药及非甾体类抗炎药)情况分布差异无统计学意义的人群进行研究分析,以减少上述混杂因素对研究结果的影响。最后,回顾性分析比较PSM后中药组患者较非中药组患者CKD进展的发生率及相对风险比。

1.5 观察指标 1)患者基本信息:姓名、性别、年龄、籍贯、临床诊断、合并症及合并用药等;2)理化指标:血肌酐、尿素氮、估算肾小球滤过率、血红蛋白、红细胞计数、尿蛋白、尿红细胞、血清脂蛋白、血清白蛋白等;3)Charlson合并症指数^[14];4)患者接受中药的药物种类、药物名称、累积用药时长。

1.6 疗效判定标准 本研究观察的主要终点事件为中药组及非中药组患者截止2017年CKD进展的累积发生率及风险比,其中,CKD进展的定义采用2012年KDIGO指南关于慢性肾脏病进展的诊断及定义^[13]:1)CKD进展定义为CKD分期进展,或估算肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)较基线水平下降25%及以上;2)CKD快速进展的定义为eGFR持续下降超过5 mL/min ($1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{年}$);满足以上任意1条及以上的患者,则符合CKD进展的诊断。此标准评估CKD进展的可信度随着血肌酐测量次数和随访时间的增加而增加。

合并症诊断的主要根据:1)临床电子病历诊断记录;2)接受疾病相关药物治疗,如口服降糖药的患者,则视为合并糖尿病的患者。Charlson合并症指数(Charlson Comorbidity Index)是1987年由Charlson等^[14]提出的,对除基础疾病以外的其他器官或组织的损伤及异常等合并症情况进行的积分评价,用于预测患者生存预后。

1.7 统计学方法 本研究采用IBM SPSS 22.0软件及Stata/SE 14.0软件进行统计分析。对基线各变量的分布采用描述性分析,对符合正态分布的连续变量选用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对不符合正态分布的连续变量选用中位数(四分位数)表示,分类变量使用百分比。中药组及非中药组之间各指标采用 t 检验(连续变量)和卡方 χ^2 检验(分类变量)进行检测,运用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用log-rank test检验2组患者CKD进展的累积发生率是否有差异。采用校准的Cox回归风险模型对PSM

后的患者行单变量分析以获得风险比(Hazard Ratio, HR),进一步探讨中药治疗与延缓慢性肾脏病患者肾病进展的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

通过提取中日友好医院电子病例数据库,利用PSM筛选年龄、性别、合并症(包括高血压、糖尿病、急性冠脉综合征、慢性阻塞性肺疾病及高脂血症)及合并用药(包括降压药、降糖药、降脂药、非甾体类抗炎药)分布情况组间平衡的患者,最终筛选中药组483人与非中药组的483人成功匹配,共计966人,具体流程图见图1。

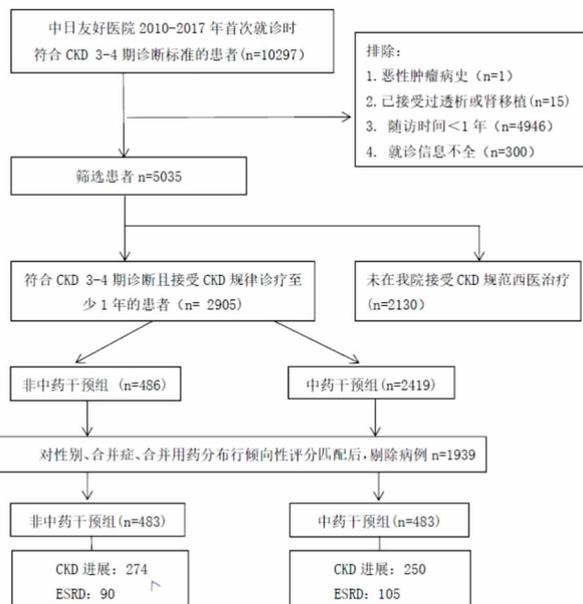


图1 研究流程图

2.1 一般情况 纳入966例合格患者中,男性532例(占55.1%),女性患者434人(占44.9%),男女比例:1.22:1。年龄为73岁,平均年龄59~79岁,其中最小19岁,最大99岁。随访总时长为3年,平均2~5年。CKD 3~4期患者常合并多种基础疾病,通过采集患者的诊断信息发现,966例患者中,78.6%的患者合并高血压,43.7%合并高脂血症,48.3%合并糖尿病,29.9%合并脑血管疾病,15.7%的患者合并急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS),3.6%合并慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)。Charlson合并症指数为4(2-5)。合并用药方面,62.3%的患者服用降压药,45.6%的患者使用调脂药,38.1%的患者使用降糖药,11.6%的患者使用非甾体类药(Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs)。见表1。

表1 中药组与非中药组患者一般情况

人口学	总体	非中药组	中药组	P
人数	966	483	483	
年龄	73(59-79)	74(62-80)	71(58-77)	<0.001
女性(%)	45.0	47.0	42.9	0.196
地区(%)#				
北方地区	76	76.8	75.2	0.547
西北地区	2	2.3	1.7	0.487
南方地区	3.6	3.5	3.7	0.863
青藏地区	0	0	0	1
地区不详	18.5	17.4	19.5	0.407
合并症(%)*				
ACS	15.75	16.4	15.1	0.596
糖尿病	48.4	50.5	46.2	0.176
高血压	78.6	80.1	77.0	0.24
高脂血症	43.7	42.4	44.9	0.436
COPD	3.6	3.9	3.3	0.605
脑血管病	30.0	31.3	28.6	0.361
Charlson合并症指数 [△]				
均值±标准差	3.70±2.05	3.86±1.98	3.54±2.10	<0.001
中位数(IQR)	4(2-5)	4(3-5)	4(2-5)	0.007
合并用药				
降糖药	40.8	41.2	40.4	0.793
降压药	62.4	63.6	61.1	0.426
非甾体类抗炎药	11.6	12.0	11.2	0.688
调脂药	38.1	38.1	38.1	1
门诊诊次	8(3.75-19)	5(2-11)	6(13-32)	<0.001
开具中药诊次	0.5(0-3)	0(0-0)	3(2-13)	<0.001
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	44.3±12.2	45.1±12.1	43.4±12.2	0.02
SCr(μmol/L)	137.9±52.1	134.1±52.0	141.6±51.9	0.001

注:将患者籍贯所在地划分为四大区域,北方地区:黑龙江省、吉林省、辽宁省、内蒙古自治区东部、北京市、天津市、山西省、河北省、内蒙古自治区中部、山东省、陕西省;南方地区:上海市、江苏省、浙江省、安徽省、福建省、江西省、台湾省、湖北省、湖南省、广东省、广西壮族自治区、海南省、香港特别行政区、澳门特别行政区、四川省、贵州省、云南省、重庆市;西北地区:甘肃省、宁夏回族自治区、新疆维吾尔自治区、内蒙古自治区西部;青藏地区:青海省、西藏自治区

有明确原发病诊断的患者403人,占总人数的41.7%,其中慢性肾小球肾炎131例(13.6%),糖尿病肾病82例(8.5%),IgA肾病39例(6.8%),高血压肾病36例(3.7%),肾动脉狭窄21例(2.2%),多囊肾16例(1.7%),缺血性肾病14例(1.4%),狼疮性肾炎12例(1.2%),隐匿性肾病6例(0.6%),膜性肾病、高尿酸肾病患者各3例,肝炎病毒相关性肾炎、局灶节段性肾小球硬化、紫癜性肾炎患者各2例,ANCA相关肾病1例,原发病在2组间的分布见表2。

2.2 2组患者CKD进展的7年累积发生率及风险比 截止2017年12月,共有524例患者发生CKD进展,其中非中药组275例,发病率为16%/年,中药组250例,发病率为13%/年,接受中药组比未接受中药治疗的患者,CKD进展的风险显著降低25%(HR 0.75,95% CI 0.63~0.89, $P = 0.001$)。见表3,图2。显示的Kaplan-Meier分析结果,7年内中药

组较非中药组患者 CKD 进展的累积发生率 (Cumulative Incidence) 显著降低, 差异有统计学意义 (Log-rank $P=0.001$)。

表 2 CKD 3~4 期患者原发病诊断及分布情况 (根据所占病例数排序)

原发病诊断	非中药组		中药组	
	人数	比例 (%)	人数	比例 (%)
慢性肾小球肾炎 ($n=131$)	43	8.9	88	18.2
糖尿病肾病 ($n=82$)	32	6.6	50	10.4
IgA 肾病 ($n=39$)	14	2.9	25	5.2
高血压肾病 ($n=36$)	10	2.1	26	5.4
肾动脉狭窄 ($n=21$)	9	1.9	12	2.5
多囊肾 ($n=16$)	2	0.4	14	2.9
缺血性肾病 ($n=14$)	1	0.2	13	2.7
系统性红斑狼疮性肾炎 ($n=12$)	9	1.9	3	0.6
隐匿性肾病 ($n=6$)	3	0.6	3	0.6
膜性肾病 ($n=3$)	0	0	3	0.6
高尿酸肾损害 ($n=3$)	1	0.2	2	0.4
乙肝病毒相关性肾病 ($n=2$)	0	0	2	0.4
局灶节段性肾小球硬化 ($n=2$)	0	0	2	0.4
紫癜性肾炎 ($n=2$)	0	0	2	0.4
ANCA 相关性肾病 ($n=1$)	1	0.2	0	0

注: 缩略语: ANCA (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody) 抗中性粒细胞胞质抗体

表 3 中药治疗与 CKD 进展的相关性 [例 (%)]

CKD 进展人数	比例	随访时间	PY	I ^a	HR (95% CI)	P
总体 ($n=524$)	54.2	3.4 (2.0-5.3)	3615	14		
非中药组 ($n=274$)	56.7	3.2 (1.9-4.0)	1705	16	参照组	
中药组 ($n=250$)	51.8	3.9 (2.1-5.7)	1910	13	0.75 (0.63-0.89)	0.001

注: 缩略语: HR, hazard ratio 风险比; CI, confidence interval 置信区间; I, incidence 发生率; PY, person-year (人数/年), 即每个受试者的在观察期间具体观察年数的总和; a incidence rate 发生率 (每 100 人/年)

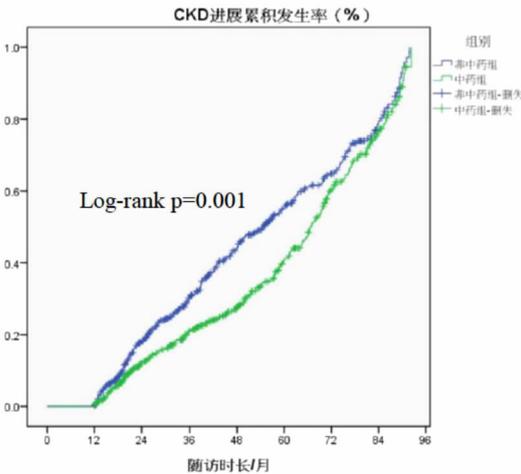


图 2 中药组和非中药组 CKD 进展的累积发生率变化趋势

2.2.1 2 组患者进入 ESRD 的累积发生率 截止 2017 年, 共计 195 例患者进入 ESRD, 其中非中药组 90 例, 发病率为 5.5%/年, 中药组 105 例, 发病率为 6%/年。见表 4。中药组较非中药组患者进入 ESRD 的风险比 HR 1.03 (95% CI 0.77 ~ 1.36), 差

异无统计学意义 ($P=0.86$)。如图 3 所示。Kaplan-Meier 法分析中药组 7 年随访期间内 ESRD 累积发生率较非中药组差异无统计学意义 (Log-rank $P=0.86$)。根据患者入组时的 eGFR 水平, 将患者分为 CKD3 期组及 CKD4 期组, 2 组间接受中药治疗与未接受中药治疗的患者间 ESRD 的累积发生率, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 中药治疗与 ESRD 的相关性 [例 (%)]

ESRD 人数	比例	随访时间	PY	I ^a	HR (95% CI)	P
总体 ($n=195$)	20.2%	3.4 (2.0-5.3)	3384	5.8		
非中药组 ($n=90$)	18.6%	3.2 (1.9-4.0)	1627	5.5		
中药组 ($n=105$)	21.7%	3.9 (2.1-5.7)	1757	6.0	1.03 (0.77-1.36)	0.86

注: 缩略语: HR, hazard ratio 风险比; CI, confidence interval 置信区间; I, incidence 发生率; PY, person-year 人-年数, 即每个受试者的在观察期间具体观察年数的总和; a incidence rate 发生率 (每 100 人/年)

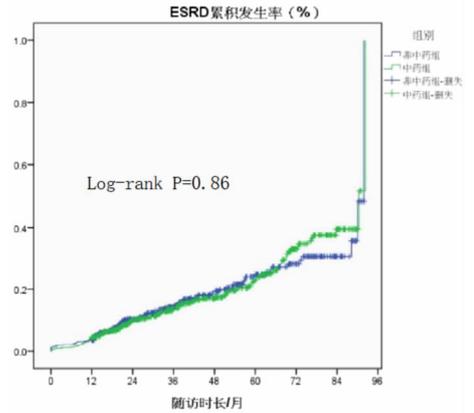


图 3 中药组和非中药组 ESRD 的累积发生率变化

2.2.2 不同随访时长对 CKD 进展的累积发生率的影响 根据患者随访时长对 2 组患者进行分层分析。见表 5。在随访时间达 1~2 年 (HR 0.63, 95% CI 0.44 ~ 0.88) 和 2~4 年 (HR 0.64, 95% CI 0.46 ~ 0.87) 的患者中, 中药组的 CKD 进展风险始终较非中药组显著降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而当随访时间超过 4 年时, CKD 进展的风险在 2 组间比较, HR 0.96, 95% CI 0.74 ~ 1.26, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2.3 中药用药时长与 CKD 进展的相关性 研究进一步根据患者接受中药治疗的累积用药天数对患者进行分层分析。根据中药组患者接收中药治疗的累积用药天数的四分位数, 将患者分为累积用药 1~29 d、29~87 d、88~377 d 和 ≥ 378 d 组。如表 6 所示。各组患者 CKD 进展的风险均较非中药组患者减低。当中药治疗累积天数 ≥ 378 d 时 HR 0.53, 95% CI 0.44 ~ 0.77, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。提示中医药治疗 CKD 3~4 期患者需长期规律的服药以达到延缓肾功能进展的目的。

表5 CKD进展的发病率与中药治疗的相关性——基于随访时长的分层分析

随访年数	非中药组(n=483)			中药组(n=483)			风险比	
	CKD进展人数	PY	I ^a	CKD进展人数	PY	I ^a	HR(95% CI)	P
<2	81	192	42.2	55	178	30.9	0.63(0.44-0.88)	0.008
2-4	97	492	19.7	58	392	14.8	0.64(0.46-0.87)	0.007
>4	96	1021	9.4	137	1339	10.2	0.96(0.74-1.26)	0.78

注:缩略语:HR,hazard ratio 风险比;CI,confidence interval 置信区间;I,incidence 发生率;PY, person-year 人-年数,即每个受试者的在观察期间具体观察年数的总和;^aincidence rate 发生率(每100人-年)

表6 CKD进展与中药治疗的相关性——基于中药累积用药时间的分层分析

中药治疗(d)	疗程[中位数(四分位数)]	CKD进展(例)	PY	I ^a	HR(95% CI)	P
0	0	247	1705	16	1.0(参照组)	
1~29	15(14~28)	65	446	14.6	0.92(0.70~1.20)	0.54
30~87	56(38~67)	57	461	12.4	0.76(0.57~1.02)	0.06
88~377	162(117~229)	67	472	14.2	0.86(0.66~1.12)	0.26
≥378	525(771~1507)	61	531	11.5	0.53(0.44~0.77)	<0.001

注:缩略语:HR,hazard ratio 风险比;CI,confidence interval 置信区间;I,incidence 发生率;PY, person-year 人-年数,即每个受试者的在观察期间具体观察年数的总和;^aincidence rate - 发生率(每100人-年)

表7 中成药和中草药汤剂改善CKD进展的比较

组别	CKD进展人数	比例	PY	I ^a	HR(95% CI)	P
中成药组(n=345)	174	50.4%	1300	13.4	0.64(0.35~1.17)	0.15
中成药+中草药组(n=113)	65	57.5%	510	12.7	0.62(0.47~0.81)	0.001
中草药组(n=25)	11	44%	100	11	0.82(0.68~0.99)	0.049

注:缩略语:HR,hazard ratio 风险比;CI,confidence interval 置信区间;I,incidence 发生率;PY, person-year 人-年数,即每个受试者的在观察期间具体观察年数的总和;^aincidence rate 发生率(每100人/年)

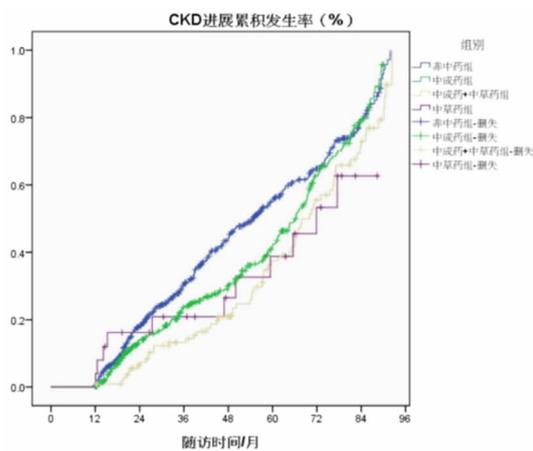


图4 不同中药观察组CKD进展累积发生率变化趋势

2.2.4 中成药及中草药汤剂治疗对延缓CKD进展疗效的影响 为探讨中成药及中草药汤剂(以下简称中草药)治疗与CKD进展的相关性,本研究根据患者单用或联用中草药或中成药治疗的情况,将中药组患者进一步分为中成药组、中成药+中草药组及中草药组,对3个亚组与非中药组发生CKD进展的风险比进行进一步的统计分析。见图4。结果显示,接受处方中草药汤剂治疗的患者(包括单用中草药组和中成药+中草药联合用药组),其随访期

间发生CKD进展的风险分别较非中药组降低18%和36%,其风险比分别为:中草药组HR 0.82,95%CI 0.68~0.99,中成药+中草药组HR 0.64,95%CI 0.35~1.17,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。单用中成药的患者,其总体的CKD进展较非中药组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表7。

2.3 敏感性分析 对2组患者CKD进展风险进行敏感性分析,结果支持本研究的主要研究结论。根据年龄、性别、合并症及Charlson合并症指数进行的分层分析发现,年龄、性别、高血压、高脂血症及Charlson合并症评分可能是影响中药延缓CKD进展的因素,且在年龄≥65岁、男性、合并高血压、合并高脂血症及Charlson评分≥4分的患者当中,中药治疗结合西医常规治疗较单用西医常规治疗更有利于延缓CKD进展。见图5。

3 讨论

研究表明,2010—2017年间,中药组较非中药组患者CKD进展的风险显著降低25%,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示中药治疗与CKD 3~4期患者肾脏病进展风险降低有关。2组患者进入ESRD的风险无显著差异,可能与中药组患者总体

随访年数长于非中药组,且基线 eGFR 水平低于非中药组患者有关。通过比较口服中草药和/或中成药治疗对 CKD 进展风险影响的差异发现,口服中草药(HR 0.82,95% CI 0.68~0.99)及中草药联合中成药治疗(HR 0.62,95% CI 0.47~0.81)的患者,CKD 进展的风险显著低于单纯西医常规治疗的患者(P 值分别为 <0.05 , <0.01)。而接受口服中成药治疗的患者较非中药组患者,CKD 进展的风险无明显差异,提示基于中医个体化辨证论治的处方中草药汤剂,能有效提高中药治疗 CKD 的临床疗效。相较中草药汤剂,中成药具有特定的名称和剂型,且无需煎煮,具有储存、携带方便的优点。然而,近年来临床存在部分使用中成药时仅关注辨病,而忽视辨证的情况,使得中成药使用不恰当、不合理,从而给患者带来沉重的经济负担,甚至引起人们对中药有效性和安全性评价带来的质疑^[18-19]。临床应强调中医辨证论治在治疗慢性肾脏疾病的重要性,无论中草药汤剂或中成药的临床运用,都应在中医理论指导下辨证用药,才能最大限度的发挥中药治疗肾脏疾病的临床疗效。

但仍存在以下不足:首先,本研究仅为单中心临床研究,还不能完全反应“真实世界”中中药治疗对 CKD 3~4 期患者疾病进展风险的影响。其次,研究仅纳入了 CKD 3~4 期的患者,缺乏中药治疗在 CKD 早期及 ESRD 人群中的疗效评估,今后应当针对此类人群展开进一步的分析总结,以补充中医药治疗慢性肾脏病的临床循证证据。最后,研究仅仅采集了处方中药治疗的时间作为 CKD 3~4 期患者接收中药治疗的时间,但是患者存在未知的潜在的合并用药的情况是很难避免的,例如患者在外院或社区医院接受其他中医药治疗等等。

综上所述,本研究揭示了中药治疗与 CKD 3~4 期患者 CKD 进展风险降低显著相关,为中药治疗延缓 CKD 进展提供了临床循证依据的补充,今后还需进一步开展多中心、大样本的临床研究以探索中药治疗治疗慢性肾脏病的临床疗效,以扩展中医药治疗肾脏疾病的临床应用。

附件 1:

Charlson 合并症指数量表

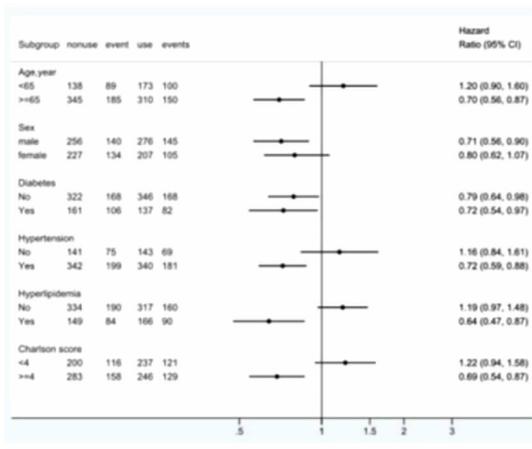
分值	危险因素	
1 分	陈旧性心梗	
	充血性心力衰竭	
	周围血管疾病(包括主动脉瘤 ≥ 6 cm)	
	脑血管疾病	
	痴呆	
	慢性阻塞性肺疾病	
	结缔组织病	
	消化性溃疡	
	轻度肝病	
	糖尿病不伴终末器官损害	
	2 分	偏瘫
		中重度的肾脏疾病
		糖尿病伴终末器官损害
		未转移的恶性肿瘤
白血病		
淋巴瘤		
3 分	中重度肝病	
	转移性实体瘤	
6 分	艾兹病	
	其他	
其他	年龄 >50 岁的患者,每增加 10 岁,加 1 分	

注:糖尿病终末器官损害包括:糖尿病周围神经病变,糖尿病视网膜膜病变,糖尿病肾病,脆性糖尿病。轻度肝病:肝硬化无门脉高压,或慢性肝炎。中度肝病:肝硬化伴门脉高压,但无静脉曲张破裂出血。重度肝脏疾病:肝硬化患者,门脉高压,静脉曲张破裂出血

参考文献

[1]Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States [J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2016, 67(3):1-305.

图 5 CKD 进展相关因素敏感性分析



研究进一步根据患者的年龄、性别、合并症及 Charlson 合并症指数对患者进行敏感性分析发现,中药治疗在年龄 ≥ 65 岁、男性、伴有高血压、高血脂,且 Charlson 评分不低于 4 分的 CKD 3~4 期患者中,CKD 进展的风险显著低于非中药组患者。这与中医药多靶点、多系统的疗效特点相符合,同时也显示了中医药在治疗复杂疾病方面的优势及应用前景。

在方法和研究设计上,为减少中药组及非中药组患者的年龄、性别、合并症及合并用药等混杂因素成为影响研究结果的分析,本研究运用倾向性评分匹配法,增加中药组及非中药组患者的组间可比性,

- [2] Morton R L, Schlackow I, Mihaylova B, et al. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2015, 31(1):46.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet (London, England)*, 2012, 379(9818):815-822.
- [4] 陈香美, 陈以平, 谌贻璞, 等. 286例IgA肾病中医辨证与肾脏病理关系的多中心前瞻性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(2):101-105.
- [5] 王玮, 张淑珍, 杜鹃, 等. 肾炎康复方联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *中国医药*, 2014, 9(5):707-709.
- [6] 王永钧, 何立群, 孙伟, 等. 慢性肾小球肾炎(CKD3期)中医临床证治优化方案的研究: 一个多中心, 双盲, 双模拟, 随机对照试验[C]. 北京: 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2011年学术年会暨2011年国际中西医结合肾脏病学术会议, 2011.
- [7] Zhang L, Li P, Xing C Y, et al. Efficacy and Safety of Abemoschus manihot for Primary Glomerular Disease: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014, 64(1):57-65.
- [8] Chen Y, Deng Y, Ni Z, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2013, 62(6):1068-1076.
- [9] Chen D, Ma Y, Wang X, et al. Triptolide-containing formulation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and proteinuria: an uncontrolled trial [J]. *American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2014, 63(6):1070-1072.
- [10] Wang Y J, He L Q, Sun W, et al. Optimized project of traditional Chinese medicine in treating chronic kidney disease stage 3: a multi-center double-blinded randomized controlled trial [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 139(3):757-764.
- [11] 陈香美, 陈建, 陈以平, 等. 肾华片治疗IgA肾病(气阴两虚证)多中心随机对照临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(2):101-105.
- [12] 陈香美, 陈以平, 周柱亮, 等. 肾乐胶囊治疗IgA肾病脾肺气虚证患者的前瞻性多中心随机对照临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(12):1061-1065.
- [13] Levin A, Stevens P, Bilous RW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression [M]. *Kidney international supplements*, 2018:63-72.
- [14] Charlson M E, Pompei P, Ales K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [J]. *Journal of Chronic Diseases*, 1987, 40(5):373-383.
- [15] Pattanayak C W, Rubin D B, Zell E R. Propensity Score Methods for Creating Covariate Balance in Observational Studies [J]. *Revista Española De Cardiología*, 2011, 64(10):897.
- [16] Rosenbaum P R, Rubin D B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70(1):41-55.
- [17] 李智文, 李宏田, 张乐, 等. 用SPSS宏程序实现观察对象的倾向评分配比[J]. *中国卫生统计*, 2011, 28(1):89-90.
- [18] Ingsathit A, Thakkinian A, Chairasert A, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2010, 25(5):1567.
- [19] Guh J Y, Chen H C, Tsai J F, et al. Herbal Therapy Is Associated With the Risk of CKD in Adults Not Using Analgesics in Taiwan [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007, 49(5):626-633.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第1324页)

- [29] Xia JF, Liang QL, Ping HU, et al. Recent Trends in Strategies and Methodologies for Metabolomics. [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2009, 37(1):136-143.
- [30] Pang LQ, Liang QL, Wang YM, et al. Simultaneous determination and quantification of seven major phospholipid classes in human blood using normal-phase liquid chromatography coupled with electrospray mass spectrometry and the application in diabetes nephropathy [J]. *Journal of Chromatography B*, 2008, 869(1-2):118-125.
- [31] Xia JF, Liang QL, Liang XP, et al. Ultraviolet and tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of 21 pivotal metabolites in plasma from patients with diabetic nephropathy. [J]. *Journal of Chromatography B*, 2009, 877(20-21):1930-1936.
- [32] Xia JF, Hu P, Liang QL, et al. Correlations of six related purine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42(3):215-220.
- [33] Jiang ZT, Liang QL, Luo GA, et al. HPLC-electrospray tandem mass spectrometry for simultaneous quantitation of eight plasma aminothiols: application to studies of diabetic nephropathy [J]. *Talanta*, 2009, 77(4):1279-1284.
- [34] 王旭方, 李梦婕, 葛永纯, 等. 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特点及临床意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(3):201-209.
- [35] 皮子风, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究[J]. *分析化学*, 2015, 43(2):169-175.
- [36] 门丽慧, 黄岑和黄岑—梔子药对治疗糖尿病肾病的代谢组学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [37] 汪晓娟. 基于代谢组学的2型糖尿病肾病Ⅲ期气阴两虚证的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

(2018-05-10 收稿 责任编辑: 张文婷)