

黄葵胶囊适应证的文献计量分析

付璐¹, 刘永^{2*} (1. 剑阁县中医院内科, 四川 广元 628300; 2. 剑阁县食品药品和工商质监局产品质量检验中心, 四川 广元 628300)

摘要: 目的 为黄葵胶囊在临床上的超说明书应用和说明书修改提供参考依据。方法 利用文献计量学方法分析黄葵胶囊的临床应用情况。以“黄葵胶囊”“黄蜀葵”“Huangkui capsule”“*Abelmoschus manihot*”为关键词, 检索 Pubmed、Ovid、Web of Science、CNKI 数据库、维普数据库和万方数据库的文献。采用 EndNote X7 软件对检索到的文献进行去重、分类, 利用 Excel 2007 软件对纳入文献的发表时间、适应证、联合用药进行分析。结果 共纳入文献 444 篇, 其中临床研究 432 篇, 综述 11 篇, 病例报道 1 篇, 其中英文文献有 3 篇。说明书记载黄葵胶囊的功能主治为: 清利湿热, 解毒消肿, 用于慢性肾炎之湿热证。文献报道黄葵胶囊在临床上不仅被用于治疗慢性肾炎、糖尿病肾病、IgA 肾病、高血压肾病、肾病综合征、紫癜性肾炎、肾移植术后蛋白尿、造影剂肾病、狼疮肾炎等肾脏疾病, 还被用于治疗绝经后女性复发性尿路感染、原发性痛经和慢性盆腔炎等非肾脏疾病。结论 该研究为黄葵胶囊的说明书修改和二次开发提供了参考。

关键词: 黄葵胶囊; 肾炎; 适应证; 文献计量分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)06-0916-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.029

引用本文: 付璐, 刘永. 黄葵胶囊适应证的文献计量分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 916-919.

Biblio-metrological Analysis on the Literatures of Indications of Huangkui Capsule

FU Lu¹, LIU Yong^{2*} (1. Internal Medicine Department, Jian'ge Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangyuan 628300, China; 2. Quality Inspection Center for Product, Jian'ge Bureau of Food, Drug, Industry, Commerce, Quality and Technology Supervision, Guangyuan 628300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide references for application beyond dispensatory and dispensatory modification of Huangkui capsule. **METHODS** By use of literature metrology, an analysis on the clinical literatures of Huangkui capsule was made. With “Huangkui jiaonang” “Huangshukui” “Huangkui capsule” and “*Abelmoschus manihot*” as key words, the literatures were collected from Pubmed, Ovid, Web of Science, CNKI database, VIP database and Wangfang database. By use software EndNote X7 and Excel 2007, the collected literatures were classified and the duplicate ones were eliminated for analyzing the indications and drug combinations of Huangkui capsule. **RESULTS** A total of 444 literatures were accepted, including 432 clinical research literatures, 11 reviews, 1 case report, and there were 3 English literatures collected. The functions and indications recorded in the dispensatory of Huangkui capsule were eliminating dampness and heat, detoxification and detumescence and Huangkui capsule was also used to treat damp-heat syndrome of chronic kidney disease (CKD). It was reported in literatures that Huangkui capsule was not only used to treat kidney diseases, such as CKD, diabetic kidney disease, immunoglobulin A nephropathy, hypertensive nephropathy, nephropathy syndrome, anaphylactic purpura nephritis, proteinuria after renal transplantation, contrast-induced nephropathy and lupus nephritis, but also used to treat non-kidney diseases, such as recurrent urinary tract infection of postmenopausal women, primary dysmenorrhea and chronic pelvic inflammation and so on. **CONCLUSION** This research provides references for the dispensatory modification and secondary development of Huangkui capsule.

KEY WORDS: Huangkui capsule; kidney disease; indications; biblio-metrological analysis

黄葵胶囊是经国家药品监督管理局批准上市的中药二级保护品种。说明书记载的功能主治为清利湿热, 解毒消肿, 用于慢性肾炎(chronic kidney disease, CKD)之湿热证, 症见: 浮肿、腰痛、蛋白尿、血尿、舌苔黄腻等。临床上, 黄葵胶囊被广泛用于治疗 CKD、糖尿病肾病(diabetic kidney

disease, DKD)等肾脏疾病, 也被用于治疗脑缺血损伤、心肌损伤等, 都具有较好的治疗效果。黄葵胶囊与多种中西药联用治疗相关疾病, 也都取得了较好的临床疗效。黄葵胶囊的临床应用实践早已经超出了其说明书的“功能与主治”范围。本研究系统检索 Pubmed、Ovid、Web of science、

作者简介: 付璐, 女, 硕士, 医师 Tel: 13548467753 E-mail: 1457206318@qq.com
(0839)6601829 E-mail: 359184205@qq.com

*通信作者: 刘永, 男, 硕士, 工程师 Tel:

CNKI 数据库、维普数据库和万方数据库中黄葵胶囊临床应用直接相关的文献，对检索、筛选出的文献进行文献计量学分析，以期黄葵胶囊的说明书修订及临床超适应证应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索时间从建库起至 2017 年 2 月，以“Huangkui capsule”或“*Abelmoschus manihot*”为关键词对 Pubmed、Ovid、Web of science 数据库进行检索，以“黄葵胶囊”“黄蜀葵”为关键词对 CNKI 数据库、维普数据库和万方数据库进行检索。

1.2 文献筛选与分析

对检索出的文献采用 EndNote X7 软件进行数据库内去重，再利用 Excel 2007 软件剔除与临床应用无直接关联的文献，人工剔除剩余的个别无关文献。然后，由两人通过阅读摘要对文献进行统计筛选和分类整理。文献纳入标准：黄葵胶囊疗效相关的全部临床研究、综述和病例报道；文献排除标准：重复的文献、会议摘要、与临床无直接关联的文献(如药动、药代、药理、成分等研究和综述文献)等。采用 Excel 2007 软件建立评价数据库，分析文献的年代分布情况、适应证分布情况和药物联用情况。

2 结果

2.1 文献检索情况

在 Pubmed 中检索出相关文献 10 篇，在 Ovid 和 Web of science 中没有检索到相关文献，其中 3 篇文献符合纳入标准，包括 1 篇临床研究和 2 篇综述。在中文数据库检索出相关文献 1 993 篇，其中 CNKI 数据库 488 篇、维普数据库 715 篇、万方数据库 790 篇。最终纳入文献 444 篇，包括 432 篇临床研究、11 篇综述和 1 篇病例报道。

2.2 黄葵胶囊临床适应证分布

432 篇临床研究中有 111 篇的适应证为 CKD，构成比为 25.7%；169 篇的适应证为 DKD，构成比为 39.1%；59 篇的适应证为肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)，构成比为 13.7%；37 篇的适应证为 IgA 肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)，构成比为 8.6%；10 篇的适应证为高血压肾病，构成比为 2.3%；适应证为代谢综合征伴发肾损害、肥胖相关肾病、高血压并 DKD、急性肾小管坏死、急性肾小球肾炎、慢性

盆腔炎、脑缺血损伤、女性非感染性尿道综合征、乳糜尿、心肌损伤、原发性痛经、造影剂肾病、支气管哮喘的文献各 1 篇，构成比均为 0.2%。其余适应证的文献数量及构成比见表 1。

表 1 黄葵胶囊其余临床适应证分布

Tab. 1 Distribution of other clinical indications of Huangkui capsule

适应证	文献数	构成比/%
女性反复尿路感染	2	0.5
狼疮肾炎	3	0.7
尿酸性肾病	2	0.5
肾功能不全	5	1.2
肾性血尿	2	0.5
肾移植术后蛋白尿	5	1.2
顺铂肾毒性	2	0.5
微小病变型肾病	2	0.5
乙肝相关肾病	3	0.7
紫癜性肾炎	7	1.6

从文献数量来看，将黄葵胶囊用于治疗 DKD 的文献明显多于将其用于治疗 CKD 的文献。此外，黄葵胶囊用于治疗 NS 和 IgAN 也有较多文献报道。黄葵胶囊治疗其余适应证的文献较少，但是这些文献也为黄葵胶囊治疗多种疾病的有效性提供了临床例证。

2.3 黄葵胶囊联合用药

在临床上，黄葵胶囊经常与其他中西药联合应用治疗各种疾病，尤其是沙坦类药物。黄葵胶囊联合用药文献的分类情况见表 2。

表 2 黄葵胶囊联用药物的文献统计

Tab. 2 Literature statistic of medicine combined with Huangkui capsule

药物分类	文献数	构成比/%
沙坦类	101	41.9
普利类	25	10.4
其他西药	55	22.8
激素类	11	4.6
中药类	49	20.3

3 讨论

CKD 是导致许多患者终末期肾脏病的一个重要因素^[1]。黄葵胶囊可有效改善蛋白尿、足细胞凋亡、肾小球硬化和系膜增生^[2]，在降低 CKD 患者蛋白尿方面比洛沙坦更有效^[3]。黄葵胶囊联合健脾益肾方治疗 CKD 脾肾阳虚型合并湿热患者的疗效

优于单用健脾益肾方^[4]。文献调查结果表明,黄葵胶囊单用或者与中、西药联用治疗CKD疗效显著,没有明显的不良反应。

DKD是导致糖尿病患者死亡和医疗成本超额^[5-6]的重要因素。黄葵胶囊用于治疗DKD的临床研究文献提及率最高,为39.1%。临床研究表明黄葵胶囊可改善DKD患者的肾功能及微炎症状态,有效降低血糖血脂水平^[7]。黄葵胶囊联合缬沙坦治疗DKD能显著改善肾功能,降低缺氧诱导因子1- α 和血管内皮生长因子水平^[8]。黄葵胶囊联合糖肾丸治疗DKD,在降低患者24 h尿蛋白排泄、胱抑素C水平和尿白蛋白/尿肌酐比值,延缓肾小球硬化发展方面的疗效明显优于西医对照组^[9]。文献调查结果表明,黄葵胶囊单独或者与中、西药联用治疗DKD疗效较好,没有明显的不良反应。

当前的一线抗蛋白尿药物不是对所有NS患者都有效且一些患者存在药物不耐受的情况^[10],因此迫切需要有效且耐受性好的治疗药物。黄葵胶囊治疗NS能有效提高24 h尿蛋白缓解率,升高血清白蛋白水平,降低胆固醇和血肌酐水^[11]。黄葵胶囊联合健脾益肾汤、醋酸波尼松片治疗NS能够降低复发率和有效改善临床症状^[12-13]。文献调查结果表明,黄葵胶囊联合常规西药治疗NS能提高疗效,减少不良反应,再同时联用其他中药或西药治疗可取得更佳的效果。

IgAN是导致肾小球肾炎的最常见病因^[14-17]。目前,对于IgAN的首要治疗目标是控制高血压,降低蛋白尿,抑制其发展为终末期肾病^[18]。黄葵胶囊可以减少IgAN湿热证患者的24 h尿蛋白定量,其疗效与福辛普利相似,同时明显改善中医湿热证临床证候,无严重不良反应^[19]。黄葵胶囊与雷公藤多苷片在降低IgAN患者的24 h尿蛋白定量和尿红细胞计数方面疗效相当,但黄葵胶囊的不良反应显著少于雷公藤多苷片^[20]。黄葵胶囊联合奥美沙坦酯治疗IgAN轻中度蛋白尿的总有效率(92.5%)明显高于单用奥美沙坦酯治疗的总有效率(67.5%)^[21]。文献调查结果表明,黄葵胶囊在IgAN的临床治疗中表现出了良好的辅助治疗作用,而且能够不增加甚至减少联合治疗中出现的不良反应。

黄葵胶囊在高血压肾病、紫癜性肾炎、慢性肾功能不全、肾移植术后蛋白尿、尿酸性肾病、

造影剂肾病、狼疮肾炎、乙肝相关肾炎、肾性血尿等肾脏疾病以及一些非肾脏疾病的治疗中也表现出了较好的疗效,但是由于临床研究文献和报道病例数量都不多,其具体疗效尚需进一步研究论证。

4 结语

黄葵胶囊上市多年以来,在DKD、IgAN等肾脏疾病的临床治疗中都表现出了良好疗效,在一些非肾脏疾病的治疗中也表现出了良好疗效^[22-23],而黄葵胶囊说明书中记载的“功能与主治”仍然只有“用于慢性肾炎之湿热证”。应当考虑对说明书的适应证内容进行补充。

广东省药学会风湿免疫用药专业委员会已经针对风湿免疫疾病超药品说明书用药发表了一些共识^[24-26]。可见,随着临床资料的丰富,药品的超说明书应用已经具有可研究性。本研究针对黄葵胶囊临床适用情况进行了文献统计和综合分析研究,是对中药药品超说明书应用的具体研究,国内外文献尚未见到关于黄葵胶囊的类似研究,可为黄葵胶囊的临床应用提供参考。

REFERENCES

- [1] RAYMOND R T. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(1): 47-53.
- [2] CHEN Y Z, CAI G Y, SUN X F, et al. Treatment of chronic kidney disease using a traditional Chinese medicine, *Flos Abelmoschus manihot*(Linnaeus) medicus(Malvaceae) [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(2): 145-148.
- [3] ZHANG L, LI P, XING C Y, et al. Efficacy and safety of *Abelmoschus manihot* for primary glomerular disease: a prospective, multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1): 57-65.
- [4] CAO C H, WANG N, YU Y P, et al. Effect of Huangkui capsule combined with Jianpiyishen decoction on CKD patients with Pishenyangxu syndrome [J]. *Chin J Kidney Dis Invest(Electronic Edition)(中华肾脏病研究电子杂志)*, 2016, 5(6): 265-268.
- [5] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2): 302-308.
- [6] MCBRIEN K A, MANNS B J, CHUI B, et al. Health care costs in people with diabetes and their association with glycemic control and kidney function [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): 1172-1180.
- [7] 李大凤. 黄葵胶囊对糖尿病肾病患者血糖、血脂及肾功能的影响[J]. *中药材*, 2014, 37(5): 912-914.
- [8] 徐双双, 宋志霞, 杨芦荟, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床效果及对 HIF-1 α 和 VEGF 水平的影响[J]. *中药材*, 2016, 39(12): 2888-2891.
- [9] ZHOU Z L, ZHU S S, BAO M, et al. Clinical curative effect

- of Tangshen pill combined with Huangkui capsule on treating diabetic nephropathy [J]. J Liaoning Univ TCM(辽宁中医药大学学报), 2016, 18(11): 10-12.
- [10] ARVIND M, SNEZANA M, ANA S, et al. Acthar gel in the treatment of nephrotic syndrome: a multicenter retrospective case series [J]. BMC Nephrol, 2016(17): 37.
- [11] WANG D X. A systematic review of Huangkui capsules for the treatment of refractory nephrotic syndrome [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [12] 郑军. 健脾益肾汤与黄葵胶囊联用对难治性肾病综合征患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 210-211.
- [13] 余国标. 黄葵胶囊联合健脾益肾方治疗 55 例难治性肾病综合征的临床疗效[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(23): 69.
- [14] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, COPPO R, TROYANOV S, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults [J]. Kidney Int, 2010, 77(10): 921-927.
- [15] RIISPERE Ž, KUUDEBERG A, SEPPET E, et al. Significance of clinical and morphological prognostic risk factors in IgA nephropathy: follow-up study of comparison patient groups with and without renoprotection [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 89.
- [16] JI L, CHEN X L, ZHONG X, et al. Astragalus membranaceus up-regulate cosmc expression and reverse IgA dysglycosylation in IgA nephropathy [J]. BMC Complement Altern Med, 2014(14): 195. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-195>.
- [17] AI H T, HUSSEIN M H, AI M H, et al. Pathophysiology of IgA nephropathy [J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(1): 56-62.
- [18] YASUHIKO T. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan [J]. Kidney Res Clin Pract, 2016, 35(4): 197-203.
- [19] WANG L P, ZHANG Y, CHEN J, et al. Therapeutic effect of Huangkui capsule on IgA nephropathy with damp-heat syndrome [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2010, 32(1): 18-21.
- [20] 董燕飞, 田力铭, 王运红, 等. 黄葵胶囊与雷公藤治疗 IgA 肾病疗效比较[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(2): 242-244.
- [21] 马飞, 赵海玉. 观察黄葵胶囊联合奥美沙坦酯治疗 IgA 肾病轻中度蛋白尿的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 195-196.
- [22] MAO Z M, WAN Y G, SUN W, et al. Effects and mechanisms of Huangkui capsule ameliorating renal fibrosis in diabetic nephropathy rats via inhibiting oxidative stress and p38MAPK signaling pathway activity in kidney[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(21): 4110-4117.
- [23] ZHAO Q, WAN Y G, SUN W, et al. Effects of Huangkui capsule on renal inflammatory injury by intervening p38MAPK signaling pathway in rats with adriamycin-induced nephropathy [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(19): 2926-2934.
- [24] 广东省药学会风湿免疫用药专家委员会. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之一)——类风湿关节炎[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 439-443.
- [25] 广东省药学会风湿免疫用药专家委员会. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之二)——系统性红斑狼疮[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 444-450.
- [26] 王庆文, 戴冽, 伍俊妍. 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之三)——强直性脊柱炎[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 451-457.

收稿日期: 2017-08-05
(本文责编: 李艳芳)