

苦碟子注射液辅助治疗早期糖尿病肾病临床疗效的系统评价

张树钦, 何芳, 陈赫军* (哈励逊国际和平医院药学部, 河北 衡水 053000)

摘要: 目的 系统评价苦碟子注射液辅助治疗糖尿病肾病的临床疗效。方法 计算机检索 PubMed、CNKI、VIP、CBM、万方等数据库公开发表的苦碟子注射液辅助治疗糖尿病肾病的随机对照研究, 检索年限均为 1990 年 1 月—2014 年 7 月, 提取资料后对纳入研究进行文献质量评价, 采用 Rev Man 5.2 统计软件对同质性结果进行合并分析。结果 共纳入 10 项研究, 合计 1 138 例患者。Meta 分析结果显示, 苦碟子注射液能显著降低糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白排泄率 [SMD=-1.49, 95%CI(-1.97, -1.01), $P<0.01$] 和血肌酐 [SMD=-0.59, 95%CI(-0.80, -0.38), $P<0.01$], 显著提高临床疗效 [RR=6.34, 95%CI(4.27, 9.41), $P<0.01$], 但对血糖无影响 [SMD=-0.18, 95%CI(-0.44, -0.08), $P>0.01$]。结论 苦碟子注射液能显著提高糖尿病肾病的临床疗效。

关键词: 苦碟子注射液; 糖尿病肾病; 临床疗效; 系统评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)06-0750-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.028

Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Kudiezi Injection on the Adjunctive Treatment of Diabetic Nephropathy

ZHANG Shuqin, HE Fang, CHEN Hejun* (Department of Pharmacy of Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate therapeutic efficacy of Kudiezi injection on the adjunctive treatment of diabetic nephropathy. **METHODS** Retrieved from PubMed, CNKI, VIP, CBM and Wangfang databas, randomized controlled trials(RCT) about Kudiezi injection in the adjunctive treatment of diabetic nephropathy were included from January 1990 to July 2014 and comprehensively evaluated. The homogeneity test and combined test were performed by Rev Man 5.2 software. **RESULTS** Ten RCTs were included, involving 1 138 patients. Meta-analysis showed that Kudiezi injection could significantly decrease the value of urinary albumin excretion rate (UAER)[SMD=-1.49, 95%CI(-1.97, -1.01), $P<0.01$] and serum creatinine[SMD=-0.59, 95%CI(-0.80, -0.38), $P<0.01$], so could significantly improve the rate of clinical efficiency[RR=6.34, 95%CI(4.27, 9.41), $P<0.01$], but could not decrease the value of blood glucose[SMD=-0.18, 95%CI(-0.44, -0.08), $P>0.01$]. **CONCLUSION** Kudiezi injection has clinical curative effect on the adjunctive treatment of diabetic nephropathy.

KEY WORDS: Kudiezi injection; diabetic nephropathy; therapeutic efficacy; systematic review

糖尿病肾病是糖尿病患者最重要的合并症之一, 是造成终末期肾功能衰竭的最常见原因之一, 糖尿病肾衰者占终末期肾功能衰竭者的 53%^[1]。糖尿病肾病早期可出现蛋白尿, 晚期出现慢性肾功能衰竭, 早期起病非常隐匿常无任何症状, 晚期很难阻止病程进展, 因此早期治疗具有重要的临床意义^[2]。近年来临床研究发现, 中药制剂可有效用于糖尿病肾病的辅助治疗, 其中苦碟子注射液就是其中之一, 但因传统的中医药治疗的经验性和个体化原则, 影响了研究结果的推广应用。近年来, 我国采用循证医学的方法对多种中药制剂的临床疗效进行系统评价, 为中药制剂的临床推广提供理论依据^[3]。本文采用 Meta 分析对苦碟子

注射液辅助治疗早期糖尿病肾病进行系统评价, 考察该制剂辅助治疗糖尿病肾病的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

①研究类型: 原始资料为已公开发表的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 是否采用盲法、语种不限; ②研究对象: 入选患者均符合糖尿病肾病的诊断标准^[4], 排除原发性肾脏疾病、严重的心血管及肝脏原发性疾病等; ③干预措施: 对照组给予控制血糖、调节血脂和降压等常规治疗, 试验组在对照组的基础上加用苦碟子注射液; ④结局指标: 临床疗效、尿微量白蛋白排泄率、血肌酐和血糖; ⑤排除标准: 原始资料

作者简介: 张树钦, 女, 主管中药师 Tel: 13931823558 E-mail: hsshuqin@163.com
15120420253 E-mail: 157408333@qq.com

*通信作者: 陈赫军, 男, 主管药师 Tel:

为非公开发表的文献、非 RCT 研究、动物试验、综述、重复报道等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,并手动检索相关文献参考目录,检索年限均为 1990 年 1 月—2014 年 7 月。检索主题词包括:糖尿病肾病、苦碟子注射液、随机对照研究、diabetic nephropathy、kudiezi injection、RCT。

1.3 文献资料提取

由 2 名研究者独立依据预定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格的文献,对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面,或者有疑问、有分歧者,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时由第 3 位研究人员协助解决分歧。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 5.0 系统评价员手册制定方法学质量评价表,对所有纳入文献互盲评分:①随机方法是否正确和充分;②隐藏分组是否正确和充分;③是否采用盲法;④失访及其处理(是否全程随访、是否报告失访人数、失访人数是否在 10% 以内等),是否采用意向治疗(intention to treat analysis, ITT)分析;⑤基线可比性。将研究质量分为 3 级, A 级:低度偏倚,完全满足以上 5 条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小; B 级:中度偏倚,其中 1 条或 1 条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性; C 级:高度偏倚,其中一条或一条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.5 统计学方法

应用 Rev Man 5.2 统计学软件进行统计学分析处理。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)、计量资料采用加权标准均数差(standardized mean difference, SMD)统计,两者均以 95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,显著水平为 $\alpha=0.01$, 如 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$, 表明各研究间异质性无统计学差异,采用固定效应模型;如 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$, 表明各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型分析,并分析异质性原因。采用漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征与方法学评价

共检索到相关文献 35 篇,排除重复、综述类、回顾性研究、非随机对照研究、质量较差文献、用药不规范,最后纳入研究文献 10 项随机对照研究,共纳入 1 138 例患者,其中试验组 611 例,对照组 527 例,见表 1。10 篇文献^[5-14]均采用随机对照试验,3 篇^[5,11,14]采用随机数字表法,其余未描述随机方法;1 篇^[9]采用双盲,并描述完整的双盲方法;1 篇^[8]在治疗结束后进行随访,所有研究均对基线进行统计学检验,均具有可比性。10 个研究间均衡性良好,文献质量评价 5 篇为 B 级,5 篇为 C 级。

2.2 Meta 分析

2.2.1 临床疗效 共纳入 6 项研究^[5,7,9-11,14],包括 776 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.37$, $I^2=7\%$),采用固定效应模型进行分析,见图 1。Meta 分析结果显示,2 组比较差异有统计学意义 [$RR=6.34$, 95%CI(4.27, 9.41), $P<0.01$],提示苦碟子注射液能显著提高糖尿病肾病患者的临床疗效。

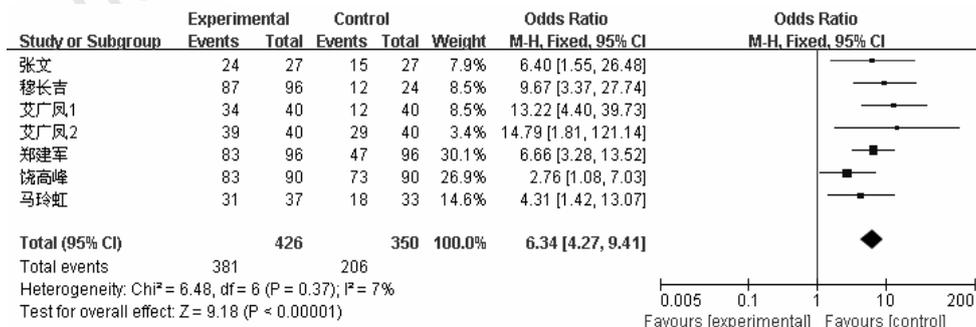


图 1 2 组临床疗效的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of clinical efficiency in two groups

表 1 纳入研究文献基本信息

Tab. 1 Basic information of included trials

纳入研究	组别	例数	年龄/岁	性别 (男/女)	干预措施	疗程/ 周	结局 指标	质量 评价
郑建军 ^[5]	对照组	96	58±6	56/40	苯那普利片 5~10 mg, qd, po	4	①②	B
	试验组	96	55±7	54/42	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
张艳 ^[6]	对照组	30	/	/	缬沙坦 80 mg, qd, po	2	②④	C
	试验组	30	/	/	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
张文 ^[7]	对照组	27	40~65	16/11	前列地尔注射剂 10 μg, im, qd	2	①②③	C
	试验组	27	39~64	18/9	对照组+苦碟子注射液 20 mL, qd, iv.gtt			
张玲玲 ^[8]	对照组	62	40~58	32/30	厄贝沙坦 150 mg, qd, po	2	②③④	B
	试验组	66	40~59	36/30	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
饶高峰等 ^[9]	对照组	90	50.3±7.3	47/43	厄贝沙坦 150 mg, qd, po	4	①②③④	B
	试验组	90	51.2±6.9	45/45	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
穆长吉等 ^[10]	对照组	24	/	/	常规治疗	2	①②④	C
	试验组	96	/	/	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
马玲虹 ^[11]	对照组	33	56±10.9	18/15	常规治疗	4	①②③	B
	试验组	37	54±11.8	20/17	对照组+苦碟子注射液 30 mL, qd, iv.gtt			
林海洋等 ^[12]	对照组	39	50.3±7.3	20/19	前列地尔注射剂 10 μg, im, qd	2	②③④	C
	试验组	39	51.2±6.9	20/19	对照组+苦碟子注射液 20 mL, qd, iv.gtt			
付晓青 ^[13]	对照组	46	/	/	缬沙坦 80 mg, qd, po	2	②④	C
	试验组	50	/	/	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
艾广凤等 1 ^[14]	对照组	40	62.7±4.2	20/20	常规治疗	4	①②③④	B
	试验组	40	63.6±4.5	24/16	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			
艾广凤等 2 ^[14]	对照组	40	61.5±4.0	22/18	前列地尔注射剂 10 μg, im, qd			
	试验组	40	63.3±4.2	21/19	对照组+苦碟子注射液 40 mL, qd, iv.gtt			

注: ①临床疗效; ②尿微量白蛋白排泄率; ③空腹血糖; ④血肌酐

Note: ①clinic effect; ②urinary albumin excretion rate; ③blood glucose; ④serum creatinine

2.2.2 尿微量白蛋白排泄率 共纳入 10 项研究^[5-14], 包括 1 138 例患者, 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.01$, $I^2 = 92\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 2。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异有统计学意义 [$SMD = -1.49$, $95\%CI(-1.97, -1.01)$], $P < 0.01$], 提示苦碟子注射液能显著降低糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白水平。

2.2.3 空腹血糖 共纳入 6 项研究^[7-9,11-12,14], 包括 670 例患者, 各研究间存在统计学异质性 ($P = 0.01$, $I^2 = 63\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 3。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异无统计学意义 [$SMD = -0.18$, $95\%CI(-0.44, -0.08)$], $P > 0.01$], 提示苦碟子注射液对糖尿病肾病患者血糖水平无显著影响。

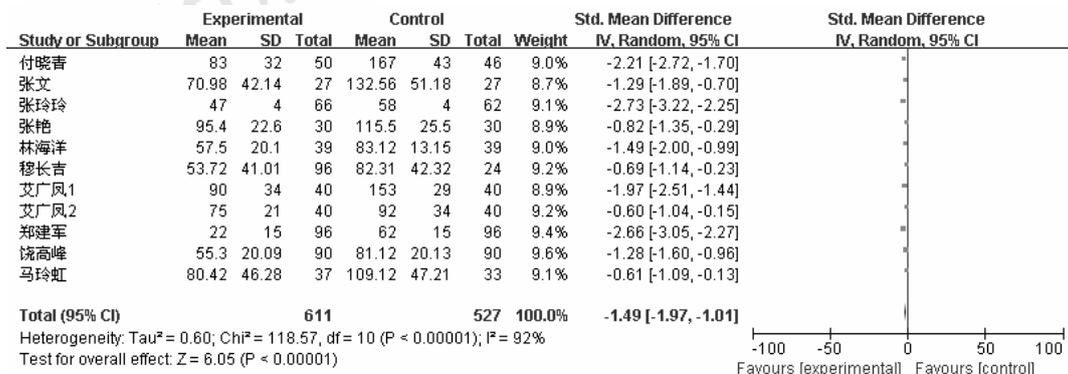


图 2 2 组尿微量白蛋白排泄率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of UAER in two groups

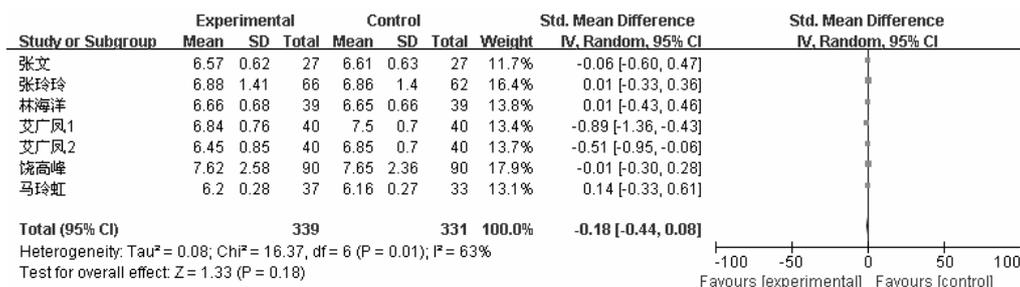


图 3 2 组空腹血糖的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of blood glucose in two groups

2.2.4 血肌酐 共纳入 7 项研究^[6,8-10,12-14], 包括 822 例患者, 各研究间存在统计学异质性($P=0.04$, $I^2=52%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 4。Meta 分析结果显示, 2 组比较差异有统计学意义

[SMD=-0.59, 95%CI(-0.80, -0.38), $P<0.01$], 提示苦碟子注射液能显著降低糖尿病肾病患者的血肌酐水平。

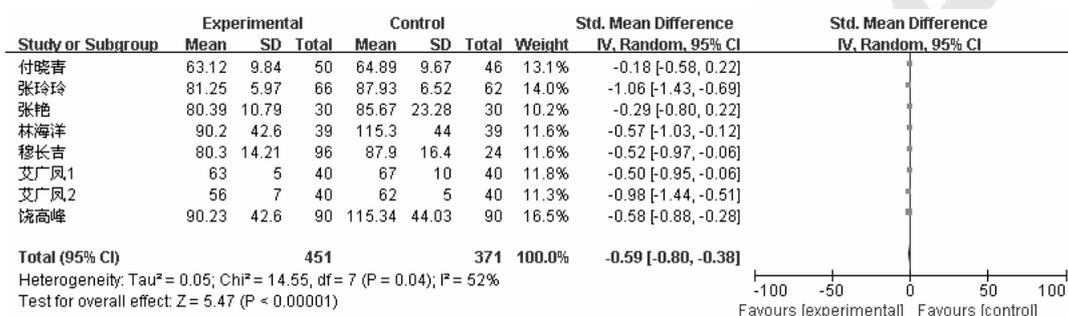


图 4 2 组血肌酐的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of Scr in two groups

2.3 发表偏移性分析

以尿微量白蛋白排泄率绘制漏斗图, 见图 5。由图 5 可知, 数据基本呈对称分布, 大部分数据位于漏斗柱的中部, 提示本研究发表偏移较小。

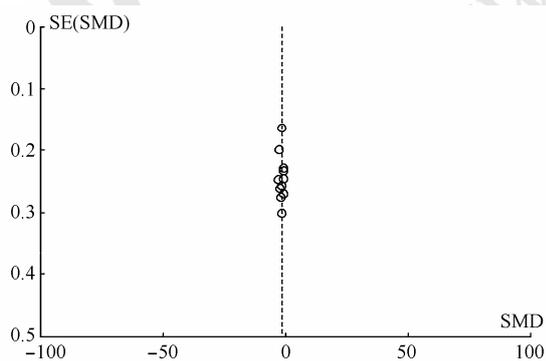


图 5 偏移性分析

Fig. 5 Bias analysis of clinical efficiency

3 讨论

苦碟子注射液是以苦碟子为原料提取精制而成的静脉注射液, 其主要成分为异黄酮、腺苷及

黄酮。文献报道, 苦碟子具有抗血小板聚集作用, 对糖尿病患者的血液流变学和微循环具有显著改善作用, 在防治糖尿病及其并发症中有重要临床应用价值^[15-16]。现代医学认为, 蛋白尿水平是糖尿病病情严重程度和预后评价的重要指标, 及时有效的逆转蛋白尿的升高是控制糖尿病肾病进展的有效手段^[17]。尿微量白蛋白是肾脏早期损害的一个敏感指标, 其敏感性高于尿素氮、肌酐清除率^[18]。本研究结果显示, 苦碟子注射液能显著降低糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白和血肌酐, 从而使临床疗效显著提高。控制血糖是治疗糖尿病的唯一手段, 也是延缓糖尿病肾病恶化的有效措施。本研究结果显示, 苦碟子注射液不能有效降低糖尿病肾病患者的血糖水平, 因此提示及时有效地控制血糖水平是提高苦碟子注射液治疗糖尿病肾病临床疗效的基础。

本研究所纳入的 10 项研究均有明确的诊断标准, 各研究都对干预前年龄、性别、病情程度等因素进行了基线一致性分析, 使治疗组与对照组

具有可比性。本研究也存在一定局限性,各纳入研究方法学存在某些局限性,所有纳入的研究中,只有3篇文献详细描述了随机的方法,其余虽标明“随机”,但未说明具体随机方法;只有1篇文献详细描述了双盲的方法,其余均未采用盲法,不排除人为因素使某些阴性结果未能发表;只有1篇文献在治疗结束3个月后再次进行疗效评估,其余均在治疗结束后即停止研究,未对治疗结束后的愈后情况进行回访。因此,本研究存在选择性偏倚、实施性偏倚和测量性偏倚的可能性,尚需在今后的临床研究中进一步验证。

糖尿病肾病发病率高、病情恶化速度快、死亡率较高及治愈困难,目前尚无特效治疗方法。本研究结果显示,苦碟子注射液为糖尿病肾病的治疗提供一种新的、有效的选择,具有潜在的临床疗效,可以在临床推广应用。

REFERENCES

- [1] 王海颖, 陈以平. 糖尿病肾病的中医研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12): 738-741.
- [2] 周作荣, 郑媛, 金江丽, 等. 依帕司他、罗格列酮、前列地尔联合治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(11): 1281-1283.
- [3] WU W, ZHU Z Z, LI H, et al. Meta analysis of puerarin treating early type 2 diabetic nephropathy [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2013, 35(7): 1399-1406.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [5] ZHENG J J. Effects of Kudiezi injection combined with benazepril on urine protein and blood rheology in patients with type 2 diabetic nephropathy: A prospective clinical study [J]. Pract Clin Med(实用临床医学), 2013, 14(5): 12-14.
- [6] ZHANG Y. Effect of combination of Kudiezi injection and valsartan on old patients with early diabetic nephropathy [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 2011, 24(13): 1506-1507.
- [7] ZHANG W. Clinical observation of China Ixeris combine with alprostadil in the treatment of 54 patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2011, 9(32): 17-18.
- [8] 张玲玲. 厄贝沙坦联合苦碟子治疗早期糖尿病肾病患者的疗效和安全性研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(9): 1761-1763.
- [9] RAO G F, CHEN E F, LIN H Y, et al. Clinical observation of irbesartan combined with Kudiezi injection for early diabetic nephropathy [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2013, 29(10): 739-741.
- [10] 穆长吉, 王豫桐, 刘全利, 等. 苦碟子注射液对III、IV期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国临床研究, 2010, 23(1): 30-31.
- [11] 马玲虹. 苦碟子用于早期糖尿病肾病治疗临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(4): 219-221.
- [12] 林海洋, 毛小洁, 陈恩福, 等. 苦碟子联合前列地尔治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 673-675.
- [13] 付晓青. 苦碟子治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(17): 133-134.
- [14] AI G F, SUN F G, YAN H. Effect of Kudiezi injection on connective tissue growth factor and angiotensin II in patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2014, 36(11): 2271-2274.
- [15] 朱亦堃, 李兴, 赵宝珍. 苦碟子对II型糖尿病血流变及甲襞微循环的影响[J]. 中国微循环, 2002, 6(1): 45-46.
- [16] 胡国友, 白红梅, 柳青, 等. 苦碟子对老年人2型糖尿病患者血脂及血液黏度的影响[J]. 实用医药杂志, 2005, 22(5): 413-414.
- [17] 董进浪, 谭炜炜. 尿微量蛋白对糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 河北医药, 2003, 25(8): 595-596.
- [18] FAN S Z, CHEN A B, LIN S Q. Microalbuminuria in high blood pressure and diabetes nephrosis early diagnosis of significance [J]. Chin J Lab Diag(中国实验诊断学), 2013, 17(2): 304-306.

收稿日期: 2014-12-02

本刊投稿须知

本刊只接受网上投稿,步骤如下:

①登陆网址: www.chinjmap.com 点击“作者登录”; ②首次登陆须先注册(*为必填项); ③文件上传, 基金项目证明材料请作为附件上传; ④填写稿件信息: 逐项核对、更改中英文标题、关键词、摘要等信息, 填写第一作者信息, 点击“添加更多作者”, 填写所有合写作者的信息(*为必填项), 勾选通信作者; ⑤您可以提供您想回避的审稿专家和推荐的审稿专家, 供我们参考; ⑥投稿确认。