

# 红花注射液治疗糖尿病肾病的 meta 分析及试验序贯分析

蔡向军<sup>1a</sup>, 莫嘉浩<sup>1b</sup>, 周润吉<sup>1a</sup>, 许洪彬<sup>1b</sup>, 邢万里<sup>1a</sup>, 李金生<sup>1c</sup>, 邓洁宜<sup>1b</sup>, 梁浩锐<sup>1a</sup>, 陈国铭<sup>1a</sup>, 陈刚毅<sup>2\*</sup> (1.广州中医药大学, a.第一临床医学院, b.第二临床医学院, c.第三临床医学院, 广州 510405; 2.广州中医药大学第一附属医院肾病科, 广州 510405)

**摘要:** **目的** 系统评价红花注射液治疗糖尿病肾病的临床疗效。**方法** 计算机检索 CBM、CNKI、WanFang、VIP、PubMed、The Cochrane Library、Embase 等数据库, 遴选红花注射液联合常规用药治疗糖尿病肾病的随机对照试验文献, 检索时间限定为从建库至 2018 年 7 月。由 2 位研究员按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料、评价文献质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析, 采用 Stata 14.0 软件进行 Egger 检验, 以评估发表偏倚, 若存在发表偏倚则进一步运用非参数剪补法评估偏倚对结果的影响。运用 TSA v0.9 软件进行试验序贯分析, 运用 GRADE pro 3.6 软件进行证据质量评价分析。**结果** 共纳入 20 个研究, 包括 1 640 例糖尿病肾病患者。Meta 分析结果显示, 联合红花注射液在有效率、降低血清肌酐(SCr)、降低尿素氮(BUN)水平、减少 24 h 尿蛋白定量等方面均优于常规用药治疗, 差异均有统计学意义, 但证据质量有待提高。发表偏倚检验及非参数剪补法分析结果提示有效率、BUN 指标存在偏倚, 但可能存在的发表偏倚未对结果造成影响。试验序贯分析结果表明 2 组有效率、SCr、BUN 指标 meta 分析结果证据确切。**结论** 红花注射液联合常规用药治疗糖尿病肾病疗效显著, 可以降低患者 SCr、BUN、24 h 尿蛋白水平, 且不良反应较少, 但限于所纳入研究的质量, 本研究所得结论仍需更多高质量的研究进行补充。

**关键词:** 红花注射液; 糖尿病肾病; meta 分析; 试验序贯分析

中图分类号: R965.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)15-1877-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.014

引用本文: 蔡向军, 莫嘉浩, 周润吉, 等. 红花注射液治疗糖尿病肾病的 meta 分析及试验序贯分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1877-1883.

## Safflower Injection for Chronic Kidney Disease: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis

QI Xiangjun<sup>1a</sup>, MO Jiahao<sup>1b</sup>, ZHOU Runji<sup>1a</sup>, XU Hongbin<sup>1b</sup>, XING Wanli<sup>1a</sup>, LI Jinsheng<sup>1c</sup>, DENG Jieyi<sup>1b</sup>, LIANG Haorui<sup>1a</sup>, CHEN Guoming<sup>1a</sup>, CHEN Gangyi<sup>2\*</sup> (1.Guangzhou University of Chinese Medicine, a.the First Clinical Medical College, b.the Second Clinical Medical College, c.the Third Clinical Medical College, Guangzhou 510405, China; 2.Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically evaluate the clinical efficacy of safflower injection in the treatment of diabetic nephropathy. **METHODS** Such databases as CBM, CNKI, WanFang, VIP, PubMed, The Cochrane Library, Embase were searched in order to collect randomized controlled trials about safflower injection combined with conventional medication for diabetic nephropathy on the deadline to July 2018. Two researchers independently screened articles according to the inclusion and exclusion criteria, and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was carried by using RevMan 5.3 software, Egger test was carried by using Stata 14.0 software to evaluate publication bias, and nonparametric trim and fill method was used to evaluate the impact of publication bias on the results. Trial sequential analysis was performed by using TSA v0.9 software. GRADE pro 3.6 software was used to grade the evidence quality of key outcome indicators. **RESULTS** A total of 20 studies were included, including 1 640 patients with diabetic nephropathy. Meta-analysis showed that the curative effect of safflower injection combined with normal treatment in the improvement of total effective rate, decrease of serum creatinine(SCr), decrease of blood urea nitrogen(BUN), decrease of 24 h proteinuria were better than normal treatment with statistically significant, however, the quality of evidence was required to be improved. The results of publication bias test showed that there were publication bias in efficiency and BUN. Nonparametric trim and fill method showed that the results of meta-analysis were stable, and the possible publication bias did not affect the results. Trial sequential analysis showed that the evidence of effective rate, SCr and BUN was defined. **CONCLUSION** Safflower injection combined with normal treatment can increase the total effective rate, decrease SCr, BUN and 24 h proteinuria with statistically significant and a few adverse reaction. There are some limitations due to the quality of included literatures, still need to be validated with higher quality literatures.

**KEYWORDS:** safflower injection; diabetic nephropathy; meta analysis; trial sequential analysis

基金项目: 创新团队项目(2017TD07); 大学生创新创业项目省级立项(S201910572098)

作者简介: 蔡向军, 男 Tel: 13902332267 E-mail: 1596887580@qq.com \*通信作者: 陈刚毅, 男, 博士, 主任医师 Tel: 13763391386 E-mail: cgy08@126.com

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指糖尿病所致的肾脏疾病。DN 的发生与糖尿病进程有关,随着糖尿病的进展,约有 30%~50%的糖尿病患者可并发 DN<sup>[1-2]</sup>。其发病率呈上升趋势,并逐渐成为导致终末期肾脏病的首位病因<sup>[3]</sup>。我国糖尿病专家共识将 DN 的防治分为 3 个阶段,第一阶段重在预防,第二、第三阶段注重延缓 DN 的进展,出现肾功能不全时采取替代治疗,并肯定了中药提取物和中成药干预 DN 的积极作用<sup>[4]</sup>。近年来,中成药注射液干预 DN 有效性的循证证据不断的积累,许多循证医学证据表明肾康注射液<sup>[5-7]</sup>、黄芪注射液<sup>[8]</sup>、疏血通注射液<sup>[9]</sup>、银杏达莫注射液<sup>[10]</sup>等运用于 DN 时相较于对照组能令患者获益。红花注射液是临床常用的中成药注射液,主要有效成分有红花黄色素、红花苷、红花醌苷等<sup>[11]</sup>,主治冠心病、心肌梗死、高脂血症、糖尿病并发症等疾病,现代药理研究表明红黄芩素等物质能够通过改善肾血流、降低血脂、抗纤维化等多种机制治疗 DN,故近年来红花注射液逐渐用于 DN 的治疗<sup>[12]</sup>,但目前存在的红花注射液治疗 DN 的临床随机试验多为小样本,参考价值有限。本研究运用系统评价的方法对其疗效和安全性进行分析,以期红花注射液的运用提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 CBM、CNKI、WanFang、VIP、PubMed、The Cochrane Library、Embase 等,遴选红花注射液联合常规用药治疗糖尿病肾病的随机对照试验,检索时间均从建库至 2018 年 7 月,中文检索词“红花注射液”“红花”“红花油”“糖尿病肾病”“糖尿病性肾病”;英文检索词“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”“DN”“DKD”“safflower”“hong hua”“Glucose Injection”。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①研究类型:临床随机对照试验;②研究对象:受试者临床确诊为 DN,不受患者年龄、性别、病程及种族的限制;③干预措施:试验组在常规治疗的基础上给予红花注射液(剂型、剂量、用法及疗程不限),而对照组只给予常规治疗<sup>[13]</sup>(优化血糖控制和血压控制,即采用胰岛素治疗,并行降血脂、感染预防、消肿利尿、电解质紊乱纠正等)或常规治疗联合安慰剂治疗。

**1.2.2 排除标准** ①研究中受试者合并除糖尿病肾病以外的慢性肾脏疾病,且治疗以其他因素所致肾脏病为主者;②重复发表文献。

**1.2.3 结局指标** 总有效率、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量、不良反应类型及其例数等。

### 1.3 文献筛选和资料提取

收集关于红花注射液治疗 DN 的文献,由 2 名研究员独立按照初筛、全文筛选等步骤进行文献筛选,如遇分歧,则讨论解决或交由第 3 名研究者协助判断。资料提取内容包括①纳入研究的基本信息:文献标题、第一作者;②研究对象的基线特征和干预措施;③偏倚风险评价的关键要素;④结局指标。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的偏倚风险评价采用 Cochrane 5.1.0 手册中针对 RCT 的偏倚风险评价工具进行评价:①随机序列产生方法是否正确;②分配是否隐藏;③实施偏倚,受试者和研究者是否致盲;④测量偏倚,是否描述对评价者致盲;⑤随访偏倚,结局数据是否完整;⑥报告偏倚,是否存在选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。以上条目均以“low risk”“unclear risk”和“high risk”进行评价,“low risk”和“high risk”依赖于具体的风险信息判定,当无充足信息(或未提及)判定风险等级时,评价为“unclear risk”。由 2 位研究员独立进行偏倚风险评价,并交叉核对结果,如遇分歧,可由第 3 位研究者裁定。

### 1.5 统计分析

运用 RevMan 5.3 软件和 Stata 14.0 软件进行 meta 分析, TSA v0.9 软件进行序贯分析。计数资料采用风险比(RR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究间的异质性采用  $I^2$  检验进行分析。若  $0\% \leq I^2 < 25\%$ ,表明无异质性;若  $25\% \leq I^2 < 50\%$ ,表明存在轻度异质性;若  $50\% \leq I^2 < 75\%$ ,表明存在中度异质性;若  $75\% \leq I^2 < 100\%$ ,表明存在重度异质性。当  $I^2 < 50\%$  时采用固定效应模型进行分析;若  $I^2 \geq 50\%$  时采用随机效应模型进行分析。通过亚组分析以及敏感性分析探讨异质性的来源。运用 RevMan 5.3 软件绘制漏斗图评价发表偏倚,若提示存在可能的发表偏倚则运用 Stata 软件进行 Egger 检验定量评价发表偏倚,若仍显示存

在发表偏倚则运用非参数剪补法评价偏倚对所得结果的影响。随后对结局指标进行 TSA 分析, 运用 GRADE pro 3.6 软件进行证据质量评价分析。DN 常可伴发肾功能衰竭, 据此对所纳入的研究进行亚组分析。

## 2 结果

### 2.1 文献纳入结果

共检索到 492 篇文献, 其中 CNKI 102 篇、WanFang 41 篇、VIP 73 篇、CBM 221 篇、The Cochrane Library 51 篇、PubMed 4 篇、Embase 0 篇, 筛选查重后获得文献 445 篇, 经阅读文题摘要和全文后, 最终纳入文献 20 篇。

### 2.2 纳入文献的基本特征

各纳入研究的一般特征见表 1。本研究所纳入文献均为中文文献, 发表年限范围为 2002—2018 年, 最小样本量 16 例, 最大样本量 75 例, 共纳入 1 640 例患者, 治疗方案疗程为 2 周或 4 周, 其中对照组采用常规治疗(即应用胰岛素, 给予糖尿病饮食, 控制血压在正常范围, 同时给予改善贫血、降血脂、预防并控制感染、利尿消肿、纠正电解质紊乱等对症治疗), 共 799 例, 试验组采用常规治疗加红花注射液治疗, 共 841 例。在纳入

的研究中, 仅 1 项研究<sup>[14]</sup>报道了不良反应。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

共纳入 20 项研究, 随机序列的产生: 3 项研究<sup>[15,22,32]</sup>采用合理的随机方法; 3 项研究<sup>[14,25-26]</sup>实施了不恰当的随机分配方案; 其余研究仅提及“随机”。分配隐藏: 1 项研究<sup>[26]</sup>存在破盲的风险。实施偏倚: 1 项研究<sup>[26]</sup>存在破盲的风险。测量偏倚: 所有研究对此均未描述。随访偏倚: 1 项研究<sup>[14]</sup>报道了随访与脱落情况, 但未具体说明处理措施, 其余研究均未报道失访情况。所有研究均不存在报告偏倚以及其他来源偏倚。纳入研究的偏倚风险评价见图 1。

### 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 DN 有效率** 共纳入 17 项研究<sup>[14-21,23-27,30-33]</sup>, 包括试验组患者 707 例, 对照组患者 698 例。异质性检验结果显示  $I^2 = 50%$ , 属于中度异质性, 采

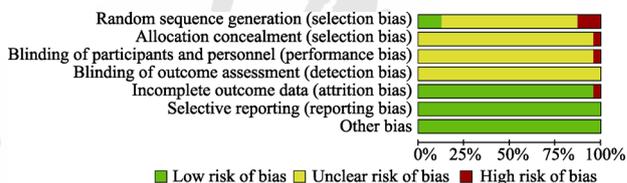


图 1 文献风险偏倚评价

Fig. 1 Bias risk assessment

表 1 文献基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of literature

作者年份	样本量		年龄		疗程		结局指标
	T	C	T	C	T	C	
杨彦春 2009 <sup>[14]</sup>	28	30	47~72 岁	45~68 岁	2 周	2 周	①
刘海军 2014 <sup>[15]</sup>	64	64	-	-	4 周	4 周	①
卢勇 2010 <sup>[16]</sup>	34	34	(56±11.6)岁	(56±11.6)岁	4 周	4 周	①②③④
方华 2016 <sup>[17]</sup>	45	45	(56.9±9.1)岁	(56.1±9.4)岁	4 周	4 周	①②③④
刘松涛 2017 <sup>[18]</sup>	34	34	43~77 岁, 平均(58.1±8.7)岁	43~77 岁, 平均(58.1±8.7)岁	4 周	4 周	①②③④
魏玉菊 2011 <sup>[19]</sup>	48	45	41~72 岁, 平均(57.3±9.2)岁	41~72 岁, 平均(57.3±9.2)岁	4 周	4 周	①②③④
王尚龙 2013 <sup>[20]</sup>	33	31	-	-	2 周	2 周	①
熊殿辉 2012 <sup>[21]</sup>	47	46	36~79 岁, 平均(57.2±9.8)岁	38~77 岁, 平均(56.9±9.1)岁	2 周	2 周	①②③④
郑卓 2016 <sup>[22]</sup>	30	30	45~65 岁, 平均(49±3.2)岁	47~62 岁, 平均(50±2.4)岁	4 周	4 周	②③④
田陈芳 2014 <sup>[23]</sup>	46	46	52~64 岁, 平均(55.1±8.5)岁	51~65 岁, 平均(55.6±8.7)岁	2 周	2 周	①②③④
曹莉 2015 <sup>[24]</sup>	47	46	40~71 岁, 平均(55.4±3.7)岁	42~75 岁, 平均(56.8±3.2)岁	2 周	2 周	①②③
邢国英 2016 <sup>[25]</sup>	33	33	58~71 岁	57~69 岁	4 周	4 周	①
陶翠萍 2014 <sup>[26]</sup>	75	75	38~79 岁, 平均(55.3±15.8)岁	37~77 岁, 平均(53.1±14.2)岁	4 周	4 周	①②③④
裴广忠 2005 <sup>[27]</sup>	30	30	-	-	4 周	4 周	①
赵景湘 2003 <sup>[28]</sup>	68	31	36~70 岁, 平均 55 岁	35~68 岁, 平均 54 岁	4 周	4 周	③
胥勋梅 2007 <sup>[29]</sup>	38	38	45~72 岁, 平均(55.4±9.1)岁	47~69 岁, 平均(54.3±8.1)岁	4 周	4 周	④
黄海峰 2017 <sup>[30]</sup>	40	40	54~71 岁, 平均(63.32±5.78)岁	55~73 岁, 平均(63.13±5.52)岁	4 周	4 周	①②③④
寻觅 2012 <sup>[31]</sup>	40	40	35~70 岁	35~70 岁	4 周	4 周	①
钟文权 2018 <sup>[32]</sup>	45	45	-	-	4 周	4 周	①②③
李海江 2004 <sup>[33]</sup>	16	16	30~70 岁, 平均 58.5 岁	30~70 岁, 平均 58.5 岁	2 周	2 周	①

注: T-试验组; C-对照组; ①-总有效率; ②-血肌酐; ③-尿素氮; ④-24 h 尿蛋白定量。

Note: T-test group; C-control group; ①-total effective rate; ②-SCr; ③-BUN; ④-24 h urine protein quantification.

用随机效应模型进行分析,结果显示,红花注射液组疗效优于常规对照组,其差异具有统计学意义[RR=1.27, 95%CI(1.18, 1.37), P<0.000 01],见图2。为探究异质性的来源,本研究将所得数据分为DN是否伴有肾功能衰竭2个亚组,亚组分析结果显示DN伴有肾功能衰竭亚组 I<sup>2</sup>=0%,各研究之间具有同质性,且红花注射液组有效率高于常规对照组[RR=1.26, 95%CI(1.19, 1.34), P<0.000 01];DN不伴有肾功能衰竭亚组 I<sup>2</sup>=86%,属于重度异质性,红花注射液组高于常规对照组[RR=1.29, 95%CI(1.23, 1.36), P<0.000 01],故是否伴有肾功能衰竭可能为异质性的来源,见图3。采用倒漏斗图法对总有效率指标进行发表偏倚分析,结果见图4。由图4可知,漏斗图中散点分布不对称,且部分散点位于可信限外,提示可能存在发表偏倚。为进一步评估,采用Stata 14.0软件进行Egger检验,结果显示P<0.05,偏倚的95%CI为[1.554 226, 3.232 829],表明存在发表偏倚。鉴于此,运用非参数剪补法增补虚拟文献评估发表偏倚对meta分析结果的影响,结果显示,剪补前的固定效应模型所得的RR值及其95%CI为[RR=1.29, 95%CI(1.23, 1.36), P<0.000 01],剪补后为[RR=1.174, 95%CI(1.101, 1.252)],剪补前后其95%CI均有统计学差异,表明结果稳定。

**2.4.2 SCr水平** 共纳入11项研究<sup>[16-19,21-24,26,30,32]</sup>,包括试验组患者491例,对照组患者486例。I<sup>2</sup>=0%,表明各研究之间具有同质性,采用固定效应模型进行分析,结果显示,红花注射液组SCr改善水平优于对照组,2组差异有统计学意义[MD=

-75.96, 95%CI(-85.25, -66.67), P<0.000 01]。倒漏斗图结果显示可能存在发表偏倚,运用Egger法对发表偏倚进行定量检验, P>0.05, 偏倚的95%CI为[-1.838 172, 1.369 234],表明不存在发表偏倚。

**2.4.3 BUN水平** 共纳入12项研究<sup>[16-19,21-24,26,28,30,32]</sup>,包括试验组患者559例、对照组患者517例。I<sup>2</sup>=66%,属于中度异质性。采用随机效应模型进行分析,结果显示,红花注射液组的BUN改善水平优于对照组,2组差异有统计学意义[MD=-2.50, 95%CI(-2.93, -2.06), P<0.000 01]。倒漏斗图结果显示可能存在发表偏倚,运用Egger法对发表偏倚进行定量检验, P<0.05, 偏倚的95%CI为[-3.276 575, -1.439 07],表明存在发表偏倚,进一步运用非参数剪补法分析偏倚对结果的影响,结果显示剪补前的随机效应模型所得的RR值及其95%CI为[MD=-2.50, 95%CI(-2.93, -2.06)],剪补后为[MD=0.147, 95%CI(0.098, 0.222)],剪补前后其95%CI均有统计学差异,表明结果稳定。

**2.4.4 24 h尿蛋白定量** 共纳入10项研究<sup>[16-19,21-23,26,29-30]</sup>,包括试验组患者437例、对照组患者433例, I<sup>2</sup>=18%,表明各研究之间具有同质性,采用固定效应模型进行分析,结果显示,红花注射液组的24 h尿蛋白定量改善水平优于对照组,2组差异有统计学意义[MD=-0.42, 95%CI(-0.47, -0.37), P<0.000 01]。倒漏斗图结果显示可能存在发表偏倚,运用Egger法对发表偏倚进行定量检验, P>0.05, 偏倚的95%CI为[-2.571 985, 3.248 47],表明不存在发表偏倚。

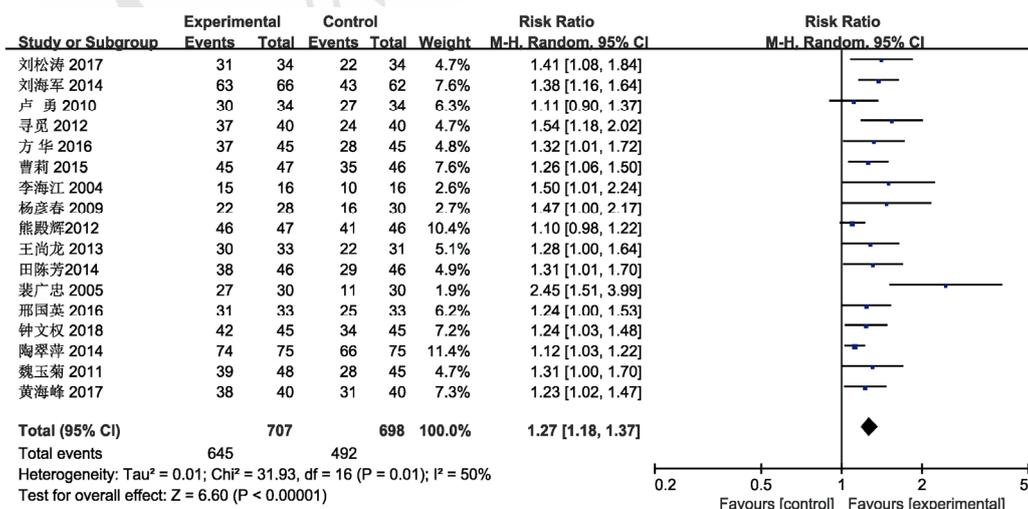


图2 2组患者有效率的meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot of meta-analysis of total effective rate of two groups

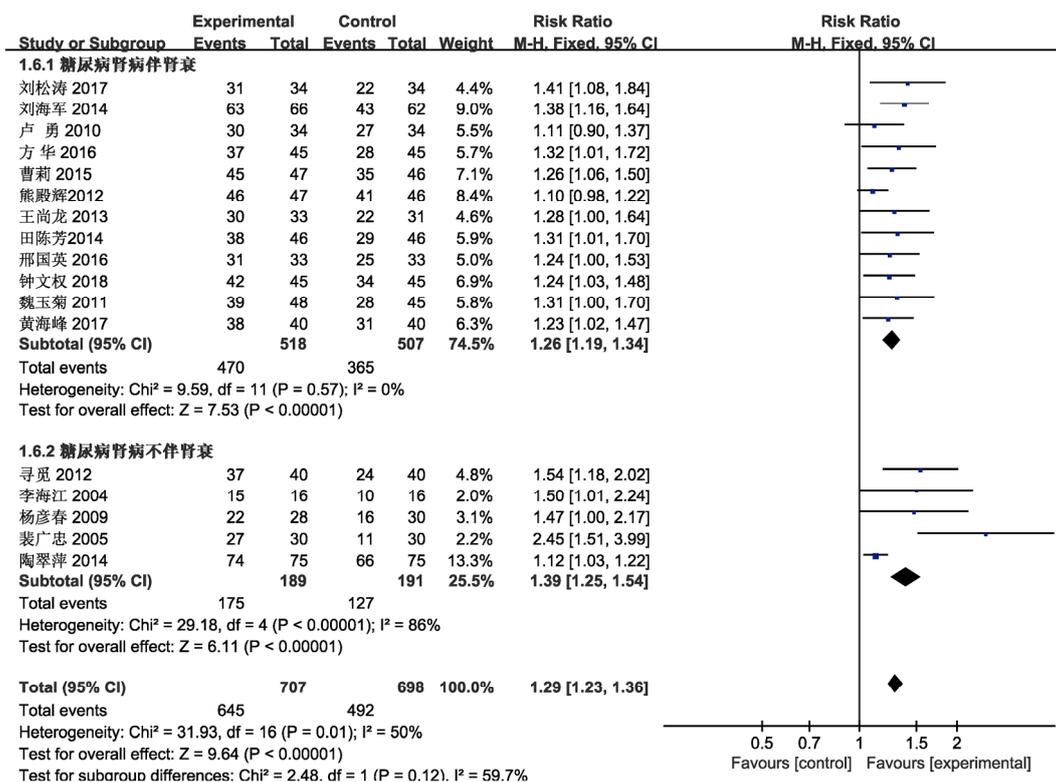


图3 有效率亚组 meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of subgroup meta-analysis of effective rate of two groups

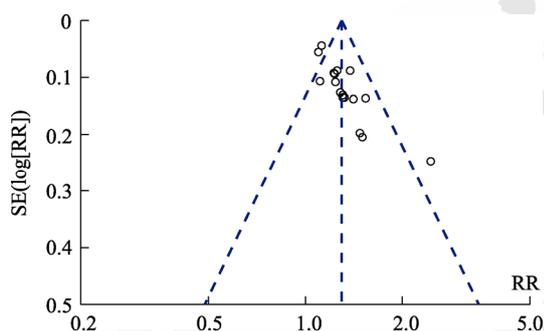


图4 发表偏倚分析漏斗图

Fig. 4 Funnel figure of publication bias

**2.4.5 不良反应** 在纳入的研究中,有 1 项研究出现不良反应<sup>[14]</sup>,具体情况:治疗组中 1 例由于脑出血转院治疗,3 例因痔疮便血、1 例因皮下瘀斑而停药,1 例死于糖尿病合并肝癌消化道出血。其余 21 项研究均无不良反应报道。

## 2.5 试验序贯分析

设定 I 类错误概率为  $\alpha=5\%$ , 统计学效能为 90%, 以样本量为期望信息值(RIS), 采用 TSA v0.9 软件, 对有效率、SCr、BUN 以及 24 h 尿蛋白进行 TSA 界值分析。有效率 TSA 结果见图 5, 在纳入第 7 项研究时样本量已超过  $RIS(n=462)$ , TSA 的结果显示, 累计的 Z 值穿过了传统界值, 同时也跨过了 TSA 界值, 说明所得结果可信。根据图

6~7, SCr 及 BUN 可以得到相似的结论。24 h 尿蛋白的 TSA 分析结果因信息量过少无法得出累积 Z 值与 TSA 界值之间的关系, 仍需更多的试验结果进行补充。

## 2.6 GRADE 系统证据分级

运用 GRADE pro3.6 软件以及评价方法, 对本研究所涉及的 4 个结局指标进行证据推荐等级评价, 结果显示本研究得到高质量证据、中等质量证据 0 条, 低质量证据 2 条, 分别为有效率和 SCr 水平, 极低质量证据 2 条, 分别为 BUN 和 24 h 尿蛋白水平。

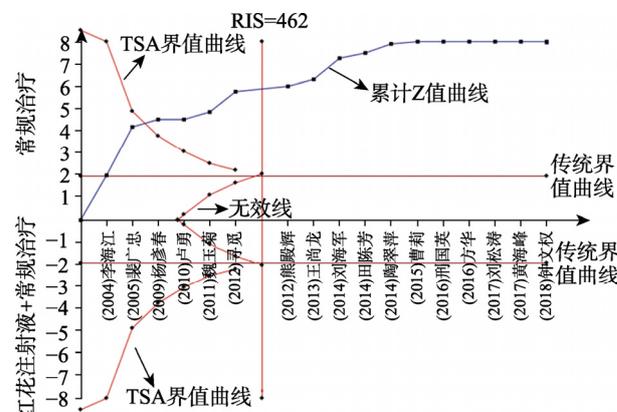


图5 总有效率的 TSA 分析结果

Fig. 5 Sequential analysis chart of total effective rate

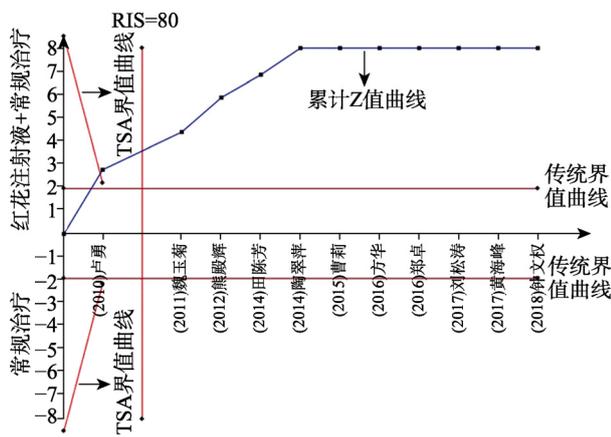


图 6 SCr 的 TSA 分析结果  
Fig. 6 Sequential analysis chart of serum creatinine

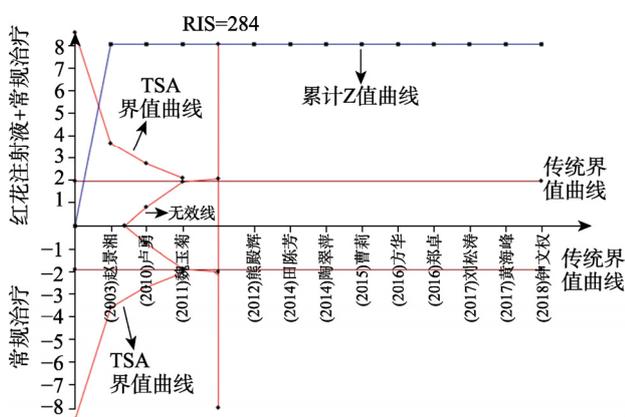


图 7 BUN 的 TSA 分析结果  
Fig. 7 Sequential analysis chart of blood urea nitrogen

### 3 讨论

中医认为 DN 属于“消渴”“水肿”“尿浊”等病证范畴，脾肾两虚是 DN 病机的关键，瘀血贯穿整个病程<sup>[34]</sup>。中成药在改善 DN 患者的临床症状及预后方面具有十分巨大的潜力<sup>[35-36]</sup>，红花注射液功擅活血化瘀，临床多用于治疗心脑血管疾病，现代药理学表明其拥有运用于 DN 的潜力，故有必要对其疗效和安全性进行系统评价。

#### 3.1 临床疗效及其安全性分析

Meta 分析结果显示，红花注射液联合常规措施治疗糖尿病肾病总有效率优于常规治疗组，且差异具有统计学意义，但结果具有中度异质性，通过亚组分析探究异质性的来源，结果显示 DN 是否伴肾功能衰竭可能是异质性的来源，伴有肾功能衰竭组所得结果仍然需要更多的临床随机对照试验进行证实；红花注射液联合常规治疗组的 SCr、BUN、24 h 尿蛋白定量均明显下降，结果均

优于对照组，其差异具有统计学意义。对所各项指标所纳入的研究采用倒漏斗图法和 Egger 检验分析发表偏倚，结果显示有效率和 BUN 2 个结局指标存在发表偏倚，继而运用非参数剪补法分析发表偏倚对结果稳定性的影响，结果显示本研究所得结果存在的发表偏倚并未对 meta 分析的结果产生影响。试验序贯分析结果表明，红花注射液联合常规治疗有效率高于常规治疗，能够更好地改善患者 SCr、BUN 水平，证据确切，24 h 尿蛋白因信息量缺乏无法获得 TSA 分析结果，仍需更多的临床随机对照试验进行补充。证据质量等级评定分析结果表明有效率和 SCr 指标为低质量证据，BUN 和 24 h 尿蛋白水平为极低质量证据。安全性方面，本研究所纳入的研究中仅 1 项报道了不良反应，说明其安全性较好。

#### 3.2 本研究的局限性

本研究所纳入的文献语种均为中文，且未收集灰色文献，可能存在一定的发表偏倚；本研究所纳的临床试验方法学质量普遍偏低，对于随机方法以及盲法的运用不够严谨；DN 是一种慢性疾病，需要进行长期调护，本研究所纳入的临床试验疗程较短，缺乏远期随访，无法进行更为客观的疗效评价。

#### 3.3 期待与展望

除上述本研究存在的局限性外，本研究尚面临许多临床试验设计问题：本研究将红花注射液联合常规治疗视为试验组，常规治疗为对照组，常规治疗虽均围绕控制血糖、降压、利尿等方面进行，但具体实施全凭医师个人的治疗经验，未能得到统一，而这种差异可能会导致各研究之间的不平衡性，如降压药的选用，血管紧张素 II 受体拮抗药可以通过改善肾血流动力学，亦可以发挥治疗作用；本研究所纳入的结局指标侧重于对肾功能进行评价，而忽略了对血糖、血压、糖化血红蛋白等与肾脏病进展有关指标的观察；本研究所涉及的大部分研究均未进行安全性研究和设计长期随访。

以上因素的存在影响了 meta 分析结果的完整性，降低了 meta 分析的可信度，故对所得结论临床仍需保持审慎的态度。仍需更多多中心、双盲、大样本、长期随访的临床试验对结果进行补充。

## REFERENCES

- [1] JOSEF C, ELIZABETH S, LESLEY A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States [J]. J Am Med Associ, 2007, 298(17): 2038-2047.
- [2] 魏敏, 姜泽, 杨静博, 等. 糖尿病肾病的治疗进展浅析[J]. 中国高新科技, 2018(4): 13-15.
- [3] 王海燕. 肾脏病学(第3版)(精)[M]. 人民卫生出版社, 2008.
- [4] 孙子林, 李全忠, 崔巍, 等. 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识[J]. 药品评价, 2017, 14(5): 7-14.
- [5] WANG L W, ZOU X R, DING X, et al. Shengkang injection in the treatment of diabetic nephropathy at stage III: A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Nephrol(临床肾脏病杂志), 2018, 18(10): 598-605.
- [6] XIE X Y, ZHANG M, ZHANG Y Y, et al. Meta analysis on efficacy of Shengkang Injection in treating stage III diabetic nephropathy [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2015, 30(10): 3676-3679.
- [7] ZHAO Y, YANG R H, CHEN J D, et al. Shengkang injection in the treatment of diabetic nephropathy meta-analysis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2015, 17(4): 165-167.
- [8] 杨天舒, 姚金铭, 赵军玉, 等. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病效果的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 83-85.
- [9] 郭伦. 疏血通注射液综合评价研究[D]. 河南中医药大学, 2016.
- [10] WANG H Y, CHEN S C, WANG Q. Meta-analysis on efficacy of YinXing Damo injection in the treatment of early diabetic nephropathy [J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2012, 50(28): 103-107.
- [11] HU X J, YIN S, YUAN T T, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of *Carthamus tinctorius* L [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2013, 31(3): 161-168, 197.
- [12] 郭锐. 红花及主要药效物质治疗糖尿病肾病机制研究进展[J]. 海峡药学, 2016, 28(8): 188-190.
- [13] 梁峰, 胡大一, 沈珠军. 2014 美国糖尿病指南: 糖尿病诊疗标准[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(6): 1182-1190.
- [14] 杨彦春, 张华珍. 红花注射液治疗糖尿病慢性并发症 28 例临床分析[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2009(7): 40-41.
- [15] 刘海军. 红花注射液治疗糖尿病肾病肾衰竭的疗效观察[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2014(5): 132.
- [16] LU Y, TANG S H, QIAN H J. Clinical efficacy of safflower injection in treatment of renal failure caused by diabetic nephropathy [J]. Clin J Med Off(临床军医杂志), 2010, 38(2): 240-242.
- [17] 方华. 红花注射液治疗糖尿病肾病肾衰竭的临床分析[J]. 医药卫生: 全文版, 2016(3): 253.
- [18] 刘松涛. 糖尿病肾病肾衰竭采用红花注射液治疗的临床观察[J]. 饮食保健, 2017, 4(16): 6-7.
- [19] 魏玉菊. 红花注射液治疗 93 例糖尿病肾病肾功能衰竭的临床疗效分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(20): 218-219.
- [20] 王尚龙. 红花注射液对糖尿病肾病肾功能衰竭的治疗效果[J]. 中国医药指南, 2013, 11(11): 267.
- [21] 熊殿辉. 红花注射液治疗 93 例糖尿病肾病肾功能衰竭的临床观察[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(28): 96.
- [22] 郑卓. 红花注射液治疗糖尿病肾病肾功能衰竭的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(24): 217.
- [23] 田陈芳. 探究红花注射液治疗糖尿病肾功能衰竭患者的临床疗效[J]. 糖尿病新世界, 2014(17): 13, 15.
- [24] 曹莉. 红花注射液治疗 93 例糖尿病肾病肾功能衰竭的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(89): 73, 77.
- [25] 邢国英. 红花注射液对糖尿病肾病肾功能衰竭的疗效体会[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(23): 4676-4677.
- [26] 陶翠萍. 红花注射液对糖尿病肾病的治疗效果[J]. 现代养生, 2014, 14(14): 248-249.
- [27] 裴广忠, 吴德州, 杨声坤. 红花注射液治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2005, 21(7): 34.
- [28] 赵景湘, 王玉珍. 红花注射液治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(12): 721-722.
- [29] 胥勤梅, 夏芳, 马勋龙, 等. 红花注射液治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(7): 993-994.
- [30] 黄海峰. 糖尿病肾病肾功能衰竭疾病施行红花注射液治疗的临床观察[J]. 心理医师, 2017, 23(22): 149-150.
- [31] 寻觅, 周理. 红花注射液联合胰激肽原酶治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 健康必读(中旬刊), 2012, 11(10): 259.
- [32] 钟文权. 红花注射液治疗糖尿病肾病肾衰竭的疗效观察[J]. 健康之路, 2018, 17(1): 184.
- [33] 李海江, 赵少锋. 卡托普利与红花注射液合用治疗糖尿病性肾病疗效观察[J]. 中国社区医师, 2004, 20(13): 27.
- [34] CHENG N N, WANG X S. A review on treating diabetic nephropathy in TCM [J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2016, 8(16): 146-148.
- [35] XU J L, MA W C, ZHANG M, et al. Efficacy of Chinese medicine preparation of Polygonati Rhizoma in the treatment of the 3rd stage of diabetic nephropathy: a meta-analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(4): 561-565.
- [36] YANG R C, ZHU X L, ZHANG H Q, et al. Effects of resveratrol and SRT1720 on expression of podocyte slit diaphragm elements in diabetic nephropathy rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(2): 164-168.

收稿日期: 2019-08-03

(本文责编: 沈倩)