

中西医结合治疗糖尿病肾病疗效的系统评价

张 熾, 叶学锋, 沈 伟, 涂 翔, 罗 梅

(成都中医药大学附属医院/临床医学院, 四川成都 610075)

【摘 要】目的: 运用循证医学的方法, 评价中西医结合治疗糖尿病肾病(DN)的疗效。方法: 收集中西医结合与单纯西医药治疗DN的随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(CCT), 评价纳入试验的质量, 采用Revman4.2.2软件进行Meta分析。结果: 纳入69篇RCT和1篇CCT, 全部论文被评为C级。Meta分析结果显示: 与单纯西医药治疗相比, 中西医结合治疗可进一步减少DN的尿白蛋白排泄率、24h尿白蛋白排泄量、24h尿蛋白定量、尿素氮、血清肌酐, 提高内生肌酐清除率和总有效率。结论: 中西医结合治疗优于单纯西医药治疗, 但由于本系统评价所纳入研究存在方法学上的缺陷, 加之评价的主要是DN相关的实验室指标, 而非终点指标, 所以中西医结合治疗DN的疗效尚需进一步研究。

【关键词】糖尿病肾病; 中医药治疗; Meta分析

中图分类号: R587.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2011)04-0031-04

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者主要的慢性微血管并发症之一, 目前针对DN西医的主要防治措施不能完全防止DN的发生、进展。因此, 积极探索有效的治疗手段非常必要。中医古籍中无关于DN的独立病名记载, 多在消渴病中依据其病机、症状描述为“肾消”、“下消”、“尿浊”、“关格”等, 几千年来积累了许多治疗消渴尿浊的疗法和方药。本文旨在利用循证医学系统评价的方法, 初步评估中西医结合治疗糖尿病肾病的疗效是否优于单纯西医药治疗。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验或半随机对照试验, 不论其是否采用盲法。

1.1.2 研究对象

①糖尿病的诊断标准符合WHO(1980, 1985年或1999年)或者ADA(1997年)诊断标准, DN根据Mogensen分期标准, 不受患者糖尿病类型、年龄、性别、病程及种族的限制; ②有DN的症状和体征; ③尿白蛋白排泄率、24h尿蛋白定量或血清肌酐升高或内生肌酐清除率降低等; 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。

1.1.3 干预措施

对照组采用单纯西医药治疗, 试验组在相同治疗的基础上加用中医药, 包括中药、中成药、中药灌肠、中药注射液, 剂量不限。

1.1.4 结局指标

①尿白蛋白排泄率(UAER), ②24h尿白蛋白排泄量(UAE), ③24h尿蛋白定量, ④内生肌酐清除率(CCr), ⑤尿素氮(BUN), ⑥血清肌酐(SCr), ⑦总有效率, ⑧不良反应。

1.2 排除标准

①综述, 专家经验总结, 评价性文章, 理论阐述; ②无随机对照, 或中药与中药的对照试验, 或单纯中药与西药的对照试验; ③动物试验、专门的不良反应报道及药理学、药代动力学等非临床试验研究。

1.3 资料检索

计算机检索美国医学文摘数据库(Medline, 1978—2009年)、维普中文科技期刊全文数据库(1989—2009年)、中国生物医学文献数据库(1990—2009年)、万方中华医学会数字化期刊(1998—2009年)及万方数字化期刊全文数据库(1984—2009年)。

收稿日期: 2010-12-29 修回日期: 2011-03-12

作者简介: 张熾(1979~), 女, 山西临汾人, 讲师, 在读博士, 研究方向: 中西医结合临床(肾脏疾病方向)。

1.4 纳入文献的方法学质量评价

各临床试验的方法学质量由两位研究者分别评判,如遇分歧,则通过讨论或征求第 3 位研究者的意见解决。纳入研究的方法学质量采用 Cochrane 协作网提供的简单方法,从以下 4 个方面进行评价:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏、方法是否正确;③是否采用盲法;④有无失访或退出,在有失访或退出时是否采用意向性治疗分析(ITT)。如果所有 4 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性为最小(A 级);如果其中任 1 条或多条质量评价标准仅为部份满足,则该研究存在偏倚的中等程度可能性(B 级);如果其中任 1 条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在偏倚的高度可能性(C 级)。

1.5 统计学方法

系统分析使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2.2 软件。计数资料采用危险比率 RR 及其 95% CI;计量资料采用加权均数差(WMD)及其 95% CI,当测量方法或单位不同时,则选择标准均数差(SMD)及其 95% CI。各临床试验的异质性检验采用卡方检验,若无统计异质性,Meta 分析选择固定效应模型,若有异质性,则分析其来源,如各试验间无临床异质性,则选择随机效应模型分析,若系各试验的方法学质量而导致的异质性,则按方法学质量等级进行分层分析。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征与方法学质量评价

全部阅读全文,最终纳入 69 篇中文随机对照试验和 1 篇中文半随机对照试验。所有论文被评为 C 级。所有研究均在中国大陆进行,所有患者均为中国人。其中 1 个试验^[1]采用了 SAS 软件编程单盲法,1 个试验^[2]采用了计算机随机(具体不详)单盲法,3 个试验^[3-5]采用了随机表法,3 个试验^[6-8]采用了随机抽签,1 个试验^[9]采用了简单随机(具体不详),1 个试验^[10]采用了半随机方法(按就诊顺序),其余试验均未交代具体的随机方法(仅有“随机”字样);未交代随机方法的试验中有 2 个试验^[11,12]采用了单盲,1 个试验^[13]采用了双盲,其余的未交代是否采用盲法;分配隐藏方案均不清楚;有 2 个试验^[1,14]存在失访或退出,但未进行意向分析。所有研究均提及了各组在年龄、性别、病程、体重指数等基线方面无显著性差异

($P > 0.05$),具有可比性,但均未列出具体的统计分析。

2.2 统计分析结果

2.2.1 尿白蛋白排泄率(UAER)

有 17 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较。异质性检验显示组间有差异($P < 0.000\,01$, $I^2 = 88.6\%$),但各试验具有临床同质性,故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果两组疗效有差异 [$WMD = -33.32$, 95% CI ($-39.78, -26.85$), $P < 0.000\,01$],故中西医结合治疗可进一步减少 DN 的 UAER。

2.2.2 24h 尿白蛋白排泄量(UAE)

有 18 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较,其中 1 个试验^[15]分为微量和大量白蛋白尿两个亚组,分别纳入进行评价。异质性检验显示组间有差异($P < 0.000\,01$, $I^2 = 99.3\%$)。但各试验具有临床同质性,故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示两组疗效有差异 [$WMD = -60.34$, 95% CI ($-82.63, -38.05$), $P < 0.000\,01$],故中西医结合治疗可进一步减少 DN 的 24h 尿白蛋白排泄量。

2.2.3 24h 尿蛋白定量

有 32 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较,其中 1 个试验^[16]分为早期 DN、临床 DN 和晚期 DN 3 个亚组,1 个试验^[17]在西医药治疗的基础上分别加用了两种中药进行治疗,均分别纳入进行评价;有 1 个试验^[18]仅对临床 DN 组患者进行了 24h 尿蛋白定量,仅将这一组纳入评价。异质性检验显示组间有差异($P < 0.000\,01$, $I^2 = 90.7\%$)。但各试验具有临床同质性,故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示两组疗效有差异 [$SMD = -1.04$, 95% CI ($-1.33, -0.74$), $P < 0.000\,01$],故中西医结合治疗可进一步减少 DN 的 24h 尿蛋白定量。

2.2.4 内生肌酐清除率(CCr)

有 7 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较。异质性检验显示组间有差异($P = 0.001$, $I^2 = 72.9\%$)。但各试验具有临床同质性,故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示两组疗效有差异 [$SMD = 0.37$, 95% CI ($0.05, 0.69$), $P = 0.02$],故中西医结合治疗可进一步提高 DN 的 CCr。

2.2.5 尿素氮 (BUN)

有 23 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较, 其中 1 个试验^[16]分为早期 DN、临床 DN 和晚期 DN 3 个亚组, 分别纳入进行评价; 1 个试验^[18]分为早期 DN 和临床 DN 两个亚组, 分别纳入进行评价。异质性检验显示组间有差异 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 97.5\%$)。但各试验具有临床同质性, 故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示两组疗效有差异 [$WMD = -1.59$, $95\% CI (-2.20, -0.98)$, $P < 0.000\ 01$], 故中西医结合治疗可进一步降低 DN 的 BUN。

2.2.6 血清肌酐 (SCr)

有 30 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较, 其中 1 个试验^[16]分为早期 DN、临床 DN 和晚期 DN 3 个亚组, 1 个试验^[18]分为早期 DN 和临床 DN 两个亚组, 均分别纳入进行评价。异质性检验显示组间有差异 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 99.3\%$)。但各试验具有临床同质性, 故采用随机效应模型进行效应量的合并。结果显示两组疗效有差异 [$WMD = -22.16$, $95\% CI (-28.76, -15.56)$, $P < 0.000\ 01$], 故中西医结合治疗可进一步降低 DN 的 SCr。

2.2.7 总有效率

有 49 个试验进行了中西医结合与单纯西医药治疗间的比较。异质性检验显示组间无差异 ($P = 0.78$, $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行效应量的合并。结果显示两组有差异 [$RR = 4.41$, $95\% CI (3.74, 5.19)$, $P < 0.000\ 01$], 故中西医结合治疗可进一步提高 DN 的总有效率。

2.3 不良反应

70 个试验中有 3 个试验^[1,14,19]报告存在不良反应, 有 5 个试验^[5,20,21,22,23]明确报告没有不良反应发生, 其余均未提及药物不良反应的问题。因此本系统评价未能对中西医结合治疗的药物不良反应做出评价。

2.4 敏感性分析

由于纳入的 70 个试验的方法质量学均较差, 没有一篇研究方法学质量为 A 级, 故无法进行低质量研究的敏感性分析; 同时由于 70 个试验中仅 1 个试验^[13]提及采用了双盲法, 4 个试验^[1,2,11,14]提及采用了随机单盲法, 且在报告中均未具体描述盲法的实施方案, 故本系统评价无法进行排除未采

用盲法的临床试验的敏感性分析。

2.5 发表偏倚的评估

我们对纳入评估的比较 24h 尿蛋白定量的 32 个试验进行了“漏斗图”分析, 结果显示不对称, 提示可能存在发表偏倚, 即阴性结果的试验可能未发表。

3 讨论

DN 已成为导致终末期肾病 (ESRD) 的主要致病因素。目前针对 DN 不少临床医生倾向于中西医结合治疗以延缓肾衰进程。

本系统评价所纳入的 70 个研究均有明确的诊断标准, 各研究都提及干预前组间具有可比性, 但总体研究质量较低; 同时由于我们中药剂型的限制, 盲法很难做到。所用资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献。因此, 今后的研究要扩大样本量、严格随机分组、进行随机方案的隐藏、尽可能采用盲法, 延长随访时间, 验证其疗效与安全性, 以获取最佳证据。

4 结论

本系统评价的结果显示, 对尿白蛋白排泄率、24h 尿微量白蛋白量、24h 尿蛋白定量、内生肌酐清除率、血清肌酐、尿素氮的治疗及总有效率上, 中西医结合治疗优于单纯西医药治疗。但由于本系统评价所纳入研究存在方法学上的缺陷, 加之评价的主要是 DN 相关的实验室指标, 而非终点指标, 所以中西医结合治疗能否改善 DN 患者的生活质量, 有效防止 ESRD 的发生尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 张丽芬, 赵进喜, 吕仁和, 等. 糖尿病肾病肾功能不全防治优化方案的有效性和安全性研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47 (10): 755-758.
- [2] 湛洁, 苏经格. 益气养阴活血方治疗糖尿病肾病 30 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2006, 47 (11): 841-843.
- [3] 赵进喜, 牟新, 王世东, 等. 中西医结合治疗糖尿病肾病肾功能不全失代偿期临床分析 [J]. 中医医药学刊, 2005, 23 (3): 440-442.
- [4] 孙元莹, 张莹, 李志军, 等. 神农 33 注射液合黄芪注射液治疗糖尿病肾病 34 例 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18 (3): 669-670.
- [5] 范冠杰, 唐成玉, 李双蕾, 等. 益气养阴活血法对早期糖尿病肾病患者一氧化氮的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (12): 912-914.
- [6] 孔祥明, 梁炜. 大黄糖肾胶囊对早期糖尿病肾病的临

- 床疗效 [J]. 现代医学, 2002, 30 (6): 363-365.
- [7] 倪海洋, 罗苏生, 邵国民, 等. 刺五加注射液对早期糖尿病肾脏病变及血浆、尿内皮素的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21 (2): 105-107.
- [8] 周锦. 降糖益肾汤治疗糖尿病肾病 35 例 [J]. 中国中医药科技, 1997, 4 (4): 247-248.
- [9] 董飞侠. 降糖保肾方治疗糖尿病 45 例临床观察 [J]. 中医药通报, 2003, 2 (2): 123-124.
- [10] 廖化明. 补肾活血法治疗糖尿病肾病 36 例疗效观察 [J]. 湖南中医药导报, 2001, 7 (1): 17-18.
- [11] 陈艳, 张燕, 刘东玉. 加味地黄汤对糖尿病肾病尿蛋白含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21 (3): 182-184.
- [12] 王文英, 胡柳萍. 中药灌肠治疗糖尿病肾病慢性肾衰的疗效观察 [J]. 江西中医药, 2006, 37 (284): 24-25.
- [13] 程业刚, 王小琴, 邵朝弟, 等. 糖肾颗粒治疗糖尿病肾病的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29 (6): 16-17.
- [14] 董砚虎, 逢力男, 王秀军, 等. 黄芩甙治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 山东医药, 1998, 38 (12): 7-8.
- [15] 王继平, 马丽. 糖肾宁片对早期糖尿病肾病 24 小时尿蛋白排泄率的影响 [J]. 中华实用中西医杂志, 2002, 2 (15): 455.
- [16] 张英, 杨雨旺, 刘零. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病 35 例临床观察 [J]. 中原医刊, 2002, 29 (3): 49-50.
- [17] 石寒冰, 孙兴元. 黄芪注射液与血塞通治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2001, 10 (1): 35.
- [18] 张彤, 朱雪萍, 盖云. 益肾健脾活血法对糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19 (3): 288-289.
- [19] 温玉玮. 中西医结合治疗临床期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2007, 16 (6): 664, 666.
- [20] 蔡梅芳, 林盛, 李浙成, 等. 葛根素治疗 2 型糖尿病肾病疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2003, 13 (10): 627-628.
- [21] 刘智梅, 俞亚光. 黄芪注射液治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14 (12): 745, 778.
- [22] 施萍, 李正. 黄芪在糖尿病肾病治疗中降低尿微量白蛋白的作用 [J]. 现代临床医学, 2005, 31 (2): 89-90.
- [23] 梁森. 首乌延寿丹对糖尿病肾病各项指标的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2007, 19 (3): 226-227.

(编辑: 李 平)

The Effect of Combined Treatment of Chinese Medicine and Western Medicine on Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis

ZHANG Yan, YE Xue-feng, SHEN wei, TU Xiang, LUO Mei

(Teaching and Research Section of Western Medicine, School of Clinical Medicine/The affiliated Hospital,
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, China)

[ABSTRACT] Objective: To assess the effect of combined treatment of Chinese medicine and western medicine on diabetic nephropathy (DN). Methods: Randomized or semi-randomized controlled trials (RCT or CCT) which compared combined treatment of Chinese medicine and western medicine with western medicine alone were collected. The methodological qualities of included studies were evaluated and meta-analysis was performed. Results: 69 Chinese RCTs and 1 CCT were included in this review. All trials were classified as grade C. The results of meta-analysis demonstrated that compared with western medicine alone, combination with Chinese medicine could significantly decrease the urinary albumin excretion rate, the 24-hour urinary albumin excretion, the 24-hour urinary protein excretion, blood urea nitrogen and serum.

[KEY WORDS] diabetic nephropathy; chinese medical treatment; meta-analysis

作者：张熾，叶学锋，沈伟，涂翔，罗梅，ZHANG Yan，YE Xue-feng，SHEN wei，TU Xiang，LUO Mei
作者单位：成都中医药大学附属医院/临床医学院，四川成都，610075
刊名：云南中医学院学报 
英文刊名：Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine
年，卷(期)：2011, 34(4)
被引用次数：2次

参考文献(23条)

1. 张丽芬;赵进喜;吕仁和 糖尿病肾病肾功能不全防治优化方案的有效性和安全性研究[期刊论文]-中医杂志 2006(10)
2. 湛洁;苏经格 益气养阴活血方治疗糖尿病肾病30例临床研究[期刊论文]-中医杂志 2006(11)
3. 赵进喜;牟新;王世东 中西医结合治疗糖尿病肾病肾功能不全失代偿期临床分析[期刊论文]-中医药学刊 2005(03)
4. 孙元莹;张莹;李志军 神农33注射液合黄芪注射液治疗糖尿病肾病34例[期刊论文]-时珍国医国药 2007(03)
5. 范冠杰;唐成玉;李双蕾 益气养阴活血法对早期糖尿病肾病患者一氧化氮的影响[期刊论文]-中国中西医结合杂志 2002(12)
6. 孔祥明;梁炜 大黄糖肾胶囊对早期糖尿病肾病的临床疗效[期刊论文]-现代医学 2002(06)
7. 倪海洋;罗苏生;邵国民 刺五加注射液对早期糖尿病肾脏病变及血浆、尿内皮素的影响[期刊论文]-中国中西医结合杂志 2001(02)
8. 周锦 降糖益肾汤治疗糖尿病肾病35例 1997(04)
9. 董飞侠 降糖保肾方治疗糖尿病45例临床观察[期刊论文]-中医药通报 2003(02)
10. 廖化明 补肾活血法治疗糖尿病肾病36例疗效观察[期刊论文]-湖南中医药导报 2001(01)
11. 陈艳;张燕;刘东玉 加味地黄汤对糖尿病肾病尿蛋白含量的影响 1996(03)
12. 王文英;胡柳萍 中药灌肠治疗糖尿病肾病慢性肾衰的疗效观察[期刊论文]-江西中医药 2006(284)
13. 程业刚;王小琴;邵朝弟 糖肾颗粒治疗糖尿病肾病的临床观察[期刊论文]-湖北中医杂志 2007(06)
14. 董砚虎;逢力男;王秀军 黄芩甙治疗糖尿病肾病疗效观察 1998(12)
15. 王继平;马丽 糖肾宁片对早期糖尿病肾病24小时尿蛋白排泄率的影响 2002(15)
16. 张英;杨雨旺;刘零 黄芪注射液治疗糖尿病肾病35例临床观察[期刊论文]-中原医刊 2002(03)
17. 石寒冰;孙兴元 黄芪注射液与血塞通治疗早期糖尿病肾病疗效观察[期刊论文]-中国中医急症 2001(01)
18. 张彤;朱雪萍;盖云 益肾健脾活血法对糖尿病肾病的临床研究[期刊论文]-中华实用中西医杂志 2006(03)
19. 温玉玮 中西医结合治疗临床期糖尿病肾病疗效观察[期刊论文]-中国中医急症 2007(06)
20. 蔡梅芳;林盛;李浙成 葛根素治疗2型糖尿病肾病疗效观察[期刊论文]-浙江中西医结合杂志 2003(10)
21. 刘智梅;俞亚光 黄芪注射液治疗糖尿病肾病疗效观察[期刊论文]-浙江中西医结合杂志 2004(12)
22. 施萍;李正 黄芪在糖尿病肾病治疗中降低尿微量白蛋白的作用[期刊论文]-现代临床医学 2005(02)
23. 梁淼 首乌延寿丹对糖尿病肾病各项指标的影响[期刊论文]-中医药临床杂志 2007(03)

引证文献(2条)

1. 韩茂志 补肾益气活血方治疗糖尿病肾病临床研究[期刊论文]-河南中医 2013(9)
2. 刘兆兰,李青,牟钰洁,高颖,刘建平 巢式病例对照研究在中医药治疗糖尿病肾病疗效评价中的应用探讨[期刊论文]-中西医结合学报 2012(9)