

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.009

温阳降浊中药治疗糖尿病肾病 Meta 分析*

熊晓东, 陈西慧

(辽宁省沈阳市第二中医医院内分泌科, 辽宁 沈阳 110101)

摘要:目的 系统评价温阳降浊中药治疗糖尿病肾病(DN)的有效性。方法 计算机检索各数据库从建库到2017年6月,同时辅以人工检索。收集温阳降浊中药对比西药类药物治疗DN的随机对照试验。采用Rev Man 5.3软件分析。结果 常规西药基础上联合温阳降浊中药治疗DN肌酐($P=0.0002$)、尿素氮($P<0.0001$)、24h尿蛋白定量($P<0.0001$)的疗效优于单用西药组;常规西药基础上联合温阳降浊中药降低DN 24h尿蛋白定量($P<0.0001$)的作用优于血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类药物;温阳降浊中药治疗DN的总体疗效显著;倒漏斗图显示较对称,无明显发表偏倚。结论 温阳降浊中药治疗DN安全、有效。

关键词:温阳降浊;中药;糖尿病肾病;系统评价

中图分类号:R285.6;R255.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0027-05

Clinical Efficacy of Warming Yang and Descending Turbid Traditional Chinese Medicine in Treating Diabetic Nephropathy: a Meta Analysis

Xiong Xiaodong, Chen Xihui

(Department of Endocrinology, The Second TCM Hospital of Shenyang, Shenyang, Liaoning, China 110101)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness of warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy(DN). **Methods** We searched the databases from inception to June 2017 by computer and manual retrieval, the randomized controlled trials(RCTs) of comparative effect between warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine and Western medicine in the treatment of DN were collected. Revman 5.3 software was adopted to carry out Meta analysis. **Results** The conventional Western medicine combined with warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine in the treatment of DN had better curative effect on creatinine ($P=0.0002$), urea nitrogen ($P<0.0001$), 24 h urine protein quantity ($P<0.0001$) than the single Western medicine group. The conventional Western medicine combined with warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine in the treatment of DN has better curative effect on reducing 24 h urine protein quantity than the drug of ACEI or ARB. The effect of warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine in the treatment of DN was significant. Funnel plot showed the figure was much more symmetric without significant publication bias. **Conclusion** Warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine in the treatment of DN has good effect and high safety.

Key words: warming Yang and descending turbid; traditional Chinese medicine; diabetic nephropathy; system evaluation

糖尿病肾病(DN)临床以蛋白尿、水肿、高血压、渐进性的肾功能损害为特征,是糖尿病微血管并发症之一,在糖尿病人群中的发病率为20%~40%^[1]。现代医学主要采取控制危险因素血糖、血压、血脂等常规治疗,联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)和安多明等治疗早期DN的异常蛋白尿,DN晚期主要采用透析及肾脏移植等手段,尚无其他特效方法,是中医学将本病归于水肿、尿浊、虚劳等范畴,各医家从气血阴阳辨证论治DN,温阳降浊中药治疗DN便是其中之一。本研究中对目前的温阳降浊中药治疗DN的临床研究进行了Meta分析,系统评价其临床疗效和安全性,为DN的治疗提供有利参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

研究类型:随机对照试验(RCT);语种限制为中文

和英文。

纳入标准:研究对象符合世界卫生组织(WHO)1999年糖尿病诊断标准或中药新药临床研究指导原则(1993年)的诊断标准;符合DN诊断标准,即糖尿病及其并发症中西医诊治学(1997年)的诊断标准。

干预措施:温阳降浊中药联合常规西药组对比单独应用常规西药组;温阳降浊中药联合常规西药组对比ACEI/ARB联合常规西药组。

结局指标:肌酐;尿素氮;24h尿蛋白定量。

排除标准:未设对照组,或试验设计组不严谨,统计方法不恰当;综述性文件;重复发表的文献。

1.2 文献检索与资料提取

以“糖尿病肾病”“中药治疗”“糖尿病肾病”“温阳降浊中药”“糖尿病肾病”“真武汤”中文检索词,检索中华生物文献数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中

*基金项目:辽宁省沈阳市科技计划人口与健康专项[17-230-9-28]。

第一作者:熊晓东(1972-),男,博士研究生,副主任中医师,研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢性疾病,(电子信箱)xiaochen3049@163.com。

文科技期刊全文数据库(VIP)、万方中华生物医学学会数字化期刊及万方数字化期刊全文数据库;以“Diabetic nephropathy”“Traditional Chinese medicine treatment”“Diabetic nephropathy”“Warming Yang and descending turbid traditional Chinese medicine's treatment”“zhenwu decoction”英文检索词,检索 PubMed, EMBASE, Cochrane library, ISI Web of Science 等英文数据库。检索时间:以各数据库建库到 2017 年 6 月。若数据资料不全或不能获取全文则打电话或发送邮件联系作者。同时,辅以人工检索正在进行的临床试验目录和未发表的灰色文献(如会议文献、学位论文)。

参照 Cochrane 系统评价员手册 4.2.2 版推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量。所有文献由 2 位研究者分别独立进行评价,如意见不一致,通过讨论解决。评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、退出或失访。

1.3 数据处理

采用 Cochrane 协作网 Rev Man 5.3 软件,通过 χ^2 检验对文献进行异质性检验。 $P > 0.05$ 表明研究结果间无显著性差异,采用固定效应模型; $P < 0.05$ 表明研究结果间有显著性差异,采用随机效应模型;发表偏倚采用倒漏斗图;采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检文献 181 篇,通过阅读文题、摘要和全文,排除

不符合纳入标准的文献 124 篇,再排除质量较差文献 39 篇,最终纳入 18 篇 RCT 文献^[2-19]。基本信息见表 1。

2.2 文献方法学质量评价

共 1 507 例患者纳入研究,18 篇文献研究均采用中文进行发表,均提及试验中为随机分组,但仅有 7 篇提及随机分组方法,其余均不清楚。分配方案仅有文献[19]有描述,是否使用盲法、有无失访和退出只有文献[19]有叙述,所有文献基线均一致。文献质量等级评定,其中 1 篇被评为 A 级,6 篇被评为 B 级,其余被评为 C 级。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组

肌酐:文献[4-5,7-10,12,19]报道了两组对肌酐的影响。异质性检验示有统计学异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 93\%$),采用随机效应模型分析,总体效应检验示有统计学异质性[$SMD = -1.21, 95\% CI(-1.85, -0.57)$, $P = 0.000 2$]。结果显示,在常规西药基础上联合温阳降浊中药治疗更能降低糖尿病肾病患者的肌酐(图 1)。

尿素氮:文献[7-10,19]报道了对尿素氮的影响。异质性检验示无统计学异质性($P = 0.74$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型分析,总体效应检验示有统计学异质性[$SMD = -0.46, 95\% CI(-0.66, -0.26)$, $P < 0.000 01$]。结果显示,在常规西药基础上联合温阳降浊中药治疗更能降低糖尿病肾病患者的尿素氮(图 2)。

24 h 尿蛋白定量:文献[4,8-12,19]报道了两组对

表 1 纳入研究的基本信息

文献	样本量(例)		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		病程($\bar{X} \pm s$,年)		性别比(男/女,例)		干预措施		疗程	基线
	治	对	治	对	治	对	治	对	治	对		
张学奎 2010 ^[2]	45	40	-	-	-	-	25/20	23/17	C+B+Z	C+B	1月	Y
郑镇雄 2011 ^[3]	68	68	55.6±9.32	55.6±9.32	10.6±4.3	10.6±4.3	-	-	C+B+Z	C+B	4周	Y
王淑兰 2016 ^[4]	65	65	46.82±7.65	45.69±7.26	18.42±4.15	18.87±4.36	34/31	32/33	C+B+Z	C+B	1月	Y
胡昌珍 2012 ^[5]	34	34	46.5±10.8	47.8±12.3	12.2±5.9	13.3±7.2	24/10	22/12	C+B+Z	C+B	1月	Y
朱云利 2013 ^[6]	28	22	54.5±2.1	56.3±1.8	10.8±2.3	9.3±1.7	16/12	14/8	C+B+Z	C+B	2月	Y
熊晓东 2012 ^[7]	70	50	60±18	63.5±15.5	-	-	42/28	30/20	C+Z	C	2月	Y
亚东 2008 ^[8]	30	30	36~66	36~66	-	-	-	-	C+B+Z	C+B	2月	Y
赵春瑞 2015 ^[9]	40	40	50.7±2.8	51.2±3.2	9.7±2.1	8.9±2.4	27/13	25/15	C+Z	C	2月	Y
陈辉 2009 ^[10]	40	40	72	74	-	-	28/12	26/14	C+B+Z	C+B	2月	Y
龚剑华 2001 ^[11]	31	30	65.8	66.7	-	-	16/15	16/14	C+B+Z	C+B	6周	Y
申弘道 2011 ^[12]	31	31	68.9±5.4	69.8±6.8	-	-	17/14	17/14	C+B+Z	C+B	1月	Y
谢鸥 2015 ^[13]	88	32	59.7±3.1	59.7±3.1	12.3±2.7	11.8±2.5	42/46	18/14	C+Z	C+A	1月	Y
蓝柳贵 2006 ^[14]	30	30	18~65	18~65	-	-	13/17	14/16	C+Z	C+A	8周	Y
周英 2007 ^[15]	38	37	63.4±8.9	61.6±9.72	11.03±5.7	12.12±6.62	18/20	21/16	C+Z	C+A	8周	Y
郭娟英 2016 ^[16]	57	57	58.9±10.4	59.2±11.3	9.6±3.1	9.2±2.8	29/28	27/30	C+Z	C+A	24周	Y
朱秀萍 2016 ^[17]	35	35	58.4±5.5	58.5±5.6	4.2±1.7	4.3±1.6	19/16	18/17	C+Z	C+A	1月	Y
钱彩凤 2016 ^[18]	38	38	57.17±7.03	56.89±7.43	10.78±2.8	10.26±2.75	18/20	17/21	C+Z	C+A	4周	Y
辛奇遥 2017 ^[19]	30	30	50.57±15.17	52.57±15.77	12.25±3.77	13.17±2.12	16/14	18/12	C+Z	C+A	2周	Y

注:“治”为治疗组,“对”为对照组;C为常规治疗,B为ACEI/ARB治疗,Z为中药治疗,A为ACEI/ARB治疗;Y表示统计学分析。

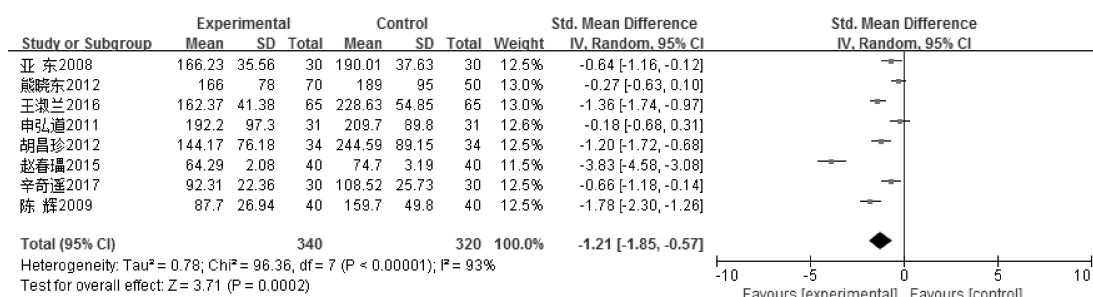


图1 温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组肌酐森林图

24 h 尿蛋白定量的影响。异质性检验示有统计学异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型分析, 总体效应检验示有统计学异质性 [$SMD = -2.48$, 95% $CI (-3.65, -1.31)$, $P < 0.0001$]。结果显示, 在常规西药基础上联合温阳降浊中药治疗更能降低糖尿病肾病患者的 24 h 尿蛋白定量(图 3)。

2.3.2 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组

肌酐: 文献[14-16]报道了两组对肌酐的影响。异质性检验示有统计学异质性 ($P = 0.007$, $I^2 = 80\%$), 采用随机效应模型分析, 总体效应检验示无统计学异质性 [$SMD = -0.41$, 95% $CI (-0.98, 0.17)$, $P = 0.17$]。结果显示, 在常规西药基础上联合温阳降浊中药与联合 ACEI/ARB 组治疗 DN 对肌酐的影响无统计学意义, 结

果类似(图 4)。

尿素氮: 文献[14-16]报道了两组对尿素氮的影响。异质性检验示有统计学异质性 ($P = 0.0003$, $I^2 = 88\%$), 采用随机效应模型分析, 总体效应检验示无统计学异质性 [$SMD = -0.65$, 95% $CI (-1.41, 0.10)$, $P = 0.09$]。结果显示, 在常规西药基础上联合温阳降浊中药与联合 ACEI/ARB 组治疗对尿素氮的影响无统计学差异, 结果类似(图 5)。

24 h 尿蛋白定量: 文献[14-16]报道了两组对 DN 24 h 尿蛋白定量的影响。异质性检验示无统计学异质性 ($P = 0.70$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 总体效应检验示有统计学异质性 [$SMD = -0.63$, 95% $CI (-0.89, -0.38)$, $P < 0.00001$]。结果显示, 在常规西药基础上联合温阳降浊中药与联合 ACEI/ARB 组更能

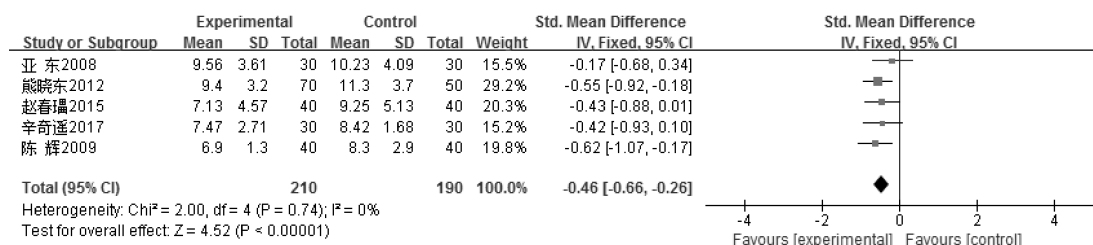


图2 温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组尿素氮森林图

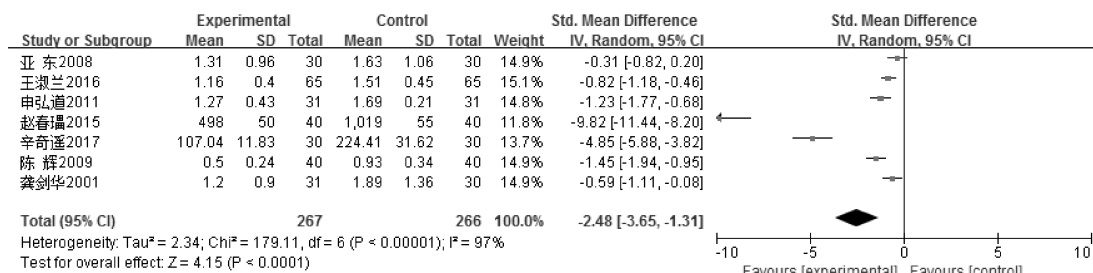


图3 温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组 24 h 尿蛋白定量森林图

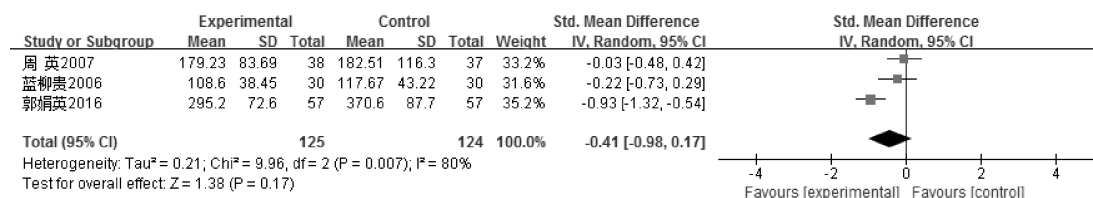


图4 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组肌酐森林图

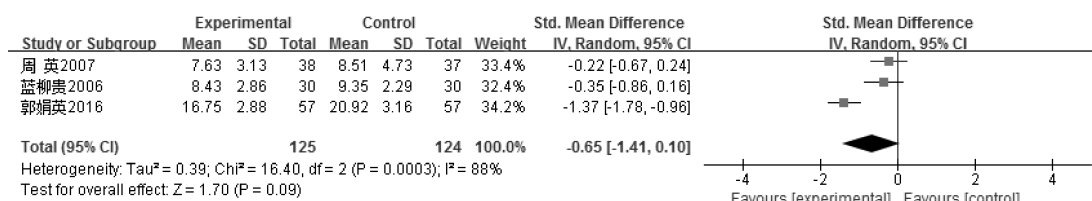


图 5 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组尿蛋白定量森林图

降低 DN 患者的 24 h 尿蛋白定量(图 6)。

2.3.3 临床疗效

温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组: 文献[2-5, 7-12, 17, 19]报道了两组的临床有效率。异质性检验示无统计学异质性($P = 0.96$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型分析, 总体效应检验示有统计学异质性 [$OR = 3.72$, 95% $CI(2.70, 5.13)$, $P < 0.00001$]。结果显示, 在常规西药治疗基础上联合温阳降浊中药治疗 DN 的疗效优于单用西药组(图 7)。

温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组: 文献[13-16, 18]报道了两组的临床有效率。异质性检验示无统计学异质性($P = 0.96$, $I^2 = 0$),

采用固定效应模型分析, 总体效应检验示有统计学异质性 [$OR = 3.74$, 95% $CI(2.27, 6.19)$, $P < 0.00001$]。结果显示, 在常规西药治疗基础上联合温阳降浊中药治疗 DN 的疗效优于联合 ACEI/ARB 组(图 8)。

2.3.4 安全性分析

共纳入文献 18 篇, 仅有 2 篇文献^[4, 19]提及观察到药品不良反应, 其余 16 篇文献中均未报道是否有药品不良反应, 故未能评价温阳降浊中药的不良反应情况。

2.4 敏感性分析与发表偏倚

纳入文献大多为低质量研究, 无法进行敏感性分析。利用 Rev Man 5.3 软件绘制漏斗图, 由图 9 可见, 散点分布左右对称, 提示无明显的发表偏倚。

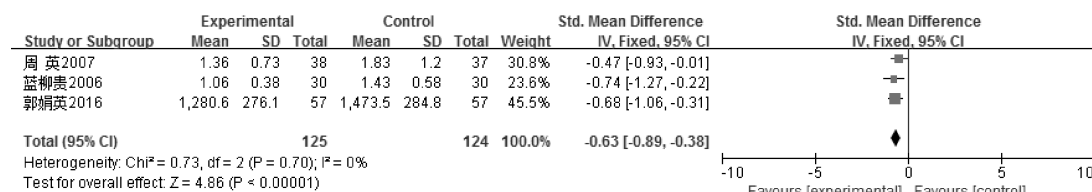


图 6 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组 24 h 尿蛋白定量森林图

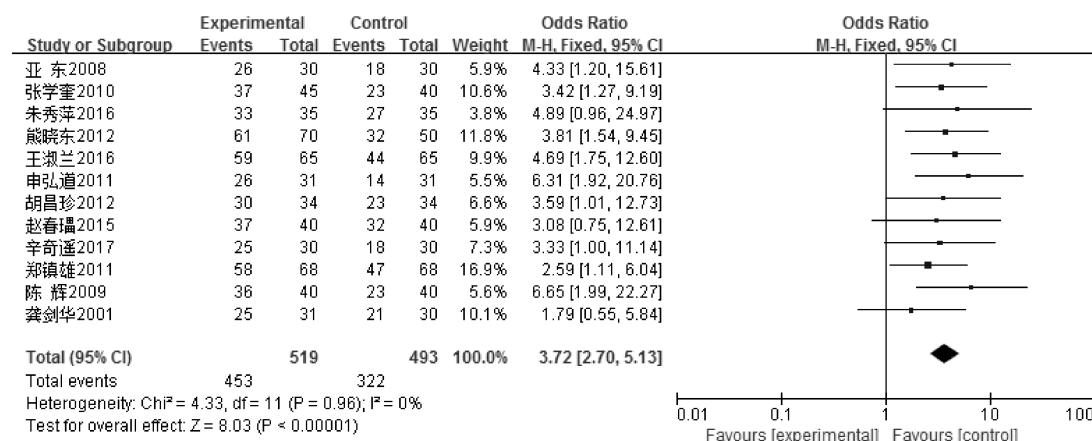


图 7 温阳降浊中药联合常规西药组与单用常规西药组临床有效率森林图

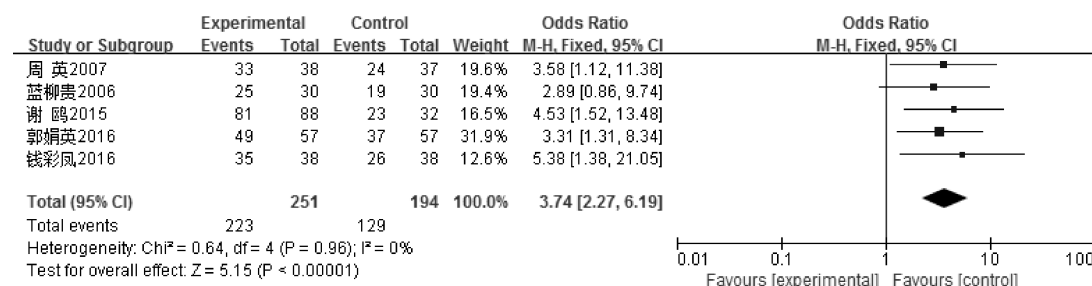
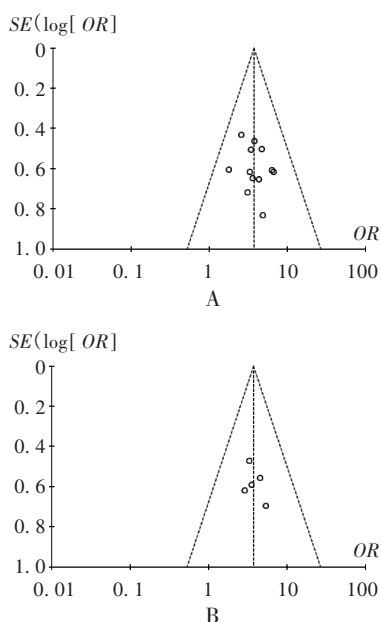


图 8 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组临床有效率森林图



A. 温阳降浊中药联合常规西药组与单独应用常规西药组
B. 温阳降浊中药联合常规西药组与常规西药联合 ACEI/ARB 组
图9 发表偏倚倒漏斗图

3 讨论

DN 属中医“水肿”“眩晕”“虚劳”等范畴,古籍虽无 DN 病名,但有相关论述,如《杂病源流犀烛·三消源流》载:“有消渴后身肿者,有消渴面目足膝肿小便少者。”现代医家吕仁和南征等认为, DN 中医应定名为“消渴病肾病”。《素问·生气通天论》云:“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰。”均指出了阳主阴从的关系,故温阳降浊法理论基础与中医扶阳理论相一致。DN 的发生,中医认为消渴病日久损伤阳气,水湿不化,出现水肿,尿浊如脂,指出其发病机制为消渴病之本在于阴虚,病情迁延,肾阴亏损,阴损及阳,终致脾肾阳虚,阳虚不能化气利水,水湿不化,日久蕴浊成毒,复因久病入络,络破脂溢,临床可见蛋白尿;络阻水停,溺毒不能正常排泄,壅塞三焦,致使三焦气机阻滞,浊毒排出不畅。中药温阳降浊标本兼顾法,温脾肾以治其本,降浊毒以治其标。

本研究结果显示,在常规西药基础上联合温阳降浊中药治疗 DN 的临床有效率优于单独应用常规西药及常规西药联合 ACEI/ARB 类药物。临床安全性方面,纳入的 18 篇文献中仅有 2 篇报道了观察到不良反应的发生,但也未提及具体的不良反应情况。其余 16 篇文献中均未提及是否有药品不良反应。温阳降浊中药治疗 DN 的安全性尚不能得出确切结论。

存在的问题,本系统评价纳入的多数研究未描述随机分组方法,未提及分配隐藏,没有完整的随访,没有估算样本量,从而反映出纳入研究的方法学质量有待提高^[20]。研究工作的质量和文章发表偏倚均会影响 Meta 分析的可靠性,因此,要更谨慎地对待结果。

综上所述,温阳降浊中药治疗 DN 有效,存在良好的应用前景。但由于本研究纳入文献质量的局限性,今后尚需大样本、高质量的随机双盲试验提供证据。

参考文献:

- [1] Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The Pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 8(2): 444-452.
- [2] 张学奎. 加味真武汤治疗早期糖尿病肾病 85 例临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2010, 21(5): 271-272.
- [3] 郑镇雄. 真武汤加味治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 中医药指南, 2011, 9(11): 127.
- [4] 王淑兰, 邹艳萍, 杨华. 加味真武汤治疗 IV 期脾肾阳虚型糖尿病肾病临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 220-223.
- [5] 胡昌珍. 真武汤治疗糖尿病肾病 68 例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5565-5566.
- [6] 朱云利, 马振, 李强盛. 温阳利水法对糖尿病肾病临床期患者脑利肽和尿白蛋白排泄率的影响[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(26): 1-2.
- [7] 熊晓东, 张玉琴. 温阳降浊法中药治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8): 196-198.
- [8] 亚东, 王长宏. 真武汤治疗糖尿病肾病(临床期)30 例临床观察[J]. 社区中医药, 2008, 24(19): 42-43.
- [9] 赵春璠. 温阳降浊中药对糖尿病肾病的治疗效果[J]. 糖尿病新世界, 2015, 10(20): 30-31.
- [10] 陈辉, 刘菊. 真武汤加味联合西药治疗老年糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(18): 1552-1554.
- [11] 龚剑华. 温阳利水汤合西药治疗老年糖尿病肾病 31 例[J]. 浙江中医学院学报, 2001, 25(5): 32.
- [12] 申弘道. 加味真武汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病 31 例[J]. 河南中医, 2011, 31(9): 970-971.
- [13] 谢鸥. 加味真武汤治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 当代医学, 2015, 21(24): 152-153.
- [14] 蓝柳贵, 彭万年, 朱章志, 等. 加味真武汤治疗糖尿病肾病少阴证 60 例临床观察[J]. 国医论坛, 2006, 21(2): 7-8.
- [15] 周英. 加味真武汤治疗糖尿病肾病的临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [16] 郭娟英, 吕继宏, 尚粉青, 等. 真武汤加味治疗糖尿病肾病脾肾气虚证临床研究[J]. 中医学报, 2016, 12(31): 1885-1888.
- [17] 朱秀萍. 观察中药加味真武汤治疗早期糖尿病肾病的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(22): 183-184.
- [18] 钱彩凤, 覃晓东. 真武汤对糖尿病肾病少阴证的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 34(14): 29.
- [19] 辛奇遥. 真武汤合五苓散治疗糖尿病肾病水肿的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [20] 吴泰相, 李幼平, 卞兆祥, 等. 中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 601-605.

(收稿日期: 2017-12-28)