

中医药治疗糖尿病肾病疗效的系统评价*

★ 范晔¹ 莫传伟¹ 陈群¹ 徐志伟¹ 王静¹ 材华¹ 孙志强² (1.广州中医药大学基础医学院 广州 510405;2.江西中医学院科技学院 南昌 330025)

摘要:目的:运用循证医学的方法,评价中西医结合与纯西医治疗糖尿病肾病的疗效。方法:在维普咨询中文科技期刊数据库(1989~2007)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1990~2007)、中国期刊全文数据库(CNKI)(1989~2007),万方数据(1998~2007),手工检索广州中医药大学图书馆,纳入以糖尿病肾病患者为研究对象、比较中西医结合疗法与纯西医疗法疗效的随机对照试验,评价纳入研究的质量,并用 RevMan 4.2.8 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 20 个随机对照试验,1392 例患者,5 个检验指标。Meta 分析结果显示,五个指标:空腹血糖、24 h 尿蛋白定量变化,总胆固醇,甘油三酯,尿素氮分析结果均显示中西医结合疗效好于纯西医治疗。且中西医结合治疗糖尿病肾病不良反应极少发生,表现轻微,使用相对安全。结论:现有的有限证据表明,中西医结合治疗糖尿病肾病较纯西医治疗效果良好,受纳入研究的数量和质量限制,中西医结合治疗糖尿病肾病的疗效和安全性需要更多高质量的随机双盲安慰剂对照试验加以证实。

关键词:糖尿病肾病;中西医结合疗法;Meta 分析;系统评价

中图分类号:R 587.1 **文献标识码:**A

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管病变之一,早期表现为尿中排出微量白蛋白,最后进展为慢性肾功能不全,严重影响了糖尿病患者的预后和生存。中医药学几千年来积累了许多治疗消渴尿浊(DN)的有效疗法和方药,但因临床研究对方法学的重视仍不够,影响了研究结论的推广和国外医学界的承认。循证医学及系统评价的方法和结果日益得到了国际医学界和卫生决策部门的认可与重视。利用循证医学、系统评价方法,将极大地提高消渴尿浊临床治疗性文献的研究水平。发扬中医药在 DN 治疗上的优势,集思广益共同探索出治疗 DN 的最佳中西医结合疗法,真正服务于患者。

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(RCT)。按 Cochrane 惯例,文中提及“随机”字样即可算作随机试验,本文选择的对照试验均为:治疗组为中医为主结合西医常规治疗;对照组为纯西医治疗。

1.1.2 研究对象 Mongensen 分期的Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期的 DN 患者,为本研究的纳入对象。

1.1.3 干预措施 治疗组干预措施类型为中药、中成药、中药灌肠、中药注射液等中医药疗法为主结合西医常规治疗的阳性对照试验,对照组为单纯西医

治疗的阳性对照试验。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括空腹血糖(FBG),24 h 尿蛋白定量变化(24hUPRO),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),尿素氮(BUN)等计量资料指标以及计数资料指标有效率。

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;(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

以(题名或关键词=DN*年=1989-2007)*(题名或关键词=中医药)为检索条件,计算机检索维普资讯中文科技期刊数据库(1989~2007),检索出 582 篇;中国生物医学文献数据库(CBM)(1990~2007),检索出 761 篇;中国期刊全文数据库(CNKI)(1989~2007),检索出 431 篇;万方数据医药期刊(1998~2003),检索出 22 篇。

手工检索广州中医药大学图书馆《广州中医药大学学报》、《新中医》、《中国中西医结合杂志》、《中医药学刊》、《中国中西医结合肾病杂志》、《陕西中医》、《四川中医》、《中国糖尿病杂志》、《临床肾脏病杂志》、《中医药信息》、《实用中西医结合杂志》、《中

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30472123);国家重点基础研究发展计划 973 项目(2005CB523502);广州中医药大学创新基金资助课题。

华实用中西医杂志》、《实用中医内科杂志》、《中华肾脏病杂志》、《现代中西医结合杂志》。

1.4 文献质量评价

采用 Jadad Scale 评分法:

(1)随机分组序列的产生方法:

2分:通过计算机产生的随机序列或随机数字表产生的序列;1分:试验提到随机分配,但产生随机序列的方法未予交代;0分:半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按入院顺序、出生日期单双数。

(2)双盲法:

2分:描述了实施双盲的具体方法并且被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂等;1分:试验仅提及采用双盲法;0分:试验提及采用双盲,但方法不恰当。

(3)退出与失访:

1分:对退出与失访的病例数和理由进行了详细的描述;0分:没有提到退出和失访。

5分为高质量研究;3-4分为较高质量研究;1-2分为低质量研究。

1.5 统计学方法

本系统评价纳入研究的测量指标如为计量资料,如果量纲一致,则采用加权均数差(WMD),如果

量纲不一致,则采用标准化均数差(SMD)为疗效分析统计量;当各研究间有足够相似性时($P>0.05$),则用固定效应模型做 Meta 分析,如纳入的研究间存在异质性,则用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果与质量评价

根据纳入、排除标准进行筛选,共 260 篇符合纳入标准,这 260 篇文献共报道了 101 个指标,选报道最多的前 5 个指标为本次系统评价的指标:空腹血糖(FBG);24 h 尿蛋白定量变化(24hUPRO);总胆固醇(TC);甘油三酯(TG);尿素氮(BUN)。然后逐篇按照 Jadad 评分,由于大多数临床试验受中药剂型的限制,Jadad 评分中要求的盲法往往无法做到,故大多数文献的 Jadad 评分均不高。每个指标选出 2 分以上的文献,为最终纳入文献研究,得到空腹血糖(FBG)10 篇;尿素氮(BUN)9 篇;24 h 尿蛋白定量变化(24hUPRO)13 篇;总胆固醇(TC)9 篇;甘油三酯(TG)9 篇。以有效率为疗效标准的 15 篇,总共 20 篇文献纳入研究,这 20 篇文献的 Jadad 评分情况见附表 1。其中宋美铃 2006^[18]、王世东 2007^[19]分了三组,中药组、西药组和中西医结合组,本研究仅纳入中西医结合组与西药组。

研究	方法	分配隐藏	观察对象	干预措施	结果测量指标	Jadad 记	分治疗时间	随访	脱落	不良反应
徐英 2005 ^[1]	随机数字表法随机未提盲法	未提及	治疗组 32 例,平均 56.8 岁;平均病程 6.8 年;洛汀新对照组 32 例,平均 55.6 岁,平均病程 6.5 年	保肾汤 vs 洛汀新	24h 尿蛋白定量变化	2 分	12 周	0	0	未提及
李波 2005 ^[2]	按数字表法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 30 例,平均年龄 51.4 岁;平均病程 9.5 年;对照组 30 例,平均年龄 49.3 岁;平均病程 9.7 年	护肾胶囊 vs 肾炎康复片	UAER, 空腹血糖、平均动脉压(MAP=舒张压+1/3 脉压差)、血液流变学、血清总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、尿素氮	2 分	12 周	0	0	观察组中 1 例患者诉服用护肾胶囊后精液酸涩不适
李瑛 2003 ^[3]	提及随机单盲但未说明方法	未提及	治疗组 36 例,对照组 34 例,中位年龄为 59.2 岁,平均病程 5.4 年	补肾明目饮 vs 常规西药治疗	空腹血糖、尿素氮、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、24 h 尿蛋白、尿 β ₂ -微球蛋白、尿微量白蛋白	2 分	未提及	0	0	未提及
王海颖 2004 ^[4]	按数字表法随机,无盲法	未提及	治疗组 31 例,年龄平均 60.30 岁,病程平均 6.03 年;对照组 23 例,年龄平均 58.22 岁;病程平均 8.35 年	复方牛膝子合剂 vs 科素亚	24h 尿蛋白定量、尿白蛋白、肌酐清除率、空腹血糖及餐后血糖、糖化血红蛋白、血肌酐、血尿素氮、血清胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇	2 分	3 个月	0	0	提及两组均无不良反应
宋怀方 2000 ^[5]	提及随机未提方法,盲法方法恰当	未提及	金水宝组 36 例,平均年龄 50.7 岁,平均病程 8.1 年;对照组 32 例,平均年龄与平均病程与金水宝组相当	金水宝胶囊 vs 淀粉胶囊	尿白蛋白, Cr, BUN, SOD, Hb, RBC	3 分	15 周	0	0	金水宝组未见不良反应,对照组未提及不良反应
赵进喜 2005 ^[6]	随机数字表法随机,未及盲法	未提及	治疗组 34 例,平均年龄 57.8 岁,平均病程 9.6 年;对照组 34 例,平均年龄 56.6 岁,平均病程 9.4 年	止消保肾宁 vs 西药常规治疗	24h 尿蛋白定量;血清肌酐、尿素氮;血钾、钠、氯、钙、磷;胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇	2 分	3 个月	0	0	未提及
韩瑞英 1999 ^[7]	提及随机未提方法未提盲法	未提及	治疗组 23 例,平均年龄 56 岁,平均病程 8.5 年;对照组 23 例,平均年龄 57 岁,平均病程 8.7 年	糖肾康 vs 瑞甲丙脯酸	全血比粘度,血浆比粘度,血细胞比容,红细胞电泳,血沉,24h 尿蛋白定量,尿微量白蛋白,尿 β ₂ -微球蛋白	2 分	8 周	0	0	对照组 2 例不良反应而脱落 治疗组无不良反应 对照组有 2 例不良反应
盘庆东 1999 ^[8]	简单随机法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 60 例,平均年龄 49.8 岁,平均病程 7.8 年;对照组 60 例,平均年龄 45.8 岁,平均病程 4.5 年	补肾活血汤 vs 开搏通片	尿微量白蛋白,24h 尿蛋白定量,血肌酐,二氧化碳结合力	2 分	42 天	0	0	未提及

林兰 2000 ^[19]	未提及随机及盲法但方法符合双盲	未提及	治疗组 78 例,平均年龄 56.0 岁;平均病程 6.0 年;对照组 41 例,平均年龄 54.0 岁,平均病程 6.0 年	糖康康胶囊 vs 开搏通	FBG, PDC, HbA1c, TC, TG, HDL-C, ET-1, CL-IV, TXB ₂ , 6-keto-PGF ₁	2 分	3 个月	0	0	两组均未出现不良反应
张鹤 2001 ^[10]	提及随机双盲未提及方法	未提及	治疗组 30 例,平均年龄 55.7 岁;平均病程 7.6 年;对照组 30 例,平均年龄 54.9 岁,平均病程 8.0 年	黄芪注射液 vs 托普利片	24h 尿蛋白定量,尿微量白蛋白	2 分	8 周	0	0	未提及
陈艳 1996 ^[11]	提及单盲和随机未提及方法	未提及	治疗组 42 例,平均年龄 58.3 岁;平均病程 8.8 年;对照组 20 例,平均年龄 57.8 岁,平均病程 9.1 年	加味地黄汤 vs 西医常规治疗	空腹血糖、餐后 2h 血糖、24h 尿蛋白定量及定性	2 分	未提及	0	0	未提及
范冠杰 2002 ^[12]	随机数字表法随机未提及盲法	未提及	治疗组 34 例,平均年龄 58.6 岁;平均病程 5.78 年;对照组 31 例,平均年龄 49.6 岁,平均病程 6.77 年	益气养阴活血汤 vs 西医常规治疗	FBG, UAE, NO	2 分	8 周	0	0	未提及
李相友 2005 ^[13]	随机数字表法随机未提及盲法	未提及	中西医结合治疗组 28 例,西药组 29 例	益元保肾方加福辛普利 vs 蒙诺	TC, TG, LDL-C, HDL-C, 全血比高切粘度、全血比低切粘度、血浆粘度、红细胞比积、纤维蛋白原	3 分	2 个月	0	0	治疗组 2 例脱落,西药组 1 例脱落
伍新林 2006 ^[14]	数字表法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 42 例,平均 56.6 岁,平均病程 8.25 年;对照组 30 例,平均 58.3 岁,平均病程 8.34 年	丹芍汤 vs 西医常规治疗	FBG, PGB, BUN, Scr, Cer, 24 h 尿蛋白定量, UAE, 尿 β_2 -MG, 尿 NAG, TC, TG, HDL-C, LDL-C, 低切全血粘度,高切全血粘度, RBC 聚集指数,血浆比粘度, RBC 比积	2 分	未提及	0	0	未提及
刘珍 2007 ^[15]	随机数字表法,未提及盲法	未提及	对照组 20 例,平均年龄 69.45 岁;治疗组 20 例,平均年龄 69.15 岁	复方固肾冲剂 vs 福辛普利	尿白蛋白排泄率、血清白蛋白、甘油三酯、总胆固醇	2 分	8 周	0	0	对照组 2 例出现干咳,治疗组无
孙元莹 2007 ^[16]	随机表法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 34 例,平均年龄 48.5 岁,平均病程 13.25 年;对照组 30 例,平均年龄 47.3 岁,平均病程 12.5 年	神农 33 注射液 vs 西医常规治疗	前后空腹血糖,餐后 2 h 血糖,餐后 2 h 血糖,糖化血红蛋白, BUN, Scr, 24 h 尿蛋白定量, UAER, β_2 -MG, 尿 β_2 -MG, 甘油三酯(TG),胆固醇(TC)	2 分	未提及	0	0	未提及
张万祥 2007 ^[17]	随机表法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 42 例,平均年龄 47.3 岁,平均病程 11.25 年;对照组 30 例,平均年龄 48.7 岁;平均病程 10.37 年	消渴益肾汤 vs 西医常规治疗	FPG, 餐后 2h 血糖, HbA1c, BUN, Scr, Upro, UVER, 尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG), 尿 β_2 微球蛋白, 甘油三酯(TG),胆固醇(TC)	2 分	未提及	0	0	未提及
宋美铃 2006 ^[18]	提及随机未提及方法,单盲方法正确	提及,恰当	治疗组 31 例,对照组 25 例	氯沙坦和中医辨证治疗 vs 氯沙坦和安慰剂	血肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率、正虚证型	3 分	3 个月	0	0	未提及
王世东 2007 ^[19]	SAS 软件编制随机分配表,盲法正确	提及恰当	治疗组 52 例,对照组 55 例	中医辨证治疗加氯沙坦 vs 氯沙坦加安慰剂	空腹血糖、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、内生肌酐清除率(Ccr);生存质量(WHOQOL-BREF)、生存质量自我评分表、糖尿病生存质量特异量表(DQOL)	4 分	1 个月	0	0	量表评分治疗组脱落 5 例,对照组脱落 2 例
董彦敏 2007 ^[20]	随机数字表法随机,未提及盲法	未提及	治疗组 34 例,平均年龄 56 岁,平均病程 6 年;对照组 34 例,平均年龄 54 岁,平均病程 6 年	益气活血汤 vs 代文	FBG, P2hBG, HbA1c, 收缩压,舒张压, UAER, 24h 尿蛋白定量, PI, RI, V _s max, V _d min	2 分	2 个月	0	0	未提及

2.2 Meta 分析结果

2.2.1.1 空腹血糖 由于纳入的 10 个研究存在明显的异质性($\chi^2=103.28, P<0.00001$),故使用随机效应模型, $z=2.14 (P=0.03)$, $WMD=-0.95$, 95%CI 为 $(-1.82, -0.08)$,结果显示,中西医结合治疗与纯西医治疗对空腹血糖的疗效有差异,中西医结合治疗组疗效优于纯西医治疗组。

2.2.1.2 尿素氮 由于纳入的 9 个研究存在异质性($\chi^2=35.34, P<0.00001$),故使用随机效应模型, $z=5.38 (P<0.00001)$, $WMD=-1.41$, 95%CI 为 $(-1.92, -0.89)$,结果显示,中西医结合治疗与纯西医治疗对尿素氮的疗效有差异,中西医结合治疗的疗效要好于纯西医治疗的疗效。

2.2.1.3 甘油三酯 由于纳入的 9 个研究存在异质性($\chi^2=40.75, P<0.00001$),故使用随机效应模型, $z=5.75 (P<0.00001)$, $WMD=-0.65$, 95%CI 为 $(-0.87, -0.43)$,结果显示,中西医结合治疗与

纯西医治疗对甘油三酯的疗效有差异,中西医结合治疗的疗效要好于纯西医治疗的疗效。

2.2.1.4 总胆固醇 由于纳入的 9 个研究存在异质性($\chi^2=143.2, P<0.00001$),故使用随机效应模型, $z=5.22 (P<0.00001)$, $WMD=-1.46$, 95%CI 为 $(-2.01, -0.91)$,结果显示,中西医结合治疗与纯西医治疗对总胆固醇的疗效有差异,中西医结合治疗的疗效要好于纯西医治疗的疗效。

2.2.1.5 24 h 尿蛋白定量 虽然纳入了 13 个研究,但是由于王 2004^[3]将患者分为Ⅲ期和Ⅳ期分别报道 24 h 尿蛋白定量,故分为两个报道,则按 14 个研究进行分析,又由于此 14 个研究中 24 h 尿蛋白定量的量纲不同,故不能像上述指标使用加权均数差(WMD),而要使用标准化均数差(SMD),此 14 个研究存在明显的异质性($\chi^2=51.46, P<0.00001$),故使用随机效应模型, $z=5.85 (P<0.00001)$, $SMD=-0.85$, 95%CI 为 $(-1.14, -$

0.57),结果显示,中西医结合治疗与纯西医治疗对24 h尿蛋白定量的作用存在差异。中西医结合治疗的疗效要好于纯西医治疗的疗效。

2.1.6 有效率 共纳入了15个研究,这15个研究没有明显的异质性($\chi^2=22.82, P=0.06$),故使用固定效应模型, $z=8.88 (P<0.00001)$ 。OR=3.95,95%CI为(2.91,5.34),结果显示,中西医结合治疗与纯西医治疗对DN的疗效存在差异。中西医结合治疗的疗效要好于纯西医治疗的疗效。

以上前六项指标漏斗图均显示发表无明显偏移。

2.1.7 不良反应 王2004^[4]、宋2000^[5]和林兰2000^[9]报道在整个观察过程中均未出现不良反应;李2005^[4]报道治疗组有1例服药后有轻微的胃脘部不适;韩瑞英1999^[7]报道治疗组无不良反应,对照组有2例不良反应,1人出现干咳;另1人血压下降明显。停药后不良反映消失。刘珍2007^[15]报道对照组2例出现干咳,治疗组无不良反应。

3 讨论

DN是糖尿病的严重并发症之一,肾是糖尿病微血管病变最常受累的器官之一。糖尿病患者长期高血糖影响肾小球毛细血管基底膜,出现基底膜增厚,毛细血管通透性改变,从而早期尿中有白蛋白出现,血尿微球蛋白增高,最终导致肾功能衰竭。目前西医尚无理想的治疗方法。糖尿病患者由于治疗过程中长期服用化学降糖药物及本身高血糖对肾脏损害,其DN发病率高达50%,发病隐匿,进展缓慢,从发病到终末期肾衰为25—30年。是DN患者死亡的主要原因。而中药对人体的毒副作用小,而且很多中药对人体脏器能起到很好的保护作用,针对DN这种各个脏器都多多少少受累的患者来说选择中西医结合治疗是很正确的。

本系统评价所纳入的20个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,病程,体重指数、血压及合并症等因素进行了基线一致性分析,使干预组与对照组具有可比性。但总体研究质量较低。但由于我们中药剂型的限制,盲法很难做到。故Jadad评分较低,有客观原因。

本系统评价所用资料均为已发表的文献,缺乏灰色文献,如专题报道、未发表的资料、政府报告和其他传统或非传统文献来源的证据。因此,今后的研究要从扩大样本量、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,采用ITT分析方法,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,在对24 h尿蛋白定量、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、尿素氮的疗效上,中西医结合治疗要优于纯西医治疗。但由于本系统评价所纳入研究存在方法学上的缺陷,致使上述结果的证据强度不高,故还不能得出中西医结合治疗DN优于纯西医治疗的结论。

参考文献

- [1]徐英.保肾汤治疗早期DN32例[J].辽宁中医杂志,2005,32(3):213.
- [2]李波,张世昌,沈雪康,等.护肾胶囊对早期DN干预的临床研究[J].疑难病杂志,2005,4(6):345—347.
- [3]李瑛.补肾明目饮治疗DN疗效观察[J].四川中医,2003,21(8):40—41.
- [4]王海颖,陈以平.复方牛蒡子合剂治疗DN的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2004,24(7):589—592.
- [5]宋怀方,宋莹莹.“金水宝胶囊”在治疗DN中的作用观察[J].药学进展,2000,24(2):116—118.
- [6]赵进喜,牟新,王世东,等.中西医结合治疗DN肾功能不全代偿期临床分析[J].中医药学刊,2005,23(3):440—442.
- [7]韩瑞英,韩瑞卿.糖肾康治疗DN23例临床观察[J].南京中医药大学学报,1999,15(4):210—211.
- [8]盘庆东,宋述财.补肾活血汤治疗DN60例临床观察[J].广东医学,1999,20(5):393—394.
- [9]林兰.糖微康胶囊治疗DN的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2000,20(11):811—814.
- [10]张鹤,石歆,季聚泉.黄芪注射液对DN尿蛋白作用的影响[J].河南中医药学刊,2001,16(6):36—37.
- [11]陈艳,张燕,刘东玉.加味地黄汤对DN尿蛋白含量的影响[J].中国中药杂志,1996,21(3):182—184.
- [12]范冠杰.益气养阴活血法对早期DN患者一氧化氮的影响[J].中国中西医结合杂志,2002,22(12):912—914.
- [13]李相友.益元保肾方配合福辛普利治疗早期DN的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(4):212—215.
- [14]伍新林,李俊彪.丹芍汤治疗阴虚湿热型DN的临床研究[J].中药材,2006,29(4):411—414.
- [15]刘珍,刘降,张绪生.复方固肾冲剂治疗老年DN肾虚血瘀型蛋白尿20例总结[J].湖南中医杂志,2007,23(3):23—25.
- [16]孙元莹,张莹,李志军,等.神农33注射液合黄芪注射液治疗DN34例[J].时珍国医国药,2007,18(3):669—670.
- [17]张万祥.消渴益肾汤治疗DN临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(2):82—83.
- [18]宋美铃,杨敏.中医辨证治疗DN肾功能不全的肾功能指标疗效和证候疗效评价[J].北京中医药大学学报,2006,29(6):429—432.
- [19]王世东,赵进喜.中医药对DN肾功能不全代偿期生存质量影响的研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2007,14(3):1—4.
- [20]董彦敏,李惠林,倪青.益气活血法治疗糖尿病早期肾病34例临床观察[J].新中医,2007,39(6):76—78.

(收稿日期:2007-10-16)