

黄葵胶囊联合 ACEI/ARB 类药物治疗早期糖尿病肾病随机对照研究的 Meta 分析和试验序贯分析^Δ

张苗苗^{1*}, 张庆², 李冰¹, 翟文生^{3#}, 赵沛东¹, 张晓涵¹ (1. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 3. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 郑州 450000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0329-10

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.017



摘要 目的: 基于 Meta 分析和试验序贯分析(TSA), 评价黄葵胶囊联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性。方法: 检索主要的中英文数据库, 收集建库至 2021 年 4 月 18 日有关黄葵胶囊治疗早期糖尿病肾病的随机对照试验(RCT)。由 2 名研究员进行文献筛选和信息提取, 并评价所纳入研究的质量及偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行结局指标的分析, 采用 TSA 0.9.5.10 Beta 软件进行 TSA。结果: 最终纳入 25 项 RCT, 共 1 895 例患者(研究组 949 例, 对照组 946 例)。Meta 分析结果显示, 黄葵胶囊联合 ACEI/ARB 类药物的治疗方案优于单用 ACEI/ARB 类药物的治疗方案, 其中临床总有效率($RR=1.26, 95\%CI=1.17\sim 1.34, P<0.000\ 01$)、尿白蛋白排泄率($MD=-17.95, 95\%CI=-22.45\sim -13.44, P<0.000\ 01$)、血肌酐水平($MD=-7.24, 95\%CI=-12.26\sim -2.23, P=0.005$)、血尿素氮水平($MD=-0.33, 95\%CI=-0.51\sim -0.14, P=0.000\ 4$)、三酰甘油水平($MD=-0.30, 95\%CI=-0.38\sim -0.21, P<0.000\ 01$)和总胆固醇水平($MD=-0.52, 95\%CI=-0.78\sim -0.27, P<0.000\ 1$)的差异均有统计学意义; 经亚组分析, 病程、年龄和疗程可能与尿白蛋白排泄率有关; 所有纳入的研究均未报告出现严重不良反应, 两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$); 对尿白蛋白排泄率进行 TSA, 显示样本量充足, 研究组患者的疗效优于对照组, 证据确切。结论: 黄葵胶囊联合 ACEI/ARB 类药物治疗早期糖尿病肾病可提高临床总有效率, 降低蛋白尿, 改善肾功能, 调整血脂水平, 安全性好, 具有一定的临床应用前景。由于纳入的文献质量一般及研究方法学质量不高, 仍需更多高质量、多中心、大样本的 RCT 进行确证。

关键词 黄葵胶囊; 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂; 早期糖尿病肾病; Meta 分析; 试验序贯分析

Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis on Randomized Controlled Trials of Huangkui Capsules Combined with ACEI/ARB Drugs in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy^Δ

ZHANG Miaomiao¹, ZHANG Qing², LI Bing¹, ZHAI Wensheng³, ZHAO Peidong¹, ZHANG Xiaohan¹ (1. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Huangkui capsules combined with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin II receptor blockers (ARB) drugs in the treatment of early diabetic nephropathy based on Meta-analysis and trial sequential analysis (TSA). **METHODS:** Randomized controlled trials (RCT) on Huangkui capsules in the treatment of early diabetic nephropathy were retrieved by searching main databases in Chinese and English from base-building to Apr. 18th, 2021. Two researchers performed literature screening and information extraction, and evaluated the quality and risk of bias of the enrolled studies. RevMan 5.3 software was adopted to analyze the outcome indicators and TSA 0.9.5.10 Beta software was used for TSA. **RESULTS:** Finally 25 RCT were enrolled, including 1 895 patients (949 patients in research group, 946 patients in control group). Results of Meta-analysis indicated the therapeutic regimen of Huangkui capsules combined with ACRI/ARB drugs was better than that of ACRI/ARB drugs alone, of which the differences in clinical total effective rate ($RR=1.26, 95\%CI=1.17\sim 1.34, P<0.000\ 01$), urinary albumin excretion rate ($MD=-17.95, 95\%CI=-22.45\sim -13.44, P<0.000\ 01$), serum creatinine ($MD=-7.24, 95\%CI=-12.26\sim -2.23, P=0.005$), serum blood urea nitrogen ($MD=-0.33, 95\%CI=-0.51\sim -0.14, P=$

Δ 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81873339)

* 硕士研究生。研究方向: 中医药防治小儿肾脏及免疫相关疾病。E-mail: zhmm070918@sina.com

通信作者: 主任医师, 博士, 教授, 博士生导师。研究方向: 中医药防治小儿肾脏及免疫相关疾病。E-mail: zhws65415@sina.com

0.000 4), triacylglycerol ($MD=-0.30, 95\%CI=-0.38-0.21, P<0.000 01$) and total cholesterol levels ($MD=-0.52, 95\%CI=-0.78-0.27, P<0.000 1$) were statistically significant; through subgroup analysis, the course of disease, patients' ages and course of treatment may be related to urinary albumin excretion rate; no severe adverse drug reactions were reported in all enrolled studies, and the difference in the incidences of adverse drug reactions between two groups was not statistically significant ($P>0.05$); TSA of urinary albumin excretion rate showed that the sample size was sufficient and the efficacy of research group was better than that of the control group, with definite evidence.

CONCLUSIONS: Huangkui capsule combined with ACEI/ARB drugs in the treatment of early diabetic nephropathy can improve the clinical total effective rate, reduce proteinuria, improve renal function, adjust blood lipid levels, with good safety and certain clinical application prospects. Due to the general quality of the enrolled literature and the low quality of the study methodology, more high-quality, multicenter, large-sample RCT are still needed for corroboration.

KEYWORDS Huangkui capsules; Angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; Early diabetic nephropathy; Meta-analysis; Test sequential analysis

糖尿病肾病是由糖尿病引起的肾脏微血管并发症,持续蛋白尿、肾功能进行性丧失及血压升高是其主要临床特征^[1]。糖尿病肾病的发生与肾小管和肾小球基底膜增厚,肾小球肥大、硬化,肾小管间质纤维化,内皮功能障碍和足细胞丢失有关,但具体的发病机制尚未完全明确^[2]。糖尿病肾病起病隐匿,早期可表现为尿白蛋白阴性,症状不明显,易被忽略,当临床上出现尿蛋白时,往往疾病已进入中晚期,对肾功能的损害速度快,且不易恢复。流行病学研究结果显示,糖尿病肾病约在40%的糖尿病患者中发生发展,是全球终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的首要原因,不仅对患者本身的健康问题造成威胁,而且给社会带来沉重负担^[3-4]。因此,及早发现糖尿病肾病并积极采取合理治疗方案,可以降低糖尿病肾病的患病率,延缓病情进展,提高患者的生活质量。目前,已有较多应用黄葵胶囊联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类药物治疗早期糖尿病肾病的临床研究。因此,本研究旨在基于Meta分析方法,系统评价黄葵胶囊联合ACEI/ARB类药物治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性,并采用试验序贯分析(test sequential analysis, TSA),评估Meta分析是否会产生假阳性结果和纳入样本量是否充足,共同为临床治疗方案提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:文献为国内外公开发表的黄葵胶囊联合ACEI/ARB类药物治疗早期糖尿病肾病的随机、半随机对照试验。研究组与对照组患者基线资料(性别比例、年龄和病情进展)的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.2 研究对象:患者明确诊断为早期糖尿病肾病,符合1999年世界卫生组织的糖尿病诊断标准^[5]及Mogensen的糖尿病肾病分期标准^[6]。

1.1.3 干预措施:两组患者的常规治疗一致,包括改善生活方式,调控血压、血糖及血脂。对照组患者给予ACEI/ARB类药物,研究组患者在对照组的基础上加用黄葵胶囊。

1.1.4 主要结局指标:临床有效率、尿白蛋白排泄率(UAER)、24 h尿蛋白定量、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和不良反应。临床疗效的评定标准参考《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》^[7]中制定的

糖尿病肾病疗效标准,或2019年版《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[8]中的相关标准。

1.1.5 排除标准:非随机临床对照试验,如回顾性研究、动物实验、综述和病例报告等;重复发表、会议报道、数据不完善以及难以提取的文献;结局指标模糊、数据不完整甚至错误的文献;研究组或(和)对照组应用其他中医药治疗的文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed和the Cochrane Library等数据库,检索时间均为建库至2021年4月18日。中文检索词为“黄葵胶囊”“黄葵”“黄蜀葵花”“黄蜀葵”“早期糖尿病肾病”“糖尿病早期肾病”和“糖尿病肾病”,英文检索词为“diabetic nephropathies”“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”“diabetic kidney diseases”“huangkui capsule”和“abelmoschus manihot”,采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索。通过多次预检索后确定检索策略,针对不同数据库对检索方式做出相应调整,

1.3 文献筛选与信息提取

根据纳入、排除标准,由2名研究者独立筛选文献,若产生分歧,由2名研究者讨论决定或者请第三方协助裁定。根据文献特点,利用Excel软件自制数据提取表,提取文献中的基本信息(包括文献的第一作者、发表年份等)、研究设计方案、研究人群、干预措施、对照措施、结局指标和研究所形成的最终结果等信息。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评估工具进行文献质量评价。由2名研究员独立决定评价结果,若有分歧,由2名研究员讨论决定或由第三方协助裁定。

1.5 统计学方法

借助RevMan 5.3软件进行数据的Meta分析。二分类变量和连续性变量分别采用比值比(RR)和均数差(MD)及95%CI作为疗效统计量。采用 I^2 检验确定数据的异质性大小。若 $I^2\leq 50\%$ 、 $P>0.05$,说明各研究间异质性较小,采用固定效应模型;若 $I^2>50\%$ 、 $P\leq 0.05$,则进行亚组分析或敏感性分析,研究异质性来源,若未发现则采用随机效应模型进行统计分析。采用TSA 0.9.5.10 Beta软件对UAER进行TSA,估算Meta分析样本量和效应值强度^[9]。

2 结果

2.1 纳入文献的筛选过程

检索到文献 1 268 篇,剔除重复文献后剩余 443 篇,根据纳入、排除标准,阅读标题和摘要后剩余 145 篇,阅读全文复筛后,最终纳入文献 25 篇^[10-34],见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征和方法学质量评价

25 篇文献中,共纳入早期糖尿病肾病患者 1 895 例,其中研究组患者 949 例,对照组患者 946 例,各篇文献中两组患者的基线资料(性别比例、年龄和病程等)均可比。纳入文献的基本特征见表 1。

纳入的 25 篇文献中,关于随机序列的产生,有 6 篇^[11-12,18-19,28,30]采用随机数字表法,1 篇^[16]采用随机序贯综合平衡法,1 篇^[17]采用 Excel 软件随机分组,2 篇^[10,24]按照入院先后顺序分组,剩余 15 篇^[13-15,20-23,25-27,29,31-34]未描述具体随机方法;25 篇文献均未描述分配隐藏方法;3 篇文献^[10,18,24]描述对受试者和研究员施盲,1 篇^[18]描述对结局测量者施盲;18 篇文献^[10-11,13-20,23-28,33-34]报告了病例脱落情况,7 篇文

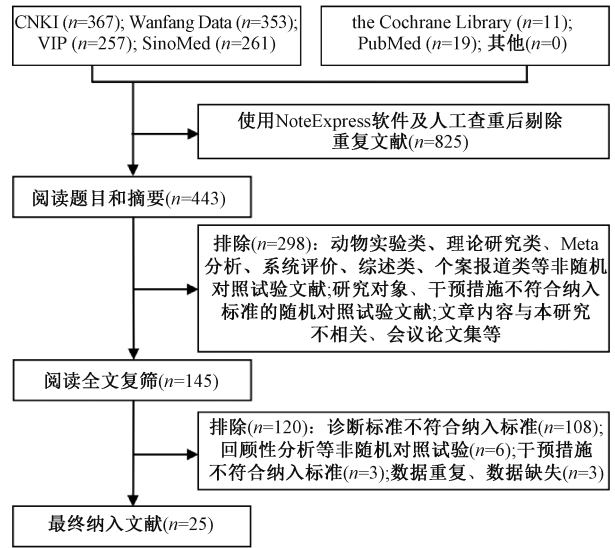


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Progress of literature screening

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic information of enrolled literature

文献	病例数(男性/女性)		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		疗程/周	结局指标	不良反应
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组			
蔡霞英等(2010年) ^[10]	12/13	13/12	45.66±12.23	44.89±12.75	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	②③⑤⑥	提及
陈袁等(2021年) ^[11]	30/22	29/23	55.29±4.07	54.98±4.02	黄葵胶囊+依那普利	依那普利	8	①	提及
戴璇等(2017年) ^[12]	19/21	18/22	46.21±12.13	47.24±11.18	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	12	②③④	提及
丁花花等(2019年) ^[13]	55	55	56.35±6.34	56.75±7.37	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	12	①③	未提及
胡亚松等(2016年) ^[14]	13/7	11/9	57.50±5.70	56.30±5.60	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	①③④	未提及
金实等(2018年) ^[15]	30/24	27/27	58.40±5.90	55.40±5.90	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	①③⑤⑥	提及
李红帅(2017年) ^[16]	33/27	32/28	61.50±5.00	62.00±4.50	黄葵胶囊+氯沙坦	氯沙坦	8	①	提及
李青华等(2010年) ^[17]	22/17	19/14	52.00±8.10	53.00±7.60	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	①②	提及
李学敏(2017年) ^[18]	20/11	19/12	60.56±1.92	61.32±1.74	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	①②⑤⑥	未提及
李彦华等(2016年) ^[19]	17/15	18/15	49.20±18.20	49.30±16.90	黄葵胶囊+贝那普利	贝那普利	16	②③	未提及
李月婷(2014年) ^[20]	48	47	48.37±11.41		黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	6	②③⑤⑥	提及
酆文琴(2015年) ^[21]	36	36	48.30±8.60		黄葵胶囊+厄贝沙坦	厄贝沙坦	12	②④	未提及
梁飞等(2015年) ^[22]	23/27	24/26	45.68±11.97	43.98±12.03	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	6	②③⑤⑥	提及
梁艳萍(2014年) ^[23]	25	25	43.20±12.80		黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	②⑤⑥	提及
林敏等(2011年) ^[24]	14/16	15/15	47.42±5.23	46.85±4.95	黄葵胶囊+厄贝沙坦	厄贝沙坦	8	②③⑤⑥	提及
欧玉玲等(2015年) ^[25]	14/16	15/15	54.30±4.80	53.60±5.20	黄葵胶囊+依那普利+厄贝沙坦	依那普利+厄贝沙坦	4,8,12	③④	提及
其木格等(2016年) ^[26]	20/22	23/19	61.40±10.70	60.30±11.20	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	12	③④	未提及
钱才凤等(2010年) ^[27]	16/14	15/14	51.36±7.97	50.85±9.13	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	4,8,16	②	未提及
乔斌(2015年) ^[28]	11/19	9/21	53.70±6.15	51.87±5.02	黄葵胶囊+贝那普利	贝那普利	12	②③④⑤⑥	未提及
屈学深(2013年) ^[29]	25	31	45.30±1.20		黄葵胶囊+坎地沙坦	坎地沙坦	12	②③④	提及
汤伟(2017年) ^[30]	24/18	25/17	57.00±9.50	56.10±10.40	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	②③④⑤⑥	提及
王小春等(2010年) ^[31]	16/16	16/15	58.89±15.98	59.46±15.31	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	16	②③④	未提及
肖振忠等(2010年) ^[32]	17/16	17/15	57.98±16.07	58.53±16.24	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	16	②③④	未提及
杨伟敏(2020年) ^[33]	22/18	23/17	53.30±6.80	52.50±7.20	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	12	①②③④	未提及
周晓佳等(2016年) ^[34]	28/20	29/19	65.90±2.40	66.30±2.30	黄葵胶囊+缬沙坦	缬沙坦	8	②③⑤⑥	提及

注:①临床总有效率;②UAER;③Scr;④BUN;⑤TG;⑥TC

Note:①clinical total effective;②UAER;③Scr;④BUN;⑤TG;⑥TC

献^[12,21,22,29-32]未描述;25 篇文献均未有选择性报告。纳入研究的方法学质量评价见图 2。

2.3 Meta 分析

2.3.1 临床有效率:报告临床有效率的文献共 8 篇^[11,13-18,33],涉及 696 例患者。各研究间无显著异质性($P=0.86, I^2=0\%$),故 Meta 分析采用固定效应模型。结果显示,研究组患者的临床有效率高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.26, 95\% CI=1.17\sim 1.34, P<0.000 01$),见图 3。

2.3.2 UAER: 报告了 UAER 水平的文献共 20

篇^[10,12-13,17-25,27-34],其中 1 篇^[18]单位描述不清,无法换算。其余 19 篇文献包含 1 372 例患者。各研究间存在异质性($P<0.000 01, I^2=96\%$),故采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 UAER 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-17.95, 95\% CI=-22.45\sim -13.44, P<0.000 01$),见图 4。分别对年龄、病程、疗程以及联合用药进行亚组分析,以确定异质性来源。结果显示,根据病程、联合用药进行亚组分析,其异质性均无明显变化,见图 5—6。对病程的亚组分析结果提示,病程越短,药物疗效越好。对年龄、疗程进行亚组分析。(1)平均



图2 纳入研究的方法学质量评价

Fig 2 Methodological quality assessment of enrolled studies

年龄在45~50岁亚组纳入了5项研究^[10,12,19,22,24],各研究间同质性良好($P=0.82, I^2=0\%$),结果显示,研究组患者的UAER水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-22.98, 95\%CI=-26.71\sim-19.24, P<0.0001$),见图7。(2)疗程为16周亚组纳入了4项研究^[19,27,31-32],各研究间无明显异质性($P=0.67, I^2=0\%$),结果显示,研究组患者的UAER水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-6.88, 95\%CI=-9.73\sim-4.02, P<0.0001$),见图8。依据亚组分析可得,年龄和疗程可能是异质性的来源;同时,年龄越小、疗程越长,效果越稳定,但该结论尚需进一步验证。

2.3.3 Scr: 报告了Scr水平的文献共19篇^[10,12-15,19-22,24-26,28-34],涉及1423例患者,各研究间异质性明显($P<0.0001, I^2=92\%$)。进行敏感性分析及根据疗程进行亚组分析,未能找到异质性来源,见图9。采用随机效应模型分析,结果显示,研究组患者的Scr水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-7.24, 95\%CI=-12.26\sim-2.23, P=0.005$),见图10。

2.3.4 BUN: 报告了BUN水平的文献共10篇^[12,14,25-26,28-33],涉及672例患者,各研究间异质性明显($P<0.0001, I^2=99\%$)。进行敏感性分析,去除干预措施中包含依那普利和厄贝沙坦联合应用的1项研究^[25]后,剩余研究间异质性显著降低($P=0.39, I^2=5\%$)。采用固定效应模型分析,结果显示,研究组患者的BUN水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.33, 95\%CI=-0.51\sim-0.14, P=0.0004$),见图11。

2.3.5 TG: 报告了TG水平的文献共10篇^[10,15,18,20,22-24,28,30,34],涉及765例患者,各研究间异质性明显($P<0.0001, I^2=91\%$)。进行敏感性分析,去除学位论文及

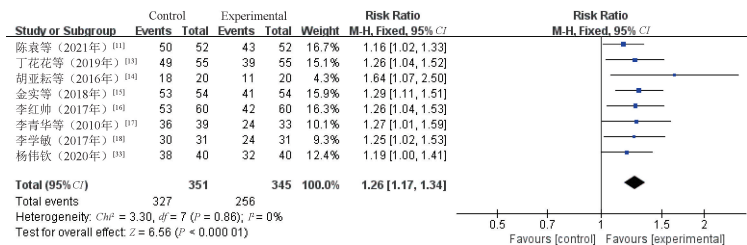


图3 临床有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis on clinical effective rate

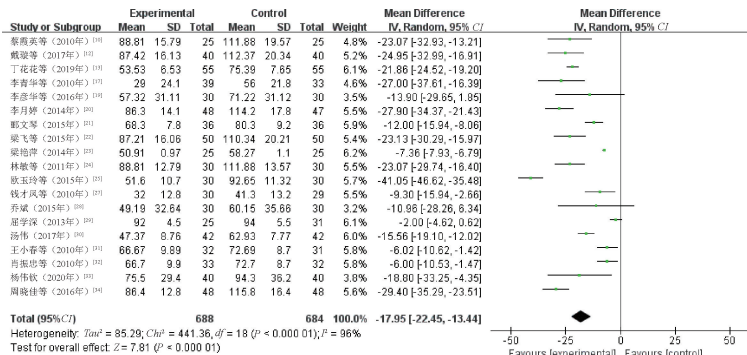


图4 UAER水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of UAER

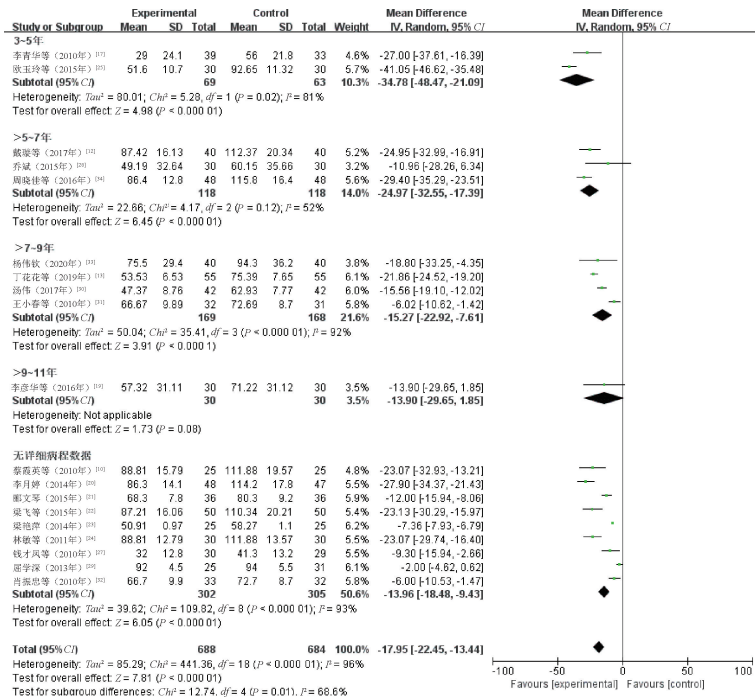


图5 病程对 UAER 水平影响的亚组分析

Fig 5 Subgroup analysis of the effect of course of disease on UAER

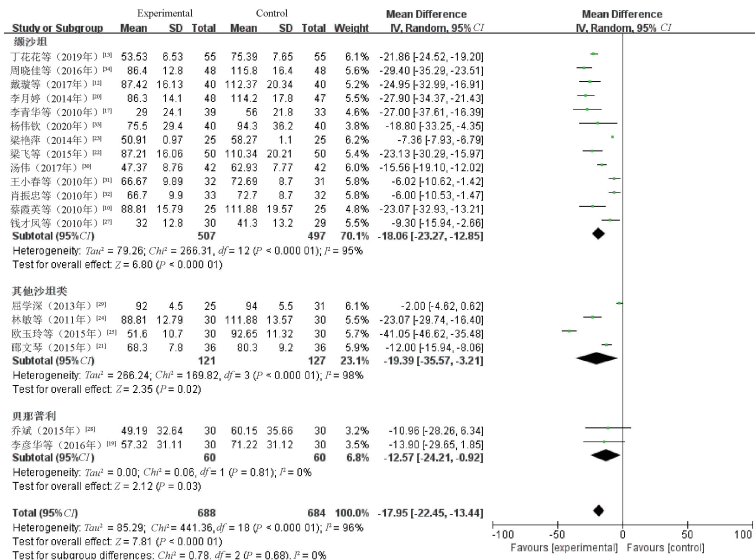


图6 联合用药对 UAER 水平影响的亚组分析

Fig 6 Subgroup analysis of the effect of combined medication on UAER

疗程为 8 周的 3 项研究^[15,28,30]后, 剩余研究间异质性降低 ($P = 0.52, I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型分析, 结果显示, 研究组患者的 TG 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.30, 95\% CI = -0.38 \sim -0.21, P < 0.000 01$), 见图 12。

2.3.6 TC: 报告了 TC 水平的文献共 9 篇^[10, 15, 20, 22-24, 28, 30, 34], 涉及患者 703 例, 各研究间异质性明显 ($P < 0.000 01, I^2 = 92\%$)。采用随机效应模型分析, 结果显示, 研究组患者的 TC 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.52, 95\% CI = -0.78 \sim -0.27, P < 0.000 1$), 见图 13。经敏感性分析, 未能有效降低其

异质性。各研究间样本量差异较大, 且联合用药不一, 可能是其异质性较大的原因, 该指标结果有待进一步验证。

2.3.7 不良反应: 纳入的 25 篇文献中, 有 14 篇文献^[10-12, 15-17, 20, 22-25, 29-30, 34]提及了不良反应, 主要为胃肠反应、头晕和头痛等, 表现均较轻微, 且两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示黄葵胶囊的安全性较好, 见表 2。

2.4 TSA

UAER 水平有助于判断疾病进展状态、严重程度及预后情

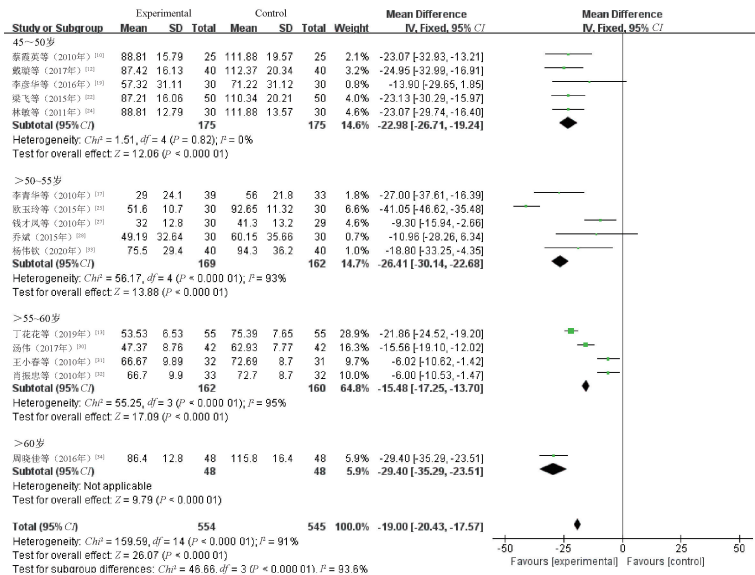


图7 年龄对UAER水平影响的亚组分析

Fig 7 Subgroup analysis of the effect of age on UAER

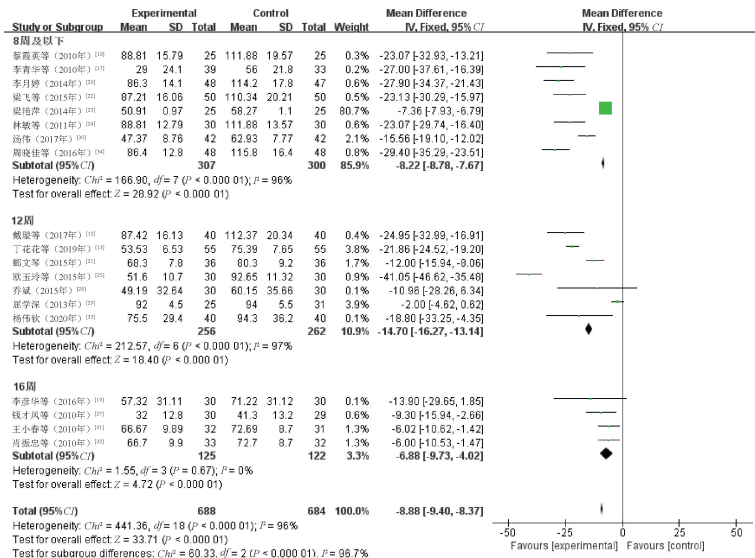


图8 疗程对UAER水平影响的亚组分析

Fig 8 Subgroup analysis of the effect of course of treatment on UAER

况,是诊断早期糖尿病肾病的最佳指标,因此,本研究针对UAER进行TSA,进一步明确两组患者之间的效果差异。结果显示,累计Z值(Z-curve曲线)穿过了传统界值和TSA界值并稳定于其上方,并且超过了期望信息量(RIS=600),见图14。可得出结论,相比对照组,研究组患者的治疗效果更为显著,证据确切。

3 讨论

糖尿病肾病的发生发展与多种危险因素相关,因此,关于糖尿病肾病的治疗也是多方面的。首先,从根本上调控饮食、改善生活方式,如减肥、戒烟等。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的慢性激活及高活性在糖尿病肾病的发病过程中起着重要的催化作用,也是蛋

白尿产生、胰岛素抵抗、肾脏炎症和纤维化的关键驱动因素^[35-36]。因此,糖尿病肾病的主要治疗方法除了应用胰岛素调节血糖水平外,还需发挥RAAS阻断剂的作用^[4,37]。RAAS阻断剂主要包括ACEI和ARB两类,前者抑制血管紧张素转换酶(ACE)的活性,血管紧张素I(Ang I)转化为血管紧张素II(Ang II)所需的介质缺乏,Ang II生成相应减少;后者则通过阻断Ang II与受体1(AT1)结合降低Ang I生物活性;两者在RAAS的不同水平起着相似的作用,可降低肾小球内压,减少蛋白漏出,控制血压,从而使糖尿病肾病的进展速度得以延缓^[38]。但研究发现,即使在RAAS被最大程度阻断的情况下,进展为ESRD的风险仍然很高;在没有实质性蛋白尿的情况下,部分患者仍可能发展为晚期糖尿病肾病或者终末期

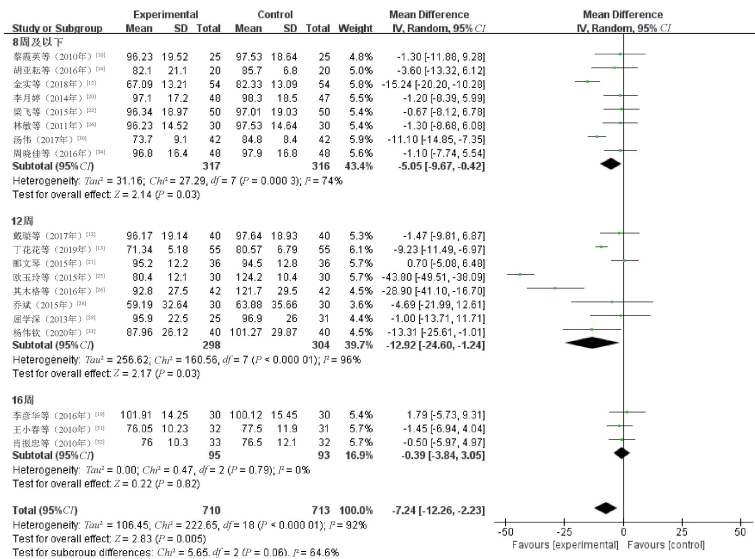


图9 疗程对Scr水平影响的亚组分析

Fig 9 Subgroup analysis of the effect of course of treatment on Scr

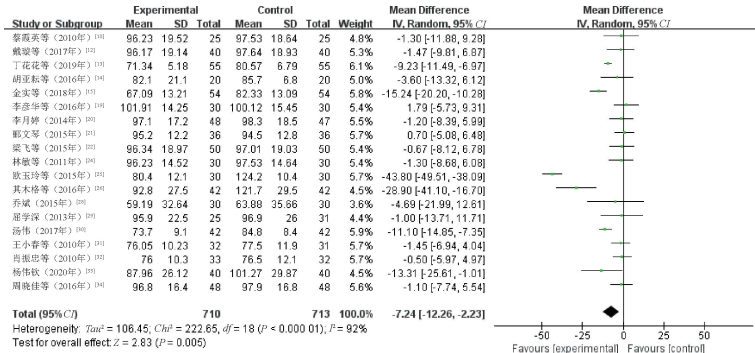


图10 Scr水平的Meta分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of Scr level

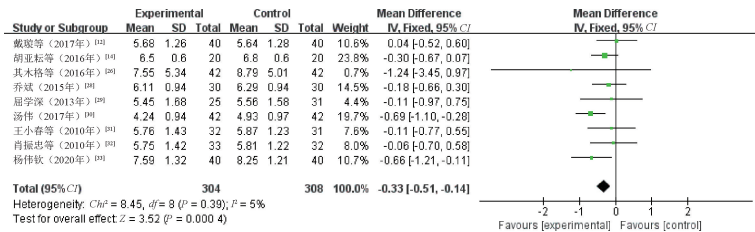


图11 BUN水平的Meta分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of BUN level

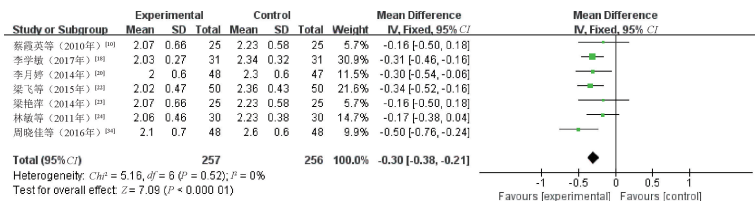


图12 TG水平的Meta分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of TG level

肾病^[38-39]。

中医将糖尿病肾病归属于“尿浊”“消渴”“下消”“水肿”

和“关格”等范畴，“消渴肾病”近年来被作为规范化命名应用。

中医认为,气阴两虚、湿热蕴阻是糖尿病肾病的重要病机环节。

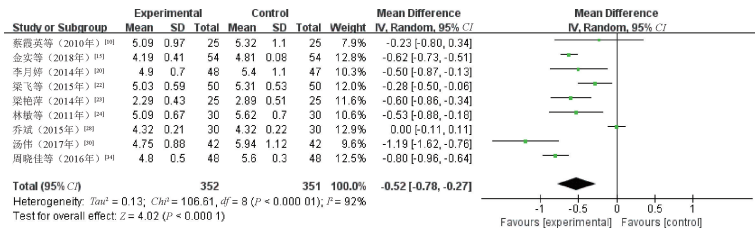


图 13 TC 水平的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of TC level

表 2 各文献中的不良反应汇总

Tab 2 Summary of adverse drug reactions

文献	不良反应(例)	
	研究组	对照组
蔡霞英等 (2010年) [10]	口干(1)、胃部不适(2)	无
陈袁等 (2021年) [11]	嗜睡(2)、头晕(1)、恶心(1) 和上腹部不适(3)	嗜睡(1)、头晕(1)、恶心(2) 和上腹部不适(1)
戴璇等 (2017年) [12]	轻微胃部不适(1)	无
金实等 (2018年) [15]	轻微偏头痛伴口干(1)	轻微偏头痛伴口干(4)
李红帅 (2017年) [16]	食欲减退(4)、恶心呕吐(5) 和腹痛腹泻(3)	食欲减退(2)、恶心呕吐(1) 和腹痛腹泻(1)
李青华等 (2010年) [17]	腹胀(4)、头晕恶心(2)	腹胀(3)、头晕(1)
李月婷 (2014年) [20]	轻度胃肠道反应(1)	口干和轻微头痛(3)
梁飞等 (2015年) [22]	轻微胃肠道反应(2)	轻微头痛及口干(3)
梁艳萍 (2014年) [23]	口干(1)	无
林敏等 (2011年) [24]	无	无
欧玉玲等 (2015年) [25]	头晕(1)、胃肠道不适(1)	无
屈学深 (2013年) [29]	胃肠炎(1)、肝功能异常(1) 和低血糖(1)	胃肠炎(1)、肝功能异常(1)
汤伟 (2017年) [30]	轻微头晕(1)、恶心(1)	无
周晓佳等 (2016年) [34]	轻微胃肠道反应(1)	轻微胃肠道反应(1)、轻微 头痛(1)和口干(1)

黄葵胶囊是由单味中药黄蜀葵花制成的中成药,主要含金丝桃苷、异槲皮苷、棉皮苷、槲皮素-3'-葡萄糖苷和槲皮素等黄酮类活性成分^[40],具有清热利湿、解毒消肿等作用,近年来在早期糖尿病肾病的防治中得到了广泛应用。《嘉佑本草》《本草纲目》和《中药辞海》等相关医籍皆有黄蜀葵花的记载,其味甘,性寒、凉,归心、肾、膀胱经,无毒,功能为消肿、解毒、通淋。现代研究表明,黄葵胶囊具有减轻炎症反应、抑制氧化应激、促进免疫复合物清除、抗纤维化、改善血流障碍、减轻肾小管间质损伤和保护肾小管上皮细胞等作用^[41-42]。随着药理学研究的进展,黄葵胶囊在治疗早期糖尿病肾病过程中发挥作用的机制得到了进一步的探究。黄葵胶囊可能通过抑制蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白/核糖体蛋白 S6 激酶(Akt/mTOR/p70S6K)信号传导活性,达到缓解早期肾小球病理改变的作用,包括抑制肾小球肥大、肾小球基底膜增厚及系膜扩张^[43]。动物实验发现,黄葵胶囊能够通过降低肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 6 和白细胞介素 1 β 等细胞因子水平,抑制

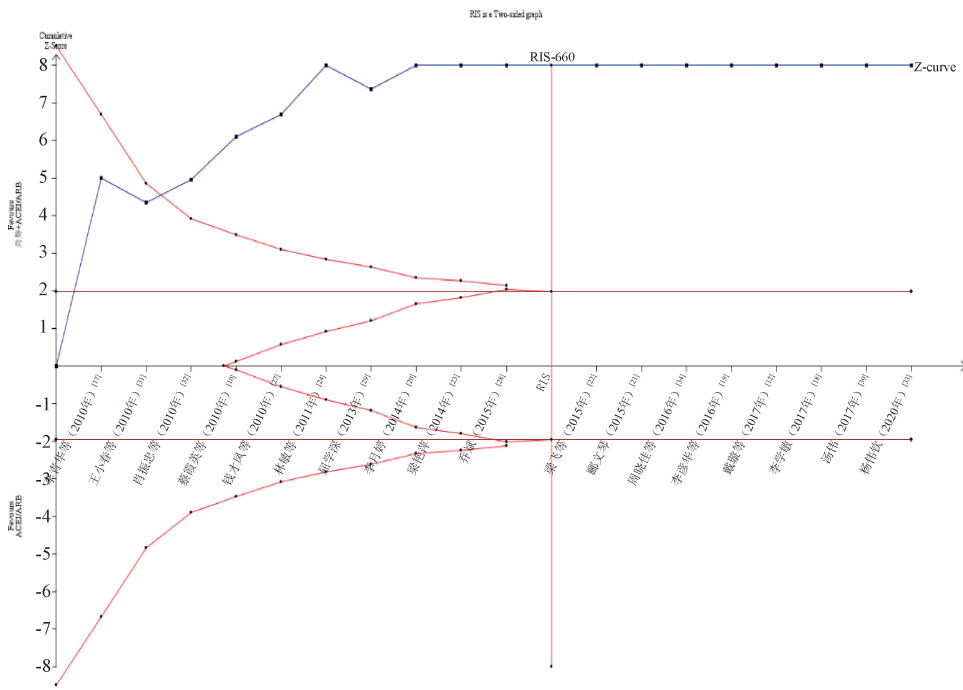


图 14 UAER 水平的 TSA 结果

Fig 14 Results of TSA on UAER

肿瘤坏死因子 α 诱导核转录因子 κB 抑制蛋白 α (I $\kappa B\alpha$)磷酸化,增加 I $\kappa B\alpha$ 水平,从而下调肾脏促炎细胞因子表达,发挥抗

炎作用;通过抑制肾脏中的应激活化蛋白激酶磷酸化,降低内质网应激反应,来提高胰岛素活性,改善血糖水平^[44]。

相关文献和本次 Meta 分析、TSA 结果显示,黄葵胶囊与 ACEI/ARB 类药物联合用药在治疗早期糖尿病肾病方面优势明显。相比单用 ACEI/ARB 类药物治疗,联合应用黄葵胶囊可以显著提高临床治疗有效率,在降低 UAER、Scr、BUN、TG 和 TC 水平方面效果更优。在药品不良反应方面,中西药联合应用没有增加不良反应的发生概率,充分凸显了黄葵胶囊在治疗早期糖尿病肾病中的优势。此外,对 UAER 水平进一步分析评估,亚组分析结果显示,临床疗效可能与病程、年龄、疗程有关,病程越短、年龄越小、疗程越长,效果越稳定,但该结论需要在临床中进一步验证;TSA 结果显示,所纳入样本量充足,研究组患者的疗效优于对照组,且证据确切。

本研究的局限性:大多数研究的随机分配方法未进行明确报告,可能存在实施偏倚;黄葵胶囊作为中药制剂,国外应用有限,未检索出相应的外文文献,研究人群均为我国糖尿病肾病人,因此存在一定的发表偏移,可能对研究结果的外推性产生影响;各研究采用的 ACEI/ARB 类药物种类不同,疗程长短不一,造成异质性增加;TSA 不能解决纳入的随机对照试验本身方法学质量缺陷等引起的误差,虽然本研究中 TSA 支持 Meta 分析结果,但由于纳入的随机对照试验整体质量偏低,会影响 TSA 结果的可靠性。

综上所述,黄葵胶囊联合 ACEI 或 ARB 类药物治疗早期糖尿病肾病能够进一步提高临床有效率,改善相关指标,安全性好,疗效确切,所纳入的研究均为近 10 年的临床研究,样本量相对充足,能够为临床研究及应用提供参考。但目前的证据仍存在不足,期待未来有更多高质量、大样本、多中心、实施规范的随机对照双盲试验及更高层次的循证医学方法,以明确药物的疗效性与安全性。

参考文献

- [1] IOANNOU K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis [J]. *Hormones (Athens)*, 2017, 16(4): 351-361.
- [2] KISHORE L, KAUR N, SINGH R. Distinct biomarkers for early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13(6): 598-605.
- [3] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [4] XIONG Y B, ZHOU L L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7495629.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation [M]. Geneva: World Health Organization, 1999:442-443.
- [6] MOGENSEN C E. Management of early nephropathy in diabetic patients[J]. *Annu Rev Med*, 1995, 46: 79-93.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28.
- [9] WETTERSLEV J, JAKOBSEN J C, GLUUD C. Trial sequential analysis in systematic reviews with meta-analysis [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2017, 17(1): 39.

- [10] 蔡霞英, 黄宝英, 王贻芳, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2010, 16(31): 153-154.
- [11] 陈袁, 赵倩, 康琪, 等. 黄葵胶囊联合依拉普利对早期糖尿病肾病胰岛素敏感性、肾功能及微炎症状态的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 67-70.
- [12] 戴璇, 袁连方, 李月红. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. *天津中医药*, 2017, 34(3): 163-164.
- [13] 丁花花, 于雪梅. 黄葵胶囊联合缬沙坦用于早期糖尿病肾病对血清 Vaspin、NGAL 和 Kim-1 水平的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(1): 78-81.
- [14] 胡亚耘, 高明松, 谭焱. 缬沙坦联合黄葵胶囊治疗糖尿病早期肾病的临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(14): 77-79.
- [15] 金实, 秦汉. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(29): 138-139.
- [16] 李红帅. 黄葵胶囊联合氯沙坦治疗 120 例早期糖尿病肾病的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *中国民康医学*, 2017, 29(24): 84-85.
- [17] 李青华, 何剑零. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗 2 型糖尿病早期肾病蛋白尿的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(2): 142-143.
- [18] 李学敏. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效[J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(12): 165-166.
- [19] 李彦华, 张丽英, 王景俊, 等. 黄葵胶囊联合贝那普利对早期糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率及 C 反应蛋白的影响[J]. *养生保健指南*, 2016, 29(49): 6-7.
- [20] 李月婷. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床效果分析[J]. *社区医学杂志*, 2014, 12(15): 36-37.
- [21] 郇文琴. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. *医学信息*, 2015, 28(6): 301.
- [22] 梁飞, 郭军利. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(14): 47-48.
- [23] 梁艳萍. 黄葵胶囊联合缬沙坦胶囊治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. *中国处方药*, 2014, 12(10): 25-26.
- [24] 林敏, 蔡霞英, 曾露萌, 等. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2011, 13(32): 198.
- [25] 欧玉玲, 罗维俭, 陈勇. 黄葵胶囊联合 ACEI 及 ARB 治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(21): 67-69, 72.
- [26] 其木格, 于红燕, 李瑞英. 缬沙坦联合黄葵胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2016, 48(3): 296-298.
- [27] 钱才凤, 钱华. 黄葵胶囊联合缬沙坦对早期糖尿病肾病蛋白尿的影响[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(27): 141-142.
- [28] 乔斌. 黄葵胶囊联合贝那普利治疗糖尿病早期肾病短期临床疗效观察[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [29] 屈学深. 黄葵联合坎地沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效特点[J]. *中国卫生产业*, 2013, 10(28): 77-78.
- [30] 汤伟. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2017, 31(5): 396-399.
- [31] 王小春, 高芳. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. *河北医科大学学报*, 2010, 31(6): 733-734.
- [32] 肖振忠, 孙宏君. 黄葵胶囊联合缬沙坦对早期糖尿病肾病患者微量白蛋白尿的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19

(3): 263-264.

- [33] 杨伟钦. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(1): 76-77.
- [34] 周晓佳, 井慧珠, 聂明明. 观察黄葵胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(12): 180-182.
- [35] NOMURA H, KURUPPU S, RAJAPAKSE N W. Stimulation of angiotensin converting enzyme 2: a novel treatment strategy for diabetic nephropathy[J]. Front Physiol, 2021, 12: 813012.
- [36] PATEL S, RAUF A, KHAN H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 317-325.
- [37] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449.
- [38] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(4): 206-222.
- [39] PERKINS B A, FICOCIELLO L H, ROSHAN B, et al. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression

- to proteinuria[J]. Kidney Int, 2010, 77(1): 57-64.
- [40] 刘子修, 周玲, 居文政, 等. HPLC 法同时测定黄葵胶囊中 5 种成分的含量[J]. 中国药房, 2011, 22(12): 1129-1131.
- [41] 孟宪杰, 张侃, 时洪娟, 等. 黄葵胶囊治疗糖尿病肾病的研究概况[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11): 81-85.
- [42] AN W R, HUANG Y Q, CHEN S Q, et al. Efficacy and safety of Huangkui capsule for diabetic nephropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(42): e27569.
- [43] WU W, HU W, HAN W B, et al. Inhibition of Akt/mTOR/p70S6K signaling activity with Huangkui capsule alleviates the early glomerular pathological changes in diabetic nephropathy[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 443.
- [44] GE J, MIAO J J, SUN X Y, et al. Huangkui capsule, an extract from *Abelmoschus manihot* (L.) medic, improves diabetic nephropathy via activating peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α/γ and attenuating endoplasmic reticulum stress in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 238-249.
- (收稿日期:2022-03-09 修回日期:2022-07-31)

(上接第 328 页)

参考文献

- [1] 周武, 曹发奇, 曾睿寅, 等. 创伤骨科患者围术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识(2022 年)[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(1): 23-31.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术 VTE 症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.
- [3] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期 VTE 症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 185-192.
- [4] 中国静脉介入联盟, 中国医师协会介入医师分会外周血管介入专业委员会. 抗凝剂皮下注射护理规范专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(8): 709-716.
- [5] NUTESCU E A, SPINLER S A, WITKOWSKY A, et al. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(6): 1064-1083.
- [6] 中国心胸血管麻醉学会非心脏麻醉分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(39): 3058-3074.
- [7] GULSETH M P. Managing anticoagulation patients in the hospital: the inpatient anticoagulation service [M]. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2007: 181.
- [8] DAGER W E, GULSETH M P, NUTESCU E A. Anticoagulation therapy: a clinical practice guide [M]. 2nd ed. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2018: 13-34.
- [9] HOLBROOK A, SCHULMAN S, WITT D M, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest,

- 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S.
- [10] ANDERSON D R, DUNBAR M, MURNAGHAN J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty [J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 699-707.
- [11] 刘星, 莫非. 抗 Xa 活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2276-2280.
- [12] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药监监护指南 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2999-3016.
- [13] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.
- [14] 李素琼, 班立丽. 国内外药物利用评价研究综述 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 893-896.
- [15] 华祖广, 魏鹏, 吴屹冰, 等. 断指再植术后那屈肝素钙局部注射的疗效及对凝血功能的影响 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(10): 1678-1680, 1784.
- [16] 陈思苍, 冯志听. 低分子肝素联合血栓预防断指再植术后血栓形成疗效观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(3): 148-151.
- [17] 夏俊峰, 郝晓, 何芒, 等. 低分子肝素联合神经阻滞麻醉对断指再植术患者手术质量和血管危象的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(20): 2520-2522.
- [18] BEHERA S K, DAS S, XAVIER A S, et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions [J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 903-910.
- [19] 中国微循环学会周围血管疾病专业委员会. 远端深静脉血栓形成诊疗微循环专家共识 [J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(8): 890-903, 908.
- [20] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会. 医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18): 1383-1388.
- (收稿日期:2022-08-31 修回日期:2022-09-22)