

参乌益肾片延缓慢性肾脏病 3~5 期 eGFR 下降的临床观察

赵 静¹, 谢佳东², 何佳怡², 俞曼殊¹, 王晓晓¹, 孙 伟³, 何伟明^{3*}

1. 南京中医药大学附属医院 中医临床研究院, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学 人工智能与信息技术学院, 江苏 南京 210029

3. 南京中医药大学附属医院 肾内科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 评价参乌益肾片延缓慢性肾脏病 (CKD) 3~5 期估算肾小球滤过率 (eGFR) 下降的临床疗效。**方法** 采用真实世界回顾性的队列观察, 选择南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 医疗数据库中 2021 年 2 月—2024 年 7 月的患者数据, 以采用参乌益肾片治疗作为暴露因素, 采用倾向性评分匹配 (PSM) 所纳入的协变量, 包括年龄、性别、基线、是否患有血压、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症及合并用药情况, 对比使用参乌益肾片和未使用的患者 eGFR 变化情况及终点事件发生风险。**结果** PSM 后用药组和对照组各 671 例, 治疗 36 个月后, 用药组 eGFR 变化为 $0.78 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ [95% 置信区间 (CI): 0.74, 0.87], 对照组变化为 $-5.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: $-5.08\sim-4.92$), 组间差值为 $5.79 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 5.68~5.89, $P=0.0059$)。CKD 3 期用药组和对照组 eGFR 变化分别为 $1.06 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.04~1.14) 和 $0.55 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 0.50~0.63), 组间差值为 $0.51 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 0.43~0.59, $P=0.0061$); CKD 4 期分别变化 $-0.58 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: $-0.70\sim-0.49$) 和 $-2.37 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: $-2.62\sim-2.25$), 组间差值为 $1.79 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.58~2.00, $P=0.0057$); CKD 5 期分别为 $4.01 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 3.90~4.12) 和 $-0.32 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: $-0.39\sim-0.26$), 组间差值为 $4.33 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 4.20~4.46, $P=0.0058$)。以 eGFR 下降 50% 为终点事件在 CKD 3~5 期患者生存分析中, 随着时间的推移, 两组患者的生存概率逐渐下降, 用药组比对照组终点事件发生显著降低, $P<0.001$, 终点事件发生风险降低 80% [风险比 (HR)=0.20, 95% CI: 0.13~0.33]。两组患者在肝功能、血钾水平和血红蛋白的对比中无统计学差异。**结论** 参乌益肾片能有效延缓 CKD 3~5 期患者 eGFR 下降, 降低 eGFR 下降风险, 且安全性良好。

关键词: 参乌益肾片; 慢性肾脏病; 回顾性队列; 肾小球滤过率; 倾向性评分匹配

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)06-2091-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.020

Clinical observation of Shenwan Yishen Tablets on delaying eGFR decline in CKD stage 3—5 patients

ZHAO Jing¹, XIE Jiadong², HE Jiayi², YU Manshu¹, WANG Xiaoxiao¹, SUN Wei³, HE Weiming³

1. Clinical Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. College of Artificial Intelligence and Information Technology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

3. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objectives To evaluate the clinical efficacy of Shenwuyishen Tablets in delaying the decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3–5. **Methods** A real-world retrospective cohort observation was conducted using patient data from the medical database of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine) from February 2021 to July 2024. The treatment with Shenwu Yishen Tablets was selected as the exposure factor, Using the propensity score matching (PSM) method, Match on variables such as age, gender, baseline eGFR, presence of hypertension, diabetes, hyperuricemia, hyperlipidemia, and concomitant medications, compared changes in eGFR and the risk of endpoint events between patients treated with Shenwu Yishen Tablets and those who did not receive

收稿日期: 2026-01-12

作者简介: 赵 静, 女, 博士研究生, 副主任中医师, 研究方向为中医内科学肾脏病。E-mail: yfy172@njucm.edu.cn

*通信作者: 何伟明, 男, 博士研究生, 主任中医师, 研究方向为中医内科学肾脏病。E-mail: yfy0019@njucm.edu.cn

the treatment. **Results** After PSM, there were 671 cases in both treatment group and control group. After 36 months of treatment, the change in eGFR was $0.78 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ in the medication group (95% CI: 0.74–0.87) compared to $-5.00 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ in the control group (95% CI: -5.22–-5.06), with a between-group difference of $5.79 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 5.68–5.89, $P = 0.005\ 9$). In the CKD stage 3 treatment group and control group, the changes in eGFR were $1.06 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.04–1.14) and $0.55 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 0.50–0.63), with an intergroup difference of $0.51 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 0.43–0.59, $P = 0.006\ 1$). In CKD stage 4, the changes were $-0.58 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: -0.70–-0.49) and $-2.37 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: -2.62–-2.25), with an intergroup difference of $1.79 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.58–2.00, $P = 0.005\ 7$). In CKD stage 5, the changes were $4.01 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 4.01–4.23) and $-0.32 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: -0.39–-0.26), with an intergroup difference of $4.33 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: -4.20–-4.46, $P = 0.005\ 8$). In the survival analysis of patients with CKD stages 3–5, using a 50% decline in eGFR as the endpoint event, the survival probabilities of both groups gradually decreased over time. The treatment group showed a significantly lower incidence of the endpoint event compared to the control group ($P < 0.000\ 1$), with an 80% reduction in the risk of endpoint event (HR = 0.20, 95% CI: 0.13–0.33). No statistically significant differences were observed between the two groups in terms of liver function, serum potassium levels, or hemoglobin levels. **Conclusion** Shenwu Yishen Tablets can effectively delay the decline in eGFR in patients with CKD stages 3–5, reduce the risk of eGFR deterioration, and demonstrate good safety profile.

Key words: Shenwu Yishen Tablets; chronic kidney disease; retrospective cohort study; glomerular filtration rate; propensity score matching

全球慢性肾脏病 (CKD) 的中位患病率为 9.5%^[1], 有超过 8.5 亿人患有肾脏疾病^[2], CKD 导致的死亡人数从 1990 年的 59.5 万增加到 2019 年的 143 万, 增长约 140%^[3]。而中国有超过 8 200 万人患有 CKD^[4]。2025 年世界卫生大会 (WHA) 正式批准将肾脏疾病列入全球优先关注的重大非传染性疾病 (NCD)。CKD 是一种严重的进行性疾病, 1~2 期患者常常没有症状^[5], 而 CKD 3 期开始出现肾功能衰竭, 并且有一半的 CKD 3 期患者在 10 年内会更进一步进展^[6]。疾病进展同时也带来沉重的经济负担, 从 CKD 3a~5 期 [估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$], 医疗费用提升 4 倍, 进展至终末期肾脏病, 行肾脏替代疗法后, 每年医疗花费升高超过 15 倍以上, 且不包括相关并发症的治疗^[7]。延缓 CKD 3~5 期进展, 延迟患者进入终末期肾脏病的治疗备受关注。

在中国, 通常采用中西医结合的治疗方法治疗 CKD, 即在指南推荐的方案基础上, 联合中药制剂缓解患者症状, 提升临床疗效。既往有中成药的循证研究也证实对延缓 CKD 患者肾功能进展有一定疗效^[8-9]。事实上, 在中国还有一些中药处方, 由老中医在数十年治疗无数肾病患者后, 整理有效病例经验所得, 在经过临床疗效观察后, 获得药物机构允许准予上市。

参乌益肾片就是治疗 CKD 的上市中药新药。参乌益肾片由中药制何首乌、菟丝子、枸杞子、太子参、麸炒苍术、车前子、茯苓、泽泻、泽兰、赤

芍、熟大黄、怀牛膝 12 味药物组成, 其中制何首乌补肝肾、益精血, 菟丝子补肾益精, 加上枸杞子滋补肝肾, 三药同用, 共补肝肾精血之虚, 顾护肾精之本; 太子参、苍术同用, 可益气健脾燥湿; 车前子、茯苓、泽泻渗湿泄浊, 利水消肿; 泽兰、赤芍、熟大黄活血祛瘀和络, 利水消肿; 怀牛膝补益肝肾, 活血利尿, 引经下行。全方补肾健脾, 泄浊通络, 攻补兼施、标本兼顾。相关基础和临床文献显示, 本方具有降低肾脏疾病蛋白尿和减缓肾功能下降速度的功效^[10-11]。为了评价在真实世界中使用参乌益肾片延缓 eGFR 下降的临床疗效, 开展下列研究。

1 方法

1.1 数据来源

使用南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 医疗数据库中的数据, 包括门诊和病房 2 个部分数据。南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 由中医名家邹云翔教授创建, 并由国医大师邹燕勤教授和江苏省中医院孙伟教授发扬传承。本研究获得南京中医药大学附属医院伦理委员会的批准 (伦理批准 20250115), 豁免知情同意。

1.2 研究方法

本项研究是一个真实世界回顾性的队列观察。纳入标准: 选择南京中医药大学附属医院 (江苏省中医院) 医疗数据库 2021 年 2 月—2024 年 7 月的患者数据, 符合 CKD 的诊断, $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 前后两次超过 6 个月就诊记录; 排除标准: 排除首

次就诊已经行肾脏替代治疗, 及病历资料不全、无法进行肾功能评价的患者。为了减少其他同类药物和对 eGFR 影响较大的药物影响, 同时排除使用同类中药处方、尿毒清、肾衰宁和羟苯磺酸钙等药物的患者。

1.3 暴露因素

本研究暴露因素是口服参乌益肾片(国药准字 Z20100051, 规格每瓶 0.4 g×100 片, 江苏康缘药业股份有限公司), 患者口服参乌益肾片, 且服药时间每 6 个月内超过 2 个月即进入用药组。未使用参乌益肾片或使用时间不足的患者作为对照组。从患者确诊并有就诊记录开始纳入, 所有在数据库内的就诊记录和检验结果都需要作为随访信息纳入统计, 直至患者停止就诊。

1.4 结局指标

主要疗效指标是 eGFR 较基线的变化值, 并以 eGFR 下降 50% 为终点事件做生存分析。安全性指标包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血钾 (K)、血红蛋白 (Hb) 治疗前后变化值。eGFR 采用 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南 CKD-EPI creatinine 公式计算。

1.5 倾向性评分匹配 (PSM) 方法

匹配变量为性别、年龄、CKD 分期 (eGFR)、是否患有高血压、是否患有糖尿病、是否患有高尿酸血症、是否患有高脂血症、是否服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 阻断剂、是否服用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂。分组变量为“组别”, 其中暴露组为“用药组”, 匹配组为“对照组”, 匹配比例为 1:1 (用药组: 对照组), 匹配卡钳值为 0.20, 匹配方式为不放回匹配。基于逻辑回归 (logit) 计算倾向性得分, 以平衡用药组和对照组的协变量分布, 减少混杂偏倚。

1.6 统计分析

列出所有符合纳排标准的 CKD 患者, 按照药物使用时间确定用药组患者和非用药组患者。

描述性统计人口学资料及其他基线特征值, 包括性别、年龄、CKD 分期、是否患有高血压、是否患有糖尿病、是否患有高尿酸血症、是否患有高脂血症、是否服用 RAAS 阻断剂、是否服用 SGLT-2 抑制剂。连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。计数和等级资料计算频数及构成比。

采用普通最小二乘回归 (OLS) 对不同组别 (用

药组与对照组) 的 eGFR 变化 (相对于基线的变化值) 进行线性拟合。将 eGFR 相对变化作为因变量 (Y), 时间 (月数) 作为自变量 (X), 拟合线性回归模型以估算 eGFR 随时间下降的速率 (斜率), 从而比较两组在肾功能下降速度上的差异。

采用 Kaplan-Meier 生存分析方法对用药组与对照组进行生存曲线比较。生存终点定义为首次出现预设的临床结局事件 (eGFR 下降 50%), 未发生事件的个体在随访结束时进行删失处理。

Hb、ALT、AST 以及 K, 各指标在基线及不同随访时间点 (每 6 个月 1 次) 均进行测量, 并按组别 (用药组与对照组) 进行统计描述与比较。对于组间比较, 若数据服从正态分布, 采用独立样本 *t* 检验; 若不服从正态分布, 则使用 Mann-Whitney U 检验进行非参数比较。所有次要指标的统计量以 $\bar{x} \pm s$ 形式汇总呈现, 必要时可辅以折线图或箱线图展示其在随访期间的变化趋势, 以辅助判断药物干预的潜在作用。

2 结果

2.1 基线情况

在数据库内导出符合 CKD 诊断的患者 103 684 例, 排除 48 597 例 (46.87%) 仅有 1 次就诊记录、22 616 例 (21.81%) 病历资料不全、5 673 例 (5.47%) 治疗时间少于 6 个月, 以及 21 538 例 (20.77%) eGFR $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者, 剩余 5 260 例 (5.07%) CKD 3~5 期患者治疗 6 个月以上且有 2 次就诊记录。继续排除使用同类中药或其他可能造成 eGFR 变化药物的患者, 剩余 2 402 例 (2.32%) 纳入统计分析, 其中服用参乌益肾片的患者 718 例 (29.89%), 未服用此药患者 1 684 例 (70.11%), 见图 1。采用 PSM 的方法, 对用药组和对照组患者进行匹配, 匹配后用药组和对照组各 671 例, 各变量标准化均数差均 < 0.1 , 两组在年龄、性别、分期和合并疾病等方面保持均衡可比, 见表 1。

2.2 eGFR 变化

治疗 36 个月后, 经过匹配的 CKD 3~5 期患者, 用药组 eGFR 变化值为 $0.78 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ [95% 置信区间 (CI): 0.74~0.87], 对照组变化值 $-5.00 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: $-5.08 \sim -4.92$), 组间差异值为 $5.79 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 5.68~5.89, $P=0.0059$)。

CKD 3 期用药组和对照组 eGFR 变化值分别为 $1.06 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.04~1.14) 和

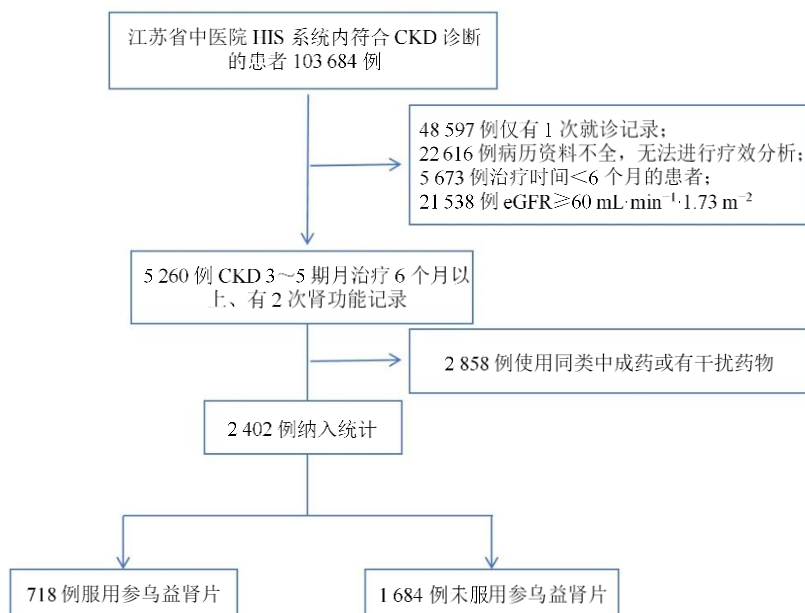


图 1 病例筛选流程

Fig. 1 Case screening process

表 1 PSM 前后的基线变化情况

Table 1 Baseline changes before and after PSM

项目	PSM 前		PSM 后		P 值
	用药组	对照组	用药组	对照组	
n/例(男/女)	718 (480/238)	1 684 (909/775)	671 (443/228)	671 (449/222)	0.773
年龄/岁	67.70 ± 13.09	70.84 ± 14.10	68.18 ± 12.83	68.81 ± 14.04	0.392
分期/例					
3 期	559 (77.86)	1 155 (68.59)	528 (78.69)	528 (78.69)	0.971
(占比/%)					
4 期	71 (9.89)	203 (12.05)	63 (9.39)	63 (9.39)	0.523
5 期	88 (12.25)	326 (19.36)	80 (11.92)	80 (11.92)	0.886
合并疾病/例					
糖尿病	216 (30.08)	446 (26.48)	196 (29.21)	206 (30.70)	0.592
(占比/%)					
高血压	454 (63.23)	944 (56.06)	415 (61.85)	420 (62.59)	0.822
高尿酸血症	112 (15.60)	101 (6.00)	89 (13.26)	75 (11.18)	0.279
高脂血症	79 (11.00)	130 (7.72)	71 (10.58)	74 (11.03)	0.860
合并用药/例					
RAAS	324 (45.13)	532 (31.59)	288 (42.92)	284 (42.32)	0.868
(占比/%)					
SGLT-2	100 (13.93)	117 (6.95)	84 (12.52)	84 (12.52)	1.000

0.55 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: 0.50~0.63), 组间差值为 0.51 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: 0.43~0.59, P=0.006 1)。

CKD 4 期变化值分别为-0.58 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: -0.70~-0.49)和-2.37 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: -2.62~-2.25), 组间差值为 1.79 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: 1.58~2.00, P=0.005 7)。

CKD 5 期变化值分别为 4.01 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: 3.90~4.12)和-0.32 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² (95% CI: -0.39~-0.26), 组间差值为 4.33 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²

(95% CI: 4.20~4.46, P=0.005 8)。见图 2。

2.3 生存分析

以 eGFR 下降 50%为终点事件对 CKD 3~5 期患者进行生存分析, 随着时间的推移, 两组患者的生存概率逐渐下降, 用药组比对照组终点事件发生率显著降低, P<0.000 1, 终点事件发生风险降低了 80% (HR=0.20, 95% CI: 0.13~0.33)。CKD 3 期用药组比对照组终点事件发生风险显著降低 (P<0.000 1), 终点事件发生风险降低了 94% (HR=0.06, 95% CI: 0.02~0.18)。CKD 4 期用药组比对照组终

点事件发生风险降低 ($P < 0.0001$), 终点事件发生风险降低了 85% ($HR = 0.15$, 95% CI: 0.05~0.43)。

CKD 5 期患者中, 用药组比对照组终点事件发生风险没有统计学差异 ($P = 0.8609$)。见图 3。

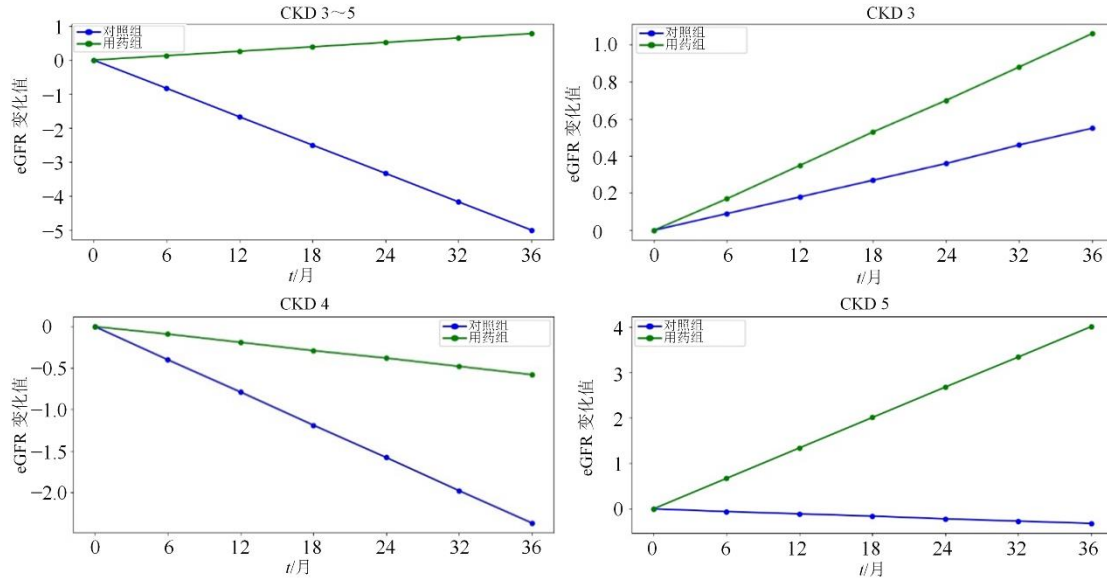


图 2 CKD 3~5 期患者 36 个月内 eGFR 变化

Fig. 2 Changes in eGFR over 36 months in patients with CKD stages 3—5

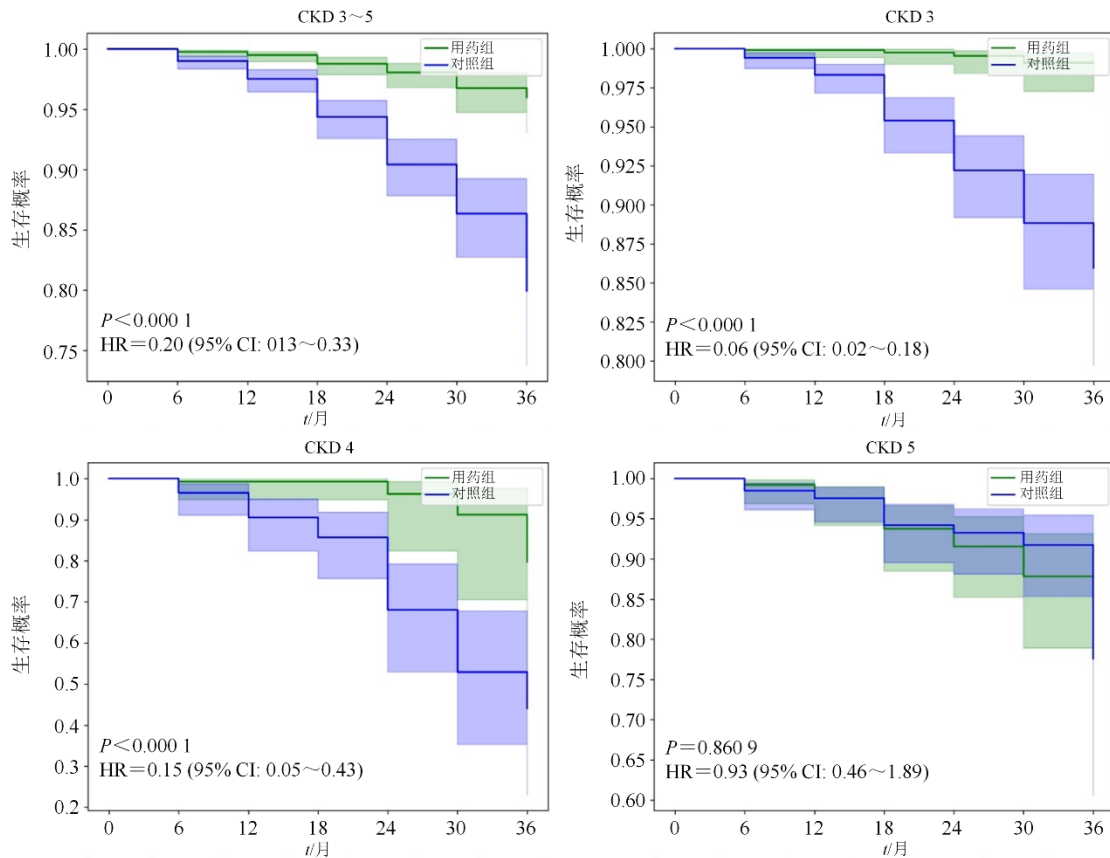


图 3 CKD 3~5 期患者以 eGFR 下降 50% 为终点事件的生存曲线

Fig. 3 Survival curve of patients with CKD stages 3—5 with a 50% decrease in eGFR as endpoint event

2.4 安全性指标

治疗 36 个月后, 用药组和对照组 ALT 分别为 (21.66±1.60) 和 (21.27±2.08) U·L⁻¹ (Z=1 616.50, P=0.756), AST 分别为 (20.52±0.90) 和 (19.82±1.02) U·L⁻¹ (Z=1 814.50, P=0.894)。血清 K 用药组

和治疗组分别为(4.45±0.07)和(4.50±0.11)mmol·L⁻¹ (Z=1 829.50, P=0.731)。Hb 分别为(120.90±2.68)和(118.90±2.59)g·L⁻¹ (t=0.53, P=0.594), 用药组与对照组相比, 并未显示出统计学差异, 提示用药组安全性良好。见表 2。

表 2 安全性指标治疗前后变化情况

Table 2 Changes in safety indicators before and after treatment

安全性评价指标		对照组	用药组	统计量(Z/t)	组间 P 值	用药组内 P 值	对照组内 P 值
ALT/(U·L ⁻¹)	治疗前	21.25±0.69	20.27±0.60	Z=89 453.50	0.554	0.650	0.403
	治疗后	21.27±2.08	21.66±1.60	Z=1 616.50	0.756		
AST/(U·L ⁻¹)	治疗前	20.51±0.37	20.47±0.34	Z=94 168.50	0.904	0.196	0.601
	治疗后	19.82±1.02	20.52±0.90	Z=1 814.50	0.894		
K/(mmol·L ⁻¹)	治疗前	4.36±0.02	4.37±0.02	Z=103 828.50	0.972	0.015	0.992
	治疗后	4.50±0.11	4.45±0.07	Z=1 829.50	0.731		
Hb/(g·L ⁻¹)	治疗前	126.97±0.94	127.21±0.97	Z=133 176.00	0.906	0.196	0.866
	治疗后	118.90±2.59	120.90±2.68	t=0.53	0.594		

3 讨论

多种疾病均可以导致 CKD, 如慢性肾炎、糖尿病、高血压、环境、营养等, 但 CKD 的发病机制尚未清晰^[12]。CKD 是一种不断进展的慢性疾病, 肾功能随着年龄增大也会不断下降^[13], 在疾病状态下, 下降速率加快, 病程加快, 不断进展直至终末期肾病^[14]。2024 年发布的《KDIGO 慢性肾脏病评估与管理临床实践指南》中建议采用肾小球滤过率 (GFR) 和风险预测的方法来评估 CKD 病情, 治疗则推荐包括生活方式、营养摄入、药物治疗、并发症管理的综合管理方法^[15]。药物治疗方面, 指南推荐使用 RAAS 抑制剂、SGLT-2 抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂 (MRAs) 等保护肾脏^[16], 但 CKD 的发病率和疾病负担仍严重危害人类健康^[17]。

中医药治疗 CKD 有着悠久的历史, 在中国, CKD 是中医药的传统优势且有疗效的病种, 很多患者常采用中药制剂来治疗。既往有一些药物已经被证实对于包括糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎在内的疾病有着较好的疗效^[8,18-20]。参乌益肾片是一种治疗慢性肾功能不全上市中成药, 规格为 0.42 g×100 片, 用量为每日 3 次, 每次 4 片。参乌益肾片来源于江苏省中医院肾内科中医专家的临床经验处方, 药物组成包括制何首乌、菟丝子、枸杞子、太子参、苍术、怀牛膝、车前子、茯苓、泽泻、熟地黄、泽

兰、赤芍药 12 味中药, 具有补肾健脾, 清利泄浊, 活血通络的作用。在中国, 已经作为治疗 CKD 的药物临床应用超过 20 年。既往其他中成药多以通腑泄浊的大黄作为君药, 短期常能获得一定疗效, 易出现腹泻等症状, 缺乏远期疗效的评估。CKD 3~5 期的远期疗效一直以来是临床关注的重点, 本研究所用参乌益肾片虽含熟地黄, 但经规范炮制、剂量合理, 临床观察未见腹痛、腹泻等不良反应; 且该药物组方严谨、药性平和, 适合长期口服, 因此可有效观察并体现其远期治疗效果。

从本研究结果来看, 治疗 36 个月后使用参乌益肾片的 CKD 3~5 期患者整体呈现 eGFR 平稳未下降的状态。常规来说, GFR 应该逐年递减, 但本研究是回顾性队列, 随着观察时间延长, 丢失病例逐渐增多, 不排除有部分肾功能下降患者脱落的原因, 导致纳入观察的患者 eGFR 有所升高。但研究采用 PSM 的方法, 对服用参乌益肾片和未服用的 CKD 患者进行匹配, 尽可能保持两组的均衡, 使患者在基线时能完全配对比较, 在观察过程中也各有自然脱落, 仍具有一定的可比性。

更具体一些, CKD 3 期也是患者占比最多的期别, 占有所有 3~5 期患者的 78.29%。有研究指出 CKD 3 期是 CKD 进展过程中的重要阶段, 这一阶段的尽早诊断和治疗, 能降低 CKD 严重并发症的风险, 延迟患者进入终末期肾脏病的进程^[21]。研究

结果显示 CKD 3 期患者 36 个月用药组 eGFR 升高 $1.06 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 1.04~1.14), 组间差值为 $0.51 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (95% CI: 0.43~0.59, $P=0.0061$), 提示与对照组相比, 参乌益肾片在这一期的疗效仍明显, 也显示出药物在肾衰早期肾功能保护作用中的优势。CKD 4 期 eGFR 两组均随病程逐渐下降, 但用药组仍可以看出自治疗 6 个月后持续扩大疗效优势。但此期患者在治疗 12 个月后病例数过少, 仍需进一步观察。值得注意的是 CKD 5 期, 用药组患者 eGFR 升高在所有亚组中最多, 这与临床和文献中 CKD 5 期患者肾功能迅速下降^[22]的情况不符, 究其原因, 可能与脱落病例较多, 病历资料不完整, 存在选择偏倚有关, 但匹配后的患者比较, 仍可以看出用药组肾功能保护更佳。

本研究数据来源是中医院的医疗系统, 数据库并未按照科研需求创建, 存在患者随访数据不全以及预后未知的问题。无法通过进入肾脏替代治疗和死亡作为终点事件来判定疗效, 所以采用 eGFR 下降 50% 作为替代终点事件, 因医疗数据库内缺少硬终点 (如死亡、进入透析) 的数据, 既往多以血肌酐倍增为替代终点, 但近年有研究表明, eGFR 下降 50% 更适合作为中晚期 CKD 的替代终点^[23-24], 且近年多项高水平随机对照试验, 均以 eGFR 下降 50% 为终点事件^[25-27]。生存分析显示 CKD 3~5 期患者用药组能显著减少终点事件发生风险 80%。同时在单组 CKD 3 期、4 期的生存分析中, 用药组也提示有显著差异。CKD 5 期两组终点事件发生率并未显示出差异, 原因可能与 5 期患者 eGFR 在 $15 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 下降的幅度空间不大, 数据量不足以显示出差异。

中药制剂尤为易被诟病的是其带来的不良反应, 既往对于中药的不良反应, 主要集中在肝功能和 K 方面^[28]。本研究以肝功能和 K 为主要的安全性指标, 并且考虑 CKD 3~5 期疾病特点, 不断进展的贫血也是一个重要的方面, 增加 Hb 为安全性指标。所有安全性指标在治疗前用药组和对照组均具有可比性, 治疗后也并未显示出与对照组的差异, 提示采用参乌益肾片治疗, 在导致肝损、K 升高以及贫血方面相对安全。

本研究存在一些局限, 首先是一项回顾性观察设计, 可能存在选择偏倚, 尽管采用 PSM, 仍难以完全消除残余混杂因素; 其次, 本研究是单中心数据, 代表性有限; 同时由于是医疗数据库, 部分变

量存在缺失严重的情况; 其他局限还有合并用药因素未能完全控制, 未进行剂量分层分析等。此外, 线性模型为研究提供了简洁的趋势评估, 但考虑到 eGFR 在 36 个月随访期间可能存在潜在的临床轨迹波动, 该模型在捕捉非线性动态特征方面可能存在一定的简化。

在中国, 在中医院就诊的 CKD 患者非常多, 病例资源丰富, 这是本研究采用回顾性队列研究的方法的重要原因。本研究是第 1 个开展的参乌益肾片治疗 CKD 3~5 期的单中心长疗程回顾性对照观察, 期望通过此次回顾性的疗效分析, 初步确认参乌益肾片在 CKD 3~5 期患者中的临床疗效, 为进一步开展前瞻性临床研究, 甚至是前瞻性随机对照研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bello A K, Okpechi I G, Levin A, et al. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions [J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(3): e382-e395.
- [2] Jager K J, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication: Worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(11): 1803-1805.
- [3] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [4] Wang L M, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: Results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298.
- [5] Hirst J A, Hill N, O'Callaghan C A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: A UK population-based cohort study [J]. *Br J Gen Pract*, 2020, 70(693): e285-e293.
- [6] Baek S D, Baek C H, Kim J S, et al. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2012, 46(3): 232-238.
- [7] Jha V, Al-Ghamdi S M G, Li G S, et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: A pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(10): 4405-

- 4420.
- [8] Zhang L, Li P, Xing C Y, et al. Efficacy and safety of *Abelmoschus manihot* for primary glomerular disease: A prospective, multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(1): 57-65.
- [9] Zheng Y, Cai G Y, He L Q, et al. Efficacy and safety of *niaoduqing* particles for delaying moderate-to-severe renal dysfunction: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(20): 2402-2409.
- [10] 王军涛, 魏晓颖, 王晓阳. 参乌益肾片联合复方 α 酮酸片治疗慢性肾衰竭的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 169-172.
- Wang J T, Wei X Y, Wang X Y. Clinical study on *Shenwu Yishen* Tablets combined with Compound α -Ketoacid Tablets in treatment of chronic renal failure [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(1): 169-172.
- [11] 柳于介, 马芳玉, 王亿平, 等. 保肾片治疗慢性肾功能衰竭气阴两虚兼湿浊证临床观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10): 259-262.
- Liu Y J, Ma F Y, Wang Y P, et al. Multi-center randomized double-blind controlled clinical trial on *Baoshen* Tablets in treatment of chronic renal failure with *qi* and *Yin* deficiency and dampness syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2011, 17(10): 259-262.
- [12] Kalantar-Zadeh K, Jafar T H, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 786-802.
- [13] Guppy M, Thomas E T, Glasziou P, et al. Rate of decline in kidney function with age: A systematic review [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(11): e089783.
- [14] Maringhini S, Zoccali C. Chronic kidney disease progression: A challenge [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2203.
- [15] Stevens P E, Ahmed S B, Carrero J J, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4): S117-S314.
- [16] Garibotto G, Picciotto D, Esposito P. Treatment of chronic kidney disease: Moving forward [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 6948.
- [17] Chen J X, Deng M, Zheng R B, et al. Global, regional, and national trends in chronic kidney disease burden (1990–2021): A systematic analysis of the global burden of disease in 2021 [J]. *Trop Med Health*, 2025, 53(1): 26.
- [18] Sun X F, Li P, Lin H L, et al. Efficacy and safety of *Abelmoschus manihot* in treating chronic kidney diseases: A multicentre, open-label and single-arm clinical trial [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154011.
- [19] Xu H, Li X Z, Yuan X N, et al. A Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of *Bailing* capsules in the treatment of nephrotic syndrome [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3170-3181.
- [20] Lu P H, Wang J Y, Chuo H E, et al. Effects of uremic clearance granules in uremic pruritus: A Meta-analysis [J]. *Toxins*, 2021, 13(10): 702.
- [21] Tangri N, Peach E J, Franzén S, et al. Patient management and clinical outcomes associated with a recorded diagnosis of stage 3 chronic kidney disease: The REVEAL-CKD study [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(6): 2869-2885.
- [22] Filipa Alexandre A, Stoelzel M, Kiran A, et al. Clinical factors for predicting cardiovascular risk, need for renal replacement therapy, and mortality in patients with non-dialysis-dependent stage 3-5 chronic kidney disease from the Salford Kidney Study [J]. *J Nephrol*, 2023, 36(6): 1639-1649.
- [23] Inker L A, Lambers Heerspink H J, Mondal H, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: A Meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(6): 848-859.
- [24] Inker L A, Collier W, Greene T, et al. A Meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure [J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1867-1876.
- [25] Heerspink H J L, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, et al. *Dapagliflozin* in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [26] Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 861-869.
- [27] Lewis E J, Hunsicker L G, Clarke W R, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist *irbesartan* in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12): 851-860.
- [28] Ko R J. A U.S. perspective on the adverse reactions from traditional Chinese medicines [J]. *J Chin Med Assoc*, 2004, 67(3): 109-116.

[责任编辑 齐静雯]