

基于补肾活血法的中西医结合治疗糖尿病肾病有效性及安全性的 Meta 分析

李红典¹, 董少宁², 刘亚桑², 田妮², 杨文雪², 马钰¹, 董奥¹, 李娜¹, 张勉之^{2,3*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100700

摘要:目的 系统评价补肾活血法联合常规化学药治疗糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的有效性及安全性。方法 计算机检索 CNKI、万方、PubMed、Cochrane Library 等数据库,检索时间从 2011 年 1 月—2021 年 9 月,筛选近 10 年关于补肾活血法治疗 DKD 的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),其中对照组施以常规西医基础治疗,试验组在对照组基础上配合使用主要功效为补肾活血的中药口服剂。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评价,使用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。结果 最终纳入 28 篇 RCTs,共计 2365 例患者。Meta 分析结果显示,试验组相对于对照组能有效提高临床疗效[OR=3.59, 95% CI (2.85, 4.52), $P<0.01$],显著降低肌酐水平[SMD=-0.61, 95% CI (-0.71, -0.51), $P<0.01$],24 h 尿蛋白水平[SMD=-0.57, 95% CI (-0.69, -0.45), $P<0.01$],尿素氮水平[SMD=-0.51, 95% CI (-0.62, -0.40), $P<0.01$],尿白蛋白排泄率[SMD=-1.45, 95% CI (-1.57, -1.32), $P<0.01$],尿 β_2 微球蛋白[SMD=-0.41, 95% CI (-0.62, -0.20), $P<0.01$],有效调节血糖,包括降低空腹血糖[MD=-0.23, 95% CI (-0.31, -0.14), $P<0.01$],餐后 2 h 血糖[MD=-0.34, 95% CI (-0.50, -0.17), $P<0.01$]以及糖化血红蛋白[MD=-0.27, 95% CI (-0.35, -0.19), $P<0.01$],并且具有一定的用药安全性[OR=1.00, 95% CI (0.51, 1.94), $Z=0.00$ ($P=1.00$)]。结论 基于补肾活血法的中西医结合治疗糖尿病肾病具有良好临床疗效,有一定的安全性,但受纳入文献质量和数量的限制,上述结论仍需更多大样本、多中心 RCT 进一步验证。

关键词: 糖尿病肾病; 补肾活血; 中西医结合; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)06-1810-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.024

Meta-analysis of effectiveness and safety of integrated traditional Chinese and western medicine in treatment of diabetic kidney disease based on tonifying kidney and promoting blood circulation method

LI Hong-dian¹, DONG Shao-ning², LIU Ya-shen², TIAN Ni², YANG Wen-xue², MA Yu¹, DONG Ao¹, LI Na¹, ZHANG Mian-zhi^{2,3}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

3. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of the tonifying kidney and promoting blood circulation method combined with conventional western medicine in the treatment of diabetic kidney disease (DKD). **Methods** CNKI, Wanfang, PubMed, Cochrane Library and other databases were searched by computer from January 2011 to September 2021. Randomized controlled trials (RCT) of tonifying kidney and promoting blood circulation in the treatment of DKD in recent 10 years were screened. The control group was treated with conventional western medicine basic treatment, and the experimental group was treated with oral

收稿日期: 2021-11-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074242); 天津市中医药重点领域科研项目(2018005); 天津市卫健委中医/中西医结合科研课题(2017019)

作者简介: 李红典(1995—),女,博士研究生,主要从事慢性肾脏病防治研究。

*通信作者: 张勉之,博士生导师。E-mail: zhangmianzhi@vip.sina.com

traditional Chinese medicine with the main effect of tonifying kidney and promoting blood circulation. The Cochrane risk bias assessment tool was used for literature quality evaluation, and RevMan 5.3 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 28 RCTs were finally included, with a total of 2365 patients. Meta-analysis results showed that the experimental group can effectively improve the clinical efficacy [OR = 3.59, 95% CI (2.85, 4.52), $P < 0.01$] compared with the control group, and significantly reduce creatinine level [SMD = -0.61, 95% CI (-0.71, -0.51), $P < 0.01$], 24 h urine total protein level [SMD = -0.57, 95% CI (-0.69, -0.45), $P < 0.01$], blood urea nitrogen level [SMD = -0.51, 95% CI (-0.62, -0.40), $P < 0.01$], urinary albumin excretion rate [SMD = -1.45, 95% CI (-1.57, -1.32), $P < 0.01$], urinary β_2 microglobulin level [SMD = -0.41, 95% CI (-0.62, -0.20), $P < 0.01$], effectively regulate blood sugar, including lowering fasting blood-glucose [MD = -0.23, 95% CI (-0.31, -0.14), $P < 0.01$], blood glucose 2 h after meal [MD = -0.34, 95% CI (-0.50, -0.17), $P < 0.01$] and glycosylated hemoglobin A1c [MD = -0.27, 95% CI (-0.35, -0.19), $P < 0.01$], and have certain medication safety [OR = 1.00, 95% CI (0.51, 1.94), $Z = 0.00$ ($P = 1.00$)]. **Conclusion** Integrated Chinese and western medicine based on the tonifying kidney and promoting blood circulation method has a good clinical effect in the treatment of diabetic kidney disease and has certain safety. However, due to the limitations of the quality and quantity of the included literature, the above conclusions still need to be further verified by more large-sample and multi-center RCT.

Key words: diabetic kidney disease; tonifying kidney and promoting blood circulation method; integrated Chinese and western medicine; safety; Meta-analysis

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 也是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因。来自 54 个国家的汇总数据显示, 超过 80% 的 ESRD 源于糖尿病、高血压或二者的结合, ESRD 在糖尿病患者中的发病率较没有糖尿病的人群高出 10 倍^[1]。随着糖尿病发病率的增加, DKD 患病人群也随之扩大, 据估计, 到 2025 年 DKD 患者人数将增加 1 倍^[2], 在发达国家, 约有 40% DKD 患者最终面临透析^[3], DKD 所带来的社会经济和公共卫生负担是显著的, 因此寻找预防和治疗 DKD 的有效疗法至关重要。

目前 DKD 的治疗策略旨在通过积极控制血糖、血压和血脂水平, 尽管临床治疗 DKD 有许多化学药可供选择, 但仅阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 被认为是一种有效的治疗方法, 常用药物包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和直接肾素抑制剂^[4-6], 但是这些药物难以阻止炎症反应及肾纤维化^[7]。此外, 近期有研究报道了几种值得注意的包括钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在内的新型药物, 它们对控制糖尿病患者进展为 DKD 具有益处, 但这些药物仍处初期的临床试验中, 有效性及安全性尚未可知。因此, 研究人员及临床医生正在迫切寻找能真正延缓 DKD 发展进程的有效且安全的药物^[8-9]。中医药治疗肾病已有上千年的历史, DKD 归属于中医“水肿”“关格”“尿浊”“肾劳”等范畴, 张大宁教授认为基于中医辨证的原则, 结合其发生发展及临床症状特点, DKD 是“肾虚为主”的复杂病症, 另外, DKD 以消渴病为基础发展

而来, 迁延难愈, 久病血瘀贯穿全程, 因此补肾活血是治疗 DKD 的基本原则, 也是关键所在^[10]。近年来, 关于补肾活血类中药治疗 DKD 的临床试验越来越多, 但均是一些样本量较小、单中心的临床试验, 并不足够具有说服力, 鲜有文献对补肾活血法治疗 DKD 的疗效及安全性进行系统评价^[11]。鉴于此, 本研究采用循证医学的方法, 对采用基于补肾活血法的中西医结合治疗 DKD 的相关临床研究进行系统回顾和 Meta 分析, 以评估口服补肾活血类中药作为 DKD 辅助治疗的有效性和安全性, 以期丰富补肾活血法治疗 DKD 的中医内涵。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索近 10 年来有关补肾活血法干预 DKD 的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT), 检索数据库包括中国知网 (CNKI)、万方数据服务平台 (Wanfang)、维普数据库 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 以及 Springer 数据库, 检索时间为 2011 年 1 月至 2021 年 9 月。中文检索词包括“糖尿病肾病”“糖肾”“补肾活血”“西药”“随机”等, 英文检索词包括“diabetic kidney disease”“diabetic nephropathy”“Chinese herbal medicine”“RCT”“TCM”等, 均采用主题词+自由词检索, 以 PubMed 为例, 英文检索策略见图 1。同时手工检索北京中医药大学图书馆期刊文献补充相关报道。

1.2 研究对象

符合 DKD 诊断的患者, 诊断标准参考 2014 年中华医学会糖尿病学分会制定的《糖尿病肾病防治

```

#1 "diabetic kidney disease"[Mesh]
#2 "diabetic nephropathy" OR "Nephropathies, Diabetic" OR
   "DKD" OR "DN"[Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 "chinese medicine"[Mesh]
#5 "chinese Herbal medicine" OR "TCM"[Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 "RCT"[Mesh]
#8 "Clinical Study" OR "Randomized Controlled Trial"[Title/Abstract]
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9

```

图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 PubMed search strategy

专家共识^[12]，并采用 Mogensen 分期法进行分期。

1.3 纳入标准

(1) 研究类型：临床 RCT，无论是否采用盲法，语言限定中文和英文。(2) 干预措施：对照组为 DKD 常规西医疗法，包括糖尿病健康宣教、控制血糖、降压、调脂为主的常规手段（药物不限种类、剂量及剂型），试验组在对照组的基础上加用以补肾活血为主要功效的中药（不限剂量、剂型，包括中成药、汤剂、颗粒剂、丸剂等），原文中需明确提及所选用的中药制剂主要功效为补肾活血。(3) 结局指标：需包括以下至少 1 项，①有效性评价指标：临床总有效率、24 h 尿蛋白定量（24 h urine total protein, 24 h UTP）、尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate, UAER）、血肌酐（serum creatinine, Crea）、尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、尿 β_2 微球蛋白（urinary β_2 microglobulin, β_2 -MG）；②原发病检测指标：空腹血糖（fasting blood-glucose, FBG）、餐后 2 h 血糖（blood glucose 2 h after meal, 2 h-PBG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c）；③不良反应。(4) 组间均衡性好，具有可比性。

1.4 排除标准

(1) 重复发表的文献；(2) 数据不全或关键信息无法获得的文献；(3) 纳入的患者合并其他影响肾脏功能的疾病；(4) 干预措施包含其他中医疗法，如针灸、推拿、中成药注射液等。

1.5 资料提取

制作资料提取表，由 2 名经过培训的研究者提取资料，意见有分歧时，加入另外 1 名研究者共同讨论解决。对相关文献的原始指标进行核实验证，若有错误或模糊信息可通过邮件联系原作者，若不能得到确实有效的原始数据，考虑舍弃问题文献，对原始文献的质量严格把控，继而纳入到 Meta 分析。

1.6 偏倚风险评价

根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评价标准^[13]，对纳入文献进行风险及质量评价。分别从随机序列产生的方法、实施分配的人员是否严格执行、是否采用盲法、结局指标是否完整、是否对阳性结果选择性报道及是否存在其他偏倚的可能这几方面进行评估。

1.7 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。非连续性变量采用比值比（odds ratio, OR）表示，连续性变量用均数差（mean difference, MD）或标准化均数差（standardized mean difference, SMD）表示，各效应量均以 95% 的可信区间（confidence interval, CI）表示。 $P < 50\%$ 时，表示各研究不具有异质性，采用固定效应模型，反之表示存在统计学异质性，根据可能出现的异质性因素进行亚组分析以消除异质性，若仍存在统计学异质性，但存在临床同质性，则采用随机效应模型进行 Meta 分析。如异质性过大或临床认为不宜合并，采用描述性分析。当合并结局指标的文献数量 > 10 篇时，采用漏斗图分析发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本特征

共检索出相关文献 629 篇，经过筛选，最终纳入 28 项 RCT，共 2365 例患者，其中所有患者基线水平基本一致，文献筛选流程见图 2，文献特征见表 1。

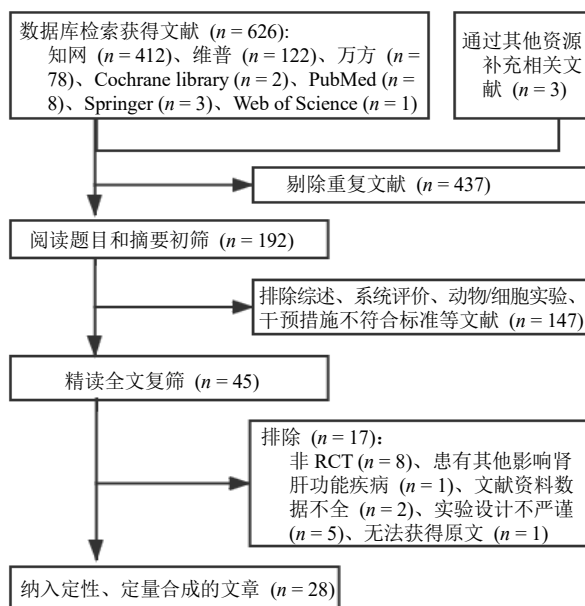


图 2 文献筛选流程图

Fig. 2 Literature screening process

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic characteristics of included RCTs

纳入研究第一作者及年份	n/例 (T/C)	年龄/岁 (T/C)	DM 病程/年 (T/C)	随机方法	干预措施		疗程/周	结局指标	不良反应/例 (T/C)
					C	T			
方六一 2021 ^[14]	30/30	56.02±6.21/ 54.92±6.82	12.43±3.34/ 13.32±3.60	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+益肾活血汤	12	①③④⑥	—
崔方强 2021 ^[15]	44/43	53.21±14.28/ 52.16±12.58	7.34±2.67/ 7.67±2.38	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+保肾通络方	12	①③④⑤⑥⑦	0/0
徐婷芳 2020 ^[16]	47/47	59.83±4.62/ 59.06±4.82	4.92±1.14/ 5.04±1.29	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	①⑤⑧	—
云锐 2020 ^[17]	100/100	56.98±10.23/ 55.12±10.39	6.65±2.34/ 6.34±2.39	简单随机法	常规西医疗法	常规西医疗法+保肾通络方汤	8	①③⑤⑥⑦⑧	15/9
金巧华 2020 ^[18]	49/49	55.02±6.28/ 55.11±6.60	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	6	③⑥⑧	—
董芸 2020 ^[19]	17/17	54.33±7.02/ 56.72±6.81	—	简单随机法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	②③	—
冯定华 2019 ^[20]	62/60	52.16±4.13/ 54.05±4.29	8.54±1.19/ 9.01±1.23	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+益肾活血化 瘀汤	8	①②③④⑤⑥⑦	0/0
王丽丽 2019 ^[21]	30/30	53.29±9.85/ 52.75±10.49	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血泄 浊汤	4	①③⑤⑥⑧	—
王献 2019 ^[22]	48/48	53.81±7.69/ 53.10±8.34	8.35±2.09/ 8.13±2.14	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+金匱肾气丸联 合桃红四物汤	8	①②④⑦	0/0
张海力 2019 ^[23]	25/25	55.8±2.7/ 56.7±2.4	—	—	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	①⑤	—
李红旗 2018 ^[24]	39/39	51.85±10.83/ 52.06±11.03	12.35±3.83/ 12.42±4.02	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+丹芪补肾活 血汤	8	①⑤⑧	—
钟一禾 2018 ^[25]	47/47	54.8±3.4/ 54.4±3.7	7.2±0.9/ 7.1±0.7	—	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血健 脾汤	8	①②④⑥	—
包小燕 2018 ^[26]	45/45	42.50±4.00/ 42.72±4.13	—	简单随机法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血颗粒	12	①②③④⑥⑦	0/0
黄艳梅 2018 ^[27]	36/36	62.86±6.87/ 62.67±7.01	7.38±1.32/ 7.36±1.29	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	①②③④⑤⑥⑦	1/2
杜国福 2018 ^[28]	24/24	56.2±8.6/ 55.7±8.9	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血祛 瘀方	12	①③⑥⑦	3/2
张新辉 2017 ^[29]	30/30	54.54±2.05/ 54.55±2.43	10.47±6.06/ 9.38±5.97	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+新康胶囊	24	①⑧	—
刘昌河 2017 ^[30]	30/30	—	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	①②④⑥	—
张新丽 2017 ^[31]	30/32	54.87±7.15/ 55.03±7.36	10.12±3.12/ 9.79±2.73	—	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	①②③⑤⑥	—
余成勇 2017 ^[32]	60/60	50.2±8.3/ 51.4±8.9	9.2±2.9/ 8.8±4.6	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	①⑤⑧	—
涂颖廷 2017 ^[33]	45/45	57.3±2.3/ 56.2±2.8	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+益肾消渴汤	12	①③④⑥⑦	1/1
王敏 2016 ^[34]	30/30	45.4±11.3/ 47.0±13.7	—	—	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	①②④	—
李伟华 2015 ^[35]	72/72	—	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	8	①③④	—

续表 1

纳入研究第一作者及年份	n/例 (T/C)	年龄/岁 (T/C)	DM 病程/年 (T/C)	随机方法	干预措施		疗程/周	结局指标	不良反应/例 (T/C)
					C	T			
郭春芳 2015 ^[36]	35/35	57.0±2.7/ 56.5±2.3	7.6±1.5/ 8.4±1.2	随机数字表	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	①②③④⑥	—
王志良 2014 ^[37]	32/32	—	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	②③④⑤	—
庄丽丽 2014 ^[38]	60/60	—	—	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+益肾活血汤	8	②③④⑤⑥	—
邓顺有 2013 ^[39]	30/30	—	—	—	常规西医疗法	常规西医疗法+降糖活血方	12	①②③⑤⑥	—
何建龙 2011 ^[40]	37/35	—	—	—	常规西医疗法	常规西医疗法+益气活血补肾汤	12	①	—
袁莎莎 2011 ^[41]	50/50	59.75±7.5/ 58.60±8.10	10.1±5.3/ 9.8±6.1	随机数字表法	常规西医疗法	常规西医疗法+补肾活血汤	12	T ② ③ ④ ⑤	—

T-试验组 C-对照组; —未提及 DM-糖尿病 ①总有效率 ②血糖相关指标(至少包括 FBG、2h PBG、HbA1c 中的一项) ③Crea ④24 h UTP ⑤UAER ⑥BUN ⑦不良反应 ⑧β₂-MG

T-treatment group C-control group —not described DM-diabetic mellitus ①total effective rate ②blood glucose related indicators (at least one of FBG, 2 h PBG and HbA1c) ③Crea ④24 h UTP ⑤UAER ⑥BUN ⑦adverse reaction ⑧β₂-MG

2.2 偏倚风险评价结果

使用 Cochrane 协作网推荐的“风险评估工具”对纳入文献进行质量评价: 纳入的 28 篇文献中有 22 篇^[14-22,24,26-30,32-33,35-38,41]提及了具体使用的随机方法, 因此将随机分配法评估为低风险(low risk), 6 篇^[23,25,31,34,39-40]仅提及随机分组, 没有提到分配所使用的特定方法, 因此评价为不清楚风险(unclear risk)。所纳入的研究均未提及分配隐藏和盲法, 评价为不清楚风险。所有文献均有明确的结局指标, 评价为低风险; 所有研究均没有发现重复发表或已发表偏倚, 评价为低风险; 其他偏倚未知, 评价为不清楚风险, 全部文献数据报道完整, 组间具有可比性(图 3、4)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 对临床总有效率的影响 纳入的 28 篇文献

中有 23 篇^[13-16,19-33,35,38-40]均提及了临床总有效率, 试验组 954 例, 对照组 951 例。各研究间无统计学异质性($I^2=28\%$, $P=0.11$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组临床有效率高于对照组, 差异有统计学意义 [$OR=3.59$, $95\% CI(2.85, 4.52)$, $P<0.01$], 说明补肾活血法辅助化学药治疗 DKD 可明显提高临床总有效率(图 5)。

2.3.2 对 Crea 的影响 有 18 项研究^[14-15,17-21,26-28,31,33,35-39,41]提及了 Crea, 试验组 791 例, 对照组 790 例。各研究间统计学异质性较低($I^2=48\%$, $P=0.01$), 因各研究采用的检测手段不同, 故采用 SMD 表示, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 Crea 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.61$, $95\% CI(-0.71, -0.51)$, $P<0.01$], 表明补肾活血法辅助化学药治疗 DKD 可明显降低 Crea 水平(图 6)。

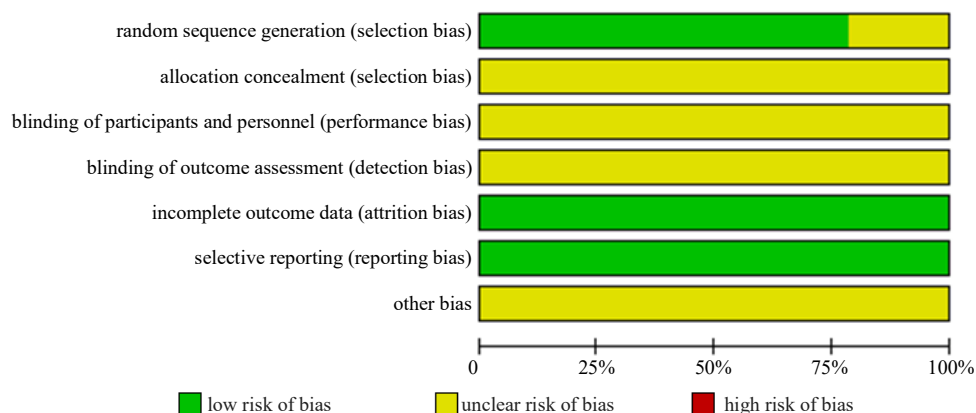


图 3 文献的质量评估示意图

Fig. 3 Risk of bias assessment graph for included RCTs

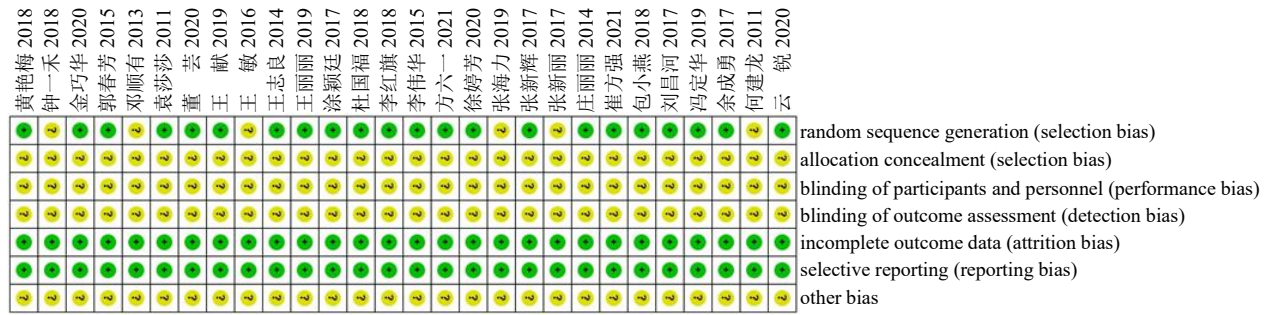


图 4 文献的质量评估百分图

Fig. 4 Distribution of risk of bias of included RCTs

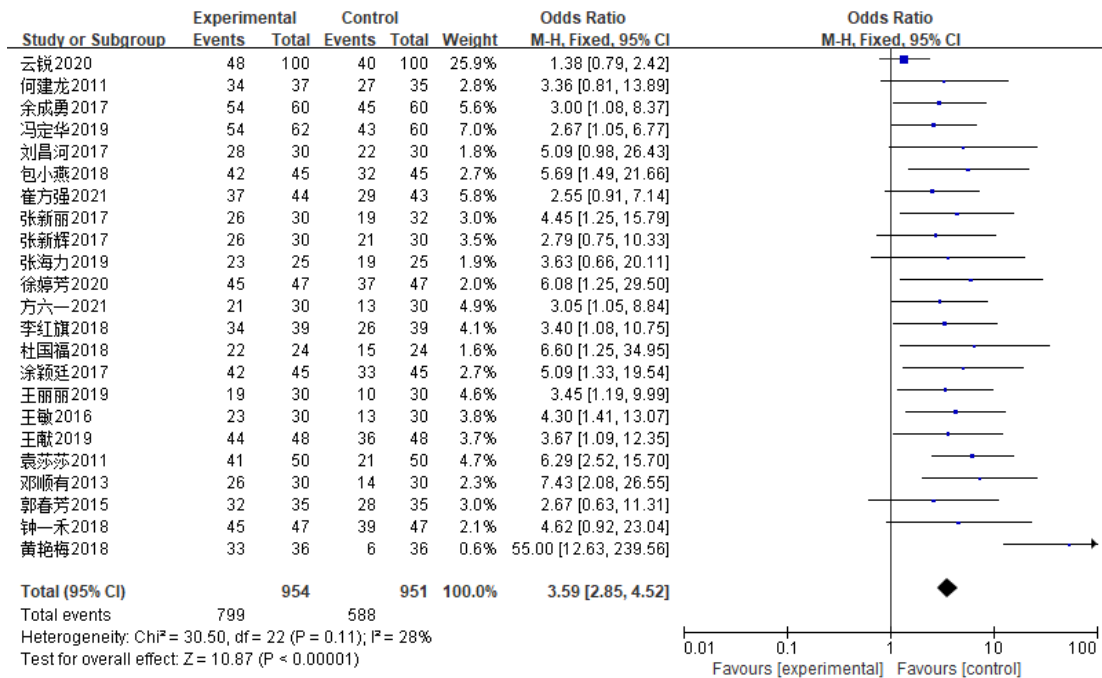


图 5 总有效率比较的森林图

Fig. 5 Forest plot of total efficiency rate comparison

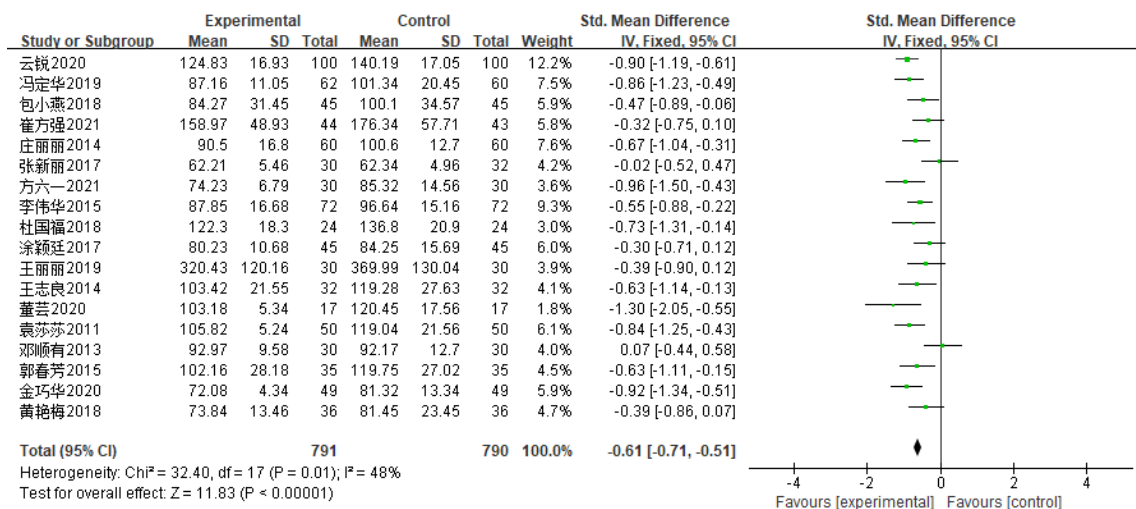


图 6 Crea 比较的森林图

Fig. 6 Forest plot comparing Crea

2.3.3 对 24hUTP 的影响 15 项研究^[14-15,20,22,25-27,30,33-38,41]提及了 24 h UTP, 试验组 666 例, 对照组 663 例。各研究间有统计学异质性 ($I^2=79\%$, $P<0.01$), 因各研究采用的检测手段不同, 此项指标采用的单位不同, 故采用 SMD 表示, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 24 h UTP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.68$, 95% CI (-0.79, -0.57), $P<0.01$, 图 7]。进行敏感性分析, 对各研究逐一进行剔除, 在去除李伟华等^[35]的文献后, 异质性降为 44% (图 8), 考虑该试验可能是异质性的来源, 剔除该试验, 对剩余的 14 篇文献进行 Meta 分析, 采用固定效应模型, 试验组 24 h UTP

水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-0.57$, 95% CI (-0.69, -0.45), $P<0.01$], 表明补肾活血法辅助化学药治疗 DKD 可明显降低 24 h UTP 水平。

2.3.4 对 UAER 的影响 14 项研究^[15-17,20-21,23-24,27,31-32,37,39,41]提及了 UAER, 试验组 645 例, 对照组 644 例。各研究间统计学异质性较低 ($I^2=49\%$, $P=0.02$), 因各研究采用的检测手段不同, UAER 单位不同, 故采用 SMD 表示, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 UAER 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD=-1.45$, 95% CI (-1.57, -1.32), $P<0.01$], 表明补肾活血法辅助化学药治疗 DKD 可明显降低 UAER 水平 (图 9)。

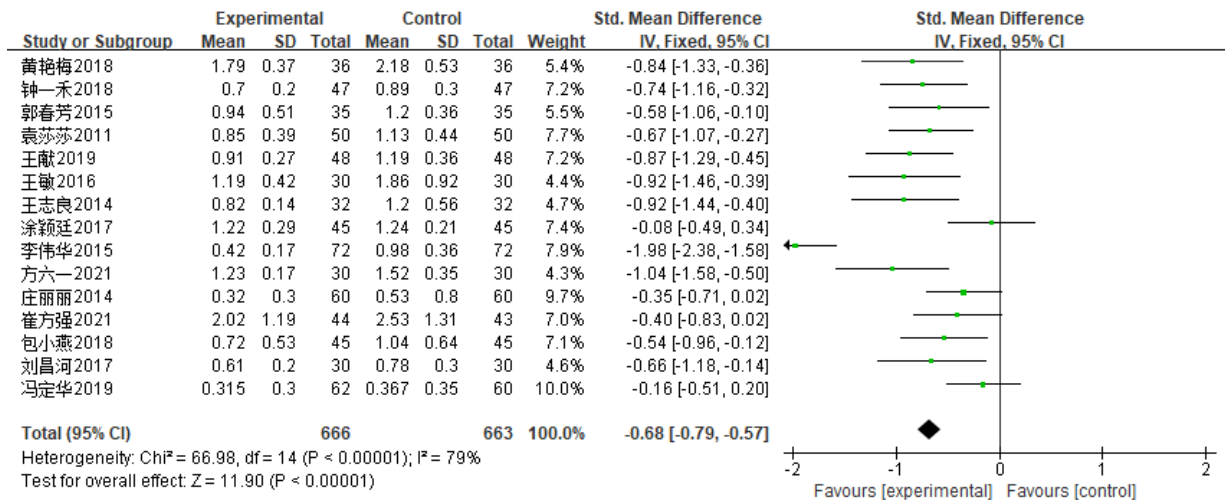


图 7 24 h UTP 比较的森林图

Fig. 7 Forest plot of 24 h UTP comparison

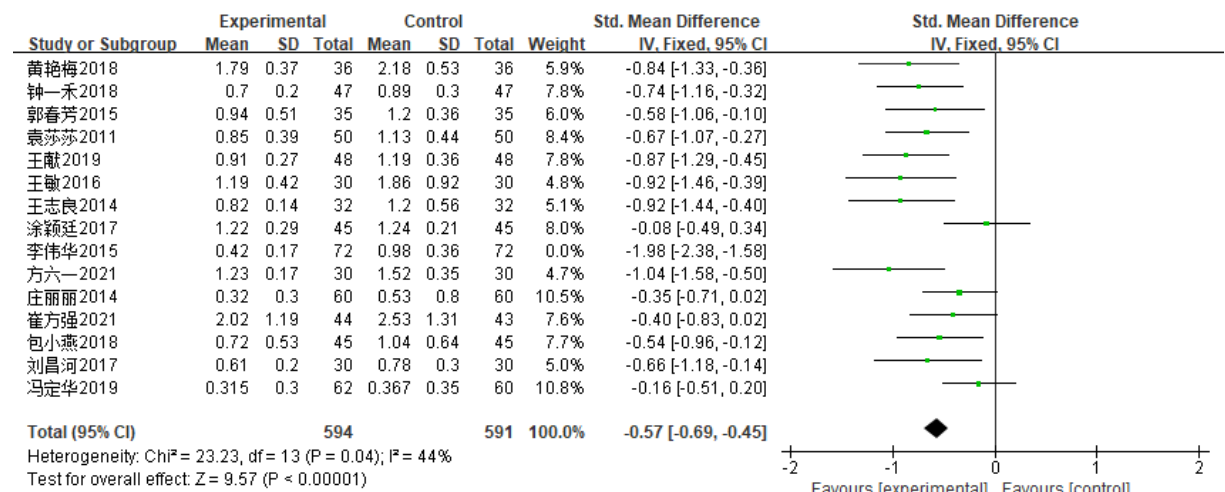


图 8 敏感性分析后 24 h UTP 比较的森林图

Fig. 8 Forest plot for 24 h UTP comparison after sensitivity analysis

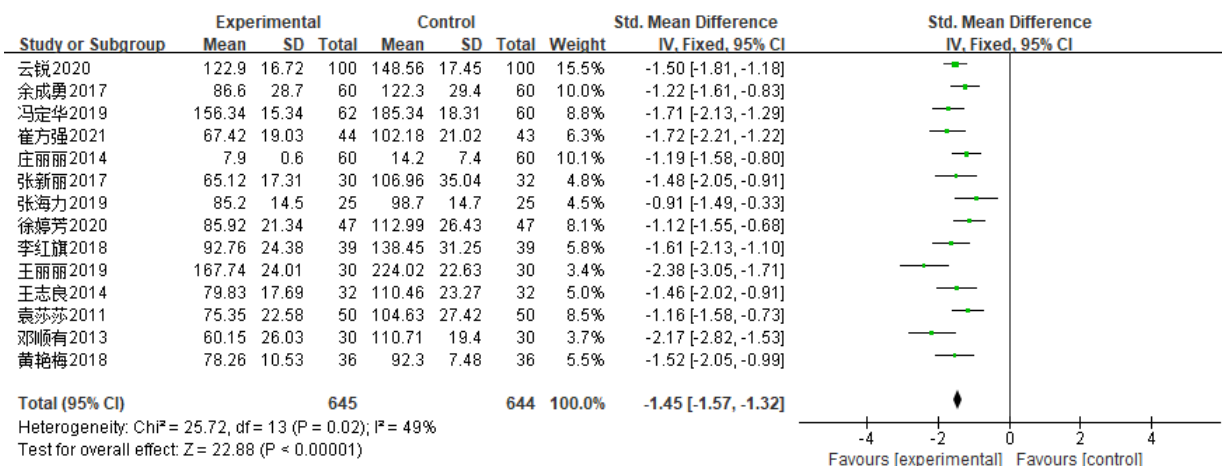


图 9 UAER 比较的森林图

Fig. 9 Forest plot of UAER comparison

2.3.5 对 BUN 的影响 16 项研究^[14-15,17-18,20-21,25-28,30-31,33,36,38-39]提及了 BUN, 试验组 697 例, 对照组 696 例。各研究间统计学异质性较低 ($I^2=48\%$, $P=0.02$), 因各研究 BUN 单位不同, 故采用 SMD 表示, 采用固定

效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 BUN 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [SMD = -0.51, 95% CI (-0.62, -0.40), $P<0.01$], 表明补肾活血法辅助化学药可明显降低 BUN 水平(图 10)。

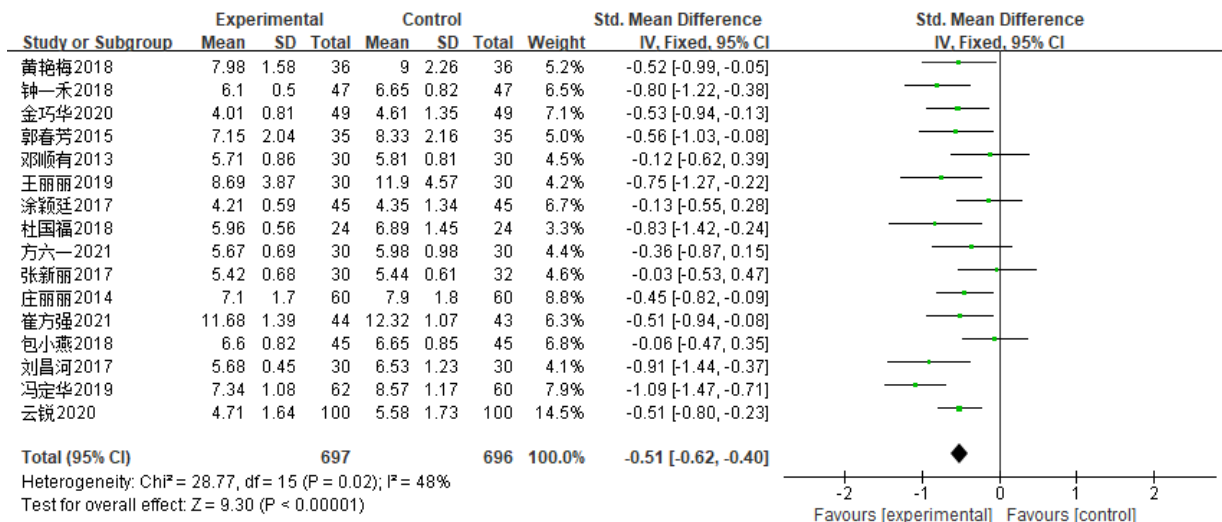


图 10 BUN 比较的森林图

Fig. 10 Forest plot of BUN comparison

2.3.6 对 β_2 -MG 的影响 7 项研究^[16-18,21,24,29,32]提及了 β_2 -MG, 试验组 355 例, 对照组 355 例。各研究间统计学异质性较低 ($I^2=46\%$, $P=0.08$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 β_2 -MG 水平低于对照组, 差异有统计学意义 [SMD = -0.41, 95% CI (-0.62, -0.20), $P<0.01$], 表明补肾活血法辅助化学药治疗 DKD 可明显降低 β_2 -MG 水平(图 11)。

2.3.7 对血糖指标的影响 本研究分析了 3 种血糖相关指标, 包括 FBG、PBG 及 HbA1c, 有 13 篇

文献提及了补肾活血法对 DKD 患者 FBG 的影响, 有 9 篇文献提及了 PBG, 有 9 篇文献提及了 HbA1c, 分别对这 3 个指标进行 Meta, 均采用 MD 表示, 根据 Meta 分析结果显示, 相较于对照组单纯采用常规化学药治疗, 试验组采用中西医结合治疗降糖效果更佳, 其中 FBG [MD = -0.19, 95% CI (-0.29, -0.10), $P<0.01$]、PBG [MD = -0.34, 95% CI (-0.50, -0.17), $P<0.01$]、HbA1c [MD = -0.27, 95% CI (-0.35, -0.19), $P<0.01$] (表 2)。

2.3.8 不良反应 纳入文献中有 8 篇^[15,17,20,22,26-28,33]

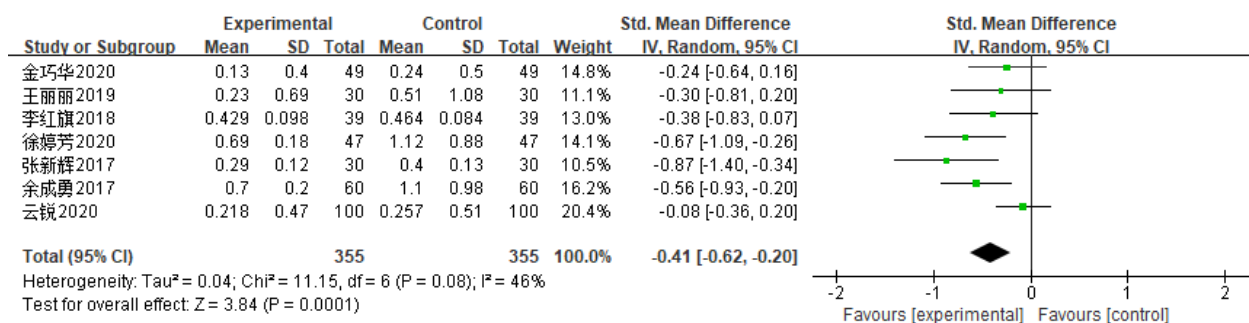
图 11 β_2 -MG 比较的森林图Fig. 11 Forest plot of β_2 -MG comparison

表 2 血糖相关指标 Meta 分析结果

Table 2 Meta analysis results of blood glucose related indicators

结局指标	纳入研究数量	Meta 分析结果		效应模型	异质性检验结果	
		MD (95%CI)	P 值		P 值	I ² /%
FBG	13 ^[19-20,22,25-27,30-31,34-36,38-39]	-0.23 (-0.31, -0.14)	<0.01	固定	0.06	41
PBG	9 ^[19-20,26-27,30-31,34-36]	-0.34 (-0.50, -0.17)	<0.01	固定	0.05	49
HbA1c	9 ^[19-20,27,31,35,37-39,41]	-0.27 (-0.35, -0.19)	<0.01	固定	0.05	49

提到了不良反应,但其中仅有 4 项研究^[17,27-28,33]患者出现了不良反应。试验组在治疗过程中共有 20 例患者出现不良反应,其中恶心呕吐 7 例、发热 4 例、食欲减退 3 例、腹泻 4 例、口干 2 例;对照组共有 14 例患者出现了不良反应,其中恶心呕吐 6 例、发热 2 例、食欲减退 2 例、腹泻 2 例、口干 1 例、头晕 1 例。Meta 分析结果显示,异质性检验显示同质 ($I^2=0$, $P=0.91$),采用固定效应模型进行分析,差异不具有统计学意义 [$OR=1.00$, 95% CI (0.51, 1.94), $P=1.00$] (图 12)。结果显示,补肾活血法联合化学药治疗与常规化学药单独治疗 DKD 具有一样的安全性。

2.4 发表偏倚

对合并结局指标的文献数量 > 10 篇的研究绘制漏斗图,治疗后总有效率、Crea、24 h UTP、BUN、UAER、FBG 显示漏斗图明显不对称 (图 13),说明纳入的研究存在发表偏倚。这可能由于纳入文献少,阴性结果难以纳入。其他结局指标因研究数量不足检验效能不足,难以绘制漏斗图。

3 讨论

本研究按照 Cochrane 风险偏倚评价工具 5.1.0 版本和 PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) 声明^[42]完成系统评价。Meta 分析结果显示,补肾活血法辅助常规化学药治

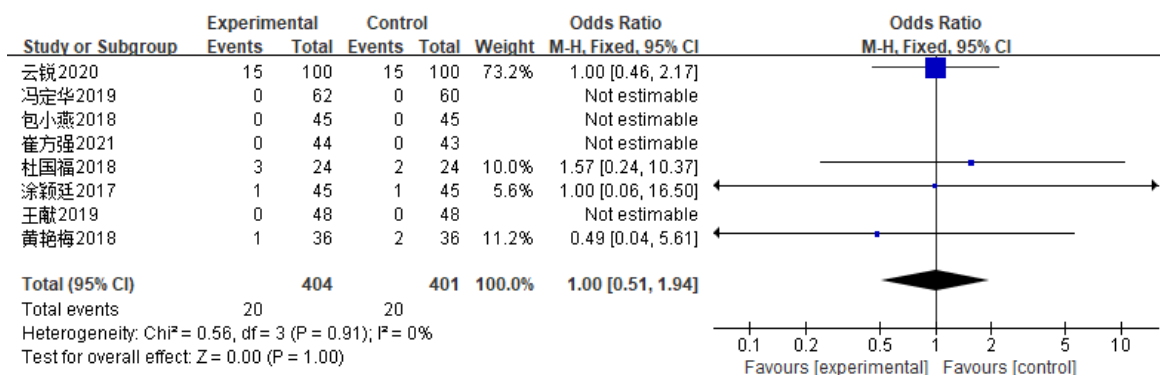


图 12 不良反应比较的森林图

Fig. 12 Forest plot of adverse reactions comparison

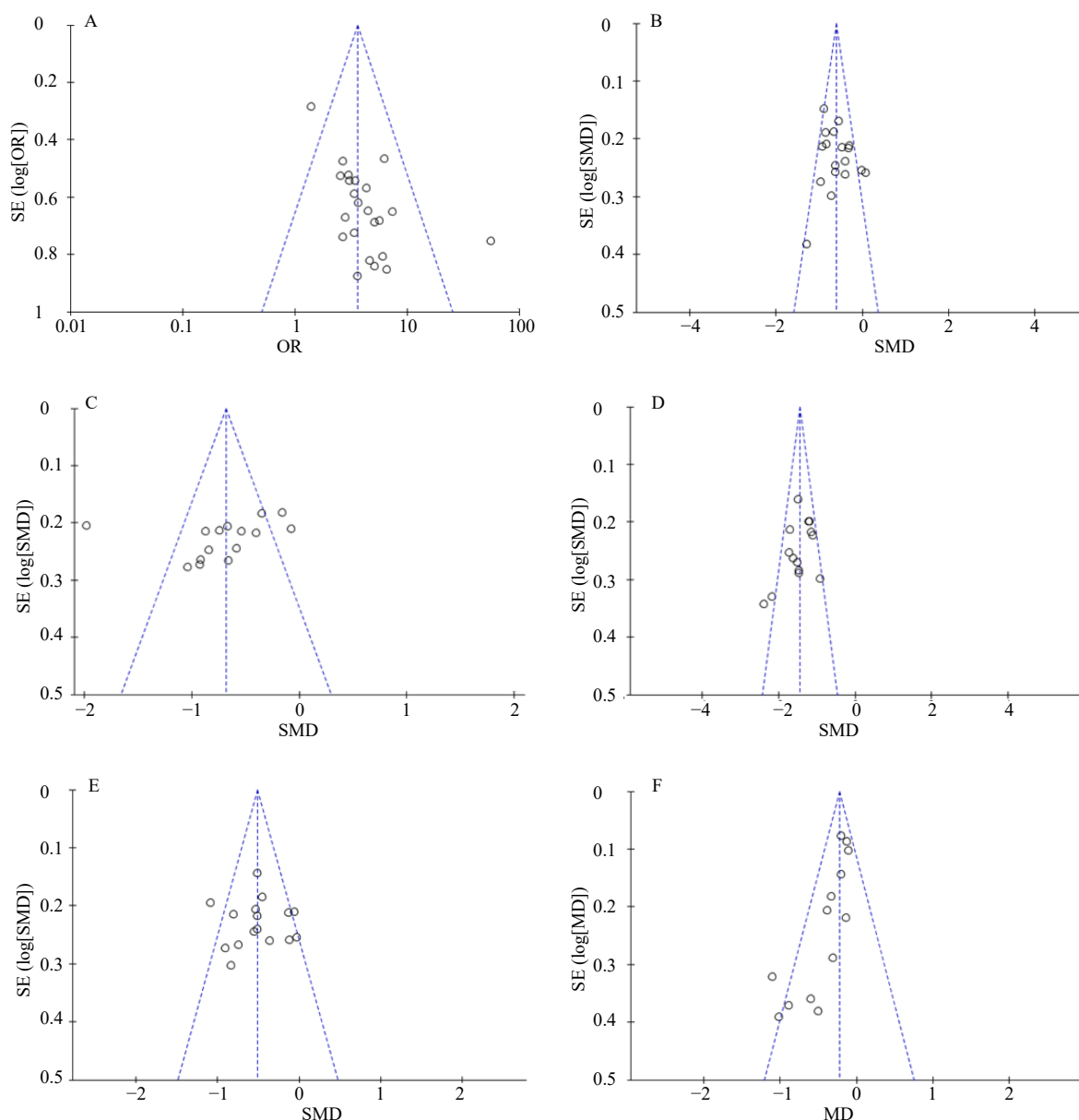


图 13 总有效率 (A)、Crea (B)、24 h UTP (C)、UAER (D)、BUN (E)、FBG (F) 发表偏倚漏斗图

Fig. 13 Published bias funnel plot of total efficiency rate (A), Crea (B), 24 h UTP (C), UAER (D), BUN (E), and FBG (F)

疗 DKD 能明显降低 Crea、BUN、24 h UTP、 β_2 -MG 以及 UAER 水平，明显提高临床总有效率，能有效降低血糖指标；在用药安全性方面，补肾活血法联合化学药与单纯化学药治疗对于不良反应的影响效果相当，无明显不良反应。根据本研究纳入的单项最大样本量 ($n=200$) 研究^[17]结果发现，试验中采用的保肾通络方联合化学药对比单纯使用化学药治疗 DKD 可以明显降低患者的 BUN、Crea、 β_2 -MG、UAER 水平，可以提高临床总有效率，并且 2 组的不良反应发生率相当，并无明显差异，此单项研究结果与本研究 Meta 分析的结果高度一致，说明补

肾活血法在辅助化学药治疗 DKD 的疗效具有优势，并且安全性良好。

DKD 是糖尿病引起的全身性微血管疾病和肾小球硬化的一部分，在欧美国家 DKD 是肾替代治疗的主要原因，约占 1/2，在中国，其是继肾小球疾病以外的第 2 大常见的 ESRD 病因^[1]。与非糖尿病引起的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 相比，DKD 更迅速地发展为 ESRD，因此迫切需要寻找到有效的预防措施来延缓 DKD 的发生^[43]。近代以来，由于中药的不良反应少、干预更有效，在中国许多患者将中药作为肾脏疾病的补充和必要的

联合治疗药物,来自中国台湾的 1 项研究表明,CKD 患者使用中药可显著降低约 60%发展为 ESDR 的风险^[44]。除了临床疗效以外,中药治疗 DKD 的安全性问题格外引人关注,很多人试图寻找到中药对肾脏是否有保护作用,尽管多数的临床试验显示^[45-47],中药在辅助治疗 DKD 方面安全性与单纯使用化学药的效果并不具有显著优势,但是在一些动物实验中,中药对肾脏的保护作用得到了初步验证,认为中药的抗氧化和抗炎作用是其保护作用的基础^[48]。

中医认为 DKD 的发生是由“消渴”病发展而来,气阴两虚是“消渴”病的基本病机,早期以阴虚燥热更为常见,DKD 通常是“消渴”病日久所累积出来的“消瘴”,即消渴并病,张大宁教授认为补肾活血法治疗该病的关键在于掌握其根本病机,消渴日久,耗阴伤气,积热伤津,脏腑经络不得濡养,肾脏受累,肾气亏耗,水谷精微不得固摄而泻下,尿多甜味且出现蛋白尿,在此过程中,“血瘀”是本病的主要病理产物,久病血瘀,周身之脉络脏腑不得通畅,故晚期可见肾脏功能完全丧失进入肾衰期。故 DKD 以虚实夹杂为主要特点,虚证更为明显,治疗当补肾与活血兼顾,灵活用药,加減变通,不离其宗。

本研究以中西医理论为指导,采用循证医学手段进一步证实了采用以补肾活血法为基础的中西医结合疗法治疗 DKD,在改善肾功能、降低肾脏代谢指标、改善临床症状、降低血糖指标方面具有显著的优势;在安全性方面,尽管中西医结合治疗与单纯化学药治疗相比较出现不良反应的情况相当,并无明显优势,但这可能与本研究纳入的试验并没有严格控制试验组与对照组的用药剂量相关,仍需日后更加严谨的分析探索。同时,本研究存在不足之处,纳入的文献质量不够高,从漏斗图显示本研究所选文献存在一定的发表偏倚,因此需进一步证实本研究结论的正确性,应进一步开展多中心、大样本、低偏倚的临床研究,寻找更可靠的相关循证依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] United States Renal Data System. International comparisons. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [R]. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014: 188-210.
- [2] Hou J, Haas M. Temporal trends in the epidemiology of biopsy-proven glomerular diseases: An alarming increase in diabetic glomerulosclerosis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 556-558.
- [3] Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(4): 343-358.
- [4] Li R, Bilik D, Brown M B, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities [J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19(5): 421-430.
- [5] Association A D. 6 glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2018 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S55-S64.
- [6] Jia W P, Weng J P, Zhu D L, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019 [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(6): e3158.
- [7] Foundation N K. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 850-886.
- [8] Alicic R Z, Johnson E J, Tuttle K R. SGLT2 inhibition for the prevention and treatment of diabetic kidney disease: A review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(2): 267-277.
- [9] Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 inhibitors ready for prime time for CKD? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(2): 318-320.
- [10] 张勉之, 张大宁. 张大宁治疗糖尿病肾病的临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3141-3143.
- [11] 田瑞娜, 周悦欣, 安晓飞. 补肾活血降浊法治疗 2 型糖尿病肾病蛋白尿和肾功能减退研究进展 [J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(11): 1277-1281.
- [12] 糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(011): 792-801.
- [13] Deeks J J, Higgins J P, Altman D G. Analysing data and undertaking meta-analyses [A] // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2008: 243-296.
- [14] 方六一, 刘超, 狄红杰, 等. 补气益肾活血方联合缬沙坦对糖尿病肾病患者临床研究 [J]. *天津药学*, 2021, 33(2): 40-42.
- [15] 崔方强, 赵文景, 王悦芬, 等. “保肾通络方”联合基础治疗方案干预糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证 44 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2021, 53(6): 46-49.
- [16] 徐婷芳. 探讨补肾活血汤治疗早期糖尿病肾病的疗效 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(10): 118-119.
- [17] 云锐, 张世光, 孙良波. 保肾通络方联合缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病临床研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(4): 699-702.
- [18] 金巧华, 周贤慧, 李伟. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病临

- 床观察 [J]. 光明中医, 2020, 35(3): 353-355.
- [19] 董芸. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中外医疗, 2020, 39(15): 9-10.
- [20] 冯定华, 林建军. 益气活血化瘀汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效及对血糖代谢、肾功能指标的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1016-1018.
- [21] 王丽丽, 何振生. 补肾活血泄浊汤对 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者肾功能及血清炎症因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 996-998.
- [22] 王献. 金匱肾气丸联合桃红四物汤对早期糖尿病肾病患者的临床疗效观察 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(3): 304-305.
- [23] 张海力. 中药黄芪补肾活血汤联合西药治疗糖尿病肾病效果分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(31): 181.
- [24] 李红旗. 丹芪补肾活血汤联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(12): 76-77.
- [25] 钟一禾. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病对尿蛋白的影响 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(4): 123-124.
- [26] 包小燕. 补肾活血法对糖尿病肾病尿 CTGF 水平影响的临床研究 [J]. 四川中医, 2018, 36(1): 112-114.
- [27] 黄艳梅. 补肾活血法对早期糖尿病肾病氧化应激的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [28] 杜国福. 补肾活血祛瘀法治疗糖尿病肾病的疗效及对患者肾功能的影响 [J]. 名医, 2018(7): 6-7.
- [29] 张新辉. 补肾活血法对糖尿病肾病肾小管损伤影响因素的初步研究 [J]. 中医研究, 2017, 30(12): 8-12.
- [30] 刘昌河. 补肾活血法治疗糖尿病肾病的临床效果观察 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(25): 94-95.
- [31] 张新丽, 靳锋, 丁文君, 等. 补肾活血方联合缬沙坦胶囊治疗糖尿病肾病 III 期 30 例 [J]. 西部中医药, 2017, 30(10): 99-102.
- [32] 余成勇. 自拟补肾活血方辅助治疗早期糖尿病肾病效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2017, 24(18): 49-50.
- [33] 涂颖廷. 常规西药联合益肾消渴汤治疗肾虚血瘀型早期糖尿病肾病的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(36): 45-46.
- [34] 王敏. 补肾活血法治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(21): 57-58.
- [35] 李伟华, 任维华. 补肾活血法结合依那普利对糖尿病肾病的临床疗效分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(8): 980-981.
- [36] 郭春芳, 马秀艳. 补肾活血法治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(9): 88-89.
- [37] 王志良. 中医补肾活血法治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(25): 98-99.
- [38] 庄丽丽. 自拟益肾活血汤治疗糖尿病肾病的临床疗效分析 [J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(3): 91-93.
- [39] 邓顺有, 范萍, 张征, 等. 滋肾活血法联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 37-39.
- [40] 何建龙. 益气活血补肾汤联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病 37 例 [J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 822-823.
- [41] 袁沙沙, 张勉之. 补肾活血法治疗糖尿病肾病 50 例疗效观察 [J]. 天津中医药, 2011, 28(2): 110-111.
- [42] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- [43] Piccoli G B, Grassi G, Cabiddu G, *et al.* Diabetic kidney disease: A syndrome rather than a single disease [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1/2): 87-109.
- [44] Lin M Y, Chiu Y W, Chang J S, *et al.* Association of prescribed Chinese herbal medicine use with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(6): 1365-1373.
- [45] Sheng X H, Dong Y, Cheng D S, *et al.* Efficacy and safety of Bailing capsules in the treatment of type 2 diabetic nephropathy: A Meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3885-3898.
- [46] Yu Z Y, Zhang W F, Li B R, *et al.* Efficacy and safety of acupuncture combined with Chinese Herbal Medicine for diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(35): e27087.
- [47] 刘迎迎, 郭兆安, 周太荣, 等. 益气养阴通络汤治疗糖尿病肾病 G3a2 期气阴两虚血瘀证的临床疗效与安全性评价 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1180-1184.
- [48] Yang X, Hu C, Wang S, *et al.* Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine for the treatment of patients with early diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis. [J]. *Medicine* (Baltimore), 2020, 99: e20678.

[责任编辑 潘明佳]