

# 糖脉康制剂联合常规降糖药治疗糖尿病肾脏病的系统评价<sup>Δ</sup>

郭强<sup>1\*</sup>, 赵欢<sup>2</sup>, 雷星星<sup>1</sup>, 鲁燕<sup>1</sup>, 王胜菊<sup>1</sup>, 方威<sup>1</sup>, 祖义志<sup>1</sup>, 唐小妹<sup>1</sup>, 祝然然<sup>1</sup>, 陈秋<sup>3#</sup>(1.成都中医药大学临床医学院, 成都 610072; 2.成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610072; 3.成都中医药大学附属医院内分泌科, 成都 610072)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4671-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.22

**摘要** 目的:系统评价糖脉康颗粒/片联合常规降糖药治疗糖尿病肾脏病(DKD)的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集糖脉康颗粒/片联合常规降糖药(试验组)对比单用常规降糖药(对照组)治疗 DKD 的相关试验,提取资料并进行质量评价后,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 9 项 RCT,合计 883 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组 [OR=4.88, 95% CI(2.56, 9.32),  $P<0.001$ ], 血肌酐(Scr) [MD=-28.48, 95% CI(-34.90, -22.06),  $P<0.001$ ] 和 24 h 尿蛋白定量 [MD=-100.26, 95% CI(-106.00, -94.52),  $P<0.001$ ] 显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者血尿素氮(BUN)水平比较差异无统计学意义 [MD=-0.85, 95% CI(-1.36, -0.34),  $P=0.001$ ]。结论:糖脉康颗粒/片联合常规降糖药治疗 DKD 的疗效较好,可降低患者的 Scr 和 24 h 尿蛋白定量。

**关键词** 糖尿病肾脏病;糖脉康颗粒;糖脉康片;系统评价;疗效

## Tangmaikang Preparations Combined with Conventional Hypoglycemic Agents in the Treatment Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review

GUO Qiang<sup>1</sup>, ZHAO Huan<sup>2</sup>, LEI Xingxing<sup>1</sup>, LU Yan<sup>1</sup>, WANG Shengju<sup>1</sup>, FANG Wei<sup>1</sup>, ZU Yizhi<sup>1</sup>, TANG Xiaomei<sup>1</sup>, ZHU Ranran<sup>1</sup>, CHEN Qiu<sup>3</sup>(1.School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China; 2.Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China; 3.Dept. of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Tangmaikang tablet combined with conventional hypoglycemic agents in the treatment of diabetic kidney disease, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP, randomized controlled trials (RCT) about Tangmaikang tablet combined with western medicine (test group) versus western medicine alone (control group) in the treatment of diabetic kidney disease were collected. Meta-analysis was performed by Rev Man software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 9 RCTs were included, involving 883 patients. Results of Meta-analysis showed, the clinical effective rate in test group were significantly higher than control group [OR=4.88, 95% CI(2.56, 9.32),  $P<0.001$ ], Scr level [MD=-28.48, 95% CI(-34.90, 22.06),  $P<0.001$ ] and 24 h urinary protein excretion [MD=-100.26, 95% CI(-106.00, -94.52),  $P<0.001$ ], with statistical significance; there was no significant difference in BUN level in 2 groups [MD=-0.85, 95% CI(-1.36, -0.34),  $P=0.001$ ]. CONCLUSIONS: Tangmaikang granule/tablet combined with conventional hypoglycemic agents has good efficacy in the treatment of diabetic kidney disease, which can reduce patients' Scr and 24 h urinary protein excretion.

**KEYWORDS** Diabetic kidney disease; Tangmaikang granule; Tangmaikang tablet; Systematic review; Efficacy

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,该病发病率呈逐渐增高趋势,预计到 2030 年全世界糖尿病患者将达到 4.39 亿<sup>[1]</sup>。糖尿病肾脏病 {DKD [又称糖尿病肾病 (DN)], 是中华医学会内分泌分会与国际指南一致而采用的术语<sup>[2]</sup>} 是糖尿

病常见的慢性并发症之一,国内的患病率较高<sup>[3]</sup>,该病后期可发展为终末期肾脏病,给国家、社会及患者家庭带来严重的经济负担。糖脉康颗粒/片是基于中医基础理论制成的中药复方制剂,常用于气阴两虚兼血瘀证为主证的糖尿病,其在降低糖尿病患者尿微量白蛋白和改善氧化应激等方面疗效确切<sup>[4]</sup>。因此,本研究收集了糖脉康颗粒/片联合常规降糖药对比单用常规降糖药治疗 DKD 的相关试验,采用 Meta 分析的方法系统评价了糖脉康颗粒/片联合常规降糖药治疗 DKD 的疗效和安全性,以期临床合理用药及建立相关诊疗指南提供循证参考。

## 1 资料与方法

Δ 基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No.国中医药人教发[2014]20号);国家中医药管理局中药标准化项目(No.SATCM-2015-BZ[204])

\* 医师,博士研究生。研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病。电话:028-87766249。E-mail:guoqiang1987@aliyun.com

# 通信作者:教授。研究方向:中西医结合治疗内分泌系统疾病。电话:028-87766249。E-mail:chenqiu1969@163.com

## 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),半随机对照试验(qRCT),提及随机而未说明具体随机方法的临床对照试验,无论是否采用盲法或实施分配隐藏,语种不限。

1.1.2 研究对象 纳入符合中医<sup>[9]</sup>或西医DKD的诊断及分期标准<sup>[6]</sup>的患者,年龄 $\geq 18$ 岁,性别、种族、国籍及疾病严重程度不限。排除严重心、肝、肾、脑、血液系统等并发症或合并其他严重原发性疾病、精神病患者,妊娠期、意向妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者。

1.1.3 干预措施 所有患者均参照中华医学会糖尿病学分会制定的《中国糖尿病防治指南》进行治疗。试验组患者给予糖脉康颗粒/片联合常规降糖药,对照组患者给予常规降糖药。两组患者其他辅助治疗措施相同。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①血肌酐(Scr);②血尿素氮(BUN);③24 h尿蛋白定量;④临床有效率(参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>中的疗效判定标准)。

1.1.5 剔除标准 ①无法提取相关数据的文献;②未进行组间均衡性比较的研究;③文中无明确纳入与排除标准或纳入与排除标准不全的研究;④动物实验。

## 1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、Medline、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库(VIP)(包括学位论文、会议论文等灰色文献)。检索时限均为各数据库建库起至2015年10月。同时,手工检索纳入研究和综述的参考文献、国内公开发表的《中国中西医结合杂志》《中医杂志》等10余种中医药杂志。英文检索词:“Diabetic kidney disease”“Diabetic nephropathy”“Diabetes mellitus”“Diabetes patient”“Chronic complications”“Diabetes mellitus patient”“DN”“DKD”“DM”“Tang Mai Kang”“Tangmaikang, TMK”“Western medicine”“Granule of traditional Chinese medicine”“Tablet of traditional Chinese medicine”“Traditional Chinese medicine granules”;中文检索

词:“糖尿病肾脏病”“糖尿病肾病”“慢性并发症”“糖尿病”“糖脉康”“中药复方制剂”“中药颗粒”“中药片剂”“西药”。采用主题词检索和自由词检索相结合的检索方式。

## 1.3 资料提取与质量评价

由两名研究员独立阅读文献,根据纳入与排除标准筛选文献、提取数据,通过交叉核对、讨论或与第三位研究员协商解决可能的分歧。提取内容包括:(1)一般资料:题目、作者姓名、文献发表时间和来源;(2)研究特征:研究对象的基线特征、干预措施、剂量、疗程、随访时间等;(3)方法学:随机、盲法、分配隐藏等;(4)结局指标,资料不完全时通过电子邮箱联系作者咨询文献未提及的数据指标。根据Cochrane系统评价员手册5.1.8<sup>[8]</sup>提供的评价标准进行质量评价:(1)随机分配方法;(2)分配方案是否隐藏;(3)是否采用盲法;(4)结果数据的完整性;(5)是否选择性报道研究结果;(6)其他偏倚来源。在所有条目中,回答“是”表明存在低偏倚风险,回答“否”表明存在高偏倚风险,回答“不清楚”表明存在不确定偏倚风险。

## 1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。首先进行各研究结果间的异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.05$ ),若研究结果间无统计学异质性( $P>0.1, I^2<50\%$ ),采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析,同时根据异质性出现的原因进行亚组分析。潜在的发表偏倚用倒漏斗图分析。连续变量采用标准差(MD)作为测量指标,分类变量采用(OR)作为测量指标,两者均以95%置信区间(CI)表示。若异质性过大,则仅进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检索获得文献872篇,其中Medline 17篇、EMBase 22篇、Cochrane图书馆 16篇、CJFD 260篇、CBM 234篇、万方数据库 105篇、VIP 218篇。通过阅读题目、摘要,根据纳入与排除标准,最终纳入9篇(项)RCT<sup>[9-17]</sup>,均为中文文献,合计883例患者。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of the included studies

第一作者及发表年份	例数		平均年龄,岁		平均病程,年		干预措施		疗程,周	结局指标
	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组	对照组	试验组/对照组	试验组/对照组		
郭华(2009) <sup>[9]</sup>	50/50	59±7.0/58±6	10±5/11±5	对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	糖尿病饮食、优质蛋白饮食、常规降糖治疗	24/24	③			
祝群(2010) <sup>[10]</sup>	33/34			对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	控制饮食、常规降糖、降压、降血脂治疗	12/12	③			
周宇(2010) <sup>[11]</sup>	35/35			对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	常规降糖治疗	24/24	①③			
康力(2011) <sup>[12]</sup>	50/50			对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	糖尿病饮食、运动及降糖治疗、卡托普利	4/4	①②④			
张玉梅(2011) <sup>[13]</sup>	80/80	56.0±10.2/54.0±9.1	9.4±2.6/10.2±3.4	对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	糖尿病饮食、运动及降糖治疗、卡托普利	4/4	①②③			
叶洪辉(2013) <sup>[14]</sup>	73/73			对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	糖尿病低蛋白饮食、抗氧化剂、扩血管、运动、活血化瘀、常规口服降糖药、阿卡波糖和/或二甲双胍、卡托普利	4/4	①②③④			
马丽(2014) <sup>[15]</sup>	55/55			对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	糖尿病常规治疗、卡托普利	4/4	①②③④			
吕娟(2014) <sup>[16]</sup>	17/19	55.9±16.3/56.5±17.1	9.8±10.2/10.1±8.2	对照组治疗基础上加服糖脉康颗粒,每次1袋,tid	常规降糖、降压治疗	8/8	①②			
楼天红(2014) <sup>[17]</sup>	47/47	64.3±6.1/65.1±6.8	9.3±3.5/9.8±3.3	对照组治疗基础上加服糖脉康片4片,tid	糖尿病健康教育、优质蛋白饮食、体育锻炼、胰岛素或药物控制血糖、控制血压、控制血脂	12/12	④			

### 2.2 纳入研究偏倚风险评价结果

7项研究仅提及“随机”字样<sup>[9-11,13-14,16-17]</sup>,2项研究描述了具体的随机方法<sup>[12,15]</sup>;8项研究结局数据完整<sup>[9-15,17]</sup>,1项研究存在病例脱落情况,未描述完整<sup>[16]</sup>;8项研究结局指标报道完全<sup>[9-15,17]</sup>,1项研究报道不完全<sup>[16]</sup>;所有研究均未描述具体分配隐藏方案,是否对研究者和受试者施盲,是否对研究结局进行盲法评价,亦未描述其他偏倚<sup>[9-17]</sup>。纳入研究偏倚风险评价见图1、图2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 Scr 6项研究报道了Scr<sup>[11-16]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.42, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者Scr显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-28.48,95%CI(-34.90,-22.06), $P<0.001$ ]。

2.3.2 BUN 5项研究报道了BUN<sup>[12-16]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.08, I^2=51\%$ ),采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者BUN比较差异无统计学意义

[MD = -0.85, 95% CI (-1.36, -0.34), P = 0.001]。

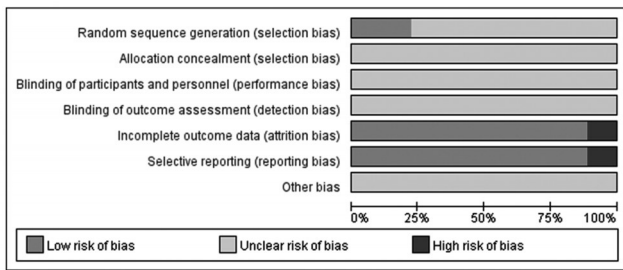


图1 偏倚风险条形图

Fig 1 Bar graph of bias risk

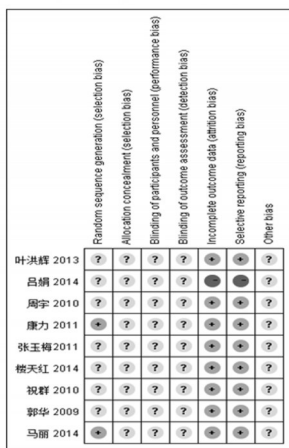


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Summary of bias risk

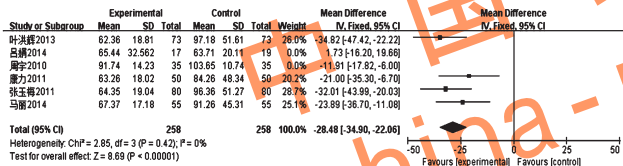


图3 两组患者Scr的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of Scr in 2 groups

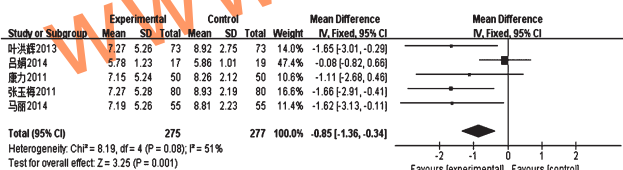


图4 两组患者BUN的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of BUN in 2 groups

2.3.3 24 h尿蛋白定量 6项研究报道了24 h尿蛋白定量<sup>[9-11,13-15]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 98\%$ ),采用随机效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者24 h尿蛋白定量显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -100.26, 95% CI (-106.00, -94.52),  $P < 0.001$ ]。

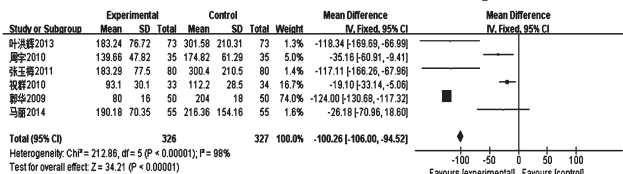


图5 两组患者24 h尿蛋白定量的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of 24 h urinary protein excretion in 2 groups

2.3.4 临床有效率 4项研究报道了临床有效率<sup>[12,14-15,17]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.98, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者临床有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR = 4.88, 95% CI (2.56, 9.32),  $P < 0.001$ ]。

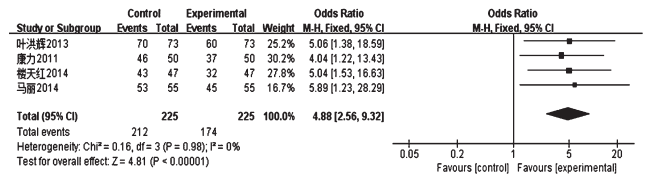


图6 两组患者临床有效率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of clinical effective rate in 2 groups

## 2.4 敏感性分析

2.4.1 Scr 6项研究<sup>[11-16]</sup>结果显示,各研究间异质性过大,故去除存在明显异质性的2项研究后<sup>[11,16]</sup>,4项研究<sup>[12-15]</sup>结果间无统计学异质性( $P = 0.42, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,糖脉康颗粒联合常规降糖药较单用常规降糖药治疗DKD可减少患者的Scr,差异有统计学意义[MD = -23.02, 95% CI (-34.91, -11.13),  $P < 0.001$ ]。

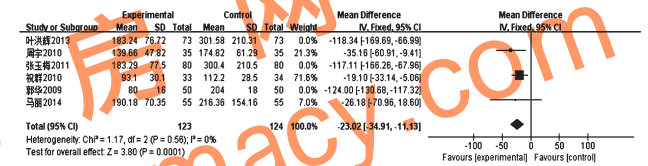


图7 去除异质性后两组患者Scr的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of Scr after removal of heterogeneity in 2 groups

2.4.2 24 h尿蛋白定量 6项研究<sup>[9-11,13-15]</sup>结果显示,各研究间异质性过大,故去除存在明显异质性的研究<sup>[9,13-14]</sup>。3项研究<sup>[10-11,15]</sup>结果间无统计学异质性( $P = 0.56, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析,详见图8。Meta分析结果显示,糖脉康颗粒/片联合常规降糖药较单用常规降糖药治疗DKD可减少患者24 h尿蛋白定量[MD = -23.02, 95% CI (-34.91, -11.13),  $P < 0.001$ ];3项研究<sup>[9,13-14]</sup>结果间无统计学异质性( $P = 0.94, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,糖脉康颗粒/片联合常规降糖药较单用常规降糖药治疗DKD可减少患者的24 h尿蛋白定量[MD = -123.78, 95% CI (-130.35, -117.22),  $P < 0.001$ ]。

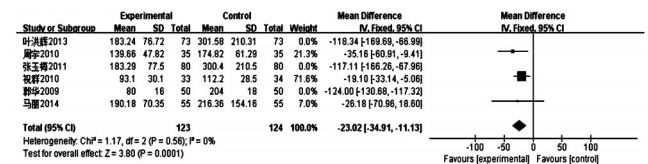


图8 去除异质性后两组患者24 h尿蛋白定量的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of 24 h urinary protein excretion after removal of heterogeneity in 2 groups

## 2.5 不良反应发生情况

纳入研究均未对不良反应事件进行描述,因此尚不能评价糖脉康颗粒/片联合常规降糖药治疗DKD的安全性。

## 3 讨论

DKD的发病机制较为复杂,互为影响,相互交织,一直是糖尿病并发症中讨论的热点之一。多项研究证实,糖基化终末产物的形成、蛋白激酶C活性增高、细胞因子异常表达及氧化应激等<sup>[18-20]</sup>,均可不同程度导致DKD的发生。针对DKD多元化的发病特点,中医药的作用靶点较为广泛、药效作用覆盖全面,联合化学药物合理应用,不失为一种有效的治疗方法。

糖脉康颗粒/片均是中药复方制剂,主要由黄芪、生地、赤芍、丹参及牛膝等组成,具有养阴清热、活血化瘀、益气固肾等功效,常用于治疗DKD及其并发症(气阴两虚兼血瘀证),疗效显著。本次系统评价结果显示,糖脉康颗粒/片联合常规降糖药较单用常规降糖药治疗DKD可减少患者的Scr、24 h尿蛋白定量;在减少DKD患者BUN方面,与单用常规降糖相当。原因可能与糖脉康颗粒/片药效的不确定性相关,需要高质量的RCT给予证实。糖脉康颗粒/片联合常规降糖药治疗DKD患者临床有效率显著高于单用常规降糖药。这表明,其可提高患者疗效,但基于中医证候积分临床有效率的统计,是否真正体现了病情的变化及预后,尚未有文献进一步阐述。因此,尚不能根据本研究检测指标的客观统计,得出确定的结论,这也为今后进一步完善临床试验、辨证分析指标开拓了思路。

本研究的局限性:仅2项研究描述了具体的随机方法<sup>[12,15]</sup>;9项研究均未描述分配方案隐藏、是否对研究者和受试者施盲、是否对研究结局进行盲法评价,亦未描述其他偏倚<sup>[9-17]</sup>;1项研究存在病例脱落情况<sup>[16]</sup>;1项研究报道不完全<sup>[16]</sup>。因此,考虑到纳入研究的局限性,本文所得结果有夸大试验组疗效的嫌疑,尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

综上所述,糖脉康制剂联合常规降糖药治疗DKD的疗效较好,可降低患者的Scr和24 h尿蛋白定量。

## 参考文献

[1] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(4):228.

[2] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 379.

[3] Zhuo L, Zou G, Li W, et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1):4.

[4] 迟家敏,付凌晨.糖脉康对2型糖尿病患者尿微白蛋白排泄率作用的临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(1):89.

[5] 高彦彬,刘铜华,李平.糖尿病肾病中医防治指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(4):151.

[6] Mogensen CE. *Early diabetic renal involvement and nephropathy*[M]. Amsterdam: Elsevier science publishers, 1987: 306.

[7] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则:试行*[S].北京:中国医药科技出版社, 2002:233.

[8] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03) [2015-11]. <http://www.cochrane.org/>.

[9] 郭华,董丽,王端.糖脉康颗粒治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. *当代医学*, 2009, 15(34):150.

[10] 祝群,邵雪景,聂玲玲,等.糖脉康联合氯沙坦对早期糖尿病肾病微量白蛋白尿及氧化应激的影响[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(34):3.

[11] 周宇,张庆梅,薛萌.糖脉康颗粒对早期糖尿病肾病患者的血清胱抑素C的影响[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(28): 19.

[12] 康力,张玉梅.糖脉康颗粒联合卡托普利片治疗糖尿病肾病50例[J]. *中医研究*, 2011, 24(9):16.

[13] 张玉梅,康力.糖脉康颗粒联合卡托普利治疗糖尿病肾病的临床随机对照试验[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18):251.

[14] 叶洪辉,张志河,陈向明.糖脉康颗粒联合卡托普利治疗糖尿病肾病的临床分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(22):3 440.

[15] 马丽.糖脉康治疗糖尿病肾病临床研究[J]. *河南中医*, 2014, 34(5):888.

[16] 吕娟.糖脉康对早期糖尿病肾病患者炎症因子表达的影响[J]. *实用糖尿病杂志*, 2014, 10(6):18.

[17] 楼天红,李晖云,于磊.糖脉康片治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对氧化应激的影响[J]. *新中医*, 2014, 16(5): 145.

[18] Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update[J]. *Vascular Pharmacol*, 2013, 58(4):259.

[19] Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations[J]. *J Renal Inj Prev*, 2013, 2(2):59.

[20] Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(4):385.

(收稿日期:2015-12-01 修回日期:2016-09-28)

(编辑:申琳琳)