

益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎的Meta分析

段小军*,陈淑云,谈平(海南省中医院,海口 570203)

中图分类号 R692.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2082-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.19

摘要 目的:系统评价益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索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、中文科技期刊数据库(VIP)、Medline、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆,收集益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎的随机对照试验(RCT),并手工检索相关中文期刊。由两位研究者独立进行筛选和资料提取后,按照改良的Jadad评分量表对纳入文献质量进行评价,采用Rev Man 5.3.5统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计1 028例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.33,95%CI(1.24,1.42), $P<0.001$]显著高于对照组,24 h尿蛋白定量[MD=-0.32,95%CI(-0.40,-0.24), $P<0.001$]、血肌酐[MD=-22.38,95%CI(-23.37,-21.39), $P<0.001$]、血尿素氮[MD=-1.45,95%CI(-2.05,-0.84), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:在西医常规治疗基础上,加用益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎疗效较好,可以降低患者24 h尿蛋白定量,改善肾功能。

关键词 益肾化湿颗粒;慢性肾炎;Meta分析;疗效

Meta-analysis of Yishen Huashi Granules in the Adjuvant Treatment of Chronic Nephritis

DUAN Xiaojun, CHEN Shuyun, TAN Ping (Hainan Provincial Hospital of TCM, Haikou 570203, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and security of Yishen huashi granules in the adjuvant treatment of chronic nephritis systematically, and to provide evidenced-based reference. METHODS: Retrieved from CBM, CJFD, Wanfang database, VIP, Medline, PubMed, EMBase and Cochrane library, randomized controlled trials (RCTs) about Yishen huashi granules in the treatment of chronic nephritis were collected and related magazines were retrieved by hand. After selection and data extraction by 2 researchers independently, the quality of included literature was evaluated according to Jadad rating scale, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3.5 software. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 1 028 patients. Total response rate of trial group [RR=1.33,95%CI(1.24,1.42), $P<0.001$] was significantly higher than that of control group. 24 h urine protein quantity [MD=-0.32,95%CI(-0.40,-0.24), $P<0.001$], serum creatinine [MD=-22.38,95%CI(-23.37,-21.39), $P<0.001$], blood urea nitrogen [MD=-1.45,95%CI(-2.05,-0.84), $P<0.001$] were significantly lower than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Based on routine treatment, Yishen huashi granules have good therapeutic efficacy for chronic nephritis, can reduce 24 h urine protein and improve renal function.

KEYWORDS Yishen huashi granules; Chronic nephritis; Meta-analysis; Efficacy

慢性肾小球肾炎简称慢性肾炎,系指以蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现,起病方式各有不同,病情迁延,病变缓慢进展,可以有不同程度的肾功能减退,最终发展为慢性肾衰竭的一组肾小球疾病^[1]。研究发现,蛋白尿是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要因素,而降低尿蛋白是延缓肾脏进一步损害的重要治疗措施之一^[1]。益肾化湿颗粒具有益气升阳、清热除湿的作用,临床常用于治疗慢性肾炎脾虚湿盛证出现的蛋白尿,兼见水肿、疲倦乏力等。近年来已有多项临床试验观察了益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎的疗效,但各研究样本量较小,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎的疗效,以期慢性肾炎的治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

*主治医师,博士。研究方向:中医药防治慢性肾脏病。电话:0898-66102057。E-mail:dxj139@163.com

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 慢性肾炎患者,诊断符合中华中医药学会肾病分会制定的相关标准^[2]。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者主要采用低盐、低脂、优质蛋白饮食,限制蛋白摄入量,控制血压、血脂,抗血小板聚集,使用/不使用血管紧张素 II 受体阻滞药(ARB)/血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物降低尿蛋白,保护肾功能等常规西医治疗^[3]。试验组患者在对照组治疗基础上加服益肾化湿颗粒,用药时间不限。两组患者均未使用激素和免疫抑制剂治疗。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准 结局指标包含①24 h尿蛋白定量、②尿素氮、③血肌酐、④总有效率。其中,①④为主要指标。疗效判定标准参照原卫生部发布的《中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则》分为临床控制、显效、有效及无效^[4]。总有效率=(临床控制例

数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2 排除标准

①其他原因引起的肾损害;②妊娠期或哺乳期妇女以及合并心、脑、肝等脏器疾病者;③试验组患者仅使用含益肾化湿颗粒成分的中药组方;④对照组患者使用了含益肾化湿颗粒成分的中成药或中药饮片;⑤试验组和/或对照组患者使用了不明成分的中药制剂;⑥未设对照组,或试验设计不严谨,或统计方法不恰当;⑦无法获得结局指标的文章。

1.3 文献检索策略

计算机检索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、中文科技期刊数据库(VIP)、Medline、PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆,并手工检索《中国中西医结合肾病杂志》《临床肾脏病杂志》《中华肾脏病杂志》《肾脏病与透析肾移植杂志》《中华中医药杂志》《时珍国医国药》《中国中西医结合杂志》等相关中文期刊,检索时限均为各数据库建库起至2016年7月20日。中文检索词:“益肾化湿颗粒”“益肾化湿”“慢性肾炎”“慢性肾小球肾炎”“慢性肾炎综合征”;英文检索词:“Yishenhuashi”“Yishenhuashi particle”“Chronic nephritis”“Chronic glomerulonephritis”“Chronic nephritic syndrome”。

1.4 资料提取和方法学质量评价

由两位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献,如果文中信息不全,与原始研究作者联系予以补充完善。采用自制资料提取表提取资料,主要包括原文题目、作者、发表年份、研究设计、纳入标准、排除标准、例数、疗程、干预措施、结局指标、不良反应、是否进行随访、有无失访等。采用改良的Jadad评分量表^[9]评价纳入文献的方法学质量,并交叉核对,如遇分歧通过讨论或与第3位研究者协商解决。文献质量评价内容包括随机序列产生方法、随机分配方案的隐藏、盲法、退出/失访情况。Jadad评分总分为7分,得分1~3分视为低质量研究,4~7分视为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3.5统计软件进行Meta分析。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)为统计效应量;计量资料以均数差(MD)及其95%CI为统计效应量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Meta分析的结果采用森林图表示,对各研究结果的异质性采用 χ^2 检验。当 $P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,表明各研究结果间无异质性,采用固定效应模型分析;反之,表明各研究结果间有异质性,进一步根据可能出现的异质性因素进行亚组分析,若异质性仍存在,但有临床同质性,则采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图对潜在的发表偏倚进行评价。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献52篇(CBM 11篇、CJFD 16篇、VIP 15篇、万方数据库10篇)。剔除重复文献后获得文献20篇,阅读文题和摘要初筛后获得11篇;进一步阅读全文后,按照纳入与排除标准,最终纳入8篇(项)研究,均为中文文献^[6-13]。

2.2 纳入研究基本信息

8项研究共纳入1 028例慢性肾炎患者,其中试验组532例,对照组496例。纳入研究样本量为39~253例,患者年龄为14~70岁。仅陈琦等^[10]描述了入选患者病理类型,所有纳入研究均未对入选患者进行中医辨证分型。对照组患者给予常规西医治疗,试验组患者在对照组治疗基础上加服益肾化湿颗粒10g,每日3次。两组疗程为4~12周。所有纳入研究均在治疗结束后进行疗效评价,6项研究报道了24h尿蛋白定量^[6,9-13],4项研究报道了血肌酐和血尿素氮水平^[6,8,11-12],7项研究报道了总有效率^[6-12]。

2.3 纳入研究质量评价

8项研究均为RCT,两组患者基线相似性均较好。8项研究均提及随机分组,但仅有1项研究提及采用随机数字表法分组^[8];1项研究提及双盲法^[6];1项研究提及退出/失访^[10]。Jadad评分仅有3项研究为3分,其余5项均为2分,说明纳入研究均为低质量研究。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 24h尿蛋白定量 6项研究报道了24h尿蛋白定量,共683例患者^[6,9-13]。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.33$, $I^2 = 13\%$),采用固定效应模型合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者的24h尿蛋白定量显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -0.32, 95%CI(-0.40, -0.24), $P < 0.001$]。

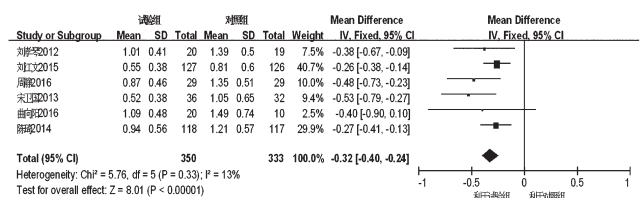


图1 两组患者24h尿蛋白定量的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of 24 h urine protein quantity in 2 groups

2.4.2 血肌酐 4项研究报道了血肌酐,共448例患者^[6,8,11-12]。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.63$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者血肌酐显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -22.38, 95%CI(-23.37, -21.39), $P < 0.001$]。

2.4.3 血尿素氮 4项研究报道了血尿素氮,共448例患者^[6,8,11-12]。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.22$, $I^2 = 32\%$),采用固定效应模型合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者的血尿素氮显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -1.45, 95%CI

(-2.05, -0.84), $P < 0.001$]

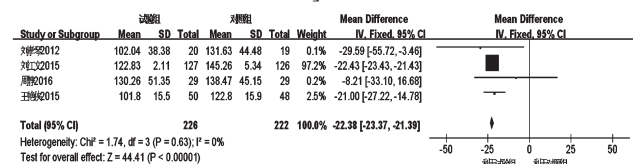


图2 两组患者血肌酐的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of serum creatinine in 2 groups

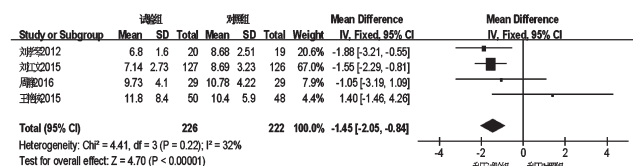


图3 两组患者血尿素氮的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of blood urea nitrogen in 2 groups

2.4.4 总有效率 7项研究报道了总有效率,共998例患者^[6-12]。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.27$, $I^2 = 21\%$),采用固定效应模型合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 1.33, 95% CI (1.24, 1.42), $P < 0.001$]。

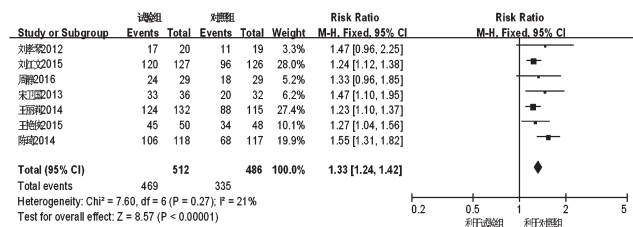


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.5 不良反应

纳入的8项研究中有6项提及不良反应^[6-7, 9-10, 12-13],其中2项提及在治疗过程中未发现不良反应^[9, 13],4项提及不良反应有咳嗽、轻度高血钾、头晕、血管性水肿、体位性低血压等^[6-7, 10, 12]。其中,周静等^[6]报道,试验组发生咳嗽1例、轻度高血钾1例、头晕1例、血管性水肿1例;对照组发生咳嗽2例、轻度高血钾2例、头晕2例、血管性水肿1例,经对症处理后均好转,未出现肝肾功能损害等其他严重不良反应。王丽莉^[7]报道,试验组发生轻微头晕3例、体位性低血压2例;对照组发生轻微头晕5例、体位性低血压2例。陈琦等^[10]报道,除2例患者出现口干、口苦外,未见其他明显不良反应。刘江文^[12]报道,试验组出现4例轻微头晕;对照组出现3例低血压、8例轻微头晕。

2.6 敏感性分析

依次将文献排除1篇,删除相关数据后重新进行Meta分析,所得结果与之前的Meta分析结果比较没有

本质的变化,说明本研究结果稳定、可靠。

2.7 发表偏倚评估

以24 h尿蛋白定量、总有效率为指标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图5、图6。由图5、图6可知,倒漏斗图呈不对称分布,提示可能存在发表偏倚。

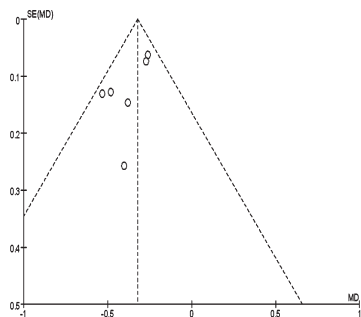


图5 24 h尿蛋白定量的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of 24 h urine protein quantity

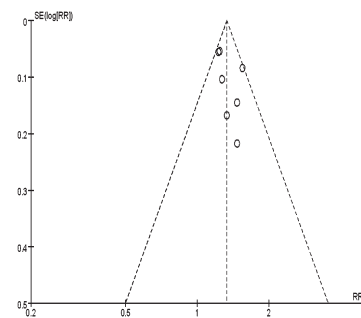


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of total response rate

3 讨论

慢性肾脏病(CKD)在我国的发病率呈逐年升高趋势^[14],终末期肾病(ESRD)是CKD持续发展的最终结局,发病率亦逐年增长,且治疗费用昂贵。在我国,慢性肾炎是ESRD的最常见病因,蛋白尿是其主要临床表现,不仅是肾小球损伤程度的指标,其本身也是加速肾功能恶化的重要因素^[15-16]。因此,尽可能降低尿蛋白可延缓慢性肾炎的疾病进展速度。

慢性肾炎在中医属于“水肿”“尿浊”“腰痛”等范畴,古代医家指出:“诸湿肿满,皆属于脾”“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病”^[17]。益肾化湿颗粒来源于名方升阳益胃汤,主要由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣等组成。方中人参、黄芪、白术、甘草补益脾胃之气;柴胡、防风、羌活、独活升举清阳、祛风除湿;半夏、陈皮、茯苓、泽泻、黄连除湿清热;全方有补有通,升降相得,清温并施,诸药合用共奏益气升阳、清热除湿之功^[18]。该药在治疗慢性肾炎方面有增强机体免疫力、减少蛋白尿、消炎利尿、抗肾小球纤维化、改善肾脏微循环、保护肾功能等作用,可改善CKD 2~3期患者的微炎症和氧化应激状态^[19]。

本次Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著

高于对照组,24 h尿蛋白定量、血肌酐、血尿素氮均显著低于对照组,差异均有统计学意义。说明益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎能减轻患者临床症状,减少蛋白尿,改善肾功能,延缓肾损害进展。安全性方面,纳入研究均未见严重不良反应发生。由于各项研究不良反应的数据较少,因此未进行安全性相关的系统评价。

本次Meta分析也存在以下不足:纳入的8项研究仅1项描述随机分配方法为随机数字表法,只有1项研究提及采用双盲法,且多数研究没有具体描述退出/失访。因此,可能存在实施偏倚和测量偏倚,也可能存在选择性偏倚。此外,慢性肾炎患者临床表现除蛋白尿之外,还可表现为血尿,但纳入研究中仅1项对血尿情况进行了统计和分析。慢性肾炎患者的临床类型及病理类型较多,但仅1项研究提及病理描述和分类。另外,慢性肾炎的中医证候不同,临床治法也不同,纳入研究主要观察的是益肾化湿颗粒对慢性肾炎的疗效,而并未对患者进行中医辨证。这也可能是导致各研究治疗效果不同的原因。倒漏斗图显示分布不对称,提示可能存在发表偏倚,阴性结果的试验可能未发表。总之,由于纳入研究在质量上有一定的局限,故此结论须谨慎看待,今后还需要进行高质量的大样本、前瞻性、多中心、随机双盲对照试验,对上述结论加以验证。

综上所述,在西医常规治疗基础上,加用益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾炎疗效较好,可以降低患者24 h尿蛋白定量,改善肾功能。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:473.

[2] 刘宝厚,许筠.慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定:试行方案[J].上海中医药杂志,2006,40(6):8-9.

[3] 中华医学会.临床诊疗指南肾脏病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:5-8.

[4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:156-162.

[5] Bañares R, Albillos A, Rincón D, *et al*. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a Meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2002,35(3):609-615.

[6] 周静,魏昕,曾艳,等.氯沙坦钾联合益肾化湿颗粒治疗慢

性肾小球肾炎的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4):297-299.

[7] 王丽莉.探讨中西医结合治疗慢性肾小球肾炎的疗效[J].中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(16):8-9.

[8] 王艳侠.益肾化湿颗粒对慢性肾炎98例临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):37-38.

[9] 宋卫国,黄玲.益肾化湿颗粒配合洛丁新治疗慢性肾小球肾炎临床观察[J].新中医,2013,45(8):61-62.

[10] 陈琦,李赞,杨林,等.益肾化湿颗粒治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2):165-166.

[11] 刘孝琴,张振宇,关悦.益肾化湿颗粒治疗慢性肾炎20例[J].实用医学杂志,2012,28(5):840.

[12] 刘江文.中西药结合治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(11):36-37.

[13] 曲向阳,孙淑杰.中西医结合治疗慢性肾炎疗效观察[J].实用医学杂志,2016,32(2):339.

[14] Chen N, Wang W, Huang Y, *et al*. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009,24(7):2117-2123.

[15] 吴锋,张佩青,王小琴,等.辨证论治慢性肾炎CKD 1~2期蛋白尿的多中心随机对照研究[J].四川大学学报(医学版),2015,46(1):145-148.

[16] de Goeij MC, Liem M, de Jager DJ, *et al*. Proteinuria as a risk marker for the progression of chronic kidney disease in patients on predialysis care and the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 121(1/2):c73-c82.

[17] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:245-247.

[18] 胡路,吴国庆,范伟,等.健脾益肾方联合益肾化湿颗粒治疗慢性肾炎30例[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):909-910.

[19] 沈文清,邢艳芳,钱捷,等.益肾化湿颗粒对慢性肾脏病患者微炎症和氧化应激状态的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(12):1097-1099.

(收稿日期:2016-10-27 修回日期:2017-03-06)

(编辑:申琳琳)