

# 参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的Meta分析及试验序贯分析<sup>△</sup>

梁家华<sup>1\*</sup>, 姜晨光<sup>1</sup>, 江晓涛<sup>1</sup>, 温俊茂<sup>1</sup>, 吴伟<sup>2#</sup> (1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

中图分类号 R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1697-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.26

**摘要** 目的: 系统评价参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的疗效。方法: 计算机检索万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane 图书馆、Medline、EMBase 以及 PubMed 数据库, 纳入参芪地黄汤加减联合常规对症治疗和(或)其他中成药(试验组)对比常规对症治疗和(或)其他中成药(对照组)治疗慢性肾小球肾炎的随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取资料并进行文献质量评价后, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析, 采用 Stata 14.0 软件进行 Egger 检验以评估发表偏倚, 若存在发表偏倚则进一步运用剪补法评估偏倚对结果的影响。用 TSA v0.9 软件对总有效率指标进行试验序贯分析。结果: 共纳入 10 项 RCT, 包括 707 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者的总有效率 [RR=1.40, 95%CI(1.22, 1.61),  $P<0.001$ ] 显著高于对照组, 尿蛋白水平 [SMD=-1.97, 95%CI(-2.92, -1.03),  $P<0.001$ ] 和 Scr 水平 [MD=-28.41, 95%CI(-38.95, -17.87),  $P<0.001$ ] 均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。对总有效率进行发表偏倚检验, 结果显示存在发展偏倚, 但偏倚未对本研究结果造成影响。而试验序贯分析结果显示, Meta 分析可能得到了一个假阳性的结果。结论: 参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的疗效有待更严谨的 RCT 进一步证明。

**关键词** 参芪地黄汤加减; 慢性肾小球肾炎; Meta 分析; 试验序贯分析

## Modified Shenqi Dihuang Decoction in the Treatment of Chronic Glomerular Nephritis: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis

LIANG Jiahua<sup>1</sup>, JIANG Chengguang<sup>1</sup>, JIANG Xiaotao<sup>1</sup>, WEN Junmao<sup>1</sup>, WU Wei<sup>2</sup> (1. First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy of modified Shenqi dihuang decoction in the treatment of chronic glomerular nephritis. METHODS: Retrieved from Wanfang database, CNKI, VIP, CBM, Cochrane Library, Medline, EMBase and PubMed, randomized controlled trials (RCTs) about modified Shenqi dihuang decoction combined with conventional therapy and (or) other Chinese patent medicine (trial group) vs. conventional therapy and (or) other Chinese patent medicine (control group) in the treatment of chronic glomerular nephritis were collected. Meta-analysis was carried out by using Rev Man 5.3 software after literature scanning, data extraction and quality evaluation. Stata 14.0 software was used to conduct Egger test to evaluate publication bias. If publication bias existed, the effect of publication bias on outcome was further evaluated by scissor compensation. TSA v0.9 software was used for trial sequential analysis (TSA) of total efficiency. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, involving 707 patients. The results of Meta-analysis showed that total response rate of trial group [RR=1.40, 95%CI(1.22, 1.61),  $P<0.001$ ] was significantly higher than that of control group; the level of urine protein [SMD=-1.97, 95%CI(-2.92, -1.03),  $P<0.001$ ] and Scr [MD=-28.41, 95%CI(-38.95, -17.87),  $P<0.001$ ] in trial group were significantly lower than control group, with statistical significance. Publication bias test of total response rate was conducted, and results of it showed that there was publication bias, but bias did not affect the results of this study. TSA analysis showed that the evidence of Meta-analysis was false positive. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy of modified Shenqi dihuang decoction for chronic glomerular nephritis need to be proved by more stringent RCTs.

**KEYWORDS** Modified Shenqi dihuang decoction; Chronic glomerular nephritis; Meta-analysis; Trial sequential analysis

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81673923); 国家中医药管理局资助项目(No.JDZX2015241)

\* 本科生。研究方向: 中西医结合。E-mail: 648903730@qq.com

# 通信作者: 主任医师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 心血管内科。E-mail: 1053497588@qq.com

慢性肾小球肾炎是由多种病因和病理因素引起的原发性肾小球疾病临床分型中的常见类型, 其发病机制与免疫异常密切相关<sup>[1]</sup>。目前普遍认为其中中医病机为脾肾之虚、水湿(热)为患。马居里教授认为除水肿外, 蛋

白尿是本病治疗的关键,蛋白尿是由于气虚不能摄精而导致精微物质随尿而泄,因此治疗时应尤其注意收敛固涩;并提出以参芪地黄汤加减治疗本病,药选黄芪、党参、山药、熟地、泽泻、山萸肉、金樱子、芡实、茯苓、当归等<sup>[2]</sup>。当前一些随机对照试验(RCT)结果显示,参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎取得了良好的疗效,但多数样本量较小,有必要对相关研究结果进行Meta分析。但由于当Meta分析所纳入的研究数较少或样本量较小时,即使结果产生了统计学差异,也可能因样本量的限制而夸大疗效,这样的证据并不足以支持临床决策;同样的,由于缺少对样本量的估算,对于已达到足够样本量的试验,现有的Meta分析也无法做到及时停止试验,无形中造成了医疗资源的浪费。试验序贯分析(TSA)能估算Meta分析最终需要的样本量以及决定何时停止试验<sup>[3]</sup>。本研究对参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的RCT进行了Meta分析,并通过TSA方法,估算Meta分析得到可靠结果时所需要达到的样本量,以客观探讨参芪地黄汤加减用于慢性肾小球肾炎治疗的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 受试对象为慢性肾小球肾炎患者,且有具体的诊断标准。

1.1.2 干预措施 试验组患者采用参芪地黄汤加减联合慢性肾小球肾炎常规对症治疗和(或)其他中成药;对照组患者采用慢性肾小球肾炎常规对症治疗和(或)其他中成药。

1.1.3 结局指标 ①总有效率;②尿蛋白水平;③血清肌酐(Scr)水平。

1.1.4 研究类型 国内、外公开发表的RCT。

1.1.5 排除标准 非中、英文文献;综述、会议报告、信件和动物实验报道等;重复发表的文献;无对照组的临床研究;资料数据不全的文献;疗程不明的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索万方数据库、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Cochrane图书馆、Medline、EMBASE以及PubMed数据库。检索时限为自各数据库建库起至2017年10月。为避免遗漏,必要时手动检索纳入研究的参考文献。中文检索词包括“参芪地黄汤”“慢性肾小球肾炎”“慢性肾炎”等;英文检索词包括“Shenqi Dihuang”“Chronic glomerular nephritis”等。以CNKI为例,具体检索策略见图1。

```
#1 参芪地黄汤
#2 慢性肾小球肾炎
#3 慢性肾炎
#4 #2 OR #3
#5 #1 AND #4
```

图1 CNKI检索策略

Fig 1 CNKI retrieval strategy

### 1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者分别独立进行文献的筛查,包括浏览题目和摘要后进行初步筛查、全文阅读和确定是否纳入。纳入文献后相互交叉核对,如遇分歧,则由第三方参与判断。

提取的资料包括:(1)文献的基本信息,包括题目、年份、第一作者、疗程等;(2)纳入对象的基本特征;(3)两组的干预措施;(4)结局指标;(5)其他评估文献质量的关键因素等。

### 1.4 文献质量评价

根据Cochrane Handbook 5.0.1推荐的RCT偏倚风险评估工具评价纳入文献的偏倚风险,包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据是否完整、选择性报告研究结果等,每项评价结果分为不清楚、低风险和高风险。由两名研究者独立进行方法学质量评价,如遇分歧时由第三方介入讨论解决。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件对纳入研究进行Meta分析,采用TSA v0.9软件进行TSA分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)分析;计量资料为相同度量衡,采用加权均数差(MD)及其95%CI分析,若相同变量度量衡不一致,则采用标准化均数差(SMD)及其95%CI分析。对各纳入研究结果间的异质性进行 $\chi^2$ 检验,若各研究间不存在统计学异质性时( $P>0.1, I^2<50%$ ),采用固定效应模型进行合并分析;若存在统计学异质性,则分析其可能来源,并对可能导致异质性的原因进行亚组分析或Meta回归分析,而当各研究间差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行分析。采用Stata 14.0软件进行倒漏斗图和Egger检验,以评估发表偏倚,若存在发表偏倚则进一步运用剪补法评估偏倚对结果的影响;同时,进行敏感性分析,判断结果的稳健性,并对总有效率指标进行TSA分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献78篇,其中CNKI 27篇、万方数据库21篇、VIP 17篇、CBM 13篇,均为中文文献。剔除重复发表的文献42篇;阅读题目、摘要后,排除9篇专家经验和动物实验文献;对剩下的27篇文献获取全文进一步筛选,排除8篇无对照组的文献、8篇干预措施不符合要求的文献、1篇疗程不明的文献,最终纳入符合要求的文献10篇。文献筛选流程见图2。

### 2.2 纳入研究的一般特征

各纳入研究的一般特征见表1。共纳入707例患者,其中试验组纳入患者368例,对照组纳入患者339例;最小样本量20例,最大样本量50例。

### 2.3 纳入研究质量评价

共纳入10项研究,在随机方法选择上,仅有2项研究<sup>[9,12]</sup>采用随机数字表法进行随机分组,其余均未说明

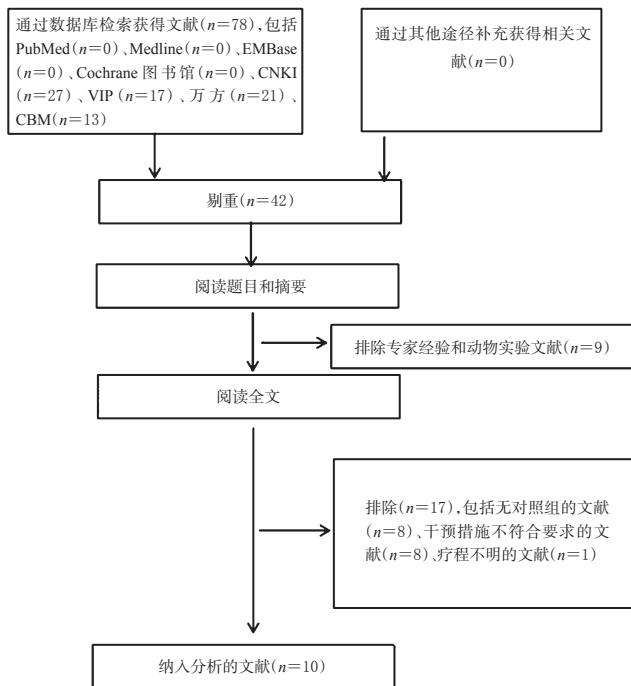


图2 文献筛选流程

Fig 2 Literature screening procedure

表1 纳入研究的一般特征

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	样本量(试验组/对照组)	干预措施		疗程, d	结局指标
		试验组	对照组		
何丽洁 2017 <sup>[4]</sup>	41/41	参芪地黄汤, 每日1剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	56	总有效率, 尿蛋白
刘珍 2015 <sup>[5]</sup>	42/42	参芪地黄汤加减, 每日1剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	14	总有效率, 尿蛋白
周良发 2007 <sup>[6]</sup>	36/32	参芪地黄汤加减, 每日1剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	120	总有效率, Scr
康永兰 2000 <sup>[7]</sup>	38/38	参芪地黄汤加减, 每日1剂(2周后改为蜜丸, 18 g/次, tid) + 常规对症治疗	常规对症治疗	28	总有效率, 尿蛋白, Scr
张庆霞 2015 <sup>[8]</sup>	50/50	参芪地黄汤加减, 每日1剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	84	总有效率
杨松涛 2016 <sup>[9]</sup>	30/30	参芪地黄汤加减, 每日1剂 + 尿毒清颗粒	尿毒清颗粒	30	总有效率, 尿蛋白
贾秀琴 1996 <sup>[10]</sup>	40/20	参芪地黄汤加减, 每日1剂(1月后改为蜜丸, 18 g/次, tid) + 常规对症治疗	常规对症治疗 + 肾炎四味片	60	总有效率, 尿蛋白, Scr
赵在文 2011 <sup>[11]</sup>	30/30	参芪地黄汤加减, 每日1剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	60	总有效率, 尿蛋白
赵紫杰 2011 <sup>[12]</sup>	50/30	参芪地黄汤加减, 每日2剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗 + 黄葵胶囊	56	总有效率, 尿蛋白, Scr
黄绍阳 2014 <sup>[13]</sup>	31/30	参芪地黄汤加减, 每日3剂 + 常规对症治疗	常规对症治疗	56	总有效率, 尿蛋白

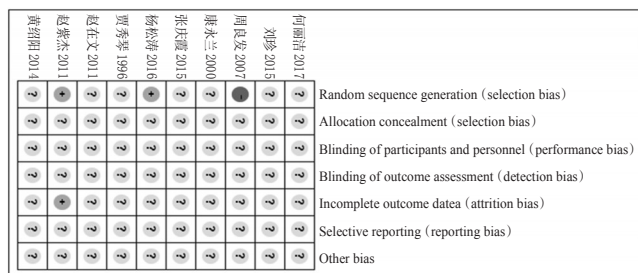


图3 纳入研究个体风险偏倚图

Fig 3 Individual risk bias plot of included studies

### 2.5 Meta回归分析和敏感性分析

由上述分析可知, 报道尿蛋白和Scr水平的研究间存在较大异质性, 由于报道Scr水平的研究较少, 故本研究仅对报道尿蛋白水平的研究进行Meta回归分析和敏感性分析。为找出异质性可能的来源, 笔者对文献发表

具体随机方法。各研究均未提及分配隐藏及盲法。10项研究中只有1项<sup>[12]</sup>报道了脱落、失访病例。纳入研究的偏倚风险评价见图3、图4。

### 2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率 10项研究<sup>[4-13]</sup>均报道了总有效率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.01, I^2=61\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 试验组患者的总有效率显著高于对照, 差异有统计学意义[RR=1.40, 95% CI(1.22, 1.61),  $P<0.001$ ]。

2.4.2 尿蛋白水平 共有8项研究<sup>[4-5, 7, 9-13]</sup>报道了尿蛋白水平, 各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=95\%$ ), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 治疗后试验组患者的尿蛋白水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[SMD=-1.97, 95% CI(-2.92, -1.03),  $P<0.001$ ]。

2.4.3 Scr水平 共有4项研究<sup>[6, 7, 10, 12]</sup>报道了Scr水平, 各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=86\%$ ), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者的Scr水平显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-28.41, 95% CI(-38.95, -17.87),  $P<0.001$ ]。

年份、疗程和试验组药物剂量分别进行Meta回归分析, 结果见表2、表3。结果显示, 文献发表年份、疗程和试验组药物剂量都不是导致异质性的因素, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。另外, 在关于总有效率和尿蛋白水平的Meta分析中, 经过逐一排除某项研究重新进行Meta

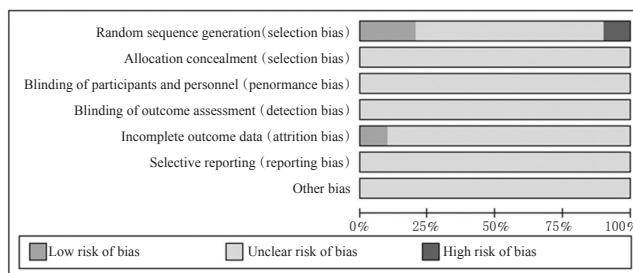


图4 纳入研究偏倚风险条形图

Fig 4 Bias risk plot of included studies

年份、疗程和试验组药物剂量分别进行Meta回归分析, 结果见表2、表3。结果显示, 文献发表年份、疗程和试验组药物剂量都不是导致异质性的因素, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。另外, 在关于总有效率和尿蛋白水平的Meta分析中, 经过逐一排除某项研究重新进行Meta

分析后的结果与未排除前比较,改变不明显。由此表明,本研究结果较可靠。

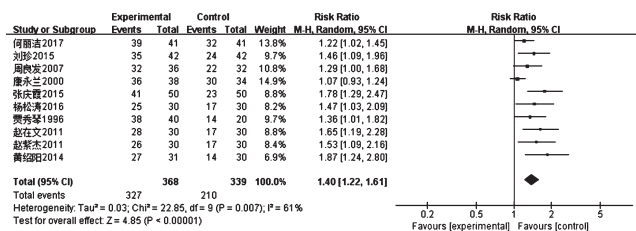


图5 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of two groups

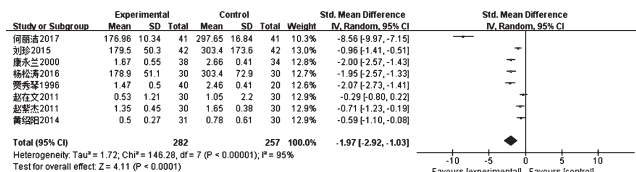


图6 两组患者尿蛋白水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of urine protein of two groups

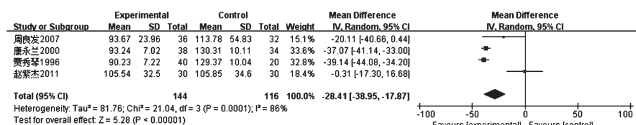


图7 两组患者Scr水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of Scr level of two groups

表2 总有效率的Meta回归分析结果

Tab 2 Results of regressive Meta-analysis of total efficiency

因素	回归系数	t	P	95%CI
年份	0.01	1.23	0.265	-0.01, 0.03
疗程	0.001	0.63	0.552	-0.003, 0.006
试验组药物剂量	0.14	1.24	0.261	-0.13, 0.41

表3 尿蛋白的Meta回归分析结果

Tab 3 Results of regressive Meta-analysis of urine protein

因素	回归系数	t	P	95%CI
年份	-0.13	-0.86	0.439	-0.55, 0.29
疗程	-0.06	-0.85	0.444	-0.24, 0.13
试验组药物剂量	1.95	1.17	0.307	-2.67, 6.57

## 2.6 发表偏倚分析

采用倒漏斗图法对总有效率指标进行发表偏倚分析,详见图8。由图8可知,各点分布不对称,提示可能存在发表偏倚。为进一步评估是否存在发表偏倚,采用Stata 14.0软件进行Egger检验,结果显示 $P < 0.001$ ,表明存在发表偏倚,详见图9。鉴于此,运用剪补法以增补虚拟文献的方式来评估发表偏倚对Meta分析结果的影响程度。本研究中试验组与对照组患者的总有效率比较,差异有统计学意义[RR=1.40, 95%CI(1.22, 1.61),  $P < 0.001$ ],运用剪补法修正后得[RR=1.23, 95%CI(1.09, 1.39),  $P = 0.001$ ],表

明修正前后的效应值变化不大,两组比较差异仍有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示Meta分析结果较稳定,可能存在的发表偏倚未对本研究结果造成影响。

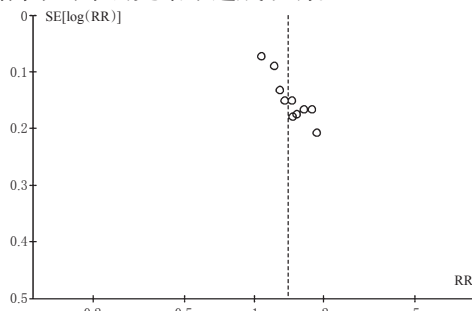


图8 总有效率的倒漏斗图

Fig 8 Funnel plot of total response rate

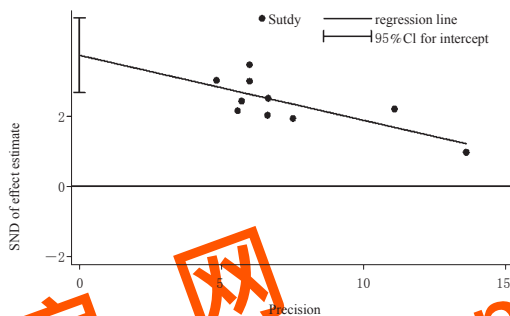


图9 总有效率的Egger检验图

Fig 9 Egger test of total response rate

## 2.7 TSA分析

设定I类错误概率为 $\alpha = 0.05$ , II类错误概率为 $\beta = 0.1$ ,以样本量为期望信息值(RIS),采用TSA v0.9软件,根据Meta分析的结果设置相对危险度减少率和对照组事件发生率,对总有效率指标进行TSA分析,结果见图10。由图10可知,在纳入第2个研究<sup>[7]</sup>时样本量已超过RIS( $n = 134$ ),曲线虽然与传统界值相交,但并未与TSA界值相交,提示Meta分析可能得到一个假阳性的结果。

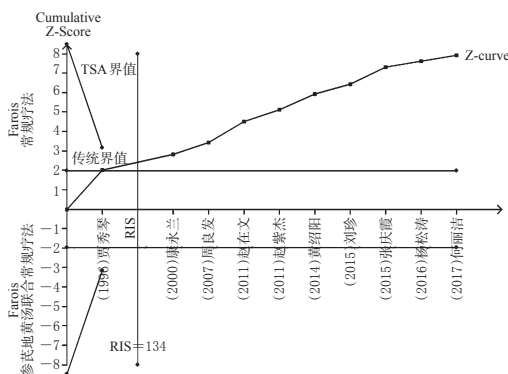


图10 总有效率的TSA分析结果

Fig 10 TSA results of total response rate

## 3 讨论

慢性肾小球肾炎是指以蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现的肾小球疾病,该病起病方式各有不同,病情迁延,病变缓慢进展,可有不同程度的肾功能减

退,最终将发展为慢性肾衰竭<sup>[4]</sup>。目前普遍认为,慢性肾小球肾炎主要病机为五脏六腑失养,或气化失司、水湿停滞,或气虚失固、精微下泄,属本虚标实、虚实夹杂。本虚主要是脾肾之虚,标实主要在于水湿(热)为患。结合临床观察和其他资料报道,脾肾气虚为本病最基本的发病基础,其他各型大多由此发展转化而来。脾肾气虚见于多种病理改变的肾炎,且气虚证患者病理损害程度较轻,临床也常以此型多见<sup>[2]</sup>。参芪地黄汤具有补益脾肾的作用,目前的相关临床观察显示,参芪地黄汤对延缓该病病情发展起着重要的作用。本Meta分析的结果亦显示,参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎能显著提高总有效率,降低尿蛋白和Scr水平。

由于报道总有效率、尿蛋白水平的研究间异质性较大,本研究分别以文献发表年份、疗程和试验组药物剂量进行Meta回归分析,并未找到导致异质性的来源。考虑可能与纳入文献对尿蛋白水平的计量单位不同有关。此外,对纳入研究采用倒漏斗图法和Egger检验分析发表偏倚,结果显示存在发表偏倚,继而运用剪补法进行发表偏倚对Meta分析结果稳定性的影响评估,结果提示存在的发表偏倚并未Meta分析对结果产生影响。而TSA分析的结果显示,Meta分析中总有效率的样本量已经超过了RIS( $n=134$ ),但并未与TSA界值相交,提示可能得到了一个假阳性的结果。考虑可能与纳入文献方法学设计不严谨有关。

本研究存在的局限性包括:(1)纳入评价的文献质量大多数较低。各文献研究均未提及盲法;在随机方法选择上,部分虽提及随机分配,但具体方法未知。(2)缺乏远期的随访。慢性肾小球肾炎作为一种长期疾病,只有1篇<sup>[12]</sup>文献报道了随访脱落情况。(3)文献纳入样本量不足,均未对样本量进行估算。(4)观察周期多数较短,无法对参芪地黄汤加减在慢性肾小球肾炎干预中的再住院率、死亡率等预后情况进行观察。(5)缺少安全性方面的研究。因此,期待今后开展多中心、方案更加科学的RCT试验来进一步证明参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎的疗效。

## 参考文献

- [1] 高辉,汪涛,余仁欢,等.以加味参芪地黄汤为主延缓慢性肾功能衰竭进展的队列研究[J].中国中西医结合杂志,2012,32(1):35-38.
- [2] 朱海慧,白洁.马居里教授应用参芪地黄汤治疗泌尿系统疾病经验[J].成都中医药大学学报,2011,34(3):20-22.
- [3] 王权,田金徽,李伦,等.试验序贯分析简介[J].中国循证医学杂志,2013,13(10):1265-1268.
- [4] 何丽洁,车启富,李竺宜.慢性肾小球肾炎患者采用参芪地黄汤治疗的有效性评价[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(18):107-113.
- [5] 刘珍,邓天好,张绪生.参芪地黄汤加味治疗脾肾气虚夹瘀型慢性肾小球肾炎42例总结[J].湖南中医杂志,2015,31(10):46-48.
- [6] 周良发,薛沙.中西医结合治疗慢性肾炎蛋白尿的临床观察[J].湖北中医杂志,2007,29(3):28-29.
- [7] 康永兰,贾秀琴.参芪地黄汤对慢性肾小球肾炎患者红细胞免疫功能影响的研究[J].河北中医,2000,22(10):725-727.
- [8] 张庆霞,杨平.参芪地黄汤加减治疗慢性肾小球肾炎50例疗效观察[J].浙江中医杂志,2015,50(5):352.
- [9] 杨松涛.参芪地黄汤治疗慢性肾小球肾炎气阴两虚证的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(7):53-54.
- [10] 贾秀琴.加味参芪地黄汤治疗慢性肾炎40例[J].湖南中医杂志,1996,12(2):74.
- [11] 赵在文.参芪地黄汤治疗慢性肾小球肾炎30例疗效观察[J].中国医学创新,2011,8(36):45-46.
- [12] 赵紫杰.加味参芪地黄汤治疗气阴两虚型慢性肾小球肾炎性蛋白尿的临床研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011.
- [13] 黄绍阳,廖健,舒惠荃.参芪地黄汤加减方治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿疗效观察[J].实用中医药杂志,2014,30(2):109.
- [14] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:227.

(收稿日期:2017-11-07 修回日期:2018-05-05)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅