

基于贝叶斯网状Meta分析的中药汤剂联合普利或沙坦类药物治疗糖尿病肾病的研究

匡义雄^{1*}, 毛蓉¹, 周文祥^{2#}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院肾病内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

目的: 使用网状Meta分析的方法, 以单纯ACEI/ARB (angiotensin receptor blockers, ARB; otenn-converti enzyme inhibitor, ACE)治疗为共同参照, 对比补阳还五汤(Buyang huanwu decoction)、糖肾宁(Tangshen ning)、糖肾通络方(Tangshen Tongluo Recipe)、真武汤(Zhenwu decoction)、参芪地黄汤(Shenqi Dihuang Decoction)联合ACEI/ARB对糖尿病肾病的临床疗效。方法: 计算机检索有关补阳还五汤、糖肾宁、糖肾通络方、真武汤、参芪地黄汤联合ACEI/ARB治疗糖尿病肾病的随机对照试验(Randomized controlled experiment), 2名工作者独立筛选, 数据由Excel表格整理, 分析使用Stata17.0和RevMan5.3软件。最终纳入46篇RCTs, 共3617例患者, 涉及6种干预措施。结果: Meta分析结果显示: 在综合疗效方面, 真武汤组的效果最佳; 补阳还五汤组降低24 h尿蛋白排泄率(24 h UAER)的疗效最佳; 真武汤组降低糖化血红蛋白(HBA1C)和C反应蛋白(CRP)的疗效最佳; 糖肾通络方组降低尿素氮(BUN)的疗效最佳; 参芪地黄汤组降低血肌酐(Scr)的疗效最佳。由于纳入文献质量相对偏低, 得出的结论尚有待临床验证。结论: 结合网状Meta分析结果和文献信息, 在治疗有效率、糖化血红蛋白(HBA1C)和C反应蛋白(CRP)方面, 均为真武汤组疗效最优; 在降低24 h尿蛋白排泄率(24 h UAER)方面, 补阳还五汤组疗效最优; 在降低血肌酐(Scr)方面, 参芪地黄汤组疗效最优; 在降低尿素氮(BUN)方面, 糖肾通络方组的疗效最优。

关键词

中药汤剂, 糖尿病肾病, 血管紧张素受体拮抗剂, 血管紧张素转换酶抑制剂, 贝叶斯网状Meta分析

A Study on the Treatment of Diabetic Nephropathy with Chinese Herbal Decoction Combined with Priapril or Sartan Based on Bayesian Mesh Meta-Analysis

Yixiong Kuang^{1*}, Rong Mao¹, Wenxiang Zhou^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 匡义雄, 毛蓉, 周文祥. 基于贝叶斯网状 Meta 分析的中药汤剂联合普利或沙坦类药物治疗糖尿病肾病的研究[J]. 中医学, 2023, 12(6): 1449-1461. DOI: 10.12677/tcm.2023.126217

¹The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Nephrology, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine
Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: May 9th, 2023; accepted: Jun. 21st, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Objective: To use mesh meta analysis method, with simple ACEI/ARB (angiotensin receptor blockers, ARB; otenn-converti enzyme inhibitor (ACE) treatment was adopted as co-reference. The results were compared with Buyang huanwu decoction, Tangshen ning, Tangshen Tongluo Recipe, Zhenwu decoction and Shenqi Dihuang De Clinical efficacy of coction combined with ACEI/ARB in diabetic nephropathy. **Method:** Computer retrieval relevant to fill five sou sugar, kidney ning Yang also, sugar renal t2dm party, when really Wu Shang, ginseng and astragalus combined ACEI/ARB randomized controlled trial (Randomized controlled experiment) for the treatment of diabetic nephropathy, 2 workers independent selection, data by Excel spreadsheet. The analysis was performed using Stata17.0 and RevMan5.3 software. Finally, 46 RCTs involving a total of 3617 patients were included, involving six interventions. **Results:** Meta analysis showed that: in terms of comprehensive efficacy, Zhenwu decoction group had the best effect; Buyang Huanwu Decoction group has the best effect on reducing 24 h urinary protein excretion rate (24 h UAER); Zhenwu decoction group had the best effect on reducing HBA1C and C-reactive protein (CRP). Tangshen Tongluo formula group had the best effect on reducing BUN. Shenqi Dihuang Decoction group had the best effect on reducing serum creatinine (Scr). Due to the relatively low quality of the included literature, the conclusions have yet to be validated clinically. **Conclusion:** Combined with the results of mesh meta-analysis and literature information, the efficacy of Zhenwu decoction group was the best in terms of treatment response rate, glycosylated hemoglobin (HBA1C) and C-reactive protein (CRP). Buyang Huanwu Decoction group has the best curative effect in reducing 24 h urinary protein excretion rate (24 h UAER). In terms of reducing serum creatinine (Scr), Shenqi Dihuang decoction group had the best effect; In terms of reducing BUN, Tangshen Tongluo formula group had the best effect.

Keywords

Traditional Chinese Medicine Decoction, Diabetic Nephropathy, Angiotensin Receptor Antagonist, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Bayesian Mesh Meta-Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的并发症,随着时间的进展,很容易发展成终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD),其死亡率高于非糖尿病肾病终末期肾脏病患者[1]。纵观全球,糖尿病肾病的发病率逐年提升,其中女性的发病率稍高于男性[2]。根据 2019 年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)数据[3]显示:中国慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)病例数为 1.505 亿,从 1990 年的 6.7%持续上升至 2019 年的 10.6%,2 型糖尿病(从 1.4%到 2.2%)导致的 CKD 患病率也显著

增加。现有的治疗手段[4]主要是血糖及血压的严格控制及相应的对症治疗。糖尿病肾病早期进入临床期(大量蛋白尿期)的干预甚至 ESRD 是一个关键问题。目前,中医在治疗糖尿病肾病疗效的研究得到广泛的关注,一些传统的汤剂如补阳还五汤、参芪地黄汤等在临床的疗效越来越得到认可。然而这些药物的使用时机、疗效及安全性等未有明确的认识。为进一步探讨 5 种经典的中药汤剂在早期糖尿病肾病中的临床疗效及安全性,本研究采用贝叶斯网状 Meta 分析方法,为临床上使用中药汤剂治疗糖尿病肾病提供询证证据。

2. 资料和方法

2.1. 文献纳入标准

① 文献研究类型:随机对照试验,包括中、英文;② 研究对象:符合 Mogensen III期糖尿病肾病诊断标准即“6个月以内至少2次以上尿蛋白排泄率(UAER)在20~200 ug/min之间或24小时尿蛋白排除量在30~300 mg之间并能够排除其它引起尿蛋白增加的因素,如发热、感染、剧烈运动等;③ 干预措施:干预措施包括补阳还五汤、糖肾宁、糖肾通络方、真武汤、参芪地黄汤其中之一,以ACEI/ARB作为对照,其余治疗措施保持一样;④ 结局指标:包含肌酐、C反应蛋白、24h尿蛋白排泄率、糖化血红蛋白、尿素氮、有效率其中一项,有效率参照《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》拟定:显效:临床症状消失,24h UAER降至正常,或下降 $\geq 1/2$,血糖恢复正常;有效:临床症状改善明显,24h UAER和血糖均下降 $< 1/2$,但是 $> 1/3$;无效:临床症状未改善或恶化,实验室指标无变化或升高。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.2. 文献排除标准

① 非随机对照实验,例如名医经验、综述、指南、动物实验等;② 数据不完整或者不满足要求的研究;③ 研究对象不符合 Mogensen III期糖尿病肾病诊断标准的;④ 结局指标不符合纳入标准的。

2.3. 检索策略

计算机检索万方、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库、Web of Science、PubMed、Cochrane Library 等数据库,收集近 20 年来发表的论文,未能获取全文时采用手工检索。检索范围限定于标题、摘要、关键词,中文检索词包括“中药”“补阳还五汤”“糖肾宁”“糖肾通络方”“真武汤”“参芪地黄汤”“糖尿病肾病”等;英文检索词包括“Shenqi Dihuang Decoction”“Buyang huanwu decoction”“Tang shen ning”“Zhen wu decoction”“Tangshen Tongluo Recipe”“Diabetic nephropathy”等;限定词包括临床研究、随机对照试验等。

中国知网检索式:(SU = 补阳还五汤 OR SU = 糖肾宁 OR SU = 糖肾通络方 OR SU = 真武汤 OR SU = 参芪地黄汤 OR) AND (SU = 糖尿病肾病)

Web of science 检索式:((((((TS = (Shenqi Dihuang Decoction)) OR TS = (Buyang huanwu decoction)) OR TS = (Tang shen ning)) OR TS = (Zhen wu decoction)) OR TS = (Tangshen Tongluo Recipe)) AND TS = (Diabetic nephropathy)))

2.4. 筛选文献与数据录入

根据文献纳入标准,确定两名工作者独立完成筛选,录入数据并相互检查。如有异议,则由第三人协定。首先将预检索的文献导入 NoteExpress 查重排除重复导入的文献,阅读标题和摘要排除不符合的文献;再通读全文,将未达到纳入标准的文献排除,录入数据包括:① 纳入研究的基本信息;② 纳入患

者年龄等基本信息；③ 干预措施、疗程等；④ 结局指标。

2.5. 纳入研究的质量评价

根据 Cochrane 手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具由 2 位工作者独立进行评估，完成后相互评估结果，质量评价包括盲法、数据完整性、随机分配方法、选择性报告、分配方案隐藏等。如有异议则通过第三人参与决定。

2.6. 统计分析

数据分析运用 RevMan5.3 和 Stata 软件。先使用 RevMan5.4 对 5 种中药汤剂的直接疗效进行比较，再使用 Stata 17.0 软件的“mvmeta”命令进行网状 Meta 分析，绘制各干预措施间的证据网络图、森林图，录入的结局指标中有效率为二分类变量，效应量采取 OR (odds ratio) 和 95% 可信区间 confidence interval, CI) 表示，其余指标均为连续性变量，效应量均采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD) 与 95% 可信区间(confidence interval, CI) 表示，当各干预措施网状关系图存在闭合环时，使用节点分裂值进行不一致性检验，当 $p < 0.05$ 时可判断直接比较与间接比较不一致性较明显。通过累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 预测各干预措施干预效果的排序。

3. 结果

3.1. 文献检索流程

初检获得 2220 篇文献，删除重复、动物实验及不符合纳入标准的文献，最终纳入 46 篇中文文献，0 篇英文文献。具体文献筛选流程见图 1。

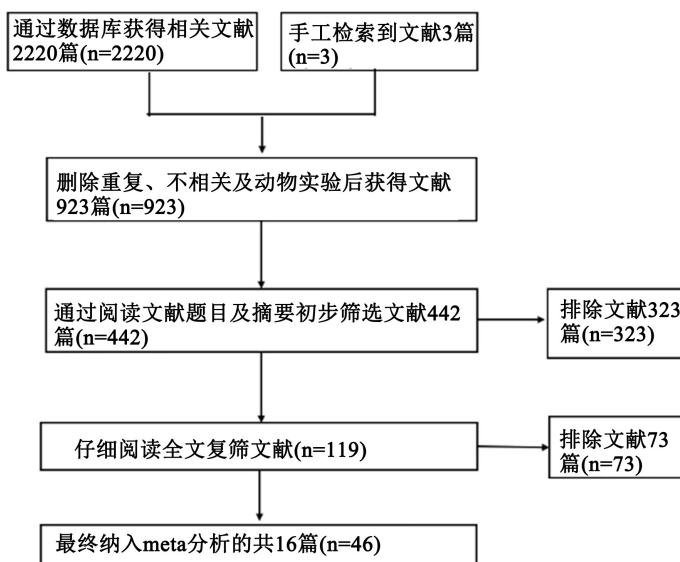


Figure 1. Literature screening flow chart
图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入文献的质量评价

最终纳入 46 篇文献，共 3617 例患者，6 种干预措施：补阳还五汤、糖肾宁、糖肾通络方、真武汤、参芪地黄汤、ACEI/ARB 类降压药。纳入文献基本情况见表 1。

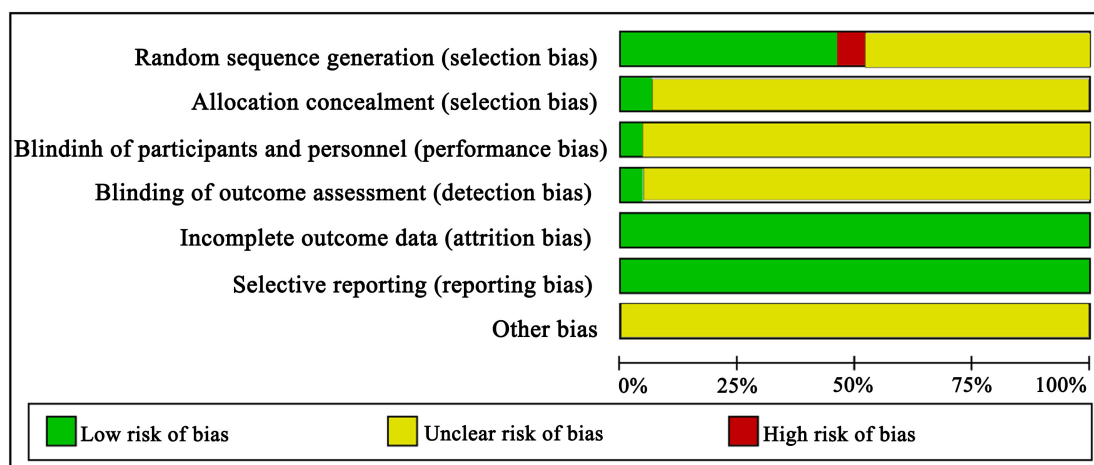


Figure 2. Risk bias graph

图 2. 风险偏倚图

3.3. 纳入文献的偏倚风险评估

46 篇文献中, 21 项研究[5] [7] [11] [13] [15] [18] [22] [24] [25] [26] [27] [28] [31] [32] [33] [34] [41] [43] [45] [48] [50]明确说明了随机化的方法, 界定为“lowrisk”, 3 项[30] [35] [44]研究以就诊顺序分组, 界定为“highrisk”, 余未明确说明随机方法, 界定为“unclearrisk”; 2 项研究[10] [11]采用盲法、3 项研究[10] [11] [50]提及了分配隐藏, 界定为“lowrisk”, 余均未说明分配隐藏及盲法, 界定为“unclearrisk”; 所有研究数据均完整, 未存在选择性发表情况。纳入研究的风险偏倚图见图 2。

Table 1. Basic information table of included literature

表 1. 纳入文献基本情况表

文献来源	样本量 (T/C)	平均年龄/岁		病程		干预措施		疗程	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
陈秀娟 2019 [5]	37/37	63.54 ± 11.22	63.62 ± 11.35	14.17 ± 4.38	14.30 ± 4.56	A + ARB	ARB	1 m	①②④
邓小敏 2007 [6]	34/34	52.3 ± 9.3	49.3 ± 8.7	12.47 ± 4.4	11.47 ± 3.94	E + ARB	ARB	8 w	①③
范彩文 2018 [7]	38/38	58.60 ± 1.8	58.50 ± 1.50	6.40 ± 2.3	6.50 ± 2.50	E + ARB	ARB	8 w	①②⑤
冯琼 2008 [8]	43/41	55.44 ± 5.98	55.95 ± 6.99	7.44 ± 3.55	7.51 ± 3.18	A + ARB	ARB	12 w	①③④
冯志瑀 2013 [9]	25/24	55.96 ± 11.96	62.04 ± 9.55	-	-	E + ACEI	ACEI	3 m	①
高彦彬 2006 [10]	45/45	-	-	-	-	B + ACEI	ACEI	3 m	①②③
高彦彬 2017 [11]	121/119	52.6 ± 2.3	51.9 ± 2.1	9.4 ± 0.7	9.3 ± 0.8	B + ARB	ARB	3 m	①②③④ ⑥
郭诗韵 2018 [12]	25/30	58.32 ± 9.04	55.80 ± 9.28	13.06 ± 7.17	12.68 ± 7.72	C + ACEI	ACEI	28 d	①④⑤
韩佳妮 2019 [13]	30/30	58.73 ± 6.92	58.93 ± 6.63	8.61 ± 1.9	8.82 ± 2.31	E + ARB	ARB	12 w	①④⑤
韩晶晶 2015 [14]	50/50	58.1 ± 1.0	58.8 ± 1.3	7.2 ± 0.6	7.4 ± 0.9	A + ARB	ARB	8 w	①④⑤
韩立庆 2016 [15]	40/40	49.7 ± 8.2	50.1 ± 7.9	9.1 ± 5.0	8.9 ± 4.7	E + ARB	ARB	1 m	①②④
何静 2009 [16]	30/30	-	-	-	-	A + ACEI	ACEI	2 m	①②⑤

Continued

胡宝峰 2005 [17]	56/54	54.1	53.7	5.2	5.6	A + ACEI	ACEI	2 m	①③
贾晓玮 2018 [18]	25/25	64.27 ± 7.36	64.18 ± 7.25	3.26 ± 0.78	3.51 ± 0.82	E + ARB	ARB	3 m	①②③
孔庆玮 2020 [19]	32/32	55.98 ± 4.76	56.17 ± 4.58	7.24 ± 1.08	7.33 ± 1.1	E + ARB	ARB	-	①④
李宝纯 2008 [20]	60/62	41~72	44~73	6~15	6~15	B + ACEI	ACEI	2 m	①
李红专 2005 [21]	60/60	55.1	54.9	-	-	A + ACEI	ACEI	2 m	①④
李明 2015 [22]	53/52	53.1 ± 11.5	52.5 ± 10.9	10.1 ± 2.9	9.3 ± 3.1	E + ACEI	ACEI	12 w	①③④
林国彬 2011 [23]	30/30	53.4 ± 7.54	52.2 ± 9.34	7.09 ± 4.91	6.78 ± 5.20	E + ACEI	ACEI	1 m	①②④⑥
林跃辉 2010 [24]	28/28	57.8 ± 8.3	58.7 ± 7.9	-	-	A + ACEI	ACEI	3 m	①③
潘安娜 2020 [25]	28/28	56.36 ± 10.01	56.43 ± 9.14	-	-	C + ARB	ARB	28 d	①⑥
沈金峰 2021 [26]	40/40	53.25 ± 7.23	52.69 ± 6.67	-	-	E + ARB	ARB	12 w	①④⑤
宋晓容 2008 [27]	20/20	67.3 ± 6.2	66.2 ± 5.3	11.6 ± 3.2	11.2 ± 4.8	B + ACEI	ACEI	2 m	①②③⑤
唐金雅 2017 [28]	32/32	57.67 ± 9.37	58.60 ± 8.77	9.31 ± 3.24	9.18 ± 3.44	E + ARB	ARB	8 w	①③④
田蕾 2021 [29]	42/42	62.75 ± 2.76	63.54 ± 2.86	10.34 ± 1.53	10.61 ± 1.24	A + ACEI	ACEI	8 w	①②
王碧波 2019 [30]	45/45	67.2 ± 7.6)	67.5 ± 7.8	8.2 ± 1.9)	8.1 ± 2.0	E + ARB	ARB	8 w	②③④⑤
王辉 2016 [31]	45/45	51.89 ± 3.24	50.95 ± 3.86	7.24 ± 0.62	7.22 ± 0.61	E + ARB	ARB	8 w	①③
王巧凡 2013 [32]	56/54	48 ± 8.4	47 ± 7.9	-	-	A + ACEI	ACEI	12 w	①⑤
王素利 2019 [33]	40/40	68.7 ± 1.2	68.4 ± 1.1	6.6 ± 0.4	6.5 ± 0.6	E + ARB	ARB	2 m	①
王雪 2018 [34]	22/22	53.8 ± 5.6	54.2 ± 5.4)	7.2 ± 1.4	7.4 ± 1.5	E + ARB	ARB	3 m	①④⑥
温玉霞 2017 [35]	40/30	53.14 ± 5.0	52.7 ± 5.3	6.9 ± 0.7	7.2 ± 0.5	E + ARB	ARB	8 w	①④⑥
吴闽 2017 [36]	30/30	44.43 ± 10.05	46.93 ± 11.67	8 ± 1.30	9.66 ± 1.29	E + ACEI	ACEI	12 w	①
吴晓艳 2017 [37]	49/49	56.27 ± 11.38	55.89 ± 10.62	11.7 ± 6.2	11.5 ± 6.0	D + ARB	ARB	8 w	②③⑤⑥
徐国海 2006 [38]	40/40	58.07 ± 9.48	59.83 ± 9.57	8.7 ± 7.3	8.5 ± 7.7	A + ACEI	ACEI	6 m	①⑥
徐丽梅 2007 [39]	25/20	56.9 ± 5.1	56.2 ± 4.5	14.17 ± 3.16	14.52 ± 4.40	C + ACEI	ACEI	3 m	①
杨兰文 2005 [40]	31/24	36.5~72	-	3.5~12.5	-	A + ACEI	ACEI	40 d	①②③④
叶启铭 2011 [41]	30/30	61.34 ± 6.57	60.86 ± 9.52	12.30 ± 6.53	11.53 ± 5.61	B + ACEI	ACEI	12 w	①④
张敏 2018 [42]	36/36	52.42 ± 5.09	52.38 ± 5.07	4.91 ± 0.68	4.89 ± 0.67	A + ARB	ARB	8 w	①③④
张旭芳 2020 [43]	40/40	51.25 ± 3.25	-	-	-	E + ARB	ARB	8 w	①③
张宇 2022 [44]	65/61	56.02 ± 7.59	55.94 ± 8.12	13.97 ± 6.49	14.04 ± 5.52	E + ARB	ARB	3 m	②④③⑤
张志伟 2017 [45]	40/41	52 ± 9.2	53 ± 10.5	6.5 ± 5.2	7.5 ± 6.2	D + ARB	ARB	1 m	①④⑤
郑亚军 2019 [46]	20/20	60.82 ± 4.21	61.25 ± 2.21	7.92 ± 3.01	7.56 ± 2.31	E + ARB	ARB	8 w	①②③⑤

Continued

周金生 2019 [47]	46/46	62.87 ± 3.14	63.09 ± 3.0	9.65 ± 1.4	9.53 ± 1.44	E + ACEI	ACEI	3 m	①③⑥
周育锋 2017 [48]	34/34	56.64 ± 6.79	57.87 ± 6.73	-	-	E + ACEI	ACEI	8 w	①②
朱安龙 2017 [49]	34/34	66.5 ± 8.2	64.9 ± 7.6	8.3 ± 4.1	7.9 ± 3.1	A + ARB	ARB	12 w	①⑥
左芸芸 2018 [50]	36/38	63.00 (51.25, 68.00)	62.50 (52.25, 70.50)	6.50 (3.25, 8.75)	5.50 (3.75, 8.00)	E + ARB	ARB	8 w	③

注: T: 试验组; C: 对照组; A: 补阳还五汤; B: 糖肾宁; C: 糖肾络方; D: 真武汤; E: 参芪地黄汤。① 有效率; ② 血肌酐(Scr); ③ 24 h 尿蛋白排泄率(24 h UAER); ④ 糖化血红蛋白(HbA1C); ⑤ 尿素氮(BNP); ⑥ C 反应蛋白(CRP)。w: 周; m: 月; d: 天。

4. Meta 分析

4.1. 有效率的传统 Meta 分析

对所纳入的研究进行异质性分析, I^2 均小于 25%, 异质性较好, 使用固定效应模型。结果显示, 补阳还五汤、糖肾宁、糖肾络方、真武汤、参芪地黄汤组治疗有效率均优于对照组治疗, 结果有统计学差异, 见表 2。

Table 2. Efficient traditional meta-analysis

表 2. 有效率的传统 Meta 分析

干预措施	研究数量	OR [95% CI]	I^2 /%	Z	P
补阳还五汤	7	4.58 [2.81, 7.45]	0%	6.12	0.85
糖肾宁	4	4.53 [2.87, 7.15]	0%	6.5	0.97
糖肾络方	1	4.30 [1.07, 17.17]	-	2.06	0.04
真武汤	1	5.45 [1.13, 26.35]	-	2.11	0.03
参芪地黄汤	14	4.18 [2.98, 5.86]	0%	8.26	0.94

4.2. 网状 Meta 分析

4.2.1. 结局指标的网状证据网络图

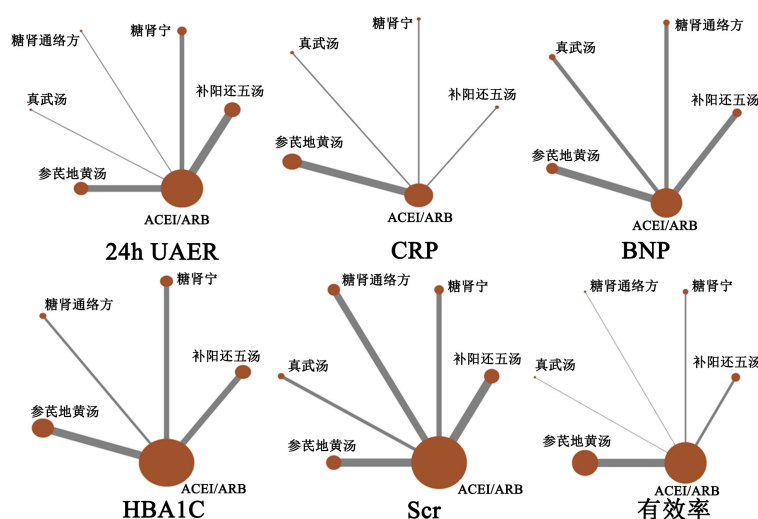


Figure 3. A network diagram of outcome indicators

图 3. 结局指标的网状关系图

本研究共包括 6 种结局指标和 6 种干预措施, 由于纳入随机对照实验数量不足, 不存在直接比较, 故运用网状 Meta 分析间接比较其结局指标的差异性。图 3 显示各研究 24 h UAER、Scr、HbA1C、有效率、CRP、BNP 的网状图, 图中连线粗细表示其研究数量, 节点大小代表干预措施出现的次数, 直线表示两种药有直接比较。由于各研究之间未形成闭环, 故不行不一致性因子检验(森林图见图 4, SUCAR 排序表见表 3)。

4.2.2. 有效率

有 26 篇文献报道有效率, 总共有 2152 个研究对象。结果显示: 补阳还五汤、糖肾宁、糖肾通络方、真武汤、参芪地黄汤组治疗有效率均优于对照组治疗, 有统计学意义。不同治疗措施提高有效率的 SUCAR 排序结果显示: 真武汤(67.7%) > 糖肾宁(62.9%) > 补阳还五汤(61.9%) > 糖肾通络方(57.6%) > 参芪地黄汤(49.2%) > ACEI/ARB (0.7%)。

4.2.3. 24 h UAER

有 24 篇文献报道 24 h UAER, 总共有 2032 个研究对象。结果显示: 补阳还五汤、糖肾宁、参芪地黄汤组治疗均优于对照组治疗, 有统计学意义。不同治疗措施降低 24 h UAER 的 SUCAR 排序结果显示: 补阳还五汤(67.8%) > 糖肾宁(60.6%) > 参芪地黄汤(56.1%) > 真武汤(54.6%) > 糖肾通络方(53.3%) > ACEI/ARB (7.5%)。

4.2.4. HbA1C

有 18 篇文献报道 HbA1C, 总共有 1608 个研究对象。结果显示: 糖肾宁、糖肾通络方、真武汤、参芪地黄汤组治疗降低 HbA1C 均优于对照组治疗。有统计学意义。不同治疗措施降低 HbA1C 的 SUCAR 排序结果显示: 真武汤(93.4%) > 糖肾通络方(84.3%) > 糖肾宁(57.2%) > 参芪地黄汤(44.7%) > 补阳还五汤(13%) > ACEI/ARB (7.4%)。

4.2.5. Scr

有 19 篇文献报道 Scr, 总共有 1574 个研究对象。结果显示: 参芪地黄汤组治疗降低 Scr 优于对照组治疗, 有统计学意义。不同治疗措施降低 Scr 的 SUCAR 排序结果显示: 参芪地黄汤(87.8%) > 真武汤(63.2%) > 糖肾通络方(44%) > 糖肾宁(42.1%) > 补阳还五汤(40.5%) > ACEI/ARB (22.3%)。

4.2.6. BNP

有 12 篇文献报道 BNP, 总共有 977 个研究对象。结果显示: 糖肾通络方、参芪地黄汤组治疗降低 BNP 均优于对照组治疗, 有统计学意义。不同治疗措施降低 BNP 的 SUCAR 排序结果显示: 糖肾通络方(75.9%) > 真武汤(61.8%) > 参芪地黄汤(56.4%) > ACEI/ARB (5.9%)。

4.2.7. CRP

有 9 篇文献报道 CRP, 总共有 865 个研究对象。结果显示: 糖肾宁、真武汤、参芪地黄汤组治疗降低 CRP 均优于对照组治疗, 有统计学意义。不同治疗措施降低 CRP 的 SUCAR 排序结果显示: 真武汤(81.4%) > 糖肾宁(61.4%) > 参芪地黄汤(56.1%) > 补阳还五汤(49.9%) > ACEI/ARB/ARB (1.3%)。

4.3. 不良反应发生情况

共有 7 篇[9] [14] [27] [35] [41] [42] [45]文献报道了不良反应发生情况, 其中补阳还五汤、糖肾宁、真武汤、参芪地黄汤组均报道出现不良反应, 不良反应主要表现为咳嗽、恶心、乏力、头晕、血钾升高。由于不良反应数据较少, 故 5 种中药汤剂治疗糖尿病肾病的安全性有待进一步验证。

Table 3. SUCAR Sort table
表 3. SUCAR 排序表

干预措施	真武汤	糖肾通络方	糖肾宁	参芪地黄汤	补阳还五汤	ACEI/ARB	
有效率	SUCRA (%)	67.7	57.6	62.9	49.2	61.9	0.7
	最优概率(%)	41.7	26.1	14.6	3.5	14.4	0
	平均排序	2.6	3.1	2.9	3.5	2.9	6
糖化	SUCRA (%)	93.4	84.3	57.2	44.7	13	7.4
	最优概率(%)	68.3	31.4	0.3	0	0	0
	平均排序	1.3	1.8	3.1	3.8	5.3	5.6
CRP	SUCRA (%)	1.7		2.5	2.8	3.0	4.9
	最优概率(%)	81.4		61.4	56.1	49.9	1.3
	平均排序	55		21.5	7.9	15.7	0
尿素氮	SUCRA (%)	61.8	75.9		56.4		5.9
	最优概率(%)	38.3	48		13.7		0
	平均排序	2.1	1.7		2.3		3.8
血肌酐	SUCRA (%)	63.2	44	42.1	87.8	40.5	22.3
	最优概率(%)	31.4	5	7.3	53.4	2.9	0
	平均排序	2.8	3.8	3.9	1.6	4	4.9
24小时尿蛋白排泄率	SUCRA (%)	3.3	3.3	3	3.2	2.6	5.6
	最优概率(%)	27.6	26.5	17.6	9.5	18.8	0
	平均排序	54.6	53.3	60.6	56.1	67.8	7.5

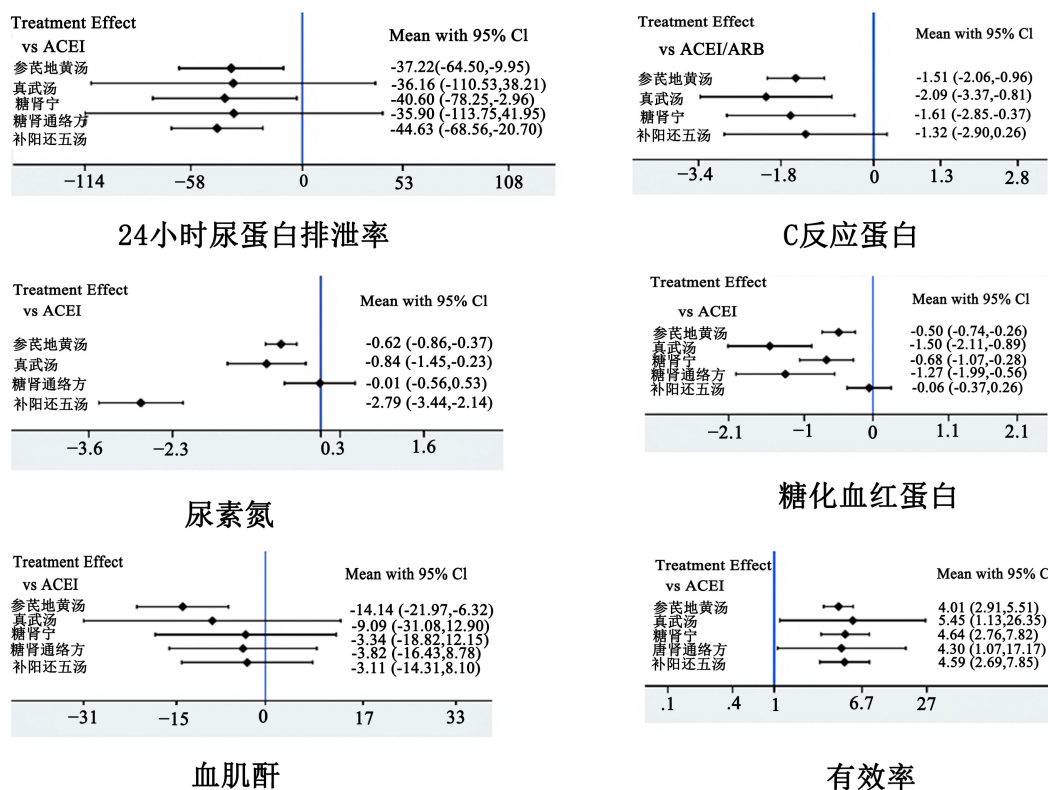


Figure 4. Forest map of each outcome index
图 4. 各结局指标森林图

5. 讨论

DN 的发病率和死亡率正在逐年增长, 给我国公共卫生体系及患者家庭带来沉重的负担, 然而目前可用于防治早期 DN 的药物非常有限, 现代医学主要是严格的血糖、血压控制及对症治疗。中医辅助治疗在 DN 的作用越来越得到广大专家学者的认可。中国传统医学认为 DN 病机[51]属本虚标实, 脾肾亏虚为本, 痰湿、血瘀为标。郑慧娟等[52]基于“内伤伏邪”理论(内生之邪气久羁伏匿于里而邪气化生致病)来解释 DN 的发病机制, 认为内生之伏邪易阻滞三焦气机, 进而化生血瘀、痰浊之邪, 如伏于阴分, 则耗气伤精动血, 肾络亏虚失荣。在中医治疗方面, 一些经典汤剂如真武汤、补阳还五汤等被证实可以用于 DN 的治疗, 且疗效甚佳。补阳还五汤最早记载于王清任的《医林错改》[53], 主要包含黄芪、当归尾、桃仁、川芎、红花、赤芍、地龙等中药, 是益气活血的代表方, 研究表明其可以通过改善肾纤维化[54]、减轻免疫炎症反应[55], 改善肾脏病理损伤状态, 有效保护肾功能。参芪地黄汤出自《杂病犀烛》, 主要由人参、黄芪、茯苓、熟地、山药、丹皮、山萸等药物组成, 具有益气养阴、滋肾健脾的功效, 现代药理研究[56]发现其可以通过减轻足细胞的损伤、抑制免疫反应和炎症损伤、防止肾纤维化及保护肾小管上皮细胞的作用来保护肾功能, 延缓糖尿病肾病患者病情进展。真武汤出自《伤寒论》, 由附子、茯苓、芍药、人参、白术等主要组成, 具有温经助阳, 祛寒化湿的作用。研究表明真武汤可以降低氧化应激水平[57]、防止肾纤维化[58]及减轻足细胞的损伤[59], 有效减少蛋白尿的发生。糖肾通络方由北沙参、生地、山药、白术、茯苓、女贞子、旱莲草、丹参、泽泻等中药组成, 具有益气活血通络的功效, 王俊坦等[60]将 102 位 DN 患者随机分成 2 组, 实验组 52 例, 加用糖肾通络方, 对照组 50 例, 加用羟苯磺酸钙, 治疗 3 个月, 发现 2 组(实验组在前)空腹血糖($5.02 \pm 1.34 < 8.12 \pm 1.56$ mmol/L, $P < 0.05$)、糖化血红蛋白($7.52 \pm 0.75 < 8.74 \pm 0.32\%$, $P < 0.05$)、血清肌酐($71.89 \pm 8.57 < 86.01 \pm 7.20$ μ mol/L, $P < 0.05$)、24 小时尿蛋白定量($1.23 \pm 0.10 < 1.95 \pm 0.28$ g/24 h, $P < 0.05$)均明显下降, 超氧化物歧化酶(SODD) ($84.56 \pm 6.35 > 76.23 \pm 4.15$ U/ml, $P < 0.05$)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px) ($425.12 \pm 51.42 > 381.23 \pm 62.57$ U/L, $P < 0.05$)、血清总抗氧化能力(T-AOC) ($35.14 \pm 4.58 > 24.69 \pm 3.58$ U/ml, $P < 0.05$)水平均明显升高, 且实验组较对照组变化幅度更大, 说明糖肾通络方能有效降低血糖和血脂, 减轻氧化应激反应, 改善肾脏的微循环, 进而延缓肾小球硬化的进展。本研究采用贝叶斯网状 Meta 分析方法, 为临床上使用中药汤剂治疗糖尿病肾病提供询证证据。

综上所述, 真武汤联合 ACEI/ARB 在提高有效率, 降低 HbA1C 和 CRP 方面效果最佳; 补阳还五汤联合 ACEI/ARB 在降低 24 h UAER 方面效果最佳; 参芪地黄汤联合 ACEI/ARB 在降低 Scr 方面效果最佳; 糖肾通络方联合 ACEI/ARB 在降低 BUN 方面的效果最佳。本研究的不足之处在于: ① 纳入文献的质量偏低, 大多数文献缺乏盲法及分配隐藏、缺乏为大样本、多中心研究、观察周期较短, 缺乏远期随访; ② 不同干预措施纳入的文献的数量和样本量的差异较大, 可能导致证据级别较低; 基于以上不足, 5 种中药汤剂治疗 DN 的疗效及安全性有待更多中心、长期随访的大样本临床随机对照试验加以验证, 请临床医生及专家谨慎参考结果。

参考文献

- [1] Giorda, C.B., *et al.* (2018) Ten-Year Comparative Analysis of Incidence, Prognosis, and Associated Factors for Dialysis and Renal Transplantation in Type 1 and Type 2 Diabetes versus Non-Diabetes. *Acta Diabetologica*, **55**, 733-740. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1142-y>
- [2] Thomas, B. (2019) The Global Burden of Diabetic Kidney Disease: Time Trends and Gender Gaps. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1133-6>
- [3] Li, Y., Ning, Y.C., Shen, B., Shi, Y.Q., Song, N.N., Fang, Y. and Ding, X.Q. (2022) Temporal Trends in Prevalence

- and Mortality for Chronic Kidney Disease in China from 1990 to 2019: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Clinical Kidney Journal*, **16**, 312-321. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac218>
- [4] Umanat, K. and Lewis, J.B. (2018) Diabetes Nephropathy Update: 2018 Core Curriculum. *American Journal of Kidney Diseases*, **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- [5] 陈秀娟. 补阳还五汤对早期 2 型糖尿病肾病患者 IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. 大医生, 2019, 4(17): 112-113, 157.
- [6] 邓小敏, 李晶晶, 唐爱华. 加用参芪地黄汤化裁治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 广西中医药, 2007(4): 8-10.
- [7] 范彩文, 乔黎焱. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(23): 55-57.
- [8] 冯琼, 邵跃斌, 冉建民, 等. 补阳还五汤联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 广东医学, 2008(8): 1414-1415.
- [9] 冯志瑀, 李玉珠. 加味参芪地黄汤治疗早期 2 型糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证疗效观察[J]. 新中医, 2013, 45(12): 93-96.
- [10] 高彦彬, 赵慧玲, 关崧, 等. 糖肾宁治疗气阴两虚、络脉瘀滞型早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2006(7): 409-411.
- [11] 高彦彬, 周晖, 关崧, 等. 糖肾宁颗粒治疗糖尿病肾病多中心随机双盲对照临床试验[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5212-5215.
- [12] 郭诗韵, 马丽. 糖肾通络方治疗糖尿病肾病 III 期的临床疗效研究[J]. 新疆中医药, 2019, 37(5): 5-8.
- [13] 韩佳妮. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病的疗效[J]. 医学信息, 2019, 32(22): 139-141.
- [14] 韩晶晶, 陈霞波, 龚文波, 等. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期气阴两虚型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 986-990.
- [15] 韩立庆. 补阳还五汤治疗糖尿病肾病的效果[J]. 中国保健营养, 2016, 26(3): 27.
- [16] 何静, 胡爱民. 补阳还五汤治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 光明中医, 2009, 24(9): 1664-1665.
- [17] 胡宝峰, 李秋英, 任小强, 等. 补阳还五汤加味治疗早期糖尿病肾病 56 例[J]. 陕西中医, 2005, 26(12): 1281-1282.
- [18] 贾晓玮. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(19): 120-121.
- [19] 孔庆玮. 参芪地黄汤联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(6): 754-755.
- [20] 李宝纯, 刘树文, 李青. 补阳还五汤治疗 III 期糖尿病肾病 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2008(9): 937-938.
- [21] 李红专, 钱秋海, 冯乐燕. 糖肾宁对早期糖尿病肾病患者尿微量蛋白和 NAG 的影响[J]. 山东医药, 2005, 45(7): 34-35.
- [22] 李明, 王小强, 张华军. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1116-1118.
- [23] 林国彬, 叶仁群, 邓淑玲, 等. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血清 C-反应蛋白及 PAI-1 的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(3): 219-221.
- [24] 林跃辉, 嵇美霞, 胡岗, 等. 加味参芪地黄汤辅助治疗糖尿病肾病临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(11): 679-680.
- [25] 潘安娜. 糖肾通络方对 G3A2 期糖尿病肾病合并血脂异常患者的优效性随机对照临床研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [26] 沈金峰, 胡良伟, 胡芳, 等. 加味参芪地黄汤对糖尿病肾病 TGF- β 1、VEGF 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 91-95.
- [27] 宋晓容. 糖肾宁治疗气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [28] 唐金雅, 杨继兵. 参芪地黄汤联合替米沙坦治疗糖尿病肾病 32 例[J]. 光明中医, 2017, 32(17): 2500-2502.
- [29] 田蕾. 中药补阳还五汤治疗早期糖尿病肾病临床分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(28): 75-77.
- [30] 王碧波. 参芪地黄汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(16): 2536-2537.
- [31] 王辉. 参芪地黄汤联合厄贝沙坦片治疗气阴两虚型糖尿病肾病患者的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(9): 794-796.
- [32] 王巧凡. 参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病 56 例临床观察[J]. 海南医学, 2013, 24(17): 2569-2570.
- [33] 王素利, 丁凡, 梁浩, 等. 参芪地黄汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对血清中 CRP、TNF- α 和

- IL-6 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 264-267.
- [34] 王雪. 补阳还五汤联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者血清 IL-6 及 TNF- α 水平的影响分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(33): 130-131.
- [35] 温玉霞. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗气阴两虚型早期糖尿病肾病的临床疗效[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(3): 247-249.
- [36] 吴闽, 侯慧珍, 薛江楠. 真武汤对早期糖尿病肾病炎症因子及胰岛素抵抗的影响[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(12): 7-9.
- [37] 吴晓艳, 沈清, 孙燕妮. 益气养阴活血化瘀法联合缬沙坦对糖尿病肾病微炎症状态和氧化应激状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2408-2410.
- [38] 徐国海, 毛林华, 严军. 补阳还五汤对早期尿白蛋白的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2006(4): 39-40.
- [39] 徐丽梅, 马建伟, 支艳, 等. 糖肾通络方对早期糖尿病肾病患者血清内皮素、心钠素的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007(11): 13-15.
- [40] 杨兰文甄栓平贾浩. 补阳还五汤对早期糖尿病肾病尿 ALB、 β_2 -m 的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2005(4): 35-36.
- [41] 叶启铭, 陈芳. 补阳还五汤联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. 福建中医药, 2011, 42(3): 7-8.
- [42] 张敏, 林碧莹, 林小堃. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病(气阴两虚型)临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3206-3208.
- [43] 张旭芳. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病(气阴两虚型)临床观察[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(20): 40-45.
- [44] 张宇, 李建平, 张元丽. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病临床疗效及对 TLR4/MyD88 通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1687-1690.
- [45] 张志伟. 补阳还五汤加味治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(8): 885-886.
- [46] 郑亚军, 穆宝妮. 参芪地黄汤治疗早期气阴两虚型糖尿病肾病的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(20): 98-99.
- [47] 周金生. 参芪地黄汤对气阴两虚型糖尿病肾病患者血清生化指标及炎症反应的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(3): 36-37.
- [48] 周育锋. 中药参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的临床有效性评析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(18): 29.
- [49] 朱安龙. 补阳还五汤联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病患者血清 IL-6 及 TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6075-6076.
- [50] 左芸芸. 参芪地黄汤合五苓散加减方治疗 G3A2 期糖尿病肾病气阴两虚型的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [51] 郭璟, 邓跃毅. 古代医家对糖尿病肾病的研究[J]. 河南中医, 2014, 34(B6): 525.
- [52] 郑慧娟, 郭小乐, 艾思南, 田蕾, 刘伟敬, 王耀献. 基于“内伤伏邪”理论探讨糖尿病肾病的发病机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(14): 1992-1998.
- [53] 叶程程, 张爱鸣, 巫小燕. 补阳还五汤辅助治疗对早期糖尿病肾病患者的血糖控制及肾功能保护作用[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 167-169.
- [54] 邵天瑞, 史翠娟, 吴深涛. 补阳还五汤对 2 型糖尿病大鼠肾组织 Wnt 蛋白表达影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(12): 1630-1634+1639.
- [55] 翁育芳, 魏荣乐, 宋文龙, 等. 补阳还五汤对糖尿病肾病早期大鼠肾组织 IL-12、IFN- γ 等表达的作用研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 132-136+159-161. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210770>
- [56] 吴健, 付彤飞, 袁军. 参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的网络药理学机制[J]. 湖北民族大学学报·医学版, 2021, 38(3): 22-28.
- [57] 刘爽, 高祥福, 朱孝娟, 刘会林, 涂毅萍. 真武汤对高糖诱导下肾小球系膜细胞增殖和氧化应激的影响[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(11): 786. <https://doi.org/10.13633/j.cnki.zjtc.2018.11.003>
- [58] 张怡萍, 王倩, 肖雪, 严诗楷, 邓远辉, 李莎莎. 真武汤治疗肾纤维化的药效物质基础及分子作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5): 1734-1743.
- [59] 刘碧好. 真武汤调节线粒体自噬/NLRP3 对慢性肾小球肾炎的作用研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学

大学, 2019. <https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2019.001270>

- [60] 王俊坦, 冀晓薇, 纪永红, 等. 糖肾通络方治疗糖尿病肾病疗效及对糖代谢、肾功能、氧化应激的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(11): 126-129.