

黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病有效性和安全性的Meta分析

高飞*(三门峡市中心医院药剂科,河南三门峡 472000)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4675-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.24

摘要 目的:系统评价黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病(DN)的有效性和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、Cochrane图书馆、EMBase和Medline,收集黄葵胶囊联合雷公藤多苷片(试验组)对比单用雷公藤多苷片(对照组)治疗DN的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计400例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[OR=4.10,95%CI(2.27,7.38), $P<0.001$]、24 h尿蛋白定量值[MD=-0.54,95%CI(-0.72,-0.36), $P<0.001$]显著高于对照组,差异均有统计学意义;丙氨酸氨基转移酶值[MD=0.14,95%CI(-1.08,1.36), $P=0.82$]、外周血白细胞变化值[MD=-0.31,95%CI(-0.64,0.03), $P=0.07$]与对照组相比,差异均无统计学意义。结论:黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗DN的疗效优于单用雷公藤多苷片,且安全性相当。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

关键词 黄葵胶囊;雷公藤多苷片;糖尿病肾病;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Ambrette Capsule Combined with Tripterygium Glycosides Tablet versus Tripterygium Glycosides Tablet Alone in the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis

GAO Fei(Dept. of Pharmacy, Sanmenxia Central Hospital, Henan Sanmenxia 472000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Ambrette capsule combined with Tripterygium glycosides tablet versus Tripterygium glycosides tablet alone in the treatment of diabetic nephropathy to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP database, Cochrane Library, EMBase and Medline randomized controlled trials (RCT) about Ambrette capsule combined with Tripterygium glycosides tablet (test group) versus Tripterygium glycosides tablet alone (control group) in the treatment of diabetic nephropathy were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: A total of 5 RCTs were included, involving 400 patients. Results of Meta-analysis showed the effective rate [OR=4.10, 95%CI(2.27,7.38), $P<0.001$], 24 h urinary protein quantificative value[MD=-0.54, 95%CI(-0.72,-0.36), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group, there were statistical significances. alanine aminotransferase value [MD=0.14, 95%CI(-1.08,1.36), $P=0.82$] and changes value of peripheral white blood cells (WBC) [MD=-0.31, 95%CI(-0.64,0.03), $P=0.07$] were not statistical difference between 2 groups. CONCLUSIONS: Efficacy of Ambrette capsule combined with Tripterygium glycosides tablet in the treatment of diabetic nephropathy were superior to Tripterygium glycosides tablet alone with similar safety. Due to limit of methodological quality, more strict, long-term follow-up large-scale RCTs were required to validate the conclusion.

KEYWORDS Ambrette capsule; Tripterygium glycosides tablet; Diabetic nephropathy; Efficacy; Safety; Meta-analysis

糖尿病肾病(DN)为糖尿病患者的主要死亡原因,是糖尿病病全身性微血管病变表现,也是终末期肾病(ESRD)的主要原因之一;患者的临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损伤。在欧美发达国家,DN是终末期肾病的首位原因(30%~40%)^[1],在我国也位居第二位^[2]。黄葵胶囊具有清热利湿、活血化瘀的功效,可降低微量白蛋白,促进免疫复合物的清除,有效地阻止DN患者肾功能衰退,对肾功能具有一定的稳定作用^[3]。雷公藤多苷片被广泛应用于各种肾脏病的治疗,具有独特的抗炎和免疫抑制作用,是目前临床上使用较多的非甾体类免疫抑

制药。

多项研究报道了黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗DN能提高临床疗效,降低不良反应,改善患者的生活质量^[4-6];然而,由于各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片治疗DN的疗效和安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入患者均符合1999年世界卫生组织

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0398-2824754。E-mail:smxsgf@126.com

(WHO)颁布的糖尿病及DN的诊断标准^[1],年龄与性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均采取了如下基础治疗:①控制饮食和适当的运动,并口服降糖药阿卡波糖片;②伴有高脂血症患者同时服用他汀类降脂药,伴明显水肿者给予利尿剂,伴有明显低蛋白血症者适量补充白蛋白,合并血液高凝状态者服用抗凝药物。在此基础上,试验组患者给予黄葵胶囊+雷公藤多苷片治疗;对照组患者单用雷公藤多苷片治疗。

1.1.4 结局指标 ①有效率,疗效判定标准参考1998年第四届《全国中西医结合糖尿病学术会议》拟定标准;②24 h尿蛋白定量值;③丙氨酸氨基转移酶(ALT)值;④外周血白细胞(WBC)变化值(①②为疗效指标;③④为安全性指标);纳入研究均需报道临床研究的疗效及安全性。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②研究结果没有明确疗效指标或缺乏规范的疗效评价标准的研究;③重复发表文献,无法判断疗效的综述及个案报道等研究;④原发性高血压肾病或肾脏其他疾病引起尿蛋白增高者;⑤存在危及生命的并发症者;⑥合并严重全身感染性疾病及肿瘤者;⑦对治疗药物过敏或不能耐受治疗药物者。

1.2 检索策略

以“黄葵胶囊”“雷公藤多苷片”“糖尿病肾病”为中文检索词检索中国期刊全文数据库(1987年1月—2014年12月)、万方数据库(1998年1月—2014年12月)、中文科技期刊数据库(1989年1月—2015年12月);以“Ambrette capsule”“Tripterygium glycosides”“Diabetic nephropathy”为英文检索词检索Cochrane图书馆(建库起—2014年12月)、EMBase(建库起—2014年12月)、Medline(建库起—2014年12月);并同时辅以手工检索,尽可能降低漏检文献概率。检索方式为主题词与自由词联合检索。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献,如有分歧,则交由第三位评价者裁定。两位评价者独立提取数据、交叉核对,用统一制作的表格提取资料,内容包括第一作者、发表时间、纳入与排除标准、患者年龄、病程、用药剂量与疗程、样本量及结局指标等资料。为避免或降低主观偏倚,资料提取过程中,隐去作者姓名、刊物名称、年份等信息。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具进行评价^[6],共包括6个方面:①随机序列的产生是否充分;②随机分配是否隐藏;③是否采用盲法;④结果数据发表是否完整;⑤有无选择性报告;⑥有无其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.1统计软件进行统计分析,分类变量采用比值比(OR),连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1$, $I^2<50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析产生异质性的原因,若各研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,则采用随机效应模型进行Meta分析;若各研究存在明显异质性时,则仅作描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出580篇中文文献,未检出外文文献。经过阅读摘要和全文后排除不符合纳入标准的文献,最终纳入5篇(项)研究^[6-10],合计400例患者,发表年份为2010—2014年;样本量为21~68例,年龄为45~70岁。两组患者雷公藤多苷片剂量均为1 mg/(kg·d),黄葵胶囊剂量均为0.5 g/粒,每次5粒,两种药物均为每日3次;疗程为8周~6个月。两组患者基础治疗对比及基线资料(性别、年龄、病程、体质质量等)比较,差异均无统计学意义。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的5项研究均为国内研究,均为RCT,均提及了随机分组方法;但均未描述具体的分配隐藏方法和盲法;亦未作意向性分析,均描述了两组基线资料且均具有可比性,但均未有不完整数据报告和缺失数据^[6-10]。纳入研究方法学质量评价结果见图1。

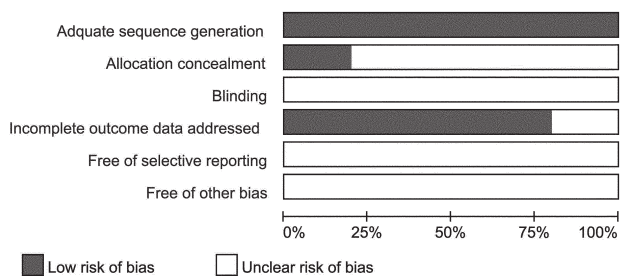


图1 纳入研究方法学质量评价结果

Fig 1 Results of methodological quality assessment of included articles

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 4项研究(共259例患者)报道了有效率^[6-7,9-10],各研究间无统计学异质性($P=0.83$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=4.10, 95%CI(2.27, 7.38), $P<0.001$]。

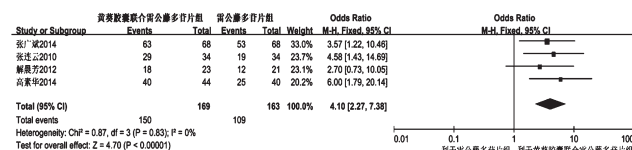


图2 两组患者有效率的Meta分析森林图

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

2.3.2 24 h尿蛋白定量值 5项研究(共400例患者)报道了24 h尿蛋白定量值^[6-10],各研究间有统计学异质性($P=0.02$, $I^2=65%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者24 h尿蛋白定量值显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.54, 95%CI(-0.72, -0.36), $P<0.001$]。

2.3.3 ALT值 3项研究(共178例患者)报道了ALT值^[7-9],各研究间无统计学异质性($P=0.36$, $I^2=1%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者ALT值低于对照组,差异无统计学意义[MD=0.14, 95%CI(-1.08, 1.36), $P>0.05$]。

2.3.4 WBC变化值 3项研究(共180例患者)报道了WBC变

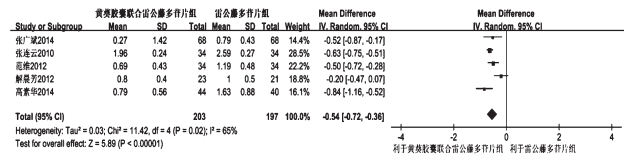


图3 两组患者24 h尿蛋白定量值的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 24 h urinary protein quantitative value in 2 groups

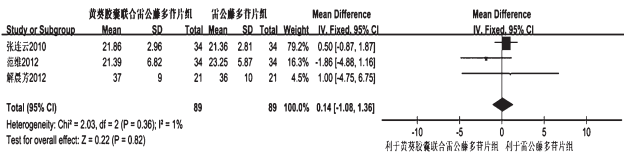


图4 两组患者ALT值的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of ALT value in 2 groups
化值^[7-9],各研究间无统计学异质性($P=0.17, I^2=44\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者WBC变化值低于对照组,差异无统计学意义[MD = -0.31, 95% CI (-0.64, 0.03)], $P=0.07$ 。

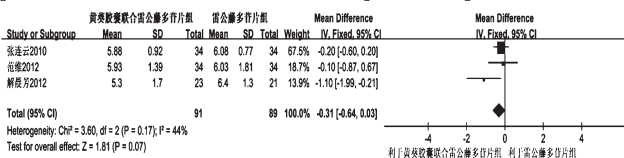


图5 两组患者WBC变化值的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of WBC changes value in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

以有效率为指标绘制倒漏斗图,结果显示,纳入研究均在95% CI线之内,基本呈现倒漏斗状;但各研究结果基本集中于倒漏斗图的中部分,分布略显不对称,提示存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

黄葵胶囊主要成分源于黄蜀葵花,黄蜀葵花为锦葵科秋葵属植物黄蜀葵 *Abelmoschus manihot* (L.) Medic. 的干燥花冠,始载于《嘉佑本草》,历代本草记载药用多用其花,其次为种子、根。现代药理研究证明,黄蜀葵花可用于肾病综合征(NS)、乙型肝炎的治疗,并且对心、脑缺血再灌注损伤有一定的保护作用^[11-12]。黄蜀葵花主要化学成分为槲皮素、杨梅黄素、槲皮素-3'-β-葡萄糖苷、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、金丝桃苷^[13]。药理学研究表明,黄蜀葵花及其提取物具有抗炎、抑菌、抗血小板凝集、抗氧化和消除氧自由基、抗肾小球免疫炎症反应、清除循环系统免疫复合物、利尿和降低蛋白尿、保护肾小球和肾小管等功能^[14]。

有研究表明, DN的病理特点为水液运化失常、湿热蕴结于体内, 湿热之邪耗伤人体气血, 损伤脉络, 阻塞水道^[15], 故采用清热利湿法治疗 DN 十分适宜。动物实验研究表明, 黄葵胶囊作用机制可能是通过减弱细胞因子转化生长因子β及转化生长因子激酶1蛋白的表达, 减缓或抑制肾小球及间质纤维化, 从而减少蛋白尿的流出^[16-17]。

本系统评价共纳入5项RCT, 合计400例患者。Meta分析结果显示, 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗DN能够显著提高患者的有效率, 24 h尿蛋白定量值也显著高于单用雷公藤多苷片; 安全性方面, 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片在ALT值及

WBC变化值与单用雷公藤多苷片比较, 差异无统计学差异。服用黄葵胶囊联合雷公藤多苷片最常见的不良反应为腹胀、胃部不适, 可改为餐后服用, 以减少胃肠道不良反应的发生; 降低雷公藤多苷片用量也有助于降低不良反应的发生。沈水娟等^[18]报道, 联合用药组患者出现白细胞减少时, 降低雷公藤剂量及加用升白细胞药物治疗后患者情况好转。

本研究的方法学局限性包括: (1) 纳入文献质量较低, 可能造成发表偏倚; (2) 纳入的研究临床试验缺乏相关长期随访的结局指标(如肾功能的改善情况), 因而无法客观判断整体疗效; (3) 纳入的研究只提及了“随机”, 但并未具体描述随机方法、隐藏方法、意向性分析等, 这些潜在因素给系统评价的结果带来了较大的测量偏倚可能, 从而降低了本次系统评价的证据力度。

综上所述, 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片对比单用雷公藤多苷片在治疗DN方面具有较好的治疗效果, 且安全性相当。考虑本系统评价纳入研究文献数量及质量的局限性, 仍需要大样本、多中心的随机双盲对照试验提供更高级别的证据支持本研究结论。

参考文献

- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2003, 18(9): 1 716.
- Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy[J]. *Curr Opin-Nephrol Hy*, 2003, 12(3): 273.
- 曾雪姣, 张胜容. 黄葵胶囊对慢性肾衰竭模型纤维化的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(9): 804.
- 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. *中华糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5.
- Higgins, JPT. Altman DG. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies [EB/OL]. (2011-03)[2014-09-10]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- 张广斌, 张效东. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(36): 3 428.
- 张连云, 和青松, 郭明好, 等. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(2): 142.
- 范维, 许琳, 杨俊, 等. 雷公藤多苷片联合黄葵胶囊治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(10): 903.
- 解晨芳. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(7): 967.
- 高素华, 叶赏华, 胡国华, 等. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷对糖尿病肾病患者血纤维化指标及疗效的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1 219.
- 巩江, 倪士峰, 梁杨静, 等. 黄蜀葵的资源及药学研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(15): 6 979.
- 高雷, 张平, 程钢. 黄蜀葵的研究进展[J]. *安徽医药*, 2008, 12(3): 198.
- 田代华. *实用中药辞典* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 174.
- 秦林, 丛旭东. 探讨黄葵胶囊的临床应用及机制[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(8): 730.

异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价

李志强*,夏春辉,王雅婧,王冠达,史军卿(华北理工大学附属医院重症医学科,河北唐山 063000)

中图分类号 R452 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4678-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.25

摘要 目的:系统评价异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害的有效性与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、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、万方数据库和中国科技期刊数据库,纳入异甘草酸镁注射液对比其他药物治疗药物性肝损害的随机对照试验(RCT),筛查文献、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:最终纳入13项RCT,合计1 093例患者。Meta分析结果显示,异甘草酸镁组患者有效率显著高于硫普罗宁组[RD=0.29,95%CI(0.17,0.42), $P<0.001$]和甘草酸二铵组[RD=0.07,95%CI(0.01,0.12), $P=0.02$],与谷胱甘肽组、复方甘草酸单胺组比较差异无统计学意义;异甘草酸镁组患者不良反应发生率显著低于甘草酸二铵组[RD=-0.07,95%CI(-0.11,-0.03), $P<0.001$]和复方甘草酸单胺组[RD=-0.21,95%CI(-0.38,-0.04), $P=0.02$],与硫普罗宁组、谷胱甘肽组比较差异无统计学意义。结论:异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损害的疗效与安全性均优于4种常用保肝药物。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待设计严格的RCT进一步验证。

关键词 异甘草酸镁注射液;药物性肝损害;系统评价;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection versus 4 Common Medicines in the Treatment of Drug-induced Liver Damage: A Systematic Review

LI Zhi-qiang, XIA Chun-hui, WANG Ya-jing, WANG Guan-da, SHI Jun-qing (ICU, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus 4 common medicines in the treatment of drug-induced liver damage, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) about Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus other medicines in the treatment of drug-induced liver damage were enrolled. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after literature selection, data extract and quality assessment. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 093 patients. Results of Meta-analysis showed clinical effective in magnesium isoglycyrrhizinate group was significantly higher than tiopronin group[RD=0.29,95%CI(0.17,0.42), $P<0.001$] and diammonium glycyrrhizinate group [RD=0.07,95%CI(0.01,0.12), $P=0.02$], compared with glutathione group and compound ammonium glycyrrhetate group, there were no significant differences; incidence of adverse reactions in magnesium isoglycyrrhizinate group was significantly lower than diammonium glycyrrhizinate group [RD=-0.07,95%CI(-0.11,-0.03), $P<0.001$] and compound ammonium glycyrrhetate group[RD=-0.21,95%CI(-0.38,-0.04), $P=0.02$], compared with triopronin group and glutathione group, there were no significant differences among 3 groups. CONCLUSIONS: Magnesium isoglycyrrhizinate injection has better efficacy and safety than other 4 commons hepatoprotective medicines in the treatment of drug-induced liver damage. Due to the limit of methodological quality, more large-scale and long-term follow-up studies with strict designed are needed for the further verification of the conclusion.

KEYWORDS Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Drug-induced liver damage; Systematic review; Efficacy; Safety

药物性肝损害是指在应用治疗剂量药物时,肝脏受到药物毒性损害或发生过敏反应所引起的疾病。在美国,药物性

肝损害是引起肝衰竭,需要肝移植治疗的首要原因。急性药物性肝损害占有所有急性肝损害病例的10%,在我国占住院肝

- [15] 于敏,史耀勋,田溢,等.黄葵胶囊治疗蛋白尿肾病机制探讨[J].吉林中医药,2012,8(32):829.
- [16] 王学珍,郑红光.黄葵对慢性肾功能不全大鼠保护机制的研究[J].中国老年学杂志,2009,29(11):1342.
- [17] 刘明龙,卢守燕,梁昭红,等.黄葵胶囊对单侧输尿管梗阻

- 大鼠肾间质纤维化的保护作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(8):706.
- [18] 沈水娟,胡作祥,王时敏,等.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗IV期糖尿病肾病的疗效观察[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(1):85.

* 副主任医师,博士。研究方向:危重症循证医学。电话:0315-3725795。E-mail:lzq671@sina.com

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-08-30)
(编辑:刘柳)