

海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能衰竭的Meta分析[△]

刘枚芳^{1,2*}, 黄家晟^{1,2}, 何嘉炜^{1,2}, 华俏丽^{1,2}, 张 蕾^{1,3}, 刘旭生^{1,3#}(1. 广东省中医院, 广州 510120; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120)

中图分类号 R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3801-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.17

摘要 目的: 系统评价海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索Central、PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库, 收集海昆肾喜胶囊联合常规方案(试验组)对比单纯常规方案(对照组)治疗CRF的随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取资料并采用Cochrane协作网提供的风险偏倚评估图评价质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入10项RCT, 合计704例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组[RR=4.42, 95%CI(2.70, 7.22), $P<0.001$], 血肌酐[MD=-140.37, 95%CI(-191.72, -89.03), $P<0.001$], 血尿素氮[MD=-5.49, 95%CI(-8.36, -2.63), $P<0.001$]和24h尿蛋白定量[MD=-0.43, 95%CI(-0.62, -0.23), $P<0.001$]均显著低于对照组, 差异均有统计学意义。结论: 海昆肾喜胶囊治疗CRF疗效较好, 可以显著改善患者相关肾功能指标。

关键词 海昆肾喜胶囊; 慢性肾功能衰竭; Meta分析; 系统评价; 疗效

Meta-analysis of Haikun Shenxi Capsule in the Treatment of Chronic Renal Failure

LIU Meifang^{1,2}, HUANG Jiasheng^{1,2}, HE Jiawei^{1,2}, HUA Qiaoli^{1,2}, ZHANG Lei^{1,3}, LIU Xusheng^{1,3}(1. Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China; 2. The Second College of Clinical Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review therapeutic efficacy of Haikun shenxi capsule in the treatment of chronic renal failure (CRF). **METHODS:** Retrieved from Central, PubMed, EMBASE, CJFD, CBM, VIP and Wanfang database, randomized clinical trials (RCTs) about Haikun shenxi capsule combined with routine treatment (trial group) vs. single routine treatment (control group) in the treatment of CRF were collected. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.3 software after screening literature, extracting data and evaluating quality by using risk bias evaluation of Cochrane collaboration network. **RESULTS:** A total of 10 RCTs were included eventually, involving 704 patients. The results of analysis showed that compared to general therapy, Haikun shenxi capsule could improve total effective rate [RR = 4.42, 95% CI (2.70, 7.22), $P<0.001$], and could reduce SCr [MD = -140.37, 95% CI (-191.72, -89.03), $P<0.001$], BUN [MD = -5.49, 95% CI (-8.36, -2.63), $P<0.001$] and 24 h-Upro [MD = -0.43, 95% CI (-0.62, -0.23), $P<0.001$], with statistical significance. **CONCLUSIONS:** The clinical efficacy of Haikun shenxi capsule in the treatment of CRF is good and significantly improve related indexes of renal function.

KEYWORDS Haikun shenxi capsule; Chronic renal failure; Meta-analysis; System review; Therapeutic efficacy

慢性肾功能衰竭(Chronic renal failure, CRF)是原发或继发于各种慢性肾脏疾病(Chronic kidney disease, CKD)、导致肾功能进行性损害而出现的一系列以代谢产物潴留、水电解质/酸碱平衡失调、全身各系统受累为主要表现的临床综合征^[1]。其具有起病隐匿、病情重、病程长、预后差、医疗费用高等特点, 目前除血液净化、腹膜透析和肾移植外, 尚无理想治疗方法。而在非透析治

疗中, 中医药正日益显示出独特优势^[2]。

CRF归为中医“关格”“虚劳”“水肿”等范畴, 病机属脏腑虚损日久, 引起脾肾衰败、气化失常, 而致水浊邪毒壅塞三焦, 并发险症危及生命。中医药在治疗CRF方面积累了丰富的经验。海昆肾喜胶囊具有化浊排毒之效, 可明显提高患者的生存质量, 改善CRF患者的临床症状和肾功能, 延缓肾脏替代治疗的时间^[3-4]。

国内多项研究报道了海昆肾喜胶囊治疗CRF的疗效, 但各研究的样本量较小, 部分研究设计存在缺陷, 缺乏严谨、规范的证据支持, 且目前尚未见相关系统评价报道。因此, 本研究采用Meta分析的方法系统评价了海昆肾喜胶囊治疗CRF的疗效, 以期为临床提供循

△ 基金项目: 国家科技支撑计划课题(No.2013BAI02B04); 广东省中医院中医药科学技术研究专项项目(No.2014KT1305)

* 硕士研究生。研究方向: 中医药治疗肾病。E-mail: 852137834@qq.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 中医药治疗肾病。电话: 020-81887233-35802。E-mail: Liuxu801@126.com

证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①研究类型：国内外公开发表的随机对照试验(RCT), 无论是否采用分配隐藏和盲法。②研究对象：所有患者均符合《原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要》中的CRF诊断标准^[5-6], 年龄与性别不限。③干预措施：对照组患者给予优质低蛋白饮食、控制血压、去除诱因、控制感染、纠正水电解质紊乱等常规对症治疗^[7], 试验组患者在对照组治疗的基础上加用海昆肾喜胶囊, 不限厂家、规格及疗程。④结局指标：疗效指标包括血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、24 h尿蛋白定量(24 h-Upro)、总有效率; 安全性指标为不良反应发生率。其中, SCr为主要指标, 其余为次要指标。根据《中药新药临床研究指导原则》判定疗效, 分为显效、有效和无效^[8]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2 排除标准

①非CRF, 或合并严重心、肝、神经系统功能障碍者; ②治疗方案为海昆肾喜胶囊联合其他药物者; ③接受肾脏替代治疗者; ④论文重复发表或资料无法提取的研究。

1.3 检索策略

计算机检索Central、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang data), 检索时限为各数据库建库起至2016年8月。中文检索词：“慢性肾功能衰竭”“慢性肾脏病”“海昆肾喜胶囊”“褐藻多糖硫酸酯”等; 英文检索词：“Chronic renal failure”“Haikunshenxi”“Fucoidan polysaccharide sulfate (FPS)”“Randomization”等。

1.4 质量评价与数据提取

由两位评价员根据Cochrane协作网提供的风险偏倚评估图评价纳入研究的质量, 主要包括以下6个方面: ①随机分配法是否明确; ②分配隐藏情况; ③是否实施盲法; ④结局指标是否完整; ⑤选择性报道的风险; ⑥其他偏倚。制定数据提取表格, 提取内容包括作者、发表年份、干预措施、治疗前后各指标的样本均数和样本标准差等。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行数据处理和分析。二分类变量采用相对危险度(RR), 连续性变量采用加权均数差(WMD)表示, 两者均以效应值及其95%置信区间(CI)表示。经 χ^2 检验后, 若 $P>0.05$ 且 $I^2<50%$, 表明各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行Meta分析; 反之, 则采用随机效应模型进行Meta分析。数据无法合并分析时则作描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初步检索得到75篇文献, 其中CJFD 25篇、CBM 28篇、VIP 14篇、Wanfang data 8篇, 其他数据库均未检出相关文献。采用文献统计软件Note Express 3.2.0查重18篇, 浏览题录后排除40篇; 进一步阅读全文按照纳入与排除标准进行筛选, 最终纳入10篇(项)研究^[9-18]。

10项研究合计704例患者, 其中试验组353例, 对照组351例, 年龄18~76岁。对照组患者给予常规对症治疗, 试验组患者在对照组治疗的基础上加用海昆肾喜胶囊2粒(每粒0.22 g), 每日3次, 餐后1 h服用, 疗程为1.5~6个月。

2.2 方法学质量评价

10项研究均为RCT, 两组患者基线信息具有可比性。所有研究均提及了随机分配^[9-18], 其中仅1项说明采用随机数字表法分组^[10], 其余均未说明; 10项研究均未报道分配隐藏和盲法实施情况, 亦未说明结局指标是否完整、选择性报道的风险和随访情况, 发表偏倚或其他偏倚不清。纳入研究偏倚风险评估见图1。

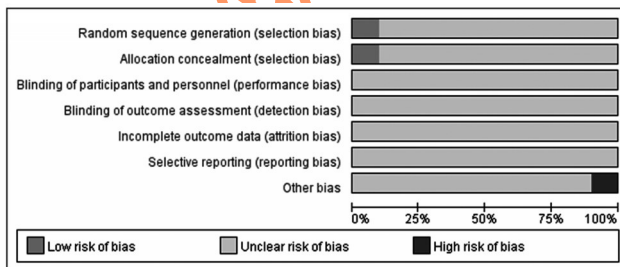


图1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 SCr 10项研究报道了SCr, 合计704例患者, 其中试验组353例, 对照组351例^[9-18]。各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=96%$), 采用随机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SCr显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD = -140.37, 95%CI(-191.72, -89.03), $P<0.001$]。

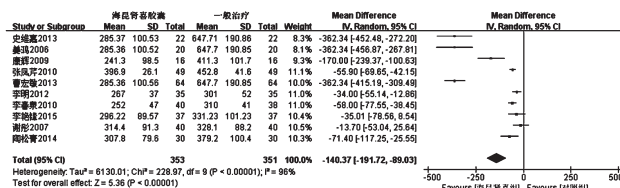


图2 两组患者SCr的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of SCr in 2 groups

2.3.2 次要结局指标 8项研究报道了BUN^[9-15, 18], 5项研究报道了24 h-Upro^[13-17], 5项研究报道了总有效率^[9, 11-12, 14-15], Meta分析结果见表1。

2.4 不良反应

10项研究中6项提及了不良反应: 1项报道未见不良反应发生^[10], 1项报道试验组有2例患者出现胃肠道反

表1 次要结局指标的Meta分析结果

Tab 1 Meta-analysis of secondary outcome

疗效指标	n	纳入研究数	异质性结果	统计学模型	WMD/RR	95%CI	P
BUN	564	8 ^[9-15,18]	$P<0.001, I^2=96\%$	随机效应模型	-5.49	-8.36, -2.63	<0.001
24 h-Upro	294	5 ^[3-17]	$P=0.09, I^2=50\%$	随机效应模型	-0.43	-0.62, -0.23	<0.001
总有效率	404	5 ^[9,11-12,14-15]	$P=0.75, I^2=0$	固定效应模型	4.42	2.70, 7.22	<0.001

应,无头晕不适感^[9];1项报道治疗60 d时,试验组有1例患者出现轻度恶心、呕吐、纳差^[13];其余3项研究仅报道了不良反应,但未说明组别,且与作者联系未得到回复^[12,14-15]。所有不良反应可总结为胃肠道反应。

2.5 发表偏倚

选择SCr为指标,绘制倒漏斗图(随机效应模型)进行发表偏倚分析,详见图3。由图3可知,各研究散点分布不对称,表明异质性较大,提示可能存在发表偏倚或者研究采用的方法学质量低下,阴性结果的研究未发表。

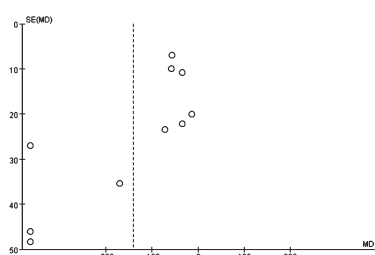


图3 SCr的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of SCr

3 讨论

CRF是终末期肾脏病引起的临床综合征,病因复杂,治疗困难,预后差,患者最终只能依赖透析或肾移植治疗,给患者家庭和社会造成巨大负担。目前,改善肾功能、延缓肾功能恶化是该病治疗的关键。

海昆肾喜胶囊是从海洋植物海藻中提取的纯中药制剂,主要成分是褐藻多糖硫酸酯,是由L-岩藻糖-4-硫酸酯及少量的半乳糖、甘露醇、木糖、蛋白质等组成的水溶性杂聚糖,具有多种药理作用^[19]。研究表明,该药不仅能调节机体免疫机制、降血脂、抗氧化,还能增加肾脏血流量,促进受损肾小球滤过膜修复、恢复其通透性,加强利尿作用,恢复平衡代谢等^[20]。

本次Meta分析结果表明,试验组患者SCr、BUN、24 h-Upro显著低于对照组,总有效率显著高于对照组,差异均有统计学意义。这说明,海昆肾喜胶囊治疗CRF疗效较好,可以显著改善患者肾脏相关指标。6项研究提及了不良反应,对症处理后均可自行缓解或消失。由于不良反应发生率无法统计,因此未进行Meta分析。海昆肾喜胶囊治疗CRF的安全性尚待更多研究加以验证。

本研究具有以下局限性:(1)纳入的RCT方法学质量整体偏低。10项研究均提及随机分配,但只有1项研究采用随机数字表法分组,其余未说明具体方法;所有研究均没有提到是否采用分配隐藏,如果未采用则选择偏倚的可能性很大;所有研究都未说明是否实施盲法,

如果试验中受试者不设盲,可能发生实施偏倚;如果实施者不设盲,则可能发生测量偏倚。(2)纳入RCT的样本量偏小,不足以说明分析结果,检验效能可能因此降低。(3)纳入的RCT均为手工检索,不排除漏检的可能,所得结论需要更多大样本、多中心、高质量的RCT进行验证。(4)纳入RCT的试验设置不规范,方法学质量低下,削弱了Meta分析的说理力和准确性。

综上所述,海昆肾喜胶囊治疗CRF疗效较好,可以显著降低患者相关肾功能指标。

参考文献

- [1] Tbahriti HF, Messaoudi A, Kaddous A, et al. The degree of chronic renal failure is associated with the rate of pro-inflammatory cytokines, hyperhomocysteinemia and with oxidative stress[J]. *Ann Cardiol Angeiol: Paris*, 2014, 63(3):135-139.
- [2] 杨雪莲,李列平.川芎嗪注射液、 α -酮酸联合左旋氨氯地平治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(24):3371-3373.
- [3] 黄芳,张小鹿,陶明龙.益肾泻浊化瘀方治疗大鼠慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(1):95-98.
- [4] 刘秀萍,李建民.中医药治疗早中期慢性肾功能衰竭远期疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(8):237-238.
- [5] 王海燕,郑发雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2):131-134.
- [6] National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2Suppl 1):S1-266.
- [7] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会.慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. *河北中医*, 2016, 38(2):313-317.
- [8] 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, 2002:157.
- [9] 李艳锋,李俊,李琦.海昆肾喜胶囊对慢性肾功能衰竭湿浊证的临床研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4):273-274.
- [10] 康辉,柴红宇.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能不全的效果分析[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(4):45-46.
- [11] 曹宏敏.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能不全疗效观察[J]. *军事医学*, 2013, 37(5):399-400.
- [12] 张凤芹.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能衰竭98例[J]. *光明中医*, 2010, 25(11):2020-2021.
- [13] 姜鸿,朱晓华,莫继安,等.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰

参芪扶正注射液辅助 TACE 治疗原发性肝癌的 Meta 分析^Δ

曹 辉*,许 钟,张玲玲,白班俊*(贵州省人民医院,贵阳 550002)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3804-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.16

摘要 目的:系统评价参芪扶正注射液辅助肝动脉栓塞化疗(TACE)用于原发性肝癌的有效性和安全性,为临床提供循证参考。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和PubMed,纳入参芪扶正注射液联合TACE(试验组)对比单纯TACE(对照组)治疗原发性肝癌的随机对照试验(RCT),提取资料并应用改良Jadad量表评价纳入研究质量后,采用Stata 12.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计527例患者。Meta分析结果显示,两组患者治疗有效率[RR=1.19,95%CI(0.97,1.46), $P=0.091$]、临床受益率[RR=1.16,95%CI(0.90,1.48), $P=0.251$]比较,差异均无统计学意义;试验组患者生存质量改善率显著高于对照组[RR=2.26,95%CI(1.64,3.10), $P=0.001$],中度以上发热发生率[RR=0.74,95%CI(0.63,0.88), $P=0.001$]、胃肠道反应发生率[RR=0.52,95%CI(0.32,0.85), $P=0.010$]和白细胞减少发生率[RR=0.75,95%CI(0.62,0.92), $P=0.005$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:参芪扶正注射液用于原发性肝癌TACE的辅助治疗不能提高患者的临床疗效,但可提高患者生存质量,降低发热、胃肠道反应和骨髓抑制的发生率。

关键词 参芪扶正注射液;原发性肝癌;肝动脉栓塞化疗;随机对照试验;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Shenqi Fuzheng Injection Assisting TACE in the Adjuvant Treatment of Primary Liver Carcinoma

CAO Hui, XU Zhong, ZHANG Lingling, BAI Banjun (Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of Shenqi fuzheng injection assisting TACE in the adjuvant treatment of primary liver carcinoma, and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP and PubMed, randomized controlled trials (RCTs) about Shenqi fuzheng injection assisting TACE (trial group) vs. TACE alone (control group) in the treatment of primary liver carcinoma were collected. Meta-analysis was performed by using Stata 12.0 software after data extraction and quality evaluation according to improved Jadad scale. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, involving 527 patients. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in response rate [RR=1.19,95%CI(0.97,1.46), $P=0.091$] and clinical benefit rate [RR=1.16,95%CI(0.90,1.48), $P=0.251$] of 2 groups. The rate of life quality improvement in trial group was significantly higher than control group [RR=2.26,95%CI(1.64,3.10), $P=0.001$], while the incidence of above middle fever [RR=0.74,95%CI(0.63,0.88), $P=0.001$], gastrointestinal reaction [RR=0.52,95%CI(0.32,0.85), $P=0.010$] and leucocyte reduction rate [RR=0.75,95%CI(0.62,0.92), $P=0.005$], were significantly lower than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Shenqi fuzheng injection assisting TACE for primary liver carcinoma cannot improve therapeutic efficacy but improve the quality of life and reduce the incidence of gastrointestinal reaction and leucocyte reduction.

KEYWORDS Shenqi fuzheng injection; Primary liver carcinoma; TACE; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; safety

- 竭20例临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2006,7(7):420-421.
- [14] 陶松青,陈严文,李海涛.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭30例临床观察[J].中国民族民间医药,2014,23(18):33-34.
- [15] 史维嘉,徐亚文,邹丽文.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭的临床观察[J].中国实用医药,2013,8(15):151-152.
- [16] 李明,钱莉.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾小球肾炎35例临床效果分析[J].中外医疗,2012(2):117.
- [17] 谢彤,陈婷.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(7):421-422.
- [18] 李春泉.褐藻多糖硫酸酯治疗慢性肾功能衰竭的临床研究[J].中国民族民间医药,2010,19(10):129.
- [19] 胡昭,裴斐,王荣,等.海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭的多中心临床研究[J].临床肾脏病杂志,2005,5(3):135-138.
- [20] 石东英.海昆肾喜胶囊对慢性肾功能衰竭患者的疗效及抗氧化机制研究[J].临床和实验医学杂志,2015,14(4):307-310.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31360220);贵州省科学技术基金资助项目(No.黔科合丁字[2012]2241号)

* 副主任医师,博士。研究方向:消化道肿瘤。电话:0851-85937911。E-mail:caohui912@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:消化道肿瘤。电话:0851-85937515。E-mail:bxm_1967@sina.com

(收稿日期:2016-10-16 修回日期:2017-06-24)

(编辑:申琳琳)