

百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床疗效及安全性的Meta分析

龚丽¹, 黄寅奎¹, 谢韶妍¹, 陈玉甜¹, 王桂娟², 谢君成³

(1. 广州中医药大学附属宝安中医院糖尿病科, 广东深圳 518100; 2. 广州中医药大学2018级硕士研究生, 广东广州 518100; 3. 广州中医药大学2017级硕士研究生, 广东广州 518100)

摘要:【目的】采用Meta分析评价百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病患者的临床疗效和安全性。【方法】收集中国知网(CNKI)、维普(VIP)中文科技期刊数据库、万方(Wanfang)数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Embase数据库中百令胶囊联合缬沙坦(观察组)对比单用缬沙坦(对照组)治疗糖尿病肾病的临床随机试验,采用Cochrane系统对文献进行质量评估,以RevMan5.3软件对多项研究结果的总体效应进行Meta分析。【结果】共纳入10项研究,合计782例患者。Meta分析结果显示:与单独使用缬沙坦比较,百令胶囊联合缬沙坦治疗可显著降低糖尿病肾病患者24h尿蛋白量[MD=-1.71, 95%CI(-2.30, -1.12), $P < 0.000\ 01$]、血肌酐[MD=-13.24, 95%CI(-23.81, -2.68), $P = 0.01$]、血尿素氮[MD=-1.43, 95%CI(-1.68, -1.18), $P < 0.000\ 01$],且无明显不良反应。【结论】百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病疗效确切且较安全。由于目前纳入文献数量不多且文献质量一般,此结论需要谨慎对待,今后需更多高质量的随机对照试验支持。

关键词: 百令胶囊; 缬沙坦; 糖尿病肾病; 24h尿蛋白量; 血肌酐; 血尿素氮; Meta分析

中图分类号: R255.4; R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)05-1061-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.05.036

Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of *Bailing* Capsules Combined with Valsartan in the Treatment of Diabetic Kidney Disease

GONG Li¹, HUANG Yin-Luan¹, XIE Shao-Yan¹, CHEN Yu-Tian¹,
WANG Gui-Juan², XIE Jun-Cheng³

(1. Dept. of Diabetes, Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518100 Guangdong, China; 2. Postgraduate in 2018, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 518100 Guangdong, China; 3. Postgraduate in 2017, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 518100 Guangdong, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of *Bailing* Capsules combined with valsartan in the treatment of diabetic kidney disease (DKD) with meta-analysis. **Methods** Data of clinical randomized trials of *Bailing* Capsules combined with valsartan (observation group) vs valsartan alone (control group) for the treatment of DKD in the databases of CNKI, VIP, Wanfang, SinoMed, PubMed and Embase were collected. Cochrane systematic review was used to evaluate the quality of the articles. RevMan 5.3 software was used to analyze the overall effect of included trials. **Results** A total of 10 studies involving 782 cases of DKD were included. The results of meta-analysis showed that *Bailing* Capsules combined with valsartan could significantly reduce 24-hour urinary protein [MD = -1.71, 95% CI (-2.30, -1.12), $P < 0.000\ 01$], serum creatinine [MD = -13.24, 95% CI (-23.81, -2.68), $P = 0.01$], blood urea nitrogen [MD = -1.43, 95% CI (-1.68, -1.18), $P < 0.000\ 01$] as compared with valsartan alone, and showed no obvious adverse reactions. **Conclusion** *Bailing* Capsules combined with valsartan are effective and safe in treating diabetic kidney diseases. But for the amount of the included articles is not enough and the quality of the studies is not high, the conclusion needs to be carefully

收稿日期: 2020-01-20; 修回日期: 2020-10-13

作者简介: 龚丽(1986-), 女, 硕士, 主治医师; E-mail: 172135709@qq.com

通讯作者: 黄寅奎, 男, 硕士, 副主任医师; E-mail: 361877475@qq.com

基金项目: 广东省中医药局资助项目(编号: 20201316); 宝安区医疗卫生基础科研项目(编号: 2020JD511)

considered and still need to be verified by more high-quality randomized controlled trials.

Keywords: *Bailing* Capsules; valsartan; diabetic kidney disease; 24-hour urinary protein; serum creatinine; blood urea nitrogen; meta-analysis

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的微血管并发症,是引起终末期肾病的主要原因^[1]。糖尿病肾病起病平缓,临床上早期不易被发现,患者一旦进入大量蛋白尿期,发展至终末期肾病的速度将大幅加快。因此,早期诊断及治疗对提高糖尿病肾病患者生活质量和延长患者生存期有着重要的意义^[2]。目前,糖尿病肾病的治疗无特效药,其防治主要采用综合治疗,中西医结合治疗糖尿病肾病已逐渐受到重视和关注^[3]。百令胶囊为补益类中成药,具有补肺肾、益精气之功效。已有研究证实百令胶囊可缓解糖尿病患者的肾功能损伤,延缓血小板聚集,改善糖尿病患者肾脏的微循环水平,进而降低患者尿蛋白的排泄,保护肾脏功能^[3-4]。百令胶囊在临床上应用较广,常与血管紧张素转换酶抑制剂类(ARB)药物联合使用。本研究收集百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的随机对照试验进行Meta分析,以期从循证医学的角度来评价其临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料及方法

1.1 文献检索策略 根据Cochrane协作网发布的随机对照试验(RCT)的检索策略来进行检索^[5]。在中国知网(CNKI)、维普(VIP)中文科技期刊数据库、万方(Wanfang)数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)^[6],以中文“糖尿病肾病”“百令胶囊”“缬沙坦”为检索词进行检索,检索式为“糖尿病肾病”和/或“百令胶囊”和/或“缬沙坦”;在Embase数据库和PubMed数据库中,以英文“diabetic kidney disease”“*Bailing* Capsules”为检索词进行检索,检索式为“diabetic kidney disease”OR“*Bailing* Capsules”,检索方式不受发表类型限制。以上各数据库的检索年限为各库建库时间至2019年3月之前。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型:已经公开发表的关于百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的

随机对照试验的文献,不限语言种类、不限研究地域。②研究对象:纳入文献的所有患者符合2014年版《糖尿病肾病防治专家共识》中糖尿病肾病的诊断标准^[2]。研究对象不限性别、年龄、地域、种族以及疾病进程。③干预措施:2组患者均采取常规控制血糖、饮食、健康教育和自我监测血糖等基础糖尿病防治措施。在此基础上,对照组患者采用口服缬沙坦(80 mg, qd)治疗,观察组患者采用百令胶囊(4粒, tid)联合缬沙坦(80 mg, qd)进行治疗,2组疗程均为4~16周。④结局指标:主要指标为24 h尿蛋白量(24hUP)、血肌酐(Scr),次要指标为血尿素氮(BUN)。

1.2.2 文献排除标准 ①非RCT类的研究文献,如文献综述、个案报道、细胞或动物类基础研究等;②重复报道或者未公开发表的文献以及医学研究;③无法获取全文的文献。

1.3 资料提取 由2名研究者分别独立检索文献并进行资料提取。采用阅读全文或者文献摘要的方法检出符合纳入标准的文献,出现意见分歧时则通过讨论来达成共识,意见分歧无法达成一致时通过请教相关专家讨论解决。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、主题词或关键词、发表杂志及时间等;②评价RCT质量的关键要素,包括随机化方法的选择、盲法的采用、分配隐藏等;③观察组与对照组的基线是否一致,包括纳入例数、年龄、病程与疾病分期等;④检测方法、结局指标、不良反应等。

1.4 文献质量评估 纳入研究文献的质量评价由两位研究员独立采用Cochrane协作网推荐的偏倚风险(risk of bias, ROB)^[5]评价方法进行判断。

1.5 统计方法 采用RevMan 5.3软件和STATA软件进行效应模型的Meta分析。分析指标为二分类变量时,采用相对危险度(RR)和95%可信区间(95%CI)为分析统计量;分析指标为连续变量时,采用均方差(MD)和95%可信区间(95%CI)作为分析统计量。采用 χ^2 检验进行异质性检验,若 $I^2 \leq$

50%且 $P \geq 0.1$, 则说明各纳入文献异质性低, 选用固定效应模型进行分析; 若 $I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$, 在排除临床异质性后, 则说明各纳入文献异质性强, 采用随机效应模型, 需考虑开展敏感性分析及根据结局指标和疗程的不同进行亚组分析。敏感性分析采用逐一排除文献法, 逐一排除文献后得出的结论若一致, 则提示本研究的结果是稳健的。偏倚检验采用 Begg's 检验方法, 若 $P > 0.05$, 则说明不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况 依据检索策略共检索获得相关文献 218 篇; 通过阅读文章标题和文章摘要剔除观察类研究、细胞或动物等基础研究、病例报告、综述或文摘、经验总结、重复题录等文献总计 206 篇, 最终剩下 12 篇; 通过阅读全文来剔除结局指标与纳入标准不符的文献 2 篇, 最终共纳入文献 10 篇^[7-16], 合计 782 例。纳入文献的病例均为 2 型糖尿病。文献检索结果见图 1, 文献基本特征见表 1。

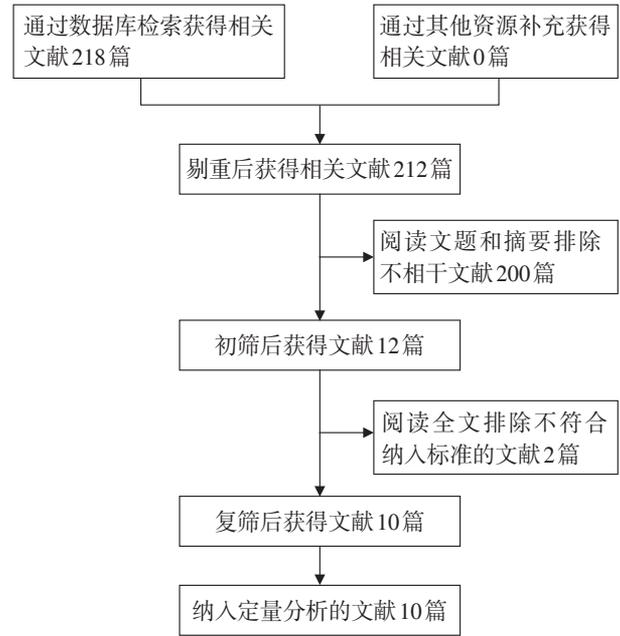


图 1 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的文献检索结果

Figure 1 Literature screening results for RCTs of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

表 1 纳入的百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病文献的基本特征

Table 1 General data of the included RCTs of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

纳入研究	例数(观察组/对照组,例)	年龄(观察组/对照组,岁)	分期	病程(观察组/对照组,年)	干预药物		疗程(周)	结局指标
					观察组	对照组		
单国浩 2012 ^[7]	30/30	(52 ± 15)/(52 ± 14)	IV 期	(5 ~ 22)/(5 ~ 20)	a	b	14	①②③
武 莉 2014 ^[8]	30/30	57.3 ± 9.4	III 期	2 ~ 16	a	b	12	①②
何晓娟 2017 ^[9]	67/67	(55.6 ± 6.6)/(56.1 ± 6.4)	-	(10.6 ± 3.7)/(11.2 ± 3.7)	a	b	12	①②③
娄鹏华 2010 ^[10]	31/31	(61 ± 10)/(60 ± 8)	-	(10 ± 2.6)/(9 ± 3.0)	a	b	4	①②③
曹黎明 2012 ^[11]	18/18	(51 ~ 79)/(51 ~ 77)	-	-	a	b	12	①②③
王小红 2015 ^[12]	60/60	(57 ± 6.5)/(54 ± 8.9)	III 期	(7.2 ± 2.9)/(7.6 ± 3.3)	a	b	14	①②③
沈生妹 2012 ^[13]	46/40	65.2 ± 15.8	-	5 ~ 15	a	b	12	①
沈元丽 2011 ^[14]	40/40	-	-	-	a	b	12	①
陈芳 2010 ^[15]	18/26	36 ~ 73	III 期	8.4 ± 3.6	a	b	8	①
曹小川 2015 ^[16]	45/45	(57.8 ± 6)/(57.4 ± 6.1)	III 期	(10.3 ± 4.9)/(10.6 ± 4.4)	a	b	16	①②③

a: 百令胶囊+缬沙坦; b: 缬沙坦。①: 24 h 尿蛋白量(mg/d); ②: 血肌酐($\mu\text{mol/L}$); ③: 尿素氮(mmol/L)。-: 表示未说明

2.2 文献质量评价结果 根据 Cochrane 协助网的偏倚风险评估方法进行。分析结果显示纳入研究存在不同程度的偏倚, 其中 2 篇未提及随机化, 1 篇未提及分配隐藏, 盲法均未提及, 整体偏倚风险为中低风险。纳入文献的偏倚风险评估见图 2 与

图 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 24 h 尿蛋白量 所有纳入的研究均观察了 24 h 尿蛋白量。 χ^2 检验结果显示, $I^2 = 92\%$ ($> 50\%$), $P < 0.000 01$, 说明纳入文献间存在异

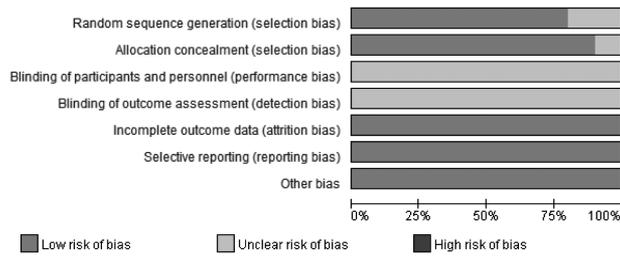


图2 纳入的百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病文献的总体质量评价结果

Figure 2 Overall quality assessment results of all of the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

质性,故选择随机效应模型。由图4可知,应用百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的观察组的24 h尿蛋白量显著低于对照组 [MD = -1.71, 95% CI (-2.30, -1.12), $P < 0.000\ 01$]。根据疗程和病程的不同,进行亚组分析。亚组分析结果显示观察组的24 h尿蛋白量仍显著低于对照组[MD = -1.46, 95% CI(-2.22, -0.69), $P = 0.000\ 02$],结果见图5。

2.3.2 血肌酐 6项研究观察了血肌酐水平。 χ^2 检验结果显示, $I^2 = 96\% (> 50\%)$, $P < 0.000\ 1$,说明纳入文献间存在异质性,故选择随机效应模型。由

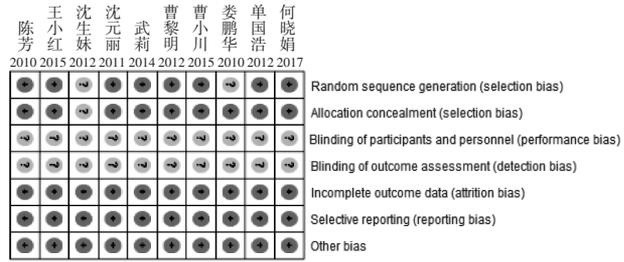


图3 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的各项纳入文献的偏倚风险评估结果

Figure 3 Results for the risk of bias assessment of each of the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

图6可知,应用百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的观察组的血肌酐水平显著低于对照组 [MD = -13.24, 95% CI(-23.81, -2.68), $P = 0.01$]。

2.3.3 血尿素氮 6项研究观察了血尿素氮水平。 χ^2 检验结果显示, $I^2 = 79\% (> 50\%)$, $P = 0.000\ 2$,说明纳入文献间存在异质性,故选择随机效应模型。由图7可知,应用百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的观察组的血尿素氮水平显著低于对照组[MD = -1.43, 95% CI(-1.68, -1.18), $P < 0.000\ 01$]。

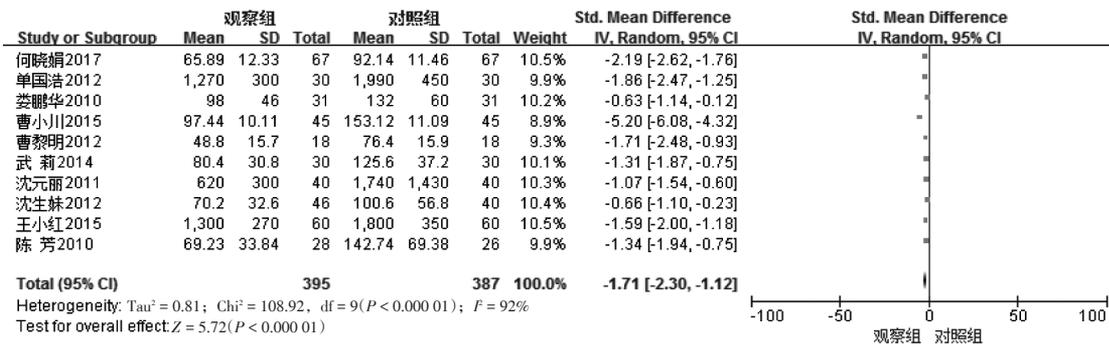


图4 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的24 h尿蛋白量的森林图

Figure 4 Forest plot of 24-hour urinary protein in the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

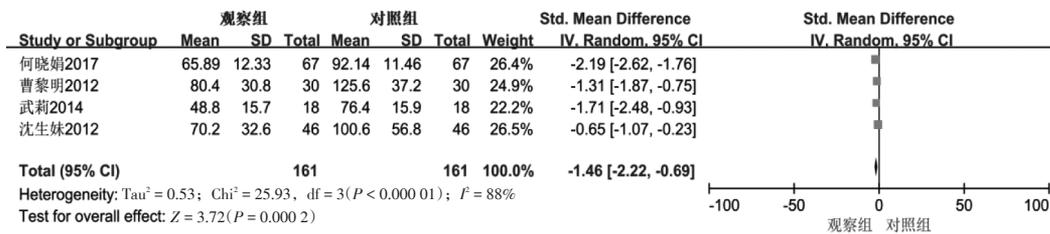


图5 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的24 h尿蛋白量的亚组分析森林图

Figure 5 Forest plot of subgroup analysis of 24-hour urinary protein in the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

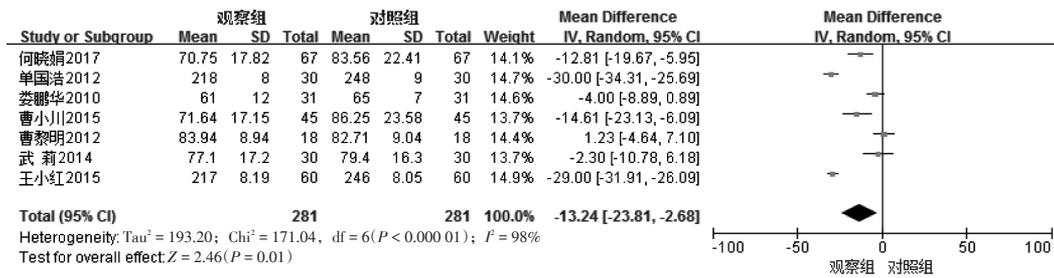


图6 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的血肌酐的森林图

Figure 6 Forest plot of serum creatinine in the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

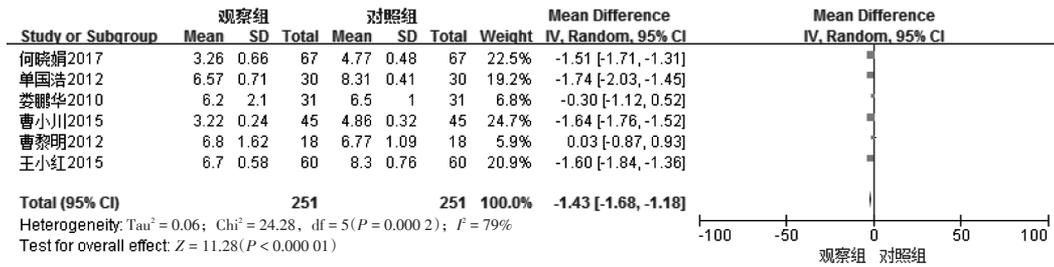


图7 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的血尿素氮的森林图

Figure 7 Forest plot of blood urea nitrogen in the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

2.3.4 敏感性分析 24 h尿蛋白量、血肌酐、血尿素氮均存在异质性高的现象, 需要进行敏感性分析。逐一剔除单个研究对总效应值的影响, 发现所有研究均匀分布在总合并效应量的两侧, 提示单篇研究对合并结果影响不大, 故认为本次研究合并结果较为稳定。逐一排除单篇文献后得出的结论一致, 提示本研究的结果较稳健。

2.3.5 安全性分析 2项研究^[8, 15]报道了不良反应(胃肠道反应如恶心与胃不适等), 常规对症处理后不良反应症状均得到缓解, 未导致患者退出; 观察组和对照组的不良反应率比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。其余8篇未提及不良反应或未出现不良反应。

2.3.6 发表偏倚检验 采用Begg's 检验评估发表偏倚, 结果显示P > 0.05, 提示不存在显著的发表偏倚, 见图8。

3 讨论

3.1 糖尿病肾病研究现状探讨 现代医学认为糖尿病肾病最主要的病理变化是肾小球发生结节性或弥漫性硬化。多种高危因素如血糖控制差、持续高血压、吸烟人群以及家族性糖尿病肾病等可

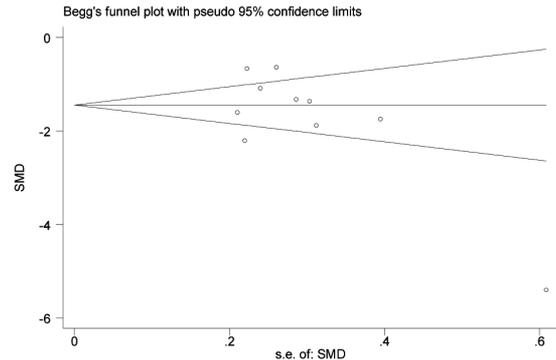


图8 百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的纳入文献的发表偏倚分析

Figure 8 Publication bias assessment for the included studies of *Bailing* Capsules combined with valsartan in treating diabetic kidney disease

导致糖尿病肾病的发生。近年来, 糖尿病以及糖尿病肾病确诊人数持续增加。世界卫生组织(WHO)的流行病学报告表明, 预计20年后全世界糖尿病患者数量将超过3.5亿, 而糖尿病肾病的患者数量估计超过1亿。糖尿病肾病作为2型糖尿病最常见的并发症, 已逐渐成为导致终末期肾病的常见原因^[17]。

糖尿病肾病的发病机制较多, 常见的发病机

制包括遗传因素、糖代谢异常、脂质代谢异常、微循环障碍、细胞因子作用和炎症反应等多种因素^[18]。各种因素之间相互转化并相互影响,发病机制复杂,故现代医学在治疗时从整体入手,并根据发病机理的不同给予特殊的干预,这与中医的整体观念、辨证论治相吻合。

3.2 百令胶囊联合缬沙坦的临床疗效 本Meta分析表明,百令胶囊联合缬沙坦能够显著降低糖尿病肾病肾病患者24h尿蛋白量、血肌酐、血尿素氮,同时所有纳入文献均未有明显的不良反应报道,提示百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病是有效且安全的。

本Meta分析中,偏倚风险评估方面,2篇纳入文献未详细记载随机分组的具体方法,1篇未记载分配隐藏,不能排除选择性偏倚;盲法方面,医生、受试者、评估者的双盲设计缺乏相关的详细描述;对于失访脱落患者,纳入文献均明确描述。整体而言,纳入文献的风险评估为中低风险,无高风险,整体质量可靠。敏感性分析发现,纳入文献的研究结果是稳健的;发表偏倚检查说明无显著的发表偏倚。在安全性方面,百令胶囊未增加患者的不良反应。

有关百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性,目前暂无多中心大样本的高质量随机对照试验支持,故今后期待临床研究人员能提供多中心大样本随机双盲并且长期随访的RCT,以获得更加可靠且更有意义的结论,为其临床应用提供证据。

参考文献:

- [1] 谢席胜,艾娜,王宝福,等.糖尿病肾病流行病学研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2013,14(10):937-940.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):

792-801.

- [3] 杨广.百令胶囊辅助治疗早期糖尿病肾病的可行性分析[J].中医临床研究,2016,8(16):15-16.
- [4] 朱风琴,赵晓光.中西医结合治疗糖尿病肾病52例疗效观察[J].中国继续医学教育,2016,8(22):197-198.
- [5] 张鸣明,邓可刚,刘鸣.Cochrane图书馆——循证医学的重要资料库[J].华西医学,2000,15(1):12-13.
- [6] 陈晓敏,邵南齐,马霄,等.中医非药物疗法治疗原发性高血压Meta分析及系统评价[J].吉林中医药,2016,36(9):887-890.
- [7] 单国浩.百令胶囊辅助早期糖尿病肾病的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(31):81-82.
- [8] 武莉,闫大钧,荆仕娟,等.缬沙坦联合百令胶囊对早期糖尿病肾病肾病患者尿蛋白排泄率的影响观察[J].中国药师,2014,17(9):1532-1533,1534.
- [9] 何晓娟.缬沙坦联合百令胶囊在早期糖尿病肾病中的临床分析[J].医药前沿,2017,7(19):151-152.
- [10] 娄鹏华,龙新胜,李磊本.缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].实用医学杂志,2010,26(20):3780-3782.
- [11] 曹黎明.百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病临床效果观察[J].中国医药导刊,2012,14(9):1571-1572.
- [12] 王小红.缬沙坦联合百令胶囊治疗60例早期糖尿病肾病临床观察[J].实用中西医结合临床,2015,15(11):13-15.
- [13] 沈生妹.缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病86例疗效观察[J].中国基层医药,2012,19(1):127-128.
- [14] 沈元丽,陈凯.百令胶囊联合缬沙坦治疗糖尿病肾病疗效观察[J].中国实用医刊,2011,38(2):124-125.
- [15] 陈芳,陈宝平,时军.缬沙坦联合百令胶囊在早期糖尿病肾病中的临床观察[J].中国药师,2010,13(4):551-552.
- [16] 曹小川.缬沙坦联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的效果分析[J].中国当代医药,2015,22(4):97-98,101.
- [17] 王雪,王云枝.糖尿病肾病发生及发展的相关因素[J].中国临床实用医学,2017,7(5):99-101.
- [18] 雷闽湘.糖尿病肾脏病与其他糖尿病并发症[J].糖尿病天地:临床,2015,9(9):478-480.

【责任编辑:贺小英】