

# 银杏叶提取物对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和肾功能影响的系统评价

何芳<sup>1</sup>, 张霄<sup>2</sup>, 陈赫军<sup>3</sup>, 李洁<sup>3\*</sup>, 何世学<sup>3</sup>  
(哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000)

**[摘要]** **目的:**系统评价银杏叶提取物对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和肾功能的影响。**方法:**计算机检索 Pubmed 医学数据库、中国生物医学文献数据库(CBM), 中文科技期刊全文数据库(CNKI), 维普中文数据库(VIP)和万方数据库等,以常规治疗为对照组,以在常规治疗基础上加用银杏叶提取物对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和肾功能影响的随机对照研究,由 2 位研究者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 16 项随机对照试验,1 212 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,试验组更能减小尿蛋白排泄率(UAER)[SMD = 1.00, 95% CI(0.70, 1.30),  $P < 0.01$ ]和 24 h 尿蛋白定量[SMD = 1.00, 95% CI(0.70, 1.30),  $P < 0.01$ ];不能显著减少血清肌酐[SMD = 0.11, 95% CI(-0.03, 0.26),  $P > 0.05$ ]。**结论:**银杏叶提取物能显著减小糖尿病肾病患者尿微量白蛋白,但对肾功能无显著性改善。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

**[关键词]** 银杏叶提取物; 糖尿病肾病; 尿微量白蛋白; 肾功能; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0206-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2016030206

## Systemic Evaluation on Effect of Ginkgo Biloba Extract on Microalbuminuria and Renal Function in Patients with Diabetic Nephropathy

HE Fang<sup>1</sup>, ZHANG Xiao<sup>2</sup>, CHEN He-jun<sup>3</sup>, LI Jie<sup>3\*</sup>, HE Shi-xue<sup>3</sup>  
(Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China)

**[ Abstract ]** **Objective:** To systemically review the effect of ginkgo biloba extract (GbE) on microalbuminuria and renal function in patients with diabetic nephropathy (DN). **Method:** Literature were retrieved from PubMed, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database to select the randomized controlled trials (RCT) where conventional treatment was as the control group, and GbE was also used on the basis of conventional treatment as the experimental group to study its effect on microalbuminuria and renal function in patients with diabetic nephropathy. RevMan 5.2 software was used for Meta analysis after 2 researchers selected the literature according to inclusion and exclusion criteria, extracted the data and evaluated the methodological quality in the study. **Result:** 16 RCTs were included, involving 1 212 patients. Meta-analysis showed that compared with control group, experimental group can significantly decrease urine albumin excretion rate (UAER) [SMD = 1.00, 95% CI (0.70, 1.30),  $P < 0.01$ ] and, 24-hour urinary protein quantity [SMD = 1.00, 95% CI (0.70, 1.30),  $P < 0.01$ ] and 24 h urine protein quantitation [SMD = 1.00, 95% CI (0.70, 1.30),  $P < 0.01$ ], but can not significantly decrease serum creatinine (SCr) [SMD = 0.11, 95% CI (-0.03, 0.26),  $P > 0.05$ ]. **Conclusion:** Ginkgo biloba extract can significantly reduce the microalbuminuria in patients with diabetic nephropathy, but has

**[收稿日期]** 20150608(021)

**[第一作者]** 何芳,主管药师,从事临床药学、中药制剂、药物临床试验研究, Tel: 13633185597, 0318-2158283, E-mail: hefang122629@163.com

**[通讯作者]** \*李洁,主管药师,从事临床药学、药理学研究, Tel: 18803288256, E-mail: jalimy528@163.com

no significant improvement for renal function. Due to the restrictions of the quality of included studies, this conclusion needs to be further verified by large sample and high quality RCTs.

[**Key words**] ginkgo biloba extract (GbE); diabetic nephropathy (DN); microalbuminuria; renal function; Meta-analysis

慢性肾脏疾病是 2 型糖尿病的常见慢性并发症之一,进一步恶化易导致肾功能损害、肾衰竭等,因此延缓肾功能恶化的速度对糖尿病肾病(DN)患者具有重要意义<sup>[1]</sup>。现代医学研究认为,尿微量白蛋白是 DN 诊断和分级的“金标准”,是预测 DN 进展的最危险因素及临床期肾病、肾衰和心血管疾病的一个重要指标,是 DN 患者病情严重程度和预后评价的重要定量指标<sup>[2]</sup>,及时有效地减少尿微量白蛋白,缩短尿微量白蛋白存在的时间,是逆转或延缓早期糖尿病肾病进展、保护肾脏的重要措施<sup>[3]</sup>。银杏叶提取物是常用的活血化瘀类中药制剂,药品说明书指出主要用于心血管系统疾病的治疗。鉴于银杏叶提取物能降低血脂,改善微循环,抑制凝血和有效地调节血糖、改善胰岛素的抵抗能力,从而减少体内的胰岛素抗体,增强胰岛素的敏感性的作用,近年来许多学者开展了银杏叶提取物辅助治疗 DN 的相关实验和临床研究。尽管多数临床研究表明,银杏叶提取物对 DN 有一定治疗效果,但鉴于纳入研究存在样本量偏小、数据分散等缺点。因此,国内临床专家关于银杏叶提取物能否有效改善 DN 患者尿微量白蛋白和肾功能尚存在争议,已有指南推荐但也缺乏相关高级别循证医学支持。

Meta 分析是目前国际广泛应用的一种循证医学研究方法,是一种将大量的小规模、小样本量的随机对照研究采用统计学的方法进行系统分析,为一大批尚处在探索阶段的治疗方案有证可循,从而加速其在临床的推广和应用。本研究采用 Meta 分析方法,对银杏叶提取物对 DN 患者尿微量白蛋白和肾功能的影响进行系统评价,为其临床应用提供循证医学支持。

## 1 资料与方法

**1.1 文献纳入标准** ①研究类型:原始资料为已公开发表的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),盲法、语种不限;②中文期刊类别:曾入选中国中文核心数据库(2004,2008,2011 年版)或中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)(2013—2014 年版)的国内权威医学期刊;③研究对象:根据世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准和参照 Mogensen 的糖

尿病肾病分型诊断标准确诊的糖尿病肾病患者;④干预措施:对照组为常规治疗,如降糖、控制血压等;试验组为在对照组的基础上加用银杏叶提取物静脉滴注或口服,两组常规治疗药物的用量、用法、疗程相同;⑤结局指标:尿微量蛋白评价指标包括尿蛋白排泄率(UAER),24 h 尿蛋白定量和尿蛋白/血清肌酐比值;肾功能评价指标包括血清肌酐;⑥排除标准:非 RCT 研究、动物实验、原始数据不完整、综述、重复报道等。

**1.2 文献检索** 计算机检索 PubMed, CNKI, VIP, CBM, 万方等数据库;手工在百度、谷歌等检索相关资料及各论文参考文献目录,检索年限为 2000 年 1 月—2015 年 5 月,检索语种为中文或英文。主要检索词:银杏叶提取物,舒血宁,银杏达莫,糖尿病肾病、随机对照研究。

**1.3 文献资料提取和质量评价** 由 2 名研究者独立依据预定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格的文献,对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面,或者有疑问、有分歧者,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时由第三位研究人员协助解决分歧。

根据 Cochrane 系统评价员手册对所有纳入文献分别依据:随机方法、分配隐藏、盲法和失访及其处理 4 个方面进行互盲评分,将研究质量分为 3 级。A 级:低度偏倚,完全满足以上 4 条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B 级:中度偏倚,其中 1 条或 1 条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C 级:高度偏倚,其中 1 条或 1 条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

**1.4 统计学方法** 应用 RevMan 5.2 统计学软件进行统计学分析处理。计量资料采用标准均数差(SMD)统计,以 95% 可信区间(CI)表示。采用  $\chi^2$  检验分析各研究见的异质性,显著水平为  $\alpha = 0.01$ ,如  $P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$ ,表明各亚组间异质性无统计学差异,采用固定效应模型;如  $P < 0.10, I^2 > 50%$ ,表明各亚组间存在明显异质性,采用随机效应模型分析。检验水准为 0.01 或 0.05。

## 2 结果

**2.1 纳入研究文献基本信息** 依据纳入及排除标准,对文献进行筛选,最后纳入 16 篇合格文献,均为中文,共纳入 14 种期刊。文献筛查流程及结果见图 1。共纳入研究对象 1 212 例,其中对照组 577 例,试验组 635 例。16 篇项研究均提到“随机分组”,3 篇<sup>[8,10,16]</sup>采用随机数字表法分组,1 篇<sup>[19]</sup>采用就诊日期分组。1 篇<sup>[16]</sup>采用“双盲”,其余是否采用盲法尚不清楚。1 篇<sup>[14]</sup>提到“失访/退出”病例,且失访/退出小于 10%。16 项研究均对两组患者基线进行可比性分析,组间均衡性良好。文献质量评价 6 篇为 B 级,其余均为 C 级。纳入研究文献基本信息详见表 1。

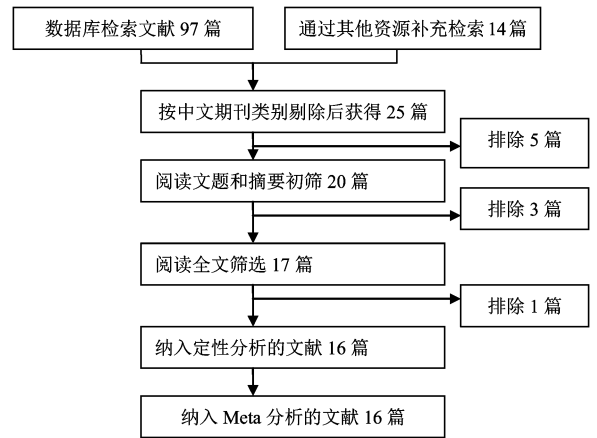


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Process and results of literature screening

表 1 纳入研究基本信息和质量评价

Table 1 Basic characteristics and methodology evaluation of included studies

纳入研究	组别/例数		干预措施	疗程/周	结局指标	质量评价
	对照	试验				
叶赏和 2006 <sup>[4]</sup>	29	34	常规治疗 + 银杏叶片 (2 片, <i>tid, po</i> )	8	①③	B
唐灵 2014 <sup>[5]</sup>	38	42	常规治疗 + 银杏达莫注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	3	①	C
圈启芳 2003 <sup>[6]</sup>	50	50	常规治疗 + 银杏达莫注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	①③	C
康善平 2008 <sup>[7]</sup>	30	30	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	①③	C
张丽丽 2009 <sup>[8]</sup>	50	58	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	②③	B
张林 2007 <sup>[9]</sup>	42	42	常规治疗 + 舒血宁注射液 (10 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	3	①	C
李旭升 2007 <sup>[10]</sup>	29	34	常规治疗 + 银杏叶片 (2 片, <i>tid, po</i> )	8	①③	B
曹英华 2004 <sup>[11]</sup>	40	44	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	2	②	C
朱宏文 2005 <sup>[12]</sup>	34	34	常规治疗 + 银杏叶片 (2 片, <i>tid, po</i> )	12	②	C
杨巧红 2007 <sup>[13]</sup>	25	35	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	②③	C
毛春谱 2010 <sup>[14]</sup>	19	20	常规治疗 + 银杏叶片 (2 片, <i>tid, po</i> )	24	①③	B
路杰 2005 <sup>[15]</sup>	30	30	常规治疗 + 银杏叶注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	①	C
郑春梅 2015 <sup>[16]</sup>	40	52	常规治疗 + 银杏达莫注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	①②③	B
陈杭军 2006 <sup>[17]</sup>	52	56	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	4	①③	C
陈芳 2010 <sup>[18]</sup>	34	34	常规治疗 + 舒血宁注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	3	①③	C
闻智鸣 2005 <sup>[19]</sup>	35	40	常规治疗 + 银杏达莫注射液 (20 mL, <i>qd, ivgtt</i> )	2	①	B

注:①. UAER;②. 24 h 尿蛋白定量;③. 血清肌酐,对照组干预措施均为常规治疗。

**2.2 对尿微量白蛋白影响的系统分析** ①UAER: 11 项研究<sup>[4-5,7,9-10,14-19]</sup>报道了两组治疗前后 UAER 的变化,异质性检验 ( $P < 0.000 1, I^2 = 74%$ ),表明各研究间存在一定异质性,采用随机效应进行 Meta 分析结果显示,试验组治疗前后 UAER 减小明显大于对照组,两组差异性比较有统计学意义 [ $SMD = 1.00, 95% CI(0.70, 1.30), P < 0.01$ ]; ② 24 h 尿蛋白定量:6 项研究<sup>[6,8,11-3,16]</sup>报道了两组治疗前后 24 h 尿蛋白定量 R 的变化,异质性检验 ( $P < 0.000 1, I^2 = 88%$ ),表明各研究间存在一定异质性,采用随机效应进行 Meta 分析结果显示,试验组治疗前后 24 h 尿蛋白定量减小明显大于对照组,两组差异性比较有统计学意义 [ $SMD = 1.21, 95% CI(0.66,$

$1.76), P < 0.01$  ]。见图 2。

**2.3 对肾功能影响的系统分析** 10 项研究<sup>[4,6-8,10,13-14,16-18]</sup>报道了两组治疗前后血清肌酐的变化,异质性检验 ( $P = 0.22, I^2 = 24%$ ),表明各研究间异质性较小,见图 3。采用固定效应进行 Meta 分析结果显示,试验组和对照组治疗前后血清肌酐变化差异性比较无统计学意义 [ $SMD = 0.11, 95% CI(-0.03, 0.26), P > 0.05$  ]。

**2.4 偏倚性分析** 以尿微量白蛋白的标准均数差为横坐标,以尿微量白蛋白标准均数差的标准误为纵坐标绘制倒漏斗图。结果显示,大部分数据点聚集在倒漏斗图的中部,个别数据点游离于倒漏斗图的下部,提示纳入研究可能有偏倚性存在。

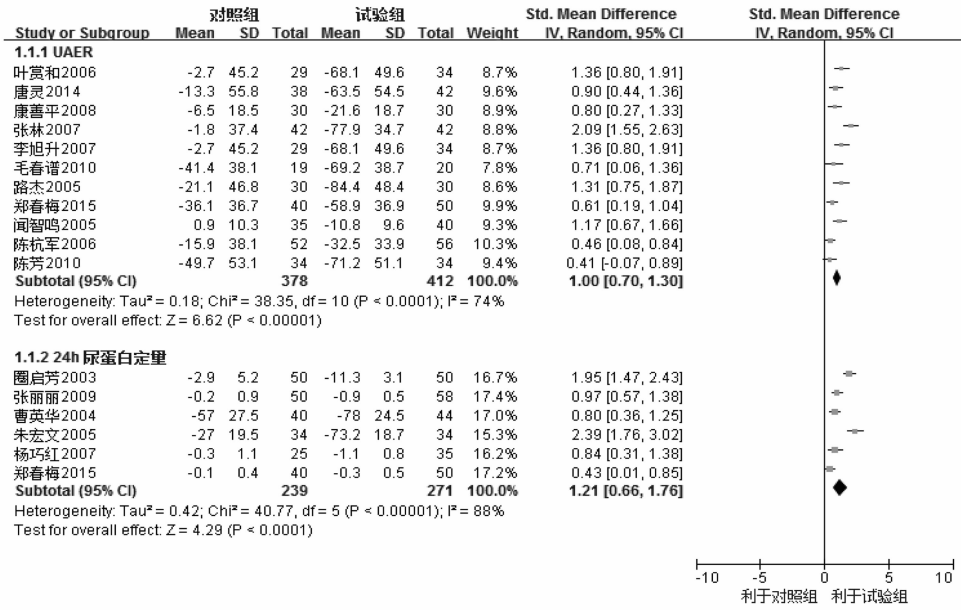


图 2 两组患者尿微量白蛋白变化的 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of microalbuminuria changes in two groups

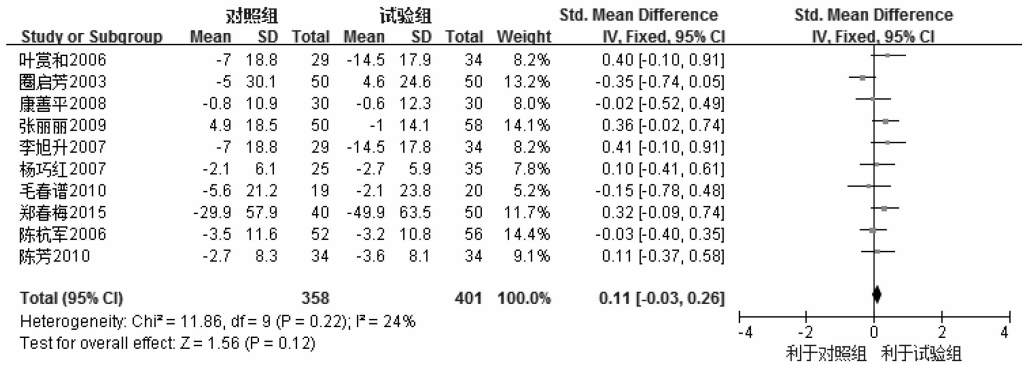


图 3 两组患者血清肌酐变化比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of serum creatinine (SCr) changes in two groups

### 3 讨论

银杏叶提取物为由银杏叶提取而成的中药制剂,国内应用较为广泛,而国外临床应用较少。本研究检索 Pubmed 医学数据库共检索到相关文献 17 篇,均为国内学者发表在国外相关期刊,其中 1 篇为综述类报道,10 篇为动物实验,4 篇为银杏叶提取物的提取工艺和分析检验研究,2 篇临床研究为国内医学期刊的外文版,因此本研究纳入研究均为中文文献。国内医学期刊对银杏叶提取物治疗糖尿病肾病的临床研究较多,但大部分文献多为重复性研究,内容较为简单,文献质量偏低,因此本研究纳入文献均为曾入选中国中文核心期刊或中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)的权威医学期刊,每篇文献研究侧重点不完全相同,且文献质量较好,发表偏倚

性较小,研究结果可信度较高。同时,本研究纳入 16 项研究中包括口服和静脉滴注 2 种给药途径,其中 4 项研究采用口服给药,12 项研究采用静脉滴注给药,因此研究结果具有一定代表性。

银杏叶提取物具有扩张血管,改善微循环的作用,用于缺血性心脑血管疾病、冠心病、心绞痛、脑梗死、脑血管痉挛等,临床用于糖尿病肾病为超说明书用药。《超说明书用药专家共识》指出,超说明书用药必须有充分的文献报道、循证医学研究结果等证据支持。具体证据及推荐强度分为以下 5 个等级。证据可靠,可使用级:①相同通用名称药品的国外或国内药品说明书标注的用法;②国内外医学和药学术机构发布指南认可的超说明书用药;③经系统评价或 Meta 分析、多中心大样本随机对照试验证实

的超说明书用药。证据可靠性较高,建议使用级:①国内外权威医药学专著已经收录的超说明书用药;②单个大样本的随机对照试验证实的超说明书用药。证据有一定的可靠性,可以采用级:设有对照,但未用随机方法分组研究证实的超说明书用药。证据可靠性较差,可供参考①无对照的病例观察;②教科书收录的超说明书用药。证据可靠性差,仅供参考,不推荐使用①描述性研究、病例报告;②专家意见<sup>[20]</sup>。杜梁等<sup>[21]</sup>以临床疗效为结局评价指标进行系统评价,结果显示银杏叶提取物能显著提高糖尿病肾病的临床疗效。本研究进一步对银杏叶提取物对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和肾功能的影响进行系统评价,使银杏叶提取物辅助治疗糖尿病肾病的循证医学研究更加全面,为该药在治疗糖尿病肾病方面的推广应用提供可靠性较高的理论依据。

本研究结果显示,在常规治疗的基础上联用银杏叶提取物能显著减小糖尿病肾病患者的 UAER 和 24 h 尿蛋白定量,说明银杏叶提取物能有效减小糖尿病肾病的尿微量白蛋白,缩短尿微量白蛋白存在的时间,有效延缓糖尿病肾病患者病情恶化速度;但血清肌酐和肌酐清除率均无显著性差异,说明银杏叶提取物对糖尿病肾病患者肾功能损害无明显改善作用,建议对于糖尿病肾病伴肾功能损害患者使用银杏叶提取物时,应同时给予保护肾功能等干预措施,延缓肾功能恶化的速度。

本研究也存在一定局限性,纳入研究的文献质量不高,样本量偏小,所有研究均未进行院外随访,部分结局评价指标异质性差异存在统计学意义,可能因此医疗机构采用不同监测仪器所导致,不排除个别阴性研究结果的存在。因此,本研究结果尚需要进行更多大样本、长期随访的临床研究予以证实。

#### [参考文献]

[1] 许杰摇,杨菊红,单春艳,等. 住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(7):597-600.

[2] 董进浪,谭炜炜. 尿微量蛋白对糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 河北医药, 2003, 25(8):595-597.

[3] 胡仁明. 加强糖尿病肾脏病的筛查和防治[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(10):709-712.

[4] 叶赏和,陈跃华,傅晓骏,等. 银杏叶提取物治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(9):1182-1184.

[5] 唐灵,刘树娇,陈春莲. 银杏达莫注射液对早期糖尿病肾病患者血清脂肪因子水平的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(7):43-44.

[6] 圈启芳. 银杏达莫注射液治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 临床荟萃, 2003, 18(18):1059-1060.

[7] 康善平,彭绍杰. 中西医结合治疗老年早期糖尿病肾病 30 例疗效观察[J]. 山东中医药杂志, 2008, 27(5):327-328.

[8] 张丽丽,刘淑华,汪福良,等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病抗氧化应激及血液流变作用的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(7):823-826.

[9] 张林,方向明,宋晓英. 银杏叶注射液对早期糖尿病肾病尿微量白蛋白的影响[J]. 中国药房, 2007, 18(30):2374-2375.

[10] 李旭升,傅晓骏,郎旭军,等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5):412-414.

[11] 曹英华. 舒血宁治疗糖尿病肾病 44 例[J]. 吉林大学学报:医学版, 2004, 30(6):990-991.

[12] 朱宏文,史正芳,陈云燕,等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10):889-891.

[13] 杨巧红,李永胜,张书征. 舒血宁注射液联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病 35 例疗效观察[J]. 新中医, 2007, 39(8):92-93.

[14] 毛春谱,李小毅,张红梅,等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病患者 IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(6):842-844.

[15] 路杰,何海. 银杏叶注射液对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的影响[J]. 临床荟萃, 2005, 20(12):673-675.

[16] 郑春梅,白自跃,李亚娟,等. 益肾通络汤治疗糖尿病肾病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):175-179.

[17] 陈杭军,余毅,林宏初,等. 银杏叶提取物辅助治疗早期糖尿病肾病的疗效[J]. 广东医学, 2006, 27(2):235-236.

[18] 陈芳,马亚丽,陈宝平. 舒血宁对早期糖尿病肾病患者白细胞介素-18 的影响[J]. 中国药房, 2010, 21(28):2645-2647.

[19] 温智鸣,川芎嗪,丹参、银杏达莫注射液治疗糖尿病肾病的探讨[J]. 中成药, 2005, 27(12):1421-1423.

[20] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2):101-102.

[21] 杜梁,夏伟,徐之也,等. 银杏叶提取物治疗糖尿病肾病系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4):142-144.

[责任编辑 邹晓翠]