

## 口服中成药治疗慢性肾脏病的临床研究概况性综述

王宇凰<sup>1</sup>, 孙鲁英<sup>1,2\*</sup>, 李苗苗<sup>3,4</sup>, 王悦<sup>1</sup>, 李希尧<sup>1</sup>, 廖星<sup>3\*</sup>

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

2. 北京中医药大学房山医院, 北京 102400;

3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 循证医学基础研究室, 北京 100700;

4. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 研究旨在对治疗慢性肾脏病(CKD)的口服中成药药品信息及临床研究现状进行系统梳理。方法: 首先检索临床实践指南和相关药物目录获得治疗CKD的口服中成药; 继而检索国内外数据库, 筛选口服中成药治疗CKD的临床研究, 检索时间自建库至2022年9月25日。采用概况性综述的方法, 结合可视化图表对中成药的基本信息和临床研究证据进行分析和展示。结果: 研究纳入16种治疗CKD的中成药, 包括传统中药方剂5种(均为地黄方制剂), 新型中成药11种。传统中药方剂未注明具体对应西医病名, 新型中成药根据适应证中标明的西医病名分为慢性肾功能不全、慢性肾衰竭、慢性肾炎3类。有4种中成药为单味中药, 其中百令制剂、金水宝制剂均为冬虫夏草菌粉, 海昆肾喜胶囊主要成分为褐藻多糖硫酸酯, 黄葵胶囊主要成分为黄蜀葵花提取物。药物的功效主要围绕肺脾肾三脏, 攻补兼施。共纳入文献892篇。其中百令制剂开展研究最多, 其次是尿毒清制剂; 研究范围覆盖全国, 研究数量整体呈增长趋势。对目标药物为单个中成药, 且观察组未与其他中成药或中医疗法联用的临床研究文献进行统计, 共475项, 其中最多的干预类型是联合常规治疗对比常规治疗, 累计占比75.58%。475项研究覆盖了慢性肾脏病、慢性肾衰竭、肾病综合征、糖尿病肾病、免疫球蛋白A(IgA)肾病、膜性肾病等不同类型的肾脏病, 涉及到了老年患者、儿童特殊人群。36项研究对中医证候进行评价, 体现中医药治疗的特色及优势。结论: 治疗CKD的口服中成药品种较多, 针对不同肾病类型各有特点, 但其药品说明书表述不清, 欠缺规范; 就该领域的临床研究证据来看, 治疗CKD的口服中成药研究范围广, 研究类型较丰富, 覆盖疾病类型完全, 但证据稳健性尚待提高。

**[关键词]** 概况性综述; 中成药; 慢性肾脏病; 临床研究

**[中图分类号]** R242; R2-031; R932; R256.5; R983 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)20-0099-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20231692 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230311.1742.001>

**[网络出版日期]** 2023-03-13 13:03:16

### Clinical Evidence of Oral Chinese Patent Medicines in Treatment of Chronic Kidney Disease: A Scoping Review

WANG Yuhuang<sup>1</sup>, SUN Luying<sup>1,2\*</sup>, LI Miaomiao<sup>3,4</sup>, WANG Yue<sup>1</sup>, LI Xiyao<sup>1</sup>, LIAO Xing<sup>3\*</sup>

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China;

3. Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

4. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[收稿日期]** 2022-10-26

**[基金项目]** 国家科学与技术部重点研发计划项目(2018YFC1704304); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A05503, CI2021B003, CI2021A00701-3)

**[第一作者]** 王宇凰, 在读博士, 从事中西医结合治疗肾脏病及内分泌疾病方向临床研究, E-mail: wangyuhuangyi102@163.com

**[通信作者]** \* 孙鲁英, 博士, 教授, 主任医师, 从事中西医结合治疗肾脏病及内分泌疾病方向临床研究, E-mail: 18600173188@163.com;

\* 廖星, 博士, 研究员, 从事循证中医药方法学研究工作, E-mail: okfrom2008@hotmail.com

**[Abstract]** **Objective:** To review the information and clinical studies of oral Chinese patent medicines (CPMs) for chronic kidney disease (CKD). **Method:** The CPMs for treating CKD were retrieved from the *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, National Essential Drugs List, and Medicine List for National Basic Medical Insurance, Employment Injury Insurance and Maternity Insurance. China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang Data, SinoMed, PubMed, Embase, Cochrane, and Web of Science were searched for the clinical trials of the treatment of CKD by CPMs from their inception dates to September 25, 2022. A database was established with the collected CPMs, and then the general conditions of the clinical trials were analyzed and presented visually. **Result:** A total of 16 CPMs for CKD were included in this study, including 5 classical traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions involving *Rehmanniae Radix* and 11 new CPMs. The indications of the TCM prescriptions did not mention the corresponding western disease names, and those of the new CPMs mainly included chronic renal insufficiency, chronic renal failure, and chronic nephritis. Four CPMs were prepared with single Chinese medicine or active components. Specifically, Bailing Preparation and Jinshuibao Preparation were mainly prepared with the powder of *Cordyceps*, and the main components of Haikun Shenxi capsules and Huangkui capsules were fucoidan sulfate and the flower extract of *Abelmoschi Corolla*, respectively. The CPMs mainly exerted tonifying and eliminating effects on the lung, spleen, and kidney. A total of 892 clinical trials were screened out, covering all the areas in China and presented an increasing trend. Bailing Preparation was the most studied, followed by Niaoduqing Preparation. Among the 892 studies, 475 focused on single CPMs without combination with other CPMs or therapies. These studies mainly compared between conventional intervention and conventional intervention + CPM, which accounted for 75.58%. The 475 studies covered different kidney diseases, such as chronic kidney disease, chronic renal failure, nephrotic syndrome, diabetic kidney disease, IgA nephropathy, and membranous nephropathy, and involved a variety of populations including the elderly and children. Thirty-six studies evaluated TCM syndromes, reflecting the characteristics and advantages of TCM treatment. **Conclusion:** There are abundant oral CPMs for CKD, with varied efficacy and characteristics for different kidney diseases. However, the instruction manuals of the oral CPMs are not detailed or standard. According to the clinical research evidence in this field, the research on oral CPMs for CKD is characterized by a wide scope, rich study types, and wide disease coverage, while the sample size and quality remain to be improved.

**[Keywords]** review; Chinese patent medicine; chronic kidney disease; clinical research

慢性肾脏病(CKD),《国际疾病分类第十一次修订本》中编码为GB61,发病率高、预后差、临床治疗费用较高,现已成为危害人类健康的重要疾病<sup>[1]</sup>。2013年流行病学研究结果显示CKD全球患病率为8%~16%<sup>[2]</sup>,2012年我国的抽样调查显示CKD的患病率高达10.8%,现阶段我国约有1.195亿CKD患者<sup>[3]</sup>。2019年世界卫生组织发布全球主要死因,肾脏疾病已从世界第13位上升到第10位,死亡数量从2000年的81.3万增加到2019年的130万<sup>[4]</sup>。现代医学治疗CKD多从CKD各期出发,CKD1期主要为针对病因的诊断和治疗,2期估计疾病的进展和进展速度,3期评估和治疗并发症,4期准备肾脏替代治疗,5期肾脏替代治疗<sup>[5]</sup>。随着疾病研究的进展,针对CKD疾病特点,提出了CKD的一体化治疗,一方面包括控制血压、避免及识别急性肾损伤

风险、蛋白质摄入、血糖管理、盐分摄入、高尿酸血症管理、生活方式、其他饮食方式管理。另一方面包括对CKD并发症的评估和干预,如肾性贫血、代谢性骨病。其次关注CKD的其他并发症,尤其是心血管疾病<sup>[5-6]</sup>。CKD的西医治疗较为局限,主要分为控制高血压、糖尿病等病因治疗和并发症管理。但CKD的一体化治疗与中医整体观念不谋而合。传统中医药将CKD归为“水肿”“肾风”“癃闭”“关格”“溺毒”“虚劳”等疾病范畴。近年来,对于CKD的中医病名的讨论诸多,根据CKD的疾病特点提出了“慢肾衰”“肾衰”等病名<sup>[7]</sup>。依据国家中医药管理局发布的《22个专业95个病种中医诊疗方案(2010年版)》<sup>[8]</sup>,可将CKD病因病机分为本虚、邪实、虚实夹杂。本虚主要分为脾肾气虚、脾肾阳虚、气阴两虚、肝肾阴虚、阴阳两虚;邪实主要为湿邪、

湿热、水气、血瘀、浊毒。中成药是中医药的重要组成部分,是以中药材为原料,在中医药理论指导下,为了预防及治疗疾病的需要,按规定的处方和制剂工艺将其加工制成一定剂型的中药制品,是经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂<sup>[9]</sup>。中成药在治疗CKD中应用广泛。2018年一项全国性、多中心、横断面研究表明,全国48.5%的CKD患者使用口服中成药,使用1、2、3和≥4种口服中成药的比例分别是60.2%、29.4%、8.8%和1.6%<sup>[10]</sup>。常用口服中成药包括免疫调节药物(57.1%)、治疗肾功能不全药物(27.6%)、治疗肾炎药物(5.1%)和活血化瘀药物(18.2%)。中成药作为中医防治CKD的重要手段之一,其疗效明确<sup>[11]</sup>。作为防治CKD的重要手段之一,中成药可有效降低患者尿蛋白水平、改善肾功能。相比中药汤剂,口服中成药更具有便于携带和储存、服用简便的特点。2021年发布了《中成药治疗慢性肾脏病3~5期(非透析)临床应用指南(2020年)》<sup>[12]</sup>对中成药在CKD中的应用提出了规范化的建议和指导,2022年《慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识》<sup>[1]</sup>中对中医药在治疗CKD疾病中将中药汤剂及中成药做了分别推荐及指导。《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》是医疗机构配备使用药品的重要依据,依据三大目录结合临床用药,有助于全面汇总梳理治疗CKD中成药的现状。

概况性综述(SR)是一种基于循证实践理念的知识综合和证据识别方法<sup>[13]</sup>。SR可帮助研究者明确关于特定主题或研究问题相关证据的研究数量、研究范围、研究特征或性质,以此来确定是否需要进一步的系统评价研究。同时,有利于研究者总结和发现现有研究的异质性,识别现有研究的空白,从而规划和指导下一步的检索策略和研究方向<sup>[14]</sup>。本研究参考相关SR基本实施步骤<sup>[15]</sup>,并遵循scoping review的报告规范——PRISMA-ScR声明<sup>[16]</sup>进行报告。通过概况性综述对口服中成药治疗CKD的临床研究进行全面筛选,对相关研究报道进行系统检索,进而全面总结、对比分析,以了解口服中成药治疗CKD的临床研究概况,发现其中不足,并为下一步研究方向提供建议。

## 1 资料和方法

### 1.1 药品检索

**1.1.1 中成药来源** 本研究中成药数据来源于《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录》《国家基

本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称“三大目录”)。

**1.1.2 检索策略** 以“慢性肾脏病、慢肾衰、肾病、肾炎、肾”等为检索词在以上三大目录中进行检索,补充阅读益气、健脾、补肾类功效的中成药。

**1.1.3 纳入标准** 结合临床用药及相关中成药临床用药指南<sup>[1,12]</sup>,纳入治疗“慢性肾脏病”“糖尿病肾病”“慢性肾炎”的中成药,药物组成完整。

**1.1.4 排除标准** 组成药物相同或中成药名称重复的处方。

### 1.2 文献检索

**1.2.1 文献来源与检索策略** 药物名称根据三大目录及药智网检索结果,补充不同剂型一并检索。同一疾病的不同疾病名通过检索MeSH词,知网文献检索补充整理后一并检索(具体检索细节见增强出版附加材料)。在4大中文库(中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统)和4大英文库(PubMed、Embase、Cochrane、Web of science)共8大数据库中进行检索,检索时间自建库截至2022年9月25日,检索方式为专业检索。

**1.2.2 纳入标准** ①病种。CKD,包括原发性肾小球疾病如肾病综合征、局灶阶段性肾小球硬化、膜性肾病、微小病变型肾病、免疫球蛋白A(IgA)肾病、系膜增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管型肾小球肾炎等,继发性肾脏病如糖尿病肾病、狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎等,间质性肾炎等。②文献研究类型。队列研究、病例对照研究、横断面研究、随机对照试验、非随机对照试验、系统评价及Meta分析。③文献来源。核心期刊(2020年北京大学中文核心期刊和/或中国科技论文统计源期刊)。

**1.2.3 排除标准** ①试验组服用药物干预措施是同名汤剂;②干预措施为非确定药物,仅提及中成药,不能确定使用情况的临床试验;③无法获取全文的文献;④重复发表的文献;⑤研究数据缺失、不全;⑥理论探讨、经验、个案报道;⑦综述;⑧基础实验;⑨科普文章;⑩网络药理学、数据挖掘。

### 1.3 数据库建立与规范

**1.3.1 中成药信息提取** 将所纳入中成药的名称、处方组成、功能主治、用法等信息录入Microsoft Excel 2019并建立数据库。

**1.3.2 文献信息提取** 采用NoteExpress V3.6软件进行文献管理。首先对导入的文献进行去重复,再根据确定的纳排标准进行筛选:通过阅读文献题目、摘要进行初筛,剔除不符合纳入标准的文献,对

可能符合纳入标准的文献进一步通过阅读全文进行复筛,确定最终纳入文献。对所有纳入的文献进行以下几方面的信息提取:研究基本信息(包括题目、第一作者、单位、发表年份、发文期刊)、研究对象、研究设计(包括研究类型与试验方案)、研究结果(包括有效性及安全性)。以上数据提取工作均由2名研究者独立完成并进行结果核对。

**1.4 数据分析** 采用文字与图表相结合的方式对三大目录中治疗CKD中成药的基本信息和临床研究现状进行描述性分析,采用三线表展示中成药来源、功效主治、规格及价格花费、疾病类型及具体研究人群、临床研究的比较类型分类、中医证候评价参考标准;采用柱形图描述各中成药纳入研究的数量;采用折线图描述各研究文献发表年份。

## 2 结果

### 2.1 纳入药品分析

**2.1.1 中成药来源分布** 结合临床用药指南及临床指导,本研究从三大目录中检索出16种治疗CKD的中成药,对该16种中成药来源进行统计,其中,三大目录均纳入的中成药有9种,分别为百令制剂、济生肾气丸、金水宝制剂、六味地黄制剂、杞菊地黄丸、肾康宁片。见表1。

表1 16种中成药来源分布

Table 1 Source distribution of 16 kinds of Chinese patent medicines

No.	中成药名称	药品来源	No.	中成药名称	药品来源
1	百令制剂	①②③	9	杞菊地黄丸	①②③
2	海昆肾喜	③	10	肾康宁制剂	①②③
3	黄葵胶囊	③	11	肾衰宁之	①②③
4	济生肾气丸	①②③	12	肾炎康复片	①②③
5	金匱肾气丸	②③	13	肾炎舒制剂	①③
6	金水宝制剂	①②③	14	肾炎四味片	①③
7	六味地黄制剂	①②③	15	肾炎消肿片	①③
8	尿毒清制剂	②③	16	知柏地黄丸	①②③

注:①《中华人民共和国药典》(2020年版);②《国家基本药物目录(2018年版)》;③《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》

**2.1.2 功效主治** 结合三大目录与药品说明书,将16种中成药的功效、适用证型与适应主证归纳如下。属于传统中药方剂的有5种,分别为济生肾气丸、金匱肾气丸、六味地黄丸、杞菊地黄丸、知柏地黄丸,均为地黄方制剂,其他均为新型中成药。传统中药方剂未注明具体对应西医病名。新型中成药在适应证中标明西医病名,分为慢性肾功能不

全、慢性肾衰竭、慢性肾炎3类,治疗慢性肾功能不全的有百令制剂、金水宝制剂、肾衰宁制剂,慢性肾功能衰竭的有海昆肾喜制剂、尿毒清制剂,治疗慢性肾炎的有黄葵胶囊、肾康宁制剂、肾炎康复片、肾炎舒制剂、肾炎四味制剂、肾炎消肿制剂。中成药组成中有4种中成药为单味中成药,分比为百令制剂、海昆肾喜胶囊、黄葵胶囊、金水宝制剂,其中百令制剂、金水宝制剂均为冬虫夏草菌粉,海昆肾喜胶囊主要成分为褐藻多糖硫酸酯,黄葵胶囊主要成分为黄蜀葵花提取物。根据中成药的不同功效,可将中成药分为扶正类、泄浊类、扶正泄浊并用类。扶正以肺脾肾三脏腑为主,补气、益精、温阳、滋阴为用。泄浊法用通腑、化浊、排毒、清热、渗湿、利水、消肿等。见表2。

**2.1.3 药品价格** 16种中成药价格依托北京中医药大学第一临床医学院、第三临床医学院门诊、住院系统及药智网(<https://www.yaozh.com/>)平台查询,根据药物规格及药物说明书所述服用方法计算单日价格。对于服用方法较复杂的药物,依据临床用药指南及临床经验计算常规用法用量。百令胶囊、海昆肾喜、黄葵胶囊、金匱肾气丸、六味地黄丸、杞菊地黄丸、肾炎康复片、金水宝片、尿毒清颗粒、肾康宁片/胶囊、肾衰宁胶囊、知柏地黄丸12种中成药可在北京中医药大学第一临床医学院、第三临床医学院门诊、住院系统查询到价格,余4种中成药借助中药健康产业大数据网络服务平台-药智网补充相关价格信息。由于中成药的生产厂家不同、剂型不同价格差异较大,故将差异较大的价格花费均列在表中。见表3。

### 2.2 纳入文献分析结果

**2.2.1 纳入文献概况** 系统检索中英文数据库,共检索出15 652篇文献,软件去重8 286篇,对剩下的文献阅读篇名、关键词、摘要、期刊名称进行初筛,阅读全文复筛,最终纳入研究892篇。包括832项临床试验(单臂临床试验25篇,双臂临床试验743篇,三臂临床试验56篇,其他类型8篇),系统评价与Meta分析60篇。见图1。

**2.2.2 各中成药临床研究数量占比** 统计纳入文献,16种中成药纳入文献数量,其中发表研究≥100篇的药品有3种,分别是百令制剂(215篇)>尿毒清制剂(209篇)>金水宝制剂(103篇)。所有药品的研究数量见图1,其中未检索到肾炎消肿片的研究。需要说明的是网状Meta由于涉及多种中成药不在该类计算。见图2。

表2 16种中成药功效主治

Table 2 Effect and indication of 16 kinds of Chinese patent medicines

No.	药品名称	组成	功效	适用证型	适应主证	西医病名
1	百令制 剂	发酵冬虫夏草菌粉(CS-C-Q80)	补肺肾, 益精气	肺肾两虚	用于肺肾两虚引起的咳嗽、气喘、咯血、腰背酸痛、面目虚浮、夜尿清长;慢性支气管炎、功能不全慢性肾功能不全的辅助治疗	慢性肾
2	海昆肾 喜胶囊	褐藻多糖硫酸酯	化浊排毒	湿浊证	用于慢性肾功能衰竭(代偿期、失代偿期和尿毒症早期)湿浊证,证见恶心、呕吐、纳差、腹胀、身重困倦、尿少、浮肿、苔厚腻	慢性肾 衰竭
3	黄葵胶 囊	黄蜀葵花	清利湿热, 解毒消肿	湿热证	用于慢性肾炎之湿热证,证见浮肿、腰痛、蛋白尿、血尿、舌苔黄腻等	慢性肾炎
4	济生肾 气丸	熟地黄、山茱萸(制)、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻、肉桂、附子(制)、牛膝、车前子	温肾化气, 利水消肿	肾阳不足、水湿内停	用于肾阳不足、水湿内停所致的肾虚水肿、腰膝痰重、小便不利、痰饮喘咳	-
5	金匱肾 气丸	地黄、山药、酒萸肉、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子(炙)、牛膝(去头)、盐车前子	温补肾阳, 化气行水	肾虚	用于肾虚水肿,腰膝酸软,小便不利,畏寒肢冷	-
6	金水宝 制剂	发酵虫草菌粉(Cs-4)	补益肺肾, 秘精益气	肺肾两虚, 精气不足	用于肺肾两虚,精气不足,久咳虚喘,神疲乏力,不寐健忘,腰膝痠软,月经不调,阳痿早泄;慢性支气管炎、慢性肾功能不全、高脂血症、肝硬化见上述证候者	慢性肾 功能不全
7	六味地 黄制剂	熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻	滋阴补肾	肾阴亏损	用于肾阴亏损,头晕耳鸣,腰膝酸软,骨蒸潮热,盗汗遗精	-
8	尿毒清 制剂	大黄、黄芪、桑白皮、苦参、白术、茯苓、白芍、制何首乌、丹参、车前草等	通腑降浊、 健脾利湿、活 血化痰	脾虚湿浊、 脾虚血瘀	用于慢性肾功能衰竭,氮质血症期和尿毒症早期,中医辨证属脾虚湿浊证和脾虚血瘀证者。可降低肌酐、尿素氮,稳定肾功能,延缓透析时间。对改善肾性贫血,提高血钙、降低血磷也有一定的作用	慢性肾 功能衰竭
9	杞菊地 黄丸	枸杞子、菊花、熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻	滋肾养肝	肝肾阴亏	用于肝肾阴亏的眩晕、耳鸣、目涩畏光、视物昏花	-
10	肾康宁 制剂	黄芪、丹参、泽泻、茯苓、益母草、淡附片、锁阳、山药	补脾温肾, 渗湿活血	脾肾阳虚、 血瘀湿阻	用于脾肾阳虚、血瘀湿阻所致的水肿,证见浮肿、乏力、腰膝冷痛;慢性肾炎见上述证候者	慢性肾炎
11	肾衰宁 制剂	太子参、黄连、半夏(制)、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草	益气健脾, 活血化瘀、通 腑泄浊	脾失运化、 瘀浊阻滞	用于脾失运化,瘀浊阻滞,升降失调所引起的腰痛疲倦,面色萎黄,恶心呕吐,食欲不振,小便不利,大便黏滞及多种原因引起的慢性肾功能不全见上述证候者	慢性肾 功能不全
12	肾炎康 复片	西洋参、人参、地黄、盐杜仲、山药、白花蛇舌草、黑豆、土茯苓、益母草、丹参、泽泻、白茅根、桔梗	益气养阴, 补肾健脾,清 解余毒	气阴两虚、 脾肾不足、水 湿内停	用于气阴两虚,脾肾不足,水湿内停所致的水肿,证见神疲乏力、腰膝酸软、面目、四肢浮肿,头晕耳鸣;慢性肾炎、蛋白尿,血尿见上述证候者	慢性肾炎
13	肾炎舒 制剂	苍术、茯苓、白茅根、防己、人参(去芦)、黄精、菟丝子、枸杞子、金银花、蒲公英	益肾健脾, 利水消肿	脾肾阳虚、 水湿内停	用于脾肾阳虚、水湿内停所致的水肿,证见浮肿、腰痛、乏力、怕冷、夜尿多;慢性肾炎见上述证候者	慢性肾炎
14	肾炎四 味制剂	细梗胡枝子、黄芩、石韦、黄芪	清热利尿、 补气健脾	湿热内蕴 兼气虚	用于湿热内蕴兼气虚所致的水肿,证见浮肿、腰痛、乏力、小便不利;慢性肾炎见上述证候者	慢性肾炎
15	肾炎消 肿片	桂枝、泽泻、陈皮、香加皮、苍术、茯苓、姜皮、大腹皮、关黄柏、椒目、冬瓜皮、益母草	健脾渗湿, 通阳利水	脾虚气滞、 水湿内停	用于脾虚气滞、水湿内停所致的水肿,证见肢体浮肿、晨起面肿甚、按之凹陷、身体重倦、尿少、腕腹胀满、舌苔白腻、脉沉缓;急、慢性肾炎见上述证候者	急、慢 性肾炎
16	知柏地 黄丸	知母、熟地黄、黄柏、山茱萸(制)、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻	滋阴降火	阴虚火旺	用于阴虚火旺,潮热盗汗,口干咽痛,耳鸣遗精,小便短赤	-

2.2.3 临床研究发表年度趋势 纳入的文献中,按照年份统计各年份发表文献数量。最早的文献发表于1991年,自1999年起,文献数量开始增多,2006—2008年数量稍微持平,2009—2014年发表数

量较多,2015年下降,2016—2018年再次增多,2019年下降,2021年增多,2022年数量下降。尽管不同时段存在波动情况,但1999年起总体呈增长趋势,2011年后增长趋势停滞。发表文献数量达60篇的

表3 16种中成药的规格及价格花费

Table 3 Specifications and prices of 16 kinds of Chinese patent medicines

No.	药品名称	规格	价格/元/d	疗程	疗程价格/元
1	百令制剂	0.5 g×42粒/盒	6.18~18.54	8周	346.08~1038.24
2	海昆肾喜胶囊	0.22 g×18粒/盒	22.32	2个月	1 361.52
3	黄葵胶囊	0.5 g×30粒/盒	15.01	8周	840.56
4	济生肾气丸	54 g/瓶	3.3	未说明疗程	-
5	金匱肾气丸	0.02 g×360粒/瓶	1.36~1.70	未说明疗程	-
6	金水宝制剂	0.42 g×24片/盒	61.08	未说明疗程	-
7	六味地黄丸	0.02 g×360/300粒/瓶	2.56~4.6	未说明疗程	-
8	尿毒清制剂	5 g×18袋/盒	10.69	未说明疗程	-
9	杞菊地黄丸	9 g×10丸/盒	2.47	未说明疗程	-
10	肾康宁制剂	0.35 g×24粒/盒;0.31 g×120片/瓶	18.15~32.1	未说明疗程	-
11	肾衰宁制剂	0.35 g×24粒/盒	19.99	45 d	899.55
12	肾炎康复片	0.48 g×45片/盒	7.78	未说明疗程	-
13	肾炎舒制剂	0.27 g×36片/盒	13.05	未说明疗程	-
14	肾炎四味制剂	0.36 g×120片/盒;0.3 g×72粒/盒	5.54~9.33	未说明疗程	-
15	肾炎消肿片	0.34 g×80片/盒	3.62	未说明疗程	-
16	知柏地黄丸	3 g/8丸×240丸/盒	1.61	未说明疗程	-

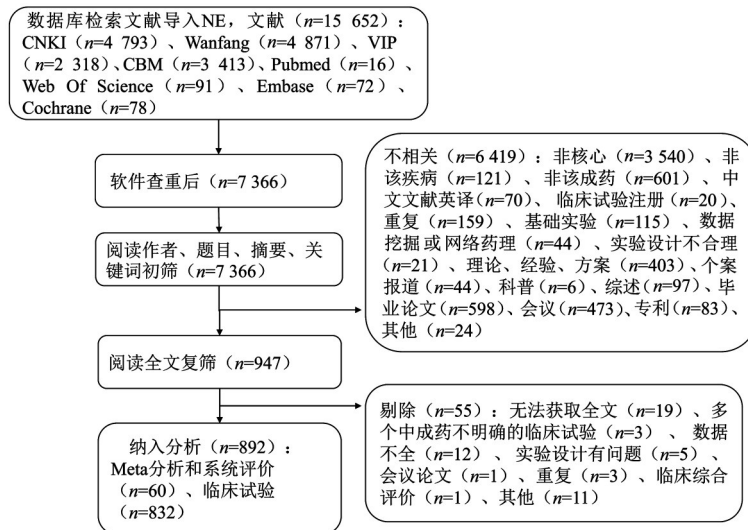


图1 16种中成药文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening process for 16 kinds of Chinese patent medicines

年份分别是2011年(62篇)、2014年(61篇)、2020年(63篇)。见图3。

**2.2.4 临床研究发表地区分布** 临床研究发表地区分布涉及33个省市自治区,其中湖北省发表数量最高,达76篇。发表文献数量达到40篇及以上的有11个,湖北(76篇)>河北(72篇)>山东(68篇)>广东(51篇)>江苏(51篇)>河南(49篇)>北京(48篇)>上海(46篇)>四川(43篇)>浙江、辽宁(41篇)。

**2.2.5 研究资助情况** 纳入研究中有16项研究有

药企资助,290项研究仅有非营利性组织资助,即政府等资助,586项研究无资金资助。

**2.2.6 疾病类型及研究对象** 对目标药物为单个中成药,并且实验组未与其他中成药或中医疗法联用的临床研究文献的疾病类型及干预对象进行统计,共有475篇文献。将475项研究按照药物分类统计其研究疾病类型,并统计各疾病类型中的特殊研究对象。需要说明的是由于部分研究未对糖尿病肾病分期标准进行说明,且分期标准不统一,故

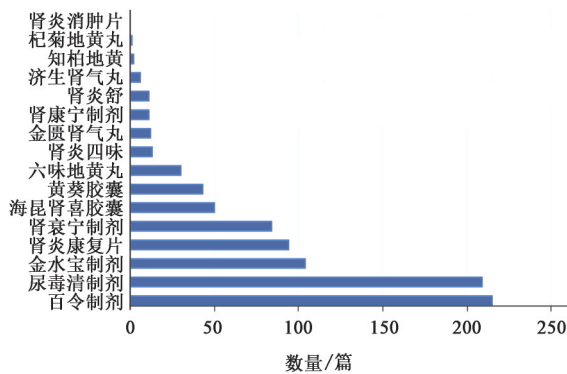


图2 16种中成药各纳入文献数

Fig. 2 Number of included literatures of 16 proprietary Chinese patent medicines

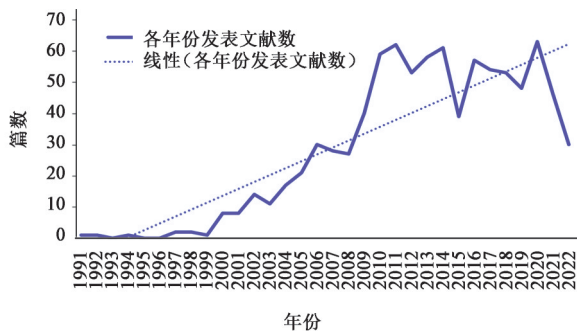


图3 16种中成药各年份发表的文献数

Fig. 3 Literature numbers of 16 Chinese patent medicines published in each year

本研究未统计糖尿病肾病分期。另外将原发性肾病综合征与未说明具体类型的肾病综合征合并统计。其中以糖尿病肾病研究数量最多(205项, 42.80%), 其次为慢性肾衰竭(119篇, 24.84%)。所有中成药的研究对象及数量占比见增强出版附加材料。中成药治疗各类CKD的范围广。多种中成药研究对象为特殊人群(老年、儿童)。

**2.2.7 干预措施分析** 对目标药物为单个中成药, 并且实验组未与其他中成药或中医疗法联用的475项临床研究文献的比较类型进行统计。经统计发现, 研究数量最多的比较类型是加载试验, 即在常规治疗方案或均用某种西药的基础上观察所研究的中成药是否具有增效协同作用, 包括中成药+常规治疗: 常规治疗(145篇, 30.53%)、中成药+西药+常规治疗: 西药+常规治疗(214篇, 45.05%) 2种类型, 研究总量高达359篇, 累计占比75.58%。其中共有4项研究对中成药服用剂量不同进行分组。黄馨等<sup>[17]</sup>的研究分为对照组在常规治疗基础上加用百令胶囊1 g, 口服, 3次/d, 观察组在常规治疗基础上加用百令胶囊2 g, 口服, 3次/d。郑鑫等<sup>[18]</sup>研究分为对照组, 百令胶囊低剂量组为每次2粒、每日

3次, 百令胶囊高剂量组为每次6粒、每日3次。汪贤聪等<sup>[19]</sup>的研究分为对照组, 尿毒清常规剂量组为每日口服25 g, 尿毒清大剂量组额每日口服40 g。符薇薇等<sup>[20]</sup>研究分为非布司他单用组, 大、中、小剂量联合组, 联合组分别给予百令胶囊3、2、1 g/次, 均3次/d。以上常规剂量、大剂量、小剂量为各项研究自行制订分组标准。见表4。

**2.2.8 疗效评价、中医证候评价** 在本研究纳入的892项研究中, 对临床疗效评价、中医证候评价结局指标进行统计, 共有192项研究采用以上结局指标评价药物疗效。其中36项研究对中医证候进行评价体现中医药治疗特点及优势, 课题组对这些评价标准进行统计。其中以《中药新药临床指导原则》作为评价参考标准的最多, 有24项, 有6项研究的参考标准未注明出处或为自拟。见表5。

### 3 讨论

本研究分析了三大目录中治疗CKD中成药的药品信息和研究证据现况。纳入的16种中成药, 除六味地黄丸、杞菊地黄丸、知柏地黄丸、济生肾气丸、金匮肾气丸为传统中药制剂外, 余药物均为现代中医药针对CKD疾病特点所制的中成药。该16种中成药功效围绕CKD的病机, 从肺、脾、肾三脏出发, 主要功效分为扶正类、泄浊类、扶正泄浊并用类。扶正以肺脾肾三脏腑为主, 补气、益精、温阳、滋阴为用。泄浊法用通腑、化浊、排毒、清热、渗湿、利尿、消肿等。CKD病机复杂, 不同类型的CKD病因病机不同, 不同阶段病因病机亦有所不同, 临床选择中成药需辨证论证。本研究中治疗CKD的中成药临床研究数量自1999年起不断增长趋势, 自2011年增幅停滞, 可能与中成药投入市场应用稳定有关。尽管如此, 近10年(2012—2021年)临床研究数量达562篇, 占总研究量的63.00%。研究地区遍及33个省市自治区。通过本研究可知治疗CKD的中成药临床研究已经取得一定进展, 然仍存在一些问题。

药品说明书是由药品生产企业提供, 并经国家药品监督管理部门批准, 包含药品安全性、有效性等重要科学数据, 用以指导安全、合理使用药品的技术性资料<sup>[27]</sup>, 是医务人员及患者了解药品的重要途径。然而本研究纳入的16种中成药的药品说明书均较简略, 无药物动力学说明, 不良反应事项缺如, 对于特殊人群的用药指导多数未明确标明, 不符合说明书的“可读性”与“可操作性”规范, 这是目前中成药说明书普遍存在的问题<sup>[27-29]</sup>。药品说明

表4 16种中成药临床研究的比较类型分类汇总

Table 4 Summary of the comparative types of clinical studies of 16 Chinese patent medicines

干预:对照	频数/篇	频率/%
中成药+常规治疗	15	3.16
中成药+常规治疗:常规治疗	145	30.53
中成药+西药+常规治疗:常规治疗	6	1.26
中成药+常规治疗:西药+常规治疗	28	5.89
中成药+常规治疗:健康人	1	0.21
中成药+西药+常规治疗:西药+常规治疗	214	45.05
中成药高剂量+常规治疗:中成药低剂量+常规治疗*	1	0.21
中成药+常规治疗:安慰剂+常规治疗	1	0.21
中成药+西药+常规治疗+透析:西药+常规治疗+透析	2	0.42
中成药+常规治疗+透析:常规治疗+透析	8	1.68
中成药+西药1+西药2+常规治疗:西药1+西药2	12	2.53
中成药+常规治疗:常规治疗:健康人	4	0.84
中成药+常规治疗:安慰剂+常规治疗:健康人	1	0.21
中成药+激素+常规治疗:激素+常规治疗:健康人	1	0.21
中成药+西药+常规治疗:西药+常规治疗:常规治疗	12	2.53
中成药+中药+常规治疗:中药+常规治疗	1	0.21
中成药+西药+常规治疗:中成药+常规治疗:西药+常规治疗	11	2.32
中成药+高通量血液透析+常规治疗:高通量血液透析+常规治疗:低通量血液透析+常规治疗	2	0.42
中成药+血液透析+常规治疗:中成药+常规治疗:常规治疗	1	0.21
中成药大剂量+常规治疗:中成药常规剂量+常规治疗:常规治疗*	2	0.42
中成药+西药1+西药2+常规治疗:西药1+西药2+常规治疗:西药1+常规治疗	1	0.21
中成药大剂量+西药+常规治疗:中成药常规剂量+西药+常规治疗:中成药小剂量+西药+常规治疗:西药+常规治疗	1	0.21
中成药+西药+常规治疗:中成药+常规治疗:西药+常规治疗:常规治疗	3	0.63
中成药+西药1+常规治疗:中成药+常规治疗:西药1+常规治疗:西药2+常规治疗	1	0.21
中成药+透析+常规治疗:中成药+常规治疗:透析+常规治疗:西药+常规治疗	1	0.21

表5 16种中成药临床研究的中医证候评价参考标准

Table 5 Evaluation criteria for traditional Chinese medicine syndromes of clinical studies of 16 Chinese patent medicines

评价标准	疗效	积分	疗效+积分	总计
中药新药临床研究指导原则 <sup>[21-22]</sup>	4	18	2	24
中医病证诊断疗效标准 <sup>[23]</sup>		1		1
中医内科常见病诊疗指南 <sup>[24]</sup>		1		1
慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) <sup>[25]</sup>	1	1		2
糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) <sup>[26]</sup>		1		1
糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) <sup>[26]</sup> +中药新药临床研究指导原则 <sup>[22]</sup>		1		1
未注明出处/自拟	1	5		6

注:“疗效”在研究中用有效例数和有效率表示,“积分”在研究中以计分的形式体现

书的简略从侧面反映了中成药治疗CKD的临床研究及基础研究不充分、不全面的问题,需要更高质量的临床研究为临床用药提供指导。同时,很多中成药未对适应证中的中西医病名明确对应,建议明确适用中医及西医病名。另外,在查阅本研究纳入

的16种中成药药品说明书的过程中,笔者发现尿毒清、六味地黄丸、知柏地黄丸药品说明书较为详细,在注意事项及服用方法言辞详尽,且体现了中医药特色,可为说明书制定提供范例参考。如何在保留中医药特色的同时,结合临床研究、基础研究的数

据支撑,研制内容齐全、规范的药品说明书对中成药的应用和推广具有重要意义。

临床研究设计上,大多数文献存在缺少样本量计算,干预措施设计不合理,试验类型选择不合理等问题。本研究共检索、纳入892篇文献,其中357篇文献存在多种中成药联用或中成药非目标药物等情况,无法体现中成药的临床疗效。这些文献中,有233篇文献临床实验设计目标药物为其他药物,即中成药为对照组干预措施,除此之外,有103篇文献的临床试验设计不能验证中成药的阳性结果,包括多种成药、汤剂、灌肠、艾灸等其他中医疗法联用,21篇文献中成药与西药联用未排除西药疗效。这些研究从设计上是不合理的,造成了一定的资源浪费。2019年喻佳洁等<sup>[30]</sup>提出中成药临床研究存在的共性问题并提出改进建议:①研究者应明确临床问题,是需确证性证据还是验证性证据,根据目的不同选择试验设计类型(随机对照试验、队列研究、病例-对照研究等),例如在中成药治疗CKD的问题上,优选确证性证据,以肯定或否定中医药单用或联用的疗效;②注意观察全病程的发展情况:自然转归、预防、治疗、康复等,准确定位问题、提供干预、评价效果,列出CKD的整个疾病发展过程,不同发展过程主要的治疗方案;③研究结论应基于当前可得最佳证据,实事求是,肯定、否定及不确定都需要证据说明;④说明研究存在的局限性和改进建议。

在中医证候特点及其疗效的评价标准方面,经本研究统计,纳入研究对疗效评价及中医证候特点评价标准不一,2篇文献对评价标准未做详细描述,5篇文献对评价标准引用为其他试验,而非原始标准文献,引用不规范。笔者通过对文献进一步检索发现,其引用评价标准多为《中药新药临床研究指导原则》<sup>[21-22]</sup>,因此,课题组建议研究团队在引用评价标准时进一步明确原始标准,规范标准引用使得临床评估更具一致性。另外,本研究虽未纳入其他类型的临床研究,但在检索过程中,课题组发现仅肾炎舒、海昆肾喜有不良反应的个案报道<sup>[31-32]</sup>,对六味地黄丸不同提取方法对于丹皮酮测量的影响<sup>[33]</sup>,肾炎康复片薄膜生产工艺研究以及肾炎康复片、百令胶囊有经济学研究的相关文献<sup>[34-36]</sup>。中成药是丰富的中医药现代化资源,随着研究的进步,针对中成药治疗CKD应开展更全面的临床研究。

2013年一项有中国科学家参与的改善全球肾脏病预后工作组(KDIGO)制定的指南中不推荐中

草药治疗CKD引起反思<sup>[37]</sup>。中医中药在治疗CKD中取得了明确的临床疗效,且具有现代医学无法替代的疗效及特色。但由于中医药的复杂性、网络性、系统性的特点,既往的研究方法存在明显的局限性。作为供临床应用的中成药,不但要具备相应的药名、用法用量、规格和特定的质量标准及检验方法,而且要有确切的疗效,明确的适用范围、应用禁忌与注意事项。然而我国中成药研究起步较晚,受限于中医药的学科特点发展较为缓慢,中成药的临床研究及应用都存在很多不合理的地方。近年,国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目的实施推动了中成药治疗各类疾病的临床应用规范化。另系统生物学技术如转录组学、基因组学、蛋白组学、代谢组学的发展和成熟,也为中成药治疗CKD有效性和安全性的临床研究提供了更多的工具和方法。如何在保留中医药特色的情况下,使中成药临床使用更加规范化、临床研究设计更为严谨、且具有更高社会价值及经济学效益是当代中医人面临的问题。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 《慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识》编写组. 慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 791-801.
- [2] JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives[J]. Lancet, 2013, 382(9888): 260-272.
- [3] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [4] World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability[EB/OL]. [2022-10-26]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
- [5] 王海燕. 肾脏病临床概览[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 439-479.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Sup, 2013, 3(1): 1-150.
- [7] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准: 中医临床诊疗术语疾病部分[M]. 北京: 中国标准出版社,

- 1997;16.
- [8] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案(2010年版)[M]. 北京:中国中医药出版社,2010.
- [9] 国家中医药管理局. 中成药临床用药指导原则·国中医药医政发[2010]30号[EB/OL]. [2022-08-15]. <http://www.satcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [10] 郑颖,蔡广研,陈香美. 慢性肾脏病患者中成药使用现状:一项全国性、多中心、横断面研究[C]//中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2018年学术年会论文摘要汇编.[出版者不详],2018:1.
- [11] 占婧,于群,乔延恒,等. 近10年中成药治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 山东中医杂志,2020,39(7):743-748.
- [12] 中成药治疗优势病种临床应用指南标准化项目组. 中成药治疗慢性肾脏病3~5期(非透析)临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(3):261-272.
- [13] COLQUHOUN H L, LEVAC D, O'BRIEN K K, et al. Scoping reviews: Time for clarity in definition, methods, and reporting[J]. J Clin Epidemiol, 2014, 67(12):1291-1294.
- [14] ARKSEY H, O'MALLEY L. Scoping studies: Towards a methodological framework [J]. Int J Social Res Methodol, 2005, 1(8):19-32.
- [15] 高亚,葛龙,李伦,等. Scoping Review撰写方法简介[J]. 中国药物评价,2018,35(5):321-324.
- [16] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(7):467-473.
- [17] 黄馨,白瑜,黄群,等. 不同剂量百令胶囊联合常规治疗对慢性肾功能不全患者疗效观察[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(2):81-84.
- [18] 郑鑫,陈熠,邓跃毅. 不同剂量百令胶囊对慢性肾脏病3~4期患者肾功能及细胞免疫的影响[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(4):417-423.
- [19] 汪贤聪,汪永辉,彭梅,等. 尿毒清颗粒治疗慢性肾脏病4期患者疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(5):72-74.
- [20] 符薇薇,陈洁,陈兴强,等. 不同剂量百令胶囊联合非布司他对慢性肾功能不全伴高尿酸血症患者肾功能及血脂水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(18):3572-3576,3562.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. [出版者不详],1993.
- [22] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:162.
- [23] 国家中医药管理局药政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [24] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南:中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:151.
- [25] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.
- [26] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [27] 张建民,冯玲玲. 中成药说明书的现状调查及修订建议[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):263-265.
- [28] 李秀贤,贾树娟,许多,等. 有效控制中药ADR从中药说明书做起[J]. 中华中医药学刊,2014,32(11):2581-2584.
- [29] 孙亮,项艳,胡珍. 某中医院中药说明书规范化调查与问题探讨[J]. 中医药管理杂志,2021,29(22):48-50.
- [30] 喻佳洁,高学敏,李平,等. 中成药标准化指南制订的思考与建议:以慢性肾脏病为例[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(12):1477-1480.
- [31] 骆松梅贺悦. 肾炎舒致听力下降2例[J]. 现代中西医结合杂志,2002(9):868.
- [32] 颜明,王宝庆. 海昆肾喜胶囊致不良反应2例[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(12):1022.
- [33] 蔡进章,潘晓军,章波,等. 不同提取方法对六味地黄丸中丹皮酚含量测定的影响[J]. 中国临床药学杂志,2009,18(5):305-306.
- [34] 刘建君,周乐华,李永仓,等. 肾炎康复片薄膜包衣生产工艺的研究[J]. 中草药,2000,31(8):591-592.
- [35] 官海静,韩晟,王雅楠,等. 肾炎康复片联合西医常规治疗糖尿病肾病的药物经济学研究[J]. 中国新药杂志,2017,26(20):2491-2496.
- [36] 何玉梅,李薇,朱贺,等. 百令胶囊联合西医常规治疗方案治疗慢性肾衰竭的药物经济学研究[J]. 中国药事,2022,36(8):862-871.
- [37] 毕礼明,王朝晖. 对KDIGO指南中“推荐不要使用草药治疗慢性肾脏病”的探讨与思考[J]. 中华中医药杂志,2016,31(10):3864-3869.

[责任编辑 王鑫]