

金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的系统评价

聂玲辉¹, 孙升云^{2*}, 伍志勇³, 徐梅¹, 颜显欣¹, 黄少君¹

(1. 暨南大学医学院, 广州 510632; 2. 暨南大学学报(自然科学与医学版)编辑部, 广州 510632;
3. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

[摘要] **目的:**评价金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭(CRF)的疗效和安全性,为指导临床获得更好的循证医学依据。**方法:**按 Cochrane 标准,运用系统评价方法,全面检索图书馆 PubMed(1966~2011年),中国生物医学文献数据库(1977~2011年11月)和中国期刊全文数据库(1994~2011年11月)等数据库,收集以金水宝胶囊为干预措施治疗慢性肾功能衰竭的随机对照试验(RCT)。按 Cochrane 系统评价方法,由2位研究者独立地对符合纳入标准的试验进行资料提取,并进行研究方法的质量评估和对提取的有效数据进行 Meta 分析。**结果:**有8个试验,共710例 CRF 患者符合纳入标准,Meta 分析结果显示,在常规治疗的基础上加用金水宝胶囊治疗 CRF 能更好改善肾功能,提高患者的生存质量。其改善指标数据如下:血尿素氮 [MD-2.23, 95% CI (-2.60, -1.85), $P < 0.000\ 01$]; 肌酐 [MD-40.71, 95% CI (-45.68, -35.75), $P < 0.000\ 01$]; 24 h 尿蛋白定量 [MD-0.17, 95% CI (-0.31, -0.03), $P = 0.02$]; 内生肌酐清除率 [MD-25.71, 95% CI (-26.36, -25.06), $P < 0.000\ 01$]**结论:**现有证据表明,在常规治疗的基础上联合金水宝胶囊可有效延缓慢性肾功能衰竭患者肾功能的进展且副作用较小。由于本研究样本量小,又缺乏高质量的多中心、双盲、随机对照实验,故对金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的有效性 & 安全性做出全面肯定的评价还有待进一步研究。

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 金水宝胶囊; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0005-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120327.2700.003 **[网络出版时间]** 2012-03-27 14:39

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120327.1439.003.html>

Systematic Evaluation on Jinshuibao Capsule for Chronic Renal Failure

NIE Ling-hui¹, SUN Sheng-yun^{2*}, WU Zhi-yong³, XU Mei¹, YAN Xian-xin¹, HUANG Shao-jun¹

(1. Jìnan University School of Medicine, Guangzhou 510632, China;

2. Jìnan University Journal, Guangzhou 510632, China;

3. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To obtain the effect and safety of Jinshuibao capsule in treatment of patients with chronic renal failure (CRF). **Method:** We searched PubMed (1966—2006), CNKI (1994—2011) databases and so on, and retrieved by computer and manual search to collect randomized controlled trial (RCT) on Jinshuibao capsule in treatment of chronic renal failure from 1979 to 2011. Two researchers independently executed a data extraction according to the inclusion criteria of Trials and quality assessment, Meta analysis was carried out. **Result:** A total of 8 trials involving 710 patients were included in the meta-analysis, which indicated that Jinshuibao capsule combined with conventional treatment in curing of chronic renal failure was more effective in ameliorating renal function and improving the quality of life than only using Jinshuibao capsule. These indexes included as follows: blood urea nitrogen (BUN) [MD-2.23, 95% CI (-2.60, -1.85), $P < 0.000\ 01$]; serum creatinine (SCr) [MD-40.71, 95% CI (-45.68, -35.75), $P < 0.000\ 01$]; 24 hpro [MD-0.17, 95% CI (-0.31, -0.03), $P = 0.02$]; creatinine clearance rate (CCr) [MD-25.71, 95% CI (-26.36,

[收稿日期] 20111124(010)

[第一作者] 聂玲辉, 硕士, 从事中西医结合临床肾病研究, E-mail: nielinghui1213@163.com

[通讯作者] * 孙升云, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合临床肾病研究, Tel: 15521232388, E-mail: nielinghui1213@163.com

-25.06), $P < 0.000\ 01$]。 **Conclusion:** Based on conventional treatment, Jinshuibao capsule can effectively relieve the progress of renal function in patient with chronic renal failure and has low side-effect, but further research work should be needed.

[**Key words**] chronic renal failure; Jinshuibao capsule; system evaluation; Meta analysis

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)是各种原发性或继发性慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)所致进行性肾功能损害所出现的一系列症状或代谢紊乱组成的临床综合征。其具有起病隐匿、病情危重、病程长、预后差、就医费用高等特点,目前除血液净化、腹膜透析和肾移植外,尚无理想治疗方法。近年来中医药治疗 CRF 的临床研究已凸显优势,目前已有较多报道并且疗效卓越,其中金水宝胶囊能有效改善慢性肾衰患者的肾功能变化,提高患者的生活质量,延缓慢性肾功能衰竭的进程。为获得有关金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的临床疗效和安全性的最佳证据,本研究通过对已发表的金水宝胶囊治疗 CRF 的随机对照试验(RCT)进行了系统评价,以便更好的指导临床。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 试验设计和研究类型 随机对照试验,无论是否采用盲法;金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭(慢性肾功能不全)的采用或不采用盲法的随机对照试验的全文和摘要均被纳入,不受语种限制。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①任何原发性或继发性病因引起的 CKD,患者性别、年龄、种族、病程等不限。②诊断标准参照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所制定的 CRF 诊断标准,分期标准参照美国肾脏病基金会制定的慢性肾脏病临床实践指南(K/DOQI)提出的肾功能分期标准^[1]分为 5 期。排除标准:已接受透析治疗或肾移植者,包含有其他干预因素者。

1.1.3 干预措施 常规治疗加金水宝胶囊与单用常规治疗的比较。这些药物的剂量、疗程均不受限制。试验组采用在常规治疗基础上加用金水宝胶囊,包含不同生产厂商生产的剂型、剂量、用法、疗程不限,一般为口服,每次 4~6 粒,每日 3 次。对照组采用常规治疗。常规治疗指低盐低蛋白饮食,控制血糖、血压、血脂、抗感染等措施;二者比较具有可比性。

1.1.4 疗效判定指标 主要指标:治疗后进展到需要进行透析或肾移植的人数及死亡率等,但文献中都未涉及到,故本研究主要侧重于次要指标;次要指标:血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐

(serum creatinine, SCr)、内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr)、24 h 尿蛋白定量(24 hpro)。

1.2 资料来源及主要检索词

1.2.1 资料来源 ①计算机检索 PubMed(1966~2011 年)、Cochrane 协作网、Cochrane Central Register of Controlled Trials、英文生物医学期刊文献数据库(EMCC, 2000~2011 年)、中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc, 1994~2011 年)、CNKI 数字图书馆(1994~2011 年)、Google、Wikipedia、百度等商业搜索引擎网上检索(截至 2011 年 12 月)。②手工检索相关杂志:《中华肾脏病杂志》、《中华内科杂志》、《中华实用内科杂志》、《中国现代应用药学》、《中国药理学杂志》、《中国临床药理学杂志》、《中国药事》、《中国临床药理学杂志》。③追踪检索参考文献。

1.2.2 中英文检索词 慢性肾功能衰竭、慢性肾功能不全、慢性肾脏病、金水宝胶囊、金水宝,随机,系统评价,Meta 分析等;chronic renal failure, chronic renal dysfunction, chronic kidney disease, Jinshui treasure capsule, jinshuibao, system evaluation, random, Meta-analysis etc。英文检索词按照 MeSH 主题词表与自由词结合产生。

1.3 方法

1.3.1 方法学质量评价与资料提取 制定并严格按照纳入/排除标准筛选文献,对检索收集到的文献,分别由 2 名评价者独立进行方法学质量评价和资料提取,并进行交叉核对,若遇分歧则通过讨论或由第 3 位研究人员协助解决。研究的方法学质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的简单方法,对每个研究的质量评价包括以下主要内容:①是否描述了具体的随机分配方法。②是否采用了分配隐藏,方法是否正确。③是否采用盲法评价疗效。④是否描述了失访和退出的发生情况,如有退出或失访情况,是否进行了意向性治疗分析^[2];如果 4 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小(A 级);如果其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足即不清楚则该研究存在偏倚的可能性中等(B 级);如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足即未采用或不正确,则该研究存在高度偏倚的可能性(C 级)^[3,4]。

1.3.2 统计分析 采用 Cochrane 协作网推荐的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。各纳入文献研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。若纳入研究结果具有足够一致性,Meta 分析选择固定效应模式;若纳入研究结果存在异质性,Meta 分析选择随机效应模式。对分类变量采用相对危险度 (relativerisk, RR) 或比值比 (odds ratio, OR) 进行分析,并计算 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 对连续变量采用加权均数差 (wighted mean difference, WMD) 进行分析,并计算 95% CI。

2 结果

2.1 纳入研究的特点 最初检索到相关文献 45 篇,通过阅读题目及摘要后,排除综述类文献,筛选得到治疗性临床试验性文章 35 篇,排除非随机对照试验研究和 2 篇重复的文献,最后共有 8 个试验^[5-12]符合纳入标准而被纳入,共 710 例 CRF 患者,被随机分配到接受金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗两组当中,其中治疗组 446 例,对照组 264 例,所有研究均在中国国内进行。所纳入的临床试验的具体特点见表 1。

表 1 临床试验具体特点

作者	出版年份/年	治疗组/例	对照组/例	男性/例数	疗程/周	干预措施	副作用/例	随访/例
王永亮 ^[5]	2010	82	24	-	12	金水宝胶囊	0	0
陈钦中 ^[6]	2006	36	31	32	4	金水宝胶囊	0	0
胡文兴 ^[7]	2008	15	15	12	8	金水宝胶囊	0	0
陈英华 ^[8]	2011	62	62	74	8	金水宝胶囊	0	0
陈钦开 ^[9]	2003	164	48	130	8	金水宝胶囊	0	0
武文成 ^[10]	2007	24	22	24	4	金水宝胶囊	0	0
吕芳 ^[11]	2010	30	30	34	12	金水宝胶囊	0	0
严志林 ^[12]	2005	33	32	33	24	金水宝胶囊	0	0

2.2 纳入研究的方法学质量 纳入的 8 篇文献均未提出具体的随机方法;所有试验均未描述是否采用双盲法;由于所有研究均未提及随访,故所有试验均未报告受试者退出失访的情况。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 对血尿素氮的影响 共有 8 个试验 (710 例) 比较金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对 CRF 患者血尿素氮的影响并给出具体数值^[5-12],对其进行合并分析,Meta 分析结果显示:各试验间存在异质性 ($P < 0.000 01$),故采用随机效应模型。降低血尿素氮的效果金水宝胶囊加常规治

疗方法优于单用常规治疗,两组间差异有统计学意义 [MD-2.23, 95% CI (- 2.60, - 1.85), $P < 0.000 01$] (图 1)。

2.3.2 对血肌酐的影响 7 个试验 (645 例) 详细比较金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对 CRF 患者血肌酐的影响^[5-11],对其进行合并分析,Meta 分析结果显示:各试验间无异质性 ($P = 0.20$),降低血肌酐的效果金水宝胶囊加常规治疗方法优于单用常规治疗,两组间差异有统计学意义 [MD-40.71, 95% CI (- 45.68, - 35.75), $P < 0.000 01$] (图 2)。

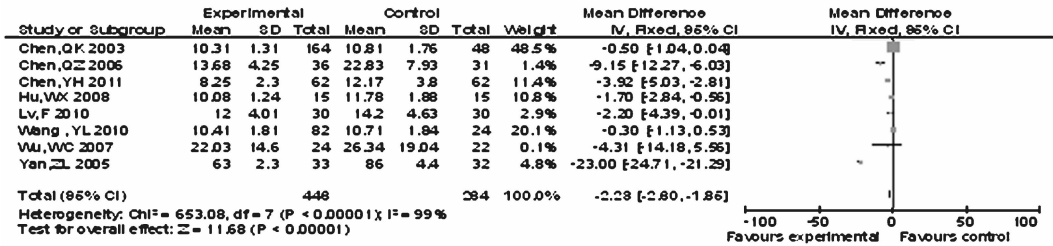


图 1 金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对血尿素氮影响的 Meta 分析

2.3.3 对 24 h 尿蛋白定量的改善情况 共有 4 个试验 (413 例)^[5,7,9,12] 纳入比较,Meta 分析结果显示:各试验间无异质性 ($P = 0.16$),金水宝胶囊加常规治疗对改善 CRF 患者的 24 h 尿蛋白定量优于单

用常规治疗,两组间差异有统计学意义 [MD-0.17, 95% CI (- 0.31, - 0.03), $P = 0.02$] (图 3)。

2.3.4 对内生肌酐清除率的影响 3 个试验 (237 例)^[6,8,10] 比较金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治

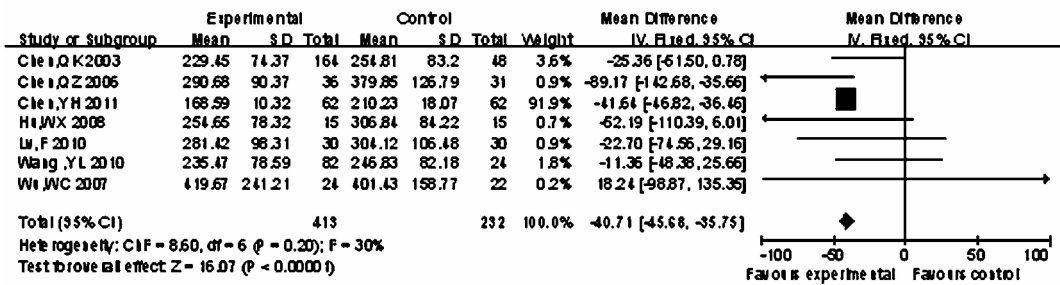


图 2 金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对血肌酐影响的 Meta 分析

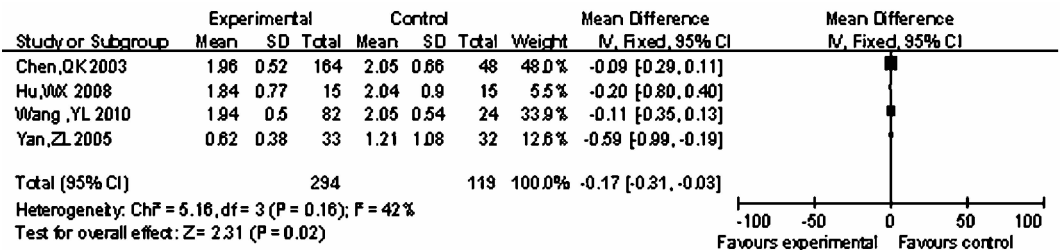


图 3 金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对 24 h 尿蛋白定量影响的 Meta 分析

疗方法对 CRF 内生肌酐清除率的影响, 对其进行合并分析, Meta 分析结果显示: 各试验间存在异质性 ($P < 0.00001$), 故采用随机效应模型。对增加内生肌

酐清除率的效果金水宝胶囊加常规治疗方法优于单用常规治疗, 两组间差异有统计学意义 [MD: -25.71, 95% CI (-26.36, -25.06), $P < 0.00001$] (图 4)。

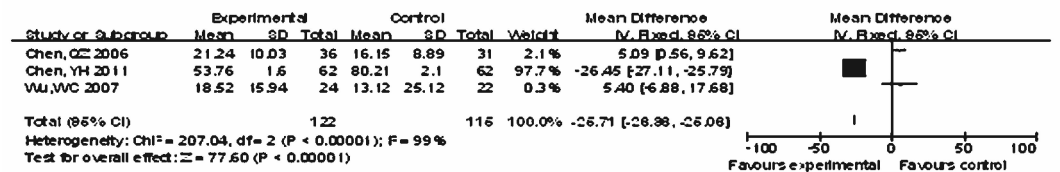


图 4 金水宝胶囊加常规治疗与单用常规治疗方法对内生肌酐清除率影响的 Meta 分析

3 讨论

金水宝胶囊系冬虫夏草菌的发酵制品, 具有补肾益肺、填精补虚的功效, 现代药理表明金水宝胶囊能够舒张血管、降低血压、松弛血管平滑肌、保护动脉血管壁、提高细胞免疫功能、促进正氮平衡^[13], 同时还具有抑制间质纤维化、减轻肾小球的病理变化和保护以及改善肾功能的作用^[14-15], 从而被广泛应用于临床 CRF 治疗中。

3.1 纳入试验的质量分析 本系统评价所纳入文献数量较少 (仅 8 篇), 样本量较小 ($n = 710$), 方法学质量不高, 这些因素会产生偏倚, 从而影响本文结论, 存在的质量缺陷主要归纳为以下几个方面: ① 8 个试验均未描述具体的随机方法及未提及分配隐藏; ② 8 个试验均未描述是否采用双盲法; ③ 所有试验均未描述副作用情况; ④ 所有试验均未报告受试者退出失访的情况, 金水宝胶囊多以口服为主, 而且 CRF 是慢性病, 治疗时间长, 甚至需要终身服药, 长期随访尤为重要, 所以无法判定其长期疗效; ⑤ 所有试验均未采用健康相关的生活质量的改善情况作为

疗效判断指标。由于纳入的试验质量普遍偏低, 从而会影响结论的真实性和可靠性, 故应谨慎地看待以上结论。

3.2 改善肾功能的疗效分析 Meta 分析结果显示金水宝胶囊治疗组与对照组相比较, 在提高 CRF 患者治疗降低尿素氮、降低血肌酐、增加内生肌酐清除率、降低 24 h 尿蛋白效果方面, 金水宝胶囊治疗组优于对照组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 对临床实践及进一步研究的指导意义 慢性肾脏疾病发病率高、病程长、患者生存质量低, 目前国内研究对大多慢性肾病尚无特效治疗方法, 目前治疗的目的主要是改善肾功能的各项指标, 从而延缓慢性肾衰竭的进程和改善患者的生存质量, 而本研究很少报道患者生存质量, 尤其是远期随访结果, 故笔者认为今后的临床试验应特别强调下列几个方面: ① 研究结果不应只局限 BUN, SCR, CCR 等客观指标, 还应包括与患者生存治疗密切相关的结果测量指标, 如生活质量积分改善; ② 尽可能的是多中心、大样本、双盲、随机对照试验; ③ 统一金

水宝胶囊的用量;④观察时间应一致,尽可能采用同一种大家所公认的诊断标准;⑤因增加副作用的观察和随访;⑥安慰剂对照。

[参考文献]

[1] K/DOQ I. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(Sup1):S1.

[2] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4 [updated March 2005] [DB/CD]. The Cochrane Library, Issue 2, 2005.

[3] 李琰,毛旭明,周阿高,等. 中医药辨证治疗功能性便秘疗效的荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):207.

[4] 周阿高,李琰. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1):120.

[5] 王永亮. 金水宝胶囊对慢性肾衰患者的临床干预研究[J]. 吉林医学, 2010, 31(9):1196.

[6] 陈钦中. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能不全 36 例临床观察[J]. 中国医学文摘, 2006, 27(5):459.

[7] 胡文兴. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能不全的疗效观察[J]. 药物与临床, 2008, 5(5):59.

[8] 陈英华,林永明,许邑匡. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能不全患者的临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2011, 2(2):73.

[9] 陈钦开,周静,罗水敏,等. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭 164 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(5):43.

[10] 武文成,孟涛. 金水宝胶囊辅助治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 中国中医急诊, 2007, 16(12):1473.

[11] 吕芳. 金水宝胶囊改善慢性肾衰竭患者微炎症和营养不良作用的观察[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(5):430.

[12] 严志林. 金水宝胶囊治疗慢性肾病疗效观察[J]. 辽宁中医学院学报, 2005, 7(4):372.

[13] 戴勇,魏成功. 金水宝胶囊合家庭氧疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生存质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):206.

[14] 赵晓霞,马田田,张永丽,等. 双参苓颗粒治疗慢性肾功能衰竭的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):115.

[15] 王刚,吴中秋,郭晓玲. 金水宝胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 河北中医药学报, 2006, 21(2):9.

[责任编辑 邹晓翠]

欢迎订阅 2012 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于 1995 年 10 月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、资源与鉴定、药物代谢、药理、毒理、临床、综述、学术交流、信息等栏目,交流方剂的药理学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊为半月刊,16 开本,288 页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。2012 年每期定价 25 元,全年 24 期定价为 600 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:BM4655。欢迎订阅。本刊编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街 16 号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:czd@vip.sina.com,网址:www.syfjzz.com。