

大黄中药制剂治疗慢性肾衰竭的有效性与安全性的网状 Meta 分析^Δ

张梅梅*, 陈艳琰#, 赵琦, 徐顶巧, 乐世俊, 付瑞嘉, 杨洁, 唐于平(陕西中医药大学陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 西安 712046)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1355-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.017



摘要 目的:运用网状 Meta 分析,比较大黄中药制剂治疗慢性肾衰竭的临床疗效和安全性。方法:计算机检索万方数据库、维普数据库、中国知网、中国生物医学文献服务系统、Embase、PubMed 和 the Cochrane Library 等数据库,纳入大黄中药制剂治疗慢性肾衰竭的临床随机对照试验(对照组采用常规治疗,观察组在对照组基础上采用大黄中药制剂辅助治疗)。检索时限为 2015 年 1 月至 2022 年 2 月。2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取并进行偏倚风险评价,采用 RevMan 5.4.1、Stata/MP 16、R 3.6.1 软件进行数据分析。结果:最终纳入 31 篇文献,包括 2 452 例患者,涉及常规治疗、尿毒清颗粒、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液、大黄附子汤以及肾衰方。网状 Meta 分析结果显示,肾衰宁胶囊/片/冲剂、尿毒清颗粒、大黄附子汤分别联合常规治疗在提高临床有效率方面的效果较优;肾康注射液、肾衰方、尿毒清颗粒分别联合常规治疗在降低血肌酐水平方面的疗效较优;尿毒清颗粒、肾衰方、肾康注射液分别联合常规治疗在降低尿素氮水平方面的疗效较优。尿毒清颗粒、大黄附子汤、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液分别联合常规治疗均能减少不良反应的发生。结论:联合应用大黄中药制剂辅助治疗可降低慢性肾衰竭患者的血肌酐、尿素氮水平,提高临床有效率,减少不良反应的发生。慢性肾衰竭患者的临床用药,可根据治疗需要选择大黄中药制剂,以最佳治疗效果及最少不良反应为基准。

关键词 大黄中药制剂;慢性肾衰竭;临床疗效;网状 Meta 分析

Network Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Rhubarb Preparation in the Treatment of Chronic Renal Failure^Δ

ZHANG Meimei, CHEN Yanyan, ZHAO Qi, XU Dingqiao, YUE Shijun, FU Ruijia, YANG Jie, TANG Yuping (Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the clinical efficacy and safety of rhubarb preparation in the treatment of chronic renal failure by using network Meta-analysis. **METHODS:** Randomized controlled trials of rhubarb preparations in the treatment of chronic renal failure (the control group was given conventional therapy, while the observation group received rhubarb preparation based on the control group) were enrolled by retrieving databases of Wanfang Data, VIP, CNKI, SinoMed, Embase, PubMed and the Cochrane Library. The search period was from Jan. 2015 to Feb. 2022. Literature screening, data extraction and bias risk assessment were conducted by two researchers independently, the RevMan 5.4.1, Stata/MP 16 and R 3.6.1 software were adopted for data analysis. **RESULTS:** A total of 31 studies were enrolled, including 2 452 patients, involving conventional therapy, Niaoduqing granules, Shenshuaining capsules/tablets/granules, Shenkang injection, Dahuang Fuzi decoction and Shenshuai recipe. Results of network Meta-analysis showed that the combination of Shenshuaining capsules/tablets/granules, Niaoduqing granules and Dahuang Fuzi decoction with conventional therapy had better effects in improving clinical efficiency; the combination of Shenkang injection, Shenshuai recipe and Niaoduqing granules with conventional therapy had better efficacy in reducing blood creatinine; the combination of Niaoduqing granules, Shenshuai recipe and Shenkang injection had better efficacy in reducing urea nitrogen. The combination of Niaoduqing granules, Dahuang Fuzi decoction, Shenshuaining capsules/tablets/granules and Shenkang injection with conventional therapy can reduce the incidences of adverse reactions. **CONCLUSIONS:** The combined application of rhubarb preparation for adjuvant therapy can reduce the serum creatinine and urea nitrogen levels, improve clinical efficiency and reduce the incidences of adverse reactions in patients with chronic renal failure. Clinical medication for patients with chronic renal failure can be based on the therapeutic need to

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81974525);陕西省教育厅高校青年创新团队项目(2020 年)

* 硕士研究生。研究方向:中药配伍关系。E-mail: zhang9902122226@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中药配伍关系。E-mail: chenyanan59@163.com

choose rhubarb preparation, benchmark the best therapeutic effect and the least adverse effects.

KEYWORDS Rhubarb preparation; Chronic renal failure; Clinical efficacy; Network Meta-analysis

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是指各种病因引起缓慢进行性、不可逆的肾功能实质性损害,最终可导致肾功能完全丧失的临床综合征,其病程较长、病情复杂、并发症多、病死率高。2017年,全球有6.97亿例慢性肾脏病患者,其中近1/3生活在我国(1.32亿例)和印度(1.15亿例)^[1]。调查数据显示,我国成年人慢性肾脏病的患病率为10.8%^[2]。为延缓疾病进展,提高患者的生活质量,中医药已成为CRF的重要治疗方法。中医认为,CRF属于“癃闭”“肾劳”“关格”和“溺毒”等范畴,其病机多为脾肾虚衰,浊毒潴留^[3]。中药大黄因具通腑泄浊之功,在治疗CRF方面有显著疗效而被众多医家认可^[4]。含大黄的中药制剂,如尿毒清颗粒、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液、大黄附子汤、肾衰方等被广泛用于治疗CRF。临床研究结果证实,尿毒清颗粒、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液、大黄附子汤、肾衰方具有降逆泄浊、益气活血、通腑利湿的功效,能改善CRF早期症状、增加毒素的排出,改善和保护肾功能,延缓疾病进展、推迟透析时间等^[5-9]。目前,临床报道和数据研究结果均表明大黄中药制剂治疗CRF具有明显的临床疗效及较好的安全性^[10-11]。但仍存在以下问题:(1)目前已有的Meta分析多为单个大黄中药制剂与常规治疗的临床疗效比较,缺乏多种大黄中药制剂治疗CRF的整体性疗效评价;(2)对于多种大黄中药制剂,未系统进行疗效比较,如何根据病情选择最优的大黄中药制剂品种以及确定最佳的治疗方案仍待解决;(3)临床研究纳入的文献数量、样本量不足,临床异质性较大,可能会影响临床医师对各种大黄中药制剂治疗效果的判读,最终影响治疗效果。本研究采用网状Meta分析,比较5种不同大黄中药制剂间疗效与安全性的差异,排序得出各干预措施下的最优药物,为临床根据病情实际需要选用最优大黄中药制剂治疗CRF提供可靠的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

(1)研究类型:大黄中药制剂用于治疗CRF的临床随机对照试验(RCT),盲法类型不限。(2)研究对象:诊断为CRF、服用大黄中药制剂的患者,性别、年龄、种族、地域均不限。诊断标准为《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[12]。(3)干预措施:对照组患者采用常规治疗(饮食、血压、血糖、感染的控制以及并发症的治疗等);观察组患者在对照组的基础上,采用大黄中药制剂进行辅助治疗。两组患者组间均衡性较好,具有可比性。(4)结局指标:选取临床CRF常用诊断指标血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)以及临床有效率、不良反应发生率作为结局指标进行分析。(5)排除标准:①观察组、对照组使用的大黄中药制剂成分不明;②综述、会议、动物实验及其他单纯性描述药物药理实验的研究;③重复报告、研究设计不严谨、统计方法不合理或实验数据存在明显问题的文献;④无法获得结局指标的文献;⑤急性肾衰竭、肾功能不全(如感染、血压控制不佳等加重肾功能损害的可逆因素未被纠正)、灌肠治疗,已进行血液透析、结肠透析、腹膜透析以及肾脏替代治疗

的患者。

1.2 文献检索策略

计算机系统检索万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、Embase、PubMed和the Cochrane Library数据库,检索时限均为2015年1月至2022年2月。中文检索词为“大黄制剂”“慢性肾衰竭”“随机对照试验”“尿毒清颗粒”“肾衰宁胶囊/片/冲剂”“肾康注射液”“大黄附子汤”和“肾衰方”;英文检索词为“Rhubarb preparations”“randomized controlled trial”“kidney failure, chronic”“Niaoduqing granules”“Shenshuaining capsules/tablets/granules”“Shenkang injection”“Dahuang Fuzi decoction”和“Shenshuai recipe”。

1.3 文献筛选与资料提取

根据文献纳入与排除标准,2名研究者独立进行文献筛选,采用NoteExpress软件对检索出的文献进行查重,阅读标题及摘要进行初筛,然后阅读全文进行复筛。对纳入文献的第一作者、发表年份、性别年龄、干预措施、疗程、给药方式和结局指标等内容建立Excel资料表进行数据提取,后交叉整理核对数据,如有任何异议,可根据文献提供邮箱等信息联系原作者,核实相关数据后与第3名研究者协商裁决。

1.4 纳入研究的偏倚风险质量评价

依据Cochrane手册,采用RevMan 5.4.1软件进行偏倚风险质量评价,对每项研究的偏倚风险按“低风险”“未知风险”和“高风险”3个等级进行评价,包括随机分配、分组隐藏、盲法(受试者、研究人员)、盲法(结局评价)、结果数据的完整性、选择性报告结果和其他偏倚来源等7个方面,得到相应的偏倚风险图。

1.5 统计学方法

本研究对所有纳入文献采用RevMan 5.4.1软件进行数据整理,采用Stata/MP 16软件的mvmeta、network程序包进行网状Meta分析^[13]。结局指标若为计数资料,则采用比值比(OR)和95%CI进行分析;若为计量资料,则采用均数差(MD)和95%CI进行分析。网状Meta分析中,当OR的95%CI不跨越效应线1,MD的95%CI不跨越效应线0,则提示差异有统计学意义,即 $P<0.05$ 。采用Stata/MP 16软件绘制证据网络图、比较-校正漏斗图以及累积排序概率曲线下面积(SUCRA)图。证据网络图显示不同干预措施之间的关系以及网络分析中各干预措施所占权重,当构成闭环时则需评估不一致性;证据网络图中的圆点代表各干预措施,圆点的大小代表纳入总样本量多少,两点之间的连线代表两种干预措施之间存在直接比较的证据,线条粗细代表两种干预措施纳入研究数量的多少,对未相连的干预措施需进行间接比较分析。比较-校正漏斗图用以判断纳入研究存在发表偏倚的证据。根据SUCRA值预测各干预措施成为最佳干预措施的可能性,其值越接近100%,说明网状分析中干预的等级越好。收敛性评价基于贝叶斯框架,运用马尔科夫链-蒙特卡罗(MCMC)方法,采用

R 3.6.1 软件调用 GEMTC 程序包联合 JAGS 软件建立 4 条马尔可夫链,设定初始值为 2.5,退火迭代次数及模拟迭代次数均为 50 000 次进行模型收敛。当马尔可夫链轨迹密度图波动较小逐渐趋于稳定且 GEMTC 中潜在尺度减少因子(PSRF)趋向于 1 时,提示本次模型收敛满意。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索到文献 1 728 篇,经剔除重复文献、会议报道、综述、动物实验以及 2015 年前的文献,阅读全文剔除与本研究不相关及数据争议文献,最终纳入文献 31 篇,均为中文文献且均为双臂 RCT。5 种大黄中药制剂,包括尿毒清颗粒^[14-25]、肾衰宁胶囊/片/冲剂^[26-30]、肾康注射液^[31-34]、大黄附子汤^[35-39]和肾衰方^[40-44];涉及 2 452 例患者(观察组 1 238 例,对照组 1 214 例),男女比例为 1.37:1,平均年龄为 49.72 岁,所有研究基线均有可比性。文献检索流程见图 1,纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 发表偏倚

(1)随机分配方法方面,2 篇文献^[40,44]采用就诊次序号分组,为“高风险”;19 篇文献^[14-24,26-28,35-36,39,41,43]采用随机数字表法分配,为“低风险”;其余 10 篇文献^[25,29-34,37-38,42]仅提及随

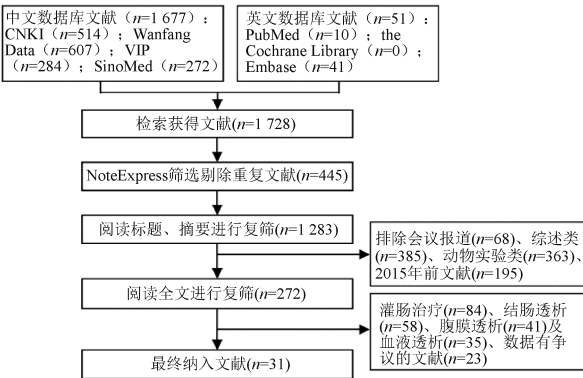


图 1 文献检索流程

Fig 1 Literature screening process

机,未明确说明随机分配方法,为“未知风险”。(2)分配隐藏方面,所有文献均未明确提及。(3)对研究者和受试者盲法评价,17 篇文献^[14-22,26-28,30,33,38,40-41]报告患者及家属知情,评价为“高风险”;其他文献均未提及,为“未知风险”;所有文献结局的盲法评价均未提及,为“未知风险”。(4)所有文献均未发生病例脱落情况,结果数据完整性评价为“低风险”。(5)所有文献均无法获得研究方案,因此选择性报告结果均评价为“未知风险”。(6)其他偏倚风险来源不明,为“未知风险”。纳入研

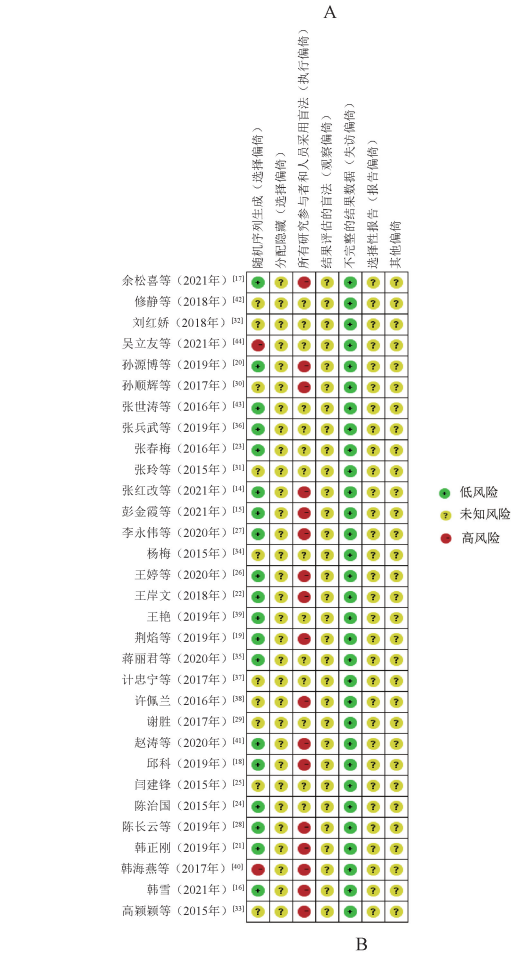
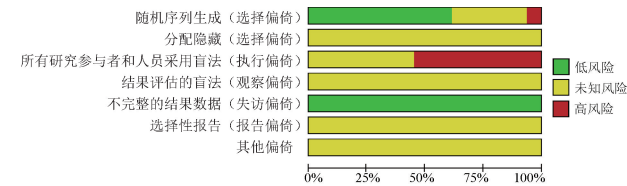
表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included studies

文献	性别(男性/女性)/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		疗程/周	给药方式	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组			
张红改等(2021 年) ^[14]	31/29	30/30	57.55 $\pm$ 10.01	57.23 $\pm$ 10.12	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③④
彭金霞等(2021 年) ^[15]	19/10	18/11	56.19 $\pm$ 4.50	56.68 $\pm$ 4.86	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③
韩雪(2021 年) ^[16]	39/17	31/15	54.32 $\pm$ 1.28	55.36 $\pm$ 1.57	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③
余松喜等(2021 年) ^[17]	15/12	16/11	47.93 $\pm$ 8.85	48.03 $\pm$ 8.86	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③④
邱科(2019 年) ^[18]	15/11	12/8	40.03 $\pm$ 8.87	41.25 $\pm$ 8.90	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③④
荆焰等(2019 年) ^[19]	23/7	22/8	46.41 $\pm$ 3.14	46.35 $\pm$ 3.06	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	4	口服	①②③
孙源博等(2019 年) ^[20]	25/21	27/19	61.73 $\pm$ 5.23	61.76 $\pm$ 5.25	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③
韩正刚(2019 年) ^[21]	18/13	19/12	36.85 $\pm$ 7.23	37.04 $\pm$ 7.39	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	4	口服	①②③
王岸文(2018 年) ^[22]	22/18	24/16	57.62 $\pm$ 7.31	58.32 $\pm$ 6.64	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③④
张春梅(2016 年) ^[23]	30/22	31/21	44.7 $\pm$ 4.3	43.1 $\pm$ 4.2	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③④
陈治国(2015 年) ^[24]	44/38	45/37	43.17 $\pm$ 3.08	44.37 $\pm$ 3.1	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	13	口服	①②③
闫建锋(2015 年) ^[25]	22/23	24/21	57.1 $\pm$ 7.8	56.8 $\pm$ 7.4	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③④
王婷等(2020 年) ^[26]	25/18	23/20	43 $\pm$ 5	43 $\pm$ 5	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	12	口服	①②③④
李永伟等(2020 年) ^[27]	28/15	25/18	50.23 $\pm$ 6.11	49.37 $\pm$ 6.12	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	21	口服	①②③
陈长云等(2019 年) ^[28]	28/19	26/20	44.16 $\pm$ 3.01	43.48 $\pm$ 2.49	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	4	口服	①②③④
谢胜(2017 年) ^[29]	17/11	18/10	49.0 $\pm$ 3.30	47.6 $\pm$ 2.28	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	3	口服	①②③
孙顺辉等(2017 年) ^[30]	21/20	22/19	51.2 $\pm$ 10.1	50.7 $\pm$ 9.6	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	16	口服	①②③
张玲等(2015 年) ^[31]	16/14	17/11	54.6 $\pm$ 11.7	50.2 $\pm$ 13.8	肾康注射液+常规治疗	常规治疗	4	注射	①②③
刘红娇(2018 年) ^[32]	27/19	25/21	38.25 $\pm$ 7.63	39.05 $\pm$ 7.99	肾康注射液+常规治疗	常规治疗	4	注射	①②
高颖颖等(2015 年) ^[33]	28/20	27/21	57.18 $\pm$ 11.96	56.34 $\pm$ 10.87	肾康注射液+常规治疗	常规治疗	4	注射	①②③④
杨梅(2015 年) ^[34]	18/17	22/13	53.2 $\pm$ 11.23	54.9 $\pm$ 10.47	肾康注射液+常规治疗	常规治疗	4	注射	①②③
蒋丽君等(2020 年) ^[35]	31/20	30/19	49.58 $\pm$ 5.24	49.61 $\pm$ 5.21	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	12	口服	①②③④
张兵武等(2019 年) ^[36]	26/20	28/18	58.95 $\pm$ 8.64	59.21 $\pm$ 8.59	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	12	口服	①②③
计忠宁等(2017 年) ^[37]	11/14	11/14	55.2 $\pm$ 12.5	55.2 $\pm$ 12.5	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③
许佩兰(2016 年) ^[38]	24/11	17/15	51.2 $\pm$ 5.3	50.8 $\pm$ 6.4	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③
王艳(2019 年) ^[39]	12/8	13/7	49.76 $\pm$ 8.05	50.12 $\pm$ 7.84	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	2	口服	①②③④
韩海燕等(2017 年) ^[40]	18/12	16/14	52.19 $\pm$ 10.23	54.24 $\pm$ 9.18	肾衰方+常规治疗	常规治疗	24	口服	①②③
赵涛等(2020 年) ^[41]	23/14	25/12	50.78 $\pm$ 9.14	51.47 $\pm$ 8.96	肾衰方+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③
修静等(2018 年) ^[42]	23/16	21/18	50.12 $\pm$ 6.27	49.35 $\pm$ 6.14	肾衰方+常规治疗	常规治疗	4	口服	①②③
张世涛等(2016 年) ^[43]	18/22	19/21	53.2 $\pm$ 11.6	54.4 $\pm$ 8.3	肾衰方+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③
吴立友等(2021 年) ^[44]	17/13	18/12	46.91 $\pm$ 12.17	48.83 $\pm$ 10.84	肾衰方+常规治疗	常规治疗	8	口服	①②③

注:①临床有效率;②SGr;③BUN;④不良反应。

Note:①clinical effective rates;②SGr;③BUN;④adverse drug reactions.



A. 偏倚风险百分比; B. 偏倚风险汇总。

A. bias risk percentage; B. bias risk summary.

图2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig 2 Bias risk evaluation of included studies

究的偏倚风险评估见图2。

2.3 证据网络

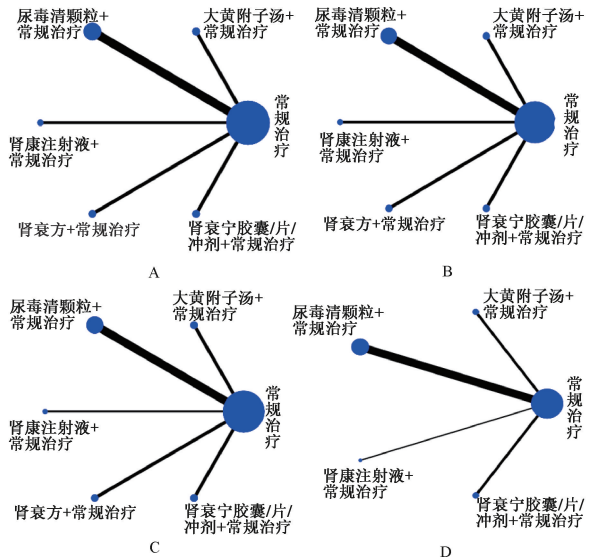
各干预措施关系证据网络图均为以“常规治疗”为中心,呈现6个干预措施节点的星状结构;尿毒清颗粒+常规治疗与常规治疗连线均较粗,表明两种干预措施研究数量最多;无闭环形成,因此均无需进行不一致性检测,见图3。

2.4 收敛性评价

本研究运用MCMC方法进行收敛性评价,对结局指标临床有效率、SCr、BUN和不良反应发生率分别构建的4条马尔可夫链在迭代次数50 000次后上下波动较小,迭代轨迹密度图趋于稳定,并且GEMTC软件中PSRF值均<1.05且接近1,提示模型收敛满意,结果稳定,见图4。

2.5 发表偏倚

比较-校正漏斗图显示,临床有效率和不良反应发生率所



A. 临床有效率; B. SCr; C. BUN; D. 不良反应发生率。

A. clinical effective rates; B. SCr; C. BUN; D. incidences adverse reactions.

图3 证据网络图

Fig 3 Evidence network diagram

纳入的研究关于中线对称性较好,提示存在发表偏倚的可能性较小;SCr、BUN所纳入的研究关于中线对称性欠佳且部分研究偏离回归线较远,可能与纳入样本量及文献质量有关,导致结果存在“假阳性”而出现发表偏倚,见图5。

2.6 网状Meta分析

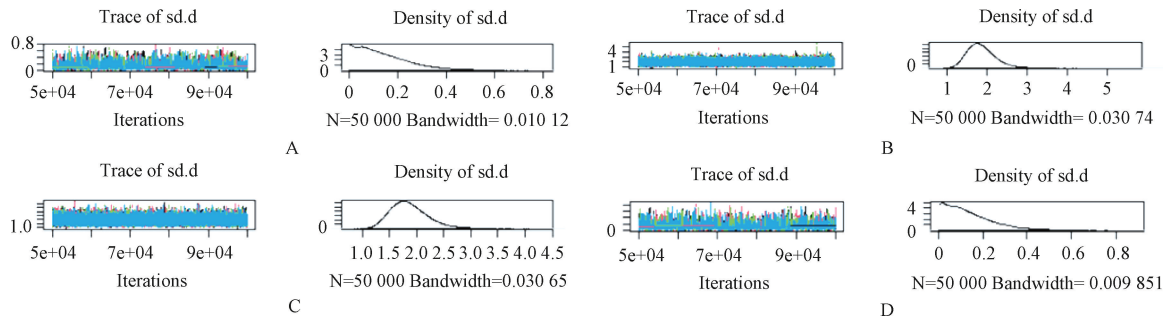
网状Meta分析结果显示,与常规治疗比较,5种大黄中药制剂联合常规治疗在提高临床有效率,降低SCr、BUN水平方面优于常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$);5种大黄中药制剂两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2—4。在降低不良反应发生率方面,尿毒清颗粒联合常规治疗优于常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$);其他治疗措施两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。

2.7 各结局指标治疗措施比较结果

根据各结局指标对各干预措施的SUCRA值进行排序,在提高临床有效率方面,排序为肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗>尿毒清颗粒+常规治疗>大黄附子汤+常规治疗>肾康注射液+常规治疗>肾衰方+常规治疗>常规治疗;在降低SCr水平方面,排序为肾康注射液+常规治疗>肾衰方+常规治疗>尿毒清颗粒+常规治疗>大黄附子汤+常规治疗>肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗>常规治疗;在降低BUN水平方面,排序为尿毒清颗粒+常规治疗>肾衰方+常规治疗>肾康注射液+常规治疗>大黄附子汤+常规治疗>肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗>常规治疗;在降低不良反应发生率方面,排序为尿毒清颗粒+常规治疗>大黄附子汤+常规治疗>肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗>肾康注射液+常规治疗>常规治疗,见表6。SUCRA概率图见图6。

2.8 不良反应发生情况

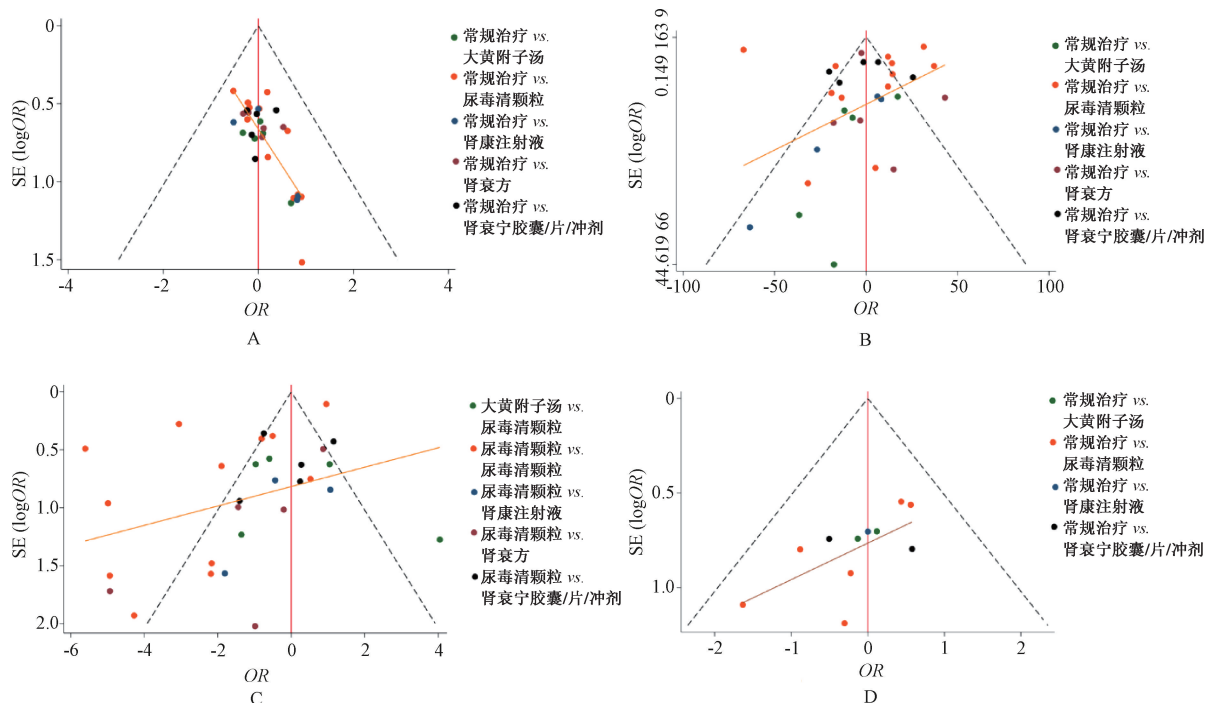
11篇文献^[14,17-18,21-22,25-27,33,35,39]报告了不良反应发生情况,其中尿毒清颗粒6篇,肾衰宁胶囊/片/冲剂胶囊2篇,肾康注射液1篇,大黄附子汤2篇;不良反应症状多为头晕头痛、恶心



A. 临床有效率; B. SCr; C. BUN; D. 不良反应发生率。
A. clinical effective rates; B. SCr; C. BUN; D. incidences adverse reactions.

图 4 马尔可夫链的轨迹密度图

Fig 4 Trajectory density diagram of Markov chain



A. 临床有效率; B. SCr; C. BUN; D. 不良反应发生率。
A. clinical effective rates; B. SCr; C. BUN; D. incidences adverse reactions.

图 5 比较-校正漏斗图

Fig 5 Funnel plot of comparison-correction

表 2 临床有效率的网状 Meta 分析[OR(95%CI)]

Tab 2 Network Meta-analysis of clinical effective rates[OR(95%CI)]

干预措施	常规治疗	大黄附子汤+常规治疗	尿毒清颗粒+常规治疗	肾康注射液+常规治疗	肾衰方+常规治疗	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗
常规治疗	0	4.18 (2.24~8.26) *	4.55 (3.25~6.70) *	3.81 (1.97~8.45) *	3.44 (2.10~6.30) *	4.81 (2.78~8.58) *
大黄附子汤+常规治疗		0	1.08 (0.51~2.29)	0.94 (0.35~2.54)	0.83 (0.37~1.96)	1.15 (0.48~2.74)
尿毒清颗粒+常规治疗			0	0.84 (0.39~1.91)	0.76 (0.39~1.51)	1.05 (0.53~2.05)
肾康注射液+常规治疗				0	0.89 (0.32~2.31)	1.26 (0.49~3.01)
肾衰方+常规治疗					0	1.39 (0.61~2.84)
肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗						0

注:两组比较,差异有统计学意义, *P<0.05。

Note: comparison between two groups, the difference was statistically significant, *P<0.05.

呕吐等,均在停药后自行缓解或消失,见表 7。

3 讨论

中医将 CRF 病因归于脾失运健、脾肾虚损、肾失气化、瘀血互结,治则主要为活血化瘀、利湿降浊^[45]。西医认为 CRF 是以肾实质性损害、代谢紊乱和全身各系统受累为主要表现的

临床综合征,对于透析前 CRF 患者的常规治疗原则主要包括:积极治疗原发病,保护残存肾功能;避免和纠正 CRF 进展的危险因素;防止并发症,防治水钠代谢紊乱及心血管疾病,提高生存率;另外,临床常利用吸附疗法和导泻疗法辅助治疗,通过胃肠道途径增加尿毒症毒素的排出^[46]。

表 3 SCr 水平的网状 Meta 分析[MD(95%CI)]

Tab 3 Network Meta-analysis of SCr[MD(95%CI)]

干预措施	常规治疗	大黄附子汤+常规治疗	尿毒清颗粒+常规治疗	肾康注射液+常规治疗	肾衰方+常规治疗	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗
常规治疗	0	-49.08 (-79.15~-19.56) *	-66.96 (-82.92~-50.42) *	-76.14 (-109.47~-43.90) *	-72.28 (-99.48~-45.56) *	-39.43 (-63.60~-15.47) *
大黄附子汤+常规治疗		0	-17.86 (-51.02~16.37)	-27.10 (-71.77~17.49)	-22.92 (-63.14~17.42)	9.52 (-28.65~48.00)
尿毒清颗粒+常规治疗			0	-9.24 (-46.16~26.24)	-5.32 (-36.65~26.03)	27.54 (-1.42~56.42)
肾康注射液+常规治疗				0	4.03 (-38.02~45.88)	36.53 (-3.08~77.13)
肾衰方+常规治疗					0	32.78 (-2.74~68.54)
肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗						0

注:两组比较,差异有统计学意义, * P<0.05。

Note:comparison between two groups, the difference was statistically significant, * P<0.05.

表 4 BUN 水平的网状 Meta 分析[MD(95%CI)]

Tab 4 Network Meta-analysis of BUN[MD(95%CI)]

干预措施	常规治疗	大黄附子汤+常规治疗	尿毒清颗粒+常规治疗	肾康注射液+常规治疗	肾衰方+常规治疗	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗
常规治疗	0	-2.67 (-4.53~-0.85) *	-4.53 (-5.76~-3.36) *	-3.69 (-6.10~-1.27) *	-4.05 (-6.08~-2.12) *	-2.63 (-4.40~-0.90) *
大黄附子汤+常规治疗		0	-1.86 (-4.02~0.30)	-1.02 (-4.02~2.00)	-1.39 (-4.10~1.26)	0.03 (-2.50~2.60)
尿毒清颗粒+常规治疗			0	0.86 (-1.78~3.58)	0.49 (-1.87~2.77)	1.91 (-0.21~4.04)
肾康注射液+常规治疗				0	-0.37 (-3.53~2.75)	1.06 (-1.95~4.08)
肾衰方+常规治疗					0	1.42 (-1.24~4.18)
肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗						0

注:两组比较,差异有统计学意义, * P<0.05。

Note:comparison between two groups, the difference was statistically significant, * P<0.05.

表 5 不良反应发生率的网状 Meta 分析[OR(95%CI)]

Tab 5 Network Meta-analysis on incidences of adverse reactions[OR(95%CI)]

干预措施	常规治疗	大黄附子汤+常规治疗	尿毒清颗粒+常规治疗	肾康注射液+常规治疗	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗
常规治疗	0	0.64 (0.15~2.74)	0.33 (0.12~0.76) *	0.72 (0.08~6.26)	0.76 (0.16~3.50)
大黄附子汤+常规治疗		0	0.52 (0.08~2.62)	1.09 (0.09~15.34)	1.14 (0.14~9.50)
尿毒清颗粒+常规治疗			0	2.16 (0.22~24.29)	2.31 (0.41~15.15)
肾康注射液+常规治疗				0	1.04 (0.07~14.65)
肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗					0

注:两组比较,差异有统计学意义, * P<0.05。

Note:comparison between two groups, the difference was statistically significant, * P<0.05.

表 6 SUCRA 概率排序

Tab 6 Probability ranking of SUCRA

干预措施	有效率		SCr		BUN		不良反应发生率	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
常规治疗	0	6	0	6	0.1	6	22.4	5
大黄附子汤+常规治疗	63.5	3	41.1	4	38.6	4	53.5	2
尿毒清颗粒+常规治疗	67.1	2	69.8	3	86.3	1	85.4	1
肾康注射液+常规治疗	49.5	4	82.8	1	63.6	3	44.2	4
肾衰方+常规治疗	44.9	5	78.8	2	73.6	2	—	—
肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	75.0	1	27.5	5	37.7	5	44.6	3

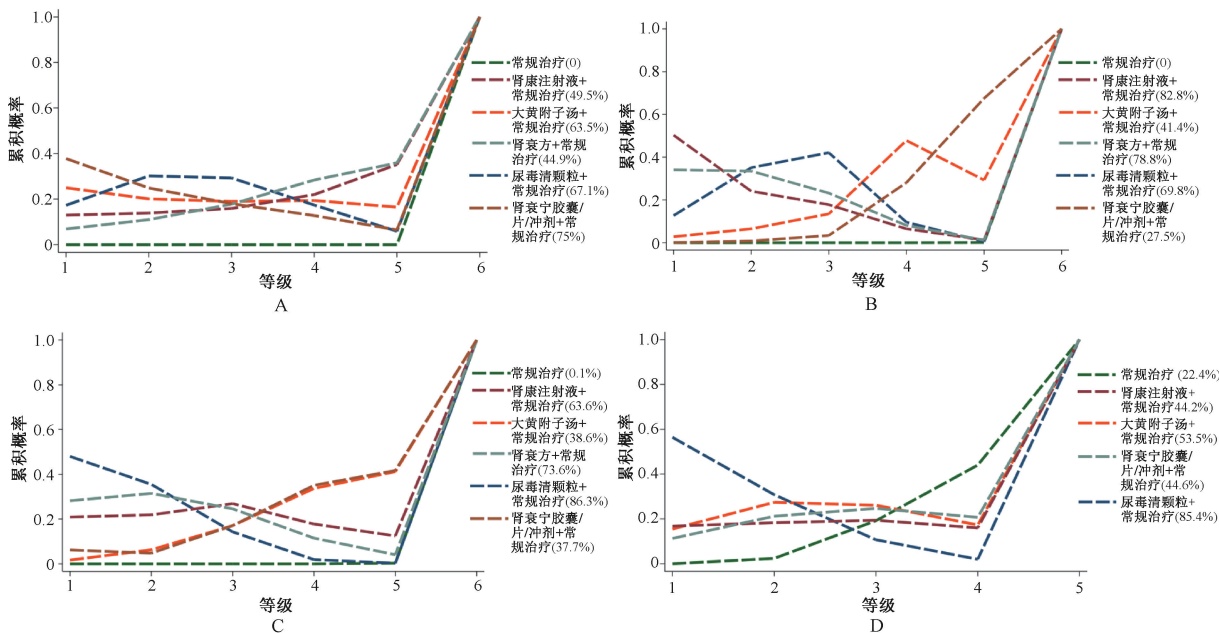
注:“—”表示无该项结局指标数据。

Note:“—” indicates no data for the outcome indicator.

表 7 不良反应发生情况

Tab 7 Incidences of adverse reactions

文献	病例数		干预措施		不良反应	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
张红改等(2021 年) ^[14]	60	60	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	腹泻 1 例,呕吐 1 例	腹泻 3 例,呕吐 5 例,发热 2 例
余松喜等(2021 年) ^[17]	27	27	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	恶心呕吐 1 例	头晕头痛 2 例,腹泻 1 例
邱科(2019 年) ^[18]	26	20	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	头痛 1 例,呕吐 1 例	头痛 2 例,呕吐 2
韩正刚(2019 年) ^[21]	31	31	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	恶心呕吐 1 例	发热 2 例,恶心呕吐 4 例,腹泻 3 例
王岸文(2018 年) ^[22]	40	40	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	头痛头晕 3 例,注射部位轻微红肿 3 例,胃肠道反应 1 例	头痛头晕 4 例,注射部位轻微红肿 3 例,胃肠道反应 2 例
闫建锋(2015 年) ^[25]	45	45	尿毒清颗粒+常规治疗	常规治疗	注射部位红肿 3 例,头痛头晕 3 例,胃肠道反应 2 例	注射部位红肿 4 例,头痛头晕 3 例,胃肠道反应 3 例
王婷等(2020 年) ^[26]	43	43	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	腹泻 1 例,恶心 2 例,头痛 1 例	皮疹 1 例,恶心 1 例,头痛 1 例
李永伟等(2020 年) ^[27]	43	43	肾衰宁胶囊/片/冲剂+常规治疗	常规治疗	胃肠道 2 例,恶心、呕吐 1 例	胃肠道 4 例,恶心呕吐 2 例,
高颖颖等(2015 年) ^[33]	48	48	肾康注射液+常规治疗	常规治疗	红肿痒痒 2 例,恶心呕吐 1 例,头痛头晕 1 例	红肿痒痒 3 例,头痛头晕 1 例,腹胀腹痛 1 例
蒋丽君等(2020 年) ^[35]	51	49	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	恶心呕吐 2 例,腹泻 1 例,皮疹 1 例	恶心呕吐 1 例,腹泻 3 例,皮疹 1 例
王艳(2019 年) ^[39]	20	20	大黄附子汤+常规治疗	常规治疗	头晕 1 例,乏力 2 例,耳鸣 1 例	头晕 2 例,乏力 3 例,腹痛 1 例



A. 临床有效率; B. SCr; C. BUN; D. 不良反应发生率。

A. clinical effective rates; B. SCr; C. BUN; D. incidences adverse reactions.

图 6 SUCRA 概率图

Fig 6 Probability diagram of SUCRA

大黄具有化瘀解毒、通腑泄浊的功效,是治疗 CRF 的重要药物。现代药理学研究结果表明,大黄及其主要成分可有效抑制肾脏纤维化,延缓肾衰竭;大黄总游离蒽醌可降低肾小球高灌注和高滤过,抑制肾组织代偿性增生和肥大,延缓肾衰竭的发展过程^[47];大黄酸通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 α -肉碱棕榈酰转移酶 1A 轴起到抗肾脏纤维化的作用^[48];大黄素能减少脂多糖诱导的 Toll 样受体 4 的表达,使肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素 6 的合成降低,缓解肾脏的炎症状态进而保护肾脏细胞^[49];结合型蒽醌番泻苷 A 可抑制结肠水通道蛋白 3 的表达,从而产生强烈的泻下作用,清除肠道产生的含氮废物,降低体内 BUN 和 SCr 水平^[50];大黄通过调节 CRF 患者的肠道微生物,增加有益菌,减少致病菌,使代谢废物及毒素排出体外,延缓肾功能^[51]。

为适应 CRF 复杂的病情,临床上开发出许多大黄中药制剂,包括尿毒清颗粒、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液、大黄附子汤和肾衰方等。本次网状 Meta 分析也证实了尿毒清颗粒、肾衰宁胶囊/片/冲剂、肾康注射液、大黄附子汤、肾衰方在提高临床有效率、降低 SCr 和 BUN 水平方面具有显著疗效,尿毒清颗粒能显著降低不良反应发生率。研究结果表明,肾衰宁颗粒能改善氮质血症,通过影响氮质代谢,缓解肾组织的高代谢状况,减轻肾损伤^[52];肾康注射液可抑制肾小管上皮细胞增殖、降低细胞代谢,减少细胞外基质的聚居,延缓肾功能恶化^[53];尿毒清颗粒可有效改善患者肾功能及脂代谢水平,延缓透析时间^[54]。大黄为峻烈攻下之品,临床使用其制剂时应密切关注不良反应,更好地为患者服务。

本次网状 Meta 分析存在以下局限性:(1)在进行质量评价时,部分文献的随机分配方法仅以“随机”二字代替,个别文

献以入院先后顺序分组,风险较高;均未交代是否存在分组隐藏;对于盲法,部分文献交代患者、家属及研究者知情,且经过伦理委员会批准,其余均未提及,无具体研究方案等。(2)各结局指标评定标准、疗程不一致,缺少长期随访等,导致文献存在异质性,比较-校正漏斗图提示可能存在小样本研究,因此,还不能确证大黄中药制剂治疗 CRF 患者的长期疗效。(3)常规治疗在控制血压、血糖和治疗原发疾病等方面采用的药物不一致,可能对分析结果造成干扰。(4)各大黄中药制剂联合常规治疗仅与常规治疗进行直接比较,各大黄中药制剂之间的比较仅依靠间接比较提供概率排序,若后续有直接比较证据纳入,将对临床工作者的判断有更大帮助。(5)受纳入文献数量的限制以及不良反应报道较少,安全性仍需更多研究进一步证实。

本次网状 Meta 分析对后期研究的提示:(1)大黄中药制剂的临床研究应按照 CONSORT 标准^[55],设计严谨的 RCT 研究,注重随机方法和盲法评价,并对结局进行规范报告;(2)临床应开展多中心研究,加大样本量,避免出现小样本发表偏倚;(3)临床应设计不同大黄中药制剂之间直接比较的 RCT,以发挥药物的最佳疗效确定最优治疗方案,关注不良反应,指导临床安全用药;(4)应理性对待网状 Meta 分析结果,后续仍需要真实世界临床数据加以验证。

综上所述,本研究采用网状 Meta 分析方法,比较不同大黄中药制剂治疗 CRF 的疗效及不良反应,根据相关结局指标进行排序,可为不同大黄中药制剂治疗 CRF 的临床应用提供可靠、全面的循证医学依据。结局指标显示,肾衰宁胶囊/片/冲剂联合常规治疗在提高临床有效率方面效果最佳;肾康注射液联合常规治疗在降低 SCr 水平方面效果最佳;尿毒清颗粒联

合常规治疗在降低 BUN 水平方面效果最佳;尿毒清颗粒联合常规治疗在降低不良反应发生率方面效果较好。希望未来有更多大样本、高质量的 RCT 研究关注大黄中药制剂之间的直接比较,有更多对临床有效率、长期疗效以及安全性的报道,以期更好地指导临床用药。

参考文献

[1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.

[2] ZHANG L X, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[3] 陈英兰, 毕礼明, 杜浩昌. 中医古文献对慢性肾衰竭病名的认识[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6): 1011-1012.

[4] 杜怡雯, 冯江毅, 胡黎文, 等. 大黄的药理活性研究及临床应用[J]. 中医临床研究, 2018, 10(25): 24-27.

[5] 苗绪红. 尿毒清颗粒对慢性肾功能衰竭药理作用的分子机制[D]. 天津: 南开大学, 2010.

[6] 汤伟. 肾衰宁片治疗慢性肾衰竭临床研究[J]. 西部中医药, 2011, 24(12): 1-3.

[7] 张磊. 肾康注射液联合包醛氧淀粉治疗慢性肾功能衰竭的观察[J]. 医学信息, 2020, 33(9): 150-151.

[8] 郝鹏飞, 钟书婷, 张超云, 等. 大黄附子汤治疗慢性肾衰竭的网络药理学研究及初证[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 515-521.

[9] 温旭, 杨秀炜, 赵涛, 等. 肾衰方对慢性肾衰竭患者血清微炎症状态的影响及肾功能保护作用[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(2): 302-305.

[10] 齐芮. 尿毒清颗粒治疗慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱的 Meta 分析[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.

[11] 马莉莎, 冷伟, 郭鑫. 大黄口服制剂治疗慢性肾功能衰竭的 Meta 分析[J]. 广西中医药大学学报, 2020, 23(2): 145-152.

[12] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1029-1033.

[13] 汪徐林, 秦正积, 陆益花, 等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用[J]. 现代预防医学, 2016, 43(19): 3461-3464, 3482.

[14] 张红改, 孙亭如, 夏祖生. 尿毒清颗粒治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(4): 102-105.

[15] 彭金霞, 刘刚, 周倩云. 尿毒清颗粒联合复方 α -酮酸片治疗慢性肾衰竭中晚期患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2021, 34(6): 115-116.

[16] 韩雪. 尿毒清颗粒联合前列地尔治疗慢性肾衰竭患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(9): 79-81.

[17] 余松喜, 凌秭喜, 叶景恒, 等. 尿毒清治疗慢性肾衰竭患者的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(17): 177-179.

[18] 邱科. 尿毒清颗粒辅助治疗慢性肾功能衰竭效果观察[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(1): 80-82.

[19] 荆焰, 司城静, 姚丽, 等. 尿毒清颗粒治疗慢性肾功能衰竭患者的临床效果评价[J]. 医学食疗与健康, 2019(19): 87, 89.

[20] 孙源博, 李桂芹, 蒋娟, 等. 尿毒清颗粒辅助治疗慢性肾衰竭

患者的临床效果及对患者生化指标的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(1): 31-34.

[21] 韩正刚. 尿毒清颗粒治疗慢性肾衰竭患者的临床疗效及对肾功能的影响分析[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 427-429.

[22] 王岸文. 尿毒清颗粒联合前列地尔对慢性肾衰竭患者肾功能的影响[J]. 中外医学研究, 2018, 16(9): 40-41.

[23] 张春梅. 尿毒清颗粒治疗慢性肾衰竭研究概况[J]. 中国社区医师, 2016, 32(29): 121-122.

[24] 陈治国. 尿毒清颗粒剂与西药结合治疗慢性肾衰竭的临床分析[J]. 青岛医药卫生, 2015, 47(4): 272-273.

[25] 闫建锋. 尿毒清颗粒联合前列地尔治疗慢性肾衰竭的临床疗效分析[J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 93-95.

[26] 王婷, 曹文斌, 石凯峰. 肾衰宁胶囊联合包醛氧淀粉对慢性肾衰竭患者肾功能及纤维化指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(21): 2928-2931.

[27] 李永伟, 李慧, 陈婧, 等. 肾衰宁胶囊联合包醛氧淀粉治疗慢性肾功能衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3429-3432.

[28] 陈长云, 罗小琴, 任颖. 肾衰宁片联合还原型谷胱甘肽治疗非终末期慢性肾衰竭临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 62-64.

[29] 谢胜. 肾衰宁冲剂治疗慢性肾衰竭临床分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(7): 132-133.

[30] 孙顺辉, 李波. 肾衰宁胶囊治疗慢性肾衰竭早中期患者的疗效及对肾功能指标的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1306-1309.

[31] 张玲, 赵向阳, 李鹏飞, 等. 肾康注射液对慢性肾衰竭患者血尿素氮、肌酐及尿蛋白的影响[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16): 115-116.

[32] 刘红娇. 肾康注射液结合前列地尔治疗慢性肾衰竭的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(5): 87-89.

[33] 高颖颖, 张艳琴, 辛小龙. 肾康注射液结合前列地尔治疗慢性肾衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(30): 3388-3390.

[34] 杨梅. 肾康注射液治疗慢性肾衰竭 70 例[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(3): 567-569.

[35] 蒋丽君, 薛红良. 大黄附子细辛汤对脾胃阳虚型慢性肾衰竭的疗效及微炎症状态的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(5): 36-38.

[36] 张兵武, 陈卫红. 大黄附子细辛汤加味治疗对慢性肾衰竭脾胃气虚证患者中医症状积分、免疫功能及血清钙、磷水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 121-123.

[37] 计忠宁, 赵立昌, 李萍, 等. 改良大黄附子汤治疗脾胃气虚兼湿浊型慢性肾衰竭临床疗效观察[J]. 光明中医, 2017, 32(13): 1900-1902.

[38] 许佩兰. 大黄附子汤的临床应用及药学探讨[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5): 260-261.

[39] 王艳. 探究大黄附子汤对慢性肾功能衰竭患者肾功能的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A2): 216, 226.

[40] 韩海燕, 路建饶, 王新华. 肾衰方对 CKD4 期慢性肾衰患者肾功能及钙磷代谢的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 312-315.

(下转第 1368 页)