

补肾类中医经典方剂治疗糖尿病肾病Ⅲ—Ⅳ期的网状Meta分析[△]

李翔宇^{1*}, 谢雁鸣², 张宁¹, 张倩¹, 黄雪莹¹, 李同侠^{1#1}, 张旭明^{2#2}(1. 中国中医科学院望京医院肾病内分泌科, 北京 100102; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0833-11

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.015



摘要 目的:通过网状Meta分析方法,评价与比较补肾类中医经典方剂治疗糖尿病肾病Ⅲ—Ⅳ期的临床疗效与安全性。方法:检索并筛选中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase自建库至2023年10月31日收录的补肾类中医经典方剂治疗糖尿病肾病Ⅲ—Ⅳ期的随机对照试验(对照组为常规治疗,观察组为中医经典方剂或其加减方联合常规治疗;或对照组与观察组均为中医经典方剂或其加减方联合常规治疗),应用R 4.2.1软件进行统计分析与图形绘制。结果:纳入67篇文献,涉及参芪地黄汤、六味地黄丸(汤)、真武汤、金匮肾气丸、济生肾气丸、玉液汤6首经典方剂,共5 476例患者。分析结果显示,在降低24 h尿蛋白(24 hUTP)水平方面,金匮肾气丸+常规治疗效果较优;在降低尿白蛋白排泄率(UAER)方面,六味地黄丸(汤)+常规治疗效果较优;在降低血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及空腹血糖(FBG)水平方面,济生肾气丸+常规治疗效果较优。肾阴不足亚组中,参芪地黄汤+常规治疗在降低24 hUTP、HbA_{1c}、FBG水平方面效果较优;六味地黄丸(汤)+常规治疗在降低UAER、BUN水平方面效果较优;玉液汤+常规治疗在降低SCr水平方面效果较优。肾阳不足亚组中,金匮肾气丸+常规治疗在降低24 hUTP水平方面效果较优;济生肾气丸+常规治疗在降低UAER、SCr、BUN、HbA_{1c}、FBG水平方面效果较优。12篇文献报告了不良反应发生情况,均未出现严重不良反应,所有不良反应可自行缓解或经对症处理后消失。结论:现有证据表明,补肾类中医经典方剂联合常规治疗用于糖尿病肾病Ⅲ—Ⅳ期患者具有优势,能够有效降低尿蛋白、保护肾功能、控制血糖,且不良反应较少,但其临床疗效及安全性仍需要多中心、大样本、长时间的随机对照试验来验证。

关键词 糖尿病肾病; 网状Meta分析; 经典方剂; 中医

Network Meta-Analysis on Classical Prescriptions of Kidney-Tonifying Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Stage III to IV Diabetic Nephropathy[△]

LI Xiangyu¹, XIE Yanming², ZHANG Ning¹, ZHANG Qian¹, HUANG Xueying¹, LI Tongxia¹, ZHANG Xuming²(1. Dept. of Nephrology and Endocrinology, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2. Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate and compare the clinical efficacy and safety of classical prescriptions of kidney-tonifying traditional Chinese medicine in the treatment of stage III to IV diabetic nephropathy by network Meta-analysis. METHODS: CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library and Embase databases were retrieved to collect the randomized controlled trials (the control group was treated with conventional treatment, while the observation group received traditional Chinese medicine classical prescriptions or modified prescriptions combined with conventional treatment; or both the control group and observation group received traditional Chinese medicine classical prescriptions or modified prescriptions combined with conventional treatment) for the treatment of stage III to IV diabetic nephropathy with classical prescriptions of kidney-tonifying traditional Chinese medicine from the establishment of the database to Oct. 31st, 2023. R 4.2.1 software was used for statistical analysis and graphics drawing. RESULTS: A total of 67 literature were enrolled, including 6 classical prescriptions of Shenqi Dihuang decoction, Liuwei Dihuang pills (decocotion), Zhenwu decoction, Jingui Shenqi pills, Jisheng Shenqi pills and Yuye decoction, with a total of 5 476 patients. Results showed that Jingui Shenqi pills + conventional treatment

* 基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);国家中医药管理局2021岐黄学者支持项目(国家中医药人教函[2022]6号);首都卫生发展科研专项项目(No.首发2024-2-4166);中国中医科学院望京医院高水平中医医院建设项目中医药临床循证研究专项(No. WJYY-XZKT-2023-04)

* 硕士研究生。研究方向:中医药防治肾病内分泌疾病。E-mail:xiangyu526@126.com

通信作者1:副主任医师,副教授,硕士生导师。研究方向:中医药防治肾病内分泌疾病。E-mail:litongxia0711@126.com

通信作者2:住院医师。研究方向:中成药上市后再评价。E-mail:992009986@qq.com

had significant effect in reducing 24 h urinary protein (24 hUTP). In terms of reducing urinary albumin excretion rate (UAER), Liuwei Dihuang pills (decoction) + conventional treatment had significant effect. In terms of reducing serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and fasting blood glucose (FBG), Jisheng Shenqi pills + conventional treatment had significant effect. In the subgroup of kidney Yin deficiency, Shenqi Dihuang decoction + conventional treatment had better therapeutic effect in reducing 24 hUTP, HbA_{1c} and FBG; Liuwei Dihuang pills (decoction) + conventional treatment had better therapeutic effect in reducing UAER and BUN; Yuye decoction + conventional treatment had better therapeutic effect in reducing SCr. In the subgroup of kidney Yang deficiency, Jingui Shenqi pills + conventional treatment had better therapeutic effect in reducing 24 hUTP; Jisheng Shenqi pills + conventional treatment had better therapeutic effect in reducing UAER, SCr, BUN, HbA_{1c} and FBG. Twelve literature reported the occurrence of adverse drug reactions, none of which were severe, and all of which resolved spontaneously or with symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Existing evidence shows that the classical prescription of kidney-tonifying traditional Chinese medicine combined with conventional treatment has advantages in the treatment of stage III to IV diabetic nephropathy, which can effectively reduce urinary protein, protect renal function, control blood glucose, and have fewer adverse drug reactions. However, its clinical efficacy and safety still need to be verified by multi-center, large-sample, long-term randomized controlled trials.

KEYWORDS Diabetic nephropathy; Network Meta-analysis; Classic prescriptions; Traditional Chinese medicine

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,是导致慢性肾衰竭和终末期肾病最常见的原因。国际糖尿病联合会调查结果显示,全球20~79岁患有糖尿病的人数已达5.37亿,其中约50%的1型糖尿病患者和30%的2型糖尿病患者会出现慢性肾脏病^[1]。目前, DN的西医治疗以预防和对症治疗为主,尚缺乏个体化的治疗方法^[2]。中医药治疗DN优势显著,金匮肾气丸、真武汤等补肾类经典方剂在改善DN症状、延缓疾病进展方面有效,且安全性较高^[3]。但不同经典方剂对于改善不同结局指标的疗效差异尚不明确。因此,本研究基于贝叶斯网状Meta分析方法,对补肾类中医经典方剂治疗DN的疗效与安全性进行评价,以期为其临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究注册

本研究严格按照系统评价和网状Meta分析首选报告项目(PRISMA-NMA)^[4]中的条目进行报告,研究已通过PROSPERO平台注册(注册号:CRD42022379792)。

1.2 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT),语言限制为中文及英文。(2)研究对象:DN患者。诊断和分期标准参考Mogensen标准^[5],符合DNⅢ期[尿白蛋白排泄率(UAER)为20~200 μg/min或30~300 mg/24 h,肾小球滤过率(GFR)大多正常]或Ⅳ期(UAER≥200 μg/min或≥300 mg/24 h;早期GFR可在正常范围内,后期则出现进行性下降)。(3)干预措施:对照组为常规治疗,包括合理饮食、运动,健康教育,以及西药控制血压、血糖、血脂等对症治疗,观察组为补肾类中医经典方剂或其加减方联合常规治疗;或对照组与观察组均为中医经典方剂或其加减方联合常规治疗。中医经典方剂均有明确的清代及清代以前的古籍出处,包括参芪地黄汤(清代沈金鳌《杂病源流犀烛》)、六味地黄丸(汤)(北宋钱乙《小儿药证直诀》)、玉液汤(清代张锡纯《医学衷中参西录》)、真武汤(东汉张仲景《伤寒论》)、金匮肾气丸(东汉张仲景《金匮要略》)、济生肾气丸(南宋严用和《济生方》)。(4)结局指标:主

要结局指标为24 h尿蛋白(24 hUTP)、UAER、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN);次要结局指标为糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG);安全性指标为研究过程中出现的不良反应情况。(5)排除标准:①研究对象非DN患者,或合并与糖尿病不相关的严重疾病(如冠心病、脑梗死等);②观察组中干预措施为2种及以上中药联合使用或涉及其他中医治疗方法,如针灸、穴位贴敷等;③重复发表的文献;④系统评价、Meta分析、理论探讨、会议论文等;⑤存在数据缺失的文献;⑥观察组或对照组样本量<30例的文献。

1.3 检索策略

全面检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library和Embase等中外文数据库中补肾类中医经典方剂治疗DN的相关文献,检索词包括“糖尿病肾病”“糖尿病肾脏疾病”“参芪地黄汤”“六味地黄丸”“玉液汤”“真武汤”“金匮肾气丸”“济生肾气丸”“随机”“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”和“traditional Chinese medicine”等,采取主题词与自由词相结合的方式检索,并根据数据库调整检索词,检索策略经多次预检索后确定。检索时限为建库至2023年10月31日。

1.4 文献筛选与资料提取

2名评价员严格遵循纳入及排除标准,使用Zotero 6.0.27软件对检索文献的标题和摘要完成筛选,随后下载全文进一步筛选。对最终筛选出的文献进行数据提取,使用Excel 2019软件整理数据,包括第一作者、样本量、分期、干预方法、结局指标等,将数据单位进行统一。全过程由2名评价员独立进行,若产生分歧,则与第3名评价员共同讨论决定。

1.5 偏倚风险评价

由2名评价员使用Cochrane协作网偏倚风险评价工具独立完成对各研究偏倚风险的评价,包括随机分配方法,分配方案隐藏,受试者、实施者测量人员的盲法,数据完整性,选择性报告和其他偏倚来源,分为“低风险”“高风险”和“未知风险”,运用R4.2.1软件绘制偏倚风险评价图。在偏倚风险评

估过程中若产生分歧，则与第3名评价员共同讨论解决。

1.6 统计学方法

应用R程序包BUGSnet进行网状Meta分析，方法学框架为贝叶斯方法。本研究纳入的结局指标均为连续型变量，选用均数差(MD)作为效应量，网状Meta分析结果以效应量及95%CI表示。固定效应模型和随机效应模型的选择依据偏差信息准则(DIC)来确定^[6]。绘制各结局指标的网状关系图，构建证据网络，以表格形式展示网状Meta分析的具体结果，依据累积概率排名曲线下面积(SUCRA)的大小，对各干预措施进行疗效排序，绘制疗效排序累积概率图。当网络内存在闭合循环时，检验网络间接证据和直接证据之间的整体不一致性和局部不一致性，整体不一致性比较一致性模型与不一致性模型的拟合度、DIC，局部不一致性比较一致性模型和不一致性模型中每个数据点的后验平均偏差^[7-8]。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出1 602篇文献，最终有67篇文献^[9-75]被纳入网状Meta分析，均为中文文献，见图1。

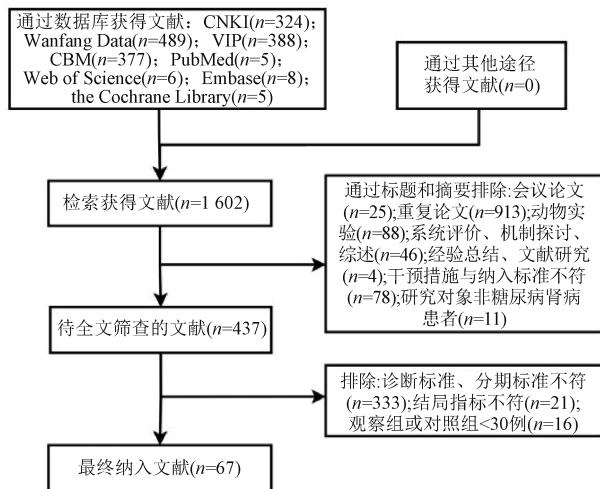


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征

本研究最终纳入67项RCT研究^[9-75]，共5 476例DN患者，其中观察组患者2 759例，对照组患者2 717例；涉及参芪地黄汤25篇^[9-33]，济生肾气丸5篇^[34-38]，金匮肾气丸7篇^[39-45]，六味地黄丸(汤)11篇^[46-56]，玉液汤6篇^[57-62]，真武汤13篇^[63-75]；研究发表时间分布于2004—2023年。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的质量评价

(1)随机分配方法：67项研究均为RCT，其中39项采用随机数字表法或其他正确的随机方法，故评价为“低风险”；另外28项仅提及“随机”，随机分配方案未具体说明，故评价为“未知风险”。(2)分配方案隐藏：所有研究均未描述分配方案隐藏方式，评价为“未知风险”。(3)盲法：所有研究中受试者、实施者和测量人员均未描述分配方案隐藏方式，评价为“未知风险”。(4)数据完整性：所有研究均无缺失数据，评价为“低风险”。(5)选择性报告：有1项研究^[59]未报告预先指定的主要

结局指标，评价为“高风险”；其他研究无选择性报告，评价为“低风险”。(6)其他偏倚：所有研究无其他偏倚来源。纳入研究的风险评估见图2。

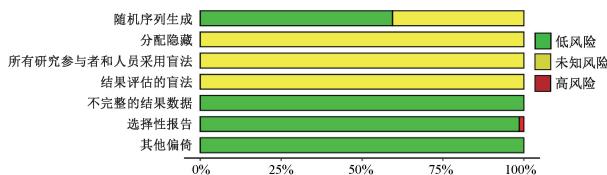


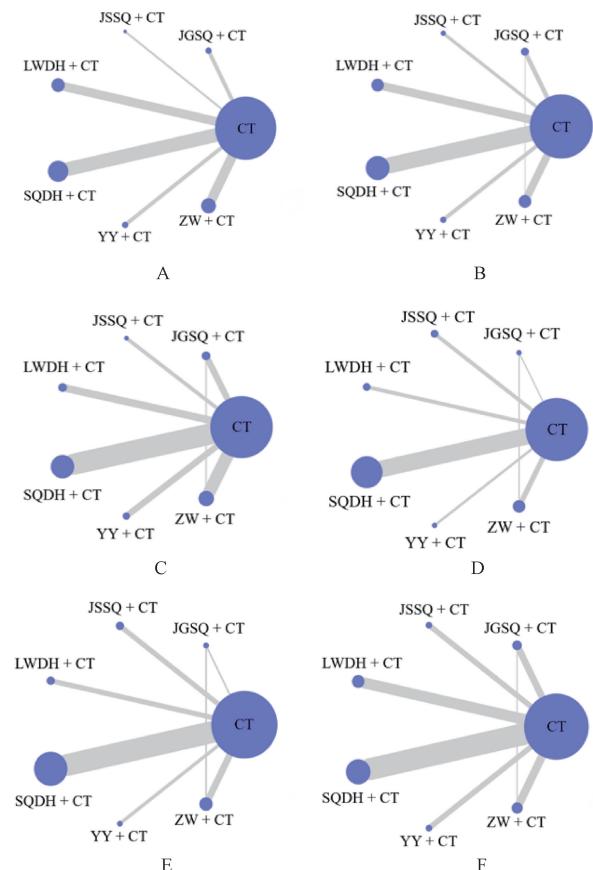
图2 纳入研究的风险评估

2.4 效应模型的选择结果

对各项结局指标分别进行模型比较，依据DIC的大小选择合适的效应模型，结果显示，所有结局指标均在选择随机效应模型时拟合度更好，见表2。

2.5 网络关系图

67篇文献中，41篇报告了24 hUTP，22篇报告了UAER，47篇报告了SCr，39篇报告了BUN，27篇报告了HbA_{1c}，42篇报告了FBG。各结局指标的网络关系图见图3，图中节点大小与纳入研究的数量成正比，节点连线的粗细与节点两端直接比较的研究数量成正比^[6]。所有证据网络图均包括上述6种



A. 24 hUTP; B. UAER; C. SCr; D. BUN; E. HbA_{1c}; F. FBG; CT. 常规治疗；JGSQ+CT. 金匮肾气丸+常规治疗；JSSQ+CT. 济生肾气丸+常规治疗；LWDH+CT. 六味地黄丸(汤)+常规治疗；SQDH+CT. 参芪地黄汤+常规治疗；YY+CT. 玉液汤+常规治疗；ZW+CT. 真武汤+常规治疗，后文图片、表格中与此含义相同。

图3 各结局指标网络关系图

表 1 纳入研究的基本特征

文献	样本量/例		DN 分期	观察组	干预措施		结局指标
	观察组	对照组				对照组	
符杨渝等(2019年) ^[9]	44	44	IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d)	①⑤⑥	
海江等(2021年) ^[10]	54	54	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e,f)	②③④⑤⑥	
韩佳妮(2019年) ^[11]	30	30	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d)	①③④⑦	
韩晶晶等(2015年) ^[12]	50	48	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	③④⑤⑥	
侯睿等(2022年) ^[13]	44	44	III、IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③④⑤⑥⑦	
姜德律(2023年) ^[14]	30	30	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	⑤⑥⑦	
李政等(2018年) ^[15]	31	31	IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,f)	①③④⑦	
李明等(2015年) ^[16]	53	52	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,f)	①⑤⑥	
梁丽(2021年) ^[17]	40	40	III、IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	①③④	
刘孝琴等(2013年) ^[18]	45	45	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(b,c,d,g)	②⑦	
马娟娟等(2022年) ^[19]	48	48	IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	③	
马影等(2020年) ^[20]	40	40	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e,h)	①③⑤⑥	
任琴敏(2008年) ^[21]	30	31	III、IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,f)	①⑥⑦	
石俊娜等(2022年) ^[22]	39	39	III、IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①②③④⑤⑥	
王辉(2016年) ^[23]	45	45	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	③④⑤⑥	
王琳等(2022年) ^[24]	48	48	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	①③④	
王素利等(2019年) ^[25]	45	45	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	⑤⑥	
王莹芳(2017年) ^[26]	31	31	III、IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	①⑤⑥⑦	
吴睿轩等(2023年) ^[27]	31	31	IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	①⑥	
吴晓艳等(2017年) ^[28]	49	49	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,f)	②③④	
谢俊廷(2021年) ^[29]	30	30	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	①③⑤⑥⑦	
张敏等(2018年) ^[30]	36	36	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d)	②③④⑥⑦	
张亚楠等(2019年) ^[31]	30	30	IV期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e,f)	③④	
郑玉琴(2009年) ^[32]	38	38	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d)	①③④	
周毅业等(2015年) ^[33]	45	45	III期	参芪地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	②③④⑤⑥⑦	
安维肖(2021年) ^[34]	45	45	III期	济生肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,f)	②③④⑤⑥	
董志强(2011年) ^[35]	52	49	III期	济生肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	③④⑦	
黎敏姬等(2018年) ^[36]	43	43	IV期	济生肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	①⑥	
尹建红等(2018年) ^[37]	44	44	III期	济生肾气丸+对照组方案	常规治疗(a)	⑤⑥	
周硕果(2009年) ^[38]	48	42	III期	济生肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③⑤⑥	
贺建军(2016年) ^[39]	39	39	III、IV期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c,e)	①②⑥⑦	
侯翠荣(2017年) ^[40]	45	45	IV期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a)	①③④⑥	
李青等(2014年) ^[41]	30	30	III期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c)	②③④	
马超等(2023年) ^[42]	50	50	III、IV期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③⑥⑦	
孙红云(2018年) ^[43]	33	31	IV期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a)	①③④⑥	
杨娜等(2011年) ^[44]	35	35	III期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	②	
袁莹等(2020年) ^[45]	45	45	IV期	金匮肾气丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	③④⑤⑥⑦	
黎海冰(2014年) ^[46]	40	40	III期	六味地黄汤+对照组方案	常规治疗(b)	②③⑦	
李允(2019年) ^[47]	52	52	IV期	六味地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c)	①③④⑤⑥	
廖欣等(2011年) ^[48]	60	60	III期	六味地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c)	①②⑤⑥⑦	
张海涛(2018年) ^[49]	36	35	IV期	六味地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b)	⑥	
郑作孜(2005年) ^[50]	30	30	III期	六味地黄汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	①②⑦	
崔冰等(2011年) ^[51]	33	33	III期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d,f)	①②③④	
葛立君(2013年) ^[52]	35	30	III、IV期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,b,d,f)	①②⑥	
宋晓燕等(2004年) ^[53]	41	31	III期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,d,f)	②⑥	
王久香(2015年) ^[54]	50	50	III期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,b)	②③④⑦	
谢嘉嘉(2011年) ^[55]	30	30	III期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e,f)	①⑤⑥	
衣原玥(2016年) ^[56]	34	34	IV期	六味地黄丸+对照组方案	常规治疗(a,b)	①③④	
常快乐等(2019年) ^[57]	63	63	III期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b)	①③④	
姜昭琦等(2015年) ^[58]	30	30	III期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	①③④⑥⑦	
孔旭萍(2021年) ^[59]	32	32	III、IV期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e,f)	①③④⑤⑥⑦	
司齐(2022年) ^[60]	34	34	III期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,f)	②③④⑤⑥⑦	
孙天奇(2017年) ^[61]	30	30	III期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e)	⑥⑦	
闫玲等(2014年) ^[62]	32	30	III期	玉液汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,e,f,h)	①②③④	
樊晓明(2018年) ^[63]	70	70	III、IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③④⑥	
郭娟英等(2016年) ^[64]	57	57	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c)	①③④⑤	
黄芳等(2017年) ^[65]	35	35	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,e,f)	③	
李运峰(2013年) ^[66]	43	44	III期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e,f)	②	
刘奕辰(2022年) ^[67]	41	41	III、IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	①②③④⑦	
申弘道(2011年) ^[68]	31	31	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③	
宋爱军(2006年) ^[69]	31	30	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,d,e)	①③④⑤⑥	
王淑兰等(2016年) ^[70]	65	65	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d,e)	①③⑥⑦	
王向梅(2007年) ^[71]	31	30	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,d,e)	①③④⑤⑥	
张学奎(2010年) ^[72]	45	40	III期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d)	①⑥	
张银银(2022年) ^[73]	30	30	III期	真武汤+常规治疗(a,b,c,d,f)	济生肾气丸+常规治疗(a,b,c,d,f)	③④⑤⑥⑦	
张宇等(2022年) ^[74]	65	61	III、IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,d)	①②③④	
周英(2007年) ^[75]	38	37	IV期	真武汤+对照组方案	常规治疗(a,b,c,d,e,f)	①③④⑤⑥	

注: a. 口服降糖药或皮下注射胰岛素控制血糖; b. 口服血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂或钙通道阻滞剂类抗高血压药控制血压; c. 口服他汀类药物控制血脂; d. 合理饮食; e. 合理运动; f. 健康教育; g. 营养支持; h. 心理疏导; ①24 hUTP; ②UAER; ③SCr; ④BUN; ⑤HbA_{1c}; ⑥FBG; ⑦安全性指标。

表 2 效应模型的比较及选择

结局指标	DIC		模型选择
	固定效应模型	随机效应模型	
24 hUTP	1 232.41	223.76	随机效应模型
UAER	636.06	86.45	随机效应模型
SCr	1 540.93	177.22	随机效应模型
BUN	461.92	143.44	随机效应模型
HbA _{1c}	186.82	100.32	随机效应模型
FBG	224.29	148.28	随机效应模型

中医经典方。除 24 hUTP 外,其余证据网络图的金匮肾气丸联合常规治疗与真武汤联合常规治疗之间形成闭合环。

2.6 网状 Meta 分析结果

2.6.1 补肾类中医经典方剂对 DN 患者 24 hUTP 水平的影响

表 3 24 hUTP 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	JGSQ+CT	ZW+CT	SQDH+CT	LWDH+CT	YY+CT	JSSQ+CT	CT
JGSQ+CT	SUCRA:90.52%						
ZW+CT	-0.04 (-0.31~0.22)	SUCRA:85.34%					
SQDH+CT	-0.15 (-0.39~0.09)	-0.11 ((-0.30~0.09)	SUCRA:63.82%				
LWDH+CT	-0.27 (-0.53~0.00)	-0.22 (-0.45~0.00)	-0.11 ((-0.31~0.08)	SUCRA:38.57%			
YY+CT	-0.29 (-0.59~0.02)	-0.25 (-0.52~0.02)	-0.14 (-0.39~0.11)	-0.03 ((-0.30~0.25)	SUCRA:33.62%		
JSSQ+CT	-0.31 (-0.67~0.04)	-0.27 (-0.60~0.06)	-0.16 (-0.48~0.15)	-0.05 (-0.38~0.28)	-0.02 (-0.39~0.34)	SUCRA:30.40%	
CT	-0.40 * (-0.62~-0.20)	-0.36 * (-0.52~-0.20)	-0.25 * (-0.37~-0.14)	-0.14 (-0.30~0.02)	-0.11 (-0.33~0.10)	-0.09 (-0.38~0.20)	SUCRA:7.74%

注:“*”表示两种干预措施两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$),后文表格中的“*”与此含义相同。

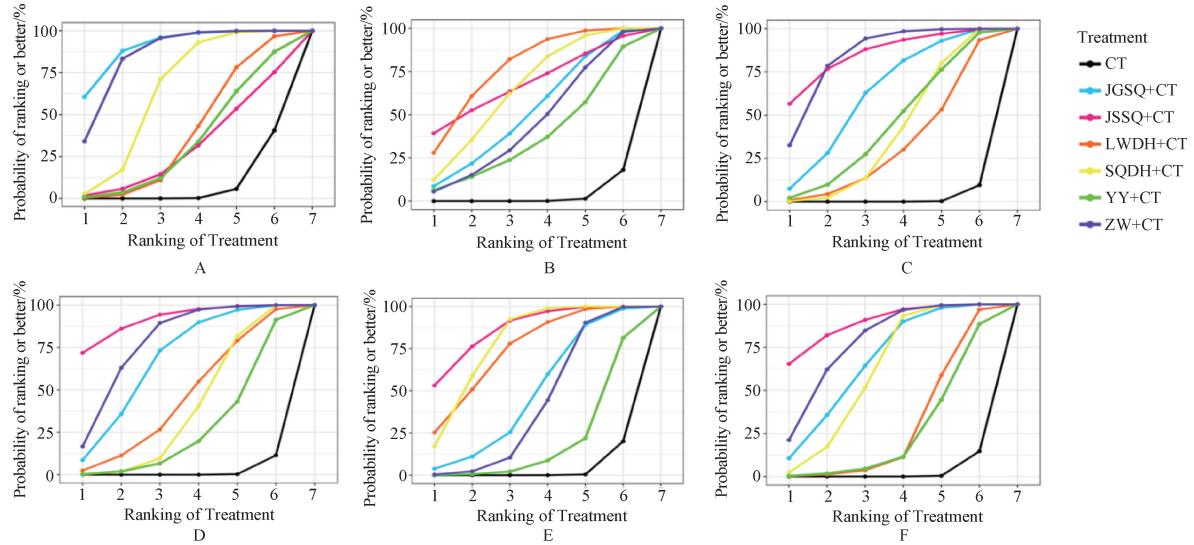
A. 24 hUTP; B. UAER; C. SCr; D. BUN; E. HbA_{1c}; F. FBG。

图 4 各项结局指标的疗效排序累积概率图

表 4 UAER 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	LWDH+CT	JSSQ+CT	SQDH+CT	JGSQ+CT	ZW+CT	YY+CT	CT
LWDH+CT	SUCRA:77.24%						
JSSQ+CT	-0.68 (-33.90~32.51)	SUCRA:68.40%					
SQDH+CT	-3.57 (-20.46~13.23)	-2.79 (-36.18~30.59)	SUCRA:64.96%				
JGSQ+CT	-7.48 (-28.06~13.28)	-6.73 (-42.31~28.97)	-3.89 (-24.98~17.27)	SUCRA:52.15%			
ZW+CT	-9.49 (-30.22~11.08)	-8.74 (-44.29~26.68)	-5.92 (-27.01~15.11)	-2.02 (-26.41~22.29)	SUCRA:45.98%		
YY+CT	-13.02 (-38.67~13.22)	-12.40 (-50.83~26.92)	-9.44 (-35.47~17.10)	-5.53 (-34.36~23.68)	-3.55 (-32.06~25.69)	SUCRA:38.04%	
CT	-26.96 * (-38.63~-15.46)	-26.25 (-57.30~5.02)	-23.41 * (-35.58~-11.15)	-19.48 * (-36.74~-2.21)	-17.46 * (-34.54~-0.30)	-13.96 (-37.52~9.16)	SUCRA:3.26%

2.6.3 补肾类中医经典方剂对 DN 患者 SCr 水平的影响:在降低 SCr 水平方面,济生肾气丸、真武汤、金匮肾气丸、玉液汤、参芪地黄汤联合常规治疗优于常规治疗,差异均有统计学意义($P<0.05$);SUCRA 排序,济生肾气丸+常规治疗>真武汤+常规

治疗>金匮肾气丸+常规治疗>玉液汤+常规治疗>参芪地黄汤+常规治疗>六味地黄丸(汤)+常规治疗>常规治疗,见表 5、图 4。

2.6.4 补肾类中医经典方剂对 DN 患者 BUN 水平的影响:在降低 BUN 水平方面,济生肾气丸、真武汤、金匮肾气丸、参芪地

表 5 SCr 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	JSSQ+CT	ZW+CT	JGSQ+CT	YY+CT	SQDH+CT	LWDH+CT	CT
JSSQ+CT	SUCRA;85.31%						
ZW+CT	-2.84 (-24.24~19.17)	SUCRA;83.96%					
JGSQ+CT	-8.90 (-31.29~14.01)	-6.06 (-20.77~8.35)	SUCRA;62.16%				
YY+CT	-13.57 (-36.24~9.24)	-10.77 (-26.98~4.85)	-4.72 (-22.16~12.48)	SUCRA;44.35%			
SQDH+CT	-14.43 (-34.64~5.77)	-11.63 (-24.05~0.30)	-5.58 (-19.67~8.27)	-0.83 (-14.81~13.05)	SUCRA;39.96%		
LWDH+CT	-16.77 (-39.45~6.24)	-13.96 (-30.24~2.04)	-7.87 (-25.40~9.63)	-3.13 (-20.49~14.46)	-2.30 (-16.33~11.96)	SUCRA;32.62%	
CT	-26.09 * (-45.04~-6.91)	-23.27 * (-33.71~-13.26)	-17.21 * (-29.68~-4.95)	-12.47 * (-24.75~-0.20)	-11.63 * (-18.21~-5.06)	-9.32 (-21.97~3.02)	SUCRA;1.64%

黄汤联合常规治疗优于常规治疗,差异均有统计学意义($P<0.05$),且济生肾气丸+常规治疗与玉液汤+常规治疗两两比较的差异有统计学意义($P<0.05$);SUCRA 排序,济生肾气丸+常

规治疗>真武汤+常规治疗>金匮肾气丸+常规治疗>六味地黄丸(汤)+常规治疗>参芪地黄汤+常规治疗>玉液汤+常规治疗>常规治疗,见表 6、图 4。

表 6 BUN 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	JSSQ+CT	ZW+CT	JGSQ+CT	LWDH+CT	SQDH+CT	YY+CT	CT
JSSQ+CT	SUCRA;91.50%						
ZW+CT	-0.56 (-2.05~0.92)	SUCRA;77.64%					
JGSQ+CT	-0.76 (-2.32~0.77)	-0.20 (-1.22~0.79)	SUCRA;67.42%				
LWDH+CT	-1.21 (-2.84~0.41)	-0.65 (-1.89~0.57)	-0.45 (-1.73~0.85)	SUCRA;45.33%			
SQDH+CT	-1.31 (-2.70~0.07)	-0.75 (-1.64~0.13)	-0.55 (-1.52~0.43)	-0.10 (-1.20~0.99)	SUCRA;38.94%		
YY+CT	-1.58 * (-3.15~-0.03)	-1.03 (-2.17~0.11)	-0.82 (-2.03~0.38)	-0.37 (-1.68~0.92)	-0.27 (-1.28~0.72)	SUCRA;27.19%	
CT	-2.17 * (-3.48~-0.88)	-1.61 * (-2.35~0.89)	-1.41 * (-2.24~0.57)	-0.96 (-1.94~0.01)	-0.86 * (-1.36~-0.36)	-0.58 (-1.45~0.28)	SUCRA;1.96%

2.6.5 补肾类中医经典方剂对 DN 患者 HbA_{1c} 水平的影响:在降低 HbA_{1c} 水平方面,济生肾气丸、参芪地黄汤、六味地黄丸(汤)、金匮肾气丸、真武汤联合常规治疗优于常规治疗,差异均有统计学意义($P<0.05$),且济生肾气丸+常规治疗与玉液汤+常规治疗、参芪地黄汤+常规治疗与玉液汤+常规治疗两两比较的差异均有统计学意义($P<0.05$);SUCRA 排序,济生肾气丸+常规治疗>参芪地黄汤+常规治疗>六味地黄丸(汤)+常规治疗>金匮肾气丸+常规治疗>真武汤+常规治疗>玉液汤+常规治疗>常规治疗,见表 7、图 4。

2.6.6 补肾类中医经典方剂对 DN 患者 FBG 水平的影响:在降低 FBG 水平方面,济生肾气丸、真武汤、金匮肾气丸、参芪地黄汤联合常规治疗优于常规治疗,差异均有统计学意义($P<0.05$),且济生肾气丸+常规治疗与六味地黄丸(汤)+常规治疗两两比较的差异有统计学意义($P<0.05$);SUCRA 排序,济生肾气丸+常规治疗>真武汤+常规治疗>金匮肾气丸+常规治疗>参芪地黄汤+常规治疗>六味地黄丸(汤)+常规治疗>玉液

汤+常规治疗>常规治疗,见表 8、图 4。

2.6.7 亚组分析:将 6 首补肾类中医经典方剂分为肾阴不足[参芪地黄汤、六味地黄丸(汤)、玉液汤]和肾阳不足(真武汤、金匮肾气丸、济生肾气丸)2 个亚组分别进行组内比较,根据 SUCRA 进行排序。肾阴不足亚组中,参芪地黄汤+常规治疗在降低 24 hUTP、HbA_{1c}、FBG 水平方面效果较优,六味地黄丸(汤)+常规治疗在降低 UAER、BUN 水平方面效果较优,玉液汤+常规治疗在降低 Scr 水平方面效果较优;肾阳不足亚组中,金匮肾气丸+常规治疗在降低 24 hUTP 水平方面效果较优,济生肾气丸+常规治疗在降低 UAER、Scr、BUN、HbA_{1c}、FBG 水平方面效果较优,见图 5—6、表 9。

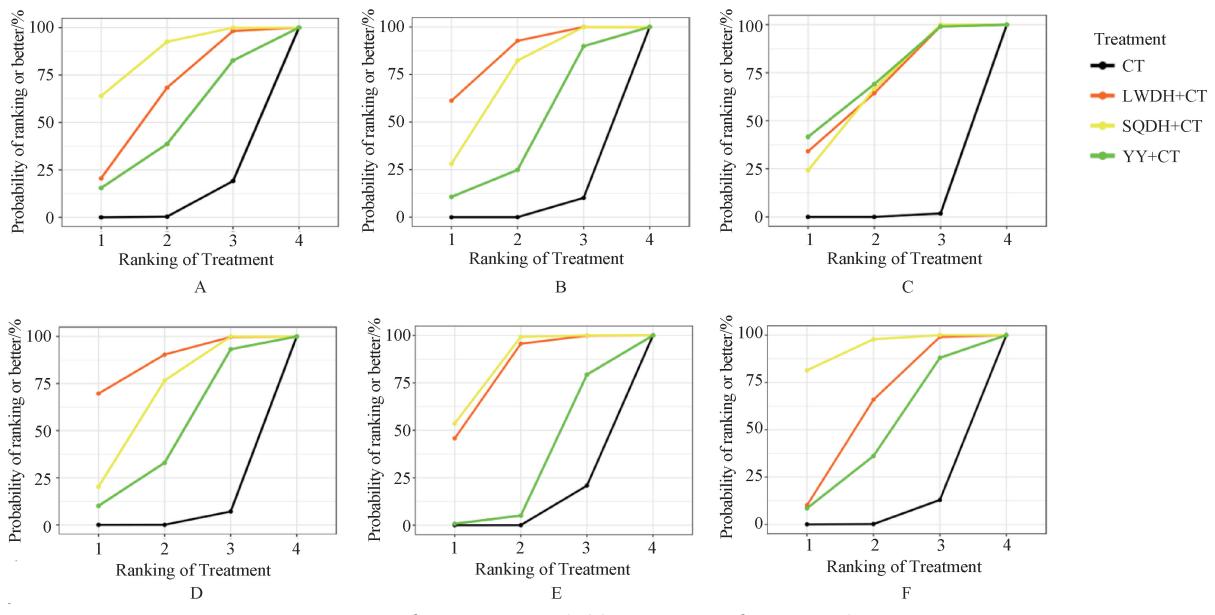
2.6.8 不良反应:22 篇文献^[11,13-14,18,26,29-30,33,35,39,42,45-46,50,54,58-61,67,70,73]明确报告了不良反应情况,其中 10 篇^[11,14,18,26,29,33,39,60-61,73]报告未出现明显的不良反应,12 篇^[13,18,30,35,42,45-46,50,54,58,67,70]报告了不良反应的发生,不良反应以胃肠道症状、头晕头痛、低血糖为主,所有报告

表 7 HbA_{1c} 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	JSSQ+CT	SQDH+CT	LWDH+CT	JGSQ+CT	ZW+CT	YY+CT	CT
JSSQ+CT	SUCRA;86.35%						
SQDH+CT	-0.10 (-0.53~0.33)	SUCRA;77.88%					
LWDH+CT	-0.12 (-0.70~0.44)	-0.02 (-0.47~0.42)	SUCRA;73.87%				
JGSQ+CT	-0.35 (-0.94~0.22)	-0.25 (-0.79~0.24)	-0.23 (-0.81~0.35)	SUCRA;48.01%			
ZW+CT	-0.40 (-0.89~0.08)	-0.29 (-0.64~0.03)	-0.28 (-0.77~0.21)	-0.05 (-0.47~0.38)	SUCRA;41.28%		
YY+CT	-0.66 * (-1.23~-0.10)	-0.55 * (-1.00~-0.12)	-0.54 * (-1.10~0.04)	-0.31 (-0.88~0.28)	-0.26 (-0.75~0.24)	SUCRA;19.15%	
CT	-0.83 * (-1.23~-0.44)	-0.73 * (-0.91~-0.56)	-0.71 * (-1.11~0.30)	-0.48 * (-0.89~-0.05)	-0.43 * (-0.71~-0.15)	-0.17 (-0.58~0.23)	SUCRA;3.43%

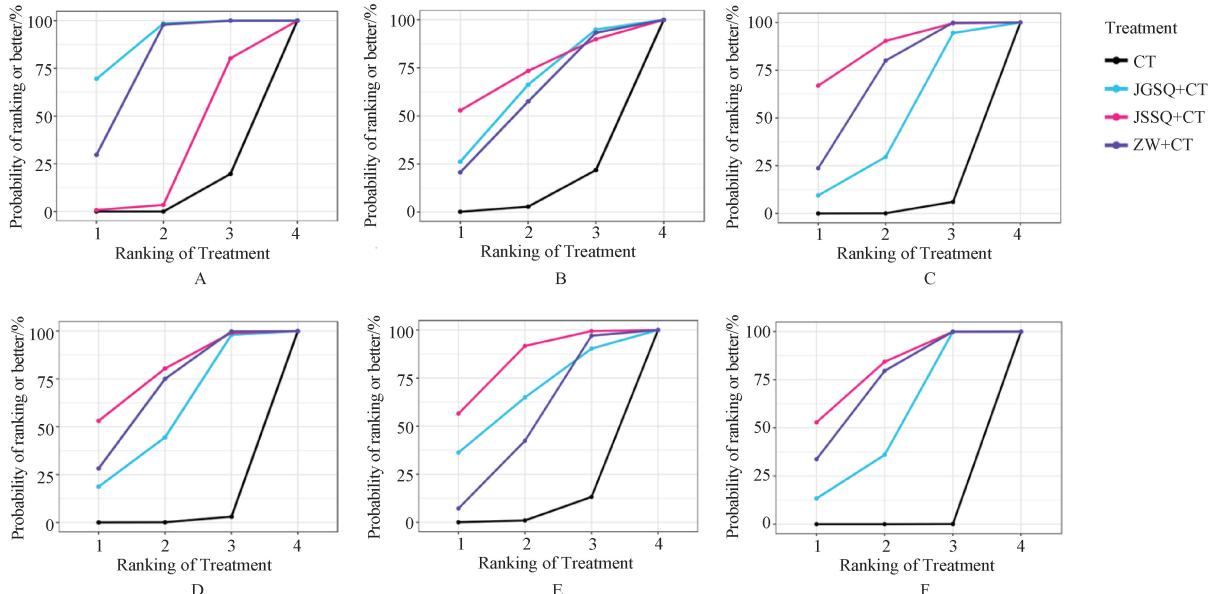
表 8 FBG 的网状 Meta 分析

干预措施	MD(95%CI)						
	JSSQ+CT	ZW+CT	JGSQ+CT	SQDH+CT	LWDH+CT	YY+CT	CT
JSSQ+CT	SUCRA;89.14%						
ZW+CT	-0.19 (-0.88~0.47)	SUCRA;77.39%					
JGSQ+CT	-0.29 (-1.00~0.40)	-0.10 (-0.59~0.39)	SUCRA;66.43%				
SQDH+CT	-0.35 (-0.96~0.25)	-0.15 (-0.56~0.26)	-0.05 (-0.49~0.38)	SUCRA;60.69%			
LWDH+CT	-0.69 * (-1.35~-0.01)	-0.49 (-0.98~0.02)	-0.39 (-0.91~0.15)	-0.34 (-0.73~0.08)	SUCRA;28.64%		
YY+CT	-0.74 (-1.46~0.00)	-0.54 (-1.10~0.05)	-0.44 (-1.03~0.17)	-0.39 (-0.87~0.12)	-0.05 (-0.62~0.52)	SUCRA;25.22%	
CT	-1.00 * (-1.58~-0.43)	-0.81 * (-1.16~0.45)	-0.71 * (-1.10~0.31)	-0.65 * (-0.85~0.46)	-0.31 (-0.68~0.02)	-0.26 (-0.73~0.17)	SUCRA;2.51%



A. 24 hUTP; B. UAER; C. SCr; D. BUN; E. HbA₁c; F. FBG。

图 5 肾阴不足亚组各项结局指标疗效排序累积概率图



A. 24 hUTP; B. UAER; C. SCr; D. BUN; E. HbA₁c; F. FBG。

图 6 肾阳不足亚组各项结局指标疗效排序累积概率图

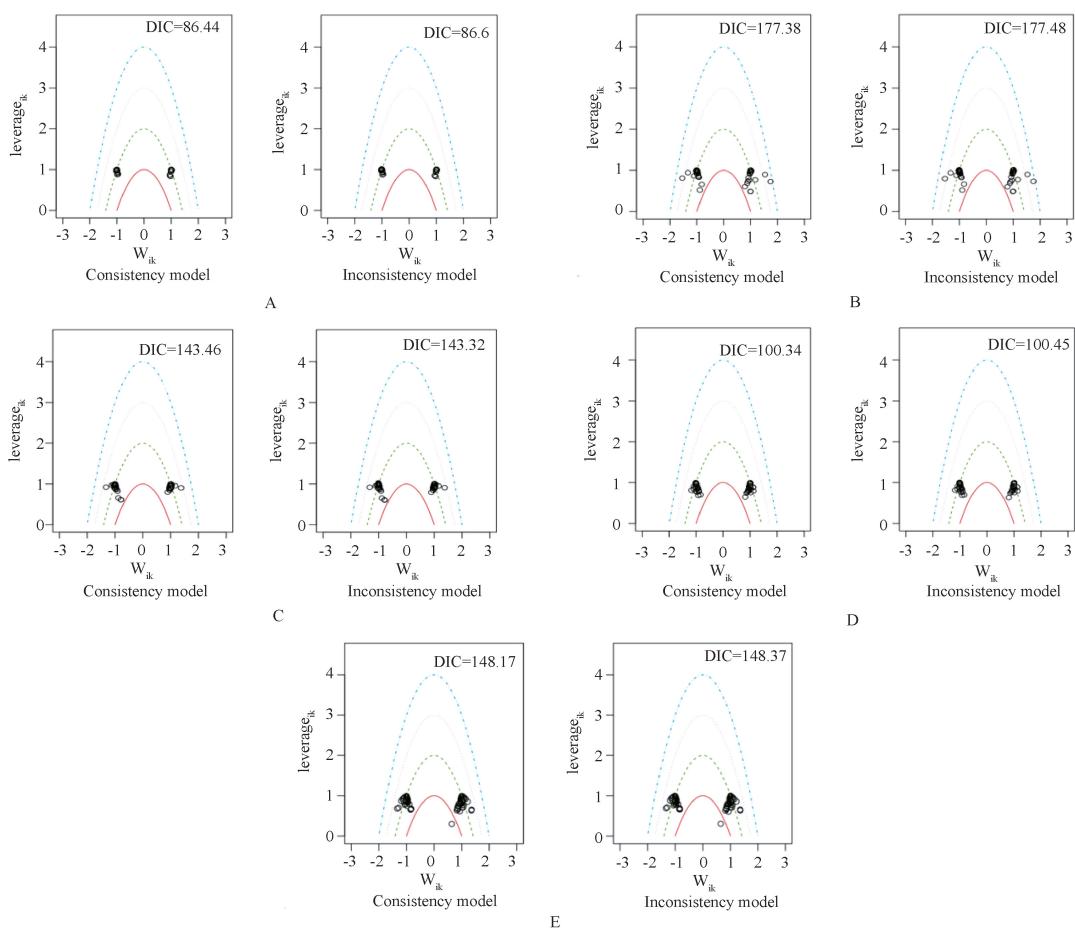
表 9 亚组分析各项结局指标疗效排序

病证	干预措施	24 hUTP		UAER		SCr		BUN		HbA ₁ c		FBG	
		SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
肾阴不足	SQDH+CT	85.49	1	70.14	2	63.59	3	65.60	2	84.28	1	93.09	1
	LWDH+CT	62.39	2	84.65	1	65.88	2	86.59	1	80.39	2	58.34	2
	YY+CT	45.60	3	41.82	3	69.92	1	45.43	3	28.38	3	44.22	3
	CT	6.50	4	3.39	4	0.61	4	2.38	4	6.95	4	4.36	4
肾阳不足	JGSQ+CT	89.36	1	62.47	2	44.45	3	53.74	3	63.89	2	49.78	3
	ZW+CT	75.88	2	57.15	3	67.80	2	67.69	2	48.90	3	71.13	2
	JSSQ+CT	28.19	3	72.08	1	85.71	1	77.53	1	82.49	1	79.06	1
	CT	6.58	4	8.29	4	2.04	4	1.03	4	4.71	4	0.03	4

中均未出现严重不良反应,所有不良反应可自行缓解或经对症处理后消失,各研究中对照组与观察组间不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.7 一致性检验

整体不一致性方面,一致性模型与不一致性模型的拟合度与 DIC 没有明显偏差,见图 7;局部不一致性方面,一致性模型



A. UAER; B. SCr; C. BUN; D. HbA_{1c}; E. FBG。

图 7 两种模型的拟合度与 DIC

和不一致性模型个别数据点略有偏差,但未有明显偏差,见图 8。

3 讨论

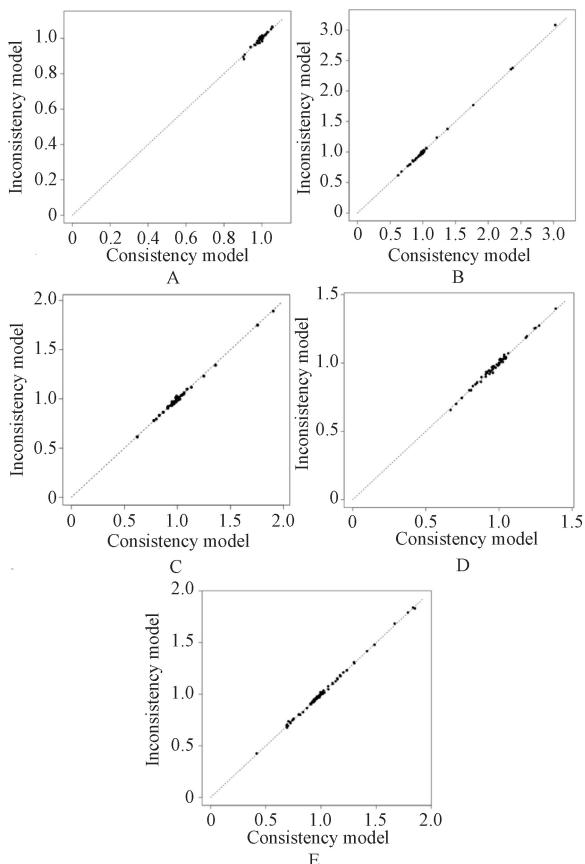
DN 早期以持续性微量白蛋白尿为特征,GFR 呈正常或降低,进展至临床期出现显性蛋白尿,GFR 明显降低,而补肾类经典方剂在改善 DN 尿蛋白、肾功能,延缓疾病进展方面具有优势。本研究为系统评价补肾类中医经典方剂对于 DN III—IV 期的临床综合疗效,在结局指标选择上将尿蛋白指标(24 hUTP、UAER)和肾功能指标(SCr、BUN)作为主要结局指标,并选择血糖指标(HbA_{1c}、FBG)作为次要结局指标。依据严格的纳入与排除标准,最终纳入了 67 项 RCT 进行网状 Meta 分析,包含 6 首补肾类中医经典方剂,其中六味地黄丸(汤)、参芪地黄汤、济生肾气丸、真武汤均为《糖尿病肾病辩证结合诊疗指南》中推荐用药^[76]。考虑不同方剂在临床应用中针对不同病证的患者群体,为提高研究结果对 DN 治疗的临床指导意义,将 6 首补肾类中医经典方剂分为肾阴不足和肾阳不足 2 个亚组分别进行组内比较。

在中医学中,DN 是继发于“消渴病”的肾脏疾病,称为“消渴病肾病”,是由于消渴日久,阴损耗气,以致肾气虚损,气阴两虚,后期阴损及阳,伤及心脾,脾肾阳虚,病机属本虚标

实^[77]。DN III—IV 期对应病机演变“阴损及阳”的前后阶段。分析结果显示,对于 DN III—IV 期患者,金匮肾气丸联合常规治疗在降低 24 hUTP 水平方面效果最为显著,六味地黄丸(汤)联合常规治疗在降低 UAER 水平方面效果最为显著,济生肾气丸联合常规治疗在降低 SCr、BUN、HbA_{1c}、FBG 水平方面效果最为显著。金匮肾气丸以少量补阳药与大量滋阴药为伍,以“少火生气”“阴中求阳”,从而使阳气振奋、肾气充实,达到滋肾助阳、扶正固本之效。六味地黄丸(汤)全方“补中有泻”“寓泻于补”,为通补开合之剂,有滋肾益精之功。济生肾气丸在六味地黄丸基础上加附子、肉桂温壮肾阳,加车前子“行气分之水”,加牛膝“行血分之水”,达补肾活血、利水消肿之效。

本研究尚存在部分局限性:(1)由于 DN 病程较长,病机复杂,具有明确 DN 中医证型的文献较少,故未能对不同证型的影响展开分析评价;(2)部分文献存在随机分配方法未提及、未采用盲法、选择性报告等问题,可能使研究结果存在一定偏倚;(3)未充分考虑中医经典方剂的加减变化和剂型、剂量问题。

综上所述,本研究系统评价了 6 首补肾类中医经典方剂治疗 DN 的疗效与安全性。在实际临床中,西医多根据临床指标分期进行对症治疗,而中医多通过辨证论治来确定治则治法,中医经典方剂可用于 DN 全程,针对不同证型、不同阶段的患



A. UAER; B. SCr; C. BUN; D. HbA_{1c}; E. FBG。

图 8 两种模型下的数据点对比

者,方药也会加减变化。对于以上 6 首中医经典方的临床疗效及安全性,仍需开展多中心、大样本、长时间的 RCT 研究来验证;在文献量充足时,有必要进一步对比 DN 相同证型中不同中医经典方剂的治疗效果。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.
- [2] 李佳颖, 钟智威, 蒋红双. 糖尿病肾病治疗进展 [J]. 右江医学, 2022, 50(7): 542-546.
- [3] 高裕闻, 邱昌龙. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(12): 38-41.
- [4] MOHER D, SHAMSEER L, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement [J]. Syst Rev, 2015, 4(1): 1.
- [5] MOGENSEN C E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas [J]. Diabetologia, 1999, 42(3): 263-285.
- [6] 向虹, 岳磊, 赵红, 等. 应用 R 语言 BUGSnet 程序包实现贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 600-608.
- [7] EFTHIMIOU O, DEBRAY T P A, VAN VALKENHOEF G, et al. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology [J]. Res Synth Methods, 2016, 7(3): 236-263.
- [8] BÉLIVEAU A, BOYNE D J, SLATER J, et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network meta-analyses [J]. BMC Med Res Methodol, 2019, 19(1): 196.
- [9] 符杨添, 邱晓堂, 杨文奎. 参芪地黄汤加减治疗气阴两虚血瘀证糖尿病肾病Ⅳ期临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 3026-3029.
- [10] 海江, 刘芳. 参芪地黄汤加味治疗气阴两虚兼血瘀证糖尿病肾病临床疗效及对尿 KIM-1、L-FABP 影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 163-166.
- [11] 韩佳妮. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病的疗效 [J]. 医学信息, 2019, 32(22): 139-141.
- [12] 韩晶晶, 陈霞波, 龚文波, 等. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期气阴两虚型糖尿病肾病的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 986-990.
- [13] 侯睿, 胡炜, 董佩, 等. 参芪地黄汤化裁方联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期患者的效果及对蛋白尿、Nrf2 信号通路的调节机制 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 613-618.
- [14] 姜德律. 加味参芪地黄汤对气阴两虚型早期糖尿病肾脏疾病患者炎症因子和免疫功能影响的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [15] 李政, 胡晓晖. 参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(4): 81-82, 100.
- [16] 李明, 王小强, 张华军. 参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病临床研究 [J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1116-1118.
- [17] 梁丽. 参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(12): 60-61.
- [18] 刘孝琴, 王云枫, 李雅楠. 参芪地黄汤加味配合门冬胰岛素对早期 2 型糖尿病肾病负氮平衡的影响 [J]. 环球中医药, 2013, 6(5): 366-368.
- [19] 马娟娟, 任磊, 刘红梅. 加减参芪地黄汤对糖尿病肾病患者氧化应激指标及血清转化生长因子 β 1、基质金属蛋白酶-9、金属蛋白酶组织抑制剂 1 水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(4): 826-830.
- [20] 马影, 黄蔚霞. 参芪地黄汤加味联合氯沙坦治疗气阴两虚型糖尿病肾病临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(6): 11-13.
- [21] 任琴敏. 加味参芪地黄汤治疗糖尿病肾病气阴两虚型 61 例的临床观察 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2008.
- [22] 石俊娜, 郑建勋. 参芪地黄汤化裁方联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病Ⅲ~Ⅳ期临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(11): 1934-1937.
- [23] 王辉. 参芪地黄汤联合厄贝沙坦片治疗气阴两虚型糖尿病肾病患者的临床观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(9): 794-796.
- [24] 王琳, 韩超, 张亚玲, 等. 参芪地黄汤加减结合西医常规疗法治疗Ⅲ期糖尿病肾病气阴两虚证临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(4): 384-388.
- [25] 王素利, 丁凡, 梁浩, 等. 参芪地黄汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对血清中 CRP、TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 264-267.
- [26] 王莹芳. 加味参芪地黄汤治疗气阴两虚型 2 型糖尿病肾病的临

- 床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [27] 吴睿轩, 王婷婷, 刘张红. 参芪地黄汤加减联合西药治疗IV期糖尿病肾病气阴两虚兼血瘀证临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(6): 1-5.
- [28] 吴晓艳, 沈清, 孙燕妮. 益气养阴活血化瘀法联合缬沙坦对糖尿病肾病微炎症状态和氧化应激状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2408-2410, 2413.
- [29] 谢俊廷. 加味参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病(脾肾亏虚兼夹血瘀证)临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [30] 张敏, 林碧莹, 林小堃. 参芪地黄汤联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病(气阴两虚型)临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3206-3208.
- [31] 张亚楠, 饶克卿. 益气养阴化瘀法对糖尿病肾病IV期C反应蛋白、D-二聚体、尿白蛋白/肌酐及视黄醇结合蛋白的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(10): 1502-1508.
- [32] 郑玉琴. 中药治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国医疗前沿(上半月), 2009, 4(15): 60, 40.
- [33] 周毅业, 李慧枝. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病45例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(7): 52-54.
- [34] 安维肖. 济生肾气丸对早期糖尿病肾病微炎症状态的影响[J]. 健康女性, 2021(34): 55.
- [35] 董志强. 济生肾气丸加黄柏知母治疗糖尿病肾病52例[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(8): 417-418.
- [36] 黎敏姬, 张绍芬, 潘卓文. 济生肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(14): 14-16.
- [37] 尹建红, 武倩倩, 任玉珍, 等. 黄芪联合济生肾气丸治疗糖尿病肾病的护理体会[J]. 光明中医, 2018, 33(17): 2593-2595.
- [38] 周硕果. 温肾健脾法治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 四川中医, 2009, 27(1): 74-75.
- [39] 贺建军. 金匮肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病的疗效及对肾功能的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(6): 84-86.
- [40] 侯翠荣. 金匮肾气丸联合西药治疗IV期糖尿病肾病效果观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(10): 57-58.
- [41] 李青, 韩宇博. 金匮肾气丸联合美卡素治疗III期糖尿病肾病的临床研究[J]. 光明中医, 2014, 29(3): 576-578.
- [42] 马超, 冯笑, 许丽华. 金匮肾气丸加减联合西药治疗III~IV期糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 世界复合医学, 2023, 9(6): 149-152.
- [43] 孙红云. 金匮肾气丸联合西药对IV期糖尿病肾病的治疗效果分析[J]. 特别健康, 2018(19): 251.
- [44] 杨娜, 张德宪. 金匮肾气丸结合洛丁新治疗阴阳两虚型糖尿病肾病临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3): 232-234.
- [45] 袁莹, 聂世刚. 金匮肾气丸加减对阴阳俱虚型糖尿病肾病患者血糖、肾功能的影响[J]. 现代中医药, 2020, 40(5): 70-72, 76.
- [46] 黎海冰. 厄贝沙坦联合六味地黄汤加减对早期糖尿病肾病尿微量白蛋白的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(1): 47-49.
- [47] 李允. 六味地黄汤加减治疗2型糖尿病肾病IV期52例疗效分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2019, 15(5): 42-43.
- [48] 廖欣, 王海燕, 王祚邦, 等. 六味地黄加味方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9): 13-15.
- [49] 张海涛. 六味地黄汤加减治疗2型糖尿病肾病IV期71例疗效分析[J]. 中国保健营养, 2018, 28(17): 276-277.
- [50] 郑作孜. 六味地黄汤加减治疗早期糖尿病肾病微量白蛋白尿之临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2005.
- [51] 崔冰, 马继伟. 六味地黄丸方治疗早期糖尿病肾病33例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 804.
- [52] 葛立君. 滋补肝肾法治疗糖尿病肾病35例[J]. 光明中医, 2013, 28(4): 690-691.
- [53] 宋晓燕, 陈蔷, 齐晓燕. 六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(12): 1087-1090.
- [54] 王久香. 六味地黄丸联合氯沙坦钾治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(6): 674-677.
- [55] 谢嘉嘉. 六味地黄丸对肾阴亏虚早期糖尿病肾病影响的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [56] 衣原玥. 六味地黄丸加黄芪治疗气阴两虚证糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(36): 16, 17.
- [57] 常快乐, 郑龙, 高永利. 玉液汤联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(5): 398-401.
- [58] 姜昭琦, 吴艳艳. 玉液汤加减治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(2): 77-78.
- [59] 孔旭萍. 加味玉液汤治疗糖尿病肾病III~IV期气阴两虚证的临床疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [60] 司齐. 玉液汤合治浊固本方治疗气阴两虚兼湿热型早期糖尿病肾病的临床疗效观察[D]. 唐山: 华北理工大学, 2022.
- [61] 孙天奇. 加味玉液汤治疗糖尿病肾病III期的临床病例观察[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [62] 闫玲, 侯建芳. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 951-952.
- [63] 樊晓明. 真武汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病70例[J]. 西部中医药, 2018, 31(10): 56-58.
- [64] 郭娟英, 吕继宏, 尚粉青, 等. 真武汤加味治疗糖尿病肾病脾肾气虚证临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(12): 1885-1888.
- [65] 黄芳, 郑胜龙, 刘春明. 真武汤加味治疗糖尿病肾病IV期水肿患者的临床观察[J]. 中医药通报, 2017, 16(6): 36-39.
- [66] 李运峰. 真武汤加减治疗早期糖尿病肾病临床疗效分析[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2013(2): 15-16.
- [67] 刘奕辰. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病的价值分析[J]. 健康必读, 2022(25): 188-189.
- [68] 申弘道. 加味真武汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病31例[J]. 河南中医, 2011, 31(9): 970-971.
- [69] 宋爱军. 加味真武汤治疗糖尿病肾病少阴证临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [70] 王淑兰, 邹艳萍, 杨华. 加味真武汤治疗IV期脾肾阳虚型糖尿病肾病临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 220-223.
- [71] 王向梅. 真武汤治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 中外健康文摘·医药月刊, 2007(11): 61-63.

(下转第 847 页)