

金水宝胶囊治疗肾脏疾病的快速卫生技术评估[△]

杭永付^{1*}, 谢 诚¹, 张晶晶¹, 李 芸¹, 朱建国¹, 缪丽燕¹, 江 璐^{1#}, 吴甜甜^{2#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215000; 2. 郑州大学附属郑州中心医院药学部, 郑州 450007)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)07-0848-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.017



摘要 目的:运用快速卫生技术评估(HTA)方法,对金水宝胶囊治疗肾脏疾病的有效性、安全性和经济性进行综合评价,为临床提供循证依据佐证用药。方法:检索 PubMed、the Cochrane Library 等外文数据库和万方数据库、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库等中文数据库,国际卫生技术评估机构网络、英国国家卫生与临床优化研究所、加拿大药物和卫生技术局等机构的官方网站及相关数据库,获取金水宝胶囊治疗肾脏疾病的系统评价/Meta 分析、HTA 报告以及药物经济学研究,检索时限均为建库至 2023 年 6 月。根据纳入与排除标准筛选文献、提取资料、评价质量,并对结果进行定性分析。结果:纳入系统评价/Meta 分析 13 篇(11 篇涉及糖尿病肾病,2 篇涉及慢性肾衰竭),未检索到药物经济学研究和 HTA 报告。结果显示,金水宝胶囊联合常规治疗/血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)用于肾脏疾病,临床总有效率优于对照组,在降低血肌酐、血尿素氮、24 h 尿蛋白定量、尿微量蛋白排泄率、尿微量白蛋白/尿肌酐、三酰甘油、胱抑素 C、尿中 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶和提高肌酐清除率方面具有优势;同时,不良反应发生率极低且均为轻症,无严重不良事件发生,安全性良好。结论:金水宝胶囊在治疗肾脏疾病中的有效性和安全性较好,未来需要进一步开展药物经济学研究。

关键词 金水宝胶囊;肾脏疾病;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Jinshuibao Capsules in the Treatment of Renal Disease[△]

HANG Yongfu¹, XIE Cheng¹, ZHANG Jingjing¹, LI Yun¹, ZHU Jianguo¹, MIAO Liyan¹, JIANG Lu¹, WU Tiantian² (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of Jinshuibao capsules in the treatment of renal disease by rapid health technology assessment (HTA), so as to provide efficient and convenient evidence-based evidence for the clinic. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI, VIP, CBM and other English and Chinese databases, official websites and related databases of institutions such as INAHTA, NICE, and CADTH were searched to obtain the systematic review/Meta-analysis, HTA report and pharmacoeconomic study of Jinshuibao capsules in the treatment of renal disease, the search period was from database establishment to Jun. 2023. Literature was screened, information was extracted, quality was evaluated, and results were analyzed qualitatively based on inclusion and exclusion criteria. **RESULTS:** A total of 13 systematic review/Meta-analysis were enrolled (including 11 studies for diabetic nephropathy and 2 studies for chronic renal failure). Pharmacoeconomic studies and HTA reports were not retrieved. Results showed that Jinshuibao capsules combined with conventional therapy/angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin-Ⅱ receptor blockers (ARB) in the treatment of renal disease, the overall response rate was significantly better than that of the control group, and had advantages in reducing serum creatinine, blood urea nitrogen, 24 h urine protein quantification, urinary albumin excretion rate, urinary trace albumin/urinary creatinine, triglyceride, cystatin C, urinary N-acetyl-β-D glucosaminidase, and increasing creatinine clearance rate; meanwhile, the incidence of adverse drug reactions was low and mild, with no severe adverse events and higher safety. **CONCLUSIONS:** The efficacy and safety of Jinshuibao capsules in the treatment of renal diseases are significant, and further pharmacoeconomic research is needed in the future.

KEYWORDS Jinshuibao capsules; Renal disease; Rapid health technology assessment

△ 基金项目:江苏省医学重点学科(No. ZDXK202247);苏州市科技发展规划指导性项目(No. SKYXD2022017)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:hangyongfu1986@163.com

通信作者 1:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:Jlw-007@163.com

通信作者 2:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:397478090@qq.com

慢性肾脏病是一种常见且进行性进展的疾病,已成为全球重大公共卫生问题。第六次中国慢性病及危险因素监测结果显示,我国慢性肾脏病患病率为 8.2%^[1]。目前,尚无理想的治疗方法。近年来,基于慢性肾脏病的中医理论及其分子机制研究,实验研究和临床证据证实多种中药及其有效成分有延缓慢性肾脏病进展的作用^[2]。研究结果显示,与单纯使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻断

剂(ARB)相比,联合应用中药治疗糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)似乎具有更好的疗效^[3-4]。冬虫夏草是肾脏疾病治疗中最受重视的中药之一,具有抗氧化、抗炎、抗血栓形成和抗纤维化等多种药理特性。研究结果表明,冬虫夏草可以改善肾小球高滤过,抑制肾间质纤维化^[5-6]。冬虫夏草中的水溶性多糖(CPS-2)被证实对慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)动物模型具有保护作用。目前,有5种发酵冬虫夏草原料药及其制剂已获批上市,如金水宝胶囊、百令胶囊等,其主要成分为发酵虫草菌粉,功用主治为补益肺肾、秘精益气^[7-8]。

中成药规格繁多、功能多样,如何建立遴选机制和上市后评价等问题备受关注。因此,亟需开展中成药临床综合评价研究,为临床提供循证数据。快速卫生技术评估(RHTA)是简化卫生技术评估(HTA)/系统评价的方法和流程,快速评估药物的有效性、安全性和经济性,为决策者提供循证证据^[9]。近年来,中成药的临床综合评价越来越重要。为进一步评价金水宝胶囊在肾脏疾病治疗中的临床证据,本研究采用RHTA方法,对金水宝胶囊用于肾脏疾病的有效性、安全性、经济性进行快速评价,为临床用药提供循证决策依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)已发表的Meta分析、系统评价、HTA报告以及药物经济学研究;(2)有肾脏疾病诊断;(3)对照组为常规治疗方案,研究组在对照组基础上联合应用金水宝胶囊,剂量和疗程不限。

1.1.2 排除标准:文献数据缺失或无法获取全文;重复发表。

1.2 检索策略

计算机检索外文数据库如PubMed、the Cochrane Library和中文数据库如万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)。英文数据库以“jinshuibao capsule”“systematic review”“meta analysis”“economic”和“cost”为检索词,中文数据库以“金水宝胶囊”“系统评价”“荟萃分析”“Meta分析”“成本”“经济”和“费用”为检索词。同时检索国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)、英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、加拿大药物和卫生技术局(CADTH)等机构的官方网站及相关数据库。检索时限均为建库至2023年6月。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

2名研究者按照文献纳入与排除标准独立筛选文献,提取数据。遇到分歧,则采用双方讨论或咨询第3名研究者的方式解决。提取的数据包括基线数据和结局指标,经济学研究的结局指标还应包括研究视角与时间范围。对于纳入的文献,采用Checklist评价HTA报告的质量;采用系统评价方法学质量评价工具(AMSTAR2)量表评价系统评价/Meta分析的质量^[10];采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)量表评价药物经济学研究的质量^[11]。

1.4 结果分析

对纳入的系统评价/Meta分析、药物经济学研究和HTA报告,采用描述性方法进行分类汇总与总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到文献102篇,筛选后最终纳入文献12篇^[12-23],均为系统评价/Meta分析,未检索到符合要求的HTA报告和药物经济学研究,见图1。

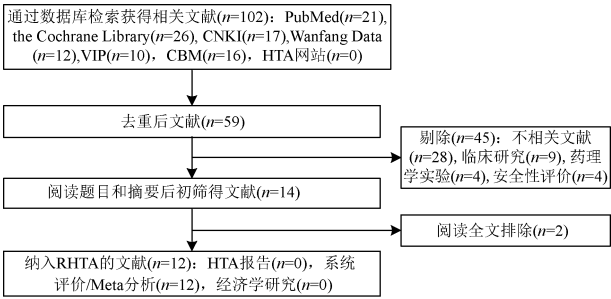


图1 文献检索结果

2.2 12篇系统评价/Meta分析的基本特征与质量评价

12篇系统评价/Meta分析^[12-23]中,有10篇涉及DN患者,2篇涉及CRF患者;有效性指标主要包括总有效率(ORR)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、尿微量蛋白排泄率(UAER)、空腹血糖(FBG)、24h尿蛋白定量(24hUTP)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、肌酐清除率(CCr)、尿微量白蛋白与尿肌酐比(ACR)、胱抑素C(Cys-C)、血清β₂微球蛋白(β₂-MG)、尿中N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG);AMSTAR2量表评分显示,文献总体质量中等,部分文献存在至少1项以上关键条目不满足评分要求,包括未提前注册或发表研究计划,未在文中描述实施过程中与计划书不一致的情况,数据库文献检索不全,对非真正的随机分配、选择性报告所致的偏倚未进行分析,未对发表偏倚的可能性和对结果的影响进行讨论等。12篇系统评价/Meta分析的基本特征与质量评价见表1。

2.3 有效性评价

2.3.1 ORR:10篇文献^[12,14,16-23]对金水宝胶囊治疗DN患者肾功能的ORR进行了评估。结果显示,联合应用金水宝胶囊组的ORR显著高于常规治疗组,差异有统计学意义(P<0.05),提示金水宝胶囊可有效改善DN患者的肾功能。1篇文献^[19]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB对ORR的影响显著高于单用ACEI/ARB(OR=4.91,95%CI=3.32~7.25),金水宝胶囊+ACEI(OR=7.39,95%CI=3.62~15.07)或ARB(OR=4.09,95%CI=2.56~6.55)也得到相同的结论。此外,金水宝胶囊+ACEI/ARB组的ORR明显高于ACEI/ARB组(OR=1.86,95%CI=1.45~2.38),金水宝胶囊+ACEI(OR=3.40,95%CI=2.04~5.67)或ARB(OR=1.53,95%CI=1.15~2.04)的亚组分析也支持这一结果。

2.3.2 SCr:11篇文献^[12-21,23]统计了SCr水平。结果显示,金水宝胶囊能显著降低肾脏疾病患者的SCr水平。5篇文献^[16-18,20-21]结果显示,金水宝胶囊+常规治疗/ACEI/ARB用于DN的治疗,与常规治疗/ACEI/ARB相比,可改善DN患者的SCr水平,差异有统计学意义(P<0.01)。其中1篇文献^[19]结

表 1 12 篇系统评价/Meta 分析的基本特征与质量评价

文献	纳入研究 数量/项	样本量 /例	患者疾 病类型	干预措施		定量分析类型	结局指标	AMSTAR2 量表评 价结果
				研究组	对照组			
Liu 等(2022 年) ^[12]	160	13 365	DN	(百令胶囊+ACEI/ARB、金水宝胶囊+ACEI/ARB、黄葵胶囊+ACEI/ARB、复方血栓通胶囊+ACEI/ARB、尿毒清颗粒+ACEI/ARB、肾炎康复片+ACEI/ARB、雷公藤+ACEI/ARB、渴络欣胶囊+ACEI/ARB、肾衰宁片+ACEI/ARB)+CT	ACEI/ARB+CT	直接比较;混合比较	①②④⑥⑦⑧⑨	中
Zhao 等(2022 年) ^[13]	62	5 362	DN	(百令胶囊+ACEI/ARB、金水宝+ACEI/ARB、黄葵胶囊+ACEI/ARB、尿毒清颗粒+ACEI/ARB、雷公藤多苷+ACEI/ARB、复方血栓通胶囊+ACEI/ARB、肾炎康复片+ACEI/ARB)+CT	ACEI/ARB+CT	直接比较;混合比较	④⑥⑧⑨	中
付彤飞等(2022 年) ^[14]	86	7 143	DN	(海昆肾喜胶囊+ACEI/ARB、黄葵胶囊+ACEI/ARB、尿毒清颗粒+ACEI/ARB、肾衰宁胶囊+ACEI/ARB、雷公藤多苷片+ACEI/ARB、金水宝胶囊+ACEI/ARB、百令胶囊+ACEI/ARB、火把花根片+ACEI/ARB)+CT	ACEI/ARB+CT	直接比较;混合比较	①②④⑤⑥⑦⑩	低
聂玲辉等(2012 年) ^[15]	8	710	CRF	金水宝胶囊+CT	CT	直接比较	②③⑥⑩	低
张煜敏等(2012 年) ^[16]	29	1 763	DN	金水宝胶囊+CT	CT/CT+PLA	直接比较	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪	极低
毛家玺等(2012 年) ^[17]	10	558	DN	金水宝胶囊+CT	CT/CT+PLA	直接比较	①②③④⑤⑥⑦	极低
Lu 等(2018 年) ^[18]	26	2 198	早期 DN	金水宝胶囊+ARB	ARB	直接比较	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	中
Li 等(2020 年) ^[19]	51	3 955	DN 患者	金水宝胶囊+ACEI/ARB	ACEI/ARB	直接比较	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩⑪⑬⑭⑮	低
连心逸等(2020 年) ^[20]	14	1 067	DN	ACEI+金水宝胶囊+CT	ACEI+CT	直接比较	①②③④⑥	低
李雪靖等(2022 年) ^[21]	12	930	DN	金水宝胶囊+厄贝沙坦+CT	CT/厄贝沙坦+CT	直接比较	①②③④⑤	中
胡心等(2022 年) ^[22]	39	3 446	CRF	(百令胶囊+肾衰宁胶囊、肾衰宁胶囊、金水宝胶囊、海昆肾喜胶囊、尿毒清颗粒、黄葵胶囊+肾衰宁胶囊、黄葵胶囊、百令胶囊)+CT	CT	直接比较;混合比较	①②③⑥⑩	低
周熙谋等(2021 年) ^[23]	48	4 562	DN	(百令胶囊/百令片/金水宝胶囊/金水宝片/至灵胶囊等+ACEI/ARB)+CT	ACEI/ARB+CT	直接比较	①②③④⑤⑥⑦⑩⑪	低

注:CT. 常规治疗;PLA. 安慰剂;①ORR;②SCr;③BUN;④UAER;⑤FBG;⑥24 hUTP;⑦HbA_{1c};⑧TC;⑨TG;⑩SBP;⑪DBP;⑫CCr;⑬ACR;⑭Cys-C;⑮β₂-MG;⑯尿中 NAG;⑰不良反应。

果显示,与 ACEI/ARB 组相比,金水宝胶囊+ACEI/ARB 组 SCr 水平显著降低($MD=-13.84,95\%CI=-18.01\sim-9.68$),金水宝胶囊+ACEI($OR=-13.95,95\%CI=-26.22\sim-1.68$)或 ARB($OR=-13.73,95\%CI=-18.29\sim-9.18$)的亚组分析也支持这一结果。1 篇Ⅲ期 DN 治疗的亚组分析结果显示,金水宝胶囊+常规治疗组与常规治疗组 SCr 水平的差异无统计学意义($MD=-11.02,95\%CI=-35.19\sim13.15,P=0.37$)^[17]。Ⅳ期 DN 患者的 Meta 分析结果显示,两组患者 SCr 水平的差异无统计学意义($MD=-3.00,95\%CI=-7.36\sim1.36,P=0.18$),提示金水宝胶囊不能降低 DN 患者的 SCr 水平;但合并各组结果显示,组间差异有统计学意义($MD=-17.07,95\%CI=-31.13\sim-3.02,P=0.02$),金水宝胶囊可降低 CRF 患者的 SCr 水平^[17]。另 1 篇早期 DN 的研究结果显示,金水宝胶囊联合 ACEI/ARB 治疗,在降低 SCr 水平方面优于单纯使用 ACEI/ARB 治疗($MD=-15,95\%CI=-22.00\sim-8.40$),差异有统计学意义($P<0.05$)^[13]。1 篇 CRF 的研究结果显示,金水宝胶囊+常规治疗组降低 SCr 水平的效果优于常规治疗组,差异有统计学意义($MD=-40.71,95\%CI=-45.68\sim-35.75,P<0.000\,01$)^[15]。

2.3.3 BUN;9 篇文献^[15-23]报告了对 BUN 水平的影响。5 篇文献^[16,18-21]结果显示,金水宝胶囊+常规治疗/ACEI/ARB 用于 DN 的治疗,与常规治疗/ACEI/ARB 治疗相比,可降低 DN 患者的 BUN 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 1 篇 CRF 的研究结果显示,联合金水宝胶囊组降低 BUN 水平的效果优于常规治疗组,差异有统计学意义($MD=-2.23,95\%CI=-2.60\sim-1.85,P<0.000\,01$)^[15]。1 篇金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗 DN 的研究结果显示^[23],联合治疗组的 BUN 水平低于

ACEI/ARB 治疗组,差异有统计学意义($MD=-1.05,95\%CI=-1.29\sim-0.81,P<0.000\,01$)。

2.3.4 UAER;10 篇文献^[12-14,16-21,23]报告了对 UAER 水平的影响。其中 1 篇 DN 的研究结果显示,与 ACEI/ARB 组相比,金水宝胶囊+ACEI/ARB 组的 UAER 水平显著降低($MD=-28.20,95\%CI=-36.30\sim-20.11$);亚组分析结果显示,金水宝胶囊+ACEI($OR=-32.09,95\%CI=-47.73\sim-16.45$)或 ARB($OR=-26.91,95\%CI=-36.84\sim-16.98$)在降低 UAER 水平方面也优于 ACEI/ARB 组^[19]。2 篇文献^[12,14]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 比较,金水宝胶囊+ACEI/ARB 能显著降低 DN 患者的 UAER 水平($MD=-23,95\%CI=-29.00\sim-4.80;MD=-16,95\%CI=-36.00\sim5.10$)。

2.3.5 FBG;7 篇文献^[14,16-20,23]报告了对 FBG 水平的影响。其中 2 篇文献^[16,18]结果显示,两组患者 FBG 水平的差异无统计学意义($P>0.05$),提示金水宝胶囊不能降低 DN 患者的 FBG 水平。其余文献结果均显示,金水宝胶囊可以降低 DN 患者的 FBG 水平。其中 1 篇文献^[19]结果显示,与 ACEI/ARB 比较,金水宝胶囊+ACEI/ARB 可以降低 DN 患者的 FBG 水平($MD=-0.60,95\%CI=-1.20\sim-0.04;MD=-0.85,95\%CI=-1.45\sim-0.24$)。另 1 篇网状 Meta 分析^[14]结果显示,在降低 FBG 水平方面,金水宝胶囊+ACEI/ARB>海昆肾喜胶囊+ACEI/ARB>黄葵胶囊+ACEI/ARB>百令胶囊+ACEI/ARB>雷公藤多苷片+ACEI/ARB>尿毒清颗粒+ACEI/ARB>ACEI/ARB>火把花根片+ACEI/ARB。

2.3.6 24 hUTP;11 篇文献^[12-20,22-23]报告了对 24 hUTP 水平的影响。金水宝胶囊±ACEI/ARB 与单纯使用 ACEI/ARB 或安慰

剂相比,可显著降低 DN 患者的 24 hUTP 水平。其中 1 篇文献^[23]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 比较,金水宝胶囊+ACEI/ARB 可显著降低早期 DN 患者的 24 hUTP 水平,差异有统计学意义 ($SMD = -1.75, 95\% CI = -2.15 \sim -1.35, P < 0.000 01$)。1 篇文献^[15]结果显示,联合应用金水宝胶囊组 CRF 患者的 24 hUTP 水平低于常规治疗组,差异有统计学意义 ($MD = -0.17, 95\% CI = -0.31 \sim -0.03, P = 0.02$)。另外,1 篇网状 Meta 分析^[14]结果显示,在降低 DN 患者的 24 hUTP 水平方面,金水宝胶囊+ACEI/ARB>肾衰宁胶囊+ACEI/ARB>百令胶囊+ACEI/ARB>ACEI/ARB。

2.3.7 HbA_{1c}:7 篇文献^[12,14,16-19,23]报告了对 HbA_{1c} 水平的影响。DN 的治疗中,有 4 篇文献^[16-19]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 与单纯使用 ACEI/ARB 相比,组间 HbA_{1c} 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示金水宝胶囊不能降低 DN 患者的 HbA_{1c} 水平。但另 2 篇文献^[12,14]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗与单纯使用 ACEI/ARB 治疗相比在降低 HbA_{1c} 水平方面有优势 ($MD = -0.43, 95\% CI = -0.67 \sim -0.20; MD = -0.94, 95\% CI = -1.40 \sim -0.50$)。另 1 篇文献^[23]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 治疗相比,金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗可降低 DN 患者的 HbA_{1c} 水平,差异有统计学意义 ($MD = -0.50, 95\% CI = -0.75 \sim -0.24, P = 0.000 1$)。

2.3.8 TC:2 篇文献^[16,18]报告了对 TC 水平的影响。1 篇文献^[16]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 组患者的 TC 水平低于单纯使用 ACEI/ARB 组,差异有统计学意义 ($P = 0.005$),提示金水宝胶囊可以降低 DN 患者的 TC 水平。另 1 篇文献^[18]结果则显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 组与单纯使用 ACEI/ARB 组患者 TC 水平的差异无统计学意义 ($MD = -0.32, 95\% CI = -0.69 \sim 0.04, P = 0.08$),提示金水宝胶囊无降低 TC 水平的临床疗效。

2.3.9 TG:5 篇文献^[12-13,16,18-19]报告了对 TG 水平的影响。1 篇文献^[16]结果显示,金水宝胶囊+常规治疗组患者的 TG 水平低于常规治疗组,差异有统计学意义 ($P = 0.000$),提示金水宝胶囊可以降低 DN 患者的 TG 水平。1 篇文献^[18]结果显示,金水宝胶囊联合 ARB 对 TG 水平的降低效果大于单纯使用 ARB,差异有统计学意义 ($MD = -0.36, 95\% CI = -0.50 \sim -0.21, P < 0.000 01$)。另 1 篇文献^[19]也得出相似的结论,金水宝胶囊联合 ARB/ACEI 用于 DN 患者治疗,在降低 TG 水平方面优于单纯使用 ARB/ACEI ($MD = -0.53, 95\% CI = -0.55 \sim -0.51$)。2 篇文献^[12-13]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 比较,金水宝胶囊+ACEI/ARB 在降低 DN 患者 TG 水平方面有优势 ($MD = -0.32, 95\% CI = -0.61 \sim -0.019; MD = -0.88, 95\% CI = -1.63 \sim -0.21$)。

2.3.10 血压:3 篇文献^[16,18-19]的结局指标中含有血压。1 篇文献^[16]结果显示,联合应用金水宝胶囊不能降低 SBP ($P = 0.901$)、DBP ($P = 0.548$),组间差异无统计学意义。2 篇文献^[18-19]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗 DN,与单纯使用 ACEI/ARB 相比,血压差异显著。其中 1 篇文献^[19]结果显示,金水宝胶囊联合 ACEI/ARB 用于 DN 的治疗,与单纯使用 ACEI/ARB 治疗相比,两组患者 SBP ($MD = -4.57, 95\% CI =$

$-6.78 \sim -2.37$)、DBP ($MD = -3.96, 95\% CI = -5.73 \sim -2.19$) 的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),金水宝胶囊组可显著降低 DN 患者的 SBP、DBP。

2.3.11 CCr:1 篇文献^[15]提及对 CRF 患者 CCr 的影响,结果显示,金水宝胶囊联合常规治疗提高 CCr 的效果优于常规治疗,差异有统计学意义 ($MD = -25.71, 95\% CI = -26.36 \sim -25.06, P < 0.000 01$)。

2.3.12 ACR:2 篇文献^[18-19]提及对 ACR 的影响。其中 1 篇文献^[18]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 治疗相比,金水宝胶囊联合 ACEI/ARB 治疗具有降低 DN 患者 ACR 的优势,差异有统计学意义 ($MD = -17.55, 95\% CI = -22.81 \sim -12.29, P < 0.000 01$)。

2.3.13 Cys-C:3 篇文献^[18-19,23]提及对 Cys-C 水平的影响。其中 2 篇文献^[18,23]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 相比,金水宝胶囊联合 ACEI/ARB 具有降低 DN 患者 Cys-C 水平的优势,差异有统计学意义 ($MD = -0.60, 95\% CI = -0.88 \sim -0.32, P < 0.000 01; MD = -0.52, 95\% CI = -0.68 \sim -0.36, P < 0.000 01$)。另 1 篇文献^[19]结果显示,与单纯使用 ACEI/ARB 相比,金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗可降低 DN 患者的 Cys-C 水平 ($MD = -0.64, 95\% CI = -0.84 \sim -0.44$)。

2.3.14 β_2 -MG:1 篇文献^[18]提及金水宝胶囊联合 ARB 对早期 DN 患者 β_2 -MG 水平的影响,结果显示,与单纯使用 ARB 相比,联合应用金水宝胶囊对 β_2 -MG 水平无影响,差异无统计学意义 ($MD = -15.61, 95\% CI = -32.95 \sim 1.73, P = 0.08$)。

2.3.15 尿中 NAG:1 篇文献^[19]提及对尿中 NAG 水平的影响,结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 治疗降低 DN 患者尿中 NAG 水平的效果优于单纯使用 ACEI/ARB 治疗 ($MD = -5.56, 95\% CI = -6.56 \sim -4.56$)。

2.4 安全性评价

5 篇文献^[14,18-20,23]报告了安全性评价指标,未见与金水宝胶囊相关的严重不良事件发生。发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 组与单纯使用 ACEI/ARB 组之间的不良事件发生率比较,差异无统计学意义 ($RR = 0.77, 95\% CI = 0.49 \sim 1.21, P = 0.25$)^[23]。1 篇文献^[19]结果显示,金水宝胶囊联合 ACEI/ARB 组与单纯使用 ACEI/ARB 组患者均出现干咳、恶心,无需任何特殊治疗即可缓解。1 篇文献^[18]结果显示,两组患者均出现呕吐的不良反应,未经特殊处理即自行缓解。1 篇文献^[20]结果显示,金水宝胶囊+常规治疗/ACEI/ARB 组与单纯常规治疗/ACEI/ARB 组患者均出现同样的轻微不良反应,包括肝功能受损、胃肠道反应和低血糖,未停止用药,所有不良反应经对症治疗后均好转。1 篇文献^[14]结果显示,金水宝胶囊+ACEI/ARB 组患者出现不良反应,其中发生胃肠道反应、头晕较多。在研究组主要干预措施是金水宝胶囊+ACEI、对照组主要干预措施是 ARB 的研究中,两组样本量均为 50 例,研究组、对照组患者出现头晕各 1 例,干咳分别为 1、3 例,其他异常反应分别为 0、4 例,停药后自行消失;在研究组主要干预措施是金水宝胶囊+ARB、对照组主要干预措施是 ARB 的研究中,两组样本量均为 86 例,研究组、对照组患者出现胃肠道反应各 1 例,头晕分别各 3 例,皮肤瘙痒分别为 0、1 例,其他异常反应分别为 8、5 例,停药后自行消失。

3 讨论

本研究纳入了 12 篇系统评价/Meta 分析,文献总体质量一般。其中 2 篇关于 CRF 患者的治疗,其余 10 篇均为 DN 患者的治疗。结果显示,在治疗肾脏疾病的临床 ORR 方面,金水宝胶囊+常规治疗/ACEI/ARB 显著高于单纯使用常规治疗/ACEI/ARB,差异有统计学意义($P<0.05$);在改善 SCr、BUN、UAER、24 hUTP、ACR、TG、Cys-C、NAG 等指标水平和提高 CCr 方面,金水宝胶囊+常规治疗/ACEI/ARB 较常规治疗/ACEI/ARB 具有优势;在降压方面,金水宝胶囊+常规治疗与单纯使用常规治疗的差异无统计学意义($P>0.05$),而金水宝胶囊+ACEI/ARB 与单纯使用 ACEI/ARB 的差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,金水宝胶囊对肾脏疾病患者是否有显著降压作用,降压是否为 ACEI/ARB 的加成,还需进一步验证。因缺乏长期随访的终点指标,后期需要进一步证实金水宝胶囊改善肾脏疾病患者长期预后的整体疗效。

安全性方面,纳入的研究结果显示,金水宝胶囊的不良反 应发生率且不良反应均为轻症,大多数未经特殊处理自行缓 解,安全性良好,可用于肾脏疾病的治疗;金水宝胶囊+ACEI/ ARB 治疗组与 ACEI/ARB 治疗组患者均发生干咳,ACEI/ARB 类药物易引发呼吸系统的不良反应,金水宝胶囊是否能引发或 诱发肾脏疾病患者呼吸系统不良反应,样本量不足,缺乏证据 支撑;胃肠道不良反应与金水宝胶囊的药品说明书一致^[24]。 由于本研究为 RHTA,纳入的系统评价/Meta 分析相对较少,其 结果具有一定的局限性;缺乏药物经济学方面的研究,后期需 对金水宝胶囊开展药物经济学研究,为医疗决策提供参考依据。

参考文献

[1] WANG L M, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China; results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4): 298-310.

[2] WANG Y L, FENG Y, LI M M, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of chronic kidney diseases; theories, applications, and mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 917975.

[3] LIU X Y, LIU L, CHEN P Y, et al. Clinical trials of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy—a systematic review based on a subgroup analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(2): 810-819.

[4] XIAO Y, LIU Y Y, YU K Q, et al. The effect of Chinese herbal medicine on albuminuria levels in patients with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 937549.

[5] 袁明霞,唐荣,周巧玲,等. 冬虫夏草对糖尿病肾病大鼠肾组织 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(5): 448-457.

[6] 涂珊,周巧玲,唐荣,等. 血管紧张素 II 对肾小管上皮细胞凋亡的影响及冬虫夏草对其的干预作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(1): 67-72.

[7] 姚书文,李钰,陈丽华,等. 冬虫夏草及各种发酵虫草菌粉产品药效学差异的文献研究[J]. 中国药房,2015,26(3):294-298.

[8] 王琳琳. 联合用药治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2018, 30(1): 21-22, 27.

[9] 李苗苗,吴雪,徐思敏,等. 快速卫生技术评估的概况性综述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3125-3135.

[10] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008.

[11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Value Health, 2022, 25(1): 3-9.

[12] LIU J R, ZHANG X H, XU G S. Clinical efficacy, safety, and cost of nine Chinese patent medicines combined with ACEI/ARB in the treatment of early diabetic kidney disease: a network meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 939488.

[13] ZHAO J, AI J, MO C, et al. Comparative efficacy of seven Chinese patent medicines for early diabetic kidney disease: a Bayesian network meta-analysis [J]. Complement Ther Med, 2022, 67: 102831.

[14] 付彤飞,袁军,楼妍,等. 中成药联合普利或沙坦类药物治疗糖尿病肾病的网状 Meta 分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8): 3105-3120.

[15] 聂玲辉,孙升云,伍志勇,等. 金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 5-9.

[16] 张煜敏,杨丽萍,沈波. 金水宝胶囊治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(23): 2509-2512.

[17] 毛家玺,程铭,汤晓静. 金水宝治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(6): 526-530.

[18] LU Q, LI C L, CHEN W W, et al. Clinical efficacy of Jinshuibao capsules combined with angiotensin receptor blockers in patients with early diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6806943.

[19] LI Y B, XU G S. Clinical efficacy and safety of Jinshuibao combined with ACEI/ARB in the treatment of diabetic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Ren Nutr, 2020, 30(2): 92-100.

[20] 连心逸,柳红芳,王向明,等. 金水宝胶囊联合血管紧张素转换酶抑制剂治疗糖尿病肾病系统评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(9): 103-107.

[21] 李雪靖,郗素会,刘洋. 金水宝胶囊联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的 Meta 分析和系统评价[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(9): 80-85.

[22] 胡心,彭贵军,任方,等. 中成药治疗慢性肾衰竭的网状 Meta 分析[J]. 中草药, 2022, 53(2): 494-506.

[23] 周熙谋,顾霜,夏宇,等. 发酵虫草菌粉联合 ACEI/ARB 治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 169-175.

[24] 国家药品监督管理局. 金水宝胶囊: 国药准字 Z10890003[EB/OL]. (2020-05-20)[2023-08-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9YmYwZTRjZDMwNDc1OWQ5Zjc4ODViMzI1MzVjOGQ1OWQmaXRlbUlkPWZmODAA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwY4NDgxNzlm>.

(收稿日期:2024-02-19 修回日期:2024-03-12)