

中药穴位贴敷佐治糖尿病肾病 Ⅲ-Ⅳ期的 Meta 分析

● 吴晓芸¹ 董必成¹ 刘丽婷¹ 罗学文^{2▲}

摘要 目的:运用 Meta 分析系统评价中药穴位贴敷辅助治疗糖尿病肾病Ⅲ-Ⅳ期的效果。方法:严格按照 Cochrane 协作网提供的系统评价步骤,计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、PubMed、The Cochrane Library、EMbase 等国内外数据库,纳入符合条件的随机对照试验(RCT),最后应用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入符合条件的 RCT 16 项,包含 1172 例患者。Meta 分析结果提示:中药穴位贴敷辅助治疗糖尿病肾病患者的临床有效率高于对照组[RR=1.40,95%CI(1.30,1.51),P<0.00001];血清肌酐水平低于对照组[MD=-11.31,95%CI(-16.74,-5.87),P<0.0001];24 小时尿蛋白定量低于对照组[SMD=-2.09,95%CI(-3.01,-1.18),P<0.00001];肿瘤坏死因子水平低于对照组[MD=-2.41,95%CI(-3.36,-1.46),P<0.00001];白介素-6 水平低于对照组[MD=-1.20,95%CI(-1.77,-0.62),P<0.0001]。结论:中药穴位贴敷辅助治疗糖尿病肾病具有一定的优势。

关键词 中药穴位贴敷;糖尿病肾病;Meta 分析

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最主要的并发症之一,其发病机制复杂,迄今尚无定论,目前认为 DKD 的发病主要与血流动力学、代谢和炎症等多种途径相关^[1]。有研究发现,在导致慢性肾脏病的多因素回归分析中糖尿病患者的发病几率显著增加[OR=1.75,95%CI(1.62,1.89)]^[2]。我国的一项风险评估管理项目的横断面研究也发现,在 15856 名糖尿病患者中,慢性肾病的患病率为 38.8%^[3],DKD 正在严重威胁中国人的生命健康。当下并无治疗 DKD 的特效药,西医治疗主要包括控制血糖、降压、降尿蛋白以及调控血脂等方面。中医药治疗慢性肾脏疾病有其独特优势,既包括中药汤剂口服,又涵盖各

种独具特色的中医外治方法,其中中药穴位贴敷治疗因其有效、安全、无创的优势而被广泛应用于 DKD 的临床辅助治疗中。本研究按照严格的纳入与排除标准筛选文献进行 Meta 分析,深入探究中药穴位贴敷治疗 DKD 的临床疗效,以期为其临床应用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法 网络检索万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、The Cochrane Library、PubMed、EMbase 等数据库从建库以来至 2020 年 4 月发表的关于Ⅲ-Ⅳ期糖尿病肾病的穴位贴敷治疗的临床随机对照试验。中文检索词包括:糖尿病、糖尿病肾病、穴位、穴位贴敷、中药、中医、随机对照试验;英文检索词包括:Diabetes、Diabetic Nephropathy、Diabetic Kidney Disease、Acupoint、Plastering on acupoint、Acupoint Application、Traditional Chinese Medicine、RCT。

▲通讯作者 罗学文,男,医学博士,副主任医师。研究方向:中西医防治慢性肾脏病。E-mail:luoxuewen198212@163.com

• 作者单位 1.江西中医药大学 2018 级硕士研究生(江西南昌 330006);2.江西中医药大学附属医院(江西南昌 330006)

1.2 纳入标准 (1)研究对象:在临床上被确诊为糖尿病肾病Ⅲ-Ⅳ期的患者。糖尿病诊断符合美国糖尿病学会(ADA)标准^[4]或1999年WHO糖尿病专家委员会确立的诊断标准;糖尿病肾病诊断符合2014年版《糖尿病肾病防治专家共识》提供的诊断标准^[5];糖尿病肾病分期以Mogensen分期为依据^[6];(2)实验类型:临床随机对照试验;(3)干预措施:治疗组给予中药穴位贴敷疗法,或者治疗组采用中药穴位贴敷疗法联合其它阳性干预措施;对照组的干预方法不限(常规治疗方法、安慰剂疗法、假贴敷疗法或其它贴敷治疗),但未采用中药穴位贴敷疗法;(4)结局指标:临床疗效、24小时尿蛋白定量(24h UTP)、血肌酐(Scr)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等。

1.3 排除标准 (1)无明确诊断标准的文献;(2)会议文献;(3)重复发表的文献;(4)无明确结局指标的文献。

1.4 文献筛选与质量评价 首先,2名研究人员各自对文献进行筛选和提取,过程中存在的分歧经讨论后无法协商决定的则由第三方协商判断;其次,选择Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评估工具”进行质量评价,依次从随机分配方法、分配隐藏、盲法、结果

数据的完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源对纳入的文献进行质量评定。对上述每一项若判定为“是”则评定为“低风险”,若判定为“否”则评定为“高风险”,对于文章缺乏相关信息或偏倚情况不确定的则判定为“不清楚”。

1.5 统计学方法 选择RevMan5.3统计软件进行Meta分析,对二分类变量采用比值比(RR)为效应量,连续型变量以均数差(MD)或者标准化均数差(SMD)为效应量,并计算95%可信区间(CI)的P值,通过I²检验评估各研究之间的异质性。若P>0.05, I²<50%,认为研究间不存在异质性,使用固定效应模型进行分析;若P<0.05, I²>50%,认为各研究之间存在异质性,使用随机效应模型进行分析。当纳入任何研究结果指标的文献数量超过10篇时,使用漏斗图检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步网络检索共获取文献262篇,通过NoteExpress去重后获取文献126篇,阅读题目和摘要后获取文献86篇,阅读全文后获取文献16篇。检索流程见图1。

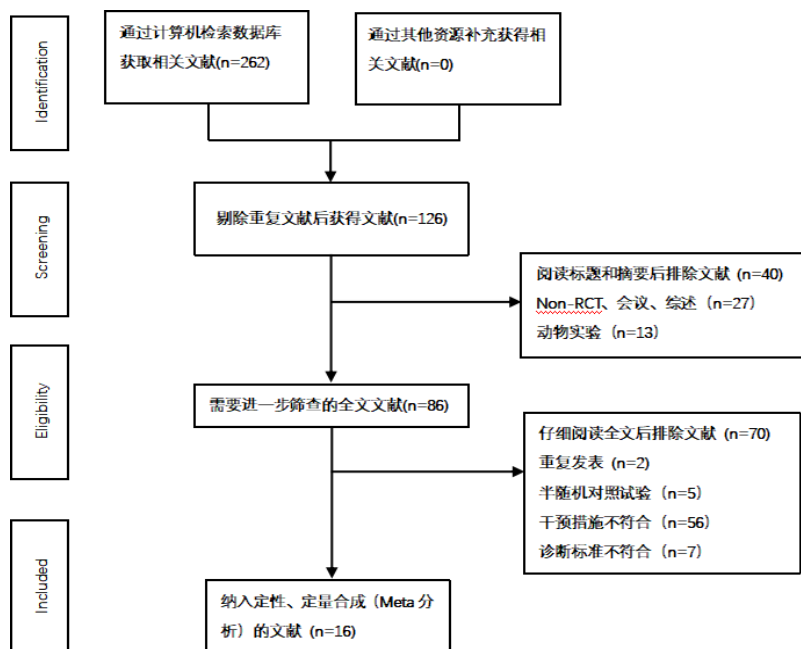


图1 文献检索流程

2.2 纳入文献质量评价 纳入研究的文献质量总体不高,16个研究^[7-22]都为临床随机对照试验;有7篇文章^[9-10,12-14,17,19]提到使用随机数字表法,有9篇文章^[7-8,11,15-16,18,20-22]仅提到“随机”字样;16篇文章均未提及

使用盲法;所有研究都提到基线可比性,但都没有提到分配隐藏;所有研究都没有失访或退出人员。纳入文献的基本特征见表1,纳入研究的具体风险偏倚评价见图2。

表1 纳入研究的文献基本信息

纳入研究	例数	基线	干预措施(T/C)		疗程(W)	结局指标	方法学质量评价			
			试验组	对照组			随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访
邹华 2017 ^[7]	30/30	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	4	①	仅提及随机	未描述	未描述	否
王立功 2019 ^[8]	39/39	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	8	①、③、④、⑤	仅提及随机	未描述	未描述	否
季志荣 2017 ^[9]	37/37	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	6	①、②、③、④、⑤	随机数字表	未描述	未描述	否
李志宏 2015 ^[10]	30/30	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	8	①、②、③、④、⑤	随机数字表	未描述	未描述	否
李伟令 2014 ^[11]	30/30	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	8	①、②	仅提及随机	未描述	未描述	否
徐航 2012 ^[12]	36/32	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	2	①、③	随机数字表	未描述	未描述	否
柳宏信 2016 ^[13]	52/52	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	16	①、②、③	随机数字表	未描述	未描述	否
赵风华 2019 ^[14]	46/46	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	4	①、③、④、⑤	随机数字表	未描述	未描述	否
宁泽璞 2011 ^[15]	36/36	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	4	①、③	仅提及随机	未描述	未描述	否
金真 2018 ^[16]	40/40	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	未知	①、③	仅提及随机	未描述	未描述	否
詹昊冰 2013 ^[17]	22/22	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	2	①	随机数字表	未描述	未描述	否
阙桃 2014 ^[18]	50/50	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	未知	②、③	仅提及随机	未描述	未描述	否
张丽琴 2014 ^[19]	30/30	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	16	②、③	随机数字表	未描述	未描述	否
朱学雷 2019 ^[20]	40/40	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	4	①、②、③	仅提及随机	未描述	未描述	否
沈伟 2018 ^[21]	30/30	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	12	③	仅提及随机	未描述	未描述	否
李玉棉 2015 ^[22]	40/40	可比	常规治疗+穴位贴敷	常规治疗	24	②、③	仅提及随机	未描述	未描述	否

注:①有效率;②24小时尿蛋白定量;③血清肌酐;④肿瘤坏死因子(TNF-α);⑤白介素-6(IL-6)

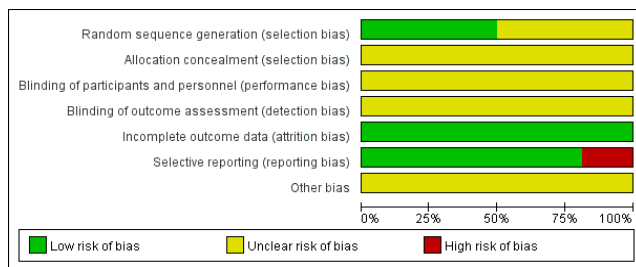


图2 纳入文献风险偏倚评估图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 纳入的16项RCT中,有12项研究^[7-17,20]报告了总有效率,组间同质性好($P=0.48, I^2=0$),选择固定效应模型,结果为 $[RR=1.40, 95\%CI(1.30, 1.51), Z=8.60, P<0.00001]$,说明两组间的差异具有统计学意义。见图3。

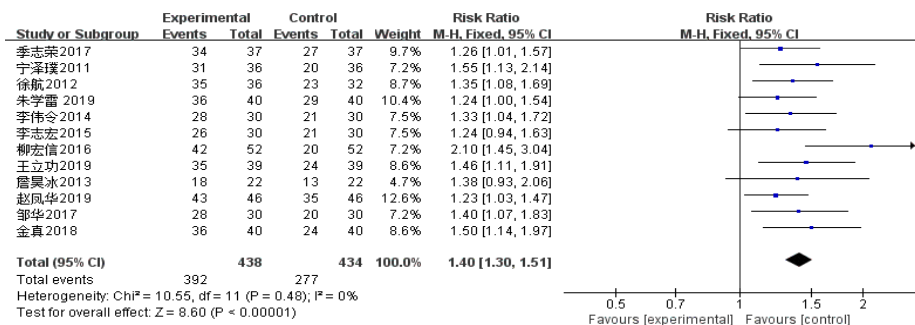


图3 试验组与对照组总有效率比较的森林图

2.3.2 24小时尿蛋白定量 有8项研究^[9-11,13,18-20,22]报告了24小时尿蛋白定量,组间存在较大的异质性($P<0.00001, I^2=95\%$),但具有临床同质性,故选择随机效应模型,结果为 $[SMD=-2.09, 95\%CI(-3.01, -1.18), Z=4.47, P<0.00001]$,说明两组间的差异有统计学意义。见图4。

2.3.3 血清肌酐 有13项研究^[8-10,12-16,18-22]报告了血清肌酐,组间存在较大的异质性($P<0.00001, I^2=96\%$),但具有临床同质性,故选择随机效应模型,结果为 $[MD=-11.31, 95\%CI(-16.74, -5.87), Z=4.08, P<0.0001]$,说明两组间的差异有统计学意义。见图5。

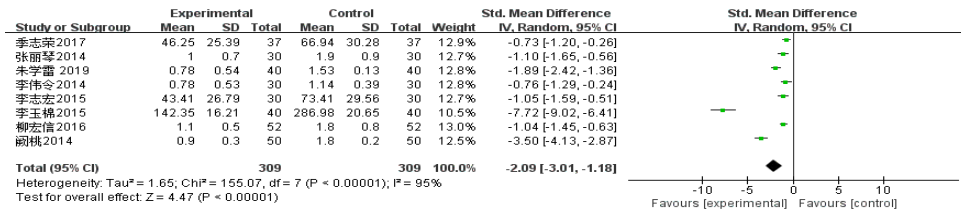


图4 试验组与对照组24h UTP比较的森林图

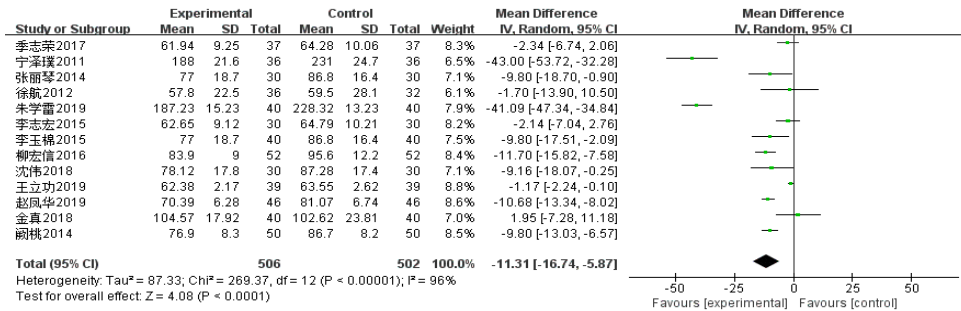


图5 试验组与对照组Scr比较的森林图

2.3.4 血清肿瘤坏死因子、白介素-6水平 有4项研究^[8-10,14]报告了血清肿瘤坏死因子,组间存在较大的异质性($P=0.07, I^2=57%$),但具有临床同质性,故选择随机效应模型,结果为 $[MD=-2.41, 95\%CI(-3.36, -1.46)]$, $Z=4.98, P<0.00001$,两组之间的差异具有统计学意义。见图6。

有4项研究^[8-10,14]报告了血清白介素-6,两组之间异质性较小($P=0.40, I^2=0%$),选择固定效应模型合并分析,结果为 $[MD=-1.20, 95\%CI(-1.77, -0.62)]$, $Z=4.10, P<0.0001$,两组之间的差异具有统计学意义。见图7。

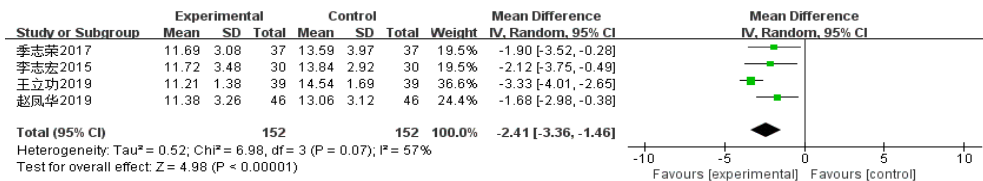


图6 试验组与对照组TNF-α比较的森林图

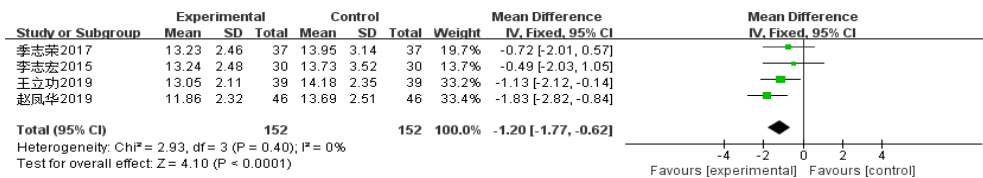


图7 试验组与对照组IL-6比较的森林图

2.3.5 发表偏倚评价 对纳入总有效率的12篇文献选择漏斗图检测发表偏倚,结果表明:图中圆点并非完全对称,提示存在一定的发表偏倚,分析其中缘由,很大几率是因为纳入的文献数量不足。见图8。

3 讨论

糖尿病肾病是因糖尿病逐步发展而来,其发病的具体机制并不明确,有学者认为可能与糖代谢紊乱

(蛋白激酶C的激活、多元醇通路的活化、糖基化终末产物的积聚)、氧化应激、血流动力学异常、细胞因子参与和遗传因素有关,其病理表现主要为细胞外基质的增多、肾小球硬化和肾间质纤维化^[23-24]。目前,中药穴位贴敷疗法并未广泛应用于临床,因而对其疗效以及安全性的客观评价将有助于该疗法的临床推广。

本项研究搜索了中药穴位贴敷疗法治疗糖尿病肾病的相关文献,按照严格标准共纳入文献16篇,经

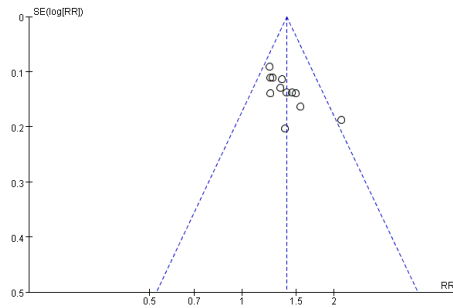


图8 总有效率漏斗图

过文献风险偏倚评价后进行了 Meta 分析,有利于对穴位贴敷疗法进一步深入探究。按 Cochrane 系统评价手册被评为高风险的有 3 篇,其余多数文献为不清楚或低风险。有 7 篇文献描述了具体的随机方法,整体的质量一般,Meta 分析结果基本可信。本项研究所纳入的文献都未提到不良反应,结果证明,在合并了不同研究中的效应量后显示,穴位贴敷疗法联合中药或者西药相较于单纯使用中药或者西药更具优势,差异具有统计学意义。本研究中有 9 篇文献提到随机,但未说明具体随机方法,所有文章都未提到盲法。总有效率发表偏倚的漏斗图不是完全对称的,并且糖尿病肾病治疗难度大、周期长,当下并无治疗 DKD 的特效药,这提示在选择、实施、检测和跟进等方面可能存在偏差,需要引起重视。

综上所述,中药穴位贴敷疗法在糖尿病肾病治疗中的应用具有相对优势,能提高有效率、改善肾功能、减少尿蛋白、改善炎症指标;但由于文献质量偏低、方法不一致,运用不当或缺少描述、诊断标准不同和有效性判断标准差异等因素,严重影响了循证证据的形成。未来对于中药穴位贴敷疗法治疗糖尿病肾病的研究,首先需要预估样本量,设计标准化的治疗方案,尤其要注重多中心、大样本的 RCT 研究;其次要正确运用随机方法、分配隐藏、盲法以及随访等,进一步提高文献质量,为临床应用提供更有力的证据支持。

参考文献

[1] Hussain Salman, Mohammad Chand Jamali, Habib Anwar, et al. Diabetic kidney disease: An overview of prevalence, risk factors, and biomarkers[J]. Elsevier, a division of RELX India, Pvt. Ltd, 2020, 161:108082-108082.
 [2] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study[J]. The Lancet Global Health, 2016, 4(5):e307-e19.
 [3] Kung K, Chow KM, Hui EM-T, et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional

study[J]. BMC family practice, 2014, 15:8.
 [4] Payal H, Helen X, Kelly L, et al. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. Diabetes Care, 2017, 40(Suppl 1):S1-S135.
 [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):455-458.
 [6] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renalpathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients[J]. Diabetes Metabolism Rev, 1988, 4(5):453-483.
 [7] 邹华, 李秀华, 胡静, 等. 中药穴位敷贴佐治早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(5):26.
 [8] 王立功. 参芪地黄汤加穴位敷贴联合西药治疗早期糖尿病肾病 39 例[J]. 中医研究, 2019, 32(2):33-35.
 [9] 李志荣. 参芪地黄汤联合穴位敷贴在治疗早期糖尿病肾病患者中的临床效果观察[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(21):159-160.
 [10] 李志宏, 王建军, 张明萍, 等. 参芪地黄汤联合穴位敷贴治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(8):1430-1432.
 [11] 李伟令, 宋堃, 陈蕾杰, 等. 平消降浊汤联合穴位贴敷治疗 2 型糖尿病肾病早期 60 例临床观察[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2014(7):4271-4271.
 [12] 徐航, 全毅红, 尹红, 等. 早期糖尿病肾病行双侧肾俞穴外敷加裸烤治疗微量蛋白尿的效果[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(33):4044-4046.
 [13] 柳宏信. 滋阴通络汤联合穴位贴敷对早期糖尿病肾病者肾功能的改善作用分析[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(12):1254-1256.
 [14] 赵凤华, 张勇慧, 李楠. 益气养阴活血方联合穴位敷贴治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2019, 11(1):18-19, 21.
 [15] 宁泽璞. 穴位贴敷合中药灌肠治疗糖尿病肾病 36 例疗效观察[J]. 新中医, 2011, 43(7):34-35.
 [16] 金真, 黄晴茵, 郑钊源, 等. 萸桂散穴位敷贴治疗 IV 期糖尿病肾病 40 例[J]. 河南中医, 2018, 38(3):404-407.
 [17] 詹昊冰, 张晓晖. 中药穴位贴敷与保留灌肠联合前列地尔治疗糖尿病肾病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(17):56-57.
 [18] 阙桃. 早期糖尿病肾病采用滋阴通络汤联合中药穴位贴敷治疗的临床体会[J]. 糖尿病新世界, 2014, 34(15):5.
 [19] 张丽琴, 高艳军, 李玉棉, 等. 滋阴通络汤配合中药穴位贴敷治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. 中医药导报, 2014, 20(4):121-122.
 [20] 朱学雷. 益肾消浊利水汤联合穴位贴敷治疗糖尿病肾病 III-IV 期临床疗效观察[J]. 四川中医, 2019, 37(4):121-123.
 [21] 沈伟. 健脾益肾泄浊方联合穴位贴敷治疗早中期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(1):114-117.
 [22] 李玉棉, 张丽琴. 健脾固肾祛浊通络饮联合中药穴位贴敷治疗糖尿病肾病 40 例疗效观察[J]. 河北中医, 2015, 37(4):514-515.
 [23] 陈婧, 万毅刚, 卞草文, 等. 中药延缓糖尿病肾病肾小球硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4):525.
 [24] Lan, Y Hui. Diverse roles of TGF-β/Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. International journal of biological sciences, 2011, 7(7):1056-1067.

(收稿日期: 2020-07-14)

(本文编辑: 蒋艺芬)