

• 循证医学 •

川芎嗪注射液治疗糖尿病肾病系统评价

杨林¹, 邵文斌¹, 姚广玉¹, 于爱红¹, 田金徽², 薛红艳¹

(1. 兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 评价川芎嗪注射液治疗糖尿病肾病(DN)的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、Cochrane Library、EMbase及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学期刊全文数据库(CMCC),全面收集有关川芎嗪注射液治疗DN的随机对照试验,按照Cochrane Library Handbook推荐的质量评价方法评价纳入研究的质量,符合纳入标准的研究用RevMan 5.0软件对数据进行Meta分析。结果 共纳入9篇随机对照试验,包括492例DN患者。Meta分析结果显示:与常规治疗组相比,联用川芎嗪组可降低DN患者24h尿清蛋白排泄率[MD=-62.04, 95%CI(-95.46, -28.63)]、血清肌酐[MD=-28.94, 95%CI(-47.78, -10.09)]、24h尿白蛋白排泄率、24h尿白蛋白总量及24h尿蛋白定量[MD=0.53, 95%CI(-0.82, -0.24)],但对血尿酸素[MD=-1.16, 95%CI(-2.63, 0.30)]、舒张压及收缩压等降低不明显。所有纳入研究未发现严重的不良反应。结论 现有研究表明川芎嗪注射液治疗DN有一定疗效,且无明显不良反应。但纳入研究数量偏少,质量偏低,论证强度不够,应开展设计严格的随机双盲对照试验,为川芎嗪注射液治疗DN提供更可靠的证据。

关键词: 川芎嗪注射液; 糖尿病肾病; 随机对照试验; 系统评价

DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2011.08.011

中图分类号: R2-05; R259.872 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2011)08-0026-04

Ligustrazine Injection for Diabetic Nephropathy: A Systematic Review YANG Lin¹, SHAO Wen-bin¹, YAO Guang-yu¹, YU Ai-hong¹, TIAN Jin-hui², XUE Hong-yan¹ (1.School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China; 2.Evidence-Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Ligustrazine injection for treating diabetic nephropathy (DN). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on Ligustrazine in treatment of DN were searched in PubMed, EMbase, Cochrane Library, CMCC, VIP, CNKI, CBM. Data were strictly extracted using the fundamental evaluation method recommended in Cochrane Handbook and Meta-analysis was performed using Rev Man 5.0 software. **Results** Nine RCTs of 492 patients of DN were included, but their methodological quality was low. Meta-analysis showed that: compared with basic therapy, Ligustrazine injection was superior to routine treatment in decreasing the 24 h-UTP [MD = 0.53, 95%CI (-0.82, -0.24)], 24 h-VAER [MD = -62.04, 95%CI (-95.46, -28.63)], SCr [MD = -28.94, 95%CI (-47.78, -10.09)], 24 h-UAER and 24-UAlb, and Ligustrazine had similar effects in reducing BUN [MD = -1.16, 95%CI (-2.63, 0.30)], DBP, SBP, et al. No serious side effects were observed during the treatment period. **Conclusion** The researches currently available show that Ligustrazine injection has some effect in treating patients with DN and has no obvious side effects. However, the evidence is insufficient to determine the effects of Ligustrazine due to low-quantity and low-quality trials. Double-blinded RCTs are needed to assess the effects and relatively safe of Ligustrazine injection for DN.

Key words: Ligustrazine injection; diabetic nephropathy; randomized controlled trial; systematic review

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最为严重的并发症之一,它已成为导致终末期肾功能衰竭的重要原因^[1]。目前认为DN的发病机制与糖代谢紊乱及由此所致的非酶糖化、多元醇通路激活、蛋白激酶C(PKC)激活、脂代谢紊乱、高血压所致肾血流动力学

改变、氧化应激、血管活性物质及细胞因子、遗传因素有关^[2]。DN在糖尿病人群中发病率为20%~40%,国外资料表明,由DN造成的肾功能衰竭比非糖尿病患者高17倍,是引起糖尿病患者死亡的主要原因^[3]。DN目前无特效治疗方法,应对其预防和综合治疗作为重点,防止进一步肾损害。

基金项目: 甘肃省自然科学基金(0916RJZA007)

有关川芎嗪注射液治疗DN的研究较多,但未见川芎嗪注

射液治疗 DN 的系统评价。为此,我们系统评价了在常规治疗基础上使用川芎嗪注射液治疗 DN 的有效性和安全性,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 试验设计类型 所有关于川芎嗪注射液与安慰剂、空白对照或其他药物相比较,治疗 DN 的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(CCT),无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 糖尿病诊断符合 WHO(1980、1985、1999年)或美国糖尿病学会(1997年)标准,即空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L 和或餐后 2 h 血糖(2 h FBG) ≥ 11.1 mmol/L 的 1 型和 2 型糖尿病患者。DN 的诊断标准和分期以尿白蛋白的排泄率(UAER)及 Mogensen 分期为依据,纳入早期及以上 DN 患者,即 UAER 为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (或 30~300 mg/24 h)及 UAER > 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (或 300 mg/24 h) DN 患者。研究对象不受年龄、性别、种族、病程及血糖控制情况的限制。

1.1.3 排除标准 糖尿病以外其他疾病所致的肾损害; 1 型和 2 型糖尿病以外的其他糖尿病(如妊娠糖尿病)。

1.1.4 干预措施 试验组采用川芎嗪注射液(剂量和产地不限),对照组采用安慰剂或其他药物,其他常规治疗措施和疗程在 2 组一致。

1.1.5 观察指标 主要指标: 24 h-UAER、24 h 尿白蛋白总量(24 h-UA1b)、24 h 尿蛋白定量(24 h-UTP)、24 h 尿清蛋白排泄率(24 h-VAER)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN); 次要指标: 舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、2 h PBG、FBG、红细胞压积、平均动脉压(MAP)、纤维蛋白原(Fg)、血浆黏度、血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、内皮素(ET-1)、前列腺素 $F_{1\alpha}$ (PGF $_{1\alpha}$)、血栓素 A_2 (TXA $_2$)、肾小球滤过率(GFR)、尿酸(UA); 总体有效率及不良反应。

1.2 文献检索

参考 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(Version 5.0.0)^[4]制定的检索策略进行检索。检索词分目标疾病和干预措施两部分,并针对不同数据库特点进行调整。检索了中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学期刊文献数据库(CMCC)及 PubMed、EMbase、Cochrane Library。英文数据库检索词为 chuanxiongqin、chuanxiongzine、Ligustrazine、tetramethylpyrazine、diabetic nephropathy 等,英文词采用不同的写法、形式及运用截词符等,在不同的数据库中可采用主题词及其扩展、文本词、标题、摘要等形式检索;中文检索词为川芎嗪、川芎嗪 1 号碱、四甲基吡嗪、糖尿病肾病、糖尿病性肾病等,根据不同的中文数据库的特征选用不同的检索形式。

1.3 评价方法

2 名评价员独立筛选研究、提取资料并交叉核对,意见不

同时讨论解决,或提交第 3 名评价员咨询解决^[5]。为提高评价结果的稳定性,评价员在不同时间段进行评价,遇前后结果不一致讨论解决。研究方法学质量评价采用 Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.5^[6]评价标准。(1)随机分配方法是否正确,并分析研究各组间基线的相似性以辅助评价选择性偏倚。随机方法分为 3 个等级:①随机方法正确;②随机方法未描述;③随机方法不正确。(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确。分配方法分为 4 个等级:①充分隐藏;②隐藏方法未描述;③隐藏不充分;④未采用分配隐藏。(3)是否采用盲法。盲法分为 3 个等级:①采用盲法;②盲法方法未描述;③未采用盲法。(4)有无失访、退出或丢失,对有失访的研究是否采用了意向治疗(ITT)分析。基于以上标准纳入研究可分为 3 个等级:A 级(有低度偏倚可能),所有评价指标均正确;B 级(有中度偏倚可能),所有评价指标中任何一项指标未描述(不清楚);C 级(高度偏倚可能),所有评价指标中任何一项指标不正确或未做。

1.4 Meta 分析

统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 进行异质性检验。根据异质性检验结果,选择统计模型的类型。用 I^2 评估异质性大小, $I^2 < 25\%$ 则异质性较小, $25\% < I^2 < 50\%$ 则为中等度异质性, $I^2 > 50\%$ 则研究结果间存在高度异质性。若异质性检验结果 $I^2 < 50\%$,选用固定效应模型估计合并效应量;若异质性检验结果 $I^2 > 50\%$,先排除异质性,在无法排除异质性的情况下选用随机效应模型估计合并效应量。

疗效效应量同时采用区间估计和假设检验,计数资料采用 RR 或 OR,计量资料采用 WMD,区间估计均采用 95%CI;假设检验采用 u 检验,用 Z 值和 P 值表示,显著性水平设定为 0.05,即 $P < 0.05$ 时表示不同治疗方法的疗效差异有统计学意义,假设检验结果在森林图中列出。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况

2.1.1 文献检索结果 共检索到 157 篇文献,排除非随机对照试验、对照组也使用川芎嗪注射液、研究对象包括非 1 型和 2 型糖尿病患者、无明确诊断标准、重复文献、综述等不符合纳入标准的文献,最后纳入 9 篇^[7-15]。

2.1.2 纳入研究的基本特征 纳入的 9 个研究的患者均为中国人种,包括 1 型和 2 型 DN III 期及以上患者共 492 例,其中川芎嗪治疗组 260 例,对照组 232 例。纳入的 9 个研究中,所用川芎嗪注射液均为国产静脉用药,剂量为 60~200 mg/d 不等,疗程最短为 2 周,最长 6 周。纳入研究中,纳入文献特征见表 1。

2.2 纳入文献方法学质量

纳入的 9 篇文献均为中文,且均在中国大陆进行。所有研究均提及随机,有 2 篇^[10,13]采用随机数字表法分组,其余均未提及具体的分组方法。所有研究均未报道失访、分配隐藏、盲法。纳入文献方法学质量均为 C 级,纳入文献的方法学质量具体见表 2。

表1 纳入研究的基本特征

Table with 7 columns: 纳入研究, n(T/C), DM 类型, DN 分期, 干预措施 (试验组, 对照组), 观察指标. Rows include studies like 万红松, 马艳丽, 柯凌, etc.

注: 常规治疗包括限制蛋白质饮食 0.6~0.8 g/(kg·d), 应用化学降糖药和胰岛素强化降糖, 严格将血糖控制在 7 mmol/L 水平以下

表2 纳入文献的方法学质量

Table with 8 columns: 纳入研究, 基线相似性, 随机方法, 分配隐藏, 盲法, 失访, ITT 分析, 质量等级. Rows list studies and their methodological quality scores.

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体有效率 4 个研究[9,11-12,15]报道了总体有效率, 各研究间无统计学异质性(P=0.64, I^2=0%), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义[WMD=7.09, 95%CI(2.78, 18.12), P<0.000 1], 提示川芎嗪治疗组患者总体有效率比对照组高(见图 1)。

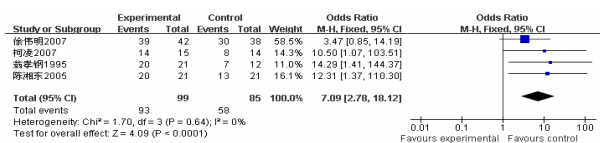


图1 2组DN患者总体有效率比较的Meta分析

2.3.2 24 h 尿蛋白定量 有 2 个研究[14-15]报道了 24 h-UTP, 各研究间无统计学异质性(P=1.00, I^2=0%), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义[WMD=0.53, 95%CI(-0.82, -0.24), P=0.000 4], 提示川芎嗪治疗组较常规治疗组可以降低 DN 患者 24 h-UTP(见图 2)。

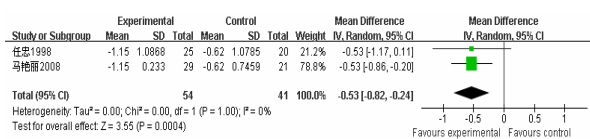


图2 2组DN患者24 h-UTP比较的Meta分析

2.3.3 24 h 尿清蛋白排泄率 有 4 个研究[7,9,12,15]报道了 24 h-VAER, 各研究间有统计学异质性(P<0.000 01, I^2=96%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义[WMD=-62.04, 95%CI(-95.46, -28.63), P=0.000 3], 提示川芎嗪治疗组较对照组可降低 DN 患者 24 h-VAER(见图 3)。

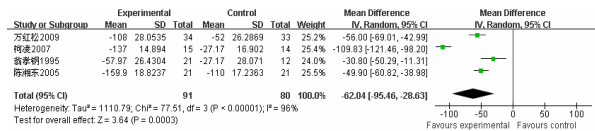


图3 2组DN患者24 h-VAER比较的Meta分析

2.3.4 血清肌酐 有 5 个研究[7-8,11,14-15]报道了 SCr, 各研究间有统计学异质性(P<0.000 01, I^2=94%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异有统计学意义[WMD=-28.94, 95%CI(-47.78, -10.09), P=0.003], 提示川芎嗪治疗组较对照组可降低 DN 患者 SCr(见图 4)。

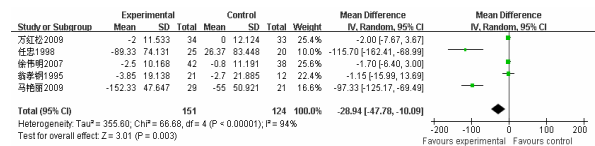


图4 2组DN患者SCr比较的Meta分析

2.3.5 尿氮素 有 4 个研究[7-8,14-15]报道了 BUN, 各研究间有统计学异质性(P=0.000 3, I^2=84%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义[WMD=-1.16, 95%CI(-2.63, 0.30), P=0.12], 提示川芎嗪治疗组较对照组对 DN 患者 BUN 降低不明显(见图 5)。

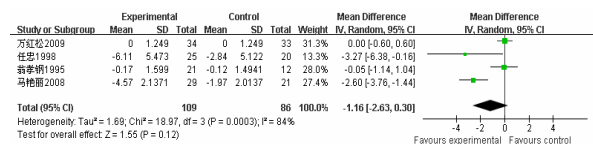


图5 2组DN患者BUN比较的Meta分析

2.3.6 24 h 尿白蛋白排泄率、24 h 尿白蛋白总量 有 1 篇[10]报道了 24 h-UAER, 经治疗后, 治疗组及对照组 24 h-UAER 分别由原来(285.1±49.5)mg/24 h 及(286.5±52.2)mg/24 h 下降

到(78.6±32.2)mg/24 h及(103.2±45.5)mg/24 h,2组间差异有统计学意义,提示川芎嗪治疗组较对照组可降低DN患者24 h-UAER;有1篇^[15]报道了24 h-UA1b,经治疗治疗组及对照组24 h-UA1b分别由原来的(2.88±1.11)g/24 h及(2.83±1.09)g/24 h下降到(1.36±0.85)g/24 h及(2.35±0.92)g/24 h,2组间差异有统计学意义,提示川芎嗪治疗组较对照组可降低DN患者24 h-UA1b。

2.3.7 其他指标 川芎嗪注射液治疗组与对照组治疗DN患者次要指标结果见表3。

表3 2组治疗DN次要指标Meta分析结果比较

结局指标	纳入研究		异质性检验		Meta分析结果	
	(篇)	I ² (%)	P值	效应量	95%CI	P值
DBP	2 ^[5,11]	79	0.03	WMD=-5.12	(-14.89, 4.47)	0.29
SBP	2 ^[5,11]	12	0.29	WMD=-2.46	(-6.10, 1.18)	0.19
HbA1c	3 ^[5,8,11]	0	0.82	WMD=-0.03	(-0.36, -0.30)	0.87
2 hPBG	4 ^[5,7,10-11]	51	0.11	WMD= 0.18	(-0.20, 0.55)	0.35
FBG	4 ^[5,7,10,13]	0	0.42	WMD=-0.05	(-0.42, 0.31)	0.78
MAP	2 ^[9,13]	0	0.36	WMD=-3.26	(-6.68, 0.16)	0.06
Fg	2 ^[5,12]	0	0.92	WMD=-0.39	(-0.88, 0.09)	0.11
血浆黏度	2 ^[5,12]	95	<0.0001	WMD=-0.16	(-0.73, 0.23)	0.32

此外,有1篇^[7]报道了TC和TG两项检测指标,经治疗后,治疗组及对照组TC分别由原来(5.9±0.8)mmol/L及(5.9±0.6)mmol/L下降到(5.8±0.7)mmol/L及(5.8±0.8)mmol/L,2组间差异无统计学意义;治疗组及对照组TG分别由原来的(2.4±0.7)mmol/L及(2.3±0.8)mmol/L下降到(2.3±0.8)mmol/L及(2.3±0.7)mmol/L,2组间差异无统计学意义。上述结果可以看出,治疗组与对照组对DN患者次要指标影响差异无统计学意义。

2.4 不良反应

有4篇文献^[7,11,13,15]报道了不良反应,其中3篇^[7,11,13]报道治疗过程中未见不良反应,1篇^[15]报道治疗过程中治疗组2例患者出现头胀、头痛,1例患者出现恶心、呕吐,但减慢输液速度之后,上述症状均逐渐缓解。其余5篇^[8-10,12,14]均未报道不良反应。

3 讨论

本系统评价共纳入9个研究,均为中文报道,包括492例DN患者。Meta分析结果显示:川芎嗪组较对照组可提高DN的治疗有效率;可降低DN患者24 h-UTP、24 h-VAER、24 h-UAER、24 h-UA1b及SCr;但在BUN、DBP及SDP等方面降低不明显。在纳入的9个研究中,只有4篇研究报道了不良反应,且无明显不良反应,其余研究均未报道不良反应。

从方法学质量来看,所纳入的9篇文献质量都不高,质量等级均为C级。有2篇提及具体的随机分组方法,其余均未详细描述,存在选择性偏倚的高度可能性。所有研究只报道了一些中间指标,如24 h-UAER、24 h-UA1b、24 h-UTP、24 h-VAER、SCr、BUN等,但均未报道与DN患者临床治疗相关的长期随访结局,即终点指标,如各分期肾病发生率或需透析的病例数、病死率和生存质量等,无法判断远期疗效,存在选择偏倚、实

施偏倚、测量偏倚等偏倚的可能性较大。纳入研究样本含量较小,9个研究共纳入492例患者,且均为中国人,因此该研究人群的代表性差,最终使川芎嗪注射液治疗DN的推广性受到限制。

根据本系统评价结果,川芎嗪注射液治疗DN有一定疗效,但由于纳入文献的质量问题,其有效性和安全性需开展严格的随机双盲对照试验进一步验证。在设计和实施临床试验时,需在以下几方面进行改进:增加样本含量,扩大研究对象范围(如人种、地区等);采用正确的随机分组方法;实施分配隐藏和盲法;尽量以终点指标进行临床疗效的评价;详细描述干预措施的具体实施,正确选择对照药物;规范川芎嗪注射液的用量和各项指标的监测;尽可能采用公认的疗效判断标准;随访期应足够长;重视不良反应及阴性结果的报告。

参考文献:

- [1] 余敏,周宏瀛,刘昭前.糖尿病肾病相关基因研究进展[J].中国药理学通报,2008,24(11):1419-1422.
- [2] 高国丽,车光升,董瑶,等.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].中国老年学杂志,2007,27(22):2254-2255.
- [3] 张荣银.糖尿病肾病的诊断和预防[J].社区医学杂志,2005,3(4):27-29.
- [4] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2[J/OL]. The Cochrane Collaboration,2005(3):1-3[2010-11-20]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] Cohen J. A coefficient of agreement for noeminal scales[J]. Educational Psychol Measurement,1960,20:37-46.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 4.2.5[J]. The Cochrane Collaboration,2005,(3):79-87.
- [7] 万红松,施克传,刘爱军,等.川芎嗪联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J].中国全科医学,2009,12(12B):2230-2232.
- [8] 马艳丽,张兴武.中西医结合治疗糖尿病肾病29例疗效观察[J].临床医学学刊,2008,17(10):73-75.
- [9] 柯凌,程学军,李小庭.川芎嗪与血塞通对糖尿病肾病患者微量蛋白尿的作用[J].时珍国医国药,2007,18(12):3090-3091.
- [10] 钟作树.苯那普利联合川芎嗪治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].亚太传统医药,2007,3(6):55-56.
- [11] 徐伟明,汤武亭,刘宝云.川芎嗪联合代文胶囊治疗糖尿病肾病[J].现代中西医结合杂志,2007,16(9):1182-1183.
- [12] 陈湘东.川芎嗪治疗糖尿病肾病微量蛋白尿疗效观察[J].右江医学,2005,33(5):498-499.
- [13] 谭小瑶,王希华.川芎嗪对早期糖尿病肾病的治疗作用[J].齐鲁医学杂志,2003,18(1):46-47.
- [14] 任忠,郭明好,刘向东.川芎嗪治疗临床糖尿病肾病25例[J].中国临床药理学与治疗学杂志,1998,3(3):227-228.
- [15] 翁孝钢,王道直,张清贵,等.川芎嗪治疗糖尿病肾病[J].新乡医学院学报,1995,12(2):150-152.

(收稿日期:2010-12-21,编辑:华强)