

中成药治疗特发性膜性肾病的网状 Meta 分析

马嘉¹, 侯彦婕², 张轶欧², 刘光珍^{2*}

(1. 山西中医药大学, 山西 太原 030024; 2. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012)

[摘要] 系统评价不同中成药治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性。计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方(Wanfang)、维普(VIP), 搜集中成药治疗特发性膜性肾病的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至2022年12月。采用Cochrane偏倚风险评价工具评估纳入文献的质量, 应用Stata 15.0、GEMTC软件进行贝叶斯网状Meta分析。最终纳入51项RCTs, 涉及9种中成药, 3591例患者。网状Meta分析结果显示, 在总有效率和提高血浆白蛋白方面, 排序前3的干预措施为正清风痛宁缓释片+常规西药、百令胶囊+常规西药、雷公藤多苷片+常规西药; 在降低24h尿蛋白定量方面, 排序前3的干预措施为正清风痛宁缓释片+常规西药、肾复康胶囊+常规西药、黄葵胶囊+常规西药; 在降低血肌酐方面, 排序前3的干预措施为肾复康胶囊+常规西药、百令胶囊+常规西药、正清风痛宁缓释片+常规西药; 在安全性方面, 中成药联合常规西药的不良反应整体少于对照组。结果提示, 中成药联合常规西药可提高特发性膜性肾病的疗效, 且安全性好, 在临床中可根据患者具体症状进行差异化用药。但今后仍需要开展多中心、大样本、高质量的RCT进一步验证。

[关键词] 中成药; 特发性膜性肾病; 网状Meta分析

Network Meta-analysis of Chinese patent medicines in treatment of idiopathic membranous nephropathy

MA Jia¹, HOU Yan-jie², ZHANG Yi-ou², LIU Guang-zhen^{2*}

(1. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China;

2. Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] This study aimed to systematically evaluate the efficacy and safety of different Chinese patent medicines in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The relevant randomized controlled trial (RCT) was retrieved from PubMed, EMbase, Cochrane Library, CNKI, SinoMed, Wanfang, and VIP with the time interval from database inception to December 2022. The Cochrane risk of bias assessment tool was employed to evaluate the quality of the included RCT, and Stata 15.0 and GEMTC to perform the Bayesian network Meta-analysis. Finally, 51 RCTs were included, involving 9 Chinese patent medicines and 3591 patients. The results of network Meta-analysis showed that in terms of the total effective rate and the increase in plasma albumin, the top three interventions were Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets + conventional western medicine, Bailing Capsules + conventional western medicine, and Tripterygium Glycosides Tablets + conventional western medicine. In terms of reducing 24-hour urine total protein, the top three interventions were Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets + conventional western medicine, Shenfukang Capsules + conventional western medicine, and Huangkui Capsules + conventional western medicine. In terms of reducing serum creatinine, the top three interventions were Shenfukang Capsules + conventional western medicine, Bailing Capsules + conventional western medicine, and Zhengqing Fengtongning Sustained Release Tablets + conventional western medicine. In terms of safety, Chinese patent medicines combined with conventional western medicine had fewer adverse reactions than the control group. The results suggest that Chinese pa-

[收稿日期] 2022-12-27

[基金项目] 国家中医药管理局科研专项(2020ZYLCYJ01); 山西省重点研发计划项目(SZYL2021KY-1101); 山西省医学重点科研项目(2020XM03); 国家中医药管理局刘光珍全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教函[2021]202号)

[通信作者] *刘光珍, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治肾病, E-mail: zyykxyj@foxmail.com

[作者简介] 马嘉, 硕士研究生, E-mail: 1059890473@qq.com

tent medicines combined with conventional western medicine can improve the therapeutic effect on idiopathic membranous nephropathy, and differentiated medications can be adopted according to the specific symptoms of patients in clinical treatment. Further validation needs to be carried out in the future with multi-center, large-sample, and high-quality RCT.

[Key words] Chinese patent medicine; idiopathic membranous nephropathy; network Meta-analysis

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20230418.501

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是原发性肾病综合征常见的病理类型,在中老年人群中发病率较高,可发展为终末期肾病,严重威胁患者的身心健康^[1-2]。我国 IMN 占原发性肾小球疾病的 24.9%,占比呈逐年增高的趋势^[3]。IMN 的发病机制尚未完全阐明,临床上常用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂降低尿蛋白, KDIGO 指南建议对中高危及以上患者进行免疫抑制治疗^[4-5]。但长期使用糖皮质激素、环孢素、他克莫司、霉酚酸酯等免疫抑制药物会产生继发感染、肝功能受损、血糖异常等诸多副作用^[6-7]。

中医学根据 IMN 蛋白尿、水肿等临床表现,多将其归属于“尿浊”“水肿”等范畴。临床实践表明^[8],中医药治疗 IMN 具有很大的优势,可起到增效减毒的作用^[9],其中中成药因其多靶点、使用简便、不良反应小的优势广泛应用于临床。但中成药种类繁多,且缺乏横向对比。因此本研究通过贝叶斯网状 Meta 分析^[10] (network Meta-analysis, NMA),对不同中成药的疗效进行横向比较,并进行优劣排序,以此优化中成药的选择用药,为 IMN 的临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究注册

本研究已在国际系统评价前瞻性注册数据库 (PROSPERO) 中注册,注册号 CRD42023388293。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 具有明确病理诊断的 IMN 患者,种族、性别、年龄等不限。

1.2.2 研究类型 中成药治疗 IMN 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT),且同一中成药的文献量 ≥ 2 篇,语言限定为中文或英文。

1.2.3 干预措施 对照组使用常规西药,包括糖皮质激素、免疫抑制剂 (如他克莫司、环孢素、环磷酰胺、霉酚酸酯等)、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂。试验组使用常规西药联用中

成药或单用中成药。

1.2.4 结局指标 ①总有效率;②24 h 尿蛋白定量 (24hUTP);③血浆白蛋白 (ALB);④血肌酐 (Scr);⑤不良反应。

1.3 排除标准

干预措施使用了除中成药以外的其他中医药疗法的文献;非上市中成药的文献;自身对照研究;数据存在明显错误的文献;无法获取全文的文献。

1.4 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、PubMed、EMbase、Cochrane Library 等数据库,搜索建库至 2022 年 12 月的文献。采用主题词和自由词相结合进行检索^[11],中文检索词包括“特发性膜性肾病”“中药”“中成药”“片”“丸”“胶囊”“颗粒”“散”“口服液”等,英文检索词包括“idiopathic membranous nephropathy”“traditional Chinese medicine”“Chinese patent medicine”“tablet”“pill”“capsule”“powder”“granule”“particle”“oral liquid”等。

1.5 文献筛选与数据提取

2 名研究者分别检索文献,结果导入 Endnote X9 软件,软件去除重复后进一步阅读题目、摘要,根据纳入、排除标准筛选。使用 Excel 软件提取作者、发表年份、样本量、平均年龄、干预措施、疗程、结局指标等信息。若有分歧则进行讨论或由第三位研究者判定。

1.6 文献质量评价

2 名研究者分别使用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[12-13]评价纳入文献的质量,包括随机方法,分配隐藏,盲法,测量偏倚,结果数据完整性,选择性报告,其他偏倚。结果评为低风险、高风险和风险不确定。若有分歧则进行讨论或由第三位研究者判定。

1.7 统计分析

采用 Stata 15.0 软件制作证据网络与比较-校正漏斗图^[14]。采用 Review Manage 5.4.1 进行直接 Meta 分析,当 $I^2 \leq 50\%$,表明各研究间异质性较小,

选择固定效应模型,反之选择随机效应模型。基于贝叶斯框架下马尔可夫链-蒙特卡罗(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)法采用GEMTC软件进行网状Meta分析^[15],4条链进行拟合,步长设置为10,迭代次数50 000次,退火值20 000次,并根据结果调整迭代运算次数。二分类资料效应量采用比值比(odds ratio, OR),连续型资料效应量采用均数差(mean difference, MD),分别计算95%可信区间(confidence interval, CI)^[16]。通过潜在尺度减少因子(potential scale reduction factor, PSRF)评价迭代的收敛性,PSRF介于1.00~1.05提示收敛程度满意^[17]。当证据网络存在闭合环时,采用节点劈裂法进行不一致性检验,检验直接比较和间接比较的不一致性,若 $P>0.05$,则在一致性模型下分析。制作等级概率图进行优劣排序。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

初步检索获得文献2 887篇,最终纳入51篇,其中英文1篇^[18],中文50篇^[19-68]。样本量3 591例,其中试验组1 792例,对照组1 799例。干预措施共10种:百令胶囊+常规西药、地黄叶总苷胶囊+常规西药、黄葵胶囊+常规西药、雷公藤多苷片+常规西药、肾复康胶囊+常规西药、肾炎康复片+常规西药、五酯胶囊+常规西药、益肾化湿颗粒+常规西药、正清风痛宁缓释片+常规西药、常规西药。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征见表1。

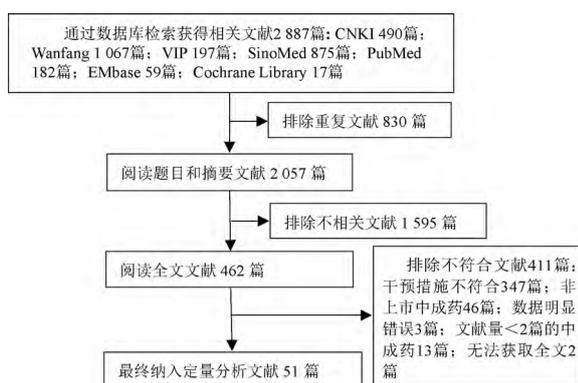


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 文献质量评价

15篇^[19-20,22,25,37-38,42,45,47-49,59-60,66,68]RCTs按随机数字表法分组,1篇^[46]为抽签法,为低风险;31

篇^[18,21,23-24,26-32,34,36,39-41,43,51-58,61-65,67]仅提及随机字样,为风险不确定;1篇^[50]按入院顺序随机分组,3篇^[33,35,44]按治疗方式分组,为高风险。所有研究均未提及盲法及分配隐藏方案,为风险不确定。所有研究结局指标报告完整,未发现选择性报告,为低风险。其他偏倚无法判断,为风险不确定。所有文献质量评价结果见图2。

2.3 证据网络

对各结局指标制作证据网络图,圆点大小代表样本量的大小,线的粗细代表研究数量的多少。图中不存在闭合环,故不需进行不一致性检验,见图3。

2.4 总有效率

2.4.1 传统Meta分析 45篇RCTs报告了总有效率,同一干预措施各研究间 I^2 均小于50%,采用固定效应模型分析,结果除五酯胶囊+常规西药、地黄叶总苷胶囊+常规西药外,各中成药联合常规西药均优于单用常规西药,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4.2 网状Meta分析 10种干预措施共产生45个两两比较。结果显示,与肾炎康复片+常规西药相比,百令胶囊+常规西药(OR=0.07,95%CI[0.01,0.53])、黄葵胶囊+常规西药(OR=0.16,95%CI[0.04,0.58])、雷公藤多苷片+常规西药(OR=0.12,95%CI[0.03,0.44])、肾复康胶囊+常规西药(OR=0.14,95%CI[0.02,0.96])效果更佳,差异有统计学意义($P<0.05$)。正清风痛宁缓释片+常规西药优于肾炎康复片+常规西药(OR=14.21,95%CI[1.82,122.83]),差异有统计学意义($P<0.05$)。百令胶囊+常规西药(OR=9.20,95%CI[1.86,51.05])、黄葵胶囊+常规西药(OR=4.16,95%CI[2.41,7.39])、雷公藤多苷片+常规西药(OR=5.67,95%CI[3.17,10.42])、肾复康胶囊+常规西药(OR=4.70,95%CI[1.06,23.03])、益肾化湿颗粒+常规西药(OR=2.93,95%CI[1.01,9.26])、正清风痛宁缓释片+常规西药(OR=9.46,95%CI[1.82,54.20])优于单用常规西药,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余两两比较差异均无统计学意义,见表3。

根据等级概率图,各干预措施排序为正清风痛宁缓释片+常规西药>百令胶囊+常规西药>雷公藤多苷片+常规西药>黄葵胶囊+常规西药>益肾化湿

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入文献	样本量(男/女)/例		平均年龄/岁		试验组干预措施	疗程/周	结局指标
	T	C	T	C			
LV W 2021 ^[18]	42(27/15)	42(29/13)	61.56±7.11	62.01±6.89	SYKF+CT	12	①②③④⑤
吕芳 2020 ^[19]	20(16/4)	20(14/6)	44.45±19.04	40.15±17.11	BL+CT	12	②③⑤
张楠 2016 ^[20]	49(-)	49(-)	44.95±4.97	46.58±4.48	BL+CT	8	①②④⑤
崔岭 2013 ^[21]	38(22/16)	38(24/14)	52.3±3.7	51.9±3.4	BL+CT	12	②③④
王文娟 2014 ^[22]	60(32/28)	60(33/27)	53.6±3.6	52.5±3.8	BL+CT	8	①②③④
程可佳 2017 ^[23]	24(13/11)	26(14/12)	49.28±14.2	48.51±15.21	DHY+CT	8	②③
高春寿 2017 ^[24]	15(-)	15(-)	45.7		DHY+CT	24	①②③④⑤
龚颖 2016 ^[25]	42(23/19)	42(23/19)	46.2±5.1	46.2±5.1	HK+CT	12	①②③④⑤
胡桂才 2012 ^[26]	33(21/12)	33(19/14)	59.1	58.7	HK+CT	8	①②③
吕春婷 2017 ^[27]	35(21/14)	32(19/13)	38.5±1.9	39.3±2.6	HK+CT	8	①②
韩世伟 2015 ^[28]	25(-)	25(-)	44.6±6.3	46.4±6.1	HK+CT	8	①②③④
苏禾 2019 ^[29]	50(28/22)	50(30/20)	47.3±3.6	47.2±3.5	HK+CT	3	①
廖海君 2019 ^[30]	30(14/16)	30(13/17)	48.2±5.8	48.1±5.7	HK+CT	12	①②③⑤
刘书真 2015 ^[31]	28(16/12)	28(14/14)	52.6	50.3	HK+CT	12	①⑤
尹丽 2010 ^[32]	16(-)	17(-)	43.2		HK+CT	12	①②③④⑤
黄霞云 2021 ^[33]	54(29/25)	54(31/23)	63.73±2.66	63.67±2.64	HK+CT	24	②④⑤
陈茂杰 2010 ^[34]	20(-)	20(-)	49.0±12.6		HK+CT	16	①②③
林静 2019 ^[35]	98(46/52)	98(48/50)	55.50±2.50	55.48±2.60	HK+CT	12	①②③⑤
张连云 2017 ^[36]	43(25/18)	43(26/17)	47.3±6.3	48.8±5.2	HK+CT	12	①②③⑤
徐爱华 2021 ^[37]	40(24/16)	40(23/17)	48.12±10.51	47.45±10.33	HK+CT	8	①②③④
谭富媛 2010 ^[38]	14(9/5)	16(10/6)	49.21±13.37	53.31±11.20	HK+CT	24	①②③④⑤
徐雪峰 2011 ^[39]	30(13/17)	30(14/16)	-	-	HK+CT	8	①②③
潘红梅 2016 ^[40]	25(12/13)	25(14/11)	44.6±6.3	46.4±6.1	HK+CT	8	①②③④
杨娜 2015 ^[41]	45(25/20)	45(28/17)	44.2±13.7	46.3±12.9	LGT+CT	24	①②③④⑤
朱君 2020 ^[42]	25(13/12)	25(16/9)	48.28±3.25	47.58±3.17	LGT+CT	52	①②③④⑤
高峰 2013 ^[43]	15(-)	15(-)	45±17		LGT+CT	24	①②③④⑤
颜思诗 2019 ^[44]	40(26/14)	40(24/16)	45.6±7.2	48.1±7.6	LGT+CT	32	①②③⑤
余霄 2018 ^[45]	34(-)	34(-)	37.5±15.6		LGT+CT	12	②③④
李鸿飞 2021 ^[46]	54(35/19)	53(33/20)	42.98±2.49	43.26±2.58	LGT+CT	12	①②③④⑤
王静 2021 ^[47]	25(10/15)	25(9/16)	52±3		LGT+CT	24	①②③⑤
凌俐 2015 ^[48]	42(20/22)	43(21/22)	43.12±2.68	42.87±3.49	LGT+CT	52	①②③⑤
曲巍 2016 ^[49]	28(9/19)	28(11/17)	45.07±11.93	38.82±12.58	LGT+CT	52	①②③④⑤
冯四平 2015 ^[50]	120(74/46)	120(76/44)	45.6±10.4	46.2±9.5	LGT+CT	24	①②③⑤
李洁 2022 ^[51]	40(28/12)	40(25/15)	46.78±3.84	46.23±3.78	LGT+CT	52	①②③⑤
马丽巧 2014 ^[52]	30(16/14)	30(16/14)	-	-	LGT+CT	12	①②③
崔金艳 2020 ^[53]	30(14/16)	30(15/15)	48.1±8.5	49.2±8.4	LGT+CT	24	①②③④⑤
王琦 2020 ^[54]	38(-)	38(-)	60.5±7.5		LGT+CT	52	①②③④⑤
李新虎 2021 ^[55]	50(31/19)	50(38/12)	59.31±3.60	54.68±2.75	SFK+CT	4	①⑤
刘俊英 2020 ^[56]	42(24/18)	42(25/17)	50.33±5.92	50.45±5.98	SFK+CT	4	①②④⑤
郭茂华 2013 ^[57]	24(-)	24(-)	-	-	SYKF+CT	24	①②③④⑤
刘奔流 2012 ^[58]	30(20/10)	30(15/15)	55.3±12.4	54.0±13.2	SYKF+CT	24	①②③④
陈揭剑 2015 ^[59]	21(14/7)	27(15/12)	56.1±10.0	52.3±12.9	WZ+CT	24	①②③④⑤
任苗苗 2013 ^[60]	30(-)	30(-)	40.10±10.0	39.30±11.7	WZ+CT	52	①
吴淑芳 2020 ^[61]	16(9/7)	16(9/7)	46.54±12.37	45.32±11.75	WZ+CT	24	①②③⑤
吴楠 2018 ^[62]	20(15/5)	20(15/5)	47.20±5.44	47.80±5.88	YSHS+CT	8	②③④⑤
王莎莎 2017 ^[63]	25(12/13)	25(10/15)	39.8±4.2	40.6±6.5	YSHS+CT	6	①②③
肖云 2022 ^[64]	31(21/10)	31(22/9)	40.52±9.87	41.19±10.58	YSHS+CT	24	①②③④⑤
胡广 2020 ^[65]	21(-)	20(-)	-	-	YSHS+CT	36	①⑤
高杨 2020 ^[66]	20(-)	20(-)	-	-	YSHS+CT	48	①②③④⑤
蔡承敏 2020 ^[67]	30(16/14)	30(17/13)	52.09±4.83	52.14±4.79	ZQFTN+CT	12	①②③④
邓滔 2021 ^[68]	35(19/16)	35(18/17)	41.89±1.35	41.32±1.27	ZQFTN+CT	36	①②③

注:T. 试验组;C. 对照组;- 未报告;CT. 常规西医;对照组干预措施均为常规西医;BL. 百令胶囊;DHY. 地黄叶总苷胶囊;HK. 黄葵胶囊;LGT. 雷公藤多苷片;SFK. 肾复康胶囊;SYKF. 肾炎康复片;WZ. 五酯胶囊;YSHS. 益肾化湿颗粒;ZQFTN. 正清风痛宁缓释片;①总有效率;②24 h 尿蛋白定量(24hUTP);③白蛋白(ALB);④血肌酐(Scr);⑤不良反应(指标缩写图 3~5、表 2~7 同)。

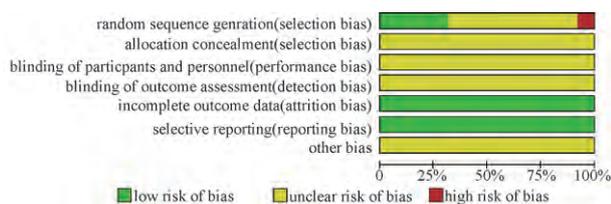
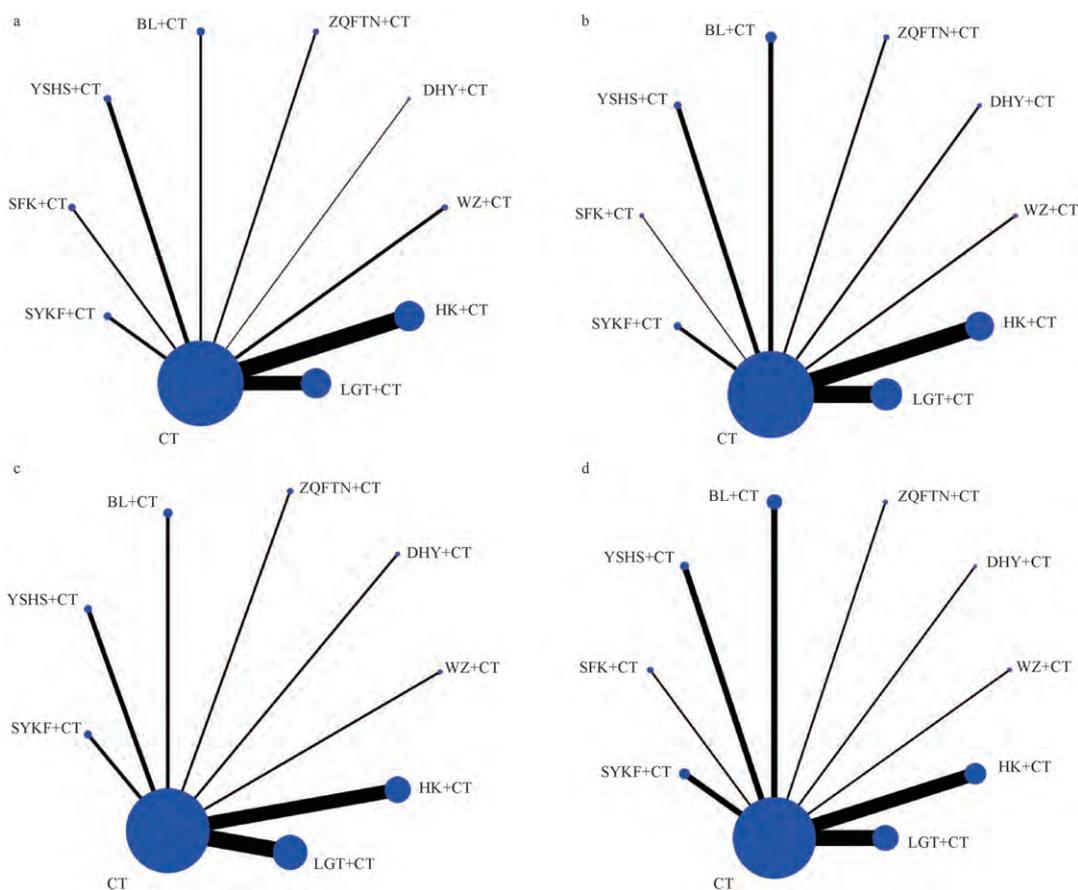


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例
Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias



a. 总有效率; b. 24hUTP; c. ALB; d. Scr(图4,5同)。

图3 各结局指标的证据网络

Fig. 3 Evidence network of each outcome indicator

常规西药均优于单用常规西药, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.5.2 网状 Meta 分析 10 种干预措施共产生 45 个两两比较。结果显示, 与百令胶囊+常规西药相比, 黄葵胶囊+常规西药 ($MD = -0.69, 95\% CI [-1.34, -0.07]$) 更能降低 24hUTP, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。正清风痛宁缓释片+常规西药比百令胶囊+常规西药 ($MD = -1.59, 95\% CI [-2.66,$

颗粒+常规西药>肾复康胶囊+常规西药>五酯胶囊+常规西药>地黄叶总苷胶囊+常规西药>常规西药>肾炎康复片+常规西药, 见图4。

2.5 24hUTP

2.5.1 传统 Meta 分析 46 篇 RCTs 报道了 24hUTP, 根据同一干预措施各研究间 I^2 大小分别采用固定或随机效应模型分析, 结果除肾复康胶囊+常规西药、五酯胶囊+常规西药以外, 各中成药联合

$-0.54]$ 、地黄叶总苷胶囊+常规西药 ($MD = -1.59, 95\% CI [-2.80, -0.40]$)、雷公藤多苷片+常规西药 ($MD = -1.24, 95\% CI [-2.19, -0.29]$)、肾炎康复片+常规西药 ($MD = -1.34, 95\% CI [-2.44, -0.23]$)、五酯胶囊+常规西药 ($MD = -1.85, 95\% CI [-3.13, -0.53]$)、益肾化湿颗粒+常规西药 ($MD = -1.30, 95\% CI [-2.38, -0.23]$) 更能降低 24hUTP, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。黄葵胶囊+常规西药

表 2 各结局指标的传统 Meta 分析

Table 2 Traditional Meta-analysis of each outcome indicator

干预措施	总有效率			24hUTP			ALB			Scr		
	RCTs /篇	I ²	OR[95%CI]	RCTs /篇	I ²	MD[95%CI]	RCTs /篇	I ²	MD[95%CI]	RCTs /篇	I ²	MD[95%CI]
BL+CT vs CT	2	0	8.18[2.76,24.26] ¹⁾	4	72	-0.49[-0.79,-0.18] ¹⁾	3	0	3.85[2.48,5.22] ¹⁾	3	90	-15.05[-27.20,-2.89] ¹⁾
DHY+CT vs CT	1	-	-	2	61	-0.46[-0.71,-0.22] ¹⁾	2	0	1.85[1.70,2.00] ¹⁾	1	-	-
HK+CT vs CT	15	0	3.76[2.68,5.27] ¹⁾	14	98	-1.16[-1.45,-0.86] ¹⁾	12	44	3.92[3.48,4.36] ¹⁾	7	95	-6.19[-15.49,3.11]
LGT+CT vs CT	13	0	5.22[3.61,7.55] ¹⁾	14	90	-0.82[-1.04,-0.59] ¹⁾	14	95	4.11[2.49,5.74] ¹⁾	8	95	-6.24[-15.22,2.74]
SFK+CT vs CT	2	0	4.28[1.63,11.21] ¹⁾	1	-	-	0	-	-	1	-	-
SYKF+CT vs CT	3	0	4.32[2.13,8.75] ¹⁾	3	93	-0.72[-1.42,-0.02] ¹⁾	3	19	4.65[3.74,5.56] ¹⁾	3	66	-5.59[-15.24,4.06]
WZ+CT vs CT	3	0	1.78[0.76,4.17]	2	0	-0.22[-0.70,0.27]	2	0	-0.26[-3.16,2.63]	1	-	-
YSHS+CT vs CT	4	0	2.82[1.39,5.74] ¹⁾	4	92	-0.77[-1.45,-0.09] ¹⁾	4	68	2.28[0.74,3.82] ¹⁾	3	0	-1.72[-5.41,1.97]
ZQFTN+CT vs CT	2	0	7.88[2.45,25.33] ¹⁾	2	0	-2.06[-2.54,-1.57] ¹⁾	2	75	8.89[4.00,13.78] ¹⁾	1	-	-

注:¹⁾P<0.05(表3~6同)。

表 3 总有效率的网状 Meta 分析

Table 3 Network Meta-analysis of total effective rate

干预措施	OR[95%CI]				
	ZQFTN+CT	YSHS+CT	WZ+CT	SYKF+CT	SFK+CT
ZQFTN+CT	0				
YSHS+CT	3.16[0.45,25.75]	0			
WZ+CT	4.87[0.56,42.35]	1.49[0.26,8.20]	0		
SYKF+CT	14.21[1.82,122.83] ¹⁾	4.40[0.91,22.38]	2.98[0.50,18.39]	0	
SFK+CT	2.03[0.20,20.38]	0.63[0.09,3.92]	0.42[0.05,3.20]	0.14[0.02,0.96] ¹⁾	0
LGT+CT	1.67[0.29,10.57]	0.52[0.15,1.92]	0.35[0.08,1.51]	0.12[0.03,0.44] ¹⁾	0.84[0.16,4.46]
HK+CT	2.27[0.40,14.18]	0.71[0.21,2.44]	0.48[0.12,2.01]	0.16[0.04,0.58] ¹⁾	1.14[0.22,6.12]
DHY+CT	1.96[0.03,61.01]	0.62[0.01,14.18]	0.43[0.01,9.94]	0.14[0,3.34]	0.97[0.02,28.85]
BL+CT	1.04[0.09,11.10]	0.32[0.04,2.20]	0.21[0.02,1.77]	0.07[0.01,0.53] ¹⁾	0.51[0.05,4.92]
CT	9.46[1.82,54.20] ¹⁾	2.93[1.01,9.26] ¹⁾	1.99[0.54,7.46]	0.67[0.20,2.19]	4.70[1.06,23.03] ¹⁾

干预措施	OR[95%CI]				
	LGT+CT	HK+CT	DHY+CT	BL+CT	CT
ZQFTN+CT					
YSHS+CT					
WZ+CT					
SYKF+CT					
SFK+CT					
LGT+CT	0				
HK+CT	1.35[0.59,3.02]	0			
DHY+CT	1.19[0.02,23.06]	0.88[0.02,17.79]	0		
BL+CT	0.62[0.10,3.33]	0.45[0.07,2.45]	0.52[0.02,33.19]	0	
CT	5.67[3.17,10.42] ¹⁾	4.16[2.41,7.39] ¹⁾	4.71[0.25,221.92]	9.20[1.86,51.05] ¹⁾	0

(MD=-1.16,95%CI[-1.45,-0.86])、雷公藤多苷片+常规西药(MD=-0.81,95%CI[-1.13,-0.51])、肾复康胶囊+常规西药(MD=-1.62,95%CI[-2.70,-0.52])、肾炎康复片+常规西药(MD=-0.72,95%CI[-1.38,-0.07])、益肾化湿颗粒+常规西药(MD=-0.77,95%CI[-1.35,-0.16])、正清风痛宁缓释片+常规西药(MD=-2.06,95%CI[-2.94,-1.16])优于单用常规西药,差异有统计学

意义(P<0.05)。其余两两比较差异无统计学意义,见表4。

根据等级概率图,各干预措施排序为正清风痛宁缓释片+常规西药>肾复康胶囊+常规西药>黄葵胶囊+常规西药>雷公藤多苷片+常规西药>益肾化湿颗粒+常规西药>肾炎康复片+常规西药>百令胶囊+常规西药>地黄叶总苷胶囊+常规西药>五酯胶囊+常规西药>常规西药,见图4。

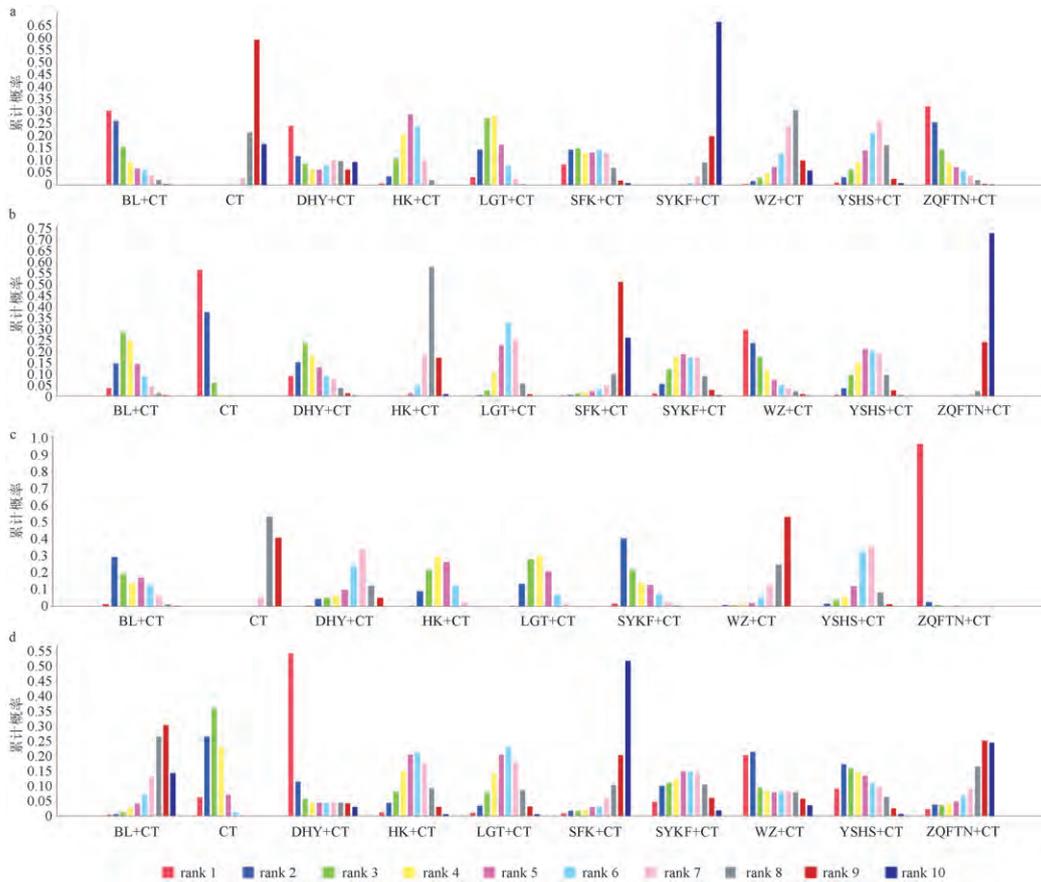


图4 各结局指标的等级概率排序

Fig. 4 Rank probability of each outcome indicator

表4 24hUTP 的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of 24hUTP

干预措施	MD[95%CI]				
	ZQFTN+CT	YSHS+CT	WZ+CT	SYKF+CT	SFK+CT
ZQFTN+CT	0				
YSHS+CT	-1.30[-2.38,-0.23] ¹⁾	0			
WZ+CT	-1.85[-3.13,-0.53] ¹⁾	-0.55[-1.64,0.55]	0		
SYKF+CT	-1.34[-2.44,-0.23] ¹⁾	-0.04[-0.94,0.85]	0.51[-0.63,1.62]	0	
SFK+CT	-0.44[-1.87,0.94]	0.85[-0.37,2.10]	1.41[-0.04,2.80]	0.90[-0.38,2.15]	0
LGT+CT	-1.24[-2.19,-0.29] ¹⁾	0.05[-0.61,0.73]	0.60[-0.37,1.58]	0.09[-0.64,0.81]	-0.80[-1.93,0.32]
HK+CT	-0.91[-1.85,0.04]	0.40[-0.26,1.06]	0.94[-0.02,1.92]	0.44[-0.29,1.16]	-0.46[-1.58,0.67]
DHY+CT	-1.59[-2.80,-0.40] ¹⁾	-0.29[-1.26,0.67]	0.26[-0.97,1.43]	-0.26[-1.27,0.76]	-1.15[-2.51,0.18]
BL+CT	-1.59[-2.66,-0.54] ¹⁾	-0.29[-1.13,0.51]	0.25[-0.85,1.31]	-0.26[-1.11,0.62]	-1.16[-2.37,0.09]
CT	-2.06[-2.94,-1.16] ¹⁾	-0.77[-1.35,-0.16] ¹⁾	-0.22[-1.14,0.72]	-0.72[-1.38,-0.07] ¹⁾	-1.62[-2.70,-0.52] ¹⁾

干预措施	MD[95%CI]				
	LGT+CT	HK+CT	DHY+CT	BL+CT	CT
ZQFTN+CT					
YSHS+CT					
WZ+CT					
SYKF+CT					
SFK+CT					
LGT+CT	0				
HK+CT	0.35[-0.10,0.76]	0			
DHY+CT	-0.35[-1.17,0.47]	-0.69[-1.51,0.12]	0		
BL+CT	-0.35[-1.00,0.30]	-0.69[-1.34,-0.07] ¹⁾	0[-0.96,0.94]	0	
CT	-0.81[-1.13,-0.51] ¹⁾	-1.16[-1.45,-0.86] ¹⁾	-0.47[-1.24,0.30]	-0.47[-1.02,0.10]	0

2.6 ALB

2.6.1 传统 Meta 分析 42 篇 RCTs 报告了 ALB, 根据同一干预措施各研究间 I^2 大小分别采用固定或随机效应模型分析。结果显示,除肾复康胶囊+常规西药、五酯胶囊+常规西药以外,各中成药联合常规西药均优于单用常规西药,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.6.2 网状 Meta 分析 9 种干预措施共产生 36 个两两比较。结果显示,与五酯胶囊+常规西药相比,雷公藤多苷片+常规西药 ($MD = -4.29, 95\% CI [-8.46, -0.17]$)、肾炎康复片+常规西药 ($MD = -4.82, 95\% CI [-9.42, -0.13]$) 更能提高 ALB 水平,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。正清风痛宁缓释片+常规西药比百令胶囊+常规西药 ($MD = 5.06, 95\% CI [0.45, 9.55]$)、地黄叶总苷胶囊+常规西药 ($MD = 7.01, 95\% CI [2.04, 11.71]$)、黄葵胶囊+常

规西药 ($MD = 5.38, 95\% CI [1.59, 9.11]$)、雷公藤多苷片+常规西药 ($MD = 5.19, 95\% CI [1.35, 8.87]$)、肾炎康复片+常规西药 ($MD = 4.65, 95\% CI [0.21, 9.02]$)、五酯胶囊+常规西药 ($MD = 9.46, 95\% CI [4.09, 14.86]$)、益肾化湿颗粒+常规西药 ($MD = 6.87, 95\% CI [2.59, 11.03]$) 更能提高 ALB 水平,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。百令胶囊+常规西药 ($MD = 4.18, 95\% CI [1.37, 6.98]$)、黄葵胶囊+常规西药 ($MD = 3.88, 95\% CI [2.60, 5.13]$)、雷公藤多苷片+常规西药 ($MD = 4.08, 95\% CI [2.89, 5.26]$)、肾炎康复片+常规西药 ($MD = 4.58, 95\% CI [2.10, 7.09]$)、益肾化湿颗粒+常规西药 ($MD = 2.38, 95\% CI [0.15, 4.67]$)、正清风痛宁缓释片+常规西药 ($MD = 9.25, 95\% CI [5.63, 12.77]$) 优于单用常规西药,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其余两两比较差异均无统计学意义,见表 5。

表 5 ALB 的网状 Meta 分析

Table 5 Network Meta-analysis of ALB

干预措施	MD[95%CI]				
	ZQFTN+CT	YSHS+CT	WZ+CT	SYKF+CT	LGT+CT
ZQFTN+CT	0				
YSHS+CT	6.87[2.59,11.03] ¹⁾	0			
WZ+CT	9.46[4.09,14.86] ¹⁾	2.64[-2.07,7.21]	0		
SYKF+CT	4.65[0.21,9.02] ¹⁾	-2.21[-5.47,1.13]	-4.82[-9.42,-0.13] ¹⁾	0	
LGT+CT	5.19[1.35,8.87] ¹⁾	-1.70[-4.28,0.86]	-4.29[-8.46,-0.17] ¹⁾	0.50[-2.27,3.28]	0
HK+CT	5.38[1.59,9.11] ¹⁾	-1.49[-4.06,1.08]	-4.10[-8.29,0.05]	0.70[-2.05,3.52]	0.20[-1.51,1.93]
DHY+CT	7.01[2.04,11.71] ¹⁾	0.15[-3.82,4.13]	-2.44[-7.62,2.71]	2.33[-1.76,6.38]	1.82[-1.55,5.27]
BL+CT	5.06[0.45,9.55] ¹⁾	-1.81[-5.44,1.80]	-4.41[-9.22,0.46]	0.42[-3.35,4.16]	-0.11[-3.15,2.97]
CT	9.25[5.63,12.77] ¹⁾	2.38[0.15,4.67] ¹⁾	-0.23[-4.20,3.76]	4.58[2.10,7.09] ¹⁾	4.08[2.89,5.26] ¹⁾

干预措施	MD[95%CI]			
	HK+CT	DHY+CT	BL+CT	CT
ZQFTN+CT				
YSHS+CT				
WZ+CT				
SYKF+CT				
LGT+CT				
HK+CT	0			
DHY+CT	1.64[-1.82,5.12]	0		
BL+CT	-0.33[-3.45,2.74]	-1.94[-6.18,2.27]	0	
CT	3.88[2.60,5.13] ¹⁾	2.26[-1.01,5.43]	4.18[1.37,6.98] ¹⁾	0

根据等级概率图,各干预措施排序为正清风痛宁缓释片+常规西药>百令胶囊+常规西药>雷公藤多苷片+常规西药>黄葵胶囊+常规西药>肾炎康复片+常规西药>益肾化湿颗粒+常规西药>地黄叶总苷胶囊+常规西药>常规西药>五酯胶囊+常规西药,见图 4。

2.7 Scr

2.7.1 传统 Meta 分析 28 篇 RCTs 报道了 Scr, 根据同一干预措施各研究间 I^2 大小分别采用固定或随机效应模型分析。结果显示,仅百令胶囊+常规西药优于单用常规西药,差异有统计学意义 ($P<$

0.05), 见表2。

2.7.2 网状 Meta 分析 10 种干预措施共产生 45 个两两比较。结果显示,百令胶囊+常规西药(MD =

-15.29, 95%CI[-29.45, -1.44])比单用常规西药更能降低 Scr, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余两两比较差异均无统计学意义, 见表6。

表6 Scr 的网状 Meta 分析

Table 6 Network Meta-analysis of Scr

干预措施	MD[95%CI]				
	ZQFTN+CT	YSHS+CT	WZ+CT	SYKF+CT	SFK+CT
ZQFTN+CT	0				
YSHS+CT	-13.49[-41.22, 14.02]	0			
WZ+CT	-15.29[-49.24, 19.83]	-1.58[-29.66, 27.00]	0		
SYKF+CT	-10.55[-38.27, 17.52]	3.13[-17.15, 24.09]	4.63[-24.47, 33.08]	0	
SFK+CT	6.56[-28.26, 42.03]	20.12[-9.13, 50.47]	21.96[-14.02, 58.36]	17.21[-12.67, 47.41]	0
LGT+CT	-9.87[-35.83, 15.53]	3.98[-13.36, 20.88]	5.35[-21.12, 31.14]	0.68[-16.58, 17.98]	-16.56[-43.92, 10.71]
HK+CT	-9.98[-36.08, 15.58]	3.51[-13.31, 20.98]	5.22[-21.52, 31.48]	0.52[-17.34, 17.89]	-16.72[-44.63, 10.69]
DHY+CT	-24.37[-66.70, 17.11]	-10.77[-48.61, 26.66]	-9.27[-52.39, 34.38]	-13.98[-51.65, 24.20]	-30.84[-75.05, 12.33]
BL+CT	-0.81[-28.70, 26.69]	12.66[-7.46, 33.60]	14.11[-14.22, 43.11]	9.68[-10.77, 30.05]	-7.66[-37.19, 21.58]
CT	-16.16[-40.52, 7.99]	-2.51[-17.09, 12.01]	-0.99[-26.09, 23.64]	-5.59[-20.37, 8.92]	-22.83[-48.84, 2.72]

干预措施	MD[95%CI]				
	LGT+CT	HK+CT	DHY+CT	BL+CT	CT
ZQFTN+CT					
YSHS+CT					
WZ+CT					
SYKF+CT					
SFK+CT					
LGT+CT	0				
HK+CT	-0.20[-13.12, 12.78]	0			
DHY+CT	-14.62[-50.42, 21.57]	-14.40[-50.43, 21.85]	0		
BL+CT	9.05[-7.65, 25.74]	9.12[-7.70, 25.83]	23.60[-14.22, 60.68]	0	
CT	-6.36[-15.24, 2.48]	-6.18[-15.48, 3.39]	8.24[-26.78, 43.10]	-15.29[-29.45, -1.44] ¹⁾	0

根据等级概率图,各干预措施排序为肾复康胶囊+常规西药>百令胶囊+常规西药>正清风痛宁缓释片+常规西药>雷公藤多苷片+常规西药>黄葵胶囊+常规西药>肾炎康复片+常规西药>常规西药>益肾化湿颗粒+常规西药>五酯胶囊+常规西药>地黄叶总苷胶囊+常规西药,见图4。

2.8 不良反应

33 篇 RCTs 报告了不良反应,主要表现为肝功能异常、胃肠道不适、血糖异常、感染等,未因不良反应而停止治疗。不良反应发生情况见表7。

2.9 发表偏倚

对各结局指标制作比较-校正漏斗图,结果显示均存在斜率,提示可能存在一定程度的发表偏倚和小样本效应,见图5。

3 讨论

IMN 是由于肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物的沉积,导致基底膜弥漫增厚的自身免疫相关性

原发性肾小球疾病^[69]。IMN 常见于肾病综合征,临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症。中医学无 IMN 病名,多归属于“尿浊”“水肿”等范畴,病机多为“本虚标实”,即脾肾亏虚为本,而夹杂水湿、痰浊、湿热、血瘀等致病因素为标^[70-71],当以标本同治,扶正祛邪为治疗大法。

中成药是在中医药理论的指导下,经国家药品管理部门批准,按照规定的质量标准 and 生产工艺制成的中药制剂^[72],有片、丸、胶囊、颗粒、散、口服液等剂型,具有临床应用便捷、易于储存携带、安全性高等优势,因此广泛应用于临床 IMN 的治疗。本研究纳入的中成药中,百令胶囊主要为人工发酵虫草菌粉,现代研究表明^[73-74],冬虫夏草有良好的调节免疫、抗炎、抗氧化、保护肾功能等作用,能减少尿蛋白,降低 Scr。地黄叶总苷胶囊是以地黄的干燥茎叶为原料提取的有效成分,动物实验证实能减轻肾小球基底膜损伤、新月体形成、间质细胞浸润及纤维

表7 不良反应情况

Table 7 Occurrence of adverse reactions

纳入文献	干预措施	不良反应	
		T	C
LV W 2021 ^[18]	SYKF+CT vs CT	肝功能异常 1 例, 恶心、呕吐 2 例, 胃肠道反应 11 例, 头晕 1 例	肝功能异常 1 例, 胃肠道反应 11 例, 头晕 1 例
吕芳 2020 ^[19]	BL+CT vs CT	上呼吸道感染 1 例	上呼吸道感染 4 例, 肺部感染 2 例, 尿道感染 1 例
张楠 2016 ^[20]	BL+CT vs CT	咽部不适 1 例, 胃肠道不适 1 例, 皮疹 1 例	头疼 2 例, 胃肠道不适 1 例, 血压升高 1 例, 疼痛 1 例
高春寿 2017 ^[24]	DHY+CT vs CT	血糖升高 1 例, 血压升高 2 例	呼吸道感染 2 例, 白细胞数减少 1 例, 肝功能异常 2 例, 血压升高 3 例
龚颖 2016 ^[25]	HK+CT vs CT	类固醇增多 3 例, 药源性糖尿病 1 例, 血压升高 1 例, 感染 2 例	类固醇增多 4 例, 药源性糖尿病 1 例, 感染 2 例
廖海君 2019 ^[30]	HK+CT vs CT	血糖升高 1 例, 肾功能异常 1 例, 血压升高 1 例, 腹泻 1 例, 脱发 1 例, 皮疹 1 例	血糖升高 2 例, 肾功能异常 1 例, 血压升高 1 例, 腹泻 1 例, 脱发 1 例, 皮疹 1 例
刘书真 2015 ^[31]	HK+CT vs CT	腹泻 1 例	尿素氮、肌酐一过性升高 1 例
尹丽 2010 ^[32]	HK+CT vs CT	类固醇增多 7 例, 药源性糖尿病 1 例, 感染 2 例	类固醇增多 7 例, 药源性糖尿病 1 例, 药源性血压升高 1 例, 感染 3 例
黄霞云 2021 ^[33]	HK+CT vs CT	电解质紊乱 1 例, 腹部不适 3 例, 感染 2 例	电解质紊乱 3 例, 腹部不适 1 例, 感染 4 例, 消化道出血 2 例
林静 2019 ^[35]	HK+CT vs CT	腹泻 1 例, 脱发 2 例, 皮疹 1 例	皮疹 3 例, 腹泻 4 例, 脱发 3 例, 血压升高 2 例, 肾功能异常 2 例
张连云 2017 ^[36]	HK+CT vs CT	血糖升高 2 例, 肾功能异常 3 例, 血压升高 2 例, 腹泻 2 例, 脱发 2 例, 皮疹 2 例	血糖升高 3 例, 肾功能异常 2 例, 血压升高 1 例, 腹泻 1 例, 脱发 2 例, 皮疹 1 例
谭富媛 2010 ^[38]	HK+CT vs CT	胃肠道反应 3 例	肺部感染 3 例, 泌尿道感染 1 例
杨娜 2015 ^[41]	LGT+CT vs CT	肝功能异常 3 例, 胃肠道反应 2 例, 白细胞减少 4 例, 血压升高 2 例	肝功能异常 1 例, 胃肠道反应 2 例, 白细胞减少 3 例, 血压升高 2 例
朱君 2020 ^[42]	LGT+CT vs CT	恶心、呕吐 2 例, 泌尿系统感染 1 例	恶心呕吐 5 例, 泌尿系统感染 2 例, 上呼吸道感染 1 例
高峰 2013 ^[43]	LGT+CT vs CT	新发高血压 1 例, 肝功能异常 1 例	上呼吸道感染 1 例
颜思诗 2019 ^[44]	LGT+CT vs CT	恶心 2 例, 转氨酶升高 2 例	恶心 2 例, 转氨酶升高 4 例
李鸿飞 2021 ^[46]	LGT+CT vs CT	恶心、呕吐 2 例, 血压升高 1 例	贫血 2 例, 恶心、呕吐 2 例, 血压升高 2 例
王静 2021 ^[47]	LGT+CT vs CT	口干 1 例	无
凌俐 2015 ^[48]	LGT+CT vs CT	肝功能异常 1 例, 恶心、呕吐 1 例, 体位性低血压 1 例	恶心、呕吐 1 例, 体位性低血压 1 例
曲巍 2016 ^[49]	LGT+CT vs CT	肝功能异常 3 例	月经周期紊乱 4 例
冯四平 2015 ^[50]	LGT+CT vs CT	恶心、呕吐 5 例, 食欲下降 2 例	空腹血糖升高 2 例, 上呼吸道感染 3 例
李洁 2022 ^[51]	LGT+CT vs CT	肝、肾功能异常 1 例, 胃肠道反应 2 例, 皮肤过敏 1 例	肝、肾功能异常 1 例, 胃肠道反应 4 例, 皮肤过敏 3 例
崔金艳 2020 ^[53]	LGT+CT vs CT	贫血 1 例, 消化道症状 2 例	贫血 1 例, 皮肤瘙痒 1 例
王琦 2020 ^[54]	LGT+CT vs CT	腹泻 3 例, 恶心 2 例, 血糖升高 2 例, 肝功能异常 2 例	腹泻 2 例, 恶心 3 例, 血糖升高 3 例, 肝功能异常 2 例
李新虎 2021 ^[55]	SFK+CT vs CT	呕吐 1 例	呕吐 5 例, 头痛 2 例, 皮疹 2 例
刘俊英 2020 ^[56]	SFK+CT vs CT	头痛 1 例, 肾功能异常 1 例, 皮疹 1 例	震颤 1 例, 肾功能异常 1 例
郭茂华 2013 ^[57]	SYKF+CT vs CT	体位性低血压 2 例	无
陈揭剑 2015 ^[59]	WZ+CT vs CT	多毛症状 1 例	牙龈增生 1 例
吴淑芳 2020 ^[61]	WZ+CT vs CT	继发性血糖升高 1 例, 消化道不适 2 例, 头晕、乏力 1 例, 皮肤瘙痒 1 例	
吴楠 2018 ^[62]	YSHS+CT vs CT	咳嗽 1 例, 头晕 1 例, 血管性水肿 1 例	咳嗽 1 例, 头晕 2 例, 血管性水肿 1 例
肖云 2022 ^[64]	YSHS+CT vs CT	肝功能异常 1 例, 上呼吸道、肺部感染 1 例	肝功能异常 3 例, 上呼吸道、肺部感染 3 例, 消化道反应 4 例
胡广 2020 ^[65]	YSHS+CT vs CT	肝功能异常 1 例, 上呼吸道感染 1 例	肺部感染 3 例, 肝功能异常 3 例, 腹泻 2 例, 恶心、呕吐 1 例
高杨 2020 ^[66]	YSHS+CT vs CT	恶心、呕吐 1 例, 腹泻 2 例	腹泻 1 例, 肝功能异常 3 例, 月经紊乱 1 例

化,显著降低肾毒血清肾炎大鼠的尿蛋白及尿素氮^[75-76]。黄葵胶囊为黄蜀葵花制剂,药理研究表明其具有抑制免疫反应的作用,能够降低慢性肾脏病患者的尿蛋白^[77-79]。雷公藤多苷片是雷公藤根部的提取物,具有显著的免疫抑制及抗炎作用,用于治

疗各种自身免疫性疾病^[80-83]。肾复康胶囊由土茯苓、槐花、白茅根、益母草、广藿香组成,可以有效降低慢性肾炎患者炎症因子水平,改善临床症状^[84]。肾炎康复片由西洋参、人参、地黄、杜仲、山药等药物组成,通过抑制炎症、免疫调节、改善蛋白质合成等

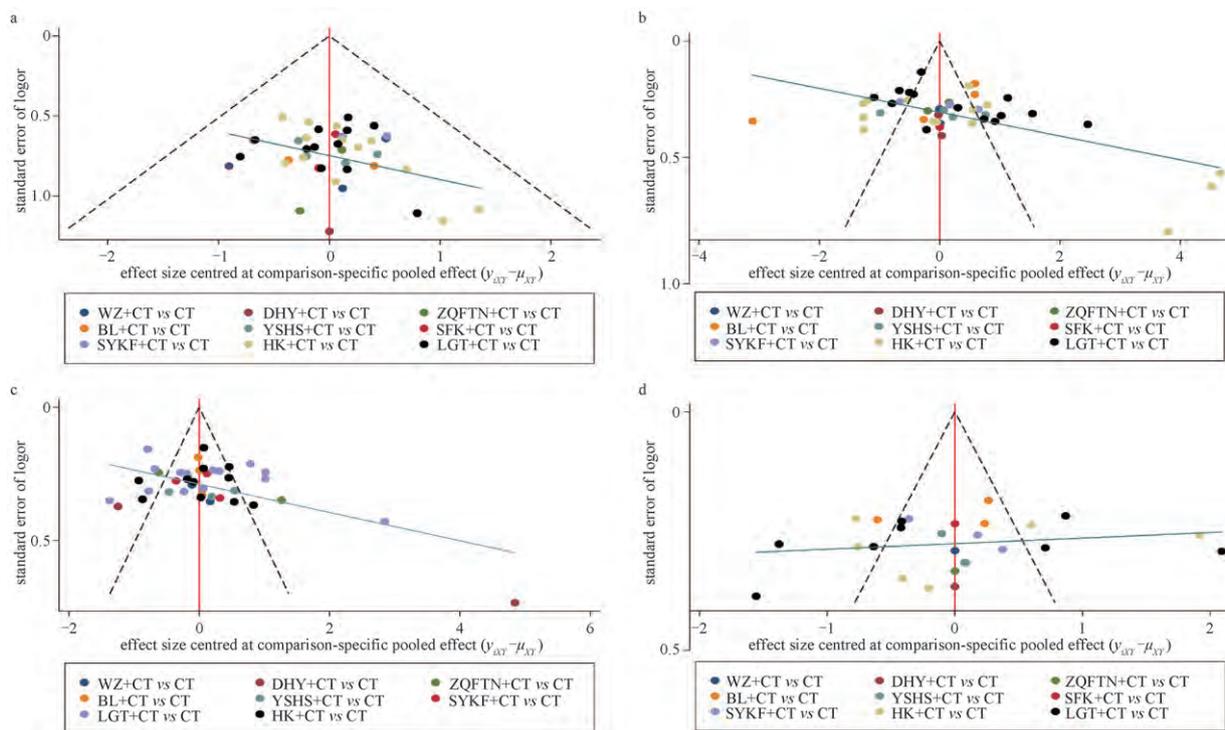


图5 各结局指标比较-校正漏斗图

Fig. 5 Comparison-correction funnel plot of each outcome indicator

起到保护肾功能的作用^[85-86]。五酯胶囊由华中五味子提取而成,研究表明五酯胶囊联合他克莫司可提高他克莫司的血药浓度和生物利用度^[87]。益肾化湿颗粒由人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻等药物组成,具有调节免疫、修复损伤的肾小球基底膜、降低尿蛋白等作用^[88]。正清风痛宁缓释片主要成分为盐酸青藤碱,研究表明青藤碱具有良好的抗炎、免疫调节、镇痛等药理作用^[89-91]。

本研究基于贝叶斯框架进行网状 Meta 分析,对不同中成药的疗效进行差异对比及优劣排序。结果显示,总有效率和提高 ALB 方面,排序前 3 的干预措施均为正清风痛宁缓释片+常规西药、百令胶囊+常规西药、雷公藤多苷片+常规西药;降低 24hUTP 方面,排序前 3 的干预措施为正清风痛宁缓释片+常规西药、肾复康胶囊+常规西药、黄葵胶囊+常规西药;降低 Scr 方面,排序前 3 的干预措施为肾复康胶囊+常规西药、百令胶囊+常规西药、正清风痛宁缓释片+常规西药;安全性方面,中成药联合常规西药的不良反应整体少于对照组。上述分析结果提示,中成药联合常规西药可提高 IMN 的疗效,且安全性好,在临床治疗中可根据 IMN 患者不同症状的

严重程度参考本研究结果,进行差异化用药,以达到最佳的治疗效果。

本研究存在的主要局限性:①纳入研究的质量优劣不等,部分研究未明确具体的随机方法,未描述分配隐藏及盲法的实施;②不同中成药纳入研究数量存在较大差异,可能对研究结果产生影响;③缺乏不同中成药的直接比较,可能影响研究结果的真实性。

综上,本研究首次通过贝叶斯网状 Meta 分析为 IMN 的治疗提供了临床用药参考和循证医学证据,有助于为患者提供针对性的个体化用药方案。但是,纳入的研究在辨证分型方面关注较少,而中成药是在中医药理论指导下辨证使用,因此建议临床医师在辨证准确的前提下结合患者的症状差异选用疗效最佳的中成药,以提高疗效、缩短病程、减轻患者的痛苦。同时,建议以后的临床研究能够在诊断标准中加入中医辨证分型,在辨证论治的原则指导下开展科研,从而发挥中医药的优势,这也是精准医学的发展要求。此外,建议开展更多的多中心、大样本、高质量 RCT,以进一步验证研究结果,为 IMN 的临床治疗提供更高级别的循证医学证据支持。

[参考文献]

- [1] CUI W, LU X, MIN X, et al. Therapy of tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy[J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 50(4): e5976.
- [2] LIANG Q, LI H, XIE X, et al. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 512.
- [3] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739.
- [4] ZHENG Q, YANG H, LIU W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network Meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(9): e030919.
- [5] DISEASE K, OUTCOMES I G, GROUP G. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4): S1.
- [6] SHAO L, JIN J, YE B, et al. New-onset diabetes mellitus in patients with idiopathic membranous nephropathy undergoing tacrolimus and low-dose corticosteroid therapy[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(6): 1.
- [7] TRAN T H, HUGHES G J, GREENFELD C, et al. Overview of current and alternative therapies for idiopathic membranous nephropathy[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(4): 396.
- [8] 杨丽虹, 苏佩玲, 包崑. 特发性膜性肾病中医临床实践指南(2021)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(6): 647.
- [9] 张琳琪, 蔡岩岩. 中药联合不同免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6429.
- [10] JANSEN J P, CRAWFORD B, BERDMAN G, et al. Bayesian Meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons[J]. Value Health, 2008, 11(5): 956.
- [11] 孙逊, 凌晓颖, 徐秋月, 等. 14 种口服中成药联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5958.
- [12] CUMPSTON M, LI T, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10(10): ED000142.
- [13] 王薇, 曹璐, 任鹏, 等. 不同中药注射液联合常规西药治疗稳定型心绞痛的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1652.
- [14] 匡子禹, 江锋, 吴佳栩, 等. 中医药治疗药物性肝损伤的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4746.
- [15] 季昭臣, 林姗姗, 胡海股, 等. 口服中成药联合常规西药治疗高血压病临床疗效与安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1955.
- [16] 朴容硕, 王薇, 李应东, 等. 6 种益气活血类中成药治疗慢性心力衰竭的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4221.
- [17] VAN VALKENHOEF G, LU G, DE BROCK B, et al. Automating network Meta-analysis[J]. Res Synth Methods, 2012, 3(4): 285.
- [18] LV W, WANG M R, ZHANG C Z, et al. Effect of Nephritis Rehabilitation Tablets combined with tacrolimus in treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10464.
- [19] 吕芳, 范吉辉, 纪杨. 百令胶囊对特发性膜性肾病患者血清 PLA2R-Ab、ALB、CRP 及尿蛋白的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(21): 3327.
- [20] 张楠, 屈凯, 于小勇, 等. 百令胶囊联合厄贝沙坦片对膜性肾病患者 MMP-9、MMP-3 和 TIMP-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(28): 5475.
- [21] 崔岭, 高海燕, 焦亚莉. 百令胶囊联合厄贝沙坦片治疗膜性肾病 38 例临床观察及对免疫功能的影响[J]. 河北中医, 2013, 35(10): 1543.
- [22] 王文娟. 百令胶囊联合厄贝沙坦治疗膜性肾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(24): 37.
- [23] 程可佳, 迟继铭, 张传芳. 地黄叶总苷联合坎地沙坦酯片治疗特发性膜性肾病 2~3 期的临床观察[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(5): 188.
- [24] 高春寿, 田佳. 地黄叶总苷治疗特发性膜性肾病 II 期患者疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(9): 914.
- [25] 龚颖, 钟清, 李正荣, 等. 三联疗法联合黄葵胶囊治疗特发性膜性肾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(9): 987.
- [26] 胡桂才, 黄兰, 赵亚娟, 等. 黄葵胶囊对特发性膜性肾病患者 ET-1 及 PAI 的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4): 346.
- [27] 吕春婷, 朱平, 付黎明, 等. 黄葵胶囊联合 ACEI 类药物在特发性膜性肾病患者中的应用[J]. 临床医学, 2017, 37(6): 115.
- [28] 韩世伟, 董春霞, 郭岚, 等. 黄葵胶囊联合贝那普利对特发性膜性肾病低危患者的疗效影响[J]. 河北中医学报, 2015, 30(2): 22.
- [29] 苏禾, 陈卫东. 黄葵胶囊联合贝那普利对特发性膜性肾病低危患者的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(16): 146.
- [30] 廖海君. 黄葵胶囊联合常规西药治疗特发性膜性肾病的临床效果与安全性观察[J]. 当代医学, 2019, 25(24): 122.
- [31] 刘书真. 黄葵胶囊联合厄贝沙坦对特发性膜性肾病轻度蛋白尿的影响[J]. 医药前沿, 2015, 5(32): 159.
- [32] 尹丽, 王宗谦, 孙玲玲, 等. 黄葵胶囊联合激素及免疫抑制剂治疗膜性肾病疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(12): 1110.
- [33] 黄霞云. 黄葵胶囊联合甲泼尼龙治疗表现为肾病综合征的老年特发性膜性肾病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1225.

- [34] 陈茂杰, 陈葶. 黄葵胶囊联合泼尼松治疗原发性膜性肾病的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(12): 1109.
- [35] 林静, 杜跃亮, 郭伟杰, 等. 黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(5): 49.
- [36] 张连云, 王树龙, 朱铁锤. 黄葵胶囊联合他克莫司和泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1061.
- [37] 徐爱华, 徐冬梅. 黄葵胶囊联合依那普利治疗特发性膜性肾病低危患者的疗效评价[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(1): 59.
- [38] 谭富媛, 汪卫. 黄葵胶囊治疗难治性膜性肾病的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(9): 819.
- [39] 徐雪峰. 黄葵胶囊治疗特发性膜性肾病的临床观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(13): 104.
- [40] 潘红梅, 孙彦荣, 胡志娟. 黄葵胶囊治疗特发性膜性肾病低危患者对甲状腺功能的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(21): 3271.
- [41] 杨娜, 梁祎, 李雅萍, 等. 霉酚酸酯联合雷公藤多甙片治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(9): 676.
- [42] 朱君, 邱焱昌, 叶雅龙. 泼尼松联合雷公藤多甙片治疗膜性肾病的临床观察[J]. 北方药学, 2020, 17(1): 127.
- [43] 高峰. 小剂量激素联合他克莫司、雷公藤多苷片治疗特发性膜性肾病的疗效[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2013, 11(2): 30.
- [44] 颜思诗, 徐估, 邱君飞, 等. 小剂量他克莫司联合雷公藤多苷片治疗特发性膜性肾病的临床效果研究[J]. 中国高等医学教育, 2019, 33(1): 134.
- [45] 余霄, 欧阳晓琴, 姜宝霞, 等. 雷公藤多苷对特发性膜性肾病患者抗磷脂酶 A2 受体抗体的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1168.
- [46] 李鸿飞, 郑利凯, 郑新亚. 雷公藤多苷联合他克莫司对特发性膜性肾病患者肾功能、血栓弹力图、C5b-9 和 IgG4 水平的影响[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2021, 19(5): 1.
- [47] 王静. 雷公藤多苷联合小剂量醋酸泼尼松片治疗特发性膜性肾病的疗效评价[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(4): 604.
- [48] 凌俐, 魏革, 陈丽, 等. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 4997.
- [49] 曲巍, 刘楠, 陈莹, 等. 雷公藤多苷联合血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 194.
- [50] 冯四平, 王治国, 安文军, 等. 雷公藤多苷片辅治原发性膜性肾病的疗效及对凝血纤溶系统、内皮细胞功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(5): 472.
- [51] 李洁, 安光伟, 李亚, 等. 雷公藤多苷片联合氯沙坦钾治疗特发性膜性肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2583.
- [52] 马丽巧, 董冲霄, 和兴彩. 雷公藤多苷片联合泼尼松治疗原发性膜性肾病疗效观察[J]. 临床医药实践, 2014, 23(4): 266.
- [53] 崔金艳, 李洁. 雷公藤多苷片联合小剂量他克莫司及糖皮质激素治疗特发性膜性肾病患者疗效及对血栓弹力图影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 481.
- [54] 王琦. 雷公藤多苷片联合小剂量糖皮质激素对特发性膜性肾病患者疗效观察[J]. 中国社区医师, 2020, 36(30): 63.
- [55] 李新虎. 肾复康胶囊联合他克莫司治疗膜性肾病的临床探讨[J]. 科学养生, 2021, 24(17): 246.
- [56] 刘俊英, 贾国强, 陈豫闽. 肾复康胶囊联合他克莫司治疗膜性肾病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1186.
- [57] 郭茂华, 苟蓉, 王刘伟. 肾炎康复片联合氯沙坦钾治疗原发性膜性肾病疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(9): 903.
- [58] 刘奔流, 李婷, 黄赛花, 等. 肾炎康复片治疗特发性膜性肾病疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(7): 12.
- [59] 陈揭剑, 梅长林. 五酯胶囊对特发性膜性肾病患者环孢素 A 全血浓度的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(7): 842.
- [60] 任苗苗, 吴琼, 杜玄一. 五酯胶囊联合他克莫司对膜性肾病的疗效[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(2): 141.
- [61] 吴淑芳, 林丹华, 徐海山. 五酯胶囊联合他克莫司对特发性膜性肾病的疗效分析[J]. 莆田学院学报, 2020, 27(2): 48.
- [62] 吴楠. 氯沙坦钾联合益肾化湿颗粒治疗 I 期膜性肾病临床疗效的研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2018.
- [63] 王莎莎. 益肾化湿颗粒对膜性肾病临床疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(10): 49.
- [64] 肖云, 董倩景, 孙艳霞. 益肾化湿颗粒联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 青岛医药卫生, 2022, 54(4): 283.
- [65] 胡广, 蒋秋燕, 张梦婷, 等. 益肾化湿颗粒联合免疫抑制剂对特发性膜性肾病的疗效[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2020, 18(2): 16.
- [66] 高杨, 才长宇, 王莎莎. 益肾化湿颗粒治疗病理为特发性膜性肾病的肾病综合征患者疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(3): 33.
- [67] 蔡承敏, 彭澄, 杨祺. 正清风痛宁联合激素治疗膜性肾病(II期)的临床研究[J]. 当代医学, 2020, 26(29): 127.
- [68] 邓滔, 邵丽燕. 正清风痛宁联合泼尼松片治疗特发性膜性肾病的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(6): 131.
- [69] 庞洁玉, 段雪萍, 杨丽, 等. 空气污染导致特发性膜性肾病发病的分子机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(11): 1018.
- [70] 刘玉旋, 李平, 梁昌昌, 等. 276 例特发性膜性肾病中医证候分布及其影响因素分析[J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3229.
- [71] 李星醒, 李月红. 特发性膜性肾病中医药治疗概述[J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1484.

- [72] 金锐, 赵奎君, 郭桂明, 等. 中成药临床合理用药处方点评北京共识[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 1049.
- [73] 许惠娟, 李时悦. 百令胶囊的药理作用及其在肺部疾病的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2777.
- [74] 扈晓靖, 崔冰, 高青, 等. 百令胶囊改善维持性血液透析患者微炎症与营养状态的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2547.
- [75] 沈欣, 李德凤, 宗桂珍, 等. 地黄叶总苷对大鼠 C-BSA 肾炎的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 167.
- [76] 沈欣, 李德凤, 宗桂珍, 等. 地黄叶总苷对兔 IgG 加速型大鼠肾毒血清肾炎的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 179.
- [77] 王志飞, 张强, 谢雁鸣. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1484.
- [78] 陈萍, 万毅刚, 王朝俊, 等. 黄蜀葵花制剂治疗慢性肾脏病的机制和疗效[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2252.
- [79] 吴薇, 刘莹露, 万毅刚, 等. 黄葵胶囊对早期糖尿病肾脏病患者胰岛素抵抗和尿微量白蛋白的多靶点治疗作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5797.
- [80] 梁艳, 孙蔚楠, 张宏, 等. 雷公藤多苷片联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压患者的效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2536.
- [81] 水光兴, 万毅刚, 蒋春明, 等. 雷公藤及其活性成分药效学和药理学研究的若干进展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 515.
- [82] 韩姗姗, 代彦林, 丁樱, 等. 雷公藤毒性研究进展的 CiteSpace 知识图谱分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1085.
- [83] 宋纯东, 宋丹, 贾评评, 等. 雷公藤多苷通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 细胞焦亡通路对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2639.
- [84] 陈晖, 曹昉, 袁飞远. 肾复康胶囊结合缬沙坦胶囊对慢性肾小球肾炎疗效、肾功能、血清炎症因子影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 177.
- [85] 王晶, 柴立超, 刘爱翔, 等. 肾炎康复片联合舒洛地特治疗肾病综合征合并类固醇糖尿病疗效及对 β 2-MG、CRP、HCY 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 232.
- [86] 王文茹, 张旭明, 李纪新, 等. 益气养阴类中成药治疗早期糖尿病肾病的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2023, doi:10.19540/j.cnki.cjmm.20230314.501.
- [87] 廖明昊, 李惟滔, 陶玉瑛, 等. 联用五酯胶囊的成人肾病综合征患者他克莫司 PopPK 模型建立及给药方案优化[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(10): 829.
- [88] 傅奕, 朱莹, 陈帮明, 等. 益肾化湿颗粒与盐酸川芎嗪联合用药对糖尿病肾病血脂及肾功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 911.
- [89] 王媛, 刘春香, 张俊华, 等. 正清风痛宁缓释片治疗强直性脊柱炎随机对照临床研究 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3382.
- [90] 黄红, 胡明月, 徐丽, 等. 青藤碱免疫抑制作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 261.
- [91] 曾铖, 帅云飞, 李鑫. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 214.

[责任编辑 张燕]