雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的系统评价再评价Δ

王屹菲[1*]，周　敏[2]，喻　嵘[2#]（1.湖南中医药大学第一附属医院内分泌内科，长沙　410007；2.湖南中医药大学研究生院，长沙　410208）

中图分类号　R587.2；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）23-2915-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.18

摘　要　目的　针对雷公藤多苷（TG）治疗糖尿病肾病（DKD）的系统评价/Meta分析进行系统评价再评价（伞形综述），以期为TG治疗DKD提供更高质量的循证依据。**方法**　检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和PubMed、Cochrane Library、Embase数据库中TG治疗DKD的系统评价/Meta分析，通过PRISMA 2020声明、AMSTAR 2量表、GRADE工具分别进行报告质量、方法学质量及证据质量评价，同时对纳入系统评价/Meta分析的定量结果进行综合分析。**结果**　共纳入18篇系统评价/Meta分析，PRISMA 2020声明评价结果显示，3篇文献报告较完整，13篇报告存在部分信息缺陷，2篇报告存在严重信息缺陷；AMSTAR 2量表评价结果显示，4篇文献方法学质量等级为低级，14篇文献方法学质量等级为极低级；GRADE工具评价结果显示，共106个结局指标，中级证据34个（占比为32.1%）、低级证据51个（占比为48.1%），极低级证据21个（占比为19.8%），无高级证据；各结局指标定量结果综合分析显示，TG对DKD总有效率、24 h尿蛋白定量、血清白蛋白均有确切改善作用，各研究不良反应结果不统一。**结论**　TG治疗DKD疗效较为确切，安全性仍需关注，未来有待更大样本量的研究进行验证。

关键词　糖尿病肾病；雷公藤多苷；伞形综述；疗效；安全性

Reevaluation of systematic evaluation of *Tripterygium* glycosides in the treatment of diabetic kidney disease

WANG Yifei[1], ZHOU Min[2], YU Rong[2] (1. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2. School of Graduate, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically reevaluate (umbrella review) the systematic review/meta-analysis of *Tripterygium* glycosides (TG) in the treatment of diabetic kidney disease (DKD), in order to provide a higher quality evidence-based reference for TG in the treatment of DKD. **METHODS** The systematic reviews/meta-analysis of TG in the treatment of DKD were searched from CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library and Embase. The PRISMA 2020 statement, the AMSTAR 2 scale and the GRADE tool were used to evaluate the quality of the report, the quality of the methodology, and the quality of the evidence, respectively. The quantitative results of the included systematic review/meta-analysis were analyzed comprehensively. **RESULTS** A total of 18 systematic reviews/meta-analyses were included. PRISMA 2020 stated that 3 reports were complete, 13 reports had partial information defects, and 2 reports had serious information defects. The results of the AMSTAR 2 scale evaluation showed that 4 literature had low methodological quality, and 14 literature had very low methodological quality. GRADE tool evaluation results showed that there were 106 outcome indicators, including 34 intermediate-quality evidence accounted for 32.1%, 51 poor-quality evidence accounted for 48.1%, 21 very poor-quality evidence accounted for 19.8%, and there was no high-quality evidence. Comprehensive analysis of quantitative results of various outcome indicators showed that TG had definite improvement effects on the total effective rate of DKD, 24-hour urinary protein quantity and serum albumin, and the adverse drug reactions were different in every study. **CONCLUSIONS** The efficacy of TG in the treatment of DKD is relatively accurate, safety still needs to be paid attention to, and future studies with larger sample size need to be verified.

KEYWORDS　diabetic kidney disease; *Tripterygium* glycosides; umbrella review; efficacy; safety

糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）常见并发症之一，已超过肾小球肾炎成为我国住院患者慢性肾病（chronic kidney disease，CKD）的首要病因[1]，同时也是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的首要病因[2]，该病的临床特征为尿白蛋白/肌酐比值≥30 mg/g和（或）肾小球滤过率低于60 mL/（min·1.73 m^2）持续超过3个月[1]，控制

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.U21A20411）；国家自然科学基金面上项目（No.82074400）；湖南中医药大学研究生创新课题（No.2022CX144）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：381596396@qq.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：中医药防治内分泌疾病。E-mail：yurong8072@qq.com

蛋白尿是延缓DKD进展的重要策略之一[3]。雷公藤多苷（*Tripterygium* glycosides，TG）是一种提取于药用植物雷公藤根部的有效成分[4]，属于中药免疫抑制剂，已被相关临床列为减轻蛋白尿、稳定肾功能的用药之一[5]。大量研究证实，TG具有抗肾小球硬化、抑制肾间质纤维化、改善氧化应激、抑制炎症因子等作用，能通过激活抑制性T细胞的增殖来抑制细胞和体液免疫；可维持肾小球基底膜电荷屏障的完整性，降低肾小球通透性，从而减少尿蛋白排泄[6]；还可发挥减少蛋白尿、保护肾脏功能的作用，进而延缓DKD病程进展[7]。

系统评价再评价，又被称为“伞形综述”，处于循证医学金字塔的顶端，其基于系统评价及Meta分析的结果，对证据信息进行严格审慎地整合与评价，为临床医疗决策提供参考，具有较强的指导意义[8]。国内外已发表数篇关于TG治疗DKD的系统评价/Meta分析，但因各研究存在差异且报告质量、方法学质量及证据质量尚未经过系统评估，未得见其证据概况，因此本研究旨在通过PRISMA 2020声明[9]、AMSTAR 2量表[10]、GRADE系统[11]对已发表的系统评价/Meta分析进行综合质量评价，进一步评定TG治疗DKD的临床证据资料，并对证据信息进行集中提取，以期为TG治疗DKD提供更高质量的综合循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和PubMed、Cochrane Library、Embase数据库中TG治疗DKD的系统评价/Meta分析，检索时间为2007年1月1日－2022年11月15日。中文检索词为“雷公藤多苷”“雷公藤”“中药免疫抑制剂”“糖尿病肾病”“结节性肾小球硬化症”“糖尿病性肾小球硬化症”“系统评价”“Meta分析”“荟萃分析”“系统综述”；英文检索词为“*Tripterygium* glycosides”“*Tripterygium wilfordii* glycosides”“traditional Chinese medicine immunosuppressant”“diabetic kidney disease”“diabetic nephropathy”“meta analysis”“systematic review”。检索方式为主题词与自由词相结合，可根据各库情况对检索策略进行适当调整，并尽可能追溯各系统评价纳入的原始研究文献。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象

本研究纳入基于随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）的TG治疗DKD的系统评价/Meta分析，语种为中文或英文。RCT纳入的患者需符合2019版《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》[1]DKD诊断标准，年龄、性别、病程、用药剂量等不限。

1.2.2 干预措施

治疗组患者单纯使用TG或使用TG时联合其他基础西药治疗，如肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）阻滞剂，含血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin conventing enzyme inhibitor，ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensinⅡ receptor antagonist，ARB）；对照组患者采用基础西药治疗。两组西药品种需保持一致。

1.2.3 结局指标

本研究的主要结局指标包括总有效率、24 h尿蛋白定量、血清肌酐（serum creatinine，SCr）水平、血清尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平及不良反应发生率；次要结局指标包括血清白蛋白（albumin，Alb）水平、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）水平、白细胞（white blood cell，WBC）水平。

1.3 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）研究对象为非DM引起的肾脏疾病患者；（2）重复发表的文献；（3）系统评价的质量评价类文献、动物实验、临床观察、会议文献、综述文献；（4）结局数据不全或有误，无法提取全文数据统计分析，无上述结局指标的研究；（5）治疗组患者除TG外联合了其他中药治疗。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名评价者独立进行文献检索、筛选及评估，并使用Excel软件录入文献基本信息及数据，进而对筛选结果进行交叉核对，若遇分歧则进一步讨论，必要时寻求专家指导或由第三方协助决定是否纳入。纳入文献提取信息包括文献题目、第一作者、样本量、治疗组及对照组干预措施、结局指标、偏倚风险评估工具等。

1.5 评价方法

采用PRISMA 2020声明[9]包含的27项条目对报告质量进行评价，≤15分者认为存在相对严重的信息缺陷，＞15分且≤21分者认为存在部分信息缺陷，＞21分者认为其报告信息相对完整。采用AMSTAR 2量表[10]包含的16项条目对方法学质量进行评价，根据其评价结果可将文献分为高级、中级、低级、极低级4个等级。采用GRADE系统[11]从偏倚风险、间接性、不一致性、不精确性、发表偏倚5个方面对证据质量进行评价，并根据其结果分为高级、中级、低级、极低级4个等级（质量无降级评为高级，降1级评为中级，降2级评为低级，降3级及以上评为极低级）。由2名研究者独立进行评价，若遇分歧则寻求第三方协助。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共获取文献745篇，通过阅读标题及摘要后排除综述、临床观察、动物实验等文献677篇，剔除重复文献41篇，再通过阅读全文排除结局指标、干预措施等不符合纳入标准的文献9篇，最终纳入18篇[12－29]。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的文献中，中文文献11篇[12－21,29]，英文文献7篇[22－28]，发表年份为2010－2022年。纳入文献基本特征见表1。

表1　纳入文献基本特征

第一作者	研究数量/样本量	干预措施		疗程/周	结局指标	偏倚风险评价工具
		治疗组	对照组			
吴蔚桦[12]	12/862	TG	B	8～24	②③	C
朱国双[13]	14/826	TG	RAAS阻滞剂	4～24	①②③④⑧	J
陈欢[14]	13/1 141	TG+B	B	12～24	⑦⑧	C
程亚清[15]	21/1 955	TG+缬沙坦	缬沙坦	4～48	①②③④⑤⑥⑦⑧	C+J
刘奎[16]	16/1 482	TG+ACEI/ARB	ACEI/ARB	2～48	①②⑧	C
黄静[17]	13/1 119	TG+ACEI/ARB	ACEI/ARB	4～24	①②③⑤⑧	C
张梦久[18]	16/973	TG+B	B	8～24	②③④⑤⑥⑦⑧	C
谢海英[19]	26/未提及	TG+B	B	4～24	②③④⑤⑥⑦	C
戴骁意[20]	11/859	TG+B	B	未报道	①③⑤⑧	C
吴宇[21]	23/1 878	TG+ACEI/ARB	ACEI/ARB	4～24	①②③⑤⑥⑦⑧	C
Wu[22]	23/1 810	TG+ARB	ARB	2～48	②③④⑤⑥	C
Guo[23]	26/1 824	TG+B	B	未报道	①②③④⑤⑥⑦	C
Ren[24]	22/1 414	TG+ACEI/ARB	ACEI/ARB	未报道	①②⑤⑧	C
Hong[25]	14/992	TG+ACEI/ARB	ACEI/ARB	4～24	①②③⑧	C
Ye[26]	12/829	TG+缬沙坦	缬沙坦	4～24	①②③④⑤⑧	C
Wang[27]	18/1 160	TG+ARB	ARB	2～52	②⑤⑧	未提及
Li[28]	31/2 764	TG+B	B	12～24	②③⑧	C
梁新华[29]	10/584	TG+B	B	未报道	②③④⑤	C

①：总有效率；②：24 h尿蛋白定量；③：SCr水平；④：BUN水平；⑤：Alb水平；⑥：ALT水平；⑦：WBC水平；⑧：不良反应发生率；B：基础西药治疗；C：Cochrane偏倚风险评估工具；J：Jadad量表。

2.3　报告质量评价结果

采用PRISMA 2020声明对18篇纳入文献进行报告质量评价，仅条目1、3、4、5、9、12的报告完成度为100%，其余条目均存在不同程度的欠缺。各项条目评价情况见表2。所有研究中，3篇文献[24,26—27]报告质量评分＞21分，报告内容相对完整；13篇文献[12—18,21—23,25,28—29]报告质量评分15～21分，存在部分信息缺陷；2篇文献[19—20]报告质量评分≤15分，存在严重信息缺陷。

2.4　文献方法学质量评价结果

通过AMSTAR 2量表对所有纳入文献进行方法学质量评价，4篇文献[13,20,22—23]方法学质量等级为低级，14篇文献[12,14—19,21,24—29]方法学质量等级为极低级。关键条目中，条目2所有文献均未满足，未能提供研究相应计划书；条目4仅4篇文献满足，完成度为22.2%，其余文献未能补充检索灰色文献、纳入研究的参考文献或咨询专家等，仅部分符合该条目要求；条目7有15篇文献满足，完成度为83.3%，多数研究详细提供了筛选清单及排除理由；条目9有4篇文献完全满足，13篇文献部分满足，1篇文献不满足，完成度为22.2%，多数文献未能对随机分配或选择性报告所引起的偏倚进一步评估；条目11有17篇文献满足，完成度为94.4%，多数研究者选择了合理的统计方法进行结果合并分析；条目13有6篇文献满足，完成度为33.3%，在讨论系统评价结果时研究者易忽视对各种偏倚风险的分析；条目15有16篇文献符合，完成度为88.9%，多数研究者运用图示对发表偏倚的影响进行了评估。非关键条目中，条目1、条目5、条目6所有文献均满足，其余各项完成度均有所欠缺。各项条目评价情况见表3。

表2　雷公藤多苷治疗DKD系统评价的PRISMA评价

序号	条目	完全符合文献数	部分符合文献数	不符合文献数	条目报告完成度/%
1	标题	18	0	0	100
2	结构式摘要	1	17	0	5.56
3	理论基础	18	0	0	100
4	目的	18	0	0	100
5	纳入标准	18	0	0	100
6	信息来源	17	0	1	94.44
7	检索	2	0	16	11.11
8	证据选择(方法)	15	0	3	83.33
9	数据图表	18	0	0	100
10	资料条目	17	0	1	94.44
11	单个证据批判性评价	14	3	1	77.78
12	概括效应指标	18	0	0	100
13	结果合成	9	9	0	50
14	研究中存在的偏倚风险	14	0	4	77.78
15	其他分析(方法)	2	0	16	11.11
16	证据选择(结果)	15	0	3	83.33
17	证据特征	15	0	3	83.33
18	证据批判性评价(结果)	10	0	8	55.56
19	单个证据结果	16	0	2	88.89
20	结果综合	9	8	1	50.00
21	研究间的风险偏倚	10	3	5	55.56
22	其他分析(结果)	2	0	16	11.11
23	讨论	16	1	1	88.89
24	注册信息及计划书	1	0	17	5.56
25	资金	11	0	7	61.11
26	利益冲突	8	0	10	44.44
27	信息公开获取途径	2	0	16	11.11

注：完全符合计为1分，部分符合计为0.5分，不符合计为0分，最终对每篇文献合计总分。

2.5　文献证据质量评价结果

运用GRADE工具对纳入的18篇文献进行证据质量评价。本研究共纳入106个结局指标，其中中级证据34个，占比为32.1%；低级证据51个，占比为48.1%；极低级证据21个，占比为19.8%；无高级证据。以总有效率为代表的证据质量评价结果及综合效应值分别见表4、表5(其余指标略)。

2.5.1　总有效率

10篇文献[13,15—17,20—21,23—26]报道了总有效率，共10项证据，其中中级9个、低级1个。所有证据结果均显示，与对照组相比，治疗组总有效率显著提高。

2.5.2　24 h尿蛋白定量

16篇文献[12—13,15—19,21—29]报道了24 h尿蛋白定量，共25项证据，其中中级1个、低级21个、极低级3个。所有证据结果均显示，与对照组相比，治疗组24 h尿蛋白定量有所降低。

2.5.3　SCr水平

14篇文献[12—13,15,17—23,25—26,28—29]报道了SCr水平，共19项证据，其中低级10个、极低级9个。9项证据结果显示，治疗组与对照组差异无统计学意义；9项证据结果显示，与对照组相比，治疗组SCr水平有所降低；1项证据显示对照组优于治疗组。

表3 雷公藤多苷治疗DKD系统评价/Meta分析的AMSTAR 2评价

第一作者	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	质量等级
吴蔚桦[12]	Y	N	N	PY	Y	Y	PY	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低级
朱国双[13]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	Y	N	Y	N	低级
陈欢[14]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低级
程亚清[15]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低级
刘奎[16]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低级
黄静[17]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	Y	N	Y	Y	N	极低级
张梦久[18]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低级
谢海英[19]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	极低级
戴骁意[20]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	N	PY	N	Y	N	Y	N	Y	N	低级
吴宇[21]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	Y	Y	Y	极低级
Wu[22]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	低级
Guo[23]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	低级
Ren[24]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	极低级
Hong[25]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	极低级
Ye[26]	Y	N	N	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	Y	Y	Y	极低级
Wang[27]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	极低级
Li[28]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	极低级
梁新华[29]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	PY	PY	N	Y	N	Y	Y	N	N	极低级

Y：是；N：否；PY：部分是。A1：研究问题和纳入标准是否包括研究对象、干预措施、对照措施、结局指标各要素；A2：报告与计划书是否不一致；A3：是否解释了选择系统评价纳入研究设计类型的原因；A4：是否使用了全面的文献检索策略；A5：是否由两人独立完成文献筛选；A6：是否由两人独立完成数据提取；A7：是否提供了排除文献的清单及排除理由；A8：是否足够详细地描述了纳入研究的基本特征；A9：是否使用合理工具评估了纳入研究文献的偏倚风险；A10：是否报告了该系统评价纳入研究的资金来源；A11：是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析；A12：是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响；A13：在解释/讨论系统评价结果时，是否考虑了纳入研究的偏倚风险；A14：对系统评价结果的异质性是否进行了恰当的解释或讨论；A15：如果进行定量合成，是否充分调查了发表偏倚，并讨论了其对研究结果的可能影响；A16：是否报告了任何潜在的利益冲突。其中条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目。分级标准：(1)高级——无或仅有1个非关键条目不满足；(2)中级——超过1个非关键条目不满足；(3)低级——1个关键条目不满足且伴或不伴非关键条目不满足；(4)极低级——超过1个关键条目不满足且伴或不伴非关键条目不满足。

表4 雷公藤多苷治疗DKD系统评价/Meta分析中总有效率的GRADE评价

第一作者	研究数量	偏倚风险	间接性	不一致性	不精确性	发表偏倚	证据质量
朱国双[13]	4	−1①	0	0	0	−1②	低级
程亚清[15]	12	−1①	0	0	0	0	中级
刘奎[16]	10	−1①	0	0	0	0	中级
黄静[17]	9	−1①	0	0	0	0	中级
戴骁意[20]	6	−1①	0	0	0	0	中级
吴宇[21]	6	−1①	0	0	0	0	中级
Guo[23]	5	−1①	0	0	0	0	中级
Ren[24]	12	−1①	0	0	0	0	中级
Hong[25]	8	−1①	0	0	0	0	中级
Ye[26]	6	−1①	0	0	0	0	中级

−1：降1级；0：不降级。①：纳入研究在随机方法、盲法、分配隐藏等方面存在一定缺陷；②：纳入研究较少，可能存在较大的发表偏倚。

2.5.4 BUN水平

8篇文献[13,15,18−19,22−23,26,29]报道了BUN水平，共8项证据，其中中级1个、低级4个、极低级3个。6项证据结果显示，治疗组与对照组差异无统计学意义；2项证据结果显示，与对照组相比，治疗组BUN水平有所下降。

2.5.5 Alb水平

12篇文献[15,17−24,26−27,29]报道了血清Alb水平，共18项证据，其中中级8个、低级9个、极低级1个。所有证据结果均显示，与对照组相比，治疗组Alb水平有所提升。

2.5.6 WBC水平

6篇文献[14−15,18−19,21,23]报道了WBC水平，共6项证据，其中中级3个、低级1个、极低级2个。3项证据结果显示，TG可引起WBC水平的下降；2项证据结果显示，治疗组与对照组差异无统计学意义；1项证据结果显示，治疗组WBC水平存在升高的情况。

2.5.7 ALT水平

6篇文献[15,18−19,21−23]报道了ALT水平，共6项证据，其中中级1个、低级2个、极低级3个。2项证据结果显示，与对照组相比，治疗组ALT水平有所上升；4项证据结果显示，治疗组与对照组差异无统计学意义。

2.5.8 不良反应发生率

13篇文献[13−18,20−21,24−28]报道了不良反应发生情况及发生率，主要包括胃肠道反应、高钾血症、头痛、光敏性皮炎等；共14项证据，其中中级11个、低级3个。8项证据结果显示，治疗组不良反应发生率高于对照组；3项证据结果显示，对照组不良反应发生率高于治疗组；3项证据结果显示，治疗组与对照组差异无统计学意义。

表5 雷公藤多苷治疗DKD系统评价/Meta分析中总有效率的综合效应值

第一作者	样本量(治疗组/对照组)	效应值	95%置信区间	I^2/%	P
朱国双[13]	124/130	OR=3.91	[1.91,8.01]	0	0.000 2
程亚清[15]	664/663	OR=4.62	[3.32,6.42]	0	<0.000 01
刘奎[16]	513/514	OR=6.10	[3.93,9.48]	0	<0.000 01
黄静[17]	313/304	OR=4.23	[2.77,6.46]	16	<0.000 01
戴骁意[20]	未提及	OR=0.26	[0.16,0.44]	0	未提及
吴宇[21]	274/272	OR=3.05	[1.87,4.97]	0	<0.000 01
Guo[23]	268/221	OR=4.08	[2.37,7.04]	7	<0.000 01
Ren[24]	434/420	OR=4.84	[3.33,7.03]	0	<0.000 01
Hong[25]	未提及	OR=4.16	[2.71,6.37]	24.90	<0.05
Ye[26]	249/245	RR=1.35	[1.22,1.50]	0	<0.000 01

3 讨论

3.1 证据质量偏低，方法学及报告质量均有待完善

大部分TG治疗DKD的系统评价/Meta分析报告均有所欠缺。多数报告未对注册信息进行描述，无法保证研究的透明度且不能明确其研究计划书及方案变更情况，此外资金支持、利益冲突、信息公开获取途径等方面信息未能完全报告，无法得知是否存在与研究报告有利益关联的主体；在描述研究方法时，未将全部检索策略予以呈现，无法获取其具体限定条件，且对于统计学方法的报告过于简略，针对异质性处理、数据转换、数据缺失等情况的具体措施未能阐明，同时忽略了结局指标证据质量的评估方法；在报告结果时，较多研究仅对整体偏倚风险进行了评估，并未针对每一篇纳入文献进行详

细偏倚风险评估，同时有较多研究未报告关于合成结果高异质性的探索分析，无法得知其异质性来源，并且常忽略敏感性分析，不利于评价合成结果的稳定性。此外，虽多数文献通过漏斗图等方式进行发表偏倚分析，但仅针对其中一项结局指标，易以偏概全。

各项研究方法学质量偏低，被评为极低级者居多。多数文献的研究方法仍不规范，所有文献均未提供相应的计划书及实施过程中的变更情况；在检索过程中未能全面涵盖灰色文献、注册平台、专家补充等文献，无法保证查全率，可能导致结果存在偏差；在偏倚风险工具的选择与运用方面，多数研究者选择了恰当的评估工具，但对于混杂偏倚、选择偏倚等情况未作进一步评估，同时在讨论结果时缺乏针对各项偏倚风险的解释分析。

各项研究证据质量偏低，未见高级证据。18篇系统评价/Meta分析纳入的RCT在随机方法、盲法或分配隐藏的方法上仍有部分缺陷，存在未使用科学的方法或未进行具体描述等情况，部分结局证据异质性较大或存在样本量较小等问题且未作出合理解释分析，故存在偏倚的可能性大；此外，部分结果的置信区间跨越无效线，导致结果无统计学意义。

本研究纳入的文献整体质量偏低，存在较多问题，但对今后进行TG治疗DKD系统评价的研究者仍具有一定借鉴意义。研究者应对上述问题予以重视，尽可能地根据PRISMA 2020声明、AMSTAR 2量表及GRADE系统加以完善，以获得更高质量的循证医学证据。

3.2 TG对DKD疗效较为明确

本研究对TG治疗DKD的总有效率、24 h尿蛋白定量、SCr水平、BUN水平及Alb水平进行了效应值综合分析，结局证据均提示，TG可使总有效率显著提升，并对24 h尿蛋白定量有降低作用，可延缓蛋白尿进展。同时证据提示，TG可使DKD患者Alb水平提升：其一说明使用TG后肾脏排泄的蛋白量减少；其二，Alb水平是反映机体营养情况的指标之一，与机体免疫力相关——多项研究显示，Alb水平的降低可增加DKD患者肺部感染风险及营养性贫血可能[30—31]，因此提示TG还利于降低上述并发症的发生风险。但TG对于SCr水平及BUN水平的改善情况与对照组相比差异无统计学意义或仅轻微改善，有待更多大样本临床数据加以佐证分析。

本研究中有9项文献[15—17,21—22,24—27]将TG联合ACEI/ARB治疗与单纯使用ACEI/ARB治疗进行对比分析，结果显示，联合用药在提高总有效率、改善尿蛋白定量及Alb水平方面优于单用ACEI/ARB，但在改善SCr水平、BUN水平方面无显著差异。1项研究[13]对比了单纯使用TG和单纯使用RAAS阻滞剂，结果显示TG除了在改善SCr水平方面与单用RAAS阻滞剂无差异外，其余方面均优于RAAS阻滞剂。因此，本研究认为相对于指南[5]推荐的控制DKD微量蛋白尿的首选药物ACEI/ARB单用，联用TG在疗效方面具有一定程度的优势，临床上无明确禁忌证及严重不良反应时或可考虑两药联用，并密切监测相关毒副作用指标。同时，有研究发现，TG可降低氯沙坦代谢率，并推测TG可能通过抑制氯沙坦代谢而增加氯沙坦血药浓度，进而增强疗效[32]，但TG与ACEI/ARB是否存在某种协同作用亦值得研究者们进一步思考探究。

3.3 TG不良反应仍值得关注

TG治疗窗口较窄，其肝肾、生殖系统毒性及血液系统损害限制了该药的临床应用[33]。关于如何使TG及雷公藤相关提取物减毒增效仍是目前研究的热点[34]。多数研究针对WBC水平、ALT水平及不良反应发生率进行了定量分析，其中50%的证据显示，TG会使WBC水平下降，增加血液系统损害风险；33%的证据显示，TG使ALT水平上升，致使肝功能受损；同时胃肠道反应、皮炎、高钾血症等不良反应亦有发生，且多数证据显示TG不良反应发生率高于对照组，故而临床仍应重点关注TG使用后的不良反应。遗憾的是，大部分研究未能对不良反应进行剂量或疗程等方面的亚组分析，因此无法明确TG剂量或疗程与毒副作用之间的具体量-毒关系，希望未来的系统评价/Meta分析可以从该角度深入探讨TG治疗DKD安全性与有效性之间的关联。

3.4 本研究不足之处及展望

本研究仍有诸多不足之处：其一，因多数文献未声明是否为已发表过的系统评价/Meta分析的更新，故本研究的最终效应值有可能因纳入的RCT存在部分数据重叠而产生偏倚；其二，本研究仅纳入已公开发表的文献，可能未及时纳入部分灰色文献或未发表文献；其三，基于质量评价结果，纳入的系统评价/Meta分析普遍质量偏低，因此可能存在偏倚风险。

TG作为一种DKD替代疗法，可从免疫抑制、抗炎、改善氧化应激、保护足细胞及抗纤维化等多个环节发挥作用[35]，而目前仍缺乏优质证据对其利弊进行考量。综合高水平的证据有利于优化医疗卫生资源并提供可靠的技术信息支持，在临床诊疗中具有重要意义，因此未来针对TG治疗DKD的系统评价/Meta分析应更注重研究方法的科学化、规范化，报告也应更客观翔实地呈现研究中的各项内容，从而提供更高质量的结局证据以验证其有效性及安全性。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志，2019，11(1)：15-28.
The Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Association. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease[J]. Chin J Diabetes，2019，11(1)：15-28.

[2] PERKOVIC V，JARDINE M J，NEAL B，et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med，2019，380(24)：2295-2306.

[3] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(4):247-260.
Peking University Department of Medicine Diabetic Nephrology Expert Consensus Collaborative Group. Diabetic nephropathy expert consensus[J]. Natl Med J China,2020,100(4):247-260.

[4] 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):2536-2540.
LIANG Y,SUN W N,ZHANG H,et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets combined with valsartan in patients with chronic glomerulonephritis and hypertension[J]. Chin J Clin Pharmacol,2022,38(21):2536-2540.

[5] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
Expert Group of Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease[J]. Chin J Nephrol,2021,37(3):255-304.

[6] 李晶芳,韩蕊,殷宏庆,等. 雷公藤治疗肾脏疾病及其不良反应的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(14):229-234.
LI J F,HAN R,YIN H Q,et al. *Tripterygium wilfordii* in treatment of kidney diseases and its toxic and side effect:a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2021,27(14):229-234.

[7] 王源,赵班,刘莉莉,等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国心血管杂志,2021,26(2):193-196.
WANG Y,ZHAO B,LIU L L,et al. Progress of *Tripterygium* glycosides in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Chin J Cardiovasc Med,2021,26(2):193-196.

[8] 孙重阳,张浩然,刘晓玉,等. 伞形综述:选择与应用最佳综合证据的循证实践[J]. 中国循证医学杂志,2022,22(5):609-614.
SUN C Y,ZHANG H R,LIU X Y,et al. Umbrella review:evidence-based practice for selecting and applying the best synthesis of evidence[J]. Chin J Evid-based Med,2022,22(5):609-614.

[9] MOHER D,LIBERATI A,TETZLAFF J,et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses:the PRISMA statement[J]. PLoS Med,2009,6(7):e1000097.

[10] 陶欢,杨乐天,平安,等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(1):101-108.
TAO H,YANG L T,PING A,et al. Interpretation of AMSTAR 2:a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions[J]. Chin J Evid-based Med,2018,18(1):101-108.

[11] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(9):985-990.
ZENG X T,LENG W D,LI S,et al. How to understand and use GRADE system correctly a briefly outline[J]. Chin J Evid-based Med,2011,11(9):985-990.

[12] 吴蔚桦,汪汉,张茂平,等. 雷公藤多甙治疗糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(6):693-699.
WU W H,WANG H,ZHANG M P,et al. Effects of *Tripterygium* on diabetic nephropathy:a systematic review[J].Chin J Evid-based Med,2010,10(6):693-699.

[13] 朱国双,王岚,龙清华,等. 雷公藤多苷对比RAAS阻滞剂治疗糖尿病肾脏病有效性和安全性的Meta分析[J]. 临床肾脏病杂志,2019,19(10):727-733.
ZHU G S,WANG L,LONG Q H,et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Tripterygium* glycosides versus RAAS blocker in the treatment of diabetic kidney disease[J]. Clin Nephrol,2019,19(10):727-733.

[14] 陈欢,詹菊,罗敏,等. 雷公藤多苷对糖尿病肾病炎症因子的影响和安全性的Meta分析[J]. 海峡药学,2020,32(10):102-107.
CHEN H,ZHAN J,LUO M,et al. Meta-analysis of the effects and safety of *Tripterygium* glycosides on inflammatory factors in diabetic nephropathy[J]. Strait Pharm J,2020,32(10):102-107.

[15] 程亚清,曲海顺,张献之,等. 雷公藤多苷辅助治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(2):133-139.
CHENG Y Q,QU H S,ZHANG X Z,et al. Meta-analysis of *Tripterygium* glycosides in the adjuvant treatment of diabetic nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol,2022,23(2):133-139.

[16] 刘奎,张媛. 雷公藤多苷联合ACEI/ARB类药物治疗糖尿病肾病有效性和安全性系统评价[J]. 中医药临床杂志,2019,31(11):2086-2091.
LIU K,ZHANG Y. Systematic evaluation of efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* polyglycosides combined with ACEI/ARB drugs in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Clin J Tradit Chin Med,2019,31(11):2086-2091.

[17] 黄静,张继强,陈峥,等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾病Ⅳ期患者疗效的系统评价[J]. 中国中药杂志,2015,40(15):3100-3109.
HUANG J,ZHANG J Q,CHEN Z,et al. Systematic evaluation for efficacy of *Tripterygium* glycosides in treating diabetic nephropathy stage Ⅳ[J]. China J Chin Mater Med,2015,40(15):3100-3109.

[18] 张梦久,柳红芳,郭燕,等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾脏病临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 医学综述,2020,26(9):1828-1836.

ZHANG M J, LIU H F, GUO Y, et al. Clinical efficacy and safety of *Tripterygium* glycosides in diabetic kidney disease: a meta-analysis[J]. Med Recapitul, 2020, 26(9): 1828-1836.

[19] 谢海英,李青华,何剑零,等. 雷公藤多苷治疗早中期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):536-537.
XIE H Y, LI Q H, HE J L, et al. Systematic evaluation of *Tripterygium* glycosides in the treatment of early and middle stage diabetic nephropathy[J]. Chin J Integrat Traditi West Nephrol, 2012, 13(6): 536-537.

[20] 戴骁意,孙沛霖,周思遥,等. 联合应用雷公藤多苷治疗Ⅳ期糖尿病肾病的Meta分析[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(8):1385-1388.
DAI Y X, SUN P L, ZHOU S Y, et al. Meta-analysis of combined *Tripterygium* glycosides in treatment of stage Ⅳ diabetic nephropathy[J]. Zhejiang Clin Med J, 2018, 20(8): 1385-1388.

[21] 吴宇,张铮,方锦颖,等. 中药免疫抑制剂联合血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗早中期糖尿病肾病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(24): 3101-3109.
WU Y, ZHANG Z, FANG J Y, et al. Effectiveness and safety of immunosuppressive agents derived from Chinese medicine with ACEI/ARB in early- and middle-stage diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Chin Gen Prac, 2021, 24(24): 3101-3109.

[22] WU X, HUANG Y Y, ZHANG Y, et al. Efficacy of *Tripterygium* glycosides combined with ARB on diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2020, 40(11): BSR20202391.

[23] GUO H B, PENG J Q, WANG X, et al. Efficacy of *Tripterygium* glycosides for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 304.

[24] REN D J, ZUO C, XU G S. Clinical efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* Hook in the treatment of diabetic kidney disease stage Ⅳ: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2019, 98(11): e14604.

[25] HONG Y, GUI Z H, CAI X P, et al. Clinical efficacy and safety of *Tripterygium* glycosides in treatment of stage Ⅳ diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. Open Med, 2016, 11(1): 611-617.

[26] YE W C, YE J Z, ZHENG C, et al. Combination therapy of *Tripterygium* glycosides plus valsartan in diabetic nephropathy treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Chin Herb Med, 2019, 11(2): 222-230.

[27] WANG Y, HAN M, PEDIGO C E, et al. Combination of oral *Tripterygium* glycosides and angiotensin Ⅱ receptor blockers for treatment of clinical stage diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Integr Med, 2020, 39: 101197.

[28] LI Y Z, MIAO R P, LIU Y X, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium* glycoside in the treatment of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis based on the duration of medication[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 656621.

[29] 梁新华,樊平. 雷公藤多苷片对糖尿病肾脏病变的临床疗效系统评价[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(8): 751-755.
LIANG X H, FAN P. Systematic evaluation of clinical efficacy of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets in treating diabetic renal lesions[J]. J Shanxi Med Univ, 2016, 47(8): 751-755.

[30] 赏石丽,孙紫娟,毕莉娜,等. 糖尿病肾病患者发生贫血的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(12): 1464-1469.
SHANG S Y, SUN Z J, BI L N, et al. Influencing factors of anemia in patients with diabetic kidney disease[J]. Chin Gen Prac, 2022, 25(12): 1464-1469.

[31] 王爱媛,张婷,李春双,等. 糖尿病肾病患者血CD64、Alb、IL-6表达及其与合并肺部感染的关系和预后影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 547-550.
WANG A Y, ZHANG T, LI C S, et al. Expression of CD64, Alb, IL-6 in blood of diabetic nephropathy patients and their relationship with pulmonary infection and prognostic factors[J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(3): 547-550.

[32] HU Y S, ZHOU X X, SHI H, et al. The effect of *Tripterygium* glucoside tablet on pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats[J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(10): 324-328.

[33] 朱奕陶,刘芳. 雷公藤制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(14): 2510-2514.
ZHU Y T, LIU F. Effects and risks of different *Tripterygium* preparations in treatment of diabetic nephropathy [J]. Chongqing Med, 2022, 51(14): 2510-2514.

[34] 吴静静,任献青,苏杭,等. 基于CiteSpace对雷公藤多苷研究趋势及热点的可视化分析[J]. 中国药事, 2022, 36(2): 170-178.
WU J J, REN X Q, SU H, et al. Visualized analysis of research trends and hotspots of *Tripterygium wilfordii* glycosides based on CiteSpace[J]. Chin Pharm Aff, 2022, 36(2): 170-178.

[35] 杨丽,庞洁玉,段雪萍,等. 雷公藤多苷治疗糖尿病肾脏疾病作用机制概述[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(6): 1069-1072.
YANG L, PANG J Y, DUAN X P, et al. Overview of mechanism of action of *Tripterygium* glycosides in treating diabetic kidney disease[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2022, 38(6): 1069-1072.

（收稿日期:2023-03-01　修回日期:2023-08-16）
（编辑:刘明伟）