

# 灯盏细辛治疗糖尿病肾病的系统评价

史瑾瑜<sup>1</sup> 黄 婧<sup>2,3</sup> 田浩明<sup>1,2</sup>

1. 四川大学华西医院内分泌代谢科 (成都 610041); 2. 四川大学华西医院内分泌代谢病研究室 (成都 610041);  
3. 四川省绵阳市中心医院内分泌科 (绵阳 621000)

**摘要 目的** 系统评价灯盏细辛治疗糖尿病肾病(DN)的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验库、MEDLINE、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库和中文科技期刊全文数据库,手工检索《中华内分泌代谢杂志》等 14 种相关中文期刊、相关会议记录及所获文献的参考文献。收集灯盏细辛治疗糖尿病肾病的随机或半随机对照试验。由两名研究者独立选择试验、提取资料,并按照 Cochrane 系统评价的方法评价纳入研究的质量和提取有效数据,而后应用 RevMan 5.0.18 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 32 个 RCT 和 1 个半随机试验,共计 2 322 例 DN 患者。大部分试验方法质量学较低且样本含量小。“漏斗图”呈不对称分布,提示可能存在发表偏倚及试验方法质量低下,发表偏倚提示阴性结果的试验可能未发表。Meta-析结果显示:① 灯盏细辛可减少糖尿病肾病的 24 小时尿白蛋白排泄率、24 小时尿总蛋白、降低血清肌酐、血浆胆固醇、甘油三酯、血浆粘度及纤维蛋白原。② 灯盏细辛在降低 DN 患者 24 小时尿白蛋白排泄率和血清肌酐方面与 ACEI 类药物的疗效相似,但降低 24 小时尿蛋白总量效果不如 ACEI。③ 灯盏细辛在减少 DN 患者 24 小时尿蛋白和血浆纤维蛋白原方面,疗效优于丹参。④ 灯盏细辛与凯时(前列腺素 E1)相比,降低 24 小时尿白蛋白排泄率不如凯时。治疗期间尚未发现严重的不良反应。**结论** 灯盏细辛可能是一种相对安全和有效治疗糖尿病肾病的药物。由于纳入试验方法质量低下和可能存在发表偏倚,使本系统评价的证据强度不足,有待进一步进行大样本、高质量的多中心随机双盲对照试验来证实。

**关键词** 灯盏细辛;糖尿病肾病;系统评价;随机对照试验;Meta 分析

## Effect of Breviscapine on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review

SHI Jin-yu<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>2,3</sup>, TIAN Hao-ming<sup>1,2</sup>

1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;  
2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;  
3. Department of Endocrinology and Metabolism, The Central Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

**Abstract Objective** To assess the effectiveness and safety of breviscapine on diabetic nephropathy.  
**Methods** All randomized or quasi-randomized controlled trials of breviscapine on diabetic nephropathy were performed. All of the clinical trials were searched from the Cochrane Controlled Trials Registered, Medline, Embase, National Knowledge Infrastructure Database, the Chinese Biological Medicine Database, the Chinese Science and Technology Journal Full-text and the references of all included trials. The selection of studies, assessment of methodological quality and data extraction were performed independently by two reviewers according to predefined inclusion and exclusion criteria. **Results** Thirty-three clinical trials including 2 322 patients of diabetic nephropathy met the inclusion criteria. But most included trials were of low quality and small sample. Until now, there were no clinical trials with multicentre, large sample and high quality. A “Funnel plot” showed asymmetry, which indicated possible publication bias and low quality in methodology. And publication bias showed that the trials with negative results might not be published. The results of meta-analysis indicated that: 1. Breviscapine showed more effects on the decrease of the 24-hour urinary albumin excretion rate (UAER), 24-hour urinary protein, serum creatinine (Scr), total cholesterol, triglyceride, plasma viscosity and fibrinogen. 2. Breviscapine showed less effect on the decrease of the 24-hour urinary protein when compared to angiotensin-converting enzyme inhibitor, it seemed as same effective as ACEI on decrease of 24-hour urinary albumin excretion rate (UAER), serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN); 3. Breviscapine showed more effect on the decrease of 24-hour urinary protein and fibrinogen when compared to other Chinese herbal medicine (*Salvia miltiorrhiza*); 4. Breviscapine showed less effect on decrease of the 24-hour urinary albumin excretion rate (UAER) when compared to Prostaglandin E1. No significant adverse effects were reported. **Conclusion** Breviscapine shows some effects and relatively safe on diabetic nephropathy. However, the evidence is not strong enough because of

作者简介:史瑾瑜,女(1983年~),华西医院内分泌科硕士研究生,以糖尿病及其并发症为研究方向。Email: shijinyu1983@163.com

some of the low-quality trials and publications bias. Rigorous designs, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of Breviscapine for diabetic nephropathy are needed to further assess the effect.

**Key Words** Breviscapine; Diabetic Nephropathy; Systematic review; Randomized controlled clinical trials; Quasi-randomized controlled clinical trials; Meta-analysis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一。早期的主要病理特征为肾小球肥大,肾小球和肾小管基底膜增厚及系膜区细胞外基质的进行性积聚;后期为肾小球、肾小管间质纤维化,最终导致蛋白尿和肾功能衰竭。临床表现为蛋白尿,血尿、高血压、水肿、肾功能不全等肾脏病变为特征的总称。部分糖尿病肾病患者最终进展为终末期肾衰竭<sup>[1]</sup>。国内报道约30%的1型糖尿病与20%的2型糖尿病发展为DN,其中死于糖尿病肾衰者占53%<sup>[2]</sup>。糖尿病肾病目前主要采用综合治疗的方法,以饮食管理、控制血压、控制血糖及调脂治疗作为基础治疗。针对一些危险因素给予相应措施积极加以干预,可减少和延缓大量蛋白尿的产生,以防止进一步肾损害。

灯盏细辛,又称灯盏花,为菊科植物短葶飞蓬[*Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. M. azz.]的干燥全草,性味辛,微温,具有散寒解毒、活血舒筋、止痛、消积的功效。灯盏花素(Breviscapine, Bre)是从中提取的主要的黄酮类有效成分,化学名为4,5,6-三羟基甲酮-7-葡萄糖醛酸苷,主要有活血化痰、通经活络之效。现代药理学研究表明,灯盏花素具有扩张血管,降低血管阻力,增加血流量,改善微循环,抑制血管增生,抗血小板聚集的作用。临床应用的灯盏花素制剂主要有灯盏花素片及灯盏花素注射液。灯盏花素防治糖尿病肾病的机制可能包括扩张血管,降低血液粘度,增加血流量,改善局部供血,减少血小板计数,抑制血小板积聚,抑制氧化应激和增强机体的抗氧化作用<sup>[6]</sup>。目前已有许多有关灯盏细辛治疗糖尿病肾病的小样本随机对照试验,但由于样本量偏小,检验效能偏低,其结果的可靠性不高。因此有必要进行灯盏细辛治疗糖尿病肾病的随机和半随机试验的系统评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(quasi-RCT),且不受语种及发表限制,无论是否采用盲法。

**1.1.2 研究对象** ①诊断标准:糖尿病的诊断均符

合WHO(1980、1985年或1999年)或者ADA(1997年)的诊断标准,糖尿病肾病根据Mogensen诊断和分期标准<sup>[4]</sup>,不受糖尿病类型、年龄、性别、病程及种族的限制;②有糖尿病肾病的症状和体征;③24小时尿白蛋白排泄率(UAER)、24小时尿蛋白定量或血清肌酐(Scr)升高,肌酐清除率(Ccr)降低;④疗程 $\geq 2$ 周;⑤排除原发性肾脏疾病、严重的心血管及肝脏原发性疾病等。

**1.1.3 干预措施** 试验组:灯盏细辛(剂型、剂量、用法不限及疗程 $\geq 2$ 周),对照组采用空白对照或阳性药物对照,其他干预措施如常规治疗和/或其他药物等在两组间一致。

**1.1.4 结局指标** 主要指标:24小时尿白蛋白排泄率(UAER)、24小时尿蛋白定量、血清肌酐(Scr);次要指标:空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、血浆粘度、症状和体征改善的总有效率及不良反应。

### 1.2 资料检索

**1.2.1 计算机检索** 计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验库(2009年第1期)、MEDLINE(1978~2009.1)、EMbase(1978~2009.1)、中国期刊全文数据库(CNKI)(1989~2009.1)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1978~2009.1)、中文科技期刊全文数据库(VIP)(1989~2009.1)。

**1.2.2 手工检索** 检索《中华内分泌代谢杂志》、《中华内科杂志》、《中国糖尿病杂志》、《中医杂志》、《中国中西医结合肾病杂志》、《新医学》、《中国综合临床》、《中国中西医结合杂志》、《中医药研究》、《实用中医药杂志》等杂志以及重要会议论文集、学位论文汇编,追溯已获文献中的参考文献。

**1.2.3 检索词** 中文检索词:灯盏细辛、灯盏花素、灯盏花、灯盏细辛注射液、灯盏乙素、灯乙素、迈地通;糖尿病肾病;随机等。英文检索词:breviscapine、scutellarin、dengzhanhua、dengzhanhuasu、dengzhanxixin、fleabane;diabetic nephropathy、Diabetic Kidney Disease;randomised controlled trial。

### 1.3 质量评价和数据提取

文献质量评价采用Cochrane协作网系统评价手册4.0版本评价纳入研究的质量。

由两名研究者独立筛选文献、评价文献质量、提取数据并交叉核对,不同意见与第三方讨论解决。使用自拟资料提取表提取资料。如果文中信息不全或信息不清楚,设法与原始研究作者联系获取信息。

#### 1.4 统计分析

**1.4.1 预设亚组** 根据对照组干预措施不同进行分组。

**1.4.2 Meta 分析** 采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.0 软件进行统计分析。二分类变量采用 Peto- 比值比(Peto OR)及其 95%CI 为效应量,计量资料采用均数差(MD)及其 95%CI 表示;当测量单位不同时,则选择标准化均数差(SMD)及其 95%CI。采用  $\chi^2$  检验检验各研究间的异质性。当  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  时,采用固定效应模型。当各研究间有统计学异质性( $P \leq 0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ),根据可能出现的异质性因素进行亚组分析或敏感性分析以消除异质性。如异质性仍存在,但临床上提示存在同质性,可进行合并,则应用随机效应模型进行 Meta 分析。若异质性过大导致不能合并则采用描述性分析。如异质性源于低质量研究,则进行敏感性分析。如亚组只含一项研究,仍采用与 RevMan 5.0.18 版本分析相同的统计量。用漏斗图分析发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初检出相关文献 247 篇(MEDLINE 2 篇、EMBase 4 篇、Cochrane Library 3 篇、CBMdisc 47 篇、CNKI 99 篇、VIP 80 篇、手工检索 12 篇)。通过阅读题目、摘要,以及查阅全文,有 214 篇因研究目的与本系统评价不符、或为综述、基础研究、同一研究等而被排除,最终纳入 33 篇 RCT<sup>[9-36]</sup>,均为中文文献。

### 2.2 纳入研究的基本特征

各纳入研究的文献特征见表 1。

**2.2.1 研究对象** 所纳入试验均在中国大陆进行,包括 2 322 例糖尿病肾病患者,其中治疗组 1 214 例,对照组 1 108 例,均为中国人。除 1 篇文献<sup>[23]</sup>外,32 篇文献<sup>[9-22,24-41]</sup>中都提供了男性和女性患者的具体数据,男性 1 098 例,女性 1 176 例;有 24 个试验<sup>[9-15, 17-21,25,27,29-31,33-37,39,40]</sup>具体说明了纳入病例的糖尿病分型,其中 1 篇文献<sup>[11]</sup>提到包括 1 型糖尿病患者和 2 型糖尿病患者,但未具体说明患者构成比例,另 23 篇文献提到包括 1 型糖尿病患者 41 例,2 型糖尿病患者 1 475 例。

**2.2.2 干预措施** 所有纳入 33 个试验中,试验组干预措施分别为灯盏细辛(又名灯盏花、灯盏花素、

迈地通)静滴或静推,疗程为 2 周 ~ 18 月,以 2 周到 4 周为主。其中,16 个研究<sup>[11-16,18,21-23,27,28,33,37,39,41]</sup>为灯盏细辛注射液与空白对照或安慰剂比较;12 个试验<sup>[9,17,19,20,24-26,29-31,38,40]</sup>为灯盏细辛加某种有效药物联合治疗与同一种有效药物比较,其中 1 个试验<sup>[17]</sup>是与黄芪联合使用后与黄芪比较,其余试验均是与 ACEI/ARB 类药物联合使用与 ACEI/ARB 类药物比较;5 个试验<sup>[9,10,34-36]</sup>为灯盏细辛注射液与有效药物比较,其中 2 个研究<sup>[9,10]</sup>为灯盏细辛与 ACEI 类药物比较,2 个研究为<sup>[35,36]</sup>灯盏细辛与丹参制剂比较,1 个研究<sup>[34]</sup>为灯盏细辛与前列地尔比较。有 1 个研究<sup>[9]</sup>其试验设计分为灯盏细辛组、贝那普利组、灯盏细辛 + 贝那普利三组,故纳入在联合用药组和有效药物组各一次。所有纳入试验均以饮食控制和降糖药物联合应用为基础治疗。

**2.2.3 结局指标** 所有纳入的 33 个试验中,有 1 个试验<sup>[30]</sup>分别在试验结束时和 4 月后进行疗效评价;其余试验均在治疗结束时进行疗效评价。除试验<sup>[11]</sup>外,其余 32 篇文献均采用计量资料分别描述了治疗前后以下几项指标的变化,包括:24 小时尿白蛋白排泄率、24 小时尿蛋白定量、血清肌酐、胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、糖化血红蛋白 A1c、血浆粘度、纤维蛋白原。3 篇文献<sup>[11,18,33]</sup>均采用了计数资料来描述 DN 症状的改善情况。1 个试验<sup>[11]</sup>仅以临床症状、体征改善情况为疗效判定指标。

**2.2.4 纳入研究的质量评价** 33 个试验中,2 个试验<sup>[13,39]</sup>提及采用了分层随机抽样法,1 个试验<sup>[25]</sup>提及采用了随机数字表法,1 个试验<sup>[41]</sup>提及按就诊顺序随机,其余试验均未提出具体的随机方法(仅有“随机”字样);所有试验均未提及是否采用盲法及分配隐藏。最终质量评价为 33 篇文献质量均为 C 级(见表 1)。

### 2.3 疗效分析结果

#### 2.3.1 灯盏细辛组 vs 常规治疗组

##### 2.3.1.1 主要指标

**2.3.1.1.1 24 小时尿白蛋白排泄率(24 hUAER)** 有 17 个试验<sup>[9,12,14-17,19,20,22-25,27,30,38,40,41]</sup>比较了灯盏细辛组与常规治疗组对 24 小时 UAER 的影响。试验组 642 例,对照组 567 例,均为计量资料,各研究间异质性有统计学意义( $I^2=93\%$ ,  $P < 0.000 01$ ),考虑异质性可能与各研究包括不同期的糖尿病肾病有关,我们进行了亚组分析(见图 1):

17 个研究<sup>[9,12,14-17,19,20,22-24,25,27,30,38,40,41]</sup>纳入糖尿病肾病 III 期患者,各研究间异质性仍有统计学意义( $I^2=93\%$ ,  $P < 0.000 01$ )。由于各试验具有临床同

表 1 各纳入研究特征

研究	例数 (试验组/ 对照组)	病情 程度	基线 情况	干预措施及疗程		结局指标	质量方法学评价				等 级
				试验组	对照组		R	C	B	Q	
刘素钗 2007 <sup>[9]</sup>	20/23/22	2型DN Ⅲ期	相似	T1: 常规治疗+灯盏花素 50 mg+0.9% NS 250 ml, 4周; T2: 常规治疗+灯盏花素 50 mg+0.9% NS 250 ml+洛 汀新 20 mg, 4周	常规治疗+洛 汀新 20 mg 口 服, 4周	24 hUTP、UAER、SCr、FBG	N	N	N	无	C
裴瑞霞 2004 <sup>[10]</sup>	34/31	2型DN Ⅲ、Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏细辛注射液 20 ml+0.9% NS 100 ml, 1月	常规治疗+卡 托普利片剂 37.5 mg, 1月	BUN、SCr、24 hUTP、 UAER、TG、TC、BP	N	N	N	N	C
常凯 2005 <sup>[11]</sup>	63/64	DN Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏细辛注射液 40 ml+0.9% NS 250 ml, 30天	常规治疗, 30天	24 hUTP	N	N	N	N	C
陈立波 2000 <sup>[12]</sup>	18/17	2型DN Ⅲ期	NM	常规治疗+灯盏细辛注射液 30 ml+0.9% NS 500 ml, 4天	常规治疗+0.9% NS 500 ml, 14 天	24 h UAER	N	N	N	N	C
陈湘江 2007 <sup>[13]</sup>	32/32	1、2型 DN Ⅲ、 Ⅳ、Ⅴ期	相似	常规治疗+灯盏细辛注射液 100 mg+0.9% NS 150 ml, 14 天	常规治疗+0.9% NS 500 ml, 4天	Scr、Bun、Alb、24 hUTP	分层 抽签	N	N	N	C
符茂雄 2006 <sup>[14]</sup>	50/33	2型DN Ⅲ、Ⅳ期	N	常规治疗+灯盏细辛注射液 40 ml+0.9% NS 250 ml, 2周	常规治疗+生 理盐水 500 ml, 2周	Ⅲ期: 24 hUAER、CCr、Ang Ⅱ、CRP、尿 FDP Ⅳ期: 24 hUTP、Ccr、Ang Ⅱ、CRP、尿 FDP	N	N	N	N	C
高琳 2003 <sup>[15]</sup>	57/48 Ⅳ期: 25/24	2型DN Ⅲ期和 Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏花(粉针剂) 100 mg+0.9% NS 250 ml, 14 天	常规治疗, 14天	24 hUAER	分层 随机 化	N	N	N	C
黄文硕 2004 <sup>[16]</sup>	34/28	2型DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素注射液 60 mg 以注射用生理盐水稀 释后静脉注射, 3周	常规治疗, 3周	FBG、2 hBG、HbA1c、 UAER、BUN、SCr、TC、TG	N	N	N	N	C
康胜群 2003 <sup>[17]</sup>	48/20	2型DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏细辛注射液 20 ml+0.9% NS 300ml+黄芪 注射液 20 ml 0.9% NS 200 ml, 2周	常规治疗+ 黄芪注射液 20 ml+0.9% NS 200 ml, 2周	TC、TG、HDL-C、LDL-C、 PCV、PAGT、Fib、UAER	N	N	N	N	C
刘大奎 2003 <sup>[18]</sup>	24/24	2型DN Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏花素注射液 20 ~ 25 ml+0.9% NS 300 ml, 1月	常规治疗, 1月	24 hUTP、TG、TC、血液流 变学变化	N	N	N	N	C
刘礼乐 2007 <sup>[19]</sup>	32/32	2型DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素注射液 20 ml+0.9% NS 250 ml+氯沙 坦 50 mg, 4周	常规治疗+氯 沙坦 50 mg, 4 周	FBG、Bun、Scr、24 hUTP、 UAER、TC、TG	N	N	N	N	C
刘素钗 2007 <sup>[20]</sup>	22/23	2型DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素 50 mg+ 0.9% NS 250 ml+洛汀新 20 mg, 2周为1疗程, 每3个 月治疗1次, 共18个月	常规治疗+洛 汀新 20 mg, 2 周为1疗程, 每 3个月治疗1次, 共18个月	FBG、PBG、TG、TC、SCr、 BUN、HbA1c、UAER、CRP	N	N	N	N	C
李彦华 2005 <sup>[21]</sup>	30/28	2型DN Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏花素 30 ml +0.9% NS 250 ml, 20天	常规治疗, 20天	FBG、2 hBG、BUN、Cr、TC、 $\beta_2$ -MG、24 hUTP、血流变	N	N	N	N	C
庞宗芹 2004 <sup>[22]</sup>	40/38	DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素 30 ml+ 0.9% NS 500 ml, 3周	常规治疗	24 hUAER	N	N	N	N	C
亓翠玲 2006 <sup>[23]</sup>	24/24	DN Ⅲ期	N	常规治疗+灯盏花素 40 ml+ 0.9% NS 250 ml, 30天	常规治疗+0.9% NS 250 ml, 30 天	全血粘度、血浆粘度、Fg、 TG、TC、HDL、24 hUAER	N	N	N	N	C
沈璐 2004 <sup>[24]</sup>	Ⅲ期: 23/15 Ⅳ期: 47/41	DN Ⅲ、 Ⅳ期	相似	常规治疗+灯盏花素 20 ml+ 0.9% NS 150 ml+口服卡托普 利 37.5 mg, 4周	常规治疗+卡 托普利 37.5 mg, 4周	FBG、HbA1c、BP、TC、TG、 24 hUAER	N	N	N	N	C
唐咸玉 2004 <sup>[25]</sup>	30/28	2型DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素 20 ml+ 0.9% NS 250 ml+雅施达 4 ~ 8 mg, qd, 4周	常规治疗+雅 施达 4 ~ 8 mg, 4周	FBG、TC、TG、24 hUAER、 血 $\beta_2$ -MG、血液流变性 指标的变化	随机 数字 表	N	N	N	C
王鹏虎 2004 <sup>[26]</sup>	26/26	DN Ⅲ、 Ⅳ期	N	常规治疗+灯盏花素 20 ml+ 开博通 75 mg, 4周	常规治疗+开 博通 75 mg, 4 周	24 hUTP、Ccr、TC、TG、血 及尿 $\beta_2$ -MG	N	N	N	N	C
王启殉 2003 <sup>[27]</sup>	43/41	DN Ⅲ期	相似	常规治疗+灯盏花素 30 ml+ 0.9% NS 250 ml, 2周	常规治疗+能 量合剂静滴, 2 周	BG、Bun、Scr、24 hUAER、 TC、TG、HDL、BP	N	N	N	N	C

续表 1

研究	例数 (试验组 / 对照组)	病情 程度	基线 情况	干预措施及疗程		结局指标	质量方法学评价				等级	
				试验组	对照组		R	C	B	Q		
王文 2005 <sup>[28]</sup>	32/32	DN III、 IV期	相似	常规治疗 + 灯盏花素 100 mg+ 5% GS 250 ml+4 U胰 岛素, 15 天	常规治疗, 15 天	24 hUTP、尿 β <sub>2</sub> -MG、血 β <sub>2</sub> - MG、血液流变学及微循 环指标	N	N	N	N	C	
夏成云 1999 <sup>[29]</sup>	37/36	2 型 DN IV期	相似	常规治疗 + 灯盏花素 20 ml+ 0.9% NS 250 ml + 依那普利 5 ~ 20 mg/d, 4 周	常规治疗 + 依那普利 5 ~ 20 mg/d, 4 周	24 hUTP、Bun、Scr、MAP、 TC、TG、HDL、血液流变学 指标	N	N	N	N	C	
许琪 2006 <sup>[30]</sup>	33/31	2 型 DN III期	相似	常规治疗 + 灯盏花素 20 ml +0.9% NS 250 ml+ 美卡素 80 ~ 160 mg/d, 4 周	常规治疗 + 美卡素 80 ~ 160 mg/d, 4 周	FBG、MAP、UAER、 24 hUTP、Scr、Ccr、TC、TG	N	N	N	N	C	
张萍 2006 <sup>[31]</sup>	40/40	2 型 DN	相似	常规治疗 + 灯盏花素注射液 20 mg+10% GS 500 ml+ 氯沙 坦 50 mg, 4 周	常规治疗 + 氯 沙坦 50 mg, 4 周	BUN、Scr、24 hUTP、尿 β <sub>2</sub> - MG	N	N	N	N	C	
郑华 2006 <sup>[32]</sup>	26/20	DN	相似	常规治疗 + 灯盏细辛注射液 40 ml 稀释后静滴, 2 周	常规治疗, 2 周	FBG、BP、TC、TG、 24 hUTP、BUN、Scr	N	N	N	N	C	
郑岳花 2004 <sup>[33]</sup>	30/28	2 型 DN IV期	相似	常规治疗 + 灯盏细辛 30 ml+ 0.9% NS 250 ml, 20 天	常规治疗, 20 天	FBG、P2 hBG、Scr、BUN、临 床症状体征积分	N	N	N	N	C	
徐景 2006 <sup>[34]</sup>	30/30	2 型 DN III期	相似	常规治疗 + 灯盏细辛 10 ml+0.9% NS 250 ml, 14 天	常规治疗 + 凯时针剂 10 mg+0.9% NS10 ml, 14 天	FBG、24 hUA ER	N	N	N	N	C	
陆加寿 2004 <sup>[35]</sup>	25/20	2 型 DN III期	N	常规治疗 + 灯盏细辛注射液 30 ml+0.9% NS 250 ml, 2 周	常规治疗 + 丹参注射液 20 ml+0.9% NS 250 ml, 2 周	FBG、24 hUAER	N	N	N	N	C	
张辉 2007 <sup>[36]</sup>	29/29	2 型 DN IV期	相似	常规治疗 + 迈地通 50 mg+ 0.9% NS 250 ml, 2 周	常规治疗 + 丹参注射液 20 ml+0.9% NS 250 ml, 2 周	凝血指标、抗凝、纤溶指标、 24 hUTP、Scr、Ccr	N	N	N	N	C	
徐应发 2008 <sup>[37]</sup>	36/40	2 型 DN III、IV期	相似	常规治疗 + 灯盏花素 20 ml+0.9% NS 250 ml, 28 天	常规治疗, 28 天	Fg、TG、TC、BUN、Scr、BP、 24 hUTP	N	N	N	N	C	
刘素钗 2008 <sup>[38]</sup>	20/20	2 型 DN III期	相似	常规治疗 + 灯盏花素 50 mg+ 0.9% NS 250 ml+ 缬沙坦 80 mg, 2 周为 1 疗程, 每 3 个 月治疗 1 次, 共 18 个月	常规治疗 + 缬 沙坦 80 mg, 共 18 个月	24 hUAER、CRP、FBG、 P2 hBG、TG、TC、Scr、BUN、 HbA1c、K <sup>+</sup>	N	N	N	N	C	
兰海平 2008 <sup>[39]</sup>	III 期: 13/13 IV 期: 15/15 V 期: 10/10	DN (1 型 23 例, 2 型 53 例) III、 IV、V 期	N	常规治疗 + 灯盏细辛注射液 100 mg+0.9% NS, 14 天	常规治疗, 14 天	Scr、BUN、Alb、24 hUTP	分层 抽签	N	N	N	N	C
王玉红 2008 <sup>[40]</sup>	36/36	2 型 DN III期	相似	常规治疗 + 灯盏细辛注射液 40 ml 稀释后静滴 + 依贝沙坦 150 mg, 15 天	常规治疗 + 依 贝沙坦 150 mg, 15 天	FBG、BP、TC、TG、 24 hUAER、Ccr、Scr、BUN	N	N	N	N	C	
黄玉宇 2008 <sup>[41]</sup>	82/81	DN III 期	相似	常规治疗 + 灯盏细辛注射液 30 ml+0.9% NS 500 ml, 3 周	常规治疗, 3 周	FBG、P2 hBG、HbA1c、 TC、TG、HDL-C、LDL-C、 24 hUAER	按就 诊顺 序	N	N	N	N	C

DN: 糖尿病肾病; NS: 生理盐水; GS: 葡萄糖注射液; 24 hUAER: 24 小时尿蛋白排泄率; 24 hUTP: 24 小时尿蛋白定量; FBG: 空腹血糖; P2 hBG: 餐后 2 小时血糖; TC: 胆固醇; TG: 甘油三脂; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HbA1c: 糖化血红蛋白; Scr: 血清肌酐; BUN: 尿素氮; Ccr: 内生肌酐清除率; β<sub>2</sub>-MG: β<sub>2</sub>-微球蛋白; Fg: 纤维蛋白原; CRP: C 反应蛋白; N: 未描述; R: 随机序列产生方法; C: 分配隐藏方法; B: 盲法; Q: 退出与失访

质性(患者年龄、性别、病程基线情况等)在两组间基本一致),故采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示两组差异有统计学意义 [SMD= -1.81, 95%CI (-2.37, -1.25), P<0.000 01]。

有 2 个研究<sup>[15,24]</sup> 纳入糖尿病肾病 IV 期患者,各研究间异质性无统计学意义 (I<sup>2</sup>=0%, P=0.086),

Meta 分析结果示差异有统计学意义 [SMD= -0.37, 95%CI (-0.71, -0.03), P=0.03]。

**2.3.1.1.2** 24 小时尿蛋白定量 (24 hUTP) 有 15 个试验<sup>[9,11,13,14,18,19,21,26,28-32,37,39]</sup> 比较了灯盏细辛组与常规治疗组对 24 小时 UTP 的影响。试验组 492 例,对照组 478 例;常凯等的试验<sup>[11]</sup> 为计数资料,不纳入

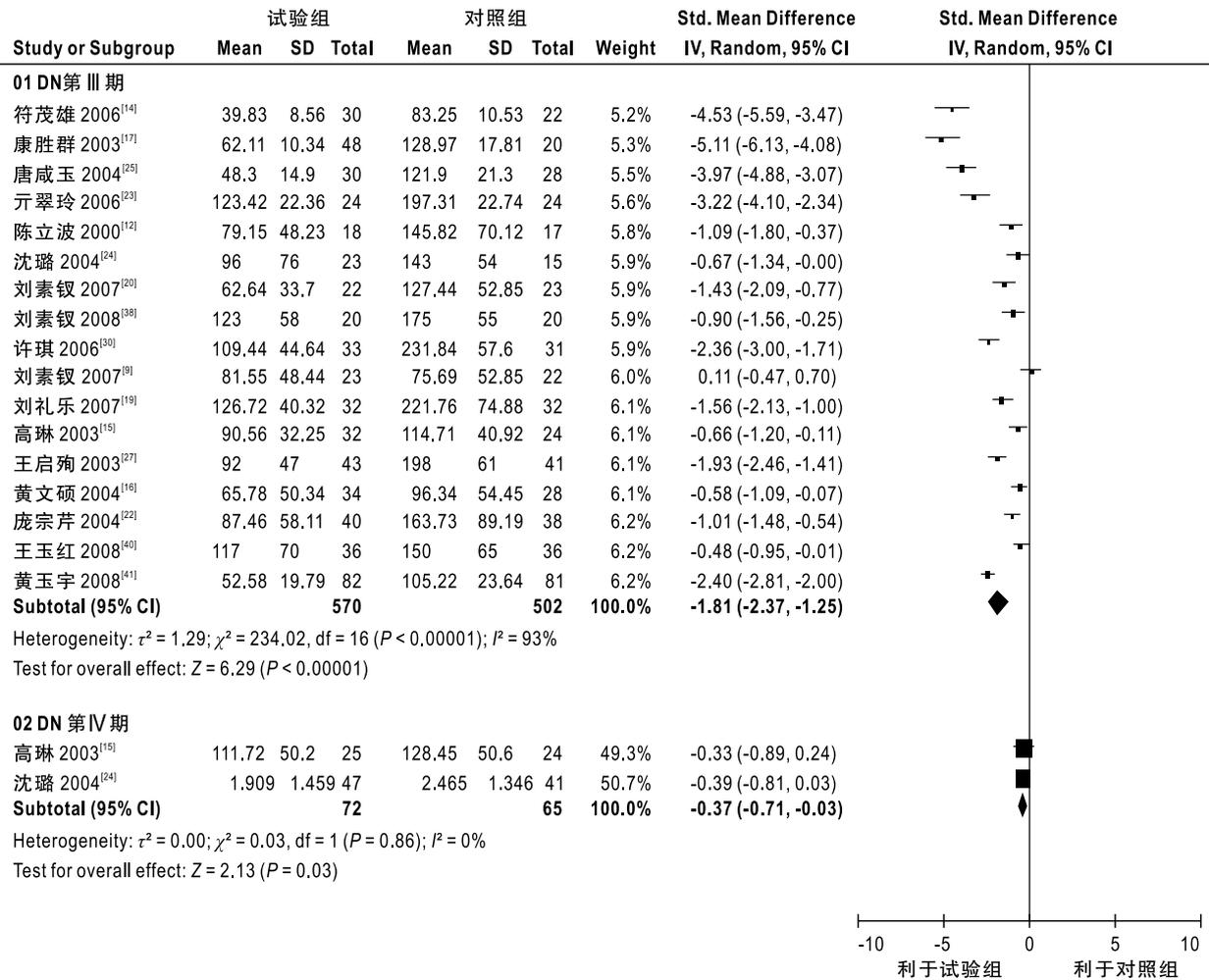


图 1 灯盏细辛组与常规治疗组对24小时白蛋白影响比较的Meta分析

Meta 分析;其余试验均为计量资料,均纳入 Meta 分析。纳入分析试验组 429 例,对照组 414 例。各研究间异质性有统计学意义 ( $I^2=89\%$ ,  $P<0.000 01$ ),考虑异质性可能与各研究包括不同期的糖尿病肾病患者有关系,我们进行了亚组分析(见图 2):

① 5 个研究<sup>[9,13,19,30,39]</sup> 纳入了糖尿病肾病Ⅲ期患者。各研究间异质性仍有统计学意义 ( $I^2=83\%$ ,  $P<0.000 01$ )。由于各试验具有临床同质性(患者年龄、性别、病程基线情况等两组间基本一致),故采用随机效应模型进行效应量合并。Meta 分析结果显示组间差异有统计学意义 [ $WMD = -0.09$ , 95%CI (-0.15, -0.04),  $P=0.001$ ]。

② 7 个研究<sup>[13,14,18,21,29,32,39]</sup> 纳入了糖尿病肾病Ⅳ期患者。各研究间异质性无统计学意义 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.95$ ),故采用固定效应模型进行合并。Meta 分析结果显示组间差异有统计学意义 [ $WMD = -0.40$ , 95%CI (-0.47, -0.33),  $P<0.000 01$ ]。

③ 2 个研究<sup>[13,39]</sup> 纳入了糖尿病肾病Ⅴ期患者,各研究间异质性无统计学意义 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.95$ ),

故采用固定效应模型进行合并。Meta 分析结果显示组间差异没有统计学意义 [ $WMD=0.48$ , 95%CI (-1.26, 2.23),  $P=0.59$ ],故不能认为灯盏细辛可以减少糖尿病肾病Ⅴ期患者的 24 小时尿蛋白定量。

**2.3.1.1.3 血清肌酐 (SCr)** 16 个试验<sup>[9,13,16,19-21,27,29-33,37-40]</sup> 进行了灯盏细辛组与常规治疗组对降低糖尿病肾病血清肌酐水平的疗效比较。试验组 472 例,对照组 456 例,均为计量资料。各研究间异质性有统计学意义 ( $I^2=89\%$ ,  $P<0.000 01$ )。考虑异质性可能与各研究包括不同期的糖尿病肾病有关,我们进行了亚组分析(见图 3):

① 10 个研究<sup>[13,16,19,20,27,30,38-40]</sup> 纳入了糖尿病肾病Ⅲ期患者。各研究间异质性仍有统计学意义 ( $I^2=71\%$ ,  $P=0.000 3$ ),由于各个试验具有临床同质性(患者年龄、性别、病程基线情况等两组间基本一致),故采用随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示差异无统计学意义 [ $WMD = -1.60$ , 95%CI (-5.93, 2.74),  $P=0.47$ ]。因此,不能认为灯盏细辛可以减少糖尿病肾病Ⅲ期患者的血清肌酐。

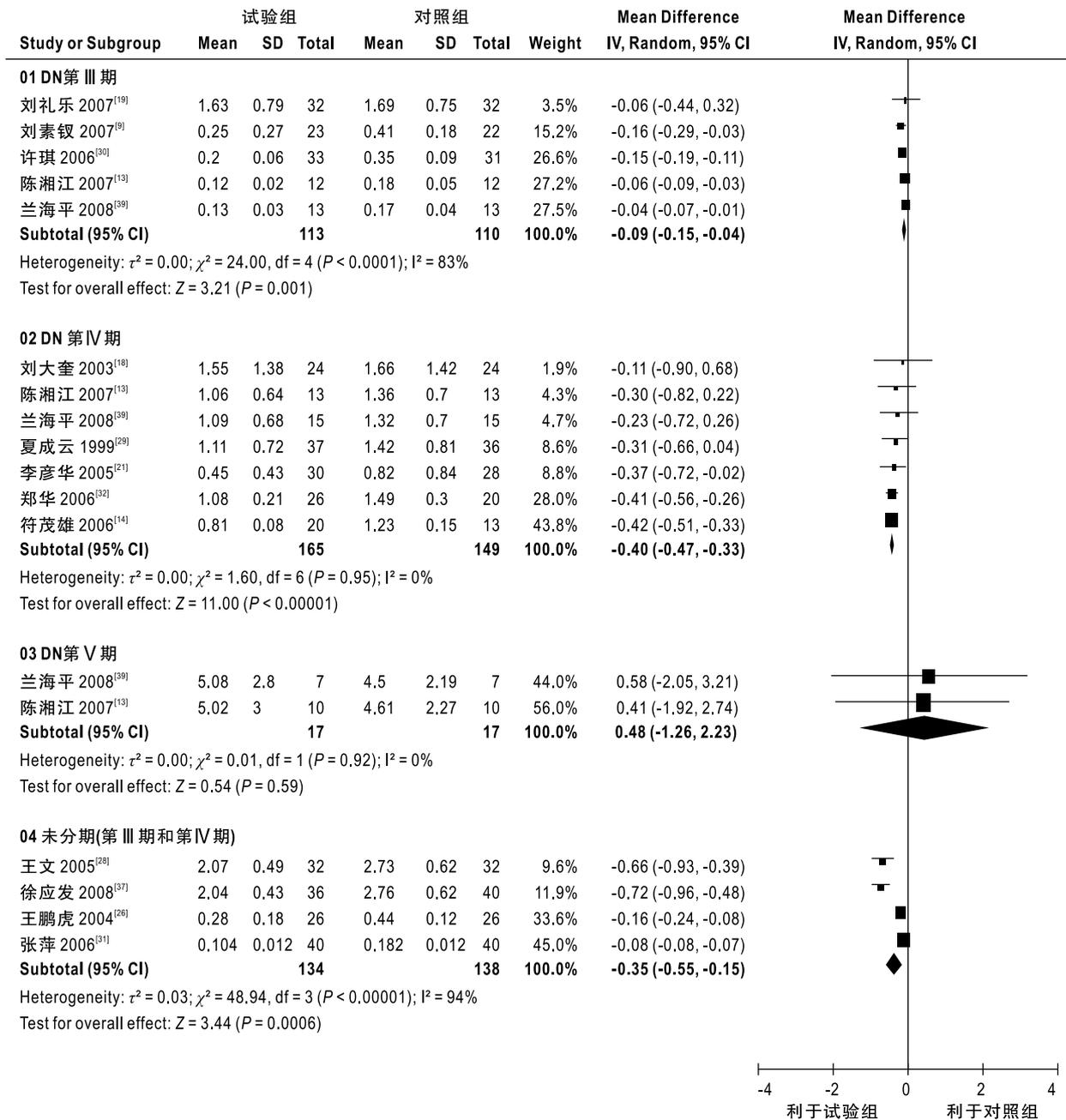


图 2 灯盏细辛组与常规治疗组对24小时UTP影响比较的Meta分析

② 5个研究<sup>[13,21,29,33,39]</sup>纳入了糖尿病肾病IV期患者。各研究间异质性仍有统计学意义( $I^2=85\%$ ,  $P<0.0001$ )。由于各个试验具有临床同质性(患者年龄、性别、病程基线情况等两组间基本一致),故采用随机效应模型进行合并。Meta分析结果示差异有统计学意义[WMD=-24.26, 95%CI (-36.47, -12.05),  $P<0.0001$ ]。

③ 2个研究<sup>[13,39]</sup>纳入了糖尿病肾病V期患者。各研究间异质性无统计学意义( $I^2=0\%$ ,  $P=0.82$ ),故采用固定效应模型进行合并。Meta分析结果示差异无统计学意义[WMD=-15.72, 95%CI (-45.47, 14.02),  $P=0.30$ ],故不能认为灯盏细辛能减少糖尿

病肾病V期患者的血清肌酐。

2.3.1.2 次要指标 结果见表2。

2.3.2 灯盏细辛组 vs 其他药物组 结果见表3。

2.3.3 严重不良反应的发生率 纳入的33个试验中,有11个试验<sup>[13,15-17,19,22,29-31,35,36]</sup>提及灯盏细辛治疗期间无明显副作用或未见不良反应;有3个试验<sup>[24,27,40]</sup>报道用药后出现不良反应。其中沈璐等的试验<sup>[24]</sup>报道试验组(灯盏细辛)有1例患者出现皮疹,12例患者出现凝血时间延长但未出现出血点,均在停药后缓解。王启殉等的试验<sup>[27]</sup>报道用药后试验组1例在静脉滴注灯盏细辛时出现面色潮红。王玉红等的试验<sup>[40]</sup>仅提及试验组有2例发生不良

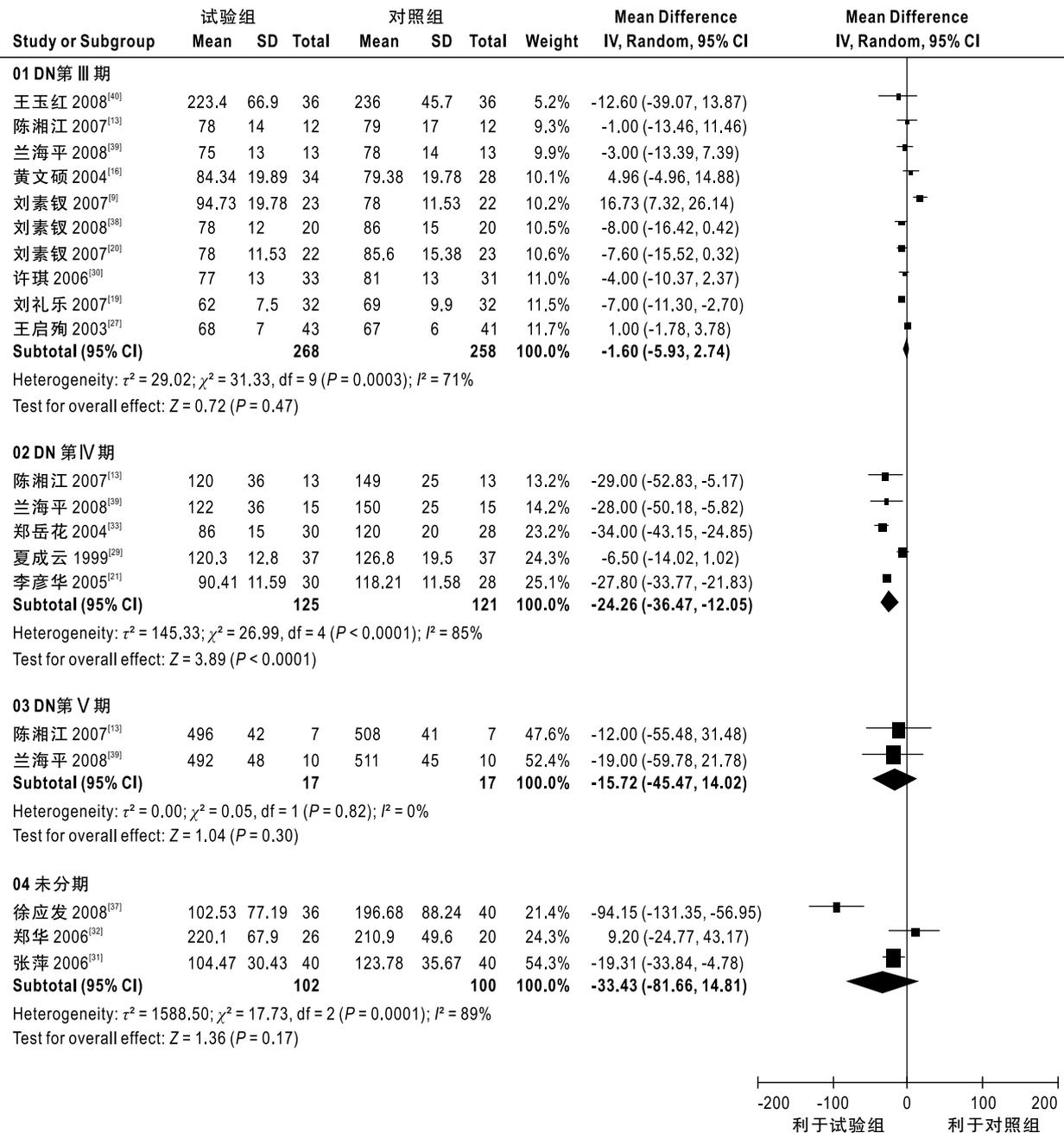


图3 灯盏细辛组与常规治疗组比较对SCr影响的Meta分析

表2 灯盏细辛组与常规治疗组比较治疗DN疗效的Meta分析

结局指标	纳入研究	DN分期	例数		异质性检验		Meta分析结果		
			灯盏细辛组	常规治疗组	$I^2$	$P$	效应量	95%CI	$P$
总胆固醇	18 <sup>[16-21,23-27,29,30,33,37,38,40,41]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	653	600	90%	<0.000 01	WMD: -0.54	(-0.80, -0.28)	<0.000 1
甘油三酯	17 <sup>[16-20,23-27,29,30,33,37,38,40,41]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	601	543	91%	<0.000 01	WMD: -0.47	(-0.67, -0.28)	<0.000 01
空腹血糖	14 <sup>[9,16,19-21,24,25,27,30,32,33,38,40,41]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	511	474	84%	<0.000 01	WMD: -0.28	(-0.44, -0.12)	0.000 5
HbA1c	5 <sup>[16,20,24,38,41]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	228	208	87%	<0.000 01	WMD: -0.04	(-0.10, 0.02)	0.19
血浆粘度	6 <sup>[18,21,23,25,28,29]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	177	172	75%	0.001	WMD: -0.21	(-0.31, -0.11)	<0.000 1
Fg	6 <sup>[17,18,23,25,27,29]</sup>	Ⅲ, Ⅳ	199	172	93%	<0.000 01	WMD: -1.05	(-1.48, -0.62)	<0.000 01

反应。其余 19 个试验均未提及灯盏细辛的不良反  
应问题。因此,本系统评价未能进行灯盏细辛致严

重不良反应发生率的比较。

2.3.4 敏感性分析 由于纳入的 33 个试验的方法

表 3 灯盏细辛组 VS 其他药物组治疗的疗效比较

结局指标	纳入研究	DN分期	干预措施		异质性检验		Meta分析结果		
			试验组 (N)	对照组 (N)	I <sup>2</sup>	P	效应量	95%CI	P
24 hUAER	2 <sup>[9,10]</sup>	III, IV	灯盏细辛 (54)	ACEI/ARB (53)	91.3%	0.000 7	SMD: -1.06	-3.08, 0.96	0.31
	1 <sup>[35]</sup>	III	灯盏细辛 (25)	丹参 (20)	-	-	WMD: -31.70	-64.68, 1.28	0.06
	1 <sup>[34]</sup>	III	灯盏细辛 (30)	前列腺素E1 (30)	-	-	WMD: 14.00	1.67, 26.33	0.03
24 hUTP	1 <sup>[9]</sup>	III	灯盏细辛 (20)	盐酸贝那普利 (22)	-	-	WMD: 0.33	0.07, 0.59	0.01
	1 <sup>[36]</sup>	IV	灯盏细辛	丹参	-	-	WMD: -0.60	-1.06, -0.14	0.01
SCr	2 <sup>[9,10]</sup>	III, IV	灯盏细辛 (54)	ACEI/ARB (53)	5%	0.30	WMD: 5.44	-1.75, 12.65	0.14
胆固醇	1 <sup>[10]</sup>	III, IV	灯盏细辛 (34)	卡托普利 (31)			WMD: 0.05	-0.52, 0.62	0.86
甘油三酯	1 <sup>[10]</sup>	III, IV	灯盏细辛 (34)	卡托普利 (31)			WMD: 0.00	-0.24, 0.24	1.00
空腹血糖	1 <sup>[9]</sup>	III	灯盏细辛 (20)	盐酸贝那普利普利 (22)			WMD: 0.70	0.27, 1.13	0.001
	1 <sup>[35]</sup>	III	灯盏细辛 (25)	丹参 (20)			WMD: 0.07	-0.68, 0.82	0.86
	1 <sup>[34]</sup>	III	灯盏细辛 (30)	前列腺素E1 (30)			WMD: -0.10	-0.71, 0.51	0.75
Fg	1 <sup>[36]</sup>	IV	灯盏细辛 (29)	丹参 (29)			WMD: -2.10	-3.08, -1.12	<0.001

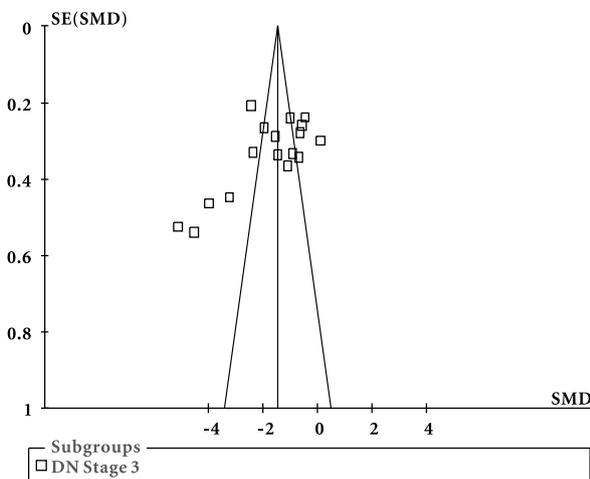


图 4 灯盏细辛 vs 常规治疗组减少 24 h UAER 的研究的漏斗图

学质量均较差,无一篇高质量试验,故无法进行高质量研究的敏感性分析;此外,由于 33 个试验均未提及盲法,故本系统评价无法进行排除未采用盲法的临床试验的敏感性分析。

**2.3.5 发表偏倚评估** 对涉及比较灯盏细辛组与常规治疗组对早期糖尿病肾病患者 24 小时 UAER 的影响的 17 个试验<sup>[9,12,14-17,19,20,22-25,27,30,38,40,41]</sup>进行了“漏斗图”分析。漏斗图显示不对称(见图 4),提示可能存在发表偏倚及试验方法学质量低下,阴性结果的试验可能未发表。

### 3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一。临床上早期表现为尿中排出微量白蛋白,继之出现临床蛋白尿,最后进展为慢性肾功能不全。据文献报道,约有 22% ~ 50% 的微量白蛋白尿期的 DKD 患者在 5 ~ 10 年发展至临床蛋白尿<sup>[3]</sup>。

蛋白尿是肾损伤的一个重要标识<sup>[5]</sup>,蛋白尿产生的机制主要是肾小球滤过屏障破坏及小管细胞结构和功能异常,血浆白蛋白滤过增加且超过近曲小管重吸收功能,蛋白尿的减少在一定程度上缓解肾脏的高内压和高滤过,对防止和延缓肾小球硬化有益。本研究结果显示,灯盏细辛联合常规治疗可以降低 24 小时尿蛋白、尿白蛋白排泄率及血肌酐,表明灯盏细辛可以改善患者的肾功能。众多研究证据表明,高脂血症能影响肾脏局部血液动力学,促进肾小球硬化,且糖尿病患者血脂异常能加速 DN 的进展,糖尿病肾病患者积极控制高血脂能明显改善蛋白尿,延缓肾功能损伤的进展<sup>[7,8]</sup>。本研究结果显示,灯盏细辛联合常规治疗能降低 TC、TG,进而可防止肾小球硬化。糖尿病肾病患者在治疗前,血浆黏度及纤维蛋白原较正常值均有显著升高,表明糖尿病肾病组患者的红细胞聚集增多,而变形能力下降,在体内存在高凝状态。在高凝状态下血小板因前列环素缺乏而黏附、聚集、活性增强并形成微血栓,在肾小动脉玻璃样变的基础上加重肾损害。与此同时,血黏度增高可增加作用于血管壁上的切应力,使管壁渗透性增高,利于细胞外基质堆积,加速肾病进程。因此,改善循环障碍及降低血液黏稠度的治疗有利于减缓糖尿病肾病的进展速度。本研究结果显示,灯盏细辛联合常规治疗能抑制凝血功能及降低血液黏稠度,从而改善循环障碍,减轻肾实质的损害。

本系统评价结果:①灯盏细辛在一定程度上可以减少早期和临床期糖尿病肾病患者的 24 小时尿白蛋白排泄率、24 小时尿总蛋白定量,降低临床期患者血清肌酐,但不能降低终末期糖尿病肾病患者

的 24 小时尿总蛋白定量、血清肌酐,即灯盏细辛可以改善早期及临床期糖尿病肾病患者的肾功能,但还不能认为可以改善终末期患者的肾功能;对糖尿病肾病患者的甘油三酯、胆固醇有改善;降低糖尿病肾病患者血浆粘度及抑制凝血。② 灯盏细辛与 ACEI 相比,降低 24 小时尿白蛋白排泄率、24 小时尿总蛋白定量,血清肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇与 ACEI 作用相似从而我们认为灯盏细辛改善糖尿病肾病的肾功能的疗效可能与 ACEI 类药物相似,降低 24 小时尿总蛋白定量疗效不如 ACEI。由于纳入试验数量有限且方法学质量低下,故目前证据尚不能认为灯盏细辛降糖、降脂、降低糖化血红蛋白的作用优于 ACEI 类药物。因此,有必要进行高质量的多中心、随机、双盲对照试验进一步证实。③ 灯盏细辛在减少糖尿病肾病 24 小时尿总蛋白定量和血浆纤维蛋白原的疗效优于丹参,但在降低糖尿病肾病 24 小时尿白蛋白排泄率上可能与丹参疗效相似;因此,现有证据尚不能充分说明灯盏细辛改善糖尿病肾病的肾功能的疗效优于丹参。④ 灯盏细辛与前列腺素 E<sub>1</sub> 相比,前列腺素 E<sub>1</sub> 降低 24 小时尿白蛋白排泄率更明显,但仅纳入一个研究,且样本量较小,因此现有证据尚不能充分说明前列腺素 E<sub>1</sub> 改善糖尿病肾病肾功能的疗效优于灯盏细辛。⑤ 相对安全。

因此,虽然现有证据尚不足以推荐临床常规应用灯盏细辛治疗糖尿病肾病,但单独应用灯盏细辛或与其它方法联合应用治疗糖尿病肾病可能成为一种有一定前景的治疗方法,值得深入研究。

纳入文献存在如下问题:① 本系统评价纳入的均为小样本随机或半随机对照试验,且研究质量低下。样本含量小,没有多中心、大样本的研究,使产生偏倚和误差的机会增加。尽管所有研究均有明确的纳入标准,且患者病情严重程度判定基于同一标准,但由于所有研究均未描述具体的随机方法、随机分配方案的隐藏,大多数研究未采用盲法,因此,存在实施偏倚和测量偏倚的高度可能性,也存在选择性偏倚的高度可能性。② 各研究存在明显的临床异质性,难以得出具有临床指导意义的结论。③ 所纳入的 9 个试验均多采用中间指标(如肾功能、血脂、血糖等),临床相关的长期随访结局即终点指标(如病死率,ESRD 的发生率等)报告较少,无法判断整体疗效。④ 由于本系统评价纳入试验疗程较短,缺乏长期随访资料,且对不良反应的报告不规范和不充分等,因此,根据现有证据本系统评价尚不能对灯盏细辛治疗的安全性得出确切结论。⑤ “漏斗图”

显示不对称分布提示可能存在发表偏倚及试验方法学质量低下,阴性结果的试验可能未发表,也可能与试验组及对照组采用的药物种类、剂量、疗程不同,及试验样本量偏小等有关。

因此,我们认为,今后灯盏细辛治疗糖尿病肾病临床试验的方法学有待提高,应进行高质量的多中心、随机、双盲对照试验进一步证实灯盏细辛治疗糖尿病肾病的疗效。

## 参 考 文 献

- 1 杨华章, 陈亮. 糖尿病现状与进展. 实用医学杂志, 2004, 20(11): 1209.
- 2 American Diabetes Association Position Statement: Diabetic nephropathy. *Diabetes care*, 1998, 21: s50.
- 3 Mitch WE. Treating diabetic nephropathy--are there only economic issues? *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(19): 1934-1936.
- 4 刘志红, 黎磊石. 探索糖尿病肾病防治的新途径. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(1): 11.
- 5 王吉耀, 等. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 561.
- 6 马丽, 朱邦豪, 陈健文, 等. 灯盏花素对糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响. 中国药理学通报, 2004, 20(9): 1030-1033.
- 7 Hung CC, Yinn YG, Shyi TS, et al. Insulin and heparin suppress superoxide production in diabetic rat glomeruli stimulated with low density lipoprotein. *Kidney*, 2001, 59(suppl1): 124.
- 8 李学旺, 等. 调脂治疗对肾小球疾病的保护作用. 中国实用内科杂志, 2003, 23(5): 311.
- 9 刘素钗, 温凤娥, 赵春云. 灯盏花素联合洛汀新治疗早期糖尿病肾病尿蛋白的临床观察. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(6): 530.
- 10 裴瑞霞, 商军科, 杨国春, 等. 灯盏细辛注射液治疗早期糖尿病肾病 34 例. 陕西中医, 2004, 25(8): 678-679.
- 11 常凯, 郭素娟. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病肾病蛋白尿临床观察. 国医论坛, 2005, 20(5): 44-45.
- 12 陈立波. 灯盏花对 2 型糖尿病早期微量白蛋白尿的影响. 中国试验诊断学, 2000, 4(5): 219-220.
- 13 陈湘江. 应用灯盏花素辅助治疗糖尿病肾病 32 例临床观察. 中国疗养医学, 2007, 16(3): 168-169.
- 14 符茂雄, 吴祖荣, 陈武, 等. 灯盏细辛对 2 型糖尿病肾病作用的研究. 海南医学, 2006, 17(5): 13-14.
- 15 高琳, 王钢, 唐诗伟. 灯盏花治疗糖尿病肾病临床观察. 四川中医, 2003, 21(7): 32-33.
- 16 黄文硕, 盛平. 灯盏花素注射液治疗早期糖尿病肾病的临床观察. 当代医学, 2004, 12(11): 36-38.
- 17 康胜群, 刘俊英. 灯盏花素对 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿的影响. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(6): 458-459.
- 18 刘大奎. 灯盏花素治疗糖尿病肾病高粘血症疗效观察. 湖北中医杂志, 2003, 25(5): 13-14.
- 19 刘礼乐, 潘锐锋, 陈伦. 氯沙坦联合灯盏细辛注射液治疗早期糖尿病肾病疗效观察. 国际医药卫生导报, 2007, 13(2): 72-73.
- 20 刘素钗, 赵春云. 灯盏花素联合洛汀新对早期糖尿病肾病的保护作用. 国际中医中药杂志, 2007, 29(4): 246-247.
- 21 李彦华. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病肾病疗效观察. 中华综合临床杂志, 2005, 7(1): 23-24.
- 22 庞宗芹, 李新兰. 灯盏细辛治疗早期糖尿病肾病疗效的临床观察. 职业与健康, 2004, 20(5): 133-134.
- 23 亓翠玲, 亓立勇. 灯盏花素治疗糖尿病肾病的疗效观察. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(1): 120-121.

- 24 沈璐, 李群, 杨明丽, 等. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病肾病70例临床观察. 临床内科杂志, 2004, 21(8): 570-571.
- 25 唐咸玉, 范冠杰, 李双蕾. 灯盏细辛注射液合雅施达治疗早期糖尿病肾病30例—附西药对照组28例. 辽宁中医杂志, 2004, 31(1): 45-46.
- 26 王鹏虎, 宋留生, 段艳峰. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病性肾病临床观察. 医药论坛杂志, 2004, 25(3): 43-44.
- 27 王启殉, 何辉, 张莉, 等. 灯盏细辛注射液治疗早期糖尿病肾病的初步观察. 成都医药, 2003, 29(3): 147-148.
- 28 王文, 行利, 王长海. 灯盏花素注射液对糖尿病肾病患者血液流变学及微循环的影响. 中国中医急症, 2005, 14(10): 963-964.
- 29 夏成云, 赵英, 黄志伟. 灯盏花注射液与依那普利联合治疗非胰岛素依赖型糖尿病肾病临床研究. 川北医学院学报, 1999, 14(3): 30-31.
- 30 许琪, 陈慎仁, 林粉专. 灯盏细辛注射液与美卡素联合治疗早期糖尿病肾病的疗效. 广东医学, 2006, 27(2): 273-274.
- 31 张萍. 灯盏花素联合氯沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察. 中国药房, 2006, 17(18): 1403-1404.
- 32 郑华, 沈波, 吴胜斌, 等. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病肾病氮质血症期的临床观察. 广东医, 2006, 27(10): 1563-1564.
- 33 郑岳花. 灯盏细辛注射液治疗糖尿病肾病30例疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(4): 481-482.
- 34 徐景. 凯时和灯盏花降低2型糖尿病肾病患者尿微量白蛋白的疗效观察. 中国水电医, 2006; 13(5): 275-277.
- 35 陆加寿, 朱丽, 陈金容, 等. 灯盏细辛治疗早期2型糖尿病肾病的效果观察. 广东医学, 2004, 25(10): 1221-1222.
- 36 张辉, 魏连波, 龙海波, 等. 迈地通对2型糖尿病肾病凝血/纤溶状态的影响. 中成药, 2007, 29(2): 167-170.
- 37 徐应发, 于建红. 灯盏花素治疗糖尿病肾病36例临床观察. 福建医药杂志, 2008, 30(1): 133-134.
- 38 刘素钗, 赵春云, 宋亚岚. 缬沙坦联合灯盏花素对糖尿病肾病微量尿蛋白及血清C反应蛋白的影响. 疑难病杂志, 2008, 7(3): 164-165.
- 39 兰海平, 吴复琴. 灯盏花素辅助治疗糖尿病肾病的临床观察. 浙江临床医学, 2008, 10(3): 389.
- 40 王玉红, 韩鹏飞, 王毓敏. 灯盏细辛注射液联合伊贝沙坦治疗糖尿病肾病疗效观察. 现代医院, 2008, 8(3): 36-37.
- 41 黄玉宇. 灯盏细辛注射液结合西药治疗早期糖尿病肾病临床疗效观察. 药学研究, 2008, 21(3): 338-340.

收稿日期: 2009-06-05      修回日期: 2009-09-20

本文编辑: 蔡羽嘉