

银杏达莫对原发性肾病综合征高凝状态影响的 Meta 分析

盛云艳^a,汪成琼^b,肖政^b,杨亦彬^{a,b}

(遵义医学院附属医院 a. 肾病风湿科,b. 遵义医学院循证医学中心、
循证医学教育部网上合作研究中心遵义医学院分中心,贵州 遵义 563099)

摘要:目的 系统评价银杏达莫对原发性肾病综合征(PNS)高凝状态的影响。**方法** 系统检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普、万方、Cochrane、Embase、PubMed 及 SCI 数据库,对纳入研究进行资料提取,并用 Cochrane 协作网 RCT 质量评价标准评价研究的质量。**结果** (1)纳入 18 个 RCT,PNS 共 1 381 例,纳入研究质量一般。(2)分析指标:高凝状态直接相关:血浆黏度、血小板聚集率、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT),SMD 值及 95% CI 分别为 $-2.08 (-2.67, -1.49)$, $-0.87 (-1.55, -0.18)$, $-1.40 (-1.94, -0.85)$, $-1.24 (-1.58, -0.91)$, $0.45 (0.24, 0.66)$, $0.94 (0.64, 1.25)$;间接相关:血浆白蛋白、总胆固醇,SMD 值及 95% CI 分别为 $0.80 (0.27, 1.32)$, $-0.55 (-0.90, -0.21)$ 。分析指标组间均有统计学差异。(3)纳入 1 个研究报道轻微不良反应。**结论** 与常规治疗组相比,银杏达莫可降低 PNS 的血浆黏度及调节血脂血症等,终缓解高凝状态,效果确切,临床应用前景广。

关键词:银杏达莫注射液;原发性肾病综合征;高凝状态;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.044

Effects of ginkgo injection on hypercoagulable state in treatment for primary nephritic syndrome: A meta-analysis

SHENG Yunyan^a, WANG Chengqiong^b, XIAO Zheng^b, YANG Yibin^{a,b}

(a. Department of Nephrology & Rheumatology, b. Evidence-Based Medicine Center,
MOE Virtual Research Center of Evidence-based Medicine at Zunyi Medical College, The Affiliated Hospital
of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the influence of ginkgo injection on hypercoagulable state in treatment for primary nephritic syndrome. **Methods** We retrieved all related studies in CBM, CNKI, VIP, Wanfang, Cochrane, Embase, PubMed and SCI. The quality of all included studies was evaluated by Cochrane scale and all data were analyzed by meta-analysis. **Results** 1) Eighteen RCTs involving 1381 patients with primary nephritic syndrome were included, with general methodological quality in most trials. 2) Related indicators had a direct correlation with plasma viscosity, platelet aggregation rate, D-Dimer, FIB, APTT and PT, of which the merged SMD values and 95% CI of Meta-analysis were $-2.08 (-2.67, -1.49)$, $-0.87 (-1.55, -0.18)$, $-1.40 (-1.94, -0.85)$, $-1.24 (-1.58, -0.91)$, $0.45 (0.24, 0.66)$, and $0.94 (0.64, 1.25)$, respectively. They had an indirect correlation with plasma albumin and total cholesterol, of which the merged SMD values and 95% CI of Meta-analysis were $0.80 (0.27, 1.32)$, and $-0.55 (-0.90, -0.21)$. There were statistically significant differences between the groups. 3) One study reported a light adverse reaction. **Conclusions** Our study shows that ginkgo injection can decrease the plasma viscosity, regulate hyperlipemia, so as to improve the hypercoagulable state in primary nephritic syndrome, which has wide application prospects.

Key words: Yinxingdamo injection; Primary nephritic syndrome; Hypercoagulable state; Meta-analysis

通信作者:杨亦彬,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:糖尿病肾病,E-mail:yyb1011@sina.com

[22] 邹国荣,曹小龙. GP 方案与 PF 方案治疗初治后转移性鼻咽癌患者的对照性研究[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(7):106-108.

[23] GU MF, LIU LZ, HE LJ, et al. Sequential chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2013, 132(1):215-223.

[24] ZHENG W, QIU S, HUANG L, et al. Is Gemcitabine and Cisplatin

Induction Chemotherapy Superior in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2015, 31(4):781-786.

[25] MA BB, CHAN AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(1):22-31.

(收稿日期:2016-08-11,修回日期:2016-11-12)

原发性肾病综合征(Primary Nephritic Syndrome, PNS)以大量蛋白尿($>3.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$)、低蛋白血症(血浆白蛋白 $<30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)为突出表现,其高凝状态是常见并发症,且易发生静脉栓塞症(VTE)^[1]。有研究显示银杏达莫临床应用广,具有调脂、扩血管及改善微循环的药理作用^[2]。本研究通过分析银杏达莫应用于PNS病人后对高凝状态相关指标的作用,反映出银杏达莫对高凝状态的影响。

1 资料与方法

1.1 检索方案 搜索国内外主要数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库、Cochrane、Embase、PubMed及SCI(均从建库—2015年8月)。检索词:(1)中文:银杏达莫注射液,美怡欣,亿新威,杏丁,全威舒,肾病综合征,原发性肾病综合征,肾病,随机;(2)英文:meiyixin, Yixinwei, Quanweishu, yinxingdamo, Ginkgo injection, Ginkgo Damo, Xingding, Almond, Nephrotic syndrome, Nephropathy, NS, Random*, RCT。检索方法:两名检索员独立运用计算机检索主题词结合自由词,手工检索为辅,全面搜集达标文献,无语种限制。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究对象:原发性肾病综合征,诊断标准:①24 h尿蛋白 $>3.5\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$;②血浆白蛋白 $<30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;③水肿;④高脂血症,且排除继发性肾病综合征。(2)试验组:银杏达莫注射液组;(3)对照组:常规治疗组;(4)结局指标:①分析指标:血浆白蛋白、血浆黏度、血小板聚集率、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体、总胆固醇;②不良反应。排除标准:重复文献、与研究主题无关文献、会议摘要、综述、数据不全面或无法应用文献。

1.3 文献筛选与质量评价 两名评价员独立按照纳入、排除标准筛选文献,依据Cochrane系统评价手册评价文献研究质量,产生分歧时则与第三方讨论解决。评价标准包括是否:使用随机方法、分配方案隐藏、应用盲法、数据完整、选择性报道结果、其它偏倚。

1.4 资料提取及统计分析 依据PICO原则(P:研究对象,I:干预措施,C:研究对照,O:研究结果)设计资料提取表格,将纳入研究基本资料及分析指标录入表格。采用RevMan5.3进行Meta分析,对连续性变量选用标准化均数差(SMD)。异质性检验(χ^2 检验)时,根据异质性大小选用固定效应模型($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$)或随机效应模型($I^2 \geq 50\%$, $P \leq 0.1$),固定与随机效应模型交替分析结果一致

性差时,选用描述性分析。合并研究 ≥ 10 个,需做漏斗图分析发表偏移。Meta分析过程中,用不同统计方法重新分析数据后,一致性好说明结果稳定可靠。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果 搜索文献共5 683篇,排除不合格文献5 665篇,最终纳入18篇RCT(图1)。

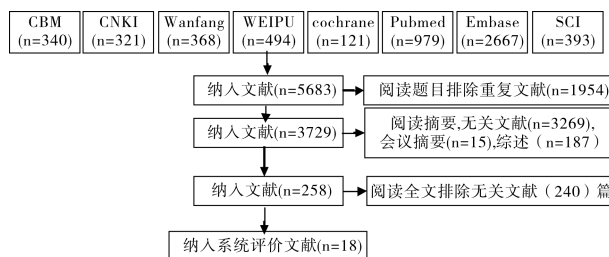


图1 文献检索及筛选结果

2.2 纳入研究基本特征 共纳入18个RCT研究(2006—2013年),PNS病人共1 381例(表1),银杏达莫组710例,常规治疗组671例。分析指标包括高凝状态直接相关、间接相关指标。纳入研究银杏达莫用量20~40 mL,每天1次,3~4周为1疗程。

2.3 纳入研究质量评价 纳入18个RCT,偏倚风险评估表(图2)显示:纳入研究质量一般,多项内容(随机方式、分配方案隐藏及盲法)存在描述不清。

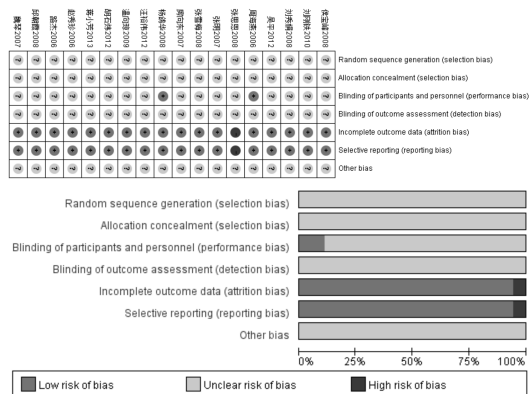


图2 偏倚风险评估表

2.4 高凝状态直接相关指标

2.4.1 血浆黏度 纳入8个研究(图3),研究结果间异质性较高($I^2 = 87\%$),选用随机效应模型,提示血浆黏度在两组间差异有统计学意义[SMD = -2.08 , 95% CI($-2.67, -1.49$), $P < 0.000\ 01$],银杏达莫注射液组在降血浆黏度的作用上优于常规治疗组。

表 1 纳入文献基本特征

文献	发表地区	纳入研究对象		干预措施	研究结果				
		EG/CG	男/女	年龄(均值)	EG(D/T/C)	CG*	O1	O2	O3
周海燕 2006 ^[3]	山东	32/32	43/21	18~69	20~40 mL/3 周/8~12 周	常规治疗	—	✓	—
赵秀珍 2006 ^[4]	山东	26/22	28/20	13~55	20 mL/3 周/4 周	常规治疗	—	✓	—
路杰 2006 ^[5]	广东	26/26	24/28	18~34	20 mL/4 周/4 周	常规治疗	—	✓	—
房向东 2007 ^[6]	江西	50/36	47/39	14~53	25 mL/~/2 周	常规治疗	—	✓	—
魏琴 2007 ^[7]	湖北	39/39	36/42	~33	20~40 mL/~/4 周	常规治疗	—	✓	—
张明 2007 ^[8]	山东	36/32	41/27	18~67	20 mL/~/2 周	常规治疗	—	✓	—
刘秀娟 2008 ^[9]	贵州	40/40	35/45	18~69	40 mL/3 周/8~12 周	常规治疗	—	✓	—
杨鸽华 2008 ^[10]	浙江	28/26	33/21	18~68	20 mL/3 周/~/	常规治疗	—	✓	—
张思恩 2008 ^[11]	广西	30/30	38/22	19~60	25 mL/~/4 周	常规治疗	✓	✓	—
邱朝霞 2008 ^[12]	广东	42/42	45/39	14~58	20 mL/3 周/4 周	常规治疗	—	✓	—
张雪梅 2008 ^[13]	河南	35/32	40/27	17~46	20 mL/4 周/~/	常规治疗	✓	✓	—
侯宝峰 2008 ^[14]	河南	43/33	47/29	18~55	20 mL/~/10 d	常规治疗	—	✓	—
温向琼 2009 ^[15]	四川	60/60	70/50	15~55	30 mL/~/6 周	常规治疗	—	✓	—
刘钢铁 2010 ^[16]	安徽	30/30	33/27	18~53	20 mL/4 周/~/	常规治疗	—	✓	—
胡石炜 2012 ^[17]	安徽	20/20	26/14	14~70(44)	25 mL/~/10 d	常规治疗	—	✓	✓
汪裕伟 2012 ^[18]	安徽	120/118	141/97	16~57	30 mL/~/6 周	常规治疗	—	✓	—
吴平 2012 ^[19]	贵州	24/24	32/16	21~61	30 mL/~/2 周	常规治疗	—	✓	—
蒋小芳 2013 ^[20]	浙江	29/29	31/25	12~63	20 mL/~/30 d	常规治疗	—	✓	—

注:研究对象:原发性肾病综合征(PNS);EG/CG:银杏达莫注射液组(银杏达莫注射液+常规治疗)/常规治疗组;D/T/C:剂量/疗程/周期;常规激素用法:始量1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,8~12 周后每1~2 周减原用量的10%,减至10 mg·d⁻¹左右时维持;维持治疗时间>6 月;O1 疗效评价;O2 分析指标;O3 不良反应。

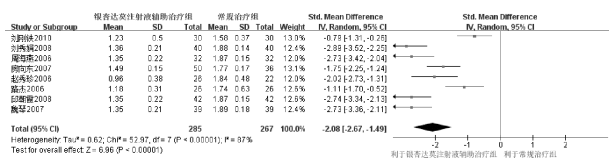


图 3 两组间血浆黏度比较的 Meta 分析

2.4.2 血小板聚集率 纳入 4 个研究(图 4),研究结果间异质性较高($I^2 = 84\%$),选用随机效应模型,提示血小板聚集率在两组间差异有统计学意义[SMD = -0.87, 95% CI(-1.55, -0.18), $P = 0.01$],银杏达莫注射液组在降血小板聚集率的作用上优于常规治疗组。

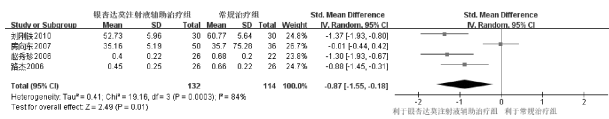


图 4 两组间血小板聚集率比较的 Meta 分析

2.4.3 FIB 纳入 14 个研究(图 5),研究结果间异

质性较高($I^2 = 84\%$),选用随机效应模型,结果显示 FIB 在两组间差异有统计学意义[SMD = -1.24, 95% CI(-1.58, -0.91), $P < 0.000 01$],银杏达莫组降纤维蛋白原的作用优于常规治疗组。

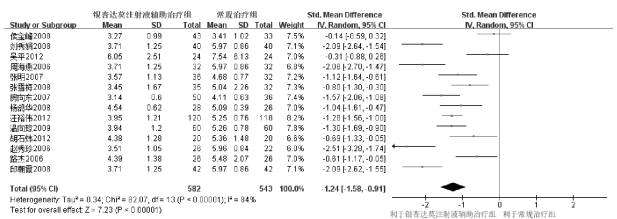


图 5 两组间纤维蛋白原比较的 Meta 分析

2.4.4 D-二聚体 纳入 9 个研究(图 6),异质性较高($I^2 = 90\%$),选用随机效应模型,提示 D-二聚体在两组间差异有统计学意义[SMD = -1.40, 95% CI(-1.94, -0.85), $P < 0.000 01$],银杏达莫组降 D-二聚体的作用优于常规治疗组。

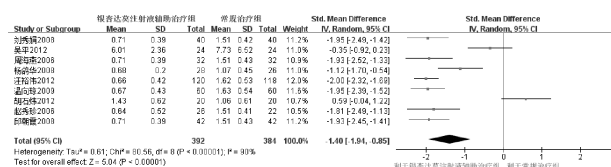


图6 两组间D-二聚体比较的Meta分析

2.4.5 APTT 纳入11个研究(图7),异质性较高($I^2 = 58\%$),选用随机效应模型,提示活化部分凝血活酶时间在两组间差异有统计学意义[SMD = 0.45, 95% CI(0.24, 0.66), $P < 0.0001$],银杏达莫注射液组在提高APTT的作用上优于常规治疗组。

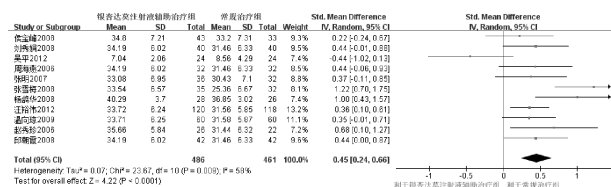


图7 两组间APTT比较的Meta分析

2.4.6 PT 纳入8个研究(图8),异质性较高($I^2 = 73\%$),选用随机效应模型,提示凝血酶原时间在两组间有差异统计学意义[SMD = 0.94, 95% CI(0.64, 1.25), $P < 0.0001$],银杏达莫注射液组在提高PT的作用上优于常规治疗组。

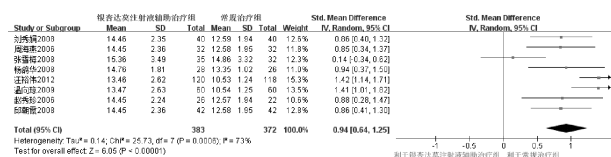


图8 两组间PT比较的Meta分析

2.5 间接相关指标

2.5.1 血浆白蛋白 纳入3个研究(图9),研究结果间异质性较高($I^2 = 69\%$),选用随机效应模型,提示血浆白蛋白在两组间差异有统计学意义[SMD = 0.80, 95% CI(0.27, 1.32), $P = 0.003$],银杏达莫注射液组在提高血浆白蛋白的作用上优于常规治疗组。

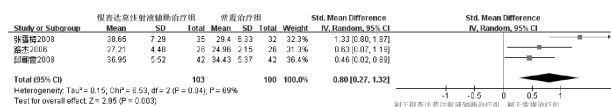


图9 两组间血浆白蛋白比较的Meta分析

2.5.2 总胆固醇 纳入15个研究(图10),研究结果间异质性较高($I^2 = 88\%$),选用随机效应模型,结果显示总胆固醇在两组间差异有统计学意义[SMD =

-0.55, 95% CI(-0.90, -0.21), $P = 0.002$],银杏达莫组降总胆固醇的作用优于常规治疗组。

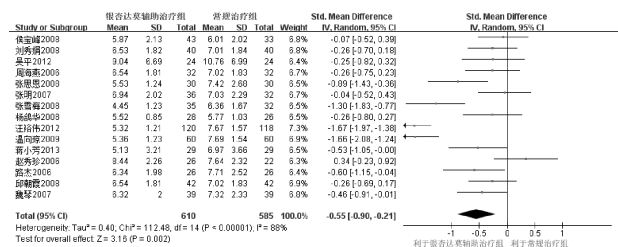


图10 两组间总胆固醇比较的Meta分析

2.6 不良反应 18个RCT中,仅常规治疗组中1例报道轻微不良反应(肝功轻度异常),余17个RCT均无明显不良反应,但未行统计学分析。

2.7 发表偏移及敏感性分析 对合并研究≥10个的做漏斗图分析。活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、总胆固醇的漏斗图(图11)不对称,有存在发表偏移或阴性结果未发表的可能。上述指标异质性较大,使用不同统计方法重新分析数据后,分析结果一致性较好,说明分析结果较客观,可靠性及可信度较高。

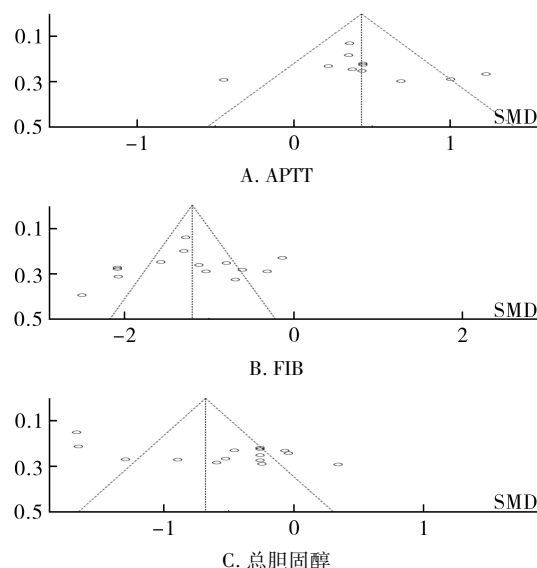


图11 研究指标的漏斗图

3 讨论

PNS由于血脂增高、有效血容量减少,血小板过度激活及凝血与纤溶系统功能失调等原因,特别是应用利尿、激素等时常继发血液高凝、高黏,致血栓形成,其血栓、栓塞并发症发生率可达10%~40%^[5]。银杏达莫注射液是具有银杏总黄酮及双嘧达莫等多种成分的第四代复方制剂,对血管内皮有保护作用,同时可限制血小板摄取腺苷,抑制血小板聚集,具有调脂、改善血流动力学等作用^[21]。

应用银杏达莫注射液的研究虽较多,可研究质量不一,存在发表偏倚,难以提供有效证据。本研究系统评价银杏达莫对 PNS 高凝状态的影响,为 PNS 血液高凝的临床治疗提供依据。

本研究纳入 18 个 RCT 研究(2006—2013 年), PNS 共 1 381 例,银杏达莫组 710 例,常规治疗组 671 例。具体用量:20~40 mL 银杏达莫加入 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注,每天 1 次,每疗程 3~4 周。系统分析结果示与常规治疗组相比,银杏达莫在减轻血液高凝(提高 APTT、PT,降低 D-二聚体、FIB、血浆黏度,减少血小板聚集率)和低蛋白血症(提高血浆白蛋白)以及调脂方面的差异有统计学意义,银杏达莫组均优于常规治疗组。有研究显示银杏达莫发挥作用的机制可能为:抑制 ADP,提高 cAMP 水平,间接抑制血小板合成血栓素 A₂,也可增强内皮细胞前列环素活性以及通过拮抗血小板过度激活,共同抑制血小板聚集^[22],减少炎性细胞的浸润,清除和抑制氧自由基,降低高血脂,调节血液黏度,发挥对肾脏的保护作用,并有抗感染、提高机体免疫功能^[23]。Meta 分析结果说明银杏达莫可抑制血小板聚集,调节血脂,改善血液黏度,也可减轻低蛋白血症,防止有效血容量减少,并通过升高 APTT、PT,降低 D-二聚体、纤维蛋白原含量改善凝血功能,终缓解 PNS 血液高凝,延缓疾病的进展。18 个 RCT 研究中,仅 1 个报道轻微不良反应,一般治疗后缓解,提示不良反应发生率低,安全性高。敏感性分析结果客观、稳定、可靠。但本次分析纳入研究质量不高,样本量小,对随机方法、分配方案隐藏的表述不清,且银杏达莫注射液干预时长不一致,导致时间效应偏移,尚未分层对比干预时长对治疗效果的影响。

综上所述,银杏达莫注射液与常规治疗组相比,可显著改善 PNS 的高凝状态,并对其低蛋白血症、高脂血症也有明显的缓解作用。鲜有报道银杏达莫不良反应,有临床推广前景。同时,针对本文研究质量不高,且银杏达莫干预时间、剂量不一致,建议设计更多大样本、双盲的高质量随机对照试验,进行分层分析或亚组比较,进一步证实并评估其有效性及安全性。

参考文献

[1] 曾创,宋香清. 肾病综合征抗凝药物的合理应用[J]. 药学与临床研究,2016,23(1):75-78.
[2] 沈秀珍,王凌,方毅华. 银杏总黄酮通过调节自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的研究[J]. 安徽医药,2016,20(6):1065-

1067.

- [3] 周海燕,徐岩,孙建平,等. 银杏达莫注射液辅助治疗原发性肾病综合征的临床观察[J]. 临床荟萃,2006,21(10):740-742.
[4] 赵秀珍,马瑞霞,刘雪梅,等. 银杏叶提取物对原发性肾病综合征血脂及血流变学的影响[J]. 中国临床保健杂志,2006,9(6):606-607.
[5] 路杰,何海. 银杏叶提取物对肾病综合征患者血液流变学及血脂的改善作用[J]. 中国临床康复,2006,10(7):76-78.
[6] 房向东,杨丽萍,詹伦琴. 杏丁注射液对肾病综合征患者血液流变学影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(1):19-20,96.
[7] 魏琴,施钰琳. 杏丁注射液辅助治疗原发性肾病综合征 78 例[J]. 医药导报,2007,26(8):897-898.
[8] 张明,高鑫,谷红霞. 低分子肝素联合银杏达莫治疗肾病综合征[J]. 实用医药杂志,2007,24(11):1303-1304.
[9] 刘秀娟,曾德珍,田锦勇. 杏丁注射液辅助治疗原发性肾病综合征及其对血流动力学的影响[J]. 中国综合临床,2008,24(5):465-466.
[10] 杨鸽华. 强的松联合银杏达莫注射液治疗原发性肾病综合征的临床观察[J]. 安徽医药,2008,12(4):356-357.
[11] 张思恩,周凡力. 银杏达莫治疗原发性肾病综合征临床观察[J]. 华夏医学,2008,21(2):240-242.
[12] 邱朝霞,张先杰,罗志敏,等. 银杏达莫注射液对原发性肾病综合征血脂及血流变学的影响[J]. 中外医疗,2008,27(17):13-14.
[13] 张雪梅. 银杏达莫注射液联合泼尼松治疗原发性肾病综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(1):53-54.
[14] 侯宝峰. 银杏达莫低分子肝素注射液治疗肾病综合征[J]. 医药论坛杂志,2008,29(22):100-101.
[15] 温向琼,侯静,刘靳波,等. 银杏达莫注射液治疗原发性肾病综合征 60 例疗效观察[J]. 检验医学与临床,2009,6(20):1705-1706.
[16] 刘钢铁. 银杏达莫注射液治疗原发肾病综合征疗效观察[J]. 中国医师杂志,2010,12(8):1138-1139.
[17] 胡石炜,张道友,杨利才,等. 银杏达莫注射液对肾病综合征患者纤维蛋白原、D-二聚体、凝血酶激活的纤溶酶抑制物的影响[J]. 医学综述,2012,18(18):3085-3087.
[18] 汪裕伟. 银杏达莫注射液治疗 120 例原发性肾病综合征临床疗效分析[J]. 实用药物与临床,2012,15(10):637-638.
[19] 吴平. 肝素联合银杏达莫对伴高凝状态原发性肾病综合征疗效观察[J]. 求医问药(学术版),2012,10(7):172-173.
[20] 蒋小芳. 银杏达莫注射液对肾病综合征患者血脂影响[J]. 医药与保健,2013(12):83.
[21] 周群,侯东彬. 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J]. 中国药房,2013,24(28):2686-2688.
[22] TAKI Y, YOKOTANI K, YAMADA S, et al. Ginkgo biloba extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice[J]. Phytomedicine, 2012, 19(2):177-182.
[23] LU S, GUO X, ZHAO P. Effect of Ginkgo biloba extract 50 on immunity and antioxidant enzyme activities in ischemia reperfusion rats[J]. Molecules, 2011, 16(11):9194-9206.

(收稿日期:2016-11-12,修回日期:2017-02-18)