

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.20.008

中药汤剂口服治疗对慢性肾脏病 3-5 期非透析患者终点事件的影响 ——一项回顾性队列研究

张敏¹, 许雪仪¹, 傅立哲², 唐芳², 揭西娜², 刘旭生², 吴一帆²✉

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 广东省中医院

[摘要] **目的** 探讨中药汤剂治疗对慢性肾脏病 (CKD) 3-5 期非透析患者终点事件的影响。**方法** 回顾性收集 2010 年 3 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日在广东省中医院肾病科慢病管理门诊首诊的 CKD 3-5 期患者的临床资料, 根据既往服用中药情况, 将患者分为中药汤剂组和非中药汤剂组。收集患者基本信息、实验室指标及发生终点事件 (透析或移植, 死亡) 情况, 以 2020 年 12 月 30 日前所能查到的最后一个时点的终点状态为准, 若发生终点事件则记录为到达终点。采用倾向性评分匹配的方法平衡基线差异, 对匹配前后的队列采用 Kaplan-Meier 曲线分析比较两组患者累积终点事件发生率, 再用单因素和多因素 COX 回归分析匹配前后患者口服中药汤剂及其他因素对发生终点事件风险的影响。**结果** 匹配前中药汤剂组患者 728 例中 185 例发生了终点事件, 非中药汤剂组患者 57 例中 21 例发生了终点事件。匹配后中药汤剂组患者 111 例中 26 例发生了终点事件, 非中药汤剂组患者 56 例中 21 例发生了终点事件。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示, 匹配前后中药汤剂组患者累积终点事件发生率均显著低于非中药汤剂组 ($P_{\text{匹配前}}=0.029$, $P_{\text{匹配后}}=0.040$)。多因素 COX 回归分析结果显示, 匹配前后与非中药汤剂组比较, 中药汤剂组患者发生终点事件的风险均显著降低 [HR: 0.45, 95%CI (0.28, 0.72), $P_{\text{匹配前}}=0.001$; HR: 0.35, 95%CI (0.16, 0.76), $P_{\text{匹配后}}=0.008$]。血红蛋白 (Hb)、CKD 分期、尿蛋白 (PRO) 亦是发生终点事件风险影响因素 ($P<0.05$)。**结论** 中药汤剂治疗可能有效降低 CKD 3-5 期患者终点事件发生风险, 延缓疾病进展。

[关键词] 慢性肾脏病; 中药汤剂; 终点事件; 回顾性队列研究

近年来, 慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 的患病率逐年升高, 最新研究数据表明, CKD 全球患病率高达 9.1%, CKD 3-5 期的患病率高达 4.1%^[1]。慢性肾脏病多为持续进展性疾病, 肾功能持续丧失, 最终可能导致肾脏替代治疗 (RRT) 和死亡。预测到 2030 年, 全球接受 RRT 的患者将达到 540 万人^[2], 到 2040 年, CKD 造成的死亡人数可能增至 220 万, 甚至增至 400 万^[1]。CKD 已成为世界各国面临的重要公共卫生问题。有研究显示, 中医药是 CKD 3-5 期非透析期常用的

治疗手段, 其疗效可能包括改善患者临床症状, 延缓疾病进展, 减少并发症发生, 提高患者生存质量等^[3], 但尚缺乏大量的循证医学证据加以支撑。本研究通过回顾性研究来观察中药汤剂治疗在延缓 CKD 3-5 期疾病进展、延迟终点事件发生方面的临床价值, 旨在为中医药治疗 CKD 3-5 期提供循证医学依据。本研究方案经广东省中医院伦理委员会批准 (伦理审批号: ZF2019-153-01), 并已在中国临床试验注册中心注册 (注册号: ChiCTR1900024633)。

1 资料

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究, 纳入 2010 年 3 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日在广东省中医院肾病科慢病

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2019YFE0196300); 广东省研究生教育创新计划项目 (2022XSLT016); 广州中医药大学“双一流”与高水平大学学科协同创新团队项目 (2021xk66)

✉ 通讯作者: wuyifan007@gzucm.edu.cn, (020)81887233

管理门诊首诊的 CKD 3-5 期非透析患者。根据患者是否接受中药汤剂治疗, 将患者分为中药汤剂组和非中药汤剂组。

1.2 纳入标准

1) 参照 2002 年美国国家肾脏基金会肾脏病预后质量倡议制定的指南 (NKF-K/DOQI) [4] 明确诊断为 CKD 3-5 期者; 2) 年龄 ≥ 18 岁; 3) 随访时间为 3 个月或以上; 4) 签署过慢性肾脏病自我管理知情同意书并同意使用资料者。

1.3 排除标准

1) 首次就诊已经进入 RRT (透析或移植) 者; 2) 病历资料严重缺失 (缺失数据超过 15%) 者。

2 方法

2.1 资料收集内容及方法

广东省中医院肾内科慢病管理门诊对 CKD 患者有固定的随访、宣教、评估流程。对于首次就诊的患者, 根据患者的意愿纳入慢病管理, 签署知情同意书, 收集基本信息, 包括性别、年龄、体重指数 (BMI)、居住地、付费方式、教育程度、工作状态、原发病、既往史, 并制定慢病管理方案。以后每隔 1 个月随访 1 次, 做治疗方案的调整和健康宣教, 每隔 3 个月采集实验室指标, 包括血常规、尿常规、肾功能等。若患者在慢病管理过程中发生终点事件 (透析或移植, 死亡), 则追溯患者发生终点事件的类型及时间。本研究以 2020 年 12 月 30 日前所能查到的最后一个时点的终点状态为准, 若发生终点事件则记录为到达终点, 并记录发生时间。若未发生终点事件, 则记录最后一次复诊时间。复合终点事件的定义 [5]: 1) 接受肾脏替代治疗 (血液透析、腹膜透析或肾移植); 2) 死亡。

2.2 倾向性评分匹配

由于 CKD 3-5 期患者未服用中药汤剂的病例数较少, 且 CKD 3-5 期患者的基线状态可能是本研究发生终点事件的影响因素, 因此采用倾向性评分匹配 (PSM) 的方法来消除两组之间的基线差异, 用于匹配的变量包括性别、年龄、BMI、居住地、付费方式、教育程度、工作状态、原发病、血红蛋白 (Hb)、CKD 分期、尿素 (Urea)、尿酸 (UA)、二氧化碳结合力 (CO_2CP)、尿潜血 (BLD)、尿蛋白 (PRO)、高血压病、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症、泌尿系结石、心血管疾病。将以上协变量用于多元 Logistic 回归模型为每位患者生成评分, 并使

用近邻法以 1:2 的比率, caliper 值 0.2, 根据得分对每个符合条件的受试者进行匹配, 获得一个匹配后的队列。对匹配后的队列进行基线分析, 计算匹配前后的标准差。

2.3 Kaplan-Meier 曲线分析

对匹配前后的队列采用 Kaplan-Meier 曲线分析比较两组患者终点事件发生的累积风险。

2.4 评估服用与未服用中药汤剂发生终点事件的风险

对匹配前后的队列采用单因素和多因素 COX 回归分析, 并控制潜在的混杂因素。纳入单因素 COX 回归分析的协变量包括: 是否服用中药汤剂、年龄、性别、BMI、居住地、付费方式、教育程度、工作状态、Hb、CKD 分期、Urea、UA、 CO_2CP 、BLD、PRO、原发病、既往史。将单因素回归分析结果中 $P < 0.05$ 的协变量纳入到多因素 COX 回归分析中。

2.5 统计学方法

本研究的部分变量含有缺失值, 采用多重差补的方法来填补缺失值, 以最大化统计能力和减少偏差。符合正态分布的连续型变量以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。不符合正态分布的连续变量以中位数 (四分位间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数 (百分比) 表示, 采用卡方检验或 Fisher 检验。统计分析采用的软件为 SPSS v. 24.0 和 R v. 3.6.2, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者筛选流程和基线特征

从广东省中医院肾脏病数据库中筛选出 2010 年 3 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日在广东省中医院肾内科慢病管理门诊首诊的 CKD 3-5 期患者 1517 例, 排除随访时间不够 3 个月的患者 250 例, 排除基本信息、用药信息、抽血结果缺失较多 (缺失率超过 15%) 的患者 482 例; 最终共纳入 785 例患者进行统计分析。785 例患者中位随访时间为 33 (20, 55) 个月, 其中非中药汤剂组患者 57 例, 中药汤剂组患者 728 例。

采用倾向性评分匹配方法, 按照 1:2 匹配, 匹配后的队列为非中药汤剂组患者 56 例, 中药汤剂组患者 111 例。本研究匹配前后两组患者基线特征见表 1。另外, 本研究部分变量含有缺失值。

BMI 的缺失值为 2.7%，教育程度的缺失值为 2.4%，CO₂CP 的缺失值为 5.9%，BLD 的缺失值为 8.9%，工作状态的缺失值为 10.1%，Hb 的缺失值为 1.0%，PRO 的缺失值为 1.4%。采用多重差补的方法填补缺失值。

表 1 两组慢性肾脏病 3-5 期非透析患者匹配前和匹配后基线特征 [例 (%)]

变量	匹配前				匹配后			
	非中药汤剂组 (57 例)	中药汤剂组 (728 例)	P 值	标准差	非中药汤剂组 (56 例)	中药汤剂组 (111 例)	P 值	标准差
年龄								
≤60 岁	29 (50.9)	433 (59.5)	0.204	0.174	29 (51.8)	50 (45.0)	0.410	0.135
>60 岁	28 (48.1)	295 (40.5)			27 (48.2)	61 (55.0)		
性别								
男	35 (61.4)	383 (52.6)	0.200	0.178	35 (62.5)	72 (64.9)	0.764	0.049
女	22 (37.6)	345 (47.4)			21 (37.5)	39 (35.1)		
BMI			0.177	0.284			0.626	0.213
<18.5	9 (15.8)	68 (9.3)			9 (16.1)	11 (9.9)		
18.5~23.9	24 (42.1)	401 (55.1)			23 (41.1)	47 (42.3)		
24.0~27.9	18 (31.6)	197 (27.1)			18 (32.1)	43 (38.8)		
≥28.0	6 (10.5)	62 (8.5)			6 (10.7)	10 (9.0)		
居住地								
广州市内	45 (78.9)	552 (75.8)	0.595	0.075	44 (78.6)	93 (83.8)	0.407	0.134
广州市外	12 (21.1)	176 (24.2)			12 (21.4)	18 (16.2)		
付费方式			0.134	0.291			0.353	0.242
自费	13 (22.8)	261 (35.9)			13 (23.2)	32 (28.8)		
医保	39 (68.4)	419 (57.5)			38 (67.9)	63 (56.8)		
公费医疗	5 (8.8)	48 (6.6)			5 (8.9)	16 (14.4)		
教育程度			0.994	0.066			0.849	0.192
小学或以下	10 (17.6)	128 (17.6)			10 (17.9)	20 (18.0)		
初中	15 (26.3)	198 (27.2)			14 (25.0)	35 (31.6)		
高中或中专	19 (33.3)	222 (30.5)			19 (33.9)	31 (27.9)		
大专	7 (12.3)	96 (13.2)			7 (12.5)	16 (14.4)		
大学及以上	6 (10.5)	84 (11.5)			6 (10.7)	9 (8.1)		
工作状态								
有工作	19 (33.3)	203 (27.9)	0.379	0.118	19 (33.9)	34 (30.6)	0.666	0.071
无工作	38 (66.7)	525 (72.1)			37 (66.1)	77 (69.4)		
原发病			0.096	0.370			0.700	0.240
原发性肾小球疾病	14 (24.6)	293 (40.2)			14 (25.0)	38 (34.2)		
继发性肾病 (排除糖尿病肾病)	10 (17.5)	86 (11.9)			10 (17.9)	16 (14.4)		
糖尿病肾病	9 (15.8)	76 (10.4)			9 (16.1)	12 (10.8)		
其他	5 (8.8)	43 (5.9)			4 (7.1)	8 (7.2)		
不明原因	19 (33.3)	230 (31.6)			19 (33.9)	37 (33.4)		
既往史								
高血压病	14 (24.6)	210 (28.8)	0.490	0.097	14 (25.0)	26 (23.4)	0.822	0.037
糖尿病	42 (73.7)	579 (79.5)	0.296	0.138	42 (75.0)	86 (77.5)	0.721	0.058
高尿酸血症	32 (56.1)	337 (46.3)	0.151	0.198	31 (55.4)	59 (53.2)	0.787	0.044
高脂血症	34 (59.6)	453 (62.2)	0.700	0.053	34 (60.7)	65 (58.6)	0.789	0.044
泌尿系结石	46 (80.7)	638 (87.6)	0.132	0.191	46 (82.1)	84 (75.7)	0.342	0.159
心血管疾病	44 (77.2)	634 (87.1)	0.036	0.261	44 (78.6)	90 (81.1)	0.701	0.063

注：BMI, 体重指数；CKD, 慢性肾脏病；Hb, 血红蛋白；Urea, 尿素；UA, 尿酸；CO₂CP, 二氧化碳结合力；BLD, 尿潜血；PRO, 尿蛋白。

续表 1 两组慢性肾脏病 3-5 期非透析患者匹配前和匹配后基线特征 [例 (%)]

变量	匹配前				匹配后			
	非中药汤剂组 (57 例)	中药汤剂组 (728 例)	<i>P</i> 值	标准差	非中药汤剂组 (56 例)	中药汤剂组 (111 例)	<i>P</i> 值	标准差
BLD			0.605	0.194			0.891	0.131
0 或±	31 (54.4)	357 (49.0)			30 (53.6)	55 (49.6)		
+	12 (21.0)	130 (17.9)			12 (21.4)	22 (19.8)		
++	9 (15.8)	163 (22.4)			9 (16.1)	23 (20.7)		
+++~++++	5 (8.8)	78 (10.7)			5 (8.9)	11 (9.9)		
PRO			0.283	0.288			0.789	0.170
0 或±	26 (45.6)	273 (37.5)			25 (44.7)	47 (42.4)		
+	12 (21.1)	126 (17.3)			12 (21.4)	19 (17.1)		
++	6 (10.5)	143 (19.6)			6 (10.7)	17 (15.3)		
+++~++++	13 (22.8)	186 (25.6)			13 (23.2)	28 (25.2)		
Hb								
正常	33 (57.9)	427 (58.7)	0.911	0.015	33 (58.9)	67 (60.4)	0.859	0.029
偏低	24 (42.1)	301 (41.3)			23 (41.1)	44 (39.6)		
CKD 分期			0.592	0.146			0.970	0.040
CKD 3 期	32 (56.1)	407 (55.9)			32 (57.1)	64 (57.7)		
CKD 4 期	18 (31.6)	198 (27.2)			17 (30.4)	32 (28.8)		
CKD 5 期	7 (12.3)	123 (16.9)			7 (12.5)	15 (13.5)		
Urea/mmol·L ⁻¹								
≤7.5	15 (26.3)	162 (22.3)	0.480	0.095	15 (26.8)	26 (23.4)	0.634	0.078
>7.5	42 (73.7)	566 (77.7)			41 (73.2)	85 (76.6)		
UA								
正常	16 (28.1)	184 (25.3)	0.641	0.063	16 (28.6)	27 (24.3)	0.553	0.096
偏高	41 (71.9)	544 (74.7)			40 (71.4)	84 (75.7)		
CO ₂ CP/mmol·L ⁻¹								
≤22	43 (75.4)	516 (70.9)	0.464	0.103	42 (75.0)	83 (74.8)	0.975	0.005
>22	14 (24.6)	212 (29.1)			14 (25.0)	28 (25.2)		

注：BMI, 体重指数；CKD, 慢性肾脏病；Hb, 血红蛋白；Urea, 尿素；UA, 尿酸；CO₂CP, 二氧化碳结合力；BLD, 尿潜血；PRO, 尿蛋白。

3.2 倾向性评分匹配前两组患者生存分析结果

共有 206 例 CKD 3-5 期患者发生了终点事件，包括 21 例非中药汤剂组患者和 185 例中药汤剂组患者。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示，中药汤剂组 CKD 3-5 期患者累积终点事件发生率显著低于非中药汤剂组 CKD 3-5 期患者 (log-rank test, *P*=0.029)，见图 1。

3.3 倾向性评分匹配前患者发生终点事件风险的单因素和多因素 COX 回归分析结果

单因素 COX 回归分析结果显示，中药汤剂、年龄、付费方式、工作状态、Hb、CKD 分期、Urea、UA、CO₂CP、PRO、原发病、高血压病可能是影响 CKD 3-5 期患者终点事件发生的影响因素 (*P*<0.05)。多因素 COX 回归结果显示，中药汤剂组 CKD 3-5 期患者发生终点事件的风险明显低于非中药汤剂组 CKD 3-5 期患者 (*P*=0.001)；年龄>

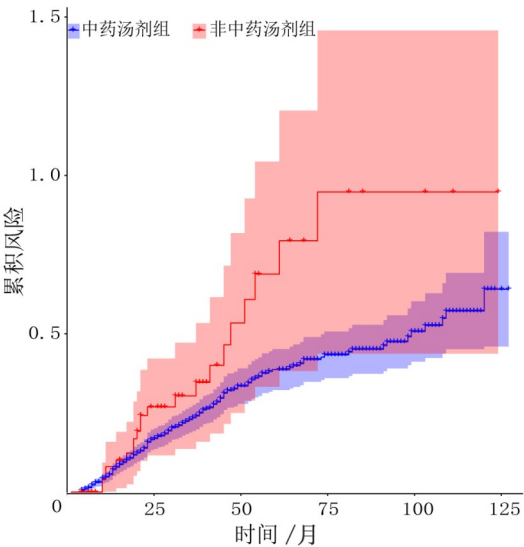


图 1 倾向性评分匹配前两组慢性肾脏病 3-5 期非透析患者累积风险曲线

60 岁的患者发生终点事件的风险显著低于 ≤ 60 岁的患者 ($P=0.014$); Hb 偏低的患者发生终点事件的风险显著高于 Hb 正常的患者 ($P<0.001$); 与 CKD 3 期患者相比, CKD 4 期、CKD 5 期患者发生终点事件的风险均显著升高 (均 $P<0.001$); Urea $>7.5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者发生终点事件的风险显著高于 Urea $\leq 7.5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者 ($P=0.007$); 与 PRO 为

0 或 $\pm$ 的患者相比, PRO 为++和+++~++++的患者发生终点事件的风险均显著升高 ($P=0.002$, $P<0.001$); 与原发病为原发性肾小球疾病的患者相比, 原发病不明原因的患者发生终点事件的风险更低 ($P=0.023$); 合并高血压病患者发生终点事件的风险显著高于无高血压病的患者 ($P<0.001$)。详见表 2。

表 2 匹配前慢性肾脏病 3-5 期非透析患者发生终点事件的单因素、多因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
	未调整 HR (95%CI)	P 值	调整后 HR (95%CI)	P 值
非中药汤剂组 (参照)				
中药汤剂组	0.61 (0.39, 0.96)	0.031	0.45 (0.28, 0.72)	0.001
年龄				
≤ 60 岁 (参照)				
> 60 岁	0.55 (0.41, 0.74)	<0.001	0.65 (0.46, 0.92)	0.014
性别				
男 (参照)				
女	1.09 (0.83, 1.44)	0.530	-	-
付费方式				
自费 (参照)				
医保	0.95 (0.71, 1.27)	0.733	1.22 (0.89, 1.68)	0.225
公费医疗	0.42 (0.19, 0.91)	0.028	1.01 (0.44, 2.30)	0.988
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$				
18.5~23.9 (参照)				
< 18.5	1.32 (0.86, 2.02)	0.206	-	-
24.0~27.9	0.90 (0.64, 1.25)	0.512	-	-
≥ 28	0.99 (0.59, 1.64)	0.954	-	-
居住地				
广州市内 (参照)				
广州市外	1.05 (0.75, 1.47)	0.766	-	-
教育程度				
小学或以下 (参照)				
初中	1.29 (0.85, 1.98)	0.234	-	-
高中或中专	1.15 (0.75, 1.75)	0.523	-	-
大专	0.91 (0.53, 1.57)	0.738	-	-
大学及以上	0.96 (0.55, 1.67)	0.871	-	-
工作状态				
有 (参照)				
无	0.68 (0.51, 0.91)	0.010	0.89 (0.63, 1.26)	0.515
原发病				
原发性肾小球疾病 (参照)				
继发性肾病 (排除糖尿病肾病)	0.80 (0.51, 1.25)	0.328	0.70 (0.43, 1.13)	0.145
糖尿病肾病	1.56 (1.05, 2.30)	0.026	1.27 (0.83, 1.94)	0.281
其他	0.92 (0.53, 1.62)	0.782	0.88 (0.48, 1.61)	0.666
不明原因	0.58 (0.40, 0.84)	0.004	0.63 (0.43, 0.94)	0.023

注: BMI, 体重指数; CKD, 慢性肾脏病; Hb, 血红蛋白; Urea, 尿素; UA, 尿酸; CO_2CP , 二氧化碳结合力; BLD, 尿潜血; PRO, 尿蛋白。

续表 2 匹配前慢性肾脏病 3-5 期非透析患者发生终点事件的单因素、多因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
	未调整 HR (95%CI)	P 值	调整后 HR (95%CI)	P 值
既往史				
高血压病	3.33 (2.24, 4.97)	<0.001	2.25 (1.46, 3.47)	<0.001
糖尿病	1.14 (0.82, 1.57)	0.442	-	-
高尿酸血症	1.08 (0.82, 1.42)	0.584	-	-
高脂血症	0.84 (0.63, 1.11)	0.221	-	-
泌尿系统结石	1.23 (0.85, 1.80)	0.277	-	-
心血管疾病	1.42 (0.98, 2.06)	0.065	-	-
Hb				
正常 (参照)				
偏低	3.33 (2.50, 4.43)	<0.001	2.02 (1.48, 2.75)	<0.001
CKD 分期				
CKD 3 期 (参照)				
CKD 4 期	5.00 (3.40, 7.35)	<0.001	2.77 (1.82, 4.24)	<0.001
CKD 5 期	20.69 (14.02, 30.54)	<0.001	11.27 (7.04, 18.02)	<0.001
Urea/mmol·L ⁻¹				
≤7.5 (参照)				
>7.5	9.36 (4.61, 18.99)	<0.001	2.80 (1.32, 5.93)	0.007
UA				
正常 (参照)				
偏高	1.67 (1.17, 2.39)	0.005	1.13 (0.78, 1.63)	0.524
CO ₂ CP/mmol·L ⁻¹				
≤22 (参照)				
>22	2.46 (1.87, 3.26)	<0.001	0.84 (0.61, 1.15)	0.273
BLD				
0 或 ± (参照)				
+	1.42 (0.98, 2.05)	0.066	-	-
++	1.32 (0.94, 1.87)	0.110	-	-
+++~++++	1.33 (0.85, 2.09)	0.211	-	-
PRO				
0 或 ± (参照)				
+	1.82 (1.08, 3.07)	0.024	0.96 (0.56, 1.64)	0.868
++	4.33 (2.77, 6.79)	<0.001	2.15 (1.33, 3.47)	0.002
+++~++++	6.73 (4.46, 10.16)	<0.001	2.91 (1.83, 4.64)	<0.001

注: BMI, 体重指数; CKD, 慢性肾脏病; Hb, 血红蛋白; Urea, 尿素; UA, 尿酸; CO₂CP, 二氧化碳结合力; BLD, 尿潜血; PRO, 尿蛋白。

3.4 倾向性评分匹配后两组患者生存分析结果

共有 47 例 CKD 3-5 患者发生了终点事件, 包括 21 例非中药汤剂组患者和 26 例中药汤剂组患者。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示, 中药汤剂组 CKD 3-5 期患者的累积终点事件发生率显著低于非中药汤剂组 CKD 3-5 期患者 (log-rank test, $P=0.040$), 见图 2。

3.5 匹配后患者发生终点事件风险的单因素和多因素 COX 回归分析结果

单因素 COX 回归分析结果显示: 中药汤剂、Hb、CKD 分期、Urea、UA、CO₂CP、BLD、PRO、原发病、高血压病、糖尿病、心血管疾病可能是影响 CKD 3-5 期患者终点事件发生的影响因素 ($P<$

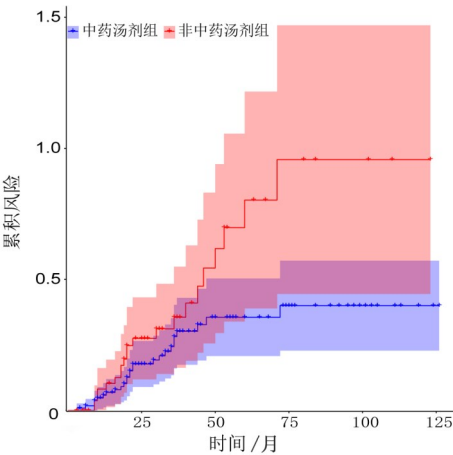


图 2 倾向性评分匹配后两组慢性肾脏病 3-5 期非透析患者累积风险曲线

0.05)。多因素 COX 回归分析结果显示, 中药汤剂组患者发生终点事件的风险明显低于非中药汤剂组患者 ($P=0.008$); Hb 偏低的患者发生终点事件的风险显著高于 Hb 正常的患者 ($P=0.005$); 与 CKD

3 期患者相比, CKD 5 期患者发生终点事件的风险显著升高 ($P<0.001$)。与 PRO 为 0 或±的患者相比, PRO 为+++~++++的患者发生终点事件的风险显著升高 ($P=0.005$)。详见表 3。

表3 匹配后慢性肾脏病3-5期非透析患者发生终点事件的单因素、多因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
	未调整 HR (95%CI)	P 值	调整后 HR (95%CI)	P 值
非中药汤剂组 (参照)				
中药汤剂组	0.55 (0.31, 0.98)	0.044	0.35 (0.16, 0.76)	0.008
年龄				
≤60 岁 (参照)				
>60 岁	0.60 (0.34, 1.08)	0.086	—	—
性别				
男 (参照)				
女	1.24 (0.69, 2.21)	0.472	—	—
BMI/kg·m ⁻²				
18.5~23.9 (参照)				
<18.5	1.20 (0.53, 2.73)	0.663	—	—
24.0~27.9	0.86 (0.45, 1.66)	0.655	—	—
≥28	0.67 (0.20, 2.26)	0.520	—	—
居住地				
广州市内 (参照)				
广州市外	0.33 (0.10, 1.07)	0.065	—	—
付费方式				
自费 (参照)				
医保	2.03 (0.95, 4.37)	0.069	—	—
公费医疗	0.56 (0.12, 2.65)	0.466	—	—
教育程度				
小学或以下 (参照)				
初中	0.77 (0.33, 1.81)	0.554	—	—
高中或中专	0.88 (0.38, 2.00)	0.753	—	—
大专	1.02 (0.38, 2.73)	0.973	—	—
大学及以上	0.68 (0.18, 2.51)	0.563	—	—
工作状态				
有 (参照)				
无	0.88 (0.48, 1.60)	0.666	—	—
原发病				
原发性肾小球疾病 (参照)				
继发性肾病 (排除糖尿病肾病)	1.86 (0.75, 4.61)	0.180	0.45 (0.14, 1.49)	0.190
糖尿病肾病	3.93 (1.81, 8.53)	0.001	2.87 (0.53, 15.66)	0.223
其他	1.12 (0.32, 3.97)	0.862	2.14 (0.43, 10.60)	0.352
不明原因	0.85 (0.37, 1.98)	0.710	0.48 (0.16, 1.42)	0.186
既往史				
高血压病	4.25 (1.52, 11.85)	0.006	2.09 (0.59, 7.37)	0.252
糖尿病	2.11 (1.17, 3.84)	0.014	0.84 (0.19, 3.67)	0.817
高尿酸血症	0.73 (0.40, 1.33)	0.307	—	—
高脂血症	0.92 (0.51, 1.67)	0.788	—	—

注: BMI, 体重指数; CKD, 慢性肾脏病; Hb, 血红蛋白; Urea, 尿素; UA, 尿酸; CO₂CP, 二氧化碳结合力; BLD, 尿潜血; PRO, 尿蛋白。

续表 3 匹配后慢性肾脏病 3-5 期非透析患者发生终点事件的单因素、多因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归		多因素 COX 回归	
	未调整 HR (95%CI)	P 值	调整后 HR (95%CI)	P 值
泌尿系统结石	1. 28 (0. 66, 2. 46)	0. 469	—	—
心血管疾病	2. 19 (1. 15, 4. 17)	0. 016	1. 16 (0. 49, 2. 73)	0. 732
Hb				
正常 (参照)				
偏低	3. 81 (2. 08, 7. 00)	<0. 001	3. 67 (1. 49, 9. 06)	0. 005
CKD 分期				
CKD 3 期 (参照)				
CKD 4 期	5. 25 (2. 43, 11. 35)	<0. 001	2. 52 (0. 88, 7. 18)	0. 085
CKD 5 期	24. 91 (10. 81, 57. 40)	<0. 001	37. 72 (10. 78, 131. 96)	<0. 001
Urea/mmol·L ⁻¹				
≤7. 5 (参照)				
>7. 5	5. 214 (1. 62, 16. 80)	0. 006	1. 978 (0. 43, 9. 09)	0. 381
UA				
正常 (参照)				
偏高	4. 81 (1. 76, 13. 42)	0. 003	1. 48 (0. 40, 5. 53)	0. 558
CO ₂ CP/mmol·L ⁻¹				
≤22 (参照)				
>22	2. 52 (1. 41, 4. 49)	0. 002	0. 81 (0. 39, 1. 69)	0. 580
BLD				
0 或± (参照)				
+	2. 39 (1. 20, 4. 78)	0. 014	1. 15 (0. 41, 3. 17)	0. 794
++	1. 33 (0. 62, 2. 87)	0. 463	1. 05 (0. 43, 2. 60)	0. 908
+++~++++	1. 05 (0. 36, 3. 10)	0. 923	1. 41 (0. 38, 5. 23)	0. 606
PRO				
0 或± (参照)				
+	4. 86 (1. 46, 16. 16)	0. 010	0. 71 (0. 15, 3. 42)	0. 664
++	7. 29 (2. 19, 24. 22)	0. 001	1. 61 (0. 30, 8. 61)	0. 576
+++~++++	16. 23 (5. 66, 46. 52)	<0. 001	7. 17 (1. 83, 28. 06)	0. 005

注: BMI, 体重指数; CKD, 慢性肾脏病; Hb, 血红蛋白; Urea, 尿素; UA, 尿酸; CO₂CP, 二氧化碳结合力; BLD, 尿潜血; PRO, 尿蛋白。

4 讨论

本研究以 CKD 3-5 期非透析患者为研究对象, 回顾性收集了 785 例患者临床资料, 其中非中药汤剂组患者 57 例, 中药汤剂组患者 728 例。因研究单位为中医院, 因此 CKD 3-5 期患者中药汤剂的使用率高达 92. 7%。本研究结果显示, 无论是匹配前、匹配后, 相较于非中药汤剂组患者, 中药汤剂组患者发生终点事件的风险均明显降低, 且 Kaplan-Meier 曲线也显示中药汤剂组 CKD 3-5 期患者终点事件累积发生率显著低于非中药汤剂组。本团队既往的一项前瞻性多中心非随机对照研究^[6]结果显示, 相较于西医治疗, 中西医结合治疗可显著降低透析事件的发生率 (HR: 0. 32, 95%CI: 0. 21, 0. 48), 延缓进入透析的时间。另有研究结果也显示, 与不接受中医药治疗的 CKD 患者相比, 接受

中医药治疗的患者发生死亡的风险更低 (HR: 0. 6, 95%CI: 0. 4, 0. 7)^[7], 发生终末期肾脏病 (ESRD) 的风险更低 (HR: 0. 41, 95%CI: 0. 37, 0. 46)^[8], 生存率更高 ($P<0. 004$)^[9]。即使是糖尿病肾病患者, 使用中医药治疗也有着更低的 ESRD 发生率 (HR: 0. 81, 95%CI: 0. 78, 0. 84) 和死亡率 (HR: 0. 48, 95%CI: 0. 47, 0. 50)^[10]。本研究结果与上述研究结果基本一致, 说明中药汤剂口服可降低 CKD 3-5 期患者终点事件的发生, 提高生存情况, 为中医药有效治疗 CKD 提供了循证医学依据。

另外, 本研究匹配后的多因素 COX 回归分析结果还显示, Hb 偏低的患者发生终点事件的风险显著高于 Hb 正常的患者。既往研究也显示, Hb 水平偏低的 CKD 3-5 期患者发生死亡、ESRD 及心血

管疾病的风险明显增加^[11-12]；相较于非贫血的患者，贫血患者发生肾脏替代治疗或死亡的风险是非贫血患者的 1.3 倍^[13]。与 CKD 3 期患者相比，CKD 5 期患者发生终点事件的风险显著升高，说明 CKD 分期越高，疾病进展速度越快，发生终点事件的风险越高。Marks 等^[14] 研究结果发现，蛋白尿的增加与 CKD 疾病进展、RRT 发生密切相关。一项针对 5586 例 CKD 患者的回顾性队列研究^[15] 结果也提示，蛋白尿与 CKD 患者发生 RRT 及死亡事件的风险增高有关。本研究结果显示，与 PRO 为 0 或±的患者相比，PRO 为+++~++++的患者发生终点事件的风险显著升高，提示蛋白尿水平较高的 CKD 患者更容易进展至 ESRD，最终进入透析或死亡。

慢性肾脏病根据其临床症状，可归属于中医学“关格”“溺毒”“水肿”“肾风”“癃闭”等范畴^[16]，其基本病机为脾肾气虚，水湿瘀阻。肾为先天之本，肾主水，调节全身水液代谢，肾脏的功能受损，则气化失职，开阖失度，引起水液代谢障碍。脾胃为后天之本，气血生化之源，脾胃功能受损，则水谷精微不得输布，水湿停聚，湿浊内生，湿邪久蕴则生痰，入络则致瘀，湿、痰、瘀之邪长期留于体内则成毒素^[17]。故治疗上应重视调理脾肾，补脾益肾以治其本，活血利湿以治其标。本研究结果显示，服用中药汤剂治疗可能有效降低 CKD 3-5 期非透析患者终点事件的发生率，延缓患者的疾病进展，但存在一定的不足：第一，本研究最后收集的数据显示服用中药汤剂者和未服用中药汤剂者的比例严重不均，虽然用了倾向性评分匹配的方法，但是大大缩小了用于统计分析的样本量，降低了统计效能。第二，本研究没有进一步去分析患者中药治疗的具体方案和处方，无法指导临床具体用药。第三，本研究没有收集患者的生活方式等详细信息，因此不能明确服用中药汤剂治疗的患者是否倾向于保持更健康的生活方式，这在一定程度上也会延缓 CKD 疾病的进展。第四，本研究未收集患者的西药使用情况，因此不能明确两组患者合理使用西药的情况下中药汤剂对疾病进展的影响。因此，未来还需要更大样本量、更长随访时间的前瞻性研究来进一步证明。

参考文献

[1]GBD chronic kidney disease collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2020, 10225 (395): 709-733.

[2]LIYANAGE T, NINOMIYA T, JHA V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review[J]. Lancet, 2015, 385(9981):1975-1982.

[3]MARKELL MS. Potential benefits of complementary medicine modalities in patients with chronic kidney disease [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2005, 12(3):292-299.

[4]National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (2 Suppl 1):S1-S266.

[5]JOHNSON ES, THORP ML, YANG X, et al. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(4):559-565.

[6]WU Y, LI C, ZHANG L, et al. Effectiveness of Chinese herbal medicine combined with Western medicine on deferring dialysis initiation for nondialysis chronic kidney disease stage 5 patients: a multicenter prospective nonrandomized controlled study [J]. Ann Transl Med, 2021, 9 (6):490-508.

[7]HSIEH CF, HUANG SL, CHEN CL, et al. Non-aristolochic acid prescribed Chinese herbal medicines and the risk of mortality in patients with chronic kidney disease: results from a population-based follow-up study [J]. BMJ Open, 2014, 4(2):e4033-e4041.

[8]LIN MY, CHIU YW, CHANG JS, et al. Association of prescribed Chinese herbal medicine use with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2015, 88(6):1365-1373.

[9]HUANG KC, SU YC, SUN MF, et al. Chinese herbal medicine improves the long-term survival rate of patients with chronic kidney disease in Taiwan: a nationwide retrospective population-based cohort study [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(3):1117-1127.

[10]CHEN HY, PAN HC, CHEN YC, et al. Traditional Chinese medicine use is associated with lower end-stage renal disease and mortality rates among patients with diabetic nephropathy: a population-based cohort study[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):81-94.

[11]HOSHINO J, MUENZ D, ZEE J, et al. Associations of Hemoglobin levels with health-related quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD [J]. J Ren Nutr, 2020, 30 (5):404-414.

[12]YAMAMOTO T, MIYAZAKI M, NAKAYAMA M, et al. Impact of hemoglobin levels on renal and non-renal

- clinical outcomes differs by chronic kidney disease stages: the Gonryo study[J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(4):595-602.
- [13]JOHNSON ES, THORP ML, YANG XM, et al. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(4):559-565.
- [14]MARKS A, FLUCK N, PRESCOTT GJ, et al. Definitions of progression in chronic kidney disease: predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with a 6 year follow-up [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(2):333-341.
- [15]METHVEN S, MACGREGOR MS, TRAYNOR JP, et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(1):21-28.
- [16]陈英兰, 毕礼明, 杜浩昌. 中医古文献对慢性肾衰竭病名的认识[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6):1011-1012.
- [17]王洋, 高继宁, 张敏继. 中医药治疗慢性肾衰竭研究进展[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(1):93-95.

Effect of Oral Chinese Medicine Decoction on Endpoint Events in Non-dialysis Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study

ZHANG Min¹, XU Xueyi¹, FU Lizhe², TANG Fang², JIE Xina², LIU Xusheng², WU Yifan²

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of Chinese medicine decoction (CMD) on endpoint events in non-dialysis patients with stage 3-5 chronic kidney disease(CKD). **Methods** Data of patients who had a first visit to the Chronic Disease Management Clinic at the Nephrology Department of the Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine between March 1st, 2010 and May 20th, 2019 were retrospectively collected, and patients were divided to the CMD group and the non-CMD group according to previous CMD history. The basic information, laboratory indicators and endpoint events (dialysis or transplantation, death) were collected. The endpoint status at the last time point before December 30th, 2020 was recorded, and if an endpoint event occurs, it will be recorded as reaching the endpoint. Propensity score matching (PSM) was used to balance the baseline differences, and Kaplan-Meier curve analysis was used to compare the cumulative endpoint event rates of the two groups before and after matching. Univariate and multivariate COX regression analysis was performed to analyze the influence of oral administration of CMD and other factors on the occurrence of endpoint events before and after PSM. **Results** Before matching, 185 out of 728 cases in the CMD group, and 21 out of 57 cases in the non-CMD group had endpoint events. The proportions changed into 26/111 and 21/56 after matching. Kaplan-Meier curve analysis showed that the incidence rate of cumulative endpoint events in the CMD group was significantly lower than that of non-CMD group either before or after matching (before matching: $P = 0.029$; after matching: $P = 0.040$). Multivariate Cox regression showed that patients in the CMD group had a significantly lower risk of endpoint events compared to those in the non-CMD group either before ($HR = 0.45$; $95\%CI: 0.28, 0.72$; $P = 0.001$) or after PSM ($HR = 0.35$; $95\%CI: 0.16, 0.76$; $P = 0.008$). Hemoglobin, CKD stage, and urine protein were also risk factors for the occurrence of endpoint events ($P < 0.05$). **Conclusion** Oral administration of CMD might effectively reduce the incidence of endpoint events and delay the disease progression in patients with stages 3-5 CKD.

Keywords chronic kidney disease; Chinese medicine decoctions; endpoint events; retrospective cohort study

(收稿日期: 2022-02-08; 修回日期: 2022-05-30)

[编辑: 叶晨]