

· 数据挖掘 ·

黄连解毒汤单独用药及联合用药对2型糖尿病 治疗效果的 Meta 分析

陈一君¹, 吴庆光^{1*}, 刘颖², 熊森林³

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广东省药品不良反应监测中心, 广州 510080;
3. 清华大学医院管理研究院, 广东深圳 518000)

[摘要] 目的:系统评价黄连解毒汤单用及联合糖尿病基础药物两种用药方式治疗2型糖尿病的效果。方法:计算机检索中国知网,万方数据库,维普中文期刊全文数据库,VIP, Pubmed, Elsevier science Direct 电子期刊, Cochrane 图书馆, 筛选出有关黄连解毒汤治疗糖尿病的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)。由两名评价员对文献进行筛选、评价和资料提取,并使用 RevMan5.3 软件以及 Stata SE12.0 进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 个 RCT 共 1 022 例患者。Meta 分析结果显示单独用药亚组能降低糖化血红蛋白(HbA1c) [MD = -0.04, 95% CI(-0.60, -0.68)], 空腹血糖(FPG) [MD = -0.21, 95% CI(-0.81, 0.38)], 餐后 2 小时血糖(2hPG) [MD = -0.30, 95% CI(-0.98, 0.37)] 水平的效果以及降糖的有效率(OR = 1.22, 95% CI(0.74, 2.03)] 与对照组相当;降糖有效率合并为 84.8%。体质量指数(BMI)的降低 [MD = -0.18, 95% CI(-0.29, 0.66)], 减肥有效率(OR = 1.04, 95% CI(0.61, 1.78)] 与对照组相当;减肥有效率合并为 74.8%。联合用药亚组能明显降低 HbA1c [MD = 0.53, 95% CI(0.33, 0.73)], 2hPG [MD = 1.86, 95% CI(1.59, 2.14)] 水平的效果明显优于对照组, 差异有统计学意义;降低 FPG 水平 [MD = 1.21, 95% CI(-0.02, 2.43)] 的效果则对照组相当。降糖有效率 [OR = 3.89, 95% CI(2.18, 6.93)] 优于对照组, 差异有统计学意义;降糖有效率合并为 90.8%。BMI 的降低 [MD = 0.17, 95% CI(-0.97, 1.31)], 减肥有效率 [OR = 2.50, 95% CI(0.74, 8.50)] 与对照组相当;减肥有效率为 83.3%。结论:黄连解毒汤单独使用治疗 2 型糖尿病效果与二甲双胍相当。在联合糖尿病基础药物治疗中加用黄连解毒汤能有效地降低 2 型糖尿病患者 Hb1Ac 和 2hPG 水平, 提示可适用于早期 HbA1c < 7.3% 的 2 型糖尿病。但是由于研究缺乏且方法学质量较低, 这一系统评估的结果仍然需要更多的高质量大规模的 RCT 来进一步验证。

[关键词] 黄连解毒汤; 2 型糖尿病; Meta 分析

[中图分类号] R22; R24; R287.6; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)10-0212-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181041

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180313.1013.002.html>

[网络出版时间] 2018-03-13 13:21

Efficacy of Single Administration of Huanglian Jiedu Tang and Combined Administration with Basic Medicine for Type 2 Diabetes of Meta-analysis

CHEN Yi-jun¹, WU Qing-guang^{1*}, LIU Ying², XIONG Sen-lin³

(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Center for ADR Monitoring of Guangdong, Guangzhou 510080, China;

3. Hospital Management Research Institute, Tsinghua University, Shenzhen 518000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of single administration of Huanglian Jiedu Tang and combined administration with basic medicine for type 2 diabetes (T2D). **Method:** All of randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy of single administration and combined administration of Huanglian Jiedu Tang in

[收稿日期] 20171122(021)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2015A030401061)

[第一作者] 陈一君, 在读硕士, 从事临床中药学研究, E-mail: jocel11@163.com

[通信作者] * 吴庆光, 教授, 硕士生导师, 从事临床中药学研究, E-mail: zyx321@gzucm.edu.cn

treating T2D were collected through CNKI, Wanfang Data, two Chinese periodical full text databases (CJDF and VIP), Pubmed, Elsevier science Direct electronic journal, and Cochrane library. The assessment of methodological quality and data extraction of the included studies were performed independently by two reviewers, and the Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3 software and stata SE 12.0 software. **Result:** A total of 12 RCTs involving 1 022 patients were included. According to meta-analysis, subgroup with single administration of Huanglian Jiedu Tang showed the reduction of HbA1c [MD = - 0.04, 95% CI (- 0.60, - 0.68)], FPG [MD = - 0.21, 95% CI (- 0.81, 0.38)], 2hPG [MD = - 0.30, 95% CI (- 0.98, 0.37)], and the effective rate of reducing blood sugar [OR = 1.22, 95% CI (0.74, 2.03)], which reached 84.8%, were equivalent to the control group without significant difference. The reduction of BMI [MD = - 0.18, 95% CI (- 0.29, 0.66)] and effective rate of losing weight [OR = 1.04, 95% CI (0.61, 1.78)], which reached 74.8%, were also equivalent to the control group without significant difference; subgroup of combined administration of Huanglian Jiedu Tang showed the reduction of HbA1c [MD = 0.53, 95% CI (0.33, 0.73)], 2hPG [MD = 1.86, 95% CI (1.59, 2.14)], effective rate of reducing blood sugar [OR = 3.89, 95% CI (2.18, 6.93)], which reached 90.8%, were significantly higher than the control group, but the reduction of FPG [MD = 1.21, 95% CI (- 0.02, 2.43)] was equivalent to the control group without significant difference. The reduction of BMI [MD = 0.17, 95% CI (- 0.97, 1.31)] and effective rate of losing weight [OR = 2.50, 95% CI (0.74, 8.50)], which reached 83.3%, were also equivalent to the control group without significant difference. **Conclusion:** The efficacy of single administration of Huanglian Jiedu Tang for T2D is equivalent to Metformin. The combined administration of Huanglian Jiedu Tang with basic medicine for diabetes could reduce Hb1Ac and 2hPG obviously, which suggests that The combined administration of Huanglian Jiedu Tang could be beneficial for early-stage T2D with HbA1c < 7.3%. However, due to the insufficiency of the included studies and the low methodology quality, the results of the system evaluation still need to be further verified by more high-quality large RCTs.

[**Key words**] Huanglian Jiedu Tang; type 2 diabetes; Meta-analysis

黄连解毒汤是苦寒直折亢热方剂之典范,其构成为黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味中药,药材重苦寒,主治三焦实热火毒证,具有泻亢盛之火,救灼伤之阴的功效。最早出自东晋葛洪的《肘后备急方》。而方名兼备则于唐朝王焘所著的《外台秘要》才有记载。近年来的研究发现,黄连解毒汤有降血糖、调脂等功效,黄连的降血糖的作用已经得到了证实^[1-3],但由于黄连大苦大寒之性,黄连解毒汤在糖尿病的临床治疗中并未大量使用也备受忽略。

目前,关于黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病的研究以基础研究为主,而临床研究及报道存在病例数少、连续变量只对基线值和终末值分别比较,导致临床试验提出的结论稳定性不足,Meta 分析可以综合样本量并使用连续变量的变化量进行合并从而得出更为可靠的结论。黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病主要有单独用药或者联用糖尿病基础药物(口服降糖化学药、胰岛素)2 种使用方式,2 种方式在降糖或减肥方面均存在与对照组疗效相当或者优于对照组的报道,因此对于黄连解毒汤单用或联合使用的效果是

否能优于对照组尚没有统一论。本研究旨在采用 Meta 分析,对 2 型糖尿病治疗中黄连解毒汤在单独用药和联用基础药物的疗效均进行系统评价,以期对 2 型糖尿病治疗中使用黄连解毒汤进行治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 试验设计 纳入研究需为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),研究中是否采用盲法,病例是否存在失访均不做要求。

1.1.2 研究对象 明确诊断为 2 型糖尿病的患者,年龄需大于 18 岁,性别及病程不限。

1.1.3 干预措施 实验组干预措施为黄连解毒汤单独使用或联合使用糖尿病常规用药(胰岛素、二甲双胍)治疗 2 型糖尿病的随机对照试验。黄连解毒汤临症可有所加减,失眠的患者酌量加酸枣仁;便秘的患者酌量加芒硝、大黄;腹胀的患者酌量加半夏、厚朴。对照组使用二甲双胍、基础胰岛素单用或联用进行治疗。多组病例的临床试验中挑选符合要

求的两组进行对比。按照实验组是否单独使用黄连解毒汤进行治疗分为单独用药亚组、联合用药亚组。

1.1.4 结局指标

1.1.4.1 降糖效果评价 ①糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin alc, HbA1c), 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG), 餐后 2 h 血糖 (2 hours postprandial blood glucose, 2hPG)。由于文献只报道了基础和终末的值,故本文采用了糖化血红蛋白水平降低量 HbA1cR (HbA1c 降低量), FPGR (FPG 降低量), 2hPGR (2hPG 降低量) 的概念^[4]。以 HbA1c 为例,对于只报道了基础 HbA1c 和终末 HbA1c 的研究,HbA1cR 和 SDHbA1c 按照以下公式进行计算:

$$\text{HbA1cR} = \text{HbA1c}_{\text{baseline}} - \text{HbA1c}_{\text{end point}}$$

$$\text{SDHbA1c} = (\text{SD}_{\text{baseline}}^2 + \text{SD}_{\text{end point}}^2 - 2\text{SD}_{\text{baseline}}\text{SD}_{\text{end point}})^{1/2}$$

FPGR, SDFPG, 2hPGR, SD2hPGR 采用相同方法进行计算。

②降糖有效率计算参照降糖疗效标准^[5]。显著,治疗后 FPG < 7.0 mmol·L⁻¹, 或 2hPG < 7.8 mmol·L⁻¹, 或血糖较治疗前减低 > 30%;有效,治疗后 FPG < 8.3 mmol·L⁻¹, 或 2hPG < 11.0 mmol·L⁻¹, 或血糖较治疗前减低 10% ~ 30%;无效,血糖下降水平未及以上标准者。有效率 = (显著 + 有效) / n × 100%。

1.1.4.2 减肥效果评价 ①体质量指数 (body mass index, BMI)。由于文献只报道了基础和终末的值,故本文采用了 BMI 降低量即 BMIR (BMI Reduction) 概念, BMIR, SDBMI 计算方法同上述 HbA1c 采用方法。②减肥有效率计算参照减肥效果评价标准。显著,治疗后体质量减低 ≥ 5% 或体质量指数减低 ≥ 1%;有效,治疗后体质量降低减低 3% ~ 5% 或 BMI 减低 0.5% ~ 1.0%;无效:未达到以上标准者。有效率 = (显著 + 有效) / n × 100%。

1.1.5 排除标准 ①试验的设计不严格,疾病的诊断判定的标准不规范或疗效判定准则不科学;②原始文献的结局指标或变量和其余文献有差异;③重复发表的研究。

1.2 文献检索 以“黄连解毒汤”,“Huanglian Jiedu Tang”作为检索关键词,在中国知网、万方数据库、维普中文期刊全文数据库, VIP, Pubmed, Elsevier science Direct 电子期刊, Cochrane 图书馆的数据库进行有关的临床研究文献的检索,筛选出建库以来所有关于治疗 2 型糖尿病的 RCT 研究。

1.3 资料提取 分别由两名评价员独立阅读符合纳入标准的文献全文,评估文献的方法学质量并提取资料,交叉进行核对。对产生的分歧进行讨论解决并请第三人进行评定。资料提取内容有研究的第一作者、发表年份、药物干预、治疗成效等。

1.4 纳入文献的质量评价 使用 Cochrane Cooperation 的偏倚风险评估量表对纳入的 RCT 进行方法学质量评估,包括随机分配方法、分配隐藏、盲法 (执行和检测的偏倚)、结果完整性、选择性报告、其他偏倚来源 6 个部分。如全部项目均评价为低偏倚风险,即为低偏倚风险;如一个或以上的项目评价为高偏倚风险,即为高偏倚风险;存在一个或者多个项目的评价,或大部分研究该结局指标记为不清楚,即为偏倚风险不确定。

1.5 统计分析 使用 Cochrane Cooperation 的 RevMan5.3 版软件对纳入研究中的黄连解毒汤组及对照组指标数据进行分析。对于 HbA1cR, FPGR, 2hPGR, BMIR 连续型变量选用加权均数差值 (MD) 及其 95% CI, 对降糖有效率、减肥有效率分类变量选用优势比 (odd radio, OR) 及其 95% CI。所有指标均进行单用黄连解毒汤以及黄连解毒汤联合用药进行亚组分析。对该指标纳入的所有研究进行异质性检验, P 以 0.05 为参考水平,同时采用 I² 对异质性进行定量分析;若 P ≥ 0.05 且 I² ≤ 50%, 研究间统计学异质性低,可以忽略,选择固定效应模型进行 Meta 分析;若 P < 0.05 或 I² > 50%, 研究间存有较高统计学异质性,需对其来源进行阐释,若临床和方法学的异质性都无法解释并消除,选择随机效应模型进行 Meta 分析,若存在异质性的真实性有影响则不对该指标进行 Meta 分析而进行描述性分析。

使用 Stata SE 12.0 对黄连解毒汤在单用以及与基础药物联合使用的情况分别进行降糖有效率和减肥有效率的单纯率的 Meta 合并分析。

2 结果

2.1 纳入文献情况 初步检索出与黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病文献 401 篇,通过阅读文献摘要及全文,以纳入标准及排除标准为标准,最终纳入 12 篇文献^[6-17],均为中文文献。文献检索纳入程序及最终纳入结果见图 1。

2.2 纳入文献基本特征 12 个 RCT 共涉及 1 022 例患者,其中实验组 511 例,对照组 511 例。所有研究均为平行设计,基线比较差异无统计学意义,研究疗程为 8, 12, 24 周。所有研究均有详细描述实验组

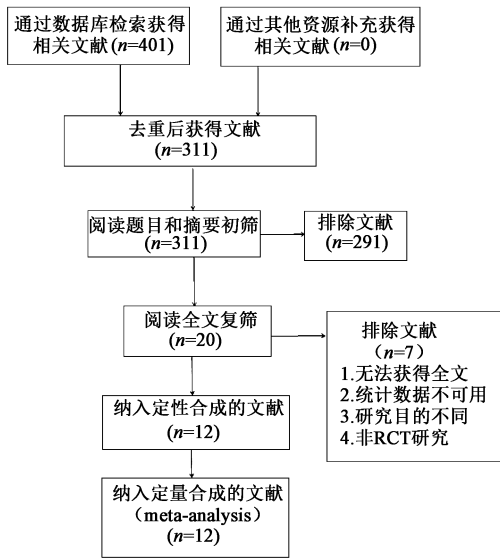


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature selection and results

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入文献	病例数 (实验组/对照组)	治疗方法		疗程 (周)	观察指标
		对照组	实验组		
涂春联 2015 ^[6]	79/79	二甲双胍(0.25 g, tid, po)	黄连解毒汤 (bid, po)	12	①②③④⑤⑥
杨文军 2013 ^[7]	18/18	二甲双胍(0.5 g, tid, po)	黄连解毒汤(150, bid, po)	12	①
陆永明 2012 ^[8]	30/30	二甲双胍(0.25 g, tid, po)	黄连解毒汤		①②③⑤
牛韬 2015 ^[9]	32/32	二甲双胍(0.25 g, tid, po)	黄连解毒汤(50 mL, bid, po)	8	①②③④⑤⑥
张锡涛 2014 ^[10]	130/130	二甲双胍(0.25 g, tid, po)	黄连解毒汤 + 二甲双胍(0.25 g, tid, po)	12	①⑤
旋宝泰 2010 ^[11]	30/30	二甲双胍(0.5 g, tid, po)	黄连解毒汤(150 mL, bid, po)	12	①③④⑤⑥
何彬 2012 ^[12]	42/42	二甲双胍(0.25 g, tid, po)	黄连解毒汤(150 mL, bid, po)	-	⑤⑥
纪文娟 2013 ^[13]	30/30	二甲双胍(0.5 g, tid, po) + 基础胰岛素(0.2 U·kg ⁻¹ , qd, ih)	黄连解毒汤(200 mL, bid, po) + 胰岛素(0.2 U·kg ⁻¹ , qd, ih)	12	①②③④
崔艳敏 2016 ^[14]	30/30	二甲双胍(0.5 g, tid, po)	黄连解毒汤 (bid, po) + 二甲双胍(0.5 g, tid, po)	8	②③⑤
杨文军 2012 ^[15]	30/30	二甲双胍 + 基础胰岛素	黄连解毒汤 + 二甲双胍 + 基础胰岛素	24	①
李丽 2013 ^[16]	30/30	二甲双胍(0.5 g, tid, po)	黄连解毒汤(200 mL, bid, po)	12	①
谭娟 2015 ^[17]	30/30	基础胰岛素	黄连解毒汤 + 基础胰岛素	12	①②③④⑤⑥

注:①HbA1c;②FPG;③2hPG;④BMI;⑤降糖有效率;⑥减肥有效率。

⑦其他偏倚,12 篇均不清楚。由此可知纳入文献的质量都不是很高,且具有一定风险具体细节可见 Meta 分析所得偏倚评估风险表,见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 降糖效果评价

2.4.1.1 HbA1c 降低量 一共 10 篇文献报道了患者治疗前后 HbA1c 的值,纳入评价患者共 878 人,Meta 分析结果见图 3。总体异质性检验结果为 $P <$

和对照组的治疗方法、疗程等内容,见表 1。

2.3 纳入文献质量评价 ①随机抽样及分组方案的产生,12 篇均没有描述具体抽样方法及分组方法,故评价为不清楚。②分配方案隐藏,12 篇均没有提及。③对患者和医生实施盲法,由于 12 篇文献对照组使用片剂或注射剂进行治疗,而 9 篇文献的黄连解毒汤组使用汤剂进行治疗,无法实施对患者的盲法,且患者对汤剂依从性较低,对结果存在一定影响,故评价为高风险;此外 1 篇使用院内制剂合剂,1 篇使用免煎颗粒,依从性一般良好,故分别评价为低风险、风险未知。④对结果评价实施盲法,12 篇均没有实施盲法,6 篇的结果均为实验室检查,采取盲法与否影响不大,故评价为低风险;6 篇包含身高体重的主观测量,故评价为风险未知。⑤不完整的结果数据,12 篇无不完整结果数据。⑥选择性的结果报告,12 篇均没出现选择性报告结果情况。

$0.05, I^2 = 71\% > 50\%$, 研究间有较高异质性,选择随机效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后,异质性检验结果分别为 $P < 0.05, I^2 = 82\% > 50\%$; $P = 0.76 > 0.05, I^2 = 0\% < 50\%$;单独用药亚组内的的研究异质性高,而联合用药亚组内具有同质性。总体 MD 值为 0.26,95% CI (-0.09, 0.61),差异没有统计学意义 ($Z = 1.45, P > 0.05$)。单独用药亚组内 MD 值

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	TOTAL
何彬 2012	?	?	+	+	+	?	+	+
崔艳敏 2016	?	?	+	+	+	?	+	+
张锡涛 2014	?	?	+	+	+	?	+	+
旋宝泰 2010	?	?	?	+	+	?	+	+
李丽 2013	?	?	+	+	+	?	+	+
杨文军 2012	?	?	+	+	+	?	+	+
杨文军 2013	?	?	+	+	+	?	+	+
涂春联 2015	?	?	?	+	+	?	+	+
牛韬 2011	?	?	+	+	+	?	+	+
纪文娟 2013	?	?	?	+	+	?	+	+
谭娟 2015	?	?	?	+	+	?	+	+
陆永明 2012	?	?	+	+	+	?	+	+

图 2 风险偏倚评估表

Fig. 2 Risk of bias assessment

为 $-0.04, 95\% \text{ CI} (-0.60, -0.68)$, 差异具有统计学意义 ($Z = 0.11, P > 0.05$); 联合用药亚组内 MD 值为 $0.53, 95\% \text{ CI} (0.33, 0.73)$, 差异具有统计学意义 ($Z = 5.24, P < 0.05$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗中降低 HbA1c 水平的效果上, 黄连解毒汤单用的疗效与对照组相当, 而黄连解毒汤联合基础药物进行使用的疗效则优于对照组。

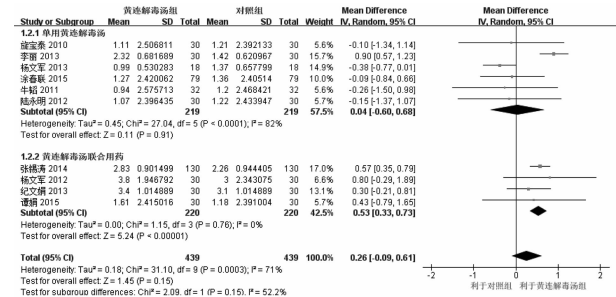


图 3 黄连解毒汤单用及联合使用对 HbA1c 的 Meta 分析森林

Fig. 3 Forest map of HbA1c about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.1.2 FPG 降低量 一共 7 篇文献报道了患者治疗前后 FPG 的值, 纳入评价患者 522 人, Meta 分析结果见图 4。总体异质性检验结果为 $P < 0.05$,

$I^2 = 78\% > 50\%$, 研究间有较高异质性, 选择随机效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后, 异质性检验结果分别为 $P = 0.59 > 0.05, I^2 = 0\% < 50\%$; $P = 0.004 < 0.05, I^2 = 82\% > 50\%$; 单独用药亚组内的研究具有同质性, 而联合用药亚组内异质性高。总体 MD 值为 $0.48, 95\% \text{ CI} (-0.36, 1.32)$, 差异没有统计学意义 ($Z = 1.11, P > 0.05$)。单独用药亚组内的 MD 值为 $-0.21, 95\% \text{ CI} (-0.81, 0.38)$, 差异没有统计学意义 ($Z = 0.71, P > 0.05$); 联合用药亚组内 MD 值为 $1.21, 95\% \text{ CI} (-0.02, 2.43)$, 差异没有统计学意义 ($Z = 1.93, P = 0.05$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗中降低 FPG 水平的效果上, 黄连解毒汤单用或是黄连解毒汤联合基础药物进行使用, 均与对照组没有明显差异。

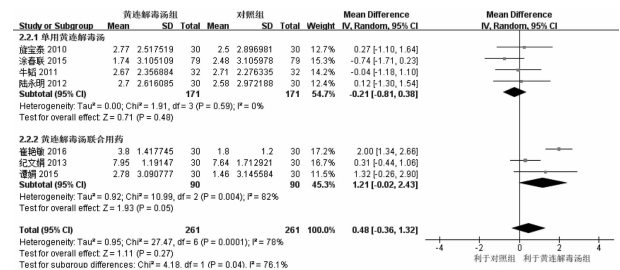


图 4 黄连解毒汤单用及联合使用对 FPG 的 Meta 分析森林

Fig. 4 Forest map of FPG about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.1.3 2 hPG 降低量 一共 8 篇文献报道了患者治疗前后 2 hPG 的值, 纳入评价患者 782 人, Meta 分析结果见图 5。总体异质性检验结果为 $P < 0.05, I^2 = 82\% > 50\%$, 研究间有较高异质性, 选择随机效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后, 异质性检验结果分别为 $P = 0.64 > 0.05, I^2 = 0\% < 50\%$; $P = 0.47 < 0.05, I^2 = 0\% < 50\%$; 故两个亚组内的研究之间均具有同质性。总体 MD 值为 $0.74, 95\% \text{ CI} (-0.17, 1.65)$, 差异没有统计学意义 ($Z = 1.59, P > 0.05$)。单独用药亚组内的 MD 值为 $-0.30, 95\% \text{ CI} (-0.98, 0.37)$, 差异没有统计学意义 ($Z = 0.87, P > 0.05$); 联合用药亚组内 MD 值为 $1.86, 95\% \text{ CI} (1.59, 2.14)$, 差异在 0.01 水平上也具有统计学意义 ($Z = 13.2, P < 0.01$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗中降低 2hPG 水平的效果上, 黄连解毒汤单用的疗效与对照组没有明显差异, 而黄连解毒汤联合基础药物进行使用的

疗效则明显优于对照组。

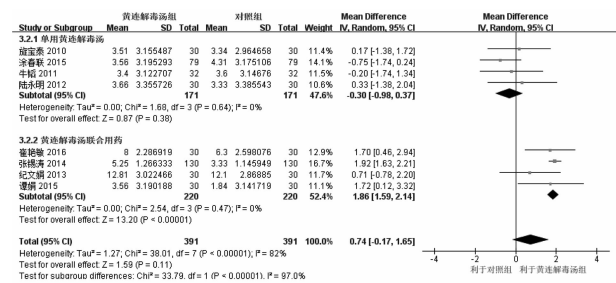


图 5 黄连解毒汤单用及联合使用对 2hPG 的 Meta 分析森林
Fig. 5 Forest map of 2hPG about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.1.4 降糖有效率 一共 8 篇文献报道了患者降糖有效率, 纳入评价患者 806 人, Meta 分析结果见图 6。总体异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 29\% < 50\%$, 研究间异质性低, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后, 异质性检验结果分别为 $P = 0.96 > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$; $P = 0.68 < 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$; 故两个亚组内的研究之间均具有同质性。总体 OR 值为 2.08, 95% CI (1.44, 3.02), 差异具有统计学意义 ($Z = 3.87, P < 0.01$)。单独用药亚组内的 OR 值为 1.22, 95% CI (0.74, 2.03), 差异无统计学意义 ($Z = 0.78, P > 0.05$); 联合用药亚组内 OR 值为 3.89, 95% CI (2.18, 6.93), 差异在 0.01 水平上也具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.61, P < 0.01$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗中降糖的有效性上, 黄连解毒汤单用的疗效与对照组无明显差异, 而黄连解毒汤联合基础药物进行使用的效果则明显优于对照组。

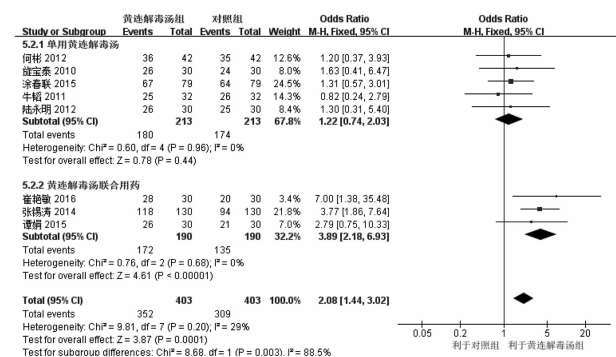


图 6 黄连解毒汤单用及联合使用对降糖有效率的 Meta 分析森林
Fig. 6 Forest map of efficacy of reducing blood sugar about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.2 减肥疗效评价

2.4.2.1 BMI 降低量 一共 5 篇文献报道了患者

治疗前后 BMI 的值, 纳入评价患者 402 人, Meta 分析结果见图 7。总体异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$, 研究间具备同质性, 采用随固定效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后, 单用黄连解毒汤亚组异质性检验结果为 $P = 0.57 > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$, 故具有同质性; 联合用药组只纳入了 1 篇文献。总体的 MD 值为 0.18, 95% CI (-0.25, 0.62), 差异不具有统计学意义 ($Z = 0.82, P > 0.05$)。单独用药亚组内的 MD 值为 -0.18, 95% CI (-0.29, 0.66), 差异无统计学意义 ($Z = 0.76, P > 0.05$); 联合用药亚组内 MD 值为 0.17, 95% CI (-0.97, 1.31), 差异无统计学意义 ($Z = 0.29, P > 0.05$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗中降低 BMI 水平的效果上, 黄连解毒汤单用或联合基础药物进行使用的疗效均与对照组无明显差异。

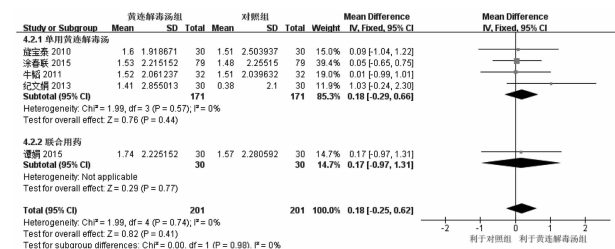


图 7 黄连解毒汤单用及联合使用对 BMI 的 Meta 分析森林
Fig. 7 Forest map of BMI about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.2.2 减肥有效率 一共 8 篇文献报道了患者的减肥有效率, 纳入评价患者 328 人, Meta 分析结果见图 8。总体异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 6\% < 50\%$, 研究间异质性低, 选择固定效应模型进行 Meta 分析。以实验组黄连解毒汤单用或联合基础药物使用分亚组后, 单用黄连解毒汤亚组异质性检验结果为 $P = 0.46 > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$, 故具有同质性; 联合用药组只纳入了 1 篇文献。总体 OR 值为 1.21, 95% CI (0.74, 1.97), 差异具有统计学意义 ($Z = 0.75, P > 0.05$)。单独用药亚组内的 OR 值为 1.04, 95% CI (0.61, 1.78), 差异没有统计学意义 ($Z = 0.14, P > 0.05$); 联合用药亚组内 OR 值为 2.50, 95% CI (0.74, 8.50), 差异没有统计学意义 ($\chi^2 = 4.61, P < 0.01$)。说明纳入文献进行 Meta 分析结果表明, 在 2 型糖尿病治疗的减肥有效性上, 黄连解毒汤单用或联合基础药物进行使用的疗效均与对照组无明显差异。

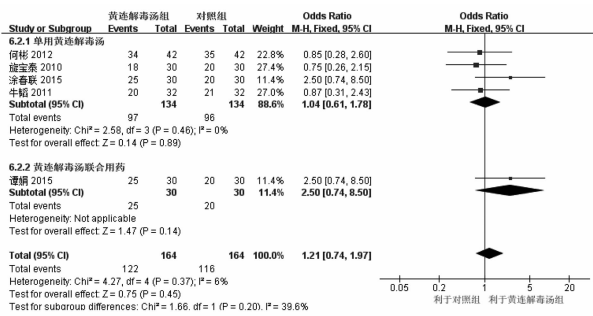


图 8 黄连解毒汤单用及联合使用对减肥有效率的 Meta 分析森林
Fig. 8 Forest map of efficacy of loosing weight about Huanglian Jiedu Tang used only or jointly

2.4.3 降糖有效率及减肥有效率的合并值 黄连解毒汤单独使用治疗 2 型糖尿病的降糖有效率合并后为 84.8% ,95% CI (0.8,0.896) ,异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$,说明结果异质性低,可以接受,分析结果见表 2。黄连解毒汤联合基本治疗药物使用治疗 2 型糖尿病的降糖有效率合并后为 90.8% ,95% CI (0.868,0.949) ,异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 0\% < 50\%$,说明结果异质性低,可以接受,分析结果见表 3。

表 2 黄连解毒汤单用降糖有效率 Meta 结果
Table 2 Meta results of efficacy of reducing blood sugar about Huanglian Jiedu Tang used only

study	ES	95% CI	weight/%
何彬 2013	0.857	(0.751,0.963)	20.63
陆永明 2012	0.867	(0.745,0.988)	15.61
牛韬 2011	0.781	(0.638,0.924)	11.26
涂春联 2015	0.848	(0.769,0.927)	36.88
旋宝秦 2010	0.867	(0.745,0.988)	15.61
I-V pooled ES	0.848	(0.800,0.896)	100.00

注: Heterogeneity chi-squared = 1.04 (d. f. = 4) $P = 0.903$, I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0% , Test of ES = 0: $z = 34.59$ $P = 0.000$ 。

表 3 黄连解毒汤联合使用降糖有效率 Meta 结果
Table 3 Meta results of efficacy of reducing blood sugar about Huanglian Jiedu Tang used jointly

study	ES	95% CI	weight/%
崔艳敏 2016	0.933	(0.844,1.023)	21.02
谭娟 2015	0.867	(0.745,0.988)	11.32
张锡涛	0.908	(0.858,0.957)	67.66
I-V pooled ES	0.908	(0.868,0.949)	100.00

注: Heterogeneity chi-squared = 0.75 (d. f. = 2) $P = 0.686$, I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0% , Test of ES = 0: $z = 43.50$ $P = 0.000$ 。

黄连解毒汤单独使用治疗 2 型糖尿病的减肥有效率合并后为 74.8% ,95% CI (0.676,0.819) ,异质性检验结果为 $P > 0.05$, $I^2 = 59.5\% > 50\%$,说明结果存在异质性,但仍可以接受,分析结果见表 4。黄连解毒汤联合基础药物使用文献只有一篇无法进行合并,有效率为 83.3%。

表 4 黄连解毒汤单用减肥有效率 Meta 结果
Table 4 Meta results of efficacy of loosing weight about Huanglian Jiedu Tang used only

study	ES	95% CI	weight/%
何彬 2013	0.810	(0.691,0.928)	36.32
牛韬 2011	0.625	(0.457,0.793)	18.21
涂春联 2015	0.833	(0.700,0.967)	28.80
旋宝秦 2010	0.600	(0.425,0.775)	16.67
I-V pooled ES	0.748	(0.676,0.819)	100.00

注: Heterogeneity chi-squared = 7.41 (d. f. = 3) $P = 0.060$, I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 59.5% , Test of ES = 0: $z = 20.48$ $P = 0.000$ 。

3 讨论

根据世界卫生组织的统计,世界上的糖尿病患者达到 3.46 亿,此中 90% 属于 2 型糖尿病^[18]。2 型糖尿病及其并发症常见脂代谢异常,大多数患有 2 型糖尿病的病人都体现为肥胖,糖尿病也被称为糖脂类疾病^[19]。基于中医理论,糖尿病归为“消渴病”范畴。多数学者认为,糖尿病发病机制始于阴虚,后期气阴两虚逐渐呈现;过服辛辣油腻累及脾胃,水湿不能正常运化生成痰浊;痰浊郁而化火或者气郁化火生成热毒,或伴随着气滞血瘀,毒邪入侵经络,随血液行遍周身^[20]。

本通过 Meta 分析,研究以 HbA1cR, FPG, 2hPGR, 降糖有效率,以及 BMIR, 减肥有效率作为结局指标,从降血糖、减肥两个方面系统评价了黄连解毒汤单独使用或联合基础药物使用治疗 2 型糖尿病的效果,为其临床使用提供一定依据。Meta 分析的结果显示:①降血糖疗效评价:黄连解毒汤单独使用治疗糖尿病,降低 HbA1c, FPG, 2hPG 水平的效果和降糖的有效率与二甲双胍对照组相当,差异无统计学意义,并没表现出优于二甲双胍的优势。黄连解毒汤联合基础药物使用治疗 2 型糖尿病,降低 HbA1c, 2hPG 水平的效果和降糖的有效率显著优于对照组,差异有统计学意义;降低 FPG 水平的效果则对照组相当,差异无统计学意义。单用亚组的降糖有效性与对照组相当;联用亚组则优于对照组,差

异具有统计学意义。②减肥疗效评价:黄连解毒汤单用或者联合基础药物使用来治疗 2 型糖尿病的减肥功效均与对照组相当,差异不具有统计学意义。但由于黄连解毒汤联合基础药物报道减肥指标的文献只有一篇,故结果论证强度不高。③黄连解毒汤单独使用治疗 2 型糖尿病的降糖有效率为 84.8%,减肥有效率为 74.8%。联合基本治疗药物使用降糖有效率为 90.8%,减肥有效率为 83.3%。④在安全性方面,纳入的 RCT 均没有报道黄连解毒汤实验组的不良反应,该方剂使用安全性良好。在异质性方面,HbA1c,FPG,2hPG 纳入文献的总体异质性较高。其中,2hPG 的文献进行单独用药和联合用药的分组后,亚组的异质性均为 0,说明异质性的来源主要是分组因素造成的。而 HbA1c,FPG 的文献进行同样的分组后,均有一个亚组的异质性为 0 而另一组异质性有所提高,说明异质性主要来源于其中一个亚组;对于 HbA1c,异质性来源于单独用药组,推测是由于汤剂给药量或药物品质差异造成;对于 FPG,异质性来源于联合用药组,可能由于联合使用的基础药物品种不同所造成。由于研究间的研究特征、方法学特征无明显差异,亚组文献数量较少,故采用更为保守的随机效应模型分析方法,得出更宽的置信区间,剔除单独用药组最大剂量的研究以及与二甲双胍联合用药的研究进行敏感性分析后所得结果稳定。

相关文献记载^[21-24],中药预防和治疗糖尿病,突出其独特的特点,取得了令人满意的临床效果。现代药理研究^[25-27]表明,黄连解毒汤具有降血糖、调血脂的作用,该机制可能与加强胰岛素敏感性和促使胰岛素释放有着紧密关系。二甲双胍通过促进周围组织对糖的摄入和利用,加快无氧糖酵解,从而降低肝糖原的产生,而提高胰岛素敏感性并降低胰岛素抵抗^[28]。可见黄连解毒和二甲双胍在治疗机制方面也有相似之处,故两者单用在降糖及减肥疗效相当。

黄连解毒汤在联合糖尿病基础药物对 2 型糖尿病进行治疗时,在降低 HbA1c,2hPG 水平上较对照组呈现出更好的效果。国外有研究报道^[29-30],早期的 2 型糖尿病 HbA1c 尚未明显上升,HbA1c < 7.3% 时,总体血糖的上升重点取决于餐后血糖,体现 HbA1c 与 2hPG 的相关程度更大。可能的原因是,HbA1c 轻度上升,基础胰岛素的分泌的功能尚未受损,葡萄糖诱导的早期相胰岛素分泌消停,晚期相胰岛素代偿性增强分泌,故使 FPG 接近正常水平。在

HbA1c 中等升高,处于 7.3% ~ 10.2%,FPG 及 2hPG 均升高,两者对 HbA1c 影响无差异;HbA1c 明显升高,HbA1c > 10.2% 时,胰岛功能不可逆失代偿,FPG 及 2hPG 均升高且 FPG 持续时间更长,解释了 HbA1c 与 FPG 的相关性更大^[31]。由此推断,使用糖尿病基础用药联合黄连解毒汤进行治疗,对早期的 2 型糖尿病的疗效优于 HbA1c 中高度升高期的疗效。值得注意的是,黄连解毒汤联合二甲双胍或基础胰岛素治疗对血糖血脂虽有良好的调节作用,但多种药物的共同作用机制及代谢过程尚未清晰,故仍需要进一步的临床及实验研究,以为黄连解毒汤联合二甲双胍或基础胰岛素治疗 2 型糖尿病提供依据。

本研究仍存在一定局限:①本文涉及的 12 篇文献都是小样本的 RCT,没有描述随机抽样和分组的方法,也没有描述盲法,也没提及病例分配的隐藏,所以方法学质量评分较低,具有选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚的不确定性,有可能影响结果的可靠性。②黄连解毒汤是一种复方中药制剂,成分复杂,药物品质也有所差异,可能导致不同的研究之间存在较大的异质性。③纳入文献可能具有发表偏倚。④可能缺乏不良反应相关报告。所以,得到的系统评价结论的论证强度较低,需要更多的标准化、高质量的 RCT 或大型样本量的研究来证实黄连解毒汤在 2 型糖尿病治疗中的效果。

[参考文献]

- [1] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(4):43-45.
- [2] 肖雁凌,陆付耳,徐丽君,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中国中药杂志,2005,30(22):1767-1770.
- [3] 马景,毛水龙,杨彬,等. 凉膈散与黄连解毒汤对高脂高糖饲料加 STZ 所致 2 型糖尿病小鼠血糖、血脂及胰岛素水平影响的实验研究[C]//第七届全国中医药生物化学与分子生物学学术交流会议论文集. 郑州,2008:115-117.
- [4] 钱志刚,柯敏,黄钢,等. 拉坦前列腺素与曲伏前列腺素治疗原发性开角型青光眼和高眼压症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(8):965-970.
- [5] 张惠芬. 实用糖尿病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2001:199.
- [6] 涂春联,李红胜. 黄连解毒汤治疗肥胖型 2 型糖尿病临床研究[J]. 中医学报,2015,30(5):644-646.

- [7] 杨文军,赵兴国. 黄连解毒汤联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J]. 中国医疗前沿,2013,8(9):41-42.
- [8] 陆永明. 黄连解毒汤治疗糖尿病的临床疗效[J]. 中国卫生产业,2012(30):167.
- [9] 牛韬,石敏. 黄连解毒合剂治疗肥胖2型糖尿病32例疗效观察[J]. 山东医药,2011,51(37):103-104.
- [10] 张锡涛. 黄连解毒汤联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J]. 吉林医学,2014,35(16):3471-3473.
- [11] 旋宝泰. 黄连解毒汤治疗肥胖2型糖尿病30例疗效观察[J]. 河北中医,2010,32(10):1460-1461.
- [12] 何斌. 黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症的疗效[J]. 海峡药学,2013,25(9):139-140.
- [13] 纪文娟,杨文军. 黄连解毒汤联合基础胰岛素治疗肥胖型初发2型糖尿病30例临床研究[J]. 甘肃中医学院学报,2013,30(5):28-30.
- [14] 崔艳敏,李喜涛,刘新宝,等. 初诊肥胖型2型糖尿病应用加减黄连解毒方联合二甲双胍治疗效果观察[J]. 东方食疗与保健,2016(5):53.
- [15] 杨文军,王璞. 黄连解毒汤加味颗粒联合基础胰岛素、二甲双胍治疗初发肥胖型2型糖尿病的临床观察[C]//第五届全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集. 北京,2012:207-211.
- [16] 李丽,杨文军,王经武. 黄连解毒汤加味对初发肥胖2型糖尿病患者胰岛功能、血清炎症因子的干预[C]//世界中医药学会联合会内分泌专业委员会第一届国际中医内分泌学术会议论文集. 北京,2014:86-91.
- [17] 谭娟,张革萍. 黄连解毒汤治疗肥胖2型糖尿病30例效果观察[C]//中国中药杂志2015/专集:基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集. 2016:2.
- [18] WHO. WHO call for interest for development of Hb A1c tests suitable for low and middle income countries,2012.
- [19] McGarry J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. Diabetes,2002,51(1):7-18.
- [20] 高华,胡晓灵. 试述痰浊瘀毒在糖尿病病机演变过程中的作用[J]. 世界中西医结合杂志,2008,3(7):425-426.
- [21] 姜森,王世东,黄允瑜,等. 黄连人参对药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗机制的实验研究[J]. 新中医,2006,38(5):89-91.
- [22] 姜森. 三黄安消胶囊治疗2型糖尿病及改善胰岛素抵抗作用的临床研究[J]. 新中医,2006,38(1):28-30.
- [23] 艾红丽. 滋阴清热汤治疗2型糖尿病36例[J]. 四川中医,2011,29(11):79-80.
- [24] 李世杰,孙幼薇. 养阴清热汤治疗2型糖尿病160例[J]. 山东中医杂志,2008,27(7):471.
- [25] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等. 黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(4):43-45.
- [26] 李丽,杨文军. 黄连解毒汤加味对初发肥胖2型糖尿病患者胰岛功能、血清炎症因子的影响[J]. 广西中医药大学学报,2013,16(2):25-27,44.
- [27] 赵兴国. 黄连解毒汤对2型糖尿病影响的临床及对2型糖尿病大鼠血管HIF-1 α 、VEGF影响的实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [28] Musi N, Hirshman M F, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes,2002,51(7):2074-2081.
- [29] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA (1c) [J]. Diabetes Care,2003,26(3):881-885.
- [30] Monnier L, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c [J]. Endocr Pract,2006,12(1):42-46.
- [31] 廖秋红,陈世清,杜学文. 2型糖尿病患者糖化血红蛋白与血糖的关系[C]//2015临床急重症经验交流第二次高峰论坛,2015临床急重症经验交流第二次高峰论坛. 北京,2015:1-2.

[责任编辑 周冰冰]