

# 中药辅助治疗糖尿病酮症酸中毒疗效的系统评价

刘佳<sup>1</sup> 李丽静<sup>1</sup> 崔一民<sup>2</sup> 周颖<sup>2</sup> 张大方<sup>1</sup>

(1 长春中医药大学药学院, 长春, 130117; 2 北京大学第一医院药剂科, 北京, 100034)

**摘要** 目的:评价中药辅助治疗糖尿病酮症酸中毒(Diabetic Ketoacidosis,DKA)的有效性。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase、SCI、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、传统中医学文献分析和检索系统(TCMLARS)、联合与补充医学数据库(AMED),同时手工检索相关专业期刊,纳入相关的随机对照试验。由2名评价者独立提取资料后进行质量评价,并采用 RevMan 5.2 软件进行分析。结果以平均差(MD)、相对危险系数(RR)及其95%置信区间(CI)表示。结果:共纳入14项RCTs研究,523例患者。Meta分析结果显示,在酮症酸中毒转阴时间、血糖恢复时间和酸中毒纠正时间方面,常规DKA治疗+中药组均明显短于常规DKA治疗组(MD = -9.65, 95% CI 为 -12.95 ~ -6.34,  $P < 0.00001$ ; MD = -4.21, 95% CI 为 -4.55 ~ -3.87,  $P < 0.00001$ ; MD = -9.95, 95% CI 为 -11.07 ~ -8.82,  $P < 0.00001$ );在有效率方面,常规DKA治疗+中药组均明显高于常规DKA治疗组(RR = 1.21, 95% CI 为 1.14 ~ 1.27,  $P < 0.00001$ )。结论:中药在辅助治疗糖尿病酮症酸中毒方面有积极作用。

**关键词** 中药;糖尿病酮症酸中毒;系统评价

## Therapeutic Effect of Chinese Traditional Medicine for Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review

Liu Jia<sup>1</sup>, Li Lijing<sup>1</sup>, Cui Yimin<sup>2</sup>, Zhou Ying<sup>2</sup>, Zhang Dafang<sup>1</sup>

(1 School of Pharmaceutical Sciences Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2 Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the adjuvant therapeutic effect of Chinese traditional medicine for diabetic ketoacidosis (DKA). **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) of Chinese traditional medicine adjuvant therapy were retrieved from the Cochrane Library, PubMed, EMBase, Medline, SCI, CNKI, CBM, VIP, TCMLARS and AMED databases. We also searched relevant journals by hand. Data were extracted and the quality of literatures were evaluated by two independent reviewers and analyzed by software RevMan 5.2 which provided by the Cochrane Collaboration. **Results:** A total of 14 studies and 523 patients were included. Meta analysis results showed that in turn ketoacidosis, blood sugar recovery time and acidosis correction time, regular DKA treatment + Chinese medicine group were significantly shorter the conventional DKA treatment group (MD = -9.65, 95% CI -12.95 ~ -6.34,  $P < 0.00001$ ; MD = -4.21, 95% CI -4.55 ~ -3.87,  $P < 0.00001$ ; MD = -9.95, 95% CI -11.07 ~ -8.82,  $P < 0.00001$ ). On response rate, conventional DKA treatment + Chinese medicine group were significantly higher than that of conventional DKA treatment group (RR = 1.21, 95% CI 为 1.14 ~ 1.27,  $P < 0.00001$ ). **Conclusion:** Traditional Chinese medicine has good curative effect in adjuvant treatment of diabetic ketoacidosis.

**Key Words** Chinese traditional medicine; Diabetic ketoacidosis; Meta-analysis

中图分类号:R259;R587.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.031

糖尿病酮症酸中毒(Diabetic Ketoacidosis,DKA)是临床上最常见的糖尿病急性并发症。以高血糖、酮症和酸中毒为主要表现,是胰岛素不足和拮抗胰岛素激素过多共同作用所致的严重代谢紊乱综合征。DKA分为酮症、失代偿性痛症酸中毒和糖尿病酮症酸中毒昏迷3个阶段。DKA最常见的主要诱因是感染<sup>[1]</sup>,而在实际中因延误诊断和缺乏合理处理而造成死亡的情况仍较常见<sup>[2]</sup>。临床常用的治疗原则为补液、消酮、纠正电解质紊乱、纠正酸中毒并针对感染等诱因进行相关治疗<sup>[3]</sup>。

有研究表明中药可辅助常规治疗方法进行DKA的治疗并有较好疗效,本研究通过收集国内

外所有中药辅助治疗DKA的随机对照试验(RCTs)进行meta分析,探讨中药辅助治疗DKA的有效性,以期临床更快、更有效的治疗DKA提供科学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT,无论是否采用盲法,语言限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 诊断明确的糖尿病患者,诊断符合世界卫生组织(WHO)DKA诊断标准<sup>[1]</sup>。

1.1.3 干预措施 对照组给予常规基础治疗,治疗组在常规DKA治疗基础上给予中药。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数/n	干预措施	结局指标
梅坚 2013 <sup>[4]</sup>	34	常规DKA治疗+参麦注射液	尿酮转阴时间、血糖恢复正常时间、CRP、Cr、BUN
刘南 2003 <sup>[5]</sup>	25	常规DKA治疗+清酮解毒汤	酮症转阴时间、GH、CS
李留霞 2013 <sup>[6]</sup>	30	常规DKA治疗+益气健脾和胃法自拟方	血糖恢复时间、酮症转阴时间、有效率
桑梅 2003 <sup>[7]</sup>	20	常规DKA治疗+味消毒饮加减	酮症转阴、有效率
张小玲 2012 <sup>[8]</sup>	45	常规DKA治疗+中药方剂	血糖控制时间、尿酮体消失时间、酸中毒纠正时间、有效率
姬小云 2011 <sup>[9]</sup>	52	常规DKA治疗+生脉散	血糖控制时间、酮体消失时间、酸中毒纠正时间、有效率
王林 2006 <sup>[10]</sup>	34	常规DKA治疗+黄芪注射液	血糖正常时间、尿酮消失时间、酸中毒纠正时间、住院天数
陈丽娟 2014 <sup>[11]</sup>	26	常规DKA治疗+玉女煎加增液汤化裁方	血糖控制达标时间、尿酮体消失时间、酸中毒纠正时间、血清hs-CRP、血清脂联素、有效率
罗东 2014 <sup>[12]</sup>	62	常规DKA治疗+益气温阳通络方	血糖正常时间、尿酮体消失时间、酸中毒纠正时间、有效率
陈威 2014 <sup>[13]</sup>	32	常规DKA治疗+参附注射液	血糖恢复时间、尿酮消失时间、酸中毒纠正时间、有效率
杜秋芬 2014 <sup>[14]</sup>	30	常规DKA治疗+自拟中药方	空腹血糖、餐后血糖、血糖达标时间、尿酮体消失时间、pH恢复时间、胰岛素日均用量、住院时间、有效率
罗德成 2014 <sup>[15]</sup>	48	常规DKA治疗+中药五味消毒饮加减	血糖恢复时间、尿酮体缓解时间、酸中毒纠正时间、有效率
谢夏楠 2014 <sup>[16]</sup>	35	常规DKA治疗+益气养阴为主的医院协定处方	血糖达标时间、尿酮转阴时间、酸中毒纠正时间、胰岛素日均用量、人均低血糖次数、有效率
简红瑜 2014 <sup>[17]</sup>	50	常规DKA治疗+自拟中药方	尿酮体消失时间、胰岛素用量、血糖控制时间、血钠、血钾、二氧化碳结合力、有效率

1.1.4 结局指标 主要结局指标为酮体转阴有效时间,次要结局指标为血糖恢复时间、有效率和酸中毒纠正时间。

1.2 排除标准 重复发表的文献仅取资料最完整的1篇,其余排除;个案报道的文献;经验总结的文献;综述、动物实验、药代动力学等非临床研究文献。

1.3 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、Embase、SCI、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、传统中医学文献分析和检索系统(TCMLARS)、联合与补充医学数据库(AMED)。中文检索词为:糖尿病酮症酸中毒、中西医结合、中药、中医、中草药、随机对照试验;英文检索词为:diabetic ketoacidosis、combine traditional Chinese and western medicine、Chinese herbal/medicine herbal、Chinese medicine、herb、RCT。根据不同资料库的特征分别进行主题词联合自由词、关键词进行综合检索。检索时间截至2014年12月。

1.4 文献的筛选及评价 由两名研究者独立完成。使用统一的表格交叉核对纳入试验的结果。如遇分歧,通过讨论或第三者协助判定是否最终纳入。采用改良Jadad标准对纳入文献的随机等级、盲法等级及释放病例进行评价,考察纳入文献的质量。

1.5 统计方法 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。采用 $\chi^2$ 检验对各研究进行异质性分析,如果 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 说明存在明显的异质性。若 $P < 0.1$ ,表明研究结果存在统

计学异质性,有临床同质性,采用随机效应模型分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。计数资料采用相对危险度(RR),连续变量采用均数差(MD)表示治疗效应,区间估计采用95%致信区间(CI)为效应综合尺度标准,当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 通过文献检索,共获得可能相关文献153篇,排除不符合纳入标准的文献,最终符合入选标准的RCT共14个,共523例受试者。具体文献检索流程及结果详见图1,纳入研究的基本特征见表1。

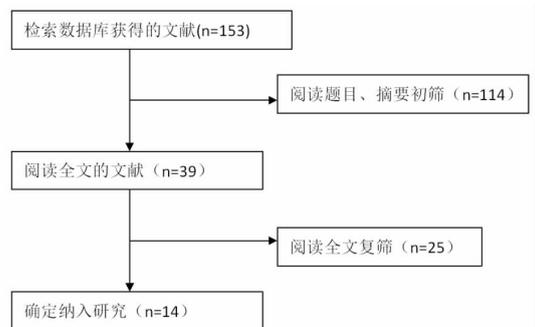


图1 文献筛选流程图

2.2 方法学质量评价 纳入研究虽然均采用随机对照,但未标明随机序列的产生方法和随机化的隐藏,所有实验均未标明采取了盲法,没有标明是否有撤出和退出。故无法对发生偏移的风险评估,纳入研究的质量相对较低。文献质量按修订后的Jadad评分量表进行评分,结果见表2。

表2 纳入本次研究的 Jadad 评分

Table with 6 columns: 纳入研究, 随机序列的产生, 随机化隐藏, 盲法, 撤出与退出, 总分. Lists 14 studies with scores ranging from 1 to 2.

2.3 疗效评价

2.3.1 酮症转阴时间 纳入的 14 个研究中, 13 项对常规 DKA 治疗 + 中药组和常规 DKA 治疗组的转阴时间进行的比较, 存在异质性 (P < 0.000 01, I^2 = 95%), 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 常规 DKA 治疗 + 中药组可以缩短酮症转阴时间, 有利于常规治疗组, 差异有统计学意义 (MD = -9.65, 95% CI 为 -12.95 ~ -6.34, P < 0.000 01), 见图 2。

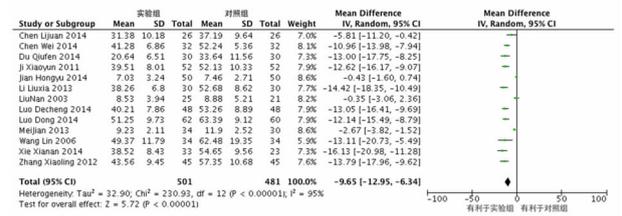


图2 常规 DKA + 中药治疗组与常规 DKA 组酮症转阴时间森林图

2.3.2 血糖恢复时间 纳入的 14 个研究中, 12 项对常规 DKA 治疗 + 中药组和常规 DKA 治疗组的血糖恢复时间进行的比较, 存在异质性 (P < 0.000 01, I^2 = 95%), 采用随机效应模型。结果显示, 常规 DKA 治疗 + 中药组可以缩短血糖恢复时间, 有利于常规治疗组, 差异有统计学意义 (MD = -4.21, 95% CI 为 -4.55 ~ -3.87, P < 0.000 01), 见图 3。

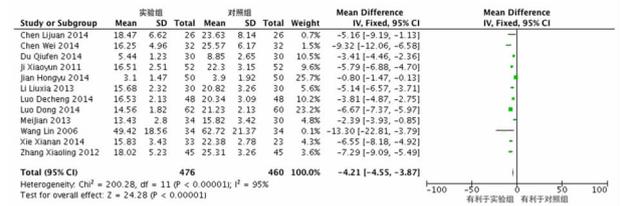


图3 常规 DKA + 中药治疗组与常规 DKA 组血糖恢复时间森林图

2.3.3 酸中毒纠正时间 纳入的 14 个研究中, 10

项对常规 DKA 治疗 + 中药组和常规 DKA 治疗组的酸中毒纠正时间进行的比较, 存在异质性 (P < 0.000 01, I^2 = 89%), 采用随机效应模型。结果显示, 常规 DKA 治疗 + 中药组可以缩短酸中毒纠正时间, 并有利于常规治疗组, 差异有统计学意义 (MD = -9.95, 95% CI 为 -11.07 ~ -8.82, P < 0.000 01), 见图 4。

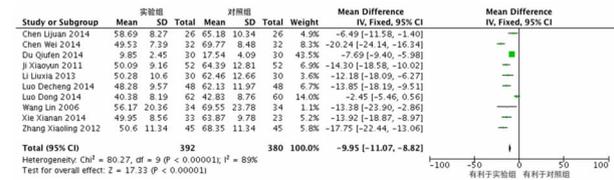


图4 常规 DKA + 中药治疗组与常规 DKA 组酸中毒纠正时间森林图

2.3.4 有效率 纳入的 14 项对常规 DKA 治疗 + 中药组和常规 DKA 治疗组的有效率的比较, 不存在异质性 (P = 0.65, I^2 = 0%), 采用固定效应模型。结果显示, 常规 DKA 治疗 + 中药组有效率高于常规治疗组, 差异有统计学意义 (RR = 1.21, 95% CI 为 1.14 ~ 1.27, P < 0.000 01), 见图 5。

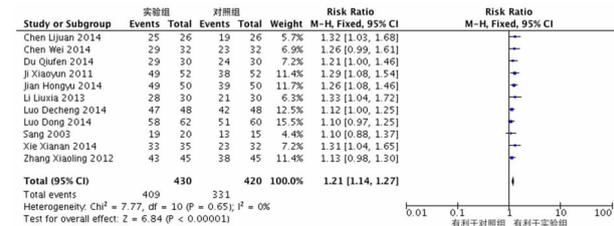


图5 常规 DKA + 中药治疗组与常规 DKA 组有效率森林图

3 讨论

DKA 是临床常见的糖尿病急性并发症, 严重威胁患者的生命, 而中医学认为糖尿病的病机主要是阴津亏损, 燥热内盛, DKA 属于中医学“口臭”“恶心”“呕吐”“哕”等范畴。中医学认为 DKA 的前期表现为阴津亏损, 症状加重时为中焦津枯, 中焦燥火炼液成痰, 秽浊煽烁, 肠燥腹实, 升降失司, 浊气上逆, 病情由肺传胃所致[18]。中医学认为 DKA 要按燥火伤肺证、阴虚中阻型证、浊毒闭窍证、邪毒内陷证和阴脱阳亡证等证型辨证论治[19]。由于中医药整体观的治疗理论, 受到了越来越多的医生和患者的重视, 中医药用于辅助治疗疾病的报道越来越多。虽然中药在治疗上有着起效慢的缺点, 但如果将中药用在传统糖尿病酮症酸中毒的辅助治疗上将疾病的治疗和患者的生命安全保障有着积极作用。

本研究对中药在 DKA 胰岛素常规治疗的辅助疗效进行了系统评价。在研究过程中, 如果森林图中的 95% 可信区间 CI 横线与无效竖线相交, 表明 2

个实验组的均数无差别,反之表示2组均数有差别<sup>[20]</sup>。本研究中在报道了酮症转阴时间的14个研究中,有2个研究的95% CI的横线与无效竖线相交,有12个与无效竖线不相交并落在了有利于实验组的一侧,表明中药对DKA酮症转阴时间具有积极的影响;在报道了血糖恢复时间的12个研究的95% CI的横线均与无效竖线不相交,并落在了有利于实验组的一侧,表明中药对DKA血糖恢复时间有积极的影响;在报道了酸中毒纠正时间的10个研究中,1个研究的95% CI的横线与无效竖线相交,其余9个研究的95% CI的横线均与无效竖线不相交,并落在了有利于实验组的一侧,表明中药对DKA酸中毒纠正时间有积极的影响;而在报道了有效率的11个研究中,有4个研究的95% CI的横线与无效竖线相交,表示实验组和对照组均数无差别,但仍有7个研究的95% CI的横线与无效竖线不相交,且在有利于实验组一侧,表明中药对DKA有效率的提高有积极的影响。

综合以上分析,本研究结果提示:与传统临床治疗方案相比,中药的辅助治疗对糖尿病患者酮症转阴时间、血糖恢复时间、酸中毒纠正时间及有效率均有积极意义,并有统计学意义( $P < 0.01$ )。因此,在DKA治疗过程中可以适当增加中药,将有助于DKA的治疗。

目前有关中药辅助治疗DKA的病例报道较多,但因为一部分研究者对临床试验的随机原则等研究方法并未阐述清楚,然实验结果是积极的,但最终直接导致该研究不能纳入本研究。纳入本研究的文献较少,主要,本研究的局限性主要表现为纳入文献的质量偏低,虽然纳入的研究均采用了随机的研究分组方法,但对随机序列的产生和随机化隐藏的描述不足,以及对于盲法和撤出与退出交代的不清导致整体评分较低。其次,文献对给药时间等临床资料的描述不规范甚至缺失,不利于统计分析。

为了提高中医药临床研究的质量,为临床和患者提供更加有意义的研究及治疗建议,今后的研究中可以注意一下几个方面:首先,研究要做到真正的随机化,对随机序列的产生和随机化的隐藏做出明确交代;尽量使用盲法;纳入和排除标准要严格;要进行随访;撤出和退出的情况要如实描述。要做到“明确提及,详细描述,如实报道”<sup>[21]</sup>。本研究只是对目前所掌握的资料进行综合分析的结果,尚需随

着新研究资料的不断收集定期更新结论,以期对临床治疗提供新思路。

#### 参考文献

- [1]葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:752.
- [2]王祖立.糖尿病酮症酸中毒昏迷2例误诊报告[J].吉林医学,2014,17:3901.
- [3]吴东,李骥.北京协和医院内科住院医师手册[M].北京:人民卫生出版社,2013:748.
- [4]梅坚.持续静脉小剂量胰岛素疗法联合参麦注射液治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J].中国中医急症,2013,22(5):841-842.
- [5]刘南,左俊岭,张瑜.清酮解毒汤治疗糖尿病酮症酸中毒的临床研究[J].新中医,2003,35(2):36-38.
- [6]李留霞.益气健脾和胃法治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J].中国中医急症,2013,22(3):442-443.
- [7]桑梅.中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒35例[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):358.
- [8]张小玲.中药辅助治疗糖尿病酮症酸中毒[J].中国中医急症,2012,21(5):830-831.
- [9]姬小云.生脉散合胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒52例[J].中国中医急症,2011,20(8):1340-1341.
- [10]王林.黄芪注射液治疗糖尿病酮症酸中毒34例[J].中国中医急症,2006,15(3):267.
- [11]陈丽娟,洪兵,于一江.玉女煎加增液汤化痰方治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J].中华中医药学刊,2014,32(5):1235-1237.
- [12]罗东.益气温阳通络方配合急救治疗糖尿病酮症酸中毒62例[J].陕西中医,2014,35(8):1013-1014.
- [13]陈威.胰岛素配合参附注射液治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J].中国中医急症,2014,23(12):2268-2269.
- [14]杜秋芬.中西医结合对糖尿病酮症酸中毒临床疗效分析[J].糖尿病新世界,2014,8:11-12.
- [15]罗德成.中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒48例临床观察[J].中国民族民间医药,2014,4:58-59.
- [16]谢夏楠,郑德玲,陈翔杰.中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒的临床体会[J].现代医院,2014,14(7):64-66.
- [17]简红瑜,田锋平,刘青平.中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J].中国中医急症,2014,23(7):1362-1364.
- [18]倪青.审时度势标本中西合璧祛邪毒-辨治糖尿病酮症酸中毒的经验[J].辽宁中医杂志,2000,37(2):49.
- [19]石岩.糖尿病酮症(酸中毒)的中医诊疗方案[A].第八次全国中医糖尿病学术大会论文汇编[C],2005:124-129.
- [20]刘关键,吴泰相.Meta分析的森林图及临床意义[J].中国循证医学杂志,2004,4(3):198-202.
- [21]王月,张硕,武忠,等.参附注射液用于围手术期的系统评价及Meta分析[J].世界中医药,2014,9(12):1619-1625.