

玉液汤治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析

陈红霞¹ 李双蕾² 郑景辉³

(1 广西中医药大学, 南宁, 530000; 2 广西中医药大学第一临床附属医院, 南宁, 530000; 3 广西中医药大学瑞康医院, 南宁, 530000)

摘要 目的: 系统评价玉液汤治疗 2 型糖尿病的临床疗效, 为临床治疗提供循证依据。方法: 通过计算机检索 Pubmed、CNKI、VIP、万方医学网收集运用玉液汤临床文献, 时间限制为建库至 2014 年 9 月 1 日, 提取资料进行质量评价后, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 9 个 RCT, 共 756 名患者。Meta 分析结果显示: 运用玉液汤治疗后患者糖尿病的症状、体征、血糖改善的显效性 ($OR = 1.97, 95\% CI: 1.46 \sim 2.66, Z = 4.46, P < 0.00001$)、总有效率 ($OR = 4.82, 95\% CI: 3.06 \sim 7.59, Z = 6.78, P < 0.00001$), 均显著优于对照组, 2 组比较差异有统计学意义。结论: 玉液汤治疗 2 型糖尿病有效。上述结论尚待进一步开展更多大样本、高质量研究予以证实。

关键词 玉液汤; 2 型糖尿病; 消渴; 有效性; Meta 分析

Yuye Decoction in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

Chen Hongxia¹, Li Shuanglei², Zheng Jinghui³

(1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 3. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical effect of Yuye decoction in the treatment of type 2 diabetes with an attempt to provide evidences for the clinical treatment. **Methods:** Major online databases including PUBMED, CNKI, VIP, and Wan Fang medical network were searched for a period between the time that the database were built to 2014 09 01 to collect RCT studies on Yuye decoction in treatment of type 2 diabetes. Data were extracted for quality evaluation and analyzed by RevMan 5.3 software. **Results:** Nine RCT trials were included. A total of 756 subjects were enrolled. The meta-analysis showed that applying Yuye decoction in treatment of type 2 diabetes had effective value in improving symptoms and signs [$R = 1.97, 95\% CI: 1.46 \sim 2.66, Z = 4.46, P < 0.00001$], total effective rate [$OR = 4.82, 95\% CI: 3.06 \sim 7.59, Z = 6.78, P < 0.00001$], which were remarkably higher than those of the control groups, with significant difference between control groups. **Conclusion:** Yuye Decoction was effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The above conclusions still need further study in carrying out more large samples and confirming high quality studies.

Key Words Yuye decoction; Type 2 diabetes; Consumptive thirst; Effect; Meta-analysis

中图分类号: R242; R256; R587.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.050

2 型糖尿病是胰岛素调控葡萄糖代谢能力下降 (胰岛素抵抗) 伴胰岛 β 细胞功能缺陷导致胰岛素分泌减少或相对减少的代谢性疾病^[1], 目前发病年龄越趋年轻化, 约占糖尿病体系 90% ~ 95%^[2], 因其疾病病程长, 长期糖毒性对大动脉、微血管等造成难以修复的损害, 严重危害人们的健康。目前面世的降糖药降糖快, 疗效肯定, 然而低血糖风险增大, 且难以解决患者因高血糖引起口渴、多饮、多食、多尿等症状, 中医经方为糖尿病患者提供另一解决问题的途径。中医基础理论将糖尿病归为“消渴”, 消渴一名首现《黄帝内经》, 其精辟归纳糖尿病主症, 阴虚为本、燥热为标, 宜滋阴降火法, 玉液汤首选。

多年来临床医生运用玉液汤治疗 2 型糖尿病已取得一定成效, 但尚无相关循证依据。本文收集玉液汤治疗 2 型糖尿病临床文献, 并进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索 语种采用中文, 通过计算机检索 Pubmed、CNKI、VIP、万方医学网等, 时间基于建库至 2014 年 9 月 1 日搜索, 排除样本量小于 24 例, 或重复记录的文献, 提取资料进行质量评价后, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。中文检索词: 玉液汤、2 型糖尿病、消渴、有效性、Meta 分析。通过计算机, 搜集相关文献, 剔除不符合的文献, 根据选入标准进行数据整理, 包括每个临床研究文献内人数、治疗疗

基金项目: 广西名老中医民族医传承工作室建设项目桂卫中[2014]9 号文件; 广西省自然科学基金项目 (编号: 2015GXNSFAA139119)

作者简介: 陈红霞 (1987.08—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌代谢性疾病中医防治研究, E-mail: 3210517649@qq.com

通信作者: 李双蕾 (1963.10—), 女, 本科, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事内分泌代谢性疾病中医防治研究, E-mail: lslei66@126.com

程、疗效结局指标等并进行表格归纳。

1.2 纳入标准

- 1.2.1 研究类型 单、双盲或非盲法。
- 1.2.2 研究对象 无年龄、性别及病程约束,且明确诊断为 2 型糖尿病患者。
- 1.2.3 干预措施 纳入的随机对照试验组对照组采用常规口服降糖药物,治疗组规律服用基础药物或未服用降糖药物,均予玉液汤为基础方中药汤剂,水煎服 100 ~ 200 mL,1 剂/d,可分 1 ~ 2 次温服。玉液汤(《医学衷中参西录》)基本方^[5],生地黄 30 g、生黄芪 15 g、知母 18 g、生鸡内金 6 g、葛根 6 g、五味子 9 g、天花粉 9 g)

1.2.4 质量评价标准 疗效评价参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]:1)有效:血糖下降 10% ~ 29% 或血糖较前降或 FPG < 8.3 mmol/L,2 hPG < 10 mmol/L 或临床症状较前减轻;2)显效:血糖下降超过 30%,或 FPG < 7.2 mmol/L,2 hPG < 8.3 mmol/L,或临床症状较前明显减轻;3)无效:FPG 及 2 hPG 无明显变化,临床症状改善不明显。纳入研究的 9 个 RCT 均以显效、有效、无效作为疗效判断指标,并以显效性总数、总有效率作为疗效总结指标。

改良 Jadad 量表^[6]质量评价:评价指标包括分配隐藏、退出及失访、盲法、分组方法、偏倚等,总分 7 分,4 ~ 7 分为低偏倚、中等质量文献,1 ~ 3 分高偏倚、低质量文献,具体方法如下:不恰当描述或未描述评价指标评分为 0,表达含糊不清评 1 分,恰当表达或描述评 2 分^[6]。

方法质量学评价:各纳入研究均对患者的基线情况进行了报道,各研究数据报道完整,具体评分:纳入的 9 篇 RCT 文献均提及采用“随机”分组,但是只有陆勇刚篇^[7]使用了随机数字表,评分为 2 分;喻怀斌^[10]提及“半随机”,并具体描述,评分 0 分,其余未描述随机方法,评分 1 分。9 篇文献“分配隐藏”情况不详,评分为 1 分;只有 1 篇文献采用了盲法,评分为 2 分,其余评分为 1 分。9 篇文献均未描述“失去或随访”,评分为 0 分。陆勇刚篇^[7]、张爱云篇^[9]质量较高,为 4 分;喻怀斌篇^[10]评分为 2 分;其余评分均为 3 分。纳入研究的基本信息及评分如下。

1.3 排除标准 无明显心、肝、肾功能异常者,排除诊断明确处于妊娠期及哺乳期妇女,排除微血管及大血管等急慢性并发症;疗效非遵循《中药新药临床研究指导原则》^[4];文献数据表达及数据整理缺陷大者。

表 1 纳入的基本信息及评价

纳入研究	随机方法 (分)	分配隐藏 (分)	盲法 (分)	失去或随访 (分)	其他偏倚 (分)
陆勇刚 ^[7]	2	1	1	1	1
刘秋杨 ^[8]	1	1	1	1	1
张爱云 ^[9]	1	1	2	1	1
喻怀斌 ^[10]	0	1	1	1	1
朱会峰 ^[11]	1	1	1	1	1
曹胜雁 ^[12]	1	1	1	1	1
李红明 ^[13]	1	1	1	1	1
晏洁 ^[14]	1	1	1	1	1
申艳慧 ^[15]	1	1	1	1	1

1.4 诊断标准 1) 西医诊断标准参考 WHO1999^[3]:典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降)加上随时血糖检测 ≥ 11.1 mmol/L 或加上空腹血糖(FPG)检测 ≥ 7.0 mmol/L;或加上葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2 hPG)检测 ≥ 11.1 mmol/L。2) 中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]:口渴多饮,消谷善饥,尿多而浊甚则如膏和尿甜,形体消瘦或略见消瘦,乏力。

1.5 统计分析 运用 Cochrane 协作网提供的 Rev-Man5.3 软件进行,计数质量用比值比(OR),计量资料采用 Events、Total,均采用其 95% 可信区间表达,各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,根据异质性及同质性,分别选入文献的异质性以 I^2 统计量评价,随机效应模型、固定效应模型,其中异质性大小以 I^2 统计量评价,如异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。采用比值比 OR(Odds Ratio)为量比较,偏倚以漏斗图表现。

2 结果

2.1 文献检索结果 纳入研究的 9 篇文献符合标准,均采用显效、有效、无效来评价疗效。共纳入患者 756 例。

2.2 纳入研究表

表 2 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数		干预措施		疗程	评价指标 显效、有效、无效
	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
陆勇刚 ^[7]	60	60	A + B	B	7 d	显效、有效、无效
刘秋杨 ^[8]	67	67	A	G	4 周	显效、有效、无效
张爱云 ^[9]	61	35	A	E 或 F	2 个月	显效、有效、无效
喻怀斌 ^[10]	30	30	A + E	E	30 d	显效、有效、无效
朱会峰 ^[11]	30	30	A	B	8 周	显效、有效、无效
曹胜雁 ^[12]	24	24	A + B	B	4 周	显效、有效、无效
李红明 ^[13]	30	28	A	E 或 F	1 周	显效、有效、无效
晏洁 ^[14]	30	30	A	B + D	3 个月	显效、有效、无效
申艳慧 ^[15]	60	60	A + B + C	B + C	4 周	显效、有效、无效

表3 药物运用情况

序号	药物名称	服用方法
A	玉液汤基本方加减	水煎 100 ~ 200 mL, 1 剂/d, 可分 1 ~ 2 次温服
B	盐酸二甲双胍片	0.25 g, 口服, 3 次/d, 餐前服用; 或 0.5 g/次, 2 次/d (陆勇刚 ^[7] 提及)
C	瑞格列奈片	每次 1 mg, 餐前 15 min 口服, 3 次/d
D	格列吡嗪(海南赞邦制药有限公司)	每次 5 mg, 口服, 3 次/d, 餐前 0.5 h 用
E	格列本脲	5 ~ 10 mg, 口服, 2 次/d
F	格列齐特	80 mg, 口服, 1 ~ 2 次/d
G	消渴丸	口服, 一次 5 ~ 10 丸, 2 ~ 3 次/d

2.3 显效性评价 9 篇文献异质性检验结果: $P = 0.92$, $I^2 = 0\%$, 无统计学意义, 以固定效应模型合并效应量, 结果是: 玉液汤治疗组显效比对照组明显, 具有统计学意义 ($OR = 1.97$, $95\% CI: 1.46 \sim 2.66$, $Z = 4.46$, $P < 0.00001$)。见图 1。

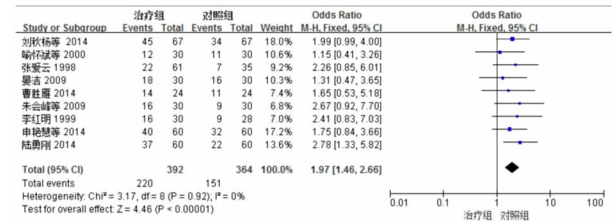


图1 显效性的 meta 分析结果

2.4 总有效率评价 9 篇文献异质性检验结果: $P = 0.36$, $I^2 = 9\%$, 无明显统计学意义, 以固定效应模型合并效应量, 分析结果是玉液汤治疗组总有效率比对照组显著, 有统计学意义 ($OR = 4.82$, $95\% CI: 3.06 \sim 7.59$, $Z = 6.78$, $P < 0.00001$)。见图 2。

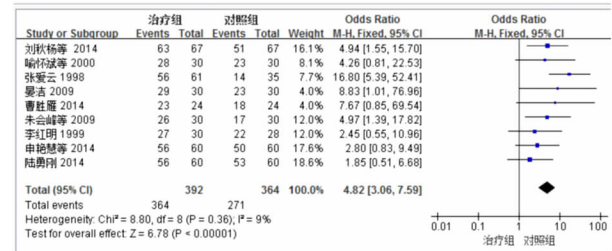


图2 总有效率的 meta 分析结果

2.5 显效性、总有效率的偏倚分析 偏倚分析结果: 图 3、图 4 漏斗图分别表示显示显效性、总有效率的偏倚, 结果: 漏斗图基本成对称性, 提示选入的 9 篇文献偏倚低。

2.6 其他分析

2.6.1 血脂方面 朱会峰篇^[11]、张爱云篇^[9] 血脂监测示: 玉液汤治疗后朱会峰篇^[11] 三酰甘油、胆固醇较前明显改善, 高密度脂蛋白改善较对照组 ($P < 0.05$) 明显, 但张爱云篇^[9] 胆固醇、高密度脂蛋白无明显改变。

2.6.2 胰岛素方面 陆勇刚^[7]、张爱云篇^[9] 监测血清胰岛素, 其中陆勇刚研究结果提出服用玉液汤后空腹胰岛素改善明显 ($P < 0.05$); 然而张爱云篇^[9] 空腹胰岛素及餐后 2 h 血清胰岛素治疗前后差别不明显, 但 FPG 及 2 hPG 改善明显。

2.6.3 不良反应方面 刘秋杨篇^[8] 在服药期间出现头晕、头痛、血压上升、皮疹等不良反应, 大约 4%, 但患者能耐受。其余篇未提及治疗期间出现的不良反应, 因此可见患者对服用玉液汤具有良好顺应性、耐受性。

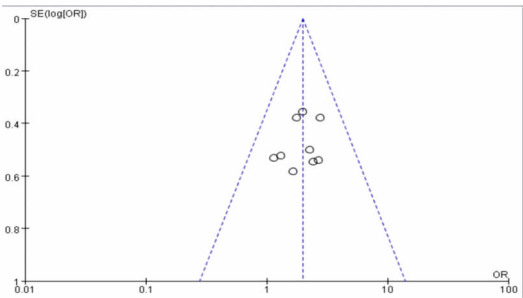


图3 显效性偏倚分析

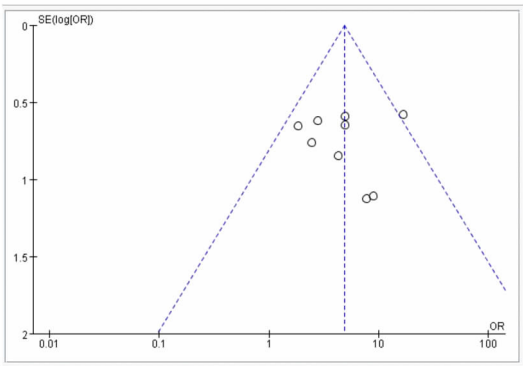


图4 总有效率的偏倚分析

3 讨论

张锡纯《医学衷中参西录》最早记载玉液汤, 为治疗消渴病经验方, 一直延传至今。方中君以黄芪、地黄, 以达益气健脾, 养阴补肾之功; 臣以知母、天花粉以起滋阴润燥, 清热而止渴之效; 佐以酸敛生津之五味子, 益气升阳, 助脾散津之葛根, 配伍鸡内金健运脾胃, 补而不滞。目前临床观察中已证实玉液汤治疗糖尿病有一定疗效^[7-15]。药理学证实黄芪、山药具有一定降血糖, 改善胰岛素抵抗作用, 并影响脂肪过氧化, 联合配药可能对预防心脏、肾脏病变, 及保护胰岛功能发挥积极作用^[16-17]; 知母、天花粉、鸡内金含微量元素, 降糖降脂, 配伍运用主要降三酰甘油^[17-18]; 五味子、葛根降糖、抗氧化, 其中五味子调脂, 在改善糖尿病患者脂毒性^[17-18]方面有积极作用, 因此玉液汤具有一定调脂、降糖、抗氧化作用。

目前国内糖尿病患者仍以 2 型糖尿病为多数,

胰岛素分泌不足基础上常伴有胰岛素抵抗,大多数动物实验及临床研究已证实玉液汤具有降糖、改善胰岛素敏感性^[7,17-18],但具体机制仍不清楚。有人提出玉液汤通过提高胰岛素对周围组织及靶器官敏感性,改善胰岛素抵抗起降糖作用,是 GLUT-4mRNA (葡萄糖转运因子-4mRNA) 的增加的结果,为进一步探讨玉液汤药物作用机制提供了分子理论基础。王晓宁篇^[19]示玉液汤除降糖兼调脂外,在改善三酰甘油、胆固醇方面,与朱会峰篇^[11]相似;有人提出糖尿病患者体内抗氧化剂如 SOD 在长期高血糖下,其清除自由基作用不断削弱,而进一步导致胰岛功能减退,因此朱敏英篇^[20]在一定程度上证实了玉液汤可增高 SOD,亦降低三酰甘油、胆固醇,从而使糖尿病患者获益。然而程玥篇^[21]提出玉液汤不仅调节血糖代谢,亦着重改善肾功能,以延缓糖尿病肾病进展。中医基础理论有“因人、因时、因地而异”之说,玉液汤服药时间差异疗效不一。付雪艳篇亦证实玉液汤具降糖、降脂,改善胰岛素敏感性的基础作用外,还发现玉液汤服用时间差异疗效不一,晨服较晚服用疗效更佳,然而具体原因不明。一味追求短时间血糖达标,而忽视长期糖毒性、脂毒性对周围血管、神经、心脑肾等靶器官的损害,因此长期调脂、降糖、预防并发症等对患者获益大。

此 Meta 分析以药理学、试验为基础分析 9 篇临床研究证实玉液汤治疗后患者 FPG、2 hPG、临床症状改善明显,且不良反应小,遗憾之一是纳入文献临床观察量化指标,除了明确血糖监测指标外,其他指标如 HbA1C、血清胰岛素、血脂等大多数文献未涉及,为其他中医经方临床试验设计方案提供了借鉴思路;遗憾之二是研究方法如随访、盲法等过于笼统描述,未详细交代;遗憾之三是目前关于玉液汤的临床研究报道资料少,难以全面搜集高质量论文,使信服力下降,故在已证实玉液汤的临床疗效基础上,还需要大量高质量临床研究、强实力的医疗机构合作进行大样本的随机对照试验进一步验证。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 糖尿病的诊断与分型. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[S]. 北京:北京大学医学出版社,2014:5-8.

- [2] 周希静. 糖尿病肾病的治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003,4(10):559-560.
- [3] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型 WHO 专家咨询报告: 糖尿病的定义、诊断、分型与糖尿病并发症[J]. 中国糖尿病杂志, 2008,8(1):3-6.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社,1993:475-486.
- [5] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:284-285.
- [6] Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996,17(1):1.
- [7] 陆勇刚. 补脾益气生津法治疗 2 型糖尿病临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014,32(5):1246-1248.
- [8] 刘秋杨, 吴爱军. 玉液汤加减治疗气阴两虚型糖尿病的 67 例临床疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2014,16(12):12.
- [9] 张爱云. 应用玉液汤加味对 II 型糖尿病 61 例疗效观察[J]. 铁道医学, 1998,26(3):168-169.
- [10] 喻怀斌, 梁惠. 玉液汤合优降糖治疗 2 型糖尿病 30 例[J]. 安徽中医学报, 2000,19(6):17.
- [11] 朱会峰, 王霞. 玉液汤加减治疗气阴两虚型消渴 60 例临床观察[J]. 中医药信息, 2009,26(4):60-61.
- [12] 曹胜雁, 等. 玉液汤加减治疗消渴病(气阴两虚型)48 例临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014,10(1):104.
- [13] 李红明. 玉液汤治疗 II 型糖尿病 58 例[J]. 实用中医内科杂志, 1999,13(4):40.
- [14] 晏洁, 何志坚. 中西医结合治疗 2 型糖尿病 30 例临床观察[J]. 临床研究, 2009,11(4):47-48.
- [15] 申艳慧, 等. 中西医结合治疗阴两虚型消渴病 60 例[J]. 河南中医, 2014,34(8):1588-1589.
- [16] 徐郁杰, 张庆怡, 陆敏, 等. 黄芪对糖尿病大鼠肾皮质 TGF- α 表达的影响[J]. 中华内分泌杂志, 1998,14(5):312-314.
- [17] 李文东, 田凤胜, 吕树泉. 玉液汤药物配伍的现代药理研究探要[J]. 实用中医内科杂志, 2011,25(2):3-5.
- [18] 韩非, 任磊. 玉液汤治疗糖尿病药理学基础[J]. 内蒙古中医药, 2008,34(12):60-62.
- [19] 王晓宁, 施红. 复方丹参、玉液汤、生脉散对糖尿病大鼠糖化血清蛋白、游离脂肪酸的作用[J]. 福建中医学院学报, 2006,6(16):37-39.
- [20] 朱敏英. 玉液汤对糖尿病模型大鼠的治疗作用研究[J]. 中药药理与临床, 2005,21(3):52-53.
- [21] 程玥, 张雪, 陈淑娴. 玉液汤对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015,31(1):20-22.

(2015-11-14 收稿 责任编辑:徐颖)