

白虎加人参汤治疗 2 型糖尿病降糖疗效的系统评价

Systematic evaluation of hypoglycemic effect of Baihu plus ginseng Decoction on type 2 diabetes mellitus

苏美梅¹ 杨叔禹²

Su Meimei¹, Yang Shuyu²

(1.北京中医药大学附属厦门中医院/福建中医药大学附属厦门市中医院 福建厦门 361000; 2.厦门大学附属第一医院 福建厦门 361000)

(1. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine/Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xiamen University Xiamen 361000 China)

摘要: 研究目的: 系统分析和评价白虎加人参汤治疗 2 型糖尿病的降糖疗效。研究方法: 以“白虎加人参汤”、“糖尿病”、“消渴”、“Diabetes”、“Bai Hu Ren Sheng Decoction”等作为检索词, 在万方数据库(Wanfang Data)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普资讯数据库(VIP)系统、pubmed、Cochrane Library、Embase 六大数据库中进行自建库至 2021 年 9 月公开发表相关文献的检索, 疗程≥8 周。采用 Cochrane 系统评价手册 ROB 量表的发表偏倚评估对收集文献进行质量评价。设计资料提取表格, 对纳入研究的文献进行数据提取。根据结局指标单位、性质, 选择统计模式, 并采用 Rev Man5.3 软件, 对相关结局指标进行数据合并并统计分析。主要结果: 本研究共检索了 195 篇文章, 符合研究纳入标准的、干预措施及 Cochrane 文献质量评价有 5 篇。收集相关数据, 并采用 Rev Man5.3 软件, 对收集的数据进行统计分析, 二分类变量用相对危险度(RR)表示, 连续性变量数据采用均值(MD)表示, 置信区间均为 95%。研究结果: 本研究共纳入 5 篇, 共有 456 例, 观察组白虎加人参汤联合二甲双胍在改善糖尿病相关指标的有效率明显由于对照组单用二甲双胍, [RR2.87, 95%CI (1.61, 5.10), P=0.0003]; 白虎加人参汤联合二甲双胍在改善糖化血红蛋白方面明显优于单用二甲双胍治疗, [MD-0.71, 95%CI (-1.16, -0.26), P=0.002], 差异有统计学意义; 白虎加人参汤联合二甲双胍治疗在降低 2 型糖尿病患者空腹血糖方面优于单用二甲双胍治疗, [MD-0.63, 95%CI (-1.59, -0.44), P<0.00001], 差异有统计学意义; 白虎加人参汤联合二甲双胍治疗在降低 2 型糖尿病患者餐后 2 小时血糖方面优于单用二甲双胍治疗, [MD-0.99, 95%CI (-1.58, -0.40), P<0.00001], 差异有统计学意义。结论: 白虎加人参汤在二甲双胍基础上对 2 型糖尿病患者具有降低一定程度的血糖作用。

Abstract: Objective: To systematically analyze and evaluate the hypoglycemic effect of Baihu plus ginseng Decoction on type 2 diabetes mellitus. Research methods: Taking "White tiger plus ginseng Decoction", "Diabetes", "Xiaoke", "diabetes", "Bai Hu Ren Sheng Decoction" as the search terms, Conduct self-built databases in Wanfang Data, CNKI, VIP Information Database, pubmed, Cochrane Library and Embase to search relevant literature until September 2021. Duration ≥8 weeks. The publication bias assessment of the ROB scale in the Cochrane Manual of Systematic Review was used to evaluate the quality of the collected literature. A data extraction table was designed to extract data from the literature included in the study. According to the unit and nature of outcome indicators, the statistical model was selected, and the Rev Man5.3 software was used to conduct data merging statistical analysis of relevant outcome indicators. Main results: A total of 195 articles were searched in this study, of which 5 met the inclusion criteria, interventions and Cochrane literature quality evaluation. Relevant data were collected, and Rev Man5.3 software was used for statistical analysis of the collected data. Relative risk (RR) was used for binary variables, and mean value (MD) was used for continuous variable data, with confidence intervals of 95%. Results: A total of 456 cases were included in 5 studies. The effectiveness of Baihu plus ginseng decoction combined with metformin in the observation group in improving diabetic related indicators was significantly due to metformin alone in the control group [RR2.87, 95%CI (1.61, 5.10), P=0.0003]. Baihu plus ginseng Decoction combined with metformin was significantly better than metformin alone in improving HbA1c [MD-0.71, 95%CI (-1.16, -0.26), P=0.002], and the difference was statistically significant. Baihu plus ginseng Decoction combined with metformin was superior to metformin alone in reducing fasting blood glucose in patients with type 2 diabetes [MD-0.63, 95%CI (-1.59, -0.44), P<0.00001], and the difference was statistically significant. Baihu plus ginseng Decoction combined with metformin was superior to metformin alone in reducing 2-hour postprandial blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus [MD-0.99, 95%CI (-1.58, -0.40), P<0.00001], and the difference was statistically significant. Conclusion: Baihujia Ginseng Decoction on the basis of metformin can reduce blood sugar in type 2 diabetes patients to a certain extent.

关键词: 白虎加人参汤, 2 型糖尿病, 系统评价

Key words: White Tiger plus ginseng decoction, type 2 diabetes mellitus, systematic review

糖尿病是全球常见慢性疾病之一, 目前我国成人糖尿病的患病率为 11.2%, 发病率逐年上升, 故防治糖尿病的任务仍艰巨^[1]。糖尿病在中医属于“消渴”范畴, 早在《金匮要略》里就有设消渴专篇, 并拟“白虎加人参汤”、“葛根苓连汤”、“肾气丸”等方药治疗。白虎加人参汤由知母、石膏、人参、甘草、粳米五种药物组成, 具有清热泻火、生津止渴的功效; 近年来, 有研究者在该方基础上加减, 对糖尿病患者进行临床疗效观察, 发现该方具有明显的降糖作用, 且在《2 型糖尿病病证结合诊疗指南》中指出对 2 型糖尿病早期热盛津伤者推荐主方为“白虎加人参汤”^[2]。2016 年有学者评价白虎加人参汤联合降糖西药对 2 型糖尿病临床疗效, 结果显示白虎加人参汤联合降糖西药在改善糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 小时血糖及有效率方面优于单用降糖西药组, 但由于不同西药其降糖疗效有别, 且纳入文献中包括半随机对照研究, 可能对本次评价文献质量及数据分析存在一定的影响^[3]。基于此, 本研究通过对白虎加人参汤治疗 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的临床随机对照试验文献进行系统评价, 以冀为临床使用白虎加人参汤治疗 T2DM 提供循证医学的证据。

1. 资料与方法

1.1 纳入标准

(1) 研究对象: 已确诊的年龄 > 18 岁 2 型糖尿病患者, 其中 2 型糖尿病的诊断标准依据中国 2 型糖尿病指南或 1999 年 WHO 2 型糖尿病的诊断标准;

(2) 研究类型为随机对照试验 (RCT)。

1.2 排除标准:

(1) 研究对象为非 2 型糖尿病患者;

(2) 研究类型为队列研究、横断面研究或病例对照研究设计;

(3) 重复发表的文章;

(4) 文献中缺乏相关结局指标;

(6) 干预时间小于 8 周;

(7) 动物实验研究;

(8) 病例脱落率大于 20% 的研究;

(9) 文献为综述、评述、社论、病例报告、原始研究的延伸研究。

1.3 干预措施:

(1) 观察组采用“白虎加人参汤联合二甲双胍”;

(2) 对照组采用“二甲双胍”;

(3) 两组均予常规生活方式干预;

(4) 干预时间≥8 周。

1.4 结局指标:

有效率, 糖化血红蛋白 (HbA1c)、血糖 (FPG、2 h PG)。

1.5 检索策略

采用“白虎加人参汤”、“糖尿病”、“消渴”、“Diabetes”、“Bai Hu Ren Sheng Decoction”作为检索词, 在万方数据库 (Wanfang Data)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普资讯数据库 (VIP) 系统、pubmed、Cochrane Library、Embase 检索 2021 年 9 月之前公开发表的有关白虎加人参汤干预 T2DM 患者的临床研究。

1.6 文献检索步骤

本研究由两名检索人员根据检索策略独立检索, 收集相关文献, 阅读文献的标题和摘要, 排除明显不相关联的文献, 对重复发表的文献只选择样本量最大、纳入数据最完善的文献, 初步筛出符合条件的合格文献, 文献过程中遇到难以确定的问题两名检索人员讨论解决, 如若仍无法确定, 则征求第三方的建议。最后两位作者独立审阅的结果表明意见一致率为 100%, Kappa 值为 1.00。

1.7 文献质量评价与数据提取

按照临床流行病学和循证医学的文献质量评价原则和方法, 按照 Cochrane 评价手册 5.3 评价 RCT 质量的评价标准 (随机序列产生、分配隐藏、对受试者和研究者施盲、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果及其他来源) 进行方法学质量评价。

设计制作标准表格, 从经过系统评价后的文献中提取所需要的数据资料, 包括:

- (1) 基本信息: 文献题目、第一作者姓名、国家和发表年份;
- (2) 研究特征: 设计类型、失访情况;
- (3) 患者特征: T2DM 患者的年龄、性别、种族、病程和样本量大小;
- (4) 干预措施: 药物、干预时间及干预组的人数;
- (5) 结局指标: 有效率、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 小时血糖。

1.8 统计分析方法

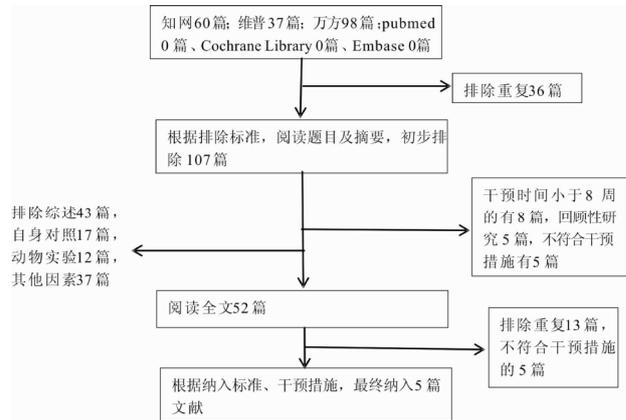
系统分析使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件。计数资料采用危险比率 RR 及其 95% CI; 计量资料采用加权均数差 (WMD) 及其 95% CI, 当测量方法或单位不同时, 则选择标准均数差 (SMD) 及其 95% CI。各临床试验的异质性检验采用 Q 统计量检验或 I² 统计量检验, 如果各研究间有统计学同质性, Meta 分析选择固定效应模型 (FE) 分析, 如果各组间存在统计学异质性, 则选择随机效应模型 (RE) 分析, 若系各试验的方法学质量而导致的异质性, 或是因干预措施不同导致的临床异质性, 则需探讨异质性来源, 按亚组分析或进行 meta 回归及混合效应模式。显著性水准设定为 0.05, 即 P < 0.05 时表示不同疗法的疗效差异有统计学意义。

2. 研究结果

2.1 文献检索情况

根据检索策略, 对五大数据库进行文献检索, 共检索了 195 篇文章, 根据纳排标准, 评分后的有 5^[4-8]篇, 具体情况如下表 1:

表 1-1 文献筛选流程图



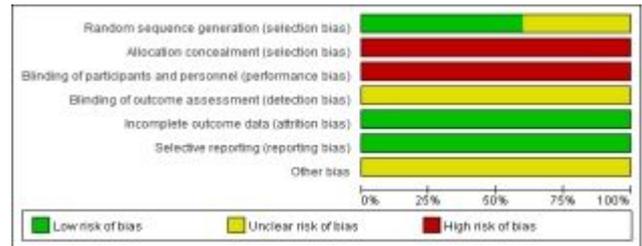
2.2 纳入研究的基本特征

根据纳排标准, 最终纳入研究的有 5^[4-8]篇文献, 共有 456 例, 其中观察组有 228 例患者, 对照组有 228 例患者, 研究对象的年龄波动在 40 ~ 70 岁, 病程 ≥ 4 个月, 5 篇试验对观察组和对照组的基线情况分别进行比较, 均报告两组差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

2.3 纳入文献的质量评价结果

纳入研究的发表偏倚: 对纳入研究进行偏倚评估, 具体情况如下表 4:

表 1-2 纳入研究的偏倚分析



由上图可以看出对随机法的实施多数处于低风险, 随机分配隐藏、双盲及结局指标的测定均处于高风险状态, 而对结果报告处于低风险状态。

2.4 疗效分析结果

本研究共纳入 5^[4-8]篇文献, 纳入研究的主要结局指标有效率为计数资料, 故采用连续型变量中的倒方差 (IV) 法, 固定效应模式 (FE) 及危险比率 RR; 绘制森林图。纳入的次要结局指标 HbA1c、FPG、2hPG, 属于计量资料, 故采用连续型变量中的倒方差 (IV) 法, 固定效应模式 (FE) 及加权均数差 (MD); 绘制森林图及漏斗图。

2.4.1 观察组与对照组有效率的比较: 如图 1 所示, 纳入 5 篇研究 (n=456 例); 经统计学处理发现效应量无显著异质性 [$\chi^2=2.22$, P=0.53, I²=0%]; 根据统计分析结果 [RR2.87, 95%CI (1.61, 5.10), P=0.0003], 发现观察组白虎加人参汤联合二甲双胍组的有效率明显优于单用二甲双胍组 (P < 0.05), 差异有统计学意义。

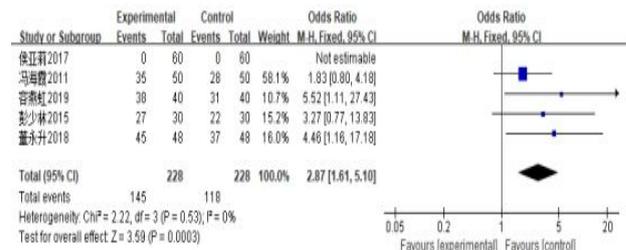


图 1-1 RR 观察组 VS 对照组 (有效率) 的森林图

2.4.2 观察组与对照组糖化血红蛋白 (HbA1c) 的比较: 如图 2 所示, 纳入 5^[4-8]篇研究 (n=456 例); 经统计学处理发现效应量有显

显著性 $[\chi^2=47.87, P < 0.00001, I^2=94\%]$; 故采用随机效应模式 (RE) 进行统计分析, 结果显示 $[MD=-0.71, 95\%CI (-1.16, -0.26), P=0.002]$, 发现观察组联合使用白虎加人参汤在改善 HbA1c 的疗效方面有显著差异, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

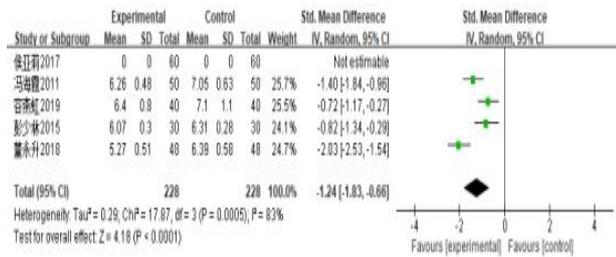


图 1-2 RE 观察组 VS 对照组 (HbA1c) 的森林图

2.4.3 观察组与对照组空腹血糖 (FPG) 的比较: 如图 3 所示, 纳入 5^[4-8] 篇研究 (n=456 例); 经统计学处理发现效应量有显著异质性 $[\chi^2=18.11, P=0.001, I^2=78\%]$, 故采用随机效应模式 (RE) 进行统计分析, 结果显示 $[MD=-0.63, 95\%CI (-1.59, -0.44), P < 0.00001]$, 发现观察组联合使用白虎加人参汤在改善 FPG 的疗效方面更显著差异, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

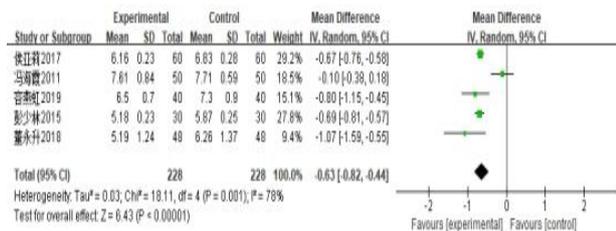


图 1-3 RE 观察组 VS 对照组 (FPG) 的森林图

2.4.4 观察组与对照组餐后 2 小时血糖 (2hPG) 的比较: 如图 4 所示, 纳入 5^[4-8] 篇研究 (n=456 例); 经统计学处理发现效应量有显著异质性 $[\chi^2=14.90, P=0.002, I^2=80\%]$, 故采用随机效应模式 (RE) 进行统计分析, 结果显示 $[MD=-0.99, 95\%CI (-1.58, -0.40), P < 0.00001]$, 发现观察组联合使用白虎加人参汤在改善 2hPG 的疗效方面更显著差异, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

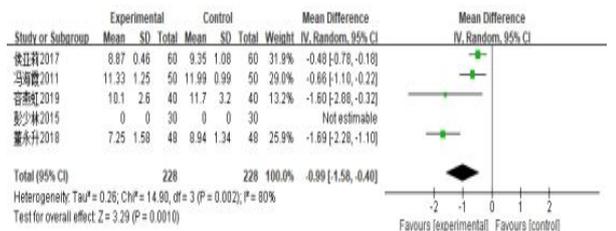


图 1-4 RE 观察组 VS 对照组 (2hPG) 的森林图

3. 讨论

中医药治疗糖尿病已有两千多年的历史, 其疗效可见。中药干预糖尿病的优势在于中医的整体观念及辨证论治的指导思想, 通过注重整体调整, 辨证选方派药, 从而发挥中药多途径、多靶点、多因素综合作用的优势, 不仅可辅助降糖, 改善糖尿病患者伴随症状, 如失眠、手足麻木、自汗盗汗等, 还可以提高患者的生活质量, 预防和延缓糖尿病的发生发展。

糖尿病归属中医消渴范畴, 中医认为消渴因饮食不节、情志失

调、生活作息紊乱等因素而发病, 情志失调, 气郁化火, 灼伤脾胃, 肺热津伤, 出现口干多饮; 胃热消谷, 出现易饥多食; 饮食伤脾, 脾虚内热而生, 水谷精微不化, 出现血糖升高等证候。拟以清热生津为主要治法, “渴欲饮水, 口干舌燥, 白虎加人参汤主之”, 白虎加人参汤由知母、石膏、人参、甘草、粳米五药物组成, 具有清热泻火、生津止渴的功效, 常用于肺热津伤证型的糖尿病患者。几十年来白虎加人参汤治疗糖尿病的临床观察层出不穷, 均证实了该汤药对 2 型糖尿病存在不同程度的益处。

本研究从六大数据库中搜索到 195 篇关于白虎加人参汤治疗糖尿病的文献研究, 根据纳排标准、干预措施和结局指标, 最终纳入 5 篇临床研究, 总病例数 456, 年龄基本波动于 40-70 岁, 对口服药、年龄、病程等基线无显著统计差异, 提取试验数据并行 meta 分析, 结果可知白虎加人参汤在二甲双胍降糖基础上对糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 小时血糖具有一定影响, 且观察组的有效率优于对照组。白虎加人参汤联合二甲双胍明显改善 2 型糖尿病患者的症候积分, 提高患者的有效率。众所周知, 糖尿病的发生除了与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗因素有关外, 有报道还与氧化应激、炎症反应、肠道菌群失调等因素有关; 纳入文献中除了对血糖、糖化存在有益影响, 对胰岛素抵抗指数、氧化应激因子 (MDA、8-iso-PGF2 α) 及炎症因子 (IL-6、TNF- α) 等指标也能得到不同程度的改善^[4]。但由于纳入研究文献质量不高, 样本量小, 试验随机双盲实施欠佳等不足, 导致数据存在较大的异质性, 对统计出来的结果存在一定影响。

现代药理学研究表明, 白虎加人参汤具有降糖作用, 且五种中药的混合液降糖效果明显优于单味中药, 作用机理可能与该汤药可改善胰岛素抵抗, 对胰岛功能具有保护作用有关; 也有资料显示该方存在通过抑制 UCP2 表达, 激活 AMPK 的表达, 促进肠道 GLP-1 分泌的可能, 从而发挥降糖作用。不仅如此, 研究还发现白虎加人参汤可减轻氧化应激反应, 具有一定抗氧化作用, 可防治糖尿病神经病变。

本系统评价存在一定局限性, 包括样本量小, 文献随机化及随机分配方案描述不清, 文献质量总体不高, 统计效应量的异质性较高等不足, 需要进一步提高文献总体质量水平, 查找并分析文献异质性的原因, 以期得到更有利的循证医学证据。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(04):315-409.
- [2] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会, 庞国明, 倪青, 等. 2 型糖尿病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志 2021 年 62 卷 4 期, 361-368 页, ISTIC PKU CSCD, 2021.
- [3] 许慧英. 白虎加人参汤联合降糖西药治疗 2 型糖尿病临床疗效的系统评价[D]. 大连医科大学, 2016.
- [4] 侯亚莉, 张雨, 林梅. 白虎加人参汤对 2 型糖尿病患者氧化应激水平与胰岛素敏感性的影响[J]. 中药药理与临床, 2017(05):194-196.
- [5] 冯海霞. 白虎加人参汤治疗气阴两虚型糖尿病的临床研究[D]. 山东中医药大学, 2012.