

消渴丸对比格列本脲治疗2型糖尿病疗效与安全性的系统评价^Δ

汪永忠^{1*},李颖¹,李翔¹,罗欢¹,姜辉¹,李影²(1.安徽中医药大学第一附属医院药学部,合肥230031;2.安徽中医药大学药学院,合肥230031)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5110-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.36.25

摘要 目的:系统评价消渴丸对比格列本脲治疗2型糖尿病的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Medline、PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,纳入消渴丸(试验组)对比格列本脲(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),按Cochrane系统评价方法筛选文献、提取资料,评价质量后采用Rev Man 5.2统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计3319例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平[MD=-0.39,95%CI(-0.75,-0.02),P=0.04]、空腹血糖(FPG)水平[MD=-0.70,95%CI(-1.27,-0.12),P=0.02]、餐后2h血糖(2hPG)水平[MD=-0.87,95%CI(-1.55,-0.20),P=0.01]、口渴喜饮治疗有效率[RR=3.35,95%CI(1.92,5.85),P<0.001]、倦怠乏力治疗有效率[RR=5.74,95%CI(3.52,9.36),P<0.001]均显著优于对照组,低血糖发生率[RR=0.67,95%CI(0.49,0.91),P=0.01]显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:消渴丸治疗2型糖尿病的疗效和安全性均优于格列本脲,可显著改善患者HbA_{1c}、FPG、2hPG水平和中医症状。

关键词 消渴丸;格列本脲;2型糖尿病;疗效;安全性;系统评价

Efficacy and Safety of Xiaoke Pill versus Glibenclamide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

WANG Yong-zhong¹, LI Ying¹, LI Xiang, LUO Huan¹, JIANG Hui¹, LI Ying²(1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM, Hefei 230031, China; 2.School of Pharmacy, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Xiaoke pill versus glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes mellitus, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, PubMed, EMbase, Cochrane Library, CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) about the Xiaoke pill (test group) versus glibenclamide (control group) in the treatment of type 2 diabetes mellitus were enrolled. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after document selection, data extract and quality assessment by Cochrane systematical evaluation. RESULTS: A total of 15 RCT were included, involving 3 319 patients. Results of Meta-analysis showed the hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) level [MD=-0.39,95%CI(-0.75,-0.02),P=0.04], fasting plasma glucose (FPG) level [MD=-0.70,95%CI(-1.27,-0.12),P=0.02], 2 h PG[MD=-0.87,95%CI(-1.55,-0.20),P=0.01], incidence of thirst with desire for drinks [RR=3.35,95%CI(1.92,5.85),P<0.001], incidence of tiredness and debilitation[RR=5.74,95%CI(3.52,9.36),P<0.001] and incidence of hypoglycemia [RR=0.67,95%CI(0.49,0.91),P=0.01] in test group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: Xiaoke pill has better efficacy and safety than glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes mellitus, can obviously improve the HbA_{1c}, FPG, 2 h PG level and TCM symptoms.

KEYWORDS Xiaoke pill; Glibenclamide; Type 2 diabetes mellitus; Efficacy; Safety; Systematic review

随着生活水平的提高,我国糖尿病患者的人数持续增加,目前已达1亿,居全球首位,在糖尿病患者中约有90%为2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1-2]。消渴丸是由我国自主研发的中成药类降糖药,以古方“消渴方”和“玉泉散”为基础,添加格列本脲。该药已入选2012年版《国家基本药物目录》,广泛用于治疗T2DM^[3]。格列本脲经英国前瞻性糖尿病研

究(UKPDS)和糖尿病进展试验(ADOPT)验证,治疗T2DM安全有效。消渴丸中含有格列本脲(每丸含0.25 mg),与化学药格列本脲相比,其疗效和安全性如何,尚未见相关系统评价。为此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了消渴丸对比格列本脲治疗T2DM的疗效与安全性,以为临床治疗T2DM提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

* 主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:ymh2003@126.com

1.1.1 纳入标准 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。研究对象为T2DM患者,西医诊断符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病学会(ADA)的标准,中医证型诊断标准符合中国中医药学会消渴病专业委员会制定的《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》和原卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》;患者年龄、性别不限。试验组患者给予消渴丸治疗,对照组患者给予格列本脲治疗,治疗前两组患者基本资料比较差异无统计学意义。结局指标至少包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG),餐后2h血糖(2hPG)、中医症状改善情况(口渴喜饮治疗有效率、倦怠乏力治疗有效率)、不良反应/事件发生率中的一项。

1.1.2 排除标准 ①未采取随机分组或未设对照组;②治疗前两组患者基线情况交待不清;③干预措施受其他治疗措施干扰;④纳入患者有1型糖尿病史、严重肝肾功能损伤、严重心功能不全、妊娠期及哺乳期妇女;⑤结局指标不符合上述要求。

1.2 文献检索

计算机检索Medline、PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索年限均从各数据库建库起至2013年12月。中文检索词包括“消渴丸”“2型糖尿病”“随机”“对照”等;英文检索词包括“Type 2 diabetes mellitus”“Diabetes”“Xiaoke wan”“Xiaoke pill”“randomized controlled trial”等。

1.3 资料提取和质量评价

文献检索、筛选和数据提取都分别由两位研究者独立完成,然后交叉核对结果。资料提取内容包括各项RCT的第一作者、文献发表年份、研究对象人口学特征、总例数及试验组与对照组干预方案、结局指标等。

参考Cochrane系统评价员手册5.2版推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行偏倚风险评估。评估指标包括:(1)随机分配方法;(2)分配方法隐藏;(3)是否采用盲法;(4)数据完整性;(5)选择性报道研究结果;(6)其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR),连续性变量采用均数差(MD)为效应量,区间估计使用95%可信区间(CI)表示。对纳入研究的异质性采用 χ^2 检验,若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.10$,采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型。同时,采用倒漏斗图判断发表偏倚^[4]。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检获得785篇相关文献,阅读全文、摘要及全文后,排除重复文献、非RCT、不符合纳入标准的文献等,最终纳入15篇(项)研究,其中中文14篇,英文1篇,共计3 319例患者,其中试验组1 837例,对照组1 482例^[5-19]。1项研究性别比例报道不详^[5],其余各研究总计纳入男性1 627例,女性1 480例;各研究患者平均年龄41.5~55.9岁;试验组患者给予消渴丸5~30粒/d,对照组给予格列本脲1.25~7.5 mg/d;疗程为4~52周。

2.2 文献方法学质量评价

所有研究均采用随机方法,报道了两组患者基本资料具有可比性^[5-19],4项研究随机方法描述正确^[11-13,19],其余均为不清楚;除1项研究^[12]外,其余研究均未报道是否采用分配隐藏;3项研究采用双盲^[12-14],其余均未采用盲法;2项研究报道了退出

和失访情况^[12,14],1项研究不详^[2],其余研究均未报道退出和失访情况;除1项研究^[12]不详外,其余研究均未选择性报道结果;所有研究其他偏倚均为不清楚^[5-19]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 8项研究报道了HbA_{1c}水平^[6,8,10-12,14,18-19],因部分文献提供数据不充分,仅6项研究纳入Meta分析^[6,8,10,12,18-19]。各研究间有统计学异质性($P=0.002$, $I^2=74\%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者HbA_{1c}水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.39,95%CI(-0.75,-0.02), $P=0.04$]。

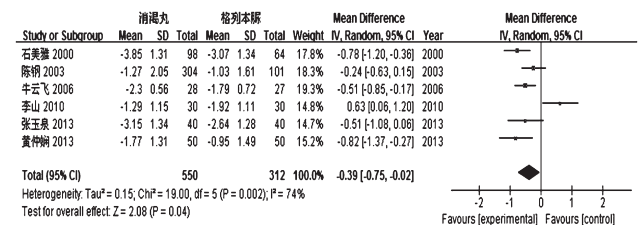


图1 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level in 2 groups

2.3.2 FPG水平 15项研究报道了FPG水平^[5-12,14,16-21],因部分文献提供数据不充分,仅10项研究纳入Meta分析^[7-10,12,14,18-21]。各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者FPG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.70,95%CI(-1.27,-0.12), $P=0.02$]。

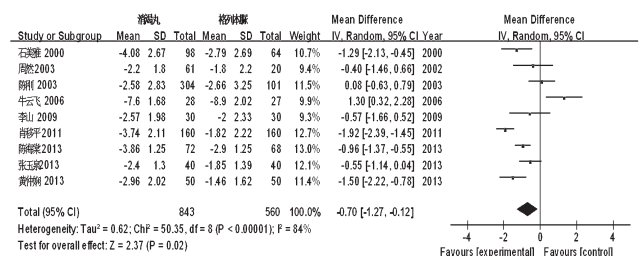


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG level in 2 groups

2.3.3 2hPG水平 10项研究报道了2hPG水平^[6,8-10,12,15,16-19],因部分文献提供数据不充分,9项研究纳入Meta分析^[6,8-10,12,16-19]。各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2=80\%$),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者2hPG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.87,95%CI(-1.55,-0.20), $P=0.01$]。

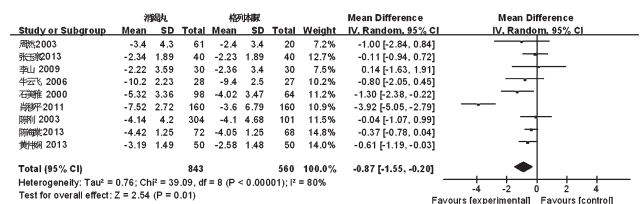


图3 两组患者2hPG水平的Meta分析森林图

Tab 3 Forest plot of Meta-analysis of 2hPG level in 2 groups

2.3.4 中医症状改善情况 4项研究报道了中医症状改善情况^[5,10,12,17],Meta分析结果见表1。由表1可知,试验组患者口渴喜饮和倦怠乏力改善情况均显著优于对照组,差异均有统计学意义。

表1 两组患者中医症状改善情况的Meta分析结果

Tab 1 Result of Meta-analysis of TCM symptoms in 2 groups

中医症状	纳入研究数	统计效应模型	RR(95%CI)	P
口渴喜饮治疗有效率	4 ^[5,10,12,17]	固定效应模型	3.35(1.92,5.85)	<0.001
倦怠乏力治疗有效率	4 ^[5,10,12,17]	固定效应模型	5.74(3.52,9.36)	<0.001

2.3.5 低血糖发生率 多项研究报道消渴丸的不良反应有低血糖反应、乏力、厌食、腹部不适、腹泻、下肢水肿等,但未见低血糖休克^[6,8-10,12,14-15,17-18]。8项研究报道了低血糖发生率^[8-10,12,14-15,17-18],各研究间无统计学异质性($P=0.57, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者低血糖发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.67,95%CI(0.49,0.91), $P=0.01$]。

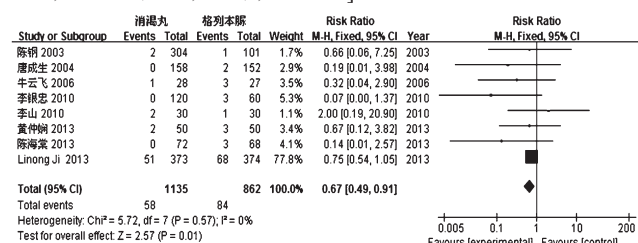


图4 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of hypoglycemia incidence in 2 groups

2.4 发表偏倚

以FPG为指标,绘制倒漏斗图,详见图5。由图5可知,倒漏斗图形显示左右不对称且不呈倒漏斗形,提示纳入研究存在一定发表偏倚。

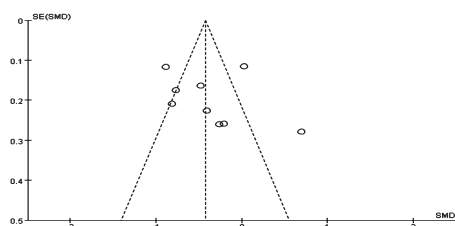


图5 FPG的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of FPG

3 讨论

T2DM属于中医“消渴”的范畴,主要由肺、胃、肾三脏热灼阴虚,甚则阴阳两虚而成。消渴丸集中西药之长、互补不足。方中天花粉、生地黄、葛根可养阴生津,降低血糖;黄芪补中化津;山药、五味子则健脾补肾,养阴收敛;再辅以格列本脲,增强降糖效果。消渴丸的主要成分黄芪、生地、山药、五味子均有较强的降糖作用,配以格列本脲可刺激胰岛素释放。本研究纳入文献中试验组患者给予消渴丸5~30粒/d,对照组患者给予格列本脲1.25~7.5 mg/d,两组患者格列本脲用量一致。研究结果表明,消渴丸在治疗T2DM方面不仅具有较好的降糖作用,而且对T2DM气阴两虚症状具有明显的改善作用。

本文采用Meta分析的方法系统评价了消渴丸对比格列本脲治疗T2DM的疗效和安全性。在讨论消渴丸治疗T2DM时,采用HbA_{1c}、FPG、2 h PG、中医症状、低血糖发生率等指标进行分析。结果显示,消渴丸在降低T2DM患者的HbA_{1c}、FPG、2 h PG水平,改善中医症状方面均显著优于格列本脲,低血糖发生率显著低于格列本脲,差异均有统计学意义。

本系统评价共纳入15项RCT,均存在方法学质量问题。仅4项RCT采用的随机分配方法正确,其余均未描述具体的随机分配方法;仅1项RCT实施分配方案隐藏,存在选择性偏倚高风险的可能;3项RCT采用盲法,12项RCT均未采用盲法,存在实施偏倚和测量偏倚为高风险的可能;文献整体水平不高。此外,本系统纳入文献中,仅1篇英文文献,缺乏灰色文献。

综上所述,消渴丸治疗2型糖尿病的疗效和安全性优于格列本脲,可显著改善患者HbA_{1c}、FPG、2 h PG水平和中医症状。受纳入研究方法学质量限制,该结论尚需高质量、大样本、长期随访的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2010:770.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(12):1 090.
- [3] 曾志航,李慧楠,陈光亮.消渴丸对2型糖尿病气阴两虚证候改善效果观察[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(10):59.
- [4] 刘鸣.系统评价、Meta分析设计与实施方法[M].北京:人民卫生出版社,2011:98-99.
- [5] 张惠珍.消渴丸治疗II型糖尿病86例临床观察[J]. *中医药研究*, 1999, 15(4):19.
- [6] 石美雅.消渴丸与优降糖治疗2型糖尿病的疗效及继发性失效的对比研究[J]. *安徽中医临床杂志*, 2000, 12(3):173.
- [7] 周然,郭俊杰,尹翠梅,等.消渴丸治疗2型糖尿病(气阴两虚证)的临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2003, 3(2):131.
- [8] 陈钢,倪依东,赖晓明,等.消渴丸治疗气阴两虚证2型糖尿病的临床研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(2):84.
- [9] 唐成生,唐群峰.消渴丸治疗成年型糖尿病疗效分析:附158例临床报道[J]. *中国医学杂志*, 2004, 2(5):269.
- [10] 牛云飞,陈晓雯,李中南,等.消渴丸对胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗的影响[J]. *中国现代中药*, 2006, 8(6):26.
- [11] 杨秋媛.消渴丸治疗2型糖尿病60例临床疗效观察[J]. *吉林医学*, 2010, 31(16):2 444.
- [12] 李山.消渴丸对2型糖尿病血清脂联素水平的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2010, 32(2):112.
- [13] 戚晴,王洪源,任倩,等.竞争风险模型在2型糖尿病治疗临床试验中的应用[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(12):3 322.
- [14] Ji LN, Tong XL, Wang HY, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56 703.
- [15] 李银忠.消渴丸联合二甲双胍治疗出发2型糖尿病120例疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2010, 8(8):3.
- [16] 肖移平.消渴丸联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J]. *现代医药卫生*, 2012, 27(24):3 700.
- [17] 陈海棠.二甲双胍联合消渴丸治疗初诊中年人II型糖尿

黄芪注射液联合曲美他嗪治疗病毒性心肌炎疗效与安全性的Meta分析[△]

刘帅*,牛珩,张金国[#](济宁医学院附属医院心内二科/山东省心脏疾病诊疗重点实验室,山东济宁272029)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)36-5113-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.26

摘要 目的:系统评价黄芪注射液联合曲美他嗪治疗病毒性心肌炎(VMC)的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集黄芪注射液联合曲美他嗪(试验组)对比西医常规治疗和/或加用曲美他嗪(对照组)治疗VMC的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1324例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.32,95%CI(1.25,1.39), $P<0.001$]、乳酸脱氢酶水平[MD=-99.80,95%CI(-135.52,-64.08), $P<0.001$]和肌酸激酶水平[MD=-49.66,95%CI(-80.43,-18.90), $P=0.002$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.86,95%CI(0.48,1.55), $P=0.61$]。结论:黄芪注射液联合曲美他嗪治疗VMC的疗效与安全性均较好。

关键词 黄芪注射液;曲美他嗪;病毒性心肌炎;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Astragali Radix Injection Combined with Trimetazidine in the Treatment of Viral Myocarditis

LIU Shuai, NIU Heng, ZHANG Jin-guo (The Second Dept. of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical College/Key Lab of Heart Disease Diagnose and Treatment in Shandong Province, Shandong Jining 272029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Astragali radix injection combined with trimetazidine in the treatment of viral myocarditis (VMC), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, CBM, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about Astragali radix injection combined with trimetazidine (test group) vs. western conventional treatment and (or) trimetazidine alone (control group) in the treatment of VMC were collected. After quality evaluation and data extraction, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistics software. RESULTS: A total of 14 RCT were included, involving 1324 patients. Results of Meta-analysis showed the total effective rate [RR=1.32, 95% CI (1.25, 1.39), $P<0.001$], lactate dehydrogenase level [MD=-99.80, 95% CI (-135.52, -64.08), $P<0.001$] and creatine kinase level [MD=-49.66, 95% CI (-80.43, -18.90), $P=0.002$] in test group were significantly lower than those of control group, there was significant difference between 2 groups; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions [RR=0.86, 95% CI (0.48, 1.55), $P=0.61$]. CONCLUSIONS: Astragali radix injection combined with trimetazidine has good efficacy and safety in the treatment of VMC.

KEYWORDS Astragali radix injection; Trimetazidine; Viral myocarditis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

黄芪注射液是临床常用的中药注射液,具有益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿之功效。曲美他嗪可改善心肌细胞氧的供需平衡及心肌功能。研究显示,黄芪注射液能显著

提高病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)患者的总有效率和病毒学指标阴转率,改善左心室射血分数,提高肌酸磷酸肌酶、天冬氨酸氨基转移酶水平等^[1]。曲美他嗪为临床常用的抗

病疗效观察[J].中国农村卫生,2013(3):195.

△基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2011HL006)

*硕士研究生。研究方向:心血管基础及临床。E-mail:ls775116155@qq.com

#通信作者:主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:冠心病、心力衰竭防治、药物临床。E-mail:cck112000@aliyun.com

[18] 黄仲娴,黄德仁.吡格列酮联合消渴丸治疗初诊2型糖尿病50例的疗效观察[J].吉林医学,2013,34(35):7387.

[19] 张玉泉.消渴丸联合血脂康对2型糖尿病高脂血症MBL的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(8):274.

(收稿日期:2014-12-16 修回日期:2015-10-13)

(编辑:申琳琳)