

盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠胰岛素敏感指数影响的Meta分析

庄星星^{1*}, 杨晓旭¹, 魏良兵², 高家荣^{1,2#} (1.安徽中医药大学药学院, 合肥 230038; 2.安徽中医药大学第一附属医院/国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 合肥 230031)

中图分类号 R282;R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)47-4422-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.47.03

摘要 目的:系统评价盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠胰岛素敏感指数(ISI)的影响。方法:通过计算机检索万方医学数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库以及PubMed数据库,收集盐酸小檗碱治疗2型糖尿病大鼠的随机对照实验,采用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。结果:共纳入6篇文献,94只大鼠。Meta分析结果显示,盐酸小檗碱可以改善2型糖尿病大鼠的ISI[WMD: -0.67, 95% CI(-1.03, -0.31), $P < 0.000 01$],各研究之间存在异质性。结论:盐酸小檗碱可以明显改善2型糖尿病大鼠的ISI。

关键词 盐酸小檗碱; 2型糖尿病; 大鼠; 胰岛素敏感指数; Meta分析

Effects of Berberine Hydrochloride on ISI in Type 2 Diabetic Rats: A Meta-analysis

ZHUANG Xing-xing¹, YANG Xiao-xu¹, WEI Liang-bing², GAO Jia-rong^{1,2} (1.College of Pharmacy, Anhui University of TCM, Hefei 230038, China; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM, TCM Preparation Level 3 Laboratory, State Administration of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of berberine hydrochloride on insulin sensitivity index (ISI) in type 2 diabetic rats. METHODS: Retrieved from Wanfang database, CNKI, CBM and PubMed, RCTs about berberine hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes in rats were included. A Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 software. RESULTS: 6 literatures were included, involving 94 rats. Meta-analysis showed that heterogeneity existed among all involved studies and berberine hydrochloride could improve the ISI in type 2 diabetic rats [WMD: -0.67, 95% CI(-1.03, -0.31), $P < 0.000 01$]. CONCLUSIONS: Berberine hydrochloride can improve ISI in type 2 diabetic rats significantly.

KEYWORDS Berberine hydrochloride; Type 2 diabetic; Rats; Insulin sensitivity index; Meta-analysis

在1960年有学者^[5]就发现银屑病患者和正常人相比表皮角蛋白有些差异。银屑病角质形成细胞增殖的实验研究证实,银屑病皮损部位的角蛋白Keratin 6表达明显增加^[6],但中医药对于Keratin 6等相关蛋白的干预性研究报道仍较为少见。本研究的结果表明,甲氨蝶呤、复方青黛胶囊、蜈蚣败毒饮的含药血清均可降低HaCaT细胞Keratin6 mRNA的表达,与空白对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);蜈蚣败毒饮高、中剂量组与复方青黛胶囊组比较,Keratin6 mRNA表达减弱,差异亦有统计学意义($P < 0.05$),并呈现出非剂量依赖关系。因此笔者推测,蜈蚣败毒饮抑制HaCaT细胞增殖的机制可能是通过抑制细胞中角蛋白Keratin 6基因的表达,以使细胞增殖减慢而发挥抗银屑病的作用。这一结论也与银屑病角蛋白的相关研究结果相互吻合^[4]。

本研究以中药蜈蚣败毒饮作为主要对象,从中医“病由毒生”和“久病必瘀”的理论出发,重视疾病发生的源头和转归及疾病在发生、发展过程中的动态演变,侧重于对中医药“毒”、

“瘀”理论的研究和认识,在用药中突出了清热毒、除湿毒、化痰毒的运用,可为银屑病的“毒”、“瘀”理论发病学说提供依据^[7]。

参考文献

- [1] 高春芳,郑茂荣.角质形成细胞在银屑病发病机制中的研究进展[J].国外医学:皮肤病学分册,2000,26(4):216.
- [2] 贺芬,李敦国,陈明亮,等.重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白联合银屑病颗粒治疗中、重度寻常型银屑病的疗效观察[J].中国药房,2013,24(24):2245.
- [3] 樊平申.角蛋白及IL-20在银屑病动物模型中的分子机制研究[D].西安:第四军医大学博士学位论文,2001:13.
- [4] 任虹,张瑞丽.银屑病角质形成细胞p14ARF基因甲基化的研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2006,22(12):983.
- [5] 孙林潮.角蛋白17反义寡核苷酸对KC增殖、凋亡的影响以及对银屑病动物模型的作用研究[D].西安:第四军医大学博士学位论文,2005:23.
- [6] Morrers JM, Van Rossum MM, Van Erp PE, et al.Changes in keratin6 and keratin 10 (co-) expression in lesional and symptomless skin of spreading psoriasis[J]. *Dermatology*, 2000, 201(1):15.
- [7] 杨素清,王研,闫景东,等.蜈蚣败毒饮对HaCaT细胞增殖影响的实验研究[J].新中医,2012,44(12):138.

(收稿日期:2014-06-06 修回日期:2014-06-30)

△ 基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No.JDZX2012003)

* 硕士研究生。研究方向:中药制剂研究与开发。E-mail: zxx900913@126.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:中药制剂工艺和新药研发。电话:0551-2838556。E-mail: zyfygir2006@sohu.com

糖尿病患者中2型糖尿病占90%以上。胰岛B细胞功能缺陷是2型糖尿病主要的生理和病理学特征,临床表现为胰岛素分泌相对减少或胰岛素抵抗所引起的胰岛素在体内调控糖代谢能力的下降。受高热量饮食和体育锻炼不足等不良生活方式的影响,我国的2型糖尿病发病率明显升高,且有年轻化趋势。近年来,我国在糖尿病的治疗上花费约1700亿元人民币,约占全国总医疗开支的8.6%^[1]。由于伦理学原因以及2型糖尿病病因的复杂性,大多数2型糖尿病的发病机制和其并发症的研究均选择了动物模型。高脂饲料配合小剂量的链脲佐菌素(STZ)是现今最普遍的2型糖尿病大鼠造模方式^[2],而胰岛素敏感指数(ISI)则常作为衡量该模型成功与否的标志。

盐酸小檗碱又称黄连素,是中药材黄连的主要活性成分,临床多用于治疗胃肠道感染引起的痢疾、疟疾等疾病。药理学研究显示,盐酸小檗碱具有明显的降血糖和胰岛素增敏作用^[3]。Shan CY等^[4]的研究显示,盐酸小檗碱可以通过改善肠黏膜屏障,减少胰高血糖素样肽2的分泌,产生降低血糖的作用。为了进一步明确盐酸小檗碱在治疗2型糖尿病方面的作用,以数字化的指标评价盐酸小檗碱的有效性和安全性,笔者通过检索近10年盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠模型ISI影响的相关文献,对其中的随机对照实验进行Meta分析,以为今后进行类似研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

本文所纳入的文献均为采用随机对照的实验,实验对象为SD大鼠或者Wistar大鼠,采用高脂饲料配合腹腔注射小剂量STZ复制2型糖尿病模型。造模成功后,给药组通过灌胃方式给予盐酸小檗碱(含盐酸小檗碱的制剂除外),而模型组给予等剂量的生理盐水。给药一段时间后,检测大鼠空腹血糖(FBG)和胰岛素(FINS)含量。 $ISI = \ln(FBG \times FINS) - 1$ 。

1.2 文献检索策略

通过计算机检索万方数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库以及PubMed数据库。检索时段为2004年3月—2014年3月。中文数据库检索关键词为“盐酸小檗碱”“2型糖尿病”;英文数据库检索关键词为“Berberine”“Type II Diabetes”。阅读文献摘要,排除试验对象为人,实验动物为小鼠或者其它动物的文献,下载符合要求的文献进行下一步筛选。阅读全文,排除实验内容重复、干预治疗药物为含盐酸小檗碱的制剂以及分组设计不符合要求的文献,最后得到纳入研究的文献。

1.3 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行数据处理。所有纳入资料采用加权均数差(WMD)为分析统计量。各效应量均以95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 Chi^2 检验。若各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 \geq 50\%$),分析其异质性来源,进行亚组分析或敏感性分析;若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

关键词检索共检出相关中文文献138篇,英文文献21篇。通过阅读文献摘要排除实验对象为人、实验动物为小鼠或者其它动物的文献133篇。阅读全文,排除实验内容重复、干预治疗药物为含盐酸小檗碱的制剂以及分组设计不符合要

求的文献20篇,最终得到文献6篇。文献筛选流程见图1;各文献研究的一般特征见表1。

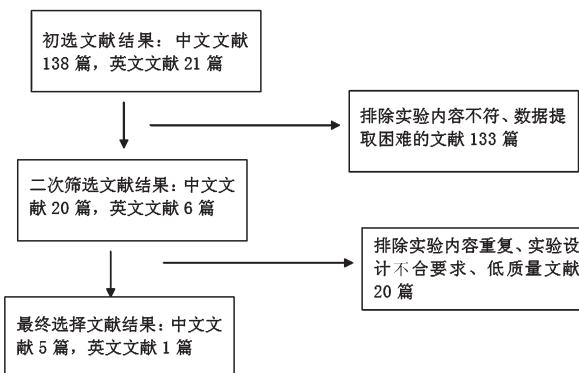


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本信息

Tab 1 General information included studies

纳入文献	大鼠种类	造模方法	干预措施	
			给药组	模型组
戴建峰等 ^[5]	SD大鼠	高脂饲料饲养7周, ip STZ 40 mg/kg	ig 盐酸小檗碱4周, 125 mg/(kg·d)	ig 等容生理盐水
贺玉梅等 ^[6]	SD大鼠	无高脂饲料饲养, ip STZ 45 mg/kg	ig 盐酸小檗碱8周, 180 mg/(kg·d)	ig 等体积生理盐水
李晓冰等 ^[7]	SD大鼠	高脂饲料饲养5周, ip STZ 40 mg/kg	ig 盐酸小檗碱4周, 125 mg/(kg·d)	ig 等容生理盐水
塔提阿娜 ^[8]	Wistar大鼠	高脂饲料饲养4周, ip STZ 30 mg/kg, 2次	ig 盐酸小檗碱4周, 100 mg/(kg·d)	ig 等体积溶剂
Wang C等 ^[9]	Wistar大鼠	高脂饲料饲养4周, ip STZ 30 mg/kg, 2次	ig 盐酸小檗碱8周, 100 mg/(kg·d)	ig 等体积溶剂
张海英等 ^[10]	Wistar大鼠	高脂饲料饲养4周, ip STZ 30 mg/kg	ig 盐酸小檗碱8周, 100 mg/(kg·d)	ig 等体积溶剂

2.2 Meta分析结果

Chi^2 检验结果: $I^2 = 92\%$, $Chi^2 = 62.92$, $P < 0.1$,表明各研究间存在异质性,采用随机效应模型分析其异质性来源,详见图2。Meta分析结果显示,盐酸小檗碱治疗组与2型糖尿病大鼠模型组ISI比较,差异有统计学意义[WMD = -0.67, 95% CI (-1.03, -0.31), $P < 0.0001$]。说明盐酸小檗碱可以显著改善2型糖尿病大鼠的ISI。

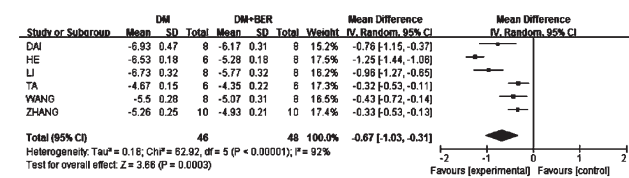


图2 盐酸小檗碱组与2型糖尿病模型组ISI的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of ISI in berberine hydrochloride group and type 2 diabetic model group

刘关键等^[11]的报道结果显示,前3组实验研究采用SD大鼠,后3组则采用的是Wistar大鼠。由图2可见,前3组研究的实验结果更具统计学意义,提示在进行2型糖尿病动物实验时,大鼠的种类对实验结果存在一定的影响。其次,所纳入的6组研究的95%CI横线长度基本相似,说明效应量的95%CI相差不大,间接表明盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠的ISI确有影响。

2.3 发表偏倚分析

倒漏斗图 (funnel plots) 是从直观上识别发表偏倚的方法。以研究的效应量为横坐标, 标准误为纵坐标绘制倒漏斗图, 详见图3。由图3可见, 虚线两侧各点不完全对称, 有偏向, 说明研究存在偏倚性。

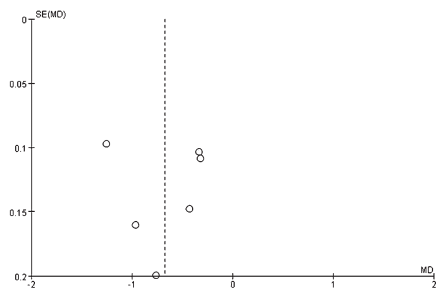


图3 盐酸小檗碱组与2型糖尿病模型组ISI的Meta分析倒漏斗图

Fig 3 Inverted Funnel plot of Meta-analysis of ISI in type 2 diabetic model group and berberine hydrochloride group

3 讨论

3.1 Meta分析在糖尿病研究中的必要性

Meta分析是循证医学(EBM)中最为常用和科学的分析方法, 其通过对多个相互独立且目的相同的研究进行系统评价和定量分析来提高结果的可靠性。目前, 2型糖尿病的研究尚处于“百家争鸣”的状态, 各学科对2型糖尿病的研究从小分子机制到并发症防治都取得了丰厚的成果。这也为Meta分析提供了大量的研究样本。同时, 在各抗2型糖尿病药物的研究中, 对药物有效性和安全性缺少必要的评价, 单个实验存在的偶然性也难以令人信服。Meta分析可增加样本的数量, 减少各研究间的异质性, 可以定量地对各药物治疗2型糖尿病的疗效作出科学、可靠的评价。

3.2 异质性产生的原因分析^[2]

本研究通过 Chi^2 检验, 显示各研究之间存在异质性。通过仔细阅读纳入文献, 分析原因如下: (1)各研究中, 虽然都提到采用随机原则, 但并未阐明具体的随机方案, 可能存在人为的意向性分析; (2)大鼠2型糖尿病模型的造模方法不同, 纳入的文献中5篇采用高脂饲料和腹腔注射小剂量STZ的方法, 1篇采用直接腹腔注射STZ, 且5篇文献中高脂饲料饲养的时间也不同; (3)6组实验中, 采用了SD和Wistar两种大鼠, 对各实验的结果也会产生影响; (4)各研究中, 虽然都是建立的2型糖尿病大鼠模型, 但关于造模成功的标准也不尽相同: Wang C等^[9]和张海英等^[10]的研究将空腹血糖(FBG) >7.8 mmol/L作为大鼠2型糖尿病成模的标准, 贺玉梅等^[6]的研究则以FBG >13.8 mmol/L为2型糖尿病成模的标准; (5)盐酸小檗碱给药剂量不同, 6篇文献分别采用100、125、180 mg/kg三种不同的剂量, 且各实验之间, 盐酸小檗碱的纯度和来源均未详细地说明。

3.3 存在的不足

本研究通过检索近10年万方医学数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库以及PubMed数据库相关文章, 最终纳入文献6篇。总体而言, 文献检索的范围不大, 所纳入的文献研究数量不足, 对分析的结果可能产生影响。除此之外, 笔者在检索文献时未见盐酸小檗碱改善2型糖尿病大鼠ISI的阴性报道, 可能是由于阴性报道的文献不易于发表所致。今后在进行Meta分析时, 应该扩大文献检索的范围, 使得Meta分析的结果更具有说服力^[13]。

由上述分析可知, 各实验动物造模和成模标准存在差异, 是本研究异质性存在的可能原因之一。近些年, 有学者提出在2型糖尿病研究中, 对于不同的动物模型, 需要建立一个统一的造模方法和成模标准, 以便提高各研究的科学性和可信性。此外, 伴随着转基因技术的发展和与糖尿病相关致病基因的发现, 转基因2型糖尿病动物模型已成为2型糖尿病研究的重点。该模型缩小了各实验之间传统造模方法带来的模型差异, 提高了动物实验的可信度, 有望成为2型糖尿病研究的主要动物模型^[14]。

综上所述, 盐酸小檗碱可明显改善2型糖尿病大鼠的ISI, 且显著优于模型组。由于纳入研究样本量较小, 此结论有待大样本的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1 090.
- [2] Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview[J]. *Indian J Med Res*, 2007, 125(3):451.
- [3] Wang Y, Campbell T, Perry B, *et al.* Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Metabolism*, 2011, 60(2):298.
- [4] Shan CY, Yang JH, Kong Y, *et al.* Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in Berberine-treated type 2 diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(3):255.
- [5] 戴建峰. 盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠的防治作用及机制研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2009.
- [6] 贺钰梅. 盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠胰岛细胞分泌功能的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [7] 李晓冰, 吴章怀, 顾立, 等. 盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(12):3 220.
- [8] 塔提阿娜. 盐酸小檗碱改善2型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用及机制初探[D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [9] Wang C, Li J, Lv X, *et al.* Ameliorative effect of berberine on endothelial dysfunction in diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620(1/3):131.
- [10] 张海英, 王春梅, 张明, 等. 盐酸小檗碱对2型糖尿病大鼠主动脉内皮功能和形态的影响[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2011, 36(6):1 016.
- [11] 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.
- [12] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10):1 115.
- [13] 虞涛, 王旭, 吴鉴今, 等. 利奈唑胺治疗耐多药结核病的疗效与安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(8):731.
- [14] Islam MS, Loots du T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, 31(4):249.

(收稿日期:2014-05-16 修回日期:2014-07-20)