

益气养阴活血法对2型糖尿病前期疗效和安全性的系统评价

徐桂琴¹, 杨骏¹, 万阳², 李雪苓¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院科研部, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学中医临床学院)

[摘要] **目的** 评价益气养阴活血法联合生活方式干预治疗2型糖尿病前期的疗效和安全性。**方法** 检索中国生物医学文献数据库(CBMDisc)、《中国医学学术会议论文数据库》(CMAC)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、EMbase、Web of Science, 检索时限截至2013年12月。纳入益气养阴活血法联合生活方式干预治疗2型糖尿病前期的随机对照试验(RCT)。由2位研究人员根据纳入与排除标准独立进行文献筛选、数据提取、质量评价并交叉核对结果, 采用RevMan 5.1软件进行Meta分析。**结果** 共纳入17个RCT, 共1497例2型糖尿病前期患者。Meta分析显示: 益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较, 糖尿病的发生率降低, 糖调节受损恢复正常率较高, 对空腹血糖、餐后2h血糖的影响其差异有统计学意义, 对糖化血红蛋白的影响其差异没有统计学意义。但因纳入文章研究设计质量不高, 故不能有力证明益气养阴活血法组优于对照组, 只能说明对于糖尿病前期的治疗益气养阴活血法可能优于对照组。有3个研究报道了不良事件, 未见严重不良事件的报道。**结论** 基于当前临床证据, 糖尿病前期的治疗益气养阴活血法可能优于对照组, 但尚需设计严格的临床研究进一步验证。

[关键词] 糖尿病, 2型; 益气养阴; 益气活血; 生活方式; 评价研究

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.012

Effectiveness and safety of Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method on pre-diabetes: a systematic review Xu Guiqin*, Yang Jun, Wan Yang, Li Xueling (* Department of Scientific Research, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

Corresponding author: Li Xueling, Email: keyanke666@163.com

[Abstract] **Objective** To assess the effectiveness and safety of Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method on pre-diabetes. **Methods** The relevant data from the founding time to December 2013 in CBMDisc, CMAC, CNKI, VIP, WanFang Data, PubMed, EMbase, Web of Science were retrieved by computer and was adopted in this randomized controlled trials about the Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method combination life intervene in the treatment of pre-diabetes. After two reviewers had independently screened the documents, extracted data and evaluated the quality of included trials, the Cochrane Collaboration's software RevMan 5.1 was used for meta-analysis. **Results** A total of 17 studies involving 1497 patients were included. The results of meta analysis suggested that, compared with the control group, combination with the Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method could reduce the incidence of diabetes, increase the incidence of impaired glucose return to normal. There were statistical differences in fasting blood-glucose and 2-hour post-meal blood glucose between two groups, and was not statistical differences on effects of glycosylated hemoglobin. The results suggest that the effectiveness of Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method on pre-diabetes may be superior to the control group due to low quality of inclusion trials. There were three studies reported adverse events and no serious adverse event was reported. **Conclusion** Based on current clinical evidence, the clinical effects of Tonifying Qi, nourishing Yin and activating blood method is better than the control group. However, more double-blind multi-center RCTs with high quality, large sample are required for further verification.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Reinforcing qi nourishing yin; Reinforcing qi activat blood; Life style; Evaluation studies

基金项目: 2012年度国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012002)

作者简介: 徐桂琴, 医师, Email: xuqin365@163.com

通信作者: 李雪苓, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: keyanke666@163.com

糖尿病前期又称为糖调节受损(IGR),包括空腹血糖受损和糖耐量减低,指血糖水平处于正常与糖尿病之间的时期,是糖尿病的必经阶段和预警信号^[1]。据统计,我国 2 型糖尿病前期患者高达 15.5%,糖尿病前期不仅是发展为糖尿病患者的后备军,而且也是心脑血管疾病的重要危险因素^[2]。强化生活方式干预为 2 型糖尿病前期干预的首选,通过药物或生活方式改变,可逆转糖尿病前期患者血糖水平恢复为正常,从而降低糖尿病的发生率^[3]。近年来,众多医家^[4-19]以益气养阴活血法为主的中药复方联合强化生活干预或西药治疗糖尿病前期进行临床随机对照试验,初步表明益气养阴活血法为主要治法的中药复方对 2 型糖尿病前期有良好的治疗效果。笔者通过对文献报道的益气养阴活血法为主的中药复方治疗 2 型糖尿病前期的随机对照研究进行 Meta 分析,评价这些研究结果的异同,以进一步认识益气养阴活血法为主的中药复方对 2 型糖尿病前期临床结局影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照临床试验(RCT)。②研究对象:根据已有的标准判定为前期糖尿病人群,包括单纯空腹血糖受损、单纯糖耐量受损和两者重叠性糖调节受损三种对象都被纳入。③干预措施:对照组给予常规治疗;试验组在对照组治疗基础上加用益气养阴活血法为主的中药复方。④结局指标:主要结局指标包括糖尿病的发生率以及糖调节受损恢复正常率;次要结局指标包括:空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白;安全性指标:包括副作用和不良事件。

1.2 排除标准 ①重复发表的文献。②无法提取数据的文献。③理论探讨、一般综述和实验研究等文献。

1.3 文献检索 文献检索仅限中文、英文。中文检索词以“糖耐量低减”OR“糖耐量减低”OR“糖耐量受损”OR“早期糖尿病”OR“糖尿病早期”为主题词或者关键词计算机系统检索中国生物医学文献数据库(CBMDisc)、《中国医学学术会议论文数据库》、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,英文检索词以“pre-diabetes;impaired glucose regulation,IGR;impaired glucose tolerance,IGT;impaired fasting glucose;IFG”检索 PubMed、EMbase、Web of Science 数据库,各个数据库检索时间范围均为从该数据库最早收录时间到

2013 年 12 月,并辅以手工检索。

1.4 文献筛选和资料提取 运用 noteExpress 文献管理软件对下载文献进行管理,在检索到的题录中,按照文献纳入排除标准,通过阅读文献题名和摘要进行初筛,如为随机对照试验则阅读全文,将符合纳入标准的文献进行提取,提取内容包括观察例数、年龄分布、干预措施、疗程、结局指标、研究设计、随访情况、不良事件、基金支持情况等。

1.5 文献质量评价 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1 对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。文献筛选、质量评价和数据提取由两名评价员独立平行进行,并致电原文献作者确定试验的具体实施过程,如遇分歧通过讨论解决。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。对连续性变量采用加权均数差(WMD)及其 95% CI 表示,分类变量采用相对危险度(RR)及其 95% CI 表示。首先采用 χ^2 检验进行异质性检验。当各研究结果间无异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当各研究结果间存在异质性($P < 0.1, I^2 > 50%$)时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。如两组异质性过大或数据来源不清及数据较少时,进行描述性分析。当纳入研究数 ≥ 5 个时,采用漏斗图评估发表偏倚^[20]。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检文献 5790 篇,排除各数据库重复文献以及理论探讨、一般综述和实验研究等文献 5590 篇后,剩余 200 篇,阅读摘要排除非随机对照研究类文献剩余 39 篇,进一步阅读各文纳入 20 篇文献,仔细阅读后排除 3 篇文献,研究^[9]未见具体干预措施,研究^[13]未提及干预措施的疗程,论文^[5,21]内容相同选取一篇^[5],最终纳入 17 篇,均为中文文献。

2.2 纳入研究的基本特征 所纳入 17 个试验均在大陆进行,包括 1497 例 2 型糖尿病前期患者。其中试验组共 744 例,对照组为共 753 例。最小样本量 41 例,最大样本量 234 例。年龄 26 ~ 78 岁。对照组给予一般生活方式干预或者饮食控制、运动疗法或者西药治疗,治疗组采用益气养阴活血法为主的中药复方加用一般生活方式干预或者饮食控制、运动疗法进行治疗,疗程均为 1 ~ 24 个月,疗程 1 个月的有 3 个研究,3 个月有 4 个研究,12 个月有 5 个研究,2、4、6、18、24 个月各有 1 个研究。文献特

征见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 纳入的 17 个研究均提及随机,有 2 个研究告知了具体随机方法^[4,19];17 个研究均未提及是否采用随机方案的分配隐匿、未使用盲法,有 1 个研究描述失访^[5],17 个研究质量等级均为 C 级。

2.4 纳入研究的基金支持情况 纳入的 17 个研究有 2 个研究^[4-5]报告了基金支持情况,分别为广东省佛山市科学技术局医学类科技攻关项目、首都医学

发展科研基金。

2.5 临床疗效分析

2.5.1 糖尿病的发生率 共有 8 个研究^[5-8,10,14,18-19,23]报告了两组糖尿病的发生率,其中 1 个研究^[14]报告两组人群治疗 2 年后糖尿病的发生率治疗组为 4.1%,对照组为 10.1%,两组间差异有统计学意义,未报告具体的例数,不纳入 Meta 分析。如图 1 所示,其他 7 篇异质性检验得 $P = 0.72, I^2 = 0\%$,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示

表 1 纳入研究的一般情况

研究	例数		年龄 (岁)	干预措施		疗程 (月)	观察指标
	T/C	男/女		治疗组	对照组		
肖雪云 2013 ^[4]	45/45	53/37	T:28~50 C:27~49	糖脉康颗粒	二甲双胍	12	(1),(2),(3),(5),(6),(7),(9),(11)
李化萍 2013 ^[5]	31/33	未提及	T:32~75 C:34~74	益气生津 活血胶囊	一般生活 方式干预	12	(4),(6),(7),(8),(10)
葛胜洁 2013 ^[6]	117/117	141/93	T:42~76 C:42~76	金芪益气 降糖汤	一般生活 方式干预	12	(2),(4),(6),(8)
林健祥 2013 ^[7]	30/30	34/26	T:53.61 ± 3.73 C:51.31 ± 4.01	参芪增液汤	饮食控制、 运动疗法	4	(2),(3),(4),(9)
赵志敏 2012 ^[8]	40/40	43/37	T:51 ± 8 C:48 ± 6	复方鬼箭 羽制剂	饮食控制、 运动疗法	1	(2),(4)
孙俊波 2010 ^[10]	21/20	未提及	未提及	参连降 糖胶囊	二甲双胍盐 酸盐肠溶片	2	(2),(4),(6),(7),(9),(13)
钱金华 2010 ^[11]	42/41	未提及	未提及	中汇糖脉康	健康教育行 为干预,降 压调脂治疗	18	(1),(2),(7),(8),(15),(16)
杨国伟 2010 ^[22]	45/28	44/29	T:28~70 C:26~69	糖脉康颗粒	饮食及运动 治疗计划	3	(2),(7),(8)
张美珍 2010 ^[23]	30/30	38/22	T:38~60 C:35~60	益气化痰方	阿卡波糖	1	(2),(5),(6),(14)
徐士伟 2010 ^[24]	70/44	60/54	32~78	自拟降糖方	饮食、运 动干预	3	(2),(5)
俞文琴 2009 ^[12]	37/31	38/30	T:56 ± 5 C:55 ± 6	加味玉液汤	罗格列酮片	3	(2),(3),(5),(6),(7),(8)
顾建伟 2007 ^[14]	36/36	35/37	平均 42.3	糖脉康	饮食、运动 干预	24	(1),(2),(4),(6)
倪青 2003 ^[19]	60/60/60	未提及	31~64	降糖消脂饮	阿卡波糖; 六味地黄丸	12	(1),(2),(4),(7),(8),(13)
方朝晖 2007 ^[15]	32/30	35/27	T:40~67 C:39~65	丹蛭降 糖胶囊	饮食、运动 干预	3	(2),(3),(4),(6)
黄淑玲 2005 ^[16]	45/45	39/51	T:26~48 C:27~49	消瘿汤	二甲双胍	1	(2),(3),(4),(6),(7),(9),(12)
戴芳芳 2005 ^[17]	32/30	31/31	36~75	克糖灵颗粒	健康教育、 饮食、运 动干预	6	(2),(5),(8),(9)
李翠萍 2004 ^[18]	31/33	28/36	40~75,平均 50.9 ± 3.52	芪麦降糖饮	饮食、运动 干预	12	(1),(2),(3),(4),(12)

注:T 为益气养阴活血法为主的中药复方加用一般生活方式干预或者饮食控制、运动疗法;C 为对照组。观察指标:(1)葡萄糖耐量实验;(2)空腹血糖;(3)空腹胰岛素;(4)DM 前期患者转归情况;(5)餐后 2 h 血糖;(6)血脂,三酰甘油,总胆固醇,低密度脂蛋白等;(7)体质质量指数;(8)糖化血红蛋白;(9)餐后以及餐后胰岛素;(10)腰围,臀围,腰围和臀围的比值;(11)C 肽,C 反应蛋白;(12)胰岛素敏感指数;(13)症状积分;(14)血压;(15)胰岛素抵抗指数;(16)胰岛 B 细胞功能

益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,糖尿病的发生率降低,其差异有统计学意义 [RR = 0.30, 95% CI (0.30 ~ 0.63), P < 0.05],但因纳入文章研究设计质量被评价为低质,故不能有力证明益气养阴活血法组优于对照组,只能说明对于糖尿病前期的治疗益气养阴活血法可能优于对照组。

2.5.2 糖调节受损恢复正常率 如图 2 所示,共有 8 个研究^[5-8,10,14,18-19,23]报告了两组糖调节受损恢复正常率,8 个研究异质性检验得 P = 0.12, I² = 38%,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,糖调节受损恢复正常率其差异有统计学意义 [RR = 1.68, 95% CI (1.41 ~ 2.02), P < 0.05],但因纳入文章研究设计质量被评价为低质,故不能有力证明益气养阴活血法组优于对照组,只能说明对于糖尿病前期的治疗益气养阴活血法可能优于对照组。

2.5.3 空腹血糖 有 13 个研究^[4-7,10,12,14-16,18-19,22-23]报告了两组治疗后空腹血糖值的均数和标准差,其中研究^[19]报告了一个治疗组与两个对照组人群的比较,结果显示干预组和对照 1 组治疗后空腹血糖差异有统计学意义,与对照 2 组差异无统计学意义。组间比较干预组和对照 1 组优于对照 2 组 (P < 0.05)。其余 12 个研究合并结果,异质性检验得 P < 0.05, I² = 98%,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,对空腹血糖的影响其差异有统计学意义 [WMD = -0.43, 95% CI (-0.72 ~ -0.14), P = 0.003],见图 3。

2.5.4 餐后 2 h 血糖 有 10 个^[4,6-7,10,12,15-16,19,22-23]研究报告了两组餐后 2 h 血糖的均数和标准差,其中研究^[19]报告了一个治疗组与两个对照组人群的比较,结

果显示干预组和对照 1 组治疗餐后 2 h 血糖差异有统计学意义,与对照 2 组差异无统计学意义。组间比较干预组和对照 1 组优于对照 2 组 (P < 0.05)。其余 9 个研究合并结果,异质性检验得 P < 0.05, I² = 94%,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,对餐后 2 h 血糖的影响差异有统计学意义 [WMD = -0.59, 95% CI (-1.01 ~ -0.17), P = 0.006],见图 4。

2.5.5 糖化血红蛋白 有 4 个研究^[5-6,12,19,22]报告了两组糖化血红蛋白的均数和标准差,其中研究^[19]报告了一个治疗组与两个对照组人群的比较,结果显示干预组和对照 1 组治疗后糖化血红蛋白差异有统计学意义,与对照 2 组差异无统计学意义。组间比较干预组和对照 1 组优于对照 2 组 (P < 0.05)。其余 4 个研究合并结果,异质性检验得 P < 0.05, I² = 95%,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,对糖化血红蛋白的影响其差异无统计学意义。见图 5。

2.6 不良反应 肖雪云^[4]研究报道对照组有 3 例患者出现胃脘闷痛、食欲下降;1 例患者恶心欲呕;1 例轻度腹泻,多为轻中度不良事件,对症处理后可缓解治疗组未出现明显的不良反应。葛胜洁^[6]研究报道 8 例患者在用药 1 周内轻微的胃肠道不适,对症处理后症状消失,不影响治疗。孙俊波^[10]研究报道治疗组和对照组治疗前后均做了肝、肾功能及血尿常规检查,治疗前后没有差别。

2.7 发表偏倚 以糖调节受损恢复正常率为例采用漏斗图分析发表偏倚。漏斗图分布不对称,提示存在发表偏倚的可能性较大。

3 讨论

糖尿病前期属于中医“脾瘕”范畴,多因禀赋不

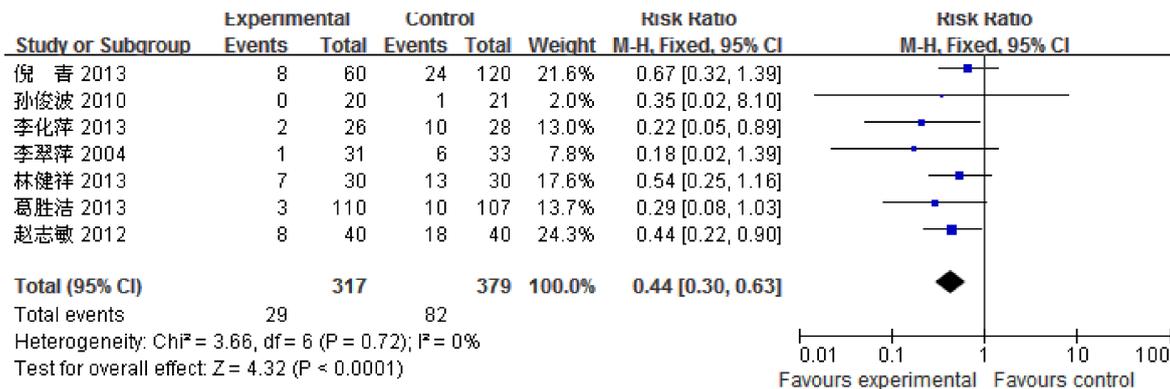


图 1 糖尿病的发生率的 Meta 分析

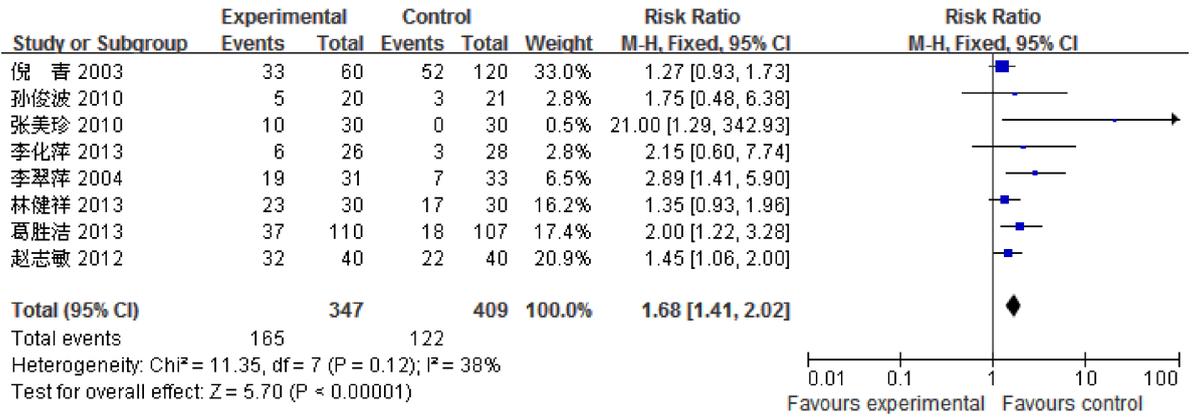


图2 糖调节受损恢复正常率的 Meta 分析

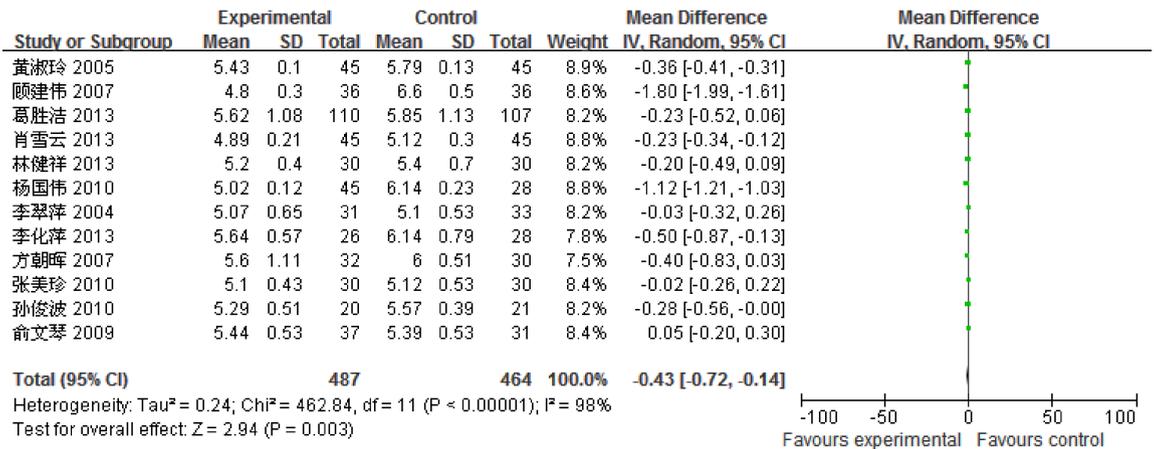


图3 空腹血糖的 Meta 分析

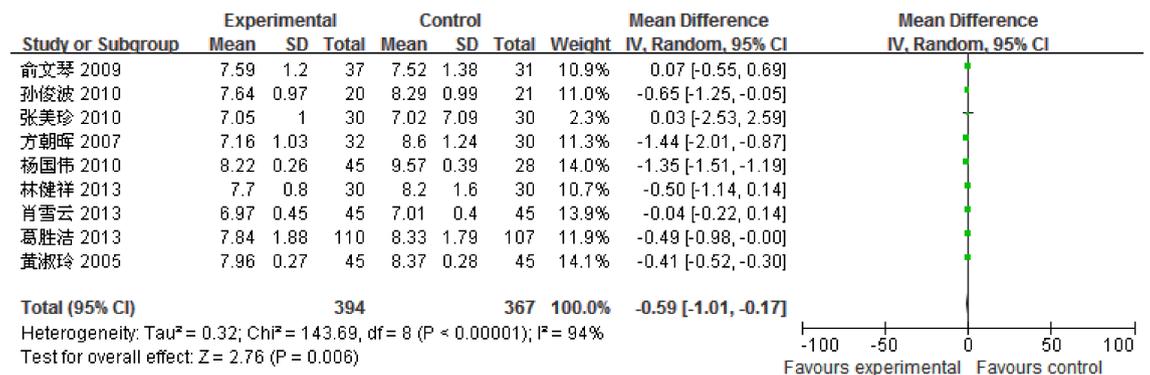


图4 餐后 2 h 血糖的 Meta 分析

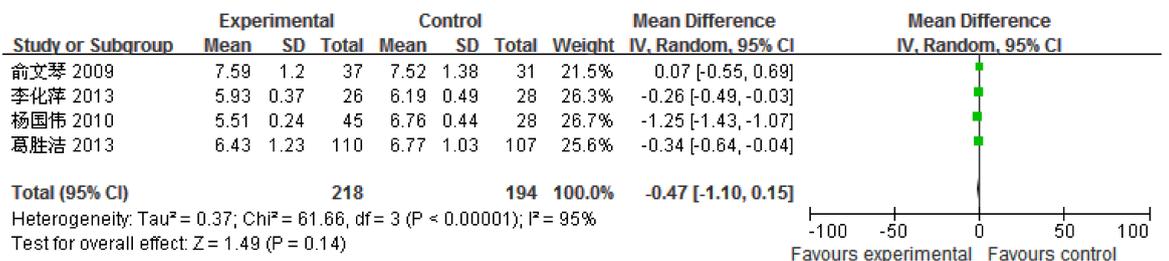


图5 糖化血红蛋白的 Meta 分析

足或嗜食肥甘厚味或劳倦及情志失调所致。其病机为先天不足后天脾胃受损,耗伤气阴;气虚则血运不畅,血脉瘀滞,故以益气养阴活血法治疗。目前益气养阴活血法为主的中药复方联合强化生活干预或西药治疗糖尿病前期临床运用不少,但临床疗效及安全性如何,长久以来尚无定论,评价益气养阴活血法治疗 2 型糖尿病前期的临床效果有重要意义。

本系统评价共纳入 17 个随机对照研究,共 1497 例 2 型糖尿病前期患者,最大样本量 234 例,研究的样本量偏小。所有研究均详细描述了各组基线情况,经统计分析各组基线均可比。纳入的 17 个研究均提及随机,有 2 个研究^[4,19]告知了具体随机方法;所有均未提及是否采用随机方案的分配隐匿、未使用盲法、有 1 个研究^[5]描述了失访,质量等级均为 C 级,研究的方法学质量不高,有 2 个研究^[4-5]报告了基金支持情况。

Meta 分析结果显示,益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预与对照组比较,糖尿病的发生率降低,糖调节受损恢复正常率较高,对空腹血糖、餐后 2 h 血糖的影响其差异有统计学意义,对糖化血红蛋白的影响其差异没有统计学意义。但因纳入文章研究设计质量不高,故不能有力证明益气养阴活血法组优于对照组,只能说明对于糖尿病前期的治疗益气养阴活血法可能优于对照组。有 3 个研究报道了不良事件,未见严重不良事件的报道。

由于本系统评价中纳入研究的方法学质量较低,且存在发表偏倚的可能性较大,部分阴性结果尚未或没有发表,益气养阴活血法为主的中药复方加用生活方式干预治疗 2 型糖尿病前期的疗效和安全性尚需进行设计严格的临床研究验证。

参考文献

[1] 王学杰,檀小珍,任文霞. 糖尿病前期人群行为生活方式干预效果[J]. 中国药物与临床,2014,14(12):1678-1680.

[2] 陆菊明. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)更新要点的解读[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(10):865-869.

[3] 方朝晖,赵进东. 糖尿病前期管理的认识. 中国临床医生[J],2013,41(10):3-5.

[4] 肖雪云,侯晓亮,钱显浩. 糖脉康颗粒干预治疗糖尿病前期临床研究[J]. 中国医药科学,2013,3(1):19-20.

[5] 李化萍,梁晓春,田国庆,等. 中药益气生津活血胶囊对糖尿病前期患者转归影响的研究[J]. 北京中医药,2013,32(1):49-51.

[6] 葛胜洁,肖潞德,郑乐群,等. 金芪益气降糖汤用于糖

尿病前期患者“治未病”的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(6):1460-1462.

- [7] 林健祥,汤兰欢,彭文杰,等. 参芪增液汤干预气阴两虚型糖耐量减低患者 30 例[J]. 湖南中医杂志,2013,29(3):44-45.
- [8] 赵志敏. 复方鬼箭羽制剂治疗葡萄糖耐量减低患者的临床观察[J]. 河北医药,2012,34(23):3658-3659.
- [9] 张国民. 罗格列酮联合糖脉康颗粒对糖尿病前期干预治疗的临床研究[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(18):34.
- [10] 孙俊波,赵璐. 参连降糖胶囊联合二甲双胍干预糖耐量减低的临床疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(13):132-133.
- [11] 钱金华. 糖脉康治疗糖尿病前期 42 例临床观察[J]. 中国中医药咨讯,2010,02(34):122-123.
- [12] 俞文琴,王晓华. 加味玉液汤治疗糖耐量减低疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(3):402-403.
- [13] 刘晶,宋晓琳,戴子枫. 益气养阴降糖丸干预糖耐量受损 33 例[J]. 陕西中医,2009,30(2):196.
- [14] 顾建伟. 糖脉康治疗空腹血糖受损疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(9):1260-1261.
- [15] 方朝晖. 丹蛭降糖胶囊干预葡萄糖耐量减低疗效观察[J]. 中国中医急症,2007,16(4):402-404.
- [16] 黄淑玲,麦敏. 消瘴汤逆转糖耐量低减的临床研究[J]. 中国中医药科技,2005,12(2):73-74.
- [17] 戴芳芳. 克糖灵颗粒干预治疗糖耐量减低 32 例临床观察[J]. 江苏中医药,2005,26(11):30-31.
- [18] 李翠萍,谢滨,黄捷,等. 芪麦降糖饮对糖耐量低减干预临床疗效观察[J]. 四川中医,2004,22(10):32-33.
- [19] 倪青,孟凤仙,张润云,等. 降糖消脂饮对糖耐量减低者糖脂代谢及胰岛素分泌功能的影响[J]. 医学研究通讯,2003,32(12):53-56.
- [20] 宋保华,蒋平君,王志红. 心脏手术患者围手术期严格控制血糖与常规控制血糖比较疗效的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(10):1229-1234.
- [21] 李化萍. 糖尿病前期人群中医证候特点及中药益气生津活血胶囊对糖尿病前期干预的研究[D]. 北京中医药大学,2012.
- [22] 杨国伟. 糖脉康颗粒治疗糖耐量减低临床观察[J]. 中国中医急症,2010,19(8):1312-1313.
- [23] 张美珍. 益气化痰方治疗糖耐量减低 30 例[J]. 光明中医,2010,25(12):2213-2214.
- [24] 徐士伟. 自拟降糖方治疗糖耐量减低 70 例[J]. 江西中医药,2010,41(9):37.

(收稿日期:2016-11-10)