

• 临床研究 •

小柴胡汤治疗糖尿病的 Meta 分析 *

柴金金¹, 汪德芬^{2△}, 张梦玉¹, 赵 田¹, 薛寒梅¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 西安市中医医院内分泌科, 陕西 西安 710021)

摘要: **目的** 应用 Meta 分析对小柴胡汤治疗糖尿病的疗效进行系统评价。**方法** 计算机检索知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方期刊数据库(Wanfang Data Knowledge Service Platform, WDKSP), 查阅并选定小柴胡汤治疗糖尿病的随机对照试验(RCTs), 检索时间为 2009 年 1 月至 2019 年 3 月, 对选定的文献进行筛选和信息提取, 用 RevMan5.3 软件进行数据处理。**结果** 共选入 726 例患者, Meta 分析结果表明治疗组的临床疗效显著优于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.68, 95%CI(2.98, -7.33)], 治疗组可以降低空腹血糖(MD=-1.14, $P<0.01$)、餐后 2h 血糖(MD=-1.88, $P<0.01$)、糖化血红蛋白(MD=-1.05, $P<0.01$)、甘油三酯(MD=-1.29, $P<0.01$)水平, 但在降低胆固醇方面 2 组差别不大, 无统计学意义(MD=-2.26, $P=0.17$)。**结论** 小柴胡汤可以有效降低血糖, 改善患者临床症状。

关键词: 小柴胡汤; 糖尿病; 疗效; Meta 分析

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)04-0026-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.04.005

Meta-analysis of Effects of Xiaochaihu Decoction on Diabetes Mellitus

CHAI Jinjin¹, WANG Defen², ZHANG Mengyu¹, ZHAO Tian¹, XUE Hanmei¹

(1. ShaanXi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT: **Objective** To systematically evaluate the curative effect of Xiaochaihu Decoction on diabetes mellitus by Meta-analysis. **Methods** Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) and WanFang database were retrieve by computers. A randomized controlled trial of Xiaochaihu Decoction in the treatment of diabetes mellitus was reviewed and collected. From January 2009 to March 2019, the collected literature was chosen and message extracted the effective indexes. The data were analyzed by Revman5.3 software. **Results** A total of 726 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the clinical efficacy of Xiaochaihu Decoction in the treatment of diabetes mellitus was significantly better than that of the control group, and the difference was statistically significant[OR=4.68, 95%CI(2.98, 7.33)]. In the treatment group, fasting blood glucose (MD=-1.14, $P<0.01$), postprandial 2 hour glucose (MD=-1.88, $P<0.01$), glycosylated hemoglobin (MD=-1.05, $P<0.01$) and cholesterol (MD=-1.29, $P<0.01$) were decreased. However there was no significant difference between the two groups in cholesterol (MD=-2.26, $P=0.17$). **Conclusion** Xiaochaihu Decoction can improve the clinical symptoms of diabetic patients and effectively reduce the blood sugar.

KEY WORDS: Xiaochaihu Decoction; diabetes mellitus; curative effect; Meta-analysis

糖尿病(DM)是因胰岛素分泌绝对或相对不足, 以及机体靶组织或靶器官对胰岛素敏感性降低引起的以血糖水平升高, 可伴有以血脂异常等为特征的代

谢性疾病^[1]。目前国内外通过运动、饮食结合药物来治疗本病。中医在治疗糖尿病有自己的特色及优势。糖尿病属于中医“消渴”范畴。消渴病病因复杂, 证型

收稿日期: 2019-07-06

* 基金项目: 国家中医药管理局高上林全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教发[2011]第 41 号);
西安市卫生局科技项目(J201902018)

第一作者简介: 柴金金(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗内分泌疾病。

△通信作者: 汪德芬, E-mail: wangdefen69@sohu.com

多变,故临床上治疗该病的方剂不尽相同。在众多方剂中,目前报道小柴胡汤治疗糖尿病的文献较多。本研究即对小柴胡汤治疗糖尿病的随机对照试验的文献进行系统分析,旨在为小柴胡汤对于糖尿病的有效性提供实证医学证据。

1 资料和方法

1.1 资料及文献查找 计算机检索中国知网、万方数据库,时间为 2009 年 1 月至 2019 年 3 月的关于小柴胡汤治疗 DM 的 RCTs。关键词包括“小柴胡汤”“加味小柴胡汤”“血糖”“糖尿病”“消渴”“临床研究”“临床分析”“对照研究”“疗效分析”“疗效观察”,根据数据库调整检索策略。

1.2 纳入标准 (1)采用随机临床对照试验;(2)诊断标准:参照 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准^[2];(3)干预措施:治疗组在对照组的基础上用小柴胡汤随症加减或单纯小柴胡汤随症加减,对照组为常规治疗结合西药或单纯西药;(4)所有研究有明确规范的疗效评价标准。

1.3 排除标准 (1)非随机对照试验;(2)试验设计不严谨,如:研究对象无明确诊断标准;(3)反复发表或内容重复的文献;(4)治疗组予联合其他疗法干预,对照组予加味小柴胡汤干预或未经证实有效或非常

规药物疗法的随机对照试验;(5)综述、个案报道或报告及动物实验研究。具备任意一项均给予排除。

1.4 文献质量评价和资料提取 对于纳入的文献采用 Jadad 量表进行质量评价。由 2 名工作人员按照纳入排除标准选定文献,并进行信息整理。对于不确定的文献,通过仔细浏览全文进行筛选;对于信息不全的文献,与笔者取得联络,补全文献信息后进行筛选;若遇歧义通过协商讨论、请教专家或者参考第三方建议解决。

1.5 统计分析 运用 RevMan5.3 对选定的 RCTs 进行 Meta 分析。计数资料运用疗效值 OR,连续变量运用均数差(MD)并计算其 95%置信区间(confidence interval,CI)。异质性检验:根据不同的指标分组统计,当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,说明各研究间无明显异质性,Meta 分析采用固定效应模型;相反 $P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$ 时,说明各研究间异质性较大,故采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索的结果与纳入研究概况 采用以上检索方法共检索出 227 篇文献,剔除重复文献,阅读题目和摘要后排除非临床非随机非对照试验、综述、动物试验及不符合要求的文献。根据 Jadad 评分,去除 0

表 1 纳入文献基本特征

作者年份	样本例数		文献质量评价				干预措施		时间 /月	评价指标
	治疗组	对照组	随机	盲法	失访 退出	得分	治疗组	对照组		
黄寅奎 2016	49	49	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+盐酸二甲双胍+小柴胡汤加减	常规治疗+盐酸二甲双胍	1	①②③④⑤
金丽丽 2016	30	30	随机,未描述	无	无	1	格列美脲+盐酸二甲双胍+小柴胡汤加减	格列美脲+盐酸二甲双胍	1	①②⑤
郝维宾 2011	30	30	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+格列美脲+二甲双胍+小柴胡汤加减	常规治疗+格列美脲+二甲双胍	3	①②⑤
骆桂根 2017	38	38	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+降糖药+小柴胡汤加减	常规治疗+降糖药	未描述	①②③④
张泽群 2018	36	36	随机,未描述	无	无	1	盐酸吡格列酮片+小柴胡汤加减	盐酸吡格列酮片	3	①②⑤
魏江功 2018	45	45	随机,未描述	无	无	1	小柴胡汤加减	盐酸二甲双胍缓释片	2	①②
曾远强 2012	30	30	随机,数字表	无	失访 1 例	3	盐酸二甲双胍片+小柴胡汤加减	盐酸二甲双胍片	1	⑥
韩淑艳 2013	33	33	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+加味小柴胡汤	常规治疗+盐酸二甲双胍缓释片	2	①②
胡茂宏 2012	36	36	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+加味小柴胡汤	常规治疗+盐酸二甲双胍缓释片	2	①②
韩 青 2010	35	35	随机,未描述	无	无	1	常规治疗+格列美脲片+小柴胡汤加减	常规治疗+格列美脲片	1	①②⑤

注:①空腹血糖,②餐后 2h 血糖,③胆固醇,④甘油三酯,⑤糖化血红蛋白,⑥临床症状

分文献,最后纳入 10 篇文献,无外文文献。共纳入 726 例患者,包括治疗组 363 例,对照组 363 例。

2.2 文献设计的质量 共纳入 10 篇文献^[3-12]均为低质量文献。表 1 中为根据 Jadad 设定的评价标准,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床疗效评估 对 10 个 RCTs 进行异质性评价($\chi^2=5.83, P=0.76, I^2=0\%$),说明具备同质性,采用

固定效应模型。结果:疗效 OR 值及其 95%CI [OR=4.68, 95%CI(2.98, 7.33)],应用小柴胡汤治疗 DM 的临床有效率明显高于对照组,Meta 分析结果见图 1。

2.3.2 空腹血糖 8 篇观察空腹血糖(FPG),经检验具有异质性($P<0.1, I^2=95\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果治疗组对 FPG 的疗效显著优于对照组[MD=-1.14, 95%CI(-1.86, -0.42), $P<0.01$],Meta 分析结果见图 2。

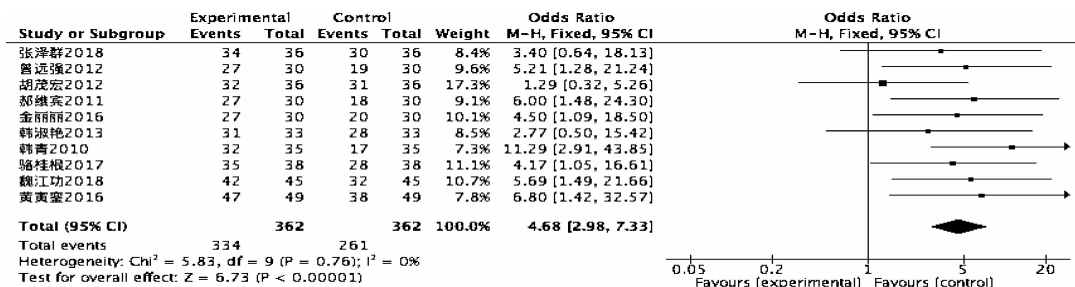


图 1 小柴胡汤治疗糖尿病临床疗效森林图

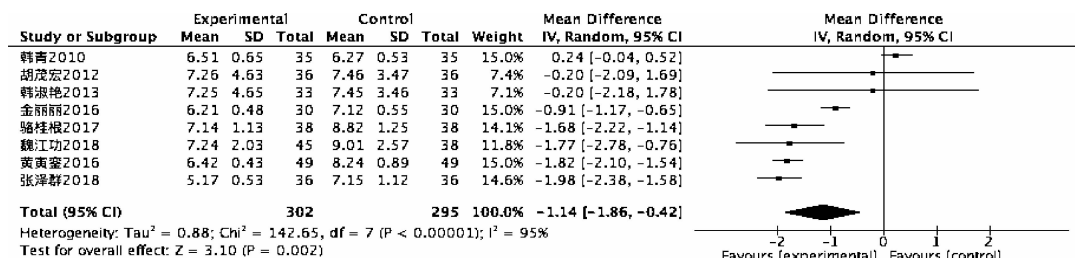


图 2 小柴胡汤对糖尿病 FPG 结果的 Meta 分析森林图

2.3.3 餐后 2h 血糖 7 篇观察餐后 2h 血糖(2hPG),经检验具备同质性($P>0.1, I^2=38\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果治疗组对 2hPG 的疗效显著优于对照组 [MD=-1.88, 95%CI (-2.12, -1.64), $P<0.01$],Meta 分析结果见图 3。

2.3.4 糖化血红蛋白 4 篇观察了糖化血红蛋白(HbA1c),经检验具备异质性($P<0.1, I^2=97\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果治疗组对 HbA1c 的疗效显著优于对照组[MD=-1.05, 95%CI(-1.76, -0.35), $P<0.01$],Meta 分析结果见图 4。

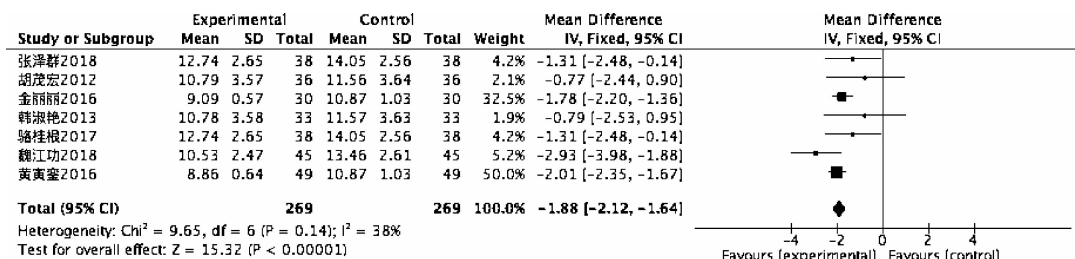


图 3 小柴胡汤对糖尿病 2hPG 结果的 Meta 分析森林图

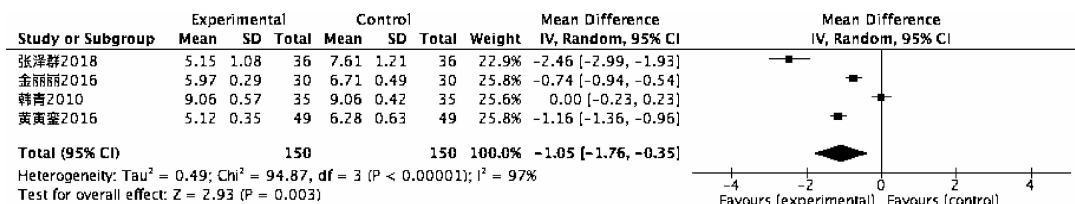


图 4 小柴胡汤对糖尿病 HbA1c 结果的 Meta 分析森林图

2.3.5 胆固醇 2篇观察了胆固醇(TC),经检验具备异质性($P<0.1, I^2=97\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果表明小柴胡汤降低胆固醇的疗效不显著[MD=-2.26, 95%CI(-5.50, -0.99), $P=0.17>0.01$], Meta 分析结果见图 5。

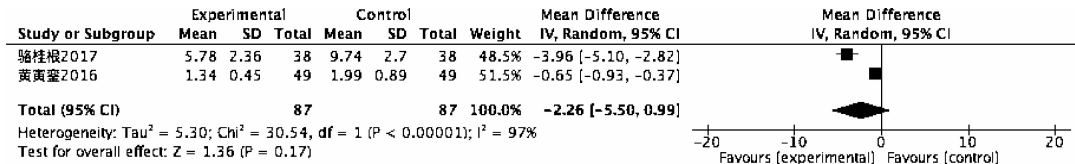


图5 小柴胡汤对糖尿病 TC 结果的 Meta 分析森林图

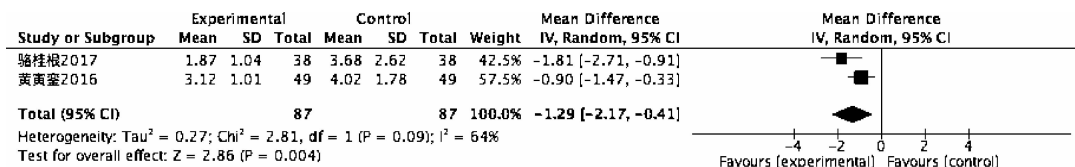


图6 小柴胡汤对糖尿病 TG 结果的 Meta 分析森林图

2.3.7 偏倚性分析 以 FPG 为指标进行绘制漏斗图,进行偏倚性分析,见图 7。该图显示两侧散点基本对称分布,提示偏倚几率不大。

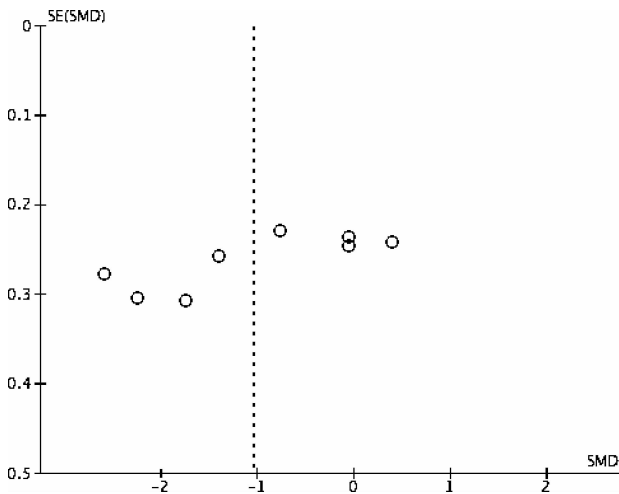


图7 FPG 的漏斗图

3 讨论

2013 年流行病学数据呈示我国 DM 的患病率为 10.9%,居全球首位^[13],DM 的防治日益紧迫。目前临床上多用西药来控制血糖,但西药降糖药常可引起低血糖、胃肠道反应等副作用,使患者不能耐受,病患对药物产生抗拒心理。糖尿病在中医学历史中存在已久,属中医“消渴病”的范畴。《黄帝内经》首提“消渴”之名,《素问》中称之为“消渴”“消瘴”“热中”等。历代医家对消渴病的病因病机各抒己见,提出了气血津液

2.3.6 甘油三酯 2篇观察了甘油三酯(TG),经检验具备异质性($P<0.1, I^2=64\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果治疗组对 TG 的疗效显著优于对照组[MD=-1.29, 95%CI(-2.17, -0.41), $P<0.01$], Meta 分析结果见图 6。

和脏腑病机论等。张介宾曾在《景岳全书·杂记谟》提出“三消之病,三焦病也”,近代也有不少医家指出三焦气机不利是消渴病的重要病机之一^[14]。“三焦”作为六腑之一,贯穿于津液调控的始终,同时是协调脏腑功能的关键环节,与人体水谷精微的输送、消化、吸收密切相关。体内精微物质和津液的代谢紊乱是消渴病形成的重要病机,故三焦在糖尿病的发病及治疗中起着关键作用。三焦气机升降失调,是消渴病发病和产生变证、逆证之源^[15]。

小柴胡汤是《伤寒论》的经典名方,具有调畅三焦,和解枢机,补泻兼施的作用^[16]。该方柴胡清扬升散,能够使郁滞之气得以宣发调畅;黄芩善泄少阳之热;半夏配生姜调理脾胃,有降胃气之功;人参(党参)和大枣顾护中土,甘草助参、枣扶助正气,兼有调和诸药的作用。张仲景在《伤寒论》中第 96 条提出小柴胡汤证或然证:“或胸中烦而不呕,或渴,……小柴胡汤主之”;第 101 条指出:“有柴胡证,但见一证便是,不必悉具。”依据这 2 条原文拓宽了小柴胡汤的临床应用范围,无论是外感伤寒,还是内伤杂症,可随证加减变通用之。消渴病主要临床表现是口干口渴,小柴胡汤证或然证中有“或渴”一证,依此加减来治疗糖尿病。临床上,运用小柴胡汤为主方治疗糖尿病,也多有良效。全国名中医高上林主任医师常用小柴胡汤加减治疗糖尿病。高老认为饮食、情志等因素可引起少阳

枢机不利,三焦气化不畅,津液升降出人失调,产生气郁津滞,脏腑失和,导致糖尿病的发生。采用“和法”,实现治疗疾病的最高法度“阴平阳秘”。小柴胡汤作为“和法”的代表方,能够调理三焦气机,清热解郁生津,以此论治糖尿病。

药理研究显示,小柴胡汤中的柴胡、黄芩药对中含有黄酮类化合物,能结合过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3),发挥降低血糖的作用^[17]。齐密霞等^[18]通过动物实验证明,小柴胡汤能改善 2 型糖尿病模型小鼠的糖脂代谢,降低血清胰岛素水平,显著降低血糖,其机理可能是小柴胡汤提升小鼠脂肪组织 PPAR- α 和 Glut-4 水平,使外周组织对胰岛素的敏感性增强。临床研究也证明小柴胡汤具有保肝作用^[19-20],而肝脏作为胰腺的靶器官,直接影响血糖的调节和代谢。

本研究表明小柴胡汤在治疗 DM 的临床疗效和降低 FPG、2hPG、HbA_{1c}、TG 上均具有统计学意义,治疗组疗效均优于对照组,而且小柴胡汤可以明显改善患者口干、多饮、多尿等临床症状。但小柴胡汤在改善胆固醇方面疗效无明显优势,原因可能与纳入文献较少,评价结果局限。本文纳入文献研究的样本量较小,临床试验设计存在一些问题,如对临床试验中的随机方法、盲法以及失访未作具体描述等。小柴胡汤是治疗糖尿病的经典方剂,国内临床上认可度较高,但在国外文献中鲜少报道。因此,本文的研究还需要高质量、大样本的随机双盲试验进行更精确的验证和更深入的研究。

参考文献:

- [1] 全小林,刘喜明,魏军平,等. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(4):148-151.
- [2] 路再英,钟南山. 内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2008:778.
- [3] 黄寅鑫,曾纪斌,许希雪,等. 小柴胡汤加减治疗糖尿病的临床效果观察[J]. 内蒙古中医药,2016,35(14):36-37.
- [4] 金丽丽. 小柴胡汤加减治疗糖尿病的临床观察[J]. 黑龙江中医药,2016,45(1):23-24.
- [5] 郝维宾,裴瑞霞. 加减小柴胡汤治疗气阴两虚型 2 型糖尿病疗效观察[J]. 陕西中医,2011,32(1):51-52.
- [6] 骆桂根. 小柴胡汤加减治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 药品评价,2017,14(23):11-13.
- [7] 张泽群,张家林,裴瑞霞. 小柴胡汤加味治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. 健康周刊,2018(16):21-22.
- [8] 魏江功. 小柴胡汤在 2 型糖尿病治疗中的应用及观察[J]. 医学食疗与健康,2018(2):159-160.
- [9] 曾远强. 小柴胡汤联合盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病临床观察[J]. 中外健康文摘,2012,9(18):149-150.
- [10] 韩淑艳. 加减小柴胡汤对气阴两虚型 2 型糖尿病患者的临床价值分析[J]. 中国卫生产业,2013,10(36):187.
- [11] 胡茂宏. 加减小柴胡汤治疗气阴两虚型 2 型糖尿病 36 例临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(35):308-309.
- [12] 韩青. 加味小柴胡汤改善阴虚热盛型 2 型糖尿病患者生存质量的临床研究[D]. 咸阳:陕西中医学院,2010.
- [13] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA,2017,317(24):2515-2523.
- [14] 王芳芳. 消渴病古代文献研究及近 30 年用柴胡类方治疗资料的分析[D]. 广州:广州中医药大学,2011.
- [15] 万晓刚. 三焦升降论消渴[J]. 新中医,2017,49(1):160-162.
- [16] 刘奇,李秋萍,陈延,等. 小柴胡汤方义浅释[J]. 江西中医药,2016,47(4):12.
- [17] 许海燕,彭修娟,陈衍斌,等. 基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究[J]. 药学报,2018,53(9):1414-1421.
- [18] 齐密霞,宁花兰,杨艳芳,等. 小柴胡汤对 2 型糖尿病小鼠的作用研究[J]. 医药导报,2014,33(4):434-438.
- [19] 沙斐. 加味小柴胡汤治疗肝功能不全的临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [20] 秦献魁,李萍,韩梅,等. 小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价 [J]. 中西医结合学报,2010,8(4):312-320.