

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.022

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220926.1613.006.html>(2022-09-27)

## 中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的 meta 分析、序贯分析及潜方分析\*

李 鸿<sup>1,2</sup>, 黄 琪<sup>1</sup>, 郑 露<sup>1</sup>, 张 钰<sup>1</sup>, 杨 宝<sup>1,2</sup>, 聂 娟<sup>1,2</sup>, 涂 星<sup>1,2△</sup>, 王嘉军<sup>1</sup>  
(湖北民族大学:1. 医学部;2. 武陵山中药材检验检测中心,湖北恩施 445000)

**[摘要]** **目的** 评价中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效及安全性,为合理用药提供循证依据。**方法** 计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普、PubMed 数据库,检索时间为建库起至 2021 年 7 月 20 日,检索关于中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的相关研究。由 3 名研究者共同完成文献筛选、质量评价和资料提取,采用 RevMan5.4 软件对纳入的文献进行 meta 分析。对有效率的结果进行序贯分析,对纳入研究的中药组方采用中医传承辅助平台(V2.5)软件进行潜方分析。**结果** 共纳入 17 篇文献,患者 1 889 例。meta 分析结果显示,中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的有效率优于单用二甲双胍[RR=1.25,95%置信区间(95%CI)=1.19~1.32], $P<0.05$ ]。与对照组比较,试验组在空腹血糖(MD=-1.43,95%CI=-2.16~-0.70, $P<0.05$ )、餐后 2 h 血糖(MD=-1.35,95%CI=-1.71~-1.00, $P<0.05$ )、空腹胰岛素指数(MD=-2.60,95%CI=-3.73~-1.48, $P<0.05$ )、糖化血红蛋白(MD=-0.76,95%CI=-1.00~-0.51, $P<0.05$ )、胰岛素抵抗指数(MD=-0.57,95%CI=-0.62~-0.52, $P<0.05$ )、甘油三酯(MD=-0.57,95%CI=-1.09~-0.04, $P<0.05$ )、低密度脂蛋白(MD=-0.68,95%CI=-1.07~-0.30, $P<0.05$ )、总胆固醇(MD=-0.67,95%CI=-1.04~-0.31, $P<0.05$ )等方面的降低效果及对高密度脂蛋白(MD=0.37,95%CI=0.15~0.58, $P<0.05$ )的升高效果更优,且中药复方联合二甲双胍不会提高不良反应发生率(RR=0.64,95%CI=0.40~1.04), $P>0.05$ ]。序贯分析显示,中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效优于单用二甲双胍。通过复杂系统熵聚类分析提取出 2 种核心组合,其潜在新方为牡丹皮、葛根、山萸肉、茯苓。**结论** 中药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效显著,不会增加不良反应,优于单用二甲双胍。

**[关键词]** 2 型糖尿病;二甲双胍;中药复方;meta 分析;序贯分析;潜方分析

**[中图分类号]** R977 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0424-08

## Meta-analysis, sequential analysis and potential prescription analysis of traditional Chinese medicine compound combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes\*

LI Hong<sup>1,2</sup>, HUANG Qi<sup>1</sup>, ZHENG Lu<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>1</sup>, YANG Bao<sup>1,2</sup>,  
NIE Juan<sup>1,2</sup>, TU Xing<sup>1,2△</sup>, WANG Jiajun<sup>1</sup>

(1. Department of Medicine, Hubei Minzu University, Enshi, Hubei 445000, China; 2. Wuling  
Mountain Chinese Herbal Medicine Inspection and Testing Center, Hubei Minzu  
University, Enshi, Hubei 445000, China)

**[Abstract]** **Objective** To systematically review the clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine (TCM) compound combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes, and to provide evidence-based evidence for its rational drug use. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, and PubMed databases were searched by computer from the establishment of the database to July 20, 2021, for relevant researches on TCM compound combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes. Literature screening, quality evaluation and data extraction were jointly completed by three researchers. RevMan5.4 software was used for Meta-analysis of the included literature; sequential analysis was carried out on the effective rate; potential prescription analysis was carried out the included TCM prescriptions by TCM Inheritance Auxiliary Platform (V2.5)

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760289)。 作者简介:李鸿(1996-),在读硕士研究生,主要从事民族医药资源开发与保护。

△ 通信作者, E-mail:2015030@hbmzu.edu.cn。

software. **Results** A total of 17 articles and 1,889 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the effective rate of TCM compound combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes was better than that of metformin alone ( $RR=1.25, 95\%CI=1.19-1.32, P<0.05$ ). Combined application was better than single application in reducing fasting blood glucose ( $MD=-1.43, 95\%CI=-2.16--0.70, P<0.05$ ), 2-hours' postprandial blood glucose ( $MD=-1.35, 95\%CI=-1.71--1.00, P<0.05$ ), fasting insulin index ( $MD=-2.60, 95\%CI=-3.73--1.48, P<0.05$ ), glycosylated hemoglobin ( $MD=-0.76, 95\%CI=-1.00--0.51, P<0.05$ ), insulin resistance index ( $MD=-0.57, 95\%CI=-0.62--0.52, P<0.05$ ), triglyceride ( $MD=-0.57, 95\%CI=-1.09--0.04, P<0.05$ ), low density lipoprotein ( $MD=-0.68, 95\%CI=-1.07--0.30, P<0.05$ ) and total cholesterol ( $MD=-0.67, 95\%CI=-1.04--0.31, P<0.05$ ). Combined application was better than single application in increasing high-density lipoprotein ( $MD=0.37, 95\%CI=0.15-0.58, P<0.05$ ). The combination of TCM and western medicine did not increase adverse reactions ( $RR=0.64, 95\%CI=0.40-1.04, P>0.05$ ). Sequential analysis showed that TCM compound combined with metformin was more effective than metformin alone in the treatment of type 2 diabetes. Two core combinations were extracted by complex system entropy clustering analysis, and their potential new prescriptions were Cortex Moutan, Pueraria lobata, Cornus chinensis and Poria cocos. **Conclusion** The TCM compound combined with metformin has a significant effect in the treatment of type 2 diabetes without increasing adverse reactions, which is better than metformin alone, and can be used in clinical practice.

[**Key words**] type 2 diabetes; metformin; traditional Chinese medicine compound; Meta-analysis; sequential analysis; potential prescription analysis

2 型糖尿病是由于多种因素引起,具有遗传性、易感性,以慢性高血糖为特征的内分泌疾病<sup>[1]</sup>。研究表明<sup>[2]</sup>,预计到 2045 年,全球糖尿病患者的数量将达到 6.93 亿。我国糖尿病的发病率逐年增高,其中超过 90% 为 2 型糖尿病<sup>[3-4]</sup>。二甲双胍作为全球范围内应用最广泛的抗 2 型糖尿病一线药物,因其具有个体化差异,导致约 38% 的患者在治疗后空腹血糖(FPG)仍未达标<sup>[5]</sup>。如何安全有效地发挥二甲双胍疗效是重要的研究课题。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》针对中医药相关研究现状进行了修订和结合,重视循证证据和中医学特色相结合,将中医药治疗的内容加入了指南<sup>[6]</sup>。本研究拟通过 meta 分析和序贯分析,评价中医药复方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性,并通过中医传承辅助平台对纳入研究的组方用药进行分析,挖掘潜在新组方,以期为其临床用药提供循证依据和新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

(1)研究类型:随机对照试验;(2)文种:中文、英文;(3)研究对象:均符合临床 2 型糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>,患者性别、年龄、病程、病例来源不限;(4)干预措施:对照组单独使用二甲双胍治疗(不限厂家、疗程、剂量),试验组在对照组的基础上,联合中药复方联合治疗(不限剂型、疗程、剂量);(5)结局指标:结局指标中包含有总体有效率(根据《中药新药临床研究指导原则》2002 年 5 月第 1 版进行疗效评定)、FPG、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素指数(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标。

### 1.2 排除标准

(1)研究对象不符合诊断标准、无诊断标准或研究对象合并患有其他疾病;(2)非随机对照研究或随机分组方法有误;(3)对照组为二甲双胍联合使用其他西药;(4)试验组干预措施中联合使用其他西药或中药复方;(5)所用中药复方中添加了非中药成分;(6)无法获取结局指标;(7)重复发表。

### 1.3 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)、万方、维普、PubMed 数据库。检索时间为建库起至 2021 年 7 月 20 日。采用 Mesh 主题词+自由词的检索方式,根据具体数据库定制调整检索式。中文检索词为:“2 型糖尿病、二甲双胍、盐酸二甲双胍、丸、散、汤、方”。英文检索词为:“Diabetes Mellitus, Type2、type2 diabetes mellitus、T2DM、Metformin、Dimethylbiguanidine、Dimethylguanylguanidine、Glucophage、Metformin Hydrochloride、Metformin HIC、Melbine、pill、pellet、bolus、powder、soup、broth、decoction、granules、Tang”。以 PubMed 为例,具体检索策略见图 1。

### 1.4 文献筛选

检索后的文献剔除重复文献,由 2 位研究人员按照纳入及排除标准阅读标题、摘要及全文,决定是否纳入本项 meta 分析。如果文献是否纳入存在争议,交由第 3 位研究人员协助裁定。根据 Cochrane 风险偏倚评估工具,对最终纳入的全部文献进行偏倚风险程度评价。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan5.4 软件,计量资料采用加权均数差(MD)及其 95% 置信区间(95%CI)作为效应分析统计量,二分类变量采用风险比(RR)及其 95%CI 作

为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验(检验水准为  $\alpha=0.1$ ),同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若  $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ ,说明各项研究结果间存在同质性,采用固定效应模型进行 meta 分析;若  $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$ ,说明各项研究结果间存在异质

性,采用随机效应模型进行 meta 分析,并采用亚组分析或敏感性分析进一步找到异质性来源;若异质性无法消除,采用描述性分析。绘制漏斗图并根据是否对称评估发表偏倚。采用 TSAv0.9 软件对总有效率进行序贯分析。

```
#1 "Diabetes Mellitus, Type2" [Mesh]
#2 (type2 diabetes mellitus [Title/Ab])
#3 #1 OR #2
#4 "Metformin" [Mesh]
#5 (((Dimethylbiguanidine[Title/Abstract])OR(Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract])) OR (Glucophage[Title/Abstract])) OR (MetforminHydrochloride[Title/Abstract])OR(Metformin HIC[Title/Abstract]))OR (Melbine[Title/Abstract])
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6 AND (pill[Title/Abstract])
#8 #3 AND #6 AND (pellet[Title/Abstract])
#9 #3 AND #6 AND (bolus[Title/Abstract])
#10 #3 AND #6 AND powder[Title/Abstract])
#11 #3 AND #6 AND soup[Title/Abstract])
#12 #3 AND #6 AND (broth[Title/Abstract])
#13 #3 AND #6 AND (decoction[Title/Abstract])
#14 #3 AND #6 AND (granules[Title/Abstract])
#15 #3 AND #6 AND (Tang[Title/Abstract])
#16 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
```

图 1 具体检索策略

2 结 果

2.1 文献检索及筛选结果

初检文献 210 篇,经逐层筛选,最终纳入 17 项随机对照试验<sup>[8-24]</sup>,2 型糖尿病患者共 1 889 例。纳入研究基本特征,见表 1。

2.2 文献质量评价

根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的每个随机对照试验进行偏倚风险程度评价。依据偏倚风险评估标准,对每个条目做出“低风险(Low risk)”“未知风险(Unclear risk)”“高风险(High risk)”的判定,并绘制偏倚风险图及偏倚风险总结图。见图 3。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 总有效率

共有 11 项研究<sup>[9-10,12,14,18-24]</sup>报道了总有效率,纳入 836 例患者。各项研究间无异质性( $I^2 = 0, P >$

0.1),采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组总有效率大于对照组,差异有统计学意义( $RR = 1.25, 95\% CI = 1.19 \sim 1.32, P < 0.05$ )。见表 2。

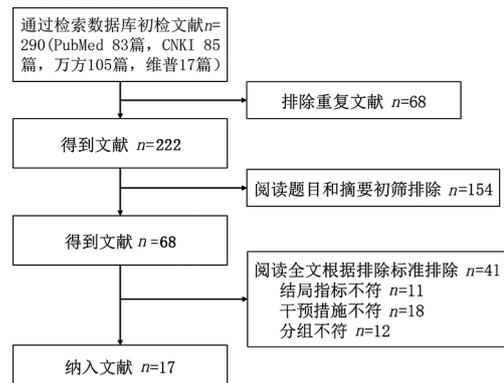


图 2 文献检索流程

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	年份(年)	试验组		对照组		干预措施			给药剂量		结局指标
		样本量(n)	女/男(n/n)	样本量(n)	女/男(n/n)	试验组	对照组	疗程	试验组	对照组	
何珂等 <sup>[8]</sup>	2016	52	25/27	50	25/25	六味地黄丸+二甲双胍	二甲双胍	3个月	6 g,bid	0.5 g,bid	(3)(5)(7)(8)(9)(10)(11)
张利民等 <sup>[9]</sup>	2014	52	26/26	52	24/28	小陷胸汤+二甲双胍	二甲双胍	3个月	300 mL,tid	0.5 g,bid	(1)(3)(5)(7)(8)(10)(11)
张彤等 <sup>[10]</sup>	2016	30	—	30	—	运脾活血汤+二甲双胍	二甲双胍	3个月	1剂,bid	0.5 g,tid	(1)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(10)
张清华 <sup>[11]</sup>	2014	47	22/25	47	23/24	三清降糖方+二甲双胍	二甲双胍	3个月	1剂,bid	0.5 g,tid	(2)(4)
张颖等 <sup>[12]</sup>	2016	80	33/47	80	35/45	葛根芩连汤+二甲双胍	二甲双胍	2个月	1剂,bid	0.25~1.00 g,tid	(1)(3)(5)
彭俊华等 <sup>[13]</sup>	2021	43	21/19	43	20/23	参苓白术散+二甲双胍	二甲双胍	6个月	6 g,tid	0.5 g,tid	(7)(8)(9)

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	年份 (年)	试验组		对照组		干预措施			给药剂量		结局指标
		样本量 (n)	女/男 (n/n)	样本量 (n)	女/男 (n/n)	试验组	对照组	疗程	试验组	对照组	
徐惠娟等 <sup>[14]</sup>	2019	50	22/28	50	19/31	六味地黄丸+ 二甲双胍	二甲双胍	3 个月	6 g,bid	0.25 g,bid	(1)(2)(8)(9) (11)
徐艳文等 <sup>[15]</sup>	2015	40	21/19	40	20/20	六味地黄丸+ 二甲双胍	二甲双胍	3 个月	8 粒,tid	0.5 g,bid	(2)(5)(7)(8) (10)(11)
戴丛书等 <sup>[16]</sup>	2019	72	—	72	—	清肺泻肝汤+ 二甲双胍	二甲双胍	2 个月	300 mL,bid	0.25 g,tid	(2)(4)(6)(7) (8)(10)(11)
方波等 <sup>[17]</sup>	2014	50	21/29	50	19/31	疏肝化浊降糖 方+二甲双胍	二甲双胍	3 个月	1 剂,bid	1 片,bid	(3)(4)(5)(6)
曹敏等 <sup>[18]</sup>	2019	40	20/20	40	22/18	黄芩汤+二甲 双胍	二甲双胍	0.5 个 月	100 mL,bid	0.5 g,tid	(1)
李吉武等 <sup>[19]</sup>	2015	49	23/26	49	24/25	温阳益气活血 方+二甲双胍	二甲双胍	2 个月	1 剂,bid	0.25 g,tid	(1)(4)(6)(7) (8)(9)(10)
杨光会等 <sup>[20]</sup>	2021	44	19/25	44	17/27	清热养阴汤+ 二甲双胍	二甲双胍	1.5 个 月	300 mL,bid	0.5 g,tid	(1)(2)(5)
潘赏赏等 <sup>[21]</sup>	2021	39	21/18	41	21/20	黄连温胆汤+ 二甲双胍	二甲双胍	4 个月	100 mL,bid	0.5 g,qd	(1)(3)(4)(6)
据枫等 <sup>[22]</sup>	2021	78	36/42	78	37/41	小柴胡联合葛 根苓连汤加减 +二甲双胍	二甲双胍	2 个月	200 mL,bid	0.5 g,qd	(1)(2)(4)(5) (6)(11)
蔡春沉等 <sup>[23]</sup>	2018	121	54/67	137	65/72	活血降糖方+ 二甲双胍	二甲双胍	2 个月	1 剂,bid	0.5 g,tid	(1)(4)(7)(8) (6)(9)
雷泉等 <sup>[24]</sup>	2017	55	30/25	56	26/30	健脾化浊散+ 二甲双胍	二甲双胍	3 个月	150 mL,bid	0.25~0.50 g,tid	(1)(3)(4)(5) (6)(11)

(1)总有效率;(2)FPG;(3)FBG;(4)FINS;(5)Hb1Ac;(6)HOMA-IR;(7)TC;(8)甘油三脂(TG);(9)低密度脂蛋白(LDL);(10)HDL;(11)不良反应;—表示无此项;bid:每天2次;tid:每天3次;qd:每天1次。

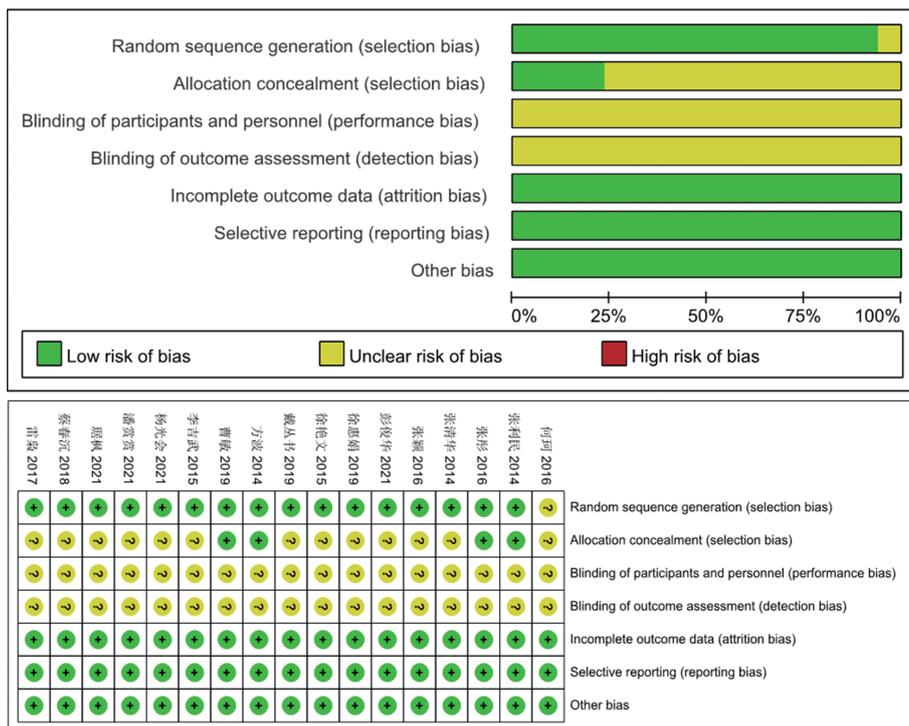


图 3 纳入研究质量评价

### 2.3.2 FPG

共有 14 项研究<sup>[8-12,14-17,20-22,24]</sup>报道了 FPG 的变化,纳入 1 484 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=97\%$ , $P<0.1$ ),采取随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 FPG 降低数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-1.43$ , $95\%CI=-2.16\sim-0.70$ ), $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 FPG 的效果优于单用二甲双胍。根据疗程的不同采取亚组分析,比较不同疗程下试验组与对照组的 FPG。结果显示,疗程为 3 个月异质性在可接受范围( $I^2=59\%$ , $P<0.1$ ),试验组 FPG 降低数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-1.03$ , $95\%CI=-1.31\sim-0.74$ , $P<0.05$ );而疗程为非 3 个月的研究间异质性较大( $I^2=98\%$ , $P<0.1$ ),可能与服用二甲双胍剂量不一致有关。见表 2。

### 2.3.3 餐后 2 h 血糖

共有 13 项研究<sup>[8-12,14-17,20,22,24]</sup>报道了餐后 2 h 血糖,纳入 1 404 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=65\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组餐后 2 h 血糖降低数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-1.35$ , $95\%CI=-1.71\sim-1.00$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者餐后 2 h 血糖的效果优于单用二甲双胍。根据疗程的不同采取亚组分析,比较不同疗程下试验组与对照组的餐后 2 h 血糖。结果显示,疗程为 3 个月异质性较小( $I^2=44\%$ , $P<0.1$ ),试验组餐后 2 h 血糖降低的数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-1.31$ , $95\%CI=-1.68\sim-0.94$ , $P<0.05$ ),而疗程为非 3 个月的研究间异质性较大( $I^2=85\%$ , $P<0.1$ ),可能与服药时间、服用二甲双胍剂量不一致有关。见表 2。

### 2.3.4 FINS

共有 7 项研究<sup>[10-11,17,19,21,23-24]</sup>报道了 FINS,纳入 716 例患者。各项研究间存在较大异质性( $I^2=77\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 FINS 降低数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-2.60$ , $95\%CI=-3.73\sim-1.48$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 FINS 的效果优于单用二甲双胍。由于研究间存在较大异质性,采用敏感性分析,剔除张清华<sup>[11]</sup>的文献后,研究间异质性较小( $I^2=35\%$ , $P>0.1$ ),差异有统计学意义( $MD=-1.95$ , $95\%CI=-2.57\sim-1.32$ , $P<0.05$ ),可能原因该研究纳入患者的年龄段与其他研究不同。见表 2。

### 2.3.5 Hb1Ac

共有 10 项研究<sup>[8-10,12,14,16-17,20,22-23]</sup>报道了 HbA1c,纳入 1 124 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=82\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 Hb1Ac 降低数值大于对照组,

差异有统计学意义( $MD=-0.76$ , $95\%CI=-1.00\sim-0.51$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 Hb1Ac 的效果优于单用二甲双胍。由于两组异质性较大,按照疗程采取亚组分析,比较不同疗程下两组的 Hb1Ac 水平。结果显示,疗程为 3 个月异质性较小( $I^2=49\%$ , $P<0.1$ ),试验组 Hb1Ac 降低数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-0.61$ , $95\%CI=-0.97\sim-0.26$ , $P<0.05$ ),而疗程为非 3 个月的研究间异质性较大( $I^2=87\%$ , $P<0.1$ ),可能与给药疗程有关。见表 2。

### 2.3.6 HOMA-IR

共有 8 项研究<sup>[10,16-17,19,21-24]</sup>报道了 HOMA-IR,纳入 1 006 例患者。各项研究间无异质性( $I^2=0\%$ , $P>0.1$ ),采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 HOMA-IR 降低的数值大于对照组,差异具有统计学意义( $MD=-0.57$ , $95\%CI=-0.62\sim-0.52$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 HOMA-IR 的效果优于单用二甲双胍。见表 2。

### 2.3.7 血清总胆固醇(TC)

共有 8 项研究<sup>[8-10,13,15-16,19,23]</sup>报道了血清 TC,纳入 922 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=94\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 TC 降低的数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-0.67$ , $95\%CI=-1.04\sim-0.31$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 TC 的效果优于单用二甲双胍。见表 2。

### 2.3.8 甘油三酯(TG)

共有 9 项研究<sup>[8-10,13-16,19,23]</sup>报道了 TG,纳入 1 022 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=98\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 TG 降低的数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-0.57$ , $95\%CI=-1.09\sim-0.04$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 TG 的效果优于单用二甲双胍。见表 2。

### 2.3.9 LDL

共有 7 项研究<sup>[8-9,13-14,16,19,23]</sup>报道了 LDL,纳入 882 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=96\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 LDL 降低的数值大于对照组,差异有统计学意义( $MD=-0.68$ , $95\%CI=-1.07\sim-0.30$ , $P<0.05$ ),说明中药复方联合二甲双胍降低 2 型糖尿病患者 LDL 的效果优于单用二甲双胍。见表 2。

### 2.3.10 高密度脂蛋白(HDL)

共有 7 项研究<sup>[8-9,13-14,16,19,23]</sup>报道了 HDL,纳入 836 例患者。各项研究间存在较高异质性( $I^2=96\%$ , $P<0.1$ ),采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,试验组 HDL 升高的数值大于对照组,差异有统

计学意义 ( $MD = 0.37, 95\% CI = 0.15 \sim 0.58, P < 0.05$ ), 说明中药复方联合二甲双胍升高 2 型糖尿病患者 HDL 的效果优于单用二甲双胍。见表 2。

2.3.11 不良反应

共有 7 项研究<sup>[8-9,14-16,22,24]</sup>报道了不良反应, 其中 5 项研究<sup>[8,14-15,22,25]</sup>报道两组均无不良反应出现, 只有

3 项研究<sup>[9,16,23]</sup>报道有不良反应出现。各项研究间存在较小异质性 ( $I^2 = 16\%, P > 0.1$ ), 采用固定效应模型进行 meta 分析。结果显示, 试验组不良反应少于对照组, 差异有统计学意义 ( $RR = 0.64, 95\% CI = 0.40 \sim 1.04, P > 0.05$ ), 说明中药复方联合二甲双胍较单用二甲双胍不会增加患者的不良反应。见表 2。

表 2 meta 分析结果

结局指标	组别/亚组	异质性结果		meta 分析效应值		
		$I^2$ (%)	P	MD/RR	95% CI	P
总有效率	全组 <sup>[9-10,12,14,18-24]</sup>	0	>0.1	1.25	1.19~1.32	<0.05
FPG	全组 <sup>[8-12,14-17,20-22,24]</sup>	97	<0.1	-1.43	-2.16~-0.70	<0.05
	3 月亚组 <sup>[8-11,14-15,17,24]</sup>	59	<0.1	-1.43	-2.16~-0.70	<0.05
	非 3 月亚组 <sup>[12,16,20-22]</sup>	98	<0.1	-1.92	-3.71~-0.13	<0.05
餐后 2h 血糖	全组 <sup>[8-12,14-17,20-22,24]</sup>	65	<0.1	-1.35	-1.71~-1.00	<0.05
	3 月亚组 <sup>[8-11,14-15,17,24]</sup>	44	<0.1	-1.31	-1.68~-0.94	<0.05
	非 3 月亚组 <sup>[12,16,20-22]</sup>	85	<0.1	-1.44	-2.26~-0.61	<0.05
FINS	全组 <sup>[10-11,17,19,21,23-24]</sup>	77	<0.1	-2.60	-3.73~-1.48	<0.05
	敏感性分析 <sup>[10,17,19,21,23-24]</sup>	35	>0.1	-1.95	-2.57~-1.32	<0.05
Hb1Ac	全组 <sup>[8-10,12,14,16-17,20-22-23]</sup>	82	<0.1	-0.76	-1.00~-0.51	<0.05
	3 月亚组 <sup>[8-10,12,14,17]</sup>	49	<0.1	-0.61	-0.97~-0.26	<0.05
	非 3 月亚组 <sup>[12,16,20,22-23]</sup>	87	<0.1	-0.83	-1.16~-0.51	<0.05
HOMA-IR	全组 <sup>[10,16-17,19,21-24]</sup>	0	>0.1	-0.57	-0.62~-0.52	<0.05
血清 TC	全组 <sup>[8-10,13,15-16,19,23]</sup>	94	<0.1	-0.67	-1.04~-0.31	<0.05
TG	全组 <sup>[8-10,13-16,19,23]</sup>	98	<0.1	-0.57	-1.09~-0.04	<0.05
LDL	全组 <sup>[8-9,13-14,16,19,23]</sup>	96	<0.1	-0.68	-1.07~-0.30	<0.05
HDL	全组 <sup>[8-9,13,14,16,19,23]</sup>	96	<0.1	0.37	0.15~0.58	<0.05
不良反应	全组 <sup>[9,16,23]</sup>	16	>0.1	0.64	0.40~1.04	>0.05

2.4 文献发表偏倚与敏感性分析

以有效率为结局指标绘制漏斗图, 结果显示, 各点基本对称, 两侧分布较均匀, 表明纳入文献发生偏倚的可能性较小, 见图 5。

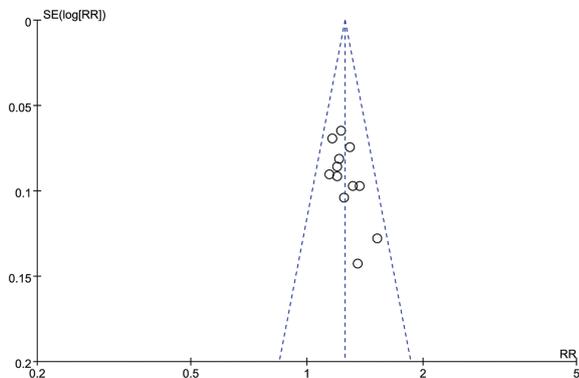


图 5 两组总有效率的 meta 分析漏斗图

2.5 序贯分析(TSA)

对总有效率进行 TSA, 结果见图 6。累积的 Z 值在纳入第 2 个研究<sup>[19]</sup>后与 Z 曲线相交, 在纳入第 11

个研究<sup>[21]</sup>后穿过了 TSA 界值, 与上述 meta 分析结果一致, 可以认为中药复方联合二甲双胍治疗二型糖尿病的有效率高于单独运用二甲双胍这一研究结果为阳性, 结论得到论证。虽然累计统计量未达到  $RIS = 6874$ , 但不必再进行更多试验进行验证, 表明在  $RR = 1.25$  效应下, 总有效率的证据确切。

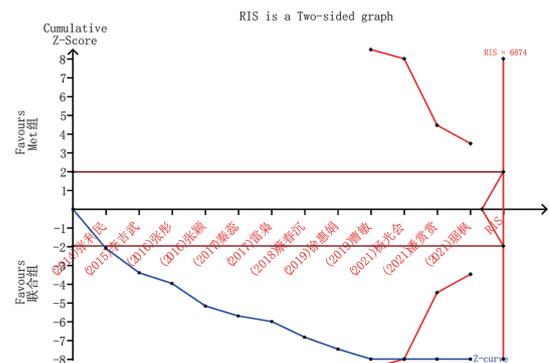


图 6 总有效率 TSA

2.6 潜方分析

通过中医传承辅助平台(V2.5)软件分析纳入研究的药物使用频次、组方规律及新方组合。根据方剂数量,结合纳入研究数量设置不同的相关度和惩罚度对数据进行分析。

### 2.6.1 药物使用频次统计

纳入研究的药物共 90 味,对药物使用频次进行统计,使用频次超过 6 次的依次是茯苓(8 次)、黄连(8 次)、山药(7 次)、葛根(7 次)、丹参(6 次)、白术(6 次)、泽泻(6 次)。

### 2.6.2 组方规律分析

对组方规律进行分析,设置支持度为 4、置信度为 0.6,对用药模式进行分析,得到药对 16 组,包含中药 13 味,分别为山药-茯苓(6 次)、茯苓-泽泻(5 次)、白术-茯苓(5 次)、山药-山萸肉(4 次)、山药-泽泻(4 次)、茯苓-山萸肉(4 次)、熟地黄-山药(4 次)、葛根-丹参(4 次)、葛根-黄连(4 次)、丹参-黄芪(4 次)、丹参-苍术(4 次)、黄连-丹参(4 次)、知母-黄连(4 次)、黄芩-黄连(4 次)、山药-茯苓-泽泻(4 次)、山药-茯苓-山萸肉(4 次)。再对其进行规则分析,得到关联药组 15 组,见表 3;常用药物关联规则网络展示图,见图 7。

表 3 药物关联规则分析(置信度 $\geq 0.6$ )

序号	关联规则	置信度
1	山药→茯苓	0.857
2	泽泻→茯苓	0.833
3	白术→茯苓	0.833
4	黄芩→黄连	0.800
5	茯苓,泽泻→山药	0.800
6	茯苓→山药	0.750
7	泽泻→山药	0.667
8	丹参→葛根	0.667
9	丹参→黄芪	0.667
10	丹参→苍术	0.667
11	丹参→黄连	0.667
12	山药,茯苓→泽泻	0.667
13	山药,茯苓→山萸肉	0.667
14	茯苓→泽泻	0.625
15	茯苓→白术	0.625

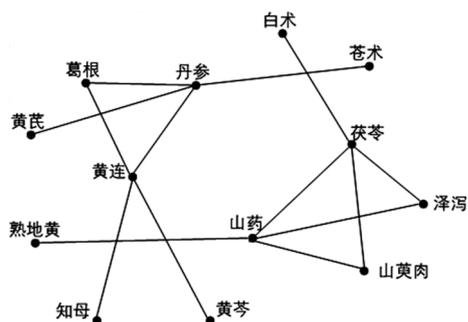


图 7 常用药物组合网络展示图

### 2.6.3 核心组合及潜在新方

根据纳入研究的处方数量,设置相关度为 5、惩罚度为 2 进行聚类分析后,提取出 2 种核心组合,分别是茯苓-山萸肉-葛根和茯苓-葛根-牡丹皮。在此基础上运用无监督熵层次聚类算法,得到的潜在新组方 1 个为茯苓-山萸肉-牡丹皮-葛根,见图 8。

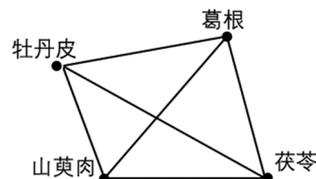


图 8 新方组合网络展示图

## 3 讨论

基于本次 meta 分析及序贯分析结果可知,中药复方与二甲双胍联合应用可以提高总有效率,降低 2 型糖尿病患者的 FPG、餐后 2 h 血糖、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG,提高 HDL。最新版的防治指南对中医学理论和辨证治疗的部分进行了整理和论证,补充了分类辨证、分期辨证、三消辨证、三型辨证等临床常用辨证方法<sup>[6]</sup>。中医治疗糖尿病采用辨证论治病证结合的方式,理、法、方、药、养一体的思想,根据患者具体情况,因人施治,治病求本,更能贴合 2 型糖尿病患者病因复杂、个体差异大的特点,能更好地弥补西药应用上的不足,提高疗效。推荐在临床治疗过程中,重视中医药的干预效果,根据患者具体情况配合中医药疗法辨证论治。

2 型糖尿病属于中医学中“消渴病”的范畴,消渴病的基本机制为阴津亏损,燥热偏胜,以阴虚为本,燥热为标,主要病变脏腑在肺、胃、肾三脏,中医临床用药多以滋养生津,健脾益气,温阳补肾为主。通过中医传承辅助平台(V2.5)软件对纳入研究的用医组方分析,得到潜在组方一首,新方由牡丹皮、葛根、茯苓、山萸肉组成。牡丹皮,性苦、辛,微寒,归心、肝、肾经,有清热凉血,活血化瘀的功效,针对阴虚燥热,骨蒸潮热有较好的功效;山萸肉为山茱萸的干燥成熟果肉,性酸、涩,微温,归肝、肾经,具有补益肝肾,收涩固脱的功效,其性温而不燥,补而不峻,善补益肝肾,既能益精又能助阳,为平补阴阳的要药;有研究<sup>[1,25]</sup>认为,脾虚导致的痰湿内停同样是消渴病的重要机制,脾气虚衰,升阳不利,运化不足导致痰湿内生,困厄脾气,阻滞气机,郁久化热生痰。茯苓,性甘、淡,平,归心、肺、脾、肾经,具有利水渗湿,健脾,宁心安神的功效,其味甘而淡,甘则能补,淡则能渗,药性平和,既可祛邪又可扶正,利水而不伤正气,为利水消肿之要药,茯苓搭配牡丹皮可针对消渴病患者的脾虚湿盛,郁而化热的证候健运脾气,利水渗湿,清热化痰。葛根,性甘、辛,凉,归脾、胃、肺经,具有解肌退热,生津止渴,透疹,升阳止泻,通经活络,解酒毒等功效,对消渴并

患者口渴症状有较好的功效。新方功在温肾助阳,化湿健脾,可对消渴病患者阴虚阳亢的证候,口渴多饮表虚不固多汗的症状有较好的调节作用,临床上可根据患者具体情况,以此新组方为基础方进行辨证加减施治。

通过对纳入研究的 meta 分析及试验序贯分析结果进行推断,新方与二甲双胍联合应用对治疗 2 型糖尿病具有协同增效作用。可以新方为基础方,根据患者具体症状辨证论治加减化裁。

## 参考文献

- [1] 王丹玮,柏力萄,赵静,等. 中医药治疗新诊断 2 型糖尿病研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(1):86-90.
- [2] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1):81-117.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [5] 沈纪中,计成,葛卫红. 二甲双胍的药物基因组学研究进展[J]. 中国现代应用药学,2019,36(18): 2362-2367.
- [6] 赵能江,张智海,陈薇,等.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》亮点解读及糖尿病中医指南分析[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(6): 652-655.
- [7] 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(4):315-409.
- [8] 何珂,朱丽华,陆西宛. 六味地黄丸联合二甲双胍片治疗 2 型糖尿病临床疗效观察[J]. 中成药,2016,38(1):50-52.
- [9] 张利民,谭毅,黄伟,等. 小陷胸汤联合盐酸二甲双胍片治疗 2 型糖尿病痰湿蕴热型临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(2):32-34.
- [10] 张彤,盖云,冯雯,等. 运脾活血方对脾虚湿阻型肥胖型 2 型糖尿病脂肪激素及胃肠激素的调节研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(1):82-86.
- [11] 张清华. 三清降糖方对 2 型糖尿病的疗效及对血清 chemerin 和 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中药材,2014,37(8):1505-1507.
- [12] 张颖,蔡春沉. 葛根芩连汤饮片治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4): 783-785.
- [13] 彭俊华,葛锁华,张欢妍,等. 参苓白术散联合二甲双胍对 2 型糖尿病肥胖者 miR-146a、GLP-1 及血脂的影响[J]. 天津医药,2021,49(2):203-207.
- [14] 徐惠娟,戴加乐,杨金芬,等. 六味地黄丸联合二甲双胍片治疗 2 型糖尿病疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1747-1750.
- [15] 徐艳文. 六味地黄丸联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴肥胖的临床观察[J]. 中国药房,2015,26(15):2077-2079.
- [16] 戴丛书,于卓,李光耀,等. 清肺泻肝汤对 2 型糖尿病患者炎症指标和肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(18):83-88.
- [17] 方波,齐峰,张玉立,等. 疏肝化浊降糖方对 2 型糖尿病胰岛素敏感性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(8):218-221.
- [18] 曹敏,薛俊,董莽菁,等. 黄芩汤联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效及对肠道菌群构成、胰岛素信号转导分子水平影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(11):2792-2795.
- [19] 李吉武,唐爱华,赵伟,等. 温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. 中医杂志,2015,56(5):409-413.
- [20] 杨光会,徐明兴,杨玮. 清热养阴汤联合二甲双胍对血糖控制不佳 2 型糖尿病患者血液流变学、体质量指数及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(4):59-62.
- [21] 潘赏赏,李力,王娟. 黄连温胆汤联合盐酸二甲双胍对湿热内蕴型早期 2 型糖尿病患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(2):557-559.
- [22] 琚枫,黄亚莲,韩隆元,等. 小柴胡联合葛根芩连汤加减对 2 型糖尿病临床预后及胰岛功能的影响分析[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):37-39.
- [23] 蔡春沉,王肃,贾红卫. 活血降糖方治疗 2 型糖尿病伴肥胖临床效果及其作用机制[J]. 中国老年学杂志,2018,38(16):3851-3854.
- [24] 雷泉,张博达,任继刚,等. 健脾化浊散联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病的临床研究[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(10):1336-1340.
- [26] 杨宇峰,田晓君,石岩. 2 型糖尿病中医病因病机理论框架结构研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(5):1173-1174.