

◆文献综述◆

中药复方干预糖尿病前期疗效及安全性Meta分析与试验序贯分析

林晓柔¹, 吴文哲², 杨佳琦¹, 黄晓玲¹

1. 杭州市拱墅区米市巷街道社区卫生服务中心, 浙江 杭州 310005

2. 浙江中医药大学附属第三医院, 浙江 杭州 310005

[摘要] 目的: 系统评价中药复方治疗糖尿病前期的疗效和安全性。方法: 计算机检索 13 个中英文数据库及临床试验注册中心, 纳入随机对照试验, 治疗组采用中药复方, 并对纳入文献质量进行质量评估, 对结局指标进行试验序贯分析 (TSA) 及疗效评定, GRADE 系统评估证据等级。结果: 共纳入 22 个随机对照研究 (RCT) 试验, 总样本量 3 063 例。糖尿病发病率: $RR=0.52$, $95\%CI[0.43, 0.62]$, $Z=7.20$, $P<0.05$; 糖尿病前期逆转率: $RR=1.69$, $95\%CI[1.50, 1.90]$, $Z=8.76$, $P<0.05$; 空腹血糖: $MD=-0.23$, $95\%CI[-0.27, -0.19]$, $Z=10.78$, $P<0.05$; 糖耐量试验 (OGTT) 2 h 血糖: $MD=-0.93$, $95\%CI[-1.26, -0.60]$, $Z=5.49$, $P<0.05$; 糖化血红蛋白: $MD=-0.39$, $95\%CI[-0.54, -0.25]$, $Z=5.19$, $P<0.05$; 安全性分析: $RR=1.34$, $95\%CI[0.79, 2.30]$, $Z=1.08$, $P=0.28>0.05$, 不良事件及不良反应表现为轻度, 未报道严重不良反应。TSA: 对上述 5 项结局指标进行分析, 当前研究的样本量均超过期望信息量 (RIS), 说明研究结局提前得到肯定结论。对上述 5 项结局指标进行 GRADE 评价, 证据水平达到中高质量, 其中糖尿病发病率为高质量证据, 血糖指标为中质量证据, 进一步验证了中药复方干预糖尿病前期的疗效。结论: 现有证据表明, 中药复方在降低糖尿病的发病率, 提高糖尿病前期逆转率方面有明显优势, 且降低血糖指标, 尤其明显降低 OGTT 2 h 血糖 (0.93 mmol/L), 中药复方干预糖尿病前期具有较好的临床疗效及安全性。

[关键词] 糖尿病前期; 中药复方; 中药疗法; Meta 分析; 试验序贯分析; GRADE 评价

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 17-0021-11

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.17.004

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of the Efficacy and Safety of Chinese Herbal Compound Prescription in the Intervention of Prediabetes

LIN Xiaorou¹, WU Wenzhe², YANG Jiaqi¹, HUANG Xiaoling¹

1. Hangzhou Gongshu District Mishi Lane Street Community Health Service Center, Hangzhou Zhejiang 310005, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310005, China

Abstract: **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Chinese herbal compound prescription in the treatment of prediabetes. **Methods:** A computer search was conducted on 13 Chinese and English databases and clinical trial registration centers, and randomized controlled trials were included. The treatment group used Chinese herbal compound prescriptions, and the quality of the included literature was evaluated. Trial sequential analysis (TSA) and efficacy evaluation were conducted on the outcome indicators, and the GRADE system was used to evaluate the level of evidence. **Results:** A total of 22 RCT

[收稿日期] 2022-12-12

[修回日期] 2023-06-13

[基金项目] 浙江省“十三五”中医药重点专科建设项目 (浙卫办中医〔2019〕1号)

[作者简介] 林晓柔 (1989-), 女, 主治医师, E-mail: 420179195@qq.com。

[通信作者] 杨佳琦 (1962-), 男, 主任医师, 博士生导师, E-mail: yajiaqi@163.com。

trials were included, with a total sample size of 3 063 cases. Incidence rate of diabetes: $RR=0.52$, 95% CI [0.43, 0.62], $Z=7.20$, $P<0.05$. Prediabetes reversal rate: $RR=1.69$, 95% CI [1.50, 1.90], $Z=8.76$, $P<0.05$. Fasting blood glucose: $MD=-0.23$, 95% CI [-0.27, -0.19], $Z=10.78$, $P<0.05$. 2-hour blood glucose tolerance test (OGTT): $MD=-0.93$, 95% CI [-1.26, -0.60], $Z=5.49$, $P<0.05$. Hemoglobin: $MD=-0.39$, 95% CI [-0.54, -0.25], $Z=5.19$, $P<0.05$. Safety analysis: $RR=1.34$, 95% CI [0.79, 2.30], $Z=1.08$, $P=0.28>0.05$, adverse events and reactions were mild, and no serious adverse reactions were reported. TSA: Analysis of the above 5 outcome indicators showed that the sample size of the current study exceeded the required information size (RIS), indicating that the research outcome was positively concluded in advance. GRADE evaluation was conducted on the above five outcome indicators, and the level of evidence reached medium and high quality. Among them, the incidence rate of diabetes was high quality evidence, and the blood glucose index was medium quality evidence, which further verified the efficacy of Chinese herbal compound prescription in the intervention of prediabetes. **Conclusion:** The existing evidence shows that the Chinese herbal compound prescription has obvious advantages in reducing the incidence rate of diabetes and improving the reversion rate of prediabetes, and it also reduces the blood glucose indicators, especially the OGTT 2 h blood glucose (0.93 mmol/L). The Chinese herbal compound prescription intervention in prediabetes has good clinical efficacy and safety.

Keywords: Prediabetes; Chinese herbal compound prescription; Chinese medicine therapy; Meta-analysis; Trial sequential analysis; GRADE evaluation

据国际糖尿病联盟研究,我国糖尿患病人数以1.409亿位居世界第一^[1]。我国糖耐量降低(IGT)患病率分别为2010年50.1%和2013年35.7%^[2]。糖尿病前期如不经治疗,在4年内37%的糖尿病前期进展为糖尿病^[3]。糖尿病前期是糖尿病与健康之间的中间态,具有可逆性,是糖尿病未病先防的关键环节,本研究将探讨中药复方干预糖尿病前期的疗效及安全性,为临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 遵循PICOS原则,计算机检索CNKI、CBM、万方医学网、VIP、PubMed、Web of science、Embase、Medline、Cochrane图书馆等13个中英文数据库及中国、美国临床试验注册中心。中文检索主题词“糖尿病前期”加自由词包括“空腹血糖受损、糖调节受损、糖耐量异常、糖耐量减低”等,英文检索MESH主题词“Prediabetic State”加自由词“impaired glucose tolerance”等;干预方法检索“中药疗法”、“中医药”等;研究类型为随机对照试验。据数据库制定相应检索策略和检索式,检索时间为建库至最后一次检索时间2022年6月

5日。

1.2 纳入标准 符合糖尿病前期诊断标准;试验设计为随机对照研究(RCT);治疗组包含中药复方治疗,对照组无形式要求;所有纳入文献数据完整,结局指标包括糖尿病转归情况(糖尿病发病率、血糖逆转率)、空腹血糖、糖耐量试验(OGTT)2 h血糖、糖化血红蛋白等;Jadad量表评分 ≥ 4 分。

1.3 排除标准 不符合纳入标准;综述、动物实验、护理、针灸、功法等相关的文献;数据不完整、重复发表、数据重复;Jadad量表评分 < 4 分。

1.4 文献筛选及质量评价 由2名研究者独立完成文献筛选及质量评价,采用NoteExpress软件进行文献筛选,依据Cochrane 5.1风险偏倚评估工具及改良Jadad量表进行文献质量评估,若分歧则结合原始数据及相关临床知识讨论解决,由第3位研究者进行裁决。

1.5 提取资料 由2名研究者独立完成,并由第三者进行核对,包括①文献基本信息:题目、作者、期刊名称、发表年份;②原始研究基本特征:样本量、性别、年龄;③研究设计方案、治疗周期、结局指标、安全性等。

1.6 试验序贯分析(TSA) 采用 TSA^[4], 通过计算 Meta 分析期望信息量(RIS), 对 Meta 分析的结局指标进行样本量评估及疗效评定。

1.7 证据质量评级 应用 GRADE 系统^[5]推荐分级方法评价 Meta 分析证据质量, 从高到低以高质量、中等质量、低质量、极低质量 4 级划分证据质量等级。对纳入研究≥10 个的结局指标进行证据质量评定。

1.8 统计学方法 采用 RevMan5.3 进行统计分析, 等级资料采用 RR 比值合并效应量, 以 95%置信区间表示; 计量资料采用加权均数差(MD)合并效应量, 以 95%置信区间表示。异质性检验: 当 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$ 时, 异质性较小, 采用固定效应模型合并效应量; 当 $P\leq 0.1$, $I^2>50\%$ 时, 异质性较大, 采用随机效应模型。采用敏感性分析, 对异质性进行分析; 绘制漏斗图, 分析各研究是否存在发表偏倚。绘制森林图, 判断干预效应方向及效应, 当 $P<0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献纳入情况 见图 1、表 1。研究共检索文献

1 712 篇, 最终符合纳入标准 22 篇文献, 共 3 063 例患者, 其中治疗组 1 648 例和对照组 1 415 例, 11 篇文献纳入研究对象为 IGR(IFG 和 IGT)^[6-16], 10 篇文献纳入研究对象为 IGT^[17-27], 干预疗程 3 个月~2 年, 干预措施治疗组以中药复方联合生活方式为主, 对照组以生活方式干预为主。

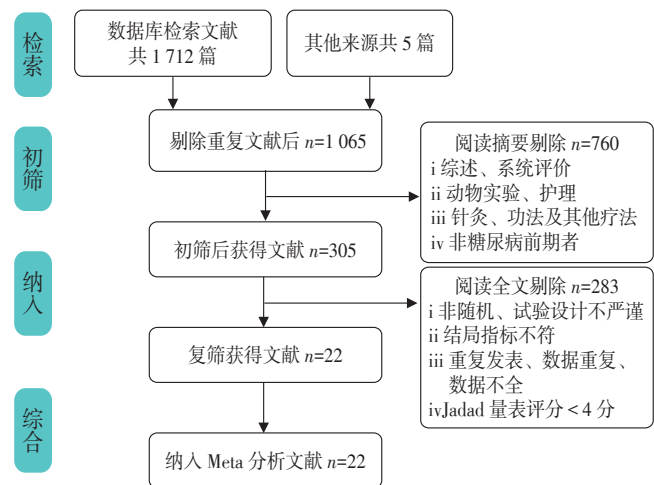


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本情况

文献	诊断	随机	总样本量		年龄(岁)		性别(M/F)		疗程	干预措施	辨证分型	结局指标	失访/退出
			T/C	T	C	T	C	(月)					T/C
SHI YL 2016	①	计算机随机非盲	34/31	47.1±7.1	49.9±7.2	17/17	14/17	3	JLD/LM 宣教	-	12345679	2/2	
HUANG YQ 2016	①	计算机随机非盲	67/67	52.02±8.6	51.05±9.25	31/29	35/25	24	TYP+LM/LM	-	123456	4/3	
SUN X 2015	②	计算机随机双盲多中心	182/180	55.49±8.61	53.49±8.85	90/92	82/98	12	JQJT+LM/P+LM	-	1249	13/18	
王强 2010	①	计算机随机双盲多中心	53/50	44	43	28/25	20/30	6	天芪降糖胶囊+LM/P+LM	气阴两虚兼热证	1234	0/0	
唐奇志 2007	①	随机数字表非盲	40/40	53.5±10.2	50.6±9.4	24/26	22/18	12	抑糖合剂+LM/LM	-	123456	2/1	
范冠杰 2004	①	随机数字表非盲	25/26	54.6±9.09	57.45±8.76	10/13	11/11	12	降糖补肾方+LM/LM	阴虚热盛或气阴两虚型	12456	2/4	
刘雯涓 2015	①	计算机随机非盲	52/49	49.68±11.31	47.93±11.82	24/25	23/21	3	津力达颗粒+LM/LM	气阴两虚型	12345689	3/5	
成金汉 2014	①	随机非盲	40/40	52.8±6.2	49.4±4.2	25/15	23/17	12	六味地黄丸+LM/LM	肾阴虚	124589	0/0	
莫小书 2020	③	随机数字表非盲	72/72	45.44	44.65	38/34	37/35	3	胰岛康Ⅱ号胶囊+LM/LM	六郁证	1234578	0/0	
闫小光 2013	③	计算机随机双盲多中心	360/120	53.63±10.29	52.54±10.52	135/217	43/74	3	糖耐康颗粒+LM/P+LM	热盛阴伤,气阴足证	12345689	33/7	
王兴涌 2018	③	随机数字表非盲	70/70	43.7±5.8	42.9±6.1	36/34	38/32	3	糖前平颗粒+LM/LM	脾虚痰湿瘀滞证	13456789	1/2	
魏燕 2009	①	随机双盲	30/30	51.7±5.69	52.6±6.1	15/15	14/16	6	天芪降糖胶囊+LM/P+LM	气阴两虚兼热证	12345678	0/0	
呼永河 2009	①	随机数字表非盲	50/50	52.68±11.09	53.24±10.72	34/16	30/20	24	稳糖颗粒胶囊+LM/ 阿卡波糖 50mg tid+LM	痰湿证	12456789	2/3	
杨洪志 2006	①	随机单盲	43/41	56.00±7.78	56.17±7.63	16/27	17/24	6	消渴康胶囊药/P	-	1245	0/0	
章红艳 2014	③	随机数字表非盲	43/43	55.8±11.6	56.9±12.1	26/17	24/19	6	益气化浊方+LM/ 阿卡波糖 50mg tid+LM	-	123456	0/0	
王玲 2011	①	随机数字表非盲	30/30	45.28±3.28	46.26±4.94	13/17	15/15	6	越鞠汤+LM/ 阿卡波糖 50mg tid+LM	气滞痰阻型	1234567	0/0	
安良毅 2015	②	随机数字表非盲	108/108	41.8±7.7	39.6±7.5	70/38	72/36	12	越鞠丸+LM/LM	-	1234569	11/13	
龚敏 2017	③	随机数字表非盲	130/130	46.1±8.8	45.9±8.6	64/66	61/69	12	知柏地黄丸+LM/LM	阴虚燥热型	1234578	22/17	

续表 1 纳入文献基本情况

文献	诊断	随机	总样本量		年龄(岁)		性别(M/F)		疗程	干预措施		辨证分型	结局指标	失访/退出
			T/C	T	C	T	C	(月)		T/C	T/C			
司玉臻 2010	①	随机数字表非盲	60/60	48.03±7.02	46.32±7.42	36/24	32/28	12	复康丸+LM/LM		肝郁脾虚,痰瘀互结证	12345678	0/0	
刘晨光 2013	①	随机数字表非盲	40/40	50.28±9.47	50.25±9.49	19/21	18/22	12	加味生脉散+LM/LM		气阴两虚	12345789	0/0	
朱妍 2010	①	随机双盲计算机	205/205	52.58±10.21	51.74±10.15	88/86	86/81	12	中药复方胶囊+LM/P+LM		-	12456789	31/38	
洪少东 2013	①	随机双盲计算机	29/31	44±9.3	43±10.1	10/19	10/21	24	天芪胶囊+LM/LM		-	1248	0/0	

注:①1999WHO;②2008ADA 指南;③《中国 2 型糖尿病防治指南》2007-2017,实际诊断标准为 1999WHO。LM:生活方式;P:安慰剂。T.中药复方组;C.对照组。1.空腹血糖;2. OGTT2 h 血糖;3.糖化血红蛋白;4.转归;5.血脂;6.胰岛功能;7. BMI;8. 中医证候;9. 安全性及不良反应

2.2 纳入文献质量评估

2.2.1 Cochrane 方法学质量评估 见图 2~3。纳入 22 篇文献,采用 Cochrane 进行方法学质量评估,其中有 5 篇文献达 7 分、1 篇文献达到 6 分、4 篇文献达到 5 分,属低度偏倚风险,文献质量较高,其

余的 12 篇文献均达到 4 分,属中度偏倚风险。9 篇文献采用计算机随机分组,11 篇采用随机数字表法,1 篇采用简单随机法,2 篇未提及详细随机方法,7 篇文献提及分配方案隐藏,7 篇文献采用盲法。

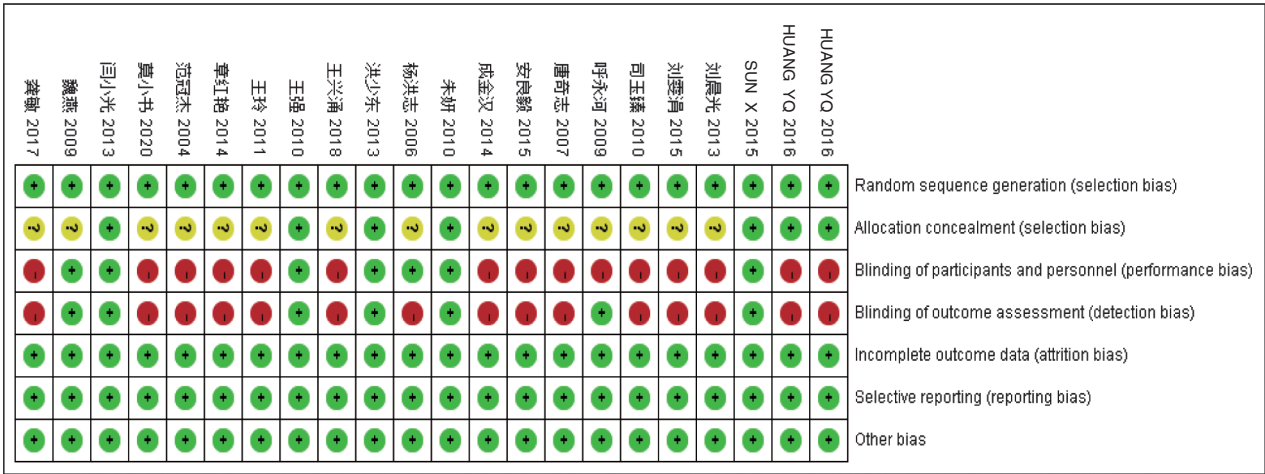


表2 Jadad 量表评分

作者	年份	随机	分配隐藏	盲法	失访与退出	总分
SUN X	2015	2	2	2	1	7
王强	2010	2	2	2	1	7
闫小光	2013	2	2	2	1	7
朱妍	2010	2	2	2	1	7
洪少东	2013	2	2	2	1	7
魏燕	2009	1	1	2	1	6
SHI Y L	2016	2	2	0	1	5
HUANG Y Q	2016	2	2	0	1	5
杨洪志	2006	1	1	2	1	5
唐奇志	2007	2	1	0	1	4
范冠杰	2004	2	1	0	1	4
刘雯涓	2015	2	1	0	1	4
成金汉	2014	2	1	0	1	4
莫小书	2020	2	1	0	1	4
王兴涌	2018	2	1	0	1	4
呼永河	2009	2	1	0	1	4
章红艳	2014	2	1	0	1	4
王玲	2011	2	1	0	1	4
安良毅	2015	2	1	0	1	4
龚敏	2017	2	1	0	1	4
司玉臻	2010	2	1	0	1	4
刘晨光	2013	2	1	0	1	4

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 糖尿病发病率 见图4。纳入22个文献，均报告了糖尿病发病率，共3 063例患者，其中中药复

方组1 648例和对照组1 415例。糖尿病发病例数分别为中药复方组145/1 468例和对照组279/1 415例，异质性检验： $P=0.52 > 0.01$ ， $I^2=0 < 50\%$ ，采用敏感性分析方法(影响分析)，逐个剔除单项研究，观察剩余研究的合并效应量与总效应量的差异，以效应量0.52为中线，逐个剔除研究后的效应量基本在总的效应量的95%CI[0.43, 0.62]之内，对总合并效应量影响不大，Meta分析结果的较为稳定，采用固定效应模型进行Meta分析。结果： $RR=0.52$ ，95%CI[0.43, 0.62]，且 $Z=7.20$ ， $P \leq 0.05$ ，差异具有统计学意义，提示治疗后糖尿病发病率中药复方组明显低于对照组。

2.3.2 糖尿病前期逆转率 见图5。纳入22个文献，均报道糖尿病前期血糖逆转率，经检验： $P < 0.1$ ， $I^2=68\% > 50\%$ ，存在显著异质性，采用敏感性分析，发现7篇样本量大小分布不均可能是异质性的主要原因，删除后研究结果效应量趋于稳定： $P=0.60 > 0.1$ ， $I^2=0 < 50\%$ ，采用固定效应模型合并效应量。 $RR=1.69$ ，95%CI[1.50, 1.90]，且 $Z=8.76$ ， $P \leq 0.05$ ，差异具有统计学意义，提示促进血糖逆转正常中药复方组优于对照组。

2.3.3 血糖指标

2.3.3.1 空腹血糖 见图6。20篇文献报道空腹血糖，经检验， $I^2=68\% > 50\%$ ， $P < 0.000 01$ ，存在显著异质性，采用敏感性分析后，发现4篇文献样本量

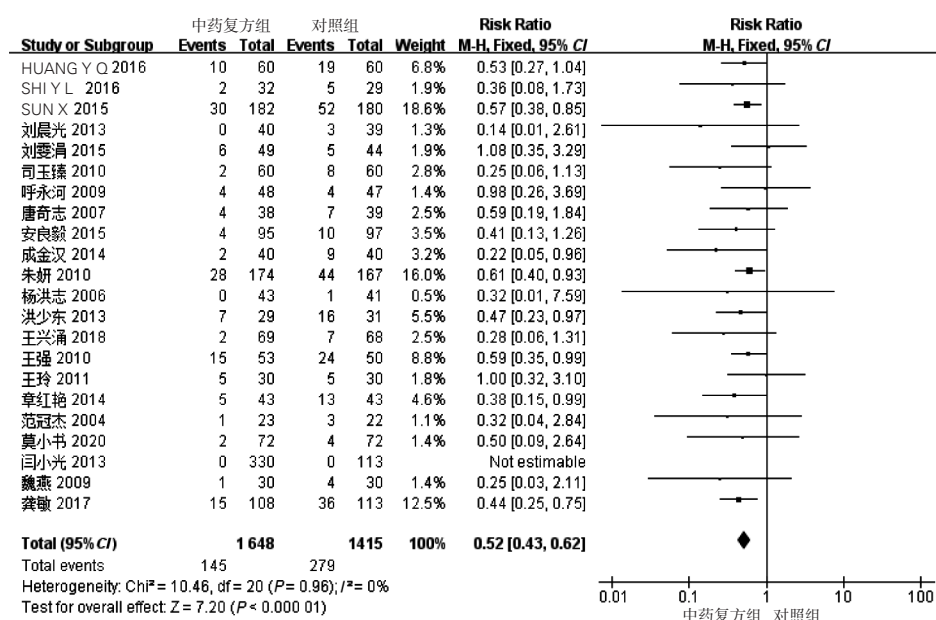


图4 糖尿病发病率森林图

较小,是异质性来源,剔除后最终纳入 16 篇文献, ($P=0.60>0.1$, 且 $I^2=0<50\%$), 选择固定效应模型进行 Meta 分析, 结果如下: $MD=-0.23$, $95\%CI[-$

$0.27, -0.19]$, 且 $Z=10.78$, $P<0.05$, 差异具有统计学意义, 治疗后中药复方组空腹血糖较对照组下降 0.23 mmol/L , 提示中药复方组疗效较对照组有一定优势。

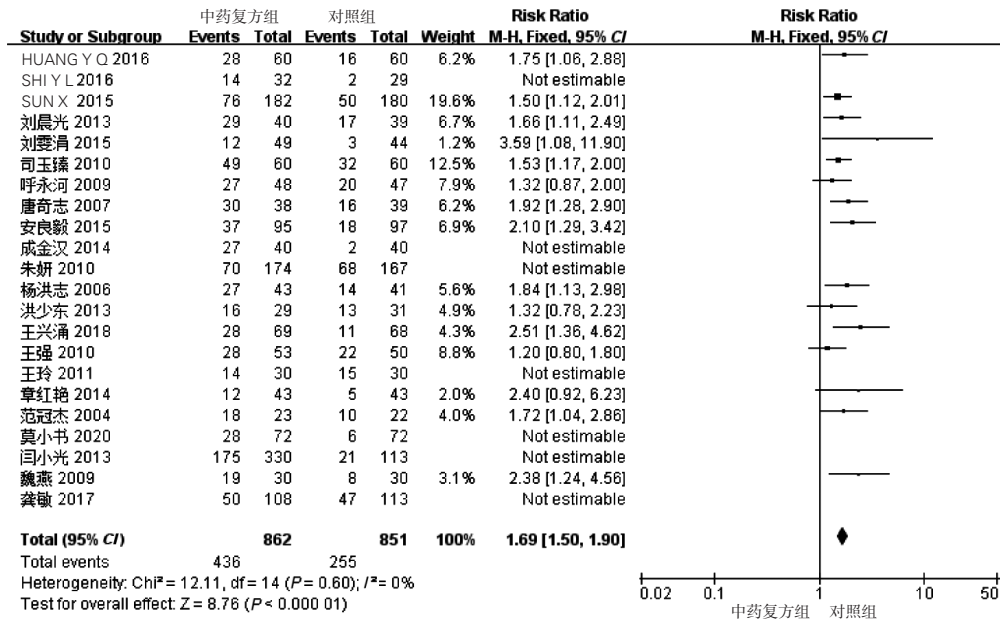


图5 糖尿病前期逆转化率森林图

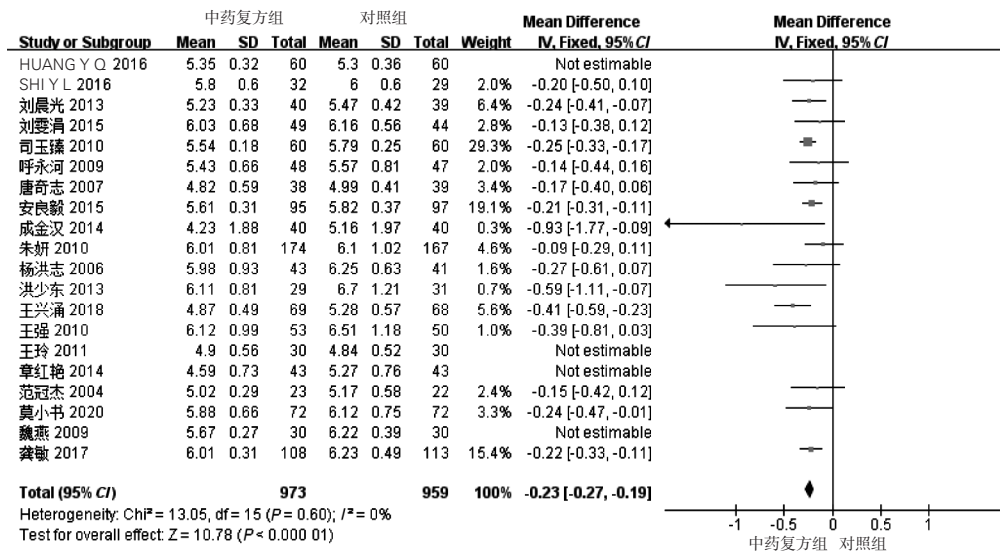


图6 空腹血糖森林图

2.3.3.2 OGTT 2 h 血糖 见图 7。17 篇文献报道餐后血糖, 经检验, $I^2=89\%>50\%$, 且 Q 检验 $P<0.1$, 提示研究存在显著异质性, 采用敏感性分析后, 未发现异质性来源, 采用随机效应模型进行

Meta 分析, 结果: $MD=-0.93$, $95\%CI[-1.26, -0.60]$, 且 $Z=5.49$, $P<0.05$, 差异有统计学意义, 治疗后中药复方组 OGTT 2 h 血糖较对照组下降 0.93 mmol/L , 提示中药复方组疗效优于对照组。

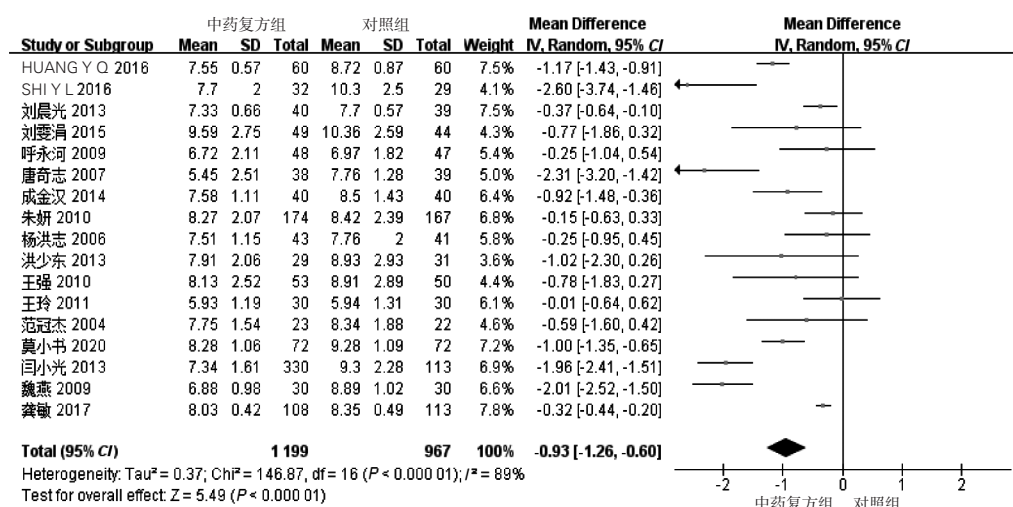


图7 OGTT2 h 血糖森林图

2.3.3.3 糖化血红蛋白 见图8。12篇文献报道糖化血红蛋白，经检验， $P=92\% > 50\%$ ，且Q检验 $P < 0.1$ ，存在显著异质性，采用敏感性分析后，各研究间仍存在异质性，选择随机效应进行Meta分析，结

果如下：MD=-0.39，95%CI[-0.54，-0.25]，且 $Z=5.19$ ， $P \leq 0.05$ ，差异有统计学意义，治疗后中药复方组糖化血红蛋白较对照组下降0.39 mmol/L，提示中药复方组疗效优于对照组。

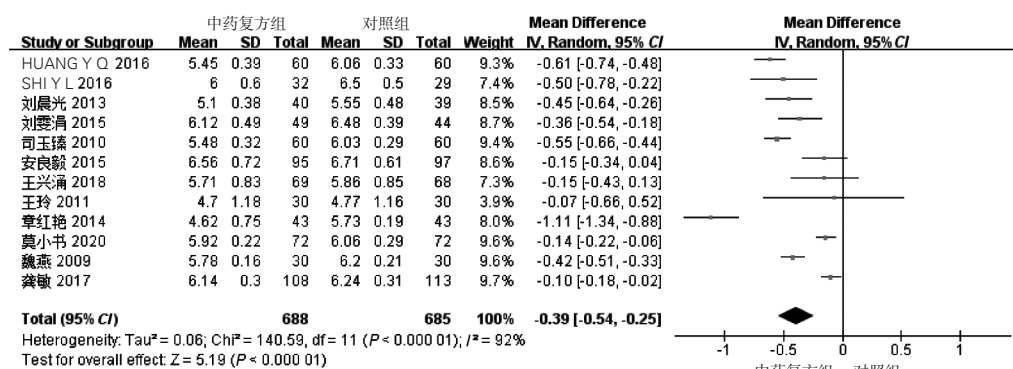


图8 糖化血红蛋白森林图

2.4 发表性偏倚检验 见图9~13。通过绘制漏斗图考察研究是否存在发表偏倚，糖尿病发病率、糖尿病前期逆转率、空腹血糖漏斗图分布均在置信区

间内，纳入发表偏倚较小，可接受；OGTT2 h 血糖、糖化血红蛋白纳入文献存在一定发表偏倚。

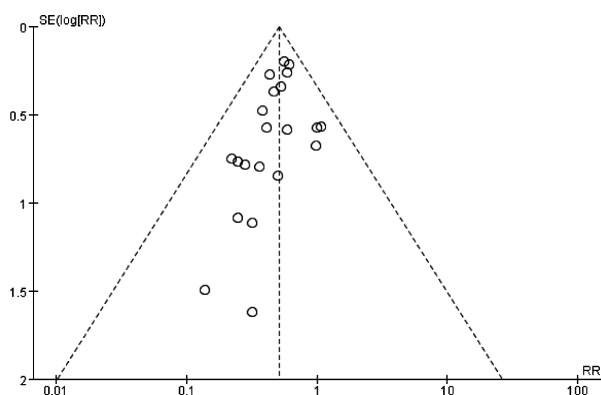


图9 糖尿病发病率漏斗图

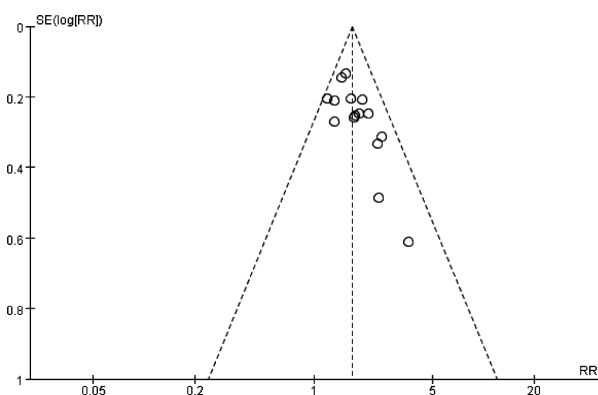


图10 糖尿病前期逆转率漏斗图

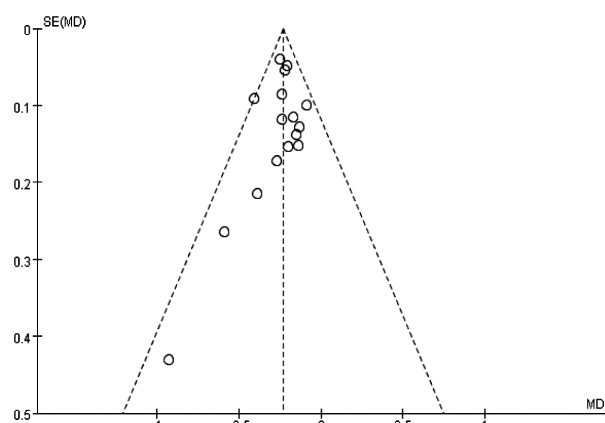


图 11 空腹血糖漏斗图

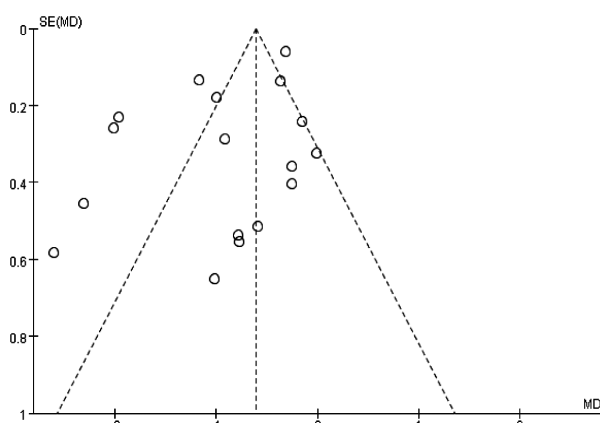


图 12 OGTT2 h 血糖漏斗图

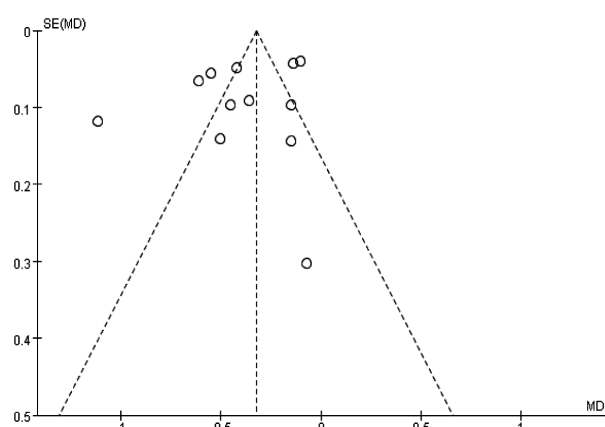


图 13 糖化血红蛋白漏斗图

2.5 安全性分析 见图 14、表 3。10 个文献报告了不良事件发生情况，中药复方组 33/935 例(2.89%)，对照组 19/686 例(2.13%)，经检验 $P=1.34 > 0.01$ ， $I^2=0 < 50\%$ ，采用固定效应模型合并效应量。其结果如图：RR=1.34，95% CI[0.79, 2.30]，且 $Z=1.08$ ， $P=0.28 > 0.05$ ，差异无统计学意义，提示不良反应的发生率中药复方组与对照组无显著差异。

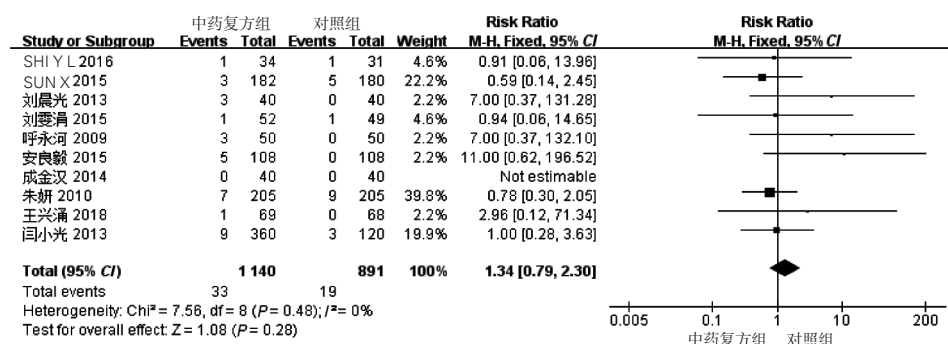


图 14 不良事件/反应发生森林图

表 3 不良事件/反应发生情况

文 献	不良事件/反应		表现
	中药复方组	对照组	
SUN X 2015	3	5	中药复方组 3 例包括急性肺炎、腹胀和尿量增加，尿蛋白定性(++)；对照组 5 例药物过敏(胃部不适)、头晕和胸痛、肾功能不全、消化道不适和头痛
SHI YL 2016	1	1	中药复方组 1 例腹泻，对照组 1 例恶心；治疗前后 2 组患者的肝肾功能检查结果均在正常范围，没有低血糖或其他严重的报告
刘雯涓 2015	1	1	中药复方组 1 例为消化道症状，对照组 1 例为低血糖反应，定义为轻度不良事件，未见中重度不良事件
成金汉 2014	0	0	观察过程中 2 组均无严重不良反应
闫小光 2013	9	3	用药后受试者生命体征平稳，部分病例出现实验室指标正常转异常现象；未报道具体症状表现

续表3 不良事件/反应发生情况

文 献	不良事件/反应		表现
	中药复方组	对照组	
王兴涌 2018	1	0	中药复方组 1 例恶心、腹胀。2 组治疗前后血、尿、便常规、心电图和肝、肾功能均未见异常
呼永河 2009	3	0	中药复方组 3 例(干咳 1 例, 面赤浮肿 1 例, 头昏欲睡 1 例), 2 组均未发现肝、肾功能损害
安良毅 2015	5	0	中药复方组 5 例: 恶心纳差 2 例、肠鸣轻度腹泻 1 例、纳差 2 例; 2 组治疗前后血常规、肝肾功能、心电图等未见明显异常
刘晨光 2013	3	0	中药复方组 3 例厌食; 2 组治疗前后理化指标未见异常
朱妍 2010	7	9	消化化道症状(13 例), 体质量下降(1 例), 外阴肿痛痒(1 例), 另有 1 例在消化道症状同时伴发皮疹

2.6 TSA 见图 15~19。对糖尿病发病率、血糖逆转率、血糖指标等 5 项结局指标进行序贯分析, 设定 I 类错误概率 $\alpha=0.05$, II 类错误概率 $\beta=0.1$, 样本量为期望信息值(RIS), 由 Meta 分析的结果设置相对危险度减少率(RRR)和对照组阴性事件发生率, 进行序贯分析。5 项结局指标的研究结果 Z

曲线(Z curve)均与传统界值线(Z 值=1.96)相交, 样本量越过传统界值, 和 RIS 界值相交, 说明研究结局提前得到肯定结论, 与上述 Meta 分析结果一致, 因此, 与对照组相比, 中药复方组可降低糖尿病的发病率、提高糖尿病前期血糖逆转率、降低空腹血糖、OGTT 2 h 血糖、糖化血红蛋白。

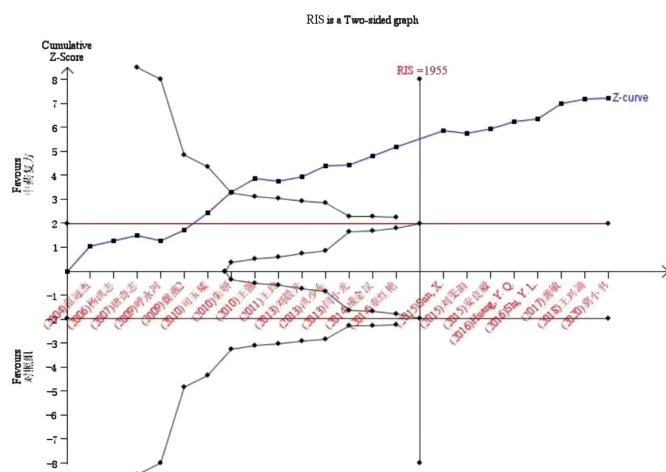


图 15 糖尿病发病率的 TSA 图

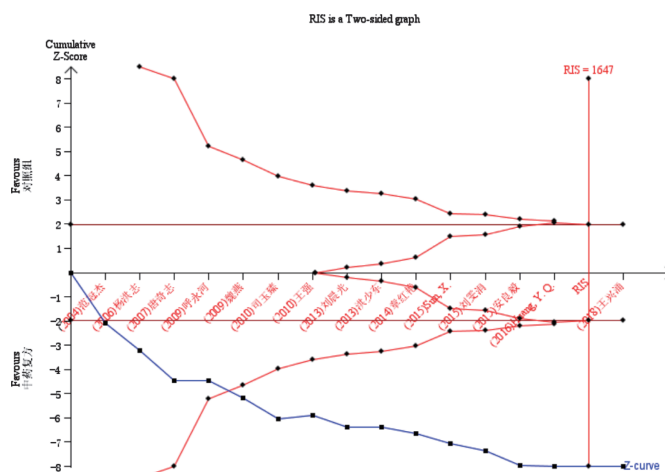


图 16 糖尿病前期逆转率的 TSA 图

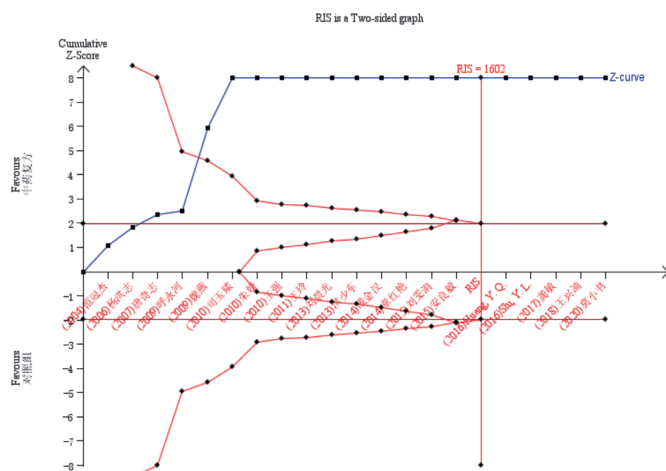


图 17 空腹血糖的 TSA 图

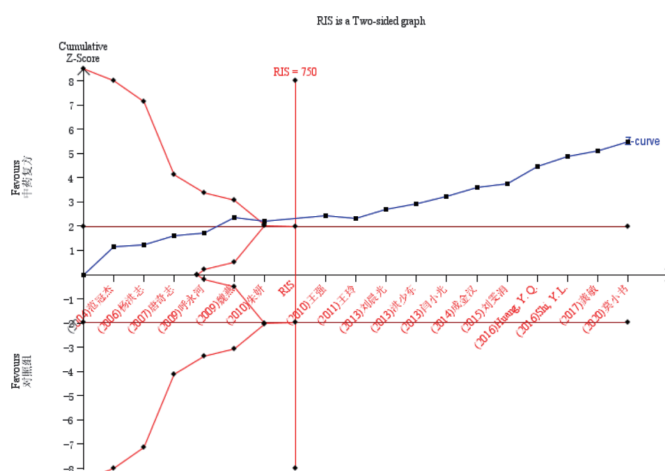


图 18 OGTT 2h 血糖的 TSA 图

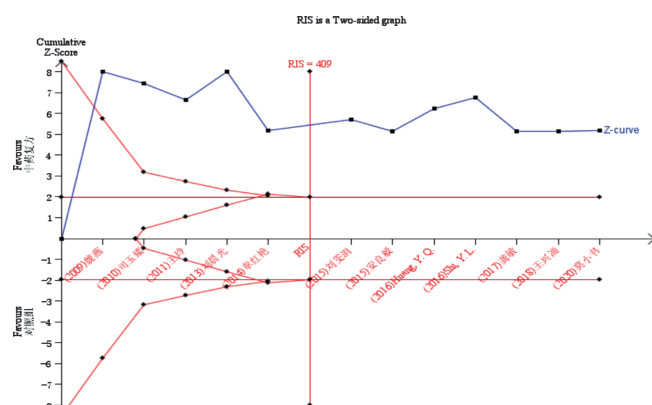


图 19 糖化血红蛋白的 TSA 图

2.7 GRADE 评价 见表 4。对上述 5 项结局指标进行 GRADE 评价，其中糖尿病发病率为高质量证据，其余为中等质量证据。从研究的局限性、研究结果的不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚、证据质量升级 6 方面进行 GRADE 评价，5 项结局指标中

①局限性：纳入文献部分盲法缺失及分配隐藏不充分，所有指标在局限性方面均降一级。②不一致性：纳入研究糖尿病发病率这一结局指标不存在明显异质性，不降级，糖尿病前期逆转率、空腹血糖存在异质性，经敏感性分析，剔除样本量权重较大及较小的研究后研究结果稳定，不予降级，说明样本量分布大小不均可能高估或低估研究结果，是异质性的主要因素。OGTT 2 h 血糖、糖化血红蛋白两结局指标异质性考虑临床中药复方辨证组方及剂型差异，故不予降级。③间接性：5 项结局指标均为直接指标，故不降级。④不精确性：5 项结局指标据为客观指标，不予降级。⑤发表偏倚：发表偏倚本研究存在一定发表偏倚，但在研究局限性方面均予降级，故本项不降级。⑥证据质量升级：在糖尿病发病率中 13 个文献研究 $RR < 0.5$ ，研究结果效应放大，故予升一级。

表 4 GRADE 评价

结局指标	证据评价						发表偏倚	证据质量升级因素	样本量		效应量	总体质量
	文献数量	研究类型	局限性	不一致性	间接性	不精确性			中药复方组	对照组		
糖尿病发病率	22	RCT ^①	有 ^①	无	无	无	无	有 ^②	1 684	1 415	$RR=0.52(0.43, 0.62)$	⊕⊕⊕⊕高
糖尿病前期逆转率	15	RCT	有 ^①	无	无	无	无	无	862	851	$RR=1.69(1.50, 1.90)$	⊕⊕⊕⊙中
空腹血糖	16	RCT	有 ^①	无	无	无	无	无	973	959	$MD=-0.23(-0.27, -0.19)$	⊕⊕⊕⊙中
OGTT 2 h 血糖	17	RCT	有 ^①	无	无	无	无	无	1 199	976	$MD=-0.93(-1.26, -0.60)$	⊕⊕⊕⊙中
糖化血红蛋白	12	RCT	有 ^①	无	无	无	无	无	688	685	$MD=-0.39(-0.54, -0.25)$	⊕⊕⊕⊙中

注：①分配隐藏不充分，部分研究盲法缺失；②13 个研究效应量 $RR < 0.5$ ，研究结果效应放大，升一级

3 讨论

糖尿病前期作为糖尿病发展的关键阶段，未病先防具有重要意义，目前对糖尿病前期进行干预包括非药物疗法和药物疗法。国内外大型研究表明：生活方式干预(包括饮食和运动)可延缓糖尿病前期进展为糖尿病，降低糖尿病发病率 20%~50%，是经济有效的非药物疗法，但不同地区的饮食习惯、运动方式及强度标准难以统一，长期坚持存在困难，同时在生活方式干预后，仍有近半数的糖尿病前期进展为糖尿病，因此药物干预不失为有效且稳定的治疗方式，2008 美国糖尿病协会(ADA)指南提出除了生活方式干预外，同时合并空腹血糖调节受损(IFG)和糖耐量减退(TGT)者伴高危因素者可考虑二甲双胍药治疗，但其疗效仅达到生活干预的一半，且由于胃肠道不良反应、患者顾虑等原因临床

并不广泛应用^[28-29]。既往研究提示，中药干预明显降低糖尿病的发病率、提高糖尿病前期的逆转率、降低血糖，改善糖尿病前期患者胰岛素抵抗及胰岛素水平、血脂代谢等^[30-33]。基于辨证论治的传统中药疗法，注重君臣佐使的配伍，通过中药复方的形式，将疗效发挥到极大效应，现代药理学研究表明，中药复方具有多成分、多靶点、多途径、综合作用等特点^[33]，具有较好的临床前景。

通过汇总及分析中药复方干预糖尿病前期的中高质量 RCT 文献，结果显示中药复方组在降低糖尿病前期进展为糖尿病的发病率，提高糖尿病前期血糖逆转率方面有明显优势，降低血糖指标，尤其大幅度降低 OGTT 2 h 血糖。对以上 5 项结局指标进行 TSA 分析，当前研究的样本量均超过期望信息量 RIS，表明当前样本量，足以得出疗效切确的肯定结

论。GRADE 评价达到中高质量,进一步验证了中药复方干预糖尿病前期的疗效。安全性方面,治疗组与对照组无显著差异,症状表现均为轻度,未报道严重不良反应。

研究的局限性:文献检索为中英文文献,未检索出灰色及阴性发表结果,可能存在研究效应夸大;所纳入文献及注册的研究均为中国地区的临床试验,研究人群较单一,无法覆盖所有群体;中药复方采用的剂型包括胶囊、合剂、颗粒剂、片剂、汤药难以做到完全盲法,不同剂型、辨证论治,可能存在临床异质性;纳入研究文献最长干预周期为2年,中位数为1年,大于2年的长期临床疗效有待验证;本研究样本量大于200,且多中心的文献仅有4篇,尽管目前结局指标提示肯定疗效,但受纳入文献的整体水平限制,仍需进一步大型、多中心、长期随访研究加以验证。

综上所述,中药复方干预糖尿病前期有一定疗效,安全性较好,可结合临床使用。

[参考文献]

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109-119.
- [2] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [3] KNOWLER W C, BARRETT-CONNOR E, FOWLER S E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.
- [4] 翁鸿, 李胜, 曾宪涛, 等. 试验序贯分析软件在Meta分析中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(5): 604-611.
- [5] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.
- [6] 莫小书, 周月红, 廖尚上, 等. 六郁同治法组方胰岛康Ⅱ号治疗肥胖型糖尿病前期临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(12): 61-64.
- [7] 王兴涌, 许美玲. 糖前平颗粒治疗糖尿病前期人群临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(9): 26-30.
- [8] 龚敏, 刘蔚, 邹丽妍, 等. 知柏地黄丸对糖尿病前期阴虚燥热证人群干预的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1297-1300.
- [9] HUANG Y Q, YANG Q F, WANG H, et al. Long-term clinical effect of Tangyiping Granules on patients with impaired glucose tolerance[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(9): 653-659.
- [10] SUN X, GUO L, SHANG H, et al. The cost-effectiveness analysis of JinQi Jiangtang tablets for the treatment on prediabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter design[J]. Trials, 2015, 16: 496.
- [11] 刘雯涓. 津力达颗粒干预气阴两虚型糖调节受损者的疗效研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [12] 安良毅, 韦海涛, 张相珍, 等. 越鞠丸口服用于糖尿病前期患者“治未病”的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(4): 429-431.
- [13] 章红艳. 益气化浊中药与阿卡波糖干预糖尿病前期对比研究[J]. 海峡药学, 2014, 26(10): 86-89.
- [14] SHI Y L, LIU W J, ZHANG X F, et al. Effect of Chinese Herbal Medicine Jinlida Granule in Treatment of Patients with Impaired Glucose Tolerance[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(19): 2281-2286.
- [15] 刘晨光. 中药加味生脉散对葡萄糖耐量减低患者的临床干预研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [16] 呼永河. 稳糖颗粒治疗糖耐量减低48例临床观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 609-612.
- [17] 成金汉. 六味地黄丸与干预生活方式治疗糖耐量异常随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(11): 31-34.
- [18] 洪少东, 郝建军, 周忠敬, 等. 中药联合生活方式干预治疗糖耐量异常的临床研究[J]. 中外医疗, 2013, 32(21): 115-116.
- [19] 闫小光. 糖耐康干预糖耐量异常的临床研究和部分作用机制探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [20] 王玲, 李伟. 越鞠汤加减治疗气滞痰阻型糖耐量减低患者临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(3): 205-208.
- [21] 朱妍. 中药联合生活方式对IGT人群转化率的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [22] 王强. 北京社区103例糖耐量低减(IGT)患者中医综合干预研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [23] 司玉臻. 中药干预糖耐量减低的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [24] 魏燕. 天芪降糖胶囊干预糖耐量减退的临床观察[D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
- [25] 唐奇志, 廖志山, 冯妙坚, 等. 健脾滋肾活血法干预糖耐量低减38例临床研究[J]. 新中医, 2007, 39(9): 88-90.
- [26] 杨洪志, 耿建国. 消渴康胶囊对糖调节受损患者预后转归影响的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(6): 354-356.
- [27] 范冠杰, 罗广波, 覃美琳, 等. 降糖补肾方对糖耐量低减患者干预治疗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(4): 317-320.
- [28] TUSO P. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease[J]. Perm J, 2014, 18(3): 88-93.
- [29] LI G, ZHANG P, WANG J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study[J]. Lancet, 2008, 371(9626): 1783-1789.
- [30] 蔡静, 董丽娜, 赵志刚, 等. 津力达颗粒对糖尿病前期胰岛素抵抗的临床疗效研究[J]. 河北中医药学报, 2017, 32(3): 32-33.
- [31] 贺群慧, 黄斌. 基于文献研究健脾疏肝法对糖尿病前期患者疗效的Meta分析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(34): 121-125.
- [32] 李翔, 李喜香, 刘军刚. 中西药联用治疗糖尿病前期疗效和安全性的Meta分析[J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 72-78.
- [33] 赵谧, 肖新华. 糖尿病前期人群早期干预治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(11): 186-189.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)