

青钱柳治疗 2 型糖尿病有效性 Meta 分析

赵素霞¹ 金振辉² 皮林君³ 李亚金³ 王景霞^{2*}

1. 京东誉美中西医结合肾病医院 河北廊坊 065201

2. 北京中医药大学 北京 100029

3. 乌鲁木齐医科大学 乌鲁木齐 830011

摘要: 目的: 探讨青钱柳治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的有效性。方法: 检索 Pubmed, 万方, CNKI 等数据库 (建库至 2020 年 3 月 14 日), 纳入青钱柳治疗 T2DM 的动物实验随机对照试验 (RCT), 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具, Stata14 进行 Meta 分析。结果: 共纳入 7 篇 RCT。Meta 分析结果显示, 青钱柳可提高胰岛素水平 [WMD=0.99, 95%CI[0.28,1.70], p=0.006], 升高 HDL 含量 [WMD=-1.29, 95%CI[-1.85,-0.72], p=0.000], 降低 TC 含量 [WMD=1.57, 95%CI[1.09,2.05], p=0.000]、TG 含量 [WMD=1.85, 95%CI[0.91,2.79], p=0.000]、LDL 含量 [WMD=1.34, 95%CI[0.43,2.24], p=0.004]。结论: 青钱柳可改善 T2DM 代谢指标, 但需更高质量研究验证。

关键词: 青钱柳; 2 型糖尿病; Meta 分析; 有效性; 治疗

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病^[1]。我国患病人数比例高达 11.6%, 现阶段, 普遍认为 2 型糖尿病主要的发病机制为胰岛素分泌相对不足和胰岛素抵抗^[2]。目前口服降糖药存在诸多副作用。近年研究发现青钱柳叶含有多种活性物质, 具有降糖、降脂等作用^[3]。本研究通过 Meta 分析评价青钱柳治疗 T2DM 的有效性。

1 资料方法

1.1 研究对象

实验动物为 SPF 级 SD 大鼠或者 Wistar 大鼠, 体重范围为 130 ~ 300g。

1.2 干预措施

模型组采用链脲佐菌素诱导糖尿病造模, 治疗组于建模后给予青钱柳或其提取物治疗, 给药方式未予限定。

1.3 方案设计

采用非盲法的随机对照试验。

1.4 结局指标

以①血糖 ②空腹胰岛素 ③体重 ④血脂四项: 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 作为结局指标。

1.5 纳入与排除标准

纳入: 链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠模型; 青钱柳单药干预;

排除: 非 T2DM 研究; 非 T2DM 研究; 数据不全; 临床研究。

1.6 文献检索

检索 Pubmed, 万方, CNKI 等数据库 (建库至 2020 年 3 月 14 日)。中英文检索词: "青钱柳"/"Cyclocarya paliurus"、"糖尿病"/"diabetes"、"随机对照"/"RCT"。

1.7 数据提取与质量评价

由 2 名研究者独立提取数据并采用 Cochrane 手册评估偏倚风险。使用 Stata14 软件, 连续变量采用均数差及 95% 置信区间分析, 异质性大时 ($I^2 \geq 50\%$) 用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果

初检 146 篇, 去重后 128 篇, 最终纳入 7 篇 RCT (含 6 篇中文, 1 篇英文)。文献检索流程见图 1。

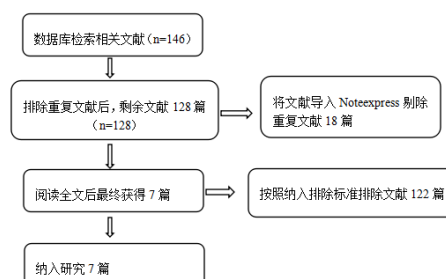


图 1 文献检索结果

2.2 数据提取结果

将纳入文献的年份,作者,对照组及治疗组的干预措施,治疗周期和结局指标进行提取。详见表 1。

表 1 文献数据提取情况

文献		干预措施		治疗周期	结局指标
		对照组	治疗组		
姚骏凯 2019	10/10	0.9% 氯化钠	青钱柳水提物	4 周	①②
陈旺 2018	15/15	无菌水	青钱柳水提液	12 周	①③
姚骏凯 2018	10/10	无菌水	青钱柳水提物	4 周	①②③
姚骏凯 2018	10/10	0.9% 氯化钠	青钱柳水提物	4 周	③
扶丽君 2017	10/10	蒸馏水	青钱柳水提物	4 周	②
龙伟清 2015	10/10	蒸馏水	青钱柳水提物	6 周	①②
Wang Qing 2013	10/10	蒸馏水	青钱柳水提物 灌胃	8 周	③

①血糖 ②胰岛素水平 ③血脂四项:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)

2.3 评价结果

风险偏倚评估结果:纳入的 7 篇研究[4,5,6,7,8,9,10]中:

(1) 随机序列生成均明确描述分组方法(低风险);(2) 随机分配方案隐藏均未提及(风险不明确);(3) 动物与实验人员盲法均未报告(风险不明确);(4) 结局评价者因采用客观指标且设置对照组(低风险);(5) 所有研究数据完整无脱落(低风险);(6) 研究方案均未注册(选择性报告风险不明确);(7) 未发现其他显著偏倚来源(风险不明确)。详见图 2。

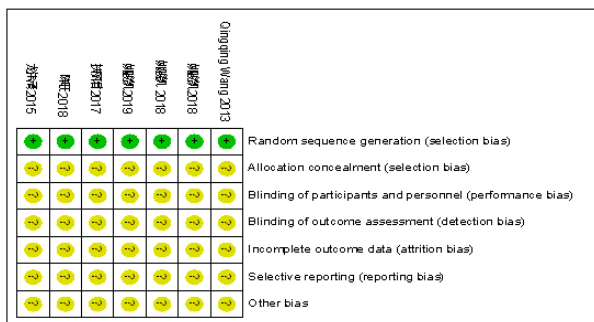


图 2 风险偏倚圆点图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 血糖

文献报告中含有血糖治疗前后对比数据的文献共有 6 篇[4,5,6,7,8,9], 异质性检验得得 $I^2=49.3\%$, $P=0.079$ ($P<0.1$, $I^2<50\%$), 提示存在统计学异质性, 进行敏感性分析, 得知异质性来源较多, 故仅做描述性分析。文献 6、7、8、

9、10、11 的治疗组血糖均差变化为 21.47、14.18、23.47、23.1、16.76、18.59; 变化值标准差为 4.34、4.64、9.56、2.46、7.64、2.95。模型组血糖变化值均差为 26.26、23.21、29.8、26.65、19.59、23.95; 变化值标准差为 1.92、3.05、3.62、4.1、2.66、2.70。结果表明, 青钱柳水提物对降低血糖水平有明显的治疗效果。结果见图 3。

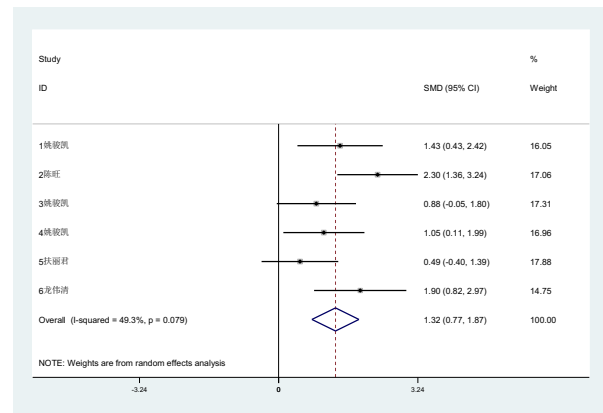


图 3 治疗后两组血糖比较森林图

2.4.2 胰岛素水平

文献报告中含有胰岛素水平治疗前后对比数据的文献共有 4 篇[4,6,8,9]。异质性检验显示显著统计学异质性 ($I^2=64.9\%$, $p=0.036$)。经敏感性分析, 剔除文献 11 后异质性显著降低 ($I^2=40.3\%$, $p=0.187$), 符合同质性假设 ($I^2<50\%$ 且 $p>0.1$)。最终合并加权均数差 $WMD=0.99$, $95\%CI[0.28,1.70]$, $Z=2.74$, $p=0.006$ ($p<0.05$), 差异有统计学意义, 提示结果在 95% CI 内具有统计学意义。结果见图 4。

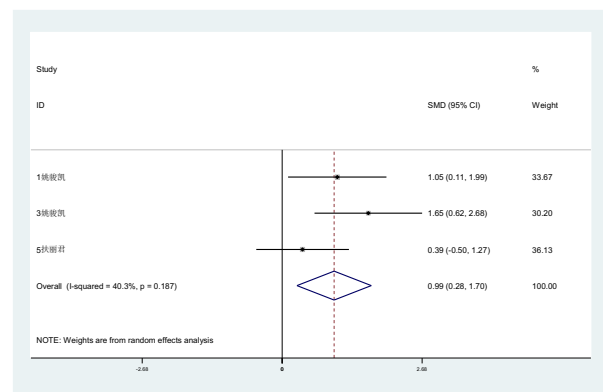


图 4 治疗后两组胰岛素水平比较森林图

2.4.3 血脂四项分析

TC: 文献报告中含有 TC 治疗前后对比数据的文献共有 4 篇[5,6,7,10]。异质性检验显示统计学差异较小

($I^2=0.0\%$, $p=0.795$)，最终合并加权均数差 $WMD=1.57$ ， $95\%CI[1.09,2.05]$ ， $Z=6.42$ ， $p=0.000$ ($p<0.05$)，提示结果在 95% CI 内具有统计学意义，表明治疗组较模型组差异具有统计学意义。结果详见图 6。

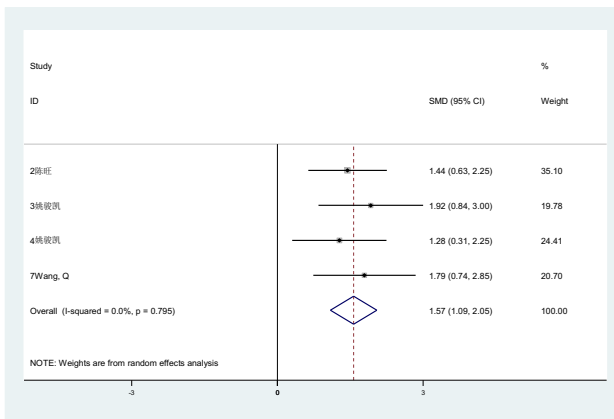


图 6 治疗后两组 TC 比较森林图

TG：文献报告中含有 TC 治疗前后对比数据的文献共有 4 篇^[5,6,7,10]。异质性检验显示高度统计学异质性 ($I^2=69.9\%$ ， $p=0.019$)，认为统计学差异较大，经敏感性分析发现异质性来源较多无法剔除，故采用随机效应模型合并数据。结果显示治疗组较模型组的加权均数差 $WMD=1.85$ ， $95\%CI[0.91,2.79]$ ， $Z=3.86$ ， $p=0.000$ ($p<0.05$)，表明治疗组较模型组具有统计学意义。结果详见图 7。

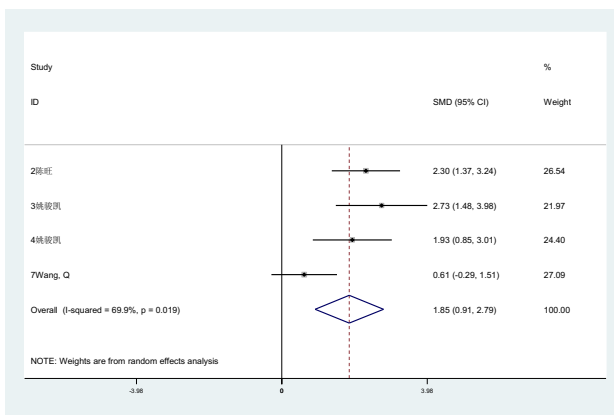


图 7 治疗后两组 TG 指标比较森林图

HDL：文献报告中含有 HDL 治疗前后对比数据的文献共有 4 篇^[5,6,7,10]。异质性检验显示统计学差异较大 ($I^2=88.9\%$ ， $p=0.000$)，经敏感性分析异质性，剔除文献 7，异质性检验 $I^2=0.0\%$ ， $p=0.479$ ($p>0.1$ ， $I^2<50\%$)，提示统计学异质性较小，可直接进行数据分析。得 $WMD=-1.29$ ， $95\%CI[-1.85,-0.72]$ ， $Z=4.47$ ， $p=0.000$ ($p<0.05$)，差异有统计学意义，提

示结果在 95% CI 内具有统计学意义。说明青钱柳水提取物对于提高 HDL 指标水平具有较好的效果。具体结果见图 8。

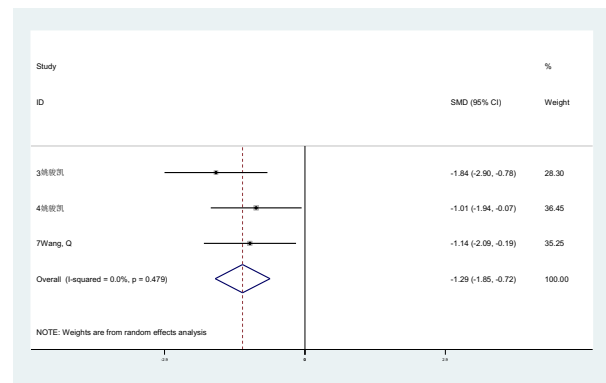


图 8 治疗后两组 HDL 指标比较森林图

LDL：文献报告中含有 HDL 治疗前后对比数据的文献共有 4 篇^[5,6,7,10]。异质性检验显示统计学差异较大 ($I^2=72.2\%$ ， $p=0.013$) 经敏感性分析异质性来源较多无法剔除，故采用随机效应模型合并数据，得 $WMD=1.34$ ， $95\%CI[0.43,2.24]$ ， $Z=2.89$ ， $p=0.004$ ($p<0.05$)，表明治疗组与模型组相比具有统计学意义。具体结果见图 9。

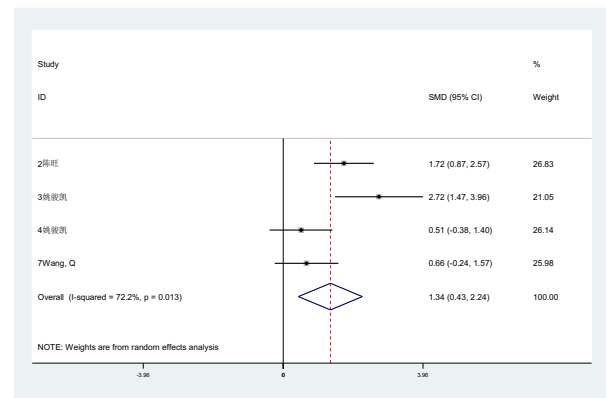


图 9 治疗后两组 LDL 指标比较森林图

3 讨论

近年，在全球范围内糖尿病呈现流行趋势，患病总人数逐年增多。目前，口服降糖药物是普遍运用的治疗方法，其药物包括磺酰脲类、双胍类、磺胺类等^[11]。上述药物虽可显著的降低血糖，但长期服用会出现腹泻、腹胀、恶心等一系列副作用^[12]。近年研究显示^[13]，中草药具有多成分、多靶点、多疗效的特点，降糖降脂的同时，还显著抑制胰腺细胞凋亡，缓解胰岛素抵抗。在中医药理论的指导下，研究中草药在 2 型糖尿病治疗中的临床运用，已经成为当下的研究热点。

青钱柳是我国特有珍稀树种资源,在我国民间常常用其叶片做别样茶,有健康保健的作用。根据《中华本草》记载青钱柳叶具有“清热解毒,生津止渴”的功效^[14]。文献研究发现,青钱柳叶茶在我国南方多个省份饮用历史十分悠久,长期用于消渴病患者的辅助治疗^[15]。现代药理学研究显示,青钱柳可通过缓解胰腺细胞损伤,提高胰岛素的含量,降低血糖。对胰腺细胞发生大面积凋亡的模型小鼠给予青钱柳水提取物干预治疗后显著的降低血糖,抑制 Bax、Bcl-2 等凋亡蛋白的表达,缓解胰腺 β 细胞凋亡^[16];沈兵等^[17]利用青钱柳叶水提取物进行体外实验,发现其具有抑制葡萄糖苷酶活性的作用。近年动物实验表明,青钱柳能够有效调节血脂代谢紊乱,降低 2 型糖尿病模型大鼠血清中的 TC、TG、LDL 的含量,提高 HDL 的含量,缓解机体代谢紊乱^[18];青钱柳可通过缓解糖尿病大鼠氧化应激状态,保护胰腺细胞,从而发挥治疗 2 型糖尿病的目的^[19]。

纳入的 7 项研究分析表明,青钱柳能有效治疗 2 型糖尿病。其可显著降低血糖、提高胰岛素水平。在血脂方面,青钱柳显著降低 TC、TG、LDL 并升高 HDL,有效改善脂代谢紊乱。

本研究纳入 7 项随机对照试验(RCT)表明,青钱柳及其提取物能有效治疗 2 型糖尿病,为临床应用提供了实验依据。但存在局限性:未实施盲法与分配隐藏;纳入研究样本量小,且缺乏不良反应数据,无法评估安全性。

综上所述,青钱柳及其有效提取物在对 2 型糖尿病有较好的治疗效果,能够抑制其发生发展,有效改善发展程度,为中药青钱柳的临床应用提供了理论依据。但受限于纳入文献质量异质性、样本量不足及研究方法学局限(如随机化报告不完整),结果可能存在偏倚风险。未来需通过以下改进增强证据强度:①扩大高质量 RCT 研究样本量;②规范盲法与随机分配方案实施;③开展多中心大样本临床试验,为青钱柳疗效提供更可靠的循证支持。

参考文献:

- [1] 许曼音. 糖尿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社.2003:136.
- [2] 迟家敏主编. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社.2015.
- [3] Xie J H, Dong C J, Nie S P, et al. Extraction, chemical composition and antioxidant activity of flavonoids from *Cyclocarya*

paliurus (Batal.) Iljinskaja leaves[J]. Food Chem,2015,186:97-105.

[4] 姚骏凯,高学敏,李伟等. 青钱柳叶对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 INsR/IRS1/PI3K/GLUT4 通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(01):86-90.

[5] 陈旺,张礼行,陈小雪等. 贵州青钱柳对 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂的影响[J]. 世界中医药,2018,13(10):2590-2594.

[6] 姚骏凯,高学敏,王景霞等. 青钱柳对 T2D 胰岛素抵抗大鼠肝脏氧化应激、炎症反应及 FAS/IRS1 的影响[J]. 环球中医药,2018,11(10):1497-1503.

[7] 姚骏凯,高学敏,王景霞等. 青钱柳叶对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(07):3138-3142.

[8] 扶丽君,胡明华,尹西拳等. 青钱柳叶对糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中成药,2017,39(06):1134-1138.

[9] 龙伟清,彭永健,何晓敏等. 青钱柳叶提取物对 2 型糖尿病模型大鼠的治疗作用[J]. 中药材,2015,38(11):2386-2389.

[10] Wang Qingqing, Jiang Cuihua, Fang Shengzuo. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of ethanol and aqueous extracts of *Cyclocarya paliurus* leaves in type 2 diabetic rats.[J]. Journal of ethnopharmacology,2013,150(3).

[11] 迟家敏主编. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社.2015

[12] Wang Y, La X, Tian C, et al. Effects of Modified Sanzi Yangqin Decoction on Tyrosine Phosphorylation of IRS-1 in Skeletal Muscle of Type 2 Diabetic Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2018,2018:7092140.

[13] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease: Evidence and Potential Mechanisms[J]. J Am Coll Cardiol,2017,69(24):2952-2966

[14] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草:精选本[M]. 上海科学技术出版社,1998.

[15] 何春年,彭勇,肖伟等. 青钱柳神茶的应用历史与研究现状[J]. 中国现代中药,2012(05):62-68.

[16] Xiao H T, Wen B, Ning Z W, et al. *Cyclocarya paliurus* tea leaves enhances pancreatic beta cell preservation through

inhibition of apoptosis[J]. Sci Rep,2017,7(1):9155.

[17] 沈兵, 赵巍, 欧文斌等. 青钱柳中 α -葡萄糖苷酶抑制剂的研究 [J]. 浙江大学学报 (农业与生命科学版), 2014(03):275-280.

[18] Yang Z, Zhao J, Wang J, et al. Effects of Cyclocarya paliurus polysaccharide on lipid metabolism-related genes DNA methylation in rats[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 123:343-349.

[19] Wang X, Li W, Kong D. Cyclocarya paliurus extract

alleviates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and aldose reductase[J]. Ren Fail, 2016, 38(5):678-685.

作者简介: 赵素霞 (1976-9) 女, 主管中药师, 研究方向: 医院药学,

通讯作者: 王景霞 (1976-) 女, 博士, 教授, 研究方向: 中药药性理论

基金项目: 基金项目: 国家自然科学基金地区项目 (82460778)