中西药相互作用研究

黄连与二甲双胍治疗二型糖尿病的有效性和安全性

Lim Yuen Shan, Lim Minqi, Sow Li Ying

Advisor : Goh Xin Yi

目录

01 二型糖尿病的概述

02 中医对糖尿病的管理

03 中西药的相互作用

04 临床研究结果

PART.01

二型糖尿病的概述

什么是糖尿病·诊断标准·患病率·西医管理治疗方案·常用西药

什么是糖尿病？

糖尿病是由于遗传和环境因素共同引起的一组以**糖代谢紊乱**为主要的临床综合征，为**胰岛素分泌缺乏**及（或）**胰岛素作用障碍**所引起**糖、脂肪、蛋白质等代谢紊乱**，临床以高血糖为主要特征。



临床诊断标准

以下**若满足任意一条**，即可诊断为糖尿病。若无糖尿病症状患者，需另日重复测定血糖明确诊断。

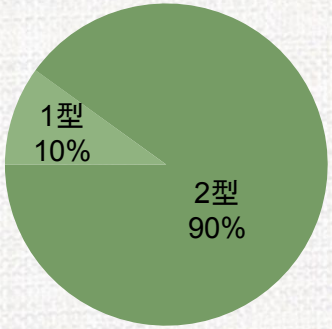
空腹血糖	OGTT 2h 血糖	糖化血红蛋白
Fasting Plasma Glucose	Oral Glucose Tolerance Test	HbA1c
≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥ 6.5% (48 mmol/mol)

二型糖尿病的患病率

在2024年，全球约有

5.89亿

的成年人患有糖尿病。



新加坡

根据2023–2024年国家人口健康调查，18至74岁的居民中约有9.1%患有糖尿病。





二型糖尿病的管理

1. **生活方式干预**

   饮食、运动、体重控制

2. **个体化的非胰岛素类药物治疗**

   二甲双胍（Metformin）
   磺脲类药物（Sulfonylureas）
   噻唑烷二酮类（Thiazolidinediones，TZDs）
   二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4 抑制剂）
   钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2 抑制剂）
   胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1 RAs）

3. **胰岛素治疗**

   有症状性高血糖 OR 在接受最佳非胰岛素2型糖尿病药物治疗后仍无法达到血糖目标的患者

二甲双胍通常被建 议作为首选单药治疗
理由包括：

- 降血糖效果显著、低血糖风险低、体重中性且可能略有减重、良好的安全性、广泛可及、价格低廉、使用历史悠久
- 《英国前瞻性糖尿病研究》发现其对心血管疾病具有长期益处
- 研究也证明，在**肾小球滤过率（eGFR）≥30 mL/min/1.73m²** 的人群中使用是安全的

二甲双胍 Metformin

药物类型: 双胍 (Biguanides)

主要药理作用: 通过**减少肝脏葡萄糖的输出**和**改善外周胰岛素抵抗**

常见不良反应:

- 30%的使用者会出现胃肠道不良反应（如腹泻、恶心、呕吐）
- 少数可出现头痛、多汗、乏力、低血糖、胸痛和鼻炎
- 长期使用与维生素 B12 水平降低有关

严重的副作用: 乳酸性酸中毒（约每30,000人中有1人发生）

- 由于机体无法迅速清除乳酸而导致
- 其发生与多种危险因素有关，包括肝功能或肾功能受损、高龄、手术、缺氧以及酗酒等

PART.02

中医对糖尿病的管理

中医对糖尿病的认识·常用中药·黄连的安全性

中医对糖尿病的认识

病因：禀赋不足、饮食失节、情志失调、劳欲过度

基本病机：阴液亏损，燥热偏胜（阴虚为本，燥热为标）

发病部位：肺、胃、肾


国医大师吕仁和

消渴病分期与糖尿病的关系

脾瘅期			消渴期	消瘅期
-	糖尿病前期		糖尿病	
正常	增高			
血糖调节正常	空腹血糖受损	糖耐量受损	无并发症和伴发病	并发症和伴发病

取自：*国医大师吕仁和诊疗糖尿病”二五八六三“经验*

消渴病的经典引文

消渴

“渴而饮水多，小便数，无脂似麸片甜者，皆是消渴病也 ”《外台秘要》引《古今录验方》

“肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴，治之以兰，除陈气也”《素问·奇病论》

脾瘅

“帝曰：有病口甘者，病名 为何？何以得之？

岐伯曰：此五气之溢也，名曰脾 瘅。夫五味入口，藏于胃，脾为之行其精气，津液在脾，故令人口甘也。此肥美之所 发也，此人必数食甘美而多，肥也！ "《素问·奇病论》

消瘅

“黄帝曰：人之善病消 瘅者，何以候之？
少俞答曰：五藏皆柔弱者，善病消 瘅。

黄帝曰：何以知五藏之柔弱也？
少俞答曰：夫柔弱者，必有 刚强，刚强多怒，柔者易伤也。

黄帝曰：何以候柔弱之与 刚强？
少俞答曰：此人薄皮肤，而目 坚固以深者，长冲直肠，其心刚，刚则多怒，怒则气上逆，胸中蓄积，血气逆留，髓皮充肌，血脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘅。此言其人暴刚而肌肉弱者也。”《黄帝内经·灵枢·五变》

新加坡T2DM常见体质: 太阴-阳明

取自: *浅述同济医院肾病组辩治慢性肾脏病特色(一)·《同济医药》第11期 2023*

张国强主任医师认为，新加坡气候潮湿，又素有天热饮冷的习惯，故从体质上容易生湿伤脾。因此，脾虚夹湿的太阴体质较常见。病在太阴，若虚则湿邪随阴化从湿化而归太阴，形成湿浊、寒湿；若实则随阳化从燥化而归阳明，证见湿热或湿热化燥。本院曾调查198位新加坡糖尿病患者的“三阴三阳体质”，发现太阴体质

（20.3%）最常见，若将“三阴三阳体质”按照表里经进行配对，太阴-阳明体质组在糖尿病微血管病变（41.9%）及大血管病变（35.6%）里最常见，具有糖尿病20年以上病史的患者，也以太阴-阳明体质组（39.5%）居多[10]。这与本组在治疗肾病时重视“从脾论治”和“祛湿为先”的学术思想相合，也提示临床辨体对了解从化、发展趋势和既病防变的重要性。

常用中药:黄连



性味: 苦，寒

归经: 心，脾，胃，肝，胆，大肠经

功效: 清热燥湿，泻火解毒

特点: 善除脾胃大肠湿热，故为湿热泻痢之要药

课本用量: 2～5g

降糖常用剂量:？

有效计量超标？安全性？

取自：*仝小林教授谈黄连的量效毒·世界中医药 2014 年10 月第9 卷第10 期*

2　黄连之量——用量及配伍

《中华人民共和国药典》2010 年版中标明黄连的参考用量为 2 ~5 g，但目前大多数医生在临床上的用量往往超出这个范围，这一剂量范围是否足够用于治疗急、危、重、难之症，是一个需要解答的问题。仝师在临床上使用黄连：调理脾胃，多在 1. 5 ~6 g；清热泻火解毒，短程应用，多在 15 ~30 g；而降糖，15 ~30 g 为常用量，糖尿病酮症最大用至 120 g。我们曾对中国中医科学院广安门医院 1 321 例门诊有效降糖病例处方中的黄连剂量进行相关性分析，结果显示：黄连降糖的常用范围为 15 ~45 g。对黄连剂量与空腹血糖水平进行分析得出：黄连剂量与空腹血糖之间存在显著正相关，其剂量随空腹血糖升高而增大[21]。

曾为禁用中药材

Table 1
Some commonly used Chinese herbs containing items controlled under the Poisons Act found in CPM between 1990 and 2001

Item controlled under the Poisons Act	Herb implicated	Number of CPM found to contain the item
Aconite alkaloids	*Aconitum carmichaeli*, *A. kusnezoffii*, *A. brachypodum* and *A. subrosullatum*	96
Artemisinin	*Artemisia annua* and *A. apiacae*	11
Berberine	*Coptis Chinese*, *C. deltoidea*, *C. teetoides* *Phellodendron Chinese* and *P. amurense*	84 (19)[a]
Cannabinol	*Cannabis sativa*	6
Cantharidin	*Mylabris phalerata* and *M. cichorii*	1
Croton oil	*Croton tiglium*	1
Ephedrine[b]	*Ephedra sinica*, *E. intermedia* and *E. equisetina*	193
Lobelia alkaloids	*Lobelia chinensis*	1
Solanaceous alkaloids	*Solanum nigrum*	4
Strychnine	*Strychnos nux-vomica* and *S. wallichiana*	2
Tetrahydropalmitine	*Corydalis yanhusuo* and *Corydalis decumbens*	11 (3)[a]
Vincristine	*Catharanthus roseus*	2

[a] The numbers shown in parentheses indicate cases detected through post-marketing surveillance between 1990 and 2001.
[b] Ephedrine can be allowed in CPM provided its content does not exceed 1.0%.

可出现的不良反应

便秘/腹泻



恶心反胃



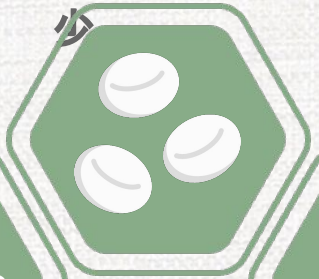
肝功损害



皮肤药疹



血细胞减少



心律失畅



⚠️ **安全的使用黄 连需引起临床医生的重 视与思考！**

PART.03

中西药的相互作用

1. 作用机制
2. 实验证据
3. 安全性与争议

药代动力学 Pharmacokinetics

研究药物进入体内后的变化规律

1. 吸收 Absorption

药物自体外进入血液循环的过程，主要通过胃肠道、注射、呼吸道和经皮

2. 分布 Distribution

药物进入循环后首先与血浆蛋白结合,吸收后通过循环迅速向全身组织输送

3. 代谢 Metabolism

药物经过生物转化而失去药理活性，形成极性高的水溶性代谢物而利于排出体外

4. 排泄 Excretion

药物最总排经排泄器官排出体外

药代动力学：二甲双胍

吸收

- 口服生物利用度 50–60%
- 主要在小肠吸收
- 空腹服用后约2-3小时达到血药浓度峰值

- 可能与作用于肠道的中药产生吸收层面的相互作用
- 错开服药时间（如间隔 ≥2 小时）或可减少吸收竞争

分布

- 表观分布容积大
- 不与血浆蛋白结合
- 主要作用部位于肝脏

- 发生蛋白结合置换型相互作用的风险低

代谢 & 排泄

- 不经代谢，以原形经尿排泄
- 清除迅速，12-24 小时可清除90%

- 不易与其他药物发生药物代谢相互作用

半衰期及临床意义

- 血浆消除半衰期 4–8 小时
- 由于细胞内蓄积，组织内有效作用时间更长
- 肾功能是决定全身暴露和用药安全性的关键因素

药效学：二甲双胍

1 主要作用

抑制肝糖异生

- 抑制线粒体呼吸链复合体 I
- 提高 AMP/ATP 比值
- 激活 AMPK（AMP活化蛋白激酶）
- 抑制糖异生关键酶表达

→ **从而降低空腹血糖**

2 外周组织作用

提高胰岛素敏感性，增加葡萄糖的摄取和利用

- 在骨骼肌中，AMPK 促进 GLUT4 向细胞膜转位

⭐**不促进胰岛素分泌 → 不易引起低血糖**

3 减少肠道葡萄糖吸收

在小肠：

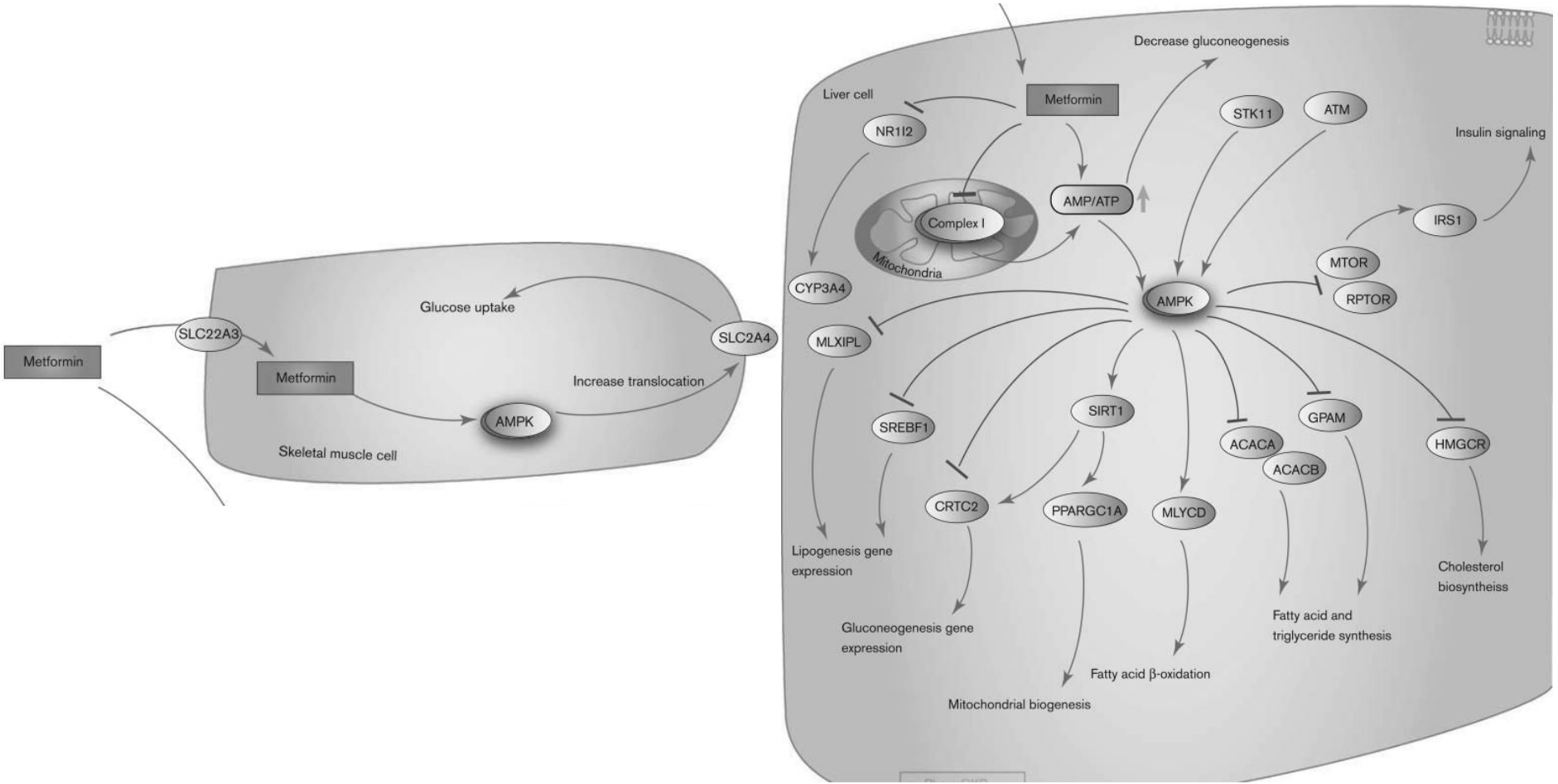
- **延缓葡萄糖吸收**
- 改变肠道葡萄糖转运
- **改变肠道菌群结构**

4 影响肠促胰素系统（GLP-1）

增加 GLP-1 分泌
延长 GLP-1 活性

↓

改善胰岛β细胞功能
轻度抑制食欲、有助体重控制



Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Metformin pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, *22*(11), 820–827.

黄连



01. 主要成分为**异喹啉类生物碱**

02. 以**小檗碱**（Berberine，即黄连素）含量最高（约5%–8%）且**药理活性最强**

03. 其余生物碱包括**黄连碱、巴马汀、表小檗碱**等

04. 含有少量**酸性成分**、**黄酮类**及**木脂素**类

05. 研究表明具有**抗发炎、抗癌、抗氧化、抑菌、降血糖、抗心律失常**等药理作用

黄连的有效成分

从TCMSP 数据库查找，根据：

- 生物利用度 (OB) ≥ 30.0%
- 类药性 (DL) ≥ 0.1

得出黄连含有**15个**潜在有效成分

***绿色标注的化合物通常被认为是负责降低血糖机制的成分*

Molecular ID	Molecule Name	OB (%)	DL	HL (h)
MOL002668	Worenine	45.83	0.87	8.41
MOL001458	**Coptisine 黄连碱**	30.67	0.86	9.33
MOL002904	Berlambine	36.68	0.82	7.33
MOL001454	**Berberine 小檗碱**	36.86	0.78	6.57
MOL002897	**Epiberberine 表小檗碱**	43.09	0.78	6.10
MOL002907	Corchoroside A_qt	104.95	0.78	6.68
MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77	6.41
MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	-13.04
MOL002894	Berberrubine	35.74	0.73	6.46
MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	33.17
MOL000785	**Palmatine 巴马汀**	64.60	0.65	2.25
MOL000098	**Quercetin 槲皮素**	46.43	0.28	14.40
MOL008647	Moupinamide	86.71	0.26	3.71
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	3.17
MOL002664	Fagarine	72.23	0.15	-0.20

核心降糖成分

小檗碱（Berberine）

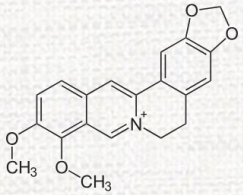
- **小檗碱**，俗称**黄连素**，是目前研究最透彻的降糖成分
- 多项随机对照试验和分析显示：
  - 小檗碱可显著**降低空腹血糖（FPG）、餐后2小时血糖（2h PBG）**和**糖化血红蛋白（HbA1c）**例如：
    1. Meta 分析纳入 37 项临床研究（~3048 名 T2DM 患者）显示：其能降低 FPG、HbA1c 和 2h PBG，且**不显著增加低血糖风险**。[1]
    2. Meta 分析纳入 50 项研究（~4150 名患者）证实：**小檗碱单独或联合降糖药均能显著改善 FPG、2h PBG、HbA1c**；联合用药还**改善胰岛素抵抗**（HOMA-IR）、血脂和炎症指标。[2]
- 小檗碱通过 **多靶点、多途径 协同作用** 实现其抗糖尿病效应

核心降糖成分

小檗碱（Berberine）

主要降糖机制

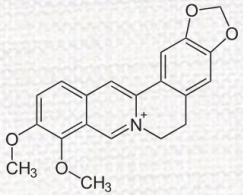
1. 激活 AMPK（AMP-activated protein kinase）途径 [3]

小檗碱  → AMPK →

- 👇抑制肝糖异生
- 👆促进葡萄糖摄取与利用
- 👆改善胰岛素敏感性

⭐类似二甲双胍的机制

2. 抗炎与抗氧化 — 多靶抑制慢性炎症 [4]

小檗碱  ⊣ NF-κB → TNF-α、IL-6

NF-κB：炎症信号

TNF-α、IL-6：促炎症分子

核心降糖成分

小檗碱（Berberine）

3. 保护胰岛β 细胞 — 抗铁死亡机制 [5]

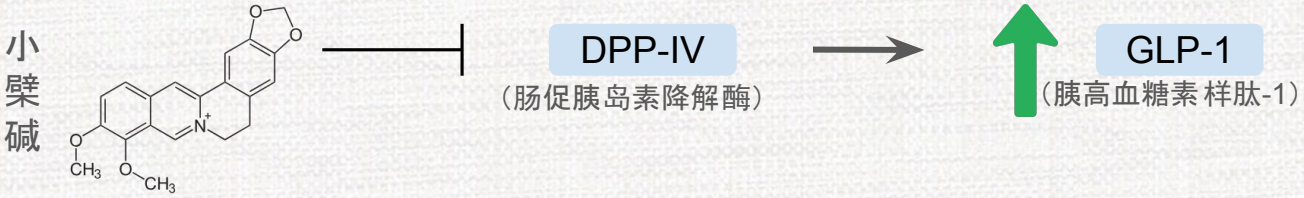
最新实验性研究指出

- 高糖条件下胰岛 β 细胞易发生程序性细胞死亡：**铁死亡（ferroptosis）**



- 小檗碱能**减少细胞内铁积累、脂质过氧化和 ROS —— 对 β 细胞有显著保护作用**

3. 影响肠道激素与小肠内环境 [6]



- **与新型降糖药（如 DPP-4 抑制剂）相似，但作用位置更偏向肠道局部**

核心降糖成分

小檗碱（Berberine）

5. 影响肠道激素与小肠内环境 [7]

- 小檗碱的**低生物利用度（极低，<1%）**
- **并非弱点**，反而可能由其**对肠道微生态的调节作用发挥**：
  - i. **改善肠道菌群结构**
  - ii. 通过菌群代谢产物影响能量、脂质和炎症水平
  - iii. “肠道 - 全身代谢 - 糖稳态” 路径是当前研究热点

其余活性成分

活性成分	主要降糖机制
黄连碱 (Coptisine)	AMPK-ACC-CPT1；↑葡萄糖利用；↓脂生成↑脂氧化
巴马汀 (Palmatine)	IRS-1/PI3K/Akt/GLUT4；β细胞保护；抗氧化抗ER应激
槲皮素 (Quercetin)	AMPK↑；PI3K/Akt-FOXO1；↓肝糖异生；↑葡萄糖摄取
表小檗碱 (Epiberberine)	IRS-1/PI3K/Akt；GLUT4↑；NRF2/AMPK；抗炎抗氧化

生物碱

黄酮醇

二甲双胍 VS 小檗碱

共同点

1. **不依赖胰岛素分泌**
   - 都不直接刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素 👉 低血糖风险小
2. **抑制肝糖异生是共同主 线**
   - 都能激活 AMPK 通路
   - **二甲双胍**：主线、决定性
   - **小檗碱**：多通路协同中的重要一环
   - 最终结果一致：↓ **PEPCK** 、↓ **G6Pase**、↓ **空腹血糖**
3. **改善外周胰 岛素敏感性**

二甲双胍 VS 小檗碱

不同点

		二甲双胍	小檗碱
药代	药物属性	合成小分子化学药	天然生物碱
	口服生物利用度	50–60%	极低（<1%）
	代谢	不经代谢	肝脏代谢
	吸收部位	小肠	小肠（多停留于肠腔）
	排泄	原形经肾排泄	胆汁 / 粪便为主，少量尿排
作用机制	主要作用部位	肝脏为主（兼顾小肠、肌肉）	肠道为核心，系统效应为结果
	起效机制 类型	直接、单一主线	多靶点、多通路 协同
	炎症调控	有限	显著抑制
	肠道菌群作用	次要	核心机制之一

二甲双胍 VS 小檗碱

	二甲双胍	小檗碱
临床证据	大量高质量 RCT，一线用药	多为**中小样本** RCT / Meta 分析
研究一致性	高	**低（异质性大）**
个体差异	小	大（菌群、制剂、剂量相关）
临床可预测性	高	**中–低**
药物定位	**标准化、可控的降糖药**	**系统性代谢调节剂 / 辅助治疗**

总结：尽管二甲双胍和小檗碱在药代动力学和上游机制上存在显著差异，但二者在药效学终点高度一致：**均通过激活能量代谢相关通路（以 AMPK 为交集）、抑制肝糖异生并改善胰岛素敏感性来实现降糖**，而不依赖胰岛素分泌，因此具有低低血糖风险和代谢稳态调节的共同特征。

局限与不足

研究证据局限性	临床安全性
1️⃣ 临床研究异 质性大 • 研究设计、人群特征差异 显著 • 剂量、随访时间和结局指标不统一 • Meta 分析中异 质性（I^2）普遍偏高 → 影响证据稳定性与临床推广性	**1️⃣ 长期安全性 证据不足** • 多数 RCT 随访 ≤ 24 周 • 缺乏长期用药与硬终点数据 • 长期调节肠道菌群的影响仍未知
2️⃣ 剂量与制 剂缺乏标准化 • 临床剂量跨度大（0.5–2.0 g/日） • 不同制剂生物利用度差异明 显	**2️⃣ 与西 药联用的潜在相互作用 风险** • 可能影响 CYP450 酶系统 • 干扰 OCT、MATE、P-gp 等转运体 • 联合降糖药或心血管 药物时需谨慎

PART.04

临床研究结果

黄连与二甲双胍的临床治疗效果·黄连的临床有效剂量及安全性·系统评价与Meta分析

研究1: 黄连与二甲双胍的临床治疗效果

中药黄连治疗2型糖尿病临床观察

王晓男

（辽宁中医药大学附属医院，辽宁 沈阳 110032）

摘　要：目的：探讨中药黄连治疗2型糖尿病的临床疗效。方法：选取2013年6月—2014年6月就诊于本院的确诊为2型糖尿病患者75例为研究对象，将其随机分为2组，对照组36例给予二甲双胍，观察组39例给予黄连颗粒剂与二甲双胍联合。然后对2组患者治疗后的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、c肽、胰岛素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇进行定期复查，对结果进行统计及比较。结果：两组对于降低空腹血糖和餐后2 h血糖均有很好的疗效；但观察组在治疗第30天后治疗有效率与对照组比较$P<0.05$，有统计学意义；对照组对改善胰岛素抵抗及血脂代谢异常均效果不佳，观察组对于改善患者胰岛素抵抗和恢复胰岛功能有较好的临床效果，并且明显改善了患者的血脂异常。结论：黄连颗粒剂联合二甲双胍对于治疗2型糖尿病具有较好的协同作用，且毒副作用小，值得在临床上广泛推广。

关键词：黄连；2型糖尿病；临床疗效

中图分类号：R587.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1673-842X(2015) 07-0168-03

中药黄连治疗2型糖尿病临床观察

分组 (n=75)		对照组 (n=36)	观察组 (n=39)
性别	男	21	22
	女	15	17
平均年龄		51.6 ± 10.7	53.4 ± 11.3
平均病程 (月)		22.4 ± 8.5	20.8 ± 9.4
治疗方式		二甲双胍片 500mg, TID 随餐口服	二甲双胍片 500mg, TID 随餐口服 **黄连颗粒剂 3g**, TID 餐后 30min 后口服



分组法:
数字表法



治疗疗程:
60天



结局指标:
血糖:空腹血糖 (FBG)、餐后2h血糖 (2hPBG)、糖化血紅蛋白 (HbA1C)、c肽 (CP)、胰岛素 (INS)、

血脂:甘油三酯(TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c)

所有患者在研究之前的半月内 **未曾使用 其他**降糖药物**

中药黄连治疗2型糖尿病临床观察

表1　两组治疗前后FBG和2 h PBG的变化（mmol/L）

组别	FBG		2 h PBG	
	对照组	观察组	对照组	观察组
治疗前	11.4 ± 2.9	11.2 ± 2.6	12.7 ± 3.4	12.5 ± 3.2
治疗第10天	9.5 ± 2.4*	9.2 ± 2.3*	10.8 ± 2.7*	10.4 ± 2.5*
治疗第30天	6.6 ± 2.2*	6.2 ± 1.9*	9.6 ± 2.2*	9.4 ± 1.9*
治疗第60天	5.9 ± 1.7*	5.6 ± 1.5*	8.4 ± 2.1*	7.8 ± 1.7*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。

表2　治疗后不同时期治疗有效率的比较[例（%）]

组别	治疗第10天	治疗第30天	治疗第60天
对照组	14（38.9）	19（52.8）	30（83.3）
观察组	18（46.2）	29（74.4）*	37（94.9）*

注：与对照组比较，*$P<0.05$。

二甲双胍联合黄连颗粒剂组能**更早**的达到有效治疗率

治疗60天后，**两组皆见FBG和2hPBG下降**，且**疗效相当**。但研究未进行组间统计学比较，故**无法判断**观察组的血糖控制是否优于对照组

****有效率指
- FBG ≤ 7.0mmol/L
- 2hPBG ≤ 10.0mmol/

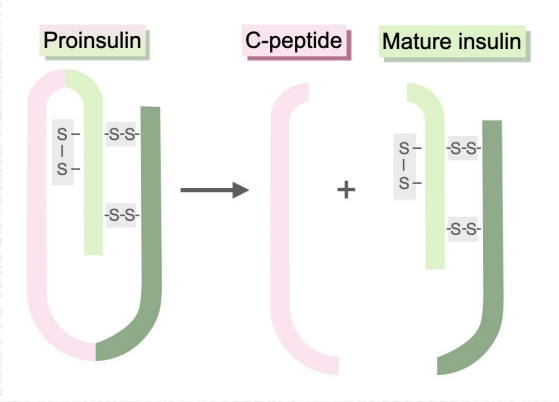
中药黄连治疗2型糖尿病临床观察

表3　两组HbA1C、CP及INS水平的变化

组别		HbA1C（%）	CP（μg/L）	INS（mU/L）
对照组	治疗前	8.3 ± 1.9	0.67 ± 0.31	16.6 ± 3.5
	治疗第10天	8.2 ± 1.8	0.69 ± 0.32	16.0 ± 3.7
	治疗第30天	7.9 ± 1.6	0.64 ± 0.29	15.7 ± 3.3
	治疗第60天	7.2 ± 1.4*	0.62 ± 0.27	15.1 ± 3.5
观察组	治疗前	8.5 ± 1.7	0.65 ± 0.30	16.4 ± 3.7
	治疗第10天	8.3 ± 1.7	0.74 ± 0.35	15.5 ± 3.6
	治疗第30天	8.0 ± 1.5	0.97 ± 0.38*	14.3 ± 3.4*
	治疗第60天	7.3 ± 1.2*	1.42 ± 0.41*	10.6 ± 2.9*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。

两组皆在治疗的第60天后出现 HbA1c 的下降，但仍未到达正常范围.由于**目前尚无CP 和 INS的标准化指**，而且研究也没有清楚表明所使用CP 和 INS 的正常范畴，因此**只能推测黄连**可能帮助**提高糖尿病患者 β细胞对葡萄糖的敏感性和恢复胰 岛功能，需更 进一步研究。**



Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 17th Edition

正常 CP 浓度 (空腹): 0.78 - 1.89 ng/mL

正常血清胰岛素 (空腹): < 25.0 mU/L

中药黄连治疗2型糖尿病临床观察

表4　两组治疗前后血脂的变化（mmol/L）

组别		TG	TCH	LDL-C	HDL-C
对照组	治疗前	1.94 ± 0.38	6.91 ± 1.34	4.53 ± 1.24	1.17 ± 0.24
	治疗第10天	1.92 ± 0.42	6.87 ± 1.29	4.51 ± 1.21	1.11 ± 0.22
	治疗第30天	1.90 ± 0.39	6.89 ± 1.35	4.47 ± 1.19	1.13 ± 0.19
	治疗第60天	1.92 ± 0.43	6.86 ± 1.31	4.36 ± 1.18	1.09 ± 0.17
观察组	治疗前	1.97 ± 0.41	6.89 ± 1.36	4.51 ± 1.26	1.14 ± 0.25
	治疗第10天	1.93 ± 0.37	6.84 ± 1.33	4.50 ± 1.23	1.09 ± 0.22
	治疗第30天	1.69 ± 0.42*	6.48 ± 1.27	4.35 ± 1.21	1.12 ± 0.23
	治疗第60天	1.58 ± 0.39*	6.13 ± 1.29*	3.23 ± 1.19*	1.11 ± 0.18

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$。

	TG (mmol/L)	TCH (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)
Desirable	< 2.3	< 5.2	< 3.4
Borderline high		5.2 - 6.1	3.4 - 4.0
High	2.3 - 4.4		4.1 - 4.8
Very high	≥ 4.5	≥ 6.5	≥ 4.9

单独使用二甲双胍的患者在治 疗期间血脂未见明显改善。二甲双胍联合黄连颗粒剂组在治疗**第 60天后 TCH 和 LDL-c 出现明显的下降。**虽观察组的 TG 与治疗前有改善，但治 疗前已在正常范围，且两组之间未进行统计学比较，故**无法评价观察组的TG控制是否 优于对照组**。

研究1: 小结

- 两组均能降低 FBG, 2hPBG 和 HbA1c, 但更**配合黄 连可更早达到降糖目 标**
- 黄连**可能**帮助**提高糖尿病患者 对胰岛素的敏感性和恢复胰 岛功能**
- 与单独使用二甲双胍相比，二甲双胍 联合黄连的**降 TCH 和 LDL-c 效果更 为明显**

优点

1. 据我们所知，现存**唯一对比二甲双胍和 单纯黄连 (口服)** 的临床疗效研究

缺点

1. 未表明使用的黄 连颗粒剂的**来源**，及**相等的草 药的剂量**
1. 多项指标**未进行组间统计 学比较**
1. 没有报道是否存在**不良反 应**
1. 黄连的**降脂功效** 很难以**与生活方式等改 变做区分**

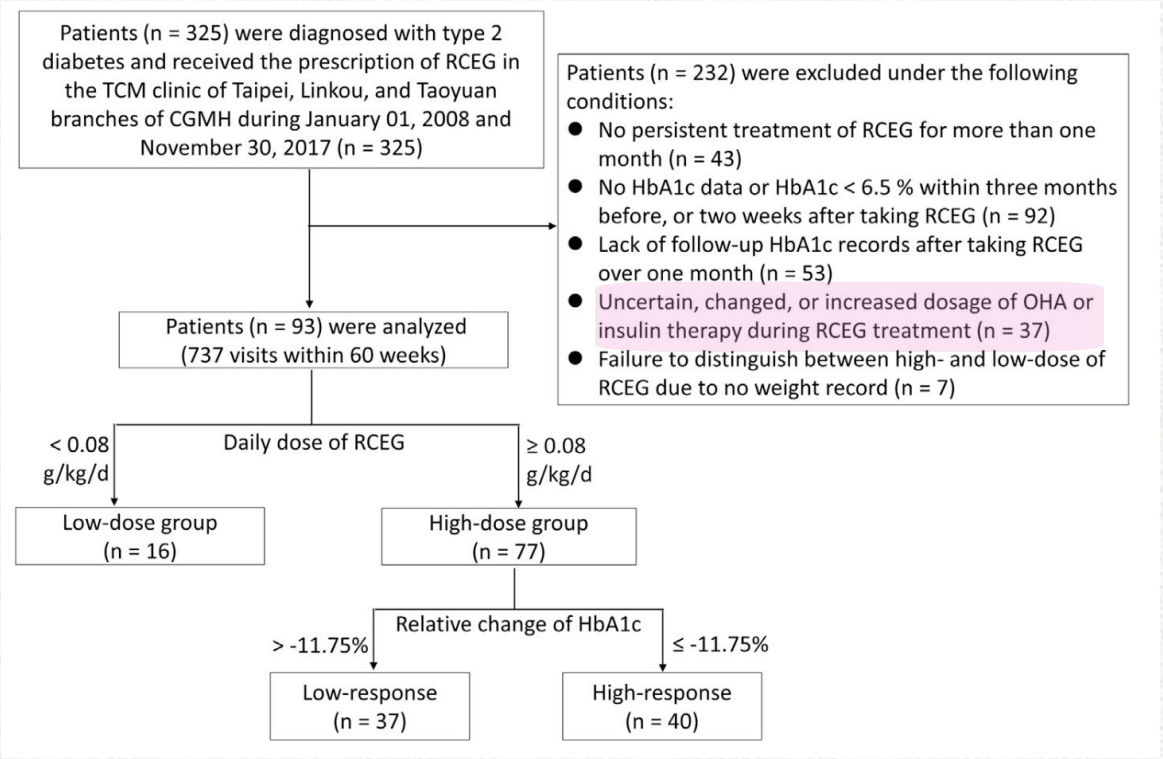
研究2: 黄连的临床有效剂量及安全

Effective Dose of *Rhizoma Coptidis* Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

Yueh-Hsiang Huang[1,2], Geng-Hao Liu[2,3,4], Tzu-Yang Hsu[5], Lan-Yan Yang[5], Ming-Chung Lee[6], Chun-Teng Huang[7] and Yi-Hong Wu[1,3]*

[1]Division of Chinese Internal Medicine, Center for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, [2]Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan, [3]School of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan, [4]Division of Acupuncture and Moxibustion, Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan, [5]Biostatistics and Informatics Unit, Clinical Trial Center, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan, [6]Brion Research Institute of Taiwan, New Taipei, Taiwan, [7]Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, CA, United States

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study



研究目的:

- 探讨 *Rhizoma Coptidis extract granules* (RCEG) 对血糖的影响
- 以最小有效剂量作为区分点，分出高剂量组和低剂量 RCEG组
- 考察RCEG的安全性

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

RCEG 的来源:

Sun Ten Pharmaceutical Co., Ltd.

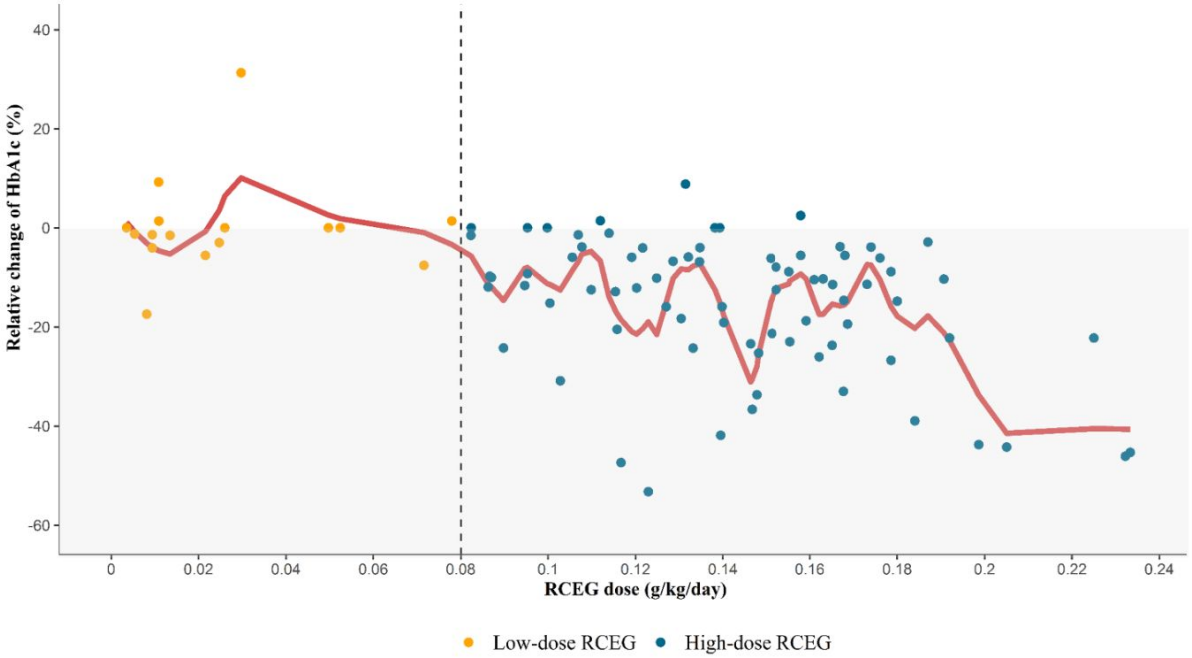


整体使用剂量 gm/day Median (min, max)	9.5 (4.5, 16.6)
高剂量 RCEG 组的用药剂量 g/kg/d Median (min, max)	0.14 (0.08, 0.23*)
低剂量 RCEG 组的用药剂量 g/kg/d Median (min, max)	**未报道**

* 每克 RCEG 含有不少于42mg 的黄连素,而0.23g/kg/d RCEG 相等于 **11.5 mg/kg/d 的黄连素**。该剂量**远未达到现存文献所报道的黄连 LD50值**

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

Supplementary File 2. Dose-response effects of RCEG on relative change in HbA1c.



使用算法: LOESS method

cut off value: 0.08 g/kg/day

原因: 当 RCEG 剂量小于 0.08 g/kg/day 时，HbA1c 的相对变化接近 0%

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

Table 1 | Baseline characteristics of the high-dose and low-dose RCEG groups.

	High-dose group Median (min, max)	(*n* = 77)	Low-dose group Median (min, max)	(*n* = 16)	*p*-value
Demographic characteristics					
Age (years)	60 (41, 81)	(*n* = 77)	62 (45, 78)	(*n* = 16)	0.33
Gender, male/Female	41/36	(*n* = 77)	10/6	(*n* = 16)	0.59[a]
Duration of DM (years)	8 (1, 28)	(*n* = 77)	3 (1, 11)	(*n* = 16)	0.0095**
No. Of OHA (0/1/2/3/4)	35/11/11/15/5	(*n* = 77)	13/2/1/0/0	(*n* = 16)	0.10[a]
Insulin used (Y/N)	6/71	(*n* = 77)	1/15	(*n* = 16)	1.00[a]
Anthropometric characteristics and vital signs					
Weight (kg)	66.8 (40.0, 121.6)	(*n* = 77)	67.0 (47.0, 88.9)	(*n* = 16)	0.99
BMI (kg/m2)	25.6 (16.2, 41.6)	(*n* = 76)	26.1 (20.7, 35.4)	(*n* = 15)	0.63
Height (cm)	163.5 (140.0, 178.0)	(*n* = 77)	164.4 (146.5, 175.1)	(*n* = 16)	0.75
SBP (mmHg)	136.0 (105.0, 187.0)	(*n* = 68)	129.5 (106.0, 158.0)	(*n* = 14)	0.14
DBP (mmHg)	79.5 (40.0, 112.0)	(*n* = 68)	76.5 (59.0, 106.0)	(*n* = 14)	0.61
HR (beat/min)	81.0 (60.0, 111.0)	(*n* = 59)	81.0 (65.0, 104.0)	(*n* = 14)	0.58
Laboratory data					
HbA1c (%)	8.4 (6.5, 13.9)	(*n* = 77)	7.2 (6.5, 10.9)	(*n* = 16)	0.001**
FPG (mg/dl)	166.0 (83.0, 353.0)	(*n* = 39)	132.5 (103.0, 239.0)	(*n* = 14)	0.08
2 hPG (mg/dl)	247.0 (96.0, 436.0)	(*n* = 22)	121.5 (111.0, 132.0)	(*n* = 2)	0.18
ALT (U/L)	27.0 (9.0, 106.0)	(*n* = 45)	35.0 (13.0, 138.0)	(*n* = 10)	0.50
Cr (mg/dl)	0.7 (0.3, 8.0)	(*n* = 46)	0.8 (0.6, 4.3)	(*n* = 11)	0.87
Total cholesterol (mg/dl)	180.0 (86.0, 384.0)	(*n* = 39)	176.6 (98.0, 210.0)	(*n* = 14)	0.88
HDL-C (mg/dl)	42.0 (26.0, 106.0)	(*n* = 36)	46.0 (28.0, 57.0)	(*n* = 13)	0.98
LDL-C (mg/dl)	102.0 (20.0, 202.0)	(*n* = 37)	108.0 (20.0, 137.0)	(*n* = 12)	0.72
Triglycerides (mg/dl)	130.0 (33.0, 2,589.0)	(*n* = 39)	124.5 (62.0, 237.0)	(*n* = 14)	0.58

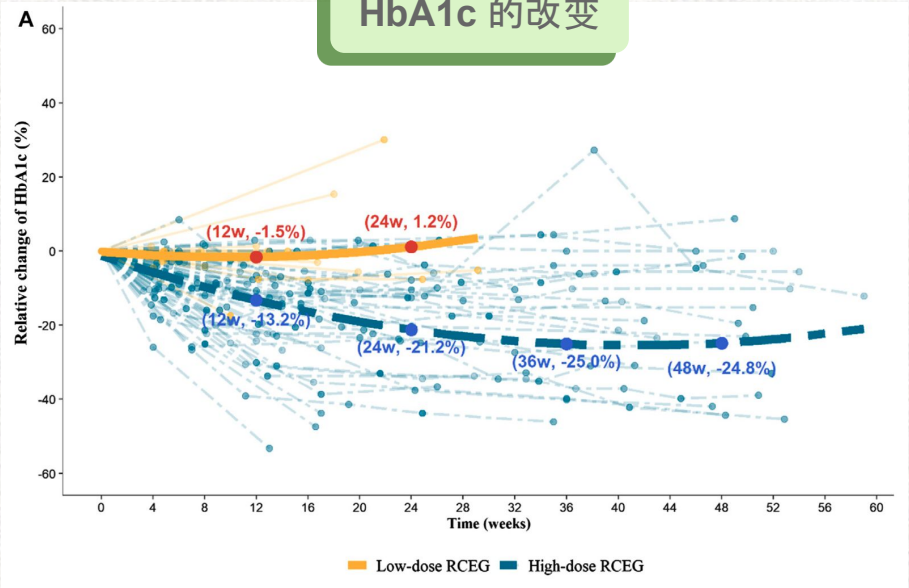
[a]*Fisher's exact test was used. Statistical significance (**p < 0.01) was shown. ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; Cr, creatinine; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HR, heart rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OHA, oral hypoglycemia agents; 2 hPG, 2-hour postprandial glucose; SBP, systolic blood pressure.*

除了**患病时间**和**HbA1c%**，起于基线及临床特征无显著统计学差异

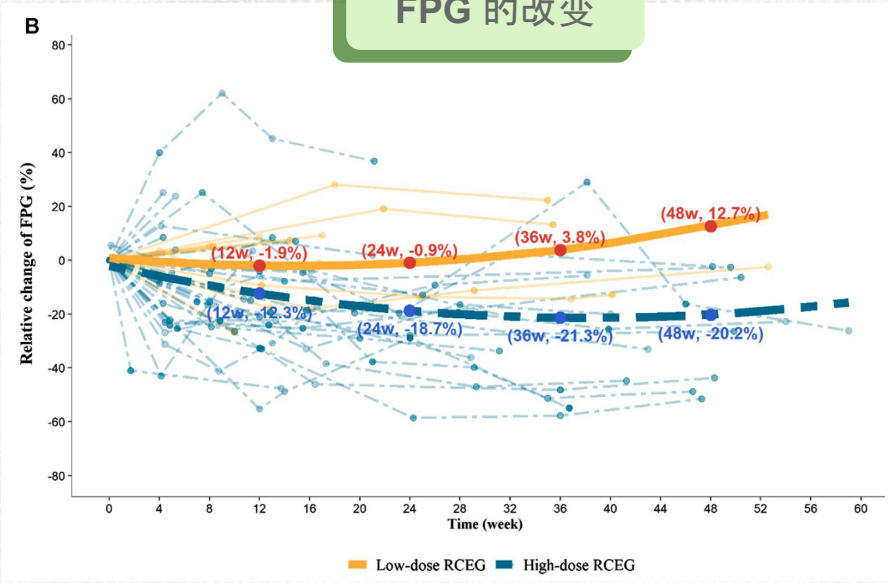
所使用 OHA？

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

HbA1c 的改变



FPG 的改变



在为期 60 周的治疗中，**高剂量 RCEG 组的 HbA1c 和 FPG 有明显的下降趋势**。下降速率在**前12周均较快**，而之后从第12周至第48周则逐渐放缓并趋于平稳。低剂量 RCEG 组对血糖控制则无明显改善作用。

Effective Dose of Rhizoma Coptidis Extract Granules for Type 2 Diabetes Treatment: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study

Table 2 | Parameters before and after treatment in the high-dose RCEG group.

	Pre-treatment		Post-treatment[a]		*p*-value	
	Median (min, max)		Median (min, max)			
SBP (mmHg)	136.0 (105.0, 187.0)	(*n* = 68)	131.5 (101.0, 167.0)	(*n* = 56)	0.02*	(*n* = 50)
DBP (mmHg)	79.5 (40.0, 112.0)	(*n* = 68)	76.0 (53.0, 95.0)	(*n* = 56)	0.0008***	(*n* = 50)
HR (beat/min)	81.0 (60.0, 111.0)	(*n* = 59)	84.0 (60.0, 105.0)	(*n* = 54)	0.05	(*n* = 45)
HbA1c (%)	8.4 (6.5, 13.9)	(*n* = 77)	7.0 (5.7, 12.4)	(*n* = 77)	<0.0001***	(*n* = 77)
FPG (mg/dl)	166.0 (83.0, 353.0)	(*n* = 39)	126.0 (69.0, 270.0)	(*n* = 45)	0.0002***	(*n* = 34)
2 hPG (mg/dl)	247.0 (96.0, 436.0)	(*n* = 22)	162.0 (77.0, 347.0)	(*n* = 9)	1.00	(*n* = 8)
ALT (U/L)	27.0 (9.0, 106.0)	(*n* = 45)	24.0 (5.0, 88.0)	(*n* = 40)	0.01*	(*n* = 34)
Cr (mg/dl)	0.7 (0.3, 8.0)	(*n* = 46)	0.7 (0.4, 1.6)	(*n* = 42)	0.02*	(*n* = 36)
Total cholesterol (mg/dl)	180.0 (86.0, 384.0)	(*n* = 39)	154.0 (95.0, 319.0)	(*n* = 25)	0.04*	(*n* = 16)
HDL-C (mg/dl)	42.0 (26.0, 106.0)	(*n* = 36)	38.0 (28.0, 61.0)	(*n* = 23)	0.96	(*n* = 13)
LDL-C (mg/dl)	102.0 (20.0, 202.0)	(*n* = 37)	97.0 (55.0, 133.0)	(*n* = 26)	0.26	(*n* = 16)
Triglycerides (mg/dl)	130.0 (33.0, 2,589.0)	(*n* = 39)	84.0 (41.0, 875.0)	(*n* = 25)	0.07	(*n* = 16)

[a]*Post-treatment value was defined as the latest value recorded within the treatment period. Statistical significance (*p < 0.05; ***p < 0.001) was obtained by the Wilcoxon signed-rank test. ALT, alanine aminotransferase; Cr, creatinine; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HR, heart rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; 2 hPG, 2-hour postprandial glucose; SBP, systolic blood pressure.*

除了HbA1c 和 FPG 的改善，高剂量 RCEG 组也见到了 **TC 的下降**。就安全性而言，高剂量 RCEG 对**血压控制有轻微改善作用**，且**未引起 ALT 与 CR 升高**，提示该计量方案的肝、肾毒性风险较低。

研究2: 小结

- 黄连的有效计量为 **0.08 g/kg/d 起**
- **0.08 - 0.23 g/kg/d 未引起明显的肝肾毒性**
- 此计量范围均可有效**降低 HbA1c，FPG 和 TC**
- HbA1c 和 FPG下降速率在**前12周均较快**

优点

1. 明确**黄连颗粒的来源 + 含量**，并指出了**黄连的有效计量** (排除了西降糖要剂量改变的影响)

1. 探讨了黄连对**肝肾功能的影响**

缺点

1. 未列出**所使用的降糖西 药** (只能推测多数患者高几率有服用二甲双胍)

1. 毕竟为回顾性研究，相较于 RCT **证据效力较低**

研究3: 系统评价 与 Meta分析

Systematic review and meta-analysis of *Coptis chinensis* Franch.-containing traditional Chinese medicine as an adjunct therapy to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Linlin Pan[1], Xin Zhai[2], Zhanhui Duan[2], Kun Xu[2] and Guirong Liu[1]*

[1]Department of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, China, [2]Department of Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, China

Systematic review and meta-analysis of Coptis chinensis Franch.-containing traditional Chinese medicine as an adjunct therapy to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

纳入 RCT 文献

- 33篇 (2006 - 2022)

实验类型

- 单中心试验

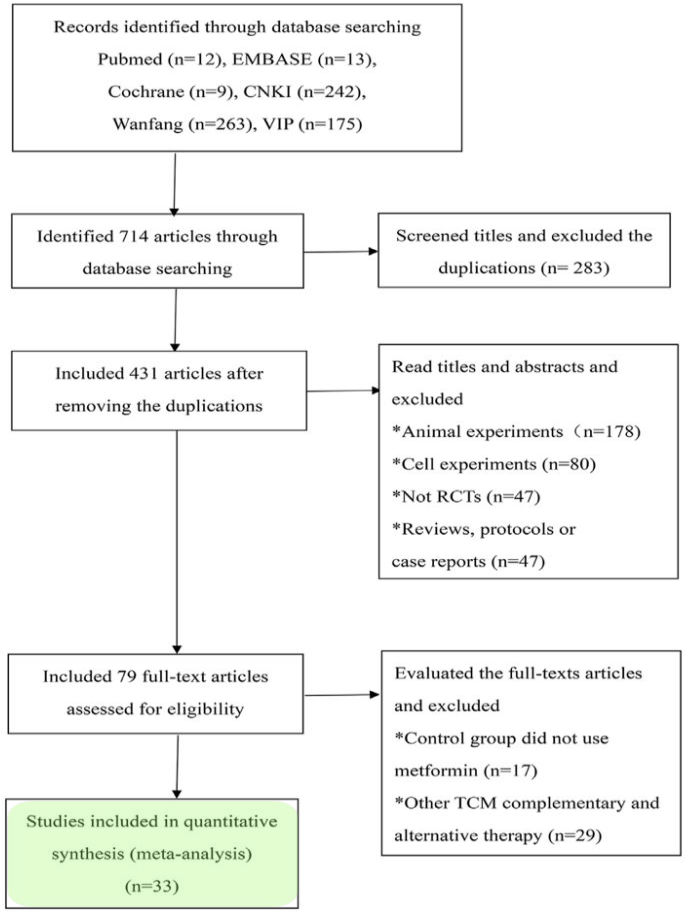


FIGURE 1
Flow diagram of the literature search process.

研究特征

方剂	纳入试验	患者人数	黄连用量/g
DHHL 大黄黄连泻心汤	3	268	3-5
GGQL 葛根芩连汤	7	551	5-22.5
HLEJ 黄连阿胶汤	5	438	8-10
HLJD 黄连解毒汤	8	885	9-12
HLWD 黄连温胆汤	10	704	6-15

患者数量:
共 2846 例 (1437 HLPs + 二甲双胍; 1409 二甲双胍)

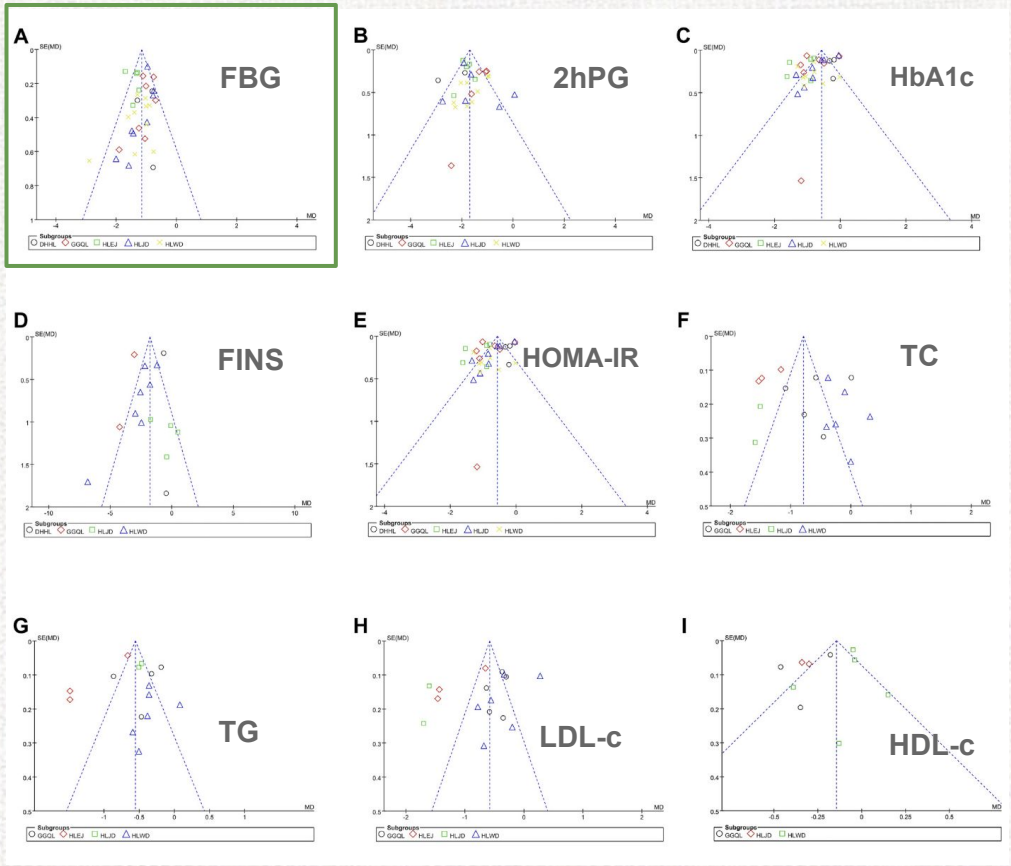
患者年龄:
18-86 岁

治疗时间:
2 - 24 周

结局指标:
血糖:空腹血糖 (FBG) 、餐后2小时血糖 (2hPG) 、糖化血红蛋白A1c (HbA1c) 、空腹血清胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)

其他:总胆固醇 (TC) 、甘油三酯 (TG) 、LDL 胆固醇 (LDL-c) 、胃肠功能障碍 (GD)

漏斗图 与 Egger 回归检验



Detection indicators	*p* Value
FBG	$p = 0.325$
2hPG	$p = 0.233$
HbA1c	$p = 0.007$
FINS	$p < 0.001$
HOMA-IR	$p < 0.001$
TC	$p = 0.063$
TG	$p = 0.058$
LDL-c	$p = 0.286$
HDL-c	$p = 0.370$

漏斗图

- 除了FBG，**其余指标均不对称**

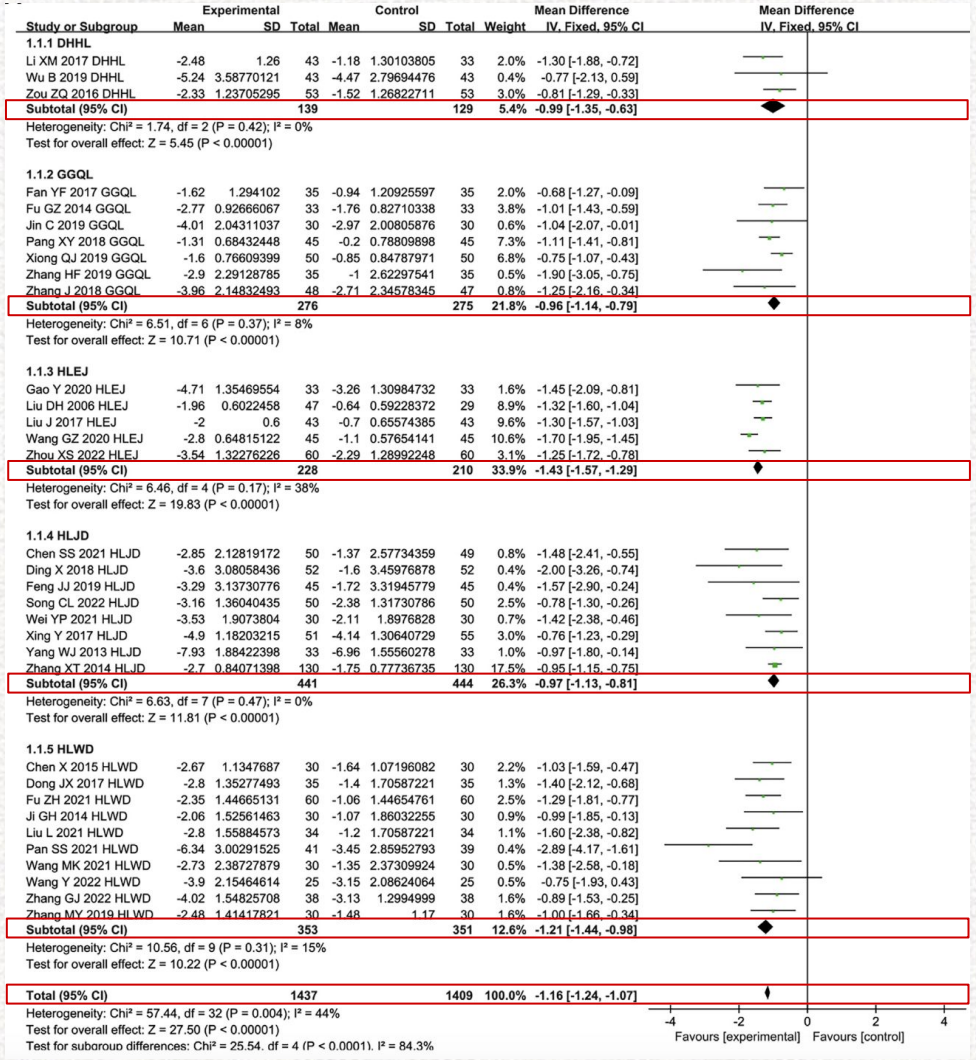
Egger 回归实验

- **HbA1c, FINS 和 HOMA-IR $p < 0.05$** (具有统计学意义，提示发表偏倚)

含有黄连的方子 (HLP) 与 空腹血糖 (FPG)

- 与单独使用二甲双胍相比，**HLPs 与 二甲双胍联合**使用能**更有效地改善FPG**

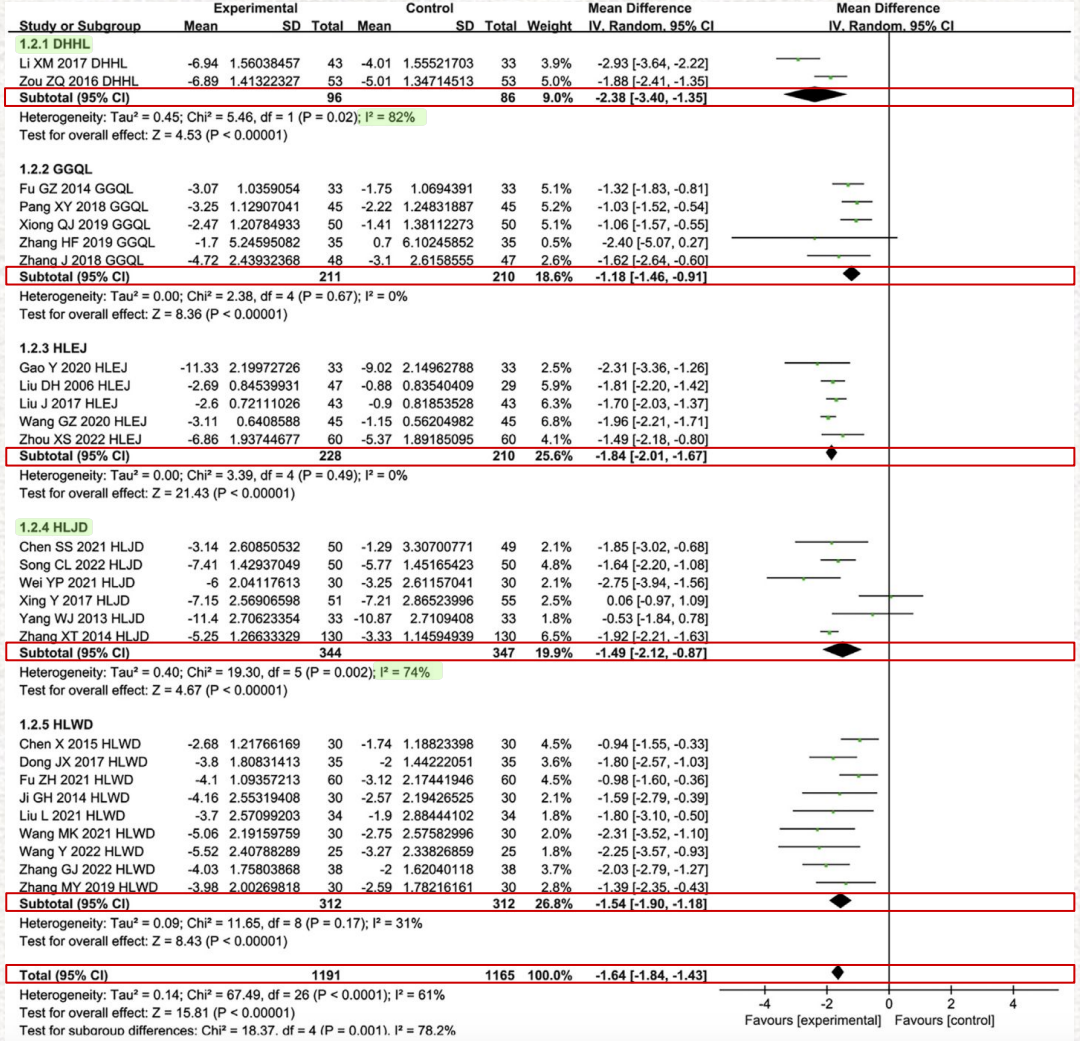
- 漏斗图 及 Egger 回归检验为此提供**较强的证据**支持



含有黄连的方子(HLP)与餐后2小时血糖(2hPG)

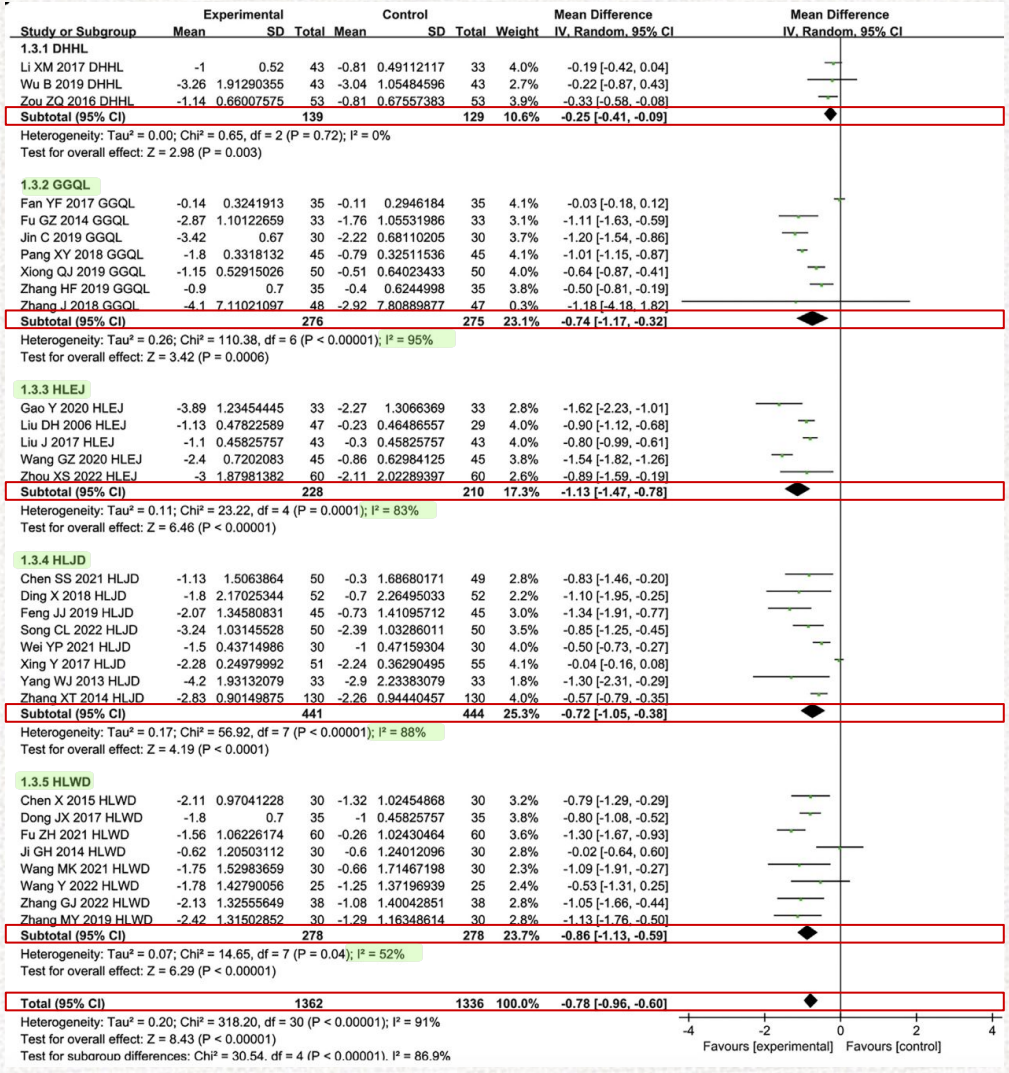
- 与对照组相比，**二甲双胍联加HLP组**出现 **2hPG 降低的可能性更高**

- **DHHL 及 HLJD**存在**显著的异质性**



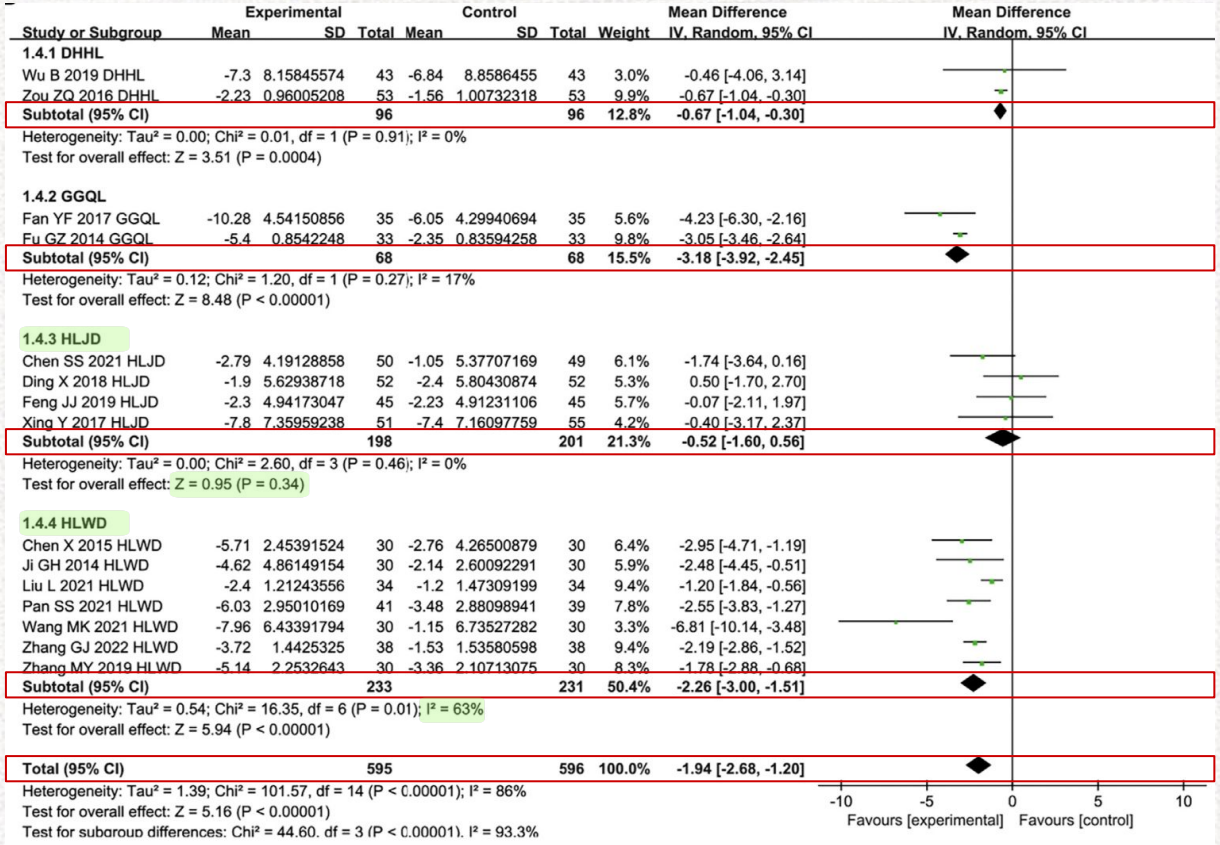
含有黄连的方子(HLP)与糖化血红蛋白(HbA1c)

- 总体来说，**HLPs 与 二甲双胍联合**使用能**更有效地改善 HbA1c**
- 除 DHHL 之外，**其余 HPL** 存在**显著的异质性**



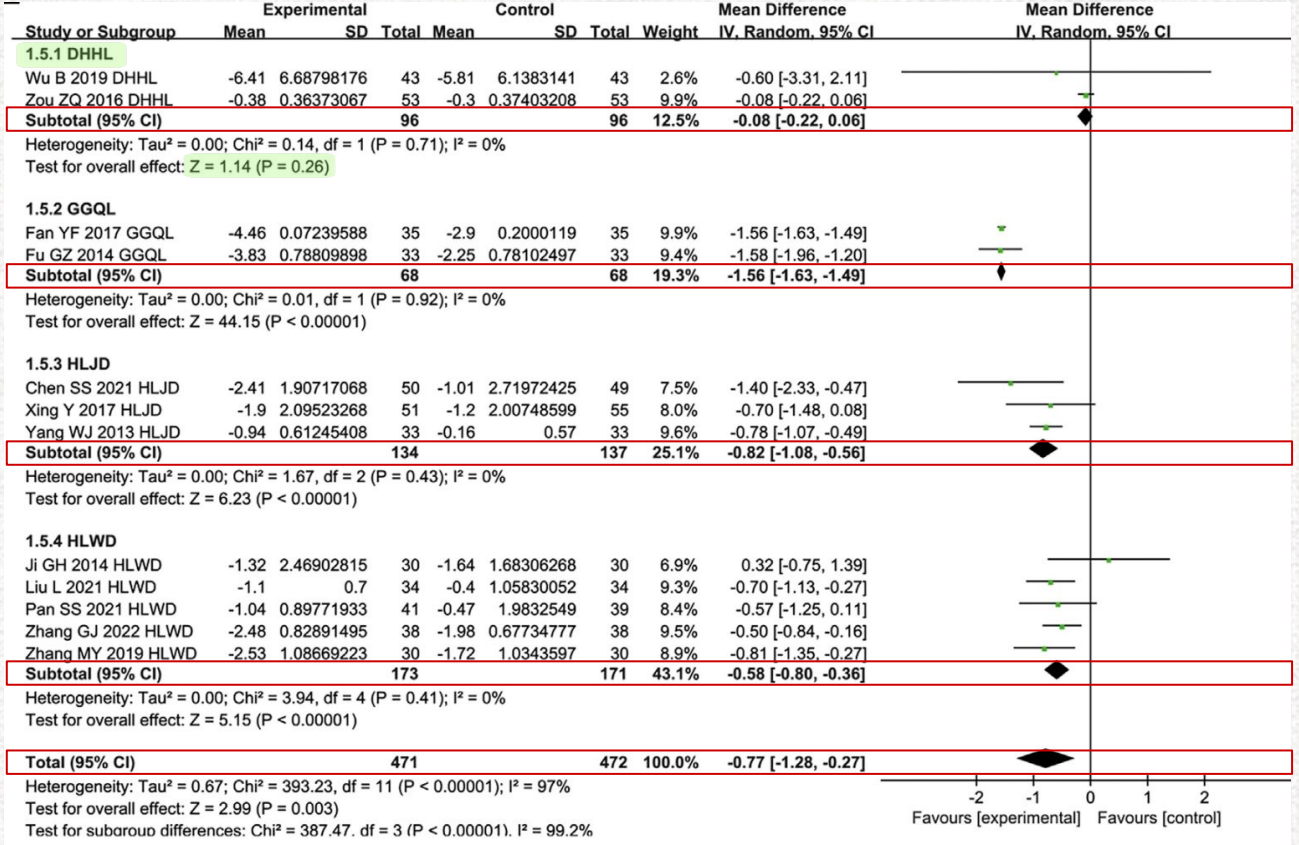
含有黄连的方子(HLP) 与空腹血清胰岛素（FINS）

- 总体来说，**HLPs 与 二甲双胍联合**使用能**更有效地改善 FINS**
- **HLJD 无统计学意义**
- **HLWD** 存在**显著的异质性**



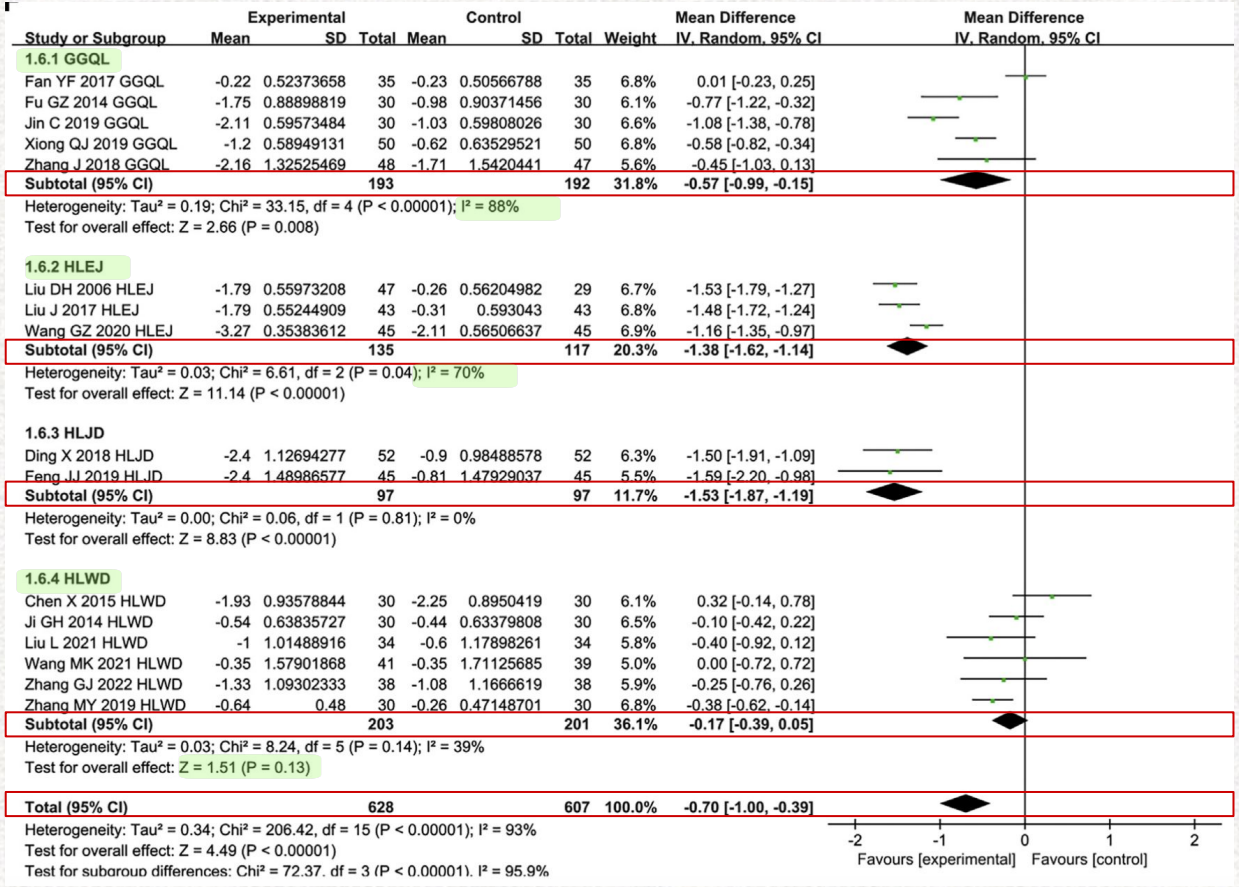
含有黄连的方子 (HLP) 与胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）

- **HLPs 与 二甲双胍联合**使用能**更有效地改善 HOMA-IR**
- **DHHL 无统计学意义**



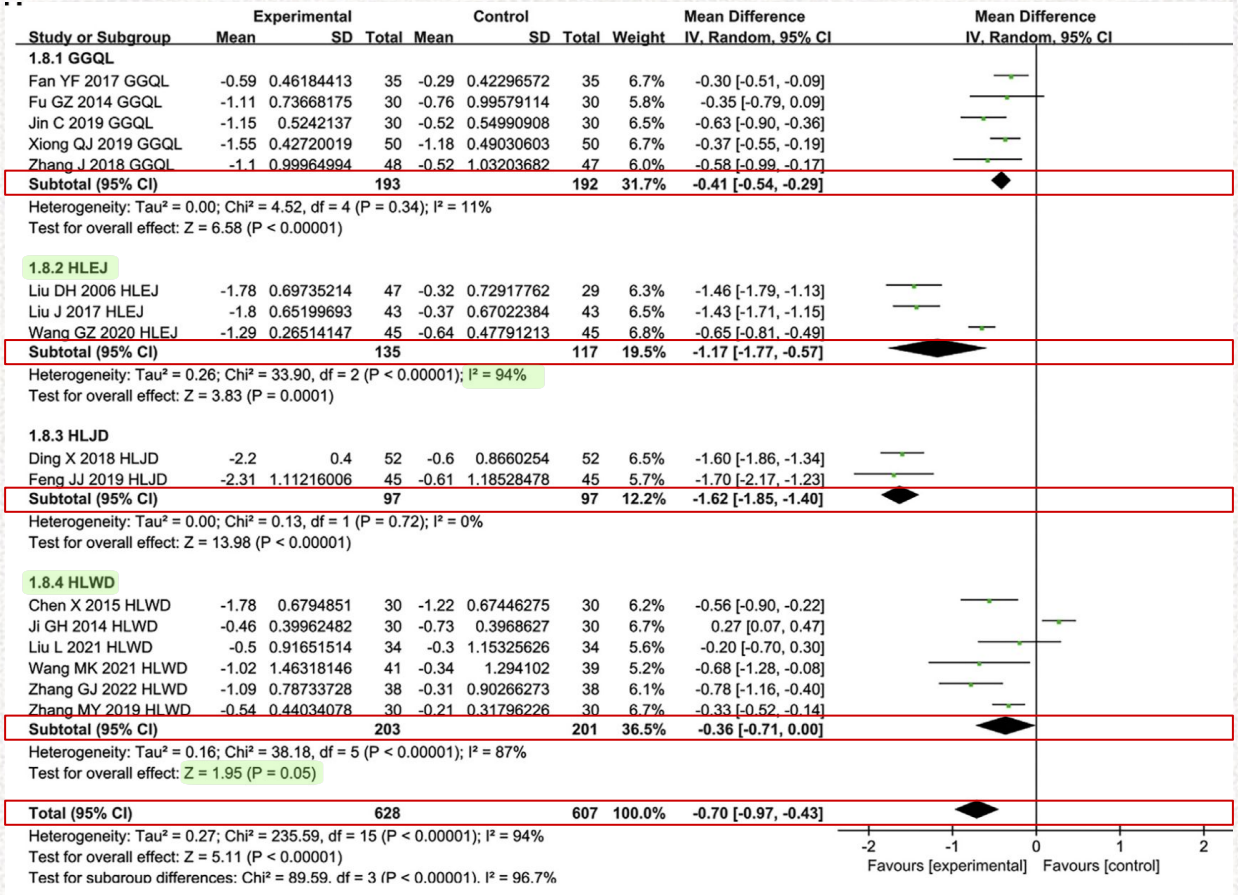
含有黄连的方子 (HLP) 与总胆固醇（TC）

- 联合使用 **HLP 与二甲双胍**的患者**更有可能**出现 **TC 降低**
- **HLWD 无统计学意义**
- **GGQL 及 HLEJ** 存在**显著的异质性**



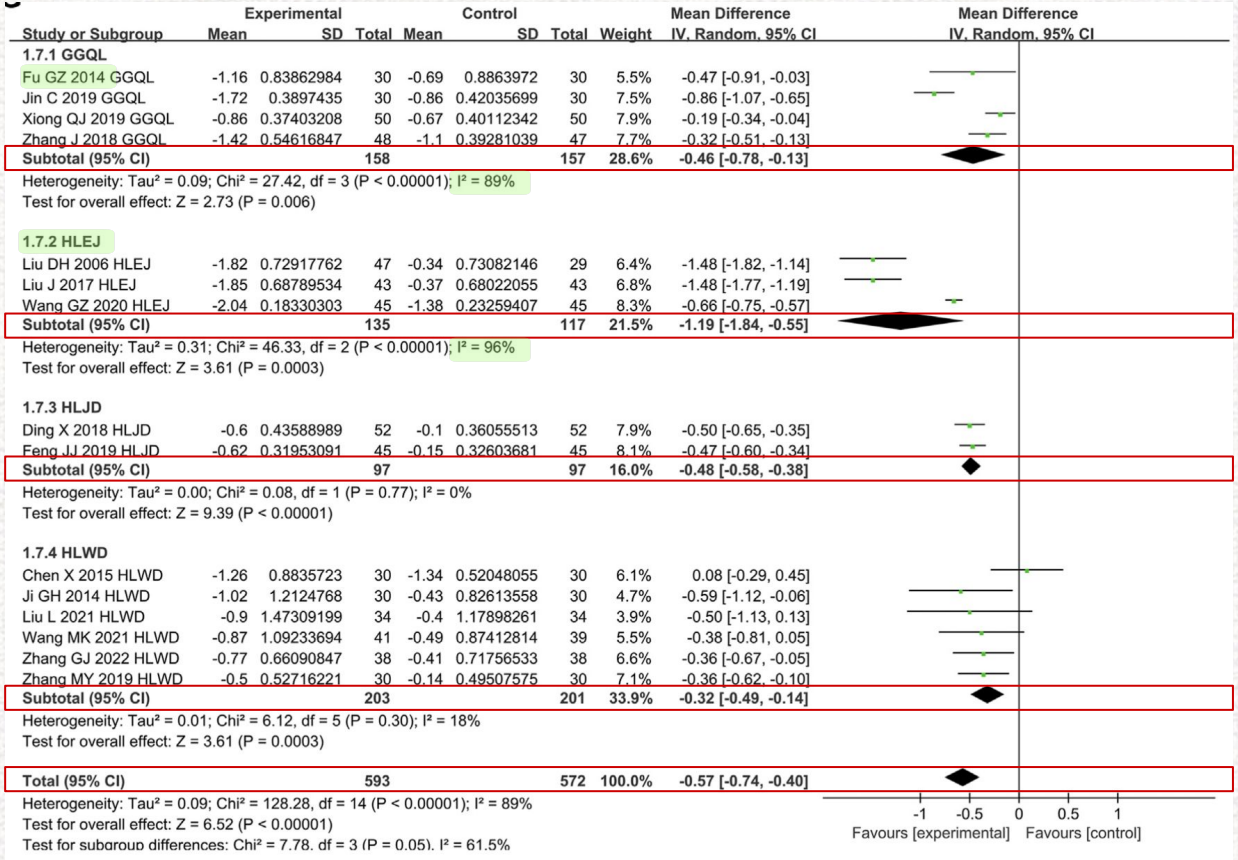
含有黄连的方子 (HLP) 与 LDL 胆固醇 (LDL-c)

- 联合使用 **HLP 与二甲双胍**的患者**更有可能**出现 **LDL-c 降低**
- **HLWD 无统计学意义**
- **HLEJ** 存在**显著的异质性**

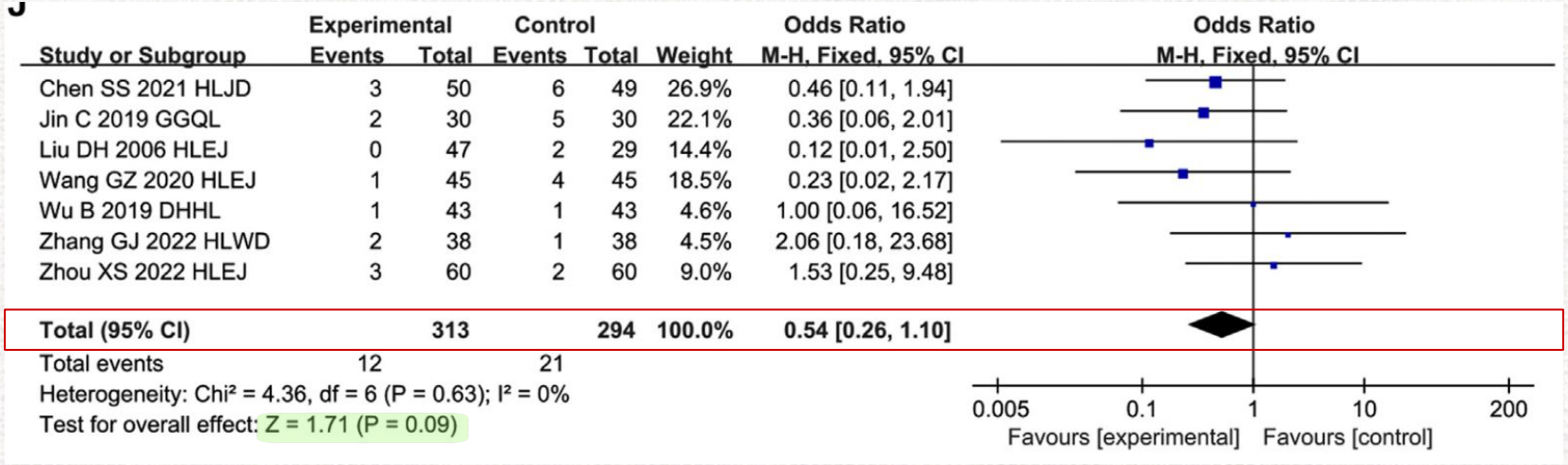


含有黄连的方子 (HLP) 与甘油三酯(TG)

- 联合使用 **HLP 与二甲双胍**的患者**更有可能**出现 **TG 降低**
- **GGQL 及 HLEJ** 存在**显著的异质性**



含有黄连的方子 (HLP) 与胃肠功能障碍（GD）



两组之间的差异**无统计学意义**，因此无法证实 HLP联合二甲双胍治疗在胃肠道保护方面是否优于单用二甲双胍

研究3: 小结

- 不同 HLP 对各项血糖及血脂指标的改善效果存在差异，但**总体均优于单独使用二甲双胍**的治疗
- HLP 与 二甲双胍能有效**降低 FPG** (证据较其余血糖指标有力)
- 虽部分指标存在显著异质性，但 **GGQL** 组是唯一在**全部观测指标中均见到改善**的组别，提示其可能是 **HLP 中疗效最佳的方子**
- 对**GD而言，HLPs 的治疗效果证据尚不充分**，有待进一步研究证实

优点

1. 系统整合**大量临床证据** (33 份 RCT, 共 2,846 患者)

1. **多维度评估多项代谢指标**，为评价疗效提供了较全面的视角

缺点

1. **单中心、文化背景局限**（几乎所有纳入的试验均来自中国数据库，缺乏不同人群、不同医疗体系下的证据支持）

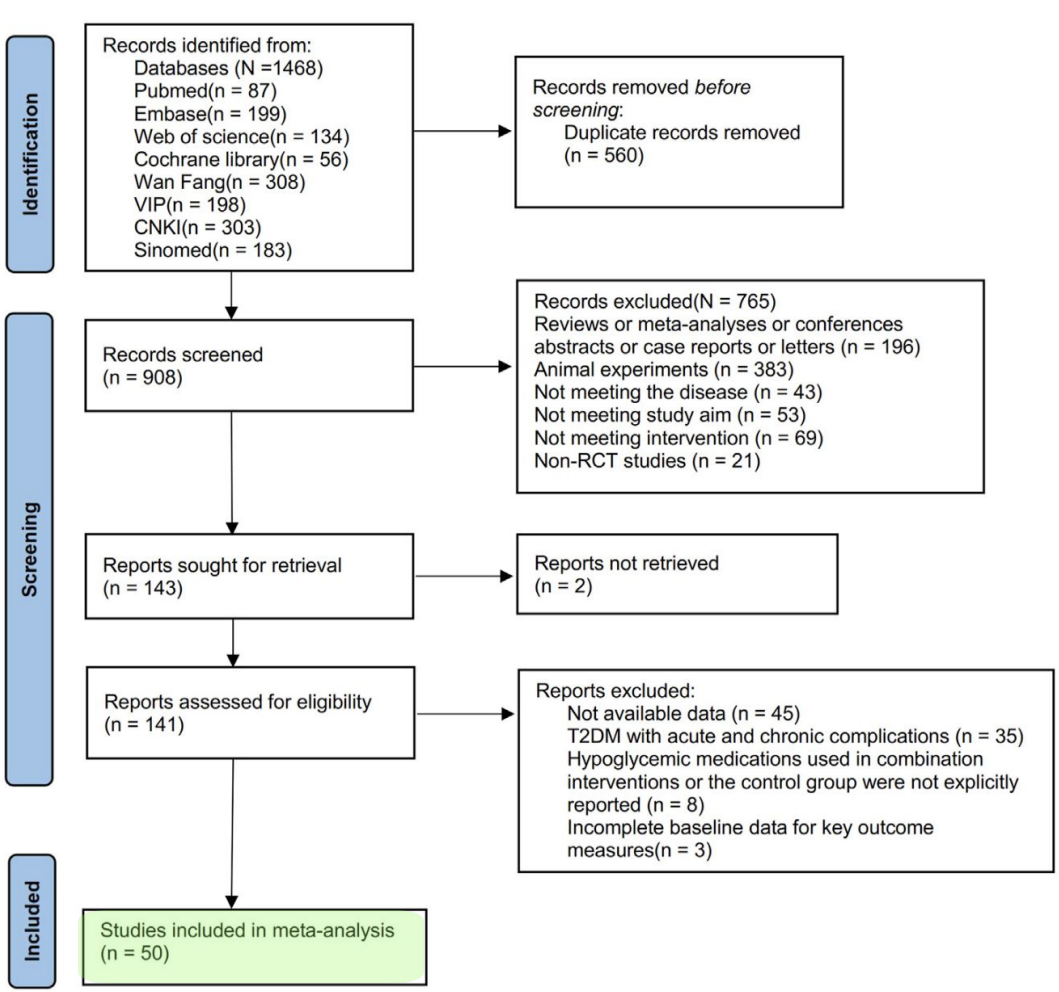
1. **缺乏安全性评估**，对不良反应及安全性数据的报道不充分

研究4: 系统评价 与 Meta分析

Effects of administering berberine alone or in combination on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Jiacheng Wang[1], Chenhao Bi[1], Hongbin Xi[2] and Fengqin Wei[1]*

[1]College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, China, [2]Department of Traditional Chinese Medicine Classics, Tai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tai'an, China



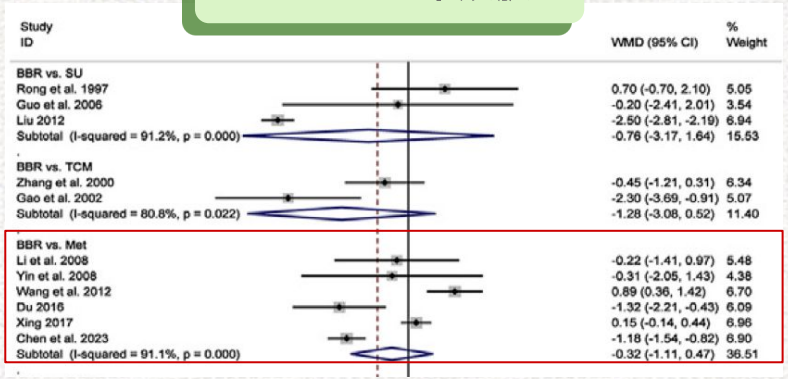
观察组	对照组	纳入文献
BBR (黄连素)	Placebo	4
	SU	3
	Met (二甲双胍)	6
	TZD	2
	other TCM	2
BBR with Met	Met	15
BBR with SU	SU	6
BBR with DPP4	DPP4	2
BBR with Ins	Ins	4
BBR with Met and SU	Met and SU	6

BBR 用量: 0.03 - 0.8 g tid

BBR 常见用量: 0.3 - 0.5 g tid
Met 常见用量: 0.25 - 0.5g tid

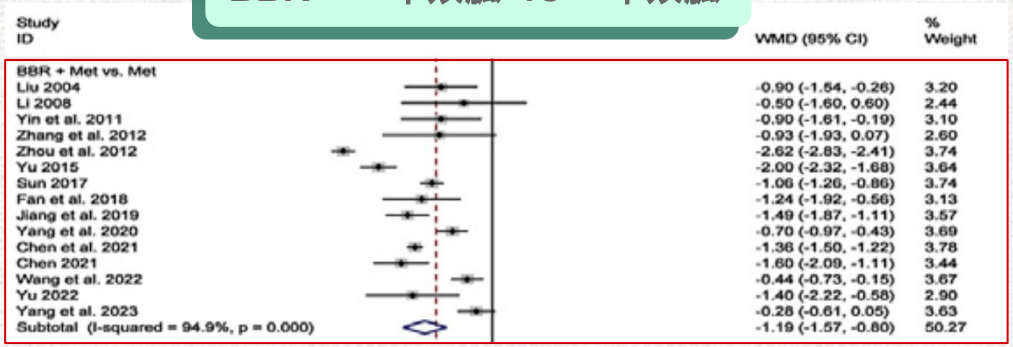
空腹血糖 (FBG)

BBR vs 二甲双胍



与二甲双胍 单药治疗相比，**BBR 单药治疗**在**降低空腹血糖方面无 显著差异**

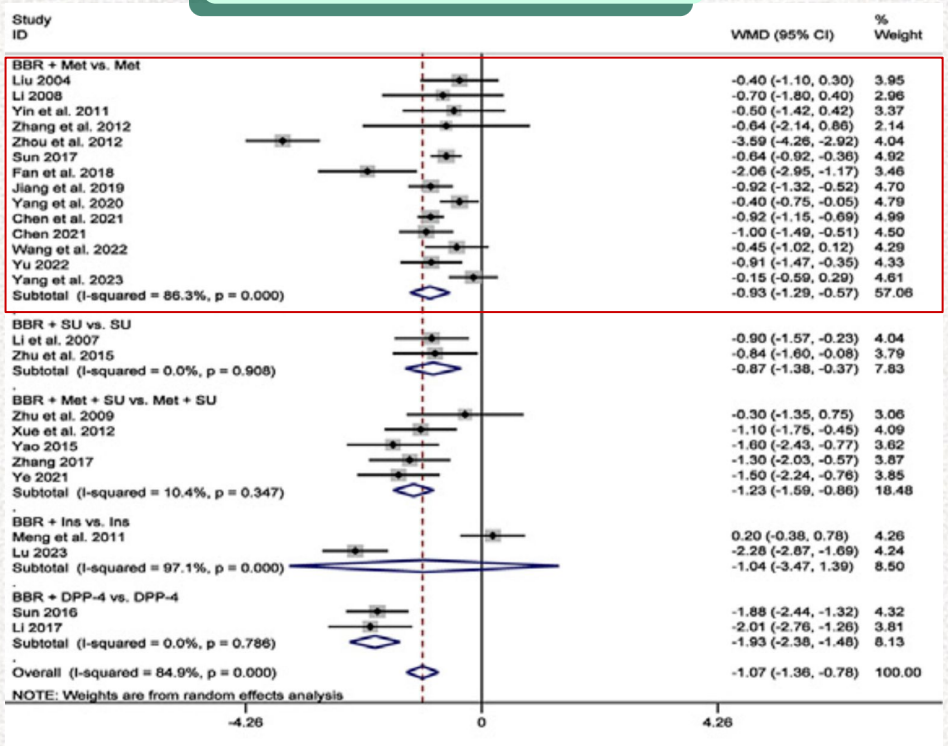
BBR + 二甲双胍 vs 二甲双胍



与单独使用二甲双胍相比，**BBR 与二甲双胍 联合使用** 可**显著降低 FBG**

餐后两小时血糖 (2hPBG)

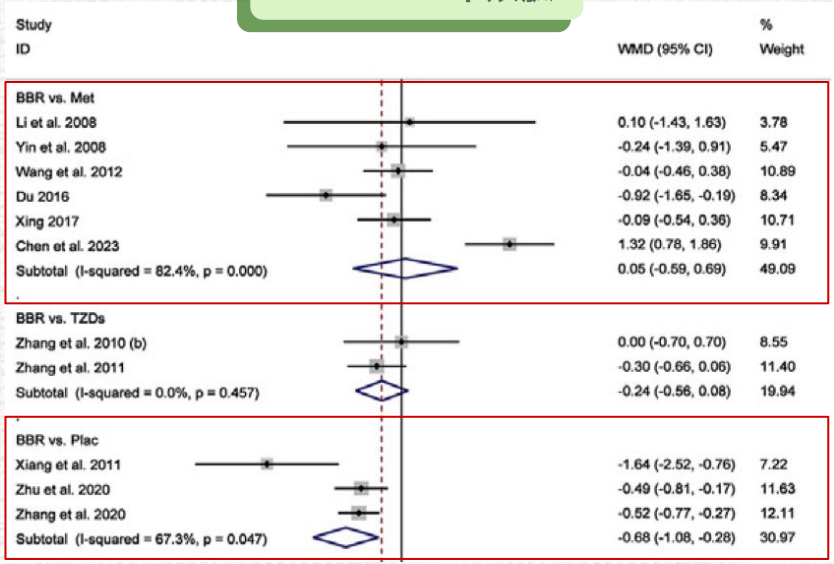
BBR + 二甲双胍 vs 二甲双胍



- 与单纯使用降糖要相比，**BBR 与 二甲双胍 联合用药**可**显著降低 2hPBG**
- 此研究未对比单纯使用 BBR 与单纯使用二甲双胍的 2PhBG 疗效

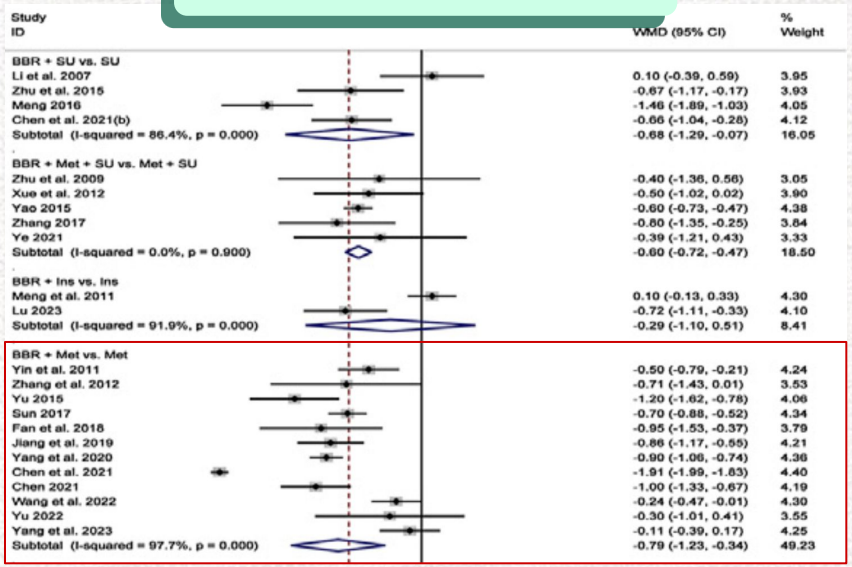
糖化血红蛋白 (HbA1c)

BBR vs 二甲双胍



与安慰剂相比，单独使用 BBR 可显著改善 HbA1c；然而**与二甲双胍相比，BBR 在降低 HbA1c 方面未观察到统计学意义上的差异**

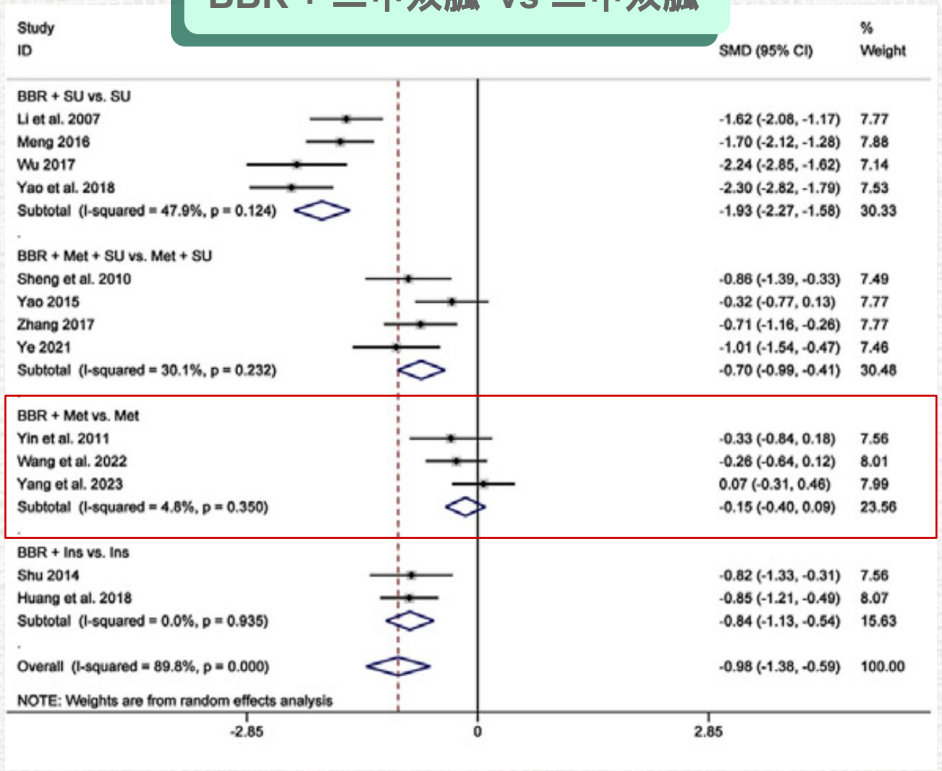
BBR + 二甲双胍 vs 二甲双胍



与单独使用降血糖药物相比，**BBR 与降血糖药物联合使用可显著降低 HbA1c**

空腹血清胰岛素 (FINS)

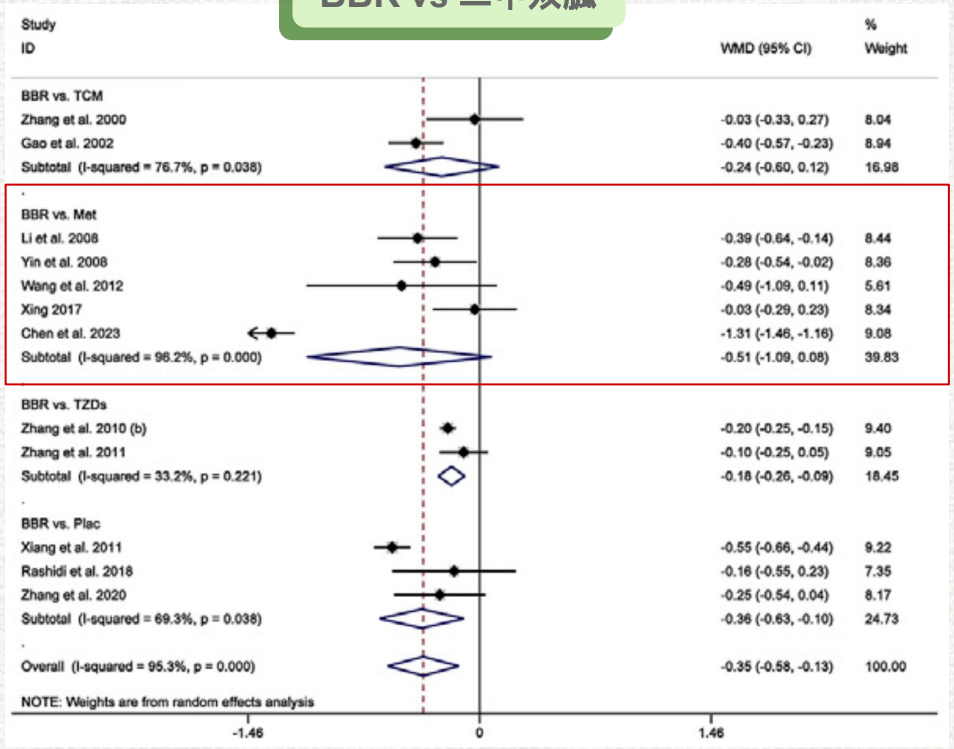
BBR + 二甲双胍 vs 二甲双胍



- BBR 与 二甲双胍联合使用**未显示出 FINS 的显著减少**
- 此研究未对比单纯使用 BBR 与单纯使用二甲双胍的 FINS 疗效

甘油三酯 (TG)

BBR vs 二甲双胍



- 与单独使用二甲双胍相比，单独使用 BBR 在降低 TG 方面**未观察到统计学意义上的差异**
- 此研究未对比 BBR 和二甲双胍联合使用与单纯使用二胍的 TG 疗效

不良反应

Study	Samplesize (I/C)	Constipation (I/C)	Diarrhea (I/C)	Abdominal Bloating (I/C)	Abdominal Pain (I/C)	Nausea and Vomiting (I/C)	Hypoglycemia (I/C)	Rash (I/C)	Edema (I/C)	Drug and Dosage (I/C)
Liu 2004	35/33	**2/0**	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	BBR 0.5g, tid + Met 0.25–0.5g, tid /Met 0.25–0.5g, tid
Sheng et al. 2010	30/30	0/0	1/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	
Xiang et al. 2011	20/20	0/0	0/0	3/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
Zhang et al. 2012	38/38	**2/0**	**0/6**	0/0	0/0	0/6	0/0	0/0	0/0	BBR 0.5-0.8g, tid + Met 0.5g, tid /Met 0.5g, tid
Yao 2015	38/38	2/0	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
Yu 2015	49/48	0/0	0/0	0/4	0/0	**3/0**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.3g, tid + Met 0.5g, qd /Met 0.5g, qd
Zhu et al. 2015	59/59	0/0	2/1	2/3	0/0	1/2	6/15	0/0	0/0	
Du 2016	37/36	0/0	**0/4**	0/0	0/0	**2/3**	0/0	**1/0**	0/0	BBR 120mg, tid/Met 0.5g, qd
Xing 2017	35/35	**2/0**	**1/2**	0/0	0/0	**3/8**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.5g, tid/Met 0.5g, tid
Rashidi et al. 201	40/41	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
Jiang et al. 2019	51/51	0/0	**0/3**	0/0	**1/2**	**2/5**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.3g, tid + Met 0.5g, tid /Met 0.5g, tid
Chen 2021	30/30	0/0	**0/1**	0/0	**1/2**	**1/3**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.3g, tid + Met 0.5g, tid /Met 0.5g, tid
Wang et al. 2022	56/52	**1/0**	**0/1**	0/0	**0/1**	**4/5**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.5g, tid + Met 1.5–2 g/d /Met 1.5–2 g/d
Yu 2022	30/30	**1/2**	**0/0**	0/0	0/0	**0/2**	0/0	0/0	0/0	BBR 0.3g, tid + Met 0.5g, bid /Met 0.5g, bid
Chen et al. 2023	30/30	0/0	**0/1**	**1/2**	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	BBR 0.2g, tid/Met 1.5g–2g/d
Lu 2023	30/30	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	1/0	0/0	0/1	

- 恶心与呕吐为均为单独使用二甲双胍或单独使用 BBR 的常见不良反，但**二者配合使用似乎发生的几率较少**，有待进一步探讨

- 在所有研究的治疗期间均未报告严重不良事件，提示**BBR 单独使用或配合二甲双胍使用相对安全**

研究4: 小结

- 单独使用 BBR 对控制血糖血脂的疗效并不优与 单独使用二甲双胍，但 **二者配合使用** 对于 **FBG, 2hPBG, HbA1c 及 TG** 的疗效**较单纯使用二甲双胍佳**

- **BBR 配合二甲双胍使用未 见严重不良反 应**，且 BBR 还**有可能 降低二甲双胍** 所带来的**常见不良反 应**（**有待 进一步研究** ）

优点

1. 明确列出 BBR 及 二甲双胍的使用量

1. 分开探讨单独使用 BBR vs 常规治疗的效果，以及 BBR 联合常规治疗 vs 单独使用常规治疗的效果

缺点

1. 本研究未对所有结局指标按药物进行亚组分析 (subgroup analysis by comparison regimen)

结语

- 探讨了西医和中医方面了解二型糖尿病的机制、诊断以及治疗方案
- 黄连降糖有效成分以小檗碱为主。而虽二甲双胍和小檗碱在药代动力学和上游机制上存在差异，但药效学终点高度一致（通过激活能量代谢相关通路（以AMPK 为交集）、抑制肝糖异生并改善胰岛素敏感性来实现降糖）
- 临床研究结果差役较大，但总体来说黄连与二甲双胍使用均可见血糖及血脂的改善，且未见明显的不良反应。但多数研究的剂量与制剂缺乏标准化，而且长期安全性证据不足，有待进一步研究证实

感谢聆听，谢谢大家！

Thank you!

References

[1] Xie, W., Su, F., Wang, G., Peng, Z., Xu, Y., Zhang, Y., Xu, N., Hou, K., Hu, Z., Chen, Y., & Chen, R. (2022). Glucose-lowering effect of berberine on type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology, 13, 1015045. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015045

[2] Wang, J., Bi, C., Xi, H., & Wei, F. (2024). Effects of administering berberine alone or in combination on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Pharmacology, 15, 1455534. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1455534

[3] Askari, V. R., Khosravi, K., Baradaran Rahimi, V., & Garzoli, S. (2023). A Mechanistic Review on How Berberine Use Combats Diabetes and Related Complications: Molecular, Cellular, and Metabolic Effects. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 17(1), 7.

[4] Shrivastava, S., Sharma, A., Saxena, N., Bhamra, R., & Kumar, S. (2023). Addressing the preventive and therapeutic perspective of berberine against diabetes. Heliyon, 9(11), e21233.

[5] Yu, C., Qiu, Y., Yan, D. et al. Berberine treatment inhibits ferroptosis in NIT-1 murine pancreatic cell line via inhibiting OGT expression levels. Sci Rep 15, 18504 (2025).

[6] Wang J, Dai G, Li W. [Berberine regulates glycemia via local inhibition of intestinal dipeptidyl peptidase-Ⅳ]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2016 May 25;45(5):486-492. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.09.06. PMID: 28087908; PMCID: PMC10397012.

[7] Wu, X.-Y., & Cui, D.-Z. (2022). Mechanism of berberine treating type 2 diabetes mellitus via regulating gut microbiota: Research progress. Chinese Journal of Microecology, 34(12), 1467–1470