

对113种上市2型糖尿病中成药处方的新思考*

张双丽, 张 瑾, 刘浩哲, 刘思哲, 李晨辉, 苗明三**

(河南中医药大学药学院 郑州 450046)

摘要:目的 通过对已上市2型糖尿病中成药(113种)处方的分析,为2型糖尿病中成药新药研发提供参考与借鉴。方法 检索相关数据库,建立Access数据文件,调查2型糖尿病中成药处方的功能主治表述、证型及关联药物、剂型及药物特性、组方分类、用法用量、临床疗程及药味组成数量等信息。结果 2型糖尿病中成药处方中:主治表述以中西医结合术语表述为主要方式;证型分布,主证气阴两虚证,兼证逐渐重视对血瘀证的治疗,不同证型与其关联药物相互对应;剂型种类多样,以胶囊剂为主,且按照不同的中药特性对剂型进行分类;组方分类中主要类型为纯中药组方;用法用量及临床治疗疗程分析发现,口服胶囊剂,每日每次服用4粒,一日3次,30天为一个治疗疗程占比最高。最后总结处方药味数量5味药频数最多,代表君药数量及剂量范围广泛。结论 中成药具有全方位、多靶点治疗优势,建议规范2型糖尿病中成药的处方说明书,对促进新型制剂的研发、新药上市与合理使用均具有重要意义。

关键词:2型糖尿病 消渴 中成药 关联药物

doi: 10.11842/wst.20211220007 中图分类号: R289.2 文献标识码: A

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是一种严重的代谢疾病,主要类型是1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、特殊类型糖尿病、混合型糖尿病、妊娠糖尿病(Gestational diabetes, GDM)及未分类糖尿病6大类^[1-2]。全球糖尿病患病率已达到大流行程度,2021年全球20-79岁人群的糖尿病患病率估计为10.5%(5.366亿人),2045年将上升至12.2%(7.832亿人)^[3]。据统计我国糖尿病患病率为12.8%,糖尿病患者总数约1.298亿,其中T2DM占有糖尿病病例的90%以上^[4-5],由此可见,T2DM对我国乃至全球的家庭和社会都产生重大影响。

近年来,国内外在研究T2DM的治疗上多采取饮食、运动、西药降糖等基础治疗和防治并发症的方案作为其治疗理念,取得了有效进展,然而长期服用降糖西药易出现低血糖、耐药性、体质量增加等副作用和不良反应,也带来了较大的经济负担^[6-8]。因此,选

用相对安全有效且可定期用于控制T2DM前期进展的疗法是重中之重。

T2DM属于中医“消渴”病范畴,其起病缓慢、病程较长,中(成)药是中医防治糖尿病的重要手段,具有疗效好、毒副作用小、整体调节的特点,其在改善2型糖尿病患者临床症状方面起着不可替代的作用^[9-12]。目前关于T2DM中成药处方多集中在中成药的药品类别、药性分类、用药频次、组方规律及中成药的靶点分布规律等研究上^[13-16],缺乏对T2DM中成药处方的主治表述规律、证型及关联药物、剂型及药物特性、组方分类、用法用量、临床疗程及药味组成数量与核心药物关联等系统深入的整理。故本研究从以上新方向对已上市T2DM中成药处方作全面分析,并对存在的问题提出建议,这不仅能为中成药治疗T2DM提供较为直观的科学依据,也为进一步遴选有效的干预DN中成药的研发提供新的研究方向。

收稿日期:2021-12-20

修回日期:2022-09-26

* 国家科学技术部科技重大新药创制项目(2017ZX09301071):防治糖尿病及早期糖尿病肾病中药新药姜芪胶囊研究,负责人:苗明三;

** 通讯作者:苗明三,教授,博士生导师,主要研究方向:中药药理学研究。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本文数据来源于国家药品监督管理局官网、中国药品注册数据库、中成药处方数据库,收集从建库至2021年12月已公开的中成药(获批准文号且可浏览详细内容的数据),通过3个数据库,逐条查对、相互对照进行检索相关内容。对有利于治疗“消渴”“2型糖尿病”的中成药处方进行全面统计分析。

1.2 检索策略

检索策略根据不同的数据库制定,以“消渴、2型糖尿病”为检索词,输入“全文”“关键词”“功能主治”搜索框进行检索,搜索、下载和整理符合条件的全部中成药。

1.3 纳入标准

纳入主治病症中以治疗“消渴”或“2型糖尿病”不同证型,但不包括并发症的;已获批准文号的且有正式药品生产批号的;药品说明书中主治明确记载治疗2型糖尿病或消渴功能的;生产厂家不同,但名称、组成及主治相同的中成药,选取其中一个纳入。

1.4 排除标准

排除注销或撤销批准文号国产药品的;药物组成列举不全或未注明药物组成的中成药,如:消渴安

胶囊;排除同一剂型中成药名称、组成及主治相同的。

1.5 数据处理

在国家药品监督管理局官网“药品-国产药品”一栏中,输入关键字“消渴”查询,共检索到229条相关中成药信息;在中国药品注册数据库官网首页“产品名称”一栏输入关键词“消渴”,查询到243条;在中成药处方数据库“功能主治”一栏,输入“2型糖尿病”一词,搜索到25条,输入“消渴”一词,搜索到85条,3个数据库总共纳入中成药处方信息582条,将信息录入Excel 2019,严格按照纳入标准和排除标准进行筛选,最终对符合标准的113种2型糖尿病中成药信息归纳排序,建立数据文件。详见图1。

1.6 数据分析

参照2020版《中国药典》^[17]和《中药学》^[18]对中药进行统一规范后录入数据库,使用Excel 2019、Clementine 12.0、SPSS Statistics 26.0软件对数据里的药物频次和方剂主治疾病等进行描述性分析、Origin 2021进行统计学与绘图处理。按《中国药典(2020年版)》(一部)中“药材与饮片”部分对中药名称进行统一化处理,如“人参果皂苷、人参茎叶总皂苷、红参”统一为“人参”,“黄精(制)、黄精(酒制)、酒黄精”统一为“黄精”,“酒萸肉、萸肉、山萸肉”统一为“山茱萸”。

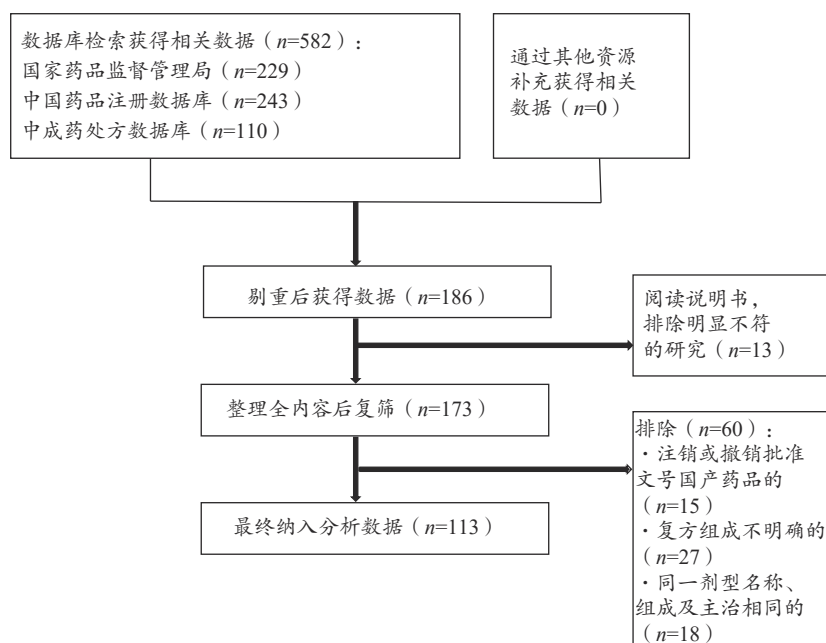


图1 113种上市T2DM中成药处方数据筛选流程图

2 结果

2.1 T2DM 中成药功能主治表述特点分析

以我国批准上市的中成药“功能主治”项表述为参考^[19],T2DM 中成药功能主治按中医病名形式命名的有(15个,13.27%);按现代医学病名命名的有(18个,15.93%),按中西医结合命名的有(80个,70.80%),即治疗2型糖尿病的中成药主治表述中,以中西医结合术语的形式来命名最多。详见表1。

2.2 T2DM 中成药证型分类及关联药物特点分析

分析证型分类及核心药物的特点,根据药物说明书,统计证型频次。将气阴不足、气阴两亏证统一归为气阴两虚证;阴阳两虚兼气虚血瘀证归为气阴两虚兼血瘀证;阴虚热盛兼气虚血瘀证归为阴虚热盛兼血瘀证;气虚内热证归于气阴两虚兼内热证一类中;另有肾阴亏虚证、肺胃热盛等证型由于频数较少,统一归类为其它。

按以上归类法,将113种T2DM 中成药处方分为7个证型。主要以气阴两虚证(包括气阴两虚及其兼证)为主,共占(87个,76.99%),其中以气阴两虚证48个(42.48%)为主、气阴两虚兼证中又以血瘀证

15个(13.27%)多见。详见图2。

证型与药物关联分析中,设前项为药物项,后项为证型项,置信度等于100%时,设置支持度≥2%。通过关联规则挖掘得到证型与药物之间的关系,详见表2。

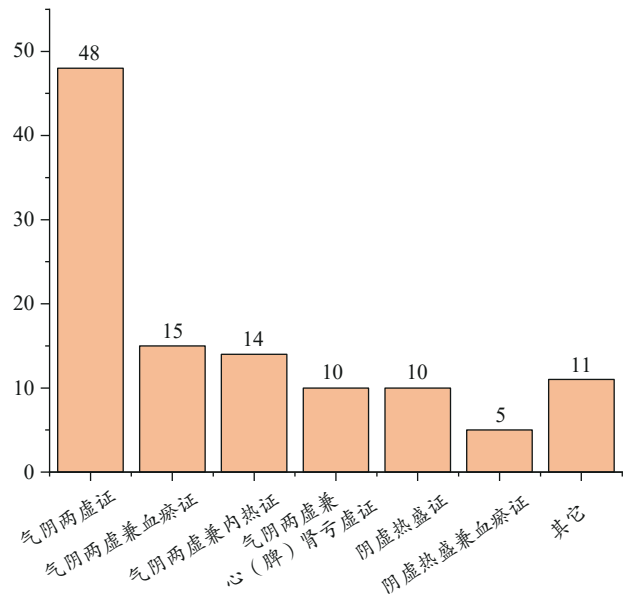


图2 T2DM 中成药证型分类

表1 T2DM 中成药功能主治表述特点分析

命名形式	功能主治表述分类	主治表述方式举例	频数	总数
中医病名	疾病+证型	消渴安胶囊-消渴病阴虚燥热兼气虚血瘀证	5	15
	证型	西洋参颗粒-气虚阴亏,内热,咳嗽痰血,虚热烦倦,消渴,口燥咽干	4	
	症状	降糖胶囊-消渴症所见多饮、多食、多尿、乏力、口渴等病状的治疗	6	
现代医学病名	疾病	桑枝总生物碱片-2型糖尿病	9	18
	分型	愈三消胶囊-轻、中度Ⅱ型糖尿病	4	
	疾病+症状	玉液消渴颗粒-2型糖尿病消渴乏力、口渴多饮、多尿等症状	5	
中西医结合病名	中医证型+西医病名	消渴灵颗粒-气阴两虚的成年非胰岛素依赖性轻型、中型	13	29
	西医病名+中医证型	天芪消渴片-适用于2型糖尿病气阴两虚证的治疗	16	
	中医证型+病名+西医疾病名	消渴丸-气阴两虚所致消渴,2型糖尿病见上述证候者	51	
总数	-	-	-	113

注:①便于统计,把主治中消渴(消渴病、消渴证、消渴症)统一归为消渴疾病;②把症型、证型统一归为证型,如:气阴两虚症归为气阴两虚证。

表2 证型与药物关联分析(支持度≥2%,置信度=100%)

证型	药物	支持度/%	置信度/%
气阴两虚证	黄芪、人参、甘草、茯苓、黄连、葛根、五味子、	2.08	100
气阴两虚兼心(脾)肾亏虚证	黄精、茯苓、地黄、五味子、黄芪	6.25	100
气阴两虚兼血瘀证	赤芍、地黄、丹参、山药、麦冬、玄参、五味子、天花粉、知母	7.14	100
气阴两虚兼内热证	麦冬、山药、黄连、天花粉、人参、丹参、枸杞子、五味子、黄芪	9.09	100
阴虚热盛证	人参、知母、麦冬、沙参	10	100
阴虚热盛兼血瘀证	丹参、地黄、地骨皮	25	100

2.3 T2DM 中成药剂型分布及药物特点分析

参考《中国药典》2015 年版四部制剂通则,113 首上市 T2DM 中成药共分为胶囊、颗粒、片、丸、合、茶、散剂 7 个剂型,从不同剂型来看,胶囊剂最多,其次是颗粒剂和片剂,三者相加频数为 93 个(82.30%),详见图 3。

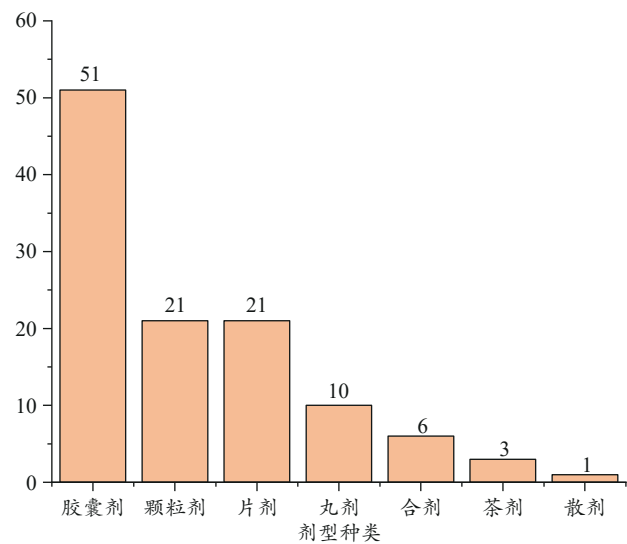


图 3 T2DM 中成药剂型分布

注:浓缩水丸、大蜜丸统一归为丸剂;片剂肠溶剂、片剂薄膜衣片统一归为片剂。

药物组成是决定药物剂型的重要因素,根据所选取组方中药物不同的特性,考虑主要药物活性成分溶解性、稳定性、刺激性的影响,选择合适的剂型,对临床疗效发挥着重要作用^[20-21]。在 113 个成方剂型中,明确记载主要药物剂量的有 55 个,分析不同剂型主要代表药物的性味,并对其中药特性进行归类。详见表 3。

2.4 T2DM 中成药组方分类特点分析

纯中药组方^[22-23]是以传统中药材为原料,在中医药理论指导下配伍而成的中药组方,其来源基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有临床经验的中药组方。中西结合组方^[24-25]是指中成药组方为了在临床实践中获得更好的疗效,往往加以西药或辅料或三者结合的形式辅佐使用,其特点是疗效佳、见效快。天然药物^[26-27]秉承中药传统理论并结合现代药理学研究方法,其有效成分是具有生物活性且能代表天然药物临床疗效的单一化合物,天然药物组方是中药与天然药物的组方。

根据以上组方定义,对 113 种 T2DM 中成药处方组方进行统计,发现其中纯中药组方 88 个(77.88%),所占频数最高,其次是中西结合组方 14 个(12.39%)和天然药物组方 11 个(9.73%)。详见表 4。

表 3 药物特性与药物剂型分析表

剂型分类	可制成剂型	代表药物与性味	参考中药特性划分
现代剂型	胶囊剂	诃子-苦酸涩平;夜关门-苦咸微寒;金荞麦-微辛涩凉;牛蒡子-苦辛寒;肾茶-性凉微苦;太子参-甘微苦平;丹参-苦微寒;绞股蓝-苦寒;郁金-辛苦寒;黄芩-苦寒;露水草-甘平;玄参-甘苦咸微寒;知母-苦甘寒;益母草-苦辛微寒;鸡血藤-苦甘温;威灵仙-辛咸温;石膏-甘辛大寒	掩盖药物不适的苦味及刺激味成分
	颗粒剂	山药-甘平;麦冬-甘微苦寒;山茱萸-酸涩微温;金银花-甘寒;姜黄-辛苦大寒	易吸湿或化学性质不稳定成分
	片剂	黄柏-苦寒;枸杞子-甘平;玉竹-甘微寒;麦冬-甘微苦寒;白芍-苦酸、微寒;地黄-甘寒;黄芪-甘温	易氧化变质及易潮解的成分
传统剂型	丸剂	党参-甘平;白茅根-甘寒;黄精-甘平;玉米须-甘淡平	有特殊香气或无臭、味微甜成分
	茶剂	女贞子-苦干平;青果肉-甘涩酸、平;甜叶菊-甘平;茶叶-苦干凉	体质较轻、质地疏松、有效成分易于浸出的成分

表 4 T2DM 中成药组方分类表

中成药组方名称	来源	举例	频数/个	频率/%
纯中药组方	经典名方+民间验方+临床用方	六味地黄丸、玉液消渴颗粒等	88	77.88
中西结合组方	中药+西药	糖维胶囊、消糖灵胶囊等	14	12.39
	中药+西药+药用辅料	十味降糖颗粒		
	中药+药用辅料	七味糖脉舒胶囊、甘芍消渴片等		
天然药物组方	中药+天然药物	参芪降糖片、活力源口服液等	11	9.73
	纯天然药物	桑枝总生物碱片		

2.5 T2DM 中成药用法用量分析

2.5.1 T2DM 中成药服药剂量分析

根据“用法用量”一项,对纳入的 113 种 T2DM 中成药服药剂量进行统计,得出以下结论:不同的剂型服药剂量度量单位不同,分别为“粒”“g”“片”“丸”“mL”“袋”“包”;相同的剂型服药剂量度量单位也有不同,如颗粒剂有“袋、g、包”不同的表达方法。经初步统计,中成药用药剂量区间达 46 种,以“胶囊剂”每次

服用的剂量区间变化最多,多达 13 种。详见表 5。

2.5.2 T2DM 中成药服药次数与服药方式分析

根据中成药“用法用量”一项,现有中成药每日服药次数有 4 次/日、3 次/日、2 次/日等 5 种类型,服药方式以内服为主,包括口服、冲服和泡服 3 种形式。统计发现,113 首 T2DM 中成药处方临床以每日 3 次(频数共 85 个,75.22%)、口服(频数共 99 个,87.61%)的服药方法占比最多。详见图 4。

表 5 T2DM 中成药服药剂量/日分析

剂型	服药剂量/次	频数	剂型	服药剂量/次	频数	剂型	服药剂量/次	频数
胶囊剂	4 粒	9	颗粒剂	1 袋	12	片剂	4 片	3
	3 粒	7		4 g	2		5 片	3
	5 粒	6		5 g	2		1 片	2
	4-6 粒	5		1 g	1		3 片	2
	6 粒	4		6 g	1		8 片	2
	2-3 粒	4		8 g	1		3-4 片	2
	3-4 粒	4		2 袋	1		4-6 片	2
	3-5 粒	3		1-2 袋	1		1-2 片	1
	2 粒	3		1 包	1		6-8 片	1
	1 粒	2		1 丸	3		6 片	1
	4-5 粒	1	丸剂	6 g	2	散剂	12 片	1
	6-8 粒	1		10 g	1		7-10 片	1
	7-8 粒	1		10 丸	1		25-50 g	1
合剂	20 mL	5		16 丸	1			
	10 mL	1		5-10 丸	1			
茶剂	3 g	2		48-72 丸	1			
	1 袋	1						

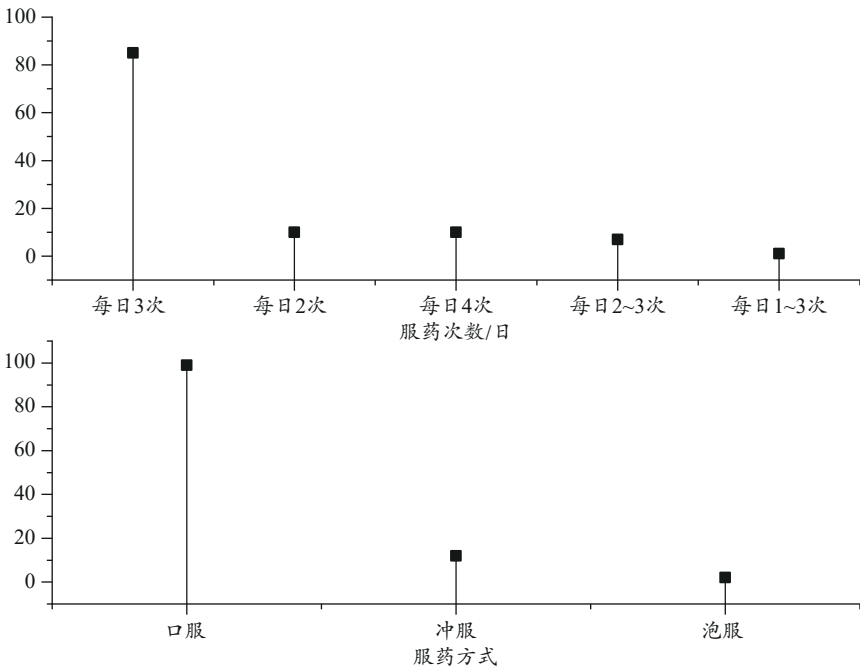


图 4 T2DM 中成药服药次数与服药方式分析图

2.6 T2DM 中成药临床用药疗程分析

按照剂型分类,搜索“用药疗程”一项发现,T2DM 中成药处方临床疗程时间度量单位多以“天、周、年、月、日”为主,为了统计数据的合理性,特设定以“天”为同一的统计单位,如:一个月、四周和三十天合并统计为30天,六个月、半年合并统计为120天。结果发现,在中成药7个不同剂型里,其中临床治疗30天为一个疗程,都是占比最高的。详见表6。

2.7 T2DM 中成药药味组成数量与代表君药剂量分析

中成药处方药味组成数量从1味-36味,分为21种情况。最常见的处方药物组成有5味,频数有14个(12.39%)。详见图5。在113个成方剂型中,明确记载主要药物剂量的有55个,分析发现“君”药数量多是一味药,最高达11味药;“君”药剂量范围广泛,最低

100 g,最高4100 g,相差41倍。详见表7。

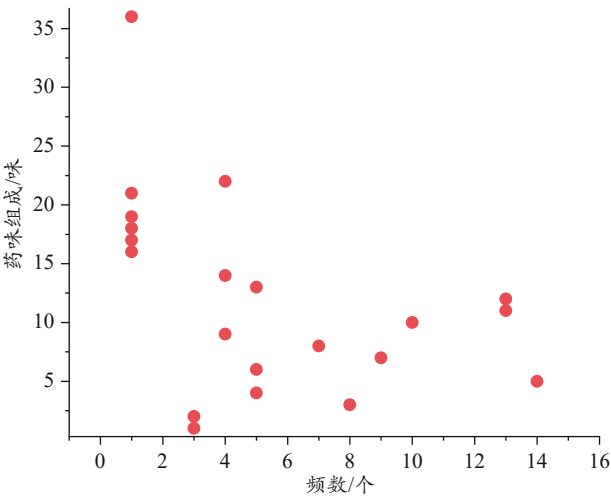


图5 T2DM 中成药药味频数统计图

表6 T2DM 中成药临床用药疗程分析表

剂型	疗程/天	频数/个	剂型	疗程/天	频数/个	剂型	疗程/天	频数/个	剂型	疗程/天	频数/个	剂型	疗程/天	频数/个
胶囊剂	30	15	片剂	30	8	颗粒剂	30	6	合剂	30	2	丸剂	30	5
	60	13		90	5		90	6		10	1		60	3
	90	7		60	2		60	5		56	1		3-5	1
	7	5		14	2		14	2		84	1		7-10	1
	14	3		7	1		10	1	茶剂	180	1	散剂	30	1
	56	3		84	1		84	1		30	2			
	10	2		120	1		180	1		10	1			
	84	2		168	1									

表7 药味组成数量与代表君药剂量分析表

处方药味组成数量/味	君药数量范围/味	君药剂量范围/g	代表君药
1	1	4100	露水草
2	1	350-2000	西洋参、白芍
3	1	2058-4100	金银花、露水草
4	1	1000	黄芪
5	1-5	120-833	黄芪、麦冬、天花粉、山药
6	1	400	知母
7	1	142-620	女贞子、郁金
8	2-4	50-300	黄芪、山药、天花粉、地黄、葛根
9	2-4	100-600	党参、白茅根、黄柏、枸杞子、麦冬、玉竹
10	1-3	200-325	天花粉、葛根、黄精、夜关门、金荞麦
11	1-4	186-750	地骨皮、地黄、赤芍
12	1	200-250	天花粉、黄芪
13	1	390	石膏、黄芪
17	5	245	黄精、麦冬、葛根
18	1	200	诃子
21	11	100	黄芪、太子参、黄精、天花粉、葛根等

3 讨论

3.1 T2DM 中成药处方整体特点分析

已上市 113 种 T2DM 中成药处方的分析结果表明,在治疗 T2DM 中成药处方中:

功能主治表述术语多样,其中,用中西医结合术语来表述的频数最多,这种既涵盖中医证型,又包括西医分型(1 型、2 型或其它特殊类型糖尿病)的描述方式,方便患者自我选择用药,不仅提高用药的安全性,也为新药研发的用药说明提供标准的参考模板。

从不同证型对应的关联药物可见,目前上市的中成药主治证型以气阴两虚证为主,因而所用药物中补气滋阴者居多,如黄芪、人参、甘草、葛根、五味子等。通过兼证分析可知,近年来逐渐重视对血瘀证的治疗,若血瘀者甚则佐以赤芍、地黄、丹参活血化瘀。而血瘀作为糖尿病发生的主要病机之一,同时贯穿 T2DM 并发症发病的始终,是糖尿病肾病、糖尿病血管病变、糖尿病神经病变等并发症诱发的重要病因^[28-33]。2019 年新版医保^[34]新增的 10 余种糖尿病降糖用药(中药)中有 3 种,糖脉康片(颗粒)、芪蛭降糖胶囊(片)、消渴清颗粒,就主要用于气阴两虚夹血瘀证的治疗。周迪夷等^[35]采用聚类分析对 T2DM 患者的症状进行聚类,聚为虚证 4 个,实证 3 个,分别以气虚证、血瘀证为首;邢颖等^[36-37]分析在 T2DM 患者临床治疗手段中,补虚、活血占其三大主要治疗手段之二。由此可见,研制治疗气虚血瘀型 T2DM 中成药逐渐成为新药研发的一个新方向。

随着中成药在 T2DM 临床中的广泛应用,制剂剂型也不断丰富,统计发现胶囊剂最多。药物剂型与药物性质之间的关系表明,药物性质是决定药物剂型的重要因素^[20],如:性味多为苦辛咸的药物,为了掩盖不适的苦味及刺激味,使药物在体内起效快的同时增加患者的顺应性多选用胶囊剂^[38];性味甘平或甘寒的药物,因其自身无臭、味微甜成分,是作为丸剂的最佳选择。此外,同一种中成药常存在两种或以上剂型,如主治 T2DM 气阴两虚消渴病的益津降糖胶囊、益津降糖颗粒和益津降糖口服液。

组方分类,主要类型为纯中药组方,其次是中西医结合组方,中西结合组方中又以中药加辅料(8 种,7.08%)所占频率最高。中成药辅料品种众多,在药物制剂中起着十分重要的作用^[39]。T2DM 中成药组成中有明确记载的蜂胶、淀粉、硬脂酸镁为胶囊剂辅料,糊

精为颗粒剂辅料,微晶纤维素、滑石粉、碳酸钙为片剂辅料。为了提高临床疗效与缩短治疗周期,有些中成药会配伍使用如格列本脲、优降糖、吡考啉酸铬等化学药物。

T2DM 中成药的服药剂量、服药次数、服药方式以及临床治疗疗程分析发现:以口服胶囊剂,每日每次服用 4 粒,一日 3 次,30 天为一个治疗疗程占比最高。处方药味组成数量结果显示,以 5 味最多,占 12.39%,“君”药数量及剂量范围广泛,差别较大。

3.2 T2DM 中成药处方问题分析及建议

中成药在 T2DM 糖尿病治疗过程中具有独特的优势。但目前上市的 T2DM 中成药中仍存在许多问题,现根据问题进行分析并提出建议如下:

3.2.1 中西术语结合使用,规范主治表述

主治命名表述方面,表格中归类命名繁杂,混杂使用中西医术语,且说明书中主治的表述模糊、定义不清,无法准确描述适应病症^[40]。如出现“消渴、消渴病、消渴证、消渴症”的不同记载,若把这些笼统的归纳为治疗中医消渴病,则严重模糊病、症、证定义。因此建议^[10,41]应对相关中成药在中医药理论描述主治病症的基本认识上,以中医病名为纲,下列西医病名为目,可以作为疾病之间的鉴别诊断,同时加快规范中成药说明书表述,确定标准模板。

3.2.2 开展已有剂型再评价,做好优势剂型新研发

分析发现,同一种药品存在多种剂型,其处方组成、功能主治、给药途径均具有一致性,这或许受临床疗效和市场需求的影响。在中医治疗中,药物剂型不同也会对治疗效果产生不同影响,那么临床疗效佳、副作用低且能够极大提升患者服用药物依从性和便利性的中成药剂型就成了患者以及新药研发的首选^[42]。此外,对已经上市的中成药也有必要结合上市后的临床应用数据和循证医学研究等方法进一步对其剂型种类进行再评价,排除产生较多负面影响的剂型,发掘优势剂型特点,并结合现代制剂新技术研发出更优化的 T2DM 中成药新剂型^[43]。

3.2.3 关注名方验方临床用方、中药单体、西药辅料的开发利用

组方分类方面,纯中药组方占比最多,但就已上市 T2DM 纯中药组方来看,缺少明确的经典名方、民间验方和临床用方来源记载。在 2020 年新版《药品注册管理办法》^[44]中,提出了把以上 3 类归为中药新药范

畴,建议对已上市和未上市中成药重新归类,在申报新药时要做到出处有来源、有依据、有疗效。

近年来,中药单体及西药辅料在T2DM中成药中的应用日益广泛。常用有人参茎叶皂苷、格列本脲、淀粉、糊精和微晶纤维素等。中西药联合合理使用可快速控制血糖,发挥取长补短的作用,但一些西药如格列本脲,能引起低血糖、消化道疾病、血液系统疾病等多种不良反应,若配伍不当、用量过大会进一步导致药源性疾病^[45-46]。应规范西药在中成药制剂研发中的用量范围,加强对中成药处方审核,明确中成药常用西药、辅料与中药的配伍,且根据不同剂型的特点选择危害较少的西药与辅料,保证新药研发的安全性。

3.2.4 统一剂量度量单位,加强量效关系研究

统计剂量度量单位时发现,颗粒剂、茶剂、散剂的度量单位都可以用“袋”表示,缺少统一的规范标准,临床疗效也会受到争议。可对不同的剂型类别统一剂量单位,相同的剂型类别统一每粒含药量规格,对于T2DM中成药的剂量标准如何来定,建议在新药研发阶段,基于数据挖掘分析,开展与临床病症、效应物质三者结合的量效关系研究,同时在原临床有效剂量和安全的基础上,合理制定新药剂量,研制高剂量中成药^[43,47]。

3.2.5 按辨证论治、君臣佐使原则规范中成药药味数量范围

药味组成一项中,药味组成数量少的,药量剂量大;反之,药量剂量小,二者呈正相关。“君”药作为治疗疾病主要矛盾的药物,药力最雄、用量最大、数量最

少^[48],而成方中有“君”药高达11味药的情况,一味的累加相似功效的药物,增加药味数量达到效果的方法不仅违背用药原则,也导致其作用机制研究困难。T2DM中成药组方所含药味众多,成分复杂,具体以多少味药最为合适,目前缺乏统一标准。应围绕中医理论、人用经验及临床试验三者结合的证据体系,关注临床有效方剂的药味组成,掌握中成药配伍禁忌,按辨证论治、君臣佐使原则规范中成药药味组成,这对新药的研发具有重要意义。

4 结论

中成药承载了中医药理论,具有宏观、系统、辨证鲜明的中医药特色^[40]。本研究指出,目前治疗T2DM的中成药有113种,但在2020年版《中国2型糖尿病防治指南》^[10,49]中推荐的品种只占1/10,可见,中成药在口服降糖药市场上前景可期,目前的文献多对上市T2DM中成药药物之间的关系进行挖掘,而往往忽略其在临床上(主治表述、用法用量、疗程分析等)与安全性上(不良反应、有毒副作用等)的评价体系,这可能与药品上市后开展的再评价研究不足有关。因此,基于对已上市T2DM中成药处方的数据挖掘,从七个不同的新方面深入分析,对存在问题进行总结并提出解决方案,在一定程度上为T2DM中成药新制剂的研发、申请与上市提供思路,为国家医药管理部门规范中成药新药研发的审核提供依据,达到规范中成药不合理应用,肃清乱象,增强临床应用安全性的目的,实现T2DM中成药“防治结合”的优势。

参考文献

- 1 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843.
- 2 倪小清, 韩丽珠, 尹琪楠, 等. 美国《糖尿病医学诊疗标准(2021)》与《中国老年糖尿病诊疗指南(2021)》的比较. *医药导报*, 2022, 41(10): 1417-1422.
- 3 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. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.
- 4 Li Y Z, Teng D, Shi X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369:m997.
- 5 Ji L N, Chan J C N, Yu M, et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: An East Asian perspective. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 3-17.
- 6 刘静, 朱大龙. 基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗2型糖尿病中国专家共识. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(5):321-331.
- 7 肖鑫, 涂珺. 清热复方抗代谢炎症治疗2型糖尿病的研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(10):3712-3718.
- 8 Li S Y, Vandvik P O, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: A clinical practice guideline. *BMJ*, 2021, 373:n1091.
- 9 El-Tantawy W H. Nutrition in the management of type 2 diabetes mellitus: Review. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(6):509-526.

- 10 孙文杰, 赵能江, 李博, 等.《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》推荐中成药品种述评. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3):1-5.
- 11 胡佳卉, 钱会南, 白雪芳, 等. 不同中成药联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性的网状Meta分析. 中医杂志, 2020, 61(24):2163-2173.
- 12 陈新则, 马浩玲, 丁丽琴, 等. 治疗糖尿病上市中成药处方规律研究. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(5):131-133.
- 13 刘琼, 李兵, 雷蕾, 等. 基于数据挖掘分析已上市中成药治疗糖尿病及其微血管并发症的用药规律. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5):25-31.
- 14 郭东臣, 张惠敏, 梁淑新, 等. 中成药治疗2型糖尿病证治-方药的调查分析. 中成药, 2015, 37(2):442-456.
- 15 钟建, 向清, 伍玉娟, 等. 基于网状Meta分析探索6种中成药治疗糖尿病肾病氧化应激反应的疗效. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6):1924-1936.
- 16 肖帆, 陈军, 曾斌. 中成药治疗2型糖尿病的靶点分布规律研究. 中成药, 2020, 42(6):1670-1673.
- 17 国家药典委员会. 中华人民共和国药典——一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:3-384.
- 18 钟麟生. 中药学. 北京: 中国中医药出版社, 2012:53-455.
- 19 曹梦蝶, 吴锐, 王张, 等. 我国批准上市中成药的品种、主治和用药特点. 中成药, 2019, 41(8):1999-2006.
- 20 周超凡, 徐植灵, 林育华. 从药物组成看中药注射剂. 中国中药杂志, 2006, 31(11):950-952.
- 21 张建伟, 马静雅, 刘力. 中药个体化给药口服固体制剂剂型选择与制备探讨. 中医药导报, 2020, 26(12):36-39.
- 22 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见. (2019-10-26) [2021-02-03]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- 23 王停, 林红梅, 周刚, 等. 基于名老中医经验方的中药新药研发策略分析. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14):1-5.
- 24 马明华, 戴媛媛, 汪晓河, 等. 2015年版中国药典收录的治疗糖尿病的中成药组方药味特点研究. 上海医药, 2020, 41(3):31-34.
- 25 杨亚男, 庞晴, 陈玉鹏, 等. 口服中成药治疗糖尿病的临床研究概况性评价. 中国实验方剂学杂志: 1-19 [2022-03-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220321.1942.043.html>.
- 26 裴月湖, 娄红祥. 天然药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2016:1-2.
- 27 刘率男, 刘泉, 刘玉玲, 等. 桑枝总生物碱片研发历程回顾(二): 现代药理学理念诠释中药的药效特点及药理作用机制. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(8):635-640.
- 28 胡艳红, 杨静, 修成奎, 等. 益气活血方治疗糖尿病血管病变的研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8):1-12.
- 29 吴烨, 雷燕, 修成奎, 等. 益气活血法对血管损伤保护作用的研究. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5):882-886.
- 30 申鑫惠, 杨宇峰, 石岩. 基于中医传承辅助平台探析当代医家治疗糖尿病周围神经病变的用药规律. 中华中医药学刊, 2021, 39(8):45-49.
- 31 董又滋, 赵泉霖, 高丽君, 等. 黄芪-当归药对治疗糖尿病心肌病的分子机制. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18):16-24.
- 32 姜权, 李艳, 宋亚刚, 等. 基于中西医临床病症特点的糖尿病下肢血管病变动物模型分析. 中国中药杂志, 2021, 46(4):772-776.
- 33 陈铅琴, 候涛. 通络消散复荣汤治疗糖尿病周围血管病变临床疗效及对血清炎症因子水平的影响. 中华中医药学刊, 2021, 39(6):171-174.
- 34 国家医疗保障局, 中华人民共和国人力资源和社会保障部. 国家医保局、人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知: 医保发[2019] 46号. (2019-08-20) [2019-09-18].
- 35 周迪夷, 赵进喜, 牟新, 等. 基于“症”的2型糖尿病中医证候聚类分析. 中华中医药杂志, 2012, 27(12):3121-3124.
- 36 邢颖, 皮敏, 张润顺, 等. 对2826名2型糖尿病患者证候-治法-中药对应关系及时序演变规律的研究. 北京中医药大学学报, 2021, 44(6):527-537.
- 37 邢颖, 何雄, 张润顺, 等. 基于2843例2型糖尿病患者中医门诊处方的核心方药规律分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(9):3241-3248.
- 38 方亮. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 2016:228-232.
- 39 秦辉, 王娜, 王宾, 等. 中成药中的辅料使用报告评价与不良反应分析. 海峡药学, 2021, 33(2):214-216.
- 40 王志飞, 谢雁鸣. 中药上市后“三维四阶”临床定位技术的构想与实践. 中国中药杂志, 2021, 46(8):1967-1972.
- 41 杨殿兴. 论“中医为体, 西医为用”的“病、证、症”三结合临床辨治模式构建. 四川中医, 2020, 38(5):32-41.
- 42 符文雄, 徐玉婷, 吴淑君. 不同剂型的芪丹通络汤治疗糖尿病肾病Ⅲ期临床随机对照研究. 中华中医药学刊, 2019, 37(12):2986-2989.
- 43 杨平, 阳长明, 林丹, 等. 关于《中国药典》2015年版中成药剂量的分析和思考. 中草药, 2019, 50(16):3741-3746.
- 44 王停, 林红梅, 于江泳, 等. 基于新法规下的中药创新药研发策略. 中国中药杂志, 2021, 46(12):3150-3155.
- 45 陈志平, 施红. 糖尿病治疗的安全用药. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5):133-134.
- 46 郭晨阳, 白明, 赵晖, 等. 基于组分中药的姜黄-黄芪药对治疗糖尿病肾病特点分析. 中华中医药杂志, 2021, 36(6):3201-3204.
- 47 朱春胜, 聂安政, 王笑, 等. 中药量效关系的研究进展. 中草药, 2019, 50(7):1708-1712.
- 48 杨桢, 高琳, 李庆业. 试论方剂君药的构成要件. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(8):653-655.
- 49 周晟, 陈澈, 朱文慧, 等. 中成药临床应用专家共识制订的探索研究. 中华中医药学刊, 2018, 36(6):1445-1450.

New Thoughts on 113 Kinds of Proprietary Chinese Medicine Prescriptions for Type 2 Diabetes Mellitus

*Zhang Shuangli, Zhang Jin, Liu Haozhe, Liu Sizhe, Li Chenhui, Miao Mingsan
(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)*

Abstract: Objective Through the analysis of 113 kinds of listed proprietary Chinese medicines for type 2 diabetes, the purpose of this study is to provide reference for the research and development of new proprietary Chinese medicines for type 2 diabetes. Methods The related database was searched and the Access data file was established to investigate the information of functional indications, syndrome types and related drugs, dosage forms and drug characteristics, prescription classification, usage dosage, clinical course of treatment and drug flavor composition of proprietary Chinese medicine prescriptions for type 2 diabetes. Results In the prescription of proprietary Chinese medicine for type 2 diabetes, the main expression of proprietary Chinese medicine was the combination of traditional Chinese and western medicine, the distribution of syndrome types, the deficiency of both qi and yin syndrome, the treatment of blood stasis syndrome, different syndrome types and their related drugs corresponded to each other; various dosage forms, mainly capsules, and classified dosage forms according to different characteristics of traditional Chinese medicine; the main type of prescription classification is pure traditional Chinese medicine. According to the analysis of usage and clinical treatment course, it was found that oral capsules took 4 tablets a day, 3 times a day, and 30 days was the highest proportion of one course of treatment. Finally, it is concluded that the number of prescription drugs and the frequency of 5 drugs are the most, which represents a wide range of quantity and dose. Conclusion Proprietary Chinese medicine has the advantages of omni-directional and multi-target treatment. it is suggested to standardize the prescription manual of proprietary Chinese medicine for type 2 diabetes, which is of great significance to promote the research and development of new preparations, marketing and rational use of new drugs.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Eliminating thirst, Proprietary Chinese medicine, Related drugs

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)