

口服中成药治疗糖尿病的临床研究概况性评价

杨亚男¹, 庞晴¹, 陈玉鹏¹, 倪青^{1*}, 廖星^{2*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所循证医学基础研究室, 北京 100700)

[摘要] 目的:对《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中降糖中成药的药品信息及临床研究现状等方面进行概况性评价。方法:在三大目录中检索降糖中成药;在中国知网、维普、万方数据知识服务平台、Embase及PubMed数据库中检索降糖中成药的临床研究,检索时间从建库至2021年8月14日,使用Excel等统计分析软件进行录入,建立数据库,并对临床研究概况进行描述性分析。结果:从三大目录中检索出28种降糖中成药,22种中成药均以益气养阴为基本功效。截止2021年8月14日,共纳入临床研究1 069项,全国30个省市自治区均有临床研究开展与发表,河南省研究数量最多;其中16.65%的项目受到了政府资金支持;28种中成药中以参芪降糖片/颗粒/胶囊开展研究最多;中成药的研究数量在2017年达到了顶峰;958篇双臂试验中干预措施比较最多的类型是加载试验,累计占比78.91%。1 069项研究涵盖了大部分糖尿病类型,包括1型糖尿病、2型糖尿病及其并发症、妊娠期糖尿病,其他类型糖尿病,还包括糖尿病前期,不同药品有不同的优势适用人群。结论:对降糖中成药的临床研究现状进行概况性评价,为下一步研究提供方向。

[关键词] 概况性评价; 中成药; 糖尿病; 临床研究

[中图分类号] R2-031;R932;R256.35;R442.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0176-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230691 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220321.1942.043.html>

[网络出版日期] 2022-03-24 08:17:25

Clinical Researches on Chinese Patent Drug for Diabetes: A Scoping Review

YANG Yanan¹, PANG Qing¹, CHEN Yupeng¹, NI Qing^{1*}, LIAO Xing^{2*}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Institute of Basic Research In Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To review the drug information and clinical researches on Chinese patent drug in *Pharmacopoeia of the People's Republic of China, National Essential Drugs List and Medicine List for National Basic Medical Insurance, Employment Injury Insurance and Maternity Insurance*. **Method:** Search Chinese patent medicine, which can reduce blood sugar in the three major catalogues above. CNKI, VIP, Wanfang, Embase and PubMed were searched from their inception dates to August 14th, 2021 for the clinical researches on Chinese patent drug. A database was established based on the collected Chinese patent drug for the treatment of diabetes. And then, descriptive analysis was performed to analyze the general condition of clinical researches.

Result: From the three catalogues above, 28 kinds of Chinese patent drugs were retrieved, and Supplementing

[收稿日期] 2022-11-20

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3);国家自然科学基金面上项目(82174239);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075)

[第一作者] 杨亚男,博士,从事内分泌代谢病的中医药防治研究,E-mail:929810566@qq.com

[通信作者] *倪青,博士,主任医师,从事内分泌代谢病的中医药防治研究,Tel:010-88001023,E-mail:niqing669@163.com;

*廖星,博士,研究员,从事循证中医药方法学研究和中医脑病循证评价,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

Qi and Nourishing Yin was the basic effect of 22 kinds of Chinese patent drugs. A total of 1 069 clinical researches published and peaked in 2017 before August 14th, 2021 were included. Clinical studies have been carried out and published in all 30 provinces and autonomous regions, and the province with the largest number of published literature was Henan. What's more, 16.65% of the projects were supported by government funding. The number of research to Shenqi Jiangtang tablets/granules/capsules was the largest, among the 28 kinds of Chinese patent drugs. Besides, the most frequent type of interventions in the 958 two-arm trials was the load test, accounting for 78.91%. Most types of diabetes, including type 1 diabetes, type 2 diabetes and its complications, gestational diabetes, other types of diabetes and pre-diabetes, were covered in in this study. And the results showed that different drugs with different suitable crowd. **Conclusion:** A summary of the current status of clinical research on Chinese patent drug by means of scoping review can provide direction for the next research.

[**Keywords**] scoping review; Chinese patent drug; diabetes; clinical research

国际糖尿病联盟(IDF)发布的全球糖尿病地图显示,2021年全球成年糖尿病患者达到5.37亿例,患病人数比2019年增加16%,2021年约有670万人死于糖尿病或糖尿病并发症,占全因死亡人数的12.2%;并且该病在全球范围内造成的医疗卫生支出占总医疗卫生支出的9%,带来沉重的经济负担^[1]。我国是成人糖尿病患者最多的国家,过去的10年间(2012—2021年),我国糖尿病患者增幅达56%,预测到2045年将达到1.744亿例^[2],提示我国糖尿病防控形势更为严峻。现代医学以胰岛素分泌和胰岛素增敏为重点的糖尿病治疗药物不断涌现,但目前市场上的降糖药物很难满足美国糖尿病学会(ADA)和欧洲糖尿病研究协会(EASD)多次强调的糖尿病治疗药物应兼顾疗效、低血糖和体质量的要求。如二甲双胍常引起胃肠道反应,且有乳酸中毒的风险;磺脲类促泌剂常伴随低血糖反应、体重增加且继发性失效;格列奈类存在低血糖、消化道反应等不良反应; α -糖苷酶抑制剂有效降低餐后血糖,但此类药物以控制为主,且有一定胃肠道反应;胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂价格较贵,长时间使用可能导致药效下降和 β 细胞功能受损;二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂长时间使用药效不确定,且食品药品监督管理局(FDA)连续警告其关节风险和心力衰竭风险;钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂价格贵,FDA连续警告严重酮症酸中毒和尿路感染高风险。因此,药物的诸多不良反应,也导致患者依从性下降或治疗失败。

糖尿病属中医“消渴”范畴,中医治疗消渴病历史悠久,验效方众多^[3-4],并且中医药在糖尿病防治中的作用已被权威指南收录^[5],可发挥“协同降糖、改善症状和体征、防治并发症、提高生活质量及三级预防”作用。中成药作为中医防治糖尿病的重要

手段之一,可在2型糖尿病各期发挥积极作用^[6-7],其优势在于整体调节身体状态,而并非单纯降低血糖,因此,如何发挥其临床价值及确定今后研究方向是备受关注的重要科学问题^[8]。《中华人民共和国药典》《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称“三大目录”)是医疗机构配备使用药品的重要依据,因此,全面了解三大目录所推荐降糖中成药的药品信息与临床研究情况十分必要。

概况性评价^[9-12]是一种识别和整理研究证据的方法,用以全面了解研究者感兴趣领域的现有研究的数量、属性及特征,正契合本研究的目的。因此,本研究拟采用概况性评价方法对三大目录中降糖中成药的药品信息及临床研究现状等进行全面总结与分析。

1 资料和方法

1.1 药品检索

1.1.1 中成药来源 本研究中成药数据来源于2020年版《中华人民共和国药典》、2018年版《国家基本药物目录》及《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(未纳入协议期内谈判药品部分)。

1.1.2 检索策略 以“消渴病”“糖尿病”为检索词在以上三大目录中进行检索。

1.1.3 纳入标准 主治病证中含有“消渴病”“糖尿病”并且列出全部组成药物的中成药。

1.1.4 排除标准 药物组成列举不全或未注明药物组成的中成药;组成药物相同或中成药名称重复的处方。

1.2 文献检索

1.2.1 文献来源与检索策略 采用以下检索策略:SU=玉泉+养阴降糖+消渴丸+消渴平+消渴灵+五黄养阴+糖尿乐+糖脉康+十味消渴+芪蛭降糖+芪明+

麦味地黄丸+六味地黄丸+渴乐宁+津力达+金芪降糖+降糖甲+桂附地黄丸+参芪降糖+参精止渴+渴络欣+天麦消渴+消渴清+参芪消渴+麦芪降糖+木丹+天芪降糖+消渴康 AND(SU=糖尿病+消渴病),在中国知网、维普、万方和PubMed、Embase 五大数据库中进行搜索,检索时间自建库截至2021年8月14日。

1.2.2 纳入标准 ①病种为糖尿病及其并发症、糖尿病前期;②文献研究类型为临床研究(包括队列研究、病例对照研究、随机对照试验、非随机对照试验)、系统评价及Meta分析;③文献来源为期刊论文。

1.2.3 排除标准 ①中成药与其他中医疗法(针灸、贴敷、汤剂、其他中成药等)联用;②不能获取全文。

1.3 数据库建立与规范

1.3.1 中成药信息提取 将所纳入中成药的名称、处方组成、功能主治、用法等信息录入 Microsoft Excel 2019 并建立数据库;按2020年版《中华人民共和国药典》(一部)中“药材与饮片”部分对中药名称进行统一化处理,如“乌梅肉”统一为“乌梅”,“附片、生附子、附子(制)”统一为“附子”;并将处方中药味相同但剂型不同的中成药归属为1种。

1.3.2 文献信息提取 采用EndNote X9 软件进行文献管理。首先对导入的文献进行去重后,再根据

确定的纳排标准进行筛选。通过阅读文献题目、摘要进行初筛,剔除不符合纳入标准的文献,下载可能符合纳入标准的文献;下载文献后,进一步通过阅读全文进行复筛,确定最终纳入文献。对所有纳入的文献进行以下几方面的信息提取:研究基本信息(包括题目、第一作者、单位、发表年份、期刊)、研究对象、研究设计(包括研究类型与试验方案)、基金资助情况、研究结果(包括有效性及安全性)。

以上数据提取工作均由2位研究者独立完成并进行结果核对。药品和文献的筛选流程见增强出版附加材料。

1.4 数据分析 概况性评价采用统计描述的分析方法对三大目录中的降糖中成药进行的临床研究进行定性总结,具体采用统计图、统计表并结合频数、频率及构成比的方法对数据进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入药品分析

2.1.1 中成药来源分布 本研究从三大目录中检索出28种降糖中成药,其中,三大目录均纳入的中成药有4种,分别为消渴丸、津力达颗粒(口服液)、金芪降糖片(丸/胶囊/颗粒)、参芪降糖片(胶囊/颗粒)。见表1。

表1 28种中成药的来源分布

Table 1 Source distribution of 28 kinds of Chinese patent drug

序号	中成药名称	药品来源	序号	中成药名称	药品来源	序号	中成药名称	药品来源
1	玉泉胶囊(丸/颗粒)	①③	11	芪明颗粒	①	21	渴络欣胶囊	③
2	养阴降糖片	①	12	麦味地黄丸/胶囊	①	22	天麦消渴片	③
3	消渴丸	①②③	13	六味地黄丸	①	23	消渴清颗粒	③
4	消渴平片	①	14	渴乐宁胶囊	①	24	参芪消渴颗粒	③
5	消渴灵片	①	15	津力达颗粒(口服液)	①②③	25	麦芪降糖丸	③
6	五黄养阴颗粒	①	16	金芪降糖片(丸/胶囊/颗粒)	①②③	26	木丹颗粒	③
7	糖尿乐胶囊	①	17	降糖甲片	①	27	天芪降糖胶囊	②③
8	糖脉康片(胶囊/颗粒)	①③	18	桂附地黄丸	①	28	消渴康颗粒	③
9	十味消渴胶囊	①	19	参芪降糖片(胶囊/颗粒)	①②③			
10	芪蛭降糖胶囊(片)	①③	20	参精止渴丸	①			

注:①.2020年版《中华人民共和国药典》;②.2018年版《国家基本药物目录》;③.《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》

2.1.2 功效主治 结合三大目录与药品说明书,将28种中成药的功效、主治证型与主证进行归纳。结果发现,除外地黄丸制剂(麦味地黄丸、六味地黄丸、桂附地黄)与消渴清颗粒、木丹颗粒、消渴康颗粒,其余22种中成药均以益气养阴为基本功效,占比78.57%(22/28),由此可知,气阴两虚证为糖尿病的主要证型。见表2。

2.1.3 药品价格 依托中国中医科学院广安门医

院门诊系统及药智网(<https://www.yaozh.com/>)平台,查询28种中成药的价格信息,除消渴丸、麦味地黄胶囊、六味地黄丸、津力达颗粒、天麦消渴片、木丹颗粒、天芪降糖胶囊7种中成药外,其余21种均未在广安门医院门诊系统查到,故借助中药健康产业大数据网络服务平台——药智网^[13]补充相关价格信息。研究人员发现,同一种药品的不同厂家售价差别较大,且同一厂家生产的同一药品

表2 中成药的功效、证型与主证归纳

Table 2 Effect, pattern of syndrome and cardinal symptom of Chinese patent drug

药品名称	功效	证型	主证
玉泉胶囊	养阴益气,生津止渴,清热除烦	气阴两虚	口渴多饮,消食善饥,气短乏力,烦热;糖尿病属上述证候者
养阴降糖片	养阴益气,清热活血	气阴不足,内热消渴	烦热口渴,多食多饮,倦怠乏力
消渴丸	滋肾养阴,益气生津	气阴两虚	多饮,多尿,多食,消瘦,体倦乏力,眠差,腰痛
消渴平片	益气养阴,清热泻火	阴虚燥热,气阴两虚	口渴喜饮,多食,多尿,消瘦,气短,乏力,手足心热
消渴灵片	益气养阴,清热泻火,生津止渴	气阴两虚	多饮,多食,多尿,消瘦,气短乏力
五黄养阴颗粒	燥湿化痰,益气养阴	痰湿内滞,气阴两虚证	口渴喜饮,多食善饥,尿频尿多,头身困重,呕恶痰涎,倦怠乏力,气短懒言,自汗盗汗,心悸失眠,形体肥胖,咽燥口干,心烦畏热,溲赤便秘
糖尿病胶囊	益气养阴,生津止渴	气阴两虚	多食,多饮,多尿,消瘦,四肢无力
糖脉康片	养阴清热,活血化痰,益气固肾	气阴两虚兼血瘀	倦怠乏力,气短懒言,自汗,盗汗,五心烦热,口渴喜饮,胸中闷痛,肢体麻木或刺痛,便秘,舌质红少津,舌体胖大,苔薄或花剥,或舌暗有瘀斑,脉弦细或细数,或沉涩等证
十味消渴胶囊	益气养阴,生津止渴	气阴两虚证	口渴喜饮,自汗盗汗,倦怠乏力,五心烦热;2型糖尿病见上述证候者
芪蛭降糖胶囊	益气养阴,活血化痰	气阴两虚兼血瘀	口渴多饮,多尿易饥,倦怠乏力,自汗盗汗,面色晦暗,肢体麻木
芪明颗粒	益气生津,滋养肝肾,通络明目	气阴亏虚,肝肾不足,目络瘀滞证	视物昏花,目睛干涩,神疲乏力,五心烦热,自汗盗汗,口渴喜饮,便秘,腰膝酸软,头晕,耳鸣
麦味地黄丸	滋肾养肺	肺肾阴亏	潮热盗汗,咽干咳血,眩晕耳鸣,腰膝酸软,消渴
六味地黄丸	滋阴补肾	肾阴亏损	头晕耳鸣,腰膝酸软,骨蒸潮热,盗汗遗精,消渴
渴乐宁胶囊	益气养阴,生津止渴	气阴两虚	口渴多饮,五心烦热,乏力多汗,心慌气短
津力达颗粒	益气养阴,健脾运津	气阴两虚证	口渴多饮,消谷易饥,尿多,形体消瘦,倦怠乏力,自汗盗汗,五心烦热,便秘
金芪降糖片	清热益气	气虚内热证	口渴喜饮,易饥多食,气短乏力
降糖甲片	补中益气,养阴生津	气阴两虚	气阴两虚型消渴证(非胰岛素依赖型糖尿病)
桂附地黄丸	温补肾阳	肾阳不足	腰膝酸冷,肢体浮肿,小便不利或反多,痰饮喘咳,消渴
参芪降糖片	益气养阴,滋脾补肾	气阴不足,脾肾两虚	消渴证,用于2型糖尿病
参精止渴丸	益气养阴,生津止渴	气阴两亏,内热津伤	少气乏力,口干多饮,易饥,形体消瘦
渴络欣胶囊	益气养阴,活血化痰	气阴两虚兼血瘀证	咽干口渴,倦怠乏力,多食易饥,气短懒言,五心烦热,肢体疼痛,尿浑浊
天麦消渴片	滋阴,清热,生津	气阴两虚,阴虚内热证	口渴多饮,消谷善饥,形体消瘦,气短乏力,自汗盗汗及五心烦热
消渴清颗粒	滋阴清热,活血化痰	阴虚热盛挟血瘀证	口渴欲饮,多食易饥,怕热心烦,溲赤或尿多,大便干结,或胸中闷痛,或肢体麻木,刺痛,以及盗汗等证
参芪消渴颗粒	益气养阴	消渴证	口渴,多饮,多尿,精神不振,头晕(2型糖尿病)
麦芪降糖丸	益气养阴,生津除烦	气阴两虚证	糖尿病气阴两虚证
木丹颗粒	益气活血,通络止痛	气虚络阻证	糖尿病性周围神经病变见四肢末梢及躯干部麻木,疼痛及感觉异常;或见肌肤甲错,面色晦暗,倦怠乏力,神疲懒言,自汗等
天芪降糖胶囊	益气养阴,清热生津	气阴两虚证	倦怠乏力,口渴喜饮,五心烦热,自汗,盗汗,气短懒言,心悸失眠
消渴康颗粒	清热养阴,生津止渴	阴虚热盛型	口渴喜饮,消谷易饥,小便频数,急躁易怒,怕热心烦,大便干结等

在不同地区售价也较为悬殊,故难以比较。见表3。

2.2 纳入文献分析 经过初筛及全文阅读复筛,使用纳入的28种中成药进行临床研究与系统评价的文献共1069篇,包括单臂临床试验37篇,双臂临床试验958篇,三臂临床试验39篇,其他类型4篇;系统评价15篇,Meta分析16篇。

2.2.1 各中成药临床研究数量 纳入的28种中成

药中,发表研究≥100篇的药品有6种,分别为参芪降糖片/颗粒/胶囊(164篇)>六味地黄丸(152篇)>芪明颗粒(120篇)>木丹颗粒(106篇)>糖脉康片/颗粒(105篇)>津力达颗粒/口服液(103篇)。其中未检索到参芪消渴颗粒、参精止渴丸的研究(均为0篇)。所有药品的研究数量见增强出版附加材料。

2.2.2 临床研究发表年度趋势 检索到的最早的中成药研究发表于1984年,从2008年始,研究数量

表3 28种中成药的每日花费情况

Table 3 Daily cost of 28 Chinese patent drug

序号	药品名称	规格	花费/元/d	序号	药品名称	规格	花费/元/d
1	玉泉胶囊	0.5 g×20/40/60粒/盒	14.20~22.00	15	津力达颗粒	9 g×9袋/盒	9.99
2	养阴降糖片	0.33 g×80片/盒;0.72 g×24片/盒	1.47~21.50	16	金芪降糖片	0.56 g×36片/盒	5.45~15.00
3	消渴丸	1丸×210丸/瓶	1.67~5.00	17	降糖甲片	0.31 g×48片;0.3 g×60片	4.78~14.63
4	消渴平片	0.3 g×100片/瓶	2.47~6.72	18	桂附地黄丸	9 g×10丸/盒	1.56~6.00
5	消渴灵片	0.36 g×100片/瓶	4.15~4.87	19	参芪降糖片	0.35 g/片×45/72/100片/瓶	4.27~5.00
6	五黄养阴颗粒	6 g×12袋/盒	12.56~17.22	20	参精止渴丸	10 g/袋×9/盒	9.37~29.67
7	糖尿病胶囊	0.3 g×30粒/盒	2.95~9.20	21	渴络欣胶囊	0.5 g×60粒/盒	15.46~17.76
8	糖脉康片	0.6 g×90片/60片/盒	16.33~19.67	22	天麦消渴片	0.12 g×24	6.75
9	十味消渴胶囊	0.44 g×90片/瓶	21.83~26.08	23	消渴清颗粒	6 g×9袋/15袋/盒	6.10~31.60
10	芪蛭降糖胶囊	0.5 g×30粒/盒	12.45~28.00	24	参芪消渴颗粒	12 g×10/12袋	27.00~85.80
11	芪明颗粒	4.5 g×15袋/盒	8.89~12.40	25	麦芪降糖丸	6 g/袋×8	21.50~29.25
12	麦味地黄丸	9 g/丸×10丸/盒	1.72/2.48	26	木丹颗粒	7 g/袋×12	28.76
13	六味地黄丸	1粒×300粒/瓶	4.60	27	天芪降糖胶囊	0.32 g/粒×60粒	11.52
14	渴乐宁胶囊	0.45 g×36粒/60粒/盒	3.96~16.00	28	消渴康颗粒	9 g×9袋/盒	7.68~10.31

呈快速上升趋势,在2017年达到了顶峰(112篇),随后研究数量又有所下降。近37年的文献研究数量及趋势见图1。

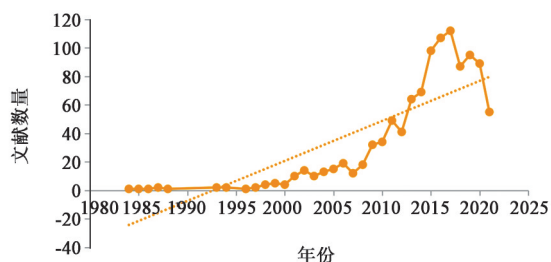


图1 临床研究发表年度趋势

Fig. 1 Annual trends in the publication of clinical studies

2.2.3 临床研究发表地区分布 28种中成药在全国30个省市自治区均有临床研究开展与发表,在纳入的1069项研究中,研究数量最多的是河南省(126项,11.79%),其次依次为河北、广东、浙江、江苏、北京、山东、辽宁、天津,这8个省或直辖市的研究数量(572项)占研究总数量的53.51%。以上省市的99个城市中,发表临床研究的城市主要集中在北京(69项)、天津(46项)、石家庄(36项)、郑州(35项)、广州(30项)、杭州(28项)、沈阳(27项)、南京(22项)、济南(21项)、唐山(18项)、南阳(17项),共计349项,占研究总量的32.65%。具体发表地区分布见增强出版附加材料。

2.2.4 获得基金资助情况 1069项研究中,178项研究(16.65%)受到了基金资助。其中31项(2.90%)

为国家级资助,105项(9.82%)为省部级资助,30项(2.81%)为市区级资助,10项(0.94%)为院校级资助,其他类型资助有2项。其中资助级别最多的是省部级基金资助。28种中成药中,有17种中成药分别受到政府资金资助,资助总数最多的中成药为芪明颗粒(32项,17.98%)。见表4。

2.2.5 干预措施 对958篇双臂试验进行干预措施的比较类型汇总,发现研究数量最多的比较类型是加载试验,即在常规治疗方案或均用某种西药的基础上观察所研究的中成药是否具有增效协同作用,包括西药与西药+中成药(625篇,65.24%)、常规治疗与常规治疗+中成药(131篇,13.67%)2种类型,研究总量高达756篇,累计占比78.91%;其次是中成药单独使用与西药比较,以上3种干预措施类型占双臂试验研究总量的89.67%。见表5。

2.2.6 疾病类型及研究对象 1069项研究中,涵盖了大部分糖尿病类型,包括1型糖尿病、2型糖尿病及其并发症、妊娠期糖尿病,其他类型糖尿病,还包括糖尿病前期。其中以2型糖尿病本病研究最多(515项,48.18%),其次为糖尿病并发症467项(43.69%),糖尿病前期51项(4.77%),妊娠期糖尿病33项(3.09%),还有2项其他类型糖尿病及1项1型糖尿病。可以看出,参芪降糖片/颗粒/胶囊、津力达颗粒/口服液、六味地黄丸、麦芪降糖丸4种中成药均在妊娠期糖尿病人群中进行过临床研究,妊娠期糖尿病患者可以辨证服用。见表6。

表4 中成药临床研究获得基金资助情况

Table 4 Funding for clinical research of Chinese patent drug

项

药品名称	国家级	省部级	市区级	院校级	其他	合计	药品名称	国家级	省部级	市区级	院校级	其他	合计
参芪降糖片/胶囊/颗粒	4	14	3	4		25	玉泉丸/胶囊		4	2			6
金芪降糖片/丸/胶囊/颗粒	3			1		3	糖脉康颗粒/胶囊/片	3	6	2	2		10
津力达颗粒/口服液	2	19	6		1	27	天麦消渴片	2	3				4
渴络欣胶囊	1	2	1			3	天芪降糖胶囊	2	2	1	1		7
六味地黄丸	2	12	4			15	消渴康颗粒/胶囊		2	1			3
麦芪降糖丸		1				1	消渴清颗粒		3				3
木丹颗粒	3	4	3	1		11	消渴丸	3	3	1			5
芪明颗粒	6	23	6		1	32	十味消渴胶囊				1		1
芪蛭降糖胶囊/片		7				6							

表5 28种中成药临床研究的比较类型分类汇总

Table 5 Summary of the comparative types of clinical studies of 28 Chinese patent drug

对照组	干预组	数量/篇	频率/%	对照组	干预组	数量/篇	频率/%
西药	西药+中成药	625	65.24	西药+安慰剂	西药+中成药	5	0.52
常规治疗	常规治疗+中成药	131	13.67	其他	其他	5	0.52
西药	中成药	103	10.75	西药+中成药1	西药+中成药2	3	0.31
生活方式干预	生活方式干预+中成药	24	2.51	西药+中成药1	西药+中成药1+中成药2	2	0.21
安慰剂	中成药	15	1.57	西药+安慰剂	中成药+安慰剂	2	0.21
中成药1	中成药2	12	1.25	生活方式干预+安慰剂	生活方式干预+中成药	2	0.21
中成药1	中成药1+中成药2	12	1.25	中成药	中成药+西药	1	0.10
西药1+西药2	西药1+中成药	8	0.84	生活方式干预	中成药	1	0.10
常规治疗	中成药	6	0.63	不干预	中成药	1	0.10

3 讨论

中成药是在中医理论指导下,按照规定处方和标准,针对某种病证制订的一定规格的中药制剂,可直接用于防治疾病^[8,14]。本研究分析了三大目录纳入的降糖中成药在中英文五大数据库自建库至本年度的研究现状。纳入的28种中成药功效多数以益气养阴为主,符合气阴两虚为糖尿病的核心病机学说^[15]。不同厂家或不同地区出售的中成药价格差别较大,可能与原材料质量价格差异大、人工、运输及管理成本不同、定价方式不同等^[16]有关。另外,1 069项研究中,16.65%受到了政府的资金资助,但研究中并未说明该研究是否同时受到药厂企业的赞助,对研究结果是否有影响。在药品的临床研究方面,研究数量在2017年达到了顶峰,研究地区遍及30个省市自治区,分布范围较广,所有研究均未显示中成药有严重不良反应。而且,近年来新开发的防治糖尿病的中成药也不断涌现,如桑枝总生物碱片^[17-18],本药也具有高质量循证医学证据支持^[19]。虽然降糖

中成药的临床研究数量众多,但在处方应用及研究上也存在如下问题。

①通过临床研究成果可以看出,中成药降血糖的作用是肯定的,但是,当今中医药在糖尿病的治疗中主要配合西药起辅助作用,这在本次研究发现的干预措施比较类型最多的是加载试验也能体现,中药复方多发挥协同降糖、减少西药用量与改善症状等作用^[20],其作用机制比较复杂,多同时具有多种降糖机制,体现出中药复方是多靶点、多通道、多途径的综合作用^[21-22]。因此,很多研究报告并未进行深层次的有效化学成分研究。②药品说明书是由药品生产企业提供,并经国家药品监督管理部门批准,包含药品安全性、有效性等重要科学数据,用以指导安全、合理使用药品的技术性资料^[23],是医务人员及患者了解药品的重要途径,其详略程度能体现该药品研究内容的详略和水平高低。本次研究发现,中成药说明书中虽然均写明用法用量,但均缺乏药代动力学结果。通过药代动力学如半衰期、达峰值等数

表6 中成药临床研究的疾病类型及具体研究人群

Table 6 Disease types and specific study population of the clinical study of Chinese patent drug

药品名称(项)	疾病	
	糖尿病类型(项)	研究对象(项)
参芪降糖片/ 颗粒/胶囊(164)	2型糖尿病(94)	①老年糖尿病(9);②对磺脲类降糖药继发失效的糖尿病(2);③肥胖型2型糖尿病(2);④单服二甲双胍无效(1);⑤中青年2型糖尿病(1)
	糖尿病并发症(43)	①糖尿病肾病(23);②糖尿病周围神经病变(6);③2型糖尿病伴代谢综合征(5);④糖尿病合并高血压和高脂血症(1);⑤糖尿病合并血脂异常(1);⑥2型糖尿病性膝关节炎(1);⑦2型糖尿病眼病-白内障术后干眼(1);⑧糖尿病视网膜病变(1);⑨2型糖尿病早期下肢动脉粥样硬化(1);⑩脑功能减退(1);⑪糖尿病勃起功能障碍(1);⑫糖尿病合并大血管并发症(1)
	妊娠期糖尿病(20)	-
	糖尿病前期(6)	-
其他类型(1)	①应激性高血糖(1)	
桂附地黄丸(3)	糖尿病并发症(3)	①2型糖尿病合并高尿酸血症(1);②糖尿病肾病性水肿(1);③糖尿病周围神经病变(1)
降糖甲片(3)	2型糖尿病(2)	-
	糖尿病并发症(1)	①糖尿病肾病(1)
金芪降糖片/ 颗粒/胶囊(69)	2型糖尿病(42)	①高胰岛素血症(3);②老年糖尿病(2);③对磺脲类降糖药继发失效的糖尿病(2);④低血糖反复发作(1);⑤肥胖型2型糖尿病(1);⑥轻中度2型糖尿病伴尿微量白蛋白排泄率升高(1)
	糖尿病并发症(10)	①糖尿病肾病(8);②2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(1);③糖尿病合并大血管并发症(1)
	糖尿病前期(17)	-
津力达颗粒/ 口服液(103)	2型糖尿病(68)	①初发2型糖尿病(7);②老年糖尿病(7);③单服二甲双胍无效(1);④肥胖型2型糖尿病(1);⑤绝经期女性(1)
	糖尿病并发症(21)	①糖尿病周围神经病变(5);②糖尿病肾病(5);③2型糖尿病伴代谢综合征(2);④2型糖尿病轻度认知功能障碍(2);⑤2型糖尿病合并骨质疏松症(2);⑥2型糖尿病伴消化不良(1);⑦2型糖尿病合并高血压(1);⑧2型糖尿病合并冠心病(1);⑨2型糖尿病合并血脂异常(1);⑩糖尿病微血管病变(1)
	妊娠期糖尿病(8)	-
糖尿病前期(6)	-	
渴乐宁胶囊(7)	2型糖尿病(7)	-
渴络欣胶囊(20)	糖尿病并发症(20)	①糖尿病肾病(20)
六味地黄丸 (152)	2型糖尿病(90)	①老年糖尿病(3);②肥胖型2型糖尿病(1)
	糖尿病并发症(55)	①糖尿病肾病(37);②2型糖尿病合并高血压(4);③2型糖尿病合并冠心病(3);④2型糖尿病合并血脂异常(3);⑤2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(2);⑥糖尿病合并牙周炎(2);⑦2型糖尿病合并高血压糖尿病肾病(1);⑧2型糖尿病合并结核(1);⑨2型糖尿病轻度认知功能障碍(1);⑩2型糖尿病合并骨质疏松症(1)
	妊娠期糖尿病(2)	-
	糖尿病前期(5)	-
麦芪降糖丸(5)	2型糖尿病(1)	-
	妊娠期糖尿病(3)	-
糖尿病并发症(1)	①糖尿病肾病(1)	
麦味地黄丸(2)	2型糖尿病(2)	①老年糖尿病(2)
木丹颗粒(106)	2型糖尿病(1)	①以黎明现象为频发症状的2型糖尿病
糖尿病并发症 (105)	①糖尿病神经病变(90)[糖尿病性自主神经(2)、糖尿病周围神经病变(81)、痛性糖尿病神经病变(5)]; ②糖尿病足(6);③糖尿病肾病(6);④糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(2);⑤2型糖尿病眼病-黄斑水肿(1)	
芪明颗粒(120)	2型糖尿病(2)	-
糖尿病并发症 (118)	①2型糖尿病眼病(97)[干眼症(16)、黄斑水肿(21)、糖尿病视网膜病变(59)、超乳术后(1)];②糖尿病周围神经病变(5);③糖尿病肾病(14);④糖尿病微血管病变(2)	
芪蛭降糖胶 囊/片(14)	2型糖尿病(4)	-
糖尿病并发症(10)	①糖尿病肾病(7);②糖尿病周围神经病变(1)③糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(1);④2型糖尿病合并冠心病(1)	
十味消渴胶囊(1)	2型糖尿病(1)	-

续表6

药品名称(项)	疾病	
	糖尿病类型(项)	研究对象(项)
玉泉丸/胶囊/颗粒(25)	2型糖尿病(22) 糖尿病并发症(3)	老年糖尿病(3) ①2型糖尿病合并动脉粥样硬化(1);②2型糖尿病合并血脂异常(1);③糖尿病肾病(1)
糖脉康颗粒/片/胶囊(105)	1型糖尿病(1) 2型糖尿病(42) 糖尿病并发症(54)	- ①老年糖尿病(2) ①糖尿病神经病变(21)[糖尿病周围神经病变(20)、糖尿病神经源性膀胱(1)];②糖尿病肾病(17);③2型糖尿病合并骨质疏松症(6);④2型糖尿病眼病-糖尿病视网膜病变(3);⑤2型糖尿病合并血脂异常(2);⑥2型糖尿病合并高血压和高脂血症(2);⑦2型糖尿病合并高血压(1);⑧糖尿病合并骨折(1);⑨糖尿病周围神经病变伴骨质疏松(1)
糖尿病前期(8)		-
糖尿乐胶囊(4)	2型糖尿病(4)	-
天麦消渴片(42)	2型糖尿病(29) 糖尿病并发症(9) 糖尿病前期(4)	①单用胰岛素血糖控制不佳的类型(1);②口服降糖药失效的2型糖尿病(1);③肥胖型2型糖尿病(1);④老年糖尿病(2) ①2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(4);②糖尿病肾病(3);③2型糖尿病合并冠心病(1);④糖尿病周围神经病变(1)
天芪降糖胶囊(20)	2型糖尿病(8) 糖尿病并发症(9) 糖尿病前期(3)	①单服二甲双胍无效(1) ①糖尿病肾病(7);②老年2型糖尿病伴脑微血管病变(2)
五黄养阴颗粒(2)	2型糖尿病(1) 糖尿病并发症(1)	- ①2型糖尿病合并血脂异常(1)
消渴康颗粒(13)	2型糖尿病(12) 糖尿病前期(1)	- -
消渴灵胶囊(1)	糖尿病并发症(1)	①糖尿病肾病(1)
消渴平片(2)	2型糖尿病(2)	-
消渴清颗粒(5)	2型糖尿病(3) 糖尿病并发症(2)	- ①糖尿病周围神经病变(2)
消渴丸(76)	2型糖尿病(70) 糖尿病并发症(5) 其他(1)	①老年糖尿病(5) ①2型糖尿病伴脑微血管病变(2);②2型糖尿病合并高血压(1);③2型糖尿病合并冠心病(1);④糖尿病周围神经病变(1) ①精神分裂症伴发的糖尿病(1)
养阴降糖片(5)	2型糖尿病(4) 糖尿病前期(1)	- -

据才可以解释药物的用量、用法,从而明确中成药显效及维持时间^[23]。但是所纳入的28种中成药说明书中均缺少该项,那么是研究者没有涉入该领域还是无法进行相关研究?这可能是中药制剂未能很好走向世界的重要原因之一。另外,虽然中药材来源天然,但任何药物都有一定的不良反应,中成药说明书普遍对特殊人群如老年、儿童、孕妇及哺乳期女性用药未标注,或仅标注“在医师指导下使用”字样,不符合说明书的“可读性”与“可操作性”规范,这是已上市中成药说明书普遍存在的问题^[23-25]。

③本次研究在筛查剔除文献时发现,中成药+汤剂或联合其他中医疗法、两种中成药联用,以及将中成药作为阳性对照药的研究有400余篇,此类研究无法证实是否是中成药在起作用,结果的可信度低,无法作为决策依据,应尽量减少此类研究,避免资金浪费。建议研究者尽量在已有安慰剂对照的研究验证其有效性及安全性的证据后,再进行阳性对照药的随机对照试验,以证明其对西药的替代或补充作用。另外,所纳入的1069篇文献中,也存在研究质量不高或重复发表、期刊水平参差不齐等问题,是学术资源的浪费。

由于本次研究纳入的文献数量较大,但具体研究对象分散,所涉及的研究数量相对较少,因此本研究未对具体的研究疾病进行有效性和安全性的分析。通过运用概况性评价的方法对中成药的临床研究现状进行总结,笔者一方面建议药品监管部门严格、细化中成药说明书管理;另一方面,研究者应关注药代动力学等方面的研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn [EB/OL]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
- [2] 郭立新. 2021年度糖尿病领域重大进展[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(24): 10-11.
- [3] 吴嘉瑞, 王凯欢, 纪凯, 等. 基于数据挖掘的中医治疗糖尿病处方用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 214-217.
- [4] 王亚, 宋强, 李继安, 等. 消渴病无毒植物药古方用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 198-203.
- [5] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [6] 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[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 25-31.
- [7] 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[J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2163-2173.
- [8] 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[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 1-5.
- [9] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(7): 467-473.
- [10] 卞薇, 陈慧, 宋国敏, 等. 概况性评价简介[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 488-493.
- [11] 石霞, 张海艳, 苗青, 等. 口服中成药治疗流行性感胃临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 222-230.
- [12] 王娟, 韩旭, 姜森, 等. 口服中成药治疗肺癌临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 204-213.
- [13] 陈嘉倩, 陈艳琰, 唐于平, 等. 大黄不同功效的古今用药规律分析[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1485-1492.
- [14] 刘子馨, 胥淑娟, 李磊, 等. 2020年版《中国药典》(一部)中儿童咳嗽中成药的情况分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 160-167.
- [15] 彭思涵, 谢子妍, 谢春光, 等. 谢春光教授以气阴两虚为糖尿病核心病机的学术思想探析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 83-85.
- [16] 赵艳花, 王冠儒, 马长啸. 中成药价格管理现状分析及对策研究[J]. 中国卫生经济, 2021, 40(12): 64-67.
- [17] 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[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(8): 635-640.
- [18] 刘率男, 刘泉, 刘玉玲, 等. 桑枝总生物碱片的守正创新之路[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 746.
- [19] QU L, LIANG X, TIAN G, et al. Efficacy and safety of mulberry twig alkaloids tablet for the treatment of type 2 diabetes: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, and parallel controlled clinical trial [J]. Diabetes Care, 2021, 44(6): 1324-1333.
- [20] 林兰. 中医药在糖尿病治疗中的作用[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(4): 14-15.
- [21] 任晓亮, 王萌, 刘虹, 等. 复方中药在糖尿病治疗中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1848-1851.
- [22] 李慧, 杨宇峰, 石岩. 益气养阴活血中药治疗糖尿病机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 153-157.
- [23] 张建民, 冯玲玲. 中成药说明书的现状调查及修订建议[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 263-265.
- [24] 李秀贤, 贾树娟, 许多, 等. 有效控制中药ADR从中药说明书做起[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2581-2584.
- [25] 孙亮, 项艳, 胡珍. 某中医院中药说明书规范化调查与问题探讨[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(22): 48-50.

[责任编辑 王鑫]