

抗糖尿病中药的用药安全：从药理到毒理

田丽娟

海军青岛特勤疗养中心 266000

【摘要】糖尿病是慢性代谢障碍性疾病，药物治疗是主要的干预手段。中药因其疗效可靠、成本低廉以及毒副作用小临床中广泛应用。但糖尿病用药时间长，不良时间仍需高度重视。本文综述了糖尿病中药活性成分的药理学机制、毒理学作用以及临床常规降糖中药的不良事件情况，并总结了糖尿病中药的用药风险原因和防范措施，为糖尿病中药的安全应用提供理论依据。

【关键词】糖尿病；中药；不良事件；风险防范

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【文章编号】1671-4083 (2024) 10-167-03

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是除心血管疾病和癌症外，危害人类健康的第三大疾病。随着人们生活水平的提高和预期寿命的延长，糖尿病发病率呈现上升趋势，国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 的数据显示，2019 年我国 20~79 岁人群糖尿病患者人数达 1.1 亿，相比 1980 年增加了近 10 倍，DM 的日益流行给社会卫生保健带来巨大的挑战^[1]。DM 是一种遗传因素与环境因素相互作用的慢性代谢障碍性疾病，是由于胰岛素分泌的绝对或相对缺乏，导致糖、脂肪、蛋白质和维生素、水和电解质等代谢紊乱，以血糖水平升高为特征，常伴有多种并发症，如心血管疾病、肾病、视网膜病变、神经病变等，造成多器官、多系统损害^[2]。糖尿病的治疗包括药物治疗，饮食治疗和运动治疗，后者只用于辅助缓解病情，药物治疗是糖尿病治疗最主要的方法。

1 糖尿病中药降糖作用的物质基础

1.1 糖尿病治疗用药

糖尿病药物治疗主要有西药和中药两类，西医治疗主要关注血糖调节，在糖尿病及其并发症的治疗上存在局限，长期用药会出现不良反应，如长期使用胰岛素会导致胰岛素抵抗，噻唑烷二酮类易致骨折和心脑血管疾病，磺酰脲类会诱发低血糖，双胍类有胃肠道副作用等^[3-5]。中药相比于西药降糖药物，降糖作用较温和、作用持久、成本低廉，且毒副作用小，可改善糖尿病并发症，在控制血糖方面优势明显，疗效可靠，被广泛用于糖尿病的治疗^[6]。

1.2 糖尿病中药的活性成分及其药理学作用

中药可用于降糖的类别有多种，但发挥作用的物质基础是其活性成分^[7]。目前中药降糖成分按化学结构分为多糖、皂苷、生物碱、黄酮类、萜类、蒽醌类、多肽类毒素等。不同类型的降糖成分药效及其作用机制不一样，可单独使用或联合多种药物而提高药效^[7]。

1.2.1 多糖 (Polysaccharides, PS)

多糖由十个到上万个单糖分子通过糖苷键聚合组成，具有提高机体的免疫力、抗衰老、抗肿瘤、抗凝血、降血糖血脂等生物活性^[8]。

1.2.2 皂苷 (Saponins)

皂苷是由三萜或三萜复合而成的一类糖苷螺旋甾烷，在自然界的单子叶和双子叶中广泛分布。其生物活性广泛，可抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤和降血糖等。在降糖方面，其具有广泛的作用靶点，可直接修复胰岛细胞损伤、提高胰岛素水平、调节血脂、改善葡萄糖耐量、增加肝脏糖原消耗和抗氧化等^[9]。

2 糖尿病中药的毒理学作用

2.1 糖尿病中药活性成分的毒理学作用

虽然中药是天然的，但这些药理学上的活性成分，也会造成不良事件 (adverse reaction, AEs) 的发生，常见症状可涉及机体的各组织和器官，从轻度的胃肠道不适、皮炎等到中毒的头痛、睡眠失调等再到重度的意识障碍、器官衰竭等都可能发生^[10]。黄芪多糖个别患者使用后会发热、皮肤红斑、瘙痒、荨麻疹等过敏性症状^[11]；人参皂苷可的可使中枢神经系统亢进症状，与单胺氧化酶抑制剂合用会出现头痛、颤抖和狂躁，其雌激素样作用使其和孕激素合用会增加孕激素副作用风险，与抗凝与抗血小板药合用，增加出血风险^[12]；黄连生物碱可引起呼吸衰竭、肝功能损伤甚至死亡，与其抑制 hERG 钾通道和乙酰胆碱酯酶，造成线粒体功能障碍有关^[13]。此外，糖尿病的慢性病程需要长期用药，也会增加不良事件的发生。因此，糖尿病中药的安全使用以及风险防范仍需要高度重视。

2.2 常见降糖中药的毒理学作用

糖尿病中药主要分单味中药和复方制剂。常见降糖单味中药有人参、黄芪、黄精、黄连、苦瓜、枸杞等。

2.2.1 人参

人参主要药效成分为皂苷、多肽和多糖，可有效的降低血糖。在大多数情况下，人参使用没有明显的副作用，但也有报道部分患者因人参的雌激素作用而感染，出现中枢神经系统影响，如失眠、头痛，心血管反应，如心动过速、高血压、低血压甚至心肌梗死、心力衰竭，胃肠道反应如胃不适、恶心、呕吐，腹泻等^[12, 14]。

2.2.2 黄芪

黄芪的主要成分包括黄酮类、皂苷、多糖、生物碱等^[15]，其毒副作用的记载较少。现代关于黄芪不良反应中多为过量用药所致，临床表现为过敏、头痛、高血压、肢端痛等，停药后迅速消退^[16]，但黄芪注射液静脉滴注可引起发热、过敏性休克、急性荨麻疹、哮喘等不良反应，其发生与患者体质、既往原发病、药物配伍等多种因素有关。

2.2.3 黄连

黄连以生物碱为主要成分，其中主要是小檗碱^[17]。口服小檗碱可引起呼吸衰竭、椎体外系反应、严重心律失常、肝功能损害甚至死亡。黄连很少在临床上单独使用，通过配伍可以减少其毒性^[13]。

2.2.4 苦瓜

苦瓜的活性成分是苦瓜素、生物碱和多肽。苦瓜作为一种食用植物基本没有不良反应的相关报道。但是研究表明苦瓜可能会增加钾耗竭的风险，所以服用泻药或利尿剂的人需要注意。另外，苦瓜过量服用可引起低血糖昏迷，血糖低者不宜食用^[18]。

2.2.5 枸杞

枸杞生物活性成分复杂,包括多糖、类黄酮、甜菜碱、脑苷脂等。枸杞不良反应的报道较少,但枸杞对高危人群具有潜在的致敏性,可能是由于与其他食物中的脂质转移蛋白(LTP)发生交叉反应,对LTP过敏的人,应考虑枸杞的风险^[19]。

3 糖尿病中药用药风险及其防范

3.1 用药风险产生的原因

糖尿病中药的用药风险来源于多个方面。首先是药物内在毒性,包括药物活性成分的毒性,比如人参皂苷的神经兴奋作用和枸杞的致敏反应^[12];药物过量使用产生的毒性,如苦瓜过量食用导致的低血糖^[18];单药之间的配伍禁忌产生的毒性,如黄连主要成分为生物碱,与酸性药物配伍可产生沉淀。其次是药物外源的毒性,中药在种植、采收和加工过程中,由于环境污染、种植方式不合理、加工不当等原因造成的有害物质残留,如重金属污染,农药残留、真菌毒素污染等^[20]。第三,药物毒性来源于研发和制作工艺。药物处方组成、剂型、原料药材及辅料、制作工艺等任何一方面的问题均可导致药物毒性^[21]。第四,缺乏对制剂质量、药效学、药动学、药物相互作用、药物安全性的评价。第五,中药从研发到用药过程均难以标准化。中药制剂是由植物提取物制成的,需要从植物提取物中分离生物活性成分,但活性成分多为混合物,标准化困难的;传统中医强调辨证论治,千差万别的中药处方和治疗方法也可能会产生用药风险。

3.2 用药风险的防范措施

针对糖尿病中药的可能用药风险,需要注意以下几点,以预防和规避不良反应发生。第一,用药过程中的安全防范:加强用药知识宣教,了解药物可能产生的不良作用,定期监测血糖、肝肾功能,掌握自我识别和自我救治知识^[22];第二,处方制定过程中的安全防范:严格掌握药物适应症,根据病情选择正确及合适的药物,调整用药剂量、用药次数及用药时间,并注意联合用药情况,尤其是中西药联用,避免药物相互作用产生毒性^[23];第三,用药安全监测的要求:重视中药的不良反应监测管理,加强中药药物警戒,规范中药科学合理应用,尤其是传统无毒中药,对于药物潜在毒性、不对症、超剂量、超疗程问题导致的药物毒性,监测中应足够重视^[21];第四,药物研发中的风险防范:规范降糖中药制剂的研发,加强降糖有效成分的分离和提取,以及其药代动力学、药效、毒代和毒性的研究,提高制剂的质量、有效性和安全性^[20]。

4 结语与展望

中药作为历史悠久、应用普遍的药物形式,世界范围内广泛使用,但糖尿病中医治疗的适应症和禁忌症多为古书文献记载,不良反应信息主要还是来源于临床应用观察,缺乏系统的评价过程、完整的监测体系和严格的控制手段,特别是中西药复方以及中药注射剂还可能存在着较为严重的不良反应。糖尿病中药的应用还有很多用药风险点需要关注和探究,比如中药药效成分尚不够明确,降糖机制的研究不够深入,还需要进一步明确分子机制,精准治疗。糖尿病中药的用药安全还需要更加深入的研究,以期待更有效的风险防范措施。

参考文献

- [1]Hu C and Jia W. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication[J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
[2]Yin XL, Xu BQ, and Zhang YQ. Gynura divaricata rich in

3, 5-/4, 5-dicaffeoylquinic acid and chlorogenic acid reduces islet cell apoptosis and improves pancreatic function in type 2 diabetic mice[J]. Nutr Metab (Lond), 2018, 15: 73.

[3]Schubert M, Hansen S, Leefmann J, et al. Repurposing Antidiabetic Drugs for Cardiovascular Disease[J]. Frontiers in physiology, 2020, 11: 568632.

[4]Wen B, Zhao L, Zhao H, et al. Liraglutide exerts a bone-protective effect in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes by inhibiting osteoclastogenesis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 5077-5083.

[5]Gnesin F, Thuesen ACB, Kahler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 6: CD012906.

[6]Suthamwong P, Minami M, Okada T, et al. Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model[J]. BMC complementary medicine and therapies, 2020, 20(1): 136.

[7]Song Y, Wang H, Qin L, et al. Efficiency and Safety of Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Prediabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3628036.

[8]Song Y, Wang H, Qin L, et al. Efficiency and Safety of Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Prediabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3628036.

[9]鲁利平, 廖文娟, 李全斌, 等. 中药活性成分治疗糖尿病研究概述[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(12): 1559-1562.

[10]Posadzki P, Watson LK, and Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews[J]. Clin Med (Lond), 2013, 13(1): 7-12.

[11]Li G, Ai B, Zhang W, et al. Efficacy and safety of astragalus injection combined with Western medicine in the treatment of early diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(12): e25096.

[12]Mancuso C and Santangelo R. Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology[J]. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2017, 107: 362-372.

[13]Wang J, Wang L, Lou GH, et al. Coptidis Rhizoma: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 193-225.

[14]Parlakpınar H, Özhan O, Ermiş N, et al. Acute and Subacute Effects of Low Versus High Doses of Standardized Panax ginseng Extract on the Heart: An Experimental Study[J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(4): 306-320.

[15]Amiri MS, Joharchi MR, Nadaf M, et al. Ethnobotanical knowledge of Astragalus spp.: The world's largest genus of vascular plants[J]. Avicenna J Phytomed, 2020, 10(2): 128-142.

[16]黄一珊, 张帅星, 刘伟敬, 等. 黄芪在肾脏病中的应用及不良反应[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(06):

(下转第 174 页)

的肾功能障碍,应及时撤药,在停药后定期监测肾功能,并给予及时有效的治疗方法。由此可见,临床上需对使用 PPI 的患者引起重视,同时严密监测 PPI 使用者的肾功能变化,减少或避免肾脏功能的损害。

参考文献

- [1]Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 13(Suppl 3):27-36.
- [2]Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors[J]. *BMJ*, 2018, 336(7634): 2-3.
- [3]袁洪. 湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则(试行)[J]. *中南药学*, 2023, 14(7):673-683.
- [4]Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 68(2):65-72.
- [5]Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 6(8): 461-470.
- [6]Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 14(1):1-7.
- [7]Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study[J]. *CMAJ Open*, 2019,

3(2):E166-E171.

- [8]Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2):72-79.
- [9]Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy - proven acute interstitial nephritis, 1993 -2011: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 64(4): 558-566.
- [10]Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly[J]. *Kidney Int*, 2023, 87(2): 458-464.
- [11]Lazarus B, Chen Y, Wilson F P, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 176(2): 238-246.
- [12]Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 27(10):3153-3163.
- [13]Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 33(2):331-342
- [14]袁钢,许晴晴,吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制[J]. *内蒙古中医药*, 2023, 32(9):50-51.

(上接第 168 页)

550-552.

- [17]Chen R, Wu Y, and W T. Research progress in chemical constituents and related metabolic pathways of *Coptidis Rhizoma*[J]. *Hunan J Trad Chin Med*, 2016, 32: 190-192.
- [18]何嘉玉,黄霞,杨玉凤,等. 9 种中草药在治疗糖尿病中的不良反应[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(33): 473-474.
- [19]Larramendi CH, Garcia-Abujeta JL, Vicario S, et al. Goji berries (*Lycium barbarum*): risk of allergic reactions in individuals with food allergy[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012,

22(5): 345-350.

- [20]李耀磊,张冰,张晓滕,等. 基于毒害成分的中药临床安全性评价与思考[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(6): 520-524.
- [21]方志娥,李强,李艳艳,等. 基于药物警戒指导下的中药临床药学安全观[J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(3): 232-235.
- [22]李冬海. 糖尿病药物的作用机制及主要不良反应探讨[J]. *糖尿病新世界*, 2017: 75-76.
- [23]肖小河,柏兆方,王伽伯,等. 中药安全性评价与药物警戒[J]. *科学通报*, 2021, 66(4-5): 407-414.

(上接第 170 页)

- [19]张婷婷,李梦媛,彭歆,李文涛. 集束化镇痛镇静策略在机械通气病人应用中的研究进展[J]. *护理研究*, 2022, 30(09):1031-1034.
- [20]吕丹,田丽. ICU 谵妄非药物性预防的研究现状[J]. *中国护理管理*, 2024, 15(03):378-380.
- [21]孙向群. 高龄髋部骨折患者术后谵妄原因分析及护理[J]. *齐鲁护理杂志*, 2020, 16(26):64-65.
- [22]Vukomanovic' A, Djurovic' A, Brdareski Z. Diagnostic accuracy of the A-test and cutoff points for assessing outcomes and

planning acute and post-acute rehabilitation of patients surgically treated for hip fractures and osteoarthritis[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73(12): 1139-1148.

- [23]Lee SH, Chen IJ, Li YH, et al. Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: A nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006-2010 [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2016, 50(4): 437-442.
- [24]Liu S, Zhu Y, Chen W, et al. Risk factors for the second contralateral hip fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rehabil*, 2021, 29(3): 285-294.

(上接第 172 页)

- [25]褚婕,李芬,王彩芹,等. 住院患者预防跌倒安全管理模式的建立与实施[J]. *护理学杂志*, 2023, 28(1): 52-54.
- [26]赵丽丽,李海霞,姚辉,等. 追踪方法学在老年患者跌倒防范中的应用[J]. *中华护理杂志*, 2023, 49(11): 1298-1302.
- [27]吕根兵. 浅析老年住院患者跌倒的危险因素及防范对策[J]. *预防医学*, 2027, 1: 98-99.
- [28]郭红,李红云,杨雅威,等. 住院脑血管病老年患者跌倒效能影响因素的研究[J]. *中华护理杂志*, 2023, 48(2):149.

[29]何春梅,李萍. 老年患者院外跌倒的影响因素分析[J]. *护理实践与研究*, 2021, 11(10): 72-73.

- [30]刘智利,黄惠根,魏丽君,等. 老年住院病人跌倒危险因素的研究[J]. *护理研究*, 2024, 28(3): 1093-1095.
- [31]冯志仙,黄丽华,胡斌春. 住院患者跌倒造成伤害的风险因素分析[J]. *中华护理杂志*, 2023, 48(4): 323-327.
- [32]邓宝凤,罗昌春,李海芳,等. 老年综合评估对住院老年患者日常生活能力及护理不良事件的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 20(8): 937-939.