

糖尿病治疗药物相互作用文献计量学分析

赵琦瑶¹, 刘岩^{1#}, 杨天绎², 张力^{3*}, 赵志刚⁴, 李新辰⁴, 胡超越¹, 黄举凯¹, 杨晓晖^{1*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

2. 罗格斯大学, 美国 新泽西州 新布朗斯维克 08901

3. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

4. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070

摘要: **目的** 探索糖尿病治疗药物相互作用研究的热点及趋势。**方法** 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP) 和 Web of Science (WOS) 数据库, 收集与研究目的相关文献, 采用 CiteSpace、VOS Viewer、COOC 和 Excel 软件进行数据可视化和文献计量学分析。**结果** 共纳入 82 篇中文文献和 174 篇英文文献; 作者分析显示共出现 113 位核心作者; 国内发文机构多为大学及附属医院, 平均发文量 4 篇, 国际发文机构集中于跨国制药公司, 平均发文量 7 篇; 发文量排名前 3 的国家分别为美国、印度、中国; 排名前 3 的共被引文献分别关注二甲双胍和恩格列净的药理学以及 2 型糖尿病的药物管理共识算法; 关键词显示降糖药物出现频次由高到低分别为二甲双胍、胰岛素、瑞格列奈; 突现词分析显示近 5 年的中文突现词为转运体、新型冠状病毒肺炎、氯吡格雷、基因多态性、药理学; 英文突现词包括 elderly、polypharmacy、drug-food interactions、hypertension。**结论** 二甲双胍与其他药物的相互作用仍是糖尿病治疗药物相互作用的研究热点, 基因多态性、老年人群及药物-食物间相互作用或将成为未来研究重点。

关键词: 糖尿病; 药物相互作用; 文献计量学; 降糖药物; 可视化分析; 二甲双胍; 胰岛素; 瑞格列奈

中图分类号: R969.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0595-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.006

Drug interactions analysis for diabetes treatment based on bibliometrics

ZHAO Qiyao¹, LIU Yan¹, YANG Tianyi², ZHANG Li³, ZHAO Zhigang⁴, LI Xincheng⁴, HU Chaoyue¹, HUANG Jukai¹, YANG Xiaohui¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Rutgers University, New Brunswick, NJ 08901, USA

3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

4. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To explore the research hotspots and trend of drug-drug interactions in diabetes mellitus, and to provide intuitive data reference and relevant suggestions for subsequent research. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP and Web of Science (WOS) databases were searched to collect papers related to the research purpose. CiteSpace, VOS Viewer, COOC and Excel were used for data visualization and bibliometric analysis. **Results** A total of 82 Chinese papers and 174 English papers were included. Author analysis showed that there were 113 core authors. Most of the domestic publishing institutions were universities and affiliated hospitals, with an average of four papers, while international publishing institutions were concentrated in multinational pharmaceutical companies, with an average of seven papers. The top three countries with the highest number of articles are the United States, India and China. The top three co-citations focused on the pharmacokinetics of metformin and enalaprilin and the consensus algorithm for drug administration in type 2 diabetes respectively. Metformin, insulin and repaglinide were the frequency of hypoglycemic drugs from high

收稿日期: 2024-05-29

基金项目: 中国药品监督管理局研究会研究课题-基于多元证据体探索中成药安全性评价方法的研究 (2024-Y-Y-006); 临床研究和成果转化能力提升试点项目-中药制剂研发——治疗胃轻瘫中药复方佛香散 (DZMG-ZJXY-23002)。

作者简介: 赵琦瑶 (1995—), 女, 博士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail: 3023881492@qq.com

*共同第一作者: 刘岩 (1985—), 男, 博士研究生, 副研究员, 研究方向为临床研究统计整合方法。E-mail: liuyantcm@163.com

*通信作者: 张力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。E-mail: yty0616@hotmail.com

杨晓晖, 医学博士, 教授、主任医师、博士生导师, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病、中药临床评价。E-mail: yxh0616@126.com

to low in keywords analysis. The analysis of burst words showed that the Chinese burst words in recent 5 years were transporter, novel coronavirus pneumonia, clopidogrel, gene polymorphism and pharmacokinetics. The English burst words included elderly, polypharmacy, drug-food interactions, and hypertension. **Conclusion** The interaction between metformin and other drugs is still a research hotspot in the treatment of diabetes. Gene polymorphism, elderly population and drug-food interaction may become the focus of future research in the treatment of diabetes.

Key words: diabetes mellitus; drug-drug interactions; bibliometrics; hypoglycemic drugs; visual analysis; metformin; insulin; repaglinide

糖尿病是一种病程持续时间长，随着疾病进展可能伴随多种并发症的慢性疾病^[1]，联合用药在糖尿病治疗过程中十分普遍，因此，关注相关药物相互作用(DDI)所导致的风险具有十分重要的意义。本研究采用文献计量学方法^[2]，探索糖尿病领域内 DDI 的研究现状及发展趋势，为临床药物使用和进一步开展药物学研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)和 Web of Science (WOS) 核心数据库，搜集与研究目的相关的研究，检索时限均从建库至 2023 年 5 月，语言为中文或英文。中文检索词包括：“糖尿病”“药物相互作用”。英文检索词包括：“drug interaction”“diabetes”等。以 WOS 为例，其具体检索策略见表 1。

表 1 WOS 数据库检索策略

Table 1 WOS database search strategy

#	检索条目	检索文献量/篇
1	(TI=(drug interaction*)) OR AK=(drug interaction*)	23 424
2	(TI=(diabet*) OR AK=(diabet*))	400 352
3	#1 AND #2	246
4	Languages: English	240
5	Document types: article、review article	219

1.2 数据转化与处理

通过 Co-Occurrence13.7 (COOC)^[3] 软件将 CNKI、WanFang、VIP 数据库中的文献进行合并，分别对中英文文献进行去重，将机构规范为一级单位，并对含义接近的关键词进行同义词合并。

1.3 文献计量与可视化分析

采用 CiteSpace 5.7.R2、VOS Viewer、COOC 和 Excel 软件对检索结果进行分析和展示。其中 COOC 软件进行频次统计、词云图绘制及突现词分析；Excel 软件用于制表；CiteSpace 软件进行可视化分析，以“作者”“机构”“国家”“关键词”为节点类

型，同时使用 VOS Viewer 进行关键词共现聚类。

在 CiteSpace 和 VOS Viewer 的图谱中，文字的大小表示相应节点的文献数量，节点的密度反映聚散度，连线表示不同节点之间的合作关系，而线的粗细反映合作强度，颜色深浅提示文献发表年份。在关键词聚类图中，不同色块代表不同的聚类结果。

2 结果

2.1 文献发文趋势

初检共获得相关文献 503 篇。经逐层筛选，最终纳入中文文献 82 篇和英文文献 175 篇。文献筛选流程及结果见图 1，年度发文分布如图 2 所示。整体上中文和英文文献的发表趋势相似，但英文文献的数量较多。根据文献的增长速度，可将 1988—2006 年视为初始增长期，2007—2015 年为上升期，而 2016—2023 年为波动期。

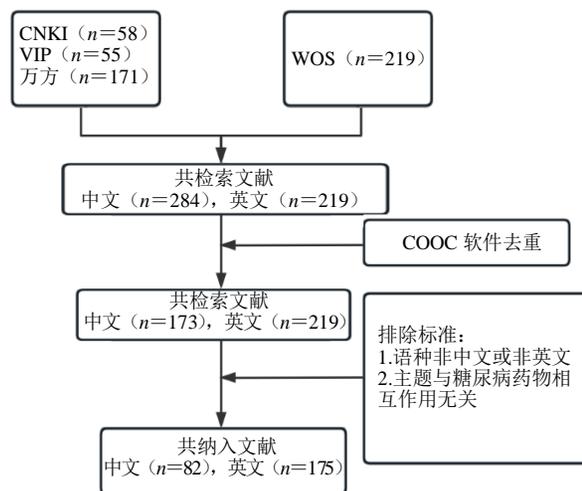


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow of literature screening

2.2 核心作者与团队分布

根据普莱斯定律，核心作者的最低发文量 $M = 0.749 \times N_{\max}$ (N_{\max} 为最高作者的发文量)^[4]，最高作者的发文量为 6，得 $M \approx 1.8$ 。因此，将发文量 ≥ 2 篇的作者视为本领域的核心作者。据此，中英文文献中共有 113 位核心作者。中英文文献中发文量前 10 名的核心作者见表 2。

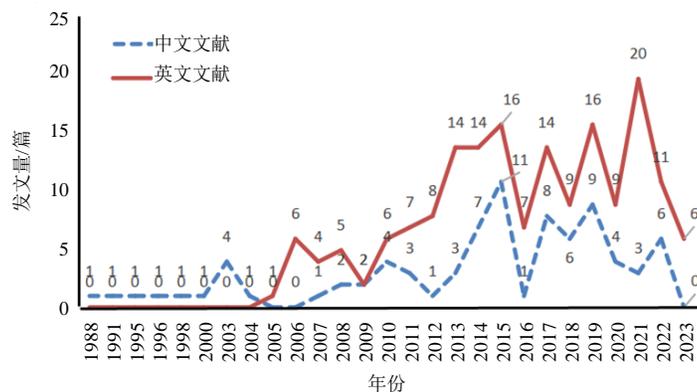


图 2 糖尿病 DDI 中英文文献年发文章量图

Fig. 2 Annual number of articles published in Chinese and English literature of diabetes DDI

表 2 国内外发文章量前 10 的核心作者

Table 2 Top 10 core authors of domestic and foreign publications

序号	中文核心作者	发文章量	序号	英文核心作者	发文章量
1	母义明	3	1	Woerle Hans J	6
2	翟所迪	2	2	Macha Sreeraj	6
3	孙增先	2	3	Pinnetti Sabine	5
4	王丽华	2	4	Broedl Uli C	5
5	郝利亚	2	5	Mattheus Michaela	5
6	骆海坤	2	6	Rose Peter	3
7	纪立伟	2	7	Prieto Jose M	3
8	董占军	2	8	Hwang Jun Gi	3
9	文世梅	2	9	Lee Seunghwan	3
10	—	—	10	Ligueros-Saylan Monica	3

由表可知,中文文献发文章量最多的作者是母义明,他的研究主要集中在各类降糖药物联用其他药物的相互作用,并关注 CYP450 酶和 P 糖蛋白对降糖治疗方案的影响^[5-6]。英文文献发文章量最多的作者是 Woerle Hans J 和 Macha Sreeraj,二者合作紧密,主要研究恩格列净自身以及与二甲双胍、氢氯噻嗪等药物的药动学^[7]。

图 3、4 分别展示了作者与团队的共现情况。在图 3 中文文献中,共有 83 个节点和 42 条连线,密度为 0.012 3,表明中文作者之间的合作相对较少。骆海坤团队的研究重点是降糖药物与氯吡格雷的相互作用,他们发现氯吡格雷促进降糖药物在体内蓄积,其机制可能与 CYP2C8*3 基因突变有关^[8]。在图 4 英文文献中,共有 143 个节点和 249 条连线,密度为 0.032 4,表明英文文献中作者合作较为密切。图中红色线条表示近 5 年作者合作网络。其中 Piwowar Agnieszka 团队使用光谱技术和热力学实

验探究格列齐特与降压药物缬沙坦、氨氯地平等药物的相互作用^[9]。

2.3 机构分布

将发文章量排名前 3 位的机构信息进行统计,结果如表 3 所示。此外,对所有机构进行共现可视化分析,如图 5、6 所示。从图中可见,国内发文机构多为大学及其附属医院,平均每个机构的文章的发表数量约为 4 篇;国际发文机构主要包括制药公司和大学,平均发文章量约为 7 篇。

2.4 国家分布

根据图 7 中的国家分布结果显示,共有 173 个节点和 193 条连线,密度为 0.013。这表明全球共有 173 个国家参与了与糖尿病 DDI 相关的研究。根据发文章量排名,前 3 位的国家分别为美国、印度和中国(表 4)。其中美国在中介中心性排名中占据首位,提示美国可视为连接不同国家之间合作的关键枢纽。

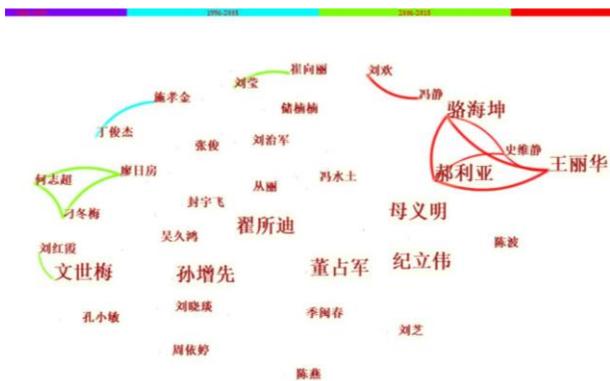


图 3 国内作者合作共现图

Fig. 3 Collaborative author map of domestic authors



图 5 国内发文机构词云图

Fig. 5 Word cloud map of domestic institutions

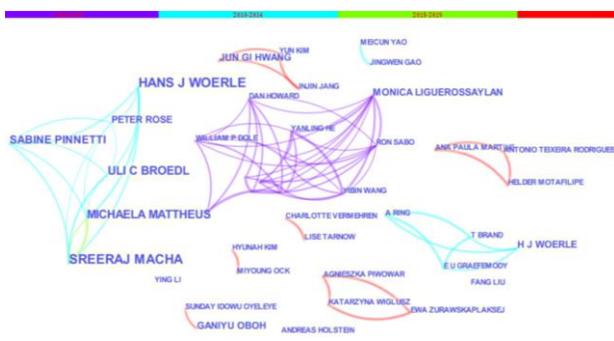


图 4 国际作者合作共现图

Fig. 4 Collaborative author map of international authors

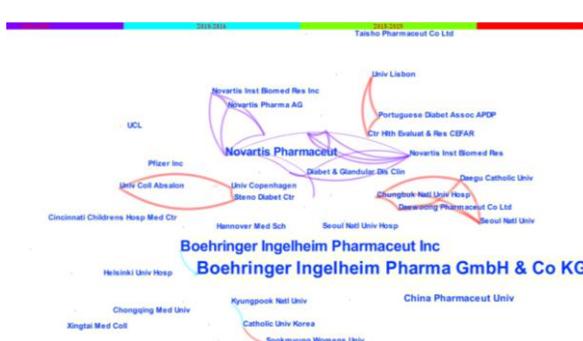


图 6 英文发文机构共现图

Fig. 6 Co-occurrence map of English publishing institutions

表 3 发文量排名前 3 位的机构

Table 3 Top 3 institutions in terms of number of publications

名称	发文量	名称	发文量
解放军总医院	4	Boehringer Ingelheim Pharma Gmbh & Co Kg	11
北京医院	4	Boehringer Ingelheim Pharmaceut Inc	7
北京大学药学院	4	Novartis Pharmaceut	4

2.5 共被引分析

糖尿病 DDI 领域被引次数前 10 的文献如表 5 所示。被引频次第一的文章详细地介绍了二甲双胍的药动学，强调其主要通过小肠吸收并在尿液中完全排泄。对于肾功能正常的患者，二甲双胍的半衰期约为 5 h^[10]。4 篇文章探讨了钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 类药物与其他降糖药物或

心血管系统疾病相关药物的相互作用^[11-14]。2 篇文章主要为糖尿病的管理共识^[15-16]，1 篇文章强调了噻唑烷二酮类 DDI^[17]，1 篇文章描述了利格列汀在体内的代谢过程^[18]，1 篇文章对降糖药物的临床和药理学作用进行了综述^[19]。

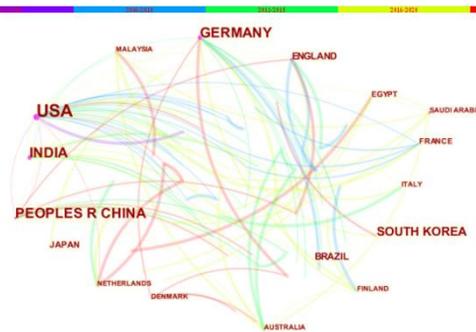


图 7 国家合作共现网络

Fig. 7 National cooperative co-occurrence network

表 4 发文量排名前 5 的国家

Table 4 Top 5 countries in terms of number of publications

国家	发文量/篇	中介中心性
美国	45	0.59
印度	19	0.40
中国	19	0.25
德国	16	0.20
韩国	11	0.16

表 5 WOS 排名前 10 的共被引文献
Table 5 Top 10 co-cited articles in WOS ranking

序号	被引频次	期刊	名称	影响因子/JCR 分区 (2022)
1	8	<i>Clin Pharmacokinet</i>	Clinical pharmacokinetics of metformin	4.5/Q1
2	8	<i>Diabetes Obes Metab</i>	Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors	5.8/Q1
3	7	<i>Diabetes Care</i>	Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes	16.2/Q1
4	7	<i>Clin Pharmacokinet</i>	Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones	4.5/Q1
5	6	<i>Drug Metab Dispos</i>	The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans	3.9/Q2
6	6	<i>Diabetes Care</i>	Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)	16.2/Q1
7	6	<i>Diabetes Obes Metab</i>	Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects	5.8/Q1
8	6	<i>Adv Ther</i>	Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin	3.8/Q2
9	6	<i>Ther Adv Endocrinol Metab</i>	Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs	3.8/Q2
10	6	<i>Adv Ther</i>	Absence of drug-drug interactions between luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, and various oral antidiabetic drugs in healthy Japanese males	3.8/Q2

2.6 关键词分析

关键词在文献中的分布频次和特点反映了研究领域的现状和发展趋势。根据图 8 和 9 的关键词共现图,中文文献中共有 128 个节点和 426 条连线,密度为 0.05;英文文献中共有 210 个节点和 993 条连线,密度为 0.045 2。整理了中英文文献中频次前 10 位的关键词见表 6。表 6 中的高频中文关键词主要涉及降糖药物和 DDI。其中“二甲双胍”和“瑞格列奈”是临床常用药物,而“临床药师”代表了关注糖尿病 DDI 的主要群体。DDI 在关键词共现图中具有最高的中介中心性,表明它在连接其他关键词方面起到关键作用。英文高频关键词同样关注糖尿病治疗药物的药效学及药动学相互作用,并从宏观角度关注药物的安全性。

2.7 关键词热点聚类分析

为进一步探讨该领域的知识结构,使用

VOSviewer 软件对关键词进行聚类分析,具体结果如图 10、11 所示。中英文文献中各标注了 5 个关键聚类簇,如表 7 所示。其中聚类 1、2、5、a、b 主要反映了降糖药物间及与其他药物的相互作用和潜在不良反应;聚类 3、4 从宏观角度提示,在共病现象下临床药师应注合理用药的重要性;聚类 c、d、e 代表对降糖成分的药效学、药动学等基础研究的关注。这些聚类突出了降糖药物的相互作用在该领域的重要性。

2.8 突变词分析

突变词分析是一种能够反映一段时间内糖尿病 DDI 领域研究热点并预测发展趋势的方法。使用 COOC 软件对中英文相关文献进行了突现分析,结果如图 12、13 所示。分别计算出 20 个中文和英文的突现词,去除重复后中文近 5 年突现词包括:转运体、新型冠状病毒肺炎、氯吡格雷、基



图 8 中文文献关键词共现图

Fig. 8 Co-occurrence chart of keywords in Chinese literature

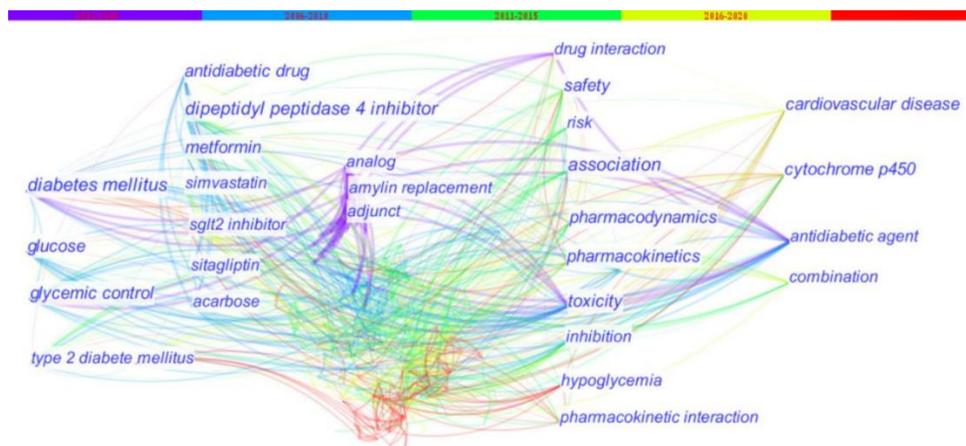


图 9 英文文献关键词共现图

Fig. 9 Co-occurrence chart of keywords in English literature

表 6 排名前 10 的关键词

Table 6 Top 10 keywords

序号	中文文献关键词	频次	中介中心性	序号	英文文献关键词	频次	中介中心性
1	药物相互作用	51	0.91	1	pharmacokinetics (药效学)	58	0.11
2	糖尿病	24	0.24	2	DDI	53	0.03
3	2 型糖尿病	18	0.31	3	type 2 diabetes mellitus (T2DM)	53	0.08
4	降糖药物	18	0.23	4	metformin (二甲双胍)	36	0.09
5	临床药师	8	0.02	5	diabetes mellitus (糖尿病)	30	0.13
6	相互作用	8	0.23	6	pharmacodynamics (药理学)	28	0.04
7	二甲双胍	7	0.16	7	safety (安全性)	25	0.05
8	低血糖	7	0.08	8	double blind (双盲)	19	0.02
9	瑞格列奈	6	0.10	9	metabolism (代谢)	16	0.03
10	不良反应	5	0.02	10	insulin (胰岛素)	15	0.06

因多态性、药动学；英文包括：elderly、polypharmacy、drug-food interactions、hypertension。这些突现词反映了当前糖尿病 DDI 研究领域的关

注点和研究方向。

3 讨论

本研究基于文献计量学方法，结合 COOC、

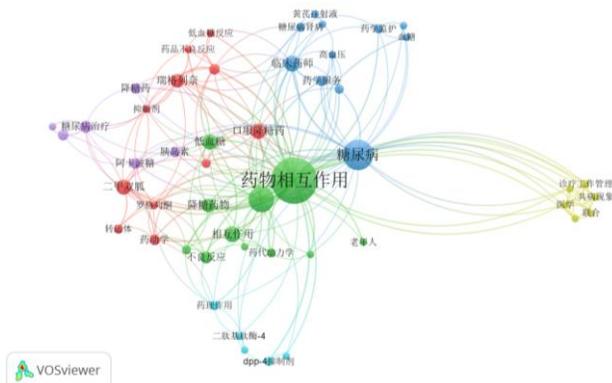


图 10 中文文献关键词聚类

Fig. 10 Clustering of keywords in Chinese literature

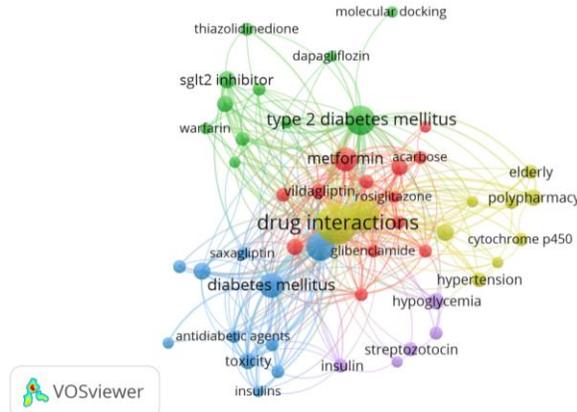


图 11 英文文献关键词聚类

Fig. 11 Clustering of keywords in English literature

表 7 聚类情况

Table 7 Clustering situation

聚 类	内 容	聚 类	内 容
1	二甲双胍、低血糖反应、口服降糖药、基因多态性、抑制剂、氯吡格雷、瑞格列奈	a	acarbose (阿卡波糖)、food-drug interaction (药食作用)、glibenclamide (格列本脲)、glimepiride (格列美脲)、metformin (二甲双胍)、pioglitazone (吡格列酮)、repaglinide (瑞格列奈)、rosiglitazone (罗格列酮)、sitagliptin (西格列汀)、sulfonylureas (磺脲类)、thiazolidinediones (噻唑烷二酮类)、vildagliptin (维达列汀)
2	2 型糖尿病、不良反应、二肽基肽酶 4 抑制剂、低血糖、作用机制、相互作用	b	dapagliflozin (达格列净)、dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (二肽基肽酶-4 抑制剂)、dpp-4 inhibitor (DPP-4-抑制剂)、empagliflozin (恩格列净)、linagliptin (利格列汀)、molecular docking (分子对接)、sglt2 inhibitor (sglt2 抑制剂)、simvastatin (辛伐他汀)、thiazolidinedione (噻唑烷二酮)、type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病)、warfarin (华法林)
3	临床药师、合理用药、新型冠状病毒肺炎、格列美脲	c	antidiabetic agents (抗糖尿病成分)、diabetes mellitus (糖尿病)、dosage (剂量)、hypoglycemic agents (降糖成分)、insulins (胰岛素)、mechanism of action (作用机制)、pharmacodynamics (药效学)、pharmacokinetic (药动学)、saxagliptin (沙格列汀)、toxicity (毒性)
4	共病现象、医学	d	cardiovascular disease (心血管疾病)、cytochrome p450 (细胞色素 p450)、diabetes (糖尿病)、DDI、elderly (老年人)、herb-drug interactions (草药-药物相互作用)、hypertension (高血压)、pharmacogenetics (药物遗传学)、pharmacogenomics (药物基因组学)、polypharmacy (综合药学)
5	dpp-4 抑制剂、二肽基肽酶-4、沙格列汀	e	gliclazide (格列齐特)、hyperglycemia (高血糖)、hypoglycemia (低血糖)、insulin (胰岛素)、streptozotocin (链脲佐菌素)

CiteSpace、VOS Viewer 软件，直观地展现了糖尿病领域 DDI 研究的现状和热点。

3.1 糖尿病 DDI 与文献计量学特点分析

通过发文量分析发现糖尿病 DDI 研究处于发展阶段。英文文献发文量总体高于中文，但两者发文趋势均呈逐年波动增加的态势，这表明全球学者对该领域的认识不断深化。

作者、机构和国家的合作关系进行分析，发现在国内，不同机构间的作者合作相对较少，而解放军总医院和北京医院等机构在该领域的研究

较多。在国际研究中，已经形成了多个稳定的研究团队，主要以制药公司为主。国家分布中美国、中国和印度占重要地位，各个国家间合作较为密切。

通过共被引文献、关键词及突现词分析，发现当前该领域的研究热点主要集中在二甲双胍与其他药物的药理学相互作用研究上。在国内，研究方向逐渐转向基因多态性在降糖药物 DDI 中的作用。此外，在疫情防控期间，研究也倾向于新冠肺炎抗病毒药物与降糖药之间的相互作用。国际研究方向主要集中在老年糖尿病患者的 DDI 研究和药食相互作用研究。

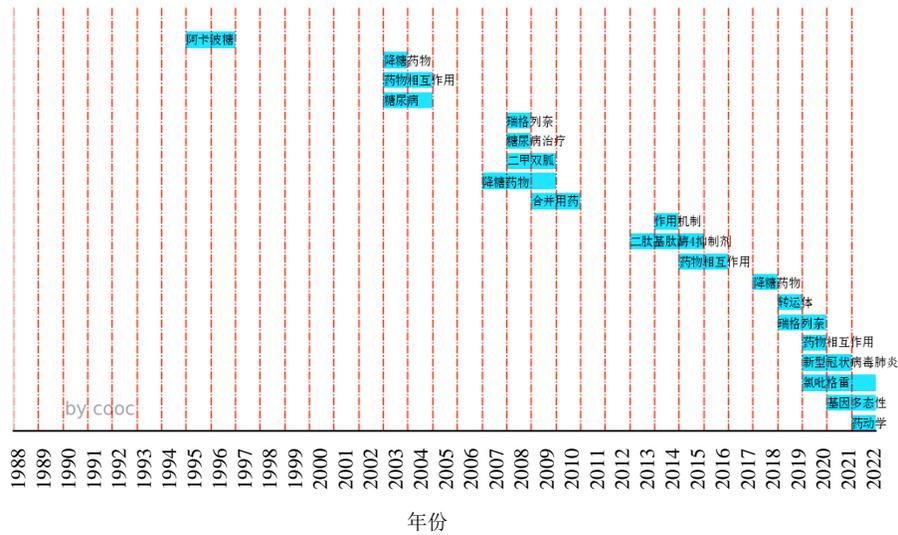


图 12 中文文献突现词

Fig. 12 Strong citation burst keywords of Chinese literature

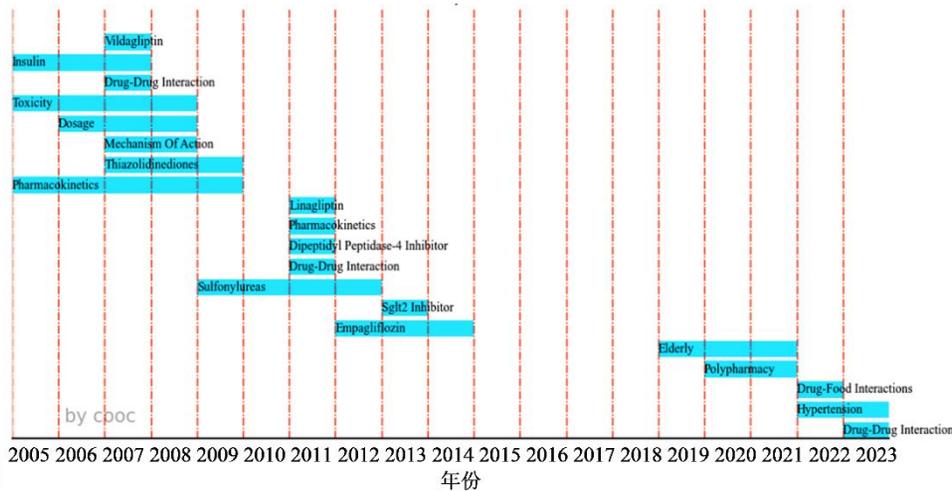


图 13 英文文献突现词

Fig. 13 Strong citation burst keywords of English literature

3.2 二甲双胍与其他药物的相互作用是研究热点

根据关键词聚类分析结果，降糖药物自身以及与其他药物的 DDI 是当前糖尿病领域的主要研究热点之一。在本研究中，二甲双胍作为一种具体的降糖药物，其频次在关键词频次统计中位居首位。二甲双胍被多个国内外指南和共识推荐为一线降糖药物^[20-21]，在我国，二甲双胍的应用已有 30 余年，其相关的基础和临床研究不断增加，并且随着新型降糖药物与二甲双胍联合使用的临床证据不断涌现，其研究重要性愈加凸显。《二甲双胍临床应用专家共识（2023 年版）》指出，在需要改善心肾临床结局的情况下，优先使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（GLP-1RA）或（和）钠-葡萄糖协同转运

蛋白 2 抑制剂（SGLT-2i）治疗时，二甲双胍可作为联合治疗方案首选的降糖药物^[22]。

在 DDI 研究中，有学者发现二甲双胍在体内的吸收、分布及消除与有机阳离子转运体（OCTs）和多药外排转运蛋白（MATE）的表达和活性相关^[23]。例如，OCT 和 MATE 的其他底物药物，如兰索拉唑、西咪替丁、头孢氨苄等，通过竞争性抑制这些转运体，降低二甲双胍平均肾脏清除率，导致其体内蓄积，从而增强其降糖效应^[24-25]。这些研究表明，由于糖尿病患者常伴有心血管、神经和肾脏等多系统疾病，二甲双胍作为基础降糖口服药，与其他药物的相互作用仍然是临床与科研领域的关注焦点。

3.3 糖尿病领域 DDI 研究趋势分析

突现词能够反映关键词的流行趋势, 根据近 5 年的突现词分析结果, 当前糖尿病领域 DDI 研究主要集中在以下几个趋势: 二甲双胍转运体基因多态性研究、新型冠状病毒肺炎相关药物与降糖药物间相互作用、老年糖尿病患者 DDI 研究以及药物-食物间的相互作用。

在临床应用中, 二甲双胍的疗效和不良反应存在显著的个体差异, 近年研究表明基因多态性可能是主要原因之一^[26]。具体而言, *ATM*、*SLC22A1*、*SLC2A2*、*SLC47A1* 基因可能与二甲双胍的作用机制有关, 其中 *SLC22A1* 的 rs12208357 位点的 *TT* 基因型与二甲双胍疗效降低相关^[27]。此外, 基因多态性在二甲双胍与其他药物联用的研究中也逐渐成为热点。例如, *KCNJ11* 基因 rs5219 位点的多态性与二甲双胍及格列齐特联合用药疗效相关^[28]。这些发现表明, 糖尿病 DDI 研究正逐步向前沿技术方向转移发展, 通过基因组学技术阐释二甲双胍联合用药的个体差异, 为精准降糖药物治疗提供新路径。

在新冠肺炎背景下, 有学者通过 Lexicomp 数据库来分析抗病毒药与降糖药物之间的相互作用。研究表明, 洛匹那韦、利托那韦、磷酸氯喹与各类降糖药均存在相互作用, 而利巴韦林没有具有临床意义的相互作用^[29-30]。这些发现为在疫情期间糖尿病患者安全使用抗病毒药物提供了重要的指导。

老年糖尿病患者的 DDI 研究也日益受到关注。由于老年糖尿病患者器官功能减退, 并常伴有高血压、高血脂、冠心病等慢性疾病, 往往需要使用多种药物, 这增加了 DDI 风险。多项研究聚焦于本土老年糖尿病患者的多重用药情况及其产生的可能不良结局, 强调在选择降糖药物时必须充分考虑 DDI, 并制定个体化的用药方案^[31-32]。在临床应用方面, 《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》也对老年糖尿病患者的降糖药物 DDI 进行了总结^[20]。此外, 有团队开发了基于药物组学的深度学习模型, 用于评估 2 型糖尿病患者对药物的个体化反应和潜在的 DDI^[33]。这些研究表明老年糖尿病患者的 DDI 研究逐渐成为重要的研究趋势。

糖尿病药物-食物相互作用的研究也日渐深入。一些食物能够影响降糖药物的代谢, 如石榴汁可减少肠道细胞色素 P450 中的 CYP3A4 和 CYP2C9, 继而减少磺脲类药物代谢^[34]。体外实验表明蓝莓、

卷心菜中富含的没食子酸可增强二甲双胍及阿卡波糖作用^[35]。这些研究为糖尿病患者药物治疗期间提供了科学的饮食建议。

4 建议及展望

本研究通过收集、整理和分析糖尿病领域中关于 DDI 的中英文文献, 较为直观地展示了本领域中的高产发文作者、机构、期刊、研究热点及发展趋势。研究结果表明, 二甲双胍与其他药物的相互作用仍是糖尿病治疗中 DDI 研究核心热点, 而基因多态性、老年人群及药物-食物间相互作用可能成为未来研究的重点方向。然而, 目前国内糖尿病 DDI 相关研究存在一些不足之处: (1) 尽管国内较早开始关注糖尿病 DDI 问题, 但总体发文量相对较少, 这提示需要开展更多高质量的研究, 以推动这一领域的发展; (2) 国内作者之间的合作较为有限, 未来应加强团队间的合作与交流, 以促进多元化的研究发展; (3) 目前, 糖尿病 DDI 的研究方法主要集中在体外实验与数据库预测上, 缺乏基于真实世界的高质量联合用药研究, 未来应进一步开展相关的临床研究, 以提高研究的实用性和临床转化价值。

本研究尚存在一定局限性: 由于 CiteSpace 软件限制, 本研究英文文献仅选用了 WOS 数据库, 这在一定程度上能够反映糖尿病领域的研究热点与趋势, 但未来研究仍需要综合更多数据库的数据, 以更全面地掌握学术动态并提供参考。总之, 随着基因组学和精准医疗的发展, 以及对老年人群和药物-食物相互作用的持续关注, 糖尿病 DDI 研究具有广阔的前景和重要的临床意义。未来的研究应注重跨学科合作和研究方法的多样化, 以推动糖尿病 DDI 研究在科学和临床应用中的进一步发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 任婧, 卜竹林, 李晓芬, 等. 基于生物信息学和实验联合探讨熟地黄治疗 2 型糖尿病的潜在机制 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 566-584.
Ren J, Bu Z L, Li X F, et al. Exploration of potential mechanism of *Rehmanniae Radix Praeparata* in treatment of type 2 diabetes mellitus based on bioinformatics and experiment [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(2): 566-584.
- [2] 侯海燕, 陈超美, 刘则渊, 等. 知识计量学的交叉学科属性研究 [J]. 科学学研究, 2010, 28(3): 328-332, 350.
Hou H Y, Chen C M, Liu Z Y, et al. Interdisciplinary

- feature of knowmetrics [J]. *Stud Sci Sci*, 2010, 28(3): 328-332, 350.
- [3] Academic Drip, Bibliometrics. COOC, Software for Bibliometrics and Knowledge Graphs [CP/OL]. [2020-08-16]. <https://github.com/2088904822>.
- [4] Veiga-del-Baño J M, Cámara M Á, Oliva J, et al. Mapping of emerging contaminants in coastal waters research: A bibliometric analysis of research output during 1986–2022 [J]. *Mar Pollut Bull*, 2023, 194: 115366.
- [5] 母义明. 糖尿病的联合用药: 关注药物相互作用 [J]. *药品评价*, 2019, 16(7): 13-16.
- Mu Y M. Combination therapy for diabetes: Focus on drug interactions [J]. *Drug Eval*, 2019, 16(7): 13-16.
- [6] 母义明. 2 型糖尿病治疗中的药物相互作用 [J]. *药品评价*, 2015, 12(17): 8-14, 28.
- Mu Y M. A comprehensive review of drug-drug interactions related to type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Eval*, 2015, 12(17): 8-14, 28.
- [7] Macha S, Sennewald R, Rose P, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(3): 226-235.
- [8] 骆海坤, 郝利亚, 史维静, 等. 氯吡格雷对口服降糖药的影响及潜在机制研究 [J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(4): 229-232.
- Luo H K, Hao L Y, Shi W J, et al. Effect of clopidogrel on oral hypoglycemic agents and its potential mechanism [J]. *Chin J Drug Appl Monit*, 2021, 18(4): 229-232.
- [9] Zurawska-Plaksej E, Wiglusz R, Piwowar A, et al. *In vitro* investigation of binding interactions between albumin-gliclazide model and typical hypotensive drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 286.
- [10] Graham G G, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 81-98.
- [11] Kasichayanula S, Chang M, Liu X N, et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(2): 163-177.
- [12] Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, et al. Absence of drug-drug interactions between luseogliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, and various oral antidiabetic drugs in healthy Japanese males [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(5): 404-417.
- [13] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 83-90.
- [14] Kasichayanula S, Liu X, Shyu W C, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1): 47-54.
- [15] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [16] Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 193-203.
- [17] Scheen A J. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(1): 1-12.
- [18] Blech S, Ludwig-Schwelling E, Gräfe-Mody E U, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(4): 667-678.
- [19] May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(2): 69-83.
- [20] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会, 等. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版) [J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(4): 771-800.
- National Center of Gerontology, Chinese Society of Geriatrics, Diabetes Professional Committee of Chinese Aging Well Association, et al. Guideline for the management of diabetes mellitus in the elderly in China (2024 edition) [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2024, 15(4): 771-800.
- [21] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S158-S178.
- [22] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识(2023 年版) [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023, 43(4): 345-356.

- Expert Group for Updating Chinese Expert Consensus on Metformin in Clinical Practice. Chinese expert consensus on metformin in clinical practice: 2023 update [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2023, 43(4): 345-356.
- [23] Pakkir Maideen N M, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins [J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(4): 501-505.
- [24] 赖思含, 刘俊彤, 付东兴, 等. 转运体介导的药物相互作用及其与肾脏转运体关系的研究进展 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4): 1070-1076.
- Lai S H, Liu J T, Fu D X, et al. Research progress in transporter-mediated drug interactions and their relationships with renal transporter [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2021, 47(4): 1070-1076.
- [25] 申亦可, 尼样卓玛, 胡琳, 等. 二甲双胍药动学影响因素的研究进展 [J]. *中国药房*, 2022, 33(12): 1513-1519.
- Shen Y K, Ni Y, Hu L, et al. Research progress of pharmacokinetic factors of metformin [J]. *China Pharm*, 2022, 33(12): 1513-1519.
- [26] Hakim Z, Hasan N U, Khan A, et al. Association of genetic polymorphism rs 77630697(Gly64Asp) of multidrug and toxin extrusion-1 with glycemic response to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(6): 1256-1260.
- [27] Nasykhova Y A, Barbitoff Y A, Tonyan Z N, et al. Genetic and phenotypic factors affecting glycemic response to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8): 1310.
- [28] 熊烈, 姚芳, 金利民, 等. KCNJ11 rs5219 基因多态性对新发 2 型糖尿病患者二甲双胍及格列齐特联用疗效的研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(24): 3431-3438.
- Xiong L, Yao F, Jin L M, et al. Study of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism on the efficacy of metformin combined with gliclazide in newly diagnosed diabetes mellitus type 2 patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(24): 3431-3438.
- [29] 郭恒, 程晟, 宋尧, 等. 基于《新冠肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的抗病毒药物的 Lexicomp 数据库相互作用分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(7): 697-701.
- Guo H, Cheng S, Song Y. Analysis of drug interactions associated with the antiviral agents recommend by the Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) using Lexicomp Drug Information Databases [J]. *J Clin Exp Med*, 2020, 19(7): 697-701.
- [30] 冉娅娟, 邱莎, 钱妍. 新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药对血糖和抗糖尿病药的影响及药学监护 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(5): 521-525.
- Ran Y J, Qiu S, Qian Y. Effects and pharmaceutical care of antiviral drugs in the treatment of COVID-19 on blood glucose and antidiabetic drugs [J]. *Eval Anal Drug Use Hosp China*, 2020, 20(5): 521-525.
- [31] Remelli F, Ceresini M G, Trevisan C, et al. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34(9): 1969-1983.
- [32] Johansson K S, Jimenez-Solem E, Petersen T S, et al. Increasing medication use and polypharmacy in type 2 diabetes: The danish experience from 2000 to 2020[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(12): 2120-2127.
- [33] Allesoe R L, Lundgaard A T, Hernandez M R, et al. Author correction: Discovery of drug-omics associations in type 2 diabetes with generative deep-learning models [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(7): 1026.
- [34] Mansoor K, Bardees R, Alkhwaja B, et al. Impact of pomegranate juice on the pharmacokinetics of CYP3A4- and CYP2C9-mediated drugs metabolism: A preclinical and clinical review [J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2117.
- [35] Oboh G, Ogunbadejo M D, Ogunsuyi O B, et al. Can Gallic acid potentiate the antihyperglycemic effect of acarbose and metformin? Evidence from streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(3): 619-627.

[责任编辑 齐静雯]