

吐、反胃现象,尤其是有腥味、刺激性成分的中药更易发生上述情况;其三,价格偏高,这些方面是目前配方颗粒剂发展缓慢的主要原因。

无论是配方颗粒与传统饮片的对比,还是分煎、合煎的

药化学分析,均表明配方颗粒的临床治疗作用和实验研究结果均可与传统中药饮片相媲美,有些方面疗效优于传统饮片,因此单味中药配方颗粒作为对饮片应用的一种合理补充,前景广阔,是传统中医药发展的希望所在。

中医药治疗糖尿病肾病的研究概况

魏连琴

(和平区中医医院,天津 300050)

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一。在糖尿病患者中,随着年龄的增长及病程的延长,形成 DN 的危险因素也随之增多。无论是在西方发达国家还是在我国国内, DN 都已成为引起慢性肾功能衰竭(CRF)的首要原因,同时也是导致糖尿病(DM)患者死亡的主要原因。目前,西药治疗 DN 尚缺乏有效的手段,胰岛素制剂及各种口服降糖药,即使能较好的控制血糖水平,也不能完全阻断 DN 的病情进展。所以,有效地防止 DN 的发生和恶化,是 DN 研究的重要课题。传统医学认为 DN 的病理特征是本虚标实、虚实夹杂。病变脏腑涉及肺、脾、肾,以肾为关键。近年来,中医药对 DN 的临床治疗的研究取得了一定的成绩,综述如下。

1 辨证论治

徐延^[1]将 DN 分为 3 型:肝肾气阴两虚型,治以滋补脾肾、益气养阴,兼以活血;脾肾气阳两虚型,治以补益脾肾、利水消肿,兼以活血;心肾气阳两虚型,治以益气养心、通阳利水,兼以活血,辨证用药,结果提示明显延缓了 DN 到 CRF 的进程。张瑞彬将 DN 辨证分为气阴两虚,损及肝肾;脾肾阳虚,水湿内停;阴阳俱虚,浊阴上逆 3 型,分别治以益气养阴,补益肝肾,活血通络;温肾健脾,活血利水;调补阴阳,温肾活血,利水降浊。胡建萍^[2]采用活血化瘀、健脾益气、滋肺补肾,固摄精微之法,自拟丹芪益肾汤(丹参、黄芪各 50 g,党参、沙参、石韦各 30 g,生地黄、山茱萸、泽泻各 15 g,水蛭 3 g)随证加减治疗 DN 蛋白尿患者 48 例,显效 10 例,有效 31 例。经临床观察提示,丹芪益肾汤对早期 DN 蛋白尿的治疗有较好的疗效。李乐梅亦认为瘀血是 DN 发生的根源,在常规治疗基础上,以猪苓汤合膈下逐瘀汤加减治疗 DN 30 例,结果总有效率 90%。林爱武用生黄芪、太子参、怀山药各 30 g,生地 12~20 g,玄参 12 g,葛根 30 g,丝瓜络 10 g,桑枝 30 g,赤芍 10 g,桃仁 6~12 g,川芎 20 g,川牛膝 15 g 治疗 DN。阳虚浮肿明显加淡附子、淫羊藿、猪苓、茯苓、泽泻,视物模糊者加女贞子、决明子、白菊花。治疗前后 24 h 尿蛋白、血 2-MG、尿 2-MG 对照有统计学差异($P < 0.01$);治疗前后 Scr、FBS 对照有统计学差异($P < 0.05$),总有效率为 87.5%。

占永力等^[3]在对 60 例 DN 患者临床观察中发现三七注

射液及丹参注射液均可明显降低尿蛋白、提高血浆白蛋白、增加尿量、改善 DN 患者血液高凝状态的作用。而三七注射液利尿作用及降低血浆纤维蛋白原、血小板作用较丹参注射液更明显($P < 0.05$)。杨益芳用葛根素 400 mg 加入生理盐水中静脉滴注,1 次/日,4 周为一疗程,配合其他降糖治疗。50 例患者经治疗后,尿蛋白排泄量、血糖、肌酐、尿素氮、纤维蛋白均明显下降($P < 0.05$)。王悦芳^[4]在常规降糖的基础上,用黄芪注射液 50 mL、丹参注射液 50 mL 静脉滴注,并与常规治疗组对照,结果治疗组 25 例,显效 9 例,有效 12 例,无效 4 例,总有效率 84%。对照组 25 例,显效 3 例,有效 11 例,无效 11 例,总有效率 56%。其 24 h 尿蛋白定量,2-MG 比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2 中药研究

柴可夫^[5]认为,中医药能纠正与高糖相关的生化代谢紊乱,抗氧化,清除氧自由基及其衍生物,改善脂质代谢,调节或逆转病理基因表达谱等。熊维建等^[6]认为黄芪具有能改善肾血流动力学;抑制肾脏肥大,降低尿蛋白,保护肾功能;纠正脂质代谢,降低血糖,抗自由基,免疫调节功能等功效。徐向进等^[7]研究表明,槲皮素通过抑制肾脏皮质转移生长因子- $\beta 1$ 基因过度表达,降低糖尿病大鼠肾脏蛋白激酶 C 活性,纠正糖尿病早期肾脏高滤过、高灌注,延缓肾脏病变进一步发展。杨俊伟等^[7]研究表明,大黄能抑制残余肾高代谢、肾代偿性肥大和系膜细胞增殖,促进氮质排泄,对减少尿蛋白、改善糖代谢均有较好作用。现代药理证实:六味地黄汤具有降低血糖、血脂及血压,改善肾功能,调节机体免疫功能,保护肾脏等作用。黄芪、茯苓、山药、地黄、麦冬、牛膝、苍术、玄参、山茱萸、黄连、知母等有较好的降糖作用;黄芪有降血脂、改善肾功能、减少尿蛋白作用。丹参、泽泻、制大黄、桃仁具有降血脂,改善微循环,改善肾功能等作用。

3 结语

中医药治疗 DN 的特点在于整体、辨证、方药加减灵活,可弥补现代医学用药单一等缺陷,且中药不良反应较小,安全性高,适应长期服用。随着对 DN 防治研究的不断深入,表现出中医药具有较好的疗效,有着广泛前景。同时,也存在一些问题,如目前尚无统一的中医诊断、辨证分型、疗效判定标准;

文献报道的许多资料之间差异很大,资料的可比性差,难以正确评估治疗方法及水平;报道对药物不良反应的说明涉及甚少;中医对 DN 的实验研究使用的动物模型,都是借鉴西医的模型,没有中医特色,不利于糖尿病肾病中医病机的深层次研究,且实验研究特别是基础研究开展的不多等。今后,应进一步统一分期、分型、论断、疗效判定标准,使其更具可比性、科学性。在中医理论指导下,充分利用现代科技手段,加大剂型改革的力度,筛选药物和提取天然活性成分,应着重研制疗效确切、起效快、剂量小的新中药制剂,开发出切实有效的新药,使中医防治糖尿病肾病的研究取得更大的成果。

References:

[1] Xu Y. 33 Cases of treatment of diabetic nephropathy by combined method of Chinese medicine with western medicine [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med* (四川中医), 2002, 20(6): 38-

39.
 [2] Hu J P. 48 Cases of treatment of urinary protein due to diabetic nephropathy by Danqiyishen Decocotion [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2001 (8): 24.
 [3] Zhang Y L, Yue Y H, Zhou J Y, et al. Effect of Xueshuan-tong Injection on overt diabetic nephropathy with hypercoagulability [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol* (中国中西医结合肾病杂志), 2002, 3(1): 23.
 [4] Chai K F. Present situation of study of application of TCM on prevention and treatment of diabetic nephropathy [J]. *Gansu J Tradit Chin Med* (甘肃中医), 2004, 17(7): 41-44.
 [5] Xiong W J, Yang J, Advances on studies in treatment of diabetic nephropathy by Huangqi [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med* (中国中医急症), 2004, 13(7): 460-461.
 [6] Xu X J, Zhang L Q, Wang Q B, et al. Protective effect of quercetin on kidneys in diabetic rats [J]. *Chin J Endocrinol Metabol* (中华内分泌代谢杂志), 2001, 17(5): 316-319.
 [7] Yang Y W, Li L S, Liu Z H, et al. *Rheum officinale* down regulated gene expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats [J]. *Chin J Endocrinol Metab* (中华内分泌代谢杂志), 1995, 11(4): 228.

关于中药生产实施 GMP 常见问题的探讨

曾秀珍

(广州奇星药业有限公司,广东 广州 510310)

作为基层从事药品生产质量管理的人员,在实施药品 GMP 过程中以及同行企业的交流中,常遇到一些存在的问题和矛盾。如在中药生产实施 GMP 过程中常遇到的贵细、毒性药材和中药饮片按规定监控投料表述不清、无符合药用级别标准的原辅料供应、合剂及口服液的称谓不规范、相关行业规范不能同步对中药生产实施 GMP 及中药质量的影响等问题。本文将对中药生产实施 GMP 过程中所遇到的问题进行讨论,并提出笔者的观点。

1 关于贵细、毒性药材和中药饮片按规定监控投料的问题

在《药品 GMP 检查指南》中药制剂部分第 6702 条规定:“中药制剂生产中所需贵细、毒性药材和中药饮片是否按规定监控投料,并有记录。”对于这一条的规定,相关条款只是要求企业的生产、质量管理规程是否建立相关的规定、执行情况以及在领、用、结、退等是否有严格管理及监控规定等,但未见对贵细、毒性药材和中药饮片是否为并列关系进行明确具体的表述,因此在各企业中执行起来也是不尽一致的。有的企业认为,对这一条款应理解为“按规定监控投料的应是贵细、毒性药材以及企业内使用的所有中药饮片”,这种观点的理解是将中药饮片与贵细、毒性药材提到同等的高度;但有的企业的观点又认为“按规定监控投料的应是贵细、毒性药材以及贵细、毒性药材的饮片”。笔者在多次参加 GMP 学习班以及在相关专家的检查中,曾提出这方面的理解问题,不同的专家也有不同的答复。

2 中药生产的原料、辅料必须符合药用要求的问题

目前我国药品生产所用的原料、辅料有药用、食用、化工等等级,执行的标准有法定标准、行业标准、企业标准。在药品实施 GMP 过程中,药品生产企业在采购原辅料过程中普遍遇到的难题就是国家《药品法》第十一条提到的:“生产药品所需的原料、辅料必须符合药用要求”的规定。在实际的采购过程中,有的原辅料虽然国家已制定了药用级别标准,但实际仍无法找到相应的生产厂家。例如有些防腐剂、着色剂等,甚至颗粒剂产品使用量较大的蔗糖以及蜂蜜,都很难找到按药用级别标准生产的产品。我国从 1985 年颁布《药品管理法》以来,对药品的研究、生产、流通、使用实施了全过程的监督管理,而对药用辅料的管理至今没有一个专门的法规来明确。同时也正是因为部分没有药用级别标准原辅料的供应,给药品生产企业增加了质量控制的难度,这无疑是药品生产企业在实施 GMP 过程中十分困惑且亟待解决的难题。

3 合剂、口服液的称谓不规范的问题

《中国药典》(2005 年版一部)对中药“合剂”的定义是药材用水或其他溶剂采用适宜方法提取、纯化、浓缩制成的口服液体制剂(单剂量灌装者也可称为“口服液”)。对于“合剂”和“口服液”是否为同一剂型还是分别为两种剂型,有关部门没有统一和规范。严格按“合剂”的定义,合剂和口服液应是同一剂型不同装量规格而已。但在《药品生产许可证》和《GMP 认证证书》所核定的生产范围有多种表示方式,有单列合剂或口服液的,有两者并列的,也有合剂(含口服液)的等。在市面的包装上存在多剂量包装有称“口服液”,单剂量

收稿日期:2005-11-06

作者简介:曾秀珍(1971-),女,制药工程师,1991 年 9 月-1995 年 6 月在广州中医药大学中药学院就读中药学本科,毕业后在广州奇星药业有限公司从事质量管理工作。 Tel:13533018045