

# 胰腺肾素-血管紧张素系统在胰岛素抵抗和代谢综合征中的作用及机制研究进展<sup>Δ</sup>

郝雪琴<sup>1\*</sup>, 李萌<sup>2</sup>, 孙同文<sup>3</sup>(1.河南科技大学动物科技学院, 河南 洛阳 471003; 2.洛阳出入境检验检疫局, 河南 洛阳 471003; 3.郑州大学第一附属医院中心重症监护室, 郑州 450052)

中图分类号 R977.1<sup>5</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3931-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.33

**摘要** 目的:综述胰腺肾素-血管紧张素系统(RAS)在胰岛素抵抗和代谢综合征中的作用及机制。方法:查阅相关文献,总结RAS与胰岛素抵抗和代谢综合征发生的相关因素,如炎症、氧化应激、胰岛B细胞功能、脂联素等之间的关系,以及RAS阻滞引起的这些因素的变化。结果与结论:血管紧张素(Ang)Ⅱ产生可促进炎症发生、降低胰岛血流量、胰岛素分泌,降低脂联素并增加氧化应激,这些可能最终导致胰岛B细胞功能不全和胰岛素抵抗。血管紧张素转换酶抑制剂(ACE)或AngⅡ受体I型(AT1-R)阻滞药可减弱AngⅡ对胰岛血流量、胰岛素分泌和氧化应激的影响。胰腺肾素-血管紧张素系统在胰岛素抵抗和代谢综合征中起着重要的作用,RAS阻滞改善葡萄糖稳态的机制可能是增加了胰岛素水平,改善了胰岛素抵抗。

**关键词** 胰腺;肾素-血管紧张素系统;胰岛素抵抗;代谢综合征;综述

肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)是一个激素的级联反应系统,在维持动脉血压的稳态、水电解质平衡和细胞增殖方面起着重要作用。经典的RAS是指循环RAS,另在心脏、肾脏、胰腺等器官中还存在局部独立的RAS,其通过自分泌和旁分泌的方式调节血压、组织生长和代谢<sup>[1-2]</sup>。

心脏代谢综合征主要表现为胰岛素抵抗,而2型糖尿病与高血压密切相关。从这个层面上说,阻滞RAS与其他的抗高血压治疗措施比较能够延缓或防止糖尿病的发生,改善葡萄糖稳态<sup>[3]</sup>。笔者以“RAS”“insulin resistance”“metabolic syndrome”“pancreas”为关键词,检索2001—2013年的PubMed、SC论文数据库,总结胰腺RAS与代谢综合征和胰岛素抵抗之间的关系。

## 1 代谢综合征及其对胰腺、脂肪和内皮细胞的影响

简单地说,代谢综合征表现为肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖的能力下降和由于胰岛素水平升高引起的肝脏葡萄糖产生抑制。葡萄糖水平慢性升高可抑制单磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)和丙二酰辅酶A信号转导,导致脂肪酸氧化程度降低,而使葡萄糖主要以甘油三酯的形式贮存在非脂肪组织中,因而导致胰岛素抵抗,刺激肝脏糖异生<sup>[4]</sup>。AMPK下调可促进活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)的产生,减少一氧化氮(NO)的产生,增加过氧化亚硝酸盐,上调氧化还原反应敏感性转录核因子NF-κB,导致促炎基因的激活,细胞因子和化学因子由此释放增加,最终干预胰岛素受体偶联和信号转导。同时还伴随线粒体超氧化物的形成以及血浆葡萄糖和脂肪水平的升高<sup>[5-6]</sup>。

持续升高的血糖水平可激活多元醇通路(也叫醛糖还原酶途径),该通路与微血管损伤和糖尿病的许多并发症有关。特别是细胞内过量的葡萄糖会与细胞内蛋白形成新的结合物,不仅妨碍蛋白功能的发挥而且其还将转变成高级的糖化终产物。过量的葡萄糖还会刺激机体产生过量的二酰甘油,

从而导致蛋白激酶C(PKC)的过度激活,增加氨基己糖途径通量。这些都会下调内源性抗氧化剂谷胱甘肽的水平,进一步增高ROS、NF-κB、促炎因子水平。胰岛素抵抗和心脏代谢综合征因而以永久性的氧化应激和炎症状态为特征<sup>[7-8]</sup>。

## 2 胰腺细胞与胰岛素抵抗和代谢综合征的关系

临床上胰岛素抵抗的最初表现,即胰岛B细胞功能不全的最初标志,就是第一时相胰岛素分泌不足,此分泌不足与2小时葡萄糖偏移呈负相关。这种不足还将伴随第二时相胰岛素分泌的增加,可能因此而产生餐后高血糖,从而影响肝脏糖异生<sup>[9]</sup>。

肥胖患者中,胰腺对胰岛素抵抗的早期反应是通过胰岛增生增加胰岛细胞群。然而随着疾病的进展,胰岛B细胞凋亡增多,其增殖随着时间延长而降低,凋亡的加剧至少是由于长时间的高血糖和高血脂引起的<sup>[10]</sup>。因此,高水平的ROS和慢性高脂血症将激活解偶联蛋白2,导致三磷酸腺苷旁路的发生,引起葡萄糖诱导的胰岛素分泌减少。

但补充内源性抗氧化剂谷胱甘肽可增强葡萄糖诱导的糖耐量损害,由此进一步证实氧化应激对糖尿病的伤害作用以及对胰岛B细胞凋亡的不利影响,说明用过氧化氢酶、超氧化物歧化酶或谷胱甘肽过氧化氢酶并不能减轻ROS在胰腺的增加,表明胰腺的抗氧化能力较差<sup>[11]</sup>。

## 3 脂肪细胞与胰岛素抵抗和代谢综合征的关系

脂肪细胞与胰岛素抵抗和代谢综合征有很大的关系。脂肪细胞不应该再被看作是简单的贮存器,而是一个高度活跃的代谢和内分泌器官,合成分泌NO、瘦素、多种细胞因子、脂肪因子Apelin、脂联素、抵抗素、补体成分、类固醇激素、糖皮质激素。在脂肪组织生理作用中特别重要的一点是脂肪因子Apelin和脂联素能促进细胞增殖和前脂肪细胞的分化。脂联素增加过氧化物酶增殖激活受体γ(PPARγ),与成脂作用和胰岛素反应性葡萄糖转运有关。PPARγ的表达与肥胖呈负相关,在胰岛素抵抗患者和肥胖患者体内降低<sup>[12]</sup>。肥胖和胰岛素抵抗患者脂肪细胞高表达促炎细胞因子TNF-α, TNF-α促进胰岛素诱导的葡萄糖摄取。瘦素对血小板聚集有促进作用,可调节免疫功能、诱导细胞内氧化应激和炎症反应。研究表明,胰岛素刺激脂肪细胞瘦素的产生,而瘦素可抑制B细胞产生胰岛

Δ 基金项目:河南省科技资助项目(No.122300410234);河南省教育厅科学技术研究重点资助项目(No.13A320429);河南科技大学博士科研启动资金资助项目(No.09001575)

\* 副教授。研究方向:抗炎免疫药理与心血管药理。E-mail: 15038683695@163.com

素。瘦素受体功能失调会阻断这种负反馈循环,从而可能会导致慢性高胰岛素血症,这与在啮齿动物和肥胖患者中观察到的结果一致<sup>[12]</sup>。

增加的葡萄糖水平和游离脂肪酸的超载共同导致氧化应激和促炎状态的产生,从而影响内皮细胞、心肌细胞、全身脂肪细胞和局部B细胞。内皮细胞功能失调和胰岛素抵抗相关变化与心血管疾病的发病率和死亡率高度相关;骨骼肌细胞和脂肪细胞葡萄糖、游离脂肪酸的集聚可诱导胰岛素抵抗。最初,胰岛细胞增加胰岛素的分泌以维持葡萄糖的稳态,胰岛细胞功能失调始于第一时相胰岛素分泌降低和糖耐量损害,进一步产生氧化应激并最终导致B细胞耗竭和糖尿病。如此,氧化应激似乎是胰岛素抵抗、高胰岛素血症与糖尿病和心血管病危险性的桥梁<sup>[13]</sup>。

#### 4 RAS参与胰岛素抵抗和代谢综合征

研究表明,胰腺中存在局部RAS系统,在胰岛B细胞和脂肪细胞中有血管紧张素(Ang)Ⅱ受体1型(AT1-R)的表达,而且在胰岛素抵抗患者中AT1-R表达呈现上调现象<sup>[14]</sup>。RAS系统具有多重效应,包括血流动力学和代谢方面的改变。AngⅡ通过作用于血管平滑肌和交感神经调节血压,通过肾小管影响钠离子的吸收,通过刺激醛固酮分泌调节体液平衡。另一方面,AngⅡ刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,导致产生超氧化物和过氧化氢,改变内皮血管紧张度<sup>[5]</sup>。AngⅡ也是强效的炎症调节剂,慢性升高的AngⅡ水平可增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶调节的ROS和RNS产生,从而刺激NF-κB活性,最终导致各种促炎细胞因子、黏附分子和生长因子的产生,如白介素(IL)-6、IL-8、TNF-α、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和血管黏附分子1<sup>[5]</sup>。

胰腺内分泌部的血液供应差不多是外分泌部的10倍<sup>[15]</sup>,就像肾脏的皮质。其血液供应受循环和局部产生的AngⅡ的双重影响。AngⅡ的增加不仅剂量依赖性降低整个胰腺的血流量,而且主要降低胰岛血流量。这样,AngⅡ调节的第一时相葡萄糖诱导的胰岛素分泌至少部分是归因于血流量的降低。用Ang转换酶(ACE)阻滞药依那普利或非选择性AngⅡ受体阻滞药沙拉辛增强在体胰岛的血流量,而且AT1-R阻滞药洛沙坦剂量依赖性减弱AngⅡ对胰岛的抑制作用。有文献报道,除了对胰岛血流量的影响,AngⅡ还通过胰岛AT1-R直接抑制胰岛素分泌<sup>[16]</sup>。

此外,慢性胰腺RAS阻滞可增加胰腺血液灌注,增强氧张力,增加第一时相葡萄糖诱导的胰岛素分泌。对糖尿病db/db小鼠,慢性阻滞AT1-R可改善胰岛B细胞功能和糖耐量,这与改善胰岛血流和增加前胰岛素合成有关<sup>[17]</sup>。

总之,以上证据表明胰腺RAS系统激活降低了胰岛血流量和胰岛素生物合成,而且可能促使ROS合成,导致氧化应激,诱导胰岛纤维化和凋亡,最终损坏胰岛结构导致B细胞功能不全。

#### 5 RAS阻滞对胰岛素抵抗和代谢综合征的影响

RAS阻滞对糖尿病动物实验具有有益作用,具体作用有以下方面。ACE抑制或AT1-R阻滞可减弱AngⅡ对胰岛血流量、胰岛素分泌和氧化应激的影响,这些可能最终导致B细胞功能不全和胰岛素抵抗。而胰岛RAS表达可增加Aucker糖尿病脂肪大鼠动物脂肪细胞TGF-α、纤维化、凋亡和氧化应激的产生。用培哌普利和伊贝沙坦后可降低胰岛纤维化和细胞外基质蛋白的表达,降低胰岛硬化前TGF-α,恢复葡萄糖诱导的

第一时相胰岛素分泌<sup>[18]</sup>。在糖尿病大鼠肾脏中,使用RAS阻滞药也会引起相似的胰岛硬化前TGF-α水平的降低<sup>[19]</sup>。

在建立的肥胖诱导的2型糖尿病动物模型中,瘦素受体变异、AT1-R过量表达伴随分离胰岛分泌胰岛素的明显抑制<sup>[20]</sup>。4周龄的糖尿病db/db小鼠用洛沙坦治疗8周时间,出现血糖降低、糖耐量改善和糖尿病的延迟发生<sup>[21]</sup>。这些结果表明,AT1-R阻滞药可提高2型糖尿病患者的胰岛B细胞功能和糖耐量,如缬沙坦用于链脲霉素处理的糖尿病高血压大鼠能降低尿蛋白,并降低TGF-α和胶原mRNA表达<sup>[22]</sup>。

脂肪RAS在代谢综合征中也起着重要的作用。AngⅡ可抑制前脂肪细胞的分化,因而具有抗脂肪生成的作用,其特点就是脂肪细胞贮存游离脂肪酸能力下降。胰岛敏感性前脂肪细胞的聚集和分化下降加剧了胰岛素抵抗,从而导致甘油三酯分布到肝脏和骨骼肌。RAS的阻滞能修复前脂肪细胞的分化,刺激脂肪形成,使脂肪酸沉积在成熟的脂肪细胞;而且脂肪细胞派生的脂联素刺激葡萄糖的利用,可增加肝脏和肌肉的脂肪酸氧化<sup>[23]</sup>。脂联素通过抑制局部促炎蛋白的形成而抑制血管疾病的发生。在胰岛素抵抗和肥胖患者中,脂联素下降伴随成熟脂肪细胞合成的减少,降低的脂联素不能刺激三磷酸腺苷激酶,正常情况下AMPK能补偿丙二酰辅酶A的波动,脂联素的不足进一步导致B细胞功能不全。因此,RAS阻滞增加了脂联素在糖尿病患者脂肪组织中的基因表达,改善了糖尿病伴高血压患者胰岛素抵抗,进一步证明了RAS阻滞药可以减轻代谢综合征<sup>[3,24]</sup>。

#### 6 RAS阻滞对胰岛素抵抗和代谢综合征的作用机制

RAS可阻滞改善糖耐量和胰岛素抵抗,这可能是由于增强了葡萄糖的利用,而葡萄糖利用的增强又与肌肉微循环的改善和胰岛素分泌相关。而且,研究表明RAS阻滞通过加强葡萄糖转运蛋白2(Glut-2)和增强胰岛素受体信号转导而降低肝脏糖异生<sup>[1]</sup>。这种有益作用部分程度也与胰岛素分泌过程中B细胞的偶联装置有关。AngⅡ通过激活磷脂酶C增加钙离子从肌质网的释放,纤维化能为改变传导提供病理生理基质。用链脲霉素处理后的大鼠表现有短暂的持续性钙离子依赖性钾离子外流<sup>[25-26]</sup>。RAS阻滞的确可降低动作电位持续时间,可能是由于RAS阻滞药的抗纤维化效应所致。葡萄糖刺激会提高三磷酸腺苷/二磷酸腺苷的比值,关闭三磷酸腺苷敏感性钾通道,因此导致膜去极化,引起钾内流和胰岛素释放。B细胞是通过由连接蛋白36组成的缝隙连接相沟通,因此连接蛋白的丢失可改变细胞内钙离子振动,增加基础胰岛素分泌而影响细胞与细胞之间的同步化和葡萄糖刺激时的脉冲性震荡分泌。而AngⅡ并不直接影响胰腺连接蛋白36,但可影响其他组织的连接蛋白36;AngⅡ诱导纤维化,改变缝隙连接电导,降低心脏的细胞偶联;AngⅡ增加细胞内钙离子水平部分是通过刺激钙离子从肌质网释放产生的<sup>[24,26]</sup>。

人类离体胰岛在低葡萄糖情况下,加入AngⅡ会引起快速而短暂的胰岛素分泌高峰,撤去AngⅡ后此作用消失。由此表明,改善缝隙连接电导,细胞内钙、胰岛素生物合成都会影响AngⅡ对胰岛素的分泌调节<sup>[12,26]</sup>。

由于AngⅡ是一个炎症调节因子,其拮抗药应该具有抗炎作用。坎地沙坦可降低IL-6、TNF-α水平,而缬沙坦可抑制ROS和NF-κB水平<sup>[27]</sup>。坎地沙坦的应用对高血压患者具有重要影响,包括降压、降C反应蛋白、降空腹胰岛素水平、增加血浆脂联素水平。缬沙坦也可增加胰岛素抵抗患者或肥胖患者

的胰岛素敏感性<sup>[28]</sup>。RAS阻滞也可刺激前脂肪细胞的分化,通过这个机制降低脂肪在肌肉中的贮存和脂质在胰腺的沉积,从而降低胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。

## 7 结语

对肥胖并伴有胰岛素抵抗的患者,AT1-R在胰腺上的高表达可能在2型糖尿病的发生发展中起着重要的作用。用ACE抑制剂和Ang受体阻滞药(ARBs)治疗可降低循环Ang II或胰腺内的Ang II的水平。RAS阻滞能降低血管收缩,增加肌肉组织和胰腺的血流,也可降低ROS和RNS水平,防止和减轻纤维化、炎症、凋亡和B细胞死亡的发生。因此,RAS阻滞有利于维持关键B细胞群的数量,保证足量的胰岛素分泌。ACE抑制剂和ARBs可抑制醛固酮,保持细胞内钾离子和镁离子的平衡,促进葡萄糖摄取,降低胰岛素抵抗,刺激脂肪细胞分化。保存B细胞功能和保持适量细胞群是治疗2型糖尿病的重要策略。因此,RAS阻滞改善葡萄糖稳态的机制可能是增加胰岛素水平,改善胰岛素抵抗。除了代谢效应外,RAS阻滞还具有明显的心肾保护作用,这对心脏代谢综合征和2型糖尿病的治疗极为有利。

## 参考文献

[1] Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Diabetes Metab*, 2004, 30(6): 487.

[2] Hao XQ, Zhang HG, Yuan ZB, et al. Prenatal exposure to lipopolysaccharide alters the intrarenal renin-angiotensin system and renal damage in offspring rats[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(1): 76.

[3] Skipworth JR, Szabadkai G, Olde Damink SW, et al. Review article: pancreatic renin-angiotensin systems in health and disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(8):840.

[4] Madani Z, Louchami K, Sener A, et al. Dietary sardine protein lowers insulin resistance, leptin and TNF-alpha with fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2):311.

[5] Sobti RC, Kler R, Sharma YP, et al. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor-alpha 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360(1/2):1.

[6] Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, et al. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2):110.

[7] Franks I. Metabolic syndrome: cortisol production and the metabolic syndrome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(12):658.

[8] Torrecilla E, Fernández-Vázquez G, Vicent D, et al. Liver upregulation of genes involved in cortisol production and action is associated with metabolic syndrome in morbidly obese patients[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(3):478.

[9] Howarth FC, Al Kitbi MK, Hameed RS, et al. Pancreatic peptides in young and elderly Zucker type 2 diabetic

Fatty rats[J]. *JOP*, 2011, 12(6):567.

[10] Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases[J]. *Circ J*, 2011, 75(12):2739.

[11] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(4):228.

[12] Li X, Yuan L, Xu G, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on islet function in diabetic rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(1):13.

[13] Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4):4059.

[14] Hanes DS, Nahar A, Weir MR. The tissue renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2004, 6(2):98.

[15] Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats [J]. *Diabetologia*, 1998, 41(2):127.

[16] Cerf ME, Chapman CS, Louw J. High-fat programming of hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperleptinemia, and altered islet architecture in 3-month-old wistar rats[J]. *ISRN Endocrinol*, 2012: 627 270.

[17] Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance[J]. *Obes Rev*, 2012, 13(2):136.

[18] Kelly DJ, Skinner SL, Gilbert RE, et al. Effects of endothelin or angiotensin II receptor blockade on diabetes in the transgenic (mRen-2) 27 rat[J]. *Kidney Int*, 2000, 57(5):1882.

[19] Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, et al. The direct effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenoprilat and enalaprilat, on isolated human pancreatic islets[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(2):355.

[20] Chu KY, Lau T, Carlsson PO, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(2):367.

[21] Tamura J, Konno A, Hashimoto Y, et al. Upregulation of renal renin-angiotensin system in mouse diabetic nephropathy[J]. *Jpn J Vet Res*, 2005, 53(1/2):13.

[22] Bindom SM, Hans CP, Xia H, et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2010, 59(10):2540.

[23] Sharma AM, Weir MR. The role of angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(3):109.

[24] Cheng Q, Leung PS. An update on the islet renin-angiotensin system[J]. *Peptides*, 2011, 32(5):1087.

[25] Leung PS. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in type

# 复方制剂的相关概念探讨

王 宽<sup>1\*</sup>, 韩 晟<sup>1,2</sup>, 管晓东<sup>1,2</sup>, 史录文<sup>1,2#</sup> (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3934-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.34

**摘 要** 目的: 梳理与复方制剂相关的概念, 为完善中国复方制剂监管政策提供依据。方法: 对2012年底前国内外与复方制剂有关的文献和指南, 比较分析复方制剂相关概念的内涵。结果与结论: 复方制剂相关的概念国外包括固定剂量复方制剂、多效药片/丸、组合药物、组合包装药品等, 中国有复方制剂、复合药; 在中国复合药是一个笼统称谓, 其实质是西药复方制剂, 并不是法定专有名称; 国外的固定剂量复方制剂有明确的注册分类原则, 而中国复方制剂则没有。

**关键词** 复方制剂; 复合药; 固定剂量复方制剂; 多效药丸; 组合药物; 组合包装药品; 概念

## Discussion on Related Concepts of Compound Preparation

WANG Kuan<sup>1</sup>, HAN Sheng<sup>1,2</sup>, GUAN Xiao-dong<sup>1,2</sup>, SHI Lu-wen<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Pharmaceutical Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To clarify related concepts of compound preparation and provide identifiable ground for the supervision policy of compound preparation in China. METHODS: Domestic and foreign literatures and guidelines about compound preparation by the end of 2012 were analyzed about related concepts of compound preparation comparatively. RESULTS & CONCLUSIONS: Related concepts of compound preparation include fix-dosed combination finished pharmaceutical product, multi-effective tablet/pill, compounding drug, co-packaged medicine, abroad; in China, the concepts include compound preparation and compound drug; compound drug is common name in China, of which the real sense is compound preparation of western drugs but not legal proper name; there are clear classification principles of registration for fix-dosed combination finished pharmaceutical product abroad, which are not available in China.

**KEY WORDS** Compound preparation; Compound drug; Fix-dosed combination finished pharmaceutical product; Multi-effective pill; Compounding drug; Co-packaged medicines; Concepts

随着对疾病的深入了解及治疗手段的不断完善, 以及单组分药物研发成本和筛选难度的不断增加, 复方制剂已成为药物研发、生产的热点。复方制剂是相对单方药物而言的概念。与单方药物相比, 复方制剂具有改善服用药品依从性、提高药物疗效、减少不良反应、降低用药费用等优点<sup>[1]</sup>, 但也存在不符合个体化治疗理念、不利于调整药物剂量等缺点。如何能合理地对复方制剂市场进行管理, 鼓励其创新和临床合理使用, 首先要理清复方制剂的概念。本文梳理了国内外复方

制剂的相关概念, 以为完善我国复方制剂监管的相关政策奠定基础。

### 1 我国复方制剂相关概念

我国传统中医药在复方药物使用上有着悠久的历史, 但对化学药物复方制剂的研究和管理起步较晚。目前, 我国没有法规对复方制剂的概念作出明确定义。2007年7月国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布的《药品注册管理办法》(以下简称《注册办法》), 对于我国当前复方制剂的注册分类和相关

- 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110.
- [26] Leung PS, de Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin-angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. *J Cardiometaab Syndr*, 2006, 1(3): 197.
- [27] Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(6): 881.

- [28] Top C, Cingözbay BY, Terekeci H, et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2002, 30(1): 15.
- [29] Hayden MR, Sowers JR. Isletopathy in type 2 diabetes mellitus: implications of islet RAS, islet fibrosis, islet amyloid, remodeling, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 891.

(收稿日期: 2013-01-29 修回日期: 2013-04-23)

\* 硕士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: kevintcw@163.com

# 通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药事管理。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn