

中药上市后再评价关键技术研究专题

中药上市后再评价发展概述

王志飞 谢雁鸣

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京, 100700)

摘要 中药上市后再评价经历 10 余年发展, 取得较大成就, 影响日益深刻。本文从中药上市后再评价的发展历程、法规现状和研究现状 3 个方面概述了其发展状况, 评述了其发展热点, 分析了其发展的趋势, 为了解中药上市后再评价的发展提供参考。

关键词 中药上市后再评价; 证据体; 综述

Summary on Evaluation of Post-marketing Chinese Medicines

Wang Zhifei, Xie Yanming

(Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract After 10 years of development, the research of evaluation of post-marketing Chinese medicines has made great achievements. This article makes a review on the history, legislation, research status quo in the area, makes a commentary of the hot spots of development, analyzes development trend so as to provide a reference for further developing evaluation of post-marketing Chinese medicines.

Key Words Evaluation of post-marketing Chinese medicines; Body of evidence; Literature review

中图分类号: R28 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.001

药品上市后再评价 (Evaluation of Post-marketing Drug) 是根据医药学的最新水平, 从药理学, 药剂学, 临床医学, 药物流行病学, 药物经济学及药物政策等方面, 对已批准上市的药品在社会人群中的疗效, 不良反应, 用药方案, 稳定性及费用等是否符合安全, 有效, 经济的合理用药原则做出科学评价和估计^[1]。中药上市后再评价是中药合理应用的保障, 也是中药进入医保、基本药物目录的重要支撑, 更是建立中药的药物再注册制度不可或缺的环节。中药上市后再评价真正开展起来不过 10 余年时间, 但已取得较大发展, 影响也日益深刻。现将其发展概况评介如下。

1 中药上市后再评价的发展历程

中药上市后再评价的思想可溯源到先秦。稟持朴素辩证思维的古人从中医药学肇基之日起就将药物的功效和毒性看成事物对立统一的两个方面。《周礼·天官》有“医师掌医之政令, 聚毒药以供医事”的记载。“毒药”是所有治病中药的总称, 而毒性即药物的效用。正如王冰注《素问》所云: “辟邪安正, 惟毒乃能。以其能然, 故通谓之毒药也。”可见, 古人在应用药物的功效的同时, 也充分意识到药物的毒性, 这就蕴含了中药上市后再评价的思想。《神农本草经》将药物分为

上、中、下三等, 其主要依据就是毒性的大小, 这应该算是最早的中药上市后再评价的实践了。《素问·五常政大论》曰: “大毒治病, 十去其六; 常毒治病, 十去其七; 小毒治病, 十去其八; 无毒治病, 十去其九; 谷肉果菜, 食养尽之, 无使过之, 伤其正也。”这是通过药物的疗程来控制药物毒性的措施。另外, 中药配伍理论都立足于减毒增效, 而减毒增效正是中药上市后再评价的关注重点之一。

真正意义上的中药上市后再评价始于本世纪初。虽然我国早在 1988 年就在北京、上海等 10 个医疗单位设立了药品不良反应监测点, 但其并不着眼于“中药”, 也未体现中药的特点。2000 年, 国家药品监督管理局药品评价中心郭晓昕等学者发表了题为“如何认识中药上市后的再评价”的文章, 从中药的特点来认识中药上市后再评价的意义和必要性, 并提出安全性再评价、有效性再评价、经济学再评价、中成药质量再评价、中西药联合应用再评价的内容框架, 基本涵盖了中药上市后再评价目前开展的实践^[2]。此文发表之后的 2 年并未有相关论文发表, 2002 年 8 月中国药学会药物流行病学专业委员会和湖北省药品监督管理局共同举办了全国药品不良反应监测工作讲习班暨中药上市

后再评价专题学术研讨会,这提示中药上市后再评价正在逐渐引起民众和学者的重视,并产生了实际的需求^[3]。2002年之后,有关中药上市后再评价的思考性论文渐次发表,讨论主要集中于中药上市后再评价的内容和方法等方面^[4-6]。到2004年,已有关于中药注射剂不良反应和合理使用的分析性论文^[7-8]。2005年开始出现对中药不良反应监测工作的反思^[9],以及从再评价的角度对中药、天然药物、化药等的比较研究^[10]。

2010年开始,中药上市后再评价迎来一个大的发展。首先是《中药上市后临床再评价关键技术》于该年12月出版,这是第一部中药上市后再评价的专著,该书详尽地讨论了中药上市后再评价的概念、范围、沿革、原则、内容、方法等,完善了中药上市后再评价的框架,并使之可操作化,对推动上市后再评价的开展起到了积极作用。2011年,中国中药杂志社组织了以“中药上市后再评价关键技术研究”为主题的专刊,专刊介绍了国外药物上市后再评价的进展,深入探讨了中药上市后再评价的范畴、方法、要点以及相关的政策法规,还发表了中药上市后有效性、安全性再评价和药物警戒的一些初步实践。2012年,中国中药杂志社再次以“中药注射剂临床安全性监测与合理用药”为主题组织专刊,涉及到中药上市后再评价的政策法规、试验设计、数据处理及临床实践,并介绍了大量相关国际前沿技术和方法,是中药上市后再评价最新成果的集中展现。同年,人民卫生出版社出版了《中药上市后临床再评价设计与实施》,从实践的角度出发,突出实用性和操作性,系统介绍了中药上市后再评价的方案设计及实施操作。2013年,中国中药杂志社以“中药注射剂安全信号早期预警与安全性监测技术规范”为题组织专刊,从临床安全性监测技术规范、临床安全性监测方法学、预警方法与技术、真实世界的过敏反应与肝肾功能损害的探索、基于HIS的临床实效研究和文献分析与系统评价6个方面展开,是2013年中药上市后再评价实践的一次集中检阅。同年,《中药注射剂临床安全性评价技术指南》由人民卫生出版社出版,全面介绍了中药上市后再评价的开展,并附有真实案例。中国中药杂志的3期专刊和人民卫生出版社的3部系列专著,对推广中药上市后再评价理念、推动中药上市后再评价实践的开展起到了决定性的作用。

2013年,世界中医药学会联合会中药上市后再评价专业委员会成立,这是中药上市后再评价第一个专业学术组织;专业委员会召开了第一届中药上市后再评价国际大会,在吉林、江苏、山东、河南成立了区域工

作组,申报了“中药上市后安全性医院集中监测技术规范”“中药注射剂临床合理使用技术规范”“中药上市后药物经济学评价技术规范”“中药上市后人群免疫毒理学评价检测方案及流程专家共识”和“中药群体药代动力学专家共识”5个规范。这些卓有成效的工作有力地推动和规范了中药上市后再评价的开展。

2 中药上市后再评价法规现状

中药上市后再评价的相关法规从最初的简单规定,到后来对内容和方法的规范,并与医保、基药、中保目录的遴选以及药物再注册制度相衔接,是一个从认识上逐步具体和深入的过程。从法规的发展趋势来看,中药上市后再评价的证据将进一步介入医疗卫生领域的方方面面。

2.1 法规依据 早在2001年,药品上市后需开展再评价即以法律的形式予以规定。《中华人民共和国药品管理法》第三十三条规定:“国务院药品监督管理部门组织药学、医学和其他技术人员,对新药进行审评,对已经批准生产的药品进行再评价”。这是中药上市后再评价最根本的法律依据。

2009年发布的《中药注射剂安全性再评价工作方案》规定:“通过开展中药注射剂生产工艺和处方核查、全面排查分析评价、有关评价性抽验、不良反应监测、药品再评价和再注册等工作,进一步规范中药注射剂的研制、生产、经营、使用秩序,消除中药注射剂安全隐患,确保公众用药安全。”这是专门针对中药注射剂上市后再评价的法规,再评价作为中药注射剂安全性保障的最重要环节之一被提出并以法规的方式确定下来。

2.2 内容和方法 2009年发布的《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》还对安全性再评价的主要方面进行了规定:“对涉及中药注射剂生产使用的原料、辅料及包装材料、生产工艺、质量检测 and 稳定性考察等五个方面提出要求,以保证中药注射剂质量的稳定均一。”2010年发布的《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》更是从:1)原料,2)辅料及包装材料,3)生产工艺,4)质量研究,5)质量标准,6)稳定性研究,7)一般药理学试验,8)急性毒性试验,9)长期毒性试验,10)制剂安全性试验,11)遗传毒性试验,12)生殖毒性试验,13)致癌试验,14)广泛使用条件下不良反应,15)广泛使用条件下对特殊人群的影响,16)安全性干预性临床试验,17)有效性临床试验,18)基于药品说明书的临床研究,19)药品风险控制计划,20)对本品的研究综述等方面详细规定了再评价的内容和方法。

药物经济性评价是上市后再评价的重要内容,多

项法规也明确规定要开展上市后的经济性评价。如 2009 年发布的《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》规定要对新药和专利药品逐步实行定价前药物经济性评价制度;《医药卫生体制改革近期重点实施方案》(2009—2011 年)合理确定药品、医疗服务和医用材料支付标准,控制成本费用。

2.3 与再注册、基药、医保、中保的关系 2013 年发布的《药品注册管理办法》规定,“未按照要求完成Ⅳ期临床试验的;未按照规定进行药品不良反应监测的;经 SFDA 再评价属于疗效不确、不良反应大或其他原因危害人体健康的”不予再注册。这就将药品上市后再评价与再注册制度结合起来,使前者成为后者的依据。这项规定,大大激发了药品生产企业的积极性,促进了上市后再评价的广泛开展。

《国家基本药物目录管理办法》(2009)规定了基本药物目录遴选的流程:1)从专家库中随机抽取成立咨询专家组和评审专家组,咨询专家不参加评审工作,评审专家不参加目录制订的咨询工作;2)咨询专家组根据循证医学、药物经济学对纳入遴选范围的药品进行技术评价,提出遴选意见,形成备选目录;3)评审专家组对备选目录进行审核投票,形成目录初稿;4)将目录初稿征求有关部门意见,修改完善后形成送审稿;5)送审稿经国家基本药物工作委员会审核后,卫生部发布。可见,基于循证医学、药物经济学的再评价证据是基本药物目录备选目录提出的重要依据。

《城镇职工基本医疗保险用药范围管理暂行办法》(1999)第六条规定:《药品目录》中的西药和中成药在《国家基本药物》的基础上遴选,并分“甲类目录”和“乙类目录”。第十二条规定:在全国范围内选择专业技术水平较高的临床医学和药学专家,组成药品遴选专家组,负责遴选药品;聘请专业技术水平较高的临床医学、药学、药品经济学和医疗保险、卫生管理等方面的专家,组成专家咨询小组,提出专业咨询和建议;要参照国家《药品目录》制定工作的组织形式,建立相应的评审机构和专家组。可见,医保目录的遴选也十分重视上市后再评价的证据。

《中药保护品种指导原则》(2009)要求:中药保护品种的申报资料要有上市后的研究资料,包括不良反应监测情况及质量标准执行情况等相关资料;应开展以广泛应用的安全性评价为目的的临床研究,二级甲等医院可参加研究;在安全性评价中,应注重常规安全性观察,如三大常规检查、肝肾功能、心电图检查等,以及与品种自身特点和主治适应证有关的特殊安全性观察,如含有配伍禁忌品种、前期研究提示有特殊毒性品

种、注射剂等。可见,上市后再评价的循证证据,是进入中保目录的必要条件。

3 中药上市后再评价研究现状

中药上市后再评价研究按照其研究的思路可分为三个阶段。第一阶段是单独的再评价研究,如Ⅳ期临床试验,临床应用疗效观察等,基本还是上市前研究的思路和方法;第二阶段是朝向证据体的宏观评价,这一阶段研究者认识到上市前后研究的不同,放弃了对经典 RCT 的盲目追求,再转向通过各种级别的证据形成统一指向,这是上市后研究思路的飞跃;第三阶段是以上市后再评价为切入的系统研究,这一阶段的研究者认识到上市后研究与上市前研究的辩证关系,上市后研究发现的宏观问题,亦须通过类似上市前的研究来探究其机理,从应用到机理,再从机理推广到应用,形成良性循环,有助于对中药应用问题的深入理解。在此,仅就后 2 个阶段的研究情况概述如下。

3.1 基于证据体的宏观评价 中药上市后再评价研究基本上遵循了安全性再评价、有效性再评价、经济学再评价的内容框架。但是,上市后的研究与上市前的研究相比,从目的、对象和方法上都有很大的不同。中药上市后研究目的是观察中药在扩大人群,尤其是上市前被排除的诸如老年人、儿童、妊娠和哺乳期妇女中应用的安全性、有效性和经济性,因此其研究对象需要是未加任何限定的、具有广泛代表性的人群;由于要观察偶发、迟发或罕见的不良反应/事件,所以要有足够的样本量,并观察足够长的时间;由于要观察实际使用情况,包括联合用药以及复杂合并病证用药下的情况,因此无法严格限定疾病和治疗方案。这些要求反应到临床方法学上,就要求与经典循证医学方法不完全相同的研究方法,可能会产生完全不同的证据形式。

这一思想大大拓展了中药上市后再评价的实践。学者从前瞻性的主动监测、回顾性的医院信息系统(Hospital Information System, HIS)数据分析、自发呈报系统(Spontaneous Reporting System, SRS)数据分析、文献数据分析等角度开展了大量探索性的研究。主动监测是目前获得中药不良反应发生率的最有效方法;同时罕见和偶发的不良反应,以及不良反应的类型、表现、影响因素等也只有通过主动监测才能获得确证性的证据。自发呈报系统是我国目前药物上市后安全性数据的主要来源,数据规模大、监测范围广、参与人员多,具有不可替代的优势。医院信息系统数据是真实临床的第一手记录,随着医疗信息化的发展,其科研价值与日俱增。文献是各种研究的荟萃,是获知相关研究的主要渠道,更是发现罕见或偶发不良反应的重要

线索^[11]。前瞻性的主动监测一般采用多中心、大样本、登记注册式医院集中监测的方式,以不良反应发生率和不良反应特征为主要目标^[12];针对 HIS 数据的分析,主要从临床应用特征^[13-14]、联合用药方案及其疗效^[15-16]、疑似过敏反应^[17]、对肝肾功能影响^[18-20]等角度展开分析;针对 SRS 数据的分析,主要是通过数据挖掘发现安全性预警信号^[21];针对文献数据,主要是通过通过对不良反应个案的分析发现线索^[22]。

上述研究虽从某一个方面能说明一定的问题,但大多证据级别不高,只能定位于发现线索的探索性研究。然而,如果将上述研究整合起来,形成证据体,分析其证据的指向,则有可能提高证据的确定性。上市后研究中,安全性评价是首要任务,也是和循证医学的临床设计最难契合的部分。因此有学者提出在上市后中药临床安全性研究领域构建“安全性证据体”的理念^[23]:将前瞻性大样本的注册登记研究和 SRS 数据列为最高级证据;将队列研究或随机对照试验中报告的 ADR/ADE、HIS 数据回顾性的分析结果列为第二等证据;将个案病例讨论和文献的个案报告,以及其他研究类型报告的 ADR/ADE 列为第三等证据;将相关国家政府及相关机构颁布的文件列为第四等证据;将专家意见和共识列为第五等证据。将 5 个等级的证据整合起来,形成点、线、面相结合的一体化证据源,提高证据的可信性,从而发现强的警戒信息。

目前,安全性证据体的研究还比较初步,但其思想符合中药上市后再评价强调真实使用情况、关注安全性证据的需求。可以想见,依托中药上市后再评价深入开展,安全性证据体会在实践中不断完善,并最终成为一种新的循证证据形式。

3.2 以再评价为切入的系统研究 中药上市前后研究的不同,不仅仅表现在研究内容上,更主要的是研究角度的不同。上市前的研究,其研究角度是“药品”,着力于完善药物,阐释其效应机理,评估其安全性和有效性;上市后的研究,其研究角度是“使用”,评估其不同使用条件下的安全性、有效性和经济性,着力发现药物的最佳使用策略,同时也要阐释其最佳使用策略的机理,从而更深入地理解药品,制定更加完善的使用策略。

因此,中药上市后再评价不是上市后研究的全部,更多地是一个切入点。以中药上市后再评价的研究发现线索,围绕线索展开一系列的研究;以中药的临床应用为核心,从种质资源、土壤墒情、气候条件,到生产工艺、质量控制,到存贮、运输,只要能影响到临床应用的环节,都要开展包括机理研究在内的深入研究。

以不良反应的研究为例。主动过敏试验和被动过敏试验是上市前研究的重要内容,但是在上市前的过敏试验阴性的中药注射剂品种,上市后也有可能发生过敏反应,这与上市前的过敏试验往往是动物试验,与人的生理、基因等毕竟存在很多差异。此外过敏原的筛选也是上市前研究重点,而能筛选出过敏原的中药注射剂品种过敏反应发生率较高,而筛选不出过敏原的品种,上市后临床使用也会有过敏反应发生。

过敏反应是严重危害患者用药安全的事件,也是上市后研究的重点之一。上市后的研究角度不同,首先应开展通过主动监测,结合被动监测的数据,获得过敏反应的发生率和特征,同时筛选出过敏反应患者。如果过敏反应发生率很高,则说明过敏具有普遍性,药物需要优化;如果过敏反应发生率不高,则说明与过敏患者本身的生理状态关系更加密切,应寻找过敏反应患者的特征。因此,针对筛选出的过敏反应患者展开研究:一方面考察其在人口学、疾病、用药等宏观上的异同,一方面考察其基因、蛋白等微观层面的特异性。以宏观引导微观,构建患者、疾病、药物相互作用的网络,阐明其作用机理。而后设立合适的措施以限制不适宜人群使用,从而避免过敏反应的发生。这样的研究,仍然着眼于药品的应用,但通过机理研究的方法来实现,然后再应用于解决临床问题。这种研究思路,可能是中药上市后再评价的发展趋势。

4 小结

中药上市后再评价从本世纪初开始,经过短短 10 余年时间取得了令人瞩目的成就。中药上市后再评价发展的历程,是以需求为驱动的过程,是研究者思想认识逐步深入的过程,也是相关法规逐渐健全的过程。随着中药上市后再评价研究的发展,其影响力将进一步增强,必将深入我国的医药卫生体系的方方面面,提供科学客观的证据,发挥更加重要的作用。

参考文献

- [1]王永炎,吕爱平,谢雁鸣. 中药上市后临床再评价关键技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:2.
- [2]郭晓昕,颜敏,吴晔,等. 如何认识中药上市后的再评价[J]. 中国新药杂志,2000,9(8):513-515.
- [3]全国药品不良反应监测工作讲习班暨中药上市后再评价专题学术研讨会纪要[J]. 药物流行病学杂志,2002,11(5):276.
- [4]陈如泉. 中药的不良反应与上市后再评价[J]. 湖北中医学院学报,2003,5(1):5-8.
- [5]李廷谦,王刚,王蕾. 循证医学与中药上市后的再评价[J]. 中国循证医学杂志,2004,4(4):217-221.
- [6]张瑞明. 中药不良反应与药物上市后的再评价[J]. 成都医药,2004,30(4):243-245.

(下接第 1119 页)

念相契合。目前,已利用总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征^[10],拟合补阳还五汤中有效成分黄芪甲苷、芍药苷与苦杏仁苷三种成分的药代动力学参数^[11],拟合当归补血汤指纹图谱成分等^[12]。表明本法能反映中药复方及制剂应用的实际情况,证实了其理论、计算方法、运算过程的正确性。

6 小结

中药 PPK 充分体现个体化治疗的思想,且具有较高的科学性。但对于中药及复方这样复杂的多成分体系,如何整合多成分药代动力学参数是解决中药药代动力学研究的关键和核心问题。目前,关于中药复方的药代动力学研究尚处于探索阶段,研究方法尚未达成共识。因此,针对中药 PPK 研究的重点和难点,调整思路,充分利用新技术新方法,不断地深入研究,中药 PPK 必将取得更大的发展。

参考文献

- [1] Dimasi JA. Risks in new drug development; approval success rates for investigational drugs[J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69(5): 297-307.
- [2] 刘建平. 循证医学与个体化治疗[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(6): 505-508.
- [3] 姜俊杰, 谢雁鸣. 基于人体群体药代动力学的中药上市后用法用量

再评价[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2811-2812.

- [4] 张弢. 群体药代动力学概述[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(8): 563-565.
- [5] 姜俊杰, 王建农, 魏戎, 等. 中药人体群体药代动力学研究关键问题的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 229-231.
- [6] Li Xiaoyu, WANG Guangji, XIONG Yuqing, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of Xuesaitong injection, a typical multiple constituent tradition Chinese medicine in patients with cerebral ischemia[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007, 12(10): 1183-1184.
- [7] Wang Wei, WANG Guangji, HAO Haiping, et al. Pharmacokinetics and excretion of phenolic acids from mailuoning injection in rats[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(7): 776-781.
- [8] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [9] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文. 中药复方动力学数学模型——总量统计矩法的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(6): 13-18.
- [10] 严云良, 戴晓燕. 总量统计矩法评价祛瘀清热颗粒中大黄酸与大黄酚在家兔体内的药代动力学特征[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 520-525.
- [11] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的实验验证研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3367-3373.
- [12] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.

(2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 1116 页)

- [7] 姜爱华. 中药注射剂的合理应用[J]. 中原医刊, 2004, 31(16): 46-47.
- [8] 俞素珍, 王晓琨. 中药注射剂不良反应现状及原因[J]. 中国药物应用与监测, 2004, 1(1): 48-50.
- [9] 张力, 杨晓晖, 曹立亚, 等. 关于我国中药不良反应监测工作现状和发展的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 581-584.
- [10] 董丽丽. 国外天然药物发展概况及其对我国中药现代化的借鉴意义[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [11] 王永炎, 谢雁鸣, 王志飞. 大数据时代中药上市后数据的整合与应用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2917-2918.
- [12] 常艳鹏, 萧伟, 杨伟, 等. 热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 791-794.
- [13] 杨靖, 赵若琪, 谢雁鸣, 等. 基于 HIS 真实世界的参附注射液临床实效研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2730-2734.
- [14] 王志飞, 谢雁鸣. 基于真实世界的喜炎平注射液 HIS 临床剂量应用分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2727-2729.
- [15] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣, 等. 基于 HIS 灯盏细辛注射液“真实世界”临床应用特点分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2718-2722.
- [16] 王志飞, 霍剑, 谢雁鸣. 喜炎平注射液联用维生素 C 注射液治疗上呼吸道感染疗效分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3161-

3165.

- [17] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣, 等. 灯盏细辛注射液疑似类过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3024-3027.
- [18] 王志飞, 霍剑, 姜俊杰, 等. 疏血通注射液不同剂量对肝功能影响的真实世界研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3068-3075.
- [19] 姜俊杰, 唐浩, 谢雁鸣, 等. 基于医院信息系统的参麦注射液不同使用剂量对肾功能作用分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3060-3067.
- [20] 王连心, 程豪, 谢雁鸣, 等. 基于倾向性评分的不同疗程使用参麦注射液肝肾功能变化分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3053-3059.
- [21] 王志飞, 向永洋, 谢雁鸣. 基于自发呈报系统的喜炎平注射液不良反应风险预警研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3008-3012.
- [22] 王志飞, 谢雁鸣. 喜炎平注射液文献不良事件个案报道[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2792-2795.
- [23] LIAO Xing, Nicola Robinson. Methodological Approaches to Developing and Establishing the Body of Evidence on Post-marketing Chinese Medicine Safety[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 494-497.

(2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)