·学术探讨·

中药临床安全性评价存在的问题与思考

钟梦媛[1], 王春洋[1], 庄铭[1], 安佳丽[1], 杜雪晨[1], 翟佳妮[1], 郑文科[1,2*]

(1. 天津中医药大学 循证医学中心, 天津 301617; 2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617)

[摘要] 随着中医药事业的现代化和国际化,中药安全性问题也备受关注。目前,无论是国家层面,还是科研团队与医药企业,在中药临床安全性评价的方法学和技术层面都进行了积极探索,开展了大量工作。虽然已经取得可观成绩,但其中仍存在诸多关键问题,如中药不良反应术语不规范、评价指标不清晰、判定方法不合理、评价模式有所欠缺、评价标准需突破、报告制度需完善等。因此,进一步深化中药临床安全性评价研究模式及方法迫在眉睫。基于当前国家要求的药品全生命周期管理,围绕中药临床安全性评价的规范术语、评价模式、判定方法、评价标准、报告制度等 5 个维度中存在的问题,提出关于构建符合中药特点的全生命周期临床安全性评价方法的初步思考,希望能够为将来开展的研究提供参考。

[关键词] 临床安全性评价; 全生命周期; 中医药; 方法学

Problems and thoughts in clinical safety evaluation of traditional Chinese medicine

ZHONG Meng-yuan[1], WANG Chun-yang[1], ZHUANG Ming[1], AN Jia-li[1], DU Xue-chen[1], ZHAI Jia-ni[1], ZHENG Wen-ke[1,2*]

(1. *Center for Evidence-based Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 301617, *China*; 2. *Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin* 301617, *China*)

[**Abstract**] Amid the modernization and internationalization of traditional Chinese medicine (TCM), the safety of TCM has attracted much attention. At the moment, the government, scientific research teams, and pharmaceutical enterprises have made great efforts to explore methods and techniques for clinical safety evaluation of TCM. Although considerable achievements have been made, there are still many problems, such as the non-standard terms of adverse reactions of TCM, unclear evaluation indicators, unreasonable judgment methods, lack of evaluation models, out-of-date evaluation standards, and unsound reporting systems. Therefore, it is urgent to further deepen the research mode and method of clinical safety evaluation of TCM. Based on the current national requirements for the life-cycle management of drugs, this study focused on the problems in the five dimensions of clinical safety evaluation of TCM, including normative terms, evaluation modes, judgment methods, evaluation standards, and reporting systems, and proposed suggestions on the development of a life-cycle clinical safety evaluation method that conformed to the characteristics of TCM, hoping to provide a reference for future research.

[**Key words**] clinical safety evaluation; life cycle; traditional Chinese medicine; methodology

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20230123.503

中药安全性问题已经成为国际医药卫生领域的关注热点,然而目前中药临床安全性评价存在技术方面的瓶颈问题,有待突破。中药临床安全性评价既有包括西药在内的药物安全性评价的共性问题,又有中医药的特殊性问题。如区分药物不良反应(ADR)与不良事件(AE),如何明确药物与 AE 之间的关联性,怎样看待 ADR 与安全性之间的关系等。此外,中医药在对疾病认识、药物起效机制方面与西药有所不同。与西药相比,中药成分复杂、靶点多,且从中医角度认

[收稿日期] 2022-12-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274682);天津市医学重点学科建设项目(C0101)

[通信作者] *郑文科,副研究员,主要从事中医药循证评价、中药临床安全性评价方法学研究,E-mail:zhengwk@tice.com.cn

[作者简介] 钟梦媛,硕士研究生,E-mail:1208925316@qq.com

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

识,其作用不在细胞、组织,而在脏腑、经络,这就决定了在安全性、不良反应的认识方面存在差异,而当前采用的药物安全性评价体系并未重视中医药这方面的特点,必须加以重视。

本文将客观阐述我国中药临床安全性评价的现状,分析存在于不良反应术语、评价模式、判定方法、评价标准、报告制度等5个维度的关键问题,提出关于构建符合中药特点的全生命周期临床安全性评价方法的初步思考,以期为相关研究提供思路参考。

1 中药临床安全性评价的现状

目前,我国药品监管部门和中医药界关于中药临床安全性评价已经进行了大量工作。

2000年初,国家药品监督管理局颁布了药物临床试验的指导原则和管理规范[1],以及全面启动中药注射剂安全性再评价的工作通知[2]。2017年再一次强调,要启动中药注射剂药品安全性、有效性的再评价工作[3]。2018年,出台了《证候类中药新药临床研究技术指导原则》。2019年,国家药品监督管理局发布了《关于促进中药传承创新发展的实施意见》,要求深入落实中共中央 国务院《关于促进中医药传承创新发展的意见》决策部署,提出加强中药安全性研究;建立符合中药特点的安全性评价方法和标准体系,建立以中医临床为导向的中药安全性分类分级评价策略;将中医药理论、人用经验和临床试验"三结合"模式落实到中药安全性评价工作中,关注由经验数据提炼的证据和临床试验所得结论的一致性[4]。

中国中医科学院、广东省不良反应监测中心、天津中医药临床评价研究所等团队通过采用前瞻性、多中心、大样本的集中监测,大规模地开展了不同品种中药注射剂的安全性评价,为主动监测其他中药品种的安全性起到了示范作用[5-12]。中国中医科学院、上海市不良反应监测中心对部分中药注射剂进行安全性评价,探索了在安全性评价中如何合理利用自发呈报系统[13-14]。研究者们还借鉴国外药物安全性评价的方法和理念,逐步引入药物警戒和真实世界研究(real-world study,RWS)概念[15-16];并结合中药特点,相继提出中药药物警戒"四维联动""中药上市后安全性评价证据体""病证毒理学"的概念[17-19],为安全性评价提供了创新思路;在实践过程中,综合运用现代信息化技术,如数据挖掘、实验室信息系统(LIS)、医院信息系统(HIS)、处方序列分析(PSA)、处方序列对称分析(PSSA)等[20-22],为中药临床安全性评价及未来中药药物警戒研究提供了方法学支撑。目前,不良反应监测是中药临床安全性评价的重要方法之一[23]。2021年,全国药品不良反应监测网络收到国家基本药物中成药共268个相关品种的报告11.5万例次,其中严重报告5 950例次,占5.2%。在2021年总体报告中,涉及怀疑药品210.4万例次,中药占13.0%,严重报告涉及怀疑药品27.8万例次,中药占5.1%。在中药ADR/AE报告中,注射给药占27.5%,口服给药占60.5%,其他途径给药占12.0%。注射剂涉及的总体报告中,中药注射剂占6.4%;在严重报告中,中药注射剂占4.7%[24]。

从方法学角度来看,中药安全性评价模式大致分为3个阶段:①以自发呈报为主的被动监测;②以前瞻性大样本的集中监测、注册登记为主的横断面式主动监测;③符合全生命周期管理要求的主动监测,而药物警戒贯穿于药物发展的始终。我国早期的药物安全性评价以自发呈报系统为主要手段,此方法操作简单易行,能够探测风险信号,但信息质量低且利用度不高,存在无法计算不良反应发生率和难以判定因果关系的短板。随着现代化信息技术的普及与日益完善,以及响应国家关于药品全生命周期管理的要求,我国药物安全性报告制度逐渐由不良反应监测报告制度向药物警戒制度转变;评价模式也由早期的侧重于被动监测,逐步转变为被动监测与主动监测并重。

不同来源的临床安全性证据具有各自的优势与局限性:个案报道的临床安全性评价,文献资料获取便捷,病例信息完整、真实性高,研究成本低。公开发表的不良反应个案报告病例多为严重或罕见的不良反应,是药品安全性评价的重要信息来源。但个案报告文献量少,部分病例报告质量偏低,且存在一定的发表偏倚,因此基于已发表不良反应个案报告的临床安全性评价结果仅作为安全性的重要参考,还需要进一步的研究结果支撑。

来源于自发呈报系统的研究,病例覆盖地域广,可同时监测多个药品,病例数多,监测成本低,可了解药品ADR表现及安全性现状,及时发现风险信号。但该方法不能计算发生率,缺乏严格的质量控制,病例信息不完整、漏报、误报、迟报和关联性判定确认困难。药品生产企业或持有人在数据获取方面存在一定的延时,安全性评价相对滞后。

前瞻性主动安全性监测,可计算ADR/AE发生率,利于发现药品未知或非预期的ADR,具有严格的过程质量控制,评价结果更可靠,其局限性为属于横断面调查,监测样本要求3万例,研究周期长,投入成本高,数据核查和数据清洗工作实施难度大,投入经费达千万级[25]。因此,医院集中监测一般在已完成基于已发表ADR个案报告的临床安全性评价和基于自发呈报病例的临床安全性评价的基础上,生产企业或持有人为了进一步系统了解药品的临床安全性风险和达到药品监管部门的监管要求,综合评估后立项开展。

前2种方法属回顾性研究,根据上报病例的情况需要定期开展。当需要了解ADR发生率和验证某些风险信号时,还需要进一步设计前瞻性医院集中监测,从被动应对走向主动防控,获取多源的临床安全性证据。

而早期的中药新药临床试验临床评价是指导中药上市后安全性评价的保障,但是该方法重疗效轻安全,报告结果、证候、不良反应术语等规范化问题比较突出,其方法学也不能较好的体现中医药特点[26-27]。

总的来说,我国在中药安全性评价方面已有很大进展,

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

但仍有关键问题存在。当前的集中监测、注册登记研究仅能评价特定样本下的安全性,属于横断面研究,不能满足当前国家要求的全生命周期管理。因此,中药安全性评价需要进一步发展,当以真实世界研究为主要手段,充分发挥人用经验,借助现代信息化技术,在动态监测下获取全生命周期的连续性数据[28],进而更加全面客观揭示中药的安全性。

2 中药临床安全性评价的关键问题

2.1 中药不良反应术语不规范 ADR 和 AE 是安全性评价的重要概念。然而,在实践中发现,临床医师对不良反应术语的使用缺乏规范意识,随意性大,比如同为对发热的描述,就有“发烧”“低热”“输液反应”“潮热”“38 ℃”“寒战”“恶寒”“寒热往来”等不同表述方式。可见,标准化、规范化的中药不良反应术语是开展安全性评价的重要基础。目前,国内常用的不良反应术语集[世界卫生组织药品不良反应术语集(WHOART)、监管活动医学词典(MedDRA)]均以西医学理论体系为基础,并不能全面覆盖中医学的特有术语[29]。虽然《国家药品不良反应术语集》已在 WHOART 源术语基础上收纳了 6 717 个术语,但仍不能完全解决不规范的问题[30]。中医学理论体系不同于西医学,其部分疾病、诊断、症状及体征等专业术语的命名或内涵区别于西医学[31],导致部分中医特有术语难以用当前的术语集进行描述,诸如“口苦”“口中甜腻”均属于“口中异味”,而“烧心”“痞满”“嘈杂”“胃胀”“胃痛”“反酸”均属于“胃脘不适”,“腹泻”又可描述为“泄泻”“洞泄”“五更泻”“鸡鸣泻”等,这些均缺乏规范性,不利于统计分析和深入研究。

2.2 评价指标不清晰 中药安全性评价多采取开放式评价,广泛收集 AE,有助于收集非预期的 ADR。但由于主次不清,评价过程缺乏重点,往往因此导致事件漏报、信息丢失等情况发生。比如某药物出现肾功能损伤,如果没有重点关注,则很可能不去监测肾功能,进而遗漏重要数据,近期已经退市的注射剂,主要通过已发表的文献,统计分析后才得知其主要 ADR 为肾损伤,如前期预警、重点关注,则可能发现更多未报道或未发现的事件,提前做出退市的决定,减少 AE 的发生。

2.3 判定方法不合理 除 AE 与 ADR 两者术语表述不清外,还存在严重的概念混淆、判定不清的问题。因果关系判断在药物安全性评价中具有至关重要的作用,至今还没有统一的标准。ADR 因果关系判定以时间性、一致性、特异性、反应程度为基本原则,多应用标准化算法、关联规则 Apriori 算法、专家判断法、Bayesian 算法等[32-33]。但有部分评价方法受到标准界定模糊、病例资料残缺、评价者主观理解不同等问题的影响,导致评价结果有所差异。而 ADR 因果关系的分级大多以 5 级分类为主,但是不同评级方法之间的基本原则、标准、特异性和敏感度都存在一定区别。目前,国内尚无一套标准化的评价方法与体系适用于所有 ADR 的评价。

在中药安全性评价中,缺乏中西药联合使用的风险分析,而中西药联用可能是导致 ADR 的重要原因,但由于干预措施繁多导致关联性难以判定,还需在临床安全性评价的方法学上有所突破。

2.4 评价模式有欠缺 安全性评价不同于有效性评价,有效性评价为研究大概率事件,通常采用随机对照方法、队列研究等来获取群体性证据,属于较高证据级别;安全性评价为研究小概率事件,除近些年开展的集中监测研究、注册登记研究外,少有单独研究,多为零散的病例报道,属个体性证据[34]。然而,病例报道存在不规范、资料不完整、关键信息缺失,增加了分析不良反应风险因素的难度;大范围的综合系统性研究,可检测出药品不良反应发生率、严重程度、特殊人群、合并用药等重要信息,但存在成本较高、耗时长的弊端。近年来,在真实世界研究,大规模集中监测的基础上,中医药行业又提出基于全生命周期监管的理念,但如何具体实施,尚无具体指导意见。

正确的药物安全观有利于减少临床安全性评价工作中的不必要干扰因素,然而,大众普遍认为未发现 AE 或者 AE 发生数较少的药品即为安全,这是错误的,药物最大的风险就是不清楚风险在哪。临床安全性研究可能由于药企、医院等各方利益关联而掩盖大量 AE,从而干扰了客观判断。综上所述,当前开展的临床安全性研究方法均有待完善。

2.5 评价标准需突破 中药 ADR 被扩大化的现象十分普遍,主要原因是评价标准不清晰,导致其他原因引起的 AE 被认为是中药 ADR,包括药品质量不合格,误用其他品种,或超范围误用、滥用等[35]。

《尚书·说命》曰“药不瞑眩,厥疾弗瘳”。在中医看来,瞑眩反应是指疾病看似恶化的好转反应,为疾病治疗或自愈时的动态现象,譬如西药的“阿托品化”现象等,皆为药物起效后的常态化反应。此外,中医治病有“扶正祛邪”的治疗法则,“汗吐下”为祛邪的重要手段,而在服用中药后出现的汗出、嗳气、腹泻、呕吐等现象,并非一定为 ADR,应当区别对待。

与把疾病进展、其他药物引起的 AE 判定为 ADR 的情况相反,部分研究把 AE 简单判定为非 ADR 也显草率。安全性评价研究的结论含糊不清,如仅通过少数病例的临床观察研究,即得出被观察药物的安全性较好;发生 ADR/AE 的原因简单地归纳为在临床用药时未遵循中医辨证论治理论等。此类研究,未能达到深度挖掘的目的,在浪费大量数据的同时可能还会错误判断药物安全性,极大地影响了药品安全性评价的科学性。没有客观的评价标准,缺乏证据、对中医药误解或偏见的主观因素也会掺杂期间,严重影响科学性。

2.6 报告制度需完善 目前,中药临床安全性评价的主要手段是以不良反应监测为主的自发呈报系统,可广泛收集药品 ADR 信息。然而,由于该方法主要由临床医务人员上报,对于上报内容、是否上报、如何上报等问题取决于上报者的个人意愿,往往会导致严重的漏报现象,从而影响药物安全

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

性评价的真实性。此外,上报 AE 的关联性判定、数据详尽程度、真实性等仍需加强。

而开展系统的临床研究,由于样本量、观测时间的限制,往往不能满足全生命周期监管的要求。因此,如何在呈报制度基础上进一步完善,充分采集并利用相关数据,弥补目前出现的不足,非常重要。总之,完善中药临床安全性评价体系尚有诸多关键问题需要解决。

3 构建符合中药特点的全生命周期临床安全性评价方法的初步思考

基于当前中药临床安全性评价中存在的关键问题,构建符合中药特点的全生命周期临床安全性评价方法对完善评价体系具有重要的现实意义,也具有迫切需求。全生命周期中药临床安全性评价除要求长时程持续监测、获取连续性数据、突出真实世界研究外,还应遵守以下原则:判定严格、表述科学、指标合理、彰显特色、突出重点、操作简易。为了更好地推进中药临床安全性评价工作,建议从规范术语、评价模式、判定方法、评价标准、报告制度等 5 个维度开展研究工作。

基于 MedDRA、WHOART,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)-11 的医学术语虽然看似全面系统,但并不适用于中药 ADR 的描述。很多术语用不到,同时也不能全面涵盖中药 ADR[36-37]。因此,在第一阶段,应当完善中药 ADR 术语的标准化、规范化,暂不追求全面。应首先规范中药常见的 ADR,建立高频 ADR 术语集,将常用、惯用的 ADR 术语广泛收集并与标准化术语形成映射关联[38-40],同时构建中药安全性评价 ADR 术语的编码体系。

当前安全性评价主要以开放性广泛收集为主,缺乏评价的重点和方向性,而无重点的观测往往增加了漏报事件、漏报信息的发生。因此,应当构建中药临床安全性评价核心指标集,明确安全性评价重点方向和指标,点与面结合,根据药物特点而在临床评价过程中重点关注核心指标,比如注射剂的安全性应当主要关注过敏性休克等变态反应;口服途径给药则应重点关注肝肾功能损害、消化系统损害等;经皮给药可关注皮肤损害;而含有毒药材的中药则应根据前期药理研究,关注心脏毒性、神经毒性等相关方面的评价。在核心指标之外,另设开放性非核心指标,以观察一般安全性问题,并广泛收集新发或罕见 ADR。

基于国际上目前已知的 20 多种药物与 AE 因果关系判定方法,探索建立符合中医药特点的 AE 判定方法,结合中医理论、中药特点以及中医药临床实际情况,准确、客观地判定所出现的 AE 是否为中药的 ADR。

突出中药安全性评价的特点,充分重视个案报告,建立有别于疗效评价的模式,在群体性研究,如队列研究、监测研究等基础上,突出个案报告,对中药出现的可预见性反应、可控性反应,予以合理归类,判定是否为安全性因素。结合个案报告、队列研究、自发呈报、集中监测、注册登记等多源证据,形成安全性评价证据体[41],进而指导临床。

重新审视目前以药品 ADR 发生率、严重程度、预后、处置措施等标准进行安全性判定的合理性。应当结合实际情况,医生、患者意愿,重新构建中药安全观及安全性判定标准。对不同剂型与类别的中药进行分类分析,明示风险,规避 AE 的发生,提高安全性。

在自发呈报、集中监测的基础上,完善评价制度,重视中药全生命周期数据的汇总,对药品安全性开展持续监测,AE 的追溯调查,开展专业分析,并对医生、患者、企业及时反馈。

4 讨论

在中药现代化并走向国际的今天,尤其是在以屠呦呦发现青蒿素获得诺贝尔奖为里程碑的中药研发进程中[42],现代化中药已经越来越受到世界瞩目,在抗击新型冠状病毒感染疫情中,中医药也发挥了重要作用,获得了广泛认可,中药将惠及更多患病人群,并提供养生保健服务。然而,中药安全性问题已经成为其高质量发展的绊脚石。科学解决其临床安全性评价问题显得尤为迫切。

随着循证医学的引入,中医药临床研究数量和质量不断提升,但安全性评价的方法学并无明显突破[43]。近些年来,以中药注射剂为代表的中药安全性问题突出,虽然国内研究者以及企业相继开展安全性评价工作,但因为尚无规范可循,多数品种的研究方案简单重复,方法单一,并未体现出中医药的特色,研究质量难以保证,在投入大量人力、物力、财力的情况下,安全性评价的效果并不明显。由于顶层设计的不合理以及过程质量控制的薄弱,数万例的集中监测研究,仅收集几十例 AE,不能全面揭示中药的安全性,同时造成了巨大的资源浪费。

开展中医药临床安全性评价,应当充分了解、尊重中医药的特点和规律,采用符合其特点的评价工具。因此,在实践经验的积累以及理论创新相结合下,探索性地构建符合中药特点的全生命周期临床安全性评价方法,既符合国家要求,又促进行业发展,具有重大意义。

[参考文献]

[1] 杨忠奇,唐雅琴,杜彦萍,等. 我国中药新药临床试验发展概述[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1691.

[2] 颜敏. 中药注射剂安全性再评价工作进展[J]. 中国食品药品监管, 2012(6):62.

[3] 拥抱未来“新黄金十年”实现从制药大国向制药强国跨越[N]. 中国医药报,2022-03-04(002).

[4] 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[N]. 人民日报,2019-10-27(001).

[5] 周霭,连凤梅. 中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2776.

[6] 寇秋爱,赵素萍,冯国双,等. 中药上市后安全性再评价方法探讨[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2771.

[7] 陆芳,高蕊,唐旭东,等. 如何制定临床试验的数据和安全监察计划[J]. 中国临床药理学与治疗学,2010,15(5):584.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[8] LIAO X, NICOLA R. 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.
[9] 杨薇,谢雁鸣,王永炎. 中医药临床实效研究:中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2683.
[10] 钟振华. 中药注射液首次启动 16 000 例大样本安全性再评价[J]. 中国处方药,2009,7(3):57.
[11] 于丽. 科学评价中药注射剂的安全性[J]. 中国处方药,2009,7(1):43.
[12] 张俊华,任经天,胡镜清,等. 中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识[J]. 中国中药杂志,2017,42(1):6.
[13] 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.
[14] 姜慧芳,程能能,杜文民,等. 2004—2008 年上海市中药注射剂不良反应报告分析[J]. 中国临床药学杂志,2011,20(2):108.
[15] 朱艳. 中药安全性监测评价新方法对降低中药不良反应的影响[J]. 中国实用医药,2012,7(5):134.
[16] 钟振华. 中药注射剂的真实世界研究[J]. 中国处方药,2009,7(4):19.
[17] 张丹,吕锦涛,张冰,等. 中药药物警戒“四维联动”研究平台的构建与应用[J]. 中国药物警戒,2021,18(5):416.
[18] 廖星,谢雁鸣. 构建中药上市后安全性评价证据体的思考[J]. 世界中医药,2014,9(9):1141.
[19] 王伽伯,崔鹤蓉,柏兆方,等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法:病证毒理学[J]. 药学学报,2016,51(11):1681.
[20] 吕健,王连心,谢雁鸣. 基于处方序列与处方序列对称分析的中药药物警戒[J]. 中国中药杂志,2021,46(21):5468.
[21] 傅政. Bayes 方法筛选药物不良反应信号及利益风险研究[D]. 上海:第二军医大学,2008.
[22] 庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等. 中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的设计方法探讨[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2880.
[23] 宋海波,杜晓曦,任经天,等. 不良反应监测对中药安全性评价的启示[J]. 中国中药杂志,2015,40(8):1620.
[24] 徐建华. 国家药品不良反应监测年度报告(2021 年)发布[N]. 中国质量报,2022-04-08(002).
[25] 谢雁鸣,廖星,姜俊杰,等. 中成药上市后安全性医院集中监测技术规范[J]. 中国中药杂志,2019,44(14):2896.
[26] 安娜,韩玲. 中药新药临床试验报告安全性分析方面的常见问题[J]. 中国中药杂志,2021,46(17):4581.
[27] 沈玉红,彭真,张珂良. 中药临床试验现状及对策分析[J]. 中国新药杂志,2013,22(20):2365.
[28] 郑文科,金鑫瑶,张俊华,等. 基于全生命周期理念的中药安全性真实世界研究模式[J]. 世界中医药,2019,14(12):3111.
[29] 李庆娜,陆芳,赵阳,等. 研制中医学不良反应编码术语集[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(11):1169.
[30] 林鑫,郭进京,任慧玲. 药品不良反应术语系统构建探析[J]. 医学信息学杂志,2019,40(6):60.
[31] 李庆娜,陆芳,赵阳,等. 构建基于 MedDRA 术语的中医临床试验编码术语集初探[J]. 中国药物警戒,2015,12(1):53.
[32] 陈诗琪,郑蕊,李幼平,等. 不良反应因果关系判定方法对上市后中成药安全性评价的指导意义[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2018,20(10):1729.
[33] 魏戊,谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2744.
[34] 郑文科. 上市后中成药临床安全性再评价的现状、问题与展望[J]. 天津中医药大学学报,2017,36(5):333.
[35] 胡景山. 科学看待中药不良反应[N]. 中国中医药报,2013-05-17(003).
[36] 马丹华,王玲,孙骏,等. 我国药品生产企业不良反应术语认知及使用现状调查研究[J]. 药学与临床研究,2017,25(4):369.
[37] 刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等. 药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析[J]. 中国中药杂志,2015,40(24):4728.
[38] 田春华,刘巍,刘翠丽,等. 我国药品上市后监测实施《M1:监管活动医学词典》进展及思考[J]. 中国药物警戒,2021,18(8):763.
[39] 马丹华,刘红亮,王丹,等. ICH 二级指导原则 M1 适用性研究:国家药品不良反应术语集映射可行性[J]. 中国药物警戒,2019,16(6):329.
[40] 侯永芳,田春华,刘红亮,等. ICH 二级指导原则 M1 适用性研究:国家药品不良反应术语集映射实践[J]. 中国药物警戒,2019,16(6):333.
[41] 廖星,谢雁鸣,王永炎,等. 药品安全性证据分级分类探索研究:构建中药上市后安全性证据体[J]. 中国中药杂志,2015,40(24):4723.
[42] 二十年创新驱动跨越发展,官产学研用助力健康中国:《中药现代化二十年(1996—2015)》出版[J]. 中医杂志,2016,57(22):1970.
[43] 庄铭,安佳丽,钟梦媛,等. 中医药临床疗效评价方法研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,48(12): 3263.

[责任编辑 张燕]

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net