

基于循证药学的悦安欣®苦碟子注射液 上市后安全性研究

黎元元¹ 李志强² 谢雁鸣¹

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京, 100700; 2 沈阳双鼎制药有限公司, 沈阳, 110179)

摘要 为确保悦安欣®苦碟子注射液(简称苦碟子注射液)临床应用安全有效,本研究根据《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则》,对苦碟子注射液的上市后研究开展系统梳理,包括生产工艺、质量控制、药理毒理、上市后临床研究、前瞻性的临床安全性医院集中监测、基于国家药品不良反应(ADR)监测中心提供的自发呈报系统(SRS)数据分析、文献研究等多方面。结果显示:苦碟子注射液从GAP到生产过程药品质量严格控制。急性毒性试验、长期毒性试验、特殊毒理学未见不良反应;上市前治疗冠心病和脑血栓的Ⅲ期临床研究未见明显不良反应;上市后治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)和中风(脑梗死)恢复期的有效性和安全性的随机、仿盲、阳性药平行对照、多中心临床试验表明安全有效;近3年SRS691例ADR报告,PRR法和BCPNN法显示,头痛、头晕是ADR预警信号;通过这一系列的研究荟萃,形成苦碟子注射液安全性的证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

关键词 苦碟子注射液;安全性;上市后再评价

A Post-marketing Safety Research of Kudiezi Injection from Evidence-based Pharmacy

Li Yuanyuan¹, Li Zhiqiang², Xie Yanming¹

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2 Shenyang Shuangding Pharmaceutical Co., Ltd., Shenyang 110179, China)

Abstract In order to ensure safety and efficacy of Yueanxin® Kudiezi Injection (referred to as KDI) we launched a comprehensive research ranging from production, quality control, pharmacology, to post-market safety evaluation etc. The results showed KDI was strictly QC'ed from GAP to the production process. No adverse reaction was shown in acute toxicity test, long-term toxicity test, and phase III clinical study for treatment of coronary heart disease and cerebral thrombosis; KDI was approved to be effective and safe in a randomized, double-blind, positive controlled, multi center clinical trials for treatment of coronary disease angina pectoris (blood stasis syndrome) and stroke (cerebral infarction); 691 cases reported in SRS, PRR method and BCPNN method displayed, headache is warning signal of ADR; Our research results provided safety information of KDI for clinical use, scientific research and production.

Key Words Yueanxin® Kudiezi Injection; safety; post-marketing evaluation

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.003

悦安欣®苦碟子注射液(以下简称苦碟子注射液)是抱茎苦蕒菜中提取有效成分制成的灭菌水溶液(批准文号:国药准字 Z20025449),主要活性成分是总黄酮和腺苷。具有活血止痛、清热祛瘀的功效。用于瘀血闭阻的胸痹,证见:胸闷、心痛,口苦,舌暗红或存瘀斑等。适用于冠心病、心绞痛见上述病状者。亦可用于脑梗死者。为全面评价苦碟子注射液的安全性,本文主要依据2010年国家食品药品监督管理局印发的《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等7个技术指导原则》^[1],对苦碟子注射液的上市后研究开展系统梳理,包括生产工艺、质量控制、药理毒理、上市后临

床研究、前瞻性的临床安全性医院集中监测、基于国家药品不良反应(ADR)监测中心提供的自发呈报系统ADR数据分析、文献研究等多方面。集成形成安全性证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

1 药品质量控制

1.1 原药材质量控制 苦碟子注射液所用的原料抱茎苦蕒菜为野生药材,目前企业对药物生长的环境生态状况及生物种群落状况进行考察,确定了药材的采收基地,同时明确药物的固定采收期,炮制加工、储存运输等环节操作方法,建立一系列标准操作规程,各

环节均按照 GAP 的管理要求严格执行,能够保证抱茎苦蕒菜药材质量的均一稳定性,符合苦碟子生产所用原料的要求^[2]。

1.2 生产过程质量控制 生产工艺方面,对生产过程所用溶剂、吸附剂等固定来源,采用药用质量标准进行检验;增加提取各工序生产控制手段,细化工艺参数;增加了产品生产中的无菌保障措施,进行了培养基模拟灌装验证,并在生产过程中设置相关热原(细菌内毒素)、微生物负荷等监控点,以保证不同批次产品质量的稳定均一,从而提高了制剂生产工序的无菌保障水平。

2 非临床安全性研究

2009 年,辽宁省食品药品检验所(GLP)对苦碟子注射液进行了上市后药物的急性毒性、长期毒性及特殊毒理学试验研究,结果如下。

2.1 急性毒性试验 2009 年 11—12 月对苦碟子注射液进行了急性毒性试验。给药组给药 0.4 mL/10 g 小鼠体重,每天给药 3 次,相当于 120 mL/kg;对照组给同体积的氯化钠注射液。给药后连续观察 14 d。结果显示:给药后小鼠无异常反应,14 d 观察期内无死亡,进食、饮水、外观状态、活动均正常。提示本品该剂量未见毒性反应,毒性较小,提示临床用药较为安全^[3]。

2.2 长期毒性试验 2009 年 12 月至 2010 年 4 月对苦碟子注射液进行了长期毒性试验。选取大鼠作为研究对象,设定高剂量、中剂量、低剂量、对照组(溶媒)。将分组后的大鼠分别尾静脉给予苦碟子 20 mL/kg、10 mL/kg、4 mL/kg,空白对照组同法给予氯化钠注射液。连续给药 6 周。结果表明,苦碟子 4 mL/kg 以下剂量,相当于临床拟用日剂量的 6 倍,用药较为安全。考虑到苦碟子为中药静脉注射制剂,不排除临床使用时可能存在的风险,长期使用时应注意更换注射部位^[3]。

2.3 特殊毒理学试验 2009 年 11—12 月,对苦碟子注射液进行了血管刺激性试验、肌肉刺激性试验、全身主动过敏试验、溶血与凝聚试验等特殊毒理学试验,均未显示异常表现,表明其安全性良好^[3]。

2.3.1 血管刺激性试验 苦碟子注射液 0.16 mL/mL 兔耳缘静脉滴注给药,10 mL/kg,1 次/d,连续给药 5 d。结果表明:兔耳静脉给药部位正常;组织病理学检查结果:组织结构正常,血管内皮完整无受损,血管周围组织有两只水肿,无出血,无炎性细胞浸润,对兔耳缘静脉无刺激性。

2.3.2 肌肉刺激性试验 苦碟子注射液 0.16 mL/mL 兔股四头肌注射给药,1 mL/侧。结果表明:肉眼观察给药组肌肉未见明显刺激性;组织病理学检查显示对

照组、给药组股四头肌横纹清晰,细胞核位于肌纤维周边,肌间无出血、无水肿、无炎性细胞浸润、无坏死等病变,对兔股四头肌未见病理性改变。

2.3.3 全身主动过敏试验 苦碟子高剂量致敏液 4.17 mL/kg,静脉注射激发剂量 8.34 mL/kg(原液)、低剂量致敏液 0.667 mL/kg,静脉注射激发剂量 1.33 mL/kg(浓度为 0.16 mL/mL)分别隔日腹腔致敏 1 次,0.5 mL/只,连续 5 次,并于末次致敏后第 12 天,各组分别静脉注射相应浓度的苦碟子注射液 1 mL/只。显示高、低剂量组均未见过敏反应。

2.3.4 溶血与凝聚试验 采用常规体外试管法(肉眼观察法),将 0.16 mL/mL 苦碟子与 2% 红细胞混悬液混匀,3 h 内未见溶血与凝聚现象。

2.4 药理学研究

2.4.1 对心血管系统的作用 周晓棉等^[4]采用异丙肾上腺素、垂体后叶素造成大鼠心肌缺血模型及结扎冠脉造成麻醉犬心肌缺血模型考察苦碟子注射液对心肌缺血的保护作用。结果苦碟子注射液可显著改善心肌缺血;明显降低冠脉结扎犬的心肌梗死面积,降低血清中乳酸脱氢酶、肌酸激酶活性;对犬心外膜电图 S-T 段改变也有显著改善作用。翟玉荣等^[5]观察苦碟子总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用显示,苦碟子总黄酮可使缺血/再灌注损伤的 MIS 明显缩小,并同时降低心肌三酶活性,提示其对心肌缺血具有明显保护作用;其作用机理可能通过增强机体对自由基的清除能力,减少脂质过氧化反应,解除冠脉痉挛,减少血小板聚集,减轻心肌梗死,发挥抗心肌缺血/再灌注损伤作用。何晓静等^[6]发现苦碟子注射液能够抑制 Wistar 大鼠垂体后叶素所致的 T 波高耸,降低异丙肾上腺素所致的 ST 段升高,降低急性缺血大鼠血清中肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶及心肌匀浆中的 MDA 的水平,升高 GSH-pX、SOD 的活力。

2.4.2 对脑血管系统的作用 苦碟子注射液对脑血管的作用主要在于扩张脑血管,降低其阻力,增加脑血流量,改善微循环。贾德武等^[7]发现苦碟子总黄酮对缺血性脑损伤有保护作用,其机制可能与抑制 iNOS 有关。白文等^[8]用苦碟子注射液对急性脑缺血大鼠脑组织苦碟子注射液对急性脑缺血大鼠脑组织 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 α (ROK α) 表达的影响,探讨解毒通络法的脑保护作用机制。崔元孝等^[9]观察苦碟子注射液对脑缺血的保护作用,结果发现与脑缺血模型组比较,阳性对照银杏组降低了小鼠的脑指数、脑内 MDA,升高了 IDH、Na⁺-K⁺-ATPase 和 Ca²⁺-ATPase 的活性,苦碟子注射液具有类似作用,不同剂量苦

碟子注射液组还缩小了试验性大鼠脑梗死范围。

2.4.3 抗凝与纤溶活性 王彩霞等^[10]采用大鼠研究了苦碟子注射液对内源性和外源性凝血途径以及纤溶系统的影响,结果表明苦碟子注射液对内源性凝血过程具有较强的抑制作用,能够增加纤溶系统的活性;与对照组相比可显著降低全血凝块重量,延长凝血时间,显著缩短优球蛋白溶解时间,显著延长血浆复钙凝血时间,离体凝血酶原时间与对照组相比无统计学意义。

2.4.4 对血管内皮素的影响 卫蓉等^[11]研究表明,苦碟子注射液具有抑制氧自由基、防治缺血再灌注损伤、扩张血管、增加心脑血管血流量、增加纤溶活性、降低心肌耗氧量、改善微循环、抑制细胞内胆固醇合成等作用,同时也可以降低血脂,抑制炎症反应,保护血管内皮功。宋光熠等^[12]观察苦碟子注射液对高同型半胱氨酸血症兔模型动脉血管内皮细胞的影响,发现苦碟子注射液对高同型半胱氨酸血症诱发的动脉粥样硬化具有预防作用,并且对其引起的血管内皮损伤有保护作用。

2.4.5 降血脂作用 赵艳威^[13]在观察苦碟子注射液对高脂血症大鼠模型的血脂代谢的影响研究中显示,给予苦碟子注射液 $10、20\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,能明显降低实验性高脂血症大鼠的三酰甘油(TG)、TC、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TXA₂及LPO的含量并明显提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、PgI₂含量及SOD活性,亦能使TC/HDL-C及LDL-C/HDL-C比值明显降低,PgI₂/TXA₂比值明显升高,且病理检查可见肝脏脂肪沉积明显减少。

3 上市前临床安全性研究

苦碟子注射液上市前的临床研究中,于1978—1984年间,先后由10余家医院对该药进行了临床安全性观察。

Ⅲ期临床研究:大连医学院附属医院、沈阳红十字会医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、沈阳242医院、沈阳204医院等单位组成临床观察协作组,按1979年全国冠心病诊断标准开展的Ⅲ期临床研究,以丹参注射液为对照药,采用双盲法平行对照观察疗效。苦碟子注射液治疗前、后进行的血脂、血象、尿常规、肝肾功能等化验检查,均未发现不良反应,表明该药毒性小,用药安全。

以沈阳204医院、沈阳242医院、哈尔滨医科大学附属第二医院神经科、锦州铁路中心医院神经科为参研医院,采用随机对照的方法,观察苦碟子注射液与陪它啉治疗脑血栓的疗效及安全性,其中治疗组149例,对照组102例。试验组全部病例均未发现明显不良反

应。

4 上市后临床研究

4.1 上市后Ⅳ期试验研究(随机对照试验) 2007年8月至2008年5月以辽宁中医药大学附属医院为牵头单位,大连市中医院、鞍山市中医院、丹东市中医药为参加单位,开展以舒血宁注射液为对照药评价苦碟子注射液治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)和中风(脑梗死)恢复期的有效性和安全性的随机、仿盲、阳性药平行对照、多中心临床试验。其中冠心病心绞痛(心血瘀阻证)共288例,中风(脑梗死)恢复期共192例。研究结果表明,苦碟子注射液对冠心病心绞痛(心血瘀阻证)及中风(脑梗死)恢复期的总有效率均明显高于对照组。且未发生明显不良反应,其临床应用的安全性和有效性均良好。

4.2 上市后临床安全性监测注册登记研究 项目来源于“重大新药创制”国家科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”(NO.2009ZX09502-030),预计2012—2015年,监测30 000例病例。2012年3月,通过了中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会的伦理审批(批件号:No.14),在国际临床试验网站ClinicalTrials.gov进行方案注册(ID:NCT01508403),目前已先后启动了上海中医药大学附属龙华医院、安徽中医药大学第一附属医院2家牵头单位的全国21家分中心的苦碟子注射液监测工作,项目实施了三级质量控制,并对牵头单位开展了两轮三级稽查^[14],目前项目正在顺利进展中。

5 自发呈报系统(SRS)数据分析

通过对2009年1月至2012年12月来源于国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(SRS)的691例苦碟子注射液药品不良反应/事件(ADR/ADE)病例报告分析,发现:“一般”ADR占98.99%，“严重”ADR占1.01%。发生ADR的患者年龄以45岁以上为主,共575例,占83.21%。本药的不良反应/事件主要累及皮肤及其附件损害、全身性损害、胃肠系统损害、呼吸系统损害等。排在前十位的ADR症状为:皮疹、头晕、寒战、瘙痒、恶心、心悸、憋气、头痛、发热、过敏样反应。对出现频次最多的10种ADR,使用PRR方法和BCPNN方法分别进行预警信号计算发现:头晕、头痛是可能的ADR预警信号。

6 医院信息系统(HIS)数据分析

利用来源于全国18家医院信息系统(Hospital Information System, HIS)数据对苦碟子注射液进行临床安全性及有效性分析,由于HIS系统提供的是包括不同生产企业所生产的苦碟子注射液,因此全部纳入分

析,分析内容主要有如下几个方面。

6.1 全人群描述分析 24 225 位使用苦碟子注射液的患者,年龄在 46~65 岁之间;男女比例较为均衡,当天使用苦碟子注射液的患者比例较多。整个数据库里出现的死亡病例为 231 例,占 1.04%。21 916 名患者,63 288 条记录中,疾病诊断排在前三位的为“高血压病”“冠心病”“脑梗死”。中医诊断表中,被诊断为“胸痹”的最多,“中风”的人数排列第四位。“胸痹”患者以“气阴两虚,并瘀”证多见,“中风病”和“眩晕”患者以“痰瘀”证多见。所有患者的“给药途径”绝大多数为静注。患者单次用药剂量分段,以 10~40 mL 为多见。患者用药疗程分段,以 1~3 d 最为多见。溶媒以 0.9% 氯化钠注射液为多见^[15-18]。

6.2 肝肾功能分析 利用倾向评分,评价使用苦碟子注射液和未使用苦碟子注射液 2 组人群之间,肝功能指标和肾功能指标之间的差异。探讨苦碟子注射液对肝肾功能影响的分析,采用 GBM 倾向性评分的方法去除混杂,通过平衡 57 个协变量后发现,使用苦碟子注射液尚未发现其对谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐、血尿素氮有显著影响。采用同样的方法分析超过说明书推荐剂量及超过一般用药疗程使用苦碟子注射液对肝肾功能影响,均为未发现其对谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血肌酐及血尿素氮异常变化有显著影响^[19]。

6.3 疑似过敏反应分析 利用描述统计和 logistic 回归,探索可疑过敏人群中,引起过敏的影响因素。采用巢式病例对照设计方法探讨苦碟子注射液可疑过敏反应影响因素分析,将使用苦碟子注射液 24 h 内停止用药,停药后使用地塞米松注射液且以后再未使用苦碟子注射液的患者判断为发生可疑过敏反应者,共 63 人,按照 1:4 比例,与可能未发生过敏反应人群进行对比,对照组共 252 人。应用卡方检验及 Logistic 回归的方法,发现使用 0.9% 氯化钠注射液者更易发生过敏反应($P < 0.001$, $P = 0.005 5$)。而维生素 C、利多卡因、呋塞米、甘露醇、泼尼松龙、人参多糖注射液、甘露聚糖肽、兰索拉唑等药物均为过敏反应发生的可疑危险因素。由于数据的局限性,进一步分析可对筛选出的可疑病例进行溯源以确认是否真实发生了过敏反应,还可针对以上危险因素开展前瞻性研究加以验证。

7 文献分析

常艳鹏等^[20]对于有关苦碟子注射液安全性文献报道经过分析后发现:临床文献中报道不良反应主要涉及到皮肤及其附件、消化系统、神经系统、循环系统、肌肉及骨骼系统、听觉功能、呼吸系统损伤及全身性反应等 8 个器官和系统的损伤表现,其中出现的严重不

良反应的表现:癫痫大发作、全身花纹水肿、抽搐。个案报道中的不良反应的表现以老年人居多,主要累及皮肤及其附件、消化系统、神经系统、循环系统、呼吸系统、全身性反应等 7 个器官和系统,共有约 32 种(类)的临床表现,主要有:发热、瘙痒、周身发抖、四肢冰冷、气促、皮疹、心悸、寒战、红斑、胸闷等。严重不良反应为过敏性休克。用药剂量及溶媒均按照说明书使用,出现不良反应的时间在 15 min 内出现的有 6 例,3 h 至 1 d 为 2 例。2~8 d 为 9 例。但需要指出的是部分文献对不良事件/反应的判断缺乏客观的依据,可能存在偏倚。

8 药品风险管理计划^[2]

生产企业对苦碟子注射液制定了一系列的风险最小化行动计划,建立风险管理部门和产品风险管理监督部门,同时成立外部、内部安全委员会,建立快速反应机制。从药物原材料开始到生产工艺到生产控制,再到辅料及包装材料的药物生产的过程进行控制,对说明书进行完善和修订,对流通及市场监管、进行主动监测、及时总结、定期回顾分析等。对药品产生的风险信号及时发现、纠正、指导生产改进和向主管部门报告药物安全信息、指导临床合理使用。建立从药材、提取物到成品中各个环节的药物含量测定、指纹图谱检查等,对产品全程加以控制。

9 小结

2010 年 10 月,国家食品药品监督管理总局印发的《中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则》,对中药注射剂的安全性评价提出了详细要求。谢雁鸣等^[21]指出通过从国外先进理念和方法,充分结合中国的实际情况,与多学科的研究人员合作,建立中药上市后再评价的规范和指南。廖星等^[22]提出了构建上市后安全性研究“证据体”的思路。

本文依据以上观点对苦碟子注射液安全性的既往研究开展全面梳理,从生产源头的质控,到上市前的系列毒理和药理实验,上市后的大样本临床研究和安全监测研究,以及来自医院信息系统电子数据分析和国家 ADR 中心自发呈报数据分析,这些已经完成的以及正在进行的研究,为苦碟子注射液上市后安全性评价集成形成安全性证据系列,为临床、科研、生产企业提供可靠的安全用药依据。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知[Z]. 国食药监办[2010]395 号, 2010.

措施。1) 患者教育,例如患者的知情同意;2) 医务工作者培训,例如通过测试或其他方法反映医师的知识和理解力;3) 医生、药店和患者的注册登记;4) 控制单一处方剂量或处方量;5) 设计特殊产品包装来促进药品的安全使用;6) 其他的有效方法,如处方的不干胶说明、医师能力的证明等。

4.3.4 限制药品使用 对于特殊患者群体或者在特殊情况下,药品有显著的、无可替代的疗效,但是也具有不同一般的重大风险,如无法治愈的残疾或死亡等;同时,已经采取的上述风险最小化措施均不足以实现药品风险最小化,这时应当限制药品使用。1) 用药人群限制,明确各种限制条件;2) 建立用药登记制度;3) 增加用药患者使用过程中的生物指标监测等。

4.4 风险最小化行动计划的后效评估 在制定风险最小化行动计划时,应当针对每一个突出安全性问题的风险最小化措施,制定评估计划,并在风险最小化行动计划实施一段时间后,进行后效评估。风险最小化措施后效评估计划应当根据品种以及风险的具体情况而定,主要为考察是否实现了药品风险最小化行动的目标。

5 小结

中药注射剂的风险管理是生产企业,临床医疗机

构和监管部门都要面临的挑战,总体思路应该综合科学性、管理要求(包括相关法规和技术指导原则)并结合国情来全面考虑。把握指导原则的基本要求和思路,并结合品种特点具体问题具体分析,从而达到风险最小化的目的。

参考文献

- [1] 赵新先. 中药注射剂学[M]. 广州: 广东科技出版社, 2000: 1.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2013 年)[Z]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/99794.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知[Z]. 国食药监办[2010]395 号, 2010.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[Z]. 卫生部令第 81 号, 2011.
- [5] 武志昂, 毕开顺. 药品风险管理之风险的起因分析——关于药品天然风险[J]. 中国处方药, 2008, 7(1): 5-7.
- [6] 窦辉, 付铁军, 张帆, 等. 黄芪注射液的化学成分[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(6): 14-17.
- [7] 边博洋, 常峰, 邵蓉. 美国药品安全风险最终指南对我国药品安全风险管理的启示[J]. 中国药事, 2007, 21(12): 956-960.
- [8] 魏晶, 潘卫三, 杨悦. 药品风险管理手段在阿洛司琼案例中的应用[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(13): 1190-1193.
- [9] 王永炎, 谢雁鸣. 中药上市后临床再评价设计方法与实施[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 432.
- [10] (2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)
- [11] (上接第 1123 页)
- [2] 王永炎, 杜晓曦, 谢雁鸣. 中药注射剂临床安全性评价技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 487.
- [3] 李志强, 詹军, 常艳鹏, 等. 苦碟子注射液安全性再评价中的急毒及长毒研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2828-2830.
- [4] 周晓棉, 金文淑, 曹春阳, 等. 苦碟子注射液对急性心肌梗死的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(1): 122-124.
- [5] 翟玉荣, 于小凤, 曲绍春, 等. 苦碟子总黄酮对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2): 276-277.
- [6] 何晓静, 王彩霞, 曹水娟, 等. 苦碟子对急性心肌梗死的保护作用[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(5): 555-562.
- [7] 贾德武, 罗胜男, 叶寿山, 等. 苦碟子总黄酮对脑缺血性损伤保护作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(6): 616-620.
- [8] 白文, 杨嘉颐. 苦碟子注射液对急性脑缺血大鼠脑组织 ROK α 表达的影响[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(2): 79.
- [9] 崔元孝, 冯肖亚. 苦碟子注射液对脑缺血的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(12): 851-853.
- [10] 王彩霞, 何晓静, 刘玉兰. 注射用苦碟子的抗凝与纤溶活性[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(6): 441-443.
- [11] 卫蓉, 张雅丽, 齐敏友. 等. 苦碟子注射液对血瘀证动物模型血液流变学及血管内皮素的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2002, 24(2): 57-58.
- [12] 宋光熠, 张建军, 李屹, 等. 苦碟子对高同型半胱氨酸血症血管内皮的保护作用[J]. 辽宁医学杂志, 2008, 22(1): 25-26.
- [13] 赵艳威. 苦碟子皂苷对大鼠实验性高脂血症的保护作用[D]. 长春: 吉林大学, 2003.
- [14] 姜俊杰, 谢雁鸣. 建立中药注射剂医院集中监测质量控制体系初探[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2689-2691.
- [15] 廖星, 曾宪斌, 谢雁鸣, 等. 基于苦碟子注射液 HIS 数据临床实效研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2723-2726.
- [16] 廖星, 曾宪斌, 谢雁鸣, 等. 运用倾向性评分方法探索真实世界苦碟子注射液治疗冠心病的疗效[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3172-3179.
- [17] 廖星, 曾宪斌, 谢雁鸣, 等. 回顾分析真实世界中苦碟子注射液治疗冠心病和脑梗死的联合用药[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3110-3115.
- [18] 常艳鹏, 李霖, 谢雁鸣, 等. 苦碟子注射液治疗脑梗死疗效的实效研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3155-3160.
- [19] 廖星, 张辉, 谢雁鸣, 等. 真实世界中苦碟子注射液不同疗程对肝肾功能指标变化影响的分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3084-3091.
- [20] 常艳鹏, 谢雁鸣. 基于文献的苦碟子注射液(苦碟子)安全性分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2800-2803.
- [21] (2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)