

舒血宁注射液安全性研究及其药品风险最小化 行动计划的制定

杨 薇 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 目的:系统梳理杏雪®舒血宁注射液药品生产、临床前安全性研究、药品上市后安全性研究,为完善风险管理计划,保证百姓安全用药提供依据。方法:在原药材选择及生产全过程采取严格质量控制标准的基础上,对杏雪®舒血宁注射液的毒理学研究、安全性文献进行梳理,对药品上市后的自发呈报系统(SRS)的药品不良反应(ADR)数据分析、医院信息系统(HIS)数据临床用药特征分析、大规模前瞻性安全性监测研究等多项安全性研究结果进行梳理与汇总,以及简要介绍药品风险管理计划的制定与实施。结果:药品上市后随机对照试验中未发现对脏器及血液系统有影响;文献个案报道及SRS研究中提示患者有皮疹、瘙痒、头晕、呕吐、静脉炎等ADR表现;HIS数据分析显示舒血宁注射液(含其他品种数据)与血尿素氮(BUN)的异常变化可能有关,但还需进一步验证,对疑似过敏反应病例研究发现有过敏史者使用舒血宁注射液更易发生过敏反应($P < 0.001$);前瞻性的安全性主动监测研究正在进行中,最终将获得药品ADR发生率及影响因素。结论:杏雪®舒血宁注射液药品质量可靠,在药品风险管理下可安全有效的应用于临床。

关键词 杏雪®舒血宁注射液;中成药;质量控制;安全性研究;真实世界;药品风险最小化行动计划

Safety Researches and Risk Minimization Action Plan of Shuxuening Injection

Yang Wei, Xie Yanming

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

Abstract Objective: To ensure drug safety of Xingxue® Shuxuening injection by optimizing the risk management plan based on the drug's manufacture, preclinical safety and post-marketing safety researches. **Methods:** strict quality control was applied to original medicinal materials selection and production, conducted toxicology and safety research on Xingxue® Shuxuening injection, analyzed adverse drug reaction (ADR) data collected from spontaneous reporting system (SRS), clinical drug administration data from hospital information system (HIS), large-scale prospective clinical safety research, briefly introduced drug risk management plan and implementation. **Results:** The post-marketing randomized controlled trials did not have ADR related to organs and blood system reported; published study reports and SRS suggested the drug may cause skin rashes, itching, dizziness, vomiting, phlebitis, etc; HIS data showed that Shuxuening injection (including other varieties of data) and blood urea nitrogen (BUN) changes may be co-related which still need further validation. Moreover, patients who has allergies history were more likely to have allergic reaction after taken Shuxuening injection ($P < 0.001$); an ongoing proactive safety research will eventually reveal ADR occurrence and influencing factors. **Conclusion:** Xingxue® Shuxuening injection can be safely applied in clinical under proper drug risk management.

Key Words Xingxue® Shuxuening injection; Chinese patent medicine; Quality control; Safety studies; real world; Drug risk minimization action plans

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.005

舒血宁注射液是由银杏叶提取物制成的临床常用中药注射剂,其主要成分含量为总黄酮醇苷 0.84 mg/mL 和银杏内酯 0.14 mg/mL。舒血宁注射液具有扩张血管,改善微循环的作用,用于缺血性心脑血管疾病,如冠心病,心绞痛,脑栓塞,脑血管痉挛等。由于舒血宁注射液临床用量较大,其安全性问题受到医生及

患者的极大关注。据中国医疗保险研究会的调查显示^[1],银杏叶提取物注射制剂在 2010 年累计费用排名居首位,其治疗疾病达 145 种,其中明显超过说明书使用范围的疾病近 37%,肾衰竭等明确慎用的疾病也应用了该药物,存在极大的安全隐患。目前我国共有 9 家药品企业在生产舒血宁注射液,杏雪®舒血宁注射液

基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(编号:2009ZX09502030);中国中医科学院科技创新团队建设项目(编号:PY1303);中国中医科学院博士研究生创新人才培养基金项目资助

作者简介:杨薇,博士研究生,研究方向为中医临床评价方法学, E-mail: ywonline@163.com

通信作者:谢雁鸣,研究员,研究方向为中医临床评价方法学, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: dataming5288@163.com

在临床使用中占据较大比例。本研究以杏雪®舒血宁注射液为例,系统梳理其毒理学研究、安全性文献,自发呈报系统(Spontaneous Reporting System, SRS)的药品不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)数据分析、医院信息系统(Hospital Information System, HIS)数据临床用药特征分析、大规模前瞻性安全性监测研究等多项安全性研究内容,为企业制定药品风险管理计划提供依据。

1 药品质量控制

1.1 原药材质量控制 杏雪®舒血宁注射液的原药材为银杏叶,是银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的干燥叶片。为保证药品生产质量,药品生产企业从原药材产地、田间管理、树龄、采收期、晾晒、包装、运输、在库养护等方面进行了全方位考察,最终固定了银杏叶药材的产地、采收期、树龄和加工晾晒方式,制定了从银杏叶种植、采收直到在库养护的一套完整的标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP)文件,各环节均按照《中药材生产质量管理认证管理办法(试行)》(简称中药材 GAP)的要求严格执行,从源头上保证了成品的安全性、有效性、均一性。

1.2 生产过程质量控制 杏雪®舒血宁注射液通过了 2010 版国家食品药品监督管理局(SFDA)《药品 GMP 认证审查公告》(第 210 号)^[2],在药品生产全过程实施了严格的质量控制,高智能集成的厂房、设施及生产设备确保了每批产品质量稳定、可控、安全、有效。药品生产企业采用大孔树脂吸附技术,精确、连续的检测、分析、操作,严格按工艺参数实施控制,实现全过程的实时质量监控,使物料控制更为准确,消除了人工操作的系统误差,有效提高产品质量和生产效率,降低了药品批次之间的差异性,生产全过程均为人机分离,避免污染。

杏雪®舒血宁注射液成品质量均一,该药品总固体中成分结构明确者达 60% 以上,80% 以上成分可测,在明确结构的成分中,90% 以上可以在指纹图谱中被指认,利用高效液相色谱法对银杏叶、银杏叶提取液、成品中黄酮类及内酯类成分进行指纹图谱研究,分别建立了相应的内控标准,可达到国家食品药品监督管理局(CFDA)《中药、天然药物注射剂基本技术要求》^[3]的相关要求。

2 毒理学研究

杏雪®舒血宁注射液溶血性试验发现,当药品浓度为 0.02 mL/mL 时,家兔红细胞未出现溶血及凝聚作用;过敏性试验显示,以杏雪®舒血宁注射液稀释液,对豚鼠隔日腹腔注射 0.5 mL/只,连续注射 3 次,在第 1

次腹腔注射后第 14 天及第 21 天耳静脉注射 1.0 mL/只,豚鼠均未见过敏症状发生,表明杏雪®舒血宁注射液在本试验条件下不引起豚鼠产生过敏发应;血管刺激性试验显示,以杏雪®舒血宁注射液 0.02 mL/mL 给予家兔耳缘静脉注射时,无局部刺激作用;肌肉刺激试验提示,向家兔股四头肌注射杏雪®舒血宁注射液,未见刺激作用。通过以上系列安全性试验表明杏雪®舒血宁注射液安全性良好。

3 安全性文献分析

以“舒血宁”为检索词,检索中国生物医学文献服务系统(中文库)、万方数据资源库群、CNKI 中国期刊全文数据库和 VIP 医药资源信息系统中 2013 年 1 月 11 日以前的全部文献,共纳入 37 篇文献为舒血宁注射液的 ADR 个案报道文献,共记载 50 个案例,其中杏雪®舒血宁注射液的安全性文献仅为 5 篇(7 个病例)。

最早的 ADR 报道出现在 2006 年,分别来自于国内的 17 家三级医院和 16 家二级医院。病例中 51 ~ 60 岁的患者 ADR 发生最多,共 17 例(占 34.89%),单次药物使用剂量最大为 20 mL,70% 的患者溶媒为 5% 葡萄糖 250 mL,24% 患者使用 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 作为溶媒,34% 的患者记录了滴速,均在 40 ~ 50 滴/min。标明合并用药的 10 例,多为降血糖、降血压、抗血小板、扩冠等缺血性心脑血管疾病的常见药,也有少许抗菌、抗病毒药物。50 例舒血宁注射液 ADR 个案中无死亡病例,其中 10 例为严重不良反应,包括 7 例过敏性休克和 3 例严重过敏样反应。ADR 共有累及 7 个系统/器官的 49 种临床表现,以全身性损害、皮肤、黏膜损害和呼吸系统损害为主要临床表现,ADR 发生时间最早于用药 1 min 后发生,最晚出现在连续用药的第 11 天,经分析,70% 的 ADR 发生在用药 1 h 之内。50 位患者于 ADR 表现后都立即停止输液,采取抗过敏、抗休克等对症治疗,症状缓解或消失,持续时间最长为 15 d,最短为 10 min^[3]。

通过文献分析发现,舒血宁注射液 ADR 病例主要为过敏反应,并且有过敏性休克等严重 ADR 发生,ADR 发生时间多在用药当天发生,未发现该药品 ADR 的发生与溶媒及用药剂量、滴速有显著关系。

4 自发呈报系统(SRS)数据分析

通过对来源于国家药品不良反应监测中心 2005 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日使用舒血宁注射液(所有品种)后发生 ADR 的报告进行分析,其中严重 ADR 占 3.93%。通过分析发现,ADR 上报数量随药品销售量增加而增多,发生 ADR 的患者年龄以 60 ~ 74 岁为最多,96.45% 患者单次用药剂量符合药品说明

书,63.23%的患者 ADR 发生于用药当天。ADR 表现前 10 位者分别为皮疹、瘙痒、憋气、心悸、头晕、寒战、过敏样反应、恶心、静脉炎,损害涉及的系统主要为全身性损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害等,采用报告率比例法(Proportional Reporting Ratio, PRR)^[4]及贝叶斯置信传播神经网络法(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)^[5]对以上 10 种 ADR 信号进行分析,并应用 Generalized Boosted Models (GBM)倾向评分加权法^[6]对混杂因素进行控制后,PRR 探测到的 ADR 信号为头晕、静脉炎和呕吐,BCPNN 方法探测到的信号为静脉炎^[7]。

通过对 ADR 结果的分析,ADR 产生的原因可能如下:杏雪®舒血宁注射液引起头晕的原因暂不清楚,可能由于其选择性扩张脑血管,显著增加脑血流,降低血管阻力,所以患者应该减慢注射速度以减轻头晕的发生^[8]。静脉炎的发生可能由于局部药物浓度过高有关,药物直接作用于血管壁或抑制血小板活化因子有关,因此建议注射杏雪®舒血宁注射液应该按照药品说明书规定的浓度配置,同时不要注射过快^[9-10]。呕吐的机制现在仍不十分明确,我们考虑可能由于杏雪®舒血宁注射液中含有内酯和生物碱导致。因此患者使用该药物时避免注射过快,减慢输注速度以减少胃肠道反应。这些数据为杏雪®舒血宁注射液临床用药 ADR 研究提供依据,为其进行风险管理提供指导。

5 医院信息系统(HIS)数据分析

以全国 20 家 HIS 数据中使用舒血宁注射液(所有品种)的患者信息作为分析数据来源,对舒血宁注射液进行临床安全性分析。

全国 20 家三甲综合医院使用舒血宁注射液的共 48 445 例住院患者信息,用药患者多为 45 岁以上的中老年人,占 79.24%,其中 65 岁以上老年人占 42.48%;多为体力劳动者,舒血宁注射液说明书中指出其具有扩张血管,改善微循环的作用,可用于治疗缺血性心脑血管疾病,冠心病,心绞痛,脑栓塞,脑血管痉挛等。通过对舒血宁注射液临床用药人群进行分析,其用于治疗冠心病者(中医为胸痹),占 14.80%、脑梗死(中医诊断为中风),占 14.57%,但西医诊断符合药品说明书者占 29.49%,其他用于高血压病(18.23%)、糖尿病(11.20%)等疾病的治疗;用法以静脉注射为主,单次用药剂量最多为 15~20 mL,占总人数的 52.18%,超过 20 mL 剂量使用者占 31.97%;用药疗程多为 3~7 d,占 31.85%;溶媒使用符合说明书者为 34.00%,临床治疗冠心病、脑梗死时使用多与阿司匹林合并使用^[11]。

5.1 舒血宁疑似过敏反应影响因素分析 依据处方序列设计思路探讨舒血宁注射液疑似过敏反应影响因素分析,将使用舒血宁注射液 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舒血宁注射液的患者判断为发生疑似过敏反应者,共 98 人作为病例组,按照巢式病例对照设计方法按照 1:4 比例,与可能未发生过敏反应人群进行对比,对照组共 392 人^[12]。应用 Logistic 回归的方法,发现有过敏史者更易发生过敏反应($P < 0.001$),使用多巴胺(OR 值 11.352)、门冬氨酸钾镁(OR 值 14.518)、利多卡因(OR 值 5.897)、维生素 B₆(OR 值 4.910)、奥美拉唑(OR 值 8.725)、维生素 B₁₂(OR 值 6.793)药物均为过敏反应发生的疑似危险因素。由于数据的局限性,进一步分析可对筛选出的疑似病例进行溯源以确认是否真实发生了过敏反应,针对以上危险因素重点开展前瞻性研究加以验证。

5.2 舒血宁注射对肝肾功能异常变化的影响 本研究另一项安全性分析内容是探讨舒血宁注射液(所有品种)对肝肾功能影响,选择 18~80 岁的患者为研究对象,以谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)是否发生异常变化作为肝肾功能变化的结局指标,将 ALT 与 AST 检测值高于正常范围上限的 200%,Scr 和 BUN 检测值高于正常范围上限的 20% 定义为异常变化,将用药前后检测指标的变化分为“发生异常变化”和“未发生异常变化”两种情况,比较使用舒血宁注射液的患者与未使用舒血宁注射液的患者进行对比,采用 GBM 倾向性评分的方法分析舒血宁注射液对肝肾功能的影响。通过倾向性评分法使 2 组协变量分布近似均衡后发现,使用舒血宁注射液可能导致患者 BUN 升高,但发现其对 ALT、AST 及 Scr 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(14 d)使用舒血宁注射液对肝肾功能是否有损害作用,基于现有数据未发现对以上 4 个指标有显著影响^[13]。

6 上市后前瞻性临床安全性研究

6.1 上市后再评价随机对照试验 2003—2005 年期间,药品生产企业开展了杏雪®舒血宁注射液治疗中风恢复期(气虚血瘀证)、胸痹(气虚血瘀证)的有效性和安全性再评价随机对照试验,共纳入患者 359 例,无不良事件发生。对心、肝、肾功能及血液指标无明显不良影响。

6.2 上市后临床安全性监测注册登记研究 通过文献及 SRS 分析,可了解舒血宁注射液目前的 ADR 发生情况,但是由于文献 ADR 个案报道数量少,而 SRS 虽

然具有监测范围大,监测时间长的优点,但是也存在迟报、漏报、瞒报、误报、谎报及报告质量不高的问题^[14],而且其只记录了发生 ADR 的患者,而没有记录使用舒血宁注射液未发生 ADR 的患者,即只有分子而没有分母,无法计算 ADR 发生率,因此采取前瞻性的注册登记研究非常适宜^[15],“中药上市后临床安全性监测注册登记研究”^[16-18]即为典型研究范例。根据“三例原则”收集 30 000 例病例^[19],可系统性收集使用药品临床使用信息及安全性信息,计算 ADR 的发生率并研究影响因素,是舒血宁注射液进行临床安全性研究的重要环节,也是建立舒血宁注射液安全性证据体的关键步骤。

7 药品风险管理计划

2011 年 11 月,CFDA 公布的《食品药品监管总局办公厅关于修订杏雪®舒血宁注射液说明书的通知》(食药监办药化管[2013]106 号)中^[20],明确提出杏雪®舒血宁注射液说明书不良反应项应当包括:1)过敏反应:潮红、皮疹、瘙痒、荨麻疹、过敏性皮炎、血管神经性水肿、喉头水肿、呼吸困难、哮喘、憋气、心悸、发绀、血压下降、过敏性休克等。2)全身性损害:寒战、高热、发热、疼痛、多汗、过敏性紫癜、昏迷等。3)呼吸系统:呼吸急促、咳嗽等。4)心脑血管系统:心悸、胸闷、心率加快、血压升高等。与其他抗血小板或抗凝药合用时,有颅内出血的病例报告。5)消化系统:口干、食欲减退、恶心、呕吐、胃肠道不适、腹胀、腹痛、腹泻、便秘,肝脏生化指标异常(如转氨酶上升)等,有消化道出血病例报告。6)皮肤及其附件:皮下出血点及瘀斑等。7)精神及神经系统:头晕、头痛、抽搐、震颤、失眠等。8)其他:静脉炎、眼内出血、血尿等。此为该药品风险最小化行动计划实施的一部分。

杏雪®舒血宁注射液目前已经制定了一系列药品风险最小化行动计划,包括成立中药注射剂安全性再评价研究专项工作组,成立药品安全工作小组,负责药品风险的识别、评估和管理,建立预警机制,包括生产的过程控制、对流通及市场监管、主动收集信息、及时报告、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。委托国内知名院校和研究机构对舒血宁注射液的物质基础、毒理学、药效学及临床等方面的研究。建立从药材、提取物到成品中的各个环节的指纹图谱,进行相关性分析,产品全程加以控制并定期组织对风险最小化行动计划进行后效评估。

8 小结

杏雪®舒血宁注射液药品生产质量较好,临床前研

究显示该注射剂毒性较低,通过文献分析,了解到舒血宁注射液不良反应以全身性及皮肤、黏膜损害为主,严重不良反应均为过敏反应,且 ADR 出现时间多于用药 1 h 内发生;SRS 数据分析显示,位于前 10 位的 ADR 多为皮疹、瘙痒、寒战、过敏样反应等与过敏反应有关的表现,与文献研究结果相一致;进一步采用处方序列设计对电子医疗病例数据库中可能发生过敏反应的患者进行识别,对可能造成患者过敏反应的因素进行判断,发现有过敏史的患者更易发生过敏反应,同时分析了其对肝肾功能影响的可能性,发现该药物可能与 BUN 异常变化有关;在以上文献分析及回顾性分析基础上,有针对性的开展前瞻性的注册登记研究,搜集多种 ADR 反应及影响因素,为舒血宁注射液的安全性研究提供真实、准确、详实的证据。以上几项研究紧紧围绕舒血宁注射液这一主线,从不同角度有侧重性的对舒血宁注射液安全性问题进行研究,研究系统且具有层次性,企业针对以上问题完善风险管理计划^[21],此项研究还为国家政策决策提供支持材料,为指导百姓安全用药提供重要的保障与指导。

参考文献

- [1]熊先军,李静湖,张杰,等.全国城镇基本医疗保险参保住院患者药品、医疗器械和诊疗项目利用情况调查[J].中国医疗保险,2012(7):34-39.
- [2]国家食品药品监督管理局.药品 GMP 认证审查公告(第 210 号)[Z].2010(2010-03-26).http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0089/47384.html. Therapeutics,2001,23(9):1478.
- [3]艾青华,魏戎,谢雁鸣,等.舒血宁注射液 ADR 个案报道文献计量分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3190-3194.
- [4]Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. Pharmacoepidemiol Drug Safety,2001,10(6):483-486.
- [5]Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database[J]. Clinical Therapeutics,2001,23(9):1478-1491.
- [6]Zhou X H, Yang W. Design and analysis of post-marketing research[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,2013,19(7):488-493.
- [7]杨薇,向永洋,谢雁鸣,等.杏雪®舒血宁注射液临床不良反应特征及预警信号探测研究[J].中国中药杂志,2013,38(18):3013-3018.
- [8]韩洁,尹晖明,韩玲梓.银杏叶提取物药理研究及其临床应用[J].华北煤炭医学院学报,2008(3):328-330.
- [9]丁小丽,雷招宝.银杏叶提取物注射液致静脉炎 1 例[J].中国药物警戒,2010(4):254.
- [10]王虎军,李燕红.银杏叶提取物注射液致血管红肿[J].药物不良反应杂志,2003(1):54.
- [11]杨薇,尤丽,谢雁鸣,等.基于真实世界数据的舒血宁注射液临床用药分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3150-3154.

(下接第 1136 页)

- 中监测网络的思考[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2692-2694.
- [4] 魏戌, 谢雁鸣. 中药注射剂不良反应的影响因素与发生机制分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2748-2751.
- [5] 杨伟, 王连心, 谢雁鸣, 等. 10029 例感染性疾病患者常用中药注射剂安全性医院集中监测分析[J]. 中医杂志, 2014, 55(8): 666-669.
- [6] 廖星, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 将注册登记研究引入到中医药上市后再评价研究领域的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 6-11.
- [7] 付莹坤, 谢雁鸣. 比较效益研究对中医临床研究的启示[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 37(2): 3-5.
- [8] 郭新娥, 赵玉斌, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂医院集中监测“三位一体”模式的建立[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2974-2978.
- [9] 王连心, 唐浩, 谢雁鸣, 等. 巢式病例对照研究在 HIS 真实世界参麦注射液疑似过敏因素分析中的应用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3019-3023.
- [10] 谢雁鸣, 赵玉斌, 姜俊杰, 等. 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(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2933-2936.
- [11] 田峰, 廖星, 谢雁鸣. 欧盟《药物流行病学研究方法学标准指导手册》译介[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2949-2957.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理局安监司关于征求《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)》意见的函[Z]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/79321.html>. 2013-03-25.
- [13] 谢雁鸣, 魏戌. 中药上市后安全性及有效性再评价临床试验设计要求[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2768-2770.
- [14] 张德政, 陈方明, 谢雁鸣. 中药上市后临床再评价公共服务产品平台的构建[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2891-2892.
- [15] 孙塑伦, 翁维良, 杨龙会. 中医临床研究实施过程质控与管理[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 18-31.
- [16] 中药注射剂上市后临床安全性评价技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 98-116.
- [17] 赵玉斌, 肖颖, 谢雁鸣, 等. 清开灵注射液过敏反应患者血清免疫毒理学指标变化规律的巢式病例对照研究[J]. 中成药, 2011, 33(5): 746-751.
- [18] 王志飞, 张德政, 谢雁鸣. 条形码在中药注射剂安全性监测中的应用探索[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2705-2706.
- [19] 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2919-2924.
- [20] 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.
- [21] 张雯, 谢雁鸣, 宇文文. 中药上市后再评价技术规范制定的必要性及其形成方法研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2943-2948.
- [22] 周仲瑛. 中医内科学(供中医类专业用)[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 63-119.
- [23] 陆再英. 内科学(供基础、临床、预防、口腔医学类专用)[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 11-150.
- [24] Xie Y, Tian F. Regulations and guidelines should be strengthened urgently for re-evaluation on post-marketing medicines in China[J]. Chinese journal of integrative medicine, 2013, 19(7): 483-487.
- [25] 赵玉斌, 郝哲, 谢雁鸣, 等. 多功能快速过敏皮试仪应用于药物过敏检测的临床效果评价[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3028-3030.
- [26] 李连达, 李贻奎, 孙伟伟. 正确认识中药注射剂[J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 1033-1034.
- (2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 1131 页)

- [12] 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.
- [13] 杨薇, 李霖, 谢雁鸣, 等. 舒血宁注射液临床应用剂量对肝功能影响的临床实效研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3076-3083.
- [14] 李文武, 刘超, 李学林, 等. 浅谈我国药品不良反应监测自愿报告系统[J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(1): 50.
- [15] 杨薇, 谢雁鸣. 美国 AHRQ《评估患者结局的注册登记指南(第 2 版)》解读[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2958-2962.
- [16] 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): 2683-2685.
- [17] Liao X, Xie Y M, Yang W, et al. [The significance of introducing registry study in the post-marketing safety research for Chinese medicine and pharmacy][J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2014, 34(3): 261-266.
- [18] 廖星, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 将注册登记研究引入到中医药上市后再评价研究领域的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3): 6-11.
- [19] Brian L. Strom, Stephen E. Kimmel 著. 药物流行病学教程[M]. 曾繁典, 施倡元, 詹思延译. 2008: John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd: 28.
- [20] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局办公厅关于修订杏雪®舒血宁注射液说明书的通知[Z]. 2013(2013-11-04). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/94122.html>.
- [21] 黎元元, 谢雁鸣. FDA 风险控制计划指南及其对我国中药上市后风险管理的启示[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2825-2827.
- (2014-08-06 收稿 责任编辑: 洪志强)