

主动监测在中药注射剂上市后临床安全性评价的应用及范例

王连心¹ 谢雁鸣¹ 常艳鹏^{1,2} 易丹辉³

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700; 2 沈阳市骨科医院,沈阳,110044; 3 中国人民大学,北京,100872)

摘要 目的:以三种清热解毒类中药注射剂为例,为其上市后临床安全性评价及方法学研究提供范例。方法:基于前瞻性、多中心、大样本主动监测嵌套巢式病例对照设计的方法,监测使用三种中药注射剂的患者,探索不良反应发生率、发生特征及过敏反应可能的影响因素。结果:监测 10 029 例患者,共发生 26 例 ADR,包括 5 例过敏反应,经过人体免疫毒理学指标检测,患者的 IgE 皆有所升高。结论:基于监测数据计算总体 ADR 发生率为 0.26%,属于偶见(0.1%~1%),过敏反应可能由 IgE 介导,这也为此类问题的研究探索了方法学范式。

关键词 中药注射剂;安全性;主动监测;巢式病例对照;真实世界

Clinical Application and Example of Active Post-marketing Safety Surveillance of Traditional Chinese Medicine

Wang Lianxin¹, Xie Yanming¹, Chang Yanpeng^{1,2}, Yi Danhui³

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

2 Shenyang Orthopaedic Hospital, Shenyang 110044, China; 3 Renmin University of China, Beijing 100872, China)

Abstract Objective: To explore and evaluate the post-marketing safety evaluation methods with the example of three heat-clearing and detoxifying injections of traditional Chinese medicine. **Methods:** We monitored patients taken the above injections based on active surveillance methods. It is a prospective, multi-center, large sample and nested case-controlled design, to investigate the incidence, characteristics and influencing factors of adverse reaction (ADR). **Results:** Among 10,029 patients monitored, 26 patients had ADR, 5 of them experienced allergic reactions. IgE of the 5 patients who had allergic reactions was elevated. **Conclusion:** The overall ADR incidence rate is 0.26% (0.1% ~ 1%) and allergic reactions are probably mediated by IgE.

Key Words TCM injections; Safety; Active Surveillance; Nested case-control design; Real world

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.006

中药注射剂是在中医古方基础上的技术创新,已在临床中得到广泛应用,经过几十年的验证,在各种急性病、慢性病、传染病的治疗中均发挥着显著的疗效。百余种中药注射剂中,功效主治主要分为活血化瘀、益气养阴、清热解毒等种类^[1]。任何新药上市前的研究,一般具有设计相对单一、范围相对较窄、样本量相对较少、时间相对较短、人群年龄较为中青年化(一般不将老人、儿童、妊娠或哺乳期妇女纳入研究)等局限性,而往往在其上市后在广泛人群的长期使用中,安全性问题会渐渐凸显^[2]。中药注射剂更是如此,因其成分复杂、作用靶点较多、原药材批次、制备工艺和质量控制不稳定等特点,安全性问题尤为引人关注^[3]。中药注射剂的不良反应占上市后中药的绝大多数,并以过敏反应为最多^[4],引发过敏反应的因素尚在探索阶段。尤其感染性疾病常用的清热解毒类中药注射剂,一方

面可能由于其药物组成多为易引发过敏反应的“花类”,往往含有绿原酸等易致敏成分;另一方面,可能由于病毒入侵,患者机体往往处于应激状态,也较易导致过敏的发生^[5]。国家、政府主管部门对中药安全性十分重视,2011年出版的《中华人民共和国国民经济和社会发展第十二个五年规划纲要》特别指出要“加强中药资源保护、研究开发和合理利用,推进质量认证和标准建设”;2011年12月7日,国务院常务会议讨论通过了《国家药品安全规划(2011—2015年)》,提出“确保质量安全、公平可及、建立药品安全监管长效机制、深化改革、完善法制”等要求。我们进行的国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目“感染性疾病常用中药注射剂临床安全性监测及过敏反应机理研究”(200907001-5-6)旨在以几种感染性疾病常用中药注射剂为例进行临床安全性监测,获得不良反应

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目(编号:200907001-5-6);“重大新药创制”科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”(编号:2009ZX09502-030);中国中医科学院科技创新团队建设项目(编号:PY1303)

作者简介:王连心,博士,副研究员,研究方向为中药上市后临床再评价,Tel:(010)64014411-3316,E-mail:wlxing@126.com

通信作者:谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究,Tel:(010)64014411-3302,E-mail:ktzu2014@163.com

发生率、发生特征,探讨过敏反应可能的机理。

选择合适的安全性评价研究和试验设计方法是进行中药注射剂上市后临床安全性监测的关键点之一^[6]。目前,对临床真实世界的研究,已从经典的 RCT 拓展为实效研究。RCT 是确定医疗手段有效性和安全性的标准方法,但 RCT 纳入的人群、诊治条件及检测内容同临床实践差距很大,所以其结论往往不适用具有不同特征的患者;实效研究是在 RCT 基础上提供实际临床操作依据的研究,大样本主动监测为实效研究的一种方法,更接近于“实际医疗”的环境^[7]。主动监测是实效研究的方法之一,注册登记式医院集中监测是主动监测的主要方法^[8]。巢式病例对照研究(Nested Case-control Study, NCCS)是目前较为适合过敏反应机理研究的另一种药物流行病学方法,相对于对样本量与科研经费都需求较高的大规模队列研究,NCCS 将病例对照研究与队列研究相结合,在全队列内套用病例对照设计。在 NCCS 中,因为病例和对照的某些资料已经存在,一些潜在混杂因素的影响就能被减少或避免,其研究结果在阐述暴露因素与疾病联系上与全队列研究设计所能说明的问题基本一致,这也正是 NCCS 的主要特点^[9-10]。NCCS 以队列中一定时期内发生研究疾病的全部病例作为病例组,再根据病例发病时间,在研究队列的非病例中按一定比例匹配(按年龄、性别、住址、民族等)1 个或多个对照(一般为 1:4)组成对照组,然后抽取已收集到的 2 组患者相关信息和生物标本做必要的化验、整理作统计分析^[11]。因而,我们采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测这一大样本主动监测的方法,同时嵌套 NCCS,以 A、B、C 三种感染性疾病常用清热解毒类中药注射剂为范例,进行临床安全性监测及过敏反应发生机理研究,监测患者不良反应特征,获得不良反应发生率,探索不良反应可能的影响因素;同时,在患者知情、自愿的基础上,采集过敏患者与匹配患者的血液样本,进行 IgE、IgA、IgG、C3、C4、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 等过敏反应相关指标检测,研究过敏反应可能的机理,综合评判其上市后的临床安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计 参照 2013 年 3 月国家食品药品监督管理局网站上发布的《生产企业药品重点监测工作指南》^[12]中规定“主动收集重点监测药品,原则上纳入统计分析的病例数量不应少于 3 000 例,同时对收集的信息进行统计分析和评述,监测对象来自具备二级以上资质的医疗机构(如医院、社区医疗服务机构)、药店、计生站、戒毒所等相关药品使用单位,基本无条件

纳入,并为避免信息收集的偏倚,病例选取应有连续性,如收集固定医疗机构某一时间段内所有用药患者的信息。”基于此,我们进行 A、B、C 三种清热解毒类中药注射剂的监测,监测自 2012 年 9 月至 2013 年 10 月,来自全国 10 家负责医院、24 家分中心使用三种中药注射剂的患者,每个品种不少于 3 000 例,总计监测 10 000 例,只要用药即纳入,不设排除标准。

1.2 患者信息采集 以填写监测表^[13]的方式获取患者信息。根据药品使用的临床实际情况,制定《临床安全性注册登记式注册登记表》,包括《基本信息表》(简称“A 表”,包括患者基本信息、生命体征、医嘱、药物配置等情况)和《不良反应/事件报告表》(简称“B 表”,是在国家食品药品监督管理局《药品不良反应报告表》基础上制定的,并增加 ADR 发生时患者生命体征信息,以及该药品联合用药、溶媒、输液器、注射期间饮食情况等配置与注射信息)。临床监测者首先填写 A 表,如果被监测者在用药期间出现不良反应或不良事件,监测者需要另填写 B 表,以详细记录患者的临床表现及相关因素。同时,本团队建立中药注射剂监测平台^[14](<http://www.crcpm.com/>),具有快速、准确地采集患者临床用药信息的功能。

1.3 伦理学问题 注册登记式医院集中监测本身属于一项临床观察性研究,不干预临床医生对患者的诊断及用药情况,临床医生根据患者的病情制定治疗方案。并对患者的隐私进行保密。但对于需要采集血液样本的患者,需要明确告知并签署知情同意书。我们在其本人或合法代理人清醒、正常的精神状态下,详细、明确告知采血目的、用途、方式、采血量以及可能存在的风险等,不干涉患者决定,如果患者同意采血,请其仔细阅读知情同意书,签署《血样采集知情同意书》。或在有证人的情况下,将知情同意书的内容念给其听,同意后亲自签字或按手印。同时告知患者的隐私权将被严格保密,未经同意不会泄漏有关信息^[15-16]。

1.4 生物样本采集与分析

1.4.1 过敏反应判断标准 我们采用美国国立变态反应和感染性疾病研究所(NIAID)与食物过敏及急性全身过敏反应联盟(FAAN)在第 2 次专题讨论会上制定的急性全身过敏反应的诊断标准^[17],具备以下症状或之一判断为过敏反应急性发作:几分钟到几小时之内皮肤、黏膜组织,或两者同时出现异常,如全身性荨麻疹、瘙痒或潮红,嘴唇、舌体、悬雍垂肿胀;同时出现呼吸障碍、呼吸困难、哮鸣音、支气管痉挛、喘鸣、呼气峰流速(PEF)评分降低、低氧血症、血压下降或者终末

器官功能障碍症状。过敏性休克多呈闪电样发作,50%出现于给药后5 min内,10%出现于30 min内,主要表现为喉头水肿、支气管痉挛,肺水肿所引起的胸闷、气促、哮喘、呼吸困难等呼吸系统症状;以及面色苍白、冷汗、发绀、脉搏细弱、血压下降等循环系统症状(往往由于周围血管扩张导致有效循环量不足)和意识丧失、抽搐、大小便失禁等的中枢神经系统症状。器官或组织的过敏反应判断一般包括皮肤过敏反应(如瘙痒、荨麻疹、剥脱性皮炎)、呼吸道过敏反应(如哮喘)、消化系统过敏反应(如过敏性紫癜等)。

1.4.2 血样采集 采血前,采血护士要核对监测表编号及被采血人姓名、性别;然后,采血使用的医疗用品符合GB15980-1995标准,以无菌操作法进行静脉采血;采血后,将血样放置在室温中30 min以上,使血清析出;并以3 000 r/min离心5 min,并以无菌吸管将血清分别吸入冻存管保存,同时监测者填写好血清采集登记相关信息。

1.4.3 血样标识 采用条形码技术^[18],使被采血患者具有唯一的条形码标识,条形码标签为白色并全部与血清冻存管管壁牢固结合;标签材质防水、耐低温、耐磨损,标签信息通过打印或印刷产生,每份标识标签中包含被采血患者标识、标本类别标识、过敏类别标识和采集日期标识四部分,并且,标识上不显示被采血患者姓名以保护患者隐私。同时,为使发生错误的潜在危险降低到最小,负责贴签的人员皆经过充分培训与评估,并把所有标签备份存档。

1.4.4 低温储存及冷链运输 血液样本贴好标签后,立即置于-20℃或更低温度条件中,需说明的是,血样在-20℃条件时可贮存2个月,在-80℃时可贮存6个月,在液氮中可永久保存^[19]。血样入库、出库或使用标本时,由专职管理人员书面填写、记录清楚相关信息及过程。

1.4.5 血样分析 检测试剂主要厂家及批号为:白介素试剂(BD CBA Human Th1/Th2 Cytokine Kit II),厂家:Becton Dickinson公司,批号:2314785;抗人IgA抗体(山羊),厂家:德国罗氏诊断有限公司,批号:国食药监械(进)字2009第2401572号;抗人IgG抗体(山羊),厂家:德国罗氏诊断有限公司,批号:国食药监械(进)字2009第2401617号;抗人C3抗体抗体(山羊),厂家:德国罗氏诊断有限公司,批号:国食药监械(进)字2009第2400734号;抗人C4抗体(山羊),厂家:德国罗氏诊断有限公司,批号:国食药监械(进)字2009第2400863号;免疫球蛋白E检测试剂盒(电化学发光法),厂家:德国罗氏诊断有限公司,批号:

168340;TRIS缓冲液、聚乙二醇,厂家:德国罗氏诊断有限公司。检测仪器为全自动生化分析仪(ROCHE COBAS C 311),BD FACSCalibur流式细胞仪,罗氏cobas e601。对总IgE采用电化学发光法检测,IgA、IgG、C3、C4采用免疫比浊法检测,IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN-g采用流式细胞仪检测。

1.5 质量控制

1.5.1 主动监测质量控制 对于主动监测质量的控制^[20],我们采用参加医院一级检查、负责单位二级检查、高层专家三级稽查的稽查制度,进行监测质量控制。首先,参加医院自身进行针对本医院监测质量的自检,检查所有原始文件,以及安全性监测档案资料的管理、研究进度、不良反应判断等,即一级检查。进而,在参加医院自身管理(一级检查)基础上,负责医院定期对分中心进行的全面监督,以保证监测的实施遵循研究方案和各项SOP,并保证研究数据准确、完整,且能由源文件核实,即二级监督。另外,由临床医学、药理学、流行病学、循证医学、统计学等高层专家组成稽查组,每半年一次对牵头单位进行稽查,旨在评价各区域监测体系是否有效运行,即三级稽查。对于不良反应的判断,我们创建由临床医生-院不良反应判定专家委员会-高层专家组成的典型病例三级讨论模式,进行不良反应判定及可疑因素分析。

1.5.2 监测数据质量控制 因为各监测医院在数据采集时使用的标准不尽相同,因而我们对诊断信息和用药信息等进行规范化^[21]。其中,西医诊断信息参照西医第七版教材^[22]进行规范化;中医诊断及辨证信息参照新世纪第二版中医学教材^[23]进行规范化。对数据库中记录为商品名称的化学药,将其转化为化学名称,再将同种化学成分合并并转化为其治疗作用的方式进行规范;对于中成药,将同类药物成分但剂型不同者进行合并,根据其治疗作用进行规范。

1.6 统计分析 本文所涉及到的部分为利用R 2.15.3软件中的epicalc和Twang程序包,对观察到的不良反应患者特征进行描述性分析。

2 研究结果

2.1 监测结果 2012年9月至2013年10月间,监测来自全国10家负责医院、24家分中心使用三种中药注射剂的感染性疾病患者10 029例,监测人群中共有26例患者出现不良反应。我国药品不良反应自发呈报系统只提供了ADR发生的绝对数量,因而无法依此计算ADR发生率。本监测可以基于现有数据进行不良反应发生率的计算。共出现26例不良反应,依此计算ADR总体发生率为 $26/10\,029 \times 100\% = 2.59\%$,约

等于 0.26% (偶见, 0.1% ~ 1%)。其中 A 药 ADR 发生率为 $7/4\ 023 \times 100\% = 0.17\%$ (偶见, 0.1% ~ 1%); B 药 ADR 发生率为 $16/3\ 000 \times 100\% = 0.53\%$ (偶见, 0.1% ~ 1%); C 药发生率为 $3/3\ 006 \times 100\% = 0.0998\%$ (罕见, 0.01% ~ 0.1%)。

对 26 例 ADR 患者进一步分析发现, 均为首次报告, 报告类别中有 24 例患者为一般不良反应, 1 例严重不良反应, 1 例新发不良反应。患者最小年龄为 1 岁, 最大年龄为 90 岁, 平均年龄为 12.58, 以 9 岁以下婴幼儿及儿童为最多; 患者最小体重为 1 kg, 最大体重为 90 kg, 平均体重为 12.58 kg。原患疾病主要为呼吸系统为主。ADR 发生距用药时间间隔最短 0.33 h, 最长 17 h, 平均 1.29 h, 发生在用药后半小时的患者有 13 例, 占 50%。26 例 ADR 患者 ADR 的主要症状表现为腹痛 (14 人次)、腹泻 (14 人次)、恶心 (6 人次)、呕吐 (6 人次)、皮肤瘙痒 (3 人次)、呼吸困难 (2 人次)、腹胀 (2 人次)、胃脘痛 (1 人次)、发热、寒战 (1 人次)、双眼刺痛、干咳 (1 人次); 体征主要为双肺哮鸣音 (1 人次)、皮疹 (3)、高热 (4 人次)。26 例 ADR 患者中 24 例为痊愈, 2 例为好转, 对原患疾病无明显影响。联合用药及联合用药的方式方法、配置措施、注射条件等是 ADR 发生的一个重要外因^[24], 临床医生应加以重视。

2.2 过敏反应机理研究

变态反应是指机体接触某些抗原, 经过初次应答后, 再次接受到相同抗原刺激时, 发生的一种以机体生理功能紊乱或组织细胞损伤为主的特异性免疫应答, 可以分为 I 型、II 型、III 型、IV 型等四种类型。中药注射剂引起的过敏反应多为 I 型过敏反应及类过敏反应。I 型变态反应又称为过敏反应, 主要是由 IgE 介导。当过敏原首次进入机体后, 引起 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活化, 分化成熟的效应 B 细胞分泌大量的 IgE 抗体, 当抗原再次入侵致敏的机体时, 与 IgE 抗体结合, 引发一系列的免疫效应^[25]。

对 A 注射剂过敏患者及匹配患者的生物样本进行检测, 总 IgE、IgA、IgG、C3、C4、IL-2 均在正常范围内, IL-4 略高, IFN-g、IL-6、IL-10 明显高于正常范围, 提示患者机体免疫应答系统激活, 可能与发生过敏反应有关, 也可能与患者原患肺炎、支气管炎有关。B 注射剂的 2 例过敏反应患者, 第 1 例患者入院时检测: IgG: 6.26 g/L; IgA: 0.801 g/L; C3: 0.523 g/L; C4: 0.256 g/L; 总蛋白: 59.7 g/L (正常值 60 ~ 80); 白蛋白: 39.3 g/L (正常值 40 ~ 60); 结合患儿过敏后血液样本检测结果: 患儿 IgE 明显高于正常值, IgG (7.96 g/L)、IgA (1.23 g/L) 在正常范围之内, 与患者入院检测变化不大, 结合患儿出现过敏反应时不是首次应用该

药物的使用史, 考虑患儿发生的过敏反应为 I 型过敏反应; 第 2 例结合患者发生过敏反应后血液样本检测结果: 其 IgE (> 2 500) 显著高于正常值, IgG、IgA 在正常范围之内; 补体 C3、C4 处于正常值范围; IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 升高表明机体免疫机制激活, 促进 T 细胞、B 细胞的增殖, 综合上述考虑患者发生的过敏反应为 I 型过敏反应。C 注射剂 2 例过敏患者的总 IgE 皆高于正常范围, 且明显高于匹配患者和全部健康志愿者。过敏患者 1 的 IgA 超出正常范围, 同时高于 5 位健康志愿者及匹配患者 2、3 的检测结果, 只是低于匹配患者 1 的结果, 可能与匹配患者 1 的原患疾病有关; 过敏患者 2 的 IgA 处于正常范围内。过敏患者 1 的 IgG 检测结果处于正常范围, 而过敏患者 2 的 IgG 明显高于正常范围。过敏患者 1 的 C3 处于正常检测范围内, 而过敏患者 2 的 C3 检测结果明显低于正常范围。过敏患者 1 的 IL-10 显著高出正常范围, 且明显高于匹配患者和健康志愿者的检测结果; 过敏患者 2 的 IL-10 检测结果处于正常范围内。过敏患者 1 的 IL-6 明显高出正常检测范围, 并高于健康志愿者与匹配患者的检测结果; 而过敏患者 2 的 IL-6 处于正常检测范围内。2 例过敏患者的 C4、IFN-g、IL-4、IL-2 皆处于正常范围。由上可见, 三种中药注射剂的 5 例过敏反应患者可能皆为 IgE 介导的过敏反应, 个别 IgE 升高也可能与原患疾病有关。

3 讨论

中药注射剂作为具有中国特色、中医特色的一种特殊注射剂, 其药品本身及在临床实际使用过程的各种因素都是其发生 ADR 的影响因素^[26]。大多数有关其 ADR 的报道主要来自个案分析或者文献分析、医院回顾性病例分析等, 少有前瞻性、多中心、大样本医院集中监测。我们采用主动监测嵌套巢式病例对照研究方法, 探索 ADR 发生率、发生特征以及过敏反应可能的机理, 为此类问题的研究提供了方法学范式。对于中药注射剂的主动监测及过敏反应机理研究, 有利于节约科研资源, 同时, 研究成果可以使基础实验目标聚焦, 可为药品生产企业改进工艺技术、降低不良反应风险提供方向与借鉴; 并使产学研医相结合, 也可医疗保险、基本药物目录的遴选提供参考。

参考文献

- [1] 王连心, 杨伟, 谢雁鸣, 等. 4 023 例使用喜炎平注射液患者真实世界临床应用情况及安全性分析[J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 571-575.
- [2] 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.
- [3] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞. 建立中药注射剂上市后临床安全性医院集

- 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)