

参麦注射液上市后再评价系列研究

王连心 谢雁鸣 艾青华 姜俊杰

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京, 100700)

摘要 参麦注射液临床上常用于休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症的治疗。药品上市后在临床真实世界的使用中,其有效性与安全性往往会与已知情况有所不同,因而,药品上市后临床再评价非常必须与必要。本文从本团队进行的参麦注射液上市后文献计量分析、系统评价以及基于电子医疗数据分析和自发呈报系统安全性数据分析等方面,进行系列研究综述,以为临床安全合理用药提供依据。

关键词 参麦注射液;上市后再评价;系列研究;方法学;联合用药

Series of Studies on Post-marketing Evaluation of Shenmai Injection

Wang Lianxin, Xie Yanming, Ai Qinghua, Jiang Junjie

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

Abstract Shenmai injection is commonly used for treatment of shock, coronary heart disease, viral myocarditis, chronic pulmonary heart disease and neutropenia. After going on market drugs can have effectiveness and safety that differ from our expectation. Thus, post-marketing evaluation is both necessary and essential. The research will summarize series of studies of Shenmai injection conducted by our team (bibliometric analysis, systems analysis, electronic medical data analysis and safety data analysis of spontaneous reporting system), to provide scientific basis for proper use.

Key Words Shenmai injection; Post-marketing evaluation; Series of studies; Methodology; Multi-therapy

中图分类号:R283.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.007

参麦注射液是由古方“生脉散”衍变而来,并根据明代秦景明《症因脉治》卷二记载的“参冬饮”古方,运用现代科技经剂型改革而成的中药注射剂,由红参、麦冬两味药组成^[1-2]。用于治疗气阴两虚型之休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症。能提高肿瘤患者的免疫功能,与化疗药物合用时,有一定的增效作用,并能减少化疗药物所引起的不良反应^[3-4]。参麦注射液适用于各种休克^[5],可兴奋肾上腺皮质系统及增加网状内皮系统对休克时各种病理性物质的清除作用,可改善心、肝、脑等重要脏器的供血、改善微循环及抗凝作用;同时,可用于冠心病心绞痛、心肌梗死,病毒性心肌炎,肺源性心脏病,心力衰竭等,能强心升压,改善冠脉流量,增加机体耐缺氧能力,减少心肌耗氧量,并有保护、修复心肌细胞及一定的抗心律失常作用;以及对于各种癌症患者,配合化疗、放疗有明显的增效减毒作用,能改善癌症患者全身健康状况,保护骨髓造血功能,改善肿瘤患者的细胞免疫功能(提高NK、LAK活性及TH/TS值等),提高肿瘤消失缩小率。

由于药品上市前的研究往往受到研究对象限制严格、研究时间短、研究目的局限、研究药品品种单一等因素的限制^[6-7],药品上市后在临床真实世界的使用中,其有效性与安全性往往会与已知情况有所不同,因而,进行药品上市后临床再评价非常必须与必要^[8-9]。下面从本团队进行的参麦注射液上市后文献计量分析、系统评价以及基于电子医疗数据分析和自发呈报系统安全性数据分析等方面研究,对参麦注射液上市后再评价的系列研究予以综述。

1 文献计量分析

对参麦注射液上市后临床文献进行计量分析,可以为了解其临床有效性与安全性的基本情况提供线索^[10]。

1.1 临床有效性文献分析 我们对说明书规定的参麦注射液适应病证逐一进行临床文献分析,其中,参麦注射液治疗冠心病以治疗心绞痛的文献报道为最多,以8~14 d的疗程较常用,以日用剂量为21~40 mL、41~60 mL较多见,并且与西医常规治疗和中药注射剂丹红注射液合用较多。参麦注射液治疗病毒性心肌

基金项目:中国中医科学院自主选题项目(编号:ZZ0808016);国家“重大新药创制”科技重大专项(编号:2009XZ09520-030);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,副研究员,医学博士,研究方向为中医诊疗规范化及疗效再评价,Tel:(010)64014411-3316,E-mail:wanglianxin_tcm@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,Tel:(010)64014411-3316,E-mail:datamining5288@163.com

炎关于成人的有 42 篇,关于儿童的有 24 篇;以 8 ~ 14 d 的疗程较常用。参麦注射液治疗肺心病以 8 ~ 14 d 的疗程、日用剂量为 41 ~ 60 mL 较常见;其中报道有效率为 90% 以上的文献有 13 篇。参麦注射液治疗休克文献报道全部为联合用药,根据休克的原因的不同,联合用药有所不同,但多联合应用多巴胺。对参麦注射液辅助治疗肿瘤的临床应用文献分析涉及临床研究多为 100 人以下的小规模研究,所治疗的肿瘤以肺癌居多,并且文献报道中多以 KPS 评分改善、毒性反应减少、总有效率提高、临床症状改善、一年生存率提高及 NK、LAK 活性、TH/TS 值等理化指标改善等作为临床疗效的评价指标。可见,在治疗冠心病、病毒性心肌炎、肺心病、肿瘤、休克、粒细胞减少症、休克等临床应用中取得一定的疗效^[11-12]。

1.2 临床安全性文献分析 文献分析共得到 109 例使用参麦注射液的 ADR 患者,主要与基础疾病西医常规治疗用药、抗感染/抗炎治疗用药、能量合剂类药品、中药注射液等联合使用发生了不良反应。文献报道中往往未深入探讨不良反应的发生是否与联合用药有直接关系,但此应引起临床医生的重视,按说明书的规定规范用药。ADR 的发生时间多为 30 min 以内的速发反应,其中发生时间为 5 min 以内的为 48 例,5 ~ 30 min 的为 40 例,占 ADR 发生的绝大多数。参麦注射液的不良反应主要表现为过敏反应,以过敏性休克最为严重^[10]。

1.3 临床特殊人群(儿童)应用文献分析 以维普资讯数据库和中国知网为资料来源,采用文献计量分析法,对参麦注射液在儿科临床应用的特点进行了分析和归纳。结果表明,虽然参麦注射液说明书中无儿童用药相关说明,但在儿科临床应用广泛,可治疗小儿病毒性心肌炎、肺炎、新生儿缺血缺氧性脑病、新生儿硬肿症、腹泻等多种疾病,取得了较好疗效。但用药中存在用量用法、疗程、溶媒不统一,且有药物热、皮疹、脸红、胸闷等不良反应发生,故建议采取有效措施加强儿童用药规范,减少用药风险,提高临床治疗水平^[13]。

2 文献系统评价

由上可见,虽然参麦注射液临床试验报道有一定篇幅,但这些试验的质量和研究的結果未获得充分的肯定。从循证医学的视角,全面搜集参麦注射液临床文献系统评价,有助于客观评价参麦注射液的临床有效性和安全性。Meta 分析结果显示:参麦注射液联合西医常规用药治疗不稳定心绞痛有效率(OR = 4.04, 95% CI [2.67, 6.11]) 和心电图有效率(OR = 2.89, 95% CI [1.82, 4.59]), 优于单用西医常规用药。本研

究纳入的 9 篇文章,均未报道与参麦注射液有关的严重不良反应,得到西医常规用药的基础上加用参麦注射液可以提高治疗不稳定心绞痛疗效的结论,但由于本系统评价纳入研究样本量小且质量较低,增加了本次系统评价结论产生偏倚的风险,因此参麦注射液治疗不稳定心绞痛疗效和安全性需要更多高质量临床试验加以证实^[14]。

类似的检索策略对参麦注射液治疗急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)的有效性和安全性进行系统评价,结果发现:有效性分析共纳入 15 个研究,仅 1 个研究采用恰当的随机分配方法;所有研究均未提及分配隐藏、盲法及失访。常规治疗的基础上加用参麦组在住院期间病死率(OR = 0.43, 95% CI [0.31, 0.60])、心衰发生率(OR = 0.49, 95% CI [0.34, 0.70])、休克发生率(OR = 0.53, 95% CI [0.30, 0.93])及再梗发生率(OR = 0.16, 95% CI [0.03, 0.77])方面均低于单独常规治疗组,但在冠脉再通率方面未显示明显效果(OR = 1.24, 95% CI [0.90, 1.71])。安全性方面,纳入参麦治疗 AMI 所有类型的临床研究,结果未发现严重的不良反应/不良事件(ADR/AE),进而就现有研究得出结论:在常规治疗基础上加用参麦注射液可降低 AMI 患者的住院期间病死率、心衰、休克及再梗发生率,而在冠脉再通率方面未显示明显效果。同样由于本系统评价纳入研究样本量小且质量较低,上述结论尚需高质量 RCTs 予以证实^[15]。

3 基于电子医疗数据的临床评价

医院信息系统(Hospital Information System, HIS),即利用电子计算机和通信设备,为医院所属各部门提供对患者诊疗信息和行政管理信息的收集、存储、处理、提取及数据交换的能力,并满足所有授权用户的功能需求^[16-18]。基于 HIS 系统进行研究,既可以保证客观性与真实性,又可以从“HIS”提供的海量数据信息中发现隐含的内在规律^[19]。本团队选择全国 20 家三级甲等综合医院 HIS 中的住院患者信息,参照集成数据仓库构建模式整合为总数据量为 240 万例的 HIS 数据仓库^[20],对参麦注射液临床使用进行分析。包括对患者住院信息,主要包括患者一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查记录等几方面内容进行分析研究。采用描述统计的方法,对数据库进行全面有效的分析。其中描述统计中使用的方法有频数统计、均值、方差、中位数统计、针对服从正态分布的 *t* 检验、卡方检验,针对非正态分布的秩和检验。并且,使用关联规则探索医嘱之间的关系,探索诊断结果之间的关系;采用

logistic 统计模型,目的是探索可疑过敏人群中,引起过敏的影响因素。在对理化指标的分析过程中,使用了倾向评分来评价使用参麦注射液患者肝功能指标(谷丙转氨酶,谷草转氨酶),肾功能指标(肌酐,尿素氮)之间的差异。

3.1 患者一般情况分析 对使用参麦注射液 32 844 位患者的性别、年龄、职业等自然信息进行描述性统计分析。在 HIS 数据库记录的性别信息中,男性患者占分析总人数的 54.90%,女性患者占分析总人数的 45.10%,男女性别比例基本相当。患者年龄以 60~80 岁之间为最多,住院天数在 20 d 以下居多,动脉粥样硬化、肺恶性肿瘤、冠心病、高血压、白血病、恶性肿瘤等是应用参麦注射液较多的疾病,约 1.7% 的医嘱记录给药途径与说明书不符,呋塞米注射液、阿司匹林肠溶片、螺内酯片等是参麦注射液的主要联合用药^[21-22]。

3.2 基于巢式病例对照研究的处方序列分析 巢式病例对照研究(Nested Case-control Study, NCCS)是将传统的病例对照研究和队列研究的一些要素进行组合后形成的一种研究方法^[23]。本团队基于全国 20 家三级甲等医院的医院信息系统,采用 NCCS 方法对使用参麦注射液后发生过敏反应与未发生过敏反应的患者年龄、性别、入院病情、过敏史、用药剂量、溶媒及合并用药等具体信息及真实世界临床应用特征进行比较,令使用参麦注射液前和使用参麦注射液期间均未使用过地塞米松、异丙嗪(非那根)、氯雷他定、维生素 C 和葡萄糖酸钙等抗过敏药,但在停用参麦注射液 24 h 内使用过过敏药者作为过敏组,并进一步将过敏组分成三个亚组,分别为开始使用参麦注射液至停止使用参麦注射液时间为 0~1 d、1~2 d、2~7 d,将其作为过敏组 a、过敏组 b 与过敏组 c。同时,将开始使用参麦注射液后,未使用过地塞米松、异丙嗪(非那根)、氯雷他定、维生素 C 和葡萄糖酸钙等抗过敏药,并且开始使用参麦注射液至停止使用参麦注射液时间大于 7 d 的患者作为对照组。采用随机抽样方法在纳入标准的患者中按照 1:4 比例进行配比,以年龄 ± 5 岁、性别相同作为配比条件,同时一个患者作为一组的匹配后便不再作为下一组匹配的备选对象。可见,基于巢式病例对照研究,用处方序列分析法探讨可能使参麦注射液产生过敏反应的因素,方法学上是可行的,但致过敏因素的最终发现与确定还需要药理学实验与临床前瞻性研究等进一步证实^[24]。

3.3 “时-毒”关系探索 参麦注射液因直接进入血液循环而不经胃肠道吸收,肝肾毒性尤当重点关注。

“时-毒”关系是探讨肝肾毒性的一个重点问题。本团队基于 HIS 提供的使用参麦注射液患者的数据信息,探讨“超疗程”(临床连续使用超过 14 d)对丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)和尿素氮(Bun)等四个反应肝肾功能指标的影响,采用列联分析、Logistic 回归及倾向性评分法(P propensity Score, PS)、倾向性评分的加权分析法(P propensity Score Weighting, PSW)等分析方法,发现尚不能说明“超疗程”对肝肾功能有明显影响。然而,肝肾毒性监测是一个长期与重要的问题,尚需毒理学实验及临床前瞻性观察进一步探索^[25]。

3.4 “量-毒”关系探索 “量-毒”关系是探讨肝肾毒性的又一个重点问题。为了解参麦注射液不同使用剂量对肾功能是否有影响,本团队以全国 20 家三级甲等医院的医院信息系统(HIS)为数据来源,从中选择使用参麦注射液、年龄在 18~80 岁、使用参麦注射液前后 7 d 有 2 次血肌酐与尿素氮检测者作为研究对象,将患者 2 次理化指标测定期间的最大单次给药剂量大于 100 mL 的纳入超说明书推荐剂量组,其余纳入未超说明书推荐剂量组。采用倾向性评分法,比较 2 组间肾功能发生异常的差异。结果显示,超说明书推荐剂量组与未超说明书推荐剂量组比较,导致血肌酐、尿素氮发生异常变化的可能性相同,无统计学意义。可见,基于现有数据,虽未发现“超说明书推荐剂量使用参麦注射液对肾功能有损害”的情况,但临床中用药仍需谨慎^[26]。

4 自发呈报系统 ADR 信号评估

自发呈报系统是目前国际上进行 ADR 监测、发现 ADR 信号的基本方法^[27-28],也是为准确掌握上市药品安全性情况,保障群众用药安全,国家药品不良反应监测中心所采取的 ADR 监测主要方法。基于 ADR 自发呈报系统,可以及时有效地发现药品不良反应信号并主动预警,进而可以有效预防和避免药害事件的发生^[29]。本团队以来自国家食品药品监督管理局药品评价中心(国家药品不良反应监测中心)SRS 数据库中 2009 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日间参麦注射液不良反应/事件 4 220 例病例报告进行分析,每个 ADR 报告病例包括患者一般信息(性别、年龄、ADR 家族史、既往 ADR 史等)、医嘱记录(用药原因、原患疾病、给药方式、用药剂量等)、不良反应信息(名称、程度、发生时间、结局等)等主要内容,应用 SPSS17.0 统计软件进行数据标准化;采用 matlab 软件进行编程,运用传统频数法中的报告率比例法与贝叶斯法中用于信号监测的贝叶斯置信传播神经网络法将信息内容转化为代

码,计算出药物预警信号,形成药物预警趋势图,并基于倾向性评分法对预警信号进行分析验证。结果显示国家药品不良反应监测中心提供的参麦注射液药品不良反应/事件共4 220例病例报告中,ADR事件6 794次(每个ADR病例报告可能出现多种ADR),涉及全身多个系统和器官,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,有憋气、皮疹、过敏样反应、瘙痒、寒战、心悸、潮红、头晕、恶心、呼吸困顿等主要症状表现;其中严重不良反应病例430例,严重ADR事件655次,主要表现为过敏样反应、憋气、过敏性休克、呼吸困难、寒战、心悸、头晕、发绀、皮疹、潮红等主要症状。采用贝叶斯置信传播神经网络法(Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN)与报告率比例法(Proportional Reporting Ratio, PRR)1两种数据挖掘方法进行药物警戒研究,并采用倾向性评分法(P propensity Score, PS)控制SRS数据分析时产生的混杂偏倚,结果表明基于BCPNN法和PRR法分析得到的ADR预警结果一致,并且“憋气”“过敏样反应”和“潮红”倾向性评分计算显示匹配前和匹配后都有预警。同时,基于关联规则方法(Association Rules, AR)挖掘不同因素之间的关联关系,发现ADR既往史、ADR家族史与瘙痒之间的关系最为密切^[30]。

5 讨论

参麦注射液在药品说明书及常用注射药物配伍禁忌表中尚未查及参麦注射液与其他药品存在配伍禁忌。参麦注射液作为中药注射剂,成分较为复杂,在生产过程中,酶、蛋白质等大分子物质在提取过程中往往难以提纯,《中华人民共和国药典》也未做不溶性检测规定,在药品制备过程中这些物质若直接进入血液,可刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞,当肌体再次接触该抗原后易引起变态反应。再者,参麦注射液的辅助材料为聚山梨酯80,如果患者对聚山梨酯过敏,也可能引起过敏性哮喘,甚至休克等不良反应^[10]。同样,在参麦注射液的临床应用中,也有诸多环节与因素易导致不良反应的发生,诸如药物不合理配伍、药物浓度过高、滴注速度过快、使用疗程过长、输液器具不合格、医疗环境不够洁净、消毒不彻底、滴注时注射液温度过高或过低等,另外,不同个体对药物的敏感性也有所不同,如性别、年龄、生理/病理状态,尤其遗传、新陈代谢、酶系统以及个人生活习惯等方面的不同往往导致不同的不良反应^[21-26,30]。本文从文献计量分析、系统评价以及基于电子医疗数据分析和自发呈报系统安全性数据分析等方面,对本团队进行的参麦注射液上市后系列研究进行综述与总结,以期临床安全、合理

用药提供依据。

参考文献

- [1]沈燕,许文祥.气相色谱法测定部分中药中有机氯类农药残留量[J].中成药,2006,28(3):406-408.
- [2]赵爱桔,沈培强,祁大庆.参麦注射液HPLC指纹图谱的研究[J].齐鲁药事,2010,29(9):525-527.
- [3]俞建平,马月光,邵建峰,等.ELSD-HPLC法测定浙麦冬、川麦冬中麦冬皂苷D含量的方法研究[J].中药新药与临床药理,2002,13(4):253-255.
- [4]刘萍,沈培强,吴东方.参麦注射液联合羟基喜树碱抑制肿瘤血管生成的作用机制[J].中国医院药学杂志,2011,31(3):213-217.
- [5]秦彩玲,刘婷,张毅.参麦注射液抗大鼠内毒素休克药效学和药动学探讨[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(3):23-26.
- [6]田峰,谢雁鸣.国外药品上市后不良反应监测和报告法规制度研究[J].中国中药杂志,2009,34(11):1464-1467.
- [7]何伟,谢雁鸣,王永炎.中药上市后临床再评价应关注证候再评价[J].中国中药杂志,2010,35(11):1498-1500.
- [8]谢雁鸣,田峰.中药上市后再评价关键问题商榷[J].中国中药杂志,2010,35(11):1494-1497.
- [9]谢雁鸣,毛平,田峰.真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J].中药新药与临床药理,2010,21(5):324-327.
- [10]王连心,谢雁鸣.基于文献计量分析的参麦注射液临床安全性评估[J].中国中药杂志,2012,37(18):2779-2781.
- [11]王连心,唐浩,谢雁鸣.参麦注射液辅助治疗休克的文献计量及HIS真实世界研究[J].中国中药杂志,2013,38(18):3104-3109.
- [12]王连心,谢雁鸣.参麦注射液辅助治疗肿瘤临床应用文献分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2804-2806.
- [13]张喜莲,马融,谢雁鸣,等.参麦注射液在特殊人群(儿童)中应用的文献分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3195-3199.
- [14]申浩,胡晶,谢雁鸣,等.参麦注射液联合西医常规用药治疗不稳定性心绞痛的系统评价[J].中华中医药杂志,2014,29(1):285-288.
- [15]胡晶,张雯,谢雁鸣,等.参麦注射液治疗急性心肌梗死的Meta分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2760-2767.
- [16]庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.基于HIS的中成药合理用药监测系统设计与思考[J].医疗卫生装备,2011,36(11):52-53,62.
- [17]庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.中药上市后再评价HIS“真实世界”集成数据库的设计方法探讨[J].中国中药杂志,2011,36(20):2880-2882.
- [18]庄严,谢邦铁,翁盛鑫,等.中药上市后再评价HIS“真实世界”集成数据库的构建与实现[J].中国中药杂志,2011,36(20):2883-2887.
- [19]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.
- [20]杨薇,谢雁鸣,庄严.基于HIS“真实世界”数据库探索上市后中成药安全性评价方法[J].中国中药杂志,2011,36(20):2779-2782.
- [21]王连心,谢雁鸣,杨薇,等.基于HIS真实世界的参麦注射液临床实效研究[J].中国中药杂志,2012,37(18):2710-2713.
- [22]姜俊杰,唐浩,谢雁鸣,等.基于真实世界的参麦注射液治疗冠心病合并用药分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3137-3140.

(下接第1144页)

们越来越发现系统地收集和评价有关上市后中药安全性的研究证据有着时间的紧迫性和时代重要意义。因此,为了能够系统、完整地上市后中药相关的既有研究证据进行整合,运用循证医学的技术和方法进行全面研究,使应用者获得最佳临床使用证据,同时使得上市后中药的临床使用和研究信息在全世界范围内进行传播,非常必要。构建中药上市后安全性评价证据体研究是一个需要多方积极参与的长期动态过程,尤其要充分调动中药生产企业的积极主动性,使其充分认识和理解中药上市后安全性证据积累的重要性,资助有条件的临床医疗机构开展中药上市后的安全性再评价工作,获得最佳证据。同时,国家药品管理部门要加强管理和监督,从证据角度出发,制定和健全中药上市后再评价的政策、法规和技术标准将使决策更为明智和审慎。

参考文献

- [1] Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, and Hazel Thornton. "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence – Based Medicine(OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)" [C]. Oxford Centre for Evidence – Based Medicine, 2011.
 - [2] Sox HC, Greenfield S. Comparative effectiveness research: a report from the Institute of Medicine[J]. Ann Intern Med, 2009, 151(3): 203 – 205.
 - [3] Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question[J]. BMJ, 1997, 315: 1636.
 - [4] Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' guides to the medical literature: XXV. Evidence – based medicine: principles for applying the users' guides to patient care[J]. JAMA, 2000, 284: 1290 – 1296.
 - [5] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328 (7454): 1490.
 - [6] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendation[J]. BMJ, 2008, 336(7651): 924 – 926.
 - [7] OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence – Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 - [8] Eikelboom JW, Mehta SR, Pogue J, Yusuf S; Safety outcomes in meta – analyses of phase 2 vs phase 3 randomized trials: Intracranial hemorrhage in trials of bolus thrombolytic therapy [J]. JAMA, 2001, 285(4): 444 – 450.
 - [9] Scaf – Klomp W, Sanderman R, Wiel HB, Otter R, Heuvel WJ; Distressed or relieved? Psychological side effects of breast cancer screening in The Netherlands [J]. J Epidemiol Community Health, 1997, 51(6): 705 – 710.
 - [10] Delfini Group, LLC, 2010. Delfini Appraisal Tool. Safety Issues & Considerations http://www.delfini.org/Delfini_Pearls_Basics_Safety.pdf.
 - [11] Delfini Group, LLC, 2010. Delfini Appraisal Tool. Registry Evaluation Checklist; Safety of Interventions http://www.delfini.org/Delfini_Tool_RegistryAppraisalChecklist_SafetyInterventions.pdf.
 - [12] 李幼平, 文进, 王莉. 药品风险管理: 概念、原则、研究方法与实践 [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(12): 843 – 844.
 - [13] 罗辉, 刘建平. 从系统综述看中国随机对照试验的质量 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(7): 697 – 701.
 - [14] Ioannidis JPA, Lau J; Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas [J]. JAMA, 2001, 285: 437 – 443.
 - [15] Loke YK, Derry S; Reporting of adverse drug reactions in randomized controlled trials – a systematic survey [J]. BMC Clin Pharmacol, 2001, 1: 3.
 - [16] Cuervo GL, Clarke M; Balancing benefits and harms in health care [J]. BMJ, 2003, 327: 65 – 66.
 - [17] Heather M McIntosh, Nerys F Woolcott and Anne – Marie Bagnall. Assessing harmful effects in systematic Reviews [J]. BMC Medical Research Methodology, 2004, 19: 1 – 6.
 - [18] Medawar C, Hershheimer A; A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine [J]. Int J Risk Saf Med, 2004, 16: 5 – 19.
 - [19] 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)
- (上接第 1140 页)
- [23] 赵玉斌, 肖颖, 谢雁鸣. 清开灵注射液过敏患者血清免疫球蛋白及细胞因子变化规律的临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1382 – 1385.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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.
 - [27] 庄严, 谢邦铁, 谢雁鸣, 等. 中药注射剂不良反应信号自动预警算法的研究与实现 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2695 – 2697.
 - [28] Hopstadius J, Niklas NG, Bate A, et al. Impact of stratification on adverse drug reaction surveillance [J]. drug safety, 2008, 31(11): 1035 – 1048.
 - [29] 孙亚林. 基于自发呈报系统数据的药物不良反应信号检测数据挖掘研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
 - [30] 王连心, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 参麦注射液自发呈报系统的药物警戒研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2987 – 2993.
- (2014 – 08 – 06 收稿 责任编辑: 洪志强)