·重大新药创制专项巡礼·

中药上市后临床再评价研究思路探讨

陈玉欢[1],凌　霄[2],李春晓[2],王盼盼[1],刘淑钰[1],马志欢[1],李学林[2]
(1 河南中医药大学,郑州 450046;2 河南中医药大学第一附属医院,中药临床评价技术河南省工程实验室,郑州 450000)

[摘要] 国内外西药再评价体系已初步形成,明确了药品上市后再评价需针对药物最新研究资料,根据不同主体的需求确定再评价目的,选取合适的方法开展再评价研究。中药上市后再评价研究虽取得了一定进展,但中西药理论体系的差异和上市前研究的不足,中药上市后临床再评价研究仍存在较多问题。本文通过梳理汇总中药上市后临床研究现状,剖析中药上市后临床再评价研究存在的问题,并分别针对中成药上市后临床再评价研究和中药饮片临床再评价研究提出关键技术完善方法,基于多层次、多来源、多方法的研究数据与结果,形成基于真实世界研究的高水平中药上市后临床再评价综合体系,为中药合理应用和药品政策制订提供依据。

[关键词] 中药上市后临床再评价;临床研究;中药饮片;中成药;真实世界研究;综合评价体系
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)24－2262－06

Discussion on research ideas of post-marketing clinical re-evaluation of traditional Chinese medicine

CHEN Yu-huan[1], LING Xiao[2], LI Chun-xiao[2], WANG Pan-pan[1], LIU Shu-yu[1], MA Zhi-huan[1], LI Xue-lin[2]
(1 *Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*; 2 *Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450000, *China*)

[**Abstract**] The re-evaluation system of western medicines at home and abroad has been preliminarily formed. It is clear that the post-marketing re-evaluation of drugs must be based on the latest research data of the drugs, the purpose of the re-evaluation should be determined according to the needs of different subjects, and appropriate methods should be selected to carry out the re-evaluation research. Although the post-marketing re-evaluation research of traditional Chinese medicine has made some progress, there are still many problems in this field due to the differences in the theoretical systems of Chinese and Western medicine and the deficiencies of pre-marketing research. This article summarized the status of post-marketing clinical re-evaluation research of traditional Chinese medicine, analyzed the problems, and proposed key technology improvement methods for the post-marketing clinical re-evaluation research of Chinese patent medicines and Chinese herbal medicine pieces. It is hoped that a high-level comprehensive post-marketing clinical re-evaluation system for traditional Chinese medicines based on real world study would be formed based on multi-level, multi-source, multi-method research data and results, which will provide a basis for the rational use of traditional Chinese medicine and the formulation of national drug policies.

[**Key words**] post-marketing clinical re-evaluation; clinical research; Chinese herbal medicine pieces; Chinese patent medicines; real world study; comprehensive evaluation system

---

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2015ZX09501004-001-007)

[作者简介] 陈玉欢,女,博士生在读,研究方向:中药合理应用及药品上市后再评价研究。E-mail:15516159305@163.com。
[通讯作者] 李学林,男,博士生导师,主任药师,研究方向:中药合理应用及药品上市后再评价研究。联系电话:(0371)66245142,E-mail:lixuelin450000@163.com。

药品上市前临床研究不等同于真实临床使用情况,真实世界下临床合并用药情况复杂、不合理用药情况严重等问题,决定了药品均需要进行上市后临床再评价研究[1]。药品上市后再评价研究是上市前研究的完善和补充。国外以美国 FDA 为代表建立药品安全监测网络,基于药品上市前研究资料,强制开展上市后再评价工作,并进行定向研究,为药物政策和临床指南制定等提供依据[2]。2001 年我国《药品管理法》提出开展药品上市后再评价工作[3]。2007 年《药品再评价管理办法》(草稿)界定了药品上市后再评价和上市后研究的关系,提出建立评价管理体系[4]。2015 年《中国药品综合评价指南参考大纲》第二版,明确提出从 8 个方面开展药品综合评价[5]。2017 年《中华人民共和国药品管理法》修正案(草案征求意见稿)要求药品上市许可持有人在一定情况下应主动开展药品再评价工作[6]。中药上市后再评价起步较晚,中药注射剂安全性评价是中成药上市后再评价研究的突破点,虽取得了一定成果,但研究碎片化、不系统,目前尚未发现适合中药饮片的临床再评价研究方法。中西药理论体系和上市前研究的差异,决定了中药上市后再评价不能照搬西药研究方法,必须建立符合自身特点的评价体系。本文通过梳理汇总中药上市后临床研究现状,剖析中药上市后临床再评价研究存在问题,并分别针对中成药上市后临床再评价研究和中药饮片临床再评价研究提出关键技术完善方法,基于多层次、多来源、多方法的研究数据与结果,形成基于真实世界研究的高水平中药上市后临床再评价综合体系,旨在为临床指南制定及国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会、医疗保障局等部门的制度制订提供依据,也为企业上市后研究提供指导。

1 中药临床研究概况

1.1 传统中药临床研究的特点

传统中药临床研究为古人经验医学积累,指导医药人员对药物的正确认识,指导药物临床合理应用,在古代医药临床研究中发挥了巨大作用。秦汉以前,古人对药物的研究来源于临床实践的不断积累[7];汉至唐宋时期,传统的中药临床研究方法逐渐发展,总结形成了方法理论体系[8];唐宋至明清时期,医药人员可以运用中药临床研究理论体系进行药物评价,指导临床应用[9]。传统中药临床研究方法主要包括口尝法和功效反推法两大类,口尝法[10]即医者通过亲自口尝,总结出中药的五味药性内容;功效反推法[11]即观察患者服药后机体变化,推测药物药性。传统中药临床研究从中医理论出发认识药物,研究方法经过长期实践检验,形成本草等古籍著作,以中药药性理论指导临床,利用传统中药临床研究方法成功评价许多新的外来药物[12-13],评价结果也直接指导药物按照中医理论配伍使用。但传统中药临床研究样本量小、个案报道多、缺乏严格的对照设计、药性描述简略、缺乏分级量化指标,使传统中药临床研究方法在现代中药临床评价研究中渐渐被淡化削减。

1.2 现代中药临床研究现状

1.2.1 中药饮片临床研究现状 现代临床应用的中药饮片知识体系多依据《中华人民共和国药典》及中药学教材。中药饮片临床应用形式复杂,配伍是中医辨证用药的特色,中药饮片在临床使用常见复方加减配伍使用,但由于中药饮片复方加减配伍的合理性和规律缺乏足够研究,导致随意加减现象频繁出现[14]。近些年来,中药组方配伍研究虽从分子、细胞、器官、组织等多方面不断深入,但此类研究往往与传统中医药理论脱节,与患者临床使用实际情况脱节,因此如何运用中医药理论,在临床研究中揭示组方原理值得深入研究,为临床合理加减配伍提供标准。

中药饮片再评价研究内容多集中于基于基础试验的中药饮片质量评价[15]。中药饮片有关临床应用的再评价研究多为剂量规律研究,统计分析医疗机构的中药饮片使用情况,总结实际临床应用规律,从而评价中药饮片临床适应性[16]。有关中药药性临床评价研究内容,现代研究学者多是通过药动学研究验证古人总结的中药药性的正确性[17],实际临床所使用的中药药性内容仍是沿袭古籍资料记载。目前尚未发现适合中药饮片的临床有效性、安全性的再评价研究方法。

1.2.2 中成药临床研究现状 中成药与中药饮片临床研究虽都属于中药临床研究,但中成药临床研究方法多照搬西药临床研究模式,与中药饮片临床研究已然大相径庭。现代中药临床研究对象多为中成药。中药新药临床研究依据新药审批流程进行药物上市前后的临床研究,要求完成Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ期临床试验[18]。上市前Ⅰ期临床试验通过几十例病例进行初步的临床药理学研究,评价人体对药物的耐受性,着重强调生理生化、病理指标的转归。

Ⅱ/Ⅲ期临床研究纳入上百例患者为研究对象,采用随机对照盲法明确药物的有效性和安全性。早期中成药上市前临床研究多关注患者临床治疗总有效率及实验室检验等指标,忽略了中医诊疗过程高度重视人体主观感受。近年来中成药上市前临床研究虽然着重关注患者症状、体征和证候等中医药特点相关的研究因素,但相关研究内容仍然不够。

我国中成药上市后临床再评价研究起步较晚,体系不成熟,早期中成药上市后再评价工作不要求强制性开展,大部分品种未开展再评价工作。中药注射剂是一种特殊剂型的中成药品种,由于易于储存、临床应用起效迅速等特点应用广泛,但马兜铃、关木通、鱼腥草事件等引起了政府和社会的广泛关注[19-21]。中药注射剂大品种安全性评价是中药上市后再评价研究的突破点,2009 年原国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》等文件[22],要求企业参与评价研究,国家药品监督管理局针对大批中成药及中药注射剂品种发布了修订说明书通知[23-27]。2011 年《药品不良反应报告和监测管理办法》要求重点监测新药监测期内及其他存在安全性问题的药品[28]。2017 年《中华人民共和国药品管理法》修正案(草案征求意见稿)要求药品上市许可持有人在一定情况下应主动开展药品再评价工作,或国务院药品监督管理部门在必要时介入开展[6]。对已上市的中成药要求开展上市后临床评价,目前仍主要是针对安全监管,中成药上市后再评价实质包括对药品的安全性、有效性、经济性进行研究。中成药上市后临床评价研究主要包括随机对照试验、医院集中监测研究、自发报告系统监测研究及文献报告分析等临床研究方法,还包括有关管理部门要求开展的临床试验,以及近年兴起的真实世界研究(real word study,RWS)。中成药上市后再评价研究仍存在较多问题,下文做详细阐述。

2 中药上市后再评价研究存在问题

2.1 上市后再评价和上市后研究概念混淆

虽然 2007 年 CFDA 的《药品再评价管理办法》(草稿)界定了药品上市后再评价和上市后研究的关系[4],但由于缺乏规范的方法体系,导致目前再评价和研究概念混淆的问题依然突出,已开展的上市后再评价研究多属上市后研究,而非再评价。药品上市后再评价是指政府、行业机构或其他研究主体定期对上市后药品在实际医疗过程中的有效性、安全性、经济性、稳定性及顺应性等方面的研究结果和实际使用情况进行证据收集和综合分析,得出评价结论,为药品政策制定及临床合理用药提供依据。药品上市后研究是指根据药品上市后再评价要求或实际医疗过程中发现的问题,对上市后药品在有效性、安全性、经济性、稳定性及顺应性等方面进行系统的或针对性的研究,为药品上市后再评价及临床合理用药提供证据。

2.2 主体、目的不明导致内容、方法不清

目前,我国政府部门和行业学会均发布了药品上市后再评价相关文件,但不同的主体需求不同,要求再评价的内容不同,导致再评价研究目的不明确,目前已发布的再评价文件均不能同时涵盖不同评价主体基本和核心的需求。现有的中药上市后再评价多局限于安全性、有效性、经济性 3 个方面的研究,整体研究内容碎片化,无法形成完整的评价证据。药品上市后临床研究多关注安全性,有关药品上市后安全性研究方法很成熟,已取得丰硕成果且应用于实际临床[29-30],相关指南等文件中安全性研究方法描述也很详细,有效性的上市后临床再评价研究较少,经济性再评价研究更少甚至缺失。有关药品上市后综合评价研究多为理论方法的提出,尚未发现开展权威性的综合评价研究。国外药品上市后再评价体系已初步形成,国内外再评价研究主体、目的、内容、方法对比情况见表 1。

表 1 国内外药品再评价研究对比

项目	国内	国外
主体	主体不明:药品监督管理局、医保部门、行业协会、科研团体还是企业	主体明确:政府或专业机构
目的	目的不明:再注册、修改说明书、修改指南、调整医保目录还是获取临床使用特征	目的明确:为药物政策制定和临床指南及说明书的修订提供依据
内容	内容不全:主要针对中药注射剂安全性、有效性及经济性评价内容缺乏,中药饮片及口服中成药研究内容缺失	内容清晰:基于已有的研究资料,强制开展上市后再评价工作,进行定向研究或哨点监测
方法	方法不清:安全性、有效性、经济性研究方法割裂、不系统,多源证据综合评价研究未普及,不具有中医药特点	方法明确:建立安全监测网络

2.3 中药临床研究没有体现中医特点

近年来中药临床研究大多未结合中医的病-证特点,未充分考虑中医诊断优势,以西医的病与中医证候进行病-证结合,不符合中医传统。疗效评价标准单一,单纯以证候转变为标准,轻视了中医症状和体征在辨证中的作用。中药临床研究多强调以证候为核心指标,其灵敏度低、观察周期过长。2018 年国家药品监督管理局发布《证候类中药新药临床研究技术指导原则》,指出采用疾病相关的主要临床症状、体征等为主要疗效指标,症状和体征是证候临床最快速、最直观的表达,以症状变化为核心指标,兼顾体征和证候变化的中药临床评价方法,提高中药临床有效性评价的灵敏度[31]。中医症状和体征为定性描述,缺乏量化指标和研究方法。现代中药临床研究有待进一步完善,譬如研究思路设计分类、疗效指标范围等,且现有研究均未见症状和体征的量化分级、性味、归经等药性的内容。

2.4 中药评价结果和结论缺乏中药药性内容

中药与西药有很大不同,两者结构、成分、作用机制、用药原则均不同。西药结构明确,成分单一,作用机制明确,用药方案较简单;中药成分复杂,药理作用复杂,配伍灵活多变。西药根据疾病的病理表现和病变原因制定治疗方案;中药根据“证”的不同,结合中药药性,配伍形成方剂。现有已上市中药的功能主治多描述为西医疾病,且主治证候概括范围粗犷,缺乏中药药性内容,完全忽略了中医辨证论治用药原则。中医临床治病关注患者症状、体征、证候的改变,而现在中药临床研究指标多西药化。目前中药临床应用的中药药性仍是依靠古人记载的,来自中医传统的中药临床研究方法。现代以药性为目的的临床研究几近停滞,现代中药临床研究无中药药性相关内容,中药上市后再评价结果和结论中缺乏中药药性指标和内容,无法准确评价药物的药性,无法基于中医理论科学指导药物的配伍使用。

2.5 中药上市前部分关键研究内容缺失

与西药相比中药上市前研究存在一些局限和缺陷问题,由于中药前期审批标准低,部分上市前关键研究内容缺失。主要体现在 2 个方面:① 缺乏改变剂型和给药途径的血清药物化学和药动学实验,中成药包括中药注射剂和口服中成药,口服中成药多从经典名方转化而来,前期有临床用药经验支撑,可适当减少上市前研究流程,但口服中成药与传统汤剂的一致性问题也亟需评价,而中药注射剂是改变剂型和给药途径的中药新品种,其血中移行成分等差异性均未阐明,故应分别开展血清药物化学和药动学研究,补充上市前研究的不足。② 缺乏具有中医药特点的Ⅰ期临床试验,现有的中药Ⅰ期临床研究方法是参考西药的方案制定的,重点强调生理生化、病理指标的转归,人体主观感受变化是中医辨证论治和归纳中药药性的重要依据,缺乏症状和体征的量化分级研究,且现有研究均未见性味、归经等中药药性的研究内容。

3 中药上市后临床再评价研究思路

3.1 厘清中药上市后再评价的主体、目的、内容和方法

通过文献研究法和专家论证法进行归纳总结,厘清药品上市后再评价与研究的概念与内涵,通过分析不同政府主管部门对目前药品上市后再评价的要求,明确中药上市后再评价的主体和目的,并进一步明确通用目的和特殊目的。以《中国药品综合评价指南参考大纲》和《药品再评价管理办法》(草稿)为蓝本,在安全性、有效性、经济性以及顺应性等多方面评价内容的基础上,根据中医药特点,通过文献研究法和专家论证法明确中药上市后再评价应包含的评价内容。全面收集中药相关研究资料,建立数据库并汇总分析,根据目前中药上市后再评价研究的方法、结果和初步结论,设计医患调查问卷,组织专家进行充分论证,梳理关键的研究条目、步骤、方法和内容,论证研究方法的科学性及可行性。围绕中药上市后再评价的目的,结合中医药特点,组织专家尤其是临床中药学和中药临床药学专家讨论形成中药上市后再评价结论表述方法,包括内容、分类、分级等。

3.2 完善中药上市后临床再评价关键技术

3.2.1 中药饮片临床再评价关键技术 中药饮片临床以复方形式发挥作用,中药饮片临床再评价实质是对中药饮片处方的临床评价研究。针对中药饮片处方的临床有效性评价研究可从以下几方面进行:① 比较不同配伍方剂的临床疗效,综合探讨不同剂量中药与组方配伍效应消长的相关性,研究不同剂量水平的不同性味药物在处方中的作用。② 观察中药饮片处方服药方法,包括服药时间、服药次数、疗程等对药效的影响。③ 采用自身前后对照设计,纳入符合中医病名和证候诊断标准的门诊和住院患者,参照前期方剂使用方法的研究结果确定服药方式和剂量,开展以中医症状为核心,兼顾体

征和证候经典名方的临床有效性研究。④ 参考中成药上市后安全性医院集中监测方法开展中药饮片处方临床安全性评价研究，对所有入组患者在医院用药期间进行不良反应/不良事件全程监测，监测时间从患者开始用药起至患者用药结束，必要者及门诊患者进行随访观察。⑤ 对中药饮片处方治疗的有效性和安全性进行评价后，结合成本资料，进行药物经济学评价。对患者相关效果指标及不良反应发生率进行统计学分析，与临床中其他治疗方案采用成本效果分析、成本效用分析和增量分析法等方法进行对比，利用效果指标有效率进行药物经济学分析，得到中药饮片处方的经济性研究结果。

3.2.2 中成药上市后临床再评价关键技术 中药上市后再评价需要在临床研究过程中发挥中医思维优势，在评价结果和结论中体现中药药性内容。现代中成药上市后再评价研究以证候为核心指标代表中成药上市后再评价研究的中医药特点，其灵敏度低、观察周期过长。传统的证候量表存在确定指标有主观性、量化权值标准单一 2 个方面问题。本文提出：① 探索依靠症状、体征量化信息采集表得分，通过智能统计方法，自动生成客观化证候量表，创新中药临床评价研究方法，实现中药临床研究评价指标的客观化、可量化。② 增加中药Ⅰ期临床试验中人体主观感受量化评价内容，获取药物人体主观感受变化、药动学和耐受性研究结果，探索根据中药临床研究内容和结果转化形成中药药性指标的方法。③ 针对中成药上市前部分关键研究内容缺失，利用多种质谱及其串联技术，研究改变剂型和给药途径的中药注射剂与其口服制剂的主要血中移行成分，补充中成药大品种血清药物化学和药动学；采用网络药理学技术对中成药主要功效或不良反应的物质基础和作用机制进行初探，采用文献、分子对接或药理实验对预测结果进行验证。④ 另外中成药与中药传统汤剂的一致性问题，可通过化学成分一致性、药动学一致性和药效一致性 3 个方面进行研究。

3.3 构建高水平中药上市后临床再评价综合体系

3.3.1 体现临床中药学主导作用 中药上市后临床再评价研究不能完全依赖于西药临床评价模式，中药上市后临床再评价研究需要有一套具备中医药特点的知识体系。临床中药学是研究临床中药使用规律的一门科学，系统梳理治则治法、药性理论、药理作用、临床新用法与辩证用药的关系，临床中药学注重药性理论和临床用药的紧密衔接。古代是医药一家，中医和中药紧密结合，随着学科划分，中医学和中药学专业分离，造成医不知药、药不知医，唯一的医药结合点是临床中药学。应发挥临床中药学在中药临床研究中的主体作用，将已获取的研究结果如化学成分、药理作用、作用机制回归于中医药理论体系关键内容，如性味归经、升降浮沉、七情和合、君臣佐使，使在“中医药理论指导下开展研究”不再是空话。

3.3.2 发挥中药临床药学参与作用 现代中药新药审评临床试验主要以临床医师为主导，中药临床评价更艰巨的任务在于长期的、大规模的上市后临床再评价，临床医师工作繁忙，在临床再评价研究中投入的精力有限。中药临床研究工作中，中药临床药学需要发挥更大的作用，在中药有效性临床评价研究中需要临床中药师加入，中药安全性、经济性临床再评价研究中，中药师也可以担任主要研究者，保证用药安全、促进合理用药，同时提供专业、准确的药学知识。应培养专业水平高、精力有保障的多样化的人才团队，组织临床医师、临床药师/中药师、医院药学/中药学、临床研究相关的方法学专家及循证医学、流行病学专家等多学科人才，组建中药临床评价技术研发团队共同开展中药临床研究工作。

3.3.3 构建基于真实世界研究的中药上市后临床再评价综合体系 现有中药上市后临床再评价研究方法各有侧重，随机对照等研究方法开展的上市后再评价研究由于样本量的限制，导致得出的研究结果和结论的有效性和可靠性值得商榷。医院集中监测数据可靠、信息全面，但成本高、监测时间和地域受限，自发报告系统监测范围广、时间长，但漏报、瞒报、信息不全，文献报告虽然成本低、结果可全面深入分析，但存在发表偏倚且文献质量参差不齐的问题[32]。单一的临床评价手段难以深入评价中药临床应用合理性，必须综合不同上市后临床再评价方法，构建中药上市后临床再评价综合体系，解决实际问题。真实世界临床医疗大数据包含中医和西医双套临床信息，其具备的整体性、复杂性、开放性、关联性、层次性等特征符合中医药理论的需求，可为开展高效、符合中医药特点的中药安全性、有效性、经济性评价研究提供思路[33]。有研究通过医院集中监测研究，利用真实世界医院信息系统（HIS）数据仓库管理系统，从 33 家医院的 HIS 中提取 30 884 例患者的真实诊疗信息，对血栓通临床使用的不良反应发生率、类型、主要表现进行评估[34]。构建集数

据采集与处理、挖掘与应用等功能为一体的中药真实世界大数据一体化平台，采用类不平衡处理、树模型、LASSO 回归、支持向量机等方法的多结局模型处理高维混杂因素，筛选影响多结局评价指标的影响因素，结合层次分析法、倾向评分法、工具变量、因果图等方法建立因果推理模型，挖掘可预测多结局评价指标的关键因素，开展药物临床有效、安全、经济性研究，获取较高级别临床用药循证证据，探索一种真实世界中药综合评价方法[35]。基于真实世界临床医疗大数据，结合医院集中监测、自发呈报系统、文献研究结果，构建基于多层次、多来源、多方法的研究数据与结果综合评价方法，形成基于真实世界研究的中药上市后临床再评价综合体系，构建高水平中药临床研究体系。

4 结语

通过厘清行业学会、政府部门等不同类型再评价主体间的关系，明确再评价中通用目的和特殊目的，确定再评价内容和方法，围绕中药上市后再评价研究存在的问题，借鉴国内外西药较成熟的上市后再评价体系，采用适合中医药特点的技术和方法，形成基于真实世界研究具有中医药特点的中药上市后临床再评价方法技术体系。规范化、高水平的中药临床评价研究是继承与发扬中医药的必然要求，有利于中药现代化、科学化，有利于继承和发扬中医药学术，有利于提高临床合理用药水平，有利于推动中医中药走向世界。

[参 考 文 献]

[1] 杨羽，詹思延. 上市后大数据药品安全主动监测模式研究的必要性和可行性[J]. 药物流行病学杂志，2016，25(7)：401－404，413.

[2] 赵婷婷，王海学，赵建中. 浅谈美国食品和药品监督管理局对上市后研究的背景与内容及其启示[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(13)：1908－1912.

[3] 第六届全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.

[4] 原国家食品药品监督管理总局. 药品再评价管理办法(草稿)[S]. 2007.

[5] 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)[J]. 药品评价，2015，12(8)：6.

[6] 原国家食品药品监督管理总局. 总局办公厅公开征求《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案(草案征求意见稿)》意见[S]. 2017.

[7] 刘蔚，何清湖. 炎帝神农氏医学实践与伦理思想研究[J]. 湖南中医药大学学报，2015，35(4)：27－29.

[8] 孙星衍，孙冯翼. 神农本草经[M]. 北京：中医古籍出版社，2018.

[9] 郭秀梅. 本草经集注[M]. 北京：学苑出版社，2000.

[10] 张卫. “五味”理论溯源及明以前中药“五味”理论系统之研究[D]. 北京：中国中医科学院，2012.

[11] 凌霄，王盼盼，马静，等. 临床功效反推法在中药药性研究中的作用[J]. 中医杂志，2020，61(5)：396－399.

[12] 谭启龙. 海药本草集解[M]. 武汉：湖北科学技术出版，2000.

[13] 唐慎微. 重修政和经史证类备急本草[M]. 北京：华夏出版社，1993.

[14] 马诗瑜，卞晓岚. 某院 2016－2018 年 3000 张中药饮片处方点评及用药合理性分析[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(10)：1089－1094.

[15] 郑文科，张莉，耆树杰. 中药饮片亟需开展临床评价[J]. 中国中药杂志，2019，44(3)：624－628.

[16] 沙靖昱，刘岿，谢雁鸣，等. 基于真实世界刺五加注射液 5904 例心血管病患者的临床用药特征[J]. 中国中药杂志，2020，45(15)：3525－3532.

[17] 郭慧，崔扬，王秋红，等. 代谢组学技术在中药药性理论研究中的应用概述[J]. 中草药，2016，47(3)：363－368.

[18] 国家药品监督管理局. 新药审批办法[S]. 1999.

[19] 饶向荣，李深，李秀英，等. 对美国 FDA 关于含马兜铃酸中草药肾损害两个通告的分析[J]. 中国中医药信息杂志，2001，8(2)：82－86.

[20] 国植，徐莉. 对广防己、关木通导致的国际大规模中毒事件的反思[J]. 中草药，2001，32(1)：90－91.

[21] 梅全喜，曾聪彦. 由“鱼腥草注射液紧急停用事件”引发的思考[J]. 中国药房，2006，17(15)：1124－1126.

[22] 朱博. 中药注射剂安全性再评价质量控制要点[EB/OL]. (2009－07－06). http://www.chinanews.com.cn/jk/jk-zcdt/news/2009/07-06/1762576.shtml/2020-11-07.

[23] 国家药品监督管理局. 关于修订丹香冠心注射液说明书的通知[S]. 2009.

[24] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于修订红花注射液说明书的通知[S]. 2012.

[25] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理总局办公厅关于修订黄芪注射液说明书的通知[S]. 2013.

[26] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理总局关于修订黄芪注射液说明书的公告(第 4 号)[S]. 2013.

[27] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局办公厅关于修订醒脑静注射液说明书的通知[S]. 2015.

[28] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.

[29] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家药品临床综合评价总体工作方案(2018－2020)(征求意见稿)[S]. 2018.

[30] LI XX, ZHUO L, ZHANG Y, *et al*. The incidence and risk factors for adverse drug reactions related to tanreqing injection: a large population-based study in China[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1523.

[31] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告[S]. 2018.

[32] 李春晓，凌霄，李学林，等. 中成药上市后安全性综合评价研究探讨[J]. 中医杂志，2020，61(12)：1049－1053.

[33] 李春晓，陈玉欢，凌霄，等. 基于真实世界大数据的中药注射剂比较效益研究方法的思考[J]. 中医杂志，2020，61(14)：1234－1237，1241.

[34] LI C, XU T, ZHOU P, *et al*. Post-marketing safety surveillance and re-evaluation of Xueshuantong injection[J]. *BMC Comple Altern Med*, 2018, 18(1):1－9.

[35] 王丹丹，张虹. 循证医学对中药注射剂临床再评价的指导作用[J]. 中国现代应用药学，2019，36(13)：1716－1720.

编辑：王宇梅/接受日期：2021－03－30