

基于 JADER 的防风通圣散的不良事件信号挖掘

陈 润¹, 刘泽玉²

1. 都江堰市中医医院, 四川 都江堰 611830

2. 都江堰市人民医院, 四川 都江堰 611830

摘要: **目的** 挖掘日本药品不良事件报告(JADER)数据库中防风通圣散相关的不良事件信号, 以期为防风通圣颗粒/丸的临床安全合理应用提供参考。**方法** 提取 JADER 数据库中 2004 年 4 月—2024 年 7 月的数据, 应用 MedDRA 最新版本(27.0 版本), 对数据库中防风通圣散相关的不良事件的首选语(PT)和器官分类(SOC)进行中日文映射, 采用比例失衡法中的报告比值比法(ROR)、综合标准法(MHRA)进行信号检测。**结果** 提取到以防风通圣散为怀疑药物的不良事件 718 个, 涉及不良事件报告 567 例。经 ROR 法检测出 25 个有效的不良事件信号、MHRA 法检测出 21 个有效的不良事件信号, 共 21 个重叠的不良事件信号, 其中 20 个为我国药品说明书未记载的新的不良事件信号, 分别为间质性肺疾病、肝功能异常、肝脏疾病、药物诱导的肝损伤、肺部疾病、黄疸、肠系膜静脉硬化、假性醛固酮增多症等。**结论** 新发现的不良事件信号对我国防风通圣颗粒/丸的药品说明书中现有的安全性信息提供了有益补充, 建议临床用药时考虑其可能引起的不良反应, 加强用药监护, 注意用药疗程以及药物间的相互作用。

关键词: 防风通圣散; 不良事件; 报告比值比法; 信号挖掘; 间质性肺疾病; 肝功能异常; 肝脏疾病; 药物诱导的肝损伤; 黄疸; 肠系膜静脉硬化; 假性醛固酮增多症

中图分类号: R286.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0199-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.033

Adverse drug event signal detection of Fangfeng Tongsheng Powder based on the JADER database

CHEN Run¹, LIU Zeyu²

1. Dujiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dujiangyan 611830, China

2. Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan 611830, China

Abstract: **Objective** To explore adverse events signals associated with Fangfeng Tongsheng Powder in JADER database, which could provide reference for safe and rational clinical application of Fangfeng Tongsheng Granules/Pills in China. **Methods** The data from JADER database from July 2004 to April 2024 were extracted, and the latest version of MedDRA (version 27.0) was applied to map the preferred terms (PT) and organ classifications (SOC) of adverse drug events related to Fangfeng Tongsheng Powder in the database in Chinese-Japanese language, and the ratio of reported ratios (ROR) in the proportional imbalance method, and the combined criteria method (MHRA) was adopt for signal detection. **Results** 718 adverse events were extracted, involving 567 cases. 25 valid adverse drug event signals were detected by ROR method and 21 by MHRA method, including 21 overlapping adverse drug events signals, 20 of which were new adverse drug events signals and not recorded in Chinese drug instructions. They were interstitial lung disease, abnormal liver function, liver disease, drug-induced liver injury, lung disease, jaundice, mesenteric venous sclerosis, pseudoaldosteronism, etc. **Conclusion** The newly founded adverse drug events signals provided a useful supplement to the safety information recorded in the instruction of Fangfeng Tongsheng Granules/Pills in China, and it is recommended to consider the possible adverse reactions caused by them, strengthen the monitoring of the use of medication, and pay attention to the duration of the medication as well as the interactions between the drugs.

Key words: Fangfeng Tongsheng Powder; adverse drug events; reporting odds ratio; signal detection; lung disease; abnormal liver function; liver disease; drug-induced liver injury; jaundice; mesenteric venous sclerosis; pseudoaldosteronism

收稿日期: 2024-11-04

作者简介: 陈 润, 男, 主管中药师, 硕士, 研究方向为中药学、中医药管理。E-mail: 330784607@qq.com

防风通圣散出自 1172 年的《宣明论方》，是金代名医刘完素著名的代表方之一。防风通圣散具有清热解毒、解表通里的作用，用于外寒内热，表里俱实，恶寒壮热，头痛咽干，小便短赤，大便秘结，风疹湿疮等症。由于防风通圣散用途广泛，集防与治于一体，故有“有病没病，防风通圣”的流传。日本汉方药物源于我国中药成方，在其国家逐渐发展后，形成具有自身特色的治疗理论以及药物^[1]。防风通圣散于 1986 年在日本上市，目前上市销售的产品有 12 个，产品剂型为颗粒剂或细粒剂，近年来被广泛用于治疗肥胖和代谢综合征。根据日本汉方生药制剂协会发布的“医药工业生产动态统计年度报告”^[2]可知，2018 年防风通圣散的销售额为 3.2 百万日元，按汉方制剂品种销售量排名，位居第 9 位。

目前国内上市的防风通圣散的制剂形式为颗粒剂和丸剂，现共有 67 个厂家的药品说明书，仅 3 个厂家说明书中对不良反应有记载，其余为尚不明确或无相关记载。但是说明书中列举的药品不良事件类型较少，相关临床研究提供的安全性信息也比较有限。自发报告系统（SRS）是重要的药物警戒工具，被公认能够反映真实世界临床实践，可用于检测药物不良事件信号。日本药品不良事件报告（JADER）数据库是由日本官方医疗机构建立的药品上市后药品不良事件监测数据库，其信息主要来源于日本患者，相关报告信息可能对东亚人群更具有参考意义^[3-4]。

本研究基于 JADER 数据库对防风通圣散上市后的药品不良事件信号进行挖掘和评价，以期为我国防风通圣颗粒/丸说明书的修订提供依据，尤其为特殊人群（肝肾功能异常、有基础疾病、老年人等）用药提供指导，同时为组成相似的中药方剂的安全性提供参考，从而保障临床安全合理应用。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从日本药品和医疗器械管理局（PMDA）网站（<http://www.pmda.go.jp>）下载 JADER 数据库。JADER 数据库以 csv 文件的形式储存，由人口统计信息表（demo）、药物信息表（drug）、副作用信息表（reac）以及既往病史表（hist）4 个表组成，4 个表通过字段“識別番号”进行关联。本研究基于数据库的 202411 版^[5-6]，提供了 2004 年 4 月—2024 年 7 月的制药公司或医疗机构报告的案例信

息，共包含了 933 818 例药品不良事件报告。

1.2 数据处理

将 demo、drug、reac、hist 表分别导入软件 Navicat 15 for MySQL（版本 5.7），以药物在不良反应中“药物参与度”为“怀疑药物”，药物通用名或商品名为“防风通圣散”进行检索。

1.3 药品不良事件编码系统

本研究采用《ICH 国际医学用语词典》（MedDRA）用于首选语（PT）编码和语言汉化^[7]。下载 MedDRA 最新版本（27.0 版本），对 JADER 数据库中“防风通圣散”相关的不良事件的首选语（PT）和器官分类（SOC）进行中日文映射，并进行统计描述。

1.4 信号检测方法

本研究在经典四格表（表 1）基础上，应用报告比值比法（ROR）、综合标准法（MHRA）^[8-9]，以不良事件报告中的药物事件组合数（DEC）计数。计算 ROR/PRR 值、95%置信区间（95%CI）、 χ^2 值。具体计算公式及信号生成条件见表 2，不良事件的信号数值 ROR 和 PRR 越大，表示不良事件信号越强，提示防风通圣散与目标不良事件的存在统计学关联越强。

表 1 比值失衡四格表

Table 1 Four fold table of unbalance ratios

名称	目标不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 防风通圣散不良事件报告基本情况

从 JADER 数据库得到总的 DEC 3 450 912 个，检索到以防风通圣散为怀疑药物的不良事件 718 个（涉及不良事件报告 567 例）。567 例报告中男性占 26.63%，女性占 73.19%，不清楚占 0.18%；不良反应在每个年龄段均有发生，大多发生在 30~79 岁（占比 87.48%）；报告者多为医师、药师、消费者以及其他医疗专业人员；不良事件转归情况大部分痊愈或好转（占比 83.5%），见表 3。

2.2 我国防风通圣颗粒/丸说明书记载的不良反应

经查询“MCDEX 合理用药信息支持系统”，防风通圣颗粒/丸共有 67 个厂家的药品说明书，其

表 2 2 种信号检测方法的计算公式及信号生成条件

Table 2 Calculation formula and signal generation condition of the 2 signal detection methods

检测方法	计算公式	信号生成条件
ROR 法	$\text{ROR} = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$ 且 95%CI 下限 > 1 则生成 1 个信号
	$\text{SE}(\ln \text{ROR}) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	
	$95\% \text{CI} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \text{SE}(\ln \text{ROR})}$	
MHRA 法	$\text{PRR} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$, $\text{PRR} \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 则生成 1 个信号
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc - \frac{N}{2})^2 \times N}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	

表 3 防风通圣散不良事件报告基本信息

Table 3 Characteristics of adverse event reports related to Fangfeng Tongsheng Powder

维度	亚类	报告例数/例	构成比/%	维度	亚类	报告例数/例	构成比/%
性别	女性	415	73.19	报告年度	2007	33	5.82
	男性	151	26.63		2008	25	4.41
	不清楚	1	0.18		2009	38	6.70
年龄/岁	<20	5	0.88		2010	34	6.00
	20~29	16	2.82		2011	42	7.41
	30~39	64	11.29		2012	37	6.53
	40~49	99	17.46		2013	26	4.59
	50~59	140	24.69		2014	20	3.53
	60~69	118	20.81		2015	33	5.82
	70~79	75	13.23		2016	22	3.88
	80~89	25	4.41		2017	24	4.23
	高龄者	1	0.18		2018	18	3.17
	不清楚	24	4.23		2019	11	1.94
报告类型	自发报告	509	89.77		2020	28	4.94
	研究报告	3	0.53		2021	31	5.47
	其他	55	9.70		2022	35	6.17
报告者 ^a	医师	435	76.72		2023	31	5.47
	药剂师	51	8.99		2024	19	3.35
	消费者	30	5.29	转归情况 ^b	痊愈	311	43.31
	其他医疗专业人员	40	7.05		好转/缓解	280	39.00
	不清楚	11	1.94		未好转/未缓解/持续	39	5.43
报告年度	2004	25	4.41		痊愈伴有后遗症	2	0.28
	2005	13	2.29		致死	13	1.81
	2006	22	3.88		不清楚	73	10.17

a: 部分病例由多个报告者报告，多个报告者的以第 1 顺位报告者计数；b: “转归情况”项按 DEC 个数统计，其余项目按报告例数统计。
a: some cases are reported by multiple reporters, and the number of multiple reporters is counted as the first reporter; b: “Outcome situation” item is counted according to the number of DEC, and the remaining items are counted according to the number of reported cases.

中 3 个厂家无【不良反应】项，61 个厂家【不良反应】项下为尚不明确，仅 3 个厂家【不良反应】项下对不良反应有记载，共 7 个 PT 涉及 2 个 SOC 系统，见表 4。

表 4 我国防风通圣颗粒/丸药品说明书中记载的不良反应
Table 4 Adverse reactions recorded in the instructions of Fangfeng Tongsheng Granule/Pill in China

来源	SOC	PT
MCDEX 合理用药 信息支持系统	胃肠系统疾病	腹泻、恶心、呕吐、 腹痛、胃肠不适
	皮肤及皮下组织	皮疹、瘙痒

表 5 防风通圣散不良事件信号 SOC 和 PT 分布

Table 5 SOC and PTs of adverse event signals related to Fangfeng Tongsheng Powder

SOC	报告数	PT	报告数	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
肝胆系统疾病	306	肝功能异常*	103	11.32 (9.19~11.77)	9.84 (819.35)
		肝脏疾病*	93	17.98 (14.46~19.08)	15.78 (1 279.27)
		药物诱导的肝损伤*	60	23.33 (17.90~27.36)	21.46 (1 149.41)
		急性肝炎*	24	45.79 (30.42~65.75)	44.29 (964.48)
		黄疸*	18	17.55 (10.98~27.07)	17.14 (257.09)
		肝炎*	4	11.17 (4.18~29.57)	11.12 (27.35)
		胆汁淤积*	4	14.13 (5.28~37.42)	14.06 (36.25)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	205	间质性肺疾病*	163	10.94 (9.19~9.94)	8.68 (1 128.07)
		肺部疾病*	29	30.99 (21.35~42.58)	29.78 (774.23)
		肺毒性*	7	15.10 (7.16~31.31)	14.96 (77.59)
		嗜酸粒细胞性肺炎*	6	12.39 (5.54~27.30)	12.29 (51.38)
感染及侵染类疾病	23	感染性肺炎*	23	2.13 (1.40~3.12)	2.09 (12.19)
各类检查	20	丙氨酸氨基转移酶升高*	7	3.11 (1.48~6.45)	3.09 (7.92)
		天门冬氨酸氨基转移酶升高*	6	2.80 (1.25~6.178)	2.78 (5.20)
		白细胞计数升高*	4	6.26 (2.34~16.57)	6.23 (12.72)
		肝脏功能检查值升高*	3	9.29 (2.98~28.65)	9.25 (14.58)
胃肠系统疾病	16	肠系膜静脉硬化*	12	116.80 (65.58~202.68)	114.87 (1 214.18)
		腹痛	4	3.75 (1.40~9.94)	3.74 (5.53)
代谢及营养类疾病	8	低钾血症*	8	4.30 (2.14~8.50)	4.26 (16.89)
内分泌系统疾病	7	假性醛固酮增多症*	7	34.06 (16.14~70.70)	33.74 (189.56)
心脏器官疾病	5	尖端扭转型室速*	5	12.46 (5.16~29.68)	12.38 (41.45)

*表示我国防风通圣颗粒/丸说明书中未标识的新的药物不良反应。
* Indicates a new adverse drug reaction not identified in the instruction manual of Fangfeng Tongsheng Granules/Pills in China.

件信号累及 SOC 中报告数前 3 位分别为肝胆系统疾病 (306 个), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (205 个)、感染及侵染类疾病 (23 个)。

2.4 新的可疑不良事件信号

将表 5 中列举的 21 个不良事件信号, 与我国防风通圣颗粒/丸药品说明书中的不良事件进行对比, 除腹痛外, 有 20 个为说明书中未列出的新的不良事件信号, 主要涉及肝胆系统疾病 (7 个), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (4 个) 等, 报告频次较多的

2.3 信号检测结果

ROR 法检测出阳性信号 25 个, MHRA 法检测出阳性信号 21 个, 经 2 种方法同时检测出阳性信号 21 个, 按照 SOC 分类、按报告数排序后见表 5。涉及信号种类数量较多的有: 肝胆系统疾病 (7 个), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (4 个)、各类检查 (4 个)、胃肠系统疾病 (2 个) 等。防风通圣散相关不良事

为间质性肺疾病、肝功能异常、肝脏疾病、药物诱导的肝损伤等, 信号强度较高的为肠系膜静脉硬化、急性肝炎、假性醛固酮增多症、肺部疾病、药物诱导的肝损伤等。

3 讨论

3.1 病例报告信息

防风通圣散相关不良事件中, 性别构成比显示女性比例明显高于男性, 可能与其近年来被广泛用于治疗肥胖和代谢综合征相关。使用防风通圣散的

每个年龄段均会发生不良反应,其中 50~69 岁人群,发生占比 45.50%。不良事件报告数量每年基本相似,无较大波动。大多数报告由医疗专业人员提供,数据具有一定可靠性。

3.2 防风通圣散不良事件信号分析

3.2.1 新的可疑不良事件信号分析 防风通圣颗粒说明书【不良反应】项下描述为:偶见腹泻;有恶心、呕吐、腹痛或胃肠不适、皮疹、瘙痒等不良反应报告。本研究检测出新的不良事件信号 20 个,虽然未检出说明书中列出的腹泻、恶心、呕吐、胃肠不适、皮疹、瘙痒,但是腹泻、皮疹、瘙痒在不良事件中是存在的,报告数依次为 6、1、1。此外,中毒性皮疹经 ROR 法检测出,但经 MHRA 法未检出。本研究检出信号肠系膜静脉硬化,该 PT 的临床症状常表现为腹痛、腹泻,可伴有恶心、呕吐等非特异性症状。因此,本研究病例中的不良事件包含了说明书中的 PT,只是部分未生成明显信号,与说明书中“有……不良反应报告”的描述是一致的。

3.2.2 报告频次高的可疑不良事件信号分析 报告频次最高的信号为间质性肺疾病,据报道,大约有 70%的汉方引起与肺损伤相关的不良反应是含有黄芩的方剂^[10]。从服药时间开始计,2 个月前的累积发病率约为 80%,3 个月前的累积发病率约为 90%^[11-12]。

本文从中医理论分析,日本运用防风通圣散导致的间质性肺炎,分析原因可能如下:由于该方中的黄芩、石膏、栀子、连翘、大黄、芒硝药性苦寒,长期服用,会清热过度,耗损气阴,导致肺的虚证或各种变证,或者未经中医辨证,虚证患者误用,其结果均易出现发热、咳嗽、呼吸困难、气短、易疲劳乏力等间质性肺炎的表现。

因此,使用防风通圣散相关制剂时要“辨证论治、随证更方”,使用该药期间如若出现发烧、咳嗽、呼吸困难和异常呼吸音等症状,特别是在开始服药后 2~3 个月,应停药,并及时就医,必要时行胸部 X 光、CT 等检查,并应开始适当的治疗,如糖皮质激素。

3.2.3 肝胆系统可疑不良事件信号分析 中药具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,肝脏作为药物代谢的重要器官,是中药不良反应发生的主要部位之一。本研究不良事件信号累及 SOC 中报告数最多的为肝胆系统疾病,涉及信号为肝功能异常、肝脏疾病、药物诱导的肝损伤、急性肝炎、黄

疸等,并且 SOC 各类检查中 3 个信号均是转氨酶升高。2022 年, Ishida 等^[13]利用 JADER 数据库研究发现,服用防风通圣散后导致的药物性肝损伤信号显著,且 30~59 岁女性中发生率较高,肝损伤最常出现于服药的第 4 天,90 d 内发生肝损伤的病例占总病例数的 71%。

研究表明导致的肝损伤可能与大黄、黄芩、栀子有关。黄巧波等通过网络药理学和分子对接技术分析发现大黄致肝毒性的核心成分可能是大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素等蒽醌类化合物^[14]。根据厚生劳动省 MHLW 报告的不良反应数据分析,引起肝损伤相关不良反应的汉方中,约 70%是含有黄芩的方剂^[10],不良反应发生时间从开始服药计几天到一年不等^[11]。栀子具有保肝和致肝损伤的双重作用,其环烯醚萜苷类成分栀子苷(京尼平苷)高剂量时会引起肝脏肿胀、坏死和炎症细胞浸润等病理变化^[15-16]。

因此,在有基础肝病或者肝功能异常的患者,在使用防风通圣散相关制剂时要尤其谨慎,开始服药就需要监测肝功能及患者症状变化(如是否出现全身不适、食欲不振、发烧、上腹痛和黄疸等症状),一旦出现异常,立即停药并给予适当的治疗。

3.2.4 信号强度较高的可疑不良事件信号分析 信号强度排名第 1 位的为肠系膜静脉硬化症,因肠系膜静脉硬化引起灌注受损,从而导致慢性缺血性大肠病变为特征,表现为腹痛、腹泻、恶心和呕吐等症状或大便隐血试验阳性,严重者还可能出现肠梗阻,导致大肠颜色异常、水肿、糜烂、溃疡和狭窄。这可能与原药材栀子有关, Kang 等^[17]发现栀子的有效成分栀子苷与 HepG2 细胞产生的代谢产物可引起血管增厚、纤维化和钙化,从而使肠黏膜缺血。Nagata 等^[18]研究了栀子剂量与肠系膜静脉硬化的关系,并报道患者发病时至少有 4 年服用该制剂的历史,累计剂量为 5000 g。

因此,防风通圣颗粒/丸应避免连续数年服用,如果长期使用,应定期进行 CT 和结肠镜检查。此外,如果患者在用药期间反复出现腹痛、腹泻、便秘、腹胀等提示肠系膜静脉硬化的症状,或粪便隐血试验呈阳性,应停止给药,并进行适当的检查和治疗。

3.2.5 值得关注的其他信号 值得关注的还有假性醛固酮增多症、低钾血症、尖端扭转型室速,可能与甘草有关,甘草中的甘草酸和甘草次酸通过抑

制肾小管细胞中的 11 β -羟基类固醇脱氢酶 II 型 (11 β -HSD2), 使肾小管上皮细胞中皮质醇的积聚, 延长皮质醇受体被激活的时间^[19], 最终导致假性醛固酮增多症。假性醛固酮增多症临床表现为水肿、高血压、低钾血症, 进一步的持续低钾血症, 可能导致肌肉损伤, 如肌病和横纹肌溶解, 以及心脏问题, 如心律失常和心力衰竭^[20]。

甘草为中药复方中使用频率较高的药物, 由于具有“调和诸药, 解百毒”功效, 常作为“使药”, 以协调寒热, 平调升降, 缓和药物烈性, 减轻不良反应, 并改善疗效^[21-24]。但甘草引发的不良事件也应引起重视。

因此, 在服用防风通圣颗粒/丸时请密切监测患者血清钾和血压以及患者是否出现无力感、四肢痉挛、麻痹等异常情况, 如果发现任何异常, 请停止用药并及时处理。此外, 在联合使用含甘草、甘草酸及其含盐制剂时, 利尿剂 (呋塞米、氢氯噻嗪) 时应谨慎使用。

3.3 重视中成药的药物警戒工作

中成药是我国历代医药学家经过几千年医疗实践创造、总结的有效方剂的精华, 具有疗效显著、便于携带、使用方便等特点。但是, 临床应用常出现超说明书用药、多重用药、疗程过长等情况^[25], 往往忽略了药物之间的重复叠加导致的相互作用、药物证 (病) - 量 - 毒 - 效关系, 致使不良反应、肝肾毒性等安全性问题日益凸显, 中成药药物警戒工作面临挑战。

日本汉方药物源于我国中药成方, 在我国国家不良反应监测中心自发报告系统尚未对公众开放, 中成药药物警戒工作尚未完善的情况下, 本研究借助日本 JADER 数据库, 对防风通圣散在日本上市后的不良事件信号进行挖掘和评价, 以期促进我国中成药、中药饮片的临床安全合理应用。

本研究应用 JADER 数据库对其上市后的不良事件信号进行挖掘和评价对我国的防风通圣颗粒/丸的安全性评价具有较强借鉴意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 1985-1989.
- [2] 日本汉方生药制剂协会. 薬事工業生産動態統計年報 [EB/OL]. (2019-09-20) [2019-12-09]. <https://www.nikkankyo.org/serv/movement/h30/all.pdf>.

- [3] Tsuchiya M, Obara T, Sakai T, *et al.* Quality evaluation of the Japanese adverse drug event report database (JADER) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(2): 173-181.
- [4] 钱佩佩, 曹凯, 徐炳欣, 等. 基于 JADER 数据库的奈玛特韦/利托那韦不良事件信号检测与分析 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(10): 1154-1158.
- [5] 李宗阳, 敬赞鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 265-273.
- [6] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Adverse drug reaction case reporting information (Report since 2004) [EB/OL]. [2023-01-14]. <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspectedadr/0004.html>.
- [7] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [8] 罗宝章, 钱铁峰, 叶小飞, 等. 药物不良反应信号检测方法的现状与展望 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(4): 255-260.
- [9] Banaee H, Ahmed M U, Loutfi A. Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: A review of recent trends and challenges [J]. *Sensors*, 2013, 13(12): 17472-17500.
- [10] Shimada Y, Fujimoto M, Nogami T, *et al.* Adverse events associated with ethical kampo formulations: Analysis of the domestic adverse-event data reports of the ministry of health, labor, and welfare in Japan [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1643804.
- [11] Terada M, Kitazawa H, Kawakami J, *et al.* Pharmacoepidemiology of interstitial pneumonia and liver dysfunction associated with Kampo medicine [J]. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2002, 28(5): 425-434.
- [12] Enomoto Y, Nakamura Y, Enomoto N, *et al.* Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients [J]. *Respir Investig*, 2017, 55(2): 138-144.
- [13] Ishida T, Kawada K, Jobu K, *et al.* Analysis of drug-induced liver injury from bofutsushosan administration using Japanese adverse drug event report (JADER) database [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(4): 460-466.
- [14] 黄巧波, 刘明平. 基于网络药理学与分子对接技术探讨大黄肝毒性的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 2965-2970.
- [15] Chen P, Chen Y, Wang Y, *et al.* Comparative evaluation of hepatoprotective activities of geniposide, crocins and crocetin by CCl₄-induced liver injury in mice [J]. *Biomol Ther*, 2016, 24(2): 156-162.
- [16] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2006(13): 1091-1093.

- [17] Kang M J, Khanal T, Kim H G, *et al.* Role of metabolism by human intestinal microflora in geniposide-induced toxicity in HepG2 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(4): 733-738.
- [18] Nagata Y, Watanabe T, Nagasaka K, *et al.* Total dosage of gardenia fruit used by patients with mesenteric phlebosclerosis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 207.
- [19] Stewart P M, Wallace A M, Valentino R, *et al.* Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age [J]. *Lancet*, 1987, 2(8563): 821-824.
- [20] Shimada Y. Adverse effects of Kampo medicines [J]. *Intern Med*, 2022, 61(1): 29-35.
- [21] 李鹏杰, 邓毅, 曼琼, 等. 甘草解毒现代研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(3): 137-140.
- [22] 王彩兰, 韩永生, 王艳, 等. 甘草的调和诸药及解毒作用初探 [J]. 微量元素与健康研究, 1996(3): 33-34.
- [23] 罗子宸, 张雯, 杨瑞, 等. 甘草“调和诸药”生物药剂学机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 267-277.
- [24] 贾梦楠, 李天娇, 包永睿, 等. 基于“质-量”双标的甘草质量分析方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7306-7312.
- [25] 吴嘉瑞, 张冰. 中药药物警戒理论内涵探讨 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(5): 312-315.

[责任编辑 高源]