

中药制剂致过敏类不良反应的研究进展

倪秀一¹, 李智^{2,3}, 李汶泽⁴, 万梅绪^{2,3}, 张燕欣^{2,3}, 张彦明^{2,3}, 李德坤^{2,3*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 随着中医药在国内外认可度的提升, 中药制剂的临床使用越来越普遍, 随着使用人数的增多, 使用过程中的不良反应也日益增多, 其中最主要的是过敏类反应。中药制剂过敏类不良反应问题的出现引起用药安全的疑虑, 严重制约中药制剂的临床推广应用。综合了近年来临床上有关中药制剂发生的过敏类反应、过敏类反应的机制及临床应对措施的相关研究, 归纳总结目前使用中药制剂引起过敏反应的现状、致病特点和相关影响因素, 为中药制剂在临床用药安全尽可能避免发生过敏反应提供相关文献参考和理论依据, 为临床合理用药提供依据, 保障患者用药安全。

关键词: 中药制剂; 过敏反应; 类过敏反应; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)08-1802-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.025

Research progress of allergic-type adverse reactions of Chinese medicine preparations

NI Xiuyi¹, LI Zhi^{2,3}, LI Wenzhe⁴, WAN Meixu^{2,3}, ZHANG Yanxin^{2,3}, ZHANG Yanming^{2,3}, LI Dekun^{2,3}, JU Aichun^{2,3}

1. Heibei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: With the improvement of the recognition of traditional Chinese medicine at home and abroad, the clinical use of traditional Chinese medicine preparations is becoming more and more common. With the increasing number of users, adverse reactions in the process of use are also increasing, among which the most important is allergic reactions. The occurrence of allergic adverse reactions of Chinese medicine has aroused people's doubts about the safety of Chinese medicine, which seriously restricts the clinical application of Chinese medicine. In this paper, the clinical studies on anaphylaxis, mechanism of anaphylaxis and clinical countermeasures related to Chinese medicine preparations in recent years were summarized, and the current situation, pathogenic characteristics and related influencing factors of anaphylaxis caused by the use of Chinese medicine preparations were summarized, so as to provide relevant literature reference and theoretical basis for avoiding anaphylaxis as far as possible in the clinical use of Chinese medicine preparations, and to provide the basis for clinical rational drug use and ensure the safety of drug use.

Key words: Chinese medicinal preparation; allergic reaction; allergy-like reaction; adverse reactions; rational drug use

药物过敏反应系药物或药物在体内的代谢产物作为抗原, 与人体特异性抗体互相反应, 致敏淋巴细胞激活, 造成组织损伤或生理功能紊乱^[1-2]。相

关研究表明, 中药及其制剂导致的过敏类药物不良反应(ADR)在常见ADR中占15.38%^[3], 中成药及中药制剂引发的过敏类反应比较常见, 过敏品种涉

收稿日期: 2023-05-25

第一作者: 倪秀一, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药生产与质量控制。E-mail: 1165937171@qq.com

*共同通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

李德坤, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

及丸、散、膏、片、汤、冲剂、胶囊、口服液、含片等各种剂型^[4]。在临床上经常使用的中药制剂中,天花粉制剂、大活络丹、柴胡注射液、板蓝根注射液、正天丸等发生过敏反应的比例很高^[5-6]。中药制剂在临床治疗中应用广泛,其治疗成果显著,一般认为中药制剂具有较高的安全性^[7]。当前中药制剂剂型不断创新是发展趋势,新剂型带来新的风险^[8]。加之中药制剂生产中管理和操作中的不合规时有发生,这些因素客观上导致中药制剂的致敏率上升,对中药制剂的发展产生阻碍^[9]。中药制剂致过敏类ADR的文章发表较少,且关注点多数为中药注射剂过敏类ADR,忽略了中药口服制剂等的过敏类ADR。本文对中药制剂过敏类ADR现状、过敏类ADR影响因素以及预防措施进行了综述,旨在探索中药制剂过敏类ADR的规律性,以期降低其发生率,对过敏反应的发生加以预防,进而保证患者的安全,为临床合理用药提供参考。

1 中药制剂致过敏类ADR研究进展

根据最新的《国家药品不良反应监测年度报告(2022年)》^[10],按照怀疑过敏类ADR药品类别统计,其中化学药品占82.3%、中药占12.8%;按照给药途径统计,其中注射给药占55.1%、口服给药占36.6%;与2021年相比,2022年中药ADR/不良事件(ADE)报告数量有明显增加,严重报告占比有所减少,其中注射给药占比下降十分明显。活血化瘀药过敏类ADR的报告数量依然居高不下。总的来看,2022年中药ADR/ADE占总体ADR/ADE报告比例呈下降趋势,但是注意安全用药不能松懈。

根据《国家药品不良反应监测年度报告(2022年)》^[10]归纳出现过敏类ADR较多的累积系统-器官和药品名称,中药制剂引起过敏类ADR累积的系统-器官依次是皮肤及其附件、消化系统、神经系统、循环系统等。皮肤及其附件发生过敏类ADR的临床表现主要有:灼热、皮疹、皮炎与瘙痒等,常见的药品有:注射用炎琥宁、复方丹参片、注射用双黄连、VC银翘片、参麦注射液、独一味胶囊等;消化系统发生过敏类ADR的临床表现有:腹痛、恶心、腹泻、呕吐等,常见药品有:注射用双黄连、炎立消胶囊、清开灵口服液、注射用川芎嗪、颈复康颗粒等;神经系统发生过敏类ADR的临床表现有:意识模糊、眼花、头疼、眩晕、头晕和手足发麻等,常见药品有:注射用血栓通、血栓通注射液、脉络宁注射液、天麻素注射液、通络祛痛膏等;循环系统发生过敏类ADR的临床表现有:憋气、胸闷与心悸等,常见药

品有:复方丹参注射液、参附注射液、生脉注射液、刺五加注射液等。

1.1 中药口服制剂

国家为促进中医药发展相继出台了一系列政策,中药及其制剂在一些方面表现出了独特的优势^[11]。在长期的临床应用中,大多数口服中药制剂属于非处方药,易于获取。口服中成药往往忽视了ADR或ADE^[12]。除去药材和患者自身的因素,长期随意或超量服用口服中成药的不规范现象不容小觑,很容易引起过敏类ADR发生。口服中成药引起的ADR所累及的器官-系统以消化系统最常见,一般表现为厌食、食欲不振、消瘦、恶心等,其次是皮肤及其附件的过敏类ADR,表现为荨麻疹、瘙痒、面部潮红等。苏开燕等^[13]的研究在对口服中药致ADR分析中发现,传统汤剂及口服中药制剂致药品ADR中,分别以皮肤及其附件损害、消化系统损害发生率最高。

1.1.1 消化系统 口服中药制剂药品说明书的ADR比较简单,易误导患者以为口服中药制剂没有ADR,最后因为滥用和误用导致增加过敏类等ADR。口服中药制剂的ADR累及消化系统、皮肤及其附件等,其中消化系统损害发生率最高。刘安祥^[14]针对患者服用鲜竹沥口服液引起严重过敏反应的现象进行情况分析,患者因感冒咳嗽服用鲜竹沥口服液、利君沙片后出现头昏、眼花、胸闷、心慌气短、呕吐等症状,继而出现面唇青紫,全身皮肤潮红、瘙痒,经饮水卧床休息后症状缓解。陆虹等^[15]针对患者服用鸡胆口服液(凤胆精)发生过敏ADR的事件进行情况分析,患者出现口周麻木、恶心、口干、心慌,继之胸闷、脸色苍白,考虑为鸡胆口服液过敏类ADR。石福辉^[16]对患儿口服复方甘草合剂出现过敏ADR进行病情分析,患儿给予复方甘草口服液后出现颜面部及躯干出现潮红,哭闹不安,触体发烫,阵发性腹部疼痛。

1.1.2 皮肤及其附件 曹兆流等^[17]的研究对患者服用七味通痹口服液出现过敏性皮疹的情况进行统计,有患者在服用七味通痹口服液后,上肢双臂出现红色皮疹样斑点,瘙痒,脸麻等过敏类ADR。安静等^[18]的研究针对患者服用蓝芩口服液发生过敏反应的现象做出了情况分析,有患者用药后出现全身瘙痒,米粒大小皮疹,鼻翼两侧、下颏浮肿,呼吸困难,认为是蓝芩口服液所导致的急性过敏反应。孔飞飞等^[19]对患者首次服用健骨口服液后出现全身皮疹的现象进行了统计分析,患者服用健

骨口服液后出现皮疹、瘙痒,而患者停药后不适消失,认为是健骨口服液过敏类ADR。汤迎伟等^[20]研究统计了患者服用双黄连口服液发生过敏反应,有患者服用双黄连口服液后出现全身瘙痒,伴有灼热感,胸闷、气短、烦躁等现象,患者全身可见针尖状红色皮疹,背部及颜面部尤为显著。杨保国等^[21]统计了患者服用双黄连口服液引起的严重过敏反应,有患者服药后面部及全身皮肤出现明显大片风团,伴有胸闷、气短、面惨白,认为是双黄连口服液引起荨麻疹反应。张小丽等^[22]统计分析了患者服用双黄连口服液发生过敏反应,出现全身瘙痒、大小不等的斑丘疹,进行抗过敏治疗后全身瘙痒减轻,斑丘疹消退。邱洪等^[23]对患者使用厚朴排气合剂致过敏ADR进行病情分析,该患者给予厚朴排气合剂后出现颜面部潮红,皮肤瘙痒、疼痛、畏寒、发热、心悸、胸闷等过敏类ADR。李伟强等^[24]分析口服复方甘草合剂后出现过敏ADR进行病情分析,有患者口服复方甘草合剂后,出现全身皮肤瘙痒,检查可见全身出现粟粒样小皮疹,呼吸正常,全身皮肤潮红。

1.2 中药注射剂

资料显示,80%中药注射剂说明书的ADR项中记载了有关过敏反应的内容^[25-26]。中药注射剂ADR报道指出,使用中药注射剂后时有过敏样症状发生,多数中药注射剂ADR或不良ADE尚不明确,这与中药注射剂的多成分、多靶点、多途径有关系,而常见关于致敏物质的研究大多只关注于单一成分^[27]。中药注射剂的ADR主要表现为急性过敏样反应,约80%发生于首次用药后30 min内,以(类)过敏反应为主^[28]。类过敏反应症状与I型过敏反应相似,但I型过敏反应是由免疫球蛋白IgE介导的抗原抗体反应,而类过敏反应则无需IgE介导,初次用药就可能发生。类过敏反应机制尚未明确,反应机制可能与直接或间接(激活补体)刺激机体导致组胺等生物活性物质释放增加有关^[29]。

邓志清等^[30]的研究统计分析了某院2014—2019年296例中药注射剂ADR/ADE,包括患者性别与年龄,引发ADR/ADE的药品分布、累及器官系统的主要临床表现、严重ADR/ADE的转归情况等。在涉及的22种相关药品中,ADR以注射用血塞通、注射用血栓通、参麦注射液为多。其中参麦注射液出现1例过敏样反应,296例病例中有明确既往过敏史的患者21例(占7.09%)。王惠霞^[31]通过Logistic单因素和多因素回归分析,发现活血化瘀类中药注射剂是引起ADR/ADE的重要危险因素。陈莉等^[32]

的研究选取某市2016—2018年药物ADR管理平台中与中药注射剂ADR有关的629份报告,采用Apriori关联规则分析中药注射剂及其成分与过敏史等的关联,发现含黄芩成分的中药注射剂与无过敏史关联度最高。张婷^[33]统计分析了某院活血化瘀类中药注射剂的临床使用情况,其中活血化瘀类中药注射剂ADR病例305例,发生率0.44%,为偶见;主要以轻度ADR为主;女性、老年人,特别是存在基础疾病的老年人,在使用活血化瘀类中药注射剂后,ADR发生率相对较高;ADR类型主要以(类)过敏反应为主,大多ADR为迟发性反应,具有一定的潜伏期。

传统的注射水针剂相对于冻干粉针剂更易引起过敏反应。冻干粉针剂的成分较为稳定,且易于储存,以注射用益气复脉(冻干)为例,其稳定性明显高于水针剂。总的来说,药物过敏反应的发生,与给药途径的选择关系不是很密切。

1.3 中药其他剂型

中药制剂成分中所含的易导致过敏反应物质具有不确定性,致敏成分种类复杂多样^[34],用药易产生ADR,严重者可能会威胁患者生命安全。一般来说,用症状发作的时间来衡量反应严重程度,发作越快,反应越严重^[35]。王宁等^[36]针对中药外用膏剂致敏性进行了探讨,由于膏剂中存在药物有效成分不明确、化学成分复杂、基质辅料影响等因素,致敏性问题缺少系统、深入的研究。

中药外用膏剂在临床使用中存在皮肤刺激性与致敏性区分不清、致敏源探究不足等问题。杨思红等^[37]的研究针对奇正消痛贴膏的8 111例患者累计出现579例ADR,奇正消痛贴膏ADR/ADE主要是接触性皮炎,其中部分使用者出现迟发型药物皮疹、局部严重过敏反应等。章成全^[38]针对复方南星止痛膏引起患者过敏类ADR的病情进行分析,患者用药后出现全身发热、面部潮红、呼吸困难等过敏类ADR的症状,情况罕见并且特殊,复方南星止痛膏为纯中药成分的膏剂,其说明书中标明过敏类ADR为使用者贴敷可能出现局部发红发痒和小水泡,应警惕其临床用药。

2 中药制剂致过敏类ADR的影响因素

中药口服制剂、中药注射剂以及中药外用膏剂等剂型的中药制剂均可发生过敏类ADR,产生的症状复杂多样^[39]。为在临床上更加安全合理地使用中药制剂,尽量减少或避免过敏类ADR的发生,应探究中药制剂致过敏类ADR的影响因素。中药制

剂致过敏类ADR的影响因素有很多,归纳为以下4个方面,分别是患者个体因素、药物本身因素、临床使用因素、ADR检测与监管。

2.1 患者个体因素

药物引起过敏ADR的情况与患者个人因素有一定的关系,如身体状况比较差、存在基础病情并且有某些药物过敏史的患者,导致使用中药注射剂发生过敏类ADR的机率比普通患者高^[40]。存在药物过敏史的患者,慎用中药制剂进行疾病治疗;在用药过程中,密切关注自身状况,一旦发生ADR,立即进行停药治疗,将药物引起过敏ADE的影响降到最小程度^[41]。有基础疾病的患者易发生药物导致的过敏类ADR,如肿瘤、感染以及变态反应性疾病、非传染性疾病、产科疾病以及自身免疫性疾病。以上疾病均可能导致患者体内免疫状态的变化,使体内免疫细胞和免疫介质发生一定的改变,极易导致严重的过敏反应。

2.2 药品本身因素

中药注射剂成分复杂,一些种类往往含有鞣质、淀粉、蛋白质等大分子有机物,这些物质进入人体后,在一些特殊条件下,可以诱发热原反应和过敏反应。

不溶性微粒是中药注射剂产生ADR的重要原因之一,注射剂与其他药物配伍后可发生氧化、缩合、水解等反应,不溶性微粒的数量和形态会有不同程度的改变,而不溶性微粒进入机体可引起肉芽肿、肺水肿、静脉炎、热原反应、变态反应等^[42]。制备工艺不同可引发不溶性微粒数量超标,李响明等^[43]对比分析了不同厂家不同批次生产的冠心宁注射液,结果发现,不同企业的工艺流程基本相近,但由于药材产地不同、生产设备和工艺参数不一致等因素导致产品质量存在明显差异。

2.3 临床使用因素

在中药制剂的诸多过敏反应中,药物使用不合理是重要原因,影响因素可以分为:溶媒差异、超量使用、长期使用等。溶媒选用不合理的药品有红花注射液、银杏达莫注射液等。红花注射液的说明书中指出应该使用5%~10%葡萄糖注射液溶解,用量250~500 mL,而在临床使用中大量存在用0.9%氯化钠注射液溶解,用量100 mL作为溶媒的情况^[44]。药物使用不合理与ADR的发生之间存在密切联系,应加强对中药制剂合理使用的监督检查,提高中医师、中药师对中药制剂合理使用的重视。

中药注射剂联合用药时,不同药物之间、代谢

产物之间可能发生一定的相互作用,产生新的化学物质,最终导致过敏类ADR的发生^[45]。临床开具处方时应慎重遴选药品,避免非必要联合用药,减少超说明书用药剂量的情况发生;医生应了解患者自服药品、保健品的情况,避免发生不同药物相互作用、叠加作用的发生;对于新上市药品,医生、药师及护理人员尤其要认真对待,如定期监测患者的肝功能、肾功能、溶血等情况。在用药过程中,护理人员如发现ADR早期症状,应及时通知医师,避免过敏反应进一步恶化。

3 中药制剂致过敏类ADR的预防措施

由于加强了中药制剂各个方面的管理,中药制剂自身所引发的ADR/ADE已大幅度减少,中药制剂发生的过敏类ADR更多的可能来自于药品使用等方面。通过不同的监控手段,对患者病情进行观察与调整,保证患者使用中药制剂治疗疾病的安全性,为临床合理用药提供依据^[46]。

3.1 加强中药制剂原料和生产环节的质量控制

中药制剂成分相对较多,强化其质量控制,原料和生产环节对其质量监控十分重要^[47]。具体措施如下:(1)加强中药材种植的标准化管控,对中药材原料从源头上进行管控;(2)加强中药制剂原药材供应商的资质筛选,优选高资质的厂商;(3)监督中药制药生产企业GMP的实施,加强标准化生产规范,对生产、贮存及运输等过程也要进行监督管理;(4)加强对中药制剂原辅料的质量监控,进行过敏性、溶血性等严格的检测;(5)加强对中药制剂的贮存和管理,正确地贮存中药制剂,选择合适的温度和湿度等储存条件,是保证中药制剂质量的重要部分。如常用辅料聚山梨酯-80可以增加药物的溶解性,但是易引起类过敏反应;新型的辅料乙交酯-丙酯共聚物有较好的生物相容性,用新型辅料进行动物实验,其类过敏反应结果呈现阴性^[48],因此其成为目前临床研究的热点。

3.2 加强成分检测,清除中药制剂中致敏源

中药制剂多为复方并且成分比较复杂,易引发过敏的因素比较多,例如药物自身因素、患者个体差异或者临床使用不当等因素,但是其根本原因是药物中含有致敏原^[49]。采取相应措施去除中药制剂的致敏原,降低或者消除其可能带来的风险和隐患,但是某种物质是否会引引起过敏涉及因素较多,确定其中的致敏原十分困难。有报道指出,超滤、活性炭吸附可以有效去除中药注射剂产品中残留的大分子物质。可在提高中药注射剂的澄清度的

同时,适量减少聚山梨酯-80的使用,并且可以起到去除不溶颗粒、热源(内毒素)等小分子物质的作用。

3.3 建立全面的中药制剂致敏检测方法

我国现行的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》(2014年颁布实施)适用于中药、天然药物和化学药物,该指导原则规定中药注射剂需要进行主动全身过敏实验和被动皮肤过敏实验。《中国药典》2020年版也指出对中药制剂的安全性检查,包括热原、过敏反应等项目,生产企业可以选择相关项目纳入产品质量控制标准以满足其产品风险控制的需要。

3.4 规范临床合理用药

中药制剂、中药注射剂在使用过程中出现的问题大部分原因是因为临床不合理使用,临床上不合理用药可能造成ADR,导致过敏类ADR^[50],因此规范临床用药极其重要。医师对患者个人情况、病情等的全面掌握,控制中药制剂的合理使用,并利用专业知识协助护理人员正确地填写ADR报告^[51]。药师的作用也是不可忽视的,凭借对药品知识的掌握,应对患者出现的问题进行分析、总结,适时地给予临床用药警示及指导,保障用药安全。医院层面更应出台相应的政策文件,对于出现的ADR,所有医护人员均有责任积极上报。

患者应在中医师的指导下合理用药,对成分不确定的药物或配伍研究不明的药物杜绝一起使用,尤其注意中药和化学药配伍问题,如中药制剂与抗菌素合并使用。由于中药与化学药、中药与中药之间存在较为复杂的配伍关系,中药和化学药同时使用时,其ADR会随药物相互作用而增加,很难保障患者的用药安全性。因此,应深入研究药物配伍关系,了解配伍禁忌并且提升联合用药安全性,进而提高临床疗效^[52]。

4 结语

中药制剂的安全性一直受到社会广泛关注,向广大人民群众提供更安全的中药产品,是中医药相关从业人员的职责。需要具体分析引起中药制剂产生过敏类ADR的各个风险环节,探讨引发过敏类ADR的机制,提高中药制剂的风险识别能力和质量控制能力,加大力度进行中药制剂的安全性研究,持续提高产品质量,针对其引发类过敏的特点建立对应有效的检测模型,尽可能除去中药制剂中的致敏成分。另外还可以通过采取规范临床合理用药等措施,降低中药制剂过敏反应的发生率,保证其

临床用药安全^[53]。

中药制剂过敏类ADR中,以活血化瘀类、清热解毒类、益气养阴类等药品为主要种类。针对特殊人群、重点药品进行安全再评估,建立高风险人群、高风险药品管控。通过对中药制剂过敏类ADR研究考察,对其成因进行分析得出,其因素主要有3个:一是药物方面因素,药品质量需要管控。中药成分复杂,辅料的选择、杂质的引入、热源问题等都可能影响药品质量不合格,导致过敏类ADR的发生;二是临床不合理用药,如合并用药发生配伍禁忌、超剂量使用、药症不符、输液速度不当、加药方法不当、误用、药品滥用等,均可以造成ADR;三是患者方面,有性别、年龄等因素影响。统计表明女性、新生儿及老年人更易发生ADR,过敏体质的高敏人群更易发生ADR。

相关文献对于中药制剂过敏类ADR研究侧重点偏向于中药注射剂致过敏类ADR的探索,往往忽略了中药口服制剂和其他制剂类型致过敏类ADR的发生。事实上,经过相关调查不难发现,随着新型制剂类型如冻干粉针剂等剂型的出现,已经大大增加了中药制剂的稳定性,降低了过敏类ADR的发生率。

综上所述,中药制剂过敏类ADR与研发、生产、流通、使用等各个环节息息相关。因此,为了降低其过敏类ADR的发生,需要加大对各个部门的投入。中药制剂的健康发展需要企业、政府、医疗机构共同努力,促进中药制剂的现代化发展。随着科技进步、法规完善、临床使用规范,中药制剂将会为人类健康做出更多的贡献,其ADR/ADE也将会得到有效控制,中药制剂的前途会更加光明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李睿,翁维良,高蕊. 中药注射剂皮肤过敏试验的方法与意义[J]. 中国执业药师, 2012, 9(12): 53-56.
Li R, Wong W L, Gao R. Methodology and significance of skin allergy test for Chinese medicine injections [J]. China Licen Pharmacist, 2012, 9(12): 53-56.
- [2] Cardona V, Ansotegui I J, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020 [J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(10): 100472.
- [3] 刘思源,郭代红,孔祥豪,等. 201299例住院患者过敏反应自动监测研究及相关药物分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1436-1440.
Liu S Y, Guo D H, Kong X H, et al. 201299 cases of

- automatic monitoring of allergic reactions in hospitalized patients and analysis of related drugs [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(11): 1436-1440.
- [4] 李闯. 试论合理应用中成药 [J]. *黑龙江科技信息*, 2013(17): 10.
Li M. Experimental rational application of proprietary Chinese medicines [J]. *Heilongjiang Sci Technol Inf*, 2013(17): 10.
- [5] 梁少媚. 37例柴胡注射液不良反应分析 [J]. *今日药学*, 2008, 18(2): 62-63.
Liang S M. Analysis of 37 cases of adverse reactions to Chaihu Injection [J]. *Pharm Today*, 2008, 18(2): 62-63.
- [6] 李玉田. 中药应用不良反应述略 [J]. *实用中医内科杂志*, 2009, 13(5): 91-92.
Li Y T. Brief description of adverse reactions to Chinese medicine applications [J]. *J Pract Tradit Chin Inter Med*, 2009, 13(5): 91-92.
- [7] 安娜, 吕佳康, 韩玲. 中药安全性认识和中药新药研发的风险管理策略 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(2): 90-95.
An N, Lv J K, Han L. Safety recognition of traditional Chinese medicines and risk management strategies for the development of new Chinese medicines [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2021, 35(2): 90-95.
- [8] 瞿政飞. 中药制剂在皮肤病外用中的应用综述 [J]. *科技视界*, 2023(6): 66-68.
Qu Z F. A review of the use of Chinese medicinal preparations in the topical application of dermatologic diseases [J]. *Sci Technol Vision*, 2023(6): 66-68.
- [9] 吴承云, 黄文志, 郑清明, 等. 试论中药制剂安全性问题的风险控制 [J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(10): 607-610.
Wu C Y, Huang W Z, Zheng Q M, et al. An experimental study on risk control of safety issues in Chinese medicine preparations [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2010, 7(10): 607-610.
- [10] 国家药品不良反应监测年度报告(2022年) [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(6): 712-719.
National adverse drug reaction monitoring annual report (2022) [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2023, 20(6): 712-719.
- [11] 王黎黎, 陈晨. 2019年我院中成药使用情况分析 [J]. *中医药管理杂志*, 2020, 28(16): 44-45.
Wang L L, Chen C. Analysis on the use of traditional Chinese patent medicines and simple preparations in our hospital in 2019 [J]. *J Adm Tradit Chin Med*, 2020, 28(16): 44-45.
- [12] 阎敏, 李新中, 尹桃. 81例口服中成药药物不良反应分析 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(7): 1360-1361.
Yan M, Li X Z, Yin T. Analysis of 81 cases of adverse drug reactions of oral traditional Chinese patent medicines and simple preparations [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2006, 17(7): 1360-1361.
- [13] 苏开燕, 杨全军, 赵赞, 等. 口服中药致不良反应文献分析及应对策略 [J]. *中国药业*, 2023, 32(5): 25-28.
Su K Y, Yang Q J, Zhao Z, et al. Literature analysis and response strategies of adverse reactions caused by oral Chinese medicine [J]. *China Pharm*, 2023, 32(5): 25-28.
- [14] 刘安祥. 鲜竹沥口服液致急性过敏反应1例 [J]. *首都医药*, 2003(20): 40.
Liu A X. A case of acute allergic reaction caused by Fresh Bamboo Leech Oral Liquid [J]. *Capit Med*, 2003(20): 40.
- [15] 陆虹, 杨汝铁, 郝春蕾. 鸡胆口服液致过敏反应 [J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(2): 124.
Chen H, Yang R T, Hao C L. Allergic reaction caused by chicken Bile Oral Liquid [J]. *Adv Drug React J*, 2003, 5(2): 124.
- [16] 石福辉. 婴儿口服复方甘草合剂过敏反应一例报告 [J]. *青海医药杂志*, 2017, 47(7): 22.
Shi F H. Report of a case of allergic reaction to oral administration of Compound Licorice Combination in an infant [J]. *Qinghai Med J*, 2017, 47(7): 22.
- [17] 曹兆流, 吴秀凤, 徐清, 等. 七味通痹口服液致患者过敏性皮疹1例的原因分析 [J]. *抗感染药学*, 2019, 16(1): 100-101.
Cao Z L, Wu X F, Xu Q, et al. Analysis of the cause of allergic rash in a patient caused by Seven Flavors Tongzhi Oral Liquid [J]. *Anti-infect Pharm*, 2019, 16(1): 100-101.
- [18] 安静, 白万军, 郭俊国, 等. 蓝芩口服液致急性过敏反应1例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(13): 1446.
An J, Bai W J, Guo J G, et al. One case of acute allergic reaction caused by Baicalin Oral Liquid [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2018, 38(13): 1446.
- [19] 孔飞飞, 吴英英, 郭良君. 口服健骨口服液致皮肤过敏反应一例 [J]. *药学实践杂志*, 2016, 34(2): 191-192.
Kong F F, Wu Y Y, Guo L J. One case of skin allergic reaction caused by oral administration of Jiangu Oral Liquid [J]. *J Pharm Pract*, 2016, 34(2): 191-192.
- [20] 汤迎伟, 闫兰. 双黄连口服液致过敏反应1例 [J]. *西北国防医学杂志*, 2007, 28(4): 308.
Tang Y W, Yan L. One case of allergic reaction caused by Shuanghuanglian Oral Liquid [J]. *Med J Nation Defend Force Northwest China*, 2007, 28(4): 308.
- [21] 杨保国, 齐桂芝, 李俊华. 双黄连口服液引起严重过敏反应2例 [J]. *儿科药学杂志*, 1999, 5(1): 36.
Yang B G, Qi G Z, Li J H. Two cases of severe allergic reactions caused by Shuanghuanglian Oral Liquid [J]. *J Pediatr Pharm*, 1999, 5(1): 36.
- [22] 张小丽, 夏利民. 双黄连口服液致过敏反应1例 [J]. 山

- 西临床医药, 2001, 14(10): 724.
- Zhang X L, Xia L M. One case of allergic reaction caused by Shuanghuanglian Oral Liquid [J]. Shanxi Clin Med, 2001, 14(10): 724.
- [23] 邱洪, 王慧, 唐旭东. 厚朴排气合剂致过敏反应1例 [J]. 中南药学, 2015, 13(5): 557-558.
- Qiu H, Wang H, Tang X D. One case of allergic reaction caused by Houpo Exhaust Combination [J]. Cent South Pharm, 2015, 13(5): 557-558.
- [24] 李伟强, 钟艳萍. 复方甘草合剂致过敏反应2例 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(4): 296-297.
- Li W Q, Zhong Y P. Two cases of allergic reactions caused by Compound Licorice Combination [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2004, 15(4): 296-297.
- [25] 张诚安. 中药注射剂说明书中安全性相关内容调查分析 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(7): 63-64.
- Zhang C A. Investigation and analysis of safety-related contents in the instruction manual of Chinese medicine injections [J]. J Adm Tradit Chin Med, 2022, 30(7): 63-64.
- [26] 宋亚玲, 温雅璐, 张力, 等. 中药注射剂说明书修订情况分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1839-1845.
- Song Y L, Wen Y L, Zhang L, et al. Analysis and reflection on the revision of Chinese medicine injection instructions [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1839-1845.
- [27] 张序武. 中药注射剂实施药物警戒的对策研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- Zhang X W. Countermeasure study on the implementation of pharmacovigilance for Chinese medicine injectables [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2009.
- [28] 文雯, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于免疫指纹图谱法筛查双黄连注射剂的致敏成分 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1588-1595.
- Wen W, He F Y, Liu W L, et al. Screening of allergenic components in Shuanghuanglian Injection based on immune fingerprint analysis [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(8): 1588-1595.
- [29] 文雯, 梁慧慧, 余格, 等. 中药注射剂类过敏反应研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 117-122.
- Wen W, Liang H H, Yu G, et al. Research progress on allergic reactions to traditional Chinese medicine injections [J]. J Hunan Tradit Chin Med Univ, 2020, 40(1): 117-122.
- [30] 邓志清, 罗忠勇, 贺少仕, 等. 某院2014—2019年296例中药注射剂不良反应/事件报告分析 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(24): 137-141.
- Deng Z Q, Luo Z Y, He S Z, et al. Analysis of 296 adverse reactions/events reports of traditional Chinese medicine injections in a certain hospital from 2014 to 2019 [J]. Chin Med Sci, 2021, 11(24): 137-141.
- [31] 王惠霞. 基于 Logistic 回归分析的活血化瘀类中药注射剂药品不良反应/药品不良事件影响因素分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(7): 133-136.
- Wang H X. Analysis of factors influencing adverse reactions/adverse events of traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and resolving stasis based on Logistic regression analysis [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(7): 133-136.
- [32] 陈莉, 陶渊达, 朱亚静, 等. 基于关联规则的中药注射剂及其成分的不良反应发生规律研究 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(8): 1-7, 16.
- Chen L, Tao Y D, Zhu Y J, et al. Study on the occurrence patterns of adverse reactions in traditional Chinese medicine injections and their components based on association rules [J]. Chin J Ration Drug Use, 2019, 16(8): 1-7, 16.
- [33] 张婷. 活血化瘀药血必净注射液不良反应研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- Zhang T. Study on adverse reactions of Xuebijing Injection, a blood activating and stasis resolving drug [D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [34] 马彦波, 侯瑞蕊, 安莹, 等. 分析中药制剂导致的不良反应类型及特点与用药管理对策 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(47): 177-178.
- Ma Y B, Hou R R, An Y, et al. Analyzing the types and characteristics of adverse reactions caused by traditional Chinese medicine preparations and drug management strategies [J]. Digest World Latest Med Inf, 2019, 19(47): 177-178.
- [35] Neugut A I, Ghatak A T, Miller R L. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology [J]. Arch Internal Med, 2001, 161(1): 15-21.
- [36] 王宁, 钟伟兴, 谌祖江, 等. 中药外用膏剂致敏性探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1800-1802.
- Wang N, Zhong W X, Zhan Z J, et al. Discussion on allergenicity of topical ointment of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 37(3): 1800-1802.
- [37] 杨思红, 邱小明, 温建民, 等. 奇正消痛贴膏安全性评价研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 431-438.
- Yang S H, Qiu X M, Wen J M, et al. Safety evaluation study of Qizheng Analgesic Patch [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(4): 431-438.
- [38] 章成全. 外用复方南星止痛膏致过敏反应1例 [J]. 海峡药学, 2001, 13(2): 83.
- Zhang C Q. One case of allergic reaction caused by

- topical application of Compound Nanxing Pain Relief Cream [J]. Strait Pharm J, 2001, 13(2): 83.
- [39] 王兴灵, 汪云伟. 中药制剂临床应用不良反应相关因素及对策 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32): 165-166.
Wang X L, Wang Y W. Factors and countermeasures related to adverse reactions of Chinese medicine preparations in clinical application [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(32): 165-166.
- [40] 李晴, 李蓓蓓, 郑文科, 等. 基于296200例的中药注射剂临床安全性集中监测研究的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(1): 28-35.
Li Q, Li B B, Deng W K, et al. Systematic evaluation of centralized monitoring research on clinical safety of traditional Chinese medicine injections based on 296200 cases [J]. Chin J Evid Base Med, 2019, 19(1): 28-35.
- [41] 王红艳, 陈有法. 中药制剂致过敏性休克85例分析 [J]. 江西中医药, 2006, 37(10): 33-34.
Wang H Y, Chen Y F. Analysis of 85 cases of allergic shock caused by traditional Chinese medicine preparations [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2006, 37(10): 33-34.
- [42] 刘文清, 王玥, 杜守颖, 等. 不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 575-578.
Liu W Q, Wang Y, Du S Y, et al. Causes and analysis of adverse reactions of traditional Chinese medicine injection induced by insoluble particles [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 575-578.
- [43] 李响明, 冯玉康, 赵玉欣, 等. 不同厂家冠心宁注射液质量研究 [J]. 现代中医药, 2016, 36(2): 71-74.
Li X M, Feng Y K, Zhao Y X, et al. Quality investigation of Guanxinling Injection from different manufactures [J]. Mod Tradit Chin Med, 2016, 36(2): 71-74.
- [44] 吴桂月, 赵旭, 焦伟杰, 等. 基于医院集中监测的红花注射液安全性相关分析 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(6): 26-29.
Wu G Y, Zhao X, Jiao W J, et al. Safety related analysis of Safflower Injection based on centralized monitoring in hospitals [J]. Chin J Ration Drug Use, 2021, 18(6): 26-29.
- [45] Shen Y F, Zhang W M, Shen Y. Early diuretic use and mortality in critically ill patients with vasopressor support: A propensity score-matching analysis [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 9.
- [46] 陆超. 我国药品使用监测体系优化研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
Lu C. Optimization of China's drug use monitoring system [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2022.
- [47] 王英姿, 张兆旺, 孙秀梅. 浅谈中药注射剂目前存在的问题与对策 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 717-721.
Wang Y Z, Zhang Z W, Sun X M. Discussion on the current problems and countermeasures of traditional Chinese medicine injections [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(5): 717-721.
- [48] 耿兴超, 张琳, 宋莹, 等. 三种注射用新辅料对Beagle犬类过敏及过敏反应研究 [J]. 中国药事, 2011, 25(7): 640-642, 669.
Geng X C, Zhang L, Song Y, et al. Study on the allergy and allergic reaction of three new injection excipients to Beagle dogs [J]. Chin Pharm Aff, 2011, 25(7): 640-642, 669.
- [49] 林明宝. 中药引发过敏反应的危险因素及中成药致敏成分研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
Lin M B. Study on the risk factors of allergic reaction induced by traditional Chinese medicine and the sensitizing components of traditional Chinese patent medicines and simple preparations [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [50] 朱晴峰. 新形势下某医院临床药师用药管理对临床合理用药的促进价值 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(14): 109-111.
Zhu Q F. The promoting value of clinical pharmacist drug management in a hospital in promoting clinical rational drug use under the new situation [J]. J Adm Tradit Chin Med, 2022, 30(14): 109-111.
- [51] 朱清丽, 陈莎莎. 基层药品检测工作中的风险识别及对策探讨 [J]. 海峡药学, 2022, 34(4): 173-176.
Zhu Q L, Chen S S. Risk identification and countermeasures in grassroots drug testing work [J]. Strait Pharm J, 2022, 34(4): 173-176.
- [52] 汪志萍. 中药不良反应的影响因素及中药药学服务模式研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(20): 154-157.
Wang Z P. Research on the influencing factors of adverse reactions of traditional Chinese medicine and the service methods of traditional Chinese medicine pharmacy [J]. J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(20): 154-157.
- [53] 冯祝婷, 龚安慧, 吕凌丽, 等. 中药注射剂过敏反应的防治对策 [J]. 山东化工, 2020, 49(18): 60-61, 64.
Feng Z T, Gong A H, Lv L L, et al. Prevention and treatment strategies for allergic reactions in traditional Chinese medicine injections [J]. Shandong Chem Ind, 2020, 49(18): 60-61, 64.