

## 【综述】

## 中药安全性事件的危险因素与防治对策

姚一帆<sup>1</sup>, 孔 娇<sup>2\*</sup>, 刘传鑫<sup>1\*</sup>

1. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院 内分泌代谢中心 河南省罕见病重点实验室 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

2. 浙江大学药学院 药物代谢和药物分析研究所, 浙江 杭州 310058

**摘要:** 回顾马兜铃酸、雷公藤、八角莲、槟榔、仙灵骨葆胶囊、鱼腥草注射剂、双黄连注射剂等引发的中药安全性事件, 旨在探讨影响中药安全性的危险因素, 对中药毒性成分、生产工艺、储藏条件、体质差异、给药剂量、风险管控等方面存在的安全性问题进行探讨, 提出加强源头控制以确保质量合格、探明配伍机制以增效减毒、提高生产标准以推进质量统一、完善法规政策以加强管控、健全安全性评价体系以确保质量达标等建议, 以期为促进临床合理用药、减少中药安全性事件提供帮助。

**关键词:** 马兜铃酸; 雷公藤; 八角莲; 槟榔; 仙灵骨葆胶囊; 鱼腥草注射剂; 安全事件; 合理用药

**中图分类号:** R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 04-0873-16

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.021

## Risk factors and prevention and control countermeasures of traditional Chinese medicine safety incidents

YAO Yifan<sup>1</sup>, KONG Jiao<sup>2\*</sup>, LIU Chuanxin<sup>1</sup>

1. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. College of Pharmaceutical Sciences, Institute of Drug Metabolism and Drug Analysis, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

**Abstract:** This paper reviews the safety incidents of traditional Chinese medicine, caused by such as aristolochic acids, *Tripterygium wilfordii*, *Dysosma versipellis*, *Areca catechu*, Xianling Gubao Capsule, Yuxingcao Injection and Shuanghuanglian Injection, to explore the risk factors affecting the safety of traditional Chinese medicine. This paper reviews the safety problems existing in the toxic components, production process, storage conditions, physical differences, dosage, risk management and control of traditional Chinese medicine, and puts forward suggestions such as strengthening source control to ensure that the quality is qualified, improving production standards to promote quality unification, improving laws and policies to strengthen control, and improving the safety evaluation system to ensure that the quality is up to standard, so as to provide help for promoting the rational use of clinical drugs and reducing the safety incidents of traditional Chinese medicine.

**Key words:** aristolochic acids; *Tripterygium wilfordii*; *Dysosma versipellis*; *Areca catechu*; Xianling Gubao Capsule; Yuxingcao Injection; safety incidents; rational administration of drug

新型冠状病毒肺炎诊疗期间,以“三药三方”为代表的中药(金花清感颗粒、清肺排毒汤等)凭借未病先防、既病防变、辨证施治、多靶点干预等特点有效降低发病率、病亡率、转重率,取得了可观的成

收稿日期: 2023-09-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204938)

第一作者: 姚一帆(2002—),女,本科生,主要从事急诊医学与药物中毒研究。E-mail:y320634359@163.com

\*共同通信作者: 孔 娇,女,博士生,主要从事体质毒理学和糖脂毒理研究。E-mail:Kj2022@zju.edu.cn

刘传鑫,男,博士,主管药师,硕士研究生导师,主要从事体质毒理学与个体化药学监护研究。E-mail:15222003775@163.com

效,彰显了中药的独特优势与价值<sup>[1]</sup>。然而,继20世纪中药西用的小柴胡颗粒事件<sup>[2]</sup>轰动全球后,马兜铃酸肾病<sup>[3]</sup>、马兜铃酸诱发肝癌<sup>[4]</sup>、鱼腥草注射剂引起类过敏反应<sup>[5]</sup>、八角莲中毒导致多发性周围性神经病<sup>[6]</sup>、双黄连注射剂涉及多类型不良反应<sup>[7]</sup>、雷公藤制剂抑制生殖功能<sup>[8]</sup>、仙灵骨葆胶囊导致肝损伤<sup>[9]</sup>等中药安全性事件相继被报道,甚至一些知名组织如欧洲科学院科学顾问委员会(EASAC)和欧洲医学院联合会(FEAM)联名质疑中医药安全性和有效性,屡次将中药安全性问题推上热点话题<sup>[10]</sup>。中药天然成分丰富多样、制剂工艺繁多复杂、临证处方多为复方,建立全过程、多层次、科学合理的中药风险评估方法和探寻有效的风险控制措施是当前亟需解决的问题。

基于传统中医药理论,网络毒理学、病证毒理学和体质毒理学等多学科交叉理论的提出开辟了中药安全性评价的新方向;趋于完善的毒理证据链(包括临床风险证据、损伤表型证据、不良结局证据、毒性事件证据和有害成分证据)为阐明中药毒性传递路径提供了依据<sup>[11-13]</sup>。本文对近年来马兜铃酸、雷公藤、八角莲、槟榔、仙灵骨葆胶囊、鱼腥草注射剂、双黄连注射剂等中药引起的安全性事件进行梳理与分析,剖析发现中药安全性和药物固有属性、制剂工艺、药效个体差异、临床用药适用性及中药风险监测与质量管控密切关联,同时对当前中药临床应用及产业化过程中存在的危险因素进行归纳,进而提出相应的对策与建议,旨在了解中药安全的局限性,希冀为推动中医药的发展提供参考。

## 1 中药安全性事件

### 1.1 单味中药

**1.1.1 含马兜铃酸中药** 马兜铃酸是硝基菲类羧酸,存在于关木通、广防己、马兜铃、青木香等中草药中,具有清热化痰、止咳消肿、防治风湿等功效。然而,马兜铃酸I和II存在肾毒性和致突变、致肿瘤的风险<sup>[14-15]</sup>。马兜铃酸群体性不良事件于1993年在《柳叶刀》杂志上初次被公开曝光,是由于比利时某诊所将含马兜铃酸的广防己误用为粉防己并制成减肥药,致患者长期服用后出现肾损伤<sup>[3]</sup>。2017年,《Science Translational Medicine》中提及马兜铃酸可能增大肝癌风险<sup>[4]</sup>。目前,我国已经禁用高含量马兜铃酸类中药,并要求部分低含量中药(如天仙藤、寻骨风等)须按处方药管理<sup>[16]</sup>。

**1.1.2 雷公藤** 雷公藤是卫矛科植物雷公藤的干燥根,具有消炎解毒和活血通络等功效,然而雷公

藤临床使用率因严重不良反应逐渐降低<sup>[17]</sup>。国家药品不良反应监测中心曾在自2004年起7年内雷公藤不良反应病例的概述中阐述了雷公藤的毒性表现<sup>[18]</sup>。2020年,某患者因服用医生误开的10倍剂量雷公藤制剂而丧失性功能再次表明雷公藤的生殖毒性<sup>[8]</sup>。同时,超剂量给药也反映出临证处方过错和疏失现象,突显处方调剂安全的重要性。2021年《中药饮片临床应用规范》明确规范了中药饮片处方审核评定工作,进一步减少不合格处方数量、促进临床用药安全<sup>[19]</sup>。

**1.1.3 八角莲** 八角莲是小檗科鬼臼属植物八角莲的根和茎,含有木脂素类、黄酮类、醌类等成分,具有抗肿瘤、抗病毒、抗风湿、免疫调节等药理作用,其中以鬼臼毒素为代表的木脂素类化合物占很大比重<sup>[11]</sup>。鬼臼毒素已被证实具有高效的抗病毒和抗肿瘤价值,但同时存在局部毒性、全身毒性作用、遗传毒性和生殖毒性等不良反应<sup>[20]</sup>。研究显示八角莲具有多个毒效物质(包括鬼臼毒素、去氧鬼臼毒素、鬼臼脂毒酮等),可能诱发多发性周围性神经病、中毒性脑病、中毒性肝病、胃肠道症状、休克死亡等不良反应<sup>[21-22]</sup>。沈叶菊等<sup>[23]</sup>对2014年某患者八角莲中毒情况进行分析,认为八角莲毒性反应主要累及中枢神经系统、胃肠道系统和心血管系统;李雪梅等<sup>[24]</sup>通过动物实验拆方研究红金消结胶囊,表明八角莲对胃肠功能的影响,且八角莲单味药较复方的毒性明显。基于系统研究,八角莲的化学成分、药理作用和毒理作用逐渐清晰化,Liu等<sup>[25]</sup>鉴定出八角莲致肝毒性的潜在毒性物质;Kong等<sup>[26]</sup>指出鬼臼毒素能够激活氧化应激和炎症反应、促使免疫和代谢异常,引起肾损伤;Duan等<sup>[27]</sup>提出鬼臼毒素的神经毒性作用与微生物群-肠道-大脑轴相关;马君等<sup>[28]</sup>认为优化炮制工艺改善剂型和改造毒效成分研发新药有助于八角莲类药物减毒增效。此外,八角莲因具有广泛的药用潜力和科研价值,被大量采摘、研究与使用,加之繁育系统与生长环境的特殊性,现已成为二级国家重点保护的珍稀野生植物<sup>[29]</sup>。目前八角莲导致不良反应的机制尚未完全阐明,开展八角莲的保育工作、加强八角莲药理活性和致毒机制的深层次研究应是未来研究的重点。

**1.1.4 槟榔** 槟榔位居4大南药之首,兼具药食两用价值。2021年《中国市场监管报》报道,我国槟榔产值自2011年起的7年内已从558亿元持续增长至781亿元,而槟榔危害也随之凸显<sup>[30]</sup>。槟榔富含多

种生物碱,不仅具有降压、抑菌、驱虫等功效,还存在生殖毒性、胚胎毒性、细胞毒性等风险,长期摄入可能诱发口腔癌、食道癌、宫颈癌等<sup>[31-33]</sup>。2017年,槟榔果被国家食品药品监督管理局列入1级致癌物<sup>[34]</sup>。2020年,国际癌症研究中心将槟榔列为2B级类致癌物,《食品生产许可分类目录》不再将食用槟榔归纳其中,《中国药典》严格限定药用槟榔的安全剂量范围<sup>[35-36]</sup>。值得注意的是,槟榔安全性事件多由食用槟榔导致,因其富含硬粗纤维,过量嚼食易使口腔黏膜下纤维化,引发吸入性哮喘或癌前病变<sup>[37]</sup>;而药用槟榔经炮制加工致病风险降低,在安全剂量范围内能够发挥较高疗效<sup>[38]</sup>。探究并明确药用槟榔与食用槟榔的界限,规范药用槟榔的安全剂量标准,对槟榔的药用发展具有重要意义。

## 1.2 中成药

仙灵骨葆胶囊以淫羊藿为君药,以续断、补骨脂为臣药,以地黄、丹参、知母为佐使药,具有活血祛瘀、强筋健骨等功效<sup>[39]</sup>,在骨关节病变的防治方面取得一定疗效。然而,2013年国家药品不良反应监测中心报告仙灵骨葆胶囊存在导致肝脏功能异常的可能性,并要求修订药品说明书;2016年国家食品药品监督管理局也发布了仙灵骨葆胶囊的不良反映报告,并提醒公众更加重视仙灵骨葆胶囊肝损伤问题<sup>[39-40]</sup>。

高欢欢等<sup>[41]</sup>基于自发呈报系统数据,初步认为胃肠道反应可能是仙灵骨葆口服制剂不良反应的预警信号。研究怀疑补骨脂和淫羊藿是仙灵骨葆胶囊伤肝的主要毒性成分,尤其与补骨脂关系极大,其中补骨脂的毒性作用与乙醇提取工艺密切相关,淫羊藿具有药物累积效应,而续断、知母、地黄、丹参4味药通过配伍减毒均有缓解肝毒性作用<sup>[9]</sup>。此外,酒浸水漂法或者盐炙结合酒浸水漂法已被证实是补骨脂有效减毒的炮制方法<sup>[40]</sup>。

## 1.3 中药注射剂

誉为“非典功臣”的鱼腥草注射剂在2003年因安全问题被国家食品药品监督管理局通报;2006年6月,7个鱼腥草相关类注射剂因安全性事件剧增被禁用;同年9月,鱼腥草注射剂在限定人群范围、限制给药途径和滴速等条件下恢复使用<sup>[42-43]</sup>。

具有抗菌、抗病毒、缓解咽喉肿痛等功效的双黄连口服液在新型冠状病毒肺炎疫情防控期间被多次推荐使用<sup>[44]</sup>,而双黄连注射剂却在临床用药中屡遭限制<sup>[7]</sup>。2018年,作为儿童常用药的双黄连注射剂因安全性问题进入儿童用药黑名单,被要求修

订药品说明书、缩减适用范围<sup>[45]</sup>。

以亚硫酸氢钠穿心莲内酯为主要成分的莲必治注射剂因具有引起变态反应、急性肾损害等风险,于2005年被通报,2006年被要求修订说明书,后又多次被要求展开上市后评价,因风险太高,成为国内首个被要求退市的中药注射剂<sup>[46-47]</sup>。

李辉等<sup>[48]</sup>指出中药注射剂安全事件以类过敏反应较为突出,且与药材质量、有效成分、生产工艺、患者体质、联合用药、给药途径、滴注速度等多方面因素有密切联系。鉴于中药注射剂的特殊性,较难开展精准的临床获益评价,李春晓等<sup>[49]</sup>提出基于混合方法研究(MMR)优化核心指标集(COS)研究模式的指标筛选方法或许能成为中药注射剂临床疗效评价的新方法。

## 2 中药安全性事件的危险因素

回顾近年来重大中药安全性事件,分析相关危险因素,归纳为以下4个方面:(1)毒性成分、生产工艺与储藏养护等药物相关因素可能从源头影响中药品质,引起中药安全性问题;(2)个体差异影响患者的药物耐受程度,从而产生药效差异;(3)剂量失宜、配伍失衡、辨证失准等临床用药的不安全因素为中药不良反应埋下隐患;(4)中药标准、药品说明书、监管体系等中药质量监测与管控问题存留安全风险。

### 2.1 药物因素

药物因素是源头上影响中药安全性的关键:中药毒性成分可能产生抑制呼吸中枢、损害神经系统、损伤实质脏器、刺激胃肠道等不良反映<sup>[50]</sup>;中成药生产工序较为繁琐,难以确保中药质量的一致性<sup>[51]</sup>;储藏养护方式和操作规范程度可能改变中药药性、影响药品的品质和药效<sup>[52]</sup>。

**2.1.1 毒性成分** 药物毒性成分是中药毒性反应的物质基础,由内源性毒性成分和外源性毒性成分组成<sup>[53]</sup>。内源性毒性成分指中药本身含有的毒性物质,如生物碱、萜类、苷类等,多数兼具疗效与毒性,“乌附毒药,非危病不用”说的即是乌头类中药的活性成分乌头碱能够引起心慌、心悸、心律失常等心血管系统疾病<sup>[54]</sup>。外源性毒性成分来源广泛,主要是中药在种植培育、生产加工、运输储存等过程中因环境污染或操作不规范等原因引入的有害物质,包括真菌毒素侵染、辅料残留、重金属或农药残留等<sup>[53]</sup>。其中,汞(Hg)具有较强的神经毒性<sup>[55]</sup>,黄曲霉菌侵染增大患癌风险<sup>[56]</sup>。刘静等<sup>[57]</sup>分析2022年国家药品抽检中成药质量状况,表明中药内

源性毒性成分安全性风险程度低,外源性有害物质残留问题已获得有效改善,中药质量安全整体可控。

**2.1.2 生产工艺** 中药生产涵盖种植、采收、净化、粉碎、浸提、分离、精制、浓缩干燥、煎煮等众多环节。在现代技术的推动与一系列相关政策的扶持下,中医药种植产业在种植模式创新、中药资源开发等方面取得良好成效,但种苗质量良莠不齐、无序种植、技术落后、农残超标等现象依旧存在,埋下了质量隐患<sup>[58]</sup>。炮制加工是中药减毒的关键手段,部分智能化机械炮制工艺和设备显露出的标准不一、工艺参数不同、炮制程度差异、药物评价指标缺乏等问题为中药质量控制增加难度<sup>[59]</sup>。苏玮玮等<sup>[60]</sup>剖析云南省2012—2019年乌头类植物中毒情况,指出中药材加工不当是主要原因。王珂欣等<sup>[61]</sup>发现有些生产工艺无法充分去除注射剂中的树脂、色素等大分子物质,使中药成分含量难以达到化学药的精准度,进而影响药效,甚至危害人体健康。由于中药生产工艺的复杂与不可控性,规范生产工序、优化制药工艺对保障中药临床安全用药至关重要。

**2.1.3 储藏养护** 不同中药材所需的储藏养护条件不同(如天麻等高淀粉含量中药材需在通风、阴凉、干燥处储存),光照、温度、湿度、空气、微生物等环境因素均能影响中药材的品质,因而中药材易发生走油、霉变、潮解、虫蛀等变化<sup>[62]</sup>。其中,氧气促使油脂类中药材成分氧化、温度和湿度影响中药材含水量、阴凉干燥的环境有助于抵抗黄曲霉毒素侵染<sup>[63-64]</sup>。郭东晓等<sup>[65]</sup>发现,部分中药仓库还存在中药养护员专业能力大相径庭、库房划分不合理、养护设备不达标、对中药重视程度低下等情况,影响中药的品质和药用价值。叶向光等<sup>[66]</sup>收集淮南市5家药店的中药材干木耳并分离鉴定,发现干木耳螨类污染严重,存在较大的安全隐患。因此,适宜的储藏养护在确保药材品质与疗效方面起决定作用。

## 2.2 药效的个体差异

相同的给药条件下,不同患者会因性别、年龄、种族、体质、生活习惯等差异形成不同的药物敏感性与耐受性,产生药效差异<sup>[67]</sup>。2022年国家药品检测年度报告显示,中药不良反应/事件中女性患者数量多于男性,男女比例为4:5,且65岁及以上患者占30.3%<sup>[68]</sup>。不同的病理生理状况影响药效的发挥,肝肾疾病患者可能因药物代谢吸收速率减缓造成药物蓄积于体内而中毒,婴幼儿和老年人可能因机

体功能发育不全或退化产生低耐药性<sup>[67,69]</sup>。具有长期吸烟、饮酒等不良嗜好或忧郁烦闷精神状态的患者也可能诱发药物不良反应。中医体质差异所致药物的作用结局难以预料,且引起的药效差异一般与遗传基因、免疫系统有关,其中特禀体质更易与药物成分或新产生的抗原物质发生变态反应,痰湿体质易患糖尿病、高血压等代谢综合征<sup>[13,70]</sup>。如今,中医体质辨识已广泛应用于临床,以机体-药物互斥为核心的体质毒理学的提出为阐明体质变化对药物“毒-效”影响提供了新思路<sup>[13]</sup>。

## 2.3 临床用药因素

在临床用药过程中,中药药效的发挥与给药剂量、配伍药物与给药方式的选择、病证类型密切相关,因此,科学合理的临床用药是提高中药安全性的重要环节,任一环节的控制失衡都不利于中药的传承与发展<sup>[53]</sup>。

**2.3.1 用药剂量失宜** 近代中医岳美中先生曾言:“中医治病的巧处在分量上”<sup>[71]</sup>。剂量是中药治病的关键,不同中药都有其限定的安全剂量范围。由于中药作用具有双重性,即“效”与“毒”,剂量失宜极易影响药效,甚至导致服用者“中毒”<sup>[72]</sup>。机体对毒性耐受程度有局限性,超剂量或长时间服用部分有毒中药导致毒性成分在体内蓄积超出耐受限度是引起中药毒性反应的重要原因之一。益母草在调理经期、利尿消肿、治疗冠心病等方面有很好的疗效,但超量服用可能产生免疫抑制,甚至损伤肝肾组织<sup>[73]</sup>;中药方剂“一捻金”含朱砂成分,长期摄入该药可能导致Hg元素在体内蓄积,损害机体<sup>[53]</sup>。

**2.3.2 药物配伍失衡** 药物配伍是降低中药毒性成分含量、提升用药安全的重要措施,然而配伍失衡可能引起中药不良反应,包括中药间配伍、中药与化学药配伍、注射剂联用及饮食禁忌等<sup>[74]</sup>。“十八反十九畏”是常见的中药配伍不合理情况,如固定藜芦量,少量人参能增大藜芦毒性、过量人参能减弱藜芦毒性<sup>[75]</sup>。部分中药与化学药配伍可能改变药物成分的性质或产生新的药理反应,影响药效。中药注射剂组分各异、靶点众多、药理复杂,联合用药时极易发生药物间化学反应,出现气泡、絮状物、沉淀等现象,造成酸碱度、渗透压、溶解度等改变,从而影响药物的稳定性,甚至损伤机体<sup>[76]</sup>。当前,现代科学技术的创新和代谢组学、网络药理学等多学科技术的融合不断推动中药配伍减毒增效机制的研究,而中药物质基础的复杂性和数据记录的有

限性在一定程度上对其起限制作用,为更深入研究中药配伍减毒增效机制加大困难<sup>[74]</sup>。

**2.3.3 用药辨证失准** 中医治病是基于中医药理论,从整体观念出发,进行辨证施治和个体化治疗。同一疾病在不同患者身上可能表现不同的“证”、不同疾病在其演变过程可能体现相似的“证”,即中医存在“同病异治”“异病同治”<sup>[77]</sup>。以感冒为例,根据证情可分为实证感冒和虚体感冒,又可细分为风寒、风热、暑湿、气虚、阴虚等多种类型,其中风寒感冒需发汗散寒,而风热感冒需疏散风热,对于不同种证情需正确辨证、合理用药<sup>[78]</sup>。顾志荣等<sup>[79]</sup>指出大多数中药处方由西医医师开具,其中部分西医医师因缺少系统的中医理论知识,难以抓住辨证施治要点,因而易致辨证失准。“证”是指导中药临床用药的重要因素,与中药安全密切相关,若辨证不精、用药有误则为中药不良反应的发生留下隐患。

## 2.4 风险监测与质量管控因素

科学的中药风险监测与质量管控有助于落实中药质量的源头控制和生产过程控制,有效降低外源性有害物质的侵染,最大程度上保护患者的健康,是保障从中药生产到临床用药全过程安全的重要手段<sup>[80]</sup>。然而,中药风险监测与质量管控在中药标准的统一、药品说明书的完善及中药流通过程中的管控仍旧存有缺漏模糊的问题。

**2.4.1 中药标准欠统一引质量问题** 由于中药组分的复杂性与特殊性,中药质量标准难达到统一,同厂家同种药品的不同批次或不同厂家的同种药品质量不均一等现象仍旧存在<sup>[81]</sup>。刘佳等<sup>[82]</sup>抽检9个厂家的维C银翘片,发现低含量有效成分的厂家几乎达50%,且药物化学成分差异较大。郭丹等<sup>[83]</sup>分析2017—2021年上海市质量不合格药品数据,发现中成药和中药饮片质量不合格高达88.8%。此外,不同地区、国家的中药评价标准和成分限量标准也有差别,如国际标准化组织(ISO)规定植物药中铅最高限量标准是《欧洲药典》规定铅最高限量标准的2倍<sup>[84]</sup>。付婷婷等<sup>[85]</sup>对曲类中药及其质量标准整理分析,发现不同地区的曲类中药存在命名不一、配比不同、生产标准差异较大等现象。缺少严格、规范、统一的中药质量标准,一方面影响药品质量稳定性,给中药说明书的完善和中药市场的监管带来难度;另一方面在一定程度上助长市场流通乱象,阻碍中药发展。

**2.4.2 药品说明书欠完善存健康风险** 中药使用说明是中药身份的体现,起到传达药品利弊、指

导患者用药的作用,是临床合理用药的重要保障。然而,部分中药说明书存在“内容不一”“说而不明”、缺少“禁忌”“不良反应”等问题,如《中国药典》中部分有毒中药三颗针、蒺藜等在《中药大辞典》中却标为无毒<sup>[50,86]</sup>。为深入解决说明书问题,国家药品监督管理局已多次要求修订中药说明书,于2021发布《征求意见稿》,于2022年发布《已上市中药说明书安全信息项内容修订技术指导原则(试行)》,对中药说明书的修订工作提出新规范、高目标、严要求<sup>[87-89]</sup>。顾晓玲等<sup>[90]</sup>调查已修订的中药注射剂说明书,发现多数说明书已获得良好完善,而部分说明书关于使用方法、注意事项、不良反应、配伍禁忌等内容仍有缺漏。

**2.4.3 中药管控欠充分藏安全隐患** 随着中药市场规模的日益扩大,中药品种混用、染色漂白、掺杂造假、回收利用、非法销售等乱象随之出现,为中药管控带来巨大挑战,同时凸显中药管控体系仍有欠缺<sup>[91]</sup>。2018年,彭杰等<sup>[92]</sup>走访西北地区部分城市的中药市场,发现存在穿山甲甲片非法销售和非法购买等违法行为。刘静等<sup>[57]</sup>分析2022年国家抽检中成药质量状况,发现部分生产企业可能存在药材掺伪、药材投料未足量、辅料添加不规范、甚至使用质量不合格的原料和包装材料等情况。由于中药标准难以统一、中药市场具有复杂特性,全生命周期的中药管控体系及贯通全产业链的中药质量追溯体系尚未完全建成,为彻查不安全中药来源、整顿中药市场秩序带来较大的困难。

**2.4.4 “互联网+中医药”模式下监管体系尚不完善** 信息技术蓬勃发展为中医药数字化、网络化、智能化转型带来更大的可能,然而,作为我国中医药医疗服务体系新热点的“互联网+中医药”模式尚处于起步阶段,监管防控方面还存在监管重复、监管空白和盲区等问题,为医疗安全埋下隐患<sup>[93]</sup>。在发展迅速的大数据时代,互联网信息数据多呈碎片化,且繁多混杂、难辨真伪,可能存在医疗服务人员资质审核漏洞、技术水平难以把关、虚假冒充等问题,妨碍医疗质量安全<sup>[94]</sup>。“互联网+中医药”涉及患者、医师、医院、药企、政府部门等多个主体,由于当前相关法律规范有所滞后、法律效益较为薄弱,较难对涉及的主体进行精准的责任认定<sup>[95]</sup>。此外,保护患者个人信息安全、维持线上流通中药质量稳定,也是值得关注的问题<sup>[94]</sup>。在“互联网+中医药”新服务模式下实现中药源头可寻、流通可查、质量可测、责任可究,提高中药安全性,亟需建立起

一套全方位、全链条、多层次的中药监管体系。

### 3 减少中药安全性事件的对策

#### 3.1 加强生产线控制以保障药物质量合格

中药安全性覆盖从育种、种植、采收、加工、储藏到临床使用的全过程,加强源头控制、规范生产流程是减少质量波动、提升中药质量安全水平的基础保障。

中药基原关乎临床用药的安全有效,精准的基原鉴定是从源头减少安全事件发生的前提<sup>[96]</sup>。基原辨认不当会带来安全性风险,甚至危害生命健康。如藏药铁棒锤的2种基原植物伏毛铁棒锤 *Aconitum flavum* Hand.-Mazz. 和铁棒锤 *A. pendulum* Busch. 虽然具有基本一致的化学成分,但成分含量有明显差异,且伏毛铁棒锤的毒性成分含量大于铁棒锤,另外铁棒锤与同属毛茛科乌头属植物的多裂乌头、缩梗乌头等药材存在品种混淆的现象,这为临床用药增添了一定风险性<sup>[97]</sup>。因此,开展中药基原鉴定工作至关重要。目前,中药基因鉴定的方法日趋成熟,蛋白质组学、多肽组学、脂质组学等多组学差异表征技术与DNA标记技术、DNA条形码技术、位点特异性PCR扩增、DNA指纹鉴定等分子鉴定技术的应用使基原鉴定更趋于精准化<sup>[98]</sup>。针对多基原有毒中药,基于单细胞转录组学进行多基原毒性中药危害识别的研究方法的提出<sup>[99]</sup>,为实现中药基原精准化鉴定提供新思路。此外,基于中药基原精准化鉴定,推行中药区域化、生态化种植模式和现代化、智能化、规范化管理方式,实施动态监测,益于保障中药质量稳定性与临床用药安全性<sup>[100]</sup>。

炮制是中医药的特色,也是中药减毒增效的关键步骤。目前,我国炮制工艺与技术已经取得较大突破,实现了中药生产的自动化与智能化<sup>[101]</sup>。程玉等<sup>[102]</sup>研究发现将中药传统炮制与配伍方式和分子印迹、逆流色谱法等现代新型技术结合能够为马兜铃酸减毒增效提供多种途径。此外,双向固体发酵技术、微生物浸矿技术、真空冷冻干燥技术等创新型炮制工艺不断被证实具有提高生产效率、维持中药质量均一性的巨大优势,这将为保障中药质量安全提供了更多可能<sup>[103]</sup>。

数智时代为中药的发展带来更多的可能性和机遇,在数据驱动作用下将现代新型技术融入药材种植培育、炮制加工过程、药物储藏养护、质量标准检测等多方面,有利于推进中药生产线智能化、数字化进程,进一步挖掘并发挥中药的优势,提升用

药安全水平<sup>[104]</sup>。

#### 3.2 探明配伍机制以增效减毒

中药配伍强调药物之间的相互作用,在医疗实践中具有举足轻重的地位。多方面开展中药配伍机制的研究工作,遵循配伍禁忌原则,避免相反、相恶、相畏药物合用。

中药配伍能够使药物产生理化性质或功效的变化,从而达到协同作用、增强疗效、减少毒副作用、提高药物生物利用度等目的<sup>[105]</sup>。基于中药配伍规律考虑附子-大黄药对,附子性热、大黄性寒,寒热制约;附子味辛属阳、大黄味苦属阴,辛开苦降、阴阳调和,体现出配伍的合理性<sup>[106]</sup>。在临床实践中,中药配伍还应从药代动力学、药物效应动力学等方面考虑机体生物学作用。耿晨蕾等<sup>[107]</sup>分别从化学成分变化、体内过程变化和药理作用变化分析草乌配伍诃子减毒机制,其一诃子的鞣质成分能够通过结合草乌中的生物碱以降低其毒性,其二诃子利于降低草乌中的生物碱在体内的吸收水平;其三诃子中的酸性成分有抑制乌头碱致心脏毒性的作用。通过不断深入研究和探索,中药配伍减毒的作用机制逐步被揭示,这将为中药的临床应用提供更有力的支持,在降低用药风险方面具有重大的指导价值。

#### 3.3 提高生产标准以推进中药质量统一

提高中药生产标准、推进中药质量统一对降低中药安全性事件的发生具有重要意义。提高中药生产标准可以从中药质量标准、生产工艺标准和中药管理标准等多方面进行考虑。王宇佳等<sup>[108]</sup>通过Citespace分析得出以中药质量标准、成分含量测定、测定方法和质量物质基础及标志物为主的中药质量标准体系为如今的探索热点。

此外,加快推进全产业链的中药质量追溯体系是健全中药标准、保障中药质量的有效措施。生产企业及监管部门也需加强检测中药内源性毒性成分含量,严格管控生产工艺各环节,防止外源性污染问题,优化中药质量检测手段,逐步建立并推进统一的符合当前医药发展水平的中药生产标准。

#### 3.4 完善法规政策以加强中药科学管控

根据国家药品抽检质量年度报告可知,中药市场乱象已得到良好的改善,中药质量持续向好,但仍有个别不法药商掺杂造假、以次充好、非法销售、回收利用等违法行为出现<sup>[57]</sup>。此外,信息化技术引领中医药创新发展的“互联网+中医药”新型服务模式对中药管控提出了更严格的要求。因此,尚需

不断完善法规政策以加强对中药的科学管控。

整改中药全产业链管控政策、完善中药市场法律法规、明确责任主体是加强中药安全监管的基础,落实风险管控措施、加大线上与线下中药安全监管力度是保障中药质量、维持市场秩序、促进中医互联网医疗发展的重要举措<sup>[94]</sup>。可从以下方面展开工作:(1)培养中医药与信息技术复合型人才,建设中医药高质量高水平队伍,提升职业素养和监管效能,严防徇私舞弊;(2)动态监管种植培育地,优化监管资源配置、营商和医疗服务环境,严禁污染土壤投入使用,杜绝不合格中药流通,严厉处罚影响中药安全的非法行为;(3)明确行业标准,完善中药管控法律规范和“互联网+中医药”新型服务模式全流程监管制度,健全全程化与全生命周期的中药管控体系<sup>[80]</sup>。

### 3.5 健全中药安全性评价体系以确保中药质量达标

中药安全贯穿于中药全生命周期的各个环节,离不开全方位、全链条的质量管控与评价。健全符合中医药特点的全生命周期中药安全性评价体系是确保中药质量达标的有效措施和安全性信号早发现的重要手段<sup>[109]</sup>。

通过文献收集、实地调研、Meta分析等方法整理并筛选数据和信息,及时对重点地区与药企进行药品抽检,整合红外光谱法、气质联用法、液相-质谱联用法或高效液相色谱法、聚合酶链式反应法和核酸序列检测法等多种中药鉴别和质量检测方法<sup>[110]</sup>,将所有问题药物纳入评价对象,深究药物化学成分及药理作用,明晰其中利害关系。此外,使用代谢组学、数据挖掘、网络药理学等新技术或动物药效模型有助于深入研究药物作用机制,再从药物基源、流通、临床试验、临床前后用药的效果测定等多方面对中药进行综合性评价<sup>[111]</sup>。基于中医药特点,以符合时代发展的评价体系为标准深入剖析评价结果,挖掘中药潜在危险因素,及时对高风险中药开展全面且高效的再评价研究<sup>[112]</sup>。目前,作为中药质量“衡量尺”的中药评价体系有所滞后,亟待健全以中医药理论为基础的达到国际标准并顺应时代发展的科学、有效、规范的中药评价体系是中药发展面临的关键问题。

### 3.6 夯实医疗服务能力以提升用药安全水平

患者是医疗服务的对象,医疗机构是发生中药安全性事件的主要场所,医疗服务和医药工作者能力的提升是减少患者不良反应、提高线上线上整体

医疗服务水平、促进合理用药的牢固支撑。

首先,推进中医药高质量人才队伍建设,严格把控医务工作者的资质审核认证,确保信息真实性。其次,重视基层医疗服务,构建完善的中医药医疗服务体系,明确医务工作者职责,加强医务工作者对中药安全性和药物发展趋势的研究,要求严格掌握临证处方的原则,达到医药圆融、辨证施治和个体化治疗<sup>[94,113]</sup>。此外,健全中医药服务管理体系,强化对医师开方、药师审方的监管,大力推行医疗机构处方审方评定信息化,提高中医药诊疗服务和药事服务能力,是推进中药安全性风险防范工作的有力举措<sup>[19]</sup>。

### 3.7 提升群众认知度以促进合理用药

中药具有类别丰富、基原众多、组成复杂等特点,多数中药含有内源性毒性成分,如附子含有乌头碱,因此客观认识中药是合理用药的前提保证。苏玮玮等<sup>[60]</sup>探讨2012—2019年云南省乌头类植物中毒事件,发现不少群众秉承“草乌可当补药”的观念是引起中毒事件的重要原因,药物辨认不当、不法商贩误导等也是引起中药安全性事件的原因。此外,中药注射剂安全性问题的报道使一些人群对中药注射剂谈虎色变,在认知上限制了中药注射剂的应用<sup>[113]</sup>。

为预防并减少因群众观念所致中药安全性事件的发生,建议加大基层中药安全科普力度、转变群众传统的中药思想观念、引导群众客观认识中药;针对性地开展有毒中药相关知识宣传,提高群众对中药药性的认知水平;相关部门应强化药品管理能力,严格监管有毒中药的流通过程<sup>[114-115]</sup>。

## 4 结语

安全、稳定、有效是中药的基本属性,安全性是药效的基石。伴随着中药研究的持续深入及临床用药的日益广泛,中药在现代医疗体系的地位不断提升,在疾病防治方面发挥不可替代的作用。然而,中药安全性事件影响人民群众的身体健康和生命安全,已引起社会各界的广泛关注,同时也在一定程度上制约中医药的发展。《“十四五”中医药发展规划》《药物警戒质量管理规范》《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》等相关政策的颁布,对中药健康发展作出明确指示与严格要求,不断推动中药标准的健全与优化<sup>[116]</sup>。

### 4.1 立足根基,探寻中药安全性临床风险

笔者客观梳理,发现中药安全性问题是存在

的,但整体可控,并且中药质量和中医药发展趋势逐年提升、稳步向好。

现阶段,中药合理用药在质量把控、生产工艺、体质差异、临床用药、风险监测与管控等方面仍存在不足之处:(1)中药生产全过程的任一环节异常都可能改变中药成分,加强工艺创新、优化生产工艺是势在必行的。(2)药效的发挥与给药剂量、联合用药、患者体质、辨证施治等多因素有关,但部分中药引起不良反应的机制还未完全明晰,尚需深入研究。(3)在大数据的时代背景下,“信息技术+中医药”高水平复合人才缺乏、信息数据量巨大等问题给数据汇总、整合与分析带来一定难度。(4)“互联网+中医药”监管模式中数据壁垒现象较为突出,且中药全周期较长以致质量问题难以追溯。(5)在中药基原众多、内在物质差异性大、工艺流程繁琐等诸多因素的制约下,我国目前还未形成严格统一的中药生产与质量检测标准,不同地区同品种药物标准不一致的现象较为普遍,这给中药质量监测与安全性评价工作带来巨大的挑战。为满足人民日益增长的生活需求,促进中医药健康发展,中药安全性问题应给予更多的关注。

#### 4.2 与时俱进,提升中药安全性防控能力

近年来,国家药品监督管理局、国家中医药管理局等相关部门陆续出台促进中医药传承创新发展的政策法规,中药安全性事件的报告率取得明显的改善<sup>[68]</sup>,中医药的发展前景比较广阔。

尚需明晰中药风险因素及不良反应发生机制,融合药理学、毒理学、生理学等多学科知识,从根源上认识中药“为何不安全”;优化监管流程,严格管控高风险药物,系统监测与评价已上市的中成药;健全科学、合理、规范的临床用药管理规范,保障临床用药安全。考虑到中医药产业链较长、中药安全性涉及因素众多,还需加强中药材种植户、企业、科研机构、医疗机构、政府及国家相关部门之间的沟通与合作,借用信息技术构建中医药信息资源共享平台,推动中医药研究信息化网络建设,筛选高质量毒理学数据,进一步实现中药安全性事件可防、可控。目前,分子对接、网络药理学等计算机虚拟筛选技术已被证实可用于筛选多种类型的中药毒性成分,或许在未来该技术能够为创新中药毒性研究技术提供更多的可能<sup>[117]</sup>。

#### 4.3 聚焦前沿,完善中药安全性评价方案

中药成分的复杂性与作用的多靶性,使发展和更新中药安全性评价体系存在较大挑战。现阶段,

创新中药质量控制模式和健全安全性评价体系取得持续性进展。首先,避免用西医评价体系忽视中医药整体观念和辨证论治,结合中医证候理论的证候禁忌进展、病证毒理学、辨证中药毒性新思路等应运而生,已广泛应用于中药作用机制研究、中药毒性预测等方面,更贴合中药作用特点,为中药安全性研究拓宽广度<sup>[118-120]</sup>。其次,创新发展中药作用的“体质差异”,从仅仅关注“药”到关注“药作用的人”,不同体质人群对药物耐受各异,阳虚者之蜜糖可能为湿热者之砒霜;与此同时,剂量不同易直接导致“毒”-“效”作用互换,故而精准医学、中医定量毒理学、基于机体的中药毒性理论、体质毒理学等多交叉学科研究不断深入,为完善中药安全性评价体系指明新方向<sup>[13,121]</sup>。人工智能、高通量单细胞转录组学、数智融合网络等前沿技术在中药安全性领域的应用(如循证毒理学等)有望成为完善中药安全性评价体系的研究焦点与热点<sup>[122]</sup>。循证中医药研究的兴起,证据体、证据等级等理念为中医药临床疗效评价提供强有力的支撑,也为中药安全性体系奠定新思路,尤其以毒理证据链的提出和改良为实践先锋,或将成为健全中药安全性评价体系的强大推动力<sup>[123]</sup>。

为满足人民群众对高质量中药的需求,尚需不断科技创新、实现技术突破以提升中药安全性。遵循中医药理论和发展规律,健全优质化的符合中医药特色的评价体系及贯穿全生命周期的中药风险监测与质量管控体系,研究高效低毒、药效稳定的新药,完善一套系统性、科学性、时代性、创新性、可行性的中药安全性评价方案,实现中药安全性事件的有效防控,推进中医药数字化转型及创新发展,推广中药至国际市场,将是医药工作者同人民群众采取针对性措施同心协契的目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 赵旭,吴承钊,王伽伯,等.新发传染病(新冠肺炎)中医药防治策略:系统辨靶论治[J].中国现代中药,2022,24(11):2055-2060.  
Zhao X, Wu C Z, W J B, et al. Strategies of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of emerging infectious diseases (COVID-19): Target-combined holistic treatment [J]. Mod Chin Med, 2022, 24 (11): 2055-2060.
- [2] 孙利辉,丁樱,韩姗姗,等.基于文献挖掘探讨中药减轻雷公藤雌性生殖毒性的规律分析[J].中草药,2023,54

- (6): 1886-1895.  
Sun L H, Ding Y, Han S S, et al. Analysis of regularity of traditional Chinese medicine for attenuating female reproductive toxicity of *Tripterygium wilfordii* based on literature mining [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54 (6): 1886-1895.
- [3] 朱文静, 张立丹, 周玥, 等. 马兜铃酸及马兜铃科中药临床使用风险差异研究 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(11): 1213-1217.  
Zhu W J, Zhang L D, Zhou Y, et al. Risk difference between aristolochic acid and clinical use of traditional Chinese medicines in Aristolochiaceae [J]. Chin J Pharmacovig, 2022, 19(11): 1213-1217.
- [4] Ng A W T, Poon S L, Huang M N, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(412): eaan6446.
- [5] 张美玉, 李连达. 鱼腥草注射液不良反应原因分析和对策 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 77-81.  
Zhang M Y, Li L D. Analysis on the causes and countermeasures of adverse reactions of *Houttuynia* Injection [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2010, 26 (4): 77-81.
- [6] 王书新, 潘邓记, 唐洲平. 八角莲中毒致多发性周围性神经病1例报告 [J]. 神经损伤与功能重建, 2010, 5(6): 463-463.  
Wang S X, Pan D J, Tang Z P. A case report of multiple peripheral neuropathy caused by *Dysosma versipellis* [J]. Neural Injury Funct Reconstr, 2010, 5(6): 463-463.
- [7] 唐伟, 石庆平, 马涛, 等. 双黄连注射剂不良反应发生率的Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2732-2742.  
Tang W, Shi Q P, Ma T, et al. Meta-analysis on incidence of adverse drug reaction induced by Shuanghuanglian Injection [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(14): 2732-2742.
- [8] 何康婧, 高增平, 尹丽梅, 等. 雷公藤多苷的药理毒理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 196-204.  
He K J, Gao Z P, Yin L M, et al. Pharmacological and toxicological effect of *Tripterygii Radix et Rhizoma* polyglycosides [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26 (1): 196-204.
- [9] 黄迎, 刘亚蕾, 马润然, 等. 仙灵骨葆相关肝损伤的临床病例分析及拆方实验研究 [J]. 药学报, 2021, 56(1): 266-273.  
Huang Y, Liu Y L, Ma R R, et al. Clinical case analysis and disassembled prescription study of liver injury related to Xianling Gubao [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56 (1): 266-273.
- [10] 肖小河, 柏兆方, 王伽伯, 等. 中药安全性评价与药物警戒 [J]. 科学通报, 2021, 66(4): 407-414.  
Xiao X H, Bai Z F, Wang J B, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) safety evaluation and pharmacovigilance [J]. Chin Sci Bull, 2021, 66(4): 407-414.
- [11] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. "量-权-证"网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 511-527.  
Kong J, Tian Y, Liu C X, et al. Mechanism of hepatotoxicity induced by ethanol extract of *Dysosma versipellis* based on "quantity-weight-evidence" network toxicology [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 511-527.
- [12] 柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557-2564.  
Bai Z F, Wang J B, Xiao X H. Cognition innovation of toxicity of Chinese medicine and safe and precise medication [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(10): 2557-2564.
- [13] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2023, 25(12): 3776-3784.  
Liu C X, Kong J. Constitution-based toxicology: A new perspective of study for assessing the safety of traditional Chinese medicine [J]. World Sci Technol: Mod Traditi Chin Med, 2023, 25(12): 3776-3784.
- [14] 刘静, 郭日新, 戴忠, 等. 马兜铃酸类成分研究进展 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(7): 1280-1286.  
Liu J, Guo R X, Dai Z, et al. Research progress on aristolochic acids [J]. World Sci Technol: Mod Traditi Chin Med, 2019, 21(7): 1280-1286.
- [15] 高月, 肖小河, 朱晓新, 等. 马兜铃酸的毒性研究及思考 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4049-4053.  
Gao Y, Xiao X H, Zhu X X, et al. Study and opinion on toxicity of aristolochic acid [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(21): 4049-4053.
- [16] 田婧卓, 梁爱华, 刘靖, 等. 从马兜铃酸含量影响因素探讨含马兜铃酸中药的风险控制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4679-4686.  
Tian J Z, Liang A H, Liu J, et al. Risk control of traditional Chinese medicines containing aristolochic acids (AAs) based on influencing factors of content of AAs [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(24): 4679-4686.
- [17] 陈文娟, 吴晶金. 雷公藤毒性及中药配伍减毒研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 499-503.  
Chen W J, Wu J J. Research progress of the toxicity of

- Tripterygium wilford* and attenuation of compatibility of Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2023, 45(2): 499-503.
- [18] 田雅格, 苏晓慧, 刘立玲, 等. 近20年来雷公藤肝毒性研究概述 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3399-3405.  
Tian Y G, Su X H, Liu L L, et al. Overview of hepatotoxicity studies on *Tripterygium wilfordii* in recent 20 years [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(16): 3399-3405.
- [19] 麻利杰, 张博, 侯富国, 等. «中药饮片临床应用规范»对中药饮片处方审核的指导作用分析 [J]. *医药导报*, 2023, 42(3): 366-370.  
Ma L J, Zhang B, Hou F G, et al. Analysis of the guidance of specification for the clinical application of Chinese herbal pieces in prescription review practice of Chinese herbal decoction pieces [J]. *Herald Med*, 2023, 42(3): 366-370.
- [20] Singh N, Agrawal P. A comprehensive review on the pharmacognostic and toxicological profile of *Podophyllum peltatum* (Bajiaolian) [J]. *Pharmacol Res: Mod Chin Med*, 2024, 10100353-10100353.
- [21] 方红丽, 叶小军, 王小川, 等. 中毒性脑病35例临床特征和预后分析 [J]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2020, 13(3): 207-210.  
Fang H L, Ye X J, Wang X C, et al. Clinical characteristics and outcomes of 35 cases of toxic encephalopathy [J]. *Chin J Crit Care Med: Elec Ed*, 2020, 13(3): 207-210.
- [22] Tan X M, Zhou Y Q, Zhou X L, et al. Diversity and bioactive potential of culturable fungal endophytes of *Dyosma versipellis*: A rare medicinal plant endemic to China [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5929-5929.
- [23] 沈叶菊, 李小民. 1例八角莲中毒患者救治体会 [J]. *医学信息*, 2015(14): 240-240.  
Shen Y J, Li X M. Treatment experience of a patient with *Dyosma versipellis* poisoning [J]. *Med Inform*, 2015(14): 240-240.
- [24] 李雪梅, 肖斯婷, 高晓新, 等. 红金消结胶囊小鼠口服给药急性毒性拆方研究 [J]. *首都食品与医药*, 2024, 31(3): 11-14.  
Li X M, Xiao S T, Gao X X, et al. Acute toxicity of Hongjinxiaojie Capsule after oral administration in mice [J]. *Capital Med*, 2024, 31(3): 11-14.
- [25] Liu C X, Zhang C M, He T, et al. Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dyosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110073-110073.
- [26] Kong J, Kui H, Tian Y, et al. Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115392-115392.
- [27] Duan J J, Sun J X, Jiang T, et al. Podophyllotoxin-mediated neurotoxicity via the microbiota-gut-brain axis in SD rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 907: 168106-168106.
- [28] 马君, 江露, 陈虎, 等. 中药八角莲的研究进展 [J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(1): 96-100.  
Ma J, Jiang L, Chen H, et al. Research progress in Chinese herbal medicine *Dyosma versipellis* [J]. *J Hubei Univ Med*, 2020, 39(1): 96-100.
- [29] 薛凯, 李敏. 国家重点保护野生植物介绍: 八角莲属 [J]. *生命世界*, 2023(8): 94-95.  
Xue K, Li M. National key protected wild plants: *Dyosma* [J]. *Life World*, 2023(8): 94-95.
- [30] Yi H, Yuan L G, Mao Y S. Moving forward: The nationwide advertising ban of *Areca* nut in China [J]. *Oral Oncol*, 2021, 122: 105590-105590.
- [31] 周明玺, 郭亦晨, 李珂, 等. 槟榔活性成分及药理毒理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2022, 44(3): 878-883.  
Zhou M X, Guo Y C, Li k, et al. Research progress on modern chemical constituents and pharmacological activities and toxicity of *Areca catechu* L. [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(3): 878-883.
- [32] 易攀, 汤嫣然, 周芳, 等. 槟榔的化学成分和药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2498-2504.  
Yi P, Tang Y R, Zhou F, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Areca catechu* L. [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(10): 2498-2504.
- [33] 杨雅蛟, 孔维军, 孙兰, 等. 槟榔化学成分和药理作用及临床应用研究进展 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2019, 21(12): 2583-2591.  
Yang Y J, Kong W J, Sun L, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effect and clinical application of *Areca catechu* [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol*, 2019, 21(12): 2583-2591.
- [34] 余颖. 叫停槟榔广告很有必要 [J]. *人民周刊*, 2021(18): 19.  
Yu Y. It is necessary to stop *Areca catechu* L. advertising [J]. *People's Week*, 2021(18): 19.
- [35] Marques M M, Beland F A, Lachenmeier D W, et al. Carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 22(1): 19-20.
- [36] 梁焕宴, 冀沛然, 弓宝, 等. 槟榔的药用历史及其应用现

- 状[J]. 中草药, 2024, 55(2): 678-687.
- Liang H Y, Ji P R, Gong B, et al. Medicinal history and current application status of *Arecae Semen* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(2): 678-687.
- [37] Kong D D, Wang G F, Tang Y, et al. Potential health risk of *Areca* nut consumption: Hazardous effect of toxic alkaloids and aflatoxins on human digestive system [J]. Food Res Int, 2022, 162(PA): 112012-112012.
- [38] 孔丹丹, 李歆悦, 赵祥升, 等. 药食两用槟榔的国内外研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1053-1059.
- Kong D D, Li X Y, Zhao X S, et al. Domestic and international research progress of edible and medicinal *Arecae Semen* [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(5): 1053-1059.
- [39] 朱春雾, 余雪君, 孙鑫, 等. 仙灵骨葆胶囊肝毒性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(5): 496-499.
- Zhu C W, Yu X J, Sun X, et al. Overview of hepatotoxicity of Xianling Gubao Capsules [J]. Chin J Pharmacovig, 2023, 20(5): 496-499.
- [40] 张悦, 王佳艺, 刘慧敏, 等. 淫羊藿及其制剂主要化学成分与肝损伤作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7213-7221.
- Zhang Y, Wang J Y, Liu H M, et al. Research progress on main chemical constituents and liver injury effects of *Epimedii Folium* and its preparations [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(21): 7213-7221.
- [41] 高欢欢, 章轶立, 谢雁鸣, 等. 仙灵骨葆口服制剂的不良反应信号挖掘研究 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 284-289.
- Gao H H, Zhang T L, Xie Y M, et al. Study on adverse drug reactions signal early warning of Xianling Gubao Capsule and tablet [J]. Chin J Pharmacovig, 2020, 17(5): 284-289.
- [42] 张福明, 石垚, 韩园园, 等. 鱼腥草治疗病毒性肺炎作用机制的"成分-靶点-通路"多层次互作网络研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2188-2199.
- Zhang F M, Shi Y, Han Y Y, et al. Study on component-target-pathway multiple interactive network to reveal mechanism of *Houttuynia cordata* in treatment of viral pneumonia [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2188-2199.
- [43] 郝利军, 梁爱华, 宋经元. 鱼腥草注射液原料药材资源与质量控制研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(5): 657-662.
- Hao L J, Liang A H, Song J Y. Research progress on the raw material resources and quality control of *Houttuynia cordata* Injection [J]. World Chin Med, 2020, 15(5): 657-662.
- [44] 李秀惠, 刘清泉. 北京市新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第五版) [J]. 北京中医药, 2020, 39(7): 655-656.
- Li X H, Liu Q Q. Beijing prevention and treatment program of TCM for COVID-19 (Trial 5th Edition) [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2020, 39(7): 655-656.
- [45] 国家药监局: 4周岁及以下儿童禁用双黄连注射剂 [J]. 中医药导报, 2018, 24(13): 4.
- The National Medical Products Administration: Children aged 4 and under are prohibited from Double Coptis Injection [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 24(13): 4.
- [46] 岑敏, 赵丹, 熊婷, 等. 儿童患者静脉滴注莲必治注射液致急性肾损伤的危险因素分析 [J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(1): 23-26.
- Cen M, Zhao D, Xiong T, et al. Risk factors for acute kidney injury induced by intravenous infusion of Lianbizhi Injection in children [J]. J Pediatr Pharm, 2020, 26(1): 23-26.
- [47] 胡中慧. 莲必治注射液安全性再评价研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- Hu Z H. Evaluation research of security on Lianbizhi Injection [D]. Beijing: Academy of Military Sciences, 2010.
- [48] 李辉, 马仕洪, 王兰, 等. 中药注射剂安全性及其无菌保障体系的现状与思考 [J]. 中成药, 2022, 44(9): 2939-2943.
- Li H, Ma S H, Wang L, et al. Current status and reflection on the safety of the traditional Chinese medicine injections and aseptic assurance system [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(9): 2939-2943.
- [49] 李春晓, 杨玉晴, 凌霄, 等. 基于混合方法探讨中药注射剂临床疗效评价指标的筛选 [J]. 中医杂志, 2023, 64(22): 2291-2294.
- Li C X, Yang Y Q, Ling X, et al. Screening of clinical efficacy evaluation indicators for traditional Chinese medicine injections based on mixed method research [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(22): 2291-2294.
- [50] 孟驿佳, 康乐, 王媛, 等. 2020年版《中国药典》(一部)有毒中药毒性成分及毒性特点分析 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 99-104.
- Meng Y J, Kang L, Wang Y, et al. Toxic components and toxicity characteristics of toxic Chinese herbal medicines in the 2020 Edition of Chinese Pharmacopoeia (Volume I) [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(1): 99-104.
- [51] 杨鹤年, 张津铖, 吴宿慧, 等. 中药配方颗粒制备工艺、质量评价、与传统汤剂一致性的研究现状分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 266-274.
- Yang H N, Zhang J C, Wu S H, et al. Research on preparation process and quality evaluation of traditional

- Chinese medicine dispensing granules and its consistency with traditional decoction: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(8): 266-274.
- [52] 程云霞, 刘震营, 徐博, 等. 中药材贮藏期虫蛀现象的研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5152-5161.  
Cheng Y X, Liu Z Y, Xu B, et al. Research status of insect infestation of Chinese medicinal materials during storage [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(19): 5152-5161.
- [53] 李耀磊, 张冰, 张晓滕, 等. 基于毒害成分的中药临床安全性评价与思考 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(6): 520-524.  
Li Y L, Zhang B, Zhang X M, et al. Evaluation and consideration of clinical safety of traditional Chinese medicine based on toxic components [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2021, 18(6): 520-524.
- [54] 付璐, 金艳, 彭华胜, 等. 基于本草古籍的中药毒性分级及影响因素探讨 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(4): 349-352.  
Fu L, Jin Y, Peng H S, et al. Classification and influencing factors of toxicity of Chinese medicine based on ancient books of materia medica [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2022, 19(4): 349-352.
- [55] Fallahzadeh R A, Ghaneian M T, Miri M, et al. Spatial analysis and health risk assessment of heavy metals concentration in drinking water resources [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(32): 24790-24802.
- [56] Du R H, Zhang Y, Yao Y P. Influencing factors and biological control of aflatoxin contamination in peanuts [J]. *Agric Biotechnol*, 2018, 7(2): 22-26.
- [57] 刘静, 朱炯, 王翀, 等. 2022年国家药品抽检中成药质量状况分析 [J]. *中国现代中药*, 2023, 25(10): 2055-2060.  
Liu J, Zhu J, Wang C, et al. Quality analysis of Chinese patent medicines based on 2022 national drug sampling and inspection [J]. *Mod Chin Med*, 2023, 25(10): 2055-2060.
- [58] 王莹, 刘丽娜, 许玮仪, 等. 2013—2021年药品抽检中药质量分析及抽检模式探讨 [J]. *中国现代中药*, 2022, 24(2): 210-216.  
Wang Y, Liu L N, Xu W Y, et al. Quality analysis of Chinese medicine based on drug sampling inspection from 2013 to 2021 and discussion on sampling inspection mode [J]. *Mod Chin Med*, 2022, 24(2): 210-216.
- [59] 杨冰, 杨陆, 杨菊, 等. 新世纪20年: 中药炮制装备的时空演变 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(05): 1177-1183.  
Yang B, Yang L, Yang J, et al. Twenty years in the 21st century: Temporal and spatial evolution of Chinese medicinal processing equipment [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(05): 1177-1183.
- [60] 苏玮玮, 李娟娟, 余思洋, 等. 云南省2012—2019年乌头类植物中毒流行特征 [J]. *中国热带医学*, 2020, 20(7): 666-669.  
Su W W, Li J J, Yu S Y, et al. Epidemic characteristics of aconite poisoning in Yunnan, 2012—2019 [J]. *China Tropical Med*, 2020, 20(7): 666-669.
- [61] 王珂欣, 高丽, 秦雪梅, 等. 中药注射剂色差与安全性研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(9): 2219-2223.  
Wang K X, Gao L, Qin X M, et al. Research progress on chromatic aberration and safety of Chinese materia medica injection [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(9): 2219-2223.
- [62] 程云霞, 刘伟, 王凯, 等. 中药材贮藏过程中“走油”变质的影响因素品质评价及其机制研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2022, 24(6): 1134-1138.  
Cheng Y X, Liu W, Wang K, et al. Research advances in influencing factors, quality evaluation, and mechanisms of rancidness of Chinese medicinal materials during storage [J]. *Mod Chin Med*, 2022, 24(6): 1134-1138.
- [63] 唐文文. 不同储藏环境下5种药材品质比较 [J]. *中成药*, 2022, 44(7): 2214-2218.  
Tang W W. Quality comparison of five medicinal materials under different storage environments [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(7): 2214-2218.
- [64] 漆凤梅, 饶小勇, 何雁, 等. 中药饮片真菌污染现状与分析 [J]. *江西中医药大学学报*, 2023, 35(5): 123-128.  
Qi F M, Rao X Y, He Y, et al. Current situation and analysis of fungal contamination of traditional Chinese medicine pieces [J]. *J Jiangxi Univ Tradit Chin Med*, 2023, 35(5): 123-128.
- [65] 郭东晓, 许丽丽, 崔伟亮, 等. 关于构建中药材和饮片贮藏养护质量管理体系的思考 [J]. *中药材*, 2021, 44(9): 2023-2027.  
Guo X D, Xu L L, Cui W L, et al. Considerations on constructing quality management system of slices storage and maintenance of Chinese medicinal materials and decoction [J]. *J Chin Med Mater*, 2021, 44(9): 2023-2027.
- [66] 叶向光, 王赛寒, 陶宁, 等. 储藏中药材木耳螨类污染调查及陆氏费索螨的形态观察 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(7): 827-829.  
Ye X G, Wang S H, Tao N, et al. Study on mites breeding in stored fruiting bodies of *Auricularia auricula* and observation of *Fessonia luensis* (Acari: Smaridiidae) [J]. *J Pathog Biol*, 2020, 15(7): 827-829.
- [67] 张明, 杨星辰, 金丽, 等. 122例中药制剂所致ADR特点及其影响因素 [J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2268-2271.  
Zhang M, Yang X C, Jin L, et al. Characteristics and influencing factors of 122 Cases of ARD of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2021, 43(8):

- 2268-2271.
- [68] 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.  
Annual report of national adverse drug reaction monitoring (2022) [J]. Chin J Pharmacovig, 2023, 20(6): 712-719.
- [69] 袁六六, 朱景平, 王米香. 中药注射液致老年患者临床不良反应特点分析 [J]. 临床心身疾病杂志, 2021, 27(1): 102-105.  
Yuan L L, Zhu J P, Wang M X. Analysis of adverse reactions caused by traditional Chinese medicine injection in the elderly [J]. J Clin Psychosom Dis, 2021, 27(1): 102-105.
- [70] 张丽霞, 黄远良, 王莎莎, 等. 食物变态反应的中医病因病机探讨 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(5): 9-12.  
Zhang L X, Huang Y L, Wang S S, et al. An analysis of the etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine in food allergy [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2016, 28(5): 9-12.
- [71] 刘呈艳, 阮时宝. 重剂中药治顽疾现状 [J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(6): 67-69.  
Liu C Y, Ruan S B. The status quo of heavy Chinese medicine in the treatment of stubborn diseases [J]. J Fujian Univ Tradit Chin Med, 2014, 24(6): 67-69.
- [72] 刘甜甜, 巩颖, 顾媛媛, 等. 从中医经典方剂剂型转变分析中药饮片处方总剂量 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1103-1106.  
Liu T T, Gong Y, Gu Y Y, et al. Total dosage of Chinese herbal pieces from changes of traditional Chinese medicine prescriptions [J]. Chin J Pharmacovig, 2022, 19(10): 1103-1106.
- [73] 胡晓怡, 胡曼娜, 吴莉娟, 等. 中药汤剂的量效关系与安全性探讨 [J]. 当代医学, 2023, 29(4): 191-194.  
Hu X Y, Hu M N, Wu L J, et al. Discussion on dose-effect relationship and safety of traditional Chinese medicine decoction [J]. Contemp Med, 2023, 29(4): 191-194.
- [74] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 386-395.  
Zheng Y X, Wang Y Y, Wang L, et al. Modern research and thinking on compatibility mechanism of reducing toxicity of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(2): 386-395.
- [75] 杨亮, 王宇光, 梁乾德, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS不同比例人参配伍藜芦增毒的物质基础及动物毒性关联性研究 [J]. 质谱学报, 2012, 33(5): 257-264.  
Yang L, Wang Y G, Liang Q D, et al. UPLC/Q-TOF-MS based the diversity of toxiferous composition of the toxicity of animals and in different combination of veratrum nigrum and ginseng [J]. J Chin Mass Spectro Soc, 2012, 33(5): 257-264.
- [76] 吕建平, 张晓霞. 中西药联用所致不良反应的临床分析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 754-757.  
Lyu J P, Zhang X X. Clinical analysis of adverse reactions caused by combination of chinese and western medicine [J]. World Chin Med, 2019, 14(3): 754-757.
- [77] 丁涛, 张阳, 纵横. 从《伤寒论》太阳篇浅探张仲景"同病异治"与"异病同治"思想 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(10): 1415-1417.  
Ding T, Zhang Y, Zong H. Discussion of "the Same Disease with Different Treatment" and "the Same Treatment for Different Diseases" thought of Zhang Zhongjin according to the thought of water-control in Shanghan Lun [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2016, 28(10): 1415-1417.
- [78] 吴富甫, 王戎, 李蕙. 从风寒湿热论治流行性感胃的可行性研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(3): 140-142.  
Wu F F, Wang X, Li H. A feasibility study of treating influenza based on wind, cold, dampness and heat [J]. Chin Med Mod Dist Edu China, 2022, 20(3): 140-142.
- [79] 顾志荣, 葛斌, 郑修丽, 等. 我国中成药临床应用指南类建设的现状、问题与建议 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 6-11.  
Gu Z R, Ge B, Zheng X L, et al. Status, Problems and recommendations of building of guidelines for clinical application of Chinese patent medicines in China [J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2023, 30(4): 6-11.
- [80] 赵军宁. 中药监管科学: 助力更高水平的中药科学监管 [J]. 中国药学杂志, 2023, 58(9): 749-761.  
Zhao J N. TCM regulatory science: Promote a higher level of scientific regulation of traditional Chinese medicine [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(9): 749-761.
- [81] 王赵, 金红宇, 马双成. 从市场抽验角度探讨中药配方颗粒质量标准相关问题 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 677-687.  
Wang Z, Jin H Y, Ma S C. Discussion on quality standard of traditional Chinese medicine formula granules from perspective of sampling inspection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(3): 677-687.
- [82] 刘佳, 杨宝, 陈繁华, 等. 多个厂家维C银翘片中5种成分的含量测定结果分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1680-1683.  
Liu J, Yang B, Chen F H, et al. Analysis on content determination of 5 components in vitamin C Yinqiao Tablet from multiple manufacturers [J]. China Pharm, 2016, 27(12): 1680-1683.
- [83] 郭丹, 杨洋, 史岚, 等. 2017年至2021年上海市药品质量抽检不合格数据分析 [J]. 药品评价, 2023, 20(1):

- 10-13.  
Guo D, Yang Y, Shi L, et al. Analysis of the results of unqualified drug sampling and testing in Shanghai from 2017 to 2021 [J]. Drug Eval, 2023, 20(1): 10-13.
- [84] 左甜甜, 申明睿, 张磊, 等. 中药中重金属及有害元素限量标准的制定及有关问题的思考 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(4): 701-711.  
Zuo T T, Shen M R, Zhang L, et al. Formulation of limit standards for heavy metals and harmful elements in TCMS and related reflections [J]. Chin J Pharm Anal, 2023, 43(4): 701-711.
- [85] 付婷婷, 尹兴斌, 蔡梦如, 等. 曲类中药的品种整理和标准现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2699-2712.  
Fu T T, Yin X B, Cai M R, et al. Current situation of varieties and standards of fermented Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(10): 2699-2712.
- [86] 魏湘萍, 白莉, 苗明三. 毒性中药分级变化的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2158-2161.  
Wei X P, Bai L, Miao M S. Thinking on the grading change of toxic Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(4): 2158-2161.
- [87] 唐亚岚, 蒋启华. 中药注射剂说明书修订公告及备案现状分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1882-1888.  
Tang Y L, Jiang Q H. Analysis of revision notifications of traditional Chinese medicine injection leaflets and relevant filed information [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(15): 1882-1888.
- [88] 王晶. 2010-2020年我国中成药药品说明书修订情况分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(4): 392-398.  
Wang J. Analysis on revision of Chinese patent medicine instructions in China from 2010 to 2020 [J]. China Pharm, 2021, 32(4): 392-398.
- [89] 张冰, 张晓朦, 林志健, 等. «上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范»系列团体标准 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 285-294.  
Zhang B, Zhang X M, Lin Z J, et al. Series of group standards of technical specifications for revision of safety information in marketed Chinese patent medicine instructions [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 285-294.
- [90] 顾晓玲, 王骏. 23份中药注射剂说明书修订内容的情况分析 [J]. 中医药通报, 2022, 21(6): 33-35.  
Gu X L, Wang J. Analysis the revised contents of twenty-three instructions of traditional Chinese medicine injections [J]. Tradit Chin Med J, 2022, 21(6): 33-35.
- [91] 陈安琪, 张洪雷, 徐爱军. 健康中国战略视域下中医药服务现状及对策研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(19): 25-28, 43.  
Chen A Q, Zhang H L, Xu A J. Research on the status quo of Chinese medicine service under the perspective of healthy China strategy [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(19): 25-28, 43.
- [92] 彭杰, 彭建军. 中国西北地区野生穿山甲资源现状及药材市场贸易调查 [J]. 林业科技通讯, 2020(3): 43-46.  
Peng J, Peng J J. The wild resources status and medicinal materials market investigation of pangolin (*Manis pentadactyla*) in the northwest of China [J]. Forest Sci Technol, 2020(3): 43-46.
- [93] 林永新, 郑晓霞, 缪伟, 等. 互联网医疗卫生监督中电子数据取证现状和对策研究 [J]. 中国卫生监督杂志, 2020, 27(4): 333-337.  
Lin Y X, Zheng X X, Miao W, et al. Research on current status and countermeasures of electronic data forensics in internet medical and health supervision [J]. Chin J Health Insp, 2020, 27(4): 333-337.
- [94] 叶冠成, 陈佳祺, 张少辉, 等. 中医互联网医疗发展现状、问题及应对策略探究 [J]. 中国医院, 2023, 27(11): 34-39.  
Ye G C, Chen J Q, Zhang S H, et al. Research on the current situation, problems and countermeasures of internet medical treatment of traditional Chinese medicine [J]. Chin Hosp, 2023, 27(11): 34-39.
- [95] 龚浩, 顾馨雨, 杨艳霞, 等. 我国互联网医疗政策文本分析 [J]. 医学信息学杂志, 2023, 44(3): 41-45, 79.  
Gong H, Gu X Y, Yang Y X, et al. Text analysis of internet medical policy in China [J]. J Med Inform, 2023, 44(3): 41-45, 79.
- [96] 郑文科, 张莉, 咎树杰. 中药饮片亟需开展临床评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 624-628.  
Zheng W K, Zhang L, Zan S J. Urgency of clinical evaluation of traditional Chinese medicine decoction pieces [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(3): 624-628.
- [97] 王容, 魏屹, 周春岚, 等. 基于指纹图谱结合化学计量法对乌头属藏药材榜那的多指标成分分析 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3037-3044.  
Wang R, Wei Y, Zhou C L, et al. Study on multi-index components of Tibetan medicine Bangna of *Aconitum* genus according to fingerprints and chemometrics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(11): 3037-3044.
- [98] 赵露颖, 施梦瑶, 张巧艳, 等. 道地药材品质特征及形成机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6931-6947.  
Zhao L Y, Shi M Y, Zhang Q Y, et al. Research progress on quality characteristics and formation mechanism of genuine medicinal materials [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(21): 6931-6947.

- [99] 杨彬, 李遇伯, 张艳军. 基于单细胞转录组学的多基原有毒中药危害识别研究思路及方法 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3783-3789.  
Yang B, Li Y B, Zhang Y J. Research ideas and methods of hazards identification of multi-base source toxic traditional Chinese medicine based on single cell transcriptomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(13): 3783-3789.
- [100] 王福, 陈士林, 刘友平, 等. 我国中药材种植产业进展与展望 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(6):1163-1171  
Wang F, Chen S L, Liu Y P, et al. Advances and prospects of Chinese herbal medicine planting industry in China [J]. Mod Chin Med, 2023, 25(6): 1163-1171.
- [101] 朱颖, 宋佩林, 周海伦, 等. 从1.0到4.0的中药炮制技术发展现状评析及展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(1): 276-285.  
Zhu Y, Song P L, Zhou H L, et al. Review and prospect of development status of traditional Chinese medicine processing technology from 1.0 to 4.0 [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(1): 276-285.
- [102] 程玉, 余寒优, 索芳, 等. 马兜铃酸减毒与分离方法研究进展 [J]. 中国药业, 2022, 31(7): 128-132.  
Cheng Y, Yu H Y, Suo F, et al. Research progress on attenuated and separated methods of aristolochic acids [J]. China Pharm, 2022, 31(7): 128-132.
- [103] 杨冰, 祝丹丹, 于欣茗, 等. 新世纪20年: 守正创新背景下创新炮制技术探索与实践 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 357-365.  
Yang B, Zhu D D, Wang X M, et al. Twenty years of new century: Exploration and practice of innovative processing technology under background of uphold fundamental principles and break new ground [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(2): 357-365.
- [104] 马欣荣, 王璧璇, 赵万顺, 等. 数据驱动技术在中药提取智能制造中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5701-5706.  
Ma X R, Wang B X, Zhao W S, et al. Application progress on data-driven technologies in intelligent manufacturing of traditional Chinese medicine extraction [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(21): 5701-5706.
- [105] 刘佳宁, 李遇伯, 王玉丽, 等. 基于配伍相互作用的中药合理用药研究进展及监管思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 375-385.  
Liu J N, Li Y B, Wang Y L, et al. Research progress and supervision considerations of rational medication of traditional Chinese medicine based on compatibility and interactions [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(2): 375-385.
- [106] 陈家琪, 包丹丹, 张悦, 等. 附子-大黄药对治疗阳虚类疾病配伍机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3518-3530.  
Chen J Q, Bao D D, Zhang Y, et al. [J]. Research progress on compatibility mechanism of drug pair of *Aconiti Lateralis Radix Preparata* and *Rhei Radix et Rhizoma* in treatment of yang deficiency diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(11): 3518-3530.
- [107] 耿晨蕾, 王玉玉, 刘思佳, 等. 3种抗肿瘤有毒蒙药的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3329-3336.  
Geng C L, Wang Y Y, Liu S J, et al. [J]. Research progress on three toxic anti-tumor Mongolian medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(10): 3329-3336.
- [108] 王宇佳, 杨柱, 明雪梅, 等. 基于Citespace的中药质量标准研究进展分析 [J]. 中国药事, 2022, 36(4): 444-451.  
Wang Y J, Yang Z, Ming X M, et al. Analysis on the progress of Citespace-based Chinese medicine quality standard research [J]. Chin Pharm Aff, 2022, 36(4): 444-451.
- [109] 刘福梅, 王连心, 谢雁鸣. 中药安全性信号早期发现与风险管控 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5456-5461.  
Liu F M, Wang L X, Xie Y M. Early detection and risk control of safety signals of Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(21): 5456-5461.
- [110] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.  
Wang Z, Zhang J L, Jiao H J, et al. Research progress on pharmacological action and quality control of effective components of *Astragali Radix* [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(4): 917-924.
- [111] 肖小河. 中药安全风险防控: 从被动到主动 [J]. 药学进展, 2020, 44(10): 721-723.  
Xiao X H. The safety risks of traditional Chinese medicine: From absence to active [J]. Progr Pharm Sci, 2020, 44(10): 721-723.
- [112] 房良, 吴凌放. "健康中国2030"背景下我国中医类医疗服务利用现状研究 [J]. 卫生软科学, 2020, 34(7): 69-73, 78.  
Fang L, Wu L F. Study on the utilization of traditional Chinese medical services under the background of "Healthy China 2030" [J]. Soft Sci Health, 2020, 34(7): 69-73, 78.
- [113] 宋欣奕. 中药注射剂认知、态度和使用行为的调查研究 [J]. 中国高科技, 2019(11): 111-113.  
Song X Y. Investigation on the cognition, attitude and use behavior of traditional Chinese medicine injections [J]. China High-Tech, 2019(11): 111-113.
- [114] 姜皓, 张晓朦, 张冰, 等. 中药临床应用"禁""忌""慎"禁忌用语的认知现状研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(3):

- 358-363.
- Jiang H, Zhang X M, Zhang B, et al. Study on the cognitive status quo of "Prohibiting" "Avoiding" "Using Caution" in the clinical application of TCM [J]. *China Pharm*, 2021, 32(3): 358-363.
- [115] 罗超应, 罗磐真, 李锦宇, 等. 基于复杂性科学探讨中药安全性评价 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 2929-2932.
- Luo C Y, Luo P Z, Li J Y, Safety evaluation of traditional Chinese medicine based on complexity science [J]. *China J Tradit Chin Med*, 2016, 31(8): 2929-2932.
- [116] 钱文秀, 阎星旭, 张文青, 等. 计算机虚拟筛选技术在中药毒性研究中的探索与思考 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4036-4043.
- Qian W X, Yan X X, Zhang W Q, et al. Exploration and thinking of computer virtual screening technology in toxicity research of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(12): 4036-4043.
- [117] 蔡嫣然, 胡镜清, 董继开, 等. "十四五"我国中医药科技创新平台建设未来态势分析 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2023, 25(3): 820-825.
- Cai Y R, Hu J Q, Dong J K, et al. Future situation analysis of Chinese traditional medicine technology innovation platform construction in the 14th five-year plan [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol*, 2023, 25(3): 820-825.
- [118] 刘慧, 许妍妍, 谢利娟, 等. 基于证候理论中药用药禁忌研究概况 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(3): 106-109.
- Liu H, Xu Y Y, Xie L J, et al. Research survey of contraindications in traditional Chinese medicine based on syndrome theory [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2022, 24(3): 106-109.
- [119] 柏兆方, 湛小燕, 姚清, 等. 中药安全性评价理论创新与技术突破: 病证毒理学 [J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(1): 6-14.
- Bai Z F, Zhan X Y, Yao Q, et al. Theoretical innovation and technological breakthroughs in the safety evaluation of traditional Chinese medicine: Disease-syndrome-based toxicology [J]. *Chin J Pharmacovig*, 2024, 21(1): 6-14.
- [120] 庞立健, 吕晓东, 石岩, 等. 基于中医辨证论治理论中药毒性科研思路与方法 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 411-415.
- Pang L J, Lyu X D, Shi Y, et al. Research ideas and methods of toxicity of Chinese materia medica based on the theory of TCM treatment based on syndrome differentiation [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(2): 411-415.
- [121] Pasquale C, Pieranna C, Renata S. Advanced technologies in genomic toxicology: Current trend and future directions [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2024, 37: 100444.
- [122] 朱睿思, 李秋红, 鞠爱霞. 组学及其联用技术在中药毒性研究中的应用分析 [J]. *国际中医中药杂志*, 2023, 45(10): 1332-1337.
- Zhu R S, Li Q H, Ju A X. Analysis on the application of omics and its combination technique in toxicity study of Chinese materia medica [J]. *Int J Tradit Chin Med*, 2023, 45(10): 1332-1337.
- [123] 贾贝田, 刘海朝, 王怡杨, 等. 提升中药材品质紧抓中医临床循证: 张伯礼院士谈中医药高质量发展的关键 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(1): 21-23.
- Jia B T, Liu H C, Wang Y Y, et al. Improving quality of Chinese medicinal materials, paying close attention to Chinese medicine clinical evidence: Academician Zhang Bo-li's talking about the key to high-quality development of Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2023, 43(1): 21-23.

[责任编辑 李红珠]