

基于不良反应/事件文献分析的骨科中成药 安全用药通则规律的初步研究

王宇光¹, 史新元², 金锐³, 李红燕¹, 孔祥文^{1*}, 乔延江^{2*}

(1. 北京中医药大学 第三附属医院 药学部, 北京 100029;

2. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100102;

3. 首都医科大学 附属北京世纪坛医院 药剂科, 北京 100038)

[摘要] 骨科中成药组分复杂, 多含药性峻烈及毒性饮片, 药物安全窗口较窄, 临床禁忌较多, 不良反应/事件发生频率较高。为探索骨科中成药安全用药的通则规律, 提炼用药教育关键点, 以保障临床合理用药, 以近 80 种本院常用骨科中成药为研究对象, 通过系统的检索策略, 收集汇总来自 164 篇不良反应文献的 237 例案例, 采用多维度的文献分析和个案荟萃防范, 尝试确定骨科中成药安全合理用药的风险共性因素, 建立不良反应/事件防范通则。包括①不良反应临床表现方面, 无论内服或外用, 皮肤过敏反应为最常见的不良反应表现; 循环、消化等其他系统不良反应与药品所含毒性成分密切相关; 部分药品存在隐匿而累积的肝肾损伤。②不良反应发生时间方面, 存在 3 个重要时间节点, 用药 30 min 与患者特异体质相关、用药数月半年与药源性肝肾损伤相关, 最常见的不良反应发生节点为 7 d, 且呈现与药理作用相关的可预测型不良反应特征。③毒性因素对于骨科中成药不良反应的发生(频度、广度、难易度) 具有极端重要性。④特殊用药因素如联合西药、中药汤剂, 超剂量超疗程用药、自我药疗等也需重点关注。综上, 总结骨科中成药不良反应/事件防范的通则规律, 为临床医师安全合理用药提供支持, 为临床药师用药教育提供指导。

[关键词] 骨科; 中成药; 不良反应; 安全用药; 通则规律; 文献分析

Preliminary study on general safe medication regularity of Chinese patent orthopedic medicines based on adverse reaction/event literature analysis

WANG Yu-guang¹, SHI Xin-yuan², JIN Rui³, LI Hong-yan¹, KONG Xiang-wen^{1*}, QIAO Yan-jiang^{2*}

(1. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

3. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstracts] Chinese patent orthopedic medicines feature complex components, mainly including desperate and toxic herbal pieces, narrow safety window, more clinical contraindications and frequent adverse drug reaction/events (ADR/ADE). To study the general safe medication regularity of Chinese patent orthopedic medicines, define key points in the medication education and ensure rational clinical medication, the authors took 80 types of commonly used Chinese patent orthopedic medicines as the study objects, collect 237 cases from 164 ADR/ADE documents through a system retrieval strategy, make a multidimensional literature analysis to determine the common risk factors for safe and rational medication of Chinese patent orthopedic medicines and establish an ADR/ADE prevention regularity. First, in the aspect of clinical symptoms, skin allergy is the most common ADR/ADE and closely related to the toxic ingredients, particularly accumulated liver or kidney damage caused by some drugs. Second, there are three time nodes in the ADR/ADE oc-

[收稿日期] 2014-09-26

[基金项目] 北京中医药大学“中药信息工程创新团队”项目(2011-CXTD-11); 北京药学会临床药学研究项目-默沙东健康领航者药学基金项目(2013-03); 首都医科大学附属北京世纪坛医院中青年学科骨干培养专项(院青青 2015-QB04)

[通信作者] * 乔延江, Tel: (010) 84738621, E-mail: yjqiao@263.net; * 孔祥文, Tel/Fax: (010) 52075316, E-mail: gongboran@sina.com

[作者简介] 王宇光, 硕士研究生, 药师, 主要从事中药临床合理用药研究, E-mail: wfyuguang@126.com

currence; The ADR/ADE occurred in 30 minutes is closely related to the idiosyncrasy; The ADR/ADE occurred between several months and half a year is related to the drug-induced liver and kidney damages; The most common ADR/ADE was observed within 7 days and predictable according to the pharmacological actions; Third, toxicity is an important factor in the occurrence of ADR/ADE of Chinese patent orthopedic medicines. Fourth, emphasis shall be given to the special medication factors, such as the combination with western medicines and Chinese herbal decoctions, overdose and long-course medication and self-medical therapy. In conclusion, the general ADR/ADE prevention regularity for Chinese patent orthopedic medicines was summarized to provide supports for clinicians in safe and rational medication and give the guidance for pharmacist in medication education.

[Key words] orthopaedics; Chinese patent medicine; adverse drug reaction; safe medication; general regularity; literature analysis

doi: 10.4268/cjmm20150638

骨科是中医传统优势专科,中成药在骨科疾病的防治中具有优势。近年来,骨科中成药以其使用简便、储存方便、疗效确切等优点得到了迅速发展,在全国各级各类医疗机构中的应用比例显著上升,在骨科疾病防治中发挥了重要作用^[1]。但是,骨科中成药多含有药性峻烈或毒性成分,临床使用过程应特别引起注意;同时,其不合理使用现象十分突出,不良反应/事件个案时有报道^[2-4]。为全面了解骨科中成药不良反应/事件发生状况,将不良反应/事件信息及时反馈给临床以提高用药安全,本文通过系统的文献分析,尝试确定骨科中成药安全合理用药的风险评估关键因素,建立不良反应/事件防范通则,保障临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 案例信息采集 选择临床常用、处方量较大的骨科中成药作为研究对象。经初选及专家审查,最终确定了78个纳入品种。通过计算机联机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、重庆维普(VIP)、万方数据库并文献追溯,收集国内1978年1月—2014年3月内,有关上述78种中成药不良反应/事件的文献报道。检索主题词包括“药名”、“不良反应”、“副作用”、“毒性”、“引起”、“导致”、“例”等。

1.2 案例信息提取 纳入的文献必须包含以下信息:报道中成药不良反应/事件;具有明确的病例数和年龄、性别;服药时间、服药方式、服药原因、是否同服其他药物;不良反应/事件发生的症状、持续时间、缓解情况等。排除文献的研究类型:仅有疗效报道而无不良反应/事件报道的文献;动物实验类文献;无病例一般资料及用药相关资料的文献;重复发表的文献。

1.3 案例信息分析方法 从以上文献中提取不良反应/事件资料并划分为患者一般资料(年龄、性

别、是否包括基础疾病等)、用药相关资料(服药时间、服药方式、服药原因、是否同服其他药物等)、不良反应/事件情况(不良反应/事件发生的快慢、程度、持续时间、转归情况等)、因果分析结论等。在此基础上根据药品名称、临床症状表现、服药方法、是否含有毒性饮片等方法对全部资料进行分类荟萃,并同时具有良好的因果关系的典型不良反应进行个案荟萃,寻找用药信息与不良反应/事件之间的相关性。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 共检索到原始文献256篇,经文献筛选,最后纳入文献164篇,涉及骨科中成药27种、病例237例,主要为病例报告。药品包括复方南星止痛膏、消痛贴膏、麝香壮骨膏、仙灵骨葆胶囊、龙血竭胶囊/片、雷公藤多甙/苷片、大活络丸/丹、虎力散胶囊/片、华佗再造丸、活血止痛胶囊、强力天麻杜仲胶囊、疏风活络片、通滞苏润江胶囊、复方小活络丸/丹、接骨七厘胶囊/片、风湿液、金乌骨通胶囊、颈痛颗粒、追风透骨丸、复方雪莲胶囊、通痹片、痛血康胶囊、扎冲十三味丸、独一味胶囊/片、瘀血痹胶囊、云南白药胶囊、肾骨胶囊。

2.2 不良反应/事件案例信息的分类分析 按不良反应/事件临床症状表现的归类统计,涉及的不良反应/事件包括皮肤过敏及变态反应98例,循环系统45例,精神神经系统35例,血液系统31例,消化系统27例,肝肾损伤23例,生殖系统15例,其他7例,存在同种药物涉及多种不良反应的情况。由此可见,骨科中成药不良反应/事件的临床表现主要为药品整体造成的皮肤过敏及变态反应,以及由其内在特定毒性成分导致的循环、神经、血液、消化等系统损害,同时需警惕药源性肝损害的情形(图1)。

按是否含有毒性饮片统计,含毒性饮片的骨科中成药共15种,包括复方南星止痛膏、复方小活络

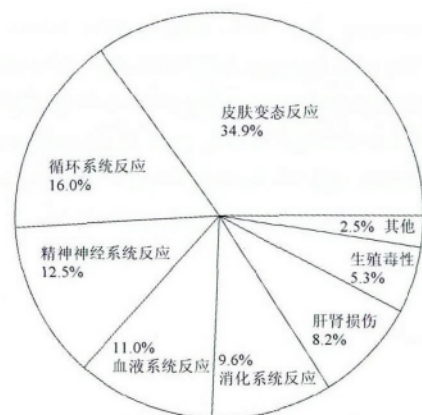


图1 27种骨科中成药不良反应/事件临床表现
Fig.1 Clinical symptoms of ADR/ADE in 27 Chinese patent medicine in orthopaedics

丸/丹、追风透骨丸、大活络丸/丹、雷公藤多甙/苷片等。不良反应/事件表现为皮肤过敏及变态反应、再生障碍性贫血、乌头碱样作用、消化道出血等。不含毒性饮片的中成药11种,包括仙灵骨葆胶囊、华佗再造丸、接骨七厘片/胶囊等。不良反应/事件表现为皮肤过敏及变态反应、胃肠不适、肝脏损害等。消痛贴膏为国家保密方,具体成分不详。结果表明,骨科中成药不良反应/事件的发生率与其是否含有毒性成分有显著相关性。与不含毒性成分中成药相比较,含毒性成分的中成药除了“放大”原有在皮肤过敏、胃肠道刺激等方面的副作用之外,还增加了血液系统、循环系统,甚至视力和听力方面的损伤;同时,就肝损伤和过敏性休克而言,二者似乎没有明显区别,此二类不良反应/事件更多的与患者特异体质有关(图2)。

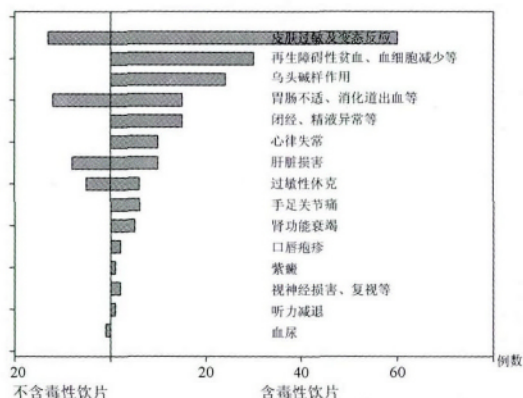


图2 不同类别骨科中成药临床不良反应/事件表现
Fig.2 Clinical symptoms of ADR/ADE in different categories of Chinese patent medicine in orthopaedics

按给药途径统计,本文涉及的口服给药品种共计24种,主要不良反应/事件表现为皮肤过敏及变态反应、再生障碍性贫血、消化道出血、乌头碱样反应、肝肾损害、闭经、过敏性休克、口唇疱疹等。外用贴膏剂3种,主要不良反应/事件为皮肤过敏及变态反应、醉酒样症状、过敏性紫癜、过敏性休克。由此可见,外用骨科中成药不良反应主要集中在皮肤系统,而口服剂型的不良反应则较为分散。但第一大临床不良反应/事件表现均为皮肤过敏及变态反应,这提示,虽然外用药物因为直接接触皮肤而容易对皮肤形成一定的损伤,但是口服药物依然可以通过其他方式造成皮肤系统的不良反应,二者并无绝对差异。这有可能与骨科中成药多使用辛散温热类中药走表有关。

2.3 典型不良反应个案分析 分类分析所有纳入的骨科中成药不良反应全部表现,逐一分析不良反应典型案例,对建立骨科中成药通则规律具有相辅相成的互补作用。选择不良反应与药品之间因果关系较好的部分个案进行分析,综合比较寻找规律。总体来看,本研究涉及的27种临床常用骨科中成药不良反应/事件的发生时间、预后、不良反应/事件类型及临床表现等呈现多样化特点,但仔细梳理,仍然可以发现一些规律(表1)。

其一,不良反应/事件发生的时间。骨科中成药的不良反应/事件发生时间有长有短,如复方南星止痛膏、风湿液等有在用药10min后即出现过敏反应的报道,而仙灵骨葆胶囊有在服药数月后出现肝损害的病例。但是,综合来看,似乎存在3个重要的时间点:用药30min内,这是特异质患者过敏反应的时间点;用药7d内,一般的不良反应均是在这一时间段被发现的;用药数月甚至半年,药源性肝损伤、血液系统损伤等较为严重的不良反应出现。这提示,骨科中成药的不良反应/事件预防应做到短期与长期相结合。在未来的用药教育过程中,要注意从以上3个时间点入手,既要观察短时间用药后的过敏反应,又要关注长时间服药后的药害事件,提醒患者关注用药后症状的改善和身体的反应。实际上,症状轻微但毒性积累的长期不良反应/事件的危害不容小觑。

其二,骨科中成药不良反应/事件发生类型多为A型,具有剂量依赖性和可预测性,也即可能与中药饮片或中药化学成分的毒性相关。所以,治疗过程中的对症下药和用法用量至关重要,符合患者证候症状的药物,就能尽可能避免不良反应的发生;而不

表1 常用骨科中成药不良反应病例

Table 1 Data of classical ADR of commonly used Chinese patent medicines in orthopaedic therapy

药品名称	ADR/ADE 临床表现	ADR/ADE 发生时间及预后	ADR 类型	特殊用药情况	文献来源
复方南星止痛膏	皮肤过敏(30例)	未知	A		张源等 ^[5]
	过敏性休克(1例女48岁)	贴药约10 min 治疗缓解	B		章成全等 ^[6]
消痛贴膏	皮肤过敏(8例6女2男31~62岁)	贴药后6 h~3 d 治疗缓解	A		张武等 ^[7]
	醉酒样症状(1例男48岁)	贴药后30 min 自行缓解	B	有酒精过敏史	张霞等 ^[8]
仙灵骨葆胶囊	肝损害(2例女65~68岁)	服药2个月 自行/治疗缓解	A	连续用药2个月	杨毅恒等 ^[9]
雷公藤多苷片	再生障碍性贫血(3例2男1女, 69~71岁)	服药18 d~半年不等, 1死亡 2 治疗缓解	A	老年患者 服药时间 较长	钟福高等 ^[10]
	肾功能衰竭(1例女61岁)	过量服药2 d 后 治疗缓解	A	超剂量用药	蔡长春等 ^[11]
大活络丸/丹	皮肤过敏(1例男46岁)	服药2 d 后 治疗缓解	A		杨玉珍 ^[12]
虎力散片/胶囊	乌头碱样反应(1例女43岁)	服药2 h 后 治疗缓解	A		吴慧英等 ^[13]
华佗再造丸	龟头皴裂 阴囊湿疹(2例男60~68岁)	服药5 d、半月后 治疗缓解	A		王素清等 ^[14]
龙血竭片/胶囊	过敏性药疹(1例男77岁)	服药5 d 后 治疗缓解	A		邹宝凤等 ^[15]
活血止痛胶囊	溃疡致出血(1例女65岁)	服药2 d 后 治疗缓解	A	溃疡病史	陈楚燕等 ^[16]
强力天麻杜仲胶囊	中毒性表皮坏死松懈型药疹(1例女69岁)	服药2 d 后 治疗缓解	A		冯健清等 ^[17]
疏风活络片	变态反应(1例男69岁)	服药1 d 后 治疗缓解	B		谢宇路 ^[18]
通滞苏润江胶囊	严重皮疹(1例女38岁)	服药3 d 后 治疗缓解	A		买买提艾力· 努尔买买提等 ^[19]
复方小活络丸/丹	乌头碱样反应(1例女50岁)	服药30 min 后 治疗缓解	A	超剂量1倍服用	王慧敏等 ^[20]
接骨七厘片/胶囊	下消化道出血(8例6男2女, 22~68岁)	服药2 d~1周 后 治疗缓解	A		李子荣等 ^[21]
风湿液	过敏(2例2女30~52岁)	服药5~10 min 后 治疗缓解	A		于有祥等 ^[22]
金乌骨通胶囊	肝损害(1例男68岁)	服药2个月 后 治疗缓解	A	与补肾宁片合用	程虹等 ^[23]
颈痛颗粒	肝损害(1例男58岁)	服药64 d 后 自行缓解	A		杨赐等 ^[24]
追风透骨丸	皮肤过敏(4例48~65岁)	服药次日 2 自行缓解 2 治疗缓解	A		吴夏勃等 ^[25]
复方雪莲胶囊	肝损害(1例男64岁)	服药2次 后 肝移植治疗	A		冯琳等 ^[26]
通痹片	乌头碱样反应(1例女47岁)	服药6 d 后 治疗缓解	A		张国超等 ^[27]
痛血康胶囊	过敏反应(2例1男1女35~51岁)	服药30 min~3 h 后 治疗缓解	A	1例患者为过敏体质	黄美莲等 ^[28]
扎冲十三味丸	乌头碱样反应(7例4男3女, 33~61岁)	服药2~7 h 后 治疗缓解	A		王文香等 ^[29]
独一味	皮肤瘙痒(1例女66岁)	服药30 min 后 治疗缓解	A		向云洁等 ^[30]
瘀血痹胶囊	严重过敏反应(1例女54岁)	第2次服药后5 h 治疗缓解	A		李得民等 ^[31]
云南白药胶囊	过敏性休克(1例女33岁)	服药数分钟后 治疗缓解	B		韩东晓 ^[32]
肾骨胶囊	肝损害(1例女55岁)	服药1个月 后 治疗缓解	A	与回生第一丹合用	陈虹丽等 ^[33]
麝香壮骨膏	接触性皮炎(1例女46岁)	贴药数小时后 治疗缓解	A		郭金凤 ^[34]

注: A. A型药物不良反应, 又称剂量相关性不良反应, 具有剂量依赖性和可预测性; B. B型药物不良反应, 又称剂量不相关的不良反应, 与药物固有作用、用药剂量、用药时间无关, 是药物不可预测的不良反应。

符合患者证候症状, 或超剂量、超疗程用药, 就会增加不良反应发生的概率。提示, 在骨科中成药的临床选用过程中, 要注重辨证施治的原则, 更要严格遵循中成药说明书用法用量服用。同时, 要及时吸纳不良反应/事件病例报告信息, 并以此为鉴, 规范临床诊疗过程及用药适宜性审核。在未来的用药教育过程中, 要及时提醒患者可能发生的不良反应/事件及相应处置措施。

其三, 骨科中成药不良反应事件的发生存在诸多特殊因素, 虽然从文献资料上看, 只有少部分病例

报告涉及特殊因素, 例如超剂量、超疗程、联合用药的情况。但是, 文献报告的情况可能有所省略, 且从本院临床实际来看, 骨科中成药患者多为中老年患者, 实际用药过程中存在的错用、联用情况较为常见, 且常与多种西药, 以及含有活血化瘀类、益气养阴类功效的中成药或复方汤剂一并用。而其他西药或中药对于骨科中成药的毒性成分的影响尚不明确, 提示, 在临床合理用药过程中要时刻注意提醒患者药物联用的方式方法问题, 并尽可能开展医嘱重整, 把不良反应的发生率降至最低。

3 讨论

骨科中成药临床应用广泛,在中成药治疗中独具特色。但由于其多含药性峻烈或乌头、马钱子等毒性成分,药物安全窗口较窄,临床禁忌较多,不良反应/事件发生频率较高,且不良反应/事件涉及皮肤、血液、消化、泌尿、生殖等多个系统。因此,此类含毒性饮片中成药的安全性和有效性体现了中药合理用药的特殊内容,也是中药临床药学服务的重要内容^[35-36]。本文尝试从文献分析入手,寻找骨科中成药安全用药的通则规律,为临床合理用药提供支持。

3.1 不良反应/事件临床表现的通则规律及防范措施 本研究显示,虽然药物组成各不相同,功效主治及性效表征也有所差异,但是,骨科中成药不良反应/事件的临床表现似乎具有一定的通则规律。其一,无论是内服药还是外用药,皮肤过敏及变态反应(瘙痒、皮疹等)是骨科中成药最常见、最快发生的不良反应事件的临床表现类型,需要在用药教育时告知患者可能的症状表现和处置措施;其二,药物不良反应类型与其含有的已知明确的毒性成分及其毒理表现紧密相关,如乌头碱引起的循环系统副作用、雷公藤多苷引起的肾毒性等,需要关注特殊人群的用药安全问题;其三,骨科中成药大多需要长期用药,需要警惕药物暴露时间过长造成的药源性肝损伤。

3.2 不良反应/事件发生时间的通则规律及防范措施 本研究显示,在不良反应/事件发生的时间上,骨科中成药不良反应/事件的发生多集中在3个时间段,分别是用药30 min内,用药7 d内以及用药数月甚至半年。其一,用药后30 min内多表现为过敏反应(皮肤过敏、过敏性休克等),与患者特异性体质密切相关,提示用药前应详细询问患者的过敏史和家族史。其二,有些骨科中成药的不良反应呈现隐匿和累积发展形势,初期无明显症状,用药数月后出现药源性肝损伤、血液系统损伤等严重不良反应,提示应通过回顾性分析圈定高风险品种,在临证使用时予以特别关注。其三,更多的不良反应发生在用药7 d内,多为可预测的A型不良反应,需密切关注并积极处理。

3.3 毒性因素在骨科中成药不良反应/事件中的极端重要性 毒性因素与骨科中成药不良反应/事件的发生存在显著相关性,提示了管控毒性因素对于

防范骨科中成药副作用的极端重要性。含毒性饮片或成分的骨科中成药具有较其他药品更强烈的治疗作用和性效偏性,在药不对证、用量失范、疗程过长的情形下,会更容易引发不良反应事件,也即其治疗窗较窄,用药前的患者群选择更为复杂。提示在含毒性成分骨科中成药的临床使用过程,需要密切关注患者证型、用法用量及疗程,避免不良反应/事件的发生;在出现不良反应/事件征兆时,应立即停药并就医,并在以后的用药过程中尽可能避免此类药物。

3.4 警惕特殊用药情形带来的不确定性 结合本院临床实际和本研究收集的案例,骨科中成药不良反应事件的发生实际上存在诸多特殊因素,如联合用药、超剂量用药等。尤其是中成药与中药汤剂、中药与西药的广泛联用事实,增加了药物不良反应事件风险。因此,在临床合理用药过程中要时刻注意提醒患者药物联用的方式方法问题,尽可能避免多种药物同时服用;一般情况下,中成药与中药汤剂是否可以同服需视具体药物而定,而中西药物应间隔至少30 min服用。

综上,本文详细叙述了骨科中成药不良反应的案例分析及典型案例荟萃,并尝试归纳合理用药的通则规律。近年来,本院在骨科中成药临床安全合理用药方面开展了大量工作,结合通则规律并提炼,逐步形成了“辨证辨量辨毒”的简约、有效的药学工作模式,做到“药证相符,药量准确,毒性可控”^[37]。2013年在北京市药学会等课题资助下,开展了相关课题研究,编制了《骨伤科中成药临床用药参考》,临床反馈效果良好。

需要注意的是,散在的不良不良反应/事件病例文献报告是中成药上市后再评价以及不良反应监测体系的重要组成部分。从不良反应/事件病例报告中汲取关键信息,有助于规范临床诊疗,为临床合理用药和预防药害事件提供参考。“是药三分毒”,药物在具有治疗偏性的同时,本身也具有内在的毒性力,了解药物不良反应,不能“因噎废食”,而要促进安全合理用药,“辨证辨量辨毒”地使用中成药,发挥其最大疗效^[38-39]。作为药师,要在掌握说明书、文献、专家共识等信息的基础上,协助医师进行药物信息重整和合理选择,做好患者用药教育工作,承担起管控中成药不良反应的责任。

[参考文献]

- [1] 金世元. 中成药发展的历史脉络[J]. 首都医药, 2003, 10(13): 44.
- [2] 曾蔚欣, 金锐, 鲁红, 等. 中成药处方分析与合理用药[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(9): 777.
- [3] 季原, 孙宏峰, 张力. 骨伤科常用非处方口服中成药的安全性评价与合理使用[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6): 353.
- [4] 季原, 张力. 骨伤科常用非处方外用中成药的安全性评价与合理使用[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(12): 741.
- [5] 张源, 王金葵. 复方南星止痛膏常见不良反应的处理[J]. 中国民间疗法, 2004, 12(4): 44.
- [6] 章成全. 外用复方南星止痛膏致过敏反应1例[J]. 海峡药学报, 2001, 13(2): 83.
- [7] 张武, 武秀芹, 王昕. 奇正消痛贴膏引起接触性皮炎8例[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(6): 415.
- [8] 张霞, 毕良贞. 奇正消痛贴膏致不良反应4例分析[J]. 药学研究, 2013, 32(11): 680.
- [9] 杨毅恒, 周艳莉. 仙灵骨葆胶囊致肝功能异常2例[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 214.
- [10] 钟福高, 曲志刚, 江锦红, 等. 雷公藤多苷致老年急性再生障碍性贫血3例分析[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(8): 1107.
- [11] 蔡长春. 口服过量雷公藤多苷片致肾功能衰竭一例[J]. 临床误诊误治, 1994, 7(4): 174.
- [12] 杨玉珍. 服大活络丹致过敏反应1例[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(5): 310.
- [13] 吴慧英, 杜贯涛. 虎力散片致乌头碱样反应1例[J]. 中国药师, 2011, 14(4): 548.
- [14] 王肃清, 李玉杰. 华佗再造丸引起龟头皲裂阴囊湿疹2例[J]. 新医学, 1992(2): 81.
- [15] 邹宝凤. 龙血竭胶囊致过敏反应1例[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(14): 1251.
- [16] 陈楚燕, 郑之铭. 活血止痛胶囊诱发溃疡致出血1例[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(5): 294.
- [17] 冯健清, 陆燕洪, 庄丽华. 含乌头碱类中药致重症药疹2例报告[J]. 吉林中医药, 2012, 32(4): 414.
- [18] 谢宇路. 疏风活络片致变态反应1例[J]. 医药导报, 2013, 32(12): 1651.
- [19] 买买提艾力·努尔买买提, 古力娜·达吾提, 吐尔洪·阿西木. 通滞苏润江胶囊致严重皮疹1例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(4): 251.
- [20] 王慧敏, 王颖. 小活络丸致乌头碱中毒1例[J]. 海峡药学报, 2002, 11(5): 268.
- [21] 李子荣. 接骨七厘片致下消化道出血8例[J]. 医药导报, 2012, 31(6): 817.
- [22] 于有祥, 李建英, 蒋晓琴. 风湿液致过敏2例[J]. 西北药学杂志, 1996, 11(6): 265.
- [23] 程虹, 孙曼春. 补肾宁片和金乌骨通胶囊合用致急性肝损害1例[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(2): 143.
- [24] 杨赐, 杨淑英. 口服“颈痛颗粒”引起谷丙转氨酶升高1例[J]. 中国疗养医学, 2004, 13(3): 157.
- [25] 吴夏勃, 符永驰, 温建民, 等. 追风透骨丸的不良反应[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 544.
- [26] 冯琳, 蒋宇利, 李军, 等. 复方雪莲胶囊致急性重症肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(3): 211.
- [27] 张国超, 李素选. 通痹片引起心悸伴唇舌麻木1例[J]. 开封医学学报, 1995, 14(1): 65.
- [28] 黄美莲, 雷招宝. 痛血康胶囊致过敏反应2例[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(4): 271.
- [29] 王文香, 陈月芳, 沈利君. 扎冲十三味丸致不良反应7例[J]. 医药导报, 2006, 25(2): 169.
- [30] 向云洁, 邓震. 口服独一味咀嚼片致皮肤瘙痒1例[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(11): 1408.
- [31] 李得民, 杨道文, 张纾难. 瘀血痹胶囊相关严重过敏反应[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(1): 55.
- [32] 韩东晓. 云南白药胶囊口服引起过敏休克1例[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(1): 6.
- [33] 陈虹丽, 霍敏英. 回生第一丹和肾骨胶囊引起肝功能异常[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(1): 32.
- [34] 郭金凤. 麝香壮骨膏致接触性皮炎[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(2): 132.
- [35] 金锐, 王宇光, 曾蔚欣, 等. 中药临床药学服务质量评价的初步探索[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(17): 1513.
- [36] 金锐, 赵茜, 张冰. “三要素”理念下药性实质的数学探索[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 4060.
- [37] 王宇光, 李红燕, 孔祥文. 基于处方点评的中成药临床合理用药关键要素探讨[J]. 中国药房, 2014, 25(11): 970.
- [38] 党海霞, 王海南. 中成药临床不合理应用现状分析及对策探讨[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(10): 606.
- [39] 吴嘉瑞, 梁秉中, 张冰. 中药不良反应再认识[J]. 中国药物警戒, 2006, 3(1): 40.

[责任编辑 张燕]