

· 临床论著 ·

老年患者应用痰热清注射液的上市后
安全性再评价:一项真实世界研究李潇潇^{1,2} 卓琳³ 杨毅恒¹ 詹思延³ 翟所迪^{1,2}

摘要 **目的** 评价真实世界中老年患者应用痰热清注射液的安全性。**方法** 采用多中心、大样本、双向队列、注册登记临床监测方法,在全国 83 家二级以上医院纳入 2014 年 1 月—2015 年 5 月连续处方使用痰热清注射液的 13 061 例年龄 ≥ 60 岁的住院、急诊老年患者。主要评价指标为不良反应/事件的发生率。此外,对不良反应/事件的临床表现、严重程度以及转归进行描述。对不良反应可能的危险因素进行单因素回归分析。**结果** 老年患者痰热清注射液药品不良事件发生率为 21.06 ‰ (275 例,包含严重不良事件 192 例)。不良反应发生率为 2.45 ‰ (32 例),其中一般不良反应 19 例、新的不良反应 12 例。除 1 例严重过敏反应外,不良反应的程度均以轻中度为主,以皮肤及其附件损害最常见。75.00% (24 例) 的不良反应在用药后 0.5~24 h 内出现。转归均为痊愈或好转。有药物过敏史、采用非规范的输注速度、合并使用抗菌药物、未使用糖或盐作为间隔液的同组输注患者,其痰热清注射液不良反应发生率显著增加 ($P < 0.05$)。**结论** 偶见老年患者使用痰热清注射液时发生药品不良反应。识别高危人群,并对给药方法进行规范,或能够保障痰热清注射液的用药安全。

关键词 中药注射剂; 安全性监测; 真实世界研究; 老年

Post-Marketing Drug Safety Surveillance of Tanreqing Injection in Elderly Patients: a Real World Study
LI Xiao-xiao^{1,2}, ZHUO Lin³, YANG Yi-heng¹, ZHAN Si-yan³, and ZHAI Suo-di^{1,2} 1 Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing (100191); 2 School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing (100191); 3 School of Public Health, Peking University, Beijing (100191)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the safety of Tanreqing Injection among the elderly. **Methods** A multicenter, large sample, ambispective cohort study was established, with registration-type clinical safety monitoring. A total of 13 061 inpatients and patients from emergency units using Tanreqing Injection and aged ≥ 60 years were recruited from January 2014 to May 2015 in 83 secondary and tertiary hospitals in China. The main outcome was the incidence of adverse drug reaction/ adverse drug event (ADR/ADE) of Tanreqing Injection. In addition, the clinical feature, severity and prognosis of ADR/ADE were described. A univariate analysis was conducted to explore the risk factors of ADR. **Results** The incidence of ADE was 21.06 ‰ (275 cases, including 192 serious ones). The incidence of ADR was 2.45 ‰ (32 cases), including 19 cases of general ADR and 12 cases of new ADR. All the ADR cases were mild or moderate, except for 1 case of serious ADR, with damages in skin and appendages. Most of ADR cases happened in 0.5–24 hours after applying Tanreqing Injection, fortunately all the cases got improved or cured. Having histories of allergies to drugs and non-normalized infusion speed, being combined with antibacterial agents, and without glucose or saline between dosing interval increased the incidence of ADR ($P < 0.05$). **Conclusions** Tanreqing Injection has an occasional incidence of ADR in the elder. Identifying high-risk patients and improve administration management may further increase the safety of Tanreqing Injection.

KEYWORDS TCM injection; safety monitoring; real world study; geriatrics

基金项目: 国家中医药管理局 2013 年度科技项目 (No. 国中医药科 2013ZX04)

作者单位: 1. 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191); 2. 北京大学药学院 (北京 100191); 3. 北京大学公共卫生学院 (北京 100191)

通讯作者: 翟所迪, Tel: 010-82265740, E-mail: zhaisuodi@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190322. 056

痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘五味中药按“君臣佐使”配伍而成。药理作用包括缓解气道炎症,清除细菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌)与病毒引起的分泌物等^[1],临床广泛用于急性上呼吸道感染、肺炎早期、急性支气管炎等^[2]。

根据国家食品药品监督管理总局(China food and drug administration, CFDA)印发的《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[3]、《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)意见的函》^[4]、美国食品药品监督管理总局(FDA)下发的《药物警戒规范与药物流行病学评估指南》等技术规范^[5-7],并经 Clinical trial 网站注册登记(NCT 02094638)与北京大学第三医院药物临床试验伦理委员会批准(No. 2014009),北京大学第三医院牵头全国 90 家二级以上大型综合医院,于 2014 年 1 月—2015 年 5 月期间开展痰热清注射液上市后安全性再评价的真实世界研究(post-marketing surveillance of the Tanreqing Injection: a real world study, TReQS),形成连续处方使用痰热清注射液的住院、急诊留院患者的临床队列(30 322 例)。本研究从总数据库中提取≥60 岁患者信息^[8],评价痰热清注射液在老年患者人群中使用的安全性,探讨该人群中药品不良反应/事件(adverse drug reaction/event, ADR/ADE)的发生特征与主要影响因素。

资料与方法

1 一般资料 2014 年 1 月—2015 年 5 月期间来自全国 83 个临床分中心的连续处方使用痰热清注射液、年龄≥60 岁的住院、急诊留院患者共 13 061 例。83 个临床分中心遍布于全国 16 个省、3 个自治区、4 个直辖市,包含中医医院 15 家、西医医院 68 家;三甲医院 54 家、三级医院 16 家、二甲医院 12 家、二级医院 1 家。

2 研究设计 采用多中心、大样本、双向队列、注册登记式临床安全性监测方法,以集中监测形式在各临床中心进行。研究观察起点为 2013 年 11 月 26 日,从研究起点至 2014 年 3 月 31 日期间的资料,来自历史记录(包括纸质/电子病历系统的所有病历和死亡讨论记录,医院 ADR 数据库,随访记录),含 15 家中心 1 267 例患者。2014 年 4 月 1 日及以后资料来自纸质/电子病历系统(HIS)的所有病历和死亡讨论记录、医院 ADR 数据库、课题现场观察及随访调查,观察终点为 2015 年 5 月 8 日,含 83 家中心 11 794 例患者。

3 数据来源及研究质控 研究者监测医院目标病区一段时间内所有使用痰热清注射液、符合纳入与排除标准的患者。自其使用痰热清注射液起,观察至停药或出院后的 7 天。根据“痰热清注射液上市后安全性再评价的真实世界研究监测表”中的条目进行观察并记录,包括:基本信息、病证情况、相关检查结果、注射剂的配置与给药环境、操作流程,ADR/ADE 等。各临床分中心采用在线填报数据(<http://182.92.8.232/commedc/>)。为确保研究过程操作规范、质量可控,研究设立由临床专家、药学专家、流行病学专家组成的专家委员会,开展集中培训以规范研究的实施流程;建立质控、监察、稽查三级立体式监察体系;通过在线填报系统实现远程监控、在线核查、实时反馈以优化监测方案,规范数据上报流程并确保病例无遗漏;成立由临床专家、药学专家、临床监察员组成的 ADR/ADE 专家判读委员会,对上报的 ADR/ADE、存在实验室检查结果异常或死亡的病例进行二次判读^[9],确保 ADR/ADE 判定准确、无遗漏。

4 结局指标 主要结局指标为 ADR/ADE 的发生率,描述 ADR/ADE 的临床表现、严重程度及转归情况,次要结局指标为发生 ADR 的危险因素。定义“新的不良反应”(非预期的不良反应)为药品说明书中未载明的 ADR,或说明书中已有描述但其发生的性质、程度、后果或频率与说明书描述不一致,或更严重的 ADR。定义“严重药品不良事件(serious adverse event, SAE)”为临床研究过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。不良事件的严重性(severity)由研究者根据患者临床表现进行判断,轻度 ADR 定义为患者可忍受不影响治疗,不需要特殊处理,对患者康复无影响;中度 ADR 定义为患者难以忍受,需要撤药或做特殊处理,对患者康复有直接影响;重度 ADR 定义为危及患者生命,致死或致残,需立即撤药或做紧急处理。

5 统计学方法 采用 WHO-ART 分类标准(2015 Q1)对 ADR/ADE 进行编码,采用 SAS 9.3 软件进行统计分析。描述痰热清注射液 ADR/ADE 的发生率、分布特征;以 ADR 的发生情况为应变量,以性别、年龄、合并用药等因素为自变量,采用单因素回归分析发生 ADR 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 ADR/ADE 报告类型与发生率(表 1、2) 13 061 例老年患者使用痰热清发生 ADE 者共

275 例,发生率 21.06 %;其中 SAE 192 例,发生率 14.70 %。经专家委员会判定,发生痰热清注射液相关 ADR 者 32 例,发生率 2.45 %;其中新的 ADR 13 例,发生率 1.00 %,含静脉炎 3 例,腹泻、血尿各 2 例,肝酶升高、颜面水肿、血压下降、燥热感及腹胀各 1 例,且包含 SAE 1 例(发生率 0.08 %),为一名 65 岁女性用药后发生喉头水肿,停药后痊愈。32 例 ADR 人口学特征、用药特征见表 1、2。

2 ADR 主要表现与累及器官(表 3) 32 例老年患者 ADR 中,以皮肤及附件损害所占比例最高(13 例次),占该人群总 ADR 例次的 31.71%。重度 ADR 1 例(喉头水肿),余 ADR 均为轻中度。

3 ADR 发生时间、处理情况及转归(表 4) 32 例老年患者 ADR 中,从开始用药到出现不良反应的时间最短 10 min,最长 8 天。仅 9.38%(3 例)的 ADR 发生于用药后 30 min 内(皮疹 1 例,新 ADR: 血压降低 1 例,SAE: 喉头水肿 1 例),75.00%(24 例)的 ADR 发生于用药后 0.5 ~ 24 h 内,

15.63%(5 例)的 ADR 发生于用药 24 h 后(皮疹 2 例,皮肤潮红 1 例;新 ADR: 肝酶升高 1 例,腹泻 1 例)。经对症支持治疗(6 例,18.75%)、停药(19 例,59.38%)或停药联合对症支持治疗(7 例,21.88%)后。观察对象均好转(18 例,56.25%)或痊愈(14 例,43.75%)。转归时间方面,17 例 ADR 需要 ≥ 24 h 转归,占该患者群发生 ADR 人数的 53.13%,其余均在 24 h 内转归。

4 影响老年患者 ADR 发生的相关因素 不同性别或民族、是否抽烟或饮酒、有无食物过敏史、有无过敏性疾病史对老年患者 ADR 的发生并无影响($P > 0.05$)。与无药物过敏史者[2.73 %(24/8805)]相比,有药物过敏史者[6.07 %(7/1154)],ADR 发生率增加($OR = 2.23, \chi^2 = 12.19, P = 0.002$)。按年龄分层,60 ~ 75 岁老年患者有药物过敏史者[7.31 %(4/547)]的 ADR 发生率是无药物过敏史者[2.41 %(12/4980)]的 3.03 倍,差异有统计学意义($OR = 3.03, \chi^2 = 7.26, P = 0.027$);75 ~ 90 岁老

表 1 不同人口学特征老年患者的 ADR 发生率

人口学特征	60 岁 ≤ 年龄 < 75 岁			75 岁 ≤ 年龄 < 90 岁			≥ 90 岁			合计		
	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)
性别												
男性	4 660	7	1.50	3 426	10	2.92	328	1	3.05	8 414	18	2.14
女性	2 687	10	3.72	1 835	4	2.18	125	0	0.00	4 647	14	3.01
民族												
汉族	7 222	17	2.35	5 197	14	2.69	452	1	2.21	12 871	32	2.49
少数民族	78	0	0.00	52	0	0.00	1	0	0.00	131	0	0.00
不详	47	0	0.00	12	0	0.00	0	0	0.00	59	0	0.00
吸烟												
无	4 726	10	2.12	3 516	9	2.56	357	0	0.00	8 599	19	2.21
有	2 560	7	2.73	1 658	5	3.02	88	1	11.36	4 306	13	3.02
不详	61	0	0.00	87	0	0.00	8	0	0.00	156	0	0.00
饮酒												
无	5 611	15	2.67	4 257	12	2.82	387	0	0.00	10 255	27	2.63
有	1 646	2	1.22	903	2	2.21	58	1	17.24	2 607	5	1.92
不详	90	0	0.00	101	0	0.00	8	0	0.00	199	0	0.00
食物过敏史												
无	7 141	17	2.38	5 165	12	2.32	446	1	2.24	12 752	30	2.35
有	30	0	0.00	20	2	100.00*	4	0	0.00	54	2	37.04
不详	176	0	0.00	76	0	0.00	3	0	0.00	255	0	0.00
药物过敏史												
无	4 980	12	2.41	3 522	11	3.12	303	1	3.30	8 805	24	2.73
有	547	4	7.31 [△]	556	3	5.40 [△]	51	0	0.00	1 154	7	6.07 [△]
不详	1 820	1	0.55	1 183	0	0.00	99	0	0.00	3 102	1	0.32
过敏性疾病史												
无	7 037	17	2.42	5 065	13	2.57	439	1	2.28	12 541	31	2.47
有	59	0	0.00	53	0	0.00	7	0	0.00	119	0	0.00
不详	251	0	0.00	143	1	6.99	7	0	0.00	401	1	2.49

注:与无食物过敏史者比较,* $P < 0.05$;与无药物过敏史者比较,[△] $P < 0.05$

表 2 不同用药特征老年患者的 ADR 发生率

用药特征	60 岁 ≤ 年龄 < 75 岁			75 岁 ≤ 年龄 < 90 岁			≥ 90 岁			合计		
	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)	观察对象 人数	不良反应 例数	发生率 (%)
单次用药剂量 (mL)												
≤ 20	4 151	10	2.41	2 964	7	2.36	211	1	4.74	7 326	18	2.46
20 < 剂量 ≤ 40	3 189	7	2.20	2 293	7	3.05	239	0	0.00	5 721	14	2.45
> 40	5	0	0.00	0	0	0.00	2	0	0.00	7	0	0.00
不详	2	0	0.00	4	0	0.00	1	0	0.00	7	0	0.00
用药疗程 (天)												
< 5	2 506	12	4.79	1 652	8	4.84	146	1	6.85	4 304	21	4.88
5 ≤ 疗程 < 10	2 784	3	1.08	1 894	5	2.64	135	0	0.00	4 813	8	1.66
≥ 10	2 057	2	0.97	1 715	1	0.58	172	0	0.00	3 944	3	0.76
溶媒												
葡萄糖注射液	3 978	11	2.77	2 849	7	2.46	258	0	0.00	7 085	18	2.54
氯化钠注射液	2 834	6	2.12	2 044	6	2.94	153	1	6.54	5 031	13	2.58
其他	535	0	0.00	368	1	2.72	42	0	0.00	945	1	1.06
终浓度 (%)												
< 10	3 587	10	2.79	2 493	6	2.41	181	0	0.00	6 261	16	2.56
≥ 10	3 758	7	1.86	2764	8	2.89	271	1	3.69	6 793	16	2.36
不详	2	0	0.00	4	0	0.00	1	0	0.00	7	0	0.00
给药途径												
静脉滴注	7 328	17	2.32	5 244	14	2.67	449	1	2.23	13 021	32	2.46
静脉泵入	19	0	0.00	17	0	0.00	4	0	0.00	40	0	0.00
配液到给药时间 (分)												
< 30	3 251	5	1.54	2 353	5	2.12	228	0	0.00	5 832	10	1.71
30 ≤ 时间 < 240	3 664	12	3.28	2 645	9	3.40	206	0	0.00	6 515	21	3.22
≥ 240	39	0	0.00	32	0	0.00	7	0	0.00	78	0	0.00
不详	393	0	0.00	231	0	0.00	12	1	83.33	636	1	1.57
静脉滴注速度 (滴/分)												
< 30	116	2	17.24	98	0	0.00	8	0	0.00	222	2	9.01
30 ≤ 滴速 ≤ 60	5 668	8	1.41	4313	10	2.32	399	1	2.51	10 380	19	1.83
> 60	1 277	7	5.48	713	4	5.61	42	0	0.00	2 032	11	5.41
不详	286	0	0.00	137	0	0.00	4	0	0.00	427	0	0.00

表 3 使用痰热清注射液发生 ADR 的主要表现、累及器官系统及发生率

不良反应系统	主要表现	例次	发生率 ^a (%)	构成比 ^b (%)
皮肤及附件损害	皮疹、瘙痒、荨麻疹	13	1.00	31.71
全身性损害	高热、眶周颜面水肿、燥热	5	0.38	12.20
血管损害和出凝血障碍	静脉炎、潮红	6	0.46	14.63
心血管系统损害	心悸、胸闷、血压降低	6	0.46	14.63
消化系统损害	恶心、呕吐、腹泻、腹胀	6	0.46	14.63
呼吸系统损害	喉头水肿	1	0.08	2.44
肝胆损害	ALT、AST 升高	1	0.08	2.44
用药局部损害	输液部位不适	1	0.08	2.44
泌尿系统损害	血尿	2	0.15	4.88
合计		41	—	100.00

注:发生率 = ADR 例次 × 1 000 / 该观察人群总人数; ^a 分母为 13 061 名老年患者; ^b 分母为 41 例次 ADR

年患者有药物过敏史者[5.40 ‰(3/556)]ADR 发生率高于无药物过敏史者[3.12 ‰(11/3 522)],
OR = 1.73, $\chi^2 = 7.77, P = 0.02$ 。尽管是否有食物过敏史不影响老年患者 ADR 的发生($P > 0.05$),但是亚组分析显示 75 ~ 90 岁有食物过敏史者 ADR 发生率

显著增高($OR = 43.04, \chi^2 = 11.45, P = 0.003$)。其余年龄组 ADR 发生率不受人口学特征影响($P > 0.05$)。
32 例发生 ADR 老年患者共有 119 条痰热清注射液用药相关诊断,多集中于感染及感染类疾病、呼吸系统、胸及纵膈疾病(占有用药诊断的 34.19%),并

表 4 32 例老年患者 ADR 的发生与转归时间特点 [例(%)]

项目	60 岁≤年龄 <75 岁	75 岁≤年龄 <90 岁	≥90 岁
ADR 发生时间			
<0.5 h	1(3.13)	2(6.25)	0
0.5 h≤时间<24 h	14(43.75)	9(28.13)	1(3.13)
≥24 h	2(6.25)	3(9.38)	0
ADR 转归时间			
<1 h	3(9.38)	3(9.38)	1(3.13)
1 h≤时间<6 h	4(12.50)	1(3.13)	0
6 h≤时间<24 h	2(6.25)	1(3.13)	0
≥24 h	8(25.00)	9(28.13)	0

以慢性阻塞性肺疾病最为常见。无 1 例 ADR 发生在禁忌症患者中。单次用药剂量、溶媒、终浓度、给药途径以及配液到给药时间对 ADR 的发生并无影响($P>0.05$),且各年龄组 ADR 发生率不受用药特征影响($P>0.05$)。ADR 老年患者的中位用药疗程 6 d,平均(7.13 ± 5.41) d(1~147 d),其中<5 d 疗程组 ADR 发生率最高,各疗程组间的差异有统计学意义($\chi^2=16.22, P<0.001$)。滴速方面,每分钟滴速>60 滴/分(7 例,5.48%)或<30 滴/分者(2 例,17.24%) ADR 发生率高于正常滴速者(8 例,1.41%),各滴速组之间差异有统计学意义($\chi^2=11.61, P=0.009$)。

有 97.30%(12 708 例)老年患者存在合并用药,其中有 91.53%(11 956 例)老年患者合并其他药物的个数≥3 种,但合并用药个数并不影响痰热清的不良反应发生率($P>0.05$)。在合并用药患者中,合并应用抗菌药物(抗细菌或抗真菌系统用药)者 10 128 例(79.70%),有 30 例发生痰热清相关 ADR(发生率 0.30%);在未合并应用抗菌药物的 2 580 例(20.30%)患者中,发生痰热清相关 ADR 者 2 例(发生率 0.08%),表现为皮疹(一般 ADR)、喉头水肿(新 SAE)。合并使用抗菌药物者痰热清相关 ADR 发生率增高($OR=3.83, \chi^2=3.92, P=0.048$)。在 12 708 例存在合并用药的患者中,合并用药与痰热清注射液同组输注 12 042 例,无一例同瓶输注。在同组输液患者中,使用间隔液或更换输液器者 9 374 例(77.84%),发生 ADR 18 例(发生率 0.19%);未使用间隔液者 2 266 例(18.82%),发生 ADR 14 例(发生率 0.62%);记录不详者 15 例(0.12%)。与使用间隔液或更换输液器相比,未使用间隔液者 ADR 发生率显著增高($OR=3.83, \chi^2=12.07, P=0.0005$)。

讨 论

真实世界研究是基于临床真实的情况采取的一种

非随机、开放性、不使用安慰剂的研究,得出的结果具有很高的外部有效期。伴随着 2016 年 12 月美国国会公布《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act),真实世界研究愈受重视^[10]。采用真实世界研究的试验设计,结合医院集中监测的形式,可以在一定程度上回答目前受到广泛关注的中药注射剂安全性问题^[9, 11]。

痰热清注射液含有绿原酸、动物蛋白等成分,进入人体后易形成免疫复合物,可能导致过敏反应发生。本研究以痰热清注射液为切入点,通过大样本主动监测数据对其在老年患者群中应用的安全性进行评价。研究共获得 13 601 例老年患者的临床用药信息,发现真实世界中痰热清注射液的应用存在大量药品说明书外用法,包括采用非说明书推荐溶媒、稀释后终浓度过高(≥10%)、稀释后药液存放时间过长(≥4 h)、静脉滴注速度过快(>60 滴/分)等。

痰热清注射液在老年患者群中的 ADR 发生率为 2.45%,低于该药在儿童中的发生率(3.07%)^[9],高于 IV 期临床研究时上报的 1.4%^[12]。根据美国国立变态反应和感染性疾病研究所(national institute of allergy and infectious diseases, NIAID)与食物过敏及急性全身过敏反应联盟(food allergy and anaphylaxis network, FAAN)制定的第二版急性全身过敏反应的诊断标准^[13],有一例严重过敏反应,表现为喉头水肿。余主要表现为皮疹、瘙痒等过敏反应,与文献报道一致^[14]。新的 ADR 包括血压下降、颜面水肿、静脉炎、肝酶升高、腹泻腹胀、血尿等。发生 ADR 的时间多集中于用药后 0.5~24 h 内;半数以上 ADR 需要≥24 h 转归,该特征有别于儿童^[9],可能与老年患者药物代谢特点有关。有药物过敏史、滴速过快或过慢、合并使用抗菌药物、未使用间隔液的同组输液均可增加 ADR 的发生风险($P<0.05$)。

综上所述,偶见老年患者使用痰热清注射液时发生药品不良反应,但需进一步规范痰热清注射液的临床使用,并能够识别出有药物过敏史或存在多重用药等特征的 ADR 发生的高危人群。本研究未深入探索过敏反应机制,且难以排除真实世界研究中的混杂因素,结果可能存在偏倚。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Wang L, Wang J, Hu J, et al. Anti-biofilm activity of Tanreqing: a traditional Chinese medicine used

- for the treatment of acute pneumonia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1): 165 - 170.
- [2] Wang P, Liao X, Xie YM, et al. Tanreqing injection for acute bronchitis disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2016, 25: 143 - 158.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》附件 2《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》(国食药监办[2009]359 号)[EB/OL]. (2009 - 07 - 16) [2014 - 03 - 31]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/39880.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理局安监局关于征求《关于推动生产企业开展药品重点监测工作的通知(征求意见稿)》意见的函[EB/OL]. (2013 - 06 - 25) [2014 - 03 - 31]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/79321.html>.
- [5] Food and Drug Administration Guidance for industry: good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [EB/OL]. (2010 - 06 - 02) [2014 - 03 - 31]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局.《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)[EB/OL]. (2011 - 05 - 04) [2014 - 03 - 31]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [7] 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J]. *中国中药杂志*, 2013, (38)18: 2919 - 2924.
- [8] World Health Organization. Demographic and socioeconomic statistics [EB/OL]. (2016 - 04 - 14) [2017 - 11 - 15]. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.POP107?lang=en>.
- [9] 李潇潇, 卓琳, 杨毅恒, 等. 痰热清注射液儿童应用安全性再评价的真实世界研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(2): 248 - 252.
- [10] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence-what is it and what can it tell us? [J] *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293 - 2297.
- [11] Yan YY, Yang YH, Wang WW, et al. Post-marketing safety surveillance of the salviamiltiorrhiza deposite salt for infusion: a real world study [J]. *PloS One*, 2017, 12(1): e0170182.
- [12] 沈晓红, 熊旭东, 史美育, 等. 痰热清注射液治疗肺炎(痰热阻肺证)1050 例疗效观察[J]. *中国中医急诊*, 2007, 16(7): 772 - 773.
- [13] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium [J]. *Ann Emerg Med*, 2006, 47(4): 373 - 380.
- [14] Zhong Y, Mao B, Wang G, et al. Tanreqing injection combined with conventional Western medicine for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(12): 1309 - 1319.
- [15] Richer BC, Salei N, Laskay T, et al. Changes in neutrophil metabolism upon activation and aging [J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 710 - 721.
- (收稿: 2018 - 03 - 06 在线: 2019 - 07 - 31)
责任编辑: 白 霞