

2020 年版《中国药典》一部中含栀子中成药的不良反应回顾性分析

李会芳¹, 宋海波², 王伽伯³, 刘静婷¹, 熊 鹏⁴

(1. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619; 2. 国家药品监督管理局药品评价中心, 北京 100022; 3. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069; 4. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 全军中医药研究所, 北京 100039)

摘要:目的 分析 2020 年版《中国药典》一部中含栀子中成药的不良反应。方法 梳理 2020 年版《中国药典》一部中含栀子中成药的品种及其临床应用情况, 检索中英文文献数据库和国家药品不良反应监测中心药物性肝损伤数据库。结果 2020 年版《中国药典》中收录 109 种含栀子中成药, 其中 26 种存在不良反应, 文献报道中频次较高的一般不良反应为胃肠道不适、皮疹等, 严重不良反应为过敏性休克(清开灵注射液)、药物性肾损伤(龙胆泻肝丸)等, 药物性肝损伤数据库中频次较高的品种为清开灵系列制剂、安宫牛黄丸、安脑丸。总体来看, 含栀子中成药不良反应发生率较低, 停药后预后良好。栀子用量与不良反应的数量及严重程度无相关性。结论 含栀子中成药及栀子总体安全性较好, 但应重点关注清开灵系列制剂、安宫牛黄丸和安脑丸可能导致肝损害及龙胆泻肝丸的肝肾损害情况。

关键词: 栀子; 中成药; 不良反应; 2020 年版《中国药典》一部; 回顾性分析

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)07-2391-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.059

栀子为茜草科栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis. 的干燥成熟果实, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒的功效, 有着保肝利胆、镇痛、抗炎、调节血糖、血管内皮细胞保护、神经保护、抗肿瘤等作用, 临床应用广泛^[1]。栀子是我国重要的大宗传统中药材, 传统上认为是非常安全的中药, 并入选中国卫生部首批药食两用中药材名录, 但 1988 年以来关于该药材肝毒性实验的报道屡见报端^[2], 医生及患者开始避免使用, 极大影响了临床应用及市场销售。因此, 本研究梳理 2020 年版《中国药典》一部中含栀子中成药的临床应用及不良反应, 以期含栀子中成药的临床合理用药提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 查询 2020 年版《中国药典》中含栀子的中成药, 整理其品种数量、分类、日服剂量、入药形式等方面, 总结其临床应用特点及概况。再检索 CNKI、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed 数据库中的关于上述品种的不良反应的全文报道, 收集整理不良反应情况。另外, 临床研究类论文只纳入治疗组以含栀子中成药为唯一治疗手段的文章。

1.2 数据分析 检索国家药品不良反应监测中心药物性肝损伤数据库(2012 年 1 月至 2016 年 12 月), 根据不良反应因果关系评定方法评价为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 个等级, 排除待评价和无法评价的病例, 并采用回顾性分析, 对患者的性别、

年龄、基础疾病、转归等信息进行人群特征分析, 对药物品种、合并用药情况、用药时间等信息进行药物特征分析。

2 结果

2.1 临床应用 2020 年版《中国药典》共收载含栀子中成药 109 种^[3], 涉及丸剂 42 种(占比 38.53%), 颗粒剂 16 种(占比 14.67%), 片剂 15 种(占比 13.76%), 泡腾片 2 种(占比 1.83%), 口服液 6 种(占比 5.50%), 合剂 3 种(占比 2.75%), 胶囊剂 11 种(占比 10.09%), 软胶囊 3 种(占比 2.75%), 糖浆剂 1 种(占比 0.92%), 药酒 1 种(占比 0.92%), 膏剂 3 种(占比 2.75%), 散剂 4 种(占比 3.67%), 酞剂 1 种(占比 0.92%), 注射液 1 种(占比 0.92%), 其中有 38 种将栀子苷作为含量测定的指标成分, 常应用于清热剂中, 其次为理气剂、开窍剂、解表剂。具体见表 1。

根据 2020 年版《中国药典》中处方、制剂工艺、用法用量等信息, 统计分析的栀子入药形式及日服最大剂量, 结果见图 1~2。由此可知, 栀子入药形式以生品为主, 其次是姜炙品、炒制品, 而茵栀黄系列制剂都以栀子提取物形式入药; 最大日服剂量范围为 0.057 9~16 g, 其中 81.04% 低于药典最大剂量 10 g; 1 g 以下达 50.46%, 以丸剂为主; 胶囊、颗粒、合剂等制剂中剂量高于丸剂, 其中合剂达 16 g; 另外部分处方为保密品种, 以及外用剂型无法计算日剂量, 共 22 种。

收稿日期: 2020-11-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(81903913)

作者简介: 李会芳(1980—), 女, 博士, 副教授, 从事中药药理及毒理学研究。Tel: (0351) 3179903, E-mail: sunshine_613@163.com

表 1 2020 年版《中国药典》一部含栀子中成药品种分布

分类	中成药	数量/种	占比/%
解表剂	芎菊上清丸、芎菊上清片、芎菊上清丸(水丸)、明目上清片、小儿感冒宁糖浆、防风通圣丸、防风通圣颗粒、克感利咽口服液*、鼻窦炎口服液	9	8.26
清热剂	黄连上清丸、黄连上清片、黄连上清颗粒、黄连上清胶囊、牛黄上清胶囊*、牛黄上清丸*、牛黄上清片*、牛黄上清软胶囊*、三子散*、万氏牛黄清心丸、小儿肝炎颗粒、小儿退热合剂(口服液)*、小儿退热颗粒*、小儿豉翘清热颗粒*、小儿清热片*、开光复明丸*、止红肠辟丸、牛黄至宝丸*、牛黄清宫丸、分清五淋丸、功劳去火片、龙泽熊胆胶囊、龙胆泻肝丸、耳聋丸、导赤丸、妇科分清丸、泻青丸*、茵山莲颗粒、茵芪肝复颗粒、茵胆平肝胶囊、茵栀黄口服液*、茵栀黄软胶囊*、茵栀黄泡腾片*、茵栀黄胶囊*、茵栀黄颗粒*、栀芩清热合剂*、复方牛黄消炎胶囊、复方牛黄清胃丸、清火栀麦丸、清火栀麦片、清火栀麦胶囊、清胃黄连丸(大蜜丸)、清胃黄连丸(水丸)、清胃黄连片、清肝利胆口服液*、清咽利膈丸、清咽润喉丸、清淋颗粒*、清热解暑口服液、清热解毒片、新雪颗粒、拔毒膏、栀子金花丸*、连参通淋片、金蝉止痒胶囊、唇齿清胃丸、通窍耳聋丸	57	52.29
安神剂	灵莲花颗粒、泻肝安神丸、解郁安神颗粒、牛黄净脑片	4	3.67
开窍剂	安宫牛黄丸、安宫牛黄散、速效牛黄丸、清开灵颗粒*、清开灵胶囊*、清开灵口服液*、清开灵片*、清开灵软胶囊*、清开灵泡腾片*、清开灵注射液*、安脑丸、安脑片	12	11.01
化痰止咳平喘剂	清肺抑火丸、二母宁嗽丸、小儿清肺止咳片、五味沙棘散、羚羊清肺丸、鹭鸶咯丸*	6	5.50
理气剂	加味道遥合剂、加味道遥丸、乌军治胆片*、六味木香散、胆康胶囊*、黄疸肝炎丸*、越鞠丸*、越鞠二陈丸、越鞠保和丸*、舒胆胶囊	10	9.17
祛瘀剂	中华跌打丸*、消肿止痛酊、外伤如意膏、京万红软膏	4	3.67
治风剂	天麻钩藤颗粒、天智颗粒、丹膝颗粒、安宫降压丸*	4	3.67
泻下剂	当归龙荟丸*	1	0.92
止血剂	荷叶丸	1	0.92
祛风湿剂	国公酒	1	0.92

注：* 表示该品种含量测定的指标成分包括栀子苷。

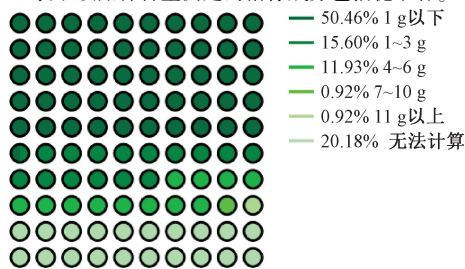


图 1 栀子日服最大剂量分布

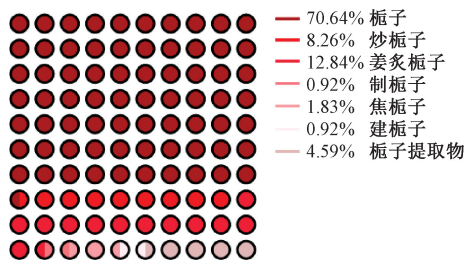


图 2 栀子入药形式分布

2.2 不良反应 共检索出有关不良反应报道 1 053 例，涉及品种 22 种，排名前十的依次为清开灵注射液、中华跌打丸、龙胆泻肝丸、茵栀黄口服液(颗粒)、妇科分清丸、清开灵颗粒(软胶囊、胶囊、分散片)、小儿豉翘清热颗粒、安宫牛黄丸、泻肝安神丸、天智颗粒，而牛黄上清片、黄连上清片、天麻钩藤颗粒、防风通圣丸、清火栀麦片、越鞠丸、灵莲花颗粒、茵胆平肝胶囊等的不良反应报道例数皆少于 5 例。另外，除清开灵注射液导致的过敏性休克以及龙胆泻肝丸导致的药物性肾损伤有死亡病例外，其余不

良反应经停药及对症处理后转归良好。

含栀子中成药的一般不良反应最常涉及的器官/系统包括消化系统、呼吸系统、皮肤以及附件、循环系统、神经系统；多数品种常出现消化系统不良反应，如胃肠道不适、恶心、呕吐、腹泻等；其次为皮疹等皮肤损害，如中华跌打丸虽然不良反应例数较多，但大多为消化道的不良反应及皮疹等不良反应；牛黄上清丸、黄连上清丸、天麻钩藤颗粒、灵莲花颗粒等出现偶发性药物性肝损害病例。目前，茵栀黄颗粒(口服液)引起小儿腹泻、臀部皮肤损害问题已引起国家药审中心的重视，国家食品药品监督管理总局于 2017 年 8 月 21 号发布了关于修订茵栀黄口服制剂说明书的公告(2017 年第 96 号)，明确说明了服用茵栀黄口服制剂会引起腹泻、呕吐和皮疹等不良反应，脾虚便溏者慎用。

严重不良反应中包括过敏性休克、药物性肾损伤、药物性肝损伤，其中清开灵注射液引起的不良反应最为严重，涉及器官/系统范围最广，主要为过敏性休克、皮肤损害、呼吸系统损害、神经系统损害、循环系统损害、视觉损害、泌尿系统损害、消化系统损害，并且过敏性休克中 12.12% 的患者抢救无效死亡^[4]。针对清开灵注射液引起的过敏反应，国家食品药品监督管理总局于 2001、2009 年在《药品不良反应信息通报》中收录了清开灵注射液致严重过敏反应的相关信息，并提出合理用药建议。近年来，通过限制适应症、溶剂、剂量、滴速，使用液体间隔，避免应用于过敏体质患者和儿童等措施，过敏性休克的发生率逐年降低，2018 年后仅报道了 1 例。另外，龙胆泻肝丸、妇科分清丸不良反应也较严重，主要为间质性肾炎，并有较多肾功能衰竭甚至死亡的病例报道。具体见表 2。

表 2 含 梔 子 中 成 药 的 不 良 反 应 中 涉 及 的 器 官 / 系 统 及 临 床 表 现

中 成 药	日 服 最 大 剂 量 / g	例 数 / 例	涉 及 的 器 官 / 系 统	临 床 表 现	文 献
牛黄上清片	0.40	1	消化系统、血液系统	面色、口唇及睑结膜苍白、巩膜轻度黄染、肝功能异常、贫血	[5]
黄连上清片	0.48	1	消化系统	纳差、厌油、乏力、皮肤巩膜黄染、肝功能异常	[6]
中华跌打丸	0.16	204	消化系统、皮肤及其附件、中枢及外周神经系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃部不适、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、感觉过敏、局部麻木	[7]
天智颗粒	4.00	6	消化系统	口干、上腹部不适、轻微胃肠道反应	[8-10]
茵栀黄口服液(颗粒)	0.192 g	69	消化系统、皮肤及其附件	腹泻、臀红、皮疹、呕吐	[11-12]
小儿豉翘清热颗粒	0.61	16	消化系统、全身	肠道不适、多汗	[13-15]
妇科分清丸	1.47	17	泌尿系统	乏力、呕吐、夜尿增多、多尿、口渴、间质性肾炎	[16-17]
天麻钩藤颗粒	—	3	消化系统	食欲减退、大便干结、色黑、尿色加深、乏力、肝功能异常、口干、胃部不适	[18-19]
清火栀麦片	0.40	3	消化系统、皮肤及其附件	慢性腹泻、药疹	[20-21]
茵胆平肝胶囊	0.60	1	消化系统	急性腹泻	[22]
防风通圣丸	0.23	5	消化系统、循环系统、呼吸系统、皮肤及其附件	上腹不适、头晕恶心、心慌气短、恶心呕吐、大汗淋漓、腹泻、面部皮肤潮红丘疹	[23-24]
安宫牛黄丸	0.33	6	循环系统、呼吸系统、中枢及外周神经系统、皮肤及其附件	憋气、心慌、上腹部隐痛不适,并有恐惧感,精神烦躁不安、颜面部明显浮肿、口唇发青,继之全身皮肤渐发青、皮疹增多、心率 160 次/分、双下肢小腿上段皮肤片状红色瘀点、瘀斑、全身皮肤发红瘙痒、头痛呈进行性加重,伴恶心、呕吐、血压升高、四肢发冷、乏力、精神萎靡、体温低于 35℃	[25-29]
越鞠丸	3.60	1	消化系统	轻度腹泻	[30]
灵莲花颗粒	3.00	3	消化系统	胃部不适、腹胀、恶心干呕和肝功能异常	[31]
泻肝安神丸	0.50	6	消化系统	消化道不适	[32]
龙胆泻肝丸	0.86	107	泌尿系统、消化系统、皮肤及其附件	疲乏无力、面色苍白、心慌、气短、贫血,部分患者伴有血压增高及腹胀、恶心、呕吐、厌食等消化道症状、慢性间质性肾炎、肾功能衰竭、多形红斑型药疹	[33-41]
清开灵颗粒(胶囊、软胶囊、分散片)	0.60(颗粒)	17	消化系统、皮肤	胃肠道不适、瘙痒、呕吐、恶心、轻度胃反流、腹泻、药疹	[42-46]
清开灵注射液	—	587	全身反应、皮肤及其附件、呼吸系统、神经系统、循环系统、视觉、泌尿系统、消化系统	过敏性休克/死亡、面部或四肢皮疹、全身红斑、荨麻疹、心悸、胸闷、呼吸急促、麻木、抽搐、头晕、头痛、烦躁不安、心律不齐、心外血管损伤、心悸、肾功能异常、恶心、呕吐、腹泻、视觉异常	[4,47-49]

2.3 药物性肝损伤分析

2.3.1 品种统计及临床特征 2012 年至 2016 年国家药品不良反应监测系统共收到药物性肝损伤相关报告 55 388 例,通过筛选后得到含 梔 子 中 成 药 不 良 反 应 病 例 共 41 例 (占 比 0.076%), 总体发生率较低,涉及的品种根据药物性肝损伤发生频数,依次为清开灵注射液、清开灵胶囊、安脑丸、安宫牛黄丸、龙胆泻肝丸、羚羊清肺丸、黄连上清片、牛

黄上清胶囊、清肺抑火丸、防风通圣丸、功劳去火片、舒胆片,其中男性 27 例,女性 14 例;平均年龄为 (41.81±18.19) 岁,主要分布在 41~60 岁 (占比 72.30%),青少年及老年年龄段人数最少;主要表现为皮肤黏膜黄染、肝功能异常,其中舒胆片和安脑丸表现为单纯肝功能异常。具体见表 3。

表 3 含 梔 子 中 成 药 药 物 性 肝 损 伤 病 例

中 成 药	剂 量 / g	例 数 / 例	临 床 表 现	用 药 时 间	因 果 关 系 等 级 评 价 (例 数 / 例)	转 归 情 况 (例 数 / 例)
清肺抑火片	1.13	1	肝区痛	1 次	可能(1)	治愈(1)
黄连上清片	0.48	2	皮肤巩膜黄染、肝肿大,肝功能异常	3 d~1 个月	很可能(1),无法评价(1)	治愈(1),好转(1)
牛黄上清胶囊	0.44	2	尿黄、肝功异常	3~4 d	可能无关(1),很可能(1)	治愈(1),好转(1)
功劳去火片	4.50	1	尿黄、肝功异常	不明	可能(1)	好转(1)
龙胆泻肝丸	0.86	3	黄疸、肝功异常	1 次~1 个月	很可能(1),无法评价(2)	好转(3)
安宫牛黄丸	0.51	5	全身黄染、肝功能异常、血尿、凝血时间延长	1~20 d	可能(3),很可能(1),无法评价(1)	治愈(1),好转(2),不详(2)
舒胆片	3.44	1	肝功能异常	1 周	很可能(1)	治愈(1)
安脑丸/片	0.69	6	肝功能异常	11~20 d	可能(5),无法评价(1)	好转(5),不详(1)
防风通圣丸	0.21	1	尿黄、肝功能异常	5 个月	可能(1)	好转(1)
羚羊清肺丸	0.44	2	黄疸、肝功能异常	3~7 d	可能(1),无法评价(1)	好转(2)
清开灵注射液	—	9	黄疸、肝肾功能异常、皮疹	1 次~15 d	很可能(4),可能(5)	治愈(2),好转(5),不详(2)
清开灵胶囊(片、分散片)	0.60	8	黄疸、肝肾功能异常、皮疹、视物模糊	1 次~39 d	很可能(1),可能(7)	治愈(2),好转(5),不详(1)

2.3.2 因果关系评级及转归情况 本研究所涉及的病例均未进行再激发试验,故因果关系评级结果为很可能 10 例,可能 31 例,可能无关 1 例;转归情况中治愈 8 例,好转 28 例,不详 5 例,好转率达 87.80%,未见死亡案例。

2.3.3 用药时间、合并用药、基础疾病 从服药到发生肝损伤时间大多在 1 个月以内(占比 80.17%),最短为单次给药,最长为 5 个月;41 例不良反应病例中有 17 例存在合并用药,包括布洛芬、感康胶囊、利巴韦林、阿奇霉素、丙戊酸钠、氯雷他定等;患者具有肝病史 2 例,饮酒史 2 例,吸烟史 7 例。

3 讨论

2020 年版《中国药典》中收录含栀子中成药共计 109 种,其中 81.04%的品种中栀子用量低于 10 g,70.64%的品种中以栀子入药。综合含栀子中成药不良反应的文献报道与药物性肝损伤不良反应的病例结果,发生不良反应的品种共计 26 种(占比 23.85%),总体不良反应发生率较低,预后良好,且未发现不良反应病例数及严重程度与栀子用量的相关性。说明目前含栀子中成药总体安全,栀子的临床安全性较好。大多数含栀子中成药的不良反应呈偶发状态,但也需在临床应用中重点关注清开灵系列制剂、安宫牛黄丸、安脑丸的药物性肝损伤及龙胆泻肝丸的肝肾损伤问题,用药过程中应注意监测患者的肝肾功能,做好用药咨询与指导工作。

安宫牛黄丸、安脑丸均含有雄黄和朱砂,应严格避免超剂量和超疗程使用,应在疾病的急性期使用,避免长期使用,如本次研究中安宫牛黄丸和安脑丸出现肝损伤病例的用药时间长达 20 d。崔盈盈等^[4]研究发现,清开灵注射液引起过敏性休克可能与联合用药有关,本研究中也发现,清开灵注射液和清开灵胶囊中共计 17 例药物性肝损伤患者中 16 例存在联合用药情况,因此在清开灵系列制剂临床应用中应避免不必要的联合用药,并尽快开展基于真实世界的清开灵制剂联合用药情况的分析调研,为临床决策提供参考。另外,清开灵系列制剂中存在较罕见的视觉损害,临床药师应做好相关用药监护工作。

2003 年 4 月 1 日前龙胆泻肝丸和妇科分清丸中使用的是关木通,含有马兜铃酸,文献报道中的肾损害多数为 2004 年前马兜铃酸引起的间质性肾炎。值得注意的是,妇科分清丸在改为木通后未见肾损害的报道,而龙胆泻肝丸在 2004 年 1 月后仍有肾损害的报道 51 例,且在药物性肝损伤数据甄别过程中,也发现 2 例肾损害的患者。提示龙胆泻肝丸中尚存在除木通外可能导致药物性肾损伤的其他药味,有待进一步深入研究。因此,临床应用龙胆泻肝丸时仍需坚持辨证使用,控制剂量及疗程,监测肝肾功能,并避免已有肝肾损伤的患者应用龙胆泻肝丸。

已有不良反应文献报道或者药物性肝损伤数据库中收录的含栀子中成药品种共计 26 种,对方剂中全部药味进行统计,共得到 128 味,累计频次 272 次,除栀子外频数排名前五的依次为黄芩(19 次)、甘草(9 次)、薄荷(7

次)、大黄(7 次)、当归(6 次),其中大黄和薄荷可检索到所含组分肝毒性的实验报道^[50-51],上述 5 味中药在含栀子中成药所致不良反应中具体作用尚需进一步深入研究。

每种药品不良反应/事件报告的数量都受到该产品的使用量、公众认知水平、不良反应发生率等诸多因素的影响,文章报道可能存在一定的报道偏倚,故药品不良反应/事件文献报道数量的多少不能完全直接代表药品不良反应发生率的高低或严重程度。本研究仅对含栀子中成药的不良反应进行了回顾性分析,以期为其临床合理用药提供依据。后续仍需要围绕栀子饮片和配方颗粒开展更为严谨的前瞻性研究作为支持和补充,才能对栀子的临床安全性评价得出最终的结论。

参考文献:

- [1] Shan M Q, Yu S, Yan H, et al. A review on the phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of geniposide, a natural product [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1689-1718.
- [2] 王荣慧,吴虹,王梦蝶,等. 栀子苷保肝利胆和肝毒性双重作用的研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 88-91.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 445-1902.
- [4] 崔盈盈,吴嘉瑞,谭迪,等. 基于关联规则的清开灵注射液致药品不良反应发生规律的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(12): 1585-1590.
- [5] 申文祥,申维卓,王丽伟. 牛黄上清片致贫血 1 例[J]. 中国现代医生, 2007, 45(7): 87.
- [6] 赵建学,刘顺英. 黄连上清片致急性肝损害 1 例[J]. 医药导报, 2001, 20(2): 131.
- [7] 罗艳,吕林艳,刘冠萍,等. 204 例中华跌打丸不良反应分析[J]. 大众科技, 2018, 20(9): 63-65.
- [8] 吴斌,徐清,顾君,等. 天智颗粒治疗轻、中度血管性痴呆疗效观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(12): 1774-1776.
- [9] 李一,孙蕾,廖蝶. 天智颗粒治疗血管性认知障碍 52 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 355-357.
- [10] 廉超玲,陆阿楠,廉霞,等. 天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆 50 例疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(23): 77-78.
- [11] 黄横,余宇龙,李绍锦,等. 不同剂量茵栀黄颗粒治疗早期新生儿高胆红素血症的效果观察[J]. 现代实用医学, 2018, 30(7): 908-910.
- [12] 茹建萍. 茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸的不良反应回顾性研究[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(28): 4035-4036.
- [13] 李斌,甄党霞. 小儿豉翘清热颗粒治疗小儿上呼吸道感染 90 例疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(21): 5.
- [14] 江儒文,龙允杰,余德钊,等. 小儿豉翘清热颗粒治疗急性上呼吸道感染(外感风热证)临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 523; 549.
- [15] 林冰,江儒文,余德钊. 小儿豉翘清热颗粒治疗急性上

- 呼吸道感染发热的临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(11): 35-36.
- [16] 李艳秋, 冯江敏, 栗霄立, 等. 妇科分清丸所致马兜铃酸肾病的临床和病理特点[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(19): 2995-2997.
- [17] 贾顺莲. 妇科分清丸致肾脏损害 3 例[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(5): 373-374.
- [18] 杜艳华, 徐广顺. 天麻钩藤颗粒治疗前庭性偏头痛的临床疗效及其对眩晕复发的预防作用[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 89-92.
- [19] 沈春峰. 天麻钩藤颗粒致肝损害一例[J]. 上海医药, 2015, 36(8): 43.
- [20] 车伟民. 清火栀麦片致慢性腹泻 2 例[J]. 药物流行病学杂志, 2006, 15(6): 323.
- [21] 马 里, 司惠芳. 清火栀麦片致药疹 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(2): 112.
- [22] 文 娱. 茵胆平肝胶囊致急性腹泻 1 例[J]. 药品评价, 2015, 12(22): 40-41.
- [23] 牛蔚露. 防风通圣丸治疗脾胃实热型单纯性肥胖的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [24] 刘菊香. 防风通圣丸和牛黄解毒片联用中毒 1 例[J]. 宁夏医学杂志, 2000, 22(4): 226.
- [25] 姜 坤, 邢文忠, 游丽娜. 口服安宫牛黄丸致过敏性紫癜 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 358-359.
- [26] 马刘江, 安京华, 李 星, 等. 安宫牛黄丸致高血压脑病 1 例[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 811.
- [27] 臧青运. 安宫牛黄丸致过敏反应 1 例[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(11): 692.
- [28] 谭 跃, 周明果. 安宫牛黄丸致过敏[J]. 四川中医, 1990(11): 54.
- [29] 何立荣, 何 刚. 不当使用安宫牛黄丸致体温过低 3 例[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 97.
- [30] 郝黛君. 越鞠丸加减治疗失眠疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(18): 17.
- [31] 路 遥, 金 哲, 白文佩, 等. 灵莲花颗粒治疗更年期综合征心肾不交证的有效性及其安全性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 662-666.
- [32] 施 丹. 泻肝安神丸治疗广泛性焦虑障碍者的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(22): 3289-3291.
- [33] 李森辉, 庞幅敏, 戴卫波. 龙胆泻肝丸致药品不良反应 21 例报道[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(18): 39-41.
- [34] 史文慧, 裴素萍, 郭 蓉, 等. 32 例龙胆泻肝丸引起肾损害的不良反应分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(4): 231-234.
- [35] 闫 成. 龙胆泻肝丸致多形红斑型药疹 1 例[J]. 中国药业, 2015, 24(2): 96.
- [36] 郭 蓉, 史文慧, 罗朝利, 等. 龙胆泻肝丸致慢性间质性肾炎 16 例临床报告[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(4): 277.
- [37] 李 庆, 杨素珍. 龙胆泻肝丸致慢性肾衰竭病例报告[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(6): 383.
- [38] 杨春林, 霍敏英. 龙胆泻肝丸致肾功能衰竭 2 例[J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(2): 110-111.
- [39] 舒占比钧. 龙胆泻肝丸致慢性肾功能衰竭 1 例报道[J]. 新疆中医药, 2003, 21(2): 21-22.
- [40] 张 青, 于永洋. 龙胆泻肝丸致慢性肾损害 31 例[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(12): 724.
- [41] 张松江. 龙胆泻肝丸致过敏反应 1 例报告[J]. 国医论坛, 1997, 12(5): 16.
- [42] 朱 波. 清开灵颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染临床观察[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(6): 65; 43.
- [43] 张文辉. 清开灵颗粒治疗上呼吸道感染临床疗效观察[J]. 河南医药信息, 2001, 9(18): 39-40.
- [44] 郑俊德. 抗病毒口服液与清开灵胶囊治疗小儿流行性腮腺炎的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(8): 137-138.
- [45] 李春生, 李 洁, 王秀珍, 等. 清开灵软胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 52-55.
- [46] 徐小燕, 张 静, 潘 毅. 清开灵分散片致重症多形红斑样药疹 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(8): 460-461.
- [47] 张 莉, 王玉蓉. 清开灵注射液所致药物不良反应情况分析[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(18): 164-165.
- [48] 王桂倩, 谢雁鸣, 王连心, 等. 真实世界疑似清开灵注射液致肾功能异常患者临床特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(7): 961-964.
- [49] 李二平, 周 黎, 韦敬土, 等. 122 例清开灵注射剂致严重不良反应报告分析[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(15): 136-138.
- [50] 汪 祺, 杨建波, 刘 越, 等. 基于 UGT1A1 抑制作用考察大黄素肝毒性作用[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(7): 1177-1184.
- [51] 李晓宇, 孙 蓉. 薄荷不同组分单次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系比较研究[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(3): 129-133.