科学通报 2021 年 第 66 卷 第 4-5 期: 407 ~ 414
观 点
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

中药安全性评价与药物警戒

肖小河[1*], 柏兆方[1], 王伽伯[1], 宋海波[2]

1. 解放军总医院第五医学中心, 全军中医药研究所, 北京 100039;
2. 国家药品监督管理局药品不良反应监测中心, 北京 100045
* 联系人, E-mail: pharmacy302@126.com

当今我国社会发展已进入新时代, 人们日益增长的健康美好生活需求呼唤更加安全、有效、优质和便利化的中医药产品和服务. 安全性好一直是中医药的突出优势. 然而, 近年来有关中药的安全性问题/事件频发, 不仅增加了临床用药风险和患者的负担, 同时也对中医药事业健康发展和国际声誉带来很大挑战[1]. 为此, 2019年10月国家正式出台《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》, 强调要加强中药质量和安全监管[2]. 在新形势下, 我们不仅要科学理性地看待中药安全性形势和问题, 更要与时俱进地加强中药安全性研究与监管, 特别是要转变观念, 加快建立符合中药特点的药物警戒体系, 推动并实现中药安全风险管理从被动应对向主动防控转变.



肖小河 解放军总医院第五医学中心肝病医学部学术主任、全军中医药研究所所长. 兼任国家药典委员会委员、中华中医药学会常务理事、中国药学会常务理事、中国药学会临床中药学专业委员会主任委员、传统药物安全用药研究国际合作联盟主席. 主要从事临床中药学研究, 近年来在中药安全性评价与药物警戒领域取得系列创新成果, 主持研制开发系列肝病治疗中药.

1 中药安全性的基本形势与问题

随着中药在全球的广泛使用, 中药安全性问题/事件也逐渐增多[3]. 特别是近年来, 一些中药或其所含成分被报道可导致严重不良反应/事件, 如龙胆泻肝丸致肾衰、小柴胡汤致间质性肺炎、何首乌致肝损伤、马兜铃酸致肝癌等, 引起国内外高度关注[4~6]. 2019年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将源自中国的传统药物纳入*International Classification of Diseases*第11版(ICD-11)之后, 欧洲一些知名科学组织如the European Academies' Science Advisory Council(EASAC)和the Federation of European Academies of Medicine(FEAM)更是联名发表声明, 公开质疑中医药安全性和有效性, 使得中药安全性问题成为国内外关注的热点, 严重影响了中医药事业的健康可持续发展以及国际化进程(https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Traditional_Chinese_Medicine/EASAC-FEAM_TCM_statement_final_-Nov_2019. pdf). 那么中药安全性形势和问题究竟如何? 我们应客观理性地对待中药安全性问题, 不可夸大, 但也不可轻视, 更不要避讳.

我国自1999年建立药物不良反应/事件监测制度和体系以来, 历年药品不良反应/事件报告呈逐年明显增加趋势[7]. 据国家药品不良反应监测中心统计, 2019年收到药品不良反应/事件报告163.5万份, 按怀疑药品类别分, 化学药占84.9%, 中药占12.7%, 生物制品占1.6%, 无法分类占0.8%. 其中, 中药按给药途径统计, 注射给药占45.5%, 口服给药46.4%, 其他途径给药占8.1%. 如把中药注射剂这一中西医均存有很大争议的剂型品种不纳入中药统计, 中药不良反应/事件报告占比为6.9%(http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202004/t20200410_47300.html). 全国性的监测数据分析显示, 疑为中药所致的不良反应/事件报告远少于化学药, 中药特别是非注射剂类中药的用药安全性形势总体较好.

进一步分析提示, 中药安全性问题也不要小视: 一是中西药不良反应/事件报告占比不等于其发生率. 中药涉及的不良反应/事件报告占比远少于化学药, 但全国临床中药使用频次也远低于化学药, 因此不能简单地认为中药安全性远比化学药好; 二是中药安全风险可控性远不及化学药. 现今中成药不良反应绝大多数是"尚未明确", 而化学药不良反应及注意事项等药物警戒信息在其药品说明书中记载得十分详实, 其安全风险通常可预知、可防控; 三是药物安全性是相对的, 关键看获益风险比. 现今一些中药特别是中药注射剂的不良反应/事件占比很高, 并且临床获益不佳或者难以评判, 而化学药获益风险比往往是明确的或良好的, 如化疗药虽然存在骨髓抑制等严重不良反应, 但在临床治疗中不可或缺.

当然, 中药不良反应/事件报告不断增加, 并不一定代表着中药安全性形势越来越差. 因为随着人们对中药安全

© 2021《中国科学》杂志社

性问题认识的不断深化、检测手段的不断发展、药品监管体系的不断完善以及社会舆论媒体对中药安全问题的广泛关注，中药安全性问题比以往任何时期更易被发现、披露和处理，从一个方面反映出我国药品安全监管能力和水平在提升.

2 中药安全风险防控的主要挑战与对策

2.1 中药安全用药意识较为薄弱, 风险防控措施不够充分

中药在我国使用了数千年, 改革开放后我国又研制开发了数万个中成药和以中药为主要原料的保健食品，但令人遗憾的是, 至今绝大多数中药的不良反应还是“尚不明确”. 其实中药在安全性方面具有天然的优势，但现在反而面临越来越严重的安全用药挑战. 中药安全使用面临最大的问题主要表现在两个方面: 一是缺少安全风险防范意识. 长期以来人们对中药安全性认识存在许多误区. 如中药“纯天然、无毒副作用”“有病治病, 无病保健”等错误观念根深蒂固. 特别是随着人们对健康美好生活需求的日益增长，中药非治疗用途的应用越来越普遍，不合理用药现象如超剂量、超疗程、超适应证(症)、不合理药物联用等情况时有发生[8]. 二是缺少安全风险防范对策. 虽然我国历代医家对中药安全性较为重视, 提出了“十八反”“十九畏”，辨证减毒、配伍减毒、炮制解毒等安全用药经验和理论，但过于抽象和笼统，尚缺乏充分的现代医学科学证据支持，特别是针对当今中药安全性出现的新情况和新问题，这些传统经验往往难以作出科学合理的回答并制定具有针对性和可操作性的解决方案[8].

由此可见, 为了从根本上破解新形势下中药安全使用的难题, 一是要加大科普宣传教育, 树牢中药安全用药意识; 二是要加大中药安全性研究力度，实现中药不良反应从尚不明确到基本明确；三是加强中药安全风险防控体系的建设，实现中药不良反应可知、可防、可控.

2.2 现代药物警戒理念对破解中药安全性难题的启示

针对药物安全风险防控的问题，法国科学家Begaud[9]首次提出药物警戒(pharmacovigilance，PV)思想，受到WHO高度重视和认可，逐步在全球范围推广并建立了药物警戒相关法规[10]. PV是指发现、评价、理解和预防不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学与活动，其核心思想是通过借鉴风险管理的理念和方法, 以实现患者用药最佳获益风险比, 从而达到保障患者用药安全和维护公共卫生安全的目的[11]. PV不等同于药物不良反应监测(adverse drug reaction, ADR), 药物警戒的范围更广、内涵更丰富，不仅包括合格药品在正常用法下出现不良反应监测，还包括对药品质量问题、药物滥用及错用等监测；既包括药品上市前与安全性相关的毒理学研究和临床试验，也包括上市后的药品不良反应监测与安全性再评价. 概言之，药物警戒涵盖了药品全生命周期安全风险的发现、评估、警示与管控.

我国政府一直十分重视药物警戒建设. 1999年颁布了《药品不良反应监测管理办法(试行)》，现已建成了由国家药品不良反应监测中心、省级药品不良反应监测中心、地市级监测机构以及报告单位形成的四级监测体系. 该体系在我国药物警戒方面发挥了核心和关键作用. 但是，该系统为政府主管部门主导建设的自发上报数据库，不可避免地存在ADR漏报率高等局限性，并且目前数据库对外开放和共享利用尚未展开.

可喜的是, 2019年最新修订发布的《药品管理法》首次提出了“风险管理、全程管控、社会共治”的药品监管理念, 并明确提出要建立国家药物警戒制度，将从国家层面进一步加强对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制(http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/357712. html). 近年来国家药物不良反应监测中心负责人多次提出，要大力加强药品不良反应数据的开放共享, 有望使全球覆盖人口最多、药品种类最广的中国国家药品不良反应数据库变成最丰富、最宝贵的药物警戒“信息源”“资源库”.

由于中药本身的复杂性以及中西药联用的普遍性，加快构建符合中国国情和中药特点的药物警戒技术体系, 将是新时代我国药物警戒体系建设的重要目标和方向. 开展并加强中药药物警戒, 实现中药安全风险防控从被动应对向主动防控转变, 也将是破解中药安全性难题的必然之举.

3 中药药物警戒的主要特点和主要任务

3.1 中药药物警戒的主要特点及难点

由于中药本身的复杂性和中国国情的特殊性, 西方国家的药物警戒模式不完全适合我国中药产品的安全性监管. 此外，相对于化学药和生物药，中药药物警戒起步晚、底子薄、难度大、任务重. 在中药药物警戒建设中，这些因素应予以特别的重视和考虑.

3.1.1 中药安全性影响因素点多面广，风险防控具有高复杂性

中药品种众多, 成分复杂, 中药安全性研究基础薄弱. 我国药用植物、动物和矿物达12807种[12]. 经国家药监部门批准的中成药文号60000个，绝大多数中成药均为多味中药组成的复方制剂. 无论是单味中药，还是复方制剂，其化学背景往往复杂不清，有效成分(群)或毒性成分(群)难以确定，且中药的毒性作用往往相对和缓，具有迟发性和隐匿性，增加了中药安全性评价与研究的难度.

同时, 中药主要来源于大自然, 从田间到临床, 每个环节均可能存在质量安全性风险. 在上游，有立地污染、品种混

乱、加工炮制不当、人为掺假使伪、外来有害物质如农药残留和微生物污染等造成质量安全风险；在中游，有提取、精制、浓缩、干燥、成型和包装等可变因素众多，中药安全风险防控难度大. 如民间常有人误将菊科菊三七(*Gynura japonica* (Thunb.) Juel.)的根当作正品三七使用，常常造成肝窦阻塞综合征. 更不用说，造成肾衰竭的龙胆泻肝丸主要是因为误用了关木通(*Aristolochia manshuriensi* Kom.).

3.1.2 中西药联用及自我医疗现象普遍，中药安全风险防控难度大

中药不仅品种复杂多样，应用目的和方式也多种多样. 中药有医用，也有非医用，其中以中药为主要原料的保健食品上万种；有处方用药，有非处方用药. 据不完全统计，我国非处方药品种总数约4500个，其中中成药品种3500种以上；还有自行采集、加工和使用中草药(如泡制药酒). 如果脱离临床医生、药师或中医药理论指导，中药使用的安全风险无疑会增加.

同时，在我国药物联用现象十分普遍，有中药、西药联用，也有中药与中药联用，既有汤剂与成药联用，也有成药与成药联用等，这使中药药源性损害因果关系评价更为困难，中药安全风险防控更为棘手.

3.1.3 中药的“毒”不等同于毒副作用，具有丰富的可调适性

传统中医认为中药的“毒”有三重含义：一是“药者，毒也”. 在古代，毒与药不分，如《周礼·医师》说“医师聚毒药，以供医事”，将毒与药相提并论[13]. 二是指中药的偏性，《说文解字》说“毒，厚也”，此处之“厚”是指药物的偏性强烈、峻猛[14]. 三是指中药的毒副作用，与现代医学的毒副作用相当[15]. 所以，在开展中药安全性与药物警戒时，不能将中药“毒”与现代的“毒”混为一谈. 现在看来，“有毒中药”的提法不科学、不可取，因此建议将毒副作用大的中药改称为“高风险”或“高警戒”中药.

中药的“毒”往往具有良好的可调适性. 中医药通过独特的炮制减毒、配伍减毒和辨证用药减毒等多种方式，实现中药安全风险最小化，保证用药安全[15]. 因此，某种中药含毒性成分或试验显示有毒性，并不等于该中药就是有毒中药或高风险中药，更不等于含有该中药的所有复方均有毒性或高风险. 但同时应注意，随着中药现代化的发展，中药领域诞生了许多新技术、新制剂、新剂型，传统的安全用药经验是否还适用于现代中药，这些问题均有待系统的科学研究和回答.

3.1.4 对传统“有毒”中药的安全性关注多，对传统“无毒”中药关注少

传统“有毒”中药，如古代文献记载的“大毒”中药，其毒性往往为具有明显的量-时-毒关系，临床上一般可预测、可防控，如附子、雷公藤等. 但是，近年来多次曝出安全性问题/事件的中药往往不是传统“有毒”中药，而是传统“无毒”中药，如何首乌(*Polygonum multijiorum* Thunb.)、补骨脂(*Psoralea corylifolia* L.)、淫羊藿(*Epimedium brevicomu* Maxim.)等中药的相关肝毒性问题[5,16,17]. 目前传统“无毒”中药安全性缺乏研究，一旦出现问题往往难以有效应对，容易引起患者及公众误解甚至恐慌，还有可能被媒体肆意炒作. 因此，对于传统“无毒”中药在临床上或实验室出现安全性风险信号，应该予以足够的重视并加以研究.

2019年，Hoofnagle和Björnsson[18]提出，根据发病机制，药物性肝损伤通常分为直接肝毒性(direct hepatotoxicity)和特异质肝毒性(idiosyncratic hepatotoxicity)两类，但是随着新药的上市后安全性监测加强，以及对特殊人群发生药源性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的研究，发现还存在第3种类型——间接肝毒性(indirect hepatotoxicity).

直接肝毒性由对肝脏存在固有毒性的药物引起. 这种肝损伤常见，潜伏期一般较短，通常在摄入较大治疗剂量或超治疗剂量(故意或意外用药过量)后1~5日内发病，可预测，具有剂量依赖性，且可在动物模型中复制. 引起特异质肝毒性的药物只有极小的固有毒性或并无固有毒性，并且仅在极少数情况下引起肝损伤，通常不可预测，不具有剂量依赖性，并且难以在动物模型上复制.

间接肝毒性由药物的药理作用本身引起，而不是因药物的固有肝毒性或免疫原性而导致. 此类DILI通常发生在有基础疾病(包括肝病)或易感性的特殊人群中，表现为药物作用改变机体状态，从而诱发肝损伤或使原有肝病加重. 例如，抗癌化疗药在治疗有乙肝背景的肿瘤患者时可能会使乙肝病毒再激活，抗逆转录病毒药物在治疗艾滋病患者时可能导致免疫重建而使丙肝加重，从而间接引起急性肝损伤. 此外，以肿瘤坏死因子拮抗剂以及免疫检查点抑制剂等为代表的免疫调控药物，可引起的免疫介导的肝损伤，是间接肝毒性的重要类型.

传统无毒中药曝出安全性问题/事件的原因是多方面的，有的是因为中药本身具有一定的潜在毒性，有的是由于药不对证、超剂量、超疗程等不合理用药因素所致，有的主要是与机体遗传代谢或体质状态有关. 研究表明，何首乌、补骨脂、淫羊藿等中药具有很强的免疫促进作用，本身无明显的固有毒性，其相关肝损伤主要是特异质毒性或者间接毒性所致[19~21]. 中药配伍禁忌“十八反”“十九畏”中，一些中药单独使用无明显毒性，但合用后反而会产生毒性反应或副作用，实质上就是间接毒性所致. 间接毒性有的是由机体因素介导的，有的是由药物因素介导的，有的是由机体和药物因素共同介导. 令人遗憾的是，目前在中医药领域对特异质毒性或间接毒性的关注和研究甚少，应该予以高度重视.

3.2 中药药物警戒建设的主要任务

相对于欧美发达国家，我国药物警戒在制度、技术方面发展都较为缓慢，其中一个重要问题在于专业技术人才缺乏

及相关研究支持力度不足. 这导致中药药物警戒建设尤显薄弱, 因此加大中药药物警戒相关专业人才培养和研究支持力度将从根本推动解决中药药物警戒体系建设相对滞后的问题. 建设具有中国特色和中药特点的药物警戒体系, 首先是要参照国际标准, 完善相关法律法规、改进体制机制, 建立覆盖药品全生命周期的药物警戒制度, 上市许可持有人主体责任进一步加强; 进一步完善国家、省、市、县四级监测评价机构建设, 作好公众宣传, 初步形成社会共治、全民普及的格局; 主动监测与被动监测并重, 建立统一的主动监测数据管理平台[22].

更为重要的是, 要结合中药本身特点及安全风险防控要求, 围绕"是否有害、为何有害、如何控害"这三大关键科学问题, 加快构建以"客观辨识-成因机制解析-风险防控"一体化应对的中药药物警戒技术体系; 加强对高风险药中药(如中药注射剂)、对重要脏器(如肝、肾、心脏)有损害风险的中药, 以及儿童、老年人、妊娠期女性等特殊人群使用中药的药物警戒研究, 建立有针对性的全生命周期药物警戒制度和措施. 力争在今后10年, 实现常用中药品种的不良反应从"尚不明确"到基本明确、高风险常用中药的不良反应从"尚不明确"到可防可控.

4 以防控药源性肝损伤为代表的中药药物警戒技术体系的商建

当今, DILI不仅是国际肝病领域关注的热点, 也是全球安全用药关注的热点问题. 近年来, 我们课题组[19~21,23~25]以防控药源性肝损伤为代表, 开拓性地建立以"精准辨识-成因机制解析-科学防控"一体化响应机制及其系列关键技术和标准为核心的中药药物警戒体系, 成功地解决了国际普遍关注的何首乌等系列中药致肝损伤难题, 推动中药安全风险防控从被动应对向主动防控转变. 该技术体系可供各类有潜在安全风险中药的药物警戒研究提供参考和借鉴(图1).

4.1 中药药源性损害因果关系精准评价策略和方法: 整合证据链法

科学评价药源性损害的因果关系是中药安全风险客观辨识和评价的关键, 也是中药药物警戒建设的基石. 由于缺少特异性检测指标, 众多严重的药源性损害如肝损伤、肾损害乃至休克、死亡等客观辨识与评价一直是国际性难题[26,27]. 在我国, 受品种混乱、成分复杂、加工炮制不规范、不对证(症)用药、中西药联用不合理以及研究基础薄弱等因素影响, 中药药源性损害因果关系评价与诊断比化学药物更为困难, 极易出现误诊误判, 因此亟须创建一套符合中药特点的药源性损害因果关系评价策略、方法和标准, 以期科学揭示中药药源性损害的客观真实性, 科学地澄清业内外及国内外对中药安全性问题/事件的诸多争议和偏见.

针对中草药相关肝损伤, 本课题组创建了药源性肝损伤因果关系评价"整合证据链法(integrated evidence chain, iEC)", 并建立中草药相关肝损伤"疑似诊断、临床诊断、确定诊断"三级诊断及其标准, 实现了中草药相关肝损伤诊断从主观经验排除向客观证据链的重大转变, 临床应用和研究显示可有效降低中草药相关肝损伤的误诊和误判, 科学地澄清国内外重点关注的何首乌等系列中药相关肝损伤问题[5,28]. 以整合证据链为技术核心, 我们团队[29]先后领衔研究制定中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》、国家药品监督管理局《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》[30]、国际医学科学组织理事会*Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-market Setting*之草药和膳食补充章节[31], 有效解决了中草药肝损伤客观评价与临床诊断难题, 赢得了药源性肝损伤诊断与防控标准制

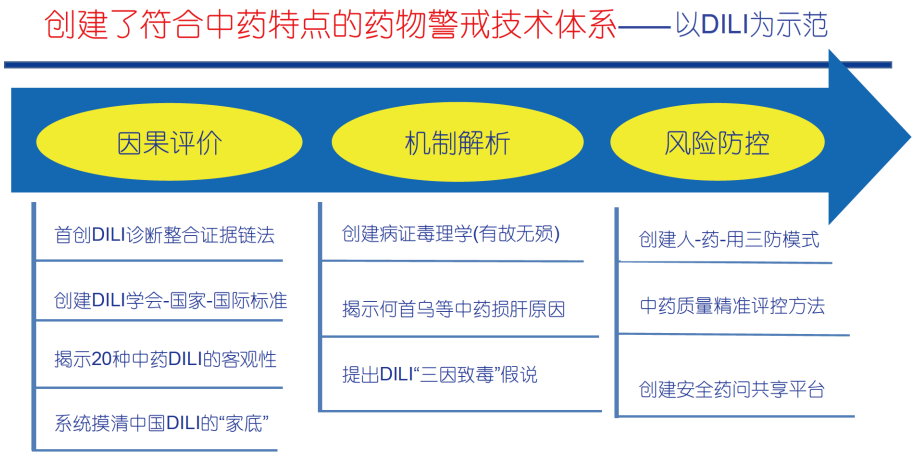


图 1 (网络版彩色)以防控药源性肝损伤为代表的中药药物警戒技术体系

Figure 1 (Color online) Integrated pharmacovigilance approach of TCM on taking the prevention and control of drug-induced liver injury (DILI) as the representative

定的国际话语权.

4.2 关联临床病证的中药安全性评价模式和方法: 病证毒理学

揭示药源性损害的成因及机制是科学防范中药安全风险的基础, 也是制定中药药物警戒策略和措施的关键依据. 近20~30年来, 中药不良反应/事件频发, 特别是传统认为“无毒”的中药接连曝出安全性问题, 且大多与用药剂量、疗效等无明显关联关系, 个体差异大, 临床偶见或罕见[32]. 对此, 常规的毒理学评价难以作出科学的回答并提出有效的解决方案.

事实上, 大多数传统“无毒”中药引起的药源性损害并非中药本身固有的毒性, 主要与机体因素特别是基础病证关联密切, 多数属于特异质型毒性, 而特异质毒性研究在中药领域几乎是一个空白. 为此, 我们团队提出并建立了关联临床病证的中药安全性评价模式和方法——病证毒理学(disease-syndrome-based toxicology), 即通过比较研究机体在正常和病证状态下对药物毒性的易感性及差异评价和预测中药的临床安全性, 从而发现和锁定对中药毒性的易感人群及其病证基础[33]. 病证毒理学为揭示中药特异质型毒性的客观性及成因机制提供了有力的研究手段.

通过病证毒理学研究, 揭示了以大黄为代表的峻猛类中药的证(病)-量-毒-效关系与安全治疗窗, 科学澄清了大黄既有肝肾毒性又有肝肾保护作用之“悖论”, 在国际上首次证实《黄帝内经》“有故无殒”即辨证用药减毒的客观性和科学性[34]. 在国际上发现首个中草药特异质损伤人群的易感基因——何首乌肝损伤易感基因*HLA-B*35:01*, 科学揭示了何首乌等系列中药致肝损伤的免疫特异质属性及成因机制[19~21,23~25,35~37]. 首次提出并证实中药免疫特异质肝损伤“三因致毒”机制假说, 丰富发展了中药毒理学理论和毒性认知模式[32,38].

4.3 中药特异质肝损伤风险精准防控: “人-药-用”三维警戒技术体系

中药含毒性成分或有毒副作用, 不一定就是不安全. 中药安全风险是相对的, 有条件的, 具有较强的可调适性, 合理使用可以有效避免安全性风险. 针对中药药源性损害的特点和机制, 本课题组从易感人群、易感物质和量-毒关系角度, 提出并建立了中药安全风险“人-药-用”三维警戒技术体系, 推动中药安全风险防控从“以药找毒”向结合“因人避毒”方向转变.

具体来说, 从“人”角度, 创建了基于病-证-生物标志物筛查的中药特异质肝损伤易感人群识别策略和方法, 技术支持中药辨证用药减毒; 从“药”角度, 建立基于易感物质和/或作用机制的中药质量精准评控策略和方法, 确保中药质量安全性; 从“用”角度, 建立了基于证(病)-量-毒-效关系的中药精准用药减毒策略和方法, 促进中药剂量从“不传之秘”向科学有据转变.

基于“人-药-用”三维警戒技术体系, 我们的研究提出了何首乌安全用药系列建议和措施, 并被国家药监部门及中医药主管部门采纳, 此后何首乌相关肝损伤的不良反应/事件报告呈现连续下降之势. 最近课题组领衔制定的首个中药安全用药团体标准——《何首乌安全用药指南》[39,40], 已由中华中医药学会发布实施, 为何首乌及其制剂安全合理用药提供了重要参考.

4.4 首个安全用药信息查询网络共享共创平台: 安全药问

面向社会公众, 成功研发并上线运行首个安全用药信息查询网络共享共创平台“安全药问”(Inquiring Drug Safety, iDS), 实现中药药源性肝损伤损害“临床监测-科学评价-风险防控”一体化响应机制的转化落地[41]. 安全药问(微信公众号)平台收录各种中草药、保健品、化学药、生物药等所致肝损伤信息达270万余条, 旨在为公众提供开放的安全用药信息查询及个性化互动咨询服务, 与我国现行的药物不良反应上报系统形成行政监管与公众共创相融合的社会共治防控平台, 形成全民共享共治的中药安全性评价与风险防控新模式.

5 结语

随着源于中医药的传统医药被WHO正式纳入*International Classification of Diseases*第11次修订版(ICD-11), 以及中国加入ICH(人用药物注册技术要求国际协调会), 中药安全性问题在国际上将受到更加广泛的关注和重视. 我国是中药资源大国、生产大国、消费大国、出口大国, 中药安全性评价与风险防控, 不仅系关人们用药安全, 同时攸关中医药事业健康可持续发展; 不仅仅是医疗和科技的问题, 同时也是社会和经济的问题. 因此, 我们必须科学理性地看待中药安全性形势和问题, 与时俱进地加强中药药物警戒建设. 只要我们把中药药物警戒这一功课作足作好, 独特而优秀的中医药宝库必将为人类健康贡献出更具创造性和建设性的智慧和力量.

致谢 感谢国家自然科学基金(81874368, 81630100, 81903891)和北京市科技新星计划(Z181100006218001)资助.

推荐阅读文献

1 Liu C, Fan H, Li Y, et al. Research advances on hepatotoxicity of herbal medicines in China. Biomed Res Int, 2016, 2016: 7150391

2 General Office of the Central Committee of the Communist Party of China. Central Committee of the Communist Party of China Opinions of the State Council on Promoting the Inheritance, Innovation and Development of Traditional Chinese Medicine (in Chinese). Bull State Council People's Repub China, 2019, 31: 6–10 [中共中央办公厅国务院办公厅. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见. 中华人民共和国国务院公报, 2019, 31: 6–10]

3 Wang J B, Xiao X H, Du X X, et al. Identification and early diagnosis for traditional Chinese medicine-induced liver injury based on translational toxicology (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2014, 39: 5–9 [王伽伯, 肖小河, 杜晓曦, 等. 基于转化毒理学的中药肝损害客观辨识与早期诊断. 中国中药杂志, 2014, 39: 5–9]

4 Bai Z F, Wang C Y, Wang J B, et al. Research and thinking on the relationship between aristolochic acids and liver cancer (in Chinese). World Sci Technol Modern Tradit Chin Med, 2019, 21: 1275–1279 [柏兆方, 王春宇, 王伽伯, 等. 马兜铃酸与肝癌相关性的研究及思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21: 1275–1279]

5 Wang J B, Li C Y, Zhu Y, et al. Integrated evidence chain-based identification of Chinese herbal medicine-induced hepatotoxicity and rational usage: Exemplification by *Polygonum multiflorum* (He Shou Wu) (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 971–980 [王伽伯, 李春雨, 朱云, 等. 基于整合证据链的中草药肝毒性客观辨识与合理用药: 以何首乌为例. 科学通报, 2016, 61: 971–980]

6 Yang C L, Huo M Y. The 2 cases of renal failure caused by Longdan Xiegan Pill (in Chinese). Adv Drug React J, 2003, (2): 110–111 [杨春林, 霍敏英. 龙胆泻肝丸致肾功能衰竭2例. 药物不良反应杂志, 2003, (2): 110–111]

7 Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China. Gastroenterology, 2019, 156: 2230–2241.e11

8 Xiao X H. Study and thought on the safety of Traditional Chinese Medicines under Healthy China Strategy (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2018, 43: 857–860 [肖小河. "健康中国"战略下的中药安全性研究与思考. 中国中药杂志 2018, 43: 857–860]

9 Begaud B. Pharmacovigilance in France: A decentralized approach. In: Strom B L, Velo G, eds. Drug Epidemiology and Post-marketing Surveillance. New York: Plenum Press, 1992. 39–42

10 Zhang B, Lin Z J, Zhang X M, et al. Pharmacovigilance of Chinese Medicine: Mining and practice (in Chinese). Chin J Pharmacoepidemiol, 2016, 25: 405–408 [张冰, 林志健, 张晓朦, 等. 中药药物警戒思想的挖掘与实践. 药物流行病学杂志, 2016, 25: 405–408]

11 Tsintis P, La Mache E. CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management. Drug Saf, 2004, 27: 509–517

12 Yuan G J. A summary of research on Chinese medicine resources in recent years (in Chinese). China J Chin Mater Med, 1997, (8): 4–6, 23 [袁桂京. 近年来中药资源研究概述. 中国中药杂志, 1997, (8): 4–6, 23]

13 Zheng X. Zhouli (in Chinese). Proof by Cui Gaowei. Shenyang: Liaoning Education Press, 1997 [郑玄. 周礼. 崔高维点校. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1997]

14 Dong L C. Examination and verification of Shuowenjiezi (in Chinese). Beijing: The Writers Publishing House, 2004 [董莲池. 说文解字考正. 北京: 作家出版社, 2004]

15 Du G H, Li L, Yang X Y, et al. An overview of the ancient and modern researches on the toxicity of Chinese medicinal materials (in Chinese). Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2018, 34: 187–189 [杜冠华, 李莉, 杨秀颖, 等. 中药毒之古今研究概况分析. 中药药理与临床, 2018, 34: 187–189]

16 Wei M M, Wang S Y, Yang W, et al. Chemical constituents of psoraleae fructus and its main toxic ingredients (in Chinese). Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25: 207–219 [魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 等. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25: 207–219]

17 Wang D, Jia D X, Li Z Z, et al. Discussion on safety evaluation and risk control measures of *Epimedii Folium* (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2019, 44: 1715–1723 [王丹, 贾德贤, 李真真, 等. 淫羊藿的安全性评价与风险控制措施探讨. 中国中药杂志, 2019, 44: 1715–1723]

18 Hoofnagle J H, Björnsson E S. Drug-induced liver injury—Types and phenotypes. N Engl J Med, 2019, 381: 264–273

19 Li C Y, Li X F, Tu C, et al. The idiosyncratic hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* based on endotoxin model (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2015, 50: 28–33 [李春雨, 李晓菲, 涂灿, 等. 基于内毒素模型的何首乌特异质肝损伤评价. 药学学报, 2015, 50: 28–33]

20 Zhang L, Niu M, Wei A W, et al. Risk profiling using metabolomic characteristics for susceptible individuals of drug-induced liver injury caused by *Polygonum multiflorum*. Arch Toxicol, 2020, 94: 245–256

21 Gao Y, Wang Z, Tang J, et al. New incompatible pair of TCM: *Epimedii Folium* combined with Psoraleae Fructus induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions. Front Med, 2020, 14: 68–80

22 Xiao X H. Advance with the times and strengthen the safety of Traditional Chinese Medicine (in Chinese). China News Tradit Chin Med, 2018-07-16 [肖小河. 与时俱进 加强中药安全性建设. 中国中医药报, 2018-07-16]

23 Shi W, Gao Y, Guo Y M, et al. Idiosyncratic hepatotoxicity evaluation of *Cortex Dictamni* based on immune stress (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2019, 54: 678–686 [石伟, 高源, 郭玉明, 等. 基于免疫应激的白鲜皮致特异质肝损伤评价研究. 药学学报, 2019, 54: 678–686]

24 Tu C, He Q, Zhou Y Y, et al. Metabolomic study on the hepatotoxic or hepatoprotective effects of rhubarb to normal or hepatic fibrosis rats (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2018, 53: 1139–1147 [涂灿, 何琴, 周元园, 等. 基于代谢组学的大黄对正常和肝纤维化大鼠双向作用对比研究. 药学学报, 2018, 53: 1139–1147]

25 Wang Z, Xu G, Wang H, et al. Icariside Ⅱ, a main compound in *Epimedii Folium*, induces idiosyncratic hepatotoxicity by enhancing NLRP3 inflammasome activation. Acta Pharmaceut Sin B, 2020, 10: 1619–1633

26 Zhu Y, Niu M, Chen J, et al. Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31: 1476−1482

27 Zhu Y, Li Y G, Wang Y, et al. Analysis of clinical characteristics in 595 patients with herb-induced liver (in Chinese). Chin J Integr Trad West Med, 2016, 36: 44–48 [朱云, 李永纲, 王蓼, 等. 595例中药导致肝损伤临床特征分析. 中国中西医结合杂志, 2016, 36: 44–48]

28 Wang J, Ma Z, Niu M, et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: Exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. Front Med, 2015, 9: 457–467

29 Xiao X H, Li X H, Zhu Y, et al. Guideline for diagnosis and treatment of herb-induced liver injury (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2016, 41: 1165–1172 [肖小河, 李秀惠, 朱云, 等. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. 中国中药杂志, 2016, 41: 1165–1172]

30 Xiao X H, Tang J Y, Mao Y M, et al. Technical guidelines for clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2018, 53: 1931–1942 [肖小河, 唐健元, 茅益民, 等. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则. 药学学报, 2018, 53: 1931–1942]

31 Council for International Organizations of Medical Sciences. Drug-induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting. A Consensus by a CIOMS Working Group. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020

32 Bai Z F, Meng Y K, He L Z, et al. Immune idiosyncratic liver injury induced by traditional non-toxic Traditional Chinese Medicine and a hypothesis of its mechanism (in Chinese). Chin Pharm J, 2017, 52: 1105–1109 [柏兆方, 孟雅坤, 贺兰芝, 等. 传统无毒中药诱导的免疫特异质型肝损伤及其机制假说. 中国药学杂志, 2017, 52: 1105–1109]

33 Wang J B, Cui H R, Bai Z F, et al. Precision medicine-oriented safety assessment strategy for traditional Chinese medicines: Disease-syndrome-based toxicology (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin, 2016, 51: 1681–1688 [王伽伯, 崔鹤蓉, 柏兆方, 等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法: 病证毒理学. 药学学报, 2016, 51: 1681–1688]

34 Wang Y H, Zhao H P, Wang J B, et al. Study on dosage-toxicity/efficacy relationship of prepared rhubarb on basis of symptom-based prescription theory (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2014, 39: 2918–2923 [王艳辉, 赵海平, 王伽伯, 等. 基于“有故无殒”思想的熟大黄对肝脏量-毒/效关系研究. 中国中药杂志, 2014, 39: 2918–2923]

35 Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35:01 allele is a potential biomarker for predicting polygonum multiflorum-induced liver injury in humans. Hepatology, 2019, 70: 346–357

36 He L Z, Yin P, Meng Y K, et al. Immunological synergistic mechanisms of *trans*-/*cis*-stilbene glycosides in Heshouwu-related idiosyncratic liver injury. Sci Bull, 2017, 62: 748–751

37 Zhang L, Liu X, Tu C, et al. Components synergy between stilbenes and emodin derivatives contributes to hepatotoxicity induced by *Polygonum multiflorum*. Xenobiotica, 2020, 50: 515–525

38 Bai Z F, Gao Y, Zuo X B, et al. Progress in research on the pathogenesis of immune regulation and idiosyncratic drug-induced liver injury (in Chinese). Acta Pharmaceut Sin B, 2017, 52: 1019–1026 [柏兆方, 高源, 左晓彬, 等. 免疫调控与特异质型药物性肝损伤发生机制研究进展. 药学学报, 2017, 52: 1019–1026]

39 Xiao X H. Guidelines for safe use of Polygoni Multiflori Radix (in Chinese). China J Chin Mater Med, 2020, 45: 961–966 [肖小河. 何首乌安全用药指南. 中国中药杂志, 2020, 45: 961–966]

40 Xiao X, Tang J, Mao Y, et al. Guidance for the clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury issued by China Food and Drug Administration. Acta pharmaceut Sin B, 2019, 9: 648–658

41 Xiao X H. Combination of medicine and pharmacy assists for precise prevention and control of drug-induced liver injury (in Chinese). J Clin Hepatol, 2020, 36: 489–490 [肖小河. 医药结合, 助力药物性肝损伤精准防控. 临床肝胆病杂志, 2020, 36: 489–490]

Summary for “中药安全性评价与药物警戒”

Traditional Chinese Medicine (TCM) safety evaluation and pharmacovigilance

Xiaohe Xiao[1*], Zhaofang Bai[1], Jiabo Wang[1] & Haibo Song[2]

[1] *China Military Institute of Chinese Medicine, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China;*
[2] *Center for Drug Reevaluation, National Center for ADR Monitoring, Beijing 100045, China*
* Corresponding author, E-mail: pharmacy302@126.com

In recent years, there has been an increase in the number of adverse reactions/events associated with Traditional Chinese Medicine (TCM). This could be due to the passive state of the safety and risk management of TCM, which has not only led to adverse effects but also restricted the healthy and long-term development of industrial disciplines in the field of TCM.

To overcome the problems associated with the safe use of TCM, we propose to speed up the establishment of a pharmacovigilance technology system in line with the characteristics of TCM, and ensure the transformation of TCM safety risk management from a passive response to active prevention and control at the earliest. Therefore, this paper systematically discusses: (1) The basic context and issues related to drug safety, (2) main challenges in the safe clinical use of TCM, and (3) pivotal pharmacovigilance methods and approaches applicable for Chinese medicine products. Drug-induced liver injury (DILI) triggered by *Polygonum multiflorum* and other TCMs is a current worldwide concern. Thus, we established an integrated pharmacovigilance approach of “objective identification-mechanism analysis-risk prevention and control” to solve this problem. The established pharmacovigilance technology system applied an “integrated evidence chain-based causality evaluation method” and “three-level diagnostic criteria” for the causality assessment of DILI. A new toxicology evaluation model and method, named as “disease-syndrome-based toxicology”, was developed for the safety evaluation of TCM. This system was designed for the prevention and control of TCM safety risks based on the identification of susceptible individuals, control of factors that enhance susceptibility to adverse reactions, and clinical precision medicine. Moreover, this system enables multi-source data fusion, sharing, and co-creation for DILI active monitoring and evaluation to provide data support for safety supervision and clinical drug decision making. Additionally, it provided the first online safe drug information inquiry platform, named “Inquiring Drug Safety”, for online data sharing and co-creation. Moreover, it helped construct a new model for the prevention mechanisms of TCM safety risks in people. The proposed system has been successfully used in the formulation of strategies to prevent and control safety risks of TCM and related preparations, such as *Polygonum multiflorum* and Rhubarb. Furthermore, this system led to the development of the first technical standard for the safe use of TCM: “Guidelines for safe use of Polygoni Multiflori Radix”.

In conclusion, the established pharmacovigilance technology system overcomes the problems of causality evaluation, as well as risk prevention and control of DILI caused by TCM. Furthermore, it supports the clinical rational and safe use of TCM, and makes important contributions to ensure the healthy and sustainable development of TCM disciplines and its industry.

Traditional Chinese Medicine, pharmacovigilance, risk prevention and control, systematized techniques

doi: 10.1360/TB-2020-1034