

中药注射剂安全风险认知创新与精准防控

赵旭^{1,2}, 李芝奇^{1,2}, 许小宇^{1,2}, 刘红宇³, 柏兆方^{1,2*}, 肖伟^{4*}, 肖小河^{1,2,3*}

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. 解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039

3. 湖南中医药大学, 长沙 423399

4. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 南京 210023

* 联系人, E-mail: baizf2008@hotmail.com; xw_kanion@163.com; pharmacy302@126.com

中药注射剂是中药现代化的重要成果, 在维护人民群众健康、应对公共卫生事件中发挥着不可替代的作用。然而, 随着中药注射剂的广泛使用, 其安全性问题日益凸显, 国家药品监管部门对此高度重视, 并先后出台了系列安全监管措施, 特别是2025年国家药监局发布了《中药注射剂上市后研究和评价基本技术要求(征求意见稿)》(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d48721a701ce630-b2669256e9954d79c>)。笔者认为, 这些举措对提升中药注射剂产品质量与安全性水平无疑将产生重要推动作用。但是, 中药注射剂复杂多成分体系所产生的复杂有效性安全性特征, 难辨识难解析, 要从根本上破解中药注射剂安全性难题, 尚要在评控理论、策略、方法等方面有更大的创新与突破。

近年来, 本课题组突破中药传统毒性认知, 创新构建了以“客观辨毒-科学析毒-精准控毒”为核心的中药药源性损害防控全链条关键技术体系, 成功应用于中草药肝损伤的防控实践^[1]。该体系也为中药注射剂的安全性研究提供了全新的视角与方法学借鉴。基于此, 本文从毒性认知、成因机制、客观评价、精准防控等方面, 探索建立中药注射剂安全性问题研究新策略和新方法。不当之处, 敬请批评指正。

1 中药注射剂的发展历程与安全性困局

中药注射剂诞生于抗日战争时期医疗资源极度匮乏的背景下。1941年, 国民革命军第八路军一二九师首创“柴胡注射液”, 开创了中药注射给药的先河。1950年后, 在群众性中草药运动推动下, 中药注射剂迎来爆发式增长, 各地研发使用的品种多达1400余种, 覆盖心脑血管疾病、感染、肿瘤等关键领域, 一度成为临床用量最大的中药制剂类别之一。

然而, 随着中药注射剂大范围使用与我国药品监管体系的不断完善, 其安全性问题暴露越来越多, 多个品种相继曝出过敏性休克乃至死亡等严重药物不良反应(adverse drug re-



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, 研究员, 专业技术少将, 国家杰出青年基金获得者。兼任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委会主任委员、国家药监局中药注射剂上市后研究与评价专家工作组副组长、国家药典委员会中药安全性质量控制专委会副主任委员等。



肖伟 中国工程院院士, 制药工程学专家, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 现任中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室主任、中成药智能制造技术国家地方联合工程研究中心主任。兼任国家药典委员会执行委员、中华中医药学会副会长、中国中西医结合学会常务理事等。

action, ADR)事件。如2006年“鱼腥草注射液事件”、2008年“刺五加注射液事件”和“茵栀黄注射液事件”、2012年“清开灵注射液事件”等^[2,3]。中药注射剂相关ADR报告一度占到中药报告总数的近70%, 引发了全社会对中药注射剂安全性的强烈质疑和担忧。

为遏制中药注射剂不良反应/事件的频发, 国家药监部门自2007年起不断加强监管, 出台《中药、天然药物注射剂基

引用格式: 赵旭, 李芝奇, 许小宇, 等. 中药注射剂安全风险认知创新与精准防控. 科学通报, 2026, 71: 4212–4222

Zhao X, Li Z, Xu X, et al. Cognitive innovation and precision control of safety risks in traditional Chinese medicine injections (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 4212–4222, doi: 10.1360/CSB-2026-0255



柏北方 副研究员, 博士研究生导师, 解放军总医院肝病医学部研究所所所长、全军中医药研究所副所长。主要从事中药毒效转化机理与精准用药研究, 系列创新性成果被学会和国家标准指南、全国规划教材及药品监管部门等采纳。主持国家自然科学基金重点项目等课题16项, 以通讯作者发表SCI论文90余篇; 获学会及省部级成果奖2项。

本技术要求》等一系列文件(https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20071206120001186_3.html; <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/qita/20081224120001195.html>), 要求进行全面药学与临床评价, 并严格限制其在医保及基药目录中的纳入。市场合法流通品种锐减至约130种。监管趋严使得中药注射剂相关ADR报告率从峰值68.7%降至2024年的24.6%^[4]。但与此同时, 其市场份额也从2015年占中药整体45%(约1100亿元)骤降至2024年的10%(约430亿元)^[5]。不难看出, 此轮风险下降主要归因于行政措施干预下的使用量缩减, 而非安全性保障水平得到重大提升, 临床使用在安全性方面仍面临很大的不确定性。

笔者认为, 中药注射剂安全性研究长期未取得突破性进展, 主要原因可归纳为两大方面: 一是源于中药注射剂的成分复杂性和质量可控性挑战; 二是缺乏对中药注射剂安全风险的科学认知、成因机制和防控策略的深度探索。多年来, 国内外学者多聚焦于中药物质基础的复杂性(前者), 而对注射给药途径特异性的科学认知(后者)关注不足。笔者认为, 这一现状值得反思与调整——在持续优化质量控制的同时, 亟需构建符合注射剂特性的安全性评价新范式。

2 基于中药毒性认知创新, 构建中药注射剂安全风险分类方法

对药物毒性的科学认知与合理分类, 是系统评估药品安全性风险、制定有效风险管控策略的理论基础与实践指引。然而长期以来, 无论是中医药典籍、教科书还是《中国药典》, 对中药毒性认知与分类一直停留于“大毒、有毒、小毒、无毒”的笼统描述, 缺乏基于现代科学证据的量化评价体系, 难以满足中药安全性科学评价与用药风险精准防控的现实需求。中药注射剂可短时间内形成体内高浓度暴露, 代谢行为差别导致同一药物注射给药的不良反应特征及毒理机制与口服给药存在系统性差异。然而上述差异在中药注射剂研究过程中未得到足够重视, 现阶段注射剂毒性认知与分类模式多直接沿用口服制剂理论与范式, 难以真正揭示注射剂特有的风险特征, 有必要建立一套符合中药注射剂特点的

安全性评控理论和方法体系。

与此同时, 针对注射剂这一特殊给药途径诱发的不良反应, 现有药物不良反应分类体系也存在一定局限性。无论是Rawlins-Thompson分类、DoTS分类, 还是WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre)因果关系评估标准等国际公认的药物不良反应分类方法, 均未区分给药途径, 未能充分关注注射给药所特有的药代动力学特征、局部刺激性、速发型过敏反应及全身性风险等ADR特征。这种分类体系的“给药途径盲区”, 导致现有框架难以科学支持注射剂药物不良反应的准确识别、机制解析与有效防控, 已成为制约注射剂安全性评价与风险管理的关键瓶颈^[6]。近年来, 本课题组致力于开展以中草药肝毒性为代表的中药安全性研究, 首次提出将中药毒性划分为固有型、特异质型、间接型与混合型四种类型, 为构建中药安全性评价与风险防控新体系奠定了理论基础, 也为中药注射剂安全性研究提供了新的视角和思路。

2.1 中药注射剂与口服制剂诱发安全性问题的本质差异

中药注射剂的主要安全性问题(临床主要表现为过敏/类过敏反应)与中草药肝损伤(尤其是免疫特异质型肝损伤)在发生机制上具有高度相似性, 二者均主要涉及免疫介导的特异质反应。然而, 二者在诱发途径上存在明显差异: 中草药肝损伤多由口服制剂引发, 而中药注射剂则经静脉等途径给药, 其药动力学和药效学特征与口服给药存在明显差异。

从科学本质看, 中药注射剂大剂量给药、瞬时高浓度体内暴露是其产生安全性问题的根本原因。相对于口服给药, 中药注射剂(特别是静脉给药)可使药物成分绕过胃肠道黏膜屏障与肝脏首过效应, 以近100%的生物利用度迅速入体循环, 致使血药浓度瞬时剧增、全身暴露水平显著升高。此种暴露模式易引发免疫、代谢、循环等系统代偿失衡或瞬时过饱和, 诱发口服途径下罕见的、进展迅速且难以防难控的严重不良反应。与此同时, 中药注射剂中一些具有反应原性的成分进入血液后, 可直接刺激机体产生免疫原性反应, 或与血浆蛋白结合形成抗原强力激活免疫系统, 引发严重过敏反应。此外, 中药注射剂中非半抗原或非抗原成分也能引发类过敏反应。例如, 生脉注射液中人参皂苷Rd、Ro及Rg3为潜在类过敏原直接作用于信号通路MRGPRX2(Mas-related G protein-coupled receptor X2)而引发类过敏反应^[7]。因此, 中药注射剂安全风险更具有急骤性和复杂性, 防控难度远高于口服制剂。

除质量和不合理用药问题外, 中药注射剂的临床用量(相当于原生药量)多数参照口服制剂或人用经验制定, 大部分品种的有效剂量科学依据缺失, 一直是临床用药与安全监管的“盲区”。注射给药生物利用度近100%, 化学药物注射剂量通常仅为口服的5%~20%(如吗啡口服10~30 mg, 静

脉注射2.5~5 mg)^[8],有的甚至差异达到500~1000倍(如硝酸甘油口服2.5~5 mg,舌下含服0.2~0.4 mg,静脉注射5~10 µg)^[9]。然而中药注射给药过程中的剂量调整往往被忽视,以清开灵制剂为例:根据《中国药典(2025版)》,清开灵注射液与口服液制备工艺中原生药材投料量完全一致(每1 mL制剂对应等量原生药),同时其注射给药剂量基本参照口服制剂制定(口服40~60 mL/d,静脉注射20~40 mL/d)。上述情况印证了中药注射剂临床用量长期参照口服制剂制定的行业现状,很大程度上忽略了静脉注射近100%生物利用度与口服给药首过效应带来的体内暴露量差异。由此可见,如何科学合理地制定中药注射剂的临床用量,是一个亟待突破的关键问题。

2.2 中药注射剂的临床毒性分型分类

结合注射给药的高生物利用度、量-毒-效关系与安全性特点,本文在中药毒性创新认知框架下,首次提出构建了中药注射剂临床毒性分型与分类指征,以期为早期发现、客观识别、科学评价、精准防控中药注射剂安全风险提供理论和方法指导。

2.2.1 直接型毒性(又称固有型毒性, intrinsic type toxicity)

指中药注射剂本身中所含的原型成分或其活性/毒性代谢产物,直接作用于靶器官、靶细胞或亚细胞器所产生的功能性或器质性损害。此类毒性通常具有剂量依赖性和一定的可预测性。相较于口服给药途径,注射给药可显著抬升药物的体内暴露水平,更易突破安全剂量阈值,从而诱发直接毒性。根据其暴露-反应关系的关键特征,可进一步分为两种类型。

(1) 剂量依赖型:毒性反应主要与单次或短期内的给药剂量相关。注射给药可使毒性成分短时间内达到更高血药浓度,显著放大其固有毒性。例如,乌头注射液致心律失常、蟾酥注射液致心肌损伤等(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20121117092701113.html>; <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20190318171401632.html>)。

(2) 时间-蓄积型:毒性反应与重复给药后药物或代谢产物在体内的蓄积程度相关,呈现出剂量-时间依赖性。例如,莲必治注射液(主要成分为亚硫酸氢钠穿心莲内酯)在连续给药后,由于其表观分布容积大、消除缓慢,且长期给药后可产生代谢钝化造成的半衰期延长,多重因素导致药物在体内蓄积,增加急性肾损伤风险^[10]。

2.2.2 特异质型毒性(idiosyncratic type toxicity)

指仅在少数特定易感个体中发生的毒性反应,其发生主要与个体的免疫状态、遗传背景、代谢酶缺陷等特质相关,往往无明显剂量依赖,难以预测。中药注射剂中最常见的过敏及类过敏反应属此类型^[11]。

(1) 过敏反应:主要由免疫介导。通常是IgE(immunoglobulin E)抗体介导的I型超敏反应,无严格剂量依赖,极小剂量即可引发严重反应。药物中某些成分作为半抗原与体内蛋白结合成全抗原,诱发特异性IgE产生;再次接触时触发肥大细胞/嗜碱性粒细胞脱颗粒,导致速发且可能严重的全身性反应。例如,双黄连注射液中绿原酸(chlorogenic acid)等成分可在血浆中与人血清白蛋白共价结合,形成绿原酸-血清蛋白抗原复合物,诱导机体产生高亲和力特异性IgG,进而引发过敏反应^[12,13]。

(2) 类过敏反应:非免疫直接介导,但其发生风险及损伤严重程度与机体免疫炎症状态高度相关。通常是药物直接刺激肥大细胞或嗜碱性粒细胞,其释放组胺等介质,有一定的剂量依赖,剂量越大、输注速度越快,反应可能越重^[14]。临床表现与过敏反应相似,但发生机制不涉及特异性IgE,可能由药物成分直接激活肥大细胞(如通过MRGPRX2受体)、补体系统或其他炎症通路引起^[15]。中药注射剂中某些成分(如部分黄酮类等)可能直接诱导此类反应^[16,17]。

临床上,中药注射剂的过敏反应与类过敏反应表现高度相似,且抢救时机紧迫,往往难以作出明确的鉴别诊断。因此,通常将这种急性、严重的注射剂不良反应称为“严重过敏样反应”或直接按“过敏性休克”流程处理,待病情稳定后再行病因分析和诊断。

临床上,中药注射剂的过敏反应与类过敏反应表现高度相似,且抢救时机紧迫,往往难以作出明确的鉴别诊断。因此,通常将这种急性、严重的注射剂不良反应称为“严重过敏样反应”或直接按“过敏性休克”流程处理,待病情稳定后再行病因分析和诊断。

2.2.3 间接型毒性(indirect type toxicity)

指非药物成分直接毒性或个体特异质反应所致,而是由药物的药理效应在与患者特定基础疾病、合并用药或其他环境因素相互作用下,间接引发的有害反应。此类毒性在正常动物模型中往往难以复制。例如,具有活血化瘀作用的中药注射剂(如丹参川芎嗪注射液、疏血通注射液)与抗凝药/抗血小板药联用时,出血风险显著增加;或某些注射剂在心力衰竭等特定病理状态下可能加重心脏负荷^[18]。

2.2.4 混合型毒性(mixed type toxicity)

指在临床实际发生的不良反应中,同时或序贯存在上述两种或两种以上毒性机制,彼此相互影响,形成更为复杂的病理生理过程。例如,某些既含固有有毒成分又可作为致敏原的中药注射剂(如乌头类、蟾酥类制剂),可能在引起器官直接损伤的同时,诱发过敏或类过敏反应,表现为混合型临床症状^[19]。以蟾酥注射液为例:蟾酥注射液的直接型毒性源于其核心成分蟾蜍二烯酸内酯类,呈剂量依赖性,主要表现为心脏毒性反应。同时上市后监测显示其可致皮肤过敏、呼吸困难甚至过敏性休克,发生风险与个体免疫状态密切相关(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20190318171401632.html>)。由此可见,蟾酥注射液同时存在心脏毒性与过敏反应风险,属于典型的混合型毒性。

3 基于整合证据链法,科学判定中药注射剂不良反应因果关系

因果关系评价是判定中药注射剂不良反应客观真实性

的关键依据与核心环节。中药注射剂不良反应发生频次较高, 临床应用场景复杂。在开展相关安全性研究与风险防控时, 首要步骤即是对不良反应进行因果关系评价, 以排除机体自身因素、联合用药影响、药品质量差异等非目标干扰因素。然而由于缺乏特异性检测指标, 现有评价方法多基于主观经验排除, 易导致误判与漏判。

为此, 本文借鉴中草药相关肝损伤的评价思路, 结合中药注射剂相关安全性研究探索, 首次提出适用于中药注射剂不良反应因果关系评价的“整合证据链法”(图1)。该方法通过整合经验分析、临床调查与实验研究, 对多源证据进行交互验证与链式串联, 系统性地排除各类干扰因素与混杂病因, 最终实现对因果关系的科学判定。与WHO-UMC量表、Naranjo量表等基于化学药单成分特点设计、侧重经验判断的国际通用方法相比, “整合证据链法”针对中药复杂体系, 将多维度数据整合为客观证据链条, 显著提升了因果关系评价的科学性与可靠性。

3.1 排除非药物因素

评价的首要步骤是系统排除非药物因素的影响, 需综合评估患者基础疾病、整体健康状况及治疗环境。具体应从以下三方面逐项核查。

(1) 分析原发病是否出现自然进展或急性加重, 明确当前症状是否属于疾病本身的临床表现。

(2) 排查是否出现新的并发症或合并症, 如感染、电解质紊乱或饮食习惯及生活习惯等其他非药物因素导致的器官功能急性损害。

(3) 回顾近期所有诊疗操作, 包括手术、介入检查、放疗等非药物干预措施。

若不良事件能够被上述非药物因素完整且合理地解释, 则可判定该不良事件与药物无关, 评价流程即可终止。

3.2 排除西药因素

在排除非药物因素影响后, 需进一步对合并使用的西药(包括化学药、生物制剂及相关溶剂)进行系统分析。重点包括以下三个方面。

(1) 开展给药时序关联分析, 判断不良反应的发生时间与合并使用西药的给药时间是否存在明确关联。

(2) 检视药物不良反应特征谱, 确认当前反应是否符合合并西药已知的、典型的不良反应特征。

(3) 系统分析药物的相互作用, 明确是否存在药动学或药效学相互作用, 该相互作用是否可能诱发或加重该反应。

若能明确将不良反应归因于某一种合并西药或确切的药物相互作用, 则中药注射剂的直接因果关系将被大幅削弱。

3.3 排除非递送途径相关风险

本环节旨在评估注射给药途径是否为引发注射剂不良反应的必要条件。基于可比性分析, 分以下两类情形进行。

(1) 有可供参照的口服制剂: 若存在组方相同或相近的口服制剂, 且口服给药已证实存在明确的不良反应因果关系, 则可推断毒性源于药物本身, 注射途径仅改变不良反应的发生概率或严重程度, 而非必要前提。

(2) 无可供参照的口服制剂: 需依次挖掘各单味药材的基础毒理学数据(体内外急性毒性、靶器官毒性、免疫毒性、代谢-转运体抑制谱)及临床不良反应个案, 结合注射剂对潜在风险成分体内暴露量的影响, 预测注射途径是否是达到毒性阈剂量的必要条件, 从而系统评估注射给药途径与损伤发生的关联关系。

经上述分析仍无法排除的药物, 可列为“可疑”中药注射剂。

3.4 排除药物质量因素

本环节旨在系统评估中药注射剂的质量因素对其安全风险的影响。若同一品种在特定批次中出现不良反应的异常聚集, 而既往批次中未见或罕见类似报告, 则应优先考察该批次可能存在的质量缺陷, 并围绕“原料-生产-质控-储运”全过程展开系统性核查。评估需覆盖以下维度。

(1) 中药原料: 核查药材基源、产地、药用部位、采收时间及加工炮制方法等方面的合规性与批次间质量一致性。

(2) 生产过程: 核查提取、精制、配制、灭菌等关键工艺参数, 评估辅料、包材的合规性与工艺稳定性。

(3) 质量控制: 在常规检验基础上, 重点检测有关物质(如蛋白、多肽、多糖等)、农药残留、重金属、热原及微生物限度。

(4) 贮藏流通: 核查储存条件、运输管理及产品在有效

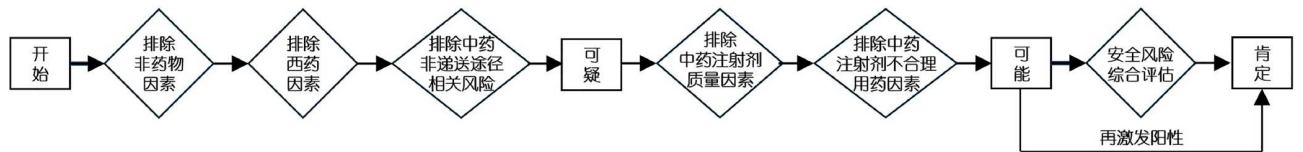


图1 中药注射剂不良反应因果关系评价“整合证据链法”流程图

Figure 1 Flowchart of the “Integrated Evidence Chain Method” for causality assessment of adverse drug reactions to traditional Chinese medicine injections

期内的质量稳定性,排除因储运不当导致的产品变异。

通过上述全过程、多维度的质量审查,评判不良反应是否源于药品本身的质量缺陷,从而为中药注射剂不良反应因果关系评价提供关键的质量证据。

3.5 排除临床不合理用药因素

中药注射剂不良反应在多数情况下属于偶发或罕见事件,其中临床不合理用药是导致此类事件的关键风险因素之一。为系统评估不合理用药对中药注射剂安全风险的影响,本环节需对以下因素进行全面排查。

(1) 超适应症使用: 用药是否超出说明书规定的疾病或证候范围; (2) 特殊人群使用: 是否违反禁忌用于儿童、老年人、孕妇等特定人群,或未考虑患者特殊基础疾病; (3) 超剂量使用: 单次或累积剂量是否超出规定,或儿童误用成人剂量; (4) 超规模联合用药: 是否存在多种中西药注射剂联合应用,不当联用会显著增加相互作用风险; 中药注射剂与口服中西药制剂联用,也可能存在相互作用风险。 (5) 注射给药速度过快: 是否未遵循推荐滴速,存在超速注射。

若确认存在上述任一情形,则该不良事件很可能直接源于不合理用药,评价重心应转向具体原因分析与临床用药规范的完善。经过本环节排查仍无法排除的中药注射剂,应列为“可能”关联品种。

值得注意的是,由于中医药强调辨证论治与个体化治疗,中药注射剂的合理用药标准相比西药注射剂更具弹性,其适应症(证)、适宜人群及安全剂量往往难以严格统一界定,这客观上也增加了临床用药决策的复杂性与风险。

3.6 安全风险综合评估

对于经过前述环节排查仍无法排除关联的中药注射剂,则进入风险确证阶段。该阶段主要通过以下两步推进:

- (1) 寻找体内化学标志物或生物标志物。基于患者生物样本,检测是否存在与不良反应相关的中药易感成分、代谢产物或特异性生物标志物(如IgE抗体)。若获得此类证据,则因果关系可提升为“很可能”。
- (2) 开展实验室或临床再评价研究,获取损害客观性及

损害机制相关证据。若能建立完整证据链,则可判定中药注射剂不良反应因果关系为“肯定”。此外,某品种若存在再激发阳性病例报告,可直接判定为“肯定”。需特别说明的是,中药注射剂所致过敏反应存在“预致敏”现象,即首次接触可能已致敏,第二次接触才表现不良反应,此类情况应视为再激发,可直接认定因果关系。

对于判定为“肯定”的中药注射剂,应结合临床研究或真实世界数据,系统梳理药物、机体、用药环境及损伤特征等信息,据此进行毒性分型判断,从而为后续机制解析与风险精准防控提供依据。

4 结合病证毒理学,科学揭示中药注射剂严重不良反应的成因机制

4.1 中药注射剂不良反应发生与机体免疫状态等关联密切

课题组前期基于国家不良反应监测大数据(2012~2016),开展了中药注射剂不良反应品种分布情况研究。初步分析显示,清热解毒类、活血化瘀类和扶正补益类为中药注射剂严重不良反应的高发种类,这3类药物的不良反应特征存在差异,其发生与用药时机所对应的机体免疫状态密切相关(表1),体现了“药物-病证-机体”相互作用的复杂性和情景依赖性。

4.1.1 清热解毒类: 免疫亢进状态下的风险叠加

此类注射剂主要用于急性上呼吸道感染、病毒性肺炎等伴有免疫反应亢进的疾病。患者已处于强烈的免疫激活状态,使用相关注射剂可能会进一步加剧炎症风暴或诱发异常的免疫应答,易导致以速发型过敏反应或细胞因子风暴为代表的严重不良反应。例如双黄连注射液中的连翘酯苷A是其主要免疫激活物质,可通过直接刺激肥大细胞脱颗粒和激活T淋巴细胞双重途径诱发炎症反应。有研究表明,白细胞及T淋巴细胞数量与双黄连注射液诱发的类过敏反应程度呈正相关,在免疫激活状态下,CD4⁺CD25⁻ T辅助细胞可大量释放肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子,显著加剧炎症反应,这

表 1 中药注射剂临床应用与安全性情况

Table 1 Clinical use and safety status of traditional Chinese medicine injections

中药注射剂功能分类	临床适应症	机体免疫状态 ^{a)}	ADR发生率 ^{b)}	风险获益比 ^{c)}	代表性注射剂
清热解毒类	上呼吸道及肺部感染疾病	++	+++	±	鱼腥草注射液、清开灵注射液、双黄连注射液等
活血化瘀类	心脑血管及外周血管疾病	±	++	+	丹参注射液、血栓通注射液、脉络宁注射液等
益气扶正类	肿瘤及器官功能衰竭性疾病	-	+	++	参附注射液、参麦注射液、益气扶正注射液等

a) “+”表示免疫活化,“-”表示免疫不活化,“±”表示免疫活化状态不明确; b) “+”表示发生率高低,“+”越多发生率越高; c) “+”表示风险获益好,“±”表示风险获益不明确

与临床观察到的急性感染伴发热患者使用双黄连注射液后严重不良反应发生率显著升高的现象一致^[20]。

4.1.2 活血化瘀类：免疫炎症背景下的反应调节

此类注射剂常用于缺血性心脑血管疾病及微循环障碍，这些疾病的病理过程往往伴随着慢性炎症与内皮功能紊乱。使用中药注射剂旨在改善循环，但某些药物成分在既有炎症背景下可能对免疫细胞或炎症介质产生影响，进而诱发不同程度的不良反应。例如脉络宁注射液中含有5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5HMF)及其二聚体等小分子免疫激活物质，可作为半抗原诱发机体异常免疫应答，并激活肥大细胞与淋巴细胞，促进IgE、MCP-1、TNFα、IL-6等促炎介质释放^[21]。在机体已处于免疫激活的病理状态下，上述物质可进一步放大炎症反应，显著增加严重不良反应发生风险。

4.1.3 扶正补益类：免疫紊乱状态下的稳态干预

此类注射剂多用于肿瘤、脓毒症、心力衰竭等伴随免疫功能低下或严重紊乱的疾病。使用中药注射剂旨在免疫支持或功能重建，其不良反应一般较小。但在免疫稳态严重失衡的个体中进行干预，仍有可能因免疫重建反应或个体特异性应答，引发不可预测的不良反应。例如参芪扶正注射液的活性成分黄芪多糖，其通过与TLR4/MD-2(toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 2)复合物结合发挥免疫调节作用，本质是一种内毒素耐受样反应。在免疫功能低下状态下，它可适度激活免疫系统；但在LPS(lipopolysaccharide)诱导的免疫应激状态(如脓毒症早期)下，若剂量过大或使用时机不当，会过度激活TRIF(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon)通路，打破免疫稳态，反而加剧炎症反应^[22,23]。

4.2 病证毒理学能更客观地揭示机体在不同状态下对药物毒效的应答差异

揭示中药注射剂严重不良反应的成因机制，是制定精准、有效风险防控策略的科学基础。当前，药物毒理学机制研究主要依赖于常规毒理学范式和方法，即使用健康动物模型探索药物的毒性靶标与分子机制。该范式在识别和评价药物的固有型毒性方面具有很好的适用性，但由于难以模拟临床患者复杂的免疫状态、代谢特征、基础疾病及共病环境等，导致其评价体系与真实临床情景存在脱节现象，难以涵盖中药注射剂不良反应发生的关键风险因素。

为此，本课题组近年来在《黄帝内经》“有故无殒”思想指导下，创新发展了关联临床病证的中药安全性评价新模式——病证毒理学。该模式强调不同机体状态对药物毒性反应的关键影响，通过构建病证结合动物模型，更真实地模拟临床用药环境，系统阐明“机体-药物-环境”交互作用下的毒性机制。

以何首乌为例，课题组运用病证毒理学方法，首次提出并系统阐释了中药致免疫特异质肝损伤的“三因致毒”理论

(亦称“柴-油-火星子”假说)。该理论指出：当机体免疫处于过度活化状态(“柴”)时，中药中的免疫促进成分(“油”)可进一步激化免疫反应，致使肝脏对损伤易感物质(“火星子”)的敏感性显著升高，从而诱发肝实质细胞损伤与炎症因子过度表达，最终导致免疫特异质型肝损伤^[24]。

笔者认为，课题组所创建的病证毒理学及“三因致毒”理论，为科学解析中药注射剂尤其是免疫相关特异质毒性机制，提供了可供借鉴的理论、思路与方法。

5 结合风险获益比和毒性认知创新，创建安全风险分类精准防控策略

当前，中药注射剂安全风险管控大多聚焦于全过程生产质量控制，即产品质量的风险管控，而大部分中药注射剂由于缺乏系统的多角度安全性及不良反应机制研究，针对临床应用过程的安全风险管控针对性不强，效果有限。迄今为止，一直缺少以毒性成因机制为核心的针对性强、可操作性好的防控对策。本文结合中药注射剂毒性认知、成因机制和风险获益比等，创建安全风险分类精准防控策略和措施。建议采取以下两步走的防控模式。

5.1 基于“风险-获益比”的用药决策评估

在开展针对性防控研究前，首先应系统评估中药注射剂的临床必要性与价值，重点在于量化其风险-获益比。应明确中药注射剂的临床定位，并严格遵循“能口服不注射、能肌注不静注”的用药原则，从源头上减少不必要的静脉给药风险。建议可借助“四象限决策法”等工具，系统开展风险获益评估(图2)。即将安全性与有效性分别作为横、纵坐标进行划分。其中，获益评估可依托真实世界大数据、临床试验及人用经验等多来源疗效证据开展，综合考虑疾病紧迫



图2 中药注射剂“风险-获益比”四象限决策图
Figure 2 Four-quadrant decision map for benefit-risk evaluation of traditional Chinese medicine injections

性、药物可及性等评价药物疗效;风险评估则可依托整合证据链评价、毒理学实验及药物警戒信息等评估不良反应的严重程度及防控难度。通过综合评价以支持循证决策与分级管理。

(1) 第Ⅰ象限(安全性高,疗效确切):风险-获益比好,可作为重点推荐使用,优先推荐进入国家相关诊疗指南或医保药品目录。

(2) 第Ⅱ象限(安全性低,疗效确切):风险-获益比较好,对于目前尚缺乏有效治疗药物的重大疑难疾病和罕见疾病等,可考虑推荐使用,但需加强安全用药监测。

(3) 第Ⅲ象限(安全性高,疗效不明确):风险-获益比一般。对于没有可替代的药物治疗的疾病,可以考虑推荐使用。

(4) 第Ⅳ象限(安全性低,疗效不明确):风险-获益比差,建议不予推荐,必要时考虑撤市。

5.2 基于毒性分类与机制解析的精准防控

针对不同毒性类型的中药注射剂安全风险,建立具有针对性的分型分类精准防控策略,以实现从“被动处置”到“精准管控”的转变。

5.2.1 针对直接型毒性风险,重在探索建立基于安全治疗窗的合理用药策略

中药注射剂大剂量给药、瞬时高浓度体内暴露是其产生安全性问题的根本原因。超剂量、短时程、高浓度体内暴露导致循环、免疫、代谢等多系统功能饱和及代偿障碍,引发口服途径下不易出现的不良反应。因此,有必要重新评估注射给药的量毒关系,明确递送途径对药物ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) 性质的影响,进而制定合理的注射剂量与安全治疗窗,以规避直接毒性风险。同时应认识到,中药注射剂的剂量并非固定不变,其疗效与安全性受患者年龄、体质、基础疾病及联合用药等因素影响,需针对不同人群建立科学的剂量调整策略与上限标准。此外,对于毒性易感物质,应构建化学生物学相结合的质量精准评控体系,使质量控制更好关联临床安全。

5.2.2 针对特异质型毒性风险,重在探索建立基于易感人群识别的精准用药策略

注射给药可造成药物中一些具有反应源性的物质直接进入血液循环,并通过直接刺激或结合血浆蛋白形成抗原等方式强力激活免疫系统,引发严重过敏反应。此类毒性具有显著个体差异,发生风险与患者体质、基础疾病及遗传背景等密切相关。为有效防控,应详细采集患者病史,重点关注过敏史(尤其是中药成分及辅料)、肝肾功能及心肺疾病史等;并可结合中医体质理论进行分型,对高风险体质者调整方案或降低剂量。若明确为I型超敏反应,可通过建立皮试等方法快速筛查高危人群。同时可借助分子生物学技术筛选相关遗传标志物,通过基因检测识别易感个体,避免使用高风险

品种。

5.2.3 针对间接型毒性风险,重在探索基于联合用药风险建立明确的药物联用禁忌

如在使用活血化瘀类注射剂(如丹参、川芎嗪等)时,应严禁联用阿司匹林、华法林、氯吡格雷等抗凝药物,尤其需避免同时使用多种功效相同或相近药物的超规模联用。在临床用药过程中,应对患者详细审查用药史,特别是慢性病患者长期用药及具有蓄积性、缓释性药物的使用情况。

6 对加强中药注射剂安全风险管控的几点建议

6.1 进一步突出安全性问题导向,兼顾有效性再评价

安全性是药品的第一大属性,对中药注射剂尤为如此。当今社会对中药注射剂最关注和担忧的问题是安全性。笔者认为,应进一步聚焦中药注射剂安全性开展再研究和评价,可以兼顾其有效性。理由如下:一是安全性问题是当今中药注射剂科学监管面临的主要矛盾,较有效性更为紧迫且棘手;二是中药注射剂与其他中药制剂一样,一旦通过国家药监局注册审批的品种,其临床有效性从法理层面已得到了一定程度的认可和默许,如果要进行再评价,那么临床上正在应用的中药非注射给药制剂是否也需要开展再评价研究?三是已批准上市的中药制剂疗效好与不好,既与药物本身有关,同时与诊疗水平等因素有较大关系,最好由市场机制进行优胜劣汰;四是明知某中药注射剂有明显安全性问题,在临床上还要开展有效性再评价,无论在医学伦理上还是医生患者的依从性上都存在挑战;五是目前缺少真正符合中医药特点且国际认可的中药有效性评价方法和标准,RCT(randomized controlled trial)也不是中医药有效性评价的唯一金标准;六是希冀在应用RCT评价中药有效性的同时还能全面充分地评价其安全性,这是难以实现的,因为中药注射剂严重不良反应特别是过敏或类过敏反应往往是偶发性、散发的,以高度受控的标准化人群为基础的RCT试验模式,难以充分暴露和反映其安全性问题。

鉴于上述问题和考量,在开展中药临床有效性和安全性评价时,最好是采用大规模的真实世界研究或PCT(pragmatic clinical trial)来评价其安全性,同时兼顾疗效观察与评价。这样所获取的证据信息能更充分暴露和反映其安全性问题,也更有助于发现和规避中药注射剂临床用药风险。当前基于大数据的不良反应信号挖掘研究多优先排除中药注射剂,核心症结在于缺乏适配其特点的因果关系评价方法,无法在药物毒性、药品质量、给药途径、基础疾病及不合理用药等多因素并存情况下客观判断不良反应与中药注射剂的关联性。本文提出的“整合证据链法”通过多环节证据整合评价,可实现不良反应因果关系的客观判定,为大数据信号挖掘提供标准化判别依据,从而为基于大数据的中药注射剂安全性研究

提供方法学参考。基于该方法,可进一步构建适配中药注射剂特点的大数据风险预警模型,开展重要注射剂风险预测与防控。

6.2 突出科学认知导向,加强基于成因机制的风险精准防控

构建中药注射剂毒性科学认知与分类模式,揭示其安全风险成因机制,建立科学精准的安全风险防控对策,从而推动中药注射剂严重不良反应/事件实现“可识别、可解释、可预测、可防控”。

阐明药品有效性的作用机制毫无疑问是有意义的,能为临床精准定位与疗效评价提供科学依据,但这并非药品上市且被认可的充分且必要条件。迄今为止,在化学药和生物制剂中,尚有众多药物的作用机制尚未阐明,并且药物的作用机制几乎都不是单一或唯一的。

相较之下,阐明中药注射剂诱发严重不良反应的毒理学机制,则是中药注射剂安全合理使用的重要基础,应作为中药注射剂机制研究的重点被强调和突出。深入开展中药注射剂安全风险的物质基础、毒性作用靶标及损害机制研究,可为后续制定有针对性的安全风险科学防控策略和措施提供理论依据和技术支撑,最终实现中药注射剂安全风险从被动应对向科学、主动、精准防控的重大转变。

6.3 质量控制既要检测“6-8-9”,还需增加新的“安检门”

多年来,中药注射剂一旦发生相关严重不良反应/事件,均要对其生产管理与质量控制标准进行全面核查,核查结果几乎全部是合格的。但当前评价“合格”的标准实际上可能难以满足注射剂质量安全性要求。为了进一步提升中药注射剂质量安全性水平,国家食品药品监督管理局在2007年12月发布的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中规定,中药注射剂成分检测要求达到“6-8-9”(即结构明确成分含量应不低于60%、可测成分总量应不低于80%、结构明确成分在指纹图谱中的体现度应不低于90%),应该说这对保证其产品质量一致性和稳定性、减少批次间差异具有重要价值。本次《征求意见稿》也沿用这一规定。但是,“6-8-9”成分检测要求是否适合所有的中药注射剂,值得商榷,应针对具体品种,建立基于科学原理或实验研究数据积累的检测标准。同时,中药注射剂诱发过敏或类过敏等严重不良反应,往往是其中的微量成分所致,如注射剂中分子量>3 kD的蛋白残基、鞣质-多糖复合物等在0.1~1 µg/mL浓度下,即可激活补体系统的级联反应或诱导肥大细胞脱颗粒,相当于总固形物含量的0.0001%~0.01%水平。

目前中药注射剂质量控制主要采取化学成分及其特征谱检测,笔者建议增加生物效应检测,包括生物效价、生物毒价及生物效应特征谱等,必要时还可以考虑增加物

理化学相关检测指标,如电化学图谱、热化学图谱等,从而为保证中药注射剂临床使用安全构筑起多道“安检门”^[25,26]。

6.4 传承“有故无殒”毒效思想,增加关联病证的毒理学评价

多年来,中药注射剂一旦发生相关严重不良反应/事件,除对其生产管理与质量标准进行全面核查外,同时开展较系统的急性毒性、亚急性毒性乃至长期毒性再评价试验,试验结论几乎全部是“未见明显的毒副反应”。中药注射剂严重不良反应临床上主要表现为过敏反应或类过敏反应,而药物诱发过敏反应或类过敏反应在不同生物种系(如小鼠和人)以及机体不同状态(如正常和病证)的差异非常明显,如果仅以正常动物模型来评价中药注射剂安全性,是难以充分暴露、精准捕捉、科学解释和系统评估其安全风险。

笔者认为,中药注射剂临床前安全性评价,在常规毒理学研究基础上,应考虑增加关联临床病证的中药安全性评价模式和方法即“病证毒理学”,从而更加客观真实地揭示机体在正常和不同病证状态下对药物作用的应答差异、毒性易感性及代偿能力,从而为科学阐明真实世界下中药注射剂安全风险的客观真实性及成因机制、保证用药安全提供新的科技支撑。

6.5 加强临床安全精准用药研究,防范中药不良反应/事件

临床上,中药注射剂安全用药首先应严禁超适应证使用、超剂量使用、超大规模联合使用、超疗程使用、超速率注射等问题。为防范中药注射剂在临床使用中可能引发的严重不良反应,国家卫生管理部门还要求:中药注射剂应单独使用,严禁与其他药品混合配伍;在必须序贯使用其他药物时,应在两组药液之间使用适量生理盐水冲洗输液管,以避免药物在输液管道内发生物理或化学反应(如沉淀、变色、微粒增加等),保障用药安全。

但笔者认为,体外“冲管”做法只能解决输液管路中的残留问题,无法保证注射药物进入血液循环后不发生药动学或药效学层面的相互作用。因此,有必要基于药物代谢动力学特征,建立中西药注射剂序贯用药最小安全间隔“时间窗”,通过量化药物体内清除半衰期与相互作用持续时间,为注射剂临床安全合理使用提供可量化、可操作的精准化技术指导^[27,28]。

同时,针对当前中药注射剂剂量制定多参照口服制剂、缺乏注射途径特异性依据的现状,建议开展专门针对中药注射剂的药代动力学与药效动力学研究,并以此为依据重新制定中药注射剂临床使用剂量。同时应探索特殊人群(如肝肾功能不全者、老年患者、儿童等)的安全用药策略,以确定不同应用场景下中药注射剂的最佳给药剂量。

7 结语

破解中药注射剂安全性难题是一项系统工程,应从科学的底层逻辑出发,创新思想、创新思路、创新方法、创新标准,坚持以安全性问题为核心导向,坚持以科学原理为基础抓手,从毒性科学认知、成因机制解析、因果关系评价、风险获益分析、精准预测防控等方面,整合构建中药注射剂安

全风险评控全链条关键技术体系;同时根据轻重缓急、循序渐进原则,优先开展已进入基本目录、医保目录的中药注射剂品种再评价,实现其安全风险可预测、可解释、可预测、可防控。此外,呼吁国家医保等部门,对通过再评价的中药注射剂品种应给予适当的政策性鼓励和支持,让安全高效的中药注射剂品种为公众健康安全作出更大的贡献。

致谢 感谢国家自然科学基金(82230118, 82474180, 82174069, U23A20519)、国家重点研发计划(2024YFC3505601)和新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(2025ZD01906105)资助。

推荐阅读文献

- 1 Xiao X H, Zhao X, Bai Z F, et al. New outlook on safety of traditional Chinese medicine: concept and practice (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2023, 48: 2557–2564 [肖小河, 赵旭, 柏兆方, 等. 中药新安全观及实践. *中国中药杂志*, 2023, 48: 2557–2564]
- 2 Liu S Y, Yi Y, Yu H, et al. Effectiveness, safety, and risk management of TCM injections (in Chinese). *China Food Drug Admin Magazine*, 2020, (9): 16–29 [刘素彦, 易艳, 于辉, 等. 中药注射剂的有效性、安全性及风险控制. *中国食品药品监管*, 2020, (9): 16–29]
- 3 Ji K, Chen J, Li M, et al. Comments on serious anaphylaxis caused by nine Chinese herbal injections used to treat common colds and upper respiratory tract infections. *Regulatory Toxicol Pharmacol*, 2009, 55: 134–138
- 4 Rong G H, Dong Y, Yu W J, et al. Study on the policies for the development of traditional Chinese medicine injection in China based on the perspective of policy tools (in Chinese). *China Pharmacy*, 2022, 33: 917–922 [荣红国, 董玥, 于蔚洁, 等. 政策工具视角下我国中药注射剂发展政策研究. *中国药房*, 2022, 33: 917–922]
- 5 Bian Z, Shang H, Cheng C, et al. Review of adverse reactions to injections of Chinese Materia Medica. *J Evid Based Med*, 2010, 3: 88–94
- 6 Rawlins M D, Thompson J W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies D M, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977. 10
- 7 Sun W, Wang S, Liang P, et al. Pseudo-allergic compounds screened from Shengmai injection by using high-expression Mas-related G protein-coupled receptor X2 cell membrane chromatography online coupled with liquid chromatography and mass spectrometry. *J Separation Sci*, 2021, 44: 1421–1429
- 8 Penson R T, Joel S P, Roberts M, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. *Brit J Clin Pharma*, 2002, 53: 347–354
- 9 Sorkin E M, Brogden R N, Romankiewicz J A. Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin): a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1984, 27: 45–80
- 10 Chen D, Chen J, Tao Y, et al. Determination of andrographolide sodium bisulfite in renal microdialysis fluid of rats and toxicokinetic study. *Toxicol Environ Chem*, 2020, 102: 197–207
- 11 Deng G Y, Mi H, Liu H Y, et al. Visualization analysis of hot spots and trends in research on anaphylactoid reactions of traditional Chinese medicine injection based on VOSviewer and CiteSpace (in Chinese). *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55: 907–918 [邓国艳, 米惠, 刘红宇, 等. 基于VOSviewer和CiteSpace对中药注射剂类过敏反应研究热点和趋势的可视化分析. *中草药*, 2024, 55: 907–918]
- 12 Peng B, He R, Xu Q H, et al. Effect of chlorogenic acid on degranulation in mast cell RBL-2H3 (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2011, 36: 912–917 [彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 绿原酸对RBL-2H3细胞脱颗粒作用的研究. *中国中药杂志*, 2011, 36: 912–917]
- 13 He Z, Qu H H, Wang X Q, et al. Allergenicity of chlorogenic acid as hapten (in Chinese). *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2010, 33: 667–669+680 [何舟, 屈会化, 王雪茜, 等. 绿原酸作为半抗原的致敏性研究. *北京中医药大学学报*, 2010, 33: 667–669+680]
- 14 Lee J K, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41: 923–938
- 15 Liu R, Che D, Zhao T, et al. MRGPRX2 is essential for sinomenine hydrochloride induced anaphylactoid reactions. *Biochem Pharmacol*, 2017, 146: 214–223
- 16 McNeil B D, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*, 2015, 519: 237–241
- 17 Ji N, Kim S G, Park H H, et al. Nepetin, a natural compound from *Inulae flos*, suppresses degranulation and eicosanoid generation through PLC γ 1 and Akt signaling pathways in mast cells. *Arch Pharm Res*, 2020, 43: 224–232
- 18 Yan J, Zeng Y, Guan Z, et al. Inherent preference for polyunsaturated fatty acids instigates ferroptosis of Treg cells that aggravates high-fat-diet-

- related colitis. *Cell Rep*, 2024, 43: 114636
- 19 Gaither K A, Yue G, Singh D K, et al. Effects of chronic alcohol intake on the composition of the ensemble of drug-metabolizing enzymes and transporters in the human liver. *JoX*, 2025, 15: 20
 - 20 Yi Y, Zhang Y S, Li C Y, et al. Study of screening pseudoallergenic substances of Shuanghuanglian injection (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2015, 40: 2727–2731 [易艳, 张宇实, 李春英, 等. 双黄连注射液致敏物质筛选研究. *中国中药杂志*, 2015, 40: 2727–2731]
 - 21 Li E C, Fan X Y, Lin L, et al. Toxicity evaluation and mechanism of type I hypersensitivity induced by 5-hydroxymethylfurfural and its dimer OMBF (in Chinese). *Chin J Comp Med*, 2020, 30: 1–8 [李恩灿, 范潇予, 林琳, 等. 5-羟甲基糠醛及其二聚体OMBF引发 I 型超敏反应毒性评价与机制初探. *中国比较医学杂志*, 2020, 30: 1–8]
 - 22 An C, Xie H T, Long S D, et al. Research progress of Fuzheng anti-tumor traditional Chinese medicine injections (in Chinese). *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2025, 47: 1942–1947 [安宸, 谢虹亭, 龙思丹, 等. 扶正类抗肿瘤中药注射剂研究进展. *中成药*, 2025, 47: 1942–1947]
 - 23 Li C, Liu Y, Zhang Y, et al. Astragalus polysaccharide: a review of its immunomodulatory effect. *Arch Pharm Res*, 2022, 45: 367–389
 - 24 Meng Y, Li C, Li R, et al. Cis-stilbene glucoside in *Polygonum multiflorum* induces immunological idiosyncratic hepatotoxicity in LPS-treated rats by suppressing PPAR- γ . *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38: 1340–1352
 - 25 Zhang Y M, Yan D, Zhang P, et al. Quality control of Shuanghuanglian freeze-dried powder for injection based on its HPLC-ELSD fingerprints and biological profiles (in Chinese). *Acta Pharmac Sin*, 2010, 45: 93–97 [张雅铭, 鄢丹, 张萍, 等. 基于化学特征图谱-生物热活性图谱关联检测的注射用双黄连冻干粉针质量控制方法的初步研究. *药学学报*, 2010, 45: 93–97]
 - 26 Gao D, Ren Y S, Yan D, et al. A novel method for testing sterility of injections based on biothermodynamics (in Chinese). *Acta Pharmac Sin*, 2014, 49: 385–391 [鄢丹, 任永申, 鄢丹, 等. 基于生物热动力学的注射剂无菌检查新方法研究. *药学学报*, 2014, 49: 385–391]
 - 27 Hu H W Y, Zhang Y M, Hao J J, et al. A rational usage of combined using of herbal medicines and synthetic medicines: a time interval window research (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 3020–3029 [胡黄婉茵, 张雅铭, 郝俊杰, 等. 基于“时间窗”的中西药注射剂序贯用药风险防控新策略. *科学通报*, 2019, 64: 3020–3029]
 - 28 Feng X, Yan D, Yan Y, et al. Compatibility evaluation of Chinese medicines injections based on isothermal titration calorimetry (in Chinese). *Acta Pharmac Sin*, 2011, 46: 322–328 [冯雪, 鄢丹, 闫琰, 等. 基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价. *药学学报*, 2011, 46: 322–328]

Summary for “中药注射剂安全风险认知创新与精准防控”

Cognitive innovation and precision control of safety risks in traditional Chinese medicine injections

Xu Zhao^{1,2}, Zhiqi Li^{1,2}, Xiaoyu Xu^{1,2}, Hongyu Liu³, Zhaofang Bai^{1,2*}, Wei Xiao^{4*} & Xiaohe Xiao^{1,2,3*}

¹ China Military Institute of Chinese Medicine, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

² Department of Hepatology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

³ Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 423399, China

⁴ National Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Nanjing 210023, China

* Corresponding authors, E-mail: baizf2008@hotmail.com; xw_kanion@163.com; pharmacy302@126.com

For many years, the safety issues surrounding traditional Chinese medicine (TCM) injections have been a critical and challenging focus of drug regulation in China. Despite their irreplaceable role in safeguarding public health and responding to public health emergencies, TCM injections have been increasingly associated with safety concerns as clinical use expands. Major adverse drug reaction events, including anaphylactic shock and even fatalities, have triggered widespread public skepticism and regulatory scrutiny. This paper systematically explores the establishment of new strategies and methods for safety evaluation and control of TCM injections from four integrated dimensions: toxicity cognition, objective evaluation, mechanism analysis, and precise prevention and control.

Regarding toxicity cognition, we propose for the first time that the key factor triggering rapid, difficult-to-prevent, and severe adverse reactions is the instantaneous, high-dose systemic exposure of TCM components following injection—especially intravenous injection—along with the entry of potential immunogenic substances into the bloodstream. Unlike oral administration, intravenous injection bypasses gastrointestinal barriers and hepatic first-pass effects, achieving nearly 100% bioavailability and causing dramatic increases in blood drug concentrations. Additionally, certain components with potential immunogenicity may enter the circulation, bind with plasma proteins to form haptens, and activate the immune system, thereby inducing allergic or pseudo-allergic reactions rarely observed with oral formulations.

In terms of toxicity classification, we are the first to categorize TCM injection toxicity into direct type (intrinsic), idiosyncratic type, indirect type, and mixed type, based on clinical manifestations and pathological mechanisms. This novel framework moves beyond traditional crude descriptors that have long dominated TCM pharmacology. Accordingly, we construct precise risk prevention and control strategies tailored to each toxicity category, enabling targeted clinical interventions rather than generic regulatory approaches.

For objective identification, we have created the “Integrated Evidence Chain Method” to shift causality assessment of serious adverse reactions from vague empirical exclusion to confirmation based on objective evidence. This method systematically excludes non-drug factors, Western medicine confounders, non-delivery-route-related risks, drug quality defects, and irrational medication practices through a stepwise evidentiary process, achieving scientific determination of causal relationships in complex clinical scenarios.

Regarding re-evaluation strategies, we recommend emphasizing a safety-oriented approach: utilizing real-world studies to monitor serious adverse reactions while considering efficacy evaluation; employing the “Four-Quadrant” method for benefit-risk assessment; adding biological effect assays in quality control beyond merely detecting “6–8–9” components; incorporating syndrome-linked toxicology studies in preclinical evaluations; and establishing rational sequential medication time windows based on pharmacokinetic characteristics to avoid drug-drug interaction risks.

Ultimately, this paper aims to propel TCM injection safety risk management from a reactive stance towards a scientific, proactive, and precise approach, providing theoretical foundations for sustainable development of this unique dosage form.

traditional Chinese medicine injections, safety evaluation, risk prevention and control, toxicity cognition, new strategies, new methods

doi: [10.1360/CSB-2026-0255](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0255)