

日本汉方药物的妊娠期和哺乳期风险评估及对我国中成药的影响^Δ

杜博冉^{1,2*}, 史湘君³, 张雪艳^{1,2}, 贡磊磊^{1,2}, 姚伟洁^{1,2}, 王雅丽⁴, 阴赓宏^{1,2#}, 冯欣^{1,2#} (1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026; 2. 首都医科大学基础-临床联合实验室, 北京 100026; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院风湿免疫科, 北京 100070; 4. 北京市和平里医院药剂科, 北京 100013)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0778-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.003



摘要 目的:通过对日本汉方药物的药品说明书进行妊娠期和哺乳期风险分析,评估日本汉方药物的用药风险及其对于我国中成药妊娠期风险评估的影响,为进一步开展我国中成药的妊娠期和哺乳期风险评估提供借鉴及参考。方法:针对日本医药品与医疗器械局平台收集及整理的148种医用日本汉方药物相关药品说明书,分析妊娠期和哺乳期相关表述,评估具有用药风险的日本汉方药物及中药组分。结合我国《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)、《中药药物警戒》和《中药药性论》等中药典籍,对日本汉方药物可能存在的妊娠期潜在风险进行评估。基于日本汉方药物妊娠期风险中药组分,对我国505种中成药进行妊娠期风险评估,分析其对我国中成药妊娠期风险的影响。结果:日本148种日本汉方药物中,存在妊娠风险的药物共39种。妊娠期风险的中药组分包括大黄、牡丹皮、附子、桃仁、牛膝、芒硝和红花,主要为自身毒性及对于流产、早产的影响。哺乳期风险日本汉方药物中,因含有大黄而易引起新生儿腹泻的药物共18种。根据我国典籍评估,日本汉方药物具有潜在风险共93种。依据日本汉方药物风险组分,我国505种中成药中具有妊娠期潜在风险的药物共59种,占345种未标注妊娠期禁忌药物种类的17.1%。结论:日本汉方药物基于妊娠期和哺乳期风险的中药组分对其日本汉方药物成药风险进行评估,其特殊人群的风险表述方法对我国中成药发展具有一定的借鉴意义。

关键词 日本汉方药物; 中药; 中成药; 妊娠期和哺乳期; 潜在风险

Assessment of Risks of Japanese Kampo Medicine on Pregnancy and Lactation and Its Effects on Traditional Chinese Medicine^Δ

DU Boran^{1,2}, SHI Xiangjun³, ZHANG Xueyan^{1,2}, GONG Leilei^{1,2}, YAO Weijie^{1,2}, WANG Yali⁴, YIN Chenghong^{1,2}, FENG Xin^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 2. Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 3. Dept. of Rheumatology and Clinical Immunology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 4. Dept. of Pharmacy, Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate risks of Japanese Kampo medicine and its effects on risk assessment of pregnancy of traditional Chinese medicine (TCM) in China by analyzing risks of Japanese Kampo medicine on pregnancy and lactation in drug instructions, so as to provide reference for further development of the risk assessment of pregnancy and lactation of TCM in China. **METHODS:** According to the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) platform, 148 kinds of Japanese Kampo medicine related drug instructions were collected and sorted out, the related statements during pregnancy and lactation were analyzed, and the Japanese Kampo medicine and TCM components with drug risks were evaluated. Additionally, potential risks of pregnancy and lactation of Japanese Kampo medicine were evaluated with Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Volume 1, 2020 edition), Pharmacovigilance of Traditional Chinese Medicine, Theory on the Nature of Traditional Chinese Medicine.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年项目 (No. 72204170); 首都卫生发展专项 (No. 首发 2024-2-2115); 北京市属医院科研培育项目 (No. PZ2021028); 北京市医院管理中心临床医学专项经费资助 (No. ZYLX202119); 中国药学会医院药专业委员会医院药学科专项资助项目 (No. CPA-Z05-ZC-2022-002); 首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院“优青人才”计划专项经费资助 (No. YQRC201813); 中华医学会临床药学会分会 2023 年度临床药学会青年项目 (No. Z-2021-46-2101-2023)

* 主管药师。研究方向:药剂学、临床药学。E-mail: dbr@ccmu.edu.cn
通信作者 1: 主任医师。研究方向: 妇产科。E-mail: yinchh@ccmu.edu.cn
通信作者 2: 主任医师。研究方向: 临床药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

Based on Japanese Kampo components during pregnancy, the risk assessment of 505 Chinese patent medicines during pregnancy was carried out to analyze the effects on the pregnancy risk of Chinese patent medicines. RESULTS: Of the 148 kinds of Japanese Kampo medicines, there were 39 with risks on pregnancy. The risk components of TCM in pregnancy included *Radix rhei et rhizome*, *Cortex Moutan*, *Aconiti lateralis radix praeparata*, *Persicae semen*, *Achyranthis bidentatae radix*, *mirabilite and Carthami flos*, mainly due to their own toxicity and effects on abortion and premature delivery. Among the lactation-risk Kampo medicines, there were 18 medicines that were prone to cause diarrhea in newborns due to the presence of *Radix rhei et rhizome*. According to the evaluation of Chinese classics, there were 93 kinds of potential risks of Japanese Kampo medicines. Based on Japanese Kampo risk components, a total of 59 kinds of 505 TCM had potential risks during pregnancy, accounting for 17.1% of the 345 unlabeled contraindicated drugs during pregnancy. CONCLUSIONS: Risks of Japanese Kampo medicine on pregnancy and lactation are evaluated based on TCM components. The methods of risk statements on special populations of Kampo medicine can provide a reference for development of TCM in China.

KEYWORDS Japanese Kampo medicine; Traditional Chinese medicine; Chinese patent medicine; Pregnancy and lactation; Potential risk

日本汉方药物源于我国中药成方,在其国家逐渐发展后,形成具有自身特色的治疗理论及药物^[1]。但随着西医的推广,日本汉方药物一度式微,20世纪70年代日本药政与医疗保险都将日本汉方药物纳入医保管理编序,日本汉方药物再次迎来发展^[2]。研究结果显示,近80%的日本医师在临床中对患者应用过日本汉方药物^[3]。受1979年“海豹肢”事件的影响,妊娠期、哺乳期药物暴露越来越受到医疗机构及社会的关注^[4]。随着日本汉方药物的全球化战略及沟通的不断加深^[5],我国应用该类药物的患者已非个案。对于日本汉方药物妊娠期、哺乳期用药或意外暴露的情况如何进行药物风险评估,是目前临床工作中遇到的难题之一^[6-7]。同时,日本汉方药物随着自身的发展,其对于药物安全性的管理及特殊人群的关注亦在不断增强^[8]。日本汉方药物管理中,根据药物安全性分为医用日本汉方药物及一般日本汉方药物,对于妊娠期和哺乳期患者,主要基于中药组分特点对药物安全性进行评估^[9]。

本研究通过对日本医药品与医疗器械局(PMDA)平台^[10]的医用日本汉方药物信息进行收集并整理,纳入日本医用日本汉方药物的药品说明书,分析妊娠期和哺乳期风险表述,评估具有妊娠期和哺乳期风险的本汉方药物成药及中药组分;同时,结合我国《中华人民共和国药典:一部》(2020年版,以下简称《中国药典》)、《中药药物警戒》《中药药性论》及其他中药典籍,评估日本汉方药物中的妊娠期潜在风险药物,基于日本汉方药物中的风险成分对我国505种中成药进行风险评估,进一步对日本汉方药物临床应用及我国中成药、中药的妊娠期、哺乳期风险评估提供借鉴及参考。

1 资料与方法

1.1 资料收集及筛选

通过对PMDA平台中日本汉方药物的药品说明书进行检索^[10],筛选其中的医用日本汉方药物,通过双人核对,针对其中重复内容进行筛选,最终纳入医用日本汉方药物。

1.2 基于日本汉方药物药品说明书的妊娠期、哺乳期单药风险分析

对日本医用日本汉方药物的药品说明书中妊娠期、哺乳期阐述部分进行整理,分析其妊娠期、哺乳期的风险表述,同时整理及评估单味中药的风险表述。结合《中国药典》《中药

药物警戒》《中药药性论》及其他中药学典籍,对于存在妊娠期、哺乳期风险的中药组分进行再评价^[11]。

1.3 基于日本汉方药物药品说明书的妊娠期、哺乳期成药风险分析

对日本汉方药物的药品说明书表述进行分析,对存在妊娠期、哺乳期风险的药物进行整理及评价。结合日本汉方药物类别及所含风险成分,对日本汉方药物的妊娠期、哺乳期风险进行评估。

1.4 日本汉方药物妊娠期潜在风险分析

结合《中国药典》《中药药物警戒》《中药药性论》及其他中药学典籍中对中药组分风险的表述,对日本汉方药物中的中药组成成分进行风险再评价,评估日本汉方药物的妊娠期潜在风险^[11]。

1.5 根据日本汉方药物风险组分对我国505种中成药的妊娠期潜在风险分析

依据日本汉方药物中风险组分,对我国505种中成药进行风险分析,针对中成药药品说明书中慎用/权衡利弊、在医师或药师指导下使用以及无/尚不明确/无明确表述的三类药物相关分析进行评估。

2 结果

2.1 纳入日本汉方药物药品说明书情况

通过对日本PDMA平台进行检索,共获取1154条药物信息,通过双人核对后得到152种日本医用汉方药物,其中包括药物提取物颗粒剂、丸剂、散剂和膏剂。对其成分再次进行核对,最终纳入148种日本汉方药物成药品种。

2.2 日本汉方药物中单药成分的妊娠期、哺乳期风险

148种日本汉方药物成药品种中,具有妊娠期风险的成分共7种,分别为大黄、牡丹皮、附子、桃仁、牛膝、芒硝和红花。日本汉方药物表述中,除附子因其自身毒性而被表述为妊娠期禁用外,其余6种药物主要是由于对子宫收缩的作用,可能存在对流产、早产的影响。与我国《中国药典》《中药药物警戒》和《中药药性论》进行对比,其中《中国药典》中除未记载大黄外,其余7种药物均为慎用;《中药药物警戒》中除未纳入牡丹皮外,其余药物由于自身有小毒或药性猛烈,均为忌用;《中药药性论》中对于上述7种药物均归于忌用范畴,见表1。具有

哺乳期禁用的药物主要由于含有大黄,日本汉方药物表述认为 其中蒽醌类化合物能够进入乳汁,从而引起新生儿腹泻。

表 1 日本汉方药物成药中具有妊娠期和哺乳期风险的中药组分

| 日本汉方药 物中药组分 | 中药组分英文(拉丁文) | 日文 | 妊娠期风险表述 | 哺乳期风险表述 | 《中国 药典》 | 《中药药 物警戒》 | 《中药药 性论》 |
|----------------|--|-------|--|-------------------------------------|------------|--------------|-------------|
| 大黄 | Rhubarb (RHEI RHIZOMA) | ダイオウ | 由于本药剂中所含大黄的子宫收缩作用及 骨盆内脏器的充血作用,有流、早产的危险性 | 本药剂中所含大黄中的蒽醌衍生物转 移到母乳中,有时会引起婴儿腹泻 | 慎用 | 忌用 | 忌用 |
| 牡丹皮 | Moutan Bark (MOUTAN CORTEX) | ボタンピ | 由于本剂中含有牡丹皮,有流产、早产的危险性 | — | 慎用 | N/A | 忌用 |
| 附子 | Processed Aconite Root (ACONITI RADIX PROCESSA) | ブシ | 本剂中含有附子,其不良反应容易出现 | — | 慎用 | 忌用 | 忌用 |
| 桃仁 | Peach Kernel (PERSICAE SEMEN) | トウニン | 由于本剂中含有桃仁,有流产、早产的危险性 | — | 慎用 | 忌用 | 忌用 |
| 牛膝 | Achyranthes Root (ACHYRANTHIS RADIX) | ゴシツ | 由于本剂中含有牛膝,有流产、早产的危险性 | — | 慎用 | 忌用 | 忌用 |
| 芒硝 | Anhydrous Sodium Sulfate (SAL MIRABILIS ANHYDRICUS) | ポウショウ | 由于本剂中含有的无水芒硝 (子宫收缩作用),有流产、早产的危险性 | — | 慎用 | 忌用 | 忌用 |
| 红花 | Safflower (CARTHAMI FLOS) | コウカ | 由于本剂中含有红花,有流产、早产的危险性 | — | 慎用 | 忌用 | 忌用 |

注:“—”表示无相关信息。

2.3 日本汉方药物说明书妊娠期哺乳期风险分析

148 种日本汉方药物中,共 39 种药物的药品说明书中明确表述存在妊娠期风险,其中主要由于存在 1~4 种妊娠期风

险组分,对于毒性及早产、流产的影响,推荐妊娠期禁用,见表 2。共 18 种含大黄的药物存在哺乳期用药风险,推荐患者哺乳期禁用。

表 2 日本汉方药物妊娠期风险的成药及风险中药组分构成

| 序号 | 英文名称 | 中文 | 大黄 | 牡丹皮 | 附子 | 桃仁 | 牛膝 | 芒硝 | 红花 |
|----|----------------------------|-------------|----|-----|----|----|----|----|----|
| 1 | Inchinkoto | 茵陈蒿汤 | √ | | | | | | |
| 2 | Unkeito | 温经汤 | | √ | | | | | |
| 3 | Otsujito | 乙字汤 | √ | | | | | | |
| 4 | Kakkonkajutsubuto | 葛根加术附汤 | | | √ | | | | |
| 5 | Kamishoyosan | 加味逍遥散 | | √ | | | | | |
| 6 | Kyukichoketsuin | 芎归调血饮 | | √ | | | | | |
| 7 | Kumibinroto | 九味槟榔汤 | √ | | | | | | |
| 8 | Keishikashakuyakudaioto | 桂枝加芍药大黄颗粒 | √ | | | | | | |
| 9 | Keishikajutsubuto | 桂枝加术附汤 | | | √ | | | | |
| 10 | Keishikaryojutsubuto | 桂枝加苓术附汤 | | | √ | | | | |
| 11 | Keishibukuryogan | 桂枝茯苓丸 | | √ | | √ | | | |
| 12 | Keishibukuryogankayokuinin | 桂枝茯苓丸加薏苡仁颗粒 | | √ | | √ | | | |
| 13 | Keishakuchimoto | 桂芍知母汤 | | | √ | | | | |
| 14 | Goshajinkigan | 牛车肾气丸 | | √ | √ | | √ | | |
| 15 | Saikokaryukotsuboreito | 柴胡加龙骨牡蛎汤 | √ | | | | | | |
| 16 | San' Oshashinto | 三黄泻心汤 | √ | | | | | | |
| 17 | Shakuyakukanzobushito | 芍药甘草附子汤 | | | √ | | | | |
| 18 | Shimbuto | 真武汤 | | | √ | | | | |
| 19 | Junchoto | 润肠汤 | √ | | | √ | | | |
| 20 | Sokeikakketsuto | 疏经活血汤 | | | | √ | √ | | |
| 21 | Daiokanzoto | 大黄甘草汤 | √ | | | | | | |
| 22 | Daiobotampito | 大黄牡丹皮汤 | √ | √ | | √ | | √ | |
| 23 | Daisaikoto | 大柴胡汤 | √ | | | | | | |
| 24 | Daijokito | 大承气汤 | √ | | | | | √ | |
| 25 | Daibofuto | 大防风汤 | | | √ | | √ | | |
| 26 | Chojokito | 调胃承气汤 | √ | | | | | √ | |
| 27 | Choyoto | 肠痈汤 | | √ | | √ | | | |
| 28 | Jidabokuippo | 治打扑一方 | √ | | | | | | |
| 29 | Jizusoippo | 治头疮一方 | √ | | | | | | √ |
| 30 | Tsudosan | 通导散 | √ | | | | | √ | √ |
| 31 | Tokakujokito | 桃核承气汤 | √ | | | √ | | √ | |
| 32 | Tokishakuyakusankabushi | 当归芍药散加附子 | | | √ | | | | |
| 33 | Hachimigan | 八味丸 | | √ | √ | | | | |
| 34 | Hachimijiojan | 八味地黄丸 | | √ | √ | | | | |
| 35 | Bushirichuto | 附子理中汤 | | | √ | | | | |
| 36 | Bofutsushosan | 防风通圣散 | √ | | | | | √ | |
| 37 | Maobushisaishinto | 麻黄附子细辛汤 | | | √ | | | | |
| 38 | Mashiningan | 麻子仁丸 | √ | | | | | | |
| 39 | Rokumigan | 六味丸 | | √ | | | | | |

2.4 日本汉方药物妊娠期潜在风险分析

针对未标注妊娠期风险的 110 种日本汉方药物进行再次分析,其中女神散、加味归脾汤中尽管分别存在大黄和牡丹皮,但并未进行风险标注,可能存在妊娠期流产早产风险。使用《中国药典》《中药药物警戒》和《中药药性论》再次评估。日

本汉方药物成药中,存在《中国药典》中的中药风险成分及成方均为 1 种,为含有蝉蜕的消风散制剂;存在《中药药物警戒》中忌用的中药组分 11 种,包括干姜、枳实、细辛、滑石、车前子、天花粉、枳壳、苦参、吴茱萸、辛夷和大黄,共 21 种日本汉方药物成药存在潜在风险;存在《中药药性论》中忌用的中药组分

30 种,共 93 种日本汉方药物存在潜在风险,见图 1。

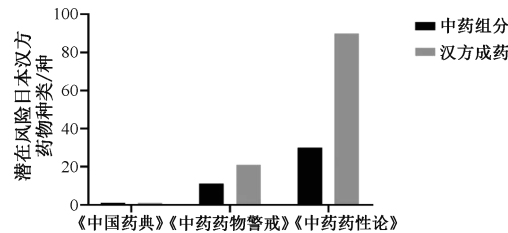
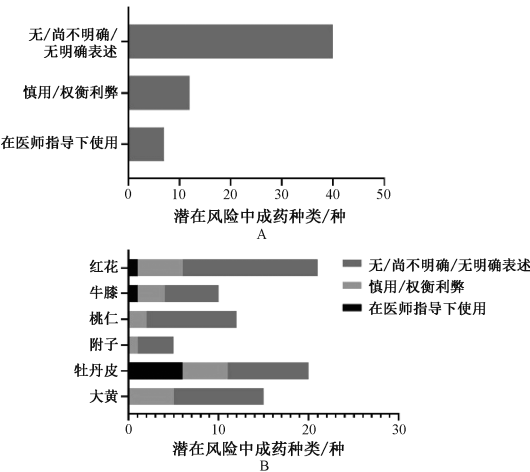


图 1 日本汉方药物成药的妊娠期潜在风险分析

2.5 根据日本汉方药物风险组分对我国中成药潜在风险的评估

基于日本汉方药物中所表述的 7 种妊娠期风险药物,对我国 505 种中成药中未标注禁忌的药物再次进行分析,包括慎用/权衡利弊,在医师或药师指导下使用以及无/尚不明确/无明确表述等三类药物共 59 种,占未标注妊娠期禁忌 345 种中成药的 17.1%。其中涉及在医师或药师指导下使用 7 种,慎用/权衡利弊 21 种,无/尚不明确/无明确表述 40 种,见图 2(A)。在医师或药师指导下使用的中成药中,含牡丹皮的药物最多,共 6 种;慎用/权衡利弊的中成药含有大黄、牡丹皮和红花,各 5 种;无/尚不明确/无明确表述的药物含有红花最多,共 15 种,见图 2(B)。



A. 所涉及的潜在风险分类情况;B. 不同分类药物中所包含日本汉方药物妊娠风险药物成分分布。

图 2 基于日本汉方药物妊娠期风险中药组分对我国中成药风险再次评估

3 讨论

3.1 日本汉方药物的应用情况及用药风险

日本汉方药物在日本具有较为广泛的应用,1976 年生产总金额为 95.58 亿日元,2015 年增至 1 670.54 亿日元(约合 97.89 亿人民币)^[12]。同时,中药、中成药在西方亦有较广泛的应用,英国伦敦市内共 54 家药店销售中药和中成药,妇产科用药约占 15.4%^[13]。

但由于 20 世纪 90 年代的“小柴胡事件”,1994 年首次报道了应用小柴胡汤与干扰素合用的患者出现间质性肺炎的不良反应,至 1999 年共有 188 例患者因小柴胡汤而导致间质性肺炎,最终 22 例患者死亡,2000 年日本厚生省全面禁止了肝病患者使用小柴胡汤^[14]。自此,日本汉方药物企业对于药物

安全性的管理更为严格,日本汉方药物生药制剂协会对 148 种医用日本汉方药物的药品说明书再次进行修订^[15]。

医用日本汉方药物中具有代表性的不良反应包括药物过敏,如黄芩可能引起的药疹、间质性肺炎、药物性肝损伤和过敏性膀胱炎等;药物过量应用而引起的不良反应,如甘草对于假性醛固酮增多症、麻黄对于拟交感神经兴奋症状、附子导致的乌头碱中毒及大黄导致的腹泻等;以及长期应用栀子而导致的肠系膜动脉硬化症^[16]。

日本汉方药物中,尽管基于中药组分对妊娠期药物风险进行了评估,但其女神散和加味归脾汤中仍存在具有妊娠期风险的大黄及牡丹皮。同时基于我国典籍,含有蝉蜕的消风散颗粒在临床应用中仍需加以关注。

3.2 日本汉方药物风险评估对于我国中药及中成药妊娠期应用的借鉴

我国《妇人大全良方》《金匱要略》中有针对妊娠期及育龄期妇女相关胎动不安、肾虚泄泻、宫冷不孕等治疗的方剂记载^[17-18]。2015 年,张冰^[19]针对我国中药毒性及药性建立了类似 ABCDX 字母风险分类的初步妊娠期风险分类,所主编的《中药药物警戒》一书中针对 716 种中药组分的妊娠期风险进行评估^[20]。

金锐等^[21]针对中成药处方点评原则及方法,建立了妊娠风险五类分类,包括禁用药物、忌用药物、慎用药物、药食两用药物和“灰色地带”药物,致畸、致死胎类药物禁用,存在流产、引产作用的药物归于忌用,以此标准,则日本汉方药物中的妊娠风险中药组分则应归于忌用一类。同时,也有相关研究根据药物自身的中药学特性对禁忌药物再次评估,对于四气五味归类中的辛温、苦寒类药物,温肝、苦肝类药物,需在临床应用中加以监测^[22]。

日本汉方药物的表述中,结合了目前中药化学相关成分药理作用的表述,对中药组分的药物风险进行评估,如大黄中蒽醌类衍生物对于子宫收缩及新生儿腹泻的影响。同时,结合现代药理对药品说明书内容进行补充,如甘草中甘草酸对于皮质醇的影响而导致低钾血症、高血压的假性醛固酮增多症等不良反应均在药品说明书中进行评估^[16]。

本课题组曾对 505 种中成药的妊娠期风险分类及我国妊娠期风险相关的药典典籍进行评估,我国典籍基于中药组分对成药妊娠期风险评估具有相对优势,但中成药的药品说明书中仍存在大量尚不明确的相关表述^[11]。日本汉方药物成药中对于妊娠期、哺乳期风险的药物组分及相关分类,或可对我国中成药妊娠期、哺乳期风险评估形成有效补充。

3.3 研究不足及展望

日本汉方药物尽管针对妊娠期和哺乳期的风险表述具有自身的特点,但依旧是建立在以中药组分风险为基础的定性评估层面,药物剂量对风险的影响仍为缺失。同时,中药组分对于方剂中君臣佐使不同作用的意义,以及风险评估亦需进一步探讨。尽管日本汉方药物在药品说明书中存在相互作用的表述条目,但由于中药组分相互作用,而对妊娠期风险的影响亦需进一步分析。

对于今后中成药妊娠期、哺乳期风险相关的研究中,通过结合真实世界研究数据及妊娠期用药登记的相关研究,能够有

效对日本汉方药物及中药、中成药等药物的妊娠期、哺乳期风险进行评估及补充^[23]。同时,结合机器学习等人工智能手段,对于中成药的妊娠期、哺乳期用药将会更为个性化^[24]。

综上所述,日本汉方药物中具有妊娠期、哺乳期风险的物种种类较多,临床应用中需根据患者情况进行调整,其针对妊娠期、哺乳期特殊人群的风险表述及中药组分,对我国开展中成药妊娠期、哺乳期风险评估体系建设具有一定的补充及促进作用。

参考文献

[1] 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考[J]. 中草药, 2018, 49(9): 1985-1989.

[2] KATAYAMA K, YOSHINO T, MUNAKATA K, et al. Prescription of Kampo drugs in the Japanese health care insurance program[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 576973.

[3] TENG L D, ZU Q, LI G Z, et al. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 3. China and Japan[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(9): 1225-1233.

[4] 杜博冉, 冯欣, 史湘君. 美国 FDA 新孕妇用药规则的实行及影响[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(12): 1049-1054.

[5] 杨明, 杨逢柱. 日本汉方药国际化路径研究及对我国中药行业发展的启示[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3174-3178.

[6] SUZUKI S, OBARA T, ISHIKAWA T, et al. Prescription of Kampo formulations for pre-natal and post-partum women in Japan: data from an administrative health database[J]. Front Nutr, 2021, 8: 762895.

[7] ILLAMOLA S M, AMAEZE O U, KREPKOVA L V, et al. Use of herbal medicine by pregnant women: what physicians need to know[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1483.

[8] 薛斐然, 刘炳林, 周贝. 日本汉方制剂说明书与我国中成药说明书对比浅析[J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 877-879.

[9] 赵静, 蒋蓉, 邵蓉. 日本汉方制剂分类管理对中国中成药管理的启示[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1640-1645.

[10] 房良, 王海银, 程文迪, 等. 日本卫生技术评估机制建设研究与启示[J]. 卫生软科学, 2019, 33(5): 9-13, 16.

[11] 杜博冉, 史湘君, 冯欣, 等. 中成药说明书妊娠期风险分类调查及中药成分风险分析[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(12): 991-995.

[12] 丁腾, 李耿, 张红, 等. 日本汉方药产业发展现状分析及思考[J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 785-790.

[13] TENG L D, SHAW D, BARNES J. Characteristics and practices of Traditional Chinese Medicine retail shops in London, UK: a cross-sectional study using an observational approach [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 318-29.

[14] 张洋, 石志超, 石鉴泉, 等. 从小柴胡汤事件浅析“古方今病, 不相能也”[J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1172-1175.

[15] 刘辰, 高慧, 闫国跃, 等. 日本汉方药与我国中成药用药指导比较分析[J]. 中草药, 2018, 49(17): 4178-4183.

[16] SHIMADA Y. Adverse effects of Kampo medicines [J]. Intern Med, 2022, 61(1): 29-35.

[17] 露红, 张丽萍. 《妇人大全良方》论治妊娠疾病规律初探[J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(1): 4-7.

[18] 高涛. 《金匱要略》“妊娠病篇”沿革与现代应用价值探讨[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.

[19] 张冰. 中药药物警戒[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 205-206.

[20] 王宇光, 金锐, 孔祥文, 张冰. 中药妊娠期用药的安全性等级研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 150-153.

[21] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(六): 妊娠期人群用药遴选[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(17): 1529-1534, 1615.

[22] 李越. 妊娠禁忌中药的文献研究[D]. 江苏: 南京中医药大学, 2017.

[23] 杜博冉, 李轶凡. 中国妊娠用药登记专家共识[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(20): 1621-1630.

[24] 王然, 冯欣, 杜博冉. 围孕期妊娠用药暴露风险评价与药学实践进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(7): 836-840.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-03-27)

(上接第 777 页)

[14] GARASSINO M C, MARTELLI O, BROGGINI M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 981-988.

[15] RUSSO A, FRANCHINA T, RICCIARDI G, et al. Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon *EGFR* mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1431.

[16] POPAT S, HSIA T C, HUNG J Y, et al. Tyrosine kinase inhibitor activity in patients with NSCLC harboring uncommon *EGFR* mutations: a retrospective international cohort study (UpSwinG) [J]. Oncologist, 2022, 27(4): 255-265.

[17] CHANG L C, LIM C K, CHANG L Y, et al. Non-small cell lung cancer harbouring non-resistant uncommon *EGFR* mutations: mutation patterns, effectiveness of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and prognostic factors[J]. Eur J Cancer, 2019, 119: 77-86.

[18] CHO J H, LIM S H, AN H J, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon *EGFR* mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(5): 488-495.

[19] YANG J C H, SEQUIST L V, GEATER S L, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-lung 2, LUX-lung 3, and LUX-lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830-838.

[20] MASSARELLI E, JOHNSON F M, ERICKSON H S, et al. Uncommon epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer and their mechanisms of *EGFR* tyrosine kinase inhibitors sensitivity and resistance[J]. Lung Cancer, 2013, 80(3): 235-241.

[21] NISHIHARA S, YAMAOKA T, ISHIKAWA F, et al. Mechanisms of *EGFR*-TKI-induced apoptosis and strategies targeting apoptosis in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer[J]. Genes (Basel), 2022, 13(12): 2183.

(收稿日期:2024-01-25 修回日期:2024-05-07)