

# 基于 FAERS 数据库的吡仑帕奈致药品不良事件信号挖掘与分析<sup>△</sup>

陈世祺\*, 陶婧#, 杭永付, 谢诚, 朱建国, 缪丽燕(苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006)

中图分类号 R971+.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0108-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.022



**摘要** 目的:基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库,挖掘、评价新型抗癫痫药吡仑帕奈相关药品不良事件(ADE)风险,以期为临床安全用药提供参考。方法:采用比值失衡法,对 FAERS 数据库 2013 年第 1 季度至 2022 年第 1 季度共 37 个季度的数据进行信号挖掘,对符合风险信号检测标准的吡仑帕奈 ADE 报告进行提取分析,并与药品说明书对比,挖掘新的 ADE 并分析其规律。结果:共提取吡仑帕奈相关 ADE 报告 17 112 份,药品说明书中未标注的报告频次较多、信号较强的 ADE 主要分布于神经系统疾病、多重耐药性、先天性疾病、抗凝血药药效降低和代谢及营养类疾病。结论:临床使用吡仑帕奈时,应多关注神经系统不良反应,对特殊患者群体需评估患者状态,并探索最佳药物剂量,通过个体化治疗保障患者用药安全。  
**关键词** 吡仑帕奈;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;数据挖掘;个体化治疗

**Data Mining of Perampanel-Associated New Adverse Drug Events Based on FAERS Database<sup>△</sup>**  
CHEN Shiqi, TAO Jing, HANG Yongfu, XIE Cheng, ZHU Jianguo, MIAO Liyan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore and evaluate the risk of adverse drug events (ADE) induced by new antiepileptic drug pirampanide based on Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide reference for clinical safe drug use. **METHODS:** Data of 37 quarters (from the first quarter of 2013 to the first quarter of 2022) in the FAERS database were mined by the ratio imbalance method. ADE reports of pirampanide that met the risk signal detection criteria were extracted and analyzed, and compared with the drug instructions to discover new ADE and analyze its rules. **RESULTS:** A total of 17 112 reports of perampanel-associated ADE were extracted. ADE with high reporting frequency and strong signal, which were not marked in the drug instructions, were mainly distributed in nervous system diseases, multiple drug resistance, congenital diseases, decreased anticoagulant effect and metabolic and nutritional diseases. **CONCLUSIONS:** More attention should be paid to the adverse drug reactions of nervous system when using pirampanide in clinical practice. For special patients, the status should be evaluated, and the optimal drug dose should be explored to ensure the medication safety of patients through individualized treatment.

**KEYWORDS** Perampanel; Adverse drug events; FDA Adverse Event Reporting System; Data mining; Individualized therapy

吡仑帕奈是一种高选择性、非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂,可通过靶向抑制突触后膜 AMPA 受体的谷氨酸活性,减少与癫痫发作相关的神经元的过度兴奋<sup>[1]</sup>。吡仑帕奈于 2012 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,现已用于 4 岁及以上患者的癫痫部分性发作(伴或不伴继发性全面性癫痫发作)的单药及联合治疗。2020 年 1 月吡仑帕奈在我国获批上市,适应证为成人和 12 岁及以上儿童癫痫部分性发作患者(伴有或不伴有继

发全面性发作)的联合治疗<sup>[2]</sup>。吡仑帕奈在我国的使用时间较短,其安全性也受到了广泛关注。与传统抗癫痫药相比,吡仑帕奈具有治疗窗较大、对认知功能影响小、不引起 QT 间期延长等优势<sup>[3-4]</sup>。目前报道的吡仑帕奈相关药品不良事件 (ADE) 主要包括头晕、嗜睡、易激惹、攻击行为、自杀倾向和过敏反应等<sup>[5-6]</sup>。为全方位了解吡仑帕奈的 ADE 分布情况,本研究通过提取和分析美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 相关数据<sup>[7]</sup>,对吡仑帕奈在真实世界中的 ADE 数据进行筛选和挖掘,以期为该药的临床安全使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据提取和筛选

OpenVigil 2.1 是德国基尔大学 Böhm 等学者开发的药物警

△ 基金项目:国家自然科学基金青年项目 (No. 81703512)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: qj\_870417@126.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: taoyhan@

163.com

戒工具<sup>[8]</sup>。本研究通过 OpenVigil 2.1 数据平台来查询 FAERS 数据库,通过检索药品名称“perampanel”和商品名“Fycompa”筛选出吡仑帕奈的相关 ADE,结合该药上市时间,统计分析 2013 年第 1 季度至 2022 年第 1 季度共 37 个季度的数据。

## 1.2 信号检测方法

在临床上,患者经常存在联合用药的情况,在利用 FAERS 数据库探讨“药品-不良事件”关联时,容易产生假阳性信号。目前,国际上多采用比值失衡法挖掘药物 ADE 信号,具有灵敏度高、可消除大量偏倚等优点<sup>[9-10]</sup>。本研究通过比值失衡法中的比例报告比值法 (PRR) 和报告比值比法 (ROR) 进行信号挖掘,信号数值越大表示信号越强,说明吡仑帕奈与目标 ADE 的统计学关联越强。其算法基于四格表,见表 1—2;其中,  $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  分别代表目标药品和其他药品的目标不良事件和其他不良事件报告数量。

表 1 比值失衡法四格表

项目	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	合计
目标药品	$a$	$b$	$a+b$
其他药品	$c$	$d$	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表 2 计算公式及信号检测阈值标准

检测方法	计算公式
ROR 法	$ROR = (a/c)/(b/d)$
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$
PRR 法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$
	$\chi^2 = \frac{\left( \left  ad - bc \right  - \frac{n}{2} \right)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$

注: ROR 法信号生成条件, ROR 95% CI 下限 >1,  $a \geq 3$ ; PRR 法信号生成条件,  $PRR > 2$ ,  $a \geq 3$ ,  $\chi^2 \geq 4$

Note: ROR signal generation conditions, ROR 95% CI lower limit >1,  $a \geq 3$ ; PRR signal generation conditions,  $PRR > 2$ ,  $a \geq 3$ ,  $\chi^2 \geq 4$

## 1.3 ADE 信号分类法

根据《国际医学用语词典》(MedDRA) 25.0 版中的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对 ADE 的分布情况进行分类和描述,将 ADE 记录在 27 个 SOC 分类上进行统计。为减少适应证偏倚 (即将处方药物的适应证报告为 ADE) 的影响,本研究将与癫痫相关的 PT 从分析中剔除。

## 1.4 结局指标

对符合风险信号检测标准的吡仑帕奈 ADE 报告进行提取分析,并与药品说明书对比,挖掘新的 ADE 并分析其规律。

## 2 结果

### 2.1 吡仑帕奈相关 ADE 报告的基本情况

本研究数据来源为 FAERS 数据库,通过公开的 OpenVigil 2.1 数据平台提取数据,该平台只加载具有完整病例信息的报告,故仅有约 67.5% 的病例报告被纳入并进行后续清洗<sup>[11]</sup>。由于剔除了信息不完整的报告,因此数据的质量可能更加可靠。通过检索和筛选后共提取吡仑帕奈相关 ADE 报告 2 386 份,除去未知性别的患者 425 例,剩余报告中女性患者

略多于男性患者;除去年龄未知的患者 889 例,剩余报告中患者年龄主要分布在 >18~<60 岁;在报告角色代码中,吡仑帕奈主要被列为首要怀疑药品,见表 3。

表 3 吡仑帕奈相关 ADE 报告的基本情况

参数	数值
ADE 报告/例	2 386
性别/例 (%)	
男性	904 (37.89)
女性	1 057 (44.30)
未报告	425 (17.81)
年龄/[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]/岁	32 (18, 51)
年龄/例 (%)	
≤18 岁	371 (15.55)
>18~<60 岁	861 (36.09)
≥60 岁	265 (11.11)
未报告	889 (37.26)
角色代码	
首要怀疑药品	2 307 (96.69)
次要怀疑药品	69 (2.89)
并用药品	3 (0.13)
相互作用	5 (0.21)
未知	2 (0.08)

## 2.2 ADE 信号挖掘结果

本研究通过数据挖掘获得吡仑帕奈相关 ADE 933 个,以散点图和列表的形式分别进行结果展示。图 1 展示了吡仑帕奈的 ADE 信号挖掘整体结果,其中横坐标为  $\log_2 PRR$ ,纵坐标为  $\log_2(\chi^2)$ ,图中圆点表示挖掘出的所有 ADE 信号,添加的纵轴为  $\log_2 PRR = 1$ ,横轴为  $\log_2(\chi^2) = 2$ ,右上象限表示与吡仑帕奈有关的阳性信号。

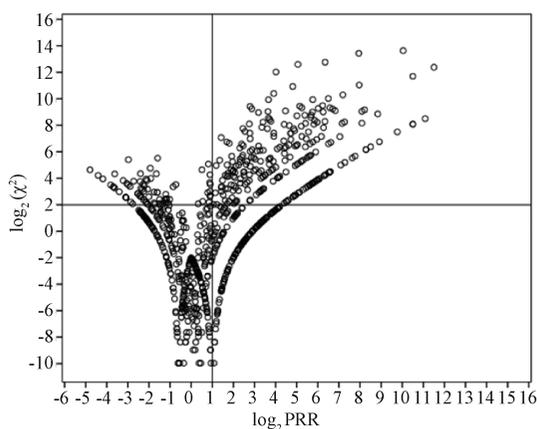


图 1 吡仑帕奈的 ADE 信号挖掘结果

Fig 1 ADE signal mining results of pirampanone

将 933 个吡仑帕奈相关 ADE 报告按报告数 ( $a$ ) 的前 20 位进行 PT 信号排序,发现吡仑帕奈常见 ADE 为药物无效 (253 例)、攻击性 (250 例)、嗜睡 (176 例) 等,见表 4。按照  $\chi^2 > 4$ ,  $PRR > 2$  以及 ROR 的 95% CI 下限 >1 的筛选条件来挖掘吡仑帕奈的 ADE 信号,并与药品说明书内容进行比对。吡仑帕奈的药品说明书中列出的不良反应有自杀想法、各类神经系统疾病 (头晕、嗜睡)、可能降低激素避孕药的有效性、跌倒、攻击性、愤怒、易激惹、情绪改变、暴力、滥用可能性、肝毒性、

严重皮肤不良反应(药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状、史蒂文斯-约翰逊综合征)以及受细胞色素 CYP3A 酶诱导性药物影响等。本研究数据挖掘获得报告频次排序居前 20

位的 ADE 基本集中在精神和神经系统症状、药物相互作用等方面,与药品说明书基本一致,证实了本研究信号挖掘的可靠性。

**表 4 吡仑帕奈 ADE 报告中频数排序居前 20 位的 PT**  
**Tab 4 Top 20 PT in perampanel-associated ADE report ranked by frequency**

序号	PT	ADE 报告/例	占有 ADE 报告的比例/%	PRR( $\chi^2$ )	ROR(95%CI)	是否信号	药品说明书中是否提及
1	药物无效	253	10.60	1.61 (58.76)	1.68 (1.47~1.92)	否	是
2	攻击性	250	10.48	34.78 (7 405.23)	38.35 (33.44~43.98)	是	是
3	嗜睡	176	7.38	7.30 (870.35)	7.75 (6.60~9.10)	是	是
4	头晕	146	6.12	2.57 (130.32)	2.66 (2.24~3.17)	是	是
5	超药品说明书使用	138	5.78	1.78 (41.07)	1.82 (1.51~2.18)	否	是
6	药物相互作用	127	5.32	7.03 (613.08)	7.35 (6.11~8.84)	是	是
7	易激惹	119	4.99	14.32 (1 324.85)	14.96 (12.33~18.14)	是	是
8	疲劳	115	4.82	1.40 (11.64)	1.42 (1.16~1.73)	否	是
9	实施自杀行为	117	4.90	12.32 (1 018.37)	12.80 (10.47~15.66)	是	是
10	病情恶化	94	3.94	3.40 (144.65)	3.49 (2.81~4.33)	是	否
11	故意过量用药	93	3.90	8.71 (497.99)	8.96 (7.10~11.29)	是	是
12	多重耐药性	82	3.44	291.67 (18 938.41)	300.57 (235.46~383.67)	是	否
13	产品用于未经批准的适应证	78	3.27	3.37 (111.83)	3.44 (2.70~4.38)	是	是
14	自杀想法	75	3.14	5.32 (220.93)	5.44 (4.24~6.97)	是	是
15	跌倒	79	3.31	2.00 (30.25)	2.02 (1.57~2.60)	是	是
16	激越	73	3.06	6.60 (285.11)	6.75 (5.23~8.71)	是	是
17	步态障碍	65	2.72	2.89 (69.27)	2.94 (2.26~3.82)	是	是
18	平衡疾病	61	2.56	6.15 (232.65)	6.27 (4.80~8.20)	是	是
19	头痛	59	2.47	0.81 (2.19)	0.81 (0.62~1.06)	否	否
20	愤怒	58	2.43	11.79 (511.94)	12.03 (9.16~15.80)	是	是

结合 ROR 和  $\chi^2$  的大小,对挖掘出的 ADE 信号进行信号强度排序,将信号强度排序居前 20 位的 PT 信号 ( $a>3$ ) 进行 SOC 分类排序,发现主要集中在神经系统疾病、药物相互作用、

生殖毒性、代谢及营养类疾病等方面,见表 5。值得注意的是,本研究挖掘出了新的 ADE,如高血氨脑病、凝视麻痹、眨眼过度、铁代谢疾病和直立性震颤等。

**表 5 吡仑帕奈 ADE 报告中主要累及系统的信号强度**  
**Tab 5 Signal strength of system mainly involved in perampanel-associated ADE report**

序号	PT	SOC	ADE 报告/例	PRR( $\chi^2$ )	ROR(95%CI)	说明书中是否提及
1	Opitz 三角头综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	12 360.88 (6 436.08)	12 376.41 (1 286.88~119 028.26)	否
2	运动器官综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	1 831.24 (3 877.47)	1 834.31 (564.49~5 960.56)	否
3	直立性震颤	各类神经系统疾病	8	1 765.84 (6 223.98)	1 770.28 (679.71~4 610.62)	否
4	药物清除增加	各类检查	16	983.95 (11 901.41)	990.58 (573.31~1 711.54)	是
5	多重耐药性	全身性疾病及给药部位各种反应	82	291.67 (18 938.41)	300.57 (235.46~383.67)	否
6	铁代谢疾病	代谢及营养类疾病	3	268.72 (520.82)	269.05 (83.62~865.68)	否
7	抗凝血药药效降低	各类检查	4	224.74 (439.23)	225.02 (70.35~719.79)	是
8	发作后瘫痪	各类神经系统疾病	9	213.12 (1 011.17)	213.65 (93.95~485.87)	否
9	抗惊厥药药效增强	各类检查	21	187.79 (2 844.88)	189.13 (116.13~308.02)	是
10	线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)综合征	各类神经系统疾病	3	176.58 (347.96)	176.81 (55.63~561.91)	否
11	先天性白内障	眼器官疾病	3	138.89 (275.07)	139.06 (43.98~439.71)	否
12	跌倒发作	各类神经系统疾病	9	111.74 (750.37)	112.11 (55.48~226.54)	是
13	高同型半胱氨酸血症	代谢及营养类疾病	4	111.36 (221.03)	111.50 (35.39~351.25)	否
14	眨眼过度	眼器官疾病	24	107.58 (1 955.61)	108.48 (69.46~169.41)	否
15	先天性膈疝	各种先天性家族性遗传性疾病	6	103.44 (498.05)	103.70 (46.08~233.37)	否
16	凝视麻痹	各类神经系统疾病	22	92.71 (1 508.66)	93.40 (58.44~149.28)	否
17	药物耐受性降低	全身性疾病及给药部位各种反应	13	80.67 (926.64)	81.10 (46.78~140.63)	否
18	肠扩张	胃肠系统疾病	8	69.39 (465.22)	69.62 (34.58~140.20)	否
19	高血氨性脑病	各类神经系统疾病	16	66.92 (830.91)	67.31 (39.63~114.31)	否
20	神经系统变性疾病	各类神经系统疾病	4	67.00 (195.06)	67.11 (24.97~180.38)	否

### 3 讨论

吡仑帕奈是目前国内外广泛使用的第 3 代抗癫痫药,本研究利用比值失衡法对吡仑帕奈的 ADE 进行分析,FAERS 数据库中新的 ADE 主要为神经系统疾病、生殖毒性、多重耐药性及抗凝血药药效降低、代谢及营养类疾病,由于发生率较低以及伦理问题等,一般均无法在上市前获得临床试验证据。而基于真实世界不良反应数据库挖掘新的 ADE 及其与日剂量的相关

性,可以更好地完善对于新药安全性的认知。

#### 3.1 神经系统不良反应

吡仑帕奈的神经系统新的 ADE 主要包括头痛、直立性震颤、发作后瘫痪、MELAS 综合征、凝视麻痹、高血氨脑病以及神经系统变性疾病等。涉及 MELAS 综合征的报告中均未有剂量上报,跌倒发作的日剂量最高为 6 mg,其他不良反应的日剂量为 2 或 4 mg。跌倒发作及发作后瘫痪均有 2 例为单药治疗,治

疗剂量不详,其余病例均合并使用其他抗癫痫药。可见,运动障碍相关 ADE 在低剂量用药时即有可能发生。

吡仑帕奈导致的神经系统不良反应发生率随血药浓度的升高而升高,而过快地增加药物日剂量和过高的血药浓度可能导致更严重的 ADE 和更高的 ADE 发生率<sup>[3-4]</sup>。一项纳入儿童、青年和成人癫痫患者的巢式病例对照研究结果显示,吡仑帕奈血药浓度>600 ng/mL 患者的 ADE 发生率是血药浓度<200 ng/mL 患者的 5.1 倍<sup>[12]</sup>。目前推荐一般起始剂量≤6 mg,日剂量每 2 周(或更久)增加 2 mg<sup>[3-4]</sup>。但在联合应用具有肝酶诱导作用的抗癫痫药、癫痫持续状态、脑肿瘤相关癫痫或其他紧急情况下,剂量需根据实际情况进行调整<sup>[4]</sup>。

### 3.2 生殖毒性

信号挖掘发现的生殖毒性方面的 ADE 主要包括 Opitz 三角头综合征、先天性白内障、先天性膈疝等先天性疾病。进一步分析了各病例的联合用药及使用剂量,其中 3 例 Opitz 三角头综合征患者均联合应用了拉莫三嗪及托吡酯,其中 1 例患者的吡仑帕奈日剂量为 6 mg;3 例先天性白内障患者均联合应用了拉莫三嗪及拉考沙胺,其中 2 例患者的吡仑帕奈日剂量为 6 或 8 mg;6 例先天性膈疝患者均联合应用了拉莫三嗪、左乙拉西坦、阿司匹林,其中 5 例患者的吡仑帕奈日剂量均为 10 mg。患者使用的吡仑帕奈日剂量较高,其中先天性膈疝患者的日剂量高于其余 2 种疾病。妊娠期患者,特别是日剂量较高者,应充分告知其不良反应风险,嘱定期孕检。同时,对于避孕的女性,药品说明书中注明吡仑帕奈日剂量 12 mg 会显著降低左炔诺孕酮和炔雌醇的最大血药浓度,因此,使用日剂量 12 mg 的女性应考虑含孕酮的激素避孕药疗效降低的可能性<sup>[13]</sup>。随着吡仑帕奈在真实世界的使用和研究,将获得更多的生殖安全性证据,从而为患者做出更合理的选择。

### 3.3 多重耐药性及抗凝血药药效降低

吡仑帕奈的蛋白质结合率约为 95%,半衰期约为 105 h,主要通过细胞色素 CYP3A 酶介导代谢<sup>[14]</sup>。在体外模型评估中,吡仑帕奈(30 μmol/L)对肝细胞色素 P450 酶系统(CYP)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)中的 CYP2C8 和 UGT1A9 产生弱抑制作用;与阳性对照(包括苯巴比妥、利福平)相比,吡仑帕奈对 CYP2B6(30 μmol/L)和 CYP3A4/5

(≥3 μmol/L)产生弱诱导作用<sup>[12]</sup>。本研究挖掘出的新 ADE 信号多重耐药性(82 例,PRR = 291.67,χ<sup>2</sup> = 18 938.41)可能与药物相互作用相关。另外,新 ADE 信号抗凝血药药效降低(4 例,PRR = 224.74,χ<sup>2</sup> = 439.23)在药品说明书中未提及,根据本研究结果,建议患者同时使用吡仑帕奈和华法林等抗凝血药时应加强监测。

### 3.4 代谢及营养类疾病

药品说明书未提及但信号强度高的代谢及营养类 ADE 有高同型半胱氨酸血症和铁代谢疾病。分别以吡仑帕奈和上述不良反应为关键词,在中国知网和 PubMed 等数据库中检索,均未得到相关结果。但已有多项研究探讨抗癫痫药丙戊酸、卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠等与高同型半胱氨酸血症的关系<sup>[15-18]</sup>。因此,对于长期服用吡仑帕奈及其他抗癫痫药的患者,可定期筛查同型半胱氨酸,有利于降低心血管疾病风险<sup>[19]</sup>。

本研究为回顾性研究,存在着一定的局限性。(1)研究数据来自自发呈报系统,存在信号低估的可能,而部分不良反应与疾病本身的进展及伴发症状难以区分,这些信号存在高估的可能<sup>[8]</sup>;(2)本研究数据来源于 FAERS 数据库,其纳入的患者信息大部分来自美洲地区,亚洲人群尤其是我国人群很少,结果可能存在人种和地域的差异,后续可尝试基于我国的不良反应/事件报告数据进行研究分析;(3)数据挖掘只能发现药品与不良事件存在统计学关联,并不能提供因果关系的证据,其因果关系仍需进一步评估和验证。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库,采用比值失衡法对吡仑帕奈的 ADE 进行了信号挖掘,着重发现并讨论了信号较强的新 ADE,如直立性震颤、高血氨脑病和生殖毒性等,为药品说明书提供了来自真实世界的的数据补充,为临床安全用药提供了客观资料。建议临床应用吡仑帕奈时,重点关注精神疾病不良反应<sup>[20]</sup>、多重耐药性及抗凝血药药效降低等,加强监护,保障患者安全。对一些特殊群体,如有精神疾病史的人群、妊娠期妇女,使用吡仑帕奈前需权衡不良反应风险,探索最佳药物治疗剂量,从而进行个体化治疗。在用药过程中,尽早识别相关不良反应信号,为患者安全用药护航。

(下转第 115 页)

(上接第 107 页)

[10] VANHERWEGHEM J L, DEPIERREUX M, TIELEMANS C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. Lancet, 1993, 341(8842): 387-391.

[11] VANHAELEN M, VANHAELEN-FASTRE R, BUT P, et al. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs [J]. Lancet, 1994, 343(8890): 174.

[12] GROSSE Y, BAAN R, STRAIF K, et al. A review of human carcinogens—Part A: pharmaceuticals [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 13-14.

[13] 宗时宇, 刘洋, 孙婷婷, 等. 细辛毒性及其控制方法研究进展 [J]. 中国药师, 2020, 23(5): 942-945.

[14] 林家冉, 柳红芳, 邸莎, 等. 细辛的临床应用及其用量探究

[J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 259-263.

[15] ZHAO Z Z, LIANG Z T, JIANG Z H, et al. Comparative study on the aristolochic acid I content of Herba Asarifor safe use [J]. Phytomedicine, 2008, 15(9): 741-748.

[16] 滕占理. 基于数据挖掘的细辛用量及配伍规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[17] 黄皎, 易进海, 刘玉红, 等. 细辛煎煮过程中甲基丁香酚、黄酮醚和细辛脂素的变化研究 [J]. 中成药, 2012, 34(10): 1971-1974.

[18] 杨青春, 黄雪, 祁希希, 等. 周萌教授应用细辛治疗皮肤病经验 [J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(6): 34-36.

[19] 刘田园, 白明, 刘保松, 等. 基于临床应用的附子配伍规律分析 [J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1343-1347.

(收稿日期:2022-09-21 修回日期:2022-10-21)