

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.20.008

临床研究

中药配方颗粒临床用药情况及安全性的 大规模观察性集中监测

吴成凤^{1,2}, 唐雅琴³, 李丹^{1,2}, 廖嘉宝^{1,2}, 黄凯伟^{1,2}, 吴燕梅⁴, 杨忠奇³✉



1. 华润三九现代中药制药有限公司, 广东省惠州市惠城区南岸路199号, 516000; 2. 华润三九医药股份有限公司; 3. 广州中医药大学第一附属医院; 4. 广州循证医药科技有限公司

[摘要] **目的** 基于真实世界数据评价中药配方颗粒的安全性特征及临床使用现状, 为其合理应用提供依据。**方法** 采用多中心、前瞻性、开放性、观察性集中监测设计, 纳入2020年2月5日至2025年5月20日全国293家医疗机构使用中药配方颗粒的患者, 以数据收集年份作为分层因素, 提取患者的基本信息(包括性别、年龄、合并用药情况等)、中药配方颗粒用药信息(平均处方用量、不合理使用情况等)、不良事件/不良反应发生情况及相关因素, 并进行统计分析。**结果** 安全数据集(SS)共纳入42 011例患者, 平均年龄(38.34±22.30)岁, 男性18 693例、女性23 318例。3519例(8.38%)患者存在既往或合并疾病, 排名前3位的为高血压病(1189例, 33.79%)、糖尿病(850例, 24.15%)、冠心病(471例, 13.38%); 纳入患者中诊断排名前3位的为呼吸系统疾病、胸及纵隔疾病(7008例, 16.68%), 感染及侵染类疾病(6591例, 15.69%), 胃肠系统疾病(4580例, 10.90%); 在41 961例有合并用药记录的患者中, 3332例(7.94%)患者存在合并用药, 其中2819例(6.72%)联合使用西药。中药配方颗粒平均处方用量(用量为饮片剂量, 下同)2020年(158.23±104.86)g、2021年(131.70±65.84)g、2022年(130.62±59.96)g、2023年(86.74±50.61)g、2024年(118.59±52.01)g、2025年(134.38±49.43)g。毒性品种使用频率最高的前5位中药分别是苦杏仁(2746例, 6.54%)、细辛(2193例, 5.22%)、煨苦杏仁(862例, 2.05%)、白屈菜(747例, 1.78%)、吴茱萸(645例, 1.54%)。存在“十八反”“十九畏”配伍禁忌的中药配方颗粒使用以2020年发生例数最多(54例, 0.503%), 此后显著下降, 总体保持零发生或极低水平。中药配方颗粒不良反应总体发生率为0.057%(24例), 属罕见水平, 其中2020年为0.028%(3例)、2021年和2022年为0、2023年为0.065%(5例)、2024年为0.158%(15例)、2025年为0.226%(1例)。24例发生不良反应的患者中, 15例存在不合理使用情况; 24例中使用毒性品种的5例, 且均存在不合理使用情况。多因素Logistic回归分析显示, 无既往药物不良反应[OR=0.053, 95%CI(0.006, 0.465)]、无合并用药[OR=0.315, 95%CI(0.109, 0.911)]与较低的不良反应风险相关。**结论** 中药配方颗粒在临床中使用广泛, 总体安全性良好, 今后临床应加强对既往药物不良反应与合并用药患者的管理, 以进一步提高用药安全性。

[关键词] 中药配方颗粒; 安全性; 集中监测; 观察性研究

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、分离、浓缩、干燥、制粒而成的颗粒, 在中医理论指导下, 按照中医临床处方调配后, 供患者冲服使用, 具有服用、储存、携带方便等特点^[1]。2021年中药配方颗粒进入实施国家药品标准(简称“国标”)的全新发展时期^[2-3], 2021年至今国家药典委员会陆续颁布了11批共410个中药配方颗粒的国标, 配方颗粒正逐步规

范化发展。随着国家逐步推广和落实中药配方颗粒国标, 评估中药配方颗粒安全性和临床使用的变化具有极为重要的现实意义。本研究旨在评价中药配方颗粒的真实世界使用安全性以及近年来临床使用的变化情况, 为其临床广泛应用提供参考。本研究已通过广州中医药大学第一附属医院临床研究伦理委员会审查批准(批件号ZYYEC[2019]028)。研究方案在中国临床试验注册中心(<https://www.chictr.org>)注册登记(注册号ChiCTR2000031605)。

✉ 通信作者: yang_zhongqi@163.com

1 临床资料

1.1 病例来源

本研究采用多中心、前瞻性、开放性、观察性临床集中监测研究设计,对2020年2月5日至2025年5月20日在293家医疗机构42 011例在真实世界中使用中药配方颗粒(生产企业:华润三九现代中药制药有限公司)的患者进行监测。研究者以公开信形式于患者被纳入研究前向患者说明,本研究只针对已有的资料和华润三九中药配方颗粒使用情况进行资料登记,对使用华润三九中药配方颗粒发生的不良反应进行追踪判定,不干涉任何诊疗行为,对研究涉及患者的所有个人信息保密,除药品监管部门、伦理委员会、研究医生外任何人无权查看患者的个人信息,保证所有个人信息不公开发表、不用于任何商业用途。

1.2 纳入标准

1) 处方使用口服中药配方颗粒;2) 采用泛知情同意形式,使用公开信向患者介绍本研究详情,使患者知情同意。

1.3 排除标准

1) 实际服药时未用中药配方颗粒而改用其他剂型;2) 依从性差,无法随访不良事件发生情况;3) 已被纳入本研究而再次就诊的患者;4) 妊娠、哺乳期女性及不能采取有效避孕措施的育龄人群。

2 方法

2.1 监测方法

记录患者的基本信息、中药配方颗粒用药信息、合并用药情况及不良事件/不良反应信息。本研究监测观察时限为患者被纳入本研究后首次处方实际使用中药配方颗粒的时间。广州中医药大学第一附属医院不良反应专家审评组对已发生的不良事件进行评价。

2.2 观察指标

1) 患者一般情况(年龄、性别、既往或合并疾病、现病史、合并用药情况);2) 中药配方颗粒用药情况(平均处方用量、不合理使用情况、毒性品种使用情况、存在配伍禁忌的使用情况);3) 不良事件/不良反应发生情况;4) 不良事件/不良反应相关因素。其中,合并用药指在研究期间使用除中药配方颗粒外的任何药物,包括中药汤剂、中成药、西药等,给药途径不限。

本研究中药配方颗粒用量指医生处方的饮片剂量。根据《中华人民共和国药典》(2020年版、2025年版)一部^[4-5],饮片的用量系指成人一日常

用剂量,此项内容作为临床用药的指导,临床使用遵医嘱。本研究中定义单日用量超出《中华人民共和国药典》(2020年版、2025年版)的用量范围上限为不合理使用情况。根据《中华人民共和国药典》(2020年版、2025年版)一部^[4-5],凡药材或饮片在“性味与归经”项下明确标注有毒性者,均归类为毒性品种。如上述两版本存在差异,统计分析时以2025年版为准。另外,本研究对涉及“十八反”(即甘草反甘遂、大戟、海藻与芫花,乌头反贝母、瓜蒌、半夏、白蔹及白及,藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、细辛和白芍)、“十九畏”(即硫黄畏朴硝,水银畏砒霜,狼毒畏密陀僧,巴豆畏牵牛,丁香畏郁金,川乌、草乌畏犀角,牙硝畏三棱,官桂畏石脂,人参畏五灵脂)^[6]配伍禁忌的中药配方颗粒使用情况进行统计,并纳入相关药味的所有炮制品。

根据《药物临床试验 安全评价·广东共识(2020年版)》^[7],不良事件是指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状体征、疾病或者实验室指标检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系;药物不良反应指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。已知不良反应指中药配方颗粒或其饮片在既往临床应用中常见或十分常见的不良反应,参考国际医学科学组织委员会推荐的不良反应发生率分级标准^[8],常见不良反应发生率为1%~<10%,十分常见不良反应发生率为≥10%。不良事件发生率=不良事件发生例数/总例数×100%,不良反应发生率=不良反应发生例数/总例数×100%。本研究通过查阅患者被纳入本研究前半年内医院病历系统记录并结合患者自述,收集受试者的疾病史、既往药物不良事件/不良反应史及过敏史。不良事件/不良反应结局包括痊愈、好转、未好转、有后遗症、死亡、不详等情况。不良事件由报告人进行药物关联性评价,包括肯定相关、很可能相关、可能相关、可能无关、待评价、无法评价等,评价依据参考《药物临床试验 安全评价·广东共识(2020年版)》^[7]。

2.3 数据管理与统计分析

本研究采用电子数据采集(EDC)系统进行数据管理,采用《监管活动医学词典》(MedDRA, <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/chinese>, 27.0版本)中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对不良事件/不良反应进行医学编码,以数据收集年份作为分层因素,采用SAS 9.4

软件进行统计分析。

描述性分析的计量指标包括年龄和中药配方颗粒用量。年龄报告均值、标准差、中位数（下四分位数，上四分位数）；中药配方颗粒平均处方用量、不合理使用情况和毒性品种用量以折线图呈现随年份变化的情况。不合理使用情况和毒性品种用量根据研究期间总体使用情况得出前5名的品种，再以折线图呈现前5名的品种随年份变化的使用趋势。计数指标包括性别、不良事件、不良反应、十八反/十九畏配伍禁忌的中药配方颗粒使用情况。性别、病史情况、合并用药情况、中药配方颗粒用药情况报告例数及其构成比（百分数），疾病分布情况、不良事件和不良反应报告例数及其构成比（百分数）、发生个数。其中，报告例数指发生不良事件和不良反应的患者病例数，发生个数指不良事件和不良反应的事件数。推断性分析采用双侧检验， $\alpha=0.05$ 。安全性影响因素的探索分析采用 Logistic 回归分析，包括不良事件发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析、不良反应发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析。

3 结果

3.1 病例分布情况

本研究安全数据集（SS）共纳入 42 011 例患者，其中 2020 年入组 10 727 例，2021 年入组 7532 例，2022 年入组 6151 例，2023 年入组 7677 例，2024 年入组 9481 例，2025 年入组 443 例。患者平均年龄（38.34±22.30）岁，最小年龄 4 月龄，最大年龄 101 岁，中位年龄 [39（21，56）] 岁；男性 18 693 例（44.50%），女性 23 318 例（55.50%）；其中 3519 例（8.38%）患者存在既往或合并疾病，常见既往合并疾病为高血压病（1189 例，33.79%）、糖尿病（850 例，24.15%）、冠心病（471 例，13.38%）、慢性胃炎（184 例，5.23%）、高脂血症（178 例，5.06%）等慢性病。根据 SOC，患者常见现病史集中于呼吸系统、胸及纵隔疾病，感染及感染类疾病，胃肠系统疾病，如鼻咽炎、支气管炎、上呼吸道感染、咳嗽、慢性胃炎等，详见表 1。41 961 例患者记录了合并用药情况，其中 38 629 例（92.06%）患者在服用中药配方颗粒治疗期间没有合并用药，3332 例（7.94%）患者存在合并用药情况；另 50 例患者合并用药情况缺失。记录了合并用药情况的 41 961 例患者中，使用西药的患者 2819 例（使用率 6.72%），使用中成药的患者 651 例（使用率 1.55%），使用中药的患者 62 例（使用率 0.15%）。

表 1 中药配方颗粒临床安全性大规模集中监测采集的 42 011 例患者现病史分布

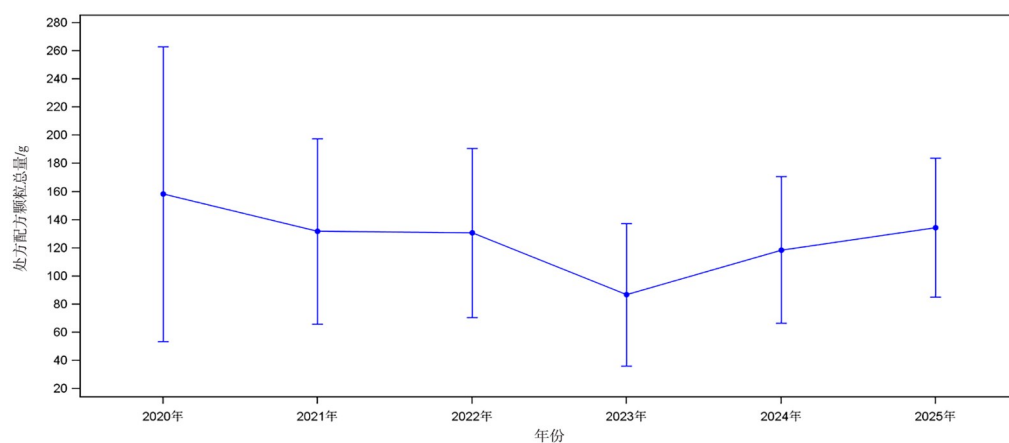
Table 1 Distribution of present illnesses in 42 011 participants enrolled in the large-scale centralized monitoring study on safety of traditional Chinese medicine formula granules

系统器官分类（SOC）	例数（%）	合并疾病数
呼吸系统、胸及纵隔疾病	7008（16.68）	7548
感染及感染类疾病	6591（15.69）	7775
胃肠系统疾病	4580（10.90）	5440
全身性疾病及给药部位各种反应	4387（10.44）	4571
皮肤及皮下组织类疾病	3065（7.30）	3312
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2041（4.86）	2240
心脏器官疾病	1730（4.12）	1840
精神病类	1417（3.37）	1541
生殖系统及乳腺疾病	1295（3.08）	1570
各类神经系统疾病	1285（3.06）	1439
各类损伤、中毒及操作并发症	966（2.30）	1142
肾脏及泌尿系统疾病	977（2.33）	1049
代谢及营养类疾病	970（2.31）	1062
耳及迷路类疾病	957（2.28）	1097
血管与淋巴管类疾病	725（1.73）	766
肝胆系统疾病	560（1.33）	645
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	523（1.24）	573
各类检查	326（0.78）	330
内分泌系统疾病	299（0.71）	315
血液及淋巴系统疾病	211（0.50）	221
眼器官疾病	186（0.44）	320
妊娠期、产褥期及围产期状况	181（0.43）	192

3.2 用药情况分析

3.2.1 中药配方颗粒用量 中药配方颗粒平均处方用量（用量为饮片剂量，下同）2020 年（158.23±104.86）g、2021 年（131.70±65.84）g、2022 年（130.62±59.96）g、2023 年（86.74±50.61）g、2024 年（118.59±52.01）g、2025 年（134.38±49.43）g。2020 年以来，平均处方用量总体呈下降趋势，2023 年最低，2024 年和 2025 年略有回升，详见图 1。存在不合理使用情况的前 5 位为柴胡、陈皮、麸炒白术、当归、白术，详见图 2。

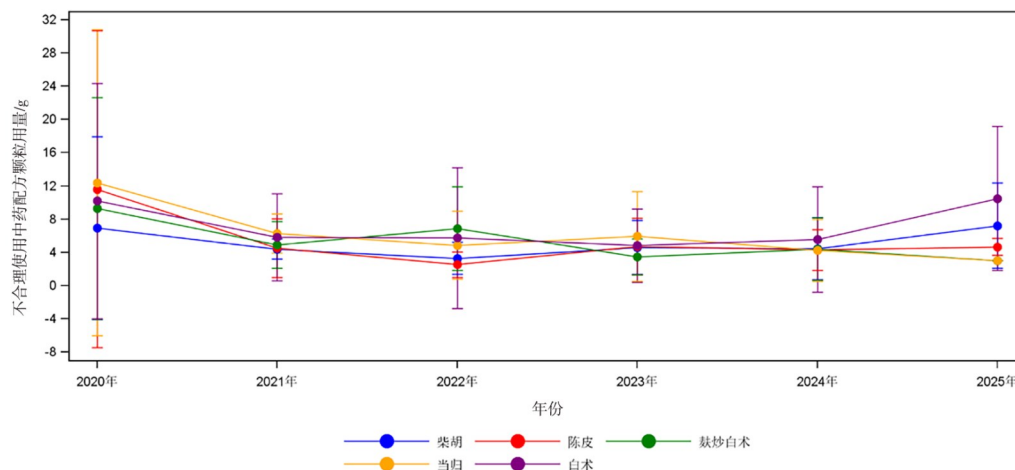
3.2.2 中药配方颗粒毒性品种使用情况 毒性品种使用频率最高的前 5 名品种为苦杏仁（2746 例，6.54%）、细辛（2193 例，5.22%）、煇苦杏仁（862 例，2.05%）、白屈菜（747 例，1.78%）、吴茱萸（645 例，1.54%）。除煇苦杏仁外，其他毒性品种的平均用量整体呈下降趋势，但存在一定波动，2024—2025 年部分品种有所回升。使用率较高的毒性品种用药频数与用量详见图 3。



注：●代表该年中药配方颗粒平均处方用量，上下线帽代表标准差范围。

图1 2020—2025年中药配方颗粒平均处方用量（饮片剂量）折线图

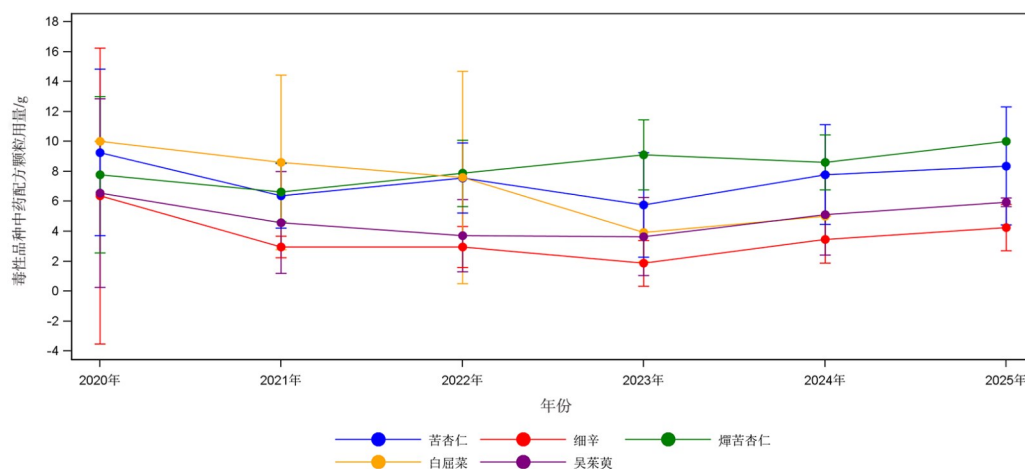
Figure 1 Trends in the average prescribed dosage (equivalent to crude herbal use) of traditional Chinese medicine formula granules from 2020 to 2025



注：●代表该年中药配方颗粒平均处方用量，上下线帽代表标准差范围，不同颜色代表不同中药；不合理使用，单日用量超出《中华人民共和国药典》用量范围上限。

图2 2020—2025年中药配方颗粒不合理使用情况（前5位）折线图

Figure 2 Line chart of the top five categories of inappropriate use of traditional Chinese medicine formula granules from 2020 to 2025



注：●代表该年中药配方颗粒平均处方用量，上下线帽代表标准差范围，不同颜色代表不同中药。

图3 2020—2025年中药配方颗粒毒性品种用量（前5位）折线图

Figure 3 Trends in the consumption of the top five toxic traditional Chinese medicine formula granules from 2020 to 2025

3.2.3 存在配伍禁忌的中药配方颗粒使用情况
“十八反”“十九畏”使用情况中，2020 年发生例数最多，为 54 例，发生率 0.503%，此后发生率显著下降，总体保持零发生或极低水平，详见表 2。

3.3 安全性分析

3.3.1 不良事件/不良反应情况分析 本研究纳入的 42 011 例患者中，共 29 例（0.069%）患者发生

30 个不良事件，24 例（0.057%）患者发生 25 个不良反应。除 1 例不良反应结局不详外，其他均为好转或痊愈。2023—2024 年不良反应发生较为集中。详见表 3。发生不良事件、不良反应患者的一般情况见表 4。发生不良反应的 24 例患者中，2 例为儿童，分别为 5 岁、13 岁，1 例为 66 岁老年人；存在不合理使用情况的 15 例；使用毒性品种的 5 例，且

表 2 中药配方颗粒中配伍禁忌使用情况
Table 2 Incompatible herbal combinations in the clinical use of traditional Chinese medicine formula granules [例(%)]

配伍禁忌 使用情况	2020 年 (10 727 例)	2021 年 (7532 例)	2022 年 (6151 例)	2023 年 (7677 例)	2024 年 (9481 例)	2025 年 (443 例)	合计 (42 011 例)
附子-半夏	20 (0.186)	0	0	0	1 (0.011)	1 (0.226)	22 (0.052)
附子-瓜蒌	9 (0.084)	0	0	0	0	0	9 (0.021)
甘草-海藻	8 (0.075)	0	0	1 (0.013)	0	0	9 (0.021)
川乌-半夏	3 (0.028)	0	0	0	4 (0.042)	0	7 (0.017)
草乌-半夏	5 (0.047)	0	0	0	0	0	5 (0.012)
附子-贝母	4 (0.037)	0	0	0	0	0	4 (0.010)
丁香-郁金	2 (0.019)	0	0	0	0	0	2 (0.005)
草乌-贝母	1 (0.009)	0	0	0	0	0	1 (0.002)
川乌-贝母	1 (0.009)	0	0	0	0	0	1 (0.002)
肉桂-赤石脂	1 (0.009)	0	0	0	0	0	1 (0.002)
合计	54 (0.503)	0	0	1 (0.013)	5 (0.053)	1 (0.226)	61 (0.145)

注：本研究配伍禁忌使用情况根据“十八反”“十九畏”统计。

表 3 中药配方颗粒发生不良事件/不良反应的分布情况 (SS)
Table 3 Distribution of adverse events and adverse drug reactions associated with traditional Chinese medicine formula granules (SS) [例数(%)/发生个数]

项目	2020 年 (10 727 例)	2021 年 (7532 例)	2022 年 (6151 例)	2023 年 (7677 例)	2024 年 (9481 例)	2025 年 (443 例)	合计 (42 011 例)
不良事件	4 (0.037) /4	0/0	0/0	6 (0.078) /6	18 (0.190) /19	1 (0.226) /1	29 (0.069) /30
不良反应	3 (0.028) /3	0/0	0/0	5 (0.065) /5	15 (0.158) /16	1 (0.226) /1	24 (0.057) /25
已知不良反应	3 (0.028) /3	0/0	0/0	1 (0.013) /1	5 (0.053) /5	1 (0.226) /1	10 (0.024) /10

注：已知不良反应指中药配方颗粒或其饮片在既往临床应用中常见或十分常见的不良反应。

表 4 中药配方颗粒发生不良事件/不良反应患者的一般情况
Table 4 Subgroup analysis of adverse events and adverse drug reactions associated with traditional Chinese medicine formula granules

项目	不良事件		不良反应		项目	不良事件		不良反应	
	例数/%	发生个数	例数/%	发生个数		例数/%	发生个数	例数/%	发生个数
民族					过敏史				
汉族(41 164 例)	28(0.068)	29	24(0.058)	25	未知(2 例)	0	0	0	0
少数民族(847 例)	1(0.118)	1	0	0	无(41 737 例)	29(0.069)	30	24(0.058)	25
疾病史					有(272 例)	0	0	0	0
未知(2 例)	0	0	0	0	合并用药				
无(38 490 例)	22(0.057)	22	19(0.049)	19	未知(50 例)	0	0	0	0
有(3519 例)	7(0.199)	8	5(0.142)	6	否(38 629 例)	21(0.054)	21	18(0.047)	18
既往药物不良反应/事件					是(3332 例)	8(0.240)	9	6(0.180)	7
未知(2 例)	0	0	0	0	使用毒性品种				
无(41 949 例)	28(0.067)	29	23(0.055)	24	否(30 261 例)	24(0.079)	25	19(0.063)	20
有(60 例)	1(1.667)	1	1(1.667)	1	是(11 750 例)	5(0.043)	5	5(0.043)	5

均存在不合理使用情况。大部分不良反应属于胃肠系统疾病或症状,包括腹部不适、腹泻、味觉异常、大便排便异常等共21例(21个不良反应),其他不良反应分别为头痛、头晕、超敏反应、喉部疼痛各1例。仅3例不良反应发生后未停药或未减量,其他不良反应均停减药并在停减后消失或减轻。不良反应详细情况见附表1(请扫描本文二维码获取)。

3.3.2 不良事件/不良反应影响因素分析 采用 Logistic 回归分析不良事件与不良反应发生的影响因素,详见表5、表6。单因素分析显示,既往疾病史、既往药物不良反应、合并用药与不良事件、不良反应的发生相关 ($P<0.05$);多因素分析显示,无既往药物不良反应、无合并用药与较低的不良事件、不良反应风险相关 ($P<0.05$)。但由于本研究共24例患者发生不良反应25次,结局事件数较少,多因素分析可能存在稀疏数据偏倚。

4 讨论

本研究基于全国293家医疗机构42 011例患者的集中监测数据,对中药配方颗粒的临床使用情况及安全性特征进行了分析。结果显示,中药配方颗粒临床使用的平均处方用量以及毒性品种的使用量在2020—2025年整体呈下降趋势,临床配伍合理用药水平提升,其中存在“十八反”“十九畏”配伍禁忌的中药配方颗粒使用以2020年发生例数最多,此后显著下降,总体保持零发生或极低水平。中药配方颗粒处方用量及临床应用方式的变化可能与《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》^[9]、《中药配方颗粒临床使用指南》^[10]等规范性文件的推广实施,以及国家标准颁布后临床医师对剂量换算、处方调配和合理应用的持续探索有关。《中药配方颗粒临床使用指南》中提出医师在开具单味中药配方颗粒时,可参考传统中药饮片常用剂量的1/2~2/3为推荐剂量,亦可遵医嘱^[10]。

表5 中药配方颗粒不良事件发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析结果

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analyses of adverse events associated with traditional Chinese medicine formula granules

影响因素	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
年龄	1.001 (0.985, 1.017)	0.913	0.988 (0.970, 1.006)	0.196
民族 (汉族 vs 少数民族 ^{a)})	0.576 (0.078, 4.236)	0.588	0.733 (0.097, 5.522)	0.763
既往疾病史 (无 vs 有 ^{a)})	0.287 (0.122, 0.672)	0.004	0.371 (0.130, 1.056)	0.063
既往药物不良反应 (无 vs 有 ^{a)})	0.039 (0.005, 0.294)	0.002	0.074 (0.009, 0.622)	0.017
过敏史 (无 vs 有 ^{a)})	163 995.300 (0.000, ∞)	0.990	8266.559 (0.000, 6.123 E99)	0.936
服用药物数	0.987 (0.908, 1.072)	0.749	1.008 (0.921, 1.104)	0.864
用药剂量	1.000 (1.000, 1.000)	0.987	1.000 (1.000, 1.000)	0.981
合并用药 (无 vs 有 ^{a)})	0.226 (0.100, 0.510)	<0.001	0.302 (0.119, 0.770)	0.012
毒性品种 (无 vs 有 ^{a)})	1.864 (0.711, 4.888)	0.205	1.821 (0.678, 4.895)	0.235

注:因变量为是否发生不良事件,a)为参考选项;∞,无穷大。

表6 中药配方颗粒不良反应发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析结果

Table 6 Univariate and multivariate logistic regression analyses of adverse drug reactions associated with traditional Chinese medicine formula granules

影响因素	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
年龄	0.994 (0.976, 1.012)	0.498	0.981 (0.962, 1.002)	0.071
民族 (汉族 vs 少数民族 ^{a)})	166 255.800 (0.000, ∞)	0.983	5455.388 (0.000, 8.135 E85)	0.929
既往疾病史 (无 vs 有 ^{a)})	0.347 (0.130, 0.930)	0.035	0.370 (0.111, 1.236)	0.106
既往药物不良反应 (无 vs 有 ^{a)})	0.032 (0.004, 0.244)	0.001	0.053 (0.006, 0.465)	0.008
过敏史 (无 vs 有 ^{a)})	163 964.300 (0.000, ∞)	0.991	5981.432 (0.000, 5.249 E95)	0.936
服用药物数	0.998 (0.911, 1.094)	0.967	1.016 (0.919, 1.123)	0.756
用药剂量	1.000 (1.000, 1.000)	0.979	1.000 (1.000, 1.000)	0.982
合并用药 (无 vs 有 ^{a)})	0.258 (0.102, 0.650)	0.004	0.315 (0.109, 0.911)	0.033
毒性品种 (无 vs 有 ^{a)})	1.476 (0.551, 3.953)	0.439	1.538 (0.558, 4.243)	0.406

注:因变量为是否发生不良反应,a)为参考选项;∞,无穷大。

本研究结果显示,中药配方颗粒不良反应发生率为0.057%,按照国际医学科学组织委员会(CIOMS)的分类,属于“罕见”级别,低于文献报道的传统中药饮片相关不良反应发生率(4.63%)^[11],与近年发表的多项中药配方颗粒随机对照临床研究的Meta分析结果^[12]一致。同时不良反应主要集中于胃肠系统疾病或症状,与口服药物常见安全性特征相符,提示中药配方颗粒在常规临床应用中的风险总体可控,在规范使用下总体安全性良好。

既往文献^[13-14]亦显示,中药配方颗粒的不良反应发生率相对较低,小样本难以检出罕见/迟发性不良反应。本研究观察病例超4万例,覆盖293家医疗机构,较大的样本量有利于发现低频发生的安全性事件,并能够较为全面地描述中药配方颗粒在真实临床环境中的不良反应类型和患者特征。虽然本研究不良反应发生率为“罕见”级别,但仍然收集到24例患者发生25个不良反应,其中涉及不合理使用情况的不良反应有15例,5例处方含毒性品种,提示在发生不良反应的病例中,剂量超范围及毒性药材使用值得重点关注。建议初次使用中药配方颗粒的患者应遵循《中华人民共和国药典》^[5]和《中药配方颗粒临床使用指南》^[10]推荐剂量,并加强对毒性品种的用药监测。

本研究时间跨度为2020—2025年,覆盖中药配方颗粒国家标准逐步实施和临床应用不断规范的阶段,为全面了解该阶段中药配方颗粒临床使用特征提供了较大样本的真实世界数据。随着各项标准和规范的实施,中药配方颗粒的规格参数发生变化,医师的处方习惯也随之发生了改变,临床合理用药水平不断提升。本研究未能以不良反应发生年份作为分层因素,对用药剂量、有毒中药配方颗粒使用情况等因素和不良反应的潜在关联进行统计分析。这主要受限于不良反应结局事件数较少,现有事件数不足以支持进一步分层分析,故未纳入该项分析,相关结果有待后续研究进一步探索。

综上所述,中药配方颗粒临床使用广泛,总体不良反应发生率属罕见水平,安全性良好。近年来,平均处方用量及多数高频毒性品种的平均用量总体较2020年下降,用药规范性总体改善,但近两年部分指标有所回升,个别毒性品种仍存在不合理使用情况。未来有必要进一步加强对不合理使用及毒性品种使用情况的监测和研究,为中药配方颗粒的规范、合理和安全应用提供更多依据。

利益冲突声明

本文单位1和单位2的作者仅参与本研究的项目管理、方案设计;单位3作为研究牵头单位,负责研究方案制定、牵头伦理审查及不良反应专家组评定;数据管理和统计分析由单位4承担。统计分析计划于数据库锁定前确定,单位1、单位2作者在数据库锁定前不接触患者层面的原始数据。

参考文献

- [1]付红,陈小菲,吴瑞,等.中药配方颗粒国家标准在临床应用中的现状、问题及对策[J].中医学报,2025,40(1):210-215.
- [2]张伟,孙叶芬,金传山,等.中药配方颗粒研究现状与展望[J].中草药,2022,53(22):7221-7233.
- [3]杨国营,梁颖,曹俊岭,等.中药配方颗粒调剂技术规范专家共识(2022年版)[J].医药导报,2022,41(8):1079-1082.
- [4]国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5]国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2025.
- [6]曹建恒,李国臣,殷莉.从“十八反”“十九畏”探讨中药配伍毒性来源[J].中医学报,2025,40(9):1897-1900.
- [7]曹烨,万邦喜,苏敏实.药物临床试验 安全评价:广东共识(2020年版)[J].今日药学,2020,30(11):731-740.
- [8]Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs: report of CIOMS Working Groups III and V [M/OL]. 2nd Edition. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1999. <https://cioms.ch/publications/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-drugs-second-edition-report-cioms-working-groups-iii-v/#description>.
- [9]国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告2021年第16号[EB/OL].(2021-01-26)[2026-08-20].<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210210145453181.html>.
- [10]T/CATCM 032-2024 中药配方颗粒临床使用指南[S].
- [11]李成玉,谢兴元.某院2021—2022年呼吸科中药饮片使用与不良反应分析[J].中医药管理杂志,2024,32(4):65-67.
- [12]肖林,李晓杰,洪燕萍,等.中药配方颗粒有效性和安全性的Meta分析[J].广东药科大学学报,2025,41(3):117-127.
- [13]韩梅,夏芸,李雪梅,等.中药配方颗粒临床研究现状、疗效与安全性的概况性评价:以华润三九配方颗粒为例[J].中医杂志,2021,62(10):861-867.
- [14]李军,黄巧玲.中药配方颗粒与传统中药饮片治疗阴虚火旺型盗汗的效果观察[J].婚育与健康,2023,29(7):100-102.

A Large-Scale Observational Centralized Monitoring Study on the Clinical Use and Safety of Traditional Chinese Medicine Formula Granules

WU Chengfeng^{1,2}, TANG Yaqin³, LI Dan^{1,2}, LIAO Jiabao^{1,2}, HUANG Kaiwei^{1,2}, WU Yanmei⁴, YANG Zhongqi³

1. China Resources Sanjiu Modern Chinese Medicine Pharmaceutical Co., Ltd., Huizhou, 516000; 2. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd.; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine; 4. Guangzhou Evidence-based Medicine Technology Co., Ltd.

ABSTRACT **Objective** To evaluate the safety and clinical utilization of traditional Chinese medicine (TCM) formula granules based on real-world data, and to provide evidence for their rational clinical use. **Methods** A multicenter, prospective, open-label, observational centralized monitoring study was conducted. Participants who received TCM formula granules in 293 medical institutions throughout China from February 5th, 2020 to May 20th, 2025 were consecutively enrolled. The year of data collection was used as the stratification factor. Demographic characteristics (including sex, age, and concomitant medication use), information on TCM formula granule use (including mean prescribed dosage and inappropriate use), and adverse event(AE)/adverse drug reaction(ADR) occurrence and related factors were collected and statistically analyzed. **Results** A total of 42 011 participants were included in the safety set (SS), with a mean age of (38.34±22.30) years, including 18 693 males and 23 318 females. Among them, 3519 participants (8.38%) had a history of or concomitant diseases. The three most common comorbidities were hypertension (1189 cases, 33.79%), diabetes mellitus (850 cases, 24.15%), and coronary heart disease (471 cases, 13.38%). The top three diagnostic categories were respiratory, thoracic, and mediastinal diseases (7008 cases, 16.68%), infectious and parasitic diseases (6591 cases, 15.69%), and gastrointestinal diseases (4580 cases, 10.90%). Among 41 961 participants with available concomitant medication data, 3332(7.94%) received concomitant medications, and western medicines were the most commonly used concomitant medications (2819 cases, 6.72%). The mean prescribed dosage of TCM formula granules (expressed as the equivalent dosage of crude herbal pieces) was (158.23±104.86) g in 2020, (131.70±65.84) g in 2021, (130.62±59.96) g in 2022, (86.74±50.61) g in 2023, (118.59±52.01) g in 2024, and (134.38±49.43) g in 2025. The five most frequently prescribed toxic herbs were Kuxingren (*Semen Armeniacae Amarum*, 2746 cases, 6.54%), Xixin (*Radix et Rhizoma Asari*, 2193 cases, 5.22%), processed Kuxingren (862 cases, 2.05%), Baiqucai (*Herba Chelidonii*, 747 cases, 1.78%), and Wuzhuyu (*Fructus Evodiae*, 645 cases, 1.54%). Prescriptions involving incompatible combinations of the "eighteen antagonisms" and the "nineteen mutual inhibitions" were most frequently observed in 2020 (54 cases, 0.503%), and then decreased markedly, remaining at zero or an extremely low level thereafter. The overall incidence of adverse drug reactions (ADRs) associated with TCM formula granules was 0.057% (24 cases), indicating a rare occurrence. The annual incidence was 0.028% (3 cases) in 2020, 0 in both 2021 and 2022, 0.065% (5 cases) in 2023, 0.158% (15 cases) in 2024, and 0.226% (1 case) in 2025. Among the 24 patients who experienced ADRs, 15 had inappropriate medication use. Five of the 24 patients used toxic herbs, and all five had inappropriate medication. Multivariate logistic regression analysis showed that no history of drug-related adverse reactions [OR=0.053, 95%CI (0.006, 0.465)] and no concomitant medication [OR=0.315, 95%CI (0.109, 0.911)] were associated with a lower risk of ADRs. **Conclusion** TCM formula granules are widely used in clinical practice and exhibit a favorable overall safety. Greater attention should be paid to people with a history of drug-related adverse reactions and those receiving concomitant medications to further improve medication safety.

Keywords traditional Chinese medicine formula granules; safety; centralized monitoring; observational study

(收稿日期: 2026-01-20; 录用日期: 2026-08-19; 修回日期: 2026-08-30)

[编辑: 焦 爽]