淺析中藥複方在臨床研究中的品質與安全性問題

Quality and safety assessment of Chinese herbal formulas in clinical research

張 軒*(通訊作者) 曹 婧 *ZHANG Xuan, CAO Jing*

（香港浸會大學中醫藥學院 School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University）

[摘要] 隨着2020版《藥品臨床試驗質量管理規範》的實施，我國中藥臨床試驗質量管理體系雖獲顯著提升，但受限於中藥複方多成分、多靶點、整體調節的作用特性，其質量控制與安全性評估仍面臨一定技術挑戰，此現象在國際植物藥研究領域亦屬共性難題。本文通過系統性回顧相關文獻、法規及指導性文件，系統分析中藥複方在臨床試驗中的方法學設計與報告規範方面存在的品質與安全性問題，提出解決的必要性與迫切性，以促進中藥複方高品質臨床研究的國際認受性。

[關鍵詞] 中藥複方；品質把控；安全性評估

中藥複方通常是由兩種或兩種以上的藥物配伍而成（雖也有單味藥成方），依據中醫理論，通過對患者的疾病與體質進行辨證，選擇具有不同性質及功效的中藥配伍而成。中藥複方在幾千年長期的臨床實踐中積累了豐富的人用經驗，尤其是對藥物毒性及危害的認識，相比於化學藥品，中藥在現代使用過程中具有相對較高的安全性。然而，近些年一些關於複方的品質參差不齊及不良反應等報導，使中藥注射劑、中成藥、兒科複方在內的許多中藥產品容易受到公眾質疑。藥理學認為藥品的不良反應是指在預防、診斷、治療疾病或調節生理機能過程中，人體接受正常劑量藥物時出現的任何有害的且和用藥目的無關的反應，是臨床用藥的常見現象，不僅指藥物的副作用，還包括藥物的毒性、特異性反應、過敏反應、繼發性反應等。中藥複方由於成分複雜，藥材品質不一，炮製用法多樣等原因，導致在對其安全性進行評估時，仍存在瓶頸問題。

品質把控與安全性評估是新藥研發與審批過程中的關鍵環節，是國家藥品監督管理部門批准其生產上市的重要參考依據。2017年，我國正式加入國際人用藥品註冊技術協調會（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH），並於2020年7月1日全面實施新版《藥物臨床試驗質量管理規範》（Good Clinical Practice, GCP）[1]。從體例架構與實質內容來看，新修訂的GCP與ICH-GCP高度趨同，此舉標誌着我國藥物臨床試驗質量管理體系與國際標準接軌。中藥臨床試驗作為我國藥物臨床試驗體系的重要組成部分，亦須嚴格遵循新版GCP進行質量管控。基於此，國家藥品監督管理局先後於2020年及2023年頒布《中藥新藥質量標準研究技術指導原則（試行）》及《中藥新藥臨床試驗用藥品的製備研究（試行）》，以完善中藥新藥研發質量標準體系[2-5]。基於制度變革與技術規範體系建構，中藥復方製劑於臨床試驗階段的品質管控須嚴格遵循上述規範及指導原則，確保其具備質量均一性、批次穩定性與製程可控性三大核心特質。針對試驗設計的盲法實施要求，所用安慰劑除須符合常規安全性要求外，還需滿足相似性、適宜性以及可控性等指標，以確保中藥臨床試驗盲法質量[6]。

不良事件是各期臨床試驗中重要的安全性評價指標，尤其是在進入臨床前階段應儘量採用全面、科學、靈敏和規範的方法與技術發現藥物的潛在毒性。我國2019年頒佈的《中華人民共和國藥品管理法》中提出建立藥物警戒制度，為藥物不良反應的監測、識別、評估和控制提供了更加完善的法規制度。然而，按照《藥品註冊管理辦法》及相關技術要求，相對於化學藥來說，中藥新藥，尤其是複方製劑的非臨床安全性評價要求並不全面。例如，對於中藥複方一般只要求一種動物的單次與多次給藥毒性試驗，且在特殊毒性（生殖毒性、遺傳毒性及致癌性）、毒代動力學和安全藥理等方面，尚無統一的研究評價標準[7]。比如：《中華人民共和國藥典》2020版第一部共收載有83個毒性中藥材，多數未標明毒性成分及其含量測定或限量標準；其中26種中藥材無[注

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

意]事項，其餘中藥材[注意]的內容只有「不可過量、不可久服、孕婦慎用或禁用」類似的提示。此外，毒性大小界定標準不明，孕婦[用藥注意]也缺乏生殖毒性、致畸、致流產等確定的研究資料支撐[8]。這些可能在一定程度上導致中藥複方的潛在性安全風險不可控。此外，將本港《中成藥藥品臨床試驗質量管理規範》與《中華人民共和國藥品管理法》就中藥複方在臨床應用中的安全性要求進行比較，我們發現：前者圍繞中成藥臨床試驗的準備、設計、實施和報告等各方面內容，均有涉及安全性相關的要求，如在試驗準備（要求提供中成藥試驗藥品已有安全性資料）、試驗方案、受試者保護、研究者職責、申辦者職責、監督員職責、試驗報告以及研究者手冊中有所提及，但要求的程度有所不同。而後者則重在綱領性要求，如在總則中提出安全性要求、要求對藥品（包括中成藥）包裝做出安全性規定、要求監督藥品（包括中成藥）不良反應情況，對不良事件要求及時上報，並規定行政干預與處罰措施等；除此之外，則無其他細節，缺乏中藥複方的具體要求。

在過去的20餘年裡，一直有學者們關注並致力於改善藥物臨床研究中不良反應的報告問題。如：英國學者Aronson JK在2003年就提出針對醫學期刊上發表的西藥臨床試驗，需規範有關不良反應的評估報告，並制定了相應的指南[9-10]。隨着首個針對隨機對照試驗的CONSORT（Consolidated Standards of Reporting Trials）聲明的發佈及其廣泛的影響力，該工作組在2004年專門針對干預措施的危害性問題制定報告規範CONSORT-Harms，詳細闡述了隨機對照試驗中有關「危害」條目報告的具體要求[11]。2007年，國際藥物流行病學學會和國際藥物警戒協會發佈了針對個案報告出版物中藥物與醫療產品的不良反應報告指南[12]。2016年，針對系統評價/Meta分析的二次研究，在不良反應結局指標（包括主要及次要結局指標）的評價與報告方面，也制定了具體要求與建議，即PRISMA （Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses）-Harms[13]。既往研究表明，這些指南有助於提高藥物臨床研究中安全性報告的品質與透明化[14-15]。

但由於上述指南制定的理念均是基於西藥的特點及其應用體系，沒有也不可能充分考慮到中藥複方的特殊性，因此較難直接用於指導複方臨床試驗。鑒於這中間的鴻溝，我國知名學者專門制定了針對中藥的不良反應/不良事件報告建議，即「Recommendations for reporting adverse drug reactions and adverse events of traditional Chinese medicine」，並於2010年發表。在該份清單中，尤其強調了對「患者資訊」，「不良事件發生前的治療情況」，「懷疑產生不良反應的中藥資訊」，「不良反應的表現及證據」，以及「針對不良反應的處理情況和結果」等重點內容給出了報告指導意見[16]。2017年，首個針對中藥複方的臨床隨機對照試驗報告規範，即「CONSORT Extension for Chinese Herbal Medicine Formulas 2017: Recommendations, Explanation, and Elaboration」（以下簡稱CONSORT-CHMF），在《內科學年鑒》上首次以英文、中文繁體、中文簡體同時發表，中藥複方才開始有了自己專屬的報告規範。該指南針對複方在品質控制與安全性檢測方面，提出了很多擴展推薦條目 [17]。

儘管如此，仍有學者研究發現，超過50%以上的中藥複方臨床研究發表論文中缺失不良反應相關的結局指標，因此讀者難以判斷在整個試驗過程中，患者是否有出現過不良反應，及其是否與干預措施有關等重要信息[18-21]。為了深入分析其中存在的問題，我們也進行過文獻綜述：比如分析了在2002-2017年間於世界衛生組織認可的17個國際臨床試驗註冊平臺中公開註冊的363個中藥複方隨機安慰劑對照的臨床試驗，發現只有31.4%的研究報告了是否發生不良反應[22]。又如，在CONSORT-CHMF 2017報告規範發佈後，我們檢索了自2018年1月-2022年6月間以中英文發表的中藥複方隨機對照試驗，在納入分析的3,265篇文獻中，我們發現：(1)在研究目的設計方面，只有0.08%的試驗目的僅為安全性評價，有44.9%的試驗目的涉及有效性和安全性兩方面，而剩餘55.02%的研究則只聚焦在療效及有效性方面。由此可見，目前中藥複方的臨床研究目的主要集中於療效評價，相對較少聚焦安全性評估，亦少有複方品質安全性與療效之間的關係研究。(2)在研究結果報告方面，只有39.05%的試驗提供了與安全性評估/不良反應相關的結局指標，但基本報告內容（即：指標名稱、測量方法和測量時間）仍有缺失，更極少涉及報告評估人員、質控或其他影響因素等。(3)在干預措施的質控方面，只有不到12%的試驗報告了與質控或安全性評估有關的細節，但是八成以上是以中成藥生產信息作為支撐材料的。換言之，大多數非中成藥類的複方（無論自擬方還是固定方）在臨床研究中，極少有提供複方的品質相關信息。

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKIOM All Rights Reserved

綜上所述，我們認為現階段有必要針對中藥複方在臨床研究中的品質與安全性問題作以系統地回顧性分析，基於目前存在的問題進行深入調查，探討相關影響因素與困難背後的原因，嘗試尋找恰當的解決辦法，尤其是規範該方面的報告要求，以期促進中藥複方高品質臨床研究的國際認受性。

參考文獻

[1] 國家食品藥品監督管理總局成為國際人用藥品註冊技術協調會成員[EB/OL].(2017-06-22)[2025-05-15].https://www.nmpa.gov.cn/zwgk/xwfb/20170622153001224.html.

[2] 藥物臨床試驗品質管理規範[EB/OL].(2020-04-26)[2025-05-15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html.

[3] 陳霞，關宏峰，趙巍等.《中藥新藥質量標準研究技術指導原則（試行）》解讀[J]. 中國食品藥品監管. 2021. 09(212) : 70-77.

[4] 中藥新藥質量標準研究技術指導原則（試行）[EB/OL].(2020-10-12)[2025-05-15]https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b30261779e4848579b15cf34608a06e7.

[5] 《中藥新藥臨床試驗用藥品的製備研究（試行）》[EB/OL].(2021-07-21)[2025-05-15]https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c.

[6] 吳飛,陸章琪,胡佳亮等.臨床試驗用中藥安慰劑設計和品質控制研究進展[J].中國新藥雜,2018,27(11):1254-1261.

[7] 張曉東, 李連達. 從美國植物藥註冊實例看我國中藥和天然藥物非臨床安全性評價[J]. 中國新藥與臨床雜誌, 2010, 29(4): 251-255.

[8] 安娜, 呂佳康, 韓玲. 中藥安全性認識和中藥新藥研發的風險管理策略[J]. 中國藥理學與毒理學雜誌, 2021, 35(2): 90-95.

[9] Aronson JK. Anecdotes as evidence. BMJ. 2003; 326(7403): 1346.

[10] Aronson JK. Publishing histories of adverse reactions to medicaments anecdotally: the PHARMA guidelines for reporting suspected adverse drug reactions. Drug Saf. 2008; 31(4): 355-356.

[11] Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med. 2004; 141(10): 781-788.

[12] Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16(5): 581-587.

[13] Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. BMJ. 2016; 352.

[14] Hodkinson A, Kirkham JJ, Tudur-Smith C, et al. Reporting of harms data in RCTs: a systematic review of empirical assessments against the CONSORT harms extension. BMJ Open. 2013; 3(9): e003436.

[15] Kolupoti A, Chakraborty A, Shahistha K. ADR in journals: are they translated into regulatory frameworks? Curr Drug Saf. 2022; 17(1): 34-39.

[16] Wu TX, Shang HC, Bian ZX, et al. Recommendations for reporting adverse drug reactions and adverse events of traditional Chinese medicine. J Evid Based Med. 2010; 3(1): 11-17.

[17] Cheng CW, Wu TX, Shang HC, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration. Ann Inter Med. 2017; 167(2): 112-121.

[18] 鄧楹君, 劉勝京, 趙豐, 等. 中藥複方治療復發性流產隨機對照試驗報告的品質評價及思考[J]. 中國中醫藥資訊雜誌, 2023, 30(3): 51-56.

[19] 趙冉, 張雯, 王斌. 基於ROB和CONSORT-CHM Formulas 2017的中藥複方治療慢性萎縮性胃炎隨機對照試驗品質評價[J]. 中國中醫藥資訊雜誌, 2023, 30(3): 43-50.

[20] 潘巧晶, 曾建斌, 萬蟬俊, 等. 基於Cochrane偏倚評估工具及CONSORT-中藥複方評價補陽還五湯治療慢性心力衰竭隨機對照試驗方法學與報告品質評價[J]. 江西中醫藥大學學報, 2022, 34(5): 42-46+49.

[21] 許笑梅, 李慧, 唐旭東, 等. 中藥複方治療腹瀉型腸易激綜合征臨床隨機對照試驗文獻的方法學品質和報告品質評價[J]. 中國醫藥科學, 2021, 11(20): 41-45.

[22] Zhang X, Tian R, Zhao C, et al. Placebo design in WHO-registered trials of Chinese herbal medicine need improvements. BMC Complement Altern Med. 2019; 19(1): 299.

Abstract: With the implementation of the updated Good Clinical Practice (GCP) Guidelines for Drug Clinical Trials, China's quality management system for traditional Chinese medicine (TCM) clinical trials has been significantly enhanced. However, technical challenges persist in quality control and safety evaluation due to the inherent complexities of Chinese herbal formulas (CHFs), which are characterized by their multi-component composition, multi-target mechanisms, and holistic regulatory effects-issues that are common in international phytomedicine research. Through a systematic review of the literature, regulatory frameworks, and guidance documents, this study analyzed the quality and safety issues in CHF clinical research and identified the necessity. The findings aim to provide methodological and reporting references for advancing future studies and improving the global recognition of TCM clinical research outcomes.

Keywords: Chinese herbal formulas; Quality Control; Safety Evaluation

（編委：張學斌審校2025.11.07）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKICM All Rights Reserved

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved