

欧洲药品管理局(EMA)丹参根或根茎评估报告草案简介

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 欧洲药品管理局(EMA)于2022年4月正式发布了欧洲药品管理局草药药品委员会(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)对草药物质丹参*Salvia miltiorrhiza* Bunge根或根茎的评估报告草案。其结论为根据现有数据,无法建立丹参的欧盟草药专论。这一结论与传统中医学对丹参药材的认识和应用,反差极大。重点介绍该报告的评论内容,希望引起中国学术界和企业界的关注,并建议提供数据,包括文献和试验资料,化解EMA的疑问,缩小认识的差距,达到某些共识,促进丹参欧盟草药专论的建立,便于今后丹参制品进入欧洲市场。

关键词: 欧洲药品管理局; 草药药品委员会; 丹参; 评估报告; 草药专论

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)08-1506-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.007

Introduction to EMA's draft assessment report on *Salvia miltiorrhiza* radix et rhizoma

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: European Medicines Agency (EMA) officially published the draft assessment report of the Committee on herbal medicinal products (HMPC) of the EMA on the herbal substance *Salvia miltiorrhiza* Bunge, radix et rhizoma in April 2022. The conclusion is that the EU herbal monograph on *Salvia miltiorrhiza* Bunge, radix et rhizoma can not be established according to the existing data. This conclusion is in great contrast with the understanding and application of *Salvia miltiorrhiza* in traditional Chinese medicine. This article focuses on the comments of the report, and hoping that it will attract the attention of the academic and business circles in China, and it is suggested to provide data, including literature and experimental data, to resolve the questions of EMA, narrow the understanding gap and reach some consensus, promote the establishment of European Union herbal monograph on *Salvia miltiorrhiza*, so as to facilitate the entry of traditional Chinese medicine *Salvia miltiorrhiza* products into Europe in the future.

Key words: European Medicines Agency (EMA); Committee on herbal medicinal products (HMPC); *Salvia miltiorrhiza* Bunge; assessment report; herbal monograph

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)于2022年4月发布了目前对草药物质丹参*Salvia miltiorrhiza* Bunge根或根茎的评估结果。其中包括最新的欧洲药品管理局草药药品委员会(Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC)有关丹参的评估报告,该报告包括报告、声明和参考文献3部分^[1-3]。其声明指出,根据现有数据,包括欧盟市场上的产品信息,无法建立丹参的欧盟草药专论。丹参在中国是历史悠久的中药材、

用于治疗多种疾病,这一结论与传统中医学对丹参药材的认识反差极大。本文重点介绍EMA该报告中有关对丹参认识的疑点,希望引起我国学术界和企业界的关注,并期望提供数据,包括文献和试验资料,化解EMA的疑问,缩小认识的差距,达到某些共识,促进丹参欧盟草药专论的建立,进而有利于中药丹参制品进入欧洲市场。

1 EMA关于丹参的公开声明^[2]

该声明的全文包括问题陈述、结论2个部分,介

收稿日期: 2022-06-29

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

绍如下。

1.1 问题陈述

HMPC 或欧盟草药专论和欧盟草药名录专家工作组 (Working Party on European Union Monographs and European Union List, MLWP) 决定, 按照 2018 年 1 月 HMPC 会议报告的 2018 年 MLWP 工作方案中的宣告, 编写关于丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 根或根茎的欧盟草药专论。

为此进行了全面的文献检索, 并根据欧盟 2001/83/EC 指令及其附件一, 特别是第 1 条、第 10a 条和第 2a 章中规定的要求, 评估了现有数据, 包括欧盟市场上的产品信息。HMPC/MLWP 得出结论, 未满足下列关于建立含有丹参的传统或公认草药产品欧盟草药专论的要求。

(1) 2001/83/EC 指令第 10a 条中规定的要求, 即活性物质具有公认的疗效和可接受的安全水平, 并且已超过公认的药用期限。

(2) 2001/83/EC 指令第 16a(1)(a) 条中规定的要求, 即适应症“因为其成分和用途, 仅适用于传统草药产品, 其目的和设计是在没有医生监督的情况下用于诊断目的或用于处方或治疗监测。”

(3) 2001/83/EC 指令第 16a(1)(d) 条规定的要求, 即“第 16c(1)(c) 条规定的传统使用期限已过”。

(4) 2001/83/EC 指令第 16a(1)(e) 条中规定的要求, 即“关于药品传统用途的数据足够; 尤其是该产品在规定的使用适应症被证明无害, 并且根据长期使用和经验, 该药品的药理作用或疗效是合理的”。

HMPC 承认存在大量关于在欧盟使用丹参或其成分的出版物。然而, 通常缺少对所用草药物质或草药制剂的适当描述。目前, 现有数据不足以建立欧盟专论。

1.2 结论

基于上述担忧, HMPC 认为无法建立关于丹参的欧盟草药专论。为了阅读更多关于所进行的评估信息, 提供了网址链接 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/l/salviae-miltiorrhizae-rhizoma>), 可以访问关于丹参评估报告草案及其参考文献列表。

HMPC 欢迎提供必要的的数据, 以便继续评估工作。

2 丹参的评估报告草案^[1]

HMPC 根据修订的 2001/83/EC 指令第 10a 条(公认的用途) 和第 16d(1) 条、第 16f 条和第 16h

条(传统的用途), 对全球范围收集的信息, 做出了该报告草案并与公布, 征求公众意见, 以便进一步完善该报告。原报告长达 41 页, 不便在此介绍全文。本文重点摘录“评论”及其与评论密切相关的文献内容。单纯描述性的文献内容多予省略, 但保留报告的大小标题。

2.1 原报告前言

2.1.1 草药物质、草药制剂或其组合的说明 在国际药典中, 丹参的不同草药物质和草药制剂都有专论。

(1) 草药物质“丹参”由干燥、完整或破碎的根茎和根组成[《欧洲药典》2017 年版(Ph. Eur. 2017), 《中国药典》2015 年版(ChPh 2015)]。

Ph. Eur.(2013 年、2017 年版): Ph. Eur.(2013 年) 第 8 版涵盖了丹参根。丹参根和根茎由春季或秋季采集的干燥、完整或破碎的丹参根和根茎组成, 至少含有 3.0% 的丹酚酸 B($C_{36}H_{30}O_{16}$; 相对分子质量 719) 和 0.12% 的丹参酮 II_A($C_{19}H_{18}O_3$; 相对分子质量 294.3)。

ChPh (1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010 和 2015 年版): 收录的“丹参”为干燥的完整或破碎的根茎和根。

(2) 草药制剂“加工/葡萄酒烘烤”[《英国草药典》(BPH), 2014]。

BPH(2014 年版): 规定“加工丹参根茎和根”是指经过“加工”的丹参根茎和根。其含有不少于 0.04% 的丹参酮 II_A($C_{19}H_{18}O_3$)、不少于 0.17% 的迷迭香酸($C_{18}H_{16}O_8$) 和不少于 3.0% 的丹酚酸 B($C_{36}H_{30}O_{16}$), 参照干燥材料计算。制作方法: 春秋采集, 与土壤分离, 洗净, 彻底软化, 纵向或横向切片, 干燥。可以用葡萄酒烘烤搅拌。“酒丹参”用“酒炙”法(ChPh 2015), 将丹参炒成根碎片。

ChPh (1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010 和 2015 年版): “酒丹参”, 丹参从土壤中分离, 洗净, 彻底软化, 纵向或横向切片, 干燥。然后用酒炒制(根据“酒炙法”); 丹参总酚酸(ChPh 2015); 丹参酮(ChPh 2015)。

ChPh 2015 年版: 除生药和炮制品的专论外, 还包括总酚酸专论和另外的丹参酮专论。“丹参总酚酸”项下, 提取溶剂: 水, 然后用工业乙醇沉淀至体积分数 70%, 其中至少含有 0.50% 的迷迭香酸($C_{18}H_{16}O_8$) 和 5.0% 的丹酚酸 B($C_{36}H_{30}O_{16}$); “丹参酮”项下, 提取溶剂: 乙醇, 然后用水冲洗, 其中至少含有 2.1% 的隐丹参酮($C_{19}H_{20}O_3$) 和 9.8% 的丹参酮 II_A($C_{19}H_{18}O_3$)。

总酚酸和丹参酮是通过复杂的[清洗/沉淀]程序制备的,它们是否仍被视为草药制剂值得怀疑。

(3)草药物质的主要特征成分从丹参中鉴定出200多种化合物^[4]。它们可分为两大类:水溶性(亲水性)酚类化合物和非极性(脂溶性)二萜类化合物^[5]。

亲脂性化合物含有30多种二萜。其中大部分为丹参酮型二萜醌类化合物,包括丹参酮I、II_A、II_B;隐丹参酮;以及其他相关化合物。已从水提取物中分离并鉴定出至少50种成分。酚酸是丹参亲水性成分的主要类型。主要是多酚酸(如各种丹酚酸)和相关化合物(如丹参素、原儿茶醛和原儿茶酸)。除了酚酸和二萜化合物外,其他化合物包括从乙醇提取物中分离的黄芩苷、谷甾醇、熊果酸和胡萝卜苷,以及从醋酸乙酯提取物中分离的二甲氧基黄烷酮。此外,在某些丹参提取物中还发现了维生素E和鞣质^[6]。

包括药理学分析结合核磁共振(NMR)、高效薄层色谱法(high performance thin layer chromatography, HPTLC)的质量控制结果表明,加工过程会导致市场样品之间的巨大质量差异,尤其是丹参酮,从而导致生物活性的显著差异^[7]。

(4)潜在的混淆是可能的,因为该药物的许多不同定义[非炙药(丹参)、炙药、酒炙药/加工药(酒丹参)、复方丹参(由未知含量的丹参、三七和樟脑组成)]同时存在。

《欧洲药典》使用与《英国药典》不同的药物定义[定义为“与葡萄酒一起加工/烘烤”;然而,没有明确“烘烤(baked)”的含义、要使用的葡萄酒(wine),没有关于温度、药物提取率(drug extract ratio, DER)、时间等的信息]。

混淆来自“丹参产品”名称的无差别使用。在中国,市场上有丹参或复方丹参(组合)的片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂、口服液、喷雾剂和滴丸(通过在热条件下将草药提取物与辅料混合,然后将混合物滴入不溶性冷却液中,使液滴凝固形成“滴丸”)。Zhou等^[6]在中国文献和中国综述中,“剂型”的定义与欧洲不同。

从出版物(体外、体内或临床研究)和安全性报告中的信息来看,通常没有明确定义使用了这些商业制剂的哪种制剂和成分(单一制剂或复方制剂)。

因此,在中国文献中经常提到“剂型”,而不是关于具体制剂的信息。例如,Zhou等^[6]认为:“在丹参的所有可用剂型中,复方丹参片和复方丹参滴丸

是中国使用最广泛的两种产品”。这个例子表明,实际上未知含量的复方产品在中国使用最广泛。

此外,在中国药店销售的丹参产品中,某些成分的含量在加工后发生了变化。临床试验证明这些产品中活性成分的水平缺乏一致性,可导致疗效差异^[8]。

Gruenwald等^[9]指出,紫丹参*S. przewalskii*或三对叶丹参*S. trijuga*可能会出现错误识别。其他名称可能会导致混淆:红参(red ginseng)、红根鼠尾草(red-rooted *Salvia*)、中国鼠尾草(Chinese sage)、红鼠尾草(red sage)。

Kum等^[10]表示在一些地区使用了丹参替代品,包括紫丹参、南丹参*S. bowleyana*和拟丹参*S. sinica*。这种当地替代品通常被错误地称为丹参。采用¹H核磁共振(¹H-NMR)代谢组学方法结合HPTLC分析从各类销售商(包括批发商、供应商和制造商)收集的丹参产品中的化学物质。从不同的公司抽取了97个丹参根、其替代品和丹参衍生的最终产品。28种最终产品中有7种极有可能不含丹参。网上商店的6种来源,则既不含丹酚酸B,也不含丹参酮II_A。最终产品中只有6种含有明显的丹酚酸B和丹参酮II_A(丹参的化学标志物)。作者得出结论,这些结果表明市场上销售的标明丹参产品的成分各不相同。

2.1.2 检索和评估方法 在德国联邦药物和医疗器械监管所(Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM)补充和替代药物处的科学数据库和医学数据库、Medline、PubMed、Cochrane系统评价数据库、荷兰医学文摘数据库(EMBASE)和毒理学数据库(TOXLIN)中进行了文献检索。关键词为“*Salvia Miltiorrhiza*”“Sage”“Danshen”“*Salvia miltiorrhiza* Bunge”。在BfArM的图书馆中,对草药书籍和植物专著进行了额外的手工检索。检索包括试验和其他相关综述的书目,以确定进一步的潜在在试验。在BfArM药物警戒数据库中搜索潜在不良事件报告。此外,谷歌搜索引擎还用于获取有关丹参制剂的信息,例如,欧洲市场上的医疗器械、食品或膳食补充剂、化妆品。

市场上的产品信息是从响应提供科学数据呼吁的其他成员国收到的。

2.2 药用数据

2.2.1 关于市场上产品的信息

(1)欧盟或欧洲经济区成员国市场上的产品信息

①在欧盟/欧洲经济区销售的医药产品信息。根据奥地利(AT)、比利时(BE)、塞浦路斯(CY)、捷克(CZ)、德国(DE)、丹麦(DK)、西班牙(ES)、芬兰(FI)、克罗地亚(HR)、匈牙利(HU)、爱尔兰(IE)、立陶宛(LT)、拉脱维亚(LV)、马耳他(MT)、波兰(PL)、瑞典(SE)和斯洛伐克(SK)17个国家主管部门提供的信息,市场上没有任何制剂。

AT提供了关于国内商业的信息,但没有关于销售特征的信息(食品补充剂或中草药复方,药店中配制的个体)。

荷兰提供了2016年注册的1种传统草药产品(traditional herbal medicinal product, THMP)的信息。有效成分为丹参根和根茎的干浸膏;提取溶剂:90%乙醇。适应症为“缓解轻度月经疼痛的传统草药产品”,干浸膏975 mg,每日2次。国家决定基于申请人的机密文件。根据荷兰的信息,申请人提交了1991—2012年期间的发票,显示1991—2014年期间含有丹参根和根茎的丹参(原料和片剂)进口到欧盟,表明[丹参(Danshen)]已交付给中医(traditional Chinese Medicine, TCM)中心、个体中医治疗师和药房。

评估人意见:可供HMPC使用的有关荷兰THMP的数据,不足以将该草药制剂纳入欧盟专论。

②在欧盟或欧洲经济区销售的其他产品信息(如相关)。在荷兰,至少从1991年起,丹参根和根茎(干粉碎)的草药茶就被用作食品补充剂。每日剂量为9~15 g,未规定使用持续时间。

评估人意见:可供HMPC使用的关于荷兰食品补充剂的数据,不足以将这种草药制剂纳入欧盟专论。

(2)欧盟或欧洲经济区以外市场上的产品信息

成都中医药大学提供了关于中国药用产品的信息(2018年6月28日)(略)。除了列出的单一成分产品外,中国还批准了153种含有丹参的复方产品。

评估人意见:在中国,在TCM中,整个药物是以汤剂的形式使用,通常是几种药物或复方药物。

2.2.2 文献记载的药用信息和历史数据

《欧洲药典》或欧洲国家公认的药品集很少介绍这种药物。它们通常指的是中药的使用[整个药物的使用(如口服粉末)或依照中药、作为汤剂、茶使用]。

根据 List 等^[11]、Hänsel 等^[12]、Blaschek 等^[13]、

Tang^[14]、Hellemans^[15]、Hempen^[16-17]、Portert^[18]和Wagner^[19]的说法,丹参*S. miltiorrhiza*按中医药传统使用。

有大量关于该药物及其成分的出版物,尤其是中文出版物,本次评价几乎只能以简化的二级形式进行,没有关于试验药物、剂量和疗效的必要信息。因此,下列关于最重要作用的信息不允许进行结论性评估,但仅旨在深入了解该药物可能的潜力,该药物尚未纳入西方研究和治疗^[13]。

Paulus 等^[20]表示,西医无法做传统证候诊断(辨证)并考虑专业使用中药所需的综合应用说明;非专业的使用可能导致疾病恶化;临床研究证明对西方适应症的有效性是必要的。

欧盟之外的使用。根据成都中医药大学的信息,丹参根和根茎在中国、日本和远东其他国家已经使用了两千多年。自1963年起,丹参被正式载入《中国药典》,并连续被列入《中国药典》1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010和2015年版。

《中国药典》(2010年版)中列出的作用是:活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈。用于胸痹心痛,脘腹胁痛,癥瘕积聚,热痹疼痛,心烦不眠,月经不调,痛经经闭,疮疡肿痛。剂量为每天10~15 g。

丹参是评论文章的主题。Li等^[21]在《中国药理学学报》的1篇综述文章中将丹参描述为丹参根茎的干燥根,在亚洲国家用于治疗心血管疾病,包括冠心病、心肌梗死、心绞痛和动脉粥样硬化。作者表示,目前丹参及其制剂(如复方丹参滴丸、复方丹参注射液、丹红注射液等)在中国已得到广泛应用。最常用的制剂是它们的组合。然而,这些丹参制剂在其他国家的临床应用仍然有限。

在1篇综述文章中,Zhou等^[6]认为丹参的干燥根是一种常用的中药,用于改善身体功能(如促进循环和改善血液流动)。此外,它还被用于治疗心血管疾病(如冠心病)、高脂血症和脑血管病。

根据 Bensky 等^[22]的说法,该药在中医药中有两种主要组合使用,具体取决于适应症。用于血虚引起的月经不调或伴有腹痛的闭经,与地黄、川芎、当归合用。

Huang^[23]将该药物归类为中医的“抗心绞痛药”。中医开此药有稳心安神、“淡”血祛瘀之功效。

丹参因其镇静作用在中国被用于治疗神经衰弱性失眠。它减少脑缺血期间去甲肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺的释放。引起脑动脉扩张,有助于更好地脑再灌注,从而更快地恢复^[8]。

Chen等^[24]报道了酒炒丹参(以谷物为基础的酒)具有更强的活血化瘀和止痛功能。Holmes^[25]指出酒炖药草最有助于活血通络。

2.2.3 关于药物用途的总体结论 本专论没有接受任何草药制剂,因为没有任何制剂符合传统或公认用途的要求。

2.3 非临床数据

2.3.1 有关草药物质、草药制剂及其相关成分的可用药理学数据概述

(1) 主要药效学

Zhou等^[6]在1篇综述文章中指出,近年来,药理研究主要集中在丹参素、丹酚酸B和丹参酮II_A等丹参成分上。关于其他丹参成分的数据非常有限。

① 对心脏病的效应

在《中国药理学学报》^[21]的1篇综述文章中,描述了丹参干根或根茎用于治疗心血管疾病,包括冠心病、心肌梗死、心绞痛和动脉粥样硬化的药理学特性以及各个主要成分的抗动脉粥样硬化作用和分子机制。因此得出结论,亲脂性和亲水性成分可能协同作用,针对不同的组织和信号通路,以实现丹参对实验动物和人体的多种心血管作用。然而,单个化合物的不同药动学和药效学特性,仍然是系统评价丹参心血管有效性的障碍。尤其是丹参酮II_A和隐丹参酮的口服生物利用度相对较低。因此,有必要制定新的策略。虽然丹参的心血管效应的研究正在扩大,但许多问题仍未解决。在动物研究中,丹参素已被证明可以扩张冠状动脉,抑制血小板聚集,改善微循环,保护心肌免受缺血心脏再灌注损伤。其某些活性的机制可能与抑制心肌细胞中Ca²⁺聚集和防止Ca²⁺超载有关。在动物研究中,已证明丹酚酸B可保护脑,免受缺血再灌注损伤。此外,丹酚酸B可抑制血小板聚集以及低密度脂蛋白(lowdensity lipoprotein, LDL)的氧化修饰,从而阻止培养的巨噬细胞摄取LDL。体内研究表明,丹参酮II_A磺酸钠可显著减少心肌梗死面积。丹参酮II_A还可抑制LDL氧化和血管紧张素II活性,从而减轻心肌细胞肥大^[21]。

水溶性提取物。在老龄豚鼠中,每天喂饲含75、100、150 mg·kg⁻¹的丹参水溶性提取物(未知成分)28 d,血液生化参数未受影响,但高剂量组的纤维蛋白原水平降低。高剂量时,观察到全血黏度显著降低^[26]。

在ig给予丹参提取物(英文摘要中未规定剂量

和产品)的家兔中,观察到血小板聚集被抑制^[27]。

丹参素。观察到的丹参素某些活性的机制,可能与抑制心肌细胞中Ca²⁺聚集和防止Ca²⁺超载有关^[28]。

钙通道的抑制被认为是丹参血管舒张活性的作用机制^[29-30]。

- ② 抗凝血和抗血栓活性(略)
- ③ 抗过敏活性(略)
- ④ 抗癌效应(略)
- ⑤ 抗人免疫缺陷病毒(HIV)活性(略)
- ⑥ 抗菌效应(略)
- ⑦ 神经药理学特性(略)
- ⑧ 对骨质疏松症的效应(略)
- ⑨ 对骨关节炎的效应(略)
- ⑩ 止痛效应

Di Cesare等^[31]研究了丹参酮II_A和隐丹参酮(cryptotanshinone, CRY)在抗癌药奥沙利铂(剂量限制性神经毒性的抗癌药)诱发的神经性疼痛动物模型的镇痛作用。CRY单次经口给药(30 mg·kg⁻¹),以剂量相关方式,显著减轻化疗药诱发的疼痛。7 d重复给药呈现CRY和丹参酮II_A(10 mg·kg⁻¹)的有效性和强度。根据作者的研究结果,在神经性疼痛动物模型,显示丹参及其相关生物活性成分持久的镇痛效应。

评估人意见:药理研究主要集中在丹参成分上。不可能根据提取成分的实验,评估整个药物在人体的推荐剂量。这些成分的药理学意义有限。此外,药理学研究主要关注治疗心血管疾病的适应症的效应,如冠心病、心肌梗塞、心绞痛和动脉粥样硬化,以及癌症、HIV和骨质疏松症。药理学研究的重点是抗凝和抗血栓活性,符合中医“活血化瘀”的用法。

在提取物的药理学研究中,没有可用的规范(DER),因此(关于剂量)信息不足以得出与临床相关的结论。

- ⑪ 对肿瘤细胞的细胞毒作用(略)
- (2) 次要药效学(略)
- (3) 安全药理学(略)
- (4) 药效学相互作用(略)
- (5) 结论

这些结果提示可能有与华法林、地西洋和细胞色素P450(CYP)同工酶的相互作用。

2.3.2 有关草药物质、草药制剂及其相关成分的可用药动学数据概述 在对丹参素和丹参酮II_A的动

物研究中,丹参的这两种主要成分,在口服提取物配方或单个成分后被迅速吸收。另一方面,另一种主要成分丹酚酸B在动物研究中发现吸收不良。仅对原儿茶醛和隐丹参酮进行了有限的药动学研究。原儿茶醛经口吸收,浓度呈双峰。隐丹参酮静脉注射后代谢为丹参酮II_A,口服后不吸收^[6]。

文件中用3个表(表I、II、III)分别列出丹参素在不同丹参制剂中的药动学(PK)、表丹酚酸B(丹酚酸B镁)的PK、不同丹参制剂中原儿茶醛的PK数据,本文从略。

评估人意见:从这几个表可以得出结论,药动学曲线取决于制剂或处方。由于所用提取物的信息有限,因此无法进行评估。

2.3.3 有关草药或草药制剂及其成分的可用毒理学数据概述

- (1)单次给药毒性(略)
- (2)重复给药毒性(略)
- (3)遗传毒性

在鼠伤寒沙门氏菌TA 98和100的Ames试验中,无论有无代谢活化,未明确的提取物不是致突变物^[13]。

- (4)致癌性
无可用的。
- (5)生殖和发育毒性(略)
- (6)局部耐受性
无可用的。
- (7)其他特殊研究
无可用的。
- (8)结论

具体制剂的数据(根据申报指南)不可用。现有数据很少,不足以充分的安全评估。

2.3.4 关于非临床数据的总体结论 目前还没有关于药动学和相互作用的具体数据。

关于安全性的非临床信息很少。结果提示可能与华法林、地西洋和CYP同工酶相互作用。

因为没有生殖和发育毒性的信息,因此不建议妊娠和哺乳期使用。

没有生殖毒性、遗传毒性和致癌性试验。

2.4 临床数据

2.4.1 临床药理学

(1)有关草药或制剂的药效学数据概述,包括相关成分的数据具体制剂的临床药理学数据不可用。

心血管和神经性疾病(略)

乙型肝炎(略)

(2)有关草药或制剂的药动学数据概述,包括相关成分的数据丹参素是在人体被研究过的唯一成分。根据现有人体数据,丹参素被迅速吸收。据报道,丹参素舌下给药的半衰期比口服给药长得多。然而,对舌下剂型的丹参素的实际剂量产生了质疑^[6]。

具体制剂的临床药动学数据没有可用的。

2.4.2 临床有效性

(1)剂量反应研究

没有可用的。

(2)临床研究(案例研究和临床试验)

①心绞痛

在1篇综述文章中,Zhou等^[6]评价了对心绞痛患者进行的临床研究。中文文献的9篇报告比较了丹参制剂与硝酸异山梨酯(ISDN)对稳定型心绞痛或不稳定型心绞痛的疗效。至少有4项研究报告了丹参产品(未知制剂、未知成分、未知DER)与硝酸甘油的临床比较。至少有2项发表的复方丹参喷雾剂复方制剂的研究,以及3项发表的复方丹参注射液复方制剂的研究。许多随机对照试验表明,该产品至少与舌下ISDN一样有效,并与舌下硝酸甘油相当。然而,由于受试者数量较少,且缺乏明确定义的终点,大多数研究的可靠性较低。尽管许多研究提到了随机化,但大多数研究并没有具体说明随机化的方法。只有2项研究使用了双盲设计,但没有描述双盲的细节。最后,只有一项研究描述了退出和脱落。因此,总体而言,所有研究的Jadad评分都很低。

评估人意见:Zhou等^[6]的综述中列出的大多数临床研究是用复方丹参进行的,而不是单一制剂。研究方法不明确,方法质量差。因此,本评估报告中没有介绍。关于丹参茶作为单一制剂的有效性,现有研究不能得出结论。

②急性缺血性卒中(略)

③动脉粥样硬化的危险因素(略)

③急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)

包括2368例参与者的6项研究。只有1项试验被认为是真正的随机对照试验,在总死亡率降低方面没有显示出统计学上的显著差异(Peto OR 0.55, 95%CI 0.23~1.32),但半随机对照试验则报告,总死亡率降低(Peto OR 0.42, 95%CI 0.23~0.77)。合并这些试验得出,与单独常规治疗相比,

丹参制剂加常规治疗的患者,死亡率大约降低了1/2(Peto OR 0.46, 95%CI 0.28~0.75)。

另1项研究报告了参麦注射液加丹参注射液组和黄芪注射液加丹参组死亡1例,而每个对照组死亡8例。前者在统计学上存在边缘显著性差异(Peto OR 0.25, 95% CI 0.06~0.97),而后者则没有差异(Peto OR 0.32, 95% CI 0.08~1.34)。在1篇报道的回顾性研究中,对总死亡率的分析并未显示丹参的显著优势(Peto OR 0.78, 95% CI 0.59~1.03; 数据未显示)。另1项研究报告在结果部分引用了研究组的死亡人数,尽管死亡率未被列为结果。硝酸异山梨酯加丹参组的死亡人数为,24例患者中的6例,硝酸异山梨酯组的死亡人数为,24例患者中的2例,无显著差异(Peto OR 3.05, 95%CI 0.71~13.21)。

评估人意见:在所有临床研究中,受试药物均为口服茶或另1种口服丹参单一制剂。从这篇综述中包括的6项研究中,作者得出结论,尽管与常规治疗相比,复方丹参可能对AMI死亡率有有益影响,但证据必须被认为是不确定的。这是因为现有研究数量少,质量差。试验中使用的药理学制备药物的许多成分无法明确说明。没有1项试验采用隐晦分配。所有纳入的研究均未提及脱落,未进行意向性治疗分析或评估依从性。比较治疗或“基础或常规治疗”通常是次优的。大量试验使用自制制剂或医院制备的制剂治疗AMI,试验中使用的药理学制备药物的许多成分无法明确说明。此外,丹参制剂的安全性被认为是未经证实的。

④尿石症

丹参使用者的结石手术治疗发生率低于非丹参使用者:1 000人年(200人随访5年)分别为1.071%和3.142%。丹参使用者的任何出血性疾病的发生率低于非丹参使用者(1 000人年,分别为1.708%和2.577%)。作者的结论是,由于患者数量有限、替代结果而非复发、结石部位和数量未知,该研究结果有限。

评估人意见:不清楚回顾性研究中使用了哪些制剂。在5 838例患者中,每年的丹参剂量小于1 096 g,相应地,每天小于3 g,这是多组合制剂或草药混合物的中药汤剂的典型。这种药物使用了数年。该研究未分析联合用药(其他药物)的效果。从这项回顾性统计分,无法得出结论,临床可用于尿石症。

⑤银屑病

邓等^[32]在Meta分析中评估了口服形式的植物疗法对银屑病的有效性和安全性。总共确定了1 614项临床研究。纳入了10项随机对照试验,比较了植物干预与安慰剂或药物治疗对寻常型银屑病的治疗,并将银屑病面积严重指数(psoriasis area severity index, PASI)作为结果指标。共有658例参与者完成了这10项研究。有2/3的研究发现优于安慰剂。在7项研究中,有6项报告称在短期内,当评估为PASI 50时,植物疗法的效果与药物治疗相当。还讨论了植物疗法的安全性。

研究中分析的制剂包括:单一植物:印楝叶(印楝)和雷公藤提取物;多组分配方为:Whentonghuaya方、Lanchun Quingre汤、Yinxiebin方、Huoxue Sanyu Xiaoyi汤、Quingre Jiedu汤、Kangjin No1方、Haiting汤和Compound Zeqi颗粒。

分析中包括临床有效率为50%及以上的临床研究。最常用的植物是白花蛇舌草、地黄和丹参。作者得出结论,这3种植物及其活性成分似乎值得进一步注意研究,以寻找未来治疗银屑病的药物。

评估人意见:没有进行以丹参作为单制剂的临床研究。关于不同复方制剂的有效性和安全性的结果不能转移到单方制剂中。

⑥骨质疏松症

Guo等^[33]回顾了约130篇研究论文,旨在全面概述中医对丹参在骨质疏松症中作用的历史解释。36项临床试验表明,丹参与其他草药和成分合用治疗绝经后、老年和继发性骨质疏松症。平均而言,这些试验的特点是高效(>80%)和低毒问题。由于患者样本小、治疗持续时间短、经常缺乏详细的数字数据以及没有明确的终点,研究的质量有限。作者总结说,该综述强调了丹参在临床应用中的抗骨质疏松潜力,以及该草药提供针对骨吸收和骨形成具体途径的有效化合物的潜力。

评估人意见:没有进行以丹参作为单制剂的临床研究。根据丹参与其他草药和成分合用的临床研究以及缺乏足够质量,无法得出有关疗效和安全性的结果。

2.4.3 特殊人群(如老年人和儿童)的临床研究 无可用的。

2.4.4 临床药理学和有效性的总体结论 在综述中,确定了460篇急性缺血性卒中和269篇AMI临床(中国)研究参考文献。只有少数研究是随机或半随机的。因此,大多数研究被排除在评估之外。从剩下的几项临床研究中,无法得出草药制剂的合

理性或公认用途的结论。这些研究大多缺乏足够的质量,原因是设计不当、样本量小,以及使用了成分和一致性不确定、定义不明确的产品。配方和治疗批次之间的差异是中医药不可避免的后果。这种差异是可能导致不同研究结果之间异质性的因素。中医的整体治疗理念不同于西医。由于缺乏在人体进行的良好试验和较少的科学证据,无法为成年人推荐具体的口服剂量,也无法为儿童安全使用丹参提出建议^[8]。

2.4.5 人体临床试验的毒理学或安全性数据概述 无可用的。

2.4.6 患者暴露 欧洲没有关于药用的数据。Hsing等^[34]分析了1998—2008年间为中国台湾20 141名痛经患者开出的57 315张中药处方。总共使用了647种不同的草药。每份处方平均含有5.32种中药,超过90%的处方含有2种以上中药。9%的处方中使用了丹参。没有关于10%的二次制备和一次制备成分的信息(根据647种不同的中药计算64种)。

评估人意见:从这些数据无法得出单一制剂临床上用于痛经适应症的结论。结果符合已知的中医传统用法;在中医中,一般使用草药茶的组合。没有关于单制剂安全性评价的患者暴露数据。这些数据没有给出任何有效性,也与欧盟以外的欧洲适应症中的单制剂不相关。

2.4.7 不良事件、严重不良事件和死亡(略)

2.4.8 实验室检查结果(略)

2.4.9 特殊人群和情况的安全性 无可用的。

(1)用于儿童和青少年(略)

(2)禁忌症

对活性物质过敏。

1份关于传统中医的参考文献表明,丹参禁用于妊娠^[22]。

丹参在与出血有关的任何情况下应谨慎使用,包括月经、鼻出血、尿中有血,或咳嗽时预计出血^[24,27]。

评估人意见:人们担心该产品的临床安全性。丹参产品因其成分可能有害,且不可简化注册。重要的是,伤害可导致出血,如月经期。

(3)药物相互作用和其他形式的相互作用(略)

(4)生育力、妊娠和哺乳期(略)

(5)过量

没有提供具体制剂的数据。

(6)对驾驶或操作机器能力的影响或心智能力

的伤害

应建议患者不要驾驶或操作机器,因为它可引起嗜睡^[8]。

(7)其他特殊情况下的安全性

不适用。

2.4.10 关于临床安全性的总体结论 在欧洲,市场上没有药用产品(只有1种,2016年注册),因此,药物警戒数据库不包括丹参制剂。因此,官方药物警戒中心没有提供任何信息。

从中医使用获知,过敏反应、腹部不适、食欲不振、瘙痒、低血压、头晕、头痛和出血风险增加。出血事件是报告皮肤或黏膜出血,或月经过多。

根据中医使用获知,与华法林、洋地黄、强心苷和降压药的相互作用。当与其他具有引起出血副作用的药物一起服用时,丹参可增加出血风险。例如阿司匹林、抗凝药(如华法林或肝素)、抗血小板药(如氯吡格雷)和非甾体抗炎药(如布洛芬或萘普生)。

在2013年美国草药产品协会(American Herbal Products Association, AHPA)的《植物药安全手册》中,丹参被归为C类相互作用,即已知可发生临床相关相互作用的草药。

因为中医通常使用低剂量和复方,预计高剂量单药制剂有更多的不良事件和相互作用。

人们担心该产品出血的临床安全性。丹参产品因其成分可能有害,且由于可能的相互作用,简化注册不可接受。重要的是,伤害可导致出血,如月经期。因此,痛经时采用自我用药将有风险。丹参产品因其成分可能有害,且不可简化注册。

高剂量单药制剂的临床安全性尚未确定。

2.5 总体结论(获益-风险评估)

根据现有的临床研究,无法得出草药制剂的合理性或公认用途的结论。由于设计拙劣、样本量小,以及产品使用成分和一致性不确定、定义不明确,这些产品大多缺乏足够的质量。未满足西欧联盟(Western European Union, WEU)的要求。

未满足使用(the used, TU)、自身用药特征、明确规定的规格/剂量、适当给药途径、传统使用期限、合理性和安全性的要求。

3 结语

欧盟草药专论是欧洲药品监管机构对草药的权威性医学评价。如果传统使用注册申请涉及包含在欧盟清单中的草药物质、制剂或其复方,那么不需要提供第16c(1)(b)(c)和(d)条款中规定的资料。适用于传统使用和公认使用的欧洲联盟草药

专论可作为简化注册或文献上市许可申请的依据^[35]。该报告称有大量关于该药物及其成分的出版物,尤其是中文出版物,本次评价几乎只能以简化的二级形式进行,没有关于试验药物、剂量和疗效的必要信息。关于最重要作用的信息不允许进行结论性评估。期望提供必要的信息,继续评估工作。该报告主要依据的是中国之外的国家出版的期刊和专著的英文文献和少部分德文文献,而没有直接收集中文文献。因此,建议中国学术界和企业界收集国内第一手的试验研究资料,必要时进行相关试验,用获得的信息直接与HMPC秘书处沟通,并发表于国际权威期刊上,促进MEA建立丹参草药专论,并可为日后中药丹参产品进入欧洲市场创造条件。笔者提出以下4点建议。

3.1 根据有关指导原则要求,提供丹参临床数据

该报告认为现有临床药理学和有效性研究不严谨,表现为样本量小、只有少数研究是随机或半随机的、没有退出和脱落的描述、没有丹参作为单制剂的临床研究、受试品成分和一致性不确定、产品定义不明确等。临床安全性,官方药物警戒中心没有提供任何信息、高剂量单药制剂的临床安全性尚未确定等。

EMA“在欧盟草药专论编写中评估公认的和传统的草药产品临床安全性和有效性的指导原则(第1次修订版)”^[36]阐明了评估草药产品临床安全性和有效性的基本原则。可根据该指导原则,针对该报告揭示的目前丹参临床数据存在的问题,收集中文文献并进行必要的临床试验,以达到建立丹参专论的临床数据的要求。

3.2 根据有关指导原则要求,提供丹参非临床数据

该报告指出目前文献反映的问题主要包括,丹参药理研究主要集中在丹参成分上。不可能根据提取成分的实验,评估整个药物在人体的推荐剂量;在提取物的药理学研究中,没有可用的规范(DER),因此(关于剂量)信息不足以得出与临床相关的结论。还没有关于丹参药动学和相互作用的具体数据。也没有生殖毒性、遗传毒性和致癌性试验。安全性的非临床信息很少。

EMA的“公认和传统草药产品申请上市许可或注册的非临床文件的指导原则(草案)”^[37],提出了对草药产品非临床数据的具体要求,并且适用于指导起草欧洲联盟草药专论。可根据该指导原则,针对该报告指出的目前丹参非临床数据存在的问题,收集中文文献并进行必要的非临床试验,以达到建

立丹参专论的非临床数据的要求。

3.3 保证丹参符合质量标准的要求

该报告指出,现有文献中丹参草药物质和制剂的质量存在诸多问题,比如通常缺少对所用草药物质或草药制剂的适当描述;药理学制备药物的许多成分无法明确说明;市场上销售的标明丹参的成分各不相同;草药物质加工过程会导致市场样品之间的巨大质量差异,而导致生物活性的显著差异;销售的丹参产品,某些成分的含量在加工后发生了变化;大多数临床研究是用复方丹参进行的,而不是单一制剂,复方制剂的有效性和安全性的结果不能转移到单方制剂中;替代品通常被错误地称为丹参。

因此在收集中文文献资料和试验研究中,应全面掌握EMA草药质量标准指南^[38]、EMA草药产品或传统草药产品质量指南^[39]的有关要求,避免对丹参草药物质和制剂的误判,并保证所用的丹参符合EMA质量标准的要求,注意临床研究使用单一丹参的制剂。

3.4 进一步开拓丹参制剂在欧盟的使用,积累临床数据,达到用药期的规定

该报告称,荷兰2016年注册的1种传统草药产品有效成分为丹参根和根茎的干浸膏,适应症为“缓解轻度月经疼痛的传统草药产品”,并已交付给中医中心、个体中医治疗师和药房。还有至少从1991年起,丹参根和根茎(干粉碎)的草药茶就被用作食品补充剂。但是,因为没有任何制剂符合传统或公认用途的要求,不足以将其纳入欧盟专论。

“在欧盟草药专论编写中评估公认的和传统的草药产品临床安全性和有效性的指导原则(第1次修订版)”^[36]要求,公认的草药产品在欧盟至少要有10年的广泛药用,并提供大量可信的允许安全性和有效性评估的确凿的科学文献,一般至少需要有1项质量高的对照临床研究;传统草药产品要有至少30年的药用期,其中在欧共同体至少要有15年,并且提供的资料可证明治疗适应证、规格、剂量和用药安全的具体信息是合理的。建议按照EMA该指导原则的要求,在欧盟进一步开拓丹参制剂的使用,积极开展丹参的临床研究,积累临床数据,以达到EMA关于草药产品用药期的规定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] EMA. Draft Assessment report on *Salvia miltiorrhiza*

- Bunge, radix et rhizoma [EB/OL]. (2021-02-01) [2022-06-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-miltiorrhizae-rhizoma>.
- [2] EMA. Draft Public statement on *Salvia miltiorrhiza* Bunge, radix et rhizoma [EB/OL]. (2021-02-01)[2022-06-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-miltiorrhizae-rhizoma>.
- [3] EMA. Draft List of references supporting the assessment of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, radix et rhizome [EB/OL]. (2021-02-01) [2022-06-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-miltiorrhizae-rhizoma>.
- [4] Wang L, Ma R, Liu C, et al. *Salvia miltiorrhiza*: A potential red light to the development of cardiovascular diseases [J]. *Curr Pharm Design*, 2017, 23: 1-22.
- [5] Li G, Gao Y, Li S, et al. Study on toxicity of danshensu in beagle dogs after 3-month continuous intravenous infusion [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2009, 19(6/7): 441-446.
- [6] Zhou L, Zuo Z, Chow M S S. Danshen, an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12): 1345-1359.
- [7] Kum K Y, Kirchhof R, Luick R, et al. The quality variation of Danshen - an interdisciplinary approach to studying herbal medicine [J]. *Plant Med*, 2019, 85(18): 1442.
- [8] Awaad A S, Govil J N, Sing V K. *Recent Progress in Medicinal Plants (RPMP) (27) Drug Plants. Bioactivity of Salvia miltiorrhiza and its Constituents. Vol 27* [M]. Houston T X, USA: Studium Press LLC, 2010: 91-108.
- [9] Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for Herbal Medicines* [M]. 2nd Edition. Montvale N J, USA: Medical Economics Company, 2000: 636-639.
- [10] Kum K Y, Booker A, Leon C, et al. *Salvia miltiorrhiza* (Danshen). An NMR-metabolomic and HPTLC-bases analysis of products quality [J]. *Plant Med*, 2016, 81(S 01): S1-S381.
- [11] List P L, Hörhammer L, Roth H J, et al. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (Hager's Handbook of Pharmaceutical Practice for Druggists). Vol 4. Salvia Miltiorrhiza* [M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1979: 252.
- [12] Hänsel R, Keller K, Rimpler H, et al. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (Hager's Handbook of Pharmaceutical Practice for Druggists). Salvia Miltiorrhiza. Drogen P-Z. Vol 6* [M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1994: 544.
- [13] Blaschek W, Hilgenfeld U, Holzgrabe U, et al. *Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Salvia Miltiorrhiza* [M]. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2017: 8-12.
- [14] Tang W, Eisenbrand G. *Chinese Drugs of Plant Origin* [M]. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1992: 891-902.
- [15] Hellems R. *Chinese Kruidenkunde* [M]. Merkssem: Institute for Traditional Medicine, 1994: 171.
- [16] Hempen C H, Fischer T. *A Materia Medica for Chinese Medicine* [M]. Munich: Elsevier, 2009: 570-571
- [17] Hempen C H, Fischer T. *Leitfaden Chinesische Phytotherapie* [M]. 2nd Edition. Munich: Elsevier, 2018: 580.
- [18] Portert M. *Klinische Chinesische Pharmakologie* [M]. Heidelberg: Verlag für Medizin Fischer, 1978: 333.
- [19] Wagner H, Bauer R, Melchart D, et al. *Chromatographic Fingerprint Analysis of Herbal Medicines: Thin-Layer and High Performance Liquid Chromatography of Chinese Drugs* [M]. 2nd Edition. Wien: Springer, 2011: 903-921
- [20] Paulus E, Ding Y H. *Handbuch der Traditionellen Chinesischen Heilpflanzen* [M]. Heidelberg: Haug Verlag, 1987: 221-222.
- [21] Li Z, Xu S, Liu P. *Salvia miltiorrhiza* Burge (Danshen): A golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [J]. *Acta Pharm Sin*, 2018, 39(5): 802-824.
- [22] Bensky D, Gamble A, Kaptchuk T. *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica* [M]. Seattle W A: Eastland Press, 1986: 384-386.
- [23] Huang K C. *The Pharmacology of Chinese Herbs. Antianginal Herbs. Tan Seng* [M]. 2nd Edition. London, New York, Washington DC: CRC Press Boca Raton, 1999: 91-94.
- [24] Chen J, Chen T. *Chinese Medical Herbology and Pharmacology* [M]. City of Industry, USA: Art of Medicine Press, 2004: 636-639.
- [25] Holmes P. *The Traditional Chinese Medicine Materia Medica Clinical Reference & Study Guide* [M]. Boulder C A, USA: Snow Lotus Press, 2002: 253.
- [26] Hou W C, Tsay H S, Liang H J, et al. Improving abnormal hemorheological parameters in aging guinea pigs by water soluble extracts of *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111: 483-489.
- [27] *AHPA (American Herbal Products Association's) Botanical Safety Handbook. Salvia miltiorrhiza* [M]. 2nd Edition. Silver Spring M D, USA: RC Press, 2013: 767-771.
- [28] Zhou L, Chan W K, Xu N, et al. Tashinone II_A, an isolated compound of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, induces apoptosis in HeLa cells through mitotic arrest [J]. *Life Sci*, 2008, 83(11/12): 394-403.

- [29] Lam F F Y, Yeung J H K, Cheung J H Y. Mechanism of the dilator action of danshen on rat isolated femoral artery [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 46(3): 361-368.
- [30] Lam F F Y, Yeung J H K, Cheung J H Y, et al. Pharmacological evidence for calcium channel inhibition by danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on rat isolated femoral artery [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(1): 139-145.
- [31] Di Cesare M L, Piccolo M, Maione F, et al. Tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bunge revert chemotherapy-induced neuropathic pain and reduce glioblastoma cells malignancy [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1042-1049.
- [32] Deng S, May B H, Zhang A L, et al. Phytotherapy in the management of psoriasis: a review of the efficacy and safety of oral interventions and the pharmacological actions of the main plants [J]. Arch Der Res, 2014, 306(3): 211-229.
- [33] Guo Y, Li Y, Xue L, et al. *Salvia miltiorrhiza*: An ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(3): 1401-1416.
- [34] Chen H Y, Yi-Hsuan L, Irene H S, et al. Investigation on Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhea: Implication from a nationwide prescription database in Taiwan [J]. Compl Ther Med, 2014, 22(1): 116-125.
- [35] 萧惠来. 欧洲联盟草药专论和草药目录审核和修订程序介绍 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 534-539.
- Xiao H L. EMA requirements for non clinical information on herbal products in applications for marketing authorisation/registration [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(4): 534-539.
- [36] 萧惠来. 欧盟草药临床安全性和有效性评估指导原则介绍 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 285-291.
- Xiao H L. Introduction to EU's guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of European Union herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(3): 285-291.
- [37] 萧惠来. EMA对草药产品申请上市许可或注册的非临床资料的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1677-1681.
- Xiao H L. EMA requirements for non clinical information on herbal products in applications for marketing authorisation/registration [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(12): 1677-1681.
- [38] 孙昱, 萧惠来. 对EMA草药质量标准指南(第3修订版草案)的思考 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 1920-1934.
- Sun Y, Xiao H L. Thoughts on EMA herbal quality standards guide (draft revision 3) [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(10): 1920-1934.
- [39] 孙昱, 萧惠来. EMA草药产品或传统草药产品质量指南的思考 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1696-1704.
- Sun Y, Xiao H L. Consideration of guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products by EMA [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(9): 1696-1704.

[责任编辑 李红珠]