

# 《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》编制说明及要点解读

李雯喆<sup>1</sup>, 马睿<sup>1</sup>, 赵晓晓<sup>1,2</sup>, 华红<sup>3</sup>, 崔鑫<sup>1</sup>, 谢雁鸣<sup>1\*</sup>, 王连心<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014; 3. 北京大学口腔医院, 北京 100081)

**[摘要]** 针对黏膜给药中成药普遍存在的说明书安全性信息不足、特殊人群用药风险放大及临床操作不规范等问题, 制定《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》, 以建立符合黏膜给药中成药特点的风险管控体系。该指南依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)和GB/T 1.1—2020规范, 系统检索2020年版《中华人民共和国药典》、2022国家医保目录及中国知网、万方、维普等中文数据库及Cochrane Library、PubMed、EMbase等英文数据库, 通过问卷调查、专家访谈、名义小组法形成指南提纲, 各条目内容充分考虑中药配伍禁忌与药物警戒的内涵外延。共纳入了2020年版《中华人民共和国药典》中54种及2022年国家医保目录中58种黏膜给药中成药, 收集相关说明书安全性条目并获得27篇文献, 通过组织24家单位30名专家参与起草, 征求61名外部专家意见, 构建覆盖“监测-识别-评估-控制”全链条的警戒框架, 基于鼻、眼、口等7类解剖部位, 建立分层监测体系, 提出完善说明书中【不良反应】【禁忌】【注意事项】、医疗机构规范临床操作、风险控制及动态警戒等主要内容。为黏膜给药中成药的风险防控提供了循证依据。综上可见《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》填补了国际黏膜给药中成药警戒标准空白, 为黏膜给药途径的药品全生命周期安全管理提供了技术支撑。

**[关键词]** 黏膜给药中成药; 药物警戒; 指南; 编制说明; 要点解读

**[中图分类号]** R242;R283;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0260-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260494

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251210.1612.004>

**[网络出版日期]** 2025-12-11 10:22:06 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Compilation Instruction and Key Point Interpretation for *Pharmacovigilance Guidelines for Clinical Application of Chinese Patent Medicines for Mucosal Administration*

LI Wenzhe<sup>1</sup>, MA Rui<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoxiao<sup>1,2</sup>, HUA Hong<sup>3</sup>, CUI Xin<sup>1</sup>, XIE Yanming<sup>1\*</sup>, WANG Lianxin<sup>1\*</sup>

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China*; 3. *Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China*)

**[Abstract]** To develop the *Pharmacovigilance Guidelines for Clinical Application of Chinese Patent Medicines for Mucosal Administration* in response to common problems, including insufficient safety information in package inserts, amplified medication risks in special populations, and non-standard clinical practices, thus establishing a risk management system tailored to the characteristics of Chinese patent medicines for mucosal administration. An approach combining qualitative and quantitative methods was adopted. In accordance with the *Drug Administration Law of the People's Republic of China* (2019 revision) and the GB/T 1.1—2020 standard, a systematic search was performed in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), the *Catalog of Medicines Covered by Medical Insurance* (2022 edition), Chinese databases [China Network of Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data (Wanfang), and VIP journal

**[收稿日期]** 2025-07-29

**[基金项目]** 国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2022YFC3502004);第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76号);2024年度中国中医科学院中药监管科学项目“中西药联合用药风险预警信号检测方法研究”(中央级公益性科研院所基本科研业务费专项)(ZYJGKX202407);国家药品监督管理局“中药临床用药风险评估处置方法与应用研究”项目(RS2024Z008)

**[第一作者]** 李雯喆, 在读博士, 从事中成药治疗心血管疾病疗效评价及机制研究, E-mail: liwenzhe346@163.com

**[通信作者]** \* 王连心, 医学博士, 研究员, 博士生导师, 从事中成药疗效精准机制及药物警戒研究, E-mail: wlxing@126.com;

\* 谢雁鸣, 主任医师, 首席研究员, 博士生导师, 从事中药上市后评价研究, E-mail: ktzu2018@163.com

resource integration service platform (VIP)], and international databases (Cochrane Library, PubMed, and EMBASE). Guideline outlines were developed through questionnaire surveys, expert interviews, and the nominal group technique. The content of each item was formulated with full consideration of traditional Chinese medicine (TCM) incompatibility, as well as the conceptual connotations and extensions of pharmacovigilance. The results included 54 Chinese patent medicines for mucosal administration from the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) and 58 from the *Catalog of Medicines Covered by Medical Insurance* (2022 edition). Safety-related items in the corresponding package inserts were collected, and 27 relevant publications were retrieved. Thirty experts from 24 institutions were mobilized for the drafting, and opinions from 61 external experts were solicited. A pharmacovigilance framework was established, covering the full chain of "monitoring, identification, assessment, and control". Based on seven anatomical sites, including nasal, ocular, and oral mucosa, a stratified monitoring system was constructed. The guideline proposed key recommendations on improving package insert sections such as "Adverse Reactions", "Contraindications", and "Precautions", clinical procedure standardization in healthcare institutions, risk control, and dynamic pharmacovigilance. The *Guideline* provides evidence-based support tailored to the risk profile of Chinese patent medicines for mucosal administration, filling the current gap in international pharmacovigilance standards in this field, while offering technical support for safety management across the full life cycle of medicines for mucosal administration.

**[Keywords]** Chinese patent medicines for mucosal administration; pharmacovigilance; guideline; guideline development; key points interpretation

黏膜给药作为一种非侵入性给药途径,其核心在于借助适宜的递送系统,将药物递送至鼻、口腔、眼、肺、耳、直肠、阴道等黏膜部位<sup>[1]</sup>,药物可产生局部治疗效果,或经吸收进入血液循环后,发挥全身性药理作用<sup>[2-3]</sup>,中成药在此领域的应用日益广泛。黏膜给药中成药制剂,因药物剂型、给药方式及靶向黏膜组织的作用特性,临床实践中其不良反应常被忽视<sup>[4]</sup>。然而,黏膜给药中成药在临床应用中存在诸多用药安全风险,如说明书对给药剂量和治疗周期的界定不确切<sup>[5-6]</sup>,针对儿童<sup>[7]</sup>、孕妇<sup>[8]</sup>、老年人<sup>[9]</sup>及肝肾功能不全患者<sup>[10]</sup>等特殊人群的用药安全性评估尚不充分,与其他中药或西药联合应用时可能产生的相互作用及其安全性问题亦缺乏明确依据。现阶段,世界卫生组织(WHO)《草药安全性监测指南》、国际人用药品注册技术协调会(ICH) E2系列指南及欧盟《药物警戒实践指南》均未涉及黏膜给药解剖部位特异性风险,尚缺乏符合黏膜给药中成药特点的藥物警戒指导文件,现有体系聚焦化学药系统毒性,对中药复方配伍禁忌、黏膜局部毒性及传统用药经验整合不足。为此,起草组研制了《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》,旨在依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版),建立符合中药特点的黏膜给药中成药警戒技术体系,规范药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业及医疗机构的风险管理行为。本指南在《中成药药物警戒指南》基础上,提出黏膜解剖、剂型特性、复方成分三维风险评价模型,构建中医药警戒双轨路径,初步形成黏膜给药中成药全生命周期药物警戒框架,在一定程度上弥补了该领域相关国际标准的不足,对规范全产业链风险管理、降低用药伤害、推动中药国际化具有重要意义。图文摘要见增强出版附加材料。

## 1 指南的编制原则和关键技术内容

**1.1 指南的编制依据和原则** 本指南文本撰写所依据的原则为 GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规则》。

**1.2 指南的关键技术内容** 本文件旨在依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版),提出关键要素,指明安全性监测、风险信号识别、风险评估、不良反应/不良事件控

制的技术方法,制定符合中药特点的黏膜给药中成药药物警戒指南。为药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业及医疗机构开展黏膜给药中成药药物警戒工作提供技术依据。

《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》系统构建了黏膜给药中成药的药物警戒技术框架,将传统中医理论中的配伍禁忌、证候禁忌及炮制减毒方法等,与现代药物警戒原则深度融合,覆盖药物全生命周期管理。指南依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)确立,涵盖监测报告、信号识别、风险评估及风险控制的全流程规范,适用于药品上市许可持有人、生产企业、经营企业、医疗机构及科研院所等主体。其技术核心包括建立分层监测体系,整合自发报告系统、定期安全性更新报告、处方事件监测及文献循证数据,重点监测含2020年版《中华人民共和国药典》载录有毒中药、刺激性辅料、重金属或易致敏成分的品种,以及用于特殊人群或存在不良反应聚集事件的药品。风险评估突出中医特色,明确黏膜给药常见不良反应包括局部刺激、过敏反应,以及特定给药途径的独特风险;联合用药需遵循“十八反”“十九畏”等传统配伍禁忌,警惕相同给药部位的多药相互作用及相同功效药物联用导致的过量风险;针对特殊人群,老年人因黏膜萎缩及代谢减缓需个体化调整方案并加强用药监护,儿童因黏膜屏障薄弱及解毒能力不足需优先选用专用制剂并严格按年龄体质量给药,妊娠哺乳期妇女需参照药典禁用/慎用提示评估致畸流产及经乳传递风险、避免高浓度或强刺激性药物,肝肾功能不全者需减量给药、规避肝肾损伤成分并定期监测功能指标,月经期/产褥期妇女慎用阴道给药以防感染。同时,严格防控不合理用药风险,包括超适应证、超剂量、超疗程用药,规范给药途径、用药前准备、用药时间及药品储运。风险控制措施涵盖不良反应的即时干预、联合用药禁忌的严格执行、特殊人群的个体化用药方案,以及强化生产质量管控、经营环节合规储运、及时修订说明书安全性信息并增补图示化指导。该指南通过整合中医自发报告信号分析、处方事件监测等特色方法,将传统安全用药经验与现代科学评估贯穿于研发至上市后全流程,构建

了符合中药特点的药物警戒路径。

**1.3 修订指南时,应增列新旧指南水平的对比** 经检索目前文献及标准,尚未见黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南公开发布,本指南在该领域具有一定创新性。

## 2 主要工作过程

**2.1 提案、申请、立项** 主要起草人召开了中药药物警戒系列指南筹备专家讨论会,12名参会专家就中药药物警戒系列指南的研制目的、意义、价值,以及应用领域、适用范围和可解决的问题进行了研讨。指南负责起草单位中国中医科学院中医临床基础医学研究所向中华中医药学会提出团体标准立项申请,得到批准后,中华中医药学会标准化办公室通过腾讯会议召开了立项审查会,随后核发了《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》立项批件,同时在中医药标准化平台发布了公告。

### 2.2 成立指南起草组

**2.2.1 组织管理** 由来自24个医疗机构与科研院所的30名专家组成指南起草组,并设有2名秘书。30名专家来自北京、成都、广东、黑龙江、河南、辽宁、山东、上海、天津等地,均具有高级职称,涵盖政策法规、药学、临床、药物临床试验质量管理规范(GCP)及循证医学等多个专业领域;2名秘书组成员负责会议联络与资料管理等日常工作。通过召开会议、面对面沟通、电话沟通和邮件沟通等多种方式召开工作会议。

**2.2.2 利益冲突声明** 指南制定过程中,指南工作组成员及其他参加指南制定会议的专家或顾问不存在经济利益冲突与非经济利益冲突,且在正式参与指南制定相关工作前完成签署《知情同意书》。

**2.3 确定指南的题目和范围** 本指南题目为《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》,适用于药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业、药品销售终端、医疗机构药物警戒相关从业人员。

**2.4 专家访谈** 为确保本指南中涵盖安全性监测、风险信号识别、风险评估及控制的黏膜给药中成药药物警戒框架精准反映其临床应用的特殊性,起草组采用专家访谈的方式,系统整合多领域专业意见。访谈方案经两次组内专题腾讯会议论证完善,形成标准化访谈提纲,聚焦黏膜给药中成药的不良反应特征、上报渠道、说明书缺陷及风险控制策略等核心问题。受访专家涵盖药物警戒监测、药学、耳鼻喉科及中医内科学等关键领域,确保学科代表性。访谈结论揭示,黏膜给药中成药存在若干核心问题,首先是安全性信息缺失问题,表现为说明书普遍缺乏不良反应、特殊人群用药及长期疗程的明确指引,尤以非处方药的患者误用风险突出;其次,黏膜给药中成药的不良反应特征以黏膜灼热、充血等局部刺激反应为主,但过敏样反应、过敏性休克等全身性反应亦需高度警惕,且因黏膜吸收差异,老年及儿童更易发生全身性不良反应;此外,黏膜给药中成药还存在上报机制薄弱问题,主要源于自发报告系统利用率低,受限于临床认知不足和患者意识欠缺;同时,专家强调了风险控制问题,关键点要求企业落实主体责任,完善说明书并建立多渠道不良反

应收集体系,医疗机构需规范辨证用药流程、药品储存方式,建立不良反应应急机制,重点关注合并用药、老年、儿童、妊娠期等特殊人群及黏膜疾病患者的用药安全。专家强调指南需突出黏膜给药的独特性如鼻纤毛毒性、不同黏膜部位吸收差异,并建议强化企业风险管控流程及医疗机构合理用药规范。访谈成果为指南的风险识别、评估及控制章节提供了实证依据,确保内容兼具科学性与临床适用性。通过深度访谈,起草组获取了丰富的专业洞见。这些见解为指南的科学编制提供了坚实支撑,确保其准确、全面地体现了黏膜给药中成药药物警戒的特点与实际需求。

**2.5 构建指南问题清单** 根据专家访谈及临床调研结果形成指南问题清单,指南问题清单包括指南的框架制定依据,设计指南的基本原则,指南的适用人员范围,黏膜给药中成药的范围,如何突出中医药特色,如何突出黏膜给药中成药的关键问题,造成不良反应原因的特殊因素,以及药物警戒的监测、识别、评估、控制的关键点,如何体现不同给药途径的不良反应特点。

### 2.6 证据的检索、筛选、提取与综合

**2.6.1 证据检索** 检索2020年版《中华人民共和国药典》黏膜给药中成药、毒性药材分类、孕妇使用禁忌等信息,以及2022年国家医保目录中收录的黏膜给药中成药,收集药物说明书中不良反应、注意事项、禁忌、警示语等安全性信息,国家药监局、药品评价中心、药物警戒部门的不良反应通报,最终获取2020年版《中华人民共和国药典》中黏膜给药中成药54种,2022年国家医保目录所含黏膜给药药品58种,2020年版《中华人民共和国药典》一部中记载中药毒性药物82味,孕妇禁用及孕妇慎用的中药55味。

同时检索文献数据库中关于黏膜给药中成药相关药物警戒信息<sup>[11]</sup>,检索中文知网、万方、维普数据库,英文Cochrane Library, PubMed, EMBASE数据库,根据数据库的特点进行主题词及检索条件的调整,中文检索式为(主题:中药外用)AND(主题:妇科+肛肠+眼科+耳鼻喉+呼吸+口腔);英文检索式为#1 External use of traditional Chinese medicine; #2 Adverse reaction; #3 #1 AND #2,截至2023年11月19日,共检索到27篇文献。

**2.6.2 证据筛选、提取与综合** 检索发现,黏膜给药中成药涵盖眼、中耳、口腔、鼻、阴道及肠黏膜等多种给药途径,其临床研究主要集中于肛肠科、妇科和口腔科,重点关注疗效、不良反应及安全性。黏膜给药的不良反应因给药部位而异,口腔给药可致局部过敏、不适及疼痛、头晕、心慌、休克等全身反应<sup>[12]</sup>;鼻腔给药易引发鼻黏膜和鼻纤毛毒性<sup>[13]</sup>;眼用制剂可能导致角膜毒性、刺激性、眼表过敏反应,影响泪膜和结膜,并存在全身吸收风险<sup>[14]</sup>;直肠给药易导致瘙痒、皮疹等皮肤不良反应,腹泻腹痛等消化系统不良反应,头晕等神经系统不良反应,全身过敏及其他<sup>[15]</sup>;阴道给药则常见瘙痒、灼热、白带异常等局部刺激、皮肤反应、恶心、呕吐、头晕等消化道症状、恶寒、寒战、发热等全身损害及过敏反应。针对过敏,轻微局部不适需立即停药并清洗,严重全身过敏或休克症状则需紧急就医。特殊人群用药安全需特别关注,老年患

者因肝肾功能减退、药物代谢排泄能力下降,不良反应发生率增高,且眼部给药更易全身吸收;其常见眼疾多与全身病相关,需注意药物相互作用;高龄女性阴道黏膜变薄亦增加吸收和不良反应风险。儿童皮肤结构特殊,黏膜吸收快、耐受性差,易致中毒,用药需谨慎且浓度宜低<sup>[16]</sup>。孕产妇及哺乳期妇女需警惕药物透皮吸收对胎儿或婴儿的风险,月经期患者需注意生殖安全<sup>[17]</sup>。幼儿栓剂使用有严格限制:6个月以下、腹泻或有肛周伤口者禁用;1岁内禁用止吐止咳栓剂;退热栓剂避免与口服退热药联用以防过量,2次用药至少间隔2 h患者应慎用含毒性成分的药物。

**2.7 撰写指南草案** 指南撰写人按照《中华中医药学会指南报告规范》撰写指南草案,由牵头专家对草案进行审核,并在组内召开指南工作会,根据组内专家对初稿提出修改意见进行修改,形成指南草案。

**2.8 形成指南征求意见稿** 通过线下与线上结合的形式召开起草组内专家定稿会,组内全部30位专家对指南内容、所有条目逐条审核,并提出意见和建议,形成征求意见稿。

**2.9 组内征求意见** 本指南在组内征求意见阶段,通过面对面访谈、电子邮件、函审、微信交流及问卷星等多渠道,系统开展了组内专家征求意见工作。起草组全部30位成员对指南内容逐条审核,其中9位专家针对术语定义、适用范围、监测重点人群、不良反应分类、联合用药风险、特殊人群用药及风险控制策略等核心章节提出25条具体修改意见,其余21位专家无异议。专家意见主要聚焦于术语定义的规范性、临床操作指引的适用性、风险控制措施的针对性、结构层级的逻辑性四方面。术语定义规范性方面,专家建议严格依据2020年版《中华人民共和国药典》统一“黏膜给药”“外用”等核心概念,并精简冗余表述;临床操作指引适用性方面,专家建议被监测人群补充纳入精神疾病与黏膜疾病人群,妇科用药区分月经期与产褥期风险,眼用制剂开封后有效期应明确标注;风险控制措施针对性方面,专家强调精简具体操作细节,如不良反应处理流程,突出黏膜给药特有的体位规范、贮藏要求及误用预防;结构层级逻辑性方面,专家建议调整术语定义与风险评估章节的标题层级一致性。所有意见均经执笔人逐条复核并形成处理意见表,其中16条采纳、2条部分采纳、7条未采纳,据此修订形成指南征求意见稿<sup>[18]</sup>。

**2.10 同行评议** 2023年6月将《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南(征求意见稿)》通过邮件函询和腾讯会议的形式广泛征求专家意见<sup>[19]</sup>。累计收到来自全国19个省、自治区、直辖市的39家单位共计61人参与征求意见。共29人提出修改意见,32人未提出修改意见。针对《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南(征求意见稿)》征求的专家意见主要聚焦于5个核心方面。首先,术语定义的精确性与统一性受到高度关注,专家建议细化中成药、不良反应/事件等关键术语的界定,避免表述歧义,并规范过敏体质等表述方式,确保学术严谨性。其次,内容表述的清晰度与严谨性亟须强化,尤其在剂量疗程、特殊人群用药风险、超疗程警示、给药部位区分等方面<sup>[20]</sup>,需优化语言并补充具体风险描述,以提升临

床指导价值。此外,风险管理与药物警戒策略需突出针对性,专家强调应细化不同黏膜部位给药的风险控制措施,加强配伍禁忌和联合用药风险的警示,同时完善企业主体责任落实、药品存储条件及开封后有效期等管理要求。同时,文件结构与技术细节需进一步规范,包括调整标题层级逻辑、统一附录编号与排版、补充目录附录名称、修正格式矛盾,并增强图表可读性。最后,参考文献与引用文件的标准化被多次强调,建议将《药物警戒质量管理规范》《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》等文件移至参考文献条目,删除冗余项目号,确保引用来源权威且格式统一。以上意见旨在提升指南的科学性、实用性与规范性,为黏膜给药中成药的药物警戒实践提供精准依据。将收到的反馈意见归纳汇总和研究处理,给出“采纳”“部分采纳”或“未采纳”的处理意见,汇总形成意见汇总处理表。

**2.11 送审** 来自10个单位的10位评审专家通过线上会议对《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》进行评审,专家意见主要包括以下内容:术语定义需进一步规范统一;指南结构需优化完整性,重点补充目录中的附录名称;临床适用性应增强针对性,尤其需细化不同黏膜部位给药的风险控制差异;文件引用需确保严谨性,包括补充《药物警戒质量管理规范》发布年代号、规范附录编号及排版;建立定期更新机制。

### 3 与国内外同类指南的对比和最新指南采用情况

检索显示,目前WHO制定了《药物警戒监管体系国家指南》《草药安全性监测指南》,ICH制定了《ICH E2药物警戒指南系列》,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了《上市后不良事件报告行业指南》《药物警戒管理规范与药物流行病学评估指南》《E2B(R3)个例安全性报告电子传输区域实施指南》,欧盟建立了完善的《药物警戒实践指南》体系。我国《药物警戒质量管理规范》中明确要求持有人建立中药药物警戒体系,此外还发布了专门的《中药不良反应监测技术指导原则》等文件,指导中药的安全性监测、信号检测和风险评估。亚太地区其他国家如日本、韩国、澳大利亚、新加坡等均构建了本国的药物警戒体系,但目前国内外并无黏膜给药相关的药物警戒指南。

### 4 与现行强制性国家标准或政策法规的关系

本指南与现行强制性国家标准及政策法规无矛盾或冲突。本指南主要针对黏膜给药中成药临床应用药物警戒内容建立规范性指南,旨在依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版),提出关键要素,指明安全性监测、风险信号识别、风险评估、不良反应/不良事件控制的技术方法,制定符合中药特点的黏膜给药中成药药物警戒指南。

### 5 代表性分歧意见的处理经过和依据

本指南的撰写和征求意见专家来自临床流行病学、循证医学、临床医学等多个领域,专家们基于自身专业背景,对指南整体框架的构建提出了要点和完善建议。首先是结构设计是否按药物警戒质量管理规范(GVP)框架进行构建;其次是如何针对黏膜给药中成药制订指南内容,既突出其独特性,又不可过度细化解读,避免以偏概全;最后,在系列指南

存在较多内容重复的背景下,这些重复部分是否应当予以保留。

最终,经专家讨论,决定以GVP框架为主,针对黏膜给药中成药的特点,对具体条目进行细化。同时,对于重复部分,若可参考其他标准,则不重复赘述,保留条目标题,正文以“参考某指南”方式撰写。

## 6 宣传、贯彻指南和后效评价指南的要求和措施

指南发布后,在临床机构实施,并通过系统化措施强化宣传贯彻。首先在中华中医药学会统一的指南发布平台进行发布,此外通过互联网在线出版、期刊出版、新闻发布会、发通讯稿和会议发布等其他方式进行推广。指南发布后2年内,采用线上+线下相结合的形式,召开100人以上培训会2场。指南预计发布后半年内完成用户报告,2年内完成实施效果报告。指南发布2年后,根据应用情况及时对本指南进行更新或修订,其更新或修订所遵循的标准参照指南修订标准。

## 7 要点解读

**7.1 指南制定的背景及重要意义** 黏膜给药作为中医药传统外治法的重要分支,其历史可追溯至马王堆汉墓《五十二病方》中鼻腔给药的早期记载。随着现代制剂技术的发展,2020年版《中华人民共和国药典》系统收录了鼻用制剂、眼用制剂、栓剂等82类黏膜给药剂型<sup>[21]</sup>,标志着该领域进入规范化发展新阶段。近年来,黏膜给药中成药的临床应用范围愈加广泛,此类药物通过鼻、口、眼、阴道等黏膜部位给药,具有局部作用强、全身吸收快的特点,但长期被误认为“安全性较高”,药物警戒需求愈加迫切。

《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》(标准号T/CACM 1563.6—2024)由中国中医科学院联合北京大学口腔医院牵头制定,经中华中医药学会批准于2024年1月正式发布。编制组通过《中华人民共和国药典》与医保目录分析,明确54种黏膜给药中成药存在说明书信息缺项问题,58种医保目录品种中不良反应项缺失率达58%。编制过程中经专家访谈、问卷调研及同行评议广泛征询意见,明确了指南的更新和修订条件与程序,确保内容时效性。目前WHO、ICH等机构尚未发布专门针对黏膜给药中成药的药物警戒文件,本指南作为我国首部系统规范黏膜给药安全性的技术标准,在一定程度上填补了该领域的空白。其核心价值在于构建了符合中药特点的“监测-识别-评估-控制”全链条药物警戒体系,为药品上市许可持有人、医疗机构及生产企业提供了操作性强的技术框架。

## 7.2 重点监测内容解读

**7.2.1 重点监测对象** 指南明确要求对特殊成分制剂实施重点监测。含毒性中药材的制剂可能引发急性中毒或慢性蓄积损伤,雄黄中的砷化合物可通过皮肤黏膜吸收,含汞制剂则主要损害肾脏功能,含强刺激性辅料的制剂易致黏膜灼伤,光敏性成分在曝光部位可能诱发光毒性反应<sup>[22]</sup>,这些均被列为重点监测对象。特殊人群用药同样需要高度关注。儿童因黏膜通透性为成人的1.5~2倍,更易发生全身性不良反应;老年患者因黏膜萎缩变薄,对药物刺激的敏感性显著

增高;孕妇使用含活血化瘀成分的栓剂可能刺激子宫平滑肌收缩。指南特别强调对上述人群建立用药日志卡,实施动态监测。

**7.2.2 临床操作风险因素** 不合理用药行为是导致不良反应的关键因素。超途径用药问题尤为突出,如滴鼻剂误入眼可致角膜损伤,口服片用于阴道则因无法崩解释放而失效。操作不规范同样带来严重风险,若滴眼剂未遵循冻干粉需完全溶解再滴入的“先溶后滴”原则,可能导致药物结晶损伤角膜;栓剂未拆除外包装直接置入阴道,可能造成黏膜机械性损伤。时间错误也不容忽视,如油性滴鼻剂睡前使用可能因药物吸入诱发脂质性肺炎。

## 7.3 风险控制的关键技术路径

**7.3.1 规范药品说明书** 针对当前30%黏膜给药剂型存在说明书记载不全的问题,指南要求持有人参照《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》(T/CACM 1370—2021)完善关键信息。重点补充儿童剂量折算方法、妊娠期禁忌标注及光毒性警示。创新性地建议增加图示化用药指导,例如直肠栓剂置入角度示意图、眼用凝胶点注位置图示等,提升患者操作准确性。

**7.3.2 临床标准化操作规程** 指南制定了详尽的临床操作规范,例如滴眼剂使用需保证不同眼药间隔 $\geq 10$  min,眼膏剂宜睡前涂抹以延长药物作用时间;哮喘预防用吸入制剂应在睡前给药以覆盖夜间高发时段;阴道栓剂明确禁用于月经期及产褥期,以防上行性感染。对特殊剂型提出专门要求,如混悬型鼻喷雾剂用前需充分振摇,泡腾片需完全溶解后使用,凝胶剂应避免高温储存导致基质变性。

**7.3.3 全生命周期药物警戒计划** 指南要求药品上市许可持有人建立动态警戒机制。对含重金属制剂实行季度定期安全性更新报告,重点提交血汞/血砷监测数据;对儿童常用剂型开展处方事件监测,追踪生长发育期患者的长期安全性;对新上市品种实施注册登记研究,建立不良反应基线数据库。这些措施共同构成覆盖药品全生命周期的风险管控网络。

## 7.4 医疗机构与企业的实践路径

**7.4.1 临床关键环节** 医疗机构需建立黏膜给药专项管理机制。药房应设立独立温控柜分区存放鼻用/眼用/栓剂,并在包装粘贴彩色警示标签。提供二维码链接操作视频,动态演示直肠栓剂45°置入、鼻腔喷雾同步吸气等关键技术。护理培训需强化操作细节,如滴眼剂瓶口距睑缘1~2 cm避免接触黏膜,吸入剂使用后指导患者漱口减少口腔残留。

药师审方需建立风险联用数据库。重点监控含汞制剂与利尿剂的联用,含麻黄碱的鼻用制剂与降压药联用,以及含冰片的制剂与抗凝药联用。通过信息化系统自动拦截高风险联用方案,从源头预防不良反应。

**7.4.2 企业技术升级方向** 生产企业应着力优化制剂工艺。采用纳米载体技术包封刺激性成分,通过缓释降低局部刺激;开发pH敏感型凝胶,使药物在特定黏膜部位靶向释放。对高风险品种开展真实世界研究,如建立眼用凝胶角膜损伤登记系统,持续追踪角膜上皮脱落发生率,为说明书修订提

供循证依据。

### 7.5 指南的创新性与优化方向

**7.5.1 指南的创新性** 指南通过三大创新推动中成药风险管理范式的优化升级,以解剖部位精细化分类突破传统剂型局限,以企业责任具体化强化主动风险管理,以中医药理论深度融入构建特色警戒路径。在风险分类维度,突破外用指南的剂型分类框架,建立基于鼻、眼、口、阴道等7部位解剖特性的风险模型,如首次明确鼻腔给药需评估纤毛毒性,而外用指南仅关注皮肤刺激性。在特殊人群管理上,从基础警示升级为精细化分层:除儿童、孕妇常规提示外,新增精神疾病患者用药监护、黏膜病急性期禁忌。在临床操作规范方面,将通用清洁流程细化为黏膜特异性操作,如要求鼻前庭消毒使用等渗溶液而非乙醇棉片、阴道给药需规范仰卧位防药液渗漏。

**7.5.2 指南的优化方向** 当前黏膜给药安全性研究在中药不良反应研究中占比较小,亟须开展多中心真实世界研究,如建立儿童黏膜药代动力学模型,量化不同年龄段的吸收差异;探索含砷制剂的安全暴露阈值,确定朱红膏单位面积使用上限。技术革新领域可研发可穿戴呼吸监测贴片,实时追踪鼻腔用药后呼吸功能变化;开发人工智能(AI)角膜成像系统,自动识别眼用制剂所致的结膜充血微细变化等。在国际标准接轨方面,建议参考欧盟鼻腔制剂指南,将体外释放度、黏膜渗透性纳入质量控制体系,同时借鉴美国FDA眼用制剂指导原则,完善无菌保障要求和包装相容性研究。

## 8 小结

中成药在现代医疗体系中的应用日益广泛,其安全性和有效性已成为临床实践与监管科学的核心议题<sup>[23-24]</sup>。中成药药物警戒体系因中药天然药物属性、复方配伍复杂性、产业链条长、质控难度高等特点,面临独特的科学挑战<sup>[25]</sup>。《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》的编制过程,正是针对这些复杂性的系统性回应。该指南严格遵循《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)与国家标准化框架(GB/T 1.1—2020),在借鉴WHO、ICH及欧美、亚太地区药物警戒体系的基础上,聚焦中成药特殊性,构建了符合中药特点的风险管理路径<sup>[26]</sup>。当前版本的指南仍存在部分不足之处,编制团队将持续关注其推广与应用,通过定期更新,致力于为黏膜给药中成药的警戒工作提供更全面、科学的指导。未来拟通过产学研医的协同创新,构建一个以循证证据为基石、智能技术为支撑、并与国际标准接轨的药物警戒体系,为全球传统药物安全管理贡献中国方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

### [参考文献]

[1] 梁腾辉,王萌. 天然多糖在黏膜给药中应用研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3353-3359.  
LIANG T H, WANG M. Advances in natural polysaccharides for mucosal drug delivery[J]. Chin Tradit Patent Med, 2023, 45(10): 3353-3359.  
[2] 解嘉慧,宋薇,孙祎昕,等. 不同黏膜给药途径与载体优化的

研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1517-1521.  
XIE J H, SONG W, SUN Y X, et al. Research progress of different mucosal administration routes and carrier optimization [J]. Chin J Mod App Pharm, 2020, 37(12): 1517-1521.  
[3] 吕风梅,随力,刘哲鹏. 黏膜给药中的黏液屏障及相关递送策略研究进展[J]. 药学报, 2022, 57(3): 670-680.  
LYU F M, SUI L, LIU Z P. Research progress of delivery strategies related mucus barrier in mucosal drug delivery[J]. Acta Pharm Sinica, 2022, 57(3): 670-680.  
[4] 赵晓晓,华红,黎元元,等. 黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4291-4297.  
ZHAO X X, HUA H, LI Y Y, et al. Pharmacovigilance guidelines for clinical application of Chinese patent medicines for mucosal administration[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4291-4297.  
[5] 王僚瑶,潘赫婧,张乐,等. 中成药临床应用实践指南的报告规范(RIGHT for CPM)解读[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(1): 211-218.  
WANG L Y, PAN H J, ZHANG L, et al. Interpretation of reporting items for practice guidelines in healthcare for Chinese patent medicines (RIGHT for CPM) [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(1): 211-218.  
[6] 李敏,周敏华,吴惠妃. 中成药说明书安全性内容“尚不明确”问题分析及建议[J]. 医药导报, 2025, 44(5): 727-731.  
LI M, ZHOU M H, WU H F. Analysis and suggestions on the problem of the unclear part of the safety content section of Chinese patent medicines [J]. Herald Med, 2025, 44(5): 727-731.  
[7] 胡思源,马融,李梅芳,等. 多维度多准则儿童中成药临床综合评价指标框架的构建[J]. 中草药, 2024, 55(5): 1427-1435.  
HU S Y, MA R, LI M F, et al. Construction of multi-dimensional and multi-criteria clinical comprehensive evaluation index framework for children's Chinese patent medicine [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2024, 55(5): 1427-1435.  
[8] 阮菲,陈红梅. 中国药典2020年版妊娠禁忌相关中成药的分析与思考[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 651-654.  
RUAN F, CHEN H M. Analysis and reflection on Chinese patent medicine related to pregnant contraindications in the Chinese pharmacopoeia 2020 edition [J]. Chin J Mod App Pharm, 2021, 38(6): 651-654.  
[9] 马冰冰,张晓朦,张冰,等. 基于文献分析的老年人中成药合理用药与药学服务思考[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(6): 595-599.  
MA B B, ZHANG X M, ZHANG B, et al. Consideration of rational use of traditional Chinese medicine and pharmaceutical services for the elderly based on literature analysis [J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19(6): 595-599.  
[10] 王强,张湛,孟庆红,等. 基于药物警戒思想建立含肝肾毒性成分中成药数据库效果分析[J]. 北京中医药, 2021, 40(2): 200-203.  
WANG Q, ZHANG Z, MENG Q H, et al. Analysis on the effect of establishing database of Chinese patent medicine containing hepatorenal toxic components based on pharmacovigilance [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2021, 40(2): 200-203.

- [11] 段蓉,李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. 中国药房,2022,33(1):116-122.  
DUAN R, LI Z X. Bibliometric analysis of status quo and hot spots of domestic and foreign pharmacovigilance research[J]. China Pharm, 2022, 33(1): 116-122.
- [12] PILICHEVA B, UZUNOVA Y, MARUDOVA M. Polyelectrolyte multilayer films as a potential buccal platform for drug delivery [J]. Polymers (Basel), 2022, 14(4): 734.
- [13] 余方坤,陈姣,李岭慧,等. 中药鼻用制剂的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16):245-254.  
YU F K, CHEN J, LI L H, et al. Modern research of nasal preparations of traditional Chinese medicine: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(16): 245-254.
- [14] 郭姗姗,李草,赵志刚. 眼用制剂的前药及其药理学研究进展[J]. 中国药理学杂志,2022,57(9):684-690.  
GUO S S, LI C, ZHAO Z G. Research progress of ocular prodrug and its pharmacokinetics [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(9): 684-690.
- [15] 赵洋,许贵军,苏发丽,等. 中药直肠给药制剂的研究进展[J]. 中成药,2023,45(02):493-498.  
ZHAO Y, XU G J, SU F L, et al. Research advances in rectally administered traditional Chinese medicine formulations[J]. Chin Tradit Patent Med, 2023, 45(02): 493-498.
- [16] 符海婷,程焱,张倩睿. 90种中成药说明书中妊娠禁忌证及儿童用药标注情况调查分析[J]. 医药导报,2021,40(1):109-114.  
FU H T, CHENG Y, ZHANG Q R. Investigation and analysis of pregnancy contraindications and pediatric medication information labelling in 90 kinds of package inserts of Chinese patent medicine[J]. Herald Med, 2021, 40(1): 109-114.
- [17] 王连心,王萌萌,黎元元,等. 中成药药物警戒指南[J]. 中国中药杂志,2024,49(16):4261-4265.  
WANG L X, WANG M M, LI Y Y, et al. Pharmacovigilance guidelines of Chinese patent medicines[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4261-4265.
- [18] 赵国桢,李博,张霄潇,等. 中成药临床应用专家共识制订方法[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(8):888-892.  
ZHAO G Z, LI B, ZHANG X X, et al. Methods of developing and revising expert panel consensus on Chinese patent medical/clinical application[J]. Chin J Evid Base Med, 2018, 18(8): 888-892.
- [19] 方赛男,郭宇博,刘建平,等. 中成药临床应用专家共识的制订流程[J]. 中国中药杂志,2018,43(24):4786-4791.  
FANG S N, GUO Y B, LIU J P, et al. Manual for the clinical experts consensus of Chinese patent medicine[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(24): 4786-4791.
- [20] 张冰,张晓滕,林志健,等.《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):285-294.  
ZHANG B, ZHANG X M, LIN Z J, et al. Series of group standards of *Technical Specifications for Revision of Safety Information in Marketed Chinese Patent Medicine Instructions* [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 285-294.
- [21] 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.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China(Vol I)[M]. Beijing:China Medical Science Press, 2020.
- [22] 雷秀星,倪丹凤. 除湿止痒软膏致光敏反应1例[J]. 中国现代应用药学,2024,41(18):2597-2598.  
LEI X X, NI D F. A Case of Photosensitivity reaction induced by Shushi Zhiyang ointment[J]. Chin J Mod App Pharm, 2024, 41(18): 2597-2598.
- [23] 王志飞,彭文茜,乔萌,等. 中成药上市后临床安全性研究指南[J]. 中国中药杂志,2025,50(18):5292-5298.  
WANG Z F, PENG W Q, QIAO M, et al. Guidelines for post-marketing research on clinical safety of Chinese patent medicines [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(18): 5292-5298.
- [24] 崔鑫,杨顶权,谢振年,等.《外用中成药临床应用药物警戒指南》编制说明[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20252296.  
CUI X, YANG D Q, XIE Z N, et al. Explanation of compilation of *Pharmacovigilance Guideline for Clinical Application of Chinese Patent Medicine for External Use*[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20252296.
- [25] 王广平. 药物警戒制度的知识体系分析[J]. 中国现代应用药学,2022,39(13):1755-1761.  
WANG G P. Research on knowledge system of pharmacovigilance system[J]. Chin J Mod App Pharm, 2022, 39(13): 1755-1761.
- [26] 王丹,董铎,田春华. 我国药物警戒制度发展历程和思考[J]. 中国药物警戒,2024,21(7):735-740.  
WANG D, DONG D, TIAN C H. Course of development of pharmacovigilance systems in China[J]. Chin J Pharmacovigil, 2024, 21(7): 735-740.

[责任编辑 王鑫]