

药物警戒方法与实践

Methods and Practice in Pharmacovigilance

作者：刘源 乔乐天 谢莹霞

Authors: Liu Yuan, Qiao Letian, Xie Yingxia

Cataloging-in-Publication Data

Name(s): 刘源 乔乐天 谢莹霞

Title: 药物警戒方法与实践 =Methods and Practice in Pharmacovigilance/ 刘源 乔乐天 谢莹霞 主编

Other title(s):Pharmacovigilance: Methods and Practice

Description: Australia: Coldwell Publications Australia Pty.Ltd, 2026.

Identifier(s): ISBN 978-1-7644561-2-8

Subject(s):Pharmacy / Pharmaceutical Sciences

Word Count: 100 Thousand words

Coldwell Publications Australia Pty.Ltd.

Address: Level 10, 50 Clarence Street, SYDNEY, NSW 2000

More information on Coldwell Publications Australia Pty Ltd is available at
www.coldwellpub.com

前言 / Foreword

随着医药科学的不断发展进步，对药物警戒与安全性研究的认识愈益深刻。我国近几年在新药安全性评价学科发展方面取得了长足的进步，其价值不仅限于药物毒理学学科方面，而且广泛地与许多领域科学研究紧密联系在一起，成为创新药物研究的重要平台。

药物警戒与安全性评价是有关研究预防生命有机体接触药物产生有害作用，进行安全性研究，并提出警示的一门科学。该学科既能定性鉴定与机体某一部分有关的药物毒副作用，又能定量检测外源性物质安全性评价与危险性评估。研究内容包括对药物的一般毒性、特殊毒性等以及对靶器官的毒性作用机理，为准确评价药物的安全性、危害性提供科学依据，对临床安全用药具有较强的指导作用。

此书的内容即适合从事药物不良反应和药物毒理学的研究者，也广泛适用于从事药理研究和临床治疗学的学者。

With the continuous advancement of medical science, the understanding of pharmacovigilance and drug safety research has deepened significantly. In recent years, China has made substantial progress in the development of drug safety evaluation as a discipline. Its value extends beyond the field of toxicology, linking widely with research in many other scientific domains, and it has become an important platform for innovative drug development.

Pharmacovigilance and safety evaluation is a discipline concerned with studying the prevention of harmful effects in living organisms caused by exposure to pharmaceuticals, conducting safety assessments, and providing warnings. This field can both qualitatively identify drug adverse reactions associated with specific parts of the body and quantitatively evaluate the safety and risk of xenobiotics. The research encompasses general toxicity, special toxicity, and mechanisms of toxic effects on target organs, thereby providing a scientific basis for accurately assessing drug safety and potential hazards. It offers strong guidance for the safe use of drugs in clinical practice.

The content of this book is suitable not only for researchers engaged in drug adverse reaction studies and toxicology but also for scholars in pharmacological research and clinical therapeutics.

目 录 / CONTENTS

第一章 药物警戒的相关概念.....	05
第一节 药物警戒的基本概念.....	06
第二节 药物警戒与药品不良反应监测的关系.....	09
第二章 药物警戒的目的和意义.....	11
第一节 药物警戒的目的.....	11
第二节 药物警戒的意义.....	11
第三章 药物警戒发展中的药害事件.....	14
第一节 药害事件对药品风险的初期警示.....	14
第二节 国际发生的药害事件.....	17
第三节 我国发生的严重药害事件.....	21
第四节 历史事件的启示.....	26
第四章 世界各国药物警戒的历史和发展.....	28
第一节 世界各国药物警戒概况.....	28
第二节 部分国家药物警戒的历史及进展.....	31
一、美国.....	31
二、欧盟.....	33
三、英国.....	36
四、日本.....	36
五、法国.....	38
六、瑞典.....	39
第三节 国际药物警戒组织的建立和发展.....	40
第四节 国际药品安全性监测发展展望.....	45

第五章 药物的毒性作用与机制	49
第一节 药物毒性作用的一般规律	49
第二节 药物毒性作用机制	50
第六章 药品不良反应的发生机制.....	57
第一节 药品不良反应的分类	57
第二节 药品不良反应的发生机制	61
第三节 药品不良反应的产生原因	68
第七章 药物生产流通和使用中的风险	79
第一节 药品生产风险	79
第二节 药品供应风险	81
第三节 药品使用风险	81
第八章 药物安全性评价的基本内容与概念	83
第一节 药物安全性评价实验	83
第二节 安全性评价在新药研发中的作用	85
第九章 药物非临床研究质量管理规范 (GLP)	89
第一节 GLP 立法的背景	89
第二节 我国的 GLP 立法	90
第三节 药物非临床研究机构认证检查要点	91

第一章 药物警戒的相关概念

人类应用药物治疗疾病已有几千年的历史，作为防病治病的重要武器，药物对于保障人类身体健康和促进社会文明发展起着不可忽视的作用。但在药物使用过程中，在发挥其防病治病功能的同时，也伴随出现了与用药目的无关甚至相反的有害作用。百余年来，世界上屡屡发生致死、致残的药害事件，如“反应停”事件等，给人类带来了巨大的危害。即使在科学技术高度发达、文明水平不断进步的今天，各国药品监管机构均建立了强有力的监管制度，包括药品上市前的临床前研究规范、临床研究规范，上市后的生产质量管理规范、经营质量管理规范等，力求实现药品的安全有效，但药物给人类带来的危害仍然不能避免。在全球公认的对药品监管最为严格的美国，其引起的危害依然引人注目。2005年，美国严重药品不良事件报告数由1998年的34 966份增至89 842份，增加了2.5倍；致死性不良事件由5 519份增至15 107份，增加了2.7倍。据世界卫生组织（WHO），在发展中国家的调查表明，住院患者中的药品不良反应发生率为10%~20%，有5%的住院患者是因为药品不良反应入院的。我国是药品不良反应的重灾区，每年约有500万~1 000万住院患者发生药品不良反应，其中严重事件可达25万~50万件，约19.2万人死于药品不良反应。

药害事件的严重性和普遍性，引起了医药工作者的密切关注，世界各国药品监督管理部门也逐渐意识到：药品风险涵盖药品上市前和上市后的各个环节，一方面，建立科学、严格的质量管理规范，确保上市药品符合法定标准至关重要；另一方面，加强上市后药品安全监管也极为必要和迫切。从20世纪60年代开始，世界各国纷纷建立上市后药物的安全监管制度和机构，对上市后药品的安全性进行监测和再评价，并逐步向药品警戒的领域拓展。随着人类认识程度的不断提高和相关科学技术的迅猛发展，对药品不良反应的研究有了长足的进步，以药物警戒为手段的药品风险管理已成为各国政府药品监管的核心，也已成为保障人类用药安全、提高生活水平和质量的重要手段。

世界各国对药品的安全监管,经历了从严格审批,到上市后的药品不良反应监测,再逐步向药物警戒范畴拓展的过程,药物安全性监管的概念也由学术探讨逐步向法定术语而演变。

第一节 药物警戒的基本概念

一、药品不良反应 (Adverse Drug Reaction, 简称 ADR)

广义的药品不良反应是指因用药引起的任何不良情况,其中包括超剂量给药、意外给药、蓄意给药、药物滥用、药物的相互作用所引起的各种不良后果。

WHO 乌普萨拉监测中心将药品不良反应定义为:药品在预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能的正常用法用量下,出现的有害的和意料之外的反应 (A response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function.)。

我国卫生部和国家食品药品监督管理局联合颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》中规定:药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。

后两种定义均排除了无意或故意的超剂量误用、药物滥用(包括吸毒)以及不按规定使用药品等情况。即排除了因以上情况所引起的责任性或刑事性事件,消除了报告人的疑虑,便于药品不良反应监测工作的开展。

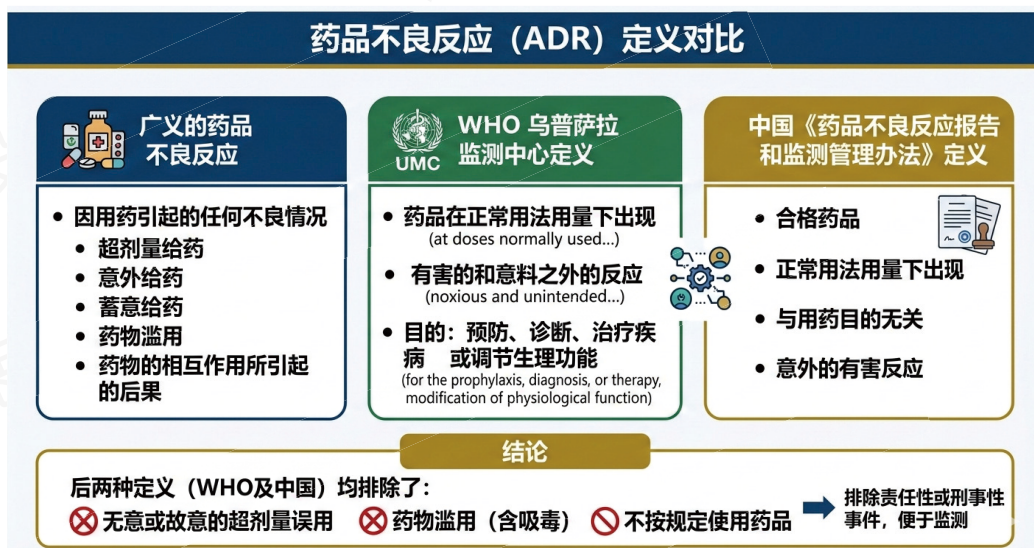


图 1-1 药品不良反应示意图

二、药品不良事件 (Adverse Drug Event/Experience, 简称 ADE)

与药品不良反应的含义不同。一般来说, 药品不良反应是指因果关系已经确定的反应, 而药品不良事件是指因果关系尚未确定的反应。不良事件也可理解为临床新出现的偶然事件及不良反应, 例如: 在使用某种药物期间出现的病情恶化、并发症, 就诊或住院、化验结果异常、各种原因的死亡; 各种事故, 如骨折、车祸, 或导致这些事故的原因——瞌睡、眩晕、晕厥、视力障碍等, 以及可疑的药品不良反应。ADE 是否确为药品所致须经分析评估。WHO 将药品不良事件定义为: 治疗期间所发生的任何不利的医疗事件, 它不一定与该药有因果关系 (Any untoward medical occurrence that may present during treatment with a pharmaceutical product but which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.)。这一概念对药品, 特别是新药的安全性评价具有实际意义。因为在很多情况下, 药品不良事件与用药虽然在时间上相关联, 但因果关系并不能马上确立。为了最大限度地降低人群的用药风险, 本着“可疑即报”的原则, 对有重要意义的 ADE 也要进行监测, 并进一步明确与药品的因果关系。

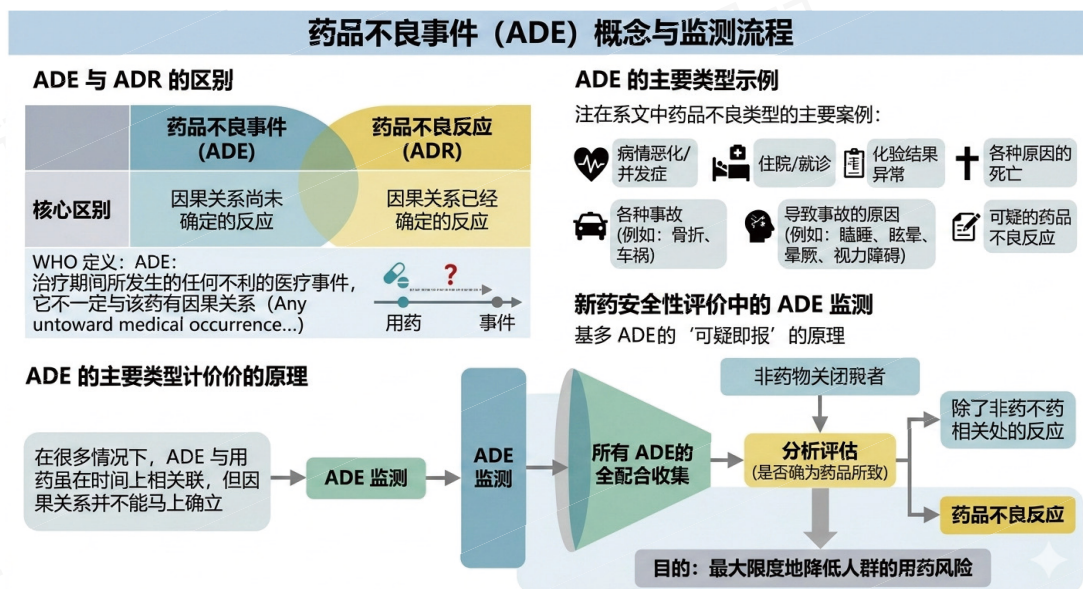


图 1-2 药品不良事件示意图

三、药品不良反应报告和监测

药品不良反应报告和监测是指上市药品不良反应的发现、报告、评价和控制的过程。其主要内容有:

第一, 收集药品不良反应信息, 对药品不良反应的危害情况做进一步的调查, 及时向药品监督管理部门报告, 提出对有关药物如何加强管理的意见、建议。

第二, 及时向药品生产企业、经营企业、医疗卫生机构和社会公众反馈药物不良反应信息, 防止药品不良反应的重复发生, 保护人民的用药安全。

四、药物警戒 (Pharmacovigilance)

也有人将其译为“药物监测”。1974 年, 法国首先提出此概念; 1992 年, 法国药物流行病学家 Begaud 正式给出了药物警戒的明确释义: 防止和监测药物不良反应的所有方法不应仅仅限于针对上市后的药物, 还应该包括上市前的临床试验, 甚至于临床前试验研究阶段。药物警戒可以借用药物流行病学的方法, 在实验室里进行, 使用动物模型去摸清不良反应的机制, 在对不良反应确定准确归因的目的是帮助我们制定、决定 (包括临床上选择) 准确的治疗方案, 药监部门可据此确定是否

许可该药品上市，并对上市后的安全性采取相应控制措施。2002年，WHO将药物警戒定义为：有关药物不良作用的检出、评估、掌握、防范以及任何其他药物相关问题的科学与活动（The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem.）。药物警戒不仅与药物治疗学、临床或临床前药理学、免疫学、毒理学、流行病学等学科相关，而且还与社会学相关。这一定义说明，药物警戒贯穿于药物发展的始终，即从药物的研究设计就开始着手。在药品上市前阶段，主要通过临床实验的方式，也包括体外实验、动物毒理等方式发现药物的安全问题。药品上市后监测的主要研究方法是观察性的，在临床治疗条件下而不是在严格的实验条件下观察研究对象，难以控制混杂因素，因此观察性数据往往比实验性数据质量差。在PMS阶段，药物警戒的一个重要挑战就在于如何收集、分析上市后的药品的观察性数据，并得出具有较强说服力的结论，这也是药品不良反应监测的主要内容。也就是说，药物警戒涵盖了药物从研发直到上市使用的整个过程。最近，根据WHO的指南性文件，药物警戒涉及的监管范围已经扩展到包括：草药、药品和辅助用药、血液制品、生物制品、医疗器械以及疫苗等几大方面。药物警戒概念的提出，扩展了药品不良反应监测工作的内涵。

第二节 药物警戒与药品不良反应监测的关系

药物警戒与药品不良反应监测既有联系又有区别，二者的最终目标都是识别、评价和控制药品风险，提高临床合理、安全用药水平，保障公众用药安全，改善公众身体健康状况，提高公众的生活质量。但药物警戒与药品不良反应监测工作是有一定区别，主要表现在：

一、药物警戒覆盖面更广泛

药物警戒工作不仅涉及药品的不良反应监测，还涉及与药品相关的其他问题。从监测对象上看，药品不良反应监测的对象是质量合格的药品，而药物警戒包括所有与药品相关的不良事件，例如：低于法定标准的药物，药物与化合物、药物及食

物的相互作用等。从工作内容上来看，药物警戒工作包括药品不良反应监测工作以及其他工作，例如：用药失误、治疗失败、药品用于无充分科学依据并未经核准的适应证、急性与慢性中毒病例报告、药品相关死亡率的评价、药物滥用与误用等。

二、药物警戒是主动地开展药物安全性相关的各项评价工作

药物警戒是对药品不良反应监测的进一步完善，也是药学更前沿的工作。就是要使医务工作者对严重不良反应更敏感，从而更迅速地采取有力的措施。

药物警戒是人们开展不良反应监测之后，对药物安全性日益认识和重视，进而提出的比药品不良反应监测更系统、更全面、更科学的定义。因此，药品不良反应监测是药物警戒体系的重要组成部分。

第二章 药物警戒的目的和意义

第一节 药物警戒的目的

药物警戒从用药者安全出发,发现、评估、预防药物不良反应。要求有疑点就上报,不论药物的质量、用法、用量正常与否,更多的重视以综合分析方法探讨因果关系,容易被广大报告者接受。药物警戒的主要工作应该包括:早期发现迄今为止未知的药品不良反应,发现已知的药品不良反应上升的问题,确认药品不良反应危险因素与可能机制,定量测算用药效益风险比并加以分析,发布改善药物处方及监管的必要信息。在加快新药上市审批的同时,必须加快对药品不良反应的监控。从宏观上来说,药物警戒对药品监管法律法规体制的完善具有重要的意义。要想合理、安全、经济、有效的使用药品,开展药品不良反应监测工作是必须的,而要想把药品不良反应监测工作做得更加深入、更有成效,就离不开药物警戒的引导。

药物警戒的目的是:①尽早发现药品不良反应的信号;②寻找药品不良反应的诱发因素;③探究药品不良反应的发生机理;防范与用药相关的安全问题,提高患者在用药、治疗及辅助医疗方面的安全性;④定量性地进行药品的利弊分析,评估药品的效益、危害、有效及风险,以促进其安全、合理及有效地应用;⑤反馈、宣传药品不良反应监测方面的信息,教育、告知患者药品相关的安全问题,为政府管理的决策提供依据,增进涉及用药的公众健康与安全。

第二节 药物警戒的意义

任何一种药物都包含着利益和风险的平衡,没有绝对安全的药物。药物警戒工作正是对药品上市的全过程进行控制和管理,并提出相关的措施来保证药品的安全性,最大限度的减少药品不良反应的发生。因而,它比药品不良反应监测更加完善。

一、防止严重药害事件的发生、蔓延和重演

药物警戒通过收集已经发生的药品不良事件报告，进行分析、评价，研究不良事件的诱发因素，对于造成死亡或永久性残废的药品还必须评价其发生频率及用药的必要性，及时将有关信息反馈给医务工作人员，引起医生的注意。药品监督管理部门可以及时采取措施，以各种方式发布信息，限制、停止有关药品的生产、销售和使用，避免同样药品、同样不良反应的重复发生，保护更多人的用药安全和身体健康，甚至保护下一代的安全和健康。

二、弥补药品上市前研究的不足，为上市后再评价提供服务

由于药物的两重性，任何药物都有不良反应，而新上市药品的研究资料中所包含的病例数有限，观察时间相对较短，目的较单纯，受试者年龄较集中于中年，使用面也较窄。因此，一些发生率低的不良反应在临床实验中发生的概率很小，造成在上市后的大面积推广使用中还不能保证与临床实验情况一样安全有效，还可能出现意外的、未知的药品不良反应。因此与老药相比，对上市后的新药进行不断的监测更为迫切。

三、促进临床合理用药

开展药物警戒工作，有助于提高医护人员、药师对药品不良反应的警惕性和识别能力，注意在同类药品中选用比较安全的品种，避免处方同时使用可能发生药物相互作用的品种，并注意患者用药后的反应，从而提高了合理用药水平。

四、为遴选、整顿和淘汰药品提供依据

药品上市后再评价的主要内容包括药品有效性、药品不良反应和药物经济学研究。作为药品上市后再评价工作的组成部分，药品警戒工作在对药品安全性评价方面发挥着重要作用。

五、促进新药的研制开发

开展对药品不良反应的研究对于药品的研制和开发也有重要的促进作用，研制

高效、低毒的药物是新药开发的必然趋势。如特非那丁为第2代非镇静性抗组胺药物，1972年研制，FDA于1985年批准上市。由于药物本身及其代谢产物不会透过血脑屏障，因而不会对中枢神经系统产生镇静作用，没有服用苯海拉明、异丙嗪和氯苯那敏后出现的嗜睡、困倦、乏力、注意力不集中等副作用，迅速成为最受临床欢迎的抗过敏药。但在1986～1996年间，WHO国际药物监测中心共收到17个国家976例抗组胺药的不良反应报告，几乎全部为第2代抗组胺药物所致。其中发生心脏毒性反应最多的就是特非那丁，因发生严重心律失常而致死者达98例。由于其对心血管系统的毒性作用（过度延长QT间期，造成心律失常甚至尖端扭转性心律失常导致猝死），FDA于1998年2月将其停止使用并撤出市场。

经研究发现，特非那丁不仅本身有药理作用，其代谢产物仍具有药理活性，如直接用其治疗过敏反应，可免受药酶代谢而消除对人体的心脏毒性。基于此点，德国Hoechst Marion Roussel药厂开发了特非那丁的活性代谢产物——非索非那定，作为新型抗组胺药于1997年经FDA批准上市。其主要优点是去除了其母体药物特非那丁的心脏毒性。1999年，非索非那定年销售额为6.32亿美元；2000年，销售额达到12亿美元；2001年，销售额为19亿美元，在全球药品销售额排名中列第10位。

六、药物警戒可以为药物滥用、误用和不合理使用提供警戒

据统计，世界上30%的患者死亡与不合理用药有关。推动合理用药，减少药源性危害，已成为政府和社会关注的一个重要问题。许多医院开展了医院内部的合理用药评估和监测，也取得了一定的效果。但是，单靠医院内部的评估和监测，不足以从根本上解决不合理用药问题。

在政府主导下的药物警戒体系，能够在药品不良反应报告监测体系基础上扩充为完善的用药反应报告监测体系，不仅可以有效地监控药品不良反应和使用中的假药劣药，还可以根据用药反应资料监测和评估实践中存在的不合理用药问题，通过信息反馈，改进药物使用，提高合理用药水平，为药品使用提供实时警戒。

第三章 药物警戒发展中的药害事件

药物警戒的发展历程，是人类对药物风险的认知过程。药物警戒的发展经历了人们对药物风险的初见端倪，从探索药物安全监管的法制化保障药物质量，到形成对上市后药品的不良反应监测体制，进而发展到对药品研发、生产、经营和使用全过程的风险管理。而每个发展的历程，无不源自于严重的致死、致残的药害事件给人类带来的血的教训。回顾这些历史，可时时提醒我们密切关注药物的风险问题，最大限度地减少药物给人类健康带来的危害，使这些悲剧不再重演。

第一节 药害事件对药品风险的初期警示

20 世纪 60 年代以前，世界仍处于现代意义药物研发热潮的初期。在该时期，新药的发现在科学研究领域逐步涌现，但药物品种和数量极为短缺，如青霉素在 20 世纪 20 年代已经被发现，但直到 1941 年，才开始进入临床使用。故对化合物的药理作用、治疗效应是研究的重点，人们对药物的风险尚未有深刻的认识，各国政府对药物的监管还没有系统地形成。但药物在人体应用后，一方面产生了巨大的社会效益，另一方面屡屡发生的药害事件给予了人们关于药物风险的初步警示。

一、氨基比林与白细胞减少症

氨基比林是 1893 年合成的一种解热镇痛药，1897 年开始在欧洲上市，约 1909 年进入美国市场。1922 年以后，德国、英国、丹麦、瑞士、比利时和美国等国家逐渐发现，许多服用过此药的患者出现口腔炎、发热、咽喉痛等症状，临床检验结果为白细胞减少症、粒细胞减少症，调查证明二者有因果关系。最终证实，氨基比林可导致粒细胞缺乏。从 1931 年到 1934 年，仅美国死于氨基比林引起的白细胞减少症患者就有 1981 人，欧洲死亡 200 余人。

1938 年，美国决定把氨基比林从合法药物目录中取消。1940 年以后，该国

白细胞减少症患者迅速减少。在丹麦，从 20 世纪 30 年代起就完全禁用该药，1951～1957 年调查时，没有再发生由氨基比林引起的粒细胞减少症、白细胞减少症。

胞减少症。1982 年，我国卫生部也以（82）卫药字第 21 号文公布淘汰氨基比林针剂、氨基比林片剂、复方氨基比林（含乌拉坦）针剂和复方氨基比林片剂（凡拉蒙）。

二、醋酸铊中毒

20 世纪 20 年代，儿童头癣特别多，当时尚无抗真菌药物。皮肤科医生使用醋酸铊治疗。铊是最具毒性的金属之一，服用后可引起脱发、呕吐、痉挛、瘫痪、昏迷，甚至死亡。1930～1960 年，在各国使用醋酸铊的患者近半数慢性中毒，死亡万余人。

三、二硝基酚致眼及骨髓损害

20 世纪 30 年代初期，美国流行“药物减肥”。在美国、欧洲部分国家和巴西，许多妇女使用二硝基酚作为减肥药。到 1937 年，人们发现这些国家的白内障患者大量增加，调查发现很多患者使用过二硝基酚。二硝基酚致白内障失明占总用药人数的 1%，致骨髓抑制 177 人，死亡 9 人。

四、磺胺配剂与肾衰竭

磺胺类药物于 20 世纪 30 年代问世。1937 年秋天，美国田纳西州 Massengill 公司用工业溶剂二甘醇代替乙醇和糖生产一种磺胺配剂，供应该国南方的几个州，用于治疗感染性疾病。当年 9～10 月间，这些地方忽然发现肾衰竭的患者大量增加。经调查，由于服用这种磺胺配剂而发生肾衰竭的有 358 人，死亡 107 人。尸检表明死者肾脏严重损害，死于尿毒症，究其原因，主要是二甘醇在体内经氧化代谢成草酸致肾脏损害所致。

2006 年 10 月初，西班牙药物和健康产品管理局发布消息称，在巴拿马出现了一种严重、异常的综合征，累及 31 名患者。这些患者首先出现中度胃肠道反应，紧接着是急性肾衰竭，伴有发热和神经系统症状。其中 9 名患者死亡，且多为 60 岁以上老年人。调查结果排除了感染性疾病的可能，初步显示是化学物质毒性反应。由于 1/3 的患者使用了一种含赖诺普利的产品——Lisinopril Normon，该产品在西班牙和

巴拿马暂停销售使用。10月中旬，巴拿马卫生部发布消息称，在这些患者使用的一种含氯化铵的祛痰糖浆中检测出了二甘醇，该事件导致上百人死亡，还有82人出现肾衰竭症状。

五、黄热病疫苗与病毒性肝炎

1942年，美国军队里曾普遍接种黄热病疫苗，结果在接受预防注射的300万军人中，有2.8万多人发生传染性肝炎，死亡62人。调查发现，在177批黄热病疫苗中有9批疫苗的血清中混进了患传染性肝炎已痊愈的志愿者的血清。

六、非那西丁致严重肾损害

非那西丁系解热镇痛药，1953年以后，欧洲许多国家，特别是瑞士、当时的西德和捷克、斯堪的纳维亚等国家忽然发现肾脏病患者大量增加，经过调查证实，主要是由于服用非那西丁所致。这种病例欧洲报告了2000例，美国报告了100例，加拿大报告了45例，有几百人死于慢性肾衰竭。有关国家政府采取紧急措施，限制含非那西丁的药物出售。此后，这类肾脏损害患者的数目明显下降。

七、二碘二乙基锡与中毒性脑炎综合征

1954年，巴黎附近一个小镇的药房，自己研制生产一种含二碘二乙基锡的抗感染药物，治疗化脓性感染。使用后发现有270多人出现头痛、呕吐、痉挛、虚脱、视力丧失等中毒性脑炎的症状，死亡110多人。这是一起未经毒理试验评价所造成的严重事故，锡本身无毒，但当与有机碘结合后，就会变成剧毒物质。

八、氯碘羟喹 (Clioquinol) 与亚急性脊髓视神经病

氯碘羟喹是1933年上市的抗阿米巴药物，后来发现它能防治旅行者腹泻，迅速风行许多国家，包括日本。20世纪50年代后期，日本医生发现有许多人患有亚急性脊髓视神经病（简称SMON病），患者有双足麻木、刺痛、无力、瘫痪、失明等症状。

由于各地报告的类似病例越来越多，日本厚生省于1967年拨出专款，成立专门委员会对该病的病因进行流行病学调查。直到1971年，才查清氯碘羟喹与SMON病的因果关系。据统计，日本各地因服用此药而患SMON病的有1.1万多人，死亡数百人。

九、孕激素与女婴外生殖器男性化

许多地方曾广泛应用孕激素来防治流产。1950年，美国霍普金斯大学医院的医生发现，一些女性患儿的外生殖器像男孩，但尿液化验中未发现男性激素，手术探查时腹腔内却是女性的内生殖器。这个现象报告以后，别的医院也发现类似情况。经过流行病学调查证明，这是由于患儿母亲怀孕期间曾应用孕激素保胎所致。1939年~1950年在美国发现这样的患者达600多例。

在上述事件的发生时期，几乎没有一种系统的方法用于验证药物的有效性，更谈不上系统的上市前用于安全性评价的手段。但严重的药害事件使人们对药物的风险有了警觉，各国政府和医药学研究人员开始逐步重视药物的安全性。1947年，一个随机非盲法试验由英国医学研究委员会发起，主要是观察链霉素对结核的治疗作用，试验结果于1948年被报道，被认为是首次现代意义上的有关药物有效性的比较性试验。在此研究报告中对于链霉素的毒性有一个非常简短的描述，称在试验的病例中，有相当高比例的患者出现前庭症状，例如眩晕、共济失调，其中两个患者最终出现高频听力丧失。《澳大利亚医药杂志》(《Medical Journal of Australia》)从1960年4月16日至6月18日连续10期对该试验的相关内容作了刊登，表明学术界在当时对于个例发生的药物非预期作用已经开始受到关注。

第二节 国际发生的药害事件

20世纪60年代，震惊全球的、药物治疗史上的最悲惨事件——“反应停”事件是药物安全性监测领域的里程碑。该事件的发生，不仅催生了一门新学科——临床药理学，而且还促进了全球药品不良反应监测制度的快速建立。

一、沙利度胺(反应停)与海豹肢畸形

沙利度胺于1953年由瑞士CIBA药厂合成，后因故停止研究；1954年由西德Chemie Grunenthal公司作为抗生素开发合成，后发现并无抗菌活性，却有显著镇静作用，于是在1957年10月，以商品名“Contergan”作为镇静催眠剂上市。由于疗效好、销售快，很快有14个药厂以“thalidomide”作为INN在全球46个国家销售使用，

主要在欧洲、北美、非洲、澳洲和日本。仅德国，在1959年，每天约100万妇女服用，每月销售量达1吨之多。然而在上市不久的1958~1962年间，在全球发生的1.2万多例婴儿畸形中，约8000例系沙利度胺诱发的海豹肢畸形儿。从1961年11月13日起，“沙利度胺”被企业从世界各国陆续撤回。经过长时间的法律较量，研发“沙利度胺”的德国Chemie Grunenthal公司同意赔偿受害者的损失共计1亿1千万马克，并随即宣布倒闭。

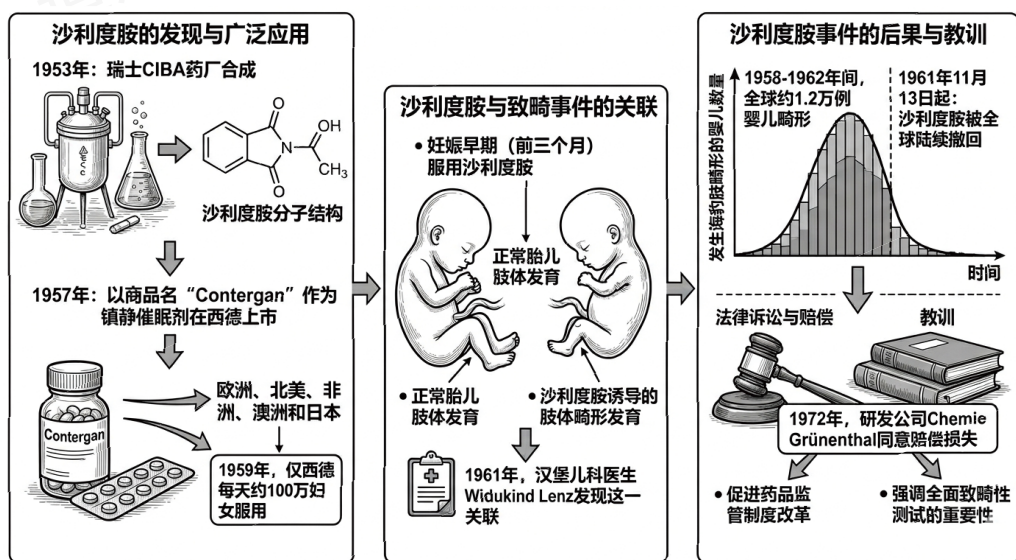


图 3-1 沙利度胺（反应停）与海豹肢畸形

二、己烯雌酚与少女阴道癌

己烯雌酚是一种广泛用于治疗先兆流产的药物。1966~1969年间，美国波士顿市妇科医院在短时间内遇到8个10多岁的阴道癌患者，比20世纪以来报道的同龄组阴道癌总数还多。通过流行病学调查，证明这种情况与患者的母亲在怀孕期间服用己烯雌酚保胎有关，服药妇女所生的女儿患此癌的危险性比不服此药的大132倍。

在发现这8个病例以后，其他医院也陆续有所报道。到1972年，各地共报告91名8~25岁的阴道癌病例，其中49名患者的母亲在怀孕期间肯定服用过己烯雌酚。这个案例说明，己烯雌酚的这种不良反应要在几年、十几年甚至二十年后才在下一代身上才暴露出来。

三、替马沙星事件

替马沙星是第3代喹喏酮类药物，由美国 Abbott 公司生产，经过大量研究认为无严重不良反应，于1991年首次在瑞典上市，1992年在美国上市。在美国上市仅4个月，收到8例肝损伤、低血糖休克报告，死亡3人，即迅速从市场上撤除该品种。药厂被迫在1996年6月宣布停止销售替马沙星。

四、拜斯亭事件

西立伐他汀（拜斯亭），是德国拜耳制药公司研制的降胆固醇药物，于1997年在德国、美国上市，1999年进入中国市场。自拜斯亭推入市场后，全世界80多个国家有超过600万患者使用该药，美国FDA收到31例因拜斯亭引起横纹肌溶解导致死亡的报告，其中在12例报告中患者联合使用了吉非贝齐。横纹肌溶解是一种罕见的潜在威胁生命的不良反应，开始的症状为肌无力、疼痛，严重的可能引起肾脏损害。全球共有52例因服用拜斯亭产生横纹肌溶解致死的报告。据FDA资料记录，拜斯亭引起致死性横纹肌溶解反应显著多于已经上市的其他同类产品，且多发生在大剂量及与吉非贝齐等其他降脂药物的联合使用中。2001年8月8日，拜耳公司宣布：即日起从全球医药市场（除日本外）主动撤出其降胆固醇药物拜斯亭（西立伐他汀）。

五、奈法唑酮 (Serzone) 与肝功能衰竭

奈法唑酮是美国百时美施贵宝公司 (BMS) 研制开发的一种5-羟色胺重吸收抑制剂，具有抗抑郁和抗焦虑双重作用，可改善焦虑症状、睡眠障碍。奈法唑酮于1994年首先在加拿大上市，其后在美国、澳大利亚、英国、西班牙等国相继上市。自1994年上市以来，BMS公司和欧美等国家的药物监测机构陆续收到有关奈法唑酮导致肝衰竭或死亡的报告。据美国FDA统计，自奈法唑酮销售以来至2003年5月，该局接到了至少55例肝功能衰竭病例和39例肝脏受损不太严重的病例。在肝功能衰竭病例中，20例先后死亡。

2001年，美国FDA要求在奈法唑酮包装说明上加上黑框警告，称这种药有可能会引起肝脏衰竭。

2002年12月，BMS公司停止其在荷兰的销售。2003年1月1日，BMS公司因

瑞典政府要求在产品标签中加入进行肝酶测定的要求而将其撤出该国市场。2003年1月8日，BMS公司以销量下降为由，将该药撤出欧洲市场。2003年11月27日，加拿大当局以存在肝脏受损风险为由，对奈法唑酮下了禁令，停止其在加拿大的销售。在亚太地区，已从泰国市场撤出，澳大利亚和新西兰也将停止销售。该产品有可能撤出整个亚太地区。

在FDA发出警告后，2002年BMS公司的奈法唑酮的销量直线下降34%，为3.34亿美元。随后的2003年，本品专利保护期满，受非专利药竞争影响销量继续下跌，仅为9800万美元。2004年5月19日，BMS公司向各批发商发出通知：供货将从6月14日中止，并坚持声称，这一举动是因考虑到受非专利药影响导致销量下降所致，而与药物导致肝脏受损的风险无关。

虽然BMS公司不会在美国销售奈法唑酮了，但FDA仍保留了非专利的奈法唑酮的销售权。FDA仍旧相信奈法唑酮与其他抗抑郁药物相比仍旧不失为一个好选择，尽管该药物存在肝衰竭的危险，但肝衰竭的发生率很低，通过产品标签上的说明已经足够了。

六、加替沙星致血糖紊乱

加替沙星(Gatifloxacin)是第4代氟喹诺酮类药物，主要用于治疗泌尿系统感染、生殖系统感染、呼吸系统感染、皮肤软组织系统感染及其他感染。加替沙星由美国施贵宝公司生产，1999年底获得FDA批准在美上市，后又其他国家上市。由于其临床应用具有一些明显优势，上市后迅速受到市场青睐。该药上市仅一年多时间，在美国就开出了250万张处方。2002年8月，中美合资上海施贵宝公司生产的加替沙星获准在我国上市，我国也有多家企业生产该产品。

2000年1月1日至2005年6月30日，FDA共收到388例加替沙星致血糖紊乱不良反应报告，其中159例已住院接受治疗，20例死亡。由于收到许多有关加替沙星可致严重或致死性低血糖或高血糖不良反应报告，2006年5月15日，百时美施贵宝公司(BMS)宣布停止生产加替沙星片剂和注射剂，并从美国和加拿大撤市。

第三节 我国发生的严重药害事件

一、四咪唑引发迟发性脑病

20 世纪 70 年代以后，我国各地相继出现一种病因不明的脑炎。至 80 年代，该脑炎发病数猛增，遍布全国。至 1986 年，全国报告病例已逾 2 万，但仅福州市 1981 年发病率就达 11.35/10 万，可见实际发病数远超出报告病例数，估计受害人数上百万，该病一度成为神经科的主要危重症，仅次于中风。后经历时十多年的系列流行病学研究，最终确认服用驱虫药四咪唑和左旋咪唑是该脑炎的病因，为该病的预防与控制找到了对策。

二、药物性耳聋

据调查，在我国有 1770 万听力语言残疾人聋哑人，其中 7 岁以下聋儿达 80 万，老年性耳聋有 949 万，由于用药不当造成的约占据 20%，并以每年 2 万~4 万人的速度递增。目前已发现能引起听神经损害、导致耳聋的药物有百余种，耳毒性药物致聋不仅威胁着成年人的健康和生活，而且威胁着成千上万的儿童，这已引起全社会的重视。

三、乙双吗啉诱发白血病

乙双吗啉通过抑制人体细胞的分裂繁殖，达到治疗牛皮癣的目的。自 20 世纪 80 年代初批准生产以来，由于治疗牛皮癣见效快、价格便宜，有不少厂家在生产。

由于乙双吗啉是一种免疫抑制剂，能抑制 DNA 的合成，很容易引发白血病，是一种极强烈的致白血病的细胞毒性药物。它在治疗牛皮癣的同时，除了对表皮细胞具有抑制作用外，对骨髓的造血细胞等也有抑制作用，常见的毒副作用为：白细胞减少、血小板下降和肝肾功能损害。但它的潜伏期较长，一般为 3 个月到 15 年，所以患者一般察觉不到它的危害，等患了白血病时，为时已晚。

我国牛皮癣患者数千万，每年都有部分患者因使用乙双吗啉导致白血病，这是一个数量惊人的群体。山东大学齐鲁医院肿瘤中心的张茂宏教授曾联合山东省内 18 家医院建立协作组，总结了自 1984 年到 1992 年 3 月间，因乙双吗啉治疗银屑病引

起的相关性白血病病例。令他们吃惊的是，最终统计结果竟然有 140 例之多，其中男性 90 例、女性 50 例，患者以 20 ~ 50 岁之间最多。

乙双吗啉早在 1985 年就被世界卫生组织宣布为禁用药物，我国卫生部从上世纪 80 年代初开始收集其不良反应信息，是近 20 年来报告例数最多的 5 种药品之一。从 1999 年开始，国家药监局每半年就对列入“黑名单”的药品组织专家进行审核，乙双吗啉等药品因上报资料不全未被列入禁药。

2001 年 12 月，乙双吗啉被列入国家药品不良反应监测中心第一期通报名单，经专家们进一步评价，国家食品药品监督管理局于 2002 年 10 月正式发文，停止该品种的使用。

四、龙胆泻肝丸导致肾损害

龙胆泻肝丸中的关木通含马兜铃酸。马兜铃酸造成的肾损害，医学上最初报道于 1964 年，因其只是个例，所以未引起医务界的重视。1993 年，比利时医学界发现马兜铃酸导致肾病，国外将其称为“中草药肾病”。北京中日友好医院肾内科 1998 年 10 月收治第一例马兜铃酸肾病患者，此后共有 100 多例此类患者入院，其中最多的就是服用龙胆泻肝丸导致的肾损害患者。北京协和医院、北京朝阳医院等亦多次有此类病例报告。

针对此情况，国家食品药品监督管理局下发通知，自 2003 年 3 月 1 日起，对含关木通的“龙胆泻肝丸”严格按处方药管理，后于 4 月 2 日取消了关木通的药用标准，要求将药物所含关木通用木通代替。

五、酮康唑引发中毒性肝损害

酮康唑为广谱抗真菌药之一，但可明显引发中毒性肝损害：口服后出现恶心、乏力、食欲缺乏、皮肤及巩膜黄染；外用部位呈现皮肤红肿、瘙痒加剧，特别是以往有肝炎病史或饮酒者，可加重病情。发生此现象者以大于 40 岁的女性居多，疗程越长，发病率越高，病死率也高。1986 ~ 1992 年，酮康唑治疗甲癣、脚癣，引起肝损害 22 例，死亡 3 例。

六、二甘醇与急性肾衰竭

2006年4月19日，中山大学附属第三医院按广东省医疗机构药品集中招标中心的规定，开始采用在药品采购中唯一中标的齐齐哈尔第二制药有限公司亮菌甲素注射液。随后不久，65名陆续使用该药品的患者部分出现了肾衰竭等严重症状，其中13名患者死亡。5月，经国家食品药品监督管理局调查，制药企业在生产中将二甘醇代替丙二醇使用，导致了严重事件的发生，认定“齐二药”亮菌甲素注射液为假药，在全国紧急查封。

黑龙江省食品药品监督管理局对该企业进行了处罚：没收查封扣押的假药；没收其违法所得238万元，并处货值金额5倍罚款1682万元，罚没款合计1920万元；吊销其《药品生产许可证》，撤销其129个药品批准文号，收回GMP认证证书。

2008年6月26日，广州市天河区人民法院对11名“齐二药”假药受害人或家属起诉医院、药厂、药品经销商系列案件作出一审宣判，判定齐齐哈尔第二制药有限公司承担最终赔偿责任，中山大学附属第三医院等其余三方被告承担连带责任，共需赔偿原告350余万元。

七、克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液（欣弗）事件

2006年7月24日，青海省药物不良反应监测中心通过监测和报告系统发现，部分患者使用某生物药业有限公司生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液（商品名：欣弗）后出现了胸闷、心悸、寒战、肾区疼痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、过敏性休克、肝肾功能损害等临床症状。青海省药监局随即发出紧急通知，在全省范围暂停“欣弗”的销售和使用。8月1日晚，山东省烟台蓬莱市药品不良反应监测中心发现4例因使用“欣弗”出现严重不良反应的患者，连夜向烟台市局和山东省药品不良反应监测中心报告。8月2日晨，山东中心迅速向山东省食品药品监督管理局和国家药品不良反应监测中心报告。当日下午，山东省食品药品监督管理局以传真形式下发紧急通知，在全省范围内暂停“欣弗”的销售和使用。8月3日，国家食品药品监督管理局将有关情况通报卫生部，卫生部随即发出在全国范围立即停用“欣弗”的紧急通知。8月4日，国家食品药品监督管理局发出紧急通知，要求各省（区、市）食品药品监督管理局对辖区内“欣弗”注射液采取控制措施。8月15日，国家局通报了调查结果：

该生物药业有限公司违反规定生产，未按批准的工艺参数灭菌，是导致这起不良事件的主要原因。

8月16日，国家食品药品监督管理局召开新闻发布会，公布了克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液（欣弗）不良事件中负有相关责任的单位和个人的处理结果：该生物药业有限公司因生产劣药被收回大容量注射剂生产资格和“欣弗”药品批准文号，企业负责人被撤职；由该省食品药品监督管理局没收该企业违法所得，并处2倍罚款；责成该省食品药品监督管理局监督该企业停产整顿，委托该省食品药品监督管理局收回批件；对该生物药业有限公司召回的“欣弗”药品，由该省药监部门依法监督销毁。

“欣弗”事件涉及全国16个省区，共报告不良反应病例93例，死亡11人。

八、人免疫球蛋白事件

2007年1月9日，北京朝阳医院发现该院患者丙肝抗体阳性的检测报告病例增加，经过排查和检验，认为可能是输入了某药业有限公司生产的静注人免疫球蛋白之后造成的患者丙肝抗体呈阳性，并向北京市药监部门和卫生部门报告。1月12日，北京各区县医疗系统叫停该药品。1月16日，北京市卫生局向下属各区县卫生局有关医疗机构发文称，近日接到有关医疗机构使用某公司生产的20060620批注射用人免疫球蛋白的患者出现不良反应的报告。1月21日，卫生部国家食品药品监督管理局发布公告指出，该药业有限公司在生产静注人免疫球蛋白产品过程中存在严重违规行为，要求暂停销售和使用该药业生产的静注人免疫球蛋白。1月30日，北京市卫生局召开了新闻通报会证实，没有患者因为输入问题药物而感染丙肝病毒。同一天，国家食品药品监督管理局公布初步结论，到目前为止，对患者及相关产品的检测中没有发现丙型肝炎病毒，所检测患者丙肝抗体阳性为被动输入，目前，有关部门对该产品的风险评估工作还在加紧进行。

九、药物污染事件

2007年7、8月份，国家药品不良反应监测中心分别接到上海、广西、北京、安徽、河北、河南等省的报告，反映部分医院在使用某制药厂部分批号的鞘内注射用甲氨

蝶呤和阿糖胞苷后，一些白血病患者出现下肢疼痛、乏力、行走困难等神经损害症状。国家食品药品监督管理局和卫生部联合发出通知，暂停生产、销售和使用该制药厂部分批号的甲氨蝶呤和阿糖胞苷。9月5日，卫生部和国家食品药品监督管理局再次发出通知，暂停生产、销售和使用该厂所有批号的甲氨蝶呤和阿糖胞苷。2007年9月14日，卫生部、国家食品药品监督管理局公布该制药厂生产的鞘内注射用甲氨蝶呤和阿糖胞苷引起的药物损害事件调查结果。经两部门联合专家组调查，甲氨蝶呤、阿糖胞苷鞘内注射后引起的损害，与两种药物的部分批号产品中混入了微量硫酸长春新碱有关。

最终查明：在生产过程中，操作人员将硫酸长春新碱尾液混于注射用甲氨蝶呤、盐酸阿糖胞苷等批号药品中，导致多个批次的药品被硫酸长春新碱污染，造成“重大的药品生产质量责任事故”。该制药厂有关责任人在前期的联合调查组调查期间和后期公安机关侦察中，有组织地隐瞒违规生产的事实。2007年12月，上海市食品药品监督管理局依法吊销该厂所持有的《药品生产许可证》，没收违法所得，并给予《药品管理法》规定的最高处罚。上海市公安机关已对相关责任人实行了刑事拘留，并将依法追究其刑事责任。2008年3月28日，根据《药品注册管理办法》第一百六十九条第三款的规定，注销该企业所有品种的药品批准文号。

十、中药注射剂不良反应现状

中药注射剂经过30余年的开发推广，已占据较大的市场份额。据统计，中药采购金额最高的20个品种中，注射剂占16种，前5名均为注射剂。当前，已有109种中药注射剂被列入国家标准，其中多为复方制剂，均存在成分复杂、制备工艺落后、质量标准欠完善等问题。随着中药注射剂的广泛应用，不良反应病例报道逐渐增多，安全性问题越来越突出。2006年6月1日，国家食品药品监督管理局发布了《关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等7个注射剂的通告》（国食药监安〔2006〕218号）。

“鱼腥草事件”引起了政府、企业、医生、患者及社会其他人员的空前关注，人们对中药注射剂安全性等方面提出了质疑。

据相关统计分析，中药注射剂不良反应呈多发性和普遍性、临床症状表现不一及批次间差异性等特点。临床报道的中药注射剂不良反应大多数为过敏反应，其引

发的过敏反应表现形式多样，可发生于任何系统和器官。过敏反应轻者为荨麻疹及药疹；中度反应表现为呼吸困难；重者表现为过敏性休克。

文献报道，能引起药物过敏的中药已发现 60 余种，主要有紫草、鱼腥草、葛根、地龙干、板蓝根、大青叶、丹参、红花、大黄、穿心莲、川贝、胖大海、三七、乳香、乌贼骨、人参、熟地、蟾蜍等。发生过敏性休克的中药注射液有双黄连注射液、鱼腥草注射液、清开灵注射液、刺五加注射液、丹参及复方丹参注射液、茵栀黄注射液、正清风痛宁注射液、参麦及参附注射液、穿琥宁注射液、大黄藤注射液、黄瑞香注射液、川芎嗪注射液等。其中报道最多的是双黄连注射液、清开灵注射液和复方丹参注射液。

第四节 历史事件的启示

国内外类似的药害事件还有很多。限于当时的历史条件，这些事件的发生，有的是因为法规不健全，未经审批或审批不严；有的是由于认识水平的限制，在批准上市以前没有发现；也有违规生产假劣药品，导致严重后果。这些严重药害事件带给我们的教训是非常深刻的，同时也带给了我们许多启示：

一、提高临床前研究水平，加强药物安全性评价

人的生命是宝贵的，药物作为直接与人体相互作用的物质，其安全性必须受到高度重视。因此，不断提高临床前安全性研究技术水平，严格执行药品非临床研究技术规范，完善相关资料，提供全面、详细、科学的药物安全性信息，无疑对于降低药物对人体的危害具有重要的参考意义。

二、加强药品上市前的严格审查

药品是关系到人体健康的特殊商品，由于现代生产技术的突飞猛进，经批准上市后，其产量巨大、应用范围广泛，一旦其本身存在的缺陷未能在上市前研究中发现并加以控制，其后果是严重的。因此，药品审批部门应对药品上市前的申报资料加强审查，确保安全性不确定的药品不能上市。

如“反应停”事件，尽管危害面巨大，但美国、瑞士和当时的东德等国家，在

进口药审批方面严格把关，基本上没有受到这个事件的冲击。为什么美国却躲过这一劫呢？一家小制药公司（Richardson-Merrell 公司）获得“thalidomide”在美国的经销权，于 1960 年以商品名“Kevodon”向 FDA 提出上市销售申请。当时刚到 FDA 任职，坚定的怀疑主义者 Frances Kelsey 医学博士负责审批该项申请。她怀疑该药会对孕妇有不良作用，影响胎儿发育。公司答复说，他们已研究了该药对怀孕大鼠和孕妇的影响，未发现有问题。但是 F.Kelsey 坚持要有更多、更长时间的研究数据方能批准。因此，此药一直被拒之门外，美国也因此躲过了这一劫（美国实际发生 52 例，均系孕妇从国外带回自行服用所致）。F.Kelsey 博士的警戒性源自对患者用药安全的高度责任心和高超的专业造诣，她曾于 20 世纪 40 年代研究过抗癌药奎宁及其代谢物的毒理学，发现有些作用在实验动物与人的表现有着明显的区别。为表彰 Frances Kelsey 博士以一人之力避免成千上万的畸形婴儿在美国诞生，肯尼迪总统于 1962 年 8 月 2 日授予她总统勋章。从此，FDA 也声望大振。美国国会在 1962 年通过法案强化药品管理，授予 FDA 更多的权力，要求新药在获准上市前必须经过严格的试验，提供药品不良反应和中长期毒性的数据；必须对至少 2 种怀孕动物进行致畸性试验。

三、加强药品上市后的再评价

药品不良反应的产生是复杂的，既有药物的因素，也有人体的因素。此外，临床前的研究存在动物与人体间的差异，上市前的各期临床试验也存在种种限制，导致即使经过临床前深入研究和新药审批部门的严格审查，药品在上市后还是会出现种种不良反应。因此，在药品上市大规模应用于人群后，要继续跟踪和评价，密切关注新出现的和严重的不良反应，及时采取有效的控制措施，杜绝药害事件的重复发生。

第四章 世界各国药物警戒的历史和发展

正是令人震惊的药害事件，促进了世界各国药品不良反应报告制度的建立。1938年，也就是磺胺配剂事件发生的第2年，美国国会通过了《食品、药品、化妆品法》，规定药品上市前必须进行毒性试验，药品生产者必须把安全性资料报告FDA审批。这在客观上提高了药品上市后的安全性，在一定程度上起到了减少药物不良反应发生的作用。20世纪60年代“反应停事件”后，各国政府提高了对药品安全性的重视程度，纷纷建立药物不良反应报告制度。1962年，美国国会通过了《食品、药品、化妆品法》修正案，规定所有药品不良反应必须报告美国食品药品监督管理局。1963年，澳大利亚专家自发成立了“澳大利亚药物评价委员会”（ADEC），并建议澳大利亚卫生部要关注药品的安全性和有效性；1964年，ADEC邀请从事医疗和牙科行业的成员上报可疑药品不良反应。1964年，英国卫生部成立了药品安全委员会（CSD），并实施“黄卡”制度。瑞典于1965年建立了药品不良反应监测报告制度。法国、西班牙、日本、比利时、捷克等国在“反应停事件”后，也都建立了药品不良反应报告制度。在此基础上，WHO实施了国际药物监测计划，并组建了国际监测组织。

第一节 世界各国药物警戒概况

药品不良反应监测工作作为药品监督管理体系的重要组成部分，不仅反映一个国家医药管理水平和技术水平，也直接体现人类进步和社会发展的步伐。对国际上其他国家，尤其是发达国家药品不良反应监测工作的历史和现状的研究，将会给我国的相关工作带来有益的借鉴和启发。

一、组织机构

药品的安全性监管是政府部门的重要职责。目前，有些国家将监测机构直接设

在政府部门内，也有许多国家将具体技术工作设在非政府机构。例如，新西兰、南非、巴基斯坦、南斯拉夫、克罗地亚等设在医科大学或其附属医院，德国、波兰、捷克、斯洛伐克、印度、罗马尼亚、越南等设在药物检验及研究机构。

二、管理模式

目前多数国家采取中央集中管理模式，但也有越来越多的国家采取分散管理方式。

多数国家对卫生专业人员主要采用自愿报告方式，也有一些国家则是强制性报告的方式。约有 10 个国家，例如法国、德国、奥地利、西班牙、瑞典、挪威、葡萄牙、匈牙利，规定医师必须报告所发现的可疑严重药品不良反应病例。

多数国家对制药企业要求强制性报告。一般对新的、严重的药品不良反应要求限时快速报告，对一般药品不良反应要求定期汇总报告。约 25 个国家，如美国、日本和欧盟国家，规定向政府报告所发现的药品不良反应是制药企业应尽的责任和义务。

三、报告来源

（一）主要从医院和门诊医师直接获得报告的国家

澳大利亚、法国、爱尔兰、荷兰、新西兰、北欧国家、西班牙、泰国、英国等。

（二）主要从制药企业获得药品不良反应信息的国家

德国、意大利、美国等。

（三）主要从住院医师获得药品不良反应信息的国家

日本、印度、罗马尼亚、保加利亚等。

一些国家还接受来自药师、护士和消费者的报告。

四、报告范围

多数国家对新药要求报告所有药品不良反应，对老药则仅要求报告严重的、新的以及发生率增加的药品不良反应。为此，一些国家明确列出需要密切监测的新药品种。例如，英国将这样的产品在《国家处方集》中标以黑三角，同时建议生产企业在药品说明书和广告中申明；新西兰和爱尔兰则选择一些品种列入重点报告计划中。

五、报告要求

(一) 快速报告

约 18 个国家规定，严重的、新的药品不良反应必须在指定时间内报告，但限定时间各国不同。例如，德国、法国、奥地利、芬兰、瑞士、英国、韩国规定发现后要立即报告，瑞典、挪威规定要迅速报告，南非规定为不许耽搁，澳大利亚规定为 72 小时，美国、日本、加拿大、意大利、巴基斯坦规定为 15 天。

(二) 定期汇总报告

对于程度不严重和已知的药品不良反应，制药企业定期进行汇总报告，但各国的规定不完全相同。例如，澳大利亚规定新药上市后 3 年内必须每年汇总上报 1 次；法国规定上市后 2 年内每半年报告 1 次，以后 2 年每年 1 次，再之后每 5 年报告 1 次；德国规定上市后 2 年、5 年各汇总报告 1 次，此后每 5 年报告 1 次；美国规定上市后 3 年内每季度报告 1 次，以后每年报告 1 次。

六、报告处理

病例报告的因果关系评价尚没有国际公认的方法，迄今仅是对一些术语进行了统一和规范，例如药品名称代码、药品不良反应名称代码、疾病分类代码等。一般来说，多数国家目前对每份病例报告首先采用临床药理学方法进行个案审查来确定因果关系，一些国家则主要采用集合或流行病学方法进行分析评价。

七、信息反馈

一些国家不要求报告人署名，政府通过采取管理措施和发表公告进行反馈。也有一些国家与报告人直接交流，如每位报告人可获得一份“接收通知”或“感谢信”。许多国家出版不良反应公报，散发给医学专业人员，或者刊登在专业刊物上。

八、处罚机制

对未能遵守药品不良反应报告制度的制药公司和责任人，一些国家相继制订了惩罚规定。例如，英国规定可以处以罚金（无数额限制）和最高 2 年监禁；美国则采取多种方式，如警告信、禁令、传讯、起诉等；日本对公司处以罚金 30 万日元、

从医疗保险药价目录中删除直至撤销产品许可证；南非对个人处罚金 100 万兰特（约相当于 10 万美元）或最高 10 年监禁。

第二节 部分国家药物警戒的历史及进展

一、美国

美国医学会于 1954 年建立药物不良反应监测报告系统，主要收集某些药品，特别是氯霉素引起血液系统、造血器官的药品不良反应病例。1961 年以后扩大到对所有药品不良反应的收集。1962 年国会通过了《食品药品化妆品法》修正案，规定在继续执行自愿报告制度、鼓励卫生专业人员报告的同时，要求药品生产厂必须报告与其产品相关的一切不良事件。1973 年，FDA 的医疗器械局（现为器械及放射卫生中心）又建立了自己的监测系统，监测医药产品的质量问题和不良事件。1985 年，FDA 通过了管理条例，进一步加强了对药品不良反应报告的要求，包括生物制品的报告。规定：药品生产企业必须报告本企业产品的药品不良反应；企业如不按规定的要求、时间报告即被认为是违法，FDA 有权给予相应的处罚。

（一）管理机构

在美国，药品不良反应监测主要由药品售后监管组织负责。美国食品药品监督管理局（FDA）下设有药品评价研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER），负责对在美国研究以及上市后药品的不良事件的收集、分析、管理。CDER 下设 10 个部门，其中药物流行病学与统计学办公室下设的药物安全性办公室具体负责上市后药品不良反应的监管。2005 年，FDA 成立了独立的药物安全监督委员会（Drug Safety Oversight Board），用以加强药品上市后的安全监管。该委员会的主要职能是针对政府公布和更新的药品信息提出建议、解决药品安全方面的争端及监督药品安全政策的制定等。委员会将由 FDA 官员及其他政府部门的专家组成，由 FDA 局长任命。

（二）药品不良反应报告体系

在美国，对于不同的报告人、不同种类的产品，上报的要求不尽相同，即自愿

报告体系与强制报告体系是并存的。

1. 自愿报告体系

(1) **消费者** 消费者对于自己或家人所使用的药品或医疗器械所产生的严重不良反应或产品质量问题，可通过电话直接向 FDA 反映，或上网下载药物 / 医疗器械不良事件报告表（消费者用）。美国 FDA 鼓励患者直接向其报告，并且非常重视来自于消费者的投诉与报告，同时也建议消费者在医生指导下填写报告表后再向 FDA 上报，对于所有消费者主动上报的行为，FDA 都会写信以书面方式表示感谢。

(2) **医务人员** 医生、药剂师、护士对于所使用的处方或分发的药品、医疗器械所发生的严重不良事件或产品质量问题，要求完整填写“3500 报告表”、做出评价后在规定时间内向 FDA 上报，同时也可以采取电话形式向 FDA 报告。医务人员可以在网上索取 FDA 编制的《不良事件与产品问题上报指南》作为参考。

FDA 还明确指出医务人员在使用“3500 自愿报告表”时，不属于上报范围内容的可以不报，例如，对于家庭护理或医院所使用的医疗器械，如果明确知道生产商，只需向生产商反映即可，不需向 FDA 报告；在不知道生产商的情况下，再向 FDA 报告。对于疫苗或兽药，医务人员可以不报；对于强制生产商、销售商报告的产品，医务人员可以不报告。

(3) **兽医和动物所有者** 具体要求与医务人员完全相同。

强制报告体系 FDA 对于药品 / 生物制品的生产商、包装商，医疗器械的生产商、分销商和使用者，要求强制报告所要求的不良事件。

3. 报告时限、范围与要求

(1) **处方药非预期的严重药品不良事件** 所有从事上市处方药生产、销售和包装的单位，无论是否是新药上市的申请人，对于发生的非预期的严重药品不良反应，无论事件发生在国内或国外，必须在 15 天内向 FDA 报告。报告至少包括：患者资料、报告人资料、怀疑药品、不良事件表现 / 后果以及足够的证据说明所发生的不良事件是“严重的”。此外，还鼓励上报患者出院志、尸检报告、化验单等内容。由于搜集这些资料要保证快速、真实，故 FDA 要求上述单位必须建立自己的不良事件报告制度。如果上报人在 15 天内不能收集好所要求的所有资料，可以先向 FDA 报告严重药品不良事件，在资料齐备后再向 FDA 提交后续报告。对于最终未能找到的资料，

报告人必须在后续报告中说明原因。

(2) **其他药品不良事件** 新药申请人从产品上市后开始, 每 3 个月在上次上报日之后 30 天内向 FDA 提交有关该产品不良事件的例行报告。上市 3 年以后的产品, 可以每年在注册日后 60 天内上报一次有关该产品不良事件的报告。

(3) **不需要上报的不良事件** 全血产品和血液成分制剂发生的不良事件; 体外诊断产品, 包括反转录病毒的抗原-抗体的检测系统, 属于医疗器械管理范围, 按照医疗器械不良事件报告要求执行; 只有通过新药审批申请, 直接作为非处方药上市的品种需要报告药物不良事件, 其他非处方药所发生的不良事件, 无需上报。

(4) **其他** 新药申请人除按上述要求上报 ADE 外, 对于该产品在临床研究中阳性对照药的不良事件; 医学科技文献中所报道的不良事件; 上市后临床研究中出现的不良事件; 从患者利益出发, 生产企业或药监部门组织的 ADE 报告行动; 用药剂量过量; 药物无效; 以及儿童 (5 岁以前) 的出生日期、确切年龄、体重、用药剂量等内容也及时向 FDA 报告。

病例报告的上报与处理 对于医务人员、消费者和患者在获知药品不良事件后, 可直接向 FDA 报告, 也可向生产企业报告。这两种来源的报告, 分别由药物安全性办公室下设的不同部门进行处理、成像、录入、加以编码后, 由 QC 进行复核, 进入 FDA 的 AERS 软件数据库, 再由上市药物综合员、CDER 医药官员、自由信息员三方进行汇总, 最终产生药物安全性信号, 发布信息, 为药品监管提供参考。

二、 欧盟

(一) 主要相关机构设置

1. 欧洲专利药品委员会 (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP)

1975 年, CPMP 正式成立, 承担欧共体药物警戒的职责。1993 年 10 月 29 日, 欧洲药品评价局 (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) 成立, 总部设在伦敦。其主要目标之一是为患者、医务人员正确地使用药品提供更完善的信息, 促进公众健康。EMEA 的工作机制有赖于许多工作组的协助得以发挥, CPMP 药物监测工作组即是其中之一, 每 1~2 个月召集一次 2~3 天的会议, 其主要目的是:

为各成员国管理机构和 EMEA 之间就药物监测事宜提供座谈的机会，以及应用一致的评估报告，就药物监测方面的问题形成共同的原则和程序；制定药物监测指导规范；统一术语等。

2. 欧洲药物监测研究集团 (European Parliament Research Group, EPRG)

EPRG 的成员主要来自于 12 个成员国的学术界和药品监管机构。主要是在欧盟范围内发展新的药品监测方法，承担公众健康领域药品监测方面的研究课题。到目前为止，EPRG 的方法学研究主要包括对欧盟范围内的自发呈报系统进行调查，发展对观察资料系统性总结的 meta 分析方法，药品不良反应信息识别的定量方法，发现罕见、严重药品不良事件的小规模病例监测方法。

3. 国际药物警戒协会 (International Society of Pharmacovigilance, ISoP)

ISoP 是由欧洲最初发起的一个国际组织，其成立的目的在于对药物警戒科学概念、方法的探讨，以及对临床医生和医学院的学生进行有关药品不良反应知识培训，提高其对药品不良反应认识。任何国家、企业、组织团体以及对药品不良反应关心的个人都可以参加。到目前为止，其成员主要有 5 个大洲的 40 个国家。

从 1993 年到 2008 年，ISoP 共召开了 8 次年会，每次年会除了培训外，还就一些热门话题和所关心的问题发言和讨论。

(二) 药品不良反应报告体系

欧盟各国不良反应报告体系不尽相同，对于制药企业一般均要求强制报告，对于医务人员采取自愿报告方式。但是法国、德国要求对于严重的不良事件所有相关人员均强制上报。在欧盟上报方式主要有两种：一种为集中式报告，类似美国，即所有病例报告直接由报告人上报到国家中心；另一种为逐级报告，最为典型的是法国，采取地区中心收集、分析、评价，最终向国家中心集中的方式。从组织系统上来讲，我国目前采用的方式与法国较为接近。

(三) 报告的要求、范围与时限

由于除 EMEA 外，各国均有自己的药品不良反应监测机构，故欧盟按照严重不良反应与非严重不良反应对发生在欧盟和欧盟以外的药品不良事件报告规定了基本要求，各国在不违反此基本要求的基础上，根据本国具体法规上报。

1. 严重药品不良事件 EMEA

对于发生在欧盟范围内的所有严重药品不良事件，无论是临床病例还是文献报告，任何药品生产企业的人员（包括销售代表）、合格的负责药物警戒工作的人员及其同事、市场调研、临床研究人员，在获知后均应立即上报到欧盟成员国，最迟不得超过收到报告起的 15 天。

对于发生在欧盟范围外的非预期的严重药品不良事件，上述人员在同样时限内，应同时向所在成员国及 EMEA 报告。

为了强调严重 ADE 的重要性，EMEA 还对需快速上报的严重不良事件进行了定义，符合以下一条者均在此范围：死亡；危及生命、致残或功能丧失；导致住院或住院时间延长；先天性异常、出生缺陷；误用或滥用药物所引起的严重不良临床后果；尚未造成以上后果的其他“重要”反应。

2. 其他 ADE

对于在欧盟范围内销售药品的公司，需向所在成员国药品不良反应监测机构定期提交安全性更新报告（PSURs）。EMEA 对更新报告的内容做了具体要求，至少包括一个简洁的摘要，包括在这段时间内为新的安全性问题提供一个风险效益比的鉴定结果、产品特征摘要、全球范围内上市审批情况、管理部门或上市许可证持有者因为产品安全性原因所采取行动的最新情况、接受治疗的患者、个案病例资料描述、研究总体安全性评价、既往未明确的毒性方面证据、已知毒性的发生频率增加、产品滥用、妊娠期或哺乳期用药情况、长期给药情况、特殊人群用药安全性问题等。2005 年 11 月 20 日，欧洲药品评价局（EMEA）实行了一项关于提交定期安全性更新报告（PSUR）的新法规。依照该法规（EC726/2004 中的第 24（3）和 49（3）条规定），除了欧盟在批准药品上市许可时有特殊要求外，通过欧盟集中审批程序批准的医疗产品都必须上报 PSUR。上报要求为：①根据要求立即上报；②在获得许可到产品正式上市期间至少每 6 个月报告 1 次；③上市后的最初 2 年内至少每 6 个月报告 1 次，在随后的 2 年内至少每年报告 1 次，或根据要求立即上报；④在此之后，每 3 年报告 1 次或根据要求立即上报。

三、英国

英国于 1964 年成立药物安全委员会 (Committee on Safety of Medicines, 缩写为 CSM), 1968 年建立药品法, 规定在卫生部内设立药品监测机构, 实行黄卡制度 (因报告表为黄色卡片而得名), 要求报告严重的、罕见的及新发生的不良反应, 这是有组织的、自发的由医生填写的报告表。黄卡制度执行了 10 多年后, 由于其漏报率高、重视程度不同、无法计算不良反应发生率等原因, 药品管理部门往往难以对有关药品采取管理措施。1980 年, 南安普敦大学在该国卫生社会福利部以及药物生产企业支持下, 设立了药物安全性研究中心 (DSRU), 建立了处方一事件监测制度 (PEM)。因所用调查表为绿色卡片, 故通称绿卡制度。绿卡制度是利用现有的处方体系, 对服用某种新药进行分组, 并通过医生对某一组患者进行监测的一种方法。这一制度弥补了黄卡制度的某些不足, 但不能替代黄卡制度。

为了进一步规范上市后监测研究, 1988 年, 由英国制药协会、英国医学会、药物安全委员会和皇家全科医师协会共同制定颁布了“药品上市后监测指导原则”。1994 年, 英国药品管理局 (MCA) 联合上述 4 家机构制定颁布了“上市药品安全性评估指导原则”代替前者, 进一步强化了安全性评估而非仅仅监测的概念, 规定企业在研究开始前至少 1 个月向 MCA 呈交研究计划, 研究开始后至少每 6 个月呈交一份进展报告, 研究完成后 3 个月内呈交详细总结报告。其中严重药品不良反应必须按快速报告要求 (15 天内) 报告, 轻微药品不良反应可写入总结报告。

1999 ~ 2000 年, 英国共调查了 430 多件安全性隐患事件, 并对 750 多种药物的安全性信息进行了更新。

四、日本

日本是亚洲第一个以法规的形式确定药品上市后监测制度的国家, 于 1967 年开始建立药品不良反应报告制度, 同年成立了全国性的药品监测系统。1972 年, 日本加入 WHO 国际药物监测合作计划, 于 1978 年开始推行药房 (普通药店) 监测制度, 1979 年立法确定了制药企业报告制度, 成为日本药品上市后再评价体系的重要组成部分。1987 年, 与 WHO 国际药物监测中心的计算机系统实现联网, 可以及时利用该中心数据库中的记录和有关情报。

(一) 药品不良反应报告系统

日本厚生省药事厅 (MHW) 下设具体部门负责对上市药品进行监测 (PMS), 该监测系统包括药品不良反应监测、药品的再审查和药品的再评价三部分。再审查是指, 新药在批准后 4 ~ 6 年, 须根据临床使用的实际情况对其有效性及安全性进行再度审查。1988 ~ 1992 年间, 日本共进行过 16 次再审查, 修改了 704 个药物的有效性及安全性文件。再评价是指用最新的医学技术对已批准药品的有效性及安全性进行再评价。1973 ~ 1988 年, 日本共进行了 28 次、再评审了 18920 种药品, 占全部上市药品的 98.2%, 其中有 5.7% (1079 个品种) 被撤销。日本于 1988 年 11 月提出了《上市后监测规范议案》(Good Post-Marketing Surveillance Practice, GPMSP), 于 1991 年 6 月公布, 1993 年 4 月 1 日执行。1997 年日本发生了输血传染艾滋病的丑闻, 为了挽回声誉, 日本政府采取措施, 改进药品的安全性评价, 对药事厅进行了重组, 成立了医药安全局 (Pharmaceutical and Medical Safety Bureau, PMSB), 具体负责上市药品的不良反应监测工作, 同时 MHW 将所有收集上来的病例报告编辑成了数据库。扩大并加强了中央药事委员会 (CDAC) 中负责调查不良反应的小组委员会, 并成立了一个新小组委员会负责医疗器械的不良事件报告。

日本的药品不良反应监测系统主要由 3 种形式组成, 即医院药品不良反应监测系统、药品生产企业不良反应报告系统、药房不良反应监测系统。

1. 医院药品不良反应监测系统

监测医院由最初的 192 家增加到 2 900 多家, 重点报告严重的和新的不良反应。

2. 药品生产企业不良反应报告系统

1967 年厚生省以行政指导方式规定企业有义务收集全部药品不良反应信息。1979 年新的药事法规定, 一旦制药企业了解到与本企业生产的药品有关的未预期的或严重的不良反应, 必须在规定时限内向厚生省报告, 其中严重且非预期的药物不良反应报告时限为 15 天, 严重但预期和非预期当中、重度药品不良反应的报告时限为 30 天。

3. 药房不良反应监测系统

主要通过药房的药剂师与购药者的交谈, 收集和报告非处方药引起的可疑不良反应事件。日本从全国各地约 3.6 万家药房中指定 2 700 多家作为监测药房。

1997 年, 医院和药店不良反应监测系统被药物安全数据报告系统所取代。

(二) 报告的要求、范围与时限

1. 非预期的严重药品不良事件

发生在日本本土的，要求在获知 15 天内直接上报到 PMSB，临床研究过程中出现的严重不良事件在 15 天内应同时向药物医疗器械评价中心（负责上市前药物临床研究过程中不良反应的收集）和 PMSB 上报。其中死亡与危及生命的事件要求立即传真上报，然后再提交正式的书面报告。

发生在国外的病例，当出现非预期的严重的药品不良事件，日本公司或其下属公司也应在收到有关资料 15 天内向 MHW 上报。

对由于上市药物污染引起的所有致命 / 危及生命的或其他严重的感染（无论说明书上是否注明），不论该报告来自国内还是国外，必须立即通过传真上报初步材料，并在随后 15 天内提交书面报告。

此外，对于发表在国际科技文献上的所有严重的药品不良事件、药品不良反应发生频率增加的以及缺乏疗效的也均按此报告。

2. 预期的严重药品不良事件

对于已知严重的药品不良事件，要求从获知起在 30 天内上报。对于研究报道中，药品不良反应发生频率增加、出现肿瘤或缺乏疗效的也要求在 30 天内上报。

3. 其他未预期的药品不良事件

对于非严重的，主要是指中重度（不包括轻微）不良事件，要求在 30 天内上报。

4. 预期的其他药品不良事件

对于此类药品不良事件，在日本没有具体要求。

五、 法国

法国于 1973 年建立“药物安全性监测系统”（French Pharmacovigilance System, FPS），并指定 28 个地区中心。这些中心一般都设在医学院内与药理或毒理中心挂靠在一起，主任通常由该教研组的药理学教授或其助手担任，下面通常有 200 多名医生或药师专职或兼职工作。经费来自卫生部、所在医院、教育部和其他私人或公共基金委员会（如保险公司、制药公司），所拨经费视其工作成绩、贡献、管辖范围而定。每年有 6 000 ~ 8 000 份报告，平均可作 10 ~ 15 次验证性研究，着

重检出新的不良反应，排除某药的致因性，最后由卫生部作出诸如剂量调整、撤销某些药物、修改说明书等决策。

1982 年政府颁布药物警戒法令；1984 年政府通过了强制报告药物不良反应的法令。

目前，法国的药物不良反应监测是以 31 个地区中心为主体组成的监测报告系统，各地区中心对所收到的药品不良反应报告进行评价，然后将结果存储到中央数据库。此外，法国还设有国家技术委员会和顾问委员会，承担各中心技术协调和为政府决策提供咨询的职责。

法国的药品不良反应报告制度主要有以下特点：①医师强制报告。规定凡有处方权的医师必须向地区中心报告自己处方药品所引起的药品不良反应，因此其药品不良反应报告 98% 来自处方医师；②统一决策和集中管理，日常工作分散进行，有利于与医师的交流和联系；③地区中心具有药品不良反应监测和信息咨询双重职责。据统计，约 50% 的病例报告在填写前曾经向地区中心做过咨询；④每份药品不良反应报告在正式登记前均采用统一方法进行了因果关系评估，有利于提高报告质量，减少干扰。

法国还起草了“药物警戒管理规范 (GPP)”，规定了报告人、地区中心、制药企业、政府部门各自的责任。

六、瑞典

瑞典从 1965 年开始建立药品不良反应监测报告制度。在建立报告制度之初，为鼓励医务人员尽量多地报告，采取不分轻重、不论药物使用说明书上是否已经列入，可疑即报的措施。1975 年以后，改为主要收集严重的、致死的和说明书上没有列入的药品不良反应为主，要求医师强制报告。为克服报告制度本身的一些局限，瑞典还采取了一些其他措施，如药物总销量登记制度、药店处方留样制度、发病率和死亡率登记制度以及病例对照网络等。

(一) 药物总销量登记制度

将各种药物按主要适应证，以年均一天维持剂量作一个限定日剂量，再以每 1 000 名居民中消费各种药品的限定日剂量数为基础，定期公布上市后药品在不同地区、

不同性别、不同年龄组人群中的使用量，由此可根据销售量来估计用药人数，为预测药品不良反应发生率提供参考。

(二) 药店处方留样制度

规定药店处方留样，便于对某药的不良反应进行追踪调查，其形式类同于英国的绿卡系统。当需要对某种药品的药物不良反应情况做进一步调查时，可以将有关该药品的处方抽出来并给处方医生寄去药品不良反应调查表，以了解患者使用有关药品后出现药物不良反应的有关情况。

瑞典药品不良反应监测机构设在瑞典卫生社会事务部的瑞典医疗产品局，负责监督管理药品及其他医疗产品的开发、生产和销售。

第三节 国际药物警戒组织的建立和发展

一、WHO 国际药物监测计划——乌普萨拉监测中心 (Uppsala Monitoring Center, 简称 UMC)

(一) 发展历史

WHO 从 1963 年起就多次发出号召，要求各成员国建立药品不良反应监测报告制度。由于药品的生产越来越向国际化方向发展，WHO 要求成员国在药物安全性监测方面也要进行国际合作和交流。1968 年，WHO 以澳大利亚、加拿大、新西兰、美国、英国、瑞典等 10 个国家为基础开始实施“国际药物监测计划 (International Drug Monitoring Programme)，在美国弗吉尼亚州的亚历山大城成立了 WHO 协作组。1970 年迁至日内瓦，改名为世界卫生组织药物监测中心 (WHO Drug Monitoring Center)；1978 年再迁至瑞典乌普萨拉，改名为世界卫生组织国际药物监测合作中心 (WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring)。1997 年 WHO 国际药物监测合作中心更名为乌普萨拉监测中心，并调整了内部组织机构。

自 1968 年至 2008 年，全世界有 119 个国家参加了 WHO 国际药物监测合作计划，其中正式成员国为 91 个，非正式成员国为 28 个，中国于 1998 年成为该计划的正式成员国。

按照 WHO 规定,各成员国国家中心定期向 UMC 报告本国收集的药品不良反应病例,该中心汇总、分类后,每 3 个月通过多种方式把信息反馈给各成员国。部分成员国可以通过通讯卫星,随时查询 WHO 合作中心数据库里的最新资料。成员国有权免费定期获得该中心的各种药品不良反应汇总资料和其他有关出版物,通过互联网随时查询该中心及其他成员国数据库中的药品不良反应信息,可以参加该组织的年会及其他活动,并获得技术支持。

2006 年,该中心的数据库里已积累近 400 万份药品不良反应病例报告,涉及 3 万多个药物,是各成员国加强药物管理、确定安全对策、审批进口药物的重要参考资料,同时,对推动药物的科研开发,组织药物的生产和销售,指导临床安全用药,也有重要的参考价值。但是,该中心的数据库和出版物不向非成员国开放和提供,即使是成员国,也只是面向该国的国家药物不良反应监测中心,所有的数据、资料带有一定的保密性。

(二) 组织机构

UMC 在其主任领导下分为三大部门:

1. 研究开发部

研究和改进药物监测和药品不良反应信号分析的方法及因特网上的服务。

2. 内部事务部

负责药品不良反应数据库的更新和维护,以及 UMC 内部的管理工作。

3. 外部事务部

该部又分为公共客户部和委托客户部。前者向 WHO 国际药物监测合作计划成员及有关部门提供信息和培训等服务,后者则向付酬委托人和制药企业提供 WHO 药物词典、药品不良反应术语词典等服务。参加的成员国,可定期获得 WHO 的汇总信息及其他定期出版物,并参加其他活动,同时也需向 WHO 中心报告本国的药品不良反应病例。

(三) 主要任务

1. 在全球范围内收集药品不良反应报告,并维护和使用该国际数据库。
2. 分发信息。
3. 教育及指导。

4. 研究与发展。
5. 国际协调。

二、国际医学科学组织委员会 (Council International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)

CIOMS 是由世界卫生组织 (WHO) 和联合国教科文组织 (UNESCO) 于 1949 年联合建立的非营利性国际组织，现有 60 多家国际和国家会员机构。其主要工作目标为发起和促进生物医学领域的国际活动，保持与联合国及其分支机构的合作关系，并为国际生物医学团体的学术研究和科学利益服务。

CIOMS 自建立以来，一直致力于以下几方面的专题研究和协调活动：生物伦理学、卫生政策、伦理学和人类价值、药物开发与使用、国际疾病术语。

WHO 药物监测中心自建立以来，取得了令人瞩目的成绩，但其病例报告主要依靠医疗机构和医务人员的自愿报告来收集，报告制度本身也存在一些不足，如没有用药人数资料，因而无法估计各种药品的不良反应发生率。为充分发挥制药企业作用，弥补 WHO 报告制度的不足，CIOMS 从 1987 年开始建立了另一套药品不良反应报告制度。其主要特点是：

1. 主要依靠制药企业进行报告，有一定的强制性。
2. 制药企业向该组织报告的同时，必须同时向所有销售该产品国家的药品监督管理部门报告。
3. 不仅收集正常用法用量下的药品不良反应，也收集超剂量用药、药物混用、滥用情况下的不良反应；不仅收集有一定因果关系的药品不良反应，也收集没有明显因果关系的药品不良事件。
4. 要求对程度不严重、说明书中已列入的药品不良反应，也要定期汇总报告。
5. CIOMS 特别重视药品与可疑药品不良反应之间因果关系的分析评价和药物流行病学调查与研究，主张对药物进行综合的利弊评价。

由于制药企业了解本企业产品在不同时间和地区的销售量，因此可以直接或间接地调查、分析、估计各种药品的不良反应发生率，必要时制药企业也有财力组织药品不良反应的流行病学调查。这些信息资料对各国加强药品管理工作非常重要，

现在参加这个报告制度的已有美国、英国、加拿大、德国、澳大利亚、法国等 31 个国家的药品管理部门，65 个国际组织和一些大型跨国制药企业。

CIOMS 先后成立了由各国政府部门、制药企业专家组成的若干工作组，分别对与药物安全性监测有关的重要议题进行专题研究、规范和协调，相继发布了一系列技术报告，成为该领域公认的指导原则。从 1990 年以来，陆续制定了 CIOMS I ~ VI 六种指导性规范：

1. CIOMS I 药物不良反应的国际报告 (1990)

CIOMS I 工作组的最大成果是引入了“CIOMS I 报告表”。该报告表用于严重且非预期药品不良反应个案病例的标准化国际报告。

2. CIOMS II 药物定期安全性更新资料的国际报告 (1992)

CIOMS II 工作组提出了定期安全性更新报告的标准。该标准自 1992 年公布以来，已被世界各国广泛采用，且成为 ICH 指导原则中同类报告的基础。

3. CIOMS III 药物核心临床安全性资料制作指南 (第二版, 1999)

CIOMS III 工作组为载有安全性信息的资料单页或说明书中有关内容的界定、撰写和修订等的国际统一化，提出了建议。该报告对 CIOMS III 中提出的“制造商核心数据表”和“核心安全性资料”的概念进行了详细的论述。

4. CIOMS IV 上市药物的利益—风险平衡 安全性信号的评价 (1998)

CIOMS IV 可以说是 CIOMS II 和 III 的扩展和延伸。它从理论和实践两方面，讨论了在业已建立的利益—风险关系基础上，如何判断一种新的重要的安全性信号是否给这种关系带来了新的改变。此外，它还为此状况下应该采取何种措施以及决策过程提供了指导原则。

5. CIOMS V 药物警戒的最新挑战 实用方法 (2002)

该工作开始于 1997 年，其目的是对处理上市后药品安全性问题时应考虑的所有重要因素予以归纳整理。该报告包括个例报告的来源、病例报告的管理、汇总报告的管理和暴露人群的确定等内容。

CIOMS VI 临床试验中药物安全性信息的监测和评估 近年来，ICH 和 WHO 相继公布了 E2a、E2b、E6 和 WHO/GCP 等一系列指导原则。CIOMS I ~ V 在 1986 ~ 2000 年间也就药物上市后药品不良反应报告问题进行了专项研究，因此，新的 CIOMS 工作

组将致力于对药品上市前临床试验中的有关问题，尤其是包含在 ICH 和 WHO 文件中具体原则的实施进行研究。

UMC 和 CIOMS 的报告制度各有优缺点，WHO 和 CIOMS 双方决定今后要进行更好的合作。某些国家如瑞典、美国、加拿大、澳大利亚等的药品不良反应监测报告制度，有许多做法实际上采纳了 CIOMS 报告制度的优点。我国的药品不良反应监测采用 WHO 的报告制度。

三、人用药物注册技术国际协调会议 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

ICH 本身不是常设机构或组织，也没有单独建立上市后药品的药品不良反应报告制度。为了解决和协调 WHO 和 CIOMS 两大报告制度在许多问题上的不一致，统一和协调 ICH 成员国在药物审批管理方面的具体技术要求，提高药品不良反应监测工作的质量和水平，ICH 做了大量工作，也得到了 WHO 和 CIOMS 的认同。ICH 迄今共召开了 5 次大会，其活动涉及药物研究、审批和上市后管理的各个环节，目前已形成 45 个文件，其中与药物不良反应监测有关的有：

1.E2a 临床安全性数据管理 快速报告的定义和标准。

该指导原则于 1994 年 10 月完成第 4 步骤后，欧盟于 1994 年 11 月以 CPMP/ICH/337/95 颁布实施，美国于 1995 年 3 月 1 日在“联邦注册” (Vol. 60, No. 40) 公布，日本于 1995 年 3 月以 PAB/PCD 第 227 号公告颁布。

本指导原则对安全性报告主要内容所使用的定义和术语进行了统一，并建立了处于临床试验阶段的药品不良反应快速报告的处理机制。该工作建立在针对上市药物的 CIOMS 报告体系的工作基础上。

2. E2b 临床安全性数据管理 传送个别安全性报告的数据要素。

该指导原则于 1997 年 7 月完成第 4 步骤后，欧盟于 1997 年 9 月以 CPMP/ICH/287/95 颁布，美国于 1998 年 1 月 15 日在“联邦注册” (Vol. 63, No. 10) 公布。随着在各地的实际应用，ICH 又于 2000 年 11 月 10 日对其进行了补充修订。

本指导原则针对各种来源和目的的各类个别安全性报告传送的数据要素进行了

标准化。它不仅包括上市前也包括上市后的安全性报告，不仅包括药物不良反应也包括不良事件的报告。但对临床试验阶段的药品不良反应，则仅适用于快速报告的情形。

3.E2c 临床安全性数据管理 上市药品的定期安全性更新报告。

该指导原则于 1996 年 11 月完成第 4 步骤，欧盟于 1996 年 12 月以 CPMP/ICH/288/95 颁布，美国于 1997 年 5 月 19 日在“联邦注册”（Vol. 62, No. 96）公布，日本于 1997 年 3 月以 PAB/PSD 第 32 号公告颁布。

由于药品在上市前研究的局限性，往往难以对药品的安全性做出全面评价，因而各国除相继对严重且非预期的药品不良反应实行快速报告外，还对上市药品由其生产商进行综合性的定期安全性更新报告（简称 PSUR）。本指导原则规定了 PSUR 的基本格式和内容。

4. E6 临床试验管理规范 (GCP) 指南。

5. M1 医学术语。

6.M2 管理资料传送电子标准。

第四节 国际药品安全性监测发展展望

一、药物警戒是药品安全性监管的发展趋势

20 世纪 70 年代，法国提出了药物警戒概念，并开始着手建立具有法国特色的药物警戒体系。但药物警戒概念在法国问世之初，并没有对其明确定义，只是取其字面含义，药物警戒即对药物进行监视、守护，时刻准备应对可能发生的危险。从字面意义上看，药物可能发生的危险可以是合格药品存在的严重不良反应，可以是使用中的假药劣药危险，也可以是不合理用药造成的危险，这些危险都属于药物带来的危险，药物警戒应当对其进行全面的警戒和应对。但从法国政府建立的药物警戒组织机构和相关制度来分析，当时法国提出的药物警戒仍是一种药品不良反应监测报告体系。如果说这时期的药物警戒理论有所创新的话，主要体现在理论的科学表述方面，即药物警戒比较多地强调药品不良反应的发现、评价、理解和防范，而不

仅仅是药品不良反应信息的监测。其实，在同时期建立起药品不良反应监测体系的其他国家也有类似的理解。因此，20世纪70年代至90年代，法国提出的药物警戒与药品不良反应监测管理几乎同义。这时期法国的药物警戒法令和实践都完全针对药品不良反应的报告和监测，与其他国家的药品不良反应报告监测制度并无本质的区别。20世纪90年代开始，经济全球化进一步发展，自由贸易、跨国界交流以及互联网药物交易开始出现，药物获取渠道更加便捷和多样化，药物的安全隐患使人们意识到，传统药品不良反应监测理念需要进一步扩展，含义更为广泛的药物警戒更能适应这种需要，药物警戒一词越来越多地被人们使用。1992年，欧盟专家组对药物警戒下过这样一个定义：“对药品，特别是对其在正常用法用量下出现的非需要的效应，进行有关信息的收集与评价的体系，也应包括常见的药物误用与严重的药物滥用信息的收集”。这里的药物警戒，明显加进了新的内容，其关注的问题已经不限于药品不良反应问题，还包括药物误用与滥用等。到20世纪末，药物警戒涉及的产品范围开始扩大，从传统意义上的化学药品扩大到传统药、血液制品、生物制剂、医疗器械和疫苗等。进入21世纪，药物警戒理论有了实质性的扩展。药物警戒已经不仅仅关注和解决药品不良反应问题，而是关注和解决所有与药品有关的问题。药物警戒的对象不仅包括药品不良反应，还包括治疗错误与治疗失败。通过对这些治疗错误与治疗失败进行报告和监测，可以减少药源性损害，促进合理、安全地使用药品。此外，药品质量问题、药品无效问题和无充足科学依据将药品用于未经批准的适应证问题，以及其他药品安全问题，如急慢性中毒、与药品相关的死亡率评估、药物的滥用与误用、药品与药物以及药物与食物的不良相互作用等，都列为药物警戒的目标。

2007年10月，加拿大卫生部宣布，以“加拿大警戒”（Canada Vigilance）作为加拿大药品不良反应监测计划（Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program）的新名称。加拿大警戒是加拿大卫生部上市后监测计划，主要内容是收集和评估药品、生物制品、天然健康产品和放射性药物的不良反应报告。地区不良反应监测办公室的名称也随之变更为“加拿大警戒地区办公室”（Canada Vigilance Regional Offices）。地区办公室与国家办公室（Canada Vigilance National Office）共同收集医疗卫生人员和消费者报送的报告。报告程序与以前相同，需要一份“加拿大警戒报

告表” (Canada Vigilance Reporting Form)，并从其网站获取相关信息。医疗卫生人员和消费者也可使用免费电话或传真报告。上市产品许可持有者则继续将报告直接递交至国家办公室。加拿大《食品药品管理法案与规章》(Food and Drugs Act and Regulations) 中有关上市产品许可持有者的强制性报告规定没有变更。

二、监测重点的转移

(一) 对草药的安全性监测加强

随着疾病谱的变化以及人们对化学药物不良反应的认识，医学模式、健康观念、诊疗思维都随之发生了巨大改变。人们越来越崇尚回归自然，以原生药为主的中草药，在医学领域被广泛地用来治疗或辅助治疗多种疾病，并取得良好的疗效。但随着中草药在医学领域的不断应用，有关中草药不良反应的报道频率日趋增加，尤其是发生在上世纪 90 年代初期的“马兜铃酸”事件，引起国内外政府以及学者的广泛注意。许多国家不但加强了对草药制剂使用的控制，更多地加强了对草药安全性的监测与研究。WHO 药物政策司负责传统药的部门还就此正在制定《草药制剂不良反应监测指南》，以期在全球范围内指导草药及其相关制剂安全性的监测。

(二) 罕见药品不良反应要求在上市前的发现

由于艾滋病等重大疾病对人类的严重威胁，整个医药界面临越来越大的挑战，而各国政府也承担着越来越大的压力，由此而放宽了对此类药品及疫苗的审批。此类制剂由于缺乏足够的实验室数据来保证其安全性，故在较大范围投入临床使用时，必须加强对其安全性数据的收集。正是这种较大范围的临床直接使用，使得在上市前对罕见药品不良反应的发现成为可能。

(三) 学科跨度广泛

各国家中心扩大了对药品安全性的监测范围，几乎涉及医药学的各个领域。从学科角度来讲，药物警戒是一个与其他学科以及药源性疾病相关的，必须通过长期监测才能做出风险/效益比的学科；是一门与药理、毒理、药物依赖、成瘾等紧密相关的学科。它所使用的方法与生物学、流行病学、药物流行病学以及药物的应用研究密切相关。

(四) 国家药监政策的重点

随着医药、生物科学技术在全球的发展，人们对药物有了越来越深刻的认识，对其安全性的要求也越来越高。由于上市前研究的局限性，药品不良反应发生率尤其是罕见、严重的药品不良反应的发生率较低等诸多方面因素，各国政府开始越来越多地认识到对上市后药品监管的重要性。上市后的监管，重点是对药物安全性的考察，对上市药品所做的修改说明书、黑框警告、暂停、撤市等行政措施的决定，也往往是依据安全性监测的结果而得出的。

2007年9月27日，美国总统布什签署了2007年度食品药品管理法修正案（law H. R. 3580, the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, FDA）。该修正案据称是美国40年来对《食品药品和化妆品法》最广泛和全面的修订之一，必将给美国的制药业带来深远的影响。修正案加大了对药品安全的监管力度，根据该法案，美国食品药品监督管理局（FDA）被赋予了新的权利，可要求企业开展一项或多项上市后临床试验，来评估或鉴别药品严重风险。如果FDA认为新的安全信息应该加入产品的说明书和标签中，会发出“命令”，要求企业按照加速程序来修订说明书和标签。FDA也可根据“风险评估和减缓战略”（Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS），给药品的销售和使用增加限制，如限制药品仅在医院销售。

第五章 药物的毒性作用与机制

由于历史上和当前药物不良事件对人类产生的巨大危害，人们逐渐开始关注上市后药物的安全性，医药工作者对药物不良反应的研究也日渐深入，但作为药物安全性研究的较新的领域，有关理论仍在不断丰富和发展之中。

从药物的研制到药物的生产、流通、使用、广告和标签、包装全过程都存在着影响药物质量的安全隐患。药物是一个系统工程的产品，药物的安全风险因素具有复杂性，不同视角下药物风险因素的类型是不同的。药品质量问题、药品不良反应、不合理用药以及用药错误，是导致药物风险存在的主要原因。

第一节 药物毒性作用的一般规律

药物具有很强的两重性，一方面可以治病救人，造福于人类；另一方面药物可能对用药人产生一定的毒性作用，对人的健康造成损伤。了解药物毒性作用的一般规律，可以指导临床药物的合理应用，还可为新药的研发提供依据。药物产生毒性的规律有以下几种：

一、抑制氧的吸收、运输和利用

有些物质如芳香胺、偶氮化合物等可引起高铁血红蛋白生成量过多，限制红细胞内血红蛋白的再生，使血液携氧能力明显降低。表面活性剂和胂的衍生物，则能加剧红细胞的破坏而发生溶血，使血红蛋白失去携氧能力。

二、抑制酶系统活性而产生损害作用

进入机体内的药物，对酶系统具有直接作用，或影响其生成，或改变其活性，从而使酶所参与的生化反应受到种种影响，使机体有关的生理功能受到干扰，这也是许多药物对机体产生毒性作用的重要原因。

三、对组织细胞结构的损伤作用

有些药物对机体的毒性是直接损伤组织细胞结构，如青霉素、非那西丁和吠塞米等对肝脏的毒性，是由于这些药物对肝细胞引起化学损伤，从而使肝组织出现变性和坏死。

四、干扰代谢功能

有些药物对机体的代谢过程可产生多种影响，破坏其动态平衡，使相应的生理功能受到损害，从而造成机体损伤。

五、影响免疫功能

一方面有些药物可以诱导兴奋，出现超出寻常的免疫反应，如变态反应、自身反应等，对机体造成损伤；另一方面则是有些药物可引起消退抑制，使免疫监视功能低下，导致机体对感染或其他疾病的抵抗能力下降，从而产生毒性损伤。

第二节 药物毒性作用机制

研究药物毒性作用机制在理论和实践上均有重要作用，如可用来预测毒性作用的结果，估计药物毒性作用潜力，建立对抗毒性效应的措施，设计低毒性的药物等。药物毒性产生的机制主要包括以下几点：

一、与靶分子的反应

药物从给药部位吸收后，然后在全身分布，最终到达相应的靶组织发挥作用。在相应的靶组织，药物的毒性作用经由药物与靶分子（如受体、酶、DNA、脂质等）的特殊介导，继而呈现一系列继发的生化反应，最终导致生物组织各个水平的功能障碍或损伤，如细胞器、组织或器官损伤，甚至整个机体。靶分子的毒性效应机制有：

（一）靶分子功能障碍

某些药物能激活蛋白靶分子而模拟内源性配基作用。如吗啡激活阿片受体，氯贝丁酯是过氧化物酶体增值一活化受体激动剂，而佛波酯类则能刺激细胞的蛋白激

酶 C，从而产生对机体不利的反应，即药物产生毒性。

(二) 靶分子结构破坏

药物可以通过交叉联合和破碎形成而改变内源性分子的基本结构。双功能亲电子基如氮芥类能与细胞骨架蛋白、DNA 或蛋白形成交叉连接。羟基也能够通过使大分子具有活性亲电子基产生交叉连接，或者与另一大分子亲核位点或基团相互作用，进而使靶分子结构破坏，对机体功能产生影响。

(三) 新抗原形成

虽然外来活性物质或其代谢物共价结合对免疫系统功能一般影响不大，但在某些个体，这些改变了的蛋白可激发一种免疫反应。如细胞色素 P450 能将氟烷转化为一种亲电子基——氯化三氟乙酰基，它能作为一种半抗原与各种微粒体或肝细胞表面蛋白结合，诱导抗体生成。

二、细胞功能失调导致的毒性

药物与靶分子反应可损伤细胞功能，而这种损伤取决于受影响的靶分子本身的作用，其作用机制有：

(一) 药物源性细胞调节紊乱

受体失调 细胞通过活化特异性受体的信号分子进行调节，这些受体与传递信号到基因和功能蛋白调节区域的信号转导网络相连。药物导致的受体活化可以导致基因表达失调或信号转导的失调，进而对整个机体产生影响。

细胞活动失调 药物产生毒性时，能通过干预转导信号的各个步骤来影响细胞活动。如影响兴奋细胞活动，导致兴奋细胞失调，进而影响神经和肌肉的功能。

(二) 细胞维持的毒性改变

许多药物通过影响细胞的结构与功能的完整性来产生毒性作用。如导致 ATP 合成的改变和 Ca^{2+} 的上升等。

三、修复或错误修复

如果损伤的生物大分子未经修复，可导致机体生物学层面高水平损害。修复的机制可发生在分子、细胞和组织层面，其中分子层面的修复涉及蛋白、脂质和 DNA，而组织层面的修复则体现为凋亡和增生。如果药物导致修复错误，机体功能

便不能恢复正常，表现为药物产生毒性。

(一) 分子修复时

在药物的分子损伤中，药物可导致 DNA 的一个或几个单位被水解除去，修复时损伤分子可整个降解或重新合成。

(二) 组织修复时

由于细胞能够增殖，在其损伤后可通过对损害细胞去除和组织增生而再生。受损的细胞可以通过凋亡和坏死两种方式去除，有些药物可以干扰这个过程从而导致组织受损。

四、 中药注射剂过敏反应发生机制

药品急性过敏反应 (acute hypersensitive reaction, anaphylaxis) 是临床常见的药品不良反应，大多数药物都有可能引起急性过敏反应，有些急性过敏反应甚至是致命的，其危害不容忽视。急性过敏反应包括 I 型过敏反应和类过敏反应 (anaphylactoid, pseudoallergic or idiosyncratic reaction)，由于二者的临床症状类似，长期以来临床医生习惯性将急性过敏反应诊断为 I 型过敏反应。最新调查研究表明 77% 的急性过敏反应为类过敏反应，类过敏反应发生率远高于 I 型过敏反应。

类过敏反应与 I 型过敏反应均与肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺等生物活性介质有关，但两者有着不同的发生机制 (图 5-1)。类过敏反应无需 IgE 介导，首次接触药物即可出现过敏症状。I 型过敏反应须 IgE 介导，首次接触抗原时产生抗原特异性 IgE 并使机体致敏，当机体再次接触同一抗原时，激活肥大细胞或嗜碱性粒细胞引发生物活性介质的释放，产生生物效应。

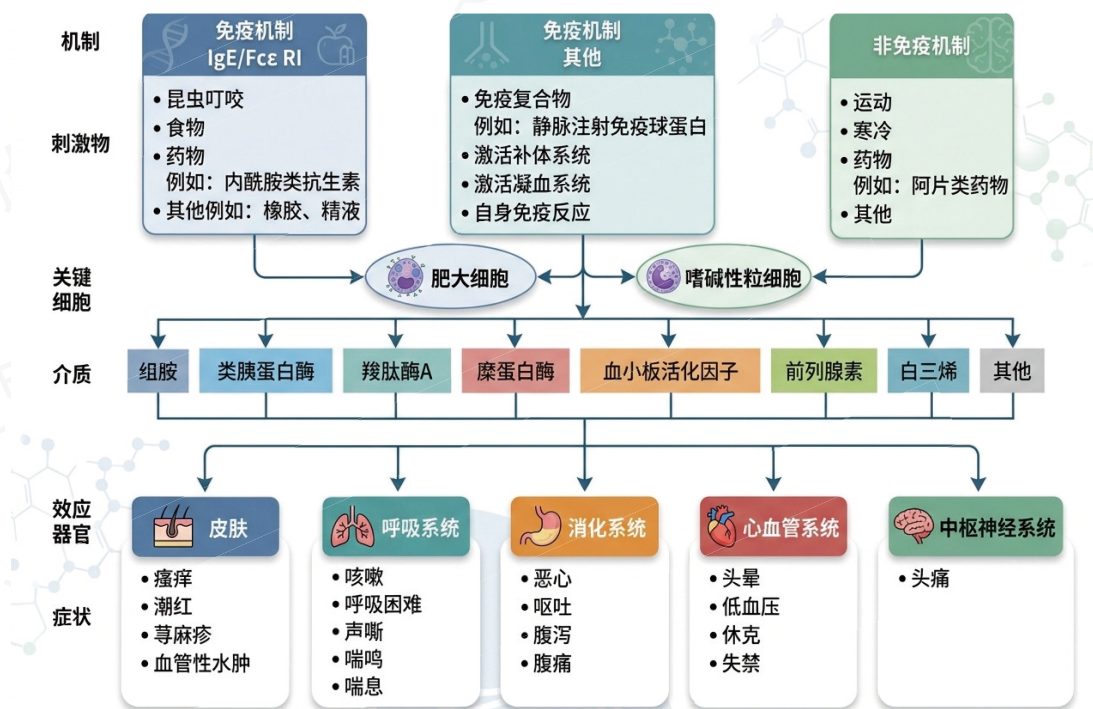


图 5-1 急性过敏反应的发病机制

类过敏反应的发生有多条途径，药物可通过非免疫机制的物理或化学性地直接刺激肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放生物活性介质，也可通过免疫机制的激活补体系统或其他通路引起该细胞释放生物活性介质。目前，对类过敏反应在过敏反应中的定位仍未明晰，但趋向于认为它是急性过敏反应的一个亚类，另一亚类为 I 型过敏反应。目前发现的可引起类过敏反应的药物主要包括以下几种：阿司匹林、吗啡、哌替啶、阿曲库铵、氯琥珀胆碱、樟横咪芬和万古霉素等；扩充血容量的胶体药物；肽类和造影剂。局部类过敏反应常表现为血管扩张、局部水肿和皮肤反应，严重的全身类过敏反应可表现为循环系统衰竭或支气管痉挛。

五、药物类过敏反应生物标志物

急性过敏反应（类过敏反应和 I 型过敏反应）最终会导致肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺 (histamine) 和类胰蛋白酶 (trypsin)，其中 I 型过敏反应还需特异性 IgE 介导，而类过敏反应还可能需补体参与。

(一) 组胺

组胺可与机体不同部位的受体结合，产生平滑肌收缩、血管通透性增加和黏液分泌增多等过敏样症状，是过敏反应症状产生的最主要的活性物质之一。许多药物引起的急性过敏反应都怀疑与组胺有关，血浆组胺常作为早期诊断指标之一，并已被临床医生们喻为一项急性过敏监测的“金标准”。一项对临床医生的问卷调查和文献调研显示，绝大多数医生认为，血浆组胺是急性过敏反应诊断的一项必要检测指标，但同时他们认为应针对临床过敏样症状和血浆组胺水平的具体相关性进行深入研究。

血浆组胺作为急性过敏反应的生物标志物还存在几个方面的问题，首先不同来源肥大细胞释放组胺情况不一样。Ennis 等对能引起组胺释放的 4 种造影剂和 2 种阿片类镇痛剂进行体外试验，即将这些受试物与不同组织来源的猪肥大细胞（包括肺、肝、肾和心肥大细胞）和大鼠肥大细胞（包括肺和腹腔肥大细胞）进行共孵育，然后检测其组胺释放率，发现不同种属不同组织来源的肥大细胞对这些药物的反应差别极大。其次血浆组胺水平与临床过敏样症状发生的一致性有待进一步确证。由于术前麻醉过程中患者易出现急性过敏反应，为确证这种反应与血浆组胺水平间的关系，Sitter 等分别在人体和犬中进行了相关试验。人体试验发现，健康受试者在静脉注射组胺后血浆组胺水平均出现不同程度升高，血浆组胺水平上升越高越易出现心率加快、血压升高和皮肤反应，但有时血浆组胺轻度升高时也会出现严重过敏样症状。犬试验发现，当静脉给予不同浓度的化合物 48/80（一种可直接刺激肥大细胞释放组胺的化合物）时，血浆组胺水平升高，组胺浓度在 50 ~ 1000 ng/ml 范围内的犬 70% 出现严重反应，但却未发现血压升高和心率加快现象。皮肤反应、血压和心率这些在人体和动物体内均易于监测的症状指标与血浆组胺水平存在一定的相关性，但可能存在种属差异。因此还需对其他过敏样症状与血浆组胺的相关性进行研究，并将研究对象扩大到更多的不同物种中。

另外血浆组胺作为类过敏反应临床诊断和实验检验指标还存在检测方法上的局限性，主要表现在如下两点，一为组胺半寿期短，要求在症状出现后 30 分钟内取血检测；另一为由于血液中的嗜碱性粒细胞含组胺，溶血会影响血浆组胺测定，对取血过程也有较高要求。

(二) 类胰蛋白酶

肥大细胞脱颗粒释放的另一生物活性介质类胰蛋白酶也可作为急性过敏反应的生物标志物。机体正常情况下血液中几乎不含类胰蛋白酶，而出现急性过敏反应时血浆类胰蛋白酶浓度可显著升高。人体正常时血浆类胰蛋白酶的基础值为 0.8 ~ 1.5 ng/ml，浓度大于 15 ng/ml 时为非正常升高，但患者血浆类胰蛋白酶浓度在正常范围内并不能绝对排除出现急性过敏反应的可能。类胰蛋白酶的急性过敏反应阳性反应和阴性反应的预测准确率分别为 92.6% 和 54.3%。肥大细胞能释放类胰蛋白酶，而嗜碱性粒细胞则不能，因而类胰蛋白酶与组胺相比更能特异性的表征肥大细胞是否发生脱颗粒反应。与组胺相比，类胰蛋白酶释放更缓慢，作用时间更长，但其生理功能目前并不完全知晓，只知其可能是炎症反应和组织重构的关键活性介质之一。由于类胰蛋白酶在白细胞内的含量极低，溶血和凝血均不会影响其血浆浓度的测定。另外类胰蛋白酶半寿期长（约 2h），取血时间点容易控制。海洛因可引发急性过敏反应，体外研究表明海洛因可无须抗体介导而直接刺激肥大细胞脱颗粒释放组胺和类胰蛋白酶等生物活性介质，怀疑其为过敏样反应产生的原因。Rook 等于是对此进行了体内验证，以类胰蛋白酶作为肥大细胞脱颗粒释放活性介质的生物标志物，他们检测了静脉注射海洛因的患者摄药前后血浆类胰蛋白酶水平，发现给药后患者血浆类胰蛋白酶水平均不同程度升高，急性过敏等严重症状者的血浆类胰蛋白酶升高程度尤为显著。

血浆组胺和类胰蛋白酶可以作为诊断急性过敏反应的生物标志物，但在临床实际应用中二者的灵敏性还有待提高。临床系列研究显示，在急诊部就诊的 97 名被诊断为急性过敏反应的患者中，只有 42% 的患者血浆组胺水平升高，21% 血浆类胰蛋白酶水平升高。这可能与患者就诊时间和取血检测的时间点有关，类胰蛋白酶最佳检测时间点为过敏样症状出现后 1 ~ 2 小时，而组胺为症状出现后 10 分钟。对血浆类胰蛋白酶进行一系列评价可以提高其作为急性过敏反应生物标志物的灵敏性（从 36% 提升至 73%）。

(三) 特异性 IgE

血浆组胺和类胰蛋白酶为类过敏反应和 I 型过敏反应共同的生物标志物，为区别两类反应建立类过敏反应的专属性生物标志物，还应进行特异性 IgE 的检测，其检测方法主要有两种，分别为皮肤试验和体外特异性 IgE 含量测定。I 型过敏反应

需 IgE 介导，在 I 型过敏反应的临床诊断中常需进行特异性 IgE 检测，当抗原特异性 IgE 水平升高时，表明机体极有可能发生 I 型过敏反应。而当血浆组胺和类胰蛋白酶水平升高却未见特异性 IgE 产生，机体则可能发生类过敏反应。因此诊断类过敏反应应对机体的血浆组胺、类胰蛋白酶和 IgE 进行综合评价。

(四) 补体

药物类过敏反应的机制复杂，其中与补体激活相关的类过敏反应（C activation-related pseudoallergy, CARPA）已被多项研究证实，引起这类类过敏反应的药物包括放射对比造影剂（RCM）、聚氧乙烯蓖麻油（CrEL，一种药用辅料）和脂质体等。RCM 激活补体系统有以下几个物理性质方面的原因：如带电荷性、黏性、碘价、亲水性和渗透压。其引起的补体系统激活包括经典激活途径、旁路激活途径以及一些非常规途径（包括非局部和非序列补体蛋白断裂，H 和 I 因子抑制，以及对 C₄ 和 C₃ 的硫脂键的直接作用）。临床研究表明，RCM 引起的类过敏反应与补体激活有关，但补体激活不一定导致过敏症状的出现，这表明补体激活是导致症状产生的一个前提，而不是唯一的影响因素，还存在其他影响因素或其他前提。脂质体引起的类过敏反应与补体激活有关，且直径大、多分散性、表面带正或负电荷、含较多胆固醇的脂质体越易导致补体激活，这个过程可为补体经典激活途径或补体旁路激活途径。脂质体可诱导机体产生免疫球蛋白，此免疫球蛋白可作为经典补体激活途径的强烈触发剂或强化剂而发挥作用，但免疫球蛋白并不是此途径补体激活的前提，C_{1q} 与脂质体磷脂双分子层或与带有补体反应标记蛋白的脂质体直接结合也可引发经典途径的补体激活。脂质体导致的补体激活涉及多种触发和调节环节，因而其临床症状个体差异大。含如 CrEL 等两性乳化剂的液体制剂可导致 CARPA，其机制可能为两性乳化剂产生的较大的微乳颗粒激活补体系统，而此过程可被脂蛋白抑制。

可通过如下几个血浆补体指标监测补体系统的改变：① CH₅₀ 检测，即通过检测终端补体复合物（TCC、C_{5b-9}）的含量反映血浆补体的总体功能水平；②直接检测过敏毒素 C_{3a}、C_{4a} 和 C_{5a} 因子；③检测 C_{5b-9}、C_{5b-9} 为补体系统激活过程中 C₅ 和 C₉ 因子结合后再与 S 蛋白（玻璃体结合蛋白）结合而形成，通过检测 SC_{5b-9} 可反映 C₅ 因子的裂解和清除过程；④检测 Bb 因子，即检测补体旁路激活途径活性；⑤检测 C_{4d} 因子，即检测补体经典激活途径活性。

第六章 药品不良反应的发生机制

第一节 药品不良反应的分类

药品不良反应的分类揭示了药物与机体间的相互关系，使人们关注引起同类反应的共同因素，从而采取相似的措施进行治疗或预防，同时，进行流行病学研究也需要进行此种分类。关于药品不良反应的分类有多种依据，随着研究的进一步深入，新的分类方法也不断出现。

一、WHO 对药品不良反应的分类

目前，WHO 将药品不良反应分为 A、B、C3 种类型。

(一) A 型不良反应

A 型不良反应是由于药物的药理作用增强所致，其特点是可以预测，与常规的药理作用有关，反应的发生与剂量有关，停药或减量后症状很快减轻或消失，发生率高 ($>1\%$)，但死亡率低。其表现通常包括：过度作用、副作用、毒性反应、首剂效应、后遗效应、继发反应、停药综合征等。

1. 过度作用 (over effect) 药物作用于人体产生效应。在一般情况下，这种效应是治疗作用，即适度地调节机体功能，使之趋向正常。但有时候也会出现过强的效应，而致不良反应。使用推荐剂量时出现的过强的药理作用称为过度作用。过度作用可能由于机体对药物的敏感性高而引起，如镇静药引起的嗜睡、降压药引起的血压过低、降血糖药引起的低血糖等。

2. 副作用 (side effect) 当一种药物具有多种作用时，治疗作用之外的其他作用可认为是副作用。副作用是在正常剂量内伴随治疗作用同时出现的与治疗目的无关的不适反应，一般都较轻微，是可疑性的机能变化。产生副作用的原因是药物作用选择性低、范围广，治疗时利用其中一个作用，其他作用就成了副作用。随着治疗目的不同，副作用也可转化为治疗作用。如阿托品有抑制腺体分泌，解除平滑肌

痉挛，加快心率等作用；在全身麻醉时利用其抑制腺体分泌的作用，其松弛平滑肌而引起腹气胀或尿潴留就成了副作用；在利用其解痉作用时，口干和心悸就成为副作用。又如激素引起的水钠潴留， β -受体阻滞剂诱发的支气管哮喘等。

3. 毒性反应 (toxic reaction) 毒性反应是指可造成某种功能或器质性损害的反应。毒性反应在性质和程度上都与副作用不同，对患者的危害性也较大。如氯霉素引起的骨髓抑制，氨基糖苷类所致耳毒性等。通常，毒性反应发生在超过治疗量并长时间使用药物、大剂量使用药理作用较强而治疗窗较窄的药物的患者中，而且几乎每个患者都会出现性质相同的中毒症状。肝、肾功能受损的人、老人、儿童易发生毒性反应。而急性中毒指机体一次性摄入药物剂量过大引起的机能异常和结构改变。急性中毒反应多发生在用药后较短时间内，具有突发性。因服用剂量过大而发生的毒性作用，不属于药物不良反应。

4. 首剂效应 (first-dose response) 首剂效应又称不耐受性。某些药物在开始应用时，由于机体对药物的作用尚未适应，反应较为强烈，类似过度作用。与过度作用不同的是首剂效应只发生在用药最初阶段，多为一过性。如哌唑嗪等，按常规剂量开始治疗常可致血压骤降。

5. 继发反应 (secondary reaction) 继发反应不是药物本身的作用，是由于药物的治疗作用所引起的不良后果，又称为治疗矛盾。如肠道内有许多细菌生长，这些细菌群之间相互制约，维持着平衡的共生状态。如长期服用广谱抗生素，由于许多敏感菌株被抑制，而使肠道内菌群间的相对平衡状态受到破坏，以至于一些不敏感的细菌，如耐药性葡萄球菌及白色念珠菌等真菌大量繁殖，引起葡萄球菌伪膜性肠炎或白色念珠菌病等继发感染（真菌感染），称为二重感染（Super infection）。又如抗肿瘤药物引起机体免疫功能低下而致感染，缺乏维生素 B 引起口腔炎，缺乏维生素 K 易诱发出血以及 Reye 综合征等。

6. 停药综合征 (Withdrawal syndrome) 停药综合征又称撤药反应，指由于骤然停药而引起的与原来药物本身作用相反的效应。由于药物较长时间的应用并参与了机体的代谢和调节，导致机体对药物的作用已经适应，一旦撤药或停药则使机体处于不适应状态，可能出现症状反跳。如糖皮质激素，在治疗过程中突然撤药会使原有的疾病复发；一些抗心律失常药骤然停用，常导致症状的严重恶化。

第 5 种和第 6 种表现不是药物的直接作用所致，但与其正常药理作用有关，故为与 A 类相关的反应。

7. 后遗效应 (After effect) 指停药后血药浓度已降至最低有效浓度以下时残存的生物效应，多指难以恢复的效应或不可逆性器官损害。如服用长时作用的镇静催眠药后，次晨仍有困倦、头昏、乏力等后遗效应。

(二) B 型不良反应

B 型不良反应是与药物的正常药理作用完全无关的一种异常反应，一般很难预测，常规毒理学筛选不能发现，发生率低 ($<1\%$)，但死亡率高。对不同的个体来说剂量与不良反应的发生无关，但对同一敏感个体来说药物的量与反应强度相关。B 类不良反应可进一步分为遗传药理学不良反应和变态反应。

1. 遗传药理学不良反应 (pharmacogenetic ADR) 少数患者用药后，发生与药物本身药理作用无关的反应，多数与先天性遗传异常造成的药物不良代谢有关，如缺乏某种药物代谢酶所致。乙酰化酶缺乏患者服用胍屈嗪时，容易引起红斑狼疮样反应；红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的患者，体内还原型谷胱甘肽不足，服用某些药物，如伯氨喹，易引起溶血反应。服用相同剂量的异烟肼，慢乙酰化者可以因为药物的蓄积而导致周围神经炎；快乙酰化者则由于异烟肼代谢较快，产生大量肝毒性代谢物异酰肼，则较易产生肝损害。

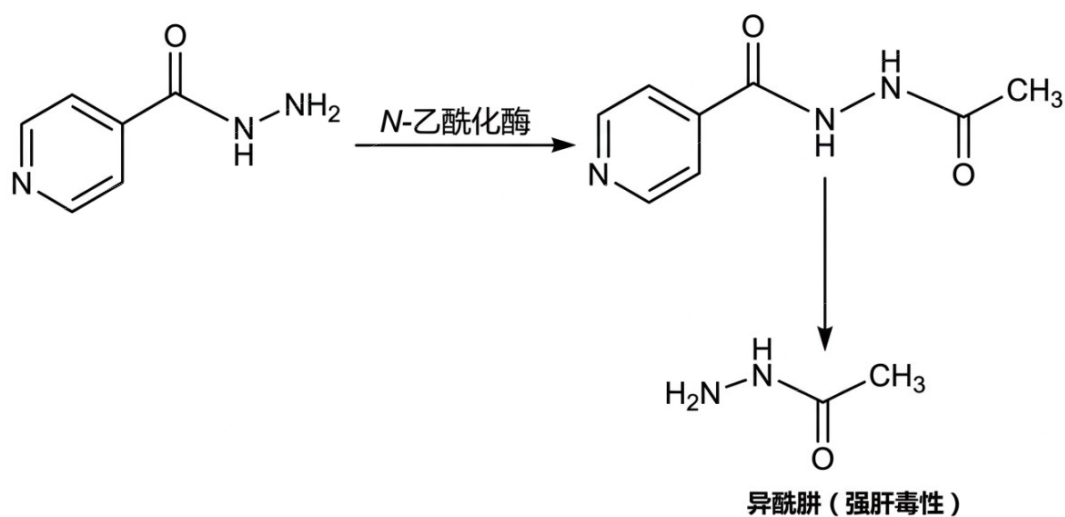


图 6-1 异烟肼化学式

2. 变态反应 (Allergic reaction) 亦称过敏反应。是指外来的抗原物质与体内抗体间所发生的一种非正常的免疫反应。某些药物本身不具抗原性，但在体内能与高分子载体蛋白结合形成抗原，或某些生物制品本身就是完全抗原，刺激机体产生抗体，当药物再次进入机体后，可发生抗原抗体反应即变态反应。这种反应的发生与药物剂量无关或关系甚少，治疗量或极小量都可发生。根据变态反应发生的速度不同，可分为速发型和迟发型两类。速发型反应中，I型为即发型，II型为细胞溶解反应，III型为免疫复合反应。迟发型称为IV型变态反应。此外，致癌作用、致畸作用也属于B型不良反应。

3. 致癌作用是指由药物引起的癌症或诱发的癌症。癌症的潜伏期数月至数年不等，或发生在用药者本体，或发生在用药者子代，难以预测，只是在发生后才知道。

4. 致畸作用是指药物引起胎儿畸形，其原因在于药物的直接或间接作用，造成染色体的缺失或断裂，使胚胎畸形。FDA根据药物致畸作用的强弱将药物的致畸性分为A、B、C、D、X5类（表6-1）。

表 6-1 FDA 关于药物对胎儿危险度的分类

类别	临床对照观察	动物致畸试验	举例
A	未见胎儿损害	未见胎儿损害	维生素 C
B	缺乏资料	未见胎儿损害	青霉素
	未能证实胎儿损害	对胎儿有损害	磺胺
C	缺乏资料	对胎儿有损害	阿糖腺苷
	缺乏资料	缺乏资料	氯喹
D	有损害报道		苯妥英钠
X	已证实有胎儿损害	甲氨蝶呤	

(三) C型不良反应

有些药品不良反应难以简单地用A型、B型来分类，例如由于药物的作用使人体免疫能力和综合抗病能力降低，使人类原有疾病的患病率增加等。有些学者提出把这些作为C型药品不良反应。这种观点近来已得到更多学者的赞同。

C型药品不良反应一般在长期用药后出现，潜伏期较长，难以预测。其特点是：

背景发生率高，用药史复杂或不全，非特异性（指药物），没有明确的时间关系，潜伏期较长。如妊娠期服用己烯雌酚，子代女婴至青春期后患阴道腺癌。有些与癌症、畸胎的发病机理有关，有些机理不清，尚在探讨之中。

第二节 药品不良反应的发生机制

开展药品不良反应监测的目的之一，就是要减少和避免药品不良反应的发生。为此，必须对其发生机制进行深入的研究。几十年来，随着科技水平的不断提高和医药工作者的艰辛努力，人们对药品不良反应的发生机制有了初步的认识，对预防药品不良反应的发生起到了积极的作用。可以预见，随着生物医学领域研究的不断发展，有关药品不良反应产生机制的研究也会进一步深入，对其认识也会日渐清晰。目前，药品不良反应分 A、B、C3 型，其发生机制分述如下。

一、A 型药品不良反应发生机制

（一）药代动力学原因

主要与药物的吸收、分布、与大分子结合、代谢和排泄有关。

1. 吸收 大多数药物口服后，主要在小肠被吸收，药物分子通过小肠黏膜表面，弥散和穿透小肠细胞的脂蛋白膜而进入血液。非脂溶性药物口服后吸收不完全，个体差异很大。例如，胍乙啶口服剂量范围为 10 ~ 100 mg，因为它在小肠的吸收很不规则，可从 3% ~ 27% 不等。如果用药不当，则可引起 A 型药物不良反应。口服给药的吸收量除与剂量有关外，还受其他因素影响，如药物的剂型、胃肠道蠕动、胃肠道黏膜吸收能力及首过效应等。

2. 分布 药物在体循环中分布的量和范围取决于局部血流和药物穿透细胞膜的难易，心排出量对药物的区域分布和组织灌注速率起主要作用。经肝代谢的药物，如利多卡因，主要受肝血流的影响，当心力衰竭、出血或静脉滴注去甲肾上腺素时，由于肝血流量减少，利多卡因的消除率降低，容易引起 A 型药物不良反应。

3. 与大分子结合 与血浆蛋白结合：在体循环中，药物与血浆蛋白结合的多少对药效及不良反应均有显著影响。药物如果与血浆蛋白结合减少，则增加了游离药

物浓度，使药效增强，可产生 A 型药品不良反应。例如，在老年人，病程较长的慢性病患者或长期处于营养不良状态的患者，由于血中血浆蛋白含量低，游离药物浓度升高，可增加某些 A 型不良反应的发生率。当合用血浆蛋白结合率不同的药物时，由于相互作用使蛋白结合率发生改变，也就带来了药物分布容积、半衰期、肾清除、受体结合量等一系列的改变，最终有可能导致不良反应的发生。药物与蛋白质亲和力的强弱，是相互作用中的重要因素，即蛋白亲和力强的对亲和力弱的药物，可产生受体竞争，前者可于结合部位取代后者（置换）因而增加后者游离型，可使药物的效应增强，与给药过量相同。蛋白亲和力强的药物如保泰松、羟基保泰松、吲哚美辛、水杨酸盐类等，当与抗凝血药华法林同时服用时，则可置换华法林，增强后者的作用而有出血的倾向。

常用药物的血浆蛋白结合率：①高度结合 结合率 75% ~ 98% 的有地西洋、氯丙嗪、苯妥英钠、硫喷妥钠、丙咪嗪、阿米替林、保泰松类、吲哚美辛、奎宁、奎尼丁、普萘洛尔、洋地黄毒苷、双香豆素、甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、苯唑西林钠、氯唑西林钠、双氯西林、多西环素、磺胺多辛等；②中度结合 结合率 20% ~ 24% 的有水杨酸、戊巴比妥、美卡拉明等；③低度结合 结合率 1% ~ 8% 的有巴比妥、胍乙啶等；④轻度结合 结合率几乎接近零的有卡那霉素、妥布霉素等。

一般的说，药物血浆蛋白结合率愈高，则更容易受血浆蛋白结合部位置换作用的影响。如甲苯磺丁脲与血浆蛋白的正常结合率为 95%，未结合型者为 5%。若血浆蛋白结合率降为 90%，游离型药物由 5% 上升为 10%，则其药效可能成倍地增加。如果同时应用可与之竞争血浆蛋白结合的药物，则比较容易产生不良反应。

结合型药物是运载药物到达作用部位的方式，同时也是药物贮备的形式。血浆蛋白结合率高时，药效往往持久。由于置换作用使游离型药物明显增加时，药效则有可能在短时间内增加之后，因伴有代谢、排出等效应的相应增强，其作用则有可能迅速减弱（表 6-2）。

表 6-2 对血浆蛋白质结合有相互作用的药物

高度结合药	被置换药	结果
长效磺胺药、水杨酸类、香豆素类、保泰松	磺酰脲类降血糖药	血糖过低
保泰松、水杨酸类、苯妥英钠	香豆素抗凝血药	凝血时间延长、出血
乙胺嘧啶	奎宁	奎宁毒性增强
速尿磺胺类、水杨酸类	甲氨蝶呤	甲氨蝶呤毒性增强

4. 与组织结合 不同的药物对人体不同器官、组织、细胞的亲和力是不同的，从而引起不同的不良反应。如氯喹对黑色素有高度亲和力，因此可高浓度蓄积在含黑色素的眼组织中，引起视网膜变性。四环素和新形成的骨螯合，产生四环素—钙正磷酸盐络合物，在新生儿可引起骨生长抑制及幼儿牙齿变色和畸形。

5. 肾脏排泄 肾脏为药物排泄的最重要器官，药物以原型或代谢物的形式经肾排出。当血流通过肾小管前的肾小球时，除与蛋白结合者外，其余的药物和其他低分子量的物质即离开血流，并经肾小球膜的膜孔滤过。一般情况下，大分子物质如血浆蛋白等仍滞留在血液循环中，肾小管中有两个互不依赖的转运系统，即酸性与碱性系统，可使药物包括与蛋白结合的药物离开血液排泄入肾小管。婴儿、老人、低血容量休克患者和肾病患者，由于肾小球滤过减少，主要经肾消除的药物或其代谢物的排泄变慢，血浆半衰期延长，易产生 A 型药品不良反应。其中尤以地高辛、氨基糖苷类抗生素和多粘菌素的毒性大，须特别注意。

肾小管重吸收主要是被动吸收，因此，药物的解离度对其有重要影响。药物排泄与尿液的 pH 值有关，如果尿液 pH 使药物主要呈解离形式，则被动吸收的可能性大为降低。与此相反，如果尿液 pH 使药物不解离，则被动吸收增加，血药浓度增高。例如酸性尿使保泰松、磺胺类及水杨酸类的排泄减少，而碱性则可使之增加。尿液酸碱性对一些药物排泄的影响见表 6-3。

表 6-3 尿液酸碱性对药物排泄的影响

尿液性质	使排泄增多的药物
碱性	巴比妥类、吠喃妥因、保泰松、磺胺类、香豆素类、对氨基水杨酸、水杨酸类、萘啶酸、链霉素
酸性	吗啡、哌替啶、抗组胺药、美加明、氨茶碱、氯喹、奎尼丁、阿米替林

如果两种药竞争同一主动转运系统，则一种药物可抑制另一种药物的主动运转，减少其排泄而延长其作用时间，例如，丙磺舒与吲哚美辛竞争主动转运系统，使吲哚美辛的排泄减少，作用时间延长（表 6-4）。

表 6-4 对肾小管分泌有相互作用的药物

抑制肾小管分泌药	使分泌减少的药物
丙磺舒	青霉素类、吲哚美辛、萘普生
水杨酸类	丙磺舒、保泰松、吲哚美辛
双香豆素类	氯磺丙脲
保泰松	乙酰苯磺酰环己脲
羟基保泰松	青霉素

多数酸性药物在近位肾小管处主动排泄，在此可与其他药物间竞争。作为主动排泄的药物有乙酰唑胺、氯磺丙脲、马尿酸、吲哚美辛、羟基保泰松、青霉素、丙磺舒、水杨酸、磺胺类、噻嗪类利尿药等，当与酸性药物并用时，竞争的结果可使一种药物的生物学半衰期延长，作用持续增强，更可因蓄积而出现不良反应。肾小管中由于竞争主动转运系统而产生的药物相互作用见表 6-5。

表 6-5 肾小管中由于竞争主动转运系统而产生的药物相互作用

药物 I	药物 II	相互作用
丙磺舒	氨基水杨酸、头孢菌素、吲哚美辛	药物 I 可使药物 II 的血药浓度上升
双香豆素	青霉素、氯磺丙脲	药物 II 半衰期延长，其降血糖作用增加
磺胺类	甲苯磺丁脲	药物 II 半衰期延长，其降血糖作用增加

水杨酸类	丙磺舒	抑制药物Ⅱ的尿酸排泄作用
保泰松	醋磺环己脲	抑制药物Ⅱ代谢产物羟六酰胺的排泄，增强血糖下降作用

6. 药物的生物转化 药物主要在肝内分两阶段进行代谢：第一阶段主要是氧化、还原或水解；第二阶段则在第一阶段基础上进行葡萄糖醛酸化、乙醛化及甲基化等。氧化反应是体内重要的代谢反应，主要在肝细胞内质网中经肝细胞微粒体药物代谢酶进行。许多药物，如口服抗凝剂、酚噻嗪等都是经过氧化作用代谢的。药物的氧化速率主要取决于基因遗传，有很大的个体差异。如每天给予苯妥英钠 300 mg，不同个体血药浓度范围为 4 ~ 40 μg/ml，而当血浆苯妥英钠浓度超过 20 μg 时，即可产生 A 型药物不良反应。

有些药物如巴比妥类、苯妥英钠、保泰松、多西环素等能诱导肝脏药酶对另一些药物的氧化作用，使药物代谢加速，称为酶促作用。例如，巴比妥类与抗凝剂合用，可使抗凝作用减弱甚至消失。在临床上，酶诱导作用常可使药物稳态血浓度降低，为了达到和维持疗效，必须加大剂量。而一旦停用酶诱导剂，血浆药物浓度即增高，从而产生 A 型药品不良反应。

还有些药物能抑制肝脏药物代谢酶。例如，氯霉素通过酶抑制作用延缓苯妥英钠的代谢，可使后者的血浓度提高 4 ~ 5 倍。乙醇和儿茶酚胺类（如去甲肾上腺素、酪胺和苯乙胺等）经肝微粒体氧化，而单胺氧化酶的抑制剂（如苯乙肼、异丙烟肼和苯环丙胺等）可抑制微粒体酶的合成，使上述药物的氧化作用减弱，从而使在肝内由单胺氧化酶进行首过消除代谢的药物蓄积而出现严重 A 型不良反应。

乙酰化是许多药物如磺胺类、异烟肼和肼屈嗪等在体内灭活的重要代谢途径。乙酰化的速度受遗传因子控制而表现为快型和慢型两种。快乙酰化属常染色体显性遗传；慢乙酰化可能因体内缺乏乙酰化酶，因此药物的消除速度慢，容易引起 A 型药品不良反应。例如，慢乙酰化者长期服用异烟肼，约有 23% 的病人患多发性外周神经炎；而对快型乙酰化者，其发生率只有 3% 左右。

药物并用时，如果引起酶促作用，一般可增加药物代谢速度而使其作用减弱。但若其代谢产物的毒性及作用强于母体化合物时，则会因并用酶促药物而增加毒性和效应。具有酶诱导作用的常见药物有：巴比妥类（苯巴比妥为最）、卡马西平、

乙醇（嗜酒慢性中毒者）、氨基米特、灰黄霉素、氨基丙酯、苯妥英、格鲁米特、利福平、磺吡酮（某些情况下起酶抑作用）等（表 6-6）。

由于持续的药物代谢抑制作用，可能出现蓄积和毒性。一些具有较强酶抑作用的常见药物：别嘌呤醇、胺碘酮、氯霉素、氯丙嗪、西咪替丁、环丙沙星、地尔硫草、红霉素、丙米嗪、异烟肼、酮康唑、美托洛尔、甲硝唑、咪康唑、去甲替林、口服避孕药、羟保泰松、奋乃静、保泰松、伯氨喹、普萘洛尔、奎尼丁、丙戊酸钠、磺吡酮、磺胺药、硫利达嗪、甲氧苄啶、维拉帕米等，遇有这些药物时应警惕酶抑相互作用的发生（表 6-7）。

表 6-6 酶促作用引起的药物相互作用

酶促作用 (A)	联用药物 (B)	相互作用及后果
苯巴比妥	口服抗凝药	B 加速失效
苯巴比妥	多西环素	B 的抗菌作用减效
苯巴比妥	维生素 K	B 减效可引起出血
利福平	口服避孕药	B 加速代谢失效，可引起意外怀孕或突破性出血
苯巴比妥	环磷酰胺	B 为前体药物，在体内代谢为醛磷酸胺而作用，加速代谢可加强细胞毒性

表 6-7 酶抑作用引起的药物相互作用

酶抑药物 (A)	联用药物 (B)	相互作用及后果
氯霉素	双香豆素类	B 代谢受阻，可引起出血
环丙沙星	茶碱	B 代谢受阻，血浓度升高，出现不良反应，甚至可致死
红霉素	茶碱	同上
呋喃唑酮	麻黄碱、间羟胺	B 血浓度上升。血压异常升高
别嘌呤醇	巯嘌呤，巯唑嘌呤	A 抑制黄嘌呤氧化酶，使 B 的代谢受阻，效应增强，有危险性

(二) 靶器官敏感性增强

许多 A 型药品不良反应系由于药代动力学机制所引起，但也有一些是由于靶器

官敏感性增强所致，少数则来自这两种原因的综合作用。神经递质、激素和某些维生素等，主要通过与其特异受体结合而发挥其药理作用。个体间的受体不但在数量上不同，而且实验和临床证据表明，个体间受体的敏感性可受其他药物影响。例如，普萘洛尔并不明显增加正常人的气道阻力，但支气管哮喘患者因气道的高反应性，使用普萘洛尔可导致严重的哮喘发作。正常剂量的链霉素、卡那霉素可使重症肌无力患者的神经肌接头阻滞加重，出现呼吸抑制。乙诺酮本身并无抗凝作用，但如与抗凝药华法林合用，由于前者能增加华法林对肝脏受体部位的亲和力，使抗凝作用增强而出现 A 型药品不良反应。

(三) 影响体内的离子平衡或神经递质

有些药品不良反应的发生是由于干扰了体内的离子平衡。例如，强心苷类药物可以增加心肌细胞的钙离子浓度，所以才能增加心肌的收缩力，但是有些药物同时又能降低钾离子的浓度，引起心律失常等不良反应。单胺氧化酶抑制剂（如帕吉林等）与麻黄碱、间羟胺等药物合用，可使去甲肾上腺素从贮存部位大量释放而引起血压升高，甚至出现高血压危象。单胺氧化酶抑制剂与三环类抗抑郁药、左旋多巴合用亦能引起高血压危象。

(四) 药理效应的协同

药理效应相同的两药合用时，它们的效应可以协同，如不减量使用，有可能中毒。丙吡胺加 β -受体阻滞剂，两药均有负性肌力作用，均可减慢心率和传导，合用时效应过强，可致窦性心动过缓和传导阻滞，及至心脏停搏，只有严密监护下方可联合应用。红霉素和阿司匹林并用，两者均有一定的耳毒性，各自单独应用毒性不显著（阿司匹林可偶致耳鸣）。联合应用则毒性增强，易致耳鸣、听觉减弱等。氨基糖苷类抗生素互相配伍，抗菌作用相加，但耳、肾毒性亦增加。阿托品与氯丙嗪合用时，可引起胆碱能神经功能过度低下的中毒症状；氨基糖苷类抗生素与硫酸镁合用，可加强硫酸镁引起的呼吸麻痹。

二、B 型药品不良反应的发生机制

B 型药物不良反应是一类与药物原有药理作用完全不同的异常反应，包括药物异常性和患者异常性两种类型。

(一) 药物方面的机制

许多不良反应并非由药物有效成分本身引起，而是由于生产过程中使用了添加剂。例如，稳定剂、着色剂、赋形剂、乳化剂、增溶剂等，或者由于化学合成、生产过程中产生的杂质，药物在贮存、保管、运输过程中产生的氧化、分解、降解、聚合产物而产生的。除以上提到的青霉素外，四环素贮存在温暖条件下可降解，形成一种棕色黏性物而引起范可尼综合征（Fanconi's Syndrome）。

(二) 机体方面的机制

许多患者体内在遗传、新陈代谢、酶系统等方面存在一些异常或缺陷，平时不一定能发现，一旦接触某些药物以后就会暴露出来，出现一些不良反应。例如前已述及的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺陷患者，服用常规剂量的安替比林、伯氨喹或磺胺类药物后，容易出现溶血反应。有些人肝细胞内缺乏乙酰化酶，使体内乙酰化过程减慢，服用异烟肼后容易引起多发性神经炎和维生素 B6 缺乏症，服用胍屈嗪后可引起全身性红斑狼疮样综合征。

患者异常引起的 B 型药品不良反应也涉及免疫学，药物引起的变态反应约占全部药品不良反应的 6% ~ 10%，其发生与剂量无关，而与患者的特异体质和免疫机制有关。患者的特异体质大多与变异基因和遗传素质有关。四种类型的变态反应机制均可参与 B 型药品不良反应的形成。

三、C 型药物不良反应的发生机制

这类不良反应的发生一般难以预测，影响因素复杂，易受多种因素的干扰，混杂因素多。其发生机理，有些与癌症、畸胎的发病机理有关，现尚在探讨中。

第三节 药品不良反应的产生原因

一、药品方面的因素

药品是引起不良反应的重要因素，由于其有效成分在化学结构上的复杂性，一种药物往往具有一种以上的药理作用。人们希望它发挥的作用属于治疗作用，而不

希望它发挥的作用，就会成为毒副作用。药物的药理作用、生物利用度、质量、所含杂质、贮存、保管等因素均可影响药品不良反应的发生。药理作用强、安全范围小的药物比药理作用弱、安全范围大的药物较易发生不良反应。

(一) 化学成分和化学结构

药品所含的化学成分是药品不良反应的基础，有时化学结构的轻微改变可使不良反应发生明显的变化。例如，酮洛芬和氟比洛芬在化学结构上只相差一个氟离子和一个酮基，前者的不良反应发生率为 16.2%，后者可达 52.5%。一类药物经过结构改造可以衍生无数同系物，一个基本母核经过修饰也可产生大量的新化合物，人类也由此获得新的药物。但是，化合物在获得一个新的基团的同时也获得了新的生理活性，其中便包括新的治疗作用和新的不良反应。因此，药品不良反应可以因药物的结构不同而表现不同。如卡托普利有致干咳的不良反应，经过结构改变后的依那普利由于没有巯基而没有了致干咳的副作用，但可能增加了其他的不良反应。

对于化学药物，还存在分子结构相同，而基团空间排列不同即立体异构体的现象。在空间上不能重叠，互为镜像关系的立体异构体称为对映体，又称光学异构体，相应的药物称为手性药物。由于基团空间排列的不同，即使分子结构相同的手性药物其药动学、药效学、不良反应都有很大的差异。如非洛地平（felodipine）就是一种手性药物，由于左旋体和右旋体药代动力学的不同，其不良反应也不同，具体表现为头疼和面部潮红，右旋体与左旋体和消旋体比较，前者不良反应发生率更高。沙利度胺（thalidomide）R 对映体有镇静作用，而其 S 对映体的两个代谢物有严重的胚胎毒性和致畸作用。芬氟拉明（fenfluramine）是食欲抑制药，作为减肥药物，其药理活性主要由 R- 异构体产生，S- 异构体则无活性，且会导致头晕、嗜睡的不良反应。

(二) 理化性质

药物本身的理化性质是影响药物不良反应产生的重要因素。如阿司匹林，因结构中含羧基而显酸性，故对胃黏膜有刺激作用。又如氨茶碱结构中含有两个氨基，水溶液为碱性，故静脉注射可引起刺激性。

口服药的脂溶性越强，越容易在消化道吸收，容易出现不良反应。如氯喹对黑色素的亲和力大，容易在含黑色素的眼组织里蓄积，引起视网膜变性。

(三) 药理作用

如具有降压作用的药物，由于作用的途径不同会产生不同的降压效果和不同的不良反应。直接作用于血管平滑肌的药物可能产生血管扩张，导致头痛和血压过度下降的不良反应；运用利尿剂降压可能导致低血钾等不良反应。

又如大剂量长时间使用糖皮质激素会引起水钠潴留、痤疮、肾上腺皮质功能减退等，长期应用制酸药会导致胃酸分泌不足或胃酸缺乏，长期使用安眠药可能导致药物依赖。

(四) 杂质

药物在生产保管运输过程中可能混进的杂质和药物本身氧化、还原、分解、聚合等所产生的杂质，也能导致不良反应的发生。如青霉素本身并不引起过敏，在生产发酵过程中产生的青霉噻唑酸，青霉烯酸及青霉素聚合物等杂质，在人体内可引起过敏反应。又如胶囊的染料常会引起固定性药疹。

(五) 制剂质量

同一药物即使在质量检验合格的情况下，由于不同生产企业的制剂工艺、技术条件的差别，可影响药物的溶出速率、生物利用度，这些差异可影响药物的作用及疗效，同时也可能成为导致不良反应发生的因素。

(六) 添加剂

同一药物可有不同剂型，如口服剂型有片剂、胶囊、液体剂、颗粒剂、滴丸剂等。药物在制剂过程中需要使用各种添加剂，如增溶剂、赋形剂、崩解剂、抗氧化剂、防腐剂、调味剂、着色剂以及各种内包装材料等，都有可能成为诱发不良反应的因素。如 1968 年澳大利亚发生的苯妥英钠中毒事件，其原因是制药厂将苯妥英钠的赋形剂改为乳糖，增加了药物的生物利用度，使苯妥英钠的血药浓度过高。

(七) 药物的相互作用

一些药物与另一些药物可以作用于同样的效应器官；一些药物可影响另一些药物的吸收、分布、代谢、排泄或者影响其与血浆蛋白的结合等，从而产生疗效或毒性上的协同、相加或拮抗。如止泻药、抗胆碱药等可能延长某些药物在胃内的滞留时间，增加药物的吸收而加重药物毒性；华法林的血浆蛋白结合率为 97%，合用保泰松等血浆蛋白结合率高的药物可致华法林的游离血药浓度升高，引起出血的可能

性增加；利福平可诱导肝脏代谢酶，加重异烟肼对快乙酰化代谢者肝脏的损害；酸化尿液的药物可使磺胺类药物在尿中析出结晶，造成对肾功能的损害等。

药物的相互作用往往是潜在的，即在一定条件下才能发生，故从药效学方面判断有时并不十分容易。但是，公认的结果是并用品种数与药物相互作用或不良反应发生率呈正相关。据一项调查资料表明，2 000 例住院患者中，1 日内用单种药者仅占 1.7%，在整个住院期间，没有使用单种药物的患者，平均每日合并使用药物达 5 种。另据报告，5 种药物并用时不良反应的发生率为 4.2%，6～10 种并用时为 7.4%，11～15 种并用时为 24.2%，16～20 种并用时为 40%，21 种以上时为 45%。

二、机体方面的因素

药品不良反应的发生有个体的差异。年龄、性别、生理病理状况、种族及遗传因素等都是影响药物不良反应发生的重要因素。

(一) 年龄

老年人、少年、儿童的生理特征与成年人不同。新生儿处于生长发育阶段，各系统脏器组织发育不完善，因此新生儿对药物的处置有一定的特异性（表 6-8）。新生儿的肝肾功能、中枢神经系统、内分泌系统等尚未发育完善，应用某些在肝内代谢的药物易引起中毒。例如，氯霉素主要在肝脏内代谢，早产儿及新生儿的肝功能发育未完善，对氯霉素代谢缓慢，服用后极易引起中毒（灰婴综合征）。新生儿的肾功能尚未完善，一些经肾排泄的药物如巴比妥类、氨苄西林、地高辛等排泄缓慢，应用时剂量必须减少。肾上腺皮质激素可影响蛋白质和钙磷的代谢，新生儿处于生长发育阶段，如长期应用可能影响其生长发育。

老年人口服药物时，消化道的吸收率偏低，脂溶性药物的分布容积增加，血浆中白蛋白浓度降低，使高蛋白结合率的药物蛋白结合减少，游离药物浓度增加，而可能导致中毒。如老年人服用苯妥英钠后，药物与血浆蛋白的结合率较 45 岁以下的人低 26%。老年人的肝血流和肝药酶活性降低，肾血流、肾小球滤过和肾小管功能的减弱都会使药物消除速率和量减少，因而应用常规剂量药物时可能出现较强药理效应或毒性作用。例如，老年人应用庆大霉素时，由于肾功能减退，该药半衰期延长而致肾毒性和不可逆性听觉和前庭功能损害；应用普萘洛尔时，可因肝功能减退

和血浆蛋白含量降低等原因，更易诱发该药的不良反应，出现头痛、眩晕、心动过缓、低血糖等反应。

表 6-8 新生儿生理特征及药物的影响

新生儿生理特征	影响
小肠的主动转运活性较低	口服药物时吸收较差
细胞外液比例高，水盐转换率亦较快	多数药物的表观分布容积较大
血浆中白蛋白水平和蛋白结合能力都较低	蛋白结合率高的药物血中游离浓度高，如苯妥英钠在新生儿血浆中游离的部分为成人的 2 倍
血脑屏障发育尚不完善	脂溶性药物如全麻药、镇静催眠药、镇痛药等药物比较容易通过血脑屏障进入脑内
肝微粒体细胞色素 P450 酶系代谢和结合能力较成人弱	地西洋、水杨酸、苯巴比妥、胆红素等药物在体内消除缓慢，易在体内蓄积；氯霉素与葡萄糖醛酸的结合不足导致灰婴综合征
肾功能发育不完善，包括肾小球滤过和肾小管的功能均低于成人	药物排泄缓慢，易发生蓄积
对迷走神经兴奋性的反应较为明显	治疗迷走兴奋引起的心动过缓，往往需用较大的药物剂量

同时，老年人受体功能和量的降低可导致胰岛素的生物效应减弱、高血压患者对受体阻滞剂的反应较差。再者，老年人有疾病多、用药多和营养欠佳的倾向。这些因素均能诱发药品不良反应。据统计，老年患者药品不良反应的发生率，51～60 岁为 14.4%，61～70 岁为 15.7%，71～80 岁为 18.3%，81 岁以上为 24%。

(二) 性别

实验证明，性别对药物代谢和效应均有一定的影响。一般情况下女性对药物更为敏感，如氯霉素引起的再障，男女的发生率之比为 1: 3，保泰松引起的粒细胞缺乏症，男女之比为 1: 4。但也有相反的，不能一概而论。如药物性皮炎发病者中男性多于女性，其比率约为 3: 2。洋地黄、灰黄霉素等可引起男性乳房发育。

女性患者在月经期、妊娠、分娩和哺乳期对某些药物的反应具有特殊性。

妊娠是一特殊时期，母体各系统均有明显的生理改变，对某些药物的代谢，如

氧化、还原、水解等过程有一定的影响，药物不易解毒或不易排泄，可能导致蓄积中毒。如孕妇用四环素易致严重肝损害及肾病，且可通过胎盘屏障，致小儿乳齿染色；妊娠期间使用某些药物可有致畸作用或导致流产；绝经期妇女长期服用雌激素可能诱发子宫癌；月经期和分娩前后使用阿司匹林，可能导致出血过多。

(三) 病理状态

病理状态对药物作用有一定影响。例如解热药对发热患者有效，但对正常人并无降低体温的作用。结肠溃疡患者服用磺胺脒后往往引起中毒，即由于此药可从肠溃疡面大量吸收之故。肝功能严重不足时，在肝内代谢的药物如氯霉素的作用将加强；而在肝内活化的药物如泼尼松，其作用将减弱。肾功能不足时，药物排泄减慢，例如庆大霉素，用于肾功能严重不足的患者时，半衰期可长达 24 h（正常肾功能患者约为 2.3 h），故必须延长给药间隔，以避免蓄积中毒。

机体的生物节律对药物的处置亦有影响。许多常用药物的毒性都有昼夜节律性差异，如氨基糖苷类抗生素的肾脏和听神经毒性白天低，夜间高，且与血药浓度密切相关。

(四) 种族和遗传因素

不同种族的人有不同的遗传特点和新陈代谢特点。慢乙酰化者在日本人、爱斯基摩人中很少，在欧美人口中约占 50%～60%，我国汉族为 26%、回族 14%、藏族为 9.6%。吡嗪酰胺引起肝脏损害的发生率，非洲黑种人为 3.6%，香港黄种人为 17.3%。同样是红细胞膜内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD），非洲人、美洲人中多是缺乏 G-6-PDA，在服用伯氨喹等药物、出现溶血性贫血时，红细胞的损害并不太严重；而地中海地区，高加索人主要缺乏 G-6-PDB，在上述情况下出现的红细胞损害就比较严重。我国广东省、广西壮族自治区等地 G-6-PD 缺陷者约为 6%～8%。对于普萘洛尔减慢心率的作用，中国人比美国人敏感，同样的治疗剂量，美国人表现为治疗作用，而中国人就可能出现不良反应。卟啉症是在常染色体显性遗传的结果，乙醇、苯妥英钠、巴比妥类、丙米嗪、卡马西平、甲丙氨酯、氯氧西洋、甲基多巴、氯喹、利福平、麦角制剂、乙琥胺、雌激素、磺胺类、甲苯磺丁脲和氯磺丙脲等药物可以加速卟啉症的发作，出现腹痛、肌麻痹和精神障碍等症状。已证明恶性高热与遗传有关，属常染色体显性遗传，这些患者应用氟烷、甲氧氟烷和氯琥珀胆碱时

可出现严重的致死性高热（40～41℃）、肌肉僵硬、心动过速、出汗、发绀和呼吸急促等症状，可因心力衰竭、肾衰竭而死亡。

（五）血型

据报告，女性口服避孕药引起血栓症，A型血者较O型血者发生率高。

（六）营养状态和饮食习惯

患者的营养状况和饮食习惯会影响药物的作用。营养不良时，患者对药物作用较敏感，对不良反应的耐受性也差。长期的低蛋白饮食或营养不良时，可使肝细胞微粒体酶活性下降，药物代谢速度减慢，易引起不良反应。当维生素B₆缺乏时，会加重异烟肼对神经系统的损害。富含脂肪的食物，能增加机体对脂溶性药物的吸收，如可使地西洋在短时间内达到较高血浓度而引起不良反应。用某些饮料送服药物可引起不良反应，如柚子汁可使特非那定的血药浓度成倍增长而引起心、脑等脏器损害。有饮酒习惯者，酒中的乙醇除了加速某些药物在体内代谢转化、降低疗效外，也可能诱发药品不良反应。长期饮酒可能引起肝功能损害，影响肝脏对药物的代谢功能，使许多药物的不良反应增加；特别是服药时饮酒，可使消化道血管扩张，增加药物吸收，从而易引起药品不良反应。如服用巴比妥类药物时饮酒，则可增强巴比妥类药物的中枢抑制作用造成危害。另外，有些药物能加重乙醇对人体的损害。如雷尼替丁可减少胃液分泌，加重乙醇对胃黏膜的损害；甲硝唑可抑制乙醛脱氢酶的活性，加重乙醇的中毒反应。富含酪胺的食物如奶酪、啤酒、咸鱼等能促进去甲肾上腺素的释放，引起血压升高。所以，营养状况和饮食习惯对药物不良反应的影响也是不容忽视的。

（七）感应性

不同患者对同一药物的感应性可以有不同。有的病人对于某些药物特别敏感，例如普通患者服0.6～1.2g以上的奎宁，才有耳鸣、头痛等症状，但敏感者服用不足0.3g的剂量即可出现此症状，这称为“高敏性”。相反的，有的患者对某种药物特别能耐受，必须用较大剂量才能产生应有的药物作用，这称为“耐受性”。

有时，感应性也影响到药物作用的性质。例如，巴比妥类药物在一般催眠剂量时，对大多数人可发生催眠作用，但对个别人不但不催眠甚至引起焦躁不安，不能入睡。吗啡也有类似情况，对个别人不表现抑制作用，而是兴奋作用。

(八) 基因多态性引起的代谢差异

近年来,随着人类基因组第一张草图的完成,又掀起研究遗传因素与药物不良反应之间关系的热潮,过去不被人们认识的,因合并用药而致死的原因,现已大多揭开面纱,根源就是基因变异引起人类代谢药物的个体差异。

药物代谢途径分两类,一相反应为氧化、还原、水解反应,二相反应是结合反应。一相主要依赖 P450 酶、脂酶、环氧化酶、水解酶以及脱氢酶,他们的数量与活性受基因调控,人类因种族和个体差异而有基因变异,一般将在人群中差异超过 1% 的即称为基因多态性 (Genetic Polymorphism),尤其是 CYP2C9、2C19 和 CYP2D6 因基因多态性而使药物代谢受影响最大。目前,将基因多态性分为 4 种类型:即正常代谢型 EM (Extensive metabolizer, 占 75% ~ 85%)、活性缺乏型 PM (Poor metabolizer, 占 5% ~ 10%)、超速代谢型 UM (Ultrarapid metabolizer, 占 1% ~ 10%) 和中间代谢型 IM (Intermediate metabolizer, 占 10% ~ 15%) (此型介于 EM 与 PM 之间)。如日本人约 20% 为 CYP2C19 的 PM 者,而白种人仅有 3%。反之,对 CYP2D6 的 PM 者,日本人仅有约 0.7%,而白种人则约有 7%。如质子泵抑制剂奥美拉唑在日本人群中不良反应较多,已知此药的 PM 和 EM 者血药峰浓度相差约 7 倍,它是被 CYP2C19 代谢,而日本人中 1/5 为 PM 者。因此,凡主要被 CYP2D6 代谢的药物,如 β 受体阻滞剂、抗精神病药、抗抑郁药、抗心律失常药以及镇痛药在白人和非洲人很易发生不良反应。又如超速型的个体对阿片类极易发生依赖性 or 成瘾性。此外,NSAIDs、抗癫痫药、口服降糖药以及抗凝血药等,需经 CYP2C9 代谢,如发生基因突变就会降低此酶的活性,使药物清除率减少,血药浓度增高而发生药物不良反应,尤以华法林最为显著,由于个体差异很大,使得剂量预测十分困难,故必须通过检测凝血酶原时间方可调整剂量。

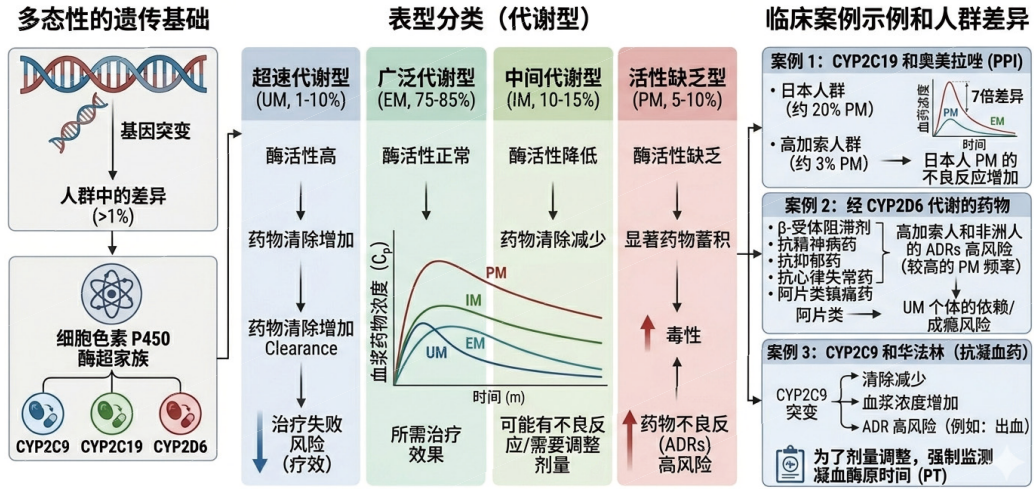


图 6-2 基因多态性引起的代谢差异

三、给药方法

给药方法包括给药途径、给药间隔、给药时间、给药剂量、持续给药时间、配制药物时间和给药速度等，不同的给药方法导致所发生的不良反应有所不同。

(一) 给药途径

不同的给药途径使药物在体内的浓度不同，可产生不同的药效与不良反应。如硫酸镁静脉滴注用于治疗子痫、高血压时，可能产生呼吸抑制、血压下降、心脏抑制、心率减慢等不良反应，而其口服用于导泻和外用作为收敛剂时，一般较少出现不良反应。

(二) 给药间隔和时辰

药物的体内代谢速度、后续作用、人体的生物节律性等因素决定了给药时间和间隔。给药间隔过短，易发生药物在体内蓄积，治疗指数窄的药物尤易发生蓄积中毒；给药间隔过长，药物在体内维持有效血药浓度的时间短，不能起到良好的治疗作用。另外，给药时间对某些药物的治疗作用和不良反应也有一定影响，如皮质激素类药物在体内皮质激素分泌高峰时（早晨 7~8 时左右），对垂体促皮质激素的分泌抑制弱，而在夜晚低谷时则抑制作用强，若长期在夜晚使用皮质激素则会出现肾上腺功能不足，甚至危及生命。

(三) 给药剂量和持续时间

给药剂量和持续给药时间掌握不当常是不良反应发生的原因。一次大剂量给药可造成直接的毒性反应，长时间持续给药也可造成蓄积中毒，而蓄积中毒有一个时间积累过程，加之临床情况复杂，容易掩盖病情。

(四) 配伍和给药速度

不正确的配伍可降低药物的稳定性，造成治疗失败或产生一些不良反应。如青霉素在 pH 值低于 5.5 或高于 8.0 时迅速失活。对于在输液中不稳定的药物其给药速度应稍快，如氨苄青霉素，用葡萄糖溶液配制后应在 4 h 内滴完。而对某些药物则应减慢滴注速度，如苯妥英钠，静脉滴注速度大于 50 mg/min（冠心病患者大于 25 mg/min）时患者会出现呼吸暂停、低血压、室性节律、心室纤颤、心搏停止等不良反应。

(五) 减药或停药

减药或停药也可引起不良反应。例如治疗严重皮疹，当停用皮质激素或减药过快时，会产生反跳现象。

四、环境因素

在生产、生活环境中有许多物理、化学因素不但能直接影响人的生理功能，或者直接危害人体，而且可以影响药物在人体内的吸收、代谢和排泄，影响药物代谢酶系统，或者与药物发生不良的相互作用。例如，环境污染物中的铅能抑制氨基酮戊酸脱水酶的活性，抑制体内血红蛋白的合成；汞能损害许多代谢酶蛋白质结构上的巯基；有机磷农药能抑制体内的胆碱酯酶；苯可抑制骨髓造血功能；臭氧能抑制硫化酶的活性等。现在许多食品、饮料中加入不少添加剂，有的甚至直接把一些药物加进饮料中。在家畜、家禽的饲养中，有时为了达到促进生长，改变蛋白质与脂肪的比例等目的，也在饲料中加入己烯雌酚、抗生素类药物等，凡此种种都可能与所服用的药物产生相互作用，从而引起不良反应。

五、药品上市前研究的局限性

保障人体用药安全是世界各国药品监管部门的基本职责，对新药上市的审批也因此异常严格。新药的审批主要是根据动物实验和临床实验的结果，而动物与人之间存

在种属差异，临床试验的时间短、人数少，试验期间一般不许合并用药，这些局限的存在是不可避免的，因此许多发生率低、潜伏期长的不良反应在药物审批时难以发现。

(一) 种属差异

新药在临床应用前要进行动物实验，以对药品上市后的安全性和有效性进行预测，尽管试验结果对药物在人体上的作用提供了重要的参考信息，但动物在遗传、新陈代谢、体内的酶系统、行为表现、精神活动等方面与人体有明显的种属差异，其结果不足以完全证实人类用药的安全性。

(二) 时间短

新药被批准上市之前的临床实验的时间相对较短，有些潜伏期长的不良反应难以发现。

(三) 人数少

临床实验的人数少。目前按我国《药品注册管理办法》（试行）规定，临床实验最低病例数（试验组）：I期临床（健康受试者）为20～30例，II期临床（有选择的患者）100例，III期临床为300例，IV期临床为2000例。有些发生率低的不不良反应，如致癌、致畸、引起肝坏死等难以发现。

(四) 受试对象的局限

临床实验的对象经过严格的选择，年龄多为18～50岁，病种单一，全身情况较好，无不良嗜好，无妊娠或哺乳影响，无驾车或高空作业等因素，药物用法统一而规范，多不并用其他药物等。使用药物者完全处于一种严格控制的环境中，以利观察对比，这是实验研究所必须的。但当药物通过新药临床研究而获准生产销售，推向社会广大用药人群之后，以上受试条件将有很大变化，尤其是非处方药的使用，面临着各种各样的情况改变。

人们服用药物的目的，是为了治疗、预防、诊断疾病，提高健康水平。临床上应用的、经过各国药品监督管理部门审批的药物，具有基本的安全性和有效性。但是由于上述原因，即使经过严格审批的药品，在质量检验合格、正常用法用量情况下，仍有可能在一部分人身上出现不良反应，甚至严重的不良反应。这样的不良反应不能认为是药物审批不严、质量有问题或者医疗事故。而药品不良反应监测，则是对药品不良反应的发现、评价和控制过程。

第七章 药物生产流通和使用中的风险

第一节 药品生产风险

药品的生产过程能否保证生产出合格的药品，与人力资源的技术道德素养和设备、物料、生产工艺、生产环境的可靠性及管理制度的执行力与完善性有密切的关系。识别与确定不同类型药品生产过程中的风险控制关键点十分重要。目前，这一技术在我国药品生产企业中应用很少。虽然我们有《药品生产质量管理规范》（GMP），但是我们没有将风险管理的思想与方法融入药品的质量管理体系中，使得在保障药品的安全性方面缺乏重点。

一、生产过程的污染

由于生产或保管不当，使药物污染，常可引起严重反应。2007年，在使用了某制药厂部分批号的鞘内注射用甲氨蝶呤和阿糖胞苷后，一些白血病患者出现下肢疼痛、乏力、行走困难等神经损害症状。经调查，发现在生产过程中，现场操作人员将硫酸长春新碱混入这两种药物，导致多个批次的药物被污染。

二、原辅料质量和差错

2001年，某集团公司本企业产品“黄柏胶囊”委托陕西某医药科技有限公司总经销，经营企业擅自在药物说明书上扩大药物功能疗效和适应证，并要求厂家添加四环素成分。患者用药后，出现多发性肾小管功能障碍综合征，从而引起肾小管性酸中毒，导致乏力、恶心、呕吐等症状，至9月，中毒人数已增加到61人，其中34人住院治疗，4人病危。据湖南省药检所检测表明：该产品添加了过期的四环素，其含有的四环素降解产物远远超过国家允许的安全范围，特别是差向脱水四环素。

在“齐二药”事件中，制药企业在生产中将二甘醇代替辅料丙二醇使用生产亮菌甲素注射液，导致严重事件的发生。

三、药物质量标准不高

药物质量标准不高引起的药品不良反应以中药最为突出。近年来，双黄连注射液、葛根素注射液、穿琥宁注射液、参麦注射液、鱼腥草注射液等引起大量严重不良事件，并被国家药物不良反应监测中心通报，究其原因，中药注射剂的质量标准不高是其产生严重事件的重要原因。如现在执行的鱼腥草注射液的质量标准是 1998 年修订后的质量标准，只能对一个成分进行控制，而鱼腥草注射液中含有多个成分，因此不能更好地控制产品的质量。纵观其他中药注射液的质量标准，除哮喘灵注射液和双黄连针（冻干）等 4 种中药注射液被 2005 版《中国药典》收载外，其余少数被卫生部药物标准收载，绝大部分还只是停留在一些地方省市药物标准，且相当一部分中药注射液对反映其产品内在质量的重要指标——主要有效成分的含量也未作规定，其水平还停留在 20 世纪 70 年代。

四、生产工艺落后

生产工艺落后是导致不良反应的因素之一。以中药注射剂为例，从对中药注射剂制备工艺调查中发现，我国目前中药注射剂的制备工艺大约不到 10 类，这些工艺主要有：提取有效成分单体、提取有效部位、水煎醇沉法、醇提水沉法、水蒸气蒸馏法、综合法等。其中，采用提取有效成分单体的有 6 种，占 5.50%；提取有效部位的有 14 种，占 12.84%；水煎醇沉法有 35 种，占 32.11%；醇提水沉法的有 9 种，占 8.26%；水蒸气蒸馏法的有 11 种，占 10.09%；综合法有 19 种，占 17.3%。除去 12 个保密品种工艺外，其余 97 个品种中，很少有新方法、新技术、新工艺的应用。根据上述统计数据可知，当前中药注射剂的制备工艺大部分都停留在 20 世纪 70 年代的水煎醇沉法。由于此方法存在许多不完善的地方，如对药材水煎煮时间、次数及醇沉时乙醇浓度等研究不够，常影响成品内在质量。

老工艺的普遍应用，直接带来的是注射剂中的杂质残留、微粒过大，进而影响到中药注射剂的质量稳定和使用安全。

五、药物说明书警示不足

科学指导公众合理用药，国家规定药物包装标签必须注明不良反应、禁忌证等

内容；由于尺寸原因不能全部注明的，也必须在说明书中注明，同时要在包装标签上注明“详见说明书”字样。一些生产企业认识不到药品说明书的重要作用，故意不在包装和说明书上注明不良反应和禁忌证，给公众用药安全带来了隐患。

第二节 药品供应风险

药品的供应风险是指在药品供应过程中产生的药品质量风险，与药物的进货途径、储存环境和出库管理有关。是否为合格药品、药品是否过期变质常是供应环节中关注的风险因素，但我们也要注意供应环节过多、同一品种的供应商过多也会增加药品的供应风险。

一、宣传不当

未经批准擅自发布药物广告，篡改药物广告批文或使用过期药物广告批文进行药物广告宣传，发布的药物广告有药物说明书以外的功能、主治、药理作用和“药到病除”、“安全无副作用”等虚假内容的宣传。

二、通过互联网违法经营药物

国家食品药品监督管理局在监督检查中发现，部分网站伪造或假冒开办单位发布虚假药物信息、销售假药，严重危害公众用药安全。2008年5月，国家食品药品监督管理局通报了“养阴降压胶囊”等30个违规销售药物的网站和药物。

第三节 药品使用风险

药品的用药风险是医师、药师或患者在用药过程中产生的风险。这一用药风险包括了意外风险和人为的用药风险。意外风险是合格药物在正常用法用量下使用时出现的与用药目的无关的或意外的不良反应。人为的用药风险是由于个人的过失、疏忽、侥幸、恶意等不当行为造成的对人体的药源性损害，可分为医疗源性和患者源性的用药风险。医疗源性的用药风险常由于医务人员的不合理处方或用药失误而

产生，如用药不对症、不合理的药物选择、超剂量、药物相互作用等。医务人员的不合理用药或用药失误大多是由于违反治疗原则和规定所致，有较多的人为因素，是可以预防的，仅少数是受现有科学技术条件限制所致。患者源性的用药风险涉及患者的用药风险认知水平和用药的依从性。患者医药知识缺乏会增加自身药物误用的风险。患者的非依从行为，如自行减少或加大药物剂量、错服、漏服、随意停药，换服或服用了老的或失效的药品就会导致治疗中断、治疗失败或增加严重不良反应的发生概率。患者的用药的知识、对用药说明的理解程度、用药行为偏好、药品成本的支付能力、将用药整合进日常生活的能力、用药的复杂程度、健康信念和对可能治疗收益的认知（自我效能评价）、社会支持，（如与医务人员的关系）以及患者的年龄、种族、性别、收入和受教育程度、智力水平、疾病实际的严重程度或治疗效果等因素都会影响到用药的依从性。但是产生非依从性的原因却不仅仅来自患者，医务人员因处方、调剂、用药或监督的失误等使患者接受了不适当的药物治疗，也会使患者不依从。因此，种种非依从性的因素会导致患者的用药风险。

设计、开发、研究安全、有效的药品是人类的目标，但应该认识到，药物安全是一个相对的概念。由于上市前药品临床试验的局限性。不是所有实际的或潜在的药品风险均能在上市前这段时间内被发现，药品上市前是安全的并不表示上市后这个药品对所有的人都是安全的。对药物风险 / 收益的评估是一个复杂的过程，受到社会、卫生服务和患者个体化的影响，不同的人群和不同衡量方法就会有不同的风险 / 收益结论。

第八章 药物安全性评价的基本内容与概念

第一节 药物安全性评价实验

一、药物安全性评价实验的基本内容

为了保证新药在临床应用的安全性，尽可能减少给患者带来的不利影响，药物安全性评价就必须提供尽可能多的实验资料。在申报新药注册的临床前研究资料中，涉及药物安全性评价实验的内容主要包括以下几项：单次给药毒性试验（急性毒性试验）；重复给药毒性试验（长期毒性）；遗传毒性试验；生殖毒性试验；致癌性试验；特殊安全性试验（局部刺激、溶血、过敏性试验等）；毒代动力学试验；安全药理试验（一般药理试验）；依赖性试验。

二、药物安全性评价实验的基本要求

药物安全性评价对预测临床用药的安全性意义重大，一个优良的安全性评价实验最终能达到以下目的：

（一）找出毒性剂量

不仅要测出急性毒性的 LD_{50} ，使我们大概了解该药单次给药的毒性剂量，还要了解连续长期给药产生毒性的剂量。

（二）确定安全剂量范围

要得出单次及多次给药在多大范围内有效且无毒副作用，尽可能确定较准确的安全范围，为临床用药提供依据。

（三）发现毒性反应

通过动物的毒性反应症状为临床用药的安全性监护提供依据，预防毒副作用的发生，一旦发生可及时采取的急救措施。

(四) 毒性靶器官的寻找

毒理学研究的重要内容之一就是能找到毒性靶器官，不仅对药物毒性防治提供依据，还有可能为开发新药提供线索。

(五) 毒性的可逆与否

动物出现毒性反应，需观察恢复情况。一般来讲，可逆性的毒性反应不影响新药的审批，但如有不可逆性损伤，则一般不会批准进入临床。

(六) 解救措施

特别是毒性作用强而猛烈，安全范围小的药物，更应研究解毒措施。如对心脏和呼吸系统的毒性，必须有相应解救措施；对注射剂，特别是静脉注射剂，毒性作用发生快，更应注意解救措施。

三、药物安全性评价实验的程序

由于新药的性质千差万别，毒理学技术指导原则只是提供一个指导性意见，不可能拿出一个完全适用于所有新药的毒性评价程序，只能是一个基本适用于大多数药物的大致操作程序。一般认为，新药安全性评价可分 3 步进行：

(一) 急性毒性试验

在经过药效学的初步筛选呈阳性时，就应进行相同给药途径的 LD_{50} 测定，在复筛肯定有效时，应进行较详细的急性毒性试验，包括两种途径和两种动物，此时应详细观察毒性反应的发生时间、达峰时间、消失时间、毒性反应的临床症状及恢复程度，必要时还应进行性别分开试验，结合 LD_{50} / ED_{50} 比值，分析比较决定是否进入下一步研究。

(二) 长期毒性试验

在新药工艺稳定、质量可靠、药效肯定的前提下，要进行长期毒性试验。在进入长期毒性试验前，要进行一次科学论证，分析利弊，综合考虑。因为这一步是毒理学评价中耗时最长、风险最大、困难也最大的评价过程，务必谨慎。

(三) 遗传毒理、生殖毒理和其他安全性评价

这一步的前两项有时也在第二步基本完成时进行，以便缩短研究周期，其他则在第二步结束后，并经论证后才能进行。

总之，过早进行第二、三步，有可能造成很大损失，新药可因药效不可靠或受到其他因素影响而不能进行中试生产，必然会造成资金的损失；如果过迟进行，则影响整个新药开发周期，尤其在市场竞争激烈时，也会影响新药的开发利用。

四、注意事项

考虑到新药开发过程的特点和动物实验的特殊性，药物安全性评价中需要注意的事项有：

第一，采用同类药物与受试药物进行比较，展现受试药物的应用优势，主要是有效性和安全性的比较。

第二，要结合适应证背景（如疾病所损害的脏器）来判断毒性的大小和性质，并尽可能建立早期可预测性。

第三，注意动物实验结果与人体的相关性，同时注意判断的量化。

第二节 安全性评价在新药研发中的作用

由于新药研究是属于高科技领域，因此，世界各国对市场的竞争体现在高科技的投入上。据统计，1981年全世界对新药研究与开发（R&D）投入为52亿美元，至1996年已达到450亿美元。虽然新药研究开发的投入逐年增加，但每年上市的一类新药（NCE）却逐年减少，20世纪60年代初期，每年上市的NCE约100个，1996年仅40个，因此平均每一个新药的成本亦大幅度的增加。与此同时，组合化学、超高通量筛选、后基因组计划的启动以及计算机技术的联合应用，使创新药的研究与开发可以减少风险、加快速度、降低费用。

虽然新技术在新药寻找中的应用增加了被筛选的化合物，扩大了筛选的靶标，提高了筛选的速度，使新药的筛选向微型化、自动化、智能化迈进，但从新药研究与开发的整个过程来看，尚存在各环节不能同步协调、疾病靶标不易验证、候选物难以早期确定、临床试验昂贵和新药评审迟缓等瓶颈问题。据估计，一个新药物发展需要6~15年时间，仅约有0.01%~0.02%的候选化学物最终可以作为治疗药物投放市场。常规创新药研究方法是化合物经药效学筛选确定后，才进行药代动力学

和安全性的逐项评价，其中所产生的各种不定参数又导致反复的结构优化。据统计，当前只有不到 5% 的化合物通过初步的药效学筛选进入临床前研究，其中不到 2% 成为上市药物用于临床。

较高的失败率除了疾病靶标研究尚需进一步完善外，许多化合物淘汰于其吸收、分布、代谢和毒理特性不理想，尤其是毒理特性已日益引起人们的重视。药物临床前安全性评价是降低风险最有效的方法，药物安全性评价也成为生命科学领域中最值得投入的事业之一。

一、药物安全性评价的作用

药物安全性评价可为新药开发提供相应的药理毒理研究信息的支持，同时为新药申报临床试验提供理论依据，其作用体现在以下几个方面：

(一) 药物安全性

1. 预测药物对人体的潜在毒性和安全范围 研究重要毒性是否可早期监测，并提示应进行哪些临床监测；药物的安全性范围通过药效暴露量与急毒、长毒的有毒暴露量范围来衡量。

2. 确定安全的人体临床试验的起始剂量 该剂量可参照急毒 LD_{10} 。

3. 确定给药方案及剂量递增方案的设计，估计人体最大耐受量 (MTD) 该设计可参照长毒无明显影响剂量进行。

4. 临床试验是否进一步开展 要参考临床研究期间获得的非临床安全性实验结果；并可能因此要求进行其他非临床研究（如毒性量效关系、可逆程度、毒理机制等）。

(二) 药效学、药代和毒代

1. 药效研究（包括有效剂量和作用机理研究） 可为临床剂量设计方案、安全范围、药物相互作用特点提供依据；对基于某作用机理的药物，有助确定患者类型或遗传学特点。

2. 药代（包括代谢特点和药代参数的研究） 为 I 期临床药代研究提供依据，此后价值较小。

3. 毒代（暴露量参数） 为临床研究的安全性警戒线提供依据。

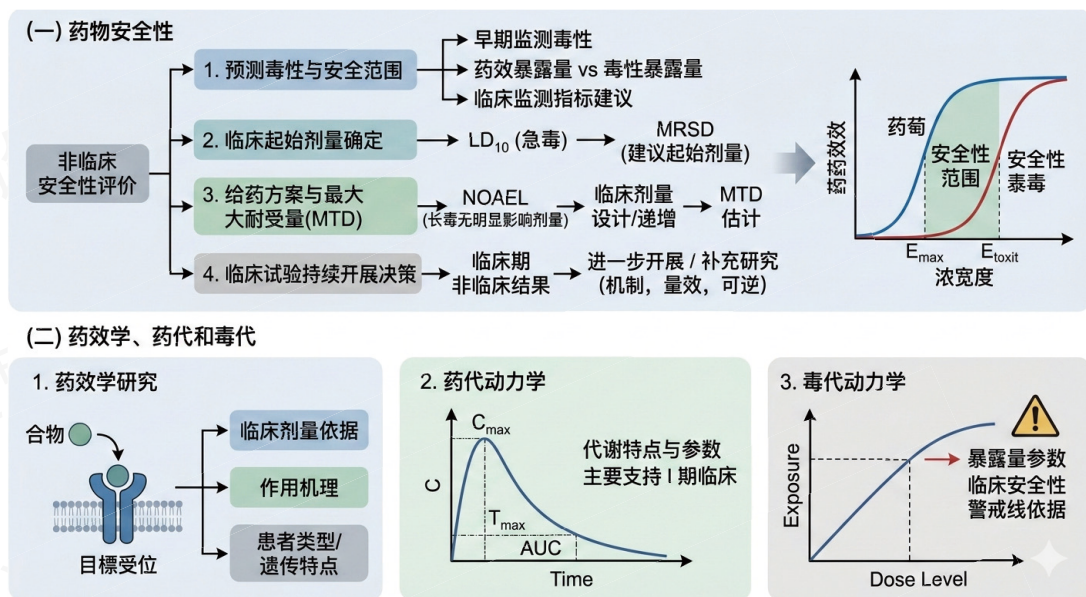


图 8-1 药物安全性与药效学等

二、药物安全性评价的重要意义

一般来讲,上市新药在临床剂量下无毒或毒性很小,对保证患者的安全有重大意义,而药物安全性评价的真正意义也在于此。回顾新药评价历史,可以看到,许多药害事件的发生就是由于缺乏完善的毒理学评价所造成的。历史教训不能忘记,警示当今意义重大,药物安全性评价在新药开发中的意义重大。

三、药物安全性评价实验的局限性

药物安全性评价实验的局限性主要集中在以下 3 点:

第一,反应的性质不一致,容易出现假阴性和假阳性。

第二,反应的程度不一致,受试动物的敏感性可能不同。

第三,动物实验对某些毒性的预见性较差(如罕见疾病的毒性;与给药剂量和药理作用关系不明显的毒性;肝脏毒性;免疫毒性等)。

四、药物安全性评价实验的干扰因素

第一,种属差异,包括动物与动物、动物与人之间的差异。

第二，试验差异，包括实验条件、动物数、给药方案的差异。

第三，状态差异，指的是动物、受试者或患者的个体差异等。

第四，研究手段差异，指的是不同研究者所采用的研究技术手段的差距。

五、相应对策

第一，注重比较毒理学研究，主要用于解决种属差异问题。

第二，加强毒性机理研究，同样用于解决种属差异问题。

第三，周密设计实验方案，可排除实验和状态差异问题。

第四，采用新技术和手段，可解决研究手段差异问题。

第九章 药物非临床研究质量管理规范 (GLP)

第一节 GLP 立法的背景

一、美国 GLP 的立法

20 世纪 70 年代初，美国的安全性评价实验室管理中存在许多问题，并且没有法规上的约束，直接影响到评价结果的可靠性。

20 世纪 70 年代中期，美国 FDA 在评审复核一家大药厂递交的两个重要治疗产品的申报资料时，专家发现资料中存在相互矛盾的数据和有无法接受的实验室工作规程。为此，专家提出对该药厂实验室进行“追因”调查和核实，以确定数据不一致的原因和程度。调查结果表明该实验室在实验设计、研究实施和动物实验研究报告等方面都存在问题。在其他实验室同时进行了调查，也发现了类似或更严重的问题。问题主要有以下几个方面：①实验设计不合理，实施不认真，分析报告不准确；②记录不及时、不准确，不完整；③原始记录及受试样品保存欠妥当；④没有实施质量保证工作，也没有适当的监督人员；⑤没有保证从事研究的人员具有资格并受到培训；⑥没有充分监督全部或部分合同实验室进行的研究；⑦不注意遵守动物饲养管理和数据管理的标准操作规程（Standard Operation Procedure, SOP）；⑧未核对报告中数据的准确性和完整性。

在检查的实验室中，美国工业生物实验室（IBT）和生物检测公司（BTI）都是当时美国最大的实验室。经检查发现这两个实验室的问题相当严重，为此，FDA 下令立即停止其进行临床前研究。以 IBT 为例，它所研究的上千项农药、药物、食品添加剂均作为其安全性的依据，在 801 项重要研究中，594 项无效，占 75%，其中药物研究的 66 项中，24 项无效，占 36%。

这次检查的结果促使美国食品药品监督管理局 (FDA) 立即专门成立了起草 GLP 规范的委员会，该委员会由 FDA 有关方面代表和不同学科人员组成。提出的规范草

案被提交到 FDA 和有关部门审查，最终于 1976 年 11 月颁布了《药物非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice)。

二、其他国家的 GLP 立法

美国 FDA 颁布 GLP 法规后触动了其他国家利益，引起了包括欧洲各国在内的许多国家的关注。

参照美国 FDA 制定的 GLP 模式，在 20 世纪 80 年代，日本、韩国、瑞士、瑞典、德国、加拿大、荷兰等国家相继都制定了自己的 GLP。1981 年，经济合作与发展组织 (OECD) 也制定了 GLP 规范。近年来，美国已与一些国家和组织签订了双边协议，使安全性评价资料得到相互接受和认可。每年国际协调会议 (ICH) 的召开，使 GLP 规范不断完善和统一。

第二节 我国的 GLP 立法

一、我国实施 GLP 的必要性

进入 20 世纪 90 年代，从当时我国新药审批有关临床前安全性评价的资料来看，虽然水平逐年有所提高，但总体上并不能保证数据的真实可靠。主要体现有：实验设计的不完善，工作人员不够熟练，实验记录不全，原始资料缺损，观察记录不细等等。结果必然导致有的申报资料退审，造成极大的资金和时间浪费。可见，在我国推广 GLP 迫在眉睫，刻不容缓，不仅对我国新药非临床安全性评价所必需，也为我国新药打入国际市场之必需。

二、我国的《药物非临床研究质量管理规范》

(见官网：https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5241929.htm)

第三节 药物非临床研究机构认证检查要点

一、组织机构和人员

(一) 组织机构设置是否合理

(二) 人员是否经过 GLP 和专业培训

(三) 机构负责人 (Facility Manager, FM)

1. 是否有具备医学、药学或其他相关专业本科以上学历。
2. 能够全面负责本机构的建设和管理。
3. 是否能确保有足够数量的合格人员, 并按规定履行各自职责。
4. 制订主计划表, 掌握各项研究工作的进展。
5. 在每项研究工作开始前, 聘任专题负责人。
6. 组织制订、修订、废弃 SOP。
7. 审查批准实验方案审查批准总结报告。
8. 确保供试品、对照品的质量和稳定性符合要求。

(四) 质量保证部门 (QAU)

1. 负责人具有相应的学历、专业。
2. 能够独立履行质量保证职责, 具备相应的能力和工作经验。
3. 审核实验方案审核试验记录审核总结报告。
4. 对每项研究项目实施检查, 并制订检查计划。
5. 检查记录完整, 包括检查的内容、发现的问题、采取的措施、跟踪复查情况等。
6. 向机构负责人和 / 或专题负责人书面报告检查发现的问题及建议。

(五) 专题负责人 (SD)

1. 全面负责所承担专题的运行、质量和管理。
2. 保证实验人员掌握并严格执行 SOP。

二、实验设施与管理

(一) 实验设施

1. 具有与申报的安全性试验项目相适应的实验设施。
2. 实验设备设施运转正常，实验设施布局合理，防止交叉污染。

(二) 实验动物饲养管理设施

1. 饲养设施设计合理、配置适当。
2. 具有监测温度、湿度和压差等环境条件的设备设施。
3. 饲养设施能够根据需要调控温度、湿度、空气洁净度、氨浓度、通风和照明等环境条件。
4. 具备不同实验系统的饲养和管理设施，具备不同种属动物的饲养和管理设施。
5. 动物设施与所使用的实验动物级别相符合。
6. 具备饲料、垫料、笼具及其他动物用品的存放设施，各类设施的配置合理，防止与实验系统相互污染。

(三) 供试品和对照品的处置设施

1. 具备接收和贮藏供试品和对照品的设施。
2. 具备供试品和对照品的配制设施和配制物贮存设施。
3. 具有对供试品的浓度、稳定性、均匀性等质量参数的分析测定的仪器设备或措施。

三、仪器设备和实验材料

(一) 仪器设备

1. 配备与研究工作相适应的仪器设备。
2. 定期进行检查、维护保养；定期进行校正或自检；需要进行计量检定的仪器，有计量检定证明。
3. 具有仪器的状态标识和编号。
4. 仪器设备具有购置、安装、验收、使用、保养、校正、维修的详细记录并存档。

(二) 供试品和对照品

1. 专人保管。

2. 有完善的接收、登记、分发和返还记录。
3. 有批号、稳定性、含量或浓度、纯度和其他理化性质的记录。
4. 贮存的容器贴有标签，标示品名、缩写名、代号、批号、有效期和贮存条件。
5. 分发过程中避免污染或变质的措施；分发时应贴有准确的标签；记录分发、归还的日期和数量。
6. 特殊药物的贮存、保管和使用符合有关规定。

(三) 实验室的试剂和溶液均贴有标签，标明品名、浓度、贮存条件、配制人、配制日期及有效期等

(四) 动物的饲养和使用

1. 动物的饲料和饮水定期检验，确保其符合营养和卫生标准。
2. 动物的饲料和饮水污染物质的含量符合国家相关规定。
3. 动物的垫料污染物质的含量符合规定；动物饲料和垫料应贴有标签，标明来源、购入日期、效期等。
4. 使用健康无病、无人畜共患疾病病原体的动物。

四、标准操作规程 (SOP)

1. 制订有与试验工作相适应的 SOP。
2. SOP 的管理和实施。

五、研究工作的实施

1. 制定的实验方案是否经专题负责人签名、经质量保证部门负责人 (QAM) 审查签名、经机构负责人批准并签名；接受他人委托的研究，实验方案经委托单位认可。
2. 实验方案的内容是否完整。
3. 实验方案的修改经质量保证部门审查、经过机构负责人批准、有变更的内容、理由及日期的记录。
4. 实验的操作是否执行了相应的实验方案，是否执行相应的 SOP，偏离 SOP 的操作是否经专题负责人批准。
5. 记录是否及时、准确、清晰并不易消除，数据修改是否符合要求。

6. 动物出现与供试品无关的异常反应是否及时报告专题负责人并采取措施；需要用药物治疗时，治疗措施不得干扰研究结果的可靠性，并经专题负责人批准；详细记录治疗的理由、检查情况、药物处方、治疗日期和结果等。

7. 总结报告的内容是否完整。

8. 总结报告是否经专题负责人签名，经质量保证部门负责人审查和签署质量保证声明，经机构负责人批准。

六、资料档案

1. 实验项目归档材料完整。

2. 档案管理符合要求。

七、申请的实验项目

(一) 单次和多次给药毒性试验 (啮齿类)

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足该实验项目的需要 [一般毒性试验 (人)，病理 (人)，临床检验 (人)，动物实验 (人)，其他 (人)]。

3. 具有相适应的实验设施 (屏障系统，灭菌设备，饲料和饮水，样品配制与贮存区域，动物解剖室，病理室，临床检验室，其他) 。

4. 仪器设备能够满足该实验项目的需要 (血细胞计数仪，生化分析仪，血液凝固测定仪，尿分析仪，电解质分析仪，酶标仪，离心机，电子天平，显微镜，切片机，标本脱水机，冰箱，检眼镜，其他) 。

(二) 单次和多次给药毒性试验 (非啮齿类)

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足该实验项目的需要 [从事该实验项目的专业人员情况 (一般毒性、病理、临床检验等)]。

3. 具有相适应的实验设施 (动物饲养室，样品配制与贮存区域，动物解剖室，病理室，临床检验室) 。

4. 仪器设备满足实验项目的需要 (血细胞计数仪，生化分析仪，血液凝

固测定仪, 尿分析仪, 检眼镜, 心电图仪, 离心机, 电子天平, 显微镜, 切片机, 标本脱水机, 冰箱, 其他)。

(三) 生殖毒性试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。
2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。
3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品配制与贮存区域, 动物解剖室, 标本制作室, 其他)。
4. 仪器设备满足实验项目的需要 (实体显微镜/放大镜, 行为、学习记忆检测装置, 其他)。

(四) 遗传毒性试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足试验项目的需要。
2. 专业人员的数量和能力能够满足试验项目的需要。
3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 细胞培养室, 微生物实验室, 样品配制与贮存区域, 其他)。
4. 仪器设备满足实验项目的需要 (净化工作台, 二氧化碳培养箱, 倒置显微镜, 生物显微镜, 低温冰箱, 液氮罐, 离心机, 培养箱, 烤箱, 恒温水浴锅, 消毒、灭菌设备, 其他)。

(五) 致癌试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。
2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。
3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 样品配制与贮存区域, 药物与饲料混合设备, 其他)。
4. 仪器设备满足实验项目的需要 (血细胞计数仪, 生化分析仪, 尿。
5. 分析仪, 血液凝固测定仪, 离心机, 电子天平, 显微镜, 切片机, 冰冻切片机, 标本脱水机, 冰箱, 其他)。

(六) 局部毒性试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。
2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。

3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品配制与贮存区域, 其他)。

4. 仪器设备满足实验的需要 (检眼镜, 照相裂隙灯显微镜, 显微镜, 切片机, 标本脱水机, 其他)。

(七) 免疫原性试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。

3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品配制与贮存区域, 其他)。

4. 仪器设备满足实验的需要 (酶联免疫仪, 其他)。

(八) 安全性药理试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。

3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品配制与贮存区域, 其他)。

4. 仪器设备满足实验的需要 (生理记录仪, 自发活动记录仪, 其他)。

(九) 依赖性试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。

3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品配制与贮存区域, 其他)。

4. 仪器设备满足实验的需要 (生理记录仪, 自发活动记录仪, 迷宫, 其他)。

(十) 毒代动力学试验

1. 专题负责人人数和能力能够满足实验项目的需要。

2. 专业人员的数量和能力能够满足实验项目的需要。

3. 具有相适应的实验设备设施 (屏障系统, 普通级动物设施, 样品)。