



# 药物流行病学

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

第2版

曾繁典 郑荣远 詹思延 杜晓曦 主 编

药物流行病学杂志社 组织编写

中国医药科技出版社

# 药物流行病学

(第2版)

曾繁典 郑荣远 詹思延 杜晓曦 主 编  
药物流行病学杂志社 组织编写

中国医药科技出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

药物流行病学 / 曾繁典等主编. —2 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2016. 9  
ISBN 978-7-5067-8697-3

I. ①药… II. ①曾… III. ①药物流行病学 IV. ①R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 218416 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 易维鑫

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 889×1094mm  $\frac{1}{16}$

印张 43

字数 894 千字

初版 1996 年 8 月第 1 版

版次 2016 年 9 月第 2 版

印次 2016 年 9 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-8697-3

定价 160.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 《药物流行病学》

(第2版)

## 编委会

主 编 曾繁典 郑荣远 詹思延 杜晓曦

学术秘书 辛华雯

策划协调 颜敏华

委 员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 峰 丁玉峰 董 铎 杜 光 方世平

郭晓昕 胡善联 Jeff Jianfei Guo 乐 虹

刘 宝 刘 东 刘述森 毛宗福 莫京平

师少军 孙 凤 唐少文 田春华 田月洁

王大猷 王胜锋 吴东方 冼静怡 萧 雁

薛松林 杨新军 翟所迪 张 玉 周延安

全体参编人员（按姓氏汉语拼音排序）

- 柏建岭 南京医科大学公共卫生学院  
陈 峰 南京医科大学公共卫生学院  
戴 映 温州医科大学附属第一医院  
丁玉峰 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
董 铎 国家食品药品监督管理局药品评价中心  
都胜男 武汉大学中南医院  
杜 光 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
杜晓曦 国家食品药品监督管理局  
杜晓翔 温州医科大学附属第一医院  
范 燕 国家食品药品监督管理局药品评价中心  
方世平 武汉大学中南医院  
郭 娜 罗氏（中国）投资有限公司  
郭晓昕 国家食品药品监督管理局药品评价中心  
何汝茜 温州医科大学附属第三医院  
胡善联 复旦大学公共卫生学院  
黄雪融 温州医科大学附属第三医院  
Jeff Jianfei Guo 美国辛辛那提大学药学院  
寇 皓 武汉大学中南医院  
乐 虹 华中科技大学同济医学院  
雷 云 武汉大学中南医院  
李彧琳 罗氏（中国）投资有限公司  
林 凡 温州医科大学附属第一医院  
刘 宝 复旦大学公共卫生学院  
刘 闯 罗氏（中国）投资有限公司  
刘 静 广州军区武汉总医院  
刘 东 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
刘述森 默沙东研发（中国）有限公司  
刘亚妮 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
毛宗福 武汉大学医学院公共卫生学院  
莫京平 辉瑞（中国）研究开发有限公司  
逢 瑜 国家食品药品监督管理局药品评价中心

师少军 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
石大伟 温州医科大学附属第一医院  
苏丹 广州军区武汉总医院  
孙凤 北京大学公共卫生学院  
唐少文 南京医科大学公共卫生学院  
田春华 国家食品药品监督管理总局药品评价中心  
田月洁 山东省药品不良反应中心  
王怡 温州医科大学环境与公共卫生学院  
王大猷 复旦大学附属华山医院  
王胜锋 北京大学公共卫生学院  
吴东方 武汉大学中南医院  
冼静怡 药物流行病学杂志社  
萧雁 罗氏(中国)投资有限公司  
辛华雯 广州军区武汉总医院  
薛松林 Astellas Pharmaceuticals  
闫盈盈 北京大学第三医院  
颜敏华 药物流行病学杂志社  
杨新军 温州医科大学环境与公共卫生学院  
杨智荣 University of Cambridge  
余爱荣 广州军区武汉总医院  
余恒毅 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
曾繁典 华中科技大学同济医学院  
翟所迪 北京大学第三医院  
詹思延 北京大学医学部  
张玉 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
张颖佩 武汉大学中南医院  
赵燕 广州军区武汉总医院  
赵琳琳 广州军区武汉总医院  
郑浏璞 温州医科大学附属第一医院  
郑荣远 温州医科大学附属第一医院  
钟崇洲 温州医科大学环境与公共卫生学院  
周帆 广州军区武汉总医院  
周延安 武汉大学人民医院  
朱蓓蕾 温州医科大学附属第一医院

# 序 言

几乎是二十年之前，1996年，以我国著名学者周元瑶教授为首的医药学专家团队在《药物流行病学》杂志社组织下编写出版了我国第一本药物流行病学专著，为我国药物流行病学学科的建立与发展、药物流行病学人才的培养，作出了重要的贡献。二十载砥砺前行，我国医药卫生事业获得的长足发展极大地丰富了我国药物流行病学学科的内涵，医药卫生事业发展中面临的诸多临床流行病学问题，也对我国这门新兴学科的发展提出了挑战。我国一批热心药物流行病学事业的医药学专家，在药物流行病学杂志社具体组织和中国医药科技出版社的大力支持下，认真总结国内外药物流行病学和“药物警戒学”的理论和经验，对《药物流行病学》专著进行了扩充和修订，使《药物流行病学》（第2版）得以正式出版发行。

药物流行病学是一门运用流行病学的原理、方法，研究药物在广大人群中的应用及其效应的学科。因其观察对象人数众多、观察时间长且包含了人种、性别、年龄、基础疾病等可能影响药物作用的因素，又采用了前瞻、回顾、断层、队列、生命表法等流行病学的专门研究手段，其研究可为政府部门、医疗机构、疾病控制机构、医药卫生管理部门及社会大众提供有关人群中药物应用及药品安全性、有效性的重要科学信息，为合理用药提供建议，以保障药品开发、生产、经营、管理及使用更趋科学完善。我国药物流行病学的学科发展更为进行药物警戒、药品风险管理及临床合理用药奠定了科学基础。

在信息化技术突飞猛进与医药学信息浩如烟海的今天，药物流行病学在药物安全性评价和新药风险效应评估方面，起到越来越重要的作用；在促进临床安全用药和医药监督管理决策等方面，亦发挥着独特而关键的作用。

本书编写工作有国内外知名院校、研究机构及医药企业诸多知名学者的参与，这些学者中有临床医学家、临床药理及临床药学家、流行病学专家、药物不良反应监管专家及医药企业从事药物流行病学工作的专家，本书凝聚了医药界各相关领域学者多年潜心研究的智慧结晶，也体现了药物流行病学这门交叉学科的学术特征。根据学科最新进展现状，本书融汇了本专业国内外的研究成果及大量最新文献，既体现了学科发展的广度与深度，也体现了实用价值。

作为从事临床药理学研究的工作者，本人衷心祝贺《药物流行病学》（第2版）的出版发行！相信本书的出版，定能为广大读者带来药物流行病学研究的新视角，并为实现有效药品风险管理，保障药品安全，促进临床合理用药作出新的贡献。



中国工程院院士  
中国药学会理事长

2016年7月

# 前 言

---

1996年,以我国著名药学家周元瑶教授为首的一批医药学专家,面对当时国内外医药事业发展的形势和药品安全监督管理的现实需求,在药物流行病学杂志社组织下编写出版了我国第一部《药物流行病学》专著。专著的出版,为我国药物流行病学学科的建立、发展和药品安全监管工作作出了贡献。20年来,我国医药卫生事业获得前所未有的巨大进步,医药卫生监督管理工作,在法制、规范与科学的发展道路上,积累了丰富的经验,同时全社会也面临药品安全事件多发、不合理用药普遍、假劣药事件频现等诸多现实问题的挑战。国际上,药物流行病学学科的发展方兴未艾,为全球医药卫生事业进步及医药监督管理工作的完善作出了新的贡献。在国内外医药卫生事业发展的新形势下,我们和国内外一批热爱并关注药物流行病学事业发展的医药界同行,在药物流行病学杂志社组织和医药科技出版社的支持下,总结国内外药物流行病学学科的理论和发展经验,对1996年版《药物流行病学》专著进行扩充和认真修订,使《药物流行病学》专著第2版得以在2016年出版发行。

本书共十九章。全书大致分为四部分。

第一部分包括药物流行病学概述,药物上市前与上市后研究,药物流行病学研究方法,药物流行病学资料的收集、利用、整理与分析和药物流行病学研究中因果关系的评估等。这些章节内容包含药物流行病学的基本理论和方法,我们在第1版基础上做了补充和更新,这些内容是开展各类药物流行病学研究工作的基础。我们强调药物警戒是药物流行病学专注药品安全的分支学科,也就是基于药物警戒中任何发现、评价、理解和防范药品不良作用或各类药物相关问题,都必须运用这些基本的药物流行病学理论和方法。

第二部分涉及药物流行病学在不同领域的发展和应用,包括药品登记研究、分子流行病学研究、药物利用研究、药物有利作用研究、药物经济学研究、药物相关问题与合理用药以及药物流行病学研究中的法律和伦理问题。其中药品登记研究、分子流行病学研究、药物相关问题与合理用药及药物流行病学研究中的法律和伦理问题均为新增章节,充分反映药物流行病学研究方法在不同相关领域的拓展以及药物流行病学研究所遵循的法律依据和伦理规范。

第三部分包括药物流行病学的具体应用与成果,涉及药物不良反应报告和监测、药源性疾病、药害事件的病因探索与药物警戒研究实例、药物流行病学与制药企业以及药物流行病学与药品监督管理等。这些章节中介绍我国学者及药品监督管理部门运用药物流行病



学研究方法,开展药物警戒,实施药品风险管理的成果与经验。如咪唑类驱虫药安全性再评价,甘露消毒丸与慢性小管间质性肾病的关联性研究等,这些都是为我国药品监督管理部门进行相关风险评估与风险管理提供重要依据的具体成果,具有重要的借鉴意义。

第四部分讨论药物流行病学的现状及未来发展。我们深知,我国药物流行病学事业总体上尚处起步阶段,借鉴国际药物流行病学学科发展的经验和方法,有利加速我国药物流行病学学科的发展与进步。

现实生活中,药品安全及用药安全已成为社会广泛关注的公共卫生问题,它关系到民众健康权益的保障及社会和谐稳定,也关系到我国全面建设小康社会宏伟目标的实现。及时有效地解决药品安全及用药安全问题,是整个医药卫生界面临的大课题。现阶段,发达国家建立了基于大数据的药品上市后再评价系统,并取得显著效果。随着我国相关政策法规的颁布和实施,医疗数据的不断积累和质量提升,我国亦逐渐具备基于大规模电子医疗数据开展药品上市后再评价及实施药物警戒的条件,这将为实现及时有效地监测和评估药品安全性和有效性开辟新的途径和方法。药物流行病学工作者务必抓住大数据发展的先机,开展多学科、多领域的合作。通过学术机构、医药企业和国家医药卫生监督管理部门的密切合作,药物流行病学乃至整个医药卫生事业必将有光明发展的未来,广大民众健康权益将获得更加坚实的保障。

在第2版编写过程中各位编者辛勤付出,四位主编分工合作。曾繁典负责第1、2、7、10、11、12、13章;郑荣远负责第4、6、15、16章;詹思延负责第3、4、5、8、9章;杜晓曦负责第14、17、18、19章。除了第4章两位主编交叉合作终审外,曾繁典还对第19章等内容进行了交叉修审。我们衷心感谢罗氏(中国)投资有限公司对本书编写全过程的大力支持和协助!感谢各章节编者和背后工作团队出色的智力劳动以及药物流行病学杂志社所做的大量工作!尤其深深感谢施侣元教授、唐镜波教授、汪桂清教授和蔡大勇教授等第1版编写工作前辈和所有编者,是他们优秀的奠基之作,让我们所有编者承接了巨人般的力量!

我们期盼《药物流行病学》第2版的出版发行,能为我国药物流行病学的发展贡献一份力量。限于时间紧迫和编者水平,书中难免有疏失错漏,恳请读者惠予批评指正!

曾繁典 郑荣远 詹思延 杜晓曦

2016年8月

# 目 录

---

第一章 药物流行病学概述	1
第一节 药物流行病学的定义	1
一、药物流行病学定义	1
二、药物流行病学与药物警戒	2
第二节 药物流行病学产生的背景	2
一、药物作用的两重性	2
二、药源性危害	3
三、药物效应的影响因素	5
第三节 药物流行病学的发展简史	9
一、国际药物流行病学的创立和发展	9
二、药物流行病学在我国的创立和发展	12
第四节 药物流行病学的任务与作用	17
一、药物流行病学的任务	17
二、药物流行病学的作用	18
第五节 药物流行病学与其他学科的关系	18
一、药物流行病学与临床药理学	18
二、药物流行病学与流行病学	19
三、药物流行病学与药事管理学	20
四、药物流行病学与社会科学	20
第二章 药物上市前和上市后研究	23
第一节 新药上市前研究的意义	23
一、概述	23
二、新药的概念与分类	24
三、新药临床前研究的任务和意义	26
四、新药临床研究的意义	27
第二节 新药临床前研究	28
一、新药临床前研究的主要内容	28

二、新药临床前研究的实验设计	31
第三节 新药上市前临床研究	34
一、新药上市前临床研究的分类与设计	34
二、新药临床研究的质量监督	38
第四节 新药上市前研究的局限性	42
一、临床前评价的局限性	42
二、上市前药物临床试验的局限性	45
第五节 药品上市后研究	47
一、概述	47
二、药品上市后研究的必要性	49
三、药品上市后研究内容	49
第三章 药物流行病学研究方法	54
第一节 概述	54
第二节 描述性研究方法	55
一、病例报告和病例系列	55
二、生态学研究	57
三、现况调查	58
第三节 病例对照研究	61
一、定义和特点	61
二、设计和实施	62
三、资料的整理和分析	66
四、主要偏倚及其控制	68
五、病例对照研究结果的解释	69
第四节 队列研究	71
一、定义和特点	71
二、设计和实施	72
三、资料分析	76
第五节 衍生设计	78
一、病例交叉设计	78
二、病例-时间-对照设计	79
三、巢式病例对照研究	79
第六节 药物流行病学研究常见偏倚和效应校正	80
一、随机误差与系统误差	80

二、常见偏倚 .....	80
三、如何在研究设计及数据分析阶段避免或校正偏倚 .....	88
四、效应修饰 .....	91
五、数据缺失 .....	93
第七节 药物流行病学研究设计与分析的原则 .....	94
<b>第四章 药物流行病学研究数据资料的收集与利用 .....</b>	<b>97</b>
第一节 药物流行病学数据种类 .....	97
一、原始数据收集 .....	97
二、观察性健康数据库 .....	99
第二节 利用临床试验数据和观察性健康数据的优缺点 .....	106
第三节 数据库框架、主要档案文件及其可链接能力 .....	107
第四节 药物流行病学研究分析中的几个关键要素 .....	109
第五节 数据的有效性、可靠度和健康信息的隐私保护 .....	110
一、数据的有效性和可靠度 .....	110
二、健康信息的隐私保护 .....	111
<b>第五章 药物流行病学研究资料的整理与分析 .....</b>	<b>115</b>
第一节 数据的管理 .....	115
一、数据管理计划 .....	115
二、数据的核查 .....	116
第二节 缺失数据的处理 .....	116
一、缺失数据的机制 .....	116
二、缺失数据的常用填补方法 .....	117
三、缺失数据处理需要注意的问题 .....	119
第三节 数据的统计分析 .....	119
一、统计分析计划 .....	119
二、统计描述 .....	120
三、单因素统计分析方法的选择 .....	120
四、多因素统计分析方法的选择 .....	121
五、统计分析报告 .....	123
第四节 非随机对照试验中的倾向评分 .....	123
一、倾向评分的概念 .....	123
二、常用的倾向评分方法 .....	124

三、倾向评分应用中的问题	124
第五节 系统综述与 Meta 分析	125
一、系统综述与 Meta 分析概述	125
二、系统综述的步骤与方法	126
三、Meta 分析技术	129
四、系统综述与 Meta 分析的新进展	133
第六节 报告规范	134
一、随机平行对照试验报告规范	135
二、非随机对照试验报告规范	137
三、实效性临床试验报告规范	139
四、危害/不良事件报告规范	141
五、经典观察性研究报告规范	143
六、遗传关联性研究	145
七、卫生经济学研究	149
八、案例报告	151
九、系统综述和 Meta 分析报告规范	153
第六章 药物流行病学研究中因果关系的评估	159
第一节 概述	159
一、因果关系的基本概念	160
二、因果关系的若干模型	161
第二节 个例医学事件的因果关系评估	162
一、个例医学事件因果关系评估的临床复杂性	163
二、个例医学事件因果关系评估方法的建立和发展	164
三、个例医学事件因果评估方法的类型	164
四、个例医学事件因果评估时的权衡	167
五、个例医学事件因果评估存在的问题	169
第三节 群体水平医学事件的因果关系论证	170
一、描述性流行病学研究, 建立原因假设	171
二、分析性流行病学研究, 检验原因假设	175
三、实验性流行病学研究, 反向验证因果关联	176
四、群体水平医学事件因果关系的评估	177

第七章 药物流行病学研究相关伦理和法律问题 .....	183
第一节 医学伦理学与药事法学基础理论 .....	183
一、医学伦理学基础 .....	183
二、药事法学基础理论 .....	189
第二节 药物流行病学研究中的伦理规范 .....	191
一、药物流行病学研究中的伦理问题 .....	191
二、涉及药物流行病学研究相关的国际伦理规范 .....	195
三、我国涉及药物流行病学研究的伦理规范 .....	197
第三节 药物流行病学研究的法律规范 .....	198
一、我国现行相关立法 .....	198
二、研究对象权益保障 .....	199
三、研究者的职责 .....	200
四、伦理委员会的职责 .....	202
五、监管机构的职责 .....	203
六、其他相关主体的职责 .....	203
第四节 药物流行病学研究中关键伦理与法律问题探讨 .....	204
一、受尊重与不伤害义务 .....	204
二、知情同意权与告知义务 .....	204
三、隐私权与保密义务 .....	205
四、弱势群体保护 .....	206
五、风险防范与利益分享 .....	206
第八章 注册登记研究 .....	208
第一节 概述 .....	208
一、定义 .....	208
二、产生背景 .....	209
三、发展现状 .....	212
四、实例 .....	214
第二节 注册登记研究的种类与用途 .....	214
一、注册登记研究的种类 .....	214
二、注册登记研究的目的和用途 .....	215
第三节 注册登记研究的策划与设计 .....	217
一、注册登记研究的策划步骤 .....	217
二、注册登记研究的设计要点 .....	222

第四节 注册登记研究的数据来源与维护	228
一、注册登记研究的数据来源	228
二、挑选数据来源要考虑的问题	230
三、登记研究的数据维护	233
四、评估结局	237
第五节 登记研究实例介绍	238
一、疾病注册实例	238
二、药品注册实例	238
<b>第九章 分子药物流行病学</b>	<b>243</b>
第一节 概述	243
一、基本概念	243
二、药物遗传学、药物基因组学与分子药物流行病学	245
三、国内外研究现状	245
第二节 分子药物流行病学研究设计与实施	247
一、研究设计	247
二、样本量的估算	249
三、生物标本的选择与处理	250
四、基因的选择与检测	251
五、统计分析	253
六、质量控制	257
第三节 分子药物流行病学的临床应用	258
一、在治疗有效性研究中的应用	258
二、在药品安全性研究中的应用	259
第四节 分子药物流行病学展望	261
<b>第十章 药物利用研究</b>	<b>264</b>
第一节 概述	264
一、药物利用研究的定义	264
二、药物利用研究的作用和意义	264
三、药物利用研究的方法分类	265
第二节 药物利用研究的方法和应用	266
一、药物利用调查和评价分析	266
二、药物利用研究的特殊量化分析	267

三、医药市场信息分析 .....	269
四、药物信息分析 .....	271
第三节 药物利用的影响因素 .....	273
一、药物因素 .....	273
二、非药物因素 .....	274
第四节 药物滥用及控制 .....	275
一、概述 .....	275
二、常见滥用药物 .....	277
第十一章 药物有利作用研究 .....	280
第一节 概述 .....	280
一、药物作用 .....	281
二、药物有利作用研究内容 .....	283
三、药物有利作用研究的一般方法 .....	284
四、药物有利作用研究与药物临床试验的区别 .....	286
第二节 药物有利作用研究的方法学问题及其解决办法 .....	287
一、药物有利作用研究需要解决的临床问题 .....	287
二、常见方法学问题及其解决办法 .....	287
三、非实验性方法的运用 .....	289
第三节 药物有利作用研究评价的标准 .....	292
一、药物有利作用的评价 .....	292
二、基本标准 .....	293
三、药物有利作用研究的质量管理规范 .....	294
第四节 药物有利作用研究实例介绍 .....	296
一、药品剂型、剂量对疗效的影响 .....	296
二、药品长期疗效研究 .....	297
三、药物疗效比较研究 .....	298
四、瑞舒伐他汀高剂量对药物疗效的前瞻性研究 .....	300
第十二章 药物经济学研究 .....	303
第一节 药物经济学概述 .....	303
第二节 药品市场 .....	304
一、药品属性 .....	304
二、药品需求 .....	305



三、药品供给	305
四、药品市场	307
第三节 药物经济学评价	309
一、药物经济学评价的基本类型与药物经济学评价指南	309
二、药物经济学评价方法	311
<b>第十三章 药物相关问题与合理用药</b>	<b>324</b>
第一节 药物相关问题的基本概念和现状	324
一、药物相关问题的基本概念	324
二、药物相关问题的现状	324
三、药物相关问题的危害	327
第二节 药物相关问题的分类	328
一、药物相关问题的分类	328
二、常见药物相关问题分类方法	329
第三节 药物相关问题与合理用药	332
一、DRPs 干预	332
二、合理用药的概念与标准	334
三、DRPs 的药学干预实践	335
<b>第十四章 药品不良反应报告和监测</b>	<b>341</b>
第一节 概述	341
一、基本概念	341
二、药品不良反应的分类	343
三、药品不良反应监测目的及作用	344
第二节 国际药品不良反应报告与监测制度	345
一、各国药品不良反应报告与监测	345
二、国际上与药品不良反应监测相关的重要组织	350
第三节 我国药品不良反应报告与监测制度	351
一、我国药品不良反应监测工作的历史与发展	351
二、我国药品不良反应报告和监测的法律法规体系	354
三、我国的药品不良反应监测组织体系	356
四、我国药品不良反应报告和监测制度的要求	358
第四节 药品不良反应监测数据的评价和处理	360
一、药品不良反应监测数据的特点	360