



YAOPINBULIANG
FANYINGXUE

药品 不良反应学

主编 © 杨泽民 邓剑雄



全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

药品不良反应学

主 编 杨泽民 邓剑雄
副主 编 陈吉生 熊慧瑜
编 委 (以姓氏拼音字母排序)
 陈吉生 邓剑雄 冯丽萍
 江 静 麦林菁 莫义忠
 沈勇刚 孙 玉 吴红卫
 熊慧瑜 许 燕 杨丽君
 杨泽民
审 阅 张德志

图书在版编目 (CIP) 数据

药品不良反应学/杨泽民, 邓剑雄主编. —北京: 中国中医药出版社, 2011. 8

ISBN 978 - 7 - 5132 - 0534 - 4

I. ①药… II. ①杨… ②邓… III. ①药物副作用 - 研究
IV. ①R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 146239 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 010 64405750
北京市通州京华印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880 × 1230 1/32 印张 17.25 字数 431 千字
2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 0534 - 4

*

定价 33.00 元
网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换
版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720
读者服务部电话 010 64065415 010 64065413
书店网址 csln.net/qksd/

前 言

药品是人类预防、治疗或诊断疾病，改善生理功能和提高健康水平的特殊物质，这种特殊物质对人类来说是一种特殊的化学异物，其作用是多方面的，对人体存在有利的一面，也存在不良反应和副作用，只有既有效又安全的药品才有生命力。可以说有效是药品的基础，安全是药品的保证。

药品不良反应和药源性疾病，尤其是那些比预期更严重或发生率更高、超出预料的不利反应、相互作用、禁忌证等，大部分是在药品上市后的一定时间内，随着用药人群的扩大、病人对药物治疗反应的差异，乃至种族的差异而被逐渐发现的。每年各国都有大量的药品不良反应、药源性疾病的案例报告，因果关系分析及采取的各种措施在各种出版物中报道，各国的药品监管部门也针对药品的不良反应出台相关警戒或修改药品说明书。

药品不良反应既有自身的理论体系，又与药剂学、药理学、毒理学、病理生理学、药动学、药效学等学科相互联系与交叉，是医学与药学领域中相互交叉的一门新兴的边缘学科，是对所有药品上市前后的安全性进行评价与再评价的理论与实践进行研究的一门学科。作为一门新兴的学科，目前国内还没有药品不良反应学方面的专著。同时，随着国家近年来对药品不良反应和药源性疾病的逐步重视，随着社会文明的提高、科学技术的发展与人们对自身用药安全的关注，让医药卫生工作者进一步掌握药品不良反应和药源性疾病的有关知识与基本理

论显得尤为重要。因此，撰写一本介绍药品不良反应和药源性疾病有关专业的著作很有必要。

本书广泛收集了国内外有关的文献资料，结合国家的最新政策，特别是最近的有关报道，详细介绍了药品不良反应的概况、分类、机理及影响因素，对常见药源性疾病的流行病学、发病机制、临床表现、防治的一般原则及典型案例等分别进行了阐述，对药品不良反应报告和监测体系、方法、分析、评价及研究等方面的内容进行了全面的叙述，力求突出专业性、时效性、应用性强的特点，在有限的篇幅内介绍丰富的内容。本书结构清晰，简明扼要，深浅适度，既可作为医药卫生专业技术人员的参考用书，也可作为高等医药院校药学、医学等专业的教科书。

药品不良反应、药源性疾病等资料浩如烟海，尽管我们已尽己所能，力求圆满，但鉴于编者水平所限，书中若有遗漏或欠妥之处，恳请各位专家和读者批评、指正。

编者

2011 年 6 月

目 录

目 录

第一章 概 论	1
第一节 药品不良反应的历史回顾及现状.....	1
第二节 药品不良反应的定义与概念.....	14
第三节 药品不良反应工作的任务.....	16
第二章 药品不良反应的分类、机理及影响因素	20
第一节 药品不良反应的分类.....	20
第二节 药品不良反应的机理.....	28
第三节 药品不良反应的影响因素.....	32
第三章 药源性疾病的概念、分类及诊治	36
第四章 常见的药源性疾病	45
第一节 药源性神经精神疾病.....	45
第二节 药源性肝病.....	99
第三节 药物性肾损害.....	130
第四节 药源性血液病.....	146
第五节 药物变态反应.....	180
第六节 中药药源性疾病.....	220
第五章 药品不良反应报告和监测的制度和体系	267
第一节 国外药品不良反应报告与监测概况.....	267
第二节 我国药品不良反应报告和监测概况.....	275
第三节 我国药品不良反应报告和监测工作体系.....	281
第四节 药品不良反应报告和监测体系的运作程序和要求.....	288

药品不良反应学

第五节 药品不良反应报告和监测的工作模式·····	293
第六章 药品不良反应监测的方法·····	301
第七章 药品不良反应报告的分析与评价·····	319
第八章 药品不良反应研究·····	335
第一节 上市前的药品不良反应研究·····	335
第二节 上市后的药品不良反应研究·····	349
第九章 药品不良反应监测信息数据库介绍·····	392
第十章 药物警戒概述·····	420
附 录·····	429
附录一 《中华人民共和国药品管理法》·····	429
附录二 《药品不良反应报告和监测管理办法》·····	450
附录三 《药物非临床研究质量管理规范》·····	475
附录四 《药物临床试验质量管理规范》·····	486
附录五 《药品注册管理办法》·····	510

第一章 概 论

药品不良反应学是医学与药学领域中相互交叉的一门新兴的边缘学科,是对所有药品上市前后的安全性进行评价与再评价的理论与实践进行研究的一门学科。它既有自身的理论体系,又与药剂学、药理学、毒理学、病理生理学、药动学、药效学等学科相互联系与交叉。其任务是最大限度地预防与减少药品不良事件发生,保证公众的用药安全。随着社会文明的进步、科学技术的发展与人们对自身用药安全的关注,药品不良反应学得到迅速发展。药品不良反应工作开展的情况已经成为一个地区、一个国家文明程度与医药学发达程度的重要标志之一。

第一节 药品不良反应的历史回顾及现状

一、各时期严重的药害事件

(一) 国外严重的药害事件

欧美国家较早走上了合成药物的道路,从而用工业的方法大规模生产各种药物,但是,在这样的情况下一旦发生药品不良反应,涉及面就会很广。20 世纪以来,国外接连发生许多大范围的药害事件,使人们对药品不良反应危害的严重性加深了认识。

1. 含汞化学药物的危害

国外将汞和汞化合物作为药物已有 1000 多年的历史。在

阿拉伯国家，许多人用含汞的软膏治疗慢性皮肤病、麻风、斑疹伤寒等。哥伦布远航归来后，欧洲流行梅毒，水银又成了治疗梅毒的唯一有效药物。在英联邦，不仅婴儿用的牙刷、尿布漂白粉中含有汞和汞化合物，并且还广泛应用甘汞（氯化亚汞）作为幼儿的止泻药和驱虫剂。1890年以后，有许多人，特别是儿童，患肢端疼痛，约20个病人中有1人死亡。经过长期调查才证实，汞和汞化合物是引起这些病人患肢端疼痛病的原因。在1939~1948年，仅英格兰和威尔士地区就有585名儿童因此而死亡。

2. 非那西丁引起严重的肾脏损害

在国外，非那西丁曾是一种广泛使用的解热镇痛药。1953年以后，欧洲许多国家，特别是瑞士、当时的联邦德国和捷克、斯堪的纳维亚国家（挪威、瑞典和丹麦）忽然发现肾脏病人大量增加。经过调查证实，这主要是由于服用非那西丁所致。这样的病例欧洲报告了约2000例，加拿大报告了45例，有几百人死于慢性肾衰竭。

自从有关国家采取紧急措施，限制含非那西丁的药物出售以后，这类肾脏病人的数目就明显下降。但是也有证据表明，有的病人即使停用非那西丁长达8年以后，还可因肾衰竭而死亡。

3. 氨基比林引起严重的白细胞减少症

氨基比林于1893年合成，1897年首先在欧洲上市。20世纪20年代以后陆续有人发现，服用此药的病人发生了口腔发炎、发热、喉咙痛等症状，化验检查时发现末梢血中白细胞，特别是粒细胞减少。经过调查证明，氨基比林能引起严重的白细胞减少症，导致种种感染。

到1934年，仅美国就有1981人死于该病。1938年，美国将该药从法定药物目录中删去，1940年以后，美国患严重白细胞减少症的人数明显减少。在丹麦，从20世纪30年代就禁

止使用氨基比林，1951 ~ 1957 年，没有再发现由于该药所致的白细胞减少症。

4. 二硝基酚、三苯乙醇引起白内障

20 世纪 30 年代，欧洲一些国家，以及美国、巴西等国的许多人将二硝基酚作为减肥药。1935 年春季，这些国家发现，白内障病人大量增加，调查证明，这种增加是由于广泛应用二硝基酚所致。这些国家服用此药的人数超过 100 万人，白内障的发生率约为 1%。有些人是停药 1 年以后才发生白内障的。

三苯乙醇是美国默利尔公司生产的一种降胆固醇药物，20 世纪 50 年代后期上市，之后不久，就发现它能引起脱发、皮肤干燥、男性乳房增大、阳痿，有的人出现视力下降、白内障。在美国，有几十万人曾服用此药，出现白内障的约 1000 人。

5. 磺胺酰剂引起严重的肾脏损害

1937 年秋天，美国田纳西州的马森吉尔（Massengil）药厂用口感很好的二甘醇和水的混合液作溶剂，生产出一种磺胺酰剂（Elixir Sulfanilamide）供市场使用。有 358 名患者服用后出现少尿、无尿、腹痛、恶心、呕吐、痉挛，甚至昏迷等严重不良反应，最终导致 107 人死亡，其中多数是儿童。负责研发该药的主任化学师瓦特金斯不堪忍受内疚的痛苦折磨而自杀。

6. 二磺二乙基锡引起中毒性脑炎

1954 年，法国巴黎附近一个小镇的药剂师制售一种含二磺二乙基锡的制剂，用于治疗感染性疾病，引起 270 人中毒，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 人。

7. 氯磺羟喹与亚急性脊髓视神经病

氯磺羟喹于 1933 年上市，原来主要用于治疗阿米巴痢疾，后来发现它能预防旅行者腹泻，很快风行到很多国家。

20 世纪 60 年代，首先在日本发现许多人出现双足麻木、

刺痛、寒冷、无力等症状，约半数病人伴有程度不同的瘫痪，约 1/4 的病人有视力衰退。经过长期的流行病学调查，证明这是由于服用氯磺羟喹而引起的亚急性脊髓视神经病。1970 年秋，日本厚生省禁止此药出售后，新病例迅速减少。据统计，因此药造成残疾的达 1 万多人，几百人因此死亡。

8. 孕激素与女婴外生殖器男性化畸形

孕激素如黄体酮是治疗习惯性流产的常用药。1950 年，美国霍普金斯大学医院的医生们发现，有许多女性婴儿出现外生殖器男性化畸形。经过调查发现，这种情况与孕妇怀孕期间曾服用孕激素有关。在美国，共有约 600 名女婴出现了这种畸形。化学合成的孕激素在分子结构上与雄性激素相似，经多种动物实验证明，它能引起动物的雌性幼子发生外生殖器雄性化的现象。

9. 己烯雌酚与少女阴道癌

己烯雌酚也是一种广泛用于治疗先兆流产的药物。1966 ~ 1969 年，美国波士顿市妇科医院的医生们在较短时间里先后发现有 8 名十多岁的少女患阴道癌，大大超过了自然情况下这种病在少女中的发病率。经过深入的流行病学调查，证明这些病例的出现与患者的母亲在妊娠期间服用己烯雌酚有因果关系，其相对危险度高于 132，说明母亲孕期服用此药，其女儿患此癌症的危险性比母亲未服用此药者高 132 倍以上。

10. 沙利度胺与海豹肢畸形

1957 年，联邦德国 Richardson - Merrell 制药公司研制上市了一种新镇静药沙利度胺 (thalidomide, 反应停)。该药因声称低毒、无依赖性、帮助安眠入睡、醒后无昏沉感，同时还能治疗妊娠反应而迅速风行于欧洲、南美、加拿大、日本等地。1961 年以后，这些国家突然发现许多新生儿的上、下肢特别短，甚至没有臂部和腿部，手和脚直接连在身体上，有些儿童还有心脏和消化道畸形、多发性神经炎等。直到 1961 年 11

月，德国的医生才确定这种“海豹肢畸形”是由于患儿的母亲在妊娠期间服用沙利度胺所致。46 个使用沙利度胺的国家中，约有畸形儿 1 万余例，其中联邦德国就有 6000 ~ 8000 例，日本约 1000 例，酿成了 20 世纪最大的药物灾难。这些畸形婴儿至今还有数千例存活。

11. 普拉洛尔与“眼 - 耳 - 皮肤 - 黏膜”综合征

普拉洛尔为 β 受体阻滞剂，美国于 1970 年批准上市，临床应用时发现，本品可致特殊的眼干症状，接着即可出现特有的“眼 - 耳 - 皮肤 - 黏膜”综合征，有的人可出现失明、腹膜炎，甚至死亡。此种眼干症状致失明率可高达 20%。应用本品后数年仍可出现延迟性的严重不良反应，据报道，曾发现 27 例对称性角膜结膜炎患者（曾连续服用普拉洛尔 6 个月至 4 年不等）是在停药 2 年后发病的。其中，严重损伤视力者 3 例，眼球穿孔者 5 例，需要立即施行角膜移植者 4 例。2/3 病人在眼干症状开始发作的 1 年内发生牛皮癣样皮疹，进而出现耳鸣、耳聋或分泌性中耳炎，鼻腔及口腔黏膜溃疡、浆膜病变（以脑膜炎及硬化性腹膜炎最为明显）。因此，英国早在 1975 年就禁用普拉洛尔，不少国家亦相继停用该药，我国于 1982 年正式淘汰普拉洛尔。

12. 西沙必利与心脏毒性

西沙必利为胃肠动力药，自 1988 年上市以来，已在近百个国家中广泛使用。我国 1994 年正式批准进口西沙必利片剂，1995 年批准进口西沙必利混悬剂，1996 年批准西安杨森制药有限公司在国内生产片剂。但该药可引起高敏患者出现 QT 间期延长或扭转型室性心动过速等心脏异常，因此，2000 年下半年，该药从美国、英国、加拿大和欧洲市场相继撤出。迄今为止，在世界范围内已有 386 例患者被怀疑因应用西沙必利而造成严重心律失常（其中 125 例因严重不良反应致死），50 例患者应用西沙必利后出现难以解释的猝死。

13. 曲格列酮与肝功能衰竭

曲格列酮为胰岛素增敏剂，1997 年底上市。该药可改善胰岛素抵抗，增加人体组织对胰岛素的敏感性，但后来不久证实，曲格列酮与 91 例应用该药后发生肝功能衰竭者有关。美国 FDA 为此宣布，从 2000 年 3 月 21 日起将该药撤市。

14. 阿洛司琼与缺血性结肠炎、严重便秘

阿洛司琼为 5-羟色胺受体拮抗剂，2000 年 2 月被批准用于治疗肠易激综合征（IBS）。截至 2000 年 11 月，FDA 收到 70 例严重不良反应的报告，其中 49 例为缺血性结肠炎，21 例为严重便秘（极严重的病例出现肠梗阻、肠破裂），且有 3 例死亡的报道。因此，FDA 于 2000 年 11 月 28 日从市场上撤下该药。

（二）我国的药害事件

1. 四咪唑与迟发性脑病

20 世纪 70 至 80 年代，温州市出现原因不明的“脑炎”患者数百例，全国其他 11 个省市也报告了四咪唑和左旋咪唑引起的“脑炎”300 多例。经调查，迟发性脑炎的发病率（4.58/100 万）虽不算高，但可致残、致死。1982 年卫生部宣布淘汰四咪唑后，这种“脑炎”的发病率急剧下降。

2. 氨基糖苷类与药物致聋

20 世纪 90 年代统计，我国因药物致聋、致哑儿童达 180 余万人。其中药物致聋者占 60%，约 100 万人，并以每年 2 万~4 万人的速度递增，原因主要是抗生素致聋，氨基糖苷类（包括庆大霉素、卡那霉素等）占 80%。新霉素滴耳、冲洗伤口也可致耳聋，红霉素、万古霉素、多黏菌素 B、阿司匹林等均可发生耳毒性。

3. 苯甲醇与臀肌挛缩症

1999 年以前，苯甲醇曾广泛作为青霉素的溶媒以减轻注

射时的疼痛。自 1978 年首次报道出现苯甲醇相关的臀肌挛缩症以来,受害人数不断扩大。原建荣于 1997 年对昆明市 5 所学校共 4659 名在校学生进行调查,共有 258 人患有苯甲醇所致的臀肌挛缩症,患病率达 5.54%。湖北省汉川市仅 2 个村,就发现有 60 名臀肌挛缩症患儿的发病与肌肉注射苯甲醇有关。

4. 亮菌甲素与急性肾衰竭

江苏省泰兴市不法商人王桂平以中国地质矿业总公司泰兴化工总厂的名义,伪造药品生产许可证等证件,于 2005 年 10 月用工业原料二甘醇假冒药吊辅料丙二醇,出售给齐齐哈尔第二制药厂。齐二药采购员钮忠仁违规购入假冒丙二醇,化验室主任陈桂芬等人严重违反操作规程,未将检测图谱与“药用标准丙二醇图谱”进行对比鉴别,并在发现检验样品“相对密度值”与标准严重不符的情况下,将其改为正常值,签发合格证,致使假药用辅料投入生产,制造出假药“亮菌甲素注射液”并投放市场。广州中山大学附属第三医院和广东龙川县中医院使用此假药后,有 11 名患者出现急性肾衰竭而死亡。

5. 克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液所致的严重不良事件

2006 年 6 月至 7 月,安徽华源生物药业有限公司生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液未按批准的工艺参数灭菌,降低灭菌温度、缩短灭菌时间、增加灭菌柜装载量,影响了灭菌效果。经中国药品生物制品检定所对相关样品进行检验,结果表明,无菌检查和热原检查不符合规定。其间共生产该产品 3701120 瓶,售出 3186192 瓶,流向全国 26 个省份。2006 年 7 月下旬,我国青海、广西、浙江、黑龙江、山东等地相继发生部分患者使用该药品后,出现胸闷、心悸、心慌、寒战、肾区疼痛、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、过敏性休克、肝肾功能损害等不良反应,严重者甚至抢救无效而死亡。截至 2006 年 8 月 13 日,共导致 12 个省的 117 人出现严重不良反应,其中 11 人死亡。

二、严重不良事件催生的相关法律和监测机构

19 世纪，伪劣药在美国盛行。美国社会上的伪劣药品除了本地生产的以外，更大量的是通过各种途径从世界各地蜂拥而来的，连美国士兵在墨西哥战场上也饱受治症假药之苦。为了禁止伪劣药品的进口，美国国会于 1848 年 6 月通过了《药品进口法案》（Drug Importation Act），为保证该法案顺利实施，政府还建立了海关实验室，并正式认可早已被社会公认的《美国药典》（USP）作为官方药品规范。但是，因为当时在海关工作的药检人员多为未经训练的腐败分子，法律渐渐失去了威力。

为了重振法律尊严并对海关进口食品与药品检验进行有效的监督，1862 年，美国农业部成立了化学局 [美国食品和药物管理局（FDA）前身]。

1883 年，拥有医学和化学双重教育背景的哈威·威立博士出任农业部化学局的首席化学师。威立博士对充斥美国市场的伪劣食品与药品，以及所谓“专利”药品中存在的有害物质十分忧虑与气愤，他决心消灭伪劣食品与药品。为此，威立博士与他的化学师们进行了大量的调查与研究，与此同时，他还极力向社会各方呼吁用法律反对伪劣食品药品，在各种聚会上演说、发表文章，为促成联邦立法进行不懈游说，他还积极参与妇女组织、市民和商业组织的活动。威立博士的努力使美国民众对食品和药品联邦立法的支持率不断提高。1906 年 6 月 30 日，国会终于通过了美国第一个医药法规——《纯净食品和药品法》（Pure Food and Drugs Act，简称 PFDA），由罗斯福总统签字生效。因威立博士对立法运动的重大推动作用，因此，该法在美国俗称“威立法”。

由于当时对于伪劣食品、药品的危害只局限于食品药品不纯净的认识，故《纯净食品和药品法》立法的主要目的是赋

予美国农业部对加工食品的纯度标准施行管理的合法权力。在药品方面，其主要是禁止伪劣食品和药品在美国各州销售，并认可《美国药典/国家处方集》（U. S. Pharmacopoeia/National Formulary）作为美国药品密度、质量、纯度及其检测的官方标准。该法对伪劣药品的定义是那些已列入 USP 但不符合 USP 标准规范的药品（除非与 USP 不符之处在标签上明确注明的药品）。其中反“伪标”之条款明确规定：如果药品含有酒精、吗啡、鸦片、可卡因、海洛因、优卡因、氯仿、印度大麻、水合氯醛等 11 种有潜在危害和上瘾类的药物，则必须在其标签上标明此类药物的含量或比例，否则即构成“伪标”罪。《纯净食品和药品法》对于消费者的安全保障不是药品上市前的审批，而是基于药品标签的真实性，让消费者自由决定。

1937 年秋天，在美国田纳西州发生的磺胺酞剂事件证明了药品上市前进行安全性审查的必要性，为此公众强烈要求对药品法律进行修改与补充。1938 年 6 月，在磺胺酞事件发生的数月以后，美国国会终于通过了《联邦食品、药品及化妆品法》（FDCA），以替代 1906 年的 PFDA。此后，美国法规要求新药必须经过 FDA 的安全性检查，批准后方可合法上市。

20 世纪 60 年代初的反应停惨剧，促使美国将争论了 5 年之久 Kefauver 提案得以作为《Kefauver - Harris 修正案》于 1962 年 10 月在国会迅速通过。该修正案第一次要求制药企业在新药上市前必须向 FDA 提供临床试验证明的安全性和有效性的双重信息，制药企业必须保留所有药品的不良反应纪录，并明确要求制药企业要在标签上说明药品的不良反应。

为了防止类似反应停惨剧的再次发生，世界卫生组织于 1968 年制订了一项有 10 个国家参加的国际药物监测合作试验计划，即收集和交换药品不良反应报告，制定药品不良反应报表、药品不良反应术语、药品目录，发展计算机报告管理系

统。1970 年，世界卫生组织大会认为，该合作试验计划已取得成功，决定在日内瓦设立一永久性的组织，名为 WHO 药物监测中心（WHO Drug Monitoring Centre）。该中心于 1971 年开始全面工作，1978 年迁至瑞典东部城市乌普萨拉（Uppsala），称之为世界卫生组织国际药物监测合作中心（WHO Collaborating Centre 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（Uppsala Monitoring Centre, UMC），并调整了内部组织机构。

1968 年至 2000 年，全世界有 66 个国家先后参加了 WHO 国际药物监测合作计划，其中正式成员国 60 个，非正式成员国 6 个，中国已于 1998 年成为该计划的正式成员国。UMC 已收到来自这 60 个正式成员国的 ADR 报表（不良药品反应报表）200 余万份。这些报表已成为了解和评价药物安全性的重要依据之一。

我国的 ADR 监测工作始于 20 世纪 80 年代。

1983 年，卫生部起草了《药品毒副反应报告制度》，后改名为《药品不良反应监测报告制度》。

1984 年，国家颁布了第一部《药品管理法》，该法规定，药品的生产、经营、使用单位要经常考察并组织调查药品的质量、疗效和不良反应。这为我国依法进行药品不良反应监测工作提供了依据。

1988 年，在卫生部药政局领导下，在京沪两市的 10 所医院进行了药品不良反应监测报告试点工作；1990 年，进行了第二期扩大试点工作，由京沪两市扩大至广东、湖北、黑龙江及解放军系统的共 14 所医院。目前，我国的药品不良反应监测报告系统正在逐步完善，卫生部药品不良反应监测中心于 1989 年组建后，一些省市，如北京、天津、辽宁、湖北、湖南、浙江、河北、福建、甘肃、上海等地先后建立了省级中