

药源性危害

王少华 鞠福祥
王峰 王霞 编著
黄万象

中国医药科技出版社

药源性危害

王少华 鞠福祥
王 峰 王 霞 编著
黄万象

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

药品具有二重性，既可防病治病，也可导致药源性危害。本书收集整理近年来国内外有关药源性危害的文献资料，结合多年临床及科研经验，详细论述了药物对机体各系统的损害、影响因素、药品不良反应因果关系分析评价及防治方法等，旨使广大医药工作者更深刻、更全面地了解药源性危害，以促进合理用药。

全书共分 12 章，收载药物 600 余种，书后附中英文索引以便查阅，本书是医药工作者、医学院校学生及病人的较为实用的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

药源性危害/王少华，鞠福详编著，-北京：中国医药科技出版社，1998. 8

ISBN 7-5067-1918-5

I. 药… II. ①王… ②鞠… III. 药源性疾病-研究 IV. R595. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (98) 第 24269 号

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

河北省满城县印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 850×1168mm¹/₃₂ 印张 13 1/2

字数 367 千字 印数 1-4000

1998 年 10 月第 1 版 1998 年 10 月第 1 次印刷

定价：25.00 元

前 言

在医药工业飞速发展的今天，医药信息的积累与传播相对滞后，正确地评价与合理使用药物成为全球性重要而紧迫的课题。

本世纪世界各国相继发生了一系列严重的药害事件，导致数以万计的用药者的伤残和死亡，人类为此付出了惨痛的代价。

随着新药的不断涌现并大量投入使用，药源性危害的发生率逐年上升，已日益受到广大医药工作者的广泛关注。本书旨在将大量最新的国内外信息资料奉献给读者，使大家对新药的不良反应以及老药新的不良反应有一个全面而深刻的认识 and 了解，以期达到合理安全用药、有效地减少药源性危害之目的。

本书共分 12 章，按药源性危害系统分类，阐述了各类药物的不良反应、影响因素、防治方法，并就典型病例分析药品不良反应的因果关系、判断标准。由于一种药物可引起多系统损害，难免在编写过程中有些品种重复。在某一系统损害标题下所述及的药物，只是依其对本系统损害的频次或程度而大致划分，并不意味着该药只损害这一系统。

本书在编写过程中，初晓、于宝东、丁士富同志在部分文字处理中做了大量工作，在此深致谢意。

鉴于药源性危害涉及专业面广，我们水平有限，不当之处恳请广大读者批评指正。

编者

1997 年 12 月

目 录

第 1 章 总论	(1)
1 药源性危害	(1)
1.1 本世纪国外重大药害事件	(1)
1.2 近年来国内有关药害事件	(2)
2 药品不良反应	(3)
2.1 定义	(3)
2.2 分类	(3)
2.3 有关概念	(4)
3 药源性危害的发生频次	(5)
3.1 各类药物发生不良反应的频次	(5)
3.2 药物相互作用引起的不良反应	(5)
3.3 各系统药源性危害发生的频次	(6)
4 报告滞后时间	(6)
5 药品不良反应产生原因及影响因素	(7)
5.1 药品不良反应产生原因	(7)
5.2 药品不良反应的影响因素	(8)
6 药品不良反应因果关系分析评价	(11)
6.1 药品不良反应因果关系分析评价原则	(11)
6.2 药品不良反应因果关系分级标准	(12)
7 药物流行病学	(13)
7.1 药物流行病学的定义与范畴	(13)
7.2 药物流行病学的目的、任务和作用	(13)
7.3 药物流行病学研究方法	(14)
8 药品不良反应监察报告制度	(15)

第2章 导致皮肤、粘膜损害的药物 (17)

卡马西平 氯氮草 阿司咪唑 对氨基水杨酸钠 泛影葡胺 氨苄西林钠
哌拉西林钠 头孢唑啉钠 磺胺甲噁唑 采乐 干扰素

第3章 导致胃肠道损害的药物 (44)

阿司匹林 感冒通 吡罗昔康 芬布芬 甲芬那酸 阿西美辛 酚妥拉明 甲
苯磺丁脲 盐酸苯乙双胍 盐酸二甲双胍 阿卡波糖 硫酸亚铁 氯化钾 盐
酸林可霉素 克林霉素 红霉素 麦迪霉素 麦白霉素 头孢拉定 头孢哌酮
钠 制霉菌素 咪康唑 氟康唑 奥美拉唑 米索前列醇 米非司酮 乙酰唑
胺

第4章 导致肝脏损害的药物 (84)

对乙酰氨基酚 保泰松 氯唑沙宗 氟哌酸 环丙沙星 罗红霉素 酮康唑
环孢霉素 A 吡嗪酰胺 联苯双酯 非诺贝特 吉非贝齐 烟酸 洛伐他丁
甲基多巴 胺碘酮 胍苯哒嗪 卡托普利 格列本脲 西咪替丁 雷尼替丁
丙戊酸钠 溴隐亭 甲睾酮 康力龙 尼尔雌醇 复方炔诺酮 环丙孕酮 壮
骨关节丸

第5章 导致心血管系统损害的药物 (127)

地高辛 奎尼丁 普鲁卡因胺 丙吡胺 普罗帕酮 维拉帕米 酚妥拉明 尼
卡地平 尼群地平 重酒石酸间羟胺 氯贝丁脂 呋塞米 西沙比利 吡嗪酮
维生素 D 氨茶碱 普萘洛尔 白细胞介素-2 红细胞生成素 腹蛇抗栓酶

第6章 引起血液系统损害的药物 (157)

左旋苯丙氨酸氮芥 苯丙氨酸氮芥 塞替派 环己亚硝脲 甲苄肼 二溴甘露
醇 氮烯咪胺 苯丁酸氮芥 甲酰溶肉瘤素 甘磷酰芥 氮芥 氧氮芥 卡氮
芥 嘧啶亚硝脲 甲氧芳芥 三亚胺嗪 巯嘌呤 硫唑嘌呤 盐酸阿糖胞苷
环胞苷 羟基脲 硫鸟嘌呤 正定霉素 阿霉素 阿克拉霉素 去氧助间型
霉素 DDMP 秋水仙碱 三尖杉酯碱 农吉利碱 门冬酰胺酶 丙亚胺
GANV 氟多潘 氟达拉滨 盐酸能减瘤 盐酸比生群 5-氟尿嘧啶 盐酸宁
得朗 爱健宁 表阿霉素 拉司太特 胺苯吡啶 维生素 A 氨硫脲 利福
喷丁 异烟肼 利福平 乙胺嘧啶 奎宁 磺胺嘧啶 氯霉素 丙基硫氧嘧啶
甲巯基咪唑 安乃近 保泰松 吲哚美辛 苯磺唑酮 布洛芬 萘普生 甲
灭酸 氮氟灭酸 糜蛋白酶 链激酶 尿激酶 巴比妥 苯巴比妥 异戊巴比
妥 丙烯戊巴比妥 戊巴比妥钠 硫贲妥钠 安定 甲丙氨酯 扑米酮 甲妥
英 丙戊酸钠 氯丙嗪 甲磺丁脲 氯磺丙脲

第7章 导致过敏反应的药物 (198)

苄青霉素钾 普鲁卡因青霉素 苄星青霉素 甲氧苄青霉素 苯唑青霉素钠
 乙氧萘青霉素钠 邻氯青霉素钠 双氯青霉素 羧苄青霉素钠 匹氨青霉素
 羟氨苄青霉素 磺苄青霉素 氧哌嗪青霉素 头孢噻吩钠 头孢噻啶 头孢氨
 苄 头孢唑啉钠 头孢呋辛 头孢呋肟 头孢西丁 头孢噻肟钠 头孢哌酮钠
 头孢羧甲噻肟 头孢甲肟 头孢唑肟 头孢羟丁氧哌嗪钠 头孢三嗪 头孢
 地尼 四环素 强力霉素 二甲胺四环素 链霉素 庆大霉素 卡那霉素 妥
 布霉素 新霉素 万古霉素 磷霉素 新生霉素 碘胺甲基异噻唑 噻吗氧
 立克菌星 泰利比妥 甲氟哌酸 美托洛尔 羟戊丁氨酯 心力加 佩尔迪喷
 依福那 卡兰 脑活素 人血清白蛋白 米利莫司替 速迈个 人血丙种球
 蛋白 补血康 抗淋巴细胞球蛋白 胰岛素 低精蛋白锌胰岛素 环己脲 磺
 胺丁脲 优降糖 甲磺氮草脲 吡磺环己脲 甲磺吡脲 甲磺冰片脲 唑磺
 草脲 降糖嘧啶 尿酸酶 细胞色素C 酚酞 安络血 绒促性素 碘化钾
 右旋糖酐-70 右旋糖酐-40 维生素B₁ 维生素B₆ 吡氰绿 欧乃派克 视明
 露眼药水

第8章 导致神经精神系统损害的药物 (247)

氟安定 甲喹酮 苯妥英钠 三甲双酮 氯硝安定 奋乃静 氟奋乃静 三氟
 丙嗪 三氟拉嗪 氟奋乃静癸酸酯 氟哌啶醇 氟哌啶 五氟利多 乙琥胺
 丙缬草酰胺 泰尔登 舒必利 丙咪嗪 阿米替林 多虑平 苯丙胺 哌苯甲
 醇 哌醋甲酯 乙醇 左旋多巴 碳酸锂 氯氮草 卡来梯 安泰乐 芬那
 露 路滴美 麦普替林 美立康 阿吡坦 皮波梯尔 依马帕 吗啉啶醇 康
 多尔 益脑静 酣乐欣 施本宁 优麦克斯 苯噻啶 异丙嗪 扑尔敏 培米
 罗阿司钾 敌胺 力奥来素 碘必乐 番啖茛胺 盐酸二氢埃托非 哌替啶
 颅痛定 氯灭酸 舒筋灵 阿托品 颠茄酊 东莨菪碱 后阿托品 苯海索
 利多卡因 室安卡因 吗导敏 可乐定 柳胺苄心定 咳必清 西咪替丁 金
 刚烷胺 醋酸可的松 醋酸泼尼松 醋酸氢化可的松 醋酸氢化泼尼松 醋酸
 地塞米松 倍他米松 甲基氢泼尼松 去炎松 醋酸曲安缩松 醋酸氟轻松
 醋酸氟氢可的松 丙酸倍氯松 丁氯倍氟松 快诺酮 氯蒾酚胺 长春碱
 长春新碱 青霉胺 牛痘苗 破伤风抗生素 乙胺丁醇 卷曲霉素 氯喹
 羟基哌喹 噻乙吡啶 吡嗪酮 六氯对二甲苯 敌百虫 二巯基丁二酸钠 硫
 代硫酸钠 肝素 硝酸甘油 易顺脉 卡维地洛 苄尼地平 脉宁平 卫心根
 哈利多 西比灵 普西兰 阿斯威林 萨地同 枢复宁 格雷西隆 甲氧氯
 普胺 易蒙停

第9章 导致呼吸系统损害的药物 (317)

利血平 心得安 环轮宁 毛果芸香碱 新斯的明 氯化腾喜龙 异丙肾上腺

素 乙酰半胱氨酸 色甘酸钠 培普利欧霉素 氨甲蝶呤 白消安 呋喃妥因
吗啡 硫喷妥钠 羟丁酸钠 氯胺酮 氯化筒箭毒碱 肌安松 芬太尼 异
氟醚 麻醉乙醚 副醛 硫酸镁 尿崩停 速眠安

第 10 章 导致泌尿系统损害的药物…………… (339)

丁胺卡那霉素 杆菌肽 环磷酰胺 异环磷酰胺 氮杂胞苷 HCFU 丝裂霉
素 C 链氮霉素 Cyclosporin A 顺氯氨铂 喜树碱 甲基斑蝥素 碘潘诺酸
胺碘苯丙酸钠 碘司特 碘吡拉啥甲基葡胺 维生素 D 甘露醇 依地酸钙钠

第 11 章 致癌、致畸、致突变的药物…………… (350)

反应停 黄体酮 己烯雌酚 可的松 乙胺嘧啶 奎宁 巴比妥类药 甲丙氨
酯 盐酸苯海拉明 环磷酰胺 巯嘌呤 秋水仙碱 硫酸长春碱 硫酸长春新
碱 硫酸长春新碱 羟基脲 阿霉素 柔红霉素 丝裂霉素 盐酸丙卡巴肼
甲酰溶肉瘤素 甲氨蝶呤 白消安 苯丁酸氮芥 甲苯磺丁脲 华法林钠 乙
双吗啉 乙亚胺

第 12 章 中药不良反应…………… (383)

中文名称索引…………… (394)

英文名称索引…………… (409)

第 1 章 总 论

1 药源性危害

药品具有两重性，一方面可以调节人的生理、生化功能，促进病人的生理、生化功能恢复正常，发挥其防病治病作用；另一方面也能引起机体的功能性或器质性损害。

药源性危害（Drug Misadventure）或称药害是指药品不良反应（Adverse Drug reaction）以及因不合理用药所致的药物毒副反应。轻则引起不适，重则可以致命。

早在 70 年代，世界卫生组织（WHO）就指出，全球有三分之一的病人不是死于自然疾病本身，而是死于不合理用药。药害的严重性与普遍性逐渐公开于全世界人们的面前。本世纪国外报道的重大药害事件有 17 起，累计至少死亡 2 万余人，伤残万余人。

1.1 本世纪国外重大药害事件

本世纪以来国外连续发生许多大范围的药害事件，特别是“反应停”事件，更是令世人震惊。在此，仅将几起常用药引发的重大药害事件予以简述。

（1）氨基比林致粒细胞缺乏 解热止痛药氨基比林于 1893 年合成，1897 年在欧洲上市。1922 年以后陆续发现用此药的病人出现口腔炎、发热、咽喉痛等症状。检验结果为白细胞、特别是粒细胞减少。经调查证实，氨基比林可导致粒细胞缺乏。至 1934 年，美国有 1981 人死于本病，欧洲死亡 200 余人。

（2）二硝基酚致眼及骨髓损害 减肥药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。

（3）孕激素致女婴外生殖器男性化 孕激素如黄体酮用于治疗先

兆性流产等。1939~1950 年在美国发生 600 余名女婴出现外生殖器男性化，经调查，其母亲在妊娠期间均曾服用过黄体酮。

(4) 醋酸铊中毒 此药用于脱发，治疗头癣。1930~1960 年在各国一些患者用药后近半数慢性中毒，死亡万余人。

(5) 非那西丁致严重肾损害 非那西丁系解热镇痛药。1953 年以来，美国及欧洲许多国家发现用本品致肾损害 2000 余人，死亡 500 余人。有关国家政府采取紧急措施，限制含非那西丁的药物出售。

(6) 反应停致“海豹肢”畸形 1959~1962 年在欧洲、南美、澳大利亚、日本等国发现许多新生婴儿的上、下肢特别短，甚至没有臂部和腿部，手和脚直接连在身体上；有的儿童还有心脏和消化道畸形、多发性神经炎等。报道约有 12000 余“海豹肢”畸形儿，近半数陆续死亡。

经过长期流行病学调查研究和动物实验，证明“海豹肢”畸形是由于患儿的母亲在妊娠期服用治疗妊娠反应药——反应停（沙立度胺）所致。

美国等国的药品管理制度比较严格，没有批准反应停在本国销售，就没有发生大规模药害事件。

(7) 己烯雌酚致少女阴道癌 1966~1969 年，美国波士顿妇科医院发现 99 例十几岁少女患阴道癌，原因是患者母亲曾因先兆流产而在孕期服用过己烯雌酚。

(8) 心得宁致眼-皮肤-粘膜综合征 心得宁为抗心律失常药。1968~1979 年在美国至少有 2257 人因服用心得宁而出现毒性反应，致眼-皮肤-粘膜综合征。

1.2 近年来国内有关药害事件

据有关资料报道，我国每年住院 5000 多万人，与药源性损害有关的约 250 余万人。住院中发生不良反应的有 500 万~1000 万人。

目前，我国约有残疾人 5000 万~8000 万，其中 1/3 为听力残疾，其致聋原因 60%~80% 与使用过氨基糖甙类抗生素尤其是链霉素、庆大霉素、卡那霉素有关。经对聋哑学校儿童的调查，发现药源性耳

聋在后天性耳聋患者中的比例有逐年增加的趋势。

1988 年以来，国内出现的较严重药害事件有：①乙双吗啉、乙亚胺致白血病、癌症 200 多人（半数以上报告时已死亡）。②酮康唑致严重肝损害 30 多人，死亡 4 人；左旋咪唑致间质性脑炎 90 多人，死亡 2 人。

其他个案病例见表 1-1

表 1-1 药源性危害的个案病例

性别	年龄	原患疾病	用药名称	不良反应	后果
女	49	肝硬化	人血白蛋白	过敏性休克	死亡
女	37	肺结核	链霉素	剥脱性皮炎	死亡 皮试（-）
男	22	外伤	强痛定	过敏性休克	死亡
女	25	精神分裂症	氯氮平	急性肠扭转	死亡
女	48	左心室劳损	心律平	心跳骤停	死亡
男	21	感冒	复方新诺明	急性再障	死亡
女	52	上感	复方新诺明	大疱性皮疹	死亡
男	52	骨穿局麻	利多卡因	过敏性休克	死亡
女	50	甲亢	复方氨基酸	过敏性休克	死亡
女	38	结膜炎	红霉素眼膏	全身性过敏	死亡

2 药品不良反应

2.1 定义

药品不良反应（Adverse Drug Reaction ADR）是指质量合格药品在正常用法用量情况下所出现的与治疗目的无关的有害反应。包括副作用、毒性作用、过敏反应、特异质反应、后遗反应、成瘾性以及致畸致癌作用等。以上乃是我国 ADR 监察工作中所采用的概念，也符合 WHO 定义。

2.2 分类

根据 Davies 分类法，药品不良反应可分为 A 型和 B 型两大类。

A 型不良反应（量变型异常），主要是由于药物的药理作用过强所致。其特点是可以预测，通常与剂量有关，在人群中发生率较高，但死亡率低。如服用阿托品引起的口干、视力模糊；氯喹引起的视网膜变性；氨基甙类抗生素引起的耳聋等。

B 型不良反应（质变型异常），是与正常药理作用完全无关的一种异常反应。一般很难预测，与用药剂量无关，常规的毒理学筛选难以发现，其发生率较低，但死亡率较高。B 型不良反应又可分为药物异常性和病人异常性两种。前者包括药物的有效成分分解，药物的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、赋形剂以及化学合成中产生的杂质所引起的异常作用。由病人异常性所引起的 B 型不良反应主要与患者的特异性遗传体质有关，如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的溶血性贫血、恶性高热和血卟啉症等。此外，药物过敏反应、致癌、致畸作用也归属于 B 型不良反应。

2.3 有关概念

副作用：指药物在正常用药情况下，伴随其治疗作用出现的不期望的反应。其产生原因主要是因为一种药物往往具有多种药理作用，利用其一、两种作用，而其他的作用就会成为副作用。

毒性作用：一般是指药物在超过常规剂量范围的情况下所引起的生理生化功能异常或形态结构方面的病理变化，但某些敏感病人，有时常规剂量下也出现毒性作用。

后遗反应：指停止用药后遗留下来的生物学效应。遗留时间有长有短。如服用巴比妥类药物后，次晨出现的宿醉现象。

过敏反应：机体受抗原物质刺激后产生了抗体，当药物再次进入人体后，可发生抗原抗体反应，引起生理功能紊乱或组织损伤。如过敏性休克、过敏性皮炎、皮疹、支气管哮喘、过敏性血小板减少症等。

特异质反应：少数人服用某些药物后能发生一些与药物药理作用无关的有害反应。例如有些病人肝脏里缺乏乙酰化酶，服用异烟肼后

容易出现维生素 B₆ 缺乏症和多发性神经炎；有些病人的红细胞膜内存在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷，服用伯氨喹后易发生溶血性贫血等。

二重感染：在应用抗菌药物治疗时，体内对抗菌药物敏感的细菌被杀灭而耐药的菌株趁机大量繁殖，引起严重的感染，称为二重感染或菌群失调。如伪膜性肠炎、败血症和肺部感染等。

致畸：是指药物影响胚胎发育而形成畸胎的作用。

致突变：指引起遗传物质的损伤性变化，可能是致畸致癌作用的原因。

致癌：系化学物质诱发恶性肿瘤的作用。据报道，人类恶性肿瘤 80% ~ 85% 是化学物质所致，药物也有致癌的可能性。

3 药源性危害的发生频次

3.1 各类药物发生不良反应的频次

Leep 等 1991 年报道，发生不良反应频次最多的药物依次为抗生素（16%）、抗肿瘤药物（15%）、抗凝剂、心血管药物、抗惊药、降糖药、降压药、止痛药、止喘药、镇静催眠药、神经系统药物、消化系统药物。

Zagreb 大学医院 1992 年一项前瞻性研究表明，最常见的与不良反应有关的药物为神经系统药物和止痛药，其次为心血管药和抗微生物药。

严宝霞 1994 年报道，北医大三院 203 份不良反应报告中，发生频次最高的是抗生素，其余依次为中枢神经系统药物、抗肿瘤药物、心血管药物等。

1995 年全军 784 份药物不良反应报告中，发生不良反应频次高的药物依次为抗感染药物（41.58%）、心血管药物（17.22%）、神经系统药物（10.71%）、生物制品及生化制品、抗肿瘤药物、消化系统药物等。

3.2 药物相互作用引起的不良反应

Borda 等报告，有 22% 的不良反应用于是由于药物相互作用引起的，

用药品种越多、不良反应发生频次越高，其住院日越长，病死率也就相对较高。

3.3 各系统药源性危害发生的频次

Leap 等报道，药源性危害发生的频次依次为骨髓抑制（16%）、出血（15%）、过敏或皮肤反应（14%）及代谢、心脏、胃肠、肾脏、呼吸道的不良反应。

Zagreb 大学医院研究结果为，最常见的药源性危害是上消化道出血（64.6%）、心律失常（13.9%）、血液系统损害（4.6%）、低血糖（2.3%）。

北医大三院报告中最多的药源性危害是过敏或皮肤反应，其次是肝损害。

全军药品不良反应监察中心报告，药源性危害发生频次依次为：皮肤及附件损害（40.43%）；全身损害（12.5%）；神经系统损害（9.57%）；胃肠道损害（8.16%）；心血管系统损害（5.1%）；肝损害（4.46%）等。

4 报告滞后时间

药源性危害的客观存在与其被发现及采取措施之间有一段滞后时间（滞后期）。如口服避孕药致肺栓塞的报告滞后时间为 3 年，而引起心肌梗死的报告滞后时间是 5 年；克林霉素引起伪膜性结肠炎的报告滞后时间为 6 年。滞后期的产生，有的是由于人们对新药产生的不良反应认识不足；有的是由于管理上的松懈；也有的是因为药害的出现有较长的潜伏期，如为保胎而使用的己烯雌酚，使宫内受到药物作用的女性在胎儿出生后 13~22 年才发生阴道腺癌。

近年来，我国药品不良反应监察报告工作已广泛开展，并取得一定成绩，如对新药酮康唑的肝毒性、二氢埃托啡的成瘾性等不良反应都能较快地认识、上报，及时采取措施，降低其危害程度。

为缩短新药不良反应报告滞后时间，减少其危害，发达国家有严格规定新药的Ⅳ期临床试验，对上市后的新药依人群中大量应用后的

情况进行监察 (Postmarketing surveillance PMS), 通过对新药进行再评价, 这样才构成对新药全面认识的完整体系。

5 药品不良反应产生原因及影响因素

5.1 药品不良反应产生原因

(1) 药物有效成分的化学结构上有不同基团, 能对人体不同的组织、器官产生不同的作用。

(2) 药物进入人体后要不同程度地分布到全身组织, 不仅仅是靶器官。

(3) 环境因素、饮食习惯与药物之间, 药物与药物之间发生相互作用。

(4) 人体对药物作用的敏感性存在着个体差异。

(5) 新药在临床应用前的动物实验中, 动物在遗传、新陈代谢、体内的酶系统、动物的行为表现、精神活动等方面与人体有种属差异。

(6) 新药被批准上市之前的临床试验的时间相对较短, 有些潜伏期长的不良反应难以发现; 临床试验的人数少, 按我国药政部门规定 I 期临床 (健康受试者) 为 10 ~ 30 例, II 期临床 (有选择的患者) 不少于 300 例, 避孕药不少于 1000 例, 有些发生率低的不良反应如致癌、致畸、引起肝坏死等难以发现; 临床试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, 这是新药上市前所必须的。但是, 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。诸如性别、年龄、环境、疾病、饮食习惯、并用药物等因素都会对药物疗效及不良反应产生影响。

由此可见, 即便是经过国家严格审批、质量检验合格的药品, 在

正常用法用量情况下仍会在一些用药者身上出现不良反应。因此，新药研究可以预测的某些效应之外的许多效应只有通过大组的、多样性的人群的用药实践才能得以查明。这种上市后药物监测（post-marketing surveillance, PMS）是药物流行病学的重要研究内容之一，是保护更多人用药安全的重要措施。

5.2 药品不良反应的影响因素

5.2.1 药物方面的因素

(1) 药物的化学成分和化学结构 药物所含的有效成分是药物不良反应的基础，有时化学结构的轻微改变可使不良反应发生明显的变化，例如酮络芬（ketoprofen）和氟比洛芬（Flurbiprofen）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%。

(2) 理化性质 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。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。

(3) 给药剂量 主要表现在A型反应。如阿司匹林在少数人可引起耳聋，剂量为0.6~0.9g时，发生率为0.1%，当剂量为0.9~1.2g时可达4.5%。

(4) 给药途径 氯霉素口服给药时容易引起再生障碍性贫血，肠道外给药时发生率低。

(5) 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。如青霉素在生产发酵过程中产生的青霉噻唑酸、青霉烯酸等，在人体内可引起过敏反应。

(6) 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。药物的相互作用往往是潜在的，即在一定条件下才发生，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，见表 1-2、表 1-3。

据一项调查资料表明，2000 例住院患者 1 日内用单种药者，仅有 1.7%，在整个住院期间（平均 17.4 日）没有使用单种药物的患者，平均每日合并使用药物 5 种。

表 1-2 并用药品种数与不良反应发生率的关系（国外）

合并用药数（种）	不良反应发生率（%）
2~5	4
6~10	10
11~15	28
16~20	54

表 1-3 并用药品种数与不良反应发生率的关系（国内）

合并用药数（种）	不良反应发生率（%）
2~3	1.8~2.71
4~6	3.88~6.14
7~10	7.29~8.26

5.2.2 机体方面的因素

(1) 用药者的种族和民族 不同种族、民族的人有不同的遗传特点、新陈代谢特点。慢乙酰化者在日本人、爱斯基摩人中很少，欧美人口中约占 50%~60%；我国汉族为 26.5%，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 27.3%。

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、美洲黑人中多是缺乏 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