

# 不良反应监测在药物警戒中的作用研究

马 宁

云南省普洱市墨江哈尼族自治县市场监督管理局药物警戒中心 云南普洱 674100

**摘 要：**不良反应监测是药物警戒的重要组成部分，旨在通过收集、分析和评估药物不良反应数据，识别潜在的安全隐患，优化药物的使用风险与效益平衡。本文从药物警戒与不良反应监测的概念出发，探讨不良反应监测在药物警戒中的作用，包括早期发现药物安全隐患、评估药物风险与效益平衡、支持药物全生命周期管理等方面。同时，本文还分析了不良反应监测的方法与技术，以及其对药物研发、上市后监管和退市机制的影响，最后总结了不良反应监测在药物警戒体系中的重要性。

**关键词：**药物警戒；不良反应监测；药物安全；风险管理；全生命周期管理

## 引言

随着医药行业的快速发展，新药的上市速度显著加快，但药物的安全性问题也随之凸显。药物警戒作为一门新兴学科，致力于通过系统的方法监测、识别、评估和预防药物相关风险，以保障患者用药安全。不良反应监测是药物警戒的核心环节之一，通过对不良反应数据的收集、分析和评价，能够为药物的安全性评估和风险管理提供科学依据。本文旨在探讨不良反应监测在药物警戒中的作用及其重要性。

### 一、药物警戒与不良反应监测的概念辨析

药物警戒 (Pharmacovigilance) 是一个综合性的学科领域，其核心目标是对药物在其整个生命周期中可能导致的副作用或其他与安全有关的问题进行持续的监控和识别、评价与控制在保证药物临床效益充分发挥的前提下将用药风险降到最低。既注重不良反应，又涉及药物滥用，药物相互作用，药物质量，具有全面性，系统性特征。不良反应监测 (Adverse Drug Reaction Monitoring) 构成了药物预警系统的一个关键环节，我们致力于收集、整理和分析药物不良反应 (ADR) 的数据，以识别可能存在的安全风险，并为药物风险的评估和管理提供坚实的支撑。不良反应监测的关键是对不良反应数据进行深入的挖掘和分析，这不仅包括严重的不良事件，还包括所有可能的药物相关不良反应，甚至包括那些还未被充分认识的潜在风险。

就其本质而言，药物警戒和不良反应监测之间可类比为“整体”和“局部”关系。药物警戒作为更广泛的概念涉及不良反应监测，药物滥用监测和药物相互作用

监测几个维度，其目的是从宏观上对药物安全进行综合控制；而不良反应监测是药物警戒体系的关键环节，重点对不良反应数据进行采集，分析与评估，为整个药物警戒决策提供数据支撑。二者互为补充，药物警戒是不良反应监测的方向与框架，不良反应监测是药物警戒的科学依据与实证支撑。实际工作中不良反应监测数据及结果作为药物警戒系统工作的重要动力，有助于发现可能存在的隐患并优化风险控制策略以更大程度上保证患者的用药安全。

### 二、不良反应监测在药物警戒中的作用

#### 1. 早期发现药物安全隐患

早期发现药物安全隐患是不良反应监测在药物警戒中的核心使命，其通过多维度数据整合与动态分析，构建起药品安全风险的预警网络。个例报告系统作为基石，依托医疗机构、制药企业及患者的自发反馈，捕捉临床实践中未被识别的罕见或延迟性不良反应，例如罗格列酮心血管风险的早期信号即源于个案报告的累积分析。群体监测则通过电子健康记录、医疗保险数据库等真实世界数据源，利用统计学模型与数据挖掘技术，识别特定人群中的异常事件聚集，如哨点医院系统对新冠疫苗血栓风险的主动监测。信号检测算法（如比例报告比值PRR、报告比值比ROR）进一步将分散的数据转化为可量化的风险信号，通过阈值设定与趋势分析，筛选出需优先验证的潜在隐患。此外，跨机构数据共享与协作机制（如全球药物警戒数据库VigiBase）打破了信息孤岛，使药物安全监测突破地域与样本量限制，例如对含钆造影剂肾源性系统性纤维化风险的全球协同追踪。

## 2. 评估药物风险与效益平衡

评估药物风险与效益平衡是不良反应监测在药物警戒中的关键职能，其通过动态整合多源数据，为临床决策与监管政策提供科学依据。真实世界证据与临床试验数据的交叉验证，能够揭示药物在长期使用中的累积风险及亚组差异，例如对PD-1抑制剂免疫相关不良反应的监测，既需关注其抗肿瘤疗效，也需权衡肺炎、肝炎等严重不良事件的发生率。信号检测与风险评估模型（如贝叶斯方法）可量化风险概率，结合患者基线特征（如年龄、合并症）构建个体化效益预测工具，辅助医生制定精准用药方案。药物警戒体系还通过定期安全更新报告（PSUR）与风险最小化措施（如剂量调整、禁忌症修订），推动药品说明书的动态优化，例如对降糖药罗格列酮心血管风险的标签更新，直接影响了临床实践与患者获益。

## 3. 支持药物全生命周期管理

药物全生命周期管理的支持是药品研发、上市和退市全过程中不良反应监测的核心价值，它通过动态风险追踪和数据反馈机制，确保药物在不同阶段的安全性是可控的。在药物研发的早期阶段，通过对不良反应的早期临床试验监测，我们可以确定剂量的限制性毒性，从而优化给药策略并确定目标人群。例如，在肿瘤药物的临床试验中，对与免疫相关的不良事件进行实时监控，这将直接对适应症的扩展决策产生影响。在产品上市后的阶段，持续分析真实世界数据（RWD）可以有效地识别在长期使用过程中可能出现的罕见或延迟性风险，例如新冠疫苗广泛接种后对血栓栓塞事件的实时监控，推动监管机构不断更新风险沟通策略和说明书的修订工作。在药物风险-效益比不平衡的情况下，不良反应监测数据是退市决策的关键依据，例如含钆造影剂由于肾源性系统性纤维化的风险而受到限制，或者万络（Vioxx）由于心血管事件的增多而被迫退市。

### 三、不良反应监测的方法与技术

#### 1. 个例不良反应报告

个别的不良反应报告构成了不良反应监测体系的核心，它通过系统性地收集在临床实践中出现的药物不良事件，为识别潜在的风险信号提供了必要的原始数据支持。通过医疗机构、制药公司、患者和监管机构等多个渠道的反馈机制，构建了一个广泛覆盖、响应迅速的报告网络，例如FDA的MedWatch系统和EMA的EudraVigilance平台，都要靠自发报告主动提交和被动监测相结合。尽管个例报告存在数据碎片化、报告偏倚等

局限性，但其对罕见或延迟性不良反应的捕捉具有不可替代性，如罗格列酮心血管风险的早期预警即源于个案的累积分析。为提升报告质量与效率，系统通过标准化术语（如MedDRA）规范事件描述，利用人工智能辅助去重与分类，同时建立激励机制鼓励医务人员参与。此外，直接患者报告（DPR）模式的广泛应用，进一步减少了风险信号从出现到被识别的时间周期，使得个案报告成为药物警戒中具有时效性和敏感性的前沿哨点。

#### 2. 群体不良反应监测

群体不良反应监测将真实世界数据系统性地融合，从宏观上辨识药物安全风险聚集性，从群体维度为药物警戒决策支持。这种方法以电子健康记录，医疗保险索赔数据库和疾病登记系统为结构化数据源的支持，采用队列研究，病例对照研究和生态学研究的设计，对具体人群药物暴露和不良事件进行关联性分析，如通过哨点医院对新冠疫苗注射后血栓风险进行系统监控。数据挖掘技术（例如，聚类分析，空间扫描统计等）可突破传统报告系统的局限性，发现地域、时间或人群亚组中的异常信号，例如，含钆造影剂治疗肾功能不全时，肾源性系统性纤维化会发生聚集。群体监测具有统计效能高、可推广性强等优点，可以对个例报告可能存在的信号进行验证、对风险强度和暴露效应之间的关系进行量化。

#### 3. 不良反应监测的工具与技术

不良反应监测的工具与技术通过多模态数据整合与智能化分析，提升药物安全风险的识别效率与精准度。数据挖掘算法（如比例报告比值PRR、贝叶斯置信传播神经网络）可快速筛选海量报告中的潜在信号，例如利用自然语言处理技术解析非结构化文本中的不良事件描述，结合医学本体库（如SNOMED CT）实现术语标准化。机器学习模型（如随机森林、梯度提升树）通过特征工程优化风险预测，在抗肿瘤药物心脏毒性监测中展现高敏感性。区块链技术则增强数据共享的可信度，支持跨机构协作中的隐私保护，如全球药物警戒数据库VigiBase的分布式节点验证机制。此外，可视化工具（如风险热力图、时间序列分析）将复杂数据转化为直观决策依据，辅助监管者快速响应风险信号。

#### 4. 不良反应监测的数据来源

不良反应监测的数据来源覆盖药物全生命周期，通过多源信息融合构建动态风险评估体系。临床试验数据提供药物上市前的安全性基线，但其局限性促使真实世界证据（RWD）成为关键补充，例如电子健康记录（EHR）系统可追踪患者长期用药的完整轨迹，捕捉罕见

或延迟性不良事件；医疗保险索赔数据库则通过用药模式与医疗资源的关联分析，揭示药物在广泛人群中的实际风险。自发报告系统（如FDA的MedWatch）依赖医务人员、患者及制药企业的主动反馈，尽管存在漏报与偏倚，但对新型风险的早期预警具有不可替代的作用。非结构化数据源（如社交媒体、患者论坛）经自然语言处理技术解析后，可挖掘未纳入正式报告的不良体验，如患者对药物副作用的隐晦描述。此外，跨机构协作网络（如全球药物警戒数据库VigiBase）实现数据共享与标准化整合，使不良反应监测突破地域与系统的壁垒，形成多维度、高时效的风险感知网络。

#### 四、不良反应监测对药物全生命周期的影响

##### 1. 药物研发阶段的不良反应监测

临床前研究阶段，体外实验与动物模型可识别靶点相关毒性（如hERG通道抑制导致的心律失常风险），但种属差异要求后续人体试验进行验证。I期临床试验中，健康志愿者的小样本研究重点监测剂量限制性毒性（DLT），通过剂量递增设计确定最大耐受剂量（MTD），例如肿瘤药物首次人体试验中对免疫原性反应的严密观察。II期临床扩展至患者群体时，需结合疗效评估安全性，如降糖药在目标人群中监测低血糖事件的发生率与严重程度。III期确证性试验则通过大样本、多中心设计，捕捉罕见或长期不良反应，如心血管药物在数千例患者中评估血栓栓塞风险。贯穿始终的生物标志物检测（如肝功能指标、心电图变化）与数据建模技术（如暴露-反应关系分析），可提前预警潜在风险，为药物结构优化或适应症调整提供依据，避免后期开发失败或上市后撤市。

##### 2. 药物上市后监管中的不良反应监测

在药物上市后的监管过程中，通过对真实世界的数据进行整合和风险信号的挖掘，持续地评估药物在广大人群中的长期安全性。自发报告系统（如FAERS、EudraVigilance）收集医务人员、患者及制药企业的主动反馈，尽管存在漏报与偏倚，但是对于新的或者少见的不良事件捕获有着不可替代性，比如新冠疫苗注射后血栓事件预警。通过对电子健康记录（EHR）和医疗保险索赔数据库进行纵向分析，我们可以量化药物暴露与不良后果之间的关系，例如长期使用质子泵抑制剂与骨折风险的队列研究。信号检测方法（例如，比例报告比值PRR，贝叶斯分析等）结合机器学习算法，从海量数据

中识别潜在风险信号，触发监管机构的深入评估。风险最小化措施（比如修改说明书，加上黑框警告等）与药物警戒计划（RMP）的动态调整，则基于监测结果优化药物使用策略。

##### 3. 药物退市机制中的不良反应监测

当检测数据表明药物的风险超出了可管理的界限，例如，抗心律失常药物特非那定由于QT间期的延长而导致尖端扭转型室的速度增加，这是累积的证据，或者含钆造影剂诱发肾功能不全的肾源性系统性纤维化风险被证实后，监管机构会开始退市程序。该流程依赖于多个维度的数据融合，这包括自发报告系统中不良事件的集中信号、真实世界研究对长期安全性的验证，以及药物警戒计划中风险最小化措施的失效分析。

#### 结论

不良反应监测在药物警戒体系中处于核心支柱地位，它通过多源数据整合和技术创新实现由被动应对向主动防控范式的转换。从药物全生命周期来看，不良反应监测既确保研发阶段决策科学，又不断优化上市后风险管控策略并最终为公众用药安全服务。未来随着人工智能、真实世界证据以及全球数据共享机制等技术的不断深入，不良反应监测必将进一步促进药物警戒朝着精准化和智能化的方向迈进，以期对全球药品安全治理给予更加有力的技术支撑。

#### 参考文献

- [1]周瑞珊, 卢佩雯, 陈君恒, 等. 药品不良反应数据挖掘技术在药物警戒中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 864-870.
- [2]魏传梅, 高菲, 张华琦, 等. 中国医院药物警戒系统药品不良反应主动监测模块的应用探讨[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(4): 140-146.
- [3]刘兆泉, 江景田, 于娜, 等. 浅谈药物警戒及药物不良反应监测的关系[C]//中国毒理学会第九次全国青年科技大会暨第二届生物技术药物毒理与安全评价委员会学术会议. 沈阳沈化院测试技术有限公司, 2023.
- [4]曲春晓. 基于医院药物警戒系统的贝达喹啉不良反应主动监测策略研究与风险因素分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2024(003): 000.