



中国新药与临床杂志

Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies

ISSN 1007-7669,CN 31-1746/R

《中国新药与临床杂志》网络首发论文

题目：精神药物安全性评价的实践共识
作者：沈一峰，李华芳
收稿日期：2023-04-28
网络首发日期：2023-11-21
引用格式：沈一峰，李华芳. 精神药物安全性评价的实践共识[J/OL]. 中国新药与临床杂志. <https://link.cnki.net/urlid/31.1746.R.20231120.1705.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

精神药物安全性评价的实践共识

中国精神药物临床试验协作网，上海市药学会药物临床研究专业委员会

Practical consensus on safety evaluation of psychotropic drugs

China Clinical Trial Network of Psychotropic, Drug Clinical Research Professional
Committee of Shanghai Pharmaceutical Association

[收稿日期] 2023-04-28

[接受日期] 2023-10-31

[项目基金] 上海市精神心理疾病临床医学研究中心项目(19MC1911100)

[主要作者简介] 沈一峰，男，主任医师，博士，主要从事药物临床试验的研究，E-mail: shenyifeng@yahoo.com。李华芳，女，教授，博士生导师，博士，主要从事精神药理学研究，E-mail: lihuafang@smhc.org.cn

[责任作者] 李华芳

精神药物临床研究中，安全性评价是重要的组成部分。在研究实施过程中，如果方案的相关规定过于笼统，研究者容易在各自理解的基础上产生分歧，可能导致安全性评价的差异，从而削弱研究结果的准确性和可靠性。为此，我们推出本实践共识，希望系统化解解决安全性评价的差异问题，提高临床研究质量，并促进研究结果的互相印证与比较。

上海市精神卫生中心（国家精神疾病医学中心）依托国家“重大新药创制”精神药物临床试验质量管理规范（GCP）平台，通过中国医院协会下属中国精神药物临床试验协作网发起倡议，根据临床研究证据和实践经验，并结合相关文献和国内外指南，广泛征询一线临床和药理研究专家意见后形成初稿，并经中国精神药物临床试验协作网和上海市药学会药物临床研究专业委员会多名专家审阅定稿。现予发布，欢迎批评指正。

总则 精神药物安全性评价首先要遵循 GCP 原则^[1,2]，熟练掌握相关概念，如不良事件（adverse event, AE）、严重不良事件（serious adverse event, SAE）、重要不良事件（significant adverse event）、特别关注的不良事件(adverse event of special interest, AESI)、治疗期出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)、药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）、可疑且非预期严重不良反应（suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR）等。精神药物的临床研究中，需要根据药物的作用机制特别关注与其可能相关的 AE，如抗精神病药物引起的锥体外系不良反应、泌乳素升高、代谢异常、直立性低血压、QTc 异常等，抗抑郁药物引起的 5-羟色胺综合征、恶心/呕吐、血压和心率变化等。

AE 记录应当包括以下七要素：名称、起始时间、结束时间、严重程度、结局、相关性判断和相应处理。AE 的原始记录应当做到：真实、准确、完整、及时和规范。AE 的收集应遵循规范原则、优先原则、中立原则、详尽原则等，做到事先有计划，并制定相应措施。收集方法包括主动报告、询问、生命体征和体格检查、实验室检查、辅助检查（B 超、影像等）、量表评估（辛普森-安格斯量表、巴恩斯静坐不能量表、异常不自主运动量表、哥伦比亚自杀量表、亚利桑那性体验量表、视觉模拟评分量表等）等。

收集安全性信息的起点（注意，不是 AE 的起点）通常为签署知情同意书。终点通常为末次用药后 1 周至 1 月，可因药物本身的特性（例如长效针剂）相应

延长或缩短，应当在方案中明确规定。无论 AE 起始时间如何，都应当随访至获得可靠结局信息（消失或稳定）。同时需遵循以患者为中心的原则，高度重视并及时处理 SAE。

实验室结果异常值符合以下情况之一的，通常被认为“具有临床意义”，需要采取进一步措施^[3]：（1）提示一种疾病；（2）较基线变化的既存状况；（3）较基线变化的器官毒性；（4）需要调整试验用药物的剂量或用法，例如剂量改变、停药；（5）需要额外的主动干预，例如改变合并用药、密切观察、增加随访频率、进一步诊断等。对于实验室结果的异常值，研究者应做出是否有临床意义的判断，建议审阅检查报告时直接标注，例如 CS 表示“有临床意义(clinical significance)”，NCS 表示“没有临床意义(non-clinical significance)”，并签署名字和日期；研究者也可在病历记录中逐一说明。

关于安全评价相关量表的评分结果是否作为 AE 上报，需结合临床具体情况而定，如症状是否为新出现，是否加重，是否为病情波动等。关于躯体症状、性功能症状、自杀风险等的描述与其他有评分的条目，如果为之前一直存在的症状，且变化不明显，不建议作为 AE 报告；如果是新出现的症状，建议作为 AE。对于锥体外系不良反应量表中有分数的条目，建议作为 AE。对于可能与疾病本身症状相关的 AE，可在方案中规定是否需要进一步判断其与疾病本身的相关性。建议在方案制定过程中，考虑相关量表评估的一致性并进行相应培训。

妊娠本身不是 AE，但属于需要关注的特殊情况。根据人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）及相关法规要求，妊娠通常作为安全性信息的一部分，要求报告。另外药物过量也需要特别关注。临床研究中药物的使用要遵循研究方案，当受试者使用的药物剂量超过研究方案的规定，即为药物过量。药物过量引起 AE 的概率会大大增加，要更加关注受试者本身疾病的症状和躯体情况，做好相应的处理与记录。

安全性的系统分类 精神药物引起各系统常见或需要关注的 SAE^[4]，见表 1。

表 1 精神药物引起各系统的常见或严重需要关注的不良事件

系统	不良事件
神经系统	头痛、头晕、头昏、头胀、类帕金森综合征、静坐不能、急性肌张力障碍、迟发性运动障碍、惊厥、恶性综合征等
心血管系统	血压、心率异常、直立性低血压、心动过速、心动过缓、有心悸、胸闷、T波改变（增宽、低平、倒置、切迹）、ST段下移、QT间期延长、心律失常、传导阻滞、室颤或猝死等
呼吸系统	胸闷气短、呼吸急促、呼吸窘迫等
消化系统	恶心、呕吐、腹胀、腹泻、便秘、肠梗阻、肝功能指标异常、胆汁郁积性黄疸等
代谢和内分泌系统	血清泌乳素升高、乳房肿胀、溢乳、肥胖，高血糖、高血压、高血脂、甲状腺功能减退等
血液系统	粒细胞缺乏、血小板减少，溶血性贫血、全血细胞减少等
泌尿系统	排尿困难、尿潴留、泌尿系统排钠增多、高渗尿等
皮肤系统	斑丘疹、多形性红斑或荨麻疹、剥脱性皮炎、对日光敏感等
精神方面	过度镇静、精神运动性兴奋、意识障碍、中枢抗胆碱能综合征、药源性抑郁状态、失眠、哈欠、疲劳等
其他	视物模糊、口干、性功能障碍等

精神药物特殊关注 AE 的临床判断建议 精神药物所致的一些特殊关注的 AE，部分为具体的实验室检测值或评估值，当检测值或评估值超出正常值范围时，易出现研究者判断 AE 不一致性的情况。通常情况下，首先要尊重研究者的意见，此外，也希望通过此“判断建议”，提高研究者对 AE 判断的一致性。针对某一检测值，不同的实验室的正常值范围可能不同，建议在研究开始前根据具体的检测值，约定超出正常值范围上下限的“有临床意义”的具体数值。对检查异常值的判断，基于临床经验，结合相关文献和国内外指南，提出以下具体的判断建议。

1 血清催乳素（PRL）升高 高催乳素血症（hyperprolactinemia）系指各种原因引起血清 PRL 水平持续显著高于正常值，并出现以性腺功能减退、泌乳或不育为主要临床表现的综合征^[5]。鉴于临床研究的实践以及文献的综合考虑，建议参考表 2 对 PRL 异常做相应判断^[5-7]。

表 2 血清催乳素（PRL）异常值判断*

PRL/ng mL ⁻¹	异常程度判断	是否报不良事件
30~50	轻度	否
50<PRL≤100	中度	是
100<PRL≤200	重度	是
> 200	严重	是

*：不同的实验室使用的催乳素单位可能不同，1 ng mL⁻¹=21.2 mIU L⁻¹

2 QTc 异常 中华医学会 2010 年防治建议指出，中国人 QTc 值尚无统一的标准，传统的观点及现用的标准将 440 ms 作为延长的界值，但是仍有 10%~20% 的正常人超过此标准^[8]。综合国内外的判断标准，建议参照表 3 对 QTc 异常做相应判断^[8-11]。

表 3 建议报不良事件的 QTc 异常值判断

QTc/ms	异常程度判断	建议报不良事件条件
QTc 变化值>30, QTc>440	结合临床	新药临床试验
QTc>450	结合临床	男性受试者
QTc>470	结合临床	女性受试者
QTc 变化值>60	结合临床	

3 代谢综合征 2017 年中国 2 型糖尿病防治指南^[12]对代谢综合征进行了新定义，该标准不仅与国际指南的标准接轨，同时也更加符合中国人的诊断标准。对于满足诊断标准的患者，建议参照表 4 做出有临床意义的判断，并将代谢综合征作为 AE 的名称。

表 4 建议报不良事件的代谢综合征判断

指标	判断标准 (具备 3 项及以上即可诊断)	异常程度判断
腹型肥胖 (即中心型肥胖)	腰围: 男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm	结合临床
高血糖	空腹血糖 ≥ 6.1 mmol L ⁻¹ 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol L ⁻¹ 和/或已确诊为糖尿病并治疗者	结合临床
高血压	血压 $\geq 130/85$ mmHg 和/或已确认为高血压并治疗者	结合临床
血脂	空腹甘油三酯 ≥ 1.70 mmol L ⁻¹ 空腹高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol L ⁻¹	结合临床

4 药物性肝损伤 目前国际上通常将急性药物性肝损伤的严重程度分为 5 级，结合我国肝衰竭指南^[13]，分级如下：0 级(无肝损伤)，患者对暴露药物可耐受，无肝毒性反应；1 级(轻度肝损伤)，多数患者可适应，可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状；2 级(中度肝损伤)，上述症状可有加重；3 级(重度肝损伤)，患者症状进一步加重，需要住院治疗，或住院时间延长；4 级(急性肝衰竭)，可同时出现(1)腹水或肝性脑病，或(2)与药物性肝损伤相关的其他器官功能衰竭。建议参照表 5 对药物性肝损伤做相应判断^[13-14]。

表 5 建议报不良事件的药物性肝损伤判断

分级	判断标准	异常程度判断
1 级	血清 ALT 和/或 ALP 呈可恢复性升高, TBil<2.5×ULN(2.5 mg dL ⁻¹ 或 42.75 μmol L ⁻¹), 且 INR<1.5	轻度
2 级	血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil≥2.5×ULN, 或虽无 TBil 升高但 INR≥1.5	中度
3 级	血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil≥5×ULN(5 mg dL ⁻¹ 或 85.5 μmol L ⁻¹), 伴或不伴 INR≥1.5	重度
4 级	血清 ALT 和/或 ALP 水平升高, TBil≥10×ULN(10 mg dL ⁻¹ 或 171 μmol L ⁻¹)或每日上升≥1.0 mg dL ⁻¹ (17.1 μmol L ⁻¹), INR≥2.0 或 PTA<40%	重度

ALT: 丙氨酸转氨酶, ALP: 碱性磷酸酶, TBil: 总胆红素, ULN: 正常值上限, INR: 凝血酶原时间国际标准化比值, PTA: 凝血酶原活动度

海氏法则 (Hy's law) 有助于评估严重肝功能损害^[14], 在新海氏法则中, 将新R值纳入考量, 海氏法则的具体定义为: (1) 丙氨酸转氨酶 (ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (AST) (以高者计) 升高至正常值上限 3 倍以上, 同时血清总胆红素 (TBil) 升高至大于 2 倍正常值上限; (2) 新 R 值即ALT 或 AST (以高者计) 正常值上限倍数/碱性磷酸酶 (ALP) 正常值上限倍数≥ 5; (3) 无其他原因可以解释 ALT 和 AST 与 TBil 的同时升高, 如甲、戊、乙或丙型病毒性肝炎, 既往存在的或正在发生的其他急性肝病, 或同时应用了能引起肝损伤的其他药物, 并能排除肌源性 AST 升高。在临床试验中建议参照此标准, 及时识别严重的肝损伤并予以相应处理。

5 锥体外系不良反应 锥体外系不良反应量表评分达到如下标准时, 建议考虑判定相应的 AE, 见表 6。

表 6 建议报不良事件的锥体外系不良反应判断

判断标准	程度判断	不良事件名称
6 项 SAS (SAS 量表第 1、2、3、4、5、9 项) 总分≥2 分	结合临床	类帕金森综合征
BARS 总体临床评价≥2 分	结合临床	静坐不能
AIMS 量表前 7 项 (AIMS 1-7) 有一项评分≥ 3 分或两项评分≥2 分	结合临床	迟发性运动障碍

SAS: 辛普森-安格斯量表, BARS: 巴恩斯静坐不能量表, AIMS: 异常不自主运动量表

6 药物的临床依赖性^[15] 对于具有滥用潜力的创新药和改良型新药需要重视药物的临床依赖性。已知可能与滥用潜力相关的中枢神经系统靶点包括：阿片类、多巴胺、5-羟色胺、大麻素、 γ -氨基丁酸、N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体，以及转运体（如多巴胺、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸）和离子通道复合物（如钙、钾、氯）等。

评估药物临床依赖性时，通常需要收集滥用相关 AE，对心率、血压、瞳孔大小、呼吸节律、氧饱和度等与中枢神经效应关系更为密切的生理指标变化的观察非常重要；进行认知和行为测试；评估躯体依赖性（戒断反应），包括头痛、焦虑、恶心、呕吐、震颤、注意力下降、烦躁、易怒、睡眠障碍等。人类滥用潜力（human abuse potential）研究必须在住院环境中进行，研究设计通常包括筛选期、导入期、给药期和随访期（包括洗脱期），评估指标包括主观效应量表评估、药理学数据采集、生理指标测量以及收集与滥用相关的 AE。

与神经递质通路相关的安全性问题 精神药物具有不同的药理机制，并与 AE 关系密切。目前精神药物以及研发中新药的机制主要涉及的神经递质通路包括多巴胺能、胆碱能、肾上腺素能、组胺能、5-羟色胺能、谷氨酸能、 γ -氨基丁酸能等。在临床研究中应根据药物的作用机制可能涉及的神经递质通路，对与其相关的安全性事件提高警惕性。

传统上，根据系统分类来全面梳理和呈现安全性信息，有助于形成整体的安全性评价印象，例如精神药物所致消化系统 AE 就是该领域常见的一种共性现象，但是分属于不同系统的安全性信息孤立罗列，很难体现其内在逻辑。因此，在保留安全性信息传统报告的基础上，我们建议，根据不同神经递质通路将相对特异的安全性信息串起来，增加一个安全性评价的新视角，从药物作用机制上把握安全性信息。这样不仅有利于阐明安全性问题的本质，而且在精神药物普遍多靶点作用的背景下，有助于抓住主线，厘清纷繁复杂的安全性信息背后相对简单的神经递质脉络。而且从药效学的角度来说，疗效和 AE 都是一种“治疗效应”，很多研究中，具有一定神经递质特异性的 AE 信息，也会指导临床研发，值得重视。因此，监测药物浓度，建立暴露-效应关系时，也包含了建立暴露-安全性信息关系的内容。

神经递质通路相关的常见 AE^[16]见表 7。

表 7 不同神经递质通路相关的常见不良事件或需关注的严重不良事件

神经递质	相应不良事件表现
胆碱能	外周系统：视力模糊、便秘、唾液减少、出汗减少、窦性心动过速、体温升高（因出汗减少）、哮喘加剧（因支气管分泌减少）、畏光、射精延迟、青光眼加重、排尿困难等 中枢系统：注意力下降、思考能力下降、记忆困难、谵妄等
多巴胺能	拮抗多巴胺能受体：内分泌紊乱、高催乳素血症、月经紊乱、性功能障碍（有些可能因原发精神病）、运动障碍、静坐不能、肌张力障碍、帕金森综合征、迟发性运动障碍以及认知功能减退等。 激动多巴胺能受体：影响心血管系统、食欲减退、恶心、呕吐等
肾上腺素能	直立性低血压、反射性心动过速、头晕、射精障碍、心电图异常等
组胺能	低血压、镇静、体重增加（可能因热量摄入多、运动少和体液滞留）等。
5-羟色胺能	拮抗 5-羟色胺能受体：恶心、呕吐、腹泻、焦虑、头痛、失眠、体重增加、性功能障碍等 激动 5-羟色胺 1(5-HT ₁)受体：头晕；激动 5-HT ₂ 受体：性功能障碍、焦虑不安、激越、失眠等；激动 5-HT ₃ 受体：恶心、呕吐、头疼等
谷氨酸能	幻觉、头晕、头痛、呕吐、肌张力增高、膀胱炎、性欲增加、血色素下降等
γ-氨基丁酸能	恶心、头晕、失眠、便秘、腹泻，大剂量时可出现肌无力、运动失调、血压降低及呼吸抑制

结语 精神疾病诊断主要依赖症状描述，精神药物临床研究中的 AE 多种多样，其中部分 AE 难以与疾病症状清晰区分，导致在安全性评价时容易产生分歧和差异。在针对某一异常检测值或量表评分是否判断为 AE 的问题上，这种分歧尤为突出。这种现象的存在，轻则影响临床研究质量，重则甚至影响新药研发的成败。因此，期望通过本实践共识提升精神药物安全性评价的一致性和准确性，助力创新药物的临床研发。首次尝试，疏漏难免，欢迎反馈，必要时予以更新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参与本实践共识撰写及讨论的专家 于文娟、沈一峰、李华芳、李冠军（上海市精神卫生中心），张鸿燕（心北京大学第六医院），栗克清（河北省精神卫生中心），李烜（广州医科大学附属脑科医院），元唯安（上海中医药大学附属曙光医院），刘红霞（上海中医药大学）；李雪宁（复旦大学附属中山医院）

[参考文献]

- [1]国家药监局,国家卫生健康委.药物临床试验质量管理规范[EB/OL].(2020-04-23) [2023-04-24].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [2]国家药监局,国家卫生健康委.医疗器械临床试验质量管理规范 [EB/OL].(2022-03-24) [2023-04-24].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220331144903101.html>.
- [3]广东省药学会.药物临床试验安全评价·广东共识(2018)[EB/OL].(2018-04-23) [2023-04-24].<http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/1281.html>.
- [4]沈渔邨,主编.精神病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2009:824-934.
- [5]陈灏珠.实用内科学 [M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社,2005: 1148-1149 .
- [6]MONTEJO ÁL, ARANGO C, BERNARDO M, *et al.* Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics[J].*Front Neuroendocrinol*,2017,45:25-34.
- [7]李艳歌,于文娟,沈一峰,等.抗精神病药治疗精神分裂症导致催乳素水平差异的机制[J]. 上海交通大学学报: 医学版,2018,38(7):797-800. LI YG,YU WJ,SHEN YF,*et al.* Mechanism of differences in prolactin levels in patients with schizophrenia after antipsychotics treatment[J]. *J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci*, 2018,38(7):797-800.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心律失常学组,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会.获得性长 QT 间期综合症的防治建议 [J].*中华心血管病杂志*,2010,38(11):961-969.
- [9] 何路遥,于文娟,黄晶晶,等.第 2 代抗精神病药引起 QTc 间期延长的研究进展[J]. *中华精神科杂志*,2021,54(1):50-56. HE LY,YU WJ,HUANG JJ,*et al.* Recent advance in atypical antipsychotics induced QTc interval prolongation[J]. *Chin J Psychiatry*, 2021, 54(1): 50-56.
- [10]HE L, YU Y, ZHANG L, *et al.* A real-world study of risk factors for QTc prolongation in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022,42(1):71-74.
- [11]HE L, YU Y, WEI Y, *et al.* Characteristics and spectrum of cardiotoxicity induced by various antipsychotics: a real-world study from 2015 to 2020 based on FAERS[J]. *Front Pharmacol*, 2022,12:815151.
- [12]中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J].*中华糖尿病杂志*,2018,10(1) :4-67.

- [13]中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820.
- [14]国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验中的药物性肝损伤识别、处理及评价指导原则[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1811-1816. Center for drug evaluation, National Medicine Products Administration. Guidelines for identification, management, and assessment of drug-induced liver injury in clinical trials[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(8): 1811-1816.
- [15]国家药监局药审中心. 药物临床依赖性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-09-26) [2023-04-24].
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a9af3d03d861df5b876d8343d917314>.
- [16]张明园,肖泽萍.精神病学教科书 [M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2010: 715-768.