

# 我国儿科人群多中心药物临床试验机构合作关系网络分析<sup>△</sup>

王谦\*, 丁倩, 郭春彦, 张怡, 梁宇光<sup>#</sup> (国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心, 北京 100045)

中图分类号 R969;R985 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0257-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.001



**摘要** 目的:研究我国儿科人群药物临床试验开展情况,分析临床试验机构合作趋势与特征,为我国儿科人群药物临床试验协作网建设提供参考。方法:基于2013—2022年在国家药品监督管理局药品审评中心“药物临床试验登记与信息公示平台”公示的儿科人群药物临床试验项目数据,使用计量分析法和社会网络分析法进行研究特征与合作趋势分析。结果:640项公示项目中,多中心药物临床研究占87.50%(560项);抗肿瘤药及免疫调节剂、血液和造血系统用药是儿童药研发的热门类别;拥有优质临床试验资源的核心机构和核心主要研究者相对集中。结论:我国儿科人群药物临床试验项目逐年增长,部分机构间合作频繁,整体合作网络密度松散,有待进一步加强合作。

**关键词** 儿科人群;多中心药物临床试验;社会网络分析

## Cooperation Among Multi-Center Drug Clinical Trial Institutions in Pediatric Population in China<sup>△</sup>

WANG Qian, DING Qian, GUO Chunyan, ZHANG Yi, LIANG Yuguang (National Center for Children's Health/Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To research the development of clinical trials in the pediatric population in China, analyze the trend and characteristics of cooperation among clinical trial institutions, so as to provide reference for constructing pediatric clinical medical research system. **METHODS:** Based on clinical trial research data of pediatric population published on the platform for registry and publicity of drug clinical trials by the Center for Drug Evaluation of National Medical Products Administration from 2013 to 2022, characteristics and cooperation trends were analyzed by using quantitative analysis and social network analysis methods. **RESULTS:** Among the 640 publicized projects, multi-center clinical research of drugs accounted for 87.50% (560 projects). Anti-tumor drugs and immunomodulators, blood and hematopoietic system drugs were popular categories in children's drug research and development. Core institutions and core principal investigator with high-quality clinical trial resources were relatively concentrated. **CONCLUSIONS:** Clinical trial research of drugs in the pediatric population in China are increasing, with frequent cooperation among some institutions and a loose cooperation network density, which requires further strengthening of cooperation.

**KEYWORDS** Pediatric population; Multi-center clinical trial of drugs; Social network analysis

多中心临床试验已成为临床研究发展的主流趋势。通过

开展多中心临床试验,能够加速受试者的招募,缩短研究周期,控制研究的偏倚,提高研究结果的可信度。与成人临床试验相比,儿科临床试验的开展面临更多困难和挑战,包括受试者招募困难、知情同意困难、样本采集困难、疗效评估困难、临床研究设计需要兼顾技术层面和特殊的伦理考量等<sup>[1]</sup>。多中心临床试验在解决儿童受试者招募困难、专业研究人才缺乏等问题方面也有优势,是加速儿童用药研发进度的有效途径。对我国儿科人群药物临床试验的合作情况进行分析,将有利于识别我国

<sup>△</sup> 基金项目:北京市研究型病房建设示范单位项目(No. BCRW202101);北京市卫生健康委员会北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(No. BHTPP2022066);首都医科大学附属北京儿童医院管理课题项目(No. YGLY2022001)

\* 助理研究员。研究方向:临床药理及临床试验管理。E-mail: thousandwang@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副研究员。研究方向:临床药理及临床试验管理。E-mail: jfj307yls@163.com

儿科人群临床研究的优势力量,为集成临床数据和样本资源,为我国儿科人群临床试验协作网建设提供参考<sup>[2]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从国家药品监督管理局药品审评中心“药物临床试验登记与信息公示平台”(http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html)检索在儿科人群中开展的药物临床试验。药物临床试验机构包括综合医院、儿童专科医院及其他所有开展儿童临床试验的医疗机构。筛选条件为受试者年龄<18周岁,公示时间范围为2013—2022年。

### 1.2 数据处理

下载符合条件的临床试验项目信息,对研究者、研究机构单位名称、机构所在地等信息进行整理;对于备案的医疗机构名称不完整、不规范的情况进行补充;对于同一医疗机构拥有多个机构名称、医疗机构名称变更等情况进行合并。本研究仅分析国内研究机构合作情况,删除非我国研究机构。将牵头单位作为源节点(Source),参与单位作为目标节点(Target),合作次数作为边数据,边权重代表合作频率。即牵头单位与参与单位合作1次,生成1条边数据,边权重为1。

### 1.3 研究方法

1.3.1 计量统计分析法:采用世界卫生组织推荐的药物的解剖学、治疗学及化学分类法(ATC)对公示项目的研究药物进行分类。运用Excel软件,分别对多中心儿科人群药物临床试验的年度开展情况、机构地域分布、牵头机构和研究者等关键性指标进行系统性统计分析。选择全部药物临床试验牵头机构分析,难以突出重点和直观观察合作情况,因此,选取较重要的临床试验机构和主要研究者(PI)作为核心机构和核心PI。根据普莱斯定律公式( $N_i = 0.749 \times \sqrt{M_{i\max}}$ )<sup>[3]</sup>,M为牵头承接最多项目的机构或PI的承接项目数,可计算出核心牵头机构或PI应承担的项目数量N。

1.3.2 社会网络分析法:采用Gephi 0.10.0软件,对多中心儿科人群药物临床试验的合作情况进行社会网络分析。计算合作网络的基本指标,包括平均度、网络密度、平均加权度、网络直径、平均聚类系数。绘制网络关系图,对生成的儿科人群多中心临床试验合作网络进行可视化展示。

## 2 结果

### 2.1 年度开展情况

2013—2022年,国家药品监督管理局药品审评中心“药物临床试验登记与信息公示平台”公示的儿科人群药物临床试验共640项,其中单中心项目80项,多中心临床试验560项(占87.50%)。儿科人群药物临床试验开展情况整体呈上升趋势,多中心临床试验数量也逐年增长;从指数(项目总数)趋势线可见,从2018年起儿科人群药物临床试验开展数量大幅度提升,进入到快速增长阶段,见图1。

### 2.2 ATC 分级情况

儿科人群药物临床试验研究药物的ATC分类情况见表1。由表1可见,抗肿瘤药及免疫调节剂、血液和造血系统

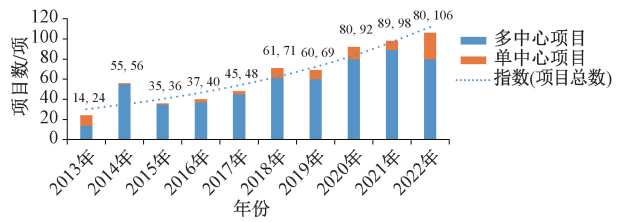


图1 2013—2022年我国儿科人群药物临床试验公示数量

表1 我国儿科人群药物临床试验研究药物的ATC分类情况

| ATC一级分类名称       | 项目数/项 | 构成比/%  |
|-----------------|-------|--------|
| 抗肿瘤药及免疫调节剂      | 125   | 19.53  |
| 血液和造血系统用药       | 111   | 17.34  |
| 神经系统用药          | 67    | 10.47  |
| 中药              | 63    | 9.84   |
| 全身用抗感染药         | 45    | 7.03   |
| 呼吸系统用药          | 42    | 6.56   |
| 激素制剂,不包括性激素及胰岛素 | 42    | 6.56   |
| 感觉器官药物          | 32    | 5.00   |
| 皮肤科用药           | 25    | 3.91   |
| 消化道和新陈代谢用药      | 25    | 3.91   |
| 心血管系统用药         | 20    | 3.12   |
| 骨骼肌肉系统用药        | 19    | 2.97   |
| 其他              | 19    | 2.97   |
| 泌尿生殖系统用药及性激素类   | 4     | 0.62   |
| 抗寄生虫药、杀虫剂和驱虫剂   | 1     | 0.16   |
| 合计              | 640   | 100.00 |

用药是儿童药研发的热门类别,分别占公示项目总数的19.53%、17.34%。

### 2.3 机构地域分布情况

对儿科人群药物临床试验公示项目的牵头单位及其所在地区进行统计,项目数排序居前10位的省级行政单位见图2。由图2可见,北京市牵头开展的儿科人群药物临床试验最多,约占儿科人群所有药物临床试验项目数的1/3,其次为天津市、上海市等,见图2。

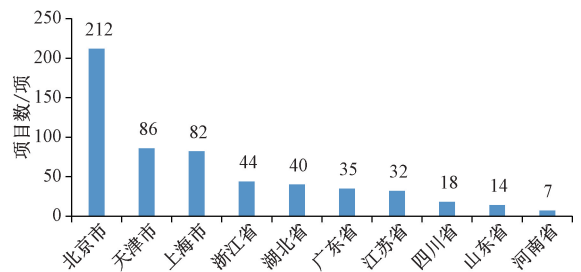


图2 我国儿科人群药物临床试验机构所在省级行政单位分布(项目数排序居前10位)

### 2.4 核心牵头机构和核心PI

首都医科大学附属北京儿童医院牵头儿童药物临床试验项目数最多,为59项,计算得出核心机构至少牵头7项儿童药物临床试验,共20家核心牵头机构;核心机构的牵头项目数量共380项,占总项目数的59.38%,提示儿科人群药物临床试验开展机构相对集中,见表2。华中科技大学同济医学院附属同济医院的罗小平作为主要研究者,牵头项目最多,共

27 项,计算得出核心 PI 应至少牵头 5 项儿童药物临床试验,共 21 名研究者符合要求;21 名核心 PI 中,有 4 名来自首都医科大学附属北京儿童医院,北京大学第一医院、复旦大学附属华山医院、苏州大学附属第一医院和中国医学科学院血液病医院分别有 2 名,其他 9 名分别来自不同的临床试验机构,提示优质临床试验资源、临床试验经验丰富的研究者较为集中在以上机构中,见表 3。

**表 2 我国儿科人群药物临床试验核心牵头机构开展项目数**

| 序号 | 研究者单位名称           | 项目数/项 |
|----|-------------------|-------|
| 1  | 首都医科大学附属北京儿童医院    | 59    |
| 2  | 中国医学科学院血液病医院      | 38    |
| 3  | 天津中医药大学第一附属医院     | 33    |
| 4  | 北京大学第一医院          | 31    |
| 5  | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 31    |
| 6  | 中国医学科学院北京协和医院     | 30    |
| 7  | 浙江大学医学院附属儿童医院     | 17    |
| 8  | 复旦大学附属儿科医院        | 15    |
| 9  | 复旦大学附属华山医院        | 15    |
| 10 | 首都医科大学附属北京同仁医院    | 15    |
| 11 | 苏州大学附属第一医院        | 15    |
| 12 | 北京大学人民医院          | 13    |
| 13 | 四川大学华西医院          | 12    |
| 14 | 广州医科大学附属第一医院      | 9     |
| 15 | 浙江大学医学院附属第一医院     | 9     |
| 16 | 中日友好医院            | 8     |
| 17 | 天津市肿瘤医院           | 8     |
| 18 | 上海交通大学医学院附属新华医院   | 8     |
| 19 | 上海市精神卫生中心         | 7     |
| 20 | 南方医科大学南方医院        | 7     |

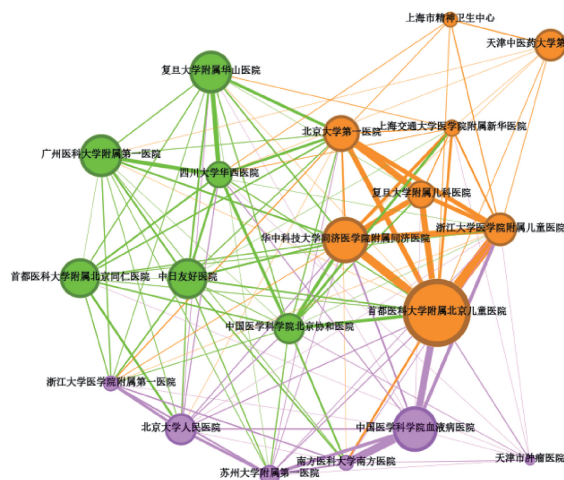
**表 3 我国儿科人群药物临床试验核心 PI 开展项目数**

| 序号 | 研究者 | 研究机构              | 项目数/项 |
|----|-----|-------------------|-------|
| 1  | 罗小平 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 | 27    |
| 2  | 李新民 | 天津中医药大学第一附属医院     | 26    |
| 3  | 杨仁池 | 中国医学科学院血液病医院      | 20    |
| 4  | 姜玉武 | 北京大学第一医院          | 16    |
| 5  | 张磊  | 中国医学科学院血液病医院      | 12    |
| 6  | 李彩凤 | 首都医科大学附属北京儿童医院    | 9     |
| 7  | 吴德沛 | 苏州大学附属第一医院        | 9     |
| 8  | 吴润晖 | 首都医科大学附属北京儿童医院    | 8     |
| 9  | 罗飞宏 | 复旦大学附属儿科医院        | 7     |
| 10 | 傅君芬 | 浙江大学医学院附属儿童医院     | 7     |
| 11 | 洪震  | 复旦大学附属华山医院        | 7     |
| 12 | 金洁  | 浙江大学医学院附属第一医院     | 7     |
| 13 | 钟南山 | 广州医科大学附属第一医院      | 7     |
| 14 | 徐金华 | 复旦大学附属华山医院        | 6     |
| 15 | 徐保平 | 首都医科大学附属北京儿童医院    | 6     |
| 16 | 王宁利 | 首都医科大学附属北京同仁医院    | 6     |
| 17 | 巩纯秀 | 首都医科大学附属北京儿童医院    | 6     |
| 18 | 熊晖  | 北京大学第一医院          | 5     |
| 19 | 余自强 | 苏州大学附属第一医院        | 5     |
| 20 | 张建中 | 北京大学人民医院          | 5     |
| 21 | 郑毅  | 首都医科大学附属北京安定医院    | 5     |

## 2.5 合作网络分析

采用 Gephi 0.10.0 软件对 20 家核心机构的合作网络进行分析处理。选择 ForceAtlas2 布局,经计算,共计 631 个节点,1 715 条边,提示共有 631 家临床试验机构参与了核心机

构牵头的药物临床试验,机构间的合作达 1 715 次;平均度为 5.436,提示合作网络中平均每个临床试验机构与 5 个机构有合作;图密度仅为 0.009,提示合作网络较为松散,机构间的信息传播互动程度较低;值得注意的是,平均聚类系数为 0.735,提示机构间的合作研究趋于聚集;平均路径长度为 2.79,提示合作网络呈现了“小世界”特征,部分机构之间建立了良好的合作机制,合作交流密切。对度值<20 的节点进行过滤,绘制机构网络合作图,见图 3。由图 3 可见,首都医科大学附属北京儿童医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中国医学科学院血液病医院、广州医科大学附属第一医院、复旦大学附属华山医院与其他机构有广泛的合作;合作网络中,有些机构参与的都是大型多中心临床试验,这些机构虽然自身参与的临床试验项目不多,但是机构度值大;首都医科大学附属北京儿童医院与华中科技大学同济医学院附属同济医院、浙江大学医学院附属儿童医院、中国医学科学院血液病医院有着密切的合作。经模块化聚类分析,将合作网络划分为 3 个模块,由不同的颜色进行区分。3 个模块之间存在合作关系,但每个模块内部的研究机构合作更为紧密。



团圆圈大小代表机构度值,圆圈越大,说明该机构与其他机构的合作度越大;节点之间的连线代表两个机构之间的合作频率,合作越密切,连线越粗。

**图 3 我国儿科人群药物临床试验机构合作网络图**

## 3 讨论

### 3.1 儿科人群多中心药物临床试验的趋势

目前,我国儿童用药供应短缺问题显著<sup>[4]</sup>。2022 年国家药品监督管理局公布数据显示,儿童专用化学药品制剂占比不足 2%,临床基本药品中,儿童专用剂型不足 10%<sup>[5]</sup>。儿童药市场存在巨大潜力。然而,儿科人群临床试验开展难度大,研发技术要求高,企业投入大但回报风险高,导致儿童药品研发面临很多困难。但从 2018 年起,儿科人群药物临床试验数量快速增长,说明更多的企业愿意投入到儿科人群新药、新剂型的研发当中。这与国家自 2014 年发布《关于保障儿童用药的若干意见》<sup>[6]</sup>起,多部门联动,陆续出台多项儿科人群临床试验相关文件措施,从临床试验技术操作<sup>[7-14]</sup>到儿童用药数据

保护期<sup>[15]</sup>、开辟儿童用药审评审批绿色通道<sup>[16]</sup>等方面的一系列鼓励政策发布,形成政策合力密切相关。

儿童药物研发的热门专业相对集中。结合研究药物 ATC 分级以及核心 PI 排序情况可以发现,目前儿童药物研发的热门专业集中在小儿呼吸系统、内分泌系统、免疫系统、血液系统和神经系统用药。研发资源存在不合理的现象,如祛痰、抗过敏等容易开展研究的适应证存在扎堆研发,然而在儿童人群中发病率较高的罕见病、新生儿危重症的药物开发却有限<sup>[17]</sup>。现有的儿童用药剂型、规格无法满足不同年龄儿童多样化需求,有待进一步拓展和丰富<sup>[18]</sup>。需要加强以临床需求为核心的科学引导。

多中心合作已成为儿科人群药物临床试验的主流模式,通过多中心协作的模式,一定程度统筹了儿科临床研究资源。多中心研究的组织实施主要依靠牵头单位的 PI 的威信和领导力,牵头单位的管理能力和模式、研究和培训计划、组织实施情况等都会对多中心研究的质量和进度产生影响。核心牵头机构代表了我国儿科人群药物临床试验的主要研究力量和前沿研究水平,对儿童药物研发的发展和贡献较大。本次调研数据显示,560 项多中心临床试验中,国际多中心项目有 169 项,占 30.18%,说明部分临床试验机构已经具备了开展国际高水平临床试验的经验和能力。儿科人群药物临床试验机构的合作网络整体结构松散,通常以多次合作的几个研究机构间合作为主。部分机构在网络中处于区域合作中心地位,发挥协调作用,可以通过这些区域中心将其他机构联系起来,让合作网络中更多机构参与到临床试验中,推进大规模多中心临床试验的开展<sup>[19]</sup>。

### 3.2 利用我国儿科人群药物临床试验协作网,加强临床试验机构的合作

2019 年,中国医院协会牵头成立中国儿科人群临床试验协作网,分 3 批共纳入了国内具有儿科临床试验资质的临床试验机构 42 家<sup>[20]</sup>。(1)通过协作网不同机构间的合作,整合协作网内的临床试验资源,使资源得到最优配置,能够解决儿科人群临床试验受试人群少的难点。(2)在协作网内可实现不同专业间的合作,如临床研究者与儿科定量药理学专家的合作,利用定量药理学工具,优化试验方案,使试验剂量更加精确,减少不必要的采样,有助于儿童临床试验的招募和实施,可在一定程度上加快研发进度。(3)依靠中国医院协会平台资源,扩展儿科人群临床试验协作网的合作范围,搭建儿科与成人临床试验机构、与科研院所合作的通道。(4)2021 年,协作网以签订“互认协议”的方式构建了“儿科人群多中心临床试验伦理协作审查模式”<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,协作网出现了“小世界”特征,内部的部分机构间已经建立了畅通的合作机制,这些机构彼此的信任度更高。可以尝试在这些机构中选择 2~3 家机构,以实现协作网内项目联合审查和结果互认为目标,开展多中心儿科临床研究的协作审查实践,进一步优化完善“协作审查”审查体系并在协作网内进行推广。(5)以协作网为单位,集合成员机构优势力量,统筹组织开展各类技术培训和学术交流,能够减少不必要的重复,避免资

源浪费,共同提升儿科临床研究能力,规范儿科临床研究管理。

综上所述,本研究从我国儿科人群多中心临床试验机构合作角度,分析目前我国儿科人群药物临床试验开展情况,在一定程度上反映了我国儿童药物研发的现状。我国儿科人群药物临床试验年开展数量呈增长趋势;部分机构间合作频繁,形成了“小世界”,“小世界”内部合作更加紧密;整体合作网络密度松散,有待进一步加强合作。本研究对于儿科药物研发的适应证、剂型、规格,以及机构间合作的专业病种等信息的分析尚不够深入,将对机构合作网络进行更深层次的研究。

### 参考文献

- [1] 梁宇光,王谦,丁倩,等.北京某儿童医院研究型病房“平急结合”管理模式探索[J].中国医院,2022,26(8):54-57.
- [2] 殷环,张婷,孙晓北,等.我国临床试验机构合作情况研究[J].医学信息学杂志,2018,39(9):59-63.
- [3] 刘二稳,陈光美.《山东建筑大学学报》2007—2018 年文献计量统计分析[J].山东建筑大学学报,2019,34(5):88-94.
- [4] 肖月,孙潭霖,赵珉,等.我国儿童药品供应保障体系核心问题及对策[J].卫生经济研究,2021,38(6):6-9.
- [5] 孙琪,李勇.我国儿童用药可及性现状及对策研究[J].中国药物评价,2023,40(1):7-11.
- [6] 人力资源和社会保障部.关于保障儿童用药的若干意见[EB/OL].(2014-05-21)[2023-03-22].[http://www.mohrss.gov.cn/wap/zc/zcwj/201406/t20140605\\_131493.html](http://www.mohrss.gov.cn/wap/zc/zcwj/201406/t20140605_131493.html).
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL].(2014-07-11)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d70358ce5fa15ef1f567e1a0837b9de1>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心.儿科人群药物临床试验技术指导原则[EB/OL].(2016-03-01)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心.成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL].(2017-05-18)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心.儿科用药临床药理学研究技术指导原则[EB/OL].(2020-12-31)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a7877f685d3bba36e942144b9d618d0b>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心.治疗儿科动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则[EB/OL].(2022-01-12)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=09a5da59042b0131ce49661e6062a3b2>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心.生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则[EB/OL].(2023-03-28)[2023-10-25].<https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>.

(下转第 264 页)