

· 临床论著 ·

传染病防治药物试验平台的建立及应用

刘鸿凌¹ 杨坤² 游绍莉³ 朱冰³ 刘婉姝³ 臧红¹ 李晨³ 貌盼勇³ 辛绍杰³

【摘要】目的 建立传染病防治药物试验平台并观察其应用。**方法** 按照国际相关标准, 采用J2EE及数据库等技术, 构建传染病防治药物临床试验平台。**结果** 成功建立了传染病防治药物试验平台, 提高了数据质量, 缩短临床研究的周期。在近5年内, 本院先后完成传染病防治药物的临床实验101例次, 临床检验实验项目121项。**结论** 该平台满足传染病防治药物临床试验快速、准确、高效的要求, 将显著增强传染病防治药物临床试验的效率和质量, 为传染病临床与科研工作提供强有力的信息化保障。

【关键词】 传染病; 药物试验; 平台; 防治

The establishment and clinical application of drug trials platform on infectious disease prevention Liu Hongling¹, Yang Kun², You Shaoli¹, Zhu Bing³, Liu Wanshu³, Zang Hong¹, Li Chen³, Mao Panyong³, Xin Shaojie³. ¹Transplantation Internal Department, ²Medical Department, ³Liver Failure Treatment and Research Center, 302 Military Hospital; Beijing 100039, China

Corresponding author: Yang Kun, Email: yangkun302yy@126.com

【Abstract】Objective To establish a platform of infectious diseases prevention for drug trials and experimental studies, and to investigate the effects of drugs on the prevention and control of infectious diseases. **Methods** In accordance with international standards, the platform for clinical trials of the drug prevention and treatment of infectious diseases was established using J2EE and database technology, which included electronic data acquisition system, clinical trial data system, GCP project management system and the central management and random system. **Results** The drug testing platform of infectious disease prevention was established successfully to protect the data quality, and shorten the period of clinical studies. In the past five years, 101 clinical drug trials and 121 testing experimental projects were completed on the platform. **Conclusions** The platform will meet the fast, accurate and efficient requirements of clinical trials of drug prevention and treatment of infectious diseases, and will significantly enhance the efficiency and quality of clinical trials and provide a strong information security for infectious diseases clinical and research.

【Key words】 Infectious diseases; Drug trials; Platform; Prevention

近年来, 随着全球人口的增长、自然环境的改变以及受经济的全球化等影响, 过去得到良好控制的病原体死灰复燃, 多种新发感染病亦呈扩散趋势^[1-2]。我国地域辽阔, 地理环境、周边环境复杂等多种原因, 容易造成传染病的流行。如何应用现

代医学技术研发新药或疫苗来阻止传染病的流行显得尤为重要^[2-4]。迫切需要建立高效的传染病防治药物试验平台, 对新发传染病和常见传染病的防治进行探索。

资料与方法

一、传染病防治药物试验平台的建立

针对我国传染病防治现状, 结合本院实际情况, 依据美国、欧洲、日本的临床试验数据管理规

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.009

基金项目: 军队“十二五”重点课题(No. BWS11J075); 首都市民健康培育(No. Z16110000116058); 解放军302医院课题(No. YNKT2014006)

作者单位: 100039 北京, 解放军302医院肝移植研究中心¹, 医学工程科², 肝衰竭诊疗与研究中心³

通讯作者: 杨坤, Email: yangkun302yy@126.com

范, 国内外药品临床试验管理规范 (Good Clinical Practice, GCP) 指南及有关规定, 采用J2EE技术、Struts和Hibernate的三层体系架构及数据库技术, 建立了包括电子数据采集系统、临床试验数据系统、GCP项目管理系统和中央随机化管理系统在内的传染病防治药物临床试验平台^[2-3]。

二、传染病防治药物试验平台的临床应用

平台按照工作性质和特点分为数据持久层、数据访问层、业务逻辑层和表现层, 各层分别实行数据的组织、储存、修改维护、查询服务以及采集、处理分析等功能。该平台符合国际标准, 符合新药研发软、硬件标准, 具备严格质控体系, 遵循医学伦理学规范。利用传染病防治药物试验平台, 严格按照其操作原理和要求, 各个部门、环节之间互相配合、落实, 进行传染病防治药物临床试验和临床检验项目研究, 进一步提高了临床试验的效率和质量等^[2-4]。

结 果

一、传染病防治药物临床试验平台的技术特点

1. 传染病防治药物临床试验平台包括电子数据采集、临床试验数据、中央随机化管理及GCP项目管理系统4个分工明确、相互协调、配合的系统。

2. 电子数据采集和临床试验数据管理系统提供了一个集成式的电子数据采集 (electronic data capture, EDC) 综合管理平台, 改变了以往临床研究面临的速度慢、清理困难和质量不高的状况, 保障了传染病药物临床试验数据的质量, 并有效缩短了临床研究的周期^[4-5]。系统采用成熟的、国际先进的J2EE和数据库技术, 实行网络化集成化管理, 能及时提供多种用户交互方式, 方便临床监察员和研究协调员、研究人员和其他部门的交流。系统同时实行严格的数据核查机制, 支持复杂的工作流程, 对所有信息及EDC项目信息进行全面监控, 保证数据库的信息安全。

3. 中央随机化管理系统解决了跨地域各中心进度不同, 药物过期或过剩等问题, 提高试验效

率, 缩短试验周期。临床试验药物管理中心可随时监控各分中心药物分发情况和库存信息, 可随时掌握各中心受试者入组进度并进行调整^[6-8]。

4. GCP临床试验项目管理系统是一款基于网络操作的规范化、集成化的全方位管理软件, 为一高度集成式的GCP项目数据管理平台, 保障了临床试验数据的质量^[7-8]。

二、传染病防治药物试验平台的应用

1. 传染病防治药物的临床试验: 传染病防治药物临床试验平台的建立有效提升了传染病防治药物和生物制剂的研发效率。2008年1月至2013年, 本院利用传染病防治药物临床试验平台, 先后进行传染病防治药物的临床试验共101例次, 其中, I期试验31次, II期44例次, III期15例次, IV期11例次。复方鳖甲软肝片、替比夫定、托伐普坦、阿德福韦酯片、恩替卡韦分散片、六味五灵片、聚乙二醇化干扰素等成功进入临床应用, 成为目前治疗肝炎、肝硬化的常用药物, 有效提高了传染病患者的

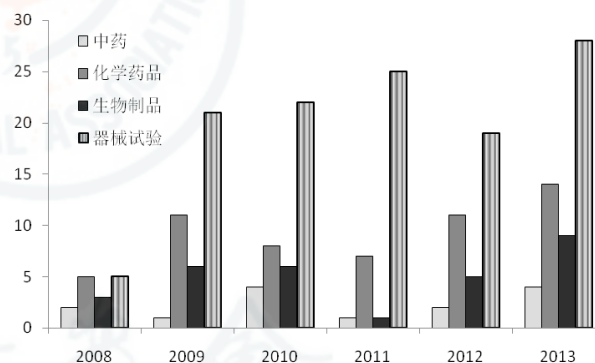


图1 2008至2013年本院开展的传染病防治药物试验

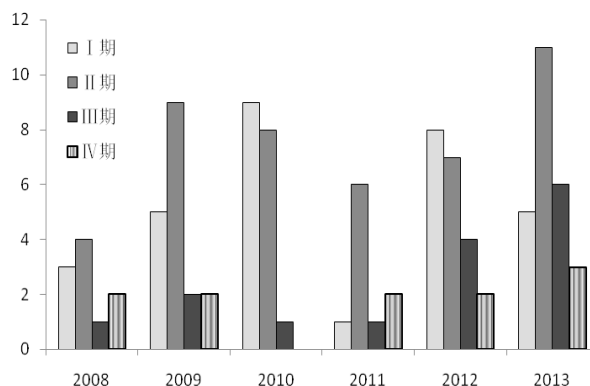


图2 2008至2013年本院应用传染病防治药物试验平台进行不同期别的药物试验

存活率和治愈好转率。

2. 器械和试剂试验: 在传染病防治药物临床试验平台基础上, 从2008年1月至2013年12月, 本院共完成临床检验项目223项, 包括人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒(胶体金法)、HBV DNA扩增荧光定量检测试剂盒(中美冠科生物技术)、甲型H1N1流感病毒RNA检测试剂盒(上海之江生物科技有限公司)、风疹病毒IgM、IgG测定试剂盒(上海梅里埃诊断产品有限公司)、丙型肝炎病毒抗体(发光法, 西门子医学诊断产品)、实时定量荧光检测系统Light Cycler Nano(上海罗氏)等, 均已在传染病的早期诊断、治疗方面发挥重要的作用。

讨 论

近来, 呼吸道、肠道等新发、突发传染病在全球时有发生^[6, 9-10]。由于其传染性强, 病死率高, 严重威胁公众的健康, 对政治、经济、民众生活影响较大, 成为不安定的社会因素之一^[10-12]。2015年随着非洲埃博拉出血热和沙特阿拉伯、阿联酋等中东地区中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)的流行, 已导致数千名患者死亡, 目前尚无有效的防治措施。加上呈扩大趋势的AIDS, 以及数千万的慢性乙型肝炎、丙型肝炎患者, 人类所面临传染病的威胁明显上升, 已成为全世界面临的主要公共卫生问题^[12-13]。迫切需要有效新型的传染病防治药物研发平台, 以提高传染病防治药物研发的效率, 为传染病的防治提供保障^[14-15]。

目前我国传染病临床诊治注重临床实践, 但相关基础研究与防控应用研究脱节, 技术共享平台缺乏, 成果转化缓慢, 临床应用滞后。需要进一步开发科学、高效的传染病防治药物临床试验平台, 加快新型的传染病防治药物如基因工程抗体、抗菌多肽、毒素抑制制剂、抗菌药物以及治疗丙型肝炎的直接抗病毒药物的研发, 同时为广大传染病防控相关人员提供临床研究数据、查询、培训等共享平台^[2, 16-18]。

结合本院实际情况, 依据国内外最新的指南

和规定, 遵循国际新药临床试验的先进理念和规范, 强调以标准化确保试验程序规范, 通过网络化管理实现系统的高度集成和便捷管理。具体采用J2EE技术、Struts和Hibernate的三层体系架构及数据库技术, 建立了包括电子数据采集、临床试验数据、中央随机化管理及GCP项目管理系统的传染病防治药物临床试验平台^[2-4]。

利用电子数据采集系统, 可增加数据采集速度, 保障数据质量, 从而有效缩短药物试验研究周期。同时, 可规范临床试验数据采集中呈现问题的解决方案, 增强质量控制, 建立符合国际规范的新创评价体系。管理者通过中央随机化管理, 可掌握各研究中心入组情况, 了解受试者入组、筛选、随机、药物发放和紧急解盲操作, 并监控其药物分发和库存, 解决了各中心由于进度不一引起的药物过期或过剩问题, 并使大家的信息得到及时沟通, 提高试验效率, 缩短试验周期, 保证试验质量。GCP项目管理平台可全面跟踪项目管理进度、文档、人员安排、伦理审查、受试者信息、发药及检测等信息, 也对各合作单位的监查记录、药品接收、分发及回收、物资分发进行全程监测^[2, 19]。

利用平台中4个系统的关系, 简化传染病药物防治的临床试验流程, 互相配合, 规范数据分析统计流程, 对相关人员进行传染病防治系统培训, 近5年内, 高质量地完成传染病防治药物的临床试验101例次, 临床检验项目121项, 包括替比夫定、阿德福韦酯片、恩替卡韦分散片、六味五灵片、聚乙二醇化干扰素、人类免疫缺陷病毒试剂盒、HBV DNA荧光定量检测试剂盒、甲型H1N1流感病毒RNA检测试剂盒等一批传染病防治新型药物和检验试剂盒, 已成为目前治疗肝炎、肝硬化和AIDS的常用防治药物和检测项目, 有效提高了传染病患者的存活率和治愈好转率^[20], 也提高了传染病防治人员的专业素养, 实现快速、准确、科学的传染病防治药物和检测试剂的临床试验, 使国内的临床试验数据得到国际认可, 推动我国传染病防治药物的自主创新^[18, 21]。

参 考 文 献

- 1 Abdallah SD, Halla T, Douglas KM, et al. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries[J]. Nature

- Genetics,2002,32(2):229-232.
- 2 游绍莉,李晨,丁晋彪,等. 传染病防治药物临床试验管理系统的建立[J]. 传染病信息,2012,25(4):239-241.
- 3 朱冰,游绍莉,段学章,等. 传染病防治药物临床试验信息平台的构建[J]. 传染病信息,2012,25(4):237-238.
- 4 唐彦,李玉荣,郭晓东,等. 传染病医院住院部医院感染管理现状及对策[J]. 现代生物医学进展,2013,13(3):546-548.
- 5 Sahoo U, Bhatt A. Electronic data capture (EDC)--a new mantra for clinical trials[J]. Qual Assur,2003,10(3-4):117-121.
- 6 方安,洪娜,高东平,等. 传染病知识网络构建的技术方法与实现[J]. 医学信息学杂志,2012,33(4):50-55.
- 7 赵友林. 提高药物临床试验安全性检验的质量探讨[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(8):889-890.
- 8 张勋,宋苹,唐雪春. 药物临床试验信息管理系统的设计与实现[J]. 现代医院,2009,9(5):148-149.
- 9 Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses[J]. Nature Medicine,2004,10(12S):S122-S129.
- 10 Parsons C. Insuring the unknown[J]. Hum Exp Toxicol,2015,34(12):238-244.
- 11 李玲,廖赞,袁波,等. 抗菌药物合理使用信息管理系统在抗菌药物管理中的实践[J]. 中国药房,2013,24(17):1545-1547.
- 12 Ivchenko EV, Ivanov VS, Shustov SB. Legal regulation of clinical drug trials for the use in military-medical organisations[J]. Voenno-meditsinskii Zhurnal,2015,336(6):53-60.
- 13 Kannan RM, Nance E, Kannan S, et al. Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications. J Inter Med,2014,276(6):579-617.
- 14 王瑾,柴栋,王昆. 医院药物临床试验质量保证体系的建设[J]. 中国药物应用与监测,2007,4(4):1-3.
- 15 罗晓霞,陈文珠,李滨萍. 药物临床试验的管理[J]. 医院管理,2014,7(1):176-177.
- 16 张敏. 药物临床试验研究者利益冲突问题研究[J]. 药物流行病学杂志,2014,23(1):5-8.
- 17 彭智才,尚政琴,王玉贵,等. 药物临床试验数据管理的新探索[J]. 中国医学装备,2013,10(9):28-30.
- 18 杨钊,黄蓝,武志昂. 我国药物临床试验发展面临的机遇与挑战及政策建议[J]. 中国新药杂志,2013,22(14):1619-1624.
- 19 周彬,蔡敏芳,孙娟,等. 基于数据中心的远程医疗协同平台建设与实践[J]. 中华医院管理杂志,2016,32(4):294-296.
- 20 蔡佳音,汪楠,贾晓峰. 医学科学数据共享经验和建设规划研究与分析[J]. 中华医学科研管理杂志,2015,28(6):506-509.
- 21 卞松,刘宇宏,高黎,等. 以数据挖掘为核心的医院数据管理平台建设初探[J]. 中国病案,2015,16(1):39-42.

(收稿日期: 2015-07-27)

(本文编辑: 孙荣华)

刘鸿凌,杨坤,游绍莉,等. 传染病防治药物试验平台的建立及应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(5):555-558.