·药物临床试验规范与进展专栏·

基于 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库对 CDK4/6 抑制剂临床试验注册特点分析

张　娟[1],刘雪艳[1*],尹桂森[2],杨斯童[3]

(1 烟台毓璜顶医院药学部,烟台 264000;2 烟台市中医医院临床药学科,烟台 264000;3 济宁医学院太白湖校区,济宁 272000)

[摘要] **目的:**了解 CDK4/6 抑制剂临床试验在 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库的注册情况,分析 CDK4/6 抑制剂临床试验的注册特点及发展趋势,为临床研究提供参考。**方法:**检索 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库自建库以来至 2025 年 4 月 17 日关于 CDK4/6 抑制剂注册的所有临床试验,提取其注册时间、临床分期、样本量、适应证、注册状态、国家/地区、研究类型等信息,采用 Excel 表进行描述性统计分析。**结果:**2 个数据库中 CDK4/6 抑制剂临床研究的总注册数为 765 项,其中 ClinicalTrials.gov 数据库 698 项,ChiCTR 数据库 67 项。涉及超过 40 个国家,排名前 3 位的分别为美国(397 项)、中国(69 项)、法国(22 项)。2020 年注册数量达到峰值,研究设计以干预性研究为主,适应证以乳腺癌研究为主,研究终点以疗效和安全性核心临床指标为主,但 2 个数据库在覆盖广度与探索深度上存在明显差异。**结论:**本研究首次概述了 CDK4/6 抑制剂临床试验的注册情况,分析了 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库的临床试验注册特点。国际上研发起步早、覆盖广,国内以跟随创新和上市后研究为主,为 CDK4/6 抑制剂的临床研究方向及资源布局提供了参考。

[关键词] CDK4/6 抑制剂;ClinicalTrials.gov;ChiCTR;临床试验;注册特点

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)13-1409-08

Characteristics analysis of clinical trial registration for CDK4/6 inhibitors based on the ClinicalTrials.gov and ChiCTR databases

ZHANG Juan[1], LIU Xue-yan[1*], YIN Gui-sen[2], YANG Si-tong[3]

(1 *Department of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai* 264000, *China*; 2 *Department of Clinical Pharmacy, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai* 264000, *China*; 3 *Taibai Lake Campus of Jining Medical University, Jining* 272000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the registration status of clinical trials on CDK4/6 inhibitors in ClinicalTrials.gov and the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), analyze their registration characteristics and development trends, and provide a reference for clinical research. **Methods**: All clinical trials on CDK4/6 inhibitors registered in ClinicalTrials.gov and ChiCTR from the establishment of the database to April 17, 2025 were retrieved. Information including registration date, clinical phase, sample size, indication, registration status, country/region, and study type was extracted. Descriptive statistical analysis was performed using Excel. **Results**: A total of 765 clinical trials on CDK4/6 inhibitors were registered in the two databases, including 698 in ClinicalTrials.gov and 67 in ChiCTR. These trials involved more than 40 countries, with the top three being the United States (397 trials), China (69 trials), and France (22 trials). The number of registrations peaked in 2020. Most trials were interventional studies, with breast cancer as the primary indication. The main endpoints were core clinical indicators

[作者简介] 张娟,女,硕士研究生,主要从事临床药学、药品不良反应监测与治疗药物监测研究。E-mail:15545951739@163.com。

[通讯作者] *刘雪艳,女,学士,主要从事临床药学及药物滥用监测相关工作。E-mail:13553106682@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.010

of efficacy and safety. However, there were significant differences between the two databases in terms of coverage breadth and research depth. **Conclusion**: This study is the first to summarize the registration status of CDK4/6 inhibitor clinical trials and analyze the registration characteristics in ClinicalTrials.gov and ChiCTR. Internationally, research and development started early with wide coverage, while domestic research mainly focuses on follow-up innovation and post-marketing studies, providing a reference for the direction of clinical research and resource allocation related to CDK4/6 inhibitors.

[**Key words**] CDK4/6 inhibitors; ClinicalTrials.gov; ChiCTR; clinical trial; registration feature

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)作为细胞周期调控机制的核心分子,在细胞增殖、分化等关键生物学过程中发挥着不可替代的作用,同时也是多种恶性肿瘤发生与进展的关键驱动因素[1]。目前在人体内共有 20 种不同的 CDK 被发现,CDK4 是调节细胞周期的核心因子之一,CDK6 与 CDK4 是高度同源的细胞周期激酶。CDK4/6 抑制剂可抑制肿瘤细胞的增殖,直接诱导肿瘤细胞凋亡[2]。CDK4/6 抑制剂作为新兴的靶向治疗药物,已在乳腺癌的治疗中展现出显著的疗效。目前,哌柏西利、阿贝西利、达尔西利、瑞波西利均已在我国获得批准用于晚期乳腺癌的治疗。

临床试验注册是开展干预性临床研究重要且不可或缺的环节。在临床试验注册领域,国际上存在多个知名平台,其中美国临床试验登记平台(ClinicalTrials.gov)即 http://ClinicalTrials.gov,是全球最具影响力的临床试验注册平台之一。该平台由美国国立医学图书馆与美国 FDA 于 1997 年开发,2002 年 2 月正式运行,致力于为公众及研究人员提供全面、及时的多种疾病及药品临床试验信息[3-4]。中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Registry,ChiCTR)即 http://www.chictr.org.cn/,于 2005 年建立,2007 年代表中国加入 WHO 国际临床试验注册平台[5],成为 WHO 国际临床试验注册平台认证的一级注册机构,也是国内唯一获此认证的机构,在规范国内临床试验注册、推动临床研究透明化方面发挥着关键作用。

近年来,CDK4/6 抑制剂在临床应用和研究领域的地位日益凸显,已成为肿瘤治疗领域的研究热点。然而,现有相关研究及文献多聚焦于单一瘤种的疗效或某一特定药物的临床应用,缺乏对 CDK4/6 抑制剂整体研发趋势的系统整合,尤其是针对其临床试验注册特点的全面、深入分析较为匮乏。基于此,本文通过检索 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库中与 CDK4/6 抑制剂相关的临床试验数据,从多个维度对这些试验的开展情况进行剖析,并深入探讨其发展趋势,旨在为 CDK4/6 抑制剂的临床研究提供有价值的参考,推动该领域研究的进一步发展,以期为临床应用提供参考。

资料和方法

1 检索策略

在 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库中进行全面检索,检索时间为自建库以来至 2025 年 4 月 17 日。以美国 FDA 和中国批准上市的 CDK4/6 抑制剂为检索词,在 ClinicalTrials.gov 数据库中,以“CDK4/6 inhibitors” or “cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors” or “ribociclib” or “palbociclib” or “abemaciclib” or “darliseib”为检索词,通过检索功能栏目“Condition or disease”进行检索。在 ChiCTR 数据库中以“CDK4/6 抑制剂”“瑞波西利”“哌柏西利”“阿贝西利”和“达尔西利”为关键词进行检索。

2 纳入与排除标准

纳入标准:在 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库中注册的所有与 CDK4/6 抑制剂相关的临床试验。

排除标准:注册号重复的 CDK4/6 抑制剂药物临床试验(通过数据库内注册号唯一性进行自动去重,并辅以人工核对)。

3 数据提取与分析

在 ClinicalTrials.gov 检索结果中,下载 comma-separatedvalues(CSV)格式数据。ChiCTR 的数据则采用网站粘贴方式获得。提取其注册时间、研究分期、样本量、适应证、注册状态、国家/地区等信息,采用 Excel 表进行数据整理与统计分析。由 2 位研究者独立筛选数据库,提取资料并交叉复核,如遇分歧,则通过讨论或由第 3 位研究者协商解决。分类变量资料采用频数、构成比进行描述和分析,采用 Excel 表辅助制图。

结　果

1　基于 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验注册数量与时间变化趋势

截至 2025 年 4 月 17 日，通过对两大数据库的检索与去重处理后显示，ClinicalTrials.gov 数据库中登记的 CDK4/6 抑制剂临床试验有 698 项（原始数据 907 项）；ChiCTR 数据库中登记的 CDK4/6 抑制剂临床试验有 67 项（原始数据 74 项），两者在试验数量上呈显著差距。

以注册时间为基点，统计 CDK4/6 抑制剂每年临床试验注册数量，ClinicalTrials.gov 数据库自 2005 年开始有 CDK4/6 抑制剂临床试验注册，至 2011 年，年平均注册数量低于 10 项，总体呈缓慢增长趋势。2012 年开始，CDK4/6 抑制剂注册数量呈快速增长趋势，2020 年达到峰值（71 项），2021 年后注册数量进入平台期，年注册量稳定在 59～66 项区间，2025 年因检索时间限制，仅纳入 17 项，尚未反映全年趋势。而 ChiCTR 数据库的注册趋势呈“起步较晚、逐步增长”的特点，该数据库的 CDK4/6 抑制剂临床试验注册始于 2019 年，较 ClinicalTrials.gov 晚 14 年，且初期注册量较少；2022 年起注册数量明显增加，但整体规模仍远低于 ClinicalTrials.gov 数据库，见图 1。

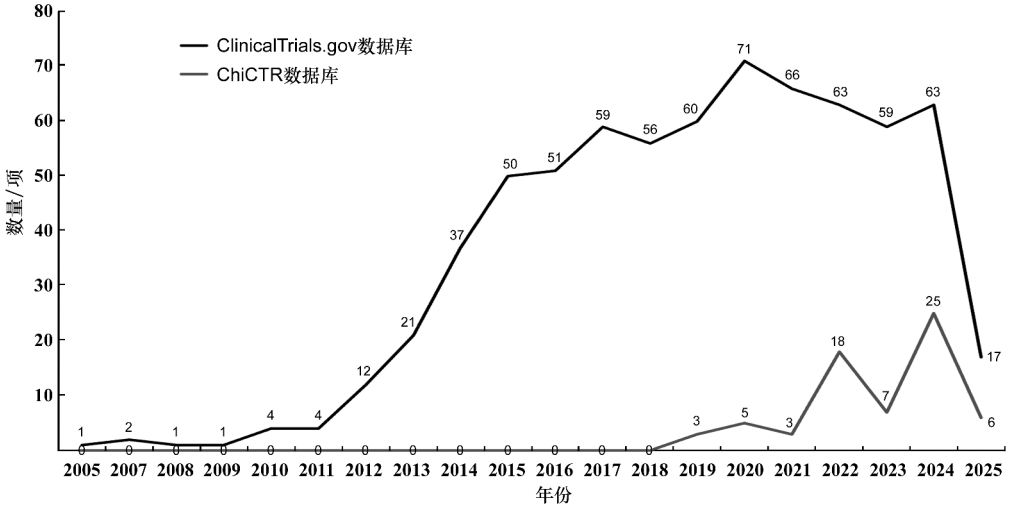


图 1　CDK4/6 抑制剂注册数量随时间变化趋势

2　基于 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验临床分期及样本量分布

两大数据库中 CDK4/6 抑制剂临床试验在临床分期及样本量分布上呈显著的差异化特征，这与不同地区的药物研发阶段、试验定位及临床需求密切相关。ClinicalTrials.gov 数据库中的 CDK4/6 抑制剂临床试验，Ⅱ期临床试验占比最高（251 项，35.96%），反映出在药物初步安全性得到验证后，对其疗效进行针对性探索的活跃态势；其次是Ⅰ期临床试验（163 项，23.35%），体现了对新型 CDK4/6 抑制剂早期安全性和剂量探索的持续投入；Ⅱ/Ⅲ期临床试验最少（5 项，0.72%）。其他分期分布如下：Ⅰ/Ⅱ期临床试验（80 项，11.46%），Ⅲ期临床试验（74 项，10.60%），Ⅳ期临床试验（14 项，2.01%），还有 111 项（15.90%）临床试验分期缺失，可能与部分早期探索性研究尚未明确阶段定位有关。与 ClinicalTrials.gov 数据库不同，ChiCTR 数据库中Ⅳ期临床试验数量最多（29 项，43.28%），这与我国 CDK4/6 抑制剂研发多处于上市后优化阶段的现状一致，重点关注药物在真实临床环境中的疗效和安全性；Ⅱ期临床试验（16 项，23.88%）次之，早期Ⅰ期临床试验（5 项，7.46%）、Ⅰ期临床试验（4 项，5.97%）和Ⅰ/Ⅱ期临床试验（4 项，5.97%）占比相对较低，Ⅲ期临床试验（2 项，2.99%）占比极低；另有 6 项（8.96%）临床试验分期缺失。

从样本量分布来看，ClinicalTrials.gov 数据库在 0～100 例的临床试验占比最高（422 项，60.46%），这与Ⅰ期、Ⅱ期等早期临床试验以小样本探索安全性和初步疗效的特点相符；样本量 101～200 例的试验占 17.48%（122 项），多为Ⅱ期或Ⅰ/Ⅱ期试验的扩展阶段；而大样本量（>1 000 例）的临床试验有 37 项（5.30%），主要集中于Ⅲ期确证性试验和Ⅳ期

真实世界研究,旨在通过大样本数据验证药物的长期疗效和安全性。ChiCTR 数据库中,样本量在 0 ~ 100 例的临床试验占比最高(46 项,68.66%),与 ClinicalTrials.gov 数据库类似,主要对应早期探索性试验和部分上市后小样本研究;该数据库中最大样本量为 420 例(1 项),最小样本量为 9 例(1 项),整体样本量规模小于 ClinicalTrials.gov 数据库,这与国内试验多聚焦于上市后药物优化、样本量需求相对较小的特点相符,见表 1。

表 1 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验临床分期及样本量分布

项目	ClinicalTrials.gov 数据库		ChiCTR 数据库	
	数量/项	占比/%	数量/项	占比/%
临床分期				
0 期	0	0.00	5	7.46
Ⅰ期	163	23.35	4	5.97
Ⅱ期	251	35.96	16	23.88
Ⅰ/Ⅱ期	80	11.46	4	5.97
Ⅲ期	74	10.60	2	2.99
Ⅱ/Ⅲ期	5	0.72	1	1.49
Ⅳ期	14	2.01	29	43.28
缺失	111	15.90	6	8.96
纳入例数				
0 ~ 100	422	60.46	46	68.66
101 ~ 200	122	17.48	8	11.94
201 ~ 300	33	4.73	7	10.45
301 ~ 400	28	4.01	3	4.48
401 ~ 500	21	3.01	0	0
501 ~ 1 000	31	4.44	0	0
>1 000	37	5.30	0	0
未记录人数	4	0.57	3	4.48

3 基于 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验类型与试验状态

在 CDK4/6 抑制剂临床试验的类型与状态方面,2 个数据库既存在一定共性,也因研发环境和阶段不同呈现出显著差异。两大数据库中,CDK4/6 抑制剂临床试验均以干预性研究为主,这一特征与该类药物的属性及研发规律密切相关。CDK4/6 抑制剂作为较新的靶向治疗药物,其临床价值的确认高度依赖严格的干预性研究,尤其是随机对照试验。

CDK4/6 抑制剂临床试验的状态有 8 种,2 个数据库的状态分布呈现出显著的阶段性特征。其中 ClinicalTrials.gov 数据库中以已完成(235 项,33.67%)、招募中(160 项,22.92%)和试验进行中但目前不招募(124 项,17.7%)为主。而 ChiCTR 数据库中主要状态是尚未招募(50 项,74.63%),见表 2。

表 2 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验类型与试验状态

项目	ClinicalTrials.gov 数据库		ChiCTR 数据库	
	数量/项	占比/%	数量/项	占比/%
试验类型				
干预性研究	606	86.82	48	71.64
观察性研究	87	12.46	19	28.36
拓展性应用	5	0.72	0	0
试验状态				
试验进行中,但目前不招募	124	17.77	0	0
招募终止	62	8.88	0	0
尚未招募	32	4.58	50	74.63
招募中	160	22.92	16	23.88
已完成	235	33.67	1	1.49
招募取消	19	2.72	0	0
指定招募	5	0.72	0	0
状态未知	61	8.74	0	0

4 CDK4/6 抑制剂参与临床试验的国家/地区

从 CDK4/6 抑制剂临床试验的参与国家/地区分布来看,两大数据库呈现出显著的地域特征,这种差异与全球医药研发格局、医疗资源分布及临床试验组织模式密切相关。ClinicalTrials.gov 数据库中,剔除 41 项缺失地址信息的临床试验后,其余 CDK4/6 抑制剂临床试验覆盖全球超过 40 个国家/地区。从参与数量前 20 位的国家/地区来看,欧美国家占据 12 项,其中美国以 397 项的绝对优势位居首位,中国(69 项)、法国(22 项)、德国(19 项)、意大利(16 项)紧随其后,这种分布格局与欧美国家在肿瘤靶向药物研发领域的领先地位密不可分。从研究设计看,美国、法国、德国等欧美国家的临床试验以多中心研究为主,通过整合不同地区的医疗资源,能够快速积累大样本数据,提高研究结果的可靠性和普适性;而中国尽管参与数量居第 2 位,但临床试验仍以单中心研究为主,这与国内临床试验协作体系的发展阶段相关。

ChiCTR 数据库中登记的 CDK4/6 抑制剂临床试验均在国内开展,且以单中心试验为主。从地域分布来看,这些试验主要集中在辽宁、广东、河南等省份,参与机构多为专科肿瘤医院。这一分布特点与国内医疗资源的区域分布密切相关。同时,单中心试验为主的模式也反映出国内跨区域多中心协作

机制仍有待进一步完善,未来随着临床试验水平的提升,多中心研究的占比有望逐步提高,见表3。

表3 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验参与国家/地区分布详细情况(前20名)

序号	ClinicalTrials.gov 数据库			
	国家	数量	单中心数量(%)	多中心数量(%)
1	美国	397	134(33.75)	263(66.25)
2	中国	69	57(82.61)	12(17.39)
3	法国	22	8(36.36)	14(63.64)
4	德国	19	7(36.84)	12(63.16)
5	意大利	16	5(31.25)	11(68.75)
6	韩国	13	11(84.62)	2(15.38)
7	西班牙	13	1(7.69)	12(92.31)
8	澳大利亚	11	1(9.09)	10(90.91)
9	比利时	10	1(10.00)	9(90.00)
10	日本	8	0(0)	8(100.00)
11	加拿大	7	2(28.57)	5(71.43)
12	英国	6	1(16.67)	5(83.33)
13	奥地利	5	0(0)	5(100.00)
14	巴西	5	1(20.00)	4(80.00)
15	荷兰	5	3(60.00)	2(40.00)
16	埃及	4	2(50.00)	2(50.00)
17	俄罗斯	4	1(25.00)	3(75.00)
18	瑞典	4	1(25.00)	3(75.00)
19	丹麦	3	3(100.00)	0(0)
20	以色列	3	3(100.00)	0(0)
序号	ChiCTR 数据库			
	地区	数量	单中心数量(%)	多中心数量(%)
1	辽宁	11	6(54.55)	5(45.45)
2	广东	10	7(70.00)	3(30.00)
3	河南	10	10(100.00)	0(0)
4	上海	6	5(83.33)	1(16.67)
5	重庆	4	4(100.00)	0(0)
6	湖南	3	2(66.67)	1(33.33)
7	黑龙江	2	2(100.00)	0(0)
8	福建	2	2(100.00)	0(0)
9	河北	2	2(100.00)	0(0)
10	湖北	2	1(50.00)	1(50.00)
11	江苏	2	2(100.00)	0(0)
12	山东	2	2(100.00)	0(0)
13	四川	2	2(100.00)	0(0)
14	天津	2	2(100.00)	0(0)
15	云南	2	2(100.00)	0(0)
16	北京	1	1(100.00)	0(0)
17	广西	1	1(100.00)	0(0)
18	吉林	1	0(0)	1(100.00)
19	山西	1	1(100.00)	0(0)
20	浙江	1	0(0)	1(100.00)

5 CDK4/6 抑制剂临床试验研究终点

从研究终点来看,2个数据库中 CDK4/6 抑制剂临床试验均以核心临床指标为基础,但在覆盖广度与探索深度上存在显著差异。ClinicalTrials.gov 数据库和 ChiCTR 数据库均以无进展生存期为主,不同的是 ClinicalTrials.gov 数据库除了疗效和安全性等指标外还包括机制研究、生物标志物等研究。而 ChiCTR 数据库主要集中在疗效与安全性结局指标的研究,机制研究与生物标志物探索涉及较少,见表4。

表4 ClinicalTrials.gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验研究终点

ClinicalTrials.gov 数据库			ChiCTR 数据库		
序号	研究终点	数量	序号	研究终点	数量
1	PFS	197	1	PFS	20
2	PK/PD	130	2	ORR	18
3	AE	94	3	AE	11
4	其他	56	4	CR	10
5	不明	55	5	生活质量评估	2
6	CR	35	6	PK/PD	2
7	OS	30	7	其他	4
8	PR	25			
9	ORR	22			
10	生物标志物	18			
11	机制研究	10			
12	SD	10			
13	DOR	10			
14	生活质量评估	6			

PFS:无进展生存期,progress free survival;PK:药动学,pharmacokinetics;PD:药效学,pharmacodynamics;AE:不良事件,adverse event;ORR:客观缓解率,objective response rate;CR:完全缓解,complete response;OS:总生存期,overall survival;PR:部分缓解,partial response;SD:疾病稳定,stable disease;DOR:缓解持续时间,duration of response

6 CDK4/6 抑制剂临床试验研究疾病和研究药物

在2个数据库中,CDK4/6 抑制剂的临床试验研究疾病均以乳腺癌为主,这与当前已上市 CDK4/6 抑制剂的适应证高度契合。ClinicalTrials.gov 数据库中研究疾病覆盖更广泛,除乳腺癌外,还涉及非小细胞肺癌、胰腺癌、黑色素瘤等多种实体瘤及部分血液系统肿瘤;而 ChiCTR 数据库的研究疾病主要集中在乳腺癌。

2个数据库在研究药物方面同样存在显著差异,ClinicalTrials.gov 数据库涉及的 CDK4/6 抑制剂种类更为丰富,以哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利等已上市药物为核心,同时包含大量新型药物的研发

信息(如 HS-10342 等新一代抑制剂),体现了从临床应用到前沿探索的全链条覆盖。相比之下,ChiCTR 数据库中的研究药物以已上市品种为主,这与国内 CDK4/6 抑制剂的研发历程密切相关,国内研发起步相对较晚,现阶段以“跟随创新”和“上市后优化”为主要方向,药物类型集中于已通过审批的品种,聚焦于优化给药方案、拓展联合治疗等上市后研究。见表 5。

表 5 ClinicalTrials. gov 和 ChiCTR 数据库注册的 CDK4/6 抑制剂临床试验研究疾病和药物

项目	ClinicalTrials. gov 数据库		ChiCTR 数据库	
	数量/项	占比/%	数量/项	占比/%
研究疾病				
乳腺癌	436	62.46	55	82.09
血液系统肿瘤	35	5.01	2	2.99
未明确癌种	34	4.87	2	2.99
消化系统肿瘤	32	4.58	2	2.99
泌尿系统肿瘤	30	4.30	0	0.00
头颈部肿瘤	30	4.30	2	2.99
非肿瘤性疾病	25	3.58	1	1.49
脂肪肉瘤	23	3.30	3	4.48
胶质细胞瘤	18	2.58	0	0.00
子宫内膜癌	9	1.29	0	0.00
卵巢癌	9	1.29	0	0.00
肺部肿瘤	9	1.29	0	0.00
黑色素瘤	8	1.15	0	0.00
研究药物				
哌柏西利	278	39.83	16	23.88
阿贝西利	148	21.20	8	11.94
瑞波西利	138	19.77	0	0.00
未明确药物	85	12.18	10	14.93
达尔西利	27	3.87	33	49.25
曲拉西利	13	1.86	0	0.00
来罗西利	2	0.29	0	0.00
SPH4336	2	0.29	0	0.00
库莫西利	1	0.14	0	0.00
HS-10342	1	0.14	0	0.00
CS3002	1	0.14	0	0.00
PF-06873600	1	0.14	0	0.00
PF-07220060	1	0.14	0	0.00

讨　论

作为细胞生命活动的基本过程,细胞周期控制着细胞从静止期向生长增殖期转变的过程。CDK 和 cyclin 是调控整个细胞周期的核心分子。CDK 通过与相应的 cyclin 结合后作用于细胞周期的各个阶段,影响细胞周期进程,调控细胞增殖。不同类型癌症的发生与发展过程具有共同特征,即细胞周期调控失调、细胞增殖异常,因此通过影响癌细胞周期来发挥抗肿瘤作用已成为抗肿瘤药物研发的热点之一,CDK 家族也成为抗肿瘤药物研发的热门靶点,具有可预见的发展前景。乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤[6],其中激素受体阳性(HR +)、人表皮生长因子受体 2 阴性(HER2 -)亚型乳腺癌最为常见,也是导致大多数乳腺癌相关死亡的主要原因[7]。HR +/HER2 - 是乳腺癌最常见的类型,约占乳腺癌患者的七成[8]。以往 HR +/HER2 - 被认为是早期治疗阶段整体预后较好的一种分子亚型,遗憾的是,一旦进入晚期,针对 HR +/HER2 - 的有效治疗方案并不能完全满足临床的治疗需求。大量临床前研究数据表明,乳腺癌细胞对 CDK4/6 活性具有显著依赖性。因此,CDK4/6 抑制剂的引入为乳腺癌临床治疗带来了巨大突破[9-10]。除乳腺癌之外,部分临床研究已证实 CDK4/6 抑制剂在非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌等癌种中也显示出良好的疗效[11-12]。本研究结果显示,ClinicalTrials. gov 数据库中除乳腺癌外,还涉及非小细胞肺癌、胰腺癌、黑色素瘤等多种实体瘤及部分血液系统肿瘤;而 ChiCTR 数据库的疾病主要集中于乳腺癌。这种差异的形成,与数据库的定位与覆盖范围密切相关,ClinicalTrials. gov 作为全球性注册平台,纳入了多国家、多中心试验,其疾病选择需兼顾不同地区的流行病学特征;同时,也反映了不同研发阶段的需求差异,国际层面已进入泛瘤种探索阶段,而国内研究仍以验证性试验为主。

CDK4/6 抑制剂是一类针对细胞周期关键调控蛋白的小分子药物,可高效、精准地抑制肿瘤细胞中 CDK4 和 CDK6 的活性,阻断 Rb 蛋白磷酸化,从而阻滞细胞周期由 G1 期向 S 期的进程,从而抑制肿瘤细胞增殖。CDK4/6 抑制剂的研发历程充满挑战,在其发展初期,第 1 代和第 2 代合成 CDK 抑制剂的研发相继遭遇失败,但这些早期尝试为后续研究积累了宝贵经验,直至 2003 年,全球首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利正式问世,此后,随着多个临床研究的验证,哌柏西利的疗效和安全性得到充分证实。2015 年,美国 FDA 率先批准哌柏西利上市,标志着 CDK4/6 抑制剂正式进入临床应用阶段;2016 年,欧洲 EMA 也批准了其上市,进一步扩大了该药物的应用范围。而在中国,哌柏西利于 2018 年才获得批

准。随后,阿贝西利、瑞波西利相继在美国和中国获批上市。达尔西利是我国自主研发的首款 CDK4/6 抑制剂,经过多个临床研究确证,于 2021 年 12 月在中国获批上市[13]。本研究中 CDK4/6 抑制剂临床试验研究药物主要集中在目前已上市的哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利、达尔西利,可能与这些药物上市前需要大量临床研究确证其疗效与安全性有关。随着 CDK4/6 抑制剂与免疫治疗、化疗等联合应用的研究不断推进,其在肿瘤治疗中的应用场景正持续拓展。在联合治疗探索的同时,新一代选择性 CDK4/6 抑制剂的研发也在不断深入,近些年新型 CDK4/6 抑制剂相继开展临床研究、获批上市。本研究中也显示,一些新型 CDK4/6 抑制剂的临床试验正在进行,为其上市做着积极准备,这不仅体现了该领域研发的活跃度,也预示着未来将有更多治疗选择惠及肿瘤患者。

以注册时间为基点,统计 CDK4/6 抑制剂每年临床试验的注册数量,本研究结果显示,国外对 CDK4/6 抑制剂的临床研究起步相对较早,自 2005 年起就开始有临床试验注册,但总体呈缓慢增长趋势,自 2012 年起,注册数量呈快速增长趋势,于 2020 年达到峰值,2015 年全球首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利获批用于乳腺癌治疗,验证了该靶点的临床价值,推动了国际药企对同类药物的研发投入及适应证扩展探索,带动试验数量激增。2021 年后注册数量进入平台期,表明 CDK4/6 抑制剂的研发已从“爆发式增长”转向“精细化探索”,在已有药物获批的基础上,更多试验聚焦于联合治疗方案优化、新适应证拓展及耐药机制研究。而国内在 2019 年才开始,特别是 2022 年临床试验注册数量明显增加,这一趋势与国内 CDK4/6 抑制剂的研发进程高度吻合:2019 年前后,国内开始加速引进国际已上市 CDK4/6 抑制剂并启动国产原研药物的临床试验,2022 年达尔西利获批后,相关临床研究进入活跃期,但整体仍处于追赶阶段。

药物临床研发通常是一个漫长的过程,从临床试验分期来看,本研究结果显示,ClinicalTrials. gov 数据库中 70.77% 为Ⅰ ~ Ⅱ期临床试验,即绝大部分临床试验还处于较早期的探索性阶段,真正进入Ⅲ期确证性阶段的仅占约 10.60%。与 ClinicalTrials. gov 数据库不同,ChiCTR 数据库的临床试验分期呈现“以上市后研究为主”的特征,Ⅳ期临床试验占比最多(43.28%),这与国内 CDK4/6 抑制剂研发多处于上市后优化阶段的现状一致,重点关注药物在真实临床环境中的疗效和安全性;Ⅱ期临床试验次之,主要为国产原研药物或引进药物的疗效探索;早期Ⅰ期临床试验占比相对较低,反映国内在新型 CDK4/6 抑制剂早期研发方面的投入仍较少。此外,CDK4/6 抑制剂临床试验的状态有 8 种,2 个数据库的状态分布呈显著的阶段性特征。其中 ClinicalTrials. gov 数据库中以“已完成”状态为主,而 ChiCTR 数据库中主要状态为“尚未招募”,这一特征与国内 CDK4/6 抑制剂研发阶段相契合,国内该类药物的临床试验起步相对较晚,许多试验处于方案设计完成后、尚未正式启动受试者招募的阶段,反映出国内在该领域仍处于积极布局和推进的过程中,后续随着招募的逐步开展,状态分布可能会发生动态变化。

根据国家药品监督管理局药品审评中心发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》,基于患者生存终点获益的 OS 仍是迄今为止评价抗肿瘤药物最可靠的临床试验终点,其显著改善可视为有临床意义,而 PFS、DFS、RFS、ORR 等基于肿瘤测量的终点指标均可能存在不确定性和偏倚,往往需要进行充分评估[14]。本研究中,2 个数据库中研究终点均以 PFS 为主,而 OS 占比相对较少,建议申办方设计研究终点指标时应坚持以患者为中心、以临床价值为导向[15],更多关注药物为肿瘤患者带来的 OS 等生存获益,确保药物研发切实增进患者福祉[16-18]。本研究发现,ClinicalTrials. gov 数据库研究终点呈现多维度、深层次的特点,除了疗效与安全性核心指标外,PK/PD、机制研究、生物标志物等探索性终点也占一定比重,而 ChiCTR 数据库研究终点主要集中在疗效与安全性单一指标。这种差异可能与临床试验的定位密切相关,ClinicalTrials. gov 的研究终点设计更贴合创新药物的全球多中心研发需求,需通过全面的 PK/PD 数据和机制研究支持国际监管审批,同时为跨瘤种应用提供理论依据;而 ChiCTR 的终点设置则与国内临床试验阶段特征相符,当前以确证性试验为主,更侧重通过核心疗效与安全性核心指标验证药物的临床应用价值,因此在基础研究层面的探索相对缺乏。

综上所述,本研究较为全面地分析了 ClinicalTrials. gov 和 ChiCTR 数据库中 CDK4/6 抑制剂临床试验的注册特征。结果显示,多数 CDK4/6 抑制剂临床试验处于早期探索性阶段,绝大多数临床试验

样本量少于 100 例,临床试验类型以干预性研究为主,研究疾病以乳腺癌为主,研究药物主要集中在已上市的 CDK4/6 抑制剂,最常见的主要终点指标为 PFS。此外,分析结果显示全球 CDK4/6 抑制剂临床试验规模日益扩大,且国内近年来增长更加迅速,但我国主要以上市后研究为主,希望我国研究者能加强早期探索性研究,提升我国在该领域的自主创新能力。此外,期待开展针对乳腺癌之外的其他癌种深入的临床试验,为肿瘤患者提供更多治疗选择,为肿瘤治疗贡献更多中国力量。

[参 考 文 献]

[1] DE MELO GAGLIATO D, C BUZAID A, PEREZ-GARCIA JM, *et al*. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: current practice and knowledge[J]. *Cancers* (*Basel*), 2020, 12(9): 2480.

[2] GOEL S, BERGHOLZ JS, ZHAO JJ. Targeting CDK4 and CDK6 in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 356 – 372.

[3] BORYSOWSKI J, GÓRSKI A. ClinicalTrials. gov as a source of information about expanded access programs: cohort study[J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(10): e26890.

[4] STERGIOPOULOS S, GETZ KA, BLAZYNSKI C. Evaluating the completeness of ClinicalTrials. gov[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2019, 53(3): 307 – 317.

[5] 冀希炜, 吕媛. 中国药物国际多中心临床试验的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 399 – 401, 408.

[6] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229 – 263.

[7] MAAJANI K, JALALI A, ALIPOUR S, *et al*. The global and regional survival rate of women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(3): 165 – 177.

[8] LIM E, METZGER-FILHO O, WINER EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Oncology* (*Williston Park*), 2012, 26(8): 688 – 694, 696.

[9] MORRISON L, LOIBL S, TURNER NC. The CDK4/6 inhibitor revolution-a game-changing era for breast cancer treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 89 – 105.

[10] 程洁尘, 仝伟兵. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂联合内分泌治疗在乳腺癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2025, 23(6): 636 – 639, 661.

[11] SUN MY, DONG L, WANG Y, *et al*. The role of targeting CDK4/6 in cancer immunotherapy[J]. *Holist Integr Oncol*, 2024, 3(1): 32.

[12] 李文杰, 贾英杰. CDK4/6 抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(3): 479 – 486.

[13] 秦莉莉, 张少华, 宋华, 等. 达尔西利在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(1): 90 – 95.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则[EB/OL]. (2012 – 05 – 12)[2025 – 07 – 12]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE = 24d174aa6995cf17e7aa12d6aa0317aa.

[15] 陶刚, 郑小卫, 张轶雯, 等. 随机对照试验设计及实践心得[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3280 – 3283.

[16] 冯欣, 袁国森, 何志超, 等. HER-2 靶向抗体偶联药物相关心脏毒性的系统评价和 Meta 分析[J]. 今日药学, 2025, 35(4): 300 – 306, 320.

[17] 罗婧雅, 李晓珠, 陈荣洋, 等. 安罗替尼联合 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的药效分析[J]. 今日药学, 2025, 35(6): 451 – 456.

[18] 蒋熠明, 张道明, 章欢琪, 等. 小分子靶向抗肿瘤药物的治疗药物浓度监测研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(9): 1598 – 1607.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 09 – 18