

中图分类号: R95; R96 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)14-0016-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.14.004



预防性疫苗Ⅲ期临床试验受试者脱落原因及影响因素分析*

李玉梅¹, 方圆彬¹, 刘世安¹, 朱培¹, 陆家海^{2,3,4}, 李俞彤³, 刘友全^{1△}

(1. 四川省绵阳市疾病预防控制中心, 四川 绵阳 621000; 2. 国家药品监督管理局疫苗及生物制品质量监测与评价重点实验室, 广东 广州 510080; 3. 海南医科大学公共卫生学院, 海南 海口 571199; 4. 温州医科大学同一健康研究院, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 探讨预防性疫苗Ⅲ期临床试验受试者脱落的危险因素。方法 收集2021年4月至2025年6月在某疫苗临床试验现场开展的3个预防性疫苗Ⅲ期临床试验共3468例受试者的资料。分析受试者脱落原因,并采用单因素及多因素Logistic回归分析确定影响脱落的独立危险因素,并提出建议。结果 256例脱落受试者的脱落原因以主动要求退出占比最高(222例,86.72%),包括离开研究所在地(75例,29.30%)、不愿继续参加(67例,26.17%)等,其中因不良事件主动退出18例(7.03%)。脱落与未脱落受试者年龄、入组时常住地、随访次数、访视补偿标准,以及免疫持久性研究开展情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 18 岁、入组时常住地为外市、进行免疫持久性研究及随访次数 ≥ 9 次均为受试者脱落的独立影响因素。结论 该现场预防性疫苗Ⅲ期临床试验脱落受试者中主动退出现象突出,应结合科普宣教,针对目标人群常住地、本人及家属意愿等进行合理招募及摸底筛选,重视入组时充分知情及尊重受试者自主参与权,适当提高受试者补偿,提升疾控机构研究者综合能力,加强受试者培训;并针对受试者年龄、试验分组及随访总次数的不同,探索适宜的入组后受试者保留策略与管理模式,减少脱落的发生。

关键词:预防性疫苗; 临床试验; 受试者; 影响因素; 脱落原因

Analysis of Reasons and Influencing Factors for Subject Dropout in Phase III Clinical Trials of Preventive Vaccines

Li Yumei¹, Fang Yuanbin¹, Liu Shi'an¹, Zhu Pei¹, Lu Jiahai^{2,3,4}, Li Yutong³, Liu Youquan^{1△}

(1. Mianyang Center for Disease Control and Prevention, Mianyang, Sichuan 621000, China; 2. Research Center of Quantitative Detection Technology, National Key Laboratory for Quality Monitoring and Evaluation of Vaccines and Biological Products, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. School of Public Health, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China; 4. Institute of One Health, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of subject dropout in Phase III clinical trials of preventive vaccines. **Methods** Data were selected from 3468 subjects enrolled in three Phase III clinical trials of preventive vaccines conducted at a vaccine clinical trial site from April 2021 to June 2025. The reasons for dropout were analyzed, and univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify independent risk factors for dropout, with corresponding recommendations proposed. **Results** Among the 256 subjects who dropped out, voluntary withdrawal accounted for the highest proportion (222 cases, 86.72%), including leaving the trial site area (75 cases, 29.30%) and unwilling to continue participation (67 cases, 26.17%), among which 18 cases (7.03%) voluntarily withdrew due to adverse events. There were statistically significant differences in age, places of residence at enrollment, number of follow-up visits, visit compensation standards, and the status of immunopersistence studies between dropout and non-dropout subjects ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 18

*基金项目: 国家自然科学基金国际合作研究项目[2023YFVA1005]。

第一作者: 李玉梅, 女, 大学本科, 主管医师, 研究方向为疫苗临床研究管理, (电子信箱)1346110301@qq.com。

△通信作者: 刘友全, 男, 大学本科, 主任医师, 研究方向为疫苗临床研究管理, (电子信箱)2644464494@qq.com。

20(4):423-427.

18(1):327.

[18] 国家市场监督管理总局, 国家药品监督管理局. 药品说明书和标签管理规定[A/OL]. 2006-03-15. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_b1a64fa4b9314ecabdf3c6662b70c48.html.

[19] Ha D, Song I, Lee EK, et al. Projection of future pharmacy service fees using the dispensing claims in hospital and clinic outpatient pharmacies: national health insurance database between 2006 and 2012[J]. BMC Health Serv Res, 2018,

[20] 王哲. 基于闭环管理改造模式下的门诊药房管理系统对提高患者取药高峰时间段发药质量与缩短等候时间的影响[J]. 抗感染药学, 2021, 18(5):752-755.

[21] 栗林, 李拓颖, 赖翔宇, 等. 住院药房药品调剂流程信息化优化实践[J]. 中国药房, 2022, 33(24):3045-3048.

[22] 张璐璐, 陈金秀, 李元龙, 等. 基于药品调剂效率的多病区单药房工作优化实践[J]. 医药导报, 2024, 43(5):837-840.

(收稿日期: 2025-08-26; 修回日期: 2026-01-14)

years, place of residence outside the city at enrollment, undergoing immunopersistence studies, and total number of follow-up visits ≥ 9 times were independent influencing factors for subject dropout. **Conclusion** Voluntary withdrawal is a prominent issue among dropout subjects in Phase III clinical trials of preventive vaccines. It is recommended to implement reasonable recruitment and screening strategies targeting the place of residence of the target population, as well as the willingness of subjects and their families, through science popularization and education; emphasize full informed consent and respect for subjects' autonomous participation rights at enrollment; appropriately increase subject compensation; enhance the comprehensive capabilities of investigators at disease control institutions; and strengthen subject training. Furthermore, tailored post-enrollment retention strategies and management models should be explored based on differences in subjects' age, trial grouping, and total number of follow-up visits to reduce the occurrence of dropout.

Key words: preventive vaccines; clinical trials; subjects; influencing factors; reasons for dropout

疫苗是指为预防、控制疾病的发生与流行而用于人体免疫接种的预防性生物制品,属特殊药品范畴。随着新疫苗研发种类的增多,研发进程持续加快,国内疫苗临床试验基地与相关研究蓬勃发展^[1]。疫苗临床试验对受试者接种疫苗,科学评估疫苗的安全性、免疫原性及效力^[2],是疫苗注册审批的主要依据之一,直接关系公众的用药安全^[3]。预防性疫苗临床试验具有其不同于一般药物临床试验的特殊性,其受试对象多为健康人群,样本需求量大^[4]。并且,与国外以医院为主导的模式不同,我国此类试验主要依托疾病预防控制中心(简称疾控)中心开展社区临床研究^[5]。据统计,国内90%以上的预防性疫苗临床试验在疾控相关机构开展,其中Ⅲ期临床试验占比最高(36.65%)^[6];然而,相较于医院,疾控机构及其研究者在设施设备、急救配置、医疗水平等方面相对薄弱^[7],此外,疫苗Ⅲ期临床试验中健康受试者样本量庞大但补偿标准较低,导致试验过程中受试者脱落问题较严重。为此,本研究中对预防性疫苗Ⅲ期临床试验中受试者脱落的原因及影响因素进行分析,期待为制订减少受试者脱落的对策提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2021年4月至2025年6月在某疫苗临床试验现场开展的3个Ⅲ期疫苗临床试验共计3 468例受试者的临床资料。具体内容:1)受试者基本信息,包括性别、年龄、入组时居住地;2)试验资料,包括随访总次数、接种总剂次、是否设盲、不良事件、是否进行免疫持久性研究、访视补偿(金额)。其中,男435例,女3 033例;年龄9~60岁,平均(19.07±9.13)岁;均为国内项目,未设置安慰剂对照。在试验过程中由于各种原因不能完成试验规定的全部流程提前退出共计256例,定义为脱落受试者^[8],脱落率为7.38%。资料收集整理时,由2名工作人员同时对数据进行汇总、整理、核对,如出现不相符的部分,立即查询原始资料进行核实纠正,确保统计数据的真实性和准确性。

1.2 方法

影响因素分析:将可能对脱落产生影响的变量设为观察变量,进行单因素分析,再将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析。

统计学处理:采用Excel软件整理数据;使用SPSS 27.0.1统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用Logistic回归进行多因素分析,逐步回归筛选变量,纳入标准为0.05,排除标准为0.10。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落原因

256例脱落受试者的脱落原因以主动退出的占比最高,其中又以离开研究所在地、表示不愿意继续参加、学习或工作忙占比较高;被动退出中,主要原因为受试者自身未遵医嘱(如暴露或接种其他同类已上市疫苗)的占5.47%;其中经临床医师判断为不良事件(如接种后严重过敏反应、受试者出现焦虑症、入组后确诊的精神类疾病或免疫性疾病等)被动退出的占2.34%。详见表1。

表1 受试者脱落原因构成($n = 256$)

Tab.1 Composition of reasons for subject dropout ($n = 256$)

脱落原因	例数	构成比(%)	脱落原因	例数	构成比(%)
主动退出	222	86.72	被动退出	22	8.59
离开研究所在地	75	29.30	受试者原因	14	5.47
不愿意继续参加	67	26.17	方案违背(入组原因)	2	0.78
学习、工作忙	54	21.09	不良事件	6	2.34
不良事件	18	7.03	失访	12	4.69
继续妊娠	8	3.13			

2.2 单因素分析

排除符合方案规定的中止而被动退出的22例,仅纳入剩余的234例,作为脱落组,其余3 212例作为未脱落组进行单因素分析。结果显示,受试者因素中的受试者年龄、入组时居住地,以及试验因素中的随访次数(试验方案设计次数)、是否进行免疫持久性研究、访视补偿(金额)与脱落有关($P < 0.05$)。详见表2。

表 2 单因素分析结果[例(%)]

Tab. 2 Results of univariate analysis [case (%)]					
变量		未脱落组(n = 3 212)	脱落组(n = 234)	χ ² 值	P 值
性别	男	401(12.48)	32(13.68)	0.282	0.596
	女	2 811(87.52)	202(86.32)		
年龄(岁)	9~17	1 479(46.05)	82(35.04)	10.664	0.005
	18~21	918(28.58)	81(34.62)		
	≥22	815(25.37)	71(30.34)		
入组时居	主城区	1 843(57.38)	143(61.11)	21.235	<0.001
住地	县区	712(22.17)	37(15.81)		
	乡镇	638(19.86)	47(20.09)		
	外市	19(0.59)	7(2.99)		
随访次数 (次)	7~8	460(14.32)	10(4.27)	21.013	<0.001
	9	1 441(44.86)	106(45.30)		
	10	1 311(40.82)	118(50.43)		
接种剂次 (剂)	2	410(12.76)	39(16.67)	3.657	0.161
	3	1 867(58.13)	124(52.99)		
	≥4	935(29.11)	71(30.34)		
进行免疫持 久性研究	是	885(27.55)	100(42.74)	24.628	<0.001
	否	2 327(72.45)	134(57.26)		
试验设盲	是	876(27.27)	71(30.34)	1.031	0.310
	否	2 336(72.73)	163(69.66)		
不良事件	否	1 537(47.85)	116(49.57)	0.259	0.611
	是	1 675(52.15)	118(50.43)		
访视补偿 (元/次)	100	980(30.51)	89(38.03)	8.296	0.016
	150	1 297(40.38)	74(31.62)		
	250	935(29.11)	71(30.34)		

2.3 多因素分析

以受试者脱落状态作为因变量(赋值:0 = 未脱落, 1 = 脱落),将单因素分析中差异有统计学意义的变量作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归模型。以 9~17 岁组、未进行免疫持久性研究、随访 7~8 次、入组时常住地为主城区及访视补偿 250 元为参照。结果显示,年龄 ≥18 岁、入组时常住地为外市、随访次数 ≥9 次,以及进行免疫持久性研究均为疫苗临床试验受试者脱落的独立影响因素($P < 0.05$)。详见表 3。

3 讨论

近年来,国内疫苗临床试验发展迅速,试验基地数量持续增加,健康受试者作为预防性疫苗临床试验的重要参与者,是研究实施的被动承担载体^[9]。受试者脱落率升高,不仅导致试验结果偏倚,削弱结果可信度^[10-12],更会直接影响数据的科学性、完整性及真实性,进而影响试验完成质量,甚至影响试验药物的上市审批及公众用药安全^[13],在实际工作中,健康受试者群体具有来源广泛、流动性大、文化背景复杂等特点,且以年轻人群为主^[14-15],因此,如何有针对性地采取措

表 3 Logistic 回归分析结果

Tab. 3 Results of Logistic regression analysis						
变量	B	SE	Waldχ ²	P 值	OR 值	95%CI
年龄(18.9~17岁)			12.416	0.002		
≥22岁	0.611	0.196	9.703	0.002	1.843	(1.254,2.708)
18~21岁	0.662	0.209	10.011	0.002	1.939	(1.287,2.923)
入组时常住地(18.主城区)			13.508	0.004		
县区	-0.137	0.222	0.379	0.538	0.872	(0.564,1.348)
乡镇	0.096	0.198	0.237	0.627	1.101	(0.747,1.623)
外市	1.622	0.460	12.449	<0.001	5.063	(2.056,12.466)
进行免疫持久性研究(18.未进行免疫持久性研究)	0.637	0.152	17.660	<0.001	1.892	(1.405,2.547)
随访次数(18.7~8次)			14.806	<0.001		
10次	1.183	0.346	11.681	<0.001	3.265	(1.656,6.434)
9次	1.342	0.349	14.803	<0.001	3.826	(1.932,7.580)
访视补偿/次(18.250元)			1.373	0.503		
100元	-0.411	0.354	1.345	0.246	0.663	(0.331,1.328)
150元	-0.117	0.452	0.067	0.795	0.889	(0.367,2.156)

施减少受试者脱落,已成为预防性疫苗临床试验中不可忽视的问题。

本研究中发现,主动要求退出的受试者占全部脱落受试者的 87.62%,显著高于韦传姑等^[8]、金艳等^[16]报道的药物临床试验中主动脱落占比(53.66%, 57.65%),原因可能为,相较于以治疗为主的药物临床试验,预防性疫苗临床试验中受试者对参与研究疫苗的依赖性较低,而依赖性较低会进一步导致其依从性降低^[17]。主动要求退出的受试者中,以“忙”为理由或直接表示不愿继续参与者占比较高。既往研究显示,健康人群对临床试验的接受度为 12.0%~52.8%,总体意愿偏低^[18]。提示预防性疫苗Ⅲ期临床试验受试者入组后脱落,可能与其本人参加意愿较低或其家属反对、入组时知情同意不充分、经历入组体验后对烦琐流程及未知风险产生抵触心理、对研究者处理不良事件不满意及沟通不畅等因素有关。因此,一方面,需加强疫苗临床试验的科普宣教,使公众正确认识试验性质,知晓参与试验的风险与获益、权利与义务,以及脱落对试验结果的不利影响,从而理性看待并参与试验;另一方面,应结合目标人群常住地、本人及家属接受度与配合度等因素进行合理招募与筛选,重视入组时的充分知情并尊重受试者自主参与权,入组后强化高效沟通与专业不良反应处理;针对可能因升学、外出或妊娠计划而影响随访的受试者,应在入组前充分了解其计划,提前评估试验期限与个人安排之间的冲突,对入组后确需离境者,可考虑报销访视往返交通费用以减少脱落风险。此外,有少数受试者明确因常见不良反应或与试验无关的不良事件退出,可能与研究者安全性随访不到

位,未及时发现不良反应或未给予有效处置建议有关。因此,疾控机构研究者应着力提升自身专业综合能力,熟悉试验方案及常见不良反应处理措施,通过有效沟通及时发现并解答受试者疑问,同时探索建立疾控与医院研究者专业互补、高效协作工作的模式,组建不良事件咨询、跟踪与处理的研究者团队,以提升受试者的信任感与安全感。

结果显示,年龄、入组时常驻地、试验随访总次数及是否进行免疫持久性研究是脱落的独立影响因素,与既往其余药物临床研究存在差异^[8,16,19]。具体而言,成年受试者脱落风险较高,如大学生群体常因外出实习、工作离校,已工作人员可能因工作调动、出差或时间冲突等无法按期到访;外地受试者脱落风险也较高,可能与其往返时间及经济成本较高有关。有研究显示,超90%的健康受试者承认参与临床试验是出于经济需求^[18,20],而相较于药物临床试验,疫苗临床试验的补偿标准普遍较低。因此,建议结合当地经济水平和与受试者实际支出(交通、误工、营养等直接成本及时间等间接成本),适度提高补偿标准或制订报销政策;在经费有限的情况下,可侧重于招募常住本地受试者,以降低参与成本。此外,随访总次数增多、免疫持久性组研究采样频繁、周期较长,受试者易因学业、工作及外出与访视窗口期产生冲突而导致脱落。提示研究者应在充分知情基础上,结合随访次数与持续时长评估受试者依从性与脱落风险,并给予受试者充分的自主选择权和考虑时间;其次,研究现场可建立访视日期提醒机制,帮助受试者合理安排时间;或在方案允许的访视窗口期内,根据受试者时间预约访视,避免时间冲突。

综上所述,预防性疫苗Ⅲ期临床试验脱落以主动退出为主,且年龄、常住地等因素的影响程度与一般药物试验存在差异。建议结合疫苗试验特点,加强科普宣教,针对目标人群常住地及家属意愿合理招募;重视充分知情与自主参与权,适当提高补偿;提升疾控机构及团队综合能力,强化沟通与培训;并针对年龄、随访次数、试验分组等因素,探索适宜的保留策略与管理模式,以降低脱落率。但本研究在脱落原因的数据收集上存在不足,如对离境或繁忙但仍完成访视的受试者记录不全,可能遗漏关键因素,影响结果准确性,后续研究应更严谨全面地收集相关数据,以完善分析。

参考文献

[1] 尹遵栋. 开展疫苗临床研究 优化疫苗免疫策略[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(9): 915-917.
[2] 莫兆军, 黄腾, 梁馨元. 疫苗临床试验各环节的关键点[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(20): 2341-2345.

[3] 杜娟, 高天睿, 崔孟珣, 等. 疫苗国家监管体系临床试验监管相关板块的评估与思考[J]. 中国食品药品监管, 2024(3): 42-47.
[4] 张琼光, 李萌, 吕术超, 等. 一次性疫苗临床试验机构资格认定检查回顾性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3199-3203.
[5] 李靖欣, 梁祁, 孟繁岳, 等. 中国新型疫苗临床研究的成就与展望[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(5): 493-500.
[6] 龚睿婕, 茅淑倩, 刘景壹, 等. 预防性疫苗注册临床试验项目分析[J]. 中国卫生质量管理, 2025, 32(2): 77-82.
[7] 莫恩盼, 陈琳, 谭秋彤, 等. 《疫苗管理法》颁布背景下医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验实践与探讨[J]. 中国药业, 2021, 30(19): 11-14.
[8] 韦传姑, 蔡颖, 陈大宾, 等. 临床研究中受试者脱落的影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(5): 752-754.
[9] 李淑琴. 疫苗临床试验中受试者的保护述评[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(18): 2227-2229.
[10] 刘艳, 季兴, 倪明明, 等. 儿童药物临床试验中受试者筛选失败和脱落原因分析[J]. 中国药业, 2024, 33(24): 39-42.
[11] 张抗, 李文元, 冯硕, 等. 临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1204-1207.
[12] Li H M, Liu Y, He Y Y, et al. A retrospective study: screening failure analysis of 1,058 healthy volunteers in phase I clinical trials[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(7): 2464-2477.
[13] 郑小敏, 冯惠平, 翁小香, 等. 临床试验中受试者依从性的影响因素及对策[J]. 海峡药学, 2021, 33(6): 208-210.
[14] Kalbaugh C A, Kalbaugh J M, McManus L, et al. Healthy volunteers in US phase I clinical trials: Sociodemographic characteristics and participation over time [J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0256994.
[15] 程俊霖, 邱润泽, 胡云芳, 等. 基于健康人群的药物临床试验筛选失败原因分析及影响因素探索[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(6): 804-811.
[16] 金艳, 张清媛, 李丽茹. 乳腺癌药物临床试验受试者脱落的原因分析及对策[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(2): 161-166.
[17] 杨玥, 蔡名敏, 陈红, 等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素及受试者保障体系的建立[J]. 中国临床研究, 2023, 36(10): 1572-1576.
[18] 梁梦音, 梁嘉恩, 张恩恩, 等. 国内临床试验参与意愿分析及招募启示[J]. 全科护理, 2024, 22(3): 435-438.
[19] 周文菁, 娄小焕, 魏涵, 等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素评估和对策研究[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(5): 347-351.
[20] Wang Z J, Chen G, Liu X N, et al. The motivations, barriers, and sociodemographic characteristics of healthy Chinese volunteers in phase I research [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(4): 557-568.

(收稿日期: 2025-09-12; 修回日期: 2026-05-10)