

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.08.002

推动建立临床试验协作与共享机制

——疫情蔓延期的战略思考

张晓雨^{1,2}, 赵晨³, 孙杨¹, 魏旭煦¹, 关曼柯¹, 赵梦竹⁴, 林繁依¹, 商洪才^{1,5*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 北京中医药大学中医学院; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 4. 天津中医药大学第一附属医院; 5. 北京中医药大学国际循证中医药研究院

摘要 自新型冠状病毒肺炎疫情暴发以来, 在中国临床试验注册中心、美国临床试验注册中心、中国中医药循证医学中心临床研究注册平台共注册了相关临床试验 70 个, 涉及疾病筛查、诊断、预防、治疗、预后康复等多领域, 但同时也暴露了存在重复性研究、竞争临床资源, 主要指标差异较大、研究目的不明确、难以对结果进行比较, 样本量设置依据不足, 基本概念混淆, 临床研究设计有待提高等问题。为增强应对突发公共卫生事件研究的能力, 提出推动建立临床试验协作与共享机制的策略, 并从推进临床试验信息共享、加强临床试验总体监管、完善临床试验应急机制、组织临床试验高水平团队四个方面提出相关建议。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 临床试验注册; 信息共享; 应急机制; 中医药研究

自 20 世纪 70 年代, 全球已发现包括埃博拉病毒病、人感染高致病性禽流感、寨卡病毒病等 40 余种新发传染病, 其中 30 余种已出现在我国^[1]。新发传染病有病原体种类复杂、人兽共患、传染性强、传播速度快、流行范围广、感染后果严重、流行趋势难以预测及防控难度大等特点, 持续威胁人类健康及公共卫生安全, 造成严重的社会负担^[2-4]。此次新型冠状病毒肺炎的暴发再次为我们敲响了警钟。研究疾病规律、开发有效的防治药物和方案成为当务之急, 尽快开展相关临床试验对疫情防控非常关键。在疫情蔓延期开展临床试验, 是应对疫情的重要手段, 也是了解如何改善患者护理及防止疫情再发的重要途径^[5]。研究人员需迅速制定试验方案、调集资源、招募受试者、评估防治方案的有效性与安全性, 这对如何高效开展临床试验并加快成果转化提出了严峻挑战。

为筛选有效药物, 多个团队正纷纷开展阿比多尔、瑞德西韦、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦等抗病毒药物及联合疗法针对新型冠状病毒肺炎的临床试验。而在缺乏针对性抗病毒药物的紧急情况下, 中医药在第一时间发挥了不可或缺的防治作用, 根据疾病特点及患者具体的症状体征, 分期辨

证施治, 积累了一定经验^[6], 具有较好的应用基础。中医药诊疗方案、疗法不断涌现, 在临床一线应用取得效果的同时, 也需开展临床试验以获得可靠证据。

1 已注册临床试验的分布特征及存在的问题

临床试验开始前需要预先进行注册, 从 2020 年 1 月 23 日至 2 月 7 日, 在中国临床试验注册中心、美国临床试验注册中心、中国中医药循证医学中心临床研究注册平台共检索到注册的新型肺炎相关临床试验 70 项 (详见附件), 分别在 2 月 1 日和 5 日出现研究注册高峰 (图 1), 全国共有 102 家单位参与了临床试验 (图 2)。临床试验目的以评价防治方案的有效性和安全性为主, 研究设计多采用疗效评价的“金标准”随机对照试验。研究对象涵盖了易感人群、儿童、疑似病例、确诊病例 (普通型、重型、危重型) 以及恢复期的患者。样本量范围为 20 ~ 100 000 例 (中位数 140, 四分位间距 316)。

在已注册的临床试验中, 中医药相关研究有 31 个 (44.3%), 涉及疾病预防、治疗、康复多个阶段的临床疗效及证候规律研究。其中包括针对血必净注射液、连花清瘟胶囊将开展较大规模的多中心临床试验, 以验证其对新型冠状病毒肺炎的治疗效果; 对复方银柴颗粒、青翘抗病毒颗粒、固表解

基金项目: 国家自然科学基金 (81725024)

* 通讯作者: shanghongcai@126.com

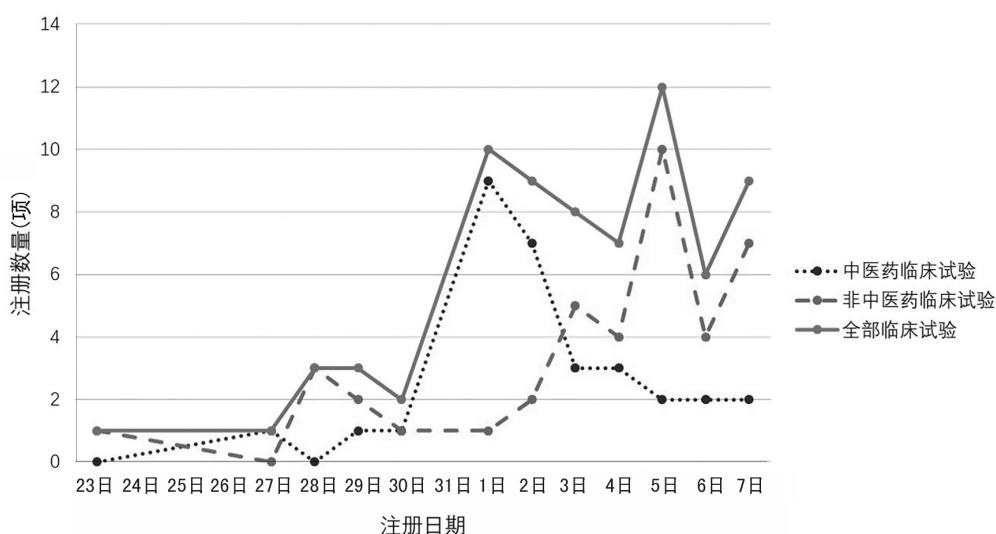
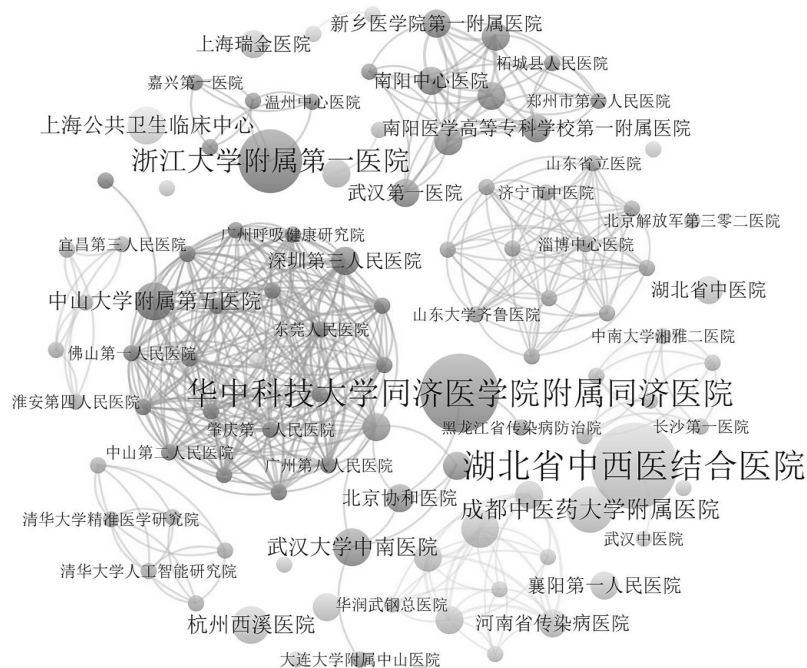


图1 2020年1月23日至2月7日新型冠状病毒肺炎临床试验注册数量时间趋势图



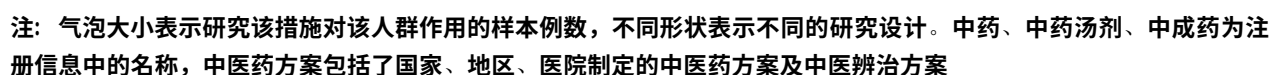
注：圆点代表参与注册临床试验的机构；圆的大小表示该机构参与注册试验的数量，不同机构间的连线及距离表示关联程度

图2 2020年1月23日至2月7日注册的新型冠状病毒肺炎临床试验研究机构关系图

毒灵等中药成方将开展预防作用的研究; 对太极拳及中药干预促进患者康复的效果进行评价。此外, 还将评价中医药方案对疑似病例的早期干预, 及对确诊重型和危重型肺炎患者的救治效果 (图 3)。评价指标以症状指标、病毒核酸检查为主。非中医药相关研究 39 个 (55.7%), 包括了疾病筛查、诊断、治疗和康复。其中, 阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎患者的临床试验规模最大, 而对洛匹那韦/利托那韦及联合疗法的研究最多, 其他药物还有瑞德西韦、糖皮质激素、重组细胞因子基因衍生

蛋白等（图4）。评价指标以病毒转阴时间、临床改善时间、死亡率为主。

总体来看,面向疫情防控需求的临床研究规划与注册较为及时,涉及了疾病筛查、诊断、预防、治疗、预后康复等多领域,但同时也暴露出一些问题: 1) 目前各种干预措施约有 30 余种,多是针对确诊患者,在有限的时间内存在重复性研究及竞争临床资源的现象; 2) 研究间主要指标差异较大,使得难以对结果进行比较,并且有些研究的主要指标设置较多,研究目的不明确; 3) 多数研究



图例：

- 随机平行对照
- 非随机对照
- ▭ 队列研究

防治措施	研究类型	研究数量	研究对象
磷酸氯喹	非随机对照	205	确诊
LPV/r+FTC/TAF	非随机对照	120	确诊
肺康复	非随机对照	100	确诊 (康复期)
免疫球蛋白	非随机对照	80	确诊 (重症)
ASC09F、利托那韦	非随机对照	60	确诊 (非危重症)
LPV/r+IFNa2b	非随机对照	160	确诊 (重症/危重症)
脐带血治疗	非随机对照	60	确诊 (重症/危重症)
芦可替尼+干细胞治疗	非随机对照	70	确诊 (重症/危重症)
乐复能	非随机对照	240	确诊 (轻型/重型)
LPV/r+RBV+IFNa1b	非随机对照	120	确诊 (普通型)
乐复能+Arbi+LPV/r	非随机对照	600	确诊
ASC09/利托那韦、LPV/r	非随机对照	160	确诊 (非危重症)
巴洛沙韦、法匹拉韦	非随机对照	90	确诊
瑞德西韦	非随机对照	308	确诊
羟氯喹	非随机对照	300	确诊
甲泼尼龙	非随机对照	80	确诊 (重症/危重症)
IFN雾化	非随机对照	100	确诊 (重症/危重症)
地瑞那韦+考比司他	非随机对照	30	确诊
Arbi	非随机对照	500	确诊
M1抑制治疗	非随机对照	45	确诊
LPV/r	非随机对照	328	确诊
DRV/c、LPV/r+TMSa1	非随机对照	100	确诊
Arbi、奥司他韦、LPV/r	非随机对照	400	确诊
新冠/其他病毒	队列研究	308	确诊 (轻型/普通型)
医务人员	队列研究	1000	确诊 (康复期)

图4 2020年1月23日至2月7日注册的临床试验中新型冠状病毒肺炎的西医防治临床研究分布图

的样本量设置依据不足,有些研究对于“单臂”“随机”等基本概念不清,临床研究设计水平有待提高。在设计环节过于仓促,实施中又面临很大困难,研究质量和可靠性很难得到保证。因此,需要通过加强研究协作与信息共享,提高临床试验的及时性与有效性,增强对突发公共卫生事件的研究应

对能力。

2 疫情蔓延期临床试验的战略思考和相关建议

2.1 推进临床试验信息共享

实现临床试验的信息共享是加速转化临床资源、推动科研突破、达到“战疫”“防疫”目的的关键一步。临床试验信息共享一直是全世界致力于提高临床试验透明度的重要举措^[1]，包括共享受试者的原始数据、总结性数据（如分析后的数据集、总结性成果、出版物等），以及试验设计、注册、实施等环节信息。在面对疫情暴发等公共安全危机时，信息的及时共享更为重要，可以为防控疫情、诊治患者、评估发展趋势和干预措施效果提供实时指导^[2]。从短期来看，信息共享有助于加强研究间交流，减少不必要的重复工作，提高疫情防控研究效率；从远期来看，信息共享提供了开放探索性研究机会，便于开展二次研究，将成为建立长效研究机制、应对下一次疫情风险的重要条件。同时，信息共享增加了临床试验透明度，有助于提高临床试验的质量、试验过程的规范性和试验结果的可信度，为疫情防控提供有效数据。

然而，现实中要做到所有临床试验数据共享还面临很多困难，需要从理念、技术、操作、法律等诸多层面进行完善^[3]。从临床研究的本质目的出发，公众应是临床试验数据的拥有者^[4]。在疫情防控的关键阶段，应当进一步加深国内试验数据共享程度，扩大研究信息共享范围，建立重大突发公共卫生事件的临床试验信息上报制度，建设相关信息的整合与共享平台，并通过规范数据语义、明确数据共享格式，进一步提升临床信息共享的质量和效率。

2.2 加强临床试验总体监管

政府的有力组织和引导对疫情蔓延下的临床研究至关重要，缺少总体监管难以保证临床试验的顺利实施并产生可靠的结果。在埃博拉病毒流行期间，世界卫生组织（WHO）和其他利益相关方曾就开展临床研究进行了认真讨论，列出了候选研究药物清单，并提供了不同程度的证据支持。然而，在研究过程中，不同的试验团队独立地选择几种不同的药物，而不是专注于最有前途的药物，并且竞争试验地点和受试者，而不是努力协调和分诊。许多试验甚至在疫情逐渐平息时才得以开展。结果导致即使设计良好的试验也无法招募足够多的受试者，或收集足够的数据以得出明确的结论^[5]。

因此，为提高研究效率，应当由政府相关机构

主导，第一时间协调组织国内外研究人员、医疗机构、医药企业等利益相关方共同合作，筛选并优先研究最有希望的防治方案，统一规划设计，协助多项研究的有序推进。同时监督临床试验实施质量，及时掌握研究动态，为进一步决策提供依据。

2.3 完善临床试验应急机制

多数情况下，疫病流行时期是收集数据和研究疾病特征、预防和治疗方法的唯一机会。研究响应不及时，错过了在流行病高峰期期间招收患者的狭窄窗口，是以往研究的深刻教训，因此临床研究必须快速启动、灵活组织并与临床一线工作紧密结合^[6]。然而，临床试验需要一定时间来设计、组织和实施，所以必须在疫情到来前就有所准备，考虑到可能出现的相关问题，完善临床试验应急机制。

面对疫情，如何从多层面建立“防—治—控—防”临床应急管理体系，系统性整合优化与合理调配基于宏观调控下、呈阶段统一性的发病人群、流行区域、诊疗机构、防治措施等临床研所需资源，最大力度推行“防—治—控—防”一体化，是提高临床试验应急协调能力首要任务。建立包含临床医护人员、科研工作者、一线专家组在内的临床—科研一体化应急模式，围绕疫情，及时汇总更新临床优先关注问题，优效整合不同领域的权威专家与专业科研团队，调配具有区域阶段代表性的研究资源（对象），推动适应疫情阶段性发展规律的相关临床试验的动态化开展。

2.4 组织临床试验高水平团队

临床试验的设计、实施与报告需要专业的方法学指导，否则既耗费了时间和资源，又难以形成可被接受的高质量证据而被推荐与应用。因此，需要提前做好相关人才与团队储备，完善包含临床流行病学、统计学、伦理学、循证医学及临床专业的专家资源库。疫情来临时，优先调用有开展某疾病临床试验经验的专家团队。一方面，这些团队有一定的临床研究基础与研究资源，共同负责临床试验设计、实施、质量控制、数据采集与管理、结果报告等，有助于研究的高效开展。另一方面，可协助做好疫情临床研究顶层设计。针对在疫情期间出现疑似传染病症状的患者，无间隙地开展注册登记研究，并有能力迅速从观察研究模式转向干预研究模式。采用母方案整体设计组织试验，制定核心指标，如患者在一个临床试验中不能获益，可以导入另一项临床试验继续治疗，或患者进展到疾病的不同阶段则入组不同的临床研究，同时可以共享对照数据，更有效地利用临床资源，提高研究效率^[7]。

3 小结

以患者为中心的临床试验为疫情时期的公共卫生决策提供了必要性证据, 因此, 临床试验能力的建设是准备工作的核心部分, 应当加强建设投入, 推动建立临床试验协作与共享机制, 提高疫情预警与应对能力, 防患未然。

参考文献

- [1] WU T, PERRINGS C, KINZIG A, et al. Economic growth, urbanization, globalization, and the risks of emerging infectious diseases in China: a review [J]. *Ambio*, 2017, 46(1): 18–29.
- [2] 马春微, 段淳洁. 新时期传染病流行特点与防控对策浅议 [J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(A2): 20193.
- [3] 张静, 李继恩, 梁艳萍, 等. 基于新发传染病的应急防控机制及措施的实践探讨 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(16): 291–292.
- [4] 李俊平, 白杰. 新发传染病的流行特点及防控措施建议 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(29): 153.
- [5] LURIE N, MANOLIO T, PATTERSON AP, et al. Research as a part of public health emergency response [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1251–1255.
- [6] 苗青, 丛晓东, 王冰, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(4): 286–288.
- [7] TAICHMAN DB, SAHNI P, PINBORG A, et al. Data

sharing statements for clinical trials [J]. *BMJ*, 2018, 169(8): 581–582.

- [8] HEYMANN DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 469–470.
- [9] 林伟青, 田然, 赵晨, 等. 促进临床试验数据共享, 提高临床试验的透明化 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(9): 893–895.
- [10] 吴泰相, 卞兆祥, 李幼平, 等. 临床试验原始数据透明化与共享: 关于医学研究伦理的哲学命题及其对临床试验的意义 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(6): 538–542.
- [11] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Board on Global Health; Committee on Clinical Trials During the 2014–2015 Ebola Outbreak. Integrating clinical research into epidemic response: the Ebola experience [M]. Washington DC: National Academies Press, 2017: 224.
- [12] GOBAT N, AMUASI J, YAZDANPANAH Y, et al. Advancing preparedness for clinical research during infectious disease epidemics [J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(2): pii: 00227–2018. doi: 10.1183/23120541.00227–2018.
- [13] WOODCOCK J, LAVANGE LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 62–70.

Promoting Establishment of a Collaboration and Sharing Mechanism on Clinical Trials: Strategic Thinking During Epidemic Spread Period

ZHANG Xiaoyu^{1,2}, ZHAO Chen³, SUN Yang¹, WEI Xuxu¹, GUAN Manke¹, ZHAO Mengzhu⁴, LIN Yiyi¹, SHANG Hongcai^{1,5}

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 5. International Institute of Evidence-based Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Since the outbreak of COVID-19, 70 relevant clinical trials have been registered in Chinese Clinical Trial Register, ClinicalTrials.gov and Clinical Trial Registration Platform of China Center for Evidence-based Medicine of Traditional Chinese Medicine, focusing on multiple fields including disease screening, diagnosis, prevention, treatment, prognosis and rehabilitation. But at the same time, it also exposed some problems, such as research competing for clinical resources, large difference in major indicators without clear research objectives, difficult for comparison on results, lack of basis for setting sample, confusion in basic concepts, clinical study design requiring improvement. In order to enhance the ability to respond to public health emergencies, this paper proposes a strategy to promote establishment of clinical trial collaboration and sharing mechanism, and also puts forward relevant suggestions from four aspects including promoting information sharing on clinical trials, strengthening the overall supervision on clinical trials, improving the emergency response mechanism of clinical trials and organizing high-level team for clinical trials.

Keywords COVID-19; clinical trial registration; information sharing; emergency response mechanism; traditional Chinese medicine research

(收稿日期: 2020-02-10; 修回日期: 2020-02-14)

编辑: 柴倩云