

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.15.002

国际临床试验注册平台注册的新型冠状病毒肺炎临床研究特点分析

谢洋^{1,2}, 张彭², 赵虎雷^{1,2}, 李素云^{1,2}, 李建生^{1,2*}

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室

摘要 目的 分析国内外新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)临床试验注册的临床研究特征。方法 检索 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 2 月 7 日国际临床试验注册平台(ICTRP)发布的所有新冠肺炎相关临床试验,建立数据库,对临床试验的设计类型、研究对象、分期和样本量,以及试验性研究中的对照与盲法、干预措施、干预疗程、结局指标特征进行分析。结果 共检索到新冠肺炎临床试验注册 57 项,其中中医药研究 24 项。试验性研究 51 项(89.47%),观察性研究 6 项(10.53%);主要设计类型为随机平行对照研究 41 项(71.93%)。试验性研究的干预类型中,西医类干预 27 项(52.94%)、中医类干预为 22 项(43.14%)、行为干预类 2 项(3.92%);结局指标主要为病毒转阴评价、疾病进展评价、症状评价、生存质量评价及实验室指标。结论 新冠肺炎临床试验注册数呈急剧增长趋势,但部分试验注册存在信息不规范、不完整的问题,中医药临床研究需要在干预措施及结局指标方面进一步突显中医药疗效特点和优势。

关键词 临床试验;新型冠状病毒肺炎;中医药疗法;国际临床试验注册

2019 年 12 月以来,湖北省武汉市部分医院陆续发现了多例不明原因肺炎病例,已证实为一种新型冠状病毒引起的急性呼吸道传染病,临床以发热、乏力、干咳为主要表现,少数伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状^[1-3]。新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)传播较快,危害严重,已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。全球聚焦新冠肺炎开展了系列科学研究。本文基于国际临床试验注册平台(ICTRP)的数据,分析注册的临床试验的特征,探索临床研究特点,为规范新冠肺炎的临床研究提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 临床试验纳入标准

在 ICTRP 注册的所有新冠肺炎临床试验,包括成人与儿童的临床试验。

基金项目:河南省 2020 年新型冠状病毒防控应急攻关项目(201100310400,201100310500);河南省高层次人才特殊支持“中原千人计划”(ZYQR201810159);河南省高校科技创新人才支持计划(19HASTIT008)

* 通讯作者:li_js8@163.com

1.2 临床试验排除标准

与新冠肺炎非直接相关的研究。

1.3 检索方法

以“新型冠状病毒感染的肺炎”“新型冠状病毒肺炎”“新冠肺炎”“COVID-19”为检索词,检索 2020 年 1 月 1 日至 2 月 7 日 8 时 ICTRP 平台注册的临床试验,获得所有新冠肺炎相关试验,并逐条查看筛选。

1.4 资料提取与分析

运用 Excel 2016 逐条录入检索数据,内容包括:1)注册研究的基本信息:研究题目、来源机构、地域和注册时间等;2)设计方案和试验类型;3)注册研究盲法、对照组、样本量等相关特征。运用频数、构成比进行描述和分析。

2 结果

2.1 筛选结果

初步检索获得 ICTRP 平台下的中国临床试验注册中心(ChiCTR)、美国临床试验注册中心(ClinicalTrials.gov)发布的临床试验共 59 项。逐条查看内容后,排除 ChiCTR 平台中新冠肺炎疫情下感冒患者诊疗建议方案 1 项和心血管疾病风险 1 项,

最终纳入 57 项进行分析, 其中中医药研究 24 项。

2.2 一般情况

2.2.1 注册时间与地域 2020 年 1 月注册 9 项, 2 月 1 日至 2 月 7 日 8 时注册 48 项, 均为中国研究者注册。注册地域主要有湖北、北京、浙江、广东、四川、河南、湖南、重庆、河北、辽宁、江苏、四川和上海等省、直辖市, 湖北省 21 项居首位。

2.2.2 参与中心与经费来源 57 项试验中单中心临床试验有 44 项, 2 个中心 7 项, 3 个以上中心 6 项。经费来源中标注单位自筹 36 项、国家财政 6 项、地方财政 7 项、企业项目 7 项、未描述 1 项。

2.3 临床试验特征

2.3.1 试验设计类型 试验类型分为试验性研究 51 项 (89.47%) 和观察性研究 6 项 (10.53%)。试验性研究中以随机平行对照为主, 其次为非随机对照试验、单臂临床试验。观察性研究主要为诊断性研究、横断面调查研究、队列研究和病例对照研究。见表 1。

表 1 国际临床试验注册的新型冠状病毒肺炎临床研究设计分布情况 [项 (%)]

分类	设计方案	注册数
试验性研究	随机平行对照	41 (71.93)
	非随机对照	8 (14.04)
	单臂	2 (3.51)
观察性研究	诊断性研究	2 (3.51)
	横断面调查研究	2 (3.51)
	病例对照研究	1 (1.75)
	队列研究	1 (1.75)

2.3.2 受试对象 确诊新冠肺炎临床研究 45 项 (78.95%), 疑似或确诊临床研究 4 项 (7.02%); 疑似病例临床研究 3 项 (5.26%); 阳性转阴临床研究 4 项 (7.02%); 健康儿童临床研究 1 项 (1.75%)。见表 2。

表 2 国际临床试验注册的新型冠状病毒肺炎临床研究中受试对象分布情况 [项 (%)]

受试对象	注册数
确诊新型冠状病毒肺炎	45 (78.95)
轻型/普通型	8 (14.04)
重型	2 (3.51)
重型/危重型	3 (5.26)
普通型、重型	1 (1.75)
轻型、普通型或重型	2 (3.51)
未明确	29 (50.88)
疑似或确诊	4 (7.02)
疑似病例	3 (5.26)
阳性转阴	4 (7.02)
健康儿童	1 (1.75)

2.3.3 试验分期和样本量 试验分期相对集中在预实验/探索性研究 27 项 (47.37%), IV 期临床试验 13 项 (22.81%)、III 期临床试验 3 项 (5.26%)、I 期临床试验 1 项 (1.75%)、分期不详 13 项 (22.81%)。样本量方面, 样本量以 100 ~ 199 例最多为 15 项 (26.32%)。最小样本量是关于氯喹的非随机对照研究 20 例, 最大样本量是一种报警程序对检测病毒的效果 10 万例。见表 3。

表 3 国际临床试验注册的新型冠状病毒肺炎临床研究中样本量分布 [项 (%)]

样本量	试验性研究	观察性研究
20 ~ 49	11 (19.30)	0
50 ~ 99	7 (12.28)	1 (1.75)
100 ~ 199	15 (26.32)	0
200 ~ 299	4 (7.02)	2 (3.51)
300 ~ 399	4 (7.02)	0
400 ~ 600	8 (14.04)	1 (1.75)
600 ~ 1000	1 (1.75)	1 (1.75)
> 1000	1 (1.75)	1 (1.75)

2.4 试验性研究临床试验特点

2.4.1 对照和盲法使用情况 1) 对照情况: 51 项试验性研究中, 单臂研究 2 项 (3.92%), 采用对照的有 49 项 (96.08%), 其中阳性对照 18 项, 安慰剂对照 6 项, 空白对照 31 项, 其中有 6 项研究既有阳性对照也有空白对照。2) 使用盲法情况: 开放性 (未使用盲法) 26 项 (50.98%)、双盲 5 项 (9.80%)、单盲 3 项 (5.88%)、三盲 2 项 (3.92%)、未描述 15 项 (29.41%)。

2.4.2 试验的干预措施 西医类干预为 27 项 (52.94%), 中医类干预为 22 项 (43.14%), 其他干预类 2 项 (3.92%)。西医类干预中抗病毒药物 14 项 (洛匹那韦/利托那韦 2 项, 巴洛沙韦酯 2 项, 洛匹那韦/利托那韦联合干扰素、曲他滨/丙酚替诺福韦、乐复能、胸腺肽、ASC09/利托那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、达鲁那韦、盐酸阿比多尔各 1 项, 奥司他韦、洛匹那韦、盐酸阿比多尔三药比较 1 项), 其次为干细胞治疗 3 项 (脐带血单个核细胞治疗、脐带间充质干细胞治疗、宫血干细胞治疗)、抗肿瘤药物 4 项 (重组细胞因子基因衍生蛋白注射液 3 项、芦可替尼联合间充质干细胞治疗 1 项)、抗疟药物 2 项 (氯喹和羟氯喹)、糖皮质激素 3 项 (甲泼尼龙) 和微生物群治疗 1 项。

中医类干预主要为中医辨证治疗联合常规治疗 10 项, 中成药联合常规治疗为主 4 项 (连花清瘟

胶囊 2 项、热毒宁注射液 1 项、未具体描述中成药 1 项), 其他为单用中成药治疗 4 项 (血必净注射液、痰热清注射液、双黄连口服液和固表解毒灵各 1 项)、单用中医辨证治疗 2 项等。其他干预主要为行为干预联合常规治疗。见表 4。

表 4 国际临床试验注册的新型冠状病毒肺炎试验性临床研究中干预措施类型分布 [例 (%)]

干预措施分类	干预措施类型	注册数
西医类干预	抗病毒药物	14 (27.45)
	干细胞治疗	3 (5.89)
	抗肿瘤药物	4 (7.84)
	抗疟药物	2 (3.92)
	糖皮质激素	3 (5.89)
	微生物群治疗	1 (1.96)
中医类干预	辨证治疗 + 常规治疗	10 (19.60)
	中成药 + 常规治疗	4 (7.84)
	中成药单用	4 (7.84)
	辨证治疗单用	2 (3.92)
	辨证治疗 + 心理干预	1 (1.96)
	辨证治疗 + 单一西药	1 (1.96)
其他干预	行为干预 + 常规治疗	2 (3.92)

2.4.3 干预疗程 51 项研究中, 14 项临床试验标注了具体试验疗程, 其中 14 天的 8 项、28 天的 3 项、3~5 天的 2 项和 9 天的 1 项。37 项临床试验未描述具体疗程。

2.4.4 结局指标 以新型冠状病毒核酸转阴评价、疾病进展、症状评价、生存质量评价及理化指标为主。新型冠状病毒核酸转阴评价为主要结局指标。其他指标还包括: 1) 疾病进展情况, 包括病死率、疾病进展 (进展为急性呼吸窘迫综合征率、重症率、危重症率)、住院时间、加重转入 ICU 时间、机械通气或氧疗时间、病情严重程度 (血气分析、氧合指数、器官衰竭序贯评分、多脏器功能衰竭率、英国胸科协会改良肺炎评分 (CURB-65 评分)、肺炎严重指数 (PSI) 评分、弥漫性血管内凝血评分)、不良事件发生率。2) 症状评价包括临床症状缓解情况、体温复常时间、中医证候、中医症状积分。3) 运动能力评价包括六分钟步行距离 (6MWD)。4) 生存质量评价以相关量表和问卷为主, 主要有圣乔治呼吸问卷 (SGRQ)、日常生活能力评定量表 (ADL)、健康调查简表 (SF-36)、抑郁自评量表 (SDS)、社会支持评定量表 (SSRS)、欧洲五维健康量表 (EQ-5D)。5) 实验室指标包括胸部 CT、炎症指标、肺功能、血常规和肝肾功能。见表 5。

表 5 国际临床试验注册的新型冠状病毒肺炎试验性临床研究中结局指标分布情况 [例 (%)]

结局指标	注册数
病毒核酸转阴评价	病毒核酸转阴时间 19 (37.25)
	病毒核酸转阴时间及比率 3 (5.88)
	病毒核酸转阴率 1 (1.96)
疾病进展情况	病死率 16 (31.37)
	疾病进展
	进展为重症率 8 (15.69)
	进展为危重症率 6 (11.76)
	进展为 ARDS 率 1 (1.96)
	住院时间 18 (35.29)
	加重转入 ICU 时间 4 (7.84)
	机械通气或氧疗时间 10 (19.61)
	疾病严重程度
	血气分析 6 (11.76)
症状评价	氧合指数 4 (7.84)
	器官衰竭序贯评分 2 (3.92)
	多脏器功能衰竭率 2 (3.92)
	CURB-65 评分 1 (1.96)
	PSI 评分 5 (9.80)
	弥漫性血管内凝血评分 1 (1.96)
	不良事件发生率 12 (23.53)
	临床症状缓解情况 22 (43.14)
	体温复常时间 9 (17.65)
	中医证候 2 (3.92)
运动能力评价	中医症状积分 3 (5.88)
	6MWD 4 (7.84)
	SGRQ 4 (7.84)
	ADL 4 (7.84)
	SF-36 2 (3.92)
	SDS 1 (1.96)
	SSRS 1 (1.96)
	EQ-5D 1 (1.96)
	实验室指标
	胸部 CT 16 (31.37)
生存质量评价	炎症指标 10 (19.61)
	肺功能 5 (9.80)
	血常规 8 (15.69)
	肝肾功能 13 (25.49)

注: ARDS, 急性呼吸窘迫综合征; 6MWD, 六分钟步行距离; SGRQ, 圣乔治呼吸问卷; ADL, 日常生活能力评定量表; SF-36, 健康调查简表; SDS, 抑郁自评量表; SSRS, 社会支持评定量表; EQ-5D, 欧洲五维健康量表; PSI, 肺炎严重指数; CURB-65 评分, 英国胸科协会改良肺炎评分

3 讨论

新冠肺炎为一种新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病, 已经引起全球广泛关注。目前我国已采取系列防控措施, 但尚缺乏特效药物。科技主管部门已陆续启动了肺炎疫情防控科研攻关应急项目, 加快推进预防和治疗药物、技术的研究, 着力提高治愈率, 降低死亡率。临床试验方案注册在一定程度上实现了临床试验的透明化^[4], 及时更新研究试验进展并公布研究成果, 将对新冠肺炎疫情

防控产生重大影响。2020 年 1 月以来,其临床试验注册数量急剧增加,本研究分析临床试验注册特征及研究特点,为规范新冠肺炎的临床研究与实施提供一定依据。

3.1 增强注册信息的规范性和完整性,提高研究结果透明性

临床试验的信息和数据是试验结果的证据,是实现临床研究试验透明化的前提。通过新冠肺炎相关注册试验分析,未明确研究对象临床分型的有 29 项、未标注盲法使用情况 15 项,未标明干预时间的有 27 项,未标注试验分期的有 13 项,未标明主要结局指标和次要结局指标的有 11 项,未具体说明信息采集及管理方式的有 4 项,且试验未详细说明知情同意方式等重要信息。临床试验注册是提高研究进程透明化、降低偏倚风险、促进研究数据共享的重要举措,特别是对于新发传染病意义重大。目前注册的临床研究近半数存在研究对象具体临床分型不明、干预时间不清晰、盲法使用欠规范、结局指标指向性不强等情况,一定程度上增加了研究结果的偏倚风险。

新冠肺炎作为一种急性呼吸道传染病,随着对疾病认识的逐渐深入,其诊断标准和治疗方案不断发生变化,可能会对临床试验造成影响,研究者也需要根据新的标准或者治疗方案修订/完善研究方案。临床试验注册需要研究者根据研究实际情况,及时更新提交修正方案,体现注册的时效性和透明性。因此,提高研究者对临床试验注册的重视程度,按照随机对照试验报告规范 (CONSORT 声明)、观察性研究报告规范 (STROBE 声明)、定性研究统一报告标准 (COREQ) 等临床研究报告规范/标准的要求,加强对注册信息和试验数据的管理,促进试验的高质量实施,及时更新研究进展,将最大限度地发挥临床试验注册在疫情防控方面的价值和作用。

3.2 建立客观、规范的新冠肺炎证候诊断标准

病证结合模式下证候分类与诊断标准的科学建立是实现中医诊治标准化、规范化的基础环节,也是提高中医药临床疗效的关键^[5]。然而目前尚缺乏中医药防治新冠肺炎等急性病毒性呼吸道感染相关的证候标准,注册的临床试验中仅有 2 项关于其临床特点和证候规律研究。目前新冠肺炎证候标准多来自专家经验或非正式共识^[6-7],虽然为中医药的临床应用及进一步研究提供了重要依据,但不能全面反映病证结合模式下的中医辨证规律,在一定程度上影响了辨证治疗的疗效评价。因此,一

方面应深入挖掘中医药防治新冠肺炎的丰富经验;另一方面应采用临床流行性病学研究结合证候学研究的有关方法和技术,客观地分析总结全国、区域(省、市)新冠肺炎的病因病机、证候特点及其演变规律、影响因素,制定客观、规范的辨证标准,以更加科学地指导中医临床实践。

3.3 注重试验设计与干预措施的科学性和可行性

随着临床流行病学和循证医学理念的不断深入,以随机对照试验 (RCT) 等为代表的临床研究成为疗效评价的重要组成部分。从注册试验方案的试验设计来看, RCT 是新冠肺炎临床试验使用最多的试验设计。原因可能是 RCT 采用随机化和对照原则,一定程度上消除了各种混杂因素,结果较为准确,是临床试验金标准。新冠肺炎作为新发传染病, RCT 是否为临床研究优先使用试验设计,需要针对研究问题进一步思考。临床研究方法的选择需要考虑解决的临床实际问题,如新冠肺炎临床研究中会涉及相关伦理问题,必要的期中分析可能会更早地发现有价值的研究成果,成组序贯设计可能是比较适合的方法之一;如若探讨流行病学特点和临床特征,观察性研究应是优先考虑的试验设计。虽然观察性研究在试验设计和实施方面较为复杂,特别是大型队列研究和病例对照研究,然而良好试验设计和实施的观察性研究可为因果效应的探究提供充分证据^[8]。因此,在进行新冠肺炎临床研究时,研究者应根据实际问题,在不影响临床救治的前提下,选择合适的设计类型,避免对干预性研究 (尤其是 RCT) 盲目依赖。

干预措施方面,西医治疗在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》基础上,围绕洛匹那韦/利托那韦、巴洛沙韦酯、法匹拉韦、瑞德西韦、达鲁那韦、盐酸阿比多尔等抗病毒研究,氯喹和羟氯喹的抗疟药物研究,脐带血单个核细胞治疗、脐带间充质干细胞治疗和造血干细胞治疗研究,芦可替尼和重组细胞因子基因衍生蛋白注射液 (乐复能) 等抗肿瘤药物研究。中医药研究中,中医辨证治疗联合西医治疗为主占 41.77%,其他中成药联合西医治疗中,热毒宁注射液治疗确诊病例 1 项、连花清瘟胶囊治疗确诊病例和疑似病例各 1 项。单纯中成药研究治疗药物主要为血必净注射液、痰热清注射液、双黄连口服液和固本解毒灵。单纯中医辨证治疗 2 项主要针对疑似病例。新冠肺炎防治研究应根据临床分型,中西医有所侧重。对于轻型、普通型的病例,积极发挥中医药作用,单纯中医药或者中西医结合治疗;对于重型、危重型

病例,应在西医治疗的基础上,联合中医药治疗。

3.4 凸显试验结局指标的客观性和精确性

在试验的结局指标中,主要以新型冠状病毒核酸病毒转阴评价、疾病进展情况、症状评价、运动耐力评价、生存质量评价和实验室指标为主。由于新冠肺炎没有特效药物,主要以对症治疗为主,加之为新发的呼吸系统传染病,病毒核酸转阴为主要的评价指标,要充分考虑到结果的灵敏度和特异度。疾病进展情况主要用于重型和危重型患者,指标选择要具有针对性和可操作性。此外,患者的临床症状及生存质量的评价也显得尤为重要。目前尚缺乏针对临床症状评分、生存质量量表应用的研究。当前注册临床研究中临床症状缺乏一定的量化依据,不能反映中医疗效特点。生存质量评价量表主要为普适性量表,如 SF-36、SGRQ 等,种类单一且数量较少。因此,在临床研究中应用量表的同时,而及时筛选出具有良好信度效度的评价量表并用于临床疗效评价^[8]。另外,在中医药干预措施的研究中,应注意体现中医疗效特点的评价方法,努力阐释中医的疗效优势。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第

五版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.

- [2] HUANG CL, WANG YM, LI XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [3] 靳英辉,蔡林,程真顺,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版) [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 1-20.
- [4] 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.
- [5] 李建生. 病证结合模式临床研究应用的若干问题思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1302-1304.
- [6] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 281-285.
- [7] 范伏元,樊新荣,王莘智,等. 从“湿毒夹燥”谈湖南新型冠状病毒感染的肺炎的中医特点及防治 [J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 553-556.
- [8] 罗斌. 观察性研究与随机对照试验的比较 [J]. 中国循证医学, 2001, 1(3): 180.
- [9] 王佳佳,谢洋,李建生. 中医药防治急性病毒性呼吸道感染病的现状与思考 [J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1095-1098.

Analysis of Clinical Research Characteristics of Clinical Study on Coronavirus Disease 2019: Based on International Clinical Trial Registration Platform

XIE Yang^{1,2}, ZHANG Peng², ZHAO Hulei^{1,2}, LI Suyun^{1,2}, LI Jiansheng^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. Co-construction Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Disease by Henan & Education Ministry of China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Diseases

ABSTRACT Objective To analyze the clinical research characteristics of clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) at home and abroad. **Methods** All clinical trials related to COVID-19 registered on the International Clinical Trial Registration Platform (ICTRP) were retrieved from January 1st, 2020 to February 7th, 2020, and a database was established to analyze the design types, research objects, stages and samples in clinical trials, and the characteristics of the control and blind method, intervention measures, intervention course, and outcome indicators in the pilot study. **Results** A total of 57 clinical trials of COVID-19 were retrieved, including 24 traditional Chinese medicine (TCM) studies. There were 51 pilot studies (89.47%) and 6 observational studies (10.53%); the main design type was random parallel controlled studies (41, 71.93%). Among the interventions in pilot studies, 27 were western medicine interventions (52.94%), 22 were Chinese medicine interventions (43.14%), and 2 were behavioral interventions (3.92%); the outcome indicators were mainly viral negative evaluation, disease progression evaluation, symptom evaluation, quality of life evaluation and laboratory indicators. **Conclusion** The number of COVID-19 clinical trial registrations is increasing rapidly, but some trial registrations have problems including irregular information and incompleteness. TCM clinical research needs to further highlight the characteristics and advantages of TCM in terms of intervention measures and outcome indicators.

Keywords clinical trials; coronavirus disease 2019; traditional Chinese medicine therapy; international clinical trial registration

(收稿日期: 2020-02-25; 修回日期: 2020-03-02)

(网络首发日期: 2020-03-05)

编辑: 柴倩云