

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.23.001

新型冠状病毒肺炎专栏

新型冠状病毒肺炎注册临床试验分析及存在的问题与建议



李少红¹, 王玉光², 何丽云¹, 闫世艳[✉]

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 首都医科大学北京中医医院

摘要 目的 对国内外临床试验注册中心关于新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)已注册的临床试验研究进行分析,总结存在的问题并提出建议。方法 检索 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 2 月 17 日在中国临床试验注册中心和美国临床试验注册网站(ClinicalTrials.gov)上注册的新冠肺炎临床试验,提取其中关键信息并进行评价,在此基础上分析存在的问题。结果 共纳入已注册研究 164 项,其中中国临床试验注册中心 140 项, ClinicalTrials.gov 24 项。湖北省注册数量最多(53 项),其次为浙江省(21 项);干预性研究 108 项(65.85%),观察性研究 46 项(28.05%),预防性研究和诊断性研究 10 项(6.10%);西医领域 117 项(71.34%),中医领域 35 项(21.34%),中西医结合 12 项(7.32%);中医药干预措施中,以中医综合治疗方案、中西医结合方案及中医辨证论治为主。研究总样本量最小为 10 例,最多为 400 例;128 项试验以轻型、普通型为研究对象。干预性临床研究中,评价指标以病毒转阴时间或转阴率最多(52 项),其次为临床痊愈/临床缓解(41 项)、肺功能以及肺部影像学指标(32 项)、病死率以及重症、危重症转化率(23 项)等。结论 目前已注册的新冠肺炎临床研究呈现多样化特点,建议进一步深入挖掘中医药在重症、危重症治疗上的优势,关注恢复期的中医药治疗,加强反映中医病因病机的证候流行病学调查研究。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 临床试验注册; 临床试验

新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)作为急性传染病,病情险恶、变化极快,约 15% 的患者可能发生重症,严重威胁着人们的健康和生命^[1]。当前尚无明确针对新型冠状病毒的特异性抗病毒药物,主要治疗方法为基础支持性治疗,防治并发症^[2]。为了快速找到有效药物,提高治愈率,降低死亡率,短期内很多临床试验紧急开展,如临床前体外试验证实可能对冠状病毒有抑制作用的瑞德西韦,以及洛匹那韦、利托那韦、氯喹等^[3]。与实验室研究不同,以人为研究对象的临床试验,特别对于新冠肺炎这样的新型传染病,在临床研究设计和试验管理等方面均需要遵循一定的原则。为了解目前所开展的新冠肺炎注册临床试验的现状以及可能存在的问题,对截至 2020 年 2 月 17 日 24 时在中国临床试验注册中心和美国临床试

验注册网站(ClinicalTrials.gov)的临床试验进行了总结和分析。

1 研究方法

1.1 检索策略

以新型冠状病毒肺炎、新冠肺炎、2019-nCoV、Corona Virus Disease 2019、新冠肺炎、SARS-CoV-2、2019-nCoV Pneumonia 为关键词,在中国临床试验研究注册中心和 clinicaltrials.gov 数据库中检索已注册的临床试验研究,检索范围为 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 2 月 17 日 24 时。纳入与新冠肺炎相关的临床研究,排除尚未完成试验注册的研究、非针对新冠肺炎的研究及重复性研究。

1.2 资料提取

对已注册新冠肺炎临床试验相关的主要信息进行提取,包括:试验注册时间、注册号、注册题目、招募状态、研究目的、主要研究单位、主要研究者、研究类型、研究设计方法、研究对象、纳入

基金项目: 国家自然科学基金(81973713);北京市医院管理局“登峰”计划专项(DFL20150902)

* 通讯作者: yanshiyan0927@sina.com

标准、排除标准、干预措施、对照设置、样本量、结局评价指标、伦理学情况、知情同意等。对上述提取的基本信息进行整理和描述性分析。

2 结果

共检索到新冠肺炎相关研究 168 项, 排除中英文重复注册 1 项, 排除研究目的为在新冠肺炎疫情影响下心血管、肿瘤、麻醉相关研究各 1 项, 最终纳入研究 164 项, 其中中国临床试验注册中心 140 项, ClinicalTrials.gov 24 项。164 项纳入的临床试验方案注册基本信息见附件 (请扫二维码获取电子版)。

2.1 研究数量

随着疫情发展, 注册的临床研究数量也呈显著增长趋势, 自 2020 年 1 月 23 日第一个临床试验注册, 至 2 月 17 日已注册临床研究 164 项。注册研究数目呈曲线增长, 2 月 14 日注册项目数最多, 达 17 项。图 1 示, 自 2 月 1 日起临床研究注册数量保持在较高的水平。

2.2 伦理审查与经费来源

164 项研究中, 151 项 (92.07%) 研究上传了伦理审查批件, 且均获得了注册平台医学伦理审查批准, 9 项研究上传的伦理审查批件未获得注册平台审查批准, 需研究者重新按要求上传合格的批件, 另外有 4 项研究未上传伦理审查批件。164 项研究中有 97 项 (59.15%) 在纳入标准中有具体说

明参与者需签署知情同意书, 67 项 (40.85%) 研究未对知情同意进行明确阐述, 或未能从注册内容中获取相关信息。

对 164 项研究的经费或物资来源统计, 其中有 77 项 (46.95%) 研究经费为自筹, 其他 87 项 (53.05%) 则由中国国家科技部、国家自然科学基金重点研发项目、国家自然科学基金面上项目、各级新型冠状病毒防控应急攻关项目、各省市科技厅、各省市科技计划项目、各研究负责人单位或医院研究经费以及多家医药有限公司予以支持。

2.3 临床研究类型

表 1 示, 已注册的临床试验以干预性研究为主, 共计 108 项 (65.85%), 其次为观察性研究 46 项 (28.05%), 预防性研究和诊断性研究共 10 项 (6.10%)。学科分类为以西医干预为主, 共 117 项 (71.34%), 中医干预 35 项 (21.34%), 中西医结合 12 项 (7.32%)。总体研究在方案设计上表现出多样化, 干预性研究类型以随机对照试验为主, 共 92 项 (85.19%), 非随机对照试验 13 项 (12.04%), 单臂试验 2 项 (1.85%), 基础研究 1 项 (0.93%); 观察性研究包括队列研究 29 项 (63.04%)、病例系列 13 项 (28.26%)、单臂研究 1 项 (2.17%), 基础科学研究 1 项 (2.17%)。

从目前已注册的临床试验发现大部分的研究能从医疗需求出发, 评估各类干预效果, 也有涉及筛查诊断以及临床流行病学关于疾病自然病史与转归

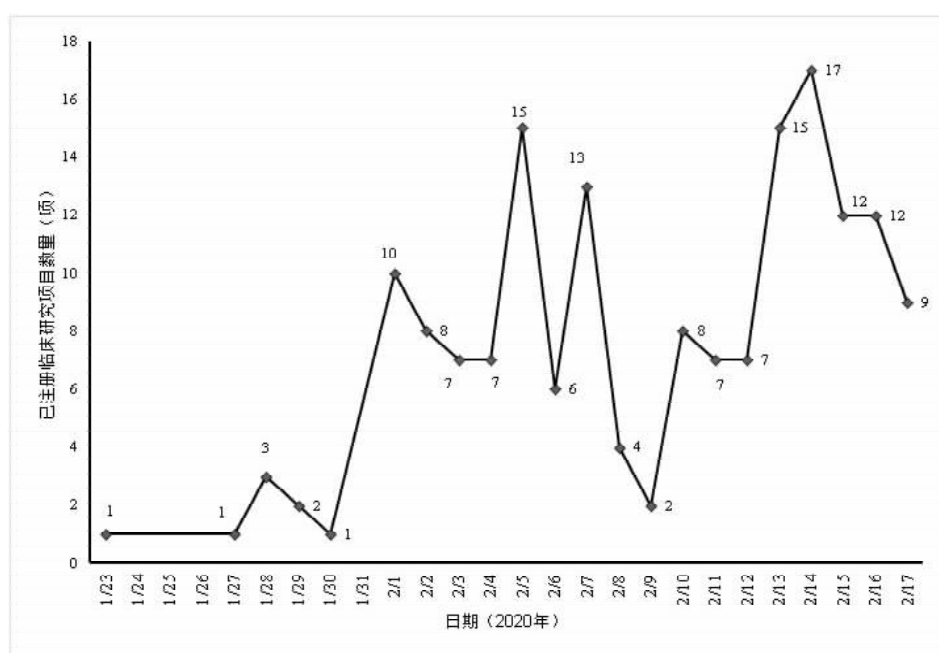


图 1 164 项新型冠状病毒肺炎临床试验注册项目注册时间分布

的研究。已注册的临床试验中,以治疗方案的临床疗效及安全性评价的临床研究最多,共 126 项 (76.83%);其次为危险因素分析、预后评估及预警模型研究,共 13 项 (7.93%);新冠肺炎临床特征及流行病学研究 12 项 (7.32%)、病毒检测诊断新技术 6 项 (3.66%)、心理状态调查和评估 4 项 (2.44%)、基础研究 3 项 (1.83%)。干预性研究中,单中心研究 89 项 (82.41%),多中心研究 19 项 (17.59%)。

表 1 164 项新型冠状病毒肺炎临床试验注册的研究类型及学科分类统计 [项 (%)]

研究类型	项目数	学科分类		
		西医	中医	中西医结合
干预性	108	75 (45.73)	24 (14.63)	9 (5.49)
观察性	46	35 (21.34)	8 (4.88)	3 (1.83)
诊断性	6	6 (3.66)	0	0
预防性	4	1 (0.61)	3 (1.83)	0
合计	164	117 (71.34)	35 (21.34)	12 (7.32)

2.4 注册单位所在地区分布

表 2 示,目前 80 家研究单位主要分布在中国湖北、浙江、广东、北京、四川及上海等 17 个省、直辖市,以及 1 家国外研究单位 (法国国立卫生医学研究所注册临床研究 1 项)。其中湖北省注册了 53 项,占 32.32%。研究单位项目最多的是华中科技大学同济医学院附属同济医院 14 项,其次浙江大学医学院附属第一医院 10 项,武汉大学中南医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院各 7 项;湖北中医药大学附属新华医院/湖北省中西医结合医院、广州瑞铂茵健康管理咨询有限公司、四川大学华西医院各 5 项。

表 2 164 项新型冠状病毒肺炎临床试验注册的单位所在国家/地区分布 [项 (%)]

国家/地区	项目数量	国家/地区	项目数量
中国湖北	53 (32.32)	中国湖南	3 (1.83)
中国浙江	21 (12.80)	中国安徽	2 (1.22)
中国广东	20 (12.20)	中国河北	2 (1.22)
中国北京	16 (9.76)	中国吉林	1 (0.61)
中国四川	13 (7.93)	中国辽宁	1 (0.61)
中国上海	11 (6.71)	中国山东	1 (0.61)
中国重庆	8 (4.88)	中国陕西	1 (0.61)
中国江苏	5 (3.05)	法国	1 (0.61)
中国河南	5 (3.05)		

2.5 干预措施及对照组设置

共有 124 项研究 (75.60%) 明确说明试验所采用的干预措施,其中中医药或技术为干预措施有

73 项,中医药或中西医结合或中成药等干预措施共 51 项。表 3 示,同类药物项目数较多的研究有抗病毒药物 37 项 (50.68%),其中抗病毒药物主要有羟氯喹/氯喹/磷酸氯喹、洛匹那韦/利托那韦或洛匹那韦/利托那韦片与其他药物联合、盐酸阿比多尔片、瑞德西韦、达芦那韦/考比司他片、法匹拉韦、丙酚替诺福韦、巴洛沙韦酯、阿兹夫定等。

中医药或中西医结合干预措施主要以中医综合治疗方案、中西医结合方案以及中医辨证论治为主,此外还有不少已在临床广泛应用的中药或中成药如痰热清注射液、连花清瘟胶囊、八宝丹、热毒宁、新冠一号方、新冠二号方、血必净注射液、金银花口服液、金叶败毒颗粒、双黄连口服液、参芪扶正注射液、抗病毒颗粒、金银花汤、喜炎平注射液、固表解毒灵、清肺方/复方鱼腥草合剂、参苓白术散、疏风解毒胶囊、太极拳。

表 3 73 项新型冠状病毒肺炎临床试验注册的西医药干预措施统计表 [项 (%)]

干预措施	项目数量	干预措施	项目数量
抗病毒	37 (50.68)	干扰素	1 (1.37)
免疫抑制剂/免疫调节剂/免疫球蛋白	12 (16.44)	肺康复	1 (1.37)
脐带血/干细胞	10 (13.70)	心理干预	1 (1.37)
维生素 C	2 (2.74)	超短波	1 (1.37)
调节肠道菌群	2 (2.74)	人工肺	1 (1.37)
恢复期血浆/免疫血清	2 (2.74)	氢氧雾化机	1 (1.37)
高流量吸氧	1 (1.37)	气管插管	1 (1.37)

对 164 项已注册研究的对照组设置统计可见,其中 65 项 (39.63%) 未设置对照组,99 项 (60.37%) 设置了对照组。在有对照组的项目中,72 项 (72.73%) 以常规治疗作为对照组,21 项 (21.21%) 以其他类的干预措施作为对照组,6 项 (6.06%) 则采用安慰剂作为对照组。

2.6 研究样本量及研究对象

164 项已注册研究将预计总纳入 155897 例。108 项干预性研究中,研究总样本量最小为 10 例,最多为 400 例;总样本量在 50 例及以下共 17 项 (15.7%);总样本量在 100 例及以上有 63 项 (58.33%);在 108 项干预性研究中,75 项为两组 (其中 73 项为 1:1;1 项为 7:4;1 项为 7:3),13 项为三组 (其中 12 项为 1:1:1;1 项为 2:2:1),11 项为单组,7 项为四组 (其中 6 项为 1:1:1:1;1 项为 4:4:3:3),2 项为五组 (分别为 2:1:1:1:1 和 18:15:10:10:10)。

10)。因网站授权有限,均未查阅到关于样本量计算的具体说明。

163 项以成年人为研究对象,仅有 1 项以儿童为研究对象。在疾病选择上,针对轻型、普通型的研究最多,为 128 项 (78.05%), 针对危重症的最少,仅有 3 项 (1.83%)。除 7 项临床研究以医务人员为研究对象外,其余均以患者为研究对象。针对医护人员的研究为心理状况调查或干预以及预防研究。

2.7 评价指标

所有涉及干预措施疗效评价的临床研究中,以病毒核酸检测转阴率及转阴时间为主要评价指标的最多,共计 52 项;其次为临床痊愈/疾病恢复/临床缓解等临床症状改善相关评价 41 项,肺功能、肺部 CT/X 线影像学指标等胸肺部影像学指标 32 项,病死率/重症/危重症转化率/病情恶化等转重转危死亡率终点指标 23 项,体温变化/退热时间 22 项,不良事件发生率 19 项,血气分析、血常规各 18 项,住院时间 17 项,生化指标 16 项,中医证候疗效 14 项,C 反应蛋白 14 项等,其他类的评价指标实用项目较少,不再列举。

取西医、中医、中西医结合三类治疗方案中均含有的主要疗效评价指标进行统计,图 2 示,在评价指标的选择上,中西医有所不同。以西医和中西医结合干预措施为主的临床研究,更多的以病毒转阴时间或转阴率为主要评价指标,而中医的主要评

价指标则以临床症状改善相关评价,重症及重症转化率、退热时间、胸肺部影像学改善为多。

3 讨论

本研究通过对 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 2 月 17 日 24 时两大临床试验注册平台上针对新冠肺炎开展的临床研究进行分析,总结出以下主要特征:1) 随着疫情发展,注册的临床研究越来越多,说明目前对于新冠肺炎的认识和检测手段等仍然欠缺和不足,需要开展大量相关研究,同时,也说明对于有效治疗药物的迫切需求。2) 在研究类型上呈现出多样化的特点,既有严格的随机安慰剂对照研究,又有病例系列等探索性研究。我们认为,在疫情暴发阶段和缺乏明确有效药物的情况下,观察性研究虽然可能存在偏倚,但仍可为有效治疗药物的发现提供线索,同时与随机对照试验相比,可很大程度地降低临床一线诊治工作者的负担,是值得推荐的研究方法。3) 中医药干预以中医综合方案、中西医结合以及辨证论治为主,这符合中医整体调节、动态化、个体化治疗的根本特点。

尽管如此,我们仍应对短时间内集中开展的新冠肺炎临床研究保持谨慎,关注其中存在的普遍性问题。目前,已有一些研究者注意到这些问题,并从加强监管、提高研究透明度、促进数据共享等宏观的角度提出了合理的建议^[4]。除上述方面的问题外,本研究将主要侧重于从中医临床研究的特点

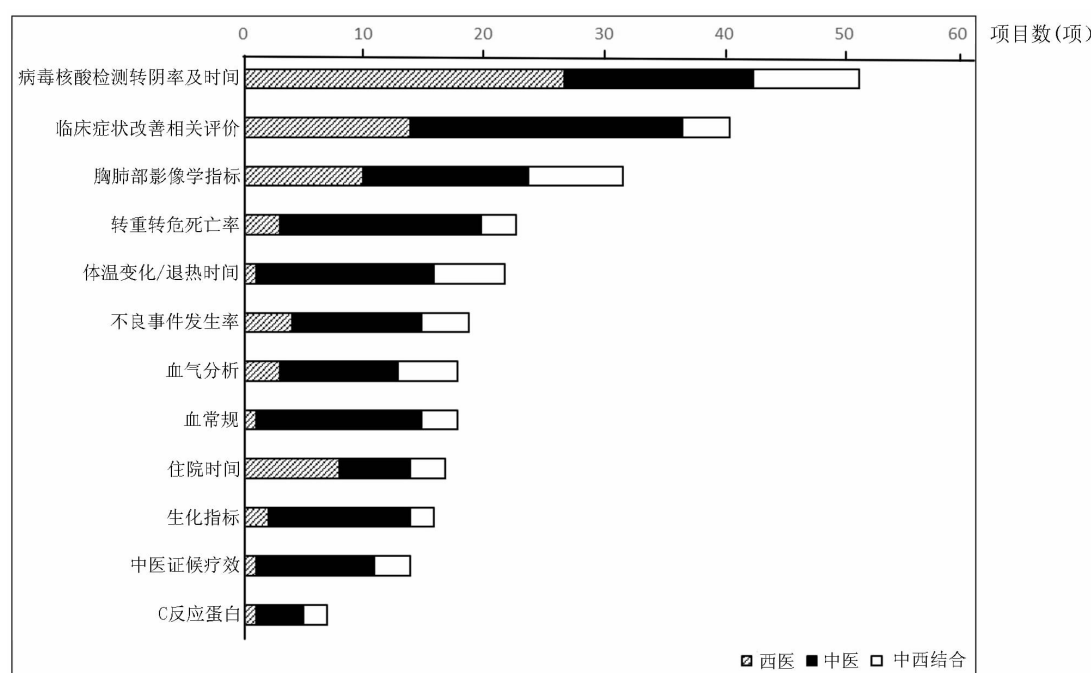


图 2 108 项新型冠状病毒肺炎注册临床试验干预性研究中主要评价指标

以及研究设计角度进行分析并给出建议。

1) 中医药的优势尚需进一步挖掘,在恢复期中医药治疗作用值得关注。尽管目前已有 30% 以上的临床试验为中医或中西医结合干预,但主要局限于轻型、普通型,在重症和危重症方面仅有 3 项,在后续研究中需要进一步挖掘中医药治疗重症和危重症的切入点和疗效。此外,应关注恢复期的中医药治疗,开展队列研究,进行短期和长期随访,评价中医药对恢复期肺部炎症的吸收情况以及后期肺纤维化等并发症的预防作用。

2) 反映中医病因病机的证候流行病学调查类型的中医基础性研究非常少,建议应在明辨中医病因和核心病机的基础上,结合急性传染病的阶段性等特点,开展中医临床研究。辨证论治是中医的根本,在疫情发生初期,应开展基于较大样本的中医证候流行病学调查,明确中医病因和核心病机;在此基础上,通过观察性研究、随机对照试验以及典型病案等多种研究方法相结合的方式探索和验证中医药治疗新冠肺炎的效果。

3) 存在相同或相近干预措施开展重复研究以及缺乏相关疗效证据的基础上开展临床研究的情况^[5],建议加强统一管理和审核,严格把关。现有开展的临床研究中,大多数没有针对新冠肺炎可能有有效的证据支持,这种情况下开展临床研究,受试者的获益并无把握,而其可能带来的安全性风险反而更大,如氯喹、阿奇霉素、克立芝等,其已显示明确的不良反应。另外,涉及抗病毒类药物临床试验 20 项则存在相同或相近干预措施开展重复研究的情况。强烈建议相关部门对临床研究开展统一部署和监管,避免临床研究资源不合理占用和不良事件以及风险的出现,同时进行严格的论证^[6]。即使在紧急时期也应坚持科学的方法和态度。世界卫生组织《传染病暴发伦理问题管理指南》^[7]中强调:“国家有关当局和国际组织应设法协调研究项目,以便确定与更广泛的疫情应对工作相一致的优先事项,并避免不必要的重复研究工作或不同研究中心之间的竞争”;并强调“确保研究不会耗尽与健康相关的重要资源”“如果研究会过度占用其他重要的临床和公共卫生的资源,包括人员、设备和保健设施,则不应进行研究”。2020 年 2 月 24 日,国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》^[8]中也提出“应当坚持

治疗优先、疫情防控优先,坚决防止因研究影响患者治疗、影响整体疫情防控工作开展的情况发生。”另外,《突发传染病临床研究伦理审查专家共识(征求意见稿)》^[9]也通过加强管理和审批统一部署新开展的临床试验。

4) 研究设计尚需进一步严谨,建议采用或借鉴新型研究设计方法以提高研究效率。根据本研究统计,截至 2 月 17 日,已注册的临床研究共计需要纳入超过 15 万的病例,随着防控措施和临床救治的力度加强,目前国内新发病例越来越少,很多研究将会面临无法完成预计样本量的问题。此外,由于本病属于新发传染病,几乎所有药物在估计样本量时没有既往研究可以参考。上述两个原因都可能导致样本量不足而出现研究结果的假阴性。为了提高研究的效率和整体性,可借鉴埃博拉病毒感染的平台试验设计方法^[10]。在疾病暴发期间,由于医学伦理方面的考虑和充满挑战的现场条件,虽然随机对照临床试验是金标准,但可能难以进行^[11]。同时,需要建立适宜的机制,加强数据共享和开放组织统一的试验研究平台和管理机制,采用相同的临床研究主体设计方案和疗效评价指标,开展不同的药物或治疗方案的临床研究,既能节约资源,也便于后期的相互比较和整合。

5) 现有疗效评价指标多样化,建议根据中医治疗的特点,设定统一的疗效评价标准。现有已注册临床研究的主要评价指标各不相同,这会导致后期进行研究结果的比较和整合时出现困难。建议按照中医、西医治疗的特点,分别制定统一的疗效评价指标,既有助于临床研究质量的提高,同时也有利于研究结果的相互比较和后期的数据共享。目前已有研究者开展新冠肺炎核心指标集的研究^[5],有助于解决该问题。

6) 安全性问题应引起关注。新冠肺炎患者往往合并使用多种药物,增加了肝功能、肾功能负担,在研究过程中需要密切关注安全性问题,必要时进行期中分析。建议设立数据安全监查委员会,对各地区开展的临床试验进行监管,对于出现安全性问题的试验提前终止。

7) 做好病例数减少的处理预案。随着各种防控措施的加强,目前疫情已得到较好控制,新发患者大幅度减少。因此,随着疫情的进一步控制,各主要研究单位应该提前考虑好病例数不足无法完成入组要求时的处理预案。

参考文献

- [1] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061–1069.
- [2] 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肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7df4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. Cell Res, 2020, 30(3): 269–271.
- [4] 张晓雨, 赵晨, 孙杨, 等. 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 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 650–654.
- [5] 谢洋, 张彭, 赵虎雷, 等. 新型冠状病毒肺炎国际临床试验注册的临床研究特点分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(15): 1294–1298.
- [6] 李昕雪, 韩梅, 王禹毅, 等. 临床试验的国际注册及在美国临床试验注册平台注册的意义与方法 [J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1640–1643.
- [7] ALIROL E, KUESEL AC, GURAIIB MM, et al. Ethics review of studies during public health emergencies: the experience of the WHO ethics review committee during the Ebola virus disease epidemic [J]. BMC Med Ethics, 2017, 18(1): 43–45.
- [8] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制科研攻关组. 国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》[EB/OL]. (2020-02-24) [2020-02-26]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm.
- [9] 周吉银, 曹欢欢, 尹梅, 等. 突发传染病临床研究伦理审查专家共识(征求意见稿) [J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(4): 501–506.
- [10] DODD LE, FOLLMANN D, PROSCHAN M, et al. A meta-analysis of clinical studies conducted during the west Africa Ebola virus disease outbreak confirms the need for randomized control group [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(520): eaaw1049. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw1049.
- [11] HOSSMANN S, HAYNES AG, SPOERRI A, et al. Data management of clinical trials during an outbreak of Ebola virus disease [J]. Vaccine, 2019, 37(48): 7183–7189.

Analysis of Registered Clinical Trials of Coronavirus Disease 2019: Existing Problems and Suggestions

LI Shaohong¹, WANG Yuguang², HE Liyun¹, YAN Shiyan¹

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University

ABSTRACT Objective To analyze the registered clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China and abroad and to summarize existing problems and make suggestions. **Methods** The COVID-19 clinical trials registered at the Chinese Clinical Trial Registry and clinical trial resitration in the United States (clinicaltrials.gov) from December 1st 2019 to February 17th, 2020 were retrieved, and the key information was extracted and evaluated to analyze problems. **Results** A total of 164 registered studies were enrolled including 140 at Chinese clinical trial registration centers and 24 at clinicaltrials.gov. Hubei had the largest number of registrations (53), followed by Zhejiang (21); 108 (65.85%) interventional studies, 46 (28.05%) observational studies, 10 (6.10%) preventive and diagnostic studies; 117 (71.34%) Western medicine related studies, 35 (21.34%) Chinese medicine related studies, 12 (7.32%) integrated traditional Chinese and Western medicine related studies. Among the intervention measures of TCM, the comprehensive treatment of traditional Chinese medicine (TCM), integrated traditional Chinese and Western medicine treatment and the treatment based on syndrome differentiation were the main ones. The total sample size of the study was from 10 cases to 400 cases; 128 trials took mild and common types as the research objects. In interventional clinical studies, 52 studies took time or rate of negative conversion of the virus as the outcome, followed by 41 studies on clinical recovery/clinical remission, 32 studies on lung function, lung imaging indicators, and 23 studies on mortality rate and the critically ill or critically ill conversion rate. **Conclusion** The currently registered clinical studies on COVID-19 show diversified characteristics. It is recommended to further explore the advantages of TCM in treatment of severe and critical illness, pay attention to TCM treatment in the recovery period, and strengthen the epidemiological investigation and studies on syndromes related to the etiology and pathogenesis of TCM.

Keywords coronavirus disease 2019; clinical trial registration; clinical trial

(收稿日期: 2020-02-26; 修回日期: 2020-03-27)

(网络首发日期: 2020-06-28)

编辑: 柴倩云