

338 项新型冠状病毒肺炎注册临床试验的分析与建议

常江, 张铭, 王璐, 赵馨莹, 张珊珊, 董天一, 缪小平[△]

华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计系, 环境与健康教育国家重点实验室, 武汉 430030

摘要: **目的** 评估已在我国临床试验注册中心注册的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)相关临床试验的必要性和可行性。**方法** 对截止 2020 年 3 月 5 日在临床试验注册中心注册的 338 项新冠肺炎相关临床试验项目进行系统的统计和分析。**结果** 在已注册的临床试验项目中, 明确采用随机、单盲或双盲设计的干预性临床试验仅 16 项。部分干预性临床试验项目可能需要进一步完善方案设计, 部分预期样本量较小的临床试验项目可能只能得到初步结果, 无法得出明确结论。**结论** 呼吁各个医疗机构更加严格审批新冠肺炎相关临床试验, 同时建议国家对所有相关临床试验进行统一协调, 以保障最有希望的临床试验能够顺利完成, 减少不必要的资源浪费。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 临床试验; 分析; 建议

中图分类号: R512.99 **DOI:** 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

Analysis and Suggestions of 338 Clinical Trials on Corona Virus Diseases 2019(COVID-19) in China

Chang Jiang, Zhang Ming, Wang Lu *et al*

Department of Epidemiology and Biostatistics, Key Laboratory for Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Sciences and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective To investigate the necessity and practicability of clinical trials on COVID-19 which were registered on Chinese Clinical Trial Registry(<http://www.chictr.org.cn/>). **Methods** We performed systematic statistics and analysis of the 338 clinical trials on COVID-19 registered on Chinese Clinical Trial Registry by March 5, 2020. **Results** We found that only 16 clinical trials had randomized, single-blinded or double-blinded design. The designs of some clinical trials need to be significantly improved. Some clinical trials with relatively small sample size may be difficult to have positive results. **Conclusion** We suggest that the related medical institutions should approve the clinical trials on COVID-19 more strictly. We also recommend that all relevant clinical trials should be coordinated to ensure that the most promising clinical trials can be successfully completed while unnecessary wasting of resources can be reduced.

Key words corona virus disease 2019; clinical trial; analysis; suggestion

新型冠状病毒感染的肺炎(简称新冠肺炎)是由一种新型冠状病毒引发的传染性疾病, WHO 将该疾病正式命名为 2019 冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)。自 2019 年 12 月底新冠肺炎爆发流行以来, 截至 2020 年 3 月 5 日, 全国已累计报告确诊病例 80552 例, 累计死亡 3042 例^[1]。中国以外已有 85 个国家和地区发现确诊病例, 累计确诊病例 14768 例, 累计死亡 267 例^[2]。根据目前的流行病学和临床研究结果, 新冠肺炎主要经呼吸道飞沫传播和接触传播, 人群普遍易感, 平均潜伏期 5.2 天, 流行初期基本再生数(R_0)为 2.2。患者多数表现为普通型和轻型, 病死率为 2.38%, 合并基础疾病的老年男性病死率较高^[3-4]。

新冠肺炎的爆发流行引发了广大医学研究人员的广泛关注, 特别是临床一线工作人员, 在完成救治患者的同时, 也积极投身于新冠肺炎预防和治疗药物的研发当中。目前, 以武汉市为主的全国各医疗单位, 批准开展了一系列针对新冠肺炎的临床试验研究, 其中包括广为人知且被认为最有希望的瑞德西韦(Remdesivir)疗效的临床研究^[5-6]。然而, 随着国内疫情的逐渐平复, 我们是否还能够募集到足够的病例, 开展如此众多的临床试验, 是需要思考的问题。2 月 23 日, 我国多名流行病学专家在《中华流行病学杂志》刊发共同声明, 呼吁应科学、规范、有序地开展新冠肺炎相关临床试验^[7]。

然而, 据中国临床试验注册中心的最新数据显示, 新冠肺炎相关临床试验的注册数量仍在不断攀升。目前, 我国新冠肺炎感染人数已经大幅度下降,

常江, 男, 1986 年生, 教授, E-mail: changjiang815@hust.edu.cn

[△] 通讯作者, Corresponding author, E-mail: miaoxp@hust.edu.cn

在武汉之外的许多省市已多日无新增病例。这些匆忙上马的临床试验能否按计划完成,是否应考虑立即停止或撤销某些研究设计有缺陷、无法按计划完成或难以得到可信结果的临床试验项目,保证最有潜力的临床试验能够顺利完成,是我们亟需思考的问题。因此,本研究对目前在中国临床试验注册中心注册的新冠肺炎相关临床试验进行了详细的整理、分析,希望能为今后类似重大疫情相关临床试验的规范化和整体决策提供支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中所有的临床试验注册信息均来自中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Registry, <http://www.chictr.org.cn/>)公布的新冠状病毒肺炎临床研究索引(更新至北京时间2020年3月5日00时00分)。共获得338项新冠肺炎相关临床试验的信息,经过质量控制,其中28项未通过伦理委员会审批的项目、8项已明确被撤销的项目和13项无法查询具体信息的项目被排除,最终纳入本研究统计分析的新冠肺炎相关临床项目共计289项。

1.2 变量信息

本研究对每个临床试验的具体信息进行了统计。根据研究类型将纳入的临床试验分为干预性研究、观察性研究、诊断试验、流行病学研究和基础医学研究,并按所在省市对研究的实施地点进行了详细统计。重点对干预性研究的研究设计进行了统计分析,这些研究的目的主要分为治疗性研究、预防性研究、改善心理状况的研究和康复性研究;盲法类型包括开放、单盲、双盲、三盲和单臂研究;对照类型包括标准对照(阳性对照)、安慰剂对照、互相对照和单臂研究;对于干预性研究,绝大多数为干预组和对照组1:1设计,按总样本量(干预组和对照组样本量之和)或干预组单组样本量进行了统计(部分研究干预组为多组设计)。

2 结果

2.1 新冠肺炎相关临床试验注册数量的增长趋势

对2020年3月5日前在中国临床试验注册中心进行注册的全部新冠肺炎相关临床试验的数量进行统计,注册数的增长趋势见图1。如图所示,2020年1月31日至2020年3月4日,临床试验注册的数量呈显著上升趋势,且在2月23日《中华流行病学杂志》刊发声明之后,注册总数上升的趋势并未减

缓。其中,干预性研究和观察性研究的数量均呈现同步上升趋势。

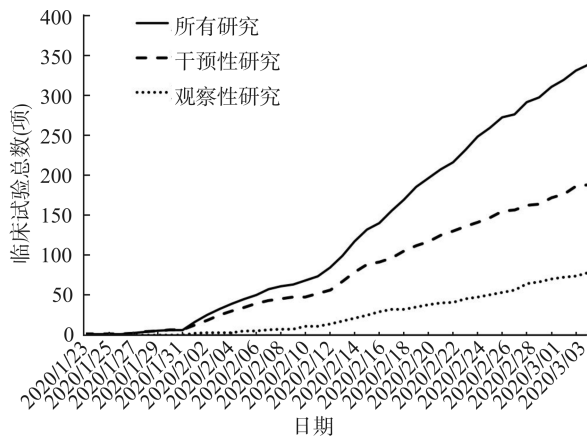


图1 新冠肺炎相关临床试验的数量增长趋势

Fig. 1 Increasing number of clinical trials on COVID-19

2.2 新冠肺炎相关临床试验基本情况

对纳入的289项已在中国临床试验注册中心注册,并通过伦理审查且具有完整信息的新冠肺炎相关临床试验进行统计分析发现(表1),注册的临床试验项目以干预性试验为主,共计188项,占总数的65.1%;观察性试验有78项,占总数的27.0%;此外还有23项(8.0%)其他类型的研究被注册,包括诊断试验、流行病学研究和基础医学研究等。对注册研究的具体实施地点分析发现,完全基于武汉市,或至少包括武汉市内医疗机构的临床试验项目,共计126项,仅占总数的43.6%;而基于湖北省内其他市县医疗机构的临床试验仅12项,占总数的4.2%;多数临床试验仅基于湖北省外的医疗单位开展,共计140项,占总数的48.4%,其中基于浙江省医疗机构的研究最多,共26项,基于上海市、广东省、四川省和湖南省医疗机构的研究数位列2~5位,分别有17、14、14和8项。

表1 新冠肺炎相关临床试验的基本情况[项(%)]

Table 1 Characteristics of clinical trials on COVID-19[n(%)]

总体情况	占比	湖北省外研究数量	
	(n=289)	排名前10	占比(n=140)
研究类型		浙江省	26(18.6)
干预性研究	188(65.1)	上海市	17(12.1)
观察性研究	78(27.0)	广东省	14(10.0)
其他类型*	23(8.0)	四川省	14(10.0)
研究地点		湖南省	8(5.7)
武汉(含武汉)	126(43.6)	河南省	7(5.0)
湖北(不含武汉)	12(4.2)	安徽省	6(4.3)
湖北省外	140(48.4)	江西省	6(4.3)
未明确	11(3.8)	重庆市	5(3.6)
		北京市	5(3.6)

* 其他类型包括诊断试验、流行病学研究及基础医学研究

2.3 新冠肺炎干预性临床试验的随机、盲法和对照类型分析

以所纳入的干预性临床试验为对象($n=188$),对其研究设计中的随机、盲法和对照类型进行整理分析,结果(表2)显示,大多数研究的目的是治疗新冠肺炎,共计164项,占87.2%;还有24项是以预防新冠肺炎感染或改善感染者的心理状况、改善感染者的康复状况等为研究目的。绝大多数干预性临床试验采用了随机设计(148项,占78.7%);未采用或未明确是否随机的分别有29和11项,共占21.3%。对于试验中盲法的设计,大多数研究在注册信息中未说明采用何种盲法(99项,占52.7%);在明确盲法的项目中,开放试验占绝大多数,达到73项,占干预性临床试验总数的38.8%;明确采用单盲或双盲设计的分别为6项和10项,合计仅占干预性临床试验总数的8.5%,且无一项研究采用三盲设计。在对照组的类型方面,绝大多数研究以采用新冠肺炎标准治疗方案的标准对照(阳性对照)为

对照组,共计137项,占72.9%;仅有15项(8.0%)研究在设计中说明采用安慰剂对照;分别有10项和4项研究采用了单臂设计和互相对照设计;值得注意的是,还有22项研究在注册时未明确采用何种对照设计,占11.7%。综上,在全部的188项干预性临床试验的注册信息中,同时明确采用随机、单盲或双盲设计的临床试验仅有16项,仅占8.5%。

2.4 新冠肺炎相关干预性临床试验的预期样本量分析

进一步分析干预性临床试验的预估样本量(表2),可见绝大多数研究都采用了干预组和对照组1:1的研究设计。研究预期纳入总样本量在50例以下的共有78项,占41.5%;总样本量在50~100例的有67项,占35.6%;有42项研究设计的样本量大于100例,占22.3%。有41项研究采用了多组的设计,从干预组单组的样本量来分析,多数研究(98项,占52.1%)单组的样本量小于50例;155项(82.4%)研究的单组样本量小于或等于100例。

表2 新冠肺炎相关干预性临床试验的研究设计情况[项(%)]
Table 2 Study designs of interventional clinical trials on COVID-19[n(%)]

设计项目	总体 ($n=188$)	研究目的	
		治疗($n=164$)	其他* ($n=24$)
是否随机			
是	148(78.7)	127(77.4)	21(87.5)
否	29(15.4)	28(17.1)	1(4.2)
未明确	11(5.9)	9(5.5)	2(8.3)
盲法			
开放	73(38.8)	59(36.0)	14(58.3)
单盲	6(3.2)	6(3.7)	0(0.0)
双盲	10(5.3)	9(5.5)	1(4.2)
未明确	99(52.7)	90(54.9)	9(37.5)
对照类型			
标准对照	137(72.9)	121(73.8)	16(66.7)
安慰剂对照	15(8.0)	13(7.9)	2(8.3)
单臂设计	10(5.3)	10(6.1)	0(0.0)
互相对照	4(2.1)	1(0.6)	3(12.5)
未明确	22(11.7)	19(11.6)	3(12.5)
总样本量(例)			
< 50	78(41.5)	71(43.3)	7(29.2)
50~100	67(35.6)	56(34.1)	11(45.8)
> 100	42(22.3)	36(22.0)	6(25.0)
未明确	1(0.5)	1(0.6)	0(0.0)
干预组单组样本量(例)			
< 50	98(52.1)	87(53.0)	11(45.8)
50~100	57(30.3)	48(29.3)	9(37.5)
> 100	32(17.0)	28(17.1)	4(16.7)
未明确	1(0.5)	1(0.6)	0(0.0)

*其他研究目的包括预防感染、改善心理状况和提高康复水平等

3 讨论

本研究对 338 项在中国临床试验注册中心注册的新新冠肺炎相关项目进行整理筛选,经质量控制后纳入 289 项研究进行分析。我们发现,目前新冠肺炎相关临床试验的注册以干预性研究为主,且数量不断增长,并未有减缓的趋势。同时,基于武汉市各个医疗机构开展的临床试验仅占总数的 40% 左右,而完全基于湖北省外各个医疗单位的临床试验则超过 50%。在除湖北省外全国其他地区的新增病例已经大幅减少的这一时期,新开展的这些临床试验能否募集到足够的患者,是各个单位伦理委员会在项目审核时需要考虑的重要问题^[8-9]。同时,国家能否从策略上协调不同药物的临床试验,保证大多数药物的试验能够最终获得结果,也是我们面对类似重大疫情的重要挑战^[10-12]。

本研究发现,已注册的新新冠肺炎相关干预性研究大多考虑采用随机的研究设计,但仍有 21.3% 的研究未进行随机设计或未提供相关信息,而由此产生的选择偏倚则会对试验结果的真实性产生影响^[13]。在盲法的设计上,绝大多数新冠肺炎干预性研究设计为开放性研究或未提供盲法的信息(91.5%),虽然这可能是受到具体研究条件的限制,但却会影响这些临床试验结果的可靠性^[14-15]。在对照的设计上,大多数研究(72.9%)采用了常见的标准对照,但未考虑安慰剂效应^[16-17],仅有 8.0% 的研究采用了标准对照基础上的安慰剂对照。值得注意的是,仅有 16 项研究同时满足随机、单盲或双盲设计,仅有 8 项研究同时满足随机、双盲、安慰剂对照的设计。与此同时,有超过一半项目的注册信息中缺少随机、盲法或对照类型,这些研究设计可能需要进一步补充或改善。

在干预性临床试验的样本量估算方面,我们发现,大多数研究的入组标准中未区分轻、重患者,仅考虑核酸检测阳性的成年人全部入组,且研究结局大多设置为病毒核酸检测转阴率。由于新冠肺炎是一种自限性疾病,轻症患者的自愈率接近 90%,假设试验药物能够将病毒转阴率提高至 95%,则预期每组至少需要患者约 300 例。而目前注册的治疗性研究,超过 80% 其单组的预估样本量不到 100 例,因此,从样本量来评估,大部分临床试验可能只能得到初步结果,无法得出明确的结论^[18-19]。此外,我们还发现,部分临床试验存在立项重复的问题。例如,涉及磷酸氯喹的研究有 13 项,涉及间充质干细胞治疗的有 14 项。

本研究也有一些不足之处,首先,我们虽然进行了详尽的统计,但局限于数据的初步罗列,并未对每个研究的设计方案进行更进一步的分析。此外,尽管采用双盲、随机对照的临床试验是目前普遍认可为更为合理的研究设计,但也不是没有缺陷,针对不同研究目的,符合实际情况,可能存在更合理的设计方案^[20],而本研究中尚未涉及这方面的分析。

面对新冠肺炎疫情,各地医疗单位的科研人员群策群力,开展科研攻关,希望尽快开发出有效的防治手段。但也需要注意,在临床试验的设计上应遵循规范化的原则,结合现实情况合理计算研究样本量。同时,我们呼吁各研究机构能够谨慎开展新冠肺炎相关临床试验,对后续计划开展的项目严格把关。我们也建议国家能够对新冠肺炎相关的临床试验有统一的部署和安排,从而保障最有希望的临床试验能够顺利完成。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 3 月 5 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-03-06)[2020-03-06]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/xxgzb/gzbd_index.shtml.
- [2] World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-45[EB/OL]. (2020-03-05)[2020-03-06]. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78_b_2.
- [3] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020,41(2):139-144.
- [4] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020,41(2):145-151.
- [5] Mulangu S, Dodd L E, Davey R T Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24):2293-2303.
- [6] 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.
- [7] 陈峰, 郝元涛, 张志杰, 等. 关于科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎相关临床试验的建议[J]. 中华流行病学杂志, 2020,41(3):301-302.
- [8] Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(3):141-145.
- [9] Braakhekke M, Mol F, Mastenbroek S, et al. Equipoise and the RCT[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(2):257-260.
- [10] Spoto R, Stram D O. A strategic view of randomized trial design in low-incidence paediatric cancer[J]. *Stat Med*, 1999, 18(10):1183-1197.
- [11] Deley M C, Ballman K V, Marandet J, et al. Taking the long view: how to design a series of Phase III trials to maximize cumulative therapeutic benefit[J]. *Clin Trials*, 2012, 9(3):283-292.
- [12] Fogel D B. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 11:156-164.
- [13] Rosenberger W F, Uschner D, Wang Y. Randomization: The forgotten component of the randomized clinical trial[J]. *Stat Med*, 2019, 38(1):1-12.
- [14] Halpern S D. Evaluating preference effects in partially unblinded, randomized clinical trials[J]. *J Clin Epidemiol*, 2003,

- 56(2):109-115.
- [15] Jüni P, Altman D G, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. *BMJ*, 2001, 323:42-46.
- [16] Kleijnen J, de Craen A J M, Everdingen J V. Placebo effect in double-blind clinical trials[J]. *Lancet*, 1994, 344:1347-1349.
- [17] Miller F G, Rosenstein D L. The nature and power of the placebo effect[J]. *J Clin Epidemiol*, 2006, 59(4):331-335.
- [18] Liao P, Klasnja P, Tewari A, et al. Sample size calculations for micro-randomized trials in mHealth[J]. *Stat Med*, 2016, 35(12):1944-1971.
- [19] Jennison C, Turnbull B W. Adaptive sample size modification in clinical trials; start small then ask for more? [J]. *Stat Med*, 2015, 34(29):3793-3810.
- [20] Bhatt D L, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1):65-74.

(2020-03-07 收稿)

声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部