

新型冠状病毒肺炎中医临床研究设计存在问题及对策刍议*

王玉光¹ 程金莲¹ 闫世艳^{2#}

(1 首都医科大学附属北京中医医院 100010 北京;

2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

摘要:目前,新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19),仍无特效治疗药物。大量 COVID-19 临床试验的及时开展有利于尽快找到有效药物,但整体上也存在研究设计不够严谨、针对性不强、试验监管不够等问题。基于此,我们对中医 COVID-19 临床试验中存在的问题进行分析并给出了对策,建议 COVID-19 中医临床试验设计时应首先以新发、突发传染病的基本特征为出发点,明辨 COVID-19 病因、探求核心病机,结合急性传染病病程的阶段性特点,遵循中医疫病认识论规律,根据疫情不同的发展阶段,设立不同的研究目标,开展中医证候流行病学调查、观察性研究、随机对照试验以及典型案例等多种研究设计相结合的中医临床研究。找准中医定位,在早期干预轻症、普通型病人的同时,充分发挥中医在重症、危重症中的作用;此外,还应加强监管、统一部署,严格遵守伦理学原则和科学严谨的科研态度。

关键词:新型冠状病毒肺炎;临床试验;中医药

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.05.003

中图分类号: R285.6

Commentary on the study designs of clinical trials using traditional Chinese medicine in the treatment of COVID-19: problems and suggestions *

Wang Yuguang¹, Cheng Jinlian¹, Yan Shiyan^{2#}

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Institute of clinical basic medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: There has been no specific treatment for corona virus disease 2019 (COVID-19). Quite a number of ongoing clinical trials are conducted to search for efficacious medicine against COVID-19. Meanwhile there are concerns about study design rigor, non-specific target and adequate oversight of these trials. This paper analyzed the problems observed in current COVID-19 clinical trials investigating the efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) therapies and then offered suggestions for possible solutions. Design of COVID-19 clinical trials should be based on the nature of COVID-19 as an emergent and acute epidemic disease. Investigators should discern the TCM understanding of COVID-19 in terms of its pathogenic factors and mechanism, combining the stage characteristics of the course of acute infectious diseases, while following TCM general understanding of pestilential diseases. Multiple clinical study designs could be employed for different objective set at different stage of epidemic disease, including epidemiological study of TCM patterns, observational study, randomized controlled trials and case studies, etc. TCM should be properly positioned in playing its effective role in intervention with severe and critical cases and not limited to mild or common types only. Meanwhile, surveillance with unified deployment needs to be in place to ensure strong ethical grounds and rigorous scientific research attitude.

Keywords: COVID-19; clinical trial; traditional Chinese medicine

Corresponding author: A/Prof. Yan Shiyan. Address: Institute of clinical basic medicine of traditional

王玉光, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师

通信作者: 闫世艳, 女, 博士, 副研究员, 主要研究方向: 中医药临床研究设计及疗效评价, E-mail: yanshiyan0927@sina.com

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81973713), 国家“十三五”重大新药创制专项(No. 2019ZX09734001)北京市医院管理局“登峰”计划专项(No. DFL20150902)

Chinese medicine, Chinese Academy of Sciences. Email: yanshiyan0927@sina.com

Funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (NSFC) (No. 81973713); National “13th five year” Major New Drug Innovation Project (No. 2019zx09734001); Special Project of “Dengfeng” of Beijing Municipal Hospital Administration (No. DFL20150902)

Conflicts of interest: None

根据国家卫生健康委员会官方网站信息,截至2020年2月29日24时,我国湖北省武汉市爆发的新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19),病例已累计确诊79824例,疑似病例851例^[1]。同时,来自百度新型冠状病毒肺炎疫情实时大数据报告(https://voice.baidu.com/act/newpneumonia/newpneumonia/?from=osari_pc_3)的数据显示,海外病例也在逐渐增长。目前仍无明确有效的特异性治疗药物和疫苗。在积极防控和救治患者的同时,大量COVID-19临床试验快速开展。截至2020年2月27日,在中国临床试验注册中心以“新型冠状病毒肺炎”“COVID-19”“新冠肺炎”为关键词进行搜索,共有263个临床试验注册。最早的临床试验注册于2020年1月23日。最受关注的美国Gilead公司瑞德西韦(Remdesivir)治疗轻、中症以及重症的多中心、随机、安慰剂对照、双盲III期临床试验注册于2020年2月6日,预计共纳入761例COVID-19病例,计划完成日期为2020年5月1日^[2]。随着疫情的发展,注册的临床试验数量也在猛增,2月14日一日注册量就达到24项。面对大量开展的临床试验,很多学者认为COVID-19临床试验需要加强监管,目前的临床试验缺乏统一部署和管理,存在针对性不强、利用临床研究资源不合理等问题。基于这些问题,笔者对COVID-19中医临床试验的设计策略和存在问题进行了思考,总结归纳如下,供疫情一线的临床科研人员参考借鉴。

1 COVID-19 中医临床试验现状及其存在的问题

目前开展的COVID-19临床试验中,中医临床试验约占30%左右,以干预性临床研究为主,其中随机平行对照研究占70%以上,大多数以轻型、普通型患者为研究对象,主要疗效指标以退热时间、临床症状缓解、新型冠状病毒核酸检测转为阴性、重症转化率、胸部CT影像学变化为主,干预措施以辨证论治方案居多,其次为中成药临床试验研究^[3-4]。虽然中医研究方案注册数量多,但存在不少问题。

1.1 COVID-19 临床研究前期相关工作基础薄弱

在已开展的临床研究中,仅有较少的化学药物有体外抑制冠状病毒的实验研究支持;少数的中药仅有网络药理学研究作为佐证,其他试验普遍缺乏针对该疾病的相关临床研究的前期工作基础。中医药具有“从临床中来,到临床中去”的优势,但开展临床研究的基础是中医病因病机学的认知,只有把握了中医证候学特点之后,治则治法和方药才会有放矢。

1.2 作为中医辨证论治基础的证候流行病学研究较少

如前所言,目前在所有注册的中医临床研究中,仅有3项研究是进行中医证候流行病学调查(中国临床试验注册中心 ChiCTR2000029430、ChiCTR2000029462、ChiCTR2000030468)。对于一个新发突发传染病,及时启动、尽早开展中医证候流行病学调查研究,解剖“麻雀”,有助于准确识别其中医病因病机,总结和提炼中医证候,才能为后期进行精准的治疗策略奠定基础。

1.3 试验的安全性监测仍需加强

由于有相当比例的试验药物缺乏相关COVID-19研究基础,同时临床上患者往往有多种合并用药,尤其是前期的观察性研究中,并没有明确限定患者的合并用药及种类,因此药物的安全性问题需要密切关注。

1.4 中医药的特色和优势尚待进一步挖掘

目前本病的中医临床研究以针对轻型、普通型为主,而重症尤其是危重症方面的研究非常少,这对于提高治愈率,降低重症、危重症发生率和病死率的指标不利。此外,随着疫情的发展,大部分患者将逐渐进入恢复期,而中医药对于恢复期患者感染后肺部纤维化等有较好的防治效果。目前,这方面的研究已经启动,但尚未在国内普及。

1.5 各地临床试验采用的主要疗效评价指标差异较大

以中医为主要干预措施的临床研究中,主要疗效评价指标有临床症状改善、重症转化率、肺部影像学、肺功能、退热时间、血生化、痊愈率、核酸转阴时间、不良事件发生率、中医证候疗效、血气分析等^[3-4],不利于后期进行数据的横向比较以及整合分析。

2 COVID-19 中医临床研究设计的策略及原则

2.1 从新发、突发传染病的基本特征出发,进行COVID-19 中医临床试验设计

20世纪70年代以来,在世界范围内,人类只消灭了天花这种传染病,而近40种新发、突发传染病(EID),如埃博拉病毒病、西尼罗河病、汉坦病毒病、莱姆病、军团病、禽流感等在全世界不断蔓延。这类新发传染病有着一些共同特点:①不确定性,即根据目前的技术水平,人们无法预测它们何时、何地发生,无法进行特异性准备,医务人员对于疾病认识不清,不知道应采取何种治疗方案和预防控制措施;②多来势凶猛、传播范围广、传播途径多,不容易控制;③人类对这类疾病无天然免疫力,新发传染病多数由病毒感染导致,具有较强的变异性,可逃避人群原

来建立的免疫屏障,导致人群普遍易感;④诊治和预防多非常困难,病毒具有较强的变异性、传染性和隐蔽性,难于很快找到有效的预防和诊治方法;⑤这类新发、突发传染病多可造成严重的经济损失和不良社会影响。

COVID-19 属于此类新发急性传染病,传染性强,起病隐匿,发展迅速,病人数量急剧增加和堆积,极大地占用和消耗医疗资源。由于是新发病毒性感染,无有效特异性治疗措施,且来势迅猛,其传播动力学的特点又为临床研究的操作和实施增加了难度。面对人群普遍易感、无针对病原体的特效药物、疫情扩散较快、疫苗研发须待时日的严峻态势,必须发挥中医药原创思维优势,遵循中医疫病认识规律,根据疫情不同的发展阶段,设立不同的研究目标,开展多种临床研究,促进临床救治与科研有机结合,以保障中医药早期、全程参与,达到提高治愈率、降低重症发生率和病死率的目的。

在研究设计方法上,应综合考虑上述急性传染病特点以及中医自身诊治规律,根据疾病发展的不同阶段,采用中医证候流行病学调查、观察性研究、随机对照试验以及典型病例等多种研究设计相结合的方法进行。首先应尽早开展中医证候的流行病学调查,明确中医核心病机与证候特点,确立治则治法。在进行疗效评价研究时,根据疫情发展实际情况和该药物或处方的研究基础进行观察性研究和随机对照试验的权衡,尽可能用观察性研究,增加临床研究的可行性,减轻临床一线人员负担。对于需要采用随机对照设计的,应提前评估其关键评价要素(研究对象、干预措施、对照、结局指标)是否明确,否则应先进行观察性研究,上述要素明确后再开展随机对照试验。虽然,这与高时效性是相违背的,但是在干预措施组成、疗程、有效人群以及优势结局指标不明确的前提下,匆忙开展临床试验,反而会面临试验失败的风险,同时加大患者接受无效治疗的机会。

2.2 明辨病因病机、结合急性传染病阶段性特点开展中医临床研究

辨病、辨证论治是中医临床诊治的根本,而对新发突发传染病核心病机的探索和凝练则是中医救治的源点和基础。因此,必须在疫病发生伊始,紧急启动中医证候学的流行病学调查,探索 COVID-19 的中医证候特征,在尽量短的时间内明确其病因病机,并在疫情发展的不同阶段,总结本病的证候动态演变规律,结合急性传染病的发生、发展以及转归的4个阶段的证候学特点,开展中医临床治疗研究,在疫情救治过程中不断优化、完善中医序贯治疗方案。

首先,中医对于重大疫病的病因学认识是审证求因,即钱天来所云“病本难治,发则可变,因发知受”,疫病发生地域的物候学变化只是诱因,而导致疫病的特殊的“杂气”和“疠气”才是最根本的病因,而此病因必须通过对病人中医四诊资料的分析才能辨识。本次疫情,目前认为策源地为武汉,在两个月

左右迅速肆虐、蔓延到全国乃至全球,而国内广州、南京、上海、北京、武汉多地的中医证候学调查分析均指向了湿邪治病的特点,病位以肺为核心,其变化多以湿从热化为主。因此疫情初发阶段,顶层设计并迅速启动疫病的中医证候学调查,及时总结、归纳并明确本病的病因和核心病机是认识本病病因学的关键,也是客观辨识本病病性的基础。

其次,急性传染病发病过程的阶段性是把握辨病、辨证的核心,急性传染病的发生、发展和转归通常分为4个阶段:潜伏期、前驱期、症状明显期、恢复期,每一种病原体不同时间阶段均具有较为鲜明的个性,阶段性是纲、不同发病阶段的证候则是目,纲举目张。汉代张仲景提出六经辨证以来,卫气营血辨证、三焦辨证、疫病的表里辨证,均在时空上不断探索着不同瘟疫邪气病程的阶段性特点。因此,在确定辨证论治方案时应基于疾病整体发生、发展和转归的阶段性特点,分期论治,而不应着眼于局部。因此,在明确 COVID-19 核心病机的基础上,应尽早明确其疾病发展的阶段性特征,分期开展中医临床研究,形成不同分期结合的中医序贯治疗方案(如国家卫生健康委员会第五版中医治疗方案),才能体现中医疫病原创思维认识论特点,更好地指导本病救治。

2.3 明确中医药定位,充分发挥中医在重症、危重症中的作用,降低病死率

目前最新的 72314 例 COVID-19 流行病学特征的研究表明,81% 为轻症病例,表现为非肺炎或轻度肺炎;14% 为重症病例,表现为呼吸困难且呼吸频率 ≥ 30 次/min,或指氧饱和度 $\leq 93\%$,或动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) < 300 ,和/或 24 ~ 48 h 内肺部浸润 $> 50\%$;5% 为危重病例,表现为呼吸衰竭、败血性休克、和/或多器官功能衰竭^[5]。目前,中医的临床试验多集中在轻症、普通型病例,由于轻症、普通型患者症状较轻,大部分可自愈。同时,由于国家政策的要求,中医药治疗的覆盖率已经基本达到了 80% 以上,这些均不利于中医治疗轻症 COVID-19 研究的开展。这些因素应该在研究设计时考虑到。在充分重视轻症、普通型病例多中心、随机、对照研究的同时,在疫情不同发展阶段,中医临床研究应该适当向重症、危重症的治疗倾斜,挖掘中医在治疗重症、危重症中的价值。中医可能很难扭转和治疗重症、危重症,但应通过典型病案研究等观察性研究方法尽早总结和挖掘中医药在重症、危重症的关键切入时机,以及某个关键节点或症状/状态上的效果。如在普通型与重症病例的进行性加重阶段,对症支持治疗基础上,探索中医退热和活血化瘀、宣肺通腑等治法方药对于截断病情的效果等。此外,中医对于疾病恢复期的治疗可能具有优势,病人在符合出院标准后,仍有一部分人群存在肺部炎症和相关不适症状,建议开展中医药恢复期干预队列研究进行随访。

2.4 借助现代技术和手段加速中药有效药物的筛选和挖掘

在病机研究以及临床经验外,还可借助现代技术和手段对中药有效药物进行筛选,助力有效治疗方案的发现,为后期深入研究提供参考。目前较多的做法为采用系统药理学的方法,以 COVID-19 病毒组织结构为靶向,寻找高效、低毒的治疗药物^[6-8]。

2.5 改进临床研究设计方法

考虑到高时效性的要求,传统的临床研究设计方法不足以满足目前疫情防控的需要,可借鉴埃博拉病毒的平台试验设计(Platform Design)的思想,在统一研究设计方案和组织管理下,不同的研究药物进入该平台进行临床试验,可共用对照,更加高效地利用临床研究资源,同时由于采用相同的研究主体方案,包括纳入、排除标准以及疗效评价指标,更有利于后期的数据共享和比较^[9]。2020年2月21日,美国在 clinicaltrials.gov 网站注册瑞德西韦治疗 COVID-19 的临床试验,即采用了类似的适应性设计(Adaptive Design)^[10]。该试验设置了专门的数据安全监察委员会,在药物有效、无效或有安全性问题时,可通过期中分析,早期终止试验;试验初始设两组,当试验组优于安慰剂组时,则该试验药作为对照药物,继续纳入新的治疗药物,依次类推。此类方法不一定完全适合中医,但可作为借鉴。

2.6 加强监管、统一部署,促进数据共享,提高临床试验的透明度

目前,药物临床研究扎堆注册,不理性立项,挤占宝贵研究资源等问题已经引起了相关部门以及专家学者的注意。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》中提出:“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。”并通过加强管理和审批统一部署新开展的临床试验^[11]。世界卫生组织《传染病暴发伦理问题管理指南》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。”^[12]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”。

2.7 坚持科学严谨态度,严格遵守伦理学原则

密切关注临床试验的安全性,设立统一的数据安全检查委员会,对研究的安全性进行监测。必要的情况下,可进行期中分析,提前终止研究,减少患者暴露于无效治疗的机会。严格遵守伦理学原则,遵循“赫尔辛基宣言”。《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》中也强调要加强临床试验项目伦理审查,并在医学研究登

记备案信息系统上传有关信息^[11]。目前,我国的疫情在有力的防控下,已经得到了有效遏制,新发病例减少,很多试验面临着病例不足、入组困难等问题,但仍应坚持科学严谨的态度进行或调整相关研究,不能因为疫情紧急或研究资源短缺就降低研究的质量和要

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至2月29日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-03-01) [2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/9d462194284840ad96ce75eb8e4c8039.shtml>. National Health Commission. Up to 24h February 29th novel coronavirus pneumonia epidemic situation [EB/OL]. (2020-03-01) [2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/9d462194284840ad96ce75eb8e4c8039.shtml>.
- [2] Clinicaltrials.gov. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?term=remdesivir&draw=2&rank=1>
- [3] 陈永,杨泽民,陈吉生,等. 新型冠状病毒肺炎药物临床试验现状及研究进展 [J/OL]. 今日药学. (2020-02-26) [2020-02-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20200226.0753.002.html>. Chen Y, Yang ZM, Chen JS, et al. Status and research progress of clinical trials of coronavirus disease 2019 drugs [J/OL]. Pharmacy Today. (2020-02-26) [2020-02-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20200226.0753.002.html>.
- [4] 王辉,金鑫瑶,庞博,等. 中医药干预新型冠状病毒肺炎临床研究方案分析 [J/OL]. 中国中药杂志. (2020-02-21) [2020-03-01]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20200220.501>. Wang H, Jin XY, Pang B, et al. Analysis on clinical study protocols of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia [J/OL]. China Journal of Chinese Materia Medica. (2020-02-21) [2020-03-01]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20200220.501>.
- [5] 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/OL]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145 - 151. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181998.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic

- Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [J/OL]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(2): 145 - 151. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181998.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [6] 刘千勇, 王晓良. 新型冠状病毒(2019-nCoV)的靶向药物研究策略 [J/OL]. *药学学报*, (2020-02-12) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.R.20200212.1110.002.html>.
Liu QY, Wang XL. Strategies for the development of drugs targeting novel coronavirus 2019-nCoV [J/OL]. *Acta Pharmaceutica Sinica*. (2020-02-12) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2163.R.20200212.1110.002.html>.
- [7] 宗阳, 丁美林, 马世堂, 等. 以血管紧张素转换酶 II (ACE2) 为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 潜在中药及单体成分 [J/OL]. *中草药*. (2020-02-29) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200228.1058.002.html>.
Zong Y, Ding ML, Ma ST, et al. Investigation of potential traditional Chinese medicine and its monomers in treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on Angiotensin Converting Enzyme II (ACE2) receptor [J/OL]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. (2020-02-29) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200228.1058.002.html>.
- [8] 王林, 杨志华, 张浩然, 等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎网络药理学研究与初证 [J/OL]. *中药材*. (2020-02-29) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20200228.1820.006.html>.
Wang L, Yang ZH, Zhang HR, et al. Study on the network pharmacology and preliminary evidence of LianhuaQingwen in the treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J/OL]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*. (2020-02-29) [2020-03-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20200228.1820.006.html>.
- [9] Kaizer AM, Hobbs BP, Koopmeiners J S. A multi-source adaptive platform design for testing sequential combinatorial therapeutic strategies [J]. *Biometrics*, 2018, 74(3): 1082 - 1094.
- [10] Clinicaltrials.gov. Adaptive COVID-19 treatment trial [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?term=remdesivir&draw=2&rank=3>
- [11] 中华人民共和国科学技术部. 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]. (2020-02-25) [2020-03-01]. http://www.most.gov.cn/tztg/202002/t20200225_151897.htm.
Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. State Council COVID-19 Joint Prevention and Control Mechanism Research Group Notice on standardizing clinical trials of anti-COVID-19 drugs initiated by medical institutions [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-03-01]. http://www.most.gov.cn/tztg/202002/t20200225_151897.htm.
- [12] World Health Organization. Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-01]. <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>.

(收稿日期:2020-03-02)