

2019 冠状病毒肺炎临床研究注册现状分析

侯飞飞¹, 刘珺², 白朝辉¹, 吴艳艳¹, 祁兴顺¹

¹北部战区总院消化内科, 沈阳 110015; ²解放军 32684 部队军事共同教研室, 沈阳 110000

[作者简介] 侯飞飞, 硕士研究生, 主要从事消化系疾病的临床诊治工作。E-mail: 1174286458@qq.com

[通信作者] 刘珺, E-mail: 15241801077@163.com; 祁兴顺, E-mail: xingshunqi@126.com

[摘要] **目的** 汇总分析在中国与美国临床试验注册官方网站注册的有关 2019 冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的临床研究的特征。**方法** 检索截至 2020 年 3 月 9 日在中国和美国临床试验注册官方网站注册的有关 COVID-19 的临床研究。检索词为“新型冠状病毒肺炎(COVID-19)、2019-nCoV、novel coronavirus pneumonia”。**结果** 目前共有 360 项研究注册于中国临床试验注册中心, 预计样本量为 268 773 例; 74 项研究注册于美国 NIH 临床试验注册网站, 预计样本量为 73 723 例。据网站提供的信息, 中国临床试验注册中心注册的研究中, 干预性研究 237 项、观察性研究 108 项、诊断试验性研究 15 项, 主要干预措施包括中医辨证论治(80 项)、抗病毒治疗(58 项)、干细胞治疗(19 项)、康复者血浆治疗(13 项)、激素治疗(7 项)、分子靶向治疗(4 项)、疫苗(2 项); 美国 NIH 临床试验注册网站注册的研究中, 干预性研究 54 项、观察性研究 17 项、诊断试验性研究 3 项, 主要干预措施包括抗病毒治疗(16 项)、干细胞治疗(7 项)、中医辨证论治(6 项)、分子靶向治疗(3 项)、疫苗(3 项)。**结论** COVID-19 引起了我国学者的高度重视, 短期内已有大量临床研究注册, 其中以干预性研究为主, 中医辨证论治是最常被研究的干预措施, 充分说明了我国的中医治疗特色。这些研究所需的样本量非常大, 保证研究有序、高效地入组受试者是未来需要关注的重点。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 研究; 临床试验; 干预治疗

[中图分类号] R373.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2020)03-

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.03-

Current status of clinical trial registration regarding new coronavirus pneumonia

HOU Fei-Fei¹, LIU Jun², BAI Zhao-Hui¹, WU Yan-Yan¹, QI Xing-Shun¹

¹Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110015, China

²Military Joint Teaching and Research Office, the 32684 Troop of Chinese PLA, Shenyang 110000, China

*Corresponding authors. LIU Jun, E-mail: 15241801077@163.com; QI Xing-Shun, E-mail: xingshunqi@126.com

[Abstract] **Aim** To summarize the main characteristics of clinical studies regarding new coronavirus pneumonia (COVID-19) registered on the Chinese and US NIH official clinical trial registration websites. **Methods** Searched all clinical studies about COVID-19 which were registered on the Chinese and US NIH official clinical trial registration websites until March 9, 2020. The search terms were "new coronavirus pneumonia (COVID-19), 2019-nCoV, novel coronavirus pneumonia". **Results** Overall, 360 studies with a total sample size of 268773 participants are registered in Chinese clinical trial registration website, and 74 studies with a total sample size of 73723 participants in the US NIH clinical trial registration website. According to the information provided by the Chinese clinical trial registration website, there are 237 interventional studies, 108 observational studies, and 15 diagnostic test studies; and the most commonly studied intervention is traditional Chinese medicine in 80 studies, antiviral therapy in 58 studies, stem cells in 19 studies, plasma of recovered patients in 13 studies, glucocorticoid in 7 studies, molecular targeted therapy in 4 studies, and vaccine in 2 studies. According to the information provided by the US NIH clinical trial registration website, there are 54 interventional studies, 17 observational studies, and 3 diagnostic test studies; and the most commonly studied intervention is antiviral therapy in 16 studies, stem cells in 7 studies, traditional Chinese medicine in 6 studies, molecular targeted therapy in 3 studies, and vaccine in 3 studies. **Conclusions** Numerous clinical studies related to COVID-19 have been registered during a very short period. Among them, traditional Chinese medicine is the most commonly studied intervention, which suggests the Chinese characteristics in medical care. However, considering such a large sample size needed for these clinical studies, it is very important to ensure the enrollment of participants effectively and orderly in future.

[Keywords] new coronavirus pneumonia; research; clinical trial; intervention

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)简称新冠肺炎, WHO 已将该疾病正式命名为 2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)^[1], 并已被我国卫生健康委员会纳入乙类传染病, 全面采用甲类传染病的防控措施。自 2019 年 12 月湖北省武汉市出现 COVID-19 患者以来, 疫情迅速蔓延, 截至 2020 年 3 月 9 日, 全国 31 个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团报告, 累计确诊 80754 例, 死亡 3136 例; 港澳台地区通报确诊 170 例, 死亡 4 例^[2]。目前仍无有效的抗病毒治疗方法, 但已开展了大量有关 COVID-19 防治的临床研究。近来, 有学者对当前已注册的 COVID-19 临床试验研究设计的质量提出质疑^[3]。为此, 本研究通过检索中国和美国临床试验注册网站, 分析已注册的关于 COVID-19 临床研究的现状, 以期为后续临床试验设计和实施提供指导建议。

1 资料与方法

1.1 文献筛选 通过中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)与美国 NIH 临床试验注册网站(<https://clinicaltrials.gov>),检索有关 COVID-19 的临床研究,时间截至 2020 年 3 月 9 日。检索词为“新型冠状病毒肺炎(COVID-19)、2019-nCoV、novel coronavirus pneumonia”。纳入标准:所有关于 COVID-19 的观察性、诊断方法、预防或治疗的临床研究。排除标准:注册信息有误、系统提示撤销注册的研究。

1.2 数据提取 提取数据包括:①研究类型(干预性研究、观察性研究、诊断试验性研究);②是否为对照研究;③是否为多中心研究;④是否为药企发起的研究;⑤根据研究发起机构、主要研究者及样本量等相关信息是否相同,鉴定在两个临床试验注册中心重复注册的研究;⑥研究样本量、研究单位及地域(尤其关注是否在湖北省进行);⑦干预方式(抗病毒治疗、康复者血浆、中医治疗等);⑧具体药物名称。所有数据均以频数及百分比表示,并绘制柱状图。

2 结果

2.1 研究项目数量 中国临床试验注册中心注册的研究共 360 项,其中尚未获得伦理委员会批准的研究 56 项(15.56%)。美国 NIH 临床试验注册网站注册的研究共 74 项,尚未开始招募受试者的研究 40 项(54.05%);其中 11 项同时在中国临床试验注册中心注册。

2.2 研究类型及内容 据中国临床试验注册中心网站提供的信息显示,干预性研究 237 项(65.83%)、观察性研究 108 项(30.00%)、诊断试验性研究 15 项(4.17%)。其中,随机对照研究 87 项,多中心研究 41 项,明确提及药企发起的研究 9 项。主要干预措施包括中医辨证论治(80 项)、抗病毒治疗(58 项)、干细胞治疗(19 项)、康复者血浆治疗(13 项)、激素治疗(7 项)、分子靶向治疗(4 项)、疫苗(2 项)。另有 51 项研究以体外膜肺、呼吸机支持、太极拳、八段锦、心理疏导等为临床辅助治疗方式。在以中医辨证论治为主要干预措施的研究中,以清热化湿解毒、扶正祛邪为治则,明确列出的方剂有莲花清瘟胶囊、清瘟败毒饮、金银花口服液、复方鱼腥草合剂及参芪扶正注射液等。在抗病毒治疗为主要干预措施的研究中,以磷酸氯喹、羟氯喹等为主要干预措施的研究 23 项,以洛匹那韦、利托那韦为主要干预措施的研究 15 项,以法匹拉韦为主要干预措施的研究 6 项,其他药物包括干扰素、阿比多尔、阿兹夫定、来氟米特等。

据美国 NIH 临床试验注册网站提供的信息显示,干预性研究 54 项(72.97%)、观察性研究 17 项(22.97%)、诊断试验性研究 3 项(4.05%)。其中设有对照组的研究 31 项,明确提及药企发起的研究 3 项。根据网站提供的信息,无法明确多中心研究的数量。主要干预措施包括

抗病毒治疗(16 项)、干细胞治疗(7 项)、中医辨证论治(6 项)、分子靶向治疗(3 项)、疫苗(3 项)。抗病毒药物主要包括洛匹那韦、利托那韦、利巴韦林、瑞德西韦、阿比多尔等。

2.3 研究样本量 中国临床试验注册中心注册的所有研究预计招募的样本量总数为 268773 例；其中确诊 COVID-19 的患者为 66896 例，其余 201877 例为高暴露风险的医护人员、隔离者和疫区居民。干预性研究预计招募的样本量为 9~20000 例，总数为 57021 例；观察性研究预计招募的样本量为 10~150000 例，总数为 201818 例；诊断试验性研究预计招募的样本量为 40~3000 例，总数为 9934 例。

美国 NIH 临床试验注册中心注册的所有研究预计招募的样本量为 8~30000 例，总数为 73723 例。由于部分研究未明确显示受试者的特征，因此无法进一步计算确诊 COVID-19 的患者例数。

2.4 研究机构的地域分布 中国临床试验注册中心注册的研究涉及 20 个省、4 个直辖市和香港特别行政区。其中湖北省研究机构注册的项目最多(112 项，31.11%)，其次为广东省(39 项，10.83%)、四川省(32 项，8.89%)、北京市(30 项，8.33%)、上海市(29 项，8.06%)、浙江省(28 项，7.78%)，具体如图 1。

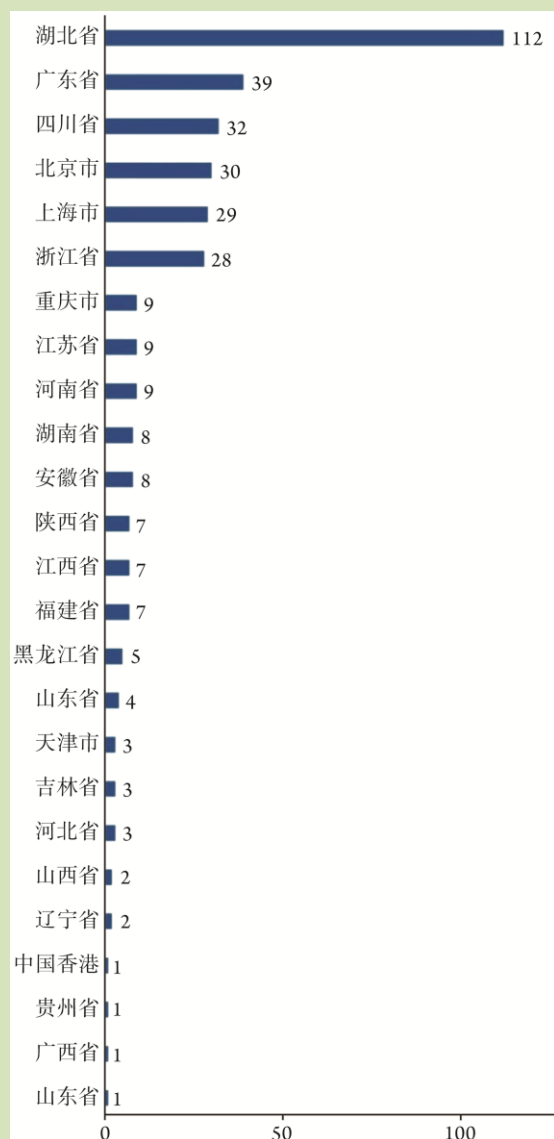


图1 中国临床试验注册中心注册的研究机构的地域分布

Fig.1 Regional distribution of study registered on China Clinical Trial Registration Center

美国 NIH 临床试验注册网站注册的研究主要来自中国(66 项, 89.19%), 其中主要包括湖北省(20 项, 27.03%)、北京市(12 项, 16.22%)、广东省(6 项, 8.11%)、上海市(5 项, 6.76%)、浙江省(4 项, 5.41%)等。美国、法国和加拿大机构注册的研究分别为 4 项、3 项和 1 项(图 2)。

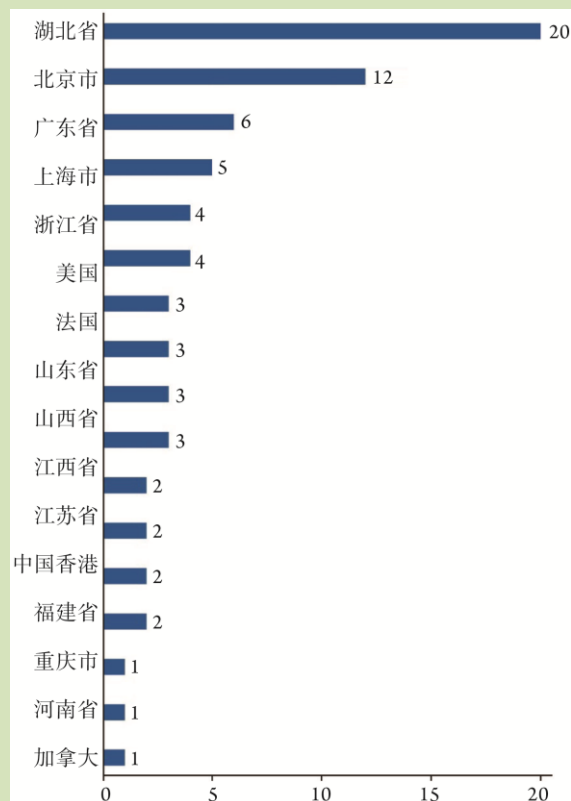


图 2 美国 NIH 临床试验注册网站注册的研究机构的地域分布

Fig.2 Regional distribution of study registered on United States National Institutes of Health

3 讨论

COVID-19 的主要传播途径为飞沫传播和密切接触，且存在粪口传播的可能^[4]。COVID-19 临床表现以发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸道症状为主，同时可伴随头晕、乏力、心悸、腹泻等症状^[5-8]，严重者可在短期内出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍，甚至多器官衰竭(MOF)^[9]。目前，我国学者已启动了众多临床研究，以寻找有效的 COVID-19 防治方法。本研究检索了在中美临床试验注册中心注册的 COVID-19 相关临床研究。截至 2020 年 3 月 9 日在中国临床试验注册中心注册的研究达 360 项，大部分研究来自湖北省(112 项，占 31.11%)。这些研究预计须招募 66896 例 COVID-19 患者以及 201877 例高暴露风险的医护人员及居民。近来，随着疫情好转，患者数量日趋减少，如何高效招募足够的确诊患者将成为研究者关心的首要问题。

基因序列研究显示，2019-nCoV 与 SARS-CoV 的同源性极高(>85%)^[10]，且临床症状相似，临床经验性治疗首选广谱抗病毒药物，如利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦等，通过抑制核酸合成或与病毒蛋白酶结合，进而抑制病毒复制。鉴于利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦治

疗 SARS 及 MERS 的临床疗效^[11-12]，已被列入《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》的试用性抗病毒药物。本研究发现，15 项临床研究以洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林为研究药物，其余用于对照观察组。此外，瑞德西韦作为一款尚未获得国家批准上市的在研药物，体外实验已证实其可有效控制 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的病毒复制^[13-14]。本研究检索到 5 项有关瑞德西韦治疗 COVID-19 的临床研究。氯喹可以抑制细胞受体的糖基化从而阻断病毒感染，被列为潜在的广谱抗病毒药物^[15]。已有体外研究显示，氯喹可有效控制 2019-nCoV 复制^[16]。同时氯喹具有免疫调节活性，已被第六版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》新增为试用性抗病毒药物，并推出了《磷酸氯喹治疗 COVID-19 的临床专家共识》^[17]。中国临床试验注册中心共注册了 58 项以抗病毒治疗为主要干预措施的研究，其中 23 项以磷酸氯喹、羟氯喹作为研究药物。

传统中医药在既往 SARS 暴发时发挥了重要的治疗作用，在此次疫情中亦备受关注。各省市陆续推出 COVID-19 中医防治方案及相关指南共 24 部^[18]。目前已有研究显示，常规治疗联合连花清瘟胶囊可有效控制 COVID-19 的临床症状，降低疾病进展至重症的比例^[19-20]。在中国临床试验注册中心共检索到 80 项以中医辨证论治为主要干预措施的研究，主要包括的方剂有连花清瘟胶囊、清瘟败毒饮、金银花口服液、复方鱼腥草合剂及参芪扶正注射液。

COVID-19 康复者恢复期血浆中含有抗 COVID-19 的多克隆抗体，理论上可能会中和病毒并阻止新一轮的感染。在埃博拉病毒、SARS 及 MERS 感染防控中，康复者恢复期血浆可有效降低病死率^[21]。中国临床试验注册中心共注册了 13 项以 COVID-19 康复者血浆治疗为主要干预措施的研究。

间充质干细胞可调节免疫功能，修复受损的肺部组织，以及改善肺部微环境。另有研究显示，干细胞本身具有抗病毒能力^[22-23]。中国和美国临床试验注册中心共注册了 26 项以干细胞治疗为主要干预措施的研究。

众所周知，针对各类病毒感染最有效的防控措施为接种疫苗，全球科研机构也积极推动疫苗的研发工作。中国和美国临床试验注册中心共注册了 5 项以疫苗为主要干预措施的研究。

在检索临床注册研究时发现了一些共性问题：①仅少数临床试验设计遵循了随机、对照、双盲的标准。②部分研究预计纳入样本量过少。部分研究的注册信息显示，纳入的试验组或对照组样本量不足 10 例。样本量太少将很可能无法达到统计学上的显著性差异。另外，部分研究的注册信息不规范，如显示纳入的对照组样本量为 0，更有个别显示样本量为 0，这些研究已被排除。③临床试验注册网站并未提及样本量的计算方法和标准，故无法评估样本

量估计是否正确。④临床试验注册网站信息并未提及随机化分组方法、盲法等，故无法评估研究设计的质量。

综上所述，在大力开展 COVID-19 临床诊治研究时，认真、严谨的科研态度对未来产生客观、准确的研究结果至关重要。研究者应有序、规范地开展临床研究，避免重复、低效、甚至错误的研究设计方案。只有高质量的研究得出的结论才能科学、有效地指导临床医师抗击疫情。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[EB/OL]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Up to 24 March 9th novel coronavirus pneumonia epidemic situation[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/948a03ad76f54d3583a018785efd7be9.shtml>. [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至 3 月 9 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/948a03ad76f54d3583a018785efd7be9.shtml>.]
- [3] Jin XJ, Wang JY. Thoughts and suggestions on clinical research of coronavirus infection disease-19[J]. Chin J Dig, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0004. [金雪娟, 王吉耀. 冠状病毒感染疾病-19 临床研究的思考和建议[J]. 中华消化杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0004.]
- [4] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. N Engl J Med, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- [5] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, *et al.* Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9):752-761.
- [6] Lee N, Hui D, Wu A, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. N Engl J Med, 2003, 348(20):1986-1994.
- [7] Lai CC, Shih TP, Ko WC, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(3):105924.
- [8] Wu YY, Li HY, Xu XB, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of 2019 novel coronavirus pneumonia: a

meta-analysis[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28 (online) . [吴艳艳, 李宏宇, 许向波, 等. 新型冠状病毒肺炎的临床特征及治疗结局: 一项荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28 (优先发表) .]

[9] Lin L, Li TS. Interpretation of "Guidelines for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infection by the National Health Commission (trial version 5)"[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100(0):E001.

[10] Morse JS, Lalonde T, Xu S, *et al.* Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV[J]. Chembiochem, 2020, 21(5):730-738.

[11] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects[J]. PLoS Med, 2006, 3(9): e343.

[12] Omrani AS, Saad MM, Baig K, *et al.* Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(11):1090-1095.

[13] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (Gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease[J]. mBio, 2018, 9(2): e00221-e00218.

[14] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):222

[15] Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(2):67-69.

[16] 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: 269-271.

[17] Polycentric cooperative group of chloroquine phosphate in the treatment of new coronavirus pneumonia, Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province. Expert consensus on novel coronavirus pneumonia treated by chloroquine phosphate[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.]

[18] Feng X, Duan XJ, Zhang B, *et al.* Novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment of TCM and prevention plan for TCM clinical guidelines[J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200841. [冯雪, 段笑娇, 张冰, 等. 新型冠状病毒肺炎中医诊疗/防治方案对中医临床指南制定的思考[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2020. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200841.]

[19] Li HR, Chang LP, Wei C, *et al.* A theoretical basis and clinical efficacy of Lianhua Qingwen on novel coronavirus pneumonia[J/OL]. World Chin Med, 2020.

<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200302.1625.011.html>. [李红蓉,常丽萍,魏聪,等.连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的理论研究基础和临床疗效 [J/OL]. 世界中医药, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200302.1625.011.html>.]

[20] Lv RB, Wang WJ, Li X. Novel coronavirus pneumonia suspected cases treated with Lianhua Qingwen Decoction: a clinical observation of 63 cases[J/OL]. J Tradit Chin Med, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1633.004.html>. [吕睿冰, 王文菊, 李欣. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J/OL]. 中医杂志, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1633.004.html>.]

[21] Mire CE, Geisbert JB, Agans KN, *et al.* Passive immunotherapy: assessment of convalescent serum against ebola virus makona infection in nonhuman primates[J]. J Infect Dis, 2016, 214(suppl 3):S367-S374.

[22] Antebi B, Mohammadipoor A, Batchinsky AI, *et al.* The promise of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018,84(1):183-191.

[23] Wu X, Dao Thi VL, Huang Y, *et al.* Intrinsic immunity shapes viral resistance of stem cells[J]. Cell,2018,172(3):423-438.e25.