

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20206600

. COVID-19 专栏 .

我国新型冠状病毒肺炎临床试验的特点

殷环¹, 张婷², 李陈晨^{3,4}, 张越伦⁵, 高东平¹

(1. 中国医学科学院医学信息研究所 健康科技战略情报研究室, 北京 100020; 2. 中国医学科学院医学信息研究所 医疗器械与药物战略情报研究室, 北京 100020; 3. 郑州大学第一附属医院远程医学中心, 河南 郑州 450052; 4. 互联网医疗系统与应用国家工程实验室, 河南 郑州 450052; 5. 北京协和医院医学科学研究中心, 北京 100730)

[摘要] **目的** 分析我国开展的新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)临床试验的特点, 发现可能存在的问题, 为临床试验设计者及政策制定者提供一定的参考。**方法** 收集 2020 年 2 月 23 日 24 点之前在中国临床试验注册中心官网和美国 ClinicalTrials.gov 官网注册的新冠肺炎临床试验数据, 使用 DDA 软件进行数据清洗, 采用 SPSS 18.0 对临床试验各特征变量进行描述。**结果** 我国第 1 项新冠肺炎临床试验注册时间为 2020 年 1 月 23 日, 截至 2020 年 2 月 23 日 24 点我国共注册 240 项新冠肺炎临床试验, 其中多中心研究 62 项(25.83%)。共有 157 个机构参与临床试验, 其中医疗机构最多(122 个), 参与机构地理分布前 5 名依次为北京、湖北、广东、浙江、上海。临床试验参与患者的年龄主要以成年人(15~64 岁)/老年人(≥ 65 岁)为主(63.75%), 研究类型主要以干预性研究为主(75.42%), 干预措施主要以药物为主(68.51%), 经费来源主要以自筹为主(25.00%)。181 项干预性研究所处阶段以 0 期(70 项)和 IV 期(49 项)为主。**结论** 目前我国开展的临床试验数量多, 但机构合作较少, 干预措施和试验药物种类不聚焦, 招募人数不尽合理, 参与机构及经费来源多样化。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; 新型冠状病毒; 临床试验; 干预措施; 药物

[中图分类号] R181.3; R563.1

Characteristics of coronavirus disease 2019 clinical trials in China

YIN Huan¹, ZHANG Ting², LI Chen-chen^{3,4}, ZHANG Yue-lun⁵, GAO Dong-ping¹ (1. Health Science and Technology Strategic Information Research Office, Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China; 2. Medical Device and Drug Strategic Intelligence Research Office, Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China; 3. Telemedicine Center of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 4. National Engineering Laboratory for Internet Medical Systems and Applications, Zhengzhou 450052, China; 5. Medical Science Research Center of Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To analyze characteristics of clinical trials of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China, find out possible problems, and provide reference for clinical trial designers and policy makers. **Methods** Clinical trial data for COVID-19 registered at official website of China Clinical Trial Registry and U. S. ClinicalTrials.gov before 24:00 on February 23, 2020 were collected, data were cleaned by Ducati Data Analyzer (DDA) software, and characteristic variables of clinical trials were described by SPSS 18.0. **Results** The first COVID-19 clinical trial registration date was on January 23, 2020, by the end of 24:00 of February 23, 2020, China has regis-

[收稿日期] 2020-03-09

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-12M-2-004)

[作者简介] 殷环(1989-), 女(汉族), 湖北省随州市人, 助理研究员, 主要从事医学信息学、医学科技管理、医学科技资源配置相关政策研究。

[通信作者] 殷环 E-mail: yin.huan@imicams.ac.cn

tered 240 COVID-19 clinical trials, including 62(25.83%) multi-center studies. A total of 157 institutions participated in the clinical trials, with the largest number of medical institutions ($n = 122$), and the top five geographical distribution of participating institutions were in Beijing, Hubei, Guangdong, Zhejiang and Shanghai. The main age of patients recruited in the clinical trial were adults (15 - 64 years old) / the elderly (≥ 65 years old) (63.75%), the main type of research was intervention study (75.42%), the main intervention measure was drugs (68.51%), the main source of funding was self-financing (25.00%). 181 intervention studies were at stage 0 ($n = 70$) and IV ($n = 49$). **Conclusion** At present, there are a large number of clinical trials in China, but there are few institutional cooperation, the types of intervention measures and trial drugs are not focused, the number of recruits is irrational, and the participating institutions and funding sources are diversified.

[Key words] coronavirus disease 2019; COVID-19; 2019-nCoV; clinical trial; intervention measure; drug

2019 年底,新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情在中国武汉暴发并迅速播散至全国。不断增加的患者人数使得医疗救治压力急剧增加,寻找安全有效的药物显得十分紧迫。由于药物研发周期长,很难在短时间内研发出针对新发突发传染病的特效药,因此主要采取目前已上市的药物在新冠肺炎患者中开展临床试验^[1]。如何更高效、更精确地开展临床试验,引起了国家科技部门的重视^[2]。现阶段我国已开展了数百项新冠肺炎的临床试验,本研究对已开展的临床试验特征进行分析,希望能够为临床试验设计者及政策制定者提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从中国临床试验注册中心官网检索试验条件为“新型冠状病毒”或“新型冠状病毒肺炎”或“新冠病毒肺炎”或“新冠肺炎”或“SARS-CoV-2”或“2019-nCoV”或“COVID-19”的临床试验并下载。同时,从美国 ClinicalTrials.gov 官网检索试验条件为“2019-nCoV”或“2019 novel coronavirus”或“SARS-CoV-2”或“COVID-19”的临床试验并下载。检索时间截至 2020 年 2 月 23 日 24 点。

1.2 资料处理 将两个网站下载的资料进行合并分析,使用 DDA 软件进行数据清洗。排除标准:(1)在中国(含港澳台)之外的其他地区开展的临床试验;(2)尚未获得伦理委员会批准;(3)研究对象为非新冠肺炎/非疑似新冠肺炎的患者。

1.3 统计分析 应用 SPSS 18.0 对临床试验的注册时间、注册量、参与机构、适应证、患者年龄、研究类型、招募人数、研究阶段、干预措施、经费来源等各

特征变量进行统计描述,采用地理信息专业知识服务系统^[3]进行参与机构地理分布分析。

2 结果

2.1 一般情况 共检索到 296 项临床试验,其中中国临床试验注册中心 248 项,美国 ClinicalTrials.gov 官网 48 项。排除不符合要求的临床试验 56 项,其中法国 2 项,美国 1 项,尚未获得伦理委员会批准的 39 项,研究对象为非新冠肺炎/非疑似新冠肺炎的患者 14 项,共纳入 240 项临床试验。

2.2 注册量 我国第 1 项新冠肺炎临床试验注册时间为 2020 年 1 月 23 日,是武汉市金银潭医院开展的一项评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素- $\alpha 2b$ 联合治疗新冠肺炎武汉住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究(注册号 ChiCTR2000029308),计划招募 160 人(试验组和对照组各 80 人)。自 2 月份开始,新冠肺炎临床试验注册量平均每天新增 10 项,其中 2 月 18 日单日注册量最大,为 17 项。见图 1。

2.3 所在机构及地理分布 共纳入 240 项临床试验,其中单中心研究 178 项(74.17%)。参与机构数最多(23 个)的是北京儿童医院,主导的一项儿童新冠肺炎临床特征和长期预后的研究(注册号 NCT04270383),计划招募 500 例受试者。240 项临床试验共涉及 157 个国内机构,包括医疗机构(122 个)、高等学校(14 个)、研究所(10 个)、公司(8 个)、协会(2 个)、行政机构(1 个)。157 个机构分布在 27 个省/自治区/直辖市/特别行政区,其中前 5 名依次为北京、湖北、广东、浙江、上海。见表 1。

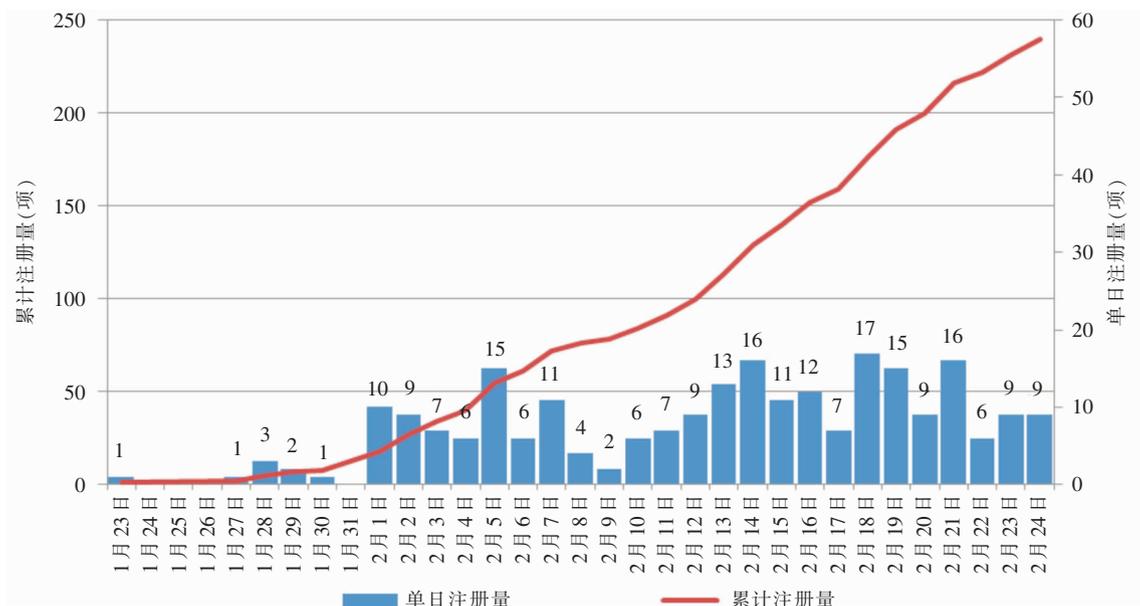


图 1 我国新冠肺炎临床试验注册量变化趋势图

Figure 1 Changing trend of COVID-19 clinical trial registration in China

表 1 我国新冠肺炎临床试验参与机构及地理分布居前 12 位的基本情况

Table 1 Participating institutions of COVID-19 clinical trials and basic information of the top 12 geographical distribution in China

排序	机构名称(参与临床试验数目,项)	省/直辖市 (参与临床试验的机构数目,项)	省/直辖市 (参与临床试验频次 [#] ,次)
1	华中科技大学同济医学院附属同济医院(19)	北京(27)	湖北(92)
2	武汉大学中南医院(13)	湖北(21)	北京(41)
3	华中科技大学同济医学院附属协和医院(11)	广东(14)	浙江(33)
4	浙江大学医学院附属第一医院(11)	浙江(14)	广东(30)
5	湖北省中西医结合医院(10)	上海(13)	上海(20)
6	武汉大学人民医院(8)	湖南(7)	四川(16)
7	四川大学华西医院(6)	江苏(7)	重庆(10)
8	成都中医药大学附属医院(5)	四川(7)	江西(8)
9	湖北中医药大学附属新华医院(5)	重庆(7)	湖南(7)
10	武汉市金银潭医院(5)	天津(5)	江苏(7)
11	上海市公共卫生临床中心(5)	河南(4)	河南(6)
12	广州瑞铂茵健康管理咨询有限公司(5)	江西(4)	安徽/天津*(5)

注: # 为每个机构参与 1 项临床试验计为 1 次; * 为安徽省和天津市参与临床试验频次数均为 5 次。

2.4 适应证及患者年龄 240 项临床试验适应证均为新冠肺炎患者或疑似新冠肺炎患者,其中 19 项(7.92%)为重型/危重型,14 项为轻型/普通型(5.83%),3 项为疑似病例(1.25%),其余 204 项(85.00%)未明确分型。240 项临床试验患者年龄分布为全人群的 16 项(6.67%),儿童(0~14 岁)有 4 项(1.67%),成年人(15 岁~64 岁)有 22 项(9.16%),成年人/老年人(≥ 65 岁)有 153 项

(63.75%),年龄不详有 45 项(18.75%)。

2.5 研究类型及招募人数 临床试验研究类型主要以干预性研究为主(75.42%),其次为观察性研究(24.58%)。干预性研究的干预措施依次为药物(68.51%)、生物制品(19.89%)、其他(10.50%)、器械(1.10%)。干预性研究和观察性研究平均招募人数分别为 100 人和 200 人。见表 2。

表 2 我国新冠肺炎临床试验研究类型及招募人数统计

Table 2 Study types and statistics of recruitment numbers of COVID-19 clinical trials in China

研究类型	数量(项)	招募人数(人)				
		P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	最小值	最大值
干预性研究	181	60	100	200	10	20 000
药物	124	60	104	229	10	20 000
生物制品	36	30	60	100	10	300
其他*	19	60	100	192	20	600
器械	2	60	250	440	60	440
观察性研究	59	100	200	500	10	100 000
合计	240	60	100	240	10	100 000

注：* 表示主要为非药物和生物制品的治疗方式。

2.6 干预性研究所处阶段 181 项干预性研究所处阶段以 0 期(70 项)和Ⅳ期(49 项)为主,其中药物干预的临床试验所处阶段主要为Ⅳ期(44 项)和 0 期

(39 项),生物制品及其他临床试验所处阶段主要均为 0 期(15 项和 16 项)。见表 3。

表 3 我国新冠肺炎干预性研究所处阶段分布

Table 3 Distribution of COVID-19 intervention study stage in China

干预措施	数量(项)	所处阶段							
		0 期*	I 期	I 期/Ⅱ期	Ⅱ期	Ⅱ期/Ⅲ期	Ⅲ期	Ⅳ期	不详
药物	124	39	0	1	7	2	7	44	24
生物制品	36	15	2	2	2	2	0	5	8
其他	19	16	0	0	0	0	0	0	3
器械	2	0	0	0	0	0	0	0	2
合计	181	70	2	3	9	4	7	49	37

注：* 为预试验,探索性临床试验。

2.7 干预措施 干预性研究的干预措施包括 64 种药物(中药和化学药),28 种生物制品,2 种器械,16 种其他治疗。其中药物中药 23 种和化学药 41 种,主要包括抗疟药、抗流感药、抗艾滋病药、抗病毒性肝炎药物、其他抗病毒药、抗菌药物、糖皮质激素、单抗、免疫调节剂等,生物制品主要包括单抗、免疫制剂、干细胞、血液制品、疫苗等,器械包括高流量辅助可视软镜和氧气雾化机,其他治疗主要包括肠道菌群移植、康复治疗、免疫治疗、心理干预、中医疗法等。见表 4。

2.8 经费来源 240 项临床试验资助经费来源依次为自筹 60 项(25.00%),未知 51 项(21.25%),各级政府(包括国家中医药管理局、省发改委、省科技厅、省卫健委、市科技局)40 项(16.67%),医疗机构 29 项(12.08%),企业 17 项(7.08%),国家级科研项目(包括国家自然科学基金、国家重点研发计划、国家科技重大专项)13 项(5.42%),高等学校 13 项(5.42%),科技部 12 项(5.00%),省级科研项目(包括省重点研发计划、省自然科学基金、中原学者科学家工作室项目)3 项(1.25%),协会 2 项(0.83%)。

表 4 我国新冠肺炎临床试验主要干预措施

Table 4 Main intervention measures for COVID-19 clinical trials in China

干预措施(数量/种)	主要内容(临床试验数,项)
中药(23)	八宝丹(2)、连花清瘟胶囊/连花清瘟颗粒(2)、痰热清胶囊/痰热清注射液(2)、抗病毒颗粒、参附注射液、参芪扶正注射液、大豆水提物、固表解毒灵、金蒿清热颗粒、藿香正气口服液、金银花汤剂、咳速停糖浆、咳清胶囊、清疫 4 号、热毒宁注射液、双黄连口服液、感咳双清胶囊、喜炎平注射液、血必净注射液、银虎清温汤、中药清肺方和鱼腥草合剂、神灵白术散、含吐根酊小儿化痰止咳颗粒
化学药(41)	1. 抗疟药 5 种:磷酸氯喹(9)、羟氯喹(5)、硫酸羟氯喹(3)、氯喹、双氢青蒿素哌喹 2. 抗流感药 5 种:阿比多尔、盐酸阿比多尔、奥司他韦、法匹拉韦(3)、巴洛沙韦酯片 3. 抗艾滋病药 7 种:ASC09/利托那韦、洛匹那韦/利托那韦、阿兹夫定、达芦那韦/考比司、恩曲他滨/丙酚替诺福韦、干扰素、注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白(vMIP) 4. 抗病毒性肝炎药 6 种:核苷类似物 GD31、重组细胞因子基因衍生蛋白注射液、聚肌胞注射液、甘草酸二铵肠溶胶囊、派罗欣、戈诺卫 5. 其他抗病毒药 4 种:抗逆转录病毒组合药物、瑞德西韦(2)、特力阿扎维林、苏拉明纳 6. 免疫调节剂 6 种:来氟米特、芬戈莫德、盐酸杰克替尼、维生素 C、曲尼司特、沙利度胺 7. 抗菌药物 1 种:可利霉素 8. 糖皮质激素 1 种:糖皮质激素(2) 9. 其他药物 6 种:抗衰活性冻干粉颗粒、双嘧达莫、七叶皂苷钠(注射)、盐酸溴己新、N-乙酰半胱氨酸、芦可替尼
生物制品(28)	1. 单抗 5 种:美普珠单抗、贝伐单抗、阿达木单抗、托珠单抗、阿帕替尼 2. 免疫制剂 10 种:静脉免疫球蛋白、新型重组高效复合干扰素、治愈患者的免疫球蛋白、 γ -球蛋白、重组人干扰素- α 1b、重组人粒细胞集落刺激因子、重组细胞因子基因衍生蛋白注射液-乐复能、胸腺肽、NK 细胞 3. 干细胞 7 种:人脐带间充质干细胞(5)、间充质干细胞(3)、脐带间充质干细胞条件培养基、脐带华通胶源间充质干细胞、脐血 NK 细胞联合脐血间充质干细胞、芦可替尼联合输注间充质干细胞、宫血干细胞 4. 血液制品 5 种:康复者恢复期血浆(3)、抗 2019-nCoV 病毒灭活血浆(2)、免疫血清治疗、脐血浆、脐带血单个核细胞(2) 5. 疫苗 1 种:灭活分枝杆菌疫苗
器械(2)	高流量辅助可视软镜、氢氧气雾化机
其他(16)	肠道菌群移植(2)、益生菌(2)、免疫治疗(2)、肺康复(2)、体外膜肺氧合技术、三氧自体血疗法、超短波、心理干预、社区防控、健身气功养肺方、六字诀结合宽胸理气手法、太极拳、中医导引功法、桂西调节肺功法、灸法治疗、智能化心身调节系统

3 讨论

高质量的临床试验需要科学的设计、严格的质控、大规模的人群、长期的跟踪研究和多中心共同参与,具有技术难度高、资金需求量大、质控困难、管理协调工作量大等特点^[4]。国际上对临床试验多采取注册制,2007 年 5 月,世界卫生组织国际临床试验注册平台正式运行,标志着全球临床试验注册制度建成运行。同年,美国食品药品监督管理局 2007 年修正法案(FDAAA)阐明了临床试验注册要求并对违规行为实施处罚^[5]。目前,我国临床试验也主要采取注册备案制,注册平台包括中国临床试验注册中心、药物临床试验登记和信息公示平台^[6]、医学研究登记备案信息系统^[7]等。国家出台的临床试验管理规定的文件包括《药物临床试验质量管理规范》《医疗器械临床试验质量管理规范》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等^[8],临床试验审批流程主要涉及到药品监督部门、卫生健康主管部门的监管和伦理审查^[9]。

本研究共纳入新冠肺炎临床试验 240 项,自 2 月

1 日开始注册量平均每天新增 10 项,共有 157 个国内机构参与,说明目前我国开展的新冠肺炎临床试验数量多、增长快,参与机构多样化,我国医学科研机构临床试验的意识较强,但是存在合作机构较少,招募人数不尽合理,干预措施和试验药物不聚焦等问题,需要加强对我国新冠肺炎临床试验的监管。2020 年 2 月 28 日在国务院联防联控机制新闻发布会上,科技部官员指出新冠肺炎临床试验太多,可能存在浪费,国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组(下文简称“科研攻关组”)针对这些问题于 2 月 24 日印发了《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》(以下简称《通知》)。《通知》对试验药物的选择、药品剂量、责任主体性质、主要负责人的职称等做出了明确的规定,对提高新冠肺炎临床试验的规范性起到一定的作用。4 月 3 日,科研攻关组发布关于抓好《通知》落实工作的函,明确规定临床研究实行医疗机构立项审核制度,由核发其医疗机构执业许可证的卫生健康行政部门进行临床研究备案。

3.1 我国科研机构反应迅速,参与机构地理分布与疫情严重程度相关 我国第 1 项新冠肺炎临床试验

注册日期为 2020 年 1 月 23 日,当时国内共确诊 571 例(湖北确诊 444 例)^[10],而美国第 1 项新冠肺炎临床试验(注册号: NCT04280705)注册日期为 2020 年 2 月 21 日,当时美国累计确诊病例数仅 34 例。从注册反应速度上来看,中国稍慢于美国,但可能与两国疫情进展速度不同有关。随着我国疫情快速进展和确诊病例数的增加,国内新冠肺炎临床试验注册量快速增加,科研机构迅速作出反应,2020 年 2 月 18 日单日注册量最高达 17 项。参与临床试验的机构主要分布在北京、湖北、广东、浙江、上海,其中湖北、广东、浙江累计确诊病例数均排全国前 5 位,临床试验参与机构地理分布与疫情严重程度相关。

3.2 临床试验机构合作少,应加强临床试验机构间的合作 多机构合作是提高临床试验研究结果可信度的重要途径^[11],开展多中心临床试验可以提高临床试验效率。本研究中仅 25.83%的临床试验为多中心研究,合作机构数最多的为北京儿童医院主导的儿童新冠肺炎的观察性研究,共有全国各地 23 所儿童医院参与,计划招募 500 例患者。由于儿童新冠肺炎感染患者较少,20 岁以下新冠肺炎患者约占 2.1%^[12],按全国 2 月 24 日现存 5 万患者来估算,仅有 1 000 多例儿童患者。目前国内新冠肺炎临床试验机构之间的合作较少,应加强临床机构之间的合作。欧美等发达国家通过成立临床医学研究网络组织或联盟,采取合作的方式招募患者,通常由研究水平高的医院设计研究方案,面向临床研究网络内医院招募患者^[13]。3 月 20 日,世界卫生组织宣布了一项名为“团结”(SOLIDARITY)的大型全球试验^[14],以确定新冠肺炎的有效治疗药物,来自不同国家的医院均可自愿加入。当前,我国也已布局建设 50 家国家临床医学研究中心,依托中心构建协同网络,相信将对提高临床机构之间的合作起到积极地推动作用。

3.3 招募人数不尽合理,应加强对临床试验科学性的指导 本研究分析发现目前新冠肺炎临床试验招募人数不合理,存在过多或过少的问题。研究^[15]推算以新冠肺炎轻症患者为研究对象时,若想将治愈率从目前 90%提高到 95%,则每项临床试验需要招募近 1 000 例患者;将重症转化率从最高 20%降低至 15%,则需要 800~1 000 例患者。如果以重症患者为研究对象,将病死率从 6%降低到 3%,理论上每项临床试验至少需要 800 例患者,而本研究结果显示 181 项干预性研究平均招募人数为 100 人,但

少数临床试验计划招募人数竟高达 10 万人。随着新冠肺炎疫情逐步被控制,部分临床试验将面临无法招募到足够患者的窘境,因此在试验设计时应加强对临床试验科学性的指导。

3.4 研究阶段不尽科学,应加强对临床试验的科学性的审查 通常药物需要通过 I 期~III 期临床试验才能提交上市申请,IV 期为上市后临床试验。《通知》规定“所使用的药品应为已上市药品”,但并未对生物制品作出限制。本研究发现有 70 项临床试验注册阶段为 0 期(预试验和探索性临床试验),有 2 项生物制品处在 I 期临床试验阶段,分别为间充质干细胞和 NK 细胞;0 期和 I 期临床试验距离上市还有很长的时间,可能无法快速应用于新冠肺炎的临床救治。此外,分析发现抗疟药“羟氯喹”既有 III 期,又有 IV 期临床试验,其中 4 项为 IV 期,均在中国临床试验注册中心注册,1 项为 III 期,在美国 ClinicalTrials.gov 注册。2007 年的《药品注册管理办法》中规定“对已上市药品增加新适应证的药品注册按照新药申请的程序申报”。2020 年的《药品注册管理办法》^[16]规定获准上市的药品增加适应证(或者功能主治)需要开展药物临床试验的,应当提出新的药物临床试验申请。羟氯喹作为抗疟药,既往的适应证中并没有病毒感染或肺炎,因此在治疗新冠肺炎的临床试验应从 II 期或 III 期开始,验证该药治疗新增适应证的有效性。新的《药品注册管理办法》规定“在发生突发公共卫生事件的威胁时以及突发公共卫生事件发生后,国家药品监督管理局可以依法决定对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行特别审批”,同时也应该加强对临床试验的科学性审查。

3.5 部分受试药物选择缺乏循证依据,应加强对试验项目受试药物的监管 新冠肺炎作为一种新发突发传染病,人们对其认识较少,主要借鉴 2003 年严重急性呼吸综合征(SARS)以及 2013 年中东呼吸综合征(MERS)的防控经验,治疗方面亦是如此,主要采取支持治疗以及抗病毒治疗^[17]。已有证据^[18-19]显示一些药物可能对新冠肺炎有效,如瑞德西韦与单克隆抗体组合用药、阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+重组干扰素 α -2b 联合用药^[20]、磷酸氯喹、人脐带间充质干细胞(hUCMSCs)^[21]、法匹拉韦、美普珠单抗^[22]等。国家在新冠肺炎诊疗方案中对磷酸氯喹、阿比多尔、利巴韦林、洛匹那韦/利托那韦联合、托珠单抗等药物或生物制品进行了推荐,提出可以采用康复者血浆治疗、血液净化治疗、中医治

疗、肠道微生态调节等方法,原则上不使用抗菌药物和糖皮质激素。

本研究显示新冠肺炎临床试验干预措施种类多、不聚焦,不仅包含药物,还有医疗器械、生物制品及其他治疗措施,仅药物就有 64 种,部分干预措施缺乏循证依据。有学者对中药临床试验存在质疑,因为中药成分复杂。虽然指南和研究证据均不推荐使用糖皮质激素^[23],但仍有 5 项糖皮质激素治疗新冠肺炎的临床试验。

《通知》规定开展临床试验的相关药品应在体外试验中对新冠病毒具有明确的抑制作用,或动物实验结果支持开展新冠肺炎治疗临床研究。但是有学者^[23]指出 SARS-CoV-2 的传染性极强,不能在普通实验室培养,需要在生物安全水平为 P3 及以上的实验室方可进行,目前国内 P3 实验室并不多。目前缺乏合适的动物模型及符合资质的试验条件成为抗新冠病毒临床前研究的主要难点,也为临床试验药物的遴选增加难度。关于抓好《通知》落实工作的函中规定,未纳入诊疗方案的“老药”,不宜涉及直接在临床大规模使用。有明显毒副作用或无明确治疗效果的临床研究,科研攻关组应及时要求相关医疗机构终止研究。

3.6 参与机构及经费来源多样化,应加强临床医学科研攻关支持

不同国家开展临床试验的主要机构类型不同,国内临床试验主要开展机构为大学,而英国和日本主要来自公司,美国开展临床试验的主要为大学及研究所^[24]。本研究显示新冠肺炎临床试验申请机构中医疗机构最多,其次为高等学校和研究所,申请机构前 12 名中只有 1 家公司,后期该公司注册的 5 项临床试验均被撤销,可能与《通知》要求“医疗机构是临床研究的责任主体”有关。《通知》的这一规定可能会一定程度地影响公司参与新冠肺炎临床试验的积极性。从经费来源来看,临床试验以研究机构自筹为主(25.00%),各级政府也给与了一定的经费支持(16.67%),国家级/省级科研项目支持不多(5.42%),提示国家应该加强新冠肺炎临床医学科研攻关的支持,同时通过经费管理加强对临床试验项目规范性的管理。

【参考文献】

[1] 邹全明,李海波,曾浩. 新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究现状以及对策建议[J]. 第三军医大学学报,2020,42(9):861-866.
[2] 刘昌孝,王玉丽,闫凤英. 认识新型冠状病毒肺炎,关注疫情防

控药物研发[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(2):93-102.

- [3] 地理信息、专业知识服务系统[EB/OL]. [2020-03-05]. <http://kmap.ckcest.cn/otherSearch/searchztsjGISPage>.
- [4] 殷环,陈娟,严舒,等. 我国国家临床研究网络组织结构研究[J]. 科技管理研究,2018,38(8):110-114.
- [5] 唐亚岚,靳红卫. 美国食品药品监督管理局 2007 修正案简介及其启示[J]. 中国药业,2008,17(12):9-10.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局实施药物临床试验登记与信息公示[EB/OL]. (2013-09-18)[2020-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329243.html>.
- [7] 高东平,杨渊,孙晓北,等. 医学研究登记备案信息系统设计与应用[J]. 医学信息学杂志,2016,37(1):40-42.
- [8] 程雅倩,何文. 我国药物临床试验的开展和监管体系现状[J]. 中国药师,2019,22(6):1132-1138.
- [9] 国家药品监督管理局. 药物临床试验机构管理规定(一)[EB/OL]. (2019-12-17)[2020-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2080/372192.html>.
- [10] 中华人民共和国中央人民政府. 2020 年 1 月 23 日新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况.[EB/OL]. (2020-01-23)[2020-02-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-01/23/content_5471771.htm.
- [11] 殷环,张婷,孙晓北,等. 我国临床试验机构合作情况研究[J]. 医学信息学杂志,2018,39(9):59-63.
- [12] 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.
- [13] 殷环,孙晓北,杨渊,等. 典型国家临床研究网络运行机制研究[J]. 中华医学科研管理杂志,2020,33(1):75-78.
- [14] Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments [EB/OL]. (2020-03-22)[2020-03-25]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>.
- [15] 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.
- [16] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法.[EB/OL]. (2020-01-22)[2020-02-24]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.
- [17] 周娟,李丹,龙云铸. 新型冠状病毒(2019-nCoV)相关研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(3):288-292.
- [18] Cohen J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus? [EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-24]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/can-anti-hiv-combination-or-other-existing-drugs-outwit-new-coronavirus>.
- [19] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10):929-936.
- [20] 魏茹楠,郑南红,蒋贤高,等. 浙江省新型冠状病毒肺炎患者早期阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+重组干扰素 α -2b 联合抗

病毒治疗的多中心、前瞻性研究[J/OL]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13. DOI: 10. 3760/ema. j. cn115673 - 20200224 - 00069.

- [21] Liang B, Chen JH, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells[J/OL]. ChinaXiv. (2020 - 02 - 27)[2020 - 03 - 25]. <http://chinaxiv.org/abs/202002.00084>. DOI: 10.12074/202002.00084.
- [22] Bian HJ, Zheng ZH, Wei D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial[J/OL]. medRxiv. (2020 - 03 - 24)[2020 - 03 - 25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>. DOI:10.1101/2020.03.21.20040691.
- [23] Fan HH, Wang LQ, Liu WL, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model [J]. Chin

Med J (Engl), 2020, 133(9): 1051 - 1056.

- [24] 中国医学科学院. 中国医学科技发展报告 2018[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 77 - 93.

(本文编辑: 刘思娣、左双燕)

本文引用格式: 殷环, 张婷, 李陈晨, 等. 我国新型冠状病毒肺炎临床试验的特点[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(8): 671 - 678. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20206600.

Cite this article as: YIN Huan, ZHANG Ting, LI Chen-chen, et al. Characteristics of coronavirus disease 2019 clinical trials in China[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(8): 671 - 678. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206600.