

新型冠状病毒肺炎药物干预型临床试验统计与分析

郭永梅¹, 李楠^{2*} (1.江西医学高等专科学校药系, 江西 上饶 334000; 2.上饶市人民医院, 江西 上饶 334000)

摘要: **目的** 通过对新型冠状病毒肺炎药物干预型临床试验进行统计和分析, 对相关试验药物研究基础进行归纳和总结, 为临床试验的注册和开展提供参考。**方法** 以中国临床试验注册中心和美国临床试验注册中心数据库为数据来源, 结合国内外文献调研, 对药物干预型试验的注册时间、研究类型与设计、纳入标准、样本量、研究实施地点、主要评价指标、特殊人群试验进行统计分析, 并对相关药物在抗病毒、呼吸系统疾病等方面的研究进行总结。**结果** 截至2020年3月5日, 共注册350项临床试验, 其中药物干预型研究199项, 其中化学药物干预占比30%, 中药干预占比23%, 生物制品干预占比25%, 联合用药干预占比9%; 随机平行对照试验占75%; 涉及药物包括蛋白酶抑制剂、广谱抗病毒药物、对症支持药物、中成药及生物制剂。**结论** 目前临床试验注册数量较多, 有利于较快筛选出有效的临床用药, 但应重点关注临床试验的伦理审查, 并采取有效的措施确保临床试验科学有序的开展, 促进将临床试验和临床救治的密切结合。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 临床试验; 药物研究; 统计分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)07-0793-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.005

引用本文: 郭永梅, 李楠. 新型冠状病毒肺炎药物干预型临床试验统计与分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 793-801.

Statistics and Analysis of Drug Intervention Clinical Trials of COVID-19

GUO Yongmei¹, LI Nan^{2*} (1. Department of Pharmacy, Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China; 2. The People's Hospital of Shangrao, Shangrao 334000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the registration and development of clinical trials based on the statistics and analysis of the drug intervention clinical trials of COVID-19, summarizes the preliminary research basis of related experimental drugs. **METHODS** Taking the database of Chinese Clinical Trial Registry Center and U.S. National Library of Medicine Clinical Trials as the registration data source, combined with the domestic and foreign literature research, made statistical analysis on the registration time, research type and design, inclusion criteria, sample size, research implementation site, main evaluation indexes, special population test of drug intervention test, and conducted a total study on the antiviral and respiratory diseases of related drugs. **RESULTS** Till March 5, 2020, 350 clinical trials had been registered, including 199 drug intervention trials, including 30% of chemical drug intervention, 23% of traditional Chinese medicine intervention, 25% of biological product intervention, 9% of combined drug intervention, 75% of randomized parallel control trials, including protease inhibitors, broad-spectrum antiviral drugs, symptomatic treatment drugs, proprietary Chinese medicine and biological agent. **CONCLUSION** At present, there are a large number of clinical trials registered, which is conducive to the rapid screening of effective clinical drugs, but it is necessary to focus on the ethical review of clinical trials and take effective measures to ensure the scientific and orderly development of clinical trials, and promote the close combination of clinical trials and clinical treatment.

KEYWORDS: COVID-19; clinical trials; drug research; statistical analysis

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情在国内外暴发, 截至2020年3月5日24时, 国内累计报告确诊病例80 552例, 累计死亡病例2 931例, 累计报告境外输入确诊病例36例^[1]。世界卫生组织(WHO)3月5日宣布, 全球累计确诊95 265例, 累计死亡3 281例^[2]。目前, COVID-19造成的死亡人数已经超过了非典型肺炎(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的总和^[3]。WHO已经宣布

COVID-19疫情为国际突发公共卫生事件, 并认定为全球“高风险”^[4]。目前临床上没有疗效十分确切的抗COVID-19药物, 主要采用对症治疗及其他支持疗法^[5]。现有的治疗药物包括核苷酸类抗病毒药物、清热解毒类中药、免疫调节药物及生物制品(如康复者恢复期血浆)等, 在临床应用中取得了一定的疗效^[6]。目前中国已经有超过5万名的患者治愈出院, 为全球其他国家的临床治疗用

基金项目: 江西省卫健委指导性科技计划(20167264)

作者简介: 郭永梅, 女, 硕士, 讲师 Tel: 18679300732 E-mail: 1125539292@qq.com

*通信作者: 李楠, 男, 副主任医师 Tel: 15907038537

E-mail: 523803276@qq.com

药提供了十分有益的参考。

在 COVID-19 的防治中,适时开展临床试验,并将临床研究与临床救治协同发展,有助于加快推进有效药物的筛选和临床应用。我国现行临床试验遵循 2003 年发布的《药物临床试验质量管理规范》(局令第 3 号)。自 2020 年 1 月下旬,在我国注册的以 COVID-19 为研究疾病的临床试验已接近 400 项,其中包括已上市化学药、中成药、中药汤剂、生物制品、检验试剂、诊断方法等。过多过快的临床试验注册引起了广泛的社会关注,包括试验的安全性、有效性以及伦理考量。2020 年 2 月 25 日,国务院应对 COVID-19 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》,通知明确开展相关药品临床研究应当坚持治疗优先、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的开展^[7]。本研究从研究类型、干预手段、纳入标准、评价指标、药物评价、成果分析以及其他相关方面对截至 2020 年 3 月 5 日所有已注册的临床试验进行统计和分析,重点对药物干预型临床试验进行分类总结,以期对已有临床试验的开展和后续临床试验注册提供参考。

1 临床试验注册情况分析

1.1 数据来源及筛选

临床试验数据来源于中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>)和美国临床试验注册中心(<https://clinicaltrials.gov>),分别以“新型冠状病毒”和“COVID-19”为注册题目,并结合研究疾病名称为“新型冠状病毒肺炎(COVID-19)”进行筛选,截至 2020 年 3 月 5 日,共获得 393 项临床试验注册数据,剔除撤回试验、重复注册、非国内开展及其他明显与本研究所无关的试验(例如疫情期间社会、心理等问题研究),共获得 350 项临床试验数据。

1.2 注册时间

首项注册为 2020 年 1 月 23 日武汉市金银潭医院的《一项评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素- α 2b 联合治疗武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究》,截至 2020 年 3 月 5 日,每日平均注册项数为 8.14 项。其中注册项数最多的为 2 月 14 日,共 18 项,注册高峰期出现在 2 月中旬,并持续保

持较高的注册数量。在我国多地发现 COVID-19 病例,并于 2 月中下旬达到高峰水平,临床试验注册与 COVID-19 在我国流行情况基本符合。与 2003 年非典期间,国内有关非典的临床试验总数为 8 项相比,此次 COVID-19 期间,相关临床试验注册数量显著增加^[8]。随着医药科技的发展及相关法规的完善,我国在药品研发能力以及临床试验监管效率方面得到了很大的提升,有助于对突发公共卫生事件作出快速准确的反应。目前,我国 COVID-19 疫情得到有效控制,而国外部分国家呈现暴发趋势,预计会有更多的临床试验在国外注册并实施。结果见图 1。

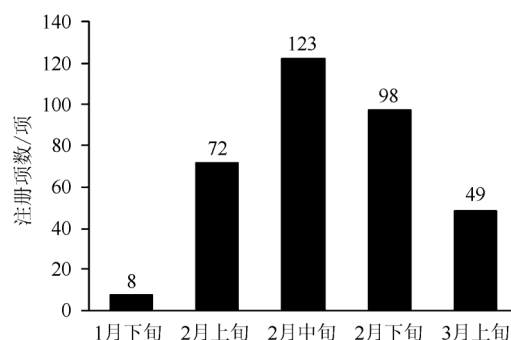


图 1 各时间段注册项数的分布情况

Fig. 1 Distribution of the number of registered items in each period

1.3 研究类型与设计

1.3.1 总体分类 COVID-19 临床试验研究类型主要为干预型研究、观察性研究、诊断试验和流行病学研究,其他研究包括治疗研究、预后研究、基础科学研究、预防性研究、卫生服务研究等。从分类情况来看,干预型研究和观察性研究占比>90%。总体分类情况见图 2。

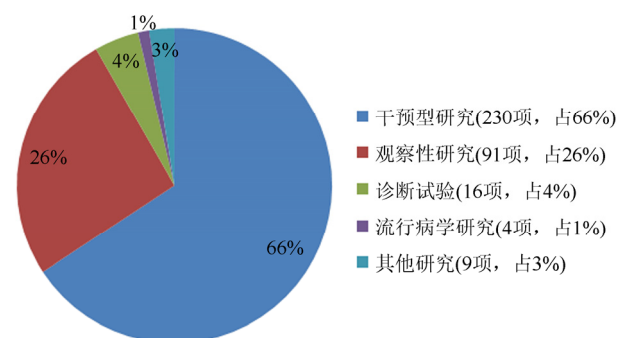


图 2 研究类型的分类结果

Fig. 2 Classification result of research type

1.3.2 干预型研究分类 在 230 项干预型研究中,药物干预试验共 199 项,占 87%,其中化学药物

干预占 30%，中药干预占 23%，生物制品干预占 25%，联合用药干预占 9%(含中西医结合干预、化学药物联合生物制品干预)。非药物治疗占 13%，其中包括器械、治疗方法、中医传统项目(如推拿、针灸、太极拳)以及心理干预等。干预型试验往往具有排他性，即患者只能参与其中 1 项试验，因此对干预手段的安全性和有效性应充分评估，以保障患者得到充分且合理的救治，干预型研究结果分类见图 3。

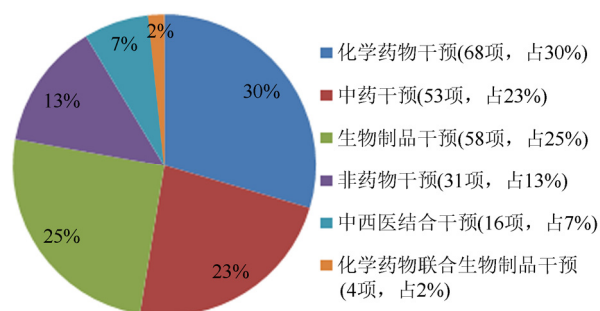


图 3 干预型研究的分类结果

Fig. 3 Classification result of intervention research

1.3.3 研究设计分类 在 199 项药物干预型研究中，试验设计主要包括随机平行对照、非随机对照、单臂、连续入组，研究设计分类见图 4。多数随机平行对照设计试验采用的对照为常规治疗手段，在少数试验中以安慰剂作为对照组，例如服用空白片、注射生理盐水等，则应在充分保障患者知情同意并考虑到患者救治的科学性及伦理因素。

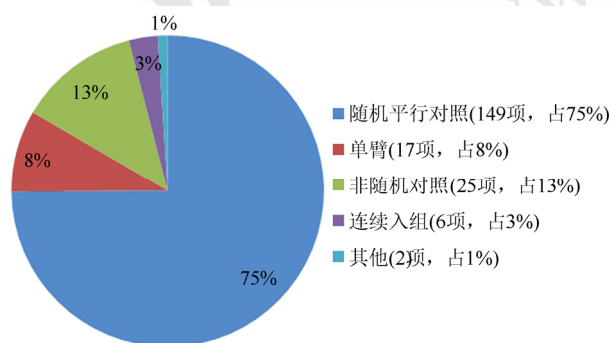


图 4 药物干预试验的研究设计分类结果

Fig. 4 Design classification result of drug intervention trials

1.4 纳入标准

在 199 项药物干预型研究中，除新型冠状病毒核酸阳性、自愿签署知情同意书者、同意从研究药物首次给药起至末次给药后 30 d 内不参加其

他临床研究者、年龄等常规性标准外，具有发热和呼吸道等症状及实验室检查标准、临床分型标准、影像学检查标准、症状发作时间标准、妊娠标准、中医辨证标准、流行病学标准、用药史标准等也在部分试验中被作为纳入标准。最新研究表明，83.0%的 COVID-19 患者会出现发热症状，88.2%的患者胸部影像学检查显示肺部异常，62.8%的患者在实验室检查中发现淋巴细胞减少，而 11.5%的患者出现 C 反应蛋白水平升高^[9]。因此在纳入标准中重点关注发热、呼吸道症状及实验室检查以及影像学指标很有意义。由于 COVID-19 在不同阶段临床表现差距较大，对于轻型、重型、危重型的救治方案也有很大差异，因此，在设计临床试验过程中考虑临床分型标准和症状发作时间，在保障患者利益的前提下，确保试验结果评价的科学性。结果见图 5。

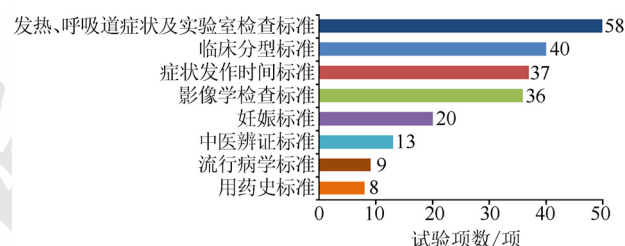


图 5 纳入标准的试验项数分析

Fig. 5 Analysis of the number of trial items included in the standard

1.5 样本量

针对 199 项药物干预型试验样本量的分析显示，总样本量为 25 820 例，最大样本量试验为“中医分期方案防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的 RCT 临床联合研究方案”的单臂试验，达 1 000 例，样本量最少为“脐带间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)高危患者的一项单中心、前瞻性、开放性临床研究”的非随机对照试验，样本量仅为 9 例。试验设计的样本量是试验数据是否有统计意义的关键所在，过少的样本量导致无法进行有效的统计，而过多的样本量可能会导致受试者招募数量不足，无法开展试验。目前，临床试验总样本量偏高，我国疫情已得到明显的控制，除武汉外，其他地区的患者数量逐渐减少，不适宜开展大样本量的试验。试验样本量分布见图 6。

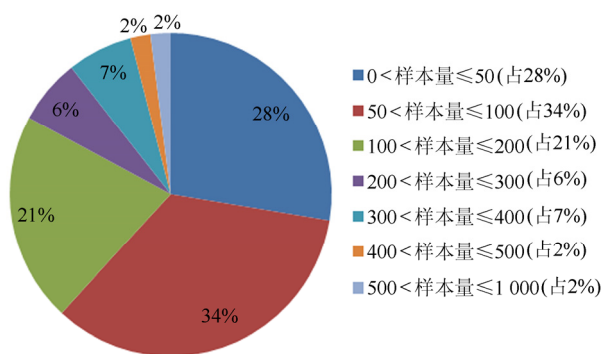


图6 药物干预试验的样本量分布结果

Fig. 6 Sample number distribution results of drug intervention trials

1.6 研究实施地点

针对 199 项药物干预型试验实施地点分析显示, 实施临床试验最多的省份是湖北省, 其次是浙江、广东、上海等地。针对实施医院分析显示, 临床试验实施数量排名前十的医院基本集中在湖北地区, 且最多的是华中科技大学附属同济医院。由于临床试验一方面可能影响患者的正常诊治, 另一方面也会分散临床医师的精力; 另外, 同时实施多项临床试验也会涉及人员、设备、管理等方面问题, 因此, 后续试验注册在选择试验实施地点时应考虑相关因素。结果见图 7。

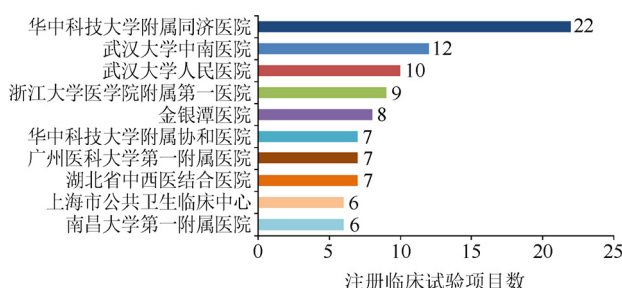


图7 注册临床试验项目数前十的医院

Fig. 7 Top 10 hospitals with registered clinical trials

1.7 主要评价指标

在药物干预型试验设计中, 评价指标普遍分为主要指标和次要指标, 在主要指标中, 临床症状改善时间及改善率、新型冠状病毒核酸转阴率和转阴时间、影像指标改善情况、退热时间、生化指标改善、病情进展情况(轻型转为重型)、死亡率以及住院时间是出现最多的主要评价指标。多数试验包括多项主要指标, 但也许少数试验仅以退热时间、体格检查、治愈率、肺功能、肺炎严重指数等单项作为主要指标。针对 COVID-19, 临床症状改善具有显著意义, 因此对于绝大多数药

物的评价首先通过临床症状的改善程度和改善时间来获得。大多数抗病毒药物会关注核酸转阴率和转阴时间, 部分辅助用药把评价的关注点放在病程进展情况, 即轻型转重型率等指标。主要评价指标分布情况见图 8。

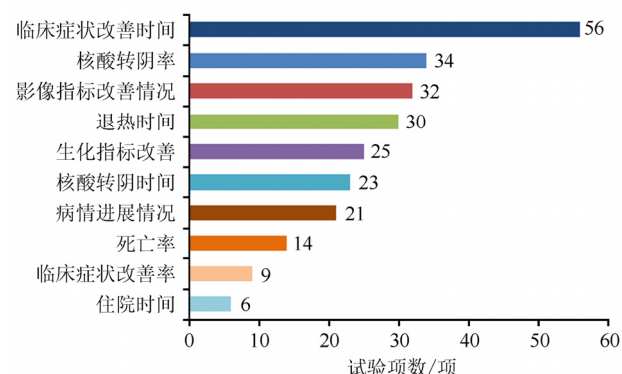


图8 主要评价指标分布情况

Fig. 8 Distribution of main evaluation indexes

1.8 特殊人群试验

在药物干预型试验设计中, 针对儿童临床试验有 2 项, 即“中西医结合治疗儿童新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究”和“麻杏石甘汤联合升降散在儿童新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的应用”。针对密切接触者临床试验有 1 项, 为“评价羟氯喹对新型冠状病毒(COVID-19)暴露后的密切接触者预防效果的前瞻性、随机、开放性、平行对照临床研究”。另外, 针对重型和危重型患者的临床试验有 36 项, 其中化学药物 11 项, 中药 5 项, 中西医结合 2 项, 生物制品 18 项, 可见生物制品在重型和危重型治疗中可以有更多的尝试。

2 临床试验用药分析

2.1 药物分类情况分析

药物干预型试验共涉及明确可查干预用药 83 种(不包括中药汤剂及未知药物), 其中化学药物 33 种, 中成药 21 种, 生物制品 24 种, 化学药物和生物制品联用 5 种, 具体见表 1。化学药物主要包括抗病毒药物(如抗 HIV 病毒、丙肝病毒以及流感病毒药物)、呼吸系统用药、激素、抗菌药物及其他对症治疗药物。值得关注的是抗疟药氯喹涉及多项临床试验。中成药主要为清热解毒、润肺平喘、止咳化痰等常用于流感病毒所致的流行性感感冒药, 另外回阳救逆, 益气固脱药物也被用于重型及危重型治疗的临床试验中。生物制品涉及的种类较多, 其中已经作为上市药品的品种常在各种疾病治疗过程中发挥免疫调节作用。

表 1 药物干预型试验涉及的药物

Tab. 1 Drugs involved in drug intervention trials

类别	药物名称	类别/药理作用
化学 药物	阿兹夫定、利托那韦、洛匹那韦/利托那韦片、达芦那韦/考比司他、达诺瑞韦/利托那韦、吡非尼酮、法匹拉韦、洛匹那韦/利托那韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦、ASC09/利托那韦片、瑞德西韦、阿比多尔片、巴洛沙韦酯、利巴韦林、莪术油注射液、特力阿扎维林、乙酰半胱氨酸、盐酸溴己新、注射用苏拉明钠、曲尼司特、硫辛酸注射液、注射用七叶皂苷钠、甘草酸二铵肠溶胶囊、枸橼酸铋钾胶囊、维生素 C、盐酸杰克替尼片、沙利度胺、芬戈莫德、来氟米特、磷酸氯喹、硫酸氯喹、硫酸羟氯喹、甲泼尼龙、可利霉素	抗 HIV 药, 抗丙肝病毒药, 抗肺纤维化药, 抗流感病毒药, 广谱抗病毒药, 祛痰药, 治疗手足口病药, 抗变态反应药, 治疗糖尿病周围神经病药, 治疗脑水肿、创伤或手术所致肿胀的药, 激酶抑制剂, 肝脏疾病辅助治疗药物, 胃黏膜保护药, 维生素类药, 免疫抑制剂, 抗疟药, 激素, 抗生素
中成 药	复方鱼腥草合剂、六神丸、血必净注射液、荆银颗粒、参附注射液、雪香抗病毒口服液、喜炎平注射液、咳速停糖浆、咳清胶囊、金银花口服液、八宝丹、抗病毒颗粒、参芪扶正注射液、金叶败毒颗粒、双黄连口服液、热毒宁注射液、痰热清注射液、疏风解毒胶囊、槐耳颗粒、扶正化瘰片、复方丹参滴丸	清热解毒、消炎止痛、化痰解毒、清热宣肺、回阳救逆, 益气固脱、清热祛湿, 凉血解毒、止咳止痢、补气养阴, 润肺止咳, 益胃生津、润肺平喘, 止咳化痰、疏散风热、生肌敛疮、解毒利咽、扶正固本, 活血消癥、活血化瘀, 理气止痛
生物 制品	脐带间充质干细胞、重组人干扰素 $\alpha 1b$ 、托珠单抗/丙种球蛋白、SARS-CoV-2 病毒灭活血浆、脐带血 CIK、脐带血 NK 细胞、脐血 NK 细胞/脐血间充质干细胞、CMAB806(单抗)、重组人白介素-2、阿达木单抗、康复者恢复期血浆、重组人粒细胞集落刺激因子、人类胎盘生物制剂、脐带血浆、脐血单个核细胞、抗衰老冻干粉颗粒、聚肌胞注射液、注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白(vMIP)、宫血干细胞、重组细胞因子基因衍生蛋白、重组人血管紧张素转换酶 2、胸腺肽、免疫球蛋白、Meplazumab 单抗。以上多为广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节药	
联合 用药	芦可替尼/间充质干细胞、氯喹/ α -干扰素/阿比多尔、利巴韦林/洛匹那韦/利托那韦/干扰素 $\alpha 1b$ 、阿比多尔/干扰素 $\alpha 2b$ 、抑炎因子 TFF2/I 型 IFN(配合抗病毒药物)	

2.2 药物研究情况

2.2.1 蛋白酶抑制剂 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)

属于 β 冠状病毒属的 sarbecovirus 亚型, 是一种线性单股正链 RNA 病毒, 其基因组序列与 SARS 病毒同源性高达 82%^[10]。与 SARS 病毒相似的是, SARS-CoV-2 和 SARS 的 S 蛋白在 RBD 结构域上具有几乎相同的三维结构, 血管紧张素转化酶 II (ACE2) 也是 SARS-CoV-2 的细胞受体, 因此 SARS 的药物治疗经验可以为 COVID-19 患者的治疗提供一定的参考价值^[11]。由于 SARS 与 HIV 病毒的 S2 序列有着高度的同源性, 因此临床上采用抗 HIV 蛋白酶抑制剂治疗 SARS 取得了一定的疗效^[12-13]。在 COVID-19 的治疗过程中, 最早作为治疗药物在诊疗方案中出现并延续至最新诊疗方案中的洛匹那韦/利托那韦(商品名: 克力芝)即为抗 HIV 蛋白酶抑制剂。作为第一个上市的复合型蛋白酶抑制剂, 该复方药物在 SARS^[14]、MERS^[15] 的治疗中均显现出一定的治疗效果, 洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 的临床试验也是最先在武汉开展的临床试验。随后跟进开展临床试验的达芦那韦/考比司他、达诺瑞韦等药物与洛匹那韦/利托那韦同属于蛋白酶抑制剂, 推测临床上会有一定的治疗作用, 阿兹夫定作为抗 HIV 核苷类反转录酶抑制剂也被应用于临床试验。

2.2.2 广谱抗病毒药物 广谱抗病毒药物同样是 COVID-19 临床试验的关注焦点, 目前已注册临床试验的抗病毒药物包括法匹拉韦、阿比多尔、巴

洛沙韦酯、特力阿扎维林、苏拉明钠等。法匹拉韦是一种核苷类似物, 通过靶向作用于病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶发挥抗病毒作用^[16]。研究显示, 法匹拉韦在治疗季节性流感、禽流感、埃博拉病毒等病毒性疾病中均有一定的疗效^[16-19]。阿比多尔临床上用于治疗由 A、B 型流感病毒引起的上呼吸道感染, 有研究表明其通过干扰网格蛋白通路阻断病毒进入过程而发挥抗病毒作用^[20]。阿比多尔在抗埃博拉病毒^[21]、疱疹病毒^[22]、寨卡病毒^[23]、甲型 H1N1 流感病毒^[24] 的作用均有报道。目前, 阿比多尔作为推荐用药已经加入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》的第六版和第七版。巴洛沙韦酯是一种小分子前体药物, 其作用机制与目前已有抗病毒疗法不同, 它可以选择性抑制 cap 依赖型核酸内切酶, 阻止聚合酶功能和流感病毒 mRNA 复制, 发挥抗病毒作用^[25]。该药目前在日本和美国已经上市, 值得关注的是, 巴洛沙韦酯在人体内半衰期达 80 h, 因此临床上只需要单剂量口服 1 次, 就可以达到显著的抗病毒效果^[26]。巴洛沙韦酯用于高致病性 H7N9 病毒动物试验研究也有报道^[27]。特力阿扎维林为俄罗斯研发的广谱抗病毒药物, 未见相关抗病毒研究报道。苏拉明钠为 P2X 受体拮抗剂, 临床上用于儿童手足口病专用抗病毒药物, 有研究表明其对肝纤维化和肝癌以及 HIV 病毒有效^[28-29]。值得关注的是, 由吉利德公司开发的瑞德西韦已经在包括中国在内的多个国家注册了与 COVID-19 相关的临床试验。

瑞德西韦作为核苷酸类似物抗病毒药, 同样是通过抑制 RNA 依赖的 RNA 聚合酶而发挥作用^[30]。瑞德西韦最早被用于美国第 1 例 COVID-19 患者的救治, 取得了显著的疗效而备受关注^[31]。由于瑞德西韦在细胞和动物实验中表现出较好的抗 SARS 和 MERS 病毒作用, 因此, 该药在临床中被寄予厚望^[32-33]。

2.2.3 对症治疗药物及其他药物 在针对性抗 COVID-19 药物缺乏的情况, 开展对症治疗, 积极防治并发症, 治疗基础疾病, 预防继发感染在临床上有显著意义。在对 COVID-19 临床表现和病理变化深入研究下, 抗肺纤维化药吡非尼酮、祛痰药乙酰半胱氨酸、保肝药甘草酸二铵等先后开展 COVID-19 临床试验。氯喹天然抗疟药——奎宁经结构改造后得到的 4-氨基喹啉类抗疟药物, 其机制为干扰疟原虫裂殖体 DNA 的复制与转录过程或阻碍了其内吞作用, 从而使虫体由于缺乏氨基酸而死亡^[34]。非典期间对氯喹的研究表明, 氯喹在细胞试验对 SARS 病毒中有抑制作用, 在 SARS 病毒感染前或感染后用氯喹处理细胞, 均能有效抑制病毒的复制^[35]。在针对 COVID-19 的体外细胞试验中, 极低浓度的氯喹显示出高效的病毒抑制作用($EC_{50}=1.13 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $CC_{50}>10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[36]。目前多项有关氯喹治疗 COVID-19 的试验已经注册并开展, 初步结果显示氯喹在控制肺炎恶化、改善肺部影像学症状、缩短病程等方面优于对照组, 且无明显不良反应^[37]。氯喹是一种廉价且临床上应用多年的药物, 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第六版和第七版已经将氯喹作为推荐用药。其他药物如莪术油注射液、硫辛酸注射液、注射用七叶皂苷钠、盐酸杰克替尼片、来氟米特、枸橼酸铍钾胶囊、芦可替尼等多为对症治疗, 部分机制不明确, 临床试验应充分评估安全性和有效性。

2.2.4 中成药 COVID-19 属于中医“疫”病范畴, 病因为感受“疫戾”之气。中医辨证认为, “湿、热、毒、虚”为 COVID-19 的主要病机特点, 且 COVID-19 的核心病机为“湿”。湿邪在患者身上表现为身热不扬的特点, 同时湿邪困脾闭肺, 气机升降失司, 湿毒化热, 久则造成人体正气虚损^[38]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)》首次提出 COVID-19 中医辨证包括湿邪郁肺型、邪热壅肺型、邪毒闭肺型、内闭外脱型, 后

续版本中分别阐述了不同病程的中医药治疗推荐汤剂和中成药。第一个提出临床试验注册的中成药是血必净注射液, 该药在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版)》首次被推荐使用。研究表明血必净注射液可能通过调控 70 个能与 ACE2 互作的蛋白, 起到缓解炎症, 抑制病毒的作用^[39]。热毒宁注射液临床用于上呼吸道感染(外感风热证)所致的高热、微恶风寒、头身痛、咳嗽、痰黄等症。研究表明, 热毒宁注射液对流行性感冒和重症肺炎均有明显疗效^[40-41]。除热毒宁外, 痰热清注射液^[42]、喜炎平注射液^[43]、双黄连口服液^[44]、复方鱼腥草合剂^[45]、参附注射液^[46]均有治疗肺炎的相关报道。咳速停糖浆、咳清胶囊、金银花口服液、香雪抗病毒口服液、金叶败毒颗粒等均为临床上常见的呼吸系统和抗流感病毒用药。随着中成药临床试验的开展和临床实践的不断完善, 已经有包括喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液、苏合香丸、安宫牛黄丸在内的 10 种中成药在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中被推荐使用。

2.2.5 生物制品 对于病情进展较快、重型和危重型患者采用康复者血浆治疗在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》中就被提及, 随后配套发布了《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案》, 目前已经更新至试行第二版。在最新发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中, 托珠单抗被推荐用于双肺广泛病变者及重型患者, 且实验室检测 IL-6 水平升高者。由此可见, 生物制品在 COVID-19 的治疗中受到了越来越多的关注。单克隆抗体在临床上应用于肺炎多有报道^[47-49]。干扰素作为广谱抗病毒常用药物在各个版本诊疗方案中均有提及。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是目前研究最多、最重要的成体干细胞之一。大量证据表明, MSCs 可以迁移到受损组织并返回, 发挥较强的抗炎和免疫调节功能, 促进受损组织的再生和修复, 抗凋亡和抑制组织纤维化, 减轻组织损伤^[50]。研究表明, MSCs 能显著降低 H9N2 和 H5N1 病毒引起的小鼠急性肺损伤, 其作用机制是降低促炎细胞因子和趋化因子的水平, 减少炎症细胞向肺部的募集^[51-52]。在生物制品临床试验开展中, 药物的安全性及伦理性尤其应得到关注。

临床试验与临床救治相结合是在 COVID-19 疫情防控形势严峻、临床缺乏特效药的现实情况下的迫切需求，也是相关部门鼓励积极开展探索性临床研究的初衷。自 COVID-19 疫情发生以来，临床试验注册数量之多，诊疗方案版本更新之快，都充分体现了临床研究与临床救治相结合的理念。自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第三版开始，直至目前最新的第七版，共有喜炎平注射液、血必净注射液、参附注射液、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔、热毒宁注射液、痰热清注射液、拖珠单抗等药物先后开展临床试验，并进入诊疗方案推荐用药目录。临床试验的开展为临床用药的安全性和有效性提供了支撑，对 COVID-19 疫情控制起到了积极的作用。临床研究与临床救治结合情况见图 9。

自 COVID-19 疫情发生以来，已经有>300 项的临床试验在中国临床试验注册中心进行了注册，随着疫情的不断发展，COVID-19 临床试验注册数量还在继续攀升。从最新公布的诊疗方案来看，已经有部分药物在临床试验中获得了比较理想的结果，但目前多数试验还在进行当中，其中部分试验因未获得伦理委员会批准或患者样本不

[illegible]

Fig. 9 Fishbone diagram of combination of clinical trial and clinical treatment

REFERENCES

- [1] 中华人民共和国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/yqtb/202003/b59dbcc84ed1498292714975039dcdc9.shtml>.
- [2] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-5 March 2020 [EB/OL]. (2020-03-05) [2020-03-05]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---5-march-2020>.
- [3] MAHASE E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate [J]. *BMJ*, 2020(368): m641. Doi: 10.1136/bmj.m641.
- [4] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 28 February 2020[EB/OL]. (2020-02-28)[2020-03-05]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---28-february-2020>.
- [5] JIANG F, DENG L, ZHANG L, et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Genintern Med*, 2020. Doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [7] 国务院应对新型冠状病毒肺炎联防联控机制科研攻关组. 《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]. (2020-02-26).
- [8] 项玉霞, 曾婵, 黄志军, 等. 中国新型冠状病毒肺炎临床试验注册信息分析[J/OL]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020: 1-6.
- [9] FANG Z F, YI F, WU K, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19): an updated systematic review [J]. *Med Rxiv*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>.
- [10] CHAN J F, KOK K H, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. *Emerging Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-236. Doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [11] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457. Doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [12] YAMAMOTO N, YANG R, YOSHINAKA Y, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2004, 318(3): 719. Doi:10.1016/s0006-291x(04)00815-0.
- [13] KLIGER Y, LEVANON E Y. Cloaked similarity between HIV-1 and SARS-CoV suggests an anti-SARS strategy [J]. *BMC Microbiol*, 2003, 3(1): 20. Doi: 10.1186/1471-2180-3-20.
- [14] CHU C M. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *THORAX*, 2004, 59(3): 252. Doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
- [15] SPANAKIS N, TSIODRAS S, HAAGMANS B L, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(6): 528-532. Doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.026.
- [16] GOLDHILL D H, TEVELTHUIS A J W, FLETCHER R A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza [J]. *Proceedings National Acad Sci*, 2018, 115(45): 11613. Doi: 10.1073/pnas.1811345115.
- [17] FURUTA Y, TAKAHASHI K Y, KUNO M, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of anti-influenza virus compound T-705 [J]. *Antimicrob Agents Chemotherapy*, 2002, 46(4): 977. Doi: 10.1016/j.virusres.2009.07.012.
- [18] KISO M, TAKAHASHI K, SAKAI-TAGAWA Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses [J]. *Proceed National Acad Sci*, 2010, 107(2): 882-887. Doi: 10.1073/pnas.0909603107.
- [19] MADELAINE V, OESTEREICH L, GRAW F, et al. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir [J]. *Antivir Res*, 2015, 123: 70. Doi:10.1016/j.antiviral.2015.08.015.
- [20] BLAISING J, LEVY P L, POLYAK S J, et al. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(1): 215. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.008.
- [21] HULSEBERG C E, FENEANT L, SZYMANSKA-DE W K, et al. Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit lassa and ebola viruses [J]. *J Virol*, 2019, 93(8): e02185-18. Doi:10.1128/JVI.02185-18.
- [22] DU Q, GU Z, LENEVA I, et al. The antiviral activity of arbidol hydrochloride against herpes simplex virus type II (HSV-2) in a mouse model of vaginitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019(68): 58-67. Doi: 10.1016/j.intimp.2018.09.043.
- [23] FINK S L, VOJTECH L, WAGONER J, et al. The antiviral drug arbidol inhibits zika virus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8989. Doi: 10.1038/s41598-018-27224-4.
- [24] LIU Q, XIONG H R, LU L, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(8): 1075. Doi: 10.1038/aps.2013.54.
- [25] 陈本川. 抗流感病毒新药——巴洛沙韦玛波西酯 (Baloxavirmarboxil)[J]. *医药导报*, 2019, 38(4): 533-539.
- [26] KOSHIMICHI H, ISHIBASHI T, KAWAGUCHI N, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the novel anti-influenza agent baloxavirmarboxil in healthy adults: phase I study findings [J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(12): 1189. Doi:10.1007/s40261-018-0710-9.
- [27] KISO M, YAMAYOSHI S, FURUSAWA Y, et al. Treatment of highly pathogenic H7N9 virus-infected mice with baloxavir marboxil [J]. *Viruses*, 2019, 11(11). Doi: 10.3390/v11111066.
- [28] 上官丽娟. 苏拉明钠治疗肝纤维化和肝癌的药效学研究[D]. 北京: 北京理工大学, 2015.
- [29] TAN S, LI J Q, CHENG H, et al. The anti-parasitic drug suramin potently inhibits formation of seminal amyloid fibrils and their interaction with HIV-1 [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(37): 13740. Doi: 10.1074/jbc.RA118.006797.
- [30] BEIGEL J H, NAM H H, ADAMS P L, et al. Advances in respiratory virus therapeutics-A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference [J]. *Antivir Res*, 2019. Doi: 10.1016/j.antiviral.2019.04.006.
- [31] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [32] SHEAHAN T P, SIMS A C, GRAHAM R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396). Doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- [33] SHEAHAN T P, SIMS A C, LEIST S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination

- lopinavir,ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
- [34] TEWARI S G, PRIGGE S T, REIFMAN J, et al. Using a genome-scale metabolic network model to elucidate the mechanism of chloroquine action in *Plasmodium falciparum* [J]. Int J Parasitol Drugs Drug Resist, 2017, 7(2): 138-146. Doi: 10.1016/j.ijpddr.2017.03.004.
- [35] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. Virol J, 2005(2): 69. Doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [36] 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. Doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
- [37] GAO J, TIAN Z, YANG X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. Biosci Trends. Doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- [38] 宋昱军, 鲁玉宝, 王学习, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎的中医药治疗文献分析与展望[J/OL]. 中药药理与临床, 2020: 1-11.[2020-03-08]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20200302.001>.
- [39] 施烜, 魏娟, 刘美云, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒肺炎的整体调控作用研究[J/OL]. 上海中医药杂志, 2020: 1-7. [2020-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1276.R.20200228.1042.005.html>.
- [40] 叶晓霓. 热毒宁注射液联合奥司他韦治疗疑似流行性感冒临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2019, 14(36): 93-95.
- [41] 闫云, 范凤江, 赵璟, 等. 热毒宁注射液联合比阿培南治疗重症肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3598-3602.
- [42] 朱建凤, 丁玲, 田艳红. 痰热清注射液治疗老年人甲型 H1N1 流感并肺炎临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(24): 3063-3065.
- [43] 焦方刚. 喜炎平注射液联合酚妥拉明治疗重症肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3280-3283.
- [44] 史晓娟. 双黄连口服液佐治儿童社区获得性肺炎 62 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(22): 102-104.
- [45] 唐中为. 复方鱼腥草合剂联合盐酸氨溴索口服液治疗小儿支气管肺炎疗效观察[J]. 新中医, 2018, 50(12): 160-162.
- [46] 李振良. 参附注射液联合小剂量糖皮质激素治疗对老年重症肺炎患者内皮功能与凝血状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1668-1671.
- [47] 锡霞, 朱雪. 利妥昔单抗治疗难治性肺炎支原体肺炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 224-226.
- [48] FRANCOIS B, MERCIER E, GONZALEZ C, et al. Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*: first-in-human trial [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(11): 1787-1796. Doi:10.1007/s00134-018-5229-2.
- [49] ISHII Y, ITABASHI M, NUMATA A, et al. Cytomegalovirus pneumonia after anti-CC-chemokine receptor 4 monoclonal antibody (mogamulizumab) therapy in an angioimmunoblastic T-cell lymphoma patient [J]. Int Med, 2016, 55(6): 673-675. Doi: 10.2169/internalmedicine.55.5644
- [50] WANG L T, TING C H, YEN M L, et al. Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: review of current clinical trials [J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 76. Doi: 10.1186/s12929-016-0289-5.
- [51] LI Y, XU J, SHI W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 159. Doi: 10.1186/s13287-016-0395-z.
- [52] LOY H, KUOK D, HUI K, et al. Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A(H5N1) virus-associated acute lung injury [J]. J Infect Dis, 2019, 219(2): 186-196. Doi: 10.1093/infdis/jiy478.

收稿日期: 2020-03-09
(本文责编: 蔡珊珊)