

|| 直击·新冠肺炎

专家盘点 210 项新冠肺炎临床试验

评价安全性与疗效,急不得! 伦理审查,别放松!

■本报记者 张思玮

截至目前,尚无新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的特效治疗药物,也未发现有明确疗效的预防性药物。为抗击疫情,科学家们迫切需要通过临床试验,筛选出针对新冠肺炎预防或治疗的有效药物。

截至2月22日凌晨1时,《中国科学报》记者从中国临床试验注册中心查询到,自1月23日武汉市金银潭医院申请首个有关COVID-19的临床试验项目以来,已经有210项与COVID-19相关的临床试验在国家临床试验注册中心注册。

中医药疗法占相当比例

经过记者统计分析发现:在这210项临床试验项目中,中医药治疗相关的试验46项(占21.9%),中西医结合治疗

相关的试验18项(占8.6%),西药治疗相关试验96项(占45.7%),其他类型治疗相关的试验7项(占3.3%),非治疗相关的试验43项(占20.5%)(见图一)。

46项中医药治疗COVID-19的临床试验涉及的药物在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》各试行版中多有涉及。其中口服药物有新冠1号方、新冠2号方、清疫4号、连花清瘟胶囊、八宝丹、金银花汤剂和口服液、双黄连口服液、金银花口服液、固本解毒灵等。注射剂有热毒宁注射液、血必净注射液、参芪扶正注射液、参附注射液。

96项西药方面的临床试验涉及的药物品种比较多,包括抗病毒药物、疫苗、抗体、血浆疗法和细胞疗法等。其中一个聚焦点是抗病毒药,潜力最大的是针对病毒的RNA聚合酶或蛋白酶抑制剂。抗病毒药物中关注度较高的有洛匹

那韦/利托那韦、达芦那韦考比司他和瑞德韦西。

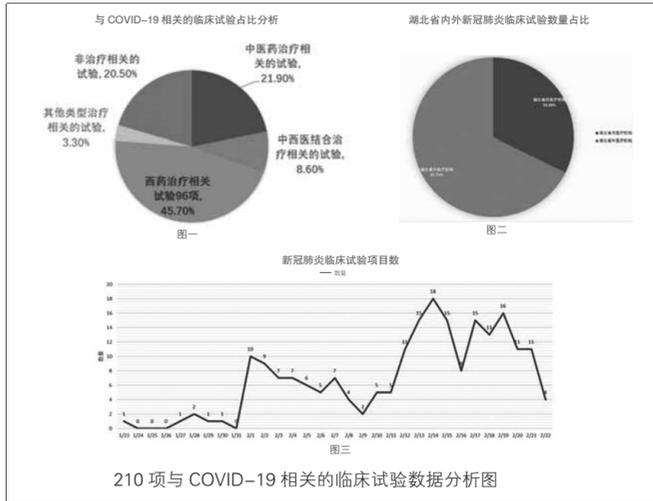
另一个焦点是免疫治疗。目前认为病毒感染可导致机体的免疫调控失衡,多种细胞因子异常升高,最终造成器官损伤,功能衰竭,引起患者死亡。尤其是严重肺炎通常引发了机体对于外界刺激产生的一种过度免疫,发生细胞风暴。而免疫治疗可以调节患者免疫渡细胞风暴难关。目前进行的相关临床试验涉及的药物有羟氯喹、托珠单抗、吸入注射用重组病毒巨噬细胞炎性蛋白(vMIP),其中最受关注的为羟氯喹/托珠单抗。

此外,细胞疗法也被认为能够调节患者的免疫系统,目前已申报临床试验的细胞疗法有造血干细胞疗法、脐间充质干细胞疗法、胎盘生物制剂等。有意思的是,记者还发现两项特别

的研究:《太极拳对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者康复期肺功能及生存质量影响的随机对照研究》和《六字诀结合宽胸理气手法对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者肺功能及生存质量的临床随机对照研究》。

湖北医疗机构申请数量约 1/3

记者又以“湖北”“武汉”“华中”等字样查询,共得到68项相关临床试验(占32.28%)(见图二)。其中,华中科技大学同济医学院附属同济医院共有15项相关临床试验,高居所有医疗机构榜首。浙江大学医学院附属第一医院(10项)、华中科技大学同济医学院附属协和医院(9项)、武汉大学中南医院(8项)、武汉大学人民医院(8项)、四川大学华西医院(8项)等位居其后。



210 项与 COVID-19 相关的临床试验数据分析图

值得一提的是,广州瑞铂茵健康管理咨询有限公司作为唯一一家公司,拥有6项相关研究。此外,还有少数县级医院申请了相关试验项目,比如光山县人民医院。

2月14日注册临床项目最多

1月23日,武汉市金银潭医院开始申请首个临床试验。直到1月27日,广

州医科大学附属第一医院才开始申请第二个临床试验。

其中2月14日,申请的临床试验项目数量最多,高达18项。随后2月19日(16项),2月17日、2月15日、2月13日均为15项(见图三)。

对于这210项的临床研究,我们该如何看待?为此,《中国科学报》特别邀请了临床专家、药理学专家、伦理学专家、检验学专家给予点评。

安全性与疗效是急不来的

此次,SARS-CoV-2病毒暴发后,当社会期盼的目光聚焦寻找抗病毒药物时,我们才意识到抗病毒新药其实很少,因为我们在抗病毒等传染病领域的研发和投入还很薄弱。总体来说,本次疫情出现后,医药工作人员与时间赛跑,紧急开展了公共卫生突发状况下的药物研发,迅速展开了多项临床试验。

同时,我们清醒地看到,在没有有效抗病毒药物的情况下,短期开发一款全新化合物药物是不现实的,安全性与疗效是急不来的,这些临床试验最终能筛选出多少安全有效的药物都是未知数。药物的创新是一个艰苦漫长的过程,我们或许还需要思考,怎样才能建设更好的药物研发的科学预防、部署体系应对这样的疫情危机。

不同数据要汇集成新肺炎治疗大数据

目前,在ChiCTR和ClinicalTrials.gov两个网站注册的干预性研究超过了120项。这些研究可以分为三大组,1/3是抗病毒治疗,1/3是中医药治疗,1/3是其他研究。

中药研究虽然已经广泛使用于临床,但这次大规模开展正规的前瞻性对照研究也是出乎意料,这表明中医药临床研究普遍接受了现代医学的理念,这也会对更科学地评估和推广中医药治疗方法起到积极作用。

诚然,在传染病暴发期间,开展大量的临床研究面临着诸多挑战,但也要以一丝不苟的要求进行,否则所有的努力将付之东流。

我希望,不同研究的数据可以汇集成新肺炎治疗大数据,以比较不同治疗方法的获益,最终让临床研究的成果第一时间指导抗疫一线。

不能因情况紧急而放松伦理要求

面对过去不曾见过的新型冠状病毒肺炎患者,临床不确定因素很多,这也给任何以此类患者为对象的临床试验带来空前未遇的挑战。面对这种困难局面,我们尤需加强临床试验医学伦理审查,不能因情况紧急而放松伦理要求,力求避免临床试验不当设计导致对患者正常治疗的过多干扰,避免试验中来自主观或客观的偏倚因素造成试验结果难以评价的后果。

此外,一个医疗机构或一个主要研究者承担过多项目,会导致患者个体化治疗的刚需与临床试验的规范要求难以平衡,以致过多方案偏离,试验无果而终。

需要强调的是,临床试验参与者和一线医护人员一定遵守严格的个人防护措施,这是保证医疗救护和临床试验成功的基础。

检验检测新技术的研发与应用研究太少

新冠肺炎的诊断,病原学证据是关键,核酸检测发挥了重要作用。但是,以“检验”“检测”“诊断”为关键词检索发现,目前注册的临床研究中,对新冠肺炎检验检测新技术的研发与应用研究太少,仅为7项,占3.3%。

目前,新冠病毒检验检测的主要方法有核酸扩增(如荧光RT-PCR技术)、基于新冠病毒抗原的检测和抗体的检测(IgG和IgM)、全基因组测序等。检测涉及的标本有咽拭子、血液、粪便等。最近,钟南山院士团队报道从尿液中分离到新冠病毒。

针对不同标本、不同方法的检验检测临床有强烈的需求,而相关研究太少,远远不能满足抗疫的需要,在此,呼吁检验、临床、化学等多学科专家联合进行新冠病毒检测新技术研发,及其临床应用研究,服务抗疫。

保证生命安全是开展临床试验的前提

疫情暴发以来,大量相关临床研究相继开展,尤其值得称道的是中医药方面研究(含中西医结合)占据一定比例。

任何临床研究一定要在保证患者和一线医护人员生命安全的前提下开展。虽然时间紧迫,伦理审核应在尽量缩短流程及时间的前提下做到严格审核,尤其是加强对设计规范性、科学性和合理性方面的把关,避免不合理、不规范,甚至不科学的研究对患者造成二次伤害。

此外,加强对临床试验的随访,随时跟踪研究进展,必要时缩短研究周期,提前终止试验以使更多患者及时获益。

目前,核酸检测是新冠病毒诊断的金标准,但仍存在阳性率低导致漏诊或延迟诊断的情况,今后应有更多研究关注如何提高诊断效能。

研究需要严谨的科学设计和伦理规范

面对新冠肺炎疫情,无数研究者都希望尽快攻克难关。这种急切的心情能够理解,但不能代替严谨的科学设计和伦理规范。

否则,科学研究无法获得有价值的科学知识、创造社会价值,更会分散本就有限和紧张的医疗资源、研究资源和资金,而这些都可能妨碍当前患者的救治和对疫情的整体防控。

因此,对于开展医学研究的机构而言,其学术委员会和伦理审查委员会应当紧密结合,把握严谨的科学标准,对研究设计、研究者能力和申办方资质进行评估。

对于符合科学标准的伦理学规范研究,无论最后得出阴性还是阳性结果,都应及时公开信息,以加快疫情干预的有效调整。

(本报记者冯丽妃对本文亦有贡献)

药剂师讲述一家三口从感染到治愈的经历

口述 || 湖北省黄冈市中心医院药剂科原主任 王树平 整理 || 张思玮

我是湖北省黄冈市中心医院的退休职工王树平。过去一段时间,我们一家三口经历了新冠肺炎从感染到治愈出院的全过程。

回望这段经历,就连我这样有专业知识的医务人员都如此恐慌,更何况民众?疫情失控,我们不能只归咎于病毒的无情,更需要进行很多反思和改进。

一家三口被诊断为新冠肺炎

1月19日,我被诊断为“感染性肺炎”,并收治于黄冈市中心医院。

此前,1月12日起,儿子因“肺炎”住院已经一个星期了(后来才知道,他是在医院住院收费室上班被感染)。其间,CT复查,儿子肺部阴影在扩大,且持续低热,烦躁不安,不想吃东西。

这段时间,我一直在病房照顾他,却没有想到这竟然是一个传染性极强的疾病。

而当时,湖北省通报的口径依然是:未发现医务人员感染,未发现明确的人传人证据,我也没有太在意有可能被传染。

1月19日早上,我感觉有点乏力,自认为是夜间照顾儿子没休息好的原因。到了中午,我明显感到背部和下肢肌肉酸痛,头痛,咽干疼痛。随后立即去医院,体温37.1℃,医生建议做CT检查,结果双下肺部呈毛玻璃样阴影,诊断为“感染性肺炎”,立即办理入院。

而那个时候,新冠肺炎在武汉以外的地方几乎没人谈及。

1月22日,儿子和我的咽拭子检测为阳性,确诊为“新冠肺炎”。

更不幸的是,爱人也于1月24日被确诊入院,至此,我们一家三口全被感染。

儿子出院,给我和爱人很大鼓励

我入院后的治疗是:口服奥司他韦胶囊和连花清瘟胶囊,静滴头孢他啶和左氧氟沙星抗感染,同时用硫酸沙丁胺醇和布地奈德进行吸入雾化,甲泼尼龙静滴。

当时,我最大的感触是,医院呼吸科的患者明显增加,其他科室陆续有呼吸道症状的患者转入。

当听到钟南山院士公开表示,新冠肺炎可以“人传人”,我才感觉到问题的严重性。

随后几天,儿子的病情加重,并表现出气短,胸闷等症状。雾化、抗病毒药物、抗病毒药物、两种球蛋白、激素等临床上能用的手段都用上了,但仍未好转。

此时,我的病情也是只见治疗,不见好转。

1月24日夜(除夕),接到通知,医院将已经确诊的新冠肺炎重症患者转到黄冈市传染病医院。至此,我们一家三口才开始了真正意义上的



隔离治疗。

由于黄冈市传染病医院平时接诊患者很少,病房设施陈旧,我住的病房空调电源故障,照明灯和紫外线灯共用一条电路(入院后被紫外线照了1小时,发觉脸部疼痛,才注意到房间开着紫外线灯),卫生间无冷水、热水器无热水、护理呼叫系统不通。一周后,上述问题才解决。

好消息是,儿子经过两周治疗,转院后病情缓解,也给了我和爱人极大信心。

1月25日,我持续低热、头疼、失眠。而这天晚上与爱人同一病房的患者死亡,令她非常恐惧,病情加重。

随后几天,我和爱人的症状依然没有好转,我也逐渐明白,治疗新冠肺炎没有特效药,只有靠自身免疫功能才能战胜它。

儿子经过治疗后于1月30日出院,给了我 and 爱人很大信心。

最难熬的那一夜,我想好了遗嘱

最难熬的一夜是2月1日。当晚,我咳嗽症状加重,血氧饱和度和

86%、低钠、血压偏低。除原来的抗感染、抗病毒、激素、免疫球蛋白等治疗,医生又加用了护肝药、护肾、碳酸氢钠、基础能量输液等。

夜里,我一直想小便,但就是解不出来,这意味着肾脏已经有损害。再加上心电监护仪显示的数据,我知道,生命进入危险期。我强迫自己要清醒,万一有意外,争取有留遗嘱的气力。

下半夜,突然高烧39.8℃,这是入院以来的最高体温。我想,这是病毒和机体作最后的斗争,只有保持清醒,保持必胜信念,才能战胜病毒。

至今,我不知道,那个晚上的经历是不是“炎症风暴”前期。不过,从对儿子和爱人的观察来看,他们似乎也经历过这个阶段。

2月2日下午,突然接到通知,我和爱人又要转院到“大别山医疗中心”,这是一个还没有完全建成的新院区,就是将确诊的新冠肺炎患者集中隔离治疗。至此,黄冈市的新冠肺炎治疗真正走上了正轨。

接收我的是山东援助医疗队。但在转院过程中却存在诸多问题,比如,前期医疗信息并没有全部进入新院信息系统,这也是导致我和爱人的病情一直反复的原因之一。

由于我年龄超过60岁,且有糖尿病,医院曾经想把我转入ICU病房,但我没有同意,原因有三点:第一,治疗转院已经三次了,积累经验的持续性;第二,对ICU病房的环境有恐惧感,我宁愿安静地死去,也不愿意接受ICU抢救时的治疗模式;第三,好不容易能与爱人一同治疗,两个人相互关心对疾病治疗有肯定好处。

后来,我主动与大夫交流,因为我有基础糖尿病,抗感染治疗会比一般患者麻烦一些,医生的方案也随时

调整,并辅以中成药。

2月12日,我和爱人复查CT,结果显示肺部阴影在吸收,两次咽拭子阴性。观察至2月16日,我们夫妻二人一同出院,一家人闯过了“鬼门关”。

免疫力是战胜病毒的“利器”

我作为一名专业的医务人员认为,对新冠肺炎的治疗,不要将对抗新冠病毒放在首位,而是应该根据患者病情和生理状况,调和机体与病毒的平衡,防止并发症,依靠自身免疫功能达到治愈。

最近,有专家提出用康复期患者血清治疗新冠肺炎,我持保留意见。

另外,千万不要指望新冠病毒疫苗在疫情高峰能发挥作用,从病毒毒株分离到重组蛋白疫苗,还有很长的路要走,其临床安全风险评估就有很多事要做。

我觉得,目前,应该将患者按病理和生理等进行分层分类管理,采取不同治疗路径,而不是眉毛胡子一把抓。比如,哪些患者有可能会发生炎症风暴?如何判断炎症风暴临床表现?如何遏制炎症风暴对机体造成伤害?同时,在疫情有所缓解之后,应该重点关注重症患者的救治和死亡病例原因。

激素并不是不能用,而是适时合理使用,这就需要临床大夫在救治新冠肺炎重症患者的实践中,积累经验。此外,中药应该是在西医维持生命的基础上辅助治疗,一人一方的个性化治疗效果更好,我住院期间坚持服用了15天中药方剂,用药后胃口改善,腹泻症状减轻。

希望这场疫情早些过去,而最重要的是我们能通过这次疫情吸取经验,不犯二次错误。

|| 医讯

科学家梳理新冠肺炎中医药防治方案

本报讯 近日,中国工程院院士张伯礼和北京中医医院院长刘清泉等合作完成的《中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎各地诊疗方案综合分析》(以下简称《诊疗方案综合分析》)在线发表于《中医杂志》。该研究全面收集并整理相关信息,汇总分析我国卫生管理部门发布的系列《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(简称国家《方案》)及各地区《方案》,对新型冠状病毒感染的肺炎中医证候分型、分期以及方药特点进行梳理,总结规律,让中医药为此次疫情以及快速应对同类疫情贡献力量。

“新型冠状病毒感染的肺炎属于中医疫病范畴。”张伯礼告诉《中国科学报》,截至《诊疗方案综合分析》发表,我国共有24个地区发布了各自的中医药干预方案。国家《方案》无预防性中医药干预措施,而地区《方案》中6个为单纯治疗性方案,3个为单纯预防性方案,15个为防治性方案。21个涉及治疗的地方《方案》中,对该疾病的分期分型基本遵循了病情由轻到重、邪气由表及里的规律。

《诊疗方案综合分析》通过分析24个地区《方案》认为,各地中医在新冠肺炎的证候分型和传变规律上认识是一致的,均在国家《方案》基础上,结合了本地区气候、人群特点,从不同角度完善了证候分型,提出了具体化的防治措施,为我国战胜此次疫情给出了中医方案。

研究团队建议,各地在国家《方案》基础上,因时、因地制宜,继续调整、优化本地区中医药防治《方案》。在临床实践中注重总结治疗经验,观察病情转变更规律,总结有效方药,不断完善方案,并将经验转化为临床评价证据。

(高长安) 相关论文信息: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1113.002.html>