

# 亚太地区 COVID-19（新冠肺炎）后 临床试验的重新启动

Ken Lee<sup>1</sup>、Cristina Chang<sup>2</sup>、Vicky Yin<sup>3</sup>、Patrice Hugo<sup>4</sup>、Alan Metz<sup>5</sup>、Jeffrey Spaeder<sup>6</sup>

<sup>1</sup>新加坡安生路 79 号艾昆纬公司亚太区首席医疗官，邮编：079906。

<sup>2</sup>中国上海市徐汇区枫林路 388 号枫林国际大厦 B 座 3 楼艾昆纬公司中国首席医疗官，邮编：200032。

<sup>3</sup>中国上海市徐汇区枫林路 388 号枫林国际大厦 B 座 3 楼艾昆纬公司临床运营总监，邮编：200032。

<sup>4</sup>加拿大魁北克省柯克兰第 100 室加拿大横贯公路 16720 Q2 Solutions 公司首席科学官，邮编：H9H 5M3

<sup>5</sup>美国北卡罗来纳州达勒姆皇帝大道 4820 号艾昆纬公司美洲首席医疗官，邮编：27703。

<sup>6</sup>美国北卡罗来纳州达勒姆皇帝大道 4820 号艾昆纬公司全球首席医疗官和科学官，邮编：27703。

了解更多信息，请联系 Ken Lee (asia@iqvia.com)

## 简介

近期，许多国家针对最近的新冠肺炎疫情采取了限制措施，对进行中的临床研究产生了影响。由于各国正在逐步取消这些限制，观察中国临床研究中心的政策具有一定的启发性。中国是第一个受到疫情影响的国家，目前已出现恢复迹象，并且正在实施申办者和临床合同研究组织（CRO）的监测访问。艾昆纬公司对中国的临床研究活动具有独特的视角，拥有超过 22 年的经验，涉及多个治疗领域，并在中国以及整个地区的多个地点进行研究。因此，我们能够观察研究中心是如何利用各种手段（包括诊断试验）来筛查新冠肺炎的现场监查员，以努力将现场工作人员和患者受到外部感染的风险降至最低的。

中华人民共和国国务院开发了一个供所有公民使用的全国性移动应用程序，用于跟踪民众在进入一个城市或地区前 14 天的旅行情况。这是作为进入中国所有临床研究中心（以下简称“中心”）的基础。进入医院等公共建筑时，人们需要扫描应用程序，过去 14 天内路过高风险城市或国家的人不得入内。如果没有进行过风险旅行，应用程序中将显示绿色箭头并进入下一评估阶段，以评估是否可以进入。除了这个全



国性的跟踪应用程序之外，我们还观察到一些中心增加了额外的要求，以允许现场的第三方工作人员进入。在这篇论文中，我们调查了这些额外的要求，因为它们反映了中国不断变化的临床研究情况，同时也为其他国家摆脱新冠肺炎限制后可能采取的措施的提供了指导。我们还简要讨论了在中国和世界各地观察到的各种方法的优点。

## 方法论

我们通过临床监查员 (CRA) 对中国的中心进行了调查，并在此介绍了他们考虑到的主要因素。此外，小组针对各个方法的优点进行了文献检索。我们也对艾昆纬公司新冠肺炎医学委员会（一支由世界各地接受过医学培训的人员组成的多学科团队）的讨论进行了总结，以便深入了解潜在解决方案的优点和局限性。

## 结果

在截至 2020 年 6 月 5 日的一段连续时间内，艾昆纬公司的 CRA 在中国的有效中心获得了关于特定中心筛查的反馈。获得了 174 个中心的完整回应。

表 1 总结了用于辅助决策的各种诊断检测以及要求每种检测的中心的百分比。由于情况不断变化，包括状况有时限性且对我们调查的回复不断增多，截至 2020 年 6 月 5 日，表 1 中的信息是准确的。我们将随着时间的推移更新这一分析，并在其他国家恢复活动后增加更多数据。

鼻咽拭子病毒核酸检测是最常见的诊断检测形式，65% 的调查对象要求在访问前出具阴性检测结果。第二个最常见的检测是抗体血清检测，有 18% 的中心提出了这一要求。9% 的调查中心要求胸部计算机断层扫描 (CT) 放射影像学检查，2% 的调查中心要求胸部放射影像学检查 (X 射线)。最后，6% 的中心需要血液学专家组。

根据临床研究设计和对具体经验的需要，CRA 可以在各个城市和省份进行监测。为了解决旅行风险，对于来自其他城市/省份的 CRA，采用了局部隔离措施，通常要求 CRA 在该地区停留 14 天，然后才允许进行监测访问。在某些情况下，如果进行了某些诊断检测，则可免除或缩短隔离期。

检测频率有所不同，但通常要求在访问前 3-7 天进行。

虽然不一定需要诊断检测，但所有受调查的中心都要求来访者填写某种形式的调查问卷，以评估旅行史、接触史、症状和体温（作为基线）。

表 1: 需要 CRA 在进行基地访问前接受各种诊断方法检测的受调查中心 (n=174) 的百分比

病毒核酸 (咽拭子)	胸部 CT	X 射线	抗体 (IGM+IGG)	血液学检查	当地隔离	关于旅行、 接触和体温监测 的调查表
65% (113)	9% (15)	2% (3)	18% (31)	6% (10)	11% (19)	100%

## 讨论

鉴于方法的多样性，我们借此机会在此回顾支持通过这些措施降低风险的医学证据。

- 1. 旅行史、症状、接触和体温测量：**鉴于其简单性和降低风险的相对有效性，使用这些非侵入性筛查工具是很有价值的。艾昆纬公司对这种类型的筛查表示认可，并正在为其现场工作人员配置以移动情况为基础、直观且易于使用的应用程序（表 2 中的组件详情）。重要的是，该调查问卷的实施方式科学有效，安全性高并且符合当地数据隐私和就业法规，这对于满足各国的法定要求而言至关重要。此外，该应用程序可以集成到业务系统中，从而实现对业务的连续规划和预测。它允许 CRA 为中心提供新冠肺炎风



险状态分类评估，同时保证健康信息和个人信息的机密性。这种方法可确定风险升高和新冠肺炎传播的可能性，保证排除时间为 14-21 天，以查明潜伏期并进一步降低所有风险。



**2. 病毒 RNA 检测：**利用口咽或鼻咽（或其他上呼吸道）拭子，使用实时逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 是一种常用且可靠的新冠肺炎诊断方法，尤其是在高危人群中。众多制造商已研究出解决方案，使这种检测能够在生产时段内完成，从检测到获得结果只需要几天时间。通常，在症状出现时就能轻松检测出病毒 RNA，在接触严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 后的一周左右病毒 RNA 会达到峰值，在症状出现后的第 3 周左右，病毒 RNA 通常会下降<sup>1</sup>。该检测的一个潜在问题是敏感性，荟萃分析报告 RT-PCR 的汇总敏感度为 (95% CI: 81%, 94%; I<sup>2</sup>=90%)<sup>2</sup>。因此，假阴性是这种方法的一个局限性，这与采集程序和病毒检测试验的使用有关。鉴于其广泛的可利用性和相对较低的侵入性，RT-PCR 是一种筛查高传染性地区新冠肺炎传播风险的合理方法。然而，对无症状个体的筛查占用了高危人群的资源 and 必要检测，因此，当检测能力受限或访问受限时，应避免这种筛查方法。



**3. 通过血清检测测量宿主免疫反应：**这种检测是另一种简单的方法，可检测个体是否接触了导致新冠肺炎感染的 SARS-CoV-2 病毒，特别是接触 SARS-CoV-2 病毒两周以上的人。据报道，IgM 和 IgG 血清转化发生在出现临床疾病后的第 3 周和第 4 周之间，IgM 下降并在大约第 7-8 周达到无法检测的水平<sup>1</sup>。这也可能是一个能够确定将来可以对此疾病免疫的个体的潜在工具。然而，目前没有血清学检测表明有保护性抗体（即中和抗体），而且目前尚不清楚这种保护性抗体是否能够长期存在<sup>1</sup>。考虑到该检测的广泛可用性、相对低的侵入性以及新冠肺炎感染后期的实用性，血清学检测也可以作为高传染风险地区病毒 RNA 检测的实用辅助手段。就病毒 RNA 检测和血清学检测的时间和频率而言，根据常识，应尽可能在访问日期前进行检测，以保证检测与结果之间有时间延迟。



**4. 胸部成像：**在胸部 CT 上，新冠肺炎的影像学特征是毛玻璃样阴影中有双侧肺部片状阴影区域和主要位于肺周边的实变<sup>3, 4</sup>。根据报告，对于诊断有新冠肺炎风险或有症状性临床表现的患者而言，胸部成像是病毒 RNA 检测的实用辅助手段<sup>5</sup>。然而，在 CRA 无症状且无风险特征历史的情况下，其作用并没有那么明显<sup>6</sup>。此外，反复进行影像检查引起了人们对辐射暴露和医疗资源利用的担忧。《科学评论》强调，反复进行胸部影像检查带来的辐射暴露会增加癌症风险<sup>7, 8</sup>。主要的 CRA 员工群体是生育年龄的年轻女性，因此该检查无法广泛实施。为此，多个放射学组织已经声明 CT 不应作为新冠肺炎的诊断/筛查工具<sup>9, 10, 11</sup>。



5. **血液学检查：**虽然诸多出版刊物描述了血液学变化及其对新冠肺炎症状严重患者的潜在风险，但很少有关于健康、无症状患者的变化的描述<sup>12, 13</sup>。一般来说，所谓的血液学标志物与严重并发症的预后有关，而不是一种确定接触过 SARS-CoV-2 并感染新冠肺炎的危险个体的诊断辅助手段。因此，它在一般筛查中的使用有限。

表 2：关于关键风险领域的调查问卷，可据此降低进入中心的 CRA 和临床研究协调员的风险

风险类别	问题
症状	<ul style="list-style-type: none"><li>在过去 2 周或类似的时间内出现新症状，如咳嗽和气短</li></ul>
体温	<ul style="list-style-type: none"><li>体温测量，不包括正在发烧的人。根据当地的惯例，确切的截点温度可能有所不同。</li></ul>
过往病史	<ul style="list-style-type: none"><li>接触过接受过治疗或被确诊患有新冠肺炎的个体</li><li>已知的新新冠肺炎诊断（临床或实验室确认）</li></ul>

## 结论

在新冠肺炎流行病过后重新开始临床试验是一项至关重要的活动。我们已经描述了这种风险管理的多种实用方法。仔细检查接触史以及症状和温度测量应当成为让研究人员返回中心的任何评估的基础，因为这些措施相对简便。在某些高风险的情况下，RT-PCR 可能是有价值的。同样，如果可以通过血清学检测检测出保护性免疫，那么它也将具有重要的价值，遗憾的是，目前还缺乏这种确证试验。相反，放射成像并不是筛查无症状个体的有效工具，反而会带来很小但可测量的风险，尤其是频繁应用时。由于技术的可用性、多种诊断检测和管理流行病的经验，我们可以通过合理的方式在亚太地区重新开始临床试验，在进一步爆发的风险和进行重要医学研究的需求之间取得平衡。

## 参考文献:

1. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259
2. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. Radiology. 2020;201343. doi:10.1148/radiol.2020201343
3. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(6):1280-1286. doi:10.2214/AJR.20.22954
4. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(5):1275-1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
5. Chen D, Jiang X, Hong Y, et al. Can Chest CT Features Distinguish Patients With Negative From Those With Positive Initial RT-PCR Results for Coronavirus Disease (COVID-19)? [published online ahead of print, 2020 May 5]. AJR Am J Roentgenol. 2020;1-5. doi:10.2214/AJR.20.23012Eur Radiol. 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s00330-020-06827-4.
6. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. Radiology. 2020;200432. doi:10.1148/radiol.2020200432
7. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>"COVID-19 Updates". Ranzcr.com, 2020. [accessed on 4 June 2020]
8. <https://www.rcr.ac.uk/college/coronavirus-covid-19-what-rcr-doing/clinical-information/role-ct-chest/role-ct-patients>. [accessed on 4 June 2020]
9. <https://car.ca/cstr/>. Canadian Society of Thoracic Radiology and the Canadian Association of Radiologists' Statement on COVID -19. [accessed on 4 June 2020]
10. Gargani L, Picano E. The risk of cumulative radiation exposure in chest imaging and the advantage of bedside ultrasound. Crit Ultrasound J. 2015;7:4. Published 2015 Mar 28. doi:10.1186/s13089-015-0020-x
11. Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. Cancer. 2000;89(11 Suppl):2457-2460. doi:10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2457::aid-cnrc22>3.3.co;2-z
12. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. Clin Chem Lab Med. 2020;/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0398/cclm-2020-0398.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0398
13. Wang F, Hou H, Luo Y, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. JCI Insight. 2020;5(10):137799. Published 2020 May 21. doi:10.1172/jci.insight.137799