
顶级期刊社论：洛匹那韦利托那韦临床试验是一种英勇的努力

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8844.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

顶级期刊社论：洛匹那韦利托那韦临床试验是一种英勇的努力。北京时间3月19日，国家呼吸疾病病临床研究中心、中日友好医院、武汉市金银潭医院等团队的研究人员联合在顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》（NEJM）发表研究论文，公布了洛匹那韦-利托那韦治疗重症COVID-19成人住院患者的临床试验结果。

该项研究的通讯作者为中日友好医院副院长、呼吸与危重症医学科主任曹彬，武汉市金银潭医院院长张定宇，中国工程院副院长、中国医学科学院北京协和医院院长、国家呼吸疾病临床医学研究中心主任王辰。

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

EDITORIAL



Covid-19 — The Search for Effective Therapy

Lindsey R. Baden, M.D., and Eric J. Rubin, M.D., Ph.D.

同日，《新英格兰医学杂志》刊发了社论Covid-19——寻找有效的治疗方法。社论中写道：这是一种英勇的努力。湖北省的医护人员在这场大规模的流行病中为病人提供了护理，而他们自己是最高风险群体之一。正如我们在2014年埃博拉疫情期间所看到的，在疫情面前，获取高质量的临床试验数据来指导患者的护理是极其困难的，随机设计的可行性也受到了质疑。

社论中提到，曹彬等人的研究小组不仅成功了，而且最终招募的患者人数（199人）比最初的目标还要多。

新冠肺炎Covid-19目前仍然没有特效药，目前一种抗病毒候选药物是HIV蛋白酶抑制剂，即洛匹那韦/利托那韦（Lopinavir/ritonavir）组合。洛匹那韦对病毒SARS冠状病毒主要蛋白酶（3CL蛋白酶）有作用，对新冠病毒有一定的抗病毒活性。洛匹那韦与增加药物生物利用度的利托那韦一起，同时与免疫调节剂干扰素-1b联合，曾用于治疗中东呼吸综合征（MERS）的临床试验(ClinicalTrials.gov ,NCT02845843)。

对临床而言，洛匹那韦-利托那韦的特别受关注之处或在于它的广泛可及性和规模化的可生产性。目前也有很多病例报告显示该药物组合被用于治疗Covid-19。

不过，具体效果如何？这还得打上问号。正是为解决这一问题，曹彬等人在最初的疫情暴发中心武汉进行了一项关于洛匹那韦-利托那韦对Covid-19患者疗效的紧急随机临床试验。

该临床试验于2020年1月9日通过伦理审查，1月18日至2020年2月3日（最后一例患者的入组日期）在武汉市金银潭医院开展。共计199例实验室确诊且符合入组条件的新冠病毒感染患者被随机分组。其中100例被分配至标准治疗组；99例被分配至洛匹那韦-利托那韦组，也就是说在标准治疗的基础上，增加洛匹那韦-利托那韦治疗（各400mg、100mg，每日两次，疗程14天）。

这项研究的总体结论为：在重症COVID-19成人住院患者中，与标准治疗相比，研究团队未观察到洛匹那韦-利托那韦治疗有益。值得注意的是，该试验的总体死亡率是22.1%，仍大大高于COVID-19住院患者的初步描述性研究报告中11%至14.5%的死亡率，这表明纳入试验的是重病患者。

这篇社论提到，不幸的是，这项临床试验的结果令人失望。在临床改善的主要终点没有观察到任何益处：两组都需要16天的中位时间。但某些次要终点的结果很有趣。洛匹那韦-利托那韦组的死亡人数略低，但考虑到人数较少，且标准护理组在基线时病情似乎更严重，这一观察结果很难解释。

这项临床试验有一个细节是，如果把洛匹那韦-利托那韦组早期死亡的3名患者剔除统计，那结果会相对乐观。这3名患者的死亡时间是在随机分组之后，但尚没有进行第一次给药之。但这样的统计可能会带来争议的，因为在对照组中没有发生同样的剔除。

这项研究的主要研究者在一份述评也提到：每个科研攻关团队都希望本团队提出的干预措施和药物显示特效，我们作为该项目的研究者，也有着强烈的愿望，希望该药物能够有效。但是本着研究结果要经得起质疑和检验的原则，NEJM杂志编辑和我们都采取了谨慎的态度选取ITT（意向治疗）分析集作为主要终点结果，为本文下主要结论，而并未选取mITT（改良意向治疗）分析集的主要终点结果。

除了主要终点的结论没有带来希望之外，次要终点则是喜忧参半。接受洛匹那韦-利托那韦治疗组的死亡人数略低。然而，病毒排出并没有显著影响。社论指出，由于该药物被认为是作为病毒复制的直接抑制剂，无法抑制病毒载量以及病毒核酸的持续检测强烈表明，它没有预期的活性。因此，尽管这种药可能有某些作用，但目前还不容易观察到。

那么为什么洛匹那韦-利托那韦没有预期的效果？社论中分析，可能有两个主要因素：第一，研

究团队选择了一个特别具有挑战性的人群，参与研究的患者感染较晚期，已经有相当大的组织损伤，此前的研究显示，即使是高活性的抗菌剂对晚期细菌性肺炎的疗效也有限；第二，洛匹那韦对新冠病毒确实没有特别有效。

社论还重点讨论了这项临床中的病毒学结果。值得注意的是，那些通过鼻咽拭子筛查出新冠病毒阳性的患者中有35%在第1天通过口咽拭子检测结果为阴性。这是由于检测部位、患病时间、检测特征的不同，还是疾病的自然演变？

此外，42%的患者在第28天呈病毒载量阳性，但当时的定量数据显示水平较低，可能接近检测阈值。由于检测的是病毒核酸，阳性结果不一定表明产生了传染性病毒。

这些数据表明，评估严重疾病康复后的传播能力将是帮助控制传播的优先事项。

这篇社论总结道：尽管洛匹那韦-利托那韦对Covid-19患者无效，但本研究仍有许多重要的发现。研究人员迅速启动了这项试验，设计了一个能够迅速得出答案的试验。我们从他们的工作中学到的东西可以帮助设计新的试验。很明显，快速启动、高质量的随机临床试验在流行条件下是可能的，即使在武汉的艰难环境下也是可能的。

更多阅读 克力芝临床试验结果出炉：令人失望 相关专题：聚焦新冠肺炎疫情
作者：贺梨萍 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发