

洛匹那韦 / 利托那韦联合恩曲他滨 / 丙酚替诺福韦方案用于新型冠状病毒肺炎治疗的临床研究方案 (TARCoV 研究)

江华¹ 王宇¹ 王凯¹ 杨兴详² 张建成¹ 邓洪飞¹ 王璐¹ 曾俊¹

¹ 电子科技大学附属医院·四川省人民医院急诊医学与灾难医学研究所, 成都 610072;

² 电子科技大学附属医院·四川省人民医院感染科, 成都 610072

通信作者: 曾俊, Email: zengjun@medmail.com.cn

【摘要】目的 探索以洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinave/litonawe, LPV/r) 为骨干药物, 联合恩曲他滨 (emtricitabine, FTC) / 丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) FTC/TAF 的联合抗病毒方案用于新型冠状病毒肺炎患者早期治疗的临床疗效。**方法** 为真实世界临床研究, 分为前瞻性干预队列 (T1) 和历史对照队列 (T2) 两组。T1 组拟纳入确诊 NCP 的轻型和普通型患者 90 例, 入组患者均为接受国家卫健委推荐的标准治疗方案, 并均采用 LPV/r+FTC/TAF 联合用药。T2 组为接受 LPV/r 抗病毒治疗的历史病例匹配组, 共 90 例。比较两组患者生存率、病毒核酸转阴时间、发展成为 ARDS 率及住院时间等主要结局指标。**结论** 本试验是一项真实世界临床研究, 有望为临床工作者提供一种更加高效和快速的抗病毒疗法, 本研究的实施还将进一步帮助其筛选有效治疗药物。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 洛匹那韦 / 利托那韦 (LPV/r); 恩曲他滨 / 丙酚替诺福韦 (FTC/TAF); 生存率; 住院时间

基金项目: 四川省应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控科技攻关项目 (2020YFS0006)

临床试验注册号: ChiCTR2000029468

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.03.009

A combination regimen by lopinave/litonawe, emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate for treatment of novel coronavirus pneumonia (TARCoV)

Jiang Hua¹, Wang Yu¹, Wang Kai¹, Yang Xingxiang², Zhang Jiancheng¹, Deng Hongfei¹, Wang Lu¹, Zeng Jun¹

¹Institute for Emergency and Disaster Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; ²Department of Infection, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Zeng Jun, Email: Zengjun@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of a combination regimen by Lopinave/Litonawe (LPV/r), emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate (FTC/TAF) for the treatment of novel coronavirus pneumonia. **Methods** We design the protocol as a real world study, which includes two groups: prospective intervention cohort (T1) and historical control group (T2). For the T1 group, ninety patients who are diagnosed as NCP will be enrolled. All patients in the T1 group will receive standard therapies following the recommendation in the Guidelines of National Commission of Health, and will be administered an anti-virus regimen including LPV/r and FTC/TAF. The T2 group will enroll patients who have received single regimen of LPV/r. The major outcome is the survival rate of patients. Secondary outcomes are the time of seroconversion of RNA, ARDS progression rate and length of hospital stay.

Conclusions The results of this real world study might provide clinical practitioners a high efficiency and fast antiviral regimen for novel coronavirus pneumonia patients. In addition, the conduction of this study will accelerate screening for other new effective therapeutic method.

【 Keywords 】 Novel coronavirus pneumonia; Lopinave/litonawe; Emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate; Survival; Length of hospital stay

Fund program: Sichuan Provincial Scientific and Technological Project of Joint Prevention and Control of NCP Epidemic situation (2020YFS0006)

Clinical trial registration: ChiCTR2000029468

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.03.009

2019 年 12 月在湖北省武汉市发现了首例不明原因引起的肺炎, 后经研究人员证实该肺炎由一种新型冠状病毒所致。现该疫情进一步蔓延, 截止 2020 年 2 月 7 日 24 时, 全国 31 个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计报告新型冠状病毒肺炎确诊病例 34 546 例, 其中重症病例 6 101 例, 累计死亡病例 722 例, 累计治愈出院 2 050 例, 疑似病例 27 657 例。现有的治疗方案主要是针对患者症状进行对症治疗, 尚无有效的抗病毒药物, 更没有疫苗或治疗性抗体可预防感染。而开发针对病原体的有效免疫策略仍需更长时间才可完善。笔者所在团队前期发表的研究表明, 洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinave/litonawe, LPV/r) 在过往的临床研究中显示出较好的抗严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 病毒作用^[1], 由于此次新型冠状病毒与 SARS 病毒具有约 80% 的基因相似性, 因此针对此次疫情, LPV/r 是一种具有极大潜力的有效药物。

过去四十年, 人们对抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的医疗实践为抗击病毒性新发传染病提供了丰富的经验, 其中一个非常重要的提示是单一使用一种抗病毒药物作为治疗方案常面临病毒快速变异耐药的风险。因此, 一般采用二联或者三联用药^[2-3]。最近发表的一项有关新型冠状病毒的结构生物学研究还提示, 新型冠状病毒不仅与之前的 SARS 冠状病毒有高度一致性, 其结构中还包括了至少四个与 HIV 相似的结构^[4]。因此, 有理由假设, 采用已有的低毒性核苷酸类逆转录酶抑制剂 (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 与 LPV/r 联合用药, 或可在临床治疗上取得更佳疗效^[3]。因此, 面对此次疫情, 可以尝试低毒性 NRTIs 与 LPV/r 联合用药作为新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗的用药方案。

然而, 目前并没有任何采用 LPV/r 联合恩曲他

滨 (emtricitabine, FTC) / 丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 三联方案用于治疗新型冠状病毒肺炎患者的临床研究, 对于上述假设, 必须接受科学检验。由此笔者所在团队启动本项研究。由于目前全国疫情发展迅速, 笔者认为, 开展传统随机对照试验在研究伦理上将面临一些挑战, 因此本研究按照真实世界临床研究理论进行设计。

1 资料与方法

1.1 研究目的

探索以 LPV/r 为骨干药物, 联合 FTC/TAF 的三联抗病毒方案用于新型冠状病毒肺炎患者早期治疗的临床效应疗效, 以加速患者治愈, 协助疫情控制提高抗病毒药物对此类患者的救治成功率, 控制疫情蔓延。

主要目的: 探索 LPV/r 联合 FTC/TAF 早期治疗新型冠状病毒肺炎患者能否提高患者生存率。

次要目的: 探索 LPV/r 联合 FTC/TAF 早期治疗新型冠状病毒肺炎患者能否缩短病毒核酸转阴时间; 探索 LPV/r 联合 FTC/TAF 早期治疗新型冠状病毒肺炎患者能否降低 ARDS 发生率; 探索 LPV/r 联合 FTC/TAF 早期治疗新型冠状病毒肺炎患者能否减少住院时间。

1.2 研究方法

本研究为前瞻性队列真实世界临床研究, 最初计划在成都实施的双中心、60 例前瞻性试验组, 后由于武汉研究中心的加入, 最终计划为纳入患者 90 例 (T1 组), 入组的患者都接受基础治疗和国家卫健委的诊疗方案, 并均接受 LPV/r+FTC/TAF 联合用药。以接受 LPV/r 抗病毒治疗的历史病例 (90 例) 作为对照 (T2 组)。

本研究已通过四川省医学科学院·四川省人民医院医学伦理审查委员会的伦理审查 [伦 (审) 研 2020 年第 96-1 号]。

1.2.1 纳入标准与排除标准 纳入标准：确诊为新型冠状病毒肺炎（轻型和普通型）；成年患者，18~80 岁。排除标准：感染后发展为危重型；感染前患有乙肝、HIV、胰腺炎、肝内胆管结石或有上述既往史；感染前有严重心、肝、肾及呼吸系统疾病；妊娠期或哺乳期妇女；精神状态不能合作者，患有精神性疾病、无自制力、不能明确表达者；正参加其他临床试验者。

1.2.2 数据采集 记录住院期间所有的主要临床干预措施（抗生素、激素、呼吸支持、抗病毒药物）及其时点，并记录住院期间所有的主要以及次要临床结局发生情况，以备数据分析。

主要临床结局：患者生存率。

次要临床结局：病毒核酸转阴时间、发展成为重型及危重型比例、住院时间。

其他指标包括：血氧饱和度、PaO₂/FiO₂、糖皮质激素用量、插管率、机械通气时间、肝功能、血糖、住 ICU 时间、心肌酶水平、肾功能等。

按照时间线采集所有临床数据（表 1），即每一项

表 1 研究程序
Table 1 The research protocol

项目	研究周期				
	入院当天	第 2 天	第 3 天	···	第 10 天
时间节点					
入组					
合格筛查	×				
知情同意书	×				
纳入 / 排除					
性别、年龄、身高、	×				
体质量、qSOFA、	×				
CURB-65 评分	×				
干预					
试验组					
LPV/r+FTC/TAF	◀				▶
联合用药治疗					
对照组					
LPV/r	◀				▶
标准治疗					
评估					
结局指标					
患者生存率			×		×
病毒核酸转阴			×		×
时间					
发展为重型及			×		×
危重比例					
住院时间			×		×
不良事件			×		×
不良反应			×		×
并发症					
ARDS			×		×
MODS			×		×
记录数据			×		×

临床数据都加上可以查阅的时间标签。

1.3 统计学方法

采用常规的统计学方法，分析本研究实验组与历史对照组间在患者一般状况、主要临床结局与次要临床结局的差异，从而进一步获得 LPV/r+FTC/TAF 在治疗新型冠状病毒肺炎中的临床效应。按照临床研究方案的国际惯例，试验数据的统计方法按照此方案执行。

1.4 研究监管

研究指导委员会由四川省人民医院急诊医学与灾难医学研究所、感染科和呼吸内科专家组成，负责研究的计划和执行。研究管理协调和监管由四川省人民医院伦理审查委员会负责。

1.5 数据监控

按照国际原则，研究监测将由主办方安排在研究之前、之中和之后。大多数监控将集中进行，包括定期检查数据库中数据的质量。监控人员将审核病例报告表（case report form, CRF）中记录的数据。

1.6 不良事件

不良事件（adverse event, AE）是指任何不适当的医疗事件（不一定与治疗有因果关系）。严重不良事件（serious adverse event, SAE）通常定义为任何不良事件导致患者死亡，危及生命，需要延长现有住院时间及导致持续或严重残疾或无行为能力。在本研究中，如果是预期的不良反应，或者是现有疾病或该疾病的恶化，研究终点不认为是不良事件。所有不良事件将被分类为轻度（明显的症状，但容易耐受且干扰日常活动），中度（不舒适程度为干扰日常活动）或严重（无能力进行正常的日常活动）。

2 讨论

2020 年 2 月 8 日，国家卫生健康委将“新型冠状病毒感染的肺炎”暂命名为“新型冠状病毒肺炎”，简称“新冠肺炎”。现该疫情进一步蔓延，该疾病已被纳入乙类传染病，采取甲类传染病管理。根据国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》，目前主要是针对患者症状进行对症治疗，尚无经临床研究充分验证的特效抗病毒药物。

Wu 等^[4]对新型冠状病毒的全基因组特征研究显示，2019-nCoV 基因组与 SARS-CoV 具有 80% 相似。最新研究表明，新型冠状病毒的 S 蛋白（刺

突蛋白)中发现了4个插入片段,这4个片段是新型冠状病毒所独有的,其他冠状病毒中没有这些插入片段。研究结果显示,所有的4个插入片段中的氨基酸残基均与人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)的复制蛋白gp120或Gag中的氨基酸残基具有相同性或相似性^[5]。尽管插入片段在一级氨基酸序列上是不连续的,但新型冠状病毒的3D建模表明它们会聚在一起构成受体结合位点。上述分子生物学研究提示,可以从已经在临床得到广泛应用的抗HIV药物中去筛选潜在的抗新型冠状病毒肺炎药物。

Nukoolkarn等^[6]的一项对SARS-CoV蛋白酶(Mpro)抑制剂候选药物的筛选研究,发现LPV/r具有相当大的潜力。本课题组的系统评价也发现,至少有两项队列研究证实了LPV/r用于SARS很可能有效^[1]。最新发表的一个研究评估了SARS-CoV与新型冠状病毒之间的LPV/r结合位点的序列和结构保守性。结果表明SARS-CoV Mpro和新型冠状病毒Mpro的蛋白质序列具有96%的相同性。这一结果进一步提示,LPV/r作为新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗方案的骨干药物具有很大的合理性^[7]。

在抗HIV病毒治疗的医疗实践中,很少单一使用一种抗病毒药物作为治疗方案,往往采用二联或者三联用药。FTC/TAF是一种标准的NRTIs方案。因此,有充分理由推断,采用已有的低毒性NRTIs与LPV/r联合用药,将能取得更佳疗效。

LPV/r+FTC/TAF是目前常用的抗HIV感染的治疗方案之一^[8]。新型冠状病毒肺炎疫情暴发后,LPV/r也被国家卫健委纳入了抗病毒治疗方案。事实上,LPV/r与FTC/TAF联合用药具有协同作用,肠道存在P-gp转运蛋白将TAF泵入肠腔内而排泄,但是LPV可抑制肠道P-gp转运蛋白,从而增加TAF的吸收。此外,作为新一代NRTIs,FTC/TAF的抗病毒作用更高,而且其肾脏安全性标志物和骨健康指标均比上一代FTC/替诺福韦酯(TDF)得到显著改善^[3]。因此,笔者认为,LPV/r+FTC/TAF方案很有可能优于单用LPV/r的方案,抗病毒效果更好,使得患者更快康复,从而减少发展至重症肺炎的风险,进而降低病死率。

然而,目前没有LPV/r+FTC/TAF联合用于新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗的临床研究,其临床效应尚不明确。因此,开展前瞻性的真实世界临床研究,以探索LPV/r+FTC/TAF联合用于早期治疗新

型冠状病毒肺炎的临床效应,预期将降低轻型、普通型新型冠状病毒肺炎患者转变为重型和危重症的比例,从而降低病死率,缩短住院时间。总之,本研究通过在现有的抗病毒药物中筛选抗新型冠状病毒的治疗药物,有助于在短时间内控制疫情、减缓疾病进展、降低患者病死率、缩短药物研发的时间窗,并降低药物研发成本。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 江华,邓洪飞,王宇,等.洛匹那韦/利托那韦(LPVR)用于2019新型冠状病毒肺炎的治疗可能性:基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J].中华急诊医学杂志,2020,29(2):182-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.02.0011.
- [2] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):251-260. DOI: 10.1056/NEJMoa051871.
- [3] 邓洪飞,曾俊,王宇,等.替诺福韦艾拉酚胺与富马酸替诺福韦二吡啶酯对非初治艾滋病患者长期安全性和有效性影响的Meta分析和系统评价[J].预防医学情报杂志,2019,35(12):1329-1340.
- [4] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China[EB/OL]. bioRxiv, 2020.01.24.919183. DOI: 10.1101/2020.01.24.919183.
- [5] Pradhan P, Pandey AK, Mishra A, et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag[EB/OL]. bioRxiv, 2020.01.30.927871. DOI: 10.1101/2020.01.30.927871.
- [6] Nukoolkarn V, Lee VS, Malaisree M, et al. Molecular dynamic simulations analysis of ritonavir and lopinavir as SARS-CoV3CL(pro) inhibitors[J]. *J Theor Biol*, 2008, 254(4):861-867. DOI: 10.1016/j.jtbi.2008.07.030.
- [7] Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines[EB/OL]. bioRxiv, 2020.01.29.924100. DOI:10.1101/2020.01.29.924100.
- [8] Joel E Gallant, Eric S Daar, Francois Raffi, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet HIV*, 2016, 3(4):e158-e165. DOI:10.1016/S2352-3018(16)00024-2.
- [9] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J/CD].新发传染病电子杂志,2019,4(2):65-84. DOI:10.3877/j.issn.2096-2738.2019.02.002.

(收稿日期:2020-02-08)

(本文编辑:郑辛甜)