

硫酸羟氯喹治疗普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者初步研究

陈军 刘丹萍 刘莉 刘萍 徐庆年 夏露 凌云 黄丹 宋树丽 张丹丹 钱志平 李涛 沈银忠
卢洪洲
上海市公共卫生临床中心感染与免疫科, 上海 201508

[摘要] 目的: 初步评价硫酸羟氯喹治疗普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者疗效和安全性。**方法:** 收集 2020 年 2 月 6 日至 25 日在上海市公共卫生临床中心住院治疗的 30 例普通型 COVID-19 确诊患者。患者 1:1 随机分配到试验组和对照组。对照组接受常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上口服硫酸羟氯喹 (400 mg, 1 次/d, 疗程为 5 d) 治疗。比较两组治疗第 7 天时咽拭子病毒核酸转阴率等指标。研究获上海市公共卫生临床中心伦理委员会批准, 并登记注册 (NCT04261517)。**结果:** 在治疗过程中, 试验组 1 例患者发展为重症。入组后第 7 天, 试验组中 13 例 (86.7%) 和对照组中 14 例 (93.3%) 咽拭子病毒核酸检测为阴性 ($P>0.05$)。在 2 周的访视期内, 所有受试者的咽拭子核酸检测均转为阴性, 其中试验组咽拭子核酸转阴时间为入院后第 4 (1~9) 天, 对照组为第 2 (1~4) 天, 差异无统计学意义 ($U=83.5, P>0.05$)。试验组在入院后第 1 (0~2) 天体温恢复正常, 对照组在入院后第 1 (0~3) 天体温恢复正常。在影像学上, 试验组 5 例 (33.3%) 和对照组 7 例 (46.7%) 均在入院 3 d 后的复查中出现了进展, 所有患者在随后的复查中均提示病灶好转。试验组和对照组分别有 4 例 (26.7%) 和 3 例 (20.0%) 出现一过性的腹泻和肝功能异常等不良反应 ($P>0.05$)。**结论:** 目前普通型 COVID-19 患者预后较好, 以病毒转阴率、重症化率为主要终点的研究难以对药物的疗效进行比较。开展后续的研究需要确定更合适的人群和终点事件, 并充分考虑样本量等试验的可行性问题。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 2019 冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 硫酸羟氯喹; 治疗效果; 安全性

[中图分类号] R512.99 **[文献标志码]** A

A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)

CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan,

收稿日期: 2020-02-29 接受日期: 2020-03-03

基金项目: 上海市科学技术委员会 (20431900103); 复旦大学一流大学和一流学科建设项目 (IDF162005); 浙江大学新型冠状病毒肺炎应急科研专项 (2020XGZX030); 上海市公共卫生临床中心新型冠状病毒“2019-nCoV”科研攻关院内专项课题 (2020YJKY01); 上海市重点专科传染病项目 (shslczdzk01102); 上海市“医苑新星”医学人才项目 (2019-72)

第一作者: 陈军 (1984—), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事感染性疾病的诊治和发病机制研究; E-mail: qtchenjun@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-3850-4875>

通信作者: 卢洪洲, (1966—), 男, 博士, 教授, 主要从事感染性疾病的诊治和发病机制研究; E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-8308-5534>

SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzhong, LU Hongzhou
(Department of Infection and Immunity, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Corresponding author: LU Hongzhou, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn,
<https://orcid.org/0000-0002-8308-5534>

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) in the treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **Methods:** We prospectively enrolled 30 treatment-naïve patients with confirmed COVID-19 after informed consent at Shanghai Public Health Clinical Center. The patients were randomized 1:1 to HCQ group and the control group. Patients in HCQ group were given HCQ 400 mg per day for 5 days plus conventional treatments, while those in the control group were given conventional treatment only. The primary endpoint was negative conversion rate of COVID-19 nucleic acid in respiratory pharyngeal swab on days 7 after randomization. This study has been approved by the ethics committee of Shanghai public health clinical center and registered online (NCT04261517). **Results:** One patient in HCQ group developed to severe during the treatment. On day 7, COVID-19 nucleic acid of throat swabs was negative in 13 (86.7%) cases in the HCQ group and 14 (93.3%) cases in the control group ($P > 0.05$). The median duration from hospitalization to virus nucleic acid negative conservation was 4 (1-9) days in HCQ group, which is comparable to that in the control group [2 (1-4) days, $U = 83.5$, $P > 0.05$]. The median time for body temperature normalization in HCQ group was 1 (0-2) after hospitalization, which was also comparable to that in the control group 1 (0-3). Radiological progression was shown on CT images in 5 cases (33.3%) of the HCQ group and 7 cases (46.7%) of the control group, and all patients showed improvement in follow-up examination. Four cases (26.7%) of the HCQ group and 3 cases (20%) of the control group had transient diarrhea and abnormal liver function ($P > 0.05$). **Conclusions:** The prognosis of common COVID-19 patients is good. Larger sample size study are needed to investigate the effects of HCQ in the treatment of COVID-19. Subsequent research should determine better endpoint and fully consider the feasibility of experiments such as sample size.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Hydroxychloroquine; Treatment outcome; Safety

2019年12月,湖北省武汉市陆续出现多例不明原因肺炎,并迅速蔓延^[1]。2020年1月31日,WHO将这次疫情列为国际关注的突发公共卫生事件^[2]。基因序列分析结果显示,本次疫情的病原体为 β 属冠状病毒,与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒高度同源,国际病毒分类委员会将其命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2),WHO将由其感染所致的疾病正式命名为2019冠状病毒病(corona virus disease-19, COVID-19)^[3]。SARS-CoV-2具有强烈传染性,目前尚无特异性抗冠状病毒药物或疫苗问世^[4]。

氯喹是一种广泛应用于抗疟疾和自身免疫性疾病的药物,兼具广谱的抗病毒作用。氯喹通过改变内吞体酸碱度值,抑制依赖于酸碱度的病毒复制步骤而发挥直接的抗病毒作用。在抑制登革热病毒、寨卡病毒和HIV等病毒复制中均有作用^[5-6]。2005年, Vincent等^[7]发现氯喹可有效阻断SARS-CoV在细胞系中的感染。国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》(以下简称“诊疗方案”)推荐磷酸氯喹用于COVID-19患者的抗病毒治疗^[8]。硫酸羟氯喹为4-氨基喹啉衍生物类抗疟药,较氯喹基础上增加了一个羟基基团,

药效相当而毒性较低。作为传统“老药”，硫酸羟氯喹安全性较高，因此是目前对 COVID-19 具有潜在疗效的药物之一。本研究为一项单中心、前瞻性、随机和开放研究，旨在为探索下一步开展硫酸羟氯喹治疗 COVID-19 的有效性和安全性的研究提供数据基础。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2020 年 2 月 6 日至 25 日在上海市公共卫生临床中心住院治疗的 30 例 COVID-19 确诊患者。纳入标准：年龄 ≥ 18 岁，根据“诊疗方案”确诊 COVID-19 并签署知情同意书。排除标准：①对氯喹、羟氯喹过敏的患者；②妊娠期妇女；③合并心、肺、肾、脑、血液等重要器官严重疾病伴功能不全的患者；④视网膜疾病、听力减退或听力丧失的患者；⑤严重神经或精神疾病的患者；⑥研究者认为无法按要求完成研究或不适宜参与研究者。

1.2 分组及治疗方法

受试者按照 1:1 的比例随机分配到试验组和对照组。试验组接受常规治疗加口服硫酸羟氯喹 400 mg, 1 次/d, 疗程为 5 d; 对照组仅接受常规治疗, 包括卧床休息、吸氧、对症支持治疗, 使用“诊疗方案”中推荐的抗病毒药物如 α 干扰素雾化、口服洛匹那韦/利托那韦(克力芝)等, 必要时给予抗菌药物等。所有受试者在入院当天进行筛选、完成随机入组并开始治疗(含抗病毒治疗)。两组在入组时的一般人口学资料、临床表现、实验室检查结果以及胸部 CT 表现差异均无统计学意义(表 1)。所有患者均接受 α 干扰素雾化治疗, 同时试验组中 12 (80.0%) 例接受阿比多尔治疗; 对照组中 10 例 (66.7%) 接受阿比多尔治疗, 2 例 (13.3%) 接受洛匹那韦/利托那韦治疗。

本研究获上海市公共卫生临床中心伦理委员会批准, 并登记注册 (NCT04261517)。

表 1 两组人口学资料和临床特征比较

Table 1 Demographic data and clinical characteristics of the two groups

组别	n	男性*	平均年龄	平均病程 (d)	发热	[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $n(\%)$]		
						高血压	糖尿病	慢性阻塞性肺疾病
试验组	15	9 (60.0)	50.5±3.8	6.6±3.9	9 (60.0)	5 (33.3)	1 (6.7)	0 (0.0)
对照组	15	12 (80.0)	46.7±3.6	5.9±4.1	13 (86.7)	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)
t/U 值	—	—	0.72	0.45	—	—	—	—
P 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组别	n	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞 计数 ($\times 10^9/L$)	ALT (U/L)	eGFR ($mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$)	乳酸 (mmol/L)	CD4 ⁺ 细胞计 数(个/ μL)	胸部 CT 病灶(两 肺/一侧肺)*
试验组	15	5.2(3.9~6.7)	1.11±0.43	18(15~23)	117±29	1.4±0.4	415(275~589)	12/3
对照组	15	4.9(4.5~7.4)	1.18±0.55	24(14~47)	120±29	1.4±0.5	395(272~710)	14/1
t/U 值	—	101	0.39	87	0.30	0.19	110	—
P 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

“—” 无相关数据. *Fisher 检验. ALT: 丙氨酸转氨酶; eGFR: 肾小球滤过率估值.

1.3 临床资料收集及随访

入组时,对受试者进行病史采集、体格检查、流行病学特征收集和实验室检查。受试者的临床分型参照“诊疗方案”执行。入组的第0、3、5、7天分别记录受试者的生命体征、临床症状、实验室检查结果以及不良事件。研究的随访观察时间为2周。

1.4 研究终点

主要研究终点为第7天咽拭子、痰液或下呼吸道分泌物等的病毒学清除或2周内患者发生死亡;次要研究终点为2周内发生严重药物不良事件或受试者病情转为重型、危重型。呼吸道标本 SARS-CoV-2 核酸检测以最后一次检测结果和时间为准,如连续2次检测病毒核酸阴性,则核酸转阴时间采用第一次检测的时间。

1.5 统计学方法

采用 STATA 13.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,不符合正态分布的计量资料用中位数(上下四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]描述,计数资料用例数和百分率[$n(\%)$]描述。计量资料组间比较采用 t 检验(正态分布)或秩和检验(非正态分布),计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组疗效比较

在治疗过程中,试验组1例患者发展为重症,并在第4天停用试验药物。在意向性分析中,入组后第7天,试验组13例(86.7%)和对照组14例(93.3%)患者咽拭子病毒核酸检测为阴性($P > 0.05$)。在2周的访视期内,所有受试者的咽拭子病毒核酸检测均转为阴性,其中试验组咽拭子病毒核酸转阴时间为入院后第4(1~9)天,对照组为第2(1~4)天,差异无统计学意义($U=83.5, P > 0.05$)。试验组在入院后第1(0~2)天体温恢复正常,对照组在入院后第1(0~3)天体温恢复正常。在影像学表现上,试验组5例(33.3%)和对照组7例(46.7%)均在入组3d后的复查中出现了进展,所有患者在随后的复查中均提示病灶好转。至随访期结束,所有受试者均存活。

2.2 试验组与对照组不良反应发生情况比较

对照组未出现明显的新发症状,但有3次不良事件发生,包括1例(20%)先后出现一过性的天冬氨酸转氨酶升高和贫血,1例出现血肌酐升高;试验组有4次不良事件,包括2例腹泻,1例出现乏力并发展为重症,1例出现一过性的天冬氨酸转氨酶升高。其中试验组中发展为重症的受试者不良事件的发生考虑与用药无关。所有不良反应在停药或对症处理后均消失,发展为重症的患者在给予高流量鼻导管氧疗等治疗后病情也好转。两组间不良事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

“诊疗方案”推荐磷酸氯喹作为 COVID-19 抗病毒治疗的方案之一。截至 2020 年 2 月 25 日,在中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)注册的以氯喹治疗 COVID-19 的各类研究已经多达 21 项,多数研究采用磷酸氯喹(500 mg, 2 次/d, 连续服用 10 d)或硫酸羟氯喹(400 mg, 1 次/d, 连续服用 10~14 d)^[9]。

80%的 COVID-19 患者为轻型或普通型。本文资料中所有患者均为普通型,结果显示标准剂量的硫酸羟氯喹(400 mg, 1 次/d)治疗并未显示出具有改善患者症状、加速病毒学抑制等方面的临床效果。值得注意的是,本文资料中绝大多数患者在入组后 1(0~3) d 体温即恢复正常,2(1~4) d 咽拭子即无法检测出病毒核酸,这与本中心对 2020 年 1 月 20 日至 2 月 6 日病例的分析结果有明显差异。2020 年 1 月 20 日至 2 月 6 日的病例在入组 4 d

后体温才恢复正常,咽拭子病毒核酸转阴中位时间约为入院后第7天^[10]。这可能提示随着时间推移,由于流行病学变化,温度、湿度和可能病毒毒力变化等因素,COVID-19的严重程度可能有降低趋势。在这种对照组治疗效果已经较为良好的情况下,为普通型COVID-19患者寻找疗效更优药物将遇到“天花板效应”。采用该试验的结果进行推算,如需得出硫酸羟氯喹的疗效比对照组更优或更劣的结论,至少需要784例受试者。如果考虑受试者脱落、剔除等因素,病例数须达到近900例。这对于目前的临床研究来说是一个巨大的挑战。因此,寻找一个更加合适的人群或终点指标对于评价硫酸羟氯喹(事实上也包括所有其他药物)治疗的作用,可能在临床更具可行性,如在重症或危重症患者中评估是否可以降低病死率。另外,如果随着时间推移,受试者的病情确实逐渐减轻,则更提醒我们,开展随机对照临床研究的重要性。如果开展单臂研究,而以历史数据作为对照,则可能得到假阳性结果(即发现某些药物有效)^[11]。

综上所述,本研究提示目前普通型COVID-19患者整体治疗效果较好,以病毒转阴率、重症化率为主要终点的研究难以对治疗方案的效果进行判定。开展后续的研究需要确定更合适的人群和终点指标,并充分考虑样本量等试验的可行性问题。

参考文献

- [1] CHAN J F, YUAN S, KOK K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020,395(10223):514-523. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [2] Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [EB/OL]. (2020-01-31) [2020-02-26] [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [3] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020,395(10224):565-574. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [4] LU H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. *Biosci Trends*, 2020. DOI:10.5582/bst.2020.01020.
- [5] SAVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003,3(11):722-727. DOI:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- [6] SHUKLA A M, WAGLE SHUKLA A. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues[J]. *Drugs Context*, 2019. DOI:10.7573/dic.2019-9-1.
- [7] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. *Virology*, 2005,2:69. DOI:10.1186/1743-422X-2-69.
- [8] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [S/OL]. 国卫办医 涵 [2020]103 号, (2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 6)[S/OL]. No. 103 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)
- [9] 中国临床试验注册中心.[2020-02-25].<http://www.chictr.org.cn>. Chinese Clinical Trail Registry. [2020-02-25].<http://www.chictr.org.cn>. (in Chinese)
- [10] 陈军,凌云,席秀红,等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究[J]. *中华传染病杂志*,2020,38(00):E008-E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050.

- CHEN Jun, LING Yun, XI Xiuhong, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia[J]. **Chinese Journal of Infectious Diseases**, 2020,38(00): E008-E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050. (in Chinese)
- [11] 陈峰, 郝元涛, 张志杰, 等. 关于科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎相关临床试验的建议[J]. **中华流行病学杂志**,2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.004.
- CHEN Feng, HAO Yuantao, ZHANG Zhijie, et al. An urgent call for raising the scientific rigorousness of clinical trials on COVID-19[J].**Chinese Journal of Epidemiology**,2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.004. (in Chinese)

[本文编审 陈智余方]