

中日医院曹彬教授团队《新英格兰医学杂志》发文，洛匹那韦－利托那韦治疗效果不明显

WHO 特使称赞：这项研究令人印象深刻！

▲《医师报》融媒体记者 蔡增蕊

因多位医务人员提示洛匹那韦－利托那韦对新型冠状病毒肺炎可能有效，且在国家发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第四版）》中提及可试用洛匹那韦－利托那韦，一时间让这种已经问世 20 多年抗病毒药物炙手可热。

3 月 18 日，中日医院副院长曹彬教授等在《新英格兰医学杂志》在线发表《洛匹那韦－利托那韦治疗成人重症 COVID-19 的临床研究》，证明 HIV 蛋白酶抑制剂洛匹那韦－利托那韦对治疗新冠肺炎无明显效果，且发现洛匹那韦－利托那韦组发生了 4 件胃肠道严重不良事件，而常规治疗组未发生胃肠道严重不良事件；研究者判定这 4 件事件均与试验药物相关。

这是新冠病毒疫情暴发以来，世界顶级医学杂志首次发表治疗 COVID-19 的临床试验结果，也是在包括 SARS 在内的近 20 年新发传染病疫情期间发表的屈指可数的药物临床试验结果。同期配发的《新英格兰医学杂志》社论称赞该临床试验为“英勇之举”。

WHO 特使 Bruce 也专程给曹彬教授来信，祝贺研究取得了结果，并称赞“这项研究令人印象深刻”。



杂志发布：洛匹那韦－利托那韦效果不明显

这是一项随机、对照、开放标签的临床试验。研究纳入 199 例确诊 SARS-CoV-2 感染（患呼吸系统疾病 COVID-19），且呼吸周围空气时氧饱和度（SaO₂）

≤ 94% 或者氧分压（PaO₂）与吸入氧浓度（FiO₂）的比值 < 300 mm Hg 的成人住院患者。研究者以 1:1 的比例将患者随机分组（99 例被分配至洛匹那韦－利托那韦组，100 例分至常规治疗组），分别接受常规治疗联合 14 d 的每日 2 次洛匹那韦－利托那韦（分别为 400 mg 和 100 mg）治疗或者单独常规治疗。主要终点是至临床状况改善的时间，其定义为从随机分组至 7 分等级量表评分改善 2 分或者出院（以先发生的一项为准）的时间。

结果发现，在至临床状况改善的时间方面，洛匹那韦－利托那韦治疗与常规治疗无差异（HR=1.24）。洛匹那韦－利托那韦组和常规治疗组的 28 d 死亡率相似（19.2% 与 25.0%）。两组在各时间点可检出病毒 RNA 的患者百分比相似。在改良意向治疗分析中，与常规治疗相比，洛匹那韦－利托那韦治疗使至临床状况改善的中位时间提前了 1 d（HR=1.39）。洛匹那韦－利托那韦组的胃肠道不良事件发生率较高，但

常规治疗组的严重不良事件发生率较高。13 例患者（13.8%）因不良事件提前停止洛匹那韦－利托那韦治疗。

研究者认为，在重症 COVID-19 成人住院患者中，与常规治疗相比，未观察到洛匹那韦－利托那韦治疗有益。未来对重症患者开展的试验可能有助于确认或排除该方案产生益处的可能性。在与该论文同时发表的评论中，《新英格兰医学杂志》主编 Lindsey Baden 博士和 Eric Rubin 博士表示，洛匹那韦－利托那韦效果不明显可能有多种原因，接受治疗的患者症状已较严重，而且体外试验中洛匹那韦有效抑制新冠病毒的浓度可能高于在患者体内达到的浓度。

即便如此，评论者对曹彬教授团队的努力表示赞赏，并称他们的工作表明，即使在武汉当时的艰难条件下，迅速启动高质量设计的随机临床试验是可能的。不管这样的临床试验结果积极与否，都将对 COVID-19 患者的临床照护产生重要影响。



研究者说：结论与题目不一致，如何解读？

有国内读者指出，《新英格兰医学杂志》中的原文结论与《NEJM 医学前沿》题目“洛匹那韦 / 利托那韦对重症新冠肺炎有一定疗效”不太一致，对此提出质疑。

对此，曹彬教授表示，首先需要解释两个概念。第一个是意向性分析（ITT）数据集，也就是随机后产生的数据集，随机后不管服药还是不服药都算（即随机到洛匹那韦－利托那韦组的 99 例）；第二个是调整的意向性分析（mITT）数据集，本研究中有 3 个随机到洛匹那韦－利托那韦组的患者，还没有来得及用药就去世了；因此本研究的 mITT 是 99-3=96 例。

其次，《新英格兰医学杂志》发表，随机对照

临床试验研究论文有明确的规则和要求。在这篇论文中，《新英格兰医学杂志》要求只能基于 ITT 数据集的主要研究终点（临床改善时间）下结论。两组都是 16 d，P=0.09（图 1）。因此，结论是“no benefit”。

曹彬教授强调，研究者有责任把全部研究结果报告给读者，让读者自己判断。”mITT 数据集的主要研究终点洛匹那韦－利托那韦组 15 d，对照组 16 d，两组有显著性差别（HR=1.39）。

进一步分析 ITT 数据集发现，早用抗病毒药（发病 12 d 内）的患者临床改善时间显著缩短（HR=1.25；95% CI），但是晚用抗病毒药（发病 12 d 以后）无改善（HR=1.30）。

如果再分析次要终点指标，28 d 病死率虽然两组无统计学差别，但是从数值上看，洛匹那韦－利托那韦组低于对照组；而且，14 d 的临床缓解率洛匹那韦－利托那韦组都显著高于对照组（图 2）。因此，如果看 mITT 数据集和 ITT 数据集的次要终点指标，结论就是“有一定疗效”。曹彬教授表示，“世界的本质可能不是我们看到的那样。同一个研究结果，统计学家和临床医生有可能会进行不同的解读。”



关联阅读全文
扫一扫

呼吸专栏编委会

名誉主编：钟南山 王辰

指导专家（按姓氏拼音排序）：

白春学 陈良安 陈荣昌
 代华平 康健 李为民
 林江涛 瞿介明 沈华浩
 刘春涛 孙永昌 徐永健
 周新

主编：曹彬 应颂敏

执行主编（按姓氏拼音排序）：

陈亚红 邓朝胜 郭强
 孙加源 王玮 熊维宁
 徐金富 张琅

编委（按姓氏拼音排序）：

班承钧 包海荣 保鹏涛
 曹孟淑 常春 陈勃江
 陈成 陈娟 陈丽萍
 陈天君 陈湘琦 陈晓阳
 陈燕 陈颖 陈愉
 代冰 董航明 杜丽娟
 范晓云 范晔 冯靖
 冯俊涛 高丽 高凌云
 高亚东 郭强 韩丙超
 何勇 何志义 贺航咏
 侯刚 黄克武 揭志军
 李春笋 李丹 李锋
 李园园 李云霞 梁硕
 梁志欣 刘波 刘宏博
 刘晶 刘庆华 刘伟
 刘毅 卢献灵 马德东
 孟爱宏 孟莹 牟向东
 潘殿柱 庞敏 彭春红
 石林 苏欣 孙文学
 唐昊 田欣伦 王凯
 王一民 吴海洪 吴司南
 夏旸 谢佳星 谢敏
 邢西迁 徐瑜 杨会珍
 杨姣 杨士芳 姚欣
 叶小群 翟振国 张晓菊
 詹庆元 周国武 周华
 周敏 周庆涛 周琼
 周玉民 张静

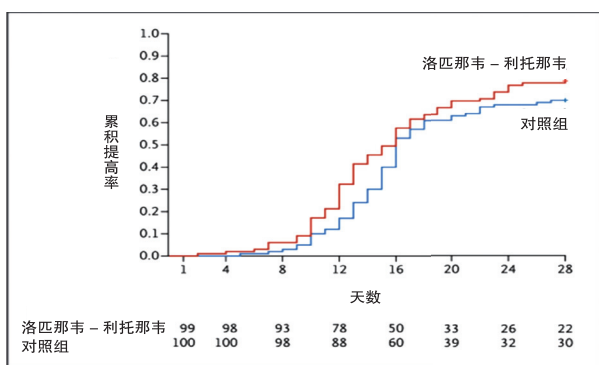


图 1 ITT 数据集中的临床改善时间

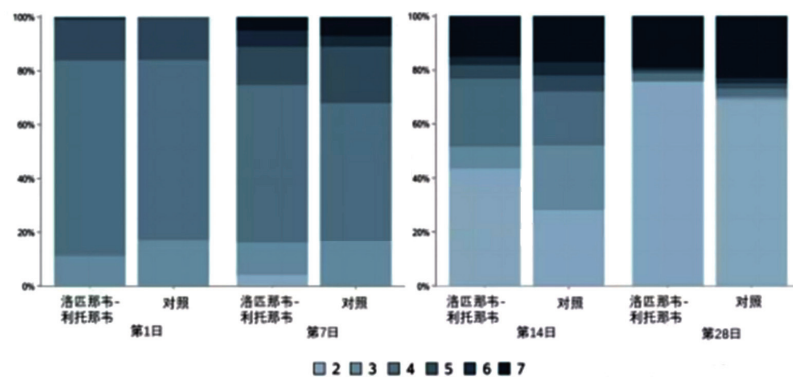


图 2 意向治疗人群中第 1、7、14 和 28 d 时主要终点分类的比例分布