

一天三研究，中美研究结果有效、无效两极分化

中国研究：瑞德西韦对新冠重症患者无效

▲《医师报》融媒体记者 王丽娜

4月29日，《柳叶刀》杂志发表了瑞德西韦中国临床试验负责人、中日友好医院副院长曹彬教授和北京协和医学院院校长王辰院士领导的临床试验结果，该研究是全球首项关于瑞德西韦的随机双盲对照组、多中心临床试验。研究结果给期盼中的“新冠特效药”瑞德西韦浇了一盆冷水，结果显示，瑞德西韦对于重症患者无显著疗效，未改善患者死亡率，瑞德西韦副作用比例为66%。

同一天美国国立卫生研究院也披露了其最新进展，当地时间5月1日，美国食品药品监督管理局（FDA）根据这一研究为瑞德西韦发放了治疗新冠肺炎的紧急使用授权（EUA），美国总统特朗普在白宫宣布了这一消息。吉利德科学董事长兼首席执行官 Daniel O'Day 表示，一月起已经开始加速生产，现有的供应量共150万剂。预估这些将可用于14万患者10日疗程治疗。



中国研究结果不乐观，吉利德公司却公布了两项积极结果

2020年初开始的新冠疫情，到了现在已肆虐全球。寻得挽救新冠患者的“解药”成了全世界人们梦寐以求的出路。但到目前还没有针对新冠病毒的特效药物，很多药物进入临床试验后也都折戟；疫苗也还未开展大规模临床研究，康复期患者血浆疗法虽然有效，但目前也还是纳入10例患者的小样本研究（《医师报》640期A7版）。在一切的不确定中，吉利德公司的瑞德西韦是最被看好，也最有潜力的药物广受关注，但它的疗效也在或被公布或被泄露的一项项临床试验中沉浮。

4月29日，曹彬教授和王辰院士在《柳叶刀》杂志发表的研究共入组了237例（瑞德西韦158例，安慰剂79例）来自武汉10家医院的重症COVID-19成人住院患者。研究的主要终点是随机后第28天的临床改善时间。（编者注：研究设计初期，计划入组重症患者453例，由于中国疫情控制，患者纳入比原定目标少）。

结果显示，瑞德西韦对于重症患者无显著疗效。死亡率来看，瑞德西韦组和对照组分别为14%和13%；两组的副作用比例分别为66%和64%。此外，瑞德西韦组至临床改善的时间短于对照组（21d与23d），但无统计学显著性。论文称，尽管没有统计学显著性，但是根据预先确定的次要终点发现，与标准治疗的安慰剂组相比，接受瑞德西韦治疗的患者在出现症状后的10天内临床改善时间和有创机械通气时间缩短。国内外研究者公认：主要研究终点是研究结论的依据，即使次要终点有统计学差异也不能改变研究的结论。

这一结果与WHO官网此前泄露的数据一致。这一结论遭泄露同时，吉利德公司新闻发言人强调，被泄露的文章存在对研究成果的不正当描述。由于临床患者太少，该研究已提前停止，因此无法得出具有统计学意义的结论。正因如此，就在《柳叶刀》发表瑞德西韦中国

中美研究不一致之处

	中日友好医院、中国医学科学院	美国国立卫生研究院	美国吉利德科学
简称	RDV 2	ACCT	SIMPLE
目的	探索瑞德西韦治疗重症COVID-19的疗效和安全性	探索瑞德西韦治疗重症COVID-19的疗效和安全性	探索瑞德西韦短疗程和标准疗程疗效的差异，重点关注安全性数据
年龄	成人	成人	成人
人群	重症	轻-重（要看最终人群分布）	重症
干预	瑞德西韦10天疗法 vs 安慰剂	瑞德西韦10天疗法 vs 安慰剂	瑞德西韦5天疗法 vs 瑞德西韦10天疗法
设计类型	随机对照	随机对照	随机对照
盲法/开放标签	盲法	盲法	开放标签
原主要研究终点	基于6-point ordinal scale 临床改善时间	基于7-point ordinal scale 第15天严重程度分布比例	第14天体温和氧饱和度正常患者的比例
更新的主要终点	基于6-point ordinal scale 临床改善时间，临床改善定义为6分下降2分。	临床恢复时间，恢复定义为符合任何1条：1-住院不需要吸氧和持续的医疗照护（可能是考虑病毒未转阴）；2-出院，但日常生活动尚未恢复正常或仍需吸氧；3-出院后日常生活恢复正常。	第14天基于7-point ordinal scale 两组分布的比值比
病毒学终点	有	无	无
随机	2:1	1:1	
样本量	435	440-91063	400-96000
目前实际人数	237	N/A	N/A
开始时间	2月6日	2月21日	3月6日
目前进度	结果已通过同行评议发表	预计5月会有结果	预计5月会有结果
与原研药厂的利益冲突	无	未知	有

临床数据的同一天，4月29日，吉利德科学公司网站公布了两个好消息，却未提到中国的该研究。

一是来自美国国立卫生研究院的临床试验已经达到主要终点。4月30日凌晨，美国国立卫生研究院发布瑞德西韦临床研究初步数据称，接受瑞德西韦治疗的患者中位恢复时间为11d，而接受安慰剂的患者为15d，接受瑞

德西韦治疗患者的康复时间比接受安慰剂组患者短31%。此外，瑞德西韦治疗患者病死率为8%，安慰剂组病死率11.6%。

二是公布了吉利德开放标签的临床试验，显示至少一半患者接受治疗5d后临床症状改善、出院，并且接受5d用药和10d用药疗效相似。除意大利外，两组患者14d死亡率都只有7%。

中美结论不一致专家观点

曹彬教授介绍，中国的这项研究是一项设计合理的双盲、安慰剂对照、多中心随机试验。项目执行过程非常严格，极少失访。中美的研究结论不同，或许因为两个试验研究终点不同，“如果研究终点不一样，就是两个完全不同的研究，基本上没法比。”不过，他同时表示，基于美国试验的定义和过程，瑞德西韦不是新冠特效药物，但可以认为其有

一定疗效。爱丁堡大学医学统计学教授、临床研究中心主任 John Norrie 在《柳叶刀》发表在线评论中国临床试验称，“该试验的双盲、安慰剂对照、多中心、随机的研究设计是很好的，且试验执行情况不错。但试验提前结束，导致研究支持力度不足，数据不具有显著的统计学意义，所以无法得出确切的结论。既不能证实瑞

德西韦至少能产生一定的临床效果，也无法排除瑞德西韦的有效性。”

看来，这个药物是否有效的争论并未因研究的结束而终止。

曹彬教授指出，后续随着更大样本量研究的揭晓会让我们更加了解瑞德西韦的抗病毒效果。此外还可以采用其他策略（如高剂量方案，结合其他抗病毒药物或新冠病毒中和抗体）设计

严谨的试验验证是否可协同提高瑞德西韦疗效。另外，减轻新冠患者免疫病理反应也有帮助。



扫一扫
关联阅读全文

瑞德西韦临床研究起落

瑞德西韦本来是针对埃博拉病毒研发的，在体外和动物模型中证实了其同属冠状病毒的非典型性肺炎（SARS）和中东呼吸综合征（MERS）的病毒病原体均有活性。将瑞德西韦紧急用于治疗埃博拉病毒感染者的临床数据也有限。

美国首例新冠确诊病例的用药史让人们坚定了瑞德西韦抗病毒的信心。1月31日，《新英格兰医学杂志》报道，美国首例新型冠状病毒确诊患者，一位35岁男性，住院第7天接受抗病毒药物瑞德西韦静脉输注后，症状迅速改善，氧饱和度恢复到94%~96%，症状减轻。论文指出，该病例对指导新型冠状病毒肺炎治疗具有重要意义。

基于瑞德西韦的神奇疗效，2月2日，中国药品审评中心正式受理了该药物的进口注册。

2月5日，吉利德宣布，正式在中国启动瑞德西韦治疗新冠肺炎的两项临床试验。试验由中日友好医院王辰院士、曹彬教授团队在武汉市金银潭医院展开。分别评价该药物对轻-中度肺炎患者和重症患者的疗效与安全性。临床试验将入组患者761例，其中轻、中症患者308例，重症患者453例。

4月15日，最终因中国疫情控制，入组样本数量不足，两项试验均提前终止。

4月11日，《新英格兰医学杂志》在线发表瑞德西韦同情用药的回顾性分析结果。在纳入分析的53例重症新冠肺炎患者中，68%的患者在氧气支持类型方面得到改善，有创通气患者的死亡率降至18%。但因缺乏对照组，作者也强调，需等待4月27日结束中国主导的两项试验。北京协和医院感染内科主任李太生教授针对此结果也指出，该研究是一项多中心，单药，缺乏对照组的研究。其得出的研究结果我们需要更加谨慎地对待，等待更大入组量和完整性的RCT研究结果，不能过早乐观。一个药物除了有效性的同时，还应该兼具安全性，即较低的毒副作用。文章中提到有60%的患者服用瑞德西韦后出现了药物副作用，包括多器官功能障碍综合征、感染性休克、急性肾损伤等，这对于重症COVID-19患者很可能是致命的。在我们医院接管的武汉同济医院中法新城院区也有2位患者在服用瑞德西韦后出现急性肾衰。（《医师报》640期A7版）

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States

Michelle L. Holshue, M.P.H., Chas DeBolt, M.P.H., Scott Lindquist, M.D., Kathy H. Lofy, M.D., John Wiesman, Dr.P.H., Hollianne Bruce, M.P.H., Christopher Spitters, M.D., Keith Ericson, P.A.-C., Sara Wilkerson, M.N., Ahmet Tural, M.D., George Diaz, M.D., Amanda Cohn, M.D., LeAnne Fox, M.D., Anita Patel, Ph.D., Susan I. Gerber, M.D., Lindsay Kim, M.D., Suixiang Tong, Ph.D., Xiaoyan Lu, M.S., Steve Lindstrom, Ph.D., Mark A. Pallansch, Ph.D., William C. Weldon, Ph.D., Holly M. Biggs, M.D., Timothy M. Uyeki, M.D., and Satish K. Pillai, M.D., for the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team*