

特朗普带货、柳叶刀撤稿、WHO 重启试验 氯喹 / 羟氯喹抗疫效果扑朔迷离

▲首都医科大学附属北京潞河医院药学部 夏彬彬

“6月3日，世卫组织（WHO）发布声明：决定恢复羟氯喹抗新冠病毒的临床试验。这与此前WHO于5月22日宣布暂停“团结试验”项目中“使用羟氯喹治疗新冠病毒疾病患者的临床试验项目，以审查其益处和有害影响”，来了个180度惊天大逆转！

同期，《柳叶刀》杂志也于6月3日刊发了告示：《柳叶刀》关注并告知读者“原文可能引起重要或严重的科学问题，我们将随后更新进展”。并于6月5日宣布“将该文章撤稿，并且彻底审查关于该羟氯喹临床研究论文的数据来源”。

此前的羟氯喹抗新冠病毒论文究竟存在什么问题？大家争议的焦点是什么？目前关于羟氯喹安全有效性数据如何？

“老药新用”是新冠肺炎治疗的重要策略

随着全球新冠疫情的持续发展，研究者们正在努力寻找抗新冠病毒的药物。但凡体外实验或观察性研究显示可能有效的药物，都是大家关注和争议的焦点。在目前治疗新冠肺炎尚无“特效药”、没有足够的时间进行新药开发的情况下，“老药新用”给治疗新冠肺炎带来了一线希望。

在国内新冠肺炎疫情暴发期间，传统中医药和一些经典“老

药”为抗击新冠肺炎发挥着不可或缺的作用，其中以洛匹那韦利托那韦、氯喹、阿比朵尔等为代表的“老药”被纳入国家卫健委发布的部分版本《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》，推荐用于治疗新冠肺炎，并发挥重要作用。

尤其是羟氯喹，一直处在风口浪尖，是大家争议的焦点。一方面，美国总统特朗普极力“带货”，推荐羟氯喹作为一

种“有用的抗新冠病毒药”预防或治疗新冠肺炎，并自称曾“服用了两周的羟氯喹，以预防感染新冠病毒”。对于羟氯喹治疗新冠肺炎，基于在有限的证据下药物可能的益处，FDA发布紧急使用授权，授权在严密心脏监测条件下的住院患者使用。而另一方面，大家对氯喹 / 羟氯喹的疗效和安全性一直处于争议的状态。

有争议的一项回顾性研究

WHO暂停羟氯喹研究是基于5月22日在线发表于《柳叶刀》的一篇关于氯喹和羟氯喹治疗新冠肺炎的回顾性临床研究报告。

报告显示，在对超过9.6万人的大规模研究中，对照组中的患者死亡率为9.3%。相比之下，接受氯喹或羟氯喹

治疗的患者死亡风险更高：单独使用氯喹的患者死亡率为16.4%；单用羟氯喹为18.0%；使用氯喹+大环内酯类抗菌药的死亡率为22.2%；使用羟氯喹+抗菌药为23.8%。此外，接受氯喹或羟氯喹治疗的患者也更容易出现严重心律失常。

因此，得出结论：“氯喹

和羟氯喹均不能对抗新冠病毒，还有更高的死亡风险及室性心律失常增加风险”。

该研究自称涵盖庞大的数据集，包括全球671家医院96032例住院治疗的新冠肺炎患者，提供了迄今为止羟氯喹治疗新冠肺炎最准确的临床疗效和安全性数据。

质疑和争议

文章在《柳叶刀》发表后，立即引起国际学术界、政界和商界等相关方面的广泛关注和争议。各国学者和临床专家的争论和质疑焦点集中在文章数据的不一致性方面：

首先，文中氯喹和羟氯喹的平均日剂量高于FDA的建议用量：众所周知，氯喹、羟氯喹在临床应用中存在剂量相关的不良事件，患者的用药剂量与引起心律失常风险存在相关性，作者所得结论是否与氯喹、羟氯喹的大剂量使用存在相关性？

其次，文中来自澳大利亚的住院患者数据与澳大利亚政府公布的数据不一致。读者是相信澳大利亚政府公布的官方数据？还是相信来自作者发表在《柳叶刀》杂志的数据？业内质疑作者住院数据的真实性。据了解，该研究数据来自于医疗数据分析公司Surgisphere，但论文中没有公开671家医院的

名称，也无法知道Surgisphere公司使用的是什么数据分析工具。一些评论认为，全球各大洲600多家医院竟然与Surgisphere这样名不见经传的公司建立合作关系分享数据，让人“震惊”。更令人疑惑的是，在5月之前，竟没有一篇论文引用过Surgisphere的数据。

此外，文章的主要作者是哈佛医学院曼迪普·梅赫拉教授，他本人多次拒绝公布原始数据信息来源。5月29日，该团队对发表的部分数据进行了修正，但没有改变他们“结论”：

☆“没有发现氯喹、羟氯喹对抗冠状病毒有效的证据，却发现其诱发严重的心脏病风险明显增加”。

☆“首次得出结论：新冠肺炎住院患者中服用羟氯喹的死亡率比未服用羟氯喹的患者至少高33%，证实该药与较高死亡率风险相关”。

调查和撤稿

鉴于对文章数据来源和数据一致性的质疑，全球已有近200多位医界专家联名签署公开信，要求“至少在机构层面共享患者数据信息，并且对该研究项目进行独立分析，要求《柳叶刀》公布评审该论文的同行评议建议或观点。

随着越来越多学界同行对文章的争论和质疑，《柳叶刀》杂志于6月5日宣布“将该文章撤稿，并且彻底审查关于该羟氯喹临床研究论文的数据来源”。



扫一扫 关联阅读全文



氯喹 / 羟氯喹治疗新冠安全有性如何？

氯喹 / 羟氯喹为已上市的药品，在过去几十年里长期用于治疗疟疾、风湿性关节炎和狼疮等疾病，其疗效和安全性、不良事件发生风险比较明确。氯喹、羟氯喹治疗新冠肺炎属于老药新用，按照医嘱常规剂量下服用氯喹和羟氯喹，在安全性方面应是可控的。

事实上，早在2003年《柳叶刀·传染病学》杂志就曾发文谈到氯喹的抗病毒作用，建议可以将氯喹老药新用拿来治疗SARS。文中也曾提及氯喹可抑制肿瘤坏死因子和细胞因子白介素-6的产生和释放，这意味着氯喹或许可以在抑制细胞因子风暴方面发挥作用，而细胞因子风暴是目前导致许多重症新冠肺炎患者死亡的直接原因。

氯喹治疗新冠肺炎为国内首创：在国内新冠肺炎暴发期间，早在2月17日国务院联防联控机制新闻发布会上，科技部生物中心副主任孙燕荣就表示：基于前期国内临床机构的临床研究结果，明确氯喹治疗新冠肺炎具有疗效、安全性可

控，专家们一致推荐应该快速将氯喹纳入新一版的诊疗方案。2月19日，国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》明确将氯喹用于新冠病毒肺炎的治疗。

为确保用药安全性，国家卫健委于2月28日专门发文，及时调整氯喹的应用人群和使用剂量：氯喹用于新冠肺炎治疗适用于18~65岁成人。体重50 kg以上者每次500 mg、每日2次，疗程7 d；体重50 kg及以下者第1、2天每次500 mg、每日2次，第3~7天每次500 mg、每日1次，疗程7 d。同时明确：使用氯喹治疗新冠肺炎的患者，用药前必须心电图检查正常，禁止同时使用喹诺酮类、大环内酯类抗菌药及其他可能导致QT间期延长的药物。

FDA官网也对羟氯喹 / 氯喹发布警告，称使用这种药物治疗新冠肺炎患者可能出现严重心律失常，禁止非住院患者使用，尤其是不应和大环内酯类抗菌药阿奇霉素等联合使用。

根据国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》，氯喹在治疗新冠肺炎时剂量和联合用药受到严格限制，且不谈《柳叶刀》杂志5月22日发表的这篇文章数据来源的问题，这项临床研究的本身似乎存在缺陷。

首先，该文章使用氯喹、羟氯喹的平均剂量偏大，或许这是导致文中结论“住院患者心律失常和死亡率比例增高”的原因之一。此外，作者将氯喹 / 羟氯喹+大环内酯类抗菌药纳入试验组来回顾分析，而大环内酯类药物可引起QT间期延长，与氯喹、羟氯喹联合应用会增加心律失常的发生风险，作者似乎并未考虑这方面的风险。