

· 新型冠状病毒肺炎 ·

洛匹那韦 / 利托那韦 (LPV/r) 联合恩曲他滨 / 丙酚替诺福韦 (FTC/TAF) 联合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 杨兴祥² 张建成¹ 邓洪飞¹ 王璐¹ 曾俊¹¹ 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 (novel coronavirus pneumonia, NCP) 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 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.1671-0282.2020.03.003

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 Jun¹¹Institute 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 (NCP). **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 NCP 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.1671-0282.2020.03.003

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(novel coronavirus pneumonia, NCP)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 NCP 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 NCP 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 NCP 患者早期治疗的临床效应, 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 NCP 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 NCP 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 NCP 患者能否降低 ARDS 发生率; 探索 LPV/r 联合 FTC/TAF 早期治疗 NCP 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

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 NCP 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 NCP 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,可以尝试 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 NCP 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 NCP 的临床效应,预期将降低轻型、普通型 NCP 患者转变为重型和危重型的比例,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 (LPV/r) 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 [J/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 [J/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 [J/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)