

Early antiviral therapy of abidol combined with lopinavir/ritonavir and recombinant interferon α -2b for patients with COVID-19 in Zhejiang: A multicenter prospective study

Wei Runan Zheng Nanhong Jiang Xiangao Ma Chunlian Xu Xiaowei Liu Shourong Chen Yongping Xu Kajin Gao Hainv Zhu Jiansheng

Shu Qiang Sheng Jifang Zhang Xiaojing Li Minghui Zhang Yan Ma Mengjie Zhang Xuan Li Shibo Wang Qijiu

State Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Infectious

Shi Yunzhen Fan Linyan Yu Wanjun Wang Huaying Sun Dandan Wang Xiaodong Shi Jichan Chen Yinghu Xi

Diseases, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Wang Weihong Tong Zhaoxuei Tang Lingling Zhu Mengfei Zhang Lingjian Li Lanjuan

Chin J Clin Infect Dis, 2020,13:Epub ahead of print. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.003

Abstract

Objective To compare the efficacy of the combination of abidol, lopinavir/ritonavir plus recombinant interferon α -2b (rIFN α -2b) and the combination of lopinavir/ritonavir plus rIFN α -2b for patients with COVID-19 in Zhejiang province.

Methods A multicenter prospective study was carried out to compare the efficacy of triple combination antiviral therapy and dual combination antiviral therapy in 15 medical institutions of Zhejiang province during January 22 to February 16, 2020. All patients were treated with rIFN α -2b (5 million U, 2 times/d) aerosol inhalation, in addition 196 patients were treated with abidol (200 mg, 3 times/d) + lopinavir/ritonavir (2 tablets, 1 time/12 h) (triple combination group) and 41 patients were treated with lopinavir/ritonavir (2 tablets, 1 time/12 h) (dual combination group). The patients who received triple combination antiviral therapy were further divided into three subgroups: <48 h, 3-5 d and >5 d according to the time from the symptom onset to medication starting. The therapeutic efficacy was compared between triple combination group and dual combination group, and compared among 3 subgroups of patients receiving triple combination antiviral therapy. SPSS 17.0 software was used to analyze the data.

Results The virus nucleic acid-negative conversion time in respiratory tract specimens was (12.24 \pm 4.7) d in the triple combination group, which was shorter than that in the dual combination group [(15.04 \pm 5.0) d] ($t=6.159$, $P<0.01$). The length of hospital stay in the triple combination group [12.0 (9.0, 17.0) d] was also shorter than that in the dual combination group [15.0 (10.0, 18.0) d] ($H=2.073$, $P<0.05$). Compared with the antiviral treatment which was started within after the symptom onset of in the triple combination group, the time from the symptom onset to the viral negative conversion was 13.0 (10.0, 17.0), 17.0 (13.0, 22.0) and 21.0 (18.0, 24.0) d in subgroups of 48 h, 3-5 d and >5 d, respectively ($Z=32.983$, $P<0.01$), while the time from antiviral therapy to viral negative conversion was (11.8 \pm 3.9), (13.5 \pm 5.1) and (11.2 \pm 4.3) d, respectively ($Z=6.722$, $P<0.05$).

Conclusions The triple combination antiviral therapy of abidol, lopinavir/ritonavir and rIFN α -2b shows shorter viral shedding time and shorter hospitalization time, compared with the dual combination antiviral therapy; and the earlier starting triple combination antiviral therapy will result in better antiviral efficacy.

Cite as: Wei Runan, Zheng Nanhong, Jiang Xiangao, et al. Early antiviral therapy of abidol combined with lopinavir/ritonavir and recombinant interferon α -2b for patients with COVID-19 in Zhejiang: A multicenter prospective study [J/OL]. Chin J Clin Infect Dis, 2020,13 (2020-02-28). <http://rs.yigle.com/yufabiao/1187077.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.003. [Epub ahead of print].

Reference Export: [Endnote](#) [NoteExpress](#) [RefWorks](#) [NoteFirst](#) [医学文献王](#)

Read In Mobile



Full Text

Author information

English Abstract

Comment

Related resource

Fund 2 Keyword 5

Visit 111 Comment 0

Citation | Article | Video

版权归中华医学会所有。

未经授权，不得转载、摘编本刊文章，不得使用本刊的版式设计。

除非特别声明，本刊刊出的所有文章不代表中华医学会和本刊编委会的观点。

2019年12月发生在中国武汉的2019新型冠状病毒(2019-nCoV), 从出现到2020年2月, 已波及中国全国以及全球27个其他国家, 导致超过2万例的病例和约3%的病死率^[1]。显示出比2002年的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)更强的传染性, 在流行中同样有医护人员感染。目前尚不清楚此次疫情的最终范围和影响。中国国家卫生健康委员会于2020年1月20日已经发布了将2019-nCoV所致的肺炎纳入乙类传染病, 按甲类管理。2月8日, 国务院将2019-nCoV感染的肺炎命名为“新型冠状病毒肺炎”, 简称“新冠肺炎”。2月11日国际病毒分类委员会将这种病毒命名为SARS-CoV-2, 强调了新病毒与2003被命名为SARS-CoV的相似性。该病毒所致的肺炎被世界卫生组织(WHO)正式命名为2019年冠状病毒病(Coronavirus disease 2019, COVID-19)。2月22日中国国家卫生健康委员会宣布采纳WHO的英文名, 但是中文名保持不变。

由于春节这个中国特殊的节日, 新冠肺炎从武汉迅速传播到全国。2020年1月23日, 武汉宣布封城, 当天浙江省宣布启动公共卫生突发事件一级响应。此后浙江省新冠肺炎患者快速被发现, 成为湖北省之外新冠肺炎病例最多的省份。但是浙江省通过快速反应以及采取严格的防控措施很快遏制了病例数上升的势头。浙江大学医学院附属第一医院在疫情伊始就联合全省14家医疗机构, 通过会诊、转诊等方式, 在救治中形成完善的 multicenter 协作机制。通过多中心、前瞻性研究形成了一套新冠肺炎的抗病毒治疗方案, 并且在疫情初期就在浙江省的医疗机构中应用。本文对新冠肺炎抗病毒治疗的效果作一分析和总结, 以期为全球范围内新冠肺炎疫情的治疗提供有益参考。

1 对象与方法**1.1 研究对象**

2020年1月22日至2月16日浙江大学医学院附属第一医院、温州市中心医院、温州医科大学附属第一医院、中国科学院宁波波华至美医院、嘉兴市第一医院、舟山医院、宁波市鄞州人民医院、杭州市余杭区第一人民医院、温岭市第一人民医院、台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院、杭州西溪医院、绍兴市人民医院、湖州市中心医院和绍兴市人民医

1 对象与方法

- 1.1 研究对象
- 1.2 诊断标准
- 1.3 排除标准
- 1.4 治疗方案
- 1.5 统计学方法

2 结果**2.1 两组基本情况比较**

表1 柯比多尔、洛匹那韦/利托那韦和重组人干扰素 α -2b(rIFN α -2b)三联联合治疗新型冠状病毒肺炎患者。

2.2 两组患者治疗效果比较

TAG Keyword

3 讨论

此次疫情中浙江省使用最多的抗病毒药物为阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦与rIFN α -2b雾化三联联合。制定该方案的依据是洛匹那韦/利托那韦与rIFN α -2b既往在体外药效试验中对SARS-CoV和中和呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)有效。2015年,在一项针对MERS-CoV的动物模型试验中发现,洛匹那韦/利托那韦联合rIFN α -2b与干扰素 α 2b(MMF)比较,可以降低MERS-CoV的病死率^[1]。洛匹那韦/利托那韦与干扰素联合也是迄今为止唯一一个注册了随机对照试验方案的治疗MERS-CoV的用药组合^[6]。而阿比多尔在体外细胞实验中也显示出对SARS-CoV的敏感性^[7],并且在2019-nCoV的体外药效试验中发现,阿比多尔在10⁻³浓度水平下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制冠状病毒达到60倍,并显著抑制病毒对细胞的病变效应(传染病诊治国家重点实验室数据,待发表)。

在作用机制中,阿比多尔是一种非核苷类广谱抗病毒药物,通过抑制病毒与细胞膜的融合发挥作用;洛匹那韦/利托那韦是一种蛋白酶抑制剂,研究发现相较于木瓜蛋白酶,洛匹那韦和利托那韦与冠状病毒内酯酶C30结合更优。对新冠肺炎的治疗作用可能主要是由于利托那韦对冠状病毒内酯酶C30的抑制作用^[8]。干扰素采用雾化吸入方式给药,吸入的干扰素与呼吸道黏膜上皮细胞和肺泡细胞表面受体结合,诱导产生多种抗病毒蛋白建立“抗病毒状态”,限制病毒的进一步复制和扩散。三种药物具有不同的作用机制,在抗2019-nCoV中可能起到协同作用。基于这种理念,浙江省制定了三联联合治疗方案,观察不同抗病毒药物的药物组合是否可以增强临床疗效,并且在疫情初期就开始在浙江省医疗机构中应用。对浙江省15家医疗机构收治的237例新冠肺炎病例的抗病毒治疗方案和病毒排毒时间进行综合分析,阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+rIFN α -2b抗病毒治疗与洛匹那韦/利托那韦+rIFN α -2b抗病毒治疗,三联联合明显缩短病毒排毒时间和平均住院时间,提示不同作用机制抗病毒药物联合治疗可能有协同作用。

研究发现,2019-nCoV感染在人体内的变化模式也与流感相似,而与SARS-CoV不一样,新冠肺炎发病早期即有传染性,病毒核载量在发病2~5 d达峰值,而既往的SARS-CoV的病毒载量在症状出现后约10 d达到峰值^[9]。在流感的抗病毒治疗中,发病48 h内开始抗病毒治疗可以减少重症化以及降低病死率^[10]。在新冠肺炎的治疗中,我们也探索了不同发症时间开始三联联合治疗对于疾病的影响。发现在发病48 h内开始三联联合治疗能进一步缩短病毒排毒时间,显示与流感类似的效果,提示在新冠肺炎治疗中抗病毒治疗也是越早越好。本研究中发病>5 d整体抗病毒排毒时间最长,病毒核载量转阴的时间与48 h内抗病毒相似,但是从发病开始算起,>5 d开始抗病毒治疗的整体排毒时间是最长的,推测发病>5 d开始抗病毒治疗对于病毒排毒时间已经无任何影响,病毒性临床表现出自限性的特征。在H7N9禽流感的抗病毒治疗中也观察到类似现象^[10]。既往的研究表明,激素的使用会延长H7N9禽流感病毒排毒时间^[11]。本研究中,48 h内开始抗病毒治疗的患者使用激素的比例最高,但是病毒核载量转阴的时间还是显著低于3~5 d内开始抗病毒的患者,对我们结论并无影响。由于样本量较少,目前还不能对48 h内开始抗病毒人群进一步亚组分析其对病毒排毒时间的影响,后续有必要扩大样本进一步分析。

上海市公共卫生临床中心也进行了类似的研究工作,将洛匹那韦/利托那韦+rIFN α -2b与阿比多尔+rIFN α -2b,以及rIFN α -2b雾化单独比较,观察治疗中心位点为7 d的治疗效果。发现洛匹那韦/利托那韦组和阿比多尔组均无改善重症或呼吸困难达标病毒核载量转阴时间的作用^[12]。本研究看来,开始抗病毒治疗的时间非常重要,而上海的研究并未区分是在发病48 h内还是3~5 d或者>5 d开始抗病毒治疗,可能影响疗效分析。我们的研究显示,阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+rIFN α -2b治疗要优于三联联合治疗,并且三联联合在疾病早期应用才能真正起作用,开始三联联合抗病毒治疗越早,从发病到病毒核载量转阴时间越短。

本研究尚存在以下局限性:第一,截至发文,部分患者还在住院中,这些患者的住院时间、病毒排毒时间、预后信息存在缺失,可能会影响目前的部分结论;第二,由于救治时间的紧迫性,对于抗病毒治疗的对比方案未经严谨的设计,导致三联联合方案的样本量明显低于三联联合,可能会带来偏倚。第三,研究缺乏空白对照,我们的数据只能得出三联联合优于三联联合治疗,还不能推论到三联联合一定优于空白对照。因为缺乏空白对照,我们未对两组患者用药后以症状是否改善进行统计,因为治疗过程中部分患者使用了激素,可能掩盖了发热等症状;也无法统计出理论上应该存在的与药物使用有关的不良反应,比如消化道症状、肝功能损伤,因为无法完全区分是病程中自然出现的,还是药物引起的。

总体来说,阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+rIFN α -2b联合抗病毒治疗在浙江省新冠肺炎患者中,较两药联合可以缩短住院时间和病毒排毒时间,发病48 h内开始三联抗病毒治疗较3~5 d开始使用能进一步缩短病毒排毒时间。从发病到抗病毒治疗时间越早,病毒核载量转阴时间越快。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- WHO. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-34** [EB/OL]. (2020-02-15) [2020-02-15]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200223-sitrep-34-covid-19.pdf?sfvrsn=44ff8d3_
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. **新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)** [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/57653p/202001/492c9153ea9437bb587ce2fcbceef1fa.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. **Diagnosis and treatment plan for COVID-19 (trial version 3)** [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/57653p/202001/492c9153ea9437bb587ce2fcbceef1fa.shtml>. (in Chinese)
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. **新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修订版)** [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/4db895337e19445f8d728caf1e3e13a.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. **Diagnosis and treatment plan for COVID-19 (trial version 5 revised version)** [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/4db895337e19445f8d728caf1e3e13a.shtml>. (in Chinese)
- 徐凯进, 蔡洪涛, 沈毅弘, 等. **2019新型冠状病毒(CoVid-19)诊疗浙江经验[1]**. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1): 0-0DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
Xu KJ, Cai HL, Shen HY, et al. **Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience[1]**. Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(1): 0-0. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. (in Chinese)
- Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. **Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a Nonhuman primate model of common marmoset[1]**. J Infect Dis, 2015, 212(12): 1904-1913. DOI: 10.1093/infdis/jiv392.
- Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, et al. **Treatment of middle east respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial[1]**. Trials, 2018, 19(1): 81. DOI: 10.1186/s13063-017-2427-0.
- Khamitov RA, Loginova SA, Shchukina VN, et al. **Antiviral activity of abidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures[1]**. Vopr Virusol, 2008, 53(4): 9-13.
- Shen L, Shen RN, Guo XS, et al. **Molecular modeling evaluation of the binding effect of ritonavir, lopinavir and darunavir to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteases[1]**. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.31.929695.