

· 论 著 ·

洛匹那韦 / 利托那韦 联合干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的疗效

赵 磊, 赵 鹏, 张大伟, 秦恩强, 杨 光, 李博玉, 刘红霞, 王福生, 徐 哲

【摘要】目的 探讨洛匹那韦 / 利托那韦联合干扰素治疗新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）的有效性及安全性。**方法** 选取2020年1月3日—4月7日于我中心住院治疗的62例新冠肺炎确诊患者作为研究对象，并将其分为治疗组（43例）和对照组（19例），其中对照组采用常规对症支持治疗，治疗组在对照组常规治疗基础上使用洛匹那韦 / 利托那韦抗病毒治疗；同时，根据患者临床分型对上述患者实施非重症组与重症组亚组分析。比较对照组和治疗组核酸转阴时间、住院时间、退热时间、症状缓解时间及药物不良反应发生情况。**结果** 在非重症组患者中，治疗组与对照组在退热时间、症状缓解时间、核酸转阴时间及住院时间方面的差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；而在重症组患者中，治疗组核酸转阴时间显著长于对照组 [(23.62±2.12) d vs. (9.25±0.95) d]，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。在药物不良反应方面，治疗组腹泻发生率为46.5%，显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但均为轻到中等程度腹泻，经对症治疗后腹泻症状消失。**结论** 洛匹那韦 / 利托那韦联合干扰素治疗新冠肺炎非重症患者效果不明显，治疗重症患者，核酸转阴时间更长，虽临床应用总体安全性较好，但存在腹泻等不良反应，不推荐使用。

【关键词】 洛匹那韦 / 利托那韦；干扰素；新型冠状病毒肺炎；疗效观察；药物不良反应；抗病毒治疗；核酸转阴时间；腹泻

【中国图书资料分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2021)01-0015-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.003

Efficacy of lopinavir/ritonavir and interferon in treatment of COVID-19

ZHAO Lei, ZHAO Peng, ZHANG Da-wei, QIN En-qiang, YANG Guang, LI Bo-yu, LIU Hong-xia, WANG Fu-sheng*, XU Zhe*

Medical School of Chinese PLA, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Medical Department of Infectious Diseases, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author. WANG Fu-sheng, E-mail: fswang302@163.com; XU Zhe, E-mail: xuzhe302@139.com

【Abstract】 Objective To explore the effectiveness and safety of lopinavir/ritonavir and interferon in treating coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Sixty-two COVID-19 patients hospitalized in our center from January 3, 2020 to April 7, 2020 were chosen as the study population. These patients were divided into treatment group (43 cases) and control group (19 cases). Control group received conventional symptomatic and supportive treatment, and treatment group received lopinavir/ritonavir antiviral therapy on the basis of the control group. According to the clinical type, the above patients were analyzed in non-severe subgroup and severe subgroup. The nucleic acid negative conversion time, hospitalization days, time for body temperature normalization, symptom remission time and incidence of adverse drug reactions were compared between control group and treatment group. **Results** There were no statistically significant differences between treatment group and control group in the time for body temperature normalization, symptom remission time, nucleic acid negative conversion time, and hospitalization days in non-severe patients ($P > 0.05$). While in severe patients, the nucleic acid negative conversion time in treatment group was significantly longer than that in control group [(23.62±2.12) d vs. (9.25±0.95) d], with statistical difference ($P < 0.05$). In terms of adverse drug reactions, the incidence of diarrhea in the treatment group was 46.5%, which was significantly higher than that in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). However, the severity of diarrhea was mild to moderate, and the diarrhea symptoms disappeared after symptomatic treatment. **Conclusions** The efficacy of lopinavir/ritonavir and interferon is not evident when treating non-severe COVID-19 patients. In treatment of severe patients, the nucleic acid negative conversion time is prolonged. Due to diarrhea and other adverse reactions, the lopinavir/ritonavir and interferon are not recommended for COVID-19, although the overall safety in clinical setting is good.

【Key words】 lopinavir/ritonavir; interferon; COVID-19; efficacy observation; adverse drug reaction; antiviral therapy; nucleic acid negative conversion time; diarrhea

2019年底暴发的新型冠状病毒肺炎（新冠肺炎）疫情，目前仍处在全球大流行状态。研究证

实，新冠肺炎为2019新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病^[1-4]。目前针对新型冠状病毒感染，仍无确实有效的抗病毒治疗药物。前期体外研究表明，洛匹那韦 / 利托那韦能够抑制中东呼吸综合征冠状病毒（Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV）及严重急性呼吸综合征冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV）的复制^[5]。2003年传染

【基金项目】军队新冠肺炎应急科研项目（BWS20J006）

【作者单位】100853 北京，中国人民解放军总医院解放军医学院（赵磊）；100039 北京，中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部（赵磊、赵鹏、张大伟、秦恩强、杨光、李博玉、刘红霞、徐哲、王福生）

【通信作者】王福生，E-mail: fswang302@163.com；徐哲，E-mail: xuzhe302@139.com

性非典型肺炎疫情期间的一项研究也表明,洛匹那韦/利托那韦具有抗 SARS-CoV 作用^[6]。鉴于新型冠状病毒基因序列与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相似,且都是 β 冠状病毒,因此推测洛匹那韦/利托那韦对新冠肺炎可能有效。本研究回顾性分析了疫情之初我中心收治的 62 例新冠肺炎患者抗病毒治疗情况,对洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗新冠肺炎效果及安全性进行分析。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2020 年 1 月 3 日—4 月 7 日中国人民解放军总医院第五医学中心收治的 62 例新冠肺炎确诊患者作为研究对象,根据是否使用洛匹那韦/利托那韦联合干扰素抗病毒治疗,将 62 例患者分为治疗组(43 例)和对照组(19 例)。并根据患者入院时病情(即临床分型)进一步分组,将轻型患者和普通型患者列为非重症组,重型患者和危重型患者列为重症组^[7-10]。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 > 18 岁;②符合国家卫生健康委办公厅发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[8] 中的相关诊断标准。排除标准:①入院诊断为疑似感染,但在治疗过程中确认是由其他病原体(如流感病毒、腺病毒、肺炎支原体等)感染的患者;②由肿瘤、风湿等疾病所致发热的疑似患者;③入院时症状较轻,核酸检测已转阴,肺部影像不支持新型冠状病毒感染的疑似患者。

1.3 治疗方法 依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[8],对照组仅采用常规对症支持治疗,即干扰素 α -2b,成人每次 500 万 U 或相当剂量,加入灭菌注射用水 2 ml,雾化吸入,2 次/d;阿比多尔,200 mg/次,3 次/d,口服;利巴韦林,500 mg/次,1 次/d,静脉滴注;中药颗粒(连花清瘟胶囊),4 粒/次,4 次/d,口服。其他治疗措施包括:①确诊患者单人单间隔离治疗;②一般治疗,包括嘱患者卧床休息,加强对症支持治疗,保证充分热量和能量;③规律监测患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能、CRP、降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-6 等实验室指标的变化;④心电图监护,根据患者指脉氧情况随时调整氧疗,包括鼻导管吸氧、无创面罩氧疗及必要时机械通气。治疗组在对照组常规治疗基础上加用了洛匹那韦/利托那韦,规格:200 mg/50 mg,2 片/次,2 次/d,口服,连用 7 d。

1.4 观察指标及评价标准

1.4.1 症状与体征 ①患者发热、咳嗽、咽痛、食欲不振和乏力等各种症状;②治疗后的退热时

间和呼吸道症状缓解时间。退热时间:入院时患者发热(体温 ≥ 37.3 $^{\circ}\text{C}$),经治疗后体温恢复正常(< 37.3 $^{\circ}\text{C}$)的时间;呼吸道症状缓解时间:入院时患者伴有咳嗽、咽痛等呼吸道症状,经治疗后症状明显减轻所用的时间。

1.4.2 实验室指标 记录并分析患者入院时的血常规、尿常规、肝功能、肾功能、CRP、PCT、LDH、IL-6、D-二聚体等实验室指标。

1.4.3 核酸转阴时间 患者入院时核酸检测为阳性,经治疗后连续 2 次检测结果转阴中的第一次转阴时间,且连续 2 次核酸检测的时间间隔 ≥ 1 d。

1.4.4 治疗安全性 记录并观察所有患者治疗过程中药物不良反应发生情况(包括皮疹、恶心、腹泻等)及干预措施实施后的效果。

1.4.5 出院标准 体温恢复正常 3 d 以上、呼吸道症状(咳嗽、咽痛等)明显好转,连续 2 次新型冠状病毒核酸检测阴性(采样时间间隔 ≥ 1 d)^[8]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐采用 t 检验,方差不齐,采用 t' 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料与疗效指标 62 例患者中,治疗组 43 例(轻型 4 例,普通型 26 例,重型 7 例,危重型 6 例),对照组 19 例(轻型 2 例,普通型 13 例,重型 3 例,危重型 1 例)。2 组患者在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、住院时间、核酸转阴时间、退热时间、症状缓解时间及入院前有无合并症等方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗组入院时有咳嗽症状患者占 65.1%,显著高于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 实验室检查 治疗组的 LDH 和 CRP 分别为 (249.26 \pm 15.77) U/L 和 (16.55 \pm 2.92) mg/L,均高于对照组的 (195.71 \pm 16.28) U/L 和 (6.55 \pm 2.50) mg/L,2 组比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。此外,与对照组相比,治疗组 PLT 较低,但 2 组均在正常参考值范围内。见表 2。

2.3 重症组和非重症组的基本资料与疗效指标 45 例非重症组患者中,治疗组中 30 例,对照组 15 例,2 组在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、住院时间、核酸转阴时间、退热时间、症状缓解时间及入院前有无合并症等方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗组入院时有咳嗽症状患者占 66.7%,显著高于对照组,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。17 例重症组患者中,

表1 2组基本资料与疗效指标
Table 1 Basic data and efficacy indexes in 2 groups

基本资料与疗效指标	治疗组 (n=43)	对照组 (n=19)	t/t'/χ ² 值	P值
年龄(岁)	45.12±2.15	51.32±5.29	1.693*	0.198
性别[男/女(例)]	25/18	11/8	0.002	0.986
吸烟史[例(%)]	2(4.7)	1(1/19)	0.020	0.674
饮酒史[例(%)]	8(18.6)	4(4/19)	0.094	0.538
入院前合并症[例(%)]				
糖尿病	4(9.3)	2(2/19)	0.042	0.603
心血管疾病	1(2.3)	1(1/19)	0.408	0.522
慢性阻塞性肺疾病	1(2.3)	1(1/19)	0.408	0.522
入院前症状[例(%)]				
发热	38(88.4)	14(14/19)	2.343	0.147
咳嗽	28(65.1)	7(7/19)	4.872	0.038
咽痛	24(55.8)	8(8/19)	0.968	0.319
食欲不振和乏力	28(65.1)	11(11/19)	0.447	0.587
住院时间(d)	20.9±1.5	18.5±2.6	0.726*	0.398
核酸转阴时间(d)	14.8±1.5	12.4±2.2	0.812*	0.371
退热时间(d)	2.8±0.2	3.1±0.3	0.272#	0.604
症状缓解时间(d)	5.8±0.3	5.7±0.5	0.022#	0.883

注: *.t值; #.t'值; 分母不足20者未计算百分率

表2 2组实验室检查
Table 2 Laboratory test in 2 groups

项目	治疗组 (n=43)	对照组 (n=19)	t/t'值	P值
血常规				
WBC($\times 10^9/L$)	5.04±0.33	5.07±0.30	0.244*	0.956
中性粒细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	3.31±0.33	3.14±0.23	0.225*	0.686
HGB(g/L)	136.14±2.45	135.37±2.83	0.245*	0.855
PLT($\times 10^9/L$)	177.19±8.46	228.58±17.56	3.074*	0.014
生化指标				
ALT(U/L)	36.70±4.75	24.05±3.48	1.678*	0.107
AST(U/L)	34.09±2.91	30.47±4.57	0.858*	0.506
LDH(U/L)	249.26±15.77	195.71±16.28	2.038*	0.049
CK(U/L)	105.79±18.56	74.37±12.49	1.285*	0.308
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	80.93±2.66	82.74±14.73	0.208	0.864
尿素(mmol/L)	4.46±0.49	4.39±0.26	0.203	0.891
感染指标				
PCT(ng/ml)	0.057±0.004	0.074±0.025	0.826	0.343
CRP(mg/L)	16.55±2.92	6.55±2.50	2.321	0.039
血沉(mm/h)	25.28±3.45	25.68±4.74	0.079	0.945
凝血指标				
凝血酶原时间(s)	12.05±0.14	12.50±0.34	1.479	0.161
D-二聚体(mg/L)	0.78±0.24	1.12±0.37	0.831	0.482
IL-6(pg/ml)	19.23±2.31	15.02±5.18	1.083	0.394

注: *.t值

治疗组年龄为(53.54±4.57)岁,显著低于对照组的(76.11±3.76)岁;且治疗组的核酸转阴时间为(23.62±2.12)d,显著高于对照组的(9.25±0.95)d,2组比较差异均有统计学意义(P均<0.05)。见表3。

2.4 重症组与非重症组实验室检查 非重症组患者中,治疗组IL-6为(13.90±1.78)pg/ml,显著高于对照组的(5.95±1.01)pg/ml,2组比较差异有统计学意义(P<0.05);此外,治疗组与对照

组PLT与ALT比较差异均有统计学意义,但均在正常参考值范围内。其余实验室指标在重症组与非重症组患者中比较差异均无统计学意义(P均>0.05)。见表4。

2.5 2组药物不良反应发生情况 治疗组腹泻发生率为46.5%,显著高于对照组,2组比较差异有统计学意义(P<0.05)。2组其他不良反应差异均无统计学意义(P均>0.05)。见表5。

3 讨论

新冠肺炎疫情自暴发以来迅速席卷全球,目前仍处在全球大流行状态,给各国卫生及经济带来沉重负担。针对新型冠状病毒感染,目前国内外仍无确实有效的抗病毒治疗药物。洛匹那韦/利托那韦具有抗HIV作用^[11],并有抗SARS-CoV^[12]及MERS-CoV作用^[13]。疫情早期,我国湖北省武汉市HIV感染人群的一项回顾性研究提示,采用含洛匹那韦/利托那韦或整合酶抑制剂抗反转录病毒治疗方案的199例HIV感染者未感染新型冠状病毒,提示洛匹那韦/利托那韦可能有助于预防或治疗新冠肺炎^[14],洛匹那韦/利托那韦可能通过对新型冠状病毒内肽酶C30的抑制而发挥抗病毒作用^[15]。α-干扰素是目前临床上使用较广泛的非特异抗病毒治疗药物,具有强大的免疫调节功能,能够激活自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫细胞,增强宿主的免疫防御功能^[16]。国家卫生健康委办公厅颁布的多版新冠肺炎诊疗方案均建议可试用洛匹那韦/利托那韦、α-干扰素等药物进行抗病毒治疗^[7-10],但目前关于洛匹那韦/利托那韦抗新型冠状病毒疗效的判断均为体外研究实验推断及小样本研究,证据级别低。因此,非常有必要对洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗新冠肺炎患者的确切疗效及安全性进行研究。

本研究全面回顾性分析我中心62例新冠肺炎患者抗病毒治疗临床资料,分析洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗的有效性及其安全性。结果表明,有效性方面,治疗组和对照组在核酸转阴时间、住院时间等方面差异无统计学意义,与Cao等^[17]一项随机对照临床试验结果一致。进一步的亚组分析发现,重症组患者中,经洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗患者的核酸转阴时间更长,与相关研究一致^[18],分析其原因可能有以下几点:①重症患者在治疗过程中有较多患者使用了较高剂量的糖皮质激素,激素使用虽有利于抑制炎性分泌物及炎性因子风暴,增强肺部功能,降低患者死亡率^[19-20],但会导致机体对SARS-CoV-2的清除能力降低。有研究报道,较高剂量(>300mg)糖皮

表3 重症组和非重症组基本资料与疗效指标比较

Table 3 Comparison of basic data and efficacy indexes between severe group and non-severe group

基本资料及疗效指标	重症组		<i>t/t'</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	非重症组		<i>t/t'</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
	治疗组 (n=13)	对照组 (n=4)			治疗组 (n=30)	对照组 (n=15)		
年龄 (岁)	53.54±4.57	76.11±3.76	1.734*	0.021	41.47±2.09	44.73±5.49	0.648*	0.504
性别 [男/女 (例)]	7/6	2/2	0.563	0.665	18/12	9/6	0.615	0.629
吸烟史 [例 (%)]	1(1/13)	0(0)	/	0.765	1(3.3)	1(1/15)	0.471	0.561
饮酒史 [例 (%)]	4(4/13)	2(2/4)	0.412	0.584	4(13.3)	2(2/15)	0.581	0.689
入院前合并症 [例 (%)]								
糖尿病	2(2/13)	1(1/4)	0.458	0.579	2(6.7)	1(1/15)	0.632	0.746
心血管疾病	1(1/13)	1(1/4)	0.743	0.426	0(0)	0(0)	/	/
慢性阻塞性肺疾病	1(1/13)	1(1/4)	0.743	0.426	0(0)	0(0)	/	/
入院前症状 [例 (%)]								
发热	11(11/13)	4(4/4)	0.451	0.574	27(90.0)	10(10/15)	0.918	0.095
咳嗽	8(8/13)	3(3/4)	0.491	0.555	20(66.7)	4(4/15)	3.266	0.025
咽痛	8(8/13)	3(3/4)	0.491	0.555	16(53.3)	5(5/15)	0.533	0.342
食欲不振和乏力	11(11/13)	4(4/4)	0.451	0.574	17(56.7)	7(7/15)	0.348	0.752
住院时间 (d)	28.31±1.78	20.75±5.13	0.984*	0.092	17.67±1.66	17.87±3.12	0.312*	0.951
核酸转阴时间 (d)	23.62±2.12	9.25±0.95	3.122*	0.002	10.97±1.47	13.20±2.79	0.219*	0.439
退热时间 (d)	3.54±1.05	3.75±0.95	0.632#	0.625	2.53±0.31	2.87±0.32	0.178#	0.508
症状缓解时间 (d)	7.38±2.29	9.00±1.63	1.121#	0.214	5.07±1.31	4.80±1.37	0.156#	0.530

注: *. *t* 值; #. *t'* 值; /. 因例数太少, 无法做统计检验

表4 重症组与非重症组实验室检查

Table 4 Comparison of laboratory test between severe group and non-severe group

项目	重症组		<i>t/t'</i> 值	<i>P</i> 值	非重症组		<i>t/t'</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗组 (n=13)	对照组 (n=4)			治疗组 (n=30)	对照组 (n=15)		
血常规								
WBC($\times 10^9/L$)	6.17±3.53	4.57±1.67	4.713*	0.421	4.59±0.23	5.20±0.31	2.125*	0.126
中性粒细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	4.78±0.99	3.77±0.74	0.968*	0.597	2.69±0.17	2.97±0.23	1.276*	0.339
HGB(g/L)	126.23±5.84	129.75±7.55	0.945*	0.763	140.45±12.01	136.87±11.71	1.367*	0.348
PLT($\times 10^9/L$)	207.69±21.40	176.50±26.88	4.460*	0.465	162.97±41.80	242.47±76.99	9.143*	0.002
生化指标								
ALT(U/L)	42.54±12.70	40.50±11.21	2.225*	0.934	34.45±4.57	19.67±2.59	3.145*	0.032
AST(U/L)	40.92±7.51	52.00±16.45	1.533*	0.505	31.38±2.77	24.73±2.74	2.108*	0.133
LDH(U/L)	328.69±36.57	279.75±35.62	1.989*	0.494	216.24±72.94	173.33±56.82	0.916*	0.053
CK(U/L)	131.85±38.02	97.50±49.57	0.822*	0.602	95.79±23.38	68.20±10.58	2.189*	0.416
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	84.01±7.53	74.25±5.15	0.359*	0.501	80.10±2.31	85.00±18.61	1.719*	0.721
尿素 (mmol/L)	5.79±1.55	5.69±0.51	0.415*	0.973	3.90±0.21	4.04±0.22	1.131*	0.681
感染指标								
PCT(ng/ml)	0.07±0.01	0.18±0.12	0.864	0.095	0.05±0.02	0.05±0.01	3.124	0.392
CRP(mg/L)	24.49±5.64	20.09±9.35	2.227*	0.706	3.54±0.38	2.94±0.78	1.626*	0.781
血沉 (mm/h)	42.54±7.23	41.25±10.44	0.647	0.930	18.17±2.66	21.53±0.59	0.975	0.521
凝血指标								
凝血酶原时间 (s)	12.11±0.26	13.97±1.45	0.187*	0.289	12.06±0.17	12.11±0.18	0.379*	0.852
D-二聚体 (mg/L)	1.84±0.75	3.69±1.13	1.316	0.233	0.32±0.04	0.43±0.09	1.971	0.195
IL-6(pg/ml)	32.32±4.69	49.06±17.22	3.077	0.196	13.90±1.78	5.95±1.01	3.141	0.004

注: *. *t* 值

表5 2组药物不良反应、治疗及预后情况 [例 (%)]

Table 5 Adverse drug reactions, treatment and prognosis in 2 groups [cases (%)]

不良反应	治疗组 (n=43)	对照组 (n=19)	χ^2 值	<i>P</i> 值	对症治疗	预后
腹泻	20(46.5)	2(2/19)	6.414	0.013	蒙脱石散、双歧杆菌三联活菌胶囊、小檗碱片、口服补液盐	痊愈
腹胀	8(18.6)	2(2/19)	3.143	0.078	奥美拉唑、硫糖铝、铝镁加混悬液	痊愈
食欲下降	8(18.6)	0(0)	/	/	胰酶肠溶片	好转
肝损害	3(7.0)	1(1/19)	2.000	0.157	还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷、双环醇片	好转
肌痛	1(2.3)	1(1/19)	2.773	0.996	未特殊处理	好转
恶心	2(4.7)	0(0)	/	/	甲氧氯普胺片、维生素 B6 片	好转
呕吐	1(2.3)	0(0)	/	/	甲氧氯普胺片、维生素 B6 片	好转
皮疹	1(2.3)	0(0)	/	/	炉甘石洗剂、氯雷他定片	痊愈

注: /. 因例数太少, 无法做统计检验

质激素对患者清除新型冠状病毒会产生延迟效应^[21]。②本研究重症患者中,治疗组纳入13例,对照组4例,对照组例数偏少,有可能出现数据偏倚,对统计分析结果产生影响。③2组LDH、CRP水平虽无明显统计学差异,但治疗组较对照组水平更高。有研究报道,LDH、CRP水平较高的患者,其机体炎症较严重,免疫状态紊乱^[22],可能导致核酸转阴时间延长,具体原因有待于进一步大样本研究。亦有研究提出,CRP水平较高的患者,其机体炎症反应也较为严重,免疫状态趋于紊乱^[23]。

抗病毒治疗药物不良反应方面,最常见为腹泻,发生率为46.5%,均为轻到中等程度腹泻,经口服补液治疗后腹泻明显缓解,其余不良反应为恶心、皮疹、肝损害等,程度均较轻微。上述结果与Cao等^[17]研究报道不同,分析其原因可能为:洛匹那韦/利托那韦本身可引起腹泻等不良反应,患者口服药物较多,药物-药物相互作用导致不良反应增多^[24]。

本研究及目前报道的洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗研究均为小样本量研究,研究结果可能存在偏倚,有待于进一步扩大样本量临床验证。综上所述,洛匹那韦/利托那韦联合干扰素治疗新冠肺炎非重症患者效果不明显,治疗重症患者,核酸转阴时间更长,虽临床应用总体安全性较好,但存在腹泻等不良反应,不推荐使用。

【参考文献】

[1] Akar B, Okuyan B, Ener G. Investigation of beta-lactoglobulin derived bioactive peptides against SARS-CoV-2 (COVID-19): in silico analysis [J]. Eur J Pharmacol, 2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173781.

[2] Han Z, Battaglia F, Terlecky SR. Discharged COVID-19 patients testing positive again for SARS-CoV-2 RNA: a minireview of published studies from China [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26250.

[3] Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection [J]. BMJ Case Reports, 2020, 13(7):e236981. DOI: 10.1136/bcr-2020-236981.

[4] Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS, or COVID-19: initial assessment [J]. J Int AIDS Soc, 2020, 23(4):e25489. DOI: 10.1002/jia2.25489.

[5] Hisham M, Anfal Y Al-Ali, Jaffar A Al-Tawfiq. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [J]. Travel Med Infect Dis, 2019, 30:9-18. DOI: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012.

[6] Moranguinho I, Borrego P, Gonçalves F, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-infected patients from Cape Verde failing first-line antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2020, 34(3):483-486.

[7] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版) [EB/OL]. (2020-01-22) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.

[8] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[9] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.

[10] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml?from=timeline>.

[11] Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9):2926-2932.

[12] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3):252-256.

[13] Chan RWY, Hemida MG, Kayali G, et al. Tropism and replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus from dromedary camels in the human respiratory tract: an *in-vitro* and *ex-vivo* study [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(10):813-822.

[14] Guo W, Ming F, Dong Y, et al. A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China [J]. SSRN Electronic Journal, 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3550029.

[15] Lin S, Shen R, Guo X, et al. Molecular modeling evaluation of the binding abilities of ritonavir and lopinavir to Wuhan pneumonia coronavirus proteases [J/OL]. (2020-01-31) [2020-03-09]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929695V2.full.pdf>.

[16] 李俊, 樊贞瑜, 田成, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的研究进展 [J]. 传染病信息, 2020, 33(3):258-263.

[17] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(19):1787-1799.

[18] Chen GQ, Luo WT, Zhao CH, et al. Comparison of clinical characteristics between fecal/perianal swab nucleic acid-positive and -negative patients with COVID-19 [J]. J Infect Dev Ctries, 2020, 14(8):847-852.

[19] Group TRC, Tso S, Sarodaya V, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

[20] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the codex randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(13):1307-1316.

[21] Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients [J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(9):1039-1043.

[22] LV XT, Zhu YP, Cheng AG, et al. High serum lactate dehydrogenase and dyspnea: positive predictors of adverse outcome in critical COVID-19 patients in Yichang [J]. World J Clin Cases, 2020, 8(22):5535-5546.

[23] Tobias H, Vindi J, Chiara A, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(1):128-136.

[24] Bishara D, Kalafatis C, Taylor D. Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents [J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2020, 12(3):171-177.