



Research
Coronavirus Disease 2019—Article

特力阿扎维林治疗新冠病毒肺炎的疗效与安全性——一项随机对照试验

吴效科^{a,b,c,#}, 于凯江^{d,#}, 王永晨^{e,#}, 徐万海^{f,#}, 马红丽^c, 侯艳^a, 李悦^d, 蔡本志^e, 朱丽影^f, 张敏^b, 胡晓丽^b, 高敬书^c, 王宇^c, 秦慧超^c, 王文杰^a, 赵鸣雁^d, 吴霞^e, 张勇^a, 李璐^g, 李康^a, 杜智敏^e, Ben Willem J. Mol^h, 杨宝峰^{a,*}

^a College of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^b Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin Institute of Technology, Harbin 150030, China

^c First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

^d First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^e Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^f Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

^g College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

^h Monash Medical Centre, Monash University, Melbourne, VIC 3800, Australia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 June 2020

Revised 18 July 2020

Accepted 3 August 2020

Available online 3 August 2020

关键词

新型冠状病毒肺炎

特力阿扎维林

有效性

安全性

摘要

目前, 尚无有效疗法可治愈由严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)。为了评估抗病毒药物特力阿扎维林治疗 COVID-19 的有效性和安全性, 本研究针对感染 COVID-19 的成年住院患者开展了一项随机双盲对照试验。本研究从 10 个分中心招募 COVID-19 患者, 并将患者按 1:1 的比例随机分为两组。试验组的患者每天服用 250 mg 的特力阿扎维林药物 3~4 次, 对照组患者则服用安慰剂, 为期共 7 d。主要结局指标为临床改善时间, 临床改善时间的定义为随机分组 28 d 内患者的体温、呼吸频率、血氧饱和度、咳嗽频率和肺 CT (计算机断层扫描, computed tomography) 所显示的肺部感染吸收情况全部恢复正常的时间。次要结局指标包括主要结局指标的 5 个组成指标, 及肺部感染吸收的平均时间和吸收比例, 以及用咽拭子采样法连续两次 SARS-CoV-2 核酸检测阴性的转阴率。与此同时, 记录合并的治疗药物、不良事件和严重不良事件。由于需要进行住院治疗的新增感染病例的减少, 本研究在招募 52 名患者后便停止招募。将 52 名受试者随机分为服用特力阿扎维林药物的试验组 ($n = 26$) 和服用安慰剂的对照组 ($n = 26$)。结果显示, 两组临床改善时间并无明显差异 [中位数, 7 d vs. 12 d; 风险比 (RR) 为 2.0; 95% 置信区间 (CI) 为 0.7~5.6; $p = 0.2$]。服用特力阿扎维林的试验组中有 10 名患者发生临床改善, 服用安慰剂的对照组中有 6 名患者出现临床改善 (38.5% vs. 23.1%; RR 为 2.1; 95% CI 为 0.6~7.0; $p = 0.2$)。除了肺部感染的吸收情况外 (试验组 50.0%, 对照组 26.1%), 其余主要结局所观察指标均在 28 d 内恢复正常。此外, 试验组的患者在呼吸系统、心脏、肾、肝或凝血功能等方面的合并治疗较对照组少。尽管特力阿扎维林药物对 COVID-19 患者的疗效尚未达到统计学上的显著性水平, 但本研究结果表明, 由于特力阿扎维林药物具有抗病毒作用, 将其用于 COVID-19 的治疗也可能具有一定的疗效。对此, 需要进行进一步的研究进行验证。

© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail address: yangbf@ems.hrbmu.edu.cn (B. Yang).

These authors contributed equally to this work.

2095-8099/© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: *Engineering* 2020, 6(10): 1185–1191

引用本文: Xiaoke Wu, Kaijiang Yu, Yongchen Wang, Wanhai Xu, Hongli Ma, Yan Hou, Yue Li, Benzhi Cai, Liying Zhu, Min Zhang, Xiaoli Hu, Jingshu Gao, Yu Wang, Huichao Qin, Wenjie Wang, Mingyan Zhao, Xia Wu, Yong Zhang, Lu Li, Kang Li, Zhimin Du, Ben Willem J. Mol, Baofeng Yang. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.08.011>

1. 引言

2020年,由SARS-CoV-2引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)打破了世界各地原本的社会生活状态。新型冠状病毒肺炎最常见的5个症状和体征是发热、咳嗽、疲劳、肌痛和呼吸困难[1]。65岁以下的健康人群死亡率较低,而老年人与合并症患者更容易出现严重后果,包括死亡[2,3]。

由于缺乏针对新型冠状病毒肺炎的有效抗病毒疗法,目前的治疗主要集中于症状缓解和呼吸支持[4]。但是,关于COVID-19治疗药物的鉴定也做了大量工作,如已经评估了氯喹、瑞德西韦、恢复期血浆和免疫球蛋白G的输注等,尽管以上药物的有效性尚未被证实[5,6]。

自2015年以来,新的抗病毒药物特力阿扎维林(Triazavirin, TZV)进入俄罗斯市场。TZV的主要作用原理是通过其合成类似物形成嘌呤核苷碱基,从而抑制病毒性核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)的合成和病毒基因组片段的复制[7-9]。TZV的II期临床试验表明,该药物可显著缩短流感主要临床症状(中毒、发热和呼吸道症状)的持续时间,并减少流感相关并发症的发生率和对症药物的使用[10]。但是, TZV对新型冠状病毒肺炎的疗效尚不清楚。本研究针对此进行了一项多中心安慰剂对照试验。

2. 方法

2.1. 研究设计

本研究在中国北方黑龙江省的10个分中心开展了多中心的随机双盲对照试验(randomized clinical trial, RCT)。研究方案获得了当地分中心的机构伦理审查委员会批准,所有参与者均签署了知情同意书。本研究由多学科构成的指导委员会主持,由独立的数据安全监察委员会(Data and Safety Monitoring Board, DSMB)按照标准化的不良事件报告程序全程监管。独立的研究监察员全程参加了研究流程,并核查了所有的数据。本研究已在中国临床试验注册中心注册,注册号为ChiCTR20000300001,研究方案已于近期发表[11]。

2.2. 伦理

本研究是在遵照《赫尔辛基宣言》的原则,遵循黑龙江省卫生健康委员会的相关法律法规和行政规定的前提下进行的临床试验。获得伦理委员会的批准后才开展

本试验。受试者已被告知相关的风险和利益,并且受试者可以随时出于任何原因停止并退出试验。为了保护受试者的隐私,每位受试者都用唯一的随机号进行识别,并且除研究人员知情外,患者的姓名和个人信息均对外进行严格的保密。

2.3. 纳排标准

本研究从所在研究分中心的急诊科、隔离病房和重症监护室(intensive care unit, ICU)招募COVID-19住院患者。纳入标准:①由实验室实时逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)确诊的SARS-CoV-2感染;②通过胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)成像证实肺损伤,包括肺内多发小斑片影和间质改变,以肺外带明显,或双肺多发毛玻璃影和浸润影(轻度患者可能不存在这些改变);③发热(腋温 $\geq 37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)或有呼吸道症状;④症状发作到随机时间间隔 $\leq 12\text{ d}$;⑤在过去3个月内未参加过其他临床研究;⑥年满18岁;⑦在治疗与随访期的28 d内不参加其他抗病毒研究;⑧签署知情同意书。基线数据包括实验室检查、人体测量学指标和临床数据、肺CT和咽拭子检查等均在当地分中心进行。

排除标准:①由主要研究者判断,不适合或不能安全参与研究的患者;②根据Child-Pugh评分,评定为C级的严重肝病患者;③严重肾功能损伤[肾小球滤过率 $\leq 30\text{ mL}\cdot(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)^{-1}$]或持续肾脏替代治疗、血液透析或腹膜透析的患者;④严重贫血的患者(血红蛋白 $< 60\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$);⑤孕妇或哺乳期妇女;⑥有对TZV或其代谢成分过敏史的患者;⑦有可能在随机分组的72 h内转移到另一家医院的患者;⑧在筛查前30 d内参加了其他COVID-19临床试验的患者。

2.4. 随机与盲法

受试者按照计算机生成的分配序列在各分中心进行区组随机,区组长度设为4,按照1:1比例进行随机分组。负责收集评估主要结局指标的研究者和受试者对研究分组情况均不知情。

2.5. 干预方法

每个分中心的受试者均接受标准治疗,并每日口服试验药物TZV或安慰剂。轻度患者每天口服250 mg TZV药物或安慰剂3次(每天9:00、13:00和17:00),连续服用7 d;而重症患者则每天口服250 mg TZV药物或

安慰剂4次（每天9:00、13:00、17:00和21:00），连续服用7 d。

如患者出现发热或呼吸道症状等表现，并且在影像学上可以看到肺炎的迹象，则认为该患者为轻型/普通型患者。重型的定义是呼吸频率 ≥ 30 次 \cdot min $^{-1}$ ，静息状态下室内空气指尖氧饱和度（pulse oxygen saturation, SpO $_2$ ） $\leq 93\%$ ，动脉血氧分压（PaO $_2$ ）/吸氧浓度 ≤ 300 mmHg（1 mmHg ≈ 133.28 Pa），或在肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $>50\%$ 。危重型是指出现呼吸衰竭且需要机械通气，出现休克，或合并其他器官功能衰竭需要在重症监护病房进行监护治疗。研究药物由具有资质的医护人员进行管理。随机分组后立即给患者服用第一剂TZV。除研究药物或安慰剂外，所有患者均按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》接受常规标准治疗[4,12]。

研究药物TZV由麦德森生物医药公司（俄罗斯，新乌拉尔斯克）生产，安慰剂由天晴干细胞有限公司（中国，哈尔滨高新技术开发区）生产。研究所需药物和安慰剂由一家中国制药厂进行了重新包装并使用相同标签及外包装。如果患者退出试验，则停止服药并将药物回收。

用药疗程为7 d，需每天记录患者的临床症状、生命体征、指尖氧饱和度及不良事件。在第3天和第7天对患者进行心电图检查、血气分析和其他实验室检查，并在第7天进行CT检查。随访时间为28 d或直至观察到临床病情改善，并在随访期的第8、9、10、14、21、28天在当地医院进行相应的检查。

2.6. 样本量估算

由于目前关于COVID-19的TZV药物信息有限，且临床需求迫切，我们计划每组各招募120名患者，预计因死亡或其他不可预期因素而导致的退出率低于20%。但在招募了52名受试者之后，因连续一周内不再有每日新增病例，于是按照DSMB的建议终止了受试者招募工作。

2.7. 统计分析

分类变量用计数和百分比进行描述，用中位数、四分位间距（interquartile range, IQR）、平均数和标准差进行连续变量的描述。使用卡方检验或费希尔精确检验比较了各分类数据的占比。若数据呈正态分布，则使用独立样本 t 检验比较连续数据的均值。若数据呈非正态分布，则使用曼-惠特尼秩和检验进行比较。本研究未对

缺失数据进行填补。

应用Cox风险比模型确定两组间的症状缓解是否存在差异。 p 值小于0.05被视为具有统计学意义。本研究没有进行多重比较校正。所有统计分析均通过SAS软件（版本9.4）完成。

2.8. 结果

2.8.1. 主要结果

主要结局指标是临床改善时间，即从随机到病情恢复的天数。通过体温、呼吸频率、血氧饱和度、咳嗽缓解和通过肺CT检测肺部感染吸收情况这5点来评估临床改善。病情恢复的定义为：腋温 <37.0 °C，室内呼吸频率 <24 次 \cdot min $^{-1}$ ，指尖氧饱和度 $>94\%$ 。咳嗽缓解的定义为：根据医生报告量表重度或中度咳嗽降至轻度或无。肺部感染吸收的定义为：通过肺CT的医学数字成像与通信（DICOM）显示肺部感染吸收面积超过2/3。主要结局指标临床改善是指这5种临床症状均恢复到正常状态且至少保持72 h。

2.8.2. 次要结果

次要结局包括临床改善率、退热时间、退热率、肺部炎症明显吸收的平均时间和占比、病毒核酸转阴率、28 d内的病死率以及重型/危重型的转化率。轻型、普通型、重型和危重型的诊断标准和分类严格按照《中国新型冠状病毒肺炎诊断和治疗指南》执行[4,12]。

退热时间为自随机开始直到体温低于37.0 °C且持续至少24 h或72 h的天数。若咽拭子病毒核酸检测结果为阴性，则间隔48 h后重复检测。重型/危重型的转化率使用六分量表进行评估。患者若已出院或量表评估得分比基线水平下降两分则纳入统计。

2.8.3. 探索性结果

探索性结果是指实验室指标的变化，包括血常规、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、凝血功能、心肌酶以及肝肾功能。上述指标从异常到正常的恢复率也纳入统计。

3. 结果

本研究中，我们筛选了245名患者，其中111名患者符合纳入标准，68名患者签署了知情同意书。最终，共有52例诊断为COVID-19且经实验室确诊的患者接

受了随机分组（图1）。第一名患者于2020年2月14日入组，本试验于2020年3月6日结束。由于当时中国的COVID-19疫情已得到控制，连续一周无新增病例，因此DSMB决定提前终止该试验。

在52名患者中，26名患者分至TZV组，26名患者分至安慰剂组。最常见的合并症为高血压（28.8%）、心血管疾病（15.4%）、糖尿病（15.4%）、脑血管疾病（7.7%）和慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）（5.8%）。TZV组有7名患者（26.9%）、安慰剂组有4名患者（15.4%）在研究的第2~6天期间停止服药。停止服药的具体原因详见图1。所有受试者数据均纳入意向性分析数据集。

基线特征详见表1和附录A中的表S1。患者的中位年龄为58岁（IQR, 48~65岁），其中50%为男性。症状出现至随机的时间间隔中位数为7 d（IQR, 5~10 d）。最常见的4个症状是干咳（55.8%）、鼻塞（38.5%）、咽痛（32.7%）和发热（28.8%）。在52名患者中，有44名（84.6%）患者的肺CT异常，30名（57.7%）患者的肺部呈现双侧斑片状毛玻璃阴影，18名（34.6%）患者存在肺实变，2名（3.9%）患者存在胸腔积液。

3.1. 主要结果

TZV组临床改善时间为7 d，而安慰剂组临床改善

时间为12 d [风险比（relative risk, RR）为2.0；95%置信区间(confidence interval, CI)为0.7~5.6； $p = 0.2$ ；表2]。

3.2. 次要结果

在意向性分析人群中，TZV组有10名患者、安慰剂组有6名患者观察到临床改善（38.5% vs. 23.1%, RR: 2.1; 95% CI: 0.6~7.0; $p = 0.2$ ）[图2（a）、表2]。体温维持在 $<37^{\circ}\text{C}$ 并持续24 h或72 h的患者中，TZV组的退热率高于安慰剂组（100.0% vs. 80.0%, $p = 0.5$; 87.5% vs. 70%, $p = 0.6$ ），退热中位时间分别为45.5 h vs. 52.0 h, $p = 1.0$ （持续24 h）和4.5 d vs. 6.0 d, $p = 0.7$ （持续72 h）。

TZV组肺部感染吸收的中位时间为10 d，安慰剂组为12 d [RR: 2.0; 95%CI: 0.7~5.5; $p = 0.2$ ；表2、图2（b）]。TZV组的10名患者和安慰剂组的6名患者经治疗后肺部感染有明显的吸收（50.0% vs. 26.1%, RR: 2.8; 95% CI: 0.8~10.2; $p = 0.1$ ）。TZV组及安慰剂组病毒核酸转阴率分别是92.3%和80.8%, $p = 0.4$ [表2、图2（c）]。安慰剂组一名受试者在研究过程中死亡（表2）。两组从重型或危重型到轻型或普通型的转化率没有显著差异（100.0% vs. 75.0%, $p = 1.0$ ）。

3.3. 安全性结果

TZV组中有6人（23.1%）发生不良事件，少于安

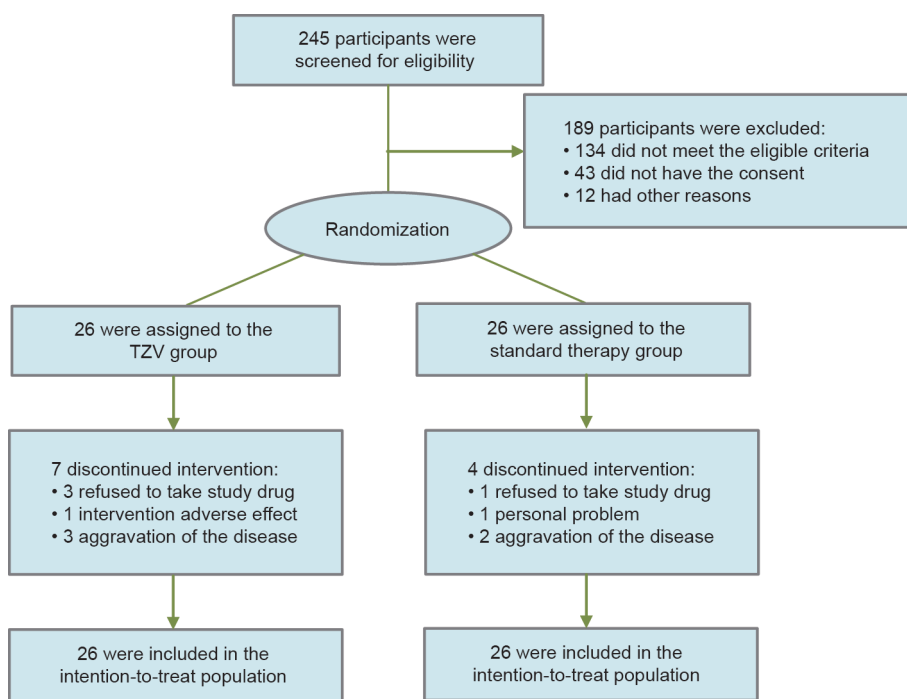


图1. 试验参试者流程图。

表1 受试者的人口学和基线特征

Characteristics	Total (n = 52)	TZV group (n = 26)	Placebo group (n = 26)
Demographic features			
Age (year), median (IQR)	58 (48–65)	53 (46–62)	59 (51–69)
Male sex, number (percentage)	26 (50.0%)	14 (53.9%)	12 (46.1%)
Smoker, number (percentage)	6 (11.5%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)
Heart rate (bpm), median (IQR)	81 (75–90)	83 (79–90)	80 (70–86)
Respiratory rate (times per minute), median (IQR)	20 (19–20)	20 (18–20)	20 (19–21)
Mean arterial pressure (mmHg), median (IQR)	99 (90.5–105.5)	96 (86.5–104.5)	99 (97–111)
Fever on admission, number (percentage)	15 (28.8%)	7 (26.9%)	8 (30.8%)
Days from illness onset to randomization, median (IQR)	7 (5–10)	8 (5–11)	5.5(4–8)
Radiologic findings, number (percentage)			
Abnormalities on chest CT	44 (84.6%)	21 (80.8%)	23 (88.5%)
Hydrothorax	2 (3.9%)	0 (0)	2 (7.7%)
Consolidation	18 (34.6%)	6 (23.1%)	12 (46.2%)
Laboratory findings, median (IQR)			
White blood cell count ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.0 (4.1–7.4)	6.1 (3.8–8.6)	5.8 (4.4–6.9)
Distribution, number (percentage)			
< 4	13 (25.0)	8 (30.8)	5 (19.2)
4–10	34 (65.4%)	15 (57.7%)	19 (73.1%)
> 10	5 (9.6%)	3 (11.5%)	2 (7.7%)
Neutrophil count ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	3.9 (2.7–5.9)	4.0 (2.5–6.0)	3.8 (2.9–5.3)
Monocyte count ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.3–0.6)	0.4 (0.3–0.5)
Lymphocyte count ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.4 (1.0–1.9)	1.6 (1.0–2.2)	1.2 (1.0–1.8)
Distribution, number (percentage)			
< 1.5	30 (57.7%)	13 (50.0%)	17 (65.4%)
Platelet count ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	203.0 (168.0–252.0)	198.0 (168.0–246.0)	207.5 (169.5–270.0)
Distribution, number (percentage)			
< 150	10 (19.2%)	6 (23.1%)	4 (15.4%)
Hemoglobin ($g \cdot L^{-1}$)	135.5 (126.0–155.0)	135.0 (127.0–151.0)	138.5 (124.0–157.0)
PT (s)	11.5 (11.0–13.0)	11.5 (11.0–13.3)	11.5 (10.8–12.4)
APTT (s)	29.1 (27.5–31.4)	29.0 (27.1–33.5)	29.1 (27.6–31.0)
D-dimer ($\mu g \cdot L^{-1}$)	0.5 (0.3–1.0)	0.5 (0.2–1.0)	0.4 (0.3–1.0)
CRP ($mg \cdot L^{-1}$)	5.0 (5.0–15.0)	9.0 (5.0–14.5)	5.0 (5.0–20.8)
Procalcitonin ($ng \cdot mL^{-1}$)	0.10 (0.09–0.11)	0.10 (0.09–0.10)	0.10 (0.10–0.12)
LDH ($\mu g \cdot L^{-1}$)	194.0 (163.0–247.0)	175.0 (163.0–237.0)	200.0 (164.0–303.5)
Creatine kinase ($\mu g \cdot L^{-1}$)	58.0 (40.0–92.0)	54.0 (35.0–92.0)	59.8 (41.0–81.8)
CK-MB ($\mu g \cdot L^{-1}$)	12.0 (8.9–14.8)	12.0 (8.9–15.0)	12.0 (8.5–14.5)
α -HBDH ($\mu g \cdot L^{-1}$)	145.0 (116.0–183.0)	132.5 (119.0–153.0)	158.0 (112.0–194.0)
ALT ($\mu g \cdot L^{-1}$)	22.3 (14.0–32.0)	22.7 (14.0–33.0)	22.0 (14.0–26.1)
AST ($\mu g \cdot L^{-1}$)	20.0 (16.0–25.0)	19.7 (16.7–25.0)	21.0 (16.0–28.7)
Total bilirubin ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	12.1 (9.2–17.4)	13.2 (11.1–20.3)	9.6 (6.3–15.3)
Blood urea nitrogen ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	4.2 (3.4–5.5)	4.2 (3.4–5.6)	4.2 (3.9–5.1)
Creatinine ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	63.0 (51.7–73.0)	64.1 (51.7–73.0)	59.6 (52.0–66.7)

Lymphocytopenia is defined as a lymphocyte count of less than 1.5 per cubic liter. Thrombocytopenia is defined as a platelet count of less than 150 per cubic liter. bpm: beat per minute; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; CK-MB: creatine kinase-MB; α -HBDH: α -hydroxybutyrate dehydrogenase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

表2 意向性分析人群的临床结果

Outcomes	Total (n = 52)	TZV group (n = 26)	Placebo group (n = 26)	Relative risk (95% CI)	p value
Primary outcome					
Time to clinical improvement (d) ^a , median (IQR)	11.0 (7.0–15.5)	7.0 (6.0–15.0)	12.0 (7.0–16.0)	2.0 (0.7–5.6)	0.2
Secondary outcomes					
Patients with clinical improvement, number (percentage)	16 (30.8%)	10 (38.5%)	6 (23.1%)	2.1 (0.6–7.0%)	0.2
Normalization of body temperature (< 37.0 °C)					
Maintained at least 72 h					
Time from randomization to normal body temperature (d), median (IQR)	5.5 (4.0–8.0)	4.5 (4.0–9.5)	6.0 (5.0–8.0)	1.2 (0.4–3.6)	0.7
Patients with normal body temperature, number (percentage)	14/18 (77.8%)	7/8 (87.5%)	7/10 (70.0%)	3.0 (0.2–36.3%)	0.6
Maintained at least 24 h					
Time from randomization to normal body temperature (h), median (IQR)	47.0 (43.0–72.0)	45.5 (40.0–81.5)	52.0 (46.0–72.0)	1.1 (0.4–3.2)	1.0
Patients with normal body temperature, number (percentage)	16/18 (88.9%)	8/8 (100.0%)	8/10 (80.0%)	NA ^b	0.5
The severity of cough alleviated to mildness or absence					
Time from randomization to mildness or absence (d), median (IQR)	6.0 (6.0–8.5)	6.0 (6.0–11.0)	6.0 (6.0–6.0)	NA	0.7
Patients with mild cough or absence, number (percentage)	4/4 (100.0%)	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)	NA	1.0
Normalization of respiratory rate (≤ 24 times per minute)					
Time from randomization to normal respiratory rate (d), median (IQR)	10.5 (10.5)	10.0 (10.0)	11.0 (11.0)	NA	1.0
Patients with normal respiratory rate, number (percentage)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	NA	1.0
Normalization of oxygen saturation (> 94%)					
Time from randomization to normal oxygen saturation (d), median (IQR)	4.0 (4.0)	4.0 (4.0)	4.0 (4.0)	NA	1.0
Patients with normal oxygen saturation, number (percentage)	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)	NA	1.0
Obvious absorption of pulmonary infection ^c					
Time from randomization to obvious absorption of pulmonary infection (d), median (IQR)	11.0 (7.0–15.0)	10.0 (6.0–15.5)	12.0 (7.0–14.0)	2.0 (0.7–5.5)	0.2
Patients with obvious absorption of pulmonary infection, number (percentage)	16/43 (37.2%)	10/20 (50.0%)	6/23 (26.1%)	2.8 (0.8%–10.2%)	0.1
Patients with negative RT-PCR for viral nucleic acid ^d	45 (86.5)	24 (92.3)	21 (80.8)	2.9 (0.5–16.3)	0.4
Day 28 mortality, number (percentage)	1 (1.9%)	0	1 (3.9%)	NA	1.0
Conversion rate of severe and critical condition ^e , number (percentage)	6/7 (85.7%)	3/3 (100.0%)	3/4 (75.0%)	NA	1.0

^a Time to clinical improvement is defined as the number of days from randomization until normalization of the five points of body temperature, respiratory rate, oxygen saturation at the fingertip, alleviation of cough, and obvious absorption of pulmonary infection by chest CT, whichever came last. Normalization of body temperature is defined as a temperature less than 37.0 °C. A respiratory rate less than 24 times per minute is considered normal, and the oxygen saturation should be greater than 94%. Alleviation of cough is defined as the severity of cough changing to mildness or absent on a physician-reported scale of severe, moderate, mild, and absent. Obvious absorption of pulmonary infection is defined as an absorption area of more than 2/3 of the lesions by Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) images on chest CT. All five points should be maintained at normal levels for at least 72 h.

^b NA means not applicable.

^c Obvious absorption of pulmonary infection is defined as an absorption area of more than 2/3 of the lesions by DICOM images on chest CT. DICOM image data from each site were uploaded to the imaging center of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, and the final analysis was made by a pre-selected expert panel according to the unified standards.

^d The throat swab viral nucleic acid test was repeated after 48 h if its result converted to negative.

^e The conversion rate in severe and critical patients was assessed on a six-point scale. The patient being discharged from the hospital or the score decreasing by two points from baseline was considered to be conversion.

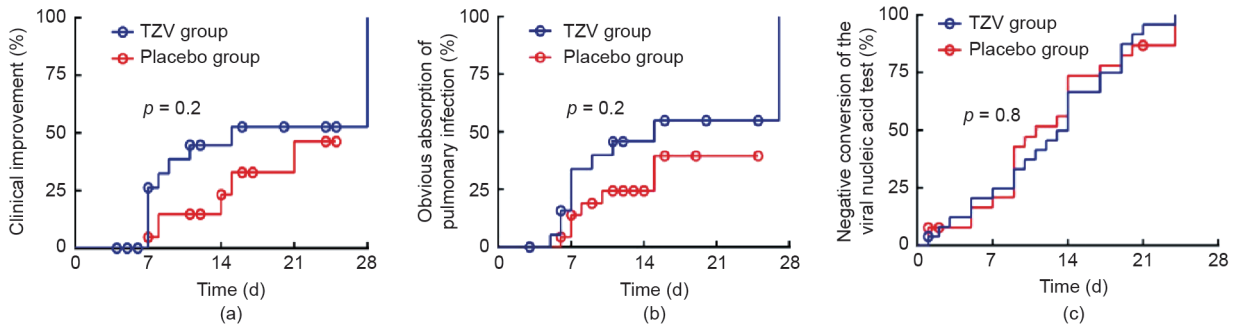


图2. 临床改善的生存曲线、肺部感染的明显吸收和病毒核酸转阴的时间。(a) 显示生存曲线与临床改善比例；(b) 肺CT检查显示肺部感染明显吸收；(c) 通过RT-PCR显示在48 h内连续两次病毒核酸转阴的比例。

安慰剂组的10人(38.5%)(表3)。TZV组报道有恶心和呕吐(11.5%)、低白蛋白血症(3.8%)、粒细胞减少症(3.8%)、电解质紊乱(3.8%)以及反酸和腹部不适(3.8%)，而安慰剂组出现贫血(11.5%)、腹泻(7.7%)和低钾血症(7.7%)。

本研究中共有9名受试者发生严重不良事件，其中，TZV组发生4件，安慰剂组发生5件。TZV组中的1名受试者在服用研究药物后出现了心律不齐。安慰剂组中有1人死亡，而TZV组中并未出现死亡病例。本研究中死亡的患者是一名70岁的男性，入组当天他的病情就出现恶化，血氧饱和度下降到83%。将氧气的流量调整为 $7\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 时，他的血氧饱和度保持在90%，氧合指数小于300 mmHg。肺CT显示有严重的肺部感染，肺部阴影面积达75%。入组第二天，该患者被转入ICU，且他的病情继续恶化，出现了严重的呼吸和循环衰竭。该患者在随机后的第三天死亡(表3)。

4. 讨论

我们这项随机试验结果发现，相对于安慰剂，TZV和标准疗法的联合应用并不能在统计学上明显改善COVID-19患者的临床结局。这种阴性结果可能部分归因于研究样本量较小。

本研究的优势在于它是一项加载试验，由国内的标准疗法联合研究药物或安慰剂组成。这种设计确保了方案的依从性，并使参与该试验的受试者利益最大化。本试验也存在局限性。首先，所有临床症状和体征的评估均由当地研究人员进行，他们主要从事临床急救工作，且事先没有接受标准操作规程的培训。其次，由于需要快速且及时的检查来监测每名患者的病情，且考虑生物样本运输的安全性问题，本研究未采用中心实验室进行

血样本统一检测。再次，本研究样本量较小。由于该RCT是在黑龙江省内设计并实施的，且COVID-19在国内属于时限性疾病，并没有足够的新增病例来完成本研究的计划样本量。

就本研究中TZV的总体疗效而言，TZV组中临床改善的患者比例几乎是安慰剂组的两倍，并且TZV组临床改善的中位时间比安慰剂组缩短了5 d。TZV组维持24 h和72 h的退热率均高于安慰剂组。实际上，到随访期结束时，除了肺CT显示肺部炎症吸收缓慢外，所有患者的体温、呼吸频率、血氧饱和度和咳嗽均恢复正常。此外，TZV组在血常规中性粒细胞百分率、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分率和血清CRP水平的恢复率较高(表S2)。这些结果与TZV组使用以下合并药物相对较少一致，包括抗菌药物、羟氯喹、抗真菌药、糖皮质激素和非甾体类抗炎药的使用(表3和表S3)。

COVID-19患者的临床症状包括SARS-CoV-2感染和肺部炎症。考虑到药物的抗病毒作用，TZV组病毒转阴率达到92.3%，比安慰剂组高10%。TZV组患者肺CT结果显示，经TZV治疗后其肺部炎症吸收人数比例更高，吸收时间更短，肺部炎症性病变面积减少。此外，常规的氧气支持、镇咳/平喘/祛痰药物使用频率在TZV组均较低，这表明了TZV对呼吸道症状有改善作用。

TZV治疗可促进血清中胆红素、间接胆红素、总蛋白、白蛋白和尿酸水平的恢复，并减少电解质注射液和利尿剂的使用，表明该药物对肝肾功能的损伤较小。血浆纤维蛋白原水平增高是高凝状态的一个重要危险因素。COVID-19患者在早期D-二聚体的升高与炎症反应密切相关，而D-二聚体急剧上升并伴有呼吸衰竭提示可能产生“细胞因子风暴”。本研究中，TZV治疗后D-二聚体的恢复率达到20.0%，而安慰剂组的恢复率为零。此外，TZV的疗效也表现在抗血小板和抗凝药使用较少。

表3 不良事件、严重不良事件与合并治疗

Outcome	Number (percentage (%))			<i>p</i> value
	Total (<i>n</i> = 52)	TZV group (<i>n</i> = 26)	Placebo group (<i>n</i> = 26)	
Adverse events	16 (30.8)	6 (23.1)	10 (38.5)	0.2
Nausea and vomiting	3 (5.8)	3 (11.5)	0	0.2
Anemia	3 (5.8)	0	3 (11.5)	0.2
Diarrhea	2 (3.8)	0	2 (7.7)	0.5
Hypokalemia	2 (3.8)	0	2 (7.7)	0.5
Sour regurgitation and abdominal discomfort	1 (1.9)	1 (3.8)	0	1.0
Hypoalbuminemia	1 (1.9)	1 (3.8)	0	1.0
Granulocytopenia	1 (1.9)	1 (3.8)	0	1.0
Electrolyte disturbance	1 (1.9)	1 (3.8)	0	1.0
Hypoproteinemia	1 (1.9)	0	1 (3.8)	1.0
Dizziness	1 (1.9)	0	1 (3.8)	1.0
Whole body discomfort and chest tightness	1 (1.9)	0	1 (3.8)	1.0
Urinary tract infection	1 (1.9)	0	1 (3.8)	1.0
Serious adverse events	9 (17.3)	4 (15.4)	5 (19.2)	1.0
Death	1 (1.9)	0	1 (3.9)	1.0
Admission to ICU	6 (11.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	1.0
Acute hepatic injury	2 (3.9)	1 (3.9)	1 (3.9)	1.0
Arrhythmia (paroxysmal atrial fibrillation)	1 (1.9)	1 (3.9)	0	1.0
Concurrent treatments	41 (78.9)	21 (80.8)	20 (76.9)	0.7
Antimicrobial drugs	36 (69.2)	18 (69.2)	18 (69.2)	1.0
Antiviral drugs	36 (69.2)	18 (69.2)	18 (69.2)	1.0
Interferon	34 (65.4)	16 (61.5)	18 (69.2)	0.6
Arbidol	32 (61.5)	16 (61.5)	16 (61.5)	1.0
Ribavirin	15 (28.9)	7 (26.9)	8 (30.8)	0.8
Lopinavir	5 (9.6)	3 (11.5)	2 (7.7)	0.6
Antibacterial drugs	25 (48.1)	11 (42.3)	14 (53.8)	0.4
Hydroxychloroquine	14 (26.9)	5 (19.2)	9 (34.6)	0.2
Antifungal drugs	3 (5.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	0.6
Chinese medicine therapy	33 (63.5)	17 (65.4)	16 (61.5)	0.8
Chinese patent medicine	18 (34.6)	6 (23.1)	12 (46.2)	0.1
Decoction	10 (19.2)	6 (23.1)	4 (15.4)	0.5
Injection	14 (26.9)	8 (30.8)	6 (23.1)	0.5
Glucocorticoid therapy	23 (44.2)	10 (38.5)	13 (50.0)	0.4
Immune regulation therapy	19 (36.5)	10 (38.5)	9 (34.6)	0.8
Oxygen therapy	15 (28.8)	5 (19.2)	10 (38.5)	0.2
Antihypertensive drugs	11 (21.2)	3 (11.5)	8 (30.8)	0.1
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	7 (13.5)	2 (7.7)	5 (19.2)	0.4
Blood volume expander	7 (13.5)	3 (11.5)	4 (15.4)	1.0
Antiplatelet drugs	7 (13.5)	2 (7.7)	5 (19.2)	0.4
Anticoagulants drugs	5 (9.6)	2 (7.7)	3 (11.5)	1.0
Dilating blood vessels to improve microcirculation	3 (5.8)	1 (3.9)	2 (7.7)	1.0

本研究中，TZV组的乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）的恢复率几乎是安慰剂组的两倍。曾有研究显示，心肌损伤是COVID-19一个重要的并发症，

包括在没有肺炎症状和体征的COVID-19患者中[13]。此外，TZV组扩容剂、降压药和扩张血管以改善微循环的药物使用频率均有下降。因此，TZV治疗可能通过减

少心肌损伤而使COVID-19患者获益。总之，由于其抗病毒特性，TZV可能对COVID-19患者的肺脏、心脏、肾脏、肝脏功能和凝血功能有改善作用。需要更大样本量的研究来验证这些结果。

5. 结论

在该项初步研究中，TZV显示出其对COVID-19潜在的抗病毒作用，主要体现在减轻炎症反应，从而减轻对重要器官的损伤，减少对支持治疗的需求等方面。

致谢

我们对直接参加本研究的一线临床医生深表谢意。本研究得到了中国工程院“抗击COVID-19计划”（2020-KYGG-01-04）和黑龙江省科技厅“新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急防治诊疗技术研究”的支持。本试验的数据与安全监测委员会成员包括李康、张勇、刘松江和石耀辉。

Compliance with ethics guidelines

Xiaoke Wu, Kaijiang Yu, Yongchen Wang, Wanhai Xu, Hongli Ma, Yan Hou, Yue Li, Benzhi Cai, Liying Zhu, Min Zhang, Xiaoli Hu, Jingshu Gao, Yu Wang, Huichao Qin, Wenjie Wang, Mingyan Zhao, Xia Wu, Yong Zhang, Lu Li, Kang Li, Zhimin Du, Ben Willem J. Mol, and Baofeng Yang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.08.011>.

References

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- [2] Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020;395(10228): e52.
- [3] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
- [4] National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J* 2020;133:1087–95.
- [5] Kalil AC. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020;323(19):1897–8.
- [6] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.
- [7] Karpenko I, Deev S, Kiselev O, Charushin V, Rusinov V, Ulomsky E, et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4- triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(5):2017–22.
- [8] Loginova SI, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomskii UN, Charushin VN, Chupakhin ON. Investigation of Triazavirin antiviral activity against tick-borne encephalitis pathogen in cell culture. *Antibiot Khimioter* 2014;59(1–2):3–5. Russian.
- [9] Loginova SY, Borisevich SV, Rusinov VL, Ulomsky UN, Charushin VN, Chupakhin N, et al. Investigation of prophylactic efficacy of Triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiot Khimioter* 2015;60(5–6):8–11. Russian.
- [10] Kiselev OI, Deeva EG, Mel'nikova TI, Kozeletskaia KN, Kiselev AS, Rusinov VL, et al. A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial. *Vopr Virusol* 2012;57(6):9–12. Russian.
- [11] Wu X, Yu K, Wang Y, Xu W, Ma H, Hou Y, et al. The efficacy and safety of Triazavirin for COVID-19: a trial protocol. *Engineering* 2020;6(10):1199–204.
- [12] National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7) [Internet]. Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China; [updated 2020 Mar 3; cited 2020 April 20]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. Chinese.
- [13] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):819.