

## 综 述

## 探讨瑞德西韦在治疗新型冠状病毒肺炎患者中的应用价值

三峡大学医学院 汪慧\*,宜昌 443000

关键词 新型冠状病毒肺炎; 疫情; 瑞德西韦

中图分类号 R563.1<sup>+4</sup>

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200619

2020年2月11日,新型冠状病毒被国际病毒分类委员会(international committee on taxonomy of viruses,ICTV)正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2),同时世界卫生组织(World Health Organization,WHO)将它引起的流行性传染疾病命名为新型冠状病毒肺炎(COVID-19),是一种由SARS-CoV-2感染导致的肺部疾病。有相关研究已经表明,SARS-CoV-2主要是通过S蛋白与细胞膜上的ACE2蛋白结合而入侵细胞,而ACE2蛋白在肺上皮细胞高表达,从而造成肺部组织损害<sup>[1]</sup>,并且在后期,由于病毒侵入导致病情严重时,可以在患者体内引发“细胞因子风暴”,严重破坏肺部组织,威胁生命<sup>[2]</sup>。因此研发出有效的抗病毒特效药是治疗该疾病和控制疫情发展的当务之急。其中由美国吉利德(Gilead)公司研发的瑞德西韦(Remdesivir,RDV)备受关注,该公司对其进行了随机、对照试验证明了它在疾病早期的疗效<sup>[3]</sup>,成为首个被多个国家批准上市治疗COVID-19的药物,但仍然还存在很多的不确定性。本文结合现阶段的临床试验和研究,从其治疗COVID-19的机制、相关临床研究、恰当的治疗剂量和疗程及局限性进行讨论,为临床提供参考。

## 瑞德西韦治疗COVID-19的机制

RDV原名叫GS-5734,是早前为了抗击埃博拉病毒(Ebola virus,EBOV)而研究发现的一种单磷酸核苷酸类似物,它通过竞争性地终止RNA链的合成从而对EBOV具有抗病毒活性<sup>[4,5]</sup>。SARS-CoV-2也作为一种RNA病毒,它的复制取决于病毒RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)也称nsp12,因此RdRp成为了重要潜在靶点之一<sup>[2]</sup>。Kirchdoerfer

等<sup>[6]</sup>运用低温电子显微镜阐述了冠状病毒nsp的结构以及复制的过程,进一步说明了nsp12在冠状病毒RNA复制中的关键作用。为了进一步明确RDV在体外与SARS-CoV-2的RdRp的关系,Gordon等<sup>[7]</sup>通过观察病毒的酶动力学发现由nsp12和nsp8组成的活性RdRp可以有效地将RDV的活性三磷酸形式结合到RNA链中,导致延迟链终止,证明半数有效浓度(EC<sub>50</sub> = 0.77 μm)的RDV在体外对SARS-CoV-2的抑制作用,并且具有对中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)的广谱抗病毒活性。

## 瑞德西韦抗病毒活性的临床前研究

在证实RDV能抑制病毒复制的体外研究基础上,Wit等<sup>[8]</sup>在灵长类动物模型恒河猴体内证实了RDV的抗病毒作用,证明RDV对MERS-CoV有预防性和治疗性的抗病毒活性。为了证明RDV在细胞内的抗病毒作用,Wang等<sup>[9]</sup>对感染SARS-CoV-2的非洲绿猴肾细胞(Vero E6)进行了RDV抗病毒试验,数据表明浓度为1.76 μm的RDV就能有效抑制病毒复制,并且同时RDV还对人细胞系(人肝癌Huh-7细胞)具有作用。Pruijssers等<sup>[10]</sup>基于SARS-CoV聚合酶复合物的冷冻-EM结构在SARS-CoV-2的同源性模型上对RDV进行了建模,发现RDV的半数有效浓度在亚微摩尔就能有效地抑制人肺细胞和主要人气道上皮培养物中SARS-CoV-2的复制,并且用于SARS-CoV-2和SARS-CoV嵌合感染的小鼠后,显示肺中病毒载量减少并且肺功能有所改善,得出了RDV在体内外具有抗SARS-CoV-2病毒活性的结论。因此推断RDV对SARS-CoV-2具有极强的抗病毒活性,可以预估RDV治疗COVID-19的潜力和价值。

\* 通信作者:汪慧,E-mail:hwang3377@126.com

## 瑞德西韦应用于临床试验的相关研究

在2020年2~3月,Wang等<sup>[11]</sup>在中国湖北10家医院进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心试验。纳入对象为237例符合新型冠状病毒肺炎第六版诊疗方案标准的SARS-CoV-2感染的重症成年人( $\geq 18$ 岁);出现气促,呼吸频率(RR) $\geq 30$ 次/min;静息状态下氧饱和度 $\leq 93\%$ ;动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)/吸氧浓度(FiO<sub>2</sub>) $\leq 300$  mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);并经影像学证实为肺炎<sup>[12]</sup>。结果显示,尽管在统计学上差异无统计学意义,但在症状发作后10 d内接受RDV的住院患者的临床改善时间(18 d)比接受安慰剂的患者(23 d)更快,即临床症状改善表现为需要氧气支持或有创机械通气的持续时间缩短。最终在4月10日随访后也同样是RDV组临床改善时间(23 d)比对照组(21 d)更快。另外,测量病毒载量得到RDV组鼻咽及口咽拭子的平均基线病毒载量为 $4 \cdot 7 \log_{10}$  拷贝/mL(平均值为 $0 \cdot 3$ ),对照组为 $4 \cdot 7 \log_{10}$  拷贝/mL( $0 \cdot 3$ ),根据患者入院时痰中病毒载量进行调整后,RDV组在第5天与安慰剂组比较,差异无统计学意义,但RDV组病毒载量为 $5 \cdot 2 \log_{10}$  拷贝/mL,与对照组 $6 \cdot 0 \log_{10}$  拷贝/mL比较下降较快。因此,RDV组的临床恢复时间的缩短和呼吸道病毒RNA载量的下降都意味着RDV在住院治疗早期重度成年患者是有作用的。

在5月份的初步报道中,Beigel等<sup>[3]</sup>对1 062例接受COVID-19住院治疗并有下呼吸道感染证据的成年人患者进行了随机分组,其中541例第1天予以200 mg 单次负荷剂量RDV,从第2天起(10 d内)予100 mg/d,521例使用安慰剂,遵循随机、安慰剂对照、双盲的原则,并将初期10 d的观察时间延长为29 d,把最终数据依照病情的严重程度进行分层,对临床症状恢复时间进行分析,结果表明使用RDV患者的中位恢复时间为11 d(95% CI:9~12),而安慰剂治疗组为15 d(95% CI:13~19)[恢复率,1.32;95% CI:1.12~1.55,(均 $P < 0.01$ )],临床恢复时间缩短了4 d。因此认为RDV可以缩短患者的临床恢复时间,有效缓解病情进展。使用Kaplan-Meier统计该试验得出RDV治疗14 d时的病死率为7.1%,低于使用安慰剂治疗时的11.9%(死亡风险比为0.70;95% CI:0.47~1.04),但差异无统计学意义,说明RDV很可能对病死率没有影响。另外,他们还进行了RDV的亚组包含了亚裔人群的随机试验,结果显示差异无统计学意义,表明RDV治疗

亚裔COVID-19患者可能无明显疗效。但先前Wang等试验结果表明很可能是有效果的,Oeigel等怀疑由于样本量较小而影响试验结果<sup>[11,3]</sup>。6月,Grein等<sup>[13]</sup>对53例COVID-19的患者使用RDV进行了试验,同时监测氧气的支持情况,进一步证明了RDV对重度患者很可能有一定的疗效,并且对无创通气的患者效果更佳。10月,美国吉利德(Gilead)公司宣布了适应性COVID-19治疗试验(ACTT-1)的最新结果<sup>[4]</sup>,试验表明RDV几乎可以保证轻、中度COVID-19患者治疗的安全性和有效性,并且5 d治疗过程相对于单独使用护理标准的治疗能带来显著的临床改善,治疗氧饱和度(SpO<sub>2</sub>) $\leq 94\%$ 或需要补充氧气或需要机械通气或需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的重症患者,同标准治疗比较,5 d与10 d的疗程取得了相似的临床改善,但5 d比10 d的改善率更高。

另外,RDV作为一种新型抗病毒药物,在治疗特殊人群方面也进行了很多研究,例如儿童能否使用RDV,有研究表明是可以的。其中重度COVID-19的儿童应与住院的COVID-19成年人的疗程一致,还可以与 $\alpha$ -干扰素、阿奇霉素等联合治疗<sup>[15]</sup>。并且从一项关于联合各儿科传染病专家对RDV应用于COVID-19儿童的指导的调查中可知<sup>[16]</sup>,患有严重疾病的非重症儿童(定义为不需要无创或有创机械通气或ECMO治疗)和需要有创或无创机械通气或ECMO的重症儿童,建议使用RDV,且疗程最好在5 d以内。另外,最新一项关于RDV应用于患有COVID-19的孕妇的研究表明,使用RDV的86例严重COVID-19孕妇和产后妇女恢复率高,严重不良事件发生率较低<sup>[17]</sup>。

综上,目前的临床试验结果在很大程度上证明了RDV可以用于临床治疗不同严重程度的COVID-19患者,包括特殊人群如孕妇、儿童。但不能排除因没有严格意义上的对照以及样本量小等其他因素对试验结果的影响。因此RDV是否能被广泛应用于临床值得进一步探讨。

## 瑞德西韦恰当的剂量和疗程

研究人员对SARS-CoV-2感染的体外培养的人体内的细胞、小鼠、Vero E6、非灵长类动物恒河猴等进行了RDV的抗病毒试验后,得知浓度单位在 $\mu\text{m}$ 的RDV就可以在动物体内抑制病毒复制,并且在各项动物试验报道中没有提及有不良事件发生。随后进行关于COVID-19成人的临床试验遵循RDV从

第1天200 mg 单次负荷剂量,第2天起(10 d以内)100 mg/d 单次负荷剂量的原则给药,未合并严重疾病的患者在28 d内均表现良好,仅存在少数不良事件发生<sup>[3]</sup>。因此在早期短时间内尤其在5 d内治疗,且剂量不超过200 mg/d 是几乎能保证用药安全性的。针对RDV治疗的安全性,Humeniuk等<sup>[18]</sup>进行了一项平均年龄在44岁,多为男性健康志愿者,采用静脉注射单剂量和多剂量RDV的溶剂或冻干粉的试验,结果显示,在2 h内单剂量注射,范围在3~225 mg有良好的药代动力学特性和安全性;连续1~2周,1次/d,多剂量输注75 mg或150 mg冻干制剂后,细胞内活性三磷酸酯表现为高浓度,并且安全性较好。从该实验可以看出在一段时间内,RDV的临床用量的安全性几乎是可以保证的。目前美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)授予了它紧急使用权(emergency use authorization, EDU)。

关于FDA公布的EDU中RDV的建议剂量和治疗时间如下:

(1)成人和儿童体重40 kg的建议剂量:第1天200 mg 单次负荷剂量,然后从第2天起100 mg/d 单次负荷剂量给药。

(2)体重在3.5~40 kg的儿科患者的建议剂量:只能使用注射用RDV,100 mg 冻干粉,剂量为单次。第1天负载剂量为5 mg/kg,随后2.5 mg/kg,1次/d。

(3)对于需要有创机械通气和ECMO,推荐总量治疗时间为10 d。

(4)对于不需要有创机械通气和/或ECMO的患者,建议总治疗时间为5 d。若患者病情未改善,可延长治疗时间,但总治疗时间最多为10 d。

(5)在30~120 min内通过静脉输注管理:关于EDU详情请见:<https://www.gilead.com/remdesivir>

### 瑞德西韦的局限性

虽然已经通过一系列临床、体外以及动物研究试验,证明了RDV具有广谱抗病毒活性,使用微量就可以有效地抑制新型冠状病毒RNA的复制,改善患者病情,缩短临床改善时间,但FDA目前只授予了美国EDU,说明目前仍存在较多不确定性,如能否被广泛应用于多个国家的不同人种、与其他药物合用的情况、不良事件发生率及病毒基因突变率等。

在ACTT-1试验结果公布后,在Beigel等<sup>[19]</sup>针对初步报告后的回文中,得知Olalla等对他们的试

验持怀疑态度,因为在治疗的过程中,伴随药物对试验的影响并没有涉及到,包括非处方使用市售药物(例如羟氯喹和洛匹那韦-利托那韦)和免疫调节药物(例如托珠单抗和糖皮质激素),因为这些药物很可能也影响RDV的疗效,例如RDV的抗病毒活性,因此关于该药物与其他药物合用有关的ACTT-2和ACTT-3试验正在进行中。

关于不良事件,在之前的每项试验过程中均曾发生,例如在Grein等<sup>[13]</sup>试验中,随访期间共有32例(60%)患者出现不良事件,包括有肝酶升高、腹泻、皮疹、肾功能不全等,其中甚至有12例(23%)患者出现严重不良事件,并多发生在有创通气患者中,如多器官功能障碍综合征,败血性休克等。因此在RDV使用的过程中要严格把控不良事件的发生,尤其用于治疗有创通气的患者。

然而冠状病毒极易发生突变,最近出现了1例患有慢性淋巴细胞白血病合并COVID-19的76岁女性患者,在用RDV治疗时显示无效,怀疑产生了耐药性,原因在于RdRP中的D484Y发生突变,无论在5 d还是在10 d内均没有疗效<sup>[20]</sup>。病毒相关基因发生突变也需引起关注。

另外,FDA授予RDV的使用有很多的限制条件,包括过敏,有肾脏或肝脏问题、已怀孕或计划怀孕、正在或计划母乳喂养、有严重疾病、正在服用任何药物(处方药,非处方药,维生素或草药产品)。其中已经有研究表明COVID-19的患者出现了肝损伤及天门冬氨酸转氨酶的升高<sup>[21]</sup>,而肝脏是人体的代谢解毒器官,所以合并有肝功能不全的患者应慎用RDV,FDA建议临床医生治疗期间应评估肾脏和肝功能。

关于FDA建议的RDV使用说明请见:<https://www.gilead.com/remdesivir>

### 结 语

在众多抗病毒药物中,RDV作为首个被批准用于多个国家的药物,很可能可以有效地拯救此次疫情,但目前我国还没有批准上市,因为当时试验入组人员太少而未取得上市标准。同时也没有相关研究肯定它用于不同人种的患者的疗效,所以对RDV治疗COVID-19的安全性和有效性在全世界来说并没有获得统一认可,仍需要通过更严格的临床试验去证明。虽然目前从美国吉利德公司单方面的的相关

(下转第528页)

亚急性血栓事件应尽快处理,根据所在医疗单位具体情况选择溶栓或介入治疗,尽快有效地开通罪犯血管,降低患者的风险。

对于支架内急性血栓形成,必须要找到血栓形成的原因,支架膨胀不全、贴壁不良、支架断裂等是支架内急性血栓形成的常见原因<sup>[9,10]</sup>,而普通造影可能无法甄别。氯吡格雷抵抗亦应考虑。因此,条件允许时,在开通血管后应进行腔内影像学检查,明确血栓形成的原因,优化PCI过程,避免缺血事件的再次发生。

患者自身因素,如是否合并有骨髓增殖性疾病(如:真性红细胞增多症、原发性血小板增多症)、自身免疫性疾病、高球蛋白血症、抗磷脂综合征等易栓症,均应仔细诊治应对。

#### 参考文献

1 周大鹏. 急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠脉介入术前应用半量

尿激酶原溶栓的疗效及安全性[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):318-320.

- 2 刘刚,高伟,杨波. 影响急诊入院急性冠脉综合征病人近期预后的危险因素[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(6):470-475.
- 3 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. *Circulation*, 2007, 115:2344-2351.
- 4 许晶晶,袁晋青. 不同时段支架血栓的风险预测及应对策略[J]. 中国循环杂志,2014,11:949-951.
- 5 Wenaweser P, Rey C, Eberli FR. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(12):1180-1187.
- 6 Claessen BE, Henriques JP, Jaffer FA. Stent thrombosis: a clinical perspective[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(10):1081-1092.
- 7 韩雅玲. 《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》正式发布[J]. 中国介入心脏病学杂志,2016(6):315-315.
- 8 Holmes DJ, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(17):1357-1365.
- 9 Ruan YH, Yang RQ. Relationship between stent fracture and stent thrombosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1):64.
- 10 Gori T, Polimeni A, Indolfi C, et al. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):243-256.

(2020-09-15 收稿 2020-11-25 修回)

(上接第515页)

研究几乎可以肯定RDV在早期治疗COVID-19患者的有效性和安全性,但仍然存在与其他药物合用等更广泛的应用价值的不确定性。并且还无法掌控例如不良事件发生率,病死率及SARS-CoV-2突变的发生率等。所以现阶段,只能尽量利用现有的医疗措施去治疗COVID-19患者,尤其应该加强对重症患者的管理,管理方法可以参照武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组发布的诊疗方案<sup>[22]</sup>,在确定RDV利大于弊时使用,为患者争取最大的病情改善程度和存活机率。

#### 参考文献

- 1 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *J Pathol*, 2020, 251(3):228-248.
- 2 Gao Y, Yan L, Huang Y, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus[J]. *Science*, 2020, 368(6492):779-782.
- 3 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Online ahead of print].
- 4 Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys[J]. *Nature*, 2016, 531(7594):381-385.
- 5 Mulangu S, Dodd LE, Davey RJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24):2293-2303.
- 6 Kirchdoerfer RN, Ward AB. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2342.
- 7 Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20):6785-6797.
- 8 de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of

MERS-CoV infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(12):6771-6776.

- 9 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3):269-271.
- 10 Puijssers AJ, George AS, Schafer A, et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(3):107940.
- 11 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10236):1569-1578.
- 12 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2):81-85.
- 13 Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(24):2327-2336.
- 14 ANON, 2020 APONGilead Announces Results From Phase 3 Trial of Remdesivir in Patients with Moderate COVID-19 June 01 (2020) <http://investors.gilead.com/news-releases/news-release-details/final-results-national-institute-allergy-and-infectious-diseases>.
- 15 Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Prevalence, Diagnosis, Clinical Symptoms, and Treatment[J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13:477-482.
- 16 Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020. [online ahead of print].
- 17 Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe Covid-19[J]. *Clin Infect Dis*, 2020. [Online ahead of print].
- 18 Humeniuk R, Mathias A, Cao H, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5):896-906.
- 19 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10):994.
- 20 Martinot M, Jary A, Fafi-Kremer S, et al. Remdesivir failure with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA-polymerase mutation in a B-cell immunodeficient patient with protracted Covid-19[J]. *Clin Infect Dis*, 2020. [Online ahead of print].
- 21 Zhang C, Shi L, Wang S. Liver injury in COVID-19: management and challenges[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5):428-430.
- 22 重症新型冠状病毒肺炎诊疗与管理共识(武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组)[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1):1-5.

(2020-10-19 收稿)