

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.06.0612

· 专题报道 ·

硫酸羟氯喹联合阿奇霉素治疗难治性普通型新型冠状病毒肺炎的临床疗效及安全性

吴梅红^{1,2△}, 王斌^{2△}, 刘鹏^{1,3}, 盛华^{1,4}, 张锚^{1,2}, 李强^{1,5}, 蔡晨^{1,6*}

1. 湖北省妇幼保健院光谷院区感染一科, 武汉 430073
2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院肿瘤科, 上海 200433
3. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院肛肠外科, 上海 200433
4. 解放军 63600 部队医院心内科, 兰州 732750
5. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经外科, 上海 200433
6. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院特需诊疗科, 上海 200433

[摘要] **目的** 初步评价硫酸羟氯喹联合阿奇霉素治疗难治性普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性收集2020年3月22日至25日湖北省妇幼保健院光谷院区治疗的11例难治性普通型COVID-19患者资料。联合治疗方案: 硫酸羟氯喹200 mg 每天3次口服(第1~7天); 阿奇霉素500 mg 每天1次口服(第1天), 250 mg 每天1次口服(第2~4天)。在给药后第4~10天连续复查咽拭子严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)核酸, 给药前3 d内及给药后第8天进行血常规等实验室检查。**结果** 11例COVID-19患者均为普通型, 其中7例为SARS-CoV-2核酸检测持续阳性患者, 4例为核酸检测复阳患者。联合给药前11例患者的平均病程为50.2 d。治疗过程顺利, 给药后第4天咽拭子SARS-CoV-2核酸转阴0例, 第5天转阴2例, 第6天转阴2例, 第7天转阴2例, 第8天转阴1例, 第9天转阴1例。11例患者均未进展为重型或危重型, 未观察到明显不良反应。**结论** 硫酸羟氯喹联合阿奇霉素方案对于接受多种治疗失败、SARS-CoV-2核酸检测持续阳性的难治性普通型COVID-19患者安全有效。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 普通型; 难治性; 羟氯喹; 阿奇霉素; 转阴率

[中图分类号] R 511 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)06-0612-04

Clinical efficacy and safety of hydroxychloroquine sulfate combined with azithromycin in treatment of patients with refractory common coronavirus disease 2019

WU Mei-hong^{1,2△}, WANG Bin^{2△}, LIU Peng^{1,3}, SHENG Hua^{1,4}, ZHANG Mao^{1,2}, LI Qiang^{1,5}, CAI Chen^{1,6*}

1. Department of Infectious Diseases (I), Guanggu Branch of Maternity and Child Healthcare Hospital of Hubei Province, Wuhan 430073, Hubei, China
2. Department of Oncology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
3. Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
4. Department of Cardiology, No. 63600 Troop Hospital of PLA, Lanzhou 730070, Gansu, China
5. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
6. Department of VIP Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of hydroxychloroquine sulfate combined with azithromycin in the treatment of refractory common coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Methods** The clinical data of 11 refractory common COVID-19 patients, who were admitted to Guanggu Branch of Maternity and Child Healthcare

[收稿日期] 2020-04-20 **[接受日期]** 2020-05-11

[作者简介] 吴梅红, 博士, 主治医师. E-mail: doctorwmh@163.com; 王斌, 博士, 主治医师. E-mail: qcwangb@163.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162649, E-mail: 13818585128@163.com

Hospital of Hubei Province from Mar. 22 to 25, 2020, were retrospectively collected. The patients all received combined treatment regimens: hydroxychloroquine sulfate orally 200 mg three times daily for 7 days; and azithromycin orally 500 mg once daily on day 1 and then 250 mg once daily from day 2 to day 4. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleic acid test of throat swab was performed once daily from day 4 to day 10 after combined administration, and the blood routine and other laboratory indicators were tested within 3 days before administration and on the 8th days after administration. **Results** All the 11 patients had common COVID-19, seven of them were consistently positive for SARS-CoV-2 nucleic acid test, and four were positive again after negative results. The average course of disease of 11 patients before combined administration was 50.2 days. The treatment process was uneventful. Zero case of SARS-CoV-2 nucleic acid test result turned negative on day 4 after administration, two cases on day 5, two cases on day 6, two cases on day 7, one case on day 8 and one case on day 9. No patients progressed to severe or critical illness, and no severe side effects were found. **Conclusion** Hydroxychloroquine sulfate combined with azithromycin is safe and effective in the treatment of refractory common COVID-19 patients who have failed in other treatments and are consistently positive for SARS-CoV-2 nucleic acid.

[Key words] coronavirus disease 2019; common type; refractory; hydroxychloroquine; azithromycin; negative conversion rate

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(6): 612-615]

自2019年12月底开始,因严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引发的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情相继在全球多个国家和地区暴发。2020年1月31日,WHO将这次疫情列为国际关注的突发公共卫生事件^[1]。目前,鼻咽拭子是主要的病原学检查采样标本之一,其SARS-CoV-2核酸检测结果为目前COVID-19确诊及患者出院的评价指标^[2]。在本次抗击COVID-19疫情过程中,我们观察到一组病情迁延不愈、病程长(≥ 30 d),或至少2次(采样时间间隔 ≥ 24 h)核酸检测结果呈阴性后复阳,且常规抗病毒治疗无效的COVID-19患者,这些病例可称为难治性COVID-19患者,其治疗较一般患者更复杂。

氯喹是一种被广泛应用于抗疟疾和治疗自身免疫性疾病的药物,兼具广谱的抗病毒作用。氯喹通过改变内吞体pH值抑制依赖于pH的病毒复制步骤而发挥抗病毒作用。研究发现,氯喹对登革病毒^[3]、寨卡病毒^[4]、人类免疫缺陷病毒^[5]及严重急性呼吸综合征冠状病毒^[6]等的复制均有抑制作用。中华人民共和国国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐磷酸氯喹用于COVID-19患者的抗病毒治疗^[2]。阿奇霉素属广谱抗生素、大环内酯类药物,组织渗透性高,经血液循环进入各器官组织的粒细胞、单核细胞及巨噬细胞等吞噬细胞,储积于溶酶体,被传送到感染部位发挥治疗效果^[7]。研究证实,阿奇霉素对寨卡病毒^[8-9]和埃博拉病毒^[10]均有一定的抑制作用,并且可以预防严重的呼吸道感染^[11]。因

此,羟氯喹联合阿奇霉素可能在治疗COVID-19方面具有协同作用,同时又可预防合并呼吸道的交叉感染。本研究观察了11例硫酸羟氯喹联合阿奇霉素治疗的难治性普通型COVID-19患者的疗效,评价该治疗方案的安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性收集2020年3月22日至25日湖北省妇幼保健院光谷院区治疗的11例难治性普通型COVID-19患者资料。年龄为36~94岁,平均年龄为60岁。无症状感染者0例,有发热症状者5例,有咳嗽症状者7例,有乏力症状者4例。11例患者给药前胸部CT检查均提示双肺渗出表现,均有武汉久居史。排除标准:(1)治疗前常规行心肌酶谱、B型钠尿肽及心电图检查提示合并心脏疾病者;(2)对羟氯喹或氯喹过敏者;(3)合并氯喹及阿奇霉素禁忌证,包括视网膜病变、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症和QT间期延长等患者;(4)哺乳期、妊娠期妇女。

1.2 治疗方法 硫酸羟氯喹200 mg每天3次口服,第1~7天。阿奇霉素500 mg每天1次口服,第1天;250 mg每天1次口服,第2~4天。同时予卧床休息、吸氧、中药等常规治疗。每天记录患者生命体征,观察临床症状及不良事件,在给药后第4~10天连续复查咽拭子SARS-CoV-2核酸,给药前3 d内及给药后第8天进行血常规等实验室检查。患者治愈出院后2周随访。

1.3 疗效及不良反应评价 疗效评价主要为鼻咽拭子核酸检测结果,如果连续2次鼻咽拭子核酸检测阴性(采样时间间隔 ≥ 24 h),核酸转阴时间采

用第1次检测结果为阴性的时间。同时评估患者是否从普通型转为重型、危重型,临床症状有无好转,以及肺部影像学急性渗出性病变的改善情况。观察患者给药后有无过敏、胃肠道反应、血液系统损害、心脏损伤及视物模糊等不良反应。

2 结果

2.1 临床特征 11例COVID-19患者均为普通型,其中7例为SARS-CoV-2核酸检测持续阳性患者,4例为核酸检测复阳患者。11例既往均接受过抗病毒治疗(阿比多尔9例、 α -干扰素1例、奥司他韦1例、利巴韦林2例),8例接受过抗生素治疗(喹诺酮类6例、头孢类3例),4例接受过康复者恢复期血浆治疗,1例接受过糖皮质激素治疗。11例患者均接受硫酸羟氯喹联合阿奇霉素治疗,联合给药前均停止前期治疗至少1周并复测病毒核酸仍为阳性。联合给药前11例患者的平均病程为50.2 d。

2.2 近期疗效 给药后第4天咽拭子SARS-CoV-2核酸转阴0例,第5天转阴2例,第6天转阴2例,第7天转阴2例,第8天转阴1例,第9天转阴1例。11例患者均自诉临床症状好转,复查胸部CT均提示渗出性病变较前改善。但给药后第12天仍有3例患者SARS-CoV-2核酸检测呈阳性。

2.3 随访结果 8例硫酸羟氯喹联合阿奇霉素治愈出院患者均随访2周,复查SARS-CoV-2核酸未出现阳性。3例给药后第12天核酸检测仍呈阳性的患者,转外院接受其他方案治疗。

2.4 不良反应 11例患者均未进展为重型或危重型。血常规、肝功能、心肌酶谱及心电图检查均正常。无患者反馈视物模糊等症状。

3 讨论

氯喹、羟氯喹均是COVID-19临床合理用药专家共识建议的抗SARS-CoV-2药物^[12]。Wang等^[13]和Yao等^[14]分别证实了磷酸氯喹和硫酸羟氯喹能在体外抑制SARS-CoV-2活性。羟氯喹是氯喹的一种衍生物,与氯喹的区别在于羟乙基替代了氯喹中的一个乙基,因此两者抗病毒治疗效果相当,但羟氯喹的毒副作用较弱,安全性较高,并且人体胃肠道吸收更快,体内分布更广。在小鼠动物学模型氯喹的毒性是羟氯喹的2倍,更容易造成视网膜不良反应,通常表现为可逆性视野改变,持续用药会出现色素脱失区^[15]。硫酸羟氯喹作为美国FDA妊娠C类用药,孕妇可用,视网膜不良反

应如双侧盲点或视网膜色素上皮微小色素脱失,一般发生于累计用药剂量超过1 000 g的慢性病患者^[16]。美国FDA于2020年3月29日紧急授权羟氯喹用于治疗COVID-19^[17]。阿奇霉素的作用机制是通过干扰细菌的蛋白质合成抑制细菌生长,结合细菌核糖体50S亚基使细菌转肽过程受阻,同时对支原体、衣原体与革兰阳性球菌等有抑制作用,其有一定抗病毒作用^[8-10]。2020年3月法国Gautret等^[18]的临床试验研究纳入了36例COVID-19患者,其中20例接受了羟氯喹治疗(6例联合使用了阿奇霉素),16例患者为阴性对照(未接受治疗)。羟氯喹的使用剂量为200 mg每天3次口服,连用10 d;阿奇霉素的使用剂量为第1天500 mg口服,之后第2~4天每天250 mg。第6天复查鼻咽拭子核酸检测,羟氯喹联合阿奇霉素治疗的6例患者均转阴,仅接受羟氯喹治疗的14例患者中8例转阴,16例阴性对照中2例转阴,3组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。另外,1例仅用羟氯喹治疗6 d后PCR检测仍为阳性的患者,8 d后在继续口服羟氯喹治疗的同时加用阿奇霉素,联合治疗9 d后治愈。然而有1例羟氯喹联合阿奇霉素治疗后第6天核酸检测阴性患者,在第8天检测为低滴度阳性,该例治疗失败病例考虑可能与其体内羟氯喹代谢因素有关。

本研究纳入了11例难治性普通型COVID-19患者,治疗过程顺利,给药后第8天7例转阴,转阴率低于Gautret等^[18]报道的结果,考虑与本研究纳入患者均为难治性且既往已接受过多种方案治疗等有关。本研究硫酸羟氯喹、阿奇霉素联合给药后12 d,仍有3例患者核酸检测呈阳性,其中2例为复阳患者;另1例患者为94岁女性,该患者接受联合治疗时病程已持续69 d,病程中无发热症状,间断接受阿比多尔、莫西沙星治疗,并于康复者恢复期血浆治疗4次共800 mL,病毒核酸检测仍呈阳性,末次血浆输注7 d后接受本方案治疗,治疗后经检测SARS-CoV-2核酸滴度有所下降,但仍未转阴。本组11例患者接受本方案治疗7 d后均未出现药物相关不良反应,安全性较好。

由于普通型COVID-19患者预后较好,部分患者可自愈,因此7 d病毒核酸转阴率不能代表该联合方案的疗效。硫酸羟氯喹和阿奇霉素两药联合治疗COVID-19的协同机制仍不明确,并且无大样本的随机、双盲、前瞻性对照研究。但考虑COVID-19目前并无明确有效的治疗方案及疫苗,

在患者排除硫酸羟氯喹和阿奇霉素联合使用的禁忌证后, 经与患者及家属沟通, 可在临床试用该方案。需要注意的是, 羟氯喹联合阿奇霉素可能出现QT间期延长等不良反应, 对合并心律失常患者应慎用。

硫酸羟氯喹联合阿奇霉素方案对于接受多种方案治疗失败, 病毒核酸检测持续阳性的难治性普通型 COVID-19 患者安全有效, 但需开展大样本的随机对照研究进一步探讨。

【参 考 文 献】

- [1] 伊赫亚, 李川, 王芑, 崔增伟, 夏建国, 戴淑玉, 等. 全球新型冠状病毒肺炎疫情与早期防控对策[J]. 预防医学, 2020, 32: 325-329.
- [2] 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(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-04-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [3] FARIAS K J, MACHADO P R, MUNIZ J A, IMBELONI A A, DA FONSECA B A. Antiviral activity of chloroquine against dengue virus type 2 replication in Aotus monkeys[J]. *Viral Immunol*, 2015, 28: 161-169.
- [4] ZHANG S, YI C, LI C, ZHANG F, PENG J, WANG Q, et al. Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus[J/OL]. *Antiviral Res*, 2019, 169: 104547. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104547.
- [5] JACOBSON J M, BOSINGER S E, KANG M, BELAUNZARAN-ZAMUDIO P, MATINING R M, WILSON C C, et al. The effect of chloroquine on immune activation and interferon signatures associated with HIV-1[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32: 636-647.
- [6] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, ERICKSON B R, ROLLIN P E, KSIAZEK T G, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J/OL]. *Virology*, 2005, 22: 2: 69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [7] SAHRAEI Z, SHABANI M, SHOKOUHI S, SAFFAEI A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine[J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55: 105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
- [8] LI C, ZU S, DENG Y Q, LI D, PARVATIYAR K, QUANQUIN N, et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. pii: AAC.00394-19. doi: 10.1128/AAC.00394-19.
- [9] IANNETTA M, IPPOLITO G, NICASTRI E. Azithromycin shows anti-Zika virus activity in human glial cells[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61. pii: e01152-17. doi: 10.1128/AAC.01152-17.
- [10] BAI J P F, HSU C W. Drug repurposing for ebola virus disease: principles of consideration and the animal rule[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108: 798-806.
- [11] BACHARIER L B, GUILBERT T W, MAUGER D T, BOEHMER S, BEIGELMAN A, FITZPATRICK A M, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 314: 2034-2044.
- [12] 中国药学会医院药专业委员会. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40: 593-605.
- [13] WANG M, CAO R, ZHANG L, YANG X, LIU J, XU M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30: 269-271.
- [14] YAO X, YE F, ZHANG M, CUI C, HUANG B, NIU P, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2020. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- [15] COSTEDOAT-CHALUMEAU N, DUNOQUÉ B, LEROUX G, MOREL N, JALLOULI M, LE GUERN V, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 49: 317-326.
- [16] 崔诚, 么雪婷, 涂思琪, 谢洁恩, 李海燕, 刘东阳. 硫酸羟氯喹的临床药理学研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25: 221-226.
- [17] PISZCZATOSKI C R, POWELL J. Emergency approval of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19[J/OL]. *Ann Pharmacother*, 2020: 1060028020925558. doi: 10.1177/1060028020925558.
- [18] GAUTRET P, LAGIER J C, PAROLA P, HOANG V T, MEDDEB L, MAILHE M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

【本文编辑】 杨亚红