

阿比朵尔治疗流行性感胃的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究

王孟昭[#] 蔡柏蔷 李龙芸 林江涛* 苏楠* 俞红霞*
高和** 赵建忠** 刘丽**

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院呼吸科, 北京 100730)

摘要 目的 验证盐酸阿比朵尔在中国自然获得流行性感胃受试者中的临床疗效并观察其安全性和耐受性。方法 采用随机、双盲和安慰剂对照的多中心临床试验设计。共入组 232 人, 入组条件为年龄 ≥ 18 岁, ≤ 65 岁; 发热 $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$; 符合流感疑似病例诊断标准; 出现症状后不超过 36 h。合格的受试者随机接受盐酸阿比朵尔 200 mg 或安慰剂治疗, 每日 3 次, 共 5 d。结果 疗效分析总体为 PPi, 即指按规定服用药物并完成所有随访且实验室检查证明为流感病毒感染的病例, 试验组 59 例, 对照组 66 例。两组疾病缓解率经生存分析 Logrank 检验, 试验组缓解率高于对照组。试验组疾病持续时间中位数为 72.00 h (95% 可信区间为 66.00 ~ 78.00 h), 对照组疾病持续时间中位数为 96.00 h (95% 可信区间为 87.46 ~ 104.54 h), 两组比较差异有显著性 ($P=0.0083$)。试验组症状总分下降值的曲线下面积中位数为 780.00 (95% 可信区间为 700.77 ~ 859.23), 对照组中位数为 684.00 (95% 可信区间为 559.81 ~ 808.19), 两组经 Wilcoxon 检验差异有显著性 ($P=0.005$)。共有 232 例可用于安全性分析, 试验组 113 例, 对照组 119 例。共有 20 例不良事件可能与研究药物有关, 其中试验组 7 例 (6.19%), 对照组 13 例 (10.9%), 两组间差异无显著性 ($P=0.245$)。不良反应主要为消化系统症状和血清转氨酶升高。结论 盐酸阿比朵尔在流感发病后早期使用可以缩短疾病的持续时间, 减轻症状的严重程度, 而且其安全性和耐受性好, 适合在临床推广使用。

关键词 流行性感胃 阿比朵尔

中图分类号 R511.7

Efficacy and Safety of Arbidol in Treatment of Naturally Acquired Influenza

Wang Meng-zhao[#] Cai Bai-qiang Li Long-yun Lin Jiang-tao* Su Nan* Yu Hong-xia*
Gao He** Zhao Jian-zhong** Liu Li**

(Department of Respiratory Disease, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China)

Objective To evaluate the efficacy and safety of Arbidol in the treatment of naturally acquired influenza. **Methods** A randomized, double-blinded, placebo controlled trial was conducted. Subjects were enrolled. The inclusion criteria included: aged 18 to 65 years, presented within 36 hours of onset of influenza symptoms; and had documented temperature of 37.8°C or higher during an influenza outbreak in the community. Individuals were randomly divided Arbidol group (200 mg three times daily for 5 days) or placebo group. **Results** Totally 232 individuals were recruited and received medication and follow-up. All of them were qualified to be analyzed for safety as intent-to-treat population (ITT) (113 Arbidol, 109 placebo). Twenty-two (9.48%) were during follow-up or refused to continue the trial, and 210 completed as schedule and identified as PP population (102 Arbidol, 108 placebo). Totally 125 individuals

*Department of Respiratory Disease, Chinese-Japanese Friendship Hospital, Beijing; **Department of Respiratory Disease, General Hospital of the A Force of the Chinese PLA, Beijing; #Corresponding author Tel/Fax: 010-65295039, E-mail: mengzhaowang@yahoo.com

were identified as influenza-infected through laboratory test, which was defined as PPI population (59 Arbidol, 66 placebo). In PPI population, the cumulative alleviation proportion of Arbidol group was significantly higher than that of placebo group. The median duration of illness was 72.0 hours (95% confident interval (CI) 66.00–78.00 hours) in Arbidol group and 96.0 hours (95% CI 87.46–104.54 hours) in placebo group. The median area under the curve (AUC) of decreased total score were significantly higher in Arbidol group than in placebo group, which were 780.00 and 684.00 score-hours respectively. For PP population, similar results were seen. Adverse events reported were similar in Arbidol group and in placebo group. The main adverse events were gastrointestinal symptoms and increased transaminase.

Conclusion Arbidol was effective and well tolerated in the treatment of early naturally acquired influenza.

Key words influenza; Arbidol

Acta Acad Med Sin, 2004,26(3):289~293

流行性感冒是由流感病毒引起的急性呼吸道传染性疾病, 临床表现为突然出现发热、头痛、肌痛、咳嗽等不适。虽然流行性感冒一般属于自限性疾病, 但是在儿童、老年和免疫力低下者可引起死亡。近年来出现了一些防治流感的新方法, 如金刚烷胺、金刚乙胺、疫苗等, 但这些药物在临床中的应用均因其有效性和/或安全性问题而受到限制。神经氨酸酶抑制剂是一种新上市的对甲乙型流感均有效的抗病毒药物, 但价格昂贵, 少数人会出现恶心、皮疹、头晕等症状。盐酸阿比朵尔是非核苷类抗病毒药物, 通过激活 2, 5-寡聚腺苷酸合成酶特异性抑制病毒囊膜和宿主细胞膜的融合, 从而阻断病毒的复制。另外可以诱生干扰素, 在动物和人体实验中都观察到给药 24 h 后可测出最大滴度的干扰素水平。该药首先是由前苏联药物化学研究中心研制, 1993 年在俄罗斯上市, 用于防治流行性感冒和其他急性呼吸道病毒感染。本研究的主要目的是验证盐酸阿比朵尔在中国自然获得流行性感冒患者中的临床疗效, 并观察其安全性。

对象和方法

对象 2002 年 12 月~2003 年 4 月共有 232 名受试者入组。入组标准为年龄 18~65 岁; 病史、体检、心电图及胸透或胸部 X 线片无明显异常者; 符合中华医学会呼吸病学分会发布的流行性感冒疑似病例诊断标准; 出现流感症状不超过 36 h; 筛选期实验室检查血、尿常规, 肝肾功能均无明显异常; 所有患者在入组前必须阅读、理解并签署知情同意书。排除标准: 合并有其他严重疾病; 血白细胞 $> 10.5 \times 10^9/L$; 全身使用类固醇激素或其他免疫抑制治疗; 哮喘及慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者; 12 个月内使用过流行性感冒疫苗; 酗酒或有其他药物

滥用史; 已知 HIV 感染者。

方法 采用随机、双盲和安慰剂对照的多中心临床试验设计, 参加单位为北京协和医院、中日友好医院和中国人民解放军空军总医院 (分别完成 58 例、100 例和 74 例), 均为门诊病例。所有患者入组时收集病史, 进行体检和实验室检查 (血常规、尿常规、肝肾功能、电解质), 取鼻咽吸引液进行流感病毒培养。根据随机数字表 (由河北联合制药有限公司生物统计部门提供), 将合格的受试者随机分组。按顺序给合格的受试者指定一个药物编号, 该编号随机的对应于盐酸阿比朵尔 100 mg 或安慰剂治疗, 200 mg/次, 3 次/d, 历时 5 d。所提供的试验药物盐酸阿比朵尔剂型为胶囊, 其中包含活性药物 100 mg; 对照组药品为赋形剂胶囊, 安慰剂包装与供试药品完全相同。同时提供患者 10 片扑热息痛, 患者根据体温和疼痛情况自行服用。

在试验开始后 6 d 内, 所有受试者每日 2 次填写症状日记卡片, 记录与流行性感冒有关的 7 个症状 (鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌肉酸痛、疲劳、头痛和发冷/出汗) 的严重程度, 严重程度分为: 0 无症状, 1 轻度, 2 中度, 3 重度; 以及体温、药物不良反应、继发性疾病以及合并用药情况 (包括扑热息痛和抗生素等)。第 4 和 6 天, 要求受试者随诊, 第 6 天复查血、尿常规、肝肾功能、电解质, 并归还药瓶和未服用的药物。试验结束后, 对于未痊愈的受试者, 研究者可采用其他方法对其进行治疗; 对于发生不良事件的受试者, 进行追踪, 直到恢复正常或病情稳定。

病毒培养采集鼻咽吸取液, 标本采集后立即置入运送液中, 置于 4℃ 冰箱保存并于 24 h 内送至北京协和医院检验科进行流感病毒培养。从采样点运送到实验室的过程中, 标本放置在湿冰中。病毒培

养采用非洲猴肾细胞 (MDCK) 组织细胞培养法, 并用直接荧光抗体染色鉴定。染色结果贮存于北京协和医院检验科。

疗效判定 发热缓解定义为体温 $< 37.4^{\circ}\text{C}$, 且保持 24 h 或以上; 症状缓解定义为轻度或无 (分数为 0 或 1), 且保持 24 h 或以上。受试者入组时鼻咽分泌物病毒培养阳性即确认为流行性感冒患者。

本试验主要疗效指标为疾病持续时间, 即发热、咳嗽及鼻塞、肌痛 (全身酸痛) 4 项症状得到缓解所需的时间。次要疗效指标为疾病的范围和严重程度的改善情况, 以主要症状评分下降值的曲线下面积 (AUC) 表示, 每日计算 4 个症状总分的下限值, 以中位数对时间 (h) 作图, 计算 AUC。第 3 级疗效指标为分别计算 7 个症状的缓解时间和评分下降值的 AUC。

疗效分析总体为 PPI, 即指按规定服用药物并完成所有随访且实验室检查证明为流感病毒的病例; PP 指服用全部药物并完成所有随访的病例; ITT 指所有随机入组、至少服用 1 次药品、有过 1 次疗效评价的病例。

安全性总体包括服用过至少 1 次研究药物且进行过至少 1 次安全性随访的全部受试者, 不论其是否失访或剔除, 即 ITT 总体。主要安全性指标为不良事件和临床实验室检查。

统计学处理 所有数据由 2 个不同的数据管理员输入数据库, 确认所有数据和确定采用的统计分析方法后揭盲进行数据分析。主要疗效指标通过计算

两组各时间点的缓解率和疾病持续时间的中位数及其 95% 的可信区间, 并画出疾病持续时间的 Kaplan-Meier 图, 用 Logrank 检验方法进行显著性检验。次要疗效指标用 Wilcoxon 秩和检验进行显著性检验。第 3 级疗效指标中 7 个症状的缓解时间所用统计方法与主要疗效指标相同, 7 个症状的评分下降值的 AUC 所用统计方法与次要疗效指标相同。统计每 12 小时两组发热受试者的比例, 两组比较用卡方检验。计算扑热息痛的消耗量, 两组比较用方差分析。计算继发疾病的发生率和与继发疾病相关的抗生素的使用率, 两组比较用卡方检验。计算不良反应的发生率, 两组比较用卡方检验和确切概率检验。两组基础情况采用方差分析和卡方检验。

结 果

共有 232 例患者入选本试验, 均至少服用 1 次药物和有 1 次随访, 为 ITT 总体, 其中试验组 113 例, 对照组 119 例。22 例患者 (9.48%) 失访或拒绝继续参加本试验; 210 例完成试验, 为 PP 总体, 其中试验组 102 例, 对照组 108 例。PP 总体中证实流感患者 125 例, 为 PPI 总体, 其中试验组 59 例, 对照组 66 例。比较 PPI 总体治疗前试验组和对照组基础情况, 两组在年龄、身高、体重、婚姻、女性生育情况等方面无明显差异, 在流感治疗前病程、体温、7 个与流感有关的症状严重程度及既往病史等方面均无显著差异 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 PPI 总体治疗前试验组与对照组基础情况比较

Table 1 Comparison of baseline of both groups in the PPI population

Items	Control group (n = 66)	Arbidol group (n = 59)	Statistic value	P value
Sex				
Male	37 (56.06%)	22 (37.29%)	4.41	0.036
Female	29 (43.94%)	37 (62.71%)		
Age (years)	33.02 ± 12.37	31.71 ± 11.63	0.37	0.546
Height (cm)	168.02 ± 7.13	166.02 ± 6.78	2.57	0.112
Weight (kg)	63.93 ± 12.40	61.44 ± 9.52	1.56	0.214
Marital Status				
Married	38 (57.58%)	36 (61.02%)	0.15	0.696
Single	28 (42.42%)	23 (38.98%)		
Baby born				
Yes	16 (55.17%)	19 (51.35%)		
No	13 (44.83%)	18 (48.65%)	0.10	0.758

Sample χ^2 test for qualitative variables; F test for quantitative variables

PPi 总体两组疾病缓解率经生存分析 Logrank 检验, 试验组缓解率高于对照组。PPi 总体试验组疾病持续时间中位数为 72.00 h (95% 可信区间为

66.00 ~ 78.00 h), 对照组疾病持续时间中位数为 96.00 h (95% 可信区间为 87.46 ~ 104.54 h), 两组比较差异有显著性 ($\chi^2=6.98$, $P=0.0083$) (表 2)。

表 2 PPi 总体试验组与对照组疾病缓解率及持续时间的比较

Table 2 Comparison of alleviation rate and duration of illness of both group in the PPi population

	Percentage of alleviation ($x \pm s$)		χ^2	P value
	Control group ($n=66$)	Arbidol group ($n=59$)		
Duration of illness (h)				
24	6.06 \pm 0.03	8.47 \pm 0.04		
48	22.73 \pm 0.05	39.56 \pm 0.06		
72	37.88 \pm 0.06	67.19 \pm 0.06		
96	59.09 \pm 0.06	74.10 \pm 0.06		
120	77.27 \pm 0.05	87.91 \pm 0.04		
Median	96.00	72.00	6.98	0.0083
95%CI	87.46 ~ 104.54	66.00 ~ 78.00		

Logrank test for comparison of duration of illness with χ^2 ; CI: confident interval; PP: per protocol

PPi 总体试验组症状总分下降值的曲线下面积中位数为 780.00, 95% 可信区间为 700.77 ~ 859.23; 对照组症状总分下降值的曲线下面积中位数为 684.00, 95% 可信区间为 559.81 ~ 808.19, 两组经 Wilcoxon 检验差异有显著性 ($Z=2.80$, $P=0.005$)。比较 PPi 总体两组体温和 7 个症状持续时间, 试验组咳嗽、头痛和发冷 / 出汗的缓解时间中位数分别为 72.00、24.00 和 24.00 h, 明显短于对照组的各相应缓解时间 96.00、48.00 和 48.00 h (χ^2 值分别为 4.26、4.73 和 11.18, P 值分别为 0.039、0.0297 和 0.0008), 其他症状持续时间两组差异无显著性 ($P > 0.05$)。比较 PPi 总体两组体温和 7 个症状评分下降值的曲线下面积, 试验组咽喉痛、肌肉酸痛和疲劳的评分下降值的曲线下面积中位数分别为 144、192 和 192, 明显高于对照组的 108、168 和 156 (χ^2 值分别为 7.17、3.84 和 6.00, P 值分别为 0.0074、0.048 和 0.0143), 其他症状两组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

比较 PPi 总体两组扑热息痛服用量, 试验组 59 例 (100%) 服用, 平均服用量为 (0.95 \pm 1.29) 片; 对照组 66 例 (100%) 服用, 平均服用量为 (1.62 \pm 1.97) 片, 试验组服用量少于对照组, 两组比较差异有显著性 ($F=4.84$, $P=0.03$)。并发症包括气管炎和支气管炎、鼻窦炎、扁桃体炎、中耳炎和肺炎, 试验组共 5 例 (8.47%), 对照组共 6 例 (9.09%), 两组比较差异无显著性 ($\chi^2=0.015$, $P=0.903$)。

PP 总体两组疾病缓解率经生存分析 Logrank 检验, 试验组缓解率高于对照组。试验组疾病持续时间中位数为 72.00 h (95% 可信区间为 67.74 ~ 76.26 h), 对照组疾病持续时间中位数为 96.00 h (95% 可信区间为 86.33 ~ 105.67 h), 两组比较差异有显著性 ($\chi^2=5.55$, $P=0.018$)。PP 总体试验组症状总分下降值的曲线下面积中位数为 780.00 (95% 可信区间为 717.14 ~ 842.86), 对照组症状总分下降值的曲线下面积中位数为 708.00 (95% 可信区间为 644.26 ~ 771.74), 两组经 Wilcoxon 检验差异有显著性 ($Z=2.18$, $P=0.029$)。

试验中共有 232 例可用于安全性分析 (即 ITT 总体分析), 结果显示有 20 例不良事件可能与研究药物有关, 其中试验组 7 例 (6.19%), 对照组 13 例 (10.9%), 两组比较差异无显著性 ($P=0.245$)。试验组出现 2 例消化系统症状, 1 例头晕, 4 例出现血清转氨酶升高, 最高值为 60 IU/L, 停药后经复查均好转。对照组出现 3 例消化系统症状, 1 例头晕和 1 例耳鸣及听力下降, 8 例出现血清转氨酶升高, 最高值为 107 IU/L, 停药后经复查均好转。两组治疗前后实验室检查指标和生命体征均无明显差异。

讨 论

盐酸阿比朵尔胶囊能有效缩短流感病程和减轻流感症状^[1-3]。1992 年在第八届地中海化疗会议和

1993年第九届国际病毒学会议上,前苏联研究人员报告了盐酸阿比朵尔的抗流感病毒活性^[4]。对甲型和乙型流感病毒复制的抑制率分别为80%和60%,可使小鼠流感病毒性肺炎的死亡率下降60%~70%。本试验结果也证实了发病36h内口服盐酸阿比朵尔胶囊200mg 3次/d可有效地治疗流行性感冒。试验组和对照组的疾病持续中位时间分别为72.0和96.0h;疾病的严重程度也明显减轻,症状总分中位下降值分别为780.0和684.0。试验组和对照组使用扑热息痛的患者比例无统计学差异,使用者平均服用量对照组多于试验组,提示试验组症状缓解快于对照组与使用解热镇痛药物无关。

盐酸阿比朵尔安全性好,能为患者很好耐受。本研究显示,试验组出现2例消化系统症状,1例头晕,4例出现转氨酶升高,最高值为60IU/L,停药后经复查均好转。两组不良反应发生情况经卡方检验均无明显差异。原苏联每年10万例服用患者出现的副反应也很轻少,与本试验结果类似^[5]。

本研究也有一定的局限性,试验入组时排除了儿童、老年人和既往有严重疾病的患者,而这些患者往往因为抵抗力低下更容易患流感和并发症。本试验结果分析中阿比朵尔对PP总体也显示明显的治疗效果,表现为疾病持续时间缩短、症状总分下降明显等,可能与阿比朵尔的免疫调节作用和抗其他病毒的作用有关^[6,7]。在目前流感及时诊断仍很困难、诊断手段昂贵且又需要尽早开始治疗的要求下,上述结论是十分有意义的,提示了在流感流行的条件下,符合本入组条件的患者可以从阿比朵尔的治疗中受益,而不用强求病毒学结果,这与文献报道一致。

合作单位临床部分:北京协和医院(蔡柏蔷,李龙芸,于学

忠,王孟昭,王海宏,钟坚),中日友好医院(林江涛,苏楠,俞红霞,何洁,贾玉萍,陈欣,李勇),中国人民解放军空军总医院(高和,赵建忠,刘丽)。病毒学检查:北京协和医院检验科(倪安平);临床统计单位:河北省医科大学统计教研室(刘劭,王红权,刘钊)

参 考 文 献

- 1 Shumilov VI, Shuster AM, Lobastov SP, *et al.* Efficacy of arbidol in prophylaxis and treatment of acute respiratory viral infections in servicemen (Russian). *Voen Med Zh*, 2002, 323:51-53, 96
- 2 Beliaev AL, Burtseva EI, Slepshkin AN, *et al.* Arbidole-a new drug for prevention of influenza and acute viral respiratory infections in children (Russian). *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1996, 8:34-37
- 3 Glushkov RG, Gus'kova TA, Krylova LIU, *et al.* Mechanisms of arbidole's immunomodulating action (Russian). *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1999, 3:36-40
- 4 杨占秋. 有关病毒学研究的某些进展—第九届国际病毒学大会简介. 国外医学流行病学传染病学分册, 1994, 21(2):72
- 5 Obrosova-Serova NP, Burtseva EI, Nevskii IM, *et al.* The protective action of arbidol during a rise in respiratory diseases in 1990 (Russian). *Vopr Virusol*, 1991, 36:380-381
- 6 Drinevskii VP, Osidak LV, Natsina VK, *et al.* Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children (Russian). *Antibiot Khimioter*, 1998, 43:29-34
- 7 Leneva IA, Sokolova MV, Fediakina IT, *et al.* Study of the effect of antiviral drugs on the reproduction of the respiratory syncytial virus by enzyme immunoassay (Russian). *Vopr Virusol*, 2002, 47:42-45

(2004-01-19 收稿)