

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245379

· 论 著 ·

# 重组全人源抗新型冠状病毒单克隆抗体注射液(F61 注射液)治疗新型冠状病毒感染合并肾损伤患者的有效性和安全性:一项随机对照的探索性临床研究

陈丁华,李超凡,牛越,张利,王涌,冯哲,朱晗玉,周建辉,董哲毅,段姝伟,王宏,黄梦杰,王远大,丛硕源,潘赛,周京,孙雪峰,蔡广研,李平,陈香美

(中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部 肾脏疾病全国重点实验室 国家慢性肾病临床医学研究中心, 北京 100853)

**[摘要]** **目的** 探究重组全人源抗新型冠状病毒单克隆抗体注射液(F61 注射液)治疗新型冠状病毒感染(COVID-19)合并肾损伤患者的有效性和安全性。**方法** 选取 2023 年 1—2 月在解放军总医院就诊的 COVID-19 合并肾损伤患者。将受试者随机分组,对照组采用常规抗新型冠状病毒(抗新冠)治疗,试验组采取常规抗新冠治疗联合 F61 注射液。给药后随访 15 d,监测患者临床症状、实验室检查、心电图及胸部 CT,分析 F61 注射液的有效性和安全性。**结果** 共纳入 12 例受试者(试验组 7 例,对照组 5 例),两组受试者均未出现临床进展或死亡病例。对照组新型冠状病毒核酸平均转阴时间为 3.2 d,试验组为 1.57 d ( $P=0.046$ );试验组用药后第 3 天及第 5 天的 COVID-19 相关目标症状评分均低于对照组(均  $P<0.05$ )。根据临床分型和世界卫生组织(WHO)10 分等级疾病进展量表,两组受试者病情均有好转,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。安全性方面,试验组未出现输液相关不良事件,两组受试者表现出不同程度血糖升高、尿葡萄糖升高、尿胆原升高、尿管型阳性及心律失常,但差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。**结论** F61 注射液在治疗 COVID-19 合并肾损伤患者时初步展现出安全性和临床获益,国产药物的临床可及性好,可为临床实践提供更多选择。

**[关键词]** F61 注射液;新型冠状病毒;肾损伤;有效性;安全性;抗新型冠状病毒单克隆抗体注射液

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Efficacy and safety of recombinant human anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody injection (F61 injection) in the treatment of patients with COVID-19 combined with renal damage: a randomized controlled exploratory clinical study

CHEN Ding-hua, LI Chao-fan, NIU Yue, ZHANG Li, WANG Yong, FENG Zhe, ZHU Han-yu, ZHOU Jian-hui, DONG Zhe-yi, DUAN Shu-wei, WANG Hong, HUANG Meng-jie, WANG Yuan-da, CONG Shuo-yuan, PAN Sai, ZHOU Jing, SUN Xue-feng, CAI Guang-yan, LI Ping, CHEN Xiang-mei (Department of Nephrology, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, National Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing 100853, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the efficacy and safety of recombinant human anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (anti-SARS-CoV-2) monoclonal antibody injection (F61 injection) in the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) combined with renal damage. **Methods** Patients with COVID-19 and renal damage who visited the PLA General Hospital from January to February 2023 were selected. Subjects were

[收稿日期] 2023-12-26

[基金项目] 国家重点研发计划基金项目(2022YFC3602005)

[作者简介] 陈丁华(1993-),男(汉族),江苏省徐州市人,研究生在读,主要从事肾脏疾病相关研究。

[通信作者] 陈香美 E-mail: xmchen301@126.com; 李平 E-mail: liping@301hospital.com.cn

randomly divided into two groups. Control group was treated with conventional anti-COVID-19 therapy, while trial group was treated with conventional anti-COVID-19 therapy combined with F61 injection. A 15-day follow-up was conducted after drug administration. Clinical symptoms, laboratory tests, electrocardiogram, and chest CT of patients were performed to analyze the efficacy and safety of F61 injection. **Results** Twelve subjects (7 in trial group and 5 in control group) were included in study. Neither group had any clinical progression or death cases. The average time for negative conversion of nucleic acid of SARS-CoV-2 in control group and trial group were 3.2 days and 1.57 days ( $P=0.046$ ), respectively. The scores of COVID-19 related target symptom in the trial group on the 3rd and 5th day after medication were both lower than those of the control group (both  $P<0.05$ ). According to the clinical staging and World Health Organization 10-point graded disease progression scale, both groups of subjects improved but didn't show statistical differences ( $P>0.05$ ). For safety, trial group didn't present any infusion-related adverse event. Subjects in both groups demonstrated varying degrees of elevated blood glucose, elevated urine glucose, elevated urobilinogen, positive urine casts, and cardiac arrhythmia, but the differences were not statistically significant (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** F61 injection has initially demonstrated safety and clinical benefit in treating patients with COVID-19 combined with renal damage. As the domestically produced drug, it has good clinical accessibility and may provide more options for clinical practice.

**[Key words]** F61 injection; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; renal damage; efficacy; safety; anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 monoclonal antibody injection

新型冠状病毒感染 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染导致的疾病<sup>[1]</sup>。全球范围内仍不断出现新发及反复感染人群, 对全球人类健康带来了巨大影响。国家卫生健康委员会虽已将其纳入乙类乙管传染病, 但病毒传播力强、个体感染差异大。大部分肾损伤患者因长期口服糖皮质激素、使用免疫抑制剂或规律透析<sup>[2]</sup>, 易受 SARS-CoV-2 侵袭。COVID-19 影响患者的肾脏疾病治疗, 甚至加重病情<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明, 感染 SARS-CoV-2 的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者病死率是未感染 SARS-CoV-2 的 CKD 患者 5.81 倍。因此, 寻找有效、安全的抗新型冠状病毒 (简称新冠病毒) 药物对于肾损伤患者至关重要。

重组全人源抗新型冠状病毒单克隆抗体注射液 (F61 注射液) 为国药集团中国生物武汉生物制品研究有限责任公司生产的具有高中和活性的重组全人源抗新冠病毒单克隆抗体, 在 CHO 细胞中进行重组表达, 能特异性结合 SARS-CoV-2 的 RBD 蛋白, 阻止其与宿主细胞的 ACE2 结合, 从而阻止病毒感染细胞, 达到治疗疾病的目的<sup>[5]</sup>。F61 注射液已获得国家食品药品监督管理局的临床批件。但针对新冠病毒感染合并肾损伤人群的疗效和安全性尚不明确, 为此, 进行了这项研究者发起的探索性随机对照试验, 对 F61 单抗在新冠病毒感染合并肾损伤人群开展初步的临床评估。

## 1 对象与方法

1.1 研究设计 本研究在解放军总医院第一医学中心开展。研究方案经过该院伦理审查委员会批准 (伦审第 S2023-022-01 号), 本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 所有受试者均须签署知情同意书 (informed consent form, ICF)。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 受试者年龄 18~80 岁, 男女不限; (2) SARS-CoV-2 核酸检测结果呈阳性; (3) 维持性血液透析患者或合并肾损伤 [符合尿沉渣异常、肾脏影像学异常、肾脏病理异常或肾小球滤过率 (eGFR)  $<60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  之一] 的患者; (4) 自签署 ICF 至研究药物给药后 6 个月内, 受试者 (包括伴侣) 无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施; (5) 受试者意识清晰, 能够和研究者进行良好的沟通, 并且理解和遵守本项研究的各项要求, 理解并签署 ICF。

1.2.2 排除标准 (1) 根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第九版) 临床分型为危重型患者<sup>[6]</sup>; (2) 疑似或证实的严重活动性细菌、真菌、病毒或其他感染 (COVID-19 除外), 研究者认为采取干预措施时可能构成风险; (3) 在筛选期丙氨酸转氨酶 (ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (AST)  $>3$  倍正常值上限; (4) 既往发生过药物严重过敏反应者; (5) 筛选前 3 个月接受过 SARS-CoV-2 特异性免疫球蛋白 (含单克隆抗体) 治疗者; (6) 给药

前 3 个月有接受恢复期 COVID-19 血浆治疗史者；(7) 筛选前 1 个月内参加过其他药物临床试验；(8) 研究者认为不适宜进入本项试验的其他因素；(9) 妊娠期、哺乳期妇女。

1.3 随机与盲法 符合要求的受试者通过计算机程序被随机分配到试验组或对照组。本研究未设盲法。

1.4 干预方法 对照组接受常规治疗, 试验组则接受常规治疗 + F61 注射液, 单次给予 F61 注射液 600 mg (加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中) 静脉滴注, 时间不少于 1 h。常规治疗: 包括抗病毒药物、氧疗、抗凝治疗等临床医生判断的必要治疗, 抗病毒药物为奈玛特韦/利托那韦片 Paxlovid (300 mg 奈玛特韦和 100 mg 利托那韦), q12h, 治疗疗程为 5 d, 在确诊 COVID-19 及出现症状后 5 d 内用药; 或阿兹夫定片 5 mg, qd, 治疗疗程不超过 14 d。研究药物: F61 注射液 (武汉生物制品研究所有限责任公司生产), 由国药集团中国生物武汉生物制品研究所和中国疾病预防控制中心病毒病控制所合作开发。

1.5 随访 给药后随访 15 d。其中给药当天至给药后第 8 天为疗效随访阶段 (基线 D1 定义为给药第一天), 在此阶段对受试者的临床症状、疾病进展情况进行评估, 直到持续临床恢复和转为重症或完成 8 d 随访。给药后 9~15 d 为安全性随访阶段, 在最后 1 次随访结束前或提前退出前, 需进行随访结束的安全性检查, 并在整个研究期间收集不良事件和合并用药情况。

1.6 数据采集及监测 筛选及随访期采集受试者的人口学、既往史、个人史、检查及实验室指标等数据。并按照世界卫生组织 (WHO) 10 分等级疾病进展量表评分, 对受试者病情进行评估<sup>[7]</sup>。受试者症状评估为患者自评, COVID-19 相关目标症状评分量表包括: 评估过去 24 h 患者发热、咳嗽、咽喉痛、鼻塞或者流鼻涕、头痛、肌肉痛、气促或呼吸困难、恶心、畏寒或寒战的严重程度 (无 = 0 分, 轻度 = 1 分, 中度 = 2 分, 重度 = 3 分), 以及呕吐、腹泻 (不成形或者水样便) 情况 (无 = 0 分, 1~2 次 = 1 分, 3~4 次 = 2 分,  $\geq 5$  次 = 3 分)。持续临床恢复是指连续 2 d 所有 COVID-19 相关目标症状评分  $\leq 1$  分。持续临床恢复时间的定义为从基线至受试者首次达到临床症状持续恢复的天数或完成 8 d 疗效随访 (以先出现为准)。

1.7 样本量估算 主要结局指标为受试者在用药后至第 8 天临床分型进展及死亡的比例。根据主要结局指标估算样本量。估计对照组临床分型进展及死亡的比率为 30%, 试验组比率为 12%。检验水准

$\alpha$  取 0.05 (双侧), 把握度  $1-\beta$  取 0.80。利用 SPSS 15.0 软件计算得到对照组和试验组各需要 80 例受试者, 共计 160 例。假定研究对象的失访率为 10%, 则本试验共计划入组 178 例, 其中肾透析组和非肾透析组各 89 例。因本研究是探索性临床试验, 故可允许纳入估算样本量的 9% 左右<sup>[8]</sup>, 即 16 例。

1.8 研究终点 主要终点: 用药当天至第 8 天临床分型进展及死亡受试者的比例。次要终点: ① 15 天内全因病死亡率; ② 疗效随访期 SARS-CoV-2 转阴的受试者百分比及两组转阴平均时间; ③ 症状评分 (总评分和患者自评) 及 WHO 10 分等级疾病进展量表较基线的变化; ④ 肺部 CT 较基线的变化 (肺叶、段、层, 进展/好转); ⑤ 炎性指标及凝血功能较基线变化情况; ⑥ 治疗中出现的不良事件和严重不良事件的发生率和严重程度。

患者临床分型及治愈标准根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第九版) 执行<sup>[6]</sup>, 临床分型为四型: 轻型、普通型、重型及危重型。治愈标准: 参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版)》的出院标准, ① 体温恢复正常 3 d 以上; ② 呼吸道症状明显好转; ③ 肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善; ④ 连续两次新型冠状病毒核酸检测 V 基因和 ORF 基因 Ct 值均  $\geq 35$ , 或连续两次新型冠状病毒核酸检测阴性。

1.9 统计学方法 统计分析应用 R 4.3.1 统计分析软件进行计算。所有统计检验均为双侧, 检验水准为 0.05。符合正态分布的计量资料用均数、标准差进行统计描述, 不符合正态分布的计量资料用中位数 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示; 计数资料或等级资料用频数、频率描述。计量资料符合正态性及方差齐时, 采用成组  $t$  检验进行统计分析, 不符合时采用 Wilcoxon 秩和检验分析; 分类资料用卡方/Fisher 确切概率检验进行组间比较。  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

研究共筛选 52 例患者, 其中 36 例患者符合纳入标准, 12 例患者签署了知情同意书。最终, 共 12 例受试者接受了随机分组, 其中对照组 5 例, 试验组 7 例。第一例受试者于 2023 年 1 月 12 日入组, 本试验于 2023 年 2 月 28 日结束。12 例受试者中, 血液透析患者 5 例 (其中 4 例持续性透析, 1 例为新冠病毒感染期间行床旁持续性血液滤过治疗), 非透析肾损伤受试者 7 例。受试者基线特征见表 1。部分感染、凝血指标及血肌酐基线见表 2。

表 1 纳入受试者的基本情况  
Table 1 Basic conditions of included subjects

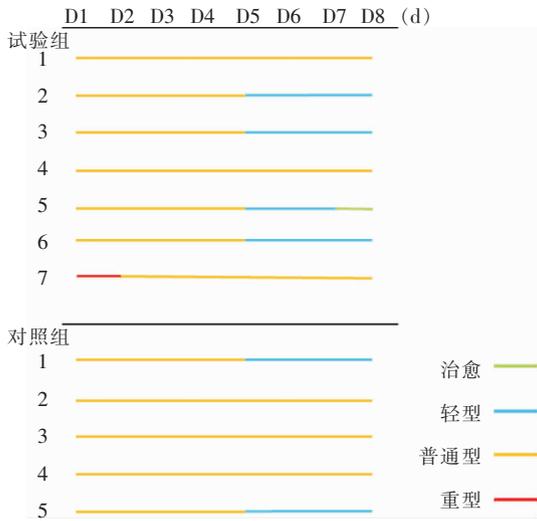
项目	总数( $n=12$ )	对照组( $n=5$ )	试验组( $n=7$ )	$P$
女性[例(%)]	4(33.33)	2(40.00)	2(28.57)	1.00
年龄(岁)	54.50 ± 16.32	54.00 ± 22.84	54.86 ± 11.84	0.93
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.57 ± 5.42	23.53 ± 3.06	27.02 ± 6.46	0.29
吸烟史[例(%)]	5(41.67)	2(40.00)	3(42.96)	1.00
饮酒史[例(%)]	3(25.00)	1(20.00)	2(28.57)	1.00
新冠感染临床分型[例(%)]				1.00
普通型	11(91.67)	5(100)	6(85.71)	
重型	1(8.33)	0(0)	1(14.29)	
合并基础疾病[例(%)]				
高血压	7(58.33)	3(60.00)	4(57.14)	1.00
糖尿病	3(25.00)	2(40.00)	1(14.29)	0.52
心血管疾病	3(25.00)	2(40.00)	1(14.29)	0.52
实验室指标				
中性粒细胞百分比	0.69 ± 0.23	0.55 ± 0.30	0.79 ± 0.12	0.08
单核细胞百分比	0.10 ± 0.07	0.12 ± 0.08	0.09 ± 0.05	0.46
血红蛋白(g/L)	109.08 ± 30.49	98.60 ± 26.08	116.57 ± 33.08	0.34
血小板( $\times 10^9/L$ )	173.08 ± 59.25	193.60 ± 44.88	158.43 ± 67.02	0.33
尿素(mmol/L)	17.68 ± 12.50	14.81 ± 9.76	19.72 ± 14.53	0.53
eGFR[mL/(min · 1.73 m <sup>2</sup> )]	12.60(9.24,50.46)	14.51(10.69,48.71)	10.09(9.07,45.51)	0.69
凝血酶时间(s)	17.00(15.73,19.82)	15.80(15.10,16.30)	18.40(17.00,20.15)	0.17
部分凝血活酶时间(s)	41.57 ± 9.60	45.58 ± 11.78	38.70 ± 7.32	0.24
尿红细胞[例(%)] <sup>a</sup>				0.45
阴性	6(75.00)	3(100)	3(60.00)	
阳性	2(25.00)	0(0)	2(40.00)	
尿蛋白定性[例(%),mg/dL] <sup>a</sup>				0.32
阴性	2(25.00)	1(33.33)	1(20.00)	
≤100	5(62.50)	2(66.67)	3(60.00)	
>100	1(12.50)	0(0)	1(20.00)	
临床症状评分(分)	5.67 ± 1.37	5.80 ± 1.30	5.57 ± 1.51	0.79
CKD 分期[例(%)] <sup>b</sup>				0.70
2 期	1(9.09)	0(0)	1(14.29)	
3 期	3(27.27)	1(25.00)	2(28.57)	
5 期非透析	2(18.18)	1(25.00)	1(14.29)	
5 期透析	5(45.46)	2(50.00)	3(42.85)	
胸部 CT 表现[例(%)]				0.39
肺条索	1(8.34)	1(20.00)	0(0)	
肺炎	7(58.33)	3(60.00)	4(57.14)	
肺炎合并胸腔积液	4(33.33)	1(20.00)	3(42.86)	

注:a 表示仅包含非规律透析受试者;b 表示仅包含符合 CKD 诊断的受试者。

2.1 主要终点 12 例受试者中,11 例的临床分型为普通型,1 例为重型(入组时血氧饱和度为 93%,试验组),所有受试者在研究随访期间均未发生临床

分型进展,且无死亡病例,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。用药后至第 8 天,经临床症状评估,治愈 1 例(8.33%),转为轻型者 5 例(41.67%),普通型者

6 例(50.00%)。其中,对照组至第 8 天,无治愈者,转为轻型 2 例(40.00%),普通型 3 例(60.00%);试验组治愈 1 例(14.30%),转为轻型 3 例(42.86%),普通型 3 例(42.86%),其中 1 例重型受试者转为普通型。对比两组受试者临床分型进展/改善情况,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图 1。



注:横坐标为受试者入组后随访天数,纵坐标为试验组和对照组受试者序号。实线表示该受试者在随访当天的临床分型状态,绿色实线为治愈,蓝色实线为轻型,橙色实线为普通型,红色实线为重型。

图 1 两组受试者临床分型随时间变化情况

Figure 1 Changes in clinical classification over time in two groups of subjects

## 2.2 次要终点

2.2.1 患者全因死亡率及疾病进展比例 安全性评估阶段,两组均未出现死亡病例,也均未出现疾病进展,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。至第 15 天,共治愈 6 例(50.00%),对照组 2 例(40.00%),试验组 4 例(57.14%),两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2.2 SARS-CoV-2 转阴的受试者比例 评估第 3、5、8 天的 SARS-CoV-2 转阴情况,第 3 天,共 8 例(66.67%)受试者转阴,其中对照组 3 例(60.00%),试验组 5 例(71.43%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 5 天,共 9 例受试者转阴(75.00%),其中对照组 3 例(60.00%),试验组 6 例(85.71%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 5 天,有 1 例受试者复阳,为试验组受试者。第 8 天,共 8 例(66.67%)受试者转阴,其中对照组 3 例(60.00%),试验组 5 例(71.43%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 8 天,有 2 例受试者复阳,对照组 1 例,试验组 1 例。根据受试者转阴情况,对照组平均转阴时间为 3.20 d,试验组为 1.57 d,差异有统计学意义( $P=0.046$ )。见图 2。

	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8 (d)
试验组									
1	+	+	-	+	-	-	-	-	+
2	+	+	+	+	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-	-	-	-
4	+	+	-	-	-	-	-	-	-
5	+	+	-	-	-	-	-	-	-
6	+	+	-	-	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-	+	-	-	+
对照组									
1	+	+	-	-	-	-	-	-	-
2	+	+	-	-	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-	-	-	+
4	+	+	+	+	+	-	-	-	-
5	+	+	+	+	+	+	-	-	+

注:横坐标为受试者入组后随访天数,D0 表示筛选期,D1 表示用药后第 1 天。纵坐标为试验组和对照组受试者序号。+/- 表示该受试者在随访当天的 SARS-CoV-2 核酸检测结果,红色 + 为阳性,蓝色 - 为阴性,试验组第 7 例受试者 D1 为入组用药后采集的咽拭子检测结果,故用药后第 1 天转为阴性。

图 2 两组受试者 SARS-CoV-2 核酸检测转阴情况

Figure 2 Conversion to negative SARS-CoV-2 nucleic acid testing in two groups of subjects

2.2.3 症状评分 受试者症状评估为患者自评,受试者入组时基线总体临床症状评分为(5.67 ± 1.37)分,其中对照组为(5.80 ± 1.30)分,试验组为(5.57 ± 1.51)分,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。第 3 天总体评分(3.92 ± 1.24)分,对照组为(4.80 ± 0.84)分,高于试验组的(3.29 ± 1.11)分,差异有统计学意义( $P=0.029$ )。第 5 天总体评分为(2.67 ± 0.89)分,对照组为(3.40 ± 0.89)分,高于试验组的(2.14 ± 0.38)分,差异有统计学意义( $P=0.007$ )。第 8 天评分为(2.08 ± 0.90)分,对照组为(2.40 ± 0.89)分,试验组为(1.86 ± 0.90)分,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2.4 WHO 10 分等级疾病进展量表 对照组 1 例受试者,在感染期间仅有相关症状,无绝对住院治疗需要,故参照轻症流动人口,评估为 3 分。受试者入组时基线等级疾病评分为(4.08 ± 1.44)分,其中对照组为(4.20 ± 0.84)分,试验组为(4.00 ± 1.83)分。第 3 天评分(1.33 ± 2.02)分,其中对照组为(1.60 ± 2.30)分,试验组为(1.14 ± 1.95)分。第 5 天评分为(0.92 ± 1.78)分,对照组为(1.40 ± 2.19)分,试验组为(0.57 ± 1.51)分。第 8 天评分为(0.92 ± 1.44)分,对照组为(1.20 ± 1.79)分,试验组为(0.71 ± 1.25)分。两组疾病进展评分比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

2.2.5 肺部影像学变化 所有入组受试者均存在肺部影像学异常,其中,存在肺条索者 1 例(8.33%),为对照组受试者;片状肺炎者 7 例(58.33%),其中

对照组 3 例(60.00%), 试验组 4 例(57.14%); 肺炎合并胸腔积液者 4 例(33.33%), 其中对照组 1 例(20.00%), 试验组 3 例(42.86%)。以上两组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

第 3 天, 较基线轻度进展者 1 例(8.33%), 为对照组规律血液透析者; 轻度好转者 6 例(50.00%), 对照组 1 例(20.00%), 试验组 5 例(71.43%); 明显好转者 2 例(16.67%), 其中对照组 1 例(20.00%), 试验组 1 例(14.29%); 较基线无变化者 3 例(25.00%), 其中对照组 2 例(40.00%), 试验组 1 例(14.29%)。以上两组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

第 8 天, 较基线轻度进展者 1 例(8.33%), 为对照组受试者, 曾长期规律血液透析, 后于 2007

年进行肾移植, 术后未再透析治疗; 轻度好转者 3 例(25.00%), 对照组 1 例(20.00%), 试验组 2 例(28.57%); 明显好转者 8 例(66.67%), 其中对照组 3 例(60.00%), 试验组 5 例(71.43%)。以上两组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2.6 感染、凝血及肾功能指标 研究期间, 严密监测患者的白细胞、淋巴细胞、降钙素原、铁蛋白等感染指标, D-二聚体及肌酐等相关指标, 以观察患者用药疗效及安全性。与基线相比, 两组的感染指标和凝血功能整体呈下降趋势, 显示受试者感染均在改善。且两组患者的血肌酐水平也整体呈下降趋势, 表明药物未对肾脏造成进一步损伤, 在肾脏安全性方面是可靠的。见表 2。

表 2 受试者感染、凝血指标及血肌酐的基线及随访情况

Table 2 Baseline and follow-up of infection, coagulation indicators and blood creatinine in subjects

项目	总数	对照组	试验组
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )			
D1	6.10(5.35, 7.48)	6.08(4.51, 6.48)	6.12(5.73, 8.55)
D8	6.04(5.30, 8.64)	6.21(5.42, 8.30)	5.86(5.34, 8.81)
淋巴细胞百分比			
D1	0.16(0.06, 0.20)	0.26(0.17, 0.27)	0.12(0.05, 0.16)
D8	0.15(0.08, 0.23)	0.19(0.16, 0.22)	0.13(0.06, 0.21)
C 反应蛋白(mg/dL)			
D1	1.18(0.35, 2.17)	0.61(0.17, 0.79)	1.67(0.98, 2.19)
D8	0.13(0.10, 0.72)	0.10(0.10, 0.17)	0.18(0.10, 1.80)
白细胞介素 6(pg/mL)			
D1	6.28(2.51, 17.07)	6.37(6.18, 18.83)	6.20(2.14, 13.00)
D8	1.75(1.50, 3.49)	1.50(1.50, 1.50)	2.12(1.75, 20.16)
降钙素原(ng/mL)			
D1	0.22(0.13, 0.86)	0.17(0.14, 0.18)	0.36(0.17, 1.88)
D8	0.19(0.10, 1.18)	0.18(0.07, 0.26)	0.19(0.14, 1.38)
铁蛋白(ng/mL)			
D1	799.95(614.55, 934.08)	372.00(116.40, 799.00)	831.70(758.35, 1405.50)
D8	619.40(473.12, 853.82)	400.30(354.80, 507.90)	826.00(619.40, 960.20)
D-二聚体(mg/L)			
D1	0.89(0.41, 1.31)	0.76(0.43, 2.06)	1.02(0.45, 1.09)
D8	0.95(0.48, 1.41)	0.40(0.37, 1.47)	0.99(0.76, 1.33)
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )			
D1	347.60(153.70, 523.65)	284.00(160.80, 501.20)	411.20(147.10, 517.60)
D8	317.80(122.15, 445.05)	262.30(171.50, 612.70)	373.30(121.70, 435.35)
D15	210.95(137.57, 452.20)	247.40(145.70, 487.00)	174.50(131.15, 399.30)

2.2.7 不良事件 根据既往临床研究不良事件的发生情况, 以及在研究过程中对受试者症状、体征及相关检查的综合分析, 受试者用药后的不良事件主

要表现为血糖升高、尿葡萄糖升高、尿胆原升高、尿管型阳性及心律失常, 两组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中血糖升高者 2 例(16.67%), 其

中对照组 1 例(20.00%), 试验组 1 例(14.29%); 葡萄糖升高者 3 例(25.00%), 其中对照组 1 例(20.00%), 试验组 2 例(28.57%); 尿胆原升高 1 例(8.33%), 为试验组受试者(14.29%); 尿管型表现为阳性者 1 例(8.33%), 为对照组受试者(20.00%); 心律失常者 1 例(8.33%), 为试验组受试者(14.29%),  $P=0.41$ , 该受试者既往即合并持续性房颤, 用药后第 15 天, 心电图表现为房颤合并快速心室率, 及时予控制心率治疗后好转。

### 3 讨论

本研究是一项随机对照的探索性临床试验, 初步获得 COVID-19 合并肾损伤患者使用 F61 注射液的有效性和安全数据, 为 F61 注射液应用于临床提供了可行性。

根据《新型冠状病毒感染诊疗方案》(试行第九版)<sup>[6]</sup>推荐的抗病毒治疗方法包括: 奈玛特韦/利托那韦片联合治疗、阿兹夫定、单克隆抗体治疗、静注 COVID-19 人免疫球蛋白、康复者恢复期血浆治疗等<sup>[9-12]</sup>。具有中和活性的单克隆抗体具有靶点明确、纯度高、可大规模制备等优势, 是应对传染病防治的有力武器。既往研究结果显示, F61 注射液安全性、耐受性较好, 综合 F61 前期临床药代动力学数据及体外假病毒和活病毒中和活性数据, 600、900 mg 能更充分保证其对 Omicron BA.5 感染的治疗效果。针对中和抗体或中和抗体联合/鸡尾酒疗法的研究表明, 该治疗有效降低了新诊断为 COVID-19 患者的病毒载量和住院治疗或急救护理的需求<sup>[13]</sup>。且各剂量组发生不良事件的严重程度未出现随着剂量升高而增加的趋势。F61 在治疗合并基础疾病, 特别是对于新冠病毒感染后高死亡风险的肾损伤患者中评估使用 F61 治疗新冠的有效性和安全性更具有临床价值。

本研究最终纳入的 12 例受试者, 除 1 例试验组受试者为重型外, 余 11 例均为普通型。治疗后, 两组受试者均未出现临床进展或死亡病例。两组受试者临床分型均不同程度出现好转, 但未表现出统计学差异。在 SARS-CoV-2 转阴方面, 两组受试者在入组后第 3、5、8 日均有大部分受试者转阴, 但也存在个别受试者转阴后一过性复阳表现, 包括试验组 2 例及对照组 1 例受试者, 考虑与患者感染前长期应用免疫抑制剂相关。而试验组治疗后的平均转阴时间短于对照组, 差异有统计学意义。研究结果显示, F61 注射液可更快地抑制病毒复制效应, 推测如

果将药物用于重症或危重症的患者, 可能发挥更有临床意义的抗病毒作用。

本研究同时关注了患者的自我症状改善, 相比于基线, 试验组在第 3 天及第 5 天的症状评分低于对照组。WHO 10 分等级疾病进展量表评分变化显示受试者病情均有好转, 但两组差异无统计学意义, 这些可能是由于纳入患者临床分型较轻及样本量小。两组受试者感染及凝血指标在治疗后整体呈下降趋势, 可能与较快新冠病毒核酸转阴、患者远期预后良好有关。肺部感染影像学方面, 对照组 2 例患者在研究期间出现新发感染病灶或合并胸腔积液, 两组余受试者均表现为感染范围较前减小。

F61 是强效中和抗体, 不同于低亲和力、交叉反应抗体或低中和度的抗体, 引起抗体依赖的增强作用的风险可能性较低<sup>[14]</sup>。本试验通过报告不良事件、记录生命体征、化验、心电图检查等, 密切监测本临床研究受试者的安全。在使用 F61 注射液过程中, 受试者均未表现出任何不良事件, 随访阶段, 两组受试者表现出不同程度血糖升高、尿葡萄糖升高、尿胆原升高、尿管型阳性及心律失常, 与前期药物研究的不良事件发生情况大致相符, 但两组未表现出明显差异。本研究结果显示, 相对于常规治疗方案, 联合 F61 注射液在改善新冠病毒感染合并肾损伤患者病情方面表现出较为满意的疗效, 同时也未增加任何不良事件的发生, 显示出临床可接受的安全性。

肾损伤 COVID-19 患者易进展至重型肺炎, 本研究选择了所有入组受试者均使用《新型冠状病毒感染诊疗方案》(试行第九版)推荐的常规疗法, 试验组在常规疗法基础上, 加用试验药物 F61 注射液, 以保证所有受试者均能得到有效治疗, 极大地保障了患者利益。本研究显示, 加用 F61 注射液治疗后, 明显缩短了肾损伤受试者 SARS-CoV-2 核酸转阴时间, 改善 COVID-19 病情。同时, 联合 F61 注射液, 明显减轻了肾损伤患者的新冠病毒感染相关症状。同时, 本研究未出现药物严重不良事件, 加用试验药物, 也未明显增加不良事件发生, 进一步显示了药物安全性, 提示 F61 注射液的临床可推广性。

本研究的设计优势在于以常规疗法为基础, 在试验组联合研究药物, 最大化受试者的利益, 提高了依从性。同时, 新冠病毒目前仍持续存在, 对于肾脏功能受损的患者, 新冠病毒感染的病死率高。而进口的抗新冠药物 Paxlovid 供应不足, 获取难度大, 且用药禁忌较多, 而 Molnupiravir 价格更为昂贵。新冠病毒流行期间, 临床推荐药物主要为进口药物

Paxlovid,但 F61 作为国产创新药为临床患者救治提供了新的手段,临床可及性高,且单次用药,易于临床使用和患者接受,增加了临床用药的选择,提示研究药物具有良好的临床应用前景。本研究按照 pilot RCT 设计,虽然样本量小,但已给出国产抗新冠病毒感染新药 F61 单抗的初步安全性和有效性数据,为临床进一步扩大样本量验证提供了信心,有积极的临床价值。但本研究也存在一些局限性。首先,由于 RCT 仅在单中心开展,且 COVID-19 属于时限性疾病,研究开展时间受限,虽时有阶段性感染人群,但因多在门诊或居家治疗,入组及用药难度大,难以进一步扩展样本量。其次,为保障患者临床获益,未设置安慰剂对照,治疗效果对比差异受限。最后,纳入受试者临床分型多数为普通型,限制了对重型及危重型患者的研究,而此类患者可能获益更多;且未纳入高龄(>80 岁)患者,考虑此群体可能免疫功能下降、基础疾病较多,应引起更多关注,目前对于该年龄群体的研究不足。因此,今后的研究应该扩大样本量,并纳入不同临床分型及更大范围年龄段人群,以全面地评估 F61 的疗效,为临床决策的制定提供依据。

F61 注射液在治疗 COVID-19 合并肾损伤患者时显示出较为满意的疗效及可耐受的安全性,但需进一步研究验证。考虑到国产药物的高可及性,使用国产的抗新冠药物可为临床决策的制定和实践提供更多选择。

致谢:感谢武汉生物制品研究所有限责任公司为研究提供试验药物,并感谢国药集团中国生物杨晓明研究员,临床医学部主任杨云凯女士及龙菲光女士对本研究的大力支持。

作者贡献声明:陈香美、蔡广研、孙雪峰、李平主要负责研究设计及论文撰写的指导,李平、陈丁华、周京负责受试者筛选及签署知情同意书,陈丁华负责论文的撰写,陈丁华、李超凡、牛越负责数据分析,冯哲、王涌、张利等主要负责研究的指导、实施及随访。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Zhou GY, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(10): 1718 - 1723.
- [2] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of

the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4): 753 - 779.

- [3] Brogan M, Ross MJ. COVID-19 and kidney disease[J]. Annu Rev Med, 2023, 74: 1 - 13.
- [4] Cai RY, Zhang JS, Zhu YF, et al. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(8): 1623 - 1629.
- [5] Qu YY, Zhang XY, Wang MY, et al. Antibody cocktail exhibits broad neutralization activity against SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2 variants[J]. Virol Sin, 2021, 36(5): 934 - 947.
- [6] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(3): 161 - 169.
- General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (trial version ninth)[J]. Chinese Journal of Viral Diseases, 2022, 12(3): 161 - 169.
- [7] WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 Infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(8): e192 - e197.
- [8] Cocks K, Torgerson DJ. Sample size calculations for pilot randomized trials: a confidence interval approach[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(2): 197 - 201.
- [9] Liu LH, Wang PF, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike[J]. Nature, 2020, 584(7821): 450 - 456.
- [10] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19[J]. Science, 2021, 374(6575): 1586 - 1593.
- [11] Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis[J]. Nat Struct Mol Biol, 2021, 28(9): 740 - 746.
- [12] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(6): 382 - 393.
- [13] Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(3): 229 - 237.
- [14] Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2[J]. Nature, 2020, 584(7821): 353 - 363.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**陈丁华,李超凡,牛越,等.重组全人源抗新型冠状病毒单克隆抗体注射液(F61注射液)治疗新型冠状病毒感染合并肾损伤患者的有效性和安全性:一项随机对照的探索性临床研究[J].中国感染控制杂志,2024,23(3):257-264. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20245379.

**Cite this article as:** CHEN Ding-hua, LI Chao-fan, NIU Yue, et al. Efficacy and safety of recombinant human anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody injection (F61 injection) in the treatment of patients with COVID-19 combined with renal damage: a randomized controlled exploratory clinical study[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(3): 257 - 264. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245379.