

# **江苏省医学会临床药学分会新型冠状病毒 肺炎药学服务指导意见**

江苏省医学会临床药学分会

2020年3月13日

## 目 录

前言.....	1
第一章 不同临床分型的药物治疗方案.....	2
第一节 轻型患者的药物治疗.....	2
第二节 普通型患者的药物治疗.....	2
第三节 重型患者的药物治疗.....	2
第四节 危重型患者的药物治疗.....	3
第二章 药物使用指导.....	3
第一节 抗病毒药物.....	3
一、 $\alpha$ -干扰素.....	3
二、 洛匹那韦/利托那韦.....	6
三、 利巴韦林.....	11
四、 磷酸氯喹.....	13
五、 阿比多尔.....	18
六、 法匹拉韦.....	21
七、 达芦那韦.....	24
八、 瑞德西韦.....	28
第二节 抗菌药物.....	31
第三节 免疫调节药物.....	36
一、 托珠单抗.....	36
二、 糖皮质激素.....	39
三、 人免疫球蛋白.....	42
四、 胸腺肽 $\alpha 1$ .....	43
五、 甘草酸制剂.....	44
第四节 营养支持药物.....	46
第五节 微生物制剂.....	48
第六节 中药.....	50
第七节 CRRT 和 ECMO 中药物的使用.....	55
一、 CRRT 中药物的使用.....	55
二、 ECMO 中药物的使用.....	57
临床试验总结表.....	58
药物治疗简表.....	63
参考文献.....	67

## 前 言

新型冠状病毒肺炎疫情发生以来，因其高度传染性，迅速在国内蔓延，目前欧美、日本、韩国等地新型冠状病毒感染人数亦呈上升趋势。经过近 2 个月的临床实践和摸索，新型冠状病毒肺炎的治疗经验逐渐丰富。为提高药物治疗效果，减少药物不良反应，提高药学服务能力，由江苏省医学会临床药学分会组织，解放军东部战区总医院、苏州大学附属第一医院、江苏省人民医院、徐州医科大学附属医院、江苏省东南大学附属中大医院和常州市第一人民医院等单位共同参与，依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》，编写了本药学服务指导意见。

## 第一章 不同临床分型的药物治疗方案

新型冠状病毒感染肺炎根据患者病情的轻重，治疗方案存在差异，本药学服务指导意见依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》的临床分型分别进行简述。

### 第一节 轻型患者的药物治疗

轻型患者是指临床症状轻微，病情稳定，无持续高热、呼吸困难等症状，影像学未见肺炎表现的人群。建议该部分轻型患者药物治疗方案如图 1 所示。

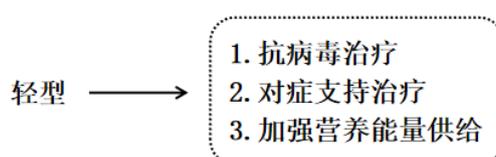


图 1 轻型患者药物治疗方案

### 第二节 普通型患者的药物治疗

普通型患者是指具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现。尤其需关注具有发展为重型高危因素的患者，如病情加重、持续高热、高龄、有严重的基础疾病、前后两次肺 CT 对比进展迅速的。该部分高危患者的药物治疗方案如图 2 所示。

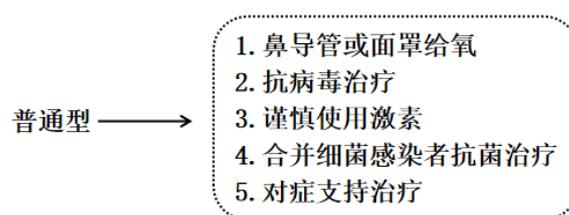


图 2 普通型患者药物治疗方案

### 第三节 重型患者的药物治疗

重型患者是指符合以下任意一条的患者：①呼吸窘迫，RR≥30 次/min；②静息状态下，指氧饱和度≤93%；③动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)/吸氧浓度(FiO<sub>2</sub>)<300mmHg。肺部影像学显示 24-48h 内病灶明显进展>50%者按重型管理。重型患者的药物治疗方案如图 3 所示。

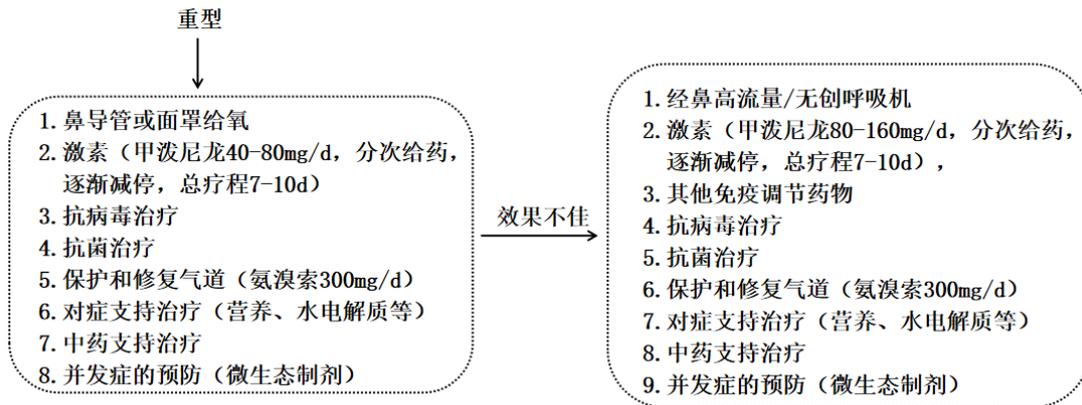


图3 重型患者药物治疗方案

#### 第四节 危重型患者的药物治疗

危重型患者是指符合以下任意一条的患者：①呼吸衰竭，需要机械通气；②出现休克；③合并其他器官功能衰竭，需 ICU 监护治疗。该部分患者的药物治疗方案如图4所示。

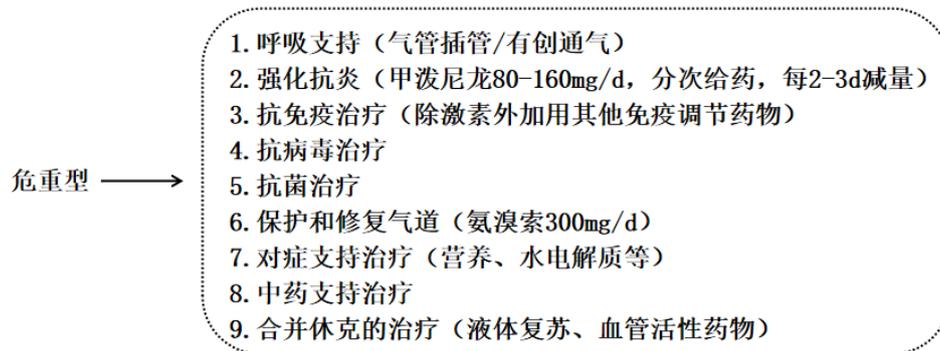


图4 危重型患者药物治疗方案

## 第二章 药物使用指导

本章分类介绍治疗新型冠状病毒肺炎的药物，主要包括抗病毒药物、抗菌药物、免疫调节药物、营养支持药物、微生态制剂、中药，及部分药物在持续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）和体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）中的应用。

### 第一节 抗病毒药物

## 一、 $\alpha$ -干扰素

### 1. 背景

2020年1月22日，国家卫生健康委发布了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第三版）》。该方案中提出在尚无有效抗病毒药物的情况下，可试用 $\alpha$ -干扰素雾化吸入进行抗病毒治疗。此外，部分中心也尝试使用 $\omega$ -干扰素喷雾剂，在病毒感染的预防方面作用显著。

干扰素（Interferon, IFN）是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的活性蛋白，包括I型、II型和III型，分别具有不同的受体和功能。其中I型干扰素是人和动物受病毒感染后产生的重要抗病毒物质，根据其分子结构和抗原性的不同可分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 等不同型别。 $\alpha$ -干扰素由白细胞产生，亦称为白细胞干扰素。根据其氨基酸序列的不同， $\alpha$ -干扰素可分为 $\alpha 1b$ 、 $\alpha 2a$ 、 $\alpha 2b$ 等亚型。

临床常用的干扰素是通过基因工程生产获得的基因重组产品。国外使用的主要是重组人干扰素（rhIFN） $\alpha 2a$ 和rhIFN- $\alpha 2b$ ，其基因来源于西方白种人。国内使用的主要是rhIFN- $\alpha 1b$ ，其基因由我国科学家从健康中国人脐血白细胞中获得。

### 2. 作用机制

干扰素是细胞对病毒感染和各种合成及生物诱生作用反应而分泌的一类蛋白质。干扰素可与细胞表面的特异性受体结合，触发细胞内复杂的信号传递途径并激活基因转录，调节多种生物效应，包括抑制感染细胞内的病毒复制，抑制细胞增殖，并具有免疫调节作用。以IFN- $\alpha 1b$ 为例，其抗病毒作用主要通过诱导细胞产生抗病毒蛋白和激活细胞免疫这两条途径实现。前者是通过其与细胞表面受体结合，激活Janus激酶/信号转导子及转录激活子信号通路，从而诱导2'-5'寡聚腺苷酸合成酶、磷酸二酯酶和蛋白激酶等多种抗病毒蛋白的表达，进而抑制感染细胞内病毒的复制，同时保护正常细胞免除病毒的侵染。后者是通过增强机体的细胞免疫，包括促进细胞毒性T淋巴细胞增殖、激活自然杀伤细胞的杀伤活性和巨噬细胞吞噬功能，发挥清除病毒的作用。

### 3. 抗新型冠状病毒的临床疗效

目前，暂无明确证据证明 $\alpha$ -干扰素对新型冠状病毒有效，主要借鉴既往干扰素在治疗重症急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）和中东呼吸综合征（Middle East respiratory syndrome, MERS）感染中的经验：2003年的一项针对SARS患者的开放性研究结果显示，激素联合干扰素- $\alpha 1$ 可以更快地改善患者的氧饱和度和肺部影像学；2014年的一项针对MERS患者的回顾性队列研究显示，利巴韦林与干扰素- $\alpha 2a$ 联用治疗严重MERS冠状病毒（MERS coronavirus, MERS-CoV）感染的患者与仅给予支持治疗的患者相比，14天生存率明显提升。国内的一系列小规模临床研究显示，对于呼吸道感染（呼吸道合胞

病毒)、病毒性肺炎(含流感病毒及冠状病毒)、手足口病(肠道病毒)等,雾化吸入干扰素- $\alpha$ 1b 或者干扰素- $\alpha$ 2b 可以改善临床症状、缩短病程,同时具有良好的依从性和耐受性。因此,国家卫健委的肺炎诊疗方案中建议可试用  $\alpha$ -干扰素。

#### 4. 上市情况

表 1  $\alpha$ -干扰素上市品种

	是否上市	上市品种(注射剂)
国内	√	重组人干扰素 $\alpha$ 2a、重组人干扰素 $\alpha$ 1b、重组人干扰素 $\alpha$ 2b
国外	√	重组人干扰素 $\alpha$ 2b、重组人干扰素 $\beta$ 1a

#### 5. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症。

说明书适应症:主要适用于治疗慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎,对某些恶性肿瘤也有良好疗效。

#### 6. 用法用量

表 2  $\alpha$ -干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的用法用量

人群	给药途径	用法用量
成人	雾化吸入	每次 500 万 U 或相当剂量,加入灭菌注射用水 2 mL, bid
儿童	尚无儿童雾化吸入推荐剂量	

重组人干扰素  $\alpha$ 1b 剂量换算  $50\mu\text{g} = 500$  万 U

目前,我国尚无雾化吸入用  $\alpha$ -干扰素制剂,临床上是将注射用  $\alpha$ -干扰素作为雾化吸入制剂使用,属于“超说明书用药”。

由于干扰素是基因重组蛋白,对热不稳定,故推荐使用喷射雾化器给药,不宜使用超声雾化。

雾化吸入是一种以呼吸道和肺为靶器官的直接给药方法,具有起效快、局部药物浓度高、用药量少、应用方便及全身不良反应少等优点,已作为呼吸系统相关疾病重要的治疗手段。雾化吸入  $\alpha$ -干扰素已有临床使用经验,有指南推荐儿童雾化吸入 IFN- $\alpha$ 2b 剂量:普通型 10 万-20 万 IU/kg/次,重型 20 万-40 万 IU/kg/次,每天 2 次,疗程 5-7 天。

由于干扰素雾化吸入的研究资料较少,故下述不良反应、禁忌及注意事项等

参考肌肉、皮下注射给药的资料。

## 7. 特殊人群

- (1) 孕妇及哺乳期妇女：干扰素在孕妇及哺乳期妇女中使用经验不多，应慎用。
- (2) 肾功能不全：严重肾功能不全、慢性肾衰竭不推荐全身给药。
- (3) 肝功能不全：严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化者禁用。

## 8. 不良反应

一般来说雾化吸入干扰素不良反应较为轻微，常为一过性，安全性较好。但仍需关注雾化治疗本身的不良反应，如气溶胶温度过低或密度过高等可能导致哮喘、支气管痉挛、呼吸困难等。部分 IFN- $\alpha$ 2b 注射剂中含有辅料苯甲醇防腐剂，雾化时可能会导致呼吸道黏膜损伤，应予以关注。

表 3  $\alpha$ -干扰素的不良反应

注射给药不良反应	发生率
注射部位疼痛/炎症、疲乏感、寒战、发热、抑郁、关节痛、恶心、脱发、骨骼肌疼痛、易激动、流感样症状、失眠、腹泻、腹痛、虚弱、咽炎、体重下降、厌食、焦虑、注意力障碍、头晕及注射部位反应	$\geq 10\%$
瘙痒、皮肤干燥、不适感、出汗增多、身体右上象限痛、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、皮疹、呕吐、口干、情绪不稳、精神紧张、呼吸困难、病毒感染、嗜睡、甲状腺机能失调、胸痛、消化不良等	$\geq 2\%$
甲状腺功能低下	5%
甲状腺功能亢进	3%

## 9. 药物相互作用

使用本品时慎用安眠药及镇静药。

## 10. 禁忌

- (1) 对  $\alpha$ -干扰素，大肠杆菌衍生物，聚乙二醇及其他任何成分过敏者。
- (2) 自身免疫性慢性肝炎或自身免疫性疾病病史者。
- (3) 严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化。
- (4) 有严重心脏疾病史，包括 6 个月内有不稳定或未控制的心脏病。
- (5) 有严重的精神疾病或严重的精神疾病史。

## 11. 注意事项

- (1) 配伍禁忌：不可与糜蛋白酶、乙酰半胱氨酸及异丙托溴铵同时雾化，

可导致  $\alpha$ -干扰素药物结构发生改变。

(2) 过敏体质者应慎用；如发生过敏反应应立即停药，并给予相应治疗。

(3) 使用前应仔细检查瓶子，如瓶或瓶塞有裂缝、破损不可使用。

(4) 在加入灭菌注射用水后稍加震摇，制品应溶解良好，如有不能溶解的块状或絮状物则不可使用。

(5) 制品溶解后应一次用完，不得分次使用。

## 二、洛匹那韦/利托那韦

### 1. 背景

2020年1月28日，国家卫健委发布《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案（第三版）》，指南首次提出可试用洛匹那韦/利托那韦进行抗病毒治疗。而2020年3月4日卫健委发布的最新第七版试行诊疗方案中，同样提到给予洛匹那韦/利托那韦口服可以作为一种临床治疗手段。

那在尚无有效抗病毒药物的情况下，为什么试行指南首先推荐洛匹那韦/利托那韦呢？首先，新型冠状病毒与SARS病毒同为 $\beta$ 属冠状病毒，同时全基因组测序的结果显示两者核酸序列存在80%左右同源性。因此，在新型冠状病毒肺炎的治疗上可以借鉴既往抗击SARS和MERS的临床经验。在2003年爆发的SARS疫情中，研究人员在体外实验中发现正常剂量的洛匹那韦显示出抑制SARS病毒的效果，在随后的临床试验结果同样显示洛匹那韦/利托那韦能降低SARS患者死亡率。在MERS的治疗中，韩国指南也推荐了洛匹那韦/利托那韦，该指南指出，使用该药物的证据主要是基于既往治疗SARS感染者的经验。

### 2. 作用机制

洛匹那韦/利托那韦是洛匹那韦和利托那韦按4:1组成的复方蛋白酶抑制剂，它们抑制了艾滋病病毒（HIV）的蛋白酶，从而阻止Gag-Pol多聚蛋白的裂解，进而产生不成熟、没有感染性的病毒颗粒。该复方制剂中发挥抗病毒活性的是洛匹那韦，该药主要经肝脏CYP3A酶代谢，而利托那韦能够抑制CYP3A酶活性从而提高洛匹那韦在血液中的浓度，增强洛匹那韦抗病毒效应。

### 3. 抗新型冠状病毒的临床疗效

该药对新型冠状病毒是否有确切疗效尚缺乏临床证据。依据中国临床试验注册中心网站数据，截至2020年3月12日，拟开展评价洛匹那韦/利托那韦有效性的临床试验有11项（表36）。

### 4. 上市情况

国内：已上市，片剂商品名为克力芝，溶液剂商品名则有克力芝和迈可欣两

种。国外：在美国、欧盟均已上市。

表 4 洛匹那韦利托那韦国内上市品种（洛匹那韦/利托那韦=4:1）

剂型	常用规格
洛匹那韦利托那韦片	每片含洛匹那韦 100mg，利托那韦 25mg
	每片含洛匹那韦 200mg，利托那韦 50mg
洛匹那韦利托那韦口服溶液	每毫升口服液含洛匹那韦 80mg，利托那韦 20mg

## 5. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症。

说明书适应症：治疗成人和 2 岁以上儿童的 HIV-1 的感染。

## 6. 用法用量

### 6.1. 成人

表 5 成人洛匹那韦利托那韦用法用量

给药途径	给药剂量	给药疗程
口服	200mg:50mg/片，片剂，2 片 bid 80mg:20mg/ml，溶液剂，5ml bid	不超过 10d

### 6.2. 儿童

表 6 儿童洛匹那韦利托那韦用法用量

年龄	体重 (kg)	基于体重的剂量 (mg/kg)	口服液一次用量	100mg:25mg 片剂一次给药数量	备注
<14 天					不推荐使用
14 天-6 月		16/4	精确计算给药	不推荐使用	1. 给药频率: bid 2. 片剂可饭后或饭前服用，整片吞服，不可咀嚼、切
6 月-18 岁	7-10	12/3	1.25	不推荐使用	
	>10-<15		1.75	不推荐使用	
	15-20	10/2.5	2.25	2	
	>20-25		2.75	2	
	>25-30		3.5	3	

	>30-35		4	3	开、研磨
	>3-40		4.75	4	
	>40		5	4	

注：剂量=体重 kg\*基于体重的剂量 mg/kg

## 7. 特殊人群

### 7.1. 早产儿

由于该药的口服溶液中含有乙醇和丙二醇，因此不可用于胎龄（母亲最后一次月经到出生的天数再加上出生后的天数）不足 42 周的早产儿及出生后年龄不足 14 天的新生儿。

### 7.2. 孕妇及哺乳期妇女

妊娠药物分级为 C 级。目前没有足够的人体数据表明该药在怀孕期间的安全性，因其口服液中含有乙醇和丙二醇，应避免使用口服液。大鼠实验显示，该药可通过乳汁分泌，但没有人体的数据。美国疾病与预防控制中心推荐若妇女使用该药应避免哺乳。

### 7.3. 肾功能不全患者

因洛匹那韦和利托那韦经肾脏的清除率极低，所以肾功能不全的患者不会发生血药浓度升高。肾功能不全的患者无需调整剂量。洛匹那韦和利托那韦均具有很强的蛋白结合力，因此血液透析或腹膜透析不会显著影响其清除。

### 7.4. 肝功能不全患者

在伴有轻中度肝功能不全的患者中，洛匹那韦的暴露量约增加 30%，但该增加量与临床治疗无明确相关性。目前尚未有伴重度肝功能不全患者的数据，说明书中禁用于严重肝功能不全的患者。

## 8. 不良反应

最常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐、皮疹、高甘油三酯和高胆固醇血症。

表 7 洛匹那韦利托那韦的不良反应

胃肠道紊乱	腹泻为主要表现，发生率 7-28%
	消化不良；发生率儿童 22%，成人<2%
	呕吐；发生率儿童 21%；成人 2-7%
	恶心；发生率 5-16%
	腹痛；发生率 1-11%
血脂异常	甘油三酯升高 3-36%，胆固醇升高 3-39%，因此可导致胰腺炎的发生
肝功能异常	ALT 升高 1-11%，GGT 升高 10-29%，可致死，建议严密监测
皮疹	发生率儿童 12%，成人 5%

心血管	低血压（3%）
-----	---------

## 9. 禁忌

（1）禁用于重度肝功能不全的患者。

（2）洛匹那韦和利托那韦都是细胞色素 CYP3A 的抑制剂，因此本品不能与那些主要依赖 CYP3A 进行清除且血药浓度高会引起严重和/或致命不良事件的药物同时服用，这些药物包括：阿夫唑嗪、胺碘酮、夫西地酸、阿司咪唑、特非那定、哌咪清、喹硫平、麦角新碱、西沙必利、洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐那非、西地那非、伐地那非、咪达唑仑、三唑仑、圣约翰草。

## 10. 注意事项

（1）片剂应整片吞服，不得咀嚼、掰开后服用，不建议压碎后管饲，否则药时曲线下面积（area under the curve, AUC）将分别下降 45% 及 47%。如需管饲，建议换用口服溶液，并注意调整剂量，同时密切监测不良反应。该药体内代谢不受食物影响。

（2）对儿童及不能服用片剂的成人患者推荐使用口服溶液剂。溶液剂推荐与食物同服，管饲患者在给药后可立即给予少量肠内营养液。此外，管饲患者不得使用聚氨酯材质管道，可以使用 PVC 和硅胶管。因溶液剂辅料中含有乙醇（42.4%）和丙二醇（15.3%），儿童用药过量可导致致死性的酒精或丙二醇中毒，使用口服溶液时须精确地计算剂量，必要时可用校准的剂量注射器给药。另外溶液剂与某些头孢菌素、甲硝唑、替硝唑合用时可引起双硫仑样反应。

（3）应用本药可能会引起总胆固醇和甘油三酯浓度较大幅度升高，在开始用本品治疗前以及治疗的过程中应定期检测甘油三酯和胆固醇水平。对于甘油三酯和胆固醇基础水平较高以及有血脂异常病史的患者，用药时应特别谨慎。

（4）血友病患者用药期间可能发生自发性出血包括自发性皮肤血肿和关节积血，使用时应注意监测。

（5）洛匹那韦和利托那韦与众多药物均存在相互作用，可能导致不良反应的增加，因此联用时需充分考虑药物间相互作用。

表 8 洛匹那韦利托那韦的药物相互作用

类别	代表药物	联合使用
镇静催眠药	三唑仑、咪达唑仑	禁忌合用
降脂药	辛伐他汀、洛伐他汀	
抗心律失常	胺碘酮、奎尼丁	
抗菌药	甲硝唑（仅口服）	
抗凝药	利伐沙班	
5 型磷酸二酯酶抑制剂	西地那非	

延长 Q-T 间期的药物	阿奇霉素、氟喹诺酮	避免合用
抗真菌药	伏立康唑	
抗凝药	华法林	密切监测
免疫抑制剂	他克莫司、西罗莫司	
抗癫痫药	卡马西平	

## 11. 治疗药物监测

利托那韦可抑制 CYP3A4 对洛匹那韦的代谢，从而使洛匹那韦保持更高的浓度而发挥药理作用，故推测与疗效相关的血药浓度监测，只需要监测洛匹那韦。洛匹那韦谷浓度低于 1mg/ml 与治疗病毒失败有关，峰浓度高于 8.2mg/ml 与不良反应有关。

## 三、利巴韦林

### 1. 背景

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（第五版）》中第一次在“抗病毒治疗”部分加入利巴韦林，“或可加用利巴韦林（成人首剂 4g，次日每 8h 一次，每次 1.2g，或 8mg/kg iv.每 8h 一次）”，未明确标注大剂量给药为口服。考虑到大剂量利巴韦林的安全性，从《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版修正版）》开始对利巴韦林的用法、用量均进行了调整，去除口服，仅保留静脉输注，剂量调整为“或可加用利巴韦林（500mg/次，每日 2 至 3 次静脉输注）”。

### 2. 作用机制

利巴韦林是核苷类广谱抗病毒药物，分子量 244.2，通过抑制磷酸次黄苷脱氢酶活性，减少 DNA 或 RNA 病毒的复制。该药物进入被病毒感染的细胞内磷酸化，其产物作为病毒合成酶的竞争抑制剂，干扰病毒早期转录事件，如 mRNA 的加帽和延伸，并且阻碍核糖核蛋白的合成，从而阻碍病毒的复制与传播。因此，有专家推荐利巴韦林适合感染早期治疗，最好在 48h 之内，呼吸道合胞病毒(RSV)感染在 3 天内使用一般有效。

### 3. 上市情况

国内：已上市，有注射剂、口服剂型、外用剂型等多种剂型和规格。利巴韦林注射液含量 10mg-1g，临床可选择范围广。

国外：国外美国和欧盟均已上市。

### 4. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症。

说明书适应症：用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎、病毒性上呼吸道感染、流行性感冒防治、皮肤疱疹病毒感染、带状疱疹、单纯疱疹病毒性角膜炎等。

## 5. 用法用量

### 5.1. 说明书用法用量

(1)口服：治疗慢性丙型肝炎，成人，每日600mg。儿童，一日按体重10mg/kg，分4次服用。疗程7-14天。6岁以下儿童口服剂量未定。

(2)静脉滴注：静脉滴注配置终浓度通常为1mg/ml，最大不超过5mg/ml：  
①成人，500-1000mg/d，疗程3-7天；②儿童，10-15mg/kg/d，分2次给药，每次静脉滴注20min以上。疗程3-7天。治疗拉沙热、流行性出血热等严重病例时，成人首剂静脉滴注2000mg，继以每8h给药500-1000mg，共10天。

### 5.2. 治疗新型冠状病毒肺炎的用法用量

最新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用，成人500mg/次，每天2至3次静脉输注，疗程不超过10天。

## 6. 特殊人群

### 6.1. 妊娠期及哺乳期妇女

本品有较强的致畸作用，禁用于孕妇和可能怀孕的妇女（利巴韦林体内消除很慢，停药后4周尚不能完全自体内清除）。利巴韦林少量经乳汁排泄，对母子二代动物均具毒性，因此哺乳期妇女在用药期间暂停哺乳。

### 6.2. 肾功能不全患者

依据肌酐清除率（CrCl）调整剂量，表9为加拿大对利巴韦林注射液的使用建议。改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）2018版指南推荐丙肝患者CrCl<30ml/min避免使用利巴韦林。

表9 利巴韦林注射液在肾功能不全患者中的剂量调整

肌酐清除率	CrCl>60ml/min	CrCl 30-60ml/min	CrCl<30ml/min
剂量调整	无需调整剂量	降低50%剂量	降低75%剂量

## 7. 不良反应

(1)血液毒性，尤其是贫血，发生率>10%，中性粒细胞减少（8-40%）。

(2)致畸胎：利巴韦林在妊娠用药的分类为X，即妊娠期禁止使用。加上利巴韦林半衰期长（约为12天左右），会累积在细胞内，因此，在治疗期间和停药后的六个月内，建议男女性患者均应实行有效避孕。

## 8. 禁忌

对本品过敏者、孕妇禁用。

## 9. 注意事项

(1) 如果口服利巴韦林，则复方氢氧化铝、羟铝、硅酸铝、磷酸铝、铝美加、铝酸铋、铝碳酸镁、氢氧化镁、三硅酸镁等会影响利巴韦林的吸收，使其 AUC 下降 14%。

(2) 使用利巴韦林期间，需定期做以下检测：①血常规检查；②生化检查：肾、肝功能，血糖，电解质（特别包括血钙、血磷与血镁值）；③妊娠检测：每月监测一次，直到停药后 6 个月；④心电图；⑤甲状腺功能尤其是 TSH。

## 10. 治疗药物监测

利巴韦林一般在 4 周左右达稳态浓度，不推荐未达稳态浓度前测量利巴韦林浓度以关联疗效/毒性。在慢性丙肝患者利巴韦林的血浆浓度监测研究中，包括合并 HIV 以及肾功能不全患者，考虑严重贫血发生率和持续病毒应答，其浓度范围差异较大，兼顾有效性和安全性，建议维持第 4 周利巴韦林血浆谷浓度 2-3.5 $\mu\text{g/ml}$ 。

## 四、磷酸氯喹

### 1. 背景

2020 年 2 月 4 日，《Cell Research》上发表了武汉病毒所等研究单位的研究成果，表明 Remdesivir（瑞德西韦）和氯喹对新型冠状病毒有体外抑制活性。

2020 年 2 月 19 日，国家卫健委颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》明确提出磷酸氯喹可用于抗病毒治疗，给药方案为成人 500mg，每天 2 次，疗程不超过 10 天。

2020 年 2 月 21 日，湖北省卫健委发布《关于严密观察磷酸氯喹使用不良反应的通知》，称中国科学院武汉病毒所通报，“磷酸氯喹在成人中的致死剂量是 2-4 g，而且是急性致死”。

2020 年 2 月 26 日，国家卫健委发布《关于调整试用磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎用法用量的通知》，强调磷酸氯喹用于新型冠状病毒肺炎治疗适用于 18-65 岁的患者，并根据患者体重调整磷酸氯喹的用法用量，其次明确使用禁忌症和相对禁忌症，并提出注意事项。

2020 年 3 月 4 日，国家卫健委颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》，明确修改磷酸氯喹的适用人群和用法用量。

## 2. 药物简介

磷酸氯喹最初作为一种抗疟原虫药，于 1944 年应用于临床，之后的研究还发现氯喹具有免疫调节作用，因此除了作为抗疟药物，还可用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的治疗。

羟氯喹为氯喹的羟基衍生物（如图 5 所示），作用机制相近。不同之处主要表现在氯喹有效性优于羟氯喹，而羟氯喹毒性低于氯喹。

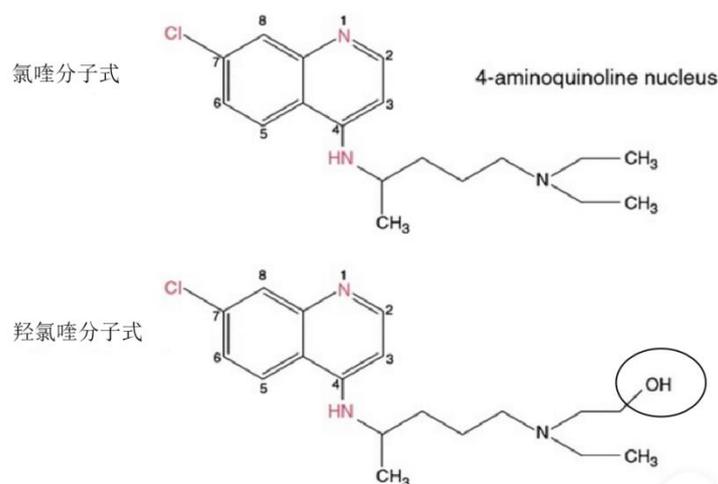


图 5 氯喹和羟氯喹的分子结构

## 3. 抗冠状病毒的证据

(1) 磷酸氯喹能够抑制 SARS 冠状病毒（SARS coronavirus, SARS-CoV）诱导的 Vero E6 细胞系中的病毒复制，机制是通过减少 Vero E6 细胞表面血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 受体的末端糖基化，干扰 SARS-CoV 与 ACE2 受体结合，从而发挥抑制病毒复制的作用。

(2) 氯喹对  $\alpha$  群 HCoV，如 HCoV-229E 也有抑制作用，机制是通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶激活来抑制 HCoV-229E 在 L132 人胚胎肺细胞株上的复制。

(3) 2014 年，科学家通过筛选 348 种 FDA 批准的抗 MERS-CoV 活性药物库，鉴定出氯喹可抑制 MERS-CoV 复制。

(4) 2020 年 1 月 25 日，中国科学院武汉病毒研究所与军事科学院军事医学研究院公布的联合研究结果表明，氯喹能够在细胞（Vero E6 细胞）水平上抑制新型冠状病毒。

## 4. 抗新型冠状病毒的临床疗效

2020 年 2 月 17 日，国务院联防联控机制新闻发布会上，科技部生物中心副主任孙燕荣表示，经过疗效专家组认真细致的研讨认为基于前期临床机构所开展的临床研究，磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎具有疗效。据中国临床试验注册中心网站数据，截至 2020 年 3 月 12 日，目前拟开展评价氯喹及羟氯喹治疗新型冠

状病毒肺炎有效性的临床试验共有 20 项（表 36），评价内容涉及三个方面：氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的有效性、羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的有效性以及氯喹和羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的对比疗效。

## 5. 用法用量

表 10 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎用法用量

<b>适用人群</b>	该药用于治疗新型冠状病毒肺炎时，适用于 18-65 岁成人
<b>用法用量</b> (注：按磷酸氯喹分子式计算)	体重>50kg: 500mg bid; 疗程 7d。 体重≤ 50kg: 第 1、2d, 500mg bid, 第 3-7d, 500mg qd; 疗程 7d。

## 6. 特殊人群

表 11 特殊人群使用磷酸氯喹的注意事项

人群	备注
哺乳期妇女	美国儿科协会和 WHO 均认为：哺乳期可以用药；Micromedex：对婴儿造成的风险很小。
肾功能不全患者	该药主要经肾排泄，因此需要根据肾功能情况进行必要的剂量调整，当 GFR<10ml/min（即严重肾功能损害）时，给予常规剂量的 50%。
肝功能不全患者	该药可在肝内蓄积，并在肝脏中代谢，因此对于有基础肝功能减退的患者，尤其是有肝硬化的患者，使用过程中需要密切监测是否有不良反应相关表现。
肥胖患者	根据标准体重计算剂量，以避免给药过量。

## 7. 不良反应

本品用于治疗疟疾时，不良反应较少，口服可能出现：头晕、头痛、眼花、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮肤瘙痒、皮疹、甚至剥脱性皮炎、耳鸣、烦躁等。反应大多较轻，停药后可自行消失。严重不良反应列于下表：

表 12 盐酸氯喹的严重不良反应

疾病系统	不良反应
心血管系统	房室传导阻滞、心肌病、心力衰竭、QT 间期延长、扭转型心动过速、心室颤动、室性心动过速
内分泌代谢系统	低血糖
血液系统	全血细胞减少、再生障碍性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者可能发生溶血性贫血

免疫系统	过敏反应
神经系统	椎体外系疾病（急性）、癫痫
眼部	视网膜黄斑紊乱、视网膜疾病

## 8. 药物相互作用

氯喹在组织中分布非常广泛，可以蓄积在肝、脾、肾、肺、含黑色素的组织如视网膜以及内耳等部位，因此其消除半衰期非常长，可达 30-60 天。所以无论是用药过程中还是用药后相当长的一段时间，都要关注到潜在的药物相互作用的问题，下面列举一些比较有代表性的情况：

（1）西咪替丁可抑制氯喹的代谢，导致其血药浓度升高，出现中毒症状，如烦躁、癫痫发作、心脏骤停等。该相互作用严重性：重要，建议避免合用。

（2）氯喹和环孢素合用可引起后者血药浓度上升，出现环孢素相关毒性反应，如肾功能受损，胆汁淤积等。该相互作用严重程度：中等，建议密切监测环孢素血药浓度，必要时停用氯喹。

（3）氯喹和具有 QT 间期延长风险的药物合用时，其可增加这种风险的发生，QT 延长的幅度会随着药物浓度的增加而增加。所以存在下列 QT 间期延长风险因素的患者应谨慎使用氯喹：①心脏疾病，例如心力衰竭，心肌梗塞；②心律失常状况，例如心动过缓（<50bpm）；③心律不齐病史；④未纠正的低钾血症和/或低镁血症；⑤当前使用药物也有潜在延长 QT 间期的风险，如胺碘酮、索他洛尔、美沙酮等。这时合用可能会导致室性心律不齐的风险增加，甚至会出现致命的后果。

（4）氯喹和具有降低血糖效应的药物合用时，会增加低血糖发生的风险。该相互作用严重性：中等，处理上建议密切监测血糖及是否有低血糖相关症状出现。

## 9. 药物中毒后的解救措施

目前没有特定的解毒剂，积极的对症和支持治疗是治疗的主要手段，包括气道管理（昏迷、癫痫等）、服用抗精神病药物（严重精神躁动）、血压/血液管理（低血压）等。

（1）心脏毒性：在插管后 30min 内以 2mg/kg 的剂量服用安定可降低动物的死亡率并降低对人的心脏毒性。

（2）低血压：肾上腺素可能对氯喹中毒所致的低血压有效。建议从 0.25μg/kg/min 的剂量开始，以 0.25μg/kg/min 的增量逐步增加，直到血压上升至正常水平为止。

（3）血液异常：注意低钾血症的纠正。大规模溶血可能需要输血和支持治疗，并监测防止发生高钾血症和横纹肌溶解。

(4) 活性炭和洗胃：入院前，院前环境应避免使用活性炭，因为其具有突发癫痫或昏迷及随后发生误吸的高风险；入院后，如果患者口服氯喹过量后不久尚未表现出中毒症状，则考虑使用活性炭吸附治疗。对于有毒性迹象的患者，通常不建议使用活性炭，因为活性炭可能会导致患者出现突然昏迷；对于已插管并在 1 h 内摄入了大量氯喹 ( $\geq 2.25\text{g}$ ) 的患者，可以考虑洗胃。

(5) 心律不齐：血液碱化可有效治疗因奎尼丁样药物引起的传导障碍。合理的起始剂量为  $1\text{-}2\text{mmol/kg}$ ，按需重复，终点包括心律不齐的消退，QRS 波变窄以及血液 pH 恢复至  $7.45\text{-}7.55$ 。

注意：由于氯喹组织分布广泛，血液透析和血液灌流对其中毒解救无效。

## 10. 禁忌

- (1) 处于妊娠期的女性患者。
- (2) 明确对 4-氨基喹啉类化合物过敏的患者。
- (3) 患有心律失常患者（如传导阻滞）、慢性心脏病的患者。
- (4) 患有慢性肝、肾疾病并达到终末期的患者。
- (5) 已知患有视网膜疾病、听力减退或听力丧失的患者。
- (6) 已知患有精神类疾病的患者。
- (7) 皮肤疾病（包括皮疹，皮炎，银屑病）。
- (8) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。
- (9) 因原有基础疾病必须使用洋地黄类药物、保泰松、肝素、胺碘酮、多潘立酮、氟哌啶醇、阿奇霉素、红霉素、克拉霉素、泊沙康唑、美沙酮、普鲁卡因胺、氢氯噻嗪、左氧氟沙星、莫西沙星、链霉素、单胺氧化酶抑制剂等药物的患者。

## 11. 注意事项

(1) 使用磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的患者，用药前必须心电图检查正常，禁止同时使用喹诺酮类、大环内酯类抗生素及其他可能导致 QT 间期延长的药物。同时，保证患者体内电解质水平和血糖、肝肾功能正常。

(2) 应当注意与其他药物的相互作用，不建议同时应用包括磷酸氯喹在内的 3 种及以上抗病毒药物。

(3) 密切关注用药后的不良反应，出现不可耐受的毒副作用时应当停止使用；严格按照《药品不良反应报告和监测管理办法》要求，做好不良反应监测和报告工作，切实保证用药安全。

## 12. 治疗药物监测

当血浆浓度（谷浓度）大于  $0.8\mu\text{g/ml}$  时，大部分患者可出现不良反应。

## 五、阿比多尔

### 1. 背景

2020年2月4日，中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟团队公布治疗新型冠状病毒感染的肺炎的最新研究成果：“体外细胞实验显示阿比多尔在10-30微摩尔浓度下，与对照组比较，能有效抑制冠状病毒达到60倍，并且显著抑制病毒对细胞的病变效应”。2020年3月4日，国家卫健委颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》，提出阿比多尔可用于抗病毒治疗，给药方案为成人200mg，每天3次，疗程不超过10天。

### 2. 药物简介

阿比多尔，英文名Arbidol，是一种具有免疫增强作用的非核苷类广谱抗病毒药物，用于治疗甲、乙型流感病毒等引起的上呼吸道感染。该药由俄罗斯药物化学研究中心研发，于1993年在俄罗斯首次上市，其治疗流行性感冒的疗效得到国际专家的认可和青睐，并在日本和欧洲一些国家上市（未在北美上市），2006年在中国获准上市。

### 3. 作用机制

（1）对呼吸道病毒的特异性作用（抑制病毒与宿主细胞膜的接触、黏附及融合，并阻断病毒基因穿入细胞核，从而抑制病毒DNA和RNA合成）。

（2）免疫刺激作用，即诱导血清干扰素和激活吞噬细胞。其中内吞作用被多种病毒和病毒家族共同利用，包括人类免疫缺陷病毒、沙粒病毒腺病毒科、冠状病毒科、托加病毒科等。

### 4. 抗新型冠状病毒的临床疗效

体外研究显示，阿比多尔对SARS-CoV和MERS-CoV均有抑制作用，但最新发表的一篇回顾性分析阿比多尔用于新型冠状病毒肺炎患者的临床疗效结果显示，阿比多尔组（34例患者，给药方案200mg，3次/天，疗程5天）与对照组（48例患者，未服用任何抗病毒药物）相比，在改善临床症状和加快病毒清除方面均未优于对照组。因此该药对新型冠状病毒肺炎的确切疗效尚需要更多的临床试验验证。依据中国临床试验注册中心网站数据，截止至2020年3月12日，拟开展评价阿比多尔有效性的临床试验有3项（表36），涉及该药用于新冠病毒治疗、暴露后预防及联合用药作用。

### 5. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症，目前批准适应症见下表：

表 13 阿比多尔国内外获批适应症

	适用人群	适应症
国产说明书	成人	A、B 型流感病毒等引起的上呼吸道感染
国外说明书	成人和两岁以上儿童	1. 预防和治疗甲型和乙型流感,禽流感或鸟流感, RSV, SARS(包括支气管炎和肺炎恶化); 2. 继发性免疫缺陷; 3. 治疗慢性支气管炎,肺炎和复发性疱疹感染; 4. 预防术后感染和稳定免疫状态; 5. 治疗 2 岁以上儿童急性轮状病毒类型肠道感染。

## 6. 用法用量

表 14 阿比多尔国内外说明书用法用量

国产说明书	0.2g tid, 疗程 5d。
国外说明书	<p>空腹口服, 单次剂量方案: 2-7 岁, 50 mg; 7-12 岁, 100 mg; ≥12 岁及成人, 200 mg;</p> <p><b>非特异性预防应用:</b></p> <p>1. 与流感或 RSV 患者直接接触时, 单次剂量方案每天一次, 疗程 10-14d;</p> <p>2. 在流感或其他 RSV 流行期间, 或为防止慢性支气管炎恶化或复发性疱疹感染, 单次剂量方案每周两次, 疗程 3 周;</p> <p>3. 预防 SARS (与 SARS 患者接触时), 单次剂量方案 (除外 2-7 岁儿童) 每天一次, 疗程 12-14d;</p> <p>4. 预防术后并发症: 可在术前 48h 或术后 2-5d 内给予单次剂量方案。</p> <p><b>治疗应用:</b></p> <p>1. 对于流感或其他简单的 RSV, 单次剂量方案 q6h, 疗程 5d;</p> <p>2. 合并有并发症的流感 (支气管炎、肺炎), 单次剂量方案 q6h, 疗程 5d, 之后每周 1 次, 疗程 4 周;</p> <p>3. 治疗 SARS, ≥12 岁及成人, 200 mg bid, 疗程 8-10 周;</p> <p>4. 用于慢性支气管炎或疱疹病毒感染, 单次剂量方案 q6h, 疗程 5-7d, 之后每两周 1 次, 疗程 4 周;</p> <p>5. 用于治疗轮状病毒型急性肠道感染, 单次剂量方案 q6h, 疗程 5d。</p>

## 7. 特殊人群

两岁以下儿童禁用。本品用于妊娠期和哺乳期妇女以及严重肾功能不全者的疗效与安全性尚不明确, 应慎用或不宜使用。本品对于有窦房结病变或功能不全的患者的意义尚不明确, 建议该类人群服用本品慎重考虑。

## 8. 不良反应

不良事件发生率约为 6.2%, 主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高。

过敏反应皮疹罕见。另外，国内进行的阿比多尔制剂的人体生物等效性试验中，服药 3h 后部分健康受试者出现心动过缓的情况（心率小于 60 次/min，且心率降低在 2-24 次/min），受试者无不良症状。此事件与药物的相关性尚不明确。

该药在人体中具有良好的耐受性和安全性，在俄罗斯和我国应用多年来，未发现与药物相关的严重不良事件的报道。

## 9. 药物相互作用

阿比多尔平均血浆蛋白结合率为 89.2%-91.6%，因此临床联合用药时，应谨防与其他药物竞争结合血浆蛋白，导致药物浓度异常升高，出现药效增强甚至药物不良反应的发生。

体外研究表明，CYP3A4 是肝脏和肠道中阿比多尔代谢的主要酶，因此阿比多尔可能与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂发生相互作用。

另有研究发现，UGT1A9 是参与阿比多尔葡萄糖醛酸转移的主要 UGT 亚型，阿比多尔可抑制 UGT1A9，由于 UGT1A9 参与多种药物（如退热镇痛药、双氯芬酸）的代谢，因此，阿比多尔与需要 UGT1A9 参与代谢的药物同时使用时，可能发生潜在的药物相互作用，需要密切的临床监测。

目前已知会产生药物相互作用的品种如下：

表 15 阿比多尔药物相互作用

药物	相互作用描述
含铝制剂	两者同时服用，含铝制剂会影响阿比多尔的吸收，从而影响疗效，建议在服用阿比多尔 1-2h 后再服用含铝制剂。
丙磺舒	两者同时服用，会延长阿比多尔的半衰期，从而导致代谢减慢，建议两者用药间隔适当延长。
茶碱	两者同时服用，会增加茶碱的血药浓度，进而增加茶碱发生不良反应的几率。

## 10. 治疗药物监测

目前暂无与该药疗效或毒性相关的血药浓度监测范围的数据。有研究表明，健康男性志愿者口服阿比多尔 200mg 后，血浆中的主要代谢成分是亚砷阿比多尔（M6-1），其次是阿比多尔原形药物。而 M6-1 的 AUC 和  $t_{1/2}$  分别是原形药物的 12.90 和 1.12 倍，体内暴露量更高，考虑到 M6-1 有可能在多次给药后出现蓄积，且可能具有潜在的抗病毒活性，因此有必要评估 M6-1 的安全性和有效性。

## 六、法匹拉韦

### 1. 背景

2020年2月14日，由国家感染性疾病临床医学研究中心、深圳市第三人民医院（南方科技大学第二附属医院）发起的法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验显示：法匹拉韦具有较明显的疗效和较低的不良反应。2020年3月11日研究得出结果：法匹拉韦可能通过加快病毒清除，达到缓解新型冠状病毒肺炎进展的疗效。而在2014年抗击埃博拉病毒疫情的战役中，法匹拉韦被紧急用来治疗埃博拉病毒也取得了良好的效果。

### 2. 药物简介

法匹拉韦（Favipiravir，商品名 Avigan）是由日本福山化学有限公司研发的一种 RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂类广谱抗病毒药物，化学结构如图 6 所示。法匹拉韦主要通过阻断病毒核酸复制的方法来抑制病毒增殖。有研究证实，法匹拉韦还可以对抗其他多种 RNA 病毒，如 HIV、黄热病、SARS 等。该药于 2014 年 3 月获日本的条件性许可，用于治疗新型和复发型流感，2016 年 6 月国内药企获得法匹拉韦在华专利许可，2020 年 2 月 16 日，法匹拉韦片在国内获批上市，又名法维拉韦片。

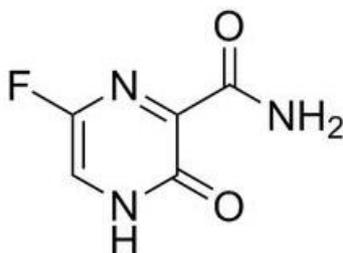


图 6 法匹拉韦化学结构

### 3. 作用机制

法匹拉韦是一种前药，本身没有抗病毒活性，其可被宿主细胞酶磷酸核糖基化生成具有生物活性的法匹拉韦呋喃核糖基-5'-三磷酸肌醇(法匹拉韦 RTP)，病毒 RNA 聚合酶错误的识别法匹拉韦 RTP，使法匹拉韦 RTP 插入到病毒 RNA 链或与病毒 RNA 聚合酶结构域结合，从而阻碍病毒 RNA 链的复制和转录。法匹拉韦 RTP 还可以渗入病毒基因，通过诱发致命性的突变发挥抗病毒作用。

### 4. 抗新型冠状病毒的临床疗效

在深圳开展的法匹拉韦片治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验，符合入组条件的 35 例普通型新型冠状病毒肺炎患者接受法匹拉韦治疗。研究同时纳入年龄、性别和疾病严重程度相匹配的接受洛匹那韦/利托那韦片治疗的 45 例新冠肺炎患者作为对照组。研究结果显示，两组患者的所有基线特征均具有可比性。法匹拉

韦治疗组的病毒清除中位时间更短，中位数为 4 天（2.5-9 天），而对照组为 11 天（8-13 天），两组具有显著差异（ $P<0.001$ ）。在控制了（年龄、起病时间、发热）等潜在的混杂因素后，法匹拉韦仍然是胸部影像学改善、早期病毒清除的独立影响因素。与对照组相比，法匹拉韦组的不良反应少，耐受性更好。中国临床试验注册中心官网显示，截至 2020 年 3 月 12 日，涉及法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究项目已开展 6 项（表 36）。

## 5. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症。

说明书适应症：用于治疗成人新型或再次流行的流感（仅限于其它抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用）。

## 6. 用法用量

用于治疗流感时，通常成人疗程为 5 天，第一天，1 次 1600mg，1 天 2 次；第 2 天到第 5 天，1 次 600mg，1 天 2 次，口服给药。

用于治疗新冠肺炎时，临床研究推荐第 1 天 3200mg，第 2-14 天，1200mg/d，分 2 次口服，疗程至病毒清除或最长 14 天。

## 7. 特殊人群

### 7.1. 未成年人

未成年人用药尚未有足够的依据。在动物实验中，当幼龄犬在比成年犬致死剂量低的剂量下使用，观察到幼犬死亡。在幼龄大鼠和幼龄犬施用本品时，还观察到步态异常、萎缩和骨骼肌纤维空泡化等变化，以及心脏乳头肌变性、坏死和矿物质沉积等改变。

### 7.2. 高龄患者

在一般情况下，老年人的器官生理功能受损，老年人给药时应同时密切观察病人的状况。

### 7.3. 孕妇、产妇、哺乳期妇女

被怀疑怀孕或已经怀孕妇女不应该给予本品。虽然法匹拉韦向人乳汁中的排泄不明，但在大鼠已证明向乳汁中排泄，所以用于哺乳期妇女时，需终止哺乳。

## 8. 药物相互作用

### 8.1. 法匹拉韦对代谢酶的影响

法匹拉韦和其代谢产物对 CYP 酶（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）的抑制作用均较弱，对 CYP 酶亦没有诱导作用。体外试验证明法匹拉韦对 CYP2C8 呈抑制作用，半抑制浓度  $IC_{50}$  为 477 $\mu$ mol/L。法匹拉韦是其代谢酶醛氧化酶（AO）的强效抑制剂。

## 8.2. 法匹拉韦与吡嗪酰胺合用

法匹拉韦与吡嗪酰胺合用可使血液中尿酸水平升高,发生机制可能是因为两者联合使用可促进肾小管对尿酸的重吸收。

## 8.3. 法匹拉韦与茶碱合用

茶碱和法匹拉韦合用,未设法匹拉韦对茶碱血浆中浓度的影响,但法匹拉韦的  $AUC_{0-12h}$  上升 1.2-1.3 倍,可能是由于茶碱代谢物 1-甲基黄嘌呤竞争性抑制了黄嘌呤氧化酶,使得法匹拉韦的代谢率降低所致。

## 8.4. 法匹拉韦与乙酰氨基酚合用

体外试验显示法匹拉韦抑制乙酰氨基酚的硫酸结合代谢,乙酰氨基酚与法匹拉韦的合用,乙酰氨基酚的 AUC 最大有可能上升 1.79 倍。但因乙酰氨基酚发生肝损伤的血药浓度远高于正常剂量可能达到的血药浓度,因此认为即使与法匹拉韦合用,肝损伤的发生风险也极低。

## 8.5. 法匹拉韦与奥司他韦合用

在体外试验中,法匹拉韦对奥司他韦脱酯活化的抑制作用很弱。在临床药理试验中,法匹拉韦与磷酸奥司他韦合用,对两药的血浆中浓度均未见影响。

## 8.6. 法匹拉韦与瑞格列奈合用

法匹拉韦与瑞格列奈合用会导致瑞格列奈血药浓度升高,有可能增加瑞格列奈的副作用。发生原因可能是法匹拉韦抑制瑞格列奈的代谢酶 CYP2C8 活性。

## 8.7. 法匹拉韦与泛昔洛韦、舒林酸合用

泛昔洛韦、舒林酸需要 AO 进行活化,法匹拉韦是 AO 的强效抑制剂,法匹拉韦与泛昔洛韦、舒林酸合用会导致后两者的药效降低。

## 8.8. 法匹拉韦与转运蛋白的底物

体外试验证明法匹拉韦及其代谢产物都不是 P-gp 的底物,且对 P-gp 的抑制作用弱。

## 9. 注意事项

(1) 准备怀孕者用药期间及用药后 7 天应采取避孕措施,哺乳期妇女用药需停止哺乳。

(2) 法匹拉韦能够进入精液,男性在使用该药 7 天内不应发生性行为。

(3) 老人、痛风患者或有痛风病史者、高尿酸血症者、肝功能不良或肾功能不良者,需慎重给药。

(4) 虽然因果关系尚不明确,已有服用法匹拉韦后出现异常行为或精神异常的报道。对于未成年人,服用本品后应采取主动的预防措施,以防异常行为导致的坠落等事故。

(5) 如果怀疑有合并细菌感染的情况,应同时给予抗菌药物治疗。

## 10. 不良反应

表 16 法匹拉韦的不良反应

不良反应部位	不良反应发生率		
	>1%	0.5-1%	<0.5%
肝脏	谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）、血清 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶（ $\gamma$ -GTP）增加	—	血碱性磷酸酶升高，血液中胆红素增加
消化器官	腹泻（4.79%）	恶心，呕吐，腹痛	腹部不适感、十二指肠溃疡、血便排泄、胃炎
血液	中性粒细胞计数下降，白血球数减少	—	白细胞计数增加，网织红细胞计数减少，单核细胞增加
代谢异常	血尿酸增加（4.79%），增加血液中甘油三酯	尿糖阳性	血钾降低
呼吸器官	—	—	哮喘、口咽疼痛、鼻炎
其他	—	—	血肌酸激酶增高，血尿，扁桃体炎，色素沉着，味觉异常，挫伤，雾视，眼痛，回转型眩晕，室性期前收缩

## 11. 禁忌

- （1）怀孕或可能已经怀孕的妇女。
- （2）对该药成分有过敏病史的患者。

## 七、达芦那韦

### 1. 背景

2020年2月4日，中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟院士团队，在武汉公布治疗新型冠状病毒感染的肺炎的最新研究成果。根据初步测试，体外细胞实验显示：达芦那韦在 300 $\mu$ mol/L 下，能显著抑制新型冠状病毒复制，抑制效率达未用药物处理组的 280 倍。专家建议可作为新型冠状病毒肺炎感染治疗的临床候选药物。

### 2. 药物简介

达芦那韦（Darunavir, DRV），是一种抗逆转录病毒药物，与其他抗逆转录病毒药物联合使用治疗 HIV 感染。达芦那韦 2006 年 7 月在美国首次上市，同年

在加拿大上市，2018 年 7 月达芦那韦考比司他片（商品名：普泽力）在中国正式获批上市（图 7）。

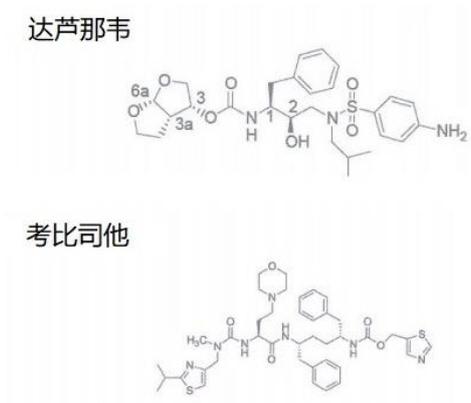


图 7 达芦那韦/考比司他片的化学结构

### 3. 制剂成分

表 17 达芦那韦考比司他制剂组成

剂型	常用规格
达芦那韦考比司他片	每片含达芦那韦 800mg，考比司他 150mg
800mg 达芦那韦相当于 867.28mg 达芦那韦乙醇合物	

### 4. 作用机制

达芦那韦是 HIV-1 蛋白酶二聚化和催化活性抑制剂，可选择性抑制病毒感染细胞中 HIV 编码的 Gag-pol 多聚蛋白的裂解，从而阻断成熟感染性病毒颗粒的形成。考比司他通过抑制 CYP3A 酶代谢提高达芦那韦的血药浓度，增加全身暴露量，增强达芦那韦抗病毒效应。

### 5. 抗新型冠状病毒的临床疗效

该药对新型冠状病毒是否有确切疗效尚缺乏临床证据。依据中国临床试验注册中心网站数据，截止 2020 年 3 月 12 日，1 项评价达芦那韦考比司他的疗效及安全性的研究正在进行中（表 36）。

### 6. 适应症

无新型冠状病毒肺炎相关适应症。

说明书适应症：与其他抗逆转录病毒药物联合使用治疗以下患者的 HIV 感染：①抗逆转录病毒药物初治的成年患者；②未出现达芦那韦耐药相关突变（V11I、V32I、L33F、147V、150V、154M、154L、T74P、L76V、I84V、L89V）的既往接受抗逆转录病毒药物治疗的成年患者。

相比国内的复方制剂，国外达芦那韦单药联合利托那韦治疗适应症范围更广（涵盖了达芦那韦耐药相关突变的患者），适用人群也更多（包括儿童），但考虑到国内药品的可获得性，达芦那韦考比司他复方制剂仍作为最佳选择。

## 7. 用法用量

成人达芦那韦考比司他片（800mg/150mg）每日口服一次，一次一片，疗程14天。如漏服时间不足12h，应立即补服；如漏服超过12h，应根据计划在下次给药时间服用下一个剂量，不可双倍服用。

## 8. 特殊人群

### 8.1. 孕妇及哺乳期妇女

（1）妊娠药物分级为C级。达芦那韦、考比司他在妊娠妇女中的研究较少，没有良好的对照研究。动物试验中没有发现达芦那韦或考比司他发育毒性或影响生殖和生育功能的证据。仅当潜在益处大于潜在风险时，才可在妊娠期间使用。

（2）尚不清楚达芦那韦或考比司他是否在人母乳中分泌。在大鼠体内研究证明达芦那韦和考比司他可分泌到乳汁中。因哺育婴儿存在HIV传播和发生严重药物副作用的潜在风险，如果母亲正在接受达芦那韦考比司他治疗，应告知其避免母乳喂养。

### 8.2. 肾功能不全患者

（1）肾功能损害患者使用达芦那韦考比司他无需调整剂量。与需要根据肌酐清除率调整剂量的任何药物（如恩曲他滨、拉米夫定、替诺福韦或阿德福韦）联用时，本品不得用于肌酐清除率 $<70$  ml/min的患者。

（2）未在接受透析的患者中进行研究，因此无法提供透析患者的用药建议。

### 8.3. 肝功能不全

（1）轻至中度肝功能不全（Child-Pugh A级或B级）患者无需进行剂量调整，但需慎用。

（2）严重肝功能不全（Child-Pugh C级）禁用。

## 9. 药物相互作用

（1）达芦那韦和考比司他均是CYP3A和CYP2D6的抑制剂。与主要经由CYP3A和/或CYP2D6代谢的药品合并用药时可导致此类药品血浆浓度升高，从而增加或延长其治疗效果，可能产生严重和/或危及生命的不良事件。

（2）达芦那韦和考比司他经CYP3A代谢。诱导CYP3A活性的药物将降低达芦那韦的血药浓度，从而可能导致达芦那韦疗效丧失，并可能产生耐药性。本品与其他CYP3A抑制剂同时用药可能增加达芦那韦的血药浓度。

（3）不应将本品与其他需要药代动力学增效剂的抗逆转录病毒药物联合使用。

表 18 达芦那韦考比司他药物相互作用

药 物	严重程度
麦角新碱、麦角胺、洛伐他汀、阿司咪唑、卡马西平、秋水仙碱、伏立康唑、西沙比利、利福平、辛伐他汀等	禁忌
普伐他汀、环孢素、红霉素、阿伐他汀、地塞米松、二甲双胍、芬太尼、利多卡因、羟考酮、伊立替康等	严重
胺碘酮、苯妥英钠、苯巴比妥、地塞米松、地高辛、地西洋、、伏格列波糖、格列美脲、格列齐特、甘精胰岛素等	中等

## 10. 注意事项

(1) 达芦那韦考比司他片应整片吞服，不可掰碎或压碎。随餐同服以增强本品疗效。

(2) 建议定期进行病毒性应答评估，如病毒性应答缺失，应进行抗药性检测。

(3) 在临床试验中，皮疹发生率 10.3%，大部分为轻至中度，常常发生在治疗的前 4 周内，在不停药情况下都可治愈。如果出现了严重的皮疹（伴发热和转氨酶升高）、多形性渗出性红斑（罕见），应停用本品。

(4) 达芦那韦含胺基团，已知磺胺过敏的患者应慎用本品。

(5) 在 A 型和 B 型血友病患者中，已有出血增加的报道，包括自发的皮肤血肿和关节血肿。

(6) 有服用达芦那韦考比司他片后发生药物诱发性肝炎的报告，接受本品治疗的患者如新发肝功能障碍或肝功能障碍恶化，应考虑立即中断或终止治疗。

(7) 请置于儿童不易拿到处。

## 11. 禁忌

(1) 对达芦那韦、考比司他或制剂所含任何一种成份过敏者。

(2) 严重（Child-Pugh C 级）肝功能损害。

(3) 使用与达芦那韦考比司他存在严重药物相互作用的其他药物（参考上文药物相互作用）。

## 12. 不良反应

表 19 达芦那韦考比司他的不良反应

	常见不良反应	严重不良反应
皮肤及皮下组织疾病	皮疹；发生率 6%-10.3%	急性泛发性发疹性脓疱病；发生率 0.4%
		Stevens-Johnson 综合征；发生率<2%
		中毒性表皮坏死松解症；发生率未知
代谢类疾病	高甘油三酯血症；发生率 3%-10%（2 级），2%-7%（3 级），1%-3%（4 级）	糖尿病；发生率 2%
	血清胆固醇升高；发生率 23%-25%（2 级），1%-10%（3 级）	
胃肠疾病	腹痛；发生率 6%	急性胰腺炎；发生率<2%
	腹泻；发生率 9%-14%	
	恶心；发生率 4%-7%	
	呕吐；发生率 2%-5%	
神经、肝胆系统疾病	头痛；发生率 3%-7%	肝炎；发生率<2%

## 13. 治疗药物监测

国外文献报导达芦那韦标准护理中需进行随访的血药浓度临界值为：  
①800mg，每天一次，达芦那韦谷浓度低于 1.07 mg/L；②600mg，每天两次，达芦那韦谷浓度低于 2.60 mg/L。

## 八、瑞德西韦

### 1. 背景

2020 年 1 月 31 日，大洋彼岸传来消息，美国首例新型冠状病毒确诊患者康复。治疗的关键药物是吉利德公司的广谱抗病毒药物瑞德西韦（Remdesivir，GS-5734），效果好得出乎意料。在病人住院的前六天，医院采用了常规的肺炎治疗方法，包括抗生素、退烧药、生理盐水和吸氧，但是病情不断恶化。病人住院治疗后的第七天，医生试用了尚处于临床研究阶段的药物 Remdesivir，静脉注射给药，同时停用了万古霉素和头孢吡肟。仅一天时间，病人的病情就有了立竿见影的好转。病人体温从 39.4℃下降至 37.3℃，不再需要吸氧，氧饱和度恢复至 94%-96%。在接下来的几天中，病情持续好转，没有观察到相关副作用。因此瑞德西韦一跃成为备受关注的新药，更被誉为治疗新型冠状病毒肺炎的“新希望”。

## 2. 药物简介

瑞德西韦，英文名 **Remdesivir**，是一种新的核苷类似物，也是一种广谱抗病毒药物，化学结构如图 8 所示。该药物作用于依赖 RNA 的 RNA 合成酶(RdRp)，抑制冠状病毒的 m7G cap 与 eIF4e 的结合，从而抑制冠状病毒复制。但是与法匹拉韦和利巴韦林不同的是，体外实验及动物实验结果证实，其对多种病毒有抑制作用，包括冠状病毒、丙肝病毒、HIV 病毒和埃博拉病毒等。另外，随着药物浓度的升高，其对蝙蝠冠状病毒、大流行前的蝙蝠冠状病毒以及在原代人肺细胞中循环的当代人类冠状病毒也有抑制作用。吉利德公司为瑞德西韦申报的临床研究是用于治疗埃博拉病毒，并没有申报治疗冠状病毒的临床研究，该药物至今在国内外均未上市。

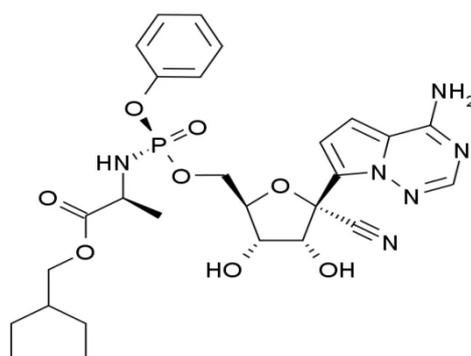


图 8 瑞德西韦化学结构

## 3. 作用机制

瑞德西韦作用于依赖 RNA 的 RdRp, RdRp 以单链 RNA 为模板合成互补 RNA 链，在病毒基因组复制和转录中起到了必不可少的作用。瑞德西韦为前药，该药物在体内可转化为核苷三磷酸（NTP），有研究证明 NTP 是 RdRp 复合物的底物，NTP 可与 ATP 竞争性并入新生的病毒 RNA 链中，抑制冠状病毒的 m7G cap 与 eIF4e 的结合，从而抑制冠状病毒复制。

## 4. 药代动力学

### 4.1. 体内吸收和分布

埃博拉病毒感染的动物模型组织分布实验研究表明，瑞德西韦主要分布在免疫优势部位，如生殖道、眼睛和大脑。

人体内药代动力学（PK）研究中，以 3-225 mg 的单剂量静脉输注瑞德西韦溶液制剂 2h 后，瑞德西韦表现出剂量线性 PK。瑞德西韦每日给药 150 mg（1h 静脉输注），表现出 14 天的时间线性 PK。瑞德西韦以单次剂量分别为 75 mg 和 150 mg（2h 静脉输注）给药后，瑞德西韦溶液制剂表现出与冻干制剂相似的 PK 曲线。

## 4.2. 代谢和消除

PK 研究显示，瑞德西韦在体内的活性代谢物为 GS-443902。外周血单个核细胞（PBMC）研究表明，GS-443902 细胞内半衰期超过 35h，因此可以每天一次给药。瑞德西韦体内呈线性代谢，数据支持每次 30min 内静脉输注可以使得 GS-443902 在细胞内达到最大水平，是最有效的给药方法。此外，首剂量 200 mg 瑞德西韦，随后每天 100 mg 的维持剂量，可保证活性代谢物 GS-443902 在稳态 PBMC 水平，这对治疗急性感染的病人可能是至关重要的。

## 5. 药物相互作用

无文献报道，尚不明确。

## 6. 临床有效性

瑞德西韦治疗埃博拉病毒感染随机对照临床试验的四个分组（Remdesivir、ZMapp、Mab114、REGN-EB3）中，使用瑞德西韦的实验组（175 例患者）死亡率是 53.1%，ZMapp 组（169 例患者）的死亡率是 49.7%，而使用 Mab114（174 例患者）的死亡率是 35%，使用 REGN-EB3（155 例患者）的死亡率是 33%。瑞德西韦在埃博拉病毒感染的治疗中，并没有表现出优势。而瑞德西韦用于新型冠状病毒肺炎的临床治疗案例目前仅美国报道的一例。

## 7. 安全性

瑞德西韦在人体中安全性的具体研究尚未报道。但动物模型的安全毒理学研究显示，当瑞德西韦剂量分别达到 10mg/kg 和 50mg/kg 时，瑞德西韦对大鼠的呼吸系统、中枢神经系统没有影响，对猴子的心血管参数也没有影响。另一项瑞德西韦治疗埃博拉病毒感染 I 期临床试验显示，在进行 3-225mg 单剂量静脉输注爬坡实验后，未观察到剂量相关性毒性，也未观察到肝肾毒性。整个临床安全性研究过程中，没有受试者出现 3 级或 4 级的不良反应。仅有几个受试者观察到可逆转的 1 级或 2 级 ALT 或 AST 升高，但其总胆红素、碱性磷酸酶或白蛋白无异常。所有受试者的 INR 均未出现临床显著变化。在多剂量研究中，瑞德西韦未显示对肾功能有任何影响。

但需要注意的是上述实验数据来源于瑞德西韦治疗人体内（尼格罗人种）埃博拉病毒感染的临床研究，以及抗 SARS 病毒的动物模型的研究数据，其在新型冠状病毒肺炎的治疗以及亚裔人群中使用的安全性目前仍不清楚。

## 8. 瑞德西韦临床试验中的给药情况

表 20 瑞德西韦在临床试验中的给药情况

临床试验项目	给药人群	给药途径	给药剂量	疗程
埃博拉病毒 III 期临床试验	成人	静脉输注	首日 200mg qd 随后 100mg qd	9-13d
	儿童 (体重<40 kg)	静脉输注	首日 5mg/kg qd 随后 2.5mg/kg qd	9-13d
中国成人新型冠状病毒 III 期临床试验	成人	静脉输注	首日 200mg qd 随后 100mg qd	9d

## 9. 国内最新进展

日前,瑞德西韦将在中国进行两项临床试验,一项是针对住院成人新型冠状病毒轻-中度肺炎患者(308 例),一项是针对新型冠状病毒感染成人住院重症患者(453 例)。两个试验相互独立,均为随机、双盲、对照临床试验(表 36)。

### 第二节 抗菌药物

新型冠状病毒肺炎的病因是病毒,抗菌药物对其无效。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》指出:在治疗过程中一定避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。国家卫生健康委员会发行的《新型冠状病毒感染的肺炎重症、危重症病例诊疗方案(试行)》中未提到抗菌药物治疗。但是李兰娟院士提出:“当人体呼吸道出现缺氧的情况,肠道也会出现缺氧,导致微生态紊乱,一旦微生态出现紊乱,容易出现细菌群移位导致继发感染,因此有些病人不是死于病毒的感染而是死于继发的细菌感染”。因此不主张在病毒感染早期应用抗菌药物,但是到了后期,在病毒感染造成严重的呼吸衰竭,多器官功能衰竭的情况下,往往会有继发的细菌感染,或者细菌的异位感染。在这个情况下,我们要应用合理的有针对性的抗菌药物,对治疗手段要及时加以矫正。抗菌药物对于新型冠状病毒感染的患者是把双刃剑,使用不恰当会加重菌群失调。因此,在新型冠状病毒感染疾病治疗过程中使用抗菌药物的人群和时机显得尤为重要。因新型冠状病毒感染最常见的是侵袭肺部,造成病毒性肺炎,因此下文重点讨论新型冠状病毒肺炎的抗菌药物使用。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》将新型冠状病毒肺炎患者临床分为轻型、普通型、重型和危重型。

(1) 轻型患者原则上不建议使用抗菌药物。

(2) 普通型患者需要检测WBC、Neut%、CRP及PCT等感染指标及评估可

能的病原学,如没有细菌感染证据的,可不用抗菌药物,动态观察感染指标变化。

(3) 普通型具有发展为重型的高危因素, 高危因素为下列任何一条: ①持续高热; ②高龄; ③有严重基础疾病; ④24-48h内两次对比胸部CT进展>50%。对于具有发展为重型的高危因素的患者, 考虑病毒性肺炎合并细菌感染时, 可以静脉或口服给予针对社区获得性肺炎的抗菌药物, 选择β-内酰胺类+大环内酯类(如阿奇霉素), 成人或单用氟喹诺酮类如莫西沙星、左氧氟沙星, 不建议使用利奈唑胺、美罗培南、亚胺培南、万古霉素等特殊使用级抗菌药物。

(4) 对于重型、危重型患者合并细菌感染, 需要考虑医院获得感染的可能, 应评估病情、病原体和耐药性后, 给予经验性抗微生物药物以治疗可能的病原体。根据WHO 指南建议, 对于考虑脓毒症的患者, 应在初次评估1h内给予经验性抗菌治疗。

## 1. 用法用量

表21 常规推荐抗菌药物用法用量

致病原	首选抗感染药物	次选抗感染药物	备注
肺炎链球菌 青霉素 MIC<2mg/L	青霉素G 160万-240万 U静脉滴注1次/4-6h; 氨苄西林4-8g静脉滴注分2-4次; 氨苄西林/舒巴坦1.5-3g静脉滴注1次/6h; 阿莫西林/克拉维酸1-2g静脉滴注1次/8-12h; 头孢唑林0.5-1g静脉滴注1次/6-8h; 头孢拉定 0.5-1g静脉滴注1次/6h; 头孢呋辛0.75-1.5g静脉滴注1次/8h; 拉氧头孢1-2g静脉滴注, 1次/8h; 头霉素类	头孢曲松; 头孢噻肟; 克林霉素; 多西环素; 喹诺酮类; 阿奇霉素; 克拉霉素	
肺炎链球菌 青霉素 MIC>2mg/L	头孢噻肟 1-2g 静脉滴注 1次/6-8h;; 头孢曲松1-2g静脉滴注1次/24 h; 左氧氟沙星 0.5-0.75g静脉滴注1次/d; 莫西沙星0.4g静脉滴注1次/d; 吉米沙星0.32g, 口服1次/d	大剂量氨苄西林(2g静脉滴注1次/6h) ; 万古霉素; 去甲万古霉素; 利奈唑胺; 头孢洛林	
流感嗜血杆菌 不产β内酰胺酶	氨苄西林4-8g静脉滴注分2-4次; 氨苄西林/舒巴坦1.5-3g静脉滴注1次/6h; 阿莫西林/克拉维酸1.2g, 静脉滴注1次/8 -12 h; 头孢呋辛 0.75 -1.5 g静脉滴注1次/8h; 拉氧头孢1-2g静脉滴注1次/8h; 头霉素类	喹诺酮类; 多西环素; 阿奇霉素; 克拉霉素; 头孢曲松; 头孢噻肟; 复方磺胺甲噁唑	

流感嗜血杆菌 产β内酰胺酶	阿莫西林/克拉维酸 1-2g, 静脉滴注1次/6-8h; 氨苄西林/舒巴坦 1.5g-3g, 静脉滴注1次/6h; 头孢呋辛 0.75-1.5g静脉滴注1次/8h; 头孢噻肟1-2g, 静脉滴注1次/6-8h; 头孢曲松1-2g, 静脉滴注1次/24h	喹诺酮类; 阿奇霉素; 氨基糖苷类	25 % -35% 菌株内酰胺酶阳性, 对复方磺胺甲噁唑及多西环素耐药性高
甲氧西林耐药	万古霉素1g, 静脉滴注 1次/12h或0.5g, 静脉滴注1/6h; 利奈唑胺600mg, 静脉滴注1次/12h	去甲万古霉素; 替考拉宁; 替加环素; 利福平; 磷霉素; 复方磺胺甲噁唑 (用于联合, 不宜单用)	
铜绿假单胞菌	有抗铜绿假单胞菌作用的β内酰胺类±环丙沙星400mg, 静脉滴注1次/8-12h或±左氧氟沙星750mg, 静脉滴注1次/d或氨基糖苷类	氨基糖苷类+环丙沙星/左氧氟沙星; 如果多重耐药, 多粘菌素	氨基糖苷类与环孢素、万古霉素、两性霉素B、放射造影剂合用时, 肾毒性风险增加。重症患者可联合治疗, 但治疗价值有争议
肺炎克雷伯菌 及肠杆菌科菌 不产酶	头孢呋辛0.75-1.5g, 静脉滴注1次/8h; 头孢噻肟1-2g, 静脉滴注1次/6-8h; 头孢曲松1-2g, 静脉滴注1次/24h; β-内酰胺类/酶抑制剂; 头霉素类	头孢吡肟; 左氧氟沙星; 莫西沙星; 吉米沙星; 氨基糖苷类	ESBL可使所有头孢菌素失效; β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂的活性难以预测; 对所有喹诺酮类及大部分氨基糖类也耐药。 四代头孢菌素、哌拉西林他唑巴坦体外有抗菌活性, 但动物模型尚未完全证明有效。喹诺酮可能对敏感株有效, 但多数耐药。 某些菌株体外对注射用二、三代头孢菌素敏感, 但对头孢他啶耐药, 这些菌株感染时, 注射替加环素在体外有活性
产 ESBL 肠杆菌科菌	碳青霉烯类, 哌拉西林他唑巴坦 4.5g, 静脉滴注1次/6-8h; 头孢哌酮/舒巴坦 2-4g, 静脉滴注1次/8-12h	头孢吡肟; 替加环素	
高产 AmpC 酶 肠杆菌	碳青霉烯类	头孢吡肟; 替加环素	
产碳青霉烯酶 肠杆菌	多粘菌素B 15000-25000U/kg/d	替加环素; 可选择相对敏感药物联合用药	
不动杆菌属	氨苄西林舒巴坦3g, 静脉滴注1次/6h; 头孢哌酮舒巴坦2-4g静脉滴注1次/8-12h; 喹诺酮类+阿米卡星 15mg/kg静脉滴注1次/24h或+头孢他啶2g静脉滴注1次/8-12h; 碳青霉烯类	头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星/米诺环素; 多粘菌素B; 多粘菌素E; 替加环素; 舒巴坦+米诺环素/多粘菌素E/阿米卡星/碳青霉烯	氨苄西林/舒巴坦中的舒巴坦成分有抗菌活性, 可用3g静脉滴注1次/6h, 曾报道优于多粘菌素E。我国鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药严重, 一般只在MIC≤8μg/ml时使用, 建议联合用药。

## 2. 特殊人群

若患者存在肝功能不全时,尽可能的选择主要通过肾排泄药物如:头孢唑啉、青霉素 G、头孢他啶、左氧氟沙星等。

若患者存在肾功能不全时,使用主要通过肾排泄药物时需要按照肌酐清除率调整给药剂量。

## 3. 不良反应

### 3.1. 青霉素类常见不良反应

(1) 过敏反应:应用青霉素类前必须先做青霉素皮肤试验,发生过敏性休克可皮下、肌内或静脉注射肾上腺素、必要时加糖皮质激素或 H1 受体拮抗剂。

(2) 中枢神经症状。

(3) 凝血功能障碍。

(4) 注射局部疼痛,硬结红肿。

(5) 大剂量青 G 钾盐静注易致高血钾症。

### 3.2. 头孢类常见不良反应

(1) 有一定的肾毒性(近曲小管细胞损害),其中第一代较大,第二代次之,第三代基本无肾毒性。

(2) 过敏反应一般为药热、皮疹和血清病样反应,严重时可见过敏性休克。与青霉素之间可能有交叉过敏(5-10%)。头孢孟多、头孢哌酮剂量过大或伴有肾功能不全或具出血倾向患者,致低凝血酶原血症、引起出血。可能与药物抑制肠道细菌合成维生素有关。

### 3.3. 碳青霉烯类常见不良反应

亚胺培南-西司他丁可能引起癫痫、肌阵挛、意识障碍等严重中枢神经系统不良反应。

### 3.4. 喹诺酮类常见不良反应

本类药物可能引起皮肤光敏反应、关节病变、肌腱断裂等,并偶可引起心电图 QT 间期延长等,用药期间应注意观察。

### 3.5. 大环内酯类常见不良反应

(1) 过敏反应:药疹、皮炎、会阴糜烂等,甚至出现休克,严重的出现死亡。

(2) 消化系统:大环内酯类有肝脏毒性,以胆汁郁积为主,可发生肝实质损害,常见黄疸、转氨酶升高,红霉素较多见;克拉霉素、罗红霉素少见;螺旋霉素、地红霉素、阿奇霉素极少或无。红霉素静脉滴注还可引起剧烈腹痛、呃逆等。

(3) 胃肠道反应:腹痛、腹胀、恶心、呕吐及腹泻等。发生率依次为红霉素 28.5% > 地红霉素 15.5% > 阿奇霉素 9.6% > 克拉霉素 8.7% > 罗红霉素 3.1%。

(4) 血液系统:可引起急性溶血性贫血、白细胞减少等。

(5) 心脏毒性：红霉素、螺旋霉素及克拉霉素的心脏毒性主要表现为 Q-T 间期延长和尖端扭转型室性心动过速，以红霉素诱发多见。

#### 4. 注意事项

(1) 喹诺酮类药物不宜用于有癫痫或其他有中枢神经系统（CNS）基础疾病的患者。肾功能减退患者应用本类药物时，需根据肾功能减退程度减量用药，以防发生由于药物在体内蓄积而引起的抽搐等 CNS 严重不良反应。

(2) 头孢曲松与含钙药物存在配伍禁忌（如乳酸钠林格注射液以及复方氯化钠注射液）等含钙的溶液中使用，应单独输注。

(3) 碳青霉烯类药物禁止与丙戊酸钠联合使用。

(4) 常用抗菌药物的滴注速度和保存要求见表 22 和表 23。

表 22 抗菌药物滴速要求

药品名称	滴速要求
注射用青霉素	静脉滴注不超过每分钟 50 万单位
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	滴注时间至少为 20-30min 以上
注射用头孢曲松钠	至少 30min 以上
注射用头孢他啶	100ml 滴注时间 20-30min
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	30-60min
注射用亚胺培南西司他丁钠	静脉滴注剂量≤500mg,时间不少于 20-30min 静脉滴注剂量>500mg, 时间不少于 40-60min
注射用比阿培南	30-60min
注射用阿奇霉素	滴注时间：最终浓度 1mg/ml，滴注 3h；2mg/ml，滴注 1h（与阿奇霉素的不良反应有关，高浓度高滴速）
左氧氟沙星注射液	左克：250ml 滴注不少于 2h，500ml 不少于 3h；可乐必妥，按照剂量 500mg 静滴，时间不少于 60min。
莫西沙星注射液	静滴，90min

表 23 抗菌药物配置后保存要求

药品名称	配置后保存条件及时间
注射用青霉素	现配现用，一般应在 0.5-1h 内静滴完毕
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	制备好溶液室温下 24h 稳定，冷藏 48h 稳定
注射用头孢唑啉、注射用头孢硫脒	现配现用
注射用头孢呋辛	配置后应在 2-8℃保存不超过 24h
注射用头孢曲松钠	配好的浓度 100mg/ml 的溶液室温下 24h 稳定
注射用头孢他啶	室温存放不宜超过 24h
注射用头孢哌酮舒巴坦	2℃-8℃（5d）；15℃-25℃（24h）
注射用亚胺培南西司他丁	室温可保存 4h，冷藏（4℃）可保存 24h
注射用美罗培南	生理盐水配置，室温下 6h 内用完
注射用阿奇霉素	配置后 30℃以下可保存 24h
甲硝唑注射液	室温:24 h，不需冷藏
左氧氟沙星注射液	室温: 3 d，冷藏:14 d
莫西沙星注射液	室温:24 h，不能冷藏或冷冻

### 第三节 免疫调节药物

#### 一、托珠单抗

##### 1. 背景

炎症风暴，即细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS），某些病毒感染或当机体免疫功能异常时，促炎性细胞因子持续大量的产生，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）TNF- $\alpha$ 、白介素（interleukin, IL）IL-1、IL-6、INF- $\gamma$ 等，引起组织充血、水肿、发热、损伤，还可能引起其它继发性感染甚至导致“全身炎症反应综合征”（脓毒败血症），最终患者因多器官衰竭而死亡。在本次疫情中，CRS也是导致许多患者死亡的重要原因。

托珠单抗，商品名雅美罗，是IL-6受体单抗，既能结合IL-6R，也能结合sIL-6R，从而阻断下游信号传导。托珠单抗适应症是治疗IL-6升高的自身免疫疾病（如风湿性关节炎）。有研究表明，对CRS高风险人群，早期预防使用托珠单抗，可降低3-4级严重CRS的发生率。而在儿童患者中托珠单抗治疗可以逆转CRS相关的血液动力学或呼吸系统不稳定。托珠单抗目前已在我国注册临床试验。英国药监

机构警示：接受托珠单抗治疗的患者可能会出现罕见且严重的药物性肝损伤。

临床研究者针对其机制拟定了托珠单抗+常规治疗用于新型冠状病毒引起的CRS。在第一阶段的临床研究中，14例新型冠状病毒肺炎患者（重症9例，危重2例）在治疗前均有两肺弥漫性病变，其中11例持续发热。采用上述治疗方案后，11例发热患者体温24h内全部降至正常，至今稳定；呼吸功能氧合指数均有改善；4例患者肺部CT病灶吸收好转，1例危重症气管插管的患者已经成功脱机。

现有临床数据提示此方案很可能通过阻断炎症风暴进而阻止患者向重症和危重症转变，降低死亡率。但托珠单抗用于新型冠状病毒引起的CRS的疗效仍需进一步临床试验验证，同时需密切关注严重的药物性肝损伤。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》提出对于双肺广泛病变者及重型患者，且实验室检测IL-6水平升高者，可试用托珠单抗治疗。依据中国临床试验注册中心网站数据（截止至2020年3月12），拟开展评价托珠单抗有效性的临床试验有3项（表36），涉及该药用于新冠病毒重症患者的治疗。

## 2. 制剂成分

托珠单抗注射液常用规格有 20ml:400mg、4ml:80mg 和 10ml:200mg 三种。

## 3. 适应症

无新型冠状病毒肺炎适应症。

说明书适应症：类风湿关节炎；全身型幼年特发性关节炎。

## 4. 用法用量

表 24 托珠单抗的用法用量

疾病	给药剂量	给药疗程
新型冠状病毒肺炎	成人推荐剂量 4-8mg/kg, 建议 400mg, 用 0.9%NS 稀释至 100ml, 疗效不佳的可在 12h 后重复该剂量, 总计最多使用 2 次, 单次最大剂量 800mg	——
类风湿关节炎	成人推荐剂量 8mg/kg, 出现肝酶异常、中性粒细胞降低、血小板计数减少时, 可将剂量减至 4mg/kg	每 4 周静脉滴注一次
全身型幼年特发性关节炎	体重<30kg, 12mg/kg; 体重≥30 kg, 8mg/kg。出现肝酶异常、中性粒细胞降低、血小板计数减少时, 可能需要暂停给药	每 2 周静脉滴注一次

注：需以无菌操作方法将托珠单抗用 0.9% 的无菌生理盐水稀释至 100ml；建议托珠单抗静脉滴注时间在 1h 以上。

## 5. 药物不良反应

表 25 托珠单抗的不良反

	常见不良反应	严重不良反应
心血管系统	高血压	—
血液系统疾病	血小板减少、中性粒细胞减少	—
胃肠疾病	腹泻、上腹不适	胃肠穿孔、胰腺炎
呼吸系统疾病	鼻咽炎	上呼吸道感染
神经系统和免疫系统疾病	头晕、头痛	过敏反应、机会性感染、结核
肝胆系统疾病	肝酶异常	急性肝功能衰竭、肝炎
皮肤反应	输注部位反应、皮疹	—
其他	输液反应	癌症、严重的传染病

## 6. 特殊人群

### 6.1. 儿童

在2岁以下儿童中的疗效和安全性尚未确立。

### 6.2. 孕妇及哺乳期妇女

FDA将托珠单抗归为妊娠C类药物。尚无托珠单抗在孕妇中应用的足够资料。在治疗过程中以及治疗后3个月内，有怀孕可能性的女性必须采取有效的避孕措施。除非有明确的医学需要，在孕妇中不应使用托珠单抗。

尚不清楚托珠单抗是否通过乳汁分泌。判断是否继续/终止哺乳或是继续/终止托珠单抗治疗，需权衡母乳喂养对婴儿及托珠单抗治疗对哺乳妇女之间的利弊。

### 6.3. 老年人

由于老年人群的感染率一般较高，老年人使用托珠单抗治疗时需慎重考虑。

### 6.4. 肾功能损伤患者

轻度肾功能损伤患者无需调整剂量。尚未在中至重度肾功能损伤患者中研究托珠单抗的用药情况。

### 6.5. 肝功能损伤患者

尚未对托珠单抗在肝功能损伤患者的安全性和有效性进行研究。

## 7. 禁忌症

- (1) 对托珠单抗或任何辅料发生超敏反应的患者禁用。
- (2) 对感染活动期（包括局部感染）患者不得给予托珠单抗。

## 8. 注意事项

(1) 下列患者在开始托珠单抗治疗前应进行利益风险评估：①慢性或复发性感染；②暴露于结核病；③有严重或机会性感染史；④居住在或到地方性结核病或地方性真菌病地区旅行；⑤患有可使其易感的基础病。

(2) 对于既往有肠溃疡或憩室炎病史的患者，在使用托珠单抗时应格外注意。若患者出现潜在憩室炎并发症的征象（如腹痛），应立即进行检查以诊断是否出现肠穿孔。

(3) 活疫苗和减毒疫苗不应与托珠单抗同时使用，因为关于这方面的临床安全性尚未明确。

(4) 注射托珠单抗治疗期间如发生速发过敏反应或其他严重超敏反应，应立即停止托珠单抗，并永久终止托珠单抗治疗。

(5) 对于有活动期肝病或肝功能损伤的患者应慎重考虑应用托珠单抗治疗。

## 二、糖皮质激素

新型冠状病毒肺炎的糖皮质激素使用存在争议。糖皮质激素具有抗炎、抗毒素、抗免疫以及调节三大物质代谢的药理作用，但副作用较多，是临床急危重症病的常用药物。对于新型冠状病毒肺炎使用糖皮质激素，目前尚无决定性的临床证据。糖皮质激素一方面可以减轻肺部炎症反应，有利于改善缺氧、呼吸窘迫等症状，另一方面其会抑制机体的免疫功能，可能导致病毒播散。因此，全身性使用糖皮质激素应谨慎，需根据临床症状和病情的严重程度，适当选用。

### 1. 使用原则

(1) 慎用糖皮质激素，严禁使用糖皮质激素退热。

(2) 对于新型冠状病毒肺炎的重症患者，应谨慎使用糖皮质激素。

(3) 对于新型冠状病毒感染前因自身免疫病、肾病综合征、支气管哮喘等基础病已经规律使用糖皮质激素的患者，经专科会诊后可继续使用。糖皮质激素的使用剂量应该结合患者基础病和感染严重程度个体化使用。

(4) 对于新型冠状病毒感染前因各种原因（如睡眠呼吸障碍、慢性肺动脉高压、间质性肺病、尘肺等）已经存在低氧血症的患者，糖皮质激素适应症掌握应该更加严格。

(5) 应中低剂量、短程使用糖皮质激素。

### 2. 适用条件

(1) 成人（定义为年龄 $\geq 18$ 岁）。

(2) 经过聚合酶链式反应（PCR）或血清抗体确诊的新型冠状病毒感染患者。

(3) 症状（包括发热、咳嗽或其他相关感染症状）发生 10 天以内，影像学证实肺炎合并影像学快速进展。

(4) 静息未吸氧状态下，患者血氧饱和度  $SPO_2 \leq 93\%$  或呼吸急促（呼吸频率  $\geq 30$  次/min）或氧合指数  $\leq 300$  mmHg。

### 3. 慎用情况

- (1) 糖尿病患者，正在接受口服药物或胰岛素治疗。
- (2) 已知的甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松或其他甾形剂过敏。
- (3) 难治性高血压。
- (4) 癫痫或谵妄状态。
- (5) 青光眼。
- (6) 已知的近 3 个月活动性消化道出血。
- (7) 已知的难以纠正的低钾血症。
- (8) 已知继发细菌或真菌感染。
- (9) 已知的免疫抑制状态（如化疗、放疗、术后 1 个月内，HIV 感染）。
- (10) 严重淋巴细胞减低（外周血淋巴细胞绝对值  $< 300/\mu l$ ）。

### 4. 禁忌

- (1) 对甲泼尼龙及任何组分过敏者。
- (2) 全身性真菌感染。

### 5. 用法用量

在新型冠状病毒肺炎的治疗中，糖皮质激素不建议常规使用，需结合患者临床症状、影像学指标和感染严重程度，酌情短期内使用，避免长期、大剂量使用，建议剂量不超过相当于甲泼尼龙 1-2mg/kg/d。表 26 可作为参考。

### 6. 不良反应

(1) 常见：心血管系统：高血压；皮肤：皮肤萎缩状态，伤口愈合困难；内分泌：体液潴留、库欣综合征、发育迟缓、高钠血症；胃肠道：胃肠道功能紊乱、消化道溃疡疾病；免疫系统：感染风险增加；肌肉骨骼系统：肌力减弱；眼部：白内障；精神：抑郁、欣快。

(2) 严重不良反应：心血管系统：充血性心力衰竭，窦性心动过缓；内分泌与代谢：高血糖、原发性肾上腺皮质功能不全；肌肉骨骼系统：骨质疏松症；眼部：青光眼；呼吸系统：肺结核。

表 26 糖皮质激素的用法用量

使用时机	推荐用法用量	总疗程	证据来源
氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态	不超过相当于甲泼尼龙 1-2mg/kg/d	3-5d	新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）
氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态	可考虑使用甲泼尼龙 40mg q12h × 5d 的方案予以短期治疗，不推荐常规使用	5d	新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案（试行第二版）
高危普通型，高危因素为下列任何 1 条： 1. 持续高热； 2. 高龄； 3. 有严重基础疾病； 4. 前后两次对比肺部 CT 进展迅速	甲泼尼龙 40mg/d，2-3d 后减为 20mg/d	5d	重症新型冠状病毒肺炎诊疗与管理共识；新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）
重型，符合下列任何 1 条： 1. 呼吸窘迫，RR≥30 次/min； 2. 静息状态下，指氧饱和度≤93%； 3. 动脉血氧分压（PaO <sub>2</sub> ）/吸氧浓度（FiO <sub>2</sub> ）<300mmHg； 4. 肺部影像学显示 24-48 小时内病灶明显进展>50%者按重型管理	鼻导管或面罩给氧可以纠正缺氧：甲泼尼龙 40-80mg/d，分次给药，每 2-3d 根据症状、体温等逐步减量或者停用。如：每天用 40mg bid；2-3 天后可以改为早 40mg 和晚 20mg；然后 20mg bid；最后 20mg qd。 需要经鼻高流量或无创呼吸机通气：甲泼尼龙 80-160mg/d，分次给药，每 2-3d 根据症状、体温等逐步减量，具体减量见轻度缺氧标准	7-10d	
危重型，符合下列任何 1 条： 1. 出现呼吸衰竭，且需要机械通气； 2. 出现休克； 3. 合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗	抗炎减少炎症渗出：甲泼尼龙 80-160mg/d，分次给药，每 2-3d 减量	7-10d	
氧合指标进行性恶化、伴或不伴影像学进展迅速	可考虑使用糖皮质激素治疗，建议日剂量不超过相当于甲泼尼龙 160mg，不推荐大剂量激素冲击疗法	≤7d	

### 三、人免疫球蛋白

#### 1. 推荐的依据

(1) 《北京协和医院新型冠状病毒肺炎诊疗建议方案（V2.0）》：重症患者依据病情可酌情早期静脉输注免疫球蛋白，并做成人剂量推荐。

(2) 《湖北省儿童新型冠状病毒肺炎诊疗建议（试行第一版）》：若发生严重全身炎症反应综合征，可选择使用大剂量静脉输注免疫球蛋白。

(3) 《湖南省儿童新型冠状病毒肺炎临床诊断与治疗专家共识（试行第一版）》：暂无推荐静脉用丙种球蛋白治疗新型冠状病毒感染，但病危病例，或病情进展迅速者可酌情使用。

(4) 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》：儿童重型、危重型病例可酌情考虑给予静脉注射丙种球蛋白。

#### 2. 药理作用

人免疫球蛋白含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的 IgG 抗体，另外免疫球蛋白的独特型和独特型抗体能形成复杂的免疫网络，所以具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用，可以增强机体的抗感染能力和免疫调节功能。

#### 3. 剂型规格及用法用量

表 27 人免疫球蛋白的用法用量

剂型规格	用法用量	溶媒	输注速度
10ml:0.5g 20ml:1g 25ml:1.25g 50ml:2.5g 100ml:5g 200ml:10g	重症患者依据病情可酌情早期静脉输注免疫球蛋白 0.25-0.50g/kg/d 疗程 3-5d。	5%葡萄糖稀释 1-2 倍作静脉滴注	开始滴注速度为 1.0ml/min，持续 15min 钟后若无不良反应，可逐渐加快速度，最快滴注速度不得超过 3.0ml/min

#### 4. 特殊人群

(1) 儿童：参考《湖南省儿童新型冠状病毒肺炎临床诊断与治疗专家共识（试行第一版）》：病危病例，或病情进展迅速者可酌情使用，0.2-0.5g/kg/d，疗程 3-5d。

(2) 妊娠期妇女：对孕妇或可能怀孕妇女的用药应慎重，如有必要应用时，应在严密观察下使用。

(3) 哺乳期妇女：尚无系统可靠的数据。

(4) 老年人：未进行针对性试验研究，尚无系统可靠的数据。

## 5. 不良反应

(1) 极个别患者在输注时出现一过性头痛、心慌、恶心等不良反应，可能与输注速度过快或个体差异有关，必要时减慢或暂停输注。

(2) 偶见过敏反应，严重可见过敏性休克。

(3) 大剂量或速度过快时可见暂时性体温升高，应暂停或减慢输注速度。

## 6. 禁忌症

(1) 对人免疫球蛋白过敏或有其他严重过敏史者。

(2) 有 IgA 抗体的选择性 IgA 缺乏者。

## 7. 药物相互作用

人免疫球蛋白应单独输注，不得与其他药物混合输用。

## 8. 注意事项

(1) 静脉注射用人免疫球蛋白制剂只能作静脉输注用。如需要，可以用 5% 葡萄糖注射液稀释，但糖尿病患者应慎用。药品名称为“人免疫球蛋白”为肌肉注射制剂，不得用于静脉输注。

(2) 药液呈现浑浊、沉淀、异物或玻璃瓶有裂纹、瓶盖松动、过期失效等情况不得使用。

(3) 开启后应一次输注完毕，不得分次或给第二人输用。

(4) 有严重酸碱代谢紊乱的患者应慎用。

(5) 使用免疫球蛋白制剂可能导致血栓形成，有血栓形成风险的患者应监测血栓形成的体征和症状，缓慢输注。

## 四、胸腺肽 $\alpha 1$

### 1. 推荐依据

《新型冠状病毒肺炎重型、危重型诊疗方案（试行第二版）》推荐：对淋巴细胞低、细胞免疫功能低下的重型患者，建议考虑使用胸腺肽  $\alpha 1$ 。胸腺肽  $\alpha 1$  具有免疫调节的作用，目前在临床中可用于慢性乙型肝炎以及作为病毒疫苗的辅助治疗。胸腺肽  $\alpha 1$  是否对新型冠状病毒有治疗作用仍不清楚，有待进一步的研究。

### 2. 药理作用

胸腺肽  $\alpha 1$  能够促使外周 T 细胞的成熟，增加 T 细胞分泌各种淋巴因子如  $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素，白介素 2 的水平，同时它通过对 CD4 细胞的激活作用来增强淋巴细胞的反应。

### 3. 用法用量

本品不应作肌注或静注。它应使用 1.0ml 注射用水溶解后马上皮下注射。治疗慢乙肝的推荐量是每针 1.6mg 皮下注射每周 2 次，两剂量大约相隔 3-4 天。治疗应连续 6 个月（52 针）期间不可中断。作为免疫损害病者的疫苗增强剂，推荐剂量是 1.6mg 皮下注射，每周 2 次，每次相隔 3-4 天，疗程应持续 4 周（共 8 针），第一针应在接种疫苗后马上给予。

### 4. 特殊人群

- (1) 孕妇、哺乳期的妇女慎用。
- (2) 18 岁以下患者，安全性和有效性尚不明确。
- (3) 老年患者是安全的，不需要减量。

### 5. 不良反应

本品耐受性良好，副作用都很轻微且并不常见。主要是注射部位疼痛。极少情况下有红肿、短暂性肌肉萎缩，多关节痛伴有水肿和皮疹。慢乙肝病人接受本品治疗时，可能 ALT 水平有一过性上升到基础值的两倍（ALT 波动）以上，当 ALT 波动发生时本品通常应继续使用，除非有肝衰竭的症状和预兆出现。

### 6. 药物相互作用

胸腺肽  $\alpha 1$  应单独输注，不得与其他药物混合输用。

### 7. 禁忌

服用免疫抑制剂的病人例如器官移植受者禁用。

## 五、甘草酸制剂

### 1. 背景

2020 年 1 月 29 日，中国疾控中心、山东第一医科大学等机构的研究人员在国际顶级期刊《柳叶刀》上发表了关于新型冠状病毒基因特征的研究成果，文章中提到新型冠状病毒受体结合区域与 SARS-CoV 相似，由此推测新型冠状病毒可能能与 ACE2 细胞受体结合。

随后，2 月 3 日，中国科学院武汉病毒研究所石正丽团队在《自然》上发表研究论文，确认了新型冠状病毒进入细胞的路径与 SARS 病毒一样，通过 ACE2 细胞受体，也就是说，新型冠状病毒的细胞表面受体为 ACE2 受体。

基于 ACE2 受体是新型冠状病毒感染人体细胞的路径的考量，ACE2 的结合剂成为科研人员重要的探索方向，1 月 28 日，斯坦福大学医学院神经外科专家与香港中医药学院专家联合在预印本网站（[www.preprints.org](http://www.preprints.org)）发表研究结果，

证明甘草酸可以与 ACE2 结合，因此预测甘草酸制剂在治疗新型冠状病毒感染具有潜在的应用价值。

## 2. 作用机制

甘草酸制剂具有明确的抗炎和保肝等作用。甘草酸抗炎的机制首先是抑制了高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)，HMGB1 是一种炎症通路上游调控因子，受到激发后作为损伤关联分子被释放到细胞外，从而激活下游各种细胞因子，开启炎症反应。研究表明甘草酸能直接与 HMGB1 结合，产生抑制作用。甘草酸抗炎机制还涉及下调炎症通路上相关炎症细胞因子，包括 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6 以及环氧化酶的表达，阻断炎症通路下游，抑制 NO、前列腺素、白三烯的生成，从而减轻肝脏炎症和纤维化程度。

此外，新冠患者的肝损伤值得关注。《肝脏炎症及其防治专家共识》中明确了甘草酸制剂的抗炎作用，并推荐异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵肠溶胶囊可以用于炎症反应导致的肝损伤。同时，异甘草酸镁也可用于急性药物性肝损伤，甘草酸二铵可用于轻、中度的药物性肝损伤。

## 3. 甘草酸制剂是否具有抗病毒作用

甘草酸能抑制 ACE2，就等同于对新型冠状病毒具有预防和治疗作用吗？答案显然是不确定的。事实上，之前多个研究团队都曾采用人工智能药靶筛选系统，将能够抑制 ACE2 作用的多个上市药物筛选了出来。但这种分子层面的抑制，在人体治疗时，是否真能见效，仍需开展临床试验加以验证。目前，评价甘草酸制剂治疗新型冠状病毒肺炎的临床研究已注册 2 项（表 36）。

## 4. 常见甘草酸制剂

甘草酸是甘草中最主要的活性成分，对甘草酸进行结构改造形成的甘草酸制剂目前是肝病领域抗炎保肝治疗的一线药物之一。目前市场上已经有甘草甜素、复方甘草酸苷、复方甘草酸单胺 S、甘草酸二胺及异甘草酸镁等多种形式的产品。不同甘草酸制剂的比较列于表 28。

表 28 甘草酸制剂的比较

	代表药物	商品名	用法用量	溶媒	特殊人群用药
第一代	甘草酸甜素（甘草酸单胺盐），因不良反应现已很少使用				
第二代	复方甘草酸苷（ $\beta$ 异构体甘草酸单胺盐、甘氨酸、半胱氨酸）				
	复方甘草酸苷注射液	美能	5-60ml qd	—	儿童、孕妇及哺乳期妇女用药尚不明确；高龄患者慎用
复方甘草酸单胺 S 注射液	迈能	100-200ml qd	—		

甘草酸二胺盐（ $\alpha$ 和 $\beta$ 异构体甘草酸混合）					
第三代	甘草酸二胺注射液	甘利欣	150mg tid	250ml 10% GS	暂无儿童、孕妇及哺乳期妇女用药经验，暂不推荐使用；老年人慎重使用
	甘草酸二胺肠溶胶囊	天晴甘平	150mg tid	—	
第四代	异甘草酸镁注射液	天晴甘美	0.1-0.2g qd	100ml 或 250ml 5%GS、10%GS、0.9%NS	暂无儿童、孕妇及哺乳期妇女用药经验，暂不推荐使用；老年人慎重使用

## 5. 不良反应

甘草酸制剂因其结构与醛固酮的类固醇环相似，因此这类药物均可导致假性醛固酮症的不良反应。文献报道，长期使用甘草酸制剂，可发生低钾血症，血压升高，钠、体液潴留、浮肿、体重增加等。另外，作为低钾血症的结果可能出现乏力感、肌力低下等症状。

## 6. 禁忌

严重低钾血症、高钠血症、心力衰竭、肾功能衰竭的患者以及未能控制的重度高血压患者禁用甘草酸制剂。

## 7. 注意事项

治疗过程中应定期监测血压和血清钾、钠浓度，如出现高血压、血钠潴留、低钾血症等情况应停药或适当减量。

## 第四节 营养支持药物

依据《关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议》、《新型冠状病毒感染重症患者营养治疗专家建议》及部分文献资料：

### 1. 治疗原则

营养治疗是基础治疗手段，是新型冠状病毒肺炎患者综合治疗措施的核心内容之一；营养治疗应该基于营养诊断。对所有新型冠状病毒肺炎住院患者都推荐进行营养风险筛查及营养评估；营养筛查建议采用营养风险筛查简表（NRS 2002），总评分 $\geq 3$ 分表示存在营养风险，需制定营养支持计划。

### 2. 治疗方法

按照五阶梯方法实施营养治疗，膳食+营养教育、口服营养补充（ONS）、管饲、补充性肠外营养（SPN）及全肠外营养（TPN）；对需要实施营养治疗的患者，遵循3个优先的原则：饮食优先、口服途径优先，肠内营养优先，当下一

阶梯不能满足 60% 目标需要量 3-5h 时，应该晋级选择上一阶梯。

### 3. 能量供给

根据疾病危重程度不同，推荐按照 20-30kcal/kg/d 供给；蛋白质：患者蛋白质需求增加，推荐按照 1.0-2.0g/kg/d 供给，提高支链氨基酸（BCAA）供给；脂肪：优先使用中长链脂肪酸，提高  $\omega$ -3 脂肪酸、 $\omega$ -9 脂肪酸比例。大样本荟萃分析发现，重症患者使用  $\omega$ -3 脂肪酸后死亡风险更低、感染更少、住院时间更短。 $\omega$ -9 脂肪酸具有免疫中性作用，对血流动力学及内皮细胞功能干扰更小，长期使用对免疫功能及肝脏功能抑制更少。非蛋白供能比：糖/脂比为 50-70/50-30；非蛋白热卡/氮比为 100-150kcal:1g。

（1）轻型、普通型：患者摄入目标总热量 25-30kcal/kg/d，蛋白质 1.0-1.5g/kg/d。对胃肠功能正常、经口进食能满足目标能量和目标蛋白质需求的患者，可予均衡膳食。对不能进食的患者，可给予管饲肠内营养。

（2）重型及危重型：尽早启动肠内营养，即使在俯卧位通气或 ECMO 期间。不建议早期单独使用肠外营养或补充性肠外营养联合肠内营养。建议对不能经口进食的重型或危重型患者留置鼻胃管经胃营养。对不适合经胃营养的患者，采用幽门后喂养途径，如鼻肠管等。建议目标喂养量 15-30kcal/kg/d，以低剂量起始喂养。如喂养不耐受，可考虑滋养型喂养。强化蛋白质供给，目标蛋白需要量 1.2-2.0g/kg/d。糖/脂比为 50-60/40-50。

### 4. 其他营养物质

（1）液体量：注意维持液体平衡，对大面积肺实变及老年患者，建议控制静脉输液量。

（2）微量营养素：常规补充多种维生素、矿物质。

（3）免疫营养素：要注意权衡利弊，掌握适应证。

### 5. 监测

密切观察不良反应，评估治疗效果，动态调整治疗方案，注意个体差异。

## 第五节 微生物制剂

国家卫健委发布最新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中提及可使用肠道微生态调节剂,用于维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染,诊疗方案中并未给出具体的推荐意见。此外益生菌能有效减少抗生素相关性腹泻发病率。建议对危重症及使用了广谱抗菌药物的新型冠状病毒肺炎患者使用肠道微生态调节剂。本文列出几种临床常用的肠道微生态调节剂供参考。

### 1. 常用肠道微生态调节剂

表 29 常用肠道微生态制剂的比较

药品名称	成分	药理作用	适应症
地衣芽孢杆菌活菌	地衣芽孢杆菌	以活菌进入肠道后,对葡萄球菌、酵母样菌等致病菌有拮抗作用,同时对双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌及消化链球菌等益生菌的生长有促进作用,从而达到调整肠道菌群失调的作用	用于细菌或真菌引起的急、慢性肠炎、腹泻。其他原因引起的胃肠道菌群失调的防治
双歧杆菌三联活菌	长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌	三种活菌组成了一个在不同条件下都能生长、作用快而持久的联合菌群,在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障,阻止致病菌对人体的侵袭,抑制有害菌产生内毒素	肠道菌群失调引起的腹泻和腹胀,也可用于治疗轻、中型急性腹泻和慢性腹泻
双歧杆菌活菌	双歧杆菌	双歧杆菌与其他厌氧菌共同占据肠黏膜的表面,形成一个生物屏障,阻止病菌的定植与入侵,产生乳酸与醋酸,降低肠道内 pH 值,抑制致病菌的生长	用于肠道菌群失调引起的肠功能紊乱,如急、慢性腹泻、便秘等
双歧杆菌乳杆菌三联活菌	长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌	直接补充人体正常生理细菌,调整肠道菌群平衡,抑制并清除肠道中对人具有潜在危害的细菌	治疗肠道菌群失调引起的腹泻、慢性腹泻、抗菌药物治疗无效的腹泻及便秘

## 2. 用法用量

表 30 常用肠道微生态制剂的用法用量

药品名称	剂型和规格	用法用量
地衣芽孢杆菌活菌	胶囊剂、颗粒剂 0.25g(2.5 亿活菌)	成人：每次 0.5g tid。首剂加倍；儿童：每次 0.25g tid。首剂加倍
双歧杆菌三联活菌	散剂 1g（含活菌数分别应不低于 $1.0 \times 10^7$ CFU）胶囊剂 0.21g(含活菌数分别应不低于 $1.0 \times 10^7$ CFU)	餐后半小时，婴幼儿服用可剥开胶囊倒出药粉，温开水或温牛奶送服；成人：每次 420-840mg bid 或 tid；小于 1 岁儿童：每次 105mg bid 或 tid；1-6 岁儿童：每次 210mg bid 或 tid；6-13 岁儿童，每次 210-420mg bid 或 tid
双歧杆菌活菌	胶囊剂 0.35g（含 0.5 亿活菌）	餐后服用，婴幼儿服用可剥开胶囊倒出药粉凉开水调服，成人：每次 0.35-0.7g bid；儿童用量酌减
双歧杆菌乳杆菌三联活菌	片剂 0.5g（每片含双歧杆菌活菌数应不低于 $0.5 \times 10^7$ CFU，保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌应不低于 $0.5 \times 10^6$ CFU）	餐后服用，温开水或温牛奶冲服，成人：每次 2g bid 或 tid。儿童可将药片碾碎后溶于温牛奶冲服：6 个月内：每次 0.5g bid 或 tid；6 个月-3 岁：每次 1g bid 或 tid；3 岁-12 岁：每次 1.5g bid 或 tid

## 3. 特殊人群

(1) 妊娠期妇女：尚不明确。

(2) 哺乳期妇女：尚不明确。

(3) 老年人：说明书中双歧杆菌乳杆菌三联活菌片提到老年用药与成人无差异，其他三种尚不明确。《肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)》作出了肠道微生态制剂的推荐意见，同时对免疫功能低下的老年人，应警惕罕见不良反应菌血症。

## 4. 不良反应

肠道微生态制剂安全性高，毒性小，个别患者可出现腹痛、腹泻、腹胀等消化道症状，随着服用时间延长，症状会自动消失。

## 5. 禁忌

对微生态制剂过敏者禁用。

## 6. 药物相互作用

(1) 制酸药、抗菌药物可减低该类物质活性，不应同服，必要时可间隔 3 h。

(2) 铋剂、鞣酸、药用炭、酞剂等能抑制、吸附活菌，应错时分开服用。

## 7. 注意事项

- (1) 溶解时水温不宜超过 40℃。
- (2) 地衣芽孢杆菌可常温储存（但注意不可置于高温处，储存温度宜低于 30℃），文中的其他几种肠道微生态调节剂需低温（2-8℃）保存。
- (3) 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片为真空封装，开袋后应尽快服用。
- (4) 对于吞咽困难者或婴幼儿，胶囊剂可倒出药粉，片剂可碾碎后冲服。

## 第六节 中药

### 1. 医学观察期

**临床表现 1:** 乏力伴胃肠不适

**推荐中成药:** 藿香正气胶囊（丸、水、口服液）

**临床表现 2:** 乏力伴发热

**推荐中成药:** 金花清感颗粒、连花清瘟胶囊（颗粒）、疏风解毒胶囊（颗粒）

**几种中成药中具有抗病毒疗效的药物成分如下:**

表 31 中成药抗病毒活性成分

名称	性味归经	功效	活性成分	体外抗病毒种类
金银花	甘，寒；归肺、心、胃经	清热解毒、疏散风热	有机酸类、黄酮类、环烯醚萜苷类	流感病毒、RSV、禽流感病毒 H9 亚型（H9-AIV）、肠道病毒 EV71、疱疹病毒等
板蓝根	苦，寒；归心、胃经	清热解毒、凉血利咽	吡啶类、喹唑酮类、喹啉类、芥子苷类、含硫类等	流感病毒、单纯疱疹病毒 1 型（HSV-1）、RSV 等
鱼腥草	辛，微寒；归肺经	清热解毒、消痈排脓、利尿通淋	挥发油类、黄酮类、生物碱类	流感病毒、EV71、RSV、柯萨奇病毒 B3(CVB3)、HSV-1、人巨细胞病毒 HCMV 等
连翘	苦，微寒；归肺、心、小肠经	清热解毒、消肿散结、疏散风热	挥发油类、苯乙醇苷类、木脂素类、三萜类、黄酮类、酚酸类	流感病毒、EV71、巨细胞病毒、乙型脑炎病毒、RSV、单纯疱疹病毒等
黄芩	苦，寒；归肺、胆、脾、大肠、小肠经	清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎	黄酮类、酚酸类、苯乙醇、氨基酸、甾醇类等	RSV、EV71、CVB5、CVB3、HSV-1 等
黄连	苦，寒；归心、脾、胃、肝、胆、大肠经	清热燥湿、泻火解毒	生物碱类、木脂素类、香豆素类、黄酮类、萜类、甾体类等	CVB3 等
大黄	苦，寒；归脾、胃、大肠、肝、心包经	泻下攻积，清热泻火，凉血解毒，逐瘀通经，利湿退黄	蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、色原酮类	CVB3、CVB4、HCMV、轮状病毒、HSV-1 等
麻黄	辛、微苦，温；归肺、膀胱经	发汗散寒，宣肺平喘。利水消肿	生物碱、黄酮、黄烷、鞣质、挥发油等	RSV 等

## 三种中成药具体使用推荐如下：

表 32 三种中成药的比较

药品	金花清感颗粒	连花清瘟胶囊（颗粒）	疏风解毒胶囊（颗粒）
组分	金银花、石膏、炙麻黄、苦杏仁、黄芩、连翘、浙贝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草	连翘、金银花、炙麻黄、苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草	虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草
优势特点	兼有养阴生津作用，适用于湿热中后期	兼有化湿作用，适用于湿热初期	兼有活血止痛、利湿作用
监护要点	（1）辛凉解表，药性寒凉，不宜长期服用，易伤胃气，孕妇、哺乳期妇女、儿童、年老体弱及脾虚大便不成形者谨慎使用。 （2）含甘草，糖尿病患者使用应密切监测血糖水平；与海藻、大戟、芫花、甘遂属“十八反”配伍禁忌，不建议同用。		
	含有麻黄，高血压、心脏病患者、运动员慎用。		
	含有牛蒡子，润肠通便，泻下作用稍弱。个别患者服用后会出现大便变稀。	含有大黄泻下通便，泻下作用较强。部分患者服用后会出现大便变稀。	含虎杖，兼有一定的泻下作用，稍弱
对本品过敏者禁用。			

## 2. 临床治疗期（确诊病例）

### 2.1. 清肺排毒汤

**适用范围：**适用于轻型、普通型、重型患者。

**推荐方剂：**麻黄 9g、炙甘草 6g、杏仁 9g、生石膏 15-30g（先煎）、桂枝 9g、泽泻 9g、猪苓 9g、白术 9g、茯苓 15g、柴胡 16g、黄芩 6g、姜半夏 9g、生姜 9g、紫菀 9g、冬花 9g、射干 9g、细辛 6g、山药 12g、枳实 6g、陈皮 6g、藿香 9g。

**服法：**传统中药饮片，水煎服。每天一付，早晚两次（饭后四十分钟），温服，三付一疗程。若症状好转而未痊愈则服用第二个疗程，症状消失则停药。

**注意事项：**①适用于轻型、普通型、重型患者，在危重型患者救治中可结合患者实际情况合理使用；②特殊煎法：生石膏先煎；③药物剂量选择：不发热或低热患者建议生石膏用量倾向于 15g，高热患者生石膏用量可适量增至 30-60g；④患者如有口渴、口干、咽干、眼干等津液亏虚的症状，服药后可加服米汤，或汤药中加用麦冬、生地适量；⑤本方细辛为有毒中药，且超药典剂量，需加强肝肾功能监护；⑥本方含有麻黄，高血压、心脏病患者慎用，必要应用时注意加强血压、心率等指标的监护。

## 2.2. 轻症型

### (1) 寒湿郁肺证

**临床表现：**发热，乏力，周身酸痛，咳嗽，咯痰，胸紧憋气，纳呆，恶心，呕吐，大便粘腻不爽。舌质淡胖齿痕或淡红，苔白厚腐腻或白腻，脉濡或滑。

**推荐处方：**生麻黄 6g、生石膏 15g、杏仁 9g、羌活 15g、葶苈子 15g、贯众 9g、地龙 15g、徐长卿 15g、藿香 15g、佩兰 9g、苍术 15g、云苓 45g、生白术 30g、焦三仙各 9g、厚朴 15g、焦槟榔 9g、煨草果 9g、生姜 15g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 600ml，分 3 次服用，早中晚各 1 次，饭前服用。

**注意事项：**

①特殊煎法：生石膏先煎；②本方含有麻黄，高血压、心脏病患者慎用，必要应用时注意加强血压、心率等指标的监护。

### (2) 湿热蕴肺证

**临床表现：**低热或不发热，微恶寒，乏力，头身困重，肌肉酸痛，干咳痰少，咽痛，口干不欲多饮，或伴有胸闷脘痞，无汗或汗出不畅，或见呕恶纳呆，便溏或大便粘滞不爽。舌淡红，苔白厚腻或薄黄，脉滑数或濡。

**推荐处方：**槟榔 10g、草果 10g、厚朴 10g、知母 10g、黄芩 10g、柴胡 10g、赤芍 10g、连翘 15g、青蒿 10g（后下）、苍术 10g、大青叶 10g、生甘草 5g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

**注意事项：**药性寒凉，不宜长期服用，可出现食欲下降，大便稀溏的不良反应。

## 2.3. 普通型

### (1) 湿毒郁肺证

**临床表现：**发热，咳嗽痰少，或有黄痰，憋闷气促，腹胀，便秘不畅。舌质暗红，舌体胖，苔黄腻或黄燥，脉滑数或弦滑。

**推荐处方：**生麻黄 6g、苦杏仁 15g、生石膏 30g、生薏苡仁 30g、茅苍术 10g、广藿香 15g、青蒿草 12g、虎杖 20g、马鞭草 30g、干芦根 30g、葶苈子 15g、化橘红 15g、生甘草 10g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

**注意事项：**①本方含有麻黄，高血压、心脏病患者慎用，必要应用时注意加强血压、心率等指标的监护；②该处方宣肺、燥湿兼有较强的清热解毒作用，应根据临床表现及时调整药物。

### (2) 寒湿阻肺证

**临床表现：**低热，身热不扬，或未热，干咳，少痰，倦怠乏力，胸闷，脘痞，或呕恶，便溏。舌质淡或淡红，苔白或白腻，脉濡。

**推荐处方：**苍术 15g、陈皮 10g、厚朴 10g、藿香 10g、草果 6g、生麻黄 6g、羌活 10g、生姜 10g、槟榔 10g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

**注意事项：**①本方含有麻黄，高血压、心脏病患者慎用，必要应用时注意加强血压、心率等指标的监护；②该处方整体辛温，部分患者可能出现化热症状表现，如咽痛、咽干、咳黄痰等；③患者早期如无明显恶寒或经治疗恶寒症状减轻，则宜适量减少辛温解表的药物，如生麻黄、羌活。

## 2.4. 重型

### (1) 疫毒闭肺证

**临床表现：**发热面红，咳嗽，痰黄粘少，或痰中带血，喘憋气促，疲乏倦怠，口干苦粘，恶心不食，大便不畅，小便短赤。舌红，苔黄腻，脉滑数。

**推荐处方：**生麻黄 6g、杏仁 9g、生石膏 15g、甘草 3g、藿香 10g（后下）、厚朴 10g、苍术 15g、草果 10g、法半夏 9g、茯苓 15g、生大黄 5g（后下）、生黄芪 10g、葶苈子 10g、赤芍 10g。

**服法：**每日 1-2 剂，水煎服，每次 100-200ml，一日 2-4 次，口服或鼻饲。

**注意事项：**①特殊煎法：生石膏先煎、生大黄后下；②注意炮制品种的选择：生石膏功效偏于解热，煅石膏功效偏于收敛，解热宜选用生石膏；生大黄功效偏于通便，熟大黄泻下作用弱，泻下宜选用生大黄，若为老年体弱患者可酌情选用熟大黄；③本方含有麻黄，高血压、心脏病患者慎用，必要应用时注意加强血压、心率等指标的监护。

### (2) 气营两燔证

**临床表现：**大热烦渴，喘憋气促，谵语神昏，视物错愕，或发斑疹，或吐血、衄血，或四肢抽搐。舌绛少苔或无苔，脉沉细数，或浮大而数。

**推荐处方：**生石膏 30-60g（先煎）、知母 30g、生地 30-60g、水牛角 30g（先煎）、赤芍 30g、玄参 30g、连翘 15g、丹皮 15g、黄连 6g、竹叶 12g、葶苈子 15g、生甘草 6g。

**服法：**每日 1 剂，水煎服，先煎石膏、水牛角后下诸药，每次 100- 200ml，每日 2-4 次，口服或鼻饲。

**注意事项：**①特殊煎法：生石膏、水牛角先煎；②根据患者发热、烦躁严重程度选用生石膏剂量，根据患者营血亏虚程度选用生地黄剂量；③该方清热凉血养阴，药性寒凉，部分患者可出现食欲下降、大便稀溏的症状。

**推荐中成药：**喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液。功效相近的药物根据个体情况可选择一种，也可根据临床症状联合使用两种。中药注射剂可与中药汤剂联合使用。

## 2.5. 危重型（内闭外脱证）

**临床表现：**呼吸困难、动辄气喘或需要机械通气，伴神昏，烦躁，汗出肢冷，舌质紫暗，苔厚腻或燥，脉浮大无根。

**推荐处方：**人参 15g、黑顺片 10g（先煎）、山茱萸 15g，送服苏合香丸或安宫牛黄丸。

出现机械通气伴腹胀便秘或大便不畅者，可用生大黄 5-10g。出现人机不同步情况，在镇静和肌松药使用的情况下，可用生大黄 5-10g 和芒硝 5-10g。

**注意事项：**①特殊煎法：人参另煎，黑顺片先煎；②配伍禁忌：因含有人参，不宜与五灵脂配伍使用，因含有黑顺片，不宜与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及配伍使用；③特殊用法：高热神昏患者，建议安宫牛黄丸；神昏不伴有发热患者，建议选用苏合香丸，汤药溶解安宫牛黄丸或苏合香丸鼻饲或灌肠。

**推荐中成药：**血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液。功效相近的药物根据个体情况可选择一种，也可根据临床症状联合使用两种。中药注射剂可与中药汤剂联合使用。

**重型和危重型中药注射剂推荐用法：**中药注射剂的使用遵照药品说明书从小剂量开始、逐步辨证调整的原则，推荐如下：

表 33 中药注射剂的使用说明

	药品名称	溶媒	用法用量	输注速度	注意事项
病毒感染或合并轻度细菌感染（可选用一种）	喜炎平注射液	0.9% 氯化钠注射液 100ml	100mg bid	30-40 滴/min	孕妇禁用，1 岁以下儿童禁用
	热毒宁注射液	0.9% 氯化钠注射液 250ml	20ml qd	30-60 滴/min	孕妇禁用；输注前后需冲管
	痰热清注射液	0.9% 氯化钠注射液 250ml	40ml bid	30-60 滴/min	严重肺心病伴有心脏衰者禁用
高热伴意识障碍（可联合使用）	醒脑静注射液	0.9% 氯化钠注射液 250ml	20ml bid	30-40 滴/min	孕妇禁用；严禁混合配伍，输注前后需冲管
全身炎症反应综合征或 / 和多脏器功能衰竭（可联合使用）	血必净注射液	0.9% 氯化钠注射液 100ml	全身炎症反应 50ml bid	30-40min 内输注完	孕妇、14 岁(含)以下儿童禁用；严禁混合配伍，输注前后需冲管
			多脏器功能衰竭 100ml bid		
免疫抑制（可联合使用一种）	参麦注射液	0.9% 氯化钠注射液 250ml	100ml qd	30-60 滴/min	新生儿、婴幼儿禁用；禁止与含藜芦或五灵脂药物同用；配制后应在 4 小时内使用
	生脉注射液	5% 葡萄糖注射液 250ml	60ml bid	成人 40-60 滴/min；儿童及年老体弱者 20-40 滴/min	孕妇、新生儿、婴幼儿禁用；禁止与含藜芦或五灵脂药物同用

## 2.6. 恢复期

### (1) 肺脾气虚证

**临床表现：**气短，倦怠乏力，纳差呕恶，疮满，大便无力，便溏不爽。舌淡胖，苔白腻。

**推荐处方：**法半夏 9g、陈皮 10g、党参 15g、炙黄芪 30g、炒白术 10g、茯苓 15g、藿香 10g、砂仁 6g（后下）、甘草 6g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

**注意事项：**①特殊煎法：砂仁后下；②配伍禁忌：因处方含有法半夏，不建议与附子、川乌、草乌配伍用；③证候禁忌：阴虚发热患者不宜使用，如患者出现口干，可加用西洋参、麦冬、五味子等药物；④证候禁忌：阴虚患者不宜使用；⑤该方健脾益肺，部分患者服用后可出现烦躁，上火等症状，可减少服药剂量。

### (2) 气阴两虚证

**临床表现：**乏力，气短，口干，口渴，心悸，汗多，纳差，低热或不热，干咳少痰。舌于少津，脉细或虚无力。

**推荐处方：**南北沙参各 10g、麦冬 15g、西洋参 6g、五味子 6g、生石膏 15g、淡竹叶 10g、桑叶 10g、芦根 15g、丹参 15g、生甘草 6g。

**服法：**每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

**注意事项：**①特殊煎法：生石膏先煎；②配伍禁忌：因处方含有西洋参，不建议与五灵脂配伍使用；③证候禁忌：痰湿患者不宜使用；④该处方益气养阴，部分患者可能不耐受而出现腹泻症状，可减少服药剂量或加用顾护脾胃的药物。

## 第七节 CRRT 和 ECMO 中药物的使用

某些药物在进行 CRRT 或 ECMO 时因药代动力学改变，为保证临床疗效，减少不良反应，需要对使用剂量和频次进行相应调整。

### 一、CRRT 中药物的使用

#### 1. 抗新型冠状病毒药物在肾功能不全及接受 CRRT 治疗患者中的应用

(1) 洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦考比司他：在肾功能损害患者中的药动学均尚未研究，但依据其代谢和排泄方式，预计肾功能损害患者的清除率不会下降。但是由于考比司他对肾小管分泌肌酐有抑制作用，降低了肌酐清除率估值，在需要根据估计肌酐清除率指导其他用药的患者中使用，应考虑此影响。

(2)  $\alpha$ -干扰素雾化：使用属于局部给药，生物利用度有限。因此对于肾功能不全及接受 CRRT 患者无需调整上述药物给药剂量。

(3) 利巴韦林：一般建议利巴韦林对于肌酐清除率 $<50\text{ml}/\text{min}$  的患者避免使用；儿童肌酐 $>2\text{ mg}/\text{dL}$  需停用利巴韦林，如确需使用可根据肌酐清除率调整

给药剂量。对于接受 CRRT 的患者目前研究较少，仅有 1 例儿童案例报道同时使用 CRRT 时，使用标准剂量的利巴韦林可达到治疗有效的血药浓度，据此推测在 CRRT 下可使用正常剂量利巴韦林。针对新型冠状病毒肺炎患者暂不建议根据肾功能的情况进行剂量调整，因为贸然根据目前现有肾功能不全剂量调整方案进行剂量调整可能会导致治疗的失败。

(4) 瑞德西韦：其辅料含有注射用水、磺丁基-β-环糊精、盐酸和碳酸氢钠，其中磺丁基-β-环糊精主要通过肾小球滤过作用在肾脏中排泄，肌酐清除率 <50ml/min 的患者存在磺丁基-β-环糊精的蓄积，且磺丁基-β-环糊精在动物体内的蓄积量与肝坏死和肾小管阻塞有关，因此推荐对于肌酐清除率 <50ml/min 的患者避免使用瑞德西韦。但研究表明血透与 CRRT 均可有效清除磺丁基-β-环糊精，因此推测在接受 CRRT 患者中无需调整瑞德西韦剂量。

表 34 抗病毒药物在肾功能不全和 CRRT 中的剂量调整

药物	轻度肾功能不全	中度肾功能不全	重度肾功能不全	CRRT
洛匹那韦/利托那韦	无需调整			
α 干扰素	雾化使用不需要调整剂量			
利巴韦林	CrCl>60ml/min 无需调整	CrCl 30-60 ml/min, 降低 50% 剂量; CrCl<30 ml/min, 降低 75% 剂量; 其中 CrCl<50 ml/min 的患者尽量避免使用		无需调整
阿比多尔	缺乏数据		慎用	缺乏数据
达芦那韦考比司他	无需调整			
瑞德西韦	建议肌酐清除率<50ml/min 避免使用			无需调整

## 2. 抗菌药物在 CRRT 时的剂量调整策略

表 35 抗菌药物在 CRRT 中的剂量调整

药物	剂量，肾脏替代治疗的类型	
	CVVH	CVVHD 或 CVVHDF
氨苄西林-舒巴坦	3g q12h	3g q8h
哌拉西林-他唑巴坦	2.25g q6h	2.25-3.375g q6h
头孢唑林	1-2g q12h	2g q12h
头孢吡肟	1-2g q12h	2g q12h

头孢噻肟	1-2g q12h	2g q12h
头孢他啶	1-2g q12h	2g q12h
头孢曲松	2g q12-24h	2g q12-24h
亚胺培南-西司他丁	250mg q6h 或 500mg q8h	250mg q6h, 500mg q8h, 或 500mg q6h
美罗培南	1g q12h	1g q12h
左氧氟沙星	250mg q24h	250mg q24h
莫西沙星	400mg q24h	400mg q24h
万古霉素	1g q48h	1g q24h
氟康唑	200-400mg q24h	400-800mg q24h
伏立康唑	4mg/kg 口服 q12h	4mg/kg 口服 q12h

## 二、ECMO 中药物的使用

### 1. 抗新型冠状病毒药物在接受 ECMO 治疗患者中的应用

(1) 利托那韦/达芦那韦：有案例研究发现利托那韦与达芦那韦在 ECMO 期间药物药动学发生了变化，可能需要提前增加剂量。

(2) 利巴韦林：接受联合 ECMO 与血液滤过治疗利巴韦林抗病毒疗效影响较小，推测不需要调整利巴韦林剂量。

(3)  $\alpha$ -干扰素：雾化给药很少进入血液，推测 ECMO 不影响  $\alpha$ -干扰素剂量。

(4) 阿比多尔与瑞德西韦：目前尚无阿比多尔与瑞德西韦在 ECMO 中研究。

表 36 部分药物的注册临床试验（截止至 2020 年 3 月 12 日）

药品名称	注册号	研究者单位	注册题目	注册日期
洛匹那韦/利托那韦	ChiCTR2000030187	荆州市第一人民医院	洛匹那韦利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的临床研究	2020/2/24
	ChiCTR2000030113	深圳市第三人民医院	法匹拉韦治疗洛匹那韦/利托那韦应答不佳的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性与安全性的临床研究	2020/2/23
	ChiCTR2000029741	中山大学附属第五医院	氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻 / 普通型新型冠状病毒(CoVID-19)感染者的疗效研究：一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究	2020/2/11
	ChiCTR2000029603	浙江大学医学院附属第一医院	比较ASC09/利托那韦复方片和洛匹那韦/利托那韦（克力芝）对于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)确诊病例的疗效及安全性的随机、开放、多中心的临床研究	2020/2/6
	ChiCTR2000029600	深圳市第三人民医院	法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的安全性和有效性的临床研究	2020/2/6
	ChiCTR2000029548	浙江大学医学院附属第一医院	巴洛沙韦酯、法匹拉韦对比洛匹那韦/利托那韦（克力芝）在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的疗效和安全性的随机、对照临床研究	2020/2/4
	ChiCTR2000029573	浙江大学医学院附属第一医院	评价重组细胞因子基因衍生蛋白注射液联合阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的有效性和安全性的多中心、随机、开放性、阳性对照临床研究	2020/2/4
	ChiCTR2000029539	华中科技大学同济医学院附属同济医院	洛匹那韦/利托那韦治疗武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)轻症患者的疗效和安全性随机、开放、对照的研究	2020/2/3
	ChiCTR2000029541	武汉大学中南医院	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽a1联合治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床研究	2020/2/3
	ChiCTR2000029468	四川省医学科学院·四川省人民医院	洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)+恩曲他滨(FTC)/丙酚替诺福韦(TAF)用于治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	2020/2/2

	ChiCTR2000029308	武汉市金银潭医院（武汉市传染病医院）	一项评价洛匹那韦/利托那韦和干扰素- $\alpha$ 2b联合治疗武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)住院患者的疗效和安全性随机、开放、空白对照的研究	2020/1/23
磷酸氯喹/硫酸羟氯喹	ChiCTR2000030718	武汉大学中南医院	磷酸氯喹用于治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	2020/3/11
	ChiCTR2000030417	哈尔滨培优健迪生物科技有限公司/黑龙江省社会康复医院	磷酸氯喹雾化吸入溶液联合标准疗法治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的探索性临床研究	2020/3/1
	ChiCTR2000030054	厦门大学附属中山医院	磷酸氯喹/硫酸羟氯喹在轻症和普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的前瞻性开放性随机对照试验	2020/2/22
	ChiCTR2000030031	广州医科大学附属第六医院（清远市人民医院）	磷酸氯喹片联合标准疗法对比标准疗法治疗轻型/普通型2019冠状病毒肺炎（COVID-19）的随机、双盲、平行对照研究	2020/2/21
	ChiCTR2000029975	吉林大学第一医院	磷酸氯喹雾化吸入治疗新冠病毒感染肺炎(COVID-19)的单臂探索性研究	2020/2/18
	ChiCTR2000029988	武汉大学中南医院	磷酸氯喹用于治疗重症新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的临床研究	2020/2/18
	ChiCTR2000029992	厦门大学附属中山医院	磷酸氯喹、硫酸羟氯喹在新型冠状病毒重症肺炎（COVID-19）患者的前瞻性开放性随机对照试验	2020/2/18
	ChiCTR2000029935	中国科学院大学宁波华美医院	磷酸氯喹片治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的单臂临床试验研究	2020/2/17
	ChiCTR2000029939	中国科学院大学宁波华美医院	磷酸氯喹片治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的单盲、随机、对照临床试验研究	2020/2/17
	ChiCTR2000029898	北京大学第三医院	磷酸氯喹治疗重型及危重型新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者的有效性和安全性研究：一项前瞻性、多中心、开放、随机对照临床研究	2020/2/16

磷酸氯喹/硫酸羟氯喹	ChiCTR2000029899	北京大学第三医院	磷酸氯喹/硫酸羟氯喹治疗轻型及普通型新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者的有效性和安全性研究：一项前瞻性、多中心、开放、随机对照临床研究	2020/2/16
	ChiCTR2000029837	荆州市中心医院	磷酸氯喹片联合标准疗法对比标准疗法治疗轻型/普通型 2019 冠状病毒肺炎（COVID-19）的随机、双盲、平行对照研究	2020/2/15
	ChiCTR2000029868	上海交通大学医学院附属瑞金医院	羟氯喹治疗轻中度新型冠状病毒肺炎（COVID-19）——全国多中心研究	2020/2/15
	ChiCTR2000029803	武汉大学人民医院	评价羟氯喹对医务人员新型冠状病毒（COVID-19）暴露后预防效果的前瞻性、随机、开放性、平行对照临床研究	2020/2/14
	ChiCTR2000029826	荆州市中心医院	磷酸氯喹片联合标准疗法对比标准疗法治疗重型/危重型 2019 冠状病毒肺炎（COVID-19）的随机、双盲、平行对照研究	2020/2/14
	ChiCTR2000029741	中山大学附属第五医院	氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻 / 普通型新型冠状病毒（CoVID-19）感染者的疗效研究：一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究	2020/2/11
	ChiCTR2000029740	北京大学第一医院	羟氯喹治疗新型冠状病毒（COVID-19）肺炎的临床有效性研究	2020/2/11
	ChiCTR2000029609	中山大学附属第五医院	磷酸氯喹治疗2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疗效的前瞻性、开放性、多中心临床研究	2020/2/6
	ChiCTR2000029559	武汉大学人民医院	羟氯喹对新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的治疗疗效研究	2020/2/4
	ChiCTR2000029542	中山大学孙逸仙纪念医院	氯喹对2019新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的临床疗效评价	2020/2/3
阿比多尔	ChiCTR2000029621	上海交通大学医学院附属瑞金医院	盐酸阿比多尔片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究	2020/2/7
	ChiCTR2000029592	华中科技大学同济医学院附属协和医院	阿比多尔用于新型冠状病毒（COVID-19）高暴露风险人群暴露后预防的临床研究	2020/2/5
	ChiCTR2000029573	浙江大学医学院附属第一医院	评价重组细胞因子基因衍生蛋白注射液联合阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者中的有效性和安全性的多中心、随机、开放性、阳性对照临床研究	2020/2/4

达芦那韦/考比司他	ChiCTR2000029541	武汉大学中南医院	达芦那韦/考比司他或洛匹那韦/利托那韦片联合胸腺肽a1联合治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床研究	2020/2/3
法匹拉韦	ChiCTR2000030254	武汉大学中南医院	法匹拉韦片治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机、开放、对照临床研究	2020/2/26
	ChiCTR2000030113	深圳市第三人民医院	法匹拉韦治疗洛匹那韦/利托那韦应答不佳的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的有效性与安全性的临床研究	2020/2/23
	ChiCTR2000029996	首都医科大学附属北京朝阳医院	一项评价法匹拉韦片在普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的有效性、安全性的随机、开放、剂量探索的临床研究	2020/2/19
	ChiCTR2000029600	深圳市第三人民医院	法匹拉韦治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的安全性和有效性的临床研究	2020/2/6
	ChiCTR2000029548	浙江大学医学院附属第一医院	巴洛沙韦酯、法匹拉韦对比洛匹那韦/利托那韦(克力芝)在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中的疗效和安全性的随机、对照临床研究	2020/2/4
	ChiCTR2000029544	浙江大学医学院附属第一医院	在接受当前抗病毒治疗下仍持续检出病毒阳性的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中加用巴洛沙韦酯片或法匹拉韦片的疗效和安全性的随机、对照临床研究	2020/2/3
	瑞德西韦	——	中日友好医院	一项评价瑞德西韦(Remdesivir)治疗住院成人新型冠状病毒轻-中度肺炎患者疗效和安全性的III期、随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究
——		中日友好医院	一项评价瑞德西韦(Remdesivir)联合标准疗法治疗新型冠状病毒感染成人住院重症患者疗效和安全性的III期、随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究	
托珠单抗	ChiCTR2000030580	上海市第一人民医院	阿达木单抗联合托珠单抗在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症和危重症患者的有效性及安全性研究	2020/3/8
	ChiCTR2000030442	西安交通大学第二附属医院	托珠单抗、丙种球蛋白、持续肾脏替代三联疗法在重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用	2020/3/2

	ChiCTR2000029765	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）	托珠单抗在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的有效性及安全性的多中心、随机对照 临床研究	2020/2/13
甘草酸制剂	ChiCTR2000030490	长海医院/火神山医院	评价甘草酸二铵肠溶胶囊联合富氢水治疗普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的有效性和安全性研究	2020/3/4
	ChiCTR2000029768	武汉大学中南医院	评价甘草酸二铵肠溶胶囊联合维生素C片在临床标准抗病毒治疗基础上治疗普通型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床研究	2020/2/13

表 37 新型冠状病毒肺炎的用药服务指导意见简表

疾病分型	临床表现	药物治疗	推荐药物	用法用量	不良反应及注意事项
轻型	临床症状轻微,影像学未见肺炎表现	抗病毒治疗	磷酸氯喹	18-65 岁成人 500mg bid, 疗程 7d, 体重<50kg 者, 第 3-7 天, 改为 500mg qd	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 严重不良反应为心脏骤停, 用药前及用药 5d 以后每天进行心电图及血电解质检查; 消化道反应如腹泻, 少数出现耳鸣</li> <li>2. 半衰期 2.5-10d, 注意药物蓄积, 有条件者可行 TDM</li> </ol>
			$\alpha$ -干扰素	成人每次 500 万 U 或相当剂量, 加入灭菌注射用水 2 ml bid 雾化吸入	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多数不良反应为轻中度, 具有自限性, 治疗不受影响</li> <li>2. 不可与糜蛋白酶、乙酰半胱氨酸及异丙托溴铵同时雾化</li> </ol>
			洛匹那韦/利托那韦	成人 200mg:50mg/片, 2 片 bid 或 80mg:20mg/ml, 5ml bid; 疗程不超过 10d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 最常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐、皮疹、高甘油三酯血症和高胆固醇血症</li> <li>2. 片剂整片随餐吞服, 不得咀嚼、掰开后服用, 不建议压碎后管饲; 溶液剂可鼻饲, 鼻饲后立即给予少量肠内营养液</li> <li>3. 本品为 CYP3A 的抑制剂, 充分考虑药物相互作用</li> </ol>
			利巴韦林	与 $\alpha$ -干扰素或洛匹那韦/利托那韦联用: 500mg bid-tid 静脉输注, 疗程不超 10d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血液毒性和致畸性 (X 级)</li> <li>2. 肌酐清除率&lt;30ml/min 的丙肝患者禁用</li> </ol>
			阿比多尔	成人空腹口服 200mg tid, 疗程不超过 10d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不良反应主要为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高</li> <li>2. 服用阿比多尔 1-2h 后再服用含铝制剂, 其他不建议同时使用的药物有丙磺舒和茶碱</li> </ol>
			达芦那韦考比司他	成人 800mg/150mg qd, 随餐整片吞服, 疗程 14d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 常见腹泻、皮疹、高甘油三酯血症</li> <li>2. 肝功能 C 级禁用;</li> <li>3. 经 CYP3A4 代谢, 本身是 CYP3A 和 CYP2D6 的抑制剂</li> </ol>
			法匹拉韦	首剂 1600mg bid; 第 2-5d, 600mg bid, 疗程 5d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腹泻, 尿酸增加, 致畸性</li> <li>2. 醛氧化酶的强效抑制剂, 对 CYP 酶没有诱导作用</li> </ol>
			瑞德西韦	不确定, 临床试验阶段	不确定, 临床试验阶段

续表

疾病分型	临床表现	药物治疗	推荐药物	用法用量	不良反应及注意事项
普通型	具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现，发展为重型高危因素的：持续高热、高龄、有严重的基础疾病、前后两次肺 CT 对比进展迅速的	抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗
		糖皮质激素	甲泼尼龙	静脉给药 1-2mg/kg/d，根据症状、体温等逐步减量或者停用，疗程 3-5d	1. 普通型不建议使用，疾病进展迅速按重型管理者使用 2. 注意避免因过度免疫抑制加重感染，及早停药
		抗菌治疗	具有高危因素的患者根据经验选择针对社区获得性肺炎的抗菌药物 β-内酰胺类+大环内酯类（如阿奇霉素），成人或者单用呼吸氟喹诺酮类如莫西沙星、左氧氟沙星，不建议使用利奈唑胺、美罗培南、亚胺培南、万古霉素等特殊使用级抗菌药物		
重型	(1) 呼吸窘迫，RR≥30 次/min；(2) 静息状态下，指氧饱和度≤93%；(3) 动脉氧分压(PaO <sub>2</sub> )/吸氧浓度(FiO <sub>2</sub> <300mmHg；肺部影像学显示 24-48h 内病灶明显进展>50%者按重型管理	抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗	见轻型抗病毒治疗
		糖皮质激素	甲泼尼龙	静脉给药 1-2mg/kg/d，根据症状、体温等逐步减量或者停用，疗程 3-5d	1. 小剂量短期使用不良反应较少，常见欣快感 2. 注意同时使用抗菌药物，避免因免疫过度抑制引起其他感染，及早停药
		抗菌治疗	考虑医院获得感染的可能，应评估病情、病原体和耐药性后，给予经验性抗微生物药物以治疗可能的病原体。如考虑合并肠球菌和葡萄球菌感染，可加用万古霉素进行经验性治疗，血流感染可选用达托霉素，以肺部感染为主则可选用利奈唑胺。同时使用糖皮质激素、有创机械通气或 ECMO 支持和广谱抗菌药物使用大于 3d 的患者，应警惕合并真菌感染的可能。		
		保护和修复气道	氨溴索	静脉使用 300mg/d	1. 不良反应较少见，注意皮肤过敏反应 2. 避免与头孢类抗生素、中药注射剂配伍
		免疫调节治疗（存在炎症风暴的危重患者）	丙种球蛋白	静脉输注丙球 0.25-0.5g/kg/d, 疗程 3-5d	1. 目前丙球治疗疗效并不确切 2. 一过性头痛、心慌、恶心等不良反应，可能与输注速度过快或个体差异有关，必要时减慢或暂停输注 3. 丙球使用后可能出现转氨酶升高 4. 缓慢滴注以提高耐受性，最快滴注速度不得超过 3.0 ml/min

续表

疾病分型	临床表现	药物治疗	推荐药物	用法用量	不良反应及注意事项
重型	同前表	免疫治疗 (存在炎症风暴的危重患者)	托珠单抗	成人推荐剂量 4-8mg/kg, 建议 400mg, 用 0.9%NS 稀释至 100ml, 疗效不佳的可在 12 小时后重复该剂量, 总计最多使用 2 次, 单次最大剂量 800mg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 增加感染风险, 慎重用药, 应联合使用抗菌药物</li> <li>2. 感染活动期或严重感染患者禁用</li> <li>3. 滴注时间在 1h 以上</li> </ol>
			胸腺肽 $\alpha 1$	使用随盒的 1.0ml 注射用水溶解后马上皮下注射。治疗慢性乙肝的推荐量是每针 1.6mg, 每周 2 次, 两剂量大约相隔 3-4d	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不良反应轻微, 不常见</li> <li>2. 服用免疫抑制剂的病人例如器官移植受者禁用</li> </ol>
			异甘草酸镁	静脉输注 0.1-0.2g/d	可导致假性醛固酮症的不良反应, 长期使用可发生低钾血症, 血压升高, 钠、体液潴留、浮肿、体重增加等
			甘草酸二铵	口服 150mg tid	同上
			维生素 C	100-200mg/kg 静脉注射	持续使用时间以氧合指数显著改善为目标
		支持治疗 (以预防和对症支持为主)	曲美他嗪	口服 20mg tid, 肌酐清除率 30-60ml/min 的患者 20mg bid	保护心脏, 可见眩晕、头痛, 胃肠道不适
			谷胱甘肽	静脉输注 1200mg/d	护肝, 关注过敏反应
			低分子肝素	1-2 支/d, 皮下注射, INR>1.5 的患者可不用抗凝	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 有出血风险的患者慎用, 可采取机械预防</li> <li>2. FDP<math>\geq</math>10 <math>\mu</math>g/mL 或 D-二聚体<math>\geq</math>5<math>\mu</math>g/mL, 则使用普通肝素抗凝</li> </ol>
			双歧杆菌三联活菌	成人: 420-840 mg bid-tid	饭后半小时服用; 与抗菌药错开 2h 使用
			地衣芽孢杆菌活菌	成人: 0.5 g tid, 首剂加倍	与抗菌药错开 2h 使用
			喜炎平	成人静脉 250-500mg/d, 加入 5%GS 或 0.9%NS 中滴注, 30-40 滴/min	不良反应较少, 孕妇禁用, 单独输注
			血必净	成人 50ml 加入 100ml 0.9%NS 静脉滴注, 30-40min 滴完, bid-tid	孕妇禁用, 现配现用, 单独输注, 注意过敏反应

续表

疾病分型	临床表现	药物治疗	推荐药物	用法用量	不良反应及注意事项
重型	见前表	支持治疗	热毒宁	成人 20ml 使用 250ml 5%GS 或 0.9%NS 稀释，滴速 30-60 滴/min qd	1.孕妇、哺乳期禁用，单独输注，注意过敏反应 2.与青霉素、氨基糖苷类、大环内酯内配伍可产生浑浊
			痰热清	成人 20-40ml 加入 250-500ml 5%GS 或 0.9%NS 稀释，滴速 30-60 滴/min qd	1.老年伴肾功能不全、严重肺心病伴心衰、孕妇禁用 2.稀释后 4h 内使用，单独输注，注意过敏反应
			醒脑静	成人 10-20ml 加入 GS 或 NS 250-500ml 稀释后滴注，30-40 滴/min qd-bid	1.孕妇禁用 2.现配现用，单独输注，注意过敏反应
			肠内营养乳剂	建议首选整蛋白营养制剂，摄入目标总热量 25-35kcal/kg/d，蛋白质 1.0-1.5g/kg/d	1.经鼻饲或经空肠途径 2.重型和危重型患者尽早启动肠内营养 3.为提高耐受性，减少腹泻等不良反应，初始滴速宜慢
危重型	(1)呼吸衰竭，需要机械通气；(2)出现休克；(3)合并其他器官功能衰竭，需 ICU 监护治疗	抗病毒、抗菌、保护和修复气道、免疫调节治疗、支持治疗等参照重型患者，临床针对患者情况制定给药方案			
		糖皮质激素	甲泼尼龙	静脉给药 1-2mg/kg/d，根据症状、体温等逐步减量或者停用，疗程 3-5d	1.小剂量短期使用不良反应较少，常见欣快感 2.注意同时使用抗菌药物，避免因免疫过度抑制引起其他感染，及早停药
		合并休克的治疗	液体复苏	第一个 3h 至少静脉给予 30ml/kg 的液体，推荐 0.9%NS、林格氏液等晶体液为主，可适当增加胶体液，低蛋白血症患者推荐白蛋白	不推荐羟乙基淀粉
			血管收缩剂	目标是达到平均动脉压 $\geq$ 65mmHg，首选去甲肾上腺素，可在其基础上加用血管加压素(最大剂量 0.03U/min)或肾上腺素，通过中心静脉给药	只有当患者心律失常发生风险低、且低心输出量时，才考虑使用多巴胺作为去甲肾上腺素的替代药物，不推荐低剂量的多巴胺用于肾脏保护
			正性肌力药	经充分液体复苏及血管收缩剂使用后仍存在持续低灌注，心功能下降的可加用多巴酚丁胺或左西孟旦	左西孟旦可引起血压下降，反射性心率增快

## 参考文献

1. 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)(国卫办医函 [2020] 145 号) .
2. 孙亚萍, 王英明, 乔守怡. 干扰素及其最新研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(7):676-679.
3. 申昆玲, 张国成, 尚云晓等. 重组人干扰素- $\alpha$ 1b 在儿科的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015.
4. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. JAMA, 2003, 290(24): 3222-3228.
5. Omrani A S, Saad M M, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(11): 1090-1095.
6. 杨男.  $\alpha$  干扰素雾化吸入的临床研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2018(5):352-356.
7. 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)[J]. 医药导报, 2019(2):135-146.
8. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2012(04):30-34.
9. 倪忠, 罗凤鸣, 王吉梅等. 针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(2):1-6.
10. 陈志敏, 傅君芬, 舒强等. 儿童 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗指南 (第二版) [J]. 浙江大学学报(医学版):1-8
11. 乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射剂药品说明书 (佩乐能) .
12. 注射用重组人干扰素  $\alpha$ -1b 药品说明书 (运德素) .
13. Chu C M, Cheng V C C, Hung I F N, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
14. Gralinski L E, Menachery V D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV[J]. Viruses, 2020, 12(2): 135.
15. 洛匹那韦/利托那韦药品说明书.
16. US FDA Package insert: KALETRA.2019.
17. 药评中心公众号. 抗新型病毒药: 洛匹那韦、利托那韦及干扰素雾化使用指引.
18. lexicomp 数据库中利巴韦林说明书 (2020 年 2 月更新)
19. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(00) : E019-E019.

20. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell research, 2020: 1-3.
21. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2004, 323(1): 264-268.
22. De Wilde A H, Jochmans D, Posthuma C C, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014, 58(8): 4875-4884.
23. 氯喹药品说明书.
24. <http://good-earth-medicine.com>
25. 阿比多尔药品说明书.
26. 李洋,赵立.阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019,35(17):1964-1968.
27. Blaising J, Polyak S J, Pécheur E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update[J]. Antiviral research, 2014, 107: 84-94.
28. Pécheur E I, Borisevich V, Halfmann P, et al. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses[J]. Journal of virology, 2016, 90(6): 3086-3092.
29. Liu X, Huang T, Chen J X, et al. Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7[J]. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 68(12): 945-950.
30. Sun Y, He X, Qiu F, et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of arbidol in healthy Chinese volunteers[J]. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2013, 51(5): 423-432.
31. 达芦那韦考比司他片药品说明书.
32. <https://www.drugs.com/mtm/darunavir.html>.
33. 王玉红, 白秋江, 张文娟. 治疗艾滋病的新药达芦那韦[J]. 中国药师, 2010, 13(8):1199-1200.
34. Daskapan A, Tran Q T D, Cattaneo D, et al. Darunavir population pharmacokinetic model based on HIV outpatient data[J]. Therapeutic drug monitoring, 2019, 41(1): 59.
35. 魏娜,王彩霞,刘喜宝等.抗病毒新药法匹拉韦研究进展[J].医药导报,2016,35(02):168-170.
36. 赵旭,周辛波,钟武等.抗病毒药物—法匹拉韦[J].临床药物治疗杂志,2015,13(04):16-20.

37. 法匹拉韦片药品说明书.
38. Michelle L. Holshue, M.P.H., et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.[J] *N Engl J Med* 2020; 382:929-936
39. <https://www.wsj.com/articles/gilead-sciences-offers-experimental-drug-for-corona-virus-treatments-testing-11580511519>.
40. Mulangu S, Dodd L E, Davey Jr R T, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 381(24): 2293-2303.
41. Tchesnokov E P, Feng J Y, Porter D P, et al. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir[J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 326.
42. Shi Y, Zhang X, Mu K, et al. D3Targets-2019-nCoV: A Web Server to Identify Potential Targets for Antivirals Against 2019-nCoV[J]. 2020.
43. Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1-14.
44. Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses[J]. *Science translational medicine*, 2017, 9(396).
45. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf?ua=1>
46. 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎重症、危重症病例诊疗方案（试行第二版）.
47. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识（第一版）. 广东省药事管理质控中心.
48. 朱运贵,邓紫薇,刘丽华等.新型冠状病毒肺炎诊疗方案治疗药物信息汇编(第一版)[J].*中南药学*:1-14
49. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. [EB/OL]. [2020-01-12].
50. 赵荣生, 杨毅恒等. 新型冠状病毒防控的药学工作指导与管理策略[J]. *中国药学杂志*:1-31
51. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
52. Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020: 1-4.
53. Chen H, Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing 2019-nCoV

Infection[J]. 2020.

54. 曹武奎, 陈天艳, 陈永平等. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, v.10(01):9-17.

55. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.

56. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. bioRxiv, 2020.

57. 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014(2):152-163.