

新型冠状病毒感染住院成人患者的评估及药物治疗临床指引

国家传染病医学中心，复旦大学循证医学中心，

《新型冠状病毒感染住院成人患者的评估及药物治疗临床指引》编制组

推荐意见：

患者在住院后需进行下述检查，临床医生应该根据患者病情进行选择监测：

- 血常规，肝功能，肾功能，电解质，凝血功能，心肌酶谱 [磷酸肌酸激酶（CPK）、乳酸脱氢酶（LDH）]，心肌标志物 [肌钙蛋白 T（cTNT）、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶（CK-MB）]，脑钠肽（BNP），炎症指标 [C-反应蛋白（CRP）、白细胞介素 6（IL-6）、降钙素原（PCT）、铁蛋白、血沉等]，血糖等代谢相关检查，以及动脉血气分析和乙肝、丙肝及人类免疫缺陷病毒（HIV）相关检测；
- 辅助检查：心电图，胸部影像学检查，必要时可行床旁重症超声检查；
- 如 cTNT 升高伴血流动力学受损或其他提示心血管疾病建议行心脏超声；
- 如怀疑继发性细菌感染建议行痰涂片革兰染色+培养，必要时行血培养，或尿培养等。

对于新型冠状病毒感染住院患者应对以下临床症状及实验室指标进行重点关注，早期预警发现重症/危重症病例：

- 1) 低氧血症或呼吸窘迫进行性加重；
- 2) 组织氧合指标（如指氧饱和度、氧合指数）恶化或乳酸进行性升高；
- 3) 外周血淋巴细胞计数进行性降低；
- 4) 炎症因子如 IL-6、CRP、铁蛋白等进行性上升；
- 5) D-二聚体等凝血功能相关指标明显升高；
- 6) 胸部影像学显示肺部病变明显进展；
- 7) 其他实验室指标上升超过阈值范围：LDH，cTNT，CK-MB。

对住院患者的一般性治疗

- 1) 流行性感冒（以下简称流感）-在流感病毒流行的地区，对疑似或确诊新型冠状病毒感染的住院患者应同时进行针对流感的病原学检测。
- 2) 抗菌药物治疗-对于确诊新型冠状病毒感染的患者，不建议常规给予抗菌药物治疗。仅在有关细菌感染的证据时使用抗菌药物。
- 3) 抗凝治疗-对有重症高风险因素、病情进展较快的中型，重型和危重型病例，在无禁忌证的情况下，应当尽早给予抗凝治疗，可给予治疗剂量的低分子肝素或普通肝素治疗。发生血栓栓塞事件时，按照相应指南进行诊治。
- 4) 退热治疗-可进行物理降温，或/和使用药物退热治疗。建议使用最低有效剂量，以尽可能减少常见的不良反应。在妊娠情况中，使用对乙酰氨基酚的生殖毒性可能相较于非甾体抗炎药（NSAIDs）更小。

新型冠状病毒感染成人患者符合以下任何一条且不能以新冠病毒感染以外其他原因解释者可判定为重症病例：

- 出现气促，RR≥30 次/分；
- 静息状态下，不吸氧时指氧饱和度≤93%；
- 动脉血氧分压（PaO₂）/吸氧浓度（FiO₂）≤300mmHg（1mmHg=0.133kPa），高海拔（海拔超过1000 米）地区应根据以下公式对 PaO₂/FiO₂ 进行校正： $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times [760/\text{大气压}(\text{mmHg})]$ ；
- 临床症状进行性加重，肺部影像学显示 24 ~ 48 小时内病灶明显进展 > 50%。

根据病情及氧疗措施情况，新型冠状病毒感染住院患者的免疫治疗方案选择如下：

- 1) 接受低流量氧疗患者：
 - ① 对于多数低流量氧疗的患者，建议使用低剂量地塞米松治疗；
 - ② 对于低流量通气支持但炎症标志物水平升高的患者，存在尽管已经开始使用地塞米松但氧气需求不断增加*的情况，如患者仍属于住院 96 小时内，我们推荐根据具体情况叠加托珠单抗治疗，

或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。

*氧需求不断增加定义为 24 小时内迅速增加 6L/min 或以上，需氧量为 10L/min 或以上，或需氧量增加已经超过鼻导管可满足的范围。

2) 接受高流量氧疗或无创通气的患者：

① 对于高流量氧疗或无创通气的患者，推荐给予低剂量地塞米松治疗。

② 对于收入 ICU 的或接受 ICU 级别治疗 24-48 小时内，及住院 96 小时内的患者，推荐叠加托珠单抗治疗，或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。

3) 需要机械通气或体外膜肺氧合（ECMO）的患者：

① 对于机械通气或 ECMO 的患者，推荐给予低剂量地塞米松治疗；

② 对于收入 ICU 24-48 小时内及住院 96 小时内的患者，推荐叠加托珠单抗治疗，或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。

对于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的重型和危重型病例，酌情短期内（不超过 10 日）使用糖皮质激素。

中医治疗

详见《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》推荐。

出院标准

患者符合下述标准后方可出院：（1）病情明显好转，生命体征平稳，体温正常超过 24 小时，（2）肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善，（3）可以转为口服药物治疗，（4）没有需要进一步处理的并发症等情况。

目录

住院成人患者评估及药物治疗 1

引言..... 6

评估..... 6

一般处理..... 8

1. 流感季的流感经验性治疗8

2. 对特定患者进行细菌性肺炎经验性治疗8

3. 抗凝治疗（预防和评估静脉血栓栓塞）9

4. 退热治疗9

5. 管理长期使用的药物10

5.1 ACEI/ARB.....10

5.2 他汀类药物和阿司匹林.....10

新型冠状病毒感染特异性疗法..... 11

1. 方法.....11

1.1 界定疾病严重程度.....11

1.2 有氧疗需求的重症患者.....12

2. 评估中的特异性治疗.....13

2.1 地塞米松和其他糖皮质激素13

2.2 辅助应用免疫调节剂15

2.3 康复者恢复期血浆和其他以抗体为基础的治疗20

2.4 其他.....21

2.5 中医治疗23

引言

冠状病毒是重要的人类和动物病原体。2019 年底，一种新型冠状病毒在中国湖北省武汉市引起了聚集性肺炎病例，之后迅速传播，引起全球大流行。该病被命名为 COVID-19，全称为 2019 冠状病毒病[1]。引起新型冠状病毒感染的病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。通过接近三年的时间，发现新型冠状病毒病的疾病谱较广，尤其也包含无症状感染者，因此在 2022 年 12 月份，我国将该病的名称改为新型冠状病毒感染，相关病毒命名改为新型冠状病毒（以下简称新冠病毒）。

本专题将讨论住院成人患者新型冠状病毒感染的处理。我们的住院处理方法会随临床资料的增加而迅速调整。医生应该参考当地处理方案，可能与我们的方法有所不同。世界卫生组织（[World Health Organization](#), WHO）以及美国国立卫生研究院（[National Institutes of Health](#), NIH）新型冠状病毒感染治疗指南小组发布了临时指南[2]。

评估

对确诊或疑似新型冠状病毒感染的住院患者，我们需要通过一些实验室检测来进行评估，但其中许多检测的预后价值仍不确定，其他机构可能不会进行所有的这些检测。

临床医生应该根据患者病情需要选择性进行下述检查：

- 血常规，肝功能，肾功能，电解质，凝血功能，心肌酶谱 [磷酸肌酸激酶（CPK）、乳酸脱氢酶（LDH）]，心肌标志物 [肌钙蛋白 T（cTNT）、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶（CK-MB）]，脑钠肽（BNP），炎症指标 [C-反应蛋白（CRP）、白细胞介素 6（IL-6）、降钙素原（PCT）、铁蛋白、血沉等]，血糖等代谢相关检查，以及动脉血气分析和乙肝、丙肝及人类免疫缺陷病毒（HIV）相关检测。

如果之前没有检查过乙肝病毒血清学、丙肝病毒抗体和 HIV 抗原/抗体，我们还会进行这些检查。慢性病毒性肝炎可能会影响对转氨酶升高的解释，并加重某些疗法的肝毒性；基础 HIV 感染可能会改变对患者恶化风险的评估，并需要开始抗逆转录病毒治疗。

- 心电图：开始使用任何延长 QTc 间期的药物后至少复查 1 次。
- 肺部影像学评估：建议对新型冠状病毒感染的住院患者进行胸部影像学检查，评估肺部并发症和肺受累程度。（可根据资源的可及性选取评估手段，胸片或肺部 CT）。
- 超声心动图检查：我们不会常规对新型冠状病毒感染患者进行超声心动图检查；可能需要超声心动图检查的情况包括：cTNT 水平升高，伴血流动力学受损或其他提示心血管疾病。有新型冠状病毒感染并发急性心肌损伤的报道。
- 超声检查：必要时可行床旁重症超声检查。
- 如怀疑继发性细菌感染：继发性细菌感染并不是新型冠状病毒感染常报道的特征；如果怀疑发生这种情况（如，基于胸部影像学检查或病情突然恶化），我们会进行痰涂片革兰染色和培养，必要时会进行血培养，或尿培养等。可以检测前降钙素以评估继发性细菌感染的风险；然而，据报道，随着新型冠状病毒感染进展，前降钙素水平会升高，所以对病程较后期细菌感染的特异性可能较低[\[3,4,5\]](#)。

如上所述，我们用来评估新型冠状病毒感染患者的一些检查结果的预后价值并不确定，而且这些标志物的最佳应用仍不清楚。例如，尽管一些医生也表示 cTNT 水平可能对提示重型新型冠状病毒感染的风险有用，并可以为出现心肌损伤表现的患者提供基线值用于比较[\[6\]](#)，但其他医生仅对临床明确怀疑急性冠脉综合征的患者测定 cTNT[\[7\]](#)。检测结果可能导致不必要的医疗资源使用（如，连续 cTNT 测定、心电图、因 cTNT 升高而咨询心脏科）。如果对新型冠状病毒感染患者测定 cTNT，医生应了解检测结果升高并不一定提示急性冠脉综合征。

我们需要对确诊或疑似新型冠状病毒感染的住院患者评估有无重症特征，并识别可能加大治疗难度

的器官功能障碍或其他合并症。

- 低氧血症或呼吸窘迫进行性加重；
- 组织氧合指标（如指氧饱和度、氧合指数）恶化或乳酸进行性升高；
- 外周血淋巴细胞计数进行性降低；
- 炎症因子如 IL-6、CRP、铁蛋白等进行性上升；
- D-二聚体等凝血功能相关指标明显升高；
- 胸部影像学显示肺部病变明显进展；
- 其他实验室指标上升超过阈值范围：LDH，cTNT，CK-MB。

一般处理

1. 流感季的流感检测

季节性流感与新型冠状病毒感染的临床特征有重叠，只有通过微生物学检查才能可靠地区分这两种疾病。此外，两者可能同时发生，因此诊断为新型冠状病毒感染并不能排除流感的可能性。建议对疑似或确诊新型冠状病毒感染的住院患者应同时进行针对流感的病原学检测。

2. 对特定患者进行抗菌药物治疗

对于确诊新型冠状病毒感染的患者，我们不会常规给予抗细菌药物治疗。虽然相关数据有限，但合并细菌感染似乎不是新型冠状病毒感染的显著特征。

然而，由于新型冠状病毒感染的临床特征可能很难与细菌性肺炎区分，对于确诊新型冠状病毒感染的患者，如果临床怀疑细菌性肺炎，例如退热后出现新的发热并且胸部影像学发现新的实变，也可以给予抗菌药物治疗。如果给予看抗菌药物治疗，我们会进行微生物学诊断（如，通过痰涂片革兰染色和培养、尿抗原检测），定期重新评估继续抗菌药物治疗的必要性。在这种情况下，前降钙素水平较低可能

有助于排除细菌性肺炎；然而，有新型冠状病毒感染患者前降钙素升高的报道，特别是在病程后期，所以并不一定提示细菌感染[3,4,5]。

3. 抗凝治疗（预防和评估静脉血栓栓塞）

我们倾向于对所有新型冠状病毒感染的住院患者进行静脉血栓栓塞的药物。新型冠状病毒感染的住院患者静脉血栓栓塞预防药物的选择和用法用量（[流程图 1](#)）。

数项研究表明，新型冠状病毒感染的住院患者血栓栓塞并发症发生率很高，尤其是病情危重患者。一项纳入 47 项研究的 Meta 分析显示，新型冠状病毒感染患者的肺动脉栓塞（PE）汇总估计发生率为 32%，深静脉血栓形成（DVT）汇总估计发生率为 27%，住院患者的 PE/DVT 总体发生率可达到 30%[8]。一项纳入 13 项随机对照试验的 Meta 分析，所纳入的证据质量从极低到低不等，结果显示[9]，在中型、重型及危重型（WHO 临床进展量表*4-9 分[10]）新型冠状病毒感染住院患者中，中等剂量抗凝治疗对血栓事件或死亡几乎没有影响（RR 1.03，95%CI 0.86~1.24），而治疗剂量的抗凝治疗会降低重型（WHO 临床进展量表 4-5 分）新型冠状病毒住院患者的血栓事件或死亡（RR 0.64，95%CI 0.38~1.07），但对危重型患者（WHO 临床进展量表 6-9 分）的影响几乎没有（RR 0.98，95%CI 0.86~1.12）。

4. 退热治疗

可进行物理降温，使用药物退热治疗。建议使用最低有效剂量，以尽可能减少常见的不良反应。一项利用 1997-2011 国家预防出生缺陷研究（NBDPS）数据比较非甾体抗炎药（NSAIDs）加/不加阿片类药物和对乙酰氨基酚不加 NSAIDs 或阿片类药物与出生缺陷的研究，结果显示，与对乙酰氨基酚相比，围孕期（孕前 1 个月至妊娠第 3 个月）暴露于 NSAIDs 的女性所生婴儿更易出现出生缺陷（aOR

* WHO 临床进展量表：该量表分值范围 0-10 分，其中 4-5 分代表住院，接受/不接受鼻导管或面罩吸氧，6-9 分代表住院接受无创通气，或高流量氧疗，或机械通气，或 ECMO。

范围 1.2-1.6) [11]。因此，在妊娠情况中，使用乙酰氨基酚的生殖毒性可能相较于 NSAIDs 更小[11]。对于因其他疾病长期使用 NSAID 的患者，我们不会停用，除非有其他理由（如，肾损伤、胃肠道出血）。

最初人们担忧 NSAID 可能对新型冠状病毒感染患者产生不利影响[12]，但大多数观察性数据都不支持该担忧，这些数据并未发现与使用对乙酰氨基酚或不使用退热剂相比，使用 NSAID 后的新型冠状病毒感染结局更差[13,14,15,16,17]。例如，英国一项针对新型冠状病毒感染住院患者的研究显示，住院前 2 周进行过全身性 NSAID 治疗的 4205 例患者在院内死亡率、有创通气和氧需求上与倾向评分匹配的对照组没有差异[17]。

欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）、WHO 和美国 NIH 新型冠状病毒感染治疗指南小组不推荐在有临床用药指征时避免使用 NSAID[2,18,19]。

5. 管理长期使用的药物

5.1 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）

接受 ACEI 或 ARB 治疗的患者，如果没有其他停药理由（如低血压和急性肾损伤），应继续这些药物治疗。多个指南专家组都支持这样做[20,21,22,23]。尽管有人推测正在使用这些药物的新型冠状病毒感染患者出现不良结局的风险可能增加，但越来越多的证据并不支持肾素血管紧张素系统抑制剂的使用与病情更严重之间有关联。

5.2 他汀类药物和阿司匹林

对已经在使用他汀类药物的新型冠状病毒感染住院患者，我们尽量继续使用此类药物。我们也会继续使用阿司匹林，除非有出血风险的担忧。很多重型新型冠状病毒感染患者有基础心血管疾病、糖尿病和使用他汀类药物和阿司匹林的其他适应证。此外，据报道急性心脏损伤也是新型冠状病毒感染的并发症之一。尽管医生可能担心他汀类药物的肝脏毒性，特别是考虑到转氨酶升高在新型冠状病毒感染患者

中很常见，但大多数证据表明，他汀类药物很少造成肝损伤。

对于无他汀类药物和阿司匹林适应证的新型冠状病毒感染患者，我们不会开始使用此类药物。尽管有观察性研究表明使用此类药物会降低新型冠状病毒感染住院患者死亡率，但尚未得到随机试验的证实。

一项随机研究纳入了近 600 例因新型冠状病毒感染收入 ICU 且无他汀类药物适应的成人患者，阿托伐他汀与安慰剂在降低全因 30 日死亡率上无显著差异（31% vs 35%；OR 0.84，95%CI 0.58~1.22）[24]。这一结果与回顾性研究相悖，回顾性研究表明，使用他汀类药物与 ICU 入住率或死亡率较低有关[25,26,27,28,29]。尚且不知这是否与他汀类药物的给药时间有关。同样，一项随机试验结果表明，与标准治疗或安慰剂相比，新型冠状病毒感染住院期间使用阿司匹林并未降低 28 日死亡率或进展至机械通气的风险[30][31]。观察性数据表明，基线时使用阿司匹林与新型冠状病毒感染患者死亡率较低有关[32]。

新型冠状病毒感染免疫疗法

1. 方法

新型冠状病毒感染的最佳治疗正在不断发展。试验数据表明，地塞米松联合托珠单抗或巴瑞替尼治疗可降低死亡率。根据新型冠状病毒感染的发病机制，针对病毒的治疗（如，抗病毒药物、被动免疫和干扰素）更有可能在感染病程早期起作用，而免疫抑制药物治疗可能在病程后期的作用更大（图 1）。

1.1 界定疾病严重程度

对于轻型（以上呼吸道感染为主要表现，如咽干、咽痛、咳嗽、发热等）以及中型 [持续高热 > 3 日或（和）咳嗽、气促等，但呼吸频率（RR）<30 次/分、静息状态下不吸氧时指氧饱和度>93%。影像学可见特征性新冠病毒感染肺炎表现] 的患者，大多无需住院治疗[33]。

如果患者出现呼吸困难，成人符合下列任何一条且不能以新型冠状病毒感染以外其他原因解释，通

常需要住院治疗[33]。

- 出现气促，RR≥30 次/分；
- 静息状态下，不吸氧时指氧饱和度≤93%；
- 动脉血氧分压 (PaO₂) /吸氧浓度 (FiO₂) ≤300mmHg (1mmHg=0.133kPa)，高海拔（海拔超过 1000 米）地区应根据以下公式对 PaO₂/FiO₂ 进行校正： $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times [760/\text{大气压 (mmHg)}]$ ；
- 临床症状进行性加重，肺部影像学显示 24 ~ 48 小时内病灶明显进展 > 50%。

1.2 有氧疗需求的重症患者

我们优先对重症住院患者使用新型冠状病毒感染酶免疫治疗。具体方法取决于对氧疗或通气的需求（[流程图 2](#)）：

1.2.1 接受低流量氧疗患者

对于多数低流量氧疗的患者，建议使用低剂量地塞米松。然而，对于接受低剂量呼吸支持（如 1-2L/min）下稳定的患者。试验数据表明，地塞米松可降低接受无创氧疗患者的死亡率。

对于低流量通气支持但炎症标志物水平升高的患者，存在尽管开始使用地塞米松但氧气需求仍不断增加，且住院 96 小时内的情况，我们推荐根据具体情况叠加托珠单抗治疗，或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。氧需求不断增加定义为 24 小时内迅速增加 6L/min 或以上，需氧量为 10L/min 或以上，或需氧量增加至超过鼻导管可满足的范围。试验数据表明，对这类患者，在地塞米松基础上加用巴瑞替尼或托珠单抗可能进一步降低死亡率；然而，对于预计死亡率低的稳定患者，绝对死亡率获益可能非常低，而且不会超过潜在风险。

1.2.2 接受高流量氧疗或无创通气的患者

对于高流量氧疗或无创通气的患者，推荐给予低剂量地塞米松治疗。对于收入 ICU 的或接受 ICU

级别治疗 24-48 小时内，及住院 96 小时内的患者，我们推荐叠加托珠单抗治疗，或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。试验数据表明，地塞米松治疗可降低接受无创氧疗患者的死亡率，加用巴瑞替尼或托珠单抗能进一步降低死亡率。

1.2.3 需要机械通气或体外膜肺氧合（ECMO）的患者

对于这类患者，推荐给予低剂量地塞米松治疗；对于收入 ICU 24-48 小时内及住院 96 小时内的患者，我们建议叠加托珠单抗治疗，或可根据 WHO 推荐，使用巴瑞替尼治疗。试验数据表明，在住院早期使用地塞米松并加用托珠单抗或巴瑞替尼均可降低这类患者的死亡率。

对上述所有患者，如果没有地塞米松，可选择其他等效剂量的糖皮质激素。当需要巴瑞替尼或托珠单抗时，我们仅对接受糖皮质激素治疗的患者使用，同时在接受托珠单抗治疗的患者中我们不会使用巴瑞替尼，反之亦然。尚无数据直接比较巴瑞替尼与托珠单抗，这两种药物的选用基于可及性，任一种可作为替代方案。

2. 评估中的特异性治疗

2.1 地塞米松和其他糖皮质激素

用法 推荐对接受氧疗或通气支持的新型冠状病毒感染的危重型患者使用地塞米松（[流程图 2](#)）。地塞米松的剂量为 5-6mg/d，不超过 10 日或直到出院，以时间较短者为准。如果没有地塞米松，可选择等效剂量的其他糖皮质激素（如氢化可的松 150-187.5mg/d、甲泼尼龙 32-40mg/d 或泼尼松 40-50mg/d），不过支持使用这些备选方案的数据比使用地塞米松更少。相比之下，对无吸氧需求的轻型及中型新型冠状病毒感染患者，不推荐全身使用糖皮质激素治疗。需要说明的是，如果上述患者疾病出现进展（包括：新出现吸氧需求或需要更高级别的呼吸支持），推荐在评估全身使用糖皮质激素风险和获益后，酌情考虑短期使用糖皮质激素。这些推荐与其他专家小组和政府组织的意见基本一致 [[2,34,35,36,37](#)]。

不良反应 给予糖皮质激素治疗时，应监测不良反应。对危重型患者需监测高血糖和感染风险增加（包括：细菌、真菌和类圆线虫属感染）；新型冠状病毒感染患者中这些感染的发生率尚不确定。不过，对于来自流行区（即热带和亚热带地区）的患者，可在糖皮质激素给药前进行类圆线虫属感染抢先治疗。对于高龄患者，宜适当减量和缩短疗程。存在合并症的患者（如糖尿病、消化道出血）需权衡利弊综合考虑。

疗效 随机试验的数据总体上支持糖皮质激素对重型新型冠状病毒感染有用[38,39,40,41]。一篇纳入 7 项试验、共 1703 例危重型新型冠状病毒感染患者的 meta 分析表明，与标准治疗或安慰剂相比，糖皮质激素降低了 28 日死亡率（32% vs 40%；OR 0.66，95%CI 0.53~0.82），且未增加严重不良事件的风险[38]。另一篇系统评价/网状 meta 分析纳入了截至 2020 年 8 月中旬可分析的评估新型冠状病毒感染干预措施的随机试验，结果表明，与标准治疗相比，糖皮质激素是唯一在降低死亡率（OR 0.80，95%CI 0.65~0.94）或机械通气风险（OR 0.79，95%CI 0.58~1.05）方面有至少中度确定性的措施[39]。

这些 meta 分析中关于糖皮质激素有效性的数据来自英国的一项大型随机开放性试验，其中 2104 例和 4321 例患者接受地塞米松（口服或静脉注射，6mg/d，持续 10 日）或常规治疗[42]。总体试验人群和预先设定亚组中，地塞米松降低 28 日死亡率的情况如下：

- 总体—相对降低 17%（22.9% vs 25.7%；RR 0.83，95%CI 0.75~0.93）。
- 基线接受有创机械通气或 ECMO 的患者—相对降低 36%（29.3% vs 41.4%；RR 0.64，95%CI 0.51~0.81）。年龄校正分析显示死亡率绝对降低 12.3%。
- 基线接受无创氧疗（包括无创通气）的患者—相对降低 18%（23.3% vs 26.2%；RR 0.82，95%CI 0.72~0.94）。年龄校正分析显示死亡率绝对降低 4.1%。

相比之下，在不需要氧疗或通气支持的患者中未观察到益处；有死亡率更高的趋势，但未达统计学意义（17.8% vs 14%；RR 1.19，95%CI 0.91~1.55）。当分析仅限于经实验室确诊的新型冠状病毒感

染患者（占总人数 89%）时，结果相似。

对于完成地塞米松 10 日疗程前准备出院的患者，出院后继续治疗不会额外获益[43]。

地塞米松最佳剂量尚未确定。一项来自欧洲和印度的随机试验纳入了近 1000 例需至少 10L 通气支持或机械通气的新型冠状病毒感染成人患者，结果显示，地塞米松 12mg/d 较 6mg/d 导致 28 日时无生命支持存活天数更多（22 日 vs 20.5 日；校正均数差 1.3 日，95%CI 0~2.6）及 28 日死亡率较低（27% vs 32%，校正 RR 0.86, 95% CI 0.68~1.08），但这些差异没有统计学意义[44]。其他小型试验尚未发现高剂量较低剂量地塞米松可降低机械通气或死亡率[45,46,47]。同样，数据也未显示地塞米松加用其他糖皮质激素可获益[48]。

有关其他糖皮质激素有效性的数据限于较小型试验，其中几项试验还因上述试验的结果而提前终止[49,50,51]。有关氢化可的松用于危重型患者的单项试验未显示明确益处[49,50]；一篇 meta 分析纳入 3 项评估氢化可的松的试验，发现与常规治疗或安慰剂相比，氢化可的松有降低 28 日死亡率的趋势，但未达统计学意义（OR 0.69, 95%CI 0.43~1.12）[38]。评估甲泼尼龙的试验未显示出明确的益处。巴西一项随机试验纳入了 393 例疑似或确诊重型新型冠状病毒感染患者（77%接受氧疗或通气支持），甲泼尼龙组与安慰剂组的 28 日死亡率无差异（37% vs 38%）[52]。目前还不确定这些结果与上述大型地塞米松试验的明显差异是否与糖皮质激素剂型和剂量、试验人群之间的其他差异或统计学检验效能方面的问题有关。

2.2 辅助应用免疫调节剂

2.2.1 IL-6 通路抑制剂(如托珠单抗)

炎症标志物（如 D-二聚体和铁蛋白）明显升高以及促炎症细胞因子（包括 IL-6）升高与危重和致死性新型冠状病毒感染有关，阻断炎症通路有可能防止疾病进展[53]。随机试验中评估了一些靶向 IL-6 通路的药物用于治疗新型冠状病毒感染，包括 IL-6 受体阻滞剂托珠单抗和沙立芦单抗（sarilumab），

以及直接 IL-6 抑制剂司妥昔单抗。

用法 我们建议托珠单抗（8mg/kg，单剂给药）可用于需要高流量氧疗或更强呼吸支持的患者（[流程图 2](#)）。首次剂量 4~8mg/kg，推荐剂量 400mg，生理盐水稀释至 100ml，输注时间大于 1 小时。首次用药疗效不佳者，可在首剂应用 12 小时后追加应用 1 次（剂量同前），累计给药次数最多为 2 次，单次最大剂量不超过 800mg[33]。对于接受低流量氧疗的患者，如果在开始使用地塞米松后临床病情仍趋向于进展至需要高流量氧疗且炎症标志物水平显著升高（如 IL-6 明显升高，CRP 水平 $\geq 75\text{mg/L}$ ），若药物供应允许，我们也建议视具体情况给予托珠单抗。更具体地说，如果这类患者因新型冠状病毒感染相关原因而对氧需求逐渐增大，我们会给予托珠单抗治疗；但如果氧需求稳定或因其他原因所致呼吸失代偿（如哮喘发作、充血性心力衰竭）而增加，则不进行托珠单抗治疗。我们通常给予住院 96 小时内或接受 ICU 级别治疗 24-48 小时内的患者，这与大型实验中的研究人群相似。

托珠单抗只能与地塞米松（或另一种糖皮质激素）合用，并且一般只用 1 剂。我们不会对患者同时使用巴瑞替尼和托珠单抗，因为还没有对这些药物联合使用进行过研究，联合用药的安全性不确定。以下情况应避免使用托珠单抗：对托珠单抗过敏、除新型冠状病毒感染外有其他未控制的严重感染、中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count, ANC） $< 500/\mu\text{L}$ ，血小板计数 $< 50\text{K}$ 、ALT 大于正常值上限（upper limit of normal, ULN）的 5 倍，以及胃肠道穿孔风险升高。注意过敏反应，有结核等活动性感染者禁用[33]。托珠单抗应谨慎用于免疫功能低下患者，因为随机试验中纳入的此类患者很少。有关沙立芦单抗的数据不如托珠单抗的数据有力。

各个专家小组和政府指南小组的推荐略有不同。NIH 新型冠状病毒感染治疗指南小组推荐，对接受高流量氧疗或更大支持的近期住院患者，若收入 ICU 不到 24 小时或存在炎症标志物显著增加，则在地塞米松基础上加用托珠单抗；一些小组成员也建议：如果接受常规氧疗患者的氧需求快速增加且 CRP 水平 $\geq 75\text{mg/L}$ ，则加用托珠单抗。美国感染病学会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）建议，对有进行性重型或危重型新型冠状病毒感染且全身性炎症标志物升高的住院成人患者，在标准治

疗（即糖皮质激素）基础上加用托珠单抗[35]。英国国民保健署（National Health Service）推荐，可考虑将托珠单抗作为地塞米松的辅助药物用于重型新型冠状病毒感染患者[54]，包括缺氧（呼吸室内空气时血氧饱和度反复 $<92\%$ ）或接受氧疗且 $\text{CRP} \geq 75\text{mg/L}$ 的患者，以及过去 24 小时内开始接受呼吸支持的患者（高流量氧疗、无创通气或有创机械通气）。对于后一类患者，在托珠单抗供应有限时，推荐将沙立芦单抗作为备选药物。

疗效-总体上，相关数据表明托珠单抗可降低死亡率[40,55,56]。一篇 meta 分析纳入 27 项有关新型冠状病毒感染住院患者（超过 10000 例）的随机试验，结果显示，与安慰剂或标准治疗相比，托珠单抗治疗患者的全因死亡率更低（OR 0.83，95%CI 0.74~0.92）[55,56]。该分析中的两项最大规模试验是在重型和危重型新型冠状病毒感染患者中进行的，结果支持使用托珠单抗，沙立芦单抗的相关结局数据有限：

- 英国一项开放性试验纳入了 4116 例疑似或确诊新型冠状病毒感染患者，这些患者存在缺氧（呼吸室内空气时血氧饱和度 $<92\%$ 或接受任何形式的氧疗）且 CRP 水平 $\geq 75\text{mg/L}$ ；结果显示，与单用常规治疗相比，加用 1-2 剂基于体重给药的托珠单抗降低了 28 日死亡率（31% vs 35%；RR 0.85，95%CI 0.76~0.94）[57]。在基时未接受机械通气的患者中，托珠单抗同样减少了复合终点（进展至机械通气或死亡）的发生率。对于不同基线呼吸支持水平的患者，死亡风险降低的差异未达到统计学意义。大多数试验参与者（82%）同时也在使用糖皮质激素，主要是地塞米松；亚组分析表明，他们比未接受糖皮质激素的患者更有可能从托珠单抗治疗中获益。
- 另一项开放性国际性随机试验纳入了 803 例被收入 ICU 并需要启动呼吸或心血管支持的重型新型冠状病毒感染患者；初步结果表明 IL-6 通路抑制剂可降低死亡率[58]。托珠单抗（ $n=353$ ）和沙立芦单抗（ $n=48$ ）与标准治疗相比，均降低了院内死亡率（28%和 22% vs 36%；托珠单抗组住院生存的校正 OR 1.64，95%CI 1.14~2.35，沙立芦单抗组 2.01，95%CI 1.18~4.71）。所有患者均在收入 ICU 24 小时内入组，超过 80%同时接受了糖皮质激素，33%接受了瑞德西韦。

- EMPACTA 研究在 389 例未接受机械通气的新型冠状病毒感染住院患者中评估了托珠单抗与标准治疗的疗效和安全性，托珠单抗治疗后需机械通气或死亡的患者比例显著降低，进展为机械通气或死亡复合结局的风险显著降低，但生存率改善没有显著性[59]。
- 从国内相关研究来看，托珠单抗治疗 21 例重型和危重型新型冠状病毒感染患者的回顾性分析研究[60]，65 例中重度肺部病变的新冠患者的开放标签、多中心、随机对照试验[61]，以及包括火神山医院的 727 例实验室确诊为新型冠状病毒感染的重型/危重型住院患者的回顾性队列研究[62]等结果显示，应用托珠单抗治疗，可有效改善中国新型冠状病毒感染患者临床指标，降低死亡风险，未有明显不良反应。

其他数项试验并未发现这些药物可降低死亡率或具有其他明确的临床益处[59,63,64,65,66,67,68,69]。例如，一项双盲、随机试验纳入了 243 例未插管但有促炎状态证据（即 CRP、铁蛋白、D-二聚体或乳酸脱氢酶升高）的重型新型冠状病毒感染患者，并未发现单剂托珠单抗治疗组与安慰剂组在插管或死亡率上有差异（10.6% vs 12.5%；HR 0.83，95%CI 0.38~1.81）[66]。虽然托珠单抗治疗组年龄大于 65 岁的患者更多，但在校正年龄和其他临床特征后，HR 未达到统计学意义。托珠单抗也没有降低疾病进展的风险（如氧需求增加）。

不同试验结果有差异的原因尚不清楚。提示托珠单抗治疗有益的试验所报道的总死亡率与其他试验相比略高，可能反映了前者纳入的患者病情更危重。对一项最初没有显示益处的试验进行的事后分析支持了这种可能性，该分析显示托珠单抗仅在 CRP 水平>150mg/L 的患者中与死亡和机械通气风险降低有关[70]。提示有益的试验报道糖皮质激素的使用率也高，而其他大多数试验并非如此；这是否是一个相关因素尚不确定。此外，一些未发现益处的试验报道了未达统计学意义的获益趋势，这些试验的检验效能可能不足以检出效果。

不良反应 试验中，IL-6 通路抑制剂的严重不良事件并不比对照药物多。虽然使用 IL-6 通路抑制剂

可能增加继发性感染的风险[71,72]，但在数项随机试验中并未观察到该风险[66,67,68]。然而，试验通常排除了存在新型冠状病毒感染以外其他活动性感染的患者。

2.2.2 巴瑞替尼和 JAK 抑制剂

巴瑞替尼是一种用于治疗类风湿关节炎的 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂。除具有免疫调节作用外，该药还可能通过干扰病毒入侵而发挥抗病毒作用。

用法-我们建议巴瑞替尼可用于以下患者 ([流程图 2](#))：需要高流量氧疗或无创通气的患者，以及接受低流量氧疗但启用地塞米松治疗后仍趋向于进展至需要更高水平呼吸支持的特定患者。如巴瑞替尼不可及，也可使用托珠单抗作为替代药物，用于机械通气或 ECMO 的患者。对于住院 96 小时内或接受 ICU 级别治疗 24-48 小时内的患者，我们通常给予巴瑞替尼治疗，这与大型试验中的研究人群相似。我们不对同时接受 IL-6 通路抑制剂的患者使用巴瑞替尼，因为还没有对这些药物联合使用进行过研究，联合用药的安全性不确定。与托珠单抗一样，我们对免疫功能低下患者使用巴瑞替尼非常谨慎。该方法与 NIH 新型冠状病毒感染治疗指南小组的推荐基本一致[2]。在美国，食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准巴瑞替尼用于需氧疗、无创或有创机械通气或 ECMO 的住院成人患者[73]。托法替尼另一种 JAK 抑制剂，当巴瑞替尼不可及时可作为替代药物。

巴瑞替尼给药方案为 4mg、口服，一日 1 次，最多使用 14 日。肾功能不全患者要减少剂量，如果 $eGFR < 15 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ，不推荐使用。同时也不推荐用于淋巴细胞减少 (淋巴细胞绝对计数 < 200 个/ μL) 或中性粒细胞减少 (中性粒细胞绝对计数 < 500 个/ μL) 的新型冠状病毒感染患者。

疗效-数据表明，巴瑞替尼可能可降低某些重症患者的死亡率，包括已经在使用地塞米松的患者[74]。一项开放标签随机试验纳入了超过 8000 例新型冠状病毒感染住院患者，与标准治疗相比，巴瑞替尼降低 28 日死亡率 (14% vs 12%; RR 0.87, 95%CI 0.77~0.99) [75]。几乎所有患者 (95%) 都接受糖皮质激素，20%接受了瑞德西韦，23%接受了托珠单抗。这些结果与既往巴瑞替尼的试验结果相似

[76,77,78,79,80], 尽管该实验的相对死亡率降低略低。产生这些差异的原因尚不确定; 然而, 该试验纳入了更广泛的患者群, 及某些患者群较其他群更可能从巴瑞替尼中获益。

例如, 一项多国、随机安慰剂对照试验纳入了 1525 例未接受有创机械通气, 但至少一个炎症标志物水平升高 (中位 CRP 为 65mg/L) 的新型冠状病毒感染住院成人患者, 结果显示, 与标准治疗基础上加用安慰剂相比, 加用巴瑞替尼降低了 28 日死亡率 (8.1% vs 13.1%; HR 0.57, 95%CI 0.41~0.78); 60 日时死亡率仍降低[76]。大多数患者 (79%) 还在接受糖皮质激素治疗 (主要是地塞米松), 20% 接受了瑞德西韦。基线时在接受高流量氧疗或无创通气的患者中, 巴瑞替尼组与安慰剂组的死亡率分别为 17.5% 和 29.4% (HR 0.52, 95%CI 0.33~0.80); 基线时没有接受氧疗或接受低流量氧疗的患者中, 巴瑞替尼组的死亡率也比安慰剂组低, 但这些差异未达到统计学意义。一项小型试验纳入了 101 例基线接受机械通气或 ECMO 的患者, 结果显示, 与安慰剂相比, 巴瑞替尼也能降低死亡率 (58% vs 39%; HR 0.54, 95%CI 0.31~0.96) [81]。

托法替尼也可能具有临床获益, 但数据较为有限。一项随机试验纳入了 289 例新型冠状病毒感染住院患者, 多数患者接受糖皮质激素治疗, 与安慰剂相比, 托法替尼 (每日两次, 一次 10mg, 持续 14 日) 降低 28 日死亡和呼吸衰竭的综合结局 (29% vs 18%, RR 0.63, 95%CI 0.41~0.97) [82]。全因死亡率也有降低趋势 (5.5% vs 2.8%, HR 0.49, 95%CI 0.15~1.63), 但无统计学意义。相比之下, 尚未有试验证实另一种 JAK 抑制剂芦可替尼可获益[83,84]。

不良反应—在这些研究中, 接受巴瑞替尼或托法替尼治疗的患者中不良反应发生率没有明显增加, 包括感染和静脉血栓栓塞。上述大型多国试验中, 巴瑞替尼组和安慰剂组治疗时出现的感染 (16%) 和血栓栓塞性事件 (3%) 的发生率相近[76]。然而, 该试验未说明纳入的免疫功能低下患者数量。

2.3 康复者恢复期血浆和其他以抗体为基础的治疗

单克隆抗体—目前为止, 试验结果并没有表明单克隆抗体对住院患者有益[85,86]。尽管数据显示部

分住院患者（如，就诊时抗新冠病毒抗体不可测）可能获益[\[87,88\]](#)，但是新冠病毒变异株对临床可用的单克隆抗体产生逃逸，使患病率日益增加。

康复者恢复期血浆—据推测，来自新型冠状病毒感染康复者的恢复期血浆对治疗新型冠状病毒感染有临床益处，美国已批准对病体液免疫受损的新型冠状病毒感染患者使用高滴度恢复期血浆的紧急使用授权（Emergency Use Authorization, EUA）[\[89\]](#)，可在病程早期用于有重症高风险因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者[\[33\]](#)。然而，现有证据并不支持恢复期血浆在重症患者中的已知作用，且由于缺乏明显的益处，建议不对机械通气患者使用恢复期血浆，并且也不在临床试验之外将其用于其他住院患者。观察性数据表明，恢复期血浆可对免疫功能低些或抗体产生逃逸的患者（如抗 CD-20 治疗的患者、血液系统恶性肿瘤患者）起作用[\[90,91,92\]](#)，尽管缺乏这类患者的随机试验数据[\[93\]](#)。

虽然有些证据显示在早期病程中应用含高滴度的恢复期血浆与降低死亡率有关，但针对住院患者的随机试验未显示恢复期血浆有明确的临床益处，包括因缺乏死亡率获益而停止招募的大型试验[\[94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105\]](#)。新型冠状病毒感染人免疫球蛋白的试验也没有证实有临床益处[\[106,107\]](#)。

2.4 其他

其他很多已知或推测有抗病毒或免疫调节作用的药物被提议用于新型冠状病毒感染患者，但临床益处证据不足。这些药物用于治疗新型冠状病毒感染应仅限于临床试验；其有效性尚未得到证实，且广泛的超适应证使用可能导致毒性过大和已证实的适应证出现药物严重短缺。

伊维菌素—对于新型冠状病毒感染患者，我们仅将伊维菌素用于对接受糖皮质激素治疗的特定患者预防类圆线虫属再激活。与其他尚未得到高质量数据支持的干预一样，我们不会在临床试验以外使用伊维菌素来治疗新型冠状病毒感染，这与 WHO 的推荐一致[\[108\]](#)。比较伊维菌素与安慰剂或标准治疗的系统综述和 meta 分析显示，关于伊维菌素治疗新型冠状病毒感染的数据质量偏低，总体上未显示明显获

益 [39,40,109,110]。尽管临床实践中伊维菌素治疗与研究中发现的大量严重不良事件无关，在没有处方的情况下（如来自互联网或兽医），经高剂量或不确定剂量的伊维菌素治疗的患者发生胃肠道和神经系统的不良反应[111]。由于在体外具有抗新冠病毒活性，伊维菌素最初被提议作为一种潜在疗法；然而，体外研究中使用的药物浓度远超过以安全剂量给药时在体内达到的浓度[112]。

其他免疫调节剂—除上述 JAK 抑制剂、IL-6 通路抑制剂和 IL-1 抑制剂外，其他各种类别的免疫调节剂也在评估中，包括其他细胞因子抑制剂[113]、激酶抑制剂[114,115,116,117]、补体抑制剂[118,119]、缓激肽途径抑制剂[120]，以及造血集落刺激因子激动剂和拮抗剂[121,122]。这些药物的使用主要在病例系列研究和其他观察性研究中报道。lenzilumab 是一种抗粒-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF）的单克隆抗体。虽然一项未发表的随机试验报告称该药在重型新型冠状病毒感染患者中可提高生存率，但试验设计和结局的不确定性降低了这些发现的可信度[123]。

维生素 D—新型冠状病毒感染患者可补充维生素 D，以满足推荐摄入量或治疗缺乏。不过，我们不会超过推荐的摄入量上限，并且没有明确证据表明补充维生素 D 或大剂量给予维生素 D 可改善新型冠状病毒感染的结局。

正在评估用于治疗重型新型冠状病毒感染住院患者的新型药物包括 sabizabulin，这是一种微管干扰物，据称通过破坏细胞内转运体来实现抗病毒和抗炎作用[124]。一项重型新型冠状病毒感染住院患者的随机试验证实，sabizabulin 可降低死亡率，该试验因获益而提前终止，但安慰剂组的死亡率高于预期；需进一步的研究来证实这些发现。

其他已被提议用于治疗新型冠状病毒感染的药物包括：抗 HCV 病毒药索磷布韦+达拉他韦 [125,126,127,128]，选择性 5-羟色胺受体阻滞剂氟伏沙明[129]，法莫替丁[130,131,132]和锌[133]。迄今为止的临床数据还不足以支持这些药物对住院患者的作用，如上所述，这些药物仅可在临床试验背景

下用于新型冠状病毒感染。

2.5 中医治疗

针对新型冠状病毒感染患者，可参照《新冠病毒感染者居家中医药干预指引》《关于在城乡基层充分应用中药汤剂开展新冠病毒感染治疗工作的通知》中推荐的中成药或中药协定方，进行治疗[33]。

出院

新型冠状病毒感染患者的出院决策通常与其他疾病患者一样，取决于对院内治疗和监测的需求。

病情明显好转，生命体征平稳，体温正常超过 24 小时，肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善，可以转为口服药物治疗，没有需要进一步处理的并发症等情况时，可考虑出院[33]。

如果患者可适当进行自我隔离，那么不应因仍需采取感染控制预防措施而不安排其出院回家；长期护理机构在接收新型冠状病毒感染患者之前可能有特定的要求。年龄较大（如>65 岁）、有基础疾病和出院后转入专业护理机构，都与新型冠状病毒感染住院患者的再入院风险增加有关[134]。新型冠状病毒感染患者出院后，通常都需要通过远程医疗或当面就诊进行门诊随访。

致谢

感谢 UpToDate 临床顾问对本指引编写工作的支持。

临床指引编制说明

本指引由《新型冠状病毒感染住院成人患者的评估及药物治疗临床指引》编制组基于国家政策规范及现有文献编写制作。在编制过程中，编制组力图保证证据的科学严谨，也会根据新发表的证据情况对内容进行适时补充更新。但因文献数量巨大且证据更新较快，所以难免存在错误及不足之处，欢迎同道

批评指正！我们将在后续更新版本中予以考虑。如您有任何意见和建议可通过 nmcid@fudan.edu.cn 与我们联系。

参考文献:

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. (2020-02-11) [2023-03-10]. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [2] NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [EB/OL]. [2023-03-10]. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [3] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
- [4] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720. DOI: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
- [5] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1054-1062. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [6] CHAPMAN A R, BULARGA A, MILLS N L. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19 [J]. Circulation, 2020, 141(22): 1733-1735. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008).
- [7] AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY. Troponin and BNP Use in COVID-19 [J/OL]. Cardiology, 2020 [2023-03-10]. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>.
- [8] KOLLIAS A, KYRIAKOULIS K G, LAGOU S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis [J]. Vasc Med, 2021, 26(4): 415-25. DOI: [10.1177/1358863X21995566](https://doi.org/10.1177/1358863X21995566).
- [9] REIS S, POPP M, SCHIESSER S, et al. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis [J]. Thromb Res, 2022, 219: 40-8. DOI: [10.1016/j.thromres.2022.09.001](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.09.001).
- [10] 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-e7. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).
- [11] INTERRANTE J D, AILES E C, LIND J N, et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011 [J]. Ann Epidemiol, 2017, 27(10): 645-653.e2. DOI: [10.1016/j.annepidem.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.09.003).
- [12] DAY M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists [J]. BMJ, 2020, 368: m1086. DOI: [10.1136/bmj.m1086](https://doi.org/10.1136/bmj.m1086).
- [13] RINOTT E, KOZER E, SHAPIRA Y, et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(9): 1259.e5-1259.e7. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003).
- [14] LUND L C, KRISTENSEN K B, REILEV M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study [J]. PLoS Med, 2020, 17(9): e1003308. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003308](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308).
- [15] WONG A Y, MACKENNA B, MORTON C E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(7): 943-951. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-219517](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219517).
- [16] CHANDAN J S, ZEMEDIKUN D T, THAYAKARAN R, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19 [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(5): 731-739. DOI: [10.1002/art.41593](https://doi.org/10.1002/art.41593).
- [17] DRAKE T M, FAIRFIELD C J, PIUS R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study [J]. Lancet Rheumatol. 2021, 3(7): e498-e506. DOI: [10.1016/S2665-](https://doi.org/10.1016/S2665-)

[9913\(21\)00104-1.](#)

- [18] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [EB/OL]. (2020-03-18) [2023-03-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
- [19] WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 [EB/OL]. (2020-04-19) [2023-03-10]. [https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
- [20] STATEMENT FROM THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, THE HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA AND THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [EB/OL]. (2020-03-17) [2023-03-10]. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>.
- [21] INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 [EB/OL]. [2023-03-10]. <https://ish-world.com/a-statement-from-the-international-society-of-hypertension-on-covid-19/>.
- [22] EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [EB/OL]. (2020-03-13) [2023-03-10]. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
- [23] HYPERTENSION CANADA. Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19 [EB/OL]. (2020-03-13) [2023-03-10]. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>.
- [24] INSPIRATION-S INVESTIGATORS. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial [J]. BMJ, 2022, 376: e068407. DOI: [10.1136/bmj-2021-068407](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407).
- [25] DANIELS L B, SITAPATI A M, ZHANG J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients [J]. Am J Cardiol, 2020, 136: 149-155. DOI: [10.1016/j.amjcard.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012).
- [26] ZHANG X J, QIN J J, CHENG X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19 [J]. Cell Metab, 2020, 32(2): 176-187.e4. doi:[10.1016/j.cmet.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015).
- [27] ROSENTHAL N, CAO Z, GUNDRUM J, et al. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19 [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2029058. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.29058](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058).
- [28] PAL R, BANERJEE M, YADAV U, et al. Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis [J]. Postgrad Med J, 2022, 98(1159): 354-359. DOI: [10.1136/postgradmedj-2020-139172](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139172).
- [29] BERGQVIST R, AHLQVIST V H, LUNDBERG M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based cohort study [J]. PLoS Med, 2021, 18(10): e1003820. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003820](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003820).
- [30] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. Lancet, 2022, 399(10320): 143-151. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0).
- [31] REMAP-CAP WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS. Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2022, 327(13): 1247-1259. DOI: [10.1001/jama.2022.2910](https://doi.org/10.1001/jama.2022.2910).
- [32] WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2023, 329(1): 39-51. DOI: [10.1001/jama.2022.23257](https://doi.org/10.1001/jama.2022.23257).

- [33] 中华人民共和国中央人民政府. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. [2023-03-10]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf>.
- [34] UK GOVERNMENT PRESS RELEASE. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government [EB/OL]. (2020-06-18) [2023-03-10]. <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government>.
- [35] INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [EB/OL]. (2023-03-01) [2023-03-10]. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- [36] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance [EB/OL]. (2020-09-02) [2023-03-10]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
- [37] LAMONTAGNE F, AGARWAL A, ROCHWERG B, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 [J]. BMJ, 2020, 370: m3379. DOI: [10.1136/bmj.m3379](https://doi.org/10.1136/bmj.m3379).
- [38] THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP, STERNE J A C, MURTHY S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [J]. JAMA, 2020,324(13): 1330-1341. DOI: [10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023).
- [39] SIEMIENIUK R A, BARTOSZKO J J, ZERAATKAR D, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ, 2020, 370: m2980. DOI: [10.1136/bmj.m2980](https://doi.org/10.1136/bmj.m2980).
- [40] COVID-19 LIVING NETWORK META-ANALYSIS. Drugs, antibodies, and cellular therapies for treatment and prophylaxis against COVID-19 [EB/OL]. [2023-03-10]. <http://www.covid19lnma.com/>.
- [41] WAGNER C, GRIESEL M, MIKOLAJEWSKA A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19 [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 8(8): CD014963. DOI: [10.1002/14651858.CD014963](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963).
- [42] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 [J]. N Engl J Med, 2021, 384(8): 693-704. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
- [43] HUANG C W, YU A S, SONG H, et al. Association Between Dexamethasone Treatment After Hospital Discharge for Patients With COVID-19 Infection and Rates of Hospital Readmission and Mortality [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e221455. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.1455](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1455).
- [44] THE COVID STEROID 2 TRIAL GROUP. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial [J]. JAMA, 2021, 326(18): 1807-1817. DOI: [10.1001/jama.2021.18295](https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295).
- [45] TABOADA M, RODRÍGUEZ N, VARELA P M, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial [J]. Eur Respir J, 2022, 60(2): 2102518. DOI: [10.1183/13993003.02518-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02518-2021).
- [46] MASKIN L P, BONELLI I, OLARTE G L, et al. High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial [J]. J Intensive Care Med, 2022, 37(4): 491-499. DOI: [10.1177/08850666211066799](https://doi.org/10.1177/08850666211066799).
- [47] BOUADMA L, MEKONTSO-DESSAP A, BURDET C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(9): 906-916. DOI: [10.1001/jamainternmed.2022.2168](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2168).
- [48] SALVARANI C, MASSARI M, COSTANTINI M, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Eur Respir J, 2022, 60(4): 2200025. DOI: [10.1183/13993003.00025-2022](https://doi.org/10.1183/13993003.00025-2022).

- [49] ANGUS D C, DERDE L, AL-BEIDH F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020, 324(13): 1317-1329. DOI: [10.1001/jama.2020.17022](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022).
- [50] DEQUIN P F, HEMING N, MEZIANI F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020, 324(13): 1298-1306. DOI: [10.1001/jama.2020.16761](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761).
- [51] TOMAZINI B M, MAIA I S, CAVALCANTI A B, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020, 324(13): 1307-1316. DOI: [10.1001/jama.2020.17021](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021).
- [52] JERONIMO C M P, FARIAS M E L, VAL F F A, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(9): e373-e381. DOI: [10.1093/cid/ciaa1177](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177).
- [53] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1033-1034. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- [54] US Food and Drug Administration prescribing information for tocilizumab [EB/OL]. [2023-03-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125472s049lbl.pdf.
- [55] NATIONAL HEALTH SERVICE. Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults) [EB/OL]. (2021-02-17) [2023-03-10]. <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144>.
- [56] GHOSN L, CHAIMANI A, EVRENOGLOU T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3): CD013881. DOI: [10.1002/14651858.CD013881](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881).
- [57] THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis [J]. JAMA, 2021, 326(6): 499-518. DOI: [10.1001/jama.2021.11330](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330).
- [58] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1637-1645. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
- [59] SALAMA C, HAN J, YAU L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia [J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 20-30. DOI: [10.1056/NEJMoa2030340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340).
- [60] XU X, HAN M, LI T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(20): 10970-10975. DOI: [10.1073/pnas.2005615117](https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117).
- [61] WANG D, FU B, PENG Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial [J]. Front Med, 2021, 15(3): 486-494. DOI: [10.1007/s11684-020-0824-3](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0824-3).
- [62] HU Q, XU Y, XIANG Y, et al. Inflammation characteristics and anti-inflammation treatment with tocilizumab of severe/critical COVID-19 patients: A retrospective cohort study [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2124-2134. DOI: [10.7150/ijbs.56952](https://doi.org/10.7150/ijbs.56952).
- [63] REMAP-CAP INVESTIGATORS, GORDON A C, MOUNCEY P R, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 [J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1491-1502. DOI: [10.1056/NEJMoa2100433](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433).
- [64] SANOFI. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients [EB/OL]. (2020-07-02) [2023-03-10]. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00>.
- [65] ROSAS IO, BRÄU N, WATERS M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia [J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1503-1516. DOI: [10.1056/NEJMoa2028700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700).

- [66] REUTERS. Roche rheumatoid arthritis drug fails to help COVID-19 patients in Italian study [EB/OL]. (2020-06-18) [2023-03-10]. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-roche-hldg/roche-rheumatoid-arthritis-drug-fails-to-help-covid-19-patients-in-italian-study-idUSKBN23O3GG>.
- [67] STONE J H, FRIGAULT M J, SERLING-BOYD N J, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2333-2344. DOI: [10.1056/NEJMoa2028836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836).
- [68] HERMINE O, MARIETTE X, THARAUX P L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(1): 32-40. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.6820](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820).
- [69] SALVARANI C, DOLCI G, MASSARI M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(1): 24-31. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.615](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.615).
- [70] MARIETTE X, HERMINE O, THARAUX P L, et al. Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(9): 1241-1243. DOI: [10.1001/jamainternmed.2021.2209](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2209).
- [71] CORIMUNO-19 COLLABORATIVE GROUP. Sarilumab in adults hospitalised with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2022, 4(1): e24-e32. DOI: [10.1016/S2665-9913\(21\)00315-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00315-5).
- [72] GUARALDI G, MESCHIARI M, COZZI-LEPRI A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(8): e474-e484. DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
- [73] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Letter updating EUA for baricitinib [EB/OL]. (2022-10-27) [2023-03-10]. <https://www.fda.gov/media/143822/download>.
- [74] KRAMER A, PRINZ C, FICHTNER F, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19 [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD015209. DOI: [10.1002/14651858.CD015209](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015209).
- [75] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 359-368. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6).
- [76] MARCONI V C, RAMANAN A V, DE BONO S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(12): 1407-1418. DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3).
- [77] KALIL A C, PATTERSON T F, MEHTA A K, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 795-807. DOI: [10.1056/NEJMoA2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoA2031994).
- [78] STEBBING J, SÁNCHEZ NIEVAS G, FALCONE M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(1): eabe4724. DOI: [10.1126/sciadv.abe4724](https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724).
- [79] HASAN M J, RABBANI R, ANAM A M, et al. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 427. DOI: [10.1186/s12879-021-06119-2](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06119-2).
- [80] WOLFE C R, TOMASHEK K M, PATTERSON T F, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(9): 888-899. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00088-1).
- [81] ELY E W, RAMANAN A V, KARTMAN C E, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(9): 880-889. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00088-1).

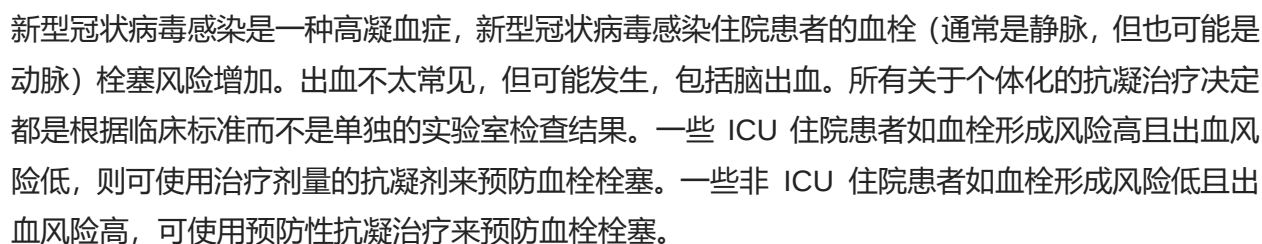
- omised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(4): 327-336. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00006-6).
- [82] GUIMARÃES P O, QUIRK D, FURTADO R H, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(5): 406-415. DOI: [10.1056/NEJMoa2101643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643).
- [83] HAN M K, ANTILA M, FICKER J H, et al. Ruxolitinib in addition to standard of care for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (RUXCOVID): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2022, 4(5): e351-e361. DOI: [10.1016/S2665-9913\(22\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00044-3).
- [84] REIN L, CALERO K, SHAH R, et al. Randomized Phase 3 Trial of Ruxolitinib for COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(12): 1701-1713. DOI: [10.1097/CCM.0000000000005682](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005682).
- [85] ACTIV-3/TICO LY-CoV555 STUDY GROUP. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905-914. doi:[10.1056/NEJMoa2033130](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033130).
- [86] ACTIV-3/THERAPEUTICS FOR INPATIENTS WITH COVID-19 (TICO) STUDY GROUP. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5): 622-635. DOI: [10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9).
- [87] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 665-676. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00163-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5).
- [88] ACTIV-3/TICO BAMLANIVIMAB STUDY GROUP. Responses to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With COVID-19 According to Baseline Antibody and Antigen Levels : A Randomized Controlled Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(2): 234-243. DOI: [10.7326/M21-3507](https://doi.org/10.7326/M21-3507).
- [89] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Letter updating EUA for convalescent plasma [EB/OL]. (2022-12-28) [2023-03-10]. <https://www.fda.gov/media/141477/download>.
- [90] CLARK E, GUILPAIN P, FILIP I L, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(3): e154-e156. DOI: [10.1111/bjh.16981](https://doi.org/10.1111/bjh.16981).
- [91] THOMPSON M A, HENDERSON J P, SHAH P K, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19 [J]. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1167-1175. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.1799](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1799).
- [92] SENEFFELD J W, FRANCHINI M, MENGOLI C, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1):e2250647. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.50647](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50647).
- [93] DENKINGER C M, JANSSEN M, SCHÄKEL U, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(1): 96-107. DOI: [10.1038/s43018-022-00503-w](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00503-w).
- [94] PIECHOTTA V, CHAI KL, VALK S J, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): CD013600. DOI: [10.1002/14651858.CD013600.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub2).
- [95] LI L, ZHANG W, HU Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 460-470. DOI: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044).
- [96] AGARWAL A, MUKHERJEE A, KUMAR G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) [J]. *BMJ*, 2020, 371: m3939. DOI: [10.1136/bmj.m3939](https://doi.org/10.1136/bmj.m3939).
- [97] SIMONOVICH VA, BURGOS PRATX LD, SCIBONA P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384970: 619-629. DOI: [10.1056/NEJMoa2031304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304).

- [98] REUTERS. Trial of COVID-19 blood plasma finds no benefit in severely ill patients [EB/OL]. (2021-01-11) [2023-03-10]. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-plasma/trial-of-covid-19-blood-plasma-finds-no-benefit-in-severely-ill-patients-idUSKBN29G1JZ>.
- [99] BALCELLS M E, ROJAS L, LE CORRE N, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(3): e1003415. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003415](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003415).
- [100] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2049-2059. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7).
- [101] WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2021, 326(17): 1690-1702. DOI: [10.1001/jama.2021.18178](https://doi.org/10.1001/jama.2021.18178).
- [102] JANIAUD P, AXFORS C, SCHMITT A M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2021, 325(12): 1185-1195. DOI: [10.1001/jama.2021.2747](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2747).
- [103] JOYNER M J, CARTER R E, SENEFEELD J W, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 1015-1027. DOI: [10.1056/NEJMoa2031893](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031893).
- [104] MENICHELLI F, POPOLI P, PUOPOLO M, et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2136246. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.36246](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36246).
- [105] TROXEL A B, PETKOVA E, GOLDFELD K, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Status in Patients Hospitalized With COVID-19: A Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(1): e2147331. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.47331](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47331).
- [106] ITAC (INSIGHT 013) STUDY GROUP. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10324): 530-540. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00101-5).
- [107] KIMBER C, VALK S J, CHAI K L, et al. Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19 [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1(1): CD015167. DOI: [10.1002/14651858.CD015167.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015167.pub2).
- [108] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Therapeutics and COVID-19: living guideline [EB/OL]. (2023-01-13) [2023-03-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>.
- [109] POPP M, REIS S, SCHIEßER S, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19 [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD015017. DOI: [10.1002/14651858.CD015017.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub3).
- [110] ROMAN Y M, BURELA P A, PASUPULETI V, et al. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(6): 1022-1029. DOI: [10.1093/cid/ciab591](https://doi.org/10.1093/cid/ciab591).
- [111] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Rapid increase in ivermectin in prescriptions and reports of severe illness associated with use of products containing ivermectin to prevent or treat COVID-19 [EB/OL]. (2021-08-26) [2023-03-10]. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00449.asp>.
- [112] HEIDARY F, GHAREBAGHI R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020, 73(9): 593-602. DOI: [10.1038/s41429-020-0336-z](https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z).
- [113] DE LUCA G, CAVALLI G, CAMPOCHIARO C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(8): e465-e473. DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3).

- [114] TREON SP, CASTILLO JJ, SKARBNIK AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients [J]. *Blood*, 2020, 135(21): 1912-1915. DOI: [10.1182/blood.202006288](https://doi.org/10.1182/blood.202006288).
- [115] ROSCHEWSKI M, LIONAKIS MS, SHARMAN JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19 [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(48): eabd0110. DOI: [10.1126/sciimmunol.abd0110](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110).
- [116] CANTINI F, NICCOLI L, MATARRESE D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact [J]. *J Infect*, 2020, 81(2): 318-356. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017).
- [117] CAO Y, WEI J, ZOU L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 137-146.e3. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019).
- [118] DIURNO F, NUMIS FG, PORTA G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 4040-4047. DOI: [10.26355/eurrev_202004_20875](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20875).
- [119] VLAAR A P J, DE BRUIN S, BUSCH M, et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(12): e764-e773. DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30341-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30341-6).
- [120] VAN D E VEERDONK F L, KOUIJZER I J E, DE NOOIJER AH, et al. Outcomes Associated With Use of a Kinin B2 Receptor Antagonist Among Patients With COVID-19 [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8):e2017708. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.17708](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17708).
- [121] CHENG L L, GUAN W J, DUAN C Y, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2021; 181(1): 71-78. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.5503](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503).
- [122] CREMER PC, ABBATE A, HUDOCK K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(6): e410-e418. DOI: [10.1016/S2665-9913\(21\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00070-9).
- [123] TEMESGEN Z, BURGER CD, BAKER J, et al. Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(3): 237-246. DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00494-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00494-X).
- [124] BARNETTE K G, GORDON MS, RODRIGUEZ D, et al. Oral Sabizabulin for High-Risk, Hospitalized Adults with Covid-19: Interim Analysis [J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(9): EVIDoa2200145. DOI: [10.1056/EVIDoa2200145](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200145).
- [125] SADEGHI A, ALI ASGARI A, NOROUZI A, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11): 3379-3385. DOI: [10.1093/jac/dkaa334](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa334).
- [126] ESLAMI G, MOUSAVIASL S, RADMANESH E, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11): 3366-3372. DOI: [10.1093/jac/dkaa331](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa331).
- [127] ABBASPOUR KASGARI H, MORADI S, SHABANI A M, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(11): 3373-3378. DOI: [10.1093/jac/dkaa332](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa332).
- [128] MOBARAK S, SALASI M, HORMATI A, et al. Evaluation of the effect of sofosbuvir and daclatasvir in hospitalized COVID-19 patients: a randomized double-blind clinical trial (DISCOVER) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(3): 758-766. DOI: [10.1093/jac/dkab433](https://doi.org/10.1093/jac/dkab433).
- [129] LENZE E J, MATTAR C, ZORUMSKI C F, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2292-2300. DOI: [10.1001/jama.2020.22760](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760).

- [130] FREEDBERG D E, CONIGLIARO J, WANG T C, et al. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 1129-1131.e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.05.053](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053).
- [131] MATHER J F, SEIP R L, MCKAY R G. Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(10): 1617-1623. DOI: [10.14309/ajg.0000000000000832](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000832).
- [132] YERAMANENI S, DOSHI P, SANDS K, et al. Famotidine Use Is Not Associated With 30-day Mortality: A Coarsened Exact Match Study in 7158 Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 From a Large Healthcare System [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 919-921.e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.10.011](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.011).
- [133] CARLUCCI P M, AHUJA T, PETRILLI C, et al. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients [J]. *J Med Microbiol*, 2020, 69(10): 1228-1234. DOI: [10.1099/jmm.0.001250](https://doi.org/10.1099/jmm.0.001250).
- [134] LAVERY A M, PRESTON L E, KO J Y, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(45): 1695-1699. DOI: [10.15585/mmwr.mm6945e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945e2).

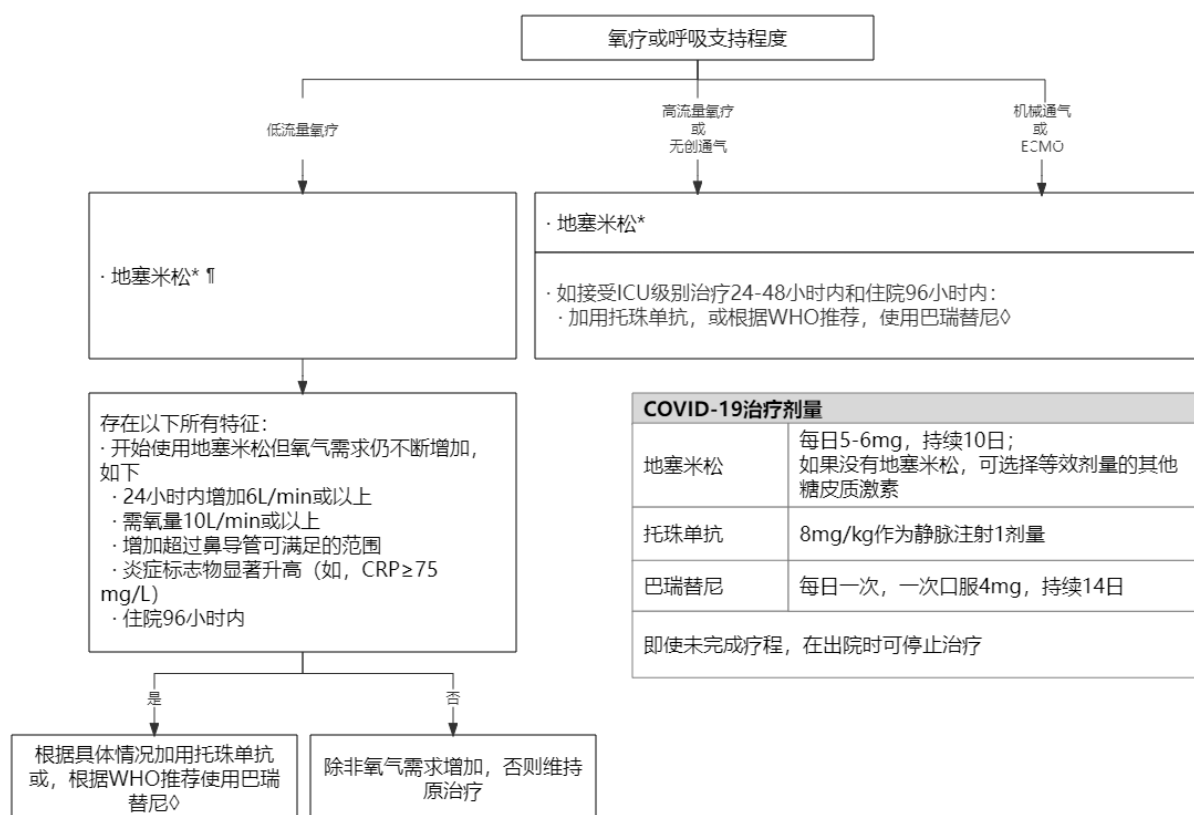
流程图 1 新型冠状病毒感染患者的抗凝治疗



¶ 可根据重量调整剂量，如 UpToDate 中所述。

△ 高风险特征包括既往静脉血栓栓塞、近期手术或创伤或石膏固定。

流程图 2 重症需氧疗的新型冠状病毒感染患者免疫治疗方案选择



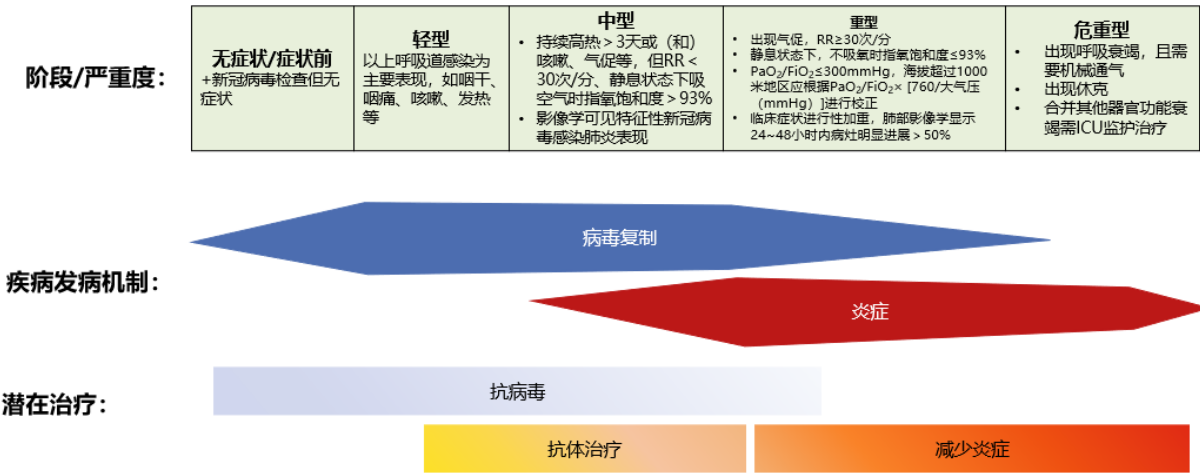
该算法仅涵盖新型冠状病毒感染免疫治疗方案的选择。有关其他管理问题的讨论，包括缺氧管理、血栓栓塞预防和其他并发症的管理，请参阅其他 UpToDate 内容。对于无氧疗或在门诊就诊的患者，新型冠状病毒感染抗病毒治疗方法也在其他介绍。

*如果没有地塞米松，其他等效剂量的糖皮质激素可做替代。

1 对于接受低剂量呼吸支持（如 1-2 L/min）下稳定的患者，不推荐给予地塞米松，特别是如果担心使用糖皮质激素或免疫功能低下且症状发作 10 日内的患者

◇托珠单抗和巴瑞替尼应谨慎用于免疫功能低下的患者，其中使用此类药物进一步免疫调节的安全性尚不确定。

图 1 根据感染阶段划分的新型冠状病毒感染抗病毒治疗的潜在目标



改编: GANDHI R T. The Multidimensional Challenge of Treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Remdesivir Is a Foot in the Door. Clin Infect Dis, 2020: ciaa1132. By permission of Oxford University Press. Copyright © 2020.