

中南大学湘雅三医院新冠病毒感染药物使用指引
(第一版)

中南大学湘雅三医院药学部

2023年1月

目录

第一部分 前言	1
第二部分 抗病毒治疗药物	3
一、奈玛特韦片/利托那韦片	3
(一) 用药指征	3
(二) 用法用量	3
(三) 特殊人群用药	3
(四) 相互作用	4
(五) 不良反应	5
二、阿兹夫定片	7
(一) 用药指征	7
(二) 用法用量	7
(三) 特殊人群用药	7
(四) 相互作用	7
(五) 不良反应	8
三、莫诺拉韦胶囊	9
(一) 用药指征	9
(二) 用法用量	9
(三) 特殊人群用药	9
(四) 相互作用	10
(五) 不良反应	10
四、安巴韦单抗/罗米司韦单抗	11
(一) 用药指征	11
(二) 用法用量	11
(三) 特殊人群用药	11
(四) 相互作用	12
(五) 不良反应	12
第三部分 免疫调节药	13
一、托珠单抗	13

(一) COVID-19 用药指征.....	13
(二) 用法用量.....	13
(三) 特殊人群用药.....	13
(四) 相互作用.....	13
(五) 不良反应 (严重).....	13
(六) 注意事项.....	14
(七) 监测指标.....	14
二、巴瑞替尼.....	16
(一) COVID-19 用药指征.....	16
(二) 用法用量.....	16
(三) 特殊人群用药.....	16
(四) 相互作用.....	16
(五) 不良反应.....	17
(六) 注意事项.....	17
(七) 监测指标.....	17
三、托法替尼.....	19
(一) COVID-19 用药指征.....	19
(二) 用法用量.....	19
(三) 特殊人群用药.....	19
(四) 相互作用.....	19
(五) 不良反应 (严重).....	20
(六) 注意事项.....	20
(七) 检测指标.....	20
四、人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG).....	22
(一) 支持 COVID-19 患者使用 IVIG 用药指征、用法用量.....	22
(二) 不支持 COVID-19 患者使用 IVIG.....	23
(三) 特殊人群用药.....	24
(四) 不良反应.....	25
五、糖皮质激素.....	26
(一) 用药指征.....	26
(二) 用法用量.....	26
(三) 特殊人群用药.....	26

(四) 疗程.....	28
(五) 禁忌症.....	28
(六) 不良反应.....	28
(七) 注意事项.....	28
(八) 糖皮质激素在新型冠状病毒感染治疗中的使用建议	28
第四部分 抗凝治疗	32
(一) 适应症	32
(二) 用法用量.....	32
第五部分 新冠病毒感染治疗常见问题解答	34
一、抗新冠病毒药物鼻饲给药的药学建议	34
(一) 影响鼻饲管给药疗效的因素	34
(二) 治疗新冠小分子抗病毒药物鼻饲给药方法	34
(三) 鼻饲管给药注意事项.....	35
二、新冠治疗期间免疫抑制剂如何调整	36
三、胸腺肽可预防新冠病毒感染吗?	38
(一) 胸腺肽类药物概述.....	38
(二) 胸腺肽类药物与新冠病毒感染预防	38
(三) 总结.....	40
四、儿童新冠病毒重症感染用药问题	41
(一) 重症和危重症诊断标准	41
(二) 儿童重症或危重症早期预警指标.....	41
(三) 儿童重症或危重症的药物治疗.....	42

第一部分 前言

为进一步做好新型冠状病毒感染（COVID-19）诊疗工作，药学部在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版）》基础上，制定了《新冠病毒感染药物使用指引（第一版）》。

一. 病原学特点：新型冠状病毒（SARS-CoV-2）属于β属冠状病毒，主要通过包膜上的刺突蛋白结合血管紧张素转换酶2（ACE-2）进入细胞。病毒容易发生变异，目前Omicron株是主要流行株，其传播力强于Delta，但致病力有所减弱。病毒对紫外线和热敏感，56℃30分钟、乙醚、75%酒精、含氯消毒剂、过氧乙酸等均可有效灭活病毒，氯己定不能有效灭活病毒。

二. 临床分型

（一）轻型。

以上呼吸道感染为主要表现，如咽干、咽痛、咳嗽、发热等。

（二）中型。

持续高热>3天或（和）咳嗽、气促等，但呼吸频率（RR）<30次/分、静息状态下吸空气时指氧饱和度>93%。影像学可见特征性新冠病毒感染肺炎表现。

（三）重型。

成人符合下列任何一条且不能以新冠病毒感染以外其他原因解释：

1. 出现气促，RR≥30次/分；
2. 静息状态下，吸空气时指氧饱和度≤93%；
3. 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： $PaO_2/FiO_2[760/大气压(mmHg)]$ ；

4. 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%。

儿童符合下列任何一条：

1. 超高热或持续高热超过3天；
2. 出现气促（<2月龄，RR≥60次/分；2~12月龄，RR≥50次/分；1~5岁，RR≥40次/分；>5岁，RR≥30次/分），除外发热和哭闹的影响；
3. 静息状态下，吸空气时指氧饱和度≤93%；
4. 出现鼻翼扇动、三凹征、喘鸣或喘息；
5. 出现意识障碍或惊厥；

6. 拒食或喂养困难，有脱水征。

（四）危重型。

符合以下情况之一者：

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。

（五）重型/危重型高危人群

1. 大于65 岁，尤其是未全程接种新冠病毒疫苗者；
2. 有心脑血管疾病（含高血压）、慢性肺部疾病、糖尿病、慢性肝脏、肾脏疾病、肿瘤等基础疾病以及维持性透析患者；
3. 免疫功能缺陷（如艾滋病患者、长期使用皮质类固醇或其他免疫抑制药物导致免疫功能减退状态）；
4. 肥胖（体质指数 ≥ 30 ）；
5. 晚期妊娠和围产期女性；
6. 重度吸烟者。

第二部分 抗病毒治疗药物

一、奈玛特韦片/利托那韦片

(一) 用药指征

用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者。

在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用本品。如果患者在开始本品治疗后因重症或危重 COVID-19 需要住院，也建议完成 5 天的治疗。

对于轻型/中型患者，发病>5d，在药物可及性受限的情况下，原则上不推荐使用；对于重型/危重型患者，发病>5d，但新冠病毒核酸 ct 值<30 者，应用抗病毒药物仍可能有一定获益。

(二) 用法用量

推荐剂量为奈玛特韦 300 mg（150 mg×2 片）联用利托那韦 100 mg（100 mg×1 片）每 12 小时一次口服给药，连续服用 5 天。本品需整片吞服，不得咀嚼；如需鼻饲，请参照“抗新冠病毒药物鼻饲给药的药学建议”。如果患者漏服一剂本品但未超过通常服药时间的 8 小时，则应尽快补服并按照正常的给药方案继续用药。如果患者漏服且超过 8 小时，患者不应补服漏服的剂量，而应按照规定的时间服用下一剂量。请勿为弥补漏服的剂量而服用双倍剂量。

(三) 特殊人群用药

特殊人群	说明书的用药建议
【肾功能异常】	
eGFR* \geq 60 至<90mL/min	无需调整剂量
eGFR \geq 30 至<60mL/min	150mg/100mg q12h，持续 5 天。
eGFR<30mL/min 非透析	缺乏临床数据，不应使用本品
【肝功能异常】	
轻、中度 Child-Pugh A/B 级	无需调整剂量

重度 Child-Pugh C 级	缺乏临床数据，不应使用本品
【儿童用药】	本品在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确定。不建议使用本品。
【老年人】	治疗方案同成人，不建议调整剂量。
【妊娠期、哺乳期和育龄期】	缺乏临床数据，不应使用本品
浙江省关于 Paxlovid 在特殊人群的用药建议^[6-9]（超说明书用药）	
eGFR<30mL/min 透析	D1: 300mg/100mg, QD D2~D5: 150mg/100mg, QD 体重 ≤40kg 的患者建议每 48h 服用 150mg/100mg,共 3 次 透析日均在透析后使用
eGFR<30mL/min 非透析	D1: 300mg/100mg, QD D2~D5: 150mg/100mg, QD
CRRT 患者	无需调整剂量
大于 12 岁且体重 ≥40kg	同成人用法用量（FDA 于 2021 年 12 月批准，国内说明说尚未更新）
<12 岁	目前尚无数据披露,不建议使用
孕龄期	建议在治疗期间以及治疗结束后 7 天应避免怀孕。
妊娠期	建议仅在母体的潜在获益大于胎儿的潜在风险时使用。
哺乳期	建议在治疗期间以及治疗结束后 7 天停止哺乳。

（四）相互作用

利托那韦是 CYP3A 的抑制剂，奈玛特韦和利托那韦也是 CYP3A 的底物，与该途径代谢相关的药物联用时需注意药物相互作用。只有在获益大于风险时，才应考虑联用可能产生潜在有意义的相互作用的药物。停药 3 天后，相应的代谢酶活性可恢复 80-90%，可用回原治疗方案。

Paxlovid 联合用药速查表查询:

<https://cjyx.whjtjyxb.cn/f/516c8dc22054ba201ee9b101>

(五) 不良反应

Paxlovid 在健康受试者的 2/3 期研究中常见不良反应主要有腹泻和味觉障碍，偶见消耗不了反应、头晕、ALT、AST 升高。在具体使用过程中应注意监测联用药物所产生的不良反应。

分类	常见	偶见	罕见
胃肠系统疾病	腹泻	消化不良、胃食管反流病、呕吐	阿弗他溃疡、结肠炎、口干、粪便松软
呼吸系统	/	/	呼吸困难、呃逆、口咽疼痛
全身性疾病及给药部位	/	/	胸部不适
肌肉骨骼及结缔组织	/	肌痛	/
神经系统	味觉倒错	头晕	头痛、嗅觉异常
代谢及营养类疾病	/	/	食欲减退
皮肤及皮下组织类疾病	/	/	斑丘疹、皮肤剥脱

备注：常见： $\geq 1/100$ 到 $\leq 1/10$ ；偶见 $\geq 1/1000$ 到 $\leq 1/100$ ；罕见 $1/10000$ 到 $\leq 1/1000$ 。

参考文献

- [1]奈玛特韦片/利托那韦片组合包装说明书（国家药品监督管理局，2022年2月11日核准，2022年11月18日修改）
- [2]新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（广东省药学会 2022年12月7日发布）
- [3]Zheng Q, Ma P, Wang M, et al.Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19:a meta-analysis. J Infect.2023;86(1):66-117. doi:10.1016/j.jinf.2022.09.027
- [4] <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

- [5]国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）
- [6]浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议第一期（浙江药事质控中心 2023 年 1 月 10 日发布）
- [7]<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-updates-paxlovid-health-care-providers>
- [8]Lingscheid T, Kinzig M, Krüger A, et al. Pharmacokinetics of Nirmatrelvir and Ritonavir in COVID-19 Patients with End-Stage Renal Disease on Intermittent Hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(11):e0122922. doi:10.1128/aac.01229-22
- [9]Loza A, Farias R, Gavin N, Wagner R, Hammer E, Shields A. Short-term Pregnancy Outcomes After Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment for Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2022 Sep 1;140(3):447-449.

吴翠芳

二、阿兹夫定片

(一) 用药指征

普通型新型冠状病毒肺炎成年患者。

(二) 用法用量

每次 5 mg (1mg*5 片)，每日 1 次，疗程不超过 14 天。如需鼻饲，请参照“抗新冠病毒药物鼻饲给药的药学建议”。

(三) 特殊人群用药

特殊人群	说明书的用药建议
【肾功能异常】	中重度肾功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。
eGFR ≥ 30 至 <60mL/min	每次 3mg，每日 1 次
eGFR ≥ 15 至 <30mL/min	慎用
血液透析	持续 6 小时以上的透析患者，全量给药，透析后给；
CRRT	全量给药
【肝功能异常】	中重度肝功能损伤患者应慎用阿兹夫定治疗。
妊娠期	不建议在妊娠期使用阿兹夫定。应告知生育能力的患者，阿兹夫定对胎儿的潜在风险，并在阿兹夫定治疗期间及末次给药后 4 天内采取有效的避孕措施。
哺乳期	服药期间及治疗结束后 4 天暂停哺乳
其他	患有胰腺炎的患者慎用

(四) 相互作用

药物浓度升高：地高辛、达比加群酯、秋水仙碱；

增加阿兹夫定浓度：环孢素、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、利托那韦、决奈达隆、胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、葡萄柚汁；

降低阿兹夫定浓度：圣约翰草提取物、利福平。

（五）不良反应

十分常见：头晕、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、中性粒细胞绝对值降低、呕吐、血尿酸增高；

常见：皮疹、恶心、腹泻发生率

偶见：血糖升高，淋巴细粒细胞计数降低。

参考文献：

1. 河南省药学会《阿兹夫定治疗新型冠状病毒肺炎河南药学专家共识》
2. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. Clin Pharmacokinet. 2020 Jun;59(6):699-714.
3. 阿兹夫定片（捷倍安）药品说明书（国家药品监督管理局，2022年7月25日核准，2022年7月28日修改）
4. 广东省药学会《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（2022.12.07更新版）》
5. 浙江药事质控中心《浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议第一期》

邓珍珍

三、莫诺拉韦胶囊

(一) 用药指征

用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新型冠状病毒感染(COVID-19)患者。如伴有以下至少一种疾病或条件,则认为具有进展为重症 COVID-19 的高风险因素:高龄(如: ≥ 60 岁)、肥胖或超重(如:体重指数[BMI] $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$)、慢性肾脏疾病、糖尿病、严重心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、活动性癌症。其他医学状况或因素也可能使个体患者处于进展为重症 COVID-19 的高风险,应权衡个体患者的获益与风险。

(二) 用法用量

口服。空腹或随餐服用均可。成人患者的推荐剂量为 0.8g (0.2g 胶囊 $\times 4$ 粒),每 12 小时口服一次,连续服用 5 天。伴有进展为重症 COVID-19 高风险因素的成人患者在 COVID-19 确诊以及出现症状后 5 天内尽快服用本品。如果患者在完成本品 5 天疗程前需要住院,可根据医务人员的判断完成完整 5 天疗程的治疗。本品给药超过 5 天的安全性和有效性尚不明确。

漏服剂量:如果患者在通常服药时间后 10 小时内发现漏服一剂本品,则应尽快补服并恢复正常的给药时间表。如果患者漏服且距离通常服药时间已超过 10 小时,则患者不得补服漏服的剂量,而应在定期计划时间服用下一剂。患者请勿将剂量加倍以弥补漏服剂量。

(三) 特殊人群用药

特殊人群	说明书的用药建议
儿童用药	不推荐 18 岁以下儿童患者使用本品
老年患者	无需剂量调整
肝功能不全	无需剂量调整
肾功能不全 (包括 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 或血液透析)	无需剂量调整
孕龄期	治疗期间和服用最后一剂本品后 4 天内 采取有效避孕措施
妊娠期	不建议使用

哺乳期	在治疗期间和本品末次给药后 4 天内不要进行母乳喂养
-----	----------------------------

（四）相互作用

目前尚未证据证实莫诺拉韦与其他药物之间存在相互作用。

（五）不良反应

- 常见：腹泻、恶心、头晕
- 偶见：呕吐、头痛、皮疹、荨麻疹

参考文献

- [1]莫诺拉韦胶囊说明书（用药助手，2022年12月29日核准）
- [2]浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议第一期（浙江药事质控中心2023年1月10日发布）
- [3]国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）

左珊如

四、安巴韦单抗/罗米司韦单抗

（一）用药指征

用于治疗轻型和普通型且伴有进展为高风险因素的成人和青少年（12-17岁，体重 \geq 40kg）新冠肺炎患者。安巴韦单抗/罗米司韦单抗对新冠病毒感染后期作用弱，适用于首发症状10天以内的新冠患者，而PAXLOVID则适用于首发症状5天以内的患者。伴有以下疾病或条件，则认为具有进展为高风险因素：① \geq 60岁老年人；②吸烟人群；③免疫抑制剂疾病或免疫抑制治疗；④肝硬化病史；⑤肿瘤；⑥肥胖（ >17 岁，BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$ ，12-17岁青少年肥胖定义参照《学龄儿童青少年超重与肥胖筛查》）；⑦妊娠和围产期女性；⑧慢性肾脏疾病；⑨糖尿病；⑩心血管疾病（包括先天性心脏病）或高血压；⑪慢性肺病；⑫镰状细胞病；⑬神经发育性疾病；⑭其他医学疾病或因素。

（二）用法用量

安巴韦/罗米司韦单抗二药的剂量分别为1000mg，在给药前两种药品分别以100ml生理盐水稀释后，经静脉序贯输注给药，以不高于4ml/min的速度静脉滴注，输注完成后，用0.9%氯化钠冲输液管。给予安巴韦单抗后应立即给予罗米司韦单抗。

在输注期间和输注后1小时内，需注意观察与安巴韦单抗和罗米司韦单抗给药相关的输液相关反应。

配制后如果无法马上给予安巴韦单抗和罗米司韦单抗治疗，稀释后的输注溶液可在28℃下最长储存8小时，在室温（20-25℃）下最长储存4小时，包括运输和输注时间。如果冷藏，给药前输注溶液需在室温中放置约15分钟后再进行给药。

（三）特殊人群用药

①妊娠期：无数据

②哺乳期：无数据

③儿童用药：未批准（ <12 岁或体重 $<40\text{kg}$ ）

④老年用药：无数据

⑤肝肾功能不全：尚未开展肝肾功能不全患者对该二药的药代动力学影响的临床试验。安巴韦单抗和罗米司韦单抗推测不经肾脏排泄。

（四）相互作用

尚未对安巴韦单抗和罗米司韦单抗进行临床药物相互作用研究。安巴韦单抗/罗米司韦单抗均不通过细胞色素 P450 (CYP) 酶代谢，所以不太可能与其他药物发生由细胞色素 P450 酶介导的药物相互作用，而其他机制相互作用暂不明确。

（五）不良反应

安巴韦单抗和罗米司韦单抗偶然可能产生严重超敏反应，包括严重速发过敏反应和输液相关反应，应警惕使用。在输注期间和输注后24小时内，需注意观察。

安巴韦/罗米司韦单抗常见的不良反应：腹泻、呕吐、发热、寒战、COVID-19 肺炎、支气管炎、输液相关反应、血压升高、失眠、口咽疼痛、咳嗽、流涕等。

参考文献：

- 1.Wang R, Zhang Q, Ge J, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. *Immunity*. 2021;54(7):1611-1621.e5. doi:10.1016/j.immuni.2021.06.003
- 2..Dougan M, Azizad M, Mocherla B, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab912. doi:10.1093/cid/ciab912
- 3.Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-1950. doi:10.1056/NEJMoa2107934
- 4.《新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引》，广东省药学会（2022年4月29日发布）
- 5.《安巴韦单抗注射液（BRII-196）及罗米司韦单抗注射液（BRII-198）》

王春江

第三部分 免疫调节药

一、托珠单抗

（一）COVID-19 用药指征

用于接受全身性糖皮质激素治疗、IL-6 升高并需要补充氧气、无创或有创机械通气或体外膜氧合的住院患者。

（二）用法用量

IV: 8mg/kg 一次（最大剂量：800mg）作为适当联合方案（糖皮质激素）的一部分。如果临床体征或症状恶化或没有改善，可考虑在第一次给药后 ≥ 8 小时进行第二次给药。

（三）特殊人群用药

①如果中性粒细胞绝对值 $<1000/\text{mm}^3$ 、血小板 $<50000/\text{mm}^3$ 或 ALT/AST >10 倍 ULN，不建议使用。

②根据托珠单抗的分子量(148kDa)，它不太可能显著通过肾脏消除，肾损伤可能无需调整剂量。

③儿童体重 $<30\text{kg}$: 12mg/kg 剂量一次；如果临床体征或症状在初始剂量后恶化或没有改善，可在初始剂量后 ≥ 8 小时重复剂量一次。

儿童体 $\geq 30\text{kg}$: 同成人剂量。

（四）相互作用

托珠单抗应避免与其他免疫调节剂同时使用。

托珠单抗可能会降低 COVID-19 等疫苗的效果。

托珠单抗可能会增强骨髓抑制剂的毒性作用。

（五）不良反应（严重）

胃肠道穿孔：通常继发于憩室炎。

血液学影响：中性粒细胞减少症、血小板减少症。

对肝脏的影响：血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高、严重肝炎和肝功能衰竭（个案）。

超敏反应：速发致命性过敏反应（个案）、非特异性皮疹、荨麻疹、牛皮癣和过敏性血管炎、伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹(DRESS) 和 Stevens-Johnson 综合症。

感染：肺炎、尿路感染、蜂窝组织炎、带状疱疹、胃肠炎、胃肠道憩室炎、败血症和化脓性关节炎、结核（肺部或肺外）。

（六）注意事项

严重感染的风险：接受托珠单抗治疗的患者发生严重感染的风险增加。大多数发生这些感染的患者同时服用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。报告的感染包括：活动性肺结核、侵袭性真菌感染、机会性病原体引起的细菌、病毒和其他感染。

（七）监测指标

肝功能、中性粒细胞、血小板、脱髓鞘疾病和新感染的体征和症状。

参考文献：

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F; REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. Published online February 25, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2100433 [PubMed [33631065](#)]
2. Bhimraj A, Morgia RL, Snumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>. Updated June 29, 2022. Accessed August 10, 2022.
3. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Updated August 8, 2022. Accessed August 9, 2022.
4. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. Published online February 25, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028700 [PubMed [33631066](#)]
5. US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) for Actemra (tocilizumab).

<https://www.fda.gov/media/150321/download>. Published June 24, 2021. Accessed June 25, 2021.

6. 国家卫生健康委新型冠状病毒感染诊疗方案（第十版）。
7. 利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站（<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>）。
8. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第一期，2023 年 1 月 8 日）。
9. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（广东省药学会 2022 年 12 月 7 日发布）。

柳威

二、巴瑞替尼

（一）COVID-19 用药指征

用于有大量氧气需求（例如高流量氧气、无创通气、机械通气、体外膜氧合）和氧气需求较低但增加且有全身炎症证据的住院患者。

（二）用法用量

口服：4mg，每天一次，作为适当联合方案（糖皮质激素）的一部分，持续 14 天或直至出院。

（三）特殊人群用药

① 如果淋巴细胞绝对值 $<200/\text{mm}^3$ 或中性粒细胞绝对值 $<500/\text{mm}^3$ ，不建议使用。

② 肾损伤：

eGFR $\geq 60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ：无需调整剂量。

$30\leq\text{eGFR}<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ：2mg 每天一次。

$15\leq\text{eGFR}<30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ：1mg 每天一次。

eGFR $<15\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ：不推荐使用。

③ 肝损伤：

轻度至中度损害：无需调整剂量。

严重损害：谨慎使用，只有在收益大于风险时才使用。

④ 2-9 岁儿童：2mg，每天一次，持续 14 天或直至出院。 ≥ 9 岁儿童同成人剂量。

（四）相互作用

巴瑞替尼应避免与其他免疫调节剂同时使用。

巴瑞替尼可能会降低 COVID-19 等疫苗的效果。

巴瑞替尼可能会增强骨髓抑制剂的毒性作用。

（五）不良反应

肝脏：血清丙氨酸转氨酶升高（ ≥ 3 ULN：18%），血清天冬氨酸转氨酶升高（ ≥ 3 ULN：12%）

心血管：深静脉血栓形成(2%)、肺栓塞(2%)、感染性休克(2%)

泌尿生殖系统：尿路感染(2%)

血液学和肿瘤学：血小板增多症(8%)

呼吸道：肺炎(3%)、呼吸道：肺结核(<1%)

（六）注意事项

严重感染的风险：接受巴瑞替尼治疗的患者发生严重感染的风险增加。大多数发生这些感染的患者同时服用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。报告的感染包括：活动性肺结核、侵袭性真菌感染、机会性病原体引起的细菌、病毒和其他感染。

（七）监测指标

淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白、肝功能、肾功能和新感染的体征和症状。

参考文献：

1. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Updated June 29, 2022. Accessed August 10, 2022.
2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994 [PubMed [33306283](#)]
3. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al; COV-BARRIER Study Group. 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. *Lancet Respir Med*.

- 2021;9(12):1407-1418. doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3 [PubMed [34480861](#)]
4. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Updated August 8, 2022. Accessed August 9, 2022.
 5. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-368. doi:10.1016/S0140-6736(22)01109-6 [PubMed [35908569](#)]
 6. US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Published May 2022. Accessed May 12, 2022.
 7. 国家卫生健康委新型冠状病毒感染诊疗方案（第十版）。
 8. 利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站（<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>）。
 9. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第一期，2023 年 1 月 8 日）。
 10. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（广东省药学会 2022 年 12 月 7 日发布）。

柳威

三、托法替尼

（一）COVID-19 用药指征

仅用作巴瑞替尼的替代品，用于有大量氧气需求（例如高流量氧气、无创通气、机械通气、体外膜氧合）和氧气需求较低但增加且有全身炎症证据的住院患者。

（二）用法用量

仅推荐普通速释片剂，口服 10mg，每天 2 次，作为适当联合方案（糖皮质激素）的一部分，持续 14 天或直至出院。

（三）特殊人群用药

① 如果淋巴细胞绝对值 $<500/\text{mm}^3$ 或中性粒细胞绝对值 $<1000/\text{mm}^3$ 或血红蛋白 $<9\text{g/dL}$ ，不建议使用。

② 肾损伤：

轻度损伤：无需调整剂量。

中度至重度损伤：5mg，每天两次。

血液透析：5mg，每天两次；在透析日透析后给药；如果在透析前给药，则不建议在透析后补充剂量。

③ 肝损伤：

轻度损伤：无需调整剂量。

中度损伤：5mg，每天两次。

严重损伤：谨慎使用，只有在收益大于风险时才使用。

（四）相互作用

托法替尼应避免与其他免疫调节剂同时使用。

托法替尼可能会降低 COVID-19 等疫苗的效果。

托法替尼可能会增强骨髓抑制剂的毒性作用。

（五）不良反应（严重）

骨髓抑制：淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少症。

心血管事件：急性心肌梗死和脑血管意外的风险增加。

胃肠道穿孔：通常继发于憩室炎。

对肝脏的影响：血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高、严重肝炎和肝功能衰竭（个案）。

感染：活动性结核病、侵袭性真菌感染、细菌感染、病毒感染或其他机会性感染风险增加。鼻咽炎、上呼吸道感染和尿路感染是最常见的感染。

恶性肿瘤：风险增加。

血栓：动脉血栓形成、深静脉血栓形成、肺栓塞风险增加。

（六）注意事项

严重感染的风险：接受托法替布治疗的患者发生严重感染的风险增加。大多数发生这些感染的患者同时服用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或皮质类固醇。报告的感染包括：活动性肺结核、侵袭性真菌感染、机会性病原体引起的细菌、病毒和其他感染

（七）检测指标

淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白、血脂、肝功能、病毒性肝炎、新感染的体征和症状、腹部症状、皮肤检查、心率和血压。

参考文献：

1. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al; STOP-COVID Trial Investigators. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-415. doi:10.1056/NEJMoa2101643 [PubMed 34133856]
2. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Updated August 8, 2022. Accessed August 9, 2022.
3. 国家卫生健康委新型冠状病毒感染诊疗方案（第十版）。
4. 利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站（<https://www.covid19->

druginteractions.org/checker)。

5. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第一期，2023年1月8日）。
6. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（广东省药学会 2022年12月7日发布）。

柳威

四、人免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）

（一）支持 COVID-19 患者使用 IVIG 用药指征、用法用量

适应症	用法用量	参考依据
儿童 COVID-19 并发严重脑病特别是急性坏死性脑病	IVIG 2 g/kg, 分 1 或 2 日给药	新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版） ^[2]
儿童 COVID-19 并发儿童多系统炎症综合征（MIS-C）	IVIG 2 g/kg, 无疗程推荐 ^[2-3] ; 可酌情予大量免疫球蛋白冲击, 无具体用法用量 ^[4]	新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版） ^[2] 、首都儿科研究所附属儿童医院儿童新冠感染诊疗参考方案 ^[3] 、北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术（第一版） ^[4]
对存在细胞因子综合征或淋巴细胞绝对值 < $0.8 \times 10^9/L$ 的 COVID-19 患者	考虑应用 IVIG, 无具体用法用量	中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案（试行） ^[5]
重型、危重型 COVID-19 患者	可以应用 IVIG	北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术（第一版） ^[4] 、华西医院呼吸科新冠诊治手册（试行第一版） ^[6]
COVID-19 合并所有暴发性心肌炎患者	应尽早给予免疫调节治疗如 IVIG, 建议和糖皮质激素配合使用, 也可单独使用, 剂量: 0.1-	北京清华长庚医院心血管中心新型冠状病毒感染相关性心肌炎简明诊治建议（第一版） ^[7]

	0.3g/kg/d, 疗程 5-7 天	
存在低 IgM 水平 (IgM < 0.8 g/L) 和高炎症水平 (CRP > 70 mg/L) 的 COVID-19 患者	可能从 IVIG 治疗中获益。无具体用法用量	Lancet Respiratory Medicine ^[8]

(二) 不支持 COVID-19 患者使用 IVIG

不支持理由	参考依据
目前上市的单克隆抗体药物均对 Omicron 变异株无中和作用, 既无抗病毒效果, 也无预防作用, 不推荐使用 IVIG。	奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见 ^[9]
不要使用 IVIG 治疗成人和儿童急性 COVID-19, 临床试验除外; 建议在住院患者中使用 IVIG 联合低至中剂量糖皮质激素治疗儿童 MIS-C, 但不建议常规使用 IVIG 单一疗法治疗 MIS-C。	NIH COVID-19 治疗指南 ^[10]
IVIG 治疗对死亡率和住院时间无统计学差异。前瞻性研究结果表明 IVIG 可能会增加重症 COVID-19 患者的住院时间。	Reviews in Medical Virology ^[11]
IVIG 组的住院时间明显长于标准治疗; 两组在 ICU 住院时间、插管人数、机械通气时间等方面差异无统计学意义。	European Journal of Medical Research ^[12]
在接受有创机械通气治疗的中至重度 ARDS 的 COVID-19 患者中, IVIG	Lancet Respiratory Medicine ^[13]

在第 28 天并未改善临床结局，并且往往与严重不良事件的发生增加有关。	
没有推荐丙种球蛋白用于治疗 COVID-19。	英国 COVID-19 治疗快速指南 ^[14]
静注人免疫球蛋白尚未被证明可以获益，不应常规用于 COVID-19 患者	加拿大 COVID-19 儿童患者管理指南 ^[15]
未推荐丙种球蛋白用于新冠病毒感染的治疗。	WHO COVID-19 药物治疗指南 ^[16]
未推荐丙种球蛋白用于新冠病毒感染的治疗。仅推荐联合糖皮质激素用于儿童多器官炎症综合征（MIS-C）的治疗。	美国传染病学会对 COVID-19 患者治疗和管理指南 ^[17]
2020 年武汉疫情期间的 754 名“ICU 患者”，其中 392 名接受了人免疫球蛋白治疗，没有发现得到任何生存获益。	Frontiers In Immunology ^[18]

（三）特殊人群用药

特殊人群 ^[1]	用法用量
孕妇和哺乳妇女	用药安全性尚无临床研究资料，使用时须谨慎。
儿童	尚无专门对儿童用药的临床研究资料，但长期临床用药经验尚未发现对儿童有任何伤害作用。
老年患者	在 65 岁以上患者中，不超过推荐剂量，缓慢输注。

（四）不良反应

IVIg 在输注过程中可能出现一过性头痛、心慌、恶心等不良反应，可能与输注速度或个体差异有关。其他常见不良反应：寒战、发热、疼痛、乏力、背痛、恶心、腹痛、腹泻、输液部位反应、皮疹、瘙痒、荨麻疹、高血压、低血压、心动过速等。

参考文献

- [1]静脉注射人免疫球蛋白药品说明书.
- [2]国家卫生健康委办公厅. 国家中医药局综合司.新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版）.2023 年 1 月 5 日
- [3]首都儿科研究所附属儿童医院.儿童新冠感染诊疗参考方案.2022 年 12 月 30 日
- [4]北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术（第一版）.2022 年 1 月 3 日
- [5]中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案（试行）.2022 年 12 月 31 日
- [6]华西医院呼吸科新冠诊治手册（试行第一版）.2022 年 12 月 25 日.
- [7]北京清华长庚医院心血管中心新型冠状病毒感染相关性心肌炎简明诊治建议（第一版）.2022 年 12 月 29 日
- [8] Kindgen-Milles D, Feldt T, Jensen BEO,et.al.Why the application of IVIG might be beneficial in patients with COVID-19[J].The Lancet Respiratory Medicine.2022.10（2）： e15
- [9] 中华医学会呼吸病学分会危重症学组,中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组.奥密克戎变异株所致重症新型冠状病毒感染临床救治专家推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2).
- [10]COVID-19 Treatment Guidelines.Updated: December 1, 2022.
- [11]Robert M,Vinko MD, Igor R,et al.Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in hospitalised adult COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis[J].Rev Med Virol.2022.Sep 12:e2397.

王春江

五、糖皮质激素

(一) 用药指征

全身性糖皮质激素的适应症主要为重型或危重型 COVID-19 患者；非重型患者如因其他原因(如慢性阻塞性肺病、慢性自身免疫性疾病)在罹患新冠病毒感染肺炎之前就已经在应用全身性激素、或临床症状加重、或孕 24 至 34 周有早产风险等，也可考虑使用全身性激素

(二) 用法用量

首选地塞米松 5mg/日-6mg/日或甲强龙 40mg/日，口服或静脉注射，也可使用其他等效剂量糖皮质激素类药物替代（糖皮质激素剂量换算见表 1）

表 1 各剂型糖皮质激素比较

类别	药物	等效剂量 (mg)	糖代谢活 性(比值)	水盐代谢活 性(比值)	消除半衰 期(min)	作用持续 时间(h)
短效	可的松	25	0.8	0.9	30	8-12
	氢化可的松	20	1	1	90	8-12
中效	泼尼松	5	4	0.8	60	12-36
	泼尼松龙	5	4	0.8	200	12-36
	甲泼尼龙	4	5	0.5	180	12-36
长效	地塞米松	0.75	20-30	0	100-300	36-54
	倍他米松	0.6	20-30	0	100-300	36-54

注：剂量换算：可的松 25 = 氢化可的松 20 = 强的松 5 = 强的松龙 5 = 甲强龙 4 = 曲安西龙 4 = 倍他米松 0.6 = 地塞米松 0.75

(三) 特殊人群用药

1. 肝功能不全患者：可的松和泼尼松为前药，需在肝内分别转化为氢化可的松和泼尼松龙而生效，故肝功能不全者宜选择氢化可的松、泼尼松龙或甲泼尼龙、倍他米松、地塞米松等。

2. 儿童患者：儿童应用糖皮质激素更应严格掌握适应证和妥当选用治疗方法，

并密切监测不良反应。激素的使用应基于全身炎症反应的严重程度，呼吸困难的程度（伴或不伴急性呼吸窘迫综合征）以及胸部影像学进展情况进行综合评估：推荐需要吸氧或机械通气的重症、危重症的 COVID-19 患儿首选地塞米松，剂量 0.15-0.3 mg/kg.d，最大剂量 5mg，疗程不超过 10 天，也可选用其他糖皮质激素，如使用时间偏长不要骤停。对神经系统受累合并严重脑病患儿，特别是确诊急性坏死性脑病（ANE）者，立即给予糖皮质激素（甲强龙 20-30mg/kg.d，单日最大量不超过成人量 1g/d），连用 3 日，随后根据病情逐渐减量；同时联合静注人免疫球蛋白/丙种球蛋白冲击治疗，总量 2g/kg，分 1 或 2 日给予^[6]。

3. 妊娠期妇女：孕妇慎用糖皮质激素，其可能增加胎儿发生腭裂的风险，但绝对危险度较低，尚缺乏有说服力的证据证明糖皮质激素可以导致胎儿肾上腺皮质功能减退。不同制剂的胎盘通过特性和安全性见表 2^[7]。

表 2 不同制剂糖皮质激素胎盘通过特性和安全性比较

药物	透过胎盘比例	治疗重点	食品药品监督管理局（FDA）危险分级		
氢化（可的松）	10%-15%（85% 经胎盘代谢失活为可的松）	主要用于治疗孕妇疾患	D 级（1-3 个月）	C 级	轻微致畸和毒性作用，但用药的益处远大于危险性应权衡利弊。
泼尼松（龙）	比例不详，经胎盘代谢失活为泼尼松	可同时治疗孕妇和胎儿疾患	D 级（1-3 个月）	C 级	广泛使用，有轻微致畸作用。
地塞米松	46%-54% 经胎盘代谢失活	主要用于治疗胎儿疾患	D 级（1-3 个月）	C 级	孕妇益处远大于胎儿危险，尚无资料证明存在危险性

4. 哺乳期妇女：哺乳期妇女应用生理剂量或维持剂量的糖皮质激素对婴儿一般无明显不良影响。但若哺乳期妇女接受中等剂量、中程治疗方案的糖皮质激素时不应哺乳，以避免经乳汁分泌的糖皮质激素对婴儿造成不良影响。

（四）疗程

全身性激素建议酌情于短期内（通常为 5-10 日）使用。

（五）禁忌症

糖皮质激素的禁忌症包括：对糖皮质激素类药物过敏；严重精神病史；癫痫；活动性消化性溃疡；新近胃肠吻合术后；骨折；创伤修复期；单纯疱疹性角、结膜炎及溃疡性角膜炎、角膜溃疡；严重高血压；严重糖尿病；未能控制的感染（如水痘、真菌感染）；活动性肺结核；较严重的骨质疏松；妊娠初期及产褥期；寻常型银屑病。

若有必须用糖皮质激素类药物才能控制疾病，挽救患者生命时，如果合并上述情况，可在积极治疗原发疾病、严密监测上述病情变化的同时，慎重使用糖皮质激素类药物^[5]。

（六）不良反应

参见药品说明书

（七）注意事项

1. 不需要住院的非重症患者不建议常规使用激素；
2. 避免长时间，大剂量使用糖皮质激素，以减少副作用；
3. 应综合考虑患者病情进展速度、呼吸程度、影像特点、基础疾病等因素决定激素的剂型、剂量和用法，必要时酌情增量或减量；
4. 密切监测激素相关不良反应如高血糖、高血压、低钾血症、继发细菌和真菌感染等；
5. 注意停药反应及反跳现象，不可过快减量或突然停药。

（八）糖皮质激素在新型冠状病毒感染治疗中的使用建议

参考依据	适应症	用法用量	疗程	备注
新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十	氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应	地塞米松 5mg/日或甲泼尼龙 40mg/日。	短期内使用（不超过 10 日）。	避免长时间、大剂量使用糖皮质激素。

版) [8]	过度激活状态的重型和危重型病例。			
北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术(第一版) ^[9] 、北京协和医院呼吸与危重症医学科新冠肺炎诊疗参考方案 ^[10]	重型或危重型患者, 以及非重症患者如因其他原因(如慢性阻塞性肺病、慢性自身免疫性疾病)在罹患新冠之前就已经在应用全身性激素、或临床症状加重、或孕 24 至 34 周有早产风险等。	首选地塞米松 6 mg/日(口服或静脉注射), 也可使用其他等效剂量糖皮质激素类药物替代(如甲泼尼龙 32 mg/日或泼尼松 40 mg/日)。	一般不超过 10 天, 如使用时间偏长不可骤停。	1、不需要住院的非重症患者不建议常规使用激素; 2、不建议基层医生独立启动激素治疗。3、儿童、罹患结核以及免疫缺陷者、糖尿病等如使用激素, 尤其应密切随访病情变化和不良反应。
四川大学华西医院新型冠状病毒肺炎诊治手册(试行第一版) ^[11]	重型或危重型患者, 以及非重症患者如因其他原因(如慢性阻塞性肺病、慢性自身免疫性疾病)在罹患新冠之前就已经在应用全身性激素、或临床症状加重、或孕 24 至 34 周有早产风险等。	首选甲强龙 40mg/日或地塞米松 5 mg/日(口服或静脉注射), 也可使用其他等效剂量糖皮质激素类药物替代(如泼尼松)。	未提及	儿童、罹患结核以及免疫缺陷者、糖尿病患者应根据实际情况决定是否用药。
中日医院成人 Omicron 病毒感染初始诊疗方案 ^[12]	伴有低氧或者呼吸衰竭 Omicron 病毒感染患者	地塞米松 6mg/天(首选)或甲泼尼龙 40mg/天(根据病情危重度, 对需面罩吸氧、高流量或无创呼吸	通常为 7 天。根据治疗反应, 可以短于 7 天。	年龄大于 70 岁患者激素临床获益有限, 建议酌情减量, 并严格监测激素不良反应: 高

		机、有创呼吸机或 ECMO 进行呼吸支持的患者，可使用至 80mg/天)		血糖、高血压、低钾血症、继发细菌和真菌感染等。
中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案(试行) ^[13]	重型或危重型患者，以及非重症患者如因其他原因(如慢性阻塞性肺病、慢性自身免疫性疾病)在罹患新冠之前就已经在应用全身性激素、或临床症状加重、或孕 24 至 34 周有早产风险等	地塞米松 6 mg/日静脉注射，也可选用等效剂量其他激素，如氢化可的松 50mg Q8h 和甲泼尼龙 10mg Q6h 静脉注射(有条件可同等剂量持续泵注)。	一般 3-5 天，不超过 10 日	1、不需要住院的非重症患者不建议常规使用激素；2、诱发哮喘急性加重或慢阻肺急性加重的患者可按相应指南使用激素；3、使用巴瑞替尼或托珠单抗时，需与糖皮质激素联用。
上海市新型冠状病毒感染诊疗规范与分级诊疗流程 ^[14]	有进展为重型和危重型高危因素的患者	在疾病加快进展的早期应用低剂量糖皮质激素：地塞米松(0.75mg/片)或者醋酸泼尼松(5mg/片)每日 4-6 片口服。	治疗 72 小时后病情显著缓解者，可减量至 2-3 片/天，再治疗 3-5 天。	无进展为重型和危重型高危因素的轻症患者一般不需要使用糖皮质激素。
	疾病进展较快的高危患者、需要氧疗的普通型患者、或需无创或有创呼吸支持治疗的重型及危重型患者	地塞米松 5 ~ 10 mg 或者甲泼尼龙 20~60 mg/d。	5 天左右。	病情严重或合并 ARDS 者，可适当加大剂量与延长疗程。

参考文献

- [1] 郭婉茹,徐凯进.糖皮质激素在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用[J].中华临床感染病杂志,2021,14(01):21-23.
- [2] Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - preliminary report[J]. N Engl J Med, 2020.
- [3] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(3): 267-276.
- [4] Sterne Jac, Murthy S, Diaz JV, 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.
- [5] 中华医学会. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则. 2011
- [6] 首都儿科研究所附属儿童医院.儿童新冠感染诊疗参考方案. 2022 年 12 月 30 日
- [7] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(06):765-772.
- [8] 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）.2023 年 1 月 5 日
- [9] 北京协和医院新型冠状病毒感染基层诊疗方案建议及适宜技术（第一版）.2023 年 1 月 3 日
- [10] 北京协和医院呼吸与危重症医学科新冠肺炎诊疗参考方案（2022 年 12 月版）
- [11] 四川大学华西医院新型冠状病毒肺炎诊治手册（试行第一版）.2022 年 12 月 25 日
- [12] 中日医院成人 Omicron 病毒感染初始诊疗方案. 2022 年 12 月 29 日
- [13] 中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案（试行）. 2022 年 12 月 31 日
- [14] 上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程. 2023 年 1 月 4 日

吴翠芳

第四部分 抗凝治疗

（一）适应症

根据《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》，对于具有重症高风险因素、病情进展较快的中型病例，以及重型和危重型病例，无禁忌证情况下可给予治疗剂量的低分子肝素或普通肝素。

（二）用法用量

1.不同肝素的用法用量（以我院品种为例）

预防剂量：

抗凝药物		规格	根据肌酐清除率进行抗凝药物剂量调整			监测指标
			≥30ml/min	15-29 ml/min	<15ml/min	
普通肝素	肝素钠注射液	1.25 万 U/2ml	5000U sc q8-12h	5000U sc q8-12h	5000U sc q8-12h	血常规 (血小板计数)
LMWH	低分子肝素钠注射液	3200 IU/0.3ml	3200 IU sc qd	不推荐	不推荐	
	依诺肝素钠注射液	4000 IU/0.4ml	4000 IU sc qd	2000 IU sc qd	不推荐	
	低分子肝素钠注射液	5000 IU/0.4ml	5000 IU sc qd	不推荐	不推荐	

LMWH: 低分子肝素, sc: 皮下注射。

治疗剂量：

抗凝药物		规格	根据肌酐清除率进行抗凝药物剂量调整			监测指标
			≥30ml/min	15-29 ml/min	<15ml/min	
普通肝素	肝素钠注射液	1.25 万 U/支	负荷剂量 80U/kg, 维持剂量 18 U/kg/h (静脉给药), APTT 调整剂量		负荷剂量 60U/kg (若出血风险高可酌情减量或者不负荷), 维持剂量 18 U/kg/h (静脉给药), APTT 调整剂量	血常规 (血小板计数), APTT, ACT, 抗 Xa 活性
LMWH	低分子肝素钠注射液	3200 IU/0.3ml	4250-6400IU sc q12h	不推荐	不推荐	血常规 (血小板计

						数), 抗 Xa 活性
依诺肝素 钠注射液	4000 IU/0.4ml	中等剂量: 4000IU sc q12h 治疗剂量: 100IU/kg sc q12h	中等剂量: 4000IU sc qd 治疗剂量: 100IU/kg sc qd	不推荐		
低分子肝 素钠注射 液	5000 IU/0.4ml	100IU/kg sc q12h	不推荐	不推荐		
达肝素钠 注射液	7500 IU/0.3ml	100IU/kg sc q12h	无推荐	无推荐		

LMWH: 低分子肝素, sc: 皮下注射, APTT: 部分凝血活酶时间,
ACT: 活化凝血时间。

2.新型口服抗凝药

因新型口服抗凝药利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班、阿哌沙班均为 P 糖蛋白底物, 除达比加群酯外, 均经肝药酶 CYP450 代谢, 考虑到药物相互作用, 不建议新型口服抗凝药与抗病毒药物奈玛特韦片/利托那韦或阿兹夫定合用。

吴甜

第五部分 新冠病毒感染治疗常见问题解答

一、抗新冠病毒药物鼻饲给药的药学建议

(一) 影响鼻饲管给药疗效的因素

鼻饲法是通过导管经一侧鼻腔插入胃管，从管内灌注流质食物、水、药物的方法。与经口给药相比，可能因为以下因素改变药物疗效：

1、**鼻饲管因素**：包括饲管口径、类型、材质等。通常情况下鼻肠管内径较小（2.0mm~3.9mm）只适用于液体剂型的给药，固体药物研碎后以混悬液形式给药有可能会堵塞管路；鼻胃管内径较大（4.0mm~6.6mm），不易被堵塞更加适合鼻饲给药。

2、**药物因素**：包括剂型、溶解性、稳定性、渗透压、粘附性等。通常情况下：液体制剂（溶液剂、混悬剂）和速释制剂（如分散片、速崩片、泡腾片、颗粒剂等）更加适合鼻饲给药；肠溶片、薄膜包衣片、缓控释制剂不宜进行鼻饲给药。此外，还需要考虑药物吸收部位、药物对胃肠道的刺激性等。

3、**胃肠道功能**：包括胃液反流情况、药物与肠内营养的相互作用等。

(二) 治疗新冠小分子抗病毒药物鼻饲给药方法

1. 奈玛特韦/利托那韦片鼻饲给药方法

①分别制备奈玛特韦和利托那韦的混悬溶液

➤ 奈玛特韦片置于 50ml 注射器中，加入 20-50ml 温水摇匀制备成混悬液；

➤ 利托那韦压碎成细粉后放入另一个 50ml 注射器中，加入 20-50ml 温水剧烈振摇 15 秒制备成混悬液。

②停止肠内营养，用温开水冲洗鼻饲管后给予奈玛特韦混悬剂；

③再次用温开水冲洗鼻饲管后，在 5 分钟内将利托那韦混悬剂注入饲管，然后冲管。

2. 阿兹夫定片鼻饲给药方法

①阿兹夫定片碾碎成细粉状，分散于 20ml 温开水中，将其搅拌混合直至成混悬液。

②用注射器抽吸全部混悬液，用温开水冲洗鼻饲管后，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，冲洗鼻饲管 2 次即可。

3. 莫诺拉韦胶囊鼻饲给药方法

①打开胶囊，分散于 20-40ml 温开水中，混合搅拌 3 分钟。

②用注射器抽吸全部混合溶液。

③用温开水冲洗鼻饲管，上下摇动注射器使混悬液分散均匀后通过鼻饲管给药，给药后再用温开水冲洗鼻饲管 2 次即可。

（三）鼻饲管给药注意事项

1.鼻饲管给的药物建议临用前配制，混悬剂给药前应尽可能摇匀。

2.给药前，建议停止喂养并用 $\geq 15\text{ml}$ 温水（常用 20-50ml）冲管；给药后因采用 $\geq 15\text{ml}$ 温水冲管 2 次；

3.若为鼻空肠管，可适当增加溶媒量后给药，给药后增加冲管的溶液量，避免堵塞饲管。

4.若鼻饲多种药物，建议每种药物分开给药，尽可能使用液体制剂、胶囊剂、速释片等。

谢悦良

二、新冠治疗期间免疫抑制剂如何调整

奈玛特韦片/利托那韦片：奈玛特韦和利托那韦均为 CYP3A4 的底物，利托那韦为 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂，利托那韦停用 3 天内 CYP3A4 酶活性可恢复至 80-90%，完全恢复需 7 天以上。

药物	相互作用及处理办法
来氟米特	无相关循证学依据
硫唑嘌呤	无相关循证学依据
环磷酰胺	无相关循证学依据
羟氯喹	无相互作用，可以合用 ¹
甲氨蝶呤	无相互作用，可以合用 ¹
吗替麦考酚酯	1. 谨慎联用 ¹ 2. 安全联用，因奈玛特韦/利托那韦与吗替麦考酚酯相互作用较小，从相互作用角度无需调整剂量。但可根据新冠感染严重程度考虑减量或停用 ² 。
环孢素 (经 CYP3A4 代谢， P-gp 底物)	1. 谨慎联用。原则上不建议联用，如果临床必须使用环孢素日剂量减少 80%，密切监测血药浓度，根据浓度调整 ¹ 。 2. 建议使用 Paxlovid 的整个过程中，环孢素剂量减少至原剂量的 20%同时改每日 1 次服用；从第 6 天开始逐步重新启用环孢素 ² 。
他克莫司 (经 CYP3A4 代谢)	1. 在开始服用 Paxlovid 前 12 小时停用他克莫司，可在第 7 或第 8 天再次使用他克莫司，避免合用；如二者必须合用时，他克莫司应停药或大幅度减量，并密切监测血药浓度，根据浓度调整他克莫司 ¹ 。 2. 建议在最后一次他克莫司给药后 12 小时（他克莫司速释）或 24 小时（他克莫司缓释）开始使用 Paxlovid，使用 5 天，在第 6 天或第 7 天测定他克莫司浓度，此后每 2-4 天再进行血药浓度测定。如果浓度超治疗浓度，应继续停用他克莫司；如果浓度在治疗浓度范围内，他克莫司可以在基线剂量的 25-50%重新开始。如果治疗低于目标浓度，应在基线剂量的 25-75%时重新启用他克莫司 ² 。
西罗莫司 (经 CYP3A4 代谢)	1. 禁止同时使用。停用西罗莫司，Paxlovid 停药后 2-3 天恢复 ¹ 。 2. Paxlovid 使用前 12 小时停用西罗莫司，使用 Paxlovid 整个期间停用西罗莫司，可在第 7 天从重新启用，以原剂量的 20%开始，每日剂量增加 20% ² 。

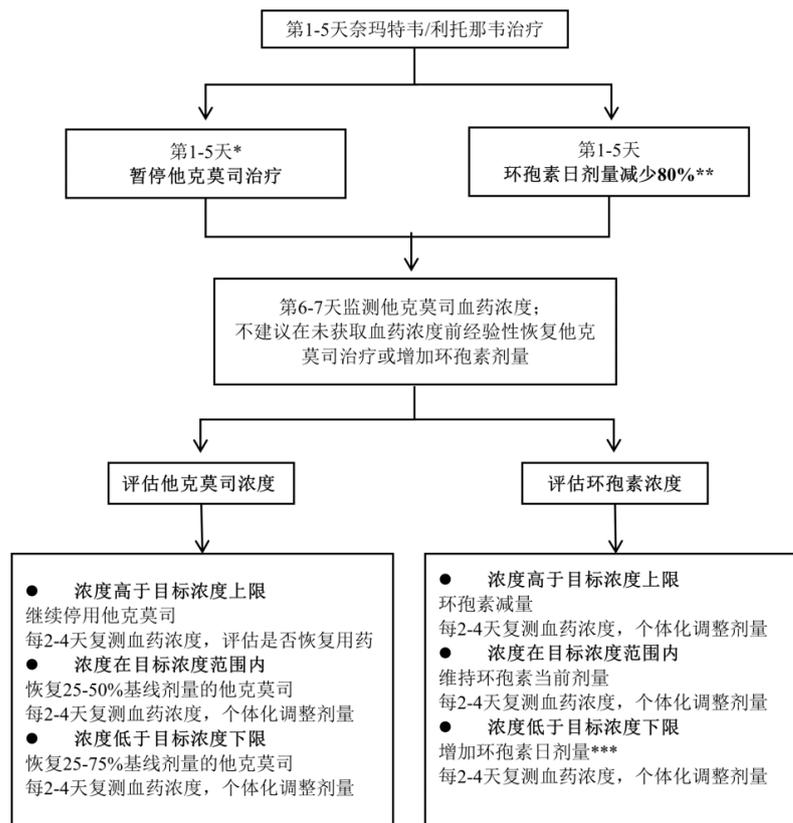


图1 使用 NMV-r 期间 CNI 的药物治疗管理图

注：* 如条件允许，可在第3天监测他克莫司谷浓度，评估是否需要服用一剂他克莫司（0.5 mg）以维持治疗所需的血药浓度。** 建议每日一次给药。*** 建议恢复每日给药2次。预计环孢素比他克莫司能更快恢复到基线剂量。

图1 使用 NMV-r 期间 CNI 的药物治疗管理图³

参考文献:

1. 利物浦大学 COVID-19 药物相互作用网站 (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)
2. 浙江省新型冠状病毒感染临床用药建议（第一期，2023年1月8日）
3. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引（更新版）（广东省药学会 2022年12月7日发布）。

汪江林

三、胸腺肽可预防新冠病毒感染吗？

（一）胸腺肽类药物概述

胸腺是免疫系统的一个特殊的原发性淋巴器官，而胸腺肽类药物指的就是胸腺激素，是通过调节免疫系统激活机体的免疫反应，增加机体的免疫应答，最终达到增加机体抗病和抗感染的能力。胸腺肽类药物多用于慢性乙型肝炎，类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的辅助治疗。市面上的胸腺肽类药物主要包括胸腺肽、胸腺五肽、胸腺法新（胸腺肽 $\alpha 1$ ）。

（二）胸腺肽类药物与新冠病毒感染预防

1.病毒感染的免疫学基础与胸腺肽类药物的药理作用

病毒感染过程，往往是先通过体液免疫来阻止病毒寄宿于人体细胞，从而阻止病毒在机体内的传播。若病毒已经侵染到寄生的细胞内，此时体液免疫已经失效，被寄生的细胞会呈递抗原，再通过细胞免疫，也就是效应 T 细胞与被寄生的靶细胞结合，使靶细胞通透性改变、渗透压发生变化等，最终导致靶细胞破裂死亡。

胸腺肽类药物都是通过诱导、促进 T 淋巴细胞分化、发育、成熟并活化而发挥免疫增强的药理作用的，增强细胞免疫，而不是体液免疫，所以对预防新冠病毒的感染，从免疫学原理来看，胸腺肽类作用不明显。但对于新冠病毒感染之后的康复，可能可以起到促进作用。

2.专家诊疗指南推荐情况

《新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识（2020）》：胸腺肽 $\alpha 1$ 可应用于淋巴细胞降低、免疫功能低下的重型患者；机体炎症反应过度激活状态的患者勿使用。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第十版）》：免疫治疗模块并未提及使用胸腺肽类进行免疫增强治疗及预防。

《湖南省新型冠状病毒感染重症救治专家建议》：淋巴细胞绝对值小于 $0.8 \times 10^9/L$ 可考虑免疫增强剂，如胸腺肽。

根据各大诊疗方案，均未提及常规应用胸腺肽预防新冠病毒感染，但对于免疫低下、淋巴细胞降低的已感染患者，使用胸腺肽类药物可能获益。

3.循证证据：

①回顾性临床试验

研究 1：2021 年 *Journal of Medical Virology* 发表了一篇包括了 435 名医务人员的回顾性研究 (doi: 10.1002/jmv.26492.)^[1], 探讨胸腺素药物在预防新型冠状病毒病 (COVID-19) 中的作用: 本研究对 2020.1.25-2020.3.25 在中国武汉华中科技大学同济医学院附属同济医院使用或未使用胸腺肽类药物进行预防的医务人员进行回顾性调查, 根据胸腺肽类药物的暴露环境和用药顺序, 将其分为 3 组, 即 A 组: 医护人员未使用胸腺肽类药物; B 组: 医务人员暴露前预防: 在适当保护下, 医务人员在使用胸腺肽类药物前接触 COVID-19 患者 1-2 周; C 组: 暴露后预防: 在适当保护下, 医务人员在使用胸腺肽类药物后接触 COVID-19 患者 1-2 周。研究结论: **在类似的暴露环境中, 暴露前和暴露后使用胸腺素药物没有显著效果, 且不良反应增加。**

研究 2: 采用回顾性队列研究, 收集 2020 年 1 月 31 日至 2020 年 3 月 4 日上海援医医疗队在武汉市第三医院收治的 95 例确诊 COVID-19 患者的临床资料。根据入院后是否使用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗, 他们被分为两组。比较两组患者 28 天的死亡率(主要指标)和 28 天无呼吸机、淋巴细胞计数(LYM)水平、c 反应蛋白(CRP)水平(次要指标)。95 例患者中, 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组 31 例, 非胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组 64 例; 29 例患者在入院后 28 天死亡, 其中胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组 11 例(35.5%), 非胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组 18 例(28.1%)。多因素 Cox 回归结果显示胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗可提高 COVID-19 患者 28 天生存, 高龄、伴慢性肾功能不全、入院时 LYM 下降、使用甲强龙是 28 天病死率升高的危险因素, 使用免疫球蛋白和抗病毒药物阿比多尔和更昔洛韦不影响 28 天死亡率; 在对年龄、性别、LYM 等因素进行校正后, 加权多因素 Cox 分析模型仍显示胸腺肽 $\alpha 1$ 可显著提高 COVID-19 患者 28 天生存期, 而胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组 CRP 在入院后 7 d 的下降明显大于非胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗组。因此, **胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗可能改善 COVID-19 患者 28 天的死亡率以及炎性状态^[2]。**

②病例报道

一例 51 岁男性因 COVID-19 入院, 症状表现为胸闷、胸痛和疲劳, 新冠抗体检测阳性, 肺部 CT 提示双肺多发斑片状影及磨玻璃影, 确诊新冠肺炎。随后, 患者被送往空气隔离病房进行临床观察, 立即给予氧气治疗, 并予以阿比多尔和洛匹那韦-利托那韦治疗, 但由于出现明显的恶心、呕吐和腹泻, 停用了以上药物。4 月 28 日, 开始使用胸腺肽 (每周皮下注射两次, 每次注射 1.6 mg)。出院后 1 个月随访, 患者未诉特殊不适, 胸部 CT 提示病灶完全吸收^[3]。

（三）总结

不建议健康人群使用胸腺肽类预防新冠病毒感染；免疫功能低下的新冠患者使用胸腺肽类药物可能有一定临床获益。

参考文献

1. Liu X, Liu Y, Wang L, Hu L, Liu D, Li J. Analysis of the prophylactic effect of thymosin drugs on COVID-19 for 435 medical staff: A hospital-based retrospective study. *J Med Virol.* 2021; 93(3):1573-1580.
2. Wang T, Lin Q, Xie Y, Yang L, Cao S, Dong H, Du J, Wang R. [Thymosin alpha 1 for the adjuvant treatment of coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2022; 34(5):497-501.
3. Zheng QN, Xu MY, Gan FM, Ye SS, Zhao H. Thymosin as a possible therapeutic drug for COVID-19: A case report. *World J Clin Cases.* 2021; 9(16):4090-4094.

周凌云

四、儿童新冠病毒重症感染用药问题

儿童感染新冠病毒后的临床表现与成人相似，以上呼吸道感染症状为主，主要表现为发热、咽干、咽痛、咳嗽及鼻塞、流涕等，高热较为多见，热程 2~3 d，可伴有头痛、肌痛、全身不适；部分病例症状可不典型，表现为呕吐、腹泻等消化道症状或仅表现为反应差、呼吸急促。少数可出现声音嘶哑、喉鸣等急性喉炎或喉气管支气管炎表现或喘息、肺部哮鸣音，但极少出现严重呼吸窘迫；少数出现热性惊厥、癫痫发作，极少数患儿可出现脑炎、脑膜炎、脑病甚至急性坏死性脑病、急性播散性脑脊髓膜炎、吉兰-巴雷综合征等危及生命的神经系统并发症；也可发生儿童多系统炎症综合征，主要表现为发热伴皮疹、非化脓性结膜炎、黏膜炎症、低血压或休克、凝血障碍、急性消化道症状及惊厥、脑水肿等脑病表现。一旦发生，病情可在短期内急剧恶化。儿童重症病例的发生与感染相关的过度活化炎症反应、遗传易感性等多因素相关。

（一）重症和危重症诊断标准

根据病情严重程度，临床上可将新冠病毒感染分为轻型、中型、重型和危重型，其中儿童重型感染的诊断标准和成人相比有一定的区别，更加注重患儿的临床表现，而非依赖于辅助检查。

1.重症诊断标准（符合下列任 1 条）：（1）超高热或持续高热超过 3 d；（2）出现气促（<2 月龄，呼吸频率 ≥ 60 次/min；2~12 月龄，呼吸频率 ≥ 50 次/min；>1~5 岁，呼吸频率 ≥ 40 次/min；>5 岁，呼吸频率 ≥ 30 次/min），除外发热和哭闹的影响；（3）静息状态下，吸空气时指脉氧饱和度 ≤ 0.93 ；（4）出现鼻翼扇动、三凹征、喘鸣或喘息；（5）出现意识障碍或惊厥；（6）拒食或喂养困难，有脱水征。

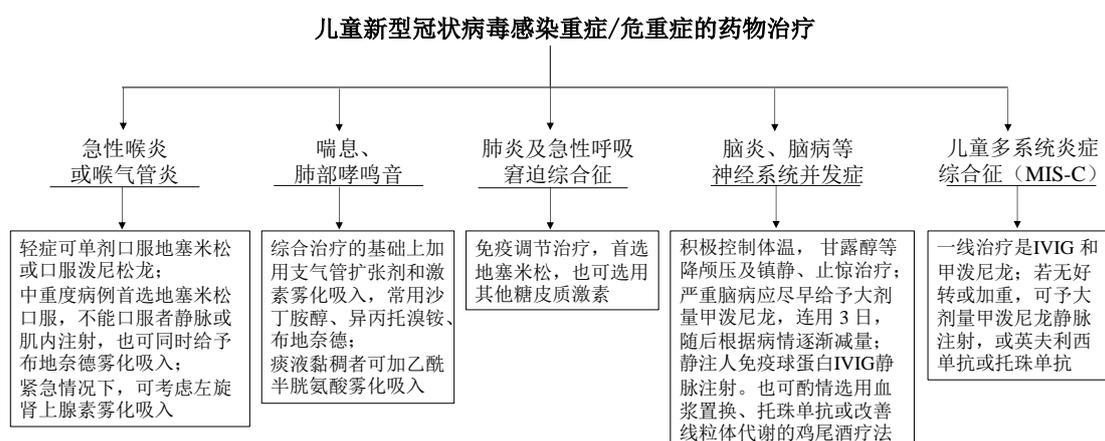
2.危重症诊断标准（符合下列任 1 条）：（1）出现呼吸衰竭且需要机械通气；（2）出现休克；（3）合并其他器官功能衰竭需重症监护病房（intensive care unit, ICU）监护治疗。

（二）儿童重症或危重症早期预警指标

（1）呼吸频率增快；（2）精神反应差、嗜睡、惊厥；（3）外周血淋巴细胞计数降低和（或）血小板减少；（4）低或高血糖和（或）乳酸升高；（5）降钙素原、C 反应蛋白、铁蛋白等炎症因子明显升高；（6）天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肌酸激酶明显增高；（7）D-二聚体等凝血功能相关指标明显异常；（8）头颅影像学有脑水肿等改变或胸部影像学显示肺

部病变明显进展；(9) 有基础疾病，如原发或继发性免疫功能障碍、慢性肺疾病、神经肌肉疾病、重度营养不良等。

(三) 儿童重症或危重症的药物治疗



相应推荐药物的儿童用法用量

药物	用法用量
地塞米松	口服：轻症 0.15~0.6 mg/kg，中重度 0.6 mg/kg，最大剂量为 16 mg 静脉：0.15~0.3 mg/(kg·d)，最大剂量 6 mg，疗程不超过 10 d
甲泼尼龙	MIS-C 1~2 mg/(kg·d)，加重时 10~30 mg/(kg·d)，严重脑病 20~30 mg/(kg·d)，单日最大量不超过成人量 1 g/d
泼尼松龙	急性喉炎轻症时单次口服 1 mg/kg
布地奈德	急性喉炎可同时给予 2 mg 雾化吸入，喘息、肺部哮鸣音 0.5-1mg/次 bid
沙丁胺醇	喘息、肺部哮鸣音时雾化吸入，2.5-5 mg/次，每日 3 次
异丙托溴铵	喘息、肺部哮鸣音时雾化吸入，2.5 mg/次，病情稳定前可重复给药
N 乙酰半胱氨酸	痰液黏稠者可加用，雾化吸入 0.3g/次，每日 1-2 次
左旋肾上腺素	急性喉炎，每次 0.5 ml/kg (1:1000，最大量 5 ml)，持续 15 min，若症状不缓解，15~20 min 后可重复吸入
IVIG	2 g/kg，分 1 或 2 d 给予
托珠单抗	8 mg/kg，最大量 800 mg；若肝酶异常（高于正常 3~5 倍）或中性粒

	细胞（ $0.5-1 \times 10^9/L$ ）、血小板计数（ $50 \sim 100 \times 10^9/L$ ）降低，减量至 4 mg/kg。
英夫利西单抗	5~10 mg/kg
奈玛特韦片/利托那韦片	NMPA 尚未批准用于 18 岁以下患者，FDA 批准可用于 ≥ 12 岁且体重 $\geq 40\text{kg}$ 的青少年患者，剂量与成人一致。药物不可用于 12 岁以下或体重低于 40kg 的儿童患者
阿兹夫定片	该药尚未在儿童患者中进行研究，儿童不建议使用
莫诺拉韦胶囊	未被授权用于 18 岁以下的患者，可能影响儿童骨和软骨生长

参考文献

1. 国家儿童医学中心，儿童新型冠状病毒感染重症早期识别和诊治建议，中华儿科杂志，2023,61：网络预发表
2. 中国医院协会药事专业委员会联合中国药理学会药源性疾病学专业委员会，儿科临床使用新冠防治药物的药学建议（临床版）
3. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》（试行第十版）
4. 蒋荣猛，谢正德，姜毅等，儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识（第四版），中华实用儿科临床杂志，2022，37（14）：1053-1065

王胜峰