

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.005

热毒宁联合甲泼尼龙治疗重症新型冠状病毒肺炎 临床疗效评价

秦娅蓝¹, 宋玉燕², 周璐², 崔勇^{3△}, 张安^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400036;
3. 重庆三峡中心医院, 重庆 404000)

摘要:目的 探讨热毒宁联合甲泼尼龙对重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床疗效。方法 回顾性分析2020年1月至3月重庆市收治的首次确诊重症COVID-19的部分患者病历资料。将患者分为热毒宁联合甲泼尼龙组(A组)和甲泼尼龙组(B组),比较两组患者治疗前后氧合指数和白细胞(WBC)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等炎症因子水平,以及住院时间、入住重症监护室(ICU)时间、病毒核酸转阴时间的差异。结果 与B组比较,治疗后A组患者WBC, IL-6, IL-17, CRP水平明显降低($P < 0.05$), IL-4水平明显升高($P < 0.05$),且住院时间、入住ICU时间明显缩短($P < 0.05$)。结论 热毒宁联合甲泼尼龙治疗重症COVID-19,可显著降低患者炎症水平及住院时间,具有一定临床意义。

关键词:新型冠状病毒肺炎;热毒宁;甲泼尼龙;临床疗效

中图分类号:R459.9,R243

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0019-04

Clinical Efficacy of Reduning Injection Combined with Methylprednisolone in the Treatment of Severe Coronavirus Disease 2019

QIN Yalan¹, SONG Yuyan², ZHOU Lu², CUI Yong³, ZHANG An¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010; 2. Chongqing Public Health Medical Treatment Center, Chongqing, China 400036; 3. The Three Gorges Central Hospital of Chongqing, Chongqing, China 404000)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Reduning Injection combined with methylprednisolone in the treatment of severe coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** The medical records of partial patients with severe COVID-19 diagnosed for the first time in Chongqing from January to March 2020 were analyzed retrospectively. The patients were divided into Reduning Injection combined with methylprednisolone group(group A) and methylprednisolone group(group B). Before and after treatment, the difference of the oxygenation indexes and inflammatory factors such as white blood cell(WBC), interleukin(IL), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein(CRP) and procalcitonin(PCT), the length of hospital stay, the length of Intensive Care Unit(ICU) stay and turning-to-negative time of virus nucleic acid were compared between the two groups. **Results** Compared with group B after treatment, the levels of WBC, IL-6, IL-17 and CRP in group A were significantly lower($P < 0.05$), the level of IL-4 in group A was significantly higher($P < 0.05$), and the length of hospital stay and ICU stay in group A was significantly shorter($P < 0.05$). **Conclusion** Reduning Injection combined with methylprednisolone in the treatment of patients with severe COVID-19 can significantly reduce the levels of inflammatory factors and the length of hospital stay, which has certain clinical significance.

Key words: coronavirus disease 2019; Reduning Injection; methylprednisolone; clinical efficacy

继严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)及中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)之后,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫情自2019年12月底开始在全国各地甚至全球范围内蔓延,截至2020年4月25日,我国累计确诊84330例患者感染,全球累计确诊2779627例患者感染^[1-2]。SARS-CoV-2为 β 属冠状病毒,存在人传人传播途径,主要通过飞沫传播和接触传播,也包括密闭空间内的高浓度气溶胶传播,可诱发新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 19, COVID-19)^[3]。COVID-19

传染力强、重症率高,基本传染系数(R_0)高达3.77^[4],目前尚无特效药物治疗,及时控制病情进展,对于防疫工作有重大意义。本研究中回顾性分析重庆市收治的部分重症COVID-19患者病历资料,旨在探讨热毒宁联合甲泼尼龙对重症COVID-19的临床疗效及预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

诊断标准:COVID-19诊断符合国家卫生健康委

*基金项目:重庆市科学技术局新冠肺炎疫情应急科技攻关专项(cstc2020jscx-fyzx0103)。

第一作者:秦娅蓝,女,硕士研究生,住院医师,研究方向为呼吸衰竭救治,(电子信箱)532039856@qq.com。

△共同通信作者:崔勇,男,学士,主任医师,研究方向为脓毒症救治,(电子信箱)871867993@qq.com。

张安,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为多器官功能衰竭救治,(电子信箱)58373158@qq.com。

员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》(简称《诊疗方案》)^[5]。重型,成人符合下列任何一条,1)出现气促,呼吸频率(RR)≤30次/分;2)静息状态下,指氧饱和度≤93%;3)动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂)≤300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。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重症监护室(ICU)监护治疗。

纳入标准:1)18岁以上成年人;2)确诊 COVID-19 且临床分型为重型或危重型;3)治疗过程中使用热毒宁和(或)甲泼尼龙治疗;4)热毒宁和(或)甲泼尼龙治疗方案符合药品说明书或《诊疗方案》^[5]。

排除标准:1)孕产妇;2)未按照药品说明书或《诊疗方案》^[5]使用热毒宁和(或)甲泼尼龙;3)治疗过程中从未给予热毒宁及甲泼尼龙治疗的重症 COVID-19 患者。

1.2 病例选择与分组

收集 2020 年 1 月至 3 月重庆市收治的部分首次确诊 COVID-19 重症(重型和危重型)患者的病历资料,在电子病历系统提取所有患者流行病学史、人口学资料、临床资料(既往史、临床症状、住院时间、住 ICU 时间、核酸转阴时间、临床转归)、实验室检查等资料。按照治疗用药的不同分为两组,治疗过程中除常规治疗外,给予热毒宁联合甲泼尼龙治疗的患者为 A 组(21 例),给予甲泼尼龙而未给予热毒宁治疗的患者为 B 组(26 例)。

1.3 治疗方案

所有入组患者均按照《诊疗方案》^[5]进行治疗,根据病情予以常规治疗:抗病毒[方案 1,口服洛匹那韦利托那韦片(商品名克力芝,规格为每片 200 mg/50 mg,每日 2 次,每次 1 片)+干扰素(每次 500 万 U,雾化吸入,每日 2 次);方案 2,口服洛匹那韦利托那韦片(每日 2 次,每次 1 片)+干扰素(每次 500 万 U,雾化吸入,每日两次)+利巴韦林(每次 500 mg,静脉滴注,每日 2 次或每日 3 次);方案 3,干扰素(每次 500 万 U,雾化吸入,每日 2 次)]、抗感染(根据病情由主管医师选择抗菌药物)、补充免疫球蛋白(人免疫球蛋白静脉滴注,每次 20 g,每日 1 次,持续 3~5 d)、免疫调节(胸腺法新 1.6 mg,皮下注射,隔日 1 次;或胸腺五肽 10 mg,肌肉注射,每日 1 次)及对症支持治疗。部分患者予以中药治疗,方剂包括麻杏石甘汤、升降散、千金苇茎汤、大陷胸丸、大柴胡汤、小柴胡汤、泽漆汤、茯苓四逆汤、四神煎等,方剂随证灵活化裁。

在以上常规治疗的基础上,A 组加用热毒宁注射液(规格为每支 10 mL,江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 Z20050217,批号为 191222) 20 mL 静脉滴注,每日

1 次,持续 5~7 d;甲泼尼龙粉针剂(规格为每瓶 40 mg,福安药业集团湖北人民制药有限公司,国药准字 H2018304,批号为 201910241) 1~2 mg/(kg·d)静脉滴注,每日 1 次,持续 3~5 d。B 组仅加用甲泼尼龙,用法用量同 A 组。

1.4 实验室检查指标

所有患者均经咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性确诊,住院期间复查咽拭子核酸检测,连续 2 次(间隔 24 h)阴性提示核酸转阴。在予以热毒宁和(或)甲泼尼龙治疗前后均完善白细胞(WBC)、中性粒细胞比例、淋巴细胞分类、淋巴细胞比例、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、γ-干扰素(INF-γ)、血气分析等检查,记录上述实验室指标值及氧合指数(P/F)。随访终点为患者出院(好转或治愈)或死亡。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件分析。正态分布的计量资料采用均值±标准差($\bar{X} \pm s$)进行统计学描述,行 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 *M* (*Q*₁, *Q*₃)描述,行秩和检验;计数资料采用频数及构成比(*N*, *n*%)描述,行卡方检验,当出现某组频数小于 5 时行 Fisher 精确检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 47 例患者,A 组 21 例,B 组 26 例。两组患者的年龄、性别、合并基础疾病、常规治疗方案比较,无显著差异;B 组患者入院前合并咳嗽症状者较 A 组更多(*P* < 0.05),其余合并症状组间无显著差异。详见表 1。

2.2 炎症水平、APACHE II 和 SOFA 评分

结果见表 2。治疗前,A 组患者 CRP 及 PCT 水平较 B 组患者更高(*P* < 0.05),两组患者其他实验室检查指标水平无明显差异。治疗后,与 B 组比较,A 组患者 WBC,CRP,IL-6,IL-17 水平明显降低(*P* < 0.05),但 IL-4 水平则更高(*P* < 0.05);两组氧合指数、其余炎症指标,以及 APACHE II 和 SOFA 评分无明显差异。

2.3 临床转归及费用

结果见表 3。可见,两组间插管率及死亡率比较无明显差异;A 组平均住院时间、平均住 ICU 时间均明显短于 B 组(*P* < 0.05),但两组患者住院费用及病毒核酸转阴时间无显著差异。

3 讨论

COVID-19 是人体感染 SARS-CoV-2 后引发的严重呼吸道疾病,通常合并急性呼吸窘迫综合征,重症

表1 两组患者一般情况比较

项目	A组(n=21)	B组(n=26)	t/ χ^2 值	P值	项目	A组(n=21)	B组(n=26)	t/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	58.0 $\pm$ 2.9	58.3 $\pm$ 2.9	-0.062	0.951	气促	11(52.38)	19(73.08)	2.155	0.142
男性[例(%)]	12(57.14)	13(50.00)	0.238	0.626	肌痛乏力	6(28.57)	11(42.31)	0.949	0.330
合并基础疾病					头痛	3(14.29)	2(7.69)	0.531	0.644
高血压	3(14.29)	5(19.23)	0.201	0.715	腹泻	1(4.76)	5(19.23)	2.184	0.204
糖尿病	6(28.57)	8(30.77)	0.027	0.870	抗病毒方案				
心血管疾病	0(0)	3(11.54)	2.588	0.242	方案1	21(100.00)	22(84.62)	1.687	0.495
慢性阻塞性肺疾病	0(0)	1(3.85)	0.825	1.000	[例(%)] 方案2	0(0)	3(11.54)	2.588	0.242
病毒性肝炎	1(4.76)	1(3.85)	0.024	1.000	方案3	0(0)	1(3.85)	0.825	1.000
恶性肿瘤	1(4.76)	0(0)	1.265	0.447	用药情况				
慢性肾病	0(0)	1(3.85)	0.825	1.000	抗菌药物	21(100.00)	25(96.15)	0.825	1.000
其他	4(19.05)	6(23.08)	0.113	1.000	[例(%)] 抗真菌药物	7(33.33)	6(23.08)	0.611	0.435
入院前合并症状					免疫调节剂	21(100.00)	24(92.31)	1.687	0.495
发热	17(80.95)	18(69.23)	0.839	0.505	免疫球蛋白	15(71.43)	14(53.85)	0.838	0.360
[例(%)] 咳嗽	14(66.67)	25(96.15)	7.152	0.015	中药	17(80.95)	25(96.15)	2.824	0.158
咳痰	5(23.81)	11(42.31)	1.770	0.183					

注: 抗病毒方案中, 方案1为克力芝+干扰素, 方案2为克力芝+干扰素+利巴韦林, 方案3为干扰素。

表2 两组患者治疗前后炎症水平及评分比较

指标	治疗前				治疗后			
	A组(n=21)	B组(n=26)	t/M-W值	P值	A组(n=21)	B组(n=26)	t/M-W值	P值
P/F($\bar{X} \pm s$, mmHg)	202.2 $\pm$ 28.4	198.9 $\pm$ 18.1	0.101	0.920	294.5 $\pm$ 37.9	293.4 $\pm$ 31.0	0.023	0.981
WBC($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	6.74 $\pm$ 0.79	5.53 $\pm$ 0.58	1.262	0.214	5.51 $\pm$ 0.34	8.12 $\pm$ 0.71	-3.306	0.003
中性粒细胞比例($\bar{X} \pm s$, %)	81.3 $\pm$ 2.1	78.3 $\pm$ 1.8	1.092	0.281	72.1 $\pm$ 3.2	72.0 $\pm$ 4.0	0.018	0.986
淋巴细胞($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	0.70 $\pm$ 0.07	0.77 $\pm$ 0.07	-0.641	0.525	0.91 $\pm$ 0.14	1.05 $\pm$ 0.10	-0.847	0.403
淋巴细胞比例($\bar{X} \pm s$, %)	12.5 $\pm$ 1.4	15.7 $\pm$ 1.5	-1.510	0.138	17.1 $\pm$ 2.7	14.2 $\pm$ 1.9	0.880	0.385
PCT(ng/mL)	0.132(0.079, 0.230)	0.059(0.034, 0.128)	94.000	0.002	0.073(0.050, 0.105)	0.089(0.029, 0.222)	91.500	0.925
CRP(mg/L)	109.0 $\pm$ 13.8	66.8 $\pm$ 12.6	2.159	0.039	16.6 $\pm$ 5.4	67.9 $\pm$ 20.0	-2.473	0.024
LDH(U/L)	325.50(265.50, 517.75)	344.00(288.75, 458.75)	141.000	0.673	225.00(191.75, 271.50)	243.00(189.00, 330.50)	104.000	0.410
CD4 ⁺ T细胞($\bar{X} \pm s$, mm ³)	239.1 $\pm$ 36.7	210.9 $\pm$ 23.4	0.646	0.523	425.2 $\pm$ 73.9	302.8 $\pm$ 50.7	1.416	0.172
CD8 ⁺ T细胞($\bar{X} \pm s$, mm ³)	125.0 $\pm$ 13.9	152.9 $\pm$ 27.3	-0.911	0.369	306.3 $\pm$ 112.0	233.6 $\pm$ 48.9	0.675	0.507
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值($\bar{X} \pm s$)	1.93 $\pm$ 0.20	1.39 $\pm$ 0.18	1.996	0.054	2.47 $\pm$ 0.61	1.72 $\pm$ 0.26	1.279	0.215
T细胞总数($\bar{X} \pm s$, mm ³)	362.4 $\pm$ 47.6	404.1 $\pm$ 40.1	-0.671	0.507	782.1 $\pm$ 125.6	484.9 $\pm$ 90.4	1.969	0.062
IL-4($\bar{X} \pm s$, pg/mL)	1.69 $\pm$ 0.21	1.69 $\pm$ 0.29	-0.010	0.992	2.83 $\pm$ 0.39	1.76 $\pm$ 0.29	2.191	0.038
IL-6($\bar{X} \pm s$, pg/mL)	35.70 $\pm$ 8.69	32.90 $\pm$ 10.72	0.196	0.846	10.34 $\pm$ 3.96	66.39 $\pm$ 25.70	-2.155	0.048
IL-10($\bar{X} \pm s$, pg/mL)	3.92 $\pm$ 0.54	5.26 $\pm$ 0.93	-1.358	0.185	4.93 $\pm$ 1.28	16.49 $\pm$ 7.70	-1.432	0.164
IL-17(pg/mL)	1.05(0.94, 1.30)	1.26(1.06, 1.57)	74.000	0.099	1.42(1.22, 1.64)	8.22(1.24, 20.95)	50.500	0.017
TNF- α ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	2.86 $\pm$ 0.43	3.67 $\pm$ 0.74	-1.010	0.992	5.42 $\pm$ 1.01	3.33 $\pm$ 0.54	1.830	0.083
IFN- γ (ng/mL)	3.55(1.49, 6.68)	4.32(2.37, 7.72)	104.000	0.648	4.14(1.20, 11.23)	2.75(1.37, 4.07)	87.000	0.432
APACHE II评分($\bar{X} \pm s$, 分)	8.58 $\pm$ 0.80	8.81 $\pm$ 0.68	-0.218	0.829	8.58 $\pm$ 0.80	8.81 $\pm$ 0.68	-1.434	0.162
SOFA评分($\bar{X} \pm s$, 分)	3.05 $\pm$ 0.31	3.31 $\pm$ 0.28	-0.603	0.550	3.05 $\pm$ 0.31	3.31 $\pm$ 0.28	-0.829	0.413

表3 两组患者临床转归及费用比较

项目	A组(n=21)	B组(n=26)	χ^2/t 值	P值
插管[例(%)]	2(9.52)	6(23.08)	1.511	0.269
死亡[例(%)]	3(14.29)	1(3.85)	1.626	0.311
住ICU时间($\bar{X} \pm s$, d)	13.9 $\pm$ 1.2	18.1 $\pm$ 1.6	-2.054	0.046
住院时间($\bar{X} \pm s$, d)	17.5 $\pm$ 2.0	23.4 $\pm$ 1.4	-2.499	0.016
病毒核酸转阴时间($\bar{X} \pm s$, d)	15.6 $\pm$ 2.1	17.7 $\pm$ 1.4	-0.864	0.393
住院费用($\bar{X} \pm s$, 元)	88 779.5 $\pm$ 9 476.2	109 997.9 $\pm$ 21 182.5	-0.872	0.388

患者可出现呼吸衰竭甚至多器官功能衰竭^[6]。

SHANG等^[7]的研究表明, 这可能与病毒感染导致体内相对性皮质功能不全、诱发“细胞因子风暴”相关。“细胞因子风暴”是机体对病毒、细菌等外界刺激产生的一种过度免疫反应, 产生大量的炎症因子, 如IL, IFN, CRP等, 进而引发细胞因子级联反应^[8], 最终引起肺上皮细胞的弥漫性损伤, 甚至肺纤维化。本研究中纳入47例均为重症COVID-19患者, 治疗前两组患者上述炎症因子水平显著升高。

METLAY等^[9]研究发现, 糖皮质激素干预治疗有

利于调节体内免疫反应。CHEN 等^[10]在对 SARS 患者的回顾性分析中也发现,正确使用糖皮质激素有利于降低死亡率及住院时间。WU 等^[11]在研究糖皮质激素治疗重症社区获得性肺炎的效果时得出了类似结论,同时提出糖皮质激素治疗重症社区获得性肺炎可显著降低 CRP。究其原因,这与激素的抗炎、抗休克、免疫抑制作用密不可分。但 ZHOU 等^[12]研究发现,糖皮质激素虽然可以减轻机体炎症反应,但也可抑制机体免疫功能,从而延缓病毒的清除,甚至会继发细菌感染而加重病情。目前关于糖皮质激素治疗重症肺炎的疗效仍缺乏大规模临床试验证实。

热毒宁注射液主要由青蒿、金银花、栀子等中药提取物组成,有清热、疏风、解毒功效,同时具有抗病毒、抗感染作用^[13-14]。孙沛哲等^[15]研究发现,热毒宁可作用于炎症通路的靶点而起到对 COVID-19 的治疗作用。本研究中,热毒宁联合甲泼尼龙组炎症水平显著降低,且 WBC, IL-6, IL-17, CRP 等炎症指标水平较甲泼尼龙组更低。说明热毒宁注射液对 COVID-19 有一定的抗感染治疗作用,其作用机理可能是通过 IL-17 通路作用于 IL-6 及 IL-17 等炎症因子靶点,发挥抗炎、抗病毒、免疫调节等作用^[15]。治疗后,热毒宁联合甲泼尼龙组 IL-4 水平较甲泼尼龙组轻度升高。究其原因,IL-4 对 B 细胞、T 细胞、肥大细胞及巨噬细胞均有免疫调节作用,可促进巨噬细胞的抗原提呈功能及增加中性粒细胞介导的吞噬、杀伤活性,同时可抑制 IL-6 及 TNF- α 的产生^[16]。这进一步说明热毒宁联合甲泼尼龙具有积极的抗炎作用。

本研究中两组患者入组时病情、合并基础疾病、性别占比、年龄等基线水平相当,具有可比性。本研究结果显示,与甲泼尼龙组比较,热毒宁联合甲泼尼龙组 WBC, IL-6, IL-17, CRP 等炎症因子水平明显降低,且住院时间及住 ICU 时间明显缩短,住院费用有下降趋势。因此,热毒宁联合甲泼尼龙治疗重症 COVID-19,具有一定的临床意义。但本研究为回顾性研究,且样本量较少,可能存在一定偏倚。探究热毒宁联合甲泼尼龙治疗重症 COVID-19 的疗效,仍需要大规模多中心的临床研究。

参考文献:

- [1] Torres Irene, Sacoto Fernando. Localising an asset-based COVID-19 response in Ecuador[J]. Lancet, 2020, 395(10233): 1339.
- [2] LILLIE PATRICK J, SAMSON ANDA, LI ANG, et al. Novel coronavirus disease (Covid-19): The first two patients in the UK with person to person transmission[J]. The Journal of Infection, 2020, 80(5): 578-606.
- [3] HARRIS CARLYN, CARSON GAIL, BAILLIE J KENNETH, et al. An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19[J]. Journal of Global Health, 2020, 10(1): 01101.
- [4] HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, Forthcoming, 2020, 395(10223): 497-506.
- [5] 国家卫生健康委员会.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)》. [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-04-08]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/5471832/files/106d59e45ac948ceb3cb12d400b8053c.pdf>.
- [6] PEIRIS JS. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. Lancet, 2003, 361(9366): 1319-1325.
- [7] SHANG LIANHAN, ZHAO JIANGPING, HU YI, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia[J]. Lancet, 2020, Feb 29, 395(10225): 683-684.
- [8] 陈韵岱, 李玉珍, 刘秀华, 等. 新型冠状病毒肺炎心肌损伤的病理生理机制探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3): 573-576.
- [9] OLSON G, DAVIS AM. Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia[J]. JAMA, 2020, 323(9): 885-886.
- [10] RONG-CHANG CHEN, XIAO-PING TANG, SHOU-YONG TAN, et al. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome With Glucocorticoids[J]. Chest, 2006, 129(6): 1441-1452.
- [11] WEI-FANG WU, QIANG FANG, GUO-JUN He. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2018, 36(2): 557-563.
- [12] ZHOU YH, QIN YY, LU YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia. [J/OL]. Chinese Medical Journal. 2020; 133. (2020-03-02) [2020-04-08]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183294.htm>.
- [13] 葛 雯, 李海波, 于 洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [14] 熊 微, 冉京燕, 谢雪佳, 等. 治疗新型冠状病毒肺炎中成药的药理作用与临床应用[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 465-476.
- [15] 孙沛哲, 张宇驰, 刘雨新, 桂 媛. 基于网络药理学探讨热毒宁注射液治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J/OL]. 中药材, 2020: 004. (2020-03-31) [2020-04-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20200331.1932.004.html>.
- [16] WANG YL, QI HN, MIRON RJ, et al. Modulating macrophage polarization on titanium implant surface by poly(dopamine)-assisted immobilization of IL4. [J]. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2019, 21(5): 977-986.

(收稿日期: 2020-04-10)