

中美新型冠状病毒肺炎诊疗指南用药对比*

杨潇逸,陈娟,严舒,卢岩,欧阳昭连[△]

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)

专家简介:杨潇逸,男,在读硕士研究生,本科毕业于北京大学,获生命科学专业学士学位。2021年至今就读于北京协和医学院情报学专业,攻读方向为医药科技情报研究,参与发表3篇论文,参编多份与肿瘤疫苗、新冠肺炎疫苗、新冠肺炎治疗药物等国家重点关注领域有关的研究报告,参编《全球肿瘤疫苗创新力发展报告》等多部药械领域科技情报和产业情报分析专著。



摘要:目的 为我国新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)诊疗指南中该病治疗药物的选择提供参考。方法 解读美国国立卫生研究院《新型冠状病毒肺炎治疗指南》(简称NIH指南),并按涉及新冠肺炎治疗药物的作用机制分类,总结相应药物的推荐情况、适应证适用人群和用法用量,并与我国发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》(简称诊疗方案)和《中国成人2019冠状病毒病的诊治与防控指南》(简称诊治指南)刊载用药进行对比。结果 NIH指南推荐使用3个抗病毒药物(瑞德西韦、Paxlovid、莫努匹韦)、1个单克隆抗体药物(Bebtelovimab)、4个皮质类固醇(地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙和氢化可的松)、2个白细胞介素6抑制剂(托珠单抗、沙利鲁单抗)和2个Janus激酶抑制剂(巴瑞替尼、托法替尼)。我国的诊疗方案、诊治指南与之相比存在一定差异,尤其体现在抗病毒药物、单克隆抗体药物和白细胞介素6抑制剂(沙利鲁单抗)的选择上。结论 我国应继续推进新冠肺炎治疗药物的临床研究,加快国内外相应治疗药物的应急批准,同时在后续版本指南的修订中及时完善并更新用药方案,以便为临床用药提供指导。

关键词:新型冠状病毒肺炎;指南;抗病毒药物;单克隆抗体;免疫调节剂

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0013-05

Comparison of the Use of Therapeutic Drugs in the COVID - 19 Diagnosis and Treatment Guidelines Issued by China and the United States

YANG Xiaoyi, CHEN Juan, YAN Shu, LU Yan, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To provide a reference for the selection of therapeutic drugs for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID - 19) in the COVID - 19 Diagnosis and Treatment Guidelines in China. **Methods** The National Institutes of Health's COVID - 19 Treatment Guidelines (hereinafter referred to as the NIH Guidelines) were interpreted, the COVID - 19 therapeutic drugs were classified according to their action mechanism, and the recommendation, indication, applicable population, usage and dosage of corresponding drugs were summarized. The use of drugs in the NIH Guidelines was compared with that in COVID - 19 Diagnosis and Treatment Plan (Trial Version 9, hereinafter referred to as the Diagnosis and Treatment Plan) and the Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of COVID - 19 in Adults in China (hereinafter referred to as the Diagnosis and Treatment Guidelines). **Results** The NIH Guidelines recommended three antiviral drugs (remdesivir, paxlovid, molnupiravir), one monoclonal antibody drug (bebtelovimab), four corticosteroids (dexamethasone, prednisone, methylprednisolone and hydrocortisone), two interleukin - 6 inhibitors (tocilizumab and sarilumab), and two Janus kinase inhibitors (baricitinib and tofacitinib). There were some differences in

* **基金项目:**国家自然科学基金[L1924064];中国医学科学院医学与健康科技创新工程[2021-12M-1-056];北京协和医学院教育基金会项目[2021DLX005, 2021DLX006]。

第一作者:杨潇逸,男,在读硕士研究生,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)siliconyang@pku.edu.cn。

[△]通信作者:欧阳昭连,女,博士,研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)zoeouyang@163.com。

[17] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Bamlanivimab and Etesevimab [EB/OL]. (2021-12-23)[2021-12-25]. <https://www.fda.gov/media/145808/download>.
[18] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of REGEN - COV (Casirivimab and Imdevimab) [EB/OL]. (2021-10-19)[2021-12-25]. <https://www.fda.gov/media/143894/download>.

[19] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Olumiant (baricitinib) for Treatment COVID - 19 [EB/OL]. (2021-07-28)[2021-12-25]. <https://www.fda.gov/media/143825/download>.
[20] CHANG M, CHANG M, REED JZ, et al. Developing timely insights into comparative effectiveness research with a text - mining pipeline[J]. Drug Discov Today, 2016, 21(3): 473 - 480.
(收稿日期:2021-12-27;修回日期:2022-05-12)

the *Diagnosis and Treatment Plan* and the *Diagnosis and Treatment Guidelines* in China, especially in the selection of antiviral drugs, monoclonal antibody drugs and interleukin - 6 inhibitors (sarilumab). **Conclusion** China should continue to promote the clinical research of the drugs for the treatment of COVID - 19, accelerate the emergency approval of the corresponding drugs at home and abroad, and timely improve and update the medication plan in the subsequent revision of the guidelines, in order to provide guidance for clinical medication.

Key words: coronavirus disease 2019; guidelines; antiviral drugs; monoclonal antibodies; immunomodulators

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, COVID - 19)是由新型冠状病毒(简称新冠病毒, SARS - CoV - 2)引起的新发急性呼吸道传染病。据世界卫生组织统计,截至2022年5月11日,全球累计报告确诊病例数超5.18亿,死亡人数超625万^[1]。随着疫情进展,全球多个国家先后发布了针对新冠肺炎的诊疗指南或指导意见。国家卫生健康委员会于2022年3月14日发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[2](简称诊疗方案),中华医学会呼吸病学分会和中国医师协会呼吸医师分会于2021年5月18日发布《中国成人2019冠状病毒病的诊治与防控指南》^[3](简称诊治指南)。随着奥密克戎(Omicron)变异株的出现和流行,以及国内外针对新冠病毒特效治疗药物的临床试验不断取得新进展,我国仍需继续更新诊疗指南中有关新冠肺炎治疗药物的内容,以便为临床用药提供最新指导。本研究中选取更新频率较高、时效性较强的美国国立卫生研究院《新型冠状病毒肺炎治疗指南》(简称NIH指南),将涉及的治疗药物按作用机制分类,介绍其中被明确推荐使用的药物并与我国诊疗方案进行对比,为临床治疗新冠肺炎的用药选择提供参考。

1 美国 NIH 指南简介

1.1 总体情况

NIH指南于2020年4月21日发布,其编写小组的专家成员来自17所美国联邦机构和专业协会,如美国疾病预防控制中心(CDC)、美国呼吸护理协会等^[4]。截至本文修订之日,NIH指南最新版更新日期为2022年4月8日。NIH指南对干预措施的推荐情况归为4类:①推荐;②无足够的证据决定是否推荐;③不推荐,仅在临床试验条件下考虑使用;④不推荐。以下重点介绍NIH指南明确推荐使用(进一步细分见表1,所有推荐均基于临床证据和专家意见)的新冠肺炎治疗药物。

表1 NIH《新型冠状病毒肺炎治疗指南》推荐评级

Tab. 1 Recommendation rating scheme in NIH's COVID - 19

Treatment Guidelines	
强度	推荐的证据质量
A级:强烈	I级:1项或多项无重大局限性的随机试验
B级:中等程度	IIa级:其他随机试验或随机试验的亚组分析
C级:可以选用	IIb级:非随机试验或观察性队列研究
	III级:专家意见

1.2 治疗药物选择

1.2.1 抗病毒药物

抗病毒药物可通过抑制新冠病毒与宿主细胞膜表面受体结合,从而阻断病毒和细胞膜的融合或细胞的内吞作用,或通过抑制病毒复制降低病毒载量而起效^[5]。由于病毒复制过程在发生新冠病毒感染的早期阶段特别活跃,因此抗病毒药物通常可在疾病发展到重型和危重型之前发挥出最大的效用^[6]。目前,NIH指南推荐使用的抗病毒治疗药物包括瑞德西韦、Paxlovid和莫努匹韦。

瑞德西韦:是一种结构为腺苷酸类似物的核苷酸前药,可与病毒的RNA依赖性RNA聚合酶结合,通过提前终止RNA转录抑制病毒增殖而发挥疗效^[7]。2020年10月22日,吉利德科学公司的瑞德西韦获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗成年患者和年龄≥12岁、体质量≥40 kg的新冠肺炎患儿,是美国目前唯一正式获批的新冠肺炎治疗药物。此外,瑞德西韦获FDA授予紧急使用授权,用于治疗体质量≥3.5 kg且<40 kg,或年龄<12岁且体质量≥3.5 kg的新冠肺炎患儿。

Paxlovid:由奈玛特韦和利托那韦组合包装而成。奈玛特韦是具有口服生物活性的蛋白酶抑制剂,对在病毒复制中起重要作用的病毒蛋白酶M_{pro}有抑制活性,阻止其裂解病毒多聚蛋白,对所有已知感染人类的冠状病毒均有抗病毒活性^[8]。利托那韦为强力细胞色素P450同工酶CYP3A4抑制剂和药物代谢动力学促进剂,可促进奈玛特韦的药效达到治疗所需水平。2021年12月22日,辉瑞公司的Paxlovid获FDA授予紧急使用授权,用于治疗年龄≥12岁、体质量≥40 kg、症状出现5 d内且有较高风险进展至重症的轻型至普通型新冠肺炎患者,成为FDA授权的首个治疗新冠肺炎的口服抗病毒药物。

莫努匹韦:是结构为核糖核苷的β-d-N₄-羟基胞苷(NHC)口服前体药,对RNA病毒具有广泛抗病毒活性,被病毒的RNA依赖性RNA聚合酶摄取后,可提高病毒RNA复制过程中的突变率以产生致死性变异^[9]。2021年12月23日,默沙东公司的莫努匹韦获FDA授予紧急使用授权,用于治疗症状出现5 d内且有较高风险进展至重症的轻型至普通型成年患者,以及

其他治疗方案无法获得或在临床不适用的患者,是FDA授权的第2个治疗新冠肺炎的口服抗病毒药物。但由于对骨骼和软骨生长的潜在影响,其未被授权用于18岁以下的患儿。

1.2.2 单克隆抗体药物

新冠病毒基因组主要编码刺突(S)蛋白、包膜(E)蛋白、膜(M)蛋白和核衣壳(N)蛋白4种结构蛋白,以及16种非结构蛋白和附属物。S蛋白由S1和S2两个亚基组成,S1蛋白通过其受体结合域(RBD)附着于宿主细胞上的血管紧张素转换酶2(ACE2)受体,从而引发S2蛋白的构象变化,导致病毒与宿主细胞膜发生融合进而入侵细胞^[10]。目前,NIH指南仅推荐Bebtelovimab 1款单克隆抗体药物用于治疗新冠肺炎。

Bebtelovimab是重组IgG₁单克隆中和抗体,最初由加拿大AbCellera公司和美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)疫苗研究中心发现,礼来公司获得其开发授权。Bebtelovimab通过靶向结合新冠病毒的S蛋白发挥作用,对目前已报道的包括奥密克戎变异株在内的所有新冠病毒变异株均具有中和活性。2022年2月11日,FDA授予礼来公司的Bebtelovimab治疗新冠肺炎的紧急使用授权,用于治疗年龄≥12岁、体质量≥40 kg、症状出现7 d内且有较高风险进展至重症的轻型至普通型新冠肺炎患者。

1.2.3 免疫调节剂药物

感染新冠病毒后发生的高活性炎症反应在发病机制中起着核心作用,如重型和危重型新冠肺炎患者可能会出现全身炎症反应,从而导致肺损伤和多系统器官功能障碍。具有强效抗炎作用的免疫抑制剂可预防炎症反应的发生或减轻炎症反应程度。目前,NIH指南推荐使用的治疗新冠肺炎的免疫调节剂药物包括4个皮质类固醇药物、2个白细胞介素6(IL-6)抑制剂和2个Janus激酶(JAK)抑制剂。

皮质类固醇:为广谱抗炎药物,能从多方面调节机体免疫功能,对固有免疫和适应性免疫有较强抑制作用,可抑制肺炎相关细胞因子的释放并诱导淋巴细胞的凋亡,从而降低新冠肺炎患者的系统性炎症反应水平并降低死亡率^[11]。NIH指南推荐使用的皮质类固醇包括地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙和氢化可的松。

白细胞介素6(IL-6)抑制剂:IL-6是包括淋巴细胞、单核细胞和成纤维细胞在内的多种类型细胞产生的促炎性细胞因子。重症急性呼吸综合征(SARS)病毒感染人体后可诱导支气管上皮细胞产生IL-6,导致系统性炎症和缺氧性呼吸衰竭^[12]。由此推断,新冠肺炎患者相关的系统性炎症和缺氧性呼吸衰竭可能与细胞因子的高度释放有关,调节IL-6水平或IL-6的作用效

果可能会缩短症状的持续时间和减轻严重程度,从而改善预后。NIH指南推荐使用的IL-6抑制剂包括托珠单抗和沙利鲁单抗,均为入源化抗IL-6受体单抗。

Janus激酶抑制剂:可选择性抑制JAK激酶,阻断IL-6诱导的信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)的磷酸化过程。JAK/STAT信号通路与细胞因子密切相关,可导致免疫激活并启动下游与炎症反应相关的信号转导通路,因此JAK抑制剂可潜在地减轻新冠肺炎患者的炎症反应^[13]。此外,JAK抑制剂在理论上可通过干扰细胞对病毒的内吞作用直接发挥抗病毒活性,阻断新冠病毒入侵和感染细胞^[14]。NIH指南推荐使用的JAK抑制剂包括巴瑞替尼和托法替尼。

1.3 NIH指南用药建议

NIH指南对非住院患者的用药建议总结见表2。其推荐使用3个抗病毒药物和Bebtelovimab,并建议在大多数非住院患者中优先使用Paxlovid;若Paxlovid不可用,则建议使用瑞德西韦;若瑞德西韦不可用,则建议使用Bebtelovimab或莫努匹韦作为替代疗法,且仅适用于奥密克戎BA.2变异株不是主要流行变异株的地区。

表2 NIH指南对非住院患者的用药建议

Tab. 2 Medication recommendations for non-hospitalized patients in the NIH Guidelines

优先级	药物名称	用法用量	使用期限
首选疗法	Paxlovid	1) eGFR ≥ 60 mL / (min·1.73 m ²); 口服 300 mg 奈玛特韦与100 mg利托那韦,每日2次,持续5 d	出现症状后5 d内
		2) GFR ≥ 30 mL / (min·1.73 m ²) 且 < 60 mL / (min·1.73 m ²); 口服 150 mg 奈玛特韦与100 mg 利托那韦,每日2次,持续5 d(A II a)	
	瑞德西韦	首日静脉注射200 mg,第2、3日分别静脉注射100 mg(B II a)	
替代疗法	Bebtelovimab	单次静脉注射175 mg,持续至少30 s(C III)	出现症状后7 d内
	莫努匹韦	口服800 mg,每日2次,持续5 d(C II a)	出现症状后5 d内

注: eGFR 为预估肾小球滤过率, GFR 为肾小球滤过率。表3同。

Note: eGFR is the estimated glomerular filtration rate and GFR is the glomerular filtration rate (for Tab. 2-3).

NIH指南对住院患者的用药建议总结见表3。指南推荐使用瑞德西韦和免疫调节剂药物,并将患者的疾病严重程度划分为4类:①无须补充氧气;②需要补充氧气;③需要高流量氧气或无创通气;④需要有创机械通气或体外膜肺氧合(ECMO),并对其分别给予用药建议。

2 奥密克戎变异株对新冠肺炎治疗药物的影响

随着新冠病毒奥密克戎变异株在全球大多数国家成为主要流行毒株,已有研究表明其能对多种中和抗体发生免疫逃逸^[15]。2020年11月21日,FDA授予再生元

表 3 NIH 指南对住院患者的用药建议
Tab. 3 Medication recommendations for hospitalized patients in the NIH Guidelines

药物名称	不需要补充氧气	需要补充氧气	需要高流量氧气或无创通气	需要有创机械通气或 ECMO	用法用量
瑞德西韦	无足够证据决定是 否推荐	单独使用瑞德西韦(BⅡa)、瑞德西 韦联合地塞米松(BⅡb)或单独 使用地塞米松(BⅠ);若需氧量 快速增加且出现全身炎症;加用 托珠单抗或巴瑞替尼(CⅡa)	单独使用地塞米松(AⅠ)或地 塞米松与瑞德西韦联用 (BⅡ);若需氧量快速增加 且出现全身炎症;加用托 珠单抗或巴瑞替尼(BⅡa)	不推荐使用(AⅡa)	首日静脉注射 200 mg,随后每日 100 mg 至第 5 日或至出院
地塞米松	不推荐使用(AⅡa)		单独使用地塞米松(AⅠ);若患者入 住 ICU 24 h 内;地塞米松联合托 珠单抗(BⅡa)	口服或静脉注射 6 mg,每日 1 次,总疗程不超过 10 d 或至出院	
托珠单抗	未提及				单次静脉注射 8 mg/kg,最大剂量为 800 mg。若临床体征未改善,可在 8 h 后 追加 1 次剂量
巴瑞替尼	未提及		未提及		1)eGFR ≥ 60 mL/(min·1.73 m ²);口服 4 mg,每日 1 次; 2)eGFR ≥ 30 mL/(min·1.73 m ²)且 < 60 mL/(min·1.73 m ²);口服 2 mg, 每日 1 次; 3)eGFR ≥ 15 mL/(min·1.73 m ²)且 < 30 mL/(min·1.73 m ²);口服 1 mg, 每日 1 次。总疗程最多 14 d 或至出院
其他皮质类固醇	不推荐使用(AⅢ)	当地塞米松不可用时替代(BⅢ)			1)静脉注射 40 mg 泼尼松或 32 mg 甲泼尼龙,每日 1 次或分 2 次; 2)静脉注射 160 mg 氢化可的松,每日分 2~4 次。总疗程最多 10 d 或至出院
沙利鲁单抗	未提及	仅当托珠单抗不可用时替代(BⅡa)			将 400 mg 沙利鲁单抗溶于 100 mL 氯化钠注射液,静脉注射
托法替尼	未提及	仅当巴瑞替尼不可用时替代(BⅡa)	未提及		1)eGFR ≥ 60 mL/(min·1.73 m ²);口服 10 mg,每日 2 次; 2)eGFR < 60 mL/(min·1.73 m ²);口服 5 mg,每日 2 次。总疗程最多 14 d 或至出院

公司的卡西瑞单抗(Casirivimab)/伊德单抗(Imdevimab)治疗新冠肺炎的紧急使用授权;2021 年 2 月 9 日,FDA 授予礼来公司巴尼韦单抗(Bamlanivimab)/埃特司韦单抗(Etesevimab)治疗新冠肺炎的紧急使用授权;2021 年 5 月 26 日,FDA 授予葛兰素史克和 Vir Biotechnology 公司的索托维单抗治疗新冠肺炎的紧急使用授权。然而,由于这 3 个单抗对奥密克戎变异株的中和能力显著降低,FDA 已暂停上述药物在美国的分发,NIH 指南也明确不推荐继续使用(AⅢ)。

3 NIH 指南和我国诊疗指南推荐用药对比

3.1 抗病毒治疗用药

NIH 指南推荐包括瑞德西韦在内的 3 个药物,我国诊疗方案仅推荐使用 Paxlovid,其适用人群和用法用量与 NIH 指南内容相同,未提及其他抗病毒药物;我国诊疗指南明确不推荐使用瑞德西韦,且给出的推荐强度和证据等级均为最高,并推荐继续在临床试验中评价 α-干扰素、磷酸氯喹、利巴韦林、阿比多尔的疗效,而 NIH 指南仅推荐继续在临床评估 α-干扰素(AⅡa),不推荐继续在住院患者(AⅠ)和非住院患者(AⅡa)中使用氯喹或羟氯喹,且未提及另 2 种抗病毒药物。

3.2 中和抗体治疗用药

NIH 指南推荐使用 Bebtelovimab;我国诊疗方案推荐使用安巴韦单抗(BR11-196)/罗米司韦单抗(BR11-198)

注射液;我国诊疗指南明确不推荐使用任何中和抗体,仅推荐在临床试验条件下使用。

3.3 免疫治疗用药

NIH 指南推荐使用 4 个皮质类固醇、2 个 IL-6 抑制剂和 2 个 JAK 抑制剂;而我国诊疗方案和诊疗指南均推荐使用糖皮质激素和托珠单抗,相应的适用人群、使用剂量、推荐等级和证据评级与 NIH 指南基本一致,但我国诊疗指南表示沙利鲁单抗的临床获益仍待进一步证实,且仅推荐在临床试验条件下使用巴瑞替尼和托法替尼。此外,我国诊疗指南仅推荐在临床试验条件下使用静脉注射人免疫球蛋白(IVIG),NIH 指南表示尚无足够证据决定是否推荐,而我国诊疗方案则推荐可应急用于病情进展较快的轻型、普通型和重型患者。

4 我国新冠治疗药物审批进展

2021 年 12 月 8 日,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)应急批准腾盛华创医药技术公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BR11-196)及罗米司韦单抗注射液(BR11-198)注册申请,用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重症高风险因素的成年患者以及 12~17 岁且体重 ≥ 40 kg 的新冠肺炎青少年患者^[16],成为我国首个获批的具有自主知识产权的新冠病毒中和抗体联合治疗药物。2022 年 2 月 12 日,CDE 应急附条件批准辉瑞公司 Paxlovid 进口注册,用于

治疗伴有进展为重症高风险因素的轻型至中型新冠肺炎成年患者,是我国首个获批的口服小分子新冠病毒治疗药物^[17]。

2022年2月21日,国家药品监督管理局党组书记李利在CDE走访调研时提出,要坚持提前介入、研审联动,科学严谨、依法合规,全力以赴推动新冠病毒疫苗和治疗药物上市。2月22日,CDE发布《关于〈药审中心加快创新药上市申请审评工作程序(试行)〉征求意见的通知》,旨在鼓励研究和创制新药,满足临床用药需求,及时总结转化抗疫应急审评工作经验,加快创新药品的审评速度。预计在不久的将来,将陆续有多款已于国外获批紧急使用授权的新冠治疗药物完成进口注册和上市^[18]。

5 结语

与2021年4月14日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版)》相比,我国第九版诊疗方案新增Paxlovid和安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液2个治疗药物,为临床用药提供了更多选择。然而,与NIH指南相比,第九版诊疗方案中抗病毒药物的选择依然较少。考虑到奥密克戎变异株具有较强的免疫逃逸能力,单克隆抗体疗法的有效性可能普遍受到影响,建议将来在药品审评工作的基础上,及时更新诊疗方案中的抗病毒药物用药方案,为临床用药提供指导^[18]。

参考文献

- [1] WHO. Coronavirus disease (COVID - 19) Weekly Epidemiological Update on COVID - 19 - 11 May 2022 [EB / OL]. (2022 - 05 - 11) [2022 - 05 - 11]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [2] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[A/OL]. (2022 - 03 - 14) [2022 - 04 - 17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会,中国医师协会呼吸医师分会. 中国成人2019冠状病毒病的诊治与防控指南[J]. 中华医学杂志,2021,101(18):1293-1356.
- [4] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) Treatment Guidelines[EB / OL]. (2022 - 04 - 08) [2022 - 04 - 17]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
- [5] SANDERS JM, MONOGUE ML, JODLOWSKI TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID - 19): a review[J]. JAMA, 2020, 323(18):1824-1836.
- [6] SIDDIQI HK, MEHRA MR. COVID - 19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical - therapeutic staging proposal[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(5):405.
- [7] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloro-

quine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019 - nCoV) *in vitro* [J]. Cell Res, 2020, 30(3):269-271.

- [8] OWEN DR, ALLERTON CMN, ANDERSON AS, et al. An oral SARS - CoV - 2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID - 19[J]. Science, 2021, 374(6575):1586-1593.
- [9] ZHOU S, HILL CS, SARKAR S, et al. β - d - N₄ - hydroxycytidine inhibits SARS - CoV - 2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells [J]. The Journal of Infectious Diseases, 2021, 224(3):415-419.
- [10] JIANG S, HILLYER C, DU L. Neutralizing antibodies against SARS - CoV - 2 and other human coronaviruses [J]. Trends Immunol, 2020, 41(5):355-359.
- [11] 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.
- [12] YOSHIKAWA T, HILL T, LI K, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus - induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte - derived macrophages and dendritic cells [J]. J Virol, 2009, 83(7):3039-3048.
- [13] ZHANG W, ZHAO Y, ZHANG FC, et al. The use of anti - inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID - 19): The Perspectives of clinical immunologists from China [J]. Clin Immunol, 2020, 214:108393.
- [14] STEBBING J, PHELAN A, GRIFFIN I, et al. COVID - 19: combining antiviral and anti - inflammatory treatments [J]. Lancet Infect, 2020, 20(4):400-402.
- [15] CAO YL, WANG J, JIAN FC, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS - CoV - 2 neutralizing antibodies [J]. Nature, 2022, 602(7898):657-663.
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BR11 - 196)及罗米司韦单抗注射液(BR11 - 198)注册申请[EB / OL]. (2021 - 12 - 08) [2021 - 12 - 24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[EB / OL]. (2022 - 02 - 12) [2022 - 03 - 02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220212085753142.html>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于《药审中心加快创新药上市申请审评工作程序(试行)》征求意见的通知[A / OL]. (2022 - 02 - 22) [2022 - 03 - 02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3d643ee8789b4653e33b01e2ea15a626>.

(收稿日期:2021-12-31;修回日期:2022-05-12)