

中图分类号: R978.7; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)23-0037-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.008



中美新型冠状病毒感染治疗指导性文件中药物治疗方案比较*

王丹丹, 王陈萍, 高霞, 窦志华[△]

(江苏省南通市第三人民医院·南通大学附属南通第三医院, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 为新型冠状病毒感染治疗方案的选择提供参考。方法 分析 2023 年 3 月美国国立卫生研究院(NIH)发布的 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines(简称《NIH 指南》)和我国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》(简称《诊疗方案》),比较其治疗药物和不同人群治疗方案的异同。结果 《诊疗方案》《NIH 指南》治疗原则均为早期抗病毒治疗、后期免疫治疗及相应的器官支持治疗。治疗药物方面,《NIH 指南》推荐 3 个抗病毒药物[瑞德西韦、奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(Paxlovid)和莫诺拉韦];3 类免疫治疗药物[皮质类固醇、白细胞介素 6(IL-6)抑制剂和 Janus 激酶(JAK)抑制剂];《诊疗方案》推荐 6 个抗病毒方案(阿兹夫定、Paxlovid、莫诺拉韦、单克隆抗体、静注新型冠状病毒感染免疫球蛋白和康复者恢复期血浆),2 类治疗药物(皮质类固醇和 IL-6 抑制剂托珠单抗),强调传统中医中药治疗。《诊疗方案》在治疗方案的描述上过于简略,仅根据病情的严重程度给出了可供选择的药物,但《NIH 指南》提供了具体的优选方案、替代方案和联合治疗方案。结论 《诊疗方案》《NIH 指南》在治疗药物和不同人群治疗方案上均存在较大差异。建议持续推进新型冠状病毒感染治疗药物的临床研究,细化临床治疗方案,同时关注儿童、孕妇、乳母等特殊人群的药物研究。

关键词:新型冠状病毒感染;美国国立卫生研究院指南;诊疗方案;抗病毒药物;免疫治疗药物

Comparison of Drug Treatment Schemes in Coronavirus Disease 2019 Treatment Guidance Documents Between China and the United States

WANG Dandan, WANG Chenping, GAO Xia, DOU Zhihua

(Nantong Third People's Hospital · Affiliated Nantong Hospital 3 of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226006)

Abstract: Objective To provide a reference for the selection of treatment schemes for coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The COVID-19 Treatment Guidelines issued by the NIH [referred to as the National Institutes of Health (NIH) Guidelines] in March 2023 and the COVID-19 Diagnosis and Treatment Plans (Tenth Edition) issued by the National Health Commission of China (referred to as the Diagnosis and Treatment Plan) were analyzed to compare the similarities and differences between their treatment drugs and treatment plans for different populations. **Results** The treatment principles of the Diagnosis and Treatment Plan and the NIH Guidelines were giving antiviral treatment in the early stage, and giving immunotherapy and corresponding organ support treatment in the late stage. In terms of treatment drugs, the NIH Guidelines recommend three antiviral drugs [remdesivir, Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets Co-Packaged (paxlovid) and monupiravir], and three types of immunotherapy drugs [corticosteroids, interleukin-6 (IL-6) inhibitors, and Janus kinase (JAK) inhibitors]. The Diagnosis and

*基金项目:江苏省药学会-正大天晴医院药学科研基金[Q202237]。

第一作者:王丹丹,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0513-89093866(电子信箱)451779495@qq.com。

[△]通信作者:窦志华,男,博士,主任中药师,研究方向为医院药学、中药药效物质基础及质量控制,(电话)0513-85116078(电子信箱)zhihuadou@163.com。

tent_5152773.htm.
[9] 国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告(2018 年第 19 号)[A/OL]. (2018-02-12)[2023-06-05].
https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20180212143401381.html.
[10] 四川省药品监督管理局. 四川省药品监督管理局关于发布《四川省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》的公告[A/OL]. (2019-02-10)[2023-06-05].
http://yj.j.sc.gov.cn/scyj/zfxkgkfwj/2019/2/10/042d08f214d643e5bb03a7892efd7c7c.shtml.
[11] 王庆芬,陈根光,倪晓霞,等. 医疗机构制剂室实施新版 GMP 的问题与对策[J]. 中国药业,2014,23(6):10-11.
[12] 谢婷,王子寿,赵卫权,等. 四川省医疗机构制剂发展现状及对策探讨[J]. 中国药房,2014,25(45):4232-4235.
[13] 张磊,曹涵博,赵馨韵,等. 陕西省医疗机构制剂发展现状及对策探析[J]. 中国药业,2021,30(17):21-23.
[14] 陈顺,张凤,陆文铨,等. 质量管理在医疗机构外用制剂生产中的应用[J]. 中国药业,2017,26(21):91-93.
(收稿日期:2022-09-14;修回日期:2023-07-23)

Treatment Plan recommended six antiviral regimens (azvudine, paxlovid, molnupiravir, monoclonal antibodies, Human COVID - 19 Immunoglobulin for Intravenous Injection, and convalescent plasma), and two types of therapeutic drugs (corticosteroids and IL - 6 inhibitor Tocilizumab), emphasizing traditional Chinese medicine treatment. The *Diagnosis and Treatment Plan* was too brief in describing the treatment plan, only providing alternative drugs based on the severity of the condition, while the *NIH Guidelines* provided specific preferred plans, alternative plans, and combined treatment plans. **Conclusion** The *Diagnosis and Treatment Plan* and *NIH Guidelines* have significant differences in treatment drugs and treatment plans for different populations. It is recommended to continue promoting clinical research on COVID - 19 treatment drugs, refining clinical treatment plans, and paying attention to drug research for special populations such as children, pregnant women, and breastfeeding women.

Key words: COVID - 19; COVID - 19 Treatment Guidelines; Diagnosis and Treatment Plan; antiviral drugs; immunotherapy drugs

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(COVID - 19)暴发。根据世界卫生组织(WHO)公布的数据,截至2023年4月6日,全球已确诊超7.62亿例,死亡超689万例。目前,尚无治疗COVID - 19的特效药,对COVID - 19有效的治疗药物主要集中在抗病毒药物和免疫治疗药物。2023年1月,我国国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[1](简称《诊疗方案》),将药物按作用机制分类,根据COVID - 19疾病严重程度推荐了相应的治疗方案。2023年3月,美国国立卫生研究院(NIH)发布 *Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) Treatment Guidelines*^[2](简称《NIH指南》),也将药物按作用机制分类,根据不同人群分别介绍治疗方案。本研究中比较了《诊疗方案》与《NIH指南》治疗COVID - 19的药物和方案的异同,为临床医师治疗COVID - 19提供依据。现报道如下。

1 《NIH指南》

1.1 抗病毒药物

瑞德西韦:是一种腺苷酸类似物的核苷酸前药,与病毒RNA依赖性RNA聚合酶结合,通过提前终止RNA转录来抑制病毒复制^[2]。美国食品和药物管理局(FDA)批准瑞德西韦可用于治疗COVID - 19成人和年龄不低于28 d、体质量不低于3 kg的患儿,在症状出现后7 d内用药。与安慰剂相比,7 d内注射瑞德西韦可使第28天内的住院或死亡风险降低87%^[3]。

奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(Paxlovid):奈玛特韦通过抑制新型冠状病毒(SARS - CoV - 2)蛋白酶而使病毒无法复制。利托那韦可抑制细胞色素P450酶3A(CYP3A)介导的奈玛特韦代谢,从而增强奈玛特韦的药效,其本身不具有抗病毒活性。2021年12月22日,Paxlovid获得FDA治疗COVID - 19的紧急使用授权。EPIC - HR试验中,与安慰剂相比,5 d内服用Paxlovid,可将第28天内的住院或死亡风险降低89%^[4-5]。

莫诺拉韦:是一种在体外和临床试验中都表现出抗SARS - CoV - 2活性的前药^[6-7],可代谢为胞苷核苷

类似物N4 - 羟基胞苷(NHC),被病毒RNA依赖的RNA聚合酶摄取后,使病毒产生致命突变。2021年12月23日,莫诺拉韦获得FDA的紧急使用授权,用于治疗症状出现5 d内重症高风险的轻型至中型COVID - 19成人患者^[3,8]。与安慰剂相比,患者5 d内服用莫诺拉韦,可使第29天的住院或死亡风险降低31%^[8]。故《NIH指南》建议,抗病毒治疗优先考虑Paxlovid和瑞德西韦,优先方案不可用时再考虑莫诺拉韦。

1.2 免疫治疗药物

皮质类固醇:可能通过减轻COVID - 19诱导的全身炎症反应,从而减少肺功能损伤和多系统器官功能障碍的发生^[2]。多个随机对照试验表明,对于需补充氧气的COVID - 19住院患者,系统皮质类固醇治疗可改善其临床结局,降低死亡率^[9-10];对于不需补充氧气的COVID - 19住院患者,使用全身皮质类固醇可能造成损伤^[11-12]。此类药物推荐首选地塞米松,因其疗效证据较多,氢化可的松、甲泼尼龙和泼尼松可作为备选。

白细胞介素6(IL - 6)抑制剂:感染SARS - CoV - 2可诱导支气管上皮细胞产生剂量依赖性的IL - 6,IL - 6是一种多效性促炎细胞因子,由多种类型细胞产生^[13]。COVID - 19相关的全身炎症反应和低氧性呼吸衰竭可能与细胞因子释放增加有关,如血液中IL - 6、C反应蛋白(CRP)、D - 二聚体(D - D)和铁蛋白水平升高^[14-16]。故推测调节IL - 6水平可能会缩短COVID - 19的持续时间和/或严重程度。IL - 6抑制剂有抗IL - 6受体单克隆抗体(托珠单抗、沙利鲁单抗)和抗IL - 6单克隆抗体(西妥昔单抗)的作用。2021年6月24日,FDA发布紧急使用授权,允许在需补充氧气、无创机械通气(NIV)、机械通气(MV)或体外膜氧合(ECMO)的COVID - 19住院成人患者和2岁以上患儿中联用托珠单抗和皮质类固醇^[17]。在有关托珠单抗的2项最大的随机对照试验中,系统皮质类固醇作为标准治疗的一部分,接受托珠单抗治疗的患者可获得额外的生存益处^[18-19]。沙利鲁单抗的疗效证据较少,仅在托珠单抗不可用时才予以

考虑^[1]。除临床试验外,不建议使用抗 IL - 6 单抗治疗 COVID - 19(B III)。

Janus 激酶(JAK)抑制剂:主要机制为干扰参与重要细胞功能(包括信号传导、生长和生存)的信号转导及转录激活因子(STAT)的磷酸化,即可防止参与导致免疫激活和炎症反应的信号转导的关键蛋白磷酸化。JAK 抑制剂有巴瑞替尼和托法替尼,《NIH 指南》建议与地塞米松联用^[2],可改善 COVID - 19 住院患者的临床结局^[20 - 22]。2022 年 5 月, FDA 批准在需补充氧气、NIV、MV / ECMO 的 COVID - 19 住院成人患者中使用巴瑞替尼。《NIH 指南》指出,托法替尼的临床疗效证据较少,仅在巴瑞替尼不可用时作为替代品^[2]。

1.3 不同人群药物治疗方案

无需补充氧气的轻型至中型 COVID - 19 未住院成人患者:详见表 1。表中, A, B, C 表示推荐的强度, A 级为强烈推荐, B 级为中等程度推荐, C 级为可以选用。 I , II a, II b, III 表示推荐的证据质量, I 级为证据质量高, 1 项或多项无重大限制的随机对照试验; II a 级为证据质量中等, 其他随机对照试验或随机对照试验的亚组分析; II b 级为证据质量中等, 无重大限制的观察性研究; III 级为专家意见。

COVID - 19 住院成人患者:详见表 2。

表 2 基于疾病严重程度的 COVID - 19 住院成人患者抗病毒或免疫调节治疗方案

Tab. 2 Antiviral or immunomodulatory treatment plans for hospitalized adults with COVID - 19 based on disease severity

疾病严重程度	临床方案	建议
不因 COVID - 19 住院	重症高风险的轻型至中型 COVID - 19 患者	参照 COVID - 19 非住院成人患者的治疗管理
不需补充氧气	所有患者	不建议使用地塞米松(A II a)或其他全身皮质类固醇(A III)
	重症高风险患者	瑞德西韦(B III)
需常规补充氧气	需少量常规补充氧气	瑞德西韦(B II a)
	多数患者	地塞米松联合瑞德西韦(B II a);如果瑞德西韦不可用,则使用地塞米松(B I)
	接受地塞米松治疗且氧气需求迅速增加合并全身炎性反应的患者	以上选项之一联合巴瑞替尼口服或托珠单抗静脉滴注(B II a)
需经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)或无创机械通气(NIV)	多数患者	如未开始治疗,应立即启动以下 1 项:地塞米松联合巴瑞替尼口服(A I),地塞米松联合托珠单抗静脉滴注(B II a);如果巴瑞替尼、托法替尼、托珠单抗或沙利鲁单抗不可用,则使用地塞米松(A I),并在上述选项中添加瑞德西韦(C II a)
住院并需机械通气(MV)或体外膜氧合(ECMO)	多数患者	如未开始治疗,应立即启动以下 1 项:地塞米松联合巴瑞替尼口服(B II a),地塞米松联合托珠单抗静脉滴注(B II a);如果巴瑞替尼、托法替尼、托珠单抗或沙利鲁单抗不可用,则使用地塞米松(A I)

表 3 非住院 COVID - 19 患儿治疗方案

Tab. 3 Treatment plans for non - hospitalized children with COVID - 19

重症 COVID - 19 的风险	12 ~ 17 岁	< 12 岁
只有症状,无重症风险	提供支持性护理(A III)	提供支持性护理(A III)
高风险	使用以下选项之一(按优先顺序):症状出现 5 d 内服用 Paxlovid(B III);症状出现 7 d 内服用瑞德西韦(C III)	FDA 未授权 Paxlovid 用于 12 岁以下患儿;无足够证据支持或反对使用瑞德西韦,可根据年龄和其他风险因素综合考虑
中风险	无足够证据支持或反对抗病毒治疗,可根据年龄和其他风险因素综合考虑	无足够证据支持或反对使用瑞德西韦
低风险	仅提供支持性护理(B III)	仅提供支持性护理(B III)

表 1 无需补充氧气的轻型至中型 COVID - 19 未住院成人患者治疗方案

Tab. 1 Treatment plan for non - hospitalized adults with mild to moderate COVID - 19 without oxygen supplementation

患者情况	治疗方案
所有患者	提供症状管理(A III);无其他适应证,不建议使用地塞米松或其他全身皮质类固醇(A II b)
重症高风险患者	按优先顺序列出治疗方法:奈玛特韦片 / 利托那韦片组合包装(Paxlovid, A II a);瑞德西韦(B II a);替代疗法(当优先疗法不可用时),使用莫诺拉韦(C II a)

非住院 COVID - 19 患儿:以儿童为受试者的 COVID - 19 研究较少,目前关于 COVID - 19 患儿治疗的建议证据等级均不高,《NIH 指南》建议非住院患儿治疗方案见表 3。

住院 COVID - 19 患儿:详见表 4。

妊娠期、哺乳期:在评估 COVID - 19 治疗药物的安全性和有效性的临床试验中,孕妇和乳母通常被排除在外,目前对妊娠期和哺乳期人群治疗 COVID - 19 的建议证据等级均不高。1) 抗病毒治疗。瑞德西韦耐受性好,严重药品不良反应(ADR)发生率低,可用于孕妇和分娩不短于 28 d 的乳母。妊娠和哺乳不是使用 Paxlovid 的禁忌证,2 个描述性病例^[23 - 24]评估了接受 Paxlovid 治疗的

表 4 住院 COVID - 19 患儿治疗方案

Tab. 4 Treatment plans for hospitalized children with COVID - 19

疾病严重程度	专家小组建议
因 COVID - 19 住院	年龄不低于 12 岁的患儿,如无禁忌,应预防性使用抗凝药物(BⅢ)
不需补充氧气	重症高风险患儿、年龄 12~17 岁患儿使用瑞德西韦(CⅢ),无足够证据支持在 28 d 至 12 岁患儿中使用瑞德西韦;因 COVID - 19 以外的原因入院,重症高风险的轻型至中型 COVID - 19 患儿,参照 COVID - 19 非住院患儿的治疗管理
需常规氧气	使用以下选项之一:瑞德西韦(BⅢ);地塞米松联合瑞德西韦治疗氧气需求增加的患儿,尤其是青少年(BⅢ)
需 HFNC 或 NIV	使用以下选项之一:地塞米松(BⅢ),地塞米松联合瑞德西韦(BⅢ);对于开始使用地塞米松后氧合未快速改善的患儿,可考虑年龄为 12~17 岁(BⅢ)和 2~11 岁(CⅢ)的患儿加用巴瑞替尼或托珠单抗
需 MV 或 ECMO	地塞米松(AⅢ);对于开始使用地塞米松后氧合未快速改善的患儿,可考虑年龄为 12~17 岁(BⅢ)和 2~11 岁(CⅢ)的患儿加用巴瑞替尼或托珠单抗

妊娠结局,在研究期间,未发现孕妇或新生儿发生严重 ADR。经风险效益评估后,有用药指征的孕妇和乳母可给予 Paxlovid;不建议孕妇使用莫诺拉韦,乳母用药后 4 d 内不得母乳喂养婴儿。2)免疫治疗。短疗程地塞米松治疗可降低孕妇死亡率,且胎儿严重不良风险较低。专家组建议,对于接受 MV(AⅢ)或需补充氧气但无 MV 的住院孕妇,可使用地塞米松(BⅢ);孕期不使用托珠单抗或沙利鲁单抗,因其会主动穿过胎盘而暴露胎儿的免疫反应;JAK 抑制剂为小分子药物,很可能通过胎盘,造成胎儿风险。是否用药,应综合考虑孕妇病情严重程度、合并症、用药的母体益处和胎儿风险。

2 《诊疗方案》

2.1 抗病毒治疗

《诊疗方案》中,推荐了 Paxlovid、阿兹夫定、莫诺拉韦、安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗、静注 COVID - 19 人免疫球蛋白和康复者恢复期血浆。阿兹夫定为我国首个自主研发的小分子 COVID - 19 治疗药物,进入宿主细胞后磷酸化,转化为活性代谢物阿兹夫定三磷酸盐,在病毒 RNA 合成时嵌入病毒 RNA 中,导致病毒 RNA 链合成终止,抑制病毒复制。在中国^[25]、巴西^[26-27]和俄罗斯^[28]开展的随机、双盲、安慰剂对照临床研究显示,与安慰剂组相比,阿兹夫定可明显缩短核酸转阴时间,降低病毒载量,且 ADR 未增加^[29]。但其治疗 SARS - CoV - 2 的有效性、安全性证据尚不充分,还需大型临床试验进一步验证。

2.2 免疫治疗

《诊疗方案》推荐了糖皮质激素和 IL - 6 抑制剂,用于对抗机体过度激活的免疫 / 炎症反应。糖皮质激素建议短期内使用地塞米松或甲泼尼龙,未明确提到其他品种;推荐了 IL - 6 抑制剂托珠单抗用于重型、危重型且实验室检测 IL - 6 水平明显升高的患者。

2.3 不同人群药物治疗方案

COVID - 19 成人患者:详见表 5。

表 5 基于疾病严重程度的 COVID - 19 成人患者治疗方案

Tab. 5 Treatment plans for adults with COVID - 19 based on disease severity

患者情况	专家建议
所有患者	一般治疗和 / 或支持治疗
重症高风险的轻型、中型患者	Paxlovid, 阿兹夫定(用于中型 COVID - 19 患者),莫诺拉韦,安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗,静注 COVID - 19 人免疫球蛋白,康复者恢复期血浆
重型、危重型患者	糖皮质激素(短期使用),白细胞介素 6(IL - 6)抑制剂(IL - 6 水平明显升高者使用),静注 COVID - 19 人免疫球蛋白(用于早期重症患者),康复者恢复期血浆

COVID - 19 患儿:《诊疗方案》不建议 Paxlovid、阿兹夫定和莫诺拉韦用于 COVID - 19 患儿,安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗可用于治疗轻型、中型及有重症高风险因素的青少年(年龄 12~17 岁,体质量不低于 40 kg)。其他药物未针对 COVID - 19 患儿给出相应的治疗建议。

妊娠期、哺乳期:《诊疗方案》建议在综合评估后, Paxlovid 可用于妊娠期,不建议在哺乳期使用。妊娠期和哺乳期均不建议使用阿兹夫定和莫诺拉韦。其他药物未针对妊娠期和哺乳期给出相应治疗建议。

3 《NIH 指南》与《诊疗方案》治疗 COVID - 19 药物比较
详见表 6。

4 讨论

2020 年 4 月 21 日, NIH 首次发布了 COVID - 19 《NIH 指南》,得益于不断更新的科学研究和迅速发展的临床实践,《NIH 指南》已持续修订 60 多次。2020 年 1 月 16 日,我国国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一版)》,之后又陆续更新了《诊疗方案》,目前最新版(试行第十版)更新于 2023 年 1 月 6 日。

中美两国指南在 COVID - 19 的治疗原则上基本一致,即早期抗病毒治疗、后期免疫治疗及相应器官的支持治疗。在具体的药物治疗中,中美两国指南存在较大

表 6 《诊疗方案》与《NIH 指南》治疗 COVID - 19 的药物比较

Tab. 6 Comparison of treatment drugs for COVID - 19 between the <i>Diagnosis and Treatment Plan</i> and the <i>NIH Guidelines</i>			
治疗方案 / 用药人群	疾病严重程度	《诊疗方案》	《NIH 指南》
抗病毒治疗		Paxlovid, 莫诺拉韦, 阿兹夫定, 安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗, 静注 COVID - 19 人免疫球蛋白, 康复者恢复期血浆	瑞德西韦, Paxlovid, 莫诺拉韦
免疫治疗		糖皮质激素, 托珠单抗	糖皮质激素, 托珠单抗, 沙利鲁单抗, 巴瑞替尼, 托法替尼
成人治疗方案	所有患者	一般治疗和 / 或支持治疗	为所有患者提供症状管理(AⅢ)
	重症高风险的轻型、中型患者	Paxlovid, 阿兹夫定, 莫诺拉韦, 安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗, 静注 COVID - 19 人免疫球蛋白, 康复者恢复期血浆	未住院: Paxlovid(AⅡa), 瑞德西韦(BⅡa), 或可用莫诺拉韦(CⅡa) 替代; 住院: 瑞德西韦(BⅢ), 如需补充氧气, 地塞米松联合瑞德西韦(BⅡa)
	重型、危重型患者	糖皮质激素, 托珠单抗, 静注 COVID - 19 人免疫球蛋白, 康复者恢复期血浆	地塞米松联合巴瑞替尼(AⅠ) 或托珠单抗(BⅡa); 若巴瑞替尼、托法替尼、托珠单抗或沙利鲁单抗都不可用, 单用地塞米松(AⅠ)
儿童治疗方案	所有患儿, 未住院的重症高风险患儿		提供支持护理, Paxlovid(BⅢ), 瑞德西韦(CⅢ)
	重症高风险的轻型、中型患儿	安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗(用于年龄 12~17 岁, 体重质量不低于 40 kg 的青少年)	瑞德西韦(BⅢ); 如需补充氧气, 瑞德西韦联合地塞米松(BⅢ)
	重型、危重型患儿		地塞米松[重型(BⅢ), 危重型(AⅢ)]; 如未改善, 地塞米松联合巴瑞替尼或托珠单抗[12~17 岁(BⅢ), 2~11 岁(CⅢ)]
妊娠期 / 哺乳期治疗方案		经风险效益评估后, Paxlovid 可用于妊娠期	经风险效益评估后, 瑞德西韦、Paxlovid、地塞米松可酌情使用

差异, 尤其体现在抗病毒治疗药物中。《诊疗方案》中未提到临床疗效显著的瑞德西韦, 推荐了我国首个自主研发的小分子 COVID - 19 治疗药物阿兹夫定, 以及《NIH 指南》中同样推荐的 Paxlovid 和莫诺拉韦, 还包括 3 类《NIH 指南》明确不建议使用的抗病毒方案(单克隆抗体、静注 COVID - 19 人免疫球蛋白和康复者恢复期血浆)。免疫治疗药物方面, 《NIH 指南》给出了更多的药物选择, 除了《诊疗方案》中提到的皮质类固醇和 IL - 6 抑制剂托珠单抗外, 还推荐了 IL - 6 抑制剂沙利鲁单抗和 JAK 抑制剂巴瑞替尼、托法替尼。在成人患者药物治疗方案上, 《诊疗方案》根据病情严重程度和重症风险的分型制订了相应治疗方案; 《NIH 指南》根据患者是否需要补充氧气给出了可操作性更强的优选方案、替代方案和联合治疗方案, 尤其对于何时启用全身皮质类固醇治疗和联合治疗, 《NIH 指南》给出了较具体的建议。《NIH 指南》参照成人治疗方案, 将儿童按年龄和是否需要补充氧气给出了优选方案和联合治疗方案, 同时对何时启用免疫治疗给出了建议。中美两国指南在儿童、孕妇、乳母等特殊人群的治疗方案上均缺乏大型临床试验的验证, 证据等级均不高, 还有待完善。

《诊疗方案》中强调了传统中医中药治疗。COVID - 19 属中医疫病范畴, 可根据病情、证候进行辨证论治^[2], 选择合适的中药或中成药治疗。多项研究表明, 在西医治疗基础上联合中药治疗可更有效地改善 COVID - 19 患者的临床症状, 抑制机体的过度炎症反应^[30 - 31], 促

进患者痊愈。但与《NIH 指南》相比, 《诊疗方案》在治疗方案的描述上过于简略, 仅根据病情的严重程度给出了可供选择的药物, 无具体的优选方案、替代方案和联合治疗方案, 可供临床参考的价值有限。建议继续加强 COVID - 19 治疗药物的科学研究, 同时加强儿童、孕妇、乳母等特殊人群的临床试验, 及时完善和更新治疗方案, 为临床治疗提供更多依据。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[A / OL]. (2023 - 01 - 06) [2023 - 01 - 20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a/files/02ec13aadff048ffae227593a6363ee8.pdf>.

[2] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) Treatment Guidelines [A / OL]. [2023 - 05 - 20]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

[3] GOTTlieb RL, VACA CE, PAREDES R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID - 19 in outpatients[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 305 - 315.

[4] Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid™ [EB / OL]. [2023 - 05 - 25]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

[5] HAMMOND J, LEISTER - TEBBE H, GARDNER A, et al. Oral nirmatrelvir for high - risk, nonhospitalized adults with COVID - 19[J]. N Engl J Med, 2022, 386(15): 1397 - 1408.

[6] FISCHER WA 2ND, ERON JJ JR, HOLMAN W, et al. A Phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID - 19

- shows accelerated SARS - CoV - 2 RNA clearance and elimination of infectious virus[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(628): eabl7430.
- [7] ZOU RR, PENG L, SHU D, et al. Antiviral efficacy and safety of molnupiravir against Omicron variant infection: a randomized controlled clinical trial[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 939573.
- [8] JAYK BERNAL A, GOMES DA SILVA MM, MUSUNGAIE DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID - 19 in nonhospitalized patients[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 509 - 520.
- [9] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID - 19 Therapies Working Group, STERNE JAC, 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.
- [10] LI H, YAN BD, GAO R, et al. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID - 19: a systematic review and meta - analysis of prospective studies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108121.
- [11] RECOVERY Collaborative Group, HORBY P, LIM WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID - 19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693 - 704.
- [12] CROTHERS K, DEFACCIO R, TATE J, et al. Dexamethasone in hospitalised coronavirus - 19 patients not on intensive respiratory support[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2102532.
- [13] 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.
- [14] ZHOU F, YU T, DU RH, 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.
- [15] HUANG CL, WANG YM, LI XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497 - 506.
- [16] WANG ZL, YANG BH, LI QW, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 769 - 777.
- [17] Food and Drug Administration. Letter of Authorization: EUA for tocilizumab (Actemra) for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID - 19) [EB/OL]. (2022 - 12 - 21) [2023 - 05 - 20]. <https://www.fda.gov/media/150319/download>.
- [18] REMAP - CAP Investigators, GORDON AC, MOUNCEY PR, et al. Interleukin - 6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID - 19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1491 - 1502.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] MARCONI VC, RAMANAN AV, DE BONO S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized 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.
- [22] GUIMARAES PO, QUIRK D, FURTADO RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID - 19 pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(5): 406 - 415.
- [23] GARNEAU WM, JONES - BEATTY K, UFUA MO, et al. Analysis of clinical outcomes of pregnant patients treated with nirmatrelvir and ritonavir for acute SARS - CoV - 2 infection[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2244141.
- [24] LOZA A, FARIAS R, GAVIN N, et al. Short - term pregnancy outcomes after nirmatrelvir - ritonavir treatment for mild - to - moderate coronavirus disease 2019 (COVID - 19) [J]. *Obstet Gynecol*, 2022, 140(3): 447 - 449.
- [25] 陈艳芳, 邓西龙, 梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引[J]. *今日药学*, 2022, 32(8): 561 - 572.
- [26] CABRAL P, DE SOUZA S, DA SILVA R, et al. Serial Viral Load Analysis by Ddpcr to Evaluate FNC Efficacy and Safety in the Treatment of Moderate Cases of Covid - 19 [J/OL]. *Biological Sciences* (2022 - 11 - 21) [2023 - 01 - 20]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2273657/v1>.
- [27] CABRAL P, DA SILVA R, SOUZA S, et al. Serial Viral Load Analysis by Ddpcr to Evaluate FNC Efficacy and Safety in the Treatment of Mild Cases of Covid - 19 [J/OL]. *Biological Sciences* (2022 - 11 - 21) [2023 - 01 - 20]. <https://www.researchsquare.com/article/rs-2273694/v1>.
- [28] 王晶, 徐文峰, 金鹏飞. 国内首个自主研发治疗新型冠状病毒肺炎药物——阿兹夫定[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(23): 2041 - 2044.
- [29] 《阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识》专家组. 阿兹夫定片在新型冠状病毒感染救治中应用的专家共识[J]. *中国药业*, 2023, 32(3): 1 - 6.
- [30] 刘清泉, 励国, 张杰, 等. 苏合香丸治疗新型冠状病毒感染患者的临床观察[J]. *中草药*, 2023, 54(4): 1201 - 1207.
- [31] 赵霞. 中西医结合治疗新型冠状病毒感染疗效的 Meta 分析[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(8): 61 - 67.

(收稿日期: 2023 - 04 - 13; 修回日期: 2023 - 07 - 23)