

广东省新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识（第三版）

广东省药事管理质量控制中心

2020年3月6日

新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)波及全国^[1], 广东省药学人员坚持医药协同、保供优质、循证用药、精准施策, 形成一线参与救治用药、二线保障药品供应、三线加强用药指导的协作局面, 有效提高药物治疗水平, 改善临床救治效果。为进一步提高新冠肺炎药物治疗能力和质量, 减少不合理用药和药物不良反应, 在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[2]基础上, 结合广东新冠肺炎患者救治工作经验, 形成新冠肺炎临床救治“四抗四平衡”合理用药专家共识(第三版), 供临床救治参考。

【重要纲领】

一、抗新冠病毒用药。抑制病毒复制是控制新冠肺炎发展的关键, 应结合患者病程病情, 慎重选用抗病毒药物。注意药物的不良反应和药物相互作用, 口服抗病毒药原则上倾向早期用、单独用, 不主张3种以上抗病毒药物合用。可试用抗磷酸氯喹片、法匹拉韦片、尚在开展临床试验的瑞德西韦片(Remdesivir), 以及输注康复者恢复期血浆; 也可尝试其它药物如干扰素雾化吸入联合利巴韦林。不建议使用神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦等)和更昔洛韦。有报道洛匹那韦/利托那韦(克力芝)、阿比多尔等部分药物抗病毒治疗效果欠佳。

二、抗继发感染用药。有效防治继发感染是成功救治的关键措施之一。轻型和没有高危因素的普通型, 原则上不使用抗菌药物。具有

高危因素可能发展为重症的普通型，考虑病毒性肺炎合并细菌感染时，可以静脉或口服给予针对社区获得性肺炎的抗菌药物，选择β-内酰胺类±大环内酯类，或者单用呼吸氟喹诺酮类如莫西沙星、左氧氟沙星，不建议经验性使用利奈唑胺、美罗培南等特殊使用级抗菌药物。不建议重型、危重型患者常规预防性应用抗菌药物，尤其是联合应用广谱抗菌药物。应注意防治有创机械通气或体外膜肺氧合（ECMO）等气道开放的危重型患者合并细菌感染和真菌感染。

三、抗低氧血症用药。低氧血症是重症、危重症新冠肺炎患者的主要临床症状之一。对于低氧血症的新冠肺炎患者，应结合诊疗方案及早进行有效的氧疗，有条件可应用氢氧雾化机。新冠肺炎重型患者肺泡炎性渗出严重且有大量黏液，宜尽早使用氨溴索、溴己新等祛痰药物及祛痰措施。慎用雾化吸入扩张支气管药物，可能增加新冠肺炎气溶胶传播风险，应慎用雾化吸入。在使用ECMO治疗期间，由于体外循环常发生管路药物吸附，药物的PK/PD可发生改变，需要调整用药剂量。

四、抗脓毒休克用药。对于发生脓毒休克的新冠肺炎患者，应积极给予液体复苏，进行血流动力学监测，适当增加胶体液，低蛋白血症患者推荐白蛋白，不推荐使用羟乙基淀粉。合理选择有血管收缩剂（如去甲肾上腺素、多巴胺）或有正性肌力作用的药物。

五、维持营养平衡用药。营养支持是新冠肺炎基础治疗，可按照轻型、普通型、重型及危重型等疾病分类加强营养风险筛查及营养评估。重症及危重症要及早实施营养治疗，注意能量、蛋白质供给及液体平衡。ECMO治疗时建议开展早期肠内营养。

六、维持水电解质酸碱平衡用药。新冠肺炎可能引起水、电解质及酸碱平衡的失常，包括高钠血症、低钠血症、高钾血症、低钾血症、代谢性酸中毒、代谢性碱中毒等。需要根据不同类型及严重程度，合理选择药物种类及给药途径，并控制好给药速度。

七、维持微生态平衡用药。治疗新冠肺炎患者，维持肠道免疫功能，平衡人体微生态非常重要。提倡早期使用肠道微生态调节剂，刺激机体免疫系统，预防继发细菌感染，改善机体代谢，减少抗生素相关腹泻的发生。

八、维持组织器官功能平衡用药。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患者，酌情短期内（3～5天）使用糖皮质激素。机体炎症风暴防治可考虑使用血液净化技术、肝素抗凝、大剂量维生素 C、大剂量广谱蛋白酶抑制剂及 IL-6 拮抗剂托珠单抗等药物。对淋巴细胞数低、细胞免疫功能低下的重型患者，建议使用免疫调节药物胸腺肽 $\alpha 1$ （胸腺法新）。儿童重型危重型病例、部分淋巴细胞水平低下有合并其他病毒感染风险的患者，可酌情给予静脉滴注丙种球蛋白。根据 Padua 或 Caprini 评估防治静脉血栓栓塞症高危或中高危患者，首选低分子肝素药物预防。高血压合并症的患者，如选用 ACEI、ARB 和利尿剂时，应注意观察病情变化以及降压效果。肝功能不全的患者，尽量选择肾排泄的药物；药物性肝损伤患者，选择抗炎护肝药甘草酸制剂。肾功能不全的患者，根据肌酐清除率调整药物剂量；出现急性肾损伤（AKI）的患者，尽可能避免使用肾毒性较大的药物。持续性肾脏替代治疗（CRRT）对主要通过肾脏排泄的药物 PK/PD 可能产生影响，注意调整药物剂量。

【共识全文】

一、抗新冠病毒用药

抑制病毒复制是控制病毒肺炎发展的关键环节，新型冠状病毒是一种全新的病毒，目前只有少数抗病毒药治疗新冠肺炎得到初步的临床验证。可试用抗病毒药物磷酸氯喹、法匹拉韦、尚在开展临床试验的瑞德西韦（Remdesivir），以及输注康复者恢复期血浆。口服抗病毒药原则上倾向于早期用、单独用，或只可与 α 干扰素雾化吸入联合应用，不主张3种以上抗病毒药物合用。不建议使用神经氨酸酶抑制剂（奥司他韦等）和更昔洛韦^[3,4]。洛匹那韦/利托那韦（克力芝）、阿比多尔等部分药物抗病毒治疗效果欠佳^[5]，应结合患者病程病情，慎重合理选用抗病毒药物。

1.磷酸氯喹

磷酸氯喹被推荐用于抗新冠病毒治疗^[2,6]。18岁-65岁成人，体重50kg以上者，磷酸氯喹0.5g（相当于氯喹0.3g），一天2次，疗程7天；体重50kg以下者，第1、2天0.5g，一天2次，第3-7天0.5g，每天1次。氯喹治疗期间每天咽拭子检测病毒核酸；隔天复查血常规、电解质及心肌酶等；氯喹治疗前及治疗后第5、10天复查心电图^[5]。注意询问用药病人视力及听力有无变化，必要时进行检查。患有心脏病者及孕妇严禁使用，哺乳期妇女用药需暂停哺乳。儿童慎用。磷酸氯喹的口服血浆半衰期长达2.5-10天，组织消除半衰期更长，必须严密观察其不良反应^[6-8]。除了常见的不良反应，要注意精神症状、严重椎体外系、心脏骤停、眼部病变等严重不良反应及药物相互作用，并予以及时处理。

如发生严重不良反应，建议的抢救措施^[9]：静脉输液促进毒物排泄的药物，如维生素C，也可加用甘露醇和呋塞米。口服氯化铵酸化尿液可加快磷酸氯喹排泄。如发生心脏传导阻滞，可用异丙肾上腺素加入葡萄糖溶液内以注射泵缓慢静脉注射；也可用阿托品改善心脏传导功能。当出现心源性休克时，注射肾上腺素或米力农，根据血压和循环情况调整滴速。

2.法匹拉韦

法匹拉韦治疗新冠肺炎得到初步的临床验证。口服：首剂1600mg q12h，第二天开始维持量600mg q12h口服。常见不良反应：血尿酸增加，腹泻，中性粒

细胞计数减少，AST 增加，ALT 增加等。可使瑞格列奈血药浓度升高，增加低血糖风险。

3. 干扰素

干扰素用法为雾化吸入。 α -干扰素雾化吸入：成人每次 500 万 U 或相当剂量，加入灭菌注射用水 2ml，每日 2 次。也有推荐雾化吸入首先干扰素 κ [10]。雾化吸入干扰素会导致患儿出现刺激性咳嗽，增加交叉感染风险。因此，不建议儿童雾化治疗 [11]。

重组人干扰素 α 1b 剂量换算 50 μ g=500 万 U。雾化吸入不良反应少，耐受性好，偶见低度发热。不建议采用超声雾化；注意其不可与糜蛋白酶、乙酰半胱氨酸及异丙托溴铵同时雾化。

4. 利巴韦林

与 α -干扰素联合使用，每次 500mg 静脉输注，每天 2-3 次。需用 NS 或 5%GS 稀释成每 1ml 含 1mg 或 5mg 的溶液后静脉缓慢滴注。主要不良反应为溶血性贫血、心脏损害，对有呼吸道疾患者（慢性阻塞性肺病或哮喘）可致呼吸困难和胸痛等。有显著或不稳定性心脏病史的患者不应使用本药。不推荐在老年人使用。本品有较强的致畸作用，禁用于孕妇，同时有生育要求的男女停药后 6 个月内均应避免使用。肾功能不全者肌酐清除率 $<50\text{ml}/\text{min}$ 应禁用。肝功能不全者 Child-Pugh B/C 者禁用。

有报道称利巴韦林抗新冠病毒作用不明确，部分诊疗方案不推荐使用 [4,10,12-13]。

5. 洛匹那韦/利托那韦

片剂：每片 200mg/50mg，成人每次 2 片，每日 2 次，口服给药。使用时应注意整片服用，不能咀嚼、掰开或压碎。洛匹那韦/利托那韦口服液（每毫升 80mg/20mg），每次 5 ml，每日 2 次。口服溶液需与食物同服，增加生物利用率。需注意口服液辅料中含有 42.4%（v/v）乙醇与 15.3%（w/v）丙二醇。

轻中度肝功能不全、肾功能不全及行连续性肾脏替代治疗（CRRT）治疗患者无需调整剂量。重度肝功能不全患者禁用。孕妇及哺乳期妇女可以服用。常见不良反应包括腹泻、恶心呕吐、偏头痛、肝功能损害、胰腺炎及皮疹等；可大幅升高血甘油三酯和胆固醇浓度，导致脂代谢紊乱；增加 PR 间隔，二度或三度房

室传导阻滞,有传导系统异常者或者接受可引起PR间期延长的药物时应当谨慎。

应注意与其它药物的相互作用问题。克力芝是CYP3A的抑制剂,可增加主要通过CYP3A进行代谢的药物血药浓度,联合用药需特别谨慎。克力芝可降低伏立康唑血药浓度,要避免合用。

有报道称洛匹那韦/利托那韦抗新冠病毒作用效果不显著,部分诊疗方案不推荐使用^[4,10,12-13]。

6. 阿比多尔片

口服成人一次0.2g,一日3次。主要不良反应为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高。可致心动过缓,严重肾功能不全者慎用。妊娠期和哺乳期的疗效与安全性尚不明确。阿比多尔和CYP3A4及UGT1A9底物、抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用,应注意联用药物。有报道称阿比多尔抗新冠病毒治疗效果不明确^[5]。

7. 康复者恢复期血浆

新冠肺炎康复者恢复期血浆对新冠病毒有一定的疗效,但主要适用于病情进展较快、重症、危重症新冠肺炎患者或经临床专家综合评估需要进行血浆治疗的患者^[2,10,14]。根据临床状况、患者体重等决定输注剂量,通常输注剂量为200-500ml(4-5ml/kg),疗程不超过3周。起病14d内予以输注可能疗效更好,在病程后期如持续检出病毒核酸,也可试用康复者恢复期血浆治疗^[10]。不宜使用的情形如危重症终末期、多器官功能衰竭无法逆转的、非中和新冠病毒目的的治疗、或综合评估不宜输注情形。注意输注血浆的不良反应的风险。

二、抗继发感染用药^[2-4,10,16-19,44]

据报道^[44], COVID-19患者约10%继发细菌感染,而入住重症医学科的危重症患者31%继发细菌感染,有效防治COVID-19患者继发感染是成功救治的关键措施之一。

1.轻型和普通型原则上不使用抗菌药物。对于具有发展为重症的高危因素普通型患者,需要检查血象中白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)等感染指标及评估可能的病原学,如没有感染证据的,则不用抗菌药物,动态观察感染指标变化。

2.具有发展为重症的高危因素的普通型患者：高危因素为下列任何一条：（1）持续高热；（2）高龄（60岁以上）；（3）有严重基础疾病；（4）肺部影像学显示24~48小时内病灶明显进展>50%者；（5）免疫抑制人群。对于具有发展为重症的高危因素的普通型，考虑病毒性肺炎合并细菌感染时，可以静脉或口服给予针对社区获得性肺炎的抗菌药物，选择β-内酰胺类±大环内酯类（如阿奇霉素），或者单用呼吸氟喹诺酮类如莫西沙星、左氧氟沙星，不建议经验性使用利奈唑胺、美罗培南、亚胺培南、万古霉素等特殊使用级抗菌药物；如需使用应有细菌感染的实验室证据并进行特殊级抗菌药物会诊。

3. 对于重型、危重型患者^[3,10]：不建议常规预防性应用抗菌药物，尤其是联合应用广谱抗菌药物。合并细菌感染的患者，可经验性应用三代头孢类含酶抑制剂复方制剂。对病程大于2周的患者，淋巴细胞计数低，不能仅凭降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)来评估是否存在细菌感染，应结合体温、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比、肺部影像学 and 氧合功能综合判断。

4. 有创机械通气或体外膜肺氧合（ECMO）等气道开放的危重型患者：后期往往易合并细菌感染和真菌感染^[10]。对于脓毒性休克患者，获得病原学诊断前可联合使用经验性抗菌药物，同时覆盖最为常见的肠杆菌科细菌、葡萄球菌和肠球菌感染。住院后发生感染者可选用β-内酰胺酶抑制剂复合物。若治疗效果不佳，或患者为重症感染性休克，可换用碳青霉烯类药物。如考虑合并肠球菌和葡萄球菌感染，可加用糖肽类药物（万古霉素）进行经验性治疗，血流感染可选用达托霉素，以肺部感染为主则可选用利奈唑胺。应高度重视导管相关感染，治疗应经验性覆盖甲氧西林耐药的葡萄球菌，可选用糖肽类药物（万古霉素）进行经验性治疗。部分患者危重症后期常继发曲霉菌感染，可选用伏立康唑，不建议两种抗真菌药物联合使用。

三、抗低氧血症用药

低氧血症是重症、危重症新冠肺炎患者的主要临床症状之一，合理的氧疗及用药非常重要。有条件可试用氢氧雾化机，氢氧混合吸入气(H₂/O₂: 66.6%/33.3%)治疗^[2]。

1.新冠肺炎患者遗体解剖发现肺的小气道及肺泡炎性渗出严重且有大量的

黏液^[20]。要改善缺氧状态，保持气道通畅，必须对黏液进行稀释或者溶解，宜尽早使用氨溴索、溴己新等祛痰药物，辅助翻身拍背、吸痰，加强祛痰。应注意避免单纯吸氧而不稀释痰液，仅正压给氧会将黏液推得更深更广，加重患者的缺氧。盐酸氨溴索注射剂药品不良反应较多，临床医生在使用盐酸氨溴索注射剂时，需注意用药剂量和特殊人群，避免超适应症用药，对有过敏史、高敏状态，如支气管哮喘等气道高反应患者慎用；严禁盐酸氨溴索注射剂与其他药品混合同瓶滴注，避免与 pH>6.3 的液体、头孢类抗生素、中药注射剂等配伍使用，避免与中枢性镇咳药右美沙芬同时使用，以免稀化痰液堵塞气道。

2. 雾化吸入扩张支气管药物效果有限，可能增加新冠肺炎气溶胶传播风险，应慎用^[5]。

3. 镇痛、镇静用药：机械通气或接受体外膜肺氧合（Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO）患者需要镇痛和镇静。对于建立人工气道时有严重人机对抗的患者，建议短程应用小剂量肌松药物。需谨慎使用阿片类药物和右美托咪定^[10]。因重症患者常存在 IL-6 水平异常而易导致腹胀，应避免使用阿片类药物。新冠病毒可抑制窦房结的功能而发生窦性心动过缓，故应慎用对心脏有抑制作用的镇静药物。

4. 在使用 ECMO 治疗期间，由于体外循环、药物及患者相关因素等的影响，药物的药代动力学/药效学（PK/PD）常发生改变^[16-18]：ECMO 可能增加亲水性药物的分布容积；管路和氧合器膜可吸附脂溶性高、蛋白结合率高的药物降低血药浓度。根据现有的临床研究证据对 ECMO 患者使用如下药物的剂量调整进行推荐，具体见附表 1。

（1）需要调整剂量的药物：一般来说，蛋白结合率越高、脂溶性越大的药物，被吸附造成药物损失的可能性更大^[21-23]。用药初期可能需要增加剂量的药物^[23-29]：咪达唑仑、右美托咪定、丙泊酚、芬太尼、吗啡、瑞芬太尼、伏立康唑等，维持剂量建议根据临床效应调整，有条件时参考血药浓度监测结果调整剂量。

（2）无需调整剂量的药物^[21-23,30-32,37]：万古霉素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、β-内酰胺类、氟康唑、奥司他韦等。

（3）资料欠缺、尚有争议是否需要调整剂量的药物^[21-22,30,34-39]：洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、卡泊芬净、利奈唑胺等，建议按常规推荐剂量给药，根据

临床效应、有条件时参考血药浓度监测结果调整剂量。

四、抗脓毒休克用药

新型冠状病毒肺炎的休克发生率约 1%^[1]。发生休克时首先应快速评估并稳定患者的生命体征，如果合并有细菌或真菌感染，尽早经验性使用抗菌药物，并基于对患者病理生理学状态的分析以及器官功能障碍的评估调整剂量。脓毒症休克初始治疗药物中需要注意以下药物的合理使用^[40]：

1. 液体复苏药物：强调第一个 3h 内至少静脉给予 30ml/kg 的液体，推荐以生理盐水（0.9%NaCl）、林格氏液等晶体液为主，可适当增加胶体液，低蛋白血症患者推荐白蛋白，不推荐使用羟乙基淀粉。目标维持平均动脉压 (MAP)≥65mmHg，乳酸明显下降。在容量管理上，可以通过容量负荷试验判断前负荷。应当保持满足组织灌注的最低血容量，以避免不必要的液体输入导致容量过负荷，会加重 ARDS 已有的肺水肿，导致不良预后^[3]。

2. 血管活性药物

(1) 血管收缩剂：经过充分的液体复苏，血压仍不达标，可加用血管收缩剂，推荐首选去甲肾上腺素注射液，或使用去甲肾上腺素基础上加用血管加压素（最大剂量 0.03U/min）或肾上腺素注射液。只有当心律失常发生风险低、且低心输出量时可考虑替代使用多巴胺注射液，不推荐低剂量的多巴胺用于肾脏保护。建议去甲肾上腺素注射液、肾上腺素注射液、特利加压素注射液等通过中心静脉给药，药液外漏可引起局部组织坏死，持久或大剂量使用可引起肢体末端缺血。多巴胺注射液大剂量时可能诱发心律失常、心动过速。

(2) 正性肌力药物：患者经过充分液体复苏及使用血管收缩剂后仍存在持续性低灌注征象，心脏充盈压增高和低心排量提示心功能不全，或床旁超声提示心脏舒张及收缩能力下降者，可考虑加用正性肌力药物多巴酚丁胺注射液或左西孟旦注射液。应用左西孟旦注射液时注意其可引起血压降低，反射性心率增快。

(3) 推荐重型、危重型患者使用保护心脏的药物，尽量避免使用对心脏有抑制作用的镇静药物。对于窦性心动过缓患者，可使用异丙肾上腺素。建议对窦性心律、心率<50 次/min 并伴有血流动力学不稳定的患者，静脉泵注小剂量异丙肾上腺素注射液或多巴胺注射液维持心率在 80 次/min 左右^[10]。

五、维持营养平衡用药

对所有新型冠状病毒肺炎住院患者都推荐进行营养风险筛查及营养评估，所有入住 ICU 的重症患者，均应尽早对患者启动营养不良风险评估^[41,42]。

1. 轻型、普通型：患者摄入目标总热量 25~30 kcal/kg/d，蛋白质 1.0~1.5g/kg/d^[42]。对胃肠功能正常、经口进食能满足目标能量和目标蛋白质需求的患者，可予均衡膳食。对不能进食的患者，建议 48 小时内启动肠内营养。

2. 重型及危重型^[3,17,42]：

①尽早启动肠内营养，即使在俯卧位通气或 ECMO 期间。但不建议早期单独使用肠外营养或补充性肠外营养联合肠内营养。

②建议首选鼻胃管经胃营养，对不适合经胃营养的患者，可采用幽门后喂养途径，如鼻肠管等。

③肠内营养应优先选择以完整蛋白为氮源的整蛋白型制剂。可以使用富含 Ω -3 脂肪酸的肠内营养制剂。

④采用基于体重的简化公式（25~30kcal/kg/d）确定能量需求，以低剂量起始喂养。

⑤目标喂养量建议 25~30 kcal/kg/d，以低剂量起始喂养，如喂养不耐受，可考虑滋养型喂养（输注速度：10~20 kcal/h 或 10~30 ml/h）。强化蛋白质供给，目标蛋白需要量 1.5~2.0 g/kg/d。

⑥对存在经口进食或肠内营养禁忌证的患者，需 3~7 天内启动肠外营养。在进行肠外营养时，非蛋白供能比：糖/脂为（50~70）/（50~30）；非蛋白热卡/氮为（100~150）/1。肠外营养中可以添加富含 EPA、DHA 成分的脂肪乳。注意维生素 B12 的补充。接受 ECMO 和连续性血液净化治疗的患者使用肠外营养时，慎用富含脂肪乳剂的静脉营养制剂^[3]。

⑦应避免过度喂养，重症患者的肠内营养和肠外营养应在 3~7 天内逐渐达到目标喂养量。

六、维持水电解质酸碱平衡用药

新冠肺炎严重者可引起水电解质及酸碱平衡的失常，需要注意以下药物的合理使用。

1. 高钠血症治疗：浓缩性高钠血症以补水为主，补钠为辅，经静脉者可补充 5%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液或者 0.9%氯化钠注射液。潴留性高钠血症应限制钠摄入，可用 5%葡萄糖注射液稀释疗法或者鼓励多饮水，但必须同时使用排钠性利尿药如氢氯噻嗪或呋塞米。

2. 低钠血症治疗：对重度低钠血症，使用稀释成 3%的氯化钠纠正，注意不可过快过急，12 小时内血钠升高应 $<4\sim 5\text{mmol/L}$ ，以免血容量增加或血渗透压增高过多过快及神经元脱髓鞘等。

3. 高钾血症治疗：可使用 5%碳酸氢钠注射液、10%葡萄糖酸钙注射液 10~20ml 加等量葡萄糖注射液缓慢静脉注射，25%~50%葡萄糖注射液及普通胰岛素注射液，呋塞米注射液等排钾性利尿药等，可采用透析疗法。高钾血症时，严禁静脉补钾。

4. 低钾血症治疗：口服补钾首选氯化钾缓释片或溶液。静脉补钾的速度以 20~40 mmol/h 适宜，静脉补钾终浓度不超过 0.3%，静脉补钾的原则为见尿补钾。

5. 代谢性酸中毒治疗：口服补充碳酸氢钠片，轻者 1.5~3g/d，重度患者 10-15g/d，必要时静脉输入。对有明显心衰的患者，注意不可过快过急。

6. 代谢性碱中毒治疗：轻、中度者以治疗原发病为主，一般不需要特殊处理。严重者应首选生理盐水。其它药物包括氯化铵溶液、盐酸精氨酸注射液、乙酰唑胺片等。

七、维持微生态平衡用药

新型冠状病毒肺炎的治疗中，维持肠道免疫功能，平衡人体微生态非常重要。可根据病情需要，尽早使用肠道微生态调节剂，维持肠道微生态平衡，预防继发细菌感染。临床上比较常用的微生态制剂包括枯草杆菌二联活菌制剂及双歧三联活菌制剂等^[43]。

1. 患者可使用酪酸梭菌活菌胶囊(0.4 g, 3 次/d)、双歧杆菌三联活菌制剂(420~840 mg, 2 次/d)、双歧杆菌乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片(1~2 g, 3 次/d)，老年危重患者可联用枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊(0.5 g, 3 次/d)联合双歧杆菌乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片(2 g, 3 次/d)，疗程推荐 1~2 周。

2. 抗菌药物相关性腹泻患者可在常规治疗基础上联用枯草杆菌、肠球菌二

联活菌肠溶胶囊(500 mg, 3 次/d, 服用至症状控制后 2 周)。

3. 益生菌服用时间能影响活菌到达肠道的数量, 推荐与食物同服, 用温水服用或牛奶冲服; 布拉氏酵母菌基本不受食物的影响, 但若要快速起效, 应避免与食物同服。

4. 益生菌为活的微生物, 应避免与抗菌药物同时服用, 以免影响疗效。若需同时应用抗菌药物, 建议错开时间服用, 最好间隔 2~3 h 以上。布拉氏酵母菌可与抗菌药物同时使用。

5. 储存方式除地衣芽孢杆菌、酪酸梭菌、凝结芽孢杆菌、枯草杆菌制剂可常温保存外, 其他肠道微生态制剂需冷藏保存, 注意避光、密封。

八、维持组织器官功能平衡用药

部分患者病情急剧恶化, 是由体内爆发的炎症风暴(细胞因子风暴)导致^[44-47]。细胞因子风暴决定发生 ARDS 的重型 COVID-19 患者临床进程, 与危重型 COVID-19 患者肺外多器官功能衰竭相关^[41]。老年、肥胖以及有基础疾病者, 其器官功能状态本来不佳, 炎症风暴更加重了器官功能损伤, 临床用药方案必须根据器官功能进行调整。

1. 糖皮质激素的使用

不建议用于轻型及普通型患者, 不建议常规给予全身性糖皮质激素治疗重型和危重型新冠肺炎^[2-4]。尚无充足的证据证实新型肺炎患者可从糖皮质激素治疗中受益, 并且患者更有可能受到药物的副作用伤害^[49]。但以下情况可以酌情使用^[2-4,10]: ①对于氧合指标进行性恶化、出现急性呼吸窘迫综合征($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$); ②影像学表现进展迅速; ③机体炎症反应过度激活状态。可选择甲泼尼龙 1~2mg/kg/d, 静脉滴注 3~5d, 但不建议长疗程使用。应当注意较大剂量糖皮质激素的免疫抑制作用会延缓对新型冠状病毒的清除。

2. 细胞因子风暴防治

(1) 体外血液净化技术: 可考虑使用血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等。一旦出现细胞因子风暴, 建议采用间断短时血液滤过(intermittent short veno-venous hemofiltration, ISVVH), 每天6~10小时。

(2) 药物防治^[2,10]:

①若轻型、普通型病情出现显著进展并有转为重型风险时，可酌情谨慎短程低剂量糖皮质激素。

②肝素抗凝：低分子肝素1~2支/d，持续至患者D-二聚体水平恢复正常。一旦纤维蛋白降解产物（FDP） $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ 和（或）D-二聚体 $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ ，则改用普通肝素抗凝。

③大剂量维生素C治疗。维生素C每天100~200 mg/kg，静脉滴注，持续使用时间以氧合指数显著改善为目标。

④大剂量广谱蛋白酶抑制剂（乌司他汀）60~100万单位/d，持续至肺部影像学检查改善。

⑤IL-6拮抗剂托珠单抗：可试用于双肺广泛病变者及重型患者且IL-6水平升高者。首次剂量4~8mg/kg，推荐剂量400mg，加入生理盐水100ml，输注时间大于1小时。首次用药疗效不佳者，可在12小时追加应用一次（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。注意过敏反应，有结核等活动性感染者禁用。

3. 免疫调节药物的合理使用

（1）胸腺肽 $\alpha 1$ （胸腺法新）^[3,10,48]：可应用于淋巴细胞低、细胞免疫功能低下的重型患者。采用胸腺法新皮下注射每周2次治疗方案。机体炎症反应过度激活状态患者的勿使用。

（2）人免疫球蛋白：由于缺乏特异性抗体，不推荐常规使用人免疫球蛋白治疗^[2-4,10]。但儿童重型、危重型病例可酌情给予静脉滴注丙种球蛋白^[2]；对于部分患者淋巴细胞水平低下，且有合并其他病毒感染的风险，可静脉输注人免疫球蛋白10 g/d，疗程为3~5 d^[10]。

4. 静脉血栓栓塞症防治

（1）轻型、普通型新冠肺炎患者：避免久坐与脱水，鼓励积极活动，多饮水；对于合并内科疾病或外科情况的轻型、普通型患者，根据Padua或Caprini评估为静脉血栓栓塞症高危或中高危患者，建议首选低分子肝素药物预防^[10,51]。

（2）重型或危重型新冠肺炎患者：如果合并高出血风险，建议使用间歇充气加压泵（IPC）进行预防；若合并低出血风险，建议首选药物预防，如低分子肝素进行预防；对于严重肾功能衰竭者（肌酐清除率 $< 30 \text{ ml/min}$ ），建议应用普

通肝素。对于合并血小板减少或应用肝素期间出现肝素诱导性血小板减少症的患者，推荐应用阿加曲班、比伐卢定、利伐沙班等抗凝药。

5. 降血压药物的合理使用

(1) 新冠肺炎病例中 46.4%的患者合并有高血压^[52]，这部分患者降压方案应注意避免加重肺损伤^[53]。干咳是血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）较常见的不良反应，注意与新冠肺炎临床症状鉴别区分^[1,43]。

(2) 普通的高血压患者仍需按照 2018 年中国高血压防治指南的指导原则治疗，不轻易停药、换药，达到长期平稳控制血压的目的。

(3) 新型冠状病毒的表达、复制与血管紧张素转化酶 2（ACE2）存在相关性^[53]，临床选用 ACEI、血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）和利尿剂时应注意观察新冠肺炎的病情变化以及降压效果。

6. 肝功能不全用药的注意事项

研究显示，28.9%的患者出现肝脏功能异常，28 d 病死率高达 61.5%^[3]新型冠状病毒可能损伤胆管细胞^[54]，感染及抗病毒药物的使用等也有可引起肝细胞发生严重损害，需注意监测患者肝功能及调整药物的剂量。

(1) 出现急性肝损伤时宜择主要经肾脏排泄的药物，如青霉素 G、头孢唑林、头孢他啶、万古霉素、达托霉素、左氧氟沙星等。对于原有慢性肝功能损伤患者使用经肝脏为主要清除途径抗菌药物时，可根据 Child-Pugh 分级指导剂量的调整^[55]，具体见附表 2。

(2) 避免使用易致肝损伤的药物（如红霉素酯化物、两性霉素 B 等药物），若出现药物性肝损伤，可选用抗炎护肝药甘草酸制剂等。不推荐联用两种以上护肝药物或预防性用药。

7. 肾功能不全用药的调整

新冠肺炎重症和危重症患者，急性肾损伤（AKI）发生率 28.9%^[3,56]，主要表现为肾小管损伤，当合并用药较多、严重感染的患者，应监测肾功能并调整用药。慢性肾功能不全的新冠肺炎患者也需要调整用药。

(1) 在没有容量负荷过重的情况下，不推荐常规使用髓袢利尿剂来预防和治疗 AKI；不推荐应用小剂量多巴胺预防或治疗 AKI。

(2) 出现 AKI 的患者应尽可能避免使用肾毒性较大的药物（如：两性霉素

B、氨基糖苷类药物、一代头孢菌素、磺胺类药物等)。使用主要经肾脏排泄的药物时需按照肌酐清除率调整药物剂量。

(3) 脓毒症 AKI 的抗菌药物调整^[55]: 初始剂量: 在严重脓毒症早期使用 β -内酰胺类、糖肽类、达托霉素和氨基糖苷类等亲水性抗菌药物时, V_d 及药物清除率可能增大, 需要给予负荷剂量。而大环内酯类、氟喹诺酮类、利福平和利奈唑胺等脂溶性抗菌药物的 V_d 变化对药物浓度影响不大, 可根据肾脏功能进行调节。维持剂量: 应根据肾功能进行维持剂量的调整, 监测药物浓度调整药物剂量。

(4) 慢性肾功能不全的调整^[55]。①给药间隔不变, 减少单次剂量, 适用于半衰期短的药物和时间依赖性抗生素, 如 β -内酰胺类。②延长给药间隔, 单次给药剂量不变, 适用于半衰期较长的药物及浓度依赖型抗菌药物, 如氨基糖苷类。③减少单次剂量和延长给药间隔相结合, 适用于浓度伴时间依赖型, 如喹诺酮类。④终末期肾病接受规律肾脏替代治疗的患者, 结合 CrCl 及各种血液透析参数等调整给药方案。

8. 连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 使用时的剂量调整

CRRT 是重症新冠肺炎高炎症反应或 AKI 的危重患者治疗的重要手段, 在使用 CRRT 治疗期间, 需考虑其对药物清除的影响, 及时调整药物剂量^[48]。CRRT 使用时应注意以下药物的使用:

(1) 新型冠状病毒肺炎 CRRT 时的抗凝治疗^[57]:

①无活动性出血、且凝血功能正常或亢进的患者: 建议选择肝素或低分子肝素。

②合并活动性出血或高危出血风险的患者: 治疗前国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5 的患者, 可不用抗凝药物。

③合并活动性出血或高危出血风险的患者: 治疗前 INR < 1.5 且无枸橼酸禁忌, 建议使用标准枸橼酸抗凝方案; 存在枸橼酸禁忌, 可使用阿加曲班抗凝。

④合并弥散性血管内凝血 (DIC) 的患者: 补充凝血因子和肝素类药物基础抗凝治疗后, 如 INR ≥ 1.5 , 则不用抗凝药物; INR < 1.5 时可适当增加肝素类药物剂量。

(2) 新型冠状病毒肺炎 CRRT 时抗感染药物的剂量调整^[58-59]:

①一般不需要调整剂量的药物：利巴韦林、洛匹那韦利托那韦、莫西沙星、阿奇霉素、替加环素、多黏菌素 B、伏立康唑、泊沙康唑、卡泊芬净、米卡芬净、两性霉素 B 等。

②需要调整剂量的药物：哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、亚胺培南/西司他丁、氨曲南、阿米卡星、左氧氟沙星、环丙沙星、万古霉素、达托霉素、SMZ/TMP、氟康唑等，具体见附表 3。

附表 1. ECMO 对药物的影响及剂量调整建议

药物	Log P ^a	蛋白结合率	Vd	ECMO 对药物的影响	ECMO 剂量建议
奥司他韦 ^[9,10]	1.16	42% (羧酸盐: 3%)	23-26L	与健康患者相比 Vd、C _{max} 、AUC 明显增加	无需调整剂量
利托那韦 ^[11]	7.07	99%	20-40L	/	数据不充分, 可能需要调整剂量
利巴韦林 ^[9,12]	-2.3	几乎不结合	40L/kg	有个报道可能引起 19% 的损失	数据不充分, 可根据病毒清除情况和临床效应调整剂量
头孢曲松 ^[6-9,14]	-0.01	85-95%	5.78-13.5L	管路损失 20%	无需调整
头孢唑林 ^[6-9,14]	-0.58	74-86%	35L	管路损失 22%	可能需要调整
哌拉西林他唑巴坦 ^[6-9,14]	0.67	30%	16.8L	与对照组相比无明显差异	无需调整
美罗培南 ^[6-9,14]	-0.69	2%	15-20L	与对照组相比无明显差异	无需调整
庆大霉素 ^[6-9,14]	-3.1	<30%	14-21L	Vd 增加, 清除率降低, 吸附少, 建议 TDM	建议根据 TDM 调整剂量
阿米卡星 ^[6-9,14]	<0.0	<30%	14-21L	建议 TDM	建议根据 TDM 调整剂量
万古霉素 ^[9]	-3.1	55%	28-70L	与对照组相比无明显差异	无需调整, 剂量据浓度监测调整
利奈唑胺 ^[9,13]	1.6	31%	0.71L/kg	病原菌 MIC>1mg/L 时暴露不足, 有导致抗感染失败的风险	数据有限, 建议监测血药浓度调整剂量
环丙沙星 ^[8]	2.3	20-40%	147-189L	管路无明显损失	无需调整
左氧氟沙星 ^[8]	0.65	24-38%	88.9L	不确定, 目前无相关研究, 可能不需要调整剂量	无需调整
莫西沙星 ^[8]	0.01	50%	119-189L	不确定, 目前无相关研究, 可能不需要调整剂量	无需调整
氟康唑 ^[9]	0.56	12%	42L	Vd 增加, 清除率相似	可能需要增加负荷剂量, 维持剂量无需调整。
伏立康唑 ^[8,16]	2.56	58%	322L	24h 管路损失 71%, 管路饱和呈时间依赖性	增加负荷剂量 (增加 100%), 建议 TDM 监测管路饱和情况
卡泊芬净 ^[15]	-2.80	97%	8-10L	数据有限, 存在争议; 可能需要调整剂量	数据不充分, 可能需要剂量调整
米卡芬净 ^[17-18]	-0.4	99%	0.64L/kg	与管路材料、是否有血滤器、白蛋白浓度等有关, 24h 损失 43%~74%; Vd 增加	可能需增加剂量

咪达唑仑 [14,19]	3.89	97%	70-217L	药物吸附明显: 24h 损失 97%	增加药物剂量, 或考虑替换其他药物
右美托咪定 [20]	3.39	94%	118L	管路在 60min 时损失 40% 左右 管路在 45min 时损失 70%	可能需要增加起始剂量 可能需要增加剂量, 或考虑替换其他药物; 需注意丙泊酚输注综合征
丙泊酚 ^[21]	3.79	95-99%	4200L		可能需要调整剂量
吗啡 ^[8,14,23]	0.89	20-35%	70-350L	吸附约 30%-50%	可能需要调整剂量
氢吗啡酮 [8,14,23]	1.06	8-19%	240L	12h 约为 23.5%	可能需要调整剂量
芬太尼 ^[8,22]	4.05	79-87%	280-420 L	管路在 24h 损失明显	需要增加剂量或考虑替换其他药物
瑞芬太尼 ^[24]	1.4	70%	21L	与性别、泵速相关	数据有限, 可根据临床效应滴定调整

a: logP 为油水分配系数, 用来衡量药物脂溶性的大小, logP 值越大, 说明该物质越亲油。

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation 体外膜肺氧合

附表 2. 肝功能不全时药物的剂量调整

药物名称	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
洛匹那韦/利托那韦	无需调整		禁用
利巴韦林	无需调整	慎用	
α-干扰素	无需调整		肝硬化失代偿期禁用
阿比多尔	缺乏数据, 建议慎用		
达芦那韦/考比司他	无需调整	慎用	禁用
替加环素	无需调整	无需调整	首剂 100 mg, 之后 25 mg/12 h
利奈唑胺	无需调整	无需调整	缺乏数据
甲硝唑	无需调整	无需调整	剂量减少 50%
伏立康唑	负荷量不变, 维持剂量减半	不推荐使用	不推荐使用
卡泊芬净	无需调整	负荷剂量不变, 维持剂量为 35mg/d	缺乏数据
米卡芬净	无需调整	无需调整	150mg/d

附表 3.CRRT 时抗菌药物剂量调整建议

药物	负荷剂量	CVVH	CVVHD	CVVHDF
哌拉西林/他唑巴坦	无	2.25-3.375g q6-8h	2.25-3.375g q6h	2.25-3.375g q6h
亚胺培南/西司他丁	1.0g	0.5g q8h	0.5g q6-8h	0.5g q6h
美罗培南	1.0g	0.5g q12h	0.5g q6-8h	0.5g q6h
氨曲南	2g	1-2g q12h	1g q8h 或 2g q12h	1g q8h 或 2g q12h
阿米卡星	10mg/kg	7.5mg/kg q24-48h	同 CVVH	同 CVVH
左氧氟沙星	500-750mg	250mg q24h	250-500mg q24h	250-750mg q24h
环丙沙星	无	200-400mg q12-24h	400mg q12-24h	400mg q12h
万古霉素	15-25mg/kg	10-15mg/kg/d	同 CVVH	同 CVVH
达托霉素	无	4-6mg/kg q48h	同 CVVH	同 CVVH
SMZ/TMP	无	2.5-7.5mg/kg (TMP) q12h	同 CVVH	同 CVVH
氟康唑	400-800mg	200-400mg q24h	400-800mg q24h	800mg q24h

注：CRRT：连续性肾脏替代治疗；CVVH：连续性静脉-静脉血液滤过；CVVHD：连续性静脉-静脉血液透析；CVVHDF：血液透析滤过；SMZ/TMP：磺胺甲恶唑/甲氧苄啶

参考文献

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. 国家卫生健康委办公厅. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知(国卫办医函[2020]145号) <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
3. 中国研究型医院学会危重医学专业委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2020-02-22). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182606.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00001.
4. 军队前方专家组. 军队支援湖北医疗队新型冠状病毒感染疾病诊疗方案(试行第一版) [J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (2020-02-25). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182686.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200224-00172.
5. 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究. *中华传染病杂志*, 2020, 38(00): E008-E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050.
6. 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(00): E019-E019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.
7. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31(4):257-274.
8. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med.* 1988; 318(1):1-6.
9. Semb SO, Jacobsen D. Chloroquine poisoning. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996; 116(4):478-80.
10. 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识 [J/OL]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (2020-03-01). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0016.
11. 周花萍, 吴红卫. 雾化吸入干扰素治疗病毒性疾病的研究进展. *今日药学*: 1-9[2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20200221.1637.002.html>.
12. 杜斌, 邱海波, 詹曦, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (2020-02-14). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181134.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0012.

- 13.刘又宁. 关于新型冠状病毒感染疾病治疗药物的思考 . 中华结核和呼吸杂志,2020,43 (2020-02-18).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182253.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0017.
13. 靳欣, 方毅敏, 黄绍华, 等. 常德地区定点医院收治新型冠状病毒肺炎危重型病例救治经验分享 [J] . 中华危重病急救医学,2020,32(01): 10-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.
14. 国家卫生健康委办公厅. 新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版). (国卫办医函[2020]185号) . <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
15. Long Chen, Jing Xiong, Lei Bao, *et al.* Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*, Published Online February 27, 2020, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
16. 胡明, 李绪言, 邱海波, 等. 新型冠状病毒肺炎患者继发细菌感染防治的体会与建议 [J/OL] . 中华重症医学电子杂志,2020,06 (2020-03-03).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183367.htm>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2020.0030.[网络预发表].
17. 武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组.重症新型冠状病毒感染肺炎治疗与管理共识.<http://guide.medlive.cn/guideline/19946>.
18. 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版). 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
19. 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎重症、危重症病例诊疗方案(试行第二版). (国卫办医函[2020]127号) .
- 20.刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告.法医杂志.2020.36(1):1-3.
21. Ha MA, Sieg AC. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2017. 37(2): 221-235.
22. Di Nardo M, Wildschut ED. Drugs pharmacokinetics during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in pediatrics.*J Thorac Dis*. 2018 ,(Suppl 5):S642-S652.
23. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, *et al.* Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018. 10(Suppl 5): S629-S641.
24. Nigoghossian CD, Dzierba AL, Etheridge J, *et al.* Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation Use on Sedative Requirements in Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmacotherapy*. 2016. 36(6): 607-616.
25. Wagner D, Pasko D, Phillips K, *et al.* In vitro clearance of dexmedetomidine in extra

corporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2013. 28(1): 40-46.

26. Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, *et al*. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Crit Care*. 2015. 19: 40.

27. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, *et al*. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2012. 16(5): R194.

28. Heith CS, Hansen LA, Bakken RM, *et al*. Effects of an Ex Vivo Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit on the Sequestration of Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Hydromorphone, and Fentanyl. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019. 24(4): 290-295.

29. Yang S, Noh H, Hahn J, *et al*. Population pharmacokinetics of remifentanyl in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep*. 2017. 7(1): 16276.

30. Ruiz S, Papy E, Da SD, *et al*. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2009. 35(1): 183-184.

31. Spriet I, Annaert P, Meersseman P, *et al*. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2009. 63(4): 767-770.

32. Himebauch AS, Kilbaugh TJ, Zuppa AF. Pharmacotherapy during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016. 12(10): 1133-1142.

33. Wildschut ED, de Hoog M, Ahsman MJ, *et al*. Plasma concentrations of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill children on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2010. 5(6): e10938.

34. Ghazi SMA, Ogungbenro K, Kosmidis C, *et al*. The effect of veno-venous ECMO on the pharmacokinetics of Ritonavir, Darunavir, Tenofovir and Lamivudine. *J Crit Care*. 2017. 40: 113-118.

35. Argel CL, Aboud M, Forster A, *et al*. Intravenous Ribavirin for Parainfluenza and Respiratory Syncytial Virus in an Infant Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Renal Replacement Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018. 23(4): 337-342.

36. De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, *et al*. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents*. 2013. 41(6): 590-591.

37. Shekar K, Roberts JA, Welch S, *et al*. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. *BMC Anesthesiol*. 2012. 12: 29.

38. Watt KM, Cohen-Wolkowicz M, Williams DC, *et al.* Antifungal Extraction by the Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit. *J Extra Corpor Technol.* 2017,49(3):150-159.
39. Autmizguine J1, Hornik CP, Benjamin DK Jr, *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Micafungin in Infants Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Infect Dis J.* 2016, 35(11):1204-1210.
40. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017,43(3):304-377.
41. 中华医学会肠外肠内营养学分会关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议. 中西营发[2020]03 号. 中华医学会肠外肠内营养学分会. https://www.cma.org.cn/art/2020/1/30/art_2928_32261.html.
42. 刘娇, 陈尔真, 王洪亮, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者营养支持治疗的专家建议. *中华重症医学电子杂志*,2020,06 (2020-02-18).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182256.htm>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.0013.
43. 中华医学会老年医学分会. 肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019). *中华老年医学杂志*, 2019,38(4):355-361.
44. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
45. 陈倩, 王瑶, 焦方舟, 等. 新型冠状病毒肺炎"炎症风暴"的发生机制及干预策略探讨. *中华传染病杂志*,2020,38 (2020-02-26).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182703.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200221-00103.
46. 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗. *中国药学杂志*. 2020,55(3): 1-9.
47. 严雨晨, 赵超, 牛辰, 等. 细胞因子风暴易发因素检测和动态监测利于重症和危重新型冠状病毒肺炎的防控. *中华传染病杂志*,2020,38 (2020-02-25).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182679.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0010.
48. 康凯, 赵鸣雁, 王常松, 等. 对新型冠状病毒肺炎重症患者诊治中的几点思考. *中华重症医学电子杂志*,2020,06 (2020-03-01).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183257.htm>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2020.0025.
49. Russell CK, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. Published Online February 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
50. 陈志敏, 傅君芬, 舒强, 等. 儿童 19 冠状病毒疾病指南诊疗指南 (第二版). 浙江大学学

报 (医学版), 2020, 02, DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.01.

51. 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 等. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议 (试行) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(00): E007-E007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0007.52. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of Patients With 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
53. 董淑杰, 翟所迪, 李子健. 新型冠状病毒肺炎疫情中 ACEI 的争议: 下结论还为时尚早. 临床药物治疗杂志. 2020, 18(2): <https://mp.weixin.qq.com/s/IHjvWJnW8ioVPHJ6LbZQ>.
54. Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, *et al.* Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. BioRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
55. 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识. 中华结核和呼吸杂志. 2018. 41(6): 409-446.
56. 中华医学会肾脏病学分会专家组. 新型冠状病毒感染合并急性肾损伤诊治专家共识. <http://www.cn-healthcare.com/articlewm/20200226/wap-content-1090750.html>.
57. 国家肾病专业医疗质量管理与控制中心、中国医促会血液净化治疗与工程技术分会、全军血液净化治疗学专业委员会. 新型冠状病毒肺炎救治中 CRRT 应用的专家意见. <http://www.cnrds.net/Static/file/新型冠状病毒肺炎救治中 CRRT 应用的专家意见%2020200206.pdf>.
58. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, *et al.* Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2010, 30(3): 195.
59. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy, 2009, 29(5): 562.