

激素类药物在病毒性肺炎治疗中的应用与循证评价

武明芬,陈瑞玲,赵志刚*

(首都医科大学附属北京天坛医院 药学部,北京 100070)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)暴发并迅速在国内蔓延,大量确诊患者亟需药物治疗,但目前尚无针对此病毒的特效药物,现有药物的合理使用是救治患者的首要手段,目前多家权威机构公布的药物治疗方案中均有激素的使用。激素在重症肺炎的对症治疗中有着广泛的应用,同时又一直存在争议。本文通过计算机检索Medline、PubMed、中国知网、万方等数据库和WHO官网、中国临床试验注册中心网站,以corticosteroid、viral pneumonia、激素、病毒性肺炎等为关键词,检索2000年1月1日至2020年2月13日期间的文献和研究,系统评价激素类药物在病毒性肺炎中应用的利弊及其临床意义,以期为COVID-19患者的药物治疗提供循证医学支持。基于现有的文献和相关研究,对于COVID-19早期、轻症患者不建议使用激素,7~10 d后如出现持续高热、明显的呼吸困难、低氧血症、影像学进展明显等炎症表现时,适当使用糖皮质激素是合理的。建议酌情小剂量短期使用,每天剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/kg,使用疗程3~5 d,特殊情况下可以适当增加剂量和延长给药时间。使用过程中应密切监测血糖、血压、电解质及中枢神经系统症状。

【关键词】 激素;病毒性肺炎;新型冠状病毒;严重急性呼吸综合征;循证评价

【中图分类号】 R977.1;R511

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0080-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.016

Application and evidence-based evaluation of corticosteroid in viral pneumonia

WU Ming-fen, CHEN Rui-ling, ZHAO Zhi-gang*

(Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在中国武汉地区出现,截至2020年2月13日,确诊数量已接近6万人。除了对症支持治疗外,目前没有针对COVID-19的特效抗病毒药,不同组织、权威机构和学者陆续发布了多种关于COVID-19的诊疗方案或处理意见,药物治疗方案也不一致。糖皮质激素对炎症因子有良好的抑制作用,常作为病毒性肺炎的辅助治疗。在本次COVID-19的治疗中,很多诊疗方案均提出了使用激素。激素在病毒性肺炎中的使用在学术界一直存在争议。有些学者认为应该使用激素,激素能使病毒性肺炎患者获益;有些学者认为大量使用激素会给患者带来严重的不良反应,对患者是雪上加霜。针对这些争议,

本文通过计算机检索Medline、PubMed、中国知网、万方等数据库和WHO官网、中国临床试验注册中心网站,以corticosteroid、viral pneumonia、激素、病毒性肺炎等为关键词,检索2000年1月1日至2020年2月13日期间的文献和研究,系统总结激素类药物在病毒性肺炎中应用的利弊及其临床意义,以期为COVID-19的药物治疗提供循证医学证据。

1 不同病毒性肺炎诊疗指南中激素的推荐

中国《传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识》^[1]和英国《重度急性呼吸综合征再次暴发的医院治疗指南》^[2]建议根据临床指征使用激素,未具体给出使用疗程和撤药建议,无推荐级别。《新型冠状病毒

作者简介:武明芬,女,硕士,副主任药师;研究方向:主要从事慢病药物治疗管理与神经内科相关疾病药物治疗;E-mail:wmfing@163.com

*通信作者:赵志刚,男,博士,博士研究生导师、主任药师;研究方向:主要从事临床药学与药事管理工作;E-mail:1022zzg@sina.com

(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南》^[3]对于 COVID-19 的治疗建议为谨慎使用,为弱推荐。《重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识》^[4]对激素具体使用剂量和疗程均给出了明确的建议,无推荐级别。《WHO 2019 新型冠状病毒指南》^[5]对于严重急性呼吸道感染患者建议避免常规使用激素。儿童病毒

性肺炎相关指南和专家共识均不推荐常规使用激素^[6-8],仅 2019 年的《儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识》^[6]推荐在特殊情况下可考虑短期使用 3~5 d。《传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识》^[1]提出儿童慎用。详见表 1。

表 1 不同病毒性肺炎诊疗指南中激素的推荐方案

指南名称	发布时间	编写机构	推荐方案	推荐药物	推荐等级
传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识 ^[1]	2003年6月	中华医学会呼吸病学分会	应用糖皮质激素治疗应有以下指征之一:①有严重中毒症状,高热持续 3 d 不退;②48 h 内肺部阴影面积扩大超过 50%;③有 ALI 或出现 ARDS	一般成人剂量相当于甲泼尼龙 80~320 mg/d,必要时可适当增加剂量,大剂量应用时间不宜过长。具体剂量及疗程应根据病情调整,待病情缓解或胸片阴影有所吸收后逐渐减量停用。建议采用半衰期短的糖皮质激素。注意糖皮质激素的不良反应。儿童慎用	-
重度急性呼吸综合征再次暴发的医院治疗指南 ^[2]	2004年2月10日	英国胸科学会 SARS 指导委员会,英国感染学会和健康保护协会	对于 PaO ₂ < 10 kPa 或 O ₂ sats < 90% 的严重 SARS 患者,应考虑使用中等剂量的类固醇	泼尼松龙 30 ~ 40 mg/d 或同等剂量静脉注射	-
新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版) ^[3]	2020年2月2日	武汉大学中南医院 NCP 防治课题组与中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会	激素用于 ARDS 存在争议,全身性使用糖皮质激素应谨慎。病情进展快或重症患者可酌情使用	根据病情严重程度,可考虑每日给予甲泼尼龙,40~80 mg,每日总剂量不超过 2 mg/kg	弱推荐
重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识 ^[4]	2020年2月10日	华中科技大学同济医学院附属同济医院,北京协和医院,中日友好医院等	普通型(含重症高危因素):普通型后期病案加重,小剂量糖皮质激素+抗病毒+抗菌+对症支持治疗;重型:激素中等剂量 80 mg/d+抗病毒+抗菌+对症支持治疗;危重型:抗炎减少渗出建议使用中大剂量糖皮质激素	普通型:小剂量甲泼尼龙 40 mg/d, 2~3 d 后减为 20 mg/d,总时间 5 d 左右;重型:甲泼尼龙 40 ~ 80 mg/d,分次给药,每 2~3 d 根据症状、体温等逐步减量或者停用。如每天用 40 mg bid; 2~3 d 后可以改为早 40 mg 和晚 20 mg; 然后 20 mg bid; 最后 20 mg qd。总时间 7~10 d;危重型:甲泼尼龙 80~160 mg/d,分次给药,每 2~3 d 根据症状、体温等逐步减量,总时间 7~10 d	临床研究证据不充分,基于临床经验和个案报道而推荐
WHO 2019 新型冠状病毒指南 ^[5]	2020年1月12日	WHO	除非特殊原因,否则请勿在临床试验之外常规给予全身性皮质类固醇激素治疗病毒性肺炎或 ARDS	-	-

续表1 不同病毒性肺炎诊疗指南中激素的推荐方案

指南名称	发布时间	编写机构	推荐方案	推荐药物	推荐等级
儿童病毒性肺炎 中西医结合诊 治专家共识 ^[6]	2019年 10月	中华中医药学会儿童 肺炎协同创新共同 体,中华医学会儿科 学分会临床药理学 组,《中国实用儿科 杂志》编辑委员会	不推荐常规使用,但下列情 况之一者可考虑应用:① 明显喘息或合并支气管 哮喘;②间质性肺炎、气 促明显者;③中毒症状明 显、合并缺氧性中毒性脑 病等并发症者;④重症病 毒性肺炎尤其是腺病毒 肺炎合并高细胞因子血 症者等	一般为短期使用,疗程3~5 d, 常用甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d) 或地塞米松0.2~0.4 mg/ (kg·d)。有喘息者可考虑吸 入糖皮质激素	-
广东省儿科新型 冠状病毒肺炎 诊疗专家共 识 ^[7]	2020年2 月10日	广东省医学会儿科分 会,广东省儿科质量 控制中心,广州市医 学会儿科分会等	由于缺乏循证医学证据,谨 慎使用糖皮质激素。不 常规推荐应用糖皮质 激素	-	-
湖北省儿童新型 冠状病毒感染 诊疗建议(试行 第一版) ^[8]	2020年2 月3日	湖北省医学会儿科学 会,武汉医学会儿科 学分会,湖北省儿科 医疗质量控制中心	由于缺乏有效证据及可能 产生的危害,除非特殊原 因,应避免常规使用皮质 类固醇	-	-

注:-表示未推荐具体药物或无推荐级别;SARS表示严重急性呼吸综合征;ALI表示急性肝损伤;ARDS表示急性呼吸窘迫综合征;PaO₂表示动脉氧分压;O₂sats表示血氧饱和度;NCP表示新型冠状病毒肺炎

2 新型冠状病毒肺炎诊疗方案中激素的推荐

目前发布的COVID-19诊疗方案中,有3个方案提到可以使用糖皮质激素,分别是《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》,已更新至第五版(修正版)^[9](以下简称国家方案),《北京协和医院关于新型冠状病毒感染的肺炎诊疗建议方案(V2.0)》^[10](以下简称北京协和方案),《新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南》(第三版)^[11](以下简称武汉同济方案)。3种方案相比较,只有北京协和方案建议重症患者早期酌情使用激素,其余2种方案均不建议早期使用。武汉同济方案指出使用激素缺乏临床证据,除非特殊原因,应该避免使用。国家方案建议需要根据患者疾病的严重程度酌情使用。使用剂量和疗程3种方案基本一致,均为短期小剂量使用,疗程不超过5 d,药物均推荐使用甲泼尼龙,可以看出3种方案在激素的使用上都比较谨慎。详见表2。

3 激素在病毒性肺炎治疗中的使用现状

3.1 激素用于治疗病毒性肺炎的争议

糖皮质激素曾经在治疗严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)中被广泛使用,但是《WHO 2019新型冠状病毒指南》^[5]不建议使用糖皮质激素用于抗炎治疗,证据来自对SARS、流行性感音和MERS患者的相关研究,系统评价未发现生存获益,而且可能带来激素相关并发症,如精神症状、糖尿病和病毒清除延迟等,但是这些循证医学证据级别较低。《柳叶刀》最新评论文章^[12]认为糖皮质激素用于COVID-19的治疗临床证据有限,不支持使用。随后,《JAMA》公布COVID-19研究结果^[13],128名患者中有45%接受了类固醇激素治疗,但并未有明显效果。还有研究发现^[14],CD₄⁺T淋巴细胞在流行性感音病毒感染时显著升高,在第7天达到峰值,外周血T细胞的数量越多,症状越轻,疾病的持

表2 3种新型冠状病毒肺炎诊疗方案中激素的推荐方案

名称	发布机构	推荐方案	推荐药物
国家方案 ^[9]	国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局	根据患者的呼吸困难程度、胸部影像学表现酌情短期内使用	剂量上建议不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)
北京协和方案 ^[10]	北京协和医院	重症患者酌情早期使用糖皮质激素	静脉滴注甲泼尼龙40~80 mg 每日1次, 疗程5 d, 可根据患者临床病情及影像学表现酌情延长疗程
武汉同济方案 ^[11]	华中科技大学同济医学院附属同济医院	不建议常规使用糖皮质激素, 由于缺乏有效证据及可能产生的危害, 除非特殊原因, 应避免常规使用	特殊情况可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况, 酌情短期(3~5 d)使用糖皮质激素, 建议剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)

续时间越短。结果表明CD₄⁺T细胞抗病毒、保护机体作用显著。而激素对CD₄⁺T细胞有杀伤作用, 不利于抗病毒。这是反对使用激素的重要理论依据。

此外, 相关研究显示激素也可能导致一些严重的不良反应, 如SARS治疗中使用激素出现类固醇诱导性糖尿病和骨坏死, 而且不良反应发生率与激素的使用剂量和使用时长呈正相关。类固醇诱导性糖尿病发生率在激素最大剂量>160 mg/d时为最小剂量≤80 mg/d的5倍(64.7% vs. 13.0%), 疗程≥3周的患者组为疗程<2周组的3.6倍(61.9% vs. 17.4%)^[15]; 骨坏死的发生率与激素的使用总量相关, 激素总量<5000 mg、5000~10 000 mg和>10 000 mg时骨坏死的发生率分别为15.8%、43.8%和71.4%^[16]。国外一项回顾性研究^[17]结果表明, 激素使用和SARS患者较高的重症监护病房入住率或死亡率明显相关, 是不用激素的20.7倍。这些研究均显示激素使用剂量与不良反应发生率呈正相关。但是, 以上这些研究差异性较大, 样本量较少, 证据级别均较低。

3.2 使用激素治疗病毒性肺炎的依据

一项回顾性分析^[18]显示, 2003年SARS期间使用大剂量激素冲击疗法, 绝大多数患者从中获得了满意疗效。部分患者因激素使用不及时、剂量不足或不规范而失去了重要的抢救时机, 笔者认为可能与这些患者对糖皮质激素的反应性差有关, 而并非病情严重造成。

相关研究^[19-20]证明低剂量激素需尽早用于抗炎, 合理使用激素能够降低病死率。Chen等^[21]有关激素

治疗SARS的研究表明, 激素的使用能够降低SARS患者死亡率或缩短住院时间并且不会导致二次感染及其他并发症。还有研究显示^[22-23], 当SARS患者出现肺部阴影增多和呼吸困难加重时, 早期、适量使用糖皮质激素能明显改善患者的临床症状, 减轻病变进展程度, 加快肺部病变的吸收。2020年2月7日, 《柳叶刀》发表的地塞米松治疗ARDS的多中心随机对照试验^[24]结果显示, 早期给予地塞米松可以减少中度至重度ARDS患者的机械通气时间和总死亡率。2020年2月8日, 对COVID-19的一项描述性研究^[25]发现, 19%的患者接受了糖皮质激素治疗, 对于严重的混合感染重症患者推荐使用甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)用于ARDS, 可以缩短治疗时间。2020年2月9日, 钟南山团队对1099例COVID-19患者回顾性研究^[26]显示, 接受糖皮质激素治疗的患者为18.6%(激素平均剂量1.5 mg/kg), 其中危重患者为44.5%(激素平均剂量30 mg/kg), 日最大剂量≤40 mg/kg。2020年2月11日, 《柳叶刀》又发表通讯文章^[27], 指出非决定性的临床证据不应该成为放弃在COVID-19治疗中使用糖皮质激素的原因。同时, 反对不节制的使用糖皮质激素并建议短期中低剂量谨慎地针对危重COVID-19患者使用。

COVID-19危重症患者约占25.5%, 部分患者7~10 d左右病情加重, 出现呼吸衰竭, 由于目前没有针对COVID-19疗效确切的抗病毒药物, 恰当的使用激素可以帮助重症患者度过呼吸衰竭、炎性渗出期。小剂量短期合理应用激素可减轻重症肺炎过度炎症

反应。虽然存在争议,但激素用于重症病毒性肺炎的治疗比较普遍。

3.3 激素给药时机及品种选择

对浙江45家医院的调查^[28]显示,44.74%的重症监护病房医师赞同在重症病毒性肺炎中常规使用糖皮质激素,79.58%的医师选择甲泼尼龙,4.20%选择氢化可的松,1.20%选择地塞米松。分别有52.65%和47.35%的医师选择在入院24 h内及入院1~7 d使用糖皮质激素。对于激素治疗COVID-19的给药时机,所有的指南和专家共识均未给出具体推荐,大部分建议根据病情严重程度来决定,病情进展快或重症患者可酌情使用。目前COVID-19的3种治疗方案中,北京协和方案建议重症患者早期酌情使用激素,其余2种方案均未给出具体给药时机。激素品种的选择,基于现有的文献证据建议选择甲泼尼龙或地塞米松,有严重呼吸道症状伴哮喘时,可以选择吸入用糖皮质激素治疗。

3.4 激素使用剂量

目前没有统一的剂量标准,对于COVID-19的治疗,大部分指南和诊疗方案中推荐小剂量使用,不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)或者40~80 mg/d。SARS相关研究^[15]显示,大剂量使用激素能够显著增加患者糖尿病的发病率,大剂量(>160 mg/d)比小剂量(≤80 mg/d)糖尿病的发病率增加5倍,且日最大激素用量与糖尿病发生显著相关。有文献指出^[29]处于ARDS早期患者,使用小剂量糖皮质激素可改善患者病死率。从治疗SARS的宝贵经验基础上总结分析,目前对于COVID-19的激素使用剂量比较谨慎,目的是让治疗获益最大化,避免发生不良反应和并发症。

3.5 激素使用疗程及撤药方法

研究显示^[18]激素的不良反应主要由使用时间决定,使用时间<10 d不良反应发生率明显低于使用超过2周者。因此,上述指南和诊疗方案均建议重症患者短疗程治疗,以3 d为限,阶梯递减,每次减半,一般控制3~5 d,严重患者7~10 d,最长不超过10 d。每2~3 d根据症状、体温等逐步减量或者停用。具体减量和撤药方法可参照《重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识》^[4],如每天用40 mg, bid; 2~3 d后可改为早40 mg和晚20 mg;然后20 mg, bid;最后20 mg, qd。

3.6 激素在特殊人群中的使用

所有COVID-19孕妇管理指南或诊疗方案均未推荐或提及糖皮质激素的使用,除非疾病原因终止妊娠,治疗方案同成人。所有儿童COVID-19指南和诊疗建议均不推荐使用糖皮质激素。

4 进行中的新型冠状病毒肺炎激素治疗相关临床研究

检索国内外网站发现,注册激素治疗COVID-19的研究共有4项(详见表3),均为随机对照研究,期望这几项研究结果能够为治疗COVID-19是否使用激素提供循证支持。

5 讨论

目前为止,糖皮质激素作为COVID-19的辅助治疗是否合理尚无定论,因为并没有大样本的随机对照试验证据支持在疑似或确诊病例中应用。现有的研究病例数量均较少(大部分为几十例样本)、证据水平低,大部分研究均为回顾性队列研究、历史对照研究、病例报告等,缺乏优化设计的随机对照试验为治疗建议提供更坚实的证据。

糖皮质激素没有直接抑制病毒复制的作用,其主要作用是抗炎并抑制免疫反应。抗炎作用主要表现在减轻肺泡渗出,降低毛细血管通透性方面。SARS感染肺部主要表现是肺泡毛细血管屏障破坏,通透性增加,表现为渗出水肿,糖皮质激素在SARS治疗中效果较好,作为治疗SARS的重要辅助治疗手段已经被普遍接受。虽然COVID-19患者肺部病变与SARS不同,主要是纤维化及干性渗出,激素治疗方案不能完全参考SARS的治疗,但对于危重的患者来说,过度的炎症以及细胞因子导致的肺部损伤可能导致肺炎病程加速,应根据COVID-19患者的疾病进展和临床表现对症使用,不能盲目完全拒绝使用。COVID-19重症患者后期临床表现为高热不退,这时短时间小剂量使用激素能够抗炎、抑制过度免疫来保护机体。但要注意剂量的把握,避免长时间高剂量使用,造成过强的免疫抑制,引起二次感染。2003年对SARS患者激素的治疗,由于使用剂量、起始时间和疗程没有很好的把握,导致有些患者出现了严重的并发症^[15-17]。

表3 国内外注册的新型冠状病毒肺炎激素治疗相关临床研究

注册号	注册题目	发起单位	干预方法	注册时间
NCT04244591	糖皮质激素治疗新型冠状病毒引起的重症急性呼吸道感染重症患者的前瞻性随机对照试验	北京协和医学院等	试验组:甲泼尼龙 40 mg q12 h 5 d;对照组:标准治疗($n=80$)	2020年1月28日
ChiCTR2000029386	糖皮质激素治疗重度新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的随机对照研究	重庆市公共卫生医疗救治中心	试验组:洛匹那韦/利托那韦片(每片含洛匹那韦 200 mg,利托那韦 50 mg),每日2次,每次2片; α -干扰素雾化吸入(每次500万单位,加入灭菌注射用水2 mL),每日2次;甲泼尼龙静脉注射 1~2 mg/(kg·d)持续5 d($n=20$);对照组:不使用激素,其余同试验组, ($n=20$)	2020年1月28日
ChiCTR2000029431	以巨噬细胞为靶点抗新型冠状病毒肺炎治疗方法的临床研究	大连大学附属中山医院	A组:重症期规范治疗+甲泼尼龙($n=15$);B组:重症期规范治疗+甲泼尼龙+I型巨噬细胞抑制治疗($n=15$);C组:重症期规范治疗($n=15$)	2020年2月1日
ChiCTR2000029656	一项评价小剂量激素治疗2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)住院患者的疗效和安全性、随机、开放、对照的研究	武汉市胸科医院	试验组:标准治疗+注射用甲泼尼龙;对照组:标准治疗($n=50$)	2020年2月9日

综上所述,基于现有的文献和相关研究,对于COVID-19早期、轻症患者不建议使用激素,7~10 d后如出现持续高热、明显的呼吸困难、低氧血症、影像学进展明显等炎症表现时,适当使用糖皮质激素是合理的。且有文献表明^[20-21],在临床决定使用激素进行抗炎治疗时,早期的低剂量使用可能会取得更好的治疗效果,建议使用中、低剂量且短期使用,剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d),疗程3~5 d为宜,特殊情况可以适当增加剂量和延长给药时间。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(6): 323-324.
- [2] Lim W S, Sr A, Rc R. Hospital management of adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) if SARS re-emerges—updated 10 Feb 2004[J]. J Infect, 2004, 49(1): 1-7.
- [3] 靳英辉,蔡林,程真顺,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(1): 1-20.
- [4] 华中科技大学同济医学院附属同济医院,北京协和医院,中日友好医院,等. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识[EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-13]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19946>.
- [5] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (n-CoV) infection is suspected [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-13]. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)). WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.3.
- [6] 陆权,王雪峰,钱渊,等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识(2019年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(10): 801-807.
- [7] 李旭芳,郑健斌,徐翼,等. 广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识[J]. 广东医学, 2020, 41(3): 217-221.
- [8] 赵东赤,金润铭,刘智胜,等. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 96-99.
- [9] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)[EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-13]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/5476407/files/765d1e65b7d1443081053c29ad37fb07.pdf>.
- [10] 李太生,曹玮,翁利,等. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染

- 的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J/OL].(2020-01-30)[2020-02-13].<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.5882.r.20200130.1430.002.html>.
- [11] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[J/OL].(2020-01-30)[2020-02-13].<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/42.1293.r.20200130.1803.002.html>.
- [12] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J/OL].(2020-02-07)[2020-02-13]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- [13] Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J/OL].(2020-02-07)[2020-02-13]. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [14] Wilkinson T M, Li C K, Chui C S, et al. Preexisting influenza-specific CD₄⁺ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 274-280.
- [15] 萧建中, 马丽, 高捷, 等. 超大剂量糖皮质激素治疗重症急性呼吸综合征致糖尿病的风险和对策[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(3): 179-182.
- [16] 唐烽明, 王景贵, 赵栋, 等. 激素药源性股骨头坏死及骨质疏松49例中期分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2012, 27(2): 106-108.
- [17] Auyeung T W, Lee J S, Lai W K, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study[J]. *J Infect*, 2005, 51(2): 98-102.
- [18] 李楠, 马靖, 聂立功, 等. 肾上腺糖皮质激素治疗SARS的回顾性分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(Suppl): S16-S18.
- [19] Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China[J]. *J Med Microbiol*, 2003, 52(8): 715-720.
- [20] 侯平, 王国涛, 代立娟. 糖皮质激素在病毒性肺炎早期治疗中的作用[J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(5): 72-73.
- [21] Chen R C, Tang X P, Tan S Y, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1441-1452.
- [22] 赵子文, 张复春, 许敏, 等. 广州地区2003年春季传染性非典型肺炎190例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2003, (9): 13-18.
- [23] 孟庆华, 董培玲, 郭雁宾, 等. 糖皮质激素治疗严重急性呼吸综合征初探[J]. *中华预防医学杂志*, 2003, 37(4): 233-235.
- [24] Jesús V, Carlos F, Domingo M, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized controlled trial[J/OL].(2020-02-07)[2020-02-13]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)Get rights and content.
- [25] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J/OL].(2020-01-30)[2020-02-13]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [26] Wei J G, Zheng Y N, Yu H, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J/OL].(2020-02-09)[2020-02-13]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [27] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia[J/OL].(2020-01-24)[2020-02-13]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-30185](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-30185).
- [28] 陈国栋, 胡文庆, 宣南霞, 等. 浙江省45家医院ICU重症社区获得性肺炎患者糖皮质激素使用情况调查[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(4): 488-492.
- [29] 肖贞良, 周菁, 陈章, 等. 糖皮质激素治疗对急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(1): 83-85.

收稿日期: 2020-02-15 本文编辑: 任洁