

新型冠状病毒肺炎药物预防、诊断、治疗与出院管理临床实践指南：证据评价（一）



李明珍¹, 许霞美², 何韶华¹, 沈美华³, 靳英辉^{1,4*}, 谭力铭^{5*}

1. 怀化市第二人民医院精准医学中心（湖南怀化 418000）
2. 怀化市第二人民医院重症医学科（湖南怀化 418000）
3. 怀化市第二人民医院呼吸内科（湖南怀化 418000）
4. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心（武汉 430071）
5. 怀化市第二人民医院临床药学部（湖南怀化 418000）

【摘要】目的 对本团队已发表新型冠状病毒肺炎药物预防、诊断、治疗与出院管理临床实践指南纳入证据中的系统评价部分进行再评价。**方法** 指南中的证据检索数据库/资源为 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网和万方数据库，补充检索部分感染或呼吸相关的重要医学期刊、预印本平台和临床试验注册中心收集新型冠状病毒肺炎治疗相关系统评价/ Meta 分析。检索时间为 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 7 月 8 日。本研究采用 AMSTAR 2 工具评价所纳入系统评价的方法学质量。**结果** 共纳入 6 篇系统评价/ Meta 分析，4 篇涉及药物治疗，2 篇为免疫治疗。AMSTAR 2 评价结果显示 1 篇研究方法学质量为高，3 篇为中等，1 篇为低，1 篇为极低，方法学不足主要表现在方案与注册、分析方法及资金来源等方面。**结论** 现有新型冠状病毒肺炎治疗相关系统评价的方法学质量为极低到高等，部分结论尚不能确定，仍需大样本、长期随访的高质量研究来证实。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎；方法学质量；系统评价再评价

Evidence-based clinical practice guideline for chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19 : evidence evaluation (1)

Ming-Zhen LI¹, Xia-Mei XU², Shao-Hua HE¹, Mei-Hua SHEN³, Ying-Hui JIN^{1,4*}, Li-Ming TAN^{5*}

1. Precision Medicine Centre, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China
2. Department of Intensive Care Unit, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China
3. Department of Respiratory Medicine, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China
4. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
5. Department of Clinical Pharmacy, the Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.06.04

基金项目：国家卫健委医管中心委托课题（[2019]099 号）；
武汉市卫健委新冠肺炎疫情防控应急科研专项重点项目一类（EG20A02）

* 通信作者：谭力铭，博士，主任药师，E-mail: Limingtan@126.com

靳英辉，博士，副教授，硕士研究生导师，E-mail: jinyinghui0301@163.com

*Corresponding author: Li-Ming TAN, E-mail: Limingtan@126.com; Ying-Hui JIN, E-mail: jinyinghui0301@163.com

【Abstract】Objective To re-evaluate the systematic reviews of the evidence included in the team's published clinical practice guidelines for COVID-19 drug prevention, diagnosis, treatment, and discharge management. **Methods** we were electronically searched to collect systematic reviews/meta-analysis of COVID-19 treatment from PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI and WanFang databases, and important medical journals, preprinted platform and clinical trial registry. The retrieval time was December 1, 2019 to July 8, 2020. AMSTAR 2 tool was used to evaluate the methodological quality of the included systematic reviews. **Results** A total of 6 systematic reviews/meta-analyses were included, four were drug therapy and two were immunotherapy. The evaluation results of AMSTAR 2 showed that the methodological quality of 1 study was high, 3 were moderate, 1 was low, and 1 was extremely low. Methodology deficiencies are mainly reflected in the scheme and registration, analysis methods and funding sources, etc. **Conclusions** The methodological quality of the systematic reviews of COVID-19 treatment range from extremely low to high, and some conclusions cannot be determined. High-quality studies with large samples and long-term follow-up are still needed to confirm this.

【Keywords】 COVID-19; Methodology quality; Overview of systematic review

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 迅速威胁全人类健康, 已成为全球性重大的公共卫生事件^[1]。截至 2020 年 10 月 31 日, 全球已向 WHO 报告 45 140 131 例 COVID-19 确诊病例, 其中死亡病例 1 182 747 例^[2]。在 COVID-19 疫情爆发早期, 本研究团队根据 WHO 的快速建议指南手册^[3] 基于间接证据发布了 COVID-19 诊断与治疗的快速建议指南^[4]。疫情爆发后国内外针对 COVID-19 的大量临床研究陆续发表, 为 COVID-19 的临床实践管理提供了直接研究证据。这些证据推动我们更新 COVID-19 药物预防、诊断、治疗与出院管理临床实践指南 (以下简称指南)^[5]。本文对指南纳入的 COVID-19 治疗方面的系统评价进行再评价, 旨在全面评估 COVID-19 治疗相关系统评价的可靠性, 以期为 COVID-19 后续指南的制作及更新提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准

①研究类型为系统评价 /Meta 分析; ②研究对象为确诊 COVID-19 的成人患者, 其性别、种族、严重程度等均不限; ③干预措施为对 COVID-19 患者实施治疗, 治疗方式不限; ④结局指标: 关键指标为死亡率、危重转化率、重症监护室的入住率或入住时间以及序贯器官衰竭估计评分。重要指标为氧合指数 / 氧合血红蛋白饱和度、SARS-CoV-2 RT-PCR 检测阳性转阴性时间 / 比率、肺部影像学改善或病变吸收时间 / 比率、临床改善时间、临床治愈时间 / 比率、肺炎严重程度指数、体温 / 体温恢复正常的时间、住院时间、机械通气的发生率 / 时间以及病毒载量。

1.1.2 排除标准

①重复发表的研究 (保留信息最全面或最新的研究); ②无法获取全文; ③无法提取数据; ④非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网和万方数据库, 补充检索部分感染或呼吸相关的重要医学期刊 (新英

格兰、柳叶刀、JAMA 杂志等)、预印本平台(bioRxiv、chemRxiv、中国科学院科技论文预发布平台等)和临床试验注册中心(中国临床试验注册中心、欧盟临床试验注册中心、国际临床试验注册中心)收集新型冠状病毒肺炎治疗相关系统评价/Meta分析。检索时间为2019年12月1日至2020年7月8日。此外,追溯纳入文献的参考文献作为补充检索。检索采取主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括新型冠状病毒、新型肺炎、系统评价、Meta分析等。英文检索词包括COVID-19、SARS-CoV-2、systematic review、Meta analysis等。以PubMed检索COVID-19免疫疗法为例,见框1。其余部分的检索策略详见已发表的英文版指南^[6]。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则通过讨论或由第三方解决。筛选文献时首先阅读文题与摘要,在排除明显不相关的文献后,通过进一步阅读全文,确定是否最终纳入。资料提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括原始研

究数量、纳入研究类型、样本量、主要结论等;②质量评价的相关要素,如质量评价工具的选择。

1.4 方法学质量评价方法

采用AMSTAR 2^[7]评价系统评价/Meta分析的方法学质量。AMSTAR 2包括16个条目,从选题、研究设计、数据提取等过程进行全面评价,且具有较好的评价者间一致性和实用性^[8]。考虑COVID-19类文献发表具有时效性且研究时间有限,本研究将关键条目调整为4个条目,分别为条目1、4、9和11。各条目评价结果为“是”、“部分是”、“否”三个答案。每个研究依据评价的总体质量进行质量分级,依次划分为高、中、低、极低4个等级^[8]。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

纳入6篇系统评价/Meta分析,其纳入原始研究的类型为RCT、队列研究、病例系列、NRSI、非对照NRSI。研究主题涉及药物治疗、免疫治疗。偏倚风险评价工具主要为Cochrane偏倚风险评估工具、NOS、ROBINS-I、ROB2.0。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 AMSTAR 2评价结果

纳入6篇系统评价/Meta分析,AMSTAR 2评价结果显示1篇研究方法学质量为高,3篇为中等,1篇为低,1篇为极低。针对具体条目:纳入研究中仅2篇提前注册前期方案,提供了注册号;仅1篇解释纳入研究类型的原因;2篇检索过程不规范,文中未提及是否采用双人重复式文献选择;1篇数据提取不规范,文中未提及是否为双人重复式数据提取;4篇仅在文献筛选流程图中简略概述排除原因,但未列出具体的排除文献清单;1篇未使用质量评价工具评价原始文献;仅1篇Cochrane系统评价报道了纳入研究的资助来源,其余文献均未提及纳入研究是否有资助来源;3篇在讨论每个研究结果时未考虑纳入研究的偏倚风险;3篇未对异质性进行合理的解释;3篇未对发表偏倚进行充分调查;1篇未报告是否存在潜在的利

框1 PubMed检索策略
Box 1. PubMed search strategy

```
#1 "severe acute respiratory syndrome coronavirus
2"[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary
Concept]
#2 "severe acute respiratory syndrome coronavirus
2"[Title/Abstract] OR SARS-COV-2[Title/Abstract]
OR COVID-19[Title/Abstract] OR COVID19[Title/
Abstract] OR "the 2019 coronavirus"[Title/Abstract]
OR "2019 coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 novel
coronavirus"[Title/Abstract] OR 2019-nCoV[Title/Abstract]
OR "Novel coronavirus pneumonia"[Title/Abstract] OR
NCP[Title/Abstract] OR "coronavirus disease"[Title/
Abstract] OR "coronavirus disease-19"[Title/Abstract] OR
"coronavirus disease 2019"[Title/Abstract] OR "Corona
Virus Disease 2019"[Title/Abstract] OR HCoV-19[Title/
Abstract] OR SARS2[Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 immunotherapy [MeSH Terms]
#5 immunotherapy [Title/Abstract] OR Tocilizumab[Title/
Abstract] OR "monoclonal antibod*" [Title/Abstract]
OR atilizumab [Title/Abstract] OR Actemra [Title/
Abstract] OR "monoclonal antibod*" [Title/Abstract] OR
meplazumab[Title/ Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

表1 纳入文献的基本特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入文献	内容/主题	研究类型	研究数量 (样本量)	质量评价工具	主要结论
Elavarasi 2020 ^[9]	氯喹和羟氯喹治疗 COVID-19	RCT、队列研究	15(10 659)	Cochrane偏倚风险评估工具、NOS	现有证据表明, 氯喹或羟氯喹并不能改善COVID-19的临床结局
Roshanshad 2020 ^[10]	瑞德西韦在 COVID-19治疗中的疗效	RCT、病例系列	5(1 781)	Cochrane偏倚风险评估工具、NOS	5天疗程的瑞德西韦治疗 COVID-19患者可能是有效和安全的, 无创机械通气患者获益最大。如果在第5天还没有看到令人满意的改善, 治疗可以延长到10天。瑞德西韦治疗的大部分益处发生在治疗开始的前14天
Hernandez 2020 ^[11]	羟氯喹或氯喹治疗或预防COVID-19	RCT、队列研究和病例系列	23(5 499)	ROBINS-I、ROB2.0	关于使用羟氯喹或氯喹治疗 COVID-19的利与弊的证据质量较低, 而且相互矛盾
Boregowda 2020 ^[12]	将托珠单抗加入到重症COVID-19患者的标准化治疗中	回顾性研究、前瞻性研究	16(3 641)	Cochrane偏倚风险评估工具	在标准化治疗中添加托珠单抗可能降低重症COVID-19的死亡率
Singh 2020 ^[13]	皮质类固醇在 COVID-19治疗中的作用	回顾性研究、RCT	12(10 593)	未报道	虽然回顾性研究的结果是异质性的, 并且难以推断使用皮质类固醇的确切保护作用, 但RECOVERY试验发现在严重病例中使用地塞米松的效果明显更好。尽管如此, 仍需要更多的研究来重复RECOVERY试验的结果, 以获得实质性的结论
Piechotta 2020 ^[14]	患者恢复期血浆或超免疫球蛋白治疗 COVID-19	RCT、NRSI、非对照NRSI	20 (5 443)	Cochrane偏倚风险评估工具、ROBINS-I、观察性研究评价工具 (来自Cochrane Childhood Cancer)	对于恢复期血浆治疗 COVID-19住院患者的有效性及安全性, 结论持不确定的态度

注: NOS:纽卡斯尔-渥太华量表; RCT:随机对照试验; NRSI:非随机干预性研究; ROBINS-I:非随机干预性研究偏倚评估工具; ROB2.0:Cochrane 偏倚评估工具2.0版本

益冲突。具体评价结果见表2。

3 讨论

目前, COVID-19 发病机制尚未完全明了, 尚无特效疗法及特效药物^[15]。全球各国、各地区的科学工作者也一直致力于 COVID-19 治疗的研究, 陆续有临床研究发表。同时, 清楚的介绍和解释研究结果, 并适当的向临床医生、公众及政策制定者传达研究结果也至关重要^[16]。本文纳入了研究团队制作指南中的 6 篇系统评价 /Meta 分析, 其中 4 篇为药物治疗、2 篇为免疫治疗。

纳入研究的 4 篇药物治疗中, 1 篇为糖皮质激素治疗、3 篇为抗病毒治疗。目前,

国内外对药物治疗 COVID-19 相继开展了多项临床试验, 研究多集中于瑞德西韦、阿比多尔、干扰素、羟氯喹等^[17-19], 其中争议较大的为瑞德西韦、羟氯喹。本文纳入的证据表明, 氯喹或羟氯喹并不能改善 COVID-19 的临床结局^[9,11], 这与指南推荐意见一致^[5]。本文纳入的证据认为瑞德西韦治疗 COVID-19 患者可能是有效和安全的, 大部分益处发生在治疗开始的前 14 天^[10], 指南推荐意见为弱推荐。指南提出由于瑞德西韦治疗效果的不一致性和研究的局限性, 对证据级别进行降级 (详细内容见英文版指南的证据总结表)。尽管瑞德西韦

表2 AMSTAR2工具评价结果
Table 2. Evaluation results of AMSTAR2 tool

纳入文献	条目																方法学质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Elavarasi 2020 ^[9]	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	中
Roshanshad 2020 ^[10]	Y	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	中
Hernandez 2020 ^[11]	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	NA	NA	Y	N	NA	Y	中
Boregowda 2020 ^[12]	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	低
Singh 2020 ^[13]	Y	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	NA	NA	N	N	NA	Y	极低
Piechotta 2020 ^[14]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	高

注：Y：是；N：否；NA：不适用。评价条目：1.研究问题和纳入标准是否包括了PICO部分？2.是否声明在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致之处是否进行说明？3.系统评价作者在纳入文献时是否说明纳入研究的类型？4.系统评价作者是否采用了全面的检索策略？5.是否采用双人重复式文献选择？6.是否采用双人重复式数据提取？7.系统评价作者是否提供了排除文献清单并说明其原因？8.系统评价作者是否详细地描述了纳入的研究？9.系统评价作者是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？10.系统评价作者是否报告纳入各个研究的资助来源？11.作meta分析时，系统评价作者是否采用了合适的统计方法合并研究结果？12.作meta分析时，系统评价作者是否评估了每个纳入研究的偏倚风险对meta分析结果或其它证据综合结果潜在的影响？13.系统评价作者解释或讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？14.系统评价作者是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论？15.如果系统评价作者进行定量合并，是否对发表偏倚进行充分的调查，并讨论其对结果可能的影响？16.系统评价作者是否报告了所有潜在利益冲突的来源，包括所接受的任何用于制作系统评价的资助？

对 COVID-19 患者生存率的影响尚不清楚，考虑后续的研究结果可能为这种治疗提供有力的证据，因此指南推荐建议为弱推荐^[5]。指南发布后，10月8日 Beigel 等^[20]在新英格兰杂志发表了瑞德西韦治疗 COVID-19 的最终报告，结果显示在第 15 天，瑞德西韦组的死亡率为 6.7%，安慰剂组的死亡率为 11.9%，研究认为瑞德西韦组患者比安慰剂组患者更有可能在第 15 天获得临床改善。National Institute of Health 于今年 10 月发布的指南中提出根据 COVID-19 患者的不同临床分型给予不同的推荐意见^[21]。10月22日，瑞德西韦获美国食品药品监督管理局正式授权，成为美国首个获批的新冠治疗药物^[22]。系统评价基于证据认为使用地塞米松可能有效降低重症 COVID-19 的死亡率^[13]。在此证据中，纳入的大多数队列研究的样本量较小，且研究结果具有不一致性，难以推断皮质类固醇的确切保护作用，但考虑其中一项多中心、大样本的 RECOVERY 试验仍清楚地证实了糖皮质激素治疗在降低重症患者死亡率方面的有效性，因此指南建议当重型或危重型的 COVID-19 患者出现病情急剧恶化时，可考虑使用小剂量、短疗程的糖皮质激素治疗^[5]。这与我国国家卫生健康委员会最新版诊疗方案的推荐意见一致^[23]。

在免疫治疗方面，系统评价结论为在标准化治疗中添加托珠单抗可能降低重症 COVID-19 的死亡率^[12]。但考虑此证据纳入的原始研究中有重要的混杂因素及显著的异质性，因此给予降级处理，故认为没有足够的证据支持或反对使用白细胞介素 -6 抑制剂^[5]。一项 Cochrane 系统评价的证据指出对使用恢复期血浆治疗 COVID-19 患者的安全性和有效性持不确定的态度^[14]，指南对此持相同的意见^[5]。

综上所述，虽然指南基于系统评价的相关证据对 COVID-19 患者的治疗给出了推荐意见，但部分结论尚不能确定，仍需大样本、长期随访的高质量研究来证实。

本文纳入的系统评价 /Meta 分析尚存在一些不足：①短时间内爆发 COVID-19 疫情，疾病本身具有不确定性，且研究时间有限，原始研究质量良莠不齐，可能对合并的研究结果产生影响，降低其真实性和可靠性；②部分系统评价的报告不全面、不完整，其方法学的严格性和科学性均未描述，导致对结果的分析产生困难；③前期的研究设计方案存在缺陷：纳入的系统评价中仅 2 篇提前制定前期研究方案，提供了注册号；④文献筛选过程欠严谨：2 篇系统评价未进行双人筛选文献，4 篇文献只在文献筛选流程图中简

略概述排除原因,但未列出具体的排除文献清单;⑤不恰当的合并研究方法:在进行Meta分析时,异质性分析只进行统计学异质性分析,多数未对异质性产生的原因进行亚组分析或解释,且未评估发表偏倚,可能对研究结果的真实性产生影响;⑥对相关资助来源的报告存在缺陷:本文纳入的文献中5篇均未提及纳入研究是否有资助来源,可能潜在影响结果的客观性。⑦由于语言限制,本文仅纳入中英文文献,可能对结果产生影响。

4 结语

充分认识 COVID-19 患者病情的演变规律,提早预警,识别重症患者,给予恰当的治疗,对有效提高治愈率、降低病死率具有重大意义。COVID-19 对全球公共卫生和人类健康影响广泛,目前仍为国际研究热点。研究者在今后的研究中应注重研究方案的设计、注册及实施,降低本文中提及的问题,从而形成高质量的证据资源,为 COVID-19 临床实践指南的构建提供可靠的证据支持。指南检索日期截至 2020 年 7 月 8 日,后续证据的更新可能会影响结果。本文为指南纳入证据评价的第一篇,后续会呈现诊断性研究、非随机干预性研究的证据评价。

参考文献

- 1 Abduljalil JM, Abduljalil BM. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view[J]. *New Microbes New Infect*, 2020, 35: 100672. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100672.
- 2 World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard[EB/OL]. World Health Organization. 2020. [2020-10-31]. <https://covid19.who.int/>.
- 3 Schünemann H J, Hill S R, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(5): e119. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040119.
- 4 Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)[J]. *Military Medical Research*, 2020, 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- 5 靳英辉,詹庆元,彭志勇,等.新型冠状病毒肺炎药物预防、诊断、治疗与出院管理循证临床实践指南(更新版)[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(10): 1003-1031. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402. [Jin YH, Zhan QY, Peng ZY, et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline(updated version)[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(10): 1003-1031.]
- 6 Jin YH, Zhan QY, Peng ZY, et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline(updated version)[J]. 2020, *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 41. DOI: 10.1186/s40779-020-00270-8.
- 7 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- 8 张方园,沈傲梅,曾宪涛,等.系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR2 解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03. [Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An Introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, January, 2018, 10(1): 14-18.]
- 9 Elavarasi A, Prasad M, Seth T, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 3: 1-7. DOI: 10.1007/s11606-020-06146-w.
- 10 Roshanshad A, Kamalipour A, Ashraf MA, et al. Remdesivir efficacy in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review[J]. *medRxiv*, 2020.06.15.20131227. DOI: 10.1101/2020.06.15.20131227.
- 11 Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 287-296. DOI: 10.7326/M20-2496.
- 12 Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, et al. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 586221. DOI: 10.3389/fmed.2020.586221.
- 13 Singh AK, Majumdar S, Singh R, et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a clinician's perspective[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 971-978. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.
- 14 Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): Cd013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub2.
- 15 贾秀玲,李棒棒,孙忠华,等.新型冠状病毒感染

- 及新型冠状病毒肺炎治疗药物研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(9): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.09.029. [Jia XL, Li BB, Sun ZH, et al. Research progress of COVID-19 infection and drug therapeutics[J]. Shandong Med, 2020, 60(9): 108-112.]
- 16 Bauchner H, Fontanarosa PB. Randomized clinical trials and COVID-19: managing expectations[J]. JAMA, 2020, 323(22): 2262-2263. DOI: 10.1001/jama.2020.8115.
- 17 Cao B, Wang YM, Wen DN, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 18 Li YP, Xie ZW, Lin WY, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI)[J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.19.20038984.
- 19 Pereda R, Gonzalez D, Rivero HB, et al. Therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b against COVID-19: the Cuban experience[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(9): 438-442. DOI: 10.1089/jir.2020.0124.
- 20 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19-final report[J]. N Engl J Med, 2020, NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- 21 National Institute of Health. Coronavirus disease 2019(COVID-19) treatment guidelines [EB/OL]. (2020-10-9) [2020-11-1]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- 22 澎湃新闻. 瑞德西韦获 FDA 正式授权, 成为全美首个获批新冠治疗药物 [EB/OL].(2020-10-23)[2020-11-1]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_9696502.
- 23 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [EB/OL]. (2020-08-19) [2020-11-1]. www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml.

收稿日期: 2020年10月9日 修回日期: 2020年11月11日

本文编辑: 李阳 杨智华