

# 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（二）



王永博<sup>1#</sup>，罗丽莎<sup>1#</sup>，芦丽叶<sup>2</sup>，姜佳霖<sup>3</sup>，靳英辉<sup>1</sup>

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心（武汉 430071）
2. 邯郸市永年区妇幼保健院（河北邯郸 057150）
3. 武汉科技大学医学院（武汉 430081）

**【摘要】目的** 全面评价本团队已发表的《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（更新版）》中药物预防、治疗部分非随机干预性研究文献的质量。**方法** 本研究采用指南中的检索策略，检索 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国知网、万方数据库、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，文献检索语言限定为中文和英文。纳入 COVID-19 药物预防、治疗类的非随机干预性研究，检索时间为 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 7 月 8 日，并采用 ROBINS-I 工具进行方法学质量评价。**结果** 共纳入 40 篇非随机干预性研究，包括 20 篇抗病毒药物干预、16 篇免疫治疗干预、4 篇中药干预研究。ROBINS-I 评价结果显示，40 篇研究总体偏倚风险均为“中”或“高”，其中 15 篇研究总体偏倚风险为“高”。2 个偏倚域（混杂偏倚、偏离既定干预的偏倚）偏倚风险较高，主要表现在对基线混杂因素、时变混杂因素控制不佳和重要的伴随干预措施组间不平衡等方面。**结论** 现有 COVID-19 药物预防、治疗相关非随机干预性研究的总体质量不高，部分结论仍不能确定，有必要进行设计严谨的大规模前瞻性研究和（或）随机对照试验来证实。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎；方法学质量；非随机干预性研究

Evidence-based clinical practice guideline for chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: an evidence evaluation (2)

Yong-Bo WANG<sup>1#</sup>, Li-Sha LUO<sup>1#</sup>, Li-Ye LU<sup>2</sup>, Jia-Ao LOU<sup>3</sup>, Ying-Hui JIN<sup>1</sup>

1. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Yongnian District Maternity and Childcare Hospital, HanDan 057150, Hebei Province, China

3. College of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China

<sup>#</sup>Co-first author: Yong-Bo WANG and Li-Sha LUO

Corresponding author: Ying-Hui JIN, E-mail: jinyinghui0301@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202101038

基金项目：国家自然科学基金（82174230）；国家卫健委医管中心委托课题（[2019]099）；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）

<sup>#</sup> 共同第一作者

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

**【Abstract】Objective** To comprehensively evaluate the quality of the non-randomized studies on the effects of published interventions into the Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: an evidence-based clinical practice guideline (updated version). **Methods** The well-established guideline search strategy was used in this study. An electronic literature search was conducted using PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Database and major medical journals which included the topics of infection or respiration, preprint platforms and clinical trial registries from December 1, 2019, to July 8, 2020. The language was limited to Chinese and English. Non-randomized intervention studies of pharmacotherapies for the prevention and treatment of COVID-19 were sought and included, and methodological quality assessment was conducted using the ROBINS-I tool. **Results** A total of 40 non-randomized intervention studies were retrieved, including 20 antiviral drug intervention studies, 16 immunotherapy intervention studies and 4 traditional Chinese medicine intervention studies. Our evaluation showed that the overall risk of bias in all 40 studies was moderate to serious, and 15 of them had a "serious" overall risk of bias. Two domains (bias due to confounding and bias due to deviations from intended interventions) had a high risk of bias, mainly because of the poor control of baseline confounding factors, time-varying confounding factors and important intergroup variations of intervention measures. **Conclusions** The overall quality of existing non-randomized intervention studies on pharmacotherapy for the prevention and treatment of COVID-19 is poor, and some recommendations are inconclusive. Large, prospective studies and randomized controlled trials with a rigorous design are needed to improve the quality of evidence.

**【Keywords】** COVID-19; Methodological quality; Non-randomized studies of the effects of intervention

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 迅速蔓延至全国以及全世界多个国家与地区, 对人类的健康与社会经济造成了严重的不良影响<sup>[1]</sup>。国家卫生健康委于 2020 年 1 月 23 日公开发布了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》<sup>[2]</sup>, 并于 2020 年 8 月 19 日更新至第八版<sup>[3]</sup>。世界卫生组织 2021 年 3 月 2 日公布的数据显示, 全球现有确诊病例 114 140 104 例, 累计死亡病例 2 535 520 例<sup>[4]</sup>。本研究团队根据 WHO 的快速建议指南手册<sup>[5]</sup> 基于间接证据发布了《新型冠状病毒肺炎诊断与治疗的快速建议指南》<sup>[6]</sup>。疫情暴发后国内外针对 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。这些证据推动本团队更新《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》(以下简称指南)<sup>[7]</sup>。但在 COVID-19 特殊情形下, 人力和时间都非常紧张, 很多研究者并未进行严格设计, 只是选取日常临

床诊疗产生的数据进行研究, 产生大量的非随机干预性研究, 其研究质量参差不齐。因此, 本文旨在全面评估指南中 COVID-19 药物预防、治疗部分的非随机干预性研究 (non-randomised studies of the effects of interventions, NRSI) 的偏倚风险, 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

以下方法学部分均来自于已发表指南的相关内容<sup>[7]</sup>。

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究类型为 NRSI; ②研究对象为确诊为任何临床类型的 COVID-19 的成年患者 ( $\geq 18$  岁, 不包括孕妇), 其性别、种族、发病时间、严重程度等均不限; ③干预措施为药物治疗, 治疗方式不限; ④主要结局指标为死亡率、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, 次要结局指标为氧合

指数/氧合血红蛋白饱和度、RT-PCR检测阳性转阴性时间/比率、胸部或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。

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无法获取全文的研究；③无法提取数据的研究；④非中英文的文献。

## 1.2 检索策略

检索文献类型限定为NRSI，其主要包括观察性研究如病例对照研究、队列研究以及类试验。详细检索策略见已发表的系列文章（一）<sup>[8]</sup>。

## 1.3 文献筛选

详见已发表的系列文章（一）<sup>[8]</sup>。

## 1.4 资料提取

提取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。数据提取完成后，2名研究者进行交叉核对。

## 1.5 研究质量评价

采用NRSI评价工具ROBINS-I（risk of bias in non-randomised studies of interventions）对纳入的研究进行质量评价。ROBINS-I为Cochrane协作网在偏倚风险工具ROB1.0基础上研发，用于队列研究、病例对照研究、类实验等多种非随机研究类型干预效果的评价工具<sup>[9]</sup>。

ROBINS-I是领域评估式工具<sup>[10-11]</sup>，共有7个领域，分为干预分组前、干预分组时和干预分组后。干预分组前包括混杂偏倚、研究对象选择偏倚。干预分组时为干预分类偏倚。干预分组后包括偏离既定干预的偏倚、缺失数据偏倚、结局测量偏倚和结果选择性报告偏倚。每个领域都由多个信号问题组成，共计34个信号问题。先对各领域的特定信号问题作出“NA（不适用）/N（不是）/PN（可能不是）/Y（是）/PY（可能是）/NI（无信息）”的回答，然后进一步形成该领域总偏倚风险，最终形成总体偏倚风险。

总体偏倚评估原则：7个领域均为低风险，则总体偏倚风险“低”；若7个领域中至少存在一个中风险，但不存在高和极高风险时，则总体偏倚风险为“中”；若至少一个领域风险高但无任何领域为极高风险，则总体偏倚风险“高”；7个领域中至少有一个领

域风险极高则总体偏倚风险“极高”；若风险高或极高/不清楚/缺乏关键领域的相关信息则总体偏倚风险“缺乏信息不能评估”。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本特征

本文共纳入40篇NRSI，其中前瞻性队列研究5篇、回顾性队列研究30篇、非随机对照试验4篇、准实验1篇。研究主题涉及药物预防、治疗，其中中药治疗4篇、免疫治疗16篇、抗病毒药物20篇。研究人群涉及8个国家，其中中国23篇、意大利6篇、西班牙4篇、美国2篇、法国2篇、巴西1篇、古巴1篇、印度1篇。纳入研究的基本特征见表1。

### 2.2 纳入研究偏倚风险评估结果

ROBINS-I评价结果显示40篇研究总体偏倚风险均为“中”或“高”，其中15个研究（37.5%）总体风险“高”，25个研究（62.5%）总体风险“中”。结果显示，ROBINS-I评价工具的7个领域中有3个偏倚域风险为“中”或“高”，其中15个研究（37.5%）混杂偏倚风险“高”，25个研究（62.5%）混杂偏倚风险“中”，16个研究（40.0%）偏离既定干预的偏倚风险“中”。7个领域中有2个偏倚域风险“低”，其中38个研究（95.0%）研究对象选择偏倚风险“低”，40个研究（100.0%）缺失数据偏倚风险“低”。结果选择性报告的偏倚域虽然有38个研究（95.0%）研究偏倚风险“低”，但仍有1个研究（2.5%）偏倚风险“高”。7个领域中有4个领域存在评估信息不全、不清楚的现象，其中研究对象选择偏倚域、干预分类偏倚域和偏离既定干预的偏倚域“无信息”各有2个研究（5.0%），结局测量的偏倚域有1个研究（2.5%）。具体评价结果见表2。

## 3 讨论

随机对照试验（RCT）是评价干预效果的金标准。然而，临床试验并非总能做到随机，NRSI在临床治疗性研究中比较常见，但容易造成研究结果受各种潜在偏倚的影响。本文采用ROBINS-I对纳入的COVID-19药物预防、治疗类的NRSI进行偏倚风险评价，结果显示大部分文献总体偏倚风险较高。

本研究发现，纳入文献的混杂偏倚风险均为

表1 纳入研究的基本特征  
Table 1. Basic characteristics of the included studies

研究	研究类型	主题	样本量 (T/C)	T	C	主要结论
Bhattacharya 2020 <sup>[12]</sup> , 印度	回顾性队列研究	羟氯喹用于医务人员暴露前预防	54/52	暴露前服用羟氯喹	空白对照	暴露前使用羟氯喹与SARS-CoV-2检测呈阳性的风险降低显著相关
Zhang 2020 <sup>[13]</sup> , 中国	回顾性队列研究	COVID-19感染阿比多尔预防暴露后人群感染	45/21 (家庭成员) 55/69 (医护人员)	暴露后服用阿比多尔	空白对照	阿比多尔是暴露后预防COVID-19的保护因素
Cai 2020 <sup>[14]</sup> , 中国	非随机对照试验	法匹那韦/利托那韦治疗COVID-19	35/45	法匹那韦+重组人干扰素α1b雾化吸入	洛匹那韦/利托那韦+重组人干扰素α1b雾化吸入	相比洛匹那韦/利托那韦组, 法匹那韦组在疾病进展和病毒清除方面显示出对COVID-19更好的治疗反应
余爱荣 2020 <sup>[15]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦治疗COVID-19	108/114	洛匹那韦/利托那韦+常规治疗	常规治疗	洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药物治疗可缩短COVID-19核酸转阴时间和肺部影像学改善时间, 但对临床症状改善的作用不显著, 药物不良反应发生率较高, 临床应用时应关注安全性
Yan 2020 <sup>[16]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦治疗COVID-19	78/42	洛匹那韦/利托那韦	空白对照	SARS-CoV-2脱落时间延长的危险因素包括年龄大和缺乏洛匹那韦/利托那韦治疗。早期(症状出现时间≤10天)给予洛匹那韦/利托那韦治疗可缩短SARS-CoV-2脱落时间
Ye 2020 <sup>[17]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦治疗COVID-19	42/5	口服洛匹那韦/利托那韦+干扰素雾化吸入+口服阿比多尔	干扰素雾化吸入+阿比多尔	那韦联合辅助药物治疗在降低体温和恢复正常生理机制方面疗效更明显, 且无明显副作用
Zhu 2020 <sup>[18]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔治疗COVID-19	34/16	阿比多尔	洛匹那韦/利托那韦	阿比多尔单一疗法的抗病毒作用和安全性比洛匹那韦/利托那韦更好
陈军 2020 <sup>[19]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔治疗COVID-19	52/48 34/48	洛匹那韦/利托那韦 阿比多尔	空白对照 空白对照	未发现洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔具有改善症状或缩短呼吸道标本病毒核酸转阴时间的作用
Xu 2020 <sup>[20]</sup> , 中国	回顾性队列研究	阿比多尔治疗COVID-19	49/62	阿比多尔+经验疗法	经验疗法	阿比多尔可加快病毒核酸转阴率, 改善肺部病变的局部吸收率, 以及减少症状轻微患者住院时的经鼻高流量氧疗需求

续表1

研究	研究类型	主题	样本量 (T/C)	T	C	主要结论
Chen 2020 <sup>[21]</sup> , 中国	非随机对照试验	阿比多尔治疗 COVID-19	42/20	阿比多尔+对症治疗	对症治疗	阿比多联合辅助治疗可缩短患者基本症状的病程, 使患者体温更快正常化, 可在较短时间内使病毒核酸呈阴性
Lian 2020 <sup>[22]</sup> , 中国	回顾性队列研究	阿比多尔治疗 COVID-19	45/36	阿比多尔	空白对照	阿比多尔不能改善非重症监护病房患者的预后或加速SARS-CoV-2的清除
Estébanez 2020 <sup>[23]</sup> , 西班牙	回顾性队列研究	干扰素β 1b治疗 COVID-19	106/150	干扰素β 1b+常规治疗	常规治疗	干扰素β 1b组与住院死亡率降低无关, 干扰素β 1b治疗对住院生存率没有显著影响
Pereda 2020 <sup>[24]</sup> , 古巴	前瞻性队列研究	干扰素α 2b治疗 COVID-19	761/53	干扰素α 2b+常规治疗	常规治疗	接受干扰素治疗的患者出院率高于未接受干扰素治疗的患者, 且干扰素组死亡率显著降低
Zhou 2020 <sup>[25]</sup> , 中国	回顾性队列研究	干扰素α 2b治疗 COVID-19	46/24 7/24	干扰素α 2b+阿比多尔 干扰素α 2b	阿比多尔 阿比多尔	干扰素α 2b加或不加阿比多尔治疗可显著缩短呼吸道标本病毒核酸转阴时间, 同时缩短炎症标志物IL-6和CRP水平升高的持续时间
魏茹楠 2020 <sup>[26]</sup> , 中国	前瞻性队列研究	比较COVID-19患者 早期接受阿比多尔+ 洛匹那韦/利托那韦 +重组干扰素α 2b三 药联合与洛匹那韦/ 利托那韦+重组干扰 素α 2b二药联合的 抗病毒效果	196/41	阿比多尔+洛匹那韦/ 利托那韦+干扰素 α 2b	洛匹那韦/利托那韦+ 干扰素α 2b	三药联合治疗组较二药联合治疗组可以缩短呼吸道标本病毒核酸转阴时间和住院时间, 且三药联合抗病毒治疗时间越早, 病毒核酸转阴时间越快
Lan 2020 <sup>[27]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦 单独或联合阿比多 尔治疗COVID-19	39/34	洛匹那韦/利托那韦+ 阿比多尔	洛匹那韦/利托那韦	单独服用洛匹那韦/利托那韦和联合阿比多尔在病毒核酸转阴率、病毒核酸转阴时间、疾病进展发生率、胸部CT影像改善率、住院时间方面、死亡率方面均无显著性差异
Deng 2020 <sup>[28]</sup> , 中国	回顾性队列研究	洛匹那韦/利托那韦 单独或联合阿比多 尔治疗COVID-19	16/17	阿比多尔+洛匹那韦/ 利托那韦	洛匹那韦/利托那韦	与洛匹那韦/利托那韦治疗组相比, 阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦联合治疗组可显著提高7天和14天时病毒核酸转阴率, 且改善7天后胸部CT影像
Xu 2020 <sup>[29]</sup> , 中国	回顾性队列研究	阿比多尔和干扰素 α 2b联合治疗 COVID-19	71/70	阿比多尔+干扰素 α 2b	干扰素α 2b	阿比多尔联合干扰素α 2b在SARS-CoV-2 RNA清除和住院时长方面没有比干扰素α 2b单药有效, 但可加速肺炎吸收

续表1

研究	研究类型	主题	样本量 (T/C)	T	C	主要结论
王妍妮 2020 <sup>[30]</sup> , 中国	前瞻性队列研究	洛匹那韦/利托那韦联合α-干扰素治疗COVID-19	51/58	α干扰素+洛匹那韦/利托那韦	α干扰素	洛匹那韦/利托那韦联合α干扰素治疗COVID-19, 可以加快患者肺部炎症改善, 提高患者体内免疫细胞(淋巴细胞、CD4细胞和CD8细胞计数)水平
Magnoli 2020 <sup>[31]</sup> , 美国	回顾性队列研究	羟氯喹治疗COVID-19	198/214 198/395	羟氯喹 羟氯喹	羟氯喹+阿奇霉素 阿奇霉素	使用羟氯喹加或不加阿奇霉素并不能降低通气或死亡的风险, 并与住院时间延长有关
Carvalho 2020 <sup>[32]</sup> , 巴西	准实验研究	托珠单抗治疗危重型COVID-19	29/24	托珠单抗	标准治疗	托珠单抗与COVID-19患者的氧合迅速改善和CRP、WBC计数快速降低有关, 但是与患者的死亡率无关
Rossotti 2020 <sup>[33]</sup> , 意大利	回顾性队列研究	托珠单抗治疗重型和危重型COVID-19	74/148	托珠单抗	标准治疗	使用托珠单抗可能对COVID-19患者的总生存率产生有效作用, 但需谨慎考虑潜在的不良事件发生
Rossi 2020 <sup>[34]</sup> , 法国	回顾性队列研究	托珠单抗治疗重型COVID-19	106/140	托珠单抗	标准治疗	托珠单抗可提高无机磷通气重度COVID-19患者的生存率
Marfella 2020 <sup>[35]</sup> , 意大利	回顾性队列研究	托珠单抗治疗高血糖症COVID-19	31/47	托珠单抗治疗高血糖患者	托珠单抗治疗正常血糖患者	在糖尿病患者和非糖尿病患者的血糖期间, 均无法通过托珠单抗实现最佳的COVID-19感染管理
Della-Torre 2020 <sup>[36]</sup> , 意大利	前瞻性队列研究	沙利鲁单抗联合白介素-6治疗重型高炎症COVID-19	28/28	沙利鲁单抗+标准治疗	标准治疗	在标准治疗组和沙利鲁单抗治疗组重型COVID-19患者的总体临床改善率、死亡率和不良事件发生率, 在28天的随访中无显著差异
Gritti 2020 <sup>[37]</sup> , 意大利	前瞻性队列研究	司妥昔单抗治疗COVID-19	30/30	司妥昔单抗	标准治疗	与最佳支持治疗相比, 在通气支持开始时使用司妥昔单抗可降低与COVID-19相关的呼吸衰竭和死亡率
Huet 2020 <sup>[38]</sup> , 法国	回顾性队列研究	阿那白滞素治疗重型COVID-19	52/44	阿那白滞素+标准治疗	标准治疗	阿那白滞素治疗组减少有创机械通气的需要, 降低重型COVID-19患者的死亡率
Cavalli 2020 <sup>[39]</sup> , 意大利	回顾性队列研究	阿那白滞素治疗中-重型COVID-19	29/16	阿那白滞素+标准治疗	标准治疗	接受阿那白滞素治疗的中-重型COVID-19患者, 较标准治疗组患者的存活率更高。另外, 两组发生菌血症、肝酶升高和血栓栓塞的发生率相似
Wang 2020 <sup>[40]</sup> , 中国	回顾性队列研究	糖皮质激素治疗COVID-19	73/42	糖皮质激素	常规治疗	没有证据表明成年COVID-19患者将受益于糖皮质激素治疗, 相反可能更容易受到这种治疗的伤害
倪勤 2020 <sup>[41]</sup> , 中国	回顾性队列研究	糖皮质激素治疗COVID-19	51/21	糖皮质激素	常规治疗	两组从发病到痰中核酸检测阴性的中位时间无显著性差异, 并会引起一些不良反应。在不同临床类型的COVID-19患者中, 中低剂量糖皮质激素使用对病毒清除时间未见明显影响; 普通型患者中未观察到激素可以加快肺损伤的改善, 故不建议使用

续表1

研究	研究类型	主题	样本量 (T/C)	T	C	主要结论
Majumdar 2020 <sup>[42]</sup> , 美国	回顾性队列研究	糖皮质激素对非重症监护室COVID-19患者的疗效	60/145	皮质类固醇	常规治疗	与非皮质类固醇组相比, 皮质类固醇组住院时间和病毒排出时间延长, 发热时间缩短, 但差异无统计学意义
Corral-Gudino 2020 <sup>[43]</sup> , 西班牙	非随机对照试验	皮质类固醇治疗中重度COVID-19	56/29	甲泼尼龙组+标准治疗	标准治疗	短疗程的甲泼尼龙治疗对改善重型COVID-19的临床结局有好处, 降低了发生进入ICU、使用无创通气或死亡的复合终点的风险。试验虽未观察到严重的副作用, 但甲泼尼龙组发生高血糖现象更为常见
Yuan 2020 <sup>[44]</sup> , 中国	回顾性队列研究	皮质类固醇治疗非重症COVID-19	74/58	皮质类固醇	常规疗法	皮质类固醇可能对非重症COVID-19肺炎患者的肺损伤恢复有负面影响
Fernández 2020 <sup>[45]</sup> , 西班牙	回顾性队列研究	糖皮质激素治疗COVID-19	396/67	糖皮质激素	常规疗法	糖皮质激素组患者的生存率高于对照组, 尤其是在中型或重型ARDS患者中
Salton 2020 <sup>[46]</sup> , 意大利	非随机对照试验	甲泼尼龙治疗重型COVID-19	83/90	甲泼尼龙	常规疗法	早期给予重型COVID-19患者长期低剂量甲泼尼龙治疗可显著降低死亡风险和呼吸肌依赖性
Sanz 2020 <sup>[47]</sup> , 西班牙	回顾性队列研究	甲泼尼龙加托珠单抗降低COVID-19的死亡率	56/16	甲泼尼龙+托珠单抗	托珠单抗	在接受托珠单抗治疗的患者中使用甲泼尼龙可降低死亡风险
李旷宇 2020 <sup>[48]</sup> , 中国	回顾性队列研究	清肺排毒汤加减方治疗COVID-19	30/30	清肺排毒汤加减方+常规治疗	常规治疗	较单纯抗病毒药物, 清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物能显著缩短COVID-19患者住院时间、临床症状好转时间及肺部CT好转时间
程德忠 2020 <sup>[49]</sup> , 中国	回顾性队列研究	连花清瘟颗粒治疗COVID-19	51/51	连花清瘟颗粒+常规治疗	常规疗法	联合应用连花清瘟颗粒能明显改善COVID-19普通型患者的临床症状, 提高主要症状有效率, 降低普通转重型比例
姚开涛 2020 <sup>[50]</sup> , 中国	回顾性队列研究	连花清瘟颗粒治疗COVID-19	21/21	连花清瘟颗粒+常规治疗	常规疗法	连花清瘟颗粒能明显改善COVID-19确诊患者发热、咳嗽、气促、气促、气促症状
吕睿冰 2020 <sup>[51]</sup> , 中国	回顾性队列研究	连花清瘟颗粒治疗COVID-19	63/38	连花清瘟颗粒+常规治疗	常规疗法	连花清瘟颗粒能明显改善COVID-19疑似病例发热、咳嗽、乏力、气促等症状, 降低转重症比例

注: T 暴露组, C 对照组

表2 ROBINS-I工具评价结果  
Table 2. ROBINS-I tool evaluation results

研究	混杂偏倚	研究对象选择偏倚	干预分类偏倚	偏离既定干预的偏倚	缺失数据的偏倚	结局测量的偏倚	结果选择性报告的偏倚	总体偏倚
Bhattacharya 2020 <sup>[12]</sup>	中	无信息	无信息	无信息	低	中	低	中
Zhang 2020 <sup>[13]</sup>	中	无信息	无信息	无信息	低	无信息	低	中
Cai 2020 <sup>[14]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
余爱荣 2020 <sup>[15]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
Yan 2020 <sup>[16]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Ye 2020 <sup>[17]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Zhu 2020 <sup>[18]</sup>	高	低	中	低	低	低	低	高
陈军 2020 <sup>[19]</sup>	中	低	中	低	低	低	低	中
Xu 2020 <sup>[20]</sup>	中	低	中	低	低	低	低	中
Chen 2020 <sup>[21]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Lian 2020 <sup>[22]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Estébanez 2020 <sup>[23]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
Pereda 2020 <sup>[24]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Zhou 2020 <sup>[25]</sup>	高	低	中	中	低	低	低	高
魏茹楠 2020 <sup>[26]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
Lan 2020 <sup>[27]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Deng 2020 <sup>[28]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Xu 2020 <sup>[29]</sup>	中	低	低	低	低	低	中	中
王妍妮 2020 <sup>[30]</sup>	高	低	低	低	低	低	高	高
Magagnoli 2020 <sup>[31]</sup>	高	低	低	中	低	低	低	高
Carvalho 2020 <sup>[32]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Rossotti 2020 <sup>[33]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
Rossi 2020 <sup>[34]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Marfella 2020 <sup>[35]</sup>	高	低	低	中	低	低	低	高
Della-Torre 2020 <sup>[36]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Gritti 2020 <sup>[37]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Huet 2020 <sup>[38]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Cavalli 2020 <sup>[39]</sup>	高	低	低	中	低	低	低	高
Wang 2020 <sup>[40]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
倪勤 2020 <sup>[41]</sup>	高	低	低	低	低	低	低	高
Majmundar 2020 <sup>[42]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Corral-Gudino 2020 <sup>[43]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Yuan 2020 <sup>[44]</sup>	中	低	低	低	低	低	低	中
Fernández 2020 <sup>[45]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Salton 2020 <sup>[46]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
Sanz 2020 <sup>[47]</sup>	中	低	低	中	低	低	低	中
李旷宇 2020 <sup>[48]</sup>	高	低	中	低	低	中	低	高
程德忠 2020 <sup>[49]</sup>	中	低	中	低	低	中	低	中
姚开涛 2020 <sup>[50]</sup>	中	低	中	低	低	中	低	中
吕睿冰 2020 <sup>[51]</sup>	高	低	中	低	低	中	低	高



“中”或“高”。大部分文献仅简单提及两组暴露前具有可比性，其中 15 个研究（37.5%）并未提及采用何种方法对关键混杂因素进行控制，如采用分层分析标准化率分析或多因素分析等来控制混杂因素对结果的影响，即文献没有表明暴露组和非暴露组间均衡性如何，所以评价偏倚风险为“高”。

有研究显示，患者年龄 $\geq 50$ 岁、基础疾病、肺部 CT 分级、发热症状、发热持续时间、消化道症状、潜伏期 $\geq 7$  d、就医延迟、居住环境差、个人防护差和吸烟史等均会影响 COVID-19 患者的治疗效果和预后<sup>[52-54]</sup>。因此，评价不同干预措施的有效性和安全性时，必须在研究设计阶段对可能的混杂因素进行控制或调整，包括基线混杂因素和时变混杂因素。暴露前不同组间患者的一般特征，如年龄、临床分型、合并症等因素需组间均衡，否则将引起混杂偏倚，从而掩盖或夸大干预措施的效果。

本文结果显示，有 38 个研究（95.0%）的研究对象选择的偏倚风险为“低”，所有满足标准的受试者都被包括在研究中，并且他们的随访开始时间与干预开始时间一致，仅有 2 个研究（5.0%）没有提供条目相关信息，评价为“无信息”。纳入的文献中大多数研究明确表述了该研究遵循中华人民共和国国家卫生健康委办公厅和国家中医药管理局办公室发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》试行第三版至第七版或世界卫生组织发布的《疑似新型冠状病毒感染造成严重急性呼吸道感染的临床处置指南》<sup>[55]</sup>或本国官方文件拟定的纳排标准。

本文纳入文献的研究设计大多是回顾性队列研究，大部分文献的数据是从病历系统中采集的，并且这些数据都是实时记录的，干预措施在随访前明确界定，不存在回忆偏倚。但我们需注意到，在临床实际治疗 COVID-19 过程中，患者常因常规治疗/标准治疗干预效果不佳加用或改用另一种治疗措施，干预的分配若以最初的干预措施划分，而未考虑到后续的病人换组，或因强烈的回忆偏倚导致干预分配出现较大错误，就会产生暴露组与对照组的错误分类。

COVID-19 的治疗一般为综合治疗，纳入的文献中大部分研究者将常规治疗/标准治疗作为对照组，常规治疗/标准治疗联合待观察干预措

施作为观察组进行各个结局指标的比较。但部分文献对常规疗法或标准治疗，并不予以具体说明或仅进行简单描述，可能存在重要的伴随干预措施组间不均衡的情况。本研究纳入文献的研究目的均为干预依从效应，其中 16 个研究（40.0%）显示，干预的实施和依从性与预期有偏离，但对结局的影响很小，或重要伴随干预措施组间不平衡，但采用了合适的统计方法分析干预实施和依从性效果，并考虑了可能影响结局的偏离，偏离既定干预的偏倚风险为“中”。

本文所纳入的文献，基线及随访数据较完整，或各组间缺失原因和比例相似，或采取了合适的统计分析方法处理缺失数据，所以 40 个研究（100.0%）的缺失数据偏倚风险评价为“低”。

本研究关注的主题是 COVID-19 的药物预防和治疗，关注指标包括症状恢复时间、核酸转阴时间、胸部或肺部影像学改善时间、退热时间和住院天数等。5 个研究（12.5%）显示结局的测量与预先计划一致，没有选择性分析和报告结果的迹象。34 个研究（85.0%）显示没有从多个分析中选择报告结果的迹象。只有 1 个研究（2.5%）因文章中信息太少无法做出判断。所纳入文献整体而言，干预组间结局测量方法可比，即使无法实施盲法，结局测量不太可能因知晓研究对象接受的干预而受到影响或结局评估者不知晓研究对象接受的干预，结局测量的所有误差与干预状态无关。

本研究纳入文献的干预方式主要为抗病毒药物治疗、免疫治疗和中药治疗等。多个研究显示，洛匹那韦/利托那韦在 COVID-19 患者中有良好的治疗效果，体现在病毒核酸转阴时间、肺部影像学改善时间或体温复常时间方面短于对照组<sup>[14-16]</sup>，与相关指南推荐的一致<sup>[56]</sup>。而有研究显示，在病毒核酸转阴时间方面，洛匹那韦/利托那韦组长于对照组，并且不良反应也高于对照组<sup>[13,17]</sup>。因此本指南暂不推荐洛匹那韦/利托那韦治疗任何类型的 COVID-19 患者<sup>[7]</sup>。李旷宇等研究显示，与常规抗病毒治疗（奥司他韦、阿比多尔、洛比那韦/利托那韦）相比，清肺排毒汤加常规抗病毒药物治疗组的住院时间、退热时间、肺部 CT 好转时间均显著缩短<sup>[47]</sup>。因此，本指南指出轻型、普通型 COVID-19 患者可考虑使用清肺排毒汤治疗，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<sup>[56]</sup>。

本文纳入文献的研究设计大多是回顾性队列研究,设计不严谨、研究纳入病例数少、混杂因素多,得出的结论可靠性受到一定的影响,但其满足了 COVID-19 疫情背景下对临床试验结果的需求,仍可为后续开展 COVID-19 前瞻性病例对照研究、病毒阴转规律探索等提供一些借鉴与参考。由于指南的检索日期截至 2020 年 7 月 8 日,随着突发事件的发展,未来会获得更多的数据和资源,故后续证据可能会发生变化。

综上所述,虽然指南基于 NRSI 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、长期随访的高质量随机对照研究来证实。

## 参考文献

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) Pandemic-emergency use listing procedure(EUL) open for in vitro diagnostics[EB/OL]. (2020-02-28) [Access on 2020-10-25]. <https://www.who.int/diagnostics laboratory/EUL/en/>.
- 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2020-01-23) [Access on 2020-11-1]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbef1fa.shtml>.
- 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) [Access on 2020-11-1]. [www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml](http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml).
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [Access on 2021-03-02]. <https://covid19.who.int/>.
- Schünemann HJ, Hill SR, 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.
- 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]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
- 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.]
- 李明珍,许霞美,何韶华,等. 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)[J]. 医学新知, 2020, 30(6): 442-448. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.06.04. [Li MZ, Xu XM, He SH, et al. Evidence-based clinical practice guideline for chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: evidence evaluation(1)[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2020, 30(6): 442-448.]
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions[J]. BMJ, 2016, 355: i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919.
- 王浩,唐晓宇,王和平,等. ROBINS-I: 评估非随机干预性研究偏倚风险的新工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7): 789-793. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.05. [Wang H, Tang XY, Wang HP, et al. ROBINS-I: a new tool to assess the risk of bias in non-random intervention studies[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10(7): 789-793.]
- 孙凤,高乐,杨智荣,等. 偏倚风险评估系列(五): 非随机干预性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(3): 374-381. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450. [Sun F, Gao L, Yang ZR, et al. Series of risk of bias assessment (5): risk of bias in non-randomized studies-of interventions (ROBINS-I)[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(3): 374-381.]
- Bhattacharya R, Chowdhury S, Mukherjee R, et al. Pre exposure hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID-19 risk in healthcare workers - a retrospective cohort[J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.06.09.20116806.
- Zhang JN, Wang WJ, Peng B, et al. Potential of arbidol for post-exposure prophylaxis of COVID-19 transmission: a preliminary report of a retrospective cohort study[J]. Curr Med Sci, 2020, 40(3): 480-485. DOI: 10.1007/s11596-

- 020-2203-3.
- 14 Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study[J]. *Engineering (Beijing)*, 2020, 6(10): 1192-1198. DOI: [10.1016/j.eng.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007).
- 15 余爱荣, 范星, 赵燕, 等. 洛匹那韦 / 利托那韦联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性 [J]. *医药导报*, 2020, 39(5): 628-632. DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2020.05.009](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2020.05.009). [Yu AR, Fan X, Zhao Y, et al. Clinical efficacy and safety of lopinavir/ritonavir combined with other antiviral in the treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19)[J]. *Herald of Medicine*, 2020, 39(5): 628-632.]
- 16 Yan D, Liu XY, Zhu YN, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 2000799. DOI: [10.1183/13993003.00799-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00799-2020).
- 17 Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of coronavirus disease 2019[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3390-3396. DOI: [10.26355/eurev-202003-20706](https://doi.org/10.26355/eurev-202003-20706).
- 18 Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e21-e23. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.03.060](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060).
- 19 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 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(2): 86-89. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.02.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.02.006). [Chen J, Ling Y, Xi XH, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and arbidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia[J]. *Chin J Infect Dis*, 2020, 38(2): 86-89.]
- 20 Xu KJ, Chen YF, Yuan J, et al. Clinical efficacy of arbidol in patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia: a retrospective cohort study[J]. *SSRN*, 2020. DOI: [10.2139/ssrn.3542148](https://doi.org/10.2139/ssrn.3542148).
- 21 Chen W, Yao M, Fang Z, et al. A study on clinical effect of arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11): 2702-2708. DOI: [10.1002/jmv.26142](https://doi.org/10.1002/jmv.26142).
- 22 Lian N, Xie H, Lin S, et al. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(7): 917-921. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.04.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026)
- 23 Est é banez M, Ram í rez-Olivencia G, Mata T, et al. Clinical evaluation of IFN beta1b in COVID-19 pneumonia: a retrospective study[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.05.15.20084293](https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20084293).
- 24 Pereda R, Gonzalez D, Rivero H, et al. Therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b against COVID-19: the Cuban experience[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1089/jir.2020.0124](https://doi.org/10.1089/jir.2020.0124).
- 25 Zhou Q, Wei XS, Xiang X, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.04.06.20042580](https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20042580).
- 26 魏茹楠, 郑南红, 蒋贤高, 等. 浙江省新型冠状病毒肺炎患者早期阿比多尔+洛匹那韦 / 利托那韦+重组干扰素  $\alpha$ -2b 联合抗病毒治疗的多中心、前瞻性研究 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(1): 9-15. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.003). [Wei RN, Zheng HN, Jiang XG, et al. Early antiviral therapy of abidor combined with lopinavir/ritonavir and re-combinant interferon  $\alpha$ -2b in patients with novel coronavirus pneumonia in Zhejiang: a multicenter and prospective study[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2020, 13(1): 9-15.]
- 27 Lan X, Shao C, Zeng X, et al. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: a pilot retrospective study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 59(5): 378-385. DOI: [10.5414/CP203861](https://doi.org/10.5414/CP203861).
- 28 Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e1-e5. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002).
- 29 Xu P, Huang J, Fan Z, et al. Arbidol/IFN- $\alpha$  2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Microbes Infect*, 2020, 22(4-5): 200-205. DOI: [10.1016/j.micinf.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.012).
- 30 王妍妮, 索涛, 范慧, 等. 洛匹那韦 / 利托那韦联合  $\alpha$ -干扰素治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2021, 42(4): 594-598. DOI: [10.14188/j.1671-8852.2020.0400](https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2020.0400). [Wang YN, Suo T, Fan H, et al. Clinical efficacy of lopinavir-ritonavir combined with interferon alpha in COVID-19[J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2021, 42(4): 594-598.]

- 31 Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19[J]. *Med (N Y)*, 2020, 1(1): 114-127. DOI: [10.1016/j.medj.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001).
- 32 Carvalho V, Turon R, Goncalves B, et al. Effects of tocilizumab in critically ill patients with COVID-19: a quasi-experimental study[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.07.13.20149328](https://doi.org/10.1101/2020.07.13.20149328).
- 33 Rossotti R, Travi G, Ughi N, et al. Safety and efficacy of anti-il6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: a comparative analysis[J]. *J Infect*, 2020, 81(4): e11-e17. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.008).
- 34 Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, et al. Effect of tocilizumab in hospitalized patients with severe pneumonia COVID-19: a cohort study[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(10): 317. DOI: [10.3390/ph13100317](https://doi.org/10.3390/ph13100317).
- 35 Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(5): 403-405. DOI: [10.1016/j.diabet.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005).
- 36 Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(10): 1277-1285. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-218122](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122).
- 37 Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.04.01.20048561](https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561).
- 38 Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study[J]. *The Lancet Rheumatology*, 2020, 2(7): e393-e400. DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8).
- 39 Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study[J]. *The Lancet Rheumatology*, 2020, 2(6): e325-e331. DOI: [10.1016/s2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30127-2).
- 40 Wang D, Wang J, Jiang Q, et al. No clear benefit to the use of corticosteroid as treatment in adult patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.04.21.20066258](https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20066258).
- 41 倪勤, 丁丞, 李永涛, 等. 中低剂量糖皮质激素对新型冠状病毒肺炎患者病毒清除的回顾性分析研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(1): 21-24. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.005). [Ni Q, Ding C, Li YT, et al. Retrospective study of low-to-moderate dose glucocorticoids on viral clearance in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2020, 13(1): 21-24.]
- 42 Majmundar M, Kansara T, Lenik J M, et al. Efficacy of corticosteroids in non-intensive care unit patients with COVID-19 Pneumonia from the New York Metropolitan region[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238827. DOI: [10.1371/journal.pone.0238827](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238827).
- 43 Corral L, Bahamonde A, Arnaiz Delas Revillas F, et al. A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: [10.1101/2020.06.17.20133579](https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579).
- 44 Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of corticosteroid treatment for non-severe COVID-19 Pneumonia: a propensity score-based analysis[J]. *Shock*, 2020, 54(5): 638-643. DOI: [10.1097/SHK.0000000000001574](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001574).
- 45 Fernández Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz Gomez A, et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(9): e01168-20. DOI: [10.1128/AAC.01168-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01168-20).
- 46 Salton F, Confalonieri P, Santus P, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(10): ofaa421. DOI: [10.1093/ofid/ofaa421](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421).
- 47 Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega Garcia P, et al. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: an observational study[J]. *J Intern Med*, 2020, 289(2): 259-263. DOI: [10.1111/joim.13145](https://doi.org/10.1111/joim.13145).
- 48 李旷宇, 安徽, 夏飞, 等. 清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2046-2049. DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.008](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.008). [Li KY, An W, Xia F, et al. Observation on clinical effect of modified Qingfei Paidu

- Decoction in treatment of COVID-19[J]. Chinese herbal medicine]
- 49 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究 [J]. 天津中医药, 2020, 37(5): 509-516. DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2020.05.06](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2020.05.06). [Cheng DZ, Wang WJ, Li Y, et al. Analysis of curative effect of 51 patients with novel coronavirus pneumonia treated with Chinese medicine Lianhua Qingwen: a multicentre retrospective study[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 37(5): 509-516.]
- 50 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12. DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20201099](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201099). [Yao KT, Liu MY, Li X, et al. Retrospective clinical analysis on treatment of coronavirus disease 2019 with traditional Chinese medicine Lianhua Qingwen[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2020, 26(11): 8-12.]
- 51 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J/OL]. 中医杂志: 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1633.004.html>. [Lyu RB, Wang WJ, Li X. Clinical observation on the treatment of 63 suspected cases of novel coronavirus pneumonia with traditional chinese medicine Lianhua Qingwen[J/OL]. Journal of Traditional Chinese Medicine: 1-5]
- 52 符婷, 黄丽菊, 杨进军, 等. 55 例新型冠状病毒肺炎流行病学特征及重症影响因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2575-2578. DOI: [10.11816/cn.ni.2020-200700](https://doi.org/10.11816/cn.ni.2020-200700). [Fu T, Huang LJ, Yang JJ, et al. Epidemiological characteristics and critical factors of 55 cases of new coronavirus pneumonia[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(17): 2575-2578.]
- 53 龚惠莉, 黄汉平, 周霞, 等. 新型冠状病毒核酸转阴时间相关因素及其对预后的影响 [J]. 医药导报, 2020, 39(6): 811-814. DOI:[10.3870/j.issn.1004-0781.2020.06.015](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2020.06.015). [Gong HL, Huang HP, Zhou X, et al. Elated factors of the conversion time of virus nucleic acid turning negative in patients with coronavirus disease 2019 and its effect on prognosis[J]. Herald of Medicine, 2020, 39(6): 811-814.]
- 54 郑楷炼, 宁方政, 徐莹, 等. 重型新型冠状病毒肺炎早期治疗效果的影响因素分析 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(4): 371-377. DOI: [10.16781/j.0258-879x.2020.04.0371](https://doi.org/10.16781/j.0258-879x.2020.04.0371). [Zheng KL, Ning FZ, Xu Y, et al. Risk factors affecting the early treatment effect of patients with severe coronavirus disease 2019[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2020, 41(4): 371-377]
- 55 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance[EB/OL]. (2020-01-12) [Access on 2020-11-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>.
- 56 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [Access on 2020-11-1]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- 57 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, 35(11): 3308-3314. DOI: [10.1007/s11606-020-06146-w](https://doi.org/10.1007/s11606-020-06146-w).
- 58 李明雪, 吴灿荣, 郑梦竹, 等. 冠状病毒及其相关治疗药物的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(5): 466-480. DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.05.001](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.05.001). [Li MX, Wu CR, Zheng MZ, et al. Research progress in coronavirus and its therapeutic drugs[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2020, 37(5): 466-480.]

收稿日期: 2021 年 01 月 18 日 修回日期: 2021 年 03 月 04 日  
 本文编辑: 桂裕亮 黄笛

引用本文: 王永博, 罗丽莎, 芦丽叶, 等. 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 (二) [J]. 医学新知, 2021, 31(4): 266-278. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202101038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202101038)  
 Wang YB, Luo LS, Lu LY, et al. Evidence-based clinical practice guideline for chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: an evidence evaluation (2)[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2021, 31(4): 266-278. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202101038](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202101038)