



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital
Haidian Section of Peking University Third Hospital

药讯



2020年 第1期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药 学 文 摘	- 1 -
冠状病毒及其治疗药物研究进展	- 1 -
不 良 反 应	- 14 -
2019 年第四季度不良反应总结	- 14 -
2019 年第四季度不良反应合格报表总结	- 16 -
药 物 警 戒	- 18 -
欧盟警示呼吸系统药物细菌溶解产物仅用于预防复发性感染	- 18 -
EMA 建议采取新措施以避免甲氨蝶呤给药剂量错误	- 19 -
欧盟警示服用柳氮磺吡啶干扰烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸反应测定结果.....	- 21 -
欧盟修订洛哌丁胺、苏金单抗、替莫唑胺和托吡酯的产品说明书	- 22 -
加拿大卫生部发布对含丙泊酚的产品安全性评估概要	- 24 -
药 事 管 理	- 25 -
国家药监局关于省级中药饮片炮制规范备案程序及要求的通知.....	- 25 -
学 习 园 地	- 26 -
口服非他汀类降 LDL-C 药物：Nexletol (bempedoic acid)	- 26 -
科 室 文 化：天 使 宝 宝	- 28 -
休 闲 益 智	- 36 -
药名填字（为当时本院正在使用药品）	- 36 -
抗 疫 文 件	- 39 -
新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）	- 39 -
新型冠状病毒肺炎防控方案（第五版）	- 49 -
医务人员穿脱防护用品的流程.....	- 54 -
中华医学会精神医学分会针对防疫一线医务工作者的心理调适建议	- 55 -
新冠肺炎培训习题集（扫码阅读）	- 59 -
杂 志 征 文	- 59 -

药学文摘

冠状病毒及其治疗药物研究进展

李鹤, 谭晓川, 姜栋等

——摘自《中国药理学杂志》2020 年 2 月

摘要: 2019 年底开始, 中国武汉出现了由 2019 年新型冠状病毒 (2019 novel Coronavirus, 2019-nCoV) 引发的新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP), 并迅速在全国蔓延。此前世界范围内已爆发过两次不同冠状病毒引发导致严重后果的疫情, 分别是严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 和中东呼吸系统综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)。本文介绍了冠状病毒的结构与分类, 讨论了 3 种冠状病毒-SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 的起源、病毒学特点与流行病学概述, 综述了目前上市以及研发中可能预防和治疗冠状病毒的药物, 以期阐释冠状病毒的特征, 为 2019-nCoV 及新型冠状病毒的防治提供新的参考。

关键词: 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 2019 年新型冠状病毒; 严重急性呼吸系统综合征; 中东呼吸系统综合征; 治疗药物

2019 年 12 月在我国武汉首次出现的 2019 年新型冠状病毒 (2019 novel Coronavirus, 2019-nCoV) 的流行规模迅速增大。目前 2019-nCoV 引起的新冠肺炎 (novel coronavirus pneumonia, NCP) 病例已在全球多个国家发现。据最新数据, 截止北京时间 2020 年 2 月 8 日, 我国确诊病例达到 34664 例, 疑似 27657 例, 死亡 724 例, 治愈 2213 例。2020 年 1 月 31 日, 世界卫生组织 (WHO) 宣布 2019-nCoV 列为国际关注的突发公共卫生事件, 意指它可能给多个国家带来风险, 并需要国际上协调一致的响应。这并不是冠状病毒引发的首次严重呼吸系统疾病爆发, 在短短二十年, 冠状病毒已经引发了包括 NCP、严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸系统综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 在内的 3 次传染病大流行。

1. 冠状病毒

冠状病毒 (Coronaviruses, CoVs) 属于嵌套病毒目, 冠状病毒科。嵌套病毒目中的所有病毒都有包膜, 并含有非常大的 RNA 病毒基因组, 其中冠状病毒具有最大的 RNA 基因组, 大约 30 kb。通过冷冻电子断层扫描获得的冠状病毒的 3D 结构, 可以发现冠状病毒呈明显的球形, 具有大约 85nm 的包膜直径, 在冠状病毒的表面可以看到棍状穗状突起, 这也是冠状病毒名称的来源。冠状病毒的基因组和亚基因组至少包含 6 个开放阅读框 (ORF), 一般拥有 5'帽 (leader) 和 3'端 (ends) 序列, 5'帽开放阅读框编码产生多种非结构蛋白, 非结构蛋白参与病毒的转录和复制; 冠状病毒有至少 4 个主要结构蛋白, 包括刺突 (S), 膜 (M), 包膜 (E) 和核衣壳 (N) 蛋白, 这些蛋白均在病毒基因组的 3'端 ORF 编码, 这些蛋白对于病毒-细胞受体结合至关重要; 它们都是产生结构完整的病毒颗粒所必需的。

冠状病毒是导致呼吸道感染的主要病毒性病原体之一。根据遗传和抗原的标准, 冠状病毒可以分为 4 类, 即 α , β , γ 和 δ 冠状病毒。它可引起多种动物的多系统感染, α -冠状病毒和 β -冠状病毒仅感染哺乳动物, 通常引起人类的呼吸系统疾病和动物胃肠炎, 猪等牲畜容易感染猪传染性胃肠炎病毒 (porcine transmissible gastroenteritis virus)、猪肠道腹泻病毒 (porcine enteric diarrhoea virus, PEDV)、猪急性腹泻综合征冠状病毒 (swine acute diarrhoea syndrome coronavirus, SADS-CoV) 等 α 和 β 冠状病毒。 γ -冠状病毒和 δ -冠状病毒可感染鸟类, 但其中一些也可感染哺乳动物。过去的研究已经发现了 6 种可能引起人类疾病的冠状病毒, 包括 2 种在人类中引起严重的呼吸综合征的高致病性病毒 SARS-CoV 和 MERS-CoV, 以及其他 4 种人冠状病毒 HCoV-NL63 (human coronavirus NL63), HCoV-229E (human coronavirus 229E), HCoV-OC43 (human coronavirus OC43) 和 HCoV-HKU1 (human coronavirus HKU1), 这四种病毒仅仅引发轻度呼吸道疾病。但最新研究表明, 从武汉市病毒性肺炎患者的气道上皮细胞中分离出了新型冠状病毒 2019-nCoV, 与已知的可感染人类的冠状病毒相比, 2019-nCoV 结构存在一定的差异, 因此被定义为第 7 种冠状病毒。

2. 冠状病毒感染机制与流行病学概述

冠状病毒可引起动物和人类的呼吸道和肠道感染。2019-nCoV 的出现标志着高致病性冠状病毒在近些年来的第 3 次流行。此前冠状病毒引发的 2 种高传播性和致病性疾病, 包括 SARS-CoV 与 MERS-CoV, 已经成为全球严重的呼吸道流行病。

2002 年, SARS-CoV 蔓延至 37 个国家, 造成 8422 人感染, 919 人死亡。2012 年,

MERS-CoV 蔓延至 27 个国家，感染人数达 2494 人。SARS 和 MERS 的疾病进展非常相似，但 MERS 的病死率达到了 35%，远高于 SARS 约 10%的病死率。两种病毒引发的症状通常表现为中度至重度的呼吸道综合征，且通常会发展为严重的肺炎。SARS-CoV 以血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作为受体，主要感染纤毛支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞，而 MERS-CoV 以二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) 为受体，主要感染未分化的支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞。

SARS-CoV 与 MERS-CoV 都是人畜共患病原体，越过物种的壁垒传染给了人类。SARS 冠状病毒最早是在中国深圳的活畜市场中发现的，在该市场的果子狸等动物体内发现了该病毒，但后续研究表明，果子狸只是中间宿主。同样，单峰骆驼也只是 MERS-CoV 的中间宿主。最终研究发现，蝙蝠体内存在与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 相关的遗传多样的冠状病毒，这说明蝙蝠很可能是 α -冠状病毒和 β -冠状病毒的主要天然贮藏库。根据目前的病毒基因序列数据，所有人类冠状病毒均由动物起源：SARS-CoV，MERS-CoV，HCoV-NL63 和 HCoV-229E 起源于蝙蝠；HCoV-OC43 和 HCoV-HKU1 有可能是源于啮齿动物。家畜作为中间宿主发挥了中介作用，使病毒能够从天然宿主传播到人类身上。

2019 年 12 月，新冠肺炎的爆发被指出与武汉华南海鲜批发市场有关。2019-nCoV 与 SARS-CoV 在发病人群和临床特征上有诸多相似，大多数 2019-nCoV 感染病人会出现高热现象，有些病人会出现呼吸困难的症状，胸部 X 光片显示患者双肺有浸润性病变。通过对 NCP 患者的气道上皮细胞样本进行无偏测序，发现了以前未知的 β -冠状病毒，2020 年 1 月 12 日，世界卫生组织将其命名为 2019-nCoV。华南农业大学的研究表明，穿山甲中分离的病毒与 2019-nCoV 序列相似度高达 99%，穿山甲可能为新型冠状病毒的潜在中间宿主，而蝙蝠可能是该病毒的自然宿主。

2019-nCoV 的基因测序结果与 SARS-CoV 相似性较低 (约 79%)，与 MERS-CoV 相差更多 (约 50%)，而与 2018 年在中国浙江舟山发现的两种蝙蝠衍生的冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 较为相似 (88%)。对 7 个保守的非结构蛋白的成对蛋白序列分析表明，该病毒属于蝙蝠 SARS-CoV 物种，进一步证明了 2019-nCoV 起源于蝙蝠。重要的是，同源建模显示 2019-nCoV 与 ACE2 受体的结合域与 SARS-CoV 结构相似，尽管它的受体结合域中存在氨基酸突变，多个关键氨基酸发生了变化，但变化后的氨基酸却在整体性上完美的维持了病毒 S-蛋白与 ACE2 受体相互结构构象的稳定性，初步揭示了 ACE2 是其进入细胞的受体。

这次新型冠状病毒肺炎的爆发再次显示了野生动物中可能隐藏的病毒库以及它们感染到人的可能性。研究表明, 2019-nCoV 可能于 2019 年 11 月 9 日起源于武汉, 由于 2019-nCoV 可以通过人传人的方式传播, 病毒的爆发主要是由人员扩散和转移造成的, 最有可能的病毒传播途径是通过个体的呼吸道产生飞沫传染。威布尔分布显示, 2019-nCoV 的潜伏期为 2.1 至 11.1d, 95%可信区间内, 平均潜伏期估计为 6.4 d。2 月 6 日发表的最新结果显示, 2019-nCoV 的中位潜伏期为 3.0 天, 而其潜伏期的起止范围为 0 至 24 天。目前已经出现第三代传播和第四代传播。2020 年 2 月 5 日国家卫生健康委员会最新发布的《新型冠状病毒感染的诊疗方案(试行第五版)》也对潜伏期进行了描述“基于目前的流行病学调查, 潜伏期 1-14 天, 多为 3-7 天。”。同时提示对目前潜伏期描述只是基于目前流行病学调查数据, 随着对疫情研究的深入和流行病学数据的增加可能有进一步的新认识和定义。我国多个主要城市的疫情已经呈现散发增长趋势, 而这些城市的疫情爆发时间会比武汉疫情爆发时间大约滞后 1~2 周, 仍可能存在局部疫情爆发的可能。我们要准备好应对计划和控制措施, 以便可以在短时间内可以快速部署, 应对疫情。

3. 冠状病毒药物研究策略与发现

到目前为止, 还没有专门用于预防和治疗冠状病毒的特效药物。在病毒爆发期间如果没有疫苗或特定抗病毒药物, 通常会采用非特异性治疗干预措施来预防严重的并发症, 降低重症发病率和死亡率, 比如提供支持性护理, 包括充分的休息, 提供补液和镇痛药。同时, 可以使用中药、激素类药物, 广谱抗生素, 抗病毒药, 抗真菌药和干扰素- α 2b 来最大程度地降低病原体的共同感染风险。

尽管冠状病毒具有很高的物种多样性, 但它们共享着关键的基因组元素, 这对于进行新药研发的靶标设计是至关重要的。可以依据病毒基因组信息和生物信息学特征指引发现潜在药物的思路, 从以往药物中寻找新的发现。本文对由作用机制衍化的抗冠状病毒药物研究策略及潜在药物进行了分析。虽然短期内除个别正在疫区针对新冠肺炎的临床试验药物有上市希望外, 从抗冠状病毒临床应用角度短期内较难有实质性突破, 但是作为抗病毒药物技术储备会有一定的帮助。

同时也应注意一些广谱抗病毒药物虽然显示出相关的体外抗冠状病毒活性, 具有易于获得的明显优势, 具有已知的药代动力学数据、明确的副作用和其他适应症的用药方案。但是它们在临床上没有直接证据显示特异性的抗冠状病毒的疗效, 还需进一步实质性研究并关注相关的不良反应。

3.1 基于病毒的药物研究

3.1.1 核酸合成抑制剂

①利巴韦林 (ribavirin)

是一种合成的核苷类抗病毒剂，于 1972 年被发现，具有广谱的抗病毒活性，对 DNA 和 RNA 病毒均具有抑制作用，通常以雾化形式用于成人和儿童的呼吸道合胞病毒性肺炎的治疗。早期的体外研究表明，使用利巴韦林可增强干扰素的体外活性。利巴韦林单独或与干扰素 α 组合使用时，在体外具有抗 MERS-CoV 活性。临床研究显示，利巴韦林和聚乙二醇化干扰素 α -2a 治疗可以显著提升 MERS-CoV 感染患者的 14d 生存率并轻微改善 28d 生存率。开始抗病毒治疗的时机对于大多数病毒感染患者的治疗至关重要。实验数据显示，在 SARS-CoV 的治疗中，诊断后马上使用利巴韦林时治疗效果较好，而症状发作后 6~14d 开始使用利巴韦林时就无法观测到明显作用。利巴韦林的副作用在一定程度上限制了它的应用，高剂量利巴韦林的使用可能与溶血性贫血，中性粒细胞减少，致畸性和心肺窘迫有关。接受利巴韦林治疗的 110 名 SARS 患者中，61% 的患者出现溶血性贫血，58% 和 46% 的患者发生低钙血症和低镁血症。利巴韦林诱导的溶血性贫血可以通过减少利巴韦林剂量或使用促红细胞生成素来治疗。鉴于利巴韦林在 SARS-CoV 及 MERS-CoV 引起的疾病治疗中显示出的疗效，它有望成为治疗冠状病毒的有效药物之一。

②瑞德西韦 (remdesivir,RDV,GS-5734)

是一种核苷类似物，作为一款在研药物尚未在任何国家获得批准上市。它可以通过抑制病毒核酸合成而发挥治疗效果，具有抗病毒活性。吉利德公司认为抗病毒的核酸类似物如利巴韦林，在治疗冠状病毒感染的过程中，整合进病毒 RNA 时会被冠状病毒的核糖核酸外切酶 ExoN 切出，但是 RDV 对 ExoN 有抗性 (resistant)，这就是导致 RDV 治疗冠状病毒比其他核酸类药物疗效更加显著。此前，RDV 主要作为抗埃博拉病毒的试验药物进行相关研究，其在体外具有很强的抗丝状病毒疗效，但此前的 II 期/III 期临床研究结果表明，其作用可能不及另外两个单克隆抗体药物 (REGN-EB3 和 MAb114)。在体外试验中，RDV 可以有效抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的活性。RDV 的抗病毒活性较强，对于 MERS-CoV 和 SARS-CoV，其半数有效浓度 (EC₅₀) 均为 0.07 μ mol/L，相比之下，洛匹那韦-利托那韦 EC₅₀ 值分别为 8 μ mol/L 和 17 μ mol/L，并且 RDV 是唯一能够改善肺组织病理损伤的治疗性药物。2020 年 1

月 20 日, 一名从武汉探望家人后返回华盛顿州的男子被确诊感染 2019-nCoV, 在其患病的第 10 天由于症状加重, 医生给予静脉注射 RDV, 该男子于患病第 12 天临床症状得到改善, 截至 2020 年 1 月 30 日, 患者仍未出院, 但所有症状均已缓解。尽管根据这位患者的临床症状, RDV 显示出一定的疗效, 但仍需要进行随机对照试验以确定 RDV 治疗 2019-nCoV 的安全性和有效性。从目前的研究数据看, RDV 可能是最具潜力的抗 2019-nCoV 药物。作为 2019-nCoV 的潜在有效药, RDV 在权衡风险和获益后采取应急方式于 2020 年 2 月 3 日由北京中日友好医院牵头在武汉疫区开展两项相互独立的随机、双盲、对照临床试验, 一项是针对治疗住院成人新型冠状病毒轻-中度肺炎患者(308 例), 一项是针对新型冠状病毒感染成人住院重症患者(453 例), 以验证其疗效和安全性。

3.1.2 蛋白酶抑制剂

①洛匹那韦-利托那韦 (lopinavir and ritonavir, Kaletra /Aluvia/克力芝)

是临床上治疗艾滋病的一线用药。由雅培公司开发, 2005 年上市, 主要通过和病毒蛋白酶结合来抑制蛋白酶功能。洛匹那韦-利托那韦为洛匹那韦与利托那韦组成的复方片剂。洛匹那韦是细胞色素 CYP3A4 和 P-糖蛋白的敏感底物, 可以阻断 Gag-Pol 聚蛋白的分裂, 在血浆中具有较高的蛋白结合率。利托那韦是 CYP3A4, P-糖蛋白和 CYP2D6 的底物, 通过抑制 HIV 蛋白酶使该酶无法分解 Gag-Pol 多聚蛋白的前体, 利托那韦可抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢, 从而产生更高的洛匹那韦浓度。体外研究表明, 洛匹那韦和利巴韦林能够抑制 MERS-CoV 以及 SARS-CoV 的复制。国家卫生健康委颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中指出, 洛匹那韦-利托那韦可试用于新型冠状病毒的抗病毒治疗。

②达芦那韦 (darunavir, Prezista)

是第二代 HIV-1 蛋白酶抑制剂, 2006 年 7 月首次在美国上市, 由强生子公司 Tibotec 公司开发, 达芦那韦与利托那韦及其他逆转录病毒药物联合使用可以用来治疗 HIV 感染。其可以选择性抑制病毒感染细胞中 HIV 编码的 Gag-Pol 多蛋白的裂解, 从而抑制病毒的复制。达芦那韦在特殊的患者人群 (包括孕妇, 儿科, HIV-2 感染和合并感染病毒性肝炎的患者) 也是安全和有效的。

2020 年 2 月 4 日, 李兰娟团队宣布达芦那韦和阿比朵尔能有效抑制冠状病毒。体外细胞实验中显示, 达芦那韦在 $300\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 能显著抑制病毒复制, 与未用药物处理组比较, 抑制效率达 280 倍。李兰娟团队建议将以上两种药物列入《新型冠状病毒感染的肺

炎诊疗方案（试行第六版）》中。尽管体外实验结果效果明显，达芦那韦在体内的有效性仍需要进一步的验证。

③II 型跨膜丝氨酸蛋白酶（type II transmembrane serine proteases, TMSPSS2）抑制剂

可能用于阻断 2019-nCoV 的感染进而用于治疗新冠肺炎。ACE2 是一种金属肽酶，在 II 型肺细胞和肠上皮细胞等主要的病毒靶细胞上表达，它的催化结构域以高亲和力与 SARS-CoV 的 S 蛋白结合。对于病毒的感染性来说，宿主细胞蛋白酶对 S 蛋白的切割是至关重要的，TMSPSS2 可以通过裂解细胞表面的突刺蛋白来激活 SARS 的突刺蛋白，突刺蛋白进而与 ACE2 结合进入宿主细胞。TMPRSS2 在人体肺中的 ACE2 阳性细胞中表达，细胞实验表明 TMPRSS2 可能在 SARS-CoV 在人呼吸道中的传播中起重要作用。

到目前为止，多个研究表明 2019-nCoV 很可能与人类的 ACE2 受体结合，从而侵入人体。很多针对 2019-nCoV 的防治药物都以 ACE2 受体为靶点进行筛选，鉴于 TMPRSS2 在流感病毒和冠状病毒感染中的重要作用，TMPRSS2 抑制剂有用于临床治疗的可能。

TMPRSS2 抑制剂包括甲磺酸卡莫司他（camostat mesilate, Foipan）和盐酸溴己新（bromhexine hydrochloride）等。甲磺酸卡莫司他为日本小野药品工业研究所研究开发，1986 年 1 月上市销售。而盐酸溴己新由 BoehringerInger 公司开发并于 1965 年上市，作为黏液咳嗽抑制药物，同时也显示了对 TMPRSS2(IC_{50} - $0.75\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的特异性抑制作用，有可能作为 TMPRSS2 抑制剂用于治疗流感病毒和冠状病毒感染。

3.1.3 RNA 聚合酶抑制剂

法匹拉韦（favipiravir, Avigan）是一种广谱抗病毒药物，可选择性抑制流感病毒的 RNA 聚合酶，2014 年 3 月在日本批准上市，用于甲型、乙型流感的抗病毒治疗。它在细胞内转化为活性的磷酸核糖基化形式，被病毒 RNA 聚合酶识别为底物。法匹拉韦对包括 A(H1N1)pdm09, A(H5N1) 和 A(H7N9) 禽流感病毒在内的多种流感病毒具有活性，与奥司他韦联用具有协同作用。法匹拉韦除了具有抗流感病毒的活性外，还阻断许多其他 RNA 病毒的复制，包括 α 病毒，黄病毒（黄热病和西尼罗河病毒），肠病毒（脊髓灰质炎病毒和鼻病毒），甲型病毒，呼吸道合胞病毒和诺如病毒等。2020 年 2 月 4 日国家卫健委召开的新闻发布会报道，目前已经发现了法匹拉韦等一批具有抗病毒活性的上市药物，后续研究有待动物实验和临床试验的进一步验证。

3.1.4 膜融合抑制剂

阿比朵尔 (arbidol, Umifenovir) 由苏联药物化学研究中心研制开发, 是一种合成的广谱抗病毒化合物, 用于预防和治疗人类甲型和乙型流感感染以及流感后并发症, 在许多国家用作抗流感病毒药物已有数十年的历史。阿比多尔对许多 DNA / RNA 和包膜/非包膜病毒均有活性, 通过嵌入膜脂中而抑制了病毒颗粒与质膜之间以及病毒颗粒与内体膜之间的膜融合。李兰娟团队的数据显示, 阿比朵尔在 $10 \sim 30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 与药物未处理的对照组比较, 能有效抑制冠状病毒达到 60 倍, 并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。目前, 达芦那韦和阿比朵尔已经在浙江省新型冠状病毒感染的肺炎患者中使用。后续治疗效果有待进一步的验证。

3.1.5 复合型抑制剂

白藜芦醇是一种在葡萄种子、果皮和红酒中发现的天然化合物。白藜芦醇可以抑制多重病原体导致的感染, 并有抑制多种人类病毒的作用, 包括流感病毒, 单纯疱疹病毒, 呼吸道合胞病毒, HIV-1, 水痘带状疱疹病毒, 肠病毒 71, 人类偏肺病毒, 人类鼻病毒 16, 多瘤病毒和巨细胞病毒等。白藜芦醇有针对呼吸道病毒的抗病毒活性以及一定的抗炎作用, 因此它可以用作呼吸道感染的辅助治疗药物。白藜芦醇通过下调炎症信号转导而具有广泛的抗病毒作用, 主要与抑制病毒复制, 病毒蛋白质合成, 基因表达以及核酸合成有关。

体外模型评估显示, 白藜芦醇以剂量依赖的方式显著抑制 MERS-CoV 病毒感染, 并延长了被感染细胞的存活时间, 这可能与白藜芦醇降低了核衣壳 (N) 蛋白的表达有关。核衣壳 (N) 蛋白是一种对 CoV 复制必不可少的多功能蛋白质。此外, 白藜芦醇在体外下调了 MERS-CoV 诱导的细胞凋亡, 在连续给药的情况下, 白藜芦醇可以在较低剂量情况下抑制 MERS-CoV。进一步研究显示, 白藜芦醇对新型的正义 RNA 病毒 Chikungunya 病毒也有明显的抑制作用, 表明白藜芦醇可能成为治疗新型 RNA 病毒的候选药物。

3.2 基于宿主的药物研究

3.2.1 干扰素及诱导剂

细胞被病毒感染后, 其自身可以合成和分泌一种干扰病毒复制、增强临近细胞抗病毒能力的物质, 称做干扰素, 人类干扰素分为 I 型和 II 型。宿主固有的干扰素反应对于感染后控制病毒复制至关重要。可通过重组干扰素或干扰素诱导剂增强干扰素反应。

①重组干扰素 α 和干扰素 β

在体外和动物模型都可以抑制 SARS-CoV 的和 MERS 冠状病毒的复制, 各亚型中干扰素 β 1b 型对 MERS-CoV 的抗病毒效果最佳。干扰素 α 或干扰素 β 与其他抗病毒药 (如利巴韦林, 洛匹那韦, 利托那韦) 的各种组合已用于治疗 SARS 或 MERS 患者, 体内外研究显示利巴韦林和 IFN α 的组合可能具有协同作用。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》中指出, 雾化吸入干扰素 α 可作为抗 2019-nCoV 病毒的试用治疗措施, 用以提高患者呼吸道粘膜的病毒清除效果。

②聚肌苷酸聚胞苷酸 (polyinosinic : polycytidylic acid, poly (I:C))

是 dsRNA 的合成类似物, 可强烈诱导 I 型干扰素, 虽然研究表明 MERS-CoV 的 4a 蛋白包含能够与聚肌苷酸: 聚胞苷酸相互作用的双链 RNA 结合结构域, 从而抑制了聚肌苷酸: 聚胞苷酸或仙台病毒诱导的干扰素产生, 但实验表明, 聚肌苷酸: 聚胞苷酸仍可大大降低 BALB / c 小鼠中的 MERS-CoV 载量。

③硝唑尼特 (nitazoxanide,NTZ)

是另一种有效的 I 型干扰素诱导剂, 目前临床上用于治疗寄生虫感染, 1996 年在墨西哥以商品名 Daxon/Colufas 首次上市。2002 年在美国以商品名 ALINIA 上市。它是一种合成的噻唑基-水杨酰胺衍生物, 在细胞培养测定法中, 硝唑尼特可以抑制多种 RNA 和 DNA 病毒的复制, 包括呼吸道合胞病毒, 副流感病毒, 冠状病毒, 轮状病毒, 诺如病毒, HBV, HCV, 登革热病毒, 黄热病, 日本脑炎病毒和 HIV, 具有广谱抗病毒活性。它已经在二期和三期的临床试验进行评估, 用于治疗 HCV 感染和治疗流感。

3.2.2 亲环素抑制剂

亲环素 (cyclophilins, Cyps) 属于肽基-脯氨酰异构酶 (peptidyl-prolyl isomerases, PPIase) 家族, 在 RNA 病毒的复制 (包括人类免疫缺陷病毒 1, 丙型肝炎病毒和甲型流感病毒) 中起着十分重要的作用。目前在原核生物和真核生物的所有细胞中都发现了亲环素。人体内有七种主要的亲环素, 分别为亲环素 A (CypA), 亲环素 B (CypB), 亲环素 C (CypC), 亲环素 D (CypD), 亲环素 E (CypE), 亲环素 40 (Cyp40) 和亲环素 NK (CypNK), 它们通常

在基因组中不相互连接。亲环素是冠状病毒的潜在药靶。其中，亲环素 A 在 1 型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)，丙型肝炎病毒 (HCV)，水疱性口炎病毒 (VSV)，人乳头瘤病毒和牛痘病毒中均有着极为重要的作用。研究发现，siRNA 介导的亲环蛋素 A 和 B 的表达的敲低并不影响 SARS-CoV 复制，表明亲环蛋素 A 和 B 对 SARS-CoV 的复制可有可无，或者降低的亲环蛋素 A 和 B 表达水平仍足以支持 SARS-CoV 的复制。

亲环素 A 是免疫抑制药物环孢菌素 A (cyclosporin A, CsA) 的主要细胞靶标。环孢菌素 A 是一种经典的免疫抑制药物，它与细胞亲环素结合以抑制钙调神经磷酸酶，从而阻止活化 T 细胞的核因子转移到细胞核中，抑制了编码细胞因子如白介素 2 的基因的转录。环孢菌素 A 在体外可以以剂量依赖性的方式抑制几乎所有种属冠状病毒的复制。细胞培养实验发现，环孢菌素 A 可以强烈抑制 SARS-CoV、MERS-CoV、人冠状病毒 229E、猫冠状病毒、禽类传染性支气管炎病毒和小鼠肝炎病毒的复制，但仅能在复制的早期阶段表现出明显的阻断作用。与其他 RNA 病毒 (0.5–3 μM) 相比，阻断冠状病毒复制需要较高的环孢菌素 A 浓度 (16 μM)，这表明冠状病毒对环孢菌素 A 治疗的敏感性较低。作为一种有效且广谱的冠状病毒抑制剂，环孢菌素 A 及其类似物有着较好的研究与发展前景。

3.2.3 糖基化抑制剂

氯喹 (chloroquine) 是一种广泛使用的抗疟疾和自身免疫性疾病药物，最近被报道为潜在的广谱抗病毒药物。氯喹可通过上调病毒与细胞融合所需的内体 pH 值以及抑制细胞受体的糖基化来阻断病毒感染，在人细胞内与糖修饰酶或糖基转移酶发生特异性相互作用。研究显示，氯喹可能对醌还原酶 2 有抑制作用，醌还原酶 2 在结构上邻近 UDP-N-乙酰氨基葡萄糖 2-表异构酶，从而影响了唾液酸的生物合成。冠状病毒受体 ACE2 中存在唾液酸部分，这可以解释氯喹对 SARS-CoV 复制等功能的抑制作用。最近的细胞实验表明，氯喹在体外对控制 2019-nCoV 感染非常有效，在 Vero E6 细胞中 2019-nCoV 感染的进入阶段和进入后阶段均起作用。除了其抗病毒活性外，氯喹还具有免疫调节活性，可在体内协同增强其抗病毒作用。氯喹是一种使用了 70 多年的药物，它很有可能在临床上适用于 2019-nCoV。

3.2.4 内吞作用抑制剂

氯丙嗪 (chlorpromazine) 是一种抗精神病药，用于治疗精神分裂症。1952 年，氯丙嗪在法国以商品名 Largactil 上市；1957 年获得 FDA 批准以商品名 Thorazine 上市。大多数病毒在附着到宿主表面受体后，会利用细胞内吞作用机制(网格蛋白依赖性和非依赖性途径)

进入细胞，SARS 利用了网格蛋白依赖的机制进入宿主细胞。氯丙嗪作为一种网格蛋白依赖性内吞作用的抑制剂，可以明显抑制 SARS-CoV 的复制。研究发现，氯丙嗪是广谱病毒抑制剂，在体外可以抑制 HCV、 α 病毒、和包括人类冠状病毒 229E，SARS-CoV 和 MERS-CoV 在内的多种冠状病毒。

3.2.5 激酶抑制剂

伊马替尼 (imatinib, Gleevec) 是一种小分子抑制剂，Nobartis 公司开发于 2001 年在美国首先上市，临床用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤。伊马替尼专门设计用于靶向 Abl2 激酶 (Abelson tyrosine-protein kinase 2)，Abl2 激酶是存在于细胞核和线粒体中的非受体酪氨酸激酶，介导从胚胎形态发生到病毒感染的多个细胞过程。Abl2 激酶是 SARS-CoV 和 MERS-CoV 在体外复制所必需的。体外实验表明，作为 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的体外抑制剂，伊马替尼可显著降低 SARS-CoV 和 MERS-CoV 病毒滴度，并抑制 SARS-CoV 和 MERS-CoV 假型病毒体的内化过程。伊马替尼的抗冠状病毒活性主要体现在发生在感染的早期阶段，主要通过抑制内体膜上病毒粒子的融合而发挥作用。

3.3 疫苗及抗体

3.3.1 单克隆抗体

单克隆抗体 (mAb) 已成功用于治疗各种疾病。使用中和性单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAb) 的被动免疫疗法是针对新兴病毒的有效预防和治疗剂。SARS-CoV 及 MERS-CoV 一直是全球性的公共卫生威胁，到目前为止，尚无批准上市的针对二者引起疾病的疫苗或特效疗法。

中和抗体是针对人类病毒感染的保护性免疫的主要组成部分。体内抗体反应可动员动态的 mAb 混合物，这些抗体通过协同作用以靶向病毒包膜糖蛋白上的各种抗原。中和 mAb 可以通过多种技术实现，例如杂交瘤技术，人源化小鼠，噬菌体或酵母菌以及单 B 细胞分离。目前已经开发出越来越多的 mAb，它们在体外和在感染动物模型中均对新兴的病毒表现出了较高的效力。中和 mAb 疗法的主要问题是选择性压力下的突变体逃逸，这可以通过结合靶向不同表位的中和 mAb 来解决。

刺突糖蛋白在介导病毒进入过程中起着关键作用，具有在感染个体中诱导保护性抗体反应的能力，与此相一致的是，刺突蛋白是中和抗体的主要靶标。Regeneron 等人使用

Veloclmmune 小鼠产生了结合了 MERS-CoV 刺突蛋白的完全人源非竞争性单克隆抗体，并在体外和体内对两种前导单克隆抗体候选物（REGN3051 和 REGN 3048）进行了进一步表征。在体外，两种 mAb 均能有效中和 MERS-CoV。并且在感染小鼠模型中进行的体内研究表明，对感染小鼠的治疗可以降低肺病毒滴度。目前多个针对 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的 mAb 正在进行一项 I 期临床试验，有治疗新型病毒性疾病的发展前景。

基于以上研究，针对 2019-nCoV 表面的刺突蛋白的中和抗体可能是研究人员考虑的首个疗法。最近 GenBank 已发布 2019-nCoV 的基因组序列（MN908947.3），可以将刺突蛋白作为免疫原筛选小鼠或兔的中和抗体，但这种传统方法的开发速度较慢。目前已有开发时间更短的方式，如通过表达抗体的片段来迅速识别病毒中和先导候选噬菌体或酵母展示库，并应用于中和抗体的筛选。但任何候选抗体都需要在细胞培养和动物模型中进行严格测试，以确认其可以中和 2019-nCoV 并预防感染。

3.3.2 康复患者血清

基于已康复患者的血液来源的免疫疗法可以用于治疗包括麻疹病毒，拉萨病毒，SARS 冠状病毒和甲型 H5N1 流感病毒等引发的感染。这个方法同样适用于 2019-nCoV 的治疗。康复的新冠肺炎患者将对 2019-nCoV 的不同抗原产生高滴度的多克隆抗体免疫反应，这些多克隆抗体中的一些可能会中和病毒并阻止新一轮的感染。这可以通过捐赠血浆并输注到感染的患者体内来实现。截至今日已有较多新冠肺炎康复患者，必要时可以提供血浆用于感染的治疗。

4. 冠状病毒药物研究开发的困难与挑战

药物研发技术的不断进步使新药的研发能力有了稳步快速提升，但在抗冠状病毒临床用药方面未见突破性进展。近年来，创新药的临床申请主要集中在抗肿瘤等领域，而抗病毒占比不到 20%，并且多以乙肝、丙肝等患者群体明确的疾病为主。冠状病毒药物的开发中存在着很多的难题限制了药物的研发与应用。首先，冠状病毒属于 RNA 病毒，具有变异性，很容易出现结构新颖的新型冠状病毒，过去应用的药物可能对这种新型的冠状病毒无效，或者仅有微弱效果。其次，许多药物在临床中有较高的 EC50/cmax 比值，容易产生严重的副作用，如大剂量利巴韦林的使用可能与溶血性贫血，中性粒细胞减少和心肺窘迫有关。另外，病毒研究的风险性较高，一般实验条件难以满足生物安全性要求，因此筛选技术、动物模型及合适的动物实验平台有限。而且冠状病毒引起的严重疫情均有时效性的特点，临床试验资

源、招募相关疾病的患者进入临床试验也存在一定困难。

近一个月来，虽然在体外试验中涌现了一批对 2019-nCoV 有较好抑制效果的药物，但体外的实验环境相对简单，这些药物在体内可能无法达到与体外相似的疗效。此外还需要考虑安全性等问题，仍需等待进一步试验的数据来进行验证。目前，对抗病毒最有效方法仍是疫苗，相比于药物研发所需要的漫长周期，疫苗所需时间相对较短，防护作用也较强。单克隆抗体具有更好的效果和更强的特异性，以及更高的安全性，但开发所需的时间和成本也更高。

相比于 2003 年，人类无论是知识层面，还是技术层面对冠状病毒以及药物作用机制和研发策略的认知都有了很大的进步。现在有了相对成熟的药物筛选手段，筛选已批准上市的药物可简化流程，缩短药物开发的时间，保证用药的安全性；多个药物的联合疗法可能会增强抗病毒作用；广谱抗病毒药物的开发可能会给冠状病毒的治疗提供新的方向。

5. 结论

从 2002 年 SARS-CoV 的蔓延、2009 年 MERS-CoV 的伤害，到最近 2019-nCoV 的流行，短短 20 年的时间里，人类已经经历了 3 次由冠状病毒带来的严重疾病爆发，这需要引起充分关注。研究显示，SARS-CoV、MERS-CoV 和 2019-nCoV 均起源于野生动物，在传播中跨越了物种传播给了人类，最终导致了疫情。识别和消除人畜共患病源仍然是防止新的动物对人类传播事件的重要任务。近年来基于这些冠状病毒的基因组测序和生物信息学研究的成果，建立了一些如 SRAS、MERS 病毒感染细胞的筛选模型、一些基于核酸合成抑制剂、蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制等不同作用机制的小分子药物以及相关疫苗的研究和探索，但目前还没有针对冠状病毒的特效药物上市。虽然一些潜在药物如一些抗逆转录病毒药物显示出相关的体外抗冠状病毒活性，或者对冠状病毒有治疗效果的广谱抗病毒药可以在一定程度上控制病情，但由于特异性较低，在临床上没有直接证据显示抗冠状病毒的疗效，还需进一步实质性研究并关注可能存在一定的毒副作用。

随着 NCP 疫情的蔓延，全世界科学家正在积极探索潜在有效药物，以抗击新型冠状病毒，尤其是注射用 RDV 在权衡风险和获益后采取应急方式于 2020 年 2 月 6 日已在武汉疫区开展 III 期临床试验，给 NCP 临床治疗带来曙光。但毕竟该药没有按照新药研发的一般规律，针对新型冠状病毒先体外、再动物模型、再 I 期 II 期 III 期临床，对其需要以谨慎乐观的态度看待。同时 WHO 也正在从国际层面协调全球的新型冠状病毒疫苗研发工作，全球科研机构

和制药公司也紧急推动相关疫苗的研发,多年来对 SARS-CoV 等冠状病毒持续的研究成果和经验积累或可为消灭 2019-nCoV 提供有力参考,希望能使疫苗候选品种以最快的速度进入临床试验,早日投入疫情的防控工作。另外非常时期出现了各种药物的大胆尝试,但符合新药研发规律,在扎实的抑制新冠病毒的基础试验、动物试验和早期临床试验的基础上,符合伦理要求,开展科学严谨的临床试验证明安全性和有效性才是药物的试金石,切忌头疼医头,脚疼医脚。更重要的是,无论是政府、医药企业、高校、科研院所等都应该从这次疫情中总结经验,急人民之所需,从国家战略层面加强长期规划,建立起长期研究的机制,加大对抗病毒药物的持续投入,在做好技术储备,实现成果转化、推进产业化等方面形成抗病毒药研究与创新的良性循环。

不良反应

2019 年第四季度不良反应总结

2019 年第四季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 42 例,其中药剂科 28 例;呼吸科 8 例;泌尿外科 3 例;普外科 2 例;放射科 1 例。

本季度发生不良反应多是由抗菌药注射剂引起,按照药品品种来分,药物不良反应主要集中于以下几种:

一、抗菌药类 27 例

药品名称	例数	ADR 表现
新泰林 (注射用五水头孢唑林钠)	7	皮疹、瘙痒、胸闷、憋气、血压降低、心慌
拜复乐 (盐酸莫西沙星氯化钠注射液)	6	抽搐、静脉炎、血压升高、口干、躁动不安
美士灵 (注射用头孢米诺)	2	皮肤发红、瘙痒、皮疹
舒普深 (注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠)	2	凝血酶原时间延长、腹泻、稀便
可乐必妥 (左氧氟沙星氯化钠注射液)	2	输液侧胳膊红、瘙痒

注射用头孢西丁钠	1	皮疹、瘙痒
泰能（注射用亚胺培南西司他丁钠）	1	谵妄
头孢呋辛酯片	1	肝功能异常、腹泻
舒普深（注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠）+ 斯沃（利奈唑胺注射液）	1	血小板减少
甲硝唑片	1	恶心、腹部不适、食欲减退
特治星（注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠）	1	谵妄
舒普深（注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠）+ 华法林钠片+奥美拉唑肠溶片	1	凝血功能异常
注射用头孢他啶	1	皮疹、嘴唇肿胀

二、其他类 15 例

药品名称	例数	ADR 表现
乳癖散结颗粒	1	全身皮肤巩膜黄染, 腹胀, 乏力, 纳差, 肝区叩击痛
立普妥（阿托伐他汀钙片）	1	肝功能异常
氯化钾注射液	1	注射部位红肿、疼痛
奥西康（注射用奥美拉唑钠）	1	皮疹
碘佛醇注射液	1	皮疹、瘙痒
复方利血平氨苯蝶啶片+拜瑞妥（利伐沙班片）	1	呕血、黑便
拜阿司匹灵(阿司匹林肠溶片)	1	黑便、乏力、头晕、出汗
注射用核糖核酸 II	1	血压升高
瑞舒伐他汀钙片	1	肝功能异常
可达龙（盐酸胺碘酮片）	1	QTc 间期延长
达喜（铝碳酸镁片）	1	腹泻

多种微量元素注射液(Ⅰ)	1	输液部位疼痛
肝素钠注射液	1	凝血功能异常
注射用泮托拉唑钠	1	头痛、呕吐
拜阿司匹灵(阿司匹林肠溶片)+倍林达(替格瑞洛片)	1	上腹不适、黑便

本季度上报的 42 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是皮疹；头晕；瘙痒；静脉炎、凝血功能异常、肝功能异常等。其中，有 15 例是乳癖散结颗粒、立普妥（阿托伐他汀钙片）、奥西康（注射用奥美拉唑钠）、碘佛醇注射液、复方利血平氨苯蝶啶片+拜瑞妥（利伐沙班片）、拜阿司匹灵(阿司匹林肠溶片)、注射用核糖核酸Ⅱ、瑞舒伐他汀钙片、可达龙（盐酸胺碘酮片）、达喜（铝碳酸镁片）、多种微量元素注射液(Ⅰ)、肝素钠注射液、注射用泮托拉唑钠、拜阿司匹灵(阿司匹林肠溶片)+倍林达（替格瑞洛片）引起的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，尤其病房上报不良反应数量增加，非抗菌药种类有所增加，希望各科主任和临床医师能继续重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2020 年 01 月 03 日

2019 年第四季度不良反应合格报表总结

门诊 14 例、病区 28 例，合计 42 例				
科室	报告人	数目	怀疑药品	不良反应名称
药剂科 28 例	闪洁琳	16	头孢呋辛酯片	肝功能异常、腹泻
			乳癖散结颗粒	全身皮肤巩膜黄染，腹胀，乏力，纳差，肝区叩击痛
			阿托伐他汀钙片	肝功能异常
			氯化钾注射液	注射部位红肿、疼痛

			注射用奥美拉唑钠	皮疹	
			复方利血平氨苯蝶啶片+利伐沙班片	呕血、黑便	
			阿司匹林肠溶片	黑便、乏力、头晕、出汗	
			注射用核糖核酸II	血压升高	
			瑞舒伐他汀钙片	肝功能异常	
			甲硝唑片	恶心、腹部不适、食欲减退	
			铝碳酸镁片	腹泻	
			左氧氟沙星氯化钠注射液	腹泻、呕吐	
			多种微量元素注射液(I)	输液部位疼痛	
			注射用泮托拉唑钠	头痛、呕吐	
			注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	腹泻、稀便	
			阿司匹林肠溶片+替格瑞洛片	上腹不适、黑便	
		曾美珍	11		盐酸莫西沙星氯化钠注射液
				注射用亚胺培南西司他丁钠	谵妄
				注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠+利奈唑胺注射液	血小板减少
				盐酸胺碘酮片	QTc 间期延长
				注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	凝血酶原时间延长
				盐酸莫西沙星氯化钠注射液	谵妄
				注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	谵妄
				肝素钠注射液	凝血功能异常
				盐酸莫西沙星氯化钠注射液	躁动不安
	注射用头孢他啶			皮疹、嘴唇肿胀	
	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠+华法林钠片+奥美拉唑肠溶片	凝血功能异常			
	李文静	1	左氧氟沙星氯化钠注射液	输液侧胳膊红、瘙痒	
呼吸	王	4	注射用五水头孢唑林钠	皮疹、瘙痒	

科 8 例	秀 云		盐酸莫西沙星氯化钠注射液	静脉炎	
			注射用头孢米诺	皮肤发红、瘙痒	
			左氧氟沙星氯化钠注射液	血压升高、口干	
	马 仕 芹	2		注射用五水头孢唑林钠	皮疹、瘙痒
				左氧氟沙星氯化钠注射液	静脉炎
	武 红 莉	2		注射用头孢米诺	皮疹
			注射用五水头孢唑林钠	皮疹	
泌 尿 外 科 3 例	李 鑫	3	注射用五水头孢唑林钠	胸闷、憋气、血压降低、瘙痒	
			注射用五水头孢唑林钠	皮疹、瘙痒	
			注射用五水头孢唑林钠	皮疹、瘙痒	
普 外 科 2 例	刘 铭	1	注射用头孢西丁钠	皮疹、瘙痒	
	陈 振 波	1	注射用五水头孢唑林钠	胸闷、心慌、皮疹	
放 射 科 1 例	魏 敬	1	碘佛醇注射液	皮疹、瘙痒	
合 计		42			

药物警戒

药物警戒快讯第 8 期（总第 196 期） 2019 年 12 月 09 日 发布

欧盟警示呼吸系统药物细菌溶解产物仅用于预防复发性感染

2019 年 6 月 28 日，欧盟药品管理局（EMA）发布信息，建议批准用于呼吸系统的细菌溶解产物应仅用于预防复发性呼吸道感染，肺炎除外。这是根据一项评估得出的结论：没有可靠数据显示这些药物在治疗现有呼吸道感染或预防肺炎是有效的，因此这样药物不应用于

这些治疗目的。在此项评估中，EMA 人用药品委员会（CHMP）考虑了临床试验的结果、这些药物报告的副作用的数据以及传染病专家组的建议。

尽管数据有限，评估发现了这些药物的预防复发性呼吸道感染的一些有效性证据，安全性特征也与此类产品预期的一致。CHMP 因此建议可以继续使用这些药物用于预防，但是公司必须在 2026 年从新的临床研究中提供更多的安全性和疗效数据。

给患者的信息

* 细菌溶解产物不应用于治疗现有的气道感染或用于预防肺炎（一种肺部感染），因为没有充分的数据表明这些用途是有效的。

* 细菌溶解产物可以继续用于那些经常因为感染反复就诊的患者的气道感染（肺炎除外）预防。

* 如果您有感染性疾病且正使用细菌溶解产物治疗，或者您正使用任何一种此类药物预防肺炎，请联系经治医生或药师以获得关于替代方案的建议。

* 如果您有任何关于您使用药物的问题或担忧，请与您的医生和药师进行讨论。

给医务人员的信息

* 细菌溶解产物的适应症已限制在仅用于预防复发性呼吸道感染，肺炎除外。细菌溶解产物由于缺乏有效性不应处方用于治疗现有的呼吸道感染或预防肺炎。

* 这些药物的处方信息将被更新，修订用于预防肺炎的适应症和警告相关信息。

细菌溶解产物由分解的细菌细胞制成，旨在刺激免疫系统以识别和对抗感染。这些药物可以口服给药（作为胶囊、片剂、颗粒/粉末，用于制备口服混合物或滴剂），可以舌下溶解（作为片剂），可以鼻腔吸入（作为液体制剂），或通过肌注或皮下注射给药。细菌溶解产物是通过国家程序批准上市的。

此项评估是 CHMP 开展的，已采纳了监管机构的意见，CHMP 主要负责人用药品相关的问题。CHMP 的意见将报送欧盟委员会（European Commission），欧盟委员会将签署最终的具有法律约束力的决定，以适用于所有的欧盟成员国。

(欧盟 EMA 网站)

EMA 建议采取新措施以避免甲氨蝶呤给药剂量错误

2019 年 7 月 12 日，欧洲药品管理局（EMA）网站发布信息，建议采取新措施以避免甲

氨蝶呤给药剂量错误。

EMA 的药物警戒和风险评估委员会(PRAC)建议采取新的措施以避免发生含甲氨蝶呤药品的给药剂量错误, 已有部分患者对应该每周给药的此类药品错误的采取了每日给药方式。

新的措施包括限制可以处方该类药品的人员范围, 在产品包装上突出警告信息, 为患者和医务人员提供教育材料。此外, 为帮助患者遵从每周一次的给药方案, 每周给药的甲氨蝶呤片将改为泡罩包装, 而不使用瓶或管装。

甲氨蝶呤用于治疗炎性疾病和癌症。当用于炎性疾病, 例如关节炎和银屑病时, 为每周给药一次; 用于某些类型的癌症时, 给药剂量更大、给药次数更频繁。甲氨蝶呤处方或分发错误以及对给药方案的理解错误, 使得患者在治疗炎性疾病时, 每天使用该药而不是每周使用一次, 造成了包括死亡在内的严重后果。

含甲氨蝶呤药品的给药剂量错误风险已广为人知。但是, 尽管已经采取了一些措施, 此类问题仍有报告。

PRAC 审查了现有证据, 建议采取额外措施减少给药剂量错误, 以保障含甲氨蝶呤药品的获益继续大于风险。有关措施已与患者和医务人员协商达成一致。

防止发生含甲氨蝶呤药品给药剂量错误的措施

- * 只有具备使用含甲氨蝶呤药品经验的医生才能处方该药。
- * 医务人员应确保患者或其护理人员能遵从每周一次的给药方案。
- * 为避免混淆, 应删除片剂的产品说明中有关拆分剂量使用的建议。
- * 所有每周使用一次的含甲氨蝶呤药品的包装上, 应以醒目的方式提示该药应如何使用。
- * 为使用甲氨蝶呤口服制剂治疗炎性疾病的患者提供患者须知卡, 强调每周服用一次。
- * 为医务人员提供甲氨蝶呤口服制剂的教育材料, 并据此向患者提供咨询。
- * 为帮助患者遵从每周一次的给药剂量, 甲氨蝶呤片剂改为泡罩包装, 而不使用瓶或管装。

PRAC 的建议将提交给人用医疗产品委员会(CHMP), 由后者决定是否采纳。

将以书面形式通知医务人员上述信息。在此期间患者如有任何疑问应咨询医生或药师。

关于药品的进一步信息

含甲氨蝶呤的药品用于治疗急性淋巴细胞性白血病等癌症以及各种炎性疾病, 包括类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病。

甲氨蝶呤的给药途径包括口服和注射。

大多数含甲氨蝶呤药品通过国家审批程序上市, 所有欧盟国家均有此类药品销售, 商品

名有多个，包括：Ledertrexate、Maxtrex、Metex、Metoject。Jylamvo（口服）和 Nordimet（注射剂）是唯一通过集中审批程序上市的含甲氨蝶呤药品。

关于评估程序的进一步信息

此项评估应西班牙的要求启动。

此项评估由 PRAC 开展，该委员会负责评估人用药品的安全问题并提出建议。PRAC 的建议将提交给人用医疗产品委员会（CHMP），该委员会负责处理有关人用药品的问题并决定是否采纳 PRAC 的意见。评估程序的最后一步是提交欧洲委员会（EC）讨论，一经 EC 采纳将形成适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的决定。

（欧盟 EMA 网站）

欧盟警示服用柳氮磺吡啶干扰烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸反应测定结果

2019 年 7 月，欧洲药品管理局药物警戒委员会（PRAC）发布产品风险信号，提示服用柳氮磺吡啶会干扰烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH）/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADP）反应测定结果，该结论是基于对现有所获得的数据（文献、EudraVigilance 数据库）进行评估后所发现的。

PRAC 认为所有近期可获得的数据都表明，柳氮磺吡啶会干扰以 NADH/NADP 为基础的实验室检测结果，并要求产品许可持有人在 2 个月内提交说明书变更模板，说明书修订信息按照以下要求进行（带下划线的部分为新增内容）：

一、产品特征概要（SmPC）修订内容

特殊警告和使用注意事项

在服用柳氮磺吡啶前以及开始治疗后的前三个月，每两周需要进行完整的血细胞计数，包括差异白细胞计数以及肝功能的检测。在开始治疗的第二个三个月间期，应每月开展一次同样的测试，之后每三个月开展一次，并根据临床提示进行。所有患者的肾功能评估（包括尿检）应在治疗开始时开展，并在治疗的前三个月至少每月进行一次；此后，应按临床提示进行监测。在柳氮磺吡啶治疗期间一些临床症状的出现，如喉咙痛，发烧，苍白，紫癜，或黄疸，提示患者可能出现了骨髓抑制，溶血，或肝毒性。此时应停止使用柳氮磺吡啶治疗，等待血液检测结果。请参考 4.4 章节“干扰实验室检测结果”。

干扰实验室检测结果

目前已观察到暴露于柳氮磺吡啶或其代谢物美沙拉嗪的患者中，尿液异丙肾上腺素的液相色谱测量受到干扰，出现假阳性的检测结果。柳氮磺吡啶及其代谢产物会干扰紫外线的吸收，尤其在 340nm 处；也会干扰在 340nm 波长附近采用 NADH/NADP 测量紫外吸收的实验室测定结果，常见的例子有尿素氮、氨气、乳酸盐脱氢酶 (LDH)、羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH)、葡萄糖的测定。在采用柳氮磺吡啶高剂量治疗的患者中，甚至丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、肌酸激酶 (CK-MB)、谷氨酸脱氢酶 (GLDH) 或者甲状腺素的测量都可能受到干扰，因此应对上述检测使用的检测方法与测试实验室进行协商。对于采用柳氮磺吡啶治疗的患者，在解释上述实验室测定结果时应谨慎，同时需结合临床发现解释上述检测结果。

二、包装说明书 (Package leaflet) 修订内容

在开始柳氮磺吡啶治疗前你需要知道

如果你正在服用或最近服用柳氮磺吡啶，或任何其他含有柳氮磺吡啶的产品，请告知你的医生，因为它们可能影响血液和尿液检测结果。

(EMA 网站)

欧盟修订洛哌丁胺、苏金单抗、替莫唑胺和托吡酯的产品说明书

2019 年 6 月 14 日，欧盟药品管理局 (EMA) 网站发布信息，采纳了药品风险评估委员会 (PRAC) 对洛哌丁胺、苏金单抗、替莫唑胺、托吡酯的信号评价意见，并建议对这些品种的产品信息进行修订。相关药品的上市许可持有人应在 2 个月内提交针对修订内容的变更申请。具体修订内容如下：

一、洛哌丁胺与 Brugada 综合征

基于针对洛哌丁胺的 Brugada 综合征风险的数据评估，PRAC 同意含洛哌丁胺药品进行以下产品信息的修订（新增内容见划线部分）：

产品特征概要 (SPC)：

1、特殊的警告与注意事项：

QT 间期和 QRS 复合波延长以及尖端扭转性室性心动过速已报告与用药过量相关，一些

病例出现了死亡结局（见 4.9 部分）。药物过量可以激发现有 Brugada 综合征。患者不应超过治疗的推荐剂量和/或推荐疗程。

2、药物过量

在那些摄入过量盐酸洛哌丁胺的患者中可观察到心脏不良事件，包括 QT 间期和 QRS 复合波延长、尖端扭转性室性心动过速以及其他严重的心律失常、心脏停搏以及晕厥。也报告一些死亡病例。药物过量可以激发现有 Brugada 综合征。

二、司库奇尤单抗与全身剥脱性皮炎

PRAC 通过评估目前来自欧盟药物警戒数据库（EudraVigilance）、文献报道以及诺华公司提交累积数据分析的证据，同意司库奇尤单抗注射液进行以下产品信息的修订（新增内容见划线部分）

产品特征概要：不良反应

皮肤及其附件损害：罕见：剥脱性皮炎，银屑病患者中已报告相关病例。

包装说明书（Package leaflet）

可能的副作用

罕见（可能 1/1000 的发生率）

* 严重过敏性休克（过敏反应）

* 全身大面积皮肤发红和脱落，这可能伴有瘙痒或疼痛（剥脱性皮炎）

三、替莫唑胺与伴嗜酸性细胞增多症和全身症状的药物反应（DRESS）

PRAC 通过评估目前来自欧盟药物警戒数据库（EudraVigilance）、文献报道以及已知替莫唑胺与严重皮肤反应相关的证据，同意对含替莫唑胺药品进行以下产品信息的修订（新增内容见划线部分）：

产品特征概要：不良反应

不良反应列表中皮肤及其附件损害：发生率“罕见”：伴嗜酸性细胞增多症和全身症状的药物反应（DRESS）。

四、托吡酯与葡萄膜炎

通过评估目前获得的证据，包括上市许可持有人累及数据分析，一些无混杂疾病因素的

患者开始托吡酯治疗后很快发生双侧葡萄膜炎，且停止托吡酯治疗后葡萄膜炎快速缓解，PRAC 得出结论认为托吡酯和葡萄膜炎事件有因果关联性。因此，PRAC 同意含托吡酯药品进行以下产品信息的修订（新增内容见划线部分）：

产品特性概要：不良反应

眼部疾病：发生率未知：葡萄膜炎。

包装说明书

可能的副作用：

如果您发生了以下不良反应请告知医生或立即就医：

发生率未知（从目前可获得的数据中不能估计发生率）

—眼部感染（葡萄膜炎）并有以下症状：如眼部的发红、疼痛、怕光、流泪、看到小圆点或视物模糊。

(EMA 网站)

加拿大卫生部发布对含丙泊酚的产品安全性评估概要

2019-07-12 加拿大卫生部评估含丙泊酚的产品阴茎持续勃起的潜在风险（阴茎异常勃起），评估得出结论，含丙泊酚的产品与阴茎异常勃起的风险之间可能存在联系。将通知含丙泊酚产品的制造商更新加拿大产品安全信息，以告知加拿大人和医疗保健专业人员这一潜在的安全问题。

加拿大卫生部启动了一项安全性评价，以评估有关使用含丙泊酚产品的阴茎异常勃起的潜在风险。含丙泊酚产品用于在手术或其他医疗措施期间使患者放松，平静或困倦（镇静）或无意识（麻醉）。

阴茎持续勃起是非性刺激引起的痛性的阴茎勃起，阴茎异常勃起罕见但可能后果严重，如果不及时治疗这种情况，可能会导致永久性残疾，例如无法勃起并保持有效的勃起（勃起功能障碍）。

该安全性评价还评价了 10 份国际公开的报告。含丙泊酚的产品与阴茎异常勃起之间关联性 2 例为很可能，7 例为可能，1 例阴茎异常勃起与含丙泊酚产品使用可能无关。

在大多数报告中，阴茎异常勃起发生在丙泊酚给药后 5 分钟至 2 小时之间。大多数患者在阴茎异常勃起治疗后恢复，只有 1 例报告长期异常（持续的勃起功能障碍）。

结论和措施

加拿大卫生部的评价发现，含丙泊酚的产品与阴茎异常勃起的风险之间可能存在关联。

加拿大卫生部已经批准 Diprivan 1% 的加拿大产品信息增加阴茎异常勃起的风险。加拿大卫生部将告知其他含丙泊酚的产品制造商，要求其更新加拿大含丙泊酚产品安全信息，告知加拿大人和医疗保健专业人员这一潜在的安全问题。

加拿大卫生部将继续监测涉及含丙泊酚产品的安全风险以识别和评估潜在的危害并及时更新其风险信息，如果发现任何新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的行动。

附加信息

该安全性评价是基于包括科学和医学文献、加拿大和国际不良反应报告以及在加拿大和国际上使用这些药物的已知情况。

(加拿大 Health Canada 网站)

药事管理

国家药监局关于省级中药饮片炮制规范备案程序及要求的通知

国药监药注 [2020] 2 号 2020 年 01 月 22 日 发布

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局：

按照《中华人民共和国药品管理法》规定，各省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范应当报国务院药品监督管理部门备案。为进一步做好省级中药饮片炮制规范的备案工作，现将有关备案程序和要求通知如下：

一、各省（区、市）药品监督管理局（以下简称省级药品监督管理部门）应当在发布前，依据国家法律、法规和相关管理规定、指导原则等，组织对制定的省级中药饮片炮制规范开展合规性审查。

二、备案前，省级药品监督管理部门可就有关事宜与国家药监局药品注册管理司进行沟通交流。

三、省级药品监督管理部门自发布省级中药饮片炮制规范之日起 30 日内向国家药品监督管理局正式提交备案材料。备案材料包括发布公告、文本及起草说明等。

四、省级中药饮片炮制规范不符合形式审查要求的，国家药品监督管理局不予备案，并及时将有关问题反馈相关省级药品监督管理部门，省级药品监督管理部门修改相关内容后重新备案。

五、省级药品监督管理部门应当按照信息公开要求及时将已经备案的省级中药饮片炮制规范刊载品种目录及相关信息通过网站向社会公开，以便公众查询。

六、省级中药饮片炮制规范中存在不符合现行法律、法规及相关技术要求情形的，一经发现，国家药品监督管理局将责令相关省级药品监督管理部门予以撤销或纠正。

特此通知

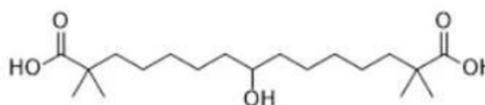
国家药监局

2020 年 1 月 13 日

学习园地

口服非他汀类降 LDL-C 药物：Nexletol (bempedoic acid)

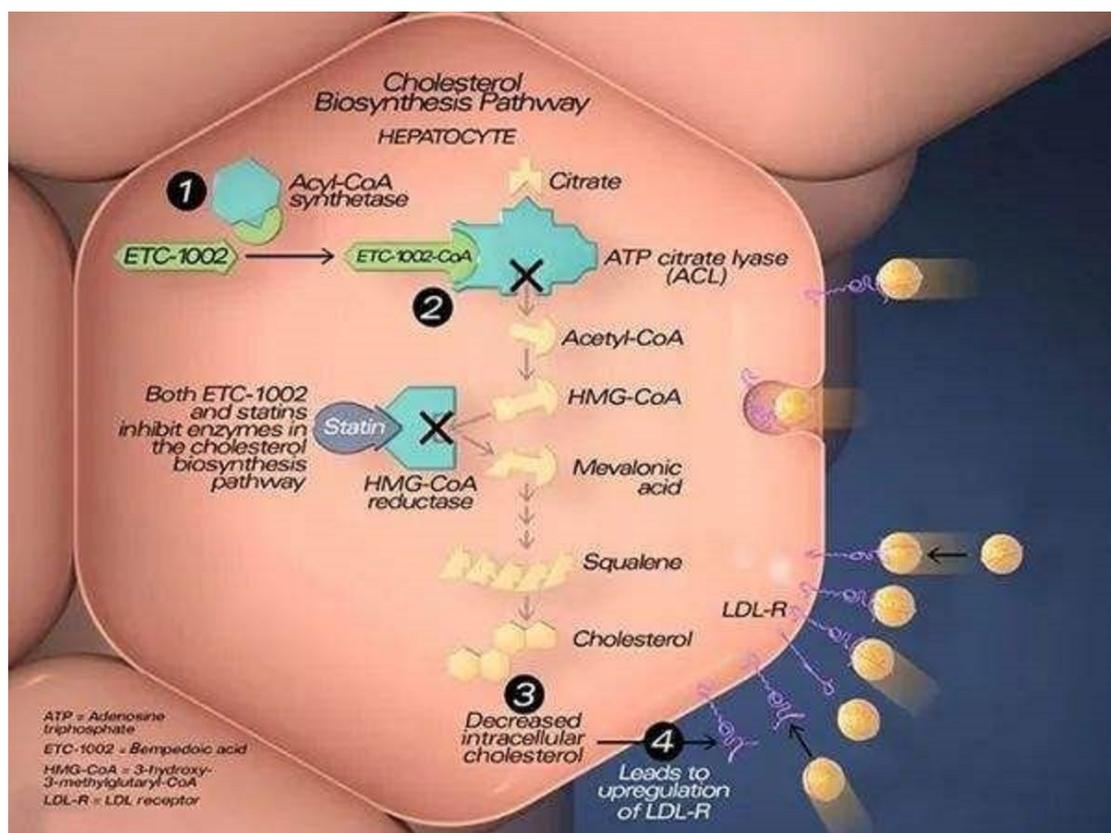
Nexletol 是自 2002 年以来批准的首个每日 1 次口服非他汀类降 LDL-C 药物。bempedoic acid 是一种人工合成的二羧酸衍生物，属于 first in class 的 ATP-柠檬酸裂解酶 (ACL) 抑制剂，通过抑制肝脏内胆固醇的生物合成和上调低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 来降低 LDL-C。具体而言，bempedoic acid (ETC-1002) 作为前药口服后，在人体小肠被迅速吸收，进入肝脏后在酰基辅酶 A 合成酶-1 (ACSVL1) 的作用下代谢为活性形式 (ETC-1002-CoA)，对 ACL 起到竞争性抑制作用。ACL 能够将线粒体来源的柠檬酸 (Citrate) 催化为草酰乙酸和乙酰辅酶 A (Acetyl-CoA)，乙酰辅酶 A



是胆固醇和脂肪酸生成合成的底物，因此抑制 ACL 也就阻断了脂质生物合成。

需要指出的是，他汀类药物也是通过作用于 HMG-CoA 还原酶来阻断脂质生物合成途径，进而发挥降低 LDL-C 的作用。bempedoic acid 的作用靶点 ACL 位于 HMG-CoA 还原酶的上游，而且将 bempedoic acid 裂解成活性代谢产物的 ACSVL1 是一种肝特异性酶，只存在于肝脏，不存在于骨骼肌，因此 bempedoic acid 没有他汀类药物的骨骼肌副作用，这也是 bempedoic acid 和他汀类药物联用的基础之一。

尽管可以降低 LDL-C，但是 bempedoic acid 在降低心血管发病率和死亡率方面的获益尚未证明。Esperion 启动了一项代号为 CLEAR 的全球心血管结局研究，评估 bempedoic acid 在减少只能耐受低剂他汀的心血管疾病患者或有较高心血管疾病风险的患者的主要心血管事件方面的获益。该研究在 32 个国家的超过 1400 个中心招募了 14032 例患者，已经在 2019 年 8 月完成招募，目前正在进行中。



科室文化：天使宝宝



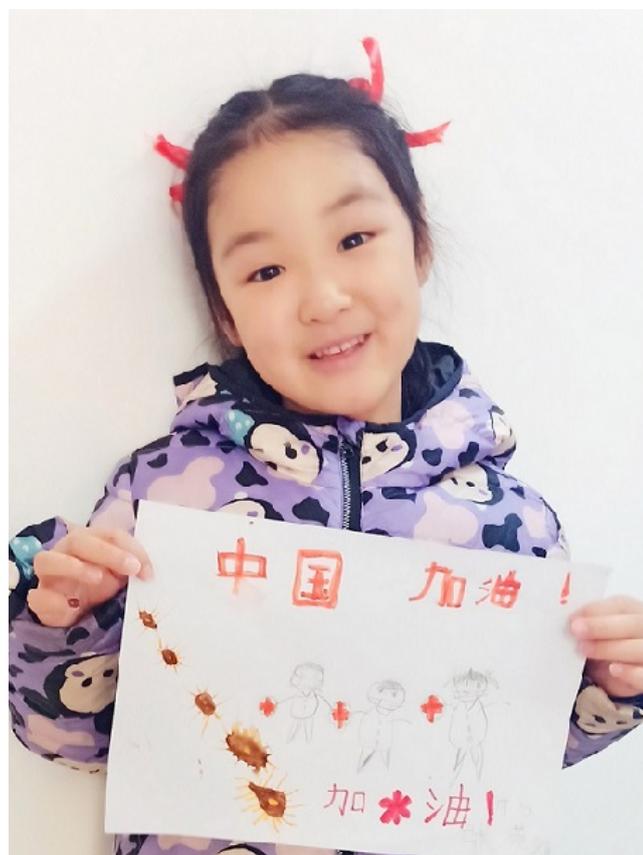


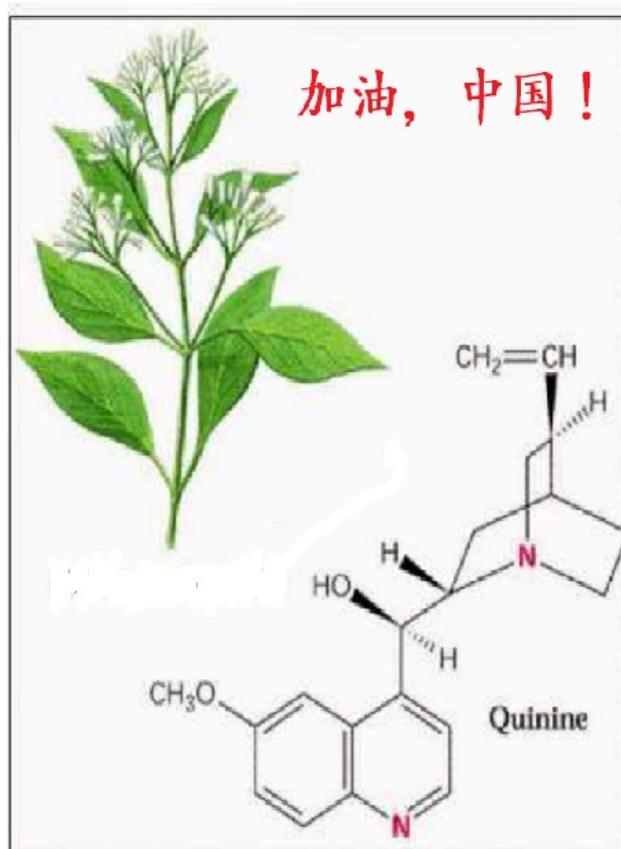






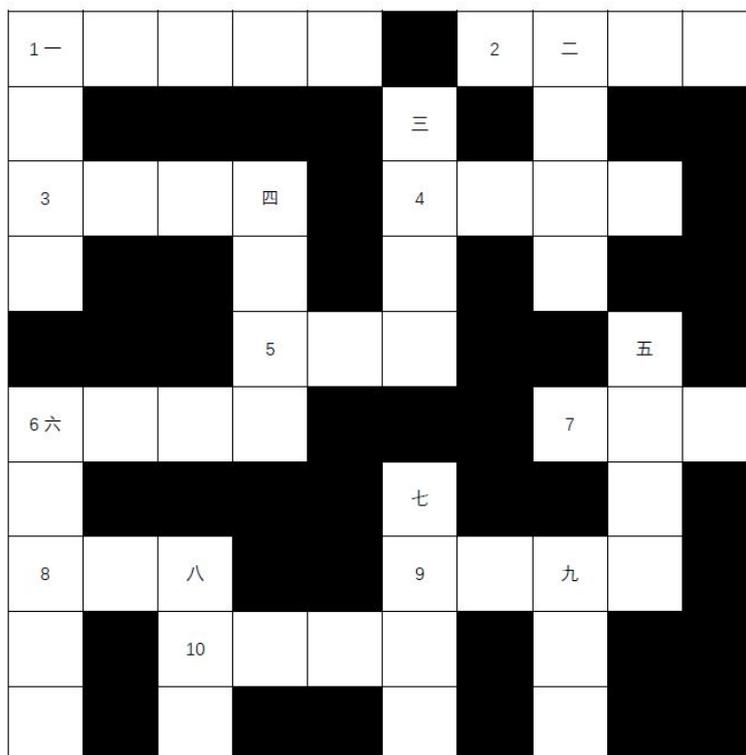






休闲益智

药名填字（为当时本院正在使用药品）



横向：

1、药物通用名：本品是喹诺酮类合成抗菌药物第一个三代产品，其主要作用机制为抑制细菌 DNA 旋转酶（细菌拓扑异构酶 II）的活性，阻碍细菌 DNA 复制。

2、药物通用名：与前列环素一样，本品是通过血小板和血管平滑肌的前列环素受体，激活腺苷酸环化酶、使细胞内 cAMP 浓度升高，抑制 Ca^{2+} 流入及血栓素 A2 生成等，从而有抗血小板和扩张血管的作用。

3、药物通用名：本品是一种口服的白三烯受体拮抗剂，能特异性抑制气道中的半胱氨酰白三烯(CysLT1)受体，从而达到改善气道炎症，有效控制哮喘症状。

4、药物通用名：本品与细胞膜膜电位依赖性钙通道的 DHP 结合部位相结合，抑制钙离子内流，从而扩张冠状动脉和外周血管。本品口服后吸收较快,健康成人口服给药(2,4,8mg)后约 1 小时血药浓度达峰值,半衰期为 1~2 小时。

5、药物通用名：本品是一种与苯二氮卓类有关的咪唑吡啶类催眠药物，其药效学活性本质上类似于其它同类化合物的作用：肌肉松弛、抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、引起遗忘。临床限于偶发性失眠症和暂时性失眠症。

6、药物通用名：本品为利尿药、抗高血压药。主要适用于心原性水肿、肝原性水肿和肾性水肿：如肾病综合征、急性肾小球肾炎、慢性肾功能衰竭以及肾上腺皮质激素与雌激素过多引起的水肿；高血压；尿崩症。长期应用时宜适当补充钾盐。

7、药物通用名：由于本品具有巯基 (SH) 可与丙烯醛结合形成无毒的化合物。也可与 4-OH-环磷酰胺和 4-OH-异环磷酰胺结合，因而避免了膀胱炎的发生。

8、药物商品名：本品选择性竞争性地阻断神经节后 α_1 肾上腺素能受体，降低外周血管阻力同时松弛基质、被膜和膀胱颈部平滑肌。临床用于良性前列腺增生对症治疗，高血压。

9、药物通用名：为半合成的氨基苄类抗假单胞菌青霉素。对革兰阳性菌的作用与氨基西林相似，对肠球菌有较好的抗菌作用，对于某些拟杆菌和梭菌也有一定作用。

10、药物通用名：本品为组织胺 H₂ 受体拮抗剂，能够抑制胃酸分泌。适用于胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎、上消化道出血、卓-艾综合征等症。口服吸收迅速但不完全，口服生物利用度约为 50%，且不受食物影响。口服后约 1h 起效，2~3h 血药浓度达峰值，作用持续时间约 12h 以上。

纵向：

一、药物通用名：本品为钙离子增敏剂，通过改变钙结合信息传递而起作用。能直接与肌钙

蛋白相结合，使钙离子诱导的心肌收缩所必需的心肌纤维蛋白的空间构型得以稳定，从而使心肌收缩力增加，而心率、心肌耗氧无明显变化。本品适用于传统治疗（利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和洋地黄类）疗效不佳，并且需要增加心肌收缩力的急性失代偿心力衰竭（ADHF）的短期治疗。

二、药物通用名：本品是以脂微球为药物载体的静脉注射制剂，由于脂微球的包裹，药物不易失活，具有易于分布到受损血管部位的靶向特性，从而发挥本品扩张血管，抑制血小板聚集的作用。另外，本品还具有稳定肝细胞膜及改善肝功能的作用。遮光，0-5℃保存，避免冻结。

三、药物通用名：本品为血管紧张素 II 受体抑制剂，临床用于治疗原发性高血压，合并高血压的 2 型糖尿病肾病的治疗。口服给药吸收良好，其绝对生物利用度为 60%~80%，进食不会明显影响其生物利用度。

四、药物通用名：本品为选择性的 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂。用于治疗良性前列腺增生症和高血压。

五、药物通用名：本品是最早被应用于抗栓治疗的抗血小板药物，已经被确立为治疗急性心肌梗死（AMI），不稳定心绞痛及心肌梗死（MI）二期预防的经典用药。作用原理是通过与环氧化酶（cyclooxygenase, COX）中的 COX-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化，导致 COX 失活，继而阻断了 AA 转化为血栓烷 A₂（TXA₂）的途径，抑制 PLT 聚集。

六、药物通用名：本品是人工合成也是天然存在的糖皮质激素，抗炎作用为可的松的 1.25 倍，也具有免疫抑制作用、抗毒作用、抗休克及一定的盐皮质激素活性等，并有留水、留钠及排钾作用，血浆半衰期为 8~12 小时。

七、药物通用名：本品为长效抗腹泻药，临床上主要治疗各种病因引起的急慢性腹泻，特别适于慢性腹泻的长期治疗。其机理是抑制肠道平滑肌的收缩，减少肠蠕动。还可减少肠壁神经末梢释放乙酰胆碱，通过胆碱能和非胆碱能神经元局部的相互作用直接抑制蠕动反射。

八、药物通用名：本品是香豆素类抗凝剂的一种，在体内有对抗维生素 K 的作用。

九、药物商品名：本品为选择性钙拮抗剂，可阻滞过量的钙离子跨膜进入细胞内，防止细胞内钙负荷过量，也可防止缺血缺氧时大量钙进入神经元，改善脑微循环及神经元代谢，抑制脑血管痉挛、血小板凝聚及血液粘滞度增高，此外还有细胞膜稳定作用。本品脂溶性高，易透过血脑屏障。临床用于典型(有先兆)或非典型(无先兆)偏头痛的预防性治疗，以及由前庭功能紊乱引起的眩晕的对症治疗。

抗疫文件

新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）

2019 年 12 月以来，湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒感染的肺炎患者，随着疫情的蔓延，我国其他地区及境外也相继发现了此类病例。该病作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病，按甲类传染病管理。

随着疾病认识的深入和诊疗经验的积累，我们对《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》进行修订，形成了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）》。

一、病原学特点

新型冠状病毒属于 β 属的冠状病毒，有包膜，颗粒呈圆形或椭圆形，常为多形性，直径 60-140nm。其基因特征与 SARS r-CoV 和 MERS r-CoV 有明显区别。目前研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒（bat-SL-CoVZC45）同源性达 85%以上。体外分离培养时，2019-nCoV 96 个小时左右即可在人呼吸道上皮细胞内发现，而在 VeroE6 和 Hu-7 细胞系中分离培养需约 6 天。

对冠状病毒理化特性的认识多来自对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究。病毒对紫外线和热敏感，56℃ 30 分钟、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒，氯已定不能有效灭活病毒。

二、流行病学特点

（一）传染源。

目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者。无症状感染者也可能成为传染源。

（二）传播途径。

经呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径。在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在气溶胶传播的可能。

（三）易感人群。

人群普遍易感。

三、临床特点

（一）临床表现。

基于目前的流行病学调查，潜伏期 1-14 天，多为 3-7 天。

以发热、干咳、乏力为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和 / 或低氧血症，严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。值得注意的是重型、危重型患者病程中可为中低热，甚至无明显发热。

轻型患者仅表现为低热、轻微乏力等，无肺炎表现。

从目前收治的病例情况看，多数患者预后良好，少数患者病情危重。老年人和有慢性基础疾病者预后较差。儿童病例症状相对较轻。

（二）实验室检查。

发病早期外周血白细胞总数正常或减少，淋巴细胞计数减少，部分患者可出现肝酶、乳酸脱氢酶（LDH）、肌酶和肌红蛋白增高；部分危重者可见肌钙蛋白增高。多数患者 C 反应蛋白（CRP）和血沉升高，降钙素原正常。严重者 D 二聚体升高、外周血淋巴细胞进行性减少。重型、危重型患者常有炎症因子升高。

在鼻咽拭子、痰和其他下呼吸道分泌物、血液、粪便等标本中可检测出新型冠状病毒核酸。

为提高核酸检测阳性率，建议尽可能留取痰液，实施气管插管患者采集下呼吸道分泌物，标本采集后尽快送检。

（三）胸部影像学。

早期呈现多发小斑片影及间质改变，以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影，严重者可出现肺实变，胸腔积液少见。

四、诊断标准

（一）疑似病例。

结合下述流行病学史和临床表现综合分析：

1. 流行病学史

- （1）发病前 14 天内有武汉市及周边地区，或其他有病例报告社区的旅行史或居住史；
- （2）发病前 14 天内与新型冠状病毒感染者（核酸检测阳性者）有接触史；
- （3）发病前 14 天内曾接触过来自武汉市及周边地区，或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者；
- （4）聚集性发病。

2. 临床表现

- （1）发热和/或呼吸道症状；
- （2）具有上述**新型冠状病毒肺炎**影像学特征；
- （3）发病早期白细胞总数正常或降低，淋巴细胞计数减少。

有流行病学史中的任何一条，且符合临床表现中任意 2 条。无明确流行病学史的，符合临床表现中的 3 条。

（二）确诊病例。

疑似病例，具备以下病原学证据之一者：

1. 实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性；
2. 病毒基因测序，与已知的新型冠状病毒高度同源。

五、临床分型

（一）轻型。

临床症状轻微，影像学未见肺炎表现。

（二）普通型。

具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现。

(三) 重型。

符合下列任何一条：

1. 呼吸窘迫，RR \geq 30 次 / 分；
2. 静息状态下，指氧饱和度 \leq 93%；
3. 动脉血氧分压 (PaO₂)/吸氧浓度 (FiO₂) \leq 300mmHg (1mmHg =0.133kPa)。

高海拔（海拔超过 1000 米）地区应根据以下公式对 PaO₂ / FiO₂ 进行校正，PaO₂ / FiO₂ × [大气压 (mmHg) 760]，肺部影像学显示 24-48 小时内明显进展 $>$ 50%者按重型管理。

(四) 危重型。

符合以下情况之一者：

1. 出现呼吸衰竭，且需要机械通气；
2. 出现休克；
3. 合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

六、鉴别诊断

(一) 新型冠状病毒感染轻型表现需与其它病毒引起的上呼吸道感染相鉴别。

(二) 新型冠状病毒肺炎主要与流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等其他已知病毒性肺炎及肺炎支原体感染鉴别，尤其是对疑似病例要尽可能采取包括快速抗原检测和多重 PCR 核酸检测等方法，对常见呼吸道病原体进行检测。

(三) 还要与非感染性疾病，如血管炎、皮炎和机化性肺炎等鉴别。

七、病例的发现与报告

各级各类医疗机构的医务人员发现符合病例定义的疑似病例后，应当立即进行隔离治疗，院内专家会诊或主诊医师会诊，仍考虑疑似病例，在 2 小时内进行网络直报，并采集标本进行新型冠状病毒核酸检测，同时在确保转运安全前提下立即将疑似患者转运至定点医院。与新型冠状病毒感染者有密切接触的患者，即便常见呼吸道病原检测阳性，也建议及时进行新型冠状病毒病原学检测。

八、治疗

(一) 根据病情确定治疗场所。

1. 疑似及确诊病例应当在具备有效隔离条件和防护条件的定点医院隔离治疗，疑似病例应

当单人单间隔离治疗，确诊病例可多人收治在同一病室。

2. 危重型病例应当尽早收入 ICU 治疗。

（二）一般治疗。

1. 卧床休息，加强支持治疗，保证充分热量；注意水、电解质平衡，维持内环境稳定；密切监测生命体征、指氧饱和度等。

2. 根据病情监测血常规、尿常规、CRP、生化指标（肝酶、心肌酶、肾功能等）、凝血功能、动脉血气分析、胸部影像学等。有条件者可行细胞因子检测。

3. 及时给予有效氧疗措施，包括鼻导管、面罩给氧和经鼻高流量氧疗。

4. 抗病毒治疗：可试用 α -干扰素（成人每次 500 万 U 或相当剂量，加入灭菌注射用水 2ml，每日 2 次雾化吸入）、洛匹那韦 / 利托那韦（200mg / 50mg/粒，每次 2 粒，每日 2 次，**疗程不超过 10 天**）、利巴韦林（建议与干扰素或洛匹那韦 / 利托那韦联合应用，成人 500mg/次，每日 2 至 3 次静脉输注，**疗程不超过 10 天**）、磷酸氯喹（成人 500mg/次，每日 2 次，**疗程不超过 10 天**）、阿比多尔（成人 200mg/次，每日 3 次，**疗程不超过 10 天**）。

要注意洛匹那韦 / 利托那韦相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应，同时要注意和其他药物的相互作用。在临床应用中进一步评价目前所试用药物的疗效。不建议同时应用 3 种及以上抗病毒药物，出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。

5. 抗菌药物治疗：避免盲目或不恰当使用抗菌药物，尤其是联合使用广谱抗菌药物。

（三）重型、危重型病例的治疗。

1. 治疗原则：在对症治疗的基础上，积极防治并发症，治疗基础疾病，预防继发感染，及时进行器官功能支持。

2. 呼吸支持：

（1）氧疗：重型患者应当接受鼻导管或面罩吸氧，并及时评估呼吸窘迫和（或）低氧血症是否缓解。

（2）高流量鼻导管氧疗或无创机械通气：当患者接受标准氧疗后呼吸窘迫和（或）低氧血症无法缓解时，可考虑使用高流量鼻导管氧疗或无创通气。若短时间（1-2 小时）内病情无改善甚至恶化，应当及时进行气管插管和有创机械通。

（3）有创机械通气：采用肺保护性通气策略，即小潮气量（4-8ml/kg 理想体重）和低吸气压力（平台压 < 30cmH₂O）进行机械通气，以减少呼吸机相关肺损伤。较多患者存在人机不同步，应当及时使用镇静以及肌松剂。

(4) 挽救治疗：对于严重 ARDS 患者，建议进行肺复张。在人力资源充足的情况下，每天应当进行 12 小时以上的俯卧位通气。俯卧位通气效果不佳者，如条件允许，应当尽快考虑体外膜肺氧合（ECMO）。

3. 循环支持：充分液体复苏的基础上，改善微循环，使用血管活性药物，必要时进行血流动力学监测。

4. 康复者血浆治疗：适用于病情进展较快、重型和危重型患者。用法用量参考《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案（试行第一版）》。

5. 其他治疗措施

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 日）使用糖皮质激素，建议剂量不超过相当于甲泼尼龙 1-2mg/kg/日，应当注意较大剂量糖皮质激素由于免疫抑制作用，会延缓对冠状病毒的清除；可静脉给予血必净 100ml/次，每日 2 次治疗；可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；对有高炎症反应的重危患者，有条件的可考虑使用血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等体外血液净化技术。

患者常存在焦虑恐惧情绪，应当加强心理疏导。

（四）中医治疗。

本病属于中医“疫”病范畴，病因为感受疫戾之气，各地可根据病情、当地气候特点以及不同体质等情况，参照下列方案进行辨证论治。涉及到超药典剂量，应当在医师指导下使用。

1. 医学观察期

临床表现 1：乏力伴胃肠不适

推荐中成药：藿香正气胶囊（丸、水、口服液）

临床表现 2：乏力伴发热

推荐中成药：金花清感颗粒、连花清瘟胶囊（颗粒）、疏风解毒胶囊（颗粒）。

2. 临床治疗期（确诊病例）

2.1 清肺排毒汤

适用范围：适用于轻型、普通型、重型患者，在危重型患者救治中可结合患者实际情况合理使用。

基础方剂：麻黄 9g、炙甘草 6g、杏仁 9g、生石膏 15-30g（先煎）、桂枝 9g、泽泻 9g、猪苓 9g、白术 9g、茯苓 15g、柴胡 16g、黄芩 6g、姜半夏 9g、生姜 9g、紫苑 9g、

冬花 9g、射干 9g、细辛 6g、山药 12g、枳实 6g、陈皮 6g、藿香 9g。

服法：传统中药饮片，水煎服。每天一付，早晚两次（饭后四十分钟），温服，三付一个疗程。

如有条件，每次服完药可加服大米汤半碗，舌干津液亏虚者可多服至一碗。（注：如患者不发热则生石膏的用量要小，发热或壮热可加大生石膏用量）。若症状好转而未痊愈则服用第二个疗程，若患者有特殊情况或其他基础病，第二疗程可以根据实际情况修改处方，症状消失则停药。

处方来源：国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室 《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》（国中医药办医政函（2020）22号）。

2.2 轻型

（1）寒湿郁肺证

临床表现：发热，乏力，周身酸痛，咳嗽，咯痰，胸紧憋气，纳呆，恶心，呕吐，大便粘腻不爽。舌质淡胖齿痕或淡红，苔白厚腐腻或白腻，脉濡或滑。

推荐处方：生麻黄 6g、生石膏 15g、杏仁 9g、羌活 15g、葶苈子 15g、贯众 9g、地龙 15g、徐长卿 15g、藿香 15g、佩兰 9g、苍术 15g、云苓 45g、生白术 30g、焦三仙各 9g、厚朴 15g、焦槟榔 9g、煨草果 9g、生姜 15g。

服法：每日 1 剂，水煎 600ml，分 3 次服用，早中晚各 1 次，饭前服用。

（2）湿热蕴肺证

临床表现：低热或不发热，微恶寒，乏力，头身困重，肌肉酸痛，干咳痰少，咽痛，口干不欲多饮，或伴有胸闷脘痞，无汗或汗出不畅，或见呕恶纳呆，便溏或大便粘滞不爽。舌淡红，苔白厚腻或薄黄，脉滑数或濡。

推荐处方：槟榔 10g、草果 10g、厚朴 10g、知母 10g、黄芩 10g、柴胡 10g、赤芍 10g、连翘 15g、青蒿 10g（后下）、苍术 10g、大青叶 10g、生甘草 5g。

服法：每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

2.3 普通型

(1) 湿毒郁肺证

临床表现：发热，咳嗽痰少，或有黄痰，憋闷气促，腹胀，便秘不畅。舌质暗红，舌体胖，苔黄腻或黄燥，脉滑数或弦滑。

推荐处方：生麻黄 6g、苦杏仁 15g、生石膏 30g、生薏苡仁 30g、茅苍术 10g、广藿香 15g、青蒿草 12g、虎杖 20g、马鞭草 30g、干芦根 30g、葶苈子 15g、化橘红 15g、生甘草 10g。

服法：每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

(2) 寒湿阻肺证

临床表现：低热，身热不扬，或未热，干咳，少痰，倦怠乏力，胸闷，脘痞，或呕恶，便溏。舌质淡或淡红，苔白或白腻，脉濡。

推荐处方：苍术 15g、陈皮 10g、厚朴 10g、藿香 10g、苹果 6g、生麻黄 6g、羌活 10g、生姜 10g、槟榔 10g。

服法：每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

2.4 重型

(1) 疫毒闭肺证

临床表现：发热面红，咳嗽，痰黄粘少，或痰中带血，喘憋气促，疲乏倦怠，口干苦粘，恶心不食，大便不畅，小便短赤。舌红，苔黄腻，脉滑数。

推荐处方：生麻黄 6g、杏仁 9g、生石膏 15g、甘草 3g、藿香 10g（后下）、厚朴 10g、苍术 15g、草果 10g、法半夏 9g、茯苓 15g、生大黄 5g（后下）、生黄芪 10g、葶苈子 10g、赤芍 10g。

服法：每日 1-2 剂，水煎服，每次 100ml-200ml，一日 2~4 次，口服或鼻饲。

(2) 气营两燔证

临床表现：大热烦渴，喘憋气促，谵语神昏，视物错謬，或发斑疹，或吐血、衄血，或四肢抽搐。舌绛少苔或无苔，脉沉细数，或浮大而数。

推荐处方：生石膏 30-60g（先煎）、知母 30g、生地 30~60g、水牛角 30g（先煎）、赤芍 30g、玄参 30g、连翘 15g、丹皮 15g、黄连 6g、竹叶 12g、葶苈子 15g、生甘草 6g。
服法：每日 1 剂，水煎服，先煎石膏、水牛角后下诸药，每次 100ml-200ml，每日 2-4 次，口服或鼻饲。

推荐中成药：喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液。
功效相近的药物根据个体情况可选择一种，也可根据临床症状联合使用两种。中药注射剂可与中药汤剂联合使用。

2.5 危重型（内闭外脱证）

临床表现：呼吸困难、动辄气喘或需要机械通气，伴神昏，烦躁，汗出肢冷，舌质紫暗，苔厚腻或燥，脉浮大无根。

推荐处方：人参 15g、黑顺片 10g（先煎）、山茱萸 15g，送服苏合香丸或安宫牛黄丸。

推荐中成药：血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液。功效相近的药物根据个体情况可选择一种，也可根据临床症状联合使用两种。中药注射剂可与中药汤剂联合使用。

注：重型和危重型中药注射剂推荐用法

中药注射剂的使用遵照药品说明书从小剂量开始、逐步辨证调整的原则，推荐用法如下：病毒感染或合并轻度细菌感染：0.9%氯化钠注射液 250ml 加喜炎平注射液 100mg bid，或 0.9%氯化钠注射液 250ml 加热毒宁注射液 20ml，或 0.9%氯化钠注射液 250ml 加痰热清注射液 40ml bid。

高热伴意识障碍：0.9% 氯化钠注射液 250ml 加醒脑静注射液 20ml bid。

全身炎症反应综合征或 / 和多脏器功能衰竭：0.9% 氯化钠注射液 250ml 加血必净注射液 100ml bid。

免疫抑制：0.9% 氯化钠注射液 250ml 加参麦注射液 100ml bid。

休克：0.9% 氯化钠注射液 250ml 加参附注射液 100ml bid。

2.6 恢复期

(1) 肺脾气虚证

临床表现：气短，倦怠乏力，纳差呕恶，痞满，大便无力，便溏不爽。舌淡胖，苔白腻。

推荐处方：法半夏 9g、陈皮 10g、党参 15g、炙黄芪 30g、炒白术 10g、茯苓 15g、藿香 10g、砂仁 6g（后下）、甘草 6g。

服法：每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

（2）气阴两虚证

临床表现：乏力，气短，口干，口渴，心悸，汗多，纳差，低热或不热，干咳少痰。舌干少津，脉细或虚无力。

推荐处方：南北沙参各 10g、麦冬 15g、西洋参 6g、五味子 6g、生石膏 15g、淡竹叶 10g、桑叶 10g、芦根 15g、丹参 15g、生甘草 6g。

服法：每日 1 剂，水煎 400ml，分 2 次服用，早晚各 1 次。

九、解除隔离和出院后注意事项

（一）解除隔离和出院标准。

1. 体温恢复正常 3 天以上；
2. 呼吸道症状明显好转；
3. 肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善；
4. 连续两次呼吸道标本核酸检测阴性（采样时间至少间隔 1 天）。

满足以上条件者，可解除隔离出院。

（二）出院后注意事项。

1. 定点医院要做好与患者居住地基层医疗机构间的联系，共享病历资料，及时将出院患者信息推送至患者辖区或居住地居委会和基层医疗卫生机构。
2. 患者出院后，因恢复期机体免疫功能低下，有感染其它病原体风险，建议应继续进行 14 天自我健康状况监测，佩戴口罩，有条件的居住在通风良好的单人房间，减少与家人的近距离密切接触，分餐饮食，做好手卫生，避免外出活动。
3. 建议在出院后第 2 周、第 4 周到医院随访、复诊。

十、转运原则

按照我委印发的《新型冠状病毒感染的肺炎病例转运工作方案（试行）》执行。

十一、医疗机构内感染预防与控制

严格按照我委《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第一版）》、《新型冠状病毒感染的肺炎防护中常见医用防护用品使用范围指引（试行）》的要求执行。

国家卫生健康委办公厅

2020 年 2 月 18 日印发

新型冠状病毒肺炎防控方案（第五版）

新型冠状病毒属于β属冠状病毒，基因特征与 SARSr-CoV 和 MERsr-CoV 有明显区别。病毒对紫外线和热敏感，56℃ 30 分钟、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒。基于目前的流行病学调查和研究结果，潜伏期为 1-14 天，多为 3-7 天；传染源主要是新型冠状病毒感染的患者，无症状感染者也可能成为传染源；主要传播途径为经呼吸道飞沫和接触传播，在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能，其他传播途径尚待明确；人群普遍易感。

为做好全国新型冠状病毒肺炎防控工作，控制疫情传播，降低病死率，切实维护人民群众生命安全和身体健康，维护社会稳定，根据新型冠状病毒肺炎纳入乙类法定传染病甲类管理、精准施策分区分级防控要求，结合全国疫情形势变化及研究进展，在第四版防控方案的基础上更新制定本版方案。

一、目的

及时发现和报告新型冠状病毒肺炎病例，了解疾病特征与暴露史，规范密切接触者管理，指导公众和特定人群做好个人防护，严格特定场所消毒，精准科学、分类指导，有效遏制疫情扩散，减少新型冠状病毒感染对公众健康造成的危害。

二、适用范围

适用于指导各地开展防控工作。本方案将根据疫情形势的变化和评估结果，及时更新。

三、防控措施

（一）健全防控机制，加强组织领导。

高度重视新型冠状病毒肺炎疫情防控工作。各级卫生健康行政部门在本级政府领导下，加强对本地疫情防控工作的指导，组建控制技术专家组，按照“预防为主、防治结合、科学指导、及时救治”的工作原则，组织有关部门制订并完善相关工作和技术方案等，规范开展新型冠状病毒肺炎防控工作。强化联防联控，加强部门间信息互通和措施互动，定期会商研判疫情发展趋势，商定防控政策。各级卫生健康行政部门负责疫情控制的总体指导工作，落实防控资金和物资。各级疾控机构负责开展监测工作的组织、协调、督导和评估，进行监测资料的收集、分析、上报和反馈；开展现场调查、实验室检测和专业技术培训；开展对公众的健康教育与风险沟通，指导做好公众和特定人群的个人防护，指导开展特定场所的消毒。各级各类医疗机构负责病例的发现与报告、隔离、诊断、救治和临床管理，开展标本采集工作，并对本机构的医务人员开展培训，做好院内感染防控。

（二）科学划分疫情风险等级，分区分级精准防控。

根据《中华人民共和国传染病防治法》《突发公共卫生事件应急条例》等法律法规，实施分区分级精准防控。以县（区）为单位，依据人口、发病情况综合研判，科学划分疫情风险等级，明确分级分类的防控策略。

低风险地区实施“外防输入”策略。加强疫情严重地区以及高风险地区流入人员的跟踪管理，做好健康监测和服务。医疗机构加强发热门诊病例监测、发现、报告，疾控机构及时开展流行病学调查和密切接触者追踪管理。督促指导城乡社区、机关、企事业单位等严格落实社区防控措施，做好环境卫生整治，公众防病知识和防护技能普及等工作。

中风险地区实施“外防输入、内防扩散”策略。在采取低风险地区各项措施的基础上，做好医疗救治、疾病防控相关人员、物资、场所等方面的准备，对病例密切接触者进行隔离医学观察和管理。以学校班级、楼房单元、工厂工作间、工作场所办公室等为最小单位，以病例发现、流行病学调查和疫情分析为线索，合理确定防控管理的场所和人员，实施针对性防控措施。无确诊病例的乡镇、街道、城乡社区可参照低风险地区采取防控措施。

高风险地区实施“内防扩散、外防输出、严格管控”策略。在采取中风险地区各项措施的基础上，停止聚集性活动，依法按程序审批后可实行区域交通管控。以县域为单位，全面排查发热患者，及时收治和管理疑似病例、确诊病例和无症状感染者，对密切接触者实行隔离医学观察。对发生社区传播或聚集性疫情的城市居民小区（农村自然村）的相关场所进行消毒，采取限制人员聚集、进出等管控措施。动态开展分析研判，及时调整风险等级，在病例数保持稳定下降、疫情扩散风险得到有效管控后，及时分地区降低应急响应级别或终止应急

响应。

（三）病例与突发事件的发现与报告。

各级各类医疗机构、疾控机构按照《新型冠状病毒肺炎病例监测方案》（附件 1）开展新型冠状病毒肺炎病例和无症状感染者的监测、发现和报告工作。

1. 病例发现。

各级各类医疗机构在新型冠状病毒肺炎监测和日常诊疗过程中，应当提高对新型冠状病毒肺炎病例的诊断和报告意识，对于不明原因发热或干咳、气促等症状的病例，应当注意询问发病前 14 天内有无武汉市及周边地区，或其他有病例报告社区的旅行史或居住史，是否曾接触过以上地区或社区的发热或有呼吸道症状的患者，有无聚集性发病或与新型冠状病毒感染者的接触史。

基层相关组织将近 14 天内有武汉市及周边地区，或其他有病例报告社区的旅行史或居住史，并且出现呼吸道症状、发热、畏寒、乏力、腹泻、结膜充血等症状者，作为重点风险人群筛查，由专业机构采样检测。

2. 病例报告。

发现新型冠状病毒肺炎疑似病例、确诊病例和无症状感染者时，具备网络直报条件的医疗机构应当立即进行网络直报。不具备网络直报条件的，应当立即向当地县（区）级疾控机构报告，并于 2 小时内寄送出传染病报告卡，县（区）级疾控机构在接到报告后立即进行网络直报。负责病例网络直报的医疗机构或疾控机构，应当按照《新型冠状病毒肺炎病例监测方案》要求，根据实验室检测结果、病情进展及时对病例分类、临床严重程度等信息进行订正。

3. 突发事件的发现与报告。

对各县（区）首例新型冠状病毒肺炎确诊病例，以及符合《新型冠状病毒肺炎病例监测方案》中的聚集性疫情，辖区疾控中心应当在 2 小时内通过突发公共卫生事件报告管理信息系统进行网络直报，事件严重级别可先选择“未分级”。卫生健康行政部门根据事件调查及后续进展，依据风险评估结果对事件定级后，可对事件级别进行相应调整。

（四）流行病学调查。

县（区）级疾控机构接到辖区内医疗机构或医务人员报告新型冠状病毒肺炎疑似病例、确诊病例和无症状感染者，以及聚集性疫情后，应当按照《新型冠状病毒肺炎病例流行病学调查方案》（附件 2）在 24 小时内完成流行病学调查。县（区）级疾控机构完成确诊病例和无症状感染者的个案调查后，应当于 2 个小时内将个案调查表通过传染病网络报告信息系统进行上报。

（五）标本采集与检测。

收治病例的医疗机构要及时采集病例相关临床标本，尽快将标本送至当地指定的疾控机构或医疗机构或第三方检测机构实验室进行相关病原检测（附件 4）。承担检测工作的机构，切实加强生物安全防护，严格按照实验室生物安全规定开展检测工作。

采集的临床标本包括病人的上呼吸道标本（如鼻咽拭子、咽拭子等）、下呼吸道标本（如深咳痰液、肺泡灌洗液、支气管灌洗液、呼吸道吸取物等）、粪便/肛拭子标本、抗凝血和血清标本等。为提高核酸检测阳性率，应当尽量采集病例发病早期的呼吸道标本，留取痰液，实施气管插管时采集下呼吸道分泌物，标本采集后尽快送检。

标本采集、运送、存储和检测暂按二类高致病性病原微生物管理，按照《病原微生物实验室生物安全管理条例》及《可感染人类的高致病性病原微生物菌（毒）种或样本运输管理规定》（卫生部令第 45 号）及其他相关要求执行。

（六）病例救治及院内感染预防控制。

病例需收治在指定医疗机构，承担新型冠状病毒肺炎病例救治的医疗机构，应当做好医疗救治所需的人员、药品、设施、设备、防护用品等保障工作。医疗机构应当按照《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南（第一版）》的要求，重视和加强隔离、消毒和防护工作，全面落实防止院内感染的各项措施，做好预检分诊工作，做好发热门诊、急诊、及其他所有普通病区（房）的院感控制管理。对疑似病例和确诊病例，应当在具备有效隔离条件和防护条件的定点医院隔离治疗，疑似病例应当单人单间隔离治疗，符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》（国卫办医函〔2020〕145 号）的相关标准要求后，可解除隔离和出院。无症状感染者应当集中隔离 14 天，原则上连续两次标本核酸检测阴性（采样时间至少间隔 1 天）后可解除隔离。

医疗机构应当严格按照《医疗机构消毒技术规范》，做好医疗器械、污染物品、物体表面、地面等的清洁与消毒；按照《医院空气净化管理规范》要求进行空气消毒。在诊疗新型冠状病毒肺炎患者过程中产生的医疗废物，应当根据《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》的有关规定进行处置和管理。

（七）密切接触者的追踪和管理。

由县（区）级卫生健康行政部门会同相关部门组织实施密切接触者的追踪和管理。对密切接触者实行集中隔离医学观察，不具备条件的地区可采取居家隔离医学观察，每日至少进行 2 次体温测定，并询问是否出现急性呼吸道症状或其他相关症状及病情进展。密切接触者医学观察期为与病例或无症状感染者末次接触后 14 天。具体要求参见《新型冠状病毒肺炎病例密切接触者管理方案》（附件 3）。

（八）加强重点场所、机构、人群的防控工作。

强化多部门联防联控工作机制，最大程度减少公众聚集性活动，因地制宜落实车站、机场、码头、商场、公共卫生间等公众场所和汽车、火车、飞机等密闭交通工具的通风、消毒、体温监测等措施。

企业复工复产后，指导企业组织员工有序返岗，做好通风、消毒、体温检测等防控工作，为员工配备必要的个人防护用品，采取分区作业、分散就餐等方式，有效减少人员聚集。指导做好农民工的健康教育和返岗复工前体温检测工作，发现异常情况，及时报告处置，加强排查识别，阻断风险人员外出。

学校、托幼机构复课复园后，指导做好返校师生的健康提示和健康管理，督促落实入学入托晨（午）检和因病缺课（勤）病因追查与登记等防控措施。接到疫情报告后，及时开展流行病学调查及疫情处置，指导做好区域消毒等工作。

指导养老机构、残障人员福利机构以及监管场所等特殊机构进一步规范出入人员管理，严格通风、日常清洁、消毒等卫生措施，加强个人防护，健康监测与管理，做好失能半失能人群日常管理等工作。

（九）及时做好特定场所的消毒。

及时做好病例和无症状感染者居住过的场所，如病家、医疗机构隔离病房、转运工具以

及医学观察场所等特定场所的消毒工作，必要时应当及时对物体表面、空气和手等消毒效果进行评价（附件 5）。

（十）宣传教育与风险沟通。

积极开展舆情监测，普及疫情防控知识，开展群防群控，及时向公众解疑释惑，回应社会关切，做好疫情防控风险沟通工作。要加强重点人群、重点场所以及大型人群聚集活动的健康教育和风险沟通工作，特别是通过多种途径做好公众和特定人群个人防护的指导，减少人群中可能的接触或暴露（附件 6）。在疫情发展不同阶段，通过对社会公众心理变化及关键信息的分析及时调整健康教育策略，及时组织相应的科普宣传。

（十一）加强专业人员培训和相关调查研究。

对医疗卫生等相关机构的专业人员开展新型冠状病毒肺炎病例监测、流行病学调查、标本采集与检测、医疗救治与院感防控、个人防护等内容的培训。根据防控工作需要，有条件的医疗卫生机构可开展有关疾病传播特点、临床特征、策略评估等相关调查研究，为优化防控策略提供科学证据。

医务人员穿脱防护用品的流程

一、医务人员进入隔离病区穿戴防护用品程序

（一）医务人员通过员工专用通道进入清洁区，认真洗手后依次戴医用防护口罩、一次性帽子或布帽、换工作鞋袜，有条件的可以更换刷手衣裤。

（二）在进入潜在污染区前穿工作服，手部皮肤有破损或疑似有损伤者戴手套进入潜在污染区。

（三）在进入污染区前，脱工作服换穿防护服或者隔离衣，加戴一次性帽子和一次性医用外科口罩（共穿戴两层帽子、口罩）、防护眼镜、手套、鞋套。

二、医务人员离开隔离病区脱摘防护用品程序

（一）医务人员离开污染区前，应当先消毒双手，依次脱摘防护眼镜、外层一次性医用外科口罩和外层一次性帽子、防护服或者隔离衣、鞋套、手套等物品，分置于专用容器中，再次消毒手，进入潜在污染区，换穿工作服。

- (二) 离开潜在污染区进入清洁区前，先洗手与手消毒，脱工作服，洗手和手消毒。
 - (三) 离开清洁区前，洗手与手消毒，摘去里层一次性帽子或布帽、里层医用防护口罩，沐浴更衣，并进行口腔、鼻腔及外耳道的清洁。
 - (四) 每次接触患者后立即进行手的清洗和消毒。
 - (五) 一次性医用外科口罩、医用防护口罩、防护服或者隔离衣等防护用品被患者血液、体液、分泌物等污染时应当立即更换。
 - (六) 下班前应当进行个人卫生处置，并注意呼吸道与黏膜的防护。
- (来源：国家卫生健康委 2020-1-23)

中华医学会精神医学分会针对防疫一线医务工作者的心理调适建议

——CSP 精神卫生 2 月 1 日

春节期间，新型冠状病毒感染的肺炎疫情成为人们关注的焦点。在这危难时刻，医护人员践行“健康所系，性命相托”的承诺，首当其冲地站在第一线，背负着人民的希望，勇往直前。在严峻的疫情形势面前、医护人员同时承受着自己可能被感染、休息时间不足、工作强度大难度大等压力。中华医学会精神医学分会建议防疫一线医务工作者此时要特别关注自己的心身健康状况，做好个人防护及自我调适，更好地为人民服务。

一、常见的心理状态

1. 过分担心自己和同事被病毒感染，特别在医疗防护不足时，这种担心会更加明显。
2. 为家人和亲属担心，为没有办法陪伴家人而难过自责。
3. 每天忙于大量的临床工作，缺少休息时间。面对着越来越多的确诊患者，身体和心理都会很疲惫，对自己的工作前景感到茫然，产生悲观厌恶情绪。
4. 职业耗竭：当看到病人非常痛苦，过分地为受害者悲伤忧郁。觉得自己帮不了他们，觉得自己本可以做得更好、做得更多，对自己产生怀疑和过高的要求，出现强烈的自责和内疚，甚至产生绝望无助感和无价值感。
5. 无法接纳自己的脆弱和负性情绪，把负性情绪看作为一种懦弱的表现，对于自己也需要接受帮助觉得尴尬和难堪。

二、常见的心理生理反应

当医护人员产生以上一系列心理变化时，势必会影响到身心健康，从而出现一些常见心理及生理症状。

1. 生理反应

(1) 身体易疲劳，精力下降，休息与睡眠的明显不足，可能同时伴有头痛、晕眩等症状。

(2) 心血管系统问题：心悸、心慌、胸部疼痛。

(3) 呼吸系统问题：呼吸不畅、气短。

(4) 消化系统问题：如胃痛、胃胀、腹痛、消化不良，或腹泻与便秘交替。

(5) 泌尿系统问题：尿频、尿急。

(6) 皮肤问题：皮肤干燥、有斑点和刺痛。

(7) 肌肉问题：肌肉紧张，尤其是发生在头部、颈部、肩部和背部肌肉的紧张。

2. 情绪反应

(1) 容易烦躁、情绪不稳定、易生气发火。

(2) 消沉、忧愁、情绪低落，或情感迟钝，感到麻木与迟钝。

(3) 丧失信心，自责，甚至产生绝望感。

(4) 对周围同事、家人有疏远感。

(5) 缺乏耐心，容易与周围人关系紧张。

(6) 感觉精力枯竭，且缺乏积极性。

(7) 恐惧，感到不够安全，担心被感染。

(8) 害怕家人担心自己。

3. 认知反应

(1) 注意力不容易集中。

(2) 决策能力下降，判断力下降，优柔寡断。

(3) 记忆力下降。

(4) 对自己及周围环境容易出现消极态度。

4. 行为反应

(1) 睡眠方面：失眠，入睡困难，易醒，噩梦，早醒，或睡眠时间过多。

(2) 不良行为：采取吸烟、饮酒来缓解压力或有网络成瘾等。

(3) 攻击行为：感到愤怒，容易出现攻击行为。

三、积极的心理调适

出现了这些反应后，如何积极进行心理调适来保证心态的平和以及情绪的稳定呢？

具体如下：

1. 作为专业医务工作者，首先需要做到对肺炎疫情正确的认知，不看不信网上的谣言，充分熟练掌握感控知识。在治病救人的同时，准确及时地传递关于疾病的正确常识。做到在疾病面前不恐慌、不动摇。

2. 对于即将进入疫情一线工作的医护，建议在上岗前进行业务培训的同时，要进行应激的预防性晤谈，目的是通过公开讨论内心的感受，对医护人员进行相应的支持和安慰，对资源进行动员，帮助当事人在心理上（认知上和感情上）对应激（疫情）有所准备。

3. 在进入疫情一线工作后，加强科学管理，合理、明确分工，制订明确的工作标准和目标。减少不必要的重复工作，建立合理、有效的激励策略；合理排班，安排适宜的放松和休息，保证充分的睡眠和饮食；建立并维持良好的人际关系，包括医护关系、医患关系、护患关系，通过建立和谐、融洽的工作氛围，完成医疗任务，实现医疗目标。

4. 面对疫情暴发，每个人都会出现或多或少的负性情绪，作为在一线直接面对病患的医护人员这一点会更加明显。当出现负性情绪时，首先要合理面对和接纳这些情绪的出现，充分接受这些情绪出现的合理性。千万不要因为这些情绪的出现而陷入到新一轮的自责中，最终导致情绪的恶性循环和加重。其次要做好负性情绪管理，具体如下：

(1) 在情绪难以控制、影响到工作状态时，如果有可能，建议暂时离开应激源。例如面对患者或家属的指责，面对疾病的无助感。暂时离开有助于情绪的快速平复，在情绪逐渐平复后可以再回到工作岗位上。

(2) 学会正确的表达，可以向身边的同事朋友倾诉，每天定时和家人进行通话和信息的交流，也可以通过文字把情绪写在纸上，然后把纸撕碎扔到垃圾桶里，甚至必要的时候一个人大哭一场也可以帮助情绪宣泄。千万不要认为哭泣是懦弱的表现，流泪的同时本身就是情绪的宣泄和放松，有益于心理健康的维护。

(3) 在离开工作岗位休息时，尽量不接触有关疫情的信息，不去翻看有关的材料和朋友圈，可以和身边的人聊一些无关的话题，注意补充营养，适当身体锻炼，保证心情的放松。

(4)自我和相互的激励和肯定：在工作环节中，专注于做好每一个医疗环节，专注于帮助到的身边每一个人，肯定自己每一次工作的价值，对待身边的同事也及时对他们的工作进行鼓励和肯定。特别是不要对自己工作中的一点小失误感到内疚，或者因为别人的失误而指责对方，紧急工作中最需要的是相互帮助和补位意识。在有些无能为力的场合下，告诉自己不是无所不能的，自己的精力是有限的，不可能依靠自己帮助到身边的每一个人，自己还有一起战斗的伙伴。疫情的蔓延不是自己的错。

5. 在可能的情况下，尽量保持与家人和外界联络、交流。掌握家人朋友的情况，减轻对家人朋友的担忧。了解外界的情况，减少被隔离的感觉。

6. 稳定化技术（安全屋技术）：在内心构筑一个只属于自己的，不受任何外来人或者生物打扰的地方，一定强调是只属于自己使用和支配的一个安全的环境，可以是熟悉的床、一处小院、一间小屋等等。借用自己的视、听、嗅、味、触等多个感觉通道去回忆那张床、那个安全的小屋。回忆的过程，我们就已经在感受那种休息、放松的感觉了。在这个过程中，可以在内心引导自己进行暗示：“我在那个地方是特别舒服的、安全的，而且这个地方是有边界的，放松的”，去激发和唤起躯体感受，让身体充分放松休息后再重新恢复战斗。

7. 放松训练：用一个舒适的姿势平躺在床上，一只手放在腹部，另一只手放在胸部，注意先缓慢的呼气，感觉肺部有足够的空间进行深呼吸，然后用鼻子缓慢地进行吸气，直到无法再吸入为止，停留 1~2 秒。再用嘴巴缓慢地把气体呼出，在呼气时心中暗示所有的烦恼压力随着污浊的废气都被呼出了，身体在慢慢地变轻松。同时在吸气时放在腹部的手感觉腹部的逐渐隆起，呼气时感觉腹部的逐渐放松，尽可能保证呼吸的平缓 and 稳定。以上动作重复 3~5 次就可以体会到放松的效果。可以每天早晨醒来后起床前、晚上入睡前进行练习，每次练习时长 10 分钟左右，还可以配合舒缓的音乐进行。

四、自我关爱

除了心理上的积极调整以外，医护人员的自我关爱和照顾也非常重要。医务工作者首先学会关爱自我，保护自我，才能更好地去帮助他人。医务工作者的工作时间不适合太长，要保证睡眠，同时还要保证有充足的营养摄入、适当的身体锻炼。

当以上的措施和建议无法让您的内心平静，或者仍然有不良情绪对您造成困扰时，千万不要觉得自责和羞愧，这是一种非常正常的情绪，是身体在给你发出信号需要你进

行重视。这时最好的选择是及时寻找身边专业的精神科医生的帮助，由专业的人员针对你的情况进行调节和干预，请相信精神科专业医生，一定可以协助你走过这段困难，一起迎接胜利。

新冠肺炎培训习题集（扫码阅读）



COVID-19: 习题集

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀医院药剂科临床药学 107 室，

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2020 年 第 1 期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357