

孕产妇高传染性病毒性肺炎的药物治疗方案选择

霍记平^{1,2}, 高婉丽^{3*}, 赵志刚^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 3. 妇产科, 北京 100070; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100069

【摘要】 新型冠状病毒肺炎等高传染性病毒性肺炎严重危害人类健康。孕产妇作为特殊人群, 妊娠期及哺乳期会发生特殊生理变化及免疫功能降低, 一旦感染将会面临更加复杂的治疗方案选择。在为孕产妇选择治疗方案时应同时兼顾胎儿的安全、考虑孕周以及疾病的严重程度, 尽量选用对胎儿影响较小的药物。本文结合文献和循证医学证据, 对孕产妇高传染性病毒性肺炎合理选用抗病毒药物、抗菌药物、糖皮质激素、免疫调节剂、中药制剂、肠道微生态制剂、退热止咳药等进行探讨, 以期为其救治与用药安全提供参考。

【关键词】 孕产妇; 高传染性病毒性肺炎; 药物治疗方案; 合理用药

【中图分类号】 R563; R71; R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0066-06

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 04. 015

Selection and strategy of medication regimen for pregnant and postpartum women with high infectious viral pneumonia

HUO Ji-ping^{1,2}, GAO Wan-li^{3*}, ZHAO Zhi-gang^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)和新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19), 均为冠状病毒(corona virus, CoV)导致的高传染性病毒性肺炎, 严重危害人类健康。

截至2020年4月19日, COVID-19已造成全球220余万人感染, 近16万人死亡。国家发布的COVID-19治疗方案不断更新, 但目前尚无关于孕产妇人群COVID-19的具体用药方案推荐。孕产妇作为特殊人群, 治疗方案的选择更加复杂, 既要考虑到这一特殊时期的生理变化, 又要兼顾胎儿安全。本文将结合文献和循证医学证据对孕产妇高传染性病毒性肺炎合理选用抗病毒药物、抗菌药物、糖皮质激素、免疫调节剂、中药制剂、肠道微生态制剂、退热止咳药等进行探讨, 以期为其救治和用药安全

提供参考。

1 妊娠期肺炎对患者安全性的影响

肺炎是导致孕产妇死亡的重要原因, 大约25%妊娠期肺炎患者会发展为需要呼吸机支持治疗的重症患者^[1]。

妊娠期女性因处于免疫抑制状态, 是传染性病毒性肺炎的易感人群, 妊娠期患者因血液呈高凝状态、全身器官水钠潴留等变化, 可部分限制感染扩散, 导致患者感染后症状不典型, 呈现持续潜伏状态, 造成隐匿传染^[2]。在妊娠中后期, 缺铁性贫血影响T淋巴细胞增殖分化, 贫血和白蛋白偏低可能是妊娠期女性罹患肺炎的危险因素^[3]。

妊娠期肺炎对母儿影响较大, 流产和早产发生率均较高^[4]。一旦发展为重症肺炎, 可能导致呼吸衰

基金项目: 北京市医院管理局临床医学发展专项(扬帆计划)(项目编号: ZYLX201827)

*通信作者: 高婉丽, E-mail: xifengling@sohu.com

竭、感染性休克、多器官功能障碍综合征、流产、早产、胎儿窘迫、新生儿感染等不良结局^[5],还可诱发妊娠期其他疾病的发生,并增加新生儿发病率和病死率^[6]。重症肺炎对胎儿的影响与孕妇孕周有关,孕早期发生会导致胎儿发生神经管缺陷、唇腭裂、先天性心脏病的风险增加;孕晚期会增加早产、新生儿出生体重显著降低等风险^[5]。

新型冠状病毒即严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)为 β 属冠状病毒,其基因特征与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)有明显区别,与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoV ZC45)同源性达85%以上^[7]。COVID-19是SARS-CoV-2感染导致的高传染性肺炎,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^[8]。目前SARS-CoV-2对孕产妇及胎儿的影响尚不清楚。

2 孕产妇高传染性病毒性肺炎的药物治疗原则

COVID-19等病毒性肺炎的治疗手段包括一般和支持治疗、氧疗、抗病毒治疗、抗菌药物治疗、合理的糖皮质激素治疗、中医药治疗、免疫调节治疗等^[9]。妊娠期病毒性肺炎的治疗方案更加复杂,应以孕妇生命安全为先,需要同时兼顾胎儿安全,应根据孕周尽量选择对胎儿安全的药物,使受益大于风险。

目前,对于COVID-19疑似病例及未痊愈的确诊病例不建议母乳喂养^[10],此时产妇用药可较少考虑对新生儿的影响。对于确诊产妇,新生儿建议隔离10~14 d^[11]。建议产妇定期挤出乳汁以保证泌乳,直到治愈方可母乳喂养^[12]。

3 孕产妇COVID-19等高传染性病毒性肺炎的用药选择与策略

3.1 抗病毒药物

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7](以

下简称方案第七版)推荐以下几种抗病毒药物用于COVID-19的治疗: α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔,不建议同时应用3种及以上抗病毒药物。尽管2014年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)颁布了最新的妊娠期用药信息标签规则,不再使用分级系统,但FDA妊娠分级仍有一定参考意义。

3.1.1 α -干扰素 α -干扰素为FDA C类药物,大剂量用于动物显示了死胎或堕胎作用,尚不清楚是否在母乳中分泌,说明书推荐妊娠期不应使用,建议接受该药治疗的男性及女性采取有效避孕措施^[13]。妊娠前期3个月内暴露应做详细的超声检查确保胎儿发育正常^[14]。 α -干扰素通过雾化吸入途径的安全性优于全身给药。

3.1.2 洛匹那韦/利托那韦 洛匹那韦/利托那韦已列入人类免疫缺陷病毒孕早期患者首选用药方案,动物实验研究和有限的人类数据显示其可能不会增加不良妊娠结局的风险,当评估潜在益处大于胎儿的潜在风险时,可选择用药。因该药物可通过胎盘,最好妊娠28周后使用^[9]。一项系统评价显示洛匹那韦/利托那韦应在疾病早期应用,其抗冠状病毒效果最好,可降低患者病死率和减少糖皮质激素用量^[15]。因此,应根据患者疾病进展情况和妊娠周期个体化用药。洛匹那韦/利托那韦可随大鼠乳汁分泌,是否能分泌到人类乳汁尚不确定,服用该药期间不建议母乳喂养^[10]。

3.1.3 利巴韦林 利巴韦林为FDA X类药物,具有明确致畸性,在妊娠期和哺乳期禁用。

3.1.4 磷酸氯喹 磷酸氯喹为FDA C类药物,妊娠期使用存在争议,国内说明书提示孕妇禁用^[16],也有研究提出磷酸氯喹可在整个妊娠期使用,在妊娠前期3个月内使用时应做详细的超声检查^[14]。磷酸氯喹通常被认为可在哺乳期使用^[17],国内说明书提示哺乳期慎用片剂^[16]、禁用注射剂^[18]。目前磷酸氯喹在妊娠期、哺乳期的研究数据仍然不足,在使用前需要进行受益风险评估。

3.1.5 阿比多尔 阿比多尔临床研究资料较少,目前在俄罗斯和国内用于流感的预防和治疗^[19]。

3.1.6 其他 国内上市的3种常用的神经氨酸酶抑制剂帕拉米韦、奥司他韦和扎那米韦^[19],目前并未在

COVID-19的诊疗方案中推荐使用,这3种药物均为FDA C类药物,尚未发现对孕妇和胎儿有严重的不良反应^[20]。

3.2 抗菌药物

病毒性肺炎如合并或继发细菌感染,可根据患者情况个体化选用合适的抗菌药物,应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^[7]。

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)》^[9](以下简称指南第三版)和《北京协和医院关于新型冠状病毒感染的肺炎诊疗建议方案(V2.0)》^[21](以下简称北京协和方案)均建议,对于轻症患者,根据患者病情,静脉或口服给予针对社区获得性肺炎的抗菌药物,如二代头孢或氟喹诺酮类;对于重症或危重患者,给予经验性抗菌药物以治疗所有可能的病原菌^[9]。对于脓毒症患者,应在初次评估后1 h内给予抗菌药物^[22]。抗菌药物使用时间过长时注意真菌感染,必要时行真菌检测及培养,及时加用抗真菌药物^[15]。经验性抗菌药物治疗应基于临床诊断(社区获得性肺炎、院内感染肺炎或脓毒症)、当地流行病学、药敏数据和指南,经验疗法应该根据微生物学结果和临床判断逐步降阶梯治疗^[22]。一般可于热退和主要呼吸道症状明显改善后3~5 d停药^[23],但疗程视不同病原体、病情严重程度而异,不能把肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属和厌氧菌等容易导致肺组织坏死,抗菌药物疗程可延长至14~21 d^[24]。

孕产妇合并肺炎,在明确病原学之前,需结合患者情况选择能够全面覆盖病原菌的药物,获得可靠病原学检测结果时可选择窄谱、敏感、不良反应少的药物^[5]。青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类在妊娠期和哺乳期使用均比较安全,对于COVID-19疑似病例及未痊愈的确诊病例不建议母乳喂养^[10]。由于喹诺酮类药物潜在的胎儿关节病毒性、四环素类药物对胎儿牙齿和骨骼的影响、氯霉素可能导致灰婴综合征^[14],在孕期和哺乳期均不推荐使用^[5]。氨基糖苷类由于其耳、肾毒性,不作为一线推荐;甲硝唑可用于妊娠期、哺乳期抗厌氧菌使用,安全性优于其他硝基咪唑类;在发生危及生命的微生物感染时,才可使用糖肽类,可优选万古霉素^[14]。

3.3 糖皮质激素

COVID-19患者被证实肺部有大量炎性渗出,糖皮质激素被推荐在必要时使用。《传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识》^[25]建议根据临床指征应用糖皮质激素,成人一般使用剂量相当于甲泼尼龙80~320 mg/d,必要时可适当增加剂量,大剂量应用时间不宜过长。建议采用半衰期短的糖皮质激素,并注意不良反应。

指南第三版和方案第七版均建议,对于机体炎症反应过度激活状态的患者,可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况,可短期(3~5 d)内使用糖皮质激素,建议剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,因较大剂量糖皮质激素的免疫抑制作用可能会延缓病毒清除,应避免常规皮质类固醇使用^[9]。北京协和方案建议重症患者酌情早期使用糖皮质激素,每日静脉滴注甲泼尼龙40~80 mg,疗程5 d;可根据患者病情酌情延长疗程。

总之,目前COVID-19治疗方案对于激素的使用均比较谨慎,推荐使用剂量低于SARS,使用剂量和疗程均为短期小剂量使用,疗程不超过5 d。

肺部局部炎症的扩散与体内瀑布样炎性反应及抗炎反应失代偿相关,通过免疫调节抑制体内炎症反应被看作是治疗重症肺炎的新举措,但也存在争议。研究显示长疗程低剂量糖皮质激素的使用可以改善合并休克或急性呼吸窘迫综合征患者的预后;但也有研究认为重症肺炎患者使用糖皮质激素并未获益^[5]。一项SARS患者研究的系统综述未显示糖皮质激素对患者具有显著生存益处,还可能带来危害(缺血性坏死、精神错乱、高血糖、病毒清除延迟);一项关于MERS患者的研究发现糖皮质激素对死亡率没有影响,但延缓了下呼吸道病毒的清除^[22]。《新发呼吸道传染病的中西医结合诊治专家共识》^[26]指出糖皮质激素对不合并感染性休克的其他重症患者的益处并不确定。WHO临床指南认为糖皮质激素缺乏有效性,还可能产生危害,建议应避免常规使用糖皮质激素,除非有其他使用原因^[22]。

常用糖皮质激素系统性应用都能一定程度地通过胎盘传递给胎儿,倍他米松和地塞米松胎盘传递性较好,因此被用于促胎肺成熟;泼尼松、泼尼松龙及甲泼尼龙的胎盘传递率较差,可作为孕产妇优先选择。

孕早期大量使用糖皮质激素可能导致唇腭裂,但没有证据表明会显著增加胎儿致畸风险。因此,妊娠早期使用长疗程、高剂量治疗时,应做超声检查观察胎儿脸部发育。COVID-19 治疗方案推荐甲泼尼龙低剂量、短疗程治疗,该药胎盘传递率较差,妊娠期使用相对比较安全,但也应尽量避免在妊娠前期3个月内使用^[18]。

泼尼松、泼尼松龙及甲泼尼龙可作为哺乳期的系统治疗药物。高达1 g的单次用药或短期持续用药均不需要限制哺乳,但若持续高剂量给药,则需用药3~4 h后再哺乳。其他的糖皮质激素也可以耐受^[14]。

3.4 免疫调节剂

3.4.1 免疫球蛋白 静注输注免疫球蛋白具有抗感染和免疫调节作用,可辅助治疗重症肺炎患者^[23]。北京协和方案建议重症患者依据病情可早期静脉输注免疫球蛋白0.25~0.50 g·kg⁻¹·d⁻¹,疗程3~5 d。

在妊娠期如有适应证,可给予标准免疫球蛋白治疗。免疫球蛋白都是大分子物质,不能进入乳汁,哺乳期不必禁用^[14]。

3.4.2 胸腺肽类药物 胸腺肽类药物是一类免疫调节药物,能够调节和增强人体细胞免疫功能,从而发挥抗病毒作用。比较常用的有3种:胸腺肽、胸腺五肽和胸腺法新。目前,关于胸腺肽类药物用于COVID-19治疗尚缺乏明确的循证医学证据支持,该类物质在孕产妇中的研究数据很少,应谨慎使用。

3.4.3 托珠单抗 方案第七版推荐对于双肺广泛病变者及重型患者,且IL-6水平升高者,可试用托珠单抗治疗^[7]。

目前托珠单抗在孕产妇中尚无足够使用数据。一项在猴中的研究显示其无潜在致畸作用,但大剂量使用可增加自然流产/死胎风险^[27]。除非必须使用,否则不推荐孕妇使用。尚不清楚托珠单抗是否通过乳汁分泌。由于托珠单抗在消化系统中快速降解,故其不太可能通过哺乳被吸收^[27]。哺乳期妇女使用时需要权衡利弊。

3.5 中药制剂

方案第七版推荐的中成药口服药包括金花清感颗粒、连花清瘟胶囊(颗粒)、疏风解毒胶囊(颗粒)、苏合香丸、安宫牛黄丸;中药注射剂包括喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静

注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液,中药汤剂包括清肺排毒汤、化湿败毒方等。

其中连花清瘟胶囊(颗粒)应在医师指导下服用;安宫牛黄丸和参附注射液属于孕妇、哺乳期妇女慎用药物,使用应遵医嘱;孕妇禁用苏合香丸、喜炎平注射液、血必净注射液和生脉注射液;痰热清注射液和醒脑静注射液均属孕妇禁用、哺乳期妇女慎用药物;热毒宁注射液和参麦注射液均属孕妇和哺乳期妇女禁用药物。

目前,中药制剂缺乏在妊娠期、哺乳期使用的研究,个别药物仅有有限数据支持,因研究数据很少,一般不建议孕产妇使用,如必须使用需要密切观察。

3.6 肠道微生态制剂

肠道菌群能够和人类黏膜免疫反应协同作用,通过激活先天和后天免疫反应影响疾病的发生发展^[28],使用肠道微生态调节剂可维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染^[7]。

有研究报道妊娠期补充益生菌有助于调控妊娠期女性肠道菌群失衡,预防妊娠合并症的发生,减少不良妊娠结局。尽管尚缺乏足够明确的研究数据,一般认为,孕产期补充益生菌不会产生不良影响,也不会引起不良妊娠结局的增加^[29]。

3.7 其他对症治疗药物

COVID-19以发热、干咳、乏力为主要表现,肺内支气管腔内可见黏液及黏液栓形成^[7]。解热镇痛抗炎药、镇咳药及黏痰溶解药可作为COVID-19常见对症治疗用药。

3.7.1 解热镇痛抗炎药 体温超过38.5℃的患者,可使用解热镇痛药,美国妇产科医师学会推荐孕产妇高热优先使用对乙酰氨基酚^[20]。对乙酰氨基酚可作为妊娠28周内首选解热镇痛药,布洛芬和双氯芬酸也可选用。妊娠28周后,应避免重复使用非甾体抗炎药。对乙酰氨基酚和布洛芬进入乳汁浓度很低,可在哺乳期使用。单次使用非甾体抗炎药不需要限制哺乳^[14]。

3.7.2 镇咳祛痰药 一般不推荐孕妇服用镇咳祛痰药,如病情需要必须使用,也可选择一些药物短期使用。马来酸氯苯那敏,妊娠分级B级,能够减少分泌物、减轻咳嗽症状,可作为一般感冒症状首选^[14]。

常用的祛痰药包括愈创木酚甘油醚、氨溴索、溴

己新等。愈创木酚甘油醚是常用的复方感冒药成分, FDA妊娠分级C级, 妊娠前期3个月内禁用。氨溴索临床前试验及用于妊娠28周后的大量临床经验显示, 对妊娠没有不良影响, 但在妊娠前期3个月内应慎用。溴己新是氨溴索的前体药物, 进入体内代谢为氨溴索发挥祛痰作用, 孕妇慎用。氨溴索和溴己新可在哺乳期使用^[14]。

妊娠期间干咳, 如物理方法失败, 可短期使用右美沙芬或可待因。长期临床经验认为含右美沙芬的止咳剂对胎儿的风险较小, 但应尽量避免妊娠前期3个月内使用。妊娠晚期使用可待因可能导致新生儿呼吸抑制和戒断综合征。哺乳期严重干咳时可单次使用右美沙芬或可待因。不含乙醇的右美沙芬制剂在哺乳期使用可能是安全的^[14]。

3.7.3 预防应激性溃疡的药物 胃肠道溃疡及出血危险因素较高的患者可使用H₂受体拮抗剂或质子泵抑制剂^[15,22]。H₂受体拮抗剂和质子泵抑制剂可在妊娠期和哺乳期使用。妊娠期可首选H₂受体拮抗剂雷尼替丁, 质子泵抑制剂可首选奥美拉唑。在哺乳期, 法莫替丁因在乳汁中浓度低, 可优先选择, 质子泵抑制剂可优选奥美拉唑和泮托拉唑^[14]。

3.7.4 减少静脉血栓栓塞发生的药物 无禁忌证静脉血栓风险的高危患者, 可预防性使用低分子肝素或肝素^[15,22]。普通肝素分子量较大, 不能穿过胎盘, 也难以在母乳检测到, 安全有效。与普通肝素相比, 低分子肝素导致血小板减少和骨质疏松发生率更低^[14]。低分子肝素是产前和产后预防血栓形成的首选药物, 普通肝素的半衰期短于低分子肝素, 且与鱼精蛋白硫酸盐的结合完全可逆, 若有出血风险升高的可能, 则普通肝素优先用于产褥期^[30]。使用普通肝素或低分子肝素均可继续哺乳^[14]。

综上所述, 在孕产妇合并高传染性病毒性肺炎时, 总的治疗原则是以孕产妇的疾病治疗为首位, 应考虑妊娠周数, 兼顾胎儿的安全性, 尽量选择对孕产妇治疗有效, 同时对胎儿影响较小的药物治疗方案。因胎儿在妊娠前期3个月内对药物最敏感, 因此应尽量避免在妊娠前期3个月使用安全性数据较少的药物, 避免大剂量长疗程使用药物, 尽可能实现针对每个孕产妇利大于弊的个体化治疗。对于临床证据不明确的药物, 一般不建议使用, 如必须使用, 应密切观

察。对于COVID-19重型或危重型孕产妇应积极终止妊娠, 剖腹产为首选^[7]。拟终止妊娠的女性不宜因外界因素等待过久, 以避免因孕周增大而增加手术难度和手术并发症机会^[31]。对于COVID-19产妇, 不建议治愈前哺乳, 可在治愈后尽快恢复母乳喂养。

目前对于孕产妇合并高传染性病毒性肺炎的用药临床研究很少, 仍需要未来大量临床证据来评估药物对于孕产妇的安全性。

【参考文献】

- [1] Schwartz D A, Graham A L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections[J]. *Viruses*. 2020, 12(2): 194.
- [2] 朱颖, 务秋蕾, 王琳, 等. 华中科技大学同济医学院附属协和医院妊娠合并新型冠状病毒肺炎初步诊疗建议[EB/OL]. (2020-02-11) [2020-03-08]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180190.htm>.
- [3] 廖广园, 高元妹, 杨嘉琳, 等. 妊娠合并重症肺炎的临床分析[J]. *分子影像学杂志*, 2017, 40(3): 308-310.
- [4] 程帅, 谢玉珍, 何青, 等. 妊娠合并肺炎23例临床分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(3): 348-351.
- [5] 王静, 蒯莉. 妊娠合并重症肺炎的临床诊治[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2017, 6(03): 154-160.
- [6] 赵捷, 陈素华. 妊娠合并重症肺炎[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2013, 2(2): 106-110.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/20142>.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/20020>.
- [9] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19864>.
- [10] 华中科技大学同济医学院附属同济医院. 华中科技大学同济医院-新型冠状病毒感染的肺炎流行期间孕产妇及新生儿管理指导意见(第一版)[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19865>.
- [11] 华中科技大学同济医学院附属协和医院专家组. 妊娠合并新型冠状病毒感染管理策略建议(第二版)[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19866>.
- [12] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-03-03]. <http://www.cspm.org.cn/comsite/news/show/cn/3098.html>.
- [13] 山之内制药株式会社. 重组集成干扰素α注射液说明书[EB/OL]. (2013-12-17) [2020-03-06]. <http://10.100.100.37:10000/pc/pi/info?piid=17920>.
- [14] Schaefer C, Peters P, Miller R K. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment [M]. Third Edition. Salt Lake City: Academic Press, 2014: 1-892.

- [15] 武汉大学中南医院新型冠状病毒感染的肺炎防治课题组, 中国医疗保健国际交流促进会, 循证医学分会. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-03-03]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19871>.
- [16] 四川升和药业股份有限公司. 磷酸氯喹片说明书[EB/OL]. (2016-11-18) [2020-03-05]. <http://10.100.100.37:10000/pc/pi/info?piid=1128068>.
- [17] Carl P, Weiner C, Buhims C 著, 孙路路 译. 妊娠期哺乳期用药指南[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2014: 1-694.
- [18] 金陵药业股份有限公司浙江天峰制药厂. 磷酸氯喹注射液说明书[EB/OL]. (2018-10-18) [2020-03-08]. <http://10.100.100.37:10000/pc/pi/info?piid=1058671>.
- [19] 中国医师协会呼吸医师分会. 合理应用抗流行性感冒病毒药物治疗流行性感冒专家共识(2016年)[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 244-248.
- [20] 中华医学会围产医学分会, 《中华围产医学杂志》编辑委员会. 孕产妇流感防治专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(2): 73-78.
- [21] 北京协和医院新型冠状病毒感染的肺炎诊疗专家组. 北京协和医院关于新型冠状病毒感染的肺炎诊疗建议方案(V2.0)[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19901>.
- [22] The World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected[EB/OL]. (2020-01-12) [2020-03-08]. <http://guide.medlive.cn/guideline/19808>.
- [23] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [24] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [25] 中华医学会呼吸病学分会. 传染性非典型肺炎临床诊治标准专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(6): 323-324.
- [26] 中华医学会热带病与寄生虫学分会, 上海市医学会感染病学分会. 新发呼吸道传染病的中西医结合诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(9): 531-533.
- [27] 上海罗氏制药有限公司. 托珠单抗注射液说明书[EB/OL]. (2016-10-25) [2020-03-04]. <http://10.100.100.37:10000/pc/pi/info?piid=1120029>.
- [28] Sekirov I, Tam N M, Jogova M, et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection[J]. 2008, 76(10): 4726-4736.
- [29] 张心红, 王凤英. 妊娠期益生菌干预对母儿影响的研究进展[J]. 河北医药, 2019, 41(06): 925-928.
- [30] 蔺莉, 王静. 重视高危因素, 规范管理、合理诊治妊娠期血栓栓塞性疾病——《2018 ACOG实践简报: 妊娠期血栓栓塞症的临床管理指南》解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(30): 3659-3664.
- [31] 中华医学会计划生育学分会. 新型冠状病毒肺炎疫情下终止早期妊娠的专家指导建议[EB/OL]. (2020-02-27) [2020-03-15]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182733.htm>.

收稿日期: 2020-03-06 本文编辑: 周园