

· 新型冠状病毒肺炎专题 ·

儿童冠状病毒感染

曾慧慧¹ 蒋荣猛²

【摘要】冠状病毒为RNA病毒,广泛存在于人类和动物。人冠状病毒(HCoVs)是社区呼吸道感染常见病原;严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)以及新型冠状病毒(2019-nCoV)引起了近20年内3次人际疫情。儿童对冠状病毒普遍易感;相对于成年人,因其相对不成熟的生理状况,儿童发生病毒感染时会有与年龄相关的临床特点。本文对儿童HCoVs社区获得性感染、儿童严重急性呼吸综合征(SARS)及儿童中东呼吸综合征(MERS)的特征进行总结;并依据目前我国已公开发表的新型冠状病毒感染疾病(COVID-19)的相关方案、专家建议及2019-nCoV儿童感染资料,对儿童COVID-19诊疗进行总结。

【关键词】冠状病毒;儿童;2019-nCoV;新型冠状病毒肺炎

Coronavirus infection of children Zeng Huihui¹, Jiang Rongmeng². ¹Neonatal Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; ²Department 2nd of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Jiang Rongmeng, Email: 13911900791@163.com

【Abstract】 Coronavirus is RNA virus, which exists widely among human and animals. Human coronavirus (HCoVs) is a common pathogen of community respiratory tract infection. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and new coronavirus 2019-nCoV had caused 3 human outbreaks during 20 years. Children are generally susceptible to coronavirus. Compared with adults, children with viral infection tend to have age-related characteristics due to their relatively physiological immaturity. The characteristics of community acquired infection of HCoVs in children, Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children, Middle East respiratory syndrome (MERS) in children were summarized in this paper. The diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in children were concluded, based on the official COVID-19 programs, expert suggestion of COVID-19 and limited data of 2019-nCoV childhood infection cases published in China within 2 month recently.

【Key words】 Coronavirus; Children; 2019-nCoV; Novel coronavirus pneumonia

冠状病毒是人类和动物的重要病原体^[1]。冠状病毒感染在人群普遍存在,是成人及儿童常见的社区获得性上呼吸道感染的病因,还可能与儿童和成人的重度呼吸道感染有关。在目前已发现的和人类疾病有关的7个冠状病毒亚型中,4型人冠状病毒(human coronavirus, HCoVs)与社区急性上呼吸道感染、下呼吸道感染如肺炎等有关;严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒SARS-CoV、中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)冠

状病毒MERS-CoV,以及引起COVID-19疫情的新型冠状病毒2019-nCoV等3型冠状病毒与3次人际疫情有关。儿童为呼吸道病毒包括2019-nCoV的易感人群^[2]。本文针对儿童冠状病毒感染进行综述,第一部分简要概述冠状病毒属性及分类、对儿童HCoVs社区获得性感染特点、儿童SARS及MERS感染特点进行总结;第二部分依据目前我国已公开发表新型冠状病毒肺炎COVID-19诊疗共识及湖北省儿童2019-nCoV诊疗共识以及有限的儿童感染病例资料进行总结^[3-11],供临床进行参考。

一、冠状病毒和儿童社区获得性感染、儿童SARS及儿童MERS感染特征

(一) 病毒学

冠状病毒广泛存在于人类和动物中,如鸟、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.003

基金项目: 国家科技重大专项(No. 2017ZX10204401)

作者单位: 100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院新生儿科¹; 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院感染中心感染二科²

通信作者: 蒋荣猛, Email: 13911900791@163.com

禽、猪、狗、猫、蝙蝠和人,其中以蝙蝠为宿主的基因型最多^[1, 12]。根据血清型和遗传学特点,冠状病毒被分为 α 、 β 、 γ 和 δ 共4个属。已知 α 属包含猪、猫和蝙蝠冠状病毒以及2种人冠状病毒; β 属包括蝙蝠、鼠、牛及人冠状病毒等; γ 和 δ 属主要包括禽类冠状病毒。已知共有7种血清型与人类疾病相关: HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1等4种人冠状病毒(human coronavirus, HCoVs)被报道引起社区获得性上呼吸道感染; SARSr-CoV、MERSr-CoV及2019-nCoV等3种冠状病毒为人畜共患病原,引起近20年3次来大规模冠状病毒感染相关疫情。其中HCoV-229E和HCoV-NL63属于 α 冠状病毒属, HCoV-HKU1、HCoV-OC43、MERS-Cov、SARS-CoV, 2019-nCoV属于 β 冠状病毒属。

冠状病毒(Coronavirus, CoV)属巢病毒目、冠状病毒科、正冠状病毒亚科的冠状病毒属,为有包膜单股正链的RNA病毒大家族。病毒基因组长达27~32 kb,单股正链,冠状病毒具有目前已知的最大RNA病毒基因组。基因结构:5'帽-复制酶-刺突糖蛋白(s)-包膜蛋白(E)-基质膜糖蛋白(M)-核衣壳蛋白(N)-polyA 3'尾^[12]。冠状病毒利用巢式信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)复制, RNA聚合酶与一段前导序列相结合进行复制,之后脱离,在多个部位再结合复制,产生具有共同3'端的mRNA分子,即巢式mRNA分子。冠状病毒基因组编码4或5种结构蛋白,分别为刺突(spike, S)蛋白、膜(membrane, M)蛋白、核衣壳(nucleocapsid, N)蛋白、包膜(envelope, E)蛋白和血凝素酯酶(hemagglutinin-esterase, HE)蛋白。S蛋白突出于病毒包膜,为冠状病毒“皇冠”部分的特征性突起。同源三聚体的S蛋白高度糖基化,介导病毒与宿主细胞膜上受体结合并与细胞膜发生融合, S蛋白上有能够刺激宿主产生中和抗体的主要抗原以及能与宿主细胞毒性淋巴细胞结合的靶位。HCoV-229E以氨肽酶N(aminopeptidase N, APN)作为其主要受体。HCoV-NL63以血管紧张素转换酶-2(angiotensin-converting enzyme-2, ACE-2)作为受体。HE糖蛋白仅见于 β 属冠状病毒, HCoV-OC43和HKU1其血凝素部分结合宿主细胞表面的神经氨酸,可能便于病毒最初吸附细胞膜^[1, 12]。冠状病毒HE基因与C型流感病毒HE糖蛋白具有序列同源

性,可能反映出两种病毒间的早期重组^[11, 11]。研究认为SARS-CoV功能性受体为ACE-2和CD209L(L-SIGN)^[13],病毒通过ACE-2进入宿主细胞,推测SARS-CoV感染导致ACE-2表达下调,随后引起肺部病变。MERS-CoV的功能性受体是人无纤毛支气管上皮细胞表面的二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4,亦称CD26)^[16-17],人类DPP4仅在下呼吸道表达^[18],癌胚抗原相关细胞黏附分子5(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5, CEACAM5)可能是MERS-CoV的辅助受体,当DPP4表达时,CEACAM5通过增强病毒与宿主细胞表面的黏附而促进病毒进入细胞。

冠状病毒对热和紫外线敏感,经56℃加热30 min、予75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿及乙醚等均可有效灭活病毒。已表明医院及家庭中常用的一些抗菌/消毒溶液对冠状病毒无效,包括如氯己定、氯二甲酚、苯扎氯铵及西曲溴铵/氯己定^[3-4, 19]。

(二) 流行病学及疾病负担

社区获得性人冠状病毒(HCoV)感染在全球普遍存在。HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43和HCoV-HKU1这4种毒株中以HCoV-OC43最为常见^[1];既往报道温带气候条件下,人冠状病毒呼吸道感染主要发生在冬季^[20-21];纳入7年中国广州住院儿童的资料研究显示, HCoV感染暴发主要出现在春秋季节^[22]。HCoV感染可能约占日常所有成人急性上呼吸道感染的5%~10%,暴发期间25%~35%呼吸道感染者可归因于单一HCoV病毒感染^[23]。有报道5岁以下人群中HCoV相关下呼吸道感染住院率为每年1.5例/1 000例儿童^[24]。苏格兰一项大型研究纳入了成人和儿童病例急性呼吸系统疾病,9年间对44 000人次进行了取样,报道各年龄段均有CoV分布,CoV不如鼻病毒、流感病毒或呼吸道合胞病毒感染常见,但比其他呼吸道病毒感染多;常见混合感染,尤其是年幼儿童^[25]。

SARS-CoV、MERS-CoV及2019-nCoV均为人兽共感染冠状病毒。SARS-CoV引起2002年至2003年SARS暴发,在全球27个国家和地区共导致8 096例感染病例,其中774例死亡,病死率为9.6%^[26]。从2012年到2019年10月8日,全球向世界卫生组织总共报告2 470例中东呼吸综合征冠状病毒感染实验室确诊病例^[27],包括851例相关死亡(病死率为34.5%)。COVID-19疫情详见第二部分。

(三) 传播途径

冠状病毒的传播方式为直接接触传播,感染者分泌物经飞沫和近距离接触传播。人冠状病毒感染后不久即产生免疫。但随着时间推移免疫力逐渐变弱,再次感染的情况常见^[1]。

(四) 临床表现

人冠状病毒HCoV感染常见于社区获得性上呼吸道感染,呈散发或不同规模的暴发。HCoV还可能导致儿童及成人呼吸系统重度感染,特别是老年人和有基础肺病的成人^[10,23],在社区获得性肺炎住院的新生儿、婴儿和幼儿中,冠状病毒感染的比例为2%~8%;下呼吸道疾病中HCoV更常见^[28-29]。冠状病毒也是新生儿重症监护病房发生院内的重要原因^[30]。冠状病毒通常与其他呼吸道感染病毒混合感染,而且也常在无呼吸系统症状患者检出;提示冠状病毒在健康婴儿和儿童中致病性可能很低^[31]。有研究提示HCoV为儿童急性中耳炎的重要病原^[32]。一项研究发现大多数患儿小于5岁,并且有基础疾病如心脏病、慢性肺疾病或先天性异常^[33]。Gaunt等^[21]在苏格兰监测研究中发现,儿童与成人感染的HCoV型别存在差异。冠状病毒与儿童及成人急性哮喘发作存在时间关联^[1]。

HCoV可能和人类腹泻有关,在伴有呼吸道症状的腹泻住院婴儿和儿童的粪便中,可检出4种HCoV^[33]。对878例腹泻儿童和112例无症状儿童的粪便检查发现2.5%腹泻儿童和1.8%无症状儿童粪便中存在4种HCoV,但其中多数还伴其他已知病原体如轮状病毒或诺如病毒^[34-35]。HCoV感染可能与儿童神经系统疾病相关。有报道1例15岁男孩发生急性播散性脑脊髓炎,脑脊液中检出HCoV-OC43 RNA序列。另有1例11月龄男性患儿在脐血移植后出现严重联合免疫缺陷病和急性脑炎,尸检脑部免疫组织化学染色发现全长HCoV-OC43 RNA^[36]。冠状病毒与其他脱髓鞘性病变的病因关联处于探索阶段^[10];已有研究认为已知人冠状病毒与川崎病无明确相关性^[1]。

陈丽等^[37]对6个地区13家医院诊断为社区获得性肺炎的3 047患儿鼻咽拭子进行病毒检测,包括4种人冠状病毒OC43、HKU1、229E和NL63,病毒总检出率为52.94%,其中HCoVs检出率为2.53%,HCoV-OC43检出率最高为1.38%;HCoVs最高的年龄组均为0~1岁组(2.74%~12.5%),且存在区域差异;其中8例HCoVs阳性重症肺炎患儿中,

3例伴有胸腔积液,2例并发急性呼吸衰竭。确认HCoVs为中国儿童社区获得性肺炎的重要病原之一;婴幼儿为HCoVs感染高发人群;HCoVs感染可致重症肺炎,出现严重并发症。

2015年孔雯骅等^[38]对2008年7月至2013年12月武汉市儿童流感样病例进行监测,共采集患儿咽拭子3 883份,对4型HCoV进行了连续监测,显示4型HCoV在武汉地区均有流行,能引起轻症呼吸道感染,感染率由高到低依次为HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1型和HCoV-229E型;HCoV阳性率为3.37%。虽然HCoV感染率处于较低水平,但某些月份HCoV阳性率可高达10%以上,提示人冠状病毒在武汉地区儿童中属于较为常见呼吸道病原;病毒阳性率总体随年龄增长而下降。

2002年至2003年SARS暴发,报告显示各年龄组均有病例,大多数为成年人,9岁以下儿童发病率最低(1%);60岁以上患者的病死率高达43%,较年轻患者病死率为13%。未见儿童死亡病例报道^[38]。与成人SARS相比,儿童SARS发病率低,临床症状轻,患儿表现为高热、干咳,严重呼吸困难少见,肺外并发症少见。12岁或以上儿童的临床表现与成人相似,较年幼儿童的病情较轻。谢正德等^[39]对首都医科大学附属北京儿童医院收治的38例SARS患儿进行随访,患儿主要表现为发热、咳嗽、咯痰,全身中毒症状重,乏力、肌肉关节酸痛和头痛发生率分别为36.4%、7.9%和18.4%。实验室检测结果显示,65.8%患儿外周血白细胞正常;部分病例肝肾功能 and 心肌酶轻度异常,认为SARS在儿童临床表现轻、预后好,无远期严重并发症^[14,39]。SARS对妊娠女性及其胎儿影响的相关资料有限。中国香港一家医院同一工作组的2份报道提示,与合并SARS的非妊娠女性相比,合并SARS的妊娠女性中病死率、插管率和ICU入住率均较高,但并未发现病毒传播至婴儿,自然流产、早产和宫内发育迟缓等并发症较为常见^[14,39]。

首都医科大学附属北京儿童医院申昆玲等^[42]于2015年对儿童MERS-CoV资料进行综述:MERS-CoV人际传播的潜伏期为2~15 d(平均5 d);报告病例病死率高达30%~40%。MERS-CoV感染可表现为发热、干咳、咽痛、乏力、头痛、恶心、呕吐、腹痛和腹泻等症状,气促和呼吸困难等症状较常见,70%患儿进展为肺炎,甚至需要入住重症监护室。通常情况下,虽然MERS主要发生在成人,但

有较多儿童病例的报道,其中包括死亡病例^[40,42]。大部分患儿无明显临床症状,患有其他基础疾病的儿童感染MERS-CoV的风险较高。MERS非特异性的实验室检测包括白细胞减少、相对淋巴细胞减少及血小板减少。MERS典型胸部影像学表现为双侧肺门血管影增重,左侧更为明显,中下肺野多发片状阴影,伴支气管血管纹理加粗^[43,45]。

针对于儿童不同型冠状病毒混合感染,上海曾玫等^[46]报道了HCoV在上海地区下呼吸道感染住院患儿中的流行情况及临床特点,对2009年10月至2012年9月因急性下呼吸道感染住院的554例5岁以下患儿进行回顾性分析,HCoV阳性18份(3.25%),其中13份为HCoV-OC43/HKU1阳性,5份为HCoV-229E/NL63阳性;未检测到高致病性MERS-CoV和SARS-CoV。18例感染HCoV患儿月龄为1~48个月,其中男性患儿12例,女性患儿6例,临床表现为发热17例,咳嗽11例,气促9例,需要接受氧疗的7例患儿中喘息1例。18例患儿均治愈、好转出院。

(五) 实验室病原学诊断

病毒检测有核酸检测、血清学检测、抗原检测、病毒分离和电镜检测等方法。冠状病毒在组织培养中难以复制。核酸检测快速、准确、灵敏,为冠状病毒检测的主流方法。常规核酸检测方法有RT-PCR、real-time RT-PCR、巢式PCR、多重PCR和pan-PCR等。目前感染人的7种冠状病毒都建立了相应的RT-PCR检测方法。已建立了针对MERS冠状病毒E基因上游upE、ORF1b和ORF1a 3个区域的real-time RT-PCR检测方法,需要在BLS3级别的实验室进行检测。Pan-PCR在未知病原的筛查中发挥重要作用。检测标本采集很重要,如下呼吸道标本病毒载量最高,其次为上呼吸道标本,另外粪便、血液、脑脊液等非呼吸道标本中也检测到SARS病毒,其中粪便含量较高,成为呼吸道标本外的第二备选检测标本。但疾病早期粪便中的病毒含量较低^[12]。

(六) 治疗和预防

目前还没有确定针对冠状病毒的特异性治疗推荐药物。

在培养细胞和小鼠模型中,氯喹对HCoV-OC43、HCoV-229E及SARS-CoV等冠状病毒均显示具有强效抗病毒活性^[45]。SARS-CoV-1感染暴发期间曾用到的数种抗病毒药物如利巴韦林和其他药

物尚未确定抗SARS病毒疗效;体外研究发现,洛匹那韦-利托那韦可能具有一定的抗病毒活性。

目前无针对MERS-CoV特异性治疗措施,主要是支持治疗,不推荐用大剂量激素治疗^[42]。利巴韦林和IFN- α -2b曾被应用于治疗MERS-CoV。Higgins等^[46]报道通过鼻腔局部给予IFN- α 可降低CoV引起的上呼吸道感染发生率,减轻症状。我国自主研发的IFN- α -1b对CoV有良好的抑制作用,雾化吸入治疗多种病毒引起的呼吸道感染有较充分的临床试验依据。此外,针对CD26的单克隆抗体以及人类微小RNA可能具有潜在的治疗价值^[47]。

(七) 预防措施

包括洗手和小心处置被鼻分泌物污染的物品^[1]。针对HCoV疫苗研发的关注度很低,已经研究出来的疫苗存在缺陷^[10,38]。SARS-CoV疫苗和MERS-CoV疫苗的研发受到关注^[1,38,43]。

二、COVID-19疫情期儿童2019-nCoV感染的诊断与治疗

2020年在中国武汉首次从人体发现冠状病毒新毒株2019-nCoV。2020年1月21日,国家卫生健康委员会将2019-nCoV肺炎纳入《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。2020年2月12日WHO将新型冠状病毒2019-nCoV感染导致的疾病名为COVID-19。

2019-nCoV病毒直径60~140 nm,基因特征与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVz45)同源性达85%以上^[17-18]。病毒原宿主被推测为蝙蝠。因RNA聚合酶的低保真性,RNA高重组率和超大的基因组等因素导致自然界冠状病毒很容易发生变异,促进了新型冠状病毒的出现。 β 属冠状病毒重组经常包含S基因中的受体结合域(receptor-binding domain, RBD)。Juan等^[48]认为在2009年之前,2019-nCoV的前身出现过2次进化,蝙蝠中的2019-nCoV前体通过重组结合类似SARS的RBD而获得SARS遗传特征,其后重组体经历进化成2019-nCoV。与蝙蝠分离株相比,2019-nCoV的S基因RBD和对病毒复制和转录至关重要的多蛋白Orf1a区域出现大量氨基酸替换;在2019-nCoV的427N和436Y位点发现了2003 SARS疫情暴发病毒株中常见的氨基酸替换,表明存在潜在适应性进化。427N和436Y均属于能与人类血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme-2, ACE-2)受体相互作用的1个螺旋,似乎可与人类ACE2受体相互作

用^[17], 显示2019-nCoV以ACE-2作为受体。ACE2是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的关键分子, 在人肺泡上皮细胞表面高表达, 并广泛存在人食道、回肠和结肠肠上皮细胞表面。研究认为2019-nCoV能利用血管紧张素转换酶II (ACE2) 的多个同源基因, 在人类呼吸道细胞中有效复制^[48-49]。

相对于成人, 儿童2019-nCoV感染者报道较少; 有早期新生儿感染报道病例。而儿童对2019-nCoV普遍易感。病毒潜伏期1~14 d, 多为3~7 d^[3-6]。新型冠状病毒感染者为主要传染源。主要传播途径为呼吸道飞沫传播和接触传播。感染儿童多来自家庭聚集, 流行病学资料显示, 29%患儿有疫源地暴露史, 69%患儿有明确的家庭感染聚集史^[3-6]。早期新生儿感染病例均为确诊或疑似新型冠状病毒肺炎孕母所生。目前有新型冠状病毒肺炎感染性休克孕母新生儿死亡报告病例1例^[50]。目前已发表研究中尚无支持病毒可经胎盘母婴垂直传播的依据^[51-52], 但不排除母婴垂直传播的可能^[4-11]。随着对儿童COVID-19进一步认识, 以下内容按进展更新。

(一) 儿童COVID-19的临床表现及分型

疾病早期患儿表现为呼吸道感染症状: 发热、乏力、干咳。资料显示多数患儿预后良好, 症状在1周内消失。少数患儿病情危重, 病程1周左右无改善或加重, 出现呼吸困难、窘迫、休克等儿童危重病例。现有的儿童报告病例包括非发热危重病例及以呕吐腹泻起病的危重病例^[4-5]。注意小婴儿及新生儿感染后症状可不典型。

临床类型: ①无症状感染; ②急性上呼吸道感染; ③轻度肺炎: 影像学有肺炎表现; ④重型肺炎: 出现气促、呼吸困难, 静息状态下经皮氧饱和度 < 93%, 意识障碍、拒食及喂养困难; 短期内肺部病变快速进展。⑤危重型: 出现呼吸衰竭、休克, 心功能衰竭、肾功能衰竭等症状需要高级生命支持^[3, 5-6]。

(二) 实验室检查

早期血常规白细胞和淋巴细胞计数正常或降低; CRP正常或升高; 降钙素原正常。部分患儿肝酶、肌酶等升高。重症及危重症患儿可有血淋巴细胞进行性减少, D-二聚体升高, 肌钙蛋白增高, 血清铁蛋白显著增高等。病原学检查2019-nCoV核酸检测阳性, 或病毒基因序列与2019-nCoV高度同源^[3-6]。成人病毒特异性抗体IgM多在发病后3~5 d开始出现阳性, 如IgM及IgG抗体双阳性确认病原

学阳性; IgG抗体滴度恢复期较急性期有4倍及以上增高^[5]。病毒特异性抗体检测的灵敏度和特异性有待进一步验证, 儿童病毒特异性抗体相对于成人的不同尚需进一步总结。

(三) 肺部影像学

早期肺部为肺间质改变, 随病情进展影像学出现支气管炎或细支气管炎样改变, 有多发小斑片影, 以肺外带明显, 进展出现双肺多发磨玻璃影、浸润影, 严重者见肺实变, 胸腔积液少见。有肺部基础疾病儿童应注意原有影像学基础上新发病灶的识别; 注意儿童易发生混合感染。儿童患者病变初期X射线漏诊率高。根据疾病进展过程, 将CT检查结果分为4期^[6]。

(四) 诊断标准及鉴别诊断^[4-6]

流行病学史是儿童感染病例早期识别和诊断的重要依据^[3, 5-6]。患儿有发热和(或)呼吸道症状; 影像学提示肺炎特征; 发病早期血液白细胞总数正常或降低, 淋巴细胞计数减少或在正常范围; 临床表现不能用其他病原感染解释; 2019-nCoV感染确诊产妇所生新生儿。疑似病例需有流行病学史且符合以上至少2项; 无明确流行病学史需符合以上至少3项。疑似病例并具备病原学检查阳性则为确诊病例。

鉴别诊断: 主要与儿童常见呼吸道感染相区别, 如呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒、鼻病毒、博卡病毒、副流感病毒、人偏肺病毒以及其他呼吸道感染相鉴别; 需与常见社区呼吸道感染相区别: 如肺炎支原体肺炎、肺炎衣原体肺炎, 军团菌儿童肺炎、细菌性肺炎及肺结核等鉴别。儿童患者可存在多种病原混合感染。

(五) 治疗^[3-10]

1. 一般治疗及对症治疗: 遵循儿童疾病诊治常规。强调及时化痰祛痰。有缺氧表现时, 及时给予有效氧疗, 根据病情监测及时调整氧流量和给氧方式。

2. 病情监测: 密切监测患儿病情变化和生命体征, 重点监测末梢血氧饱和度, 以早期识别缺氧; 早期识别重症和危重症病例。关注儿童重症病例高危人群: 3月龄以下婴儿及新生儿患者、有基础疾病、有免疫功能缺陷或低下、长期使用免疫抑制剂的患儿。动态连续监测儿童重症及危重症早期预警指标: 呼吸频率增快; 血氧饱和度下降小于95%; 持续高热, 病程大于1周但症状无改善或加

重;反应差、嗜睡;血淋巴细胞进行减少或显著下降,酶学指标进行性升高;D-二聚体升高;影像学显示双侧或多肺叶浸润、胸腔积液或短期内快速进展等^[3,6]。

3. 抗病毒治疗^[3-6, 53-54]: 目前尚无特效抗病毒药物。国家卫生健康委新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案中,对全人群建议试用的抗病毒药物包括广谱抗病毒药物 α -干扰素,洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔等。成人及儿童等不同人群应用抗病毒药物的临床疗效及安全性均在系统评价中。目前儿童抗病毒治疗主要推荐药物是 α -干扰素^[3-6]。儿童重症及危重症病例需根据具体情况,权衡利弊选择抗病毒药物,建议增加多学科会诊流程。

儿童病例应用抗病毒药物需持谨慎态度,可参考以上药物在治疗其他儿童感染中的药物剂量:

(1) α 干扰素(interferon α , IFN α): 干扰素具有广谱抗病毒活性和免疫调节作用,被广泛用于病毒感染导致的儿童呼吸道感染、手足口病、疱疹性咽峡炎等疾病。干扰素 α 2b喷雾剂:可用于密切接触病毒感染者的易感人群或病毒感染早期表现为上呼吸道症状者。鼻腔每侧1~2喷、口咽部共8~10喷(每喷含干扰素 α 2b 0.8万IU),1次/1~2 h, 8~10次/d,疗程5~7 d。干扰素 α 雾化吸入:可用于病毒感染导致的儿童急性上、下呼吸道感染。干扰素 α 20~40万IU/kg或2~4 μ g/kg,灭菌注射用水2 ml,雾化吸入、2次/d,疗程5~7 d^[3-6]。建议用空气压缩泵雾化吸入,以便药物可以到达下呼吸道。

《 α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识》^[54]中提到 α 干扰素慎用于新生儿及2月龄以下小儿。

(2) 洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林:为复合型蛋白酶抑制剂,临床用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。重症患儿可酌情考虑选用,口服溶液1 ml包含洛匹那韦80 mg/利托那韦20 mg。建议儿童洛匹那韦/利托那韦用法可参照抗HIV疗法,体重(每次LPV 10 mg/kg和RTV 2.5 mg/kg, 2次/d,或230 mg和57.5 mg/m²/次、4次/d,口服。利巴韦林(Ribavirin)为合成核苷类广谱抗病毒药物,可竞争性抑制病毒合成酶,抑制病毒RNA和蛋白合成^[3-4, 53]。曾用于婴幼儿呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒及腺病毒肺炎,剂量15~20 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,分两次加入含糖液中静脉滴注,疗程3~5 d。洛匹那韦/利托那韦联合利巴韦林建议疗程:在热退24 h后停用;若连用4 d

无效者建议停用。用药期间,应注意密切监测药物不良反应并及时处理^[54]。

(3) 磷酸氯喹(Chloroquine Phosphate): 儿童治疗间日疟口服首剂10 mg/kg(以氯喹计< 600 mg), 6 h后再服1次(5 mg/kg), 第2、3日剂量则为5 mg/kg, 1次/d。治疗肠外阿米巴病10 mg/kg (< 600 mg), 分2~3次服,连服2周,休息1周后,可重复1个疗程^[53]。

(4) 阿比多尔(Arbidol): 为血凝素抑制剂,广谱抗病毒药物。参考俄罗斯版说明书中儿童抗流感病毒剂量^[54]: 2~6岁50 mg/次, 6~12岁100 mg/次, > 12岁同成人200 mg/次、4次/d,口服。

(5) 瑞德西韦(Remdesivir): 为核苷类广谱抗病毒药物,通过抑制RNA依赖的RNA聚合酶发挥抗病毒作用。该药全球尚未上市^[54]。无儿童可参考剂量。

(6) 达芦那韦/考比司他(Darunavir and Cobicistat): 达芦那韦是HIV-1蛋白酶抑制剂,考比司他是增效剂。尚未评估其在< 12岁儿童安全性和有效性。

(7) 儿科常用药物盐酸氨溴索是黏液溶解剂,能稀释气道痰液。北京大学基础医学院研究团队于2020年1月通过结合ACE2分子实验以及智能药靶筛选,发现了多种ACE2结合剂,其中包括氨溴索等,认为氨溴索能结合ACE受体,被认为有抗病毒治疗潜力,有望成为用于2019-nCov感染的试验治疗药物^[10]。

在微生物学检查指导下,合理应用抗菌药治疗继发细菌感染或二重感染。

4. 重型和危重型患儿的治疗:按不同年龄患儿疾病特点,遵循儿童重症疾病救治常规,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^[5-6]。执行积极的呼吸支持策略。应避免常规使用皮质类固醇。当考虑重症病例处于快速进展时,推荐参考儿童病毒性肺炎治疗经验,使用短疗程糖皮质激素甲泼尼龙1~2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,疗程3~5 d^[5-6]。重症及危重症可酌情使用人免疫球蛋白,推荐剂量0.2 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,疗程3~5 d^[5-6]。如D-D二聚体显著升高有易栓风险,给予小剂量低分子肝素治疗^[3-6]。在资源可及情况下可以给予重症和危重症患儿康复者血浆治疗^[56];血液净化能清除炎症因子,阻断细胞因子风暴,可应用于危重症早中期。COVID-19儿童重症治疗经验

尚待总结。

5. 中医药治疗: 本病属于中医疫病范畴, 可根据病情、当地气候特点以及患儿不同体质等情况进行辨证施治^[5]。故不建议儿童使用中药类注射制剂。

6. 疫苗的研发: 2019-nCoV疫苗尚在研究阶段。2019-nCoV S糖蛋白是应急疫苗、治疗性抗体和诊断的关键靶点。近期研究确定了2019-nCoV在3.5Å分辨率的冷冻电子显微镜下2019-nCoV糖蛋白三聚体结构。三聚体主要是具备3个受体结合区(RBDs)的向上旋转的构象, 受体可接近此构象。研究还证明2019-nCoV S与ACE2结合的亲和力高于SARS-CoV S。此外, 发现几株已公布的针对SARS-CoV RBD的特异性单克隆抗体与2019-nCoV S没有明显结合, 提示SARS-CoV和2019-nCoV的RBD间的抗体交叉反应可能有限^[57]。王琳等^[58]对可能发生的2019-nCoV流行期间免疫规划疫苗延迟接种的安全性及有效性进行了分析及建议, 其中不建议延迟接种的疫苗包括新生儿首剂乙肝疫苗和卡介苗, 尤其是乙型肝炎病毒表面抗原阳性母亲的新生儿, 同时狂犬疫苗及破伤风疫苗建议按预防接种程序及时全程接种。

(六) 孕母合并新型冠状病毒感染管理及其新生儿防护建议^[7-9]

已有的多个专家建议中共同观点如下:

1. 疑似感染及确诊产妇产时建议: 因孕妇高热及低氧血症, 胎儿发生窘迫、早产的风险增加, 应严密监护胎儿。尚不确定2019-nCoV是否存在母婴垂直传播^[51-52], 以及是否污染羊水, 为减少新生儿暴露感染, 分娩后需及时清洁母血及羊水; 不必进行脐带挤压或脐带延迟结扎, 应尽早结扎脐带, 不建议进行母婴皮肤早接触。同时进行2019-nCoV感染的评估。

2. 新生儿出生后建议: ①确诊产妇所生新生儿: 在出生后应立即与母亲分开, 立即转入新生儿隔离观察病区, 接受隔离和医学观察: 出生后24 h内、5~7 d和14 d留取呼吸道分泌物检测2019-nCoV核酸3次, 任何1次病毒核酸阳性, 则应立即报告, 并再次评估其健康和疾病状况进行隔离治疗, 其处理方法同其他儿童, 第3次病毒核酸阴性者方可解除隔离。②疑似感染产妇分娩的新生儿转入新生儿隔离观察病区。如果连续2次新型冠状病毒核酸检测阴性的, 新生儿可转出隔离观察病区,

如母亲排除疑似, 实施母婴同室或居家护理。

3. 目前尚不确定母乳中是否有2019-nCoV, 因此对于疑似或已确诊2019-nCoV感染孕妇的新生儿, 暂不推荐母乳喂养。

4. 母亲产褥期发生2019-nCoV感染或有密切接触, 如产后发生感染或与患者密切接触, 应与新生儿隔离; 不母乳喂养。

5. 出生后合并需要处理的医学情况如早产、窒息、感染, 低血糖等, 按新生儿疾病诊治常规进行处理。全程各环节遵循医院感染控制要求进行操作及隔离。

(七) 医院感染隔离、控制及报告转运

遵循标准预防原则, 按照操作感染的风险采取相应的防护措施, 按国家方案及区域机构感染控制要求执行^[3-9, 59]。

参 考 文 献

- [1] Keeneth M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)[EB/OL]. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于做好儿童和孕产妇新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s7902/202002/de2d62a5711c41e9b2c4b6f4d1f2136.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅国卫办医函[2020]145号文件. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2/files/a5e00234915344c6867a3e6bcfac11b7.pdf>.
- [4] 皋源, 胡必杰, 李锋, 等. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38: 网络预发表.
- [5] 湖北省卫生健康委员会印发. 湖北省儿童新型冠状病毒感染/肺炎诊断与防治建议(试行第一版)[EB/OL]. <http://www.zgddk.com/CN/abstract/abstract14943.shtml>.
- [6] 姜毅, 陆小霞, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断治疗和预防专家共识(第二版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 143-150.
- [7] 赵茵, 邹丽, 欧阳为相, 等. 妊娠合并新型冠状病毒感染管理建议[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(2): 75-76.
- [8] 陈敦金, 杨慧霞. 妊娠期与产褥期新型冠状病毒感染专家建议[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(2): 73-77.
- [9] 封志纯, 杨杰. 新生儿科2019新型冠状病毒感染防控专家建议[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(2): 80-84.
- [10] 杨斌斌, 朱月玲. 儿童与成人新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行病学与治疗的现状分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 网络预发表.
- [11] 余佳桐, 刘文君. 儿童新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎的流行病学特征与防控措施[J]. 热带医学志, 2020: 网络预发表.
- [12] 牛培华, 王延群, 谭文杰, 等. 人冠状病毒核酸检测方法的研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(5): 343-349.
- [13] Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, et al. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus[J].

- Virology,1988,166(2):415-422.
- [14] Kenneth M. Severe acute respiratory syndrome (SARS)[EB/OL]. [https://www.uptodate.com/contents/Severe acute respiratory syndrome \(SARS\)](https://www.uptodate.com/contents/Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20(SARS)).
- [15] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. *Nature*,2003,426(6965):450-454.
- [16] Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26[J]. *Nature*,2013,500(7461):227-231.
- [17] Chan CM, Chu H, Wang Y, et al. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5 is an important surface attachment factor that facilitates entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Virol*,2016,90(20):9114-9127.
- [18] Widagdo W, Raj VS, Schipper D, et al. Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels[J]. *J Virol*,2016,90(9):4838-4842.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals[EB/OL]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>[Accessed on February 04, 2020].
- [20] McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, et al. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children[J]. *Am J Epidemiol*,1970,91(6):585-592.
- [21] Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method[J]. *J Clin Microbiol*,2010,48(8):2940-2947.
- [22] Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43,229E,NL63,and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2018,37(2):363-369.
- [23] Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses[J]. *Yale J Biol Med*,1974,47(4):234-251.
- [24] Prill MM, Iwane MK, Edwards KM, et al. Human coronavirus in young children hospitalized for acute respiratory illness and asymptomatic controls[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2012,31(3):235-240.
- [25] Nickbakhsh S, Thorburn F, VON Wissmann B, et al. Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections[J]. *Epidemiol Infect*,2016,144(10):2064-2076.
- [26] World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003)[EB/OL]. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html (Accessed on December 01,2009).
- [27] World Health Organization. Disease outbreak News Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)[EB/OL]. <https://www.who.int/csr/don/31-october-2019-mers-the-united-arab-emirates/en/> (Accessed on October 31 2019).
- [28] McIntosh K, Chao RK, Krause HE, et al. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants[J]. *J Infect Dis*,1974,130(5):502-507.
- [29] Talbot HK, Shepherd BE, Crowe JE Jr, et al. The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2009,28(8):682-687.
- [30] Sizun J, Soupre D, Legrand MC, et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit[J]. *Acta Paediatr*,1995,84(6):617-620.
- [31] Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: A 9-year population-based study from Norway[J]. *J Infect Dis*,2019, 219(8):1198-1206.
- [32] Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children[J]. *Clin Infect Dis*,2008,46(6):815-823.
- [33] Varghese L, Zachariah P, Vargas C, et al. Epidemiology and clinical features of human coronaviruses in the pediatric population[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*,2018,7(2):151-158.
- [34] Jevšnik M, Steyer A, Zrim T, et al. Detection of human coronaviruses in simultaneously collected stool samples and nasopharyngeal swabs from hospitalized children with acute gastroenteritis[J]. *Virology*,2013,10:46.
- [35] Risku M, Lappalainen S, Räsänen S, et al. Detection of human coronaviruses in children with acute gastroenteritis[J]. *J Clin Virol*,2010,48(1):27-30.
- [36] Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis[J]. *N Engl J Med*,2016,375(5):497-498.
- [37] 陈丽, 朱云, 谢正德. 等. 社区获得性肺炎患儿中人冠状病毒感染的多中心研究[J]. *中国病毒学杂志*,2017,7(3):179-184.
- [38] 孔雯骅, 王英, 朱洪浩, 等. 2008-2013年武汉市某医院就诊儿童人冠状病毒感染情况[J]. *中华预防医学杂志*,2015,49(5):444-446.
- [39] 谢正德, 魏新苗, 胡英慧, 等. 儿童SARS临床特征和远期随访观察[J]. *中国实用儿科杂志*,2006,21(16):822-825.
- [40] Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2014,33(9):904-906.
- [41] Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children[J]. *Saudi Med J*,2015,36(4):484-486.
- [42] 秦强, 徐保平, 申坤玲. 儿童中东呼吸综合征现状及对策[J]. *中华实用儿科杂志*,2015,30(13):961-964.
- [43] Middle East respiratory syndrome coronavirus: Virology, pathogenesis, and epidemiology[EB/OL]. [https://www.uptodate.com/contents/Middle East respiratory syndrome coronavirus: Virology,pathogenesis,and epidemiology](https://www.uptodate.com/contents/Middle%20East%20respiratory%20syndrome%20coronavirus%3A%20Virology,pathogenesis,and%20epidemiology).
- [44] 张明智, 曾玫. 人冠状病毒引起上海地区住院儿童下呼吸道感染流行病学调查[J]. *中华传染病杂志*,2016,33(5):281-285.
- [45] Kono M, Tatsumi K, Imai AM, et al. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK[J]. *Antiviral Res*,2008,77(2):150-152.
- [46] Higgins PG, Phillpotts RJ, Scott GM, et al. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1983,24(5):713-715.
- [47] Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, et al. Inhibition of Middle East respiratory syndrome infection by anti-CD26 monoclonal antibody[J]. *J Virol* 2013,87(24):13892-13899.
- [48] Juan A, Patino G, Ioan F, et al. Recombination and convergent

- evolution led to the emergence of 2019 Wuhan coronavirus[J]. BioRxiv,2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942748>.
- [49] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[J]. bioRxiv,2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>.
- [50] 何树明, 王冬纳, 池悦彬, 等. 妊娠合并新型冠状病毒肺炎危重型致新生儿死亡一例[J]. 中华围产医学杂志,2020:网络预发表.
- [51] Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and interuterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records[J]. Lancet,2020,395(10226):809-815.
- [52] Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia[J]. Transl Pediatr,2020,9(1):51-60.
- [53] 美国儿科学会主编. 儿科感染性疾病临床手册[M]. 申昆玲主译. 北京:人民卫生出版社,2015. ISBN978-7-117-21049-2.
- [54] 赵志刚, 张相林, 曹俊岭, 等. 新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引[EB/OL]. 2020. <http://www.hnysfw.com/article.php?id=1877>
- [55] 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(17):1301-1308.
- [56] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第一版)[EB/OL]. 2020. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/list.shtml>
- [57] Wrapp D, Wang N, Corbett KS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science,2020,367(6483):1260-1263.
- [58] 王琳. 流行期间免疫规划疫苗延迟接种的安全性及有效性进行了分析及建议[J]. 中国儿童保健杂志,2020,8(3):242-246.
- [59] 国家文件国家卫生健康委办公厅. 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)[EB/OL]. 国卫办医函(2020)65号. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471857.htm.
- (收稿日期: 2019-02-06)
(本文编辑: 孙荣华)

曾慧慧, 蒋荣猛. 儿童冠状病毒感染[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(1):11-19.