[11] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[S]. 2020.02.18.
[12] 王墨, 张爱华, 沈茜, 等. 儿童血液净化中心(室)如何防控新型冠状病毒感染[J/OL]. 临床肾脏病杂志, 2020. https://mp.weixin.qq.com/s/gqzESeCaHW-nlzbWXPlqVg.
[13] 国家卫生健康委办公厅关于印发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)的通知[S]. 国家卫生健康委员会, 2020.
[14] 陈香美. 血液净化标准操作规程 2020 版[S]. 北京: 人民军医出版社, 2020: 60-62.
[15] 中国医师协会儿科医师分会肾脏疾病学组青年学组.《儿童慢性肾脏病网上医疗咨询建议思维导图》[J/OL]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(1). https://mp.weixin.qq.com/s/tDGg6Bj4jeQmXA0gj8_7cQ.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2020-02-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.007

· 论著 ·

儿童严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型感染药物治疗快速循证评价

周鹏翔[1,2], 周薇[1], 刘玲[1], 张雅慧[1,3], 杨丽[1,2](1. 北京大学第三医院, 北京　100191; 2. 北京大学医学部药物评价中心, 北京　100191; 3. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京　100083)

[摘要] **目的**: 采用循证评价和文献综述的方法, 总结和分析目前已发表的儿童严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)感染病例、临床实践指南或专家共识以及儿童严重急性呼吸综合征(SARS)/中东呼吸综合征(MERS)感染药物治疗经验, 以期为儿童 SARS-CoV-2 感染药物治疗方案的制定提供循证依据。**方法**: 系统检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、CNKI(含新型冠状病毒肺炎专题知识库)、WanFang Data、SinoMed 和中华医学会杂志社(新型冠状病毒防控和诊治专栏)等数据库, 根据文献研究特点和需要, 设置快速检索策略和时限, 对符合纳入标准研究中的药物治疗部分进行总结和描述性分析。**结果**: 最终纳入 11 篇报告儿童病例的研究或综述(共 196 例患儿)和 8 篇指南, 对儿童 SARS/MERS 感染的药物治疗经验进行综述。截至目前, 已报道儿童感染病例的药物治疗方案基本依从儿童 SARS-CoV-2 感染指南推荐, 且与既往发表的儿童 SARS/MERS 的药物治疗经验基本一致。α-干扰素为最常应用和最多推荐的抗病毒药物, 其他抗病毒药物的应用多参考成人用法, 有效性和安全性需要临床研究进一步予以证实; 糖皮质激素和人免疫球蛋白在重症患儿中的应用尚存在争议, 需权衡利弊谨慎使用; 抗菌药物治疗需严格把握用药指征; 其他治疗(如中医药)同样需要更多数据予以支持。**结论**: 目前对于儿童 SARS-CoV-2 感染, 尚无确证有效的药物治疗方案, 这与儿童 SARS/MERS 的药物治疗经验基本一致, 药物治疗方案的制定仍需进一步临床试验证据和用药经验总结的支持。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型; 儿童; 药物治疗; 指南
[中图分类号] R725.1　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2020)04-0018-06

Rapid Evidence-Based Evaluation of Drug Therapy for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children

Zhou Pengxiang[1,2], Zhou Wei[1], Liu Ling[1], Zhang Yahui[1,3], Yang Li[1,2](1. *Peking University Third Hospital*, *Beijing* 100191, *China*; 2. *Institute for Drug Evaluation*, *Peking University Health Science Center*, *Beijing* 100191, *China*; 3. *Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy*, *School of Pharmaceutical Sciences*, *Peking University*, *Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To summarize and analyze the currently published literature of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Children, clinical practice guidelines or expert consensus and experience in drug therapy of SARS/MERS infection in children based on evidence-based evaluation and literature review, so as to provide evidence-based basis for the formulation of drug therapy for children with SARS-CoV-2 infection. **Methods**: PubMed, EMBase, the Cochrane Library, CNKI (including the special database of corona virus disease 2019), WanFang Data, SinoMed, and the Chinese Medical Association Journal (column of prevention, control and diagnosis of SARS-CoV-2) were systematically retrieved. According to the characteristics and needs of the literature research, the rapid retrieval strategy and time limit were set up to summarize and descriptively analyze the drug therapy that met the inclusion criteria. **Results**: Totally 11 literature and pediatric cases reports (196 children) and 8 pediatric clinical practice guidelines or expert consensus were included. The medical therapeutic experience of children with SARS/MERS infection were reviewed. Up to now, the drug therapy regimens for reported cases were basically complied with the recommendation of SARS-CoV-2 infection guidelines for children and consistent with the previously published drug therapy experience for children with SARS/MERS. Alpha-interferon was the most commonly used and recommended. The use of other antiviral drugs mostly referred to the drug use of adults, the effectiveness and safety need to be further confirmed by clinical studies. The application of glucocorticoids and human immunoglobulins in children with severe infection was

作者简介: 周鹏翔(1994.04-), 男, 硕士, 药师, 主要从事循证药物评价研究, E-mail: pxzhou0427@163.com。
通讯作者: 杨丽(1973.09-), 女, 硕士, 主任药师, 主要从事临床药理学研究, E-mail: lilianyangli@163.com。

still controversial, and the pros and cons need to be weighed and used with caution. The indication of antibiotics treatment should be strictly controlled. Other treatments, such as traditional Chinese medicine, also need more supportive data. **Conclusion**: At present, for children with SARS-CoV-2 infection, there are no confirmed effective drug therapy regimens, which is basically consistent with the treatment experience of SARS/MERS. Development of drug therapy regimens for SARS-CoV-2 infection in children still requires further clinical trial data and experience.

[**Keywords**] corona virus disease 2019; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; children; drug therapy; guidelines

2019 年 12 月以来,新型冠状病毒感染先后在我国和世界范围内暴发流行,截至 2020 年 2 月 27 日,全球累计确诊 83 391 例(中国 78 824 例),累计死亡 2 858 例(中国 2 788 例),全国(不含湖北地区)已报道确诊儿童病例 280 余例,年龄最小为 30 h[1]。国家卫生健康委员会(国家卫健委)将新型冠状病毒感染的肺炎暂命名为新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia,NCP),后与世界卫生组织(WHO)命名保持一致,改为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19),纳入乙类传染病、按甲类传染病管理。国际病毒分类学委员会(ICTV)则将该病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)。该病毒与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)同为 β 属冠状病毒,但基因特征有一定差别。目前,SARS-CoV-2 疫情防控形势严峻复杂,对人类健康安全构成了巨大的威胁。国家卫健委已将 COVID-19 诊疗方案更新至试行第六版[2],世界卫生组织(WHO)、美国疾病预防控制中心(CDC)、国际药学联合会(FIP)和国内各学术组织陆续发布或发表了疫情防控策略和诊疗管理指南。儿童作为特殊人群,各年龄段免疫系统发育差异较大,是 SARS-CoV-2 的潜在易感人群,尽管儿童确诊病例数占比相对较小,但近期有明显增加的趋势[3],国家卫健委要求做好儿童 COVID-19 疫情防控[4]。本文旨在采用循证评价和文献综述的方法,总结和分析目前已发表的儿童 SARS-CoV-2 感染病例、临床实践指南或专家共识以及儿童 SARS/MERS 感染药物治疗经验,以期为儿童 SARS-CoV-2 感染药物治疗方案的制定提供循证依据。

1 研究方法

1.1 儿童 SARS-CoV-2 感染病例与 SARS/MERS 药物治疗经验

1.1.1 纳入标准 (1)研究人群 SARS-CoV-2 感染病例部分:SARS-CoV-2 感染的儿童(<18 岁);SARS/MERS 治疗经验部分:SARS/MERS 儿童。(2)干预措施:药物治疗,类别不限。(3)结局指标:有效性指标包括病死率、临床症状缓解率、疾病进展率、住院时间、进入重症监护室率等;安全性指标包括治疗药物相关的不良反应,如胃肠道不良反应、肝肾功能不全、溶血和血小板降低等。(4)研究类型:SARS-CoV-2 感染病例部分:病例系列、病例报告研究或含病例信息的综述;SARS/MERS 治疗经验部分:系统评价(systematic review,SR)、Meta 分析。(5)排除标准:未涉及药物治疗方面数据的研究;非学术期刊发表的研究;无法获得全文的研究;重复发表的研究。

1.1.2 检索策略 系统检索 PubMed、EMBase 和 the Cochrane Library 英文数据库,以及 CNKI(COVID-19 专题知识库)、WanFang Data、SinoMed、中华医学会杂志社(COVID-19 防控和诊治专栏)中文数据库。‖SARS-CoV-2 感染病例部分,考虑到已发表的文献证据可能有限,检索策略仅限制 SARS-CoV-2 相关检索词,检索时限均从 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 2 月 20 日;SARS/MERS 治疗经验部分:检索策略由冠状病毒感染(仅限 SARS-CoV、SARS/MERS)和 SR/Meta 分析两个方面组成,采用全文或主题检索词构建。语言限制为中、英文,同时手工检索其他相关研究的参考文献列表作为补充,如有必要,尝试联系作者获取相关信息。以 PubMed 为例检索策略见表 1。

表 1 检索策略

SR/Meta 分析		病例报告研究	
#1	SARS	#1	novel coronavirus
#2	MERS	#2	2019-nCoV
#3	2019-nCoV	#3	COVID-19
#4	COVID-19	#4	SARS-CoV-2
#5	SARS-CoV-2	#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	novel coronavirus		
#7	systematic review		
#8	Meta analysis		
#9	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6) and (#7 or #8)		

1.1.3 文献筛选和资料提取 由两位研究员(周鹏翔、张雅慧)通过阅读题目、摘要和全文独立筛选文献并提取资料,所有文献的纳入均由两位研究员交叉核对并共同决定。按预先设计的资料提取表提取资料和数据(主要包括第一作者、发表年份、纳入患者例数、纳入患者人口学特征、一般情况、疾病诊断、药物治疗、干预/对照措施、临床结局等资料),数据提取结果由儿科呼吸专科临床医师(周薇、刘玲)审核。如遇分歧通过讨论或咨询第三位评价者(杨丽)解决。

1.1.4 分析方法 SARS-CoV-2 感染病例研究部分:对符合纳入排除标准的病例系列或病例分析研究的药物治疗部分,进行总结和描述性分析。SARS/MERS 治疗经验部分:采用 AMSTAR 量表评价纳入的 SR/Meta 分析的方法学质量[5]。采用推荐分级的评估、制定与评价工具(GRADE)对研究的结果进行质量评价,以评估其可信程度[6]。对符合纳入排除标准的系统评价/Meta 分析进行描述性分析。如未检索到符合要求的系统评价/Meta 分析,则对儿童 SARS/MERS 的药物治疗经验进行综述。

1.2 临床实践指南

纳入儿童 SARS-CoV-2 相关的临床实践指南、专家共识或综合指南(以下简称指南)中儿童药物治疗部分。主要通过手动检索,在 WHO、美国 CDC、FIP、国家卫健委、CNKI(COVID-19 专题知识库)、中华医学会杂志社(COVID-19 防控和诊治专栏)、PubMed 和 EMBase 等数据库或网站进行检索,检索时限截至 2 月 20 日,语言限制为中、英文。总结并分析儿童 SARS-CoV-2 感染指南的题目、作者和药物治疗推荐。

2 结果

通过系统检索,并依次阅读题目、摘要和全文后,最终纳

入 11 篇病例报告的研究和综述[1,7-16]（共 196 例儿童感染患者，其中报告具体药物治疗信息 7 例）和 8 篇指南[13,17-23]，未检索到符合纳入排除标准的儿童药物治疗 SR/Meta 分析，无需进行质量评价，因此进行文献综述。文献筛选流程见图 1。

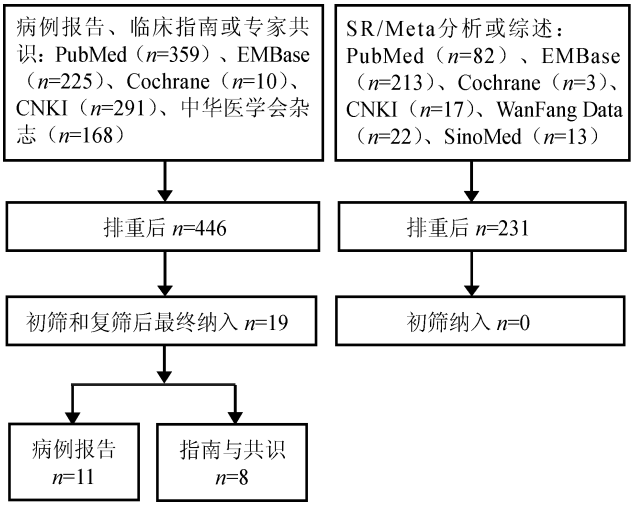


图 1　文献筛选流程

2.1　儿童 SARS-CoV-2 感染病例系列或病例报告研究

2.1.1　*临床特点*　COVID-19 潜伏期 1～14 d，多数为 3～7 d；几乎所有病例都有家庭成员感染后接触史，具有家族聚集性特征[15-16]。发病年龄最小为 30 h[13]，婴幼儿和学龄儿童等各年龄阶段均有报道。临床表现多为轻症或者普通型，重症病例报道较少。发热和咳嗽是最为常见的症状，少数伴有乏力、肌痛、鼻塞、流涕、喷嚏、咽痛、头痛、头晕、恶心、呕吐、腹痛和腹泻等症状[13]，也有部分患儿无发热症状。消化道症状需要重视，1 例危重型病例以呕吐、腹泻消化系统表现为首发症状[8]。重症病例可合并感染中毒性休克、急性呼吸窘迫综合征、代谢性酸中毒以及急性肾损害等[8]，且多为合并基础疾病者，如先天性心脏病、营养不良[13]、肾积水[8]等。尚无儿童死亡病例报道。

2.1.2　*实验室检查*　患儿白细胞计数正常或者轻度减少，淋巴细胞百分比可有下降，多数报道 C-反应蛋白（CRP）升高，红细胞沉降率正常或者升高，降钙素原（PCT）多为正常。轻症病例肾功能、肝功能和电解质均大致正常。重症或危重儿童病例可合并高钾血症、代谢性酸中毒，可见血肌酐、血尿素氮（BUN）、尿酸、肝酶、D-二聚体（DD）升高[8]。危重症病例报道病初有 CD_3 下降[8]，提示 T 细胞功能可能受到抑制。

2.1.3　*病原学检查*　下呼吸道分泌物核酸检测均确诊阳性，国外有报道提示肛门拭子核酸检测阳性[24]。除极少数外，几乎所有病例的甲型流感、乙型流感、呼吸道合胞病毒、腺病毒抗原检测呈阴性，另 1 例病例报道 EB 病毒-IgM 为阳性[13]。

2.1.4　*影像学表现*　儿童感染 SARS-CoV-2 早期影像学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和（或）浸润影，严重者可出现肺实变，胸腔积液少见。儿童轻症感染病例胸部 CT 可以无明显异常病变[14,25]。

2.1.5　*治疗*　一般支持治疗主要包括卧床休息、保证充足营养和水分摄入、保持水电解质平衡、保持呼吸道通畅以及必要时吸氧，大年龄儿童必要时需要进行心理干预。目前无针对 SARS-CoV-2 的特效药物，主要借鉴成人治疗经验，所有病例临床转归均为痊愈或好转。主要包括：（1）抗病毒药物治疗。应用最多的是干扰素（IFN）α2b 雾化吸入治疗[8,10-11]；有病例报道轻症儿童在洛匹那韦/利托那韦（LPV/RTV）联合阿比多尔治疗后出现消化道不良反应，考虑药物因素，换用达芦那韦后不良反应消失[10]；有奥司他韦和帕拉米韦应用于儿童的报道[7-8]。（2）抗菌药物治疗。轻症病例有应用阿奇霉素、头孢他啶的报道[7]（后被认为不合理应用）；危重型病例中，有使用美罗培南、利奈唑胺联合抗感染治疗的报道[8]。（3）其他药物治疗。目前儿童危重型病例报道中有应用丙种球蛋白和甲泼尼龙的经验[8]；另有 1 例轻症学龄儿童应用中药（清热解表类，具体不详）治疗得到了治愈[9]，1 例 17 d 的新生儿仅对症支持治疗，随后好转[12]。除达芦那韦外，目前纳入的儿童病例的药物治疗方案，在国内儿童 SARS-CoV-2 感染诊治指南中均有所推荐，激素和人免疫球蛋白仅在危重型患儿谨慎使用，基本符合目前治疗共识。11 篇纳入的病例报告中，6 篇（7 例）涉及药物治疗部分的总结见表 2。

表 2　已发表的儿童 SARS-CoV-2 感染病例报告-药物治疗部分

第一作者	例数	年龄	性别	传染源	诊断	药物治疗
张月华[7]	1	3.6 个月	女	父母	普通型	帕拉米韦；阿奇霉素、头孢他啶[a]
陈锋[8]	1	1.1 岁	男	不详	危重型	IFNα；奥司他韦；激素；免疫球蛋白；抗菌药物；其他[b]
蔡洁皓[9]	1	7 岁	男	父亲	轻症	中成药
赵瑞红[10]	1	13 岁	男	父亲	轻症	IFNα；LPV/RTV；阿比多尔；达芦那韦[c]
邓慧玲[11]	2	3.8 岁；13 岁	女；男	家族聚集性	轻症	IFNα
曾凌空[12]	1	17 d	男	父母	普通型	对症支持治疗（维生素 K_1 及补液）

注：a. 血、痰培养阴性，证实抗菌药物使用不合理；b. 血液净化治疗；c. 应用 LVP/RTV 和阿比多尔后出现恶心、腹痛和腹泻的不良反应，改用达芦那韦考比司他后，消化道症状消失

2.2　儿童 SARS/MERS 的药物治疗经验

未检索到儿童 SARS-CoV-2、SARS-CoV 或 MERS-CoV 感染的药物治疗 SR/Meta 分析研究，药物治疗经验有限，故对儿童 SARS/MERS 的流行病学、临床表现和药物治疗等方面内容进行综述。

2.2.1　*儿童 SARS 的药物治疗*　SARS 最初于 2002 年 11 月在中国广东发现，随后暴发于中国南部和东南亚，由新型冠状病毒（SARS-CoV）引起的高强度传染性呼吸道感染。截至 2003 年 7 月 31 日，全球共报告疑似病例 8 098 例，导致 774 例死亡，无儿童死亡报道[26]。儿童人群普遍易感[27]，占总感染人数的 5%～7%[28]，大多数 SARS 患儿与受感染的成人有密切接触史，这可能是儿童感染的主要传播途径，目前没有母婴垂直传播的证据。儿童 SARS 潜伏期平均 6.4 d，主要症状是发热，其他症状包括干咳、腹泻、鼻炎和咳嗽，常见淋巴细胞减少和乳酸脱氢酶浓度升高[29]，胸部影像学不特异，可见支气管肺炎特征，肺下叶肺泡病变最为常见[30]。总之，幼儿病情相对较轻，且短时间内消退；大年龄患儿的病程与成人相似或更短，但很少进展到急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的阶

段,遵循双相模式[29,31]。儿童 SARS 的标准化治疗尚未建立,主要参考成人 SARS 治疗方案[32]。对于儿童人群,有研究[33-34]显示:(1)抗病毒药物治疗。在病毒复制阶段(第一阶段)使用抗病毒药物(如大剂量利巴韦林)可能有效;LPV/RTV 和中西结合治疗在回顾性分析中显示与临床改善有关,但仍需要进一步临床试验予以证实[31]。(2)抗菌药物治疗。在怀疑合并细菌感染或有病原学证据时使用,如常用的第三代头孢菌素类和大环内酯类等。(3)糖皮质激素药物治疗。严重感染情况下,静脉用甲泼尼龙或口服泼尼松龙与临床症状和放射学改善有关(第二阶段),但由于糖皮质激素可能导致骨坏死和院内感染等严重不良反应,因此需权衡利弊谨慎使用。(4)其他药物治疗。研究数据不支持儿童使用肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体进行治疗。

2.2.2 *儿童 MERS 的药物治疗* MERS 是由新型单链、正向 RNA β 冠状病毒(MERS-CoV)引起的高度致死性呼吸系统疾病[28],2012 年 6 月最初在沙特阿拉伯被报道,截至 2019 年 12 月,全球已实验室确诊 2 502 例,并导致 861 例死亡(34.4%)[35-36],其中儿童病例至少 35 例,大部分病例是成人病例的家庭接触者[28,37-38]。主要临床表现为发热、轻度呼吸道症状,严重可导致肺炎并伴有 ARDS、败血性休克和多器官衰竭导致死亡,胸部影像学可表现为双侧弥漫性浸润[37]。有病例研究[39]提示,11 例 2 ~ 16 岁确诊 MERS-CoV 感染的患儿中仅 2 例有症状,且均合并基础疾病。另有研究[40]提示,临床结局较差的患儿会出现多器官功能障碍,主要是肾功能衰竭,这与成人相似。总体来说,儿童 MERS-CoV 感染少见,病死率更低,症状更轻,这与儿童感染 SARS-CoV 的临床结局相似。目前无针对 MERS 的特殊药物治疗,多为支持治疗,儿童特殊用药多参考成人推荐,主要的可能有效的治疗方案包括中和抗体(来自恢复期的患者血浆)、皮下注射 IFN、利巴韦林(或与 IFN 联用)、HIV 蛋白酶抑制剂(洛匹那韦、奈非那韦)、亲环蛋白抑制剂(环孢素、阿拉泊韦)、氯喹(体外有活性)和霉酚酸等[28,41-42]。

2.2.3 *SARS/MERS 药物治疗对 SARS-CoV-2 感染治疗的借鉴意义* SARS-CoV-2、SARS-CoV 和 MERS-CoV 同属冠状病毒,但三者为 β 属冠状病毒的不同进化枝[43],患病率和病死率较高,均来源于动物(蝙蝠为冠状病毒的天然宿主,SARS-CoV 的中间宿主为果子狸,MERS-CoV 的中间宿主为骆驼,SARS-CoV-2 目前未知[14]),且目前均无针对性的药物治疗方案。既往发表的文献和经验提示,儿童可能不是这三类冠状病毒感染的主要人群,已确诊的儿童病例也多为轻症,且重症、危重症发生率远低于成人。尽管如此,儿童作为特殊人群,其 SARS-CoV-2 感染的药物治疗仍需受到关注,应积极借鉴儿童 SARS/MERS 的成功诊疗经验,并关注成人抗病毒药物临床研究进展,有条件的可以开展儿童人群的病例分析和临床试验研究。

2.3 临床实践指南或专家共识

纳入指南中的药物治疗部分总结见表 3。

表 3 儿童 SARS-CoV-2 感染诊疗指南和共识-药物治疗部分

纳入文献	IFNα	利巴韦林	其他抗病毒药物	糖皮质激素	人免疫球蛋白	其他
[13]		参照重症腺病毒肺炎疗法	LPV/RTV 可参照抗艾滋病毒疗法	不常规推荐,谨慎使用	重症病例谨慎使用	
[17]	雾化或鼻喷吸入		LPV/RTV、阿比多尔、奥司他韦等	重症病例谨慎使用(甲泼尼龙)	重症病例谨慎使用	
[18]	雾化吸入		LPV/RTV			
[19]	雾化吸入		LPV/RTV	严格把握适应证(甲泼尼龙),不建议长期使用	重症病例酌情使用	
[20]	鼻喷吸入			不常规推荐,谨慎使用	重症病例谨慎使用	
[21]	雾化吸入			不常规推荐,谨慎使用	重症病例谨慎使用	
[22]					酌情使用	重症 ARDS 使用大剂量 PS
[23]				尚不明确	酌情使用	重症 ARDS 使用大剂量 PS

注:PS 为肺表面活性物质

2.3.1 *抗病毒药物治疗* 共检索到 8 篇涉及药物治疗内容的儿童 SARS-CoV-2 感染诊疗指南,均提示目前没有确认有效的抗病毒治疗方法。5 篇[17-21]推荐可以试用 IFNα 治疗,其中 3 篇[17-19]有剂量推荐。IFNα 的用法:雾化吸入,IFNα-1b 每次 2 ~ 4 μg/kg,bid;IFNα-2b 每次 10 万 ~ 40 万单位/kg,bid,应用 5 ~ 7 d。还可以 IFNα-2b 喷雾治疗,适用于高危人群与 SARS-CoV-2 感染者密切接触或早期阶段的有上呼吸道症状的患儿,具体用法:每侧鼻腔 1 ~ 2 喷,8 ~ 10 喷口咽部,每隔 1 ~ 2 h 一次,8 ~ 10 喷/日,疗程 5 ~ 7 d[17]。有 1 篇文献[20]提到部分患儿雾化吸入治疗后会出现刺激性咳嗽,增加感染风险,故不建议雾化治疗。另外,IFNα 可能造成新生儿不良反应,不建议新生儿病例使用[44]。4 篇指南[13,17-19]提到,儿童可以谨慎使用 LPV/RTV,但其疗效、疗程和安全性尚未确定,儿童应用该药尚缺乏经验,因此需要同时监测血常规和肝肾功能,并密切观察不良反应的发生,包括胃肠道反应和肝、肾功能损伤。指南[19]推荐剂量:体质量 7 ~ 15 kg,(12 mg/3 mg)/kg;>15 ~ 40 kg,(10 mg/2.5 mg)/kg;>40 kg,按照成人剂量。或体质量<40 kg 儿童每次 LPV 10 mg/kg 和 RTV 2.5 mg/kg,2 次/日,疗程 1 ~ 2 周。1 篇文献[13]提到了利巴韦林的应用,其用法可参照重症腺病毒肺炎疗法,每次 10 mg/kg,静脉滴注,q8h,并在热退 24 h 后停用,连用 4 d 无效者建议停用,用药期间应密切监测药物不良反应并及时处理。

2.3.2 *糖皮质激素与人免疫球蛋白治疗* 共检索到 6 篇指南[13,17,19-21,23]提及糖皮质激素的应用,其中 2 篇[20-21]认为由于缺乏循证医学证据和可能产生的危害,应避免常规推荐应用糖皮质激素。1 篇[23]提示新生儿糖皮质激素的应用值得重视,其剂量与疗程尚需明确。另外 3 篇[13,17,19]推荐在一定的前提下可使用糖皮质激素,根据全身炎症反应的严重程度、呼吸困难的程度、有无 ARDS 以及胸部影像学进展情况来决定是否需要使用,甲泼尼龙的推荐剂量不应超过 2 mg/(kg·d),持续 3 ~ 5 d,不建议长疗程使用。7 篇指南[13,17,19-23]认为,轻症患儿不建议常规使用人免疫球蛋白。

对于病情进展者,重型和危重患儿可选用静脉免疫球蛋白输注,但其疗效需要进一步评估。2 篇新生儿相关共识[22-23]指出,可酌情使用静脉用丙种球蛋白 2 g/(kg · d),分 2 ~ 5 次使用。非新生儿推荐剂量为 1.0 g/(kg · d),连用 2 d,或 0.4 g/(kg · d),连用 5 d,也有推荐用量为 0.2 g/(kg · d),3 ~ 5 d。

2.3.3　*抗菌药物治疗*　所有指南均建议,避免盲目或不恰当使用抗菌药物,治疗期间需加强细菌学监测,有继发细菌感染证据者应及时应用抗菌药物。

2.3.4　*对症治疗*　发热时可适当进行物理降温,高热可考虑退热药物,但忌用含阿司匹林、水杨酸盐的退热剂[13],咳嗽咳痰严重的患儿可给予祛痰止咳药物等,具体对症治疗应结合儿童实际情况并参考相应的诊疗常规进行。

3　讨论

本文通过循证评价和文献综述的研究方法,结合既往经验和目前诊疗方案,从多个角度总结和分析了儿童 SARS-CoV-2 感染病例、指南以及 SARS/MERS 的药物治疗方案。

从目前研究证据来看,儿童 SARS-CoV-2 感染的病例特点与 SARS/MERS 有一定的相似之处,呈相对不易感性[14],如儿童感染病例占比较小,病死率较成人低(SARS-CoV-2 感染和 SARS 未有儿童死亡病例报道),病程较短,临床症状多轻微,实验室指标和胸部影像学指标多为非特异性等。药物治疗的原则总体一致,均无确证有效的抗病毒药物,实际使用和指南推荐较多的为 IFNα(雾化或鼻喷吸入)、单用或联合利巴韦林,其他抗病毒药物(如 LPV/RTV、阿比多尔和奥司他韦等)则在某些病例应用,并未得到广泛推荐,应避免 3 种及以上抗病毒药物联合使用[2];糖皮质激素(如甲泼尼龙)和人免疫球蛋白则不常规推荐,对于危重症或进展较快的患者可谨慎使用,但目前仍存在较大争议[45];抗菌药物则需要有病原学证据下合理使用,需要注意的是,不合理使用抗菌药物可能会导致菌群失调和真菌感染[46];中医药或中西医结合治疗需要更多理论与实践证据支持[47],辨证施治。

鉴于儿童 SARS/MERS 和 SARS-CoV-2 感染的病例特点,药物治疗证据多为病例报告、病例系列研究或综述,很少有基于儿童人群的临床对照和观察性研究,因此儿童治疗方案多参考成人研究。然而,儿童人群具有独特的病理生理和药代动力学特点,儿科医师和儿科药师在制定药物治疗方案时,应更加关注药物的剂量、疗程、不良反应(如 LPV/RTV 的消化系统和肝功能不良反应[2])、相互作用、对肝肾功的影响和依从性等方面[48],以最大程度地在保障有效性的同时,权衡利弊,减少药物对儿童机体或生长发育的影响,这方面仍需要更多的关注和研究支持。

本研究的创新性:截至目前,尚无全面分析儿童 SARS/MERS 和 SARS-CoV-2 感染的药物治疗的研究发表,本研究采用循证评价的方法总结了当前药物治疗的最佳二次证据,并结合儿童 SARS-CoV-2 感染的病例数据(原始证据)进行综合分析,将既往经验与目前的数据和方案进行对比分析,具有一定的说服力。

本研究的局限性:SARS/MERS 和 SARS-CoV-2 感染在儿童人群发生率普遍较成人低,纳入的文献和病例报告数有限,且分析均基于已发表的文献进行,因此可能会存在一定的发表偏倚,继而影响论证效力;SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 虽同属于冠状病毒,但目前尚无证据证实药物治疗在三者导致的感染之间可以完全相互借鉴;考虑到目前儿童感染病例较少,且多为国内学者在国内期刊通过网络首发刊出,故未对纳入的病例的报告规范进行质量评价。

随着药物筛选、研发、临床试验能力和效率的不断进步,相比 SARS/MERS,SARS-CoV-2 感染的治疗具有更多的潜在药物选择(如抗其他病毒或抗疟疾药),如阿比多尔、磷酸氯喹、法匹拉韦、奈非那韦和恢复期血浆的中和抗体等[49],然而新药的研发和临床试验耗时较长,目前只有磷酸氯喹有初步证据证实临床有效[46]。然而对于儿童感染患者,医师和药师需要密切关注成人临床研究结果和诊疗方案更新后推至儿童患者的合理性,也需要积极开展基于文献数据的循证研究或基于病例的原始研究,以及评估儿童在应用当前方案的有效性和安全性,保障 SARS-CoV-2 感染儿童的合理用药。

综上所述,目前对于儿童 SARS-CoV-2 感染,尚无确证有效的药物治疗方案,与儿童 SARS/MERS 的药物治疗经验基本一致。药物治疗方案的制定仍需进一步临床试验数据和用药经验总结的支持。

参考文献:

[1] 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/OL]. 西安交通大学学报(医学版), 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1399.R.20200216.1319.004.html.

[2] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-20]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml.

[3] 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/OL]. 热带医学杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.R.20200217.1638.002.html.

[4] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 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]. (2020-02-02)[2020-02-20]. http://www.nhc.gov.cn/fys/s7902/202002/de2d62a5711c41ef9b2c4b6f4d1f2136.shtml.

[5] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC medical research methodology, 2007, 7: 10.

[6] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ (Clinical research), 2008, 336(7650): 924-926.

[7] 张月华, 林道炯, 肖美芳, 等. 三月龄婴儿新型冠状病毒感染一例[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 182-184.

[8] 陈锋, 刘智胜, 张芙蓉, 等. 中国首例儿童危重型新型冠状病毒肺炎[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 179-182.

[9] 蔡洁皓, 王相诗, 葛艳玲, 等. 上海首例儿童新型冠状病毒感染[J/OL]. 中华儿科杂志, 2020. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1179577.htm.

[10] 赵瑞红, 沈晓敏, 徐凯进, 等. 儿童感染 2019 新型冠状病毒 1 例[J/OL]. 浙江医学, 2020. https://kns.cnki.net/KCMS/detail/33.1109.R.20200218.1956.002.html.

[11] 邓慧玲, 张玉凤, 王义, 等. 儿童新型冠状病毒感染二例报告[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(2): 81-83.

[12] 陈锋, 刘智胜, 张芙蓉, 等. 中国首例新生儿新型冠状病毒肺炎

[J/OL]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 179-182. http://rs.yiigle.com/yufabiao/ 1182000.htm.
[13] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 169-114.
[14] 方峰, 罗小平. 面对 2019 新型冠状病毒感染重大疫情: 儿科医生的思考[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 81-85.
[15] CHAN J F, YUAN S F, KOK K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10223): 514-523.
[16] WEI M, YUAN J P, LIU Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China [J]. JAMA, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2131.
[17] SHEN K L, YANG Y H, WANG T Y, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement [J]. World journal of pediatrics, 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
[18] 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院, 儿童新型冠状病毒感染/肺炎疑似和确诊病例快速筛查和临床实践指南制定小组. 儿童新型冠状病毒感染/肺炎疑似和确诊病例快速筛查和临床实践指南[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(1): 1-4.
[19] CHEN Z M, FU J F, SHU Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus [J]. World journal of pediatrics, 2020. doi:10.1007/s12519-020-00345-5.
[20] 李旭芳, 郑健斌, 徐翼, 等. 广东省儿科新型冠状病毒肺炎诊疗专家共识[J/OL]. 广东医学, 2020. https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20200287.
[21] 赵东赤, 金润铭, 刘智胜, 等. 湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 96-99.
[22] 史源, 富建华, 王来栓, 等. 围产新生儿新型冠状病毒感染防控管理预案(第一版)[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 87-90.
[23] 王建辉, 包蕾, 史源, 等. 新型冠状病毒感染流行期间 NICU 的应急准备方案[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 91-95.
[24] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. The new England journal of medicine, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
[25] 冯凯, 云永兴, 王险峰, 等. 儿童新型冠状病毒感染 15 例 CT 影像特征分析[J/OL]. 中华儿科杂志, 2020, 58. http://rs.yiigle.com/yufabiao/ 1181979.htm.
[26] WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [EB/OL]. (2003-09-26) [2020-02-20]. https://www.who.int/csr/sars/country/table2003_09_23/en/.
[27] STOCKMAN L J, MASSOUDI M S, HELFAND R, et al. Severe acute respiratory syndrome in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2007, 26(1): 68-74.
[28] ZUMLA A, HUI D S, PERLMAN S. Middle East respiratory syndrome [J]. Lancet (London, England), 2015, 386(9997): 995-1007.
[29] HUI D S, CHAN M C, WU A K, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features [J]. Postgraduate medical journal, 2004, 80(945): 373-381.
[30] BABYN P S, CHU W C, TSOU I Y, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): chest radiographic features in children [J]. Pediatric radiology, 2004, 34(1): 47-58.
[31] LI A M, NG P C. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(6): F461-F465.
[32] SO L K, LAU A C, YAM L Y, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome [J]. Lancet, 2003, 361(9369): 1615-1617.
[33] LI A M, HON K L, CHENG M T, et al. Severe acute respiratory syndrome: 'SARS' or 'not SARS' [J]. Journal of paediatrics and child health, 2004, 40(1-2): 63-65.
[34] HON K L, LEUNG C W, CHENG W T, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children [J]. Lancet, 2003, 361(9370): 1701-1703.
[35] WHO. MERS situation update, December 2019 [EB/OL]. [2020-02-20]. http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html.
[36] AL-SEHAIBANY F S. Middle East respiratory syndrome in children. Dental considerations [J]. Saudi medical journal, 2017, 38(4): 339-343.
[37] BARTENFELD M, GRIESE S, UYEKI T, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus and children [J]. Clinical pediatrics, 2017, 56(2): 187-189.
[38] DROSTEN C, MEYER B, MÜLLER M A, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts [J]. The new England journal of medicine, 2014, 371(9): 828-835.
[39] MEMISH Z A, AL-TAWFIQ J A, ASSIRI A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children [J]. The pediatric infectious disease journal, 2014, 33(9): 904-906.
[40] THABET F, CHEHAB M, BAFAQIH H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children [J]. Saudi medical journal, 2015, 36(4): 484-486.
[41] SCHUSTER J E, WILLIAMS J V. Emerging respiratory viruses in children [J]. Infectious disease clinics of North America, 2018, 32(1): 65-74.
[42] SAMI ALSOLAMY. Middle East respiratory syndrome: knowledge to date [J]. Critical care medicine, 2015, 43(6): 1283-1290.
[43] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. The new England journal of medicine, 2020, 382(8): 727-733.
[44] 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.
[45] 杜斌, 邱海波, 詹曦, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/ 1181134.htm.
[46] 刘又宁. 关于新型冠状病毒感染疾病治疗药物的思考[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/ 1182253.htm.
[47] 朱月玲, 杨斌斌, 吴芳. 中西医不同角度对儿童新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的认识[J]. 中草药, 2020, 51(4): 883-887.
[48] 王妍, 田丹丽, 孙燕燕, 等. 抗病毒药物在新型冠状病毒肺炎患儿应用中的药学监护[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2020(6): 1-3. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.06.01.
[49] 李辉, 王业明, 徐九洋, 等. 2019 新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/ 1179590.htm.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-02-28)