doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.001

·专家论坛·

来自儿童新型冠状病毒疾病的联想

杨锡强,赵晓东(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)04-0001-04

Associativity from Children with Corona Virus Disease 2019

Yang Xiqiang, Zhao Xiaodong (*National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400014, *China*)

每年的流行性感冒、儿童手足口病、2003 年的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS),以及当下正流行的由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒疾病(corona virus disease 2019,COVID-19)严重影响人们的健康,甚至危及生命,也给人们的生活、工作、社会活动和经济带来沉重的负担。目前全国人民正奋起抗击 COVID-19,尽力阻断传染源、加强自身保护、严密监测病毒、积极研制疫苗、适宜地治疗和管理患者[1-5]。我们有打赢这场战役的信心。

无论是 SARS 还是 COVID-19,患者的病情都是轻重不一。多数患者表现为轻症,甚至隐性感染,仅少数为重症,极少数死亡。不同的感染性疾病病死率不同,手足口病的病死率为 2/10 000 ~ 3/10 000,SARS 为 11%,截至目前相关资料显示 COVID-19 病死率为 1% ~ 2%[6]。从现有的信息看,COVID-19 与 SARS 比较,临床表现不同点是潜伏期较长,传播力相当或微高[7],基本传染数 Ro = 2.8 ~ 3.3[5,8],总体病情较轻,病死率较低。目前的资料也显示中老年人是易感人群,重症和死亡者多有基础疾病,如代谢综合征等[9-10]。儿童可发病,但发病率较低,病情较轻,较少发展为重症,尚无死亡病例报道[11-12]。本文试图讨论本次 COVID-19 儿童发病较少、病情较轻的可能因素。

1 感染性疾病的基本概念

当病原体入侵人体,人体免疫细胞即刻识别并全力消灭入侵者。在这个过程中,巨噬细胞(包括树突状细胞)首先发现入侵者,并不遗余力杀灭病原体,但同时也产生炎症因子,直接或间接破坏和损伤人体的细胞和组织,导致各种临床症状,如发热、乏力、咳嗽、喘气、腹泻、腹胀及肝、肾、脑功能不全等。由此看来,感染性疾病的发生、发展、结束和最终转归取决于病原体(如新型冠状病毒)和人体(特别是免疫细胞)相互作用结果。

1.1 病原体毒力

所谓毒力是指病原体入侵人体细胞,在宿主体内增殖和规避人体免疫细胞的能力。有研究[13]表明,SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的入侵与 S 糖蛋白和人体上皮细胞 ACE2 受体结合有关。病原体的另一些成分(表位)会被免疫细胞发现,随即受到攻击,直至被消灭。人体免疫细胞杀灭病原体时产生的炎症反应引起临床症状,形成除以上两种病原体毒力之外的第三种毒力,并且是致人体发病和致死的毒力。

在一次严重感染流行平息之后,病原体会发生变异,修改那些能被人体免疫细胞发现的成分,成为变异的新型病原体。本次 COVID-19 的致病病毒 SARS-CoV-2 与 2003 年流行的 SARS-CoV 均属 β 属 B 亚群,同源性 78%。从进化论角度考虑,变异后的病毒比原来的毒性弱,潜伏期长,传播力强,临床症状较轻,以利于病毒在人体内长期存在和繁殖。

1.2 人体的反应

人体的反应主要是免疫反应。免疫系统是一个复杂的网络,其功能是识别自身、排除异己并维持自身恒定。免疫细胞中的巨噬细胞第一时间发现入侵的病原体,发起攻击将其消灭,同时把病原体的信息传递给 T 淋巴细胞,进一步加强杀灭病原体的能力。T、B 淋巴细胞的另一特殊功能是产生特异性抗体和免疫记忆,以阻止同一病原体的再次感染。

1.3 病原体-宿主相互作用

巨噬细胞在受到病原体的刺激后产生大量炎症因子,损伤自身细胞和器官,出现临床症状。在同一种病原体感染的情况下,不同人体疾病严重程度主要取决于人体免疫细胞的功能状态。

1.3.1 *免疫细胞无能* 病原体不被发现和清除,形成感染扩散和慢性感染。

1.3.2 *免疫细胞反应过分强烈* 免疫细胞发生剧烈炎症反应,出现严重临床症状,甚至死亡。

1.3.3 *免疫细胞反应适中* 免疫细胞能够清除病原体,且不引起严重炎症反应,出现隐性感染,也可表现为轻-中度疾病症状,一般在 1 周内痊愈。后一种情况为最佳的免疫反应,称为免疫适宜(immune fitness)[14]。

1.3.4 *炎症反应程度决定感染性疾病的严重程度* 多数感染性疾病虽产生炎症反应,但程度有限,仅出现轻-中度临床症状,且为自限性;严重的炎症反应可导致重症型表现。如果炎症反应产生失控,形成"炎症因子风暴",病死率将会明显增高。如果炎症性细胞因子适中,既消灭病原体,又不至于引起发热等临床表现,为隐性感染。在治疗重症 COVID-19 患者中,我们充分考虑到抗炎治疗的意义。尽管使用糖皮质激素

作者简介:杨锡强,男,教授,主任医师,主要从事儿童免疫性疾病研究,E-mail:xiqyang@163.com。
通讯作者:赵晓东,男,医学博士,教授,主要从事儿童免疫性疾病研究,E-mail:zhaoxd530@aliyun.com。

尚无共识[15-16]，但中华医学会儿科学分会、中华儿科杂志编辑委员会在治疗本病儿童重症病例的建议中，将糖皮质激素列为一线药物[4]。正在进行临床验证的羟氯喹[17]和甘草酸，除有直接抗 SARS-CoV-2 外，也有抗炎、免疫下调和抗氧化作用[18]；另有试用抗炎症因子 IL-6 和 TNF-α 单抗的个案。

2　隐性感染

一次感染性疾病流行，隐性感染总是人群的多数，有统计学显示 1 例手足口病患儿周围会有 100 例隐性感染者[14]。原则上讲，经过一次感染后，无论是隐性感染还是有症状的患者，只要能活下来，就能产生对这种感染原的抵抗力，如产生特异性抗体，可避免再次被这种病原体二次感染。

从个体而言，一次隐性感染犹如接种疫苗的效果，是免疫适宜的最佳临床表型。不利的是，隐性感染因无症状，又是病原体携带者，即所谓“隐性感染传播者”，是公共卫生预防极为棘手的问题。

在评估传染性疾病的易感人群时，除考虑职业接触、流行区旅游史、环境、营养和病原体毒力等因素外，最难评估的是因既往感染（包括隐性感染）和疫苗接种引起的人群易感度。从家庭聚会集体发生 COVID-19 来看，儿童发病少和症状轻微的原因不可能是接触机会少，是否是隐性感染或是不被感染尚无证据。如果在此次流行后 3 个月检测儿童群体的 SARS-CoV-2 特异性抗体，应可得出结论。

3　新抗原

30 年前为测定人体 B 细胞产生特异性抗体的能力，避免受到既往感染和疫苗接种的干扰，使用人类从未接触的“新抗原”f174（一种噬菌体）[19]。而人类从未接触过的，原与蝙蝠共生的 SARS-CoV-2 正是一种“新抗原”，对该“新抗原”引起的 COVID-19 临床表现是检测不同人群免疫适宜功能的最佳指标。儿童群体 COVID-19 发病率低和症状轻微，提示儿童（包括新生儿、婴幼儿）群体的免疫系统发育业已完善，功能正常（免疫适宜）。以往认为所谓婴幼儿免疫系统不成熟，实为婴幼儿免疫系统尚未接触外界环境微生物，缺乏免疫记忆功能之故，并非免疫功能低下。

资料显示，人类随着年龄增长，伴随肥胖、心脏和呼吸系统功能减低、高脂血症、糖尿病等代谢综合征的发生，造成慢性炎症状态，使免疫系统负担加重，处于免疫失衡状态[20]。本次 COVID-19 成人和老年人发病率高、病情重的原因可能与存在基础疾病（如代谢综合征等慢性疾病），宿主免疫细胞处于极度紧张状态，一旦遇到新型冠状病毒感染，免疫系统反应异常激烈有关[21]。

与之相反，儿童对此“新抗原”反应表现轻微，说明其免疫系统完整，反应适宜。对于个别儿童重症病例，不可忽视其自身存在免疫功能异常的可能性，应进一步检查免疫功能，甚至进行基因分析，以排除原发性免疫缺陷病。

4　免疫适宜

免疫适宜是近年提出的新观念，2012 年 Ruslan M 等[22]提出宿主对感染的适应力（host fitness）。按照 Ruslan M 等[22]设计的模型，宿主和病原体相互关系呈现 3 种曲线：（1）适应力与病原体负荷呈负性相关，病原体负荷越高，适应力越低，直至重危和死亡；（2）低度病原体负荷时，适应力即急速下降，进入重症和死亡；（3）尽管病原体负荷不断加大，宿主适应力保持良好（无症状和轻症）。这个模型提示感染的严重程度不一定与感染负荷有关，更应重点关注宿主适应力，即免疫适宜。此外，宿主对抗感染性疾病的策略包括两个方面：杀灭病原体和对病原体产生耐受[22]。免疫适宜是杀灭和耐受的平衡。为探讨感染负荷与疾病的关系，我们曾观察 EV-71 引起重症手足口病的肠道排毒时间，患儿 1 周左右临床即痊愈，而在病程 11 周时肠道 EV-71 的 PCR 检测仍然阳性（未发表资料），说明宿主与病毒在一段时间里共存，相安无事。由此也看出宿主反应在疾病发生中的重要性。

4.1　免疫适宜的机制

免疫系统是一个复杂的网络，在清除异物过程中，网络中各种细胞和分子成分相互协同和制约，达到消除病原体，维持免疫系统和宿主的平衡。如上所述，免疫系统的巨噬细胞，特别是树突状细胞，识别和吞噬消灭病原体，将病原体信息传递给 T 细胞。免疫细胞分泌细胞因子诱导 T 细胞分化为不同功能的亚群，如辅助性（Th）、杀伤性（Tc）和调节性（Treg）T 细胞。T 细胞的激活，进一步加强清除病原体的能力，记忆性 T、B 淋巴细胞则形成免疫记忆。随着感染控制，免疫反应随之终止，Treg 在免疫下调中发挥着重要作用。我们曾研究裸鼠（无 T 细胞）对呼吸道合胞病毒（RSV）感染的反应[23-24]，结果显示裸鼠肺部炎症较野生鼠的炎症反应严重，巨噬细胞和自然杀伤细胞（NK）大量聚集。为排除 RSV 负荷的干扰，采用细菌脂多糖（LPS）代替 RSV，得到相同的结果。这一现象提示免疫适宜是免疫系统各种细胞和分子功能协调和平衡的结果。免疫系统某一环节的障碍，将导致整个免疫反应失调。因此，所谓提高免疫力，使用免疫增强剂，其实是维持免疫系统的恒定[25]。联想到重症 COVID-19[11]，SARS 和流感患者均存在严重的淋巴细胞减少现象[26]，我们推测重症感染病例的机制是感染后期因 T 细胞缺失，丧失对巨噬细胞的负性反馈，发生巨噬细胞活化过度所致。因此，SARS-CoV-2 抑制淋巴细胞的机制将成为下一步研究的靶点，为疫苗研制和精准治疗开辟路径。

4.2　影响免疫适宜的因素

许多因素影响免疫适宜的形成，总体而言分为先天性（基因）和后天性（生后环境因素）。

4.2.1　基因　一切生物学行为（包括健康和疾病）均基于基因功能表达，基因在正确的时间、正确的部位进行正确的功能表达，就会有健康的表型[27]。免疫适宜的基础是基因功能的正确表达，基因异常是免疫失调的基本原因。已知一些容易发生炎症的人群有单基因突变或基因多态性，如自身炎症性疾病等。部分人群一旦遇到刺激，如感染时容易发生发热、咳嗽、喘息等表现，也推测与基因有关。对于儿童重症 COVID-19，我们不可忽视基因突变（原发性免疫缺陷病）的可能性。

4.2.2　生后环境因素影响　环境因素通过表观遗传机制，参与基因功能表达，这些环境因素包括分娩方式、住房条件、营养、肠道微生态、生活方式和感染等。不同的环境因素可能有利于免疫适宜，也可能引起不良的免疫反应。其中营养、肠道菌群、益生元和益生菌对免疫适宜的影响是目前最受关注的热点。

近年发现营养素通过表观遗传机制影响与免疫功能有

关的基因表达,具有免疫调节效能,包括上调(免疫增强)效应和下调(免疫抑制)作用[28],从而营养素被认为是免疫调节剂。营养紊乱、免疫功能异常和疾病(包括感染和非感染)的关系广受关注,特别是早期生命营养紊乱引起的炎症反应。美国国立卫生研究院(NIH)于 2012 年成立国际炎症和营养项目政策制定和解释的循证研究项目(INSPIRE),其研究内容为营养、免疫功能和炎症反应之间的关系,发现和评估炎症性生物标志物[29],目的是为全球营养和食品的生产厂家制定指南。

4.3 生命早期营养对免疫适宜的影响(举例)

4.3.1 蛋白质-热卡营养不良[30] 通过 7 915 例不同年龄段营养不良儿童的成人期(年龄 50 ~ 60 岁)代谢综合征发生率的队列研究,结果发现营养正常者为 5.2%,妊娠期营养不良 26.9%,婴儿期营养不良 30.3%,幼儿期营养不良 32.7%,少年期营养不良 32.7%。与营养正常组比较,排除混杂因素后,营养不良组发生代谢综合征的风险明显增高(P<0.000 1)。女性较男性发生代谢综合征的风险更高。前文提到重症 COVID-19 易发生于老年人和有代谢综合征等基础疾病的人群,如有队列大数据的基础,可探讨重症和死亡 COVID-19 病例是否存在儿童时期蛋白质-热卡营养不良的情况。

4.3.2 维生素 D(VD)[31] 流行病学资料显示 VD 不足或过甚都可致免疫性疾病,包括感染、过敏性和自身免疫性疾病。VD 不足引起婴儿食物过敏的详细机制尚不完全清楚,已知 VD 通过激活抗原提呈细胞(APC)VD 受体,促进 APC 活化、增殖和分化。成熟的 APC 分泌细胞因子,引导 Th 细胞分化为相互平衡的各种亚群,发生原发性免疫反应(PIR)的结果是抗原和过敏原被消除,诱导免疫耐受,维持机体免疫功能稳定。VD 不足时,APC 成熟障碍,产生大量炎症因子,如 IL-4 和 IL-13,促使初始 Th 细胞向 Th2 极化,引起过敏原特异性 IgE 增高。

4.3.3 微量营养素硒[32] 20 世纪 30 ~ 60 年代我国发生地区性克山病暴发性流行,临床表现为急性暴发性心肌炎,多发生于婴儿期,病死率极高,存活者常遗留慢性肥大性心肌病。经过大量流行病学、病毒学、感染学和营养学专家的协同研究,发现心肌组织感染肠道病毒 CB3,且患者生活地区土壤缺硒,食物(包括大米、水源等)中硒含量极低,导致患者血清硒水平低下。专家组推测,克山病是硒缺乏婴幼儿感染 CB3 引起的严重心肌炎。在流行区实行食物中添加硒的措施几年后该病消失,证实硒缺乏—病毒感染—严重心肌炎的关系。这一现象证实硒具有抗病毒和抗炎症作用。随后的研究表明硒具有抗病毒、寄生虫和细菌的作用,母体低硒状态常伴复发性流产、先兆子痫和宫内发育不良,妊娠早期适当补充硒可降低婴儿牛奶过敏的发生率和严重程度。补充硒可减轻全身炎症反应综合征,降低炎症性肠道疾病(IBD)发生率和严重程度。其作用机制为抗氧化、促进调节性 T 细胞和增强 Th1 细胞功能。我们期待今后人们会关注硒在防治重症 SARS、流感、手足口病和 COVID-19 中的意义。

4.3.4 益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、共生元(synbiotics)[33] (1)益生菌:益生菌的分子表位(属于微生物相关分子模式,MAMPS)与树突状细胞的 Toll 样受体 2(TLR2)、TLR9 和 CD103 分子结合,释放抗炎因子(IL-10、TGFb),诱导初始 Th 细胞向 Th1 和 Treg 细胞极化,促进抗感染、抗炎症和免疫耐受。与之相反,致病菌的分子表位(致病体相关分子模式,PAMPS)与树突状细胞的 TLR4 结合,诱导初始 Th 细胞向 Th2 和 Th17 细胞转化,将产生前炎症因子(TNFa、IL-1b、IL-6、IL-8 及 IL-15),促进过敏性和炎症性疾病。临床随机对照试验(RCT)提示分歧杆菌可缩短轮状病毒肠炎和细菌性腹泻的腹泻时间。乳酸杆菌可减轻幽门螺杆菌感染症状。较多报道显示分歧杆菌可防治婴儿过敏性疾病和哮喘。Meta 分析证实围产期使用多种分歧杆菌可减轻婴儿异位性皮炎的症状。一项二次文献分析显示,短双歧杆菌 BBM-16V 在防治极低出生体质量(VLBW)婴儿发生坏死性小肠结肠炎(NEC)和过敏性疾病方面有效[34]。(2)益生元:人乳中小分子多聚糖不被人体肠道分解,但可被益生菌水解作为营养使用,促进其繁殖。人乳小分子多聚糖主要为短链低聚半乳糖(scGOS)和长链多聚果糖(lcFOS),在人乳中的成分比为 9∶1。体内外试验证实模拟人乳的益生元 scGOS/lcFOS(9∶1)可促进分歧杆菌增殖。75 例 VLBW 婴儿 RCT 研究发现 NEC 发生率在补充益生元 scGOS/lcFOS(9∶1)组较对照组低,住院时间明显缩短。2015 年世界变态反应组织(The World Allergy Organization, WAO)对益生元预防婴儿过敏性疾病进行循证研究,在制定的临床指南中推荐益生元用于配方奶和混合喂养的婴儿,供患儿父母、临床医师和其他妇幼工作者参考。(3)共生元:益生菌和益生元混合称为共生元,具有更好的抗感染、抗炎、抗过敏和免疫耐受作用。使用共生元(嗜酸乳酸菌 Rosell-52、婴儿双歧杆菌 Rosell-33、两岐双岐杆菌 Rosell-71 和益生元)可降低 3 ~ 6 月龄婴儿喘息发生率和严重程度。对 90 例 7 月龄内过敏性皮炎婴儿进行多中心、双盲 RCT 研究,随访时间 1 年,发现添加共生元(短双歧杆菌 BBM-16V+scGOS/lcFOS)组的喘息发生率较对照组低,降低了抗哮喘药物使用率。另有一篇纳入了 28 篇 RCT 研究的 Meta 分析,统计了 2 511 例接受手术者,表明共生元可降低围术期感染,共生元也可降低 VLBW 坏死性肠结肠炎发生率。我们期待着继续加强生命早期营养的研究和临床实践,进一步证实生命早期营养在免疫适宜中的意义。

当下正在奋力对抗 COVID-19,我们有信心打赢这场对抗病疫的战役。也希望通过此次疫情,学到新的对抗病疫的经验。除进一步加强公共卫生突发事件预防处置措施外,还应关注宿主个体情况,增强健康,达到免疫适宜、预防疾病、促进健康的目的。

参考文献:

[1] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78.

[2] 中华人民共和国卫生健康委员会. 关于做好新型冠状病毒感染的肺炎疫情期间医疗机构医疗废物管理工作的通知[EB/OL]. (2020-01-28)[2020-02-02]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/6b7bc23a44624ab2846b127d146be758.shtml.

[3] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎防护中常见医用防护使用范围指引(试行)[S/OL]. [2020-01-26]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/e71c5de925a64eafbe1ce790debab5c6.shtml.

[4] 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): E004.

[5] ZHOU T, LIU Q, YANG Z, et al. Preliminary prediction of the basic

reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV [J]. J Evid Based Med, 2020. doi: 10.1111/jebm.12376.
[6] PENG J, WANG X, YANG M H, et al. Management plan for prevention and control of novel coronavirus pneumonia among children in Xiangya Hospital of Central South University [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2020, 22(2): 100-105.
[7] ZHOU X, SHU L, SHEN T, et al. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted [J]. Lancet, 2020. doi: https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30308-1.
[8] LIU Y, GAYLE A A, WILDER-SMITH A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus [J]. J Travel Med, 2020. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
[9] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumoniain China, 2019 [J/OL]. N Engl J Med, 2020. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001017-article Tools=true. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
[10] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
[11] 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): 179-183.
[12] 张月华, 林道均, 肖美芳, 等. 三月龄新型冠状病毒感染一例[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 182-184.
[13] SONG W F, GUI M, WANG X Q, et al. Cryo-EM Structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2 [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(8): e1007236.
[14] 杨锡强. "Immune fitness"的临床意义[J]. 妇幼营养学术前沿(10周年特辑), 2017: 103-111.
[15] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. Lancet, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
[16] WANG Z, CHEN X, LU Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment [J]. Biosci Trends, 2020. doi: 10.5582/bst.2020.01030.
[17] 张盖伦. 刚刚发布会上提到的磷酸氯喹是个什么药? [N]. 科技日报, 2020-02-15.
[18] 丁虹. 甘草酸方案或可成为新冠肺炎治疗希望? 获批进入临床验证[N]. 人民日报社-健康时报, 2020-2-15.
[19] PYUN K H, OCHS H D, WEDGWOOD R J, et al. Human antibody responses to bacteriophage f174: sequential induction of IgM and IgG subclass antibody [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1989, 51: 252.
[20] MARQUES P, COLLADO A, MARTINEZ-HERVÁS S, et al. Systemic inflammation in metabolic syndrome: increased platelet and leukocyte activation, and key role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 axes in arterial platelet-proinflammatory monocyte adhesion [J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 708.
[21] KUI L, FANG Y Y, DENG Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province [J]. Chin Med J (Engl), 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
[22] RUSLAN M, DAVID S S, MIGUEL P S. Disease tolerance as a defense strategy [J]. Science, 2012, 335(6071): 936-941.
[23] ZHOU J, CUI Y X, YANG X Q, et al. Resperatory syncytial virus infection in immunocompetent and immunocompromised murine [J]. J Microbiol Immunol, 2006, 4(1): 49-57.
[24] ZHOU J, YANG X Q, FU Z, et al. Increased pathogenesis and inflammation of airways from respiratory syncytial virus infection in T cell deficient nude mice [J]. Med Microbiol Immunol, 2008, 197(4): 345-351.
[25] 赵晓东, 杨锡强. 应当合理使用免疫调节剂[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(6): 401-402.
[26] 曹玮. 免疫评估让新型冠状病毒的诊断、预后更精准—协和专家解读协和建议方案[DB/OL]. [2020-02-11]. https://mp.weixin.qq.com/s/HAk TVbH5R6TbL4hDcpzpMg.
[27] 杨锡强. 疾病基因型-表型知识应进入儿科医生的视野[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(51): 641-643.
[28] 杨锡强. 生命早期营养与抗感染免疫[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版). 2013, 9(2): 136-139.
[29] RAITEN D J, SAKR ASHOUR F A, ROSS A C, et al. Inflammation and nutritional science for programs/policies and interpretation of research evidence (INSPIRE) [J]. J Nutr, 2015, 145(5):1039S-1108S.
[30] YU C Z, WANG J, WANG F, et al. Victims of Chinese famine in early life have increased risk of metabolic syndrome in adulthood [J]. Nutrition, 2018, 53(9): 20-25
[31] SUAINI N H, ZHANG Y, VUILLERMIN P J, et al. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy [J]. Nutrients, 2015, 7(8): 6088-6108.
[32] 杨锡强. 微量营养素硒对免疫功能的影响[J]. 妇幼营养学术前沿, 2014(1): 5-11.
[33] 杨锡强. 生命早期营养与"immune fitness"[J]. 妇幼营养学术前沿, 2016(4): 1-5.
[34] WONG C B, IWABUCHI N, XIAO J Z. Exploring the science behind bifidobacterium breve M-16V in infant health [J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1724-48.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-02-22)

·编者·作者·读者·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。