

儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 (第四版)



扫码阅读电子版

蒋荣猛¹ 谢正德² 姜毅³ 陆小霞⁴ 金润铭⁵ 郑跃杰⁶ 尚云晓⁷ 徐保平⁸ 刘智胜⁹ 卢根¹⁰
 邓继岩¹¹ 刘光华¹² 王晓川¹³ 王建设¹⁴ 冯录召¹⁵ 刘薇¹⁶ 郑毅¹⁷ 舒赛男¹⁸ 陆敏¹⁹ 罗万
 军²⁰ 刘苗³ 崔玉霞²¹ 叶乐平²² 申阿东²³ 刘钢²⁴ 高立伟⁸ 熊莉娟²⁵ 白燕⁵ 林丽开²⁶
 魏庄²⁷ 薛凤霞⁸ 王天有²⁸ 赵东赤²⁹ 赵正言³⁰ 邵剑波³¹ 吴国强³² 黄永坚³³ 李兴旺¹ 杨
 永弘^{6,23} 申昆玲^{6,8}

¹首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心,北京 100015;²国家儿童医学中心(北京),首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所,中国医学科学院儿童危重感染诊治创新单元,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室,北京 100045;³武汉大学人民医院儿科,武汉 430060;⁴华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸科,武汉 430016;⁵华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,武汉 430022;⁶深圳市儿童医院呼吸科,深圳 518038;⁷中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科,沈阳 110004;⁸国家儿童医学中心(北京),国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科,北京 100045;⁹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科,武汉 430016;¹⁰广州市妇女儿童医疗中心呼吸科,广州 510623;¹¹深圳市儿童医院感染科,深圳 518038;¹²上海儿童医学中心福建医院,福建省儿童医院儿科,福州 350005;¹³国家儿童医学中心(上海),复旦大学附属儿科医院临床免疫/过敏科,上海 201102;¹⁴国家儿童医学中心(上海),复旦大学附属儿科医院感染传染科,上海 201102;¹⁵中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院,北京 100730;¹⁶天津大学儿童医院,天津市儿童医院,天津 300134;¹⁷首都医科大学附属北京安定医院,国家精神心理疾病临床医学研究中心,精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室,北京 100088;¹⁸华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030;¹⁹上海市儿童医院呼吸科,上海 200062;²⁰华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院感染管理办公室,武汉 430016;²¹贵州省人民医院儿科,贵阳 550002;²²北京大学第一医院儿科,北京 100034;²³国家儿童医学中心(北京),国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所,北京 100045;²⁴国家儿童医学中心(北京),首都医科大学附属北京儿童医院感染科,北京 100045;²⁵华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科,武汉 430022;²⁶武汉大学中南医院武汉大学医院管理研究所,武汉 430071;²⁷国家儿童医学中心(北京),首都医科大学附属北京儿童医院儿童保健中心,北京 100045;²⁸国家儿童医学中心(北京),首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心,北京 100045;²⁹武汉大学中南医院儿科,武汉 430071;³⁰浙江大学医学院附属儿童医院发育行为科,杭州 310051;³¹华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院放射影像中心,武汉 430016;³²香港养和医院儿科,香港 999077;³³香港中文大学威尔斯亲王医院儿科,香港 999077

蒋荣猛和谢正德对本文有同等贡献

通信作者:李兴旺,Email:ditanlxw@163.com;杨永弘,Email:yyh628628@sina.com;申昆玲,Email:kunlingshen1717@163.com

【摘要】 自 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染在全球肆虐已 2 年余。我国始终采取科学有效的防控措施并取得一定成功,但随着 SARS-CoV-2 的不断变异和境外输入病例,导致疫情防控工作更加艰巨、复杂。随着变异株的变化,儿童病例数量也出现了变化,并且出现了一些新的特殊症候和并发症,这为我国儿童 SARS-CoV-2 感染的防治提出了新的课题。本共识在《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第三版)》的基础上,根据新变异株的特点,对其病原学、病理学、发病机制等进行阐述,总结儿童病例的临床特点和诊疗经验,就儿童病例实验室检查、诊断、治疗和防控等提出建议,为进一步加强对我国儿童 SARS-CoV-2 感染的防治提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒感染;儿童;诊断;治疗;预防;共识

基金项目:国家自然科学基金(72174138);北京市卫健委高层次公共卫生技术人才建设项目(2022-2-002)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220610-00698

Diagnosis, treatment and prevention of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in children: experts' consensus statement (Fourth Edition)

Jiang Rongmeng¹, Xie Zhengde², Jiang Yi³, Lu Xiaoxia⁴, Jin Runming⁵, Zheng Yuejie⁶, Shang Yunxia⁷, Xu Baoping⁸, Liu Zhisheng⁹, Lu Gen¹⁰, Deng Jikui¹¹, Liu Guanghua¹², Wang Xiaochuan¹³, Wang Jianshe¹⁴, Feng Luzhao¹⁵, Liu Wei¹⁶,

Zheng Yi¹⁷, Shu Sainan¹⁸, Lu Min¹⁹, Luo Wanjun²⁰, Liu Miao³, Cui Yuxia²¹, Ye Leping²², Shen Adong²³, Liu Gang²⁴, Gao Liwei⁸, Xiong Lijuan²⁵, Bai Yan⁵, Lin Likai²⁶, Wei Zhuang²⁷, Xue Fengxia⁸, Wang Tianyou²⁸, Zhao Dongchi²⁹, Zhao Zhengyan³⁰, Shao Jianbo³¹, Daniel Kwok-keung Ng³², Gary Wing-kin Wong³³, Li Xingwang¹, Yang Yonghong^{6,23}, Shen Kunling^{6,8}

¹Diagnosis and Treatment Center of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Research Unit of Critical Infection in Children, Chinese Academy of Medical Sciences, 2019RU016, Laboratory of Infection and Virology, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ³Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ⁴Department of Respiratory, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; ⁵Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ⁶Department of Respiratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; ⁷Department of Pediatric Respiratory, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China; ⁸Department of Respiratory, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ⁹Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; ¹⁰Department of Respiratory, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China; ¹¹Department of Infectious Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; ¹²Department of Pediatrics, Fujian Branch of Shanghai Children's Medical Center, Fujian Children's Hospital, Fuzhou 350005, China; ¹³Department of Clinical Immunology and Allergy, Children's Hospital of Fudan University, National Center for Children's Health (Shanghai), Shanghai 201102, China; ¹⁴Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, National Center for Children's Health (Shanghai), Shanghai 201102, China; ¹⁵School of Population Medicine & Public Health, Chinese Academy of Medical Science/Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ¹⁶Children's Hospital of Tianjin University, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China; ¹⁷Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental and Psychological Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; ¹⁸Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ¹⁹Department of Respiratory, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200062, China; ²⁰Office of Infection Management, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; ²¹Department of Pediatrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China; ²²Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²³Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ²⁴Department of Infectious Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ²⁵Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²⁶Hospital Management Institute of Wuhan University, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; ²⁷Children's Health Care Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ²⁸Hematology and Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health (Beijing), Beijing 100045, China; ²⁹Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; ³⁰Department of Developmental Behavior, Children's Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310051, China; ³¹Radiology Center, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; ³²Department of Pediatrics, Hong Kong Sanatorium & Hospital, Hong Kong 999077, China; ³³Department of Pediatrics, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

Jiang Rongmeng and Xie Zhengde are contributed equally to the article

Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com; Yang Yonghong, Email: yyh628628@sina.com; Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

[Abstract] Since December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS – CoV – 2) infections have raged globally for more than 2 years. China has always adopted scientific and effective prevention and control measures to achieved some success. However, with the continuous variation of SARS – CoV – 2 cases and imported cases from abroad, the prevention and control work has become more difficult and complex. With the variation of the mutant strain, the number of cases in children changed, and some new special symptoms and complications were found, which proposed a new topic for the prevention and treatment of SARS – CoV – 2 infection in children in China. Based on the third edition, the present consensus according to the characteristics of the new strain, expounded the etiology, pathology, pathogenesis, and according to the clinical characteristics and experience of children's cases, and puts forward recommendations on the diagnostic criteria, laboratory examination, treatment, prevention and control of children's cases for providing reference for further guidance of effective prevention and treatment of SARS – CoV – 2 infection in children in China.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection; Child; Diagnosis; Treatment; Prevention; Consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (72174138); High-level Public Health Talents Training Program of Beijing Municipal Health Commission (2022-2-002)
DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220610-00698

自 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染已在全球肆虐超过 2 年,且仍没有消除的迹象。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据,截至 2022 年 5 月 29 日,全球感染人数超过 5.26 亿,死亡人数超过 627 万,总体病死率约为 1.2%,新的变异株仍在不断出现。WHO 提醒需要密切关注不断出现的新变异株可能造成新的公共安全危害。疫苗接种在世界范围内已广泛应用,有效地减少了危重症和死亡病例的发生,但由于接种率差异及疫情防控措施的差异化,并不能完全防止感染,世界各地不断出现的疫情反复带给人们极大的忧虑,而儿童感染人数的大幅增加和死亡人数的增加也已引起儿科学界的更多关注。即便我国采取了最为严格的防控措施,但仍因境外不断输入新的病例而不时引起区域性流行。继具有较高传染性与致病性的德尔塔(Delta)变异株之后,新一轮的奥密克戎(Omicron)变异株传染力更强、潜伏期更短,且存在明显的免疫逃逸现象,虽然病毒毒力有所减弱,但儿童感染人数大幅度增加,其对罹患儿童的长期潜在危害亟需儿科学界给予重视。

根据 WHO 数据统计,2019 年 12 月 30 日至 2022 年 5 月 30 日,儿童感染人数近 3 431 万例,死亡人数为 4 508 例^[1]。2020 年 12 月 1 日至 2021 年 12 月 1 日,儿童感染人数近 1 093 万例,死亡人数为 1 486 例;2021 年 12 月 1 日至 2022 年 5 月 30 日,儿童感染人数近 2 140 万例,死亡人数为 1 094 例。美国儿科学会网站和美国疾病预防控制中心(CDC)公布的数据显示,在新冠疫情早期流行期间,0~18 岁儿童每周感染率峰值为 46.3/10 万,每周感染例数最高为 50 695 例,约占所有病例的 2.6%;2020 年 10 月在印度首先发现 Delta 变异株后,整个 Delta 变异株流行期间,0~18 岁儿童每周感染率峰值为 1 190.7/10 万,每周感染例数最高为 211 466 例,较新冠疫情流行早期明显增多。而 2021 年 11 月出现的 Omicron 变异株传染性进一步增强,儿童每周发病率峰值达到 6 121.2/10 万,每周感染例数最高达 1 150 543 例,约占所有病例的 19.0%;在 2022 年 5 月,美国儿童感染比例为总感染人群的 19%,超过 12.3 万名儿童因 SARS-CoV-2 感染住院,儿童死亡病例占有 SARS-CoV-2 感染死亡病例的 0.00%~0.02%。随着感染人数的大幅增多,死亡人数也明显增加,每周儿童死亡率从早期 0.00/10 万,到 Delta 变异株流行期间峰值为 0.25/10 万, Omicron 变异株流行期间,每周儿童死亡率达到最高 0.5/10 万。根据中国香港官方数据,2021 年 12 月 31 日至 2022 年 6 月 1 日 Omicron 变异株流行期

间,0~18 岁儿童和青少年感染病例总数为 120 590 例,占感染病例总数的 10.0%(120 590/1 198 247 例),0~18 岁 SARS-CoV-2 感染死亡病例总数 12 例,占有死亡病例的 0.13%^[2]。

在新冠疫情下,儿童 SARS-CoV-2 感染后出现了新的疾病特点,如儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)以欧美国家居多,发病率约为 2/10 万,可能存在一定的种族或区域差异,亚非国家报道较少但仍应继续给予高度重视和关注。截至 2022 年 3 月,美国 CDC 报告了 7 459 例 MIS-C 病例,63 名儿童死亡与 MIS-C 相关^[3]。

Omicron 的新型变异株 XE 于 2022 年 1 月在英国首先发现,是 Omicron 变异株 BA.1 和 BA.2 重组的变异病毒株。根据现有资料分析,XE 变异株较 BA.2 的传染性高 10%,目前关于 XE 变异株的致病力和对新冠疫苗有效性的影响尚不清楚。截至 2022 年 4 月 17 日,共确诊 1 340 例该变异株感染者,累及 13 个国家,对新冠疫情消除提出了新的挑战。

为与时俱进地指导儿童 SARS-CoV-2 感染的救治工作,参考国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[4]、《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第三版)》^[5]和儿科相关病毒感染诊疗策略,特制订《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第四版)》,以供临床参考。

1 病原学^[6-10]

冠状病毒(Coronavirus, CoV)属于巢状病毒目(Nidovirales)冠状病毒科(Coronavirinae)正冠状病毒亚科(Orthocoronavirinae),分为 4 个属:α-冠状病毒、β-冠状病毒、γ-冠状病毒和 δ-冠状病毒,其中 β-冠状病毒又可分为 A、B、C 和 D 4 个独立的亚群。α、β-冠状病毒仅感染哺乳类动物,而 γ-冠状病毒和 δ-冠状病毒主要感染鸟类,少数也可感染哺乳类动物。目前人冠状病毒(human coronaviruses, HCoVs)包括 α 属的 HCoV-229E 和 HCoV-NL63, β 属的 HCoV-OC43 和 HCoV-HKU1、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和 SARS-CoV-2。目前的研究提示 SARS-CoV-2 可能来自野生动物,越来越多的证据提示其宿主可能是蝙蝠,因其基因组与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)的同源性达 85%以上。

SARS-CoV-2 属于 β 冠状病毒属,有包膜,病毒颗粒

呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径 60~140 nm,基因组大小约为 29.9 kb。SARS-CoV-2 在不同的物体表面的存活时间存在较大差异。常温下,SARS-CoV-2 在气溶胶中可存活 3~16 h,在不锈钢和塑料表面保存其感染性达 3~4 d,在厚纸板和钞票上可存活 1~2 d,而在面巾纸上只能存活 30 min 左右^[11],在通风不良的公共汽车空气中存在至少 30 min^[12];在低温下,病毒存活时间较长,如在 4℃ 条件下,14 d 内病毒浓度仅下降 0.7 log TCID₅₀/mL(10%左右)^[13];在 37℃、56℃ 和 70℃ 时,SARS-CoV-2 的存活时间逐渐下降至 2 d、30 min 和 5 min^[14]。病毒对紫外线和热敏感,56℃ 30 min、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,但氯已定不能有效灭活病毒。

与其他 RNA 病毒相似,SARS-CoV-2 的基因较易发生变异,从而产生不同的变异株。随机突变和基因重组是 SARS-CoV-2 变异株的 2 个主要来源。SARS-CoV-2 在传播和流行过程中,先后产生过多种引起疫情传播高峰的变异株。如 2020 年 1 月出现的 D614G 变异株,2021 年 4 月在印度发现的“Delta”变异株等。2021 年 11 月之前,WHO 提出的“关切的变异株”(variant of concern, VOC)有 4 个,分别为 Alpha(阿尔法)、Beta(贝塔)、Gamma(伽玛)和 Delta。2021 年 11 月,南非 SARS-CoV-2 感染确诊病例数激增,2021 年 11 月 25 日,南非宣布发现 SARS-CoV-2 变异株 B. 1. 1. 529,随后,WHO 于 11 月 26 日将该新变种命名为 Omicron 变异株,并将列为“VOC”^[15],该变异株的 S 蛋白受体结合域(receptor-binding domain, RBD)有 15 个突变,包括 K417N、S477N、T478K、E484A、N501Y、G339D、S371L、S373P、S375F、N440K、G446S、Q493R、G496S、Q498R 和 Y505H(相比之下,Delta 变异株在 RBD 区只有 2 个突变 I452R、T478K),这些多重突变有利于病毒的免疫逃逸和传播^[16]。Omicron 变异株具有较强的传播能力,其基本再生数(R₀)为 6~8(Delta 变异株的 R₀ 为 6),从 Omicron 变异株被发现到成为世界范围内主要的优势流行毒株只用了 2 个多月时间,但其感染者的临床表现较轻,病死率较低,而且无症状感染者较多^[17-18]。目前 Omicron 变异株已报道 BA. 1、BA. 2、BA. 3、BA. 4、BA. 5^[19-20]、XE、XF 和 XD 等多个系(lineage),其中 XE(BA. 1 和 BA. 2 重组)、XF(BA. 1 和英国 Delta 重组)、XD(BA. 1 和 Delta 变体重组)是重组变异毒株^[21],其生物学特性还不清楚,因此,需持续监测 SARS-CoV-2 的基因突变及新变异株的出现及其生物学特性。

2 流行病学

2.1 传染源 主要是 SARS-CoV-2 感染者(包括症状感染者和无症状感染者),症状感染者在潜伏期即有传染性,发病后 5 d 内传染性较强;无症状感染者是不容易被

发现的重要传染源。

2.2 传播途径 (1)经呼吸道飞沫和密切接触传播是主要的传播途径。(2)在相对封闭的环境中经气溶胶传播。(3)接触被病毒污染的物品后也可造成感染。(4)SARS-CoV-2 存在母婴垂直传播的报道,但发生率很低,目前仅见于妊娠后期发生 SARS-CoV-2 感染的病例。

家庭、学校和托幼机构聚集性发病是儿童 SARS-CoV-2 感染的一个重要特点,而且儿童感染后向家庭成员传播是未来防控的一个难点。

2.3 易感人群 儿童普遍易感,具有基础疾病(如先天性心肺气道疾病、慢性心肾疾病、营养不良、遗传代谢性疾病、免疫缺陷病、血液肿瘤疾病等)以及近期使用大剂量免疫抑制剂或接受移植者易发生重症。

2.4 季节特点 SARS-CoV-2 感染一年四季均可发生,高温和紫外线在一定程度上可减弱其传播,因此,夏季发病率相对较低,秋冬季发病增加^[22-23]。

3 病理和病理生理改变^[24-31]

根据目前非常有限的儿童尸检报告及重症患儿穿刺组织病理结果,结合成人尸检报告,死亡病例和重症感染者的病理观察结果总结如下(不包括基础疾病病变)。

3.1 呼吸系统

3.1.1 肺组织 肺组织充血明显,伴灶性出血、坏死,可出现出血性梗死。

3.1.2 支气管 肺内支气管黏膜部分上皮脱落,腔内可见黏液及黏液栓形成。

3.1.3 肺泡 肺泡腔内见浆液、纤维蛋白性渗出物及透明膜形成;渗出细胞主要为单核和巨噬细胞,易见多核巨细胞。II 型肺泡上皮细胞增生,部分细胞脱落。II 型肺泡上皮细胞和巨噬细胞内可见包涵体,弥漫性肺泡损伤。肺泡隔血管充血、水肿,可见单核和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成和胸膜下肺实质内扩张淋巴管,部分伴有机化性肺炎、肺梗死和肺间质纤维化。

3.2 消化系统

3.2.1 肝脏和胆囊 肝脏局灶性大泡脂肪变性,肝细胞变性和局灶性坏死伴中性粒细胞浸润。肝窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润。门静脉和小叶周围区域的斑块状肝坏死。胆囊高度充盈。

3.2.2 食管及胃 食管鳞状上皮中偶尔有淋巴细胞浸润。胃黏膜部分上皮变性、坏死和脱落,小血管的扩张和充血以及固有层和黏膜下层水肿。

3.2.3 小肠及胰腺 小肠狭窄和节段性扩张。固有层有大量浸润性浆细胞和淋巴细胞伴有间质性水肿。胰岛细胞变性。胰腺可见缺血性坏死。

3.3 心血管系统 局灶性水肿、间质增生、纤维化、变性坏死,有淋巴细胞性心肌炎的迹象,存在炎性细胞和凋

亡小体;电镜下可见血管内皮细胞中的病毒包涵体。

全身主要部位小血管可见内皮细胞脱落、内膜或全层炎症;可见血管内混合血栓形成、血栓栓塞及相应部位的梗死。主要脏器(肺、肝等)微血管可见透明血栓形成,如广泛的肺泡毛细血管微血栓形成等。

3.4 泌尿生殖系统 肾小球毛细血管充血,偶见节段性纤维素样坏死;肾小球球囊腔内见蛋白性渗出物,肾小管上皮变性、脱落,可见透明管型。间质充血,可见微血栓和灶性纤维化。肾小球系膜可见 IgA 沉积,肾小球内皮细胞中存在管网状包涵体及局灶性新月体形成。广泛的生殖细胞破坏,白细胞浸润,凋亡的精子细胞增加。

3.5 神经及肌肉系统 急性缺氧缺血性损伤、脑组织充血、水肿,部分神经元变性。坏死性脑炎病理可见大脑皮质和白质弥漫受损坏死,脑萎缩改变,大量皮质神经元丢失,小胶质细胞增生,弥漫性脑白质水肿,局灶性血管周围和神经元钙离子聚集,软脑膜可见局灶性淋巴细胞浸润。脑脊液和脑组织中可检测到 SARS-CoV-2 RNA。肌肉病理可见局灶性肌炎伴淋巴细胞浸润。

3.6 造血系统及免疫系统 脾脏明显缩小,骨髓萎缩,淋巴细胞数量明显减少,灶性出血和坏死,脾脏内巨噬细胞增生并可见吞噬现象。淋巴结细胞数量减少,可见坏死。骨髓造血细胞增生或三系细胞数量减少,偶可见噬血现象。胸腺可见严重弥漫性淋巴发育不良。

3.7 其他 各脏器细胞内均可检测到 SARS-CoV-2 核酸和抗原,如肺、肝、肾、脑、淋巴结、免疫细胞等。

4 发病机制

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的主要致病机制与病毒直接损伤和宿主的异常免疫应答反应有关,具体包括以下几个方面。

4.1 病毒直接损害 SARS-CoV-2 首先与血管紧张素转化酶 2(ACE-2)受体结合侵入呼吸道上皮细胞,损伤气道和肺泡上皮细胞^[32]。同时还可以与肾、心、肠道、脑、血管等上皮细胞的 ACE-2 受体结合^[33],直接损害各个脏器,并引起多脏器的血管内皮损伤,进一步加重损害。

4.2 细胞因子风暴 感染后机体引发过强的免疫反应,大量免疫细胞活化(单核巨噬细胞、辅助性 T 淋巴细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞等)、促炎因子释放[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 等]、自身免疫反应等,造成细胞因子风暴,引起全身炎症反应。

4.3 凝血功能异常 血管内皮损伤和大量细胞因子释放会通过多种途径激活凝血系统,使凝血/纤溶系统功能紊乱,介导血栓形成,加重多脏器损害。MIS-C 的发生与病毒感染后的异常免疫反应和广泛的血管内皮损伤相关。

4.4 免疫功能紊乱 SARS-CoV-2 可直接侵犯免疫细

胞致淋巴细胞数量明显减少^[34],也可抑制 I 型干扰素释放。在重症致死性病例中,3%~5% 存在 I 型干扰素通路相关的基因缺陷[如 Toll 样受体 3(TLR3)、干扰素调节因子 7(IRF7)和 IRF9 等],10%~20% 检测到干扰素自身抗体,造成内源性干扰素生成不足或缺乏^[35-36]。

4.5 可能的持续慢性损害 SARS-CoV-2 可能存在的持续慢性损害、免疫失调和自身免疫反应等是引起长期 COVID-19 症状(long COVID-19)的主要致病机制^[37]。

5 临床表现^[29,38]

流行病学研究显示,SARS-CoV-2 感染的潜伏期为 1~14 d,多为 3~7 d。临床表现多样,部分感染者可无临床症状。在疾病严重程度方面,儿童患者以轻症或无症状为主。

5.1 呼吸道感染症状 以发热、干咳、乏力为主要临床表现,少数患儿伴有鼻塞、流涕、咽痛、头痛等。重症患儿表现为明显呼吸困难,可伴有中低热,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒、出凝血功能障碍及多脏器功能衰竭。COVID-19 发生以来,无论原始毒株还是以上值得关切的变异株,儿童感染后较成人重症发生率^[39]。Omicron 变异株感染患儿大多数临床表现相对较轻,可无发热或肺炎表现,多在 2~5 d 内恢复。这可能与 Omicron 变异株主要感染上呼吸道有关^[40]。与成人相比,儿童的上呼吸道相对较小,这被认为他们更容易出现类似喉气管支气管炎(简称 croup)的严重临床表现,典型特征为突然发作的“犬吠样咳嗽”、吸气性喘鸣和呼吸困难^[41-42]。

5.2 神经、精神症状 偶伴有嗅觉、味觉下降^[43]。少数患儿可能会出现睡眠异常、认知功能障碍,焦虑抑郁情绪,易激惹及冲动攻击行为,重症患儿可能会发生急性或慢性心理应激反应。以上神经精神症状与 SARS-CoV-2 感染的关系尚需进一步论证。极少数患儿感染后会出现 COVID-19 相关脑病、急性坏死性脑炎,重者可导致死亡。

5.3 消化道感染症状 部分患儿和新生儿病例可有或表现为呕吐、腹泻等消化道症状。

5.4 MIS-C 2020 年 4 月,英国和意大利首次报道了与 COVID-19 相关的新型高炎症性疾病影响儿童和青少年的病例,2020 年 5 月,美国首次报告了类似病例^[44]。该疾病最终被命名为与 COVID-19 相关的 MIS-C。其临床特征为部分儿童在发生 SARS-CoV-2 感染后,出现发热($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)、皮疹、结膜充血、淋巴结大,全身性炎症和休克症状,有 2 个及以上系统器官受累,实验室检查提示多项炎症指标升高,类似川崎病、川崎病休克综合征、巨噬细胞活化综合征或中毒性休克综合征的新型临床综合征。但其与 SARS-CoV-2 的关系和致病机制尚不清楚。

6 实验室检查

6.1 血液学检查^[45-46] (1) 发病早期外周血白细胞总数正常或降低, 可见淋巴细胞计数减少, 可有 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 升高, 降钙素原(procalcitonin, PCT) 正常。极少数患儿出现肝酶、乳酸脱氢酶、肌酶、肌红蛋白、肌酐、铁蛋白和肌钙蛋白增高。(2) 重症和危重症患儿 D-二聚体升高, 外周血淋巴细胞数进行性减少; IL-6、IL-4、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子水平升高。(3) 出现 MIS-C 时, 炎症标志物(CRP、ESR、PCT、铁蛋白和 IL-6 等) 显著升高, 中性粒细胞增多, 淋巴细胞减少, D-二聚体、肌钙蛋白和 B 型利钠肽升高。

6.2 病原学检查

6.2.1 核酸检测 在鼻咽(口咽)拭子、痰液和其他下呼吸道分泌物、血液、粪便、肛拭子等标本检测到 SARS-CoV-2 核酸。采集鼻咽拭子有助于提高核酸检测阳性率。实施气管插管者应留取下呼吸道分泌物。

6.2.2 抗原检测 呼吸道标本的 SARS-CoV-2 抗原检测操作简单、快速, 适于门诊急诊和自我检测, 但与核酸检测相比, 抗原检测的敏感性较低, 阴性不能除外 SARS-CoV-2 感染, 还需要进一步进行核酸检测^[47], 另外, 也要注意假阳性问题, 核酸检测有助于鉴别。

6.2.3 血清学抗体检查 (1) 对于已接种 SARS-CoV-2 疫苗的患者, 不建议将血清 SARS-CoV-2 抗体检测用于 SARS-CoV-2 感染的诊断;(2) 对于未接种 SARS-CoV-2 疫苗的患者, 血清中抗 SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG 抗体均为阳性时有助于确诊, 单纯 IgM 抗体检测阳性则需排除非特异性反应, 一般不能作为确诊的依据。由于病毒感染后血清特异性抗体的产生并达到检测的阈值需要一定时间, 故发病早期检测为双阴性不能排除感染的可能。因此, IgM 和 IgG 检测在 SARS-CoV-2 感染早期诊断的价值有限, 适用于回顾性诊断和血清流行病学调查。

7 影像学检查

对于 SARS-CoV-2 无症状感染和急性上呼吸道感染患儿, 一般不需要行影像学检查; 对于 SARS-CoV-2 核酸检测阳性者根据临床诊治需要决定是否行 CT 等影像学检查; 累及其他组织器官(如神经系统)根据需要进行磁共振成像(MRI)检查^[52-54]。

7.1 胸部 X 线检查 SARS-CoV-2 感染肺部受累患儿可出现局限性斑片状影, 重症表现为双肺多发实变影或“白肺”表现。X 线平片检查易漏诊, 可作为复查比较时使用。

7.2 CT 检查

7.2.1 早期 多表现为单发或多发的局限磨玻璃影, 可呈淡薄云雾状或细网格状, 内可见增粗血管影, 少数

呈局限实变影, 位于胸膜下或支气管血管束旁, 其中胸膜下肺外周最常见, 多位于双下叶。

7.2.2 进展期 可表现为磨玻璃影增多, 或者范围扩大有融合趋势, 进而呈大片实变影。

7.2.3 重症期 SARS-CoV-2 感染患儿很少进展为重症期, 表现为单侧或双侧肺呈弥漫性实变和磨玻璃影混合存在影, 内见支气管充气征, 以实变影为主, 少数表现为“白肺”, 胸腔积液和气胸极少见。

7.2.4 吸收期 原有病变可完全吸收好转, 间质纤维化罕见。

8 诊断

8.1 疑似病例^[3-4, 55] 以下 2 种情况可以诊断为疑似病例:(1) 有流行病学史中的任何 1 项, 且符合临床表现中任意 2 项者, 或者 SARS-CoV-2 抗原检测阳性者;(2) 无明确流行病学史的, 符合临床表现中的 3 条; 或符合临床表现中任意 2 条, 同时 SARS-CoV-2 特异性 IgM 抗体阳性(近期接种过 SARS-CoV-2 疫苗者不作为参考指标)。

8.1.1 流行病学史 (1) 发病前 14 d 内曾到过或居住在境内有病例报告的社区, 或境外疫情严重的国家或地区;(2) 发病前 14 d 内与 SARS-CoV-2 感染者有接触史;(3) 发病前 14 d 内曾接触过来自境内有病例报告的社区, 或境外疫情严重的国家或地区的发热或有呼吸道症状的患者;(4) 聚集性发病: 14 d 内在小范围内, 如家庭、学校班级等场所出现 2 例及以上发热和/或呼吸道症状的病例;(5) 确诊 SARS-CoV-2 感染的产妇所分娩的新生儿。

8.1.2 临床表现 (1) 具有发热和/或呼吸道症状等上述 SARS-CoV-2 感染相关临床表现;(2) 具有上述 SARS-CoV-2 感染的肺部影像学特征;(3) 发病早期白细胞总数正常或降低, 淋巴细胞计数减少。

8.2 确诊病例^[3-4, 55] 疑似病例具备以下病原学证据之一者。(1) 呼吸道等标本中 SARS-CoV-2 核酸检测阳性;(2) 未接种新冠疫苗者, 血清 SARS-CoV-2 特异性抗体 IgM 和 IgG 双阳性; 或者血清 SARS-CoV-2 特异性抗体 IgG 由阴性转为阳性, 或恢复期抗体滴度较急性期呈 4 倍及以上升高。

8.3 临床分型

8.3.1 无症状感染 呼吸道等标本 SARS-CoV-2 病原学检测呈阳性, 整个感染过程中无相关临床表现, 如发热、干咳、咽痛等可自我感知或可临床识别的症状与体征。需要密切监测病情, 注意与处于潜伏期的症状性感染者鉴别。

8.3.2 急性上呼吸道感染 仅表现为发热、咳嗽、咽痛、鼻塞、乏力、头痛、肌痛或不适等, 临床表现和查体无下呼吸道受累征象。

8.3.3 轻症肺炎 有发热或无发热,伴有咳嗽等呼吸道症状,影像学检查提示有肺炎改变,但未达到重症肺炎的表现。

8.3.4 重症肺炎 符合下列任何 1 项者。(1)出现气促: <2 月龄,呼吸频率(respiratory rate, RR) ≥ 60 次/min; $2 \sim 12$ 月龄,RR ≥ 50 次/min; $1 \sim 5$ 岁,RR ≥ 40 次/min; >5 岁,RR ≥ 30 次/min,除外发热和哭闹的影响。(2)静息状态下,指氧饱和度(SpO_2) $\leq 92\%$ 。(3)有呼吸困难表现:伴有呻吟、鼻翼扇动或三凹征,发绀,间歇性呼吸暂停。(4)意识障碍:出现嗜睡、惊厥。(5)拒食或喂养困难,有脱水征。(6)肺部高分辨率 CT 检查结果显示双侧或多肺叶浸润、短期内病变快速进展或出现胸腔积液。

8.3.5 危重症病例 符合以下情况之一,需入重症监护室(intensive care unit, ICU)监护治疗者。(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。

8.3.6 MIS-C^[55] 同时符合以下情况者。(1)发热($\geq 38^\circ\text{C}$)持续至少 24 h,实验室检查符合 6.1(3),临床表现严重需要住院,至少 2 个系统器官(心脏、肾脏、呼吸、血液、胃肠道、皮肤或神经系统)受累。(2)目前正在或最近感染 SARS-CoV-2(SARS-CoV-2 核酸、特异抗体或抗原检测阳性);或在症状出现前 4 周内接触 COVID-19 患者。(3)没有其他可以解释的诊断。

8.4 重症和危重症的早期识别^[56-59]

8.4.1 儿童中发生重症的高危人群^[60-73] (1)有基础疾病者,如先天性心脏病、慢性肺疾病、神经系统疾病、重度营养不良、肿瘤、肥胖、糖尿病、遗传性疾病等;(2)先天性和获得性免疫功能缺陷或低下者,如原发免疫缺陷者、长期使用免疫抑制剂者、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者等;(3)早产儿/新生儿。

8.4.2 预警指标 符合下列指标任何 1 项者提示可能发展为重症或危重症病例。

8.4.2.1 临床特征 (1)持续高热 $3 \sim 5$ d 不退、病程 >1 周且症状、体征无改善或进行性加重者;(2)呼吸急促,除外发热和哭吵的影响;(3)静息状态下,指 $SpO_2 \leq 95\%$;(4)出现精神反应差,嗜睡等;(5)末梢毛细血管充盈时间延长;(6)严重的消化道症状^[74-77]:呕吐、腹泻和腹痛等;(7)影像学:两侧或多叶广泛浸润、胸腔积液等短期内进展迅速。

8.4.2.2 血液和生化指标 (1)外周血淋巴细胞显著减少和/或进行性下降;CRP 显著增高 >150 mg/L;PCT 显著增高。(2)生化指标进行性升高,如心肌酶、肝酶、乳酸脱氢酶、脑钠肽、乳酸等。(3)D-二聚体、IL-6、IL-10、铁蛋白显著增高。(4)不能解释的代谢性酸中毒。

8.4.2.3 肺外并发症 如 COVID-19 相关脑病、急性坏

死性脑病等。

8.4.2.4 其他 出现其他病原混合感染。

9 鉴别诊断^[3-4,55]

鉴别诊断的要点主要包括流行病学史和多病原实验室检查。主要与流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、人偏肺病毒、其他冠状病毒等已知病毒性感染鉴别以及与肺炎支原体肺炎、衣原体肺炎、细菌性肺炎及川崎病等相鉴别。在诊断时要考虑 SARS-CoV-2 与其他病原混合感染的情况。

10 治疗

10.1 治疗原则 (1)无症状感染:无需药物治疗,但需要密切监测病情变化。(2)急性上呼吸道感染:可上呼吸道局部应用干扰素 α 喷雾剂治疗^[78] 及支持对症治疗。(3)轻型肺炎:可予干扰素 α 雾化治疗^[79-80],根据病情需要予以支持及对症治疗。(4)重症肺炎:在轻症肺炎抗病毒治疗基础上,根据病情需要予以氧疗、呼吸循环支持、糖皮质激素、血液净化等治疗。(5)MIS-C:多学科合作、尽早抗炎、多脏器功能支持、纠正休克和出凝血功能障碍,防治并发症,必要时抗感染治疗。

对于合并有基础疾病(如先天性心肺气道疾病、慢性心肾疾病、营养不良、遗传代谢性疾病、免疫缺陷病、血液肿瘤疾病等)者易出现重症、且死亡率高,应在控制原发疾病的基础上,积极治疗 COVID-19。此外,对于早产儿及小婴儿,应加强营养、喂养及护理等,加强生长发育监测。

10.2 一般治疗及监测^[3-4,55] 对于有症状的感染者,需注意休息,保证充分热卡和液体摄入,维持水电解质、内环境稳定和微生态平衡;保持呼吸道通畅,湿化气道,必要时给予吸氧。根据病情监测生命体征、血氧饱和度、CRP、肝肾及心肌酶学相关生化指标、凝血功能,动脉血气分析等,必要时行胸部影像学、细胞因子检查,对高危患儿行铁蛋白、IL-6 等检测监测 MIS-C 发生的可能。

10.3 对症治疗^[3-4,55,81-82] 积极控制高热。体温超过 38.5°C 伴有明显不适者应用退热药物治疗,常用退热药物有布洛芬和对乙酰氨基酚。保持患儿安静,出现惊厥时需及时予以止惊。呼吸道分泌物增多且黏稠者及时进行祛痰治疗,常用药物有:吸入用乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入,每次 3 mL(0.3 mg), $1 \sim 2$ 次/d,疗程 $5 \sim 7$ d;吸入用盐酸氨溴索溶液雾化吸入:与生理盐水按 $1:1$ 比例混合使用, 2 岁以下患儿每次 1 mL, $2 \sim 12$ 岁患儿每次 2 mL, 12 岁以上患儿每次 3 mL, $1 \sim 2$ 次/d,疗程 $5 \sim 7$ d。根据气道分泌物情况,必要时雾化后密闭式吸痰。雾化治疗要注意防止气溶胶传播,建议在有负压装置的雾化室及负压病房内进行。

10.4 氧疗^[3-4,55] 有缺氧表现时,及时给予有效氧疗,

包括鼻导管、面罩给氧和经鼻高流量氧疗、呼吸支持等。

10.5 抗病毒治疗^[3-4,55,83-94] 我国尚无批准用于低龄儿童的 SARS-CoV-2 感染的抗病毒药物。

10.5.1 干扰素^[91,95-100] 根据国内外使用干扰素 α 治疗儿童毛细支气管炎、病毒性肺炎、急性上呼吸道感染、手足口病、SARS 等病毒感染性疾病以及 SARS-CoV-2 感染的多项基础和临床研究结果,干扰素 α 能有效降低病毒载量,尽早使用有助于减轻症状,缩短病程,可用于儿童 SARS-CoV-2 感染。用法如下:(1)干扰素 α 喷雾剂:鼻腔每侧 1~2 喷、口咽部共 8~10 喷,8~10 次/d,疗程 5~7 d。用于无症状感染者及上呼吸道感染患儿。(2)干扰素 α 雾化:干扰素 α 20 万~40 万 IU/kg 或 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,生理盐水 2 mL,雾化吸入,2 次/d,疗程 5~7 d。用于肺炎等下呼吸道感染患儿。

10.5.2 PF-07321332/利托那韦片 (Paxlovid)^[101] 我国国家药品监督管理局批准用于治疗发病 5 d 以内的轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素的成人,目前尚未批准可用于 18 岁以下青少年和儿童,使用人群和适应证根据我国国家药品监督管理局官方发布调整。

10.5.3 单克隆抗体^[102] 安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液联用用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素的成人和青少年(12~17 岁,体重 ≥ 40 kg)患者,其中青少年(12~17 岁,体重 ≥ 40 kg)适应证人群为附条件批准。使用人群和适应证根据我国国家药品监督管理局官方发布调整。用法:两药的剂量均为 1 000 mg。在给药前 2 种药品分别以 100 mL 生理盐水稀释后,经静脉序贯输注给药,以不高于 4 mL/min 的速度静脉滴注,之间使用生理盐水 100 mL 冲管。在输注期间对患者进行临床监测,并在输注完成后对患者进行至少 1 h 的观察。12 岁以下儿童慎用。

10.5.4 COVID-19 免疫球蛋白治疗 仅限用于病程早期有高危因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者。使用剂量为 100~400 mg/kg,静脉输注,根据患者病情改善情况,次日可再次输注,总次数不超过 5 次。

10.5.5 康复者恢复期血浆 仅用于在病程早期有高危因素、病毒载量较高、病情进展较快的患儿。输注剂量为 200~500 mL(4~5 mL/kg),可根据患儿个体情况及病毒载量等决定是否再次输注。

10.6 抗菌药物 合理使用抗菌药物,尤其要避免广谱抗菌药物联合使用,以尽可能地减少耐药菌的发生与传播。确有继发细菌感染证据者,要先根据当地细菌感染病原谱分布经验性选择抗菌药物,或根据细菌培养药敏结果应用相应敏感的抗菌药物治疗。

10.7 重症、危重症病例的治疗^[3-4,103-106] 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。

10.7.1 呼吸支持 无创机械通气 2 h 病情无改善,或患儿不能耐受无创通气、气道分泌物增多、剧烈咳嗽,或血流动力学不稳定,应及时改为有创机械通气。有创机械通气采取小潮气量“肺保护性通气策略”,以降低呼吸机相关肺损伤。俯卧位通气是公认有效的呼吸支持措施,无论是鼻导管吸氧、经鼻高流量、无创呼吸支持还是有创呼吸支持,都应尽可能给予俯卧位通气,每天至少 12 h。必要时采取肺复张或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)等。

10.7.2 循环支持 危重型患儿合并休克,应在充分液体复苏的基础上,改善微循环,合理使用血管活性药物,必要时进行血流动力学监测。

10.7.3 糖皮质激素^[107-112] 激素使用须严格掌握适应证,对于氧合指数进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重症和危重症患儿,可酌情短期使用(3~5 d)。可选择甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d),静脉注射,或地塞米松 0.15 mg/(kg·d)(最大剂量 5 mg),静脉注射,1 次/d。应避免长时间、大剂量使用糖皮质激素,尽可能减少不良反应。

10.7.4 血液净化治疗 血液净化系统包括血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等,建议仅在急性肾损伤、严重代谢性酸中毒等指征时用于重型、危重型患儿细胞因子风暴早中期的救治。

10.7.5 儿童支气管肺泡灌洗或钳取等支气管镜介入治疗 重症、危重症病例明确有各级气道内阻塞时,在三级防护措施下可酌情及时实施儿童支气管镜检查 and 支气管肺泡灌洗及钳取等介入治疗。

10.7.6 抗凝治疗 评估患儿发生静脉血栓的危险因素,有危险因素者给予预防性抗凝治疗,同时监测凝血功能,有 D-二聚体显著增高、血栓形成的高风险患儿可以使用抗凝治疗,首选低分子肝素。

10.8 MIS-C^[44,113-120] 无休克者首选静脉用丙种球蛋白(IVIG)2 g/kg,病情无好转时加用甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d)或 IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素)等免疫治疗;合并休克者首选 IVIG 联合甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d);难治性重症患儿建议使用大剂量甲泼尼龙冲击[10~30 mg/(kg·d)]或加用 IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素)、TNF- α 阻滞剂(英夫利昔单抗)等免疫治疗。

阿司匹林具有抗血小板聚集和抗血栓形成的作用,建议常规使用低剂量阿司匹林治疗[3~5 mg/(kg·d),最大剂量 81 mg/d],直至血小板计数和冠状动脉均恢复至正常。但对于有活动性出血或严重出血风险或血小板计数 $\leq 80 \times 10^9/\text{L}$ 的 MIS-C 患儿则避免使用,以免加重出血风险。

10.9 精神心理治疗 心理疏导对病情恢复有重要作用。如果患儿(尤其是年长儿)出现情绪不稳、恐惧或有

心理障碍时,需要积极予以心理干预及心理治疗,以提高患儿的心理复原力和抗挫折能力。根据新冠疫情心理危机特点,采用相应的治疗技术,综合运用。治疗方法包括:短程心理动力性治疗、认知治疗、行为治疗、家庭治疗、催眠、放松训练,配合使用抗焦虑或抗抑郁药物等。

10.10 中医治疗 儿童患者的中医证候特点、核心病机与成人基本一致,可参照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[4],结合儿童患者临床症候和生理特点,辨证酌量使用。

11 解除隔离和出院标准^[3,4,55,121]

11.1 无症状感染、急性上呼吸道感染和轻症肺炎 连续 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测 N 基因和 ORF 基因 Ct 值均 ≥ 35 (荧光定量 PCR 方法,界限值为 40 及以上,采样时间至少间隔 24 h),或连续 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测阴性(荧光定量 PCR 方法,界限值低于 40,采样时间至少间隔 24 h),可解除隔离管理。

11.2 重症肺炎和危重症病例 (1)体温恢复正常 3 d 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 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测 N 基因和 ORF 基因 Ct 值均 ≥ 35 (荧光定量 PCR 方法,界限值为 40 及以上的,采样时间至少间隔 24 h),或连续 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测阴性(荧光定量 PCR 方法,界限值低于 40,采样时间至少间隔 24 h)。满足以上条件者可出院。

12 预防^[122-126]

根据《中华人民共和国传染病防治法》的相关规定,COVID-19 已纳入法定乙类传染病,但按甲类管理。SARS-CoV-2 感染的预防方式分为一般预防和特异性预防 2 种。一般预防的主要措施是非药物干预措施(non-pharmaceutical interventions, NPIs),包括佩戴口罩、执行手卫生、保持社交距离、隔离及室内通风等,从而达到控制传染源、阻断传播途径及保护易感人群的目的;特异性预防主要指接种 SARS-CoV-2 疫苗。

12.1 NPIs 有效保护儿童 结合目前临床研究及实践证实呼吸道病毒感染的 NPIs 能有效保护儿童,已然成为预防 COVID-19 的重要手段。

呼吸道病毒感染的 NPIs 是指通过个人防护措施、环境消毒及社会政策等方式减少病毒传播,降低病毒感染率,延迟感染高峰,缩小感染范围以及控制疾病流行。儿童 NPIs 的方式包括:(1)2 岁以上儿童佩戴外科口罩,高危儿童可选 N95 等过滤式口罩;(2)正确执行手卫生,推荐儿童使用肥皂和水洗手;(3)保持社交距离,必要时进行隔离;(4)居室保持通风,紫外线消毒(注意避免紫外线对眼睛和皮肤的伤害),对高频接触的物体表面用

有效氯消毒剂擦拭消毒,患儿使用后的物品做好清洁和消毒。

证据显示呼吸道病毒感染的 NPIs 显著降低了儿童呼吸系统感染性疾病的住院率及儿童哮喘急性发作的次数和住院率。疫情期间或疫情过后均需在日常生活中不断培养儿童呼吸道病毒感染的 NPIs,尤其是常见呼吸道病毒的流行季节,达到进一步保护易感儿童,减少儿童健康系统疾病负担的目的。

12.2 增强免疫力,保护易感人群 均衡膳食、充足睡眠、保持口腔健康、适量运动、作息规律、避免过度疲劳,提高自身免疫力是避免被感染的重要手段。积极保持情绪稳定和心理健康。若产妇确诊或疑似感染,新生儿与产妇需及时分开隔离,并由专科医师做好新生儿评估。禁止疑似或确诊感染的母亲在隔离期进行母乳喂养。避免在无有效防护的情况下与感染者接触。

12.3 特异性预防 接种疫苗仍然是预防病毒感染、降低感染后重症率和死亡率的有效方法。根据靶点和技术的不同,SARS-CoV-2 疫苗分为灭活疫苗、核酸疫苗、病毒载体疫苗、减毒活疫苗、蛋白亚单位疫苗和病毒样颗粒疫苗等。在安全性方面,灭活疫苗和蛋白亚单位疫苗安全性高于减毒活疫苗。对于 Omicron 变异株而言,目前已公布有效性的 SARS-CoV-2 疫苗的保护效力还需要进一步验证。SARS-CoV-2 疫苗的不良反应主要为注射部位疼痛、红肿,疲乏以及发热等。灭活疫苗已在我国 3 岁及以上儿童中广泛接种。

参与本共识编写的机构和学术组织:中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会;中国医药教育协会儿科专业委员会;中国研究型医院学会儿科学专业委员会;中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会;中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会;中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会;全球儿科呼吸联盟

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO COVID-19 Detailed Surveillance Data Dashboard [EB/OL]. [2022-06-11]. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiYWwRiZWVkbWUtdmM0Ni00MDAwLTljYWUtdmN2EwNTM-3YjQzYmRmliwidCI6ImY2MTBjMGJlLWJk-MjQ0NGZlOS04MTBlLTKNkYzI4MGFmYjU5MCI6ImMiOjI0>
- [2] 香港卫生署卫生防护中心和医院管理局. 2019 冠状病毒病第 5 波数据 [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-11]. https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/5th_wave_statistics.pdf
- [3] Centre for Health Protection of the Department of Health and the Hospital Authority in Hong Kong. Statistics on 5th wave of COVID-19 [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-11]. https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/5th_wave_statistics.pdf
- [4] Center for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [EB/OL]. (2022-03-18) [2022-06-11]. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases>
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版) [EB/OL]. (2022-03-14) [2022-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zxygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>
- [6] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan of novel coronavirus pneumonia (Trial version 9) [EB/OL]. (2022-03-14) [2022-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zxygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>
- [7] 蒋荣猛,谢正德,姜毅,等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预

- 防专家共识(第三版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(10): 721-732. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210226-00235.
- Jiang RM, Xie ZD, Jiang Y, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement (third edition) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36(10): 721-732. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20210226-00235.
- [6] Korber B, Wm F, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus [J]. Cell, 2020, 182(4): 812-827. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
- [7] Li Q, Wu J, Nie J, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity [J]. Cell, 2020, 182(5): 1284-1294. e9. DOI:10.1016/j.cell.2020.07.012.
- [8] Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication *ex vivo* and transmission *in vivo* [J]. Science, 2020, 370(6523): 1464-1468. DOI: 10.1126/science.abe8499.
- [9] Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant [J]. N Engl J Med, 2020, 383(27): 2684-2686. DOI: 10.1056/NEJMcibr2032888.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第七版)[EB/OL]. (2020-09-15) [2022-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202009/318683cbfaee4191aee29cd774b19d8d.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Management plan of novel coronavirus pneumonia (version 7) [EB/OL]. (2020-09-15) [2022-06-11]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202009/318683cbfaee4191aee29cd774b19d8d.shtml>.
- [11] Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review [J]. Transbound Emerg Dis, 2021, 68(2): 296-312. DOI: 10.1111/tbed.13707.
- [12] Ren SY, Wang WB, Hao YG, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments [J]. World J Clin Cases, 2020, 8(8): 1391-1399. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i8.1391.
- [13] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
- [14] Awh C, Chu J, Perera M, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions [J]. Lancet Microbe, 2020, 1(1): e10. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3.
- [15] World Health Organization. Update on Omicron [EB/OL]. (2021-11-28) [2022-05-26]. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.
- [16] Han P, Li L, Liu S, et al. Receptor binding and complex structures of human ACE2 to spike RBD from Omicron and Delta SARS-CoV-2 [J]. Cell, 2022, 185(4): 630-640. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.001.
- [17] Rubin EJ, Baden LR, Abdool Karim SS, et al. Audio interview: the Omicron variant of SARS-CoV-2 [J]. N Engl J Med, 2021, 385(23): e96. DOI: 10.1056/NEJMc2118839.
- [18] Fonager J, Bennedbaek M, Bager P, et al. Molecular epidemiology of the SARS-CoV-2 variant Omicron BA.2 sub-lineage in Denmark, 29 November 2021 to 2 January 2022 [J]. Euro Surveill, 2022, 27(10): 2200181. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.10.2200181.
- [19] Desingh PA, Nagarajan K. Omicron BA.2 lineage spreads in clusters and is concentrated in Denmark [J]. J Med Virol, 2022, 94(6): 2360-2364. DOI: 10.1002/jmv.27659.
- [20] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the WHO press conference-13 April 2022 [EB/OL]. (2022-04-13) [2022-05-20]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/3>.
- [21] Open Government Licence. COVID-19 variants identified in the UK [EB/OL]. (2022-05-20) [2022-06-11]. <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>.
- [22] Liu X, Huang J, Li C, et al. The role of seasonality in the spread of COVID-19 pandemic [J]. Environ Res, 2021, 195: 110874. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110874.
- [23] Merow C, Urban MC. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(44): 27456-27464. DOI: 10.1073/pnas.2008590117.
- [24] Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review [J]. J Clin Pathol, 2021, 74(2): 76-83. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206995.
- [25] Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists [J]. Virchows Arch, 2020, 477(3): 359-372. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6.
- [26] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. JAMA, 2020, 324(8): 782-793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
- [27] Menger J, Apostolidou S, Edler C, et al. Fatal outcome of SARS-CoV-2 infection (B1.1.7) in a 4-year-old child [J]. Int J Legal Med, 2022, 136(1): 189-192. DOI: 10.1007/s00414-021-02687-9.
- [28] Nomura E, Finn LS, Bauer A, et al. Pathology findings in pediatric patients with COVID-19 and kidney dysfunction [J]. Pediatr Nephrol, 2022, (2022-02-15) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166918>. DOI: 10.1007/s00467-022-05457-w. [published online ahead of print].
- [29] Gomes I, Karmiryan K, Oliveira JT, et al. SARS-CoV-2 infection of the central nervous system in a 14-month-old child: a case report of a complete autopsy [J]. Lancet Reg Health Am, 2021, 2: 100046. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100046.
- [30] Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: from SARS to different phenotypes of MERS-C [J]. EclinicalMedicine, 2021, 35: 100850. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100850.
- [31] Guossard P, Schubert P, Parker N, et al. Fatal SARS-CoV-2 Omicron variant in a young infant: autopsy findings [J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(5): 1363-1365. DOI: 10.1002/ppul.25881.
- [32] Markus H, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [33] Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence [J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
- [34] Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas [J]. Cell, 2021, 184(7): 1895-1913. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.053.
- [35] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 [J]. Science, 2020, 370(6515): eabd4570. DOI: 10.1126/science.abd4570.
- [36] Bastard P, Gervais A, Le VT, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for 20% of COVID-19 deaths [J]. Sci Immunol, 2021, 6(62): eabl4340. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4340.
- [37] Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. Long COVID in children and adolescents [J]. BMJ, 2022, 376: o143. DOI: 10.1136/bmj.o143.
- [38] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [J]. Lancet, 2020, 395(1237): 1607-1608. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31094-1.
- [39] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US [J]. medRxiv, 2022, (2022-01-13) [2022-05-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.12.22269179v1>. DOI: 10.1101/2022.01.12.22269179. [published online ahead of print].
- [40] Peacock TP, Brown JC, Zhou J, et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein [J]. bioRxiv, 2021, (2021-12-31) [2022-05-25]. <https://www.biorxiv.org/search/10.1101%2F2021.12.31.474653>. DOI: 10.1101/2021.12.31.474653. [published online ahead of print].
- [41] Kelley PB, Simon JE. Racemic epinephrine use in croup and disposition [J]. Am J Emerg Med, 1992, 10(3): 181-183. DOI: 10.1016/0735-6757(92)90204-B.
- [42] Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, et al. COVID-19-Associated croup in children [J]. Pediatrics, 2022, 149(6): e2022056492. DOI: 10.1542/peds.2022-056492.
- [43] Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, et al. Prevalence and risk factors of neurologic manifestations in hospitalized children diagnosed with

- acute SARS-CoV-2 or MIS-C [J]. *Pediatr Neurol*, 2022, 128; 33-44. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.010.
- [44] Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS - C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19) [EB/OL]. (2020-05-14) [2022-06-28]. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- [45] Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179 (7): 1029-1046. DOI:10.1007/s00431-020-03684-7.
- [46] Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American college of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 3 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (4): e1-20. DOI:10.1002/art.42062.
- [47] Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis [J]. *J Clin Virol*, 2020, 129; 104455. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104455.
- [48] 中华医学会放射学分会. 新型冠状病毒肺炎的放射学诊断: 中华医学学会放射学分会专家推荐意见 (第一版) [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54 (4): 279-285. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20200205-00094. Chinese Society of Radiology, Chinese Medical Association. Radiological diagnosis of COVID-19: expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First edition) [J]. *Chin J Radiol*, 2020, 54 (4): 279-285. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20200205-00094.
- [49] 马慧静, 邵剑波, 王永姣, 等. 新型冠状病毒肺炎儿童高分辨率 CT 表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54 (4): 310-313. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20200206-00100. Ma HJ, Shao JB, Wang YJ, et al. High resolution CT features of COVID-19 in children [J]. *Chin J Radiol*, 2020, 54 (4): 310-313. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20200206-00100.
- [50] Ma H, Hu J, Tian J, et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1): 123. DOI:10.1186/s12916-020-01596-9.
- [51] Peng X, Guo Y, Xiao H, et al. Overview of chest involvement at computed tomography in children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Pediatr Radiol*, 2021, 51 (2): 222-230. DOI: 10.1007/s00247-020-04826-7.
- [52] Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the fleischner society [J]. *Radiology*, 2020, 296 (1): 172-180. DOI: 10.1148/radiol.2020201365.
- [53] Afshar-Oromieh A, Prosch H, Schaefer-Prokop C, et al. A comprehensive review of imaging findings in COVID-19-status in early 2021 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (8): 2500-2524. DOI: 10.1007/s00259-021-05375-3.
- [54] Akl EA, Blažić I, Yaacoub S, et al. Use of chest imaging in the diagnosis and management of COVID-19: a WHO rapid advice guide [J]. *Radiology*, 2021, 298 (2): E63-69. DOI: 10.1148/radiol.2020203173.
- [55] Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement [J]. *World J Pediatr*, 2020, 16 (3): 223-231. DOI: 10.1007/s12519-020-00343-7.
- [56] Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4 (9): 653-661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
- [57] González-Dambrauskas S, Vázquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric critical care and COVID-19 [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (3): e20201766. DOI: 10.1542/peds.2020-1766.
- [58] Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174 (9): 868-873. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
- [59] Bellino S, Punzo O, Rota MC, et al. COVID-19 disease severity risk factors for pediatric patients in Italy [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (4): e2020009399. DOI: 10.1542/peds.2020-009399.
- [60] Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, et al. Assessment of 135 794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States [J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175 (2): 176-184. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052.
- [61] Wanga V, Gerdes ME, Shi DS, et al. Characteristics and clinical outcomes of children and adolescents aged < 18 years hospitalized with COVID-19 - six hospitals, United States, July-August 2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70 (5152): 1766-1772. DOI: 10.15585/mmwr.mm705152a3.
- [62] Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals [EB/OL]. (2022-02-15) [2022-06-11]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
- [63] Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180 (3): 689-697. DOI: 10.1007/s00431-020-03801-6.
- [64] Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions. Additional information on children and teens [EB/OL]. (2022-02-25) [2022-06-11]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
- [65] McCormick DW, Richardson LC, Young PR, et al. Deaths in children and adolescents associated with COVID-19 and MIS-C in the United States [J]. *Pediatrics*, 2021, 148 (5): e2021052273. DOI: 10.1542/peds.2021-052273.
- [66] Drouin O, Hepburn CM, Farrar DS, et al. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020 [J]. *CMAJ*, 2021, 193 (38): E1483-1493. DOI: 10.1503/cmaj.210053.
- [67] Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children [J]. *Pediatrics*, 2021, (2021-10-22) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686570>. DOI: 10.1542/peds.2021-053418. [published online ahead of print].
- [68] Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, et al. Children's heart and COVID-19: up-to-date evidence in the form of a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179 (7): 1079-1087. DOI: 10.1007/s00431-020-03699-0.
- [69] Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (12): e017224. DOI: 10.1161/JAHA.120.017224.
- [70] Sabatino J, Ferrero P, Chessa M, et al. COVID-19 and congenital heart disease: results from a nationwide survey [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (6): 1774. DOI: 10.3390/jcm9061774.
- [71] Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, et al. Underlying medical conditions associated with severe COVID-19 illness among children [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (6): e2111182. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
- [72] Tripathi S, Christison AL, Levy E, et al. The impact of obesity on disease severity and outcomes among hospitalized children with COVID-19 [J]. *Hosp Pediatr*, 2021, 11 (11): e297-316. DOI: 10.1542/hpeds.2021-006087.
- [73] Heilbronner C, Berteloot L, Tremolieres P, et al. Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190 (1): e21-24. DOI: 10.1111/bjh.16802.
- [74] Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York city, New York [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174 (10): e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
- [75] Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York city [J]. *J Pediatr*, 2020, 223: 14-19. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006.
- [76] Kainth MK, Goenka PK, Williamson KA, et al. Early Experience of COVID-19 in a US children's hospital [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (4): e2020003186. DOI: 10.1542/peds.2020-003186.
- [77] Zhou B, Yuan Y, Wang S, et al. Risk profiles of severe illness in chil-

- dren with COVID-19: a meta-analysis of individual patients[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(2):347-352. DOI:10.1038/s41390-021-01429-2.
- [78] 田富香,王栋梅,徐峰峰.重组人干扰素 α -2b 喷雾剂(假单胞菌)治疗儿童急性上呼吸道感染的临床疗效[J]. *生物医学工程与临床*, 2020, 24(6):748-751. DOI:10.13339/j.cnki.sgcl.20201023.006.
- Tian FX, Wang DM, Xu FF. Clinical efficacy of recombinant human interferon α -2b spray (Pseudomonas) in treatment of children with acute upper respiratory tract infection [J]. *Biomed Eng Clin Med*, 2020, 24(6):748-751. DOI:10.13339/j.cnki.sgcl.20201023.006.
- [79] Khlynina YO, Arova AA, Nevinsky AB. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers [J]. *Infekce Bolezni*, 2021, 19(2):65-69. DOI:10.20953/1729-9225-2021-2-65-69.
- [80] Feldblum IV, Devyatkov MY, Gendler AA, et al. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers [J]. *Infekce Bolezni*, 2021, 19(2):26-32.
- [81] 中华医学会临床药学分会. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版) [J]. *医药导报*, 2019, 38(2):135-146. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.001.
- Chinese Medical Association Clinical Medicine Association. Expert consensus on rational drug use of aerotom inhalation therapy (2019 edition) [J]. *Medical Guide*, 2019, 38(2):135-146. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2019.02.001.
- [82] Shen K, Hong J, El BA, et al. International expert opinion on the use of nebulization for pediatric asthma therapy during the COVID-19 pandemic [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(7):3934-3947. DOI:10.21037/jtd-21-841.
- [83] Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue [J]. *World J Pediatr*, 2020, 16(3):219-221. DOI:10.1007/s12519-020-00344-6.
- [84] Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: interferons as 1st responders [J]. *Semin Immunol*, 2019, 43:101300. DOI:10.1016/j.smim.2019.101300.
- [85] Hijano DR, Siefker DT, Shrestha B, et al. Type I interferon potentiates IgA immunity to respiratory syncytial virus infection during infancy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11034. DOI:10.1038/s41598-018-29456-w.
- [86] Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 20:42-46. DOI:10.1016/j.ijid.2013.12.003.
- [87] 王辉强,马琳琳,蒋建东,等.重组人干扰素 α 2b 体外广谱抗呼吸道病毒药理学研究[J]. *药学报*, 2014, 49(11):1547-1553.
- Wang HQ, Ma LL, Jiang JD, et al. Recombinant human interferon alpha 2b broad-spectrum anti-respiratory viruses pharmacodynamics study in vitro [J]. *Acta Pharm Sin*, 2014, 49(11):1547-1553.
- [88] 刘斌,尚云晓,卢叶丹. SD 大鼠口鼻吸入重组人干扰素 α 2b 注射液(假单胞菌)及辅料羟乙基淀粉 40 的安全性研究[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(9):692-697. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.09.018.
- Liu B, Shang YX, Lu YD. Safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon alpha 2b injection (P. putida) and excipient hydroxyethyl starch 40 to healthy SD rats [J]. *Int J Pediatr*, 2019, 46(9):692-697. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.09.018.
- [89] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版) [EB/OL]. (2018-05-18) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guideline on hand, foot and mouth disease (2018) [EB/OL]. (2018-05-18) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.
- [90] 中华医学会儿科学分会感染学组, 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识(2019年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(3):177-180. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.004.
- The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; National Center for Quality Control of Infectious Diseases. Expert consensus on diagnosis and treatment of herpangina (version 2019) [J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57(3):177-180. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.004.
- [91] 申昆玲,尚云晓,张贺,等.重组人干扰素 α 2b 喷雾剂(假单胞菌)治疗儿童急性上呼吸道感染有效性和安全性多中心随机对照临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(12):1010-1016. DOI:10.19538/j.ek2019120610.
- Shen KL, Shang YX, Zhang H, et al. A multicenter randomized controlled clinical study on the efficacy and safety of recombinant human interferon α 2b spray (P. putida) in treatment of acute upper respiratory tract infections in children [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34(12):1010-1016. DOI:10.19538/j.ek2019120610.
- [92] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.17.006.
- Shen KL, Shang YX, Zhang GC, et al. Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(17):1301-1308. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.17.006.
- [93] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会, 等. 儿童喘息性疾病合理用药指南 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19):1460-1472. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.005.
- The Expert Committee on Pediatric Medicine of National Health and Commission, National Health and Family Planning Commission of The People's Republic of China; Respiratory Group, Pediatric Section of Chinese Medical Association; Committee of Respiratory Disease, Pediatric Society of Chinese Physicians' Association, et al. Guidelines for rational drug use in children with wheezing disorders [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(19):1460-1472. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.005.
- [94] Sperotto F, Friedman KG, Son M, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(2):307-322. DOI:10.1007/s00431-020-03766-6.
- [95] Vanderheiden A, Ralfs P, Chirkova T, et al. Type I and Type III interferons restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures [J]. *J Virol*, 2020, 94(19):e00985-20. DOI:10.1128/JVI.00985-20.
- [96] Lokugamage KG, Hage A, de Vries M, et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV [J]. *J Virol*, 2020, 94(23):e01410-20. DOI:10.1128/JVI.01410-20.
- [97] 徐艳利,李颖,陈益平,等.重组人干扰素 α 2b 喷雾剂治疗小儿手足口病有效性和安全性的多中心对照临床研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(2):101-106. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.02.008.
- Xu YL, Li Y, Chen YP, et al. A multicenter controlled clinical study on the efficacy and safety of recombinant human interferon α 2b spray in the treatment of hand, foot and mouth disease in children [J]. *Chin J Infect Dis*, 2018, 36(2):101-106. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2018.02.008.
- [98] Lin H, Huang L, Zhou J, et al. Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial [J]. *Arch Virol*, 2016, 161(11):3073-3080. DOI:10.1007/s00705-016-3012-7.
- [99] 姚婷新,廖亦男,谷芬,等.重组人干扰素 α 2b 喷雾剂治疗疱疹性咽峡炎患儿疗效观察 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(5):427-429. DOI:10.3969/j.issn.1674-3865.2017.05.020.
- Yao TX, Liao YN, Gu F, et al. Clinical effect of recombinant human interferon α -2b spray on herpangina in children [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2017, 9(5):427-429. DOI:10.3969/j.issn.1674-3865.2017.05.020.
- [100] Ye YZ, Dou YL, Hao JH, et al. Efficacy and safety of interferon α -2b spray for herpangina in children: a randomized, controlled trial [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 107:62-68. DOI:10.1016/j.ijid.2021.04.049.
- [101] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)注册申请 [EB/OL]. (2021-12-08) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/>

- zyygj/s7653p/202203/acbfef3d9b74d8ba90e43f8ab091512.shtml. National Medical Products Administration. The National Medical Products Administration approved the registration application of the novel coronavirus neutralizing antibody combined treatment drugs Ambacimivir injection (BR11-196) and Romistatin injection (BR11-198) of Tengsheng Huachuang Pharmaceutical Technology (Beijing) Co., Ltd. in an emergency [EB/OL]. (2021-12-08) [2022-06-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202203/acbfef3d9b74d8ba90e43f8ab091512.shtml>.
- [102] 医政医管局. 关于调整新型冠状病毒药物 PF-07321332/利托那韦片 (Paxlovid) 适应症等内容的通知 [EB/OL]. (2022-03-23) [2022-05-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html>. Medical Administration Hospital Authority. Notice on adjusting the indications of pf-07321332/ Paxlovid, a new anti novel coronavirus drug [EB/OL]. (2022-03-23) [2022-05-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html>.
- [103] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠肺炎重型、危重型患者护理规范 [EB/OL]. (2020-03-01) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/8235a35f35574ea79cd7c261b1e666e.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Nursing standards for severe and critically ill patients of coronavirus disease 2019 [EB/OL]. (2020-03-01) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/8235a35f35574ea79cd7c261b1e666e.shtml>.
- [104] 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 (试行第二版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7658/202003/61d608a7e8b49fca418a6074c2b5a2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Clinical treatment plan for plasma recovery in patients recovering from coronavirus disease 2019 (Trial second edition) [EB/OL]. (2020-03-04) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7658/202003/61d608a7e8b49fca418a6074c2b5a2.shtml>.
- [105] Zhou G, Chen S, Chen Z. Back to the spring of 2020: facts and hope of COVID-19 outbreak [J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 113-116. DOI: 10.1007/s11684-020-0758-9.
- [106] 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿童呼吸内镜专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组支气管镜协作组, 等. 中国儿科可弯曲支气管镜术在严重急性呼吸综合征综合冠病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染疫情期间诊疗建议 (试行) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.02.003. Endoscopy Committee, Pediatric Section of Chinese Medical Doctor Association; Pediatric Respiratory Endoscopy Committee, Endoscopists Section of Chinese Medical Doctor Association; Bronchoscopy Collaboration Subgroup of Respirology Group, Pediatric Section of Chinese Medical Association, et al. Recommendations on the pediatric flexible bronchoscopy during the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in China (Trial Edition) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.02.003.
- [107] Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study [J]. *J Infect*, 2005, 51(2): 98-102. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.09.008.
- [108] Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(12): 1449-1456. DOI: 10.1164/ajrccm.200306-766OC.
- [109] Yam LY, Lau AC, Lai FY, et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *J Infect*, 2007, 54(1): 28-39. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.01.005.
- [110] Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience [J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1441-1452. DOI: 10.1378/chest.129.6.1441.
- [111] 赵建平, 胡轶, 杜荣辉, 等. 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008.
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008.
- [112] 李宗儒, 高占成, 公丕花. 重型新型冠状病毒肺炎抗炎治疗的研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(1): 64-69. DOI: 10.7507/1671-6205.202008079. Li ZR, Gao ZC, Gong PH. Advances in anti-inflammatory treatment of severe patients with Coronavirus Disease 2019 [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2021, 20(1): 64-69. DOI: 10.7507/1671-6205.202008079.
- [113] Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American college of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 2 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(4): e13-29. DOI: 10.1002/art.41616.
- [114] Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 347-358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
- [115] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 [J]. *JAMA*, 2020, 324(3): 259-269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369.
- [116] Simpson JM, Newburger JW. Multisystem inflammatory syndrome in children in association with COVID-19 [J]. *Circulation*, 2020, 142(5): 437-440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726.
- [117] Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York city [J]. *JAMA*, 2020, 324(3): 294-296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
- [118] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U. S. children and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
- [119] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094.
- [120] Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York city [J]. *J Pediatr*, 2020, 224: 24-29. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
- [121] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠肺炎出院患者康复方案 [EB/OL]. (2020-03-04) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653pd/202003/d4558d2cc35e44d5b9adba7c911e0b4c.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Rehabilitation program for patients discharged from coronavirus disease 2019 [EB/OL]. (2020-03-04) [2022-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653pd/202003/d4558d2cc35e44d5b9adba7c911e0b4c.shtml>.
- [122] Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 396(10267): 1979-1993. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
- [123] Voysey M, Clemens S, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK [J]. *Lancet*, 2021, 397(1269): 99-111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- [124] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [125] Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2020, 324(10): 951-960. DOI: 10.1001/jama.2020.15543.
- [126] Walsh EE, Frenck RJ, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(25): 2439-2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.

(收稿日期: 2022-06-10)

(本文编辑: 李建华)