

美国感染病学会新型冠状病毒肺炎患者治疗及管理指南之儿童相关内容解读

穆志龙*, 张 晟, 焦富勇#

陕西省人民医院儿童病院, 陕西 西安
Email: #3105089948@qq.com

收稿日期: 2020年11月1日; 录用日期: 2020年11月13日; 发布日期: 2020年11月20日

摘 要

2020年4月, 美国发布了美国感染病学会新型冠状病毒肺炎患者治疗及管理指南(Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19)。该文对该指南中儿童相关内容进行解读, 包括COVID19的流行性病学特点、临床表现、诊断/筛查及临床用药等方面, 希望对我国儿科同行提高COVID-19的诊断和防治水平有所帮助。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 美国感染病学会, 指南, 解读, 儿童

Interpretation of Child-Related Contents of Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

Zhilong Mu*, Sheng Zhang, Fuyong Jiao#

Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi
Email: #3105089948@qq.com

Received: Nov. 1st, 2020; accepted: Nov. 13th, 2020; published: Nov. 20th, 2020

*第一作者。
#通讯作者。

文章引用: 穆志龙, 张晟, 焦富勇. 美国感染病学会新型冠状病毒肺炎患者治疗及管理指南之儿童相关内容解读[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2588-2594. DOI: 10.12677/acm.2020.1011392

Abstract

In April 2020, the United States released the Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. This article interprets the relevant content of the guidelines for children, including the epidemiological characteristics, clinical manifestations, diagnosis and screening, and drug administration of COVID-19. This aims to help pediatricians to improve the diagnosis and prevention level of COVID-19.

Keywords

COVID-19, Infectious Diseases Society of America, Interpretation, Guideline, Child

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2019年12月初中国武汉出现新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情[1]。目前已知 COVID-19 由一种新型冠状病毒 - 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起,已在世界各地暴发流行。2020年4月21日美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)发布了美国传染病学会新型冠状病毒肺炎患者治疗及管理指南(Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19) [2] (以下简称 IDSA 指南)。这是 IDSA 首次发布 COVID-19 治疗指南。参与制定该指南的专家共 50 人,包括数十名医生、药学专家、政府研究人员和官员。本文对该指南的儿童相关内容进行解读,以期对国内儿科同行提高 COVID-19 的诊治有所帮助。

2. COVID-19 的流行病学特点

2.1. 传染源

目前研究认为 SARS-CoV-2 传染的动物宿主是蝙蝠、穿山甲[3]。大多数种类的蝙蝠栖息于热带和亚热带雨林或岩洞中,距离人类活动区域较远[4]。目前认为,来自蝙蝠的病毒需要进入某种半野生状态的哺乳动物(即动物宿主)体内继续进化,经过一定的突变和重组后传播到人类[5]。最新研究表明,穿山甲为 SARS-CoV-2 的潜在动物宿主,从穿山甲体内分离的 β 冠状病毒与人的毒株序列相似度高达 99%,这个发现可能对 SARS-CoV-2 的源头防控具有重要意义[6]。人类传染源主要是 COVID-19 患者,无症状感染者也是重要的传染源[7]。

2.2. 传播途径

经呼吸道飞沫和直接接触传播是 COVID-19 的主要传播途径[7]。在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能[7]。有证据表明,部分患儿粪便中可检测到 SARS-CoV-2 病毒核酸, SARS-CoV-2 存在粪口传播途径[8] [9]。儿童病例多为家庭聚集性发病[10]。有报道显示,母亲为 COVID-19 确诊患者分娩的新生儿出生 30 h 后咽拭子病毒核酸检测呈阳性[11],提示 SARS-CoV-2

有通过母婴传播引起新生儿感染的可能，但尚需要更多的科学研究来证实。

2.3. 儿童

COVID-19 流行特征自 2019 年 12 月初，COVID-19 疫情经历了局部暴发、社区传播和大范围传播 3 个阶段。目前尚未发现 SARS-CoV-2 具有流感病毒的高变异性，因此常态化流行的可能性不大。SARS-CoV-2 形成季节性流行，尤其是在儿童群体中大范围流行有一定可能性[12]。COVID-19 人群普遍易感[7]，儿童也属于易感人群[13]。一项纳入 75 项有关儿童 COVID-19 的系统评价分析显示，所纳入的 806 例儿童病例中，年龄最小者为生后 36 h，最大者 18 岁；男女比例为 1.22:1 [8]。该系统评价分析结果显示，COVID-19 患儿重症率为 4.7% (32/686)，病死率为 0.1% (1/806) [8]。一项以成人 COVID-19 病例为主要研究对象的研究显示，大多数病例(80%以上)表现为轻微病症，14%的人群会发展成严重疾病，5%的人群进展成危重病[14]。总体来说，儿童 COVID-19 轻型病例多见，无症状感染比例较高(53%以上)，预后较好[15] [16]；与成年人相比，儿童病例更有可能无症状或症状少[17]。另外，IDSA 指南提到，有基础疾病的人群，如慢性肺病、心血管疾病、高血压和糖尿病，为危重症和死亡的高危人群[2]。

3. 儿童 COVID-19 临床表现特点

IDSA 指南并未给予详细的关于儿童 COVID-19 症状及实验室特点的阐述，只强调儿童不同于成人，儿童 SARS-CoV-2 的临床特点、影像学 and 实验室检查结果以及临床转归与成人不同。此外，无症状感染者与有症状或 CT 异常者的实验室检查结果也存在差异。儿童病例的临床表现比成人轻，不推荐用淋巴细胞计数下降来诊断儿童 COVID-19，可能导致疑似病例漏诊。尤其强调早期鉴别诊断儿童疑似病例的重要价值，并指出儿童 COVID-19 的临床特点与其他呼吸道疾病，如病毒性肺炎、细菌性肺炎、支原体肺炎等相似，存在发热、咳嗽等症状。然而，由于儿童发热群体大且呼吸道感染、消化道感染多发，疫情期间，临床需通过更加简便、高效的手段去判断这些疑似病例更倾向于普通感染还是 COVID-19 感染，从而对症施治。

4. 儿童 COVID-19 诊断及筛查

在儿童筛查标准方面，IDSA 指南没有给出明确的建议，只是提及对高风险地区、有接触史、急性起病的患儿做常规筛查，应重视直接针对呼吸道标本的靶向核酸扩增检测的使用。随着疫情的扩散，以及最新研究所获得的大量新信息，2020 年 5 月美国 IDSA 发布的美国感染病学会 COVID-19 诊断指南(Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19)提示血清学测试也具有可靠性[18]。儿童和成人 COVID-19 的诊断没有本质区别。该指南建议对所有有症状个体进行诊断性测试，对无 COVID-19 症状的个体进行选择性的测试。

5. 儿童 COVID-19 临床用药推荐评估

关于 COVID-19 的最优治疗信息变化得非常快，IDSA 指南也随着出版的相关数据和其他权威信息的发布而快速更新，该指南是基于正在进行的临床试验以及专家组成员的临床专业知识而制定。这些专家组成员很多是在疫情一线工作的临床医生。整个专家组均参与了指南审核、修订的工作，并对每一项建议进行了投票，投票必须进行多数表决才能通过。该专家组认真并批判性地回顾和综合了现有的数据，然后制定临床治疗用药建议。专家组考察了数据的多个方面，包括但不限于：研究的类型(病例系列报告、前瞻性队列研究、随机对照试验)、方法的质量和延续性、样本的大小、观察到的疗效。然后将每个建议按照两个维度进行评分，一个是推荐强度，包括强烈推荐、中等程度推荐、选择性推荐，分别用字母 A、B、

C 表示；一个是表示支持该建议的证据质量，用罗马数字 I、II、III 表示，分别表示一个或者多个有临床结果或有确认实验室终点指标的随机试验，一个或多个设计合理的非随机试验或观察性的队列研究，一个或多个设计合理的非随机试验或观察性的队列研究、专家观点。专家组不建议使用任何药物来进行暴露前预防。所谓暴露前预防是指在未接触病毒之前进行预防。也就是说，当人们接触了病毒，比如与确诊病人接触了，也不建议服用任何药物来预防病毒感染，尤其强调儿童属于特殊群体，更应考虑药物的潜在不良反应，杜绝预防性用药。专家小组建议对于疑似、确诊无症状或确诊尚未出现症状的感染者，不需要进行额外的实验室检测，也不需要针对性的治疗。当前，没有药物被证明可以安全、有效地治疗 COVID-19。IDSA 指南主要针对目前正在研究的两类疗法给出建议：抗病毒治疗(如氯喹和瑞德西韦的使用)，以及基于免疫的疗法(如恢复期血浆疗法)。对于儿童用药专家组并没有单独给予分析，建议参考成人治疗，应更加慎重选择。不管患者病情是轻度、中度、严重，还是危重，对于应用抗病毒药和免疫调节药物治疗 COVID-19，现在也没有足够的证据来证明其可以或者不可以用[19]。以上推荐建议的评分均为 AIII，也就是强烈推荐，证据级别均为专家意见级别。

5.1. 抗病毒药物

瑞德西韦是一种广谱抗病毒核苷酸前药。专家组建议将瑞德西韦作为治疗儿童 COVID-19 的首选抗病毒药物，尤其建议用于严重或危重儿童 COVID-19 患者(推荐强度和证据等级：AII)。如果针对儿童患者考虑应用瑞德西韦抗病毒治疗时，这个治疗过程最好能作为临床试验的一部分，以便取得客观的临床实验数据支持专家观点。专家组认为，当患儿需要吸氧时，说明患儿病情分类属于“严重”级别。虽然很少有儿童因 COVID-19 而患上重病，但该指南将 2143 例儿童 COVID-19 病例中约 6% 的病例归类为严重和危重。说明大多数儿科患者病情较轻，在接受支持性治疗后会康复，这意味着不需要抗病毒治疗。到目前为止，还没有针对 COVID-19 有效的抗病毒药物。因此，所有抗病毒药物的使用都是试验性、非常规性的应用。对于诸如氯喹或羟氯喹等抗病毒药物，现已用于小型随机试验和一些病例系列研究中，目前专家组收集到的数据表明[20]，仍然没有足够的临床数据推荐使用或反对使用这些药物，该推荐属于 AIII。干扰素是一类具有抗病毒特性的细胞因子，已被认为是治疗 COVID-19 的一种潜在方法，尤其适用于儿童群体[2]。但综合考虑干扰素在治疗其他冠状病毒感染(MERS、SARS)时疗效不确切，在治疗 COVID-19 中缺乏临床有效的试验结果以及干扰素的毒副作用，弊端超过潜在的好处。专家小组不建议常规使用干扰素治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级：AIII)。目前关于利巴韦林对 SARS-CoV-2 活性的体外研究资料还不多见，推荐用于治疗 COVID-19 的强度和证据等级为 CII。与羟氯喹、瑞德西韦这些制剂相比，它在体外的效力似乎更弱。奥司他韦是一种神经氨酸酶抑制剂，常用于预防和治疗流感，它对 COVID-19 的作用机制还不清楚。而奥司他韦已经在其他国家抗病毒联合治疗中得到应用，并将继续作为联合治疗方案的一部分进行探索(推荐强度和证据等级：BI)。

5.2. 宿主修饰剂/免疫疗法

目前临床使用恢复期血浆或超免疫球蛋白治疗 COVID-19，虽然取得了一定疗效，但没有足够的临床资料证实其确切的疗效，因此专家组没有明确指出可以或不可以使用恢复期血浆或超免疫球蛋白治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级：AIII)。对于白细胞介素-6 抑制剂(如沙立单抗、西妥昔单抗、托昔单抗)、白细胞介素-1 抑制剂(如阿纳金拉)等药物治疗 COVID-19，由于缺乏大量的临床资料支持，专家组建议慎重使用上述药物治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级：AIII)。对于其他免疫抑制剂，除了临床试验，专家小组建议一律不要使用。例如，Janus 激酶抑制剂(如 baricitinib)，具有广泛的免疫抑制作用，不推荐使用(推荐强度和证据等级：AIII) [20] [21]。

5.3. 羟氯喹 + 阿奇霉素

IDSAs 指南专家组明确指出, 在治疗 COVID-19 时, 不建议将羟氯喹与阿奇霉素联合使用[21]。如果使用氯喹或羟氯喹, 临床医生应检测患者的不良反应, 尤其是其可延长患者 QTc 间隔[22] [23]。特别强调对于儿童患者, 尤其要了解有无先天性心脏病病史, 因为“羟氯喹和阿奇霉素”的组合与 COVID-19 患者的 QTc 延长有密切关系[24]。专家组警告所有临床医生, 所有的 QTc 延长均会增加患者心源性猝死的风险[25]。目前尽管没有足够的临床数据支持羟氯喹和阿奇霉素组合应用的风险的观点, 但其的确存在潜在毒副作用。因此除了临床试验外, 专家组不建议使用羟氯喹和阿奇霉素组合治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII)。

5.4. 洛匹那韦/利托那韦和其他艾滋病毒蛋白酶抑制剂

目前没有足够的临床客观数据支持洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 有显著疗效, 因此除非在临床试验中, 否则不建议使用洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 [26] (推荐强度和证据等级: AI)。我国的一项随机对照试验研究结果表明, 达芦那韦/考比司他治疗 COVID-19 可能有效[27]。DSA 指南专家组明确提出不使用其治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII)。因其他艾滋病毒蛋白酶抑制剂不具备有效的药效学和阴性的临床试验数据[28], 或其药效学并不支持它们用于 COVID-19 的治疗, 因此也不建议用来治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII)。

5.5. 恢复期血浆和特异性免疫球蛋白

虽然恢复期血浆和高免疫球蛋白已被用于治疗其他病毒感染, 但针对 COVID-19 缺乏足够的临床数据, 理论上存在抗体依赖性感染增强和输血相关急性肺损伤的风险。目前没有足够的推荐或反对使用恢复期血浆或高免疫球蛋白治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII)。从 COVID-19 中恢复的人捐献的血浆中包含 SARS-CoV-2 的抗体, 可能有助于抑制病毒并可能改变炎症反应。SARS-CoV-2 静脉免疫球蛋白是从 COVID-19 患者血浆中提取的浓缩抗体[29]。DSA 指南指出: 目前尚无足够的临床数据支持推荐恢复性血浆或免疫性球蛋白用于治疗 COVID-19 [30] (推荐强度和证据等级: CIII)。

5.6. 白细胞介素-1 和白细胞介素-6 抑制剂和其他免疫调节剂

COVID-19 相关的全身性炎症和低氧呼吸衰竭与细胞因子释放增加有关, 这些细胞因子包括血中 IL-6、C-反应蛋白、D-二聚体和铁蛋白(但一般不包括原降钙素) [20] [31]。IL-1 和 IL-6 阻断已被认为是治疗与严重 COVID-19 相关的全身炎症的一种方法[2]。但是目前没有足够的推荐或反对使用 IL-1 抑制剂(如 anakinra)、IL-6 抑制剂(如 sarilumab、siltuximab 或 tocilizumab)治疗 COVID-19 [32] (推荐强度和证据等级: AIII)。Janus 激酶是一类调节免疫细胞信号传导的酶家族, JAK 抑制剂在抑制和阻断细胞因子的释放中起着重要作用[33]。DSA 指南专家小组建议除非是在临床试验的情况下可应用于治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII), 主张临床上不使用 Janus 激酶抑制剂(如巴雷替尼)治疗 COVID-19。建议理由是 Janus 激酶抑制剂广泛的免疫抑制作用大于潜在的益处。目前, 因为 Janus 激酶抑制剂的药效学不良和临床试验数据不理想, 所以临床不建议使用(推荐强度和证据等级: AIII)。

5.7. 皮质类固醇

在治疗 COVID-19 的危重症患者方面, 不论儿童或成人如存在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的 COVID-19 机械通气患者, 本指南专家组建议可以常规系统性使用皮质类固醇(推荐强度和证据等级: BIII); 对于机械通气的 ARDS 患者, 没有足够的证据确定是否推荐系统性使用皮

质类固醇(推荐强度和证据等级: CI) [34]; 对于伴有难治性休克的 COVID-19 儿童或成年患者, 专家组建议低剂量皮质类固醇治疗优于无皮质类固醇治疗(推荐强度和证据等级: BII) [19]。在治疗住院的非危重症 COVID-19 患者方面, 专家组建议, 患者在重症监护病房治疗过程中, 可以常规系统性使用皮质类固醇治疗 COVID-19 (推荐强度和证据等级: AIII), 其他情况除外。在长期接受全身性皮质类固醇治疗的患者方面, 在被诊断为 COVID-19 之前, 由于其有另一种潜在疾病(如原发性或继发性肾上腺功能不全、风湿病)确诊, 而应继续口服皮质类固醇治疗(推荐强度和证据等级: AIII)。在个案的基础上, 在抢救患者生命的过程中, 应急剂量的类固醇可以使用(推荐强度和证据等级: AIII) [35]。在长期吸入皮质类固醇的儿童或成人患者治疗方面, 对于支气管哮喘和慢性阻塞性肺病患者每日用于控制气道炎症的吸入皮质类固醇, 并发 COVID-19 时不应停止使用(推荐强度和证据等级: AIII)。

6. 结语

本文主要结合我国 COVID-19 的防治现状, 对 IDSA 指南中 COVID-19 流行病学特点、诊断、治疗等相关内容进行解读, 尤其是对 COVID-19 儿童相关内容部分进行了分析及梳理, 希望有助于我国临床医务工作者提高对 COVID-19 的诊断和防治水平。然而该指南涉及儿童相关内容较少, 临床用药推荐普遍证据不足, 这与目前 COVID-19 诊治还处于研究阶段有关, 对于国内外该领域的同行们来说, COVID-19 的防治仍有巨大的挑战。我们期待有更新的、与儿科密切相关的指南提出更高证据级别的推荐意见, 也希望国内同行们携手共进, 为更优质的儿科指南做出努力和贡献。

参考文献

- [1] Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., *et al.* (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, **382**, 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- [2] Bhimraj, A., Morgan, R.L., Shumaker, A.H., *et al.* (2020) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- [3] Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., *et al.* (2020) A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *The Lancet*, **395**, 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- [4] Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y.W., *et al.* (2020) Identifying SARS-CoV-2 Related Coronaviruses in Malayan Pangolins. *Nature*, **583**, 282-285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- [5] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.
- [6] Garten, R., Blanton, L., Elal, A.I.A., *et al.* (2018) Update: Influenza Activity in the United States during the 2017-18 Season and Composition of the 2018-19 Influenza Vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **67**, 634-642. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6722a4>
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>, 2020-05-10.
- [8] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 中国医学装备学会超声装备技术委员会战创伤和急重症超声专业委员会, 中国医学装备学会超声装备技术委员会远程及移动超声专业委员会. 新型冠状病毒肺炎重症超声应用专家共识(战时应急稿) [J]. 中国急救医学, 2020, 40(3): 185-195.
- [9] Byass, P. (2020) Eco-Epidemiological Assessment of the COVID-19 Epidemic in China, January-February 2020. *Global Health Action*, **13**, Article ID: 1760490. <https://doi.org/10.1080/16549716.2020.1760490>
- [10] 吴华平, 李兵飞, 陈晓, 等. 江西地区 23 例 18 岁以下儿童 2019 冠状病毒病临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 419-424.
- [11] 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]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 86-87.
- [12] Fazzi, E. and Galli, J. (2020) New Clinical Needs and Strategies for Care in Children with Neurodisability during COVID-19. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **62**, 879-880. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14557>

- [13] 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工作的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s7902/202002/de2d62a5711c41ef9b2c4b6f4d1f2136.shtml>, 2020-05-10.
- [14] 许靖, 赵凤德, 韩明锋, 等. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的临床特点分析和预警模型构建[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 401-406.
- [15] 马耀玲, 夏胜英, 王敏, 等. 115例新型冠状病毒感染儿童的临床特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 290-293.
- [16] Brodin, P. (2020) Why Is COVID-19 So Mild in Children? *Acta Paediatrica*, **109**, 1082-1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- [17] Su, L., Ma, X., Yu, H., *et al.* (2020) The Different Clinical Characteristics of Corona Virus Disease Cases between Children and Their Families in China—The Character of Children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*, **9**, 707-713. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>
- [18] Hanson, K.E., Caliendo, A.M., Arias, C.A., *et al.* (2020) Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa760. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa760>
- [19] Sun, F., Kou, H., Wang, S., *et al.* (2020) Medication Patterns and Disease Progression among 165 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3551323>
- [20] (2018) ACOG Committee Opinion No. 732 Summary: Influenza Vaccination during Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, 752-753. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002586>
- [21] Shope, T.R., Walker, B.H., Aird, L.D., *et al.* (2017) Pandemic Influenza Preparedness among Child Care Center Directors in 2008 and 2016. *Pediatrics*, **139**, e20163690. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3690>
- [22] 秦颖, 赵梦娇, 谭亚运, 等. 中国流感大流行的百年历史[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(8): 1028-1031.
- [23] Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., *et al.* (2020) Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Openlabel Non-Randomized Clinical Trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **56**, Article ID: 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- [24] Von Rosensteil, N.A. and Adam, D. (1995) Macrolide Antibacterials. Drug Interactions of Clinical Significance. *Drug Safety*, **13**, 105-122. <https://doi.org/10.2165/00002018-199513020-00005>
- [25] Chorin, E., Dai, M., Shulman, E., *et al.* (2020) The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>
- [26] 中华医学会儿科学分会呼吸学组呼吸道感染协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童呼吸道感染微生物检验标本采集转运与检测建议(病毒篇) [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 657-662.
- [27] 汪升早, 王华军, 陈鸿明, 等. 连花清瘟胶囊和 α -干扰素联合洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎30例[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(2): 154-155.
- [28] Simons, F.E., Arduoso, L.R., Bilò, M.B., *et al.* (2011) World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, **4**, 13-37. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c>
- [29] Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., *et al.* (2020) Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA*, **323**, 1582-1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- [30] Robison, S.G. and Osborn, A.W. (2017) The Concordance of Parent and Child Immunization. *Pediatrics*, **1139**, e200162883. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2883>
- [31] Hayden, F.G., Sugaya, N., Hirotsu, N., *et al.* (2018) Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, **379**, 913-923. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>
- [32] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., *et al.* (2020) Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, **180**, 1-11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [33] Chiu, S.S., Chan, K.H., So, L.Y., *et al.* (2012) The Population Based Socioeconomic Burden of Pediatric Influenza-Associated Hospitalization in Hong Kong. *Vaccine*, **30**, 1895-1900. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.027>
- [34] Wang, Y., Jiang, W., He, Q., *et al.* (2020) Early, Low-Dose and Short-Term Application of Corticosteroid Treatment in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: Single-Center Experience from Wuhan, China. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- [35] Yang, X., Yu, Y., Xu, J., *et al.* (2020) Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)