

儿童新型冠状病毒感染安全合理用药专家共识

李智平¹, 陆权^{2*}, 刘瀚旻³, 宋红梅⁴, 张晓波¹, 陈志敏⁵, 王诚⁶, 艾涛⁷, 班涛⁸, 陈星⁹, 陈艳妮¹⁰, 陈德晖¹¹, 蔡栩栩¹², 崔京浩¹³, 董晓艳², 窦志国¹⁴, 付红敏¹⁵, 虎亚光¹⁶, 何军¹⁷, 韩志英¹⁸, 华山¹⁹, 金彦²⁰, 鲁茜²¹, 刘建华²², 罗新辉²³, 陆小霞²⁴, 罗征秀²⁵, 李嘉丽²⁶, 马金海²⁷, 覃敏²⁸, 史天陆²⁹, 田曼³⁰, 王莹³¹, 王怀立³², 吴斌³³, 向伟³⁴, 闫美兴³⁵, 余露山³⁶, 赵顺英³⁷, 周颖³⁸, 赵昕³⁹, 朱增燕⁴⁰, 张雪梅⁴¹, 张海邻⁴², 朱晓萍⁴³, 邹映雪⁴⁴, 张磊⁴⁵, 张馨欣⁴⁶ (1. 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102; 2. 上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海 200062; 3. 四川大学华西第二医院, 成都 610041; 4. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730; 5. 浙江大学医学院附属儿童医院, 杭州 310005; 6. 苏州市高新区社会事业局, 江苏 苏州 215000; 7. 成都市妇女儿童中心医院, 成都 610073; 8. 哈尔滨医科大学药学院药理教研室, 哈尔滨 150081; 9. 山东第一医科大学附属省立医院, 济南 250021; 10. 西安交通大学附属儿童医院, 西安 710003; 11. 广州医科大学附属第一医院, 广州 510120; 12. 中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110004; 13. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215123; 14. 吉林省金康安医药有限责任公司, 吉林 133700; 15. 昆明市儿童医院, 昆明 650034; 16. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院, 甘肃 730050; 17. 医药先进制造国家工程研究中心, 上海 201203; 18. 山西省儿童医院, 太原 30006; 19. 安徽省儿童医院, 合肥 230022; 20. 哈尔滨医科大学附属第六医院, 哈尔滨 150076; 21. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221004; 22. 河北省儿童医院, 石家庄 050031; 23. 新疆维吾尔自治区儿童医院, 乌鲁木齐 830000; 24. 武汉儿童医院, 武汉; 25. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014; 26. 中山大学, 广州 510275; 27. 宁夏医科大学总医院, 银川 750001; 28. 广西壮族自治区妇幼保健院, 广西儿童医院, 南宁 530021; 29. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 合肥 230022; 30. 南京儿童医院, 南京 210029; 31. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127; 32. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052; 33. 福建医科大学附属第一医院, 福州 350005; 34. 海南省妇女儿童医学中心, 海口 570312; 35. 青岛大学附属妇女儿童医院, 山东 青岛 266034; 36. 浙江大学, 杭州 310058; 37. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 38. 北京大学第一医院, 北京 100034; 39. 湖南省儿童医院, 长沙 410007; 40. 苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 215000; 41. 复旦大学药学院, 上海 201203; 42. 温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院, 浙江 温州 325027; 43. 贵州医科大学附属第一医院, 贵阳 550004; 44. 天津市儿童医院, 天津 300134; 45. 安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 46. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

doi:10.11669/cpj.2023.23.012 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2023)23-2193-08

新型冠状病毒(以下简称新冠病毒,SARS-CoV-2)自2019年12月以来依然在全球流行。作为一种RNA病毒,新冠病毒在流行期间经历了多次的变异。2020年9月首次在英国发现了阿尔法变异株,随后接连有5个变异株被世界卫生组织(World Health Organization,WHO)列为“需关注的变异株”,其中2021年11月首次在南非确认的奥密克戎变异株,在被发现后迅速传遍全球成为主要流行株,并产生不同亚株。与最早的新冠病毒相比,奥密克戎变异株具有了更强的传染性和免疫逃避能力,以传播更快、潜伏期更短(1~3 d)、病毒载量高为主要特点。与之前变异株相比,奥密克戎变异株流行期间,儿童的就诊住院率有所升高,但重型、危重型的发生率并未成比例地上升^[1]。对于大多数既往健康的儿童,感染奥密克戎后的症状和常规呼吸道感染的症状类似,一般以上呼吸道感染为主。然而儿童可用治疗药物少,新获批的新冠病毒治疗或者预防用药往往缺乏儿童数据。为提高儿童感染新冠病毒后用药的安全性,本共识以《新型冠状病毒感染诊疗

方案(试行第十版)》为基础,结合最新证据,关注新冠病毒感染后儿童用药。从药物的适应证、使用方法和注意事项等多方面进行问答式描述,以期指导临床对新型冠状病毒感染儿童的安全合理用药。

本共识适用年龄范围为0~18周岁的儿童。

1 临床表现

1.1 儿童新型冠状病毒感染常见临床表现

儿童新型冠状病毒感染以轻症或无症状为主,临床表现多样,以发热、咽干、咽痛、咳嗽为主要表现,高热相对多见,部分患儿可表现呕吐、腹泻等消化道症状或仅表现为反应差、呼吸急促,少数可出现声音嘶哑等急性喉炎或喉气管炎表现或喘息、肺部哮鸣音等,少部分患儿可无临床症状^[2]。

1.2 儿童严重新冠病毒感染临床表现

患有严重新冠病毒感染的儿童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、凝血功能障碍以及多脏器功能衰竭等。并且

作者简介:李智平,女,主任药师,教授 研究方向:儿科临床药学,临床药理学 * 通讯作者:陆权,男,主任医师,教授 研究方向:小儿呼吸,儿童用药 Tel:(021)62474880

可能会出现神经系统表现,偶尔还会出现急性播散性脑脊髓炎、急性横贯性脊髓炎、心肌炎、眼部症状等^[3]。在1 695名患有新冠病毒感染的住院儿童和青少年的大型系列研究中,神经系统受累在患有潜在神经系统疾病的患者中较为常见。

1.3 新冠病毒感染引起的儿童多系统炎症综合征 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)

2020年4月,英国和意大利首次报道了与新冠病毒相关的 MIS-C 儿童和青少年的病例^[4]。其临床特征类似川崎病 (Kawasaki disease, KD) 和/或中毒性休克综合征的黏膜皮肤特征,主要表现为发热伴皮疹、非化脓性结膜炎、黏膜炎症、低血压或休克、凝血障碍、急性消化道症状及惊厥、脑水肿等脑病表现,一旦发生,病情可在短期内急剧恶化。MIS-C 诊断标准为在感染新冠病毒或暴露于新型冠状病毒后 2~4 周内发生、多发生于既往健康儿童和青少年 (6~15 岁),且排除其他诊断、发热 ≥ 24 h 以及影响至少两个器官系统并需要住院治疗的炎症。MIS-C 较轻的症状包括发热、皮疹和胃肠道症状,但可进展为危及生命的白细胞减少、凝血功能障碍、心肌功能障碍、冠状动脉瘤和/或休克。MIS-C 的本质是病毒感染后诱发异常免疫应答导致的炎症细胞因子风暴性疾病。MIS-C 的发生率尚未明确,但较为罕见,见于不足 1% 确诊 SARS-CoV-2 感染的儿童。

1.4 新冠病毒感染引起的哮吼 (croup)

哮吼源自于感染导致的喉气管支气管炎,表现为突然发作的“犬吠样咳嗽”、吸气性喘鸣和呼吸困难, ≤ 6 岁儿童较为多见^[5]。与成人相比,儿童的上呼吸道相对较狭窄、更容易出现哮吼。新冠病毒相关哮吼发生的可能机制以及区别于其他病毒病原的临床特征尚需要进一步研究。

2 药物治疗原则

2.1 轻中症患儿药物治疗的基本原则

对于儿童新冠病毒感染,WHO 和美国疾控中心 (US CDC) 都不建议进行任何特定治疗,多数无症状或轻症病例仅采用对症治疗,尤其是新生儿。应根据患儿病情情况,可以采取对症治疗和规范有效的氧疗措施,必要时进行抗病毒治疗。应避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物^[2]。

2.2 重型患儿药物治疗的基本原则

对于重型病例,根据病情需要予以氧疗、呼吸循

环支持、免疫治疗、抗凝治疗、血液净化等治疗。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) 者易发生重型感染且死亡率高,应在控制原发疾病的基础上,积极治疗新冠病毒感染^[3]。目前暂无证据表明抗病毒药物在重型患者中的获益,因此不建议常规进行抗病毒治疗,以抗炎治疗为主。

2.3 新生儿新冠病毒感染药物治疗注意事项

新生儿应尽可能避免不必要的药物使用。对于鼻塞症状明显者可使用生理盐水滴鼻缓解。其他对症药物建议选用有新生儿剂量的药物。目前抗新冠病毒的药物包括抗病毒药、中和抗体、白介素-6 抑制剂、酪氨酸蛋白激酶 (JAK) 抑制剂等在新生儿应用的经验十分有限,因此,暂不推荐使用尚缺乏新生儿应用报道的药物。

3 对症药物治疗

新冠病毒感染患者的对症治疗与其他上呼吸道或胃肠道临床综合征的对症治疗类似,需要积极控制高热,体温超过 38.5 $^{\circ}\text{C}$ 并有明显不适的患儿可使用退热药物,呼吸道分泌物较多应及时进行祛痰治疗,保持维生素 D 充分摄入,尤其是日晒较少的儿童,例如在室内自我隔离者。但维生素 D 在治疗和预防新冠病毒感染中的作用不明,不推荐使用超过摄入量上限的剂量。

3.1 合理使用解热镇痛药

对乙酰氨基酚和布洛芬是 WHO 和多国临床指南推荐用于儿童发热对症处理的治疗药物。不推荐使用安乃近、尼美舒利、阿司匹林、赖氨匹林、保泰松、吲哚美辛等解热镇痛药,反对使用糖皮质激素作为退热剂应用于儿童发热处理^[6-7]。患儿体温未超过 38.5 $^{\circ}\text{C}$ 时可适当物理降温,高热时可根据患儿年龄选择合适的退热药物。6 个月以上患儿可选择布洛芬或对乙酰氨基酚,6 个月以下患儿建议选择对乙酰氨基酚。不推荐 2 月龄以下儿童在未查明发热原因的情况下自行使用任何解热镇痛药物,发热后需建议家长带患儿及时就医。布洛芬用法: $5 \sim 10$ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 需要时每 $6 \sim 8$ h 重复一次,每 24 h 不超过 4 次。布洛芬或对乙酰氨基酚用于退热连续使用不超过 3 d,若 3 d 以上发热仍未缓解需由医生进一步评估诊治^[8]。对乙酰氨基酚用法: $10 \sim 15$ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 若持续发热或疼痛,可间隔 $4 \sim 6$ h 重复一次,每 24 h 不超过 4 次。服用退热药的目的是为改善患儿的舒适

度,而非单纯追求体温下降。除监测体温与患儿精神状态外,同样需关注患儿自觉症状。如果患儿体温未超过 38.5℃,但出现精神不振、肌肉酸痛等表现,也可以使用药物退热。

注意事项:①不建议同时服用两种退热药,这会增加患儿肝肾损伤的风险;也不建议两种退热药交替使用,因为这并不能增强退热效果,反而有弄错时间、增加药物过量的可能。②目前很多复方感冒药都含有对乙酰氨基酚或布洛芬成分,因此不建议同时服用其他含有解热镇痛成分的复方感冒药,如若联合使用,使用前应仔细检查两种药品有无重复成分。③布洛芬和对乙酰氨基酚市面上有两种不同浓度的混悬液剂型,医生在开具处方时需注意选择的药品浓度。④考虑尽快产生退热效应,不建议使用布洛芬和对乙酰氨基酚的缓释剂型。

3.2 合理使用镇咳药

目前镇咳药治疗儿童咳嗽的有效性证据不足,且可能导致多种不良反应,严重可致死亡,故不推荐常规使用^[9-10]。对于≥1岁的患儿,推荐将蜂蜜作为咳嗽的治疗方法。蜂蜜用法:2.5~5 mL可直接给予,也可稀释在液体中再给予(如,茶、果汁)。若没有蜂蜜,可用玉米糖浆替代。2岁以下的孩子不建议用镇咳药,6岁以下谨慎使用。如若咳嗽严重影响睡眠或剧烈刺激性干咳,可在医生和药师指导下使用镇咳药。2岁以上儿童可使用右美沙芬镇咳,不建议将可待因制剂用于治疗18岁以下儿童和青少年咳嗽。

注意事项:①对于痰多的患儿不建议单独使用镇咳药,以免增加痰黏稠度不易咳出;②1岁以下患儿不可使用蜂蜜,因其胃肠道屏障功能较弱,若使用了肉毒杆菌污染的蜂蜜,可造成严重感染和中毒。

3.3 合理使用化痰药

目前缺乏化痰药治疗儿童急性咳嗽有效性和安全性的研究报道,因此不推荐急性咳嗽患儿常规使用化痰药,尤其对2岁以下儿童需更加谨慎。《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第四版)》指出:呼吸道分泌物增多且黏稠者可及时进行祛痰治疗。常用药物包括吸入制剂和口服制剂^[11]。雾化制剂可用于全年龄儿童,一般每天1~2次,疗程5~7 d。口服制剂需注意年龄限制,盐酸氨溴索口服溶液可用于1岁以上儿童,羧甲司坦口服溶液可用于2岁以上儿童。此外,黏液溶解性祛痰药N-乙酰半胱氨酸颗粒剂可用于2岁以上儿童,桉柠蒎肠溶软胶囊可用于4岁以上儿童,刺激性祛

痰药愈创甘油醚可用于2岁以上儿童。

3.4 儿童合理使用抗组胺药

有哮喘等变态反应性疾病的患儿,可考虑加用西替利嗪等抗过敏药物进行治疗。有流鼻涕症状的患儿,可加用氯苯那敏、西替利嗪、氯雷他定等。多数二代抗组胺药可用于≥2岁患儿,西替利嗪滴剂及地氯雷他定干混悬剂可用于1~2岁患儿。

注意事项:①抗组胺药可引起嗜睡;②<4岁儿童使用证据有限,使用时应谨慎,关注不良反应;③很多OTC感冒药中都含有第一代抗组胺药物,建议尽可能使用单一组分的药物,医生开具处方时询问患儿是否在自行服用其他感冒药,避免重复用药。

3.5 儿童合理使用胃肠道相关药物

出现呕吐、腹泻等消化道症状的患儿,需要及时补液以维持水电解质稳定。口服补液为首选方法,推荐使用低渗口服补液盐(ORS III),以预防和治疗脱水。腹泻可能会导致胃肠道菌群紊乱,可给予益生菌治疗,可减少腹泻严重程度和持续时间。适当选取胃肠黏膜保护剂如蒙脱石散可缩短腹泻病程,减少排便量。无明确细菌感染指证时不予以抗菌药物。

3.6 儿童合理使用雾化制剂和鼻喷剂

雾化制剂:中重度急性喉炎患儿可加用布地奈德雾化吸入。紧急情况下,可考虑肾上腺素雾化吸入可快速缓解上呼吸道梗阻症状,若症状不缓解必要时可15~20 min后再予1次雾化,注意雾化使用肾上腺素注射液属超说明书用药。有喘息或肺部哮鸣音患儿,在综合治疗的基础上可加用支气管舒张剂(如沙丁胺醇、异丙托溴铵等)和糖皮质激素(如布地奈德等)雾化吸入。痰液黏稠患儿可加用N-乙酰半胱氨酸或盐酸氨溴索雾化吸入。需注意雾化吸入存在气溶胶扩散风险,须加强防护措施。

鼻喷剂:对于严重鼻塞,可短程使用鼻喷糖皮质激素(例如糠酸莫米松、丙酸氟替卡松、布地奈德等)或鼻喷减充血剂(羟甲唑林等),使用通常不超过7~10 d。若1周后仍不缓解,出现流黄脓涕、颌面部及眼眶周围胀痛、牙齿胀痛等表现,考虑继发急性细菌性鼻窦炎,应及时加用抗菌药物和鼻腔清洗治疗,最好去耳鼻喉科就诊。

4 抗病毒药物治疗

4.1 奈玛特韦/利托那韦在新冠病毒感染儿童中使用情况

适用人群为新型冠状病毒感染发病5 d内的轻、中型且伴有进展为重型高风险因素的成年患者,

目前尚未批准可用于 18 岁以下青少年和儿童^[12]。美国 FDA 批准可用于年龄 12 ~ 17 岁且体重 ≥ 40 kg 且发病 5 d 内的轻、中型且伴有进展为重型高风险因素患儿。用法:奈玛特韦 300 mg 联合利托那韦 100 mg,同时服用,每 12 h 1 次,连续使用 5 d。

注意事项:①肾功能不全者,需调整剂量,肾小球滤过率 $< 30 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 者,不推荐使用;②轻中度肝损患者无需调整剂量,重度肝损患者不应使用本药品;③利托那韦为强 CYP3A4 酶抑制剂,与很多药物有相互作用,使用时需检查;本品不得与 CYP3A 强效诱导剂联用,否则会显著降低奈玛特韦片/利托那韦血浆浓度,可能导致疗效降低和潜在耐药性;④掰开、压碎、研磨等操作对该药物的吸收、安全性及有效性的影响尚无官方明确数据,故建议整片吞服,如需管饲给药,必须在医疗机构专业的医生或药师指导下给药;⑤如果正在服用含利托那韦的药物来治疗丙型肝炎或人免疫缺陷病毒感染,可继续使用原处方药物。

4.2 阿兹夫定在新冠病毒感染儿童中使用情况

我国第十版诊疗方案表明阿兹夫定可用于治疗重型新冠病毒感染的成年患者,未推荐用于 18 岁以下未成年患者。

4.3 莫诺拉韦在新冠病毒感染儿童中使用情况

适用人群为发病 5 d 以内的轻、中型且伴有进展为重型高风险因素的成年患者。目前尚未批准可用于 18 岁以下青少年和儿童。

4.4 氢溴酸氦瑞米德韦在新冠病毒感染儿童中使用情况

适用人群为轻中度新型冠状病毒感染的成年患者,目前尚未批准可用于 18 岁以下青少年和儿童。氢溴酸氦瑞米德韦是瑞德西韦的氦代衍生物,美国 FDA 批准静脉注射瑞德西韦可用于新型冠状病毒感染的年龄 ≥ 2 d 且体重 ≥ 3 kg 的儿童患者。但氢溴酸氦瑞米德韦暂无儿童数据,不建议使用于儿童患者。

4.5 先诺特韦/利托那韦在新冠病毒感染儿童中使用情况

适用人群为轻中度新型冠状病毒感染的成年患者,目前尚未批准可用于 18 岁以下青少年和儿童。

4.6 新型冠状病毒单克隆中和抗体在儿童中使用情况

青少年中可使用的单克隆中和抗体仅有安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液。该单克隆抗体是 2 种中和重组人 IgG1 单克隆抗体的组合,2021 年 12

月,国家药品监督管理局批准用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包括住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12 ~ 17 岁,体重 ≥ 40 kg)新冠病毒感染患者,青少年(12 ~ 17 岁,体重 ≥ 40 kg)适应证人群为附条件批准上市^[2]。目前已发表的研究数据均集中在成人,青少年(12 ~ 17 岁,体重 < 40 kg)以及 12 岁以下儿童暂无临床试验数据,有效性和安全性尚待进一步最终确证,临床应用需谨慎,不建议超说明书使用^[13-15]。

2022 年 3 月,安巴韦单抗/罗米司韦单抗获国家卫生健康委员会批准纳入新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)。

安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液剂量分别为 1 000 mg。在给药前两种药品分别以 100 mL 生理盐水稀释后,经静脉序灌输注给药,以不高于 $4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 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。

注意事项:随着新冠病毒的变异,大多数单克隆中和抗体对新变异株中和效应大幅减弱,在使用前需了解当前流行变异株是否仍对选择的单克隆抗体敏感。

5 重型新冠病毒感染治疗

5.1 糖皮质激素在重型新冠病毒感染儿童中的地位

由于新型冠状病毒引起的重型感染往往伴有全身炎症反应,激素可作为新冠重型及危重型患者的治疗方法之一。推荐在重型和危重型需要呼吸支持的患儿中短期使用(不超过 10 d)低剂量的糖皮质激素。糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中应用一直存在争议^[16-19]。荟萃分析显示糖皮质激素可降低重型患者的全因死亡率。RECOVERY 研究结果显示地塞米松 6 mg 连续使用 10 d 在接受了有创机械通气或者需要氧气支持治疗的患者中有获益,但在不需呼吸支持的患者中无获益^[20]。荟萃分析显示在无需氧的患者中使用糖皮质激素可能增加死亡率且可能减慢病毒清除时间。高剂量(成人通常为地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或甲泼尼龙 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)与低剂量激素(通常为 6 mg 地塞米松)相比,并不能进一步降低死亡率,反而可能延长病毒清除时间和激素相关不良反应^[21]。然而大多数研究均未纳入儿童患者,RECOVERY 研究虽未排除儿童,但没有单独报道儿童病例的研究结果。

糖皮质激素是治疗 MIS-C 的重要药物之一,常用的剂量为甲泼尼龙静脉 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次给药,与 IVIG 合用,2~3 周逐渐减量。重型患者中也可使用高剂量的甲泼尼龙 $10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 冲击治疗 1~3 d。

若无地塞米松,可考虑使用等效其他糖皮质激素^[17]。常用的糖皮质激素用法用量见表 1。

表 1 不同糖皮质激素用于新冠病毒感染治疗剂量

糖皮质激素	成人剂量	儿童剂量
地塞米松	静脉或口服:6 mg qd	静脉或口服:0.15~0.3 mg·kg ⁻¹ qd
氢化可的松	静脉或口服:50 mg q8h	参考成人剂量
甲泼尼龙	静脉:32 mg qd 或 16 mg bid	静脉:1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
泼尼松	口服:40 mg qd 或 20 mg bid	参考成人剂量

5.2 白介素 6 (IL-6) 受体单克隆抗体在重型新冠病毒感染儿童中的地位

IL-6 受体单克隆抗体推荐使用于重型或危重型患者,可使用的药物包括托珠单抗 (Tocilizumab) 和沙利鲁单抗 (Sarilumab)^[22-23]。通过系统综述和荟萃分析,研究表明在新冠病毒感染患者中,IL-6 水平显著升高,并与不良临床结果相关。抑制 IL-6 可能是治疗新冠病毒感染患者宿主反应失调的新靶点。而 IL-6 受体单克隆抗体通过抑制 IL-6 受体的活性来发挥作用,从而减轻新冠病毒感染患者的细胞因子风暴。

通过国际多个随机对照研究,IL-6 受体单克隆抗体还是有一定的争议,各个专家组和政府指南的推荐也略有不同,可能和各个临床试验的研究人群,是否联用激素或其他药物有关。但总的来说,相关数据表明托珠单抗可降低 28 d 的死亡率,尤其是对于重型/危重型且实验室检测 IL-6 水平明显升高者可试用。

我国新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)推荐托珠单抗作为免疫治疗,对于重型/危重型且实验室检测 IL-6 水平明显升高者可试用。FDA 批准了托珠单抗用于冠状病毒感染住院成人患者,正在接受系统性糖皮质激素治疗,需额外供氧、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合 (ECMO),且于 2021 年 6 月紧急使用授权适应证扩大到 2 岁以上的儿童。我国儿童新型冠状病毒感染重型早期识别和诊治建议中提及合并脑炎、脑病等神经系统并发症或 MIS-C 在一线治疗效果不佳,尤其是存在高炎症反应者,可试用托珠单抗。

用法用量:仅通过静脉输注,不允许皮下注射。

体重 $\geq 30 \text{ kg}$ 剂量为 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使用 100 mL 的生理盐水;体重 $< 30 \text{ kg}$ 剂量为 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使用 50 mL 的生理盐水,输注时间大于 1 h;如果临床症状或体征在第一次给药后恶化或没有改善,可在初次输注后至少 8h 后再输注一次,累计给药次数最多为 2 次,单次最大剂量不超过 800 mg。

注意事项:有过敏反应,有结核等活动性感染者禁用;对于有活动性肝病或肝功能损害、血小板计数 (PLT) 低于 $50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、中性粒细胞绝对计数 (ANC) 低于 $0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者不推荐使用。

5.3 JAK 抑制剂在重型新冠病毒感染儿童中的地位

目前可用于新冠病毒感染治疗的 JAK 抑制剂为巴瑞替尼。JAK 抑制剂能够减轻感染继发的炎症反应,对于成人患者,巴瑞替尼 ($4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 应用 14 d 或直到出院)联合地塞米松和(或)瑞德西韦能够带来临床状态甚至预后的获益,针对重型患者,如无禁忌证,推荐应用 JAK 抑制剂巴瑞替尼 $4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 应用 14 d 治疗,但接受机械通气患者应用 JAK 抑制剂可能获益有限。对于免疫抑制患者,需谨慎使用^[24]。

有研究评估了巴瑞替尼在患有自身免疫病和风湿病的儿童中的应用,包括年龄小于 5 岁的儿童,发现治疗效果良好。然而,巴瑞替尼在幼童中的药理学研究并不充分。有关巴瑞替尼用于新冠病毒感染儿童的安全性和有效性的信息仅限于病例报告。与强烈推荐成人使用巴瑞替尼相反,巴瑞替尼并不是所有新冠感染儿童的标准疗法。患有新冠病毒感染的儿童死亡率较低,且在儿童中使用巴瑞替尼的数据有限。对于治疗中需要额外补充氧气、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合 (ECMO) 的新冠病毒感染,年龄 ≥ 2 岁至 18 岁的儿童住院患者可考虑使用巴瑞替尼。

用法用量:2~9 岁以下剂量为 2 mg,每日 1 次;9 岁以上剂量为 4 mg,每日 1 次,可与或不与食物同服,持续 14 d 或直至出院(若出院时疗程未滿 14 d)。

注意事项:肾功能不全患者需根据肌酐清除率调整剂量;用药期间监测血常规,当淋巴细胞绝对计数低于 $0.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或中性粒细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 需停药;用药过程中如果出现任何严重过敏反应的征象和体征,立即停止使用巴瑞替尼;在巴瑞替尼的临床试验中曾有胃肠道穿孔的报告,如果用药过程中出现新的腹痛、发热、寒战、恶心或呕吐,应进行评估;不建议在使用巴瑞替尼期间接种

活疫苗。

5.4 静脉丙种球蛋白在重型新冠病毒感染儿童中的地位

静脉免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 为免疫调节剂, 低剂量具有免疫替代、增强免疫作用, 高剂量具有抗炎活性, 以及调节免疫功能等多种作用。IVIG 其在新冠病毒感染治疗中的应用仍存在一定争议, 用于治疗新冠的循证医学证据仍十分有限^[25-26]。目前, 国内外权威指南尚未常规推荐使用 IVIG 治疗新冠。

国家卫生健康委员会《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》指出, 新冠病毒感染引起的严重脑病特别是急性坏死性脑病应尽早给予甲泼尼龙 $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 3 d, 随后根据病情逐渐减量; IVIG 静脉注射, 总量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分 1 或 2 d 给予^[2]。IVIG 还可联合低至中剂量糖皮质激素治疗 MIS-C。使用方法: 无休克者首选 IVIG $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 病情无好转时加用甲泼尼龙

$1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或托珠单抗等强化治疗; 合并休克者首选 IVIG 联合甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 难治性重型患儿应用大剂甲泼尼龙冲击 ($10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 或加用英夫利西单抗 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或托珠单抗免疫治疗。

5.5 正在使用 ECMO、血液净化及血液灌流的重型新冠病毒感染的患儿药物注意情况

目前没有太多证据来支持新冠病毒感染患儿使用 CRRT 或 ECMO 的药物调整方案, 原则上需根据药物的药动学特性来进行药物的剂量调整。一般来说, 水溶性, 蛋白结合率低, 表观分布容积小, 相对分子质量小, 主要经过肾脏代谢的药物容易在 CRRT 清除, 需要调整剂量(适当增加剂量); 反之, 不经过肾脏代谢, 脂溶性, 蛋白结合率高, 表观分布容积小, 相对相对分子质量大的药物, 一般不需要调整剂量。除了药物特性外, 药物的滤过性与 CRRT 的滤器及治疗参数, ECMO 环路也有关系。新冠病毒感染重型患儿使用药物的药学特性总结见表 2。

表 2 常用新冠病毒感染治疗药物的药学特性

药物	相对分子质量	蛋白结合率/%	表观分布容积/L · kg ⁻¹	代谢
奈玛特韦/利托那韦	699/720	69/98	104.7/112.4	肾/肝
托珠单抗	148 000	>80	4~8	肾
巴瑞替尼	371	40~50	76	肾

6 其他药物治疗

6.1 新冠病毒感染患儿的抗菌药物的使用时机

应当避免盲目或不恰当使用抗菌药物, 尤其是联合使用广谱抗菌药物, 以尽可能地减少耐药菌的发生与传播^[27]。

对于有基础疾病的儿童和住院患儿, 需要考虑合并细菌感染的可能性, 可经验性使用抗菌药物治疗。通常根据流行病学、临床因素、患者个体因素、当地细菌感染病原谱分布、抗菌药物耐药情况等先经验性选择适宜的抗菌药物, 在有明确的病原体培养药敏结果后需使用相应敏感的抗菌药物进行目标治疗。疗程参照具体感染部位和细菌情况而定, 不宜随意延长疗程。

6.2 新冠病毒感染患儿的抗凝药物使用时机

与成人相比, 儿童发生新冠病毒感染后血栓的概率较低^[28]。年龄 ≥ 12 岁、癌症、中心静脉导管、MIS-C 是儿童血栓栓塞发生的危险因素。对于所有住院患儿均应监测血小板计数、血红蛋白、凝血酶原 (PT)、部分凝血酶原激酶时间 (APTT)、纤维蛋白原和 D-二聚体, 并评估患儿发生静脉血栓的危险

因素。

对于有危险因素的患儿可给予预防性抗凝治疗, 同时监测凝血功能。对于 D-二聚体显著增高、有血栓形成的高风险患儿可使用抗凝治疗。推荐使用低分子肝素进行治疗。对于因新冠病毒感染住院的 ≥ 12 岁儿童, 除非存在禁忌证, 否则均应接受血栓预防治疗, 对于无血栓栓塞证据的患儿在出院后无需常规接受血栓预防。

6.3 新冠病毒感染患儿如何根据症状使用中成药^[29]

考虑儿童体质特殊, 病情变化迅速, 在使用中药及中成药进行治疗时需密切监测。在选择中成药时, 尽量避免合并用药, 按说明书剂量服用, 一般 3~5 d 或症状消失即停止用药, 如症状无缓解或加重, 须嘱患者及时就医。

根据不同症状, 可选中成药如下: 症见恶寒发热、肌肉酸痛者, 可用小儿柴桂退热颗粒、小儿风热清口服液等; 症见发热、咽干咽痛、咳嗽者, 可用金振口服液、儿童清肺口服液、小儿消积止咳口服液、减味小儿化痰散等; 症见发热、食少腹胀、口

臭、大便酸臭或秘结者,可用健儿清解液、小儿豉翘清热颗粒等;症见咽痛明显者,可用小儿清咽颗粒、开喉剑喷雾剂(儿童型)等;症见咳嗽明显者,可用清宣止咳颗粒、小儿止咳糖浆、小儿清肺止咳片等;症见乏力、纳食不香者,可用醒脾养儿颗粒等。

注意事项:首选儿童专用的中成药。儿童专用类药物,一般明确标注不同年龄儿童所需剂量,剂量更加准确,另外很多儿童专用药物对口感和剂型进行改善,提高了儿童患者的依从性;避免联用成分相同或作用相似的中西药。柴胡、黄连、麝香草、石膏、桂枝等成分均具有退热功效,应避免与常用儿童退热药布洛芬、对乙酰氨基酚同用,防止患儿虚脱或体温骤降引起不适。特殊情况下,需要合用,应在医师或药师的指导下使用,并至少间隔 1 h 以上;选用中成药的种类不宜过多,避免服用成分相似的药物。许多中成药具有相似的成分,如小儿热速清颗粒和连花清瘟颗粒,均含金银花、连翘、板蓝根、大黄等,联用易引发药物过量的不良反应;谨慎服用含副作用较大成分的中成药。由于儿童的中枢神经系统、内分泌系统及肝肾代谢功能尚未发育完全,对很多药物的代谢能力比较低,因此儿童适用中药,特别是中成药,一定要严格控制剂量和服用时间。此外,服用含副作用较大的成分,如雄黄、细辛、冰片等中成药,应谨慎服用,且不宜久服。

6.4 新冠病毒感染患儿如何根据病情、证候等情况使用中药和中成药^[29-30]

对于轻型、中型新冠病毒感染的患儿可根据证候使用中药方剂。风热湿毒证可用健儿解毒方(含麻黄、石膏、苦杏仁);风寒湿毒证可用麻杏苡甘汤合参苏饮(含麻黄、苦杏仁)。持续高热不退、神昏谵妄,有重型倾向的,可酌情加用安宫牛黄丸;伴腹泻、呕吐者,加用藿香正气口服液(5岁以下按说明书减量服用,5岁以上参照成人)或藿香正气胶囊(软胶囊、丸)(5岁以上选用)。

重型、危重型可酌情选用安宫牛黄丸、独参汤等进行加减治疗。

注意事项:安宫牛黄丸有 1.5 g 和 3 g 两种规格,剂量折算时需注意规格;藿香正气口服液、软胶囊含生半夏,注意严格按用法用量,不宜过量服用;藿香正气水乙醇含量可达 40% ~ 50%,儿童不宜选用;清热解毒类注意给药剂量、重复用药等问题,避免过寒凉;因中药注射液易发生过敏反应,儿童应尽量避免使用。

致谢:中国药学会儿童药物专委会,国家儿童医学中心·复旦大学附属儿科医院临床药学部张迅捷、黄怡蝶、张俊琦、王广飞、朱逸清、朱琳、蓝江儿、胡梦笛、陈阳、蔡杰参与协助整理本文内容。

REFERENCES

- [1] BAHL A, MIELKE N, JOHNSON S, DESAI A, *et al.* Severe COVID-19 outcomes in pediatrics; An observational cohort analysis comparing Alpha, Delta, and Omicron variants [J]. *Lancet Reg Health Am*, 2023, 18:100405.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection. (Tenth Edition) [EB/OL]. [2023-01-06]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2ff9b44ea88e75bd7223a65a.shtml>.
- [3] JIANG M R, XIE Z D, JIANG Y, *et al.* Diagnosis, treatment and prevention of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in children: experts' consensus statement (Fourth Edition) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr* (中华实用儿科临床杂志), 2022, 37(14):1053-1065.
- [4] CHOU J, THOMAS P G, RANDOLPH A G. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(2):177-185.
- [5] SHEN K L, LI X W, YANG Y H. Challenges of prevent and control the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr* (中华实用儿科临床杂志), 2022, 37(14):1046-1052.
- [6] National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Chinese Medical Association Pediatric Committee Respiratory Disease Focus Group, Chinese Medical Doctor Association Pediatric Respiratory Therapist Committee, *et al.* Expert consensus on rational use of antipyretics and analgesics in the treatment of fever in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr* (中华实用儿科临床杂志), 2020, 35(3):161-169.
- [7] DRAKE T M, FAIRFIELD C J, PIUS R, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3(7):e498-e506.
- [8] Recommendations from Peking Union Medical College Hospital for Diagnosis and Treatment of COVID-19 in Community Settings (First Edition) [EB/OL]. [2023-01-03]. <https://ims.pumch.cn/detail/29944.html>.
- [9] World Health Organization. Pocket Book of Hospital Care for Children. Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses [M]. 2nd ed. Geneva:World Health Organization, 2013.
- [10] WHO. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children [EB/OL]. [2023-01-29]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66856>.
- [11] Chinese Medical Association Society of Pediatrics Clinical Pharmacology Committee, National Child Health and Disease Clinical Medical Research Center, Chinese Medical Association Society of Pediatrics Clinical Respiratory Therapy Committee, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of children with cough in China (version 2021) [J]. *Chin J Pediatr* (中华儿科杂志), 2021, 59(9):10.
- [12] FDA Fact Sheet for Healthcare Providers. Emergency Use Authorization for Paxlovid [EB/OL]. [2022-11-03]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
- [13] ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BR11-196 plus BR11-198, for

- adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5):622-635.
- [14] LIAO X, LI D, LIU J, *et al.* Neutralizing monoclonal antibody in patients with coronavirus disease 2019: an observational study[J]. *Virology*, 2022, 15; 19(1):218.
- [15] HOY S M. Amubarvimab/Romlusevimab; First Approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(12):1327-1331.
- [16] ZENG Y, ZENG W, YANG B, *et al.* Effectiveness of corticosteroids to treat coronavirus disease 2019 symptoms: A meta-analysis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 159(12):575-583.
- [17] TU J, MO X, ZHANG X, *et al.* Effects of different corticosteroid therapy on severe COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(1):79-89.
- [18] YU G Q, JIANG Z H, YANG Z B, *et al.* The effect of glucocorticoids on mortality in severe COVID-19 patients: Evidence from 13 studies involving 6612 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(40):e27373.
- [19] CANO E J, FONSECA FUENTES X, CORSINI CAMPIOLI C, *et al.* Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Chest*, 2021, 159(3):1019-1040.
- [20] RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, HORBY P, LIM W S, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8):693-704.
- [21] TAN R S J, NG K T, XIN C E, *et al.* High-Dose versus Low-Dose Corticosteroids in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(9):3576-3586.
- [22] COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines[EB/OL]. National Institutes of Health [2023-01-29]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [23] CHINESE THORACIC SOCIETY, CHINESE ASSOCIATION OF CHEST PHYSICIANS CRITICAL CARE GROUP. Diagnostic and Treatment Protocol Expert consensus on treatment of severe COVID-19 caused by Omicron variants[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis (中华结核呼吸杂志)*, 2023, 46(2):101-110.
- [24] MARCONI V C, RAMANAN A V, DE BONO S, *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(12):1407-1418.
- [25] MAZERAUD A, JAMME M, MANCUSI R L, *et al.* Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(2):158-166.
- [26] MARCEC R, DODIG V M, RADANOVIC I, LIKIC R. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in hospitalised adult COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(6):e2397.
- [27] 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 J Pediatr*, 2022, 16(3):240-246.
- [28] WHITWORTH H, SARTAIN SE, KUMAR R, *et al.* Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C [J]. *Blood*, 2021, 138(2):190-198.
- [29] CHINESE MEDICINE EPIDEMIC EXPERT COMMITTEE OF NATIONAL CHINESE MEDICINE ADMINISTRATIVE BUREAU. Guidelines for Chinese medicine intervention at home for people infected with COVID-19 [EB/OL]. [2023-01-29]. https://www.gov.cn/xinwen/2022-12/12/content_5731565.htm.
- [30] ZHAO R S, YANG Y H, YANG L, *et al.* Novel coronavirus infection: expert consensus on hospital pharmacy work guidance and prevention and control strategies [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2020, 55(4):268-277.

(收稿日期:2023-02-09)