

儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 年版)

中华医学会儿科学分会呼吸学组 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会

流感是人类面临的主要公共健康问题之一。在经历了 2009 年全球甲型 H1N1 流感疫情后,为加强流感临床防治并做好相应准备工作,2011 年我国卫生部刊发了流行性感 冒 诊 断 与 治 疗 指 南,但 其 中 涉 及 儿 童 流 感 的 内 容 较 少,且 不 集 中。而 儿 童 是 流 感 的 高 发 人 群 以 及 重 症 病 例 的 高 危 人 群,因 此,为 进 一 步 提 高 儿 童 流 感 的 诊 断 及 治 疗 水 平,中 华 医 学 会 儿 科 学 分 会 呼 吸 学 组 组 织 我 国 流 感 防 治 研 究 领 域 的 病 原 学、流 行 病 学、实 验 室 诊 断、临 床、疾 病 预 防 控 制 等 方 面 的 专 家,在 总 结 既 往 流 感 诊 疗 方 案 和 临 床 实 践 的 基 础 上,参 考 国 内 外 最 新 研 究 成 果,制 定 了 适 合 我 国 儿 科 临 床 使 用 的《儿 童 流 感 诊 断 与 治 疗 专 家 共 识(2015 年 版)》,以 提 高 对 儿 童 流 感 的 诊 断 防 治 水 平,减 轻 流 感 对 儿 童 健 康 及 社 会 造 成 的 害。

1 病原学及发病机制

1.1 流感病毒病原学 流感病毒属正黏病毒科(orthomyxoviridae),为有包膜病毒。根据病毒内部的核蛋白(nucleocapside protein, NP)和基质蛋白(matrix protein, MP)抗原性的不同分为 A(甲)、B(乙)、C(丙)3 型^[1]。A 型流感病毒宿主范围广,能感染包括人及多种动物(猪、马、狗、禽类和海豹等),并多次引起世界性的人流感大流行;B 型流感病毒仅在人及海豹中发现,通常致病性低,偶尔导致局部暴发,但不会引起世界性的大流行;C 型流感病毒能在人和猪中分离到,但多以散发病例形式出现,一般不引起流行,且感染后症状较轻^[1-2]。

目前已知 A 型流感病毒表面的血凝素蛋白(hemagglutinin, HA)有 18 种亚型(H1~H18),神经氨酸酶蛋白(neuraminidase, NA)有 11 种亚型(N1~N11),除 H1N10 和 H1N11 两种亚型仅在蝙蝠中发现,其余亚型均能在鸟类中检测到^[1,3-4]。

HA 是 A 型流感病毒的主要抗原之一,能与宿主细胞表面的唾液酸受体结合,介导病毒颗粒进入细胞,能诱导宿主产生保护性中和抗体;NA 参与子代病毒从细胞表面的释放,也是主要的抗流感药物-神经氨酸酶抑制剂的靶蛋白。M2 蛋白(基质蛋白 2)为离子通道蛋白,参与病毒进入细胞后的脱壳,是烷胺类药物的靶蛋白^[5]。

流感病毒对热、酸、碱和紫外线均敏感,通常 56℃,30 min 即可被灭活。病毒在 pH 值 3.0 以下或 10.0 以上环境时感染力很快被破坏。此外,因为流感病毒外层有包膜,故对消毒剂和乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感,如 75% 乙醇或 1% 碘伏作用 30 min,均可以灭活流感病毒^[6]。

1.2 发病机制 流感病毒感染的主要靶细胞是呼吸道黏膜上皮细胞,病毒 HA 能与宿主细胞表面特异性的受体结合,通过吸附、穿膜、脱壳、转录、复制、组装、成熟与释放,大约 8 h 即能完成 1 个复制周期,产生大量子代病毒颗粒^[6](图 1)。

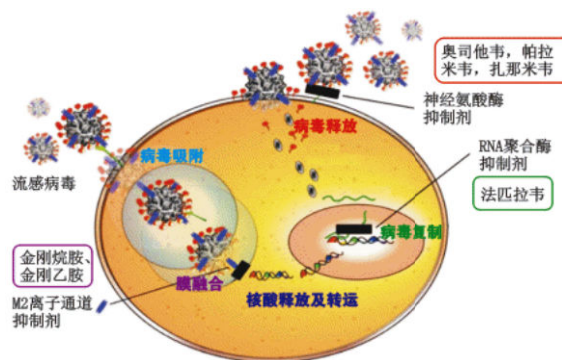


图 1 流感病毒复制周期中抗病毒药物作用靶点

Figure 1 Inhibition of influenza virus replication cycle by antiviral medications

新产生的子代病毒颗粒通过上呼吸道黏膜扩散并感染其他细胞,导致宿主细胞变性、坏死乃至脱落,造成黏膜充血、水肿和分泌物增加,从而产生鼻塞、流涕、咽喉疼痛、干咳以及其他上呼吸道感染症状。当病毒蔓延至下呼吸道,则可引起毛细支气管炎和间质性肺炎。由于上皮细胞的破坏降低了宿主对细菌的抵抗力,常常继发细菌感染,严重者可以引起死亡。流感病毒全身症状是由于部分病毒和其代谢产物进入血液,造成病毒血症所致^[7]。

流感病毒感染诱导炎症因子表达增加,造成全身炎症反应,出现包括高热、头痛、腓肠肌及全身肌肉疼痛等症状。在重症和死亡病例中,可发现血液中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10、IL-15、IL-1 α 、粒细胞集落刺激因子及肿瘤坏死因子 α 升高^[7]。

2 流行病学

2.1 流感流行的历史 1889 年以来有详细记载的流感大流行共有 6 次,分别为 1889 年俄罗斯流感[A(H2N2)]

或 A (H3N2) 亚型]、1918 - 1919 年西班牙流感 [A (H1N1)], 1957 - 1958 年亚洲流感 [A (H2N2)], 1968 - 1969 年香港流感 [A (H3N2)], 1977 年俄罗斯流感 [A (H1N1)] 和 2009 年甲型 H1N1 流感 [A (H1N1) pdm09]^[8]。流感病毒极易发生重组和变异, 传播迅速, 每年可引起季节性流行。在学校、托幼机构和养老院等人群聚集的场所可发生暴发流行。

流感在温带地区呈现每年冬春季高发的季节性, 而在热带和亚热带地区尤其在亚洲, 流感的季节性呈高度多样化, 既有半年或全年周期性流行, 也有全年循环^[9-12]。我国 A 型流感的年度周期性随纬度增加而增强, 且呈多样化的空间模式和季节性特征 (图 2): 北方 (图 2 蓝色区域) 呈冬季流行模式, 每年 1 - 2 月份单一年度高峰; 最南方 (图 2 红色区域) 每年 4 - 6 月份单一年度高峰; 中间区域 (图 2 黄色区域) 呈每年 1 - 2 月份和 6 - 8 月份的双周期高峰。而 B 型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发^[13]。这为我国将来分区域确定流感疫苗免疫接种的最佳时机提供了证据。

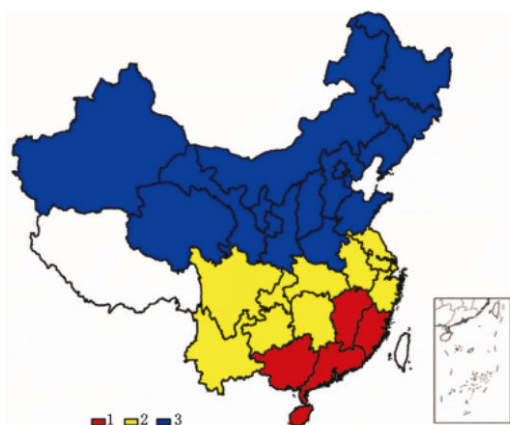


图 2 中国流感的 3 个流行病学区域

Figure 2 The three influenza epidemiological regions in China

2.2 传染源、传播途径 患者和隐性感染者是流感的主要传染源, 主要通过其呼吸道分泌物的飞沫传播, 也可以通过接触传播。常见潜伏期为 1 ~ 4 d (平均 2 d), 从潜伏期末到发病的急性期均有传染性。一般感染者在临床症状出现前 24 ~ 48 h 即可排出病毒, 排毒量在感染后 0.5 ~ 1.0 d 显著增加, 在发病后 24 h 内达到高峰^[14]。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 5 d (3 ~ 8 d), 患者感染不同毒株的排毒时间也会有差异。住院成人患者可在发病后持续 1 周或更长的时间排毒, 排毒量也更大^[15]。低龄儿童发病时的排毒量与成人相同, 但排毒时间更长^[16]。与成人相比, 婴幼儿病例中, 长期排毒很常见 (1 ~ 3 周)。人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染等免疫功能低下或缺陷患儿的病毒清除能力更差, 排毒时间更长^[14, 17]。儿童在流感的流行和传播中具有重要作用, 经常将流感病毒传给家庭成员, 或作为传染源带入学校和社区^[18-19]。

2.3 高危人群 孕妇、婴幼儿、老年人和特定慢性病患者是高危人群, 其患流感后出现严重并发症和死亡的风险较高^[20-21]。流感所致儿童死亡多见于存在基础疾病患儿^[22-24], 包括神经系统疾病 (如神经发育异常、神经肌肉疾病)、肺部疾病 (如支气管哮喘)、心血管疾病 (如先天性心脏病)、染色体病或基因缺陷病、肿瘤、糖尿病等。但约 1/3 的死亡病例无基础疾病, 这部分儿童多 < 5 岁, 多死于起病 7 d 内, 特别是 3 d 内。

2.4 儿童流感的疾病负担 人对流感病毒普遍易感, 但流行季节儿童的感染率和发病率通常最高, 随年龄的增长而略有下降。大量证据表明, 流感是导致儿童就诊和住院的重要原因之一。据估计, 每年有 10% ~ 15% 的儿童因流感感染而需就诊^[25-26]。门急诊就诊的儿童流感样病例或急性呼吸道感染 (ARI) 病例中流感检测阳性率为 3.2% ~ 25.8%^[27-32], 住院儿童 ARI 或严重 ARI 病例中流感检测阳性率为 1.4% ~ 35.4%^[33-38]。< 5 岁儿童感染流感后并发重症疾病的风险较高, 流感相关疾病住院率可达 921/10 万人年; 通常 < 2 岁儿童的流感住院率最高^[38-40]。在流感流行季节, 可有超过 40% 的学龄前儿童及 30% 的学龄儿童罹患流感。流感流行还可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤, 导致较高的超额死亡率 (流感超额死亡率是指流行期的流感相关疾病死亡率与非流行期死亡率的差值), 并可能造成沉重的社会经济负担^[41-43]。

3 临床表现及诊断

3.1 临床表现 一般健康儿童感染流感病毒可能表现为轻型流感, 多突然起病, 主要症状为发热, 体温可达 39 ~ 40 °C, 可有畏寒、寒战, 多伴头痛、全身肌肉酸痛、极度乏力、食欲减退等全身症状, 常有咳嗽、咽痛、流涕或鼻塞, 少部分出现恶心、呕吐、腹泻, 儿童消化道症状多于成人。婴幼儿流感的临床症状往往不典型。新生儿流感少见, 但如患流感易合并肺炎, 常有脓毒症表现, 如嗜睡、拒奶、呼吸暂停等。在儿童, 流感病毒引起的急性喉炎、急性中耳炎、气管炎、支气管炎、毛细支气管炎、肺炎较成人常见。大多数无并发症的流感患儿症状在 3 ~ 7 d 缓解, 但咳嗽和体力恢复常需 1 ~ 2 周^[7, 44-45]。

重症患儿病情发展迅速, 多在 5 ~ 7 d 出现肺炎, 体温经常持续在 39 °C 以上, 呼吸困难, 伴顽固性低氧血症, 可快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒症、感染性休克、心力衰竭、心脏停搏、肾衰竭, 甚至多器官功能障碍。其首要死亡原因是呼吸系统并发症。合并细菌感染增加流感病死率。常见细菌为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌及其他链球菌属细菌^[22-24]。

3.2 实验室检查

3.2.1 血常规检查 白细胞总数正常或减少、淋巴细胞计数及比率增高。C-反应蛋白 (CRP) 可正常或轻度

增高。合并细菌感染时,白细胞和中性粒细胞总数增多^[22,46-47]。

3.2.2 病原学和血清学检查 流感的实验室诊断方法主要包括病毒抗原检测、核酸检测、血清抗体检测和病毒分离与鉴定。病毒抗原和核酸检测用于病例的早期、快速诊断,是临床上主要的流感实验室诊断方法;血清抗体检测主要用于回顾性诊断,当患儿恢复期血清较急性期血清特异性抗体滴度有 4 倍或 4 倍以上升高时具有诊断价值;病毒分离是流感病例确诊的金标准。

3.2.2.1 病毒抗原检测(快速诊断试剂检测)

(1) 直接免疫荧光法:是目前临床上最为常用的快速诊断方法之一。该方法使用荧光素标记的抗流感病毒单克隆抗体检测呼吸道上皮细胞中的病毒抗原,大约 2 h 就能判断结果。但该方法的检测结果受样本的质量和过程影响较大,要求标本中有一定量的呼吸道上皮细胞,否则会造成假阴性的结果。鼻咽吸出物标本优于鼻咽拭子。

(2) 胶体金免疫层析法:该方法利用免疫层析的原理,通过抗原抗体结合,以胶体金为示踪物呈现颜色反应,从而判断样本中是否存在检测的抗原或抗体。该检测方法具有特异性强、操作简单、重复性好、方便快捷(一般能在 10~30 min 获得结果)且不需要特殊设备和仪器等优点,因而非常适合临床早期诊断和出入境等机构的现场筛查,但是其敏感性低于实时荧光定量聚合酶链反应(Real time RT-PCR)^[48],该检测方法的结果仅能作为初步参考。

(3) 病毒抗原检测结果判定:阳性结果具有诊断价值,阴性结果不能完全除外流感,可能与标本采集时间较晚(病程>1 周)和标本质量有关。

3.2.2.2 病毒核酸检测

(1) Real time RT-PCR:该方法是在聚合酶链反应(PCR)体系中加入带有荧光基团的染料或者探针,利用荧光信号积累实时监测整个 PCR 扩增进程,对未知模板进行定性或定量分析的方法。可以快速检测呼吸道标本(咽拭子、鼻拭子、鼻咽或气管抽取物、支气管肺泡灌洗液等)中的流感病毒核酸。该检测方法灵敏度和特异性均高于其他检测方法,2~3 h 即可快速鉴定流感病毒型别和亚型^[49]。

(2) 环介导反转录等温扩增技术(reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, RT-LAMP):该检测方法是基于等温扩增原理,能快速检测病毒及其他病原体。具有特异性强、灵敏度高(检出限可达 10 个核酸拷贝)、操作简单快速(整个反应过程只需 1.5~2.5 h)、结果易观察、无需特殊仪器等特点,目前主要用于流感的现场快速检测^[50]。

(3) 病毒核酸检测结果判定:阳性结果具有诊断价

值,阴性结果不能完全除外流感,但要注意是否存在标本采集时间较晚(病程>1 周)和标本质量有关。

3.2.3 病毒分离 有鸡胚和传代细胞培养 2 种流感病毒分离方法。该方法是流感病毒鉴定的金标准,但灵敏度相对其他检测方法低,而且受患儿病程影响较大,对实验室条件和实验人员的技术要求高,培养需要较长的时间,因此临床上很少用于流感快速诊断^[6]。

结果判定:阳性结果具有诊断价值,阴性结果不能除外流感。

3.2.4 血清学诊断 血清免疫学方法用于检测血清中的抗流感病毒抗体,其中最常用的方法为红细胞凝集抑制实验(hemagglutination Inhibition, HI),该方法简便、易行、结果可信,但需要用受体破坏酶(receptor destroying enzyme, RDE)对血清进行 16~18 h 处理。微量中和法(microneutralization, MN)是目前 WHO 流感监测中推荐使用的标准方法之一,尤其经过优化的 MN 方法,可以在 24 h 内对病例血清中抗体进行检测。

结果判定:血清学检测需要恢复期较急性期血清 IgG 抗体效价 4 倍或 4 倍以上增高才有诊断意义,单份血清 IgM 阳性一般不能用作实验室确诊标准。

3.3 诊断标准

3.3.1 流感样病例 发热(腋下体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$),伴咳嗽或咽痛之一,缺乏实验室确定诊断为某种疾病的依据^[51]。

3.3.2 疑似流感病例 在流感流行季节,符合下列情况之一者,考虑疑似流感病例^[7]。

(1) 发热伴急性呼吸道症状和/或体征(婴幼儿和儿童可只出现发热,不伴其他症状和体征)。

(2) 发热伴基础肺疾病加重。

(3) 住院患儿在疾病恢复期间又出现发热,伴或不伴呼吸道症状。

在全年任何时候,出现发热伴呼吸道症状,并且发病前 7 d 与流感确诊病例有密切接触者,应高度怀疑为流感患儿,需及时安排流感病原学检查。

3.3.3 确诊流感病例 符合上述疑似流感病例诊断标准,有以下 1 项或 1 项以上实验室检测阳性者,可以确诊流感^[7]。

(1) 流感病毒核酸检测阳性(可采用 Real time RT-PCR 或 RT-PCR 方法)。

(2) 流感病毒快速抗原检测阳性,结合流行病学史判断。

(3) 流感病毒分离培养阳性。

(4) 恢复期较急性期血清抗流感病毒特异性 IgG 抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

3.3.4 重症流感判断标准^[7,47] 流感病例出现下列 1 项或 1 项以上情况者为重症流感病例。

(1) 神志改变: 反应迟钝、嗜睡、烦躁、惊厥等。

(2) 呼吸困难和(或)呼吸频率增快: 5 岁以上儿童 >30 次/min; 1~5 岁 >40 次/min; 2~12 月龄 >50 次/min; 新生儿~2 月龄 >60 次/min。

(3) 严重呕吐、腹泻, 出现脱水表现。

(4) 少尿: 儿童尿量 <0.8 mL/(kg·h), 或每日尿量婴幼儿 <200 mL/m², 学龄前儿童 <300 mL/m², 学龄儿童 <400 mL/m², 14 岁以上儿童 <17 mL/h; 或出现急性肾衰竭。

(5) 动脉血压 <90/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 脉压差 <20 mmHg。

(6) 动脉血氧分压 [$p_a(O_2)$] <60 mmHg 或氧合指数 [$p_a(O_2)/FiO_2$] <300。

(7) 胸片显示双侧或多肺叶浸润影, 或入院 48 h 内肺部浸润影扩大 ≥50%。

(8) 肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB) 等酶水平迅速增高。

(9) 原有基础疾病明显加重, 出现脏器功能不全或衰竭。

3.4 鉴别诊断

(1) 普通感冒: 普通感冒是最常见的急性呼吸道感染性疾病, 与流感的鉴别见表 1。

表 1 普通感冒和流感的区别

Table 1 Comparison of common cold and influenza

项目	普通感冒	流感
病原	鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒及呼吸道合胞病毒等	流感病毒
传染性	非传染病	丙类传染病(按乙类管理)
季节性	季节性不明显	有明显季节性
发热程度	不发热或轻、中度热, 无寒战	多高热(39~40℃), 可以伴寒战
发热持续时间	1~2 d	3~5 d
全身症状	少或没有	重, 头痛、全身肌肉酸痛、乏力
并发症	罕见	可以出现中耳炎、肺炎、心肌炎、脑膜炎或脑炎等
病程	1~3 d	5~10 d
病死率	较低	较高, 死亡多由于流感引起原发病(肺部疾病、神经系统疾病及心脏病等)急性加重或出现并发症(肺炎、心肌炎、脑膜炎或脑炎等)

(2) 重症流感病例引起的肺炎需要与细菌性肺炎、传染性非典型肺炎(SARS)、衣原体肺炎、肺炎支原体肺炎、军团菌肺炎、肺结核鉴别。

(3) 急性心肌炎、脑膜炎、脑炎等疾病: 早期症状与流感相似, 需要仔细询问病史, 包括胸闷、心悸、气短、头痛、头晕; 并且需要仔细体格检查, 必要时进行相应的辅助检查。

4 并发症

流感患儿发生并发症的高危因素包括: 年龄 <2 岁、长期接受阿司匹林治疗、病态肥胖(即体质量指数 ≥40) 以及患慢性呼吸、心脏、肾脏、肝脏、血液、内分泌、神

经系统疾病和免疫缺陷患儿^[52-54]。儿童流感的并发症有急性支气管炎、肺炎、心肌炎、脑病、脑炎和肌炎等^[55-57]。流感危重和死亡病例多发生于有慢性基础疾病人群, 特别是 <5 岁的儿童, 尤其是 <1 岁的婴儿。重症患儿可出现多脏器衰竭、弥散性血管内凝血, 甚至死亡^[58]。

4.1 肺炎 甲型 H1N1 流感重症病例中, 约有 2/3 的重症病例出现肺炎, 可双肺同时受累, 且多为间质浸润及大叶实变同时存在, 个别可发展为 ARDS^[59-61]。在 H1N1 病毒感染的死亡病例中, 组织病理学检查结果表现为坏死性支气管炎、弥漫性肺泡损伤, 肺泡出血和透明膜形成^[62]。甲型 H1N1 死亡病例肺部尸检中发现约 29% 的患儿存在混合感染, 病原以肺炎链球菌最多, 也可见到耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及流感嗜血杆菌等^[63]。

4.2 心肌炎与心肌损害 H1N1 重症流感病例有合并心肌炎、心包炎等报道, 多发生于患有心脏基础疾病的患儿^[63]。流感患儿出现心肌酶升高的比例占 62%, 且以天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、CK、乳酸脱氢酶(LDH) 升高为主, 部分患儿可有 CK-MB 的升高^[64]。

4.3 肝脏功能损害 流感可合并肝脏损害, 多表现为转氨酶异常, 继发性硬化性胆管炎是较为少见的并发症^[65]。

4.4 肌肉损害 肌炎和横纹肌溶解症是季节性流感的并发症。儿童良性肌炎临床表现为一过性肌痛, 常可自限, 但并不常见^[66]; 横纹肌溶解症更为少见^[67], 肌肉病理结果提示存在肌肉纤维坏死。肌炎一般不需特殊治疗, 但应注意观察尿色与尿量, 监测肾功能。横纹肌溶解症患儿需要早期发现, 尽早进行透析治疗^[68-69]。

4.5 肾脏损害 肾脏并发症不多见, 重症病例可出现肌酐水平增高, 甚至溶血尿毒综合征、急性肾小球肾炎、急性肾衰竭与 Goodpasture 综合征等^[70-71]。治疗以对症、透析等为主^[72-73]。

4.6 中枢神经系统损害 重症病例可出现神经系统受累, 表现为脑炎、脑膜炎、感染后脑病、Reye 综合征、吉兰-巴雷综合征、急性脊髓炎等^[24]。长期服用阿司匹林者有可能在感染流感病毒后发生 Reye 综合征^[74]。

4.7 其他并发症 流感病毒感染后可引起免疫功能紊乱, 尤以 CD4 比例下降明显, 还可能出现低钾血症等电解质紊乱^[75]。

5 治疗

5.1 治疗原则 临床评估患儿的一般状况、疾病的严重程度、症状起始时间及当地流感流行状况等, 以确定治疗方案。在发病 48 h 内尽早开始抗流感病毒药物治疗^[76], 合理使用对症治疗药物, 避免盲目或不恰当地使用抗生素。

5.2 抗流感病毒药物

5.2.1 神经氨酸酶抑制剂

5.2.1.1 作用机制 选择性抑制流感病毒表面神经氨酸酶的活性,阻止病毒由被感染细胞释放和入侵邻近细胞,阻止子代病毒颗粒在人体细胞的复制和释放,对甲、乙型流感均具活性。

5.2.1.2 种类 包括奥司他韦、扎那米韦、静脉使用的帕那米韦。目前我国批准上市并在临床上主要使用的是口服奥司他韦、吸入扎那米韦和帕拉米韦氯化钠注射液。

奥司他韦有 2 种剂型,颗粒剂(规格有 15 mg 和 25 mg)和胶囊型(75 mg)。美国食品与药品管理局(FDA)已批准奥司他韦用于 1 岁及以上儿童的治疗和预防,年龄 >14 d 新生儿仅用于治疗。最佳给药时间是流感症状出现 48 h 内,症状出现 96 h 后给药也有疗效,儿童使用奥司他韦是安全的。帕拉米韦氯化钠注射液已在我国批准上市,规格是 300 mg/100 mL,主要用于甲型和乙型流感的治疗。通常情况下儿童可以采用帕拉米韦 10 mg/kg,1 次/d,30 min 以上单次静脉滴注,也可以根据病情,采用连日重复给药,不超过 5 d,单次给药量的上限为 600 mg^[77-78]。

5.2.1.3 应用指征

(1)推荐使用^[7]:①凡实验室病原学确认或高度怀疑流感,且有发生并发症高危因素的患儿,不论基础疾病、流感疫苗免疫状态及流感病情严重程度,都应当在发病 48 h 内给予治疗。②实验室确认或高度怀疑流感的住院患儿,不论基础疾病、流感疫苗免疫状态,如果发病 48 h 后标本流感病毒检测阳性,亦推荐应用抗病毒药物治疗。

(2)考虑使用^[7]:①临床怀疑流感存在并发症高危因素、发病 >48 h 病情无改善和 48 h 后标本检测阳性的流感门诊患儿。②临床高度怀疑或实验室确认流感、无并发症危险因素、发病 <48 h 就诊,但希望缩短病程并进而减低可能出现并发症的危险性,或者与流感高危患者有密切接触史的门诊患儿,可以考虑使用抗病毒药物治疗。其中症状显著且持续 >48 h 的患儿也可以从抗病毒治疗中获益。

5.2.1.4 推荐剂量和用法 见表 2。奥司他韦在早产儿使用剂量要低于足月儿,胎龄 <38 周婴儿,剂量 1.0 mg/(kg·次),2 次/d;胎龄 38~40 周婴儿,1.5 mg/(kg·次),2 次/d;>40 周胎龄,3.0 mg/(kg·次),2 次/d,对于极早产儿(<28 周胎龄),应当咨询儿科专业医师,但其在早产儿中的安全性和疗效尚无前瞻性研究评价^[79-80]。

5.2.1.5 不良反应 奥司他韦不良反应包括胃肠道症状、咳嗽、支气管炎,疲劳及神经系统症状(头痛、失眠、

眩晕),曾有抽搐和精神障碍的报道,但不能确定与药物的因果关系^[7]。

扎那米韦为粉雾吸入剂,不良反应较少,主要为鼻部症状;偶可引起支气管痉挛和过敏反应,对有支气管哮喘等基础疾病的患儿要慎重使用。

帕拉米韦常见的不良反应为中性粒细胞计数降低、腹泻和呕吐。

表 2 儿童流感季节抗流感病毒药物治疗及预防推荐剂量、疗程
Table 2 Treatment and prophylaxis dosing of antiviral medications for influenza in pediatric patients

药物	治疗量(5 d)	预防量(10 d)
奥司他韦		
≥12 个月		
≤15 kg	30 mg/次,2 次/d	30 mg/次,1 次/d
>15~23 kg	45 mg/次,2 次/d	45 mg/次,1 次/d
>23~40 kg	60 mg/次,2 次/d	60 mg/次,1 次/d
>40 kg	75 mg/次,2 次/d	75 mg/次,1 次/d
9~11 个月	3.5 mg/(kg·次),2 次/d	3.5 mg/(kg·次),1 次/d
		3~8 月龄 3.0 mg/(kg·次),1 次/d;
0~8 个月	3.0 mg/(kg·次),2 次/d	0~3 月龄不推荐使用,除非紧急情况下,经临床评估必须应用
扎那米韦		
儿童(≥7 岁治疗量, ≥5 岁预防量)	10 mg,2 次/d	10 mg,2 次/d

5.2.2 M2 离子通道阻滞剂 M2 离子通道阻滞剂能阻断流感病毒 M2 蛋白的离子通道,从而抑制病毒复制,但仅对甲型流感病毒有抑制作用,包括金刚烷胺和金刚乙胺 2 个品种。不良反应主要见于神经系统,有神经质、焦虑、注意力不集中和轻度头痛等。不建议单独应用金刚烷胺和金刚乙胺治疗及预防甲型流感病毒感染^[81]。

5.2.3 耐药及临床用药选择 流感病毒随着季节变换很容易产生耐药毒株。目前我国和全球的监测资料均表明几乎 100% 的季节性甲型流感病毒(H1N1、H3N2)对烷胺类药物耐药;季节性甲型流感病毒(H3N2)、2009 年甲型 H1N1 流感病毒对奥司他韦和扎那米韦仍然敏感^[82-84]。国外研究报道有 1.2% 的 H1N1 流感毒株对奥司他韦耐药,但对扎那米韦仍保持敏感性^[79],提示神经氨酸酶抑制剂仍适用于近期流感的治疗和预防。对奥司他韦治疗无反应或者曾使用奥司他韦预防流感无效的患儿,可考虑使用扎那米韦替代奥司他韦抗病毒治疗^[85]。

5.3 重症病例的治疗 治疗原则:积极治疗原发病,防治并发症,并进行有效的器官功能支持。

5.3.1 呼吸支持 氧疗,无创通气或机械通气。

5.3.2 循环支持 重视早期液体复苏。一旦临床诊断感染性休克,应尽快积极液体复苏。应用血管活性药物及正性肌力药物。

5.3.3 肾脏支持 合并急性肾衰竭的 ARDS 患儿可采用持续的静脉-静脉血液滤过或间断血液透析治疗。肾脏替代治疗有助于合并急性肾功能不全的 ARDS 患儿

的液体管理。

5.3.4 其他支持治疗 重视营养支持,注意预防和治疗胃肠功能衰竭。纠正内环境紊乱,尤其是电解质紊乱及代谢性酸中毒。出现其他脏器功能损害时,给予相应支持治疗。

5.3.5 糖皮质激素治疗 目前糖皮质激素治疗重症流感患儿尚无循证医学依据。流感病毒感染的患儿,全身使用大剂量激素会带来严重的不良反应,如继发感染和增加病毒的复制。因此,仅在血流动力学不稳定时使用,对感染性休克需要血管加压药治疗的患儿可以考虑使用小剂量激素^[7]。一般使用甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d);或氢化可的松 5~10 mg/(kg·d)静脉滴注。

5.4 中药治疗与预防 详见《流行性感冒诊断与治疗指南(2011 年版)》^[7]。

6 儿童流感的预防

6.1 流感疫苗对儿童的保护效果 6 月龄以上儿童按推荐的免疫程序接种流感疫苗后可产生对流感病毒感染的保护作用。8 岁以下儿童首次接种时,接种 2 剂次较 1 剂次能提供更好的保护作用^[86-88]。流感疫苗对大龄儿童的保护效果可能优于低龄儿童^[87,89-92]。

6.2 儿童接种流感疫苗的建议和预防接种实施 流感疫苗安全、有效。我国批准上市的流感疫苗均为三价灭活流感疫苗(TIV),可用于≥6 月龄人群接种,包括 0.25 mL 和 0.5 mL 2 种剂型。0.25 mL 剂型含每种组分血凝素 7.5 μg,适用于 6~35 月龄的婴幼儿;0.5 mL 剂型含每种组分血凝素 15 μg,适用于≥36 月龄的人群。原则上,接种单位应为≥6 月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌证的人提供免疫服务。

6.2.1 接种剂次 6 月龄~8 岁儿童:从未接种过流感疫苗者,首次接种需 2 剂次(间隔≥4 周)才能达到有效保护。上一流行季接种过 1 剂或以上流感疫苗的儿童,则建议接种 1 剂。8 岁以上儿童:仅需接种 1 剂。

6.2.2 接种时机 通常接种流感疫苗 2~4 周后,可产生具有保护水平的抗体,6~8 个月后抗体滴度开始衰减。我国各地每年流感活动高峰出现的时间和持续时间不同,为保证受种者在流感高发季节前获得免疫保护,建议在疫苗可及后尽快接种,未接种者在整个流行季节均可以接种。

6.2.3 孕期及哺乳期接种流感疫苗的选择 美国儿科学会建议:孕妇罹患严重流感的风险高,流感疫苗在整个孕期接种均是安全的,可有效预防孕妇及其婴儿罹患流感,而现有疫苗不可以直接给 6 月龄以下婴儿接种预防流感^[79]。

6.2.4 流感疫苗接种的注意事项 TIV 应肌肉或深部皮下注射。大龄儿童首选上臂三角肌接种,婴幼儿和小龄儿童以大腿前外侧为最佳。因血小板减少症或

其他出血性疾病患儿在肌肉注射时可能发生出血危险,应采用皮下注射。接种后应留观 0.5 h 后离开。回家后注意休息,注意观察接种后反应。

对鸡蛋或对疫苗中的任一成分过敏的人群不能接种流感疫苗。患伴或不伴发热症状的轻中度急性疾病者,建议症状消退后再接种。上次接种流感疫苗后 6 周内出现吉兰-巴雷综合征,不是禁忌证,但应特别注意。

灭活流感疫苗与其他灭活疫苗及减毒活疫苗可同时在不同部位接种或间隔时间接种。

6.2.5 疫苗接种的不良反应及处理 一般认为 TIV 是安全的,注射部位一过性局部反应(接种部位红晕、肿胀、硬结、疼痛、烧灼感等)也很常见(>1/100);既往无流感疫苗抗原暴露史的受种者(如幼儿)可出现发热、头痛、头晕、嗜睡、乏力、肌痛、周身不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等全身反应,但程度均较为轻微,极少出现重度反应。一旦出现疫苗接种后的不良反应或事件,应按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》要求开展处置工作,尽快报告属地疾控部门,并及时救治。

6.3 流感的药物预防 尽管疫苗接种是预防流感病毒感染最好的方法,但在流感暴发时,不能采用疫苗预防的人群和以下重点儿童人群可推荐采用药物预防。

6.3.1 推荐人群^[79]

(1)不能接种流感疫苗的高危儿童,或存在免疫异常、对疫苗无反应的儿童。

(2)疫苗接种 2 周内的高危儿童。

(3)与未免疫的高危儿童或年龄<24 个月的婴幼儿密切接触的家庭成员或看护人。

(4)为控制流感暴发在未进行免疫接种的儿童人群中或在儿童聚集处(如幼儿园)使用。

(5)家庭成员暴露后的预防,与有流感并发症高风险且密切接触流感患者后的预防。

(6)社区或家庭暴发流感,流感的流行株和疫苗不符。

6.3.2 预防药物 奥司他韦:对符合预防性用药指征者,建议早期(尽量于暴露 48 h 内)服用,连用至末次暴露后 7~10 d;未能于暴露 48 h 内用药者,仍建议预防给药^[79]。剂量见本文 5.2.1.4 中推荐剂量和用法。

(曹玲 徐保平 刘钢 朱春梅 余宏杰 钟武 谢正德 赵宇红 执笔)

参加本共识讨论、制定的专家:曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院);徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院);刘钢(首都医科大学附属北京儿童医院);朱春梅(首都儿科研究所附属儿童医院);余宏杰(中国疾病预防控制中心);钟武(军事医学科学院毒物药物研究所);谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所);赵宇红(首都医科大学附属北京儿童医院);赵成松(首都医科大学附属北京儿童医院);王家勤(新乡医学院第三附属医院);朱云(首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所);邓力(广州市妇女儿童医疗中心);陈强(江西省儿童医院);鲍一笑(上海交通大学医学院附属新华医院);尚云晓(中

国医科大学附属盛京医院);陆权(上海交通大学附属儿童医院);杨永弘(首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿研所);申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院);李昌崇(温州医科大学附属育英儿童医院)

参考文献

- [1] Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses [J]. Microbiol Rev, 1992, 56 (1): 152 - 179.
- [2] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12 (1): 15 - 22.
- [3] Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls [J]. J Virol, 2005, 79 (5): 2814 - 2822.
- [4] Wu Y, Wu Y, Tefsen B, et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11 [J]. Trends Microbiol, 2014, 22 (4): 183 - 191.
- [5] Yen HL, Webster RG. Pandemic influenza as a current threat [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2009, 333: 3 - 24.
- [6] 郭元吉, 程小雯. 流行性感冒病毒及其实验技术 [M]. 北京: 中国三峡出版社, 1997: 11.
- [7] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南 (2011 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34 (10): 725 - 734.
- [8] Valleron AJ, Cori A, Valtat S, et al. Transmissibility and geographic spread of the 1889 influenza pandemic [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107 (19): 8778 - 8781.
- [9] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions [J]. PLoS Med, 2006, 3 (4): e89.
- [10] Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide [J]. J Infect Dis, 2012, 206 (6): 838 - 846.
- [11] Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review [J]. PLoS One, 2013, 8 (2): e54445.
- [12] Zou J, Yang H, Cui H, et al. Geographic divisions and modeling of virological data on seasonal influenza in the Chinese mainland during the 2006 - 2009 monitoring years [J]. PLoS One, 2013, 8 (3): e58434.
- [13] Yu H, Alonso WJ, Feng L, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data [J]. PLoS Med, 2013, 10 (11): e1001552.
- [14] World Health Organization Writing Group, Bell D, Nicoll A, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12 (1): 81 - 87.
- [15] Bischoff WE, Swett K, Leng I, et al. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care [J]. J Infect Dis, 2013, 207 (7): 1037 - 1046.
- [16] Lau LL, Ip DK, Nishiura H, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection [J]. J Infect Dis, 2013, 207 (8): 1281 - 1285.
- [17] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies [J]. Am J Epidemiol, 2008, 167 (7): 775 - 785.
- [18] Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (23): 2175 - 2184.
- [19] Klick B, Nishiura H, Ng S, et al. Transmissibility of seasonal and pandemic influenza in a cohort of households in Hong Kong in 2009 [J]. Epidemiology, 2011, 22 (6): 793 - 796.
- [20] World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper—November 2012 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2012, 87 (47): 461 - 476.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013 - 2014 [J]. MMWR Recomm Rep, 2013, 62 (RR - 07): 1 - 43.
- [22] Fowlkes AL, Arguin P, Biggerstaff MS, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July 2009 [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (Suppl 1): S60 - 68.
- [23] Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004 - 2012 [J]. Pediatrics, 2013, 132 (5): 796 - 804.
- [24] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza-associated pediatric deaths—United States, september 2010—august 2011 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60 (36): 1233 - 1238.
- [25] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (1): 31 - 40.
- [26] Guo RN, Zheng HZ, Huang LQ, et al. Epidemiologic and economic burden of influenza in the outpatient setting: a prospective study in a subtropical area of China [J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e41403.
- [27] Wang D, Zhang T, Wu J, et al. Socio-economic burden of influenza among children younger than 5 years in the outpatient setting in Suzhou, China [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e69035.
- [28] Ju X, Fang Q, Zhang J, et al. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013 [J]. Arch Virol, 2014, 159 (8): 2003 - 2010.
- [29] Li H, Wei Q, Tan A, et al. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zhuhai, China [J]. Virol J, 2013, 10: 143.
- [30] Wang X, Cheng XW, Ma HW, et al. Influenza surveillance in Shenzhen, the largest migratory metropolitan city of China, 2006 - 2009 [J]. Epidemiol Infect, 2011, 139 (10): 1551 - 1559.
- [31] Wang W, Cavailler P, Ren P, et al. Molecular monitoring of causative viruses in child acute respiratory infection in endemo-epidemic situations in Shanghai [J]. J Clin Virol, 2010, 49 (3): 211 - 218.
- [32] Feng L, Li Z, Zhao S, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009 - 2013 [J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e99419.
- [33] He Y, Lin GY, Wang Q, et al. A 3-year prospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Shenzhen, China [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2014, 8 (4): 443 - 451.
- [34] Chen Z, Zhu Y, Wang Y, et al. Association of meteorological factors with childhood viral acute respiratory infections in subtropical China: an analysis over 11 years [J]. Arch Virol, 2014, 159 (4): 631 - 639.
- [35] Wu Z, Li Y, Gu J, et al. Detection of viruses and atypical bacteria associated with acute respiratory infection of children in Hubei, China [J]. Respiriology, 2014, 19 (2): 218 - 224.
- [36] Ji W, Zhang T, Zhang X, et al. The epidemiology of hospitalized influenza in children, a two year population-based study in the People's Republic of China [J]. BMC Health Serv Res, 2010, 10: 82.
- [37] Wei M, Yan ZQ, Wang C, et al. Eight-hospital based influenza like illness surveillance from April, 2009 to March, 2011 in China [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2013, 7 (6): 997 - 998.
- [38] Zhang HY, Li ZM, Zhang GL, et al. Respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections in harbin, China [J]. Jpn J Infect Dis, 2009, 62 (6): 458 - 460.
- [39] Chiu SS, Chan KH, Chen H, et al. Virologically confirmed population-based burden of hospitalization caused by influenza A and B among children in Hong Kong [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 (7): 1016 - 1021.
- [40] Chiu SS, Lau YL, Chan KH, et al. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (26): 2097 - 2103.
- [41] Zhou L, Situ S, Huang T, et al. Direct medical cost of influenza-related hospitalizations among severe acute respiratory infections cases in three provinces in China [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e63788.
- [42] Zhang T, Zhu Q, Zhang X, et al. The clinical characteristics and direct medical cost of influenza in hospitalized children: a five-year retrospective study in Suzhou, China [J]. PLoS One, 2012, 7 (9): e44391.
- [43] Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2002, 156 (10): 986 - 991.
- [44] Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, et al. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review [J]. BMC Public Health, 2012, 12: 968.
- [45] Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008 [J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57 (RR - 7): 1 - 60.
- [46] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (24): 2277 - 2285.
- [47] Dabziel SR, Thompson JM, Macias CG, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research

- Networks (PERN): retrospective case-control study [J]. *BMJ*, 2013, 347:f4836.
- [48] 田棣, 何静, 刘祎, 等. 胶体金免疫层析试剂盒对甲型 H1N1 流感病毒 (2009) 抗原快速检测的敏感性分析 [J]. *检验医学*, 2013, 28 (2): 154 - 158.
- [49] Choi YJ, Nam HS, Park JS, et al. Comparative analysis of the multiple test methods for the detection of Pandemic Influenza A/H1N1 2009 virus [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2010, 20 (10): 1450 - 1456.
- [50] 王翔, 张翥, 张飏, 等. 甲型 H1N1 流感病毒 HA 基因 RT-LAMP 检测方法的建立与初步应用 [J]. *生物技术通讯*, 2011, 22 (5): 696 - 699, 708.
- [51] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流感样病例暴发疫情处置指南 (2012 年版) [EB/OL]. (2012 - 11 - 05) [2015 - 08 - 19]. <http://www.nhfc.gov.cn/jkj/s3577/201211/e27b0759a014ad9951cd9dcafd9958.shtml>.
- [52] Lee HY, Wu CT, Lin TY, et al. 2009 Pandemic influenza H1N1: paediatric perspectives [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39 (4): 333 - 335.
- [53] Deng LH, Zeng YL, Feng P, et al. Clinical characteristics of critical patients with pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Chengdu, China [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13 (1): 49 - 55.
- [54] 胡凤华, 李颖, 任晓旭, 等. 20 例儿童甲型 H1N1 流感危重症的病例分析 [J]. *医学研究杂志*, 2011, 40 (2): 86 - 89.
- [55] Kwon S, Kim S, Cho MH, et al. Neurologic complications and outcomes of pandemic (H1N1) 2009 in Korean children [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27 (4): 402 - 407.
- [56] Citerio G, Sala F, Patrino A, et al. Influenza a (H1N1) encephalitis with severe intracranial hypertension [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76 (6): 459 - 462.
- [57] Al-Muhammi Z. Understanding the influenza a H1N1 2009 pandemic [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2010, 10 (2): 187 - 195.
- [58] Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan [J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2002, 13 (2): 79 - 84.
- [59] Martin-Loeches I, Díaz E, Vidaur L, et al. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (6): R286.
- [60] World Health Organization. Influenza A (H1N1) 2009 virus: current situation and post-pandemic recommendations [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011, 86 (8): 61 - 65.
- [61] Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, et al. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009 [J]. *CMAJ*, 2010, 182 (18): 1981 - 1987.
- [62] Li P, Su DJ, Zhang JF, et al. Pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection: high-resolution CT findings [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80 (2): e146 - e152.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58 (38): 1071 - 1074.
- [64] Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130 (3): 304 - 309.
- [65] Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (6): 1221 - 1229.
- [66] McIntyre PG, Doherty C. Acute benign myositis during childhood: report of five cases [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (3): 722.
- [67] Agyeman P, Duppenhaler A, Heininger U, et al. Influenza-associated myositis in children [J]. *Infection*, 2004, 32 (4): 199 - 203.
- [68] Skellett SC, Dhosi R. Myositis, rhabdomyolysis and compartment syndrome complicating influenza A in a child [J]. *BMJ Case Rep*, 2009; 2009. pii: bcr07. 2009. 2009.
- [69] Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): 224.
- [70] Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections [J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172 (1): 15 - 22.
- [71] Caltik A, Akyüz SG, Erlogan O, et al. Hemolytic uremic syndrome triggered with a new pandemic virus: influenza A (H1N1) [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (1): 147 - 148.
- [72] Jung JY, Park BH, Hong SB, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with pandemic influenza A pneumonia 2009 in Korea: a multi-center study [J]. *J Crit Care*, 2011, 26 (6): 577 - 585.
- [73] Nin N, Lorente JA, Soto L, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) viral pneumonia: an observational study [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (5): 768 - 774.
- [74] Ninove L, Daniel L, Gallou J, et al. Fatal case of Reye's syndrome associated with H3N2 influenza virus infection and salicylate intake in a 12-year-old patient [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (1): 95 - 97.
- [75] Louriz M, Mahraoui C, Azzouzi A, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in an university hospital of Morocco [J]. *Int Arch Med*, 2010, 3: 26.
- [76] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60 (1): 1 - 24.
- [77] Kamal MA, Acosta EP, Kimberlin DW, et al. The posology of oseltamivir in infants with influenza infection using a population pharmacokinetic approach [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96 (3): 380 - 389.
- [78] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53 (7): e25 - 76.
- [79] Committee On Infectious Diseases, American Academy Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2014 - 2015 [J]. *Pediatrics*, 2014, 134 (5): e1503 - 1519.
- [80] Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged < 2 years with influenza [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207 (5): 709 - 720.
- [81] Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (8): 1003 - 1032.
- [82] Chien YS, Su CP, Tsai HT, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan [J]. *J Infect*, 2010, 60 (2): 168 - 174.
- [83] Subramony H, Lai FY, Ang LW, et al. An epidemiological study of 1348 cases of pandemic H1N1 influenza admitted to Singapore Hospitals from July to September 2009 [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39 (4): 283 - 288.
- [84] Yu H, Liao Q, Yuan Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China [J]. *BMJ*, 2010, 341: e4779.
- [85] Allen UD, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners, 2012/2013; Paediatric summary [J]. *Paediatr Child Health*, 2013, 18 (3): 155 - 162.
- [86] Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194 (8): 1032 - 1039.
- [87] Fu C, He Q, Li Z, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children, 2010 - 2012 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7 (6): 1168 - 1174.
- [88] Yang Z, Dong Z, Fu C. Seasonal influenza vaccine effectiveness among children aged 6 to 59 months in southern China [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30424.
- [89] Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (15): 1406 - 1416.
- [90] Clover RD, Crawford S, Glezen WP, et al. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses [J]. *J Infect Dis*, 1991, 163 (2): 300 - 304.
- [91] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (1): 36 - 44.
- [92] Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 (3): 189 - 197.

(收稿日期: 2015-08-19)

(本文编辑: 李建华)