

抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南



扫一扫下载指南原文

中国医院协会

国家儿童医学中心(北京)

国家感染性疾病医疗质量控制中心

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

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

【摘要】 病毒感染性呼吸道疾病是儿童最常见的疾病之一,严重危害儿童的生命健康。在临床工作中,如何规范合理地应用抗病毒药物进行治疗,是每一位医院管理者、药学工作者及儿科医护人员都十分关注的问题。本指南从儿童呼吸道感染常见病毒、儿童抗病毒治疗核心问题及策略、儿童抗病毒治疗临床用药基本原则、常见抗病毒药物及其合理使用、抗病毒药物研发前景与展望几个方面进行阐述,旨在为各级医疗机构合理、规范地使用抗病毒药物提供指导和参考。

【关键词】 抗病毒药物;病毒感染性呼吸道疾病;儿童;合理用药;指南

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200727-01254

Guidelines for the rational use of antiviral drugs in children with respiratory viral infectious diseases

Chinese Hospital Association

National Center for Children's Health(Beijing)

China National Medical Quality Control Center for Infectious Diseases

China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases

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

【Abstract】 Respiratory viral infectious diseases are one kind of the most common diseases in children, which seriously endanger children's health. In clinical work, the standard and rational use of antiviral drugs for effective prevention and treatment of respiratory viral infectious diseases in children is a very concerned issue for every hospital administrator, pharmaceutical worker and pediatric medical staff. The guidelines elaborate common viruses in children with respiratory infections, the core issues and strategies of antiviral therapy in children, the basic principles of clinical use of antiviral drugs in children, the rational use of common antiviral drugs and the research and development prospects of antiviral drugs, aiming to provide guidance and reference for the rational and standardized use of antiviral drugs in medical institutions at all levels.

【Key words】 Antiviral drug;Respiratory viral diseases;Child;Rational drug use;Guideline

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200727-01254

呼吸道感染性疾病是儿童最常见的疾病之一,主要由病毒和细菌感染引起,病毒感染占70%以上^[1]。研究表明,有200多种已知病毒可引起呼吸道感染性疾病,有些病毒还具有传播速度快、危害大、病死率高、存在共感染等特点^[2-3]。儿童呼吸系统解剖生理特点及尚未成熟的免疫系统决定其易患多种病毒感染性疾病^[4-5]。我国2016年5岁以下儿童中,肺炎的病死率为167.2/10万,位列疾病致死人数之首^[6]。一项儿童肺炎病原调查研究结果显示,引起5岁以下儿童重症肺炎的病原中病毒占比为61.4%^[7]。近些年,呼吸道病毒流行给全球人民的生命健康带来重大威胁,如2003年的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和2012年的中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS),而2009年的新型甲型H₁N₁流感和2019年底出现的新型冠状病毒肺炎(Corona virus

disease 2019, COVID-19)的全球大流行,甚至成为“国际关注的突发公共卫生事件(public health emergency of international concern, PHEIC)”。儿童作为易感人群,如何规范、有效使用抗病毒药物进行防治,是每位儿科医务工作者面临的挑战。

对于病毒感染性疾病,有效抗病毒药物不多,截至2020年4月,我国药品监督管理局(NMPA)数据库中收录的适用于病毒感染性呼吸道疾病的药品及相应品规较少^[8],其中可适用于儿童使用的更少,而且存在诸多使用不规范的问题。鉴于病毒感染性呼吸道疾病引起的严重威胁和儿童抗病毒药物临床使用不规范的现状,为解决临床儿童用药的困境,中国医院协会联合国家儿童医学中心(北京)、国家感染性疾病医疗质量控制中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心等学术机构的专家共同拟定《抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾

病中的合理应用指南》,旨在为各级儿科医师在儿童病毒感染性呼吸道疾病中规范使用抗病毒药物提供参考。

1 儿童呼吸道感染的常见病毒

引起儿童呼吸系统疾病的常见病毒包括呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、鼻病毒(human rhinovirus, HRV)、副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)、流感病毒(influenza virus, IV)、腺病毒(adenoviruses, ADV)、人偏肺病毒(human metapneumovirus, HMPV)、冠状病毒(coronavirus, CoV)、肠道病毒(enterovirus, EV)等。国内住院急性下呼吸道感染患儿中最常见的为 RSV(31.7%)、HRV(23.2%)、PIV(17.2%)、博卡病毒(bocavirus, BoV, 11.9%)、ADV(10.4%);门诊患儿中最常见的病毒为 IV(11.0%)、ADV(10.9%)、PIV(10.1%)和 EV(8.9%)^[9-10]。美国一项住院儿童社区获得性肺炎相关研究显示,常见的病毒为 RSV(28%)、HRV(27%)、HMPV(13%)、ADV(11%)、PIV(7%)、IV(7%)和 CoV(5%)^[11]。另外,2019 年底发现的新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)也容易导致儿童呼吸道感染,不可轻视。其中,RSV、HRV、IV、PIV、HMPV、CoV(包括 MERS-CoV、SARS-CoV、2019-nCoV)和 EV 等为 RNA 病毒,ADV、BoV 为 DNA 病毒。常见呼吸道病毒及所致疾病类型见表 1,伴呼吸系统临床表现的非呼吸道病毒见表 2。

表 1 常见病毒感染性呼吸道疾病及致病病毒

Table 1 Common respiratory infectious diseases and pathogenic viruses

疾病名称	常见致病病毒	
	RNA 病毒	DNA 病毒
普通感冒	HRV, CoV, RSV, PIV, EV	ADV
流感	IAV, IBV, ICV	
疱疹性咽峡炎	CV, ECHO, EV-A71	
支气管炎、毛细支气管炎	RSV, HRV, CoV, IV, PIV, HMPV	ADV
肺炎	RSV, PIV, IV, HRV, HMPV, EV-A71, AIV, CoV	ADV, CMV, EBV

注:HRV:鼻病毒;CoV:冠状病毒;RSV:呼吸道合胞病毒;PIV:副流感病毒;EV:肠道病毒;ADV:腺病毒;IAV:甲型流感病毒;IBV:乙型流感病毒;ICV:丙型流感病毒;CV:柯萨奇病毒;ECHO:肠道致细胞病变人孤儿病毒;EV-A71:肠道病毒 A 组 71 型;IV:流感病毒;HMPV:人偏肺病毒;AIV:禽流感病毒;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB 病毒 HRV:human rhinovirus;CoV:coronavirus;RSV:respiratory syncytial virus;PIV:parainfluenza virus;EV:enterovirus;ADV:adenoviruses;IAV:influenza A virus;IBV:influenza B virus;ICV:influenza C virus;CV:coxsackievirus;ECHO:enteric cytopathic human orphan virus;EV-A71:enterovirus A71;IV:influenza virus;HMPV:human metapneumovirus;AIV:avian influenza virus;CMV:cytomegalovirus;EBV:Epstein-Barr virus

2 儿童抗病毒治疗的核心问题及策略与临床用药的基本原则

2.1 儿童抗病毒治疗的核心问题及策略

呼吸道感染多为自限性疾病,大多临床预后良好,但部分患儿在病毒感染后可发展为重症或引起严重的并发症和/或后遗症,严重危害儿童的生命健康。结合我国儿童病毒感染性呼吸道疾病诊疗现状及相关研发进展,总结临床

表 2 伴呼吸道系统临床表现的病毒感染性疾病的致病病毒

Table 2 Pathogenic viruses of a viral infectious disease with respiratory symptoms

疾病	常见致病病毒		伴发的呼吸系统
	RNA 病毒	DNA 病毒	临床表现
水痘		VZV	肺炎
单纯疱疹病毒性龈口炎		HSV	上、下呼吸道感染
传染性单核细胞增多症		EBV	间质性肺炎
婴幼儿巨细胞感染性肝炎		CMV	间质性肺炎
幼儿急疹		HHV-6, HHV-7	上、下呼吸道感染
麻疹	麻疹病毒		上、下呼吸道感染
手足口病	CV, ECHO, EV-A71		上、下呼吸道感染

注:VZV:水痘-带状疱疹病毒;HSV:单纯疱疹病毒;EBV:EB 病毒;CMV:巨细胞病毒;HHV-6:人类疱疹病毒 6 型;HHV-7:人类疱疹病毒 7 型;CV:柯萨奇病毒;ECHO:肠道致细胞病变人孤儿病毒;EV-A71:肠道病毒 A 组 71 型 VZV:varicella-zoster virus;HSV:herpes simplex virus;EBV:Epstein-Barr virus;CMV:cytomegalovirus;HHV-6:human herpesvirus 6;HHV-7:human herpesvirus 7;CV:coxsackievirus;ECHO:enteric cytopathic human orphan virus;EV-A71:Enterovirus A71

医务工作者在诊疗过程中需要注意的核心问题及策略如下。

(1) 早期准确的呼吸道病毒学检查(包括标本采集的规范化)非常重要,应加强儿科呼吸道疾病病毒学实验室检测能力;(2) 强调儿科抗病毒药物合理使用与使用安全性的问题。包括充分掌握呼吸道感染性疾病常见病毒的类型及抗病毒药物使用的适应证、禁忌证、不良反应等,必须重视儿科临床中抗病毒药物误用、滥用和重复用药等问题;(3) 积极开展和完善儿科抗病毒药物不良反应的监测;(4) 鼓励开展儿童抗病毒药物治疗及病毒耐药性监测相关的临床研究,积累循证医学证据;(5) 提高对儿科抗病毒药物超说明书用药的认识,建立规范的超说明书用药管理流程;儿科医师应尽量选择可覆盖致病病毒谱的药物和儿童适宜的剂型及品规,避免不必要的超说明书用药。若临床实际确实需要超说明书用药,医师应提供科学的证据,遵循超说明书用药管理流程,并将用药的理由和风险充分告知患儿家属,以降低执业风险。

2.2 基本原则(5R 原则)

儿童是一个特殊的群体,在用药种类、剂量与成人有很大区别。儿科医师应在尽量明确病毒感染病原学的前提下,严格掌握抗病毒药物的适应证,根据患儿病情轻重及药物本身理化性质,选用合适的给药途径进行治疗。参考国内外文献及临床实践经验,结合儿童呼吸道感染的病理生理特点及抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的使用情况,抗病毒药物的合理使用的的基本原则如下。

2.2.1 正确的病人(right patient)

明确的病原学诊断非常重要,但病原学诊断有时并不能及时获得,故流行病学史对诊断亦有重要帮助,而病原学诊断有时并不能及时提供确切依据。临床用药选择过程中诊断的及时性与诊断的准确性有时难以取舍。在某些病毒感染(如流感)的流行季节,及时的药物治疗可能成为主要选

择,不能为了明确病原诊断而延误治疗时机。对于某些抗病毒药物疗效不确切的病毒感染,相关诊断在后续治疗中非常重要,药物的选择应当慎重,同时需要注意了解有无合并其他病毒感染和疾病。

2.2.2 正确的药物(right medication) 抗病毒药物包括广谱抗病毒药物、抗 RNA 病毒药物和抗 DNA 病毒药物 3 大类。在病原不完全明确的情况下,及时选择能够覆盖可能病毒的广谱抗病毒药物虽然是推荐的主要选择,但仍要权衡药物使用的利弊。病原明确者应针对性选择相应抗病毒药物。如明确病毒对某种药物有耐药性时可选择其他有效抗病毒药物替代治疗。对严重病毒感染性疾病,应选用作用机制不同、毒性不同的联合用药配合治疗。避免重复或同时使用相同作用机制的 2 种抗病毒药物。抗病毒药物的使用尽量谨慎遵循相关说明书的年龄限制。

2.2.3 正确的剂量(right dose) 对有确切儿童用药剂量的药物,建议严格在剂量范围内用药,谨慎超量用药,避免小量间断用药,防止耐药性发生。对没有儿童指导性用药剂量的药物,按体质量或体表面积换算给药或通过成人剂量折算给药时,要密切观察疗效。同时,应根据循证依据及时总结儿童特殊人群,如新生儿人群的用药经验。

2.2.4 正确的时间(right time) 儿童呼吸道病毒感染多为急性,且多具有自限性,但部分患儿仍可发展为重症。为了尽早阻断病情发展,缩短病程,及时减轻患儿症状,抗病毒药物应在明确诊断下尽早使用,但对某些病毒感染,如流感可以不必等待病原诊断结果,而根据临床及流行病学早期使用,对某些病毒感染,如巨细胞病毒(CMV)感染在移植患者等特殊人群要给予“抢先”治疗,同时使用疗程需根据不同病毒种类及疾病类型确定,同时应密切关注可能的药物不良反应。

2.2.5 正确的给药途径(right route) 儿童常用抗病毒药物给药途径包括口服、静脉、喷雾和雾化吸入。给

药途径的选择应遵循以下原则:局部用药治疗有效者尽量避免全身用药,轻症不必给予不良反应大及静脉注射的抗病毒药物。

在使用抗病毒药物时应根据临床及病原学诊断,严格按照抗病毒药物的适用范围选择用药,同时正确评估抗病毒药物的疗效。从药物安全角度和不良反应方面考虑,在选择抗病毒药物时更应谨慎,并权衡利弊使用,轻症患儿不必给予不良反应大或需静脉注射的抗病毒药物,避免重复使用相同作用机制的抗病毒药物^[12]。

3 抗病毒药物及其合理使用

病毒感染后其复制周期分为吸附和穿入、脱壳、生物合成、组装成熟与释放 5 个步骤,抗病毒药物的作用主要是通过影响病毒复制周期的某个或多个环节而实现的。抗病毒药物按所抑制病毒类型分为广谱抗病毒药物、抗 RNA 病毒药物和抗 DNA 药物 3 类,见表 3。下面选择代表性的抗病毒药物的儿科使用情况进行介绍。

3.1 广谱抗病毒药物

3.1.1 干扰素 α (Interferon α , IFN α) IFN 是一类具有广谱抗病毒活性的蛋白质,具有抗病毒和免疫调节的作用^[13],分为 I 型、II 型和 III 型,其中 I 型 IFN (主要为 IFN α/β) 在抑制病毒感染方面发挥重要作用^[14]。IFN α 诱导细胞产生抗病毒蛋白,降解病毒 RNA、抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成,限制病毒复制和扩散,并使正常细胞建立“抗病毒状态”,避免其受到病毒的感染^[15]。抗病毒蛋白不特异地针对某一病毒,因而 IFN α 具有广谱抗病毒活性,对 RNA 和 DNA 病毒的复制均有抑制作用,如 RSV、PIV、CoV、柯萨奇病毒(CV)、ADV 等^[16-17]。病毒多在呼吸道黏膜上皮细胞快速增殖,引起呼吸道局部感染或呼吸道以外组织病变,临床常使用 IFN α 通过喷雾或雾化吸入等方式进行局部治疗,有助于清除病毒,缩短病程,减轻症状,且安全性良好。

IFN α 可用于病毒感染引起的儿童急性上、下呼吸道感染,疱疹性咽峡炎和手足口病等^[18-23]。此外,IFN α

表 3 儿童抗呼吸道病毒药物分类

Table 3 Classification of anti-respiratory virus drugs in children

类别	作用机制	代表药物	常用或主要抗病毒治疗应用
广谱抗病毒药物	抗病毒和免疫调节	干扰素	各类病毒引起的急性上、下呼吸道感染,肠道病毒引起的疱疹性咽峡炎,手足口病
抗 RNA 病毒药物	核苷类似物	利巴韦林	呼吸道合胞病毒感染
	神经氨酸酶抑制剂	奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦	甲、乙型流感病毒感染
	血凝素抑制剂	阿比多尔	甲、乙型流感病毒感染
	核酸内切酶抑制剂	巴洛沙韦(中国尚未上市)	甲、乙型流感病毒感染
	RNA 聚合酶抑制剂	法匹拉韦	甲、乙型流感病毒感染
	蛋白酶抑制剂	洛匹那韦/利托那韦	人类免疫缺陷病毒-1 感染
抗 DNA 病毒药物	M2 离子通道阻滞剂	金刚烷胺、金刚乙胺	甲型流感病毒感染,由于耐药已几乎不用
	核苷类似物	更昔洛韦、阿昔洛韦、缬更昔洛韦、阿糖腺苷、西多福韦(中国尚未上市)、伐昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦	巨细胞病毒感染、单纯疱疹病毒感染、水痘-带状疱疹感染、免疫缺陷者水痘、严重水痘并发症
	焦磷酸盐类似物	膦甲酸钠	巨细胞病毒感染、单纯疱疹病毒感染、水痘-带状疱疹病毒感染

喷雾或雾化也试用于 COVID-19 的抗病毒治疗^[24-28]。推荐用法、用量如下^[21,28-31]。

3.1.1.1 IFN α 喷雾剂 可用于密切接触病毒感染患者的易感人群或病毒感染早期。(1)急性上呼吸道感染:患儿鼻腔每侧 1~2 喷、口咽部共 8~10 喷,每喷含 IFN α 0.8 万国际单位(IU),每 1~2 h 给药 1 次,8~10 次/d,80 万 IU/d,建议疗程 5~7 d;接触可疑 2019-nCoV 感染患者的高危人群或病毒感染早期表现为上呼吸道症状者用法同上。(2)手足口病、疱疹性咽峡炎:喷于患儿口腔病变、咽部、双侧扁桃体及皮肤患处,以覆盖整个创面为宜,每 1~2 h 给药 1 次,100 万 IU/d,首日剂量可加倍,建议疗程 3~7 d。

3.1.1.2 IFN α 雾化吸入 可用于病毒感染导致的儿童急性下呼吸道感染。(1)普通型:IFN α 2b 每次 10 万~20 万 IU/kg 或 IFN α 1b 每次 1~2 μ g/kg,2 次/d,建议疗程 5~7 d。为保证药物有效成分能够抵达小气道和肺部,有效雾化颗粒直径需要达到 0.5~10.0 μ m (3.0~5.0 μ m 为佳),雾化装置应使用喷射雾化器(又称射流雾化器、压缩气体雾化器),不应使用超声雾化器和振动筛孔雾化器,后两者会破坏干扰素结构的稳定性^[32-34]。(2)重型:IFN α 2b 每次 20 万~40 万 IU/kg 或 IFN α 1b 2~4 μ g/kg,2 次/d,建议疗程 5~7 d。

3.1.1.3 IFN α 肌内或皮下注射 在没有雾化条件的医疗机构,毛细支气管炎或病毒性肺炎患儿可酌情选择 IFN α 肌内或皮下注射。用法、用量:IFN α 2b 每次 10 万~20 万 IU/kg 或 IFN α 1b 每次 1~2 μ g/kg,1 次/d,建议疗程 5~7 d。

3.1.1.4 注意事项 IFN α 喷雾或雾化治疗一般无明显不良反应,安全性较好。IFN α 肌内注射者在初期可出现流感样症状群,长期注射治疗者可能会有骨髓抑制、精神异常等不良反应^[29],建议定期复查。肝功能失代偿者、有精神病史者、有症状的心脏病者及再生障碍性贫血的患儿禁用。目前尚无新生儿及 2 月龄以下患儿雾化吸入 IFN α 的临床研究报告,建议慎用。

3.1.2 利巴韦林(Ribavirin) 利巴韦林为合成核苷类广谱抗病毒药,可竞争性抑制病毒合成酶,抑制病毒 RNA 和蛋白的合成,具有抑制 RSV、IV、PIV 等多种病毒的作用^[35]。静脉或口服给药后主要不良反应为溶血性贫血、血红蛋白减低及贫血、肝功能损害、乏力等。世界卫生组织(WHO)、美国食品及药物监督管理局(FDA)及我国 NMPA 均曾对利巴韦林的生殖毒性和溶血性贫血等严重不良反应给予了重点安全警示^[36],鉴于利巴韦林的不良反应较多且严重,不常规推荐治疗儿童病毒感染性呼吸道疾病。对于重症手足口病患儿,经权衡利弊后可慎重使用,利巴韦林:10~15 mg/(kg·d),分 2 次静脉滴注,疗程 3~5 d,使用过程中要密切关注其不

良反应和生殖毒性^[31]。

3.2 抗 RNA 病毒药物

3.2.1 神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitor, NAI) NAI 是治疗流感的有效药物,目前我国批准上市的 NAI 有奥司他韦、扎那米韦和帕那米韦。NAI 通过抑制 IV 神经氨酸酶的作用,阻断子代 IV 从被感染宿主细胞释放而感染新的细胞。IV 感染患儿发病 48 h 内进行抗病毒治疗可减少并发症、降低病死率、缩短住院时间;发病时间超过 48 h 的重症患儿依然可能会从抗病毒治疗中获益。非重症且无重症流感高危因素的患儿,在发病 48 h 内,应充分评价风险和获益后再考虑是否给予抗病毒治疗^[37]。

有重症流感高危因素的儿童包括:年龄<5 岁的儿童(年龄<2 岁更易发生严重并发症);伴有以下疾病或状况者:慢性呼吸系统疾病、心血管系统疾病(高血压除外)、肾病、肝病、血液系统疾病、神经系统及神经肌肉疾病、代谢及内分泌系统疾病、恶性肿瘤、免疫功能抑制等。

抗 IV 药物预防不能代替疫苗接种,只能作为没有接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫能力的重症流感高危人群的预防措施。对有重症流感高危因素的密切接触者(且未接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫力)进行暴露后药物预防,建议不要迟于暴露后 48 h 用药。可使用奥司他韦或扎那米韦,暴露后药物预防剂量同治疗量,1 次/d,使用 7 d。

建议 6 月龄至 5 岁儿童优先接种流感疫苗^[37]。服用 NAI 预防和治疗期间可以接种流感灭活疫苗或重组流感疫苗。需要注意的是,若儿童计划接种流感减毒活疫苗,需确认其接种前 48 h 内未服用过 NAI,且接种后 14 d 内也不能服用 NAI,否则会降低疫苗的有效性^[38]。

3.2.1.1 奥司他韦(Osetamivir) 奥司他韦是一种乙酯前体 NAI 药物,用于甲型和乙型流感的治疗和预防,推荐用法、用量详见表 4、5^[37,39-41]。

奥司他韦口服耐受性好,无严重不良反应。常见的不良反应为轻度胃肠道反应,大多在用药后 2 d 内发生,随疗程逐渐减轻或消失,与食物同服可减少胃肠道反应^[42]。对于 13 岁以下儿童的流感暴露后预防、健康状况

表 4 儿童奥司他韦治疗和暴露后预防参考剂量和疗程

Table 4 Reference dose and course of Osetamivir treatment and post-exposure prophylaxis in children

年龄	范围	治疗量(疗程 5 d) ^a	预防量(疗程 7 d)
1 岁以下	0~8 月龄	每次 3.0 mg/kg, 2 次/d	每次 3.0 mg/kg, 1 次/d
	>8~11 月龄	每次 3.5 mg/kg, 2 次/d	每次 3.5 mg/kg, 1 次/d
1 岁及以上	体质量<15 kg	每次 30 mg, 2 次/d	每次 30 mg, 1 次/d
	体质量 15~23 kg	每次 45 mg, 2 次/d	每次 45 mg, 1 次/d
	体质量>23~40 kg	每次 60 mg, 2 次/d	每次 60 mg, 1 次/d
	体质量>40 kg	每次 75 mg, 2 次/d	每次 75 mg, 1 次/d

注:^a重症患儿疗程可适当延长 ^aThe course of treatment for children with severe influenza can be extended appropriately

表 5 肾功能不全者奥司他韦治疗及暴露后预防参考剂量和疗程**Table 5** Reference dose and course of Oseltamivir treatment and post-exposure prophylaxis for renal insufficiency

肾功能不全患者	治疗使用方法	暴露后预防使用方法
肌酐清除率(mL/min)	30~60 每次 30 mg, 2 次/d, 疗程 5 d, 重症可适当延长	每次 30 mg, 1 次/d, 疗程 7 d
10~30	每次 30 mg, 1 次/d	每次 30 mg, 隔天 1 次
定期血液透析	如在透析间期流感症状在 48 h 内加重, 可在透析开始前给予 30 mg 的起始剂量, 为了维持治疗水平的血药浓度, 在每次透析结束后给予 30 mg 剂量	如在透析间期流感症状在 48 h 内加重, 可在透析开始前给予 30 mg 的起始剂量, 为了维持治疗水平的血药浓度, 在每 2 次透析结束后给予 30 mg 剂量
腹膜透析	建议在透析开始前给予 30 mg, 之后每天 30 mg	建议在透析开始前给予 30 mg, 之后每天 30 mg

差或不稳定必须入院的流感患儿、存在免疫抑制的患儿及合并有慢性心脏和/或呼吸道疾病的流感患儿, 奥司他韦的安全性和有效性尚不确定。由于早产儿肾功能尚不成熟, 药物清除较慢, 对足月儿推荐的剂量在早产儿中可能导致药物浓度过高, 因此早产儿给药剂量应慎重。不推荐用于肌酐清除率 $< 10 \text{ mL}/\text{min}$ 的患儿和因严重肾衰竭而需定期进行血液透析和/或持续腹膜透析的患儿; 轻中度肝功能不全者治疗和预防流感时剂量不需要调整, 严重肝功能不全者的药物安全性和药代动力学尚无相关研究。在用药治疗期间, 应对患儿的自我伤害和谵妄事件等异常行为进行密切监测^[35]。

3.2.1.2 扎那米韦 (Zanamivir) 扎那米韦可用于 7 岁以上青少年甲型和乙型流感的治疗与预防^[37], 因其口服生物利用度低, 仅可通过吸入方式给药。

用法、用量推荐^[37]: (1) 治疗用药: 每次 10 mg 吸入, 2 次/d (间隔约 12 h), 疗程 5 d, 重症患儿疗程可适当延长; (2) 预防用药: 每次 10 mg 吸入, 1 次/d, 疗程 7 d。

常见不良反应为鼻部症状、头痛、头晕、胃肠道症状、咳嗽、皮疹等。临床工作中需注意: 扎那米韦虽为吸入给药, 但不能雾化吸入, 也不能加入到呼吸机管路中; 慢性呼吸系统疾病患儿, 特别是哮喘患儿用药后发生支气管痉挛的风险较高, 应慎用^[41]; 如在使用本药时需要使用其他吸入药物, 如支气管扩张剂等, 应先使用其他药物再使用本药。

3.2.1.3 帕拉米韦 (Peramivir) 帕拉米韦是我国首个批准经静脉途径给药治疗流感的 NAI, 用于甲型和乙型流感的治疗, 可用于重症流感、无法口服奥司他韦或不能耐受扎那米韦吸入的患儿, 不推荐作为流感的预防用药^[43-46]。

用法、用量推荐^[37, 44]: $< 30 \text{ d}$ 新生儿 $6 \text{ mg}/\text{kg}$, $31 \sim 90 \text{ d}$ 婴儿 $8 \text{ mg}/\text{kg}$, $91 \text{ d} \sim 17$ 岁儿童 $10 \text{ mg}/\text{kg}$, 静脉滴注, 滴注时间 30 min 以上, 1 次/d, 疗程 1~5 d, 最大剂量 600 mg, 重症患者疗程可适当延长。

常见不良反应为临床检测值异常 (主要表现为网织红细胞降低、白细胞计数降低、中性粒细胞比降低、淋巴细胞比升高和三酰甘油升高等) 和消化系统症状。应谨慎与其他经肾脏消除的药物合用, 肾功能障碍者慎用, 肌酐清除率为 $10 \sim 30 \text{ mL}/\text{min}$ 的患儿, 应调整治疗剂量。

3.2.2 血凝素抑制剂 盐酸阿比多尔 (Arbidol) 是血凝素抑制剂, 通过以下方式发挥抗病毒作用: (1) 通过激活体内 2,5-寡聚腺苷酸合成酶, 抑制病毒核酸合成; (2) 抑制膜融合, 阻碍病毒复制; (3) 诱导 IFN 产生, 具有免疫调节作用^[47]。体外试验证明阿比多尔对个别 DNA 病毒, 如 ADV 也有一定抑制作用^[48]。

俄罗斯^[46] 使用阿比多尔治疗 2 岁以上儿童流感, 治疗用法用量如下: 2~6 岁每次 50 mg, 6~12 岁每次 100 mg, > 13 岁每次 200 mg, 4 次/d, 疗程 5 d; 暴露后预防剂量同治疗剂量, 1 次/d, 连续服用 10~14 d; 流感季预防剂量同治疗剂量, 每周 2 次, 连续服用 3 周。

目前国内尚缺乏阿比多尔治疗儿童流感的大样本、多中心临床研究证实其安全性和有效性, 试用时可参考俄罗斯的推荐治疗方案调整单次剂量。在临床应用进一步评价药物疗效, 出现不可耐受的不良反应时应停止使用。

我国研究者曾试用阿比多尔治疗 COVID-19 患者, 其有效性仍需进一步临床研究验证^[49-51]。其不良反应主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高。

3.2.3 核酸内切酶抑制剂 巴洛沙韦 (Baloxavir) 主要通过抑制流感病毒帽子依赖的核酸内切酶活性发挥作用^[52]。研究显示, 巴洛沙韦对流感症状的缓解率与奥司他韦相当, 但抑制病毒效果优于奥司他韦。FDA 已批准巴洛沙韦可用于治疗 12 岁及以上患者的急性单纯性流感, 我国尚未上市, 但现已进入新药快速审评通道。其用法、用量如下^[53-54]: 症状出现的 48 h 内单次服用, 体质量 $40 \sim 80 \text{ kg}$ 剂量为 40 mg; 体质量 $\geq 80 \text{ kg}$ 剂量为 80 mg。国内试用时可参考美国治疗方案调整单次剂量。

其不良反应与奥司他韦类似, 但发生率略低 (20.7%)^[52], 目前 < 12 岁的儿童尚未评估其安全性和有效性, 由于其上市时间尚短, 需要更多的临床研究进行疗效和安全性评估。

3.2.4 RNA 聚合酶抑制剂 法匹拉韦 (Favipiravir) 是一种前体药, 本身没有抗病毒活性, 其进入体内后可快速转化为法匹拉韦核苷三磷酸 (M6) 形式, M6 通过模拟鸟苷三磷酸 (GTP) 竞争性抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 从而抑制病毒基因组复制和转录来发挥抗病毒作用; M6 还可渗入病毒基因, 通过诱发致命性的突变发挥抗病毒作用。目前国内获批的适应证为治疗成人新

型或复发流感,成人疗程为 5 d,第 1 天,每次 1 600 mg,2 次/d;从第 2 天至第 5 天,每次 600 mg,2 次/d,口服给药^[55]。我国有研究者尝试使用法匹拉韦治疗成人 COVID-19 患者,其疗效和安全性尚需进一步验证^[56-58]。其不良反应为血尿酸增加、腹泻、中性粒细胞计数减少等。儿童用法用量尚不明确。不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病使用。

3.2.5 离子通道 M2 阻滞剂 离子通道 M2 阻滞剂主要包括金刚烷胺 (Amantadine) 和金刚乙胺 (Rimantadine),仅对甲型流感病毒 (IAV) 有效,但目前监测资料显示 IAV 对其耐药,国内外流感相关指南均不建议使用^[37,41,59]。常见不良反应为眩晕、失眠及恶心、呕吐等消化道症状,另外,该类药物的治疗量和中毒量接近,对婴幼儿和老年人的肝肾功能及神经系统损伤较重^[60]。我国 NMPA 为了保护儿童用药安全,曾提出药物安全警示和要求:部分可用于治疗普通感冒的小儿复方制剂及中成药,如氨金黄敏颗粒、小儿氨酚烷胺颗粒及小儿复方氨酚烷胺片等因含有金刚烷胺或金刚乙胺成分,需要按照强制性要求修改说明书,在“禁忌”项中增加了“因缺乏新生儿和 1 岁以下婴儿安全性和有效性的数据,新生儿和 1 岁以下婴儿禁用本品”,将“5 岁以下儿童应在医师指导下使用”修订为“5 岁以下儿童不推荐使用”。因此在临床诊疗过程中需要注意相关复方制剂中有无该药成分^[61]。

3.3 抗 DNA 病毒药物

3.3.1 核苷类似物 核苷类似物是化学合成的抗病毒药物,其化学结构简单,便于修饰和合成。目前我国批准上市的有更昔洛韦 (Ganciclovir)、阿昔洛韦 (Acyclovir)、缙更昔洛韦 (Valganciclovir)、阿糖腺苷 (Adenosine Arabinoside) 等。

3.3.1.1 更昔洛韦 更昔洛韦进入细胞磷酸化后竞争性抑制 DNA 多聚酶,并掺入病毒及宿主细胞 DNA 中,从而抑制 DNA 的合成^[35]。对 CMV、单纯疱疹病毒 (HSV)-I 型、HSV-II 型、水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 具有抑制作用,是目前 CMV 感染的首选药物^[62-63]。

更昔洛韦治疗 CMV 性肺炎患儿的用法、用量如下:诱导治疗,每次 5 mg/kg,每 12 h 1 次,静脉滴注,持续 2~3 周;维持治疗,每次 5 mg/kg,1 次/d,连续 5~7 d,总疗程 3~4 周^[62]。

肾功能不全者参考用量详见表 6^[35]。

表 6 肾功能不全者更昔洛韦参考治疗方法

Table 6 Reference treatment of Ganciclovir for renal insufficiency

肌酐清除率	诱导期	维持期
50~69 mL/min	每次 2.5 mg/kg, 每 12 h 1 次	每次 2.5 mg/kg, 1 次/d
25~49 mL/min	每次 2.5 mg/kg, 1 次/d	每次 1.25 mg/kg, 1 次/d
10~24 mL/min	每次 1.25 mg/kg, 1 次/d	每次 0.625 mg/kg, 1 次/d
<10 mL/min	每次 1.25 mg/kg, 每周 3 次 (血液透析后用)	每次 0.625 mg/kg, 每周 3 次 (血液透析后用)

更昔洛韦常见不良反应为骨髓抑制、皮疹、药物热、消化道反应等;对本药和阿昔洛韦过敏者、严重中性粒细胞和血小板减少者(中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $<25 \times 10^9/L$)禁用;12 岁以下儿童使用应充分权衡利弊^[35]。

3.3.1.2 阿昔洛韦 阿昔洛韦进入被疱疹病毒、EB 病毒或 CMV 感染的细胞后,与脱氧核苷竞争病毒胸苷激酶或细胞激酶,从而抑制 DNA 的合成。临床主要用于治疗 HSV 感染(包括 HSV 脑炎)、水痘-带状疱疹、免疫缺陷者水痘,严重水痘并发症,如水痘肺炎^[35,42]。

儿童用法、用量^[35,42,64]:(1)免疫缺陷者合并水痘或严重水痘并发症,如水痘肺炎,婴儿与 12 岁以下小儿,按体表面积每次 500 mg/m² 或按体质量每次 10 mg/kg,3 次/d,每 8 h 给药 1 次,静脉滴注,共 7~10 d;(2)HSV 脑膜炎治疗,婴儿与 12 岁以下小儿,按体表面积每次 500 mg/m² 或按体质量每次 10 mg/kg,3 次/d,每 8 h 给药 1 次,静脉滴注,疗程共 14~21 d;(3)12 岁以上按成人量;(4)小儿最高剂量为每 8 h 按体表面积 500 mg/m² (10 mg/kg)。

我国 NMPA 对阿昔洛韦引发急性肾衰竭和临床不合理用药给出了药物安全警示,儿童应慎用或在密切监测下使用^[65-66]。常见不良反应为注射部位炎症或静脉炎、皮肤瘙痒或荨麻疹、皮疹、消化道症状、蛋白尿、肝肾功能异常等。

3.3.1.3 缙更昔洛韦 缙更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物^[35],药理作用与更昔洛韦相似。可用于治疗获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患儿的 CMV 性肺炎。缙更昔洛韦具有骨髓抑制、肝毒性、致癌性和生殖系统毒性。主要不良反应有胃肠道反应、粒细胞和血小板减少、中枢系统反应(发热、头痛、失眠等)。由于儿童用药的安全性和有效性不明确,不常规推荐儿童使用本药。在新生儿症状性先天 CMV 感染中应用缙更昔洛韦,可能有助于改善听力^[67]。为了防止低体质量、低体表面积和低血清肌酐水平的儿童过量用药,美国 FDA 在 2010 年更新了缙更昔洛韦口服片剂和溶液剂的剂量^[68],批准缙更昔洛韦可用于 4 个月以上器官移植患儿^[67,69-71]。

3.3.1.4 阿糖腺苷 阿糖腺苷^[35]可用于治疗疱疹病毒感染所致的单纯疱疹性唇炎、龈口炎、脑炎,但儿童用法用量尚不明确。注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应^[72]。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、发绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的 61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能会引起精神障碍和神经系统损害(占 11.54%),主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等;也可能发生血液系统损害(占 6.25%),主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减

少等。

国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势,严重不良反应报告较多,超适应证用药现象比较突出,14 岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占 80%。因此我国 NMPA 曾对阿糖腺苷给予了药物安全警示^[73-74],目前尚无儿童应用本药物的安全性和有效性的系统研究资料,不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病使用。

3.3.1.5 西多福韦 (Cidofovir) 西多福韦是一种新的抑制 DNA 聚合酶的抗病毒药物^[75],尚未在我国上市。该药可用于 CMV 感染和 HSV 感染等疾病^[76-78],针对免疫低下儿童的腺病毒肺炎有个案报道^[79-81],证实了其对腺病毒的抗病毒活性,但儿童治疗还需要大规模随机对照研究验证其临床疗效和安全性。

不良反应主要为肾毒性,还可导致中性粒细胞减低、眼压减低、发热、头痛、呕吐、贫血等^[82-83]。目前无明确针对病毒感染性呼吸道疾病的用法、用量,尚不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病使用。

3.3.1.6 其他核苷类似物 伐昔洛韦 (Valaciclovir)、喷昔洛韦 (Penciclovir)、泛昔洛韦 (Famciclovir) 作用机制相似,均对 HSV-I 型和 HSV-II 型、VZV、EB 病毒及 CMV 有抑制作用。可用于治疗 VZV 及 HSV-I 型和 HSV-II 型的感染^[35,84-85],不良反应与阿昔洛韦相似。但用于儿童患者的安全性和疗效有待证实,用法用量尚不明确,不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病中使用。

3.3.2 焦磷酸盐类似物 膦甲酸钠 (Foscarnet Sodium)^[35] 为无机焦磷酸盐衍生物,膦甲酸钠不需要被胸腺嘧啶激酶或其他激酶磷酸化,因此在体外对 HSV-VTK 缺失突变株和 CMVUL97 突变株有活性,耐阿昔洛韦的 HSV 株或耐更昔洛韦的 CMV 株可能会对膦甲酸钠敏感。体外实验表明其可抑制 RSV、HSV-I 型和 HSV-II 型、VZV、EB 病毒、人类疱疹病毒 6 型和 CMV 等。可用于对阿昔洛韦耐药的免疫缺陷者的皮肤黏膜 HSV 感染或带状疱疹病毒感染。不良反应主要为肾毒性,可引起多系统的不良反应,如发热、乏力、恶心、腹泻等。目前尚无儿童相关研究数据,用法用量尚不明确,用药安全性和有效性尚未确立,故儿童用药应仔细评价。

4 展望

近些年,国内外儿童抗病毒药物研发工作有一定进展,研究较多、进展较快的是几种新型 RSV 感染防治药物,研究结果初步显示新型抗 RSV 药物具有良好的临床应用前景。新型抗 RSV 药物主要包括 2 类:抗体类和融合抑制剂类。目前进入或完成 II 期临床试验阶段的抗体类药物主要包括 MEDI8897 (MedImmune LLC) 和静注免疫球蛋白 RI-001 (ADMA Biologics)。MEDI8897 是通

过修饰 Fc 区延长半衰期的重组 IgG1 κ 单抗,靶向 RSV 的 F 蛋白,其在 I、II 期临床试验结果中显示具有良好的安全性,半衰期增长至 85 ~ 117 d,作为预防类抗体具有良好的保护效果。融合抑制剂类抗 RSV 小分子药物主要作用于病毒与宿主细胞结合及入侵阶段,通过影响 RSV 融合蛋白 F 的变构,从而阻断病毒进入宿主细胞,用于 RSV 感染的治疗。代表药物为 Ziresovir (AK0529, Ark Biosciences)、GS-5806 (Gilead Sciences) 及 JNJ-53718678 (Johnson & Johnson) 等。AK0529 对于 RSV A 和 B 亚型具有剂量依赖性的强效抗病毒活性,近期完成的国际儿童 RSV 患者 II 期临床研究结果显示,AK0529 具有很强的抗病毒疗效和良好的安全性。

自 1974 年 WHO 实施“扩大免疫计划”以来,疫苗的接种明显降低了儿童的死亡率,接种疫苗依旧是预防儿童病毒感染性疾病的重要策略。目前 Clinical Trial 登记儿童疫苗在研项目共 140 项,其中病毒疫苗 I 期研究 13 项,涉及 RSV 疫苗、COVID-19 疫苗等;涉及 RSV 滴鼻疫苗、埃博拉疫苗和 COVID-19 疫苗等的 II、III 期研究 56 项;涉及 EV71 联合流感疫苗和早产儿疫苗免疫等 IV 期研究 32 项^[86]。

2019 年 12 月起发生的全球性 COVID-19 疫情提示,人类与病毒的抗争远远还没有结束。儿童作为易感人群,如何合理、有效进行病毒感染性疾病的预防与治疗,从而保护儿童的生命安全,一直都是医务工作者和科研人员关注的热点问题。在临床工作中,应该严格遵循儿童病毒感染性呼吸道疾病抗病毒治疗合理用药规范,强调应根据患儿疾病实际情况、结合病原学检测等辅助检查结果和抗病毒药物的适应证、用法用量等“合理、规范”地使用抗病毒药物。

参与本指南制订专家 (排名不分先后): 申昆玲 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);李兴旺 (国家感染性疾病医疗质量控制中心,首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心);蒋荣猛 (国家感染性疾病医疗质量控制中心,首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊疗中心);徐保平 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);刘瀚旻 (四川大学华西第二医院呼吸科);于广军 (上海交通大学附属儿童医院);尚云晓 (中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸科);陈强 (江西省儿童医院呼吸科);何庆南 (中南大学湘雅三医院儿科);农光民 (广西医科大学第一附属医院儿科);邓慧玲 (西安市儿童医院感染科);邓继岩 (深圳市儿童医院感染科);陈英虎 (浙江大学医学院附属儿童医院感染科);徐翼 (广州市妇女儿童医疗中心感染科);刘长山 (天津医科大学第二医院儿科);沈照波 (河南省儿童医院呼吸科);庞琳 (首都医科大学附属北京地坛医院儿科);孙燕燕 (天津市儿童医院药学部);战寒秋 (首都医科大学附属北京地坛医院药学部);陆小霞 (武汉市儿童医院呼吸内科);林娟 (福州儿童医院呼吸科);田维敏 (厦门大学附属中山医院儿科);崔玉霞 (贵州省人民医院儿科);谢正德 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿研所感染与病毒研究室);刘钢 (国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院感染内科);舒赛男 (华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童感染消化科);徐勇胜

(天津市儿童医院呼吸科); 张国成(陕西中医药大学第二附属医院儿童医院); 曾慧慧(首都医科大学附属北京妇产医院怀柔妇幼保健院儿内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘强, 周园红, 杨占秋. 病毒感染的特点与病毒性疾病的抗病毒治疗[J]. 医学新知杂志, 2014, 24(3): 156-158.
Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. Characteristics of viral infection and antiviral treatment of viral diseases[J]. J New Med, 2014, 24(3): 156-158.
- [2] Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? [J]. J Pediatr (Rio J), 2011, 87(4): 277-280. DOI: 10.2223/JPED. 2117.
- [3] Knipe DM, Howley PM. Fields virology [M]. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2013.
- [4] Gwaltney JM Jr. Rhinovirus infection of the normal human airway [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(4 Pt 2): S36-39. DOI: 10.1164/ajrcm/152.4_Pt_2.S36.
- [5] Xi J, Si X, Kim JW, et al. Simulation of airflow and aerosol deposition in the nasal cavity of a 5-year-old child [J]. J Aerosol Sci, 2011, 42(3): 156-173. DOI: 10.1016/j.jaerosci. 2010. 12. 004.
- [6] 刘珍, 刘芯如, 何春花, 等. 2010-2016 年中国 5 岁以下儿童死亡率及主要死因分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(4): 411-414. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2019. 04. 016.
Liu Z, Liu XR, He CH, et al. Analysis of mortality and leading causes of death in Chinese children under 5-year-old between 2010 and 2016 [J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(4): 411-414. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2019. 04. 016.
- [7] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study [J]. Lancet, 2019, 394(10200): 757-779. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.
- [8] 国家药品监督管理局数据查询 [DB/OL]. [2020-03-05]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcndata/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604>.
Data query of State Drug Administration [DB/OL]. [2020-03-05]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcndata/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [9] 谢正德, 肖艳, 刘春艳, 等. 儿童急性下呼吸道感染病毒病原学 2007-2010 年监测 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10): 745-749. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2011. 10. 008.
Xie ZD, Xiao Y, Liu CY, et al. Three years surveillance of viral etiology of acute lower respiratory tract infection in children from 2007 to 2010 [J]. Chin J Pediatr, 2011, 49(10): 745-749. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2011. 10. 008.
- [10] 刘春艳, 肖艳, 谢正德, 等. 2010 至 2012 年门诊和住院儿童急性呼吸道感染病毒病原比较分析 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 255-259. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 04. 004.
Liu CY, Xiao Y, Xie ZD, et al. Viral etiology of acute respiratory tract infection among pediatric inpatients and outpatients from 2010 to 2012 in Beijing, China [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(4): 255-259. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 04. 004.
- [11] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults [J]. N Engl J Med, 2015, 373(5): 415-427. DOI: 10.1056/NEJMoal500245.
- [12] 宋岐, 李月阳, 宋燕青, 等. 儿科抗病毒药物应用现状研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(3): 500-502. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy. 2019. 03. 027.
Song Q, Li YY, Song YQ, et al. Current status of antiviral drugs in pediatrics [J]. J Changchun Univ Tradit Chin Med 2019, 35(3): 500-502. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy. 2019. 03. 027.
- [13] de Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors--distribution and regulation [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(5): 483-491. DOI: 10.1038/icb. 2012. 9.
- [14] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(2): 87-103. DOI: 10.1038/nri3787.
- [15] Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense [J]. Immunity, 2006, 25(3): 373-381. DOI: 10.1016/j.immuni. 2006. 08. 007.
- [16] 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.
- [17] 王辉强, 马琳琳, 蒋建东, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 体外广谱抗呼吸道感染病毒药效学研究 [J]. 药理学, 2014, 49(11): 1547-1553.
Wang HQ, Ma LL, Jiang JD, et al. Recombinant human interferon alpha 2b broad-spectrum anti-respiratory virus pharmacodynamics study in vitro [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49(11): 1547-1553.
- [18] 赵德育, 刘红霞, 刘峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗小儿毛细支气管炎有效性和安全性的随机对照多中心研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 14. 013.
Zhao DY, Liu HX, Liu F, et al. Multicenter and random clinical study on efficacy and safety of atomized inhalation recombinant human interferon $\alpha 2b$ in treatment of children with bronchiolitis [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31(14): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 14. 013.
- [19] 徐东, 许华平, 胡俊杰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗婴幼儿毛细支气管炎的多中心研究 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(22): 4770-4771. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 22. 64.
Xu D, Xu HP, Hu JJ, et al. A multi-center study on the treatment of infant bronchiolitis with atomized inhalation of recombinant human interferon $\alpha 2b$ [J]. Chin J Mater Child Health Care, 2016, 31(22): 4770-4771. DOI: 10.7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2016. 22. 64.
- [20] Abaturon AE, Agafonova EA. Interferon therapy of acute respiratory viral infections in children [J]. Zdorov'ye Rebenka, 2017, 12(3): 370-375. DOI: 10.22141/2224-0551. 12. 3. 2017. 104229.
- [21] 申昆玲, 尚云晓, 张贺, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 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, randomised, controlled clinical study on efficacy and safety of recombinant human interferon $\alpha 2b$ spray (P. putida) in treatment of acute upper respiratory tract infection in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(12): 1010-1016. DOI: 10.19538/j. ek2019120610.
- [22] 姚婷娜, 廖亦男, 谷芬, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 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 $\alpha 2b$ 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.
- [23] 徐艳利, 李颖, 陈益平, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 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 $\alpha 2b$ 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.
- [24] Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection [J]. Antiviral Res, 2020, 179: 104811. DOI: 10.1016/j. antiviral. 2020. 104811.
- [25] Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon- $\alpha 2b$ treatment for COVID-19 [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1061. DOI: 10.3389/fimmu. 2020. 101061.
- [26] Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. Lancet, 2020, 395(10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- [27] 陈志敏, 傅君芬, 舒强, 等. 儿童 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗指南 (第二版) [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2020, 49(2): 139-146. DOI: 10.3785/j. issn. 1008-9292. 2020. 02. 01.
Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric COVID-19 (the second edition) [J]. J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(2): 139-146. DOI: 10.3785/j. issn. 1008-9292. 2020. 02. 01.
- [28] 姜毅, 徐保平, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 (第一版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 81-85. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2020. 02. 001.
Jiang Y, Xu BP, Jin RM, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement (First Edition) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(2): 81-85. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2020. 02. 001.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2018. 03. 001.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guideline on hand, foot and mouth disease (2018) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(3): 161-166. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2018. 03. 001.
- [32] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 34. 003.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association, Expert panel of "Expert consensus on the application of nebulized inhalation therapy in respiratory diseases". Expert consensus on the application of nebulized inhalation therapy in respiratory diseases [J]. Natl Med J China, 2016, 96(34): 2696-2708. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2016. 34. 003.
- [33] 申昆玲, 洪建国, 于广军. 儿童雾化中心规范化管理指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- Shen KL, Hong JG, Yu GJ. Guidelines for the standardized management of children's atomization centers [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [34] Sheth P, Stein SW, Myrdal PB. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers [J]. Int J Pharm, 2013, 455(1-2): 57-65. DOI: 10. 1016/j. ijpharm. 2013. 07. 061.
- [35] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 18版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- Chen XQ, Jin YY, Tang G. New pharmacology [M]. 18th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [36] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第11期)警惕加替沙星引起的血糖异常, 阿昔洛韦与急性肾功能衰竭, 利巴韦林的安全性问题[EB/OL]. (2006-11-17) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318826.html>.
- National Medical Products Administration. Adverse Drug reaction Information Bulletin (issue 11) vigilant against abnormal blood sugar caused by gatifloxacin, acyclovir and acute renal failure, and the safety of ribavirin [EB/OL]. (2006-11-17) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318826.html>.
- [37] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2019年版). [EB/OL]. (2019-11-13) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/201911/a577415af4e5449cb30ecc6511e369c7.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Protocol for diagnosis and treatment of influenza (2019 revised version) [EB/OL]. (2019-11-13) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/201911/a577415af4e5449cb30ecc6511e369c7.shtml>.
- [38] Grohskopf LA, Sokolow Leslie Z, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization Practices-United states, 2018-19 influenza season [J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(3): 1-20. DOI: 10. 15585/mmwr. rr6703a1.
- [39] Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(2): 109-118. DOI: 10. 1016/S1473-3099(13)70267-6.
- [40] Strong M, Burrows J, Stedman E, et al. Adverse drug effects following oseltamivir mass treatment and prophylaxis in a school outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in June 2009, Sheffield, United Kingdom [J]. Euro Surveill, 2010, 15(19): pii/19565.
- [41] 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. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 17. 005.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of children with influenza (2015) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(17): 1296-1303. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 17. 005.
- [42] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知—化学药和生物制品卷 2015 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Notes on clinical use of pharmacopoeia of the People's republic of China (volume of chemical and biological products) 2015 edition [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2017.
- [43] Hernandez JE, Adiga R, Armstrong R, et al. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an Emergency IND program in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6): 695-706. DOI: 10. 1093/cid/cir001.
- [44] 李峥, 钱素云. 儿童常用流感药物的特点及选择[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(18): 1366-1369. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 18. 002.
- Li Z, Qian SY. Characteristics and selection of common drugs for influenza in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(18): 1366-1369. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2017. 18. 002.
- [45] 中国医师协会呼吸医师分会. 合理应用抗流行性感冒病毒药物治疗流行性感冒专家共识(2016年)[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 244-248. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2016. 03. 021.
- Chinese Association of Chest Physicians. Consensus of experts on rational use of anti-influenza virus drugs in the treatment of Influenza (2016) [J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(3): 244-248. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2016. 03. 021.
- [46] 刘心悦, 蒋荣猛. 儿童流行性感冒抗病毒药物研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 313-316. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 04. 019.
- Liu XY, Jiang RM. Research development in the anti-influenza drugs in children [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(4): 313-316. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2019. 04. 019.
- [47] 张菊, 方峰. 非核苷类抗病毒药物阿比多尔的研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(4): 308-312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2011. 04. 012.
- Zhang J, Fang F. Advance in the research of non-nucleoside anti-virus drug, arbidol [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2011, 6(4): 308-312. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2011. 04. 012.
- [48] Shi L, Xiong H, He J, et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus *in vitro* and *in vivo* [J]. Arch Virol, 2007, 152(8): 1447-1455. DOI: 10. 1007/s00705-007-0974-5.
- [49] Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI) [J/OL]. (2020-3-23) [2020-04-15]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v1>.
- [50] 陈军, 凌云, 席秀红, 等. 洛匹那韦利托那韦和阿比多尔用于治疗新型冠状病毒肺炎的有效性研究[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(2): 86-89. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2020. 02. 006.
- Chen J, Ling Y, Xi XH, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and arbidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia [J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38(2): 86-89. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2020. 02. 006.
- [51] Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study [J]. J Infect, 2020, 81(1): e1-5. DOI: 10. 1016/j. jinf. 2020. 03. 002.
- [52] Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. N Engl J Med, 2018, 379(10): 913-923. DOI: 10. 1056/NEJMoa1716197.
- [53] U. S. Food and Drug Administration. Drug approval package: xofluza Film-coated tablets (baloxavir marboxil) [EB/OL]. (2018-10-24) [2020-04-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210854Orig1s000Toc.cfm.
- [54] U. S. Food and Drug Administration. Baloxavir marboxil FDA label [EB/OL]. (2018-10-24) [2020-04-16]. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/002/079/original/Baloxavir_Marboxil_FDA_label.pdf?1543256133.
- [55] 浙江海正药业股份有限公司. 法匹拉韦片说明书[EB/OL]. (2020-03-29) [2020-04-15]. <https://www.315jiage.cn/mn317161.aspx#instructionPosition>.
- Zhejiang Haizheng Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for fabiravir tablets [EB/OL]. (2020-03-29) [2020-04-15]. <https://www.315jiage.cn/mn317161.aspx#instructionPosition>.
- [56] Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an Open-Label control study [J/OL]. Engineering (Beijing), 2020. DOI: 10. 1016/j. eng. 2020. 03. 007.
- [57] Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [J/OL]. (2020-03-17) [2020-04-15]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>.
- [58] 中华人民共和国国家卫生健康委员会宣传司. 2020 年 3 月 7 日新闻发布会文字实录 [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-04-15]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202003/01426fc0590_249ecac89

- a2874214e523. shtml.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Transcript of press conference on March 17, 2020 [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-04-15]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202003/01426fc0590249ecac89a2874214e523. shtml>.
- [59] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020 [J]. *Pediatrics*, 2019, 144 (4): e20192478. DOI: 10. 1542/peds. 2019-2478.
- [60] 李国辉, 刘芳, 翟所迪. 抗感冒药不良反应分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2007, 4 (6): 59-61. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8157. 2007. 06. 021.
- Li GH, Liu F, Zhai SD. Analysis of adverse reactions of anti-cold drugs [J]. *Chin J Drug Appl Monit*, 2007, 4 (6): 59-61. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8157. 2007. 06. 021.
- [61] 国家药品监督管理局. 关于修订含盐酸金刚烷胺的非处方药说明书的通知 [EB/OL]. (2012-05-07) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286603. html>.
National Medical Products Administration. Notice on Revising the instructions of OTC drugs containing amantadine hydrochloride [EB/OL]. (2012-05-07) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286603. html>.
- [62] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (4): 290-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2012. 04. 013.
Subspecialty Group of Infectious Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; National Pediatric Clinical Virology Cooperative Group; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. A proposal for the diagnosis, treatment and prophylaxis of cytomegalovirus diseases in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50 (4): 290-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2012. 04. 013.
- [63] 中华中医药学会儿童肺炎协同创新共同体, 中华医学会儿科学分会临床病理学组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识 (2019 年制定) [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34 (10): 801-807. DOI: 10. 19538/j. ek2019100601.
Collaborative Innovation Community of Children Pneumonia of Chinese Medicine Association; Clinical Pharmacology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of children viral pneumonia with integrated traditional Chinese and western medicine (formulated in 2019) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34 (10): 801-807. DOI: 10. 19538/j. ek2019100601.
- [64] Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. Feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases [M]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- [65] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报 (第 19 期) 警惕阿昔洛韦导致急性肾功能损害 [EB/OL]. (2009-01-12) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318834. html>.
National Medical Products Administration. Adverse drug reaction information circular (issue 19) vigilance against acute renal damage caused by acyclovir [EB/OL]. (2009-01-12) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318834. html>.
- [66] Pela I, Micheletti MV. Acute kidney injury in a child with MCNS during cyclosporine A and acyclovir treatment [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14 (6): 645-646. DOI: 10. 1007/s10157-010-0341-9.
- [67] Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (10): 933-943. DOI: 10. 1056/NEJMoa1404599.
- [68] FDA. FDA Drug Safety Communication. New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients [EB/OL]. (2016-09-15) [2020-04-16]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-dosing-recommendations-prevent-potential-valcyte-valganciclovir>.
- [69] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (6): e177-188. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (17) 30143-3.
- [70] American Academy of Pediatrics. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Disease [M]. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015.
- [71] Natale F, de Curtis M. Valganciclovir for Congenital Cytomegalovirus [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (25): 2462. DOI: 10. 1056/NEJMcl504937.
- [72] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报 (第 70 期) 警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险 [EB/OL]. (2016-04-20) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318888. html>.
National Medical Products Administration. Adverse drug reaction information bulletin (issue 70) be wary of serious adverse reactions of adenosine monophosphate for injection and the risk of over-indication medication [EB/OL]. (2016-04-20) [2020-07-29]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318888. html>.
- [73] 国家药品监督管理局. 总局关于修订注射用单磷酸阿糖腺苷说明书的公告 (2016 年第 73 号) [EB/OL]. (2016-03-22) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300140. html>.
National Medical Products Administration. Notice on Revising the instruction manual of adenosine arabinoside monophosphate for injection (No. 73 of 2016) [EB/OL]. (2016-03-22) [2020-04-16]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300140. html>.
- [74] 国家药品监督管理局. 总局提示关注注射用单磷酸阿糖腺苷安全风险 [EB/OL]. (2016-04-20) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329373. html>.
National Medical Products Administration. Attention of the safety risk of adenosine monophosphate for injection [EB/OL]. (2016-04-20) [2020-04-15]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329373. html>.
- [75] 应佳云, 闫钢凤, 陆国平. 腺病毒肺炎的抗病毒治疗 [J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26 (12): 881-884. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2019. 12. 001.
- Ying JY, Yan GF, Lu GP. Antiviral therapy of adenovirus pneumonia [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2019, 26 (12): 881-884. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2019. 12. 001.
- [76] 陈历胜. 抗巨细胞病毒新药-西多福韦 [J]. *国外医药*, 1998, 19 (1): 28-31.
Chen LS. The new anti-cytomegalovirus drug-cidovir [J]. *World Clin Drug*, 1998, 19 (1): 28-31.
- [77] 郭芳, 王得新. I 型和 II 型单纯疱疹病毒感染的抗病毒治疗 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11 (5): 499-503. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6731. 2011. 05. 006.
Guo F, Wang DX. Antiviral treatment of herpes simplex virus type I and type II infection [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2011, 11 (5): 499-503. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6731. 2011. 05. 006.
- [78] Toro JR, Sanchez S, Turiansky G, et al. Topical cidofovir for the treatment of dermatologic conditions: verruca, condyloma, intraepithelial neoplasia, herpes simplex and its potential use in smallpox [J]. *Dermatol Clin*, 2003, 21 (2): 301-309. DOI: 10. 1016/s0733-8635 (02) 00116-x.
- [79] Ison MG, Hayden RT. Adenovirus [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4 (4): 1-14. DOI: 10. 1128/microbiolspec. DMIH2-0020-2015.
- [80] Alcamo AM, Wolf MS, Alessi LJ, et al. Successful use of cidofovir in an immunocompetent child with severe adenoviral sepsis [J]. *Pediatrics*, 2020, 145 (1): e20191632. DOI: 10. 1542/peds. 2019-1632.
- [81] 国家卫生健康委办公厅. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范 [EB/OL]. (2019-06-25) [2020-06-29]. <http://www.satcm.gov.cn/d/file/p/2019/06-27/33f786f784b0d4e12ce5660d35e3f628. pdf>.
General Office of National Health Commission. Diagnosis and treatment of adenovirus pneumonia in children (2019 Edition) [EB/OL]. (2019-06-25) [2020-07-29]. <http://www.satcm.gov.cn/d/file/p/2019/06-27/33f786f784b0d4e12ce5660d35e3f628. pdf>.
- [82] Florescu DF, Schaenman JM, AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33 (9): e13527. DOI: 10. 1111/ctr. 13527.
- [83] Kim SJ, Kim K, Park SB, et al. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0122642. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0122642.
- [84] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
Wang F, Zhang YY. Practical anti-infective therapeutics [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [85] 张征. 盐酸伐昔洛韦 [J]. *中国抗生素杂志*, 1999, 24 (2): 106-S1. DOI: 10. 13461/j. cnki. cja. 002352.
Zhang Z. Valaciclovir hydrochloride [J]. *Chin J Antibio*, 1999, 24 (2): 106-S1. DOI: 10. 13461/j. cnki. cja. 002352.
- [86] Clinicaltrials. Gov [DB/OL]. [2020-04-15]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=children&cond=vaccine&flds=aby&recrs=a&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt=&phase=4&phase=0&phase=1&phase=2&phase=3&phase=5&Search=Apply 2020-3-24.

(收稿日期: 2020-07-27)
(本文编辑: 李建华)