

## • 新冠专题 •

# 《儿童新型冠状病毒疾病(COVID-19)诊疗指南(第二版)》 及《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》综合解读

宾松涛<sup>1</sup>, 何文姬<sup>2</sup>, 谭力<sup>1△</sup>, 李明<sup>1</sup>, 张泉<sup>1</sup>, 王丽丽<sup>1</sup>, 张婷<sup>1</sup>

(云南省昆明市儿童医院:1. 呼吸内科;2. 心功能科/云南省儿童重大疾病重点实验室, 云南 昆明 650000)

**【摘要】** 2019 冠状病毒病(COVID-19)已成为全球性突发公共卫生事件,我国已将 COVID-19 纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防及控制措施。截至该文完稿,国家卫生健康委员会已发布 6 版诊疗方案。为更好地理解最新发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》相关内容,该文对其进行了深入解读,并同时结合《儿童 2019 冠状病毒疾病(COVID-19)诊疗指南(第二版)》进行了综合解读。

**【关键词】** 新型冠状病毒疾病; 诊疗方案; 儿童; 诊疗指南

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2020.19.001 **中图分类号:**R563.1;R725.6

**文章编号:**1009-5519(2020)19-0001-04 **文献标识码:**A

自 2020 年 1 月 7 日分离首株新型冠状病毒(以下简称新冠病毒)毒株后,相关疾病疫情迅速蔓延<sup>[1]</sup>。2020 年 1 月 16 日,国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》,1 月 31 日,《儿童新型冠状病毒感染的肺炎诊疗指南(试行第一版)》发布。随着疾病诊治经验的积累,以及临床研究和对病毒认识的深入,2020 年 2 月 1 日,《儿童 2019 冠状病毒疾病(COVID-19)诊疗指南(第二版)》[以下简称儿童诊疗指南(第二版)]发布<sup>[2]</sup>,2 月 18 日,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[以下简称新冠诊疗方案(第六版)]发布<sup>[3]</sup>,涉及病原学特点、流行病学特点、临床特点等多方面内容。本文对儿童诊疗指南(第二版)、新冠诊疗方案(第六版)进行综合解读,旨在进一步提高对疾病的理解与认知。

## 1 病毒命名及理化特性

**1.1 病毒命名** 2020 年 1 月 31 日,世界卫生组织(WHO)将新冠病毒暂命名为"2019-nCoV",同时建议将"新型冠状病毒感染的肺炎"命名为"2019-nCoV 急性呼吸疾病"。国务院联防联控机制 2 月 8 日将"新型冠状病毒感染的肺炎"统一命名为"新型冠状病毒肺炎",简称"新冠肺炎",英文名为"Novel coronavirus pneumonia",简称为"NCP"。2020 年 2 月 11 日,国际病毒分类委员会将此病毒命名为"严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)"<sup>[4]</sup>。同日,WHO 将新冠病毒感染引起的疾病命名为"COVID-19",我国亦修订为该英文缩写<sup>[5]</sup>。

**1.2 病毒的理化特性** 新冠病毒作为新型的病毒,其理化特性目前尚未完全明确。相关研究显示,新冠病毒对紫外线和热敏感,56 °C 90 min 或 75 °C 30 min 即可灭活,对乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂敏感,但对氯己定不敏感<sup>[3]</sup>。中华医学会检验医学分会发布的《新型冠状病毒肺炎病

毒核酸检测专家共识》明确指出,需对标本 56 °C 处理 45 min,或以更高的温度灭活。

## 2 流行病学特点

**2.1 传染源** 传染源主要为 COVID-19 患者,潜伏期和无症状感染者也有一定的传染性。无症状感染者是疫情防控的难点,特别是无明显流行病学史的无症状感染者,难以与健康者鉴别。极少数感染者隐瞒流行病学史,给疫情防控带来极大困难。患病儿童的传染源多为同居者。

**2.2 传播途径** 新冠诊疗方案(第六版)在接触传播前增加了"密切"二字,并强调气溶胶传播的特定因素包括环境相对密闭、长时间暴露和高浓度气溶胶。气溶胶指悬浮在气体介质中的固体和液体颗粒物共同组成的多相体系混合物<sup>[6]</sup>。大气气溶胶指悬浮在大气中的固体和液体颗粒物共同组成的多相体系混合物。生物气溶胶指悬浮于空气中且具有生物来源特征的气溶胶。任何呼吸道传播病原体都能经气溶胶传播。新冠病毒气溶胶来源相对单一,主要为感染者的飞沫,并且在室外开放环境中,病毒浓度和活性随着传输而快速降低。李兰娟院士指出,干燥环境中,新冠病毒的存活时间为 48 h,且进入空气 2 h 后,活性明显下降。病毒气溶胶传播条件严苛。首先,病毒需要在气溶胶中达到一定的浓度。其次,气溶胶微粒直径为 2~10 μm 才能被高效吸收。但暴露多长时间,接触、吸入多少浓度的气溶胶可导致感染,截至笔者完稿尚未见相关报道。在室内密闭空间且无防护的情况下,经气溶胶感染的危险性相对较高,如隔离病房、超市、电梯、邮轮等。北京大学生物气溶胶实验室主任要茂盛教授也认为,来源于患者的病毒气溶胶在开放环境中快速稀释,浓度显著降低,活性受到影响,被吸入的可能性和剂量都大幅度减少,因此没有近距离接触患者飞沫时,健康人感染风险很低。儿童感染

△ 通信作者, E-mail:tanli@etty.cn.

途径主要为家中感染者飞沫传播和亲密接触传播,其中后者为主要感染途径。飞沫传播往往存在间接性接触传播,比如飞沫落在某一物体上,被感染者接触飞沫污染物体后再通过触摸黏膜而感染。粪-口传播有待证实,母-婴垂直传播途径尚未确定,但存在可能的风险。

**2.3 易感人群** 疫情初期,儿童感染病例较少,但随着疫情的发展和蔓延,婴幼儿及儿童感染病例陆续出现。2月5日新闻报道,在感染儿童中,最小发病年龄为出生30h,最大为17岁。2月8日,华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院报道全国首例危重型COVID-19患儿<sup>[7]</sup>。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》明确所有人群均为易感人群<sup>[8]</sup>,但儿童感染者病情多较轻<sup>[9]</sup>。在所有感染者中,儿童比例相对较低,占2.4%<sup>[10]</sup>。目前未发现儿童传染成人的情况,但儿童感染者的病毒传播力、儿童是否不易感等问题仍在研究中。

### 3 临床特点

**3.1 临床表现** 潜伏期1~14d,一般为3~7d,虽然有报道潜伏期超过20d的病例,但数量极少。新冠诊疗方案(第六版)增加了重型患者可能出现"多器官功能衰竭",同时指出,就收治的患者病情而言,多数患者预后良好,少数患者病情危重,老年人和有慢性基础疾病者预后较差,儿童病例症状相对较轻。浙江省对31例COVID-19患儿的研究显示,感染患儿以学龄儿童居多(18例),学龄前儿童8例,幼儿3例,婴儿2例;多数为家庭聚集病例,部分有武汉市旅居史;多数表现为一过性发热和(或)呼吸道症状,11例患儿有肺炎病灶(多数为学龄儿童),临床进展过程较轻<sup>[2]</sup>。与成人患者相比,儿童患者症状更轻,恢复更快,预后更好,而且影像学表现相对较轻,甚至无影像学改变,多在1~2周后逐渐恢复<sup>[8]</sup>。截至笔者完稿,尚无儿童死亡病例报道。

**3.2 实验室检查** 每个版本的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》都指出,淋巴细胞计数减少是COVID-19患者重要的异常指标,病情严重者可呈进行性减少,但部分患者淋巴细胞计数正常。上述变化同样出现在儿童病例中。新冠诊疗方案(第六版)增加了重型、危重型患者常有炎症因子升高,但未提及"炎症风暴"<sup>[11]</sup>。"炎症风暴"也叫细胞因子瀑布,是指超过了机体承受范围的炎性反应,是过度的免疫反应,不受机体控制。通常情况下,病毒感染可激活多种炎症因子,包括单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ )、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)等,并聚集、攻击感染肺部的病毒,但细胞因子过度激活也会攻击正常细胞,使肺部出现渗出液,最后形成胸腔积液,严重时甚至可导致除肺以外的器官损伤,如心脏、肾脏、肝脏等。关于COVID-19死亡患者的尸体解剖

和病理组织学的1项研究结果显示,患者心脏、血管、脾脏、淋巴结、血液系统、肝脏、肾脏等出现病理性改变,但未在上述脏器标本中分离出新型冠状病毒,说明患者死亡可能与新冠病毒感染导致的"炎症风暴"有关。截至笔者完稿,尚未报道出现"炎症风暴"的儿童病例,但对重型患儿需要警惕。

**3.3 病原学检测** 为了提高核酸检测阳性率,新冠诊疗方案(第六版)建议尽可能留取痰液标本,气管插管患者需采集下呼吸道分泌物标本,且标本采集后尽快送检。湖北省从2月12日开始报告临床诊断病例,主要在于区别疑似病例具有肺炎影像学特征者和确诊病例。《正确认识新冠病毒核酸检测的影响因素》一文也提出,必须重视标本选择、标本采集方法及采集时机对检测结果的影响<sup>[12]</sup>。2月19日,《新英格兰医学杂志》刊发了由广东省疾控中心等研究团队的论文,该文指出,发病早期COVID-19患者上呼吸道组织病毒载量较高,随着病情进展,病毒载量逐渐降低,说明应正确判断标本采集的部位和时机。通常情况下,病毒性肺炎患者下呼吸道组织病毒载量更高。对于尚无咯痰能力的婴幼儿疑似病例、确诊病例,需护士在三级防护下以吸痰操作采集下呼吸道标本。

**3.4 影像学检查** 胸部X线片检查可用于重型、危重型确诊患者病情监测,但对疾病确诊的特异度降低,仅有一定的提示诊断意义。COVID-19患者胸部X线片主要表现为肺外侧带磨玻璃影,也可表现为斑片状高密度影,或实变影与磨玻璃影共存,呈斑片状致密影夹杂周围磨玻璃影改变。少数患者呈类支气管肺炎改变,表现为肺叶内散在点状或斑片状密度不均高密度影,下叶病灶常较上叶重,肺外后带较肺尖部、中央区多见。重型患儿可呈双肺多发肺叶病灶<sup>[13-14]</sup>。

**3.5 解剖学及病理学检查** COVID-19患者最常见器官损伤为肺和心脏损伤,其次为肾脏和肝脏损伤。尸体解剖相关研究显示,COVID-19死亡患者肺部损伤明显,肉眼可见肺呈斑片状,可见灰白色病灶及暗红色出血,切面可见大量黏稠分泌物从肺泡内溢出,提示新冠病毒主要引起以深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应<sup>[15]</sup>。在2月27日广州医科大学举办的疫情防控专场新闻通气会上,钟南山院士也指出,就重型COVID-19患者而言,如何有效清除小气道黏液是亟需解决的问题之一。

### 4 诊断标准

新冠诊疗方案(第六版)不再对湖北和湖北以外地区进行区分,统一将患者分为"疑似病例"和"确诊病例"。在第五版指南中,与湖北以外地区相比,湖北省对疑似病例的判断标准去掉了"具有肺炎影像学特征",原因可能在于当感染患者基数相对较大时,基层医疗机构难以在短期内完成所有患者的胸部影像学检查,而为了更好地控制传染源,只要患者具有发热、



呼吸道症状,结合流行病学史,即可诊断为疑似病例。

**4.1 疑似病例** 在流行病学史方面,儿童诊疗指南(第二版)较新冠诊疗方案(第六版)增加了母亲为疑似或确诊病例的新生儿,原因是目前不能确定新冠病毒是否可通过母-婴垂直传播或通过母乳传播。就诊断标准而言,新冠诊疗方案(第六版)有 2 条标准,即满足 1 条流行病学史+2 条临床表现,或无流行病学史+3 条临床表现,儿童诊疗指南(第二版)只有 1 条标准,即满足 1 条流行病学史+2 条及以上临床表现。

**4.2 确诊病例** 疑似病例患者病原学检测结果阳性可诊断为确诊病例。新冠诊疗方案(第六版)诊断标准中删除了对检测标本类型的相关描述,已不限于呼吸道或血液标本。检测标本类型的增多可能有利于提高核酸检测的灵敏度。儿童诊疗指南(第二版)则强调病原学检测的多样性。对于具有流行病学依据的疑似病例,即使咽拭子标本实时荧光逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)病毒核酸检测结果为阴性,也不宜轻易排除诊断,应对呼吸道标本进行单次,乃至多次检测。

## 5 临床分型

**5.1 轻型** 仅表现为鼻塞、咽痛、发热等上呼吸道感染症状,病程短暂。部分患儿可无症状,仅表现为咽拭子标本病毒核酸检测结果为阳性。

**5.2 普通型** 具有发热症状和或呼吸道症状,影像学检查可见肺炎表现,但无重型或危重型相关表现和并发症。

**5.3 重型与危重型** 在重型病例判断标准中,新冠诊疗方案(第六版)将第五版的呼吸窘迫改为出现气促。与气促相比,呼吸窘迫表现为更为严重的呼吸困难。就病情程度而言,重型病例的判断标准有所放宽,部分按第五版方案判断为普通型的患者将列入重型患者。除呼吸急促外,儿童患者可能具有其他特异性的呼吸困难表现,特别是婴幼儿<sup>[16]</sup>。因此,儿童出现以下情况之一者可列判为重型:呼吸明显增快(婴儿 70 次/分钟及以上,1 岁以上儿童 50 次/分钟及以上)、有缺氧表现、意识障碍,有精神萎靡、嗜睡、昏迷、惊厥、拒食或喂养困难,甚至有脱水征、出凝血功能障碍、心肌损伤、胃肠道功能障碍、肝酶显著升高、横纹肌溶解综合征等。考虑到地理因素对判断标准的影响,关于判断标准中的动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)与吸入气氧浓度(FiO<sub>2</sub>)比值,即 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>,新冠诊疗方案(第六版)增加了海拔超过 1 000 m 的高海拔地区校正公式。除此之外,根据新冠诊疗方案(第六版),对于肺部影像学检查显示 24~48 h 内病灶明显进展超过 50% 的患者,将按重型管理。根据新冠诊疗方案(第六版)关于危重型病例的判断标准与第五版一致。

## 6 鉴别诊断

与第五版相比,新冠诊疗方案(第六版)关于疾病鉴别诊断有如下变化。(1)提出轻型患者的临床表现

需要与其他病毒引起的上呼吸道感染相鉴别,可能是由于轻型患者症状较轻或无症状,因此需重视与其他病毒引起的上呼吸道感染进行鉴别诊断。儿童确诊病例多为轻型或无症状,因此更应与其他病毒引起的上呼吸道感染相鉴别。(2)提出对于疑似病例,应尽可能采用抗原及核酸检测等方法,对常见呼吸道病原体进行检测。可倒是呼吸道感染的病原体种类很多,采用更特异、更敏感的方法进行病原学检测,有利于 COVID-19 与其他呼吸道感染疾病的鉴别诊断和确诊。

## 7 病例的发现与报告

强调早识别、早隔离、早诊断及早治疗的“四早”原则,并按法规对疑似病例及确诊病例进行报告。

## 8 治疗

**8.1 治疗场所** 关于患者治疗场所,新冠诊疗方案(第六版)与第五版一致,均要求根据患者病情确定治疗场所。对于儿童病例而言,也应执行与成人病例一致的治疗场所确定原则。

**8.2 抗病毒治疗** 临床研究,特别是病理学研究发现,COVID-19 死亡患者存在弥漫性肺泡损伤、肺纤维化,且肺部有大量病毒包涵体,说明抗病毒治疗可能非常必要,少部分抗病毒药物也被证实有一定的疗效,因此新冠诊疗方案(第六版)有所修改,删掉了“目前没有确认有效的抗病毒治疗方法”相关描述,保留了可试用 α-干扰素,临床常用 α-干扰素制剂主要包括 α1b-干扰素和 α2b-干扰素,其中 α1b-干扰素雾化治疗已较为常规;新增洛匹那韦/利托那韦疗程不超过 10 d 的限制;利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦可联合试用,但疗程不超过 10 d;新增可试用磷酸氯喹、阿比达尔。值得注意的是,新冠诊疗方案(第六版)提出需要在临床应用中进一步评价所试用药物的疗效,而且不建议同时应用 3 种及以上抗病毒药物,在出现不可耐受的不良反应时,应停止使用相关药物。

**8.3 康复者恢复期血浆临床治疗** 在总结、分析治疗工作的基础上,国家卫健委发布了试行版《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案》。在新冠诊疗方案(第六版)中,增加了康复者血浆治疗相关内容,并明确指出康复者血浆治疗适用于病情进展较快、重型和危重型患者。

**8.4 重型、危重型患者其他治疗措施** 除康复者血浆治疗外,新冠诊疗方案(第六版)指出,重型、危重型患者的治疗措施还包括呼吸支持(氧疗、高流量鼻导管氧疗或无创机械通气、有创机械通气、挽救治疗),循环支持;对于有高炎症反应的重危患者,有条件的可考虑采用血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等体外血液净化技术治疗;对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者,可酌情短期内(3~5 d)使用糖皮质激素,建议剂量不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d,并且应当注

意较大剂量糖皮质激素可能会延缓对冠状病毒的清除。儿童诊疗指南(第二版)也提出,除糖皮质激素外,对于重型和危重型患儿,可静脉用丙种球蛋白,推荐剂量为 1.0 g/kg/d 连用 2 d 或 400 mg/kg/d 连用 5 d,但明确指出静脉用丙种球蛋白"目前疗效不确定"。

## 9 解除隔离和出院后注意事项

(1)新冠诊疗方案(第六版)将第五版中的解除隔离和出院标准"肺部影像学显示炎症明显吸收"改为"肺部影像学显示急性渗出性病变更明显改善",影像学恢复标准略有降低。儿童诊疗指南(第二版)解除隔离和出院标准未涉及影像学相关内容。(2)与第五版相比,新冠诊疗方案(第六版)增加了 3 条出院后注意事项,有利于更好地在患者出院后实施健康状况监测和基层医疗卫生机构开展随访工作。

## 参考文献

[1] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020 (382):727-733.

[2] 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.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. 北京:国家卫生健康委办公厅, 2020-02-08 [2020-04-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.

[4] GORBALENYA AE, BAKER SC, BARIC RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5:536-544.

[5] WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report-22[EB/OL]. Geneva, Switzerland: WHO, 2020-02-11 [2020-04-11]. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2).

[6] 丘杨,王宁,曾文,等. 新型冠状病毒能否通过气溶胶传播[J]. *三峡生态环境监测*, 2020-03-02 [2020-04-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1214.X.20200302.0951.002.html>.

[7] 陈锋,刘智胜,张芙蓉,等. 中国首例儿童危重型新型冠状病毒肺炎[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3):179-182.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. 北京:国家卫生健康委办公厅, 2020-01-27 [2020-04-11]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/5472673/files/0f96c10cc09d4d36a6f9a9f0b42d972b.pdf>.

[9] 方峰,罗小平. 面对 2019 新型冠状病毒感染重大疫情:儿科医生的思考[J/OL]. *中华儿科杂志*, 2020-02-02 [2020-04-11]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1179574.htm>.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 中国-世界卫生组织. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的联合考察报告[J]. 北京:中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 2020-02-29 [2020-04-11]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c/files/fa3ab9461d0540c294b9982ac22af64d.pdf>.

[11] GU Y, HSU AC, PANG Z, et al. Role of the innate cytokine storm induced by the influenza A virus[J]. *Viral Immunol*, 2019, 32(6):244-251.

[12] 莫茜,秦炜,傅启华,等. 正确认识新冠病毒核酸检测的影响因素[J/OL]. *中华检验医学杂志*, 2020-02-08 [2020-04-11]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180120.htm>.

[13] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020(20):30183-30185.

[14] 马慧静,邵剑波,王永姣,等. 新型冠状病毒肺炎儿童高分辨率 CT 表现[J]. *中华放射学杂志*, 2020-02-10 [2020-04-11]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180136.htm>.

[15] 刘茜,王荣帅,刘良,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1):1-3.

[16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1):6-13.

(收稿日期:2020-03-07 修回日期:2020-05-11)