

儿童流感防治进展

秦强 申昆玲

100045 北京, 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

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.009

【摘要】 本文在总结2017年末及2018年初流感特点的基础上,对儿童流感的流行病学、发病机制、临床表现、实验室检查、治疗及预防措施等新进展进行了检索与更新,为今后临床及社区医务工作者提高对儿童流感的认识与防治水平提供参考。

【关键词】 儿童; 流感; 防治进展

Development of influenza control programs in children Qin Qiang, Shen Kunling

National Center for Children's Health, Department of Respiratory Medicine, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

【Abstract】 Based on the characteristics of influenza occurred in 2017 and 2018, we discussed the current development and update on the etiology, mechanism, clinical characteristics, laboratory examination, treatment and prevention for influenza in children, in order to draw attention on the awareness and capacity in prevention and treatment programs targeting child influenza among physicians and health workers.

【Key words】 Children; Influenza; Prevention development

根据国家流感中心网站公布的数据,我国自2017年11月以来,流感流行强度不断增强,流感样病例呈现出乙型流感病毒、甲型H1N1和H3N2亚型流感病毒共同流行,其中乙型流感病毒所占比例最高。世界其他国家和地区,如美国、欧洲、中国香港地区等,也有大规模流感疫情的暴发。一时间各地儿科门诊患者爆满的新闻比比皆是,社会上甚至出现了“堪比SARS”等词汇,儿科成为了社会的焦点。临床医务工作者有义务和责任去正确看待这场流感,在掌握好流感病毒诊疗的基础上,对防治措施(特别是疫苗的合理应用)的进展有深入认识,才能更好的为大众健康服务。

为进一步规范和加强流感的临床管理,减少重症流感发生、降低病死率,在《流行性感 冒 诊 断 与 治 疗 指 南 (2011 年 版)》^[1]、《儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)》^[2]的基础上^[2],近期我国又制定了《流行性感 冒 诊 疗 方 案 (2018 年 版)》^[3]及《儿童流行性感 冒 诊 疗 方 案 (2018 年 版)》^[3]。

一、流行现状

根据中国流感流行情况概要^[4],2018年第20周,

我国南、北方流感活动均处于非流行季节水平,只能检测到极少的流感病毒,以甲型H1N1流感为主。全国(未含港澳台地区,下同)报告流感样病例暴发疫情(≥ 10 例)9起,4起为甲型H1N1,1起为乙型,1起暂未获得病原检测结果,3起为阴性。共报告病例156例,无死亡病例。南方省份哨点医院报告的流感样病例占门/急诊病例总数4.0%,高于前一周水平(3.7%),高于2015—2018年同期水平(3.1%、3.4%、3.3%);北方省份哨点医院报告的流感样病例为2.3%,与前一周水平持平(2.3%),高于2016—2017年同期水平(2.2%),低于2015—2016和2017—2018年同期水平(2.4%、2.5%)。2018年第20周,全国流感监测网络实验室共检测流感样病例监测标本4 319份,流感病毒阳性标本65份(1.5%),其中甲型流感50份(76.9%),乙型流感15份(23.1%)。

世界北半球国家和地区中,流感的流行情况也是明显趋于稳定。根据WHO的数据^[5],在北半球温带地区的大多数国家,流感活动恢复到季节内水平。在南半球温带地区,流感活动增加,但仍低于大多数国家的季节性阈值。在全球范围内,季节性流

感亚型甲和乙在流感检测中所占比例几乎相同。WHO在2018年4月30日至5月13日期间测试了全球80 749个样本。流感病毒阳性4 449例,其中甲型流感2 581例(58%),乙型流感病毒1 868例(42%)。在甲型流感中,H1N1流感病毒888例(62.4%),H3N2流感病毒536例(37.6%)。在乙型流感病毒中,256例(85%)属于Yamagata谱系,45例(15%)属于Victoria谱系。

目前美国的流感流行情况也是明显减少。自3月初以来,乙型流感病毒比甲型流感病毒更为多见。呼吸道标本流感病毒阳性率下降。肺炎和流感死亡率低于美国国家卫生统计中心(NCHS)死亡监测系统的监测阈值。实验室确诊流感相关住院率为106.6/10万。门诊流感样病例就诊比例为1.2%,低于国家的基线(2.2%)。所有10个地区报告流感样病例均低于特定地区的基线水平^[6]。

我国香港地区目前流感的流行情况也是处在较低水平。截至2018年5月30日,共有23例儿童相关重症病例,2例死亡,21人(91.3%)未注射2017/18年的流感疫苗^[7]。同时,近2周末发现甲型流感病毒对奥司他韦耐药,但是自2009年以来,我国香港地区共有48例耐药病例的报道。

二、病原学及发病机制^[2]

1. 流感病毒病原学:流感病毒属正黏病毒科(ortho-myxoviridae)为有包膜病毒。根据病毒内部的核蛋白(nucleocapsidprotein, NP)和基质蛋白(matrixprotein, MP)抗原性的不同分为甲、乙、丙型^[8]。甲型流感病毒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;乙型流感病毒仅在人和海豹中发现,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;丙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^[8-9]。

目前已知甲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)。HA是甲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^[8,10]。

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。在pH值<3.0或>10.0环境中,病毒感染力很快被破坏。此外,流感病毒外层有包膜,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。

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,约8 h即能完成1个复制周期,产生大量子代病毒颗粒^[2,11]。

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。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^[1]。

三、流行病学

1. 传染源: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。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,低龄儿童发病时的排毒时间更长。婴幼儿病例中,长期排毒很常见(1~3周)。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^[12-16]。因此,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。

2. 传播途径:流感主要通过打喷嚏和咳嗽等飞沫传播,也可经口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播。接触被病毒污染的物品也可引起感染。人感染禽流感主要是通过直接接触受感染的动物或受污染的环境而获得。除了普遍认为的呼吸道传染

途径,要高度重视接触传染的重要性,特别是在医院和人群密集的地方。加强消毒和洗手可以有效降低发病率^[2,12]。

3. 儿童作为重症病例高危人群应给予高度重视:年龄<5岁的儿童(年龄<2岁更易发生严重并发症)患者中,约1/3的死亡病例无基础疾病,多死于起病7 d内,特别是3 d内。因此,更要重视儿童的流感防控。美国的推荐方案中强调了儿科医生早期识别流感并给予积极抗病毒治疗的重要性,治疗效果最佳的时期是症状出现的48 h内^[17]。

四、临床表现及并发症

儿童患者的临床表现多为轻型流感,多急性起病,主要症状为发热,体温达39~40℃,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、流涕或鼻塞症状,少部分出现恶心、呕吐、腹泻,且儿童消化道症状多于成年人。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。在儿童中,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、肺炎较成年人常见。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^[1-2,18-19]。

重症患儿病情发展迅速,多在5~7 d出现肺炎,体温持续在39℃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。儿童甲型H1N1流感易合并脑炎或脑病,甚至导致坏死性脑病。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^[2,20]。

肺炎是流感最常见的并发症,其他并发症有神经系统损伤、心脏损害、肌炎、横纹肌溶解综合征和脓毒性休克等^[1-2,21-23]。

五、辅助检查

1. 实验室检查:包括血常规(白细胞总数一般不高或降低,重症病例淋巴细胞计数明显降低)及C-反应蛋白(正常或轻度增高;若中性粒细胞增高,除细菌感染外,还提示重症流感)^[1-2,24]、血清生化指标(低钾血症,肌酸激酶、AST、ALT、乳酸脱氢酶、肌酐等升高)、病毒核酸检测(特异性和敏感性较好,能区分病毒类型和亚型)、病毒抗原检测(快速诊断试剂检测,若临床怀疑而结果阴性,应重复检查以提高

阳性率)、血清学检测(检测流感病毒特异性IgM和IgG抗体水平,抗体水平恢复期比急性期有≥4倍升高则有回顾性诊断意义)、病毒分离培养(灵敏度低,培养时间长,对实验室条件和实验人员的技术要求高等)。

2. 影像学表现:并发肺炎者影像学检查可见肺内斑片状、磨玻璃影、多叶段渗出性病灶;进展迅速者,可发展为双肺弥漫的渗出性病变或实变,个别病例可见胸腔积液。儿童病例肺内片状影出现较早,多发及散在分布多见,易出现过度充气,影像学表现变化快,病情进展时病灶扩大融合,可出现气胸、纵隔气肿等征象。在儿童患者中,还需要跟其他病毒(特别是腺病毒)肺炎做鉴别。

六、诊断和鉴别诊断

1. 诊断:主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查^[1-2],大体分为:①流感样病例:发热,伴随咳嗽或咽痛之一,缺乏实验室确定诊断为某种其他疾病的依据;②疑似流感病例:流感季节出现发热伴随急性呼吸道症状和/或体征、或基础肺疾病加重,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;③确诊流感病例:符合疑似流感病例诊断标准,有≥1项实验室检测(核酸检测、快速抗原检测、分离培养、恢复期较急性期血清抗流感病毒特异性IgG抗体水平呈≥4倍升高)阳性者;④重症病例:危险因素包括有慢性基础性疾病、持续高热>3 d,伴随剧烈咳嗽、咳脓痰或血性痰、胸痛,诊断标准为出现≥1项危重症状(神志改变、呼吸困难和/或呼吸频率增快、严重呕吐/腹泻/脱水表现、少尿/无尿/急性肾损伤、休克伴或不伴血压降低、动脉血氧分压降低、胸片显示双侧或多肺叶浸润影、酶水平迅速增高、原有基础疾病明显加重,出现脏器功能不全或衰竭);⑤危重病例:出现≥1种情况者,包括呼吸衰竭、脓毒性休克、急性坏死性脑病、多脏器功能障碍综合征、或其他需进行监护治疗的严重临床情况。

2. 鉴别诊断:

(1)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。

(2)其他类型上呼吸道感染:包括急性咽炎、扁桃体炎、鼻炎和鼻窦炎。感染与症状主要限于相应部位。局部分泌物流感病原学检查阴性。

(3)其他下呼吸道感染:流感有咳嗽症状或合并气管-支气管炎时需与急性气管-支气管炎相鉴别;合并肺炎时需要与其他肺炎,包括细菌性肺炎、衣原

表1 普通感冒和流感的区别

内容	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	弱,非法定传染病	强,丙类传染病
季节性	季节性不明显	有明显季节性
发热程度	不发热或轻、中度发热,无寒战	多高热(39~40℃),可以伴寒战
发热持续时间(d)	1~2	3~5
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(d)	1~3	5~10
病死率	较低	较高,死亡多由于流感引起原发性(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)

体肺炎、支原体肺炎、病毒性肺炎、真菌性肺炎、肺结核等相鉴别。根据临床特征可作出初步判断,病原学检查可资确诊。

七、治疗

1. 基本原则^[1-3,17]: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,合理使用对症治疗药物,避免盲目或不恰当使用抗生素。常用抗流感病毒药物^[25]:

(1)神经氨酸酶抑制剂:通过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,从而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。目前我国批准上市并在临床上主要使用的是奥司他韦(口服制剂)、扎那米韦(吸入制剂)和帕拉米韦(静脉制剂)。

推荐使用情况: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。推荐剂量和用法见表2。

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

患儿		治疗量(5 d)	预防量(10 d)
月龄	体重(kg)		
≥12	≤15	30 mg/次,2次/d	30 mg/次,1次/d
	15~23	45 mg/次,2次/d	45 mg/次,1次/d
	23~40	60 mg/次,2次/d	60 mg/次,1次/d
	>40	75 mg/次,2次/d	75 mg/次,1次/d
9~11		3.5 mg/kg/次,2次/d	3.5 mg/kg/次,1次/d
0~8		3.0 mg/kg/次,2次/d	3~8月龄3.0 mg/kg/次,1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

考虑使用情况: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。

(2)M2蛋白阻滞剂:金刚烷胺和金刚乙胺仅对甲型流感病毒有效,但目前监测资料显示甲型流感病毒对其耐药,不建议使用。

(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。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,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。

2. 重症病例的治疗^[1-3,17]:积极治疗原发病,防治并发症,并进行及时有效的器官功能支持,如呼吸支持、循环支持、肾脏支持、营养支持等。若出现中枢神经系统并发症、多脏器功能障碍、继发细菌感染等情况,应根据不同情况采取不同的治疗措施。同时,仅在血流动力学不稳定时,对感染性休克需要血管加压药治疗的患儿考虑使用小剂量肾上腺皮质激素。

3. 注意对症治疗:高热者可进行物理降温或应用解热药物。咳嗽咳痰严重者给予止咳祛痰药物。根据缺氧程度可采用鼻导管、开放面罩及储氧面罩进行氧疗。

八、儿童流感疫苗接种和预防措施

1. 疫苗接种的意义:接种流感疫苗是预防流感最有效的手段,可以显著降低接种者罹患流感和发

生严重并发症的风险。WHO推荐老年人、儿童、孕妇、慢性病患者和医务人员等流感高危人群,应每年优先接种流感疫苗。美国建议>6月龄的儿童,每年10月底前开始接种流感疫苗,也推荐孕妇可以在妊娠的任何时间段接种流感疫苗。从事健康事业的人员接种流感疫苗是预防和减少医源性流感传播的重要手段,推荐每年都要接种^[17]。

2. 疫苗研究的进展:流感病毒易于变异,WHO每年都基于对下一个流行季节流感病毒流行株的预测结果提出全球流感疫苗株的推荐意见^[26],全球各国的疫苗企业根据WHO的预测结果生产当年的流感疫苗,因此不同年度流感疫苗针对的流感病毒株可能会有所差异。为了使疫苗可以更好地匹配多种病毒株,目前的研究方向主要集中在提供完全的、长期的抗流感免疫力^[27]。除了积极研发新的疫苗之外,目前也有研究关注了自然进化的肠道微生物群可对抗流感和癌症的现象^[28]。

近年来,年度性的流感疫苗有效性下降,特别是针对H3N2流感病毒疫苗,已经成为全球公共卫生的一个问题。在过去的十年中,针对H3N2病毒的季节性疫苗有效性也特别低。2009年以前,季节性H1N1流感疫苗有效性为67%,H1N1为73%,乙型为54%,H3N2疫苗有效性只有33%。研究将H3N2疫苗的低有效性归因于基于鸡蛋的生产工艺。尽管鸡蛋提供了一种经济的方法来培育流感病毒,但绒毛膜上丰富的禽类受体往往导致病毒变异株增加结合禽类受体能力,减少结合人类受体能力。更重要的是,这些在HA上的鸡蛋适应性变异也被证明会对抗原性产生影响导致疫苗效能下降^[29]。

来自母体的抗体可以预防很多种新生儿疾病,特别是某些不能接种疫苗的特殊新生儿。因此,对母体的计划免疫及应急免疫,可以为新生儿提供预防感染性疾病的能力^[30]。另外,由于重症流感患儿往往合并细菌感染,特别是肺炎球菌,因此肺炎球菌疫苗的免疫,可以在一定程度上降低儿童重症流感时继发细菌感染的可能^[31]。

3. 疫苗对儿童的保护效果及接种建议:>6月龄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。流感疫苗对大龄儿童的保护效果可能优于低龄儿童,且安全、有效。原则上,接种单位应为≥6月龄所有愿意接种疫苗且无禁忌症的人提供免疫服务。

4. 药物预防:尽管疫苗接种是预防流感病毒感

染的最好方法,但在流感暴发时,不能采用疫苗预防的儿童人群可采用药物预防。

5. 一般预防措施:预防流感等呼吸道传染病首先要从个人日常防护开始,平时注意良好的个人卫生习惯,比如勤洗手。在流感流行季节,尽量避免去人群聚集场所,避免接触呼吸道感染患者。出现流感样症状后,要保持良好的呼吸道卫生习惯,咳嗽或打喷嚏时,用纸巾、毛巾等遮住口鼻,咳嗽或打喷嚏后洗手,尽量避免触摸眼睛、鼻或口。家庭成员出现流感患者时,要尽量避免相互接触。当家长带有流感症状的患儿去医院就诊时,应同时做好患儿及自身的防护(如戴口罩),避免交叉感染。幼儿园、学校要落实晨午检制度,出现集体感染事件时,学校应尽早对患儿采取隔离措施,建议患儿居家休息,避免其与班级内未感染孩子接触,减少疾病传播。

儿童更容易感染流感等呼吸道传染病,其原因可能有:①学校、托幼机构为集体场所,儿童在集体场所中聚集、接触密切,一旦有流感病例,很容易就导致疾病的传播,出现更多病例;②儿童自然感染流感病毒或疫苗接种少,体内预存免疫弱,对流感病毒的交叉保护作用较弱;③儿童自身呼吸道较成年人可能没那么发育健全,且自身免疫系统处于发育状态,容易受到流感等呼吸道病毒的侵袭并出现症状;④儿童的个人卫生习惯也不太良好,不能完全做到咳嗽遮住口鼻、勤洗手等,造成疾病传播风险加大。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 卫生部流行性感诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10):725-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.10.004. Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza in the Ministry of health. Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza (2011 Ed) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2011, 34(10):725-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.10.004.
- [2] 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 respiratory group of the Chinese Medical Association of Pediatrics, the editorial board of the Chinese Journal of Practical Pediatrics, the consensus on the diagnosis and treatment of children's influenza (2015 Ed) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr. 2015, 30(17):1296-1303. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.005.
- [3] 国家卫生和计划生育委员会,国家中医药管理局. 流行性感诊疗方案(2018年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(2):181-184. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020. National Health and Family Planning Commission, State Administration of Traditional Chinese Medicine of PRC.

- Influenza diagnosis and treatment plan (2018 Ed) [J]. Chin J Viral Dis, 2018, 8 (2): 181-184. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.020.
- [4] 2018年第20周第492期中国流感监测周报. 国家流感中心 [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-05-27]. http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lgz/201805/t20180527_172693.htm. 2018, 20th week, 492nd China Influenza Surveillance Weekly. National Influenza Center [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-05-27]. http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lgz/201805/t20180527_172693.htm.
- [5] WHO. Influenza Update N° 316 [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-05-28]. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2018_05_28_surveillance_update_316.pdf?ua=1.
- [6] USCDC. 2017-2018 Influenza season week 23 ending June 9, 2018 [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-06-15]. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>.
- [7] 流感速递. 本地流感流行情况(截止2018年5月30) [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-05-31]. https://www.chp.gov.hk/files/pdf/fluexpress_week21_31_05_2018_chi.pdf. Influenza express. Local influenza epidemic (up to 30 May 2018) [EB/OL]. (2018-05-15) [2018-05-31]. https://www.chp.gov.hk/files/pdf/fluexpress_week21_31_05_2018_chi.pdf.
- [8] Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A virus [J]. Microbiol Rev, 1992, 56(1): 152-179.
- [9] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1): 15-22. DOI: 10.3201/eid1209.05-0979.
- [10] Wu Y, Wu Y, Tefsen B, et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11 [J]. Trends Microbiol, 2014, 22(4): 183-191. DOI: 10.1016/j.tim.2014.01.010.
- [11] 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. Guo YJ, Cheng XW. Influenza virus and its experimental technology [M]. Beijing: China Three Gorges Publishing House, 1997: 11.
- [12] WHO Writing group, Bell D, Nicoll A, et al. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures [J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(1): 81-87.
- [13] 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. DOI: 10.1093/infdis/jis773.
- [14] Lau LL, Ip DKM, 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. DOI: 10.1093/infdis/jit034.
- [15] 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. DOI: 10.1093/aje/kwm375.
- [16] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0911530.
- [17] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018 [J]. Pediatrics, 2018, 141(1): e20173535. DOI: 10.1542/peds.2017-3535.
- [18] 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. DOI: 10.1186/1471-2458-12-968.
- [19] 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.
- [20] 秦强, 徐保平. 流行性感冒诊疗方案(2018年版)解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(3): 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.001. Qin Q, Xu BP. Influenza diagnosis and treatment program (2018 Ed) read [J]. Chin J Clinician, 2018, 46(3): 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.001.
- [21] 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. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.4.402.
- [22] Citerio G, Sala F, Patrino A, et al. Influenza A (H1N1) encephalitis with severe intracranial hypertension [J]. Minerva Anesthesiol, 2010, 76(6): 459-462.
- [23] AI-Muharrmi Z. Understanding the influenza A H1N1 2009 pandemic [J]. Sultan Qaboos Univ Med, 2010, 10(2): 187-195.
- [24] 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. DOI: 10.1093/cid/ciq022.
- [25] 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.
- [26] WHO consultation and information meeting on the composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season [EB/OL]. (2018-02) [2018-05-28]. <http://www.who.int/influenza/vaccines/en/>.
- [27] Lingel A, Bullard BL, Weaver EA. Efficacy of an adenoviral vectored multivalent centralized influenza vaccine [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14912. DOI: 10.1038/s41598-017-14891-y.
- [28] Rosshart SP, Vassallo BG, Angeletti D, et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance [J]. Cell, 2017, 171(5): 1015-1028.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.016.
- [29] Wu NC, Zost SJ, Thompson AJ, et al. A structural explanation for the low effectiveness of the seasonal influenza H3N2 vaccine [J]. PLoS Pathog, 2017, 13(10): e1006682. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006682.
- [30] Omer SB. Maternal immunization [J]. N Engl J Med, 2017, 376(13): 1256-1267. DOI: 10.1056/NEJMr1509044.
- [31] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017版) [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(2): 111-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.02.001. Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunization for prevention of pneumococcal disease in China (2017) [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(2): 111-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.02.001.

(收稿日期: 2018-06-06)

(本文编辑: 李银鸽)