

## · 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

## 儿童和青少年新型冠状病毒感染的研究进展

李康国<sup>1</sup> 牛艳<sup>2</sup> 芮佳<sup>1</sup> 徐静文<sup>1</sup> 赵泽宇<sup>1</sup> 孟玲<sup>2</sup> 陈田木<sup>1</sup> 李群<sup>2</sup><sup>1</sup>厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 厦门 361102; <sup>2</sup>中国疾病预防控制中心卫生应急中心, 北京 102206

通信作者: 李群, Email: liqun@chinacdc.cn

**【摘要】** 随着成年人大规模接种新型冠状病毒(新冠病毒)疫苗, 儿童和青少年群体由于较低疫苗覆盖率和较高接触度, 逐渐成为新冠病毒感染的脆弱人群, 有必要总结儿童和青少年群体新冠病毒感染特征、新冠病毒疫苗对于变异株的免疫效果。本文检索现有文献, 对儿童和青少年新冠病毒感染的研究进展进行综述, 分析儿童和青少年对于新冠病毒的易感性、感染者的传播力和疾病预后以及免疫应答和新冠病毒疫苗的进展等关键特征, 为新冠病毒肺炎疫情防控提供参考依据。

**【关键词】** 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 儿童; 青少年**基金项目:** 国家重点研发计划(2021ZD0113903, 2021YFC2301604)**Progress in research of 2019-nCoV infection in children and adolescents**Li Kangguo<sup>1</sup>, Niu Yan<sup>2</sup>, Rui Jia<sup>1</sup>, Xu Jingwen<sup>1</sup>, Zhao Zeyu<sup>1</sup>, Meng Ling<sup>2</sup>, Chen Tianmu<sup>1</sup>, Li Qun<sup>2</sup><sup>1</sup>State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China; <sup>2</sup>Public Health Emergency Center, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Li Qun, Email: liqun@chinacdc.cn

**【Abstract】** As 2019-nCoV vaccine is widely used in the adult population, children and adolescents have gradually become an important susceptible population to 2019-nCoV due to their low coverage of the vaccine and high contact degree. Understanding the characteristics of 2019-nCoV infection in minors is vital. This paper summarized the progress in the research of 2019-nCoV in minors by using the data from the retrieval of recently published literature. Furthermore, the key characteristics of 2019-nCoV infection in minors, including the susceptibility, transmissibility, prognosis and immune response were analyzed and the progress in child and adolescent vaccine development was introduced.

**【Key words】** 2019-nCoV; COVID-19; Children; Adolescents**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2021ZD0113903, 2021YFC2301604)

由新型冠状病毒(新冠病毒)感染引起的新冠病毒肺炎(COVID-19)疫情持续超过2年, 目前国内外有很多研究系统分析了COVID-19患者的感染特征<sup>[1]</sup>。随着新冠病毒新变异株的出现, 人群易感性、传播力以及疫苗的有效性等多个特征可能已经改变。自新冠病毒变异株出现后, 儿童和青少年病

例占比逐渐上升<sup>[2]</sup>, 我国香港地区在第5波疫情期已报告3名儿童死亡<sup>[3]</sup>, 这与此前认为的儿童和青少年群体易感性较低、临床症状较轻的情况相悖。既往多数研究的目标人群是成年人和老年人, 较少对儿童和青少年群体新冠病毒感染特征的研究进展进行综合分析。本研究检索2019年12月至

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220104-00003

收稿日期 2022-01-04 本文编辑 斗智

引用格式: 李康国, 牛艳, 芮佳, 等. 儿童和青少年新型冠状病毒感染的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(7): 1038-1043. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220104-00003.

Li KQ, Niu Y, Rui J, et al. Progress in research of 2019-nCoV infection in children and adolescents[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(7):1038-1043. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220104-00003.



2022 年 2 月发表的文献,在 Pubmed 数据库中使用 ("COVID-19" [MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2" [MeSH Terms]) AND ("Child" [MeSH Terms] OR "Adolescent" [MeSH Terms] OR "Pediatrics" [MeSH Terms]) AND ("Susceptibility" [All Fields] OR "vaccine" [All Fields] OR "server" [All Fields] OR "death" [All Fields] OR "prognosis" [All Fields] OR "transmissibility" [All Fields] OR "infectivity" [All Fields]) 检索英文文献;在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台和中文科技期刊数据库(维普网)以“新冠病毒”“新冠”“新型冠状病毒”“儿童”“临床特征”等关键词检索中文文献。借助 Google 搜索引擎搜索儿童疫苗使用的进展,并对纳入文献的参考文献进行了 2 次检索,最后对所有检索获得的文献进行归纳总结。检索共获得文献 4 003 篇(中文和英文分别为 1 364 和 2 639 篇),另外 2 次检索获得英文 11 篇。本文综述儿童和青少年对于新冠病毒的易感性、感染者的传播力和疾病预后以及免疫应答和新冠病毒疫苗的进展等关键特征,为 COVID-19 疫情防控提供参考依据。

1. 儿童和青少年对新冠病毒的易感性:在人群对新冠病毒的易感性方面,10~18 岁青少年低于成年人,<10 岁儿童与成年人相近,但 Omicron 变异株出现后,儿童和青少年对新冠病毒的易感性有所改变。2021 年 6 月发表的 1 篇 Meta 分析发现,由儿童和青少年引起的家庭内二代发病率(secondary attack rate, SAR)低于成年人,RR 值(95%CI)为 0.62(0.42~0.91)<sup>[4]</sup>。另外 1 篇 JAMA Pediatrics 的 Meta 分析发现,10~14 岁青少年对新冠病毒的易感性低于成年人,合并 OR 值(95%CI)为 0.52(0.33~0.82)<sup>[5]</sup>。但儿童对于新冠病毒的易感性与成年人相近甚至高于成年人<sup>[6-7]</sup>。新冠病毒抗体阳性率常用于估计人群水平的患病率,基于这一指标的 Meta 分析并未发现儿童和青少年的易感性与成年人存在差异<sup>[5]</sup>。这可能是由于儿童和青少年的新冠病毒核酸阳性率较低<sup>[8]</sup>,也有可能是因为儿童和青少年缺乏特异的临床症状,较少接受新冠病毒核酸筛查。以色列的研究团队使用多重插补法校正这些因素后,估计≤20 岁的 COVID-19 病例易感性约为>20 岁病例的 43%(95%CI:31%~45%)<sup>[9]</sup>。在新冠病毒疫苗尚未大规模使用前,儿童和青少年对新冠病毒的易感性低于成年人,可能有 3 个原因,一是社交关系相对简单,暴露主要来自于感染的家庭成员和同龄人,而家庭成员接种疫苗后可以为儿童和青

少年提供间接保护<sup>[10]</sup>;二是新冠病毒感染依赖于广泛分布在呼吸道上皮细胞表面的血管紧张素转化酶 2(ACE-2)受体<sup>[11]</sup>,而鼻腔上皮细胞表面的 ACE-2 受体表达水平与年龄存在线性正相关<sup>[12]</sup>;三是新冠病毒可能作用于 T 淋巴细胞,而成年人的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平高于儿童和青少年<sup>[13]</sup>。

2021 年 3 月德国一所幼儿园暴发调查发现,1~6 岁儿童易感性在 Delta 变异株流行后有所上升,SAR 与成年人相近(23% 比 30%)<sup>[14]</sup>。2021 年夏季中国广州市暴发的 Delta 变异株疫情中,儿童和青少年 COVID-19 病例占比为 18.3%,远高于中国武汉市和非洲地区野生株疫情的 6.3%( $P<0.05$ )<sup>[15-16]</sup>。除 Delta 变异株外,2021 年 11 月底发现的 Omicron 变异株引起儿童感染也值得关切。2022 年 1 月英国第 17 轮新冠病毒核酸检测中发现,99.2% 的送检样本为 Omicron 变异株,并且全人群患病率逐渐降低,而 5~17 岁儿童和青少年患病率却呈上升趋势<sup>[17]</sup>。加拿大和美国研究报告也指出,5~11 岁儿童发病率远高于前几波疫情<sup>[18-19]</sup>。因此,青少年对野生株的易感性低于成年人,儿童与成年人易感性相近,Omicron 变异株出现后,儿童和青少年已成为规模较大的脆弱人群。

2. 儿童和青少年 COVID-19 病例的传播力:儿童和青少年 COVID-19 病例的传播力低于成年人,但儿童和青少年病例的传播力存在年龄差异。2020 年 3~5 月以色列开展的一项模型研究发现,≤20 岁 COVID-19 病例的传染性是>20 岁成年人的 63%(95%CI:37%~88%)<sup>[9]</sup>。2020 年 4 月至 2021 年 4 月美国亚特兰大市的一项研究也发现,12~17 岁青少年 COVID-19 病例的 SAR 低于 18~49 岁成年人,RR 值(95%CI)为 0.42(0.19~0.91)<sup>[20]</sup>。挪威的一项研究发现,成年人 COVID-19 病例 7 d 内 SAR(95%CI)为 24%(24%~25%),而儿童和青少年 COVID-19 病例 7 d 内的 SAR 为 14%(95%CI:13%~15%)<sup>[21]</sup>。≤20 岁人群和>20 岁成年人感染野生株后的有效再生数分别为 1.75 和 1.84<sup>[22]</sup>。儿童和青少年 COVID-19 病例的传播力不及成年人病例有 3 个可能原因,一是儿童和青少年较少接触家庭以外的环境,不易通过社交活动感染和传播新冠病毒;二是新冠病毒主要通过飞沫传播,而儿童和青少年多数症状较轻或者没有症状,并且症状持续时间较短<sup>[23]</sup>,由于无症状者的传播风险低于有症状者<sup>[24-25]</sup>,所以儿童和青少年病例传播风险低于成年病例;三是病毒载量与 COVID-19 病例传播力正相

关<sup>[26]</sup>, 儿童和青少年病例病毒载量低于成年人 COVID-19 病例<sup>[27]</sup>。

由于缺少特异性症状, 青少年和儿童感染新冠病毒后可在症状不明显的情况下传播病毒<sup>[20-21, 28-29]</sup>, 更容易造成家庭内传播。加拿大的一项研究发现, 在调整病例类型差异以及诊断延迟等混杂因素后, 0~3 岁幼儿比 14~17 岁青少年更容易引起家庭内传播, *OR* 值 (95%*CI*) 为 1.43 (1.17~1.75)<sup>[30]</sup>。对于家庭内传播力随着年龄增加而降低的现象, 有的研究者认为是青少年与成年人的接触频率低于幼儿与成年人, 且幼儿即使出现症状也很难自我隔离和佩戴口罩<sup>[21, 30]</sup>。

3. 儿童和青少年 COVID-19 病例的疾病预后: 早期研究发现, 儿童和青少年感染后多为无症状感染者或者轻症患者, 且发展为重症或死亡病例的可能性较低<sup>[28, 31]</sup>。2020 年的一项 Meta 分析发现, 大多数 <19 岁儿童和青少年在感染新冠病毒后表现为无症状, 或仅有发热、干咳和乏力等轻微症状。儿童和青少年 COVID-19 患者整体预后较好, 通常在发病后 1~2 周内康复, 1 065 例病例中仅有 1 例危重症病例, 无 0~9 岁死亡病例的报告<sup>[32]</sup>, 但该研究的文献来源较为单一。欧盟数据表明, 儿童和青少年 COVID-19 病例入院率远低于成年人, 特别是 5~18 岁的儿童和青少年<sup>[33]</sup>。美国一项 2020 年 3~7 月开展的回顾性队列研究发现, >20 岁成年人的入院率高于 11~15 岁青少年 (*OR*=5.1, 95%*CI*: 1.2~20.7)<sup>[34]</sup>。因此, 与成年人相比, 多数儿童和青少年 COVID-19 病例的症状较轻, 且缺乏特异性临床症状和体征<sup>[35]</sup>。

儿童多系统炎症综合征 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) 较罕见, 常在确诊后约 4 周发病。截至 2022 年 1 月 31 日, 美国累计报道 6 851 例 MIS-C, 其中 59 例死亡<sup>[36]</sup>, 而接种疫苗可以有效降低 MIS-C 的发病率<sup>[37]</sup>。虽然 MIS-C 预后较差并受到广泛关注, 但是尚未检索到 MIS-C 在我国及东亚国家的相关报道, Li 等<sup>[38]</sup>认为可能有 2 个原因, 一是我国 COVID-19 患病率和病死率远低于欧洲国家, 二是我国 COVID-19 疫情防控常态化阶段出现本土疫情快速发展态势时, 迅速采取大规模核酸筛查措施, 能够早期控制疫情、早发现和早治疗 COVID-19 病例。

Omicron 变异株出现后, 研究发现儿童和青少年 COVID-19 病例的入院率远高于其他毒株。美国 COVID-19 病例入院监测网络 (COVID-BET) 数据分

析发现, Omicron 成为美国优势毒株后, 0~4 岁儿童每周入院率峰值约为 Delta 变异株的 5 倍, 但是机械通气 (IMV) 和使用重症监护室 (ICU) 作为重症 COVID-19 病例判断的重要指标, <17 岁儿童和青少年这 2 个指标均低于 Delta 变异株 ( $P<0.05$ )<sup>[19]</sup>。另一项美国 <5 岁儿童的队列研究也发现, Omicron 变异株重症风险低于 Delta 变异株: ICU 使用率分别为 0.14% 和 0.43% ( $RR=0.32$ , 95%*CI*: 0.16~0.66)<sup>[39]</sup>。但 2021 年底南非开展的一项研究纳入 <19 岁 COVID-19 病例 139 例, 0~4 岁儿童病例占比 62.4%, 其中 7 例儿童接受 IMV 治疗, 4 例儿童死亡, 所有儿童均未接种新冠病毒疫苗<sup>[40]</sup>。截至 2022 年 3 月 1 日, 我国香港地区第 5 波疫情已报告 <5 岁儿童病例死亡 3 例<sup>[3]</sup>, 死亡个案数据显示, 所有 0~9 岁死亡病例均未完成 2 剂次新冠病毒疫苗接种<sup>[41]</sup>。

与成年人相比, 儿童和青少年感染野生株后的临床症状较轻, Omicron 变异株重症风险低于 Delta 变异株, 在南非豪登省和我国香港地区出现死亡病例报告, 可能原因是缺乏疫苗保护和新冠病毒再次变异。由于 MIS-C 发病率较低和发现 Omicron 变异株的时间较短, 目前尚未检索到 Omicron 变异株对 MIS-C 影响的文献报道, 考虑到儿童和青少年对于 Omicron 变异株的易感性有所上升, 应该重视新冠病毒传播和儿童危重症病例的早期阻断和早期诊断, 加快推进 <5 岁儿童中的应用新冠病毒疫苗。

4. 儿童和青少年 COVID-19 病例免疫应答: 儿童和青少年的免疫应答强于成年人, 持续时间和抗体滴度均高于成年人, 但血清转换率较低。84% 儿童 (3~11 岁) 和 79% 成年人的细胞免疫反应可以维持到感染后 6 个月, 儿童与棘突蛋白和受体结合结构域 (RBD) 结合的抗体水平高于成年人<sup>[42]</sup>。≥ 15 岁的 COVID-19 病例在感染后 1~2 个月、3~6 个月和 7~9 个月的抗体滴度均低于 <15 岁的病例, 且成年人 COVID-19 病例的抗体衰减速度较快<sup>[43]</sup>。Petrara 等<sup>[44]</sup>也发现了类似的现象, ≤6 岁儿童的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在感染 6 个月后仍能维持较高表达水平。但儿童和青少年的血清转换率低于成年人, 澳大利亚一项在无症状感染者中开展的队列研究发现, <18 岁未成年人和成年人的血清转化率分别为 37.0% 和 76.2% ( $P<0.001$ )<sup>[29]</sup>。

新冠病毒突破感染是指接种 ≥1 针的疫苗且间隔 14 d 后仍感染新冠病毒, 常用于分析疫苗效果。多篇文献指出 Omicron 变异株能逃避免疫应答, 出现突破感染<sup>[19, 45-47]</sup>, 有研究认为加强针也不足以预



防 Omicron 变异株感染<sup>[48]</sup>。中国香港地区的 1 篇研究发现, 34 名 12~18 岁青少年接种 BNT162b2 疫苗(美国 Pfizer 公司/德国 BioNTech 公司)后只有 13 名(38.2%) Omicron 变异株微量中和试验的抗体滴度 $\geq 10$ <sup>[45]</sup>, 而另一项针对成年人 COVID-19 病例的研究指出接种克尔来福疫苗(北京科兴中维生物技术有限公司)后未检测出针对 Omicron 变异株的中和抗体<sup>[49]</sup>。Omicron 变异株流行期间的美国住院监测数据显示, 接种 2 剂次 BNT162b2 疫苗后, 12~15 岁以及 16~17 岁青少年的疫苗有效性分别为 45% (95%CI: 30%~57%) 和 34% (95%CI: 8%~53%), 5~11 岁儿童疫苗有效性为 51% (95%CI: 30%~65%)。另一项美国研究也指出 12~17 岁青少年完成全程接种后, 预防感染的有效性降至 51% (95%CI: 48%~54%), 5~11 岁儿童则降至 12% (95%CI: 6%~16%)<sup>[50]</sup>, 这些都与 BNT162b2 疫苗三期临床试验的 90.7% (95%CI: 67.4%~98.3%) 相距甚远<sup>[51]</sup>。综上, 儿童和青少年的免疫应答强度较强, 而疫苗对于 Omicron 变异株的真实世界效果不足以保护儿童和青少年免受感染。

5. 儿童和青少年疫苗接种情况进展: 全球多个国家和地区持续推进疫苗接种计划, 开始为儿童和青少年接种疫苗。2021 年 11 月美国 CDC 批准 BNT162b2 疫苗在 5~11 岁儿童中使用, 并在 2022 年 1 月将加强针的年龄限制降至 12 岁<sup>[52]</sup>。欧洲药品管理局人用药品委员会在 2021 年 5 月紧急授权 BNT162b2 疫苗用于 12~15 岁的青少年后, 5~11 岁儿童的接种计划在 2021 年 11 月也被提上日程<sup>[53]</sup>。2022 年 2 月澳大利亚药品管理局批准 mRNA-1273 疫苗(美国 Moderna 公司)和 BNT162b2 疫苗用于 6~11 岁的儿童<sup>[54]</sup>。我国在 2021 年 6 月批准灭活疫苗在 3~17 岁人群中的紧急使用<sup>[55]</sup>, 我国香港地区也于 2022 年 1 月在 5~11 岁儿童群体中接种 BNT162b2 疫苗和克尔来福疫苗<sup>[56]</sup>。为了应对 Omicron 变异株对于儿童以及青少年群体的影响, 新冠病毒疫苗在全球多个国家和地区的儿童和青少年群体中迅速推广, 各国进度和使用疫苗存在较大差异。

6. 小结与展望: 在成年人新冠病毒疫苗接种率不断提高和新毒株及变异株的不断出现两大因素的综合影响下, 儿童和青少年群体逐渐成为新冠病毒疫苗接种和疫情防控的重点人群。尽管儿童和青少年的易感性和传播力不及成年人, 且多为轻症患者或无症状感染者, 但易感人群中儿童和青少年

占比上升。全球多个国家和地区正在推进新冠病毒疫苗在儿童和青少年群体的应用以进一步降低易感人群规模, 但是疫苗保护率不足等问题仍有待解决。考虑到新冠病毒疫苗针对 Omicron 变异株的免疫效果欠佳, 后续有必要放松加强针的年龄限制, 并在儿童和青少年群体中推进新冠病毒疫苗序贯接种、延长接种间隔等措施以提高疫苗的免疫效果<sup>[57]</sup>。Omicron 变异株的突破感染提示, 仅依靠新冠病毒疫苗构建的免疫屏障难以应对新毒株及变异株, COVID-19 疫情防控中一直强调的佩戴口罩、保持社交距离和定期核酸检测等措施仍不可或缺。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李康国、牛艳: 研究设计、论文撰写、文献收集、论文修改; 芮佳、徐静文: 论文撰写、论文修改; 赵泽宇、孟玲: 文献收集; 陈田木、李群: 研究指导、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intervirology*, 2021, 64(1):36-47. DOI:10.1159/000512592.
- [2] American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state-level data report[EB/OL]. (2022-02-24) [2022-03-02]. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
- [3] 大公网. 香港单日新增确诊 8 798 例新增死亡 50 例[EB/OL]. (2022-02-25) [2022-03-02]. <http://www.takungpao.com/news/232109/2022/0225/692564.html>.
- [4] Zhu YS, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A meta-analysis on the role of children in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in household transmission clusters[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(12): e1146-1153. DOI: 10.1093/cid/ciaa1825.
- [5] Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(2): 143-156. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.4573.
- [6] Bi QF, Wu YS, Mei SJ, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1 286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(8):911-919. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
- [7] Liu T, Liang WJ, Zhong HJ, et al. Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1546-1553. DOI: 10.1080/22221751.2020.1787799.
- [8] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
- [9] Dattner I, Goldberg Y, Katriel G, et al. The role of children

- in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(2):e1008559. DOI:10.1371/journal.pcbi.1008559.
- [10] Hayek S, Shaham G, Ben-Shlomo Y, et al. Indirect protection of children from SARS-CoV-2 infection through parental vaccination[J]. *Science*, 2022, 375(6585): 1155-1159. DOI:10.1126/science.abm3087.
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [12] Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults [J]. *JAMA*, 2020, 323(23):2427-2429. DOI: 10.1001/jama.2020.8707.
- [13] Zhu LQ, Lu XQ, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(3):342. DOI:10.1038/s41390-020-0892-8.
- [14] Loenenbach A, Markus I, Lehfeld AS, et al. SARS-CoV-2 variant B. 1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare Centre outbreaks, Germany, 2021[J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(21):2100433. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100433.
- [15] Wang YP, Chen RC, Hu FY, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China[J]. *eClinicalMedicine*, 2021, 40:101129. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101129.
- [16] 赵文恒, 马钰, 汪慧, 等. 广州市 3 起本地新型冠状病毒肺炎疫情流行特征及分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12): 2088-2095. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210728-00592.
- Zhao WH, Ma Y, Wang H, et al. Epidemiological characteristics of three local epidemics of COVID-19 in Guangzhou[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(12):2088-2095. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210728-00592.
- [17] Elliott P, Eales O, Bodinier B, et al. Post-peak dynamics of a national Omicron SARS-CoV-2 epidemic during January 2022 [J/OL]. *medRxiv*, 2022. [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.02.03.22270365.
- [18] Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) [EB/OL]. (2022-01-25) [2022-03-02]. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/updated-recommendations-use-covid-19-vaccines-children-5-11-years-age.pdf>.
- [19] Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19—COVID-NET, 14 States, July 2021–January 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(7): 271-278. DOI:10.15585/mmwr.mm7107e4.
- [20] Mclean HQ, Grijalva CG, Hanson KE, et al. Household transmission and clinical features of SARS-CoV-2 Infections by Age in 2 US communities[J/OL]. *medRxiv*, 2021. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.08.16.21262121.
- [21] Telle K, Jørgensen SB, Hart R, et al. Secondary attack rates of COVID-19 in Norwegian families: a nation-wide register-based study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(7): 741-748. DOI:10.1007/s10654-021-00760-6.
- [22] Kurita J, Sugawara T, Ohkusa Y. Estimated effectiveness of school closure and voluntary event cancellation as COVID-19 countermeasures in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(1):62-64. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.08.012.
- [23] Bullard J, Funk D, Dust K, et al. Infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in children compared with adults[J]. *CMAJ*, 2021, 193(17):E601-606. DOI:10.1503/cmaj.210263.
- [24] Lyngse FP, Mølbak K, Franck KT, et al. Association between SARS-CoV-2 transmissibility, viral load, and age in households[J/OL]. *medRxiv*, 2021. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.02.28.21252608.
- [25] 吴尊友. 新型冠状病毒肺炎无症状感染者在疫情传播中的作用与防控策略[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6): 801-805
- Wu ZY. Contribution of asymptomatic and pre-symptomatic cases of COVID-19 in spreading virus and targeted control strategies[J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(6):801-805. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200406-00517.
- [26] Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, et al. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12):e0243597. DOI:10.1371/journal.pone.0243597.
- [27] Euser S, Aronson S, Manders I, et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: a retrospective cross-sectional cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 50(6):1795-1803. DOI:10.1093/ije/dyab145.
- [28] Choi SH, Kim HW, Kang JM, et al. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63(4): 125-132. DOI:10.3345/cep.2020.00535.
- [29] Toh ZQ, Anderson J, Mazarakis N, et al. Reduced seroconversion in children compared to adults with mild COVID-19[J/OL]. *medRxiv*, 2021. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.10.17.21265121.
- [30] Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, et al. Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(11):1151-1158. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.2770.
- [31] 于静波, 王钰铭, 于浩, 等. 天津市境外输入性新型冠状病毒感染者流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12):2082-2087. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210816-00647.
- Yu JB, Wang YM, Yu H, et al. Epidemiological characteristics of imported COVID-19 cases in Tianjin[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(12):2082-2087. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210816-00647.
- [32] Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(9):882-889. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
- [33] ECDC. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission-second update[EB/OL]. (2021-06-08) [2021-10-21]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-in-children-and-the->

- role-of-school-settings-in-transmission-second-update.pdf.
- [34] Graff K, Smith C, Silveira L, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(4): e137-145. DOI:10.1097/INF.0000000000003043.
- [35] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun; 145(6): e20200702. DOI:10.1542/peds.2020-0702.
- [36] Centers for Disease Control and Prevention. Health department-reported cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States[EB/OL]. (2020-01-31) [2022-03-03]. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
- [37] Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00028-1.
- [38] Li WG, Tang YY, Shi Y, et al. Why multisystem inflammatory syndrome in children has been less commonly described in Asia? [J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(6):87375-87875. DOI:10.21037/tp-20-151.
- [39] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US[J/OL]. *medRxiv*, 2022. [Preprint]. DOI:10.1101/2022.01.12.22269179.
- [40] Cloete J, Kruger A, Masha M, et al. Rapid rise in paediatric COVID-19 hospitalisations during the early stages of the Omicron wave, Tshwane District, South Africa[J/OL]. *medRxiv*, 2021. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.12.21.21268108.
- [41] 中国香港特别行政区政府卫生署卫生防护中心. 第 5 波的首 527 宗死亡个案分析 [EB/OL]. (2022-03-01) [2022-03-02]. [https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/death\\_analysis\\_tc.pdf](https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/death_analysis_tc.pdf).
- [42] Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(1): 40-49. DOI: 10.1038/s41590-021-01089-8.
- [43] Bonfante F, Costenaro P, Cantarutti A, et al. Mild SARS-CoV-2 infections and neutralizing antibody titers[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2021052173. DOI: 10.1542/peds.2021-052173.
- [44] Petrara MR, Bonfante F, Costenaro P, et al. Asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections elicit lower immune activation and higher specific neutralizing antibodies in children than in adults[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741796. DOI:10.3389/fimmu.2021.741796.
- [45] Chen LL, Chua GT, Lu L, et al. Omicron variant susceptibility to neutralizing antibodies induced in children by natural SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccine[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 543-547. DOI:10.1080/22221751.2022.2035195.
- [46] Zhou RH, To KKW, Peng QL, et al. Vaccine-breakthrough infection by the SARS-CoV-2 Omicron variant elicits broadly cross-reactive immune responses[J/OL]. *bioRxiv*, 2021. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.27.474218.
- [47] Collie S, Champion J, Moultrie H, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 494-496. DOI: 10.1056/NEJMc2119270.
- [48] Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M, et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 625-626. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00090-3.
- [49] Lu L, Mok BWY, Chen LL, et al. Neutralization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab1041.
- [50] Dorabawila V, Hoefler D, Bauer UE, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the emergence of the omicron variant[J/OL]. *medRxiv*, 2022. [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.02.25.22271454.
- [51] Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 35-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2116298.
- [52] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. COVID-19 vaccines for children and teens[EB/OL]. (2022-01-11) [2022-03-03]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html>.
- [53] The European Medicines Agency (EMA). Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11[EB/OL]. (2021-11-25) [2022-01-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>.
- [54] 国务院侨务办公室. 澳大利亚 6 岁至 11 岁儿童可接种莫德纳新冠肺炎疫苗 [EB/OL]. (2022-02-24) [2022-03-22]. <http://www.gqb.gov.cn/news/2022/0224/53237.shtml>.
- [55] 凤凰网. 重磅! 中国新冠灭活疫苗正式获批在 3-17 岁人群使用 [EB/OL]. (2021-07-16) [2022-03-03]. <https://news.ifeng.com/c/87vi8wbWbNw>.
- [56] 中国香港特别行政区政府新闻网. 5 至 11 岁儿童明起可接种科兴疫苗 [EB/OL]. (2022-01-20) [2022-03-03]. [https://www.news.gov.hk/chi/2022/01/20220120/20220120\\_115501\\_699.html](https://www.news.gov.hk/chi/2022/01/20220120/20220120_115501_699.html).
- [57] 陈靖, 李晓清, 卢晓晓, 等. 新型冠状病毒灭活疫苗不同接种间隔的免疫原性和安全性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12): 2077-2081. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210807-00617.
- Chen J, Li XQ, Lu XX, et al. A randomized controlled trial study of immunogenicity and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in different immunization schedules [J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(12): 2077-2081. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210807-00617.