

儿童流感诊疗及预防指南(2024 医生版)



扫码阅读电子版

中国医药教育协会儿科专业委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组
中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会
中国研究型医院学会儿科学专业委员会
中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会
中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会
中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会
中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会
全球儿科呼吸联盟
北京药盾公益基金会

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 杨永弘, Email: yyh628628@sina.com

【摘要】 流感是儿童重要的呼吸道感染,且易导致重症病例的发生,严重威胁儿童健康。为了进一步指导和规范我国儿童流感的诊治及防控,特组织相关领域专家成立指南制定小组,遵循临床实践指南构建方法学,从临床实践角度提出流感流行特点、临床特征、诊断、治疗、预防等方面的临床问题,通过问题构建、证据检索评价及推荐意见讨论,最终制订《儿童流感诊疗及预防指南(2024 医生版)》,以提高我国儿童流感的诊疗水平,落实有效的防控。

【关键词】 流感;儿童;诊断;治疗;预防

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20241105-00719

Guideline for diagnosis, treatment and prevention of influenza in children (medical version, 2024)

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics

The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics

Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics

Chinese Non-Government Medical Institutions Association Committee on Pediatrics

China Association of Traditional Chinese Medicine, Committee on Children's Health and Medicine Research

China News of Drug Information Association, Committee on Children's Safety Medication

China Primary Health Care Education Foundation Committee on Pediatrics

Global Pediatric Pulmonology Alliance

Peking Safety Medicine Foundation

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com; Yang Yonghong, Email: yyh628628@sina.com

【Abstract】 Influenza is an important respiratory infections in children and which can lead to severe cases, posing a serious threat to children's health. In order to further guide and standardize the diagnosis, treatment, and prevention of childhood influenza in our country, a guideline drafting group was formed with experts from relevant fields. Following the methodology of clinical practice guidelines, clinical questions were proposed from the perspective of clinical practice, covering aspects such as the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment, and prevention of influenza. Through question formulation, evidence retrieval and evaluation, and discussion of recommendations, the "Guideline for diagnosis, treatment and prevention of influenza in children (medical version, 2024)" were ultimately developed to improve the diagnosis and treatment of childhood influenza in China and to implement effective prevention and control measures.

【Key words】 Influenza; Child; Diagnosis; Treatment; Prevention

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20241105-00719

流感是人类面临的重要公共健康问题之一,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定了“2019 – 2030 年全球流感战略”,旨在加强季节性流感的预防和控制,并为未来的大流行做好准备。儿童是流感的高发人群及重症病例的高危人群,流感严重威胁儿童健康。为进一步提高儿童流感的诊断、治疗及防控水平,基于

当前流感疾病监测、疾病负担、诊断标准、防治手段等方面的临床证据,制订了《儿童流感诊疗及预防指南(2024 医生版)》。

本指南遵循临床实践指南构建方法学,符合美国医学科学院(institution of medicine, IOM)临床实践指南概念,参考 2015 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》

的制订流程以及相关方法学标准,以及指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)制订。指南报告参考卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in health-care, RIGHT)。指南设立指导委员会、制订组、秘书组和外部评审小组。由儿童呼吸、感染、重症医学、病毒学以及临床流行病学与循证医学等领域的 25 名专家、学者和研究人员组成,均声明不存在相关经济或非经济性利益冲突。本指南目标人群为 18 岁以下儿童,适用各级医疗卫生机构参与儿童流感诊断和治疗的相关工作人员。

本指南通过问卷调研拟定临床问题、检索策略和指南制订方案,检索时限均为建库至 2024 年 9 月。本指南采用证据质量和推荐分级的评估、制订与评价方法(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)^[1]对推荐意见的证据质量和推荐强度进行分级,并形成推荐意见(表 1)。综合考虑证据质量、患儿/家长的偏好和价值观、干预措施等利弊后共拟定 17 条推荐意见及良好实践声明(good practice statement, GPS, 基于非直接证据或专家意见或经验形成的声明)。于 2024 年 9 月 29 日召开线上会议,逐条讨论推荐意见,最终达成共识,进一步修改指南全文,并由外部评审专家审定,最后交由指导委员会审核最终定稿。指南工作组将根据证据更新情况,在 3~5 年内适时启动更新。

表 1 GRADE 证据质量分级和推荐强度

Table 1 GRADE evidence quality grading and recommendation strength

分级	描述
证据质量	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

1 病原学及发病机制

1.1 流感病毒(influenza virus, IFV)病原学

流感是由 IFV 感染引起的急性呼吸道疾病。IFV 属于正黏病毒科,具有负义单链、分节段的 RNA 基因组。IFV 根据其核蛋白和基质蛋白的抗原性不同,分为甲型(influenza A virus, IFA)、乙型(influenza B virus, IFB)、丙型(influenza C virus, IFC)和丁型(influenza D virus, IFD)^[2]。IFA 是最为常见且致病性最强的 IFV。根据血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)抗原性差异,IFA 可以分为不同的亚型。目前已发现 18 种 HA 亚型(H1~H18)和 11 种 NA 亚型(N1~N11),大多数亚型在野禽中传播,只有 3 种组合在人类中传播并引起过流

感大流行,即 1918 年“西班牙流感”(H1N1)、1957 年“亚洲流感”(H2N2)、1968 年“香港流感”(H3N2)和 2009 年甲型 H1N1 流感^[2-4]。H1N1 和 H3N2 是目前引起人季节性流感的主要亚型。此外,一些禽流感病毒,例如高致病性禽流感病毒(H5N1、H5N6、H7N7、H7N3 和 H7N9)和低致病性禽流感病毒(H7N2、H9N2、H6N1、H10N7 和 H10N8)均有感染人的报道^[5]。IFB 只感染人类和海豹,分为 Victoria 和 Yamagata 两大谱系,通常引起小规模流行,但其致病性不容忽视^[2,6]。IFC 主要感染人类和猪,通常引起轻微的呼吸道感染;IFD 于 2011 年首次被发现,感染猪和牛,尚未发现人感染的病例^[2]。

IFA 和 IFB 基因组分为 8 个基因节段,即聚合酶碱性蛋白 2(polymerase basic protein 2, PB2)、聚合酶碱性蛋白 1(polymerase basic protein 1, PB1)、聚合酶酸性蛋白(polymerase acidic protein, PA)、HA、核蛋白(nucleoprotein, NP)、NA、基质蛋白(M)和非结构蛋白(NS)基因。PB2、PB1 和 PA 共同组成了病毒的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerases, RdRp),由于缺乏“纠错能力”,RdRp 在病毒基因组复制过程中容易导致变异。此外,由于 IFV 基因组分节段的特性,IFV 可通过点突变的积累(即抗原漂移)或基因重配(即抗原转变)实现进化;NP 包裹病毒基因组 RNA 与 RdRp 共同构成病毒核心,即病毒核糖核蛋白(viral ribonucleoprotein, vRNP)复合物;M 基因编码基质蛋白(M1)和离子通道蛋白(M2);NS 基因编码的产物包括参与免疫逃逸的 NS1 蛋白,以及介导 vRNP 核运输的核输出蛋白(nuclear export protein, NEP),也称为 NS2。HA 负责与细胞表面的唾液酸受体结合并介导病毒包膜和细胞膜融合,促进病毒进入细胞;NA 通过切断病毒与唾液酸受体之间连接使新生子代病毒颗粒从被感染细胞表面释放^[2-4](图 1)。近年来还发现某些 IFV 可以编码几种非结构蛋白,如 PB1-F2、PA-X 和 PB1-N40 等, PB1-F2 参与细胞凋亡和增强炎症反应,增加 IFV 致病性^[2]。PA-X 具有核酸内切酶活性,能在转录过程中降解宿主 mRNA,导致宿主蛋白质合成减少,从而有助于病毒免疫逃逸^[2]。PB1-N40 可能通过与 PB1 全长蛋白竞争性结合其他病毒蛋白或病毒 RNA,调控病毒复制和转录^[7]。

1.2 发病机制

IFV 通过呼吸道传播,其靶细胞主要为呼吸道黏膜上皮细胞^[2]。IFV 首先通过病毒表面的 HA 蛋白与宿主上、下呼吸道或肺泡上皮细胞的唾液酸结合,然后病毒体进入宿主细胞内质网系统,与内质网解离后释放 vRNP 复合物,通过细胞质运输到宿主细胞核。病毒 RNA 利用宿主细胞的翻译系统合成 IFV 的蛋白和 RNA,在宿主细胞质中组装成新的病毒体,通过出芽、剪切、释放等过程,形成新的具有感染能力的病毒毒粒^[8]。

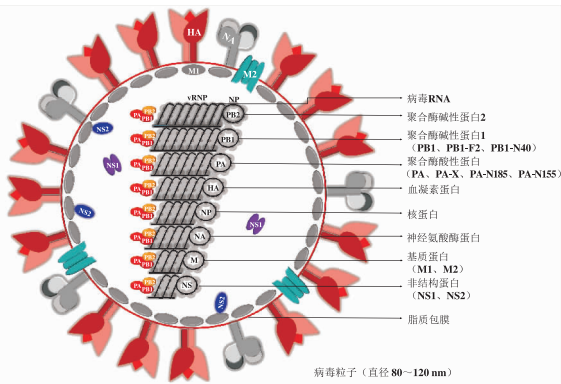


图1 流感病毒粒子结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of influenza virus structure

某些能感染人类的高致病性甲型禽流感病毒,如 H7 亚型,可感染人的眼部,发生结膜炎^[9]。IFV 也可以感染其他细胞,包括某些免疫细胞,但感染人类的 IFV 只能在呼吸道上皮细胞中分离产生新的感染性病毒子代^[10]。

病毒感染后约 48 h 达到复制高峰,之后缓慢下降,大多感染 6~8 d 后几乎没有病毒排出^[11]。轻症流感通常只影响上呼吸道,而重症流感与病毒感染下呼吸道有关,也可致肺外脏器损害。IFV 通过多种机制导致上皮细胞死亡,并引发免疫反应,包括释放细胞因子和趋化因子,吸引炎症细胞,如中性粒细胞和巨噬细胞,并激活邻近的内皮细胞,产生更多的炎症细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和趋化因子配体(chemokine cytokines ligand, CCL)-2,引起进一步的免疫细胞浸润,破坏上皮-内皮屏障^[12]。

重症流感的发病机制不仅与 IFV 的直接细胞毒性效应有关,而且与宿主的过度炎症反应有关^[13]。过量产生的促炎细胞因子导致炎症反应过度,其中起关键作用的是干扰素(interferon, IFN)- γ 、IL-10、双调蛋白(amphiregulin, AREG)和 IL-5^[14],导致细胞因子风暴,引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等严重情况,甚至死亡。病理特点包括毛细血管血栓形成、肺泡壁局灶性坏死和充血、炎性浸润、透明膜形成和肺水肿^[11]。8 例在 2009 年甲型 H1N1 流行期间死亡患者的病理报告中,均发现有肺广泛微血栓形成及骨髓吞噬血细胞现象,提示在重症流感患者中需要警惕噬血细胞综合征的发生^[15]。

儿童重症流感可能与以下机制有关:婴幼儿免疫系统发育不成熟,婴儿和儿童鼻部的炎症细胞因子水平显著高于成人,机体免疫功能异常,如过度活化的 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3)或肺巨噬细胞功能异常等,可导致过度的炎症反应,合并细菌感染和宿主细胞能量代谢衰竭^[16]。研究发现,信号传导转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)通过抑制辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17,

Th17)介导的免疫反应,在流感合并耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)感染中起关键作用^[17]。儿童流感相关脑病,特别是急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)的发病机制目前尚不完全清楚,部分 ANE 患者存在 RAN 结合蛋白 2(RAN binding protein 2, RANBP2)基因突变^[18]。

2 流行病学

2.1 基本流行病学特征

流感患者和无症状感染者是季节性流感的主要传染源。IFV 主要通过感染者打喷嚏和咳嗽等产生的呼吸道飞沫传播,也可经口腔、鼻腔、眼睛等的黏膜直接或间接接触感染。在特定场所,如人群密集且密闭或通风不良的房间内,也可能通过气溶胶的形式传播^[19]。由于 IFV 易发生变异,每年流感流行株可能发生变化,导致之前通过自然感染或者免疫接种形成的抗体难以有效中和新的流行株,因此人群普遍易感。

流感潜伏期常为 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,在发病后 24 h 内达到高峰^[20]。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 3~8 d(平均 5 d),低龄儿童发病时的排毒量与成人无显著差异,但排毒时间更长。与成人相比,婴幼儿病例长期(1~3 周)排毒很常见^[21]。儿童在流感的流行和传播中具有重要作用,流感流行季节儿童的感染率和发病率通常最高,经常将 IFV 传给家庭成员,或作为传染源带入托幼机构、学校和社区^[22]。

2.2 流感的流行毒株和流行趋势

流感每年可引起季节性流行,在学校、托幼机构和养老院等人群聚集的场所易发生暴发疫情。新型冠状病毒感染大流行之前,引起流感季节性流行的病毒是甲型 H1N1、H3N2 亚型及乙型 Victoria 系、Yamagata 系病毒。我国南北方地区一般在冬春季出现季节性流感高发流行,南方有些地区往往还会在夏季出现高发,既往引起夏季流行的主要为甲型 H3N2 亚型病毒。对我国 2011 年至 2019 年度乙型流感流行特征的分析显示,我国乙型流感的流行强度低于甲型,但在部分地区和部分年份,乙型流感的流行强度高于甲型, Yamagata 系和 Victoria 系交替为优势株,以冬春季流行为主^[23-24]。

新型冠状病毒感染大流行对流感活动造成了一定影响。2020 年 3 月至今,全球未监测到自然流行的乙型 Yamagata 系 IFV 株。我国流感的常规季节性规律被打破,2020 年至 2021 年度呈极低流行水平,2021 年至 2022 年度冬季高峰复现。自 2022 年底我国对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”后,社会活动逐步恢复,流感活动强度出现反弹,流行模式发生变化,流行季节偏移、活动水平增强,并出现流感与新型冠状病毒、呼吸道合

胞病毒和肺炎支原体等其他呼吸道感染交互或共同流行^[25]。预计经历几个季节后,流感活动将逐步回归其典型的季节性特征。

2.3 重点人群和高危人群及其疾病负担 全人群对流感易感,但一些人群流感暴露风险高,是防控的重点人群,包括医务人员、养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工,托幼机构、中小学校、监管场所等重点场所人群。

儿童流感高危人群包括年龄 < 5 岁(尤其 2 岁以下)^[26-27];早产儿^[28];患有基础疾病,包括神经系统疾病(如神经发育异常、神经肌肉疾病)、呼吸系统疾病(如哮喘)、心血管疾病(如先天性心脏病)、染色体病或基因缺陷病、肿瘤、糖尿病、镰状细胞病^[29]、营养不良^[30]、肥胖^[31]、接受化疗或免疫抑制治疗者;原发性或继发性免疫缺陷者。高危人群患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高^[32-33]。

儿童流感罹患率高于成年人,疾病负担重。一项对全球 32 个流感疫苗接种随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中未接种疫苗人群的流感罹患率统计显示, < 18 岁组的感染率(包括有症状流感和无症状感染)为 22.5% (95% CI: 9.0% ~ 46.0%), 显著高于 18 ~ 64 岁成年人组和 ≥ 65 岁老年人组(分别为 10.7% 和 8.8%)^[34]。一项中国北方地区 2018 年至 2019 年流行季儿童和成年人流感感染率的研究显示,儿童流感总体感染率(31%)和甲型 H3N2 亚型感染率(17%)均显著高于成年人感染率(21% 和 10%)^[35]。儿童罹患流感后发展为重症的风险高。一项关于全球流感相关死亡的模型研究显示,纳入的 92 个国家中,每年约有 9 243 ~ 105 690 名 < 5 岁儿童死于流感相关呼吸系统疾病^[36]。流感流行还可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤,造成沉重的社会和经济负担^[37]。

3 临床表现

3.1 流感表现^[38-42] 多急性起病,常见临床表现为发热,体温可迅速升高至 39 ~ 40 °C,可有畏寒、寒战,常有咳嗽,多为干咳,流清水样涕或黏涕,咽痛,吞咽时可加重,多伴有头痛、肌肉酸痛、乏力,可出现恶心、呕吐、腹泻等。婴幼儿症状多不典型,可仅表现为发热、烦躁、喂养困难等。新生儿发热、咳嗽等比例显著低于年长儿,可表现为嗜睡、拒奶、呼吸暂停等。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。

3.2 重症流感表现^[30, 43-50] 体温常超过 39 °C,呼吸频率明显增快,出现气促、喘息等症状,甚至可能伴有吸气性三凹征等呼吸困难表现;呕吐、腹泻等消化道症状更加明显;可表现为极度烦躁、嗜睡、惊厥甚至昏迷;可快速进展为 ARDS、脓毒症、休克、心力衰竭、心脏停搏、肾

衰竭、流感相关性脑病,甚至多器官功能障碍。主要死亡原因为呼吸系统并发症和流感相关性脑病或脑炎。

3.3 流感并发症 流感的并发症包括呼吸系统、中枢神经系统、肌肉骨骼、心血管系统、耳鼻喉和其他系统并发症。

3.3.1 呼吸系统并发症 (1)肺炎:是流感最常见的重要并发症^[45, 51-52],多见于 2 岁以下婴幼儿,多于 48 h 内持续高热或起病 2 ~ 3 d 后体温逐渐升高,常有气促、喘息、发绀、呼吸困难,可伴有呕吐、腹泻等症状;胸部 X 线片主要表现为斑片阴影、磨玻璃影,少数合并胸腔积液。流感肺炎病程可短至 1 周,亦可月余。(2)急性喉炎、气管炎(合并金黄色葡萄球菌感染可能导致坏死性气管炎,坏死物堵塞气道可导致突然窒息死亡)^[53-54]、支气管炎、塑型性支气管炎。(3)呼吸衰竭。(4)哮喘等慢性肺疾病加重。

3.3.2 中枢神经系统并发症^[55-60] 包括癫痫发作、横贯性脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征和脑病/脑炎等。常在流感症状发作的 1 ~ 2 d 内出现,可出现惊厥、意识改变、认知功能下降、运动或感觉障碍及精神状态的改变,预后差。儿童流感相关的 ANE 是一种相对少见、危及生命、快速进展性感染后急性脑病,多在流感起病后 12 ~ 72 h 出现不同程度的意识障碍、惊厥,多在 24 h 内进展至昏迷、脑疝,甚至死亡。血清转氨酶水平不同程度升高,无高氨血症,脑脊液细胞数正常,蛋白增高。影像学显示多灶性脑损伤,包括双侧丘脑、脑室周围白质、内囊、壳核、脑干被盖上部和小脑髓质等。病死率高达 30% ~ 75%。20% 的幸存者遗留有严重的神经系统后遗症,不足 10% 的患儿能够完全康复^[59-60]。

3.3.3 肌肉骨骼并发症^[61-62] 包括急性肌炎、横纹肌溶解症等。急性肌炎是流感的一种罕见但严重的并发症,临床特征为对称性下肢疼痛,一半患儿可出现行走困难,最常见于小腿肌肉,受累肌肉极度压痛,严重病例可出现肌肉肿胀和海绵样变性。血清磷酸肌酸酶显著增高。流感患儿轻微的暂时性肌炎伴肌酸激酶轻度升高较典型急性肌炎更常见。流感相关的横纹肌溶解症是一种罕见但严重的并发症,通常表现为急性肌肉疼痛、尿液呈茶色(肌红蛋白尿)、血清肌酸激酶显著升高,严重者可出现急性肾损伤。

3.3.4 心血管系统并发症 包括心肌炎和心包炎,亦有严重暴发性心肌炎病例^[63-64]。

3.3.5 耳鼻喉并发症 主要为中耳炎,发生比例约为 10% ~ 50%。表现为耳痛、听力下降,多出现在流感症状后 3 ~ 4 d。

3.3.6 其他系统并发症 如肝肾功能损害。肝脏损害多表现为转氨酶异常、继发性硬化性胆管炎等。肾损害

可表现为肌酐水平增高、溶血尿毒综合征、急性肾小球肾炎、急性肾衰竭。可有噬血细胞综合征、免疫功能紊乱、低钾血症等。

3.4 重症流感危险因素 儿童发生重症流感的危险因素见表 2^[29-31,43,46-47,50,65-68], 流感死亡危险因素见表 3^[31,45,49-50,68]。

表 2 儿童发生重症流感的危险因素

Table 2 Risk factors associated with severe influenza in children

重症危险因素	OR
年龄 <2 岁	3.23
发热持续时间长	2.89
病程中出现喘息、气促	2.96
侵袭性细菌共感染	21.89
早产儿	4.33
存在基础疾病	
先天性心脏病	3.98
呼吸系统疾病	3.87
镰状细胞病	3.46
神经系统疾病	3.43
营养不良	3.31
免疫抑制	2.39
糖尿病	2.34
体重指数增高	1.70
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 >1.4	2.79

表 3 儿童流感死亡危险因素

Table 3 Risk factors associated with influenza mortality in children

死亡危险因素	OR
急性呼吸窘迫综合征	6.30
细菌共感染	2.61
伴发流感相关性脑病	8.77
肥胖	1.24
血尿素氮水平升高	1.24
首剂使用神经氨酸酶抑制剂时间超过 48 h	3.21

出现以下情况时应考虑流感合并细菌感染:(1)疑似或确诊的流感患儿初始表现为重症流感(重症肺炎、呼吸衰竭、低血压等);(2)抗 IFV 治疗后病情一度好转再次恶化;(3)抗 IFV 治疗 3~5 d 后病情仍未好转^[69]。

4 辅助检查

4.1 外周血常规检查 流感患儿血常规指标缺乏特异性,常类似其他病毒性感染,白细胞计数多正常,少数有白细胞减少、血小板下降^[70-72]。部分患儿早期中性粒细胞比例升高,淋巴细胞计数大多下降,甲型流感年长儿淋巴细胞计数降低更明显^[73]。大多流感患儿单核细胞比例升高^[74]。值得注意的是,重症患儿白细胞计数和中性粒细胞比例可升高。

4.2 病原学检查 病原学检查是确定流感诊断的依据,尤其是在非流感季节,主要包括抗原检测、血清学抗体检测、核酸检测、病毒分离培养等 4 类,不同检查方法各有其优势和局限性(表 4)^[74-79]。核酸检测具有很高的敏感性和特异性,是流感确诊的首选方法。

推荐意见 1:免疫层析法抗原检测适用于各级医院门诊急诊儿童流感的初步实验室诊断(1B)。

抗原阳性可做出流感的诊断,但由于抗原检测敏感

性较低,若阴性,而临床高度怀疑流感,需要应用核酸检测进行复核。

推荐意见 2:核酸检测是流感确诊的首选方法,有条件的医院可以直接进行实时荧光定量 PCR 核酸检测;快速核酸检测适用于各级医院门诊急诊流感的诊断(1A)。

核酸检测的灵敏度和特异度分别达 90%~100% 和近 100%^[80],快速核酸检测可将检验报告时限缩短至 1 h,适合门诊急诊流感的精准诊断,但快速核酸检测的通量较低,不适合需要高通量的大样本检测。

推荐意见 3:不推荐病毒分离用于流感的常规实验室诊断(1A)。

病毒分离仍为流感诊断的金标准,具有非常高的特异性,但病毒分离培养和毒株鉴定较费时、费力^[81],因此,不推荐病毒分离用于流感的常规临床实验室诊断。

推荐意见 4:不推荐单份血清流感特异性 IgM 抗体阳性作为现症流感的诊断指标(1A)。

流感潜伏期较短,通常 1~2 d,而且 IgM 的产生具有一定窗口期,一般临床起病后 1 周才可能阳性^[82],因此,流感特异性 IgM 在疾病早期往往阴性;另外,IgM 产生后可持续存在 4~8 周,无法有效区分急性期感染和既往感染,因此,单份血清流感特异性 IgM 抗体阳性不能作为现症流感的指标。

4.3 胸部影像学检查

推荐意见 5:流感患儿出现呼吸困难、持续高热不退或有其他提示肺部可能受累的表现时,或需对肺部感染治疗效果进行评估时,需要进行胸部影像学检查(1A)。

流感肺炎的影像学表现为肺内斑片状阴影、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灶或实变,重症患儿可见胸腔积液、气漏综合征等表现^[16,83];合并肺气肿时,可见肺野透光度增高^[84]。

5 诊断及鉴别诊断

5.1 诊断^[16,83,85] 流感诊断主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查。

5.1.1 流感样病例 是指在流感流行季节,病程 10 d 内出现以下表现:(1)发热,体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; (2)伴有咳嗽和/或咽痛。

5.1.2 临床诊断病例 是指出现上述流感样症状的患儿,有流行病学史(发病前 7 d 内在无有效个人防护的情况下与疑似或确诊流感患者有密切接触,或属于流感样病例聚集发病者之一,或有明确传染他人的证据),并排除其他引起流感样症状的疾病。

5.1.3 确诊病例 是指流感临床诊断病例,具有以下 1 种或以上病原学检测结果阳性:(1)IFV 核酸检测阳性;(2)IFV 抗原检测阳性;(3)IFV 分离培养阳性;(4)急性期和恢复期双份血清 IFV 特异性 IgG 抗体水平呈 4 倍及以上升高。

表 4 流感病毒检测方法及其优缺点

Table 4 Methods of influenza virus detection and its advantages and disadvantages

检测方法	方法原理	报告结果时间	优点	缺点	备注	
抗原检测	免疫层析法	包括色谱和胶体金免疫层析法等	15 ~ 30 min	操作简单,快速	灵敏度较低,通量也较低	抗原检测阳性提示病毒感染,但特异性较低
	免疫荧光法(直接或间接接法)	荧光标记的 IFV 特异性单克隆抗体(直接或间接)或 IFV 特异性单克隆抗体 + 荧光标记的抗鼠 IgG (间接)检测临床样本中脱落的呼吸道上皮细胞内的 IFV 特异性抗原	2 ~ 3 h	较高的特异性,与临床症状相关性好	样本中要有足够的呼吸道上皮细胞;对技术人员要求较高	感染后处于复制增殖状态,与临床表现相关性好;由于敏感性较低,抗原检测阴性,需要核酸检测方法进行确认
核酸检测	基因组依赖的常规核酸检测方法(RT-PCR)	使用 IFV 的特异性引物,扩增其基因组目标序列	2 ~ 8 h	高敏感性和特异性;能够区分 IFV 亚型	病毒基因变异可能导致假阴性结果	要建立实验室的评估机制,监测病毒基因变异;基因组非依赖性核酸检测方法一般不常规用于 IFV 检测;
	基因组非依赖性核酸检测方法(二代测序及高通量测序)	非序列依赖的新型核酸检测方法	24 ~ 72 h	非序列依赖、无偏倚性,在检测 IFV 的同时,还可以检测到其他病原,是新发突发传染病和临床未知病原体鉴定的重要技术方法	操作步骤多且较复杂;检测结果容易受到人源宿主及环境物种遗传物质的干扰;尚缺乏临床应用的科学质量评价体系 and 标准化的评估方法	快速核酸检测方法因其操作简单、快速,比较适合门诊急诊检测
病毒分离	快速核酸检测法	把核酸提取、扩增和检测系统进行了集成	30 min ~ 1 h	高灵敏度和特异性	存在试剂专机专用问题;通量较低	
	病毒分离培养和鉴定	用敏感细胞或鸡胚分离培养 IFV	3 ~ 14 d	流感实验室诊断的金标准	对技术人员及实验室条件要求高,且费时、费力,不适用于 IFV 常规的临床实验室诊断	阳性分离率受多种因素影响
血清抗体检测	IFV 特异性 IgM/IgG 检测	用 IFV 特异性抗原做酶联免疫吸附反应检测血清中的 IFV 特异性 IgM/IgG 抗体	3 ~ 4 h	中灵敏度和特异性	感染后特异性 IgM 抗体升高需要一定时间,不能单独作为流感的实验室诊断指标;恢复期特异性 IgG 抗体水平较急性期有 4 倍及以上升高才有诊断意义	不能用作早期快速流感诊断

注:IFV:流感病毒;RT-PCR:反转录聚合酶链反应 IFV:influenza virus;RT-PCR:reverse transcription-polymerase chain reaction

5.1.4 重症病例 是指流感病例出现以下 1 项及以上情况者^[16,86-87]:(1)呼吸频率增快和/或呼吸困难;(2)神志改变:反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等;(3)持续高热 3 d 以上,伴有剧烈咳嗽、咯痰;(4)严重呕吐、腹泻,出现脱水表现;(5)少尿或出现急性肾衰竭;(6)合并肺炎;(7)在不吸氧条件下脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) 低于 92%;(8)临床及血液学检查提示可能有噬血细胞综合征;(9)原有基础疾病明显加重;(10)需住院治疗的其他临床情况。存在重症流感危险因素的患儿发生重症的概率高,但无危险因素,流感仍可发展成重症、致死^[88-91]。

呼吸频率增快(平静时观察 1 min)^[16]:新生儿 ~ 2 月龄 ≥ 60 次/min;2 ~ 12 月龄 ≥ 50 次/min;1 ~ 5 岁 ≥ 40 次/min;5 岁以上儿童 ≥ 30 次/min。少尿:儿童尿量 < 0.8 mL/(kg · h)或每日尿量婴幼儿 < 200 mL/24 h,学龄前儿童 < 300 mL/24 h,学龄儿童 < 400 mL/24 h,14 岁以上儿童 < 17 mL/h^[16]。

5.1.5 危重病例 是指流感病例出现以下情况之一者^[83]:(1)呼吸衰竭;(2)ANE;(3)休克;(4)多脏器功能不全;(5)其他需进行监护治疗的严重临床情况。

5.2 鉴别诊断 流感需要与其他病原体引起的呼吸道感染鉴别,特别是普通感冒和新型冠状病毒感染(表 5)^[36,92-93]。以神经系统为突出表现者,需要与其他病毒

引起的神经系统感染等鉴别。

表 5 儿童流感、普通感冒及新型冠状病毒感染临床特点

Table 5 Clinical features of influenza, common cold and Corona Virus Disease 2019 in children

项目	流感	普通感冒	新型冠状病毒感染
病原	流感病毒	鼻病毒、普通冠状病毒等	SARS-CoV-2
传染性	强	弱	强
季节性	明显,冬春季高发,南方可有夏季流行	无	无
发热	多高热	无或轻中度	轻中度
全身症状	多见,比较重,有头痛、全身肌肉酸痛、乏力、食欲差	少或无	少见,可有乏力、反应差等
并发症	多见,有肺炎、急性呼吸窘迫综合征、心肌炎、肝脏损害、肌肉损害和脑炎或脑病	罕见	少见,有肺炎、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、多系统炎症综合征和脑炎或脑病
病程	5 ~ 10 d	1 ~ 3 d	不等

注:SARS-CoV-2:严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型 SARS-CoV-2;severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

6 治疗

6.1 儿童流感一般治疗原则 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确定流感患儿治疗方案^[16]。重症或有重症流感高危因素的患儿应在发病 48 h 内尽早给予抗流感病毒药物治疗,早期治疗可获得更好的临床效果,但在出现流感样

症状 48 h 后抗病毒治疗依然具有临床获益。对于重症或有重症高危因素的临床诊断病例,无需等待病原学结果,尽早给予经验性抗病毒治疗。合理使用对症治疗药物及抗菌药物。

6.2 抗 IFV 药物分类、应用及耐药

6.2.1 抗 IFV 药物分类

目前,已获批临床使用的特异性抗 IFV 的药物包括以下 4 类:M2 离子通道阻滞剂、神经氨酸酶抑制剂 (neuraminidase inhibitors, NAIs)、RNA 聚合酶抑制剂和血凝素抑制剂^[94]。M2 离子通道阻滞剂金刚烷胺和金刚乙胺,通过阻断 M2 离子通道功能,抑制病毒脱壳过程,从而阻止病毒复制。M2 离子通道阻滞剂因广泛耐药已停用^[94]。NAIs 如奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦通过抑制 NA 活性,阻止其裂解宿主细胞表面的唾液酸,从而抑制成熟病毒颗粒释放^[94-95]。RNA 聚合酶抑制剂法匹拉韦和玛巴洛沙韦分别靶向 RNA 聚合酶中 PB1 和 PA,阻止病毒 RNA 的合成^[96-97]。血凝素抑制剂阿比多尔抑制早期病毒与宿主细胞的识别与融合过程,阻止病毒进入细胞^[94-95]。

6.2.2 抗 IFV 药物应用

推荐意见 6:轻症且非高危儿童可以居家观察。高危儿童建议尽早使用抗流感药物治疗,选择 NAIs,5 岁以上儿童还可选用 RNA 聚合酶抑制剂(1A)。

5 岁以上健康的轻型流感儿童多可自行康复。WHO 建议轻症流感患者应居家并做好防护措施,避免感染他人;多休息,适当多喝水;治疗发热等其他症状;如果症状加重,需及时使用抗 IFV 药物及就医^[98]。高危儿童有流感样症状者即使症状轻也应尽早接受抗 IFV 药物治疗^[28,69,98]。根据我国玛巴洛沙韦说明书,其可以用于 5 岁以上儿童流感治疗^[28,98-99]。

研究发现奥司他韦可缩短症状持续的时间,但会导致恶心和呕吐等不良风险^[100-102]。扎那米韦可降低有症状性流感患者的比例,但没有证据证明扎那米韦可缩短儿童流感症状的时间、减少并发症、住院或死亡^[103]。与口服奥司他韦治疗相比,静脉滴注帕拉米韦治疗可缩短发热的时间,但两组患者的病死率、住院时间、入院后 48 h 的病毒滴度变化、不良事件发生率差异均无统计学意义^[104]。有研究显示,玛巴洛沙韦可用于 1 岁以上单纯性甲型和乙型流感患儿,包括既往健康以及流感高危儿童^[105-107]。目前也在 0~18 岁中国儿童中观察了其治疗急性单纯性流感的安全性和有效性^[108],玛巴洛沙韦组的恶心和呕吐不良反应发生率显著低于奥司他韦组 ($P < 0.001$, $OR = 4.2526$, $95\% CI: 2.0549 \sim 9.6080$),其他不良反应差异均无统计学意义。玛巴洛沙韦组的平均发热持续时间 (1.43 d) 明显短于奥司他韦组 (2.31 d) ($t = 16.552$, $P < 0.001$)。一项日本真实世界研究显示,玛巴洛沙韦相较奥司他韦可以减少家庭内流

感传播(中位家庭内传播率 9.57% 比 19.35%)^[109]。

推荐意见 7:对确诊或疑似流感的重症患儿,推荐尽早(最好 48 h 内)开始抗 IFV 治疗,首选 NAIs(2B)。

早期给予 NAIs 可降低流感患儿下呼吸道感染等并发症、住院率、重症流感和死亡的风险,降低高危住院患儿的死亡率以及抗生素的使用^[110-115],且在有合并症的儿童中具有更佳的成本效益^[112]。

推荐意见 8:不推荐联合使用抗 IFV 药物治疗儿童流感(1A)。

推荐意见 9:不推荐联合使用抗 IFV 药物或增加药物剂量治疗重症患儿(2B)。

根据 2018 年《美国传染病学会临床实践指南》^[69]及另外 2 部成人指南建议,流感治疗均强调尽早开始单一药物抗病毒治疗,而非联合使用。5 项临床研究结果^[116-120]显示,RNA 聚合酶抑制剂联合 NAIs 治疗、奥司他韦联合利巴韦林和金刚烷胺 3 药治疗、法匹拉韦联合奥司他韦治疗、奥司他韦联合扎那米韦治疗等均未显示较单用 NAIs 有更好的疗效,包括临床结局改善、临床症状改善时间、恢复时间和恢复流感前活动能力的时间差异均无统计学意义。仅 1 篇文献报道涉及 12 岁以上重症流感住院患儿,结果类似。关于玛巴洛沙韦联合 NAIs 治疗儿童重症流感的研究显示,联合用药的耐受性良好,且在病毒滴度下降和清除时间方面具有一定优势,但其临床结局并不优于单独使用 NAIs^[116]。此外,双倍剂量的奥司他韦不能降低重症流感患者的死亡率,在病毒清除和不良事件发生率方面也无获益^[121]。

推荐意见 10:推荐抗 IFV 药物应用 48 h 后可以评估疗效(GPS)。

没有证据提示疗效评估最佳时间。根据药代动力学和药效学数据,5~6 个半衰期后血药浓度达到平台期,奥司他韦半衰期为 6~10 h;扎那米韦半衰期为 2.5~5.1 h;建议给药 48 h 后可进行疗效评估。

推荐意见 11:经足疗程治疗后核酸仍阳性,如果仍然存在临床表现或有加重,可以考虑继续抗 IFV 治疗(1C);如果临床症状缓解,建议停用(GPS)。

根据 2018 年《美国传染病学会临床实践指南》^[69]及《成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识(2022 版)》建议,当病情仍很严重、有病毒复制依据或有免疫抑制状态时,或因严重下呼吸道疾病住院的患者可考虑延长抗病毒疗程至 10~14 d。但应考虑进行流感耐药检测,或充分评估是否合并呼吸道其他病原体感染。磷酸奥司他韦颗粒说明书指出连续用奥司他韦 6 周仍安全有效。

6.2.3 抗 IFV 药物的用法、用量及疗程

根据美国儿科学会指南、欧盟疾病预防控制中心建议和说明书推荐,见表 6^[28,107,122-124]。

表 6 抗流感病毒药物用法、用量及疗程

Table 6 Usage, dosage and treatment course of antiviral influenza virus drugs

名称	药物	剂型	年龄	治疗			预防		
				剂量	次数	推荐疗程	剂量	次数	推荐疗程
奥司他韦	颗粒	干混悬剂	≥12 月龄						
			≤15 kg	30 mg/次	2 次/d	5 d	30 mg/次	1 次/d	7 d
			>15 ~ 23 kg	45 mg/次	2 次/d	5 d	45 mg/次	1 次/d	7 d
			>23 ~ 40 kg	60 mg/次	2 次/d	5 d	60 mg/次	1 次/d	7 d
			>40 kg	75 mg/次	2 次/d	5 d	75 mg/次	1 次/d	7 d
			9 ~ 11 月龄	3.5 mg/(kg · 次)	2 次/d	5 d	3.5 mg/(kg · 次)	1 次/d	7 d
			足月儿 0 ~ 8 月龄	3.0 mg/(kg · 次)	2 次/d	5 d	3 ~ 8 月龄 3.0 mg/(kg · 次)	1 次/d	7 d
			早产儿				3 月龄以下不推荐预防使用		
			校正胎龄 < 38 周	1.0 mg/(kg · 次)	2 次/d	5 d			
			校正胎龄 38 ~ 40 周	1.5 mg/(kg · 次)	2 次/d	5 d			
校正胎龄 > 40 周	3.0 mg/(kg · 次)	2 次/d	5 d						
扎那米韦	吸入粉雾剂		≥7 岁	10 mg/次	2 次/d	5 d	≥5 岁 10 mg/次	1 次/d	7 d
帕拉米韦	注射液		≥6 月龄至 12 岁 ^a	12 mg/(kg · 次), 最大剂量 600 mg	1 次/d	1 次	不推荐		
			13 ~ 17 岁	600 mg/次	1 次/d	1 次			
玛巴洛沙韦	片剂	干混悬剂	≥1 岁				≥1 岁		
			< 20 kg	2 mg/kg	1 次	1 次	2 mg/kg	1 次	1 次
			20 ~ < 80 kg	40 mg	1 次	1 次	40 mg	1 次	1 次
			≥80 kg	80 mg	1 次	1 次	80 mg	1 次	1 次

注：^a对于高风险的住院患儿不能耐受或吸收奥司他韦的 1 月龄以上婴儿可以使用，但需调整剂量 ^aPeramivir could be considered in hospitalized high risk patient who cannot tolerate or absorb Oseltamivir over 1 month old, but the dosage needs to be adjusted

6.2.4 抗流感药物耐药 IFV 随着季节变换及抗病毒药物的应用很容易产生耐药毒株^[124-125]，1 ~ 5 岁儿童流感患者耐药率高于年龄较大儿童、青少年及成人^[126]。

根据中国国家流感中心流感每周报告（截至 2024 年 10 月 27 日）耐药性监测显示，目前除 21/1 267 株甲型 H1N1 pdm09 亚型流感毒株对 NAIs 敏感性高度降低外，其余甲型 H1N1 pdm09 亚型流感毒株均对 NAIs 敏感；所有甲型 H3N2 亚型和乙型流感毒株均对 NAIs 敏感。所有甲型 H1N1 pdm09、甲型 H3N2 亚型和乙型流感毒株均对 RNA 聚合酶抑制剂敏感^[127]。日本流感季大规模使用玛巴洛沙韦后，出现了对玛巴洛沙韦耐药的病毒株^[128]。

6.3 流感联合抗菌药物治疗原则

推荐意见 12:不推荐流感患儿预防性使用抗菌药物治疗(2A)。

英国牛津大学一项高危儿童流感样病例早期应用抗生素的盲、随机、安慰剂对照试验，纳入 265 例在流感季节出现流感样症状的高危儿童，在发病 5 d 内，随机口服阿莫西林-克拉维酸钾或安慰剂，对比两组患儿因临床恶化而再就诊情况，结果显示季节性流感样病例的高危儿童早期使用阿莫西林-克拉维酸钾未能减少因临床恶化而再就诊^[129]。韩国一项回顾性队列研究比较了奥司他韦联合抗菌药物与单独使用奥司他韦对住院结局的影响，结果显示联合治疗组比奥司他韦单药组住院时间延长了 28.5% (95% CI: 2.24% ~ 61.48%, P = 0.032)，提示确诊流感患儿使用抗菌药物并未减少住院时间^[130]。

推荐意见 13:重症流感患儿(如广泛性肺炎、呼吸

衰竭、低血压等)明确存在合并细菌感染征象时推荐早期经验性使用抗菌药物，并积极寻找细菌感染依据(2A)。

细菌共感染与重症流感病例的发病率和病死率呈显著正相关。4 篇队列研究总结了重症流感患者入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的病例(如广泛性肺炎、呼吸衰竭、低血压等)及死亡病例，共 1 797 例，包括成人和儿童。分析了重症和死亡甲型流感病例的危险因素，显示细菌共感染是重症与死亡病例的危险因素。肺炎链球菌是流感共感染最常见的细菌病原，MRSA 共感染与重症肺炎相关。对于疑似或实验室确诊的重症流感患儿(如广泛性肺炎、呼吸衰竭、低血压等)，存在合并细菌感染征象时应早期经验性使用抗菌药物，并积极寻找细菌感染依据。鉴于重症肺炎合并流感患儿中金黄色葡萄球菌感染(包括 MRSA)的发生率较高，对 MRSA 有抗菌活性的药物应纳入危重患儿的经验性治疗方案^[131-135]。

6.4 重症流感的免疫治疗

推荐意见 14:不推荐常规使用全身糖皮质激素治疗重症流感患儿，除非有其他明确的用药指征(2B)。

关于全身用糖皮质激素治疗重症流感患儿的研究结果存在差异，目前缺乏关于全身用糖皮质激素对重症流感患儿预后影响的高质量临床研究^[87]。多项系统综述和荟萃分析发现，糖皮质激素与流感所致肺炎或 ARDS 成人患者的死亡率和继发感染率升高、ICU 住院时间延长等相关^[136-140]，且即使 ARDS 患者经抗 IFV 治疗后病毒检测已呈阴性时，给予糖皮质激素的益处与风险仍存在争议^[137]。中国一项纳入青少年和成人甲型 H1N1 流感肺炎住院患者的病例对照研究显示^[141]，低中

剂量的糖皮质激素〔(25~150) mg/d〕可降低动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)/吸入氧浓度(fraction of inspiration oxygen, FiO₂) < 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的甲型 H1N1 流感肺炎患者的 30 d 和 60 d 死亡率;而 PaO₂/FiO₂ ≥ 300 mmHg 的轻症患者和高剂量糖皮质激素组(>150 mg/d)并不能获益,甚至还会增加前者 60 d 的死亡率。印度一项回顾性研究发现^[142],合并 ARDS 的重症流感患儿接受糖皮质激素治疗后死亡风险增加;而韩国的回顾性队列研究却发现^[143],重症流感肺炎患儿接受短期大剂量激素治疗〔10 mg/(kg·d), 1 周内减停〕后,发热和氧疗时间缩短,入住 ICU 的病例减少,肺炎缓解率增加,无死亡率的结果,但研究的证据级别均较低。

目前尚无足够证据支持常规给予重症流感患儿全身用糖皮质激素,但部分情况可能需要使用,如经充分的液体复苏及血管活性药治疗仍未能恢复血流动力学稳定的重症流感合并脓毒性休克^[144]或哮喘急性发作^[145]或其他严重合并症,如 ANE、噬血细胞综合征、暴发性心肌炎等。

推荐意见 15:不推荐常规使用被动免疫治疗〔包括静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、超免疫球蛋白(hyperimmune immunoglobulin, hIVIG)、恢复期血浆(convalescent plasma, CP)等〕重症流感患儿(2B);部分免疫功能缺陷的患儿可能可以从 IVIG 治疗中获益(2C)。

被动免疫治疗重症流感患者的研究所能提供的确定性证据很少,尚无法证明其可明确影响此类患者的关键预后^[87]。一项多中心、双盲、随机对照的小型临床试验($n=35$)显示^[146],成人重症甲型 H1N1 流感患者在流感症状出现后 5 d 内应用 hIVIG 治疗与病毒载量和死亡率降低有关。但另一针对成人甲型或乙型流感住院患者的多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验显示^[147],hIVIG 联合标准治疗的效果并不优于安慰剂组,但 hIVIG 对乙型流感患者的临床结局有益且病毒载量下降,对甲型流感无类似作用。关于 IFV 或新型冠状病毒导致严重呼吸道感染后接受 CP 或 IVIG 治疗的安全性和有效性的系统综述,纳入了 30 项 RCT 和 2 项非 RCT^[148],CP 与标准治疗或安慰剂治疗相比、CP 与新鲜冰冻血浆或 IVIG、hIVIG 与标准治疗或安慰剂治疗相比,各组在全因死亡率和不良事件发生率等方面差异均无统计学意义。关于儿童的研究显示^[149],存在原发性免疫缺陷病的甲型 H1N1 流感患儿可在定期接受 IVIG 的替代治疗中获益。由于被动免疫制剂的分离和制造对技术能力和经济花费的要求较高,在重症流感患者中的可用性也受到限制,故不推荐常规对重症流感患儿使用被动免疫治疗。

6.5 支气管镜介入治疗在流感中的应用

推荐意见 16:流感患儿有气道阻塞征象时应尽早行支气管镜干预(1B)。

IFV 引起的下呼吸道感染易造成气道黏膜损害,分泌物增多,可形成黏液栓阻塞气道,甚至出现梗阻性支气管炎。当患儿出现明显气道阻塞症状及体征,影像学提示肺不张、单侧肺气肿、纵隔气肿、单侧或双侧肺实变,尤其是实变内支气管充气征消失、树芽征等小气道病变,应尽早进行支气管镜干预。呼吸机治疗患儿如出现峰压明显升高,潮气量下降,氧合不良,经常规解痉、吸痰治疗不能缓解时,也应尽早行支气管镜检查及治疗^[150]。多个病例报告^[151-155]显示,重症流感肺炎与梗阻性支气管炎发生密切相关,早期行支气管镜干预治疗可改善预后。支气管镜介入技术属于有创操作,应把握好指征,术前充分准备,术中规范操作,术后密切观察,熟知相关并发症并做好应急预案^[150-155]。

6.6 中药治疗

推荐意见 17:临床诊断及确诊流感轻症病例可给予中医药治疗(2A)。

具体中药参见《儿童流行性感冒中西医结合诊疗指南》^[156]、《儿童流行性感冒中西医结合防治专家共识》^[157]。

7 预防

7.1 疫苗预防 流感疫苗安全、有效。建议所有 ≥ 6 月龄且无接种禁忌的人群接种流感疫苗,推荐以下人群为优先接种对象^[33]:(1) 6~59 月龄的儿童;(2) < 6 月龄婴儿的家庭成员和看护人员;(3) 托幼机构、中小学校等重点场所人群。

我国批准上市的流感疫苗包括三价灭活疫苗(inactivated influenza vaccine, IIV) 3、三价减毒活疫苗(live attenuated influenza vaccine, LAIV) 3 和四价灭活疫苗(IIV4),其中 IIV3 和 IIV4 有裂解疫苗和亚单位疫苗,可用于 ≥ 6 月龄人群接种,包括 0.25 mL 和 0.5 mL 两种剂型;LAIV3 为冻干制剂,用于 3~17 岁人群,每剂次 0.2 mL。对可接种不同类型、不同厂家疫苗产品的人群,可自愿接种任何一种流感疫苗,无优先推荐。通常接种流感疫苗 2~4 周后,可产生具有保护水平的抗体。为保证接种者在流感高发季节前获得免疫保护,建议最好在当地流感流行季前完成免疫接种,整个流行季节都可以接种。同一流感流行季节,已按照接种程序完成全程接种的人员,无需重复接种。

6 月龄~8 岁儿童,对于灭活流感疫苗,既往未接种过流感疫苗者,首次接种需接种 2 剂次(2 剂次选择同一剂型的疫苗),间隔 ≥ 4 周;以前接种过 1 剂或以上流感疫苗的儿童,则建议接种 1 剂。≥ 9 岁儿童仅需接种 1 剂。IIV 的接种采用肌肉注射。对于 LAIV,无论是否接

种过流感疫苗,仅接种 1 剂次。LAIV 的接种采用鼻内喷雾法,严禁注射。

中国浙江省开展的研究显示,2016 年至 2018 年流行季对 6~72 月龄儿童中灭活流感疫苗的保护效果为 58% (95% CI:31%~74%)^[158]。<9 岁儿童首次接种 IIV 时,接种 2 剂次比 1 剂次能提供更好的保护作用^[159]。经鼻腔接种 LAIV 后可诱导血清和鼻黏膜均产生抗体,同时也可诱导细胞介导的免疫反应^[160]。一项 2016 年至 2017 年流感流行季在我国东部地区 3~17 岁儿童中开展的 RCT 研究评价了 LAIV3 的效力,结果发现疫苗对流感的保护效力为 62.5% (95% CI:27.6%~80.6%)^[161]。儿童接种流感疫苗还能减少父母缺勤及对其他人群起到间接保护作用。

7.2 药物预防 对于不能采用疫苗预防的人群和以下重点儿童可采用药物预防。

推荐人群包括^[16]:(1)有流感疫苗禁忌证的流感并发症高危儿童;(2)接种流感疫苗 2 周内尚未获得最佳免疫力的高危儿童;(3)与未接种流感疫苗的高危儿童或 24 月龄以下婴幼儿有持续接触或密切接触的、未接种流感疫苗的家庭成员或医务人员;(4)封闭机构环境下(如托儿所、月子中心等)与高危儿童有密切接触的未接种疫苗的工作人员或儿童;(5)作为高危儿童疫苗接种的补充,包括免疫功能受损的儿童和接种疫苗后未产生足够保护性抗体的高危儿童;(6)与确诊流感患者密切接触的家庭成员、流感高危人群的暴露后化学预防;(7)根据当地监测数据,社区内流行的 IFV 株与疫苗株不匹配时,作为流感高危儿童及其家庭成员、密切接触者、医务人员的抗病毒化学预防。

对符合预防性用药指征者建议早期(尽量于暴露后 48 h 内)使用,连用至末次暴露后 7 d;未能于暴露后 48 h 内用药者,仍建议预防给药。因为安全性及有效性的数据有限,美国儿科学会指南不常规推荐化学预防用于 3 月龄以下的婴儿^[28]。

7.3 非药物预防措施 采取日常防护措施可有效减少流感的感染和传播,包括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;勤洗手,尽量避免触摸眼睛、鼻或口;均衡饮食,适量运动,充足休息等;避免近距离接触流感样症状患者;在流感流行季尽量减少去人群聚集场所。

一旦出现流感样症状,应居家休息,进行健康观察,不带病上班、上课,接触家庭成员时戴口罩,减少疾病传播;如发现病情进行性加重,则应尽快去医院就诊,患儿及陪护人员佩戴口罩,避免交叉感染。

(徐保平 曹玲 陈星 邓继岩 冯录召 符州 高立伟 李昌崇 李建华 刘钢 刘瀚旻 刘雅莉 卢根 彭博 彭晓霞 秦强 尚云晓 孙丽红 唐兰芳 王荃 谢正德

赵宇红 郑跃杰 钟武 朱春梅 杨永弘 申昆玲 执笔)
徐保平和曹玲对本文有同等贡献

参与本指南制定和审校的专家(按姓氏拼音排序):曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院);陈星(山东第一医科大学附属省立医院,山东省立医院);邓继岩(深圳市儿童医院);冯录召(中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院);符州(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆医科大学附属儿童医院);高立伟(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);李昌崇(温州大学附属第二医院/育英儿童医院);李建华(中华实用儿科临床杂志);刘钢(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);刘瀚旻(四川大学华西第二医院);刘雅莉(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);卢根(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心);彭博(首都儿科研究所附属儿童医院);彭晓霞(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);秦强(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);尚云晓(中国医科大学附属盛京医院);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,国家呼吸系疾病临床医学研究中心,深圳市儿童医院);孙丽红(广州医科大学附属第一医院);唐兰芳(浙江大学医学院附属儿童医院);王荃(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);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,国家呼吸系疾病临床医学研究中心,中国医学科学院儿童危重感染诊治创新单元);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,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);杨永弘(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);赵宇红(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系疾病临床医学研究中心);郑跃杰(深圳市儿童医院);钟武(中国人民解放军军事科学院军事医学研究院);朱春梅(首都儿科研究所附属儿童医院)

参与本指南外审的专家(按姓氏拼音排序):刘长山(天津医科大学第二医院);钱渊(首都儿科研究所);孙欣荣(西安市儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi. 2010. 07. 015.
[2] Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y.
[3] Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(1): 47-60. DOI: 10.1038/nmicro. 2017. 118.
[4] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. A centenary tale of two pandemics; the 1918 influenza pandemic and COVID-19, Part I [J]. Am J Public Health. 2021, 111(6): 1086-1094. DOI: 10.2105/AJPH. 2021. 306310.
[5] Wang DY, Zhu WF, Yang L, et al. The epidemiology, virology, and pathogenicity of human infections with avian influenza viruses [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(4): a038620. DOI: 10.1101/cshperspect. a038620.
[6] Tan J, Asthagiri Arunkumar G, Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutics: where do we stand with influenza B virus? [J]. Curr Opin Immunol, 2018, 53: 45-50. DOI: 10.1016/j.coi. 2018. 04. 002.
[7] Vasin AV, Temkina OA, Egorov VV, et al. Molecular mechanisms enhancing the proteome of influenza A viruses: an overview of recently discovered proteins [J]. Virus Res, 2014, 185: 53-63. DOI: 10.1016/j.virusres. 2014. 03. 015.
[8] Rossman JS, Lamb RA. Influenza virus assembly and budding [J]. Virology, 2011, 411(2): 229-236. DOI: 10.1016/j.virol. 2010. 12. 003.
[9] Fouchier R, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(5): 1356-1361. DOI: 10.1073/pnas. 0308352100.
[10] Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 258. DOI: 10.1186/s13054-019-2539-x.
[11] Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infec-

- tions [J]. *Annu Rev Pathol*, 2008, 3: 499-522. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316.
- [12] Liang YY. Pathogenicity and virulence of influenza [J]. *Virulence*, 2023, 14 (1): 2223057. DOI: 10.1080/21505594.2023.2223057.
- [13] de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (10): 1203-1207. DOI: 10.1038/nm1477.
- [14] Guo XZ J, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5): 541-550. DOI: 10.1007/s00281-017-0636-y.
- [15] Harms PW, Schmidt LA, Smith LB, et al. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134 (1): 27-35. DOI: 10.1309/AJCP35KOZSAVNQZW.
- [16] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识 (2020 年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (17): 1281-1288. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200224-00240. China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; Group of Respirology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of influenza in children (2020 Edition) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35 (17): 1281-1288. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200224-00240.
- [17] Lee B, Gopal R, Manni ML, et al. STAT1 is required for suppression of type 17 immunity during influenza and bacterial superinfection [J]. *Immunohorizons*, 2017, 1 (6): 81-91. DOI: 10.4049/immunohorizons.1700030.
- [18] 陈杰华, 郑跃杰, 何霞霞, 等. 呼吸道病毒致急性坏死性脑病研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38 (1): 10-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230106-00008. Chen JH, Zheng YJ, He YX, et al. Research progress of respiratory virus infection associated acute necrotizing encephalopathy [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2023, 38 (1): 10-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230106-00008.
- [19] Cowling BJ, Ip DKM, Fang VJ, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1935. DOI: 10.1038/ncomms2922.
- [20] World Health Organization Writing Group; Bell D, Nicoll A, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12 (1): 81-87. DOI: 10.3201/eid1201.051370.
- [21] Lau LLH, 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.
- [22] 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.
- [23] Yang J, Lau YC, Wu P, et al. Variation in influenza B virus epidemiology by lineage, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24 (8): 1536-1540. DOI: 10.3201/eid2408.180063.
- [24] 王晴, 张慕丽, 秦颖, 等. 2011-2019 年中国 B 型流感季节性、年龄特征和疫苗匹配度分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41 (11): 1813-1817. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200318-00375. Wang Q, Zhang ML, Qin Y, et al. Analysis on seasonality, age distribution of influenza B cases and matching degree of influenza B vaccine in China, 2011-2019 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41 (11): 1813-1817. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200318-00375.
- [25] 王铭韩, 胡泽鑫, 冯录召, 等. 新型冠状病毒感染疫情后我国季节性流感的流行趋势与防控建议 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (8): 559-565. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231220-01430. Wang MH, Hu ZX, Feng LZ, et al. Epidemic trends and prevention and control of seasonal influenza in China after the COVID-19 pandemic [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104 (8): 559-565. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231220-01430.
- [26] Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012 [J]. *Pediatrics*, 2013, 132 (5): 796-804. DOI: 10.1542/peds.2013-1493.
- [27] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (1): 31-40. DOI: 10.1056/NEJMoa054869.
- [28] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2024-2025; technical report [J]. *Pediatrics*, 2024, 154 (4): e2024068508. DOI: 10.1542/peds.2024-068508.
- [29] Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (2): 139-149. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14) 70252-8.
- [30] 唐源, 张光莉, 罗斯颖, 等. 重庆医科大学附属儿童医院甲型流感病毒肺炎患儿 617 例临床特征及重症危险因素分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (12): 1017-1021. DOI: 10.19538/j.ek2019120611. Tang Y, Zhang GL, Luo SY, et al. Clinical features and risk factors of severe influenza virus A pneumonia in children in Children's Hospital of Chongqing Medical University [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34 (12): 1017-1021. DOI: 10.19538/j.ek2019120611.
- [31] Vitoratou DI, Milas GP, Korovessi P, et al. Obesity as a risk factor for severe influenza infection in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182 (1): 363-374. DOI: 10.1007/s00431-022-04689-0.
- [32] World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper-May 2022 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2022, 97 (19): 185-208.
- [33] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南 (2023-2024) [J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44 (10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139. National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2023-2024) [J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44 (10): 1507-1530. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230908-00139.
- [34] Some MP, Turner RM, Dwyer LJ, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (23): 3199-3207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063.
- [35] Xu CL, Liu L, Ren BZ, et al. Incidence of influenza virus infections confirmed by serology in children and adult in a suburb community, northern China, 2018-2019 influenza season [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15 (2): 262-269. DOI: 10.1111/irv.12805.
- [36] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10127): 1285-1300. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 33293-2.
- [37] Yang J, Jit M, Leung KS, et al. The economic burden of influenza-associated outpatient visits and hospitalizations in China: a retrospective survey [J]. *Infect Dis Poverty*, 2015, 4: 44. DOI: 10.1186/s40249-015-0077-6.
- [38] 刘艳, 刘丽, 向丽佳, 等. 2016-2019 年成都市某哨点监测医院确诊流行性感冒住院患儿流行病学及不同亚型临床特点分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17 (5): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.05.033. Liu Y, Liu L, Xiang LJ, et al. An analysis of epidemiology and clinical characteristics of inpatients with different subtypes of influenza confirmed at a surveillance outpost hospital in Chengdu from 2016 to 2019 [J]. *Pract J Clin Med*, 2020, 17 (5): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.05.033.
- [39] 陈芸, 李淑娟, 郭青青, 等. 2020-2021 年西安市儿童流行性感冒的流行病学特征及实验室检测结果的分析 [J]. *北京医学*, 2023, 45 (4): 331-335. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2023.04.012. Chen Y, Li SJ, Guo QQ, et al. Analysis of epidemiological characteristics and laboratory test results of influenza among children in Xi'an from 2020 to 2021 [J]. *Beijing Med J*, 2023, 45 (4): 331-335. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2023.04.012.
- [40] 彭伶俐, 耿荣, 唐浩勤, 等. 婴儿甲型流感病毒感染早期诊治 10 例临床分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48 (1): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.01.035. Peng LL, Geng R, Tang HX, et al. Clinical analysis of early diagnosis and treatment of 10 cases of infant influenza A virus infection [J]. *Chin J Clinicians*, 2020, 48 (1): 113-114. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.01.035.
- [41] 詹敏, 吴运芹, 梁明慧. 新生儿甲型流行性感冒 25 例临床分析 [J]. *儿科药学杂志*, 2023, 29 (2): 46-50. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.012. Zhan M, Wu YQ, Liang MH. Clinical analysis of 25 cases of neonatal

- influenza A [J]. *J Pediatr Pharm*, 2023, 29 (2): 46-50. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.012.
- [42] 雷旻,李迟,田树凤,等. 新生儿流行性感 16 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36 (5): 381-383, 388. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.05.015.
- Lei M, Li C, Tian SF, et al. Clinical findings of 16 cases of neonatal influenza [J]. *J Clin Pediatr*, 2018, 36 (5): 381-383, 388. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.05.015.
- [43] Huang WY, Niu WS, Chen HM, et al. Development of a nomogram for severe influenza in previously healthy children: a retrospective cohort study [J]. *J Int Med Res*, 2023, 51 (2): 3000605231153768. DOI: 10.1177/03000605231153768.
- [44] Shi Y, Chen WM, Zeng M, et al. Clinical features and risk factors for severe influenza in children: a study from multiple hospitals in Shanghai [J]. *Pediatr Neonatol*, 2021, 62 (4): 428-436. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.05.002.
- [45] 吴喜蓉, 刘钢, 钱素云, 等. 住院儿童社区获得性流感病毒肺炎临床特点分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (2): 129-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.011.
- Wu XR, Liu G, Qian SY, et al. Clinical characteristics of community-acquired influenza virus pneumonia in hospitalized children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34 (2): 129-133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.011.
- [46] 陈媛, 李亚萍, 杜嘉仪, 等. 儿童甲型流感病毒感染临床特征及重症病例危险因素[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23 (8): 1124-1129. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2023.08.020.
- Chen Y, Li YP, Du JY, et al. Clinical characteristics of influenza A virus infection and risk factors of severe cases in children [J]. *J Trop Med*, 2023, 23 (8): 1124-1129. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2023.08.020.
- [47] 王亚坤, 侯伟, 贾美轩, 等. 儿童重症流感的临床特征及发生危重症的危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (11): 1339-1343. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.415.
- Wang YK, Hou W, Jia MX, et al. Clinical characteristics and risk factors for critical-ill events in children with severe influenza [J]. *Chin Gen Pract*, 2021, 24 (11): 1339-1343. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.415.
- [48] 刘珺, 王荃, 钱素云, 等. 流感病毒感染患儿 19 例死亡原因分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (2): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.012.
- Liu J, Wang Q, Qian SY, et al. Analysis of 19 fatal cases of influenza virus infection in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34 (2): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.012.
- [49] 卢志威, 郑跃杰. 深圳市 19 例重症流感死亡病例临床分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (2): 139-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.013.
- Lu ZW, Zheng YJ. Clinical analysis of 19 deaths from severe influenza among children in Shenzhen [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34 (2): 139-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.013.
- [50] 于芹, 周慧, 张涛, 等. 儿童流行性感 16 例死亡病例临床特点及危险因素分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (11): 910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200526-00546.
- Yu Q, Zhou H, Zhang T, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of influenza-related deaths in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2020, 58 (11): 910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200526-00546.
- [51] Dawood FS, Juliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (9): 687-695. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4.
- [52] Bai Y, Guo YQ, Gu L. Additional risk factors improve mortality prediction for patients hospitalized with influenza pneumonia: a retrospective, single-center case-control study [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23 (1): 19. DOI: 10.1186/s12890-022-02283-6.
- [53] 方昕, 曹玲. 甲型 H1N1 流感病毒合并金黄色葡萄球菌感染引起的坏死性气管支气管炎一例[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57 (3): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.016.
- Fang X, Cao L. A case of necrotic tracheobronchitis caused by severe H1N1 combined with *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57 (3): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.016.
- [54] Hu CC, Zhang N, Xu D, et al. Clinical presentations and diagnostic approaches of pediatric necrotizing tracheobronchitis with influenza A virus and *Staphylococcus aureus* co-infections [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 20880. DOI: 10.1038/s41598-024-71867-5.
- [55] Britton PN, Blyth CC, MacArtney K, et al. The Spectrum and burden of influenza-associated neurological disease in children: combined encephalitis and influenza sentinel site surveillance from Australia, 2013-2015 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (4): 653-660. DOI: 10.1093/cid/cix412.
- [56] Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (5): 762-766. DOI: 10.1002/ana.22184.
- [57] Calitri C, Gabiano C, Garazzino S, et al. Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection [J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169 (12): 1511-1515. DOI: 10.1007/s00431-010-1255-y.
- [58] Zhang RM, Wen JL, Wu K, et al. Influenza-associated neurologic complications in children from an H3N2 outbreak in Shenzhen, China during COVID-19 lockdown [J]. *Int J Infect Dis*, 2023, 134: 91-94. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.05.064.
- [59] Li S, Xiao W, Li H, et al. Identification of neurological complications in childhood influenza: a random forest model [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24 (1): 347. DOI: 10.1186/s12887-024-04773-4.
- [60] Goenka A, Michael BD, Ledger E, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (6): 775-784. DOI: 10.1093/cid/cit922.
- [61] Chien SJ, Hsieh YJ, Shih YL, et al. Clinical characteristics and outcomes of mixed virus or bacterial infection in children with laboratory-confirmed influenza infection [J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121 (10): 2074-2084. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.03.002.
- [62] Costa Azevedo A, Costa E Silva A, Juliana Silva C, et al. Benign acute childhood myositis: a 5-year retrospective study [J]. *Arch Pediatr*, 2022, 29 (7): 490-493. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.08.009.
- [63] Dolader P, Balcells J, Gran F. Influenza myocarditis in paediatric patients [J]. *Cardiol Young*, 2022, 32 (7): 1188-1190. DOI: 10.1017/S1047951121004777.
- [64] Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune mechanisms in cardiovascular diseases associated with viral infection [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 570681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570681.
- [65] Tsai CF, Liu YC, Chang TH, et al. The clinical predictors of and vaccine protection against severe influenza infection in children [J]. *J Med Virol*, 2023, 95 (3): e28638. DOI: 10.1002/jmv.28638.
- [66] Liu HF, Hu XZ, Huang RW, et al. Evaluation of disease severity and prediction of severe cases in children hospitalized with influenza A (H1N1) infection during the post-COVID-19 era: a multicenter retrospective study [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24 (1): 234. DOI: 10.1186/s12887-024-04645-x.
- [67] 樊华峰, 陈媛, 徐鹏飞, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在儿童流感重症化中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19 (13): 1824-1827. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.024.
- Fan HF, Chen Y, Xu PF, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the severity of influenza in children [J]. *Lab Med Clin*, 2022, 19 (13): 1824-1827. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.024.
- [68] Qiao ML, Moyes G, Zhu FY, et al. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2023, 13: 04063. DOI: 10.7189/jogh.13.04063.
- [69] Uyeky TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68 (6): 895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874.
- [70] Mao S, Wu LX. Coinfection of viruses in children with community-acquired pneumonia [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24 (1): 457. DOI: 10.1186/s12887-024-04939-0.
- [71] Sherban A, Hussen R, Gafter-Gvili A, et al. The impact of thrombocytopenia and lymphopenia on mortality in patients infected with influenza virus: a retrospective cohort study [J]. *Acta Haematol*, 2023, 146 (6): 482-490. DOI: 10.1159/000533466.
- [72] Merișescu MM, Luminos ML, Pavelescu C, et al. Clinical features and

- outcomes of the association of co-infections in children with laboratory-confirmed influenza during the 2022-2023 season: a romanian perspective [J]. *Viruses*, 2023, 15 (10): 2035. DOI: 10.3390/v15102035.
- [73] Zhu RH, Chen CE, Wang Q, et al. Routine blood parameters are helpful for early identification of influenza infection in children [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 864. DOI: 10.1186/s12879-020-05584-5.
- [74] Chen JR, Wang Y, Hong MZ, et al. Application of peripheral blood routine parameters in the diagnosis of influenza and *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Virol J*, 2024, 21 (1): 162. DOI: 10.1186/s12985-024-02429-4.
- [75] Seok Y, Mauk MG, Li RJ, et al. Trends of respiratory virus detection in point-of-care testing: a review [J]. *Anal Chim Acta*, 2023, 1264: 341283. DOI: 10.1016/j.aca.2023.341283.
- [76] Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection [J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 319-338. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751.
- [77] Miao Q, Ma YY, Wang QQ, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (suppl 2): S231-S240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [78] 中华医学会儿科学分会呼吸学组呼吸道感染协作组,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童呼吸道感染微生物检验标本采集转运与检测建议(病毒篇) [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (9): 657-662. DOI: 10.19538/j.ek2018090601.
Cooperative Group of Respiratory Infection, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Advice on the collection, transfer and detection of microbiological testing specimen in children with respiratory infection (focusing on virus) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2018, 33 (9): 657-662. DOI: 10.19538/j.ek2018090601.
- [79] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南(2024 患者与公众版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2024, 39 (10): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20240828-00546.
China Medicine Education Association Committee on Pediatrics; The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics, et al. Chinese pediatric guideline for diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infection (patient and public version, 2024) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2024, 39 (10): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20240828-00546.
- [80] Harsh, Tripathi P. Medical viruses; diagnostic techniques [J]. *Virol J*, 2023, 20 (1): 143. DOI: 10.1186/s12985-023-02108-w.
- [81] Vemula SV, Zhao JQ, Liu JK, et al. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans [J]. *Viruses*, 2016, 8 (4): 96. DOI: 10.3390/v8040096.
- [82] Allwinn R, Preiser W, Rabenau H, et al. Laboratory diagnosis of influenza-virology or serology? [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2002, 191 (3-4): 157-160. DOI: 10.1007/s00430-002-0137-y.
- [83] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 流行性感冒诊疗方案(2020 年版) [EB/OL]. (2020-10-27) [2024-08-28]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-11/05/5557639/files/74899a960ff4f228e280d08b60d2af1.pdf>.
Office of the National Health Commission, Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Influenza diagnosis and treatment plan (2020 version) [EB/OL]. (2020-10-27) [2024-08-28]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-11/05/5557639/files/74899a960ff4f228e280d08b60d2af1.pdf>.
- [84] 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会, 中华医学会儿科学分会放射学分会传染病学组, 中国科技产业化促进会数字健康专业委员会, 等. 甲型 H1N1 流感重症肺炎影像诊断中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 (33): 2571-2578. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230329-00509.
Infectious Disease Imaging Group, Infectious Disease Branch, Chinese Research Hospital Association; Infectious Diseases Group of Chinese Medical Association of Radiology; Digital Health Committee of China Association for the Promotion of Science and Technology Industrialization, et al. Chinese expert consensus on the imaging diagnosis of severe pneumonia of influenza A (H1N1) flu [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103 (33): 2571-2578. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230329-00509.
- [85] Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, et al. Revision of clinical case definitions; influenza-like illness and severe acute respiratory infection [J]. *Bull World Health Organ*, 2018, 96 (2): 122-128. DOI: 10.2471/blt.17.194514.
- [86] 王卫平, 孙锬, 常立文. 儿科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
Wang WP, Sun K, Chang LW. *Pediatrics* [M]. 9th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2018.
- [87] World Health Organization. Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections [M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [88] 赵光远, 王荃. 儿童重症流感的诊治策略 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38 (11): 838-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230630-00546.
Zhao GY, Wang Q. Diagnostic and therapeutic strategies for severe influenza in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2023, 38 (11): 838-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230630-00546.
- [89] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童流感防治 30 问 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (17): 1292-1298. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200802-01284.
China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; Group of Respiratory, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association; Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics, et al. Thirty key issues on prevention and treatment of influenza in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35 (17): 1292-1298. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200802-01284.
- [90] 刘珺, 钱素云. 儿童重症流感的诊治要点 [J]. *北京医学*, 2019, 41 (11): 970-972. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.011.50.
Liu J, Qian SY. Key points for diagnosis and treatment of severe influenza in children [J]. *Beijing Med J*, 2019, 41 (11): 970-972. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.011.50.
- [91] 赵宏伟, 谢正德, 许黎黎. 流感病毒相关性脑病/脑炎研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (15): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200911-01499.
Zhao HW, Xie ZD, Xu LL. Research progress of influenza virus associated encephalopathy/encephalitis [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36 (15): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200911-01499.
- [92] World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children [EB/OL]. (2001-12-02) [2024-08-28]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO_FCH_CAH_01.02.
- [93] Alimohamadi Y, Tola HH, Abbasi-Ghahramanloo A, et al. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Prev Med Hyg*, 2021, 62 (2): E311-E320. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627.
- [94] Kumari R, Sharma SD, Kumar A, et al. Antiviral approaches against influenza virus [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36 (1): e0004022. DOI: 10.1128/cmr.00040-22.
- [95] Jones JC, Yen HL, Adams P, et al. Influenza antivirals and their role in pandemic preparedness [J]. *Antiviral Res*, 2023, 210: 105499. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105499.
- [96] Kiso M, Lopes TJS, Yamayoshi S, et al. Combination therapy with neuraminidase and polymerase inhibitors in nude mice infected with influenza virus [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217 (6): 887-896. DOI: 10.1093/infdis/jix606.
- [97] Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, et al. Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 9633. DOI: 10.1038/s41598-018-27890-4.
- [98] World Health Organization. Clinical practice guidelines for influenza [EB/OL]. (2024-09-12) [2024-11-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>.
- [99] Westin J, Andersson E, Bengtner M, et al. Management of influenza - updated Swedish guidelines for antiviral treatment [J]. *Infect Dis*, 2023, 55 (10): 725-737. DOI: 10.1080/23744235.2023.2234476.
- [100] Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults

- and children; systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments [J]. *BMJ*, 2014, 348; g2545. DOI: 10.1136/bmj.g2545.
- [101] Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(4): CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub4.
- [102] Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(4): CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- [103] Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children; systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments [J]. *BMJ*, 2014, 348; g2547. DOI: 10.1136/bmj.g2547.
- [104] Lee J, Park JH, Jwa H, et al. Comparison of efficacy of intravenous Peramivir and oral Oseltamivir for the treatment of influenza; systematic review and meta-analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(4): 778-785. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.778.
- [105] 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.
- [106] Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1204-1214. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
- [107] Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: a randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2) [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(8): 700-705. DOI: 10.1097/INF.0000000000002747.
- [108] Ge XL, Chen Y, Wu W, et al. Safety and effectiveness of baloxavir marboxil and oseltamivir for influenza in children: a real-world retrospective study in China [J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1418321. DOI: 10.3389/fped.2024.1418321.
- [109] Miyazawa S, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of intra-familial transmission of influenza virus from index patients treated with Baloxavir Marboxil or Oseltamivir using an influenza transmission model and a health insurance claims database [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(6): 927-935. DOI: 10.1093/cid/ciac068.
- [110] Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(7): 512-524. DOI: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411.
- [111] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 395-404. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- [112] Burch J, Paulden M, Conti S, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13(58): 1-265, iii-iv. DOI: 10.3310/hta13580.
- [113] Domínguez A, Romero-Tamarit A, Soldevila N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in preventing death in severe hospitalised influenza cases over six seasons [J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(7): 799-808. DOI: 10.1017/S0950268818000663.
- [114] Lee JJ, Smith M, Bankhead C, et al. Oseltamivir and influenza-related complications in children: a retrospective cohort in primary care [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(5): 1902246. DOI: 10.1183/13993003.02246-2019.
- [115] Dai ZC, Zhang L, Yu QQ, et al. Early Administration of Oseltamivir within 48 hours after onset of flulike symptoms can reduce the risk of influenza B virus-associated pneumonia in hospitalized pediatric patients with influenza B virus infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(2): e20-e22. DOI: 10.1097/INF.0000000000002528.
- [116] Kumar D, Ison MG, Mira JP, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5): 718-730. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00469-2.
- [117] Escuret V, Cornu C, Boutitie F, et al. Oseltamivir-zanamivir bitherapy compared to oseltamivir monotherapy in the treatment of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infections [J]. *Antiviral Res*, 2012, 96(2): 130-137. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.08.002.
- [118] Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12): 1255-1265. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30476-0.
- [119] Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(2): 135-146. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30435-0.
- [120] Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined Favipiravir and Oseltamivir therapy versus Oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(10): 1688-1698. DOI: 10.1093/infdis/jiz656.
- [121] Li L, Liu J, Qin K. Comparison of double-dose vs standard-dose oseltamivir in the treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 918-926. DOI: 10.1111/jcpt.13203.
- [122] European Centre for Disease Prevention and Control. Antiviral treatment of influenza [EB/OL]. (2023) [2024-11-05]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/antivirals>. 2023.01/2024.11.
- [123] Roche Pharmaceutical Companies. Baloxavir (baloxavir marboxil). European Medicines Agency [EB/OL]. (2023-07) [2024-11-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-product-information_en.pdf.
- [124] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2024-2025; technical report [J]. *Pediatrics*, 2024, 154(4): e2024068508. DOI: 10.1542/peds.2024-068508.
- [125] Lina B, Boucher C, Osterhaus A, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(2): 267-278. DOI: 10.1111/irv.12534.
- [126] Roosenhoff R, Reed V, Kenwright A, et al. Viral kinetics and resistance development in children treated with neuraminidase inhibitors: the Influenza Resistance Information Study (IRIS) [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(5): 1186-1194. DOI: 10.1093/cid/ciz939.
- [127] 中国国家流感中心. 中国流感流行情况概要 [EB/OL]. (2024-10-31) [2024-11-03]. https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgz/b/202410/t20241030_302253.htm. Chinese National Influenza Center. Summary of Influenza Epidemic Situation in China [EB/OL]. (2024-10-31) [2024-11-03]. https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgz/b/202410/t20241030_302253.htm.
- [128] Li JM, Wagatsuma K, Sun YY, et al. Factors associated with viral RNA shedding and evaluation of potential viral infectivity at returning to school in influenza outpatients after treatment with baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors during 2013/2014-2019/2020 seasons in Japan: an observational study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 188. DOI: 10.1186/s12879-023-08140-z.
- [129] Wang K, Semple MG, Moore M, et al. The early use of Antibiotics for at Risk Children with Influenza-like illness (ARCHIE): a double-blind randomised placebo-controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(4): 2002819. DOI: 10.1183/13993003.02819-2020.
- [130] Lim JK, Kim TH, Kilgore PE, et al. The association between influenza treatment and hospitalization-associated outcomes among Korean children with laboratory-confirmed influenza [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(4): 485-493. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.4.485.
- [131] Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(5): 1487-1498. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23.
- [132] Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 166-175. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115.
- [133] Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6): e1450-e1458. DOI: 10.1542/peds.2011-0774.

- [134] Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States; increase of *Staphylococcus aureus* coinfection [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (4): 805-811. DOI: 10.1542/peds.2008-1336.
- [135] Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (10): e59-62. DOI: 10.1086/652291.
- [136] Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2 (2): CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3.
- [137] Ni YN, Chen G, Sun JK, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 99. DOI: 10.1186/s13054-019-2395-8.
- [138] Zhang Y, Sun WJ, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 46. DOI: 10.1186/s13054-015-0764-5.
- [139] Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated cochrane systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (2): e98-e106. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004093.
- [140] Zhou YQ, Fu XF, Liu XX, et al. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3044. DOI: 10.1038/s41598-020-59732-7.
- [141] Li H, Yang SG, Gu L, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A (H1N1)pdm09 viral pneumonia [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11 (4): 345-354. DOI: 10.1111/irv.12456.
- [142] Kinikar AA, Kulkarni RK, Valvi CT, et al. Predictors of mortality in hospitalized children with pandemic H1N1 influenza 2009 in Pune, India [J]. *Indian J Pediatr*, 2012, 79 (4): 459-466. DOI: 10.1007/s12098-011-0578-7.
- [143] Kil HR, Lee JH, Lee KY, et al. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): 413. DOI: 10.1186/cc10082.
- [144] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (suppl 1): 10-67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
- [145] Rowe BH, Kirkland SW, Vandermeer B, et al. Prioritizing systemic corticosteroid treatments to mitigate relapse in adults with acute asthma: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Acad Emerg Med*, 2017, 24 (3): 371-381. DOI: 10.1111/acem.13107.
- [146] Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection [J]. *Chest*, 2013, 144 (2): 464-473. DOI: 10.1378/chest.12-2907.
- [147] Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (11): 951-963. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30253-X.
- [148] Kimber C, Lamikanra AA, Geneen LJ, et al. A systematic review of the safety and efficacy of convalescent plasma or immunoglobulin treatment for people with severe respiratory viral infections due to coronaviruses or influenza [J]. *Transfus Med*, 2023, 33 (1): 26-38. DOI: 10.1111/tme.12942.
- [149] Gokturk B, Pekcan S, Guner SN, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in immunocompromised children with H1N1 influenza: a clinical observation [J]. *Clin Respir J*, 2016, 10 (2): 223-230. DOI: 10.1111/crj.12209.
- [150] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术项目专家组, 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会, 等. 中国儿童难治性肺炎呼吸内镜介入诊疗专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34 (6): 449-457. DOI: 10.19538/j.ek2019060601. Expert Group of Respiratory Endoscopic Diagnosis and Treatment Project in Pediatrics of Talent Exchange Service Center of National Health Commission of the People's Republic of China, Special Committee of Respiratory Endoscopy of Pediatrician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Special Committee of Pediatric Respiratory Endoscopy of Endoscopist Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Expert consensus on the interventional diagnosis and treatment with respiratory endoscope in children with refractory pneumonia in China [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34 (6): 449-457. DOI: 10.19538/j.ek2019060601.
- [151] 左云龙, 杨镛宇, 洪婕, 等. 重症甲型流行性感 15 例诊治分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (2): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.014. Zuo YL, Yang YY, Hong J, et al. Analysis on diagnosis and treatment of 15 cases with severe influenza A [J]. *Chin J Pediatr*, 2014, 52 (2): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.014.
- [152] Hu Q, Wu JL, Wang CQ, et al. Outcomes and risk factor analysis of plastic bronchitis among 321 children with influenza pneumonia after bronchoscopy examination [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 4001-4011. DOI: 10.2147/IDR.S405444.
- [153] Han CJ, Zhang TQ, Zhao YD, et al. Successful treatment of pleural empyema and necrotizing pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection following influenza A virus infection: a case report and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 959419. DOI: 10.3389/fped.2022.959419.
- [154] Cortina G, Niederwanger C, Klingowski U, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation for pediatric necrotizing pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* and influenza H1N1 co-infection: how long should we wait for native lung recovery? [J]. *J Artif Organs*, 2018, 21 (3): 367-370. DOI: 10.1007/s10047-018-1024-7.
- [155] 蒋薇薇. 支气管镜介入治疗儿童重症肺炎的临床疗效分析 [J]. *中国医疗器械信息*, 2019, 25 (11): 92-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2019.11.044. Jiang WW. Clinical efficacy analysis of bronchoscopy intervention in the treatment of severe pneumonia in children [J]. *Chin Med Device Inf*, 2019, 25 (11): 92-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2019.11.044.
- [156] 王雪峰, 王力宁, 邓力, 等. 儿童流行性感 中西医结合诊疗指南 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2024, 16 (2): 93-101. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.02.001. Wang XF, Wang LN, Deng L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza in children with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2024, 16 (2): 93-101. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.02.001.
- [157] 中国中西医结合学会儿科专业委员会呼吸学组, 中华中医药学会儿童健康协同创新平台专家组. 儿童流行性感 中西医结合防治专家共识 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2021, 13 (5): 369-374. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2021.05.001. Respiratory Group of Pediatric Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Expert Group of Collaborative Innovation Platform for Children's Health of China Association of Chinese Medicine. Expert consensus in integrated traditional Chinese and western medicine prevention and treatment for influenza in children [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2021, 13 (5): 369-374. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2021.05.001.
- [158] 骆淑英, 朱军礼, 吕梅斋, 等. 基于实验室检测结果病例-对照研究评价 6~72 月龄儿童流感疫苗效果 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (6): 576-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.007. Luo SY, Zhu JL, Lyu MZ, et al. Evaluation of the influenza vaccine effectiveness among children aged 6 to 72 months based on the test-negative case control study design [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53 (6): 576-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.007.
- [159] Chua H, Chiu SS, Chan ELY, et al. Effectiveness of partial and full influenza vaccination among children aged < 9 years in Hong Kong, 2011-2019 [J]. *J Infect Dis*, 2019, 220 (10): 1568-1576. DOI: 10.1093/infdis/jiz361.
- [160] Hoft DF, Babusis E, Worku S, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204 (6): 845-853. DOI: 10.1093/infdis/jir436.
- [161] Wang SY, Zheng YH, Jin XY, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in Chinese healthy children aged 3-17 years in one study center of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial, 2016/17 season [J]. *Vaccine*, 2020, 38 (38): 5979-5986. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.019.