

· 临床经验 ·

上海市儿童新型冠状病毒感染的临床分析及
中医辨证治疗和婧伟¹ 曾 玫² 俞 建¹ 翟晓文³ 葛艳玲² 曹 迪⁴
王相诗² 蔡洁皓² 乔中伟⁵ 时毓民¹

从 2020 年 1 月世卫组织宣布新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 为国际关注的突发公共卫生事件以来, COVID-19 在全球的流行已对全世界人民的健康造成严重威胁, 根据世卫组织在 2020 年 9 月 26 日的统计, 全球超 3 200 万人确诊, 98 万余人死亡^[1]。我国根据国家卫生健康委员会统计, 截止 2020 年 9 月 26 日 24 时, 累计确诊病例 88 153 例, 累计死亡病例 4 646 例^[2]。国家儿童医学中心(上海)复旦大学附属儿科医院, 是上海市唯一定点收治儿童新型冠状病毒感染的医疗机构, 从 2020 年 1 月 19 日收治第 1 例新型冠状病毒感染患儿以来, 截止 2020 年 3 月 20 日 24 时, 复旦大学附属儿科医院共收入本地确诊患儿 11 例, 占当时上海全部确诊人群 3.3%, 在上海市卫健委及中医药管理局支持下, 中医科医生作为医院专家工作组成员, 与传染科协作, 全程参与其诊治经过, 患儿现已全部出院。

本文通过对 11 例患儿的一般情况、临床表现、流行病学资料、实验室检查指标、中医证候及辨证论治等信息进行归纳总结, 为中西医结合干预儿童新型冠状病毒感染提供依据, 分析报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 根据国家卫生健康委员会、国家中医药管理局公布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3] 为诊断标准: (1) 具有流行病学史: 发病前

14 日内有武汉市及周边地区, 或其他有病例报告社区的旅行史或居住史; 发病前 14 日内与新型冠状病毒感染者(核酸检测阳性者)有接触史; 发病前 14 日内接触来自武汉及周边地区, 或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者; 聚集性发病[2 周内小范围如家庭、办公室、学校班级等场所, 出现 2 例及以上发热和(或)呼吸道症状的病例]; (2) 临床表现: 发热和(或)呼吸道症状; 具有上述 COVID-19 影像学特征; 发病早期白细胞总数正常或降低, 淋巴细胞计数减少; (3) 病原学证据: 实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性; 病毒基因测序, 与已知的新型冠状病毒高度同源。有流行病学史中的任何 1 条, 且符合临床表现中任意 2 条; 或无明确流行病学史, 符合临床表现中的 3 条; 以上均需具备病原学证据之一。

2 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准; (2) 年龄 < 18 岁; (3) 为本地病例; (4) 患儿监护人知情同意。

3 排除标准 (1) 有严重心、脑、肾疾病的患儿; (2) 因各种原因无法配合采集信息者。

4 一般资料 选取 2020 年 1 月 19 日—2020 年 3 月 20 日期间在复旦大学附属儿科医院传染科就诊的全部本地新型冠状病毒感染住院患儿 11 例作为研究对象。本研究经复旦大学附属儿科医院伦理委员会审查并同意(No. 复儿伦审[2020]29 号)。

5 方法 患儿入院后由传染科采集其流行病学资料、临床表现, 临床检验科采集实验室检查资料(血常规、血生化、X 线片或 CT 结果); 中医四诊信息由中医科主任医师在患儿入院第 1 日以及入院后每 3 日固定采集, 以降低观察性偏倚; 中医辨证论治由中医科主任医师完成。其中中医辨证依据参考中华人民共和国国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]、上海市新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作领导小组办公室制定的《上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行)》^[4]、《儿童新型冠状病毒感染的肺炎诊断、治疗和预防专家共识(第一版)》^[5] 作为证型辨证依据。(1) 疫毒犯卫证: 发热或

基金项目: 上海市卫生健康委员会/上海市中医药管理局 中医药防治新型冠状病毒肺炎应急专项 (No. 2020NCP002)

作者单位: 1. 复旦大学附属儿科医院中医科(上海 201102); 2. 复旦大学附属儿科医院传染科(上海 201102); 3. 复旦大学附属儿科医院内科(上海 201102); 4. 复旦大学附属儿科医院医学科(上海 201102); 5. 复旦大学附属儿科医院放射科(上海 201102)

通讯作者: 俞 建, Tel: 021-64931902, E-mail: yuj@shmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20200828.038

身热不扬,鼻微塞流涕,咽稍痛或伴咽干,或轻咳,或伴呕恶、腹泻,舌淡或淡红,苔薄白微腻或微黄。(2) 湿热蕴肺证:低热或不发热,微恶寒,乏力,头身困重,肌肉酸痛,干咳痰少,咽痛,口干不欲多饮,或伴有胸闷脘痞,无汗或汗出不畅,或见呕恶纳呆,便溏或大便黏腻不爽,舌淡红,苔白厚腻或薄黄,脉滑数或濡。(3) 肺脾气虚证:气短,倦怠乏力、纳差呕恶、痞满,大便无力,便溏不爽,舌淡胖,苔白腻。

6 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的连续变量以 $M(Q25, Q75)$ 表示,计数资料以绝对数、相对数和频数(构成比)描述,计量资料组间比较采用两样本均数 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 临床特征及流行病学 11 例新型冠状病毒感染患儿的确诊病例中,男性 6 例,女性 5 例,年龄 7 个月~11 岁,中位数为 5.5(1.8,10) 岁。11 例均有明确的流行病学史,以聚集性发病为主,大多数发生在家庭暴露成人病例后。患儿住院天数为 10~29 日,平均天数为 (19.2 ± 7.2) 日。患儿从首发症状至入院时间为 4 h~3 日。11 例患儿中以发热为首发症状者 7 例(64%),其热峰在 38.5℃ 以上 2 例,其余 5 例均低于 38.5℃,以无发热仅有咳嗽为首发症状者 4 例(36%)。11 例患儿中 4 例(36%) 伴有鼻塞流涕;11 例均无胸闷、无呼吸困难;无明显咽痛、乏力、呕吐、腹泻等症状。临床体征:入院时除 4 例有咽部略红外,其余 7 例均无明显异常的特征性改变,无皮疹,肺部均未出现明显干湿啰音。11 例患儿中合并肺炎者 5 例(45%),均无呼吸窘迫综合征;11 例患儿中 1 例为胆管闭锁术后肝功能不全,10 例既往体健,均无肝肾功能不全等并发症。

2 实验室检查资料 实验室检查中,11 例患儿血常规白细胞为 $3.2 \sim 11.8 \times 10^9/L$,1 例(9%) 轻度升高,其余正常;淋巴细胞(lymphocyte,LYM)计数为 $1.2 \sim 4.9 \times 10^9/L$,1 例(9%) 患儿轻度降低;淋巴细胞百分比(LYM%) 在 17.5%~69.8% 区间,4 例(36%) 下降,2 例升高(18%),其余正常;中性粒细胞百分比(neutrophils,NEUT%):25.2%~75%,4 例(36%) 下降,2 例(18%) 升高,其余正常;单核细胞百分比(monocytes,MXD%):3.0%~14.8%,4 例(36%) 升高,其余正常;C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP):8~35 mg/L,4 例(36%) 升高,余正常。血沉

5~34 mm/h,1 例轻度升高,D-二聚体 0.33~0.63 mg/L,3 例轻度升高,降钙素原、肌钙蛋白均正常,白介素-6(interleukin,IL-6) 1.5~24.77 pg/mL,4 例(36%) 升高。生化指标中肝功能中胆红素基本正常,1 例(9%) 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT) 升高,5 例(45%) 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST) 升高,其余正常(1 例患儿为胆管闭锁术后,原有肝功能异常)。4 例(36%) 乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH) 升高,7 例(63%) α -羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyric dehydrogenase,HBDH) 轻度升高,3 例(27%) 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme,CK-MB) 升高;尿素、肌酐基本正常;白蛋白、球蛋白基本正常。11 例患儿中 6 例行胸部 X 线片检查,其中 1 例提示支气管肺炎,1 例提示少许肺炎,轻度胸膜反应,其余 4 例无肺炎表现;5 例行 CT 检查,其中 3 例提示为肺炎,2 例为支气管炎。11 例甲流、乙流、腺病毒、合胞病毒病原体、肺炎支原体检测均为阴性;肌钙蛋白均 $< 0.01 \mu g/L$,总胆红素、肌酐、磷酸肌酸激酶在正常范围,均经过 2 次上海疾病预防控制中心(Centers for Disease Control, CDC) 呼吸道标本(鼻咽拭子) 实时荧光 RT-PCR 检测,显示新型冠状病毒核酸阳性。

3 中医证候观察 疾病初期 11 例患儿中发热 7 例,伴有咳嗽 9 例,鼻塞流涕 4 例,均不伴有乏力、恶心、口渴、喘促、腹泻症状。11 例患儿中舌淡红者 5 例(45%),舌红 5 例(45%),舌淡 1 例(10%);舌体 10 例(91%) 正常,1 例(9%) 胖大;舌苔薄者 6 例(55%),舌苔厚 5 例(45%);舌苔白 6 例(55%),黄 5 例(45%);11 例(100%) 均有腻苔。疾病中期,患儿发热均已退,伴有咳嗽者 5 例,1 例胃纳不佳,1 例大便偏稀,10 例患儿中舌淡 1 例,淡红舌 6 例,4 例舌红;11 例苔均为腻苔,4 例为黄厚苔,7 例为薄白苔;在疾病恢复期,舌淡 1 例,舌淡红 9 例,舌红 1 例;舌体 10 例正常,1 例胖大;10 例(91%) 舌苔为薄白苔,1 例为薄白腻苔。

按照其临床表现来分,11 例患儿中 6 例(55%) 为轻型,5 例(45%) 为普通型。根据搜集的中医四诊信息,按照中医辨证依据,在疾病期,11 例患儿中 6 例(55%) 属于疫毒犯卫证;5 例(45%) 为湿热蕴肺证(轻型);在疾病恢复期,11 例已出院患儿中 6 例属于脾肺两虚证,1 例属于气阴两虚型,其余 4 例为平和型。

4 中西医结合治疗及转归

4.1 治疗 11 例患儿中有 3 例入院前有外院抗生素治疗史,入院后停药。11 例患儿中,1 例患儿拒服任何药物,8 例患儿根据其症状表现,均采用中西医结

合对症治疗,2 例患儿为纯中药治疗。西药方面:给以抗病毒治疗,1 例使用重组人干扰素 α -1b 雾化(20 μ g/支,深圳科兴药业有限公司,批号:201907077),2 例使用利巴韦林气雾剂(0.5 mg/150 揿,上海信谊药厂有限公司,批号:121190901),1 例使用利巴韦林颗粒剂(0.1 g/袋,四川百利药业有限责任公司,批号:181039),1 例入院时检查无支原体感染,入院第 8 日后复查呼吸道病原体,测定支原体 DNA 阳性,考虑到胸片两肺仍有渗出,因此加用阿奇霉素干混悬剂(0.1 g/包,大连辉瑞制药有限公司,批号:CL5645)。偶用退热剂布洛芬混悬液(100 mL/瓶,上海强生制药有限公司,批号:191023078)、镇咳药物氨溴特罗口服液(100 mL/瓶,北京韩美药品有限公司,批号:19120039)、肠道益生菌-双歧杆菌三联活菌散(1 g/包,上海上药信宜药厂有限公司,批号:04820200105);中药方面:根据患儿不同时期不同的中医证候,分别给予中药院内制剂黄芩清热利湿合剂(100 mL/瓶,上海练塘药业有限公司,批号:20191201,茯苓、黄芩、藿香、稻芽、谷芽、陈皮、薏苡仁、山楂)以清热利湿、金百合剂(100 mL/瓶,上海练塘药业有限公司,批号:20191204,桑白皮、黄芩、开金锁、炙百部、前胡、炙紫菀、枇杷叶、苦杏仁)镇咳化痰、射干合剂(100 mL/瓶,上海练塘药业有限公司,批号:20191202,射干、僵蚕、炙麻黄、杏仁、黄芩、前胡、葶苈、蝉蜕、百部)清肺止咳,中成药槐杞黄颗粒(10 g/袋,启东盖天力药业有限公司,批号:JJ18)益气养阴、醒脾养儿颗粒(2 g/袋,贵州健兴药业有限公司,批号:20190961)健脾益气、以及根据不同辨证开具中药颗粒剂加减进行治疗(因儿童服药困难,草药汤剂依从性差)。2 例纯中药治疗的患儿,1 例使用蒲地蓝消炎口服液(10 mL/支,济川药业集团有限公司;批号:1911025),加院内制剂金百合剂治疗;1 例使用院内制剂黄芩清热利湿合剂、金百合剂以及扶正祛邪的中药颗粒剂治疗。

4.2 转归 11 例患儿无一例转为重症,均已出院。其中 7 例以发热为首发症状者,5 例均入院后 1 日即退热,2 例入院 4 日后热退;9 例伴有咳嗽或以咳嗽为首发症状者,其中 7 例 3~5 日消失,1 例无法口服药物,1 例伴过敏体质,2 例咳嗽时间较长,15~25 日后好转;5 例伴有肺炎患儿出院前复查胸片或 CT,均好转。11 例患儿连续 2 次新型冠状病毒鼻咽拭子核酸转阴时间为 7~27 日,平均(14.7 $\pm$ 7.2)日,其中轻型转阴时间平均为(18.8 $\pm$ 7.5)日,普通型转阴时间平均为(9.8 $\pm$ 2.4)日,采用两样本均数 t 检验,轻型和普通型两者鼻咽拭子核酸转阴时间差异有统计学意义($P<0.05$)。

粪便核酸转阴时间为 8~26 日,平均(15.5 $\pm$ 7.0)日,其中轻型转阴时间平均为(19.0 $\pm$ 7.7)日,普通型转阴时间为(11.4 $\pm$ 3.0)日,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

COVID-19 疫情早期,儿童被认为是不易感染人群,但随着疫情的发展,专家认为人群普遍易感^[3],临床上也观察到儿童感染病例逐渐增多,甚至有报道出现了儿童重症及新生儿感染^[6,7]。早期儿童感染较少,可能为本次 COVID-19 爆发时候,正值我国多数教育机构放寒假期间,儿童尤其婴幼儿较成人来言,活动范围小,接触人员比较单纯,比之成人直接接触病原体的机会减少;而随着中国传统节日春节的临近,一些已确诊或无症状携带者家庭的回归,使儿童有机会接触到更多的病原体,从而发病率逐渐增加,这与笔者流行病学调查的结果相一致,11 例儿童均有确诊家庭成员接触史,提示家庭内聚集性传播是儿童感染的重要途径;另外儿童免疫功能尚不完善,中医学认为小儿脏腑娇嫩、形气未充,故儿童易遭遇外感邪气等致病因素侵袭,而疫疠之气较一般致病因素传染性、致病性均更强,这可能是儿童病例逐渐增多的原因。从患儿的临床症状及实验室检查相关指标分析,儿童较成人而言,感染新型冠状病毒病情轻,多为轻型,少数为普通型,程度较轻,这与武汉儿童医院的临床观察一致^[8]。临床症状以上呼吸道感染症状为主,发热时间短,热退迅速,实验室指标的表现与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[3]中略有不同,表现为白细胞数基本正常,LYM 绝对值未见明显减少,LYM 百分比有减少的趋势,CRP 略有升高,血沉基本正常,肝功能受损不明显。究其儿童发病较轻的原因,可能跟儿童免疫发育特点有关。新型冠状病毒(SARS-Cov-2)属于 β 属的冠状病毒,有研究表明 SARS-Cov-2 在感染人体时,与血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2,ACE2)受体相结合,儿童 ACE2 受体较成人少,免疫应答较成人弱,因此感染较轻^[9]。另外有推断认为 COVID-19 重症多与细胞因子风暴(cytokine storm,CS)相关^[10],而 IL-6 在初级和二级风暴中发挥重要作用,本研究统计表明,儿童 IL-6 值为 1.5~24.77 pg/mL,4 例(36%)升高,提示儿童重症虽相对较少,但仍不可大意,以防轻症转重症。

儿童患者临床特征主要为发热,但大多身热不扬,多不伴恶寒,无壮热或烦热,也有部分病例不发热;多伴有干咳,痰少,咳不剧;与成人相比,无呼吸困难、乏

力,纳差腹泻等消化道症状也不明显;舌质多淡红,以苔薄为主,但均有苔腻的表现。杂病重脉,温病重舌。审症求因,本病病因属性以“湿毒”为主,时行疫毒侵袭肺卫,卫阳被遏,肺气郁闭,湿热毒邪困脾闭肺,气机升降失司。从以上临床资料及流行病学史综合判断,笔者对目前现有的诊疗方案提出补充,认为在疾病初期或病情属于轻症的阶段,儿童的辨证应加入疫毒犯卫证型,其表现为发热或无热,热不甚或身热不扬,或干咳,无倦怠乏力、无胸闷呕恶、纳可,二便正常。值得注意的是虽然儿童病情较轻,但 11 例中仍有 5 例(40%)影像学上有肺炎的表现,与中老年人不同,儿童感邪易于热化,在本研究迄今所接收的患儿中医证候上表现为湿热蕴肺的证候特点。王孟英《温热经纬》说:“热兼湿者,必有浊苔而多痰也”^[11]。本研究也观察到此类患儿舌象多为舌红苔偏黄腻,或薄,或厚,提示舌苔是确诊湿热蕴肺证的重要依据。因此,在治疗上当以湿热两清,宣肺降气解毒为主,防止由于湿热互结,清利不畅而向疫毒闭肺重症转化。治疗同时,必须注意固护小儿胃气及儿童服药的顺应性。11 例患儿中,最大者也只有 11 岁,7 岁以下者 7 例,最小者只有 7 个月,年龄小,独立隔离在负压病房,离开父母家人关照,虽有护士护理,但在实际治疗中,除少数年长儿外,患儿均对味道较苦中药很难接受,顺应性很差,因此中医科因时因人制宜,在辨证论治基础上,采用适合儿童口服的院内制剂、中成药或颗粒制剂,提高幼龄儿童服用中药的顺应性。恢复期儿童多以肺脾气虚为主,小儿脏器清灵,向愈明显,但因感受的邪气非一般六淫之气,而是疫毒之湿毒,故后期以中下焦症状明显,核酸指标转阴时间较长,这与病邪特点及小儿体质密切相关。明代医家万全认为小儿的五脏特点为“五脏之中,肝常有余,脾常不足,……娇肺易伤不易愈”^[12],小儿本就肺脾不足,受湿毒疫毒之气侵袭,易从虚化,难以向愈。因此在恢复期的治疗,因以扶正驱邪,托毒外出为总纲,佐以清利湿毒、调畅气机。

目前针对本次儿童新型冠状病毒感染,无特效抗病毒药物,成人使用的经验性药物由于其不良反应,尚未应用于儿童,再加上儿童多数为轻症,故除对症处理外,未采用特殊西药。另收治患儿总数较少,很难做出有较大意义的统计学分析,后期根据国内及上海疫情继续积累病例,观察患儿轻型、普通型及可能发生的重型的临床症状和中医证候特点进一步总结经验,参考成人中西医结合防治 COVID-19 的经验,结合儿童临床情况和自身特点,采用宏观与微观辨证相结合,中

西医结合诊疗相结合的方法,为儿童相关中西医结合诊疗指南的修订提供依据。

利益冲突: 本文无任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [EB/OL]. (2020-09-26) [2020-09-27]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] 国家卫生健康委. 截至 9 月 26 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-09-26) [2020-09-27]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202009/6664a44afca84b83be8cccd8283eba33.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-21]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [4] 上海市新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作领导小组. 上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行) [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-21]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/zyygz2/20200224/a1f1aab9745e4490867cb4aaf40eaad0.html>.
- [5] 姜毅, 徐保平, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第一版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 81-85.
- [6] 陈锋, 刘智胜, 张芙蓉, 等. 中国首例儿童危重型新型冠状病毒肺炎 [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 179-182.
- [7] 曾凌空, 陶旭伟, 袁文浩, 等. 中国首例新生儿新型冠状病毒肺炎 [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(4): 279-280.
- [8] Lu XX, Zhang LQ, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children [J]. New Engl J Med, 2020, 382(17): 1663-1665.
- [9] Lu RJ, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [10] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [11] 清·王孟英. 温热经纬 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 66.
- [12] 傅沛藩, 姚昌绶, 王晓萍编. 万密斋医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 458.

(收稿: 2020-03-22 在线: 2020-11-06)

责任编辑: 白霞