

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007212

论著·临床研究

武汉市新型冠状病毒感染患儿用药情况的回顾性分析

杜兆松 徐华 刘茂昌

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部, 湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 分析武汉市新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染患儿的用药情况,为临床合理用药提供参考。**方法** 回顾性分析2020年1月26日至2020年3月5日确诊SARS-CoV-2感染患儿的临床资料,将患儿分为无症状组($n=41$)和有症状组($n=73$),在亚组分析中分别比较不同抗病毒治疗方案(单用、两联和三联)及干扰素 α -1b是否联用阿奇霉素对患儿住院天数、SARS-CoV-2核酸转阴时间的影响。**结果** 共纳入114例确诊患儿,其中男72例(63.2%),女42例(36.8%)。患儿中位年龄为7.1岁,住院天数、SARS-CoV-2核酸转阴时间的中位数分别为10 d、6 d。亚组分析中,无论在有症状组或无症状组,患儿住院天数和SARS-CoV-2核酸转阴时间在不同抗病毒药物治疗方案及是否使用干扰素 α -1b联用阿奇霉素治疗中比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 不推荐常规联用抗病毒药物治疗儿童SARS-CoV-2感染及以协同抗病毒为目的联用阿奇霉素。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 61-66]

[关键词] 新型冠状病毒; 抗病毒药物; 阿奇霉素; 合理用药; 儿童

A retrospective analysis of medication in children with SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China

DU Zhao-Song, XU Hua, LIU Mao-Chang. Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China (Liu M-C, Email: liumaochang007@163.com)

Abstract: Objective To study the medication in children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Wuhan, China, and to provide a reference for rational drug use in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of the children who were diagnosed with SARS-CoV-2 infection from January 26 to March 5, 2020. The children were divided into an asymptomatic group with 41 children and a symptomatic group with 73 children. A subgroup analysis was performed to investigate the effect of different antiviral regimens (monotherapy, double therapy, or triple therapy) and whether interferon α -1b was used in combination with azithromycin on the length of hospital stay and the clearance time of SARS-CoV-2 nucleic acid. **Results** A total of 114 children with SARS-CoV-2 infection (72 boys and 42 girls) were enrolled. The median age of the children was 7.1 years. The median length of hospital stay was 10 days and the clearance time of SARS-CoV-2 nucleic acid was 6 days. In either group, the subgroup analysis showed no significance differences in the length of hospital stay and the clearance time of SARS-CoV-2 nucleic acid between the subgroups treated with different combinations of antiviral drugs and the subgroups treated with interferon α -1b alone or in combination with azithromycin ($P>0.05$). **Conclusions** It is not recommended to use the routine combinations of antiviral drugs for children with SARS-CoV-2 infection or combine with azithromycin for the purpose of antiviral therapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 61-66]

Key words: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Antiviral drug; Azithromycin; Rational drug use; Child

自2019年12月以来,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的2019冠状病毒病(COVID-19)

在全球范围内广泛传播。虽然SARS-CoV-2的致死率不及严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)

[收稿日期] 2020-07-31; [接受日期] 2020-11-19

[作者简介] 杜兆松,男,硕士,药师。

[通信作者] 刘茂昌,男,硕士,主管药师。Email: liumaochang007@163.com。

和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV), 但其传染性明显强于后两者, 且所有人群普遍易感^[1-2]。除了正在研发中的疫苗之外, 目前没有针对 SARS-CoV-2 的特效药物, 体外试验有效的药物应用于临床后的实际疗效仍然存在争议或处在临床研究阶段的药物仅能改善部分患者的临床症状^[3-5]。由于对该病毒认识尚不充分且循证研究证据有限, 临床中应用于 SARS-CoV-2 感染患者的药物也多处于试用和评价阶段, 包括抗病毒药物、抗菌药物、免疫调节剂、中药及其他支持治疗药物等。

儿童由于生长发育不完善、临床试验开展困难及用药安全性和有效性信息不足等问题, 相比成人存在更多的潜在用药风险, 而在国家卫生健康委员会最新印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》^[6]中, 尚未针对儿童患者提出具体的用药方案, 因此, 本文回顾性分析了武汉市 SARS-CoV-2 感染患儿的用药情况, 以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

通过电子病历回顾性收集武汉儿童医院 2020 年 1 月 26 日至 2020 年 3 月 5 日诊断中含“新型冠状病毒”字段 (即确诊或疑似病例) 的患儿信息, 包括基本信息、用药信息等。

1.2 方法

结合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》^[6]中的诊断标准, 将鼻咽拭子实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性的确诊患儿纳入分析。排除标准: (1) 有任何基础疾病者; (2) 数据信息缺失者。本研究已获得武汉儿童医院伦理委员会批准 (2020R077-E01) 并已免除知情同意。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析, 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本信息

共收集到 199 例确诊或疑似 COVID-19 患儿信息, 其中疑似病例 79 例, 确诊病例 120 例, 确诊病例中合并基础疾病者 6 例, 最终纳入研究的患儿为 114 例。其中男 72 例, 女 42 例; 患儿中位年龄为 7.1 岁, <1 岁的患儿 29 例, 1~7 岁患儿 34 例, >7 岁患儿 51 例。患儿中位住院天数为 10 d, SARS-CoV-2 核酸转阴中位时间为 6 d。无任何症状的携带者 41 例, 有症状的患儿主要表现为呼吸道症状和消化道症状。入院后用药情况中, 使用了干扰素 α -1b 有 112 例; 其他抗病毒药物阿比多尔、利巴韦林、奥司他韦的使用例数分别为 19 例、7 例和 3 例; 使用了抗菌药物的患儿有 59 例; 有 61 例患儿使用了中药; 2 例患儿使用了静脉注射人免疫球蛋白。见表 1。

表 1 纳入患儿的基本资料 ($n=114$)

项目	数据
年龄 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}]$	7.1(1.5, 11.8)
年龄分段 [例 (%)]	
<1 岁	29(25.4)
1~7 岁	34(29.9)
>7 岁	51(44.7)
性别 [例 (%)]	
男	72(63.2)
女	42(36.8)
临床症状 [例 (%)]	
无症状感染者	41(36.0)
发热	40(35.1)
咳嗽	41(36.0)
胸闷	7(6.1)
腹泻	5(4.4)
呕吐	2(1.8)
其他	2(1.8)
入院后用药情况 [例 (%)]	
干扰素 α -1b	112(98.2)
阿比多尔	19(16.7)
利巴韦林	7(6.1)
奥司他韦	3(2.6)
抗菌药物	59(51.8)
静脉注射人免疫球蛋白	2(1.8)
中药	61(53.5)
SARS-CoV-2 核酸转阴时间 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{d}]$	6.0(4.0, 9.0)
住院天数 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{d}]$	10.0(8.0, 13.2)

根据患儿入院时是否有临床症状,将患儿分为无症状组($n=41$)和有症状组($n=73$),无症状组患儿年龄大于有症状组($P<0.01$)。干扰素 α -1b使用率、SARS-CoV-2核酸转阴时间、住院天数及性别等指标在两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。有症状组中抗菌药物使用率明显高于无症状组($P<0.01$),而阿比多尔、中药使用率在无症状组中相对更高($P<0.05$)。见表2。

2.2 抗病毒药物使用情况

抗病毒药物单用及联合使用情况见表3。单用干扰素 α -1b的患儿有88例(77.2%, 88/114),

其中无症状组29例,有症状组59例,两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。使用干扰素 α -1b联合阿比多尔的患儿有15例,其中无症状组11例,有症状组4例,有症状组该联用方案比例低于无症状组($P<0.05$)。其他抗病毒药物两联或三联方案均只在有症状组中使用。

进一步亚组分析中,使用不同抗病毒用药方案(单用、两联和三联)患儿,无论是否有临床症状,其住院天数、SARS-CoV-2核酸转阴时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表2 无症状组和有症状组患儿基本资料比较

项目	无症状组 ($n=41$)	有症状组 ($n=73$)	χ^2/Z 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	9.8(7.0, 12.6)	3.5(0.9, 9.9)	-4.411	<0.001
男/女(例)	26/15	46/27	0.002	0.966
入院后用药情况 [例(%)]				
干扰素 α -1b	40(98)	72(99)	0.174	0.676
阿比多尔	11(27)	8(11)	4.761	0.029
利巴韦林	0(0)	7(10)	-	0.048*
奥司他韦	0(0)	3(4)	-	0.552*
抗菌药物	14(34)	45(62)	8.911	0.005
静脉注射人免疫球蛋白	0(0)	2(3)	-	0.535*
中药	33(80)	28(38)	18.734	<0.001
SARS-CoV-2核酸转阴时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5.0(4.0, 7.5)	7.0(4.5, 9.5)	-1.123	0.261
住院天数 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	10.0(7.5, 13.0)	11.0(8.0, 14.0)	-0.750	0.453

注: * 示采用 Fisher 确切概率法。

表3 无症状组和有症状组患儿抗病毒药物使用情况比较 [例(%)]

项目	无症状组 ($n=41$)	有症状组 ($n=73$)	χ^2 值	P 值
单用				
干扰素 α -1b	29(71)	59(81)	1.518	0.218
两联				
干扰素 α -1b+阿比多尔	11(27)	4(5)	10.473	0.001
干扰素 α -1b+利巴韦林	0(0)	3(4)	-	0.552*
干扰素 α -1b+奥司他韦	0(0)	1(1)	-	1.000*
三联				
干扰素 α -1b+阿比多尔+利巴韦林	0(0)	3(4)	-	0.552*
干扰素 α -1b+阿比多尔+奥司他韦	0(0)	1(1)	-	1.000*
干扰素 α -1b+利巴韦林+奥司他韦	0(0)	1(1)	-	1.000*

注: * 示采用 Fisher 确切概率法。

表4 不同抗病毒用药方案患儿住院天数和 SARS-CoV-2 核酸转阴时间比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]

组别	无症状组			有症状组		
	<i>n</i>	住院天数	SARS-CoV-2 核酸转阴时间	<i>n</i>	住院天数	SARS-CoV-2 核酸转阴时间
单用	29	10.0(7.0, 12.0)	6.0(4.0, 7.5)	59	10.0(8.0, 14.0)	7.0(5.0, 10.0)
两联	11	12.0(9.0, 19.0)	5.0(4.0, 14.0)	8	8.5(8.0, 12.5)	4.5(3.0, 6.5)
三联	-	-	-	5	12.0(11.5, 17.5)	6.0(3.0, 10.5)
Z/H 值		-1.539	-0.352		2.769	5.164
P 值		0.131	0.743		0.251	0.076

2.3 抗菌药物使用情况

在纳入的 114 例患儿中, 共有 59 例 (51.8%) 使用了抗菌药物, 其中有症状组 45 例 (62%, 45/73), 无症状组 14 例 (34%, 14/41), 有症状组抗菌药物使用率高于无症状组 ($\chi^2=7.950$, $P<0.01$), 均伴有与细菌或支原体感染相关检验指标 (包括外周血白细胞计数、中性粒细胞比例、C 反应蛋白、降钙素原、肺炎支原体 IgM 和肺炎支原体抗体滴度 $\geq 1:160$) 一项或多项升高或阳性, 抗菌药物使用的品种及方案见表 5。14 例使用了抗菌药物的无症状组患儿中, 10 例为阿奇霉素单用 (均诊断合并支原体感染), 另 4 例为头孢类抗菌药物单用, 该组无抗菌药物两联或三联使用情况。45 例使用了抗菌药物的有症状组患儿中, 36 例为单药抗感染 (包括阿奇霉素、头孢类和氨基糖苷类单用), 8 例为抗菌药物两联使用 (主要为阿奇霉素与头孢类联用), 仅 1 例为阿奇霉素、头孢类和碳青霉烯类三联抗感染。

进一步亚组分析中, 将患儿分为单用干扰素

α -1b 组和干扰素 α -1b 联用阿奇霉素组 (均未使用其他抗菌药物) 进行比较, 发现无论患儿是否有临床症状, 其住院天数、SARS-CoV-2 核酸转阴时间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

表5 无症状组和有症状组患儿抗菌药物使用情况比较

[例 (%)]

项目	无症状组 (<i>n</i> =41)	有症状组 (<i>n</i> =73)	χ^2 值	P 值
单用				
阿奇霉素	10(24)	19(26)	0.037	0.847
头孢类	4(10)	16(22)	2.684	0.101
氨基糖苷类	0(0)	1(1)	-	1.000*
两联				
头孢类 + 阿奇霉素	0(0)	6(8)	-	0.086*
头孢类 + 糖肽类	0(0)	1(1)	-	1.000*
头孢类 + 氨基糖苷类	0(0)	1(1)	-	1.000*
三联				
阿奇霉素 + 头孢类 + 碳青霉烯类	0(0)	1(1)	-	1.000*

注: * 示采用 Fisher 确切概率检验。

表6 单用干扰素 α -1b 和干扰素 α -1b 联用阿奇霉素治疗对患儿住院天数和 SARS-CoV-2 核酸转阴时间的影响

[$M(P_{25}, P_{75})$, d]

组别	无症状组			有症状组		
	<i>n</i>	住院天数	SARS-CoV-2 核酸转阴时间	<i>n</i>	住院天数	SARS-CoV-2 核酸转阴时间
单用干扰素 α -1b	19	10.0(7.0, 13.0)	5.0(4.0, 8.3)	23	12.0(8.0, 17.0)	6.0(4.0, 10.0)
干扰素 α -1b + 阿奇霉素	7	9.0(8.0, 11.0)	7.0(4.0, 8.0)	15	10.0(7.0, 12.3)	7.5(5.8, 10.0)
Z 值		-0.745	-0.335		-0.999	-1.120
P 值		0.469	0.746		0.318	0.263

3 讨论

本文纳入分析了 114 例 SARS-CoV-2 感染患儿的基本情况和用药信息。患儿首发症状主要涉及呼吸系统和消化系统, 与成人的首发症状表现

相一致^[1,7], 进一步分析发现有 41 例为感染后无症状患儿, 占 36.0%。Sutton 等^[8]对 215 名孕妇进行 SARS-CoV-2 核酸检测, 显示检测结果为阳性的孕妇有 33 例, 其中无症状孕妇有 29 例 (93.5%)。远高于本文中儿童无症状感染者比例, 其差异推

测可能是与该研究纳入的阳性病例数较少有一定关系。

在抗病毒药物治疗方面,本研究中患儿以干扰素 α -1b 雾化的使用率最高,达到了 98.2%,干扰素 α -1b 也是目前推荐可用于儿童 SARS-CoV-2 感染治疗的首选抗病毒药物^[9-10],以期降低病毒载量、减轻症状和缩短病程。另在早期用药探索阶段纳入的患儿中有 19 例联合了阿比多尔抗病毒治疗,占 16.7%。值得一提的是,阿比多尔国内说明书中尚无儿童剂量推荐,参考俄罗斯儿童流感研究数据^[11],临床上选择在部分 2 岁以上患儿中试用,因无症状组中患儿年龄显著高于有症状组,使得阿比多尔在无症状组中的使用比例更高。目前阿比多尔在儿童 SARS-CoV-2 感染治疗的疗效和安全性上仍有待进一步明确^[9-10],试用时需要密切关注其恶心、腹泻、肝酶升高、心动过缓等不良反应。共有 24 例患儿使用了抗病毒药物两联或三联治疗,但无论在有症状组还是无症状组,患儿住院天数、SARS-CoV-2 核酸转阴时间与是否抗病毒药物联用均无显著相关性,提示联用方案并未展示出更优的疗效。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中也指出不建议同时应用 3 种以上抗病毒药物^[6],同时儿童作为一个特殊群体,且儿童感染病例临床表现较轻,对于抗病毒药物两联使用,临床上也应谨慎评估并兼顾考虑药物的不良作用和潜在风险。

病毒感染后可导致气道物理屏障损伤和机体免疫应答失调,从而更易继发细菌或其他病原体感染^[12-13]。本次纳入的患儿中有 59 例因伴有与细菌或支原体感染相关的指标升高或阳性而使用了抗菌药物,占 51.8%,其中包括 14 例无症状患儿。但 SARS-CoV-2 感染也可引起 C 反应蛋白等指标升高^[6,9],所以建议临床应根据病史症状和检验检查指标综合评估,以避免盲目或不恰当使用抗菌药物,而对于无症状者是否需要积极抗菌药物干预也有待进一步商榷。另一方面,有研究报道阿奇霉素具有抑制寨卡病毒和埃博拉病毒作用^[14-15],国外一项小样本($n=36$)非随机对照的研究提出阿奇霉素与磷酸氯喹联用比单用磷酸氯喹在 COVID-19 患者中具有更好的治疗效果^[4]。在本研究中有 36 例患儿因诊断合并支原体感染而使用了阿奇霉素治疗,然而分析显示,无论在有症状组

或无症状组,患儿住院天数、SARS-CoV-2 核酸转阴时间与是否使用阿奇霉素及干扰素 α -1b 联合治疗均无明显相关性,即当前证据暂不支持在儿童 SARS-CoV-2 感染者中使用阿奇霉素作为抗病毒联合治疗。

总体而言,多数儿童 SARS-CoV-2 感染患者临床症状相对较轻,且部分可呈无症状感染;针对 SARS-CoV-2 感染的治疗尚无特效抗病毒药物,基于本研究分析结果并兼顾儿童病例特点及用药安全性,不推荐常规使用抗病毒药物联合治疗儿童 SARS-CoV-2 感染;不推荐以协同抗 SARS-CoV-2 治疗为目的联合使用阿奇霉素。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 470-473.
- [2] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention[J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [3] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2327-2336.
- [4] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(1): 105949.
- [5] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection[J]. Med Mal Infect, 2020, 50(4): 384.
- [6] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. 传染病信息, 2020, 33(4): 289-296.
- [7] Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(5): 766-773.
- [8] Sutton D, Fuchs K, D'alton M, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery[J]. N Engl J Med, 2020, 382(22): 2163-2164.
- [9] 姜毅,陆小霞,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(第二版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 143-150.

- [10] 陈志敏, 傅君芬, 舒强, 等. 儿童 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗指南 (第二版)[J]. 浙江大学学报 (医学版), 2020, 49(2): 139-146.
- [11] Drinevskii VP, Osidak LV, Natsina VK, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children[J]. Antibiot Khimioter, 1998, 43(9): 29-34.
- [12] Loosli CG, Stinson SF, Ryan DP, et al. The destruction of type 2 pneumocytes by airborne influenza PR8-A virus; its effect on surfactant and lecithin content of the pneumonic lesions of mice[J]. Chest, 1975, 67(2 Suppl): 7S-14S.
- [13] Robinson KM, Kolls JK, Alcorn JF. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 34: 59-67.
- [14] Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing[J]. ACS Infect Dis, 2015, 1(7): 317-326.
- [15] Retallack H, Di Lullo E, Arias C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(50): 14408-14413.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》入选“第 5 届中国精品科技期刊”

2020 年 12 月 29 日上午, 由科技部中国科学技术信息研究所主办的“2020 年中国科技论文统计结果发布会”通过网络直播方式举行, 会上揭晓了“第 5 届中国精品科技期刊”的评选结果, 我刊成功入选。这标志着我刊再次迈上新的台阶。

“中国精品科技期刊”是由中国科学技术信息研究所“精品科技期刊服务与保障系统项目组”于 2008 年首次遴选产生, 已分别于 2008 年、2011 年、2014 年和 2017 年公布 4 届, 每 3 年评选一次, 对提升优秀学术期刊质量和影响力、带动我国科技期刊整体水平进步起到了推动作用。此次公布的第 5 届中国精品科技期刊名单是该项目组根据中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价的结果, 在 2070 本中国科技核心期刊中评出了 300 种以中文出版的中国精品科技期刊和 20 种以英文出版的中国国际化精品科技期刊。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2020 年 12 月 30 日