

儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防 专家共识



扫码阅读电子版

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
中国医药教育协会儿科专业委员会
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
中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会儿科感染学部
“六一健康快车”项目专家委员会
全球儿科呼吸联盟

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 钱渊, Email: yqianbjc@263.net;
许文波, Email: wenbo_xu1@aliyun.com
DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200225-00243

Chinese experts' consensus statement on diagnosis, treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection in children

China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases
Group of Respiriology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association
Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiriology Pediatrics
China Medicine Education Association Committee on 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
Group of Pediatric Infection, Branch of Molecular Diagnostics, China International Exchange and Promotion Association
for Medical and Healthcare
Expert Committee of "61 Health Express" Project
Global Pediatric Pulmonology Alliance

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com; Qian Yuan, Email: yqianbjc@263.net;
Xu Wenbo, Email: wenbo_xu1@aliyun.com

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是世界范围内引起5岁以下儿童急性下呼吸道感染(acute lower respiratory tract infections, ALRTI)最重要的病毒病原^[1]。RSV感染是造成婴幼儿病毒性呼吸道感染住院的首要因素,严重危害儿童健康,尤其对早产儿、患有先天性心脏病或原发免疫缺陷的婴幼儿造成的疾病更重。目前,尚无RSV疫苗及有效的抗病毒药物用于RSV的治疗,唯一可用于RSV预防的人源化特异性抗体帕利珠单抗(Palivizumab)尚未引进国内临床应用。临床上在RSV的流行、致病机制、诊断、治疗及预防等方面尚存在一些不足,为进一步规范儿童RSV感染的诊断、治疗及预防,以国内外RSV最新研究进展为参考,特制定

此专家共识。

1 儿童 RSV 感染的疾病负担及流行概况

1.1 儿童 RSV 感染的疾病负担 RSV 是引起婴幼儿 ALRTI 最常见的病毒病原^[1], 其人群感染率随年龄升高而上升。血清流行病学调查显示人群抗 RSV IgG 抗体阳性率在 1~6 月龄为 71%, 随年龄逐渐上升, 在 6~12 月龄、1~3 岁、3~6 岁、6~20 岁分别为 84%、89%、96% 和 98%, 在 20 岁以上达到 100%^[2]。流行病学资料显示, 2005 年全球约有 3 380 万 RSV 感染所致的儿童 ALRTI 病例, 占有所有儿童 ALRTI 的 22%, 其中 55 600~199 000 例儿童死亡, 占有所有死亡病例的 3%~9%^[3]。2015 年 RSV 全球流行病学监测网络的一项研究, 按世

界银行收入区域划分评估疾病负担,显示全球约有 3 310 万例 5 岁以下儿童 RSV 感染 ALRTI 新发病例,其中 320 万患儿需要住院治疗(占有 ALRTI 的 28%),59 600 例住院患儿死亡(占 ALRTI 死亡病例的 13%~22%);在 6 个月以下的患儿中,住院 140 万例,其中 27 300 例患儿死亡;所有死亡病例中,99% 的患儿来自于发展中国家^[4]。RSV 感染发病率最高的 5 个国家依次为巴基斯坦、印度、尼日利亚、中国和印度尼西亚,贡献了全球近一半的 RSV-ALRTI 的疾病负担^[5]。据估计,我国由于 RSV 感染引起的 ALRTI 的发病率约为 31.0(18.7~50.8)/1 000^[4],占儿童 ALRTI 的 18.7%^[6]。Ning 等^[7]对我国 5 岁以下儿童社区获得性肺炎的病原进行荟萃分析,发现 RSV 占 17.3%;在上海地区 2013 年至 2015 年 18 岁以下儿童下呼吸道感染病原中,RSV 占 13.9%,在病毒病原中的检出率居第 1 位;在北京和山东等华北地区 2012 年至 2015 年 2 岁以下住院儿童中,RSV 的检出率高达 33.3%,在病毒病原中占第 1 位^[8-9]。新生儿 RSV 感染发病率也并不低。基于 3 个社区的研究显示,每年每 1 000 名新生儿发生 RSV 感染 40 次,新生儿期 RSV-ALRTI 的住院率为 15.9(95% CI:8.8~28.9)/1 000^[4]。

RSV 感染后,发展为 ALRTI 的危险因素包括早产、低出生体质量、男性、有兄弟姐妹、母亲吸烟、特应性皮炎史、非母乳喂养和居住环境拥挤等^[10],发展为重症的高危人群则包括年龄 < 12 周、慢性肺部疾病、先天性气道畸形、咽喉功能不协调、左向右分流型的先天性心脏病、唐氏综合征、免疫缺陷和神经肌肉疾病等^[11]。随着年龄增长,RSV 感染住院率呈下降趋势,出生第 1 年为 3.2/1 000~42.7/1 000^[12],而 1~4 岁时住院率为 0.60/1 000~1.78/1 000^[13],不同收入国家的住院率比较,差异无统计学意义。据统计,RSV-ALRTI 的平均住院时间为 3 d,中低收入国家的二级和三级保健服务机构 RSV 感染住院患儿的直接医疗费用分别为 243 美元和 559 美元;而在高收入国家,该项费用分别为 2 804 美元和 7 037 美元^[14]。与非 RSV 感染相比,RSV 感染引起的 ALRTI 病情更重,转入重症监护室、发生呼吸衰竭和需要无创通气的比例更高,对卫生保健服务的影响更大^[15-16]。

不同国家 RSV 感染的病死率差异较大,按儿童 RSV-ALRTI 的入院病死率(in-hospital case fatality ratios,hCFR)计算,发展中国家各个年龄段的 hCFR 均高于发达国家,低及低中收入国家的 hCFR 均明显高于高收入国家。以 6~11 月龄婴儿为例,低收入、低中收入、中上收入和高收入国家的 hCFR 分别为 9.3(3.0~28.7)/1 000、2.8(1.8~4.4)/1 000、2.4(1.1~5.4)/1 000 和 (0.2~4.0)/1 000。RSV 全球在线病死率数据库(RSV Global Online Mortality Database, RSV

GOLD)对 1995 年 1 月 1 日至 2015 年 10 月 31 日期间死于社区获得性 RSV 感染的 0~59 月龄儿童的个体数据进行回顾性分析,发现不同收入国家的 RSV 相关死亡年龄也有差异,低收入或中低收入国家年龄中位数为 5.0 月龄(IQR:2.3~11.0 月龄),中上收入国家为 4.0 月龄(2.0~10.0 月龄),高收入国家为 7.0 月龄(3.6~16.8 月龄)^[5]。但与历史上的 RSV 病死率相比,所有年龄组和各地区的 RSV 相关病死率均有下降趋势^[4]。

1.2 RSV 感染的流行概况 RSV 感染呈全球广泛流行,其流行受地理位置、温度和湿度等因素影响。在北半球国家和地区,RSV 的流行存在明显的流行季,主要集中于 11 月至次年 2 月的冬季和早春季节^[17-18];在热带和亚热带,RSV 在潮湿的雨季感染率出现明显增高^[18]。基于分子检测 RSV 的方法,以阳性检出率 10%及以上为阈值,我国北方地区 RSV 流行季开始于第 41 周(10 月份中旬),结束于次年第 20 周(5 月份中旬),持续 33 周^[16];南方的温州地区,RSV 感染冬春季好发,与温度密切相关^[19]。

2 RSV 简介及感染致病机制

2.1 RSV 简介 RSV 是 1956 年从黑猩猩呼吸道分离出来的,因其在细胞培养过程中导致相邻细胞融合,细胞病变形成为类似合胞体的结构而被称为呼吸道合胞病毒。根据病毒种的不同,分为人呼吸道合胞病毒(human respiratory syncytial virus,HRSV)(1957 年从婴儿呼吸道标本中分离)、牛呼吸道合胞病毒(bovine respiratory syncytial virus,BRSV)和鼠呼吸道合胞病毒(murine respiratory syncytial virus,MRSV)。RSV 原归属副黏病毒科肺炎病毒属,2015 年,国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses,ICTV)将 RSV 改划分至肺炎病毒科(Pneumoviridae)正肺病毒属(Orthopneumovirus),并在 2016 年将 HRSV 重新命名为人正肺病毒(human orthopneumovirus)^[20]。RSV 基因组结构为非节段性单股负链 RNA,基因组全长约 15.2 kb,编码 11 个蛋白质,分别为非结构蛋白 NS1、NS2、核衣壳蛋白 N、磷蛋白 P、基质蛋白 M、小疏水蛋白 SH、黏附蛋白 G、融合蛋白 F、M2-1、M2-2 和多聚酶亚单位蛋白 L(图 1,2)^[21]。

G 和 F 蛋白是 RSV 膜表面 2 个重要的糖蛋白,为病毒重要的抗原蛋白,是刺激机体产生中和抗体的主要病毒抗原。G 蛋白主要负责与宿主细胞黏附,F 蛋白介导病毒与宿主细胞膜融合^[21]。在 RSV 全基因组各编码蛋白序列中,G 蛋白编码基因变异较大,分为第一高变区和第二高变区,目前国际上根据第二高变区 3'末端的核苷酸序列进行 RSV 的基因型别鉴定。与 G 蛋白相比,F 蛋白无论在亚型间还是亚型内均具有较高的保守性,是目前抗体、疫苗及其他治疗性药物研发的热点蛋白。

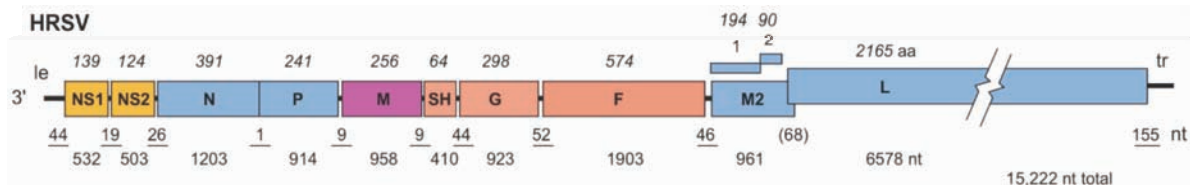


图1 呼吸道合胞病毒基因组结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of respiratory syncytial virus genome structure

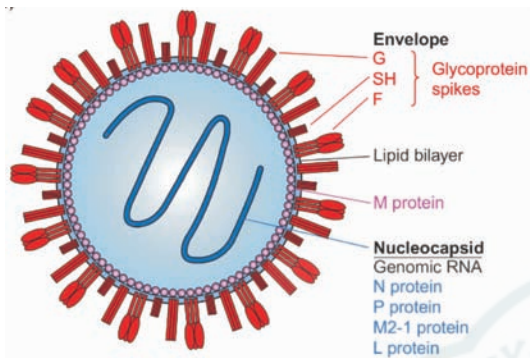


图2 呼吸道合胞病毒颗粒示意图

Figure 2 Schematic diagram of respiratory syncytial virus virion

RSV 只有一个血清型,分为 A、B 2 个亚型。研究表明,RSV 的 A、B 2 个亚型在一个国家或地区存在单一亚型流行为主或 A、B 亚型共流行的特征,且其中一个亚型流行一段时间后会由另一个亚型取代而继续流行^[22-23]。我国北方地区 RSV A、B 亚型呈交替流行,与 B 亚型比较,A 亚型高流行时,RSV 季节开始时间提前 3~5 周,持续时间延长约 6 周^[16]。

依据 RSV G 蛋白第二高变区的基因特征,目前将 RSV A 亚型分为 15 个基因型,RSV B 亚型分为 30 个基因型^[24]。近年来,插入重复序列的病毒 RSV A-ON1 和 RSV B-BA9 成为全球广泛流行的基因型。2012 年,加拿大 Ontario 地区报道发现 RSV A 亚型在 G 蛋白第二高变区出现 72 个碱基的插入,命名为新基因型 ON1^[25]。自此,ON1 基因型在全球出现流行^[26]。我国 RSV 的分子流行特征研究显示,2008 年以前,我国 RSV A 亚型以 GA 基因型流行为主,2010 年至 2013 年以 NA1 基因型流行为主,2013 年以后,新基因型 ON1 增多,逐步取代 NA1 基因型成为我国流行的优势基因型^[22]。2003 年,在 HVR2 区出现 60 个核苷酸重复序列的 RSV B 亚型 BA 基因型毒株,此后 BA 基因型不断进化并产生新的基因型,到 2018 年为止,BA 已划分为 15 个基因型,但 BA9 基因型仍是国际上 RSV B 亚型流行的优势基因型^[6-8,22]。BA9 基因型于 2006 年在我国首次发现,自 2008 年以来在我国 15 个省市均有流行,成为 RSV B 亚型优势流行基因型^[27]。

2.2 RSV 感染的致病机制 RSV 感染的致病机制较为复杂,涉及病原因素、气道上皮细胞相关因子、免疫系统反应、神经系统反应、宿主因素和环境因素综合作用^[28]。RSV 感染最易累及呼吸系统,其主要机制为气

道阻塞、支气管平滑肌痉挛及随后的气道高反应性。

2.2.1 炎症所致气道阻塞 炎症所致气道阻塞是 RSV 下呼吸道感染的主要致病机制。气管、细支气管、肺泡的上皮细胞是 RSV 感染的主要靶细胞。RSV 感染可引起气道纤毛和气道上皮细胞脱落,脱落的气道上皮细胞与中性粒细胞、纤维素、淋巴细胞在气道中积聚引起气道阻塞,同时黏液的过度分泌及气道的水肿加剧气道阻塞^[29]。中性粒细胞不仅通过释放氧自由基、中性粒细胞弹性蛋白酶、蛋白水解酶损伤气道上皮细胞,而且中性粒细胞可通过上调肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-13 的表达来促使黏液的分泌^[30]。在气道炎症期间,TNF- α 又可以反过来促使中性粒细胞募集,并且与黏蛋白 5AC (MUC5AC) 的表达相关^[31]。RSV 感染后机体呈现 Th17 优势免疫应答后,IL-17 作为主要的效应因子表达增加,IL-17 的分泌可以导致大量的黏液产生。

2.2.2 支气管平滑肌痉挛 RSV 感染可引起支气管平滑肌痉挛。气管及支气管上皮可因炎症反应受损脱落,导致感觉神经末梢暴露,并释放活性物质导致支气管平滑肌痉挛;这些递质可反作用于外周靶细胞引起神经源性因子升高。神经源性因子除了增加感觉纤维的反应性,还可促进乙酰胆碱、感觉神经肽 P 物质等的释放,从而增加气道平滑肌细胞(ASMC)的收缩幅度。如神经生长因子(NGF)引起气道平滑肌持续紧张、影响副交感神经分布等^[28]。神经肽 P 物质通过增加 ASMC 内钙离子浓度,从而引起 ASMC 收缩力增加。同时能激活肥大细胞使其释放组胺、白三烯、IL-6、干扰素- γ 及前列腺素 D2 等,并具有强烈收缩支气管作用。

2.2.3 感染后气道高反应性 婴幼儿 RSV 感染后易发生气道高反应性,这与后期的反复喘息和哮喘的发生密切相关。气道高反应性的发生与机体的免疫应答、神经调节机制和病毒的持续存在有关。RSV 感染气道上皮后促进 Th2 和 Th17 淋巴细胞的分化,呈现 Th2 优势免疫应答。有研究显示,RSV 感染可通过 Jagged-1/Notch-1 信号通路促进 Th2 型淋巴细胞的分化^[32]。干扰素- γ 作为最典型的 Th1 型细胞因子受到明显抑制,Th2 型细胞因子的 IL-13 和 IL-10 是导致气道高反应性的关键因素。RSV 感染后肺组织中可检测到 IL-13 的大量表达,鼻咽分泌物中 IL-10 水平较高的毛细支气管炎婴幼儿后来发展为反复喘息的可能性更高^[33]。RSV 感染后机

体呈现 Th17 优势免疫应答后, IL-17 作为主要的效应因子表达增加, 可协同 Th2 型细胞因子应答增加气道高反应性的风险。另外, RSV 感染后 NGF 和神经营养因子受体的表达大量增加^[34], 提示 RSV 感染后的气道高反应性可能或者至少部分与气道平滑肌张力的异常神经控制有关。在急性感染期可能通过促进神经肽 P 物质含量高的神经突过度生长, 进而促进气道非肾上腺非胆碱能神经的长期重构导致持续的气道高反应性^[28]。此外, 神经因子的过度表达降低了儿茶酚胺的产生, 加重了气道平滑肌张力的失调^[35]。动物实验证实 RSV 感染后病毒可以在气道上皮中长期存在^[29], RSV 感染的持续存在可能会持续刺激宿主的防御机制, 此外病毒的长期存在可破坏气道微生态平衡, 病毒可通过与宿主蛋白的相互作用, 导致气道超微结构的适应性重塑引起气道高反应性^[36]。

3 儿童 RSV 感染的临床表现及预后

RSV 是引起婴儿严重呼吸道感染的重要病原。RSV 感染不能产生永久性免疫, 不能保护儿童免于再次感染。RSV 感染的临床表现差异很大, 可以表现为症状轻微的上呼吸道感染或中耳炎, 也可以表现为严重的下呼吸道感染, 与患儿的年龄、基础疾病、环境暴露因素及既往的呼吸道感染史有关。RSV 可以在高危患儿中引起重症感染, 并可累及呼吸系统以外的脏器^[37]。

3.1 RSV 引起的上呼吸道感染 儿童早期 RSV 感染大部分局限于上呼吸道, 临床表现为上呼吸道刺激症状, 如鼻塞、流涕、咳嗽和声音嘶哑等。查体鼻黏膜、咽部、球结膜、鼓膜等处可见充血、水肿等现象。同时, 往往伴发热^[38]。

3.2 RSV 引起的下呼吸道感染 RSV 感染患儿可以发展为下呼吸道感染, 主要表现为毛细支气管炎或肺炎^[38], 多见于婴儿及 <2 岁儿童, 毛细支气管炎患儿病初通常存在 2~4 d 的上呼吸道感染症状, 如发热、鼻塞和流涕, 之后很快出现下呼吸道症状, 出现咳嗽、喘息, 进一步加重出现呼吸急促、呼吸费力(呼吸做功增加)和喂养困难等^[39-40]。在出生体质量 <2 300 g 或 2~8 周婴儿中, RSV 毛细支气管炎是导致呼吸暂停的独立危险因素^[41]。部分婴儿临床过程表现为肺炎, 在前驱期的流涕、咳嗽等症状后, 出现呼吸困难、喂养困难、精神萎靡等^[42]。

查体可以发现呼吸做功增加的体征(鼻扇、三凹征等), 严重时出现发绀, 听诊呼气相明显延迟, 可闻及双肺广泛哮鸣音及湿啰音。严重时伴有心动过速和脱水征。

RSV 毛细支气管炎临床有时难与 RSV 肺炎相鉴别。故世界卫生组织(WHO)建议在发展中国家中将 RSV 引起的下呼吸道感染均作为肺炎来进行管理^[43]。

RSV 毛细支气管炎按照病情分为轻、中、重 3 型(表

1), 对临床工作也有较大帮助^[44]。

表 1 RSV 毛细支气管炎病情严重程度分级

Table 1 Severity grade of respiratory syncytial virus bronchiolitis			
项目	轻度	中度	重度
喂养量	正常	下降至正常一半	下降至正常一半以上或拒食
呼吸频率	正常或略快	>60 次/min	>70 次/min
胸壁吸气性三凹征	无	肋间隙凹陷较明显	肋间隙凹陷极明显
鼻翼扇动或呻吟	无	无	有
血氧饱和度	>92%	88%~92%	<88%
精神状态	正常	轻微或间断烦躁, 易激惹	极度烦躁不安, 嗜睡、昏迷

注: 中-重度毛细支气管炎判断标准为存在其中任何一项即可判定 Moderate-severe bronchiolitis can be confirmed by the presence of any one of these criteria

出现持续严重喘息的患儿, 需要与先天性气道/肺部发育异常、先天性心血管发育异常(气道外的压迫)、支气管异物、重症肺炎、支气管哮喘等相鉴别。

3.3 RSV 引起的其他系统疾病 除了呼吸系统疾病, RSV 感染可导致其他系统病变。心血管系统受累可以出现心肌损伤、右心功能不全等。少数研究报道 RSV 感染后出现致死性间质性心肌炎、严重心律失常甚至心力衰竭^[9]。中枢神经系统受累可出现中枢呼吸暂停、癫痫、RSV 脑病、RSV 脑炎、RSV 脑膜炎等^[45-46]。另外, 极少数病例可出现低体温、皮疹、血小板减少和结膜炎等^[47]。

3.4 RSV 感染的预后 大多数 RSV 感染的患儿能完全康复, 不遗留后遗症。但婴儿期 RSV 感染的患儿出现哮喘的概率约是健康婴儿的 4 倍^[48]。早产儿、合并先天性心脏病或有唐氏综合征、免疫功能缺陷等疾病的患儿, RSV 感染后临床表现往往更重, 出现呼吸系统后遗症的比例较高。常见的表现为持续喘息或哮喘、活动耐力下降等, 且这种肺功能的受损可以持续 10 年以上^[49]。

婴儿严重 RSV 感染后可能出现闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO), 这类患儿往往对传统治疗措施(包括呼吸道管理)不敏感^[50]。也有报道称婴儿期的严重 RSV 感染与成人慢性阻塞性肺疾病(COPD)有关, 但目前尚不能证实这种气道的阻塞是由于 RSV 感染导致还是由于患儿特异性体质引起^[38]。

4 RSV 感染的实验室检查

4.1 一般实验室检查 外周血常规检测常提示白细胞计数和中性粒细胞比例正常, 而淋巴细胞比例明显升高。C 反应蛋白在正常范围。

4.2 影像学检查 RSV 感染后的影像学表现无特异性, 可表现为双肺纹理增多、小斑片状阴影、肺气肿^[51]。

4.3 RSV 病原学检查 确定 RSV 感染诊断必须有病原学结果为依据。临床样本的采集和运送对于 RSV 的实验室诊断至关重要。用于 RSV 检测的样本, 最好在发病急性期采集^[52]。RSV 是有包膜的 RNA 病毒, 在外界环境下极易失活, 冻融后的临床样本, 几乎不可能分离到病毒, 用于 RSV 分离的样本应采取床旁接种^[53]。

用于病毒核酸检测的样本,为避免核酸降解,采集后应暂存在 4℃并尽早送检,若 72 h 不送检,应置于 -80℃低温保存^[54-56]。

用于 RSV 检测的适宜样本类型主要包括鼻咽拭子、鼻咽部吸出物及支气管肺泡灌洗液等呼吸道样本。对正在进行机械通气的患儿最好采集气管内洗液或支气管肺泡灌洗液。不建议采集口咽拭子标本^[57-61]。

可用于 RSV 检测的方法包括抗原检测、核酸检测、病毒分离、抗体检测,各种检测方法的优缺点见表 2。目前可应用于临床 RSV 感染诊断的方法主要是抗原检测及核酸检测。抗原检测阳性意味着病毒在活跃的复制增殖状态,与临床表现相关性较好,急性期过后很快转阴性,但该方法的敏感性较核酸检测低,临床应用中需注意。

4.3.1 抗原检测

4.3.1.1 快速抗原检测 商品化的第一代 RSV 快速抗原检测方法包括色谱免疫层析法(chromatographic immunoassay, CIA)和胶体金免疫层析法(gold immunochromatographic assay, GICA)等^[62],一般可在 30 min 内获得检测结果,操作人员无需特殊培训,适用于床旁检测。但这类检测方法存在着灵敏度低的缺陷^[63-64]。第二代快速抗原检测方法,将抗体加上荧光标记,可用自动读取装置进行结果判读,减少了误判概率,提高了 RSV 检测的灵敏度^[65]。但目前所有的 RSV 快速抗原检

表 2 不同的呼吸道合胞病毒检测方法比较

Table 2 Comparison of different methods of respiratory syncytial virus detection

检测方法	方法原理	报告结果时间	优点	缺点	备注
抗原检测					
第一代快速抗原检测	色谱免疫层析法和胶体金免疫层析法等	10 ~ 15 min	可在 30 min 内获得检测结果,操作人员无需特殊培训,适用于床旁检测	灵敏度低,必要时阴性检测结果需要更灵敏的方法进行验证	尚不能区分呼吸道合胞病毒 A、B 亚型;灵敏度低于核酸检测
第二代快速抗原检测	荧光标记抗体的色谱免疫层析法,自动读取装置判读结果	30 min	减少了误判概率,灵敏度明显提高	一次只能读取一份标本;必要时阴性检测结果需要更灵敏的方法进行验证	
直接或间接免疫荧光法	荧光标记的单克隆抗体检测临床样本中脱落的呼吸道上皮细胞内的呼吸道合胞病毒特异性抗原	3 ~ 4 h	较高的灵敏度和特异性,与临床症状相关性好	样本中要有足够的呼吸道柱状上皮细胞;对技术人员要求较高	
核酸检测					
核酸检测法 (RT-PCR 和多重分子检测)	核酸扩增	2 ~ 8 h	灵敏度高、特异性好;能够区分 RSV A、B 亚型;多重检测可同时检测多种呼吸道病原体核酸	单核苷酸多态性(SNP)和其他突变,可导致假阴性结果;多种病原体阳性时结果分析要结合临床	实验室要有相应的评估机制
快速核酸检测法	将核酸提取、扩增和检测系统进行集成	30 min ~ 1 h	高灵敏度和特异性	目前一次只能检测一份标本	
病毒分离					
病毒分离	细胞培养	3 ~ 14 d	实验室诊断的金标准;中度敏感性;高特异性	费时费力,对技术人员及实验室条件要求高,目前已不适合临床实验室诊断	分离阳性率受多种因素影响
快速细胞培养 (shell vial)	细胞离心-增强接种法培养 + 免疫荧光检测	1 ~ 2 d			
血清学检测					
IgM/IgG 检测	酶联免疫反应	3 ~ 4 h	高灵敏度和特异性;主要用于血清流行病学监测或临床回顾性诊断	IgM 抗体阳性不能单独作为临床 RSV 感染诊断的实验室指标	不能用作早期快速病原诊断

测方法均不能区分 A、B 亚型。

4.3.1.2 免疫荧光法检测抗原 包括直接免疫荧光法(direct immunofluorescent assay, DFA)和间接免疫荧光法(indirect immunofluorescent assay, IFA),其中 DFA 用时更短,因此更为常用。DFA 检测方法是用荧光标记的单克隆抗体检测临床样本中脱落的呼吸道上皮细胞内的 RSV 特异性抗原,与病毒分离或核酸扩增检测相比, DFA 检测 RSV 的敏感性和特异性分别为 84%~100%和 86%~100%^[66-67]。商品化的多重 DFA 检测试剂可同时检测一组包括 RSV 在内的 7 种常见的呼吸道病毒^[68]。免疫荧光法要求样本中有足够的呼吸道柱状上皮细胞,要求取鼻咽部吸出物、支气管肺泡灌洗液或鼻咽拭子样本送检,细胞数不足或源自呼吸道其他部位的样本不适合这种检测^[53]。

4.3.2 核酸检测 运用核酸检测方法进行 RSV 检测具有很高的灵敏度和特异性^[69]。依据急性呼吸道感染症候群研发的多重病毒核酸检测试剂盒,能够同时快速地从呼吸道样本中鉴定出多种呼吸道病原体核酸,更好地推进了核酸检测技术的临床应用^[69]。用于 RSV 床旁检测的分子诊断试剂盒将核酸提取、扩增和检测系统进行了集成,且具有极好的灵敏度和特异性,实验整体用时可缩减至 30 min~1 h^[69-70]。

由于 RSV 基因组复制是由 RNA 依赖多聚酶完成,因此病毒基因组在复制中易突变^[3],导致假阴性结果^[71]。

因此,在应用核酸类检测试剂盒时,实验室要有相应的评估机制^[71]。

4.3.3 病毒分离 病毒分离是 RSV 感染诊断的金标准^[71]。但病毒分离费时费力,不适合用于临床 RSV 感染诊断。快速培养法(shell vial assay)结合了离心-增强接种和免疫荧光检测,大大缩短了培养时间,最短只需要 16 h 即可报告结果。

4.3.4 血清学检测 RSV 的特异性 IgG 检测主要用于血清流行病学监测或临床回顾性诊断^[72]。RSV IgM 抗体阳性不能单独作为临床 RSV 感染诊断的实验室指标。

5 儿童 RSV 感染的治疗

5.1 一般治疗 对于急性期患儿应动态观察及评估病情变化,当血氧饱和度持续低于 90%~92% 时^[11,73],给予氧疗。对于重症患儿,还可选择无创持续性正压通气(CPAP)或机械通气等呼吸支持治疗。当存在上气道阻塞并引起呼吸困难或喂养困难时可给予口鼻腔吸痰或 9 g/L 盐水滴鼻缓解鼻塞症状,保持呼吸道通畅^[74]。

患儿若能正常进食,建议继续经口喂养,如出现呼吸急促,呼吸困难,进食后呛奶易引起误吸等情况,可给予鼻胃管营养摄入,必要时可给予静脉营养,以保证体内水电解质内环境的稳定^[75]。

5.2 药物治疗

5.2.1 抗病毒药物

5.2.1.1 干扰素 对于 RSV 感染引起的下呼吸道感染,在抗感染、平喘、吸氧补液等常规基础治疗上,可试用重组人 α 干扰素进行抗病毒治疗^[76-77]。干扰素 $\alpha 1b$ 2~4 $\mu g/(kg \cdot 次)$,2 次/d,疗程 5~7 d^[78];干扰素 $\alpha 2b$ 10 万~20 万 IU/(kg·次),2 次/d,疗程 5~7 d^[79]。

5.2.1.2 利巴韦林 目前尚无足够的证据证实利巴韦林在治疗 RSV 感染中的有效性^[80],故不推荐常规使用。

5.2.2 支气管舒张剂 支气管舒张剂(如 β_2 受体激动剂)单独或联合抗胆碱能类药物雾化在 RSV 感染后引起喘息患儿中的疗效尚不明确^[81]。对于 RSV 感染伴喘息症状患儿可试用支气管舒张剂^[44],然后观察临床效果,如用药后临床症状有所缓解,可继续应用;如用药后无改善,则考虑停用。对于 RSV 感染已经引起呼吸衰竭需要呼吸机辅助通气的重症患儿,支气管舒张剂还可能增加心动过速等不良反应的风险,需慎用^[81]。推荐剂量:硫酸沙丁胺醇溶液雾化吸入,<6 岁,2.5 mg/次,用药间隔视病情轻重而定。特布他林雾化液,体质量 <20 kg,2.5 mg/次。视病情轻重每日给药 3~4 次。异丙托溴铵,推荐剂量:<12 岁,250 μg /次,多与短效 β_2 受体激动剂(SASB)联合雾化吸入^[82]。

5.2.3 糖皮质激素 不推荐常规应用全身糖皮质激素^[83-84];对有过敏体质或过敏性疾病家族病史的喘息患儿,可试用雾化吸入糖皮质激素联合支气管舒张剂治

疗,起到抑制气道炎症、改善通气及缓解喘息症状的作用。推荐剂量:布地奈德 0.5~1.0 mg/次,视病情轻重每日给药 1~2 次。

5.2.4 高渗盐水雾化吸入 3% 高渗盐水雾化吸入在 RSV 引起的下呼吸道感染的疗效尚有争议,不推荐作为常规用药^[85]。对 RSV 感染后引起严重喘憋的患儿,当其他治疗效果不佳,且住院超过 3 d 时,可考虑应用 3% 高渗盐水雾化治疗^[86],要求雾化时间少于 20 min,用药期间需密切监测,如用药 48~72 h 患儿临床症状不缓解、加重或有刺激性呛咳,需立即停用,并注意吸痰,保持气道通畅。

5.2.5 白三烯受体拮抗剂 不推荐作为常规用药^[87]。对 RSV 感染后出现反复喘息的患儿可试用白三烯受体拮抗剂口服预防喘息发作^[88],其治疗有效性尚需进一步证实。

5.2.6 抗菌药物 不作为常规用药推荐,也不建议预防性用药^[89];当考虑继发细菌感染,或重症病例存在细菌感染高危因素时,可应用抗菌药物抗感染治疗。

5.3 呼吸系统外的其他系统受累的对症治疗 在此治疗基础上,当合并其他系统异常,如循环系统出现肺动脉高压、心律失常、心肌损害甚至心力衰竭,神经系统出现嗜睡、昏迷等意识状态改变甚至抽搐等表现时,应积极给予相应的对症治疗。

6 RSV 感染防治药物新进展

近几年,有几种新型 RSV 感染防治药物初步显示具有良好的临床应用前景。根据药物的作用机制主要包括 2 类:抗体类和融合抑制剂类^[90]。

6.1 抗体类 目前进入或完成二期临床试验阶段的抗体类药物主要包括 MEDI8897 (MedImmune LLC)^[91]、ALX-0171 (Ablynx)^[92] 及静注免疫球蛋白 RI-001 (ADMA Biologics)^[93]。MEDI8897 是通过修饰 Fc 区延长半衰期的重组 IgG1 κ 单抗,靶向 RSV 的 F 蛋白,其在一、二期临床试验结果中显示具有良好的安全性,半衰期增长至 85~117 d,作为预防类抗体具有良好的保护效果^[91];目前该抗体已进入三期临床试验阶段。ALX-0171 是首个可直接雾化吸入的纳米抗体三聚体,用于 RSV 的治疗,其与帕利珠单抗作用位点相同,在阻断 RSV 复制方面要优于帕利珠单抗,具有很好的物理稳定性,能耐受药物雾化时的极端条件^[92]。免疫球蛋白 RI-001 已完成 4 项一期临床试验及 2 项二期临床试验,结果显示具有良好抗病毒及抗感染效果^[93]。

6.2 融合抑制剂 主要作用于病毒与宿主细胞结合及入侵阶段,通过影响 RSV 融合蛋白 F 的变构,从而阻断病毒进入宿主细胞,用于 RSV 的治疗。目前,完成或进入二期临床试验阶段的主要有 Ziresovir (AK-0529、RO-0529、Ark Biosciences)^[94]、GS-5806 (Gilead Sciences)^[95] 及

JNJ-53718678 (Johnson&Johnson)^[96] 等。AK0529 是一种 RSV 融合蛋白抑制剂,在非临床药理学研究中,AK0529 对于 RSV A 和 B 亚型具有剂量依赖性的强效抗病毒活性,且细胞毒性较小。在体内试验中,利用 BALB/c 小鼠 RSV 感染模型,口服给予 AK0529 显示出其具有很强的抗病毒疗效^[94]。

7 RSV 感染的预防

RSV 主要通过鼻咽黏膜或眼黏膜接触含病毒分泌物或污染物传播。直接接触是最常见的传播途径,但飞沫和气溶胶也可引起传播^[97-98]。RSV 可在手和污物上存活数小时^[99]。洗手和接触防护是预防传播的重要措施。HRSV 感染后的潜伏期为 2~8 d,通常为 4~6 d。

7.1 一般预防

7.1.1 家庭预防 加强对 RSV 感染及防治方面的宣教;提倡母乳喂养至少 6 个月^[11];避免暴露于烟草和其他烟雾;在 RSV 流行季节,限制高风险婴儿去儿童保育机构^[11];在任何场所均应洗手(用肥皂洗手或含酒精的溶液洗手),尤其是高风险婴儿在暴露于有呼吸道感染风险的年长儿童时^[100-101];养成良好的咳嗽卫生习惯。

7.1.2 医院预防 与患儿直接接触的人员均应在接触患儿前后消毒双手,如无法使用乙醇类消毒剂,应用肥皂和水勤洗手,并使用个人防护用品(外科口罩、护目镜和隔离衣)^[102-105];推荐将患儿隔离于单人病房或与其他 RSV 感染患儿一起隔离于同一病房(集中隔离治疗患儿),并限制将患儿转出病房^[104,106],在疾病暴发期间,应尽量避免照顾 RSV 感染患儿的医护人员也照顾非感染患儿;医务人员应持续接受相关教育,包括 RSV 感染的症状、流行病学、诊断和传播^[104,106]。

7.2 特异性预防

7.2.1 药物预防 帕利珠单抗是针对 RSV 的特异性抗体,尚未引进国内临床应用。患有显著血流动力学异常心脏疾病及慢性肺疾病的早产儿(胎龄<32 周,在新生儿期使用过体积分数超过 210 mL/L 氧气),在 RSV 感染高发季节开始,在 1 岁内可给予帕利珠单抗预防,15 mg/(kg·次),1 次/月,肌肉注射,在当地 RSV 流行前 1 个月开始,最多连用 5 个月^[107-108];但不推荐胎龄<29 周的早产儿使用帕利珠单抗,除非患有先天性心脏病及慢性肺疾病;也不推荐预防医院获得性 RSV 感染^[109-110]。

7.2.2 疫苗 目前没有可用的疫苗。多种基因工程疫苗、核酸疫苗、颗粒疫苗及新型 RSV 候选疫苗佐剂目前也正处于临床前和早期临床研发阶段。

(谢正德 徐保平 陈祥鹏 尚云晓 符州 曹玲 李昌崇 卢根 邓继岩 赵林清 郑跃杰 张燕 任丽丽 张海邻 秦强 王健伟 许文波 钱渊 申昆玲 执笔)

谢正德和徐保平对本文有同等贡献

参加本共识讨论、制定的专家(按姓氏拼音排序):曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院);陈祥鹏(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿科研究所,国家呼吸系统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);邓继岩(深圳市儿童医院);符州(重庆医科大学附属儿童医院);李昌崇(温州医科大学附属育英儿童医院);卢根(广州市妇女儿童医疗中心);钱渊(首都儿科研究所);秦强(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);任丽丽(中国医学科学院病原生物学研究所);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,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);王健伟(中国医学科学院北京协和医学院);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,北京市儿科研究所,国家呼吸系统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,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);许文波(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);张海邻(温州医科大学附属育英儿童医院);张燕(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);赵林清(首都儿科研究所);郑跃杰(深圳市儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, et al. Global and National burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013 findings from the global burden of disease 2013 study[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(3): 267-287. DOI: 10.1001/jamapediatrics. 2015. 4276.
- [2] Lu G, Gonzalez R, Guo L, et al. Large-scale seroprevalence analysis of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus infections in Beijing, China[J]. Virol J, 2011, 8: 62. DOI: 10.1186/1743-422X-8-62.
- [3] Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9725): 1545-1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
- [4] Shi T, Mcallister DA, O'brien KL, et al. Global, regional, and National disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study[J]. Lancet, 2017, 390(198): 946-958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.
- [5] Schellema NM, Gentile A, Lucion F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(10): e984-991. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30344-3.
- [6] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals[J]. Lancet, 2016, 388(163): 3027-3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- [7] Ning G, Wang X, Wu D, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5-years of age in mainland China, 2001-2015: a systematic review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(11): 2742-2750. DOI: 10.1080/21645515.2017.1371381.
- [8] Liu PC, Xu MH, He LY, et al. Epidemiology of respiratory pathogens in children with lower respiratory tract infections in Shanghai, China, from 2013 to 2015[J]. Jpn J Infect Dis, 2018, 71(1): 39-44. DOI: 10.7883/yoken. JJID. 2017. 323.
- [9] Yu J, Xie Z, Zhang T, et al. Comparison of the prevalence of respiratory viruses in patients with acute respiratory infections at different hospital settings in North China, 2012-2015[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 72. DOI: 10.1186/s12879-018-2982-3.
- [10] Shi T, Balsells E, Wastnedge E, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2015, 5(2): 020416. DOI: 10.7189/jogh. 05. 020416.
- [11] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2014, 134(5): e1474-1502. DOI: 10.1542/peds. 2014-2742.
- [12] Breese C, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-

- associated hospitalizations among children less than 24 months of age [J]. *Pediatrics*, 2013, 132 (2): E341-348. DOI: 10. 1542/peds. 2013-0303.
- [13] Svensson C, Berg K, Sigurs N, et al. Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104 (9): 922-926. DOI: 10. 1111/apa. 13061.
- [14] Zhang S, Sammon PM, King I, et al. Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis [J]. *J Glob Health*, 2016, 6 (1): 010408. DOI: 10. 7189/jogh. 06. 010408.
- [15] Hervás D, Reina J, Yañez A, et al. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31 (8): 1975-1981. DOI: 10. 1007/s10096-011-1529-y.
- [16] Yu J, Liu C, Xiao Y, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007-2015 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25 (6): 1127-1135. DOI: 10. 3201/eid2506. 180532.
- [17] Cui GL, Zhu RA, Qian Y, et al. Genetic variation in attachment glycoprotein genes of human respiratory syncytial virus subgroups A and B in children in recent five consecutive years [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): 0075020. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0075020.
- [18] Liu W, Chen D, Tan W, et al. Epidemiology and clinical presentations of respiratory syncytial virus subgroups A and B detected with multiplex real-time PCR [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10): e0165108. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0165108.
- [19] Zhang H, Wen S, Zheng J, et al. Meteorological factors affecting respiratory syncytial virus infection: a time-series analysis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, [Epub ahead of print]. DOI: 10. 1002/ppul. 24629.
- [20] Rima B, Collins P, Easton A, et al. ICTV virus taxonomy profile: pneumoviridae [J]. *J Gen Virol*, 2017, 98 (12): 2912-2913. DOI: 10. 1099/jgv. 0. 000959.
- [21] Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, et al. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 367. DOI: 10. 3389/fcimb. 2017. 00367.
- [22] Song J, Zhang Y, Wang H, et al. Emergence of ON1 genotype of human respiratory syncytial virus subgroup A in China between 2011 and 2015 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 5501. DOI: 10. 1038/s41598-017-04824-0.
- [23] Salter A, Laoi BN, Crowley B. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus subgroups A and B identified in adults with hematological malignancy attending an Irish hospital between 2004 and 2009 [J]. *J Med Virol*, 2011, 83 (2): 337-347. DOI: 10. 1002/jmv. 21957.
- [24] Zlateva KT, Vijgen L, Dekeersmaecker N, et al. Subgroup prevalence and genotype circulation patterns of human respiratory syncytial virus in Belgium during ten successive epidemic seasons [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45 (9): 3022-3030. DOI: 10. 1128/JCM. 00339-07.
- [25] Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, et al. Genetic variability of human respiratory syncytial virus A strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e32807. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0032807.
- [26] Duvvuri VR, Granados A, Rosenfeld P, et al. Genetic diversity and evolutionary insights of respiratory syncytial virus A ON1 genotype: global and local transmission dynamics [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14268. DOI: 10. 1038/srep14268.
- [27] Song J, Wang H, Shi J, et al. Emergence of BA9 genotype of human respiratory syncytial virus subgroup B in China from 2006 to 2014 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 16765. DOI: 10. 1038/s41598-017-17055-0.
- [28] Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28 (4): 320-331. DOI: 10. 1111/pai. 12716.
- [29] Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21 (3): 495-504. DOI: 10. 1128/CMR. 00054-07.
- [30] Stokes KL, Currier MG, Sakamoto K, et al. The respiratory syncytial virus fusion protein and neutrophils mediate the airway mucin response to pathogenic respiratory syncytial virus infection [J]. *J Virol*, 2013, 87 (18): 10070-10082. DOI: 10. 1128/JVI. 01347-13.
- [31] Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. TNF-alpha in the regulation of MUC5AC secretion: some aspects of cytokine-induced mucin hypersecretion on the *in vitro* model [J]. *Cytokine*, 2000, 12 (11): 1732-1736. DOI: 10. 1006/cyto. 2000. 0763.
- [32] Qin L, Qiu KZ, Hu CP, et al. Bronchial epithelial cells promote the differentiation of Th2 lymphocytes in airway microenvironment through jagged/notch-1 signaling after RSV infection [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 179 (1): 43-52. DOI: 10. 1159/000495581.
- [33] Schuurhof A, Janssen R, de Groot H, et al. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 121. DOI: 10. 1186/1465-9921-12-121.
- [34] Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (2 Suppl): S66-75. DOI: 10. 1097/00006454-200302001-00010.
- [35] Li QG, Wu XR, Li XZ, et al. Neural-endocrine mechanisms of respiratory syncytial virus-associated asthma in a rat model [J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11 (3): 2780-2789. DOI: 10. 4238/2012. August. 24. 3.
- [36] Tan YR, Peng D, Chen CM, et al. Nonstructural protein-1 of respiratory syncytial virus regulates HOX gene expression through interacting with histone [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40 (1): 675-679. DOI: 10. 1007/s11033-012-2107-9.
- [37] Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38 (1): 29-36. DOI: 10. 1016/j. ccm. 2016. 11. 010.
- [38] Perk Y, Özdi M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants [J]. *Türk Pediatri Ars*, 2018, 53 (2): 63-70. DOI: 10. 5152/TurkPediatriArs. 2018. 6939.
- [39] Meissner HC. Viral bronchiolitis in children [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (18): 1793-1794. DOI: 10. 1056/NEJMc1601509.
- [40] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1274-1277.
- [40] Jiang ZF, Shen KL, Shen Y, et al. Zhu Futang practice of pediatrics [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1274-1277.
- [41] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014, 134 (5): e1474-e1502 [J]. *Pediatrics*, 2015, 136 (4): 782. DOI: 10. 1542/peds. 2015-2862.
- [42] Pomerance HH. Nelson textbook of pediatrics [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151 (3): 324. DOI: 10. 1001/archpedi. 1997. 02170400110025.
- [43] Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, et al. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45 (3): 331-379. DOI: 10. 1007/s12016-013-8368-9.
- [44] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 (2014 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (3): 168-171. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 03. 003.
- [44] Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus document on diagnosis and treatment of bronchiolitis (2014) [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53 (3): 168-171. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 03. 003.
- [45] Kho N, Kerrigan JF, Tong T, et al. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19 (11): 859-864. DOI: 10. 1177/08830738040190110301.
- [46] Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 386. DOI: 10. 3389/fncel. 2018. 00386.
- [47] Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (4): R107. DOI: 10. 1186/cc4984.
- [48] Régner SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (8): 820-826. DOI: 10. 1097/INF. 0b013e31829061e8.
- [49] Blanken MO, Rovers MM, Bont L, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (8): 782-783. DOI: 10. 1056/NEJMc1307429.
- [50] Yanagisawa J, Shiraishi T, Okamatsu Y, et al. Successful lung volume reduction surgery in an infant with emphysema after respiratory syncytial

- virus-induced obliterative bronchiolitis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(5): e47-49. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.01.037.
- [51] Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis[J]. Lancet, 2017, 389(10065): 211-224. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30951-5.
- [52] Englund JA, Piedra PA, Jewell A, et al. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults[J]. J Clin Microbiol, 1996, 34(7): 1649-1653.
- [53] Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 277-319. DOI: 10.1128/CMR.00010-16.
- [54] Blaschke AJ, Allison MA, Meyers L, et al. Non-invasive sample collection for respiratory virus testing by multiplex PCR[J]. J Clin Virol, 2011, 52(3): 210-214. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.07.015.
- [55] Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Yield of sputum for viral detection by reverse transcriptase PCR in adults hospitalized with respiratory illness[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 21-24. DOI: 10.1128/JCM.05841-11.
- [56] Munywoki PK, Hamid F, Mutunga M, et al. Improved detection of respiratory viruses in pediatric outpatients with acute respiratory illness by real-time PCR using nasopharyngeal flocked swabs[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(9): 3365-3367. DOI: 10.1128/JCM.02231-10.
- [57] Spyridaki IS, Christodoulou I, de Beer L, et al. Comparison of four nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR-A GA(2) LEN project[J]. J Virol Methods, 2009, 156(1/2): 102-106. DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.10.027.
- [58] 丁雅馨, 田润, 钱渊, 等. 人呼吸道合胞病毒快速抗原检测方法的床旁检测适用性探讨[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(2): 139-143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.020.
- Ding YX, Tian R, Qian Y, et al. Clinical value of a rapid respiratory syncytial virus antigen detection in point-of-care testing[J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(2): 139-143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.020.
- [59] Daley P, Castriciano S, Chernesky M, et al. Comparison of flocked and rayon swabs for collection of respiratory epithelial cells from uninfected volunteers and symptomatic patients[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(6): 2265-2267. DOI: 10.1128/JCM.02055-05.
- [60] Macfarlane P, Denham J, Assous J, et al. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? [J]. Arch Dis Child, 2005, 90(6): 634-635. DOI: 10.1136/adc.2004.065144.
- [61] 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.
- [62] Prendergast C, Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? [J]. Future Microbiol, 2013, 8(4): 435-444. DOI: 10.2217/fmb.13.9.
- [63] Goodrich JS, Miller MB. Comparison of cepheid's analyte-specific reagents with BD directigen for detection of respiratory syncytial virus[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(2): 604-606. DOI: 10.1128/JCM.01325-06.
- [64] Ohm-Smith MJ, Nassos PS, Haller BL. Evaluation of the binax NOW, BD directigen, and BD directigen EZ assays for detection of respiratory syncytial virus[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(7): 2996-2999. DOI: 10.1128/JCM.42.7.2996-2999.2004.
- [65] Tran LC, Tournus C, Dina J, et al. Sofia® RSV: prospective laboratory evaluation and implementation of a rapid diagnostic test in a pediatric emergency ward[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 452. DOI: 10.1186/s12879-017-2557-8.
- [66] Fong CK, Lee MK, Griffith BP. Evaluation of R-Mix Fresh Cells in shell vials for detection of respiratory viruses[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(12): 4660-4662.
- [67] Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(5): 1682-1685. DOI: 10.1128/JCM.00008-08.
- [68] Landry ML, Ferguson D. SimulFluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(2): 708-711.
- [69] Gonzalez MD, McElvania E. New developments in rapid diagnostic testing for children[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(1): 19-34. DOI: 10.1016/j.idc.2017.11.006.
- [70] Selvaraju SB, Tierney D, Leber AL, et al. Influenza and respiratory syncytial virus detection in clinical specimens without nucleic acid extraction using FOCUS direct disc assay is substantially equivalent to the traditional methods and the FOCUS nucleic acid extraction-dependent RT-PCR assay[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(3): 232-236. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.016.
- [71] Hawkinson D, Abhyankar S, Aljitawi O, et al. Delayed RSV diagnosis in a stem cell transplant population due to mutations that result in negative polymerase chain reaction[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(4): 426-430. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.014.
- [72] Piedra PA, Jewell AM, Cron SG, et al. Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies[J]. Vaccine, 2003, 21(24): 3479-3482. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00355-4.
- [73] Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
- [74] Mussman GM, Parker MW, Statile AA, et al. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis[J]. JAMA Pediatr, 2013, 167(5): 414-421. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.36.
- [75] Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? [J]. Arch Dis Child, 2005, 90(3): 320-321. DOI: 10.1136/adc.2004.068916.
- [76] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素- α 1b 在儿科的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.16.006.
- Shen KL, Zhang GC, Shang YX, et al. Specialists consensus on pediatric clinical application of recombinant human interferon- α 1b [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(16): 1214-1219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.16.006.
- [77] 申昆玲, 尚云晓, 张国成, 等. α 干扰素在儿科临床合理应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1301-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.17.006.
- Shen KL, Shang YX, Zhang GC, et al. Expert consensus on the rational application of interferon alpha in pediatrics [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(17): 1301-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.17.006.
- [78] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844. DOI: 10.7504/ek2014110611.
- Shang YX, Huang Y, Liu EM, et al. A multicenter clinical study on the treatment for children's acute bronchiolitis by nebulized recombinant human interferon α 1b [J]. Chin J Pract Pediatr, 2014, 29(11): 840-844. DOI: 10.7504/ek2014110611.
- [79] 赵德育, 刘红霞, 刘峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α 2b 治疗小儿毛细支气管炎有效性和安全性的随机对照多中心研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.14.013.
- Zhao DY, Liu HX, Liu F, et al. Multicenter and random clinical study on efficacy and safety of atomization inhalation recombinant human interferon α 2b in treatment of children with bronchiolitis [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31(14): 1095-1100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.14.013.
- [80] Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 1: CD000181. DOI: 10.1002/14651858.CD000181.pub3.
- [81] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4.
- [82] 国家卫生计生委儿童用药专家委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会, 等. 儿童喘息性疾病合理用药指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1460-1472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.

- 19.005.
The Expert Committee on Pediatric Medicine of National Health and Commission, National Health and Family Planning Commission of The People's Republic of China, Respiratory Group, Pediatric Section of Chinese Medical Association, Committee of Respiratory Disease, Pediatric Society of Chinese Physicians' Association, et al. Guidelines for rational drug use in children with wheezing disorders[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33 (19) : 1460-1472. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2018. 19. 005.
- [83] Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis[J]. Br Med J, 2011, 342: d1714. DOI: 10. 1136/bmj. d1714.
- [84] Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6: CD004878. DOI: 10. 1002/14651858. CD004878. pub4.
- [85] Everard ML, Hind D, Ugonna K, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis-randomised controlled trial and systematic review[J]. Health Technol Assess, 2015, 19 (66) : 1-130. DOI: 10. 3310/hta19660.
- [86] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 4: CD006458. DOI: 10. 1002/14651858. CD006458. pub2.
- [87] Liu F, Ouyang J, Sharma AN, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 3: CD010636. DOI: 10. 1002/14651858. CD010636. pub2.
- [88] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (13) : 973-977. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 13. 004.
Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Clinical application expert consensus of leukotriene receptor antagonist in common childhood respiratory diseases[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31 (13) : 973-977. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2016. 13. 004.
- [89] Farley R, Spurling GK, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 10: CD005189. DOI: 10. 1002/14651858. CD005189. pub4.
- [90] Jorquera PA, Tripp RA. Respiratory syncytial virus: prospects for new and emerging therapeutics[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11 (8) : 609-615. DOI: 10. 1080/17476348. 2017. 1338567.
- [91] Domachowski JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37 (9) : 886-892. DOI: 10. 1097/INF. 0000000000001916.
- [92] Detalle L, Stohr T, Palomo C, et al. Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60 (1) : 6-13. DOI: 10. 1128/AAC. 01802-15.
- [93] Falsey AR, Koval C, Devincenzo JP, et al. Compassionate use experience with high-titer respiratory syncytial virus (RSV) immunoglobulin in RSV-infected immunocompromised persons[J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19 (2) : 12657. DOI: 10. 1111/tid. 12657.
- [94] Zheng X, Gao L, Wang L, et al. Discovery of ziresovir as a potent, selective, and orally bioavailable respiratory syncytial virus fusion protein inhibitor[J]. J Med Chem, 2019, 62 (13) : 6003-6014. DOI: 10. 1021/acs. jmedchem. 9b00654.
- [95] Perron M, Stray K, Kinkade A, et al. GS-5806 inhibits a broad range of respiratory syncytial virus clinical isolates by blocking the virus-cell fusion process[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60 (3) : 1264-1273. DOI: 10. 1128/AAC. 01497-15.
- [96] Stevens M, Rusch S, Devincenzo J, et al. Antiviral activity of oral JNJ-53718678 in healthy adult volunteers challenged with respiratory syncytial virus: a placebo-controlled study[J]. J Infect Dis, 2018, 218 (5) : 748-756. DOI: 10. 1093/infdis/jiy227.
- [97] Kulkarni H, Smith CM, Lee Ddo H, et al. Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol: time to revisit infection control strategies? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194 (3) : 308-316. DOI: 10. 1164/rccm. 201509-1833OC.
- [98] Gralton J, Tovey ER, Mcclaws ML, et al. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles[J]. J Med Virol, 2013, 85 (12) : 2151-2159. DOI: 10. 1002/jmv. 23698.
- [99] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children[J]. J Infect Dis, 1990, 162 (6) : 1283-1290. DOI: 10. 1093/infdis/162. 6. 1283.
- [100] Munywoki PK, Koech DC, Agoti CN, et al. The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya[J]. J Infect Dis, 2014, 209 (11) : 1685-1692. DOI: 10. 1093/infdis/jit828.
- [101] Heikkinen T, Valkonen H, Waris M, et al. Transmission of respiratory syncytial virus infection within families[J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2 (1) : ofu118. DOI: 10. 1093/ofid/ofu118.
- [102] Agah R, Cherry JD, Garakian AJ, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) infection rate in personnel caring for children with RSV infections. Routine isolation procedure vs routine procedure supplemented by use of masks and goggles[J]. Am J Dis Child, 1987, 141 (6) : 695-697. DOI: 10. 1001/archpedi. 1987. 04460060111049.
- [103] Thorburn K, Kerr S, Taylor N, et al. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit[J]. J Hosp Infect, 2004, 57 (3) : 194-201. DOI: 10. 1016/j. jhin. 2004. 03. 013.
- [104] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee [J]. MMWR Recomm Rep, 2004, 53 (RR/3) : 1-36.
- [105] Harris JA, Huskins WC, Langley JM, et al. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2007, 120 (4) : 890-892. DOI: 10. 1542/peds. 2007-1305.
- [106] Hertz MI, Englund JA, Snover D, et al. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 1989, 68 (5) : 269-281. DOI: 10. 1097/00005792-198909000-00002.
- [107] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection[J]. Pediatrics, 2014, 134 (2) : 415-420. DOI: 10. 1542/peds. 2014-1665.
- [108] Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 4: CD006602. DOI: 10. 1002/14651858. CD006602. pub4.
- [109] Berger A, Obwegeser E, Aberle SW, et al. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in neonatal intensive care and intermediate care units: a prospective epidemiologic study[J]. Pediatr Infect Dis J, 2010, 29 (7) : 669-670. DOI: 10. 1097/INF. 0b013e3181d76d61.
- [110] Ohler KH, Pham JT. Comparison of the timing of initial prophylactic palivizumab dosing on hospitalization of neonates for respiratory syncytial virus[J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70 (15) : 1342-1346. DOI: 10. 2146/ajhp120526.

(收稿日期:2020-02-25)

(本文编辑:李建华)