

儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识 (2023 年版)

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 中华医学会儿科学分会感染学组 上海市医学会感染病分会

儿童呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染疾病负担重。据《柳叶刀》报告, 2019 年全球 5 岁以下儿童 RSV 相关急性下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 病例高达 3 300 万例, 住院患儿约 360 万例, 死亡病例逾 10 万例, 目前尚无显著下降趋势^[1-2]。2019 年我国 5 岁以下儿童 RSV 相关 LRTI 病例数达 350 万, 住院人数 62 万~95 万^[1]。与此同时, RSV 感染防治技术取得了长足的进步, 如 RSV 疫苗研发获得了突破性进展, 亟需向临床医师提供 2019 年后国内外 RSV 感染最新前沿。为此, 多学科领域专家共同制定本共识, 针对 5 岁以下儿童, 整合新近证据并提出识别、诊断、管理和预防儿童 RSV 感染的临床建议。

1 方法

共识制定小组充分考虑了地域、学科的代表性, 由 27 位来自流行病学、传染病学、呼吸病学和方法学等领域的临床和临床研究人员组成。小组成员使用电子数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 和万方数据库等进行证据检索和审查, 中文检索词包括: 呼吸道合胞病毒、RSV、下呼吸道感染、毛细支气管炎、病毒性肺炎、儿童等, 英文检索词包括: respiratory syncytial virus、RSV、lower respiratory tract infection、bronchiolitis、acute、viral pneumonia、neonatal、infant、children 和 pediatric 等, 并组配与研究设计类型及人群相关的检索词等。根据不同数据库特点, 采用主题词与自由词相结合的方式制订具体的检索策略。数据库检索更新截止至 2023 年 3 月。小组成员成对合作进行参考文献筛选和提取, 当意见不同时由内部讨论解决或咨询第三位成员意见协商解决。

采用德尔菲法 (Delphi method) 来达成最终共识。共识制定小组成员对初稿进行了充分评审, 根据五分制式 Likert 量表 (强烈同意、同意、既不同意也不反对、不同意、强烈不同意), 通过电子系统对每一项建议进行投票表决, 并酌情提供意见评论。如至少 $\geq 75\%$ 的参与者同意或强烈同意, 则该项陈述通过, 否则需讨论、修改、再投票; 如无法通过, 协商决定去除该项陈述或暂时搁置。2023 年 8 月, 全部 27 位专家通过在线调查完成了德尔菲问卷, 据此制定了最终版本, 整理并提出了达成共识 (平均共识水平超 93%) 的 13 项建议。

2 结果

2.1 疾病负担

建议 1 (共识水平: 96%): RSV 对全球范围内 5 岁以下儿童造成重大健康威胁, 6 月龄以下婴儿是极易感的高危人群, 发病率与死亡率高。RSV 的流行与气候环境、地理位置、经济水平及非药物干预措施等密切相关, 应加强对儿科群体 RSV 感染的流行病学监测。

RSV 是 5 岁以下儿童 LRTI 最常见的病原体之一^[1,3-10]。根据 RSV 病毒膜表面 G 蛋白第二高变区的基因特征, 分为 A、B 亚型, 进一步分为不同的基因型 (如 GA、NA、ON 和 BA 基因型等)。RSV-A 和 RSV-B 两种亚型每年以交替优势共流行^[11]。全球 RSV 相关 LRTI 每年发病率高达 4.9%, 住院及门诊的医疗支出高达 50 亿欧元^[1,12]。发展中国家 RSV 疾病负担更重, 发病率高达 5.2%, 远高于发达国家的 2.4%, 占全球医疗支出的 65%。5 岁以下儿童的死亡约 2.0% 与 RSV 相关, 其中 97% 以上发生在发展中国家^[1,12]。6 月龄以下婴儿是极易感的高危人群,

通信作者: 黄丽素, 陈志敏, 曾玫 电子信箱: lisuhuang@zju.edu.cn, zmchen@zju.edu.cn, zengmeigao@aliyun.com



J Clin Pediatr Vol.42 No.1 Jan. 2024

20% 的 RSV 相关 LRTI 病例、39% 的 RSV 相关 LRTI 住院病例及 45% 的 RSV 归因死亡病例均发生在这个年龄阶段^[1]。巨大的疾病负担凸显了针对生命早期 RSV 免疫计划的必要性。

在全球范围内, RSV 通常引起季节性流行, 北半球的流行季是 11 月至次年 4 月或 5 月, 南半球是 5 月至 9 月, 而热带地区则通常与雨季有关^[9,13-15]。温带地区冬春季温度更低、湿度更高, 更适宜 RSV 生存; 热带地区全年湿度较高、温度稳定, 气溶胶浓度更大, 因此 RSV 全年流行的变异性较小。实施非药物干预措施如佩戴口罩、手卫生、保持社交距离、停课、隔离、关闭场所及旅行限制等可能使得人群常见病原暴露减少, 对特定病原体的适应性免疫力不足, 造成“免疫负债”^[16-19]。对 RSV 的免疫负债尤其值得关注, 季节性暴露减少导致适应性免疫力下降, 且因母亲暴露减少导致母传抗体减弱, 进一步增加婴幼儿对 RSV 的易感性^[18-23]。多个国家和地区在实施非药物干预措施时均出现 RSV 流行季病例数锐减, 解除非药物干预措施后出现了 RSV 反常流行^[16-19]。病毒与病毒之间的相互作用也可能干扰 RSV 的流行动态和季节性。RSV 的反常流行给防治工作带来困难。需持续监测, 制定和实施免疫预防策略。

2.2 临床特征

建议 2 (共识水平: 96%): 儿童 RSV 感染临床表现变化快, 应警惕喘憋、呼吸暂停、低氧血症等肺部症状体征和中枢神经系统等肺外并发症。

儿童 RSV 感染的临床表现与年龄有关, 学龄前期儿童以上呼吸道感染为主, 症状轻微, 婴幼儿则易发展成毛细支气管炎、肺炎等 LRTI^[24-25]。几乎所有儿童在 2 岁时都感染过 RSV, 6 月龄以下婴儿感染 RSV 的风险最高。重复感染非常常见, 初次 RSV 感染易累及下呼吸道, 再次感染约 50% 累及下呼吸道, 反复多次感染仍有约 25% 的患儿患有 LRTI^[26-28]。儿童 RSV 感染临床表现的一个显著特征是变化快, 症状通常在起病后 2~4 天达到高峰, 病初表现为发热、鼻塞、流涕等上呼吸道症状, 很快进展为呼吸急促、喘息、呻吟等下呼吸道症状, 低氧血症、呼吸费力等体征可在体温正常后出现^[29-30]。除呼吸做功增加的体征(如鼻翼煽动、三凹征等), RSV 毛细

支气管炎患儿往往出现广泛而多变的湿啰音伴反复发作的哮鸣音, 影像学检查多为正常或出现如支气管周围增厚、过度充气和肺不张等表现^[29]。早产儿和新生儿因呼吸中枢控制相对不成熟而易发生呼吸暂停, 这也是婴儿 RSV 感染常见的症状, 发生率可高达 20%^[24,31-32]。重症 RSV 感染患儿可发生呼吸衰竭, 甚至需转入儿童重症监护病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 接受呼吸支持^[33]。重症的高危因素包括早产 (< 12 周胎龄)、早产儿慢性肺病、先天性气道畸形、咽喉功能不协调、左向右分流型先天性心脏病、免疫缺陷和神经肌肉疾病等^[34]。

除呼吸系统外, RSV 感染还可累及其他脏器。中枢神经系统受累可导致中枢性呼吸暂停、癫痫、脑病、脑炎和脑膜炎等, 头颅影像学、脑电图异常多见, 部分病例中枢神经系统可检测到 RSV; 心血管系统受累可导致心肌损害、心律失常、心肌炎甚至暴发性心肌炎等^[35-38]。其他肺外表现如皮疹及与抗利尿激素分泌增加相关的低钠血症、肝炎等也有报道^[37]。

2.3 实验室诊断

建议 3 (共识水平: 96%): 核酸检测灵敏度高、特异性高、检测周期短, 是临床上儿童 RSV 感染病原学诊断的主流方法。

RSV 流行季患儿出现毛细支气管炎表现时, 建议完善病原学检测明确诊断, 病原学诊断有助于和先天性气道或肺部发育异常、先天性心血管发育异常、支气管异物、重症肺炎及支气管哮喘等相鉴别。RSV 的病原学诊断有 3 种主要方法 (表 1): ①病毒培养; ②抗原检测 [快速抗原检测 (rapid antigen detection tests, RADTs) 和直接免疫荧光 (direct immunofluorescence assays, DFAs)]; ③核酸检测 [基于聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 的传统核酸检测和快速核酸检测 (molecular point-of-care tests, mPOCTs) 等]。病毒培养特异性高, 是传统 RSV 诊断的金标准, 但灵敏度有限, 易受到温度、冻融和 pH 值变化等影响, 人力依赖程度高, 检测周期长, 难以适应现阶段的临床需求, 目前主要用于表型分析或作为其他检测方法的对照^[39]。抗原检测由于与相关病毒的类似蛋白的交叉反应, 比如 F 和 N 蛋白的序列在 RSV 和人偏肺病毒之间高度相



表1 呼吸道合胞病毒感染的实验室诊断方法

方 法	类 型	灵敏度/%	特异性/%	检测时间	备 注
核酸检测	快速核酸检测法	90.6~100	99.4~100	13 min~1 h	新的主流方法；注意它在检测临床上低水平病毒滴度时可能过于敏感；需定时通过外部质量评估化验性能
	传统核酸检测	86.4~100	97.7~100	1~8 h	
抗原检测	快速抗原	72.4~90.0	89.5~100	<0.5 h	一代的灵敏度有限；自动化测试提供了更好的性能；阴性标本应采用其他方法进行验证
病毒培养	直接免疫荧光法	93.5~94.1	96.8~99.8	1~4 h	需收集适当数量的上皮细胞
	快速病毒培养	—	—	1~2 d	传统上被认为是金标准；许多因素影响病毒分离的成功
	病毒培养	—	—	3~7 d	

关，更易产生假阳性结果；由于病毒之间的抗原变异而易出现假阴性结果。因此，不管是RADTs或是DFAs，其敏感性均低于基于PCR的核酸检测^[40-48]。尽管如此，相较于PCR，RADTs用时短、成本低、对专业知识和维护要求低，在临床中尤其是门急诊情境下应用仍较广泛。因为高灵敏度和高特异性，基于PCR的核酸检测广泛代替病毒培养，是目前实验室诊断RSV感染的主流方法^[40,49-53]。依据急性呼吸道感染症候群研发的多重病原体核酸检测试剂盒，能同时快速地从样本中鉴定出多种病原体核酸，更好地推进了核酸检测的临床应用。核酸检测可区分RSV不同血清型RSV-A和RSV-B。传统PCR在经济成本、时间、空间和人员上均受到一定的局限，不能完全满足临床需求，mPOCTs的出现正逐渐替代RADTs在门急诊的即时检测地位，它具有RADTs的关键优势即周转时间短，同时又具有传统PCR的性能优势^[50-52]。用于病毒核酸检测的样本，为避免核酸降解，采集后应储存在4℃并尽早送检，若72小时内不送检，应置于-80℃保存^[49]。

血清学检测既往曾用于诊断RSV感染。然而，血清学检测无法有效区分急性期和恢复期感染，无法区分母体来源的抗体，因此RSV IgM抗体阳性不能单独作为诊断RSV感染的实验室指标^[54-57]。血清学检测目前主要适用于血清流行病学研究^[58]。

建议4（共识水平：100%）：病毒检测灵敏度受到采样时间和采样质量的影响。如条件允许，建议在发病4天内采集鼻咽拭子样本以获得最佳灵敏度。

采样时机直接影响实验室诊断的准确性。成人患者RSV脱落的持续时间平均约为10天，儿童脱落时间长，婴幼儿、免疫抑制患儿长达数周甚至逾月^[59-61]。与核酸检测相比，抗原检测的灵敏度在发病4天后随时间下降得更快^[62]。因此，在解读实验

室结果时，应综合考虑采样时间、患儿年龄和免疫状态及采用的检测方法。如条件允许，建议在发病4天内采集标本以获得最佳灵敏度。

标本采集的部位是影响实验室诊断灵敏度的另一重要因素。呼吸道上皮细胞是RSV感染的主要靶点。鼻咽拭子标本优于口咽拭子标本和中鼻甲标本^[63-67]。支气管肺泡灌洗液等下呼吸道标本如可获得，是更合适的检测标本。

2.4 治疗

建议5（共识水平：92%）：改善气道通畅性是儿童RSV下呼吸道感染对症支持性治疗的重要措施之一，3%高渗盐水雾化可改善临床症状、降低住院率及缩短住院时间。

婴儿属于专性鼻呼吸者，浅表鼻腔吸引可改善RSV感染儿童的气道通畅性、低氧血症和喂养困难。但浅表鼻腔吸引治疗RSV相关LRTI的有效性尚未得到随机对照试验验证。

3%高渗盐水雾化能减轻气道水肿，改善黏液清除率^[68]。患儿一般耐受良好，不良反应通常较轻，可能出现一过性气道痉挛性咳嗽，尤其是患有哮喘的儿童，因此建议在观察室或住院时应用^[68]。已有较多高质量研究深入探索高渗盐水雾化治疗儿童RSV相关LRTI的有效性。早期研究结果呈现异质性^[69-72]，但最近两项大规模meta分析综合多项随机对照试验结果证实，3%高渗盐水雾化能有效改善毛细支气管炎患儿的临床症状，降低住院率及缩短住院时间^[73-74]。基于此，推荐应用3%高渗盐水雾化来治疗住院RSV相关LRTI患儿。

建议6（共识水平：92%）：呼吸支持和液体管理等对症支持治疗是管理儿童RSV下呼吸道感染的主要措施。

RSV相关LRTI的主要病理机制是毛细支气管



壁水肿引起小气道病变导致气道阻塞,从而出现低氧血症,无法通过支气管镜肺灌洗术缓解。呼吸支持可改善低氧血症,但何时启动氧疗目前尚无统一标准。美国儿科学会指南建议将氧饱和度 $<90\%$ 作为初始氧疗阈值^[75],在此基础上英国国家卫生与保健评价研究院建议 <6 周龄或有基础疾病的患儿氧饱和度持续低于 92% 时即可启动给氧^[76]。国内专家建议在血氧饱和度持续低于 $90\%\sim 92\%$ 时给予氧疗。一项随机对照试验发现, 90% 的初始氧疗阈值较 94% 更能减少吸氧需求和住院时间,且再入院率并未升高^[77]。在医疗资源有限的情况下,推荐 90% 作为初始氧疗阈值。在给予呼吸支持时应考虑个体化治疗,根据患儿病情逐级提升氧流量。低流量吸氧包括最高达 $2\sim 3\text{ L/min}$ 氧流量的鼻塞法给氧,和最高达 15 L/min 的面罩给氧。经鼻高流量氧疗(high flow nasal cannula, HFNC)允许输送 $2\sim 3\text{ L/(kg}\cdot\text{min)}$ 、最高达 60 L/min 的加湿加温氧气,能改善RSV相关LRTI儿童呼吸参数,降低插管率^[78-79]。若低流量吸氧后患儿仍存在呼吸衰竭风险,首选HFNC或经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP),必要时气管插管。对于重症毛细支气管炎婴儿,nCPAP比HFNC更能有效提供初始呼吸支持,但两者在呼吸支持持续时间上无显著差异^[80-81]。HFNC管道易于建立且患儿耐受性良好,因此被广泛应用于危重儿童的院间转运,特别是在医疗资源匮乏地区。此外HFNC也是拔管后呼吸支持过渡的有效方式^[82]。对血流动力学不稳定、顽固性呼吸暂停或气道反射消失的儿童,首选气管插管而非HFNC或nCPAP^[83]。发生呼吸暂停或呼吸衰竭的患儿可能需重症监护和机械通气^[83]。

RSV相关LRTI患儿由于存在鼻塞和低氧血症,难以维持充足的液体以保证内环境的水电解质平衡,因此液体管理是治疗成功的关键之一。若患儿可耐受肠内营养,建议采用少量多次、经口胃管或鼻胃管喂养^[84-86]。在澳大利亚和新西兰的一项多中心随机试验中,鼻饲喂养和静脉补液相比,鼻胃管置管首次成功率较静脉置管高,且在住院时长、不良事件发生率、ICU入住率及呼吸支持需求等方面无显著差异^[86]。极少数情况下,RSV感染可出现血浆抗

利尿激素水平升高,导致液体潴留和低钠血症^[87],因此首选等渗液静脉补液以避免发生低钠血症的风险^[76]。

建议7(共识水平:96%):鉴于抗病毒药物的安全性和有效性,通常不推荐RSV下呼吸道感染儿童常规应用利巴韦林等抗病毒治疗,但免疫抑制(如造血干细胞移植等)患儿应用利巴韦林可能获益。新型抗病毒药物正在临床研究中。

抗病毒药物可抑制病毒复制,理论上可用于治疗RSV感染,但由于其不良反应或耐药性只有少数抗病毒药物被批准用于人体^[88]。传统抗病毒药物如利巴韦林因其在啮齿类动物实验中可能存在潜在的致畸和致癌作用未被广泛应用,然而利巴韦林在灵长类动物及人类中是否存在上述不良反应尚未明确^[89]。2022年一项系统综述和meta分析指出,和对照组相比,利巴韦林并未显著降低RSV相关LRTI患儿的死亡率、机械通气比例或细菌合并感染率,但在患有血液恶性肿瘤和造血干细胞移植等免疫抑制患儿中,应用利巴韦林能显著降低死亡率^[90],病毒清除率更高^[91-92]。目前关于利巴韦林安全性的数据相当有限^[90],缺乏关于利巴韦林治疗儿童RSV感染有效性的高等级循证医学证据,因此不推荐用于健康儿童;但利巴韦林可能是免疫抑制儿童RSV感染的一种可选疗法。

诸多新型抗病毒药物正日益涌现。其中,齐瑞索韦(AK-0529)是一种RSV F蛋白抑制剂,3期临床研究证明它能有效改善RSV感染患儿的临床症状,显著降低病毒载量,并且安全性良好^[93]。其他多个新型抗病毒药物诸如RV 521、JNJ-53718678、EDP-938等在II期和III期临床试验中呈现出良好的药代动力学和强大的抗病毒作用^[94-97]。气雾剂型RSV抗病毒药物ALX-0171可降低中鼻甲样本中的RSV病毒载量,但未显著缓解临床症状^[98]。

建议8(共识水平:85%):糖皮质激素不能显著改善RSV下呼吸道感染儿童的近期和远期预后,不推荐RSV下呼吸道感染儿童常规应用吸入或全身糖皮质激素。

关于糖皮质激素的诸多有效性研究一致表明,不同种类、不用剂量、不同给药途径和不同持续时间



的糖皮质激素治疗 RSV 相关 LRTI 皆未有效改善近期或远期结局^[99-105]。多项随机对照试验与 meta 分析显示,应用全身糖皮质激素不能降低住院率、缩短住院时间或减少机械通气时间^[99-102]。吸入糖皮质激素预防远期预后的研究亦提供了高等级证据。荷兰一项随机双盲对照试验入组 19 个中心 243 例 RSV 感染婴儿,丙酸倍氯米松雾化吸入 (200 μ g, bid) 3 个月,干预治疗组与对照组相比,两组患儿 1 年内喘息天数、喘息人数比例无差异^[104]。同样在一项纳入 161 例 RSV 毛细支气管炎婴儿的多中心随机双盲对照试验中,布地奈德雾化吸入 (1 mg, bid) 2 周,干预治疗组与对照组相比,随访 1 年内两组患儿的住院时间、无症状时间、再入院率、全科医师咨询率和随访期间平喘药应用率均无显著差异^[103]。综合现有证据,不推荐 RSV 相关 LRTI 儿童常规应用糖皮质激素。

建议 9 (共识水平: 85%): 不推荐 β 2 受体激动剂等支气管扩张剂常规应用于 RSV 下呼吸道感染儿童。

现有证据表明,支气管扩张剂 (如 β 2 受体激动剂) 单独或联合抗胆碱能类药物雾化吸入在治疗有喘息症状的 RSV 感染儿童中未能获益。Cochrane 系统综述指出,沙丁胺醇的应用未能降低住院率、缩短住院时间^[106],也无法改善毛细支气管炎婴儿的临床严重程度评分、住院时间或氧饱和度,还会导致呼吸频率增加和心率加快^[107]。这意味着沙丁胺醇存在潜在不良反应风险,不推荐支气管扩张剂常规用于 RSV 相关 LRTI 儿童。美国毛细支气管炎指南亦不推荐支气管扩张剂的应用^[75],2012、2014、2016 和 2018 年 4 个时期的数据显示,沙丁胺醇应用率从 51.2% 下降至 7.8%。随着应用率下降,毛细支气管炎患儿的住院率降低,且 72 小时再入院率也没有升高^[108]。这个结果进一步印证了本共识的观点——不应在 RSV 相关 LRTI 儿童中常规应用沙丁胺醇。目前尚亦无证据证明硫酸镁在治疗 RSV 相关 LRTI 儿童中的有效性和安全性^[109-110]。

RSV 感染患儿在临床表现、免疫反应、分子免疫表征和治疗反应上呈现出高度的异质性,因此尚需结合个体化治疗。一项纳入 200 例毛细支气管炎患儿的随机对照试验表明,患有特应性皮炎或一级

亲属哮喘家族史的患儿,口服地塞米松联合沙丁胺醇雾化吸入可缩短住院时间^[105],这表明沙丁胺醇联合治疗可能获益。另据意大利罗马第一大学的一项前瞻性研究,低毒力 RSV 基因型 (ON1 和 BA) 反而使得有哮喘和特应性皮炎遗传易感性的婴儿更易发生毛细支气管炎^[111],特定人群接受支气管扩张剂治疗的有效性和安全性可能需个体化分层评价。

建议 10 (共识水平: 96%): RSV 下呼吸道感染儿童合并细菌感染率低,不推荐常规应用抗生素,仅在明确有继发细菌感染的临床证据时酌情应用。

虽然病原检测技术如二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 等不断更新迭代,但临床上区分病毒与细菌感染及定植仍存在困难,RSV 感染儿童继发细菌的真实感染率仍很难确定^[112-113]。据纽约罗彻斯特大学医学院一项为期 9 年、纳入 565 例 RSV 感染儿童的前瞻性研究,继发细菌感染率为 1.2%;即使在接受抗生素治疗的 212 例患儿中,该比例也仅为 1.8%^[112]。RSV 继发细菌感染率低,但抗生素应用率仍高达 25%~37%^[114-115],可能与发热程度、胸片解读及对漏诊误诊的担忧有关。一项纳入 824 例 2 岁以下毛细支气管炎儿童的 Cochrane 系统综述显示,抗生素治疗组在氧饱和度、喘息、气促、喂养困难、发热、咳嗽、症状持续时间、再住院率和入住 PICU 率等方面并未获益^[115]。另外,抗生素治疗也未降低患儿出院后 6 个月内呼吸道症状持续存在的时间、因呼吸道疾病再次入院率和喘息率^[116]。综上,不推荐 RSV 相关 LRTI 儿童常规应用抗生素,仅在明确有继发细菌感染依据时,如血清 C 反应蛋白 > 60 mg/L 和前降钙素 ≥ 2 μ g/L 时^[117-118],酌情考虑应用抗生素。

2.5 预防

建议 11 (共识水平: 92%) 长效单克隆抗体可有效预防婴儿 RSV 感染。建议婴儿在第一个 RSV 流行季前或期间单次注射尼塞韦单抗。不推荐常规应用静脉注射非特异性免疫球蛋白治疗儿童 RSV 下呼吸道感染。

新生儿出生后前几周,母传抗体对 RSV 感染具有保护作用,其后迅速下降^[119]。单克隆抗体因其高病原体特异性而成为预防 RSV 感染的理想选择^[120]。



帕利珠单抗 (palivizumab) 是全球首个获批的预防 RSV 感染的单克隆抗体, 它是一种抗 RSV F 蛋白的人源化单克隆抗体, 被批准用于严重 RSV 感染风险高的婴儿, 包括早产 (胎龄 < 29 周)、早产 (胎龄 < 32 周) 合并慢性肺病、血流动力学异常的先天性心脏病婴儿^[121-122]。但费用高昂限制了帕利珠单抗的普及。

尽管早产儿和有潜在肺部或心脏病的婴儿是发生重症 RSV 感染风险最高的人群, 但大多数因 RSV 住院的婴儿都是足月出生的健康婴儿^[123]。新一代 RSV 单克隆抗体半衰期更长, 可在整个 RSV 流行季节为婴儿提供单剂量保护。主要候选药物是尼塞韦单抗 (nirsevimab), 这是一种长效、全人源单克隆抗体, 已被多个国家批准用于预防婴儿在第一个 RSV 流行季前或期间发生 RSV 相关 LRTI, 及仍易发生严重 RSV 感染的 2 岁以下儿童^[124]。与安慰剂相比, 尼塞韦单抗在减少婴儿 RSV 相关 LRTI 方面效果显著, 可减少该人群约 75% 的医疗需求, 显著降低住院率^[125-126]。据估计, 在所有婴儿的第一个 RSV 流行季使用尼塞韦单抗作为预防策略, 可降低约 49% 的直接医疗成本^[127-128]。另外两种长效、全人源单克隆抗体 clesrovimab (MK 1654) 和 TNM001 目前正在临床试验阶段^[129-130]。

静脉注射非特异性免疫球蛋白用于治疗 RSV 感染仅限于经验性治疗或个案报道^[131]。少量极低等级证据显示静脉注射非特异性人免疫球蛋白对严重毛细支气管炎患儿和 RSV 感染的动物有积极的作用^[132-133]。但在随机对照试验中, 静脉注射非特异性人免疫球蛋白治疗 RSV 相关 LRTI 儿童并未显著改善病死率、住院时间、通气时间、氧气依赖和不良事件等结局^[134-135]。即使采用先进的制造工艺, 静脉注射免疫球蛋白仍存在安全性问题, 如血制品可携带小的无包膜病毒导致其具有传染风险^[136], 因此不常规推荐 RSV 感染儿童静脉注射非特异性免疫球蛋白。

建议 12 (共识水平: 100%): RSV 流行季非药物干预措施是预防儿童 RSV 感染的主要策略。除长效单克隆抗体外, 目前尚无有效的儿童疫苗, 数种疫苗正在临床试验阶段。

RSV 的传播途径主要为呼吸道传播, 其次为直

接接触受污染物体的表面, 烟草烟雾、空气污染、气温下降、室内拥挤等环境因素也可促进病毒传播^[137]。采取非药物干预措施包括标准的手卫生、减少外出次数、保持社交距离、佩戴口罩等, 是降低呼吸道病毒感染风险最有效、最安全的方法, 在控制呼吸道疾病中具有显著的成本效益。2020—2021 年间, 在全球实行非药物干预措施下, RSV 等常见呼吸道病原体感染的发病率急剧下降^[138-139]。佩戴口罩是重要的非药物干预措施, 不仅能预防健康儿童呼吸道感染, 且对造血干细胞移植、新生儿等特殊免疫功能儿童也能起到重要的预防作用^[140-141]。但佩戴口罩可能会使部分儿童感到不适, 引发心率加快、头痛、乏力、注意力障碍和幽闭恐惧症等不良反应^[142]。因此, 在 RSV 流行季, 建议婴幼儿居家或远离人群, 密切接触者应佩戴口罩。

尽管儿童 RSV 感染的发病率及死亡率高^[1], 但到目前为止尚未有预防儿童 RSV 感染的疫苗获批^[143]。当前开发 RSV 疫苗有多种不同的研究方向, 诸如颗粒疫苗、载体疫苗、减毒活疫苗、嵌合疫苗、亚单位疫苗和 mRNA 疫苗^[144]。部分疫苗进入 III 期临床试验, 用来保护婴儿的母体疫苗 Abrysvo 在部分国家获批^[145]。

2.6 RSV 感染的远期结局

建议 13 (共识水平: 88%): 儿童 RSV 下呼吸道感染可能与肺功能受损、反复喘息和哮喘等远期并发症相关, 临床医师应加强远期随访。

婴幼儿感染 RSV 后机体的免疫应答、神经调节机制和 RSV 的持续存在导致气道超微结构的适应性重塑, 都可能引起气道高反应性, 这与患儿日后肺功能受损、反复喘息及哮喘的发生密切相关^[146-154]。一项纳入 906 例哮喘儿童的研究发现, 2 岁以下婴幼儿病毒性 LRTI 与随后 20 年内的哮喘风险增加相关, 其中 RSV 是感染的主要病原体^[155]。另一项大规模前瞻性队列研究显示, 婴儿期感染过 RSV 的儿童 5 岁时哮喘患病率高于婴儿期未感染过 RSV 的儿童^[147]。然而, 尚未证实 RSV 感染直接造成远期肺部并发症, 还是 RSV 感染与远期肺部并发症之间存在共同的遗传易感性, 亦或是两者兼有^[156-157]。一项纳入 35 个研究的系统综述和 meta 分析提示 2 岁前 RSV 感染和



后续反复喘息发作的关联主要来自共同的遗传易感性^[158]。没有足够的证据支持免疫预防对之后反复喘息的保护作用,更全面深入的长期随访研究正在进行中。

3 结论

RSV 感染对全球 5 岁以下儿童造成重大健康威胁,尤其是 6 月龄以下和中低收入国家的儿童。新型冠状病毒全球大流行后,RSV 流行病学发生了前所未有的变化,这给临床实践带来了新的挑战。本共识拟定了 13 项循证建议,旨在提高临床医师对儿童 RSV 感染诊断、治疗和预防等相关应用。与此同时,共识制定小组考虑到部分建议存在高等级循证依据相对不足的局限性,建议深入开展以临床问题为导向的研究,为实现儿童 RSV 感染的有效管理和防治提供科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

专家组成员(按姓名拼音排序):曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科);陈必全(安徽省儿童医院感染科);陈源(河北医科大学第二医院儿科);陈志敏(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院呼吸内科);董晓艳(上海市儿童医院呼吸科);郝创利(苏州大学附属儿童医院呼吸科);花旺(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科);黄丽素(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科);李熨(南京医科大学公共卫生学院流行病学系);林道炯(海南省妇女儿童医学中心感染科);林罗娜(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科);刘瀚旻(四川大学华西第二医院小儿呼吸科);贾艳会(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科);毛日成(复旦大学附属华山医院感染科);尚云晓(中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科);舒赛男(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科);孙新(空军军医大学西京医院儿科);王晖(上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科);

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);许红梅(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感染科);徐翼(广州市妇女儿童医疗中心感染性疾病科);曾玫(国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院感染传染科);张海邻(温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院儿童呼吸内科);张熙(上海交通大学医学院附属新华医院临床研究中心);张贤丽(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科);赵德育(南京医科大学附属儿童医院呼吸科);赵顺英(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科)。

参考文献:

- [1] Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2047-2064.
- [2] 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(10098): 946-958.
- [3] 谢嘉慧, 邝璐, 钟家禹, 等. 2018 年至 2021 年广州地区儿童急性呼吸道感染病原体的流行特征 [J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(2): 137-143.
- [4] Hu XW, Zhou Y, Yi S, 等. Epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection among hospitalized children with acute respiratory tract infections from 2014 to 2022 in a hospital in hubei province, china: longitudinal surveillance study [J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2023, 9: e43941.
- [5] Béné T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, et al. Micro-organisms associated with pneumonia in children <5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(4): 604-612.
- [6] Liu YN, Zhang YF, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(5): e330-e339.



- [7] O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 757-779.
- [8] Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, Kyu HH, Pinho C, 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.
- [9] 朱云, 卢根, 靳蓉, 等. 2017—2020 年我国儿童急性下呼吸道感染住院病例中呼吸道合胞病毒的感染情况分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(12): 1739-1744.
- [10] 庄士豪, 曾玫, 徐锦, 等. 上海地区住院患儿呼吸道合胞病毒相关急性下呼吸道感染的流行病学调查 [J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(12): 735-741.
- [11] Tabor DE, Fernandes F, Langedijk AC, et al. Global molecular epidemiology of respiratory syncytial virus from the 2017-2018 INFORM-RSV study [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 59(1): e01828-20.
- [12] Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, et al. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 7): S680-S687.
- [13] Suryadevara M, Domachowske JB. Epidemiology and seasonality of childhood respiratory syncytial virus infections in the tropics [J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 696.
- [14] Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(9): 1356-1364.
- [15] Lam TT, Tang JW, Lai FY, et al. Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010–2015 [J]. *J Infect*, 2019, 79(4): 373-382.
- [16] Eden JS, Sikazwe C, Xie R, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2884.
- [17] Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 56-66.
- [18] Williams TC, Sinha I, Barr IG, et al. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic [J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(29): 2100186.
- [19] Agha R, Avner JR. Delayed seasonal RSV surge observed during the COVID-19 pandemic [J]. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2021052089.
- [20] Reicherz F, Xu RY, Abu-Raya B, et al. Waning immunity against respiratory syncytial virus during the coronavirus disease 2019 pandemic [J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(12): 2064-2068.
- [21] den Hartog G, van Kasteren PB, Schepp RM, et al. Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 23-25.
- [22] Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, et al. Estimation of the timing and intensity of reemergence of respiratory syncytial virus following the COVID-19 pandemic in the US [J]. *JAMA Network Open*, 2021, 4(12): e2141779.
- [23] Hatter L, Eathorne A, Hills T, et al. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(12): e44-e45.
- [24] Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis [J]. *Pediatr Rev*, 2014, 35(12): 519-530.
- [25] Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection: an illness for all ages [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(1): 29-36.
- [26] Houben ML, Bont L, Wilbrink B, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(1): 35-41.
- [27] Hall CB, Geiman JM, Biggar R, et al. Respiratory syncytial virus infections within families [J]. *NEJM*, 1976, 294(8): 414-419.
- [28] Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, et al. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children [J]. *NEJM*, 1979, 300(10): 530-534.
- [29] Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10065): 211-224.
- [30] Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children [J]. *NEJM*, 2016, 374(1): 62-72.
- [31] Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(5): 728-733.
- [32] Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current state of respiratory syncytial virus disease and management [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(Suppl 1): 5-16.
- [33] Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases [J]. *Infect Dis Ther*, 2017, 6(3): 383-



- 411.
- [34] Kang JM, Lee J, Kim YK, et al. Pediatric intensive care unit admission due to respiratory syncytial virus: retrospective multicenter study [J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(7): 688-696.
- [35] Playfor SD, Khader A. Arrhythmias associated with respiratory syncytial virus infection [J]. *Pediatr Anesth*, 2005, 15(11): 1016-1018.
- [36] Menchise A. Myocarditis in the setting of RSV bronchiolitis [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2011, 30(1): 64-68.
- [37] Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review [J]. *Crit Care*, 2006, 10(4): R107.
- [38] Saravanos GL, King CL, Deng L, et al. Respiratory syncytial virus-associated neurologic complications in children: a systematic review and aggregated case series [J]. *J Pediatr*, 2021, 239: 39-49.
- [39] Hambling MH. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions [J]. *Br J Exp Pathol*, 1964, 45(6): 647-655.
- [40] Gharabaghi F, Hawan A, Drews SJ, et al. Evaluation of multiple commercial molecular and conventional diagnostic assays for the detection of respiratory viruses in children [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(12): 1900-1906.
- [41] 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.
- [42] Schwartz RH, Selvarangan R, Zissman EN. BD veritor system respiratory syncytial virus rapid antigen detection test: point-of-care results in primary care pediatric offices compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction and viral culture methods [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015, 31(12): 830-834.
- [43] Ginocchio CC, Swierkosz E, McAdam AJ, et al. Multicenter study of clinical performance of the 3M Rapid Detection RSV test [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(7): 2337-2343.
- [44] Selvarangan R, Abel D, Hamilton M. Comparison of BD DirectigenTM EZ RSV and Binax NOW® RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(2): 157-161.
- [45] Liao RS, Tomalty LL, Majury A, et al. Comparison of viral isolation and multiplex real-time reverse transcription-PCR for confirmation of respiratory syncytial virus and influenza virus detection by antigen immunoassays [J]. *J Clin Microb*, 2009, 47(3): 527-532.
- [46] Jonckheere S, Verfaillie C, Boel A, et al. Multicenter evaluation of BD Veritor System and RSV K-SeT for rapid detection of respiratory syncytial virus in a diagnostic laboratory setting [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 83(1): 37-40.
- [47] Piché-Renaud PP, Turcot J, Chartrand C, et al. Evaluation of a fluorescent immunoassay rapid test (SofiaTM) for detection of influenza A+B and RSV in a tertiary pediatric setting [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 84(4): 304-308.
- [48] Souza C, Zanchin NI, Krieger MA, et al. In silico analysis of amino acid variation in human respiratory syncytial virus: insights into immunodiagnosics [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2017, 112(10): 655-663.
- [49] Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(3): 2003766.
- [50] Salez N, Nougairede A, Ninove L, et al. Prospective and retrospective evaluation of the Cepheid Xpert® Flu/RSV XC assay for rapid detection of influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 81(4): 256-258.
- [51] Popowitch EB, Miller MB. Performance characteristics of Xpert Flu/RSV XC assay [J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(8): 2720-2721.
- [52] Banerjee D, Kanwar N, Hassan F, et al. Comparison of six sample-to-answer influenza a/b and respiratory syncytial virus nucleic acid amplification assays using respiratory specimens from children [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(11): e00930-18.
- [53] Cho CH, Lee CK, Nam MH, et al. Evaluation of the AdvanSureTM real-time RT-PCR compared with culture and Seeplex RV15 for simultaneous detection of respiratory viruses [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(1): 14-18.
- [54] Berbers G, Mollema L, van der Klis F, et al. Antibody responses to respiratory syncytial virus: a cross-sectional serosurveillance study in the dutch population focusing on infants younger than 2 years [J]. *J Allergy Infect Dis*, 2021, 224(2): 269-278.
- [55] Hall CB, Walsh EE, Long CE, et al. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus [J]. *J Infect Dis Med*, 1991, 163(4): 693-698.
- [56] Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, et al. Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection [J]. *J Clin Microbiol*,



- 1986, 24(5): 894-898.
- [57] Popow-Kraupp T, Lakits E, Kellner G, et al. Immunoglobulin-class-specific immune response to respiratory syncytial virus structural proteins in infants, children, and adults [J]. *J Med Virol*, 1989, 27(3): 215-223.
- [58] Popow-Kraupp T. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection [J]. *Open Microb J*, 2011, 5(1): 128-134.
- [59] Walsh EE, Peterson DR, Kalkanoglu AE, et al. Viral shedding and immune responses to respiratory syncytial virus infection in older adults [J]. *J Infect Dis Med*, 2013, 207(9): 1424-1432.
- [60] Wathuo M, Medley GF, Nokes DJ, et al. Quantification and determinants of the amount of respiratory syncytial virus (RSV) shed using real time PCR data from a longitudinal household study [J]. *Wellcome Open Res*, 2017, 1: 27.
- [61] Richardson L, Brite J, Del Castillo M, et al. Comparison of respiratory virus shedding by conventional and molecular testing methods in patients with haematological malignancy [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(4): 380.
- [62] Shafik CF, Mohareb EW, Youssef FG. Comparison of direct fluorescence assay and real-time RT-PCR as diagnostics for respiratory syncytial virus in young children [J]. *J Trop Med*, 2011, 2011: 1-3.
- [63] Blaschke AJ, McKeivitt M, Ampofo K, et al. Midturbinate swabs are comparable to nasopharyngeal swabs for quantitative detection of respiratory syncytial virus in infants [J]. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2019, 8(6): 554-558.
- [64] 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.
- [65] Wouters Y, Keyaerts E, Rector A, et al. Comparison of the IdyllaTM Respiratory (IFV-RSV) panel with the GeneXpert Xpert[®] Flu/RSV assay: a retrospective study with nasopharyngeal and midturbinate samples [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(1): 33-37.
- [66] 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.
- [67] Mackenzie GA, Vilane A, Salaudeen R, et al. Respiratory syncytial, parainfluenza and influenza virus infection in young children with acute lower respiratory infection in rural Gambia [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17965.
- [68] Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale: hypertonic saline [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(1): 36-40.
- [69] Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, et al. Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(3): 358-365.
- [70] Pandit P, Hoque MA, Pandit H, et al. Efficacy of nebulized hypertonic saline (3%) versus normal saline and salbutamol in treating acute bronchiolitis in a tertiary hospital: a randomized controlled trial [J]. *MMJ*, 2022, 31(2): 295-303.
- [71] Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 meta-analyses [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(6): 577-584.
- [72] Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, et al. Effect of nebulized hypertonic saline treatment in emergency departments on the hospitalization rate for acute bronchiolitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(8): e171333.
- [73] Lin J, Zhang Y, Song A, et al. Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis [J]. *J Invest Med*, 2022, 70(1): 46-54.
- [74] Hsieh CW, Chen C, Su HC, et al. Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 434.
- [75] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): e1474-e1502.
- [76] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015.
- [77] Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9998): 1041-1048.
- [78] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action [J]. *Resp Med*, 2009, 103(10): 1400-1405.
- [79] Sinha IP, McBride AKS, Smith R, et al. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis [J]. *Chest*, 2015, 148(3): 810-823.
- [80] Ramnarayan P, Richards-Belle A, Drikite L, et al. Effect of high-flow nasal cannula therapy vs continuous positive



- airway pressure therapy on liberation from respiratory support in acutely ill children admitted to pediatric critical care units: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(2): 162-172.
- [81] Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP), Milési C, Essouri S, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study) [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(2): 209-216.
- [82] Schlapbach L J, Schaefer J, Brady A M, et al. High-flow nasal cannula (HFNC) support in interhospital transport of critically ill children [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(4): 592-599.
- [83] Garzon LS, Wiles L. Management of respiratory syncytial virus with lower respiratory tract infection in infants and children [J]. *AACN Clin Issues*, 2002, 13(3): 421-430.
- [84] Babl FE, Franklin D, Schlapbach LJ, et al. Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: Secondary analysis of a randomised trial [J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56(6): 950-955.
- [85] Slain KN, Martinez-Schlurmann N, Shein SL, et al. Nutrition and high-flow nasal cannula respiratory support in children with bronchiolitis [J]. *Hosp Pediatr*, 2017, 7(5): 256-262.
- [86] Oakley E, Borland M, Neutze J, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial [J]. *Lancet Resp Med*, 2013, 1(2): 113-120.
- [87] van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, et al. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus [J]. *Arch Dis Child*, 1990, 65(11): 1237-1239.
- [88] Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, et al. A review: mechanism of action of antiviral drugs [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35: 20587384211002621.
- [89] Mooney K, Melvin M, Douglas T. Ribavirin: the need for exposure precautions [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2014, 18(5): E93-E96.
- [90] Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, et al. Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 4037-4051.
- [91] Wongsurakiat P, Sunhapanit S, Muangman N. Respiratory syncytial virus-associated acute respiratory illness in adult non-immunocompromised patients: outcomes, determinants of outcomes, and the effect of oral ribavirin treatment [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2022, 16(4): 767-779.
- [92] Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal MJ, Monte-Boquet E, et al. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus in lung transplantation recipients [J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(9): 2702-2705.
- [93] Wu Z. A phase 3 pivotal study of efficacy and safety of oral ziresovir in RSV-Infected Hospitalized Infants [C]// International RSV Symposium. Belfast: International Chamber of Commerce, 2022.
- [94] Ahmad A, Eze K, Noulin N, et al. EDP-938, a respiratory syncytial virus inhibitor, in a human virus challenge [J]. *NEJM*, 2022, 386(7): 655-666.
- [95] DeVincenzo J, Tait D, Efthimiou J, et al. A randomized, placebo-controlled, respiratory syncytial virus human challenge study of the antiviral efficacy, safety, and pharmacokinetics of RV521, an inhibitor of the RSV-F protein [J]. *Antimicro Agents Chemother*, 2020, 64(2): e01884-19.
- [96] Huntjens DRH, Ouwerkerk-Mahadevan S, Brochot A, et al. Population pharmacokinetic modeling of JNJ-53718678, a novel fusion inhibitor for the treatment of respiratory syncytial virus: results from a phase i, double-blind, randomized, placebo-controlled first-in-human study in healthy adult subjects [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(11): 1331-1342.
- [97] 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 Med*, 2018, 218(5): 748-756.
- [98] Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, et al. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(1): 21-32.
- [99] Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6): CD004878.
- [100] Van Woensel JBM, Vyas H. Dexamethasone in children mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7): 1779-1783.
- [101] Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis [J]. *NEJM*, 2007, 357(4): 331-339.



- [102] Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis [J]. NEJM, 2009, 360(20): 2079-2089.
- [103] Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis [J]. Arch Dis Child, 2000, 82(2): 126-130.
- [104] Ermers MJJ, Rovers MM, van Woensel JB, et al. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial [J]. BMJ, 2009, 338: b897.
- [105] Alansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial [J]. Pediatrics, 2013, 132(4): e810-e816.
- [106] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(6): CD001266.
- [107] Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: a meta-analysis of 13 studies [J]. Medicine, 2020, 99(4): e18657.
- [108] Andina Martínez D, Escalada Pellitero S, Viaño Nogueira P, et al. Decrease in the use of bronchodilators in the management of bronchiolitis after applying improvement initiatives [J]. Anales De Pediatría, 2022, 96(6): 476-484.
- [109] Chandelia S, Kumar D, Chadha N, et al. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12(12): CD012965.
- [110] Debbarma R, Khera D, Singh S, et al. Nebulized magnesium sulphate in bronchiolitis: a randomized controlled trial [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(11): 1080-1085.
- [111] Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, et al. How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis [J]. J Infect Dis Med, 2019, 219(4): 526-534.
- [112] Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection [J]. J Pediatr, 1988, 113(2): 266-271.
- [113] Hishiki H, Ishiwada N, Fukasawa C, et al. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1): 87-90.
- [114] Oakley E, Brys T, Borland M, et al. Medication use in infants admitted with bronchiolitis [J]. Emerg Med Australas, 2018, 30(3): 389-397.
- [115] Farley R, Spurling GKP, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): CD005189.
- [116] McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, et al. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8(8): CD009834.
- [117] Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children [J]. J Pediatr Infect Dis, 2008, 27(2): 95-99.
- [118] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 9-15.
- [119] Munoz FM. Respiratory syncytial virus in infants: is maternal vaccination a realistic strategy? [J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(3): 221-224.
- [120] Pantaleo G, Correia B, Fenwick C, et al. Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(9): 676-696.
- [121] Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab [J]. Drugs, 1999, 58(2): 305-311.
- [122] 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.
- [123] Hall CB, 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.
- [124] Keam SJ. Nirsevimab: first approval [J]. Drugs, 2023, 83(2): 181-187.
- [125] Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of rsv in term and late-preterm infants [J]. NEJM, 2023, 388(16): 1533-1534.
- [126] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants [J]. NEJM, 2022, 386(9): 837-846.
- [127] Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, et al. Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-related outcomes and costs among all us infants in their first rsv season: a static model [J]. J Infect Dis Med, 2022, 226(Suppl 2): S282-S292.
- [128] Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal respiratory



- syncytial virus intervention programmes using nirsevimab in england and wales [J]. *Vaccine*, 2022, 40(49): 7151-7157.
- [129] Messina A, Germano C, Avellis V, et al. New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Early Human Develop*, 2022, 174: 105666.
- [130] Dolgin E. Antibody therapies set to transform respiratory syncytial virus prevention for babies [J]. *Nature*, 2023, 621(7980): S55-S57.
- [131] 宋钰, 都丽萍, 屈静哈, 等. 静脉注射用免疫球蛋白药理学特点和临床应用探索 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(5): 417-421.
- [132] Shan YH, Zhang YG, Zhang JH, et al. The physiological effects of human immunoglobulin on severe bronchiolitis patients before and after treatment [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(11): 2647-2653.
- [133] Boukhvalova M, Blanco JCG, Falsey AR, et al. Treatment with novel RSV Ig RI-002 controls viral replication and reduces pulmonary damage in immunocompromised *Sigmodon hispidus* [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(1): 119-126.
- [134] Sanders SL, Agwan S, Hassan M, et al. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 8(8): CD009417.
- [135] Fuller HL, Del Mar CB. WITHDRAWN: Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): CD004883.
- [136] Boschetti N, Stucki M, Späth PJ, et al. Virus safety of intravenous immunoglobulin: future challenges [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2005, 29(3): 333-344.
- [137] Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults [J]. *BMJ*, 2019, 366: l5021.
- [138] Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(6): 1969-1973.
- [139] Yang Q, Xiao X, Gu X, et al. Surveillance of common respiratory infections during the COVID-19 pandemic demonstrates the preventive efficacy of non-pharmaceutical interventions [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 105: 442-447.
- [140] Yeo KT, Yung CF, Chiew LC, et al. Universal mask policy in the neonatal unit to reduce respiratory viral infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6): 817.
- [141] Sung AD, Sung JAM, Thomas S, et al. Universal mask usage for reduction of respiratory viral infections after stem cell transplant: a prospective trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(8): 999-1006.
- [142] Kisielinski K, Giboni P, Prescher A, et al. Is a mask that covers the mouth and nose free from undesirable side effects in everyday use and free of potential hazards? [J]. *Int J Environ Res Pub Health*, 2021, 18(8): 4344.
- [143] 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.
- [144] Qiu X, Xu S, Lu Y, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 68: 37-53.
- [145] Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): e2-e21.
- [146] Shi T, Ooi Y, Zaw EM, et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood [J]. *J Infect Dis Med*, 2020, 222(Suppl 7): S628-S633.
- [147] Coutts J, Fullarton J, Morris C, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(5): 1104-1110.
- [148] Quinn LA, Shields MD, Sinha I, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: a systematic review [J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 269.
- [149] Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study [J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1669-1680.
- [150] Verwey C, Ramocha L, Laubscher M, et al. Pulmonary sequelae in 2-year-old children after hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection during infancy: an observational study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001618.
- [151] Qin L, Qiu K Z, Hu C P, 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.
- [152] 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(1): 121.



- [153] 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.
- [154] 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.
- [155] Kenmoe S, Atenguena Okobalemba E, et al. Association between early viral lower respiratory tract infections and subsequent asthma development [J]. *World J Crit Care Med*, 2022, 11(4): 298-310.
- [156] Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 257-264.
- [157] Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(2): 155-160.
- [158] Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(8): 795-806.
- (收稿日期: 2023-11-24)
(本文编辑: 邹 强)

国际医学期刊编辑委员会关于作者署名的推荐规范

国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 在 1978 年开始便提出《向生物医学期刊投稿的统一要求》。在 2013 年 8 月修订时, 更名为《医学期刊办刊、报道、编辑和学术出版的推荐规范》(Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), 简称《ICMJE 推荐规范》(最新参见 <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)。

在新版《ICMJE 推荐规范》中, ICMJE 建议根据以下 4 条标准确定作者身份: ①对研究工作的思路或设计有重要贡献, 或者为研究获取、分析或解释数据; ②起草研究论文或者在重要的智力性内容上对论文进行修改; ③对将要发表的版本作最终定稿; ④同意对研究工作的各个方面承担责任以确保与论文任何部分的准确性或诚信有关的问题得到恰当的调查和解决。

除了对他/她自己完成的那部分工作负责外, 作者还需要知道哪个共同作者为研究工作的其他哪个具体部分负责。另外, 作者应相信其共同作者工作的诚信。所以被指定为作者的人都应该满足确定作者身份的 4 条标准, 而所有满足以上 4 条标准者也都应该被确定为作者。未满足全部 4 条标准者应该被致谢。

