

儿童副流感病毒感染临床实验室诊断专家共识

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临床检验学组

通信作者:尚世强,Email:shangsq33@sina.com

【摘要】 人副流感病毒(HPIV)是引起儿童下呼吸道感染的主要病原体之一,疾病负担严重。目前临床对 HPIV 感染儿童的危害存在认识不足,实验室也缺乏科学、合理的诊断流程,为此,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心和中华医学会儿科学分会临床检验学组组织相关临床与检验专家,从 HPIV 生物学特性和致病机制、流行病学特征、临床表现、实验室检测、治疗和预防等多个方面进行阐述,提出儿童呼吸道 HPIV 感染的临床实验室诊断专家建议,旨在为各医院儿童 HPIV 感染的诊疗和预防提供参考。

【关键词】 副流感病毒; 儿童; 呼吸道感染; 实验室诊断

Expert consensus on clinical laboratory diagnosis of pediatric parainfluenza virus infection

National Clinical Research Center for Child Health, Clinical Laboratory Group of Chinese Pediatrics Society of Chinese Medical Association

Corresponding author: Shang Shiqiang, Email: shangsq33@sina.com

【 Abstract 】 Human parainfluenza virus (HPIV) is one of the major pathogens that causes lower respiratory tract infections in children, resulting in a severe disease burden. Currently, there is an inadequate understanding of the clinic on the hazards of HPIV infection in children and a lack of scientific and reasonable diagnostic procedures in laboratories. Therefore, National Clinical Research Center for Child Health and the Clinical Laboratory Group of Chinese Pediatric Society of the Chinese Medical Association have organized relevant experts from clinic and laboratory to expound on the biological characteristics and pathogenic mechanisms of HPIV, epidemiological features, clinical manifestations, laboratory testing, treatment, and prevention, and to put forward expert recommendations on the clinical laboratory diagnosis of respiratory HPIV infection in children, aiming to provide references on diagnosis, treatment and prevention of children's HPIV infection in respiratory tract for hospitals.

【 Key words 】 Parainfluenza viruses; Children; Respiratory tract infection; Laboratory diagnosis

人副流感病毒(human parainfluenza viruses, HPIV)是引起儿童下呼吸道感染的主要病原体之一,至少有 75%~80% 的 5 岁以下儿童曾感染过 HPIV,除呼吸道感染外,HPIV 也可引起其他部位的感染,免疫功能受损的患儿易致重症甚至死

亡^[1-2]。根据基因组特征及血清学特点,HPIV 可分为 HPIV-1~4 血清型,不同血清型病毒结构相似,但其引发疾病的流行病学特征、临床综合征、疾病负担各不相同。其中 HPIV-3 感染率最高,引发疾病负担最重^[3]。准确、快速的病原学诊断有助于临床

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230817-00063

收稿日期 2023-08-17 本文编辑 干岭

引用本文: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临床检验学组. 儿童副流感病毒感染临床实验室诊断专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(1): 24-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230817-00063.



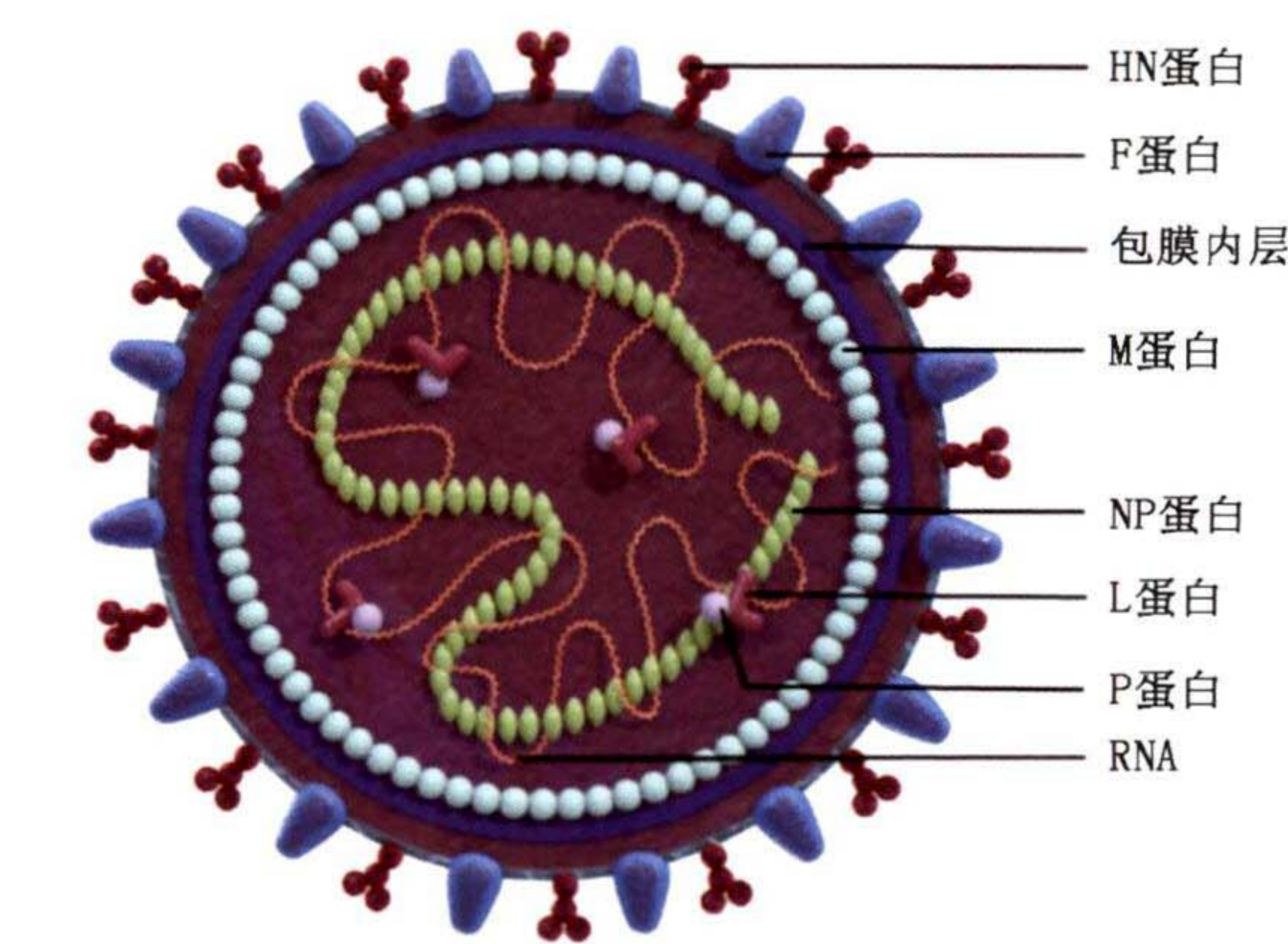
医生及时确诊 HPIV 感染,进行合理的针对性治疗,降低重症发生率,避免抗菌药物滥用。目前临床对 HPIV 感染儿童的危害存在认识不足,实验室也缺乏科学、合理的诊断流程,为此,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心和中华医学会儿科学分会临床检验学组组织相关临床与检验专家,结合文献学习和临床工作实践经验,从 HPIV 生物学特性和致病机制、流行病学特征、临床表现、实验室检测、治疗和预防等多个方面,提出儿童呼吸道 HPIV 感染的临床实验室诊断 9 条专家建议,通过投票及多次会议讨论最终达成本专家共识,以为各医院儿童 HPIV 感染的诊疗和预防提供参考。

共识的形成和确定:(1)确定执笔专家,执笔专家结合文献学习、临床工作实践经验分组合作完成“专家共识初稿”。文献来源:检索美国国立图书馆(PubMed)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、循证医学图书馆(Cochrane Library)、CINAHL、Web of Science 数据库及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网,从建库至 2023 年 4 月国内外公开发表的关于副流感病毒的相关文献。(2)召开多次共识讨论会,专家委员会对稿件进行反复审核,执笔专家根据建议进行补充修改。(3)召开共识定稿会,专家委员会在文献系统评价基础上,提出儿童呼吸道感染 HPIV 的临床实验室诊断 9 条专家建议,最终形成共识。推荐强度根据专家投票表决结果分为强推荐、推荐和未达成共识 3 个级别,若同意率(即选择同意的专家人数比例)>90% 为强推荐,70%~90% 为推荐,<70% 则认为该条推荐建议未达成共识。

一、生物学特性和致病机制
(一)生物学特性

HPIV 隶属副黏病毒科(Paramyxoviridae),根据基因组特征及血清学特点,HPIV 分为 HPIV-1~4 血清型,其中 HPIV-1 和 HPIV-3 为呼吸道病毒属(Respirovirus),HPIV-2 和 HPIV-4 为腮腺炎病毒属(Rubulavirus)^[4]。HPIV 在电镜下多呈球形,直径 125~250 nm,基因组约 15 500 个核苷酸。其基因组可编码 6 种结构蛋白,如图 1 所示,包括核蛋白 NP 蛋白(nucleoprotein, NP)、磷蛋白 P 蛋白(phosphoprotein, P)、基质蛋白 M 蛋白(matrix protein, M)、血凝素-神经氨酸酶蛋白 HN 蛋白(hemagglutinin-neuraminidase protein, HN)、融合蛋白 F 蛋白(fusion protein, F)和大蛋白 L 蛋白(large

protein, L)^[5-6]。HN 蛋白和 F 蛋白位于 HPIV 包膜表面,这 2 种蛋白是中和抗体的主要靶标。M 蛋白位于包膜内层,HPIV 包膜内为核衣壳,NP 蛋白包裹的基因组 RNA 作为转录的模板,L 蛋白和 P 蛋白形成 L-P RNA 聚合酶复合体。P 基因还编码部分非结构蛋白,这些蛋白在不同血清型间略有不同,HPIV-1 RNA 编码 C 蛋白,HPIV-2 和 HPIV-4 RNA 编码 V 蛋白,HPIV-3 RNA 编码 C 蛋白和 D 蛋白,这些非结构蛋白不是病毒复制的必需蛋白。HPIV 感染宿主细胞时与宿主细胞膜融合,释放核衣壳,L-P RNA 聚合酶复合体识别模板进行转录,经核糖体翻译为病毒结构蛋白。病毒的子代 RNA 与 NP 蛋白组装形成核衣壳,既可参与下一轮转录和翻译,也可与结构蛋白结合形成新的病毒颗粒释放到细胞外^[7-8]。



注:HN 蛋白为血凝素-神经氨酸酶蛋白,F 蛋白为融合蛋白,M 蛋白为基质蛋白,NP 蛋白为核蛋白,L 蛋白为大蛋白,P 蛋白为磷蛋白

图1 HPIV 全病毒结构示意图

(二)致病机制

HPIV 主要侵犯呼吸道黏膜的表层组织,在纤毛上皮细胞内复制和繁殖。感染多从鼻和口咽开始,2~5 d 后可延伸至下呼吸道并达到复制高峰。HPIV 常侵犯<5 岁婴幼儿的气管、支气管黏膜上皮细胞,引起细胞变性、坏死增生和黏膜糜烂。当侵犯肺泡上皮细胞及间质细胞时,则引起间质性肺炎,或表现为支气管炎或肺炎^[7]。HPIV-1 和 HPIV-2 更易感染喉及气管上段,与急性喉气管支气管炎有关。而 HPIV-3 感染远端气道,与支气管炎和肺炎相关。HPIV-4 一般感染上呼吸道,通常症状轻。由于婴幼儿免疫系统发育不完善,免疫应答能力相对较弱,抗体持续时间较短,故易发生反复感染。疾病的严重程度取决于 HPIV 的感染部

位、病毒载量、型别及宿主自身免疫等因素。

HPIV 感染宿主后刺激机体先天免疫系统,激活多条反应通路,抑制病毒复制。但 HPIV 的非结构蛋白 V 蛋白和 C 蛋白可靶向抑制干扰素(interferon, IFN)系统的信号分子,作为 IFN 拮抗剂抑制先天免疫应答。不同血清型 HPIV 抑制先天免疫应答的具体作用机制不同:HPIV-1 C 蛋白通过抑制病毒 RNA 合成,进而抑制先天免疫应答。HPIV-3 C 蛋白既可刺激细胞增殖,也可抑制 IFN 信号传导,促进病毒复制并阻断宿主抗病毒反应。HPIV-3 M 蛋白诱导线粒体自噬发生,拮抗干扰素反应,P 蛋白进一步阻止自噬体-溶酶体融合,导致自噬体累积,从而最大限度地逃避机体免疫反应并利用自噬体的双层膜结构便于自身复制^[9]。HPIV-2 V 蛋白能够与干扰素调节 RNA 解旋酶结合,抑制 IFN 诱导通路,目前暂无研究表明 HPIV-4 可干扰 IFN 信号传导,因此对宿主先天免疫应答影响较小,其毒力可能因此减弱^[10-11]。

另外,HPIV 感染诱导机体形成特异性免疫反应,包括体液免疫和细胞免疫。感染后可产生局部抗体和血清抗体,其中抗 HN 蛋白和抗 F 蛋白抗体具有中和、抵御病毒攻击之效,对预防 HPIV 感染有重要作用。T 淋巴细胞反应可清除病毒,HPIV 上的 HN 蛋白、P 蛋白和 NP 蛋白也显示出 T 细胞结合表位。体液免疫和细胞免疫的共同作用,才能使儿童呼吸道免受 HPIV 感染^[8, 12],但非终身免疫,因此人体的整个生命周期中可反复出现不同 HPIV 血清型感染。

二、流行病学特征

HPIV 感染呈全球性分布,造成严重的疾病负担,不同血清型在不同地区、不同年份的流行病学特征均有差异。HPIV 是儿童呼吸道感染的主要病原体之一,中国疾控中心数据显示,2009—2020 年成人及儿童急性呼吸道感染患者病毒阳性率最高为流感病毒(28.5%),其次是呼吸道合胞病毒(16.8%)、鼻病毒(16.7%)和 HPIV(13.1%)^[13]。HPIV 检出患者以 5 岁以下儿童多见,其中 <2 岁的儿童感染率最高^[14]。<5 岁儿童中大约 13% 的急性呼吸道感染病例、4%~14% 的急性下呼吸道感染住院病例和 4% 的急性下呼吸道感染死亡病例都归因于 HPIV 感染^[15]。HPIV 感染主要以 HPIV-1 和 HPIV-3 为主,2011—2019 年,美国 HPIV 阳性患者中各型别占比分别为 18% (HPIV-1)、14% (HPIV-2)、55% (HPIV-3) 和 13% (HPIV-4)^[16],我国

多项研究同样证实 HPIV-3 是最主要的血清型^[17-19]。

HPIV 由呼吸道分泌物排出,可经空气飞沫、接触感染者的分泌物传播。90% 以上的成人体内有 HPIV 抗体,虽成人发病率极低,但其可作为传染源。HPIV 流行持续时间较长,多见于各个半球的春季和初夏,多数温带地区发生在冬末和春季。不同地区各血清型流行高峰不同^[20],国内春季和夏季 HPIV 阳性率最高^[21]。美国对 2011—2019 年 HPIV 流行病学研究表明 HPIV-1 阳性率在夏季上升,奇数年的秋季达到峰值。HPIV-3 阳性率在每年夏季达到高峰,同年秋季下降^[22]。澳大利亚对 1996—2012 年 HPIV 感染患儿的研究表明 HPIV-1 阳性率在偶数年的秋季达到峰值,HPIV-3 阳性率在每年春季达到峰值^[23]。HPIV 有明显的季节流行模式,发病率与月平均相对湿度呈负相关,与平均气温呈正相关^[24]。

新型冠状病毒肺炎大流行后,上海一项研究发现,2020 年社区获得性肺炎患者中 HPIV-3 检出率为 6.1%,较前 9 年有所下降,同年 8 月社区开放后,HPIV-3 检出率开始回升^[25]。新型冠状病毒肺炎大流行可改变儿童 HPIV 感染的流行病学特征^[26],后续仍需加强对 HPIV 的系统性监测。

三、儿童 HPIV 感染的临床表现

HPIV 最容易导致多种呼吸道感染,可以是轻微的感冒样综合征,也可以是危及生命的肺炎。HPIV 4 种亚型感染在呼吸道的临床表现相似,但亦各有特点^[24],HPIV-1 和 HPIV-2 常表现为喉炎,HPIV-3 表现为肺炎和毛细支气管炎,HPIV-4 表现为轻度上呼吸道疾病。除了呼吸道感染外,HPIV 也可引起其他部位的感染,尤其在免疫受损的患儿感染 HPIV 后可导致较高的致残率和病死率,需引起重视。

(一) 呼吸系统表现

儿童 HPIV 感染后 50% 以上表现为上呼吸道感染,其中 30%~50% 并发中耳炎^[27],因此门诊急性呼吸道感染儿童 HPIV 检出的比例高于住院儿童,免疫功能受损患者发生严重感染的风险增加。大约 15% 的儿童 HPIV 感染累及下呼吸道,HPIV 感染在喉炎病例中占 60%~75%,在确诊病毒性毛细支气管炎病例中占 10%~20%^[8]。HPIV 也可引起结膜炎和咽炎^[8]。在有哮喘的患儿中,如果标准治疗效果不佳,HPIV 可能引起哮喘的急性发作^[28]。

不同血清型 HPIV 感染与儿童的某些临床综合征密切相关^[8, 29]。HPIV-1 是喉炎的主要病因,特征

是声音嘶哑、犬吠样咳嗽和喉鸣;HPIV-2 也可导致喉炎,但通常比 HPIV-1 轻;HPIV-3 在儿童最常见^[30-31],容易引起下呼吸道感染,包括毛细支气管炎和肺炎,尤其是在小婴儿中更多见;HPIV-4 通常只有轻微的上呼吸道感染症状^[32],但在小婴儿和有发育障碍、慢性心肺疾病和免疫抑制等基础疾病的儿童中,可导致毛细支气管炎、肺炎和呼吸暂停^[33-35]。

(二)其他系统表现

除呼吸道症状表现外,HPIV 亦可引起呼吸系统以外的并发症,包括以下几个方面。(1)心肌炎和心包炎:主要表现有疲乏无力、烦躁不安、食欲不振、面色苍白、发热等,年长儿可诉心前区不适、心悸、头晕等,甚至表现为心源性休克、心律失常和猝死^[36-37]。(2)脑膜炎:婴儿可突然发热,并伴有易激惹、喂养困难、呕吐等症状,体检可能发现囟门隆起和颈强直。年龄较大的儿童通常出现发热、头痛、恶心、呕吐、颈强直和畏光^[38]。(3)吉兰-巴雷综合征:典型临床特征是进行性、对称性的肌无力和深腱反射减弱或消失,需注意变异型吉兰-巴雷综合征临床表现不典型^[39]。(4)急性播散性脑脊髓炎:大多数患儿表现为发热、脑膜刺激征和急性脑病,血液和脑脊液有炎症证据,神经系统功能障碍通常在 4~7 d 进展至高峰,意识水平可从嗜睡至昏迷不等^[40]。

(三)特殊儿童 HPIV 感染

HPIV 在免疫缺陷的患者中致残率和病死率较高。肿瘤儿童社区获得性 HPIV 感染很常见,无论是单独感染还是混合感染,都需要提高警惕,由于其血液学和影像学检查没有特异性,快速诊断和及时处理对于肿瘤患儿的预后至关重要^[41]。HPIV 可引起造血干细胞或实质器官移植后的严重感染,造血干细胞移植受者的 HPIV 肺炎急性期病死率为

50%,6 个月后达 75%^[8],肾移植或者胰肾联合移植后早期感染 HPIV-3 多数症状较轻,但是病毒脱落时间却延长^[42]。HPIV-3 在联合免疫缺陷和先天性低丙种球蛋白血症的儿童中可引起腮腺炎;免疫功能低下患者除呼吸道外,在脑脊液、心包液、外周血单个核细胞、心肌和肝脏等样本中也可检测到 HPIV^[6],这些部位的感染较隐匿且容易被低估,导致特殊人群重症及病死率增加。

建议 1 患儿出现呼吸道感染症状,且临床怀疑病毒感染时,需进行 HPIV 筛查。婴幼儿、免疫力低下或缺陷儿童为 HPIV 感染的高危人群,且 HPIV-1、HPIV-3 占比较高,出现呼吸道症状时,应重点筛查。HPIV-3 易引起下呼吸道感染及重症的情况:如合并心肌炎、脑膜炎及吉兰-巴雷综合征等肺外并发症,应及时进行 HPIV-3 检测。推荐强度:强推荐。

四、实验室检测

实验室检测对于 HPIV 感染的临床诊治具有重要指导意义,目前实验室常用的检测手段包括病毒分离培养、抗原检测、血清学抗体检测、核酸检测。不同检测方法各有其优势和局限性,需要根据不同需求合理选择应用(表 1)。

(一)病毒分离培养

病毒分离培养是确诊 HPIV 感染的“金标准”。HPIV 培养的常用细胞为原代恒河猴肾细胞和连续猴肾细胞系^[43],病毒培养阳性一般表现为红细胞吸附实验阳性或观察到细胞变圆或形成合胞体等细胞病变效应,此外还可通过免疫荧光、分子生物学等技术进行鉴定^[44-45]。但该方法耗时较长(5~14 d)、操作复杂且对操作人员专业要求高,因此不作为临床上病毒检测的常规手段。近年来,为满足临床要求,一些改良的细胞培养方法得到应用,如将标本加入到细胞培养板中进行离心,促使标本中的

表 1 HPIV 实验室检测常用检测方法、技术及其优缺点			
检测方法	常用技术	优点	缺点
病毒分离培养	细胞培养	可进行毒株分离、鉴定和分型	耗时久;操作复杂;对实验室设备、操作人员要求高
抗原检测	DFA、胶体金法	操作快速、简便;特异性较高	敏感性较低;对本标本采集时间和质量要求高
血清学抗体检测	IFA、ELISA、胶体金法、化学发光法	成本低;操作方便;采样对结果影响小	感染早期或多种因素影响可能出现假阴性、假阳性;灵敏度低;存在窗口期
核酸检测	PCR 扩增技术	高灵敏度;高特异性;使用方便、快速	只能检测目标病原体
	等温扩增技术	高灵敏度;反应时间短	扩增体系的稳定性欠佳;假阳性多
	基因测序	可提供病毒分型;鉴定新型病原体	费用高昂;设备人员要求高;周期长

注:HPIV 为人副流感病毒,DFA 为直接免疫荧光法,IFA 为间接免疫荧光法,ELISA 为酶联免疫吸附法

病毒更快地感染细胞,快速培养 24~48 h 之后结合免疫荧光技术可以在细胞病变效应出现前进行病毒鉴定,有效缩短了检测时间^[43, 45]。使用水貂肺细胞 Mv1Lu 和人肺腺癌细胞 A549 混合而成的 R-Mix 可以同时检测包括 HPIV 在内的多种常见呼吸道病毒,也有效简化了未知呼吸道样本的细胞培养流程^[43]。

建议 2 不建议在临床实验室常规开展细胞培养分离病毒,但可有选择地建立该技术平台,以提升实验室的病毒学专业检测能力,从事病毒学研究的专业工作者宜掌握和应用该技术。推荐强度:推荐。

(二)核酸检测

核酸检测方法可以简便、高效地用于 HPIV 检测,目前已被广泛应用于 HPIV 流行监测、临床诊断、疗效评估和预后判断^[46]。近年来,随着分子诊断技术的进一步发展,核酸扩增和基因测序等新技术逐渐应用于临床,大大提高了 HPIV 的检出率。

1. 核酸扩增:核酸扩增包括 PCR 扩增技术和等温扩增技术等。目前最常见的 HPIV 核酸扩增技术是 PCR 扩增,如荧光定量 PCR、多重 PCR 等。PCR 技术可在 2~4 h 内从呼吸道样本中鉴定出 HPIV 的型或亚型,大大提高了检测效率,有助于早期及时确定病原,及时治疗、显著减少患者住院天数、减少抗生素的使用^[47]。需要注意的是,由于 PCR 阳性结果不能判断是存在失活的病毒片段还是活病毒,仅在患者样本中检测出病毒 RNA 并不能证明目前的病毒是导致感染的原因,并且呼吸道感染的病因非常复杂,常会有不同病毒或细菌的叠加感染,因此应评估患者样本中是否还存在其他常见呼吸道病原体^[48]。

等温扩增技术包括环介导等温扩增技术和核酸序列依赖性扩增。等温扩增具有可以媲美 PCR 的高灵敏度和特异度,并且不需要复杂的扩增设备,用时快,成本低^[49],但其扩增体系的稳定性和方法的成熟度不及传统 PCR 方法。

此外,还有核酸即时检测(point-of-care testing, POCT)。核酸 POCT 整合了从细胞裂解、核酸提取扩增到产物分析的所有步骤,降低了检测复杂性。目前 HPIV 核酸检测已实现了 POCT,检测时间缩短至 1 h 左右,不足之处是灵敏度欠佳^[50]。

2. 基因测序:过去 10 年来,二代测序(next generation sequencing, NGS)技术的发展非常迅速,已广泛应用于临床诊断。NGS 技术在感染性疾病

诊断中应用主要包括宏基因组二代测序(metagenomic NGS, mNGS)和靶向测序(targeted NGS, tNGS)。mNGS 可对样本中多种病原体的全基因组序列进行测序,能够更准确地对细菌、真菌、病毒等鉴定到种^[51],对新型病原的检测、分型、突变鉴定和感染聚类评估方面具有突出优势,在诊断呼吸道感染、医院感染控制、耐药性研究等领域具有广阔的应用前景。但由于 mNGS 技术检测成本较高,生物信息学数据分析较复杂,对实验室和操作人员的要求高等因素,限制了其在临床的使用。从方法学上看, mNGS 虽然可无偏性覆盖多种病原体,但仍存在一些局限,由于 RNA 容易降解,在检测 HPIV 等 RNA 病毒时,敏感度也会下降^[52]。另外, mNGS 将来要大规模用于临床常规使用前,还需要解决一些新的问题。如可能出现的潜在的伦理问题、基因组数据的存储和管理、测序结果的正确解释等^[53]。不同于 mNGS 广覆盖、无偏倚, tNGS 通过靶向捕获特定基因后再进行高通量测序,具有病原谱范围明确、测序成本低等优势,检测速度、数据分析以及报告生成更快^[54]。

建议 3 核酸检测具备灵敏度高、特异性强的优势,为病毒检测的首选方法,在有核酸检测条件的医疗场所,应优先选择核酸检测,推荐使用多重 PCR 方法。推荐强度:强推荐。

(三)抗原检测

抗原检测是用标记的病毒特异性抗体来直接检测样本中病毒抗原的方法,根据抗体标记物和检测原理的不同包括直接/间接免疫荧光法、酶联免疫法、免疫层析法等。HPIV 抗原检测的适用样本类型为鼻咽拭子、痰液、肺泡灌洗液等呼吸道标本,免疫荧光法对样本中完整细胞的数量要求较高,且必须采集到足量的呼吸道柱状上皮细胞。其余类型的样本要求采集足量,且应尽量在症状出现后一周内采集^[8]。抗原检测具有特异性高、操作简便、快速的优点,但其敏感度较低,易导致假阴性,有时也易与其他病毒发生交叉抗原反应,导致假阳性^[55]。应用针对不同型别的单克隆抗体可以对 HPIV 的不同型别进行鉴定。

建议 4 病毒抗原检测,尤其是免疫层析法的快速检测方法,能在较短时间内向临床出具报告,有一定的应用场景,特别是在流行季节,可作为门急诊、基层医院筛查的方法之一。推荐强度:强推荐。

(四)血清学抗体检测

抗体检测是用 HPIV 天然或重组抗原与血清或

血浆样本中的 HPIV 特异性抗体反应的原理进行检测。目前 HPIV 的抗体检测方法有酶联免疫法、间接免疫荧光法、胶体金法、化学发光法、补体结合试验、血凝抑制试验、病毒中和试验等。HN、F 和 NP 蛋白是刺激机体产生血清学抗体反应的主要蛋白,其中抗 F 和 HN 蛋白的抗体具有病毒中和活性,HN 蛋白抗体可以抑制病毒与红细胞的凝集反应。病毒特异性 IgM 的检出对病毒感染的早期诊断有一定的价值^[56],抗体阳转或急性期和恢复期(或间隔 10~14 d 以上)双份血清特异性 IgG 抗体有 4 倍及以上的升高可作为病毒感染诊断的可靠指标之一^[57]。HPIV 不同血清型之间存在交叉反应,尤其是 HPIV-1 和 HPIV-3 之间,所以通过血清学方法区分 HPIV 感染的亚型存在一定困难。另外,需注意其他病原体,例如腮腺炎病毒与 HPIV 的交叉干扰反应可能导致的假阳性。与病原学检测方法比较,血清学抗体检测虽然有一定的窗口期,但由于对实验室设备要求不高,可实现对 IgG 和 IgM 抗体的快速检测,因此仍是临床实验室常用的检测方法之一,临床上病原学联合血清学抗体检测的方法可以有效提高 HPIV 感染检出率^[58]。对免疫功能低下、应用糖皮质激素等免疫抑制剂者及婴儿,病毒感染时常不能产生或延迟产生特异性抗体,可能导致血清学抗体检测呈假阴性,临床检测时需注意这类特殊人群。

建议 5 血清学抗体检测有窗口期,与核酸或抗原联合检测可以提高检出率。抗体阳转或急性

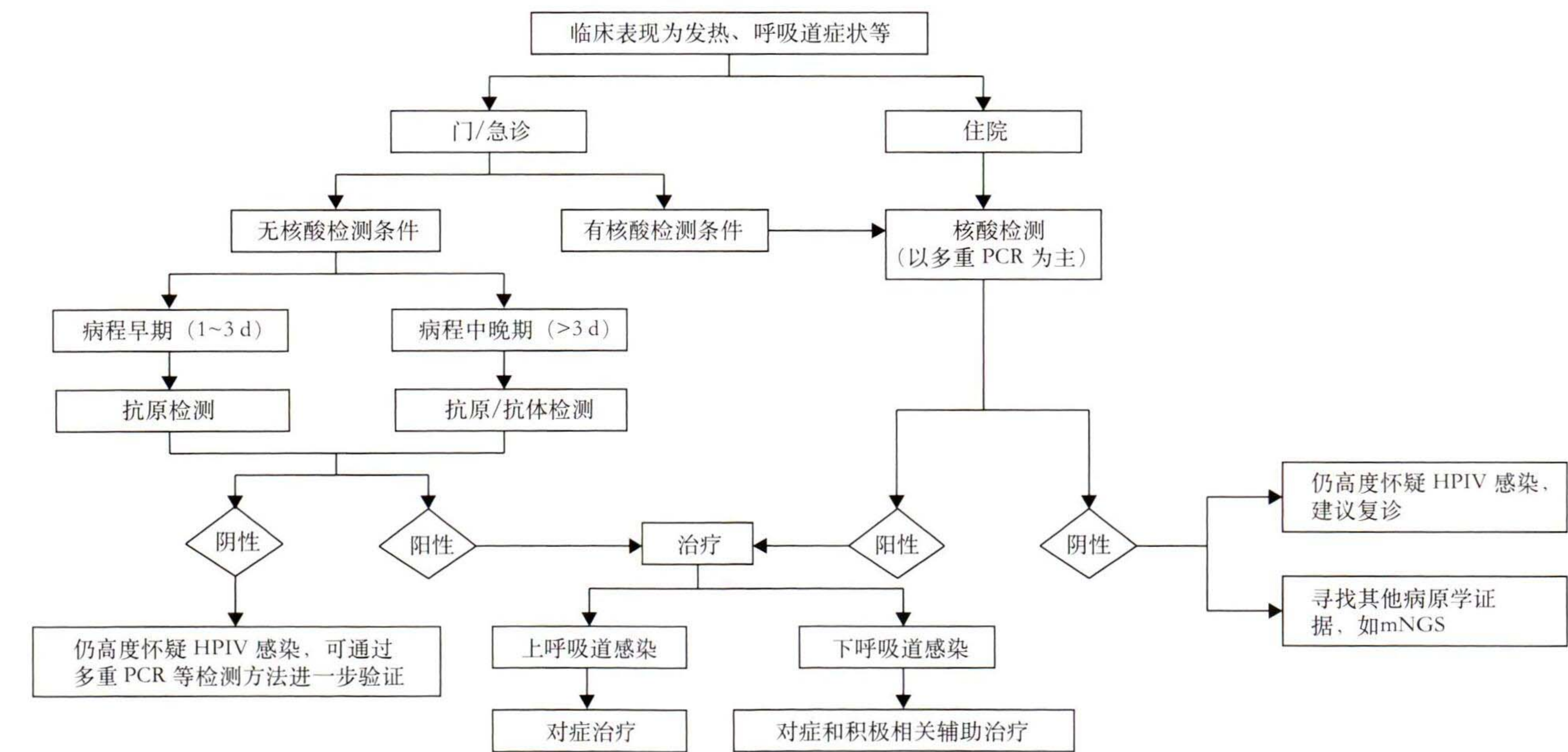
期和恢复期(或间隔 10~14 d 以上)双份血清特异性 IgG 抗体有 4 倍及以上升高可作为病毒感染诊断的可靠指标之一。推荐强度:推荐。

HPIV 临床实验室诊断流程见图 2。

(五)样本推荐和质量控制

实验室检测可为临床提供 HPIV 感染的重要依据,检测过程的质量控制涉及多个环节,每个环节均关系到检测结果的准确性,应引起重视。一般来说,影响实验室检测结果的因素包括人员、设备设施、样本采集、检测试剂、质控品使用等。实验室应采取合理有效的质量控制手段监控检测工作的全过程,及时发现 HPIV 检测中出现的问题,通过针对性地采取纠正措施或预防措施,以保证检测结果的准确性。

在实验室检测方法中,针对 HPIV 的病毒分离培养、抗原及核酸检测,需重点关注检测样本的规范性采集。呼吸道病原体的病原学检测样本包括上呼吸道及下呼吸道样本。常见的用于 HPIV 病原学检测的样本,包括鼻拭子、鼻咽拭子、口咽拭子、痰液、支气管肺泡灌洗液、呼吸道吸取物等^[8]。HPIV 病原检测样本类型的选用,一定程度上需考虑到患儿的免疫状态以及疾病的严重程度和阶段;HPIV 感染期间样本采集时间的选择也比较重要^[8]。一般在疾病早期、非重症患儿,主要采集上呼吸道样本,如鼻拭子、鼻咽拭子、口咽拭子等;而重症患儿则优先采集下呼吸道样本如支气管肺泡灌洗液,检测阳性率更高。HPIV 作为一种单链



注:HPIV 为人副流感病毒,mNGS 为宏基因组二代测序

图 2 HPIV 临床实验室诊断流程

RNA 病毒, 常温条件下极易降解失活。因此, 用于 HPIV 核酸检测的样本, 采集后室温下应在 30 min 内送检, 4℃环境下可在 2~4 h 内送检, 超过 24 h 不能送检, 应置于-70℃~-80℃低温保存, 并且要避免反复冻融^[59-60]。HPIV 血清学检测的样本包括静脉血及末梢血 2 种类型。血液标本采集后 2~8℃保存不超过 8 h, 如果需要保存较长时间, 分离血浆或血清后 2~8℃可保存 24 h, 确需长期保存应于-80℃冰箱内。血液标本应尽可能在感染的急性期和至少间隔 2 周的恢复期采集双份血清。检测过程中应选择质量稳定可靠的病毒保存液。常用 HPIV 病原学及血清学检测样本的采集要求如表 2 所示。血液标本室温运送, 其他标本在 2~8℃下转运; 若运送时间超过 24 h, 应干冰运输, 送抵后应立即进行标本前处理和核酸提取。

建议 6 检测样本的选择关系到检测结果的准确性, 对于呼吸道病毒感染, 鼻咽拭子、鼻拭子及支气管肺泡灌洗液的检出率优于其他标本。针对儿童群体, 相较于鼻咽拭子, 鼻拭子具备采样安全性高、患者依从性好等优势, 推荐采用。推荐强度: 强推荐。

建议 7 对疑似呼吸道感染的门急诊患儿, 应优先选择核酸检测, 其中 PCR 方法应用最为广泛。为便于呼吸道病毒的鉴别诊断, 可采用多重 PCR 方法。当不具备核酸检测条件时, 可行抗原、抗体检测, 若结果阴性且临床不能排除 HPIV 感染时, 需采用核酸检测方法进一步确认。推荐强度: 强

推荐。

建议 8 对疑似呼吸道感染的住院患儿, 建议尽早采用多重 PCR 检测方法检测病原体, 明确病因。若结果阴性且临床不能排除感染时, 可进行复检或进一步检查, 如 mNGS 方法。推荐强度: 推荐。

五、HPIV 感染的治疗与预防

(一) HPIV 治疗

儿童 HPIV 感染具有自限性, 多数症状较轻, 以对症支持治疗为主。需注意的是, HPIV-3 易引起肺炎等下呼吸道感染, 在免疫功能低下等高危患儿中, HPIV 感染是其致病及死亡的重要原因之一, 上述两种情况, 均需积极治疗。

1. 对症治疗: HPIV-1 及 HPIV-2 感染后易引起急性喉炎, 建议予以吸入糖皮质激素, 症状明显者全身使用糖皮质激素疗效优于吸入治疗。免疫球蛋白含有中和 HPIV 的抗体, 可能具有一定的抗炎作用^[8]。

2. 抗病毒治疗: 利巴韦林对于 HPIV 感染后期, 特别是已出现呼吸衰竭的情况下是无效的^[8], 早期治疗是否有效存在争议。目前新的抗病毒药物研究正在进行中, 包括唾液酸酶融合蛋白 DAS181、HN 抑制剂 BCX 2798、来源于 HPIV F 蛋白的 C 端七肽重复结构域衍生的脂肽 VIQKI 等。目前 DAS181 已被批准用于治疗肺移植和受体中造血干细胞移植后的 HPIV 相关肺炎, 二期临床试验提示其对轻度至中度缺氧的严重免疫功能低下患者的

表 2 常用 HPIV 病原学、血清学检测不同样本的采集方法

检测方法	样本类型	采集方法
核酸、抗原检测	鼻拭子	将拭子插入鼻孔约 2.5 cm, 紧贴鼻壁旋转 5 次。用同一个拭子对 2 个鼻孔取样, 每个鼻孔大约需要 15 s
	鼻咽拭子	先清除鼻腔前端的分泌物, 将拭子由鼻腔插入, 沿鼻腔壁伸入鼻咽部直至感到一定阻力时, 转动数次, 然后将拭子取出。采集时, 拭子应朝向耳方向而不是头顶方向
	口咽拭子	患儿先用生理盐水漱口, 嘱患儿张口发“啊”音, 以暴露口咽部, 必要时用压舌板压住患儿舌部, 拭子越过舌根到咽后壁或悬雍垂的后侧, 适度用力抹拭咽后壁和两侧扁桃体部位, 并适当旋转以增加接触面积, 注意避免触及舌部
	支气管肺泡灌洗液	支气管镜顶端嵌顿在目标支气管段或亚段开口后, 经操作孔道快速注入 37℃或室温无菌生理盐水, 每次 5~20 ml, 共 3~4 次, 用合适的负压进行抽吸, 以压力不超过 100 mmHg, 回收率>30% 为宜
	痰液	采集前准备无菌收集器和清水, 并向患儿提供指导, 用清水漱口 2~3 次, 再用力咳出深部痰液, 将痰液咳入无菌收集器内, 盖好并拧紧杯盖, 尽快送检
	鼻咽吸取物	采集鼻咽吸取物时, 将无菌吸痰管与无菌收集器相连, 再将吸痰管送入患儿鼻咽部至产生抵抗, 稍回抽, 利用负压吸取鼻咽部分泌物 1~2 ml 至无菌收集器中。压力的调节以能吸出分泌物为宜, 对婴幼儿压力一般不超过 200 mmHg
	气管吸取物	将无菌吸痰管连接到呼吸道标本收集器中, 通过气管内插管将一次性无菌吸痰管推进呼吸道直至遇到阻力, 将吸痰管抽回 1~2 cm 开始吸引, 留取标本在无菌收集器内及时送检
血清抗体检测	末梢血	新生儿选取足跟内侧缘或外侧缘部位采血, ≥29 d 的患儿选择中指或无名指指尖两侧采血 ^[61]
	静脉血	采集后血清、血浆的收集严格按照 CLSI(GP41A6) 执行 ^[62]

注: HPIV 为人副流感病毒, CLSI 为临床实验室标准化协会; 1 mmHg=0.133 kPa

HPIV 感染有潜在的治疗益处^[63]。

(二)HPIV 预防

1. 疫苗:目前尚无有效的预防 HPIV 的疫苗。部分针对 HPIV-3 的疫苗已进入临床试验阶段。早期研究证明全病毒灭活疫苗并不能产生有效的保护作用,而冷适应型 HPIV-3 减毒活疫苗,嵌合 BPIV-3/HPIV-3/RSV-F 蛋白减毒活疫苗在 I 期临床试验中显示具有较好的免疫原性和保护作用。

2. 感染防控:HPIV 可能有较长时间的无症状感染期,给感染防控带来一定困难。故对于免疫低下患儿需加强个人防护措施,如佩戴口罩、保持社交距离、居室保持通风以及注意环境消毒。HPIV 具有一定传染性,可引起局部爆发,在医疗场所内,应提高警惕,做到早发现、早隔离、早诊断、早治疗。

建议 9 明确 HPIV 感染后,应及时给予对症治疗,尤其 HPIV-3 常引起下呼吸道感染,易致重症,临床应提高警惕,重视 HPIV-3 的筛查,尽早检测、诊断并积极治疗。推荐强度:强推荐。

共识撰写制定组成员(按姓氏拼音排序):陈大鹏(重庆医科大学附属儿童医院检验医学科),邓继岿(深圳市儿童医院感染科),柯江维(江西省儿童医院检验科),陆权(上海交通大学医学院附属儿童医院呼吸科),刘海鹏[安徽省儿童医院(安徽省儿科医学研究所 安徽省儿童健康与疾病临床医学研究中心)实验中心],陆小霞(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科),马丽娟(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心),莫丽亚(湖南省儿童医院检验中心),潘秋辉(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科),尚世强(浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心),吴亦栋(杭州市第九人民医院检验科),向赟(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院检验部),徐锦(复旦大学附属儿科医院临床检验医学中心),杨俊梅(河南省儿童医院郑州儿童医院检验科),张泓(上海交通大学医学院附属儿童医院检验科),赵锐[山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)临床医学检验中心]

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢(按姓氏拼音排序):崔伟[安徽省儿童医院(安徽省儿科医学研究所 安徽省儿童健康与疾病临床医学研究中心)实验中心],杜慧(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科),黄岩杰(上海交通大学医学院附属儿童医院中医科),黄永国(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院检验部),贾然(复旦大学附属儿科医院临床检验医学中心),冷茂东(河南省儿童医院郑州儿童医院检验科),李怀远(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科),刘志强(江西省儿童医院检验科),马展(上海交通大学医学院附属儿童医院检验科),宋玉靖[山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)临床医学检验中心],田梦(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心),田树凤(深圳市儿

童医院感染科),杨冰(河南省儿童医院郑州儿童医院检验科),周林(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心),周向红[山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)临床医学检验中心],朱立然[安徽省儿童医院(安徽省儿科医学研究所 安徽省儿童健康与疾病临床医学研究中心)实验中心]

参 考 文 献

- [1] Abedi GR, Prill MM, Langley GE, et al. Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2016, 5(1): 7-13. DOI: 10.1093/jpids/piu047.
- [2] Zhong P, Zhang H, Chen X, et al. Clinical characteristics of the lower respiratory tract infection caused by a single infection or coinfection of the human parainfluenza virus in children[J]. J Med Virol, 2019, 91(9): 1625-1632. DOI: 10.1002/jmv.25499.
- [3] Yano T, Fukuta M, Maeda C, et al. Epidemiological investigation and seroprevalence of human parainfluenza virus in Mie Prefecture in Japan during 2009-2013[J]. Jpn J Infect Dis, 2014, 67(6):506-508.
- [4] Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1):D708-D717. DOI: 10.1093/nar/gkx932.
- [5] Vainionpää R, Hyypiä T. Biology of parainfluenza viruses [J]. Clin Microbiol Rev, 1994, 7(2):265-275. DOI: 10.1128/CMR.7.2.265.
- [6] Henrickson KJ. Parainfluenza viruses[J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(2): 242-264. DOI: 10.1128/CMR.16.2.242-264.2003.
- [7] Pawełczyk M, Kowalski ML. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2017, 17(3):16. DOI: 10.1007/s11882-017-0685-2.
- [8] Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza virus infection[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(4): 538-554. DOI: 10.1055/s-0036-1584798.
- [9] Ding B, Zhang L, Li Z, et al. The matrix protein of human parainfluenza virus type 3 induces mitophagy that suppresses interferon responses[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(4): 538-547. e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.004.
- [10] Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses[J]. Curr Opin Virol, 2012, 2(3):294-299. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.02.001.
- [11] Pawełczyk M, Kowalski ML. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2017, 17(3):16. DOI: 10.1007/s11882-017-0685-2.
- [12] Kasel JA, Frank AL, Keitel WA, et al. Acquisition of serum antibodies to specific viral glycoproteins of parainfluenza virus 3 in children[J]. J Virol, 1984, 52(3):828-832. DOI: 10.1128/JVI.52.3.828-832.1984.
- [13] 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. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00031-9.
- [14] Chiu SS, Cowling BJ, Peiris J, et al. Effects of nonpharmaceutical COVID-19 interventions on pediatric hospitalizations for other respiratory virus infections, Hong Kong[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(1): 62-68. DOI: 10.3201/eid2801.211099.
- [15] Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(8): e1077-e1087. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00218-7.
- [16] DeGroot NP, Haynes AK, Taylor C, et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011-2019[J]. *J Clin Virol*, 2020, 124: 104261. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104261.
- [17] Pan Y, Zhang Y, Shi W, et al. Human parainfluenza virus infection in severe acute respiratory infection cases in Beijing, 2014-2016: A molecular epidemiological study[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(6): 564-568. DOI: 10.1111/irv.12514.
- [18] 马岸文, 朱磊, 闫琰, 等. 878 例副流感病毒在儿童社区获得性肺炎感染中的临床及流行特征分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(7): 717-723. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.07.011.
- [19] Wu KW, Wang SM, Shen CF, et al. Clinical and epidemiological characteristics of human parainfluenza virus infections of children in southern Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(6): 749-755. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.08.017.
- [20] Li Y, Reeves RM, Wang X, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(8): e1031-e1045. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5.
- [21] Xu B, Wang J, Li Z, et al. Seasonal association between viral causes of hospitalised acute lower respiratory infections and meteorological factors in China: a retrospective study[J]. *Lancet Planet Health*, 2021, 5(3): e154-e163. DOI: 10.1016/S2542-5196(20)30297-7.
- [22] DeGroot NP, Haynes AK, Taylor C, et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011-2019[J]. *J Clin Virol*, 2020, 124: 104261. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104261.
- [23] Greiff D, Patterson-Robert A, Blyth CC, et al. Epidemiology and seasonality of human parainfluenza serotypes 1-3 in Australian children[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2021, 15(5): 661-669. DOI: 10.1111/irv.12838.
- [24] Liu WK, Chen DH, Tan WP, et al. Paramyxoviruses respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and human metapneumovirus infection in pediatric hospitalized patients and climate correlation in a subtropical region of southern China: a 7-year survey[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(12): 2355-2364. DOI: 10.1007/s10096-019-03693-x.
- [25] Li F, Zhang Y, Shi P, et al. Epidemiology of viruses causing pediatric community acquired pneumonia in Shanghai during 2010-2020: what happened before and after the COVID-19 outbreak? [J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(1): 165-174. DOI: 10.1007/s40121-021-00548-x.
- [26] Li L, Jia R, Zhang Y, et al. Changes of parainfluenza virus infection in children before and after the COVID-19 pandemic in Henan, China[J]. *J Infect*, 2023, 86(5): 504-507. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.02.009.
- [27] Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, et al. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(6): 574-581. DOI: 10.1097/00006454-200106000-00006.
- [28] Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, et al. Respiratory viruses and treatment failure in children with asthma exacerbation[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(1): e20174105. DOI: 10.1542/peds.2017-4105.
- [29] Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(25): 1917-1928. DOI: 10.1056/NEJM200106213442507.
- [30] Steffens A, Finelli L, Whitaker B, et al. Population-based surveillance for medically attended human parainfluenza viruses from the influenza incidence surveillance project, 2010-2014[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(7): 717-722. DOI: 10.1097/INF.0000000000001140.
- [31] Fry AM, Curns AT, Harbour K, et al. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(8): 1016-1022. DOI: 10.1086/507638.
- [32] Fairchok MP, Martin ET, Kuypers J, et al. A prospective study of parainfluenza virus type 4 infections in children attending daycare[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(8): 714-716. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182113989.
- [33] Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, et al. Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(9): 893-896. DOI: 10.1097/00006454-200009000-00020.
- [34] Ren L, Gonzalez R, Xie Z, et al. Human parainfluenza virus type 4 infection in Chinese children with lower respiratory tract infections: a comparison study[J]. *J Clin Virol*, 2011, 51(3): 209-212. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.05.001.
- [35] Frost HM, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(5): 695-702. DOI: 10.1093/infdis/jit552.
- [36] Wilks D, Burns SM. Myopericarditis associated with parainfluenza virus type 3 infection[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17(5): 363-365. DOI: 10.1007/BF01709464.
- [37] Romero-Gómez MP, Guereta L, Pareja-Grande J, et al. Myocarditis caused by human parainfluenza virus in an immunocompetent child initially associated with 2009 influenza A (H1N1) virus[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(5): 2072-2073. DOI: 10.1128/JCM.02638-10.
- [38] Arisoy ES, Demmler GJ, Thakar S, et al. Meningitis due to parainfluenza virus type 3: report of two cases and review [J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(6): 995-997. DOI: 10.1093/clinids/17.6.995.
- [39] Román G, Phillips CA, Poser CM. Parainfluenza virus type 3: isolation from CSF of a patient with Guillain-Barré syndrome[J]. *JAMA*, 1978, 240(15): 1613-1615.
- [40] Olivares F, Salinas M, Soto A, et al. [Severe acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza 3 infection: Case report] [J]. *Rev Chilena*

- Infectol, 2015, 32(4): 476-481. DOI: 10.4067/S0716-10182015000500019.
- [41] Tantawy AA, Barakat MM, Adly AA, et al. One-year prospective study of community acquired influenza and parainfluenza viral infections in hospitalized egyptian children with malignancy: single center experience[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32(5): 304-314. DOI: 10.3109/08880018.2015.1013230.
- [42] Helanterä I, Anttila VJ, Loginov R, et al. Parainfluenza 3 infections early after kidney or simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3):809-812. DOI: 10.1111/ajt.14146.
- [43] Ramani R, Laplante JM, Church TM, et al. CACO-2 cells: a continuous cell line with sensitive and broad-spectrum utility for respiratory virus culture[J]. *J Virol Methods*, 2021, 293:114120. DOI: 10.1016/j.jviromet.2021.114120.
- [44] Takahashi T, Takano M, Kurebayashi Y, et al. Rapid fluorescent detection assay for human parainfluenza viruses[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(8):1214-1219. DOI: 10.1248/bpb.b15-00298.
- [45] Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20(1):49-78. DOI: 10.1128/CMR.00002-06.
- [46] 钱昕, 于新芬, 赵敏, 等. 杭州市急性呼吸道感染婴幼儿中副流感病毒 3 型遗传进化及其感染特征研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(3): 255-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.03.013.
- [47] 王春, 潘芬, 石迎迎, 等. 急性下呼吸道感染住院儿童副流感病毒流行特征及临床症状研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(4):241-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.04.008.
- [48] 林健, 李伟, 周超, 等. 儿童流感样疾病患者病毒病原学检测及流行病学特征分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(6):574-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220305-00124.
- [49] Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(12):E63. DOI: 10.1093/nar/28.12.e63.
- [50] Kim H, Huh HJ, Park E, et al. Multiplex molecular point-of-care test for syndromic infectious diseases[J]. *Biochip J*, 2021, 15(1): 14-22. DOI: 10.1007/s13206-021-00004-5.
- [51] Li N, Cai Q, Miao Q, et al. High-throughput metagenomics for identification of pathogens in the clinical settings[J]. *Small Methods*, 2021, 5(1): 2000792. DOI: 10.1002/smt.202000792.
- [52] 鲍芸, 肖艳群, 王华梁. 高通量测序技术的临床应用及质量管理[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(11):1099-1103. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220722-00429.
- [53] Johnson SB, Parker M. The ethics of sequencing infectious disease pathogens for clinical and public health[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 313-315. DOI: 10.1038/s41576-019-0109-3.
- [54] Pham J, Su LD, Hanson KE, et al. Sequence-based diagnostics and precision medicine in bacterial and viral infections: from bench to bedside[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2023, 36(4): 228-234. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000936.
- [55] Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 408-417. DOI: 10.1002/jmv.25674.
- [56] Stensballe LG, Kofoed PE, Nante EJ, et al. Duration of secretory IgM and IgA antibodies to respiratory syncytial virus in a community study in Guinea-Bissau[J]. *Acta Paediatr*, 2000, 89(4): 421-426. DOI: 10.1080/080352500750028122.
- [57] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10):745-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.006.
- [58] 宋秦伟, 朱汝南, 邓洁, 等. 血清特异性抗体检测在儿童呼吸道感染病毒感染病原诊断中应用的探讨[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6):440-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.011.
- [59] 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.
- [60] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 临床检验样本转运及保存规范化专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(3):259-264. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20221208-00725.
- [61] 中国医师协会检验医师分会儿科疾病检验医学专家委员会, 世界华人检验与病理医师协会. 中国末梢采血操作共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(22):1752-1760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.22.006.
- [62] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 661—2020 静脉血液标本采集指南[S]. 2020-03-26.
- [63] Chemaly RF, Marty FM, Wolfe CR, et al. DAS181 treatment of severe lower respiratory tract parainfluenza virus infection in immunocompromised patients: a phase 2 randomized, placebo-controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3):e773-e781. DOI: 10.1093/cid/ciab113.

附:2024 年继续教育单项选择题(一)

1. 以下关于人副流感病毒(HPIV)表述错误的是()
- A. HPIV 分为 HPIV-1~4 血清型, 其中 HPIV-1 和 HPIV-3 为呼吸道病毒属, HPIV-2 和 HPIV-4 为腮腺炎病毒属
- B. HPIV-4 在儿童最常见, 容易引起下呼吸道感染, 包括毛细支气管炎和肺炎, 尤其是在小婴儿中更多见
- C. 除呼吸道症状表现外, HPIV 亦可引起呼吸系统以外的并发症, 包括心肌炎和心包炎、脑膜炎、吉兰-巴雷综合征、急性播散性脑脊髓炎
- D. 婴幼儿、免疫力低下或缺陷儿童为 HPIV 感染的高危人群, 且 HPIV-1、HPIV-3 占比较高, 出现呼吸道症状时, 应重点筛查

2. 实验室检测对于 HPIV 感染的临床诊治具有重要指导意义, 目前实验室常用的检测手段包括病毒分离培养、抗原检测、血清学抗体检测、核酸检测。不同检测方法各有其优势和局限性, 需要根据不同需求合理选择应用, 以下说法错误的是()

A. 病毒分离培养是确诊 HPIV 感染的“金标准”, 临床实验室可常规开展细胞培养分离病毒, 以提升实验室的病毒学专业检测能力

B. 核酸检测具备灵敏度高、特异性强的优势, 为病毒检测的首选方法, 在有核酸检测条件的医疗场所, 应优先选择核酸检测, 推荐使用多重 PCR 方法

C. 病毒抗原检测, 尤其是免疫层析法的快速检测方法, 能在较短时间内向临床出具报告, 有一定的应用场景, 特别是在流行季节, 可作为门急诊、基层医院筛查的方法之一

D. 血清学抗体检测有窗口期, 与核酸或抗原联合检测可以提高检出率。抗体阳转或急性期和恢复期双份血清特异性 IgG 抗体有 4 倍及以上的升高可作为病毒感染诊断的可靠指标之一

3. 对于 HPIV 病原学检测, 以下表述正确的是()

A. 在疾病早期、非重症患儿, 可采集上呼吸道样本; 重症患儿应采集上呼吸道或下呼吸道样本进行检测

B. 用于 HPIV 核酸检测的样本, 采集后室温下应在 30 min 内送检, 4℃环境下可在 2~4 h 内送检, 超过 24 h 不能送检, 应置于-70~-80℃低温保存, 并且要避免反复冻融

C. 用于 HPIV 血清学检测的血液标本, 采集后可在室温下长期保存, 血液标本应尽可能在感染的急性期和至少间隔 2 周的恢复期采集双份血清

D. 血液标本可在室温下运送, 若运送时间超过 24 h, 应

在 2~8℃下运输, 送抵后应立即进行标本前处理和核酸提取

4. HPIV 临床实验室诊断方法的选择应考虑()

A. 对疑似呼吸道感染的门急诊患儿, 应优先选择抗原检测

B. 使用抗原/抗体检测时, 若结果阴性且临床不能排除 HPIV 感染时, 需采用宏基因组二代测序(mNGS)法进一步确认

C. 对疑似呼吸道感染的门急诊患儿, 应优先选择核酸检测, 其中 PCR 方法应用最为广泛。为便于呼吸道病毒的鉴别诊断, 可采用多重 PCR 方法。当不具备核酸检测条件时, 可行抗原/抗体检测, 若结果为阴性且临床不能排除 HPIV 感染时, 需采用核酸检测方法进一步确认

D. 对疑似呼吸道感染的住院患儿, 建议尽早采用 mNGS 方法检测病原体, 明确病因。若结果为阴性且临床不能排除感染时, 可进行复检或进一步检查

5. 对于 HPIV 的治疗及预防, 以下说法错误的是()

A. 治疗方法包括对症治疗及抗病毒治疗

B. HPIV 可能有较长时间的无症状感染期, 给感染防控带来一定困难。故对于免疫低下患儿需加强个人防护措施, 如佩戴口罩、保持社交距离、居室保持通风以及注意环境消毒

C. HPIV 无传染性, 不会引起局部爆发, 目前已有预防 HPIV 的疫苗上市

D. 明确 HPIV 感染后, 应及时给予对症治疗, 尤其 HPIV-3 常引起下呼吸道感染, 易致重症, 临床应提高警惕, 重视 HPIV-3 的筛查, 尽早检测、诊断并积极治疗

【编后】 经全国继续医学教育委员会批准, 本刊全年选择 10 篇文章作为继教文章, 文后附 5 道单选题, 读者阅读后可扫描标签二维码答题, 每篇可免费获得 II 类继续教育学分 0.5 分, 全年最多可获 5 分。

