

中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南 (2024 医生版)



扫码阅读电子版

中国医药教育协会儿科专业委员会

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

中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会

全球儿科呼吸联盟

北京海润公益基金会

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 钱渊, Email: yqianbjc@263.net

【摘要】 呼吸道合胞病毒(RSV)是全球范围内5岁以下儿童最常见的呼吸道感染病原体之一,严重威胁儿童健康。近年来RSV感染相关疾病领域研究取得较大进展,为了更好地指导和规范我国儿童RSV感染临床诊疗决策,提升我国儿童的防控水平,特组织儿童呼吸、感染、新生儿、保健、临床流行病学、卫生统计学、病毒学、循证医学、卫生经济学等相关领域专家成立指南制定小组,遵循临床实践指南构建方法学,从临床实践角度提出RSV感染相关检测、诊断、治疗、预防等方面的12个临床问题,通过问题构建、证据检索评价及推荐意见讨论,最终制订“中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南(2024 医生版)”,以提升我国儿童RSV感染相关疾病的临床诊疗及防控能力。

【关键词】 儿童;呼吸道合胞病毒;诊断;治疗;预防

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240828-00545

Chinese pediatric guideline for diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infection (medical version, 2024)

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics

The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory 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

China Primary Health Care Education Foundation Committee on Pediatrics

Global Pediatric Pulmonology Alliance

Beijing Hairun Public Welfare Foundation

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

【Abstract】 Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common respiratory pathogens affecting children under 5 years old worldwide, posing a significant threat to their health. In recent years, substantial progress has been made in the field of RSV-related diseases. In order to guide and standardize the clinical decision-making process for RSV diagnosis and treatment and to enhance the prevention and control of RSV infections among children, a guideline development committee has been formed. This committee comprises experts in pediatric respiratory diseases, infectious diseases, neonatology, healthcare, clinical epidemiology, health statistics, virology, evidence-based medicine, and health economics. Following the methodology of constructing clinical practice guidelines, 12 clinical questions associating with the detection, diagnosis, treatment, and prevention of RSV-related diseases were proposed from a clinical practice perspective. Through these questions construction, evidence retrieval evaluation, and recommendation opinion discussion, the "Chinese pediatric guideline for diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infection (medical version, 2024)" were finally formulated to enhance the clinical management and control capabilities of RSV infection related diseases in Chinese children.

【Key words】 Child; Respiratory syncytial virus; Diagnosis; Treatment; Prevention

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240828-00545

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是世界范围内 5 岁以下儿童呼吸道感染最常见病原体之一,严重危害儿童健康。据统计,每 50 例 5 岁以下全因死亡病例中,有 1 例为 RSV 所致^[1]。2019 年,中国 5 岁以下儿童 RSV 急性下呼吸道感染(acute lower respiratory tract infections, ALRTIs)发病约 350 万例,占全球 10% 以上^[1];住院 62 万~95 万,占全球的 17%~24%,位居全球第 2^[2]。婴儿感染 RSV 后续出现反复喘息、气道高反应,甚至哮喘的风险增高^[3]。

目前国内多项评估 RSV 感染住院患儿临床和流行病学特征的研究数据公布^[4-7]。2023 年 3 月国内首个《人呼吸道合胞病毒感染诊断》团体标准获得批准^[8]。2022 年底,Science 公布了 2022 年度十大科学突破,其中 RSV 疫苗取得突破进展成功入选,标志着 RSV 预防进入了新篇章^[9]。

基于当前 RSV 疾病监测、疾病负担、诊断标准、防治手段等领域的临床证据,制订“中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南(2024 医生版)”,以指导和规范我国儿童 RSV 临床诊疗决策,促进多学科合作,提升我国儿童 RSV 防控水平。

本指南遵循临床实践指南构建方法学,符合美国医学科学院(institution of medicine, IOM)临床实践指南概念^[10],参考 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》的制订流程以及相关方法学标准^[11],及指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)^[12]制订指南计划书和正式指南文件。指南报告参考卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[13]。指南设立指导委员会、制订组、秘书组和外部评审小组。由儿童呼吸科、感染科、新生儿科、保健科医师以及专业期刊编辑、临床流行病学、卫生统计学、病毒学、循证医学、卫生经济学等学科领域的 27 名专家、学者和研究人员组成,均声明不存在相关经济或非经济性利益冲突。本指南使用人群为各级、各类医疗卫生机构从事儿童呼吸道感染相关工作的临床医师、护士、技术人员及相关科研工作人员;目标人群为 5 岁以下 RSV 相关呼吸道感染患者。

本指南通过问卷调查拟定了 12 个临床问题,检索策略和指南制订方案详见《中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南计划书》^[14],检索时限均为建库至 2023 年 7 月。本指南采用证据推荐分级评估、制订与评价方法(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统(表 1)对推荐意见的证据质量和推荐强度进行分级,并形成推荐意见^[15],综合考虑证据质量、患儿/家长的偏好和价值观、干预措施成本等利弊平衡后共拟定 16 条推荐意见。于 2024 年 8 月 11 日召开线上专家共识会议,逐条讨论推荐意见、最终达成共识。参考反馈意见进一步修改指南全文,并由

5 名外部评审专家审定,最后交由指导委员会审核最终定稿。指南工作组将根据证据更新情况,在 3~5 年内适时启动更新。

表 1 GRADE 证据质量分级和推荐强度

Table 1 GRADE evidence quality grading and recommendation strength

分级	描述
证据质量	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确显示利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

1 RSV 病原学及流行概况

RSV 属于单股负链病毒目肺病毒科正肺病毒属的成员^[16],仅有 1 个血清型,分为 A、B 两个亚型。其基因组为非节段性单股负链 RNA,全长约 15.2 kb,编码 11 个蛋白质,分别为非结构蛋白 NS1 和 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。其中 G 和 F 蛋白是 RSV 膜表面糖蛋白,G 蛋白主要负责病毒与宿主细胞黏附,F 蛋白介导病毒与宿主细胞膜融合,二者亦是刺激机体产生中和抗体的主要病毒抗原蛋白^[17]。F 蛋白诱导的中和抗体具有 A/B 亚型 RSV 的交叉保护,因此,F 蛋白是抗 RSV 药物和疫苗研发的主要靶蛋白。

同一国家或地区在同一时期可能呈现单一亚型为主或 A/B 亚型共同流行的特征,且可出现优势亚型的更替^[18]。依据 G 蛋白第 2 高变区基因特征,RSV 的 A 和 B 亚型目前可进一步分为 22 个和 37 个基因型^[19-23]。A 亚型的 ON1 基因型和 B 亚型的 BA9 基因型目前是全球广泛流行的基因型,ON1 基因型自 2012 年在加拿大 Ontario 地区首次报道后迅速全球流行^[24]。我国在 2008 年前以 A 亚型 GA 基因型为主,2010 年至 2013 年以 NA1 基因型为主,随后 ON1 基因型取代 NA1 成为主要基因型^[20]。B 亚型的 BA 基因型于 2003 年首次报道并不断进化,BA9 基因型于 2005 年至 2006 年在日本首次发现,2006 年在我国出现,并于 2008 年成为我国 B 亚型中主要流行基因型^[20,25-26]。目前我国 RSV 流行基因型仍以 ON1 及 BA9 为主^[27-28]。

RSV 的流行受地理位置和气候影响。北半球国家主要在 11 月至次年 2 月的冬春季流行;热带、亚热带地区潮湿的雨季感染率明显增高^[29]。我国北方主要以冬、春季流行为主(10 月至次年 3 月,高峰在 11~12 月),南北方流行有差异^[30-31]。新型冠状病毒疫情期间 RSV 的流行强度显著降低,疫情后,国外及我国部分城市出现了 RSV 夏季流行高峰^[32-33]。

2 儿童 RSV 感染的疾病负担

儿童 RSV 感染的疾病负担主要是 ALRTIs 引起的。最近的一项出生队列研究显示,0~24 月龄儿童,RSV 感染率为 0.56 次/年,12 月龄时 40% 的儿童至少有 1 次 RSV 感染,2 岁时达 66%^[34]。据估计,2019 年在 0~60 月龄儿童中,全球约有 3 300 万人次的 RSV 相关 ALRTIs 病例,住院 360 万人次,其中 26 300 例 RSV 相关 ALRTIs 住院死亡病例,归因总死亡 101 200 例^[1]。

年龄和国家/地区经济发展水平影响 RSV 相关 ALRTIs 发病率和病死率^[1,35]。0~60 月龄儿童 RSV 感染后,大约 20% 的 ALRTIs 病例、39% 的住院病例和 51% 的死亡病例发生在 0~6 月龄婴儿^[1];95% 以上的 RSV 相关 ALRTIs 和 97% 以上的死亡病例来自低收入和中等收入国家^[1]。

据估计我国每年 0~60 月龄儿童 RSV 感染引起的 ALRTIs 发病率约为 40.3 (29.7~54.6)/1 000^[1],住院率约为 (7~11)/1 000,而 12 月龄以下住院率约为 (13~30)/1 000^[2]。基于我国 30 个省份医院网络的研究显示,2009 年至 2020 年期间我国 0~60 月龄儿童非重症和重症社区获得性肺炎病原中,RSV 分别占 17.8% 和 21.30%,均居第 1 位^[36]。

3 儿童 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、转录组学、蛋白组学、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^[37-38]。RSV 感染主要累及呼吸系统,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。

3.1 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、细支气管和肺泡的上皮细胞是 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了气道阻塞^[39]。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,还可以通过上调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-13 的表达来促使黏液的分泌^[40]。RSV 感染后机体呈现 Th17 优势免疫应答,IL-17 作为主要的效应因子表达增加,导致大量的黏液产生。

3.2 支气管平滑肌痉挛 支气管及细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,增加感觉纤维的反应性,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(airway smooth muscle cell, ASMC)的收缩幅度。神经肽 P 物质通过增加 ASMC 内钙离子浓度,增加 ASMC 收缩力。同时能激活肥大细胞使其释

放组胺、白三烯、IL-6、干扰素(interferon, IFN)- γ 及前列腺素 D2 等,增强收缩支气管作用。

3.3 感染后气道高反应 婴幼儿 RSV 感染后易发生气道高反应,这与后期的反复喘息和哮喘的发生密切相关。气道高反应的发生与机体的免疫应答、神经调节机制、细胞代谢组学等的改变有关。RSV 感染气道上皮后促进 Th2 和 Th17 淋巴细胞的分化,呈现 Th2、Th17 优势免疫应答。Th17 优势免疫应答可协同 Th2 型细胞因子应答增加气道高反应的风险。另外,RSV 感染后神经生长因子和神经营养因子受体的表达大量增加,提示 RSV 感染后的气道高反应可能与气道平滑肌张力的异常神经调控有关^[41]。此外,病毒的长期存在可破坏气道微生态平衡,导致气道超微结构的适应性重塑引起气道高反应^[42]。RSV 感染后会引代谢组学的改变,如 RSV 感染促进中长链脂肪酸的扩散和利用,进而扩大氧化损伤和引起促炎细胞因子升高,加重气道高反应^[43]。

4 儿童 RSV 感染的临床表现

儿童 RSV 感染可引起上、下呼吸道感染,不同年龄阶段的临床表现具有差异。小于 2 岁婴幼儿,特别是 6 个月龄内婴儿,突出表现为毛细支气管炎或肺炎。病初 2~4 d 表现为发热、鼻塞和流涕,之后很快出现咳嗽、喘息、呼吸急促等下呼吸道感染症状,可有呼吸费力和喂养困难等。查体可见呼气相明显延长,双肺可闻及广泛弥漫哮鸣音及湿啰音,严重时可出现发绀、鼻翼扇动、胸壁吸气性凹陷、心动过速、脱水等表现。2 岁及以上幼儿和儿童多表现为上呼吸道感染,如鼻塞、流涕、咳嗽和声音嘶哑,可有发热;也可表现为气管炎、支气管炎和肺炎等下呼吸道感染^[44-46]。

儿童 RSV 感染也可出现呼吸道外并发症^[47-52]。心脏可表现为心肌炎(严重者可发生心力衰竭)、心律失常(室上性和室性心动过速、房室传导阻滞)等;中枢神经系统可表现为惊厥、脑病或脑炎,少见肌张力低下、尿潴留等脊髓受累表现;肝脏可表现为肝炎或肝损害。儿童 RSV 感染也可合并细菌感染,特别是重症 RSV 感染^[53-54]。

RSV 感染后发展为 ALRTIs 的危险因素包括早产、低出生体重、年龄<6 月龄、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^[55];发生重症和危重症的高危人群为早产儿(≤ 32 周)、出生低体重儿、具有支气管肺发育不良、慢性肺疾病、血流动力学改变的先天性心脏病、囊性纤维化、神经肌肉疾病等潜在基础疾病和免疫功能不全的儿童(如原发性免疫缺陷病、移植患儿和人类免疫缺陷病毒感染患者)^[46]。但健康儿童亦可出现重症甚至危重症临床表现。

5 儿童 RSV 感染的实验室诊断

实验室检测结果是 RSV 感染的确诊依据。当前可用于 RSV 检测的方法包括抗原检测、核酸检测、RSV 特

异性抗体检测以及病毒分离^[56-57]。除了病毒分离,其他 3 种检查方法在一些发达国家已作为医疗常规^[58],目前国内也已有经国家药品监督管理局批准可用于临床检验实验室应用的试剂盒。各种实验室检测方法见表 2。

问题 1:RSV 感染的实验室检测方法如何选择?

推荐意见 1:快速 RSV 抗原检测适用于各级医院的门诊和急诊急性呼吸道感染患儿 RSV 感染的诊断。

发病早期,抗原阳性可快速做出 RSV 感染的明确诊断;若抗原阴性,但临床高度怀疑 RSV 感染,可应用核酸检测进行复核(1A)。

推荐意见 2:核酸检测适用于各级医院门诊和急诊,有核酸检测条件的医院可以直接进行核酸检测;多重核酸检测方法适用于住院患儿入院前以及住院后的检测;不推荐应用二代测序(next-generation sequencing,NGS)作为临床常规检测(1A)。

核酸检测的灵敏度和特异度分别为 93.5%~100%和近 100%,快速核酸检测可将检验报告时限缩短至 1 h。儿童急性呼吸道感染的病原复杂多样^[54,59-60],各类病原体引起的儿童急性呼吸道感染常缺乏临床特异性,因此,多重病毒核酸检测能够快速地从呼吸道标本中鉴定出试剂盒所覆盖的呼吸道病毒,有助于病原学鉴别诊断

表 2 RSV 感染的实验室检测、鉴定方法

Table 2 Methods for detection and identification of RSV infections in clinical laboratories

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 可快速(30 min 内)获得检测结果,操作人员无需特殊技能,便于推广应用	灵敏度较低	样本来源:在发病早期,取呼吸道标本,如鼻咽拭子、鼻咽部吸出液、支气管肺泡灌洗液,做抗原或核酸检测。抗原检测结果阳性意味着病毒感染后处于复制增殖状态,与临床表现相关性好;但不能区分 RSV 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,依靠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 1 份标本	
	直接或间接免疫荧光法	荧光标记的 RSV 特异性单克隆抗体(直接)或 RSV 特异性单克隆抗体+荧光标记的抗鼠 IgG(间接)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	3~4 h 较高的灵敏度和特异度,与临床症状相关性好	样本中需要有足够的呼吸道柱状上皮细胞;对标本采集和实验室技术人员要求较高	
核酸检测	依据基因组序列的常规核酸检测方法(RT-PCR)和多重呼吸道病原核酸检测	应用病原体基因组的特异性引物,实现靶向目标序列的扩增,获得可被检测到的信号	2~8 h 灵敏度高、特异度好;能够区分 RSV A、B 亚型;多重呼吸道病原核酸检测法可同时检测多种呼吸道病原体核酸	单核苷酸多态性和其他突变,可能导致假阴性结果;多种病原体阳性时结果分析和判断要结合临床	实验室需要有相应的评估机制和监测病毒基因变异的能力
	病原体基因组序列非依赖性核酸检测方法(二代测序及高通量测序)	非序列依赖的新型核酸检测方法	1~3 d 非序列依赖、无偏倚性、适用于各种临床样本,在检测 RSV 的同时,还可以检测到其他病原,包括未知病原	实验操作步骤多且较复杂,有一定的技术难度;检测结果容易受到人源宿主及环境物种遗传物质的干扰;无法完全区分检测到的微生物是否为感染病原体;尚缺乏临床应用的科学质量评价体系和标准化的评估方法	
	快速核酸检测法	把核酸提取、扩增和检测系统进行了集成	30~60 min 高灵敏度和特异性	当前已获批试剂多数存在专机专用问题;单次检测的样本数量较少	
病毒分离	病毒分离	临床标本中的病毒在敏感细胞中培养、增殖	3~14 d 实验室诊断的金标准;中度敏感度;高特异度	费时费力,对技术人员及实验室条件要求高,不适用于常规的临床实验室诊断	样本来源同抗原检测和核酸检测。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	RSV 特异性 IgM/IgG 检测	用 RSV 特异性抗原做酶联免疫吸附反应或组织细胞中培养的 RSV 毒株做抗原,用间接免疫荧光法检测血清中的 RSV 特异性 IgM/IgG 抗体	3~4 h 高灵敏度和特异度	感染后特异性 IgM 抗体升高需要一定时间,不适合单独作为临床 RSV 感染诊断的实验室指标;特异性 IgG 抗体需急性期和恢复期抗体水平 4 倍以上升高才有诊断意义	不能用作早期快速病原诊断

断,避免抗菌药物过度应用;为临床分区收治、预防 RSV 的院内感染提供强有力的依据^[61]。在多病原核酸检测阴性,且病情持续进展的情况下,可酌情应用 NGS 以明确是否有其他或未知病原感染。

推荐意见 3:不推荐病毒分离用于 RSV 感染的常规实验室诊断(1A)。

细胞分离病毒仍然是 RSV 感染诊断的金标准,具有非常高的特异度,不易受病毒株基因突变影响而出现假阴性结果^[62]。但病毒分离培养和毒株鉴定费时(≥ 16 h)^[63],另外 RSV 具有不稳定特性^[56],影响分离阳性率。因此,不推荐病毒分离用于常规临床实验室检测^[64]。

推荐意见 4:不推荐单份血清 RSV 抗体作为现症 RSV 感染的诊断指标(1A)。

RSV 可反复感染,多数儿童在 2 岁后血清中仍可检出 RSV 的 IgG 抗体。因此血清学检测无法有效区分急性期感染和既往感染,也无法区分母体来源的抗体。由于反复感染的存在,IgM 阳性不能单独作为诊断现症 RSV 感染的实验室指标^[56, 61, 65]。

6 儿童 RSV 感染的治疗

问题 2:RSV 下呼吸道感染患儿如何正确氧疗?

注:RSV:呼吸道合胞病毒;RT-PCR:反转录聚合酶链反应 RSV:respiratory syncytial virus;RT-PCR:reverse transcription-polymerase chain reaction

推荐意见 5:血氧饱和度低于 92%,或伴有明显呼吸困难(如吸气性三凹征阳性等)时,推荐给予氧疗(1C)。

血氧饱和度与婴儿毛细支气管炎的住院率和住院时间有关^[66-67]。不同研究中启动氧疗的血氧饱和度从 90%至 95%不等,美国儿科学会 2014 年版毛细支气管炎诊断治疗预防指南推荐血氧饱和度低于 90%时,可以给予氧疗。而意大利 2022 年毛细支气管炎的指南推荐血氧饱和度低于 92%时启动氧疗^[46]。我国儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)及毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)建议血氧饱和度低于 92%时给予氧疗^[68-70]。2015 年一项来自英国的随机、双盲、平行对照研究发现,经皮血氧饱和度低于 94%时启动氧疗和经皮血氧饱和度低于 90%时启动氧疗临床安全性没有区别^[71]。

推荐意见 6:推荐常规氧疗(standard oxygen therapy, SOT),如有条件优先使用低流量加温加湿氧气吸入。如果效果不好,推荐转为高流量鼻导管吸氧(high flow nasal cannula oxygen inhalation, HFNC)。HFNC 治疗失败时需要及时调整经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP),甚至是气管插管机械通气(1A)。

一项前瞻性、随机对照初步研究,包括 32 名 2 岁以下毛细支气管炎患儿,给予低流量加温加湿氧气吸入治疗和 SOT(鼻导管吸氧 2~3 L/min 或面罩吸氧 5 L/min),两组在呼吸窘迫评分、呼吸频率、住院时长等方面没有显著性差异,但低流量加温加湿氧气吸入可以带来舒适性的提高,临床恢复更快^[72]。关于 HFNC,一项纳入 4 项研究 1 753 例毛细支气管炎患儿的系统综述,比较 HFNC 与 SOT,结果显示在 4 项随机对照试验中,3 项 HFNC 组的治疗失败率显著低于 SOT,而在 1 项研究中没有发生治疗失败。在 SOT 失败的情况下,2 项样本量最大的试验中,61%的儿童成功转为 HFNC,两组有创通气率都非常低,且差异无统计学意义,转入儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)的比例也没有差异。除了 1 项 PICU 的研究外,其他 2 项研究中两组的氧疗时间和住院时间相似。3 项研究(213 例)比较了 HFNC 与 nCPAP,2 项研究在 PICU,1 项在普通儿科病房进行。一项研究显示,与 nCPAP 组相比,HFNC 组的治疗失败率更高。而另外两项研究显示,两组治疗失败率很低且相似。气管插管率、机械通气率、PICU 住院时间和氧疗持续时间在各组间没有差异^[73]。

问题 3:重组人 IFN- α 雾化治疗 RSV 感染的有效性、安全性如何?

推荐意见 7:重组人 IFN- α 雾化治疗 RSV 下呼吸道感染安全有效,推荐使用(2C)。

IFN 是一类具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的蛋白质,包括 I、II 和 III 型,分别具有不同的受体和功能,是机体天然免疫的关键组成部分。I 型 IFN 包括

IFN- α 、IFN- β 等,IFN- γ 是 II 型 IFN,III 型 IFN 包括 IFN- λ 2 和 IFN- λ 3 等^[74]。

2014 年国内的一项多中心随机对照研究,纳入了 11 家医院 330 例急性毛细支气管炎患儿,分别使用 2 μ g/kg(低剂量组)、4 μ g/kg(高剂量组)重组人 IFN- α 1b 雾化吸入或常规治疗,2 次/d,疗程 5~7 d。结果显示低剂量组和高剂量组的总改善率显著优于对照组。高剂量组的主要疗效指标(喘息、喘鸣音、三凹征)的改善率优于低剂量组。RSV 阳性患儿主要疗效指标的改善率显著高于 RSV 阴性患儿。未见呼吸道局部刺激症状,无严重不良反应发生^[75]。2020 年一项多中心随机非盲法前瞻性研究,纳入来自 22 家医院 675 例 12 月龄以下的毛细支气管炎患儿,分为对照组、肌内注射组(IFN- α 1b, 10 μ g, 1 次/d)、雾化吸入 1 组(IFN- α 1b, 1 μ g/kg, 2 次/d)、雾化吸入 2 组(IFN- α 1b, 2 μ g/kg, 2 次/d)4 个组。雾化吸入重组人 IFN- α 1b 组在咳嗽评分、喘息改善等方面有明显改善(高剂量组改善更明显),未报道严重不良反应^[76]。另一项随机对照多中心研究,雾化吸入重组人 IFN- α 2b, 低剂量组 10 μ g/(kg·次)、高剂量组 20 μ g/(kg·次), 2 次/d,与对照组比较,可显著提高急性毛细支气管炎患儿的治愈率、有效率,缩短症状消失时间、总病程,高剂量组更优,安全性较好^[77]。

雾化吸入剂量和疗程:IFN- α 1b 2~4 μ g/(kg·次), 2 次/d;IFN- α 2b 10 万~20 万 μ g/(kg·次), 2 次/d;疗程 5~7 d。

问题 4:RSV 下呼吸道感染患儿如何正确使用糖皮质激素?

推荐意见 8:对于第 1 次患毛细支气管炎既往健康的婴幼儿,不推荐使用全身或吸入糖皮质激素(1A)。有特应性个人史或家族史的喘息患儿可以试用(2D)。

2014 年一项关于糖皮质激素治疗婴幼儿病毒性毛细支气管炎的系统综述,纳入了 17 项临床随机试验(包括 2 596 例 2 岁以下急性毛细支气管炎患儿),对比短期使用全身糖皮质激素或吸入糖皮质激素与安慰剂之间的差异,结果显示使用全身或吸入糖皮质激素均不能缩短住院时间和改善症状严重程度^[78]。有特应性个人史的儿童,RSV 感染后出现反复喘息和哮喘的风险较高。在充分评估利弊的基础上可以试用,并加强随访观察。

问题 5:RSV 下呼吸道感染患儿如何正确使用支气管舒张剂?

推荐意见 9:不推荐支气管舒张剂用于 RSV 下呼吸道感染的常规治疗(1B)。有特应性个人史或家族史的患儿,可试用以改善气道阻塞症状(2D)。

2014 年一项系统综述,分析了来自 30 项临床研究(包括 1 992 名毛细支气管炎患儿),支气管舒张剂组和安慰剂组相比,在住院率和住院时间上没有差异^[79]。但这些研究存在相当大的异质性,样本量小,缺乏标准化的验证结果,因此需要更高质量的研究去验证。2019

年英国一项关于毛细支气管炎管理和预防的更新综述指出,尽管不建议常规使用吸入性支气管舒张剂,但一小部分毛细支气管炎患儿,尤其是有哮鸣音而无湿啰音,和/或有特应性个人或家族史的患儿,可能会对支气管舒张剂治疗有反应^[80]。

问题 6:痰液黏稠患儿是否需要祛痰治疗? 如何正确选择祛痰药物?

推荐意见 10:伴有明显气道高分泌的患儿可酌情使用祛痰药物(如雾化 N-乙酰半胱氨酸溶液,雾化、口服、静脉滴注盐酸氨溴索等),用药时应注意监护患儿有无气道梗阻和/或呼吸困难(2C)。

在 RSV 引起的下呼吸道感染患儿中,尚未见高质量多中心临床研究证明祛痰药物的适应证及使用方法。巴基斯坦的一项单中心随机对照研究雾化 N-乙酰半胱氨酸溶液对儿童急性毛细支气管炎的疗效,结果显示雾化 N-乙酰半胱氨酸溶液可以改善临床严重程度和缩短住院时间^[81]。一项纳入 2 076 例 >6 月龄的急性肺炎患儿的多中心前瞻性研究显示,雾化吸入盐酸氨溴索治疗 7 d,咳嗽改善率为 96.87%,喉中痰鸣音改善率为 90.46%,肺部听诊改善率为 84.59%;随用药时间延长,咳嗽症状、喉中痰鸣症状以及肺部听诊体征均呈好转趋势。未见严重不良反应^[82]。

部分患儿由于呼吸增快不显性失水增加,病情重或持续咳嗽等影响经口摄入,加重痰液黏稠,因此保证足够的液体入量,维持水电解质平衡,对毛细支气管炎的治疗也非常重要^[83]。

问题 7:RSV 下呼吸道感染患儿是否需要高渗盐水雾化治疗?

推荐意见 11:不推荐 3% 高渗盐水雾化吸入作为 RSV 下呼吸道感染住院患儿的常规治疗(2C)。

2023 年更新的雾化高渗盐水溶液治疗婴儿急性毛细支气管炎的系统综述,共纳入 34 项随机对照试验和准随机对照试验,5 205 例婴儿,其中 2 727 例接受了雾化高渗盐水(3%~7%)治疗,对照组为雾化 0.9% 生理盐水或常规治疗。在住院婴儿中,接受雾化高渗盐水的平均住院时间较接受 0.9% 生理盐水或常规治疗的患儿缩短 0.4 d(95% CI: -0.69 ~ -0.11;21 项试验,2 479 例婴儿;低质量证据)。在门诊婴儿中,与雾化生理盐水相比,雾化高渗盐水可使住院风险降低 13% ($RR = 0.87, 95\% CI: 0.78 \sim 0.97$;8 项试验,1 760 例婴儿;低质量证据)。13 项试验[2 792 例婴儿;1 479 例使用雾化高渗盐水治疗,其中 1 063 例(72%)单独使用雾化高渗盐水,416 例(28%)联合支气管舒张剂]报告了至少 1 项不良事件,包括咳嗽、烦躁、支气管痉挛、心动过缓、血氧饱和度下降、呕吐和腹泻,其中大多数是轻微的,可自行缓解(低质量证据)。所有结果均为低或极低质量证据,且存在不一致性和偏倚风险^[84]。

问题 8:RSV 下呼吸道感染患儿是否需要使用免疫

球蛋白?

推荐意见 12:不推荐免疫球蛋白作为 RSV 下呼吸道感染患儿的常规治疗(1B)。

2023 年的系统综述纳入了 8 个临床试验(包含 906 名 3 岁以下 RSV 感染婴儿),这些试验中使用的免疫球蛋白制剂包括普通免疫球蛋白、抗 RSV 免疫球蛋白、帕丽珠单抗和莫塔韦单抗。结果显示在常规住院时间、需要机械通气及氧疗时间、需要转 PICU 的比例、PICU 住院时长、不良反应等方面,免疫球蛋白治疗组和安慰剂组无显著差异^[85]。

问题 9:RSV 感染患儿何时需要使用抗菌药物?

推荐意见 13:不推荐常规使用抗菌药物(1B)。需要气管插管和机械通气者合并细菌感染可能性增大,或有足够证据表明合并细菌感染者可酌情使用抗菌药物(1D)。

国内外指南/共识均不建议 RSV 感染治疗中常规使用抗菌药物,除非有足够的证据表明有细菌感染存在^[46, 70, 83]。2014 年一项系统综述分析包含 7 项临床随机对照研究(包括 824 名 2 岁以下毛细支气管炎患儿),结果显示没有足够证据支持常规使用抗菌药物(阿莫西林、氨苄西林、克拉霉素、阿奇霉素、红霉素等)。抗菌药物可用于伴发或继发细菌性肺炎的病例^[86]。Thorburn 等^[87]报道 165 例 <6 月龄入住 PICU 的重症 RSV 毛细支气管炎患儿,42.4% 的患儿下呼吸道分泌物细菌检测阳性。呼吸衰竭、需要气管插管和机械通气者合并细菌感染可能性增大^[88-89]。

问题 10:RSV 感染患儿是否需要使用白三烯受体拮抗剂?

推荐意见 14:不推荐白三烯受体拮抗剂作为 RSV 下呼吸道感染患儿的常规治疗(2B)。有特应性个人史或家族史伴有明显喘息的患儿,可能会有临床获益(2D)。

2015 年一项系统综述纳入了 5 项随机对照临床试验(包括 1 296 名 24 月龄以下因毛细支气管炎住院的婴儿),结果不能就使用白三烯受体拮抗剂对毛细支气管炎婴幼儿住院时间和临床严重程度评分的影响得出明确结论^[90]。由于研究的异质性和可信区间比较大,将来需要进一步大样本同质性的研究。2010 年一项双盲随机对照研究,纳入了 200 例首次 RSV 感染后的 6 月龄至 2 岁患儿,分为孟鲁司特治疗组(4 mg,1 次/d)、安慰剂和空白对照组,治疗 3 个月,结果显示孟鲁司特治疗组(79 例)血清嗜酸性粒细胞衍生神经毒素水平显著降低($P < 0.01$),随诊 12 个月时,孟鲁司特治疗组的累计反复喘息发作次数显著减少($P = 0.039$)^[91]。

7 儿童 RSV 感染的预防

7.1 非药物干预措施

7.1.1 社区预防 加强对 RSV 感染及防治方面的宣教;提倡母乳喂养至少至 6 月龄^[83];避免暴露于烟草和其

他烟雾;在 RSV 流行季节,增加环境通风^[92],限制高风险婴儿去儿童保育机构^[83];应勤洗手(用肥皂洗手或含酒精的溶液洗手)、戴口罩,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^[93-94];养成良好的咳嗽卫生习惯。鼻腔冲洗能够降低上呼吸道病毒载量,减少病毒飞沫或气溶胶向空气中释放^[95-97]。物体表面消毒可选用浓度为 0.1% 的次氯酸钠或 70% ~ 90% 的酒精^[98]。

7.1.2 医院预防 与 RSV 感染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,应用肥皂和水洗手,并使用个人防护用品;推荐尽可能将患儿隔离于单人病房或与其他 RSV 感染者一起隔离于同一病房(集中隔离治疗),并限制将患儿转出病房。在 RSV 感染流行期间,应尽量避免照顾 RSV 感染者的医护人员同时照顾非 RSV 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^[99-102]。

7.2 RSV 特异性单克隆抗体预防

问题 11: 尼塞韦单抗(Nirsevimab)的适用人群有哪些? 其预防 RSV 感染的安全性及有效性如何?

推荐意见 15: 推荐 RSV 流行季节出生的新生儿和即将进入第 1 个 RSV 流行季节的婴儿注射尼塞韦单抗,预防 RSV 引起的下呼吸道感染(1A)。

美国最新的真实世界数据显示尼塞韦单抗降低婴儿因 RSV 住院的风险达 90%,西班牙多个地区的真实世界研究也观察到,注射尼塞韦单抗后减少了近 90% 的婴儿 RSV 感染住院率^[103-104]。尼塞韦单抗的安全性良好,大多数病例的不良反应严重程度为轻度至中度,常见的不良反应包括皮疹(0.7%)、发热(0.5%)和注射部位反应(0.3%),均为偶见($\geq 1/1\ 000$ 至 $< 1/100$),注射部位反应均不严重^[105]。真实世界数据显示尼塞韦单抗安全性与产品说明书总体保持一致^[103-105]。

8 儿童 RSV 感染的预后

RSV 感染属于自限性疾病,绝大多数感染患儿预后良好,不遗留后遗症。极少数患儿出现呼吸衰竭、神经系统并发症,甚至死亡。少数患儿感染后期可出现反复喘息、支气管哮喘,部分遗留感染后闭塞性细支气管炎等。

问题 12: RSV 感染后是否需要长期随访?

推荐意见 16: 推荐 RSV 感染后长期随访,特别是 2 岁前感染 RSV 的婴幼儿(1A)。

婴幼儿期 RSV 感染,特别是严重的 RSV 感染是学龄前儿童发生反复喘息和儿童期发生哮喘的高危因素。一项队列研究纳入 68 130 名婴儿,其中 30.7% 曾因 RSV 住院,长期随访显示,这些患儿反复喘息或哮喘的累积发病率高于非 RSV 感染者。推测 RSV 住院治疗与之后的反复喘息和哮喘有关,且主要在学龄前儿童^[106]。一项包括 47 项研究的 Meta 分析显示,与未感染 RSV 的

婴儿相比,感染 RSV 的婴儿更容易出现喘息($OR = 3.12, 95\% CI: 2.59 \sim 3.76$),且在康复后出现喘息性疾病的风险更高($OR = 2.60, 95\% CI: 2.51 \sim 2.70$)^[107]。一项回顾性队列研究对 23 365 名儿童进行了中位数 6.9 年的随访,将 2 岁前 RSV 呼吸道感染的儿童作为暴露组,同龄意外事故儿童为对照组。结果显示 RSV 感染与哮喘和喘息的关联在前 2 年最强,随时间减弱;在 6 ~ 23 月龄首次感染 RSV 的婴幼儿,关联可持续 6 年;而在 6 月龄以下首次感染 RSV 者,关联仅在最初 2 年显著。表明 6 ~ 23 月龄首次感染 RSV 婴幼儿更易随后出现喘息和哮喘^[108]。

9 展望

RSV 感染的治疗和预防一直是研究热点。特异性抗 RSV 感染治疗药物研发取得进展,齐瑞索韦(Ziresovir)完成 II 期临床试验。疫苗(Abrysvo)在国外获批用于孕妇以预防婴儿出生后 6 个月内的 RSV 感染^[109]。儿童可以使用的疫苗在研发中。尼塞韦单抗的临床使用,将减少婴幼儿 RSV 感染和住院,减轻 RSV 疾病负担。

(徐保平 谢正德 曹玲 邓继岩 方海 符州 李有 李昌崇 刘雅莉 卢根 彭晓霞 秦强 任丽丽 尚云晓 张燕 张海邻 赵林清 郑跃杰 钱渊 申昆玲 执笔)

徐保平和谢正德对本文有同等贡献

参与本指南制定和审校的专家(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,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);邓继岩(深圳市儿童医院);杜立中(浙江大学医学院附属儿童医院);方海(北京大学中国卫生发展研究中心);符州(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);李昌崇(温州医科大学附属第二医院/育英儿童医院);李建华(中华实用儿科临床杂志);李有(南京医科大学公共卫生学院);刘瀚英(四川大学华西第二医院);刘雅莉(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);卢根(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心);彭晓霞(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);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 & 中国协和医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,深圳市儿童医院);孙丽红(广州医科大学附属第一医院);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,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);张海邻(温州医科大学附属第二医院/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)

参与本指南外审的专家(按姓氏拼音排序):安淑华(河北省儿童医院);韩志英(山西省儿童医院);李明(昆明市儿童医院);刘长山(天津医科大学第二医院);孙欣荣(西安交通大学附属儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
- [2] Li Y, Johnson EK, Shi T, et al. National burden estimates of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9 (2): 175-185. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30322-2.

- [3] 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, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (4): 241-250. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20200225-00243.
- 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, et al. Chinese experts' consensus statement on diagnosis, treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35 (4): 241-250. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20200225-00243.
- [4] Hu XW, Zhou YG, Yi S, et al. 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. DOI: 10. 2196/43941.
- [5] 黄珮琪, 陆小霞, 陈和斌, 等. 2019 年湖北省武汉市儿童呼吸道合胞病毒感染临床特征及流行病学分析[J]. 疾病监测, 2020, 35 (11): 987-991. DOI: 10. 3784/j. issn. 1003-9961. 2020. 11. 007.
- Huang PQ, Lu XX, Chen HB, et al. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children in Wuhan, Hubei, 2019 [J]. Dis Surveill, 2020, 35 (11): 987-991. DOI: 10. 3784/j. issn. 1003-9961. 2020. 11. 007.
- [6] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311365-20220523-00196.
- Xie JH, Kuang L, Zhong JY, et al. Epidemiological features of pathogens of acute respiratory tract infection in children in Guangzhou area from 2018 to 2021 [J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41 (2): 137-143. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311365-20220523-00196.
- [7] 任康轶, 任洛, 邓昱, 等. 2013-2018 年重庆地区 2 066 例急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒流行特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23 (1): 67-73. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2007139.
- Ren KY, Ren L, Deng Y, et al. Epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection in Chongqing, China, from 2013 to 2018: an analysis of 2 066 cases [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23 (1): 67-73. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2007139.
- [8] 中华预防医学会. 中华预防医学会《人呼吸道合胞病毒感染诊断》团体标准公告[EB/OL]. (2023-05-08) [2024-05-13]. <https://www.cpm.a.org.cn/zh/yfxyh/tzgg/202305/643dd688ec4f4302b0ca54a33b0d2a11.shtml>.
- China Preventive Medicine Association. Group standard announcement of diagnosis for human respiratory syncytial virus infection from China Preventive Medicine Association [EB/OL]. (2023-05-08) [2024-05-13]. <https://www.cpm.a.org.cn/zh/yfxyh/tzgg/202305/643dd688ec4f4302b0ca54a33b0d2a11.shtml>.
- [9] Science. Breakthrough of 2022-RSV vaccines near the finish line. 2022 [EB/OL]. (2022-12-15) [2024-05-13]. https://www.science.org/content/article/breakthrough-2022#section_breakthrough.
- [10] Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [11] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M]. 2nd ed. Geneva: WHO Press, 2014.
- [12] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63 (12): 1308-1311. DOI: 10. 1016/j. jclinepi. 2010. 07. 001.
- [13] Chen YL, Yang KH, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166 (2): 128-132. DOI: 10. 7326/M16-1565.
- [14] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 国家儿童医学中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南计划书[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38 (8): 561-565. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230529-00421.
- National Clinical Research Center for Respiratory Diseases; National Center for Children's Health; The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, et al. China's national guideline for the diagnosis, treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection in children: a protocol [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2023, 38 (8): 561-565. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230529-00421.
- [15] Howard Balshem, Mark Helfanda, Holger J. Schunemann, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11 (4): 451-455. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 04. 017.
- Balshem H, Helfanda M, Schunemann H, et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. Chin J Evid Based Med, 2011, 11 (4): 451-455. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 04. 017.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Cui GL, Zhu RN, 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): e75020. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0075020.
- [19] Abou-El-Hassan H, Massaad E, Soudani N, et al. Detection of ON1 and novel genotypes of human respiratory syncytial virus and emergence of palivizumab resistance in Lebanon [J]. PLoS One, 2019, 14 (2): e0212687. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0212687.
- [20] Chen XP, Zhu Y, Wang W, et al. A multi-center study on molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus from children with acute lower respiratory tract infections in the mainland of China between 2015 and 2019 [J]. Virol Sin, 2021, 36 (6): 1475-1483. DOI: 10. 1007/s12250-021-00430-7.
- [21] Gaymard A, Bouscambert-Duchamp M, Pichon M, et al. Genetic characterization of respiratory syncytial virus highlights a new BA genotype and emergence of the ON1 genotype in Lyon, France, between 2010 and 2014 [J]. J Clin Virol, 2018, 102: 12-18. DOI: 10. 1016/j. jcv. 2018. 02. 004.
- [22] Huang LM, Xu YY, Yang YQ, et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus in hospitalized children during winter 2021-2022 in Bengbu, China [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1310293. DOI: 10. 3389/fpubh. 2023. 1310293.
- [23] Muñoz-Escalante JC, Comas-García A, Bernal-Silva S, et al. Respiratory syncytial virus B sequence analysis reveals a novel early genotype [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 3452. DOI: 10. 1038/s41598-021-83079-2.
- [24] 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.
- [25] Daplat IC, Shobugawa Y, Sano Y, et al. New genotypes within respiratory syncytial virus group B genotype BA in Niigata, Japan [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48 (9): 3423-3427. DOI: 10. 1128/JCM. 00646-10.
- [26] Trento A, Galiano M, Videla C, et al. Major changes in the G protein of human respiratory syncytial virus isolates introduced by a duplication of 60 nucleotides [J]. J Gen Virol, 2003, 84 (Pt 11): 3115-3120. DOI: 10. 1099/vir. 0. 19357-0.
- [27] Chi H, Hsiao KL, Weng LC, et al. Persistence and continuous evolution of the human respiratory syncytial virus in northern Taiwan for two decades [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 4704. DOI: 10. 1038/s41598-019-41332-9.
- [28] Song JJ, Zhu Z, Song JH, et al. Circulation pattern and genetic variation of human respiratory syncytial virus in China during 2008-2021 [J]. J Med Virol, 2023, 95 (3): e28611. DOI: 10. 1002/jmv. 28611.
- [29] 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]. 2019, 7 (8): e1031-e1045. DOI: 10. 1016/S2214-109X(19)30264-5.
- [30] 崔爱利, 夏百成, 朱贞, 等. 2009-2023 年中国 16 个省份急性呼吸道感染病例中人呼吸道合胞病毒的流行特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58 (7): 945-951. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112150-20231213-00440.
- Cui AL, Xia BC, Zhu Z, et al. Epidemiological characteristics of human respiratory syncytial virus among acute respiratory infection cases in 16 provinces of China from 2009 to 2023 [J]. Chin J Prev Med, 2024, 58 (7): 945-951. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112150-20231213-00440.
- [31] Guo L, Deng SY, Sun SQ, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, transmission zones, and implications for seasonal prevention strategy in China: a systematic analysis [J]. Lancet Glob Health, 2024, 12 (6): e1005-e1016. DOI: 10. 1016/S2214-109X(24)00090-1.
- [32] Eden JS, Sikazwe C, Xie RP, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1): 2884. DOI: 10. 1038/s41467-022-30485-3.
- [33] Jiang ML, Xu YP, Wu H, et al. Changes in endemic patterns of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients under the pressure of nonpharmaceutical interventions for COVID-19 in Beijing, China [J]. J Med Virol, 2023, 95 (1): e28411. DOI: 10. 1002/jmv. 28411.
- [34] Teoh Z, Conrey S, McNeal M, et al. Burden of respiratory viruses in children less than 2 years old in a community-based longitudinal US birth cohort [J]. Clin Infect Dis, 2023, 77 (6): 901-909. DOI: 10. 1093/cid/ciad289.

- [35] Smith M, Kubale J, Kuan G, et al. Respiratory syncytial virus incidence and severity in a community-based prospective cohort of children aged 0-14 years[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9 (11): ofac598. DOI: 10.1093/ofid/ofac598.
- [36] 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]. 2023, 4 (5): e330-e339. DOI:10.1016/S2666-5247(23)00031-9.
- [37] 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.
- [38] Hu MJ, Bogoyevitch MA, Jans DA. Impact of respiratory syncytial virus infection on host functions: implications for antiviral strategies[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100 (4): 1527-1594. DOI: 10.1152/physrev.00030.2019.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection[J]. 2003, 22 (2 Suppl): S66-S75. DOI: 10.1097/01.inf.0000053888.67311.1d.
- [42] 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.
- [43] Esteban I, Stein RT, Polack FP. A durable relationship: respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma past their golden anniversary[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2): 201. DOI:10.3390/vaccines8020201.
- [44] Ghazaly M, Nadel S. Overview of prevention and management of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(12): 913-928. DOI: 10.1080/14787210.2018.1543589.
- [45] Li L, Wang HP, Liu AL, et al. Age-dependent clinical characteristics of acute lower respiratory infections in young hospitalized children with respiratory syncytial virus infection[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5971-5979. DOI:10.2147/IDR.S380681.
- [46] Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 19. DOI:10.1186/s13052-022-01392-6.
- [47] Antonucci R, Fanos V. Acute encephalopathy associated with respiratory syncytial virus infections in childhood. A literature review[J]. *Minerva Pediatr*, 2005, 57(3): 137-142.
- [48] Karatza AA, Kiaffas M, Rammos S. Complete heart block complicating the acute phase of respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(10): e61-e63. DOI:10.1002/ppul.23714.
- [49] Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, et al. Cardiac complications caused by respiratory syncytial virus infection: questionnaire survey and a literature review[J]. *Glob Pediatr Health*, 2021, 8: 2333794X21104414. DOI:10.1177/2333794X21104414.
- [50] Park A, Suh SI, Son GR, et al. Respiratory syncytial virus-related encephalitis: magnetic resonance imaging findings with diffusion-weighted study[J]. *Neuroradiology*, 2014, 56 (2): 163-168. DOI: 10.1007/s00234-013-1305-z.
- [51] 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. e9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.045.
- [52] Thomas JA, Raroque S, Scott WA, et al. Successful treatment of severe dysrhythmias in infants with respiratory syncytial virus infections; two cases and a literature review[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25 (5): 880-886. DOI:10.1097/00003246-199705000-00027.
- [53] Meskill SD, O'Bryant SC. Respiratory virus co-infection in acute respiratory infections in children[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2020, 22 (1): 3. DOI:10.1007/s11908-020-0711-8.
- [54] Pacheco GA, Gálvez NMS, Soto JA, et al. Bacterial and viral coinfections with the human respiratory syncytial virus[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1293. DOI:10.3390/microorganisms9061293.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 中华预防医学会. 人呼吸道合胞病毒感染诊断 (CT/CPMA 028-2023) [J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57 (7): 961-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20230522-00399.
- Chinese Preventive Medicine Association. Diagnosis of human respiratory syncytial virus infection (CT/CPMA 028-2023) [J]. *Chin J Prev Med*, 2023, 57 (7): 961-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20230522-00399.
- [58] Babady NE, Tang YW. 王一民译. 人呼吸道合胞病毒和偏肺病毒 [M]//Carroll KC, Pfaller MA. 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等译. 临床微生物学手册 (第二卷). 12 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2021: 1464.
- Babady NE, Tang YW, Wang YM translate. Human respiratory syncytial virus and partial lung virus [M]//Carroll KC, Pfaller MA. Wang H, Ma XL, Qian Y, et al. translate. Manual of clinical Microbiology (Volume II). 12th ed. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2021: 1464.
- [59] Peri F, Lorenzon B, Cason C, et al. Urgent hospitalizations related to viral respiratory disease in children during autumn and winter seasons 2022/2023 [J]. *Viruses*, 2023, 15 (12): 2425. DOI: 10.3390/v15122425.
- [60] 孙宇, 朱汝南, 王芳, 等. 2023 年春季北京地区儿童急性呼吸道感染病原谱分析[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62 (2): 159-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230723-00025.
- Sun Y, Zhu RN, Wang F, et al. Pathogenic agents causing acute respiratory tract infections in pediatric patients in Spring, 2023, in Beijing [J]. *Chin J Pediatr*, 2024, 62 (2): 159-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230723-00025.
- [61] 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.
- [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: 781919. DOI: 10.1155/2011/781919.
- [63] St George K, Patel NM, Hartwig RA, et al. Rapid and sensitive detection of respiratory virus infections for directed antiviral treatment using R-Mix cultures[J]. *J Clin Virol*, 2002, 24 (1-2): 107-115. DOI: 10.1016/S1386-6532(01)00239-6.
- [64] Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, et al. Respiratory syncytial virus: a new era[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2024, 37 (2): 134-148. DOI:10.37201/req/147.2023.
- [65] 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 Infect Dis*, 2021, 224 (2): 269-278. DOI:10.1093/infdis/jiaa483.
- [66] Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, et al. Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28 (2): 99-103. DOI:10.1097/PEC.0b013e3182440b9b.
- [67] Cunningham S, McMurray A. Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis[J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97 (4): 361-363. DOI:10.1136/adc.2010.205211.
- [68] 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.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for management of community acquired pneumonia in children (the revised edition of 2013) (I) [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (10): 745-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.006.
- [69] 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) (下) [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51 (11): 856-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.11.012.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for management of community acquired pneumonia in children (the revised edition of 2013) (II) [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (11): 856-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.11.012.
- [70] 《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.
- The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of bronchiolitis (2014 edition) [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53 (3): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.03.003.
- [71] 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. DOI: 10.

- 1016/S0140-6736(15)00163-4.
- [72] Chen DY, Zee ED, Gildengorin G, et al. A pilot study of heated and humidified low flow oxygen therapy: an assessment in infants with mild and moderate bronchiolitis (HHOT AIR study) [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(5): 620-627. DOI: 10. 1002/ppul. 24267.
- [73] Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(5): 711-718. DOI: 10. 1007/s00431-020-03637-0.
- [74] Walter MR. The role of structure in the biology of interferon signaling [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 606489. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 606489.
- [75] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 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 $\alpha 1b$ [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2014, 29(11): 840-844. DOI: 10. 7504/ek2014110611.
- [76] Chen LN, Shi MF, Deng QM, et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon $\alpha 1b$ nebulization [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228391. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0228391.
- [77] 赵德育, 刘红霞, 刘峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 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 $\alpha 2b$ 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.
- [78] Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children [J]. *JAMA*, 2014, 311(1): 87-88. DOI: 10. 1001/jama. 2013. 284921.
- [79] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(6): CD001266. DOI: 10. 1002/14651858. CD001266. pub4.
- [80] Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019, 80(5): 278-284. DOI: 10. 12968/hmed. 2019. 80. 5. 278.
- [81] Naz F, Raza AB, Ijaz I, et al. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(6): 408-411.
- [82] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心及协同单位. 吸入用盐酸氨溴索溶液改善儿童急性肺炎咳嗽、黏痰症状的临床有效性和安全性多中心研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(10): 760-763. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230627-00525.
- China National Clinical Research Center of Respiratory Diseases and Cooperative Unit. Clinical efficacy and safety of Ambroxol hydrochloride solution for inhalation on alleviating cough and mucous sputum symptoms in children with acute pneumonia: a multicenter study [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2023, 38(10): 760-763. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20230627-00525.
- [83] 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. DOI: 10. 1542/peds. 2014-2742.
- [84] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD006458. DOI: 10. 1002/14651858. CD006458. pub5.
- [85] 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*, 2023, 10(10): CD009417. DOI: 10. 1002/14651858. CD009417. pub3.
- [86] Farley R, Spurling GK, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10): CD005189. DOI: 10. 1002/14651858. CD005189. pub4.
- [87] Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis [J]. *Thorax*, 2006, 61(7): 611-615. DOI: 10. 1136/thx. 2005. 048397.
- [88] Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(2): 94-99.
- [89] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. Bronchiolitis in children: diagnosis and management [EB/OL]. (2015-06-01) [2024-05-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573086/>.
- [90] Liu F, Ouyang J, Sharma AN, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(3): CD010636. DOI: 10. 1002/14651858. CD010636. pub2.
- [91] Kim CK, Choi J, Kim HB, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(5): 749-754. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2009. 12. 001.
- [92] Azuma K, Yanagi U, Kagi N, et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control [J]. *Environ Health Prev Med*, 2020, 25(1): 66. DOI: 10. 1186/s12199-020-00904-2.
- [93] 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.
- [94] 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]. 2014, 209(11): 1685-1692. DOI: 10. 1093/infdis/jit828.
- [95] Baruah B. Could simultaneous nasal and oral irrigation be a nontherapeutic tool against SARS-CoV-2? [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(1): 2-4. DOI: 10. 1021/acchemneuro. 0c00740.
- [96] Farrell NF, Klatt-Cromwell C, Schneider JS. Benefits and safety of nasal saline irrigations in a pandemic-washing COVID-19 away [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 146(9): 787-788. DOI: 10. 1001/jamaoto. 2020. 1622.
- [97] Ramalingam S, Graham C, Dove J, et al. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1015. DOI: 10. 1038/s41598-018-37703-3.
- [98] World Health Organization. Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19 [EB/OL]. (2020-05-16) [2024-05-13]. <https://www.who.int/publications/i/item/cleaning-and-disinfection-of-environmental-surfaces-in-the-context-of-covid-19>.
- [99] European Centre for Disease Prevention and Control. Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA-12 December 2022 [R]. ECDC: Stockholm, 2022.
- [100] Bont L. Nosocomial RSV infection control and outbreak management [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2009, 10(Suppl 1): 16-17. DOI: 10. 1016/S1526-0542(09)70008-9.
- [101] Wang B, Song J, Song J, et al. An outbreak of severe neonatal pneumonia caused by human respiratory syncytial virus BA9 in a postpartum care centre in Shenyang, China [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0097422. DOI: 10. 1128/spectrum. 00974-22.
- [102] 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.
- [103] Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study [J]. 2024, 24(8): 817-828. DOI: 10. 1016/S1473-3099(24)00215-9.
- [104] López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024 [J]. *Euro Surveill*, 2024, 29(6): 2400046. DOI: 10. 2807/1560-7917. ES. 2024. 29. 6. 2400046.
- [105] 赛诺菲. 尼塞韦单抗注射液说明书 [EB/OL]. (2024-03-29) [2024-05-13]. <https://www.sanofi.cn/assets/dot-cn/pages/docs/your-health/vaccine-publications/beyfortus-nirsevimab-injection-instructions.pdf>.
- Sanofi. Instructions of Nirsevimab Injection [EB/OL]. (2024-03-29) [2024-05-13]. <https://www.sanofi.cn/assets/dot-cn/pages/docs/your-health/vaccine-publications/beyfortus-nirsevimab-injection-instructions.pdf>.
- [106] van Wijhe M, Johannesen CK, Simonsen L, et al. A retrospective cohort study on infant respiratory tract infection hospitalizations and recurrent wheeze and asthma risk: impact of respiratory syncytial virus [J]. 2022, 226(Suppl 1): S55-S62. DOI: 10. 1093/infdis/jiacl41.
- [107] Jiang MY, Duan YP, Tong XL, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(11): 1030-1040. DOI: 10. 1007/s12519-023-00743-5.
- [108] Wang X, Li Y, Nair H, et al. Time-varying association between severe respiratory syncytial virus infections and subsequent severe asthma and wheeze and influences of age at the infection [J]. 2022, 226(Suppl 1): S38-S44. DOI: 10. 1093/infdis/jiab308.
- [109] Venkatesan P. First RSV vaccine approvals [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(8): e577. DOI: 10. 1016/S2666-5247(23)00195-7.

(收稿日期: 2024-08-28)

(本文编辑: 李建华)