

DOI: 10.16506/j.1009-6639.2024.10.002

· 标准 · 指南 · 共识 ·

我国婴幼儿呼吸道合胞病毒感染被动免疫预防专家共识

中华预防医学会

摘要：呼吸道合胞病毒（RSV）是严重威胁婴幼儿健康最常见的病毒性病原体，引起的疾病负担重。为了更好地指导和规范我国婴幼儿 RSV 相关疾病的被动免疫预防工作，中华预防医学会联合多学科专家组成专门工作组，借鉴国外 RSV 被动免疫预防的实施经验，以问题为导向，整合了现有的证据和最新进展，形成了我国婴幼儿 RSV 被动免疫预防专家共识，旨在从技术上回答有关 RSV 感染及其免疫预防特别是被动免疫预防的一些专业问题，以为各级医疗机构、疾病预防控制机构和基层医疗机构专业人员的免疫预防实践提供参考。

关键词：婴幼儿；呼吸道合胞病毒；特异性免疫；被动免疫；专家共识

中图分类号：R725.6 文献标识码：A 文章编号：1009-6639 (2024) 10-1223-12

Expert consensus on the passive immunization prevention of infant respiratory syncytial virus infection in China

Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding author: Xu Aiqiang, Shandong Center for Disease Control and Prevention, Jinan, Shandong 250014, China, E-mail: aqxuepi@163.com; Feng Luzhao, School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, E-mail: fengluzhao@cams.cn; Xie Zhengde, Beijing Pediatric Research Institute/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University/National Center for Children's Health/Research Unit of Critical Infection in Children/Chinese Academy of Medical Sciences (2019RU016), Beijing 100045, China E-mail: xiezhengde@bch.com.cn

Abstract: Respiratory syncytial virus (RSV) infection, which has the very heavy disease burdens, is the most common viral pathogen that seriously threatens the health of infants and young children. In order to better guide and standardize the clinical diagnosis, treatment, monitoring and immunization prevention and control of RSV infection in China, the Chinese Preventive Medicine Association jointly organized multidisciplinary experts to form a special working group, drawing on the implementation experience of foreign passive immunization prevention of RSV, integrating the existing evidence and the latest progress as a problem oriented, and putting forward the expert consensus on the passive immunization prevention of infant RSV infection in China in the future. The aim is to answer some professional questions about RSV infection and its immunoprophylaxis, especially passive immunoprophylaxis, in order to provide reference for the practice of immunoprophylaxis for professionals in medical institutions, disease prevention and control institutions and community health service centers at all levels.

Keywords: Infants; Respiratory syncytial virus; Adaptive Immunity; Passive Immunization; Expert consensus

呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）是婴幼儿最常见的呼吸道病原体之一，也是

5岁以内儿童急性下呼吸道感染（acute lower respiratory tract infection, ALRTI）最常见的病毒性病

通信作者：徐爱强，山东省疾病预防控制中心，山东 济南 250014，E-mail: aqxuepi@163.com；

冯录召，中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院，北京 100730，E-mail: fengluzhao@cams.cn；

谢正德，国家儿童医学中心（北京）首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所 中国医学科学院儿童危重感染诊治创新单元，北京 100045，E-mail: xiezhengde@bch.com.cn

原体之一。RSV 自然感染无法获得持久免疫力，仍会反复感染^[1]，故特异性免疫预防至关重要。早在 20 世纪 60 年代，国外就已开始 RSV 疫苗研发，然而在临床试验阶段却发现接种福尔马林灭活的全病毒 RSV 疫苗的儿童在随后首次自然感染 RSV 时，导致增强的呼吸道疾病（enhanced respiratory disease, ERD）现象发生，使得后续 60 余年的 RSV 疫苗研发进展缓慢^[2]。近年来，随着 RSV 免疫相关基础理论的突破进展和研发技术的不断提高，国外用于成人特别是孕妇接种的 RSV 疫苗和婴幼儿 RSV 长效单克隆抗体（以下简称“RSV 长效单抗”）研发取得成功，其中一种婴幼儿 RSV 长效单抗进口产品已于 2023 年 12 月在我国获批上市，使我国婴幼儿在 RSV 流行季获得特异性被动免疫预防保护成为可能。

目前，部分国家已发布了针对 RSV 长效单抗在婴幼儿中使用的被动免疫指导策略。为了更好地指导和规范我国 RSV 相关疾病的被动免疫预防工作，中华预防医学会联合流行病学、免疫规划、病毒学、儿科学、感染病学等领域的专家组成专门工作组，自 2022 年开始，多次组织相关研讨，分析国内外 RSV 感染的现状与趋势，跟踪国外针对 RSV 相关疾病免疫预防的研究进展，借鉴国外免疫预防的实施经验，探究我国今后一个时期内婴幼儿 RSV 被动免疫预防的策略。在参照国际上临床实践指南和专家共识撰写标准和流程的基础上，以问题为导向，整合了现有的证据和最新进展，形成了我国婴幼儿 RSV 被动免疫预防专家共识，旨在从技术上回答有关 RSV 相关疾病及其免疫预防特别是被动免疫预防的一些专业问题，以期为各级疾病预防控制和医疗机构、基层医疗机构专业人员的免疫预防实践提供参考。根据 GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）分级原则，本共识的证据等级分为高质量 A（进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心）、中等质量 B（进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响）和低质量 C（进一步研究很有可能影响该评估结果，且该评估结果很可能改变）3 个级别，推荐强度分为强推荐 1（充分考虑到证据的质量、接种的收益和不良反应，接种后产生好的效果，有较高的成本效益比）和弱推荐 2（证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等，更倾向于较低等级的推荐）两个级别。本专家共识并非强制性要求，且随着今后研究进展和新证据的出现将不断更新。

一、婴幼儿 RSV 感染免疫预防的重要性和必要性

技术问题 1. 为什么尽早对婴幼儿 RSV 感染实施免疫预防尤为重要？

专家共识 1. 婴幼儿特别是 1 岁以内婴儿感染 RSV 后引发重症或导致长期不良影响的风险高，且缺乏特异性的抗 RSV 治疗药物可用，非药物干预措施对该人群效果不理想，有必要对婴幼儿群体尽早实施针对 RSV 的免疫预防措施。（A1）

RSV 是世界范围内 5 岁以下儿童呼吸道感染最常见的病原体之一，严重危害儿童健康。据估计，2019 年全球 5 岁以下儿童中，RSV 相关 ALRTI 的发病人数达 3 300 万、住院人数达 360 万、院内死亡人数达 2.63 万例，可归因于 RSV 的总死亡人数共有 10.14 万例^[1]。其中，1 岁以下婴儿因免疫系统和气道发育尚不成熟，承受着最沉重的疾病负担，在因 RSV 相关 ALRTI 发病、住院和死亡的 5 岁以下儿童中，1 岁以下婴儿占比分别约为 40%、75% 和 82%^[1, 3-7]。尽管具体原因和机理尚有待明确，但大量研究显示：小月龄婴儿更易感染 RSV，且感染后病情更为严重，新生儿感染 RSV 后更易发展为重症，其重症率可达 32.3%；0~2 月龄婴儿感染 RSV 后住院率是 2 岁以下其他年龄组婴儿的 3~5.5 倍，ICU 住院率是其他年龄组的 1.5~2 倍，机械通气率是其他年龄组的 4 倍；且小于 1 个月新生儿 RSV 相关死亡率也远高于 1 岁以下婴儿^[8-10]。

几乎所有婴幼儿都感染过 RSV，即使是出生健康的婴幼儿，一旦感染 RSV 也有较高发病风险。我国北京地区 2011 年血清流行病学研究结果显示，超过 71% 的小于 6 月龄婴儿感染过 RSV，超过 84% 的婴儿在 1 岁前感染过 RSV^[11]；国外有报道显示超过 95% 的婴幼儿在 2 岁前感染过 RSV^[12]。大多数因 RSV 感染住院的婴儿是无基础疾病的婴儿，研究显示 RSV 住院患儿中 92.7% 为足月出生且无任何基础性疾病的婴幼儿^[13]。新生儿重症监护室、产后月子中心、托儿所、幼儿园等场所中，容易发生聚集性疫情，婴幼儿 RSV 感染率可达 23.8%~76.2%^[14-17]。此外，婴儿期 RSV 感染还与后期的反复喘息和哮喘等的发生有关。一项 Meta 分析显示^[18]，相较于未感染过 RSV 的儿童，婴儿期曾感染 RSV 的儿童反复喘息的风险增加约 2 倍。一项量化生命早期 RSV 住院治疗与随后哮喘诊断之间联系的 Meta 分析显示，婴儿期感染 RSV 接受

住院治疗的儿童，哮喘风险增加约 3 倍^[19]。一项回顾性研究探索 RSV 感染对医疗资源负担长期影响的结果显示，感染过 RSV 的婴儿在感染后的 5 年内每年就诊次数增加 9 次以上，每年因呼吸系统事件就诊次数增加 3 次以上，每年因哮喘/喘息事件就诊次数增加 1 次以上^[20]。

RSV 的传播途径主要为呼吸道飞沫传播和接触传播，特定条件下可通过气溶胶传播^[21]。对于大龄儿童、青少年和成年人可采取标准的手卫生、减少外出次数、保持社交距离、佩戴口罩等非药物干预手段，降低 RSV 感染风险。但是对于婴幼儿难以有效实施上述预防手段，故 RSV 的特异性预防显得尤为重要。

我国目前尚未将 RSV 相关疾病纳入法定报告传染病，也缺乏全国性流行病学监测和实验室检测的数据，但一些基于疾病控制中心长期监测数据的研究显示，RSV 也是我国婴幼儿呼吸道感染最重要的病原之一^[22-23]。中国疾病预防控制中心（Center for Disease Control and Prevention, CDC）一项超过 10 年（2009—2019 年）急性呼吸道感染（acute respiratory infection, ARI）监测结果显示：RSV 是 5 岁以下儿童 ARI 患者中最常见的病原体（占 25.7%），其次为鼻病毒（占 17.4%）、副流感病毒（占 15.8%）、流感病毒（占 14.2%）等；在儿童肺炎患者中，RSV 阳性率同样位居首位（占 28.1%）^[2]。2009—2023 年我国 16 个省份开展的 ARI 监测报告显示：ARI 病例中 RSV 阳性检出率为 10.83%，其中 87.95% 为 5 岁以下儿童，且小于 6 月龄患儿的检出率最高（25.69%）^[24]。此外，2023—2024 年冬春季，我国多地出现多种呼吸道病原叠加或交替流行的现象，监测数据显示，RSV 在病原流行强度和导致的病例报告数据中均居于高位^[25-27]。因此，在我国对婴幼儿尽早实施针对 RSV 的免疫预防措施十分重要和必要。

二、国外婴幼儿 RSV 感染相关疾病免疫预防的进展与经验

（一）国外婴幼儿 RSV 相关疾病免疫预防的进展

技术问题 2. 为什么 RSV 被动免疫手段成为婴幼儿 RSV 免疫预防的重点策略之一？如何认识该被动免疫手段的预防价值？

专家共识 2. 根据婴幼儿早期感染 RSV 的特点和新批准上市的 RSV 长效单抗的作用机制，可在生命早期为婴幼儿提供较为及时、安全的被动免疫保护，预防 RSV 相关下呼吸道感染。（A1）

RSV 免疫预防手段包括主动免疫和被动免疫。截至 2024 年 1 月，全球已获批上市 3 种预防婴幼儿 RSV 相关疾病的疫苗或单抗，包括 1 种母体免疫疫苗（通过母体接种疫苗，再将抗体通过胎盘传递给胎儿）和 2 种单抗（通用名分别为帕利珠单抗、尼塞韦单抗），另有 10 余种疫苗/单抗仍处于研发阶段^[28]。长效尼塞韦单抗已于 2023 年 12 月正式获得国家药品监督管理局批准，是我国首个获批上市的预防婴幼儿 RSV 相关下呼吸道疾病的生物制品。国内研发企业也在积极开展婴幼儿 RSV 疫苗和单抗的自主研发，目前已有一种国产疫苗递交临床试验申请^[29]，一种长效单抗进入Ⅲ期临床阶段^[30]，有望在未来为我国婴幼儿 RSV 免疫预防提供更加丰富的产品。

RSV 疫苗研发最早在 20 世纪 60 年代就已开始，但因接种福尔马林灭活的全病毒疫苗的儿童在自然感染 RSV 后诱发了 ERD，导致 80% 的接种疫苗者住院，最终造成 2 名儿童死亡，这一严重的不良反应事件使得后续 RSV 疫苗的研发长期进展缓慢^[31-32]。后续研发过程中发现，婴幼儿尤其是小月龄婴儿 RSV 疫苗研发受多种因素制约，如婴幼儿免疫系统不成熟，小月龄（4~6 月龄以下）婴儿接种 RSV 疫苗后难以产生充足、持久的免疫应答，疫苗安全性等，均导致疫苗研发进展缓慢^[33-35]。经过 60 多年的坎坷探索，RSV 疫苗研发之路终于迎来曙光。2017 年，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）疫苗产品研发咨询委员会确定了 2 个婴幼儿 RSV 疫苗的优先研发方向：一是研发用于妊娠中后期母体免疫的疫苗，通过胎盘抗体转移来预防新生儿和婴幼儿的严重 RSV 相关疾病；二是研发用于儿童免疫的疫苗，预防婴幼儿的 RSV 相关疾病^[31]。近年来，通过胎盘抗体转移来预防新生儿严重 RSV 相关疾病的母体免疫疫苗研发取得成功，于 2023 年在欧美等国家获批上市，暂未引进中国。在儿童疫苗研发方面，我国目前有一款婴幼儿鼻喷 RSV 减毒活疫苗进入临床Ⅲ期阶段，可为 6 月龄及以上婴幼儿提供免疫保护^[36]，尚无用于 6 月龄以下婴幼儿的疫苗进入临床Ⅲ期阶段^[37]。

婴幼儿 RSV 疫苗在国内尚未获批，为降低 RSV 相关疾病在婴幼儿群体中的沉重疾病负担，除传统的疫苗接种外，WHO 积极鼓励推进预防用 RSV 单抗的研发和使用，以填补儿童特别是婴幼儿群体免疫预防的空白，并于 2021 年发布了《世界卫生组织推荐用于呼吸道合胞病毒感染被动免疫理想的单克隆抗体的产品特性》^[38]，旨在促进开发

高质量、安全、有效的 RSV 单抗，预防全球婴幼儿严重 RSV 疾病和 RSV 相关死亡。现代生物技术的发展，特别是在解决了单抗全人源化和长效性问题，为被动免疫理想的 RSV 单抗研发奠定了基础。全人源化单抗全由人类的抗体基因编码表达，兼具高亲和力、高特异性、低免疫原性等优点，已成为全球各国研发的主流趋势。目前，尼塞韦单抗是全球范围内首个获批的预防用 RSV 长效单抗，还有两种长效预防用单抗正在开展临床研究，有望在未来几年获批上市。

2023 年发表的临床研究结果显示：尼塞韦单抗可有效降低 76.8% (95%CI: 49.4%~89.4%) 的 RSV 相关下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 住院率、78.6% (95%CI: 48.8%~90.1%) 的严重 RSV 相关 LRTI 发病率和 76.4% (95%CI: 62.3%~85.2%) 需接受医疗护理的 RSV 相关 LRTI 发病率^[39]；尼塞韦单抗的安全性良好，各项指标与对照组的生理盐水相似。2024 年，西班牙加利西亚大区将尼塞韦单抗纳入儿童免疫规划后开展了安全性和有效性评价，初步结果显示：11 000 余名婴幼儿在接种后均无严重不良反应报告，且接种人群的累计住院率较前几个 RSV 流行季的中位数下降约 90%^[40]。同年，卢森堡的一项研究报道了产科新生儿接种 RSV 长效单抗的数据，其免疫覆盖率约为 84% (范围 66%~94%)，RSV 长效单抗的使用可显著减少 RSV 相关人均住院时长 (3.2 比 5.1 d, $P<0.001$)，婴幼儿群体总体住院时长由 2022 年的 1 984 d 降至 2023 年的 771 d ($P<0.001$)，显著降低了医疗资源占用；从人群保护效果角度，大多数严重 RSV 相关 LRTI 发生于未接种 RSV 长效单抗的人群^[41]。2024 年 3 月，美国 CDC 发布了尼塞韦单抗在美国上市后的首个真实世界研究结果，该研究共纳入了 699 名小于 8 个月龄的婴儿，研究结果显示：尼塞韦单抗的使用对 RSV 感染相关住院的保护效果为 90% (婴幼儿出生后的第一个 RSV 流行季)^[42]。美国新疫苗监测网络 (the new vaccine surveillance network, NVSN) 的监测研究数据显示：尼塞韦单抗预防 RSV 感染相关住院的保护效果约为 91%，在 VISION 网络 (Virtual SARS-CoV-2, Influenza and Other respiratory viruses Network) 中报告的保护效果达 98%；尼塞韦单抗对预防 RSV 相关 ARI 就诊的保护效果为 89%^[43]。上述研究结果证实了尼塞韦单抗在真实世界研究中的有效性和安全性。

(二) 全球部分发达国家婴幼儿 RSV 相关疾病被动免疫策略与实施

技术问题 3. 为什么一些发达国家纷纷引入 RSV 长效单抗对婴幼儿开展接种，甚至有的国家已将其纳入到儿童国家免疫规划之中？

专家共识 3. 目前儿童出生后无预防 RSV 相关疾病的疫苗可用，且用于婴幼儿的疫苗近期难有重大突破。对于罹患重症风险最高的小龄婴幼儿尽早提供有效保护是预防 RSV 相关下呼吸道疾病的首要目的，RSV 长效单抗被动免疫具有安全有效的特点，且在新生儿出生之后的首个流行季即可提供接种，而纳入儿童国家免疫规划或结合预防接种体系推动实施可实现更好的可及性和公共卫生价值。(A2)

现有预防婴幼儿 RSV 相关下呼吸道疾病的免疫手段有两种，一是主动-被动免疫，即孕妇在孕后期接种已上市的 RSV 疫苗获得免疫力后，再通过胎盘将特异性中和抗体传递给胎儿，以预防新生儿和小月龄婴幼儿 RSV 相关疾病；二是被动免疫，即对小月龄婴幼儿直接接种特异性 RSV 长效单抗，特别是即将进入或出生在第一个 RSV 流行季的新生儿和婴儿在出生后或流行季来临前尽快完成长效单抗的接种。

RSV 长效单抗作为一种非疫苗类的预防用生物制品，各国在注册审批和使用管理等方面的政策存在差异，为其制定适合于当地实际情况的使用策略是许多国家亟待解决的公共卫生议题。对此大部分发达国家经历了一系列开放且审慎的探索过程。以美国为例，美国 CDC 首先总结了将 RSV 长效单抗纳入免疫策略需考虑和应具备的相关因素和条件，包括：能够解决危害公众健康、引起沉重负担的传染病问题；预防接种单位可操作性 (从接种方式、储运、接种次数等方面评估能够依照常规预防接种方式实施)；国家免疫规划可负担的价格水平。在此基础上，对于无疫苗可用或需要在短时间内迅速为高风险婴幼儿人群提供高水平免疫保护的情况下，RSV 长效单抗的价值则更为显著。针对将 RSV 长效单抗纳入儿童免疫规划的决议，美国 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 在该产品正式获得监管部门上市审批前约 1 年半成立了专门的 RSV 儿童免疫工作组，此后围绕 RSV 长效单抗被动免疫的必要性、安全性、有效性、可操作性及公共卫生价值等多个角度开展了系统性的论证，并最终形成将其纳入儿童免疫规划的循证决策。

截至 2024 年 3 月，包括美国^[44]、西班牙^[45]、卢森堡^[46]、奥地利^[47]、智利^[48]、瑞典^[49]、爱尔兰^[50]、比利时^[51]、荷兰^[52]、瑞士^[53]等 10 余个国家通过国

家免疫咨询专家委员会 (National Immunization Technical Advisory Groups, NITAGs) 推荐尼塞韦单抗用于婴幼儿群体的 RSV 被动免疫预防, 并为其制定了免疫指导意见, 从而保障预防用 RSV 长效单抗面向健康婴幼儿群体的可及性。美国 and 西班牙还率先将其纳入儿童免疫规划实行免费接种。

表 1 部分国家 RSV 长效单抗推荐/指南概要

国家	推荐/指南发布机构	推荐接种人群	推荐接种时机	纳入国家免疫规划情况
美国 ^[43-44,54-56]	免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)	美国 CDC 建议通过 RSV 长效单抗或 RSV 母体免疫疫苗来保护所有婴儿免受 RSV 相关下呼吸道疾病的侵害。母体免疫疫苗(当前获批的为 RSVpreF 疫苗):建议使用 RSVpreF 疫苗为妊娠 32~36 周孕妇进行季节性接种;在上一次怀孕时已接种 RSVpreF 的孕妇,不建议再次接种 RSV 长效单抗;8 月龄以下的所有新生儿和婴儿在 RSV 流行季内或即将进入流行季尽早接种一剂次;8~19 月龄 RSV 感染高危婴幼儿在即将进入第二个 RSV 流行季时使用。对于未接种疫苗的母亲所生的 8 个月龄以下婴儿,医疗服务提供者应在 10 月 1 日至 3 月 31 日期间使用尼塞韦单抗;但是,医疗服务提供者可根据当地流行病学情况在此时间段之外使用尼塞韦单抗。大多数婴儿不需要同时使用这两种产品,以下几种情况推荐接受 RSV 长效单抗注射:(1)(本次孕期)未接种 RSVpreF 疫苗的孕妇所生婴儿;(2)疫苗史未知的孕妇所生的婴儿;(3)分娩前 14 d 内接种 RSVpreF 疫苗的孕妇所生的婴儿	2023 年 10 月 1 日至 2024 年 3 月 31 日	2023 年 8 月已将 RSV 长效单抗纳入儿童免疫规划实行免费接种(由儿童疫苗计划或保险承担)
西班牙 ^[45]	西班牙免疫咨询委员会 (Programa y Registro de Vacunaciones, PdV)	建议为所有 6 个月以下婴幼儿接种疫苗。在 RSV 流行季开始时,应尝试对大多数流行季外出生的目标人群进行 RSV 免疫接种,但只要出生日期在 2024 年 4 月 1 日至 2025 年 3 月 31 日之间,6 个月以上婴幼儿不可被排除。为 24 个月龄以下的高危婴儿在其第二个 RSV 流行季接种(即使第二季的适应症仍在申请过程中,但官方仍然推荐)	2024 年 4 月 1 日至 2025 年 3 月 31 日,在流行季节内(10 月至次年 3 月)出生的婴儿应尽早接种尼塞韦单抗,最好在出生后 24~48 h 内接种,若无法实施,则遵循尽早接种原则	2023 年 5 月已将尼塞韦单抗纳入儿童免疫规划(由卫生领域公共资金承担)
卢森堡 ^[46]	卢森堡免疫咨询委员会 (Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses, CSMI)	(1)2023 年:在 RSV 流行季内出生的所有新生儿补种;2023 年 1 月 1 日后出生的婴幼儿。(2)2024 年:在 RSV 流行季内出生的所有新生儿在 RSV 流行季外(4—9 月)出生的所有 6 个月以下婴儿	(1)2023 年:RSV 流行季内(10 月 1 日至 3 月 30 日)出生的新生儿:出院前接种。2023 年 1 月 1 日后出生的婴幼儿:第一个 RSV 流行季开始时接种(2)2024 年:RSV 流行季内出生的新生儿:出院前接种。(3)RSV 流行季外出生的所有 6 个月以下婴儿:第一个 RSV 流行季开始时接种	已纳入国家免疫规划(由国家公共资金承担)
奥地利 ^[47]	奥地利卫生部及免疫咨询委员会和卫生部(Nationalen Impfgremiums, NI)	建议所有新生儿和婴儿在其出生后的第一个 RSV 流行季接种一剂次尼塞韦单抗,以保护婴儿在第一个 RSV 流行季节免受感染	第一个 RSV 流行季(9 月至次年 3 月)	尚未纳入国家免疫规划(国家免疫咨询委员会评估中)
智利 ^[48]	智利免疫咨询委员会 (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización, CAVEI)	所有新生儿和婴儿在其第一个 RSV 流行季接种尼塞韦单抗,以及高风险婴儿在其第二个 RSV 流行季接种	RSV 流行季(加强 RSV 流行监测以调整接种时间并且建议和常规儿童疫苗同时接种优化接种率)	2023 年 9 月已纳入国家免疫规划(由国家公共资金承担)
瑞典 ^[49]	瑞典医疗用品及公共卫生署/类免疫咨询委员会 (Läkemedelsverket)	建议 12 月龄以下的所有婴儿接种	—	尚未纳入国家免疫规划(国家免疫咨询委员会评估中)
爱尔兰 ^[50]	爱尔兰免疫咨询委员会 (National Immunisation Advisory Committee, NIAC)	在 RSV 流行季内出生的 6 个月以下的婴儿进行接种;12 月龄以下的高风险婴儿在第一个 RSV 流行季或 24 月龄以下的慢性肺病患者、早产儿在其第二个流行季也应接种	RSV 流行季内(假设 2024/2025 年 RSV 流行季的情况类似,则接种计划将于 2024 年 9 月底开始,并于 2025 年 2 月底结束)出生的婴儿:出产房前接种;RSV 流行季外出生的 6 个月以下婴儿:RSV 流行季开始前进行补种	尚未纳入国家免疫规划(国家免疫咨询委员会评估中)

续表 1:

国家	推荐/指南发布机构	推荐接种人群	推荐接种时机	纳入国家免疫规划情况
比利时 ^[51]	比利时免疫咨询委员会 (Superior Health Council)	尼塞韦单抗适用于所有未接种 RSV 疫苗的母亲所生的婴儿、早产儿 (小于 30 孕周) 或接种 RSV 疫苗两周内的母亲所生的新生儿	RSV 流行季内 (10 月至次年 3 月) 出生的婴儿: 在产房接种; RSV 流行季外出生的婴儿: 在常规免疫接种时进行补种	2024 年已正式纳入国家免疫规划 (由国家公共资金承担)
荷兰 ^[52]	荷兰免疫咨询委员会 (Health Council of the Netherlands)	RSV 流行季内和季外出生的婴儿	RSV 流行季内出生的婴儿: 尚未纳入国家免疫规划出生两周内尽快接种; RSV (国家免疫咨询委员会评估) 流行季外出生的婴儿: 第一个 RSV 流行季开始前接种	估中)
瑞士 ^[53]	瑞士免疫咨询委员会 (Federal Office for Public Health, FOPH)	建议所有婴儿在出生后第一年内接种一剂尼塞韦单抗; 对于 24 月龄或更小的婴幼儿 (与严重 RSV 感染持续高风险相关的慢性先天性或获得性疾病), 进入第二个 RSV 流行季, 建议接种第二剂尼塞韦单抗	4—9 月出生的婴儿: 在 10 月接种或出生后尽快接种; 10 月至次年 3 月出生的婴儿: 在产后第一周内接种	尼塞韦单抗作为基础 (被动) 免疫接种, 费用需由强制性医疗保险承担
德国 ^[57]	德国国家免疫咨询委员会 (Ständige Impfkommission, STIKO)	在 RSV 流行季内及流行季外 (4—9 月) 出生的所有婴儿	RSV 流行季内 (通常为 10 月至次年 3 月) 出生的婴儿: 建议在出生后 (出生后第 3—10 天为接种最佳时间) 尽快接种或在出院前接种尼塞韦单抗; RSV 流行季外出生的婴儿: RSV 流行季开始前接种若在 RSV 流行季内错过接种, 则应尽早接种尼塞韦单抗	尚未纳入国家免疫规划 (国家免疫咨询委员会评估), 德国政府将对预防用抗体筹资机制进行创新立法

注: RSV: 呼吸道合胞病毒。

三、我国婴幼儿 RSV 长效单抗被动免疫制剂应用的主要技术要点

技术问题 4. 现阶段我国 RSV 长效单抗被动免疫的接种对象有哪些人群?

专家共识 4. RSV 长效单抗的接种对象主要为婴幼儿人群, 现有 RSV 单抗主要针对即将进入或出生在第一个 RSV 流行季的新生儿和婴儿, 以提供预防 RSV 相关下呼吸道疾病的被动免疫保护。(A1)

RSV 在婴幼儿特别是 1 岁以下婴儿中的疾病负担尤为沉重, 且无论是健康婴儿, 还是早产、患先天性基础疾病等特殊健康状况婴儿, 均面临感染 RSV 风险, 大多数因 RSV 感染住院的婴儿为足月出生的健康婴儿^[58]。一项纳入全球 481 项研究的 Meta 分析数据显示: 2019 年全球范围 1 岁以下 (0~12 月龄) RSV 相关 ALRTI 发病率为 94.6/1 000 人年 (95%CI: 70.8~131.6), 远高于 5 岁以下的 48.8/1 000 人年 (95%CI: 37.4~65.9)^[1]。一项纳入来自 5 个国家近万名健康足月儿的欧洲前瞻性出生队列研究数据显示: 在 1 岁以下健康足月儿中, 26.2% (95%CI: 24.0%~28.6%) 出现症状, 14.1% (95%CI: 12.3%~16.0%) 因 RSV 感染就诊, 1.8% (95%CI: 1.6%~2.1%) 因 RSV 感染住院^[59]。我国一项基于 2009—2023 年 16 个省份覆盖全年龄组的监测数据显示, 急性呼吸道感染病例中 RSV 检出率为 9.33%, 并呈现随年龄增加

而减少趋势, <6 月龄组患儿中 RSV 检出率最高为 25.69%, 其次为 6 月龄~<1 岁组为 18.31%, 说明 1 岁以下尤其是 6 月龄以下婴儿是 RSV 感染的高发人群^[24]。法国一项监测数据显示: 5 岁以下儿童中, 每年有 40 000~45 000 例患儿因 RSV 毛细支气管炎住院, 其中, 69% 为 1 岁以下婴儿^[60]。一项基于 2020—2021 年河南省前瞻性病例系列研究数据显示: 5 岁以下儿童因 RSV 住院造成了巨大的经济负担, 其中 1 岁以下婴儿的经济负担尤为沉重^[61]。

目前我国已批准上市了用于预防婴幼儿 RSV 相关下呼吸道感染的特异性 RSV 长效单抗, 应按照国家说明书要求, 并结合国际指南推荐及实践经验, 尽快开展探索性使用研究, 建议即将进入或出生在第一个 RSV 流行季的新生儿和婴儿在出生后或流行季来临前尽快完成 RSV 长效单抗的接种。

技术问题 5. 为什么 RSV 长效单抗被动免疫更加重视对受种者接种时机的要求?

专家共识 5. 考虑到接种 RSV 长效单抗后的免疫持久性, 在 RSV 感染流行季前或流行季内接种 RSV 长效单抗, 以确保整个流行季内维持有效的抗体水平。不仅可以保护受种者个体免遭 RSV 感染疾病的痛苦, 甚至在接种覆盖率达到一定水平时, 可能发挥更大的预防感染的免疫屏障作用, 建议符合条件的婴儿应尽早接种。(A2)

目前,已批准上市的RSV长效单抗应用了YTE位点突变技术,即将IgG抗体Fc结构域中的3种氨基酸(M252Y、S254T和T256E)进行替换,在较低的pH下增加了对新生儿Fc受体(neonatal fc receptor, FcRn)的亲和力,从而使抗体实现再循环。与无YTE的单抗相比,半衰期延长3~4倍,至(71.4±11.4) d;临床保护时效至少为5个月^[62];保护性的免疫抗体水平可超过6个月^[63-65]。西班牙儿科协会认为该RSV长效单抗的保护时长可能达11个月^[66],基本上可覆盖我国大部分地区RSV流行季的时间范围。

与北半球其他国家和地区RSV流行季情况类似,我国RSV流行季主要为冬季和春季,部分南方省份受地理位置、湿度和温度的影响,可能会在夏季出现小高峰。一项纳入了157项研究、超过20个省份研究数据的Meta分析显示:我国大部分省份RSV流行季发生在当年11月至次年3月,中位流行持续时间约为4.6个月^[67]。我国2009—2023年中国16个省份急性呼吸道感染病例监测数据显示,我国RSV流行主要以冬、春季为主,北方流行季节通常为10月至次年3月,南方在夏季还会有小高峰^[24]。一项在重庆市进行的纳入6 991例患者并历时10年的回顾性研究显示,重庆地区RSV流行季大致为当年10月至次年3月,并在6月出现小高峰^[68]。深圳的一项研究对2019年3月至2023年12月份9 278份呼吸道样本进行了检测,发现RSV的流行季节以夏季和初秋(9月)为主,其中2022年冬季RSV阳性率显著升高^[69]。

综上所述,从全国层面来看,建议按照典型的RSV流行季开展RSV长效单抗接种工作,以确保重点人群及时得到保护,具体要求为:(1)在流行季内出生的婴儿于出生后尽快接种RSV长效单抗;(2)在流行季外出生的婴儿于流行季前,即10—11月尽快完成RSV长效单抗的接种;(3)未能按照推荐时间完成抗体免疫的婴儿,建议在RSV流行季内尽快完成补种。

技术问题 6. RSV 长效单抗可以像普通疫苗一样在接种门诊开展接种吗?

专家共识 6. 各地应结合国际指南推荐及实践经验,积极创新探索,制定适合当地实际情况的试点实施方案,依法依规强化管理,以便为更多的婴幼儿提供便利、可及的RSV被动免疫预防服务。(A2)

如表1所述,一些发达国家已对婴幼儿实行RSV长效单抗被动免疫接种策略,美国、西班牙等国家还将其纳入国家免疫规划实行免费接种。以西

班牙为例,2023年在批准将RSV长效单抗纳入儿童免疫规划时,由西班牙免疫咨询委员会发布推荐意见^[45]:在2023/2024年RSV流行季期间,通过医院或初级保健机构实施被动免疫接种计划,并敦促医疗卫生机构在RSV流行季开始时为在RSV流行季外出生的目标人群接种长效单抗(目标人群为2024年4月1日至2025年3月31日之间出生的所有婴儿,6月龄以上婴儿不能作为排除标准);对于在季节内(10月至次年3月)期间出生的婴儿应尽早接种(最好在出生后24~48 h内接种),若无法在48 h内接种,则遵循尽早接种原则。同时,指南中强调已接种RSV长效单抗的婴幼儿须在当地疫苗接种信息系统(或登记册)中记录,以保障免疫项目监测与评价工作的开展。2024年最新的研究报道,西班牙最早实施RSV长效单抗纳入儿童免疫规划的加利西亚自治区对该项目开展了监测和效果评估,结果显示接种覆盖率达到91.7%;未发现与长效单抗接种相关的严重不良事件;当地通过该项目实施,RSV相关ALRTI住院率降低了82%^[70]。

对于RSV流行季内出生的婴儿,建议在产科出院前,由医生、助产士或护士根据相关指导进行接种;在RSV流行季外出生的婴儿,建议逐步在基层医疗卫生机构由儿童保健医生、全科医生或儿科医生和预防接种医生进行接种。

目前,上海市药品监管、卫生健康、疾病预防控制等多部门共同协作,结合当地工作实际,制订了RSV被动免疫制剂应用试点工作方案并付诸实施,通过创新试点不断推动改进接种工作,同时强化对该类生物制品的全过程监管和管理,逐步探索形成疾病预防控制、药品监管等跨部门互动机制,严格把控使用的安全和规范^[71]。天津市通过多部门验证及专家论证出台针对呼吸道合胞病毒单克隆抗体接种的专业指导意见,规范了新型预防用生物制品的应用模式及管理。北京市及其他省份有关部门也在组织论证,积极探索制订符合当地实际情况的接种方案。

技术问题 7. RSV 长效单抗可否与其他疫苗进行联合接种?

专家共识 7. 国外临床试验结果和实践经验显示,RSV长效单抗可与常规儿童疫苗同时接种。我国今后应执行该产品说明书的规定,同时尽快积累我国的临床研究证据。(A2)

RSV长效单抗的作用机制在于高度特异性中和靶向病毒抗原位点,不依赖婴儿自身的免疫系统,理论上不会干扰其他疫苗的免疫应答^[62]。临床

试验数据显示, 尼塞韦单抗和常规儿童疫苗联合接种方案的安全性和免疫原性与单独接种相似, 不会影响其他常规疫苗的免疫接种^[62]。美国 ACIP 和多国国家免疫医学协会均认为, RSV 长效单抗可与常规儿童疫苗同时接种^[45, 54]。根据我国有关规定和基层工作人员的习惯, 在尚未得到国家有关部门批准时, RSV 长效单抗应按照产品说明书规定执行, 即与其他国家的多疫苗同时接种指导原则一致, 但应使用不同的注射器并在不同部位进行接种^[62]。

技术问题 8. 使用 RSV 长效单抗进行被动免疫接种时, 还应注意其他哪些技术问题?

专家共识 8. RSV 长效单抗属于预防用生物制品, 开展被动免疫接种时应遵循国家的法律、法规等要求, 具体储运使用管理和接种操作应执行说明书的规定。(A1)

RSV 长效单抗作为生物制品类药品, 在储存运输和使用过程中应确保全过程处于 2~8℃ 冷链条件下, 并全程做好监测记录, 使用单位应做好出冷链管理和相关登记记录工作。接种前要做到充分的告知, 询问健康状况和核查接种禁忌, 并做到知情同意。在全科、儿科、新生儿科等临床医疗机构进行注射使用, 应按照相关法律法规要求并遵医嘱使用; 在接种单位注射使用时, 应在实施注射前, 严格做到“三查七对一验证”并按照说明书实施接种。

以已获批上市的 RSV 长效单抗尼塞韦单抗为例, 说明书要求采取肌肉注射接种, 最好在大腿前外侧。由于有损伤坐骨神经的风险, 臀肌不应当常规用作注射部位。对于在 RSV 流行季期间出生或即将进入第一个 RSV 流行季的婴幼儿, 若出生体重 < 5 kg, 推荐剂量为单次 50 mg; 若出生体重 ≥ 5 kg, 推荐剂量为单次 100 mg。禁止将 RSV 单抗用于有严重超敏反应史的婴幼儿, 包括对单抗及其辅料过敏的婴幼儿^[62, 72]。应谨慎用于患有血小板减少症、凝血障碍的婴幼儿, 或接受抗凝治疗的婴幼儿^[34]。根据美国 ACIP 推荐, 当对出血风险增加的幼儿给予 RSV 长效单抗时, 医疗卫生人员应遵循免疫接种一般最佳实践指导原则^[54]。

技术问题 9. 接种 RSV 长效单抗如发生不良反应, 应该如何处置?

专家共识 9. 一般反应可以按照常规处理, 同时建议参考国家的有关规定, 共同探索创新 RSV 长效单抗严重不良事件处置机制, 从而最大化其公共卫生价值和实现更广泛的保护。(A2)

已上市 RSV 长效单抗相关临床数据显示: 该产品不良反应发生率低, 且大多数的严重程度为轻度至中度^[62]。最常见的不良反应为皮疹 (给药后 14 d 内), 发生频率为 0.7%。大多数病例的严重程度为轻度至中度; 发热 (给药后 7 d 内) 和注射部位反应 (给药后 7 d 内) 的发生频率分别为 0.5% 和 0.3%。常见不良反应通常在发生后 1~2 d 内会自行恢复, 处理方式可参考常见预防接种异常反应处置方式。医疗卫生机构应设置专门的留观区域, 建议接种后留观 30 min。为提高生物制品的可追溯性, 应清楚记录给予药品的名称及批号, 最好实行扫码接种, 以确保全程可追溯。

各地应针对预防用 RSV 长效单抗, 积极探索严重不良事件处置机制。为保障预防用生物制品的监测、警戒与评价工作, 建议在原有的药品不良反应上报平台基础上, 建立药品监管部门及疾控部门关于预防性生物制品不良反应信息共享机制。相关企业应根据各地要求按照相关法律法规做好保障工作。

四、小结与展望

技术问题 10. 如何在 RSV 长效单抗分类和使用管理等方面, 为 RSV 被动免疫预防提供更多更好的政策保障措施?

专家共识 10. 婴幼儿 RSV 被动免疫预防是一项新的具有挑战性的工作, 建议有关部门尽快研究相关对策, 专业技术部门应继续强化监测、研究和评价, 为科学决策提供最新的循证依据。(A1)

RSV 长效单抗作为被动免疫新产品的上市, 填补了我国婴幼儿 RSV 特异性预防免疫方面的空白。与此同时, 作为创新的被动免疫预防手段, 进一步完善其使用、管理及评价体系也成为当下亟待解决的课题。为此, 本专家组从问题导向出发, 考虑到当前我国 RSV 被动免疫预防的现状, 从技术上回答有关 RSV 感染及其免疫预防特别是被动免疫预防的一些专业问题, 同时着眼于广大婴幼儿 RSV 防控实际需求和国家全民健康的战略部署发展, 对我国今后进一步完善各项政策保障和技术措施提出如下建议和展望。

(一) 以 RSV 长效单抗为例, 加强预防用被动免疫管理和使用相关政策研究工作 建议国家相关部门积极开展调研和技术论证, 同时借鉴国际经验和做法, 在预防用被动免疫管理和使用的政策方面, 建立适合我国国情的政策循证机制, 出台技术支撑方案, 以保证新的预防措施依法依规合理实施。为保障我国婴幼儿群体对 RSV 长效单抗的可

及性、便利性和广泛性,有条件的地区可根据相关法律法规要求和当地实际需求,积极创新探索,如近期推行的医疗机构医务人员开具疫苗处方等新型预防接种推广应用的经验,并制定适合当地实际情况的试点实施方案,依法依规强化管理,尽快促进 RSV 长效单抗在医疗机构的接种单位开展接种,同时积极总结经验加以推广。

(二) 加速培育和发展新质生产力,以多样化免疫手段不断满足人群日益增长的疾病预防需求目前还没有预防婴幼儿 RSV 感染的疫苗,采用被动免疫方式即直接注射 RSV 长效单抗来预防 RSV 感染就显得十分重要。被动免疫策略虽然不是一个新生事物,但就 RSV 长效单抗来说,新的产品赋予了被动免疫策略以新的理念,也给广大婴幼儿 RSV 的预防带来了新的机遇。因此,今后在传染病免疫预防领域要不断更新理论和思维,创新技术和产品,拓展预防接种的内涵和外延,牢固树立被动免疫是免疫策略的重要组成部分的理念,充分考虑被动免疫制剂与主动免疫制剂在冷链运转管理要求上相同的特性,坚持以保护婴幼儿健康为己任,立足当前,着眼未来,积极探索管理模式和方式,有效提高 RSV 长效单抗的可及性,为人民群众健康提供更多更好和便捷可及的免疫预防服务措施。

(三) 统筹感染性和传染性疾病预防总体规划,进一步强化 RSV 感染相关监测、检测、研究和评估等工作 我国目前尚未将 RSV 等感染性疾病纳入法定传染病管理,但并非说感染性疾病的防控工作不重要。鉴于目前我国已经在国家呼吸道传染病多病原哨点监测网络中涵盖了 RSV 活动水平、流行病学和病原学特征的监测,并已陆续发布了相关监测结果,建议鼓励有条件的地区设立更多有代表性的医院哨点,利用现有的监测网络,依托医防协同、医防融合机制,重点开展对 RSV 引起的人群疾病负担的研究,并评估 RSV 长效单抗被动免疫干预措施的效果。上市许可持有人及研究机构还应积极主动开展预防用 RSV 长效单抗上市后评价工作,特别是收集真实世界应用后保护效果和安全性等数据,为卫生健康和疾病预防控制等相关部门进一步优化免疫决策提供科学证据。

(四) 普及 RSV 防控健康教育知识,不断提高广大群众主动参与的积极性 RSV 感染所致疾病严重威胁婴幼儿健康,疾病负担十分沉重,广大儿童及其家长深受其害。特别是在过去 60 多年以来,一直在特异性预防和治疗手段方面处于“无药防治”的困境,非药物性预防措施对婴幼儿收效甚

微。因此,各级医疗卫生工作人员要广泛宣传 RSV 感染的危害性,传播新的健康知识,提高儿童家长主动参与 RSV 防控特别是被动免疫的积极性,用新理念和新手段为婴幼儿健康成长保驾护航。

主要执笔人:徐爱强(山东省疾病预防控制中心)、冯录召(中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院)、谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院)

共识专家组组长(按姓氏拼音排序):冯子健(中华预防医学会)、徐爱强(山东省疾病预防控制中心)

共识专家组成员(按姓氏拼音排序):冯子健(中华预防医学会)、冯录召(中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院)、孙晓冬(上海市疾病预防控制中心)、王华庆(中国疾病预防控制中心)、谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院)、徐爱强(山东省疾病预防控制中心)、张燕(中国疾病预防控制中心)

秘书组成员(按姓氏拼音排序):董轩(中华预防医学会)、朱亚男(中华预防医学会)

审评专家组成员(按姓氏拼音排序):曹清(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、方海(北京大学中国卫生发展研究中心)、雷世光(贵州省疾病预防控制中心)、李群(中国疾病预防控制中心)、陆权(上海交通大学附属儿童医院)、彭质斌(中国疾病预防控制中心)、宋洋(北京市通州区永顺镇永顺卫生服务中心)、王富珍(中国疾病预防控制中心)、吴琳琳(上海市疾病预防控制中心)、杨悦(清华大学药学院)、尹遵栋(中国疾病预防控制中心)、曾玫(复旦大学附属儿科医院)、詹思延(北京大学公共卫生学院)、张念恒(贵州省疾病预防控制中心)、张明智(复旦大学附属儿科医院)、张颖(天津市疾病预防控制中心)、赵林清(首都儿科研究所)、郑建东(中国疾病预防控制中心)、郑东旖(北京华信医院)

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突

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 ZJ, Zhang HY, Ren LL, *et al.* Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 5026. DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6.
- [3] Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age[J]. Proc Biol Sci, 2015, 282 (1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
- [4] Di Cicco M, Kantar A, Masini B, *et al.* Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56 (1): 240-251. DOI: 10.1002/ppul.25169.
- [5] Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development[J].

- Immunity, 2019, 51 (3): 429-442. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.007.
- [6] Ren S, Shi T, Shan W, *et al.* Hospitalization rate of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection among young children in Suzhou, China, 2010-2014[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2022, 16 (4): 789-799. DOI: 10.1111/irv.12958.
- [7] 王卫平, 孙锬, 常立文. 儿科学第 9 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] 毕佳佳, 邓广程, 苏琪茹, 等. 新生儿呼吸道合胞病毒急性下呼吸道感染的临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (24): 1871-1875. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210806-00934.
- [9] Arriola CS, Kim L, Langley G, *et al.* Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2020, 9 (5): 587-595. DOI: 10.1093/jpids/piz087.
- [10] Moyes J, Tempia S, Walaza S, *et al.* The burden of RSV-associated illness in children aged <5 years, South Africa, 2011 to 2016[J]. BMC Med, 2023, 21 (1): 139. DOI: 10.1186/s12916-023-02853-3.
- [11] Lu G, Gonzalez R, Guo L, *et al.* Large-scale seroprevalence analysis of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus infections in Beijing, China[J]. Virol J, 2011, 8: 62. DOI: 10.1186/1743-422X-8-62.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 杨旭辉, 于新芬, 张晨烨, 等. 杭州市呼吸道合胞病毒引起幼儿园急性呼吸道感染暴发疫情调查[J]. 中国学校卫生, 2022, 43 (1): 142-145. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2022.01.032.
- [15] Mosalli R, Alqarni SA, Khayyat WW, *et al.* Respiratory syncytial virus nosocomial outbreak in neonatal intensive care: A review of the incidence, management, and outcomes[J]. Am J Infect Control, 2022, 50 (7): 801-808. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.10.027.
- [16] Ryu S, Kim BI, Chun BC. An outbreak of respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus-B in a postpartum center[J]. J Infect Chemother, 2018, 24 (9): 689-694. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.06.010.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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, 2020, 222 (Suppl 7): S628-S633. DOI: 10.1093/infdis/jiz311.
- [20] Simões E, Chirikov V, Botteman M, *et al.* Long-term assessment of healthcare utilization 5 years after respiratory syncytial virus infection in US infants[J]. J Infect Dis, 2020, 221 (8): 1256-1270. DOI: 10.1093/infdis/jiz278.
- [21] Kaler J, Hussain A, Patel K, *et al.* Respiratory syncytial virus: A comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation[J]. Cureus, 2023, 15 (3): e36342. DOI: 10.7759/cureus.36342.
- [22] Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus infections in China: Systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2015, 5 (2): 020417. DOI: 10.7189/jogh.05.020417.
- [23] 夏百成, 从兵兵, 王慧玲, 等. 人呼吸道合胞病毒监测体系的研究现状[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58 (7): 967-982. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240108-00022.
- [24] 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.
- [25] 香港卫生防护中心. Communicable diseases watch[EB/OL]. [2024-08-20]. https://www.chp.gov.hk/files/pdf/cdw_v19_1.pdf.
- [26] 光明网. 热搜第一, 合胞病毒来了! 专家: 做好防护[EB/OL]. [2024-08-20]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1783330836983980914&wfr=spider&for=pc&searchword=%E5%8C%97%E4%BA%AC%E5%B8%82%20%E5%91%BC%E5%90%B8%E9%81%93%E5%90%88%E8%83%9E%E7%97%85%E6%AF%92>.
- [27] 医学界. 每天就诊超 500 人! 这种病毒感染并不比甲流新冠轻[EB/OL]. [2024-08-20]. <https://www.yxj.org.cn/detailPage?articleId=378540>.
- [28] PATH. RSV vaccine and mAb snapshot[EB/OL]. [2024-03-30]. <https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 受理品种目录浏览[EB/OL]. [2024-07-30]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- [30] 药物临床试验登记与信息公示平台. 评估 TNM001 注射液预防呼吸道合胞病毒导致的下呼吸道感染有效性和安全性 IIb/III 期试验[EB/OL]. [2024-07-30]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml?keywords=CTR20232792>.
- [31] World Health Organization. WHO preferred product characteristics of monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease[EB/OL].

- [2024-03-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.11>.
- [32] Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, *et al*. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization[J]. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 2021, 9: 2515135520981516. DOI: 10.1177/2515135520981516.
- [33] 姜明月, 徐韵韶, 许松涛, 等. 人呼吸道合胞病毒疫苗的临床研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57 (1): 70-77. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220822-00831.
- [34] 刘娇, 任洛, 刘恩梅. 儿童呼吸道合胞病毒防治现状与进展[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102 (36): 2889-2894. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220729-01647.
- [35] Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, *et al*. RSV prevention in all infants: Which is the most preferable strategy? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880368. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880368.
- [36] Clinical Trials. Efficacy, immunogenicity, and safety study of a respiratory syncytial virus vaccine in infants and toddlers (PEARL) [EB/OL]. [2024-06-24]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252285>.
- [37] Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory syncytial virus vaccines: A review of the candidates and the approved vaccines [J]. *Pathogens*, 2023, 12 (10): 1259. DOI: 10.3390/pathogens12101259.
- [38] World Health Organization. WHO preferred product characteristics of monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease[EB/OL]. [2024-03-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021853>.
- [39] Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, *et al*. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (16): 1533-1534. DOI: 10.1056/NEJMc2214773.
- [40] Ares-Gomez S, Mirás-Carballal S, Ares-Gomez S, *et al*. Universal prophylaxis with nirsevimab as routine infant immunization in Galicia (Spain), 2023/2024: Strategy and coverage; The NIRSE-GAL study [EB/OL]. [2024-08-20]. <https://resvinet.org/wp-content/uploads/2024/05/Abstract-Booklet-06May24.pdf>.
- [41] Ernst C, Bejko D, Gaasch L, *et al*. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg [J]. *Euro Surveill*, 2024, 29 (4): 2400033. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033.
- [42] Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, *et al*. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season - new vaccine surveillance network, October 2023-February 2024 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024, 73 (9): 209-214. DOI: 10.15585/mmwr.mm7309a4.
- [43] Jones J. Maternal/Pediatric RSV Work Group Considerations; proceedings of the ACIP general meeting, Atlanta, Georgia [EB/OL]. [2024-06-28]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/157871>.
- [44] Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommends a powerful new tool to protect infants from the leading cause of hospitalization[EB/OL]. [2024-04-09]. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p-0803-new-tool-prevent-infant-hospitalization-.html>.
- [45] Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España[EB/OL]. [2024-04-09]. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>.
- [46] Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses concernant l'immunisation passive contre le RSV par des nouveaux anticorps monoclonaux Juillet 2023[EB/OL]. [2024-04-09]. https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/Infection-a-virus-respiratoire-syncytial-_RSV_/17072023-recommandation-csmi-rsv-immunisation-vf.pdf.
- [47] Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Impfplan Österreich 2023/2024 Version 1.0 vom 05.09.2023[EB/OL]. [2024-04-09]. https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:eb64732e-1747-400a-beeb-6d069f781182/Impfplan_%C3%96sterreich_2023_2024_Version1.0.pdf.
- [48] Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización. Recomendación del CAVEI sobre incorporación de un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva contra virus respiratorio sincicial en lactantes en el Programa Nacional de Inmunizaciones [EB/OL]. [2024-04-09]. <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/10/Recomendacion-del-CAVEI-sobre-inmunizacion-pasiva-contravirus-respiratorio-sincicial-en-lactantes.pdf>.
- [49] Läkemedelsverket. Profylax till barn[EB/OL]. [2024-09-29]. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-infektion-med-respiratoriskt-syneytievirus-rsv-behandlingsrekommendation/profylax-till-barn#hmainbody2>.
- [50] National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for the passive immunisation of infants against respiratory syncytial virus (rsv) during the 2024/2025 season [EB/OL]. [2024-07-16]. https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_fd898239-4f80-4c23-a6c4-795d19a5a3bb/.
- [51] Health Food Chain Safety Environment. Preventive strategies against RSV disease in children [EB/OL]. [2024-09-29]. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20231222_shc-9760_advice_rsv_children_vweb.pdf.
- [52] Health Council of the Netherlands. Protect all children against RSV through national vaccination programme [EB/OL]. [2024-04-09]. <https://www.healthcouncil.nl/latest/news/2024/02/14/protect-all-children-against-rsv-through>

- national-vaccination-programme.
- [53] Federal Office of Public Health (FOPH). Consensus statement / recommendation on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infections with the monoclonal antibody Nirsevimab (Beyfortus®) [EB/OL]. [2024-04-09]. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/rsv.html>.
- [54] Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, *et al.* Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: Recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2023[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72 (34): 920-925. DOI: 10.15585/mmwr.mm7234a4.
- [55] Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, *et al.* Use of the pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72 (41): 1115-1122. DOI: 10.15585/mmwr.mm7241e1.
- [56] Centers for Disease Control and Prevention. Reminder of recommendations for seasonal administration of maternal RSV vaccine[EB/OL]. [2024-07-12]. <https://emergency.cdc.gov/newsletters/coca/2024/012624.html#:~:text=The%20Centers%20for%20Disease%20Control,lower%20respiratory%20tract%20disease%20LRTD>).
- [57] Die Ständige Impfkommision. Epidemiologisches bulletin[EB/OL]. [2024-07-16]. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/26_24.pdf?__blob=publicationFile.
- [58] Ren L, Wang Q, Yang J, *et al.* Clinical and epidemiologic characteristics of hospitalized pediatric patients with respiratory syncytial virus infection in zhengzhou, China[EB/OL]. [2024-07-16]. https://2023.espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2022/06/ESPID-2021-Abstracts-Book.pdf?_ga=2.167679998.1554262068.1719481800-278818815.1719199239.
- [59] Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11 (4): 341-353. DOI: 10.1016/S2213-2600 (22) 00414-3.
- [60] Service de Pneumologie et d'Allergologie. Position de la SP2A sur le Nirsevimab (Beyfortus®) [EB/OL]. [2023-10-16]. https://www.sp2a.fr/spa_actualites/position-sp2a-nirsevimab-beyfortus/.
- [61] Ren L, Cui L, Wang Q, *et al.* Cost and health-related quality of life for children hospitalized with respiratory syncytial virus in Central China [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2023, 17 (8): e13180. DOI: 10.1111/irv.13180.
- [62] 深圳赛诺菲巴斯德生物制品有限公司. 尼塞韦单抗注射液说明书[EB/OL]. [2024-07-16]. <https://www.sanofi.cn/assets/dot-cn/pages/docs/your-health/vaccine-publications/beyfortus-nirsevimab-injection-instructions.pdf>.
- [63] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants[J]. N Engl J Med, 2022, 386 (9): 837-846. DOI: 10.1056/NEJMoa2110275.
- [64] Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, *et al.* Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants[J]. Nat Med, 2023, 29 (5): 1172-1179. DOI: 10.1038/s41591-023-02316-5.
- [65] Food and Drug Administration. BEYFORTUS™ (nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [EB/OL]. [2024-03-06]. <https://www.fda.gov/media/169323/download>.
- [66] Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2024[EB/OL]. [2024-07-16]. https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/cav-aep_calendario-2024_final_01-02_0.pdf.
- [67] Guo L, Deng S, Sun S, *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.
- [68] Li T, Fang H, Liu X, *et al.* Defining RSV epidemic season in southwest China and assessing the relationship between birth month and RSV infection: A 10-year retrospective study from June 2009 to May 2019 [J]. J Med Virol, 2023, 95 (7): e28928. DOI: 10.1002/jmv.28928.
- [69] 孙颖, 武伟华, 黄亚兰, 等. 2019—2023 年深圳市流感样病例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 (8): 1117-1123. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20240318-00223.
- [70] 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]. Lancet Infect Dis, 2024, 24 (8): 817-828. DOI: 10.1016/S1473-3099 (24) 00215-9.
- [71] 新民晚报. 首个合胞病毒预防手段中国上市, 上海创新试点模式提升接种可及[EB/OL]. [2024-07-15]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1804443105964355804&wfr=spider&for=pc>.
- [72] Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, *et al.* Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: A white paper [J]. Front Immunol, 2021, 12: 708939. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708939.

收稿日期: 2024-08-26 本文编辑: 王思文