

# 儿童呼吸道合胞病毒感染

## 概要

## 要点

- 呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）感染是儿童上呼吸道感染和毛细支气管炎（累及下呼吸道）的常见病因
- 大多数患儿的病情具有自限性
- 有先天性心脏病、早产儿或原发免疫缺陷的婴幼儿病情更严重
- 是引起婴幼儿急性下呼吸道感染最常见的病毒性病原
- 主要治疗为支持治疗
- 缺氧和脱水可加重呼吸道合胞病毒毛细支气管炎，需收入院
- 高流量鼻导管吸氧和无创呼吸支持是有效的儿童呼吸支持方法

## 易犯错误

- 未能将出现呼吸暂停或缺氧的小婴儿收入院
- 抗病毒治疗有效的免疫功能低下患者未考虑到该诊断

## 急症处理

- 经皮血氧饱和度 $<90\% \sim 92\%$ 的婴儿应给予吸氧<sup>12</sup>
- 根据呼吸窘迫的程度，给予高流量鼻导管吸氧或无创呼吸支持
- 呼吸衰竭时，行气管内插管和机械通气
- 静脉输液，以纠正脱水

## 临床定义及分类

## 临床定义

- 呼吸道合胞病毒感染是引起小儿病毒性肺炎最常见的病原，可引起间质性肺炎和毛细支气管炎
  - 占病毒性肺炎病例的 $29\%$ <sup>3</sup>

## 临床分类

- 属于副黏病毒科的单链 RNA 病毒
  - 2 种亚型：A 型和 B 型<sup>4</sup>
    - 2 种亚型均具有致病性
    - 我国流行的 RSV 以 A 亚型为主，无论是暴发流行还是散发流行，B 亚型少见
    - A 型通常导致更严重的疾病<sup>4</sup>
    - 多见于 3 岁以下，1~6 个月可见较重病例<sup>64</sup>
    - 由于抗体不能完全防止感染，RSV 再感染极为常见
  - 每年流行的主要病毒株会有所变化<sup>4</sup>
    - RSV 呈全球广泛流行，流行受地理位置、温度和湿度等因素影响<sup>65</sup>
    - 在北半球国家和地区，RSV 的流行存在明显的流行季，主要集中于 11 月至次年 2 月的冬季和早春季<sup>64</sup>
    - 在热带和亚热带，RSV 在潮湿的雨季感染率出现明显增高<sup>65</sup>
    - 我国北方多见于冬春季，南方多见于夏秋季节，广东则多见于春夏<sup>64</sup>
  - 家庭内发生 RSV 感染时，年长儿及成人一般表现为上呼吸道感染

## 诊断

### 临床表现

- RSV 感染的临床表现差异很大，可表现为症状轻微的上呼吸道感染或中耳炎，也可表现为严重的下呼吸道感染<sup>65</sup>
  - RSV 引起的上呼吸道感染<sup>65</sup>
    - 儿童早期 RSV 感染大部分局限于上呼吸道
    - 临床表现为上呼吸道刺激症状，如鼻塞、流涕、咳嗽和声音嘶哑等
  - RSV 引起的下呼吸道感染<sup>65</sup>
    - RSV 感染患儿可以发展为下呼吸道感染，主要表现为毛细支气管炎或肺炎

- 多见于婴儿及<2岁儿童，毛细支气管炎患儿病初通常存在2~4天的上呼吸道感染症状，如发热、鼻塞和流涕，之后很快出现下呼吸道症状，出现咳嗽、喘息，进一步加重出现呼吸急促、呼吸费力（呼吸做功增加）和喂养困难等

## 病史

- 呼吸暂停或发绀可能是婴儿就诊的原因
- 家长可能诉婴儿喂养困难
- 既往存在哮喘或慢性阻塞性肺疾病的儿童，可表现为病情加重
  - RSV感染是哮喘患者发生感染诱发性喘息最常见的诱因之一

## 体格检查

- 可出现发热，约2/3的病例有高热，最高可至41℃；约1/3患儿中度发热，多数病例的热程为4~10天<sup>57 64</sup>
- 上呼吸道感染查体表现为鼻黏膜、咽部、球结膜、鼓膜等处充血、水肿等现象
- 下呼吸道感染可有呼吸做功增加的体征（鼻扇、三凹征等），严重时出现发绀
- 婴儿出现明显的三凹征和（或）鼻扇的表现，提示呼吸窘迫
- 听诊呼气相明显延迟，可闻及双肺广泛哮鸣音及湿啰音
- 严重时伴有心动过速和脱水征

## RSV感染引起的其他系统疾病<sup>65</sup>

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

## 诊断方法

### 主要诊断依据

- 在疾病流行季节，对于出现疾病表现的儿童，病史和体格检查通常足以提示诊断<sup>2</sup>

- 对于出现典型临床表现的患儿，无需常规进行实验室检测<sup>2</sup>
- 某些患者（例如免疫功能低下、慢性基础性心肺疾病患者）进行实验室检查可能有助于确诊及确定医院暴发的原因<sup>2 26</sup>
  - 抗病毒治疗有效的免疫功能低下者应高度怀疑此病
  - 在怀疑发生呼吸道疾病暴发的医疗机构中，应降低检测 RSV 的门槛<sup>26</sup>
  - 可通过聚合酶链反应、抗原检测或病毒培养明确感染；血清学检查可提供感染的回顾性证据
- 毛细支气管炎患儿不建议常规进行胸部 X 线检查，重症患儿需检查<sup>2 7</sup>
- RSV 毛细支气管炎按照病情分为轻、中、重 3 型，对临床工作也有较大帮助

#### RSV 毛细支气管炎病情严重程度分级<sup>65</sup>

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

注：中-重度毛细支气管炎判断标准为存在其中任何一项即可判定。

- 所有因毛细支气管炎症状急诊就诊的患儿均需检测血氧饱和度<sup>7</sup>
  - 氧气和二氧化碳水平有助于确定是否需要收入院并设置监测基线

#### 实验室检查

- 一般实验室检查<sup>64</sup>
  - 外周血常规检测常提示白细胞计数和中性粒细胞比例正常，而淋巴细胞比例明显升高
  - C 反应蛋白在正常范围

- RSV 病原学检查<sup>65</sup>
  - 确定 RSV 感染诊断必须有病原学结果为依据
    - 适宜样本类型主要包括鼻咽拭子、鼻咽部吸出物及支气管肺泡灌洗液等呼吸道样本
    - 对正在进行机械通气的患儿最好采集气管内洗液或支气管肺泡灌洗液
    - 不建议采集口咽拭子标本
  - 可用于 RSV 检测的方法包括抗原检测、核酸检测、病毒分离、抗体检测
    - RSV 快速抗原检测<sup>29</sup>
      - 尚不能区分 RSV 的 A、B 亚型；灵敏度低于核酸检测<sup>65</sup>
      - 第一代快速抗原检测
        - 敏感性和特异性分别为 80%和 97%<sup>29</sup>
        - 可在 30 min 内获得检测结果，操作人员无需特殊培训，适用于床旁检测
        - 灵敏度低，必要时阴性检测结果需要更灵敏的方法进行验证
        - 对儿童 RSV 感染诊断的敏感性（81%）高于成人（29%）<sup>29</sup>
      - 第二代快速抗原检测<sup>65</sup>
        - 减少了误判概率，灵敏度明显提高
        - 一次只能读取一份标本；必要时阴性检测结果需要更灵敏的方法进行验证<sup>65</sup>
        - 敏感性为 78.6%，特异性为 93.9%<sup>30</sup>
        - 发病的最初 2 天使用鼻咽拭子采样的敏感性最高（85%）<sup>30</sup>
        - 样本中要有足够的呼吸道柱状上皮细胞；对技术人员要求较高
      - 直接或间接免疫荧光法
        - 较高的灵敏度和特异性，与临床症状相关性好
        - 样本中要有足够的呼吸道柱状上皮细胞；对技术人员要求较高

- 核酸检测
  - 与抗原检测相比，敏感性和特异性更高，可在 2 ~ 4 小时内完成<sup>31</sup>
  - RT-PCR 和多重分子检测
    - 灵敏度高、特异性好；能够区分 RSV A、B 亚型；多重检测可同时检测多种呼吸道病原体核酸<sup>64</sup>
    - 单核苷酸多态性（SNP）和其他突变可导致假阴性结果；多种病原体阳性时结果分析要结合临床
    - 高灵敏度和特异性
  - 快速核酸检测法
    - 高灵敏度和特异性
    - 目前一次只能检测一份标本
- 病毒分离
  - 分离阳性率受多种因素影响
  - 细胞培养婴儿的敏感性和特异性较高<sup>32</sup>
    - 实验室诊断的金标准；中度敏感性；高特异性高灵敏度和特异性
    - 费时费力，对技术人员及实验室条件要求高，目前已不适合临床实验室诊断
    - 婴儿的敏感性和特异性较高<sup>32</sup>
  - 快速细胞培养
    - 与婴儿相比，成人病毒脱落量明显更少，持续时间更短
  - 出报告时间更长，限制了实际应用
- 血清学检测<sup>65</sup>
  - IgM/IgG 检测，采用酶联免疫反应
  - 不能用作早期快速病原诊断
  - 高灵敏度和特异性；主要用于血清流行病学监测或临床回顾性诊断

- IgM 抗体阳性不能单独作为临床 RSV 感染诊断的实验室指标

## 影像学检查

- RSV 感染后的影像学表现无特异性，可表现为双肺纹理增多、小斑片状阴影、肺气肿<sup>65</sup>
- 如果根据病史和体格检查可诊断毛细支气管炎，无需常规进行影像学检查<sup>2</sup>
- 下列情况可进行胸部 X 线检查：
  - 病情未如预期改善的毛细支气管炎患儿
  - 疑似肺炎的患儿<sup>27 28</sup>
  - 重症患者，需要进一步评估
  - 免疫功能低下或有严重合并症的患者
  - 怀疑其他诊断
- 发现肺不张提示病情较严重<sup>33</sup>
- 机械通气期间新发浸润（主要为肺不张）与机械通气时间长有关<sup>34</sup>

## 功能检查

- 经皮血氧饱和度
  - 氧饱和度低（<90%）的毛细支气管炎婴儿需住院治疗<sup>35 36</sup>
  - 毛细支气管炎的婴儿和儿童不强制进行连续经皮血氧饱和度检测<sup>2</sup>
- 经皮 PCO<sub>2</sub>监测<sup>37</sup>
  - 对于婴儿，与 PvCO<sub>2</sub>的相关性较好
  - 可作为急诊和住院患者的持续评估工具

## 鉴别诊断

### 最常见

- 其他病毒性肺炎
  - 可出现与 RSV 相似的表现，如咳嗽、呼吸急促和喘息

- 类型包括：
  - 人鼻病毒
  - 副流感病毒
  - 腺病毒
  - 流感病毒
  - 冠状病毒
  - 人偏肺病毒
  - 其他病毒
- 通过病毒培养、快速抗原检测或聚合酶链反应与 RSV 毛细支气管炎进行鉴别（相关疾病：细支气管炎）
- 细菌性肺炎
  - 与 RSV 感染相似，患者出现咳嗽和发热；有时可出现喘息和呼吸困难
  - 与毛细支气管炎鉴别的要点：
    - 细菌性肺炎通常不伴发鼻炎，而 RSV 感染常伴发鼻炎
    - 咳嗽并伴脓痰；革兰染色显示大量多形核白细胞和大量形态一致的细菌，提示细菌性肺炎
    - 细菌性肺炎的 X 线检查通常显示局灶性浸润
    - 儿童血清 C 反应蛋白  $>80 \text{ mg/L}$  提示为细菌性肺炎，特异性为 72%，但敏感性较低（52%）<sup>3</sup>
    - 通常出现发热且为高热（ $>39^{\circ}\text{C}$ ）<sup>7</sup>
- 衣原体肺炎（相关疾病：肺炎衣原体感染）
  - 与 RSV 感染相似，患者出现咳嗽，可伴有呼吸困难和低热
  - 与毛细支气管炎鉴别的要点：
    - 隐匿性发作、间断咳嗽和无喘息的病史
    - 呼吸道症状出现前，通常先出现咽痛或伴咽痛同时出现



- 通常无流涕
- 实验室检查
  - 白细胞计数通常正常，但嗜酸性粒细胞可能升高
  - 核酸扩增试验通过聚合酶链反应扩增微生物的 DNA 或 RNA，与培养相比，敏感性和特异性更高，但目前美国 FDA 尚未批准用于新生儿
  - 血清学检测可鉴别衣原体感染与 RSV 感染，但为回顾性检测
- 囊性纤维化
  - 以慢性鼻窦、肺部和消化道功能障碍为特征的遗传性疾病
    - 在明确为慢性病之前，可出现与毛细支气管炎相似的呼吸道症状，如咳嗽、呼吸困难和发热
    - 相反，RSV 感染的异常严重发作可能是囊性纤维化的早期线索
  - 疾病后期可根据下列表现与毛细支气管炎进行鉴别：
    - 慢性反复发作的病史、消化道受累、体重减轻和生长迟缓
    - 至少出现 1 种表型特征（例如慢性鼻窦和肺部疾病、胰腺功能不全）和汗液氯离子浓度升高（ $>60 \text{ mmol/L}$ ）<sup>38</sup>
    - 在每个囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane regulator, *CFTR*）基因拷贝中，存在 1 个明确可引起囊性纤维化的突变
    - 杵状指为晚期体征，提示慢性缺氧性肺病
    - 胸部 X 线检查发现肺过度充气以及肺功能检查结果符合阻塞性疾病可确诊
- 其他引起严重喘息的肺部疾病<sup>65</sup>
  - 先天性气道 / 肺部发育异常
    - 先天型气道发育畸形：如先天性气管软化、气道狭窄、气管支气管、心脾综合征等
    - 先天型肺部发育畸形：支气管闭锁和发育不良、先天性肺发育不良、先天性肺囊性疾病、先天性大叶性肺气肿、支气管源性肺囊肿等

- 与 RSV 毛细支气管炎进行鉴别：先天性气道发育异常多表现为反复或持续喉鸣、咳嗽；反复或持续喘息，经抗炎或支气管扩张剂效果不佳；反复肺内感染、呼吸困难、活动后加重；X 线胸片同一部位反复或持续肺炎或提示纵隔移位而原因不明
- 先天性心血管发育异常（气道外的压迫）
  - 胚胎期心脏发育异常所致，包括房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉狭窄、法洛四联症、先天性主动脉缩窄等
  - 与 RSV 毛细支气管炎进行鉴别：先天性心血管发育异常多表现为反复肺内感染、呼吸困难、活动后加重；X 线胸片可做出或提示诊断
- 支气管异物
  - 突发咳嗽或窒息，随后出现哮鸣、咳嗽或喘鸣的病史
  - 体格检查可出现新发异常呼吸音（例如哮鸣、喘鸣、呼吸音减弱）；可能为单侧
  - 与 RSV 毛细支气管炎进行鉴别：X 线检查可显示局部过度充气或局部肺不张；支气管镜检查（诊断和治疗）
- 支气管哮喘
  - 可由感染、吸入过敏性物质、胃食管反流及遗传因素所致
  - 包括婴幼儿哮喘、儿童哮喘和咳嗽变异性哮喘等
  - 抗生素治疗无效
  - 支气管扩张药及糖皮质激素有特效
  - X 线检查早期在哮喘发作时可见两肺透亮度增加，呈过度充气状态；在缓解期多无明显异常。如并发呼吸道感染，可见肺纹理增加及炎症性浸润阴影

## 病因和危险因素

### 病因

- 主要通过直接或间接接触感染者口、鼻分泌物患病
- 感染不能产生持久免疫力，故可反复感染

### 危险因素

#### 年龄

- 几乎所有儿童 2 岁以前都感染过 RSV，约 50% 的儿童曾经发生过至少 2 次感染<sup>64</sup>
- 年龄 < 12 周，早产儿、低出生体重更易发展为重症<sup>65</sup>
- 绝大多数临床确诊病例为 1 岁以下婴儿<sup>9</sup>
  - 多达 30% 的病例为 6 周龄以下婴儿<sup>10</sup>
  - 近期国内一项多中心研究提示，0 ~ 6 个月感染率最高，住院率和死亡率最高<sup>64</sup>

#### 性别

- 男性多于女性<sup>14</sup>

#### 遗传

- 唐氏综合征可增加严重 RSV 感染的风险，并且独立于其他已知的危险因素（例如先天性心脏病、早产）<sup>15 16</sup>
- 囊性纤维化患者发生重症的风险增加<sup>17</sup>
- 遗传易感性复杂：多种遗传变异可能有导致重症的风险，包括编码宿主防御机制、免疫反应和细胞因子激活的基因<sup>18</sup>
- 疾病严重程度与影响下列蛋白的基因多态性有关：TLR、CCL5、JUN、IFNA5、NOS2、CX3CR1、白介素和 VDR<sup>14</sup>

#### 其他危险因素

- 在温带气候区，冬季暴发的频率更高；热带气候区的发病频率和暴发可能性难以预测<sup>19</sup>
- 我国北方地区 RSV 流行季开始于第 41 周（10 月份中旬），结束于次年第 20 周（5 月份中旬），持续 33 周；南方的温州地区，RSV 感染冬春季好发，与温度密切相关<sup>65</sup>
- 儿童的危险因素：
  - 特应性皮炎史
  - 非母乳喂养和母乳喂养 < 2 个月
  - 拥挤的居住环境
  - 家庭中有上学的兄弟姐妹
  - 参加日托中心
  - 母亲吸烟、环境烟草烟雾<sup>2</sup>

- 儿童发生重症的危险因素：
  - 年龄<12周<sup>2</sup>
  - 早产<sup>2 20</sup>
  - 低出生体重<sup>20</sup>
  - 基础心肺疾病<sup>2</sup>
    - 慢性肺部疾病
    - 先天性气道畸形
    - 咽喉功能不协调
    - 左向右分流型的先天性心脏病
    - 免疫缺陷和神经肌肉疾病等
  - 免疫缺陷，包括<sup>2</sup>：
    - 移植受者<sup>21</sup>
    - 严重联合免疫缺陷
    - HIV感染

## 治疗

### 治疗目标

- 维持氧饱和度<sup>2</sup>
- 维持水平衡
  - 口服补液不足的婴儿可通过鼻胃管或静脉补液<sup>2</sup>
- 治疗继发性感染
- 预防并发症

### 住院及转诊

### 入院标准

出现下列情况的婴儿<sup>7</sup>:

- 喂养困难
- 严重呼吸窘迫
- 需要吸氧
- 呼吸暂停
- 呼吸室内空气时出现持续性低氧血症（氧饱和度 $<92\%$ ）
- 持续性呼吸急促（呼吸频率 $>70$ 次/分）或出现其他呼吸窘迫的体征（例如呻吟、胸壁凹陷）
- 口服液体摄入量低于正常量的 $75\%$

患有严重基础疾病（例如慢性心肺疾病或免疫功能低下，尤其是器官和造血细胞移植受者）的婴儿和儿童

早产（尤其是胎龄 $<32$ 周）和 $<3$ 月龄是发生重症的危险因素，存在这些危险因素的病例应降低入院标准<sup>7</sup>

#### ICU 收治标准

- 呼吸衰竭
- 血流动力学不稳定

#### 推荐转诊专科医生

- ICU 患者和免疫功能低下患者应转诊至感染性疾病科医生
- ICU 患者应转诊至胸肺科医生

#### 治疗方法

- 给予气道支持，维持氧饱和度
- 如果患者脱水，应尽快补液
- 尚未证实胸部物理治疗对 RSV 感染的婴幼儿有益<sup>39</sup>
- 目前尚无足够的证据证实利巴韦林在治疗 RSV 感染中的有效性，故不推荐常规使用<sup>65</sup>

#### 一般治疗<sup>65</sup>

- 对于急性期患儿应动态观察及评估病情变化，当血氧饱和度持续低于 $90\% \sim 92\%$ 时，给予氧疗

- 对于重症患儿，可选择无创持续性正压通气（CPAP）或机械通气等呼吸支持治疗
- 存在上气道阻塞并引起呼吸困难或喂养困难时，可给予口鼻腔吸痰或 9 g/L 盐水滴鼻缓解鼻塞症状，保持呼吸道通畅
- 患儿若能正常进食，建议继续经口喂养，如出现呼吸急促、呼吸困难，进食后呛奶易引起误吸等情况，可给予鼻胃管营养摄入，必要时可给予静脉营养，以保证体内水电解质内环境的稳定

## 药物治疗

- 抗病毒药物<sup>65 66</sup>
  - 干扰素：对于 RSV 感染引起的下呼吸道感染，在抗感染、平喘、吸氧补液等常规基础治疗上，可试用重组人  $\alpha$  干扰素进行抗病毒治疗
    - 干扰素  $\alpha 1b$  2 ~ 4  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，2 次/d，疗程 5 ~ 7 d
    - 干扰素  $\alpha 2b$  10 万 ~ 20 万 IU/（kg·次），2 次/d，疗程 5 ~ 7 d
  - 利巴韦林：利巴韦林是一种鸟嘌呤核苷类似物，是目前用于治疗 RSV 感染的抗病毒药物
    - 但其具有骨髓抑制作用，及潜在的致畸致癌性<sup>66</sup>
    - 且目前尚无足够的证据证实利巴韦林在治疗 RSV 感染中的有效性，故不推荐常规使用
- 支气管舒张剂（如  $\beta_2$  受体激动剂）单独或联合抗胆碱能类药物雾化在 RSV 感染后引起喘息患儿中的疗效尚不明确<sup>65</sup>
  - 对于 RSV 感染伴喘息症状患儿可试用支气管舒张剂，然后观察临床效果，如用药后临床症状有所缓解，可继续应用；如用药后无改善，则考虑停用
  - 对于 RSV 感染已经引起呼吸衰竭需要呼吸机辅助通气的重症患儿，支气管舒张剂还可能增加心动过速等不良反应的风险，需慎用
    - 硫酸沙丁胺醇溶液，雾化吸入，<6 岁，2.5 mg/次，用药间隔视病情轻重而定
    - 特布他林雾化液，体重<20 kg，2.5 mg/次，视病情轻重每日给药 3 ~ 4 次
    - 异丙托溴铵，推荐剂量：<12 岁，250  $\mu\text{g}/\text{次}$ ，多与短效  $\beta_2$  受体激动剂（SASB）联合雾化吸入
- 糖皮质激素：不推荐常规应用全身糖皮质激素<sup>65</sup>

- 对有过敏体质或过敏性疾病家族病史的喘息患儿，可试用雾化吸入糖皮质激素联合支气管舒张剂治疗，起到抑制气道炎症、改善通气及缓解喘息症状的作用
  - 布地奈德 0.5 ~ 1.0 mg/次，视病情轻重每日给药 1 ~ 2 次
- 白三烯受体拮抗剂<sup>65</sup>
  - 不推荐作为常规用药
  - 对 RSV 感染后出现反复喘息的患儿可试用白三烯受体拮抗剂口服预防喘息发作，其治疗有效性尚需进一步证实
- 抗菌药物<sup>65</sup>
  - 不作为常规用药推荐，也不建议预防性用药
  - 当考虑继发细菌感染，或重症病例存在细菌感染高危因素时，可应用抗菌药物抗感染治疗
- 非特异性抗体治疗<sup>66</sup>
  - 静脉应用人免疫球蛋白（IVIG 后 RSV 毛细支气管炎患儿喘憋和肺部体征消失时间明显缩短
  - 但亦有实验提示，与常规辅助治疗相比，IVIG 在降低 RSV 感染的病死率，缩短住院时间上并无显著的临床作用
- 中医药治疗<sup>66</sup>
  - 中药可能在控制 RSV 感染中起重要的作用
    - 体外实验证明，RSV 可诱导人支气管上皮细胞 TSLP 分泌。而热毒宁可抑制 TSLP 分泌
    - 另一研究证实，白藜芦醇可抑制 RSV 复制、抑制炎症反应、减少 IL-6 分泌、抑制  $\beta$  干扰素结构域衔接蛋白和 TBK 激酶 1 蛋白表达
- 帕利珠单抗（palivizumab）
  - 是唯一可用于 RSV 预防的人源化特异性抗体，但尚未引进国内临床应用<sup>65</sup>
  - 为特异性预防方案<sup>65</sup>
  - 高危儿童的预防方案：

- 帕利珠单抗注射液；高危新生儿、婴儿和 2 岁以下儿童：一次 15 mg/kg，肌肉注射，每月 1 次，在呼吸道合胞病毒流行季节开始前给药，并持续给药至流行季节结束。接受体外循环或体外膜肺氧合的患者，即使距离上次给药时间间隔不到 1 个月，也应在操作后注射一次

## 非药物和支持性治疗

- 吸氧
  - 诊断为毛细支气管炎的患儿，如血氧饱和度 < 90% ~ 92%，应吸氧<sup>27</sup>
    - 无创通气支持（持续气道正压通气）<sup>46</sup>
      - 能够使塌陷或不通气的肺泡开放，增加功能残气量，改善通气血流比值，优化呼吸动力学，减轻呼吸负荷并改善气体交换
      - 减少感染性并发症和插管需求<sup>46</sup>
      - 为 80% 接受呼吸支持治疗的重症毛细支气管炎婴儿提供充足氧合<sup>47</sup>
    - 高频鼻导管吸氧
      - 通过鼻导管给予加温、加湿的空气/氧气混合气，流速 > 2 L/(kg·min)；改善呼吸模式并快速减轻呼吸肌负荷，但效果可能不如 CPAP<sup>48 49</sup>
- 使用盐水滴鼻或吸引球吸引以缓解鼻塞
- 雾化吸入高渗盐水
  - 3% 高渗盐水雾化吸入在 RSV 引起的下呼吸道感染的疗效尚有争议，不推荐作为常规用药<sup>65</sup>
  - 对 RSV 感染后引起严重喘憋的患儿，当其他治疗效果不佳，且住院超过 3 d 时，可考虑应用 3% 高渗盐水雾化治疗，要求雾化时间少于 20 min，用药期间需密切监测，如用药 48 ~ 72 h 患儿临床症状不缓解、加重或有刺激性呛咳，需立即停用，并注意吸痰，保持气道通畅<sup>65</sup>
- 液体支持治疗<sup>66</sup>
  - 每日液体量不应小于生理需要量的 70% ~ 80%，以避免脱水
  - 也不易超过生理需要量，避免液体负荷量过多及电解质紊乱
- 胸部物理治疗的疗效尚未得到证实<sup>39</sup>



- 缓慢被动呼气可暂时缓解症状，但不会缩短病程
- 尚无研究显示用力呼气锻炼有效，并且可能导致伤害

#### RSV 感染防治药物新进展<sup>65</sup>

- 可用于 RSV 预防的人源化特异性抗体帕利珠单抗 (Palivizumab) 尚未引进国内临床应用
  - 是唯一可用于 RSV 预防的人源化特异性抗体<sup>65</sup>
    - 患有显著血流动力学异常心脏疾病及慢性肺疾病的早产儿 (胎龄 < 32 周，在新生儿期使用过体积分数超过 210ml/L 氧气)，在 RSV 感染高发季节开始，在 1 岁内可给予帕利单抗预防，15mg/(kg·次)，1 次/月，肌内注射，在当地 RSV 流行前 1 个月开始，最多连用 5 个月
    - 但不推荐胎龄 < 29 周的早产儿使用帕利珠单抗，除非患有先天性心脏病及慢性肺疾病
    - 也不推荐预防医院获得性 RSV 感染

近几年，有几种新型 RSV 感染防治药物初步显示具有良好的临床应用前景

- 根据药物的作用机制主要包括 2 类：抗体类和融合抑制剂类
  - 抗体类
    - 目前进入或完成二期临床试验阶段的抗体类药物主要包括 MED18897、ALX0171 及静注免疫球蛋白 RI001
      - MED18897 是通过修饰 Fc 区延长半衰期的重组 IgG1k 单抗，靶向 RSV 的 F 蛋白，其在一、二期临床试验结果中显示具有良好的安全性，半衰期增长至 85 ~ 117 d，作为预防类抗体具有良好的保护效果；目前该抗体已进入三期临床试验阶段
      - ALX0171 是首个可直接雾化吸入的纳米抗体三聚体，用于 RSV 的治疗，其与帕利珠单抗作用位点相同，在阻断 RSV 复制方面要优于帕利珠单抗，具有很好的物理稳定性，能耐受药物雾化时的极端条件
      - 免疫球蛋白 RI001 已完成 4 项一期临床试验及 2 项二期临床试验，结果显示具有良好抗病毒及抗感染效果
  - 融合抑制剂
    - 主要作用于病毒与宿主细胞结合及入侵阶段，通过影响 RSV 融合蛋白 F 的变构，阻断病毒进入宿主细胞，用于 RSV 的治疗

- 目前，完成或进入二期临床试验阶段的主要有 Ziresovir（AK0529、RO0529）、GS5806 及 JNJ53718678 等
  - AK0529 是一种 RSV 融合蛋白抑制剂，在非临床药理学研究中，AK0529 对于 RSV A 和 B 亚型具有剂量依赖性的强效抗病毒活性，且细胞毒性较小
  - 在体内试验中，利用 BALB/c 小鼠 RSV 感染模型，口服给予 AK0529 显示出很强的抗病毒疗效

### 合并症

- 患有严重基础心肺疾病（例如支气管肺发育不良、囊性纤维化、间质性肺病、严重影响血流动力学的先天性心脏病）的婴儿和儿童发生并发症的风险较高<sup>2</sup>

### 特殊人群

- 小婴儿（<3 月龄）和胎龄<32 周的早产儿发生重症的风险较高<sup>7</sup>
- 免疫功能低下的儿童，特别是移植受者，发生重症的风险较高

### 并发症和预后

#### 并发症

- 呼吸衰竭
  - 约 3%的住院患儿需要辅助通气<sup>51</sup>
- 哮喘
  - 幼时严重的 RSV 毛细支气管炎可导致过敏性哮喘患病率增加，并持续至成年早期<sup>52</sup>
  - 婴儿期发生 RSV 下呼吸道感染者，20% ~ 40%可能出现反复哮喘样发作<sup>52</sup>
- 细菌二重感染
  - 累及 15%的患者；是导致死亡的重要原因<sup>24</sup>
- 患有基础慢性肺病或其他严重合并症的患者
  - 70%以上的患者出现严重下呼吸道并发症，包括肺炎、急性支气管炎和慢性基础肺病（例如慢性阻塞性肺疾病、哮喘）加重<sup>24</sup>
  - 14%的患者出现心血管并发症<sup>24</sup>

## RSV 感染的预后<sup>65</sup>

- RSV 毛细支气管炎通常为自限性疾病，远期预后良好，不遗留后遗症
  - 2% ~ 3% 的患者需住院治疗<sup>53</sup>
  - 急性细支气管炎的总体死亡率 < 1%<sup>54</sup>
    - 绝大多数死亡病例为 6 月龄以下婴儿<sup>55</sup>
    - 危险因素包括早产、合并心肺疾病（例如支气管肺发育不良、囊性纤维化、间质性肺病、严重影响血流动力学的先天性心脏病）、免疫缺陷或社会经济条件差<sup>55</sup>
- 婴儿期 RSV 感染的患儿出现哮喘的概率约是健康婴儿的 4 倍
  - 40% 的病例在 14 天内症状消失；约 10% 的病例症状可持续长达 4 周<sup>56</sup>
  - 多达 40% 的毛细支气管炎患儿在 5 岁之前有喘息发作，而 10% 的患儿在 5 岁之后仍出现喘息发作<sup>57</sup>
- 早产儿、合并先天性心脏病或有唐氏综合征、免疫功能缺陷等疾病的患儿，RSV 感染后临床表现往往更重，出现呼吸系统后遗症的比例较高
  - 常见的表现为持续喘息或哮喘、活动耐力下降等，且这种肺功能的受损可以持续 10 年以上<sup>65</sup>
- 婴儿严重 RSV 感染后可能出现闭塞性细支气管炎（bronchiolitis obliterans, BO），这类患儿往往对传统治疗措施（包括呼吸道管理）不敏感<sup>65</sup>
- 有报道称婴儿期的严重 RSV 感染与成人慢性阻塞性肺疾病（COPD）有关，但目前尚不能证实这种气道的阻塞是由于 RSV 感染导致还是由于患儿特异性体质引起<sup>65</sup>

## 筛查和预防

### 预防

- RSV 主要通过鼻咽黏膜或眼黏膜接触含病毒的分泌物或污染物传播。直接接触是最常见的传播途径，但飞沫和气溶胶也可引起传播。RSV 可在手和污物上存活数小时。洗手和接触防护是预防传播的重要措施。人呼吸道合胞病毒（HRSV）感染后的潜伏期为 2 ~ 8 d，通常为 4 ~ 6 d<sup>65</sup>
- 一般预防<sup>65</sup>
  - 家庭预防

- 
- 加强对 RSV 感染及防治方面的宣教
  - 提倡母乳喂养至少 6 个月
  - 避免暴露于烟草和其他烟雾
  - 在 RSV 流行季节，限制高风险婴儿去儿童保育机构
  - 在任何场所均应洗手（用肥皂洗手或含酒精的溶液洗手），尤其是高风险婴儿在暴露于有呼吸道感染风险的年长儿童时
  - 养成良好的咳嗽卫生习惯
  - 家庭成员应接种流感疫苗
  - 医院预防
    - 与患儿直接接触的人员均应在接触患儿前后消毒双手，如无法使用乙醇类消毒剂，应用肥皂和水勤洗手，并使用个人防护用品（外科口罩、护目镜和隔离衣）
    - 推荐将患儿隔离于单人病房或与其他 RSV 感染患儿一起隔离于同一病房（集中隔离治疗患儿），并限制将患儿转出病房
    - 在疾病暴发期间，应尽量避免照顾 RSV 感染患儿的医护人员同时照顾非感染患儿
    - 医务人员应持续接受相关教育，包括 RSV 感染的症状、流行病学、诊断和传播
  - 特异性预防<sup>65 66</sup>
    - 药物预防
      - 帕利珠单抗
        - 人工合成的针对 RSV 的特异性单克隆抗体 IgG1，主要通过与其 F 蛋白特异性结合抑制 RSV 感染对高危婴幼儿造成严重肺部损伤
        - 是目前临床上唯一可以用于预防 RSV 感染的疫苗
        - 在 RSV 感染的高发季节，注射帕利珠单抗疫苗可有效减少健康早产儿出生后 1 年内的气喘发作时间

- 需在 RSV 暴发季每月肌注 1 次、治疗费用昂贵且易发过敏反应，帕利珠单抗并未得到广泛应用，也尚未引进国内临床应用<sup>66</sup>
- 莫维珠单抗（motavizumab）<sup>66</sup>
  - 帕利珠单抗的衍生物，对 RSV 的 F 蛋白具有更高的亲和力。尚未在中国境内上市
  - 莫维珠单抗的临床作用高于帕利珠单抗约 100 倍，可有效降低 87% 的住院率
  - 但几乎所有受试者均出现过敏性皮炎
- 尼塞韦单抗（nirsevimab，一种半衰期较长的单克隆抗体）
  - 正处于研究阶段；2020 年的一项随机对照试验报告显示，对于健康早产儿，单次肌内注射尼塞韦单抗的 RSV 相关性下呼吸道感染就诊和住院次数少于安慰剂（在整个 RSV 流行季节）<sup>63</sup>
- 疫苗<sup>65</sup>
  - 目前没有可用的疫苗
  - 多种基因工程疫苗、核酸疫苗、颗粒疫苗及新型 RSV 候选疫苗佐剂目前也正处于临床前和早期临床研发阶段

## 参考文献

- 1: O'Driscoll BR et al: BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax. 72(suppl 1):ii1-90, 2017
- 2: Ralston SL et al: Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 134(5):e1474-502, 2014
- 3: Virkki R et al: Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax. 57(5):438-41, 2002
- 4: Papadopoulos NG et al: Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? Respir Med. 98(9):879-82, 2004
- 5: Lee N et al: High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. Clin Infect Dis. 57(8):1069-77, 2013
- 6: Meissner HC: Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med. 374(1):62-72, 2016



- 
- 7: National Institute for Health and Care Excellence: Bronchiolitis in Children: Diagnosis and Management. NICE Guideline NG9. NICE website. Published June 1, 2015. Accessed April 30, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
- 8: Gomaa MA et al: Risk of acute otitis media in relation to acute bronchiolitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76(1):49-51, 2012
- 9: Medici MC et al: Incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to the emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy. *Acta Biomed.* 75(1):26-33, 2004
- 10: World Health Organization: Meeting report: WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform. WHO website. Published December 2015. Accessed April 30, 2021. [http://www.who.int/influenza/resources/publications/report\\_rsv\\_meeting/en/](http://www.who.int/influenza/resources/publications/report_rsv_meeting/en/)
- 11: Fleming DM et al: Respiratory syncytial virus or influenza? *Lancet.* 342(8886-8887):1507-10, 1993
- 12: Englund JA et al: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med.* 109(3):203-8, 1988
- 13: Cherukuri A et al: Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol.* 20(2):239-47, 2013
- 14: Alvarez AE et al: Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J).* 89(6):531-43, 2013
- 15: Ricart S et al: Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* 48(5):456-63, 2013
- 16: Bloemers BL et al: Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 120(4):e1076-81, 2007
- 17: Meissner HC: Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 22(2 Suppl):S40-4; discussion S44-5, 2003
- 18: Choi EH et al: Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol.* 372:121-37, 2013
- 19: Griffiths C et al: Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 30(1):277-319, 2017



- 
- 20: Weisman L: Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 22(2 Suppl):S33-7; discussion S37-9, 2003
- 21: Billings JL et al: Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 21(5):559-66, 2002
- 22: Garvie DG et al: Outbreak of respiratory syncytial virus infection in the elderly. *Br Med J.* 281(6250):1253-4, 1980
- 23: Falsey AR et al: Acute respiratory tract infection in daycare centers for older persons. *J Am Geriatr Soc.* 43(1):30-6, 1995
- 24: Lee N et al: Other viral pneumonias: coronavirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, hantavirus. *Crit Care Clin.* 29(4):1045-68, 2013
- 25: Ebbert JO et al: Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration.* 72(3):263-9, 2005
- 26: Tablan OC et al: Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 53(RR-3):1-36, 2004
- 27: Mandell LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 44(Suppl 2):S27-72, 2007
- 28: Metlay JP et al: Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 200(7):e45-67, 2019
- 29: Chartrand C et al: Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 53(12):3738-49, 2015
- 30: Tuttle R et al: Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 81(3):171-6, 2015
- 31: Henrickson KJ et al: National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 23(1 Suppl):S11-8, 2004
- 32: Hall CB et al: Clinically useful method for the isolation of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 131(1):1-5, 1975



- 
- 33: Prodhan P et al: Chest radiological patterns predict the duration of mechanical ventilation in children with RSV infection. *Pediatr Radiol.* 39(2):117-23, 2009
- 34: Lebel MH et al: Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 64(10):1431-7, 1989
- 35: Mulholland EK et al: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet.* 335(8700):1259-61, 1990
- 36: Mallory MD et al: Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics.* 111(1):e45-51, 2003
- 37: Gal S et al: Transcutaneous PCO<sub>2</sub> monitoring in infants hospitalized with viral bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 174(3):319-24, 2015
- 38: Uluer A et al: Cystic fibrosis. In: Bennett JE et al, eds: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Elsevier; 2015:874-85
- 39: Roqué i Figuls M et al: Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2:CD004873, 2016
- 40: Hynicka LM et al: Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother.* 46(4):558-66, 2012
- 41: Fernandes RM et al: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 6:CD004878, 2013
- 42: de Fontbrune FS et al: Palivizumab treatment of respiratory syncytial virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 45(8):1019-24, 2007
- 43: Trang TP et al: Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: a single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 20(2):e12844, 2018
- 44: Ghosh S et al: Respiratory syncytial virus infections in autologous blood and marrow transplant recipients with breast cancer: combination therapy with aerosolized ribavirin and parenteral immunoglobulins. *Bone Marrow Transplant.* 28(3):271-5, 2001
- 45: Ghosh S et al: Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.* 25(7):751-5, 2000
- 46: Nizarali Z et al: Noninvasive ventilation in acute respiratory failure from respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 24(4):375-80, 2012





- 
- 47: Lazner MR et al: Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol.* 47(9):909-16, 2012
- 48: Milési C et al: Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med.* 39(6):1088-94, 2013
- 49: Milési C et al: High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* 43(2):209-16, 2017
- 50: Chu DK et al: Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 391(10131):1693-705, 2018
- 51: Pisesky A et al: Incidence of hospitalization for respiratory syncytial virus infection amongst children in Ontario, Canada: a population-based study using validated health administrative data. *PLoS One.* 11(3):e0150416, 2016
- 52: Sigurs N et al: Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 65(12):1045-52, 2010
- 53: Stockman LJ et al: Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 31(1):5-9, 2012
- 54: Panitch HB: Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr.* 13(3):256-60, 2001
- 55: Fleming DM et al: Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health.* 59(7):586-90, 2005
- 56: Wainwright C: Acute viral bronchiolitis in children--a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev.* 11(1):39-45; quiz 45, 2010
- 57: van Woensel JB et al: Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 30(2):92-6, 2000
- 58: Hall CB et al: Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis.* 33(6):792-6, 2001
- 59: Hall WJ et al: Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical, virologic, and serial pulmonary function studies. *Ann Intern Med.* 88(2):203-5, 1978
- 60: Falsey AR et al: Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 352(17):1749-59, 2005



---

61: Colosia AD et al: The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: a systematic review. *PLoS One*. 12(8):e0182321, 2017

62: Caballero MT et al: Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 93 Suppl 1:75-83, 2017

63: Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*. 383(7):698, 2020

64: 胡亚美. 呼吸道合胞病毒肺炎. 诸福棠实用儿科学, 第 8 版: 1274-1276, 2015

65: 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. *中华实用儿科临床杂志*. 35(4):241-250,2020

66: 王美怡. 呼吸道合胞病毒引起儿童呼吸道感染的研究进展. *国际儿科学杂志*. 45(7):501-504, 2018