

· 标准与规范 ·

人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024 版)

中华医学会儿科学分会临床药理学组 中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会
广东省钟南山医学基金会

通信作者:郝创利,苏州大学附属儿童医院呼吸科,苏州 215003,Email:hcl_md@163.com;刘恩梅,重庆医科大学附属儿童医院呼吸科,重庆 400014,Email:emliu186@126.com;钟南山,广州医科大学附属第一医院呼吸内科,广州 510120,Email:nanshan@vip.163.com

【摘要】 人呼吸道合胞病毒(RSV)是引起人类下呼吸道感染的主要病原体。特别在婴幼儿及老年人等高危人群中,RSV 所致的下呼吸道感染是住院的最常见原因之一,给家庭和社会造成了沉重负担。如何对该疾病进行规范治疗和预防日益受到医务工作者的重视,目前我国尚无针对 RSV 引起人下呼吸道感染的规范化防治指南。因此,本指南制订专家组基于当前 RSV 感染防治最新循证医学证据,根据循证指南制定方法,就 RSV 所致下呼吸道感染的治疗及预防相关临床问题制订了《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024 版)》,旨在为相关医务工作者提供指导,提高 RSV 所致下呼吸道感染防治水平。

【关键词】 呼吸道合胞病毒;人; 下呼吸道感染; 治疗; 预防; 指南

基金项目:国家自然科学基金(82270018、82070009);广东省钟南山医学基金会“人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南”专项

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN318)

The guideline for the treatment and prevention of lower respiratory tract infections caused by human respiratory syncytial virus (2024 edition)

The Clinical Pharmacology Group of the Pediatrics Branch of the Chinese Medical Association; The Committee of Clinical Research on Vaccines of Chinese Preventive Medical Association; Zhongnanshan Medical Foundation of Guangdong Province

Corresponding authors: Hao Chuangli, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, China, Email: hcl_md@163.com; Liu Enmei, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China, Email: emliu186@126.com; Zhong Nanshan, Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China, Email: nanshan@vip.163.com

【Abstract】 Human respiratory syncytial virus (RSV) is a major pathogen causing lower respiratory tract infections in humans. It is particularly a common cause of hospitalization among high-risk groups such as infants, tots, and the old people, imposing a heavy burden on families and society. The standardized treatment and prevention of this disease are increasingly emphasized by healthcare professionals. However, there are currently no standardized guidelines in China for lower respiratory tract infections caused by RSV. Therefore, our group for this guideline has developed the "Guidelines for the treatment and prevention of lower respiratory tract infections caused by human respiratory syncytial virus (2024 edition)" based on the latest evidence-based medical evidence and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240803-01781

收稿日期 2024-08-03 本文编辑 管文敏、梁明修

引用本文:中华医学会儿科学分会临床药理学组,中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会,广东省钟南山医学基金会.人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024 版)[J].中华医学杂志,2024,104(42):3867-3888. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240803-01781.



guideline development methods. The aim is to provide guidance to relevant healthcare professionals and improve prevention and treatment levels.

【Key words】 Respiratory syncytial virus, human; Lower respiratory tract infections; Treatment; Prevention; Guideline

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82270018, 82070009); Zhongnanshan Medical Foundation of Guangdong Province of "The Guideline for the Treatment and Prevention of Lower Respiratory Tract Infections Caused by Human Respiratory Syncytial Virus" Project

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN318)

呼吸道合胞病毒(RSV)是下呼吸道感染的主要病原之一。尽管任何年龄段人群均可能感染 RSV,但其在婴儿,特别是早产儿、患有慢性肺病或先天性心脏病(CHD)的儿童以及老人中,病情通常更为严重。2019 年,全球共报告约 3 300 万例次 RSV 相关急性下呼吸道感染(ALRTI),其中 360 万例次需住院治疗,101 400 例次 0~60 月龄儿童死于 RSV 相关 ALRTI^[1]。据建模研究估计我国每年有 21.5 万~50.0 万婴幼儿因 RSV 感染住院治疗^[2],≤1 岁 RSV 感染患儿病死率高达 5.0%^[3]。来源于欧洲呼吸道合胞病毒联盟(RESCEU)的数据显示,2006 至 2017 年,估计成人平均每年有 158 229 例次与 RSV 感染相关住院,其中≥65 岁成年人占相关住院患者总人数的 92%^[4]。2009—2019 年对我国 110 058 例成人急性呼吸道感染(ARTI)患者进行 8 种病毒病原体的检测,其中 4.5% 病原体为 RSV,在老年患者中,RSV 所致 ARTI 的比例达 7.4%^[5]。

RSV 感染不仅对患者健康造成严重威胁,还导致医疗费用持续攀升。随着新型冠状病毒感染防控措施的调整,RSV 在全球范围内流行,进一步加重了医疗和经济负担。近年来,RSV 感染在预防和治疗领域取得了显著进展,但我国尚缺乏覆盖全人群的规范化治疗和预防指南。基于现有的 RSV 疾病监测、疾病负担、诊断标准及防治手段的循证证据,中华医学会儿科学分会临床药理学组、中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会以及广东省钟南山医学基金会组织了儿科呼吸、成人呼吸、疾病控制与预防以及循证医学领域的专家组成了“人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南制订专家组”,共同制订了本指南,以期全面提升我国对 RSV 感染的整体防治水平。

第一部分:方法学

本指南的制订遵循世界卫生组织(WHO)

2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》及 2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[6-7],并依据国际实践指南报告标准(RIGHT)以及指南科学性、透明性和适用性评级工具(STAR)撰写全文^[8]。

一、指南注册与计划书

本指南已撰写计划书(<http://guidelines-registry.cn/user/guidwcjd/edit/2509>),同时也在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, <http://guidelines-registry.cn/>)上进行了前瞻性注册,指南注册编号:PREPARE-2023CN318。

二、指南发起机构

本指南由中华医学会儿科学分会临床药理学组、中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会、广东省钟南山医学基金会、苏州大学附属儿童医院、重庆医科大学附属儿童医院发起,兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心、中华医学杂志社指南与标准研究中心、WHO 指南实施与知识转化合作中心、兰州大学 GRADE 中心、Cochrane 兰州大学中心提供方法学支持。

三、指南制订工作组

本指南制订工作组由指南指导委员会、指南专家组、指南秘书组构成。指南指导委员会由 8 名具有丰富指南制订经验的临床医师和方法学家组成,主要职责是确定指南主题和范围;组建指南专家组和秘书组,并审核管理其利益冲突情况;批准指南计划书;进行整个指南制订过程的质量控制;批准推荐意见和指南全文。指南专家组主要由儿科、呼吸科、感染科、病毒学以及免疫学等多学科成员组成,人数规模 25 名,主要职责是对临床问题的重要性进行打分,同时参与两轮推荐意见的德尔菲投票。秘书组(证据合成与评价组)由 5 名临床医师和 4 名指南方法学家组成,主要职责是按照人群、干预、对照和结局(PICO)原则调研临床问题;起草

指南计划书;收集利益冲突声明;文献检索和证据评价;撰写证据说明表和推荐意见决策表;协调指南制订相关事项;撰写指南全文并提交指导委员会审核。

四、临床问题的收集和遴选

秘书组成员在征求各方意见和建议后,充分查阅和总结国内外发表的 RSV 感染领域的相关研究,同时参考此前国内外组织发表的指南及共识,通过归类、去重、合并,初拟 24 个临床问题。此外,秘书组成员基于上述初拟的临床问题设计了临床问题重要性调研问卷,通过问卷星在线发放问卷,让全国各省市共计 234 名医师(主治以上级别占 98.7%)对临床问题的重要性进行评分和意见反馈,其中重要性评分采用李克特 5 分制量表(1~5 分问题重要性递增)。此外,指南专家组补充其他重要临床问题,最终按照重要性评分结果进行排序,经过 28 名专家的调研反馈,最终遴选出本指南需要回答的 16 个临床问题。

五、证据的检索、评价与分级

秘书组成员针对最终纳入的临床问题,按照 PICO 原则对其进行解构,并根据解构的问题进行系统检索。检索的数据库包括 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库,还包括 WHO、国内外疾病预防控制中心(CDC)网站。检索文献的时间范围为 2013 年 1 月至 2024 年 6 月。中英文检索词主要包括“细支气管炎”“肺炎”“白三烯受体拮抗剂”“孟鲁司特”“喘息”“RSV”“Bronchiolitis”“Leukotriene receptor antagonists”“Respiratory syncytial virus”等。若系统检索后发现方法学质量较高且在 3 年内公开发表的系统评价,则直接纳入支持指南的推荐意见;若现有系统评价的方法学质量低,或者筛选之后某一问题没有系统评价时,则纳入原始研究(随机对照试验、观察性研究等)制作新的系统评价,从而支持指南推荐意见的形成。

对于纳入的研究,秘书组成员采用系统评价偏倚风险评价工具(AMSTAR)^[9]对纳入的系统评价及荟萃分析进行偏倚风险评价;使用 Cochrane 偏倚风险评价工具(ROB)^[10]对随机对照试验研究进行偏倚风险评价;使用诊断准确性研究的质量评价工具(QUADAS-2)^[11]对诊断准确性试验研究进行偏倚风险评价;使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[12]对观察性研究进行偏倚风险评价。评价过程由两人独立完成;若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制定及评价

(GRADE)^[13]方法对证据体和推荐意见进行分级。

六、形成推荐意见

秘书组基于每个临床问题制作证据总结表,初步草拟了符合我国临床诊疗实践的 29 条推荐意见,撰写格式按照临床问题、推荐意见、推荐理由、证据说明的形式进行详细呈现。秘书组将草拟的推荐意见决策表设计成问卷,分别于 2024 年 2 月和 2024 年 4 月组织共识专家组成员进行两轮的德尔菲推荐意见调研。两轮德尔菲调研共 56 人次参与,共收集到 20 条专家反馈建议,最终有 29 条推荐意见达成共识(共识标准:每条推荐意见共识度≥75%)。

七、指南的撰写、外审与批准

秘书组基于共识的推荐意见,完成指南全文初稿,然后提交外审专家进行审阅。基于外审专家的反馈意见,秘书组对整体意见进行修改,最后由指导委员会进行讨论并批准指南的发布。

八、传播与实施

指南发布后,本指南工作组将主要通过以下方式对指南进行宣传和推广:(1)在专业期刊或公众号、网站等媒体上进行宣传;(2)在呼吸病学及感染病学领域的学术年会上进行指南的宣讲与解读,确保临床医师及其他利益相关群体充分了解并正确应用该指南。

九、指南的更新

计划在 3~5 年内对本指南的推荐意见进行更新,按照国际指南更新方法(CheckUp)^[14]进行。

十、指南的目标和使用人群

本指南适用于需要预防和治疗 RSV 下呼吸道感染的人群,包括儿童、成人、特殊人群(孕妇和老人)。供从事呼吸道疾病预防和治疗相关工作的各级临床医师、护理人员、技术人员、疾病控制人员、基层预防接种工作人员及相关教学、科研工作人员使用。

本指南不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据,仅供涉及 RSV 感染预防和治疗相关的各级临床医师、护理人员、技术人员、疾病控制人员、基层预防接种工作人员及相关教学、科研工作人员参考。

第二部分:RSV 感染的治疗

临床问题 1: RSV 下呼吸道感染发展为重症的危险因素有哪些?

推荐意见 1: 在儿童人群中, RSV 下呼吸道感染发展为重症的危险因素包括早产、<6 月龄、血流动力学显著改变的 CHD、支气管肺发育不良(BPD)和唐氏综合征(DS)。(强推荐, 中等质量证据)

推荐意见 2: 在成年人人群中, RSV 下呼吸道感染发展为重症的危险因素包括>85 岁、慢性心脏病、慢性肾脏疾病(CKD)、免疫抑制人群、慢性肺部疾病。(弱推荐, 低质量证据)

推荐理由: RSV 是导致婴幼儿、老人以及免疫功能低下人群发生 ALRTI 和死亡的主要病原体。在儿童中, 大量数据证实早产、年龄较小、CHD、感染合并症、BPD、DS 与需要机械通气甚至转入重症监护病房(ICU)治疗等不良结局密切相关^[15-17]。

在成人中, 研究显示年龄>85 岁、合并慢性心脏病、CKD 的人群感染 RSV 后更容易进展为重症, 需要机械通气, 甚至出现死亡^[18-19]。也有研究指出 RSV 感染的住院成人中, 最常见的合并症依次为心血管疾病、肺部疾病、免疫功能低下、糖尿病和 CKD, 其中死亡原因主要为肺炎和急性心肌梗死^[20]。而相对特殊人群, 如孕妇、哺乳期女性感染 RSV 后发展为重症的危险因素尚无相关研究。

证据说明: 在儿童中, 一篇系统评价纳入 27 篇观察性研究($n=109\,440$), 结果显示, 早产(出生年龄<37 周: $OR=1.75$, $95\%CI: 1.31\sim2.36$; 出生年龄≤32 周: $OR=2.68$, $95\%CI: 1.43\sim5.04$)、CHD ($OR=3.40$, $95\%CI: 2.14\sim5.40$)、年龄较小(<3 月龄: $OR=4.91$, $95\%CI: 1.64\sim14.71$; <6 月龄: $OR=2.02$, $95\%CI: 1.73\sim2.35$)的儿童感染 RSV 后易发展为重症, 多与 RSV 感染后的不良预后相关^[15]。一篇回顾性队列研究($n=5\,785$)发现, 血流动力学显著改变的 CHD($OR=12.2$, $95\%CI: 0.9\sim16.7$)是 RSV 感染患儿死亡的危险因素^[21]。一篇纳入 12 篇观察性研究的系统评价($n=1\,149\,171$)显示, DS 患儿感染 RSV 后住院及死亡风险高于非 DS 患儿($OR=9.4$, $95\%CI: 2.26\sim39.15$)^[22]。2020 年一篇系统评价纳入 29 篇观察性研究, 结果提示 BPD 患儿在感染 RSV 后, BPD 与住院($OR=2.6$, $95\%CI: 1.7\sim4.2$, $P<0.001$)、入住 ICU($OR=2.9$, $95\%CI: 2.3\sim3.5$, $P<0.001$)、需要机械通气($OR=8.2$, $95\%CI: 7.6\sim8.9$, $P<0.001$)以及院内病死率相关($OR=12.8$, $95\%CI: 9.4\sim17.3$, $P<0.001$), 表明 BPD 患儿感染 RSV 后更容易进展为重症^[17]。

在成人中, 一篇回顾性多中心队列研究($n=1\,168$)指出, >85 岁($aOR=6.29$, $95\%CI: 2.47\sim15.98$)

是 RSV 住院死亡相关因素之一, 慢性心脏病($aOR=1.98$, $95\%CI: 1.20\sim3.26$)与有创机械通气风险相关^[18]。一篇针对≥65 岁 RSV 住院老年人的回顾性研究($n=165$)发现, CKD 患者($OR=2.52$, $95\%CI: 1.01\sim6.23$)常需要机械通气, 表明 CKD 与成人 RSV 感染及发展为重症相关^[19]。一篇前瞻性及回顾性研究($n=1\,562$)发现, 在 69 例检出 RSV 感染的住院人群中, 87.0% 的患者年龄≥50 岁, 最常见的合并症依次为心血管疾病(33.3%)、肺部疾病(29.0%)、免疫功能低下(29.0%)、糖尿病(29.0%)和 CKD(26.1%)。总死亡率达到 15.9%, 死亡原因主要为肺炎(81.8%)和急性心肌梗死(18.2%), 表明 RSV 感染的成年住院患者以高龄和合并疾病为主, 心肺并发症是主要死亡原因^[20]。

临床问题 2: RSV 下呼吸道感染患者住院指征有哪些?

推荐意见 3: 儿童 RSV 下呼吸道感染患者的住院指征包括中度至重度呼吸窘迫、血氧饱和度(SpO_2)<92%、紫绀、低氧血症、呼吸暂停、三凹征、脱水、喂养不良、高碳酸血症及存在基础疾病。(弱推荐, 低质量证据)

推荐意见 4: 以下条件中满足两项或以上时, 可考虑为成人 RSV 下呼吸道感染患者的住院指征: >65 岁、存在基础疾病、体检存在明显异常体征、实验室和影像学异常。(弱推荐, 极低质量证据)

推荐理由: RSV 感染可出现喘息、咳嗽、发热等症状, 重症患者可出现呼吸困难或呼吸衰竭^[23]。确定 RSV 感染的严重程度, 对治疗至关重要。目前无任何文献明确指出 RSV 感染的住院指征。RSV 是婴儿毛细支气管炎的主要病原, 是婴儿住院的最常见原因, 据统计, 全球 RSV 感染引起的毛细支气管炎的发病率约为 8%^[24], 故 RSV 感染的住院指征参考毛细支气管炎诊治的相关证据。2020 年一篇关于儿童毛细支气管炎的系统综述指出^[25], 中度至重度呼吸窘迫、 SpO_2 阈值低于 88%~95%、发绀、低氧血症、高风险婴儿[低龄和(或)存在严重基础疾病]是考虑入院的指征。一项前瞻性研究指出, $SpO_2<92\%$ 是毛细支气管炎患儿住院指征之一^[26]。一项指南指出出现呼吸暂停、存在高碳酸血症、神志改变、低氧血症、呼吸做功增加被视为毛细支气管炎患儿转入 ICU 的标准^[27]。对于成人, 一部专家共识中指出年龄>65 岁、存在基础疾病、体检存在明显异常体征、实验室和影像学异常 4 个条件, 其中满足 2 个及以上, 建议住院治疗^[28-29]。

证据说明:一篇总结了 2000—2017 年发布的 32 项关于毛细支气管炎指南的系统评价指出, 25 部指南中提到了中度至重度呼吸窘迫的症状, 包括鼻翼煽动、呼吸急促、剑突下凹陷及辅助呼吸肌参与呼吸等呼吸费力表现可作为入院指征; 26 部指南中以 $<88\% \sim <95\%$ 不等的 SpO_2 阈值作为入院指征, 其中最常用的 SpO_2 阈值为 $<90\% \sim <92\%$; 21 部指南建议将紫绀、低氧血症作为入院指征; 24 部指南建议将呼吸暂停病史作为入院指征; 23 部指南建议将高风险婴儿[低龄和(或)存在严重基础疾病]作为考虑入院的指征^[25]。一项临床实践指南指出重症毛细支气管炎患儿收入儿科 ICU (PICU) 的指征包括: 出现呼吸暂停、高碳酸性酸血症、血气分析静脉二氧化碳分压 (pCO_2) $>60 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 和(或)酸碱度 (pH) <7.3 、神志改变和(或)肌张力低下、鼻导管吸氧 2 L/min 下 $\text{SpO}_2 < 92\%$, 呼吸做功增加或呼吸疲劳^[27]。一项多国回顾性队列研究 ($n = 2\,722$) 指出 $\text{SpO}_2 < 90\%$ ($OR = 8.9, 95\%CI: 5.1 \sim 15.7$)、鼻翼煽动和(或)呼噜声 ($OR = 3.8, 95\%CI: 2.6 \sim 5.4$)、呼吸暂停 ($OR = 3.0, 95\%CI: 1.9 \sim 4.8$)、胸部三凹征 ($OR = 3.0, 95\%CI: 1.6 \sim 5.7$)、 ≤ 2 月龄 ($OR = 2.1, 95\%CI: 1.5 \sim 3.0$)、脱水 ($OR = 2.1, 95\%CI: 1.4 \sim 3.3$) 和食欲不振 ($OR = 1.9, 95\%CI: 1.3 \sim 2.7$) 需要考虑升级毛细支气管炎患儿护理^[30]。

在成人中,《急诊成人社区获得性肺炎诊治专家共识(一)》指出建议以下 4 个条件中符合 2 个及以上为 RSV 下呼吸道感染成人患者的住院指征^[28]: (1) >65 岁; (2) 存在基础疾病, 包括慢性肺疾病、糖尿病、慢性心肾功能不全、恶性肿瘤或血液病、获得性免疫缺陷综合征、长期酗酒或慢性肝功能不全、严重营养不良、长期卧床或各种原因导致的吞咽功能障碍、器官移植后、长期使用免疫抑制剂; (3) 体检存在以下异常体征之一: 呼吸 ≥ 30 次/min、脉搏 ≥ 120 次/min、收缩压 $<90 \text{ mmHg}$ 、体温 $\geq 40^\circ\text{C}$ 或 $<35^\circ\text{C}$ 、意识障碍、存在肺外感染(如菌血症、脑膜炎); (4) 存在以下明显的实验室检查或影像学异常之一: 白细胞 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞 $<1 \times 10^9/\text{L}$ 、自主呼吸时动脉血氧分压 (PaO_2) $<60 \text{ mmHg}$ 或 PaO_2 /吸入氧浓度 (FiO_2) $<300 \text{ mmHg}$ 或动脉氧二氧化碳分压 (PaCO_2) $>50 \text{ mmHg}$ 、血肌酐 $>106 \mu\text{mol/L}$ 或血尿素氮 (BUN) $>7.1 \text{ mmol/L}$ 、血乳酸 $>4 \text{ mmol/L}$ 、血浆白蛋白 $<25 \text{ g/L}$ 、血红蛋白 $<80 \text{ g/L}$ 或血细胞比容 $<30\%$ 、血小板 (PLT) 减少症 ($\text{PLT} \leq 100 \times 10^9/\text{L}$)、弥散性血管内凝血 (DIC)、X 线胸片显

示病变累及 1 个以上肺叶、出现空洞、病灶迅速扩展或出现胸腔积液。

临床问题 3: RSV 下呼吸道感染患者需要进入 ICU 治疗的指征?

推荐意见 5: 针对儿童建议存在以下情况 1 条及以上者转入 ICU: (1) 存在意识改变和(或)肌张力低下; (2) 呼吸暂停; (3) 严重的呼吸窘迫; (4) 给予浓度 50% 的氧吸入仍然不能纠正的呼吸困难或窒息; (5) 静脉血气 $\text{pCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$; (6) 患儿出现持续心动过速、血压下降或需要血压或灌注药物支持。(弱推荐, 极低质量证据)

推荐意见 6: 针对成人建议符合 1 项主要标准或 ≥ 3 项次要标准, 有条件时可收住 ICU 治疗。主要标准: (1) 需要气管插管行机械通气治疗; (2) 脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗; 次要标准: (1) 呼吸频率 ≥ 30 次/min; (2) 氧合指数 $\leq 250 \text{ mmHg}$; (3) 多肺叶浸润; (4) 意识障碍和(或)定向障碍; (5) $\text{BUN} \geq 7.14 \text{ mmol/L}$; (6) 动脉收缩压 $<90 \text{ mmHg}$ 需要积极的液体复苏。(弱推荐, 极低质量证据)

推荐理由: 2021 年中国 CDC 发布历时 11 年 (2009—2019) 全国呼吸道传染病监测报告, 显示呼吸道感染患儿 RSV 检出率高达 25.7%, 远高于成人 4.5%~7.4%。RSV 肺炎患儿中 20.8%~25.5% 可进展为重症, 约 10% 需进入 PICU 治疗^[31-32]。考虑转入 ICU 的临床指标有三大类: 客观指标(即 SpO_2 和 pCO_2)、临床体征(即呼吸暂停和受限), 以及主观感受(包括医师的担忧和患者的意识下降)。

中华医学会儿科学分会呼吸学组制订的《毛细支气管炎、诊断、治疗与预防专家共识(2014 年版)》指出患儿进入 ICU 的指征为予吸入 50% 浓度的氧气仍然不能纠正严重呼吸困难或窒息^[33]。英国国家妇幼健康合作中心制订的儿童毛细支气管炎的诊断和治疗指南指出, 当患儿出现呼吸窘迫、反复呼吸暂停、吸氧情况下仍不能维持足够的 SpO_2 、严重乏力及精神萎靡的情况时需要进入 ICU 治疗^[34]。12 个月以下入住儿科重症监护病房的婴儿重症细支气管炎的管理临床实践指南指出转入 PICU 的标准为(出现 1 项以上的指标)^[27]: (1) 意识改变和(或)张力低下; (2) 呼吸暂停; (3) 严重的呼吸窘迫; (4) 标准氧疗下 $\text{SpO}_2 < 92\%$; (5) 静脉血气分析 $\text{pH} < 7.3$, $\text{pCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 。美国儿科传染病学会和美国传染病学会针对儿童社区获得性肺炎的管理的临床实践指南中提到儿童社区获得性肺炎 (CAP) 入

ICU 的指征包括^[35]: (1) 患儿需要进行有创通气或无创正压通气; (2) 患儿即将出现呼吸衰竭; (3) 患儿出现持续心动过速、血压下降或需要血压或灌注药物支持; (4) 吸入 50% 浓度的氧气, 脉氧仍低于 92%; (5) 患儿出现精神状态改变。

成人目前尚无 RSV 或毛细支气管炎相关指南, 可借鉴成人 CAP 的严重程度评分依据。目前用于评估 CAP 病情严重程度的评分标准有很多, 最常用的是患者安全指标 (PSI) 评分和 CURB 评分系统 (包括 CURB-65 评分和 CRB-65 评分)^[36] 两套评分体系。PSI 评分在识别低危患者方面更具优势, 而 CURB 评分系统在识别高危人群方面较 PSI 评分更具优势。CURB-65 评分体系为: (1) 意识障碍; (2) 肾功能减退 (BUN > 7 mmol/L); (3) 呼吸加快 (> 30 次/min); (4) 血压下降 (收缩压 < 90 mmHg 或舒张压 < 60 mmHg); (5) > 65 岁; 每项占 1 分, 英国胸科协会 (BTS) 指南推荐 CURB-65 评分 4~5 分者需考虑是否需要转到 ICU 治疗^[36]。我国 CAP 指南指出患者转入 ICU 的标准包括: 主要标准: (1) 需要气管插管行机械通气治疗; (2) 脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗; 次要标准: (1) 呼吸频率 ≥ 30 次/min; (2) 氧合指数 ≤ 250 mmHg; (3) 多肺叶浸润; (4) 意识障碍和 (或) 定向障碍; (5) BUN ≥ 7.14 mmol/L; (6) 动脉收缩压 < 90 mmHg 需要积极的液体复苏。符合 1 项主要标准或 ≥ 3 项次要标准, 有条件时可收住 ICU 治疗。

证据说明: 严重急性细支气管炎转入 ICU 的标准主要基于极低质量的临床研究证据, 也有部分基于重症肺炎的间接证据。RSV 感染引起意识障碍比例不高, 但也有一些幼儿 RSV 感染致死病例, 这些患儿均存在弥漫性脑水肿及意识障碍^[37-38]。一项关于感染 RSV 后出现呼吸暂停的系统评价纳入了 13 篇原始研究, 共 5 575 例患者, 结果提示 RSV 感染患者中发生呼吸暂停的比例为 1.2%~23.8%^[39]。而在一项仅纳入了转入 ICU 的 RSV 患者的研究中, 发生呼吸暂停的比例为 19.8%^[40]。研究显示转入 ICU 患者的静脉血气 $p\text{CO}_2$ 高 (44.8 比 36.2 mmHg, $P < 0.01$), 当静脉血气 $p\text{CO}_2$ 切点值选择 > 41.8 mmHg 时, 患者转入 ICU 的曲线下面积 (AUC) (95%CI) 为 [0.773 (0.638~0.907), $P < 0.01$], 灵敏度为 67%, 特异度为 82%, 阳性预测值为 10.8%, 阴性预测值为 98.7%, 提示静脉血气 $p\text{CO}_2$ 水平是评估转入 ICU 风险的重要标志物^[41]。一项建立重症肺炎预测模型的研究中^[42], 共入组 2 319 例

儿童, 意识状态改变及呼吸窘迫 (胸壁凹陷) 对重症肺炎预测非常关键, 在模型中的意识状态改变及呼吸窘迫的 aOR (95%CI) 分别为 11.90 (6.41~22.23) 及 2.12 (1.62~2.78)。国内一项研究回顾性分析了 155 例 18~94 岁的 CAP 患者, PSI 评分为 IV 级 (中危) 者死亡率为 35.3%^[43]。

临床问题 4: RSV 下呼吸道感染患者常见的并发症有哪些?

推荐意见 7: 中耳炎、肺炎、重症 RSV 感染所致心力衰竭、脑炎、脑病为儿童 RSV 下呼吸道感染的短期并发症。(弱推荐, 低质量证据)

推荐意见 8: 肺功能受损、反复喘息、哮喘为儿童 RSV 下呼吸道感染后的远期并发症。(强推荐, 中等质量证据)

推荐意见 9: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重、心血管事件 (充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征等) 为成人 RSV 感染的并发症。(弱推荐, 低质量证据)

推荐理由: 并发症在 RSV 下呼吸道感染住院婴幼儿中很常见, 在有先天性异常患儿或早产儿中发生率更高。由于人体器官邻近结构关系, 呼吸道感染易并发中耳炎。并且 2 岁以下儿童免疫系统还不成熟, 先天和适应性免疫反应的调节可能受到感染因素的影响, 病毒易向下侵袭导致肺炎。重症 RSV 感染可导致严重并发症, 包括心血管及神经系统并发症, 包括心力衰竭、脑炎、脑病等。RSV 感染对机体存在远期影响, 包括肺功能受损、复发性喘息和哮喘。成人基础疾病较多, 尤其是老人, 本身存在 COPD、高血压、冠心病等基础疾病, 在肺部感染时会加重呼吸系统及心血管系统的负担, 导致病情加重。

证据说明: 一项针对 111 例 22 月龄以下因 RSV 感染而住院的儿童进行的回顾性研究显示, 并发症中急性中耳炎占 48% (53 例), 肺炎占 33% (37 例), 结膜炎占 11% (12 例)^[44]。一项前瞻性队列研究显示, 298 例 RSV 感染儿童中, 并发急性中耳炎患儿占 50% (148 例), 哮喘或喘息加重占 10% (31 例), 肺炎和鼻窦炎各占 3% (9 例)^[45]。一项纳入 684 例婴儿 RSV 感染后并发症的回顾性研究指出, RSV 感染后心血管并发症可高达 9%^[46]。一项针对 26 个国家的 87 项独立研究进行的系统分析指出急性儿童脑炎/脑病中 RSV 感染的发生率为 1.2%~6.5%^[47], 该研究汇总了 155 例 RSV 相关严重急性神经系统并发症的个体病例数据, 指出癫痫发作是最

常见的神经系统并发症(127/150, 85%)。对美国、英国及加拿大的 3 项独立队列研究进行系统评价共计纳入 RSV 感染患儿 52 557 例, 无 RSV 感染患儿 48 318 名, 随访 5 年后 RSV 感染组后期出现反复喘息的风险为无 RSV 感染组的 2.12 倍(95%CI: 1.98~2.26)^[48-50]。一项队列研究纳入 36 例 24 月龄以下 RSV 感染的支气管炎或肺炎患儿及 45 名健康儿童, 随访至其 18~20 周岁, 结果显示婴幼儿期感染 RSV 是青少年时期发生肺功能异常的独立危险因素($OR=5.27, 95\%CI: 1.60\sim 17.35$)^[51]。

一项研究总结成人感染 RSV 后诱发的心血管并发症, 结果显示 14%~22% 的成人患者在 RSV 感染住院时并发心血管事件, 包括充血性心力衰竭(13%~20%)、急性冠状动脉综合征和心律失常(8%)^[52]。一项系统评价研究了 COPD 急性加重患者中呼吸道病毒感染的情况, 共纳入 8 篇文献, 总计 1 134 例患者, 结果显示 COPD 急性加重患者中 RSV 流行率为 5.3%(95%CI: 1.6%~9.0%)^[53]。一项研究对 2004—2015 年因心肌梗死和卒中住院、≥45 岁、病原学明确为病毒感染的患者进行时间序列分析, 发现各年龄组中 RSV 感染与心肌梗死或卒中之间存在相关性(65~74 岁心肌梗死 $IRR: 1.000\ 092, \geq 75$ 岁心肌梗死 $IRR: 1.000\ 102, \geq 75$ 岁卒中 $IRR: 1.000\ 046$)^[54]。

临床问题 5: RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用糖皮质激素?

推荐意见 10: 不建议儿童常规应用全身糖皮质激素治疗 RSV 下呼吸道感染, 对于特应性体质的毛细支气管炎患儿可试用全身糖皮质激素治疗。(弱推荐, 低质量证据)

推荐意见 11: RSV 感染所致毛细支气管炎婴幼儿, 可考虑使用雾化吸入糖皮质激素治疗以减少后期喘息发生。(弱推荐, 低质量证据)

推荐意见 12: 不建议成人 RSV 下呼吸道感染患者, 尤其是患 COPD 基础疾病的老年人使用全身糖皮质激素治疗 RSV 下呼吸道感染。(弱推荐, 低质量证据)

推荐理由: 目前糖皮质激素治疗 RSV 肺炎的临床效益一直存在争议。全身系统应用糖皮质激素治疗 RSV 感染的有效性证据不足, 我国和国际指南均不推荐常规使用糖皮质激素治疗毛细支气管炎^[55]。

证据说明: 一项多中心随机对照试验($n=600$)表明, 在急诊科治疗的急性中重度毛细支气管炎婴

儿(2~12 月龄)中, 口服地塞米松 1 mg/kg 的患儿入院率(绝对差异为 -1.3%, 95%CI: -9.2%~6.5%)、呼吸状态[使用呼吸评估改变评分(RACS)衡量, 绝对差异为 -0.5, 95%CI: -1.3~0.3]和预后无明显改善^[56]。另一项随机对照试验($n=200$)提示, 在有湿疹或有一级亲属哮喘家族史的患儿毛细支气管炎发作期间, 地塞米松联合沙丁胺醇较对照组可缩短住院时间[18.6 h (95%CI: 14.9~23.1 h) 比 27.1 h (95%CI: 21.8~33.8 h)]^[55], 提示糖皮质激素的应用可能对存在过敏体质的患儿有一定的益处。

一项随机对照双盲研究($n=243$)显示, 对因 RSV 感染而住院的患儿(0~13 月龄), 入院后前 3 个月内使用糖皮质激素吸入治疗(200 μ g 特细氢氟烷烴二丙酸倍氯米松, 每日 2 次)并不能降低患儿 1 年内的喘息天数(倍氯米松组 1 761/33 568 d 比安慰剂组 2 301/36 556 d, $P=0.31$)和喘息比例(倍氯米松组 61% 比安慰剂组 62%, $P=0.90$)^[57]。

一项随机对照试验($n=200$)发现, 毛细支气管炎患儿治愈后吸入布地奈德气雾剂 3 个月较对照组(未吸入治疗)3 个月内的无症状天数更多[(78.92±8.03)比(74.83±9.54)d, $P<0.01$], 肺功能各项指标好转($P<0.05$); 对外周血嗜酸性粒细胞增多、血清总 IgE 升高、辅助型 T 细胞(Th)2 功能亢进者, 治疗期间可以减少喘息再发^[58]。一项随机对照试验($n=350$)显示, 初发毛细支气管炎患儿临床症状缓解后给予丙酸氟替卡松或布地奈德规律吸入较未规律吸入组在 1 年内的咳喘次数以及前 3 个月的咳喘复发率更低($P<0.05$)^[59]。

一项双盲、安慰剂对照研究($n=61$)发现, 吸入性地塞米松可缩短急性病毒性毛细支气管炎患儿的住院时间, 尤其是早产儿。与安慰剂(雾化 0.9% 生理盐水)相比, 雾化地塞米松的累计住院时间、早产儿的住院时间降低[(9.1±1.9)比(6.5±1.7)d], 随访显示两组的喘息和住院率相似, 且两组之间的临床评分、SpO₂ 或静脉输液需求差异无统计意义^[60]。一篇纳入 70 例 RSV 感染患儿(6~24 月龄)研究显示, 雾化吸入布地奈德混悬液治疗 7 d 的儿童 RSV 感染者, 呼吸改善时间[(5.9±1.3)比(3.3±1.6)d]、喘息缓解时间[(5.8±1.4)比(4.0±1.5)d]及住院时间[(9.3±2.0)比(8.0±2.2)d]均较对对照常规治疗组缩短, 血清炎性因子白细胞介素(IL)-4[治疗后差异有统计学意义:(10.38±2.50)比(7.38±2.62)ng/L]、IL-6[治疗后差异有统计学意义:(20.45±5.68)比(15.16±6.04)ng/L]、IL-10[治疗后差异有统计学意

义: (9.20 ± 3.22) 比 (13.17 ± 4.12) ng/L] 及 C 反应蛋白 (CRP) 水平 [治疗后差异有统计学意义: (8.05 ± 1.95) 比 (6.70 ± 2.36) mg/L]^[61]。

一篇纳入 50 例 RSV 感染的成人住院患者研究显示, 年龄为 (69.8 ± 14.9) 岁, 存在 COPD 基础疾病比例近 50%, 短期全身糖皮质激素治疗 [大多数患者 1~2 d 内每 6 h 接受 4~10 mg 地塞米松或 40~60 mg 甲泼尼龙治疗, 之后口服泼尼松减量, 激素治疗时间 (11.3 ± 7.3) (1~27) d] 对 RSV 感染住院患者的病毒载量和排毒无明显影响, 接受全身性糖皮质激素治疗的患者和未接受糖皮质激素治疗的患者比较, 呼吸衰竭率 (5/33 比 2/17, $P=1.00$)、重症监护率 (6/33 比 5/17, $P=0.48$)、院内死亡率 (2/33 比 0/17, $P=0.54$) 差异均无统计学意义^[62]。目前关于吸入糖皮质激素治疗 RSV 感染的老人和成人的有效性和安全性尚无直接的研究证据报道。

临床问题 6: RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 制品?

推荐意见 13: 不建议在儿童和成人中常规使用 IVIG 治疗 RSV 下呼吸道感染。(弱推荐, 低质量证据)

推荐理由: IVIG 是从健康成人血浆中分离得到的血液制品药物, 主要成分是 IgG, 也称丙种球蛋白, 具有抗体广谱性、全身抗炎作用^[63]。但目前在儿童及成人中, 应用 IVIG 治疗 RSV 下呼吸道感染的有效性、安全性证据不足。

证据说明: 2019 年一篇纳入 7 项随机对照试验的系统评价 ($n=486$) 结果显示, 与安慰剂相比, IVIG (免疫球蛋白类型、剂量无限制) 并不能有效降低 RSV 感染儿童死亡率 ($RR=0.87$, $95\%CI: 0.14 \sim 5.27$) 和住院时长 [平均差 (MD) = -0.7 , $95\%CI: -1.83 \sim 0.42$], 并且在疾病严重不良事件发生方面差异亦无统计学意义 ($RR=1.08$, $95\%CI: 0.65 \sim 1.79$)^[64]。目前关于 IVIG 治疗 RSV 下呼吸道感染的老人和成人的有效性和安全性尚无直接的研究证据。

临床问题 7: RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用白三烯受体拮抗剂?

推荐意见 14: 不建议常规使用白三烯受体拮抗剂治疗 RSV 下呼吸道感染患儿。(弱推荐, 低质量证据)

推荐理由: 白三烯是一种重要的炎性介质, 在呼吸道炎症中起重要作用^[65]。白三烯受体拮抗剂包括孟鲁司特、扎鲁司特、普仑司特、异丁司特, 目前临床上使用的有孟鲁司特、普仑司特, 可以降低

白三烯的浓度, 减少喘息和咳嗽的症状, 但其对 RSV 感染造成的疾病严重程度、住院时间等方面并无显著优势。

证据说明: 2015 年一篇纳入 5 项随机对照试验 ($n=1\ 296$) 的荟萃分析显示, 与对照组相比, 每天服用 4 mg 孟鲁司特并不能减少毛细支气管炎患儿住院时间 ($MD=0.95$, $95\%CI: -3.08 \sim 1.19$, $P=0.38$, $I^2=88\%$) 以及临床严重程度评分 (第 3 天: $MD=0.17$, $95\%CI: -1.93 \sim 2.28$, $I^2=84\%$)^[66], 由于研究结果之间存在较大的异质性, 因此目前就白三烯受体拮抗剂治疗婴幼儿毛细支气管炎尚不能作出明确的定论。一项纳入 979 例 3~24 个月龄 RSV 引起的毛细支气管炎患儿的多中心研究发现, 3 个治疗组间 (安慰剂组、4 mg 孟鲁司特组和 8 mg 孟鲁司特组)^[67]: 主要终点 (无症状天数百分比) 在孟鲁司特 (4 mg) 组和安慰剂组之间 (最小均方差: 1.9%; $95\%CI: -2.9 \sim 6.7$) 以及孟鲁司特组 (8 mg) 和安慰剂组之间 (最小均方差: 1.6%; $95\%CI: -3.2 \sim 6.5$) 相似。说明 4 和 8 mg 的孟鲁司特并没有缓解 RSV 诱导的毛细支气管炎呼吸道症状。但也有研究认为孟鲁司特在治疗婴幼儿病毒相关性喘息方面临床有效^[68-69], 但研究证据尚不充分。

临床问题 8: RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用支气管舒张剂?

推荐意见 15: 不推荐婴幼儿 RSV 感染所致毛细支气管炎患儿常规使用支气管舒张剂。(强推荐, 高质量证据)

推荐意见 16: 建议 RSV 感染导致反复喘息的患儿, 在喘息发作时及早使用短效 β_2 受体激动剂 (SABA) 治疗。(弱推荐, 低质量证据)

推荐意见 17: 推荐 RSV 感染诱发支气管哮喘急性发作时使用支气管舒张剂, 首选 SABA。(强推荐, 极低质量证据)

推荐意见 18: 建议 RSV 感染诱发 COPD 急性加重期增加短效支气管舒张剂的剂量和次数, 症状仍不能改善时可雾化吸入 SABA 或 SABA+短效抗胆碱能药物 (SAMA) 联合制剂。(弱推荐, 极低质量证据)

推荐理由: 虽然 5 岁以下 RSV 感染患儿的喘息发生率为 39%^[70], 但 RSV 感染引起儿童喘息的病理改变并不一致。RSV 感染导致的毛细支气管炎是由于急性炎症、黏膜水肿、上皮细胞坏死、黏液分泌增多, 导致细支气管狭窄与阻塞, 这部分患儿使用支气管舒张剂并不能有效地缓解喘息。另一方面,

RSV 感染不仅与学龄前儿童反复喘息相关,也是各年龄段哮喘急性发作的诱因之一。2023 年全球哮喘防治倡议建议 RSV 诱发的婴幼儿反复喘息发作最初应吸入 SABA 治疗^[71],并且不论是儿童还是成人支气管哮喘指南和建议均推荐哮喘急性发作后及时吸入 SABA 快速缓解症状^[71-74]。RSV 也是 COPD 急性加重的原因之一,《中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024 年)》^[75]推荐 COPD 急性加重可增加短效支气管舒张剂的剂量和次数进行治疗。

证据说明:一篇纳入 30 项随机对照试验的荟萃分析($n=1\,992$)结果显示,与安慰剂相比,支气管舒张剂的使用并不会改善毛细支气管炎患儿的氧饱和度($MD=-0.43$, $95\%CI: -0.92\sim0.06$, $n=1\,242$),也不会减少门诊患者住院率(11.9% 比 15.9%, $OR=0.75$, $95\%CI: 0.46\sim1.21$, $n=710$)以及住院时间($MD=0.06$, $95\%CI: -0.27\sim0.39$, $n=349$)^[76]。另一篇纳入 13 项随机对照试验的荟萃分析($n=977$)结果显示,与安慰剂相比,沙丁胺醇作为选择性 β 受体激动剂,不仅不能改善毛细支气管炎患儿的临床严重程度评分[加权均数差(WMD)=-0.11, $95\%CI: -0.26\sim0.03$]、缩短住院时间(WMD=0.12, $95\%CI: -0.32\sim0.56$)或升高 SpO_2 (WMD=0.20, $95\%CI: -0.35\sim0.75$),还会增加呼吸频率(WMD=2.26, $95\%CI: 0.36\sim4.16$)和心率(WMD=12.15, $95\%CI: 9.24\sim15.07$)^[77]。一项纳入 162 例毛细支气管炎患儿的随机对照试验发现,接受静脉镁和安慰剂治疗患儿的平均出院准备时间差异无统计学意义(24.1 比 25.3 h, $OR=0.95$, $95\%CI: 0.52\sim1.80$, $P=0.91$)^[78]。一项针对重症毛细支气管炎患儿的多中心随机双盲安慰剂对照研究显示,氨茶碱组需要呼吸支持的时间 $M(Q_1, Q_3)$ 为 1.5(0.4, 3.5) d,安慰剂组为 1.9(0.3~3.5) d^[79],氨茶碱无明显益处($P=0.54$)。

当前缺乏支持 RSV 感染诱发的支气管哮喘患者使用支气管舒张剂的直接证据,但鉴于哮喘诊治指南强烈推荐支气管哮喘患者在急性发作时使用支气管舒张剂^[72-74],故推荐 RSV 感染诱发的支气管哮喘急性发作时使用支气管舒张剂,虽然 RSV 感染诱发的支气管哮喘缺乏直接证据,但基于支气管哮喘患者的高质量间接证据仍可作出强推荐。

支气管舒张剂是 COPD 治疗的基石。在《中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024 年)》^[75]中, COPD 急性加重期可增加短效支气管舒张剂的剂量和(或)次数,也可联合应用

SABA 和(或)SAMA;不能改善者可雾化吸入 SABA 或 SABA+SAMA 联合制剂。一般不推荐 COPD 急性加重患者吸入长效支气管舒张剂。

临床问题 9: RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用抗菌药物?

推荐意见 19: 不推荐 RSV 下呼吸道感染患者常规使用抗菌药物。(强推荐,中等质量证据)

推荐意见 20: 以下情况建议使用抗菌药物:重症患者,特别是需要有创通气的患者(弱推荐,低质量证据);存在相关合并症的患者,包括未受控制的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、严重营养不良、早产 29 周以下、早产儿慢性肺部疾病、肺血流量增加的 CHD、原发性免疫缺陷或神经肌肉疾病(弱推荐,极低质量证据);出现与自然病程不相符的临床表现,如发热及咳嗽时间延长的患者(弱推荐,极低质量证据)。

推荐理由:RSV 感染是由 RSV 病毒感染引起,故常规使用抗菌药物并不获利。但对于重症患者,尤其是存在呼吸衰竭需要有创通气、存在并发症、CRP 明显升高的患儿,考虑存在细菌感染,这些患儿可考虑使用抗菌药物。

证据说明:一项多中心随机双盲对照研究入组了 71 例 <2 岁的 RSV 感染相关下呼吸道疾病(LRTD)患儿,一组给予阿奇霉素,另一组给予安慰剂,两组患儿住院时间差异无统计学意义[(132.0 $\pm$ 10.8)比(139.6 $\pm$ 7.7)h, $P=0.328$]^[80]。另一项随机双盲对照研究入组 184 例 <1 岁病毒性支气管炎患儿,在 112 例(63%)患者中检测到病毒,其中 92% 的患者 RSV 阳性,随机分为 2 组,分别给予阿奇霉素或安慰剂治疗,两组患儿在住院时长及是否接受氧疗之间差异均无统计学意义($P=0.28, 0.47$)^[81]。一项纳入 824 例 <2 岁毛细支气管炎儿童的系统综述显示,抗生素治疗组在 SpO_2 、喘息、气促、喂养困难、发热、咳嗽、症状持续时间、再住院和入住 PICU 等方面并未获得显著改善^[82]。另有系统综述发现,与对照组相比,抗生素治疗并没有降低患儿出院后 6 个月内呼吸道症状持续存在的时间以及因呼吸道疾病再次住院的比例和出现喘息的比例^[83]。

一项入组 23 例出现呼吸衰竭的 RSV 感染患儿的前瞻性研究发现, $\geq 20\%$ 的患儿有明确细菌性肺炎感染的证据^[84]。另一项前瞻性研究入组 165 例入住 PICU 且需要气管插管的 RSV 感染细支气管炎患儿,其中 70 例(42.4%)下呼吸道分泌物细菌检测阳性(36 例考虑合并感染,34 例低细菌生长/可能合

并感染),合并细菌感染的患者需要呼吸支持的时间长于单纯 RSV 患者^[85]。一项回顾性研究入组 1 795 例 RSV 阳性儿童(0~14 岁),其中 11 例(0.6%)存在菌血症,其中院内感染 RSV、紫绀型 CHD、入住 PICU 的患儿菌血症发生率显著增高,分别占 6.5%、6.6% 和 2.9%^[86]。一项毛细支气管炎与支气管肺炎抗生素使用述评中建议以下情况患者可考虑使用抗生素:需要有创通气的重症患者;存在相关合并症例如未受控制的 HIV 感染、严重营养不良、< 29 周早产儿、慢性肺部疾病早产儿、肺血流量增加的 CHD、原发性免疫缺陷或神经肌肉疾病的患者;新生儿;CRP≥40 mg/L;发热及咳嗽时间延长的患者;出现与自然病程不相符的临床表现^[87]。

临床问题 10: RSV 下呼吸道感染患者氧疗指征?

推荐意见 21:在儿童中,RSV 下呼吸道感染急性期应动态观察及评估病情变化。当 SpO₂ 持续低于 92% 时,给予氧疗(弱推荐,低质量证据);对于重症患儿,可选择无创持续正压通气(CPAP)或机械通气等呼吸支持治疗。(弱推荐,低质量证据)

推荐意见 22:在成年人中,氧疗应以纠正低氧血症为目的。当严重感染患者出现以下情况时应立即考虑氧疗:低氧血症(呼吸空气时 PaO₂< 60 mmHg 或 SpO₂<93%)、呼吸过速(呼吸频率> 24 次/min)、低血压(收缩压<90 mmHg)(弱推荐,极低质量证据)。当普通氧疗装置不能纠正低氧血症、不耐受 CPAP 或出现轻中度低氧血症(100 mmHg≤PaO₂/FiO₂<300 mmHg)时,可考虑经鼻高流量氧疗(HFNC)(弱推荐,低质量证据)。当出现严重急性呼吸道感染导致的呼吸衰竭、进行性加重的低氧血症、呼吸困难或窘迫、二氧化碳(CO₂)潴留(PaCO₂>45 mmHg)、血流动力学不稳定时,可考虑气管插管和有创正压通气(弱推荐,极低质量证据)。

推荐理由:部分患有严重急性呼吸道感染的患者可快速进展为急性呼吸衰竭。呼吸支持技术是严重急性呼吸道感染患者最重要的生命支持手段。我国目前尚无统一的氧疗规范,一项专家共识指出^[88],对于病因未明的严重低氧血症患者,应贯彻降阶梯原则,根据病情选择从高浓度至低浓度的氧疗方式。根据不同疾病选择合理的氧疗目标。当 SpO₂ 低于 80%,氧分压将呈线性下降,当 SpO₂ 高于 88%,SpO₂ 随氧分压变化将趋于平坦,因此通常将 SpO₂ 80% 与 88% 作为判断病情的标准(海平面,

1 个大气压水平下)。对于存在 CO₂ 潴留高危因素的患者推荐氧合目标为 SpO₂: 88%~93%。而无 CO₂ 潴留高危因素的患者,推荐氧合目标为 SpO₂: 94%~98%^[88]。

证据说明:儿童 RSV 感染诊断、治疗和预防的专家共识指出:当 SpO₂ 持续低于 90%~92% 时,应给予氧疗^[89]。美国儿科学会指南建议将 SpO₂<90% 作为氧疗的阈值^[90]。英国国家卫生与保健评价研究院建议毛细支气管炎患儿 SpO₂ 持续低于 92% 时即可给予氧疗^[91]。但也有一项随机对照试验发现,使用 90% 的 SpO₂ 阈值,较 94% 的阈值可显著减少给氧的需求和住院时间,同时降低再入院率^[92]。对于重症患儿,可选择 CPAP 或机械通气等呼吸支持治疗^[89],在一项关于 HFNC 与经鼻 CPAP(nCPAP)治疗婴幼儿急性病毒性细支气管炎的随机对照研究中,nCPAP 组的成功率比 HFNC 组高出 20%(95%CI: 4%~36%,P=0.001),显示出 nCPAP 与 HFNC 相比的优越性,表明 nCPAP 可能比 HFNC 更适用于 PICU 中重度急性病毒性细支气管炎的早期呼吸支持^[93]。

在成人中,一篇关于急诊氧疗治疗的专家共识指出:对于非危重患者,首先进行 CO₂ 潴留危险因素(包括:支气管扩张,脊柱畸形或截瘫,胸壁疾病,气道阻塞性疾病:COPD、哮喘、肺纤维化,瘫痪:神经肌肉接头疾病、药物过量,体质量增加、肥胖)评估,对于存在上述情况者,目标 SpO₂: 88%~93%,滴定氧浓度:无创/高流量装置或文丘里面罩,无好转可进行无创通气;对于重症患者(88%>SpO₂>80%),选择面罩或鼻导管给氧;对于危重患者(SpO₂<80%),选择储存氧面罩、HFNC 或无创通气;重症、危重患者生命体征稳定后,进行 CO₂ 潴留危险因素评估,若有则目标 SpO₂: 88%~93%,滴定氧浓度:无创/高流量装置或文丘里面罩,无好转可进行无创通气;若无则进行 CO₂ 监测,若 CO₂ 进行性升高,选用无创通气^[88]。当严重感染患者出现以下情况时应立即考虑氧疗:低氧血症(呼吸空气时 PaO₂< 60 mmHg 或经皮 SpO₂<93%);呼吸窘迫(呼吸频率> 24 次/min);低血压(收缩压<90 mmHg),首先选择普通氧疗方式,初始氧流量设置为 5 L/min,随后滴定氧流量使 SpO₂ 维持在 94%~98%(孕妇患者> 95%)^[94]。当普通氧疗装置不能纠正低氧血症、不耐受 CPAP 或出现轻中度低氧血症(100 mmHg≤PaO₂/FiO₂<300 mmHg)、无紧急气管插管指征、生命体征相对稳定等情况时可以选择 HFNC 治疗,此方

法可降低低氧性呼吸衰竭患者的气管插管率和病死率^[95-97]。CPAP 治疗严重急性呼吸道感染患者的疗效证据较少,建议可以试用 1~2 h,病情无改善时应立即气管插管^[94]。根据急性呼吸窘迫综合征机械通气指南,当严重急性呼吸道感染患者呼吸衰竭,出现进行性加重的低氧血症、呼吸困难或窘迫症状,或者出现 CO_2 潴留 ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$),或者血流动力学不稳定时,应立即考虑早期气管插管和有创正压通气^[94]。

临床问题 11: RSV 下呼吸道感染的重症患儿出现烦躁时是否推荐使用镇静药物?

推荐意见 23: 不建议 RSV 下呼吸道感染的重症患儿出现烦躁时常规使用镇静药物,对于机械通气的患儿可考虑使用镇静药物,但要严密监测呼吸、心率等。(弱推荐,极低质量证据)

推荐理由:目前缺乏评估镇静药治疗 RSV 感染重症患儿出现烦躁的疗效与安全性的研究证据,但有研究提示对于有机机械通气的重症 RSV 感染患儿可使用镇静药物。5 岁以下儿童 RSV 感染后 ICU 转入率和机械通气使用率分别为 9% 和 2%^[70]。因病情、各种诊疗措施以及身处 ICU 环境等原因,入住 ICU 的患者当出现疼痛、焦虑、躁动等表现,可以考虑镇静。

证据说明:一项纳入 80 例危重患儿的随机临床研究表明,虽然咪达唑仑组和瑞芬太尼+咪达唑仑组均能达到满意的镇痛镇静效果,但相较于咪达唑仑组, PICU 机械通气患儿采用瑞芬太尼+咪达唑仑治疗方案用药后 1~12 h 的镇静分级 Ramsay 评分明显增高、0.5~12.0 h 的镇痛表情、腿部运动、活动度、哭闹、可安慰性 (FLACC) 评分均显著降低 ($P < 0.05$)^[97]。一项回顾性病例系列研究 ($n=13$) 显示^[98],因 RSV 感染而出现呼吸衰竭的婴儿使用高频振荡通气时采用常规剂量的镇静和镇痛药物,所有病例均在 120 h (平均机械通气时间) 后拔管。一项回归分析研究 ($n=141$) 结果显示, <1 岁时因重症毛细支气管炎入住 ICU 的患儿使用镇静药物如咪达唑仑、吗啡、劳拉西泮、芬太尼、艾氯胺酮、丙泊酚并不影响其 6~12 岁时包括智商、速度与注意力、言语记忆的神经认知功能发育^[99]。然而,一项病例报告报道了 2 例 RSV 感染后使用 nCPAP 的患儿在接受右美托咪定出现长时间 (4 和 10 s) 窦性停搏^[100]。

第三部分:RSV 感染的预防

临床问题 12: RSV 预防的重点人群有哪些?

推荐意见 24: 建议将以下儿童作为 RSV 预防的重点关注人群:<6 月龄婴儿,以及早产、低出生体重、母亲吸烟、过敏史、非母乳喂养、BPD、CHD、DS 的婴幼儿。(强推荐,中等质量证据)

推荐意见 25: 建议将以下成人作为 RSV 预防的重点关注人群:≥65 岁老年患者、合并 COPD、冠心病和充血性心力衰竭患者。(弱推荐,低质量证据)

推荐理由:在儿童中需关注重点人群为 <6 个月婴儿,早产、低出生体重、母亲吸烟、过敏史、非母乳喂养、BPD、CHD、DS 儿童。而在成年人中, ≥65 岁老年患者、合并 COPD、哮喘、糖尿病、冠心病和充血性心力衰竭患者需重点关注。目前尚无特殊人群如孕妇、哺乳期妇女、免疫缺陷人群的危险因素研究。

证据说明:关于儿童,一篇系统评价纳入 27 篇观察性研究 ($n=109\,440$),结果显示 <6 月龄 ($OR=2.02$, $95\%CI: 1.73\sim2.35$) 的儿童感染 RSV 后易发展为重症,且与 RSV 感染后的不良预后相关^[15]。一篇纳入 27 篇观察性研究的系统评价 ($n=973\,315$) 显示,早产 ($n=19$, $OR=1.96$, $95\%CI: 1.44\sim2.67$)、低出生体重 ($n=12$, $OR=1.91$, $95\%CI: 1.45\sim2.53$)、母亲吸烟 ($n=10$, $OR=1.36$, $95\%CI: 1.24\sim1.50$)、患儿有过敏史 ($n=6$, $OR=1.47$, $95\%CI: 1.16\sim1.87$)、非母乳喂养 ($n=7$, $OR=2.24$, $95\%CI: 1.56\sim3.2$) 的儿童,更容易感染 RSV,需要重点预防^[101]。同时,研究也发现男性、有兄弟姐妹、居住地拥挤 (多个家庭成员/房间) 的儿童与 RSV 相关的 ALRT 显著相关。

关于存在基础疾病的儿童感染 RSV 后的相关研究:一篇纳入 18 篇观察性研究的系统评价 ($n=546\,374$) 结果显示, CHD 人群感染 RSV 后,病情进展快,入住 ICU ($RR=3.9$, $95\%CI: 3.4\sim4.5$) 和机械通气 ($RR=4.1$, $95\%CI: 2.1\sim8.0$) 的风险增加,且病死率 ($RR=16.5$, $95\%CI: 13.7\sim19.8$) 高于无心脏病儿童^[102]。一篇全国的回顾性队列研究 ($n=2\,442$) 结果显示, DS 儿童 RSV 感染后,会增加 2 岁以下的住院风险 ($OR=6.6$, $95\%CI: 2.83\sim15.38$)^[103]。一篇纳入 29 篇观察性研究的系统评价显示, BPD 人群在感染 RSV 后,会增加患儿的住院 ($OR=2.6$, $95\%CI: 1.7\sim4.2$)、入住 ICU ($OR=2.9$, $95\%CI: 2.3\sim3.5$) 和机械通气 ($OR=8.2$, $95\%CI: 7.6\sim8.9$) 的风险,表明患有 BPD 的儿童患严重 RSV 疾病的风险更高^[17]。

在成人中,一篇前瞻性研究 ($n=1\,099$) 发现,不同年龄段感染 RSV 的发病率不同, ≥65 岁人群的发

病率(136.9/10 万~255.6/10 万)高于 18~49 岁(7.7/10 万~11.9/10 万)、50~64 岁(33.5/10 万~57.5/10 万)人群,其中合并 COPD 的住院率是未患 COPD 的 3.2~13.4 倍,冠心病患者的住院率是非冠心病患者的 3.7~7.0 倍,慢性心力衰竭患者的住院率是非慢性心力衰竭患者的 4.0~33.2 倍,因此,此类人群在 RSV 感染季节需重点关注^[104]。

临床问题 13: RSV 感染非药物预防的手段有哪些?

推荐意见 26: 推荐使用口罩、勤洗手、保持社交距离(强推荐,高质量证据);建议咳嗽时用肘部遮住口鼻、母乳喂养、清洁和消毒物体表面、增加通风、保持鼻腔和口腔卫生、培养儿童卫生习惯、在 RSV 感染季节限制高风险婴儿去人群聚集密闭场所和高危医疗机构作为 RSV 感染的非药物预防手段。(弱推荐,低质量证据)

推荐理由: 目前还没有被证实安全有效的药物用于治疗 RSV 感染所致疾病,因此一级预防策略应在降低幼儿 RSV 疾病负担方面发挥重要作用,但尚无强有力的证据推荐可预防 RSV 感染的非药物手段。在不同人群中,戴口罩、洗手、保持社交距离被证实可显著降低呼吸道病毒的感染率^[105]。在儿童中:洗手、咳嗽时捂住口鼻(养成良好的咳嗽卫生习惯)、避免大型聚会有助于降低≤3 月龄婴儿的 RSV 感染发生率^[106]。限制接触烟草烟雾有利于预防 RSV 感染^[107]。一项预防毛细支气管炎的指南指出:母乳喂养、使用含酒精的擦手液、肥皂和水洗手等手段可预防儿童病毒感染^[90]。美国 CDC 和美国儿科学会(AAP)推荐:手卫生、限制烟草烟雾暴露、避免拥挤的场所是预防高危婴儿 RSV 感染的一般措施^[108]。因此,以上一级预防措施在降低 RSV 负担方面具有更高的成本效益比。受生长发育等因素影响,儿童的非药物预防手段具有其特殊性,因此需根据儿童自身特点实施不同的非药物预防手段^[109]。

证据说明: 一篇系统评价纳入 8 篇观察性研究($n=18\ 183$)结果显示,洗手($RR=0.47$, $95\%CI: 0.19\sim 1.12$)、佩戴口罩($RR=0.47$, $95\%CI: 0.29\sim 0.75$)和保持身体距离($RR=0.75$, $95\%CI: 0.59\sim 0.95$)与新型冠状病毒肺炎发病率降低相关^[105]。一篇纳入 21 篇观察性研究($n=8\ 689$)的系统评价显示,医务人员和非医务人员佩戴口罩可使呼吸道病毒感染风险分别降低 80%($OR=0.20$, $95\%CI: 0.11\sim 0.37$)和 47%($OR=0.53$, $95\%CI: 0.36\sim 0.79$),使用口罩具有显著

的保护作用($OR=0.35$, $95\%CI: 0.24\sim 0.51$)^[110]。不同国家均不建议<2 岁儿童佩戴口罩。外科口罩是>2 岁儿童防护首选,高危儿童可选 N95 等过滤式口罩^[111]。一篇纳入 26 篇观察性研究($n=161\ 659$)的系统评价指出,用肥皂洗手的干预措施减少了任何急性呼吸道感染($RR=0.83$, $95\%CI: 0.76\sim 0.90$)发生^[112]。有研究表明,相对于消毒液对皮肤的伤害,更推荐儿童使用肥皂和水洗手^[113]。一项纳入 44 项观察性研究($n=25\ 697$)显示,保持社交距离(身体距离 ≥ 1 m)病毒传播较低($aOR=0.18$, $95\%CI: 0.09\sim 0.38$),随着距离的延长,保护作用增加(RR 变化 2.02/m;交互作用的 $P=0.041$)^[114]。巴西的一项回顾性研究($n=10\ 109$)发现,保持社交距离、使用口罩、洗手等非药物干预措施显著减少了呼吸道感染的平均发病率及住院率,其中急性病毒性毛细支气管炎儿童住院的人数减少了 93%^[115]。由于儿童发育的特殊性、依从性等因素均会对呼吸道病毒感染非药物预防的手段的作用产生影响,因此可根据儿童的年龄特点采用合适的非药物预防的手段。

一项对 7 项研究进行的高质量荟萃分析($n=4\ 525$)的汇总显示,在 1 岁以下的婴儿中,纯母乳喂养 ≥ 4 个月的婴儿因下呼吸道疾病住院的风险总体降低了 72%($RR=0.28$, $95\%CI: 0.14\sim 0.54$)^[116]。一项前瞻性研究结果($n=175$)显示,6 个月内需住院治疗的急性病毒性毛细支气管炎的婴儿,纯母乳喂养持续时间与吸氧时间和住院时间呈负相关,纯母乳喂养时间较短的患儿转入重症监护病房概率相对增高^[117]。

临床问题 14: 尼塞韦单抗克隆抗体(Nirsevimab)在其所针对的易感人群中是否能作为预防手段?

推荐意见 27: 推荐 Nirsevimab 用于预防 0~1 岁婴儿人群的 RSV 感染。(弱推荐,中等质量证据)

推荐理由: 目前全球上市的针对 RSV 的单克隆抗体有帕利珠单抗克隆抗体(Palivizumab)和 Nirsevimab。其针对人群均为新生儿、婴儿及<24 月龄 CHD、免疫功能低下或 DS 婴幼儿。国内批准上市的 RSV 单克隆抗体仅有 Nirsevimab。

Nirsevimab 是一种抗 RSV 单克隆抗体,其靶向 RSV 融合蛋白(F 蛋白)融合前构象(pre-F),具有较长的体内半衰期^[118]。可以保护婴儿在整个 RSV 季节免受 RSV 相关感染和住院治疗。2022 年 Nirsevimab 成为全球首个且唯一、可广泛应用于婴儿人群的单剂次 RSV 预防手段,其目标人群包括足月或早产的健康婴儿,或存在基础疾病的婴儿。

AAP 和美国免疫规划咨询委员会(ACIP)推荐对所有在或进入其首个 RSV 感染高发季时年龄<8 个月的婴儿接种 Nirsevimab(对于体重<5 kg 的婴儿为 50 mg,对于体重≥5 kg 的婴儿为 100 mg)。ACIP 和 AAP 建议对于年龄在 8~19 个月、处于高危 RSV 疾病并进入第二个 RSV 感染高发季节的儿童接种 Nirsevimab(200 mg,以 2 次肌肉注射的方式给予,每次 100 mg)^[119-120]。2024 年 1 月 2 日,Nirsevimab 正式获得中国国家药品监督管理局批准上市。

单次预防性肌肉注射 Nirsevimab 能有效预防 RSV 引起的 ALRTI,减少 RSV 相关的住院治疗、吸氧及输液需求。对于没有严重疾病危险因素的早产或足月婴儿具有确切保护作用^[121],且在使用过程中不良事件无显著增加^[122]。

证据说明:目前国内批准上市的 RSV 单克隆抗体仅有 Nirsevimab,针对人群为 0~1 岁婴儿,尚无单克隆抗体用于成人的应用证据。

一篇纳入 3 项 Nirsevimab 的 II~III 期临床试验的系统评价($n=2\,350$)显示^[121],在婴儿人群中(早产儿和足月儿,以及 CHD 和慢性肺病),Nirsevimab 治疗组相比安慰剂组 RSV 感染的相对风险降低 79.5% (95%CI: 65.9%~87.7%) [Nirsevimab 接受者 19 例(1%)比安慰剂接受者 51 例(6%)] ;住院率相对风险降低 77.3% (95%CI: 50.3%~89.7%) [Nirsevimab 接受者 9 例(1%)比安慰剂接受者 21 例(3%)] ; RSV 感染的重症风险相对降低 86.0% (95%CI: 62.5%~94.8%) [5 例(<1%)比 18 例(2%)]。相对于安慰剂而言,Nirsevimab 接受者因任何原因呼吸系统疾病入院的情况较少 43.8% (95%CI: 18.8%~61.1%),因任何原因就医的 ALRTI 减少 35.4% (95%CI: 21.5%~46.9%)、ALRTI 门诊就诊率下降 41.9% (95%CI: 25.7%~54.6%)、抗生素处方率下降 23.6% (95%CI: 3.8%~39.3%)^[121]。

另一项系统评价共纳入 14 项针对 RSV 单克隆抗体(Nirsevimab、Palivizumab、Motavizumab 和 Suptavumab)有效性及安全性的随机临床对照试验,其中针对 Nirsevimab 共计纳入 2 034 例健康早产儿及足月儿,与安慰剂相比,在每 1 000 例参与者中,Nirsevimab 可以降低 RSV 相关感染率 12.3% (95%CI: 10.0%~13.8%)、住院率 5.4% (95%CI: 3.8%~6.4%) 以及氧气使用率 5.9% (95%CI: 0.4%~6.5%);在全因死亡率和药物相关不良事件方面各组之间没有发现显著差异^[122]。

Nirsevimab 上市后多个国家开展了真实世界

研究。法国一项前瞻性、多中心、匹配病例对照研究共计入组因 RSV 相关细支气管炎住院的 12 个月以下婴儿(病例组 690 例),以及因非 RSV 感染原因就诊的婴儿(对照组 345 例)进行分析^[123]。其中 60 例病例组婴儿(8.7%)和 97 名对照组婴儿(28.1%)曾接种 Nirsevimab。结果显示 Nirsevimab 治疗对预防 RSV 相关细支气管炎住院的调整后有效性为 83.0% (95%CI: 73.4%~89.2%)。对于需要重症监护的 RSV 相关细支气管炎,有效性为 69.6% (95%CI: 42.9%~83.8%)。对于需要呼吸支持的 RSV 相关细支气管炎,有效性为 67.2% (95%CI: 38.6%~82.5%)。提示在真实世界中,Nirsevimab 治疗有效降低了因 RSV 相关细支气管炎住院的风险。西班牙采用纵向的群体研究方法对 RSV 感染高发季期间出生的婴儿、感染高发季开始时<6 个月的婴儿以及感染高发季开始时 6~24 个月且有高风险因素的婴幼儿进行了长期观察^[124]。结果显示,10 259 名符合条件婴幼儿中,9 408 名(91.7%)接种了 Nirsevimab。Nirsevimab 对 RSV 相关 ALRTI 住院的有效性为 82.0% (95%CI: 65.6%~90.2%)。对需要氧气支持的严重 RSV 相关 ALRTI 的有效性为 86.9% (95%CI: 69.1%~94.2%),对全因 ALRTI 住院的有效性为 69.2% (95%CI: 55.9%~78.0%),对全因住院的有效性为 66.2% (95%CI: 56.0%~73.7%)。未发现与 Nirsevimab 相关的严重不良事件。美国通过疫苗监测网络对首次经历 RSV 季节的 699 例呼吸道感染婴儿进行观察性分析^[125],结果显示 Nirsevimab 对 RSV 相关住院的有效性为 90% (95%CI: 75%~96%)。

Nirsevimab 具有良好的应用前景,但其目前在国内上市时间短,仍缺乏使用疗效及安全性的临床研究证据,仍需要更多的时间去探讨其使用价值,故推荐等级为弱推荐。

临床问题 15: 儿童预防性使用 Nirsevimab 时,是否可与疫苗同时接种?

推荐意见 28: 预防性使用 Nirsevimab 时,一般不考虑推迟儿童其他疫苗的接种,并按照产品说明书使用。(弱推荐,极低质量证据)

推荐理由: Nirsevimab 是全球唯一用于预防婴幼儿由 RSV 引起的下呼吸道感染的长效单克隆抗体。根据欧洲药品管理局声明,Nirsevimab 作为一种单克隆抗体,是一种针对呼吸道合胞病毒的被动免疫,原理上不会干扰对联合接种疫苗的主动免疫反应;在临床试验中,当 Nirsevimab 与常规儿童疫

苗一起使用时,联合给药方案的安全性和反应原性与单独给药的儿童疫苗相似,因此 Nirsevimab 可与儿童疫苗同时使用;但应注意 Nirsevimab 不应与任何疫苗在同一注射器或小瓶中混合,与其他注射疫苗同时接种时,应使用不同的注射器和在不同的注射部位接种^[126]。

证据说明:Nirsevimab 与其他疫苗共同给药的经验有限。但是 Nirsevimab 的 II b 期试验及 III 期试验允许儿童按计划进行常规儿科疫苗接种,因此,在婴儿接种其他儿科疫苗的情况下,Nirsevimab 预防 RSV 感染的有效性和安全性得到了证明^[127-130]。在一项研究中,987 例接受 Nirsevimab 治疗的婴儿中有 36 例(3.6%),491 例接受安慰剂治疗的婴儿中有 21 例(4.3%)发生了严重程度为 3 级或更高的不良事件;6.8%(67 例)的 Nirsevimab 受试者和 7.3%(36 例)的安慰剂受试者发生了严重不良事件;共有 3 例受试者死亡,但未报道这些不良事件和与其他疫苗共同给药相关^[128]。

临床问题 16: 是否推荐 RSV 疫苗用于老人 RSV 感染的预防?

推荐意见 29: 建议年龄≥60 岁的老人通过共同临床决策接种单剂 RSV 疫苗。(弱推荐,中等质量证据)

推荐理由:欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)已建议批准 AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗上市,这是第一种保护≥60 岁人群免受 RSV 感染的疫苗^[131-132]。二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗亦获得 FDA 批准,用于预防≥60 岁人群由 RSV 引起的 ALRTI。在年龄≥60 岁的成人中,在连续两个 RSV 季节中,单剂量接种 AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗、二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗对预防 RSV 相关 ALRTI 具有中等到高等效果。接种疫苗的受益人群包括:(1)存在导致 RSV 感染发生重症风险增加的基础疾病的人群,如患有肺部疾病(例如 COPD 和哮喘)、心血管疾病(如充血性心力衰竭和冠状动脉疾病)、中度或重度免疫受损、糖尿病、神经或神经肌肉疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、血液系统疾病及医护人员确定的其他潜在可能会增加患严重呼吸道疾病的风险的人群;(2)与严重 RSV 感染风险增加的其他因素包括:体质虚弱、高龄、居住在疗养院或其他护理机构等。临床医师应尽早通过共同的临床决策为≥60 岁的成人进行 RSV 疫苗接种^[133-134]。疫苗接种可以减轻≥60 岁的成人 RSV 感染的公共卫生和经济负担^[135]。

AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗、二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗总体上都是安全且耐受性良好的,但关于这些疫苗单独使用或与其他疫苗的联合使用,还存在安全性等各种悬而未决的问题。在接种疫苗后,心脏房颤、格林-巴利综合征、横贯性脊髓炎或急性播散性脑脊髓炎仍是临床上监测的重点^[133]。

目前,中国国家药监局药品审评中心(CDE)官网公示,AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗获得临床试验默示许可,适用于主动免疫,以预防由 RSV-A 和 RSV-B 亚型导致的≥60 岁成人的 LRTD。

证据说明:AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗的有效性证据包括在 17 个国家进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验的数据,24 966 名年龄≥60 岁的参与者被 1:1 随机分组接受 1 剂疫苗或生理盐水安慰剂。1 剂 AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗在预防症状性、实验室确诊的 RSV 相关 ALRTI 的有效率为 82.6%(95%CI: 57.9%~94.1%),疫苗对严重 RSV 相关 LRTD(根据临床体征或由研究者评估)的有效率为 94.1%(95%CI: 62.4%~99.9%),对 RSV 相关 ARTI 的有效率为 71.7%(95%CI: 56.2%~82.3%)^[136]。此外,在至少患有一种基础疾病的老年人中,如心血管疾病和内分泌代谢疾病,该疫苗的保护力为 94.6%(95%CI: 65.9%~99.9%)^[137]。AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗安全性证据包括两项随机、双盲、安慰剂对照临床试验的数据,包括同一项 III 期试验^[136]和一项 I/II 期试验的数据^[138]。在这两项临床试验中,3.8%的干预组参与者发生了严重的反应原性事件,而对照组参与者的这一比例为 0.9%(合并 RR=4.10, 95%CI: 1.99~8.45)。干预组(4.4%)和对照组(4.3%)中严重不良事件的发生率相似(合并 RR=1.02; 95%CI: 0.91~1.15)。

二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗的有效性证据包括一项随机、双盲、在 7 个国家进行的安慰剂对照 III 期临床试验,34 284 名年龄≥60 岁的参与者以 1:1 的比例随机接受 1 剂疫苗或安慰剂^[139]。在第一个 RSV 季节,1 剂二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗预防有症状的、实验室确认的 RSV 相关的 LRTD 有效性为 88.9%(95%CI: 53.6%~98.7%),在第二个季节为 78.6%(95%CI: 23.2%~96.1%)。在两个季节内单次给药预防 RSV 相关 LRTD 的有效性为 84.4%(95%CI: 59.6%~95.2%)。该研究无法评估对住院(干预组=1 次事件;对照组=3 次事件)、需要呼吸支持的严重 RSV 感染相关疾病(干预组=1 次事件;控

制组=1次)或死亡(无事件)的疗效,其局限性包括排除了免疫功能不全的人群^[139]。关于二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗安全性的证据包括来自两项随机、双盲、安慰剂对照临床试验的数据,包括同一项正在进行的 III 期试验^[139]和一项 I/II 期试验^[140]。在这两项临床试验中,1.0% 的干预组参与者发生了严重的反应原性事件,而对照组参与者的这一比例为 0.7% (合并 $RR=1.43$, $95\%CI: 0.85\sim 2.39$)。干预组(4.3%)和对照组(4.1%)的严重不良事件的发生频率在两项试验中相似(合并 $RR: 1.04$, $95\%CI: 0.94\sim 1.15$)。

第四部分:问题与挑战

除上述明确的推荐意见之外,关于 RSV 患者的特效抗病毒药物还有许多值得讨论的内容。鉴于 RSV 在全球范围内造成的巨大疾病负担和相关成本,目前仍有大量研究正在开展进行中,包括寻求更好的治疗药物,以及开发耐受性良好且有效的疫苗。由于研究样本量有限、研究质量不高等原因,未能形成良好共识,但已成为需要临床研究关注的问题,就讨论最多或者有望成为未来研究方向的问题在此陈述。

一、RSV 下呼吸道感染患者是否推荐使用干扰素

病毒感染后,宿主细胞的模式识别受体激活导致干扰素(IFN)产生和分泌。IFN- α 通过诱导多种具有抗病毒和免疫作用的蛋白表达,通过限制病毒在感染区域的传播和抑制病毒复制发挥抗病毒作用^[141]。一项随机开放标签多中心试验(纳入了来自 22 家医院的 675 例毛细支气管炎患儿)^[142],分为对照组、肌肉注射 IFN 组、IFN 雾化 1 组(IFN- $\alpha 1b$ 1 $\mu g/kg$)、IFN 雾化 2 组(IFN- $\alpha 1b$ 2 $\mu g/kg$)。研究发现,IFN- $\alpha 1b$ 雾化 2 组和对照组之间的咳嗽评分差值(医师评分及父母评分)有统计学意义,IFN- $\alpha 1b$ 雾化 2 组患者的咳嗽评分显著升高,咳嗽得到有效缓解(2.07 ± 0.14 比 1.32 ± 0.10 , $P<0.001$)、(2.46 ± 0.16 比 1.41 ± 0.11 , $P<0.001$); IFN 雾化 1 组与对照组在第 3~5 天的 Lowell 喘息评分变化存在差异(2.27 ± 0.14 比 1.36 ± 0.16 , $P<0.001$),表明雾化 IFN- $\alpha 1b$ 可以缓解咳嗽和喘息症状^[142]。一项随机分组对照研究($n=80$), IFN 治疗组($n=40$)和对照组($n=40$),除治疗组 IFN- $\alpha 1b$ 2 $\mu g/kg$ 雾化吸入,两组均接受相同的常规治疗,发现治疗组临床症状消失时间

(d)更早(咳嗽: 4.37 ± 1.31 比 5.68 ± 1.24 , $P<0.001$; 湿啰音: 3.24 ± 1.13 比 4.65 ± 1.24 , $P<0.001$; 喘鸣音: 3.17 ± 1.20 比 4.53 ± 1.24 , $P<0.001$), 住院时间(d)更短(8.42 ± 1.24 比 9.32 ± 1.31 , $P=0.002$), 治疗组治疗总有效率高于对照组(95.00% 比 80.00% , $P=0.043$)^[143]。一项荟萃分析共纳入 13 项随机对照试验($n=1\ 719$),将接受治疗的毛细支气管炎患儿分为高剂量组和低剂量组(IFN- $\alpha 1b$ 2 $\mu g/kg$ 雾化吸入),发现高剂量组住院时间($MD=-0.40$, $95\%CI: -0.73\sim -0.07$, $P=0.02$)、三凹征消失时间($MD=-0.60$, $95\%CI: -1.05\sim -0.14$, $P=0.010$)、喘息消失时间($MD=-0.62$, $95\%CI: -1.17\sim -0.06$, $P=0.03$)短于低剂量组^[144]。一篇荟萃分析纳入 19 项随机对照试验($n=2\ 731$)^[145],结果显示:使用 IFN $\alpha 1b$ 不良反应发生率低于未使用组($RR=0.71$, $95\%CI: 0.52\sim 0.97$),雾化的给药方式不良反应发生率低于对照组($RR=0.53$, $95\%CI: 0.32\sim 0.88$),因此与其他抗病毒药物相比,IFN $\alpha 1b$ 安全性好,不良反应低,雾化吸入的治疗方式的不良反应发生率更低。

综上所述,IFN 雾化有望成为治疗 RSV 感染的方案之一,但目前尚缺乏有力的临床证据支持。

二、在 RSV 下呼吸道感染的患者中 AK0529 是否有望成为 RSV 的特效抗病毒药物

AK0529 是一种全新的强效、选择性的、口服 RSV 融合蛋白小分子抑制剂,它通过与病毒的 F 蛋白结合从而阻止病毒侵入人体细胞^[146]。一项在 1~24 月龄因 RSV 感染住院的婴幼儿口服 RSV 融合蛋白抑制剂 AK0529 的 II 期研究中,研究者发现 AK0529 在 RSV 感染的住院婴儿患者中具有良好的耐受性,AK0529 2 mg/kg 2 次/d 治疗可降低病毒载量和呼吸评分^[147]。但基于此项研究规模较小,AK0529 未来还应针对更多人群(如早产、CHD、基础肺疾病等),以及对 RSV 感染后长期预后(如再发喘息,合并哮喘等)、耐药性等做进一步数据分析及更深入的探索。

三、孕妇是否推荐使用 RSV 疫苗预防其子女出生后的 RSV 感染

研究显示,患有严重 RSV 相关 ALRTI 最小婴儿是 8 日龄^[148-152]。理想情况下,在妊娠期接种的安全有效的 RSV 疫苗应以非活病毒抗原为基础,在妊娠中期或晚期单次接种,迅速在母亲体内引起明显的中和抗体应答。抗体将以高于保护性阈值的滴度通过胎盘(或母乳)转移至婴儿,并在至少 6 月龄

之前保持足够高的滴度,从而保护婴儿免受 RSV 感染^[153]。美国 FDA 已批准二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗注射至怀孕 32~36 周妇女以产生主动免疫的方式,用于预防出生至 6 个月婴儿由 RSV 引起的 ALRTI。这是 FDA 首次批准孕妇注射疫苗用于保护出生 6 个月内的婴儿免受由 RSV 引起的 ALRTI。一项 18 个国家进行的 3 期双盲试验(孕妇 7 358 例, 12% 是亚洲人;婴儿 7 128 例)显示,与安慰剂相比,孕妇接种 120 μg 二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗后,婴儿出生后需要药物治疗的 RSV 相关 ALRTI 的比例更低(90 d 疫苗有效率为 81.8%, 99.5%CI: 40.6%~96.3%; 180 d 疫苗有效率为 69.4%, 97.6%CI: 44.3%~84.1%),此外在孕产妇 1 个月内不良事件发生率(13.8% 比 13.1%)和婴儿 1 个月内不良事件发生率(37.1% 比 34.5%)方面均无差异。研究人员认为婴儿中没有发生与疫苗有关的严重不良事件。但该项研究排除了高危妊娠的妇女,如目前有早产、多胎妊娠风险的妇女,或既往婴儿有临床显著的先天性异常的妇女,且低收入国家数据有限,该试验亦没有足够的能力来评估 RSV 抗原亚群在疫苗效力方面的差异^[154]。并且疫苗组发生早产的比例为 5.6%,安慰剂组为 4.7%,虽然这种差异在统计学上并不显著,也与死亡率增加无关,但仍有必要对疫苗的安全性进行监测^[155]。研究者也一直致力于研究 AS01E-佐剂 RSVPreF3 OA 疫苗是否适用于孕产妇免疫,但在研究过程中,研究者发现其疫苗与早产风险增加有关(疫苗组为 6.8%,安慰剂组为 5.0%),婴儿死亡率相应增加,故而暂停了该项 III 期试验^[155]。目前全球仅二价 RSVpreF 重组亚单位疫苗获得批准用于注射至孕妇以预防出生至 6 个月婴儿由 RSV 引起的 ALRTI,国内尚未批准使用,但值得期待。

综上,RSV 感染相关下呼吸道感染是呼吸科的常见病,尤其对儿童和老年患者的健康可造成严重威胁,因此需要医务工作人员重点关注,提高对其诊疗和预防的能力。本指南的适用范围覆盖全人群,结合了最新国内外研究成果,根据循证医学证据及我国临床实践现状,着重介绍了医务工作人员最为关注的 RSV 相关下呼吸道感染治疗和预防临床问题,提出推荐建议,并对一些未形成推荐意见但具有临床研究价值的热点问题做了初步的探讨。本指南的颁布,为医务工作人员提供更为规范化的诊疗意见,但由于部分治疗预防策略相关研究数据较少,仍需在未来临床实践中不断总结更新。

本指南制订专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

指导委员会成员:陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院循证医学中心);郝创利(苏州大学附属儿童医院呼吸科);刘恩梅(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);陆权(上海交通大学医学院附属儿童医院呼吸科);申昆玲(深圳市儿童医院/首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科);杨子峰(广州医科大学附属第一医院呼吸疾病国家重点实验室);钟南山(广州医科大学附属第一医院呼吸内科);朱凤才(江苏省疾病预防控制中心国家卫生健康委员会肠道病原微生物重点实验室)

专家组成员:艾涛(成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸科);鲍倡俊(江苏省疾病预防控制中心急性传染病防制所);陈正荣(苏州大学附属儿童医院呼吸科);陈志敏(国家儿童健康与疾病临床研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院呼吸内科);董晓艳(上海交通大学附属儿童医院呼吸科);郭宇(南开大学生命科学学院);李羚(江南大学附属儿童医院呼吸科);李有(南京医科大学公共卫生院);刘瀚旻(四川大学华西第二医院小儿呼吸科);陆小霞(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院呼吸内科);罗征秀(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);彭伟(广州国家实验室病原体结构与临床应用创新研究院);尚云晓(中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科);孙新(空军军医大学西京医院儿科);唐兰芳(国家儿童健康与疾病临床研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院呼吸科);田代印(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);田曼(南京医科大学附属儿童医院呼吸科);王宇清(苏州大学附属儿童医院呼吸科);王玉涛(广州医科大学附属第一医院呼吸疾病国家重点实验室);徐韬(国家卫生健康委妇幼健康中心儿童保健部);殷勇(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心呼吸科);张钧(苏州市疾病预防控制中心传染病预防控制科);张燕(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);赵顺英(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科);钟礼立(湖南省人民医院儿科)

秘书组(证据合成与评价组)成员:顾文婧(苏州大学附属儿童医院呼吸科);贺洪峰(兰州大学公共卫生学院卫生政策与管理学系);马玉(苏州大学附属儿童医院呼吸科);秦艺珊(兰州大学基础医学院循证医学中心);任洛(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);俞倩颖(苏州大学附属儿童医院呼吸科);臧娜(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);赵俊钢(重庆医科大学附属儿童医院儿童卓越证据与指南协同创新实验室);周奇(兰州大学基础医学院循证医学中心)

外审专家组成员:曹彬(中日友好医院呼吸与危重症医学科);陈德晖(广州医科大学附属第一医院儿科);陈慧中(首都儿科研究所附属儿童医院呼吸科);陈金妮(海南省妇女儿童医学中心小儿呼吸科);陈星(山东省立医院儿科);丁圣刚(安徽医科大学第一附属医院儿科);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);付红敏(昆明市儿童医院呼吸与危重症科);符州(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科);韩志英(山西省儿童医院呼吸科);巨春蓉

(广州医科大学附属第一医院呼吸内科);林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科);马冬均(乌鲁木齐市儿童医院呼吸科);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院);邵洁(无锡市新吴区新瑞医院/无锡市疾病预防控制中心疾病控制部);孙宝清(广州医科大学附属第一医院呼吸疾病国家重点实验室);童晓(江南大学附属医院儿科);魏文凭(扬州大学附属医院儿科);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呼吸科);徐金富(同济大学附属上海市肺科医院呼吸科);张海邻(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童呼吸科);张晓波(复旦大学附属儿科医院呼吸科);周浩泉(安徽省立医院儿科);邹映雪(天津市儿童医院呼吸科)

利益冲突 所有作者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] 张晓波, 王传凯, 刘丽娟, 等. 新生儿和婴儿呼吸道合胞病毒致急性下呼吸道感染临床特征和疾病负担[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(1): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.01.010.
- [4] Osei-Yeboah R, Spreewenbergen P, Del Riccio M, et al. Estimation of the number of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in adults in the European Union[J]. *J Infect Dis*, 2023, 228(11): 1539-1548. DOI: 10.1093/infdis/jiad189.
- [5] 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.
- [6] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd Edition[EB/OL]. (2014-12-18) [2024-09-29]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [7] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20211228-02911.
- [8] Chen Y, Yang K, 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.
- [9] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [10] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 6.1, 2020 [EB/OL]. (2019-09)[2024-09-29]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1>.
- [11] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [12] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [13] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [14] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [15] Shi T, Vennard S, Mahdy S, et al. Risk factors for poor outcome or death in young children with respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(Suppl 1): S10-S16. DOI: 10.1093/infdis/jiaa751.
- [16] Chan M, Park JJ, Shi T, et al. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2): 020413. DOI: 10.7189/jogh.07.020413.
- [17] Chaw PS, Hua L, Cunningham S, et al. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 7): S620-S627. DOI: 10.1093/infdis/jiz492.
- [18] Celante H, Oubaya N, Fourati S, et al. Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(7): 943.e1-943.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.03.003.
- [19] Boattini M, Almeida A, Christaki E, et al. Severity of RSV infection in Southern European elderly patients during two consecutive winter seasons (2017-2018) [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 5152-5157. DOI: 10.1002/jmv.26938.
- [20] Chuaychoo B, Ngamwongwan S, Kaewnaphan B, et al. Clinical manifestations and outcomes of respiratory syncytial virus infection in adult hospitalized patients[J]. *J Clin Virol*, 2019, 117: 103-108. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.07.001.
- [21] Lee MW, Goh AE. Mortality in children hospitalised with respiratory syncytial virus infection in Singapore[J]. *Singapore Med J*, 2021, 62(12): 642-646. DOI: 10.11622/smedj.2020075.
- [22] Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down syndrome and the risk of severe RSV Infection: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(3): e20180225. DOI: 10.1542/peds.2018-0225.
- [23] Nguyen SN, Nguyen T, Vu LT, et al. Clinical epidemiological characteristics and risk factors for severe bronchiolitis

- caused by respiratory syncytial virus in vietnamese children[J]. *Int J Pediatr*, 2021, 2021: 9704666. DOI: 10.1155/2021/9704666.
- [24] Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: rapid evidence review[J]. *Am Fam Physician*, 2023, 108(1):52-57.
- [25] Kirolos A, Manti S, Blacow R, et al. A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 7):S672-S679. DOI: 10.1093/infdis/jiz240.
- [26] van Hasselt TJ, Singham B, Bassett E, et al. Oxygen saturation thresholds in bronchiolitis: examining admissions[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(12):1197-1199. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317683.
- [27] Milési C, Baudin F, Durand P, et al. Clinical practice guidelines: management of severe bronchiolitis in infants under 12 months old admitted to a pediatric critical care unit[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(1): 5-25. DOI: 10.1007/s00134-022-06918-4.
- [28] 中国医师协会急诊医师分会. 急诊成人社区获得性肺炎诊治专家共识(一)[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(10):865-871. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.10.001.
- [29] 中国医师协会急诊医师分会. 急诊成人社区获得性肺炎诊治专家共识(二)[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(11):961-967. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.11.001.
- [30] Freire G, Kuppermann N, Zemek R, et al. Predicting escalated care in infants with bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(3):e20174253. DOI: 10.1542/peds.2017-4253.
- [31] 钱素云, 韩锦伦. 关注儿童呼吸道合胞病毒感染相关重症的识别和防治[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(3):193-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20221103-00931.
- [32] Yu J, Liu C, Xiao Y, et al. Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007-2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(6): 1127-1135. DOI: 10.3201/eid2506.180532.
- [33] 《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.
- [34] Bronchiolitis in children: diagnosis and management[M]. London, 2021.
- [35] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): e25-e76. DOI: 10.1093/cid/cir531.
- [36] Lim WS, Boudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009[J]. *Thorax*, 2009, 64 Suppl 3:iii1-iii55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434.
- [37] Xu L, Gao H, Zeng J, et al. A fatal case associated with respiratory syncytial virus infection in a young child[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 217. DOI: 10.1186/s12879-018-3123-8.
- [38] Kakimoto Y, Seto Y, Ochiai E, et al. Cytokine elevation in sudden death with respiratory syncytial virus: a case report of 2 children[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20161293. DOI: 10.1542/peds.2016-1293.
- [39] Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(5):728-733. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.04.063.
- [40] Kho N, Kerrigan JF, Tong T, et al. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study[J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(11):859-864. DOI: 10.1177/08830738040190110301.
- [41] Wrotek A, Kobińska M, Jackowska T. Capillary blood gas predicts risk of intensive care in children with bronchiolitis[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(8): 719. DOI: 10.3390/children8080719.
- [42] Williams DJ, Zhu Y, Grijalva CG, et al. Predicting severe pneumonia outcomes in children[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(4):e20161019. DOI: 10.1542/peds.2016-1019.
- [43] 陈银花, 张启确, 余木生, 等. 中国社区获得性肺炎病情评估标准与肺炎严重指数的效能比较[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(18): 148-150. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.18.055.
- [44] Wrotek A, Kobińska M, Grochowski B, et al. Respiratory complications in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1279: 113-120. DOI: 10.1007/5584_2020_530.
- [45] Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(1):17-23. DOI: 10.1093/infdis/jiw475.
- [46] Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, et al. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(Suppl 5): S142-S149. DOI: 10.1067/s0022-3476(03)00514-6.
- [47] 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.
- [48] Mejias A, Wu B, Tandon N, et al. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(1): 47-56. DOI: 10.1111/pai.13131.
- [49] Jalink MB, Langley JM, Dodds L, et al. Severe respiratory syncytial virus infection in preterm infants and later onset of asthma[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(11): 1121-1125. DOI: 10.1097/INF.0000000000002432.
- [50] 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]. *J Infect Dis*, 2022, 226(Suppl 1): S38-S44. DOI: 10.1093/infdis/jiab308.
- [51] Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(2):155-160. DOI: 10.1002/ppul.20058.
- [52] Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14):1574-1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.013.
- [53] Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review[J]. *Respirology*, 2010, 15(3): 536-542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
- [54] Blackburn R, Zhao H, Pebody R, et al.

- Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time-series analysis of English data for 2004-2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(1): 8-17. DOI: 10.1093/cid/cix1144.
- [55] Alansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(4): e810-e816. DOI: 10.1542/peds.2012-3746.
- [56] Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(4):331-339. DOI: 10.1056/NEJMoa071255.
- [57] Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, et al. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2009, 338: b897. DOI: 10.1136/bmj.b897.
- [58] 赵德育, 田曼, 陈荣华, 等. 吸入糖皮质激素预防呼吸道合胞病毒毛细支气管炎后反复喘息的临床观察[J]. *临床儿科杂志*, 2008, (1): 24-27. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2008.01.007.
- [59] 兰伟平, 王婧, 代传林, 等. 丙酸氟替卡松气雾剂或布地奈德混悬液干预对毛细支气管炎反复喘息的疗效观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, (4): 4. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.04.007.
- [60] Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, et al. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(7): 866-871. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02003.x.
- [61] 祝珠妹. 布地奈德治疗小儿呼吸道合胞病毒感染相关喘息的临床疗效及其对患儿血清炎症因子的影响[J]. *临床合理用药*, 2017, 10(2C):39-40. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.06.019.
- [62] Lee FE, Walsh EE, Falsey AR. The effect of steroid use in hospitalized adults with respiratory syncytial virus-related illness[J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1155-1161. DOI: 10.1378/chest.11-0047.
- [63] Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(11): 491-498. DOI: 10.1093/intimm/dxx039.
- [64] Sanders SL, Agwan S, Hassan M, et al. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 8(8):CD009417. DOI: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.
- [65] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(13):973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.13.004.
- [66] 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.
- [67] Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(8): 854-860. DOI: 10.1164/rccm.200706-9100C.
- [68] Zou YX, Zhang J, Ma C, et al. Clinical efficacy of montelukast sodium in treating infantile wheezing[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(6):775-780.
- [69] 王执勇, 李树青, 钱秀玲. 孟鲁司特治疗呼吸道合胞病毒毛细支气管炎症状及反复喘息疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(8):929-934. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.314.
- [70] 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.
- [71] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023[EB/OL]. (2023-07) [2024-09-29]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
- [72] 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, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, (9): 708-717. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200604-00578.
- [73] 中华医学会儿科学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1):4-14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.002.
- [74] 中华医学会儿科学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [75] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会儿科学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(6):578-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20240326-00174.
- [76] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(6):CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4.
- [77] Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: a meta-analysis of 13 studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4):e18657. DOI: 10.1097/MD.00000000000018657.
- [78] Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, et al. IV magnesium sulfate for bronchiolitis: a randomized trial[J]. *Chest*, 2017, 152(1):113-119. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.002.
- [79] Turner A, Shann F, Delzoppo C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of aminophylline for bronchiolitis in infants admitted to intensive care[J]. *Crit Care Resusc*, 2014, 16(3):220-224.
- [80] Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, et al. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43(2): 142-149. DOI: 10.1002/ppul.20748.
- [81] Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(6): 1104-1108. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.053.
- [82] 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.
- [83] McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, et al. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8(8):CD009834. DOI: 10.1002/14651858.CD009834.pub3.
- [84] Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a prospective study and evidence review[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(3):390-395. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b809c5.
- [85] 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.
- [86] Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, et al. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections[J]. *Arch Dis Child*, 2004, 89(4): 363-367. DOI: 10.1136/adc.2003.035105.
- [87] Dangor Z, Lala S, Verwey C, et al. Bronchiolitis versus bronchopneumonia: navigating antibiotic use within the LRTi spectrum[J]. *S Afr Med J*, 2023, 113(6): 20-23. DOI: 10.7196/SAMJ.2023.v113i6.709.
- [88] 急诊氧气治疗专家共识组. 急诊氧气治疗专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(4):355-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.004.
- [89] 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/cmaj.cn101070-20200225-00243.
- [90] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): e1474-1502. DOI: 10.1542/peds.2014-2742.
- [91] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children[EB/OL]. [2024-09-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299243/>.
- [92] 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.
- [93] Milési C, Essouri S, Pouyau R, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study) [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(2):209-216. DOI: 10.1007/s00134-016-4617-8.
- [94] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸危重症医学学组, 中华医学会儿科学分会呼吸治疗学学组. 严重急性呼吸道感染常规呼吸支持治疗的临床指征与院感防控[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 189-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.010.
- [95] Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23):2185-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326.
- [96] 中华医学会儿科学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2): 83-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.003.
- [97] 蔡小芳, 张芙蓉, 张隆, 等. 镇痛镇静策略在 PICU 机械通气患儿中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(11): 1138-1144. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.11.003.
- [98] Berner ME, Hanquinet S, Rimensberger PC. High frequency oscillatory ventilation for respiratory failure due to RSV bronchiolitis[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(9):1698-1702. DOI: 10.1007/s00134-008-1151-3.
- [99] de Sonnaville E, Oosterlaan J, Ghiassi SA, et al. Long-term neurocognitive outcomes after pediatric intensive care: exploring the role of drug exposure[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(2):603-610. DOI: 10.1038/s41390-022-02460-7.
- [100] Kojima H, Tanaka R, Iwamoto Y, et al. Markedly long pause due to sinus arrest during dexmedetomidine use and nasal continuous positive airway pressure in two infants with respiratory syncytial virus infection[J]. *J Cardiol Cases*, 2021, 23(1): 10-12. DOI: 10.1016/j.jccase.2020.08.012.
- [101] 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.
- [102] Chaw PS, Wong S, Cunningham S, et al. Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 7):S613-S619. DOI: 10.1093/infdis/jiz150.
- [103] Grut V, Söderström L, Naumburg E. National cohort study showed that infants with Down's syndrome faced a high risk of hospitalisation for the respiratory syncytial virus [J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(9):1519-1524. DOI: 10.1111/apa.13937.
- [104] Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Incidence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults, 2017-2020[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(6): 1004-1011. DOI: 10.1093/cid/ciab595.
- [105] Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2021, 375: e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.
- [106] Pinquier D, Crépey P, Tissières P, et al. Preventing respiratory syncytial virus in children in France: a narrative review of the importance of a reinforced partnership between parents, healthcare professionals, and public health authorities[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(2):317-332. DOI: 10.1007/s40121-022-00737-2.
- [107] Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current state of respiratory syncytial virus disease and management[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(Suppl 1): 5-16. DOI: 10.1007/s40121-020-00387-2.
- [108] American Academy of Pediatrics. Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases[M]. 31st

- ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
- [109] 韩鹏, 柳杉杉, 乔晶晶, 等. 儿童呼吸道病毒感染的非药物干预及其影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(6): 466-470. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220218-00174.
 - [110] Liang M, Gao L, Cheng C, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: a systematic review and meta-analysis[J]. Travel Med Infect Dis, 2020, 36:101751. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101751.
 - [111] World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020[EB/OL]. [2024-09-29]. <https://iris.who.int/handle/10665/332293>.
 - [112] Ross I, Bick S, Ayieko P, et al. Effectiveness of handwashing with soap for preventing acute respiratory infections in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1681-1690. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00021-1.
 - [113] Mahmood A, Eqan M, Pervez S, et al. COVID-19 and frequent use of hand sanitizers; human health and environmental hazards by exposure pathways[J]. Sci Total Environ, 2020, 742: 140561. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.140561.
 - [114] Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 1973-1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
 - [115] Chiapinotto S, Sarria EE, Mocelin HT, et al. Impact of non-pharmacological initiatives for COVID-19 on hospital admissions due to pediatric acute respiratory illnesses[J]. Paediatr Respir Rev, 2021, 39: 3-8. DOI: 10.1016/j.prrv.2021.04.003.
 - [116] Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries[J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2007, (153):1-186.
 - [117] Dornelles CT, Piva JP, Marostica PJ. Nutritional status, breastfeeding, and evolution of Infants with acute viral bronchiolitis[J]. J Health Popul Nutr, 2007, 25(3):336-343.
 - [118] Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(388): eaaj1928. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj1928.
 - [119] 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.
 - [120] American Academy of Pediatrics. AAP recommendations for the prevention of RSV disease in infants and children[EB/OL]. [2024-09-29]. <https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/ACIP-and-AAP-Recommendations-for-Nirsevimab>.
 - [121] Simões E, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(3):180-189. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00321-2.
 - [122] Sun M, Lai H, Na F, et al. Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(2):e230023. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.
 - [123] Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis[J]. N Engl J Med, 2024, 391(2):144-154. DOI: 10.1056/NEJMoa2314885.
 - [124] 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.
 - [125] 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.
 - [126] European Medicines Agency. Beyfortus: summary of product characteristics[EB/OL]. [2024-09-29]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf.
 - [127] Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2020, 383(5):415-425. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556.
 - [128] 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.
 - [129] A study to evaluate the safety of MEDI8897 for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus(RSV) lower respiratory track infection (LRTI) in high-risk children[EB/OL]. [2024-09-29]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488>.
 - [130] 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.
 - [131] Harris E. FDA clears RSV vaccine for adults aged 60 years or older[J]. JAMA, 2023, 329(21): 1817. DOI: 10.1001/jama.2023.8657.
 - [132] Wise J. First RSV vaccine for older adults is approved in Europe[J]. BMJ, 2023, 381:978. DOI: 10.1136/bmj.p978.
 - [133] Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2023[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72(29): 793-801. DOI: 10.15585/mmwr.mm7229a4.
 - [134] Harris E. CDC: RSV vaccine recommended for older people[J]. JAMA, 2023, 330(5): 401. DOI: 10.1001/jama.2023.12537.
 - [135] Postma MJ, Cheng CY, Buyukkaramikli NC, et al. Predicted public health and economic impact of respiratory

- syncytial virus vaccination with variable duration of protection for adults ≥ 60 years in Belgium[J]. *Vaccines* (Basel), 2023, 11(5): DOI: 10.3390/vaccines11050990.
- [136] Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(7): 595-608. DOI: 10.1056/NEJMoa2209604.
- [137] Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine is efficacious in older adults with underlying medical conditions[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(1): 202-209. DOI: 10.1093/cid/ciad471.
- [138] Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine in older adults: phase 1/2 randomized clinical trial[J]. *J Infect Dis*, 2023, 227(6): 761-772. DOI: 10.1093/infdis/jiac327.
- [139] Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836.
- [140] Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, et al. Phase 1/2 randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(12): 2056-2066. DOI: 10.1093/infdis/jiab611.
- [141] Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4 Suppl 98): 21-24.
- [142] Chen L, Shi M, Deng Q, 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.
- [143] 李影明, 卢君. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入在呼吸道合胞病毒感染所致喘息性肺炎患儿中的应用价值[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(23): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2022.23.008.
- [144] Luo J, Yang M, Zeng L, et al. Safety and effectiveness of inhaling different dosage recombinant human interferon $\alpha 1B$ for bronchiolitis in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2229735. DOI: 10.1155/2022/2229735.
- [145] 杨丽华, 张国成, 邓跃林, 等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗儿科常见病毒性疾病安全性的 meta 分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(10): 771-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.10.014.
- [146] Zheng X, Gao L, Wang L, et al. Discovery of ziresovir as a potent, selective, and orally bioavailable respiratory syncytial virus fusion protein inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(13): 6003-6014. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00654.
- [147] Huang LM, Schibler A, Huang YC, et al. Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: a phase 2 proof-of-concept trial[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2023, 17(7): e13176. DOI: 10.1111/irv.13176.
- [148] Hall CB, Simões EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 372: 39-57. DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1_2.
- [149] Noble M, Khan RA, Walker B, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged ≤ 5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(2): 00593-02021. DOI: 10.1183/23120541.00593-2021.
- [150] Caballero MT, Satav A, Gill CJ, et al. Challenges of assessing community mortality due to respiratory viruses in children aged less than 5 years[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(Suppl_3): S248-S254. DOI: 10.1093/cid/ciab487.
- [151] Ochola R, Sande C, Fegan G, et al. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8088. DOI: 10.1371/journal.pone.0008088.
- [152] Aranda SS, Polack FP. Prevention of pediatric respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness: perspectives for the next decade[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1006. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01006.
- [153] Saso A, Kampmann B. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): e153-e163. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00119-5.
- [154] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1451-1464. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480.
- [155] Kingwell K. RSV vaccines score landmark FDA approvals[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(7): 523-525. DOI: 10.1038/d41573-023-00085-x.