

从实践提炼共识，以共识指导实践：《儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识（2023 年版）》解读

黄丽素 林罗娜 张贤丽

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院感染科（浙江杭州 310003）

摘要： 呼吸道合胞病毒（RSV）感染是全球卫生问题，对 5 岁以下儿童的健康造成了严重的威胁。本文紧扣《儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识（2023 年版）》，围绕 RSV 病原学诊断的窗口期、RSV 迟发性重症、RSV 支持治疗等关键问题进行深度解读。

关键词： 呼吸道合胞病毒； 病原学诊断； 迟发性重症； 支持治疗

From practice to consensus, from consensus to practice: interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of respiratory syncytial virus infections in children (2023 edition) HUANG Lisu, LIN Luona, ZHANG Xianli (National Clinical Medical Research Center for Child Health and Disease, Infectious Disease Department, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

Abstract: Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a global health issue that poses a serious threat to the health of children under the age of 5. This article closely follows the “Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of respiratory syncytial virus infection in children (2023 edition)”, and makes an in-depth interpretation of key issues such as the window period for RSV pathogenic diagnosis, late-onset severe disease of RSV, and supportive treatment of RSV.

Key words: respiratory syncytial virus; etiological diagnosis; late-onset severe disease; supportive treatment

呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）感染是全球卫生问题，对 5 岁以下儿童的健康造成了严重的威胁。2024 年 1 月，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、中华医学会儿科分会感染学组、上海市医学会感染病分会联合编写了《儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识（2023 年版）》（以下简称《共识》）^[1,2]，从疾病负担、临床特征、实验室诊断、治疗、预防、远期结局等方面提出了 13 项建议。本文将结合我们的思考，围绕其中各个方面的关键问题进行深入解读与探讨，以促进对《共识》制定背景的理解，并为临床热点问题的进一步研究与讨论抛砖引玉。

1 RSV 流行病学特征改变：非药物性干预性措施的影响

儿童 RSV 的基本传染数 R_0 在 2.0~4.5，即每位

RSV 感染者在传染期内平均能感染 2.0~4.5 位易感个体。由于 RSV 患者的传染窗口期短，临床上对其传染性强弱仍有争议，如何预防也备受关注。新型冠状病毒（新冠）大流行时期全球多个国家和地区 RSV 流行特征发生变化，为非药物性干预性措施的预防作用提供了真实世界的证据^[3]。在管控后各国的 RSV 流行季病例数锐减，这一方面导致了儿童人群 RSV-F 抗体水平下降，即儿童的免疫负债；另外一方面母亲感染减少也导致了母源性抗体减少，即母体的免疫负债，胎传抗体减少使得婴儿易感人群增加^[4]。因此，2022 年初美国放开管控措施后，当年的秋冬流行季，RSV 两个亚型病例数同时增加，RSV 感染占所有呼吸道感染患者的比例最高达 19%，高于新冠大流行前的 13%~16%^[5-6]，RSV 流行季也从往年的 27 周延长至 32 周。RSV 感染的重症患者增加，相关住院率创 5 年新高，为 2021 年的 4.6 倍。我国也



在解除新冠疫情管控后出现反常的 RSV 流行季,由于管控时间更长,未曾感染 RSV 的幼儿与学龄期儿童增加,本次感染的儿童中位年龄较往年大^[7-8],这也是免疫负债的一个体现。非药物性干预措施的影响会持续多久是另外一个讨论的热点。经过一年,美国 RSV 季节性流行模式似乎正在恢复到新冠大流行前^[5],我国的情况尚未可知,但经历儿童免疫负债后多种病原体的交替流行,使得各省市对多种呼吸道病原体的人群监测和患儿感染性疾病的就医管理都提到了空前的高度,也促进了我国卫生健康事业和医学科普事业的发展。

2 RSV 感染临床诊断:较短的鼻咽部阳性窗口期

RSV 的传染窗口期比较短,仅在潜伏期的末期与发病的初期时上呼吸道病毒载量较高,故病毒核酸检测灵敏度不仅受到采样部位的影响,同时也受到采样时间较大的影响。人体对 RSV 有较强的免疫杀伤力以及损伤后的修复能力,在实际临床工作中,患儿发热 2 天后、发病 4 天后就诊时可能上呼吸道病毒载量已经较少,这意味着毛细支气管炎临床表现显著时鼻咽拭子的检测可能出现假阴性;但若此时做肺泡灌洗液,下呼吸道核酸阳性率极高。因此,对于常规检查未获得病原学结果的重症患儿,必要时建议获取支气管肺泡灌洗液等下呼吸道标本作为检测样本以提高诊断的敏感性。与核酸检测相比,抗原检测的灵敏度随时间下降更快。临床医师对 RSV 病原学诊断较短的阳性窗口期应有充分的认识。在流行季节,若患儿存在典型症状与体征,即使更换采样方法或采样部位后 RSV 核酸检测仍阴性,仍需考虑 RSV 感染的可能。就诊延迟的患儿可依赖临床表现进行诊断与治疗,而不应该依赖实验室检查。除了 RSV,其他病原体如博卡病毒、偏肺病毒等也可引起毛细支气管炎症状,或者常常存在多种病原体合并感染,因此在开展病原学检测时,可考虑使用多重病原体核酸检测试剂盒^[9]。

3 RSV 重症感染:关注迟发性重症与高危人群

儿童 RSV 感染临床表现变化快,病初为发热、鼻塞、流涕等上呼吸道症状,通常在起病后 2~4 天

达到高峰。RSV 感染可促使中性粒细胞募集,上调肿瘤坏死因子- α ,互相促进分泌,导致中性粒细胞增高,支气管壁增厚与分泌物堵塞,表现为儿童的呼吸急促、喘息、呻吟等毛细支气管炎的症状,患儿体检时往往可闻及广泛而多变的湿啰音伴反复发作的哮鸣音,影像学检查的典型表现为支气管周围增厚、过度充气和肺不张等^[10]。导致支气管堵塞的分泌物清除需要一定时间,因此 RSV 的临床症状有滞后性:即使在体温正常后,仍可能出现迟发性的呼吸费力、低氧血症等表现^[10-11]。在发病机制上,结合既往研究,关于 RSV 重症感染有两个值得注意的点。①外周血中性粒细胞增高和肺部症状加重可能同时出现,往往并不是合并细菌感染,文献报道 RSV 合并细菌感染的概率<5%,因此《共识》不推荐 RSV 相关感染的儿童常规应用抗生素,也不建议预防性用药,即使外周血白细胞短暂升高。然而目前儿童 RSV 感染的抗生素应用率仍高达 25%~37%^[12-13],这可能是临床一线医师对肺部中性粒细胞的浸润和 RSV 的迟发性临床加重未有足够的认识。一些重症的高危因素,比如高热可能与 RSV 病毒引起的肺部中性粒细胞浸润所导致的炎症有关,甚至可能导致急性呼吸窘迫综合征,这与后续的病情严重程度有关,但往往不合并细菌感染。②虽然 RSV 重症肺炎患儿占比明显高于其他病毒感染,达 25%,但儿童对 RSV 所造成的损伤有极强的修复能力,因此在监护支持等医疗资源丰富的国家和地区,RSV 的危重症率和病死率极低。在中低收入国家的儿童 RSV 所致急性下呼吸道感染的入院率和病死率均明显高于高收入国家,并且存在大量 RSV 感染院外死亡:每出现 1 个 RSV 感染院内死亡就对应应有 3 个院外 RSV 感染死亡^[3]。因此,对于中低收入国家及发达国家的低收入家庭的 RSV 患儿,一定要强调对高危儿童的对症支持治疗。《共识》强调 6 月龄以下婴儿是极易感的高危人群。20% 的 RSV 相关急性下呼吸道感染病例、39% 的住院病例及 45% 的归因死亡病例均发生在这个年龄段^[14]。重症高危因素还包括早产儿慢性肺病、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^[15]。



对于RSV毛细支气管炎是否危重的识别,目前通常以喂养量、呼吸频率、胸壁吸气性三凹征、鼻翼扇动或呻吟、血氧饱和度和精神状态等6条判断标准^[16]分为轻、中、重型。见表1。

4 RSV 治疗 : 支持治疗 ≠ 不治疗

RSV感染需要的支持治疗包括氧疗、液体疗法、雾化治疗等。虽然学界对于RSV相关毛细支气管炎出现低氧血症应给予呼吸支持已达成共识,但何时启动氧疗目前尚无统一标准。美国儿科学会指南建议将氧饱和度<90%作为初始氧疗阈值^[17],英国国家卫生与保健评价研究院建议<6周龄或有基础疾病的患儿氧饱和度持续<92%时即可启动给氧^[18],国内专家建议在血氧饱和度持续<92%时给予氧疗。目前尚无证据表明90%~92%之间启动氧疗有何差异,因此在医疗资源有限的情况下,推荐90%作为初始氧疗阈值。在给予呼吸支持时应考虑个体化治疗,根据患儿病情逐级提升氧流量。低流量吸氧包括最高达2~3 L/min氧流量的鼻导管吸氧,和最高达15 L/min的面罩吸氧。经鼻高流量氧疗允许输送2~3 L/(kg·min)、最高达60 L/min的加湿加温氧气,能改善儿童呼吸参数,降低插管率^[19-20]。关于何时停氧,普遍的观点是尽早撤离氧气有利于肺复张,具体停氧的参数并无研究。

我国在RSV诊治实践中经常采用的雾化治疗并没有循证医学证据支持,临床医师的治疗观念需要革新。国内普遍推崇的RSV雾化治疗与哮喘治疗所使用的支气管扩张剂和激素几乎完全一致,然而这点在临床研究中已被充分证明无效,既不能降低住院率和缩短住院时间^[21],也无法改善包括氧饱和度在内的毛细支气管炎临床严重程度评分,还会导致呼吸频率增加和心率加快^[22],仅在患有特应性皮炎

等过敏症状或一级亲属哮喘家族史的患儿中可能存在一定的益处^[23]。基于上述证据,《共识》未推荐该疗法,这也与美国毛细支气管炎指南不推荐支气管扩张剂应用一致。

已有较多高质量研究深入探索高渗盐水雾化治疗儿童RSV相关毛细支气管炎的有效性。最近两项大规模meta分析综合多项随机对照试验结果,证实3%高渗盐水雾化有利于诱导水分子渗入肺黏膜,使支气管黏膜或黏膜下层吸收水分子,减少气道水肿,能有效改善毛细支气管炎患儿的临床症状,降低住院率及缩短住院时间^[24-25]。患儿对高渗盐水雾化的一般耐受良好,不良反应通常较轻,可能出现一过性气道痉挛性咳嗽,尤其是患有哮喘的儿童,因此建议在观察室或住院期间应用^[26]。基于此,《共识》推荐应用3%高渗盐水雾化来治疗住院患儿,且要求雾化时间少于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。

5 RSV 预防 : 疫苗开发和应用前景

大多数儿童都在2岁之前感染过RSV,再次感染很常见。RSV通常导致轻微的上呼吸道感染症状,但在高危人群中,它易导致更严重的下呼吸道感染。患重症RSV疾病风险最高的儿科人群是2岁以下婴幼儿,尤其是6月龄以下婴儿,以及患有慢性心肺疾病或存在潜在免疫问题的儿童(包括早产、先天性心脏病、气管切开术、支气管肺发育不良、慢性肺病或唐氏综合征)^[14, 27]。新冠管控期间RSV群体感染率锐减,说明戴口罩、洗手、保持安全距离等便捷的非药物性干预措施十分有效,这也给患有血液系统、神经系统等特殊基础疾病的患儿以及使用免疫抑制剂患儿的呼吸道感染性疾病的预防提供了重要参

表1 RSV毛细支气管炎病情严重程度分级^[16]

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
呼吸频率	正常或略快	>60次/min	>70次/min
胸壁吸气性三凹征	无	肋间隙凹陷较明显	肋间隙凹陷较明显
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1项即可判定

考。由于婴幼儿期的 RSV 感染与长期气道高反应性疾病以及哮喘的发生有关,因此针对 RSV 的预防不仅仅是预防当下,它可能会让儿童在整个童年时期甚至在成年后保持更健康的肺功能。对于儿童 RSV 感染的预防,最近出现了新的单克隆抗体和母体疫苗。尼塞韦单抗是首个且唯一在我国获批的 RSV 感染预防手段,也是我国首个且唯一获批为保护婴儿群体应对 RSV 感染的预防手段,适用于即将进入或出生在第 1 个 RSV 感染季的新生儿和婴儿。然而,即使 RSV 的预防取得了突破性进展,部署这些预防措施仍然存在实质性困难,尤其是对于低收入人群。RSV 和新冠、流感病毒都是儿童最常见的呼吸道病毒,在自然感染后,都不能获得永久免疫力。如果想要实现更高的 RSV 疫苗接种率,也许可以采用呼吸道病原体组合疫苗,而为 RSV 开发 mRNA 疫苗也许会使针对呼吸道病毒的组合疫苗成为可能^[28]。

参考文献:

- [1] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会感染学组,上海市医学会感染病分会,等. 儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识(2023 年版) [J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(1): 1-14.
- [2] Zhang XL, Zhang X, Hua W, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children [J]. World J Pediatr, 2024, 20(1): 11-25.
- [3] Meslé MMI, Sinnathamby M, Mook P, et al. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022 [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2023, 17(11): e13219.
- [4] Reicherz F, Xu RY, Abu-Raya B, et al. Waning immunity against respiratory syncytial virus during the coronavirus disease 2019 pandemic [J]. J Infect Dis, 2022, 226(12): 2064-2068.
- [5] Hamid S, Winn A, Parikh R, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus - United States, 2017-2023 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72(14): 355-361.
- [6] Adams G, Moreno GK, Petros BA, et al. Viral lineages in the 2022 RSV surge in the United States [J]. N Engl J Med, 2023, 388(14): 1335-1337.
- [7] 李洋,李颖,杜慧,等. 2020—2023 年湖北省某儿童医院呼吸道合胞病毒的临床流行病学特征分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(2): 213-218.
- [8] 孙宇,朱汝南,王芳,等. 2023 年春季北京地区儿童急性呼吸道感染病原谱分析 [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2): 159-164.
- [9] Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy [J]. World J Pediatr, 2017, 13(4): 293-299.
- [10] Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis [J]. Lancet, 2017, 389(10065): 211-224.
- [11] Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children [J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 62-72.
- [12] Oakley E, Brys T, Borland M, et al. Medication use in infants admitted with bronchiolitis [J]. Emerg Med Australas, 2018, 30(3): 389-397.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Kang JM, Lee J, Kim YK, et al. Pediatric intensive care unit admission due to respiratory syncytial virus: retrospective multicenter study [J]. Pediatr Int, 2019, 61(7): 688-696.
- [16] 《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.
- [17] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis [J]. Pediatrics, 2014, 134(5): e1474-e1502.
- [18] Alharbi AS, Alqwaiee M, Al-Hindi MY, et al. Bronchiolitis in children: the Saudi initiative of bronchiolitis diagnosis, management, and prevention (SIBRO) [J]. Ann Thorac Med, 2018, 13(3): 127-143.
- [19] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action [J]. Respir Med, 2009, 103(10): 1400-1405.
- [20] Sinha IP, McBride AKS, Smith R, et al. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis [J]. Chest, 2015, 148(3): 810-823.
- [21] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(6): CD001266.
- [22] 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.
- [23] Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, et al. How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(4): 526-534.
- [24] Lin J, Zhang Y, Song A, et al. Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 46-54.
- [25] Hsieh CW, Chen C, Su HC, et al. Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 434.
- [26] Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(1): 36-40.
- [27] Wang X, Li Y, Shi T, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data [J]. *Lancet*, 2024, 403(10433): 1241-1253.
- [28] Wu N, Zhang J, Shen Y, et al. A potential bivalent mRNA vaccine candidate protects against both RSV and SARS-CoV-2 infections [J]. *Mol Ther*, 2024, 32(4): 1033-1047.
- (收稿日期: 2024-05-23)
(本文编辑: 马静秋)

《信息与文献 参考文献著录规则》GB/T 7714—2015

本刊应用《信息与文献 参考文献著录规则》GB/T 7714—2015 代替 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》。与 GB/T 7714—2005 相比, 主要技术变化如下。

——该标准的名称由《文后参考文献著录规则》更名为《信息与文献 参考文献著录规则》。

——根据该标准的适用范围和用途, 将“文后参考文献”和“电子文献”分别更名为“参考文献”和“电子资源”。

——在“术语和定义”中, 删除了参考文献无须著录的“并列题名”, 增补了“阅读型参考文献”和“引文参考文献”。根据 ISO 690: 2010 (E) 修改了“文后参考文献”“主要责任者”“专著”“连续出版物”“析出文献”“电子文献”的术语、定义、英译名。

——在著录项目的设置方面, 为了适应网络环境下电子资源存取路径的发展需要, 本标准新增了“数字对象唯一标识符”(DOI), 以便读者快捷、准确地获取电子资源。

——在著录项目的必备性方面, 将“文献类型标识(电子文献必备, 其他文献任选)”改为“文献类型标识(任选)”; 将“引用日期(联机文献必备, 其他电子文献任选)”改为“引用日期”。

——在著录规则方面, 将“用汉语拼音书写的中国著者姓名不得缩写”改为“依据 GB/T 28039—2011 有关规定, 用汉语拼音书写的人名, 姓全大写, 其名可缩写, 取每个汉字拼音的首字母”。在增加了“阅读型参考文献的页码著录文章的起讫页或起始页, 引文参考文献的页码著录引用信息所在页”。在“页码”中增补了, “引自序言或扉页题词的页码, 可按实际情况著录”的条款。新增了“获取和访问路径”和“数字对象统一标识符”的著录规则。

——在参考文献著录用文字方面, 新增了“必要时, 可采用双语著录。用双语著录参考文献时, 首先用信息资源的原语种著录, 然后用其他语种著录”。

——为了便于识别参考文献类型、查找原文献、开展引文分析, 在“文献类型标识”中新增了“A”档案、“CM”舆图、“DS”数据集以及“Z”其他。

——各类信息资源更新或增补了一些示例, 重点增补了, 电子图书、电子学位论文、电子期刊、电子资源的示例, 尤其是增补了附视频的电子期刊、载有 DOI 的电子图书和电子期刊的示例以及韩文、日文、俄文的示例。

