

温州医学院

硕士学位论文

温州地区儿童呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的流行病学和临床表现及治疗分析

姓名：林洁

申请学位级别：硕士

专业：儿科学（呼吸）

指导教师：董琳；陈小芳

201105

# 温州地区儿童呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的流行病学和临床表现及治疗分析

研究生：林洁

导师：董琳主任医师 陈小芳高级实验师

温州医学院附属育英儿童医院 呼吸科

## 中文摘要

### 目的

1. 研究呼吸道合胞病毒下呼吸道感染（RSV-LRTI）住院患儿的流行病学和临床特点；分析治疗及转归。
2. 比较轻、重症 RSV-LRTI 患儿的临床特点，探讨重症 RSV-LRTI 发病的危险因素。

### 方法

#### 1. 研究对象

选择温州医学院附属育英儿童医院 2005 年 1 月~2009 年 12 月期间，因下呼吸道 RSV 感染而住院的患儿。入选标准：确诊为 RSV 感染的支气管炎、毛细支气管炎和肺炎。疾病的临床诊断符合第 7 版《实用儿科学》中的标准。重症 RSV-LRTI 参考中华医学会儿科分会呼吸学组及第 7 版《实用儿科学》有关重症肺炎的诊断标准。

#### 2. 记录观测指标

收集的数据包括：1) 一般情况：年龄、性别、发病季节、月份、住院时间等；2) 临床特征：咳嗽、喘息、气促、发热、合并症等；3) 危险因素：基础疾病、喂养方式、同胞、生产方式、喂养方式、早产等；4) 病原学检测结果：痰液呼吸道病毒抗原、衣原体抗原、痰培养、血支原体抗体及血培养等；5) 治疗：抗病毒药物、抗菌药物、激素、机械通气等；6) 转归：包括治愈、好转、自动出院、死亡。

#### 3. 病原学检测

1) 病毒及衣原体检测：采用直接免疫荧光法检测呼吸道合胞病毒(RSV) 抗原及衣原体抗原，结果判断均以见到 $\geq 2$  个完整细胞内有明亮的黄绿色荧光为阳性。2) 细菌学检测：采用 VITEK-32 全自动微生物分析仪进行菌种鉴定。3) 支原体检测：用颗粒凝集法检测血清支原体 IgM 抗体，滴度 $\leq 1:40$  为正常， $\geq 1:160$  为阳性。4) 真菌检查：真菌鉴定采用科玛嘉平板及 VITEK YBC 卡相结合的方法。

#### 4. 统计学处理

全部数据用 SPSS16.0 软件进行统计处理。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 数据以均数±标准差表示, 计量资料用  $t$  检验, Logistic 回归分析重症 RSV-LRTI 的危险因素, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 结果

5年间因LRTI住院的患儿共20986例, RSV-LRTI患儿为2515例, 占12.0%, 其中符合重症RSV-LRTI诊断标准的共306例, 占12.2%; 轻型2209例, 占87.8%。

##### 1. RSV-LRTI的流行特点

###### 1.1 年龄分布

年龄8d~5岁, 平均年龄 $7.17 \pm 7.1$ 月。其中, ~3月938例(37.3%)、~6月567例(22.5%)、~12月751例(29.9%)、~24月205例(8.2%)、>24月54例(2.1%)。1岁以内占89.7%(2256/2515), 尤其是6月以内占59.8%(1505/2515), 是RSV-LRTI的高峰年龄段。

###### 1.2 性别分布

男性 1839 例 (73.1%), 女性 676 例 (26.9%), 男女比例约为 2.7: 1。

###### 1.3 季节分布

春季(3-5月) 572例(22.7%)、夏季(6-8月) 67例(2.7%)、秋季(9-11月) 531例(21.1%)、冬季(12-次年2月) 1345例(52.5%)。冬春季占76.2%(1917/2515), 说明冬春季是温州地区RSV-LRTI的高发季节。

###### 1.4 年度分布

每年9月开始检测到RSV, 12月至次年3月为高峰期, 5月以后开始明显下降, 夏季几乎检测不到RSV。RSV-LRTI患儿年龄分布情况各年度基本相同, 发病的高峰年龄段均为1岁以内。各年度之间相同月份的发病数有波动, 但每年的12月~次年3月份均是发病的高峰期。

###### 1.5 发病地点

社区感染 2450 例 (97.4%), 医院获得性感染 65 例 (2.6%)。两组在出生体重、住院天数、入住ICU、合并基础疾病、治愈率方面比较, 有差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但在发病年龄、性别、氧疗、机械通气方面比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

###### 1.6 基础疾病

24.5%(615/2515)合并基础疾病, 包括281例先天性心脏病(CHD), 194例早产儿/低出生体重, 45例营养不良, 31例贫血, 69例消化系统疾病, 30例神经系统疾病, 27例呼吸系统发育畸形, 6例遗传代谢病, 其他疾病13例。

#### 2. 临床特点

## 2.1 临床表现

咳嗽、喘息 1870 例(74.4%)、气促 1086 例(43.2%)、呼吸困难 306 例(12.2%)、发绀 299 例(11.9%)、发热 976 例(38.8%)，体温多 38~38.9℃，其中≥39℃63 例(2.5%)，2086 例(82.8%)闻及哮鸣音，1645 例(65.4%)闻及中、小湿罗音。161 例(6.4%)发生呼吸衰竭，22 例(0.9%)出现心力衰竭，13 例(0.5%)出现电解质紊乱，7 例(0.3%)发生中毒性脑病，各有 3 例发生败血症及多脏器功能损害，各有 1 例出现脓毒性休克及消化道出血。同时有两个及以上系统损害有 16 例，主要为呼吸衰竭合并心力衰竭。

## 2.2 临床诊断

2515 例 RSV-LRTI 中，毛细支气管炎 1423 例(56.6%)，肺炎 1029 例(40.9%)，支气管炎 63 例(2.5%)。

## 2.3 住院时间

住院天数<1周883例(35.1%)，~2周1385例(55.1%)，~3周170例(6.7%)，~4周43例(1.7%)，>4周34例(1.4%)，平均住院天数 $9.74 \pm 5.3$ 天。最长住院时间65天。男童住院 $9.80 \pm 5.1$ 天，女童住院 $9.56 \pm 6.0$ 天，差异无统计学意义( $t=1.015$ ,  $P=0.310$ )。

## 2.4 合并感染

2515 例患儿均进行痰液病原学检测，76 例血培养检查，结果 12.8% (321/2515) 合并感染，其中 9.6% (241/2515) 合并细菌感染。痰液中共检出病原体 369 株，其中革兰阴性菌 167 株(45.3%)，主要为肺炎克雷伯菌(K.pn)和大肠埃希菌(E.coli)，其次为革兰阳性菌 95 株(25.7%)，主要为肺炎链球菌(SP)。10 例合并两种及以上细菌混合感染。检出真菌 5 株(1.4%)，均为白假丝酵母菌，其中 4 例合并细菌感染；检出其他呼吸道病毒 34 株(9.2%)，衣原体 46 株(12.5%)，支原体 22 株(6.9%)。3 例血培养阳性，其中 1 例痰培养及血培养均为肺炎链球菌。

## 3. 治疗

抗病毒治疗2069例(82.3%)，静脉激素治疗1551例(61.7%)，雾化吸入激素2227例(88.5%)，雾化吸入支气管扩张剂883例(35.1%)，吸氧1084例(43.1%)，其中36例(1.4%)进行气管插管机械通气；126例(5.0%)入住PICU。

1739 例(69.1%)使用抗生素，以头孢菌素类最多，达 58.5%，其次为大环内酯类和β-内酰胺类+酶抑制剂。一联使用 1567 例(62.3%)，主要为头孢菌素类(51.7%)；二联使用 167 例(6.6%)，以头孢菌素类+大环内酯类最常见；三联使用 5 例(0.2%)，均为两种抗生素联合抗真菌药物。11 例(0.4%)进行抗真菌治疗者中 5 例为治疗性使用。抗菌药物使用<1 周 1308 例(75.2%)，~2

周 361 例 (20.8%)，~3 周 39 例 (2.2%)，~4 周 15 例 (0.9%)，>4 周 16 例 (0.9%)，中位时间为 6.8 天。

#### 4. 转归

治愈 2215 例 (88.1%)，好转 286 例 (11.4%)，未愈自动出院 13 例 (0.5%)，死亡 1 例 (0.04%)。

#### 5. 轻、重症 RSV-LRTI 的各因素比较

两组在性别、季节分布、剖宫产、喂养方式比例方面的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。在合并感染、基础疾病 (先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、神经系统疾病、消化系统疾病、脑发育不全、营养不良)、同胞、年龄、出生体重因素上比较，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。重症 RSV-LRTI 患儿在全身激素、支气管扩张剂和氧疗使用率显著高于轻症患儿，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )，雾化吸入激素和抗病毒治疗显著低于轻症感染 ( $P<0.05$ )。重症患儿的住院天数比轻症者为长，治愈率明显低于轻症者 ( $P<0.01$ )。

#### 6. 重症 RSV-LRTI 的危险因素

经多因素 Logistic 回归分析结果，小于 3 月、合并基础疾病包括先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、脑发育不全、营养不良是发生重症 RSV-LRTI 的独立危险因素 (均  $P<0.01$ )。

#### 结论

1. RSV 是温州地区下呼吸道感染住院患儿常见的病原。
2. RSV-LRTI 主要见于 1 岁以内，尤其是 6 个月以内，男性多于女性，冬春季好发；24.5% 合并基础疾病，以先天性心脏病最多见；6.4% 并发呼吸衰竭；9.6% 合并细菌感染，以肺炎链球菌最常见；
3. 社区获得性感染占 97.4%，医院获得性感染占 2.6%，医院获得性 RSV 感染患儿病情较重；
4. 58.5% 使用头孢菌素治疗，82.3% 接受抗病毒治疗，各有 61.7% 和 88.5% 接受静脉和雾化吸入激素治疗，35.1% 雾化吸入支气管扩张剂。5% 入住 ICU，1.4% 需气管插管机械通气。大多数预后良好，死亡率小于 0.1%；
5. 小于 3 月、合并先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、脑发育不全、营养不良是发生重症 RSV-LRTI 的危险因素。

关键词：呼吸道合胞病毒；下呼吸道感染；流行病；治疗；危险因素

# **The Analysis of epidemiological and clinical features and treatment of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in children in Wenzhou**

Postgraduate: Lin jie

Directors: DONG Lin, CHEN Xiao-fang

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital Affiliated to Wenzhou  
Medical College

## **Abstract**

### **OBJECTIVES**

1. To study epidemiological and clinical features of children hospitalized with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infections(LRTI); analysis of treatment and prognosis.
2. Clinical features compared between mild and severe RSV-LRTI in children; Discussion the risk factors of severe RSV-LRTI.

### **METHODS**

1. The selection of the subjects

The medical records of 2515 children with RSV infections in LRTI admitted to Affiliated Children's Hospital of Wen Zhou Medical College during 5 years from Jan. 2005 to Dec.2009 were reviewed. All patients were identified RSV infection of bronchitis、 bronchiolitis or pneumonia. according to 《Practical Paediatric》 diagnosis standard. Severe RSV-LRTIs were in reference to the Chinese branch of Respiratory Medicine Pediatric study group and 《Practical Paediatric》 diagnosis standard of severe pneumonia.

2. The recording of observations

The following indicators were recorded: 1)General situations:gender,age,seasons, years, hospital stay,etc. 2) Clinical characteristics:coughing,wheezing, tachypnea, fever, etc. 3)Risk factors: underlying diseases, feeding, fellow, premature birth, etc. 4) Pathogen tests: RSV antigens and Chlamydia antibody were detected by sputum, sputum culture, mycoplasma antibody and blood culture etc. 5) Treatment: antibiotic therapy, antiviral therapy, hormone therapy,mechanical ventilation, etc. 6) Prognosis: including cured, improved, discharged and death.

3. Pathogen tests

1) Detection of virus and Chlamydia: RSV antigens and Chlamydia antibody were detected by the Direct immuno-fluorescence (DIF) assay, RSV were considered positive by over 2 kelly fluorescence in fulfilled cell. 2) Bacterial test: bacteria were identified by the VITEK-32 automatic microorganism assay. 3) Mycolasma test: particle agglutination assay detects serum mycolasma IgM antibodies, titer  $\leq 1:40$  for the normal,  $\geq 1:160$  were considered positive. 4) Fungal test: the method of combining Kema Jia plate with VITEK YBC card.

#### 4. Statistical analysis

The data were performed with the soft of Statistical Program for Social Science release 16.0 (SPSS 16). Enumeration data was performed by the Chi-square. Data presented as mean  $\pm$  standard deviation. Measurement data was performed by t test. Logistic regression analysis was performed by risk factors of severe RSV infection. A p value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

A total of 20986 children hospitalized were reviewed about lower respiratory tract infections during 5 years, children with RSV-LRTI were 2515 cases, the detection rate was 12.0%, children with severe RSV-LRTI were 306 cases, accounting for 12.2%; Mild 2209 cases, accounting for 87.8%.

#### 1. The epidemiological features of RSV-LRTI

##### 1.1 Age distribution

Children with RSV-LRTI aged 8d~5y, mean age  $7.17 \pm 7.1$  months. 0~3 months 938 cases (37.3%), 3~6 months 567 cases (22.5%), 6~12 months 751 cases (29.9%), 12~24 months 205 cases (8.2%), >24 months 54 cases (2.1%). 0~12 months old occupied 89.7%, especially within 6 months occupied 59.8% was the peak age of RSV-LRTI.

##### 1.2 Sex distribution

Male 1839 cases (73.1%), female 676 cases (26.9%), both the proportion was 2.7:1.

##### 1.3 Season distribution

In spring (Mar. to May) 572 cases (22.7%), summer (Jun. to Aug.) 67 cases (2.7%), autumn (Sep. to Nov.) 531 cases (21.1%), and winter (Dec. to Feb. of the next year) 1345 cases (52.5%). Winter and spring occupied 76.2% (1917/2515) was the peak season of RSV-LRTI.

##### 1.4 Year distribution

Detected RSV beginning in September each year, in December to March of the next year as the peak, in May began to decrease obviously, in Summer was almost undetectable RSV. Each of the years 2005~2009 in the peak age was 0~12 months, annual winter and spring were the peak seasons, December to March of the next year were the peak months.

### 1.5 Disease sites

Community-acquired RSV infection were 2450 (97.4%), hospital-acquired infections 65(2.6%). In birth weight, length of stay, stay ICU, combined underlying diseases, recovery rates, the two group had significant differences ( $P < 0.05$ ), but in age, sex, oxygen therapy, mechanical ventilation, the two group had no significant differences ( $P > 0.05$ ).

### 1.6 Underlying disease

24.5% (615/2515) had underlying diseases, including 281 congenital heart disease, 194 premature birth and low birth weight, 45 malnutrition, 31 anemia, 69 digestive diseases, 30 nervous system malformations, 27 respiratory diseases, 6 inherited metabolic diseases and 13 other diseases.

## 2. Clinical features

### 2.1 Clinical manifestations

Coughing, wheezing 1870 cases (74.4%), tachypnea 1086 cases (43.3%), dyspnea 306 cases (12.2%), cyanosis 299 cases (11.9%), fever 976 cases (38.8%), almost in 38~39 °C, with  $T \geq 39^{\circ}\text{C}$  accounting 2.5%, wheezing rale 2086 cases (82.8%), small and medium moist rales 1645 cases (65.4%). 161 (52.6%) had respiratory failure, 22 (7.2%) developed heart failure, 7 (2.3%) had toxic encephalopathy, 3 each (1.0%) developed sepsis and multiple organ dysfunction, 1 each had septic shock and alimentary tract hemorrhage.

### 2.2 Clinical diagnosis

Among 2515 cases of RSV-LRTI, bronchiolitis 1423 cases (56.6%), pneumonia 1029 cases (40.9%), bronchitis 63 cases (2.5%).

### 2.3 Length of hospital stay

<1 week 833 cases (35.1%), ~2 weeks 1385 cases, ~3 weeks 170 cases (6.7%), ~4 weeks 43 cases (1.7%), >4 weeks 34 cases (1.4%), the average length of stay was (9.74±5.3) d, the maximum length of stay was 6.6d. Boy hospitalized (9.80±5.1)d, girl hospitalized (9.56±6.0)d, two groups had no significant difference ( $P > 0.05$ ).

### 2.4 Co-infection



2515 cases were detected pathogen in sputum, 76 cases were blood culture. 12.8% (321/2515) was combined with other pathogenic infection. 9.6% (241/2515) was combined with bacterial infection. 369 strains of pathogens were identified out from sputum, Gram-negative bacteria (45.3%), the predominant isolate was K.pn and E.coli, followed by Gram-positive bacteria (25.7%), SP was the predominant .5(1.4%) strains of fungi, Other respiratory virus 34 (9.2%), 46 strains (12.5%) of Chlamydia, 22 strains (6.9%) of Mycoplasma. 3 cases of blood culture were positive, 1 cases of sputum culture and blood culture were SP.

### 3. Treatment

The use of anti-virus treatment was 2069 cases (82.3%), intravenous corticosteroids 1551 (61.7%), inhaled corticosteroids 2227 (88.5%), nebulized bronchodilators 883 (35.1%) and oxygen 1084 (43.1%), 36 cases (11.8%) were intubated with mechanical ventilation; 126 cases (5.0%) were admitted PICU.

1739 cases (69.1%) of children were use of antibiotics, cephalosporins utilization up to 58.5%, followed by macrolides and  $\beta$ -lactam inhibitor. An antibiotic used alone accounted for 62.3%, mainly cephalosporins (51.7%). Two together accounted for 6.6%, mainly cephalosporins and macrolides. Triple use accounted for 0.2%, all were two antibiotics combined antifungal, 11 case (0.4%) for anti-fungal treatment, 5 case were therapeutic use. There were 1308 cases (75.2%) antibiotics use less than one week, ~2 weeks 361 (20.8%), ~3 weeks 39 (2.2%), ~4 weeks 15 (0.9%), >4 weeks 16 (0.9%), the median time was 6.8d.

### 4. Prognosis

2215 cases (88.1%) were cured, 286 (11.4%) improved, 13 (0.5%) were discharged cured, 1 (0.04%) died.

### 5. Factors compared between mild and severe groups

The two groups in sex, seasonal distribution, cesarean section, feeding, had no significant differences ( $P > 0.05$ ). In co-infection, underlying diseases (congenital heart disease, premature birth and low birth weight, respiratory disease malformations, digestive diseases, nervous system diseases, malnutrition, cerebral hypoplasia), sibling, the two groups had significant differences ( $P < 0.05$ ). The use rate of the systemic hormones, bronchodilators and oxygen in severe group was higher than the mild group ( $P < 0.01$ ), the use rate of inhaled hormone and anti-virus treatment was lower than the mild group ( $P < 0.05$ ). The length of hospital stay in severe group was longer than the mild groups, but the cure rate was lower than the mild groups ( $P < 0.05$ ).

## 6. The risk factors of severe RSV-LRTI

By multivariate Logistic regression analysis, less than 3months, underlying diseases including congenital heart disease, premature birth and low birth-weight, respiratory disease malformations, cerebral hypoplasia, malnutrition were the independent risk factors of severe RSV-LRTI.

## CONCLUSIONS

1. RSV was a common cause in children hospitalized with LRTI in Wenzhou.
2. RSV-LRTI occurs in infants less than 1 year, especially within 6 months, boys are more susceptible, prevalent in spring and winter. Underlying diseases were found in 24.5% of cases, CHD was the most common; 6.4% had respiratory failure; 9.6% combined with bacterial infection, SP was the most common.
3. 97.4% community-acquired RSV infection, 2.6% hospital-acquired RSV infection. Hospital-acquired RSV infection was more severe than the community-acquired infection in children.
4. 58.5% received cephalosporin therapy, 82.3% received anti-virus treatment, 61.7% and 88.5% received intravenous and inhaled corticosteroids, 35.1% received nebulized bronchodilators. 5% stay ICU, 1.4% requiring intubated and mechanical ventilation. Most children had good prognosis, the mortality rate was less than 0.1%.
5. Less than 3months, combined with congenital heart disease, premature birth and low birth-weight, respiratory disease malformations, cerebral hypoplasia, malnutrition were the independent risk factors of severe RSV-LRTI.

## KEY WORDS

Respiratory syncytial virus; Lower respiratory tract infection; Epidemiology; Treatment; Risk factor

全文缩略词表<sup>\*</sup>

简写	英文全称	中文全称
LRTI	Lower respiratory tract infection	下呼吸道感染
RSV	Respiratory syncytial virus	呼吸道合胞病毒
CLSI	Clinical and Laboratory Standard Institute	美国临床实验室标准委员会
PBS	Phosphate buffer saline	磷酸盐缓冲液
VAP	Ventilator-associated pneumonia	呼吸机相关性肺炎
CLD	Chronic lung disease	慢性肺疾病
CHD	Congenital heart disease	先天性心脏病
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	支气管肺发育不良
ADV	Adenovirus	腺病毒
IV-A	Influenza virus type A	流感病毒 A 型
IV-B	Influenza virus type B	流感病毒 B 型
PIV-I	Parainfluenza virus type I	副流感病毒 I 型
PIV-II	Parainfluenza virus type II	副流感病毒 II 型
PIV-III	Parainfluenza virus type III	副流感病毒 III 型
SP	Streptococcus pneumoniae	肺炎链球菌
E.coli	Escherichia coli	大肠埃希菌
K.pn	Klebsiella pneumoniae	肺炎克雷伯杆菌
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
MRSE	Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis	耐甲氧西林表皮葡萄球菌

# 温州地区儿童呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的流行病学和临床表现及治疗分析

## 前言

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是婴幼儿下呼吸道感染最重要的病原<sup>[1]</sup>,也是冬春季婴幼儿住院的最主要原因,严重危害婴幼儿健康。国外研究表明RSV也是儿童重症肺炎的主要病原<sup>[7]</sup>。全球每年因RSV感染直接或间接死亡的儿童约60万<sup>[2]</sup>。医院获得性RSV感染是儿童死亡的另一个重要的因素。RSV感染好发于2岁以下婴幼儿,1岁以内感染约占60%,6个月以内是发病的高峰时段;超过65%的儿童在1岁前感染过RSV,2岁时感染率达100%,每年有50~90%毛细支气管炎和10~30%肺炎是RSV感染所致<sup>[3]</sup>。最新的一项流行病学研究发现<sup>[4]</sup>,5067例5岁以下儿童中有18%发生RSV感染,6个月以下儿童RSV感染年住院率为17%,5岁以上儿童为3%。

RSV感染全年均可发病,流行有明显的季节性,而各地区有各自独特的病毒活动气候特征,因此在世界各地确定RSV活动的季节性是非常重要的。在温带地区,流行多在秋季和冬季<sup>[5]</sup>。热带地区流行多在夏季<sup>[6]</sup>。典型的RSV暴发通常在11月或12月开始,在1月或2月达高峰,3月或4月结束,持续4~5个月。虽然RSV发病季节可预知,但是发病时间、持续时间、严重程度及峰活动在不同地区和监测年份会有变化。例如在佛罗里达州的西南,西北和东北地区,RSV流行季节有7~8个月;而在中部和东南部地区,RSV流行季节可以持续11~12个月<sup>[6]</sup>。有研究显示<sup>[8]</sup>,在2002年10月至2006年5月,美国每周RSV检测数与环境温度、气压、相对湿度、蒸汽、露点、降水和时间有关,尤其与温度关系密切,每周平均温度与RSV活动性呈负相关,是最重要的气候特征。还有研究显示<sup>[9]</sup>,在热带或亚热带地区,RSV流行可能发生在炎热的雨季,例如在香港,而在英国RSV感染暴发于11月和4月之间,高峰出现在12月、1月和2月,平均持续22周。

一些危险因素与儿童RSV感染有关,包括出生距RSV感染季节少于6个月,多胎,缺乏母乳喂养,有学龄期同胞,日托儿童,两个或两个以上家庭成员共居一间卧室,暴露于被动吸烟的环境中,和母亲受教育程度低<sup>[10]</sup>。儿童严重RSV感染的危险因素,包括早产和低出生体重,慢性肺疾病(CLD),如支气管肺发育不良(BPD),先天性心脏病(CHD),神经肌肉疾病,免疫缺陷病,男性,母亲妊娠期吸烟,多胎,社会经济地位低<sup>[10,11,12]</sup>。研究表明相当多因毛细支气管炎死亡的儿童合并有基础疾病,如心脏病、神经系统疾病、染色体异常和免疫功能低下<sup>[13,14]</sup>。如果一名婴儿同时有两个危险因素,RSV相关住院的危险性至少增加3.62倍<sup>[15]</sup>。32孕周内出生的婴儿患RSV毛细支气管炎死亡的危险性为足月儿的17倍,而出生在32至35孕周的婴幼儿死亡的危险性约为足月儿的5倍<sup>[14]</sup>。另

有报道低出生体重也会增加 RSV 毛细支气管炎死亡的风险性。RSV 毛细支气管炎的死亡率在出生体重不足 1500 克婴儿中最高<sup>[14]</sup>。科罗拉多州的一项研究显示<sup>[16]</sup>，生活在高海拔地区（2500 米以上）与 RSV 相关疾病的住院风险增加有关，海拔高度的影响在 1~4 岁儿童比婴幼儿更为明显。最新的研究发现 33-35 孕周出生的早产儿 RSV 相关疾病住院的危险性最高<sup>[17]</sup>。因而，及时识别基础疾病，对于重症 RSV 感染的早期干预将有积极意义。

既往国外多篇临床研究发现，RSV 合并细菌感染的发生率非常低，仅小于等于 2%<sup>[18,19,20]</sup>。但近年研究显示，RSV 合并细菌感染并非少见，可能与严重程度、机械通气、原有基础疾病等有关。Valazquez<sup>[21]</sup>报道重症 RSV 肺炎合并细菌性肺炎的达 25%。Thorburn<sup>[22]</sup>的回顾性研究显示 165 例重症 RSV 感染而收住 PICU 的患儿，40% 以上合并细菌感染。Levin 等<sup>[23]</sup>一项前瞻性研究表明，RSV 感染并发呼吸衰竭的患儿中，发生细菌性肺炎的可能大于等于 20%。Duttweiler 等<sup>[24]</sup>报道 57 例接受机械通气者中的 RSV 毛细支气管炎患儿中有 44% 发生细菌性肺炎。Purcell 等<sup>[18]</sup>对 RSV 合并细菌感染的患儿分析发现，17% 合并基础疾病，以先天性心脏病为主。可见重症 RSV 感染收住 ICU、机械通气的患儿合并肺部细菌感染的机会明显增加，基础疾病的存在可能导致 RSV 感染的患儿更易合并细菌感染，并导致住院时间的延长，甚至更易进展成严重的 RSV 感染。

RSV 感染时抗生素的使用指征及品种选择一直备受儿科医师关注。临床上对于严重 RSV 感染患儿，特别是收住 PICU，甚至需要机械通气，有基础疾病的患儿，合并细菌感染的几率明显升高，这些危重症患儿面临着进展成细菌性肺炎的风险，对这类患儿足以预防性或经验性使用抗生素治疗，当病原体明确后，根据临床情况和药敏结果，改用针对性强调抗菌药。Bloomfield<sup>[25]</sup>等推荐在以下情况可考虑使用抗生素：1）医院获得性感染；2）因严重感染收住 PICU，尤其需要机械通气者；3）具有严重 RSV 感染高危因素，如早产儿、支气管肺发育不良、先天性心脏病（尤其为紫绀型）、先天性或获得性免疫缺陷病以及囊性纤维化者；4）临床上强烈怀疑细菌感染，如超高热、中毒症状及败血症征象。

本文通过回顾性分析我院 2005 年 1 月~2009 年 12 月 2515 例住院的 RSV-LRTI 患儿的临床资料，掌握温州地区 RSV-LRTI 的流行病学特点、合并感染、抗菌药物的使用及医院获得性 RSV 感染情况，并对轻、重症 RSV-LRTI 患儿的临床特点进行比较，分析发生重症 RSV-LRTI 的危险因素，从而为温州地区儿童 RSV 感染尤其是重症 RSV-LRTI 的临床防治工作提供依据。

## 材料与方法

### 1. 研究对象:

选择温州医学院附属育英儿童医院 2005 年 1 月~2009 年 12 月期间, 因下呼吸道 RSV 感染而住院的患儿。入选标准: 确诊为 RSV 感染的支气管炎、毛细支气管炎和肺炎。诊断符合第 7 版《实用儿科学》中有关支气管炎、毛细支气管炎和肺炎的标准<sup>[26]</sup>。临床表现可有发热或不伴发热, 咳嗽, 可伴喘息, 或气促、发绀, 小婴儿可出现口吐白沫、拒奶; 体征上呼吸正常或增快, 可伴三凹征, 两肺可闻及不固定干、湿啰音, 或是闻及固定的中、小湿啰音; 胸部 X 片可发现肺纹理增多、增粗, 或两肺可见小斑片影、片状影、网格状影, 或两肺可见局部密度增高影、肺不张。重症 RSV-LRTI 参考中华医学会儿科分会呼吸学组<sup>[27]</sup>及第 7 版《实用儿科学》<sup>[26]</sup>有关重症肺炎的诊断标准, 本文的标准如下: (1) 气促、呼吸困难、鼻翼扇动、三凹征、发绀; (2) 间歇性呼吸暂停, 呼吸呻吟; (3) 有心力衰竭、呼吸衰竭、中毒性脑病、微循环障碍、休克任一项者; (4) 并脓胸、脓气胸和(或)败血症、中毒性肠麻痹者; (5) 多器官功能障碍者; (6) 全身中毒症状重, 或有超高热; (7) 有脱水征或喂养困难。医院获得性感染: 入院 48 h 后发生的感染和入院 48 h 内使用呼吸机治疗后发生的感染<sup>[28]</sup>; 社区获得性感染: 入院 48h 内未使用侵入性治疗仍发生的感染。

### 2. 观测指标

收集的数据包括: 1) 一般情况: 年龄、性别、发病季节、年份、住院时间等; 2) 临床特征: 咳嗽、喘息、气促、发热等; 3) 危险因素: 基础疾病、喂养方式、学龄期同胞、早产等; 4) 病原学检测结果: 痰液找呼吸道病毒抗原、衣原体抗原、痰培养、血支原体抗体及血培养等; 5) 治疗: 抗菌药物、抗病毒药物、激素、机械通气等; 6) 转归: 包括治愈、好转、自动出院、死亡。

### 3. 病原学检测方法

#### 3.1 标本采集

所有患儿于入院 48 小时内采集深部气道分泌物标本, 机械通气者从气管导管负压吸取痰液置于无菌试管中, 均经检验为合格痰液(痰涂片检查示每高倍视野下白细胞数: 鳞状上皮细胞>2.5)来进行培养, 若不合格再次留取痰标本, 直到合格为止。病程中考虑继发感染者行再次行痰液检查, 考虑有败血症者行血培养。

#### 3.2 病毒及衣原体检测

将采集的痰液标本用旋涡混合器充分打散, 1500r/min 离心 10min, 弃上清, 沉淀物用 pH 7.2, 0.01mmol/L 磷酸盐缓冲液(PBS) 8-10ml 洗涤 2 次, 用少量 PBS(约 1ml)调成悬液呈淡云雾状 0.3ml 制片, 空气中干燥后用冷丙酮固定 10min。

采用直接免疫荧光法检测呼吸道合胞病毒、腺病毒(Adenovirus, ADV)、流感病毒 A 型(Influenza virus type A, IV-A)、流感病毒 B 型(Influenza virus thpe B, IV-B)、副流感病毒 I 型(Parainfluenza virus type I, PIV-I)、II 型(PIV-II)、III 型(PIV-III) 7 项病毒抗原及衣原体抗原, 具体过程按试剂说明书操作, 结果判断以见到 $\geq 2$  个完整细胞内有明亮的黄绿色荧光为阳性, 试剂盒分别购自美国 Chemicon 公司。

### 3.3 支原体检测

采用日本富士公司生产的 Serodia-Myco II 试剂盒, 用颗粒凝集法检测血清支原体 IgM 抗体, 滴度 $\leq 1:40$  为正常,  $\geq 1:160$  为阳性。

### 3.4 细菌及真菌检测

将采集的下呼吸道分泌物先涂片后培养, 镜检符合鳞状上皮细胞 $<10$ 个/低倍视野, 多核白细胞 $>25$ 个/低倍视野后, 将痰液接种于5%绵羊血琼脂平板及流感嗜血杆菌平板(HAEM:法国生物梅里埃公司产品), 分别置 $35^{\circ}\text{C}$ 的孵箱和 $35^{\circ}\text{C}$ 、7% $\text{CO}_2$ 的孵箱中培养18-24小时。细菌菌种鉴定采用法国生物梅里埃公司VITEK232全自动微生物分析仪进行。血培养标本为静脉血, 注入BacT/Alert小儿抗生素综合瓶, 在BacT/Alert3D全自动培养仪中培养, 仪器监测阳性后转种分离平板, 培养7天仍没有阳性报警提示的标本转种血平板和沙氏平板。真菌鉴定采用科玛嘉平板及VITEK YBC卡相结合的方法。

## 4. 统计学方法

全部数据用SPSS16.0软件进行统计处理。计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 计量资料用 $t$ 检验, Logistic回归分析重症RSV-LRTI的危险因素, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. LRTI-RSV 的流行特点

本文回顾性分析了2005年1月~2009年12月期间，因RSV-LRTI收住温州医学院附属第二医院育英儿童医院的患儿。5年间共收集了因LRTI住院的患儿共20986例，RSV检出阳性共2515例，检出率为12.0%，其中符合重症RSV-LRTI诊断标准的共306例，占12.2%；轻症2209例，占87.8%。

#### 1.1 年龄分布

年龄8d~5岁，平均年龄 $7.17 \pm 7.1$ 月。其中，~3月938例（37.3%）、~6月567例（22.5%）、~12月751例（29.9%）、~24月205例（8.2%）、>24月54例（2.1%）。1岁以内占89.7%（2256/2515），尤其是6月以内占59.8%（1505/2515），是RSV-LRTI的高峰年龄段。各年龄段RSV阳性检出例数（图1-1）。

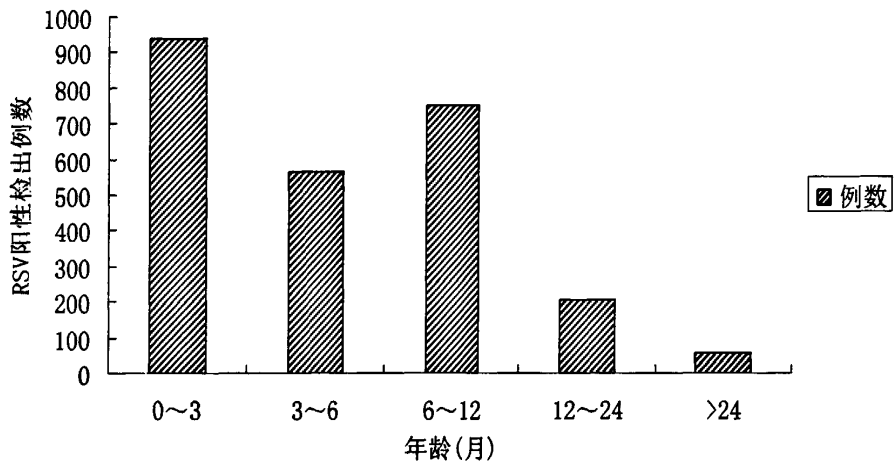


图 1-1 RSV 阳性患儿的年龄分布

#### 1.2 性别分布

男性1839例（73.1%），女性676例（26.9%），男女比例约为2.7:1。

#### 1.3 季节分布

春季（3-5月）572例（22.7%）、夏季（6-8月）67例（2.7%）、秋季（9-11月）531例（21.1%）、冬季（12-次年2月）1345例（52.5%）。冬春季占76.2%（1917/2515），说明冬春季是温州地区RSV-LRTI的高发季节。12月~次年3月份是儿童RSV-LRTI发病的最高峰月份。各月份RSV阳性检出例数（图1-2）。



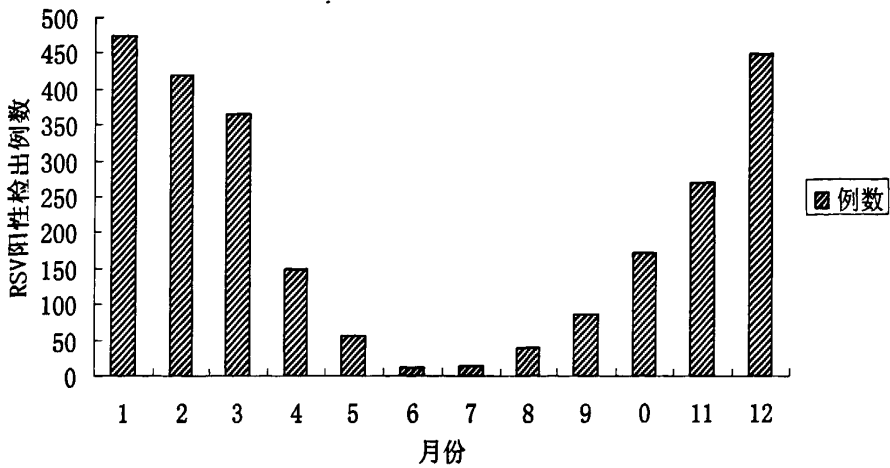


图 1-2 5 年不同月份 RSV 阳性患儿分布

### 1.4 年度分布

每年9月开始检测到RSV, 12月至次年3月为高峰期, 5月以后开始明显下降, 夏季几乎检测不到RSV(图1-3)。年龄分布情况各年度基本相同, 发病的高峰年龄段均为1岁以内(图1-4)。各年度之间相同月份的发病数有波动, 但每年的12月~次年3月份均是发病的高峰期(图1-5)。

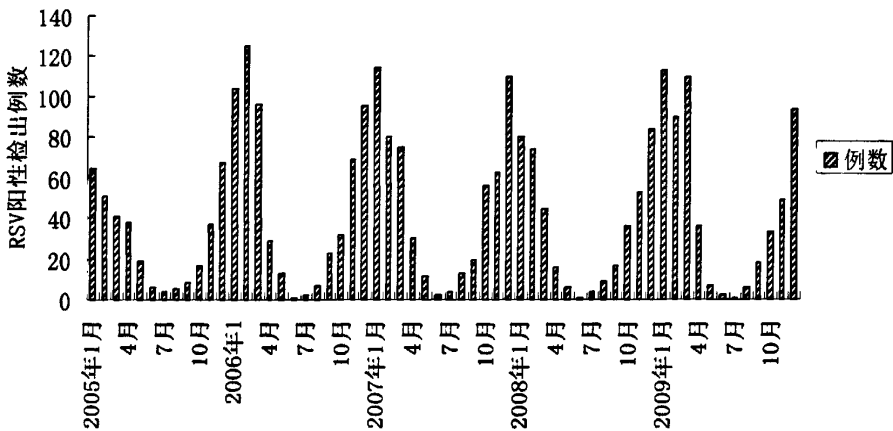


图 1-3 2005-2009 年 RSV-LRTI 的流行情况

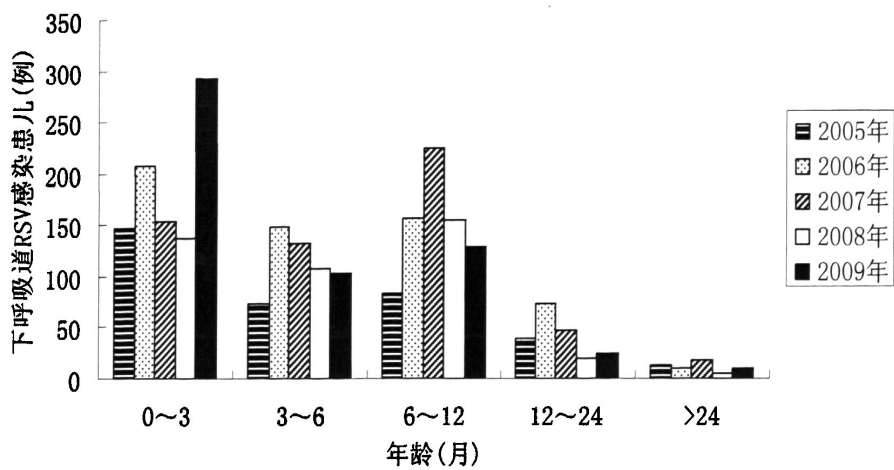


图 1-4 各年度不同年龄 RSV-LRTI 患儿分布

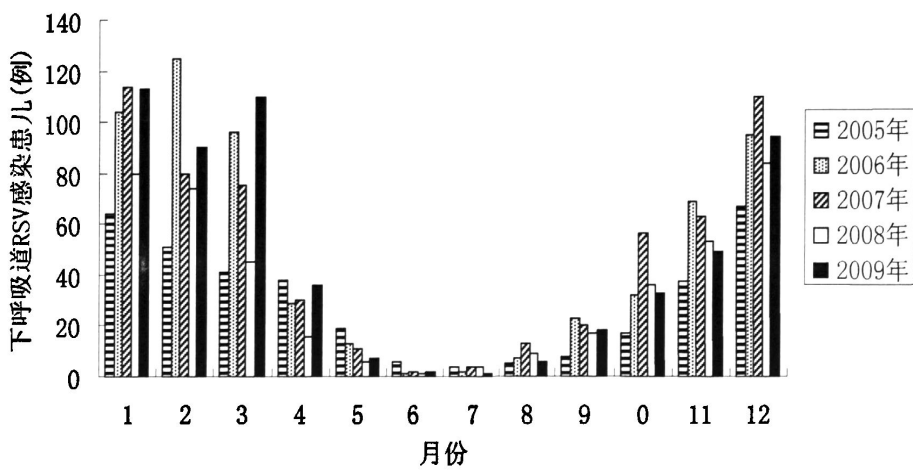


图 1-5 各年度不同月份 RSV-LRTI 患儿分布

1.5 发病地点

社区获得性感染 2450 例 (97.4%)，医院获得性感染 65 例 (2.6%)。两组在出生体重、住院天数、入住 ICU、合并基础疾病、治愈率方面比较，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。表明医院获得性 RSV 感染更易发生在低出生体重和有基础疾病患儿，导致住院时间延长，病情加重。在发病年龄、性别、氧疗、机械通气方面比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 1)。

表 1 社区感染与医院获得性感染患儿一般资料比较

项目	社区感染组 (n=2450)	院内感染组 (n=65)	t/ $\chi^2$	P 值
	n (%)	n (%)		
性别				
男	1794 (73. 2)	45 (26. 6)	0. 514	0. 473
女	656 (26. 8)	20 (11. 8)		
年龄 (月)	7. 12±6. 967	7. 34±5. 624	0. 251	0. 802
出生体重 (kg)	3. 221±0. 554	3. 08±0. 487	2. 016	0. 044
住院天数	9. 76±5. 424	20. 18±9. 319	14. 930	0. 000
氧疗	1053 (43. 0)	31 (47. 7)	0. 573	0. 449
机械通气	33 (1. 3)	3 (4. 6)	2. 758	0. 097
入住 ICU	115 (4. 7)	11 (16. 9)	17. 412	0. 000
基础疾病	574 (23. 4)	41 (66. 1)	53. 881	0. 000
转归				
治愈	2165 (88. 4)	50 (76. 9)	7. 894	0. 005
好转	271 (11. 1)	15 (23. 1)		
未愈自动出院	12 (0. 5)	1 (1. 5)		
死亡	0	1 (0. 04)		

基础疾病包括早产、先天性心脏病、呼吸系统发育畸形、消化系统疾病和神经系统疾病。

1.6 基础疾病

24.5% (615/2515) 合并基础疾病，这些疾病共 696 例次，包括 281 例先天性心脏病(CHD)，包括房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等，194 例早产/低出生体重，45 例营养不良，31 例贫血，69 例消化系统疾病（60 例巨细胞病毒肝炎、7 例胃食管反流、1 例坏死性小肠结肠炎肠切除术后、1 例回肠造瘘术后），30 例神经系统疾病（包括 21 例脑发育不全、3 例颅内出血、3 例新生儿缺血缺氧性脑病、3 例癫痫），27 例呼吸系统发育畸形（10 例支气管肺发育不良、10 例气管支气管狭窄、7 例先天性喉喘鸣），6 例遗传代谢病（4 例 21 三体综合征、2 例糖原累积症），其他疾病 13 例（图 1-6）。

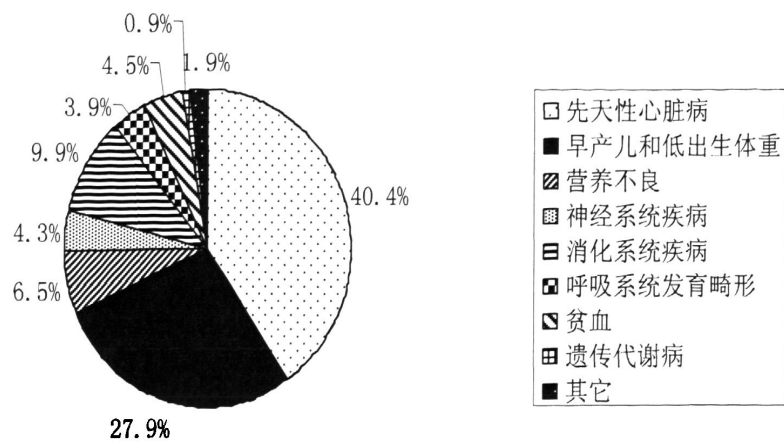


图 1-6 RSV-LRTI 患儿的基础疾病构成

2. 临床特点

2.1 临床表现

咳嗽、喘息 1870 例(74.4%)、气促 1086 例(43.2%)、呼吸困难 306 例(12.2%)、发绀 299 例 (11.9%)、发热 976 例 (38.8%)，体温多 38~38.9℃，其中≥39℃63 例(2.5%)，2086 例 (82.8%) 闻及哮鸣音，1645 例 (65.4%) 闻及中、小湿罗音。195 例(7.8%)出现并发症，包括 161 例(6.4%)发生呼吸衰竭，22 例(0.9%)出现心力衰竭，13 例 (0.5%) 出现电解质紊乱，7 例 (0.3%) 发生中毒性脑病，各有 3 例 (0.1%) 发生败血症及多脏器功能损害，各有 1 例出现脓毒性休克及消化道出血。同时有两个及以上系统损害有 16 例，主要为呼吸衰竭合并心力衰竭。

2.2 临床诊断

临床诊断为毛细支气管炎 1423 例 (56.6%)，肺炎 1029 例 (40.9%)，支气管炎 63 例 (2.5%)。

2.3 住院时间

住院天数<1周883例(35.1%)，~2周1385例(55.1%)，~3周170例(6.7%)，~4周43例 (1.7%)，>4周34例 (1.4%)，平均住院天数9.74±5.3天。最长住院时间65天。男童住院9.80±5.1天，女童住院9.56±6.0天，差异无统计学意义 ( $t=1.015$ ,  $P=0.310$ )。

2.4 合并感染

2515 例患儿均进行痰液病原学检测，76 例行血培养检查，结果 12.8% (321/2515) 合并感染，其中 9.6% (241/2515) 合并细菌感染。痰液中共检出病原体 369 株，其中革兰阴性菌 167 株 (45.3%)，主要为肺炎克雷伯菌和大肠

埃希菌，其次为革兰阳性菌 95 株（25.7%），主要为肺炎链球菌。10 例合并两种及以上细菌混合感染。检出真菌 5 株（1.4%），均为白假丝酵母菌，其中 4 例合并细菌感染；检出其他呼吸道病毒 34 株（9.2%），衣原体 46 株（12.5%），支原体 22 株（6.9%）。3 例血培养阳性分别为粪肠球菌、肺炎链球菌和人葡萄球菌人亚种，其中 1 例痰培养及血培养均为肺炎链球菌。11 例呼吸机相关肺炎（Ventilator-associated pneumonia, VAP）患儿共检出 31 株细菌，以嗜麦芽窄食单胞菌、皮氏伯克霍尔德菌、铜绿假单胞菌为主（表 2）。

表 2 RSV-LRTI 患儿痰液中合并其他病原比较（株数，%）

病原	菌株	构成比(%)
革兰阴性杆菌	167	45.2
肺炎克雷伯菌	58	15.7
大肠埃希菌	39	10.6
嗜麦芽窄食单胞菌	12	3.3
皮氏伯克霍尔德菌	7	1.9
铜绿假单胞菌	5	1.4
流感嗜血杆菌	29	7.9
洋葱伯克霍尔德菌	4	1.1
粘质沙雷菌	4	1.1
鲍曼不动杆菌	2	0.5
阴沟肠杆菌	2	0.5
其他革兰阴性杆菌	5	1.4
革兰阳性球菌	95	25.7
肺炎链球菌	81	22.0
缓征链球菌	6	1.6
葡萄球菌	4	1.1
表皮葡萄球菌	2	0.5
少酸链球菌	2	0.5
真菌	5	1.4
病毒	34	9.2
副流感病毒III型	14	3.8
副流感病毒II型	4	1.1
副流感病毒I型	5	1.4
流感病毒A型	3	0.8
流感病毒B型	6	1.6
腺病毒	2	0.5
支原体	22	6.0
衣原体	46	12.5
合计	369	100

3. 治疗

抗病毒治疗2069例（82.3%），静脉激素治疗1551例（61.7%），雾化吸入激素2227例（88.5%），雾化吸入支气管扩张剂883例（35.1%），吸氧1084例（43.1%），其中36例（1.4%）进行气管插管机械通气，上机时间1~35天，平均7.4天。126例（5.0%）入住ICU。

1739例（69.1%）使用抗生素，以头孢菌素类最多，达58.5%，其次为大环内酯类和β-内酰胺类+酶抑制剂。一联使用1567例（62.3%），主要为头孢菌素类（51.7%）；二联使用167例（6.6%），以头孢菌素类+大环内酯类最常见；三联使用5例（0.2%），均为两种抗生素联合抗真菌药物。11例（0.4%）进行抗真菌治疗者中5例为治疗性使用。见表2-7。抗菌药物使用<1周1308例（75.2%），~2周361例（20.8%），~3周39例（2.2%），~4周15例（0.9%），>4周16例（0.9%），中位时间为6.8天（表3）。

表 3 RSV-LRTI 患儿抗菌药物使用情况（例数，%）

药名	例次	使用率(%)
青霉素类	97	3.9
头孢菌素类	1472	58.5
一代	255	10.1
二代	989	39.3
三代	224	8.9
四代	3	0.1
β-内酰胺类+酶抑制剂	197	7.8
头孢菌素类+酶抑制剂	124	4.9
青霉素类+酶抑制剂	73	2.9
大环内酯类	252	10.0
碳青霉烯类	38	1.5
糖肽类	7	0.3
喹诺酮类	2	0.08
抗真菌类	11	0.4

注：抗菌药物使用例数≠患者例数，因有联合用药、更换等情况。

4. 转归

治愈2215例（88.1%），好转286例（11.4%），未愈自动出院13例（0.5%），死亡1例（0.04%）。

5. 轻、重症RSV-LRTI各因素比较

重症 RSV-LRTI 患儿共 306 例 (12.2%)，轻症 2209 例 (87.8%)，各因素进行比较，见表 2-1。重症患儿平均年龄小于轻症 ( $P<0.01$ )；<3 月重症 RSV-LRTI 患儿 171 例 (55.9%)，是重症 RSV-LRTI 的高峰年龄段。两组在性别、季节分布、剖宫产、喂养方式比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。重症 RSV-LRTI 患儿在全身激素、支气管扩张剂和氧疗使用率显著高于轻症患儿，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )，雾化吸入激素和抗病毒治疗显著低于轻症感染，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。重症的住院天数比轻症的长，治愈率差明显低于轻症者，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。

轻、重症 RSV-LRTI 患儿在合并感染、基础疾病 (先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、神经系统疾病、消化系统疾病、脑发育不全、营养不良)、同胞、年龄、出生体重因素上比较，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。说明重症 RSV-LRTI 患儿在合并感染、基础疾病、同胞明显高于轻症患儿；而在年龄、出生体重则低于轻症患儿 (表 5)。

表 5 轻、重症两组各项指标的比较

项目	重症 (n=306 例) n (%)	轻症 (n=2209 例) n (%)	t/ $\chi^2$	P 值
年龄 (月)	3.78±5.4	7.64±7.2	78.919	0.000
出生体重	3.05±0.9	3.23±0.5	27.219	0.003
住院天数	14.43±10.2	9.08±3.8	265.205	0.000
<3 月	171 (55.9)	767 (34.7)	81.510	0.000
性别				
男	214 (69.9)	1625 (73.6)	1.80	0.180
女	92 (30.1)	584 (26.4)		
季节				
春	83 (27.1)	489 (22.2)	5.189	0.158
夏	5 (1.6)	62 (2.8)		
秋	58 (19.0)	473 (21.4)		
冬	160 (52.3)	1185 (53.6)		
合并感染	102 (33.3)	219 (9.9)	128.219	0.000
合并细菌感染	93 (30.4)	148 (6.7)	174.102	0.000
基础疾病	217 (70.9)	398 (18.0)		
先天性心脏病	93 (30.4)	188 (8.5)	129.664	0.000
早产/低出生体重	57 (18.6)	137 (6.2)	58.292	0.000



呼吸系统发育畸形	13(4.2)	14(0.6)	33.064	0.000
消化系统疾病	18(5.9)	51(2.3)	12.864	0.000
脑发育不全	10(3.3)	11(0.5)	24.906	0.000
营养不良	21(6.9)	24(1.1)	51.032	0.000
贫血	6(2.0)	25(1.1)	0.913	0.339
同胞	137(44.8)	825(37.3)	6.272	0.012
喂养方式				
人工喂养	127(41.5)	951(43.1)	0.513	0.608
母乳喂养	110(35.9)	872(39.5)	1.201	0.231
剖宫产	93(30.4)	646(29.2)	0.171	0.679
治疗				
抗病毒药	196(63.2)	1873(84.8)	79.225	0.000
抗菌药	306(100)	1433(64.9)		
全身激素	222(71.6)	1329(60.2)	17.443	0.000
雾化激素	253(81.6)	1974(89.4)	11.835	0.001
雾化支气管扩张剂	126(40.6)	757(34.3)	5.629	0.018
吸氧	306(100)	780(35.3)	4.584	0.000
转归				
治愈	217(70.9)	1998(90.4)	97.612	0.000
好转	81(26.5)	206(9.3)		
未愈自动出院	7(2.3)	5(0.2)		
死亡	1(0.3)	0		

6. 重症 RSV-LRTI 的危险因素

单因素分析结果表明，RSV-LRTI 患儿发生重症的危险因素有：基础疾病（先天性心脏病、早产、呼吸系统发育畸形、神经系统疾病、消化系统疾病、脑发育不全、营养不良）、同胞、年龄、出生体重（ $P<0.01$ ）。以上相关因素进行 Logistic 回归分析，结果表明年龄、小于 3 月、合并基础疾病包括先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统疾病、脑发育不全、营养不良是发生重症 RSV-LRTI 的独立危险因素（ $P<0.01$ ）。这表明年龄越小发生重症 RSV-LRTI 的可能性越大，小于 3 月、合并基础疾病包括先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、脑发育不全、营养不良是增加重症 RSV-LRTI 的危险因素（表 6）。

表 6 发生重症 RSV-LRTI 多因素 Logistic 回归分析

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
基础疾病			
先天性心脏病	3.858	2.834-5.253	0.000
早产/低出生体重	2.098	1.353-3.254	0.001
呼吸系统发育畸形	4.955	2.111-11.633	0.000
消化系统疾病	1.754	0.949-3.244	0.073
脑发育不全	7.642	2.705-21.587	0.000
营养不良	6.143	3.041-12.409	0.000
同胞	1.143	0.876-1.492	0.324
年龄(月)	0.859	0.826-0.893	0.000
<3 月	2.168	1.664-2.826	0.000
出生体重	0.781	0.608-1.003	0.053

## 分析与讨论

呼吸道合胞病毒 (Respiratory syncytial virus, RSV) 是造成世界范围内婴幼儿下呼吸道感染的首要病毒病原。超过65%的儿童在1岁前感染过RSV, 2岁时感染率达100%。每年有50~90%毛细支气管炎和10~30%肺炎是RSV感染所致<sup>[3]</sup>。在美国, 每年重症毛细支气管炎死亡的人数约为510人<sup>[29]</sup>, 目前认为早产儿、先天性心脏病、慢性肺疾病、免疫缺陷病等因素是重症RSV感染的危险因素<sup>[30]</sup>。由于RSV感染存在地区、人群的差异, 因此了解本地区RSV-LRTI的流行情况、临床特点以及发生重症RSV感染的危险因素, 有助于RSV感染尤其是重症RSV-LRTI患儿的早期评估和干预治疗。

### 1. RSV-LRTI 的流行病学特点

#### 1.1 RSV 在 LRTI 病原学中的地位

RSV 是引起儿童 LRTI 最重要的病毒。芬兰的一项研究结果表明<sup>[31]</sup>, 85%儿童下呼吸道感染可明确病原学诊断, 病毒感染率为 62%, 其中 RSV 占 29%, 鼻病毒占 24%, 双病毒感染占 13.7%。Ekalaksananan 等对 74 例 5 岁以下的 LRTI 患儿进行了病原学研究<sup>[32]</sup>, 结果显示 RSV 是最常见的病毒感染, 感染率为 24.3%。本院董琳等研究了 2004 年 3 月~2005 年 2 月间 454 例因 LRTI 而收住入院的患儿<sup>[33]</sup>, 发现病毒学阳性者 229 例 (50.4%), 其中以 RSV 最多见 (39.6%)。项蔷薇等另一项为期 2 年的回顾性研究发现<sup>[34]</sup>, 因 LRTI 住院的 2073 例患儿, 呼吸道分泌物阳性标本中 RSV 居首位, 达 79.3%。邓洁等<sup>[35]</sup>研究了 2000 年冬~2006 年春北京地区 LRTI 中 RSV 监测, 结果显示在 10048 份标本中, 有 2286 份为 RSV 阳性, 阳性检出率为 22.8%。

本文发现, 2005 年 1 月~2009 年 12 月期间, 因 RSV-LRTI 住院的患儿共 2515 例, 占有 LRTI 的 12.2%, 结合我院近几年的文献资料, 提示 RSV 是温州地区儿童 LRTI 的重要病原, 与国内外报道基本一致<sup>[31-35]</sup>。

#### 1.2 RSV-LRTI 的年龄分布特点

本研究显示住院患儿 1 岁以后下呼吸道 RSV 阳性检出例数随年龄段增长逐渐下降。这可能与随着年龄的增加儿童抵抗 RSV 感染的能力逐渐提高有关。吴福玲等<sup>[36]</sup>的研究表明, 年龄大于 1 岁的 RSV 感染患儿的 IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-13 水平均显著升高, 年龄小于 6 个月的 RSV 感染患儿仅表现为 IFN- $\gamma$  水平显著升高。Chen ZM 等<sup>[37]</sup>的研究发现, IFN- $\gamma$ 、IL-12 的水平升高可以减轻 RSV 感染儿童的严重性。这些提示, 可能是不同年龄段患儿面对 RSV 感染时细胞因子的变化不同, 导致了不同年龄段患儿抗 RSV 感染能力的差异。

近年来, 国内外对 RSV 感染的年龄分布方面作了一些报道。克罗地亚 11 年 RSV 检测显示呼吸道 RSV 感染在以 0~6 月为主占 49%<sup>[38]</sup>。2001~2004 年佛罗里

达州下呼吸道 RSV 感染 1 岁以下占 86%<sup>[6]</sup>。张学兰等回顾苏州地区 2001 年 1 月~2008 年 3 月呼吸道 RSV 感染 1 岁以下占 80.55%<sup>[39]</sup>。邓洁等研究 2000 年冬~2006 年春北京地区呼吸道 RSV 感染患儿 1 岁以下占 73%<sup>[35]</sup>。本院陈小芳研究 2005~2006 年 RSV-LRTI 患儿 0~6 月组检出率 55.7%最高<sup>[40]</sup>。

本研究显示 RSV-LRTI 患儿发病高峰年龄段是 1 岁以内,占 89.7%,尤其是 6 月以内,占 59.8%,与国内外报道相一致<sup>[38-40, 6, 35]</sup>。尽管地域有差异,但大部分地区儿童 RSV 感染的高峰年龄段均集中于 1 岁以内。值得关注。Vieira SE 研究发现<sup>[41]</sup>,流行期下呼吸道住院患儿血清 RSV 亚型特异性抗体水平提高但不能对病毒感染提供有效保护,这提示了母传抗体对年龄为 0~6 月大的婴儿抗 RSV 感染的保护作用有限。NokesDJ 等<sup>[42]</sup>的研究表明,对年龄大于 2 个月的儿童进行 RSV 疫苗接种可对儿童 RSV 感染产生免疫保护作用,如果能在临床预防工作中得以应用,则有助于减少 0~1 岁患儿 RSV 感染的发生。

### 1.3 RSV-LRTI 的性别分布特点

葡萄牙学者报道 RSV 感染患儿男女之比为 1.6:1<sup>[43]</sup>;约旦 RSV 感染的男女之比为 2.6:1<sup>[44]</sup>。国内北京地区<sup>[35]</sup>儿童 RSV 感染男女之比为 2.4:1、苏州地区<sup>[39]</sup>儿童 RSV 感染男女之比为 1.87:1、昆明地区 RSV 感染男女人数 2.21:1<sup>[45]</sup>。

本文研究结果显示男女患儿之比为 2.7:1,与国内外相近<sup>[43-45, 35, 39]</sup>,提示各地 RSV 感染患儿中男性患儿均多于女性患儿。Nagayama Y 等<sup>[46]</sup>的研究发现,男女患儿面对 RSV 感染时机体的反应性不同,各年龄段 RSV 感染的女性患儿白细胞计数水平和 C 反应蛋白水平都比男性患儿水平要高,而小于 3 岁的男性 RSV 感染患儿的嗜酸性粒细胞计数要高于同年龄段女性患儿,提示女性患儿机体反应更容易清除 RSV,而男性患儿对 RSV 感染更易发生炎症反应。另有研究显示也认为男性 RSV 感染高于女性,男孩比女孩更易患较严重的呼吸道疾病,是因为呼吸道更短更窄,因而更容易发生支气管的炎性堵塞<sup>[47]</sup>。

### 1.4 RSV-LRTI 的季节及年度分布特点

RSV 感染有明显季节性,不同地域的国家 RSV 感染流行季节不同。在温带地区,流行多在秋季和冬季<sup>[5]</sup>,热带地区流行多在最热月份和雨季<sup>[6]</sup>。在非洲,RSV 流行主要在雨季末<sup>[48]</sup>,欧洲流行在冬季<sup>[49]</sup>。本研究显示冬春季占 76.2%,是 RSV 的高发季节,这与杭州地区 RSV 感染流行季节一致<sup>[50]</sup>。与昆明地区 RSV 感染高峰月份是 10~12 月份有差异<sup>[45]</sup>,与在香港 RSV 感染的高峰季节是 7~8 月份也不同<sup>[51]</sup>,与台湾 RSV 流行情况为春季和秋季两个高峰也有差异<sup>[46]</sup>。而美国佛罗里达州流行在夏季<sup>[6]</sup>。这可能与各个地区的地理位置不同、气候变化、和 RSV 不同亚型流行等因素有关。

本文从年度及季节检测结果分析, 5 个年度的流行高峰相同, 都为冬春季。RSV 阳性检出例数都是 12 月~次年 3 月为一高峰, 5 月份开始明显降低, 直至 9 月份又开始增高, 到 1 月达到另一个高峰, 与前 2 个年度本地区的流行情况基本一致<sup>[52]</sup>。表明 RSV 在温州地区虽然年度检出例数有所不同, 但流行季节比较稳定。同时本研究还显示每年的 12 月~次年 3 月份均是儿童 RSV 感染发病的最高峰月份, 且每年 RSV 感染的高峰年龄段均为 1 岁以内, 提示温州地区儿童 RSV 感染年度变化具有一定的规律性, 在冬春季应高度重视婴幼儿 RSV-LRTI 的防治。

## 2. RSV-LRTI 的临床特点

RSV 感染初期多为轻微的上呼吸道感染症状, 后病毒侵入下呼吸道症状加重发展成为严重咳嗽、喘息、气促、呼吸困难、肺气肿、肺不张、低氧血症和发绀等一系列威胁生命的并发症<sup>[53]</sup>。Flores 等<sup>[43]</sup>研究 RSV 毛支的临床表现 70% 出现喘鸣, 30% 发热, 30% 心动过速, 70% 气促。RSV 和其他呼吸道病毒感染相比, 发热并不常见<sup>[54]</sup>。Willson 等<sup>[55]</sup>观察 RSV 毛支或肺炎患儿出现并发症的情况, 显示出现并发症是常见的, 79% 的患儿至少出现一种并发症, 24% 出现严重的并发症, 包括呼吸系统并发症 (60%), 感染性并发症 (41%), 电解质紊乱 (19%), 和心血管系统疾病 (9%), 并发症的发生与患儿存在基础疾病有关。

本文显示 RSV-LRTI 患儿均 74.4% 有咳嗽、喘息、43.2% 有气促、12.2% 有呼吸困难、11.9% 有发绀、38.8% 有发热, 体温多 38~38.9℃, 82.8% 闻及哮鸣音, 65.4% 闻及中、小湿罗音。7.8% 的患儿出现至少一种并发症, 包括 6.4% 发生呼吸衰竭, 0.9% 出现心力衰竭, 0.5% 出现电解质紊乱, 0.3% 发生中毒性脑病, 各有 3 例发生败血症及多脏器功能损害, 各有 1 例出现脓毒性休克及消化道出血。同时有两个及以上系统损害有 16 例, 主要为呼吸衰竭合并心力衰竭。提示控制气道炎症, 改善通气和换气功能, 纠正缺氧和二氧化碳潴留对于重症 RSV-LRTI 的救治有重要意义。

早期国外多项研究发现, RSV 合并细菌感染的发生率不超过 2%<sup>[18, 19, 20]</sup>。本文发现, 我院 RSV-LRTI 患儿中, 合并细菌感染的发生率为 9.6%, 高于国外报道, 但低于国内其他学者的报道<sup>[56]</sup>, 台湾学者研究 2001~2005 年期间 775 例 RSV 感染患儿<sup>[51]</sup>, 检出细菌 16 株, 其中肺炎链球菌 5 株最高, 其他检出支原体 18 株, 衣原体 7 株, 其他呼吸道病毒 5 株。本文显示 RSV-LRTI 患儿中共检出细菌 262 株, SP 81 株 (22%) 居首位, 提示在 RSV 混合细菌感染的病例中, SP 仍居首要地位。其次为 K. pn (15.7%) 和 E. coli (10.6%)。近年来国内亦有报道, 革兰氏阴性菌已逐渐成为儿童细菌性肺炎的主要病原菌<sup>[33, 57]</sup>。可能与婴儿年龄小免疫功能低下, 肠道革兰阴性杆菌占优势有关, 且临床给予抗生素 (特别是三代头孢) 治疗后, 扰乱了微生态平衡, 从而导致革兰阴性致病菌在婴幼儿肺炎中感染率增高。

此外,本文也检出 RSV 合并其他呼吸道病毒 34 株 (9.2%), 合并衣原体 46 株 (12.5%), 合并支原体 22 株 (6.9%), 合并真菌 5 株 (1.4%), 均为白假丝酵母菌。国外有文献报道混合感染的 RSV 感染患儿住院时间较长,可能病情较重<sup>[58]</sup>, 值得注意。

近年国外研究显示重症 RSV 合并肺部细菌感染并非少见。Valazquez<sup>[21]</sup>报道重症 RSV 肺炎合并细菌性肺炎达 25%。Thorburn<sup>[22]</sup>的回顾性研究显示 165 例因重症 RSV 感染而收住 ICU 的患儿, 超过 40%合并下呼吸道感染。Levin 等<sup>[23]</sup>的前瞻性研究也表明, RSV 感染出现呼吸衰竭的患儿中, 发生细菌性肺炎的可能超过 20%。Duttweiler 等<sup>[24]</sup>发现 57 例接受机械通气的 RSV 毛细支气管炎患儿中有 44%继发细菌性肺炎。Purcell 等对 2396 例下呼吸道 RSV 感染中合并细菌感染的 39 例患儿分析发现<sup>[18]</sup>, 17%合并基础疾病, 其中以先天性心脏病最多见 (6.3%)。本文显示 30.4%重症 RSV-LRTI 患儿合并肺部细菌感染, 其中入住 ICU 者感染率升至 41.3%, 机械通气者则高达 55.6%, 合并细菌感染患儿多数存在有基础疾病, 以先天性心脏病最多见。可见重症 RSV-LRTI 收住 ICU、机械通气的患儿合并肺部感染的机会明显增加, 基础疾病的存在可能导致 RSV 感染的患儿更易合并细菌感染, 并导致住院时间的延长, 甚至更易进展成严重的 RSV 感染。本文还发现 11 例 VAP 的病原菌以嗜麦芽窄食单胞菌、皮氏伯克霍尔德菌、铜绿假单胞菌为主。合并真菌感染仅 5 例, 均为白假丝酵母菌, 其中 4 例合并混合细菌感染。

国外对 RSV 合并全身性细菌感染进行了多项试验, 发现极少合并全身性细菌感染, 包括菌血症、尿路感染和细菌性脑膜炎。美国波士顿的 Randolph 等作了一项为期 12 年的回顾性调查<sup>[59]</sup>, 检查了既往健康的 165 例因 RSV 感染而收住 PICU 患儿, 发现这些气管插管的患儿中, 38%以上很可能或是可能合并细菌性肺炎, 但合并其它系统细菌感染包括菌血症 (0.6%)、尿路感染 (0.6%)、细菌性脑膜炎 (0) 均非常少见。Liebelt 等回顾性分析了 211 例因细支气管炎而住院的小于 90 天的婴幼儿<sup>[20]</sup>, 发现无一例患菌血症、尿路感染或是细菌性脑膜炎。澳大利亚的 Bloomfield 等进行了一项为期 4 年的回顾性研究<sup>[25]</sup>, 结果显示 1795 例 RSV 感染的患儿中仅 11 例 (0.6%) 发生菌血症, 但如系院内感染、合并紫绀型先天性心脏病或住 PICU, 则菌血症的发病分别升高至 6.5%、6.6%和 2.9%。本文发现仅有 3 例并发败血症, 血培养检测阳性, 分别为 SP、粪肠球菌和人葡萄球菌人亚种, 其中 1 例痰培养及血培养均为 SP, 证实 RSV 合并全身性细菌感染不多见, 主要见于院内感染、入住 PICU 和先天性心脏病。

### 3. 医院获得性 RSV-LRTI 的特点

医院获得性 RSV 感染确定的危险因素包括小年龄、早产、支气管肺发育不良和住院时间长<sup>[61]</sup>。医院获得性 RSV 感染比社区获得性 RSV 感染更严重, 大约 50%

医院获得性 RSV 感染需要入住 PICU, 2%~10%需机械通气, 死亡率的风险明显增高<sup>[62]</sup>。Hornstrup 等人报道 0.17%~0.48%患儿发生医院获得性 RSV 感染<sup>[60]</sup>。本研究显示医院获得性感染的发生率 0.31%、患儿的出生体重低、66.1%合并基础疾病、住院天数长达 20 多天、入住 ICU 达 16.9%、治愈率较低 76.9%, 表明医院获得性 RSV 感染更易发生在低出生体重和有基础疾病患儿, 导致住院时间延长, 病情加重。16.9%的医院获得性感染需入住 ICU, 4.6%需机械通气, 与国外报道相近<sup>[61, 62]</sup>。因此必须尽量减少 RSV 传播, 一旦患儿出现疑似呼吸道症状或确诊 RSV 感染, 应及时隔离, 医务人员和家属要勤洗手或手消毒以减少接触传播。

#### 4. 重症 RSV-LRTI 的发病因素

本研究显示重症 RSV-LRTI 患儿平均年龄显著较轻症 RSV 感染患儿小, 0~3 月重症 RSV-LRTI 患儿 171 例 (55.9%), 是重症 RSV-LRTI 的高峰年龄段。两组在性别、季节分布、剖宫产、喂养方式比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。重症 RSV-LRTI 患儿在全身激素、支气管扩张剂和氧疗使用率显著高于轻症患儿, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 雾化吸入激素和抗病毒治疗显著低于轻症感染, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。重症的住院天数较轻症的长, 治愈率差明显低于轻症者, 差异有统计学意义 (均  $P<0.01$ )。重症 RSV-LRTI 患儿在合并感染、基础疾病 (先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、神经系统疾病、消化系统疾病、脑发育不全、营养不良)、同胞、年龄、出生体重因素上比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。说明重症 RSV-LRTI 患儿在合并感染、基础疾病、同胞明显高于轻症患儿; 而在年龄、出生体重则低于轻症患儿。

#### 5. 重症 RSV-LRTI 的危险因素

国外 Purcell 等<sup>[18]</sup>研究 2396 例 RSV 感染患儿中, 7.3%存在基础疾病, 包括早产儿 (10%)、先天性心脏病 (6.3%)、支气管肺发育不良 (4.9%)、神经系统疾病 (3.2%)、多器官先天性发育畸形 (1.4%) 及代谢异常性疾病 (0.9%)。本研究显示 24.5%患儿合并基础疾病, 其中以先天性心脏病 (40.4%) 和早产 (27.9%) 最多见, 其他还包括营养不良、贫血、消化系统疾病、神经系统疾病、呼吸系统发育畸形等。基础疾病的存在使 RSV 感染患儿更易进展成重症肺炎和导致死亡。本组 1 例死亡患儿合并先天性心脏病, 最终死于重症肺炎及术后严重低心排、呼吸循环衰竭; 13 例未愈自动出院者均有先天性心脏病, 病程中并发生严重呼吸衰竭而使病情难以控制。因而, 及时识别基础疾病和并发症, 对于重症 RSV 感染的早期干预将有积极意义。

国外很多研究已表明一些危险因素与儿童 RSV 感染有关, 包括出生距 RSV 感染季节少于 6 个月, 多胎, 缺乏母乳喂养, 有学龄期同胞, 日托儿童, 两个或两个以上家庭成员共居一间卧室, 暴露于被动吸烟的环境中, 和母亲受教育程度低<sup>[10]</sup>。

儿童严重RSV感染的危险因素，包括早产和低出生体重，慢性肺疾病（CLD），如支气管肺发育不良（BPD），先天性心脏病（CHD），神经肌肉疾病，免疫缺陷病，男性，母亲妊娠期吸烟，多胎，社会经济地位低<sup>[10, 11, 12]</sup>。而国内缺少相关报道。

本文对重症 RSV-LTRI 进行多因素 logistic 回归分析结果显示：年龄与 RSV 感染的严重度呈负相关。小于 3 月是重型 RSV 感染的危险因素，Howidi M<sup>[63]</sup>等认为，小年龄的 RSV 感染患儿更容易出现低氧血症。推测可能发病年龄较大的有相对较成熟的气道或较大的管径。解剖结构上的不足导致继发的下呼吸道感染，加上肺储备功能低下及纤毛功能不足都是加重 RSV 感染的原因。许多基础疾病的存在与 RSV 感染的严重程度密切相关，这些因素包括先天性心脏病、早产/低出生体重、支气管肺发育不良及胃食管反流等。基础疾病与 RSV 感染的严重程度有关<sup>[64, 65]</sup>。RSV 感染严重程度与母亲中和抗体水平呈负相关<sup>[66]</sup>，早产儿由于母传 RSV 中和抗体水平低下，易导致严重感染；低出生体重是重症 RSV 感染的危险因素，初生婴儿小气道和气道高反应性与低出生体重严重相关<sup>[67]</sup>，呼吸暂停、肺膨胀不全和充气过度在早产儿患 RSV 感染时具有较高的发生率<sup>[68]</sup>，原因可能是宫内营养不足、导致肺的发育不完善，此外，未成熟婴儿相关的 T-细胞免疫功能缺陷也是重症 RSV 感染发生的机制之一。呼吸系统发育畸形、脑发育不全、营养不良等基础疾病患儿，其免疫应答能力较普通患儿低，对病毒免疫能力差，易发生呼吸道疾病，甚至加重病情。所以认为研究得出小于 3 月、合并基础疾病包括先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统疾病、脑发育不全、营养不良是增加重症 RSV-LRTI 的危险因素。

## 6. RSV-LRTI 的治疗

### 6.1 抗病毒药物

雾化吸入病毒唑是唯一经美国 FDA 批准用于 RSV 感染抗病毒治疗的药物，可在病毒复制的不同时期，在多个部位抑制 RSV。Chávez-Bueno 等<sup>[73]</sup>回顾性评估病毒唑联合帕利珠治疗有基础疾病的 RSV 感染儿童的疗效，结果显示病毒唑联合帕利珠能降低 RSV 感染高危儿童病死率，且耐受良好。有学者对患严重 RSV 感染但既往健康的 49 名患儿进行随机对照研究，治疗组（24 例）在早期应用病毒唑治疗，可以显著减少呼吸道疾病的发作，降低反应性气道疾病的严重性，降低住院率。目前建议患严重 RSV 感染或具有高危因素的 RSV 感染患儿应考虑使用该药<sup>[74]</sup>。最新研究发现在肺移植患者 RSV 感染后口服病毒唑治疗显示安全性和耐受性良好<sup>[75]</sup>。另外，台湾学者<sup>[76]</sup>研究了病毒唑对 RSV 感染后的远期作用，结果病毒唑组医生诊断的哮喘或反复喘息的累计发病率为 15%，明显低于非病毒唑组（34%）和对照组（43%）；过敏原阳性率最低，表明病毒唑治疗是减少哮喘发生、反复喘息及过敏的独立因素。Lee 的一项研究<sup>[51]</sup>892 例毛支患儿只有 11.3% 的患儿使



用病毒唑治疗。而本文发现 82.3% 患儿使用抗病毒治疗，使用率高，患儿预后良好，提示抗病毒治疗 RSV-LRTI 患儿有临床价值。

## 6.2 抗菌药物

RSV 感染时抗生素的使用指征及品种选择一直备受儿科医师关注。我国中华医学会儿科学分会呼吸学组在 2000 年对儿童呼吸道感染的抗生素使用指南中指出<sup>[69]</sup>，抗生素治疗应限于细菌性肺炎、支原体肺炎、衣原体性肺炎、真菌性肺炎等，并注意混合感染的可能性。对于伴有免疫功能缺陷或原有呼吸道疾病患者、病毒病原者病程 $\geq 7$  天、咳嗽明显加重伴痰量增多和（或）脓痰增多者、外周血白细胞升高者有经验性使用抗生素的指征。对于 RSV 感染的毛细支气管炎无常规使用抗生素指征，只有下列情况有使用抗生素指征：病情严重者、病程 $\geq 7$  d 者、早产儿、未成熟儿、营养缺乏病儿、原有心肺疾病和免疫功能缺陷病者或已明确有细菌感染者。国外 Bloomfield<sup>[26]</sup>等推荐 RSV 感染在以下情况可考虑使用抗生素：1) 医院获得性感染；2) 因严重感染收住 ICU，尤其需要机械通气者；3) 具有严重 RSV 感染高危因素，如早产儿、支气管肺发育不良、先天性心脏病（尤其为紫绀型）、先天性或获得性免疫缺陷病以及囊性纤维化者；4) 临床上强烈怀疑细菌感染，如超高热、中毒症状及败血症征象。

美国 Purcell 等回顾性分析了 1991 年 7 月至 1998 年 6 月期间<sup>[18]</sup>，2396 例因下呼吸道 RSV 感染而住院的患儿，发现仅 39 例（1.6%）合并细菌感染，但这些 RSV 感染的患儿大部分却都给予了抗生素治疗，主要使用二至四代头孢霉素。本研究显示 69.1% RSV-LRTI 患儿使用抗生素，除了 6.7% 合并细菌感染根据药敏选择抗生素外，其他主要为预防性使用抗生素。多数为一联使用抗菌药 62.3%，以头孢菌素类为主达 58.5%；二联使用者中主要为头孢类+阿奇霉素/红霉素。头孢菌素类+酶抑制剂的使用率为 4.9%，多用于多重耐药的革兰阴性菌感染；碳青霉烯类使用多见于严重产 ESBLs 肠杆菌感染者；糖肽类则多用于 ICU 入住时间长，有机械通气史且明确有多重耐药革兰阳性菌感染，其中包括 2 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和 2 例耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）肺炎。三联使用者仅 0.2%，均为病情危重，需联合抗真菌治疗者；5 例治疗性使用抗真菌药物者，均有心肺脑基础疾病，长期使用广谱抗生素或糖皮质激素。本组 2 例使用喹诺酮类者均诊断为 VAP，其中 1 例合并皮氏伯克霍尔德菌、嗜麦芽窄食单胞菌肺炎及人葡萄球菌人亚种败血症，1 例先后发生铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌及鲍曼不动杆菌肺炎。本组资料抗生素平均用药时间为 6.8 天，75.2% 使用时间不超过 1 周，20.8% 使用时间为 1~2 周，16 例使用达 1 月以上，多系有多种基础疾病并继发 VAP 的患儿。因此，我们认为必须根据临床病原学的特点及患儿具体情况，而严格掌握抗生素使用适应症，

严重RSV感染，尤其是收住 PICU 、机械通气的患儿，其病毒合并细菌感染的机会明显增加，经验性使用抗生素仍有一定的合理性。

### 6.3 其他治疗

对症支持治疗是RSV-LRTI感染的临床处理原则，适当的补液疗法和氧疗是主要措施。本资料显示其他治疗包括全身激素、支气管扩张剂和雾化激素治疗等在下呼吸道RSV感染患儿都有较高的使用率。Chavez-Bueno S等<sup>[70]</sup>的研究表明，静脉Palivizumab和病毒唑联合应用于RSV感染高危儿有良好的耐受性且可以降低患儿死亡率。Motriss等的研究<sup>[71]</sup>表明，IVIG和静脉Palivizumab治疗儿童RSV感染在减少患儿的住院天数、降低患儿需要重症监护及机械通气可能性方面作用相当。Numata M等<sup>[72]</sup>等的研究表明，将肺泡表面活性物质用于RSV感染患儿可对减轻患者的炎症反应、降低感染的严重程度。本研究中，除了1例患儿死于重症肺炎及术后严重低心排、呼吸循环衰竭，13例患儿合并先心放弃治疗外，88.1%的患儿可以治愈，提示RSV-LRTI的预后良好，雾化吸入、全身激素、IVIG及必要时机械通气等在内的综合治理对RSV-LRTI具有重要的临床应用价值。

## 结 论

1. RSV是温州地区下呼吸道感染住院患儿常见的病原。
2. RSV-LRTI 主要见于1岁以内，尤其是6个月以内，男性多于女性，冬春季好发；24.5%合并基础疾病，以先天性心脏病最多见；6.4%并发呼吸衰竭；9.6%合并细菌感染，以肺炎链球菌最常见；
3. 社区获得性感染占97.4%，医院获得性感染占2.6%，医院获得性RSV感染患儿病情较重；
4. 58.5%使用头孢菌素治疗，82.3%接受抗病毒治疗，各有61.7%和88.5%接受静脉和雾化吸入激素治疗，35.1%雾化吸入支气管扩张剂。5%入住ICU，1.4%需气管插管机械通气。大多数预后良好，死亡率小于0.1%；
5. 小于3月、合并先天性心脏病、早产/低出生体重、呼吸系统发育畸形、脑发育不全、营养不良是发生重症RSV-LRTI的危险因素。

## 今后研究方向

(1) 对RSV的A、B亚型的流行病学进行研究。(2) 研究LRTI患儿发生RSV感染的危险因素。(3) 对RSV感染患儿进行长期随访，探讨其与以后反复喘息或哮喘的影响因素及发病机制。

### 参考文献

1. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*, 2001, 344(25):1917-1928.
2. Howard TS, Hoffman LH, Stang PE, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: length of stay, charges, and mortality. *J Pediatr*, 2000, 137(2):227 - 232.
3. Cramer H. Antisense approaches for inhibiting respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther*, 2005, 5(12):207-220.
4. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*, 2009, 360(6):588-598.
5. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med*, 2005, 118(3):285 - 291.
6. Light M, Bauman J, Mavunda K, et al. Correlation Between Respiratory Syncytial Virus (RSV) Test Data and Hospitalization of Children for RSV Lower Respiratory Tract Illness in Florida. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(6):512-518.
7. Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA*, 2010, 303(20):2051-2057.
8. Noyola DE, Mandeville PB. Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics. *Epidemiol Infect*, 2008, 136(10):1328-1332.
9. Sung RY, Murray HG, Chan RC, et al. Seasonal patterns of respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: a preliminary report. *J Infect Dis*, 1987, 156(3): 527-528.
10. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18(3):223-231.
11. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*. 2003, 22(2 Suppl):S33-37.
12. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000, 137(6):865-870.

13. Panickar JR, Dodd SR, Smyth RL, et al. Trends in deaths from respiratory illness in England and Wales from 1968 - 2000. *Thorax*, 2005, 60(12):1035-1038.
14. Holman RC, Shay DK, Curns AT, et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22(6): 483-490.
15. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, et al. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalisation in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(9):815-820
16. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 2006, 117(2):349-356.
17. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Resp Res*, 2008, 9: 78.
18. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156(4):322-324.
19. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*, 1988, 113(2):266-271.
20. Liebelt EL, Qi K, Harvey K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc*, 1999, 153(3):525-530.
21. Bustamante-Calvillo M, Valazquez F, Ca-brera-Munoz L, et al. Molecular detection of respiratory syncytial virus in postmortem lung tissue samples from Mexican children deceased with pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(5): 495-501.
22. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*, 2006, 61(7):611-615.
23. Levin D, Tribuzio M, Ames B, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting

- p>with respiratory failure:A prospective study and evidence review.
- Pediatr Crit Care Med*
- , 2010, 11(3):390-395.
24. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 2004, 89(12):1155-1157.
  25. Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, et al. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child*, 2004, 89(4):363-367.
  26. 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学.第7版.北京.人民卫生出版,2002,1177-1201.
  27. 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上).*中华儿科杂志*, 2007, 45(2):83-90.
  28. Garner JS, JarvisWR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*, 1988, 16(3):128-140.
  29. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997[J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(1):16-22.
  30. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006, 118(4):1774-1793.
  31. Juven T, Mertsola J, Waris M. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis*, 2000, 19(4):293-294.
  32. Ekalaksananan T, Pientong C, Kongyingyoes B, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infection in children at Srinagaring Hospital, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, 32(3):513-519.
  33. 董琳,周晓聪,陈小芳,等.温州地区儿童急性下呼吸道感染病原学及细菌耐药性检。中国当代儿科杂志, 2006, 8(5):369-372.
  34. 项蔷薇,罗运春,陈小芳.温州育英儿童医院急性下呼吸道感染住院患儿病毒病原学研究.中国实用儿科杂志, 2005, 20(12):738-740.
  35. 邓洁,钱渊,朱汝南,等.2000年冬-2006年春北京地区急性呼吸道感染患儿中呼吸道合胞病毒的检测.中华儿科杂志, 2006, 44(12):924-927.
  36. 吴福玲,宋秀凤,李营营,等.不同年龄患儿对呼吸道合胞病毒感染的免疫反应.滨州医学院学报, 2009, 29(5):353-354.
  37. Chen ZM, Mao JH, Du LZ, et al. Association of cytokine-responses with disease Severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr*, 2002, 91(9):914-922.

38. Mlinaric-Galinovic G, Vilibic-Cavlek T, Ljubin-Sternak S, et al. Eleven consecutive years of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Pediatr Int*, 2009, 51(2):237-240.
39. 张学兰, 季正华, 丁云芳, 等. 儿童呼吸道合胞病毒流行特点分析. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(11): 876-877.
40. 曹淑彦, 陈小芳, 董琳, 等. 温州地区 2005~2006 年急性呼吸道感染患儿病毒病原学检测的情况. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(16):1234-1246.
41. Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. *Clinics*, 2007, 62(6):709-716.
42. NokesDJ, NgamaM, BettA, et al. Incidence and severity of respiratory syncytial virus pneumonia in rural Kenyan children identified through hospital surveillance. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(9):1341-1349.
43. Flores P, Rebelo-de-Andrade H, Goncalves P, et al. Bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in an area of Portugal: epidemiology, clinical features, and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, 23(1):39-45.
44. Al-Toum R, Bdour S, Ayyash H. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in Jordan. *J Trop Pediatr*, 2006, 52(4): 282-287.
45. 赵明波, 吴澄清, 赵波. 昆明地区小儿急性下呼吸道合胞病毒感染的临床研究. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(1):34-36
46. Nagayama Y, Tsubaki T, Sawada K, et al. Age and sex as factors of response to RSV infections among those with previous history of wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006, 17(5):376-381.
47. SimoesEA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*, 2003, 143(5):118-126.
48. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, et al. Five-year cohort study of hospitalization for respiratory syncytial virus associated lower respiratory tract infection in African children. *J Clin Virol*, 2006, 36(3):215-221.
49. Meethoff TJ, Fleming D, Smith A, et al. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance system. *BMC Infect Dis*, 2006, 9(6):128.
50. 汪天林, 陈志敏, 汤宏峰, 等. 杭州地区小儿呼吸道合胞病毒感染流行特点与气象学因素. 2005, 26(8):588-591.

51. Lee JT, Chang LY, Wang LC, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001-2005-seasonality, clinical characteristics, and disease burden. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40(4):293-301.
52. 陈小芳, 董琳, 李孟荣, 等. 温州地区婴幼儿急性下呼吸道感染病毒病原学分析. *临床儿科杂志*, 2005, 23(7):454-456.
53. Garzon LS, Wiles L. Management of respiratory syncytial virus with lower respiratory tract infection in infants and children. *AACN Clin Issues*, 2002, 13(3):421-430.
54. Ahn K, Chung S, Chung E. Clinical characteristics of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Seoul, 1996 - 1998. *J Korean Med Sci*, 1999, 14(4):405 - 411.
55. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, et al. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr*, 2003, 143(5 Suppl):S142-149.
56. 王亚娟, 姚德秀, 燕润菊, 等. 北京地区儿童急性下呼吸道感染的病原学研究. *中华儿科杂志*, 2000, 38(3):159-162.
57. 王海燕, 涂林修, 马旭升. 619 例儿童下呼吸道感染的细菌学检测及分析. *中国医师杂志*, 2007, 9(5):695-696.
58. Calvo C, Carcia ML, Blanco C, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with cute respiratory tract infections in Spain. *Jclin Virol*, 2008, 42(3):268-72.
59. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(11):990 - 994.
60. Hornstrup MK, Trommer B, Siboni K, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in a paediatric department. *J Hosp Infect*, 1994, 26(3):173-179.
61. Simon A, Muller A, Khurana K, et al. Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection - results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health*, 2008, 211(3-4):241-250.
62. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):943-946.



63. Howidi M, Rajah J, Abushrar Z, et al. The severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis in young infants in the United Arab Emirates. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(1):22-26.
64. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, et al. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*, 1997, 175(4):814-820.
65. Trefny P, Stricker T, Baeriocher C, et al. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infant. *Pediatr Pulmonol*, 2000, 30(4):302-306.
66. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, et al. Role of serum neutralizing antibody in reinfection of respiratory syncytial virus. *Pediatr Int*, 2004, 46(2):126-129.
67. Wist M, Popescu M, Trepka MJ, et al. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*, 1998, 9(2):80-90.
68. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcome. *J Pediatr*, 2003, 143(5 Suppl):S133-141.
69. 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 急性呼吸道感染抗生素合理使用指南(试行)(下部分). *中华儿科杂志*, 2001, 39(6):379-383.
70. Chavez-Bueno S, Mejias A, Merryman RA, et al. Intravenous Palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007, 26(12):1089-1093.
71. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, et al. A meta-analysis of the effect to antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*, 2009, 9:106.
72. Numata M, Chu HW, Dakhama A, et al. Pulmonary surfactant Phosphatidylglycerol inhibits respiratory syncytial virus-induced inflammation and infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1):320-325.
73. Chávez-Bueno S, Mejías A, Merryman RA, et al. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(12):1089-1093.
74. Edell D, Khoshoo V, Ross G. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest*, 2002, 122(3):935-939.
75. Pelaez A, Lyon GM, Force SD, et al. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(1):67-71.

76. Chen CH, Lin YT, Yang YH, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(2):166-172.



## 致谢

值此论文完成之际，首先忠心感谢我的导师董琳主任，她在学术上给我以悉心教诲和工作、生活上给以无微不至的帮助。董老师对本课题的选题、实施、发表文章的审阅与修改、论文撰写等各个阶段都给了我一丝不苟的、有益的指导。她精深的学术造诣，严谨的治学风范和勤恳的敬业精神以及对知识精益求精的科学态度是我永远学习的榜样。在此谨向我的导师再次致以崇高的敬意和真诚的感谢。

衷心感谢育英儿童医院呼吸科李昌崇教授、张正霞教授、罗运春教授、蔡晓红教授、李孟荣主任医师、张海邻老师、林剑老师、叶乐平老师、胡晓光老师、陈小芳老师及其他科室医护老师们在我临床轮转、收集标本期间给予的热情帮助和宝贵指导！

衷心感谢师兄王平，师姐刘素云，对我课题提出的宝贵意见和无私的帮助。感谢万春杰及李海燕同学在我病案的收集、生活等方面提供的帮助，感谢三年同窗的许多同学在学习生活中所给予的关心和帮助。

感谢医学院研究生部、附二研究生科的各位老师对我学习工作中的关心和帮助。

感谢我的家人，感谢他们多年来默默的支持和理解。

谢谢你们！！

## 综述

# 呼吸道合胞病毒感染的预防和治疗研究进展

林洁 董琳 (温州医学院附属育英儿童医院呼吸科, 浙江 温州 325027)

【关键词】呼吸道合胞病毒; 预防; 治疗

由于呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染所导致的沉重负担及高危儿童的高病死率, 对RSV感染的预防、治疗及感染控制策略的研究已非常紧迫, 由于发病机制尚未明了, 迄今尚无安全有效的疫苗预防和令人信服的药物疗法, RSV感染的治疗主要为支持疗法, 支气管扩张剂、激素及抗病毒药物的疗效均不尽人意。因而, 预防是当前控制RSV感染的主要手段, 现介绍国内外RSV感染的预防和治疗的研究进展。

## 1 治疗

### 1.1 支气管扩张剂

由炎症和小气道收缩所致的气道痉挛和阻塞在严重RSV疾病中发挥了重要作用。因而, 临床上常用短效 $\beta_2$ 受体激动剂如沙丁胺醇及抗胆碱能药物如溴化异丙托品等支气管扩张剂治疗RSV毛细支气管炎, 但疗效尚有争议。有报道沙丁胺醇和溴化异丙托品能轻度的改善氧合和临床评分, 但不能缩短病程<sup>[1]</sup>。最新一项纳入28项RCT、包括1912名毛细支气管炎患儿的荟萃分析显示<sup>[2]</sup>, 支气管扩张剂不能改善血氧饱和度、减少住院率和缩短住院时间, 对于门诊病人临床评分有轻度的短期改善。总之, 还没有证据表明支气管扩张剂对治疗RSV毛细支气管炎有稳定的疗效, 不推荐常规使用。

### 1.2 糖皮质激素

由于其强大的抗炎作用, 可减轻气道水肿和阻塞, 多年来一直被用于RSV毛细支气管炎的治疗, 但疗效尚有争议。一些试验试图评估糖皮质激素治疗毛细支气管炎的疗效。最新一项纳入17个RCT、包括2596名毛细支气管炎患儿的荟萃分析显示<sup>[3]</sup>, 全身或吸入糖皮质激素对于缩短住院时间、改善临床评分及降低住院率均无益处。AAP不推荐常规使用, 认为对于毛细支气管炎的疾病过程无益处, 鉴于高剂量的吸入激素安全性尚不清楚, 除非有明确有效的可能性, 应避免应用。但是, 一些特殊的人群, 尤其是父母有过敏史或哮喘史、湿疹等, 可从中获益。

值得注意的是, 一些研究评估了地塞米松联合雾化消旋肾上腺素的疗效结果令人鼓舞。Plint 等人<sup>[4]</sup>一项大规模, 多中心的 RCT, 800 名毛支儿童随机分成 4 组。第一组接受雾化消旋肾上腺素和口服剂量地塞米松, 第二组接受雾化消旋肾上腺素和口服安慰剂, 第三组接受雾化安慰剂和口服地塞米松, 第四组均安慰剂。

结果显示接受两种药物联合治疗的患儿住院率显著降低（17.1%两种治疗组，23.7%肾上腺素组，25.6%地塞米松组，26.4%安慰剂组）。同样 Frohna 等人的研究也得出类似的结果<sup>[5]</sup>。因此，地塞米松和雾化消旋肾上腺素联合治疗可能对于 RSV 毛支有疗效。

### 1.3 病毒唑 (Ribavirin)

是核苷类广谱抗病毒药，雾化吸入病毒唑是唯一经美国 FDA 批准用于 RSV 感染抗病毒治疗的药物，可在病毒复制的不同时期，在多个部位抑制 RSV。但由于其潜在的副作用及价格昂贵，且对高危人群如骨髓移植者的疗效尚未确定等，近年临床应用有所减少。早期研究结果令人鼓舞，但随后一项纳入 12 项试验的荟萃分析显示<sup>[6]</sup>，病毒唑没有显著改善死亡率、机械通气、住院时间、临床症状。有学者回顾性评估联合应用病毒唑和帕利珠治疗有基础疾病的 RSV 感染儿童的疗效，结果显示单独使用帕利珠或联合病毒唑治疗与 RSV 感染高危儿童病死率下降有关，且耐受良好<sup>[7]</sup>。在肺移植患者 RSV 感染后口服病毒唑治疗显示安全性和耐受性良好<sup>[8]</sup>。

病毒唑对 RSV 感染后的远期作用尚未明确，台湾学者<sup>[9]</sup>追踪研究了 175 名 2 岁以下因 RSV 毛细支气管炎住院的儿童，直至平均 6.2 岁，结果病毒唑组医生诊断的哮喘或反复喘息的累计发病率为 15%，明显低于非病毒唑组（34%）和对照组（43%）；过敏原阳性率最低，表明病毒唑治疗是减少哮喘发生、反复喘息及过敏的独立因素，其对 RSV 毛细支气管炎的作用及其机制有待进一步研究。目前 AAP 建议不应常规使用，可单独或联合病毒唑选择性治疗免疫缺陷儿童<sup>[10]</sup>。

### 1.4 高渗盐水

已有研究已证明雾化吸入高渗盐水能改善哮喘和肺囊性纤维化病人的粘液纤毛清除功能<sup>[11]</sup>，最近发现对毛细支气管炎患儿也有潜在治疗作用。一项 2008 年的荟萃分析<sup>[12]</sup>纳入 4 个试验包括 254 名毛细支气管炎患儿雾化吸入 3%或 0.9%的盐水，结果显示雾化吸入 3%高渗盐水可以减少患儿住院时间 1 天（减少 25.9%），门诊患儿住院率没有改善，无不良事件报道。随后重庆医科大学也做了相关研究<sup>[13]</sup>，纳入 93 例轻中度毛支患儿，随机分两组，对照组（43 例，雾化沙丁胺醇+0.9%盐水），治疗组（50 例，沙丁胺醇+3%盐水），结果显示治疗组喘息缓解时间、咳嗽好转时间、肺部体征消失时间、住院时间均较对照组有明显缩短（ $P<0.01$ ），且无不良反应发生，表明雾化吸入 3%高渗盐水联合沙丁胺醇治疗轻中度毛支患儿是安全和有效的。另外，一项研究比较了 5%、3%、0.9%盐水治疗急性毛支的疗效和安全性<sup>[14]</sup>，显示雾化吸入 5%高渗盐水的严重度评分改善最明显。由此可见，这种安全的、最低成本的治疗患儿 RSV 感染更具有吸引力，可广泛普及。

### 1.5 表面活性蛋白 (SP)

SP 是位于肺泡上皮细胞表面由脂质和表面活性蛋白组成的复合物,具有减小肺泡气液交界面的表面张力,维持肺泡形态稳定的功能,还在维持气道的开放中发挥作用,是重要的天然免疫物质,对于控制 RSV 感染的气道炎症有益,目前发现的 SP 有 SP-A、B、C、和 D。表面活性蛋白用于严重 RSV 导致呼吸衰竭患儿,一些小规模 RCT 已评估这种疗法结果令人鼓舞。最近 Ventre 等人的一项包括 3 项试验 79 名患儿的研究分析显示住 PICU 和机械通气时间减少,无不良反应<sup>[15]</sup>。此外,似乎对肺力学和气体交换还有改善作用,有待更大规模的研究证实。表面活性蛋白的出现确实给严重 RSV 致呼吸衰竭患儿带来希望。

### 1.6 氦氧混合剂 (Heliox)

由氦气和氧气 70:30 或 80:20 的比例混合组成的 Heliox 密度小于氧气,进入气道后阻力小,能减少呼吸肌做功,延缓呼吸肌衰竭。已有研究显示<sup>[16]</sup>,Heliox 可轻度的改善毛细支气管炎患儿的临床评分和呼吸状况。另一项研究比较了持续正压通气氦氧混合气和标准氧空气治疗毛支的疗效<sup>[17]</sup>,持续正压通气氦氧混合气能显著改善临床评分,这种方法是无创、安全并能够减少气管插管的需要。但 Liet 等人<sup>[18]</sup>的一项包括 4 项试验 84 名需要住 PICU 的 RSV 感染患儿的研究分析显示,氦氧混合气能显著改善呼吸评分,但不能减少吸氧率、机械通气使用率和缩短 PICU 住院天数。将来需大样本的研究以确定其疗效。

### 1.7 抗白三烯药

在动物模型和大量的临床研究表明白三烯在 RSV 感染期间释放,导致气道炎症和高反应性。因此,白三烯受体拮抗剂在急性毛支中可能有疗效,并可能防止或减少毛支后喘息发作。第一个检验这个假说的人是丹麦学者 Bisgaard 等人的一项随机、双盲、安慰剂对照试验<sup>[19]</sup>,纳入 130 名因急性 RSV 毛支住院的患儿接受白三烯受体拮抗剂孟鲁司特和安慰剂,孟鲁司特能显著改善症状(22%比 4%),尤其是白天咳嗽明显减少。随后 Bisgaard 的又一项大型的多中心双盲试验<sup>[20]</sup>,979 名 3-24 月 RSV 毛支患儿,在无症状的期间,孟鲁司特和安慰剂无显著差异;但是,523 名有持续症状的患儿,孟鲁司特组比安慰剂组有更多无症状天数。因此,有必要进一步研究白三烯受体调节剂在治疗和预防 RSV 感染中的作用。

### 1.8 反义抗RSV药物

小干扰RNAs (small interference RNA, siRNAs)是1998年由美国科学家 Fire和 Mello提出、近年发展起来的一种基因沉默技术,已成为分子生物学研究中最活跃的热点之一。小干扰RNA (siRNA)能以RNA序列特异性的方式降解靶 mRNA,抑制靶基因表达,减少蛋白合成。RNA干扰 (RNAi)技术的发现为我们提

供了利用细胞通路作为一种独特的方法治疗人类疾病的可能性。这种可能性已经在很多动物模型的研究中得到证实,包括代谢性疾病、病毒感染和癌症。

ALN-RSV01是一种能干扰编码RSV N蛋白的mRNA合成从而抑制RSV复制的siRNAs,在RSV感染小鼠模型显示有强大的抗病毒活性,并可同时抑制RSV A和B两种亚型<sup>[21]</sup>,目前正在人体进行研究。健康志愿者鼻内给予ALN-RSV01 150mg一剂连用5天显示是安全的<sup>[22]</sup>,随后一项随机双盲安慰剂对照试验<sup>[23]</sup>测定ALN-RSV01对成人RSV感染的抗病毒活性,在病毒接种前2天及接种后3天,接受ALN-RSV01患者,RSV感染率比安慰剂组降低了38% ( $P<0.01$ ),仍无感染率增加了95%,显示鼻内使用ALN-RSV01安全性和耐受性良好。

肺移植患者RSV-LRTI与闭塞性细支气管炎的发展有关,一项随机、双盲、安慰剂对照试验<sup>[24]</sup>,评估ALN-RSV01在RSV感染的肺移植患者中的安全性和有效性,雾化ALN-RSV01 (0.6mg/kg)或安慰剂,雾化ALN-RSV01者平均每日症状评分及累计评分更低 ( $p=0.035$ ),第90天新发或逐步发展为闭塞性细支气管炎者显著低于对照组 ( $p=0.027$ ),显示ALN-RSV01是安全的,可能对治疗肺移植患者RSV感染有益处。以后需要更大型的临床试验评估ALN-RSV01对婴幼儿和成人疗效和安全性,ALN-RSV01是将来非常有发展前途的抗RSV感染候选药物。

融合抑制剂,目前只有2种正在研究中,BTA9881正在1期临床试验。在大鼠临床前期研究表明TMC-353121是新型有效的抗RSV候选药物<sup>[25]</sup>。

其他小分子化合物是通过结合RSV特异性抗原表位,包括G、L、N蛋白。MBX-300是针对RSV G蛋白,抑制病毒粘附宿主细胞。在临床前期研究,MBX-300在大鼠和猴子是安全的和有效的抗RSV活性<sup>[26,27]</sup>。YM-53403一种新型的复合物抑制RSV L蛋白,再和P、N蛋白组成病毒RNA聚合酶。Sudo等人试验表明抗RSV A、B亚型都有效果,可能是通过感染RSV合成<sup>[28]</sup>。RSV-604一种具有抑制RSV N蛋白活性的新型苯二氮卓类药物。对临床分离的RSV A和B亚型均有明显的抑制活性<sup>[29]</sup>。1期临床试验显示其安全且耐受良好,无严重的不良反应。目前正在进行2期临床试验评估鼻腔/口腔应用对于干细胞移植后RSV感染的抗病毒活性及安全性。

早期研究是直接针对病毒,而目前的新方法是对抗RSV的宿主反应,药物包括MBX-300、A77-1726、磷霉素。A77-1726是来氟米特的活性代谢物,一种嘧啶合成抑制物,虽然系非特异性抗病毒药物,但在小鼠中已发现能通过减轻RSV诱导的肺泡液体清除下降、肺部炎症及低氧血症,不影响病毒复制而缓解RSV感染的病理生理结局<sup>[30]</sup>。磷霉素是一种结构独特的抗生素在体内外研究证明具有免疫调节活性。在气道上皮细胞的初步研究表明,磷霉素抑制RSV诱导的RANTES转录<sup>[31]</sup>,在RSV肺部炎症反应趋化因子发挥了重要作用<sup>[32]</sup>。



## 2 预防

### 2.1 多克隆抗体

呼吸道合胞病毒免疫球蛋白 (RSV-IGIV) 是一种高免疫多克隆人抗体制剂, 是首个能有效预防严重 RSV 疾病的生物制剂, 1996 年由美国 FDA 批准使用。但其存在一些缺点, 如需静脉注射, 干扰对活疫苗的抗体反应, 潜在性传播血源性疾病病原, 不能用于先天性心脏病 (CHD) 患儿, 因而不再在美国市场上销售, 已被帕利珠取代。尽管如此, 一种新的候选药物超免疫球蛋白产品 (RI-001) 正在免疫抑制 RSV 感染患者中进行 2 期临床试验<sup>[33]</sup>。虽然人血浆制品存在一定的风险, 但是已推行严格的净化要求, 大大减少了传播病原的危险。而且, 多克隆抗体针对多种病毒抗原决定簇混合有多种人抗体, 有对抗病毒突变的潜力。这些研究正在进行中。

### 2.2 帕利珠 (Palivizumab)

是人源化的抗 RSV 单克隆 IgG 抗体, 能特异性抑制 RSV F 糖蛋白 A 抗原位点上的抗原决定簇。1998 年经美国 FDA 批准用于预防早产儿和支气管肺发育不良 (BPD) 或血液动力学严重异常的 CHD 患儿的严重 RSV 感染, 疗效较 RSV-IGIV 强 50-100 倍<sup>[34]</sup>。它对 RSV 疾病的治疗没有临床效益, 因此只被用于预防 RSV 感染。2009 年 AAP 推出新的指南建议在 RSV 感染高发季节, 每月肌肉注射帕利珠 1 次, 每次 15mg/kg, 总共 5 次, 可预防以下儿童<sup>[35]</sup>: 1) 小于 24 个月的 CLD 患儿, 且在 RSV 季节开始 6 个月内接受 BPD 治疗; 2) 胎龄小于等于 28 周早产; 3) 29-32 周胎龄, 且 RSV 季节开始时年龄小于 6 个月; 4) 32-35 周胎龄, RSV 季节开始时年龄小于 3 个月, 日托或有一个兄弟姐妹年龄小于 5 岁, 接受每月治疗直到 3 个月大。对于这一类的剂量最大为 3, 许多只接受 1 或 2 个剂量; 5) 先天性气道畸形, 小于 1 岁的患儿; 6) 小于 1 岁有神经肌肉疾病的患儿; 7) 小于 2 岁有血液动力学异常 CHD 的患儿; 8) 严重免疫功能低下患儿。

Simoës 的一项研究旨在确定帕利珠对早产儿 RSV-LRTI 后反复喘息的影响<sup>[36]</sup>, 191 名未住院的早产儿接受帕利珠与 230 名早产儿未接受帕利珠 (76 例住院, 154 例未住院) 随访至 24 个月, 发现帕利珠组反复喘息发生率低于未予帕利珠治疗组, 154 例 RSV-LRTI 未住院患儿予帕利珠治疗可能会减少以后的反复喘息。随后又进行一项研究比较帕利珠治疗 RSV-LRTI 在过敏史和无过敏史患儿中的影响<sup>[37]</sup>, 显示在过敏患儿中降低了 80% 的反复喘息, 在有过敏史的患儿中无任何影响。将来需要大规模研究确定帕利珠对 RSV 感染后反复喘息的影响。

### 2.3 Motavizumab (MEDI-524)

从帕利珠发展来的第二代人源化 IgG1 单克隆抗体, RSV F 蛋白的亲合力比帕利珠高 70 倍, 中和能力比帕利珠高 100 倍<sup>[38]</sup>, 不但在减少 RSV 复制、控制炎

性反应及肺组织病变等方面的作用均强于帕丽珠,并且 motavizumab 能抑制上呼吸道 RSV 复制,而帕丽珠不能<sup>[38]</sup>, motavizumab 是完全人源化的,而帕丽珠抗体结构包含一些鼠源序列。一项在 6635 名早产儿中进行的 IMpact-RSV 试验研究<sup>[39]</sup>比较了 motavizumab 和帕利珠的疗效,发现接受 motavizumab 15mg/kg 者因 RSV 感染住院率减少了 26%,需就诊的下呼吸道感染率减少了 50%,明显优于帕利珠。此外,在 RSV 患儿住院 1 天后接受 motavizumab 治疗能显著减少病毒载量,表明它可能对 RSV 的治疗和预防都有益处<sup>[40]</sup>。目前正在等待 FDA 的批准。

大多数 RSV 单克隆抗体候选药物针对更保守的 F 糖蛋白,但是最近证据表明 G 糖蛋白可能有抗 RSV 活性。RSV G 糖蛋白已证明通过结合到趋化因子受体 CXCR1 诱导肺部炎症反应和启动一系列的炎症介质<sup>[41,42]</sup>。这种单克隆抗体在 BALB/c 小鼠实验显示可以减轻肺部炎症和减少 RSV 滴度<sup>[43]</sup>,有待进一步研究。

## 2.4 疫苗

疫苗发展在过去 50 年取得了很大进步,国际上对不同种类的疫苗包括灭活疫苗、减毒活疫苗、基因工程疫苗、亚单位疫苗及核酸疫苗先后进行了研究,自从 20 世纪 60 年代福尔马林灭活疫苗试验以来,重组 RSV A2 cpts248/404/1030/ $\Delta$ SH (MEDI-559) 仍然是第一个也是唯一的对婴幼儿进行临床试验和评估的候选疫苗<sup>[33]</sup>,但迄今为止还未产生真正有效的疫苗。

总之,目前帕丽珠仍最可靠的抗 RSV 药物, motavizumab 是第二代更强的药物,在上下呼吸道都显示了效果。虽然等待 FDA 批准用于预防高危儿 RSV 感染,但是研究证明也可以治疗 RSV 感染。而激素、支气管扩张剂或病毒唑等疗效并不肯定。在 RSV 治疗的众多候选药物中,3 种正进行临床试验。SiRNA ALN-RSV01 的创新作用机制和临床资料得到极大的关注,然而,在婴幼儿中的安全性和疗效仍有待确定。

### 参考文献

1. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis a clinical trial. *Respiration*, 2008, 76(3):283-287.
2. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12:CD001266.
3. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (10):CD004878.
4. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*, 2009, 360(20):2079-2089.
5. Frohna JG, Frey U. Combination of epinephrine and dexamethasone may reduce hospitalization in children with bronchiolitis. *J Pediatr*, 2009, 155(5):761-762.
6. Ventre K, Randolph A. WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12(5):CD000181.
7. Chávez-Bueno S, Mejías A, Merryman RA, et al. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(12):1089-1093.
8. Pelaez A, Lyon GM, Force SD, et al. Efficacy of oral ribavirin in lung transplant patients with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(1):67-71.
9. Chen CH, Lin YT, Yang YH, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(2):166-172.
10. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006, 118(4):1774-1793.
11. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 15(2):CD001506.
12. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 8(4):CD006458.

13. Luo Z, Liu E, Luo J, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int*, 2010, 52(2):199-202.
14. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr*, 2010, 157(4):630-634.
15. Ventre K, Haroon M, Davison C. WITHDRAWN. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (1):CD005150.
16. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*, 2006, 129(3): 676 - 682.
17. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics*, 2008, 121(5):e1190-1195.
18. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, et al. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 14(4):CD006915.
19. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(3):379 - 383.
20. 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(8):854 - 860.
21. Alvarez R, Elbashir S, Borland T, et al. RNA interference-mediated silencing of the respiratory syncytial virus nucleocapsid defines a potent antiviral strategy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9):3952 - 3962.
22. DeVincenzo J, Cehelsky JE, Alvarez R, et al. Evaluation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of ALN-RSV01, a novel RNAi antiviral therapeutic directed against respiratory syncytial virus (RSV). *Antiviral Res*, 2008, 77(3):225 - 231.
23. DeVincenzo J, Lambkin-Williams R, Wilkinson T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(19): 8800-8805.

24. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, et al. RNA Interference Therapy in Lung Transplant Patients Infected with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4): 531-538
25. Bonfanti JF, Roymans D. Prospects for the development of fusion inhibitors to treat human respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, 12(4):479-487.
26. Sidwell RW, Barnard DL. Respiratory syncytial virus infections: recent prospects for control. *Antiviral Res*, 2006, 71(2-3):379-390.
27. Douglas JL. In search of a small-molecule inhibitor for respiratory syncytial virus. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2(4): 625-639.
28. Sudo K, Miyazaki Y, Kojima N, et al. YM-53403, a unique antirespiratory syncytial virus agent with a novel mechanism of action. *Antiviral Res*, 2005, 65(2):125-131.
29. Chapman J, Abbott E, Alber DG, et al. RSV604, a novel inhibitor of respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3346-3353.
30. Davis IC, Lazarowski ER, Chen FP, et al. Postinfection A77-1726 blocks pathophysiologic sequelae of respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(4): 379-386.
31. Okabayashi T, Yokota S, Yoto Y, et al. Fosfomycin suppresses chemokine induction in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(6):859-865.
32. Casola A, Garofalo RP, Haeberle H, et al. Multiple cis regulatory elements control RANTES promoter activity in alveolar epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *J Virol*, 2001, 75(14):6428-6439.
33. Empey KM, Peebles RS Jr, Kolls JK. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(9): 1258-1267.
34. Mejias A, Chaves-Bueno S, Sanchez PJ. Respiratory syncytial virus prophylaxis. *NeoReviews*. 2005, 6(1):26-31.
35. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS editors. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009, 560 - 569.

36. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*, 2007, 151(1):34 - 42.
37. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(2):256-262.
38. Abarca K, Jung E, Fernandez P, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(4):267 - 272.
39. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*, 2010, 125(1): e35-51.
40. Lagos R, Devincenzo JP, Munoz A, et al. Safety and antiviral activity of motavizumab, a respiratory syncytial virus (rsv)-specific humanized monoclonal antibody, when administered to rsv-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(9):835-837.
41. Tripp RA, Jones LP, Haynes LM, et al. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol*, 2001, 2(8):732-738.
42. Haynes LM, Jones LP, Barskey A, et al. Enhanced disease and pulmonary eosinophilia associated with formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccination are linked to G glycoprotein CX3C-CX3CR1 interaction and expression of substance P. *J Virol*, 2003, 77(18):9831-9844.
43. Haynes LM, Caidi H, Radu GU, et al. Therapeutic monoclonal antibody treatment targeting respiratory syncytial virus (RSV) G protein mediates viral clearance and reduces the pathogenesis of RSV infection in BALBmice. *J Infect Dis*, 2009, 200(3):439-447.