

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.012

儿童呼吸道合胞病毒感染情况研究*

常子维¹ 唐海龙¹ 张娟² 许东亮² 李秋红^{2Δ}

(1 空军军医大学西京医院血液科 陕西 西安 710032; 2 空军军医大学西京医院儿科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:检测 2011-2021 年期间住院患儿血清中的呼吸道合胞病毒抗体 IgM, 分析并探讨呼吸道合胞病毒的流行病学特征。**方法:**应用酶联免疫分析方法定性检测患儿血清中的呼吸道合胞病毒抗体 IgM, 采用卡方检验对不同年份、性别、年龄及季节的感染率进行分析。**结果:**呼吸道合胞病毒总感染率为 4.3%, 每年女性患儿比男性患儿感染率高, 性别之间无明显统计学差异($P>0.05$)。在不同年龄段上, 从 2011-2014 年及 2020 年, RSV 感染率主要集中在 0-8 岁之间, 随着年龄增长, 住院患儿几乎没有感染 RSV。从 2015-2019 年, 0-13 岁基本上每个年龄里都有 RSV 的感染; 在 2021 年, RSV 感染率主要是 1-3 岁。在每年的四季中, 呼吸道合胞病毒感染率各不相同, 一般在冬季感染率较高, 依次是春季、秋季和夏季, 各个季节之间无明显统计学差异($P>0.05$)。**结论:**呼吸道合胞病毒感染可引起儿童毛细支气管炎, 是引起儿童哮喘的重要原因, 并且可加重哮喘的症状, 掌握儿童呼吸道合胞病毒流行病学特征, 有助于了解儿童感染特点, 有利于儿童疾病的诊断与治疗。

关键词:呼吸道合胞病毒; 毛细支气管炎; 呼吸道感染; 哮喘

中图分类号:R563.14; R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)24-4664-05

Study on the Infection of Parainfluenza Virus and Mycoplasma Pneumoniae in Children*

CHANG Zi-wei¹, TANG Hai-long¹, ZHANG Juan², XU Dong-liang², LI Qiu-hong^{2Δ}

(1 Department of Pediatrics, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Hematology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To detect the respiratory syncytial virus antibody IgM in the serum of hospitalized children from 2011-2021, and analyze and explore the epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus. **Methods:** Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to qualitatively detect the respiratory syncytial virus antibody IgM in the serum of children. Chi-square test was used to analyze the infection rates in different years, genders, ages, and seasons. **Results:** The total infection rate of respiratory syncytial virus was 4.3%, and the infection rate of female children was higher than that of male children every year. There was no significant statistical difference between genders ($P>0.05$). At different age groups, from 2011 to 2014 and 2020, the RSV infection rate was mainly concentrated between 0 and 8 years old. As age increased, hospitalized children had almost no RSV infection. From 2015 to 2019, almost every age group aged 0-13 had RSV infection; In 2021, the RSV infection rate was mainly between 1-3 years old. In the four seasons of each year, the infection rate of respiratory syncytial virus varies. Generally, the infection rate is higher in winter, followed by spring, autumn, and summer, with no significant statistical difference between each season ($P>0.05$). **Conclusions:** Respiratory syncytial virus infection can cause bronchiolitis in children, which is an important cause of asthma and can exacerbate the symptoms of asthma. Mastering the epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus in children can help understand the characteristics of infection in children, and is beneficial for the diagnosis and treatment of childhood diseases.

Key words: Respiratory syncytial virus; Bronchiolitis; Respiratory tract infection; Asthma

Chinese Library Classification(CLC): R563.14; R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)24-4664-05

前言

在世界上, 呼吸道合胞病毒 (Respiratory syncytial virus, RSV) 是各地婴幼儿最常见的呼吸道病原体, 也是急性毛细支

气管炎和病毒性肺炎最常见病原体, 是新生儿期后第二大婴儿死亡原因^[1]。在全球范围内, 与呼吸道合胞病毒感染相关的 2 岁前急性下呼吸道感染是儿童急性呼吸道发病和住院的最重要原因。在 2015 年的研究中, 全世界将近 300 万 5 岁以下儿童住

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82100218)

作者简介: 常子维(1986-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 白血病的免疫分型及儿童感染性疾病的免疫学诊断, E-mail: czw287763145@163.com

Δ 通讯作者: 李秋红, 女, 主治医师, E-mail: 306318897@qq.com

(收稿日期: 2023-06-30 接受日期: 2023-07-23)

院与 RSV 的感染有关,在发达国家每 1000 名 5 岁以下儿童有 1-6 例因 RSV 疾病而住院,其中患病率最高的是 6 周-6 个月的儿童^[2]。经研究,每年全球 5 岁以下儿童中,感染 RSV 的患儿大约有 3.4 亿,需住院治疗的约有 340 万^[3]。此外婴儿期因 RSV 的下呼吸道感染,发生哮喘的患儿至少有 30%,且因 RSV 感染需重症监护的患儿可高达 20%^[4]。因此了解 RSV 在不同的性别、年龄及季节的流行分布特征,有利于儿童感染 RSV 的诊断与治疗。

1 材料与方法

1.1 材料

收集 2011 年 1 月-2021 年 12 月在空军军医大学西京医院儿科住院的呼吸道感染患儿,严格按照《诸福棠实用儿科》(第 8 版)^[5]中的诊断标准进行诊断,共有患儿 11199 例,其中男孩 6593 例,女孩 4606 例,年龄在 0-14 岁之间,平均年龄为 3.3 岁。

1.2 仪器

TDL-80-2B 低速离心机,恒温箱,RT-6100 酶标仪。

1.3 试剂

呼吸道合胞病毒 IgM 抗体检测试剂盒(北京贝尔)。

1.4 方法

对住院的呼吸道感染患儿进行静脉血液采集,约 2 mL,离心后取血清,应用酶联免疫方法(ELISA)严格按照试剂说明书进行操作,检测患儿血清中的 RSV-IgM。

1.5 统计学方法

应用 SPSS25.0 软件对统计数据进行处理,采用卡方检验对不同性别、年龄和季节的感染情况进行分析, $P < 0.05$ 则认为有显著统计学差异。

2 结果

2.1 RSV 感染情况汇总

从 2011-2021 年每年 RSV 感染情况,总的感染率为 4.3%,每年的感染率分别是 3.1%、1%、1.5%、3.4%、9.7%、5.6%、6.4%、7%、3.2%、4.8%及 2.5%。从每一年的趋势上可以看到,隔上几年会有 RSV 的暴发流行。

表 1 2011-2021 年 RSV 感染情况汇总

Table 1 Summary of RSV infections from 2011 to 2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Positive	65	12	16	28	95	69	70	74	32	11	6	478
Negative	2017	1351	1066	800	880	1163	1025	990	976	218	235	10721

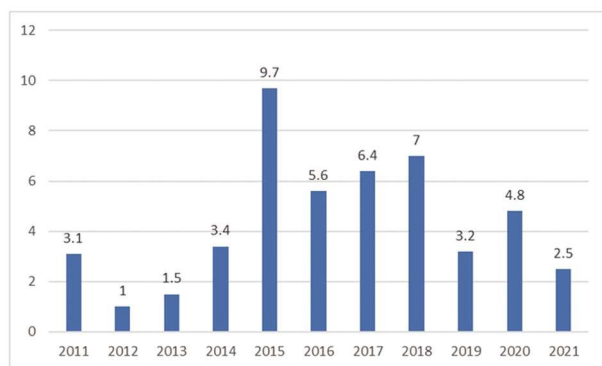


图 1 2011-2021 年 RSV 的感染率

Fig.1 The positive rate of RSV from 2011 to 2021

2.2 不同性别 RSV 的感染情况

在性别上,基本上 RSV 感染率都是女性高于男性,并且在每一年的 RSV 感染中,较多的也是女性患儿。在疫情的两年里,可以看到患儿中男性感染率高于女性,且在性别之间比较几乎无明显的统计学差异($P=0.482$)

2.3 不同年龄组 RSV 的感染情况

在各个年龄段上,从 2011-2014 年及 2020 年,RSV 感染率主要集中在 0-8 岁之内,随着年龄增长,住院患儿几乎没有感染 RSV。从 2015-2019 年,从 0-13 岁基本上每个年龄里都有 RSV 的感染。在 2021 年,RSV 感染率主要是 1-3 岁,其余各年龄段中,住院患儿基本上没有感染 RSV。

表 2 2011-2021 年 RSV 男、女感染情况汇总

Table 2 Summary of RSV infections in gender from 2011 to 2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Male	41/1245	8/814	8/635	15/499	54/522	45/691	29/563	37/554	21/534	10/132	6/130	274/6319
Female	24/772	4/537	8/431	13/301	41/358	24/472	41/462	37/436	11/442	1/86	0/105	204/4402

2.4 不同季节 RSV 的感染情况

RSV 在每年的四季中,感染率各不相同,一般在冬季感染率最高,其次是春季、秋季,和夏季,各个季节之间无明显统计学差异($P=0.511$)。

3 讨论

RSV 是婴幼儿下呼吸道感染的主要病原体,估计每年造成 3300 万婴幼儿下呼吸道感染,320 万至 340 万人住院,以及 6600 至 199000 名 5 岁以下儿童死亡^[6]。1 岁儿童中大约有 65% 感染了 RSV,并且几乎在 2 岁时基本上都感染过 RSV^[7]。许多针对该病毒的预防策略正在人类身上进行后期评估,对 RSV 疾病的长期后果的影响很重要。RSV 感染带来的影响是持续性

的,更多的证据证明婴幼儿期严重的RSV感染与后期哮喘的发生发展存在相关性^[8],因此更应该关注RSV在婴幼儿期感染的影响。

RSV含有包膜、是一种单链、无节段、负链的RNA病毒,属于副粘病毒科、肺病毒亚科,在世界各地广泛流行,并且一般从秋季开始流行至第二年春初,可引起90%的婴幼儿患毛细支气管炎和50%的婴幼儿患肺炎^[9]。RSV是通过常见的飞沫形式传播,经过2-8天的潜伏期,在鼻咽上皮增殖复制,严重患儿经过1-3天后可扩展到下呼吸道^[10]。该病毒在常见的上呼吸道纤毛细胞、小细支气管上皮和I型肺泡细胞生长4-6天后,鼻咽上皮出现流涕、鼻塞、发热和咳嗽^[11]。一般情况下经过3-8天的

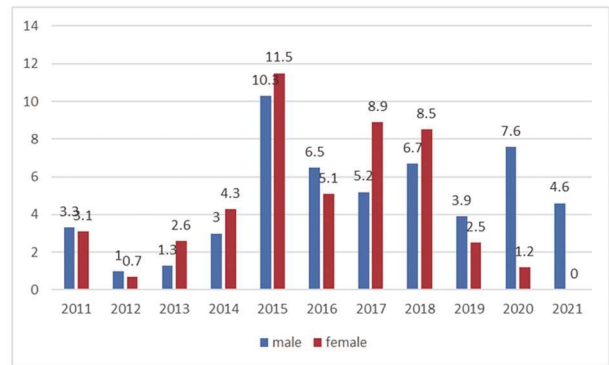


图2 2011-2021年RSV不同性别的感染率

Fig.2 The positive rate of RSV in gender from 2011 to 2021

表3 2011-2021年RSV不同年龄感染情况汇总

Table 3 Summary of RSV infections at different ages from 2011 to 2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0years	5/556	1/350	2/284	7/248	6/242	7/259	6/266	4/218	2/219	0/53	0/54
1years	14/340	1/213	0/193	1/126	3/166	0/169	2/137	3/180	3/134	2/46	1/40
2years	13/237	2/160	0/115	5/89	7/106	4/127	3/93	2/94	7/114	1/24	2/21
3years	10/208	1/156	3/128	3/68	14/103	12/161	13/134	14/120	6/124	2/18	3/51
4years	8/134	3/110	0/75	1/44	16/54	12/100	6/80	8/82	5/103	2/15	0/30
5years	4/104	1/73	3/59	4/40	9/32	4/75	3/49	5/51	2/55	0/9	0/7
6years	4/99	1/65	0/46	2/47	7/31	7/54	5/67	11/55	0/60	2/5	0/12
7years	1/73	0/58	1/37	2/41	12/27	6/47	8/54	5/48	1/47	1/6	0/5
8years	1/69	1/45	5/30	0/25	6/27	4/39	4/29	7/32	2/37	1/7	0/1
9years	2/56	0/26	2/30	0/18	5/26	3/31	7/29	2/29	1/24	0/6	0/5
10years	3/46	0/25	0/14	0/23	6/22	6/28	7/25	2/26	1/21	0/10	0/3
11years	0/37	0/24	0/20	3/12	2/18	1/29	2/23	5/29	2/10	0/3	0/3
12years	0/27	0/24	0/20	0/10	2/12	1/25	0/29	4/13	0/15	0/5	0/2
13years	0/24	1/18	0/13	0/6	0/11	2/19	4/10	2/13	0/11	0/5	0/1
14years	0/7	0/4	0/2	0/3	0/3	0/0	0/0	0/0	0/2	0/6	0/0

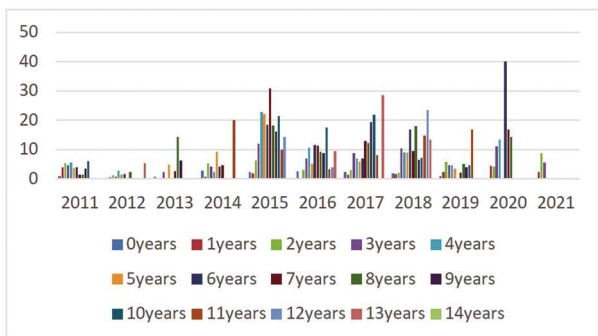


图3 2011-2021年RSV不同年龄的感染率

Fig.3 The positive rate of RSV at different ages from 2011 to 2021

病毒传播,可在免疫功能低下的患儿中持续的时间更长甚至可达数周,而发生下呼吸道感染患儿有25-40%。病毒感染呼吸道,炎症浸润气道,呼吸道发生上皮细胞坏死、脱落,从而产生较多的黏液,纤毛功能下降、气道水肿将进一步加重支气管狭窄、过度通气和气体交换中断。

RSV作为婴幼儿肺炎和毛细支气管炎的主要病原体,其感染具有高发病率和病死率的特点,已有明确证据证实RSV诱导毛细支气管炎可损坏气道以至于气道阻塞和引发哮喘^[12]。儿童早期的感染主要局限于上呼吸道,会导致鼻咽不适、咳嗽和声音嘶哑,一般1-2周内大多数患者康复,也有大约20%的婴儿可能表现为呼吸暂停^[13]。6周到6个月之间是最关键的时期,并且与RSV相关的肺功能障碍可能持续更长时间,而因RSV感染住院的婴儿和在校儿童中会出现呼吸功能受损^[14]。有研究表明RSV疾病严重程度和后期哮喘在具有特定基因改变的受试者中有共同的易感性^[15]。动物实验也发现RSV与其他抗原相互作用,使气道反应性呈不同程度的升高^[16]。

RSV总感染率为4.5%,从2011-2021年每年RSV的感染率各不相同,从每一年的趋势上可以看到,隔上几年会有RSV的暴发流行,感染率和有些研究是相似的^[17],也有些地区的感染率高于本研究^[18]。本研究中RSV基本上都是女性患儿比男性患儿的感染率高^[19],这和大部分研究是相似的,但在疫情两

年里,男性患儿感染率高于女性患儿,有些地区此时间段也是 这样的特点^[20]。

表 4 2011-2021 年 RSV 不同季节感染情况汇总

Table 4 Summary of RSV infections in different seasons from 2011 to 2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Spring	20/516	2/452	1/308	4/199	27/216	5/309	28/250	26/256	36/247	2/45	3/78	131/2899
Summer	17/515	8/334	8/285	3/160	14/198	15/277	18/264	16/256	40/251	2/54	2/82	108/2711
Autumn	15/515	1/217	3/217	19/236	24/221	17/287	9/251	18/260	12/196	3/58	1/38	112/2506
Winter	13/471	1/348	4/256	2/205	30/245	32/290	15/260	14/218	8/218	4/61	0/37	127/2605

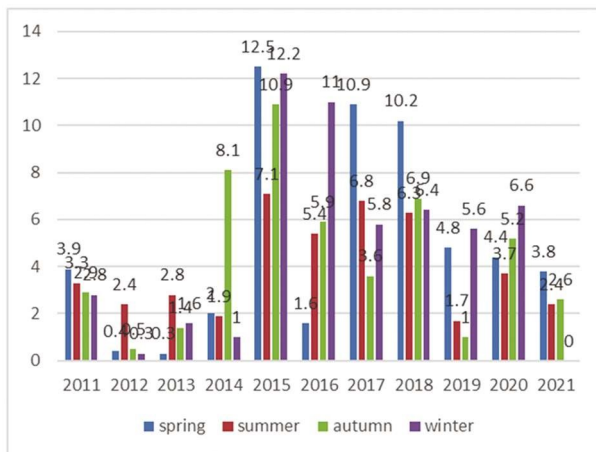


图 4 2011-2021 年 RSV 不同季节的感染率

Fig.4 The positive rate of RSV in different seasons from 2011 to 2021

本研究在年龄段上呈现和以往研究不同的感染规律,以往研究 RSV 感染主要集中在五岁之内的儿童,但是本研究则不同,在五岁后甚至十几岁的儿童也会感染 RSV。RSV 感染的差异性,一方面可能是因为地域的不同;另一方面可能受检测方法不同的影响,包括检测类型和检测指标;还有可能是在受试个体中,病毒或其他病原体合并感染也可能是结果严重程度病因学的一个重要混杂因素^[21];更重要的还可能是在婴儿时期从母体获得的免疫球蛋白的影响致使一岁之内的儿童不宜患病;另一方面是一岁之内的儿童基本上不太接触太多的人,传播途径减少。随着年龄增大,儿童便接触到外界的环境和人,尤其是学龄前期与学龄期,儿童之间交往密切,增加了病毒传染的机会,这都是可能造成患儿感染 RSV 特点的原因。RSV 在每年的四季中,感染率各不相同,一般在冬季感染率最高,其次是春季、秋季,和夏季,各季节之间基本上无统计学差异。有的研究显示 RSV 一般从秋季开始直至第二年春初^[22],季节上不同的感染率可能是因为地理位置与气候的原因造成的。

RSV 感染可引起儿童毛细支气管炎和肺炎,在日常生活中直接或间接接触鼻和口腔分泌物可导致感染。据悉,该病毒可以在柜台上存活 6 小时,在纸上存活 45 分钟,在手等脏的皮肤表面存活 25 分钟。RSV 对外界抵抗力弱,4℃ 环境下可存活 4-6 天,在室温下 2 天内其滴度下降为低温下的 1%^[23],了解 RSV 的生物学特点,在预防 RSV 感染起到至关重要的作用。

RSV 感染引起婴幼儿的毛细支气管炎,主要表现为喘憋、气促及三凹征,还可以累积其他系统,比如消化系统和循环系统等,目前 RSV 感染以对症支持治疗为主^[24]。RSV 感染除了常

规的治疗外,对于目前研究的一些较有前景的治疗方法,在众多研究中也讨论过,总结有以下几点:

"卫生假说"认为幼年时感染较多的病原体,可减少后期哮喘的发生,但有研究认为年幼时的感染对哮喘的作用是双重的,可能降低非喘息性下呼吸道感染以后发生哮喘的危险性,但对喘息性呼吸道感染发生哮喘则无保护作用^[25]。也有些研究认为结核菌素反应与特应性疾病存在负相关^[26],这一方面的影响需进一步研究。

目前,高渗盐水雾化吸入作为毛细支气管炎较有前景的治疗手段,其可能的作用机制是通过增加气道表层的液体厚度、增强纤毛的运动、增加气道的弹性、诱导咳嗽反射促进排痰等。有研究应用高渗盐水雾化治疗毛细支气管炎,此方法可显著减少患儿住院时间,显著降低临床病情严重度评分,并且没有严重不良反应^[27]。

对于重症或反复 RSV 感染可以考虑使用单克隆抗体,如融合蛋白抑制剂^[28]。通过作用于 F 蛋白稳定膜融合所需的结构重组,从而干扰病毒与细胞膜融合。在健康成人 RSV 感染的临床试验中安全性及药代动力学特征表现良好^[29],病毒载量降低、鼻腔粘液产生减少、从而改善患儿的临床感染症状。

有些研究发现感染 RSV 后肠道菌群及肺部菌群发生变化,而肺部菌群失调可能是引起哮喘的重要原因之一。人体正常菌群不论是在呼吸道还是消化道都对呼吸道有保护作用,其可能机制是正常菌群或者代谢产物通过调节机体局部和全身的免疫反应实现的。有研究还发现,当环境中的菌群种类丰富时,可以预防哮喘的发生发展^[4],因此通过改善肠道菌群来改善 RSV 感染带来的并发症,此项研究存在争议,需要进一步研究证实。

由于与 RSV 相关的急性和慢性儿童呼吸道疾病造成巨大的经济负担,开发有效的 RSV 疫苗是全球公共卫生的优先事项。目前最先进的候选疫苗是母源性 RSV 疫苗,该疫苗正在进行三期临床试验。该疫苗的目标是在严重 RSV 疾病风险最高的头 6 个月,通过在妊娠晚期给孕妇注射一剂疫苗被动传递母体抗体,保护婴儿,其目的也是保护 2 岁以内的儿童,并通过主动免疫预防家庭二次传播^[30]。一种成功的 RSV 疫苗接种不仅有助于减轻与 RSV 相关的急性呼吸道疾病,而且对早期 RSV 感染相关的慢性呼吸道疾病具有保护作用^[31]。RSV 的预防和疫苗的应用还能降低喘息相关疾病的患病率和严重程度,它们对公共卫生的贡献和经济价值将会更大。

综上所述,感染 RSV 是儿童时期反复发作的喘息和哮喘全球发病率高的一个常见原因,虽然一些反复发作的喘息可能

会自行消失,但控制不好的严重哮喘会持续到成年,这样会导致患儿生活质量下降,家庭卫生经济成本高,给家庭造成了经济负担。因此总结分析儿童 RSV 感染情况可以更好的了解儿童 RSV 的流行病学特征,从而有助于临床儿童疾病的诊断与治疗。

参考文献(References)

- [1] Lozano, R, Naghavi, M, Foreman, K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *LANCET*. 2012; 380 (9859): 2095-128
- [2] Shi T, McAllister D A, O'Brien K L, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10098): 946-958
- [3] 杨宇婷,赵耀. 呼吸道合胞病毒疫苗的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(4): 267-270
- [4] 范佳琪,朱俊萍,何秋水. RSV 和 HRV 与菌群相互作用对婴幼儿下呼吸道感染的影响[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 15: 1169-1175
- [5] 诸福棠实用儿科学(第 8 版)[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(07): 47
- [6] Nair H, Nokes D J, Gessner B D, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375 (9725): 1545-1555
- [7] Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(3): 407-414
- [8] 贺方晗,程琪,尚云晓. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染与反复喘息及支气管哮喘相关机制的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48 (12): 799-802
- [9] 王美怡,张建华. 呼吸道合胞病毒引起儿童呼吸道感染的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(7): 501-504
- [10] Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis[J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 24: 70-78
- [11] Rezaee F, Linfield D T, Harford T J, et al. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis[J]. *Curr Opin Virol*, 2017, 24: 70-78
- [12] 陈赛男,王宇清,郝创利,等. 儿童毛细支气管炎后反复喘息的发生情况及危险因素分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (9): 660-664
- [13] Tregoning J S, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 74-98
- [14] Blanken M O, Rovers M M, Molenaar J M, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1791-1799
- [15] Caballero M T, Serra M E, Acosta P L, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 571-582
- [16] 邹毅. 呼吸道合胞病毒与支气管哮喘[J]. *国外医学. 呼吸系统分册*, 2002, (01): 42-44
- [17] 姚瑶,李爱华,宋文琪. 2016-2018 年北京地区儿童急性呼吸道感染病原体流行特征分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39 (2): 88-93
- [18] 徐瑾,谢智博,郭晋源,等. 2017-2019 年河南省漯河市严重急性呼吸道感染病例病毒性病原谱分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (08): 931-937
- [19] 何玉洁,张淑,吕燕,等. 2018-2019 年济南市人鼻病毒和呼吸道合胞病毒及腺病毒感染分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2023, 37(01): 30-38
- [20] 周城波,卢文波,张艺之,等. 2019-2021 年宁波地区儿童 13 种呼吸道非细菌性病原体检出情况分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56 (12): 1751-1758
- [21] Wingert A, Pillay J, Moore D L, et al. Burden of illness in infants and young children hospitalized for respiratory syncytial virus: A rapid review[J]. *Can Commun Dis Rep*, 2021, 47(9): 381-396
- [22] 冯周,周银飞,龚晓辉. 呼吸道合胞病毒靶细胞受体的研究进展[J]. *国际病毒学杂志*, 2022, 29(01): 76-79
- [23] 陈昊,富建华. 新生儿呼吸道合胞病毒感染的研究进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(10): 754-757
- [24] 史瑞明,刁敏,李成尧. 毛细支气管炎治疗新观点[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(09): 749-752
- [25] 李睿,刘恩梅,杨锡强,等. 卡介苗新生儿接种和呼吸道合胞病毒感染对小鼠实验性哮喘的联合作用 [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(06): 420-424
- [26] 张华,郭晶,李佳琳,等. 儿童疫苗接种与支气管哮喘的关系. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(16): 1269-1274
- [27] Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, et al. Bronchiolitis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 392-406
- [28] 贺方晗,程琪,尚云晓. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染与反复喘息及支气管哮喘相关机制的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48 (12): 799-802
- [29] German P, Xin Y, Chien JW, et al. Phase 1 First-in-Human, Single- and Multiple-Ascending Dose, and Food Effect Studies to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Presatovir for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(8): 1025-1034
- [30] Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET) Foundation. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10): e295-e311
- [31] Homaira, N, Briggs, N, Oei, JL, et al. Association of Age at First Severe Respiratory Syncytial Virus Disease With Subsequent Risk of Severe Asthma: A Population-Based Cohort Study[J]. *J INFECT DIS*. 2019, 220(4): 550-556