

婴幼儿呼吸道合胞病毒感染重症危险因素的研究进展

张媛媛, 邓 昱*, 刘恩梅*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年4月6日; 录用日期: 2025年4月28日; 发布日期: 2025年5月7日

摘 要

呼吸道合胞病毒在全球范围内广泛流行, 是引起5岁以下儿童急性下呼吸道感染最主要的病毒病原之一。RSV传染性较强, 几乎所有儿童在出生后头两年都会发生一次或多次RSV感染。大部分儿童感染RSV后仅表现出轻微至中度的呼吸道症状, 但高危婴幼儿(如早产儿、低出生体重儿及患有基础疾病者)中, 感染可迅速进展为重症, 甚至发生死亡结局。既往已有大量探讨RSV感染重症危险因素的研究, 但缺乏系统性的总结更新。目前, 长效单克隆抗体Nirsevimab已在国内获批上市, 即将广泛应用于婴幼儿RSV预防, 明确高危因素对指导RSV被动免疫策略、减轻相关疾病负担至关重要。本文将全面综述婴幼儿RSV感染重症化的主要高危因素, 以期RSV科学防治提供参考。

关键词

呼吸道合胞病毒, 危险因素, 急性下呼吸道感染

Advances in the Research on Risk Factors for Severe Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus in Infants and Young Children

Yuanyuan Zhang, Yu Deng*, Enmei Liu*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Apr. 6th, 2025; accepted: Apr. 28th, 2025; published: May 7th, 2025

*共同通讯作者, 对本文贡献相同。

文章引用: 张媛媛, 邓昱, 刘恩梅. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染重症危险因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 70-77. DOI: 10.12677/acm.2025.1551343

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common viral pathogens worldwide causing acute lower respiratory tract infections (ALTI) in children under 5 years of age. RSV is highly contagious, with almost all children developing one or more RSV infections in the first two years of life. Most children infected with RSV show only mild to moderate respiratory symptoms, but in high-risk infants and young children (e.g., preterm infants, low-birth-weight infants, and those with underlying medical conditions), the infection can rapidly progress to severe illness and even fatal outcomes. There have been many studies exploring the risk factors for severe RSV infection, but a systematic summary update is lacking. Nirsevimab, a long-acting monoclonal antibody, has been approved for market use in China and is about to be widely applied in the prevention of RSV in infants and young children. Identifying high-risk factors is crucial for guiding passive immunization strategies for RSV and alleviating the associated disease burden. This article aims to comprehensively review the major high-risk factors for severe RSV infection in infants and young children, with the goal of providing a reference for the scientific prevention and treatment of RSV.

Keywords

Respiratory Syncytial Virus, Risk Factors, Acute Lower Respiratory Tract Infection

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus, RSV)是一种单股负链 RNA 病毒,属于肺病毒科(Pneumoviridae),正肺病毒属(Orthopneumovirus),于 1956 年由美国沃尔特里德陆军研究所在黑猩猩体内首次发现[1]。RSV 具有高度传染性,是儿童急性下呼吸道感染最常见的病原之一。流行病学资料表明几乎所有儿童在两岁之前都会感染 RSV,半数以上儿童在生后 1 年内发生 RSV 首次感染[2]。儿童 RSV 感染具有一定的自限性,大部分患儿仅表现出轻微至中度的呼吸道症状,如鼻塞、流涕、咳嗽、低烧等,1~2 周内可自行缓解,预后良好[3]。然而,特定高危群体(如幼龄、早产、先天性心脏病、慢性肺部疾病的患儿[4])感染 RSV 后可以迅速进展为重症肺炎或重症毛细支气管炎,相较于健康群体,其住院、死亡的风险数倍增加,面临着较长的住院时间和高昂的医疗费用。

婴幼儿群体对 RSV 的普遍易感性以及高危群体的重症、死亡风险显著增加,使得 RSV 感染在世界范围内产生了沉重的疾病负担。根据《柳叶刀》(*The Lancet*)最新发布的研究数据,每年全球约有 3300 万例因 RSV 引发的 5 岁以下儿童急性下呼吸道感染(Acute Lower Respiratory Infections, ALRI),其中需要住院治疗的病例达 360 万例,入院后死亡病例约 263,000 例[5],住院、死亡结局集中发生在高危群体,尤其是 6 月龄以内或合并基础疾病的婴儿。

由于缺乏特异性抗病毒药物,目前 RSV 治疗以对症支持为主,包括使用支气管舒张剂、糖皮质激素以及呼吸支持等,对于 RSV 感染高危人群,预防成为抵御 RSV 健康威胁的重要环节。随着近 2 年长效单克隆抗体 Nirsevimab (尼塞韦单抗)在国内外获批上市,Nirsevimab 成为了全球首个唯一、可广泛应用于婴儿群体预防 RSV 感染的新兴手段。

来自法国的最新的真实世界研究显示 Nirsevimab 免疫接种可降低 3 个月以下婴儿 RSV 的住院风险, PICU 入住率降低 51.1%, RSV 检出率降低 79.6% [6]。美国的研究数据显示[7], 对 8 月龄以下的患儿应用 Nirsevimab 预防 RSV 相关住院的有效率超过 90%。来自菲律宾的荟萃分析[8]研究数据同样显示, 应用 Nirsevimab 显著降低了 RSV 感染风险($RR = 0.26$; 95% CI: 0.18~0.38)和住院风险($RR = 0.24$; 95% CI: 0.13~0.47)。目前, Nirsevimab 在西方国家的临床应用可显著降低 RSV 住院率[9], 其具有良好的安全性[10]和持久性, 研究报道在接种 9408 剂次后, 未观察到与 Nirsevimab 相关的严重不良事件, 保护时间长达 5 个月[11], 未来有望降低高危患儿 RSV 相关住院率及死亡率, 减轻疾病负担[12]。

基于此, 本文将系统综述 RSV 感染的重症化高危因素, 识别 RSV 预防的重点高危人群, 旨在为今后 Nirsevimab 的临床应用和 RSV 被动免疫策略提供理论依据和实践指导。

2. 危险因素

2.1. 幼龄

幼龄是 RSV 感染重症关键风险因素[13], 6 个月以下的婴儿是 RSV 感染后的高危人群[14]。根据 2019 年最新流行病学资料显示, 在 5 岁以下儿童 RSV 相关 ALTI 中, 6 月龄内婴儿群体的疾病负担最为沉重, 感染病例占比达 20%, 住院病例占比 39%, 而死亡病例占比将近一半[5]。一篇 2022 年的系统评价, 共纳入约 10 万例 RSV 相关 ALRTI, 研究结果显示, 年龄 < 3 个月($OR = 4.91$, 95% CI: 1.64~14.71)以及年龄 < 6 个月($OR = 2.02$, 95% CI: 1.73~2.35)是 RSV-ALRTI 发生不良结局的危险因素[15]。

值得注意的是, 0~2 月龄以下婴儿的重症风险尤为突出, 研究表明该年龄段群体 RSV 相关住院率是 2~12 月龄婴儿的 3~5.5 倍, 需要重症监护的比例是其他年龄组的 1.5~2.0 倍[16]。有研究统计, <2 月龄婴幼儿占 2 岁以下 RSV 住院病例的 44% [17]。根据一项来自非洲地区的研究统计, 在院内 RSV 致死病例中, 小于 3 月龄的婴儿群体占比超过七成[18]。

这一现象可能与婴儿出生后初期处于“免疫空窗期”有关。来源于母体的 IgG 抗体半衰期约为 30 天, 生后婴儿血清中针对 RSV 的中和抗体迅速衰减, 至 2 月龄时 RSV 抗体已所剩不多。加之生后婴儿免疫系统尚未发育成熟, Th1/Th2 免疫平衡偏向 Th2, Th1 型细胞因子(如 IFN- γ)分泌水平偏低[19]。而 IFN- γ 作为激活巨噬细胞、增强抗病毒能力的关键因子, 其不足直接限制了婴幼儿对 RSV 病毒的清除能力。除免疫因素, 小月龄婴儿特有的解剖生理特征如呼吸道管腔较狭窄、粘液纤毛清除系统(Mucociliary Clearance, MCC)效能低下等亦是 RSV 感染易致重症化的原因。

2.2. 早产与低出生体重

根据 2020 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的《早产儿全球报告》, 全球每年约有 1500 万早产儿, 占比全部新生儿的 10% [20]。早产(胎龄 < 37 周)与低出生体重(<2500 g)是许多疾病共同的风险因素[21], 两者往往共同存在。早产儿由于宫内发育不足, 其免疫系统和肺结构功能不完善, 面临更高的支气管肺发育不良患病风险[22], 对 RSV 的易感性显著升高[23], 最新研究数据显示早产儿占 RSV 住院负担的 25% [24]。

Shi 等人 2015 年进行的荟萃分析纳入了 20 篇研究, 结果显示低出生体重患儿 RSV 感染后出现不良结局的风险增加约 1.91 倍(95% CI: 1.45~2.53) [25]。2020 年, Cai 等研究也证明低出生体重是 RSV 感染后不良结局的独立危险因素($OR = 6.77$, 95% CI: 1.28~35.71) [26]。

2024 年, 王昕等人在《柳叶刀》发表多中心研究统计了全球早产儿 RSV 相关的 ALTI 的疾病负担, 数据预测全球早产儿中有 165 万例 RSV 相关 ALRI, 其中 53.3 万例 RSV 相关住院, 3050 例 RSV 相关住院死亡。早期早产儿与晚期早产儿的重症化风险亦有差异, 早期早产儿 RSV 相关 ALRI 发病率和住院率

约为出生于其他胎龄的婴儿的 1.69 至 3.87 倍,而晚期早产儿的 RSV 相关 ALRI 发病率与 1 岁以下所有婴儿相似[24]。值得注意的是,也有研究认为早产虽增加了患儿 RSV 感染后入住 PICU 的风险,但与死亡风险无显著相关性[27]。

2.3. 基础疾病

多种基础疾病已被证明与 RSV 重症密切相关,相比于健康个体,合并基础疾病包括先天性心脏病(Congenital Heart Disease, CHD)、慢性肺病(Chronic Lung Disease, CLD)、唐氏综合症(Down Syndrome, DS)、免疫缺陷[28]的患儿感染 RSV 后更易出现不良结局,应为 Nirsevimab 关注的重点人群。其中血流动力学显著改变的 CHD、支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)和 DS 被 2024 年最新发布的《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南》选作强推荐的重症危险因素[29]。

2.3.1. 先天性心脏病

血流动力学异常的先天性心脏病患儿存在肺通气/灌注比例失调,直接影响气体交换效率,加之肺血流量增加导致肺血管充血使得肺顺应性降低,长期以往可导致支气管受压或气道重塑,上述都是增加 RSV 感染后重症风险的病理性结构损害[30]。2021 年来自非洲地区的一项研究统计了发生 RSV 相关 ALTI 院内死亡的 6 月龄以下婴幼儿合并 10 种潜在健康问题的概况,包含先天性心脏结构畸形、营养不良、唐氏综合征等染色体异常等。研究结果显示 85% RSV 相关 ALTI 院内死亡患儿至少含有 1 种潜在医疗健康问题,63% 的患儿合并超过 2 种。合并 CHD 的患儿群体占比较低,仅为 4.4%,但却是唯一与 RSV 感染风险增加显著相关的危险因素($aRR = 3.57$; 95% CI: 1.71~7.44) [31]。另外一篇来自发达国家新加坡的一项研究,纳入了 5785 名因 RSV 感染而入住 PICU 的儿童,结果显示血流动力学异常的 CHD 是 RSV 感染院内死亡的独立风险因素($OR = 12.2$; 95% CI: 0.9~16.7) [27]。

2.3.2. 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良(BPD),多发生在胎龄小于 32 周的早产儿中及患肺透明膜病应用高浓度氧和机械通气存活后,并且其主要病理改变为肺纤维化,现也称作慢性肺疾病(CLD)。2020 年的一项 Meta 分析结果显示,合并 BPD 将显著增加 RSV 感染患儿的重症风险,其中住院风险增加 2.6 倍,ICU 入住风险升高 2.9 倍,机械通气需求增加 8.2 倍,院内死亡风险增至 12.8 倍[32]。BPD 患儿感染 RSV 后具有极高的重症化倾向,应作为 RSV 预防重点关注的人群。

2.3.3. 唐氏综合征

唐氏综合征(DS)是全球最常见的染色体疾病[33],由 RSV 感染所致的呼吸道感染是 DS 儿童住院的主要原因。一篇整合既往 20 年西方国家 RSV 证据的研究报道,患有 DS 的儿童 RSV 相关住院率显著增加,且住院时间更长,平均住院时间为 3~10 天[34]。一篇来自瑞典的全国性队列研究结果显示,2 岁以下 DS 婴幼儿在感染 RSV 后住院的风险显著升高($OR = 6.6$, 95% CI: 2.83~15.38) [35]。一篇荟萃分析纳入了来自 10 个国家的 12 项研究,结果显示,与非 DS 儿童相比,DS 儿童的住院时间延长近 5 天,氧气需求显著增加($OR = 6.53$, 95% CI: 2.22~19.19),机械通气需求、ICU 入院风险都增加了 2.5 倍左右[36]。对于唐氏综合征患者,预防性使用 Nirsevimab 可能对减少 DS 儿童 RSV 相关住院率具有重要意义。

2.3.4. 免疫缺陷

免疫缺陷儿童是呼吸道合胞病毒(RSV)感染的高危群体。RSV 附着于支气管纤毛中,主要损害气道表面,其可通过多种机制逃避树突状细胞(DCs)的抗原识别,从而限制固有免疫效果[37]。感染初期机体产生的中和抗体以及细胞毒性 T 细胞介导的适应性免疫是清除 RSV 的主要途径。然而,免疫缺陷患儿,

如联合免疫缺陷(combined immunodeficiency, CID)、严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease, SCID)患儿细胞毒性 T 细胞介导的免疫作用存在显著缺陷或不足, 容易发生重症 RSV 感染, 甚至导致死亡[38]。

2024 年, 圣裘德儿童研究医院收集了 58 名 RSV 阳性的免疫缺陷患者, 包括 23 例急性淋巴细胞白血病, 11 例实体瘤, 24 例患有急性髓系白血病、SCIDS 或接受过造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)。研究结果显示, 16 例免疫缺陷患儿发展为 RSV 相关 LRTI, 42%发生在急性髓系白血病、SCIDS 或接受过 HSCT 的患儿, 其中 5 例发生院内死亡, 总死亡率为 8.6%, 远远高出正常健康儿童[39]。由此可见, 对于免疫缺陷患者, 预防 RSV 感染至关重要。与主动免疫(如感染或疫苗接种)不同, 单克隆抗体 Nirsevimab 本身提供保护, 而非激活免疫系统, 或将成为保护免疫缺陷患儿预防重症 RSV 的理想选择。

2.3.5. 其他危险因素

据研究报道, 囊性纤维化、神经肌肉疾病等基础疾病也是发生重症和危重症的高危人群[40]。有研究指出男性亦是 RSV 住院的重要独立风险因素, 但其机制尚不清楚, 有研究发现 IL-9 基因多态性(rs2069885)对男儿童严重 RSV 细支气管炎的风险具有相反的影响, 可能是 RSV 感染的性别差异机制之一[41]。

混合感染可显著增加 RSV 感染的严重程度, 一项来自我国深圳地区 509 例 RSV 感染患儿的多元因素回归分析结果显示, 混合感染是发生重症 RSV 肺炎的高危因素之一, OR 值为 14.3 [42]。RSV 与腺病毒的混合感染会显著 RSV 相关 LRTI 的住院时间、病情严重程度以及 ICU 入住率[43]。

一些环境因素如气候、家庭拥挤、被动吸烟、缺乏母乳喂养等, 亦可增加 RSV 感染易感性[44]和严重程度[45]。一项新加坡的研究结果显示, 环境温度下降和绝对湿度上升会加剧了儿童 RSV 感染风险, 而空气污染物(PM2.5、PM10、CO、SO₂)浓度增加与 RSV 感染风险降低相关[46], 这可能是因为较低的温度增加了病毒稳定性和宿主易感性或休眠病毒的激活[47]。

母乳被认为是预防 RSV 感染的重要保护因素, 根据《儿童毛细支气管炎管理临床实践指南》(2024 版)的推荐意见, 出生后纯母乳喂养大于 6 个月可降低毛细支气管炎的发病率、减轻疾病严重度及改善预后[48]。Gabriela 等人对母乳喂养和 RSV 易感性及严重程度做了系统性综述, 共纳入 23 篇文献, 结果显示非母乳喂养是住院的重要危险因素, 非母乳喂养的婴儿入院率、氧气需求较母乳喂养婴儿更多, 住院时间相对较长[49]。

3. 结语

呼吸道合胞病毒(RSV)是世界范围内引起 5 岁以下儿童急性下呼吸道感染(ALRTI)最重要的病毒病原, 疾病负担沉重。高危婴幼儿群体(如幼龄、早产儿、低出生体重儿及患有基础疾病者), 由于缺乏特异性药物, 感染 RSV 后其住院、死亡风险较健康群体数倍增加, 亟需有效的预防措施。Nirsevimab 于 2024 年初成为首个且唯一在华获批的 RSV 感染预防药物, 或将为 RSV 高危人群提供有效保护, 有望减轻疾病负担。

本研究总结了婴幼儿呼吸道合胞病毒(RSV)感染重症化危险因素, 为临床识别高危人群及制定预防策略提供了参考, 未来, 仍需相关研究对不同危险因素的权重进行评估, 帮助临床精准确定优先预防措施, 并开展更多 Nirsevimab 临床应用相关的系统评价以评估 Nirsevimab 对 RSV 高危患儿的临床获益。

致 谢

感谢重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划对本项目提供的特别资助, 感谢尊敬的刘恩梅教授、邓昱副教授对本研究的悉心指导。

基金项目

邓昱儿童新发重大传染病标准化分级防治规范化体系推广(十四五国家重点研发计划子课题参与单位) 2000049; 邓昱、张诚 AI 辅助儿童呼吸危重症和后遗症管理的临床决策平台(2023 年未来医学青年创新团队发展支持计划项目) 3001258。

参考文献

- [1] Duan, Y., Liu, Z., Zang, N., Cong, B., Shi, Y., Xu, L., *et al.* (2024) Landscape of Respiratory Syncytial Virus. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2953-2978. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003354>
- [2] Glezen, W.P. (1986) Risk of Primary Infection and Reinfection with Respiratory Syncytial Virus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, **140**, 543-546. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
- [3] Cardinale, F., Zuccarino, F., Serio, C., Bizzoco, F., Tricarico, L.G., Verriello, G., *et al.* (2024) Recurrent Respiratory Infections in Children: New Perspectives. *Global Pediatrics*, **8**, Article ID: 100105. <https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2023.100105>
- [4] Deng, S., Cong, B., Edgoose, M., De Wit, F., Nair, H. and Li, Y. (2024) Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in Children under 5 Years: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **146**, Article ID: 107125. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107125>
- [5] Li, Y., Wang, X., Blau, D.M., Caballero, M.T., Feikin, D.R., Gill, C.J., *et al.* (2022) 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. *The Lancet*, **399**, 2047-2064. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00478-0)
- [6] Paireau, J., Durand, C., Raimbault, S., Cazaubon, J., Mortamet, G., Viriot, D., *et al.* (2024) Nirsevimab Effectiveness against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, **18**, e13311. <https://doi.org/10.1111/irv.13311>
- [7] Moline, H.L., Toepfer, A.P., Tannis, A., Weinberg, G.A., Staat, M.A., Halasa, N.B., *et al.* (2025) Respiratory Syncytial Virus Disease Burden and Nirsevimab Effectiveness in Young Children from 2023-2024. *JAMA Pediatrics*, **179**, 179-187. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.5572>
- [8] Turalde-Mapili, M.W.R., Mapili, J.A.L., Turalde, C.W.R. and Pagcatipunan, M.R. (2023) The Efficacy and Safety of Nirsevimab for the Prevention of RSV Infection among Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1132740. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1132740>
- [9] Drysdale, S.B., Cathie, K., Flamein, F., Knuf, M., Collins, A.M., Hill, H.C., *et al.* (2023) Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2425-2435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309189>
- [10] Domachowski, J., Madhi, S.A., Simões, E.A.F., Atanasova, V., Cabañas, F., Furuno, K., *et al.* (2022) Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *New England Journal of Medicine*, **386**, 892-894. <https://doi.org/10.1056/nejmc2112186>
- [11] Jones, J.M., Fleming-Dutra, K.E., Prill, M.M., Roper, L.E., Brooks, O., Sánchez, P.J., *et al.* (2023) Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, **72**, 920-925. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7234a4>
- [12] Assad, Z., Romain, A., Aupiais, C., Shum, M., Schrimpf, C., Lorrot, M., *et al.* (2024) Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*, **391**, 144-154. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314885>
- [13] Marina Oktapodas, F., Recai, Y., Zhiqing, L., Mary, C., B. Paige, L., Carter H, P., *et al.* (2023) Trends and Non-Clinical Predictors of Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Influenza Diagnosis in an Urban Pediatric Population. *International Journal of Pediatric Research*, **9**, Article 112. <https://doi.org/10.23937/2469-5769/1510112>
- [14] Andeweg, S.P., Schepp, R.M., van de Kastelee, J., Mollema, L., Berbers, G.A.M. and van Boven, M. (2021) Population-based Serology Reveals Risk Factors for RSV Infection in Children Younger than 5 Years. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 8953. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88524-w>
- [15] Shi, T., Vennard, S., Mahdy, S., Nair, H., Nair, H., Campbell, H., *et al.* (2021) Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children with Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, **226**, S10-S16. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa751>
- [16] 徐爱强, 冯录召, 谢正德. 我国婴幼儿呼吸道合胞病毒感染被动免疫预防专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2024,

- 25(10): 1223-1234.
- [17] Hall, C.B., Weinberg, G.A., Blumkin, A.K., Edwards, K.M., Staat, M.A., Schultz, A.F., *et al.* (2013) Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations among Children Less than 24 Months of Age. *Pediatrics*, **132**, e341-e348. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0303>
- [18] Gill, C.J., Mwananyanda, L., MacLeod, W.B., Kwenda, G., Pieciak, R., Mupila, Z., *et al.* (2022) Infant Deaths from Respiratory Syncytial Virus in Lusaka, Zambia from the ZPRIME Study: A 3-Year, Systematic, Post-Mortem Surveillance Project. *The Lancet Global Health*, **10**, e269-e277. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00518-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00518-0)
- [19] Bont, L., Heijnen, C.J., Kavelaars, A., van Aalderen, W.M.c., Brus, F., Draaisma, J.t.m., *et al.* (1999) Peripheral Blood Cytokine Responses and Disease Severity in Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *European Respiratory Journal*, **14**, 144-149. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a24.x>
- [20] Ohuma, E.O., Moller, A., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., *et al.* (2023) National, Regional, and Global Estimates of Preterm Birth in 2020, with Trends from 2010: A Systematic Analysis. *The Lancet*, **402**, 1261-1271. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00878-4)
- [21] Ilidromiti, S., Mackay, D.F., Smith, G.C.S., Pell, J.P., Sattar, N., Lawlor, D.A., *et al.* (2017) Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLOS Medicine*, **14**, e1002228. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002228>
- [22] Moschino, L., Bonadies, L. and Baraldi, E. (2021) Lung Growth and Pulmonary Function after Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 3499-3508. <https://doi.org/10.1002/ppul.25380>
- [23] Abraha, H.Y., Lanctôt, K.L. and Paes, B. (2015) Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants: Reviewing the Need for Prevention. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **9**, 779-799. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1098536>
- [24] Wang, X., Li, Y., Shi, T., Bont, L.J., Chu, H.Y., Zar, H.J., *et al.* (2024) 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. *The Lancet*, **403**, 1241-1253. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00138-7)
- [25] Shi, T., Balsells, E., Wastnedge, E., Singleton, R., Rasmussen, Z.A., Zar, H.J., *et al.* (2015) Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Associated with Acute Lower Respiratory Infection in Children under Five Years: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **5**, Article ID: 020416. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020416>
- [26] Cai, W., Buda, S., Schuler, E., Hirve, S., Zhang, W. and Haas, W. (2020) Risk Factors for Hospitalized Respiratory Syncytial Virus Disease and Its Severe Outcomes. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, **14**, 658-670. <https://doi.org/10.1111/irv.12729>
- [27] Lee, M. and Goh, A. (2021) Mortality in Children Hospitalised with Respiratory Syncytial Virus Infection in Singapore. *Singapore Medical Journal*, **62**, 642-646. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020075>
- [28] Chatterjee, A., Mavunda, K. and Krilov, L.R. (2021) Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infectious Diseases and Therapy*, **10**, 5-16. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00387-2>
- [29] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会, 广东省钟南山医学基金会. 人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(42): 3867-3888.
- [30] Walpert, A.S., Thomas, I.D., Lowe, M.C. and Seckeler, M.D. (2018) RSV Prophylaxis Guideline Changes and Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. *Congenital Heart Disease*, **13**, 428-431. <https://doi.org/10.1111/chd.12590>
- [31] Forman, L.S., Macleod, W., Mwananyanda, L., Kwenda, G., Pieciak, R., Mupila, Z., *et al.* (2021) Association of Respiratory Syncytial Virus Infection and Underlying Risk Factors for Death among Young Infants Who Died at University Teaching Hospital, Lusaka Zambia. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, S180-S186. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab466>
- [32] Chaw, P.S., Hua, L., Cunningham, S., Campbell, H., Mikolajczyk, R., Nair, H., *et al.* (2019) Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children with Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, **222**, S620-S627. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz492>
- [33] Antonarakis, S.E., Skotko, B.G., Rafii, M.S., Strydom, A., Pape, S.E., Bianchi, D.W., *et al.* (2020) Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- [34] Manzoni, P., Figueras-Aloy, J., Simões, E.A.F., Checchia, P.A., Fauroux, B., Bont, L., *et al.* (2017) Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection among Children with Chronic Diseases. *Infectious Diseases and Therapy*, **6**, 383-411. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0160-3>
- [35] Grut, V., Söderström, L. and Naumburg, E. (2017) National Cohort Study Showed That Infants with Down's Syndrome Faced a High Risk of Hospitalisation for the Respiratory Syncytial Virus. *Acta Paediatrica*, **106**, 1519-1524. <https://doi.org/10.1111/apa.13937>
- [36] Beckhaus, A.A. and Castro-Rodriguez, J.A. (2018) Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-

- Analysis. *Pediatrics*, **142**, e20180225. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0225>
- [37] Zhang, L., Peeples, M.E., Boucher, R.C., Collins, P.L. and Pickles, R.J. (2002) Respiratory Syncytial Virus Infection of Human Airway Epithelial Cells Is Polarized, Specific to Ciliated Cells, and without Obvious Cytopathology. *Journal of Virology*, **76**, 5654-5666. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.11.5654-5666.2002>
- [38] Asner, S., Stephens, D., Pedulla, P., Richardson, S.E., Robinson, J. and Allen, U. (2013) Risk Factors and Outcomes for Respiratory Syncytial Virus-Related Infections in Immunocompromised Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **32**, 1073-1076. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31829dff4d>
- [39] Ross, H.S., Dallas, R.H., Ferrolino, J.A., Johnson, M.B., Allison, K.J., Cross, S.J., *et al.* (2024) Clinical Outcomes of Respiratory Syncytial Virus Infection among Pediatric Immunocompromised Hosts. *Pediatric Blood & Cancer*, **72**, e31484. <https://doi.org/10.1002/pbc.31484>
- [40] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 中国儿童呼吸道合胞病毒感染诊疗及预防指南(2024 医生版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(10): 723-732.
- [41] Schuurhof, A., Bont, L., Siezen, C.L.E., Hodemaekers, H., van Houwelingen, H.C., Kimman, T.G., *et al.* (2010) Interleukin-9 Polymorphism in Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection: An Opposite Effect in Boys and Girls. *Pediatric Pulmonology*, **45**, 608-613. <https://doi.org/10.1002/ppul.21229>
- [42] 刘爱良, 鲍燕敏, 李莉, 等. 2020 年深圳地区夏季儿童呼吸道合胞病毒感染的流行特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(2): 123-127.
- [43] Rodríguez, D.A., Rodríguez-Martínez, C.E., Cárdenas, A.C., Quilagay, I.E., Mayorga, L.Y., Falla, L.M., *et al.* (2013) Predictors of Severity and Mortality in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection in a Tropical Region. *Pediatric Pulmonology*, **49**, 269-276. <https://doi.org/10.1002/ppul.22781>
- [44] Divarathna, M.V.M., Rafeek, R.A.M., Morel, A.J., Aththanayake, C. and Noordeen, F. (2023) Epidemiology and Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus Associated Acute Respiratory Tract Infection in Hospitalized Children Younger than 5 Years from Sri Lanka. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1173842. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1173842>
- [45] Kaler, J., Hussain, A., Patel, K., Hernandez, T. and Ray, S. (2023) Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*, **15**, e36342. <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>
- [46] Lee, M.H., Mailepessov, D., Yahya, K., Loo, L.H., Maiwald, M. and Aik, J. (2023) Air Quality, Meteorological Variability and Pediatric Respiratory Syncytial Virus Infections in Singapore. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 1001. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26184-0>
- [47] Piedimonte, G. (2015) RSV Infections: State of the Art. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **82**, S13-S18. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82.s1.03>
- [48] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 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呼吸学组合理用药协作组, 等. 儿童毛细支气管炎管理临床实践指南(2024 版) [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(11): 1030-1042.
- [49] Mineva, G. and Philip, R. (2023) Impact of Breastfeeding on the Incidence and Severity of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infants: Systematic Review. *Rural and Remote Health*, **23**, Article 8088. <https://doi.org/10.22605/rrh8088>