

新生儿呼吸道合胞病毒感染的高危因素及防治进展^{*}

康熙 高淑强

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731)

【摘要】 呼吸道合胞病毒(RSV)是引起婴幼儿急性呼吸道感染的主要病原学之一,感染后临床表现常不典型,且容易迅速进展为下呼吸道感染,引发毛细支气管炎和肺炎等疾病,其较高的感染率和住院率给家庭和社会带来了巨大医疗负担。新生儿 RSV 感染的危险因素复杂多样,随着新型冠状病毒疫情的结束,RSV 的流行病学特点和临床表现均受到不同程度的影响,广大婴幼儿包括新生儿在内感染 RSV 的风险明显增加,而预防和治疗是目前 RSV 疾病管理的关键。本综述将从新生儿这一特殊群体感染 RSV 的危险因素、治疗和预防等方面讨论国内外相关研究的进展,以期提高新生儿科医生对呼吸道合胞病毒感染的危险因素和防治策略的认识。

【关键词】 新生儿;呼吸道合胞病毒;危险因素;治疗;预防

【中图分类号】 R373.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.027

Risk factors and recent advances in management of respiratory syncytial virus infection in neonates

KANG Xi, GAO Shuqiang

(Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China)

【Abstract】 Respiratory syncytial virus (RSV) is a leading etiological agent of acute respiratory tract infections in infants and young children. RSV infections often present with non-specific clinical manifestations and may rapidly progress to lower respiratory tract involvement, resulting in severe complications such as bronchiolitis and pneumonia. The high incidence of RSV-associated hospitalizations imposes a substantial healthcare burden on families and societies globally. The risk factors for RSV infection are multifaceted, and notably, the epidemiological patterns and clinical manifestations of RSV have been notably influenced following the COVID-19 pandemic, leading to an elevated risk of RSV infection among infants, including neonates. Consequently, optimal management of RSV disease hinges on effective prevention and treatment strategies. This review synthesizes recent advancements in understanding risk factors, therapeutic interventions, and prophylactic measures for RSV infection in neonates, with a focus on evidence from both domestic and international studies. By consolidating current knowledge, we aim to enhance neonatologists' awareness of RSV-associated risk factors and inform evidence-based strategies for disease prevention and clinical management in this vulnerable population.

【Key words】 Neonate; Respiratory syncytial virus; Risk factors; Therapeutics; Preventive medicine

呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)是导致婴幼儿急性下呼吸道感染最常见的病原体之一。总体来说,年龄越小,感染风险越高,3月龄以下的小婴儿是感染 RSV 的高危人群,感染后住院率高且住院时间长^[1-3]。据统计^[4],2019

年全球由 RSV 引起的 5 岁以下儿童急性下呼吸道感染总共约 3 300 万例,其中约 140 万发生在 0~6 个月的婴儿中,超过 10 万例患儿因重症感染死亡。由于免疫系统未成熟和气道发育不完全等因素,新生儿感染 RSV 的临床表现缺乏特异性,易发展为重症,引起如肺功能损害、喘息反复发作以及哮喘等远期不良结局^[5]。目前在临床实践中对于治疗 RSV 感染缺乏特效手段,多以对症支持治疗为主,因此早期识别和有效干预对于减轻新生儿 RSV 感染的住院负担至关重要。本文通过对新生儿 RSV 感染的高危因素和防治进展两个方面进行综述,以期新生儿 RSV 感染的临床诊疗提供参考,减少重症 RSV 感染的发生。

基金项目:四川省科技厅重点研发计划项目(2022YFS0241)

通信作者:高淑强,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:gaoshuqiang-gww@163.com

引用本文:康熙,高淑强.新生儿呼吸道合胞病毒感染的高危因素及防治进展[J].西部医学,2026,38(6):932-936. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.027

1 新生儿 RSV 感染的高危因素

1.1 流行季节 RSV 感染有着明显的时间特征,每年从南半球开始流行,并逐渐转移至北半球,随季节更替而变化。因不同地区的气候差异,北半球的流行季节大致是 10 月开始,持续到次年的 4 月或 5 月。温带气候国家 RSV 流行的季节性更加明显,通常于秋季开始,冬季达高峰,春季逐渐结束。而在潮湿且温度稳定的热带地区,RSV 感染并没有明显的流行季节,表现为全年流行,变异性小,随雨季到来出现感染的小高峰^[6]。我国地域辽阔,南北方省份气候差异较大,不同地区的 RSV 流行时间并不完全一致。总体上看,RSV 在全年均可检出,但大多地区还是呈现出冬春季流行高峰的特点^[7]。北方气候寒冷,RSV 流行持续时间则更长,北京地区的 RSV 流行从 10 月开始,次年 1 月达高峰,但一直持续到 5 月才结束^[8]。RSV 感染的季节特点与低温和高湿度的气候条件有关,这样的环境更有利于病毒存活并通过气溶胶传播^[9]。也有研究认为是恶劣的天气导致人们户外活动减少,室内人群聚集增加,从而促进了 RSV 在密集人群中的传播^[10]。但对于新生儿来说并不成立,因为他们大多生活在成员较为固定的家庭环境中,很少去到人群密集的公共场所。

值得注意的是,新型冠状病毒全球大流行导致的“免疫负债”对 RSV 的流行模式改变造成了重大影响。在新冠病毒流行开始之前和结束阶段,与 RSV 感染相关的新生儿住院人数每个季度都在增加,其中,0~12 月龄的婴儿住院率最高^[11]。在新冠疫情期间,各国政府采取许多卫生管控措施如佩戴口罩、保持社交距离以及减少人际接触等来遏制疫情的扩散,这些举措也切断了包括 RSV 在内等呼吸道病原体的传播链。据欧洲疾病预防控制中心的调查显示,在 2020—2021 年新冠流行期间,医疗机构每周接诊的 RSV 患儿数量呈现大幅度下降,由疫情开始前的 2 000 多例减少到仅 700 余例。而如今进入后疫情时代,全球 RSV 感染病例数又再次呈爆发式增长,且感染后的临床症状更加严重,其中以包括新生儿在内的 3 月龄小婴儿最为明显^[12]。我国最新的一项研究^[13]显示,新型冠状病毒疫情对 3 月龄及以下 RSV 感染患儿的流行病学和临床特征造成了显著影响,但该研究样本量尚且不足,未来需进一步扩大检测样本,同时对 RSV 阳性病例进行基因分析获取 RSV 基因多样性的变化特点,可以为我国 RSV 流行病学调查提供重要依据。

1.2 早产和低出生体重 早产和低出生体重是新生儿 RSV 感染最重要的两大危险因素。一篇大型荟萃^[14]分析显示,早产、低出生体重与 RSV 相关急性下呼吸道感染之间存在显著的关联,胎龄小于 32 周的亚组 RSV 的感染率最高。早期研究发现,胎龄小于 30 周的早产儿 RSV 感染住院率几乎是足月儿的 3 倍,其中绝大多数早产儿没有合并基础疾病^[15]。后续研究也进一步证实了这一观点,一项基于荷兰社区人群的队列研究^[16]证实,中晚期早产儿(胎龄 32~36 周)的 RSV 感染住院率高于足月儿,与早期早产儿(胎龄 <32 周)相当。

除肺的结构与功能发育不成熟外,早产还会导致生后早期的免疫功能低下,对包括 RSV 在内的各种病原体的防御能力严重受损^[17]。新生儿的免疫力很大程度上依赖于来自母体通过胎盘转移的抗体,妊娠期最后 3 个月是母体抗体转移给胎儿的关键时期^[18],如果提前分娩,胎儿则不能从母亲体内获得足

够的抗体,导致其出生后对 RSV 等各种病原体的抵抗力大大降低。因此,与正常足月儿相比,早产儿感染 RSV 后的住院率和入住重症监护室的风险也更高,大大增加了早产儿的住院医疗负担^[2]。此外,早产、低出生体重还会增加重症 RSV 感染的发生率和呼吸机的使用时长^[19]。为了降低早产和低出生体重的 RSV 感染风险,我们需要将高危儿 RSV 预防教育纳入基层妇幼保健体系,加强母婴围产期的保健和管理,尽可能延长胎儿在宫内生长发育的时间。

1.3 母乳喂养不足 母乳和母传抗体是目前已知的两个 RSV 感染保护性因素,在预防新生儿 RSV 感染过程中起着重要作用。对于免疫系统尚未发育成熟的新生儿来说,其免疫功能主要依靠母亲经胎盘传递的保护性抗体,但其在出生后的几周内会逐渐下降^[20]。母乳含有大量免疫活性物质,是新生儿外源性补充免疫力的最佳选择。母乳预防 RSV 感染的机制尚无统一论,目前最为接受的是与分泌型 IgA 抗体参与的被动免疫反应有关。分泌型 IgA 抗体蛋白在上呼吸道存在时间较短,故需要每日母乳喂养持续补充,同时也要增强母亲自身的免疫功能,提高母乳中的免疫活性物质含量^[21]。研究^[22]表明,相较于配方奶,纯母乳喂养的新生儿患 RSV 肺炎的风险更低,感染后的症状也更轻。生后母乳喂养可以降低 RSV 感染患儿的住院率和死亡率,即使母乳喂养一个月也可能降低危重症的发生率,且纯母乳喂养保护作用最佳^[23]。新生儿期全过程母乳喂养是至关重要的,应尽量纯母乳喂养或延长母乳喂养时间,这也对加快新生儿重症监护室母乳库建设提出了更高要求。母乳喂养保护作用的持续时间目前仍争议,未来还需通过更多的队列研究进一步探索。

1.4 母孕期吸烟 母孕期吸烟是新生儿 RSV 感染的明确危险因素之一。烟草中含有包括尼古丁在内多种有害化学物质,通过 DNA 甲基化等表观遗传修饰导致与肺泡发育相关的基因表达下调,影响肺泡表面活性物质的合成,进而引起胎儿肺部血管生成和肺泡形成障碍,增加胎儿生后发生呼吸系统疾病和远期不良神经系统结局的风险^[24]。丹麦的一项研究^[25]明确报道了母亲孕期吸烟与胎儿生后 RSV 感染之间存在显著相关性,进一步分析显示,在父母双方均吸烟的情况下,新生儿感染 RSV 的风险更高。母孕期吸烟还是支气管肺发育不良的高危因素^[26],支气管肺发育不良会严重损害新生儿的肺功能,使其感染 RSV 后的缺氧窒息表现更加严重。此外,孕期接触香烟还会使新生儿在 RSV 感染痊愈之后发生喘息的风险增加^[27]。因此,母亲及其他共同居住的家庭成员在孕期戒烟是极有必要的,这有助于宫内胎肺的健康发育,减少新生儿期 RSV 感染及其并发症发生。

1.5 其他 新生儿 RSV 感染存在性别上的差异,有研究^[14]指出,性别与 RSV 感染之间存在相关性,表现为男婴发生 RSV 感染的风险更高,且更易发展为重症,更进一步的研究^[3]显示,RSV 感染的性别差异在出生后 4 个月内尤其明显,新生儿期男孩的 RSV 感染率明显大于女孩,但随着月龄增大这种差异在逐渐缩小,直到 1 岁以后两者无明显区别。我国的一项研究^[28]显示,在 2019—2023 年间,浙江地区某大型儿科三甲医院的 RSV 阳性标本检出率男孩明显高于女孩。造成男女 RSV 感染率差异的具体机制尚未完全明确,可能与不同性别之间的生物和免疫学特点相关。

合并慢性基础疾病如支气管肺发育不良、先天性心脏病可能会导致新生儿的免疫及呼吸系统功能严重受损,使其更难抵御 RSV 的侵扰,一旦感染症状会更加严重,导致其住院时间延长、呼吸支持的需求增加和发生不良结局的风险升高^[19]。此外,家庭环境也是影响新生儿 RSV 感染的重要因素。有研究^[29]发现,家庭中有学龄期的兄弟姐妹或家庭人口多是婴幼儿感染 RSV 的高危因素,RSV 在家庭成员间容易通过飞沫途径相互传播,家庭中学龄期儿童感染 RSV 后症状表现常不明显,在日常生活中难以避免与新生儿进行亲密接触,其感染 RSV 的风险也相应增加。

2 新生儿 RSV 感染的防治进展

2.1 对症支持治疗

保持气道通畅、呼吸支持以及液体管理是治疗新生儿 RSV 感染的主要方法,大部分患儿经过对症支持治疗就能达到临床治愈。

3%高渗盐水雾化能减轻气道水肿,减少气道黏液分泌,从而有效改善新生儿气道的通畅性。虽然早期的各项研究结论并不一致,但最近一项的荟萃^[30]分析显示,RSV 感染后,使用 3%高渗盐水雾化能有效减轻患儿的临床表现、缩短住院时长以及降低住院率。

有效的呼吸支持可以改善患儿的氧合功能,减少低氧血症的发生率。关于氧疗的启动时机目前尚无统一标准,英国国家卫生研究院建议 6 周以内的婴儿在氧饱和度持续低于 92% 时给予氧气支持^[31],美国儿科学会则推荐将氧饱和度小于 90% 作为氧疗的启动阈值^[32]。在医疗资源有限的情况下,我国最新的诊疗指南和美国类似,推荐将 90% 作为启动氧疗的指征,同时应当个体化治疗,根据住院患儿的病情变化选择不同的给氧方式和适宜的氧气浓度,包括低流量鼻导管给氧、经鼻高流量给氧、经鼻持续气道正压通气以及气管插管等^[33-34]。

RSV 急性下呼吸道感染的患儿往往存在不同程度的气道阻塞和低氧血症,难以维持内环境的水电解质平衡,且新生儿的液体需要量与大龄儿童差异很大,因此进行合理的液体管理是保证治疗有效的关键。若患儿能够耐受肠内营养,则采用留置胃管少量多次喂养方案最佳。鼻胃管置管成功率较静脉置管更高,对新生儿的创伤性更小,且在一些重要结局指标如住院时长、呼吸支持需求等方面并没有显著差异^[35]。

2.2 药物治疗

2.2.1 单克隆抗体

新生儿在出生以后的几周,对 RSV 感染具有保护作用的母传抗体水平会逐渐减少,此时就需要外源性补充抗 RSV 抗体来提高新生儿的机体免疫水平。单克隆抗体(简称单抗)对病原体具有高度特异性,能通过肌注给药,是临床上用于预防 RSV 感染的理想方案。帕利珠单抗(Palivizumab)是全球首款被用于预防 RSV 感染的人源化单克隆抗体,它通过与 RSV F 蛋白结合发挥作用,常用于存在一些重症 RSV 感染高危因素的患儿。在欧美国家,帕利珠单抗建议用于胎龄 <35 周且年龄 <6 个月的早产儿或者合并有慢性肺病(Chronic lung disease, CLD)、血流动力学改变明显的先天性心脏病(Congenital cardiovascular disease, CHD)且年龄 <2 岁的婴幼儿^[12],需要每个月接种,最多可连续使用 5 次,在 RSV 流行季节开始之前注射第一剂预防效果最佳。实际临床上医生使用时往往会参照各自国家的新生儿和儿科学会的专家共识指南,并不是完全按照说明书执行。例如,美国儿科学会就进一步缩

小了帕利珠单抗的使用范围,将其限制为胎龄 <29 周或胎龄 <32 周但患有 CLD 或 CHD 的早产儿^[32]。

然而,我国最新的专家共识并没有推荐帕利珠单抗用于预防婴幼儿 RSV 感染,而是建议使用新一代的长效单克隆抗体尼塞韦单抗(Nirsevimab)。在 2024 年初,尼塞韦单抗正式获得我国国家药品监督管理局批准上市,成为国内首个可用于预防新生儿和婴儿 RSV 感染的药物。相较于帕利珠单抗,尼塞韦单抗半衰期更长,并且只需使用一次即可在整个 RSV 流行季节为婴儿提供有效保护,推荐在 RSV 流行季开始前或流行期间完成注射^[33-34]。近年来,尼塞韦单抗先后被欧美各国批准用于婴幼儿群体 RSV 的被动免疫预防,特别是在流行季节出生的新生儿,生后应尽早完成接种以达到最佳预防效果^[36]。Clesrovimab(MK-1654)是另一种前景广阔的长半衰期单克隆抗体,目前正处于婴儿人群的 3 期临床试验阶段,在前期针对健康早产儿和足月儿人群的研究中,其表现出良好的药代动力学和安全耐受性,预防 RSV 感染的效果得到初步验证,进一步支持后续试验的开展^[37]。随着新型单克隆抗体的普及,能在很大程度上降低早产儿或健康新生儿 RSV 的感染率和住院率。

2.2.2 人免疫球蛋白

人免疫球蛋白静脉注射用于治疗 RSV 感染仅在少数重症 RSV 感染经验性治疗或个案报道中见到,相关的随机对照研究也没有证明静脉注射人免疫球蛋白治疗 RSV 相关 LRTI 能改善患儿的近期或远期不良结局^[38]。同时,人免疫球蛋白属于血液制品,存在病原体传播的风险,在免疫系统尚未成熟的新生儿人群中使用更应慎重考虑,国内外的诊疗指南都不推荐使用人免疫球蛋白治疗 RSV 感染作为常规方法。

2.2.3 抗病毒药物

抗病毒药物能够抑制病毒复制,在理论上可以用于治疗 RSV 感染,但是因其潜在的一些不良反应,在新生儿中应用极少。雾化吸入途径是临床上治疗婴幼儿呼吸道感染的重要给药方式,具有无创、便捷和易于患儿接受的优点,不仅能够最大程度减少药物的不良反应,还能使药物通过气道直达感染部位,迅速起效。

干扰素 $\alpha 1b$ 是一类广谱抗病毒药物,它通过刺激病毒抗体蛋白的产生来抑制病毒在机体中复制,同时还具有免疫调节作用,通过提高免疫细胞的功能与活性,增强对病毒的清除能力,对 RNA 病毒效果尤其有效,而 RSV 就是一种单股负链 RNA 病毒。然而,我国目前仅批准注射用干扰素 $\alpha 1b$ 用于儿童 RSV 感染的治疗,根据国内最新的一项多中心 III 期临床试验^[39]显示,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液用于治疗小儿 RSV 感染是安全有效的,对于重症患者的治疗价值更加明显。但该研究纳入的对象并未包括新生儿,仅限于 2 月至 5 岁龄儿童群体。利巴韦林是另外一种广泛使用的传统抗病毒药物,其雾化吸入剂型已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗婴幼儿 RSV 感染,但雾化剂型价格昂贵,在临床中并不常用,我国的专家共识指南也不推荐,它可以作为治疗免疫缺陷患儿如血液系统恶性肿瘤或干细胞移植合并 RSV 感染的一种备选药物^[33],有研究^[40]显示,口服利巴韦林与雾化吸入用于治疗免疫功能低下患者的 RSV 感染的疗效和安全性没有明显差异,且成本效益更加可观。新一代的抗病毒药物如齐瑞索韦(AK-0529)、RV521、JNJ-53718678、EDP-938 和 ALX-0171 等正在积

极研发中,各种新型抗病毒药物的问世,配合雾化吸入这类相对安全且无创的给药方式,在未来能为治疗新生儿 RSV 感染提供更多可能的选择。

2.3 疫苗 接种疫苗是临床上预防呼吸道感染的重要方法之一,而对于预防 RSV 感染来说主要包括母亲孕期接种疫苗和婴儿生后接种疫苗两种方案。已有最新研究初步评估了母孕期接种 RSV 疫苗安全性和有效性,在理论上来说,RSV 疫苗不仅能对接种的母亲产生免疫原性,并且能够通过胎盘垂直传播途径为即将出生的胎儿提供有效水平的保护性抗体,以降低其在新生儿期以及随后几个月内感染 RSV 的风险^[12]。研究最为广泛的是重组 RSV F 蛋白纳米颗粒疫苗(简称 RSV F 疫苗),一项多中心、大样本的随机对照试验^[41]显示,孕妇在接种 RSV F 疫苗后体内抗体水平明显升高,除局部注射部位反应外,其他不良事件的发生均没有明显差异。然而,研究并没有达到预定的主要结局终点,即降低婴儿生后的 90 d 内 RSV 所致下呼吸道感染的患病率。孕妇接种 RSV F 蛋白疫苗后的安全性、耐受性和免疫原性也得到了多项研究^[12,42-43]的科学性验证。但是,这些研究主要关注于孕妇群体,母体 RSV F 疫苗对新生儿 RSV 感染保护作用的有效性还有待进一步验证。

生后 2~3 月龄是 RSV 感染住院的第一个高峰期,新生儿实行主动免疫可以有效的覆盖这一时期,为后续的几个月甚至更长时间提供高水平抗体保护,是最为理想的预防策略。但是目前还没有可用于婴幼儿的 RSV 疫苗,各种类型的 RSV 疫苗正在积极研发当中,包括 RSV 减毒活疫苗、颗粒疫苗、载体疫苗、亚单位疫苗和 mRNA 疫苗等。其中,由于 mRNA 疫苗在新型冠状病毒预防工作中取得的显著成效,作为代表的 mRNA-1345 成为当前 RSV 疫苗研究的热点之一^[44-46]。

3 小结

新生儿 RSV 感染受到众多危险因素的影响,包括流行季节、早产和低出生体重、母乳喂养不足和母孕期香烟接触等,由于缺乏有效治疗手段,RSV 对新生儿的生命健康依然是一个重大威胁。预防是新生儿对抗 RSV 感染、减少并发症的主要方式,对存在高危因素的早产儿,实行严格的卫生管理措施、积极母乳喂养和预防性使用单克隆抗体均能有效减少 RSV 感染及其并发症的发生。长效单克隆抗体和 RSV 疫苗前景宽广,随着未来研究不断进展,这两种新策略能极大降低包括新生儿在内的广大婴幼儿感染 RSV 的风险,减轻家庭和社区的医疗负担。

【参考文献】

- [1] WILDENBEEST J G, BILLARD M N, ZUURBIER R P, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(4): 341-353.
- [2] CURNS A T, RHA B, LIVELY J Y, *et al.* Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children 5 years old: 2016 to 2020[J]. *Pediatrics*, 2024, 153(3): e2023062574.
- [3] JEPSEN M T, TREBBIEN R, EMBORG H D, *et al.* Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015[J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(3): 17-00163.
- [4] LI Y, WANG X, BLAU D M, *et al.* Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2047-2064.
- [5] VAN WIJHE M, JOHANNESSEN C K, SIMONSEN L, *et al.* A retrospective cohort study on infant respiratory tract infection hospitalizations and recurrent wheeze and asthma risk: impact of respiratory syncytial virus[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(Suppl 1): S55-S62.
- [6] OBANDO-PACHECO P, JUSTICIA-GRANDE A J, RIVERO-CALLE I, *et al.* Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(9): 1356-1364.
- [7] 朱云,卢根,靳蓉,等. 2017—2020 年我国儿童急性下呼吸道感染住院病例中呼吸道合胞病毒的感染情况分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(12): 1739-1744.
- [8] YU J X, LIU C Y, XIAO Y, *et al.* Respiratory syncytial virus seasonality, Beijing, China, 2007-2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(6): 1127-1135.
- [9] SULEIMAN-MARTOS N, CABALLERO-VÁZQUEZ A, GÓMEZ-URQUIZA J L, *et al.* Prevalence and risk factors of respiratory syncytial virus in children under 5 years of age in the WHO European Region: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(5): 416.
- [10] HARDELID P, VERFUERDEN M, MCMENAMIN J, *et al.* The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015[J]. *Euro Surveill*, 2019, 24(1): 1800046.
- [11] MAZELA J, JACKOWSKA T, CZECH M, *et al.* Epidemiology of respiratory syncytial virus hospitalizations in Poland: an analysis from 2015 to 2023 covering the entire Polish population of children aged under five years[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 704.
- [12] MESSINA A, GERMANO C, AVELLIS V, *et al.* New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV)[J]. *Early Hum Dev*, 2022, 174: 105666.
- [13] ZHAO S K, ABDULLAHI M O H A M E D, XU Y P. Clinical characteristics of infants with respiratory syncytial virus infection under 3 months of age before, during, and after the SARS-CoV-2 pandemic[J]. *Chin J Pediatr*, 2025, 63(2): 168-173.
- [14] DENG S Y, CONG B B, EDGOOSE M, *et al.* Risk factors for respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in children under 5 years: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2024, 146: 107125.
- [15] BOWSER D M, ROWLANDS K R, HARIHARAN D, *et al.* Cost of respiratory syncytial virus infections in US infants: systematic literature review and analysis[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(Suppl 2): S225-S235.
- [16] PAES B. Respiratory syncytial virus in otherwise healthy prematurely born infants: a forgotten majority[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(6): 541-544.
- [17] TOWNSI N, LAING I A, HALL G L, *et al.* The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth[J]. *Eur Clin Respir J*, 2018, 5(1): 1487214.
- [18] PEREIRA R A, DE ALMEIDA V O, VIDORI L, *et al.* Immunoglobulin G and subclasses placental transfer in fetuses and preterm newborns: a systematic review[J]. *J Perinatol*, 2023, 43

- (1): 3-9.
- [19] LIM S A, CHAN M, HU N, *et al.* Risk factors and clinical prognosis associated with RSV-ALRI intensive care unit admission in children 2 years of age: a multicenter study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43(6): 511-517.
- [20] MAPINDRA M P, MAHINDRA M P, MCNAMARA P, *et al.* Respiratory syncytial virus maternal vaccination in infants below 6 months of age: meta-analysis of safety, immunogenicity, and efficacy[J]. *Neonatology*, 2024, 121(3): 271-282.
- [21] ARANDA S S, POLACK F P. Prevention of pediatric respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness: perspectives for the next decade[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1006.
- [22] TONON K M, CHUTIPONGTANATE S, MORROW A L, *et al.* Human milk oligosaccharides and respiratory syncytial virus infection in infants[J]. *Adv Nutr*, 2024, 15(6): 100218.
- [23] FISCHER L, OKANMELU E, THEURICH M A. Call to include breastfeeding as a synergistic approach to vaccines for prevention of respiratory syncytial virus disease[J]. *Int Breastfeed J*, 2025, 20(1): 12.
- [24] CAHILL K M, GARTIA M R, SAHU S, *et al.* *In utero* exposure to electronic-cigarette aerosols decreases lung fibrillar collagen content, increases Newtonian resistance and induces sex-specific molecular signatures in neonatal mice[J]. *Toxicol Res*, 2021, 38(2): 205-224.
- [25] MINEVA G M, PURTILL H, DUNNE C P, *et al.* Impact of breastfeeding on the incidence and severity of respiratory syncytial virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in infants: a systematic review highlighting the global relevance of primary prevention[J]. *BMJ Glob Health*, 2023, 8(2): e009693.
- [26] GONZÁLEZ-LUIS G E, VAN WESTERING-KROON E, VILLAMOR-MARTINEZ E, *et al.* Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 160.
- [27] KOBIAŁKA M, JACKOWSKA T, WROTEK A. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in hospitalized children[J]. *Viruses*, 2023, 15(8): 1713.
- [28] CHEN D L, RU X W, CHEN S M, *et al.* Analysis of the prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus infection in a pediatric hospital in Zhejiang Province from 2019 to 2023[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(6): e29758.
- [29] TECK K S, MAC GUADR, VAN ROSTENBERGHE A H, *et al.* Prevalence, risk factors and clinical characteristics of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infections in Kelantan, Malaysia[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(9): 1608-1615.
- [30] LIN J L, ZHANG Y, SONG A C, *et al.* Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis[J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 46-54.
- [31] Bronchiolitis in children: diagnosis and management[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- [32] EFSTATHIOU C, ABIDI S H, HARKER J, *et al.* Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(24): 5045-5058.
- [33] 黄丽素, 林罗娜, 张贤丽. 从实践提炼共识, 以共识指导实践: 《儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识(2023年版)》解读[J]. *临床儿科杂志*, 2024, 42(6): 553-557.
- [34] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 集体作者中华医学会儿科学分会感染学组, 集体作者上海市医学会感染病分会. 儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识(2023年版)[J]. *临床儿科杂志*, 2024, 42(1): 1-14.
- [35] REDANT S, NEHAR-STERN N, HONORÉ P M, *et al.* Acute bronchiolitis: why put an IV line? [J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9(3): 185-189.
- [36] 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.
- [37] MADHI S A, SIMÕES E A F, ACEVEDO A, *et al.* A phase 1b/2a trial of a half-life extended respiratory syncytial virus neutralizing antibody, clesrovimab, in healthy preterm and full-term infants[J]. *J Infect Dis*, 2025, 231(3): e478-e487.
- [38] SANDERS S L, AGWAN S, HASSAN M, *et al.* Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 8(8): CD009417.
- [39] 刘小会, 徐保平, 尚云晓, 等. 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的有效性和安全性多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2025, 40(3): 180-186.
- [40] TEJADA S, MARTINEZ-REVIEJO R, KARAKOC H N, *et al.* Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 4037-4051.
- [41] MADHI S A, POLACK F P, PIEDRA P A, *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(5): 426-439.
- [42] SCHWARZ T F, JOHNSON C, GRIGAT C, *et al.* Three dose levels of a maternal respiratory syncytial virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in non-pregnant women[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(12): 2067-2076.
- [43] MADHI S A, KAMPMANN B, SIMÕES E A F, *et al.* Preterm birth frequency and associated outcomes from the MATISSE (maternal immunization study for safety and efficacy) maternal trial of the bivalent respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine: correction[J]. *Obstet Gynecol*, 2025, 145(6): e154.
- [44] XUE M G, WANG R Z, HARDER O, *et al.* Stable attenuation of human respiratory syncytial virus for live vaccines by deletion and insertion of amino acids in the hinge region between the mRNA capping and methyltransferase domains of the large polymerase protein[J]. *J Virol*, 2020, 94(24): e01831-e01820.
- [45] QIU X R, XU S Y, LU Y, *et al.* Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV)[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 68: 37-53.
- [46] LI J L, LONG H Y, CHEN S Y, *et al.* An mRNA-based respiratory syncytial virus vaccine elicits strong neutralizing antibody responses and protects rodents without vaccine-associated enhanced respiratory disease[J]. *Vaccines*, 2025, 13(1): 52.