



在线全文

儿童呼吸道合胞病毒共感染的流行病学、机制与临床挑战

黄虹元^{ID}, 陈惠莲^{ID}, 乔莉娜^{ID}[△]

四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041)

【摘要】 在全球范围内,呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial viral, RSV)感染仍是婴幼儿呼吸道感染疾病的主要原因,且缺乏广泛有效的特异性治疗方法。随着检验技术发展,RSV共感染的检出率日益升高,其对RSV感染结局的影响存在争议。本文探讨了RSV共感染的流行病学特征、临床影响及潜在机制。发现RSV与细菌或腺病毒共感染会导致临床症状更严重、治疗更复杂,而与其他病毒共感染可能会延长病程,但不加重病情。目前对于RSV共感染的具体机制认识仍有限。近年来RSV疫苗及长效单克隆抗体的研发已取得重要突破,为主动预防提供了新工具。未来研究需重点阐明共感染的分子机制,开发靶向治疗药物和疫苗,优化诊疗策略,降低RSV相关疾病的发病率和死亡率。

【关键词】 儿科学 呼吸道合胞病毒 共感染 流行病学 免疫应答 儿童重症监护病房 综述

Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Challenges of Respiratory Syncytial Virus Co-infections in Children

HUANG Hongyuan^{ID}, CHEN Huilian^{ID}, QIAO Lina^{ID}[△]. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: qiaolina@scu.edu.cn

【Abstract】 Respiratory syncytial virus (RSV) infection remains a leading cause of respiratory illness in infants and young children worldwide, with no widely available specific treatment. Advances in diagnostic technologies have increased the detection rate of RSV co-infections, but their impact on disease outcomes remains controversial. This work examines the epidemiological characteristics, clinical implications, and potential mechanisms of RSV co-infections. Findings indicate that RSV co-infections with bacteria or adenoviruses lead to more severe clinical symptoms and more complex treatment, while co-infections with other viruses may prolong illness without increasing severity. The specific mechanisms underlying RSV co-infections are still poorly understood. In recent years, significant breakthroughs in RSV vaccine and long-acting monoclonal antibody development have provided new tools for active prevention. Future research should focus on clarifying the molecular mechanisms of co-infections, developing targeted therapeutic drugs and vaccines, and optimizing diagnostic and treatment strategies to reduce the incidence and mortality of RSV-related diseases.

【Key words】 Pediatrics Respiratory syncytial viral Co-infection Epidemiology Immune response Pediatric intensive care unit Review

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial viral, RSV)是一种可致严重下呼吸道感染的肺病毒,主要由A、B两个亚型组成,极易发生遗传变异。RSV有10个基因编码11种蛋白,其中NS1和NS2蛋白通过抑制I型干扰素活性等多种方式逃避宿主先天免疫反应;G蛋白通过其高度糖基化的表面蛋白实现与宿主细胞表面的靶向黏附;F蛋白则是介导融合的表面蛋白,也是当前药物及疫苗研究的主要靶点^[1]。

RSV感染是导致全球1岁以下儿童死亡的主要原因之一^[2]。超过半数需住院的幼儿毛细支气管炎为RSV感染,患者多为1岁以下婴儿。英国的一项流行病学研究表明,在SARS-CoV-2大流行前(2015-2019年),RSV感染有

明显的冬季高发特征,且以1岁以下婴儿为主;而在SARS-CoV-2大流行后期(2021年),由于社会学防控,1~4岁儿童病例激增,且出现季节性偏移^[3]。澳大利亚及中国的婴幼儿RSV流行病学研究表现类似^[4-5]。

在临床表现方面,轻症RSV感染主要表现为发热喘息,重症则伴有呼吸窘迫,需要重症监护及呼吸支持,甚至出现死亡^[6]。疾病严重程度及发生不良结局(呼吸衰竭、死亡)与早产、基础疾病(罹患支气管肺发育不良、先天性心脏病、免疫缺陷等)、营养状况、感染年龄及是否存在细菌或病毒的共感染等多种因素相关^[7-8]。

随着病原体检测技术的提升,RSV共感染受到关注,其流行病学、感染机制以及临床挑战成为研究热点。值得注意的是,有研究显示RSV与病毒共感染未必加重病情,有时甚至具有保护作用,而与细菌共感染则会增加疾

△ 通信作者, E-mail: qiaolina@scu.edu.cn

出版日期: 2026-01-20

病负担。

目前,全球关于RSV共感染的基础与临床研究仍较少,其内在机制及诊疗流程均未明确。如何早期识别并预防重症RSV感染是亟待解决的问题。本文旨在系统综述RSV共感染的流行病学、临床特征、治疗现状及潜在机制,探讨从病原协同到早期识别的策略,以期为临床决策提供参考。

1 RSV与细菌的共同感染

1.1 RSV共同感染的常见细菌

目前暂未发现哪一种细菌更加好发于RSV共感染。多项观察性研究发现与RSV共感染的常见细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌等。中国台湾大学的一项研究显示RSV肺炎患儿继发细菌感染最常见的是肺炎链球菌,其次为金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌,1岁以下婴儿的金黄色葡萄球菌携带率最高^[9]。美国一项前瞻性研究中发现肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是RSV合并细菌感染的常见致病菌,而金黄色葡萄球菌并不常见^[10]。日本两个医疗中心研究发现与RSV合并感染的最常见细菌是流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌^[11]。

这些菌种差异可能是由于地理和人群的不同,且微生物组成的变化也会受年龄和季节的影响。同时,在抗生素频繁使用的背景下,不同地区的优势菌种也有不同。

1.2 RSV与细菌共同感染的临床表现

目前研究普遍认为,合并细菌感染的RSV肺炎儿童临床症状较单一RSV感染更为严重,更易进入PICU治疗,PICU入住率高达11.9%~50%。同时,合并细菌感染的RSV肺炎患儿往往年龄更小、呼吸困难程度更重、肺部体征更明显、需要更高级的呼吸支持。中国的一项纳入了620例RSV感染患儿的回顾性队列研究显示,合并细菌感染组的平均年龄为1.17岁,而单一RSV感染组为1.42岁,5%的RSV合并细菌感染患儿需要无创辅助通气,3%的患儿需要有创呼吸机辅助通气^[9]。美国一项儿童多种病原体合并感染的回顾性研究中发现RSV和链球菌合并感染与有创呼吸机辅助通气的关联性高(OR=9.34,95%CI:4.21~20.71)^[12]。在西班牙和英国两国儿童下呼吸道感染队列研究中,西班牙队列约半数存在RSV感染,两国队列均显示细菌多重感染患儿总体临床评分更严重(OR=2.124,95%CI:0.864~3.385)、住院总时间更长^[13]。美国一项前瞻性研究显示共感染组67%的患儿出现发热,而细菌培养阴性组仅有30%;他们根据经皮氧饱和度、呼吸频

率、呼吸动度和肺部听诊等制定了临床疾病严重程度评分,RSV合并细菌感染组的严重的评分与胸片不张和/或实变发生率均更高,并且在合并有RSV的三重病原体感染中存在更严重的临床表现^[10]。

1.3 有关于RSV与细菌共同感染的抗生素治疗

目前临床研究更多聚焦于抗生素在治疗RSV导致的毛细支气管炎中的使用。在一项多中心研究显示,RSV感染儿童在气管插管前2天使用抗生素与较短的机械通气时间和较短的住院时间有关^[14]。但是病毒性下呼吸道感染比细菌感染更常见,侵袭性细菌感染(如菌血症或脑膜炎)在呼吸道合胞病毒感染的儿童中很少见。当前研究多认为不应当在轻症RSV感染患儿中预防性或经验性使用抗菌药物。中国最新的儿童RSV感染专家共识中也不建议对RSV感染患儿常规及预防性使用抗生素^[15]。IDSA/ATS指南建议CAP的学龄前儿童不需要常规进行抗菌治疗,应采用敏感和特异的检测方法快速诊断呼吸道病毒;对重症RSV感染患者,可启动经验性抗生素初始治疗,覆盖可能合并的细菌感染^[16-17]。

因此,对于大多数RSV感染的儿童,尤其是那些症状较轻、没有细菌感染迹象的患者,使用抗生素不仅无效,还可能增加不必要的副作用和抗生素耐药风险;如果患儿在RSV感染的基础上出现了细菌感染的征象,如发热持续不退、辅助检查提示有细菌性感染可能等,应根据细菌感染类型、严重程度以及当地细菌耐药情况,选择合适抗生素,并在症状缓解后及时评估停药,以减少抗生素滥用和耐药菌产生。

1.4 RSV与细菌共感染的相关机制

目前认为的共感染机制主要包括上皮细胞的损伤、病毒感染后的免疫抑制以及呼吸道病毒和细菌的双向作用等(图1)。

病毒与细菌复合体的传播增加(图1A):在病原体的传播、侵入过程中,RSV表面G蛋白是细菌(如非分型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌等)识别的关键配体,使其直接结合形成病毒-细菌复合体,并通过飞沫气溶胶出现共传播^[1,18]。

RSV感染诱导的气道上皮损伤(图1B):呼吸道上皮层是抵御病原体感染的第一道防线。RSV感染后,病毒的直接攻击与相关细胞因子的产生会使宿主呼吸道上皮完整性持续丧失和修复延迟,上皮屏障功能的破坏导致呼吸道上皮清除细菌的能力下降,同时也导致基底膜和细菌附着相关蛋白(如纤维连接蛋白、钙黏蛋白)的暴露^[1,19]。

细菌的定植与黏附增加(图1C):RSV感染后24 h内即可显著上调气道上皮细胞间黏附分子1(ICAM-1)、人血

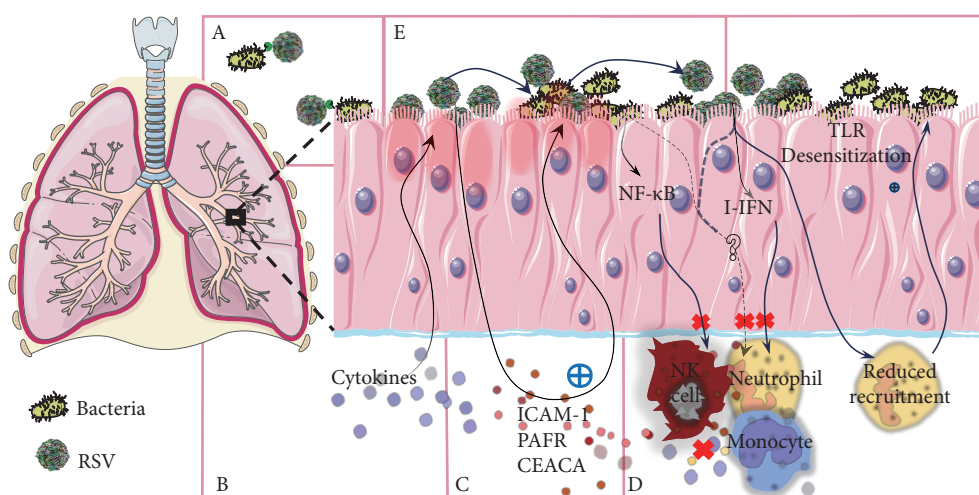


图1 RSV与细菌共感染在疾病严重程度增加中可能作用的示意图

Fig 1 Schematic diagram of the potential role of RSV and bacterial coinfection in increasing disease severity

A, Cotransmission of bacterial-virus complexes; B, damage to respiratory epithelial cells by RSV-associated cytokines; C, increased bacterial colonization and adhesion in RSV-infected host cells; D, host cell immune response after RSV infection; E, interaction between RSV and bacteria during host colonization and infection.

小板活化因子受体(PAFR)和癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM-1)等细菌受体表达,增强细菌结合,延长下呼吸道感染时间并增强病原体感染程度。同时,当RSV与肺炎链球菌青霉素结合蛋白结合,可使细菌获得“病毒涂层”,逃避宿主免疫,并上调其溶肺素(ply)、CiaR和CiaH基因、增加细菌毒力^[20]。

病毒感染后宿主出现的免疫改变(图1D):①通过toll样受体(TLR)信号介导^[21]: RSV-G蛋白富含半胱氨酸区段(CRR)可抑制TLR4介导的NF-κB激活,削弱上皮细胞对革兰阴性菌LPS的应答,同时通过toll样受体(TLR)信号的持续脱敏抑制中性粒细胞募集。而不同的细菌可通过其特殊表面结构分别降低TLR识别率,通过不同信号通介导TLR信号沉默(如金黄色葡萄球菌的脂磷壁酸与巨噬细胞ITIM受体结合,阻断TLR2/TLR4介导的TNF-α/IL-6产生等);②通过I型干扰素介导^[22]: RSV的NS1蛋白与RIG-I直接结合,通过RIG-I/MAV轴阻断RIG-I的CARD域与MAVS的相互作用,抑制下游IRF3磷酸化,从源头减弱IFN-β的转录启动,同时,NS1催化IRF3去磷酸化并抑制IRF7的核转位,双重阻断IRF3/IRF7介导的I型IFN基因转录放大回路;③通过II型干扰素介导: RSV的G及SH蛋白通过干扰Th1细胞因子(IFN-γ、IL-12)和抑制NK细胞活性;④免疫风暴^[18,21]: RSV感染导致的干扰素反应与细菌触发的由NF-κB主要介导的炎症反应在信号通路之间有相当大的重叠,这可能导致在共同感染期间出现炎症风暴,从而加重肺损伤并加重患儿的临床表现。综上所述,RSV通过以上多种机制,为细菌创造有利的后续定植环境,并降低呼吸道对细菌的清除能力,为细菌感染加重病

情创造条件^[19]。

RSV和细菌相互促进在气道上皮的定植与感染(图1E): 小鼠动物实验发现PVM(RSV的小鼠类似物)感染可以通过增加肺炎球菌在鼻咽部的数量、促进细菌在呼吸道分泌物中的脱落,促使肺炎球菌发生转移和新的定植,而细菌的存在可以通过促进病毒附着到宿主细胞、刺激病毒宿主细胞受体的表达来促进病毒感染^[23]。

2 RSV与病毒的共同感染

2.1 RSV共同感染的常见病毒

在多个病毒共同感染的流行病学调查中, RSV与鼻病毒(rhinovirus, RV)似乎是最常见的共感染组合^[23]。即便在新型冠状病毒流行期间,一项纳入了2021年5月到2022年4月的1974例RSV感染儿童的研究发现, SARS-CoV-2检出率约3%(60/1974),而其他呼吸道病毒的共检出率更高,从腺病毒(adenovirus, AdV)的9%到鼻病毒(RV)的27%不等^[24]。

与RSV-细菌共同感染相同的是, RSV在与病毒的多重感染也存在地域和人群的差别。比如,美国多中心住院儿童前瞻研究中,双重病毒感染患儿中最常见的组合是AdV/RSV^[25]; 墨西哥一项住院儿童研究显示双重感染以RSV-流感病毒(influenza virus, Flu)联合感染最高(4.65%)^[26]。

2.2 RSV与病毒共同感染的临床表现

与RSV-细菌共感染不同的是,不同的研究中病毒多重感染后患儿的疾病严重程度并不一致。

多项研究表明RSV在与RV、人博卡病毒(human

bocavirus, HBoV)、Flu等病毒共同感染时存在患儿呼吸道感染一般症状持续时间延长,但并发症发生率、缺氧程度、PICU入住率等结局指标并无显著变化^[27-31]。

CANDUCCI等^[32]对急性呼吸系统疾病住院婴儿进行了为期两年的前瞻性分析发现,与RSV-人偏肺病毒(human metapneumovirus, hMPV)共同感染相比,RSV单一感染患儿的住院时间更长、缺氧($\text{SpO}_2 < 92\%$)程度更高。相反的,英国一项meta分析发现RSV-hMPV合并感染与PICU入住的风险较高有关($\text{aOR} = 3.7$, $95\% \text{CI} = 1.1 \sim 12.3$),但除了RSV-hMPV联合感染外,RSV单一感染和RSV与其他病毒的联合感染在临床严重程度上没有差异^[33]。英格兰的一项关于5岁以下儿童的病毒共感染与PICU入住率、死亡风险的回顾性研究结果与之相似^[34]。

在美国的一项多中心横断面研究发现,相比于单一感染,RSV-AdV共感染增加了气管插管的可能($\text{aOR} = 3.48$, $95\% \text{CI} = 1.21 \sim 10.01$),而RSV-甲型流感(Flu A)共感染则不会增加这一风险^[12]。

综上所述,RSV与病毒共同感染在不同研究中稍有差异,但总体趋势是,当RSV与除腺病毒及偏肺病毒外的病毒共感染时可能导致患儿呼吸道感染一般症状持续时间延长,但PICU入住率、疾病的严重程度没有明显地增加,甚至相较于RSV单一感染,RSV合并病毒感染时患儿进入PICU的入住率可能会有降低。然而,RSV-AdV共感染时疾病严重程度显著增加,值得关注。

2.3 有关于RSV与病毒共同感染的载量研究

随着检验技术的发展,病毒载量与疾病严重程度的关系逐渐引起了研究者的关注。在共同感染中,负载最高的病原体常常被定义为主要病原体。M.L.Houben等^[35]通过队列研究发现,若呼吸道共感染存在RSV,RSV的载量往往比共感染病原体中的另一种病毒载量更高;并且共感染时RSV的Ct值与疾病严重程度的相关度远不及其RSV单一感染时。

目前有研究认为不能将多重病毒感染的病毒载量与患儿疾病的严重程度相联系。研究发现,病毒载量与患儿病情严重程度之间的关系存在病毒特异性,RSV、Flu A、hMPV和PIV3始终都以高载量的形式存在,并且82%的合并感染由一种高载量的病毒与另一种低载量的病毒组成^[26]。

因此,这或许提示了一种病毒共同感染的模型,即病毒双重感染常常由一种主要的、高载量的致病病毒(如RSV)和一种载量较少且不增加患儿疾病严重程度的病毒(如PIV-3)组成,但是不同的病毒组合,患儿临床表现的严重程度存在差异。

2.4 RSV与病毒共同感染的相关机制

当前暂无明确的RSV与病毒共同感染相关机制研究。既往研究认为病毒的感染顺序、暴露时间、病毒载量以及接种RSV疫苗等多种因素都会影响共同感染的临床表现^[36-37]。

一项儿童RSV与RV合并感染的病例对照研究结果显示RSV的存在会降低RV感染的概率,推测共同感染时可能存在RSV抑制RV感染、或是RV阻止RSV感染的相互拮抗关系^[28]。

目前主流研究认为在病毒-病毒的双重感染中,宿主水平上的结果通常是病毒干扰。具体机制包括如下四个方面(图2):1.通过干扰素介导的病毒干扰^[33]:这是最常见的病毒干扰形式,即第一种病毒感染后干扰素诱导激活了许多细胞信号通路,如RSV触发RIG-I/MAVS轴激活,通过I型/III型IFN调节干扰素相关细胞因子、趋化因子以及其他非特异性抗病毒反应调节剂的来限制第二次感染病毒的复制、传播,同时启动适应性免疫反应、形成宿主抗病毒状态(图2)。2.非干扰素介导的病毒干扰^[38-39]:RSV的NS1、NS2有时可抑制对方病毒诱导的IRF3/7核转位,同时上调SOCS、PKR、eIF2 α 磷酸化,阻断对方病毒蛋白翻译(图2)。3.免疫环境竞争抑制^[33,39-41]:两种病毒之间存在代谢物、复制位点或支持病毒复制的宿主因子的竞争,RSV诱导的IL-33-ST2轴、ILC2与巨噬细胞表型转换,形成“免疫环境干扰”,或可减轻并发症病毒导致的炎症损

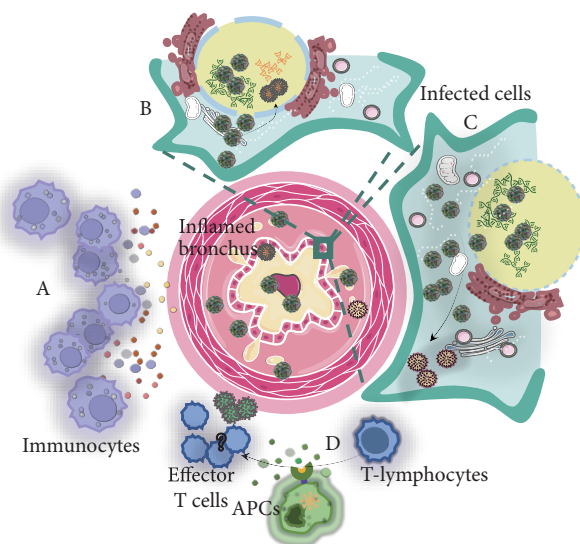


图2 病毒-病毒重叠感染的可能作用机制图

Fig 2 Diagram illustrating possible mechanisms of virus-virus co-infection

A, Formation of an antiviral state; B, inhibition of viral replication between viruses; C, alteration of the host environment; D, bystander protective effects induced by cellular immunity.

伤,使之对自己有利,从而干扰其他感染病毒的复制(图2c)。4.细胞免疫的旁观者保护^[33]:当宿主遇到抗原时,活化的抗原提呈细胞分泌大量细胞因子最终影响T细胞分化类型。当出现新的病原体时,先前存在的原发病毒特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞或许可提供针对后续病原体的旁观者保护(图2d)。

3 RSV共感染临床挑战

RSV感染的临床表现多样且与其他呼吸道病毒感染相似,RSV共感染的存在进一步增加了诊断的复杂性。目前,尚无针对RSV的特效治疗药物,RSV感染以预防、对症治疗为主。对于RSV共感染,早期正确的诊疗措施及住院治疗指针的评估是儿科门诊急诊医师的重要一环(见图3),结合临床表现、实验室检查以及流行病学早期识别RSV共感染对于改善预后至关重要。同时,复杂共感染需要积极寻找病原学证据,并根据病原体类型制定个体化治疗方案。

4 RSV主动免疫与被动免疫

长期以来,RSV特异性预防措施缺失是加剧其疾病负担的关键因素。RSV疫苗通过提供病毒的特定成分,如融合前的F蛋白(fusion protein F)或G蛋白(glycoprotein G),刺激人体免疫系统产生特异性抗体、阻止病毒与宿主细胞表面的受体结合,或激活细胞免疫反

应,使T细胞被激活并分化为效应T细胞。

既往对于RSV极高风险的人群可以使用Palivizumab,但需要在RSV季节每月注射一次。随着RSV免疫治疗研究发展,目前由辉瑞公司生产的RSVpreF已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,该疫苗推荐在孕妇怀孕的第32周至第36周之间接种,以减少婴儿在出生后6个月内发生RSV下呼吸道感染。对于儿童,Nirsevimab、Clesrovimab均是预防性抗体产品,适用于在RSV高发季节期间出生或正面临其第一个RSV高发季节且年龄未及8个月的婴儿,也建议年龄8~19个月、有RSV重症高风险的幼童注射,在RSV高发季节只需接种一次。同时,目前仍有多项正在进行的RSV疫苗研发工作,Sanofi的RSVt疫苗已进入Ⅲ期临床试验Codagenix的CodaVax-RSV疫苗通过密码子去优化进行减毒,目前正在Ⅰ期临床试验中,MV-012-968疫苗正处于Ⅱ期开发阶段等。目前,我国尚无儿童RSV疫苗正式纳入国家免疫规划,但RSVpreF疫苗及Beyfortus单抗已获批上市,部分地区可自费接种。

综合对比RSV的主动免疫与被动免疫措施(表1),单抗显著优于疫苗,研究表明6个月时RSVpreF孕妇疫苗组效率率降至46.9%(早产)和62.2%(足月),而Clesrovimab维持在75%以上^[46],RSVpreF对足月儿保护早期高效、覆盖广、操作简便,但保护时效短,对于早产儿因胎盘抗体转运差,RSVpreF组或保护不足^[47];单抗类可精准覆盖早产/高危及出生季外人群,安全性高。

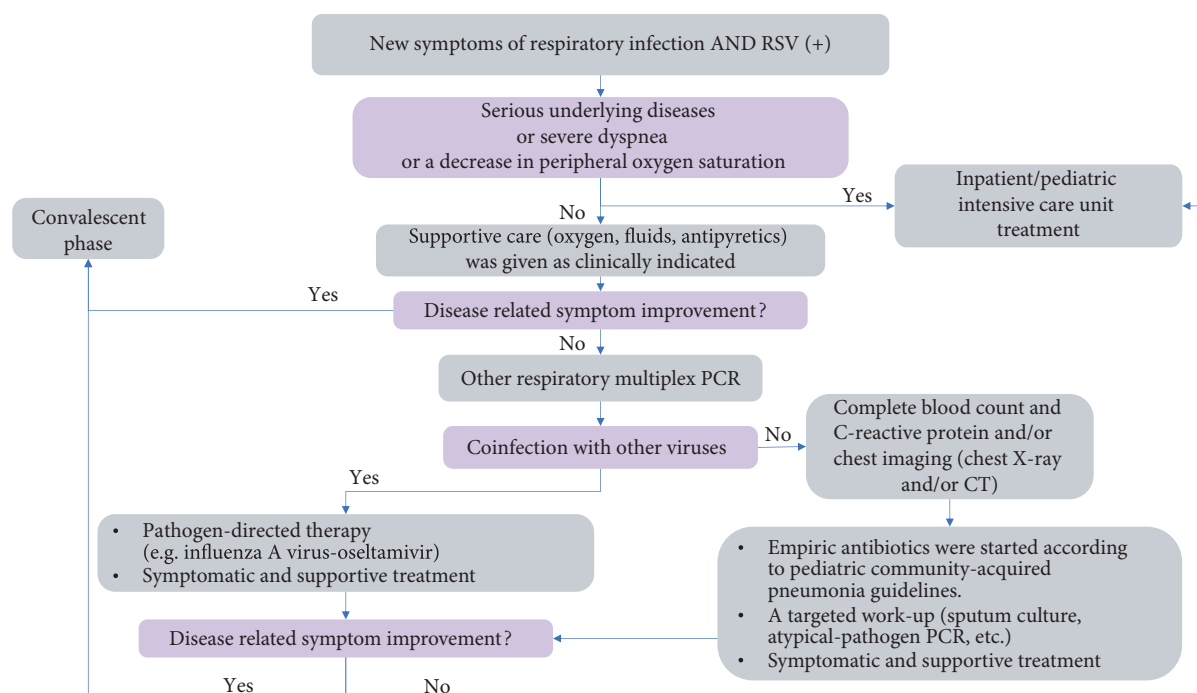


图3 RSV共感染门诊急诊诊断与治疗决策树

Fig 3 Proposed outpatient and emergency diagnostic and therapeutic algorithm for RSV co-infection

表 1 常规RSV主动免疫与被动免疫接种比较

Table 1 Comparison of conventional active and passive RSV immunization strategies

Factor	RSVpreF/ Abrysvo	Clesrovimab/ Enflonsia	Nirsevimab/ Beyfortus	Palivizumab/ Synagis
Category	Bivalent stabilized prefusion F glycoprotein antigen	Long-acting monoclonal antibody	Long-acting monoclonal antibody	Traditional monoclonal antibody
Target population	Pregnant individuals at 32–36 weeks of gestational age	All healthy infants entering their first RSV season, and high-risk infants	All healthy infants entering their first RSV season, and high-risk infants	A limited subset of high-risk infants
Dose & schedule	Single 120 µg intramuscular injection	Single intramuscular injection of 50 mg for infants < 5 kg ; Single intramuscular injection of 100 mg for infants ≥ 5 kg	Single 105 g intramuscular injection	Monthly intramuscular injections of 15 mg/kg for up to 5 doses during the RSV season
Protective duration	Highly effective in the first 3 months of life, with efficacy persisting but significantly waning by 6 months	Approximately 5 months	Approximately 5 months	Approximately 20–25 days per dose
Co-infection impact	Reduced the risk of RSV-associated hospitalization with coinfections (e.g., influenza, hMPV) by 69% within 90 days and 57% within 180 days after birth ^[42]	Within 150 days post-vaccination, the composite hospitalization rate for RSV with SARS-CoV-2 or influenza decreased by 91% ^[43]	In cohorts with specific coinfections (RSV+influenza, RSV+RV), hospitalization risk was reduced by 80% ^[44]	Reduced hospitalization rates for RSV+influenza by 45%, though reductions for RSV+hMPV or RSV+RV were not statistically significant ^[45]

当前的RSV疫苗研究具有多重挑战^[48]。首先,现有的动物模型不能完全复制人类RSV感染的病理过程。其次,RSV具有多种免疫逃避机制并且存在多种突变毒株,RSV疫苗需要诱导针对多个中和位点的高效价抗体,同时需确保疫苗安全性,避免引起疫苗增强型呼吸道疾病等不良反应。并且,由于RSV感染通常发生在婴儿早期,自然感染的RSV患儿不能产生持久的保护性免疫,因此疫苗需要在婴儿出生后尽早提供保护,但同时又要避免与母体抗体产生冲突。此外,伦理要求也是需要考虑的重要问题,儿童疫苗临床试验难度大。

5 总结

在儿童呼吸道多重感染疾病中,尤其是年龄小于1岁的婴儿,RSV是最常见和最普遍的病原体之一。由于地域的差异性,不同国家共同感染的好发病原体有所不同。然而,将RSV合并病原体感染后患儿的临床表现总体归纳起来看,我们发现RSV与细菌、RSV-AdV共同感染时往往出现更严重的临床表现,而RSV与其他病毒共感染可能会延长儿童病程但不加重病情。RSV合并病毒与细菌感染时病原体之间的相互作用总是复杂的,免疫接种后RSV发病率下降但可能将伴随其他病原的上升,临床需快速判别“疫苗失败”和/或“共感染”,如何将新的预防工具与现有诊疗体系整合需要临床的进一步发展。

随着多种RSV免疫预防措施进入临床或上市,主动接受此类措施是能从根源上降低感染率、减轻疾病负担的重要公共卫生策略。未来,需动态评估不同接种年龄窗、覆盖率与加强针策略对季节性变动、流行持续时间和接种年龄的长期影响,并进一步评估疫苗成本与可及性,为更新国家免疫规划提供循证证据。其次,针对变异

株仍需进行传播适合度与毒力评估,为下一代多价或嵌合疫苗提供抗原设计依据。因此,无论是临床研究或是基础研究,儿童RSV合并感染还有很多问题需要探索,我们迫切需要更多更高质量的研究提升对这一领域的认识,并对临床提出新的预防与诊疗方案。

* * *

作者贡献声明 黄虹元负责论文构思、调查研究、可视化 and 初稿写作,陈惠莲负责验证和初稿写作,乔莉娜负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HUANG Hongyuan is responsible for conceptualization, investigation, visualization, and writing--original draft. CHEN Huilian is responsible for validation and writing--original draft. QIAO Lina is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者乔莉娜是本刊编委会青年编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests QIAO Lina is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] SHANG Z, TAN S, MA D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762.

[2] 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. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2047-2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.

- [3] BARDSLEY M, MORBEY R A, HUGHES H E, *et al.* Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 56-66. doi: [10.1016/S1473-3099\(22\)00525-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00525-4).
- [4] QIU W, ZHENG C, HUANG S, *et al.* Epidemiological Trend of rsv infection before and during COVID-19 pandemic: A three-year consecutive study in China. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6829-6837. doi: [10.2147/IDR.S388231](https://doi.org/10.2147/IDR.S388231).
- [5] EDEN J S, SIKAZWE C, XIE R, *et al.* Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2884. doi: [10.1038/s41467-022-30485-3](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30485-3).
- [6] KANDEEL A, FAHIM M, DEGHEDY O, *et al.* Resurgence of influenza and respiratory syncytial virus in Egypt following two years of decline during the COVID-19 pandemic: outpatient clinic survey of infants and children, October 2022. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 1067. doi: [10.1186/s12889-023-15880-9](https://doi.org/10.1186/s12889-023-15880-9).
- [7] STOBELAAR K, MANGODT TC, Van Der GUCHT W, *et al.* Risk factors associated with severe RSV infection in infants: What is the role of viral co-infections? *Microbiol Spectr*. 2023;11(3): e0436822. doi: [10.1128/spectrum.04368-22](https://doi.org/10.1128/spectrum.04368-22).
- [8] KOBIAŁKA M, JACKOWSKA T, WROTEK A. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in hospitalized children. *Viruses*, 2023, 15(8): 1713. doi: [10.3390/v15081713](https://doi.org/10.3390/v15081713).
- [9] LIN HC, LIU YC, HSING TY, *et al.* RSV pneumonia with or without bacterial co-infection among healthy children. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(3): 687-693. doi: [10.1016/j.jfma.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.08.012).
- [10] DIAZ-DIAZ A, BUNSOW E, GARCIA-MAURINO C, *et al.* Nasopharyngeal codetection of haemophilus influenzae and streptococcus pneumoniae shapes respiratory syncytial virus disease outcomes in children. *J Infect Dis*, 2022, 225(5): 912-923. doi: [10.1093/infdis/jiab481](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab481).
- [11] HISHIKI H, ISHIWADA N, FUKASAWA C, *et al.* Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. *J Infect Chemother*, 2011, 17(1): 87-90. doi: [10.1007/s10156-010-0097-x](https://doi.org/10.1007/s10156-010-0097-x).
- [12] O'BrYANT SC, MOMIN Z, CAMP E, *et al.* Longitudinal evaluation of pediatric respiratory infections. *J Clin Virol*, 2022, 148: 105084. doi: [10.1016/j.jcv.2022.105084](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105084).
- [13] CEBEY-LÓPEZ M, HERBERG J, PARDO-SECO J, *et al.* Does viral co-infection influence the severity of acute respiratory infection in children? *PLoS One*. 2016;11(4): e0152481. doi: [10.1371/journal.pone.0152481](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152481).
- [14] SHEIN SL, KONG M, McKEE B, *et al.* Antibiotic Prescription in young children with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure and associated outcomes. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(2): 101-109. doi: [10.1097/PCC.0000000000001839](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001839).
- [15] ZHANG XL, ZHANG X, HUA W, *et al.* Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World Journal of Pediatrics*, 2023, 20(1): 11-25. doi: [10.1007/s12519-023-00777-9](https://doi.org/10.1007/s12519-023-00777-9).
- [16] BRADLEY J S, BYINGTON C L, SHAH S S, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(7): e25-76. doi: [10.1093/cid/cir531](https://doi.org/10.1093/cid/cir531).
- [17] LI J, JIA Q, YANG L, *et al.* Sepsis-associated encephalopathy: Mechanisms, diagnosis, and treatments update. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(7): 3214-3228. doi: [10.7150/ijbs.102234](https://doi.org/10.7150/ijbs.102234).
- [18] BREALEY J C, SLY P D, YOUNG P R, *et al.* Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett*, 2015, 362(10): fmv062. doi: [10.1093/femsle/fmv062](https://doi.org/10.1093/femsle/fmv062).
- [19] KOCH RM, KOX M, De JONGE M I, *et al.* Patterns in bacterial- and viral-induced immunosuppression and secondary infections in the ICU. *Shock*, 2017, 47(1): 5-12. doi: [10.1097/SHK.0000000000000731](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000731).
- [20] FANG R, TSUCHIYA K, KAWAMURA I, *et al.* Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to Streptococcus pneumoniae infection. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4890-4899. doi: [10.4049/jimmunol.1100381](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100381).
- [21] SEGOVIA J, SABBAH A, MGBEMENA V, *et al.* TLR2/MyD88/NF-κB pathway, reactive oxygen species, potassium efflux activates NLRP3/ASC inflammasome during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29695. doi: [10.1371/journal.pone.0029695](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029695).
- [22] BOYAPALLE S, WONG T, GARAY J, *et al.* Respiratory syncytial virus NS1 protein colocalizes with mitochondrial antiviral signaling protein MAVS following infection. *PLoS One*, 2012, 7(2): e29386. doi: [10.1371/journal.pone.0029386](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029386).
- [23] MANNA S, MCAULEY J, JACOBSON J, *et al.* Synergism and Antagonism of Bacterial-Viral Coinfection in the Upper Respiratory Tract. *mSphere*, 2022, 7(1): e0098421. doi: [10.1128/msphere.00984-21](https://doi.org/10.1128/msphere.00984-21).
- [24] HALABI KC, WANG H, LEBER AL, *et al.* Respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 coinfections in children. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(12): 3158-3160. doi: [10.1002/ppul.26127](https://doi.org/10.1002/ppul.26127).
- [25] MANSBACH J M, PIEDRA P A, TEACH S J, *et al.* Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(8): 700-706. doi: [10.1001/archpediatrics.2011.1669](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1669).
- [26] MARTIN ET, KUYPERS J, WALD A, *et al.* Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*, 2012, 6(1): 71-77. doi: [10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x).
- [27] CHORAZY ML, LEBECK MG, MCCARTHY TA, *et al.* Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(5): 460-466. doi: [10.1097/INF.0b013e31828683ce](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828683ce).
- [28] KARPPINEN S, TOIVONEN L, SCHUEZ-HAVUPALO L, *et al.* Interference between respiratory syncytial virus and rhinovirus in respiratory tract infections in children. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(2): 208. e1-208. e6. doi: [10.1016/j.cmi.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.002).
- [29] CALVO C, GARCÍA-GARCÍA ML, POZO F, *et al.* Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1788. doi: [10.1097/MD.0000000000001788](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001788).
- [30] BRAND H K, De GROOT R, GALAMA J M D, *et al.* Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(4): 393-400. doi: [10.1002/ppul.21552](https://doi.org/10.1002/ppul.21552).
- [31] BICER S, GIRAY T, ÇÖL D, *et al.* Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr*, 2013, 39: 22. doi: [10.1186/1824-7288-39-22](https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-22).
- [32] CANDUCCI F, DEBIAGGI M, SAMPAOLO M, *et al.* Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol*, 2008, 80(4): 716-723. doi: [10.1002/jmv.21108](https://doi.org/10.1002/jmv.21108).
- [33] LI Y, PILLAI P, MIYAKE F, *et al.* The role of viral co-infections in the severity of acute respiratory infections among children infected with respiratory syncytial virus (RSV): A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2020, 10(1): 010426. doi: [10.7189/jogh.10.010426](https://doi.org/10.7189/jogh.10.010426).
- [34] GOKA E A, VALLELY P J, MUTTON K J, *et al.* Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(1): 37-47. doi: [10.1017/S0950268814000302](https://doi.org/10.1017/S0950268814000302).
- [35] HOUBEN M L, COENJAERTS F E J, ROSSEN J W A, *et al.* Disease severity and viral load are correlated in infants with primary respiratory syncytial virus infection in the community. *J Med Virol*, 2010, 82(7):

- 1266-1271. doi: [10.1002/jmv.21771](https://doi.org/10.1002/jmv.21771).
- [36] KUMAR N, SHARMA S, BARUA S, *et al.* Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(4): e00111-17. doi: [10.1128/CMR.00111-17](https://doi.org/10.1128/CMR.00111-17).
- [37] ACHTEN NB, WU P, BONT L, *et al.* Interference between respiratory syncytial virus and human rhinovirus infection in infancy. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1102-1106. doi: [10.1093/infdis/jix031](https://doi.org/10.1093/infdis/jix031).
- [38] PARK E, PARK P H, HUH J W, *et al.* Molecular and clinical characterization of human respiratory syncytial virus in South Korea between 2009 and 2014. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(15): 3226-3242. doi: [10.1017/S0950268817002230](https://doi.org/10.1017/S0950268817002230).
- [39] CHEEMARLA N R, WATKINS T A, MIHAYLOVA V T, *et al.* Viral interference during influenza A-SARS-CoV-2 coinfection of the human airway epithelium and reversal by oseltamivir. *J Infect Dis*, 2024, 229(5): 1430-1434. doi: [10.1093/infdis/jiad402](https://doi.org/10.1093/infdis/jiad402).
- [40] DEE K, SCHULTZ V, HANEY J, *et al.* Influenza A and respiratory syncytial virus trigger a cellular response that blocks severe acute respiratory syndrome virus 2 infection in the respiratory tract. *J Infect Dis*, 2023, 227(12): 1396-1406. doi: [10.1093/infdis/jiac494](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac494).
- [41] HARTWIG S M, MILLER A M, VARGA S M. Respiratory syncytial virus provides protection against a subsequent influenza A virus infection. *J Immunol*, 2022, 208(3): 720-731. doi: [10.4049/jimmunol.2000751](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000751).
- [42] MADHI S A, POLACK F P, PIEDRA P A, *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med*, 2020, 383(5): 426-439. doi: [10.1056/NEJMoa1908380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908380).
- [43] DEBBAG R, RUDIN D, CEDDIA F, *et al.* The impact of vaccination on COVID-19, influenza, and respiratory syncytial virus-related outcomes: A narrative review. *Infect Dis Ther*, 2025, 14(Suppl 1): 63-97. doi: [10.1007/s40121-024-01079-x](https://doi.org/10.1007/s40121-024-01079-x).
- [44] HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022, 386(9): 837-846. doi: [10.1056/NEJMoa2110275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275).
- [45] SIMÕES E A F, MADHI S A, MULLER W J, *et al.* Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(3): 180-189. doi: [10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2).
- [46] PLOCK N, SACHS JR, ZANG X, *et al.* Efficacy of monoclonal antibodies and maternal vaccination for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease. *Commun Med (Lond)*, 2025, 5(1): 119. doi: [10.1038/s43856-025-00807-9](https://doi.org/10.1038/s43856-025-00807-9).
- [47] DU Z, PANDEY A, MOGHADAS S M, *et al.* Impact of RSVpreF vaccination on reducing the burden of respiratory syncytial virus in infants and older adults. *Nat Med*, 2025, 31(2): 647-652. doi: [10.1038/s41591-024-03431-7](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03431-7).
- [48] BABAWALE P I, MARTÍNEZ-ESPINOZA I, MITCHELL A M, *et al.* Preventing RSV Infection in Children: Current Passive Immunizations and Vaccine Development. *Pathogens*, 2025, 14(2): 104. doi: [10.3390/pathogens14020104](https://doi.org/10.3390/pathogens14020104).

(2025-05-25 收稿, 2025-12-11 修回)

编辑 汤 洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*