



# 常见呼吸道病毒 感染与预防

培训时间：2024年12月

培训者：南京鼓楼医院 孔懿

# 目录

01. 鼻病毒感染

02. 呼吸道合胞病毒感染

03. 人偏肺病毒感染

04. 副流感病毒感染

05. 腺病毒感染

A. 病原体

B. 流行病学

C. 发病机制

D. 临床表现

E. 诊断

F. 治疗

G. 预防

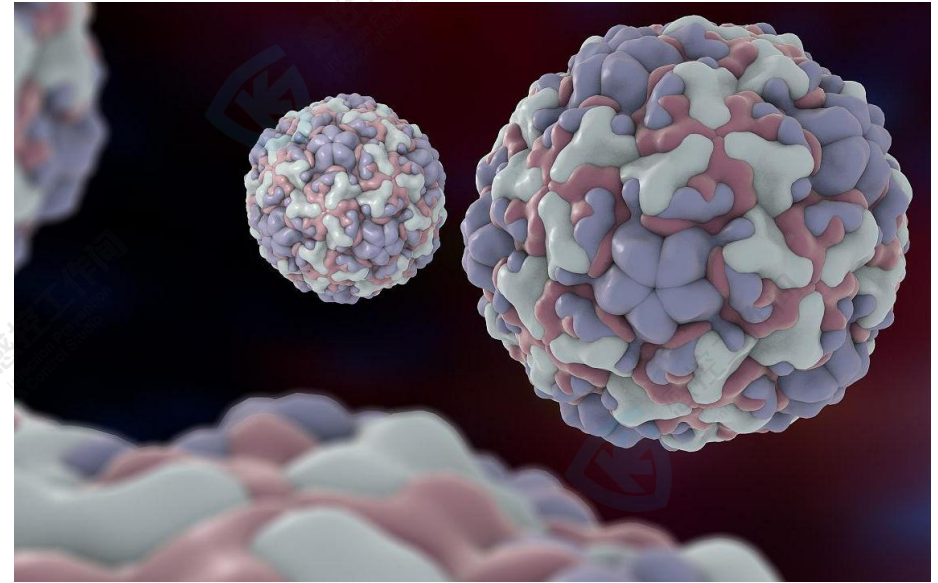


# 第一部分

## 鼻病毒感染



# 鼻病毒-病原体



- 属于**小RNA**病毒科
- (15 ~ 30nm)**无包膜**病毒，单链 RNA
- 3个基因型：HRV-A、HRV-B 和 HRV-C
- 对酸**不**稳定，在 $\text{pH} \leq 3$ 时几乎被完全灭活。
- **HRV-A**和 **HRV-B**型最宜生长于**33 ~ 34°C**(人类鼻腔的温度)而非 37°C(下呼吸道的温度)，而 HRV-C在两种温度下都能很好地复制。
- 主要 (90%) 以**细胞间黏附分子-1**(ICAM-1)作为细胞受体，次要 (10%) 受体为**低密度脂蛋白受体**(LDLR)

# 鼻病毒-流行病学

- 鼻病毒感染呈世界性分布。它们是**普通感冒**的主要病因。**50%**的普通感冒样疾病中检测到鼻病毒
- 鼻病毒感染**全年**均有发生，在温带气候的**初秋**和**春季**出现季节性高峰。
- 这些感染通常由**6岁以下**的学龄前或小学儿童传入家庭。
- 通过**直接接触**感染者的分泌物而传播，通常是呼吸道**飞沫**。
- 研究中，手与手接触传播最有效，其次是结膜或鼻黏膜的**自身接种**。
- 病毒可从接种1~3 h 后的塑料表面回收，表明**环境表面**有助于传播。
- 到成年时，几乎所有的个体都有**多种**鼻病毒**血清型**的中和抗体

# 鼻病毒-发病机制

- 鼻病毒通过附着于**特定**的细胞受体感染细胞：ICAM-1（90%），LDLR（10%）。
- 鼻黏膜水肿和充血，在急性期被黏液样分泌物覆盖。
- 病理表现：轻度炎性细胞浸润，包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞；
- 黏膜下层的**黏液分泌腺**表现为**功能亢进**；
- 鼻甲充血从而导致附近的**窦腔**开口阻塞。
- 与鼻病毒引起的感冒的症状相关的因子包括：缓激肽，赖氨酰缓激肽，前列腺素，组胺，IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-8、干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白-10和肿瘤坏死因子-a。

# 鼻病毒-临床表现

- 普通感冒：流涕、打喷嚏、鼻塞起病。常伴**咽喉**疼痛，有时咽喉痛是最初的主诉。
- 全身症状和体征(如不适和头痛)**轻微或无**。
- 成人不常出现发热，但在1/3的儿童中可出现发热。
- 病程一般持续 **4~9日**，可**自行缓解**，无后遗症。
- 在儿童中，有支气管炎、细支气管炎和支气管肺炎的报道，但鼻病毒似乎**不是**儿童下呼吸道疾病的主要病因。
- 鼻病毒可引起**成人哮喘**和**慢性肺病**的恶化。
- 在免疫抑制患者中，和接受骨髓移植的患者中，会发生**致死性**肺炎。

# 鼻病毒-诊断和治疗

## 诊断

### □ PCR已普遍成为检测临床标本中鼻病毒的标准方法

鼻病毒感染是通过在组织培养中从鼻洗液或鼻分泌物中分离出病毒而诊断的。实际上，由于疾病的良性、自限性，很少采用这种方法。在大多数情况下，用PCR检测鼻病毒RNA比组织培养的方法更灵敏、更容易。鉴于鼻病毒有多种血清型，目前通过血清抗体试验进行诊断是不可行的。

## 治疗

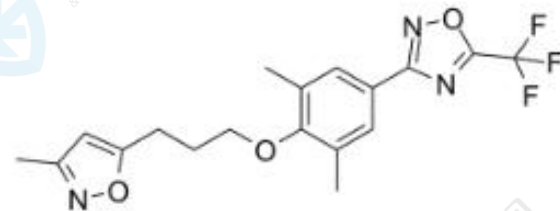
□ 鼻病毒感染通常是轻度和自限性的，所以通常不需要治疗。

□ 第一代抗组胺药和非甾体类抗炎药的治疗对症状特别明显的患者可能有益。如果鼻塞特别严重，可加用口服减充血剂。



# 鼻病毒-预防

- 鼻内应用**干扰素**喷雾剂可有效预防鼻病毒感染，但可能造成鼻黏膜的局部刺激。
- 药物：通过阻断ICAM-1，或通过药物**普来可那利**与部分病毒衣壳结合来预防鼻病毒感染。
- 针对某些鼻病毒血清型的实验性疫苗已经产生，但由于涉及的血清型众多和免疫机制的不确定性，其有效性值得怀疑。
- 彻底**手卫生**、**环境净化**可预防感染。



- 普来可那利（pleconaril）是由美国Viro Pharma与Aventis Pharmaceuticals公司共同开发的抗肠道病毒和鼻病毒的药物。
- 普来可那利与病毒衣壳的疏水腔结合，诱导其构象发生改变，阻断病毒脱壳。
- 该药物口服生物利用度较高，且在鼻分泌物和中枢神经系统中达到的药物浓度比血浆中浓度高出数倍。
- 临床研究表明，对患**鼻病毒呼吸道**感染的成人及患**肠病毒脑膜炎**的儿童和成人而言，普来可那利不仅能缓解症状，缩短病程，而且有很好的安全性。

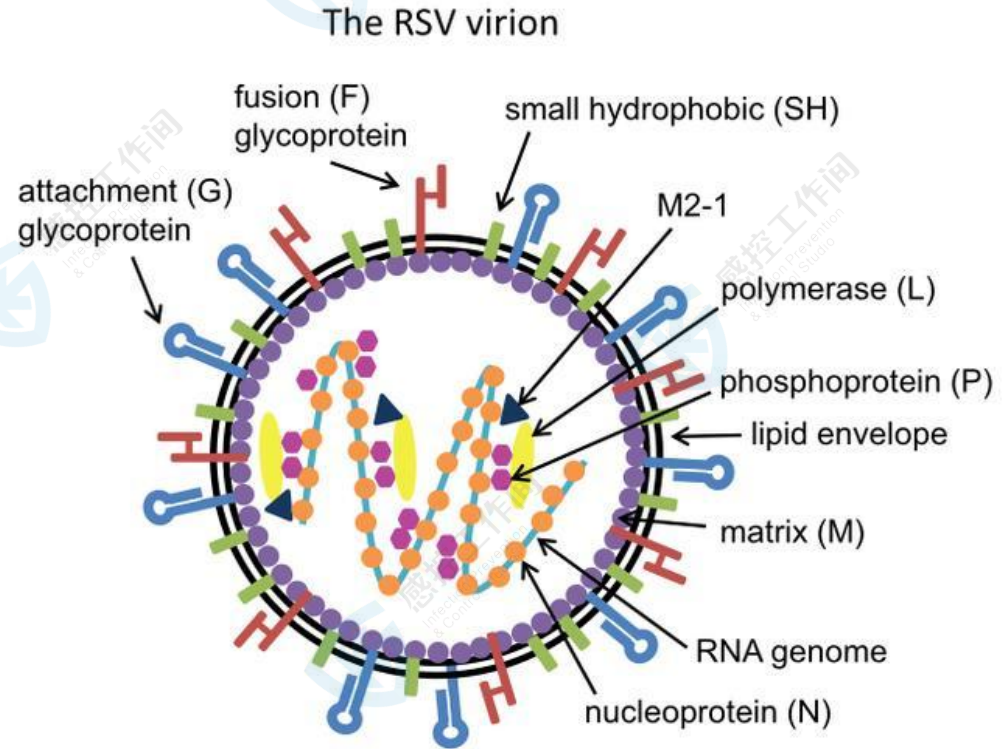
# 第二部分

## 呼吸道合胞病毒感染



# 呼吸道合胞病毒-病原体

- 呼吸道合胞病毒(RSV) 属于**副黏病毒科**(肺病毒属)
- 直径为150 ~ 350 nm 的**包膜**病毒
- 因其在体外复制导致邻近细胞融合为大的**多核合胞体**而得名
- 核衣壳含有两种糖蛋白：**G 蛋白**(病毒通过G蛋白附着于细胞)和 **F(融合)蛋白**(通过融合宿主和病毒膜促进病毒进入细胞)。
- 分类：两个不同的亚组(A 和 B)



- 两种抗原组在暴发时可同时循环，通常有一个亚组1 ~ 2年会占优势，然后交替。

# 呼吸道合胞病毒-流行病学

- RSV 是引起**婴幼儿下呼吸道**疾病的最主要病因
- 感染在世界各地每年的**秋季、冬季或春季**流行，并持续5个月。
- 1~6个月婴儿的发病率最高，2~3个月达到高峰。到2岁时，几乎所有儿童都会感染RSV。全球范围内，RSV每年导致约300万名5岁以下儿童住院，约6万人在院内死亡。
- 成人：普通感冒样综合征
- 重症（合并肺炎）的成人：老年人(住院患者)、心肺疾病以及免疫功能障碍，如造血干细胞移植(HSCT)、实体器官移植(SOT)
- RSV：重要的**院内感染**病原体；在暴发期间，主要儿科患者，高达25%~50%的儿科病房的医护人员。

# 呼吸道合胞病毒-流行病学

- **传播方式**：接触污染的手，污染的物品，污染的手接触自己的结膜或鼻孔后，发生**自身接种**
- 病毒也可以通过**咳嗽**或**打喷嚏**产生的**大**颗粒的气溶胶传播，但**不能**通过细颗粒气溶胶有效传播。
- 潜伏期为**4~6日**，在儿童中病毒传播可持续**≥2周**，而在成人中持续时间较短。
- 在免疫抑制患者中，播散病原体可持续**数周**。

# 呼吸道合胞病毒-发病机制

- RSV 感染后，在呼吸道**内壁的黏膜**中复制，从鼻咽到远端肺泡
- 儿童：病毒对**下呼吸道**的影响更为突出，**成人**的**细支气管**的平均直径为 **250 $\mu\text{m}$** ，而 4个月**婴儿**的平均直径仅为 **120  $\mu\text{m}$** ，使得婴儿的细支气管管腔在感染期间更易被堵塞。
- 严重的**毛细支气管炎**或**肺炎**：细支气管上皮坏死，伴周围淋巴细胞和单核细胞浸润。以及**肺泡间增厚**和**肺泡腔充满液体**。
- 再感染频繁发生，且常与疾病有关，因此**单次**感染后产生的免疫力是**不完全**和不持久的。
- 鼻部 **IgA 中和抗体**的保护作用比**血清**中抗体更有效。

# 呼吸道合胞病毒-临床表现

## 婴儿

- 25%-40%的感染导致**下呼吸道**受累，包括肺炎、毛细支气管炎和气管支气管炎。
- 疾病早期：流涕、低热和轻微的全身症状，伴有**咳嗽**和**喘息**。大多数患儿在1~2周内逐渐恢复。
- 严重者：呼吸急促和呼吸困难，并最终导致明显的**缺氧**、**发绀**和**呼吸暂停**。
- 体格检查：不同程度的**喘鸣**，**干咳**和**啰音**。
- 胸部X线：过度扩张、支气管周围**增厚**，以及从不同的**间质浸润**到节段性或肺叶**实变**。
- 重症人群：早产儿、先天性心脏病、支气管肺发育不良、肾病综合征、免疫抑制患儿。一项研究表明，先天性心脏病的婴儿感染RSV死亡率为37%。

## 儿童呼吸道合胞病毒感染临床诊治中国专家共识 (2023 年版)

国家儿童健康与疾病医学研究中心 中华医学会儿科学分会感染学组 上海市医学会感染病分会

儿童呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染疾病负担重。据《柳叶刀》报告, 2019 年全球 5 岁以下儿童 RSV 相关急性下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 病例高达 3 300 万例, 住院患儿约 360 万例, 死亡病例逾 10 万例, 目前尚无显著下降趋势<sup>[1-2]</sup>。2019 年我国 5 岁以下儿童 RSV 相关 LRTI 病例数达 350 万, 住院人数 62 万~95 万<sup>[1]</sup>。与此同时, RSV 感染防治技术取得了长足的进步, 如 RSV 疫苗研发获得了突破性进展, 亟需向临床医师提供 2019 年后国内外 RSV 感染最新前沿。为此, 多学科领域专家共同制定本共识, 针对 5 岁以下儿童, 整合新近证据并提出识别、诊断、管理和预防儿童 RSV 感染的临床建议。

采用德尔菲法 (Delphi method) 来达成最终共识。共识制定小组成员对初稿进行了充分评审, 根据五分制式 Likert 量表 (强烈同意、同意、既不同意也不反对、不同意、强烈不同意), 通过电子系统对每一项建议进行投票表决, 并酌情提供意见评论。如至少  $\geq 75\%$  的参与者同意或强烈同意, 则该项陈述通过, 否则需讨论、修改、再投票; 如无法通过, 协商决定去除该项陈述或暂时搁置。2023 年 8 月, 全部 27 位专家通过在线调查完成了德尔菲问卷, 据此制定了最终版本, 整理并提出了达成共识 (平均共识水平超 93%) 的 13 项建议。

### 2 结果

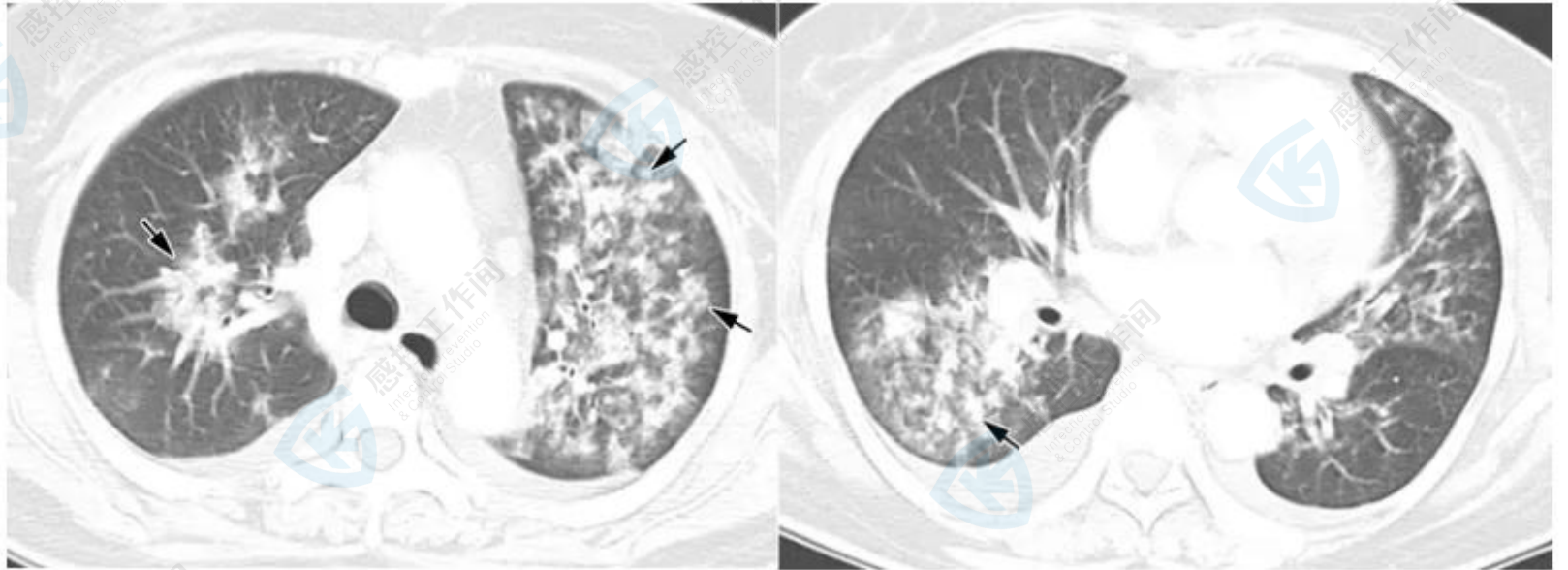
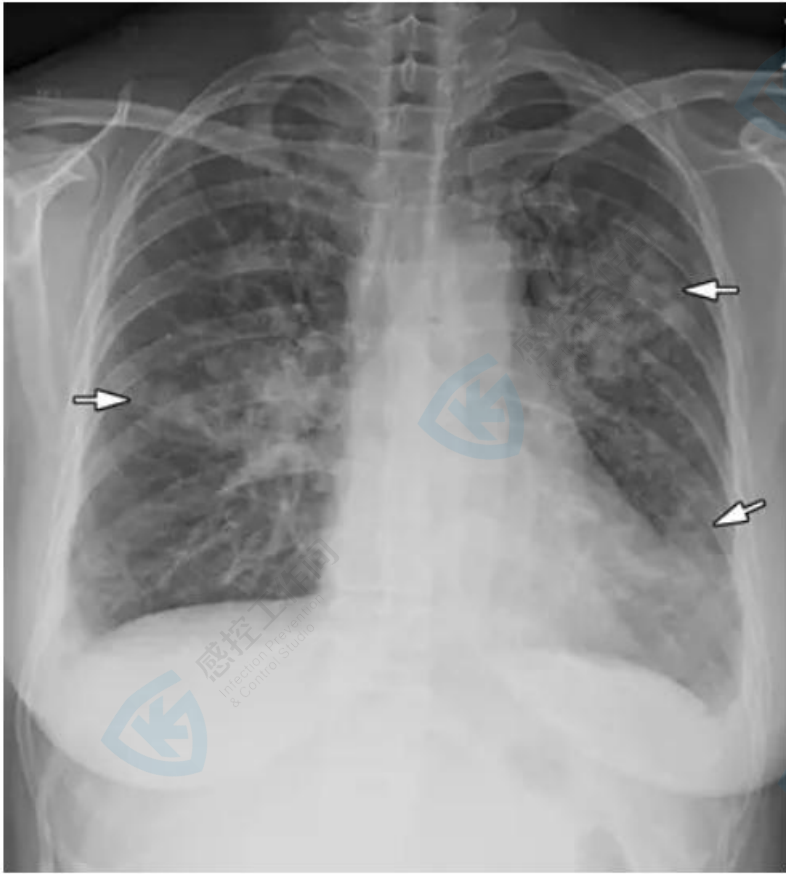


# 呼吸道合胞病毒-临床表现

## 成人

- 常见症状：普通感冒，伴有流涕、咽痛和咳嗽。
- 偶尔伴有：中度全身症状，如不适、头痛和发热。
- RSV也可引起成人下呼吸道疾病，包括**老年人**的重症肺炎，尤其是养老院的居民，其影响可与**流感**相似。
- 在接受干细胞和实体器官**移植**的患者中，RSV肺炎可能是发病和死亡的重要原因，这些患者的病死率为 **20%~80%**。
- 其他症状：鼻窦炎、中耳炎、慢性阻塞性和反应性气道疾病的恶化

# 呼吸道合胞病毒-影像学



图。一名58岁患有急性髓细胞白血病的女性RSV引起的肺炎，并出现发热。

胸片：双肺多发**不规则斑片影**(箭头) 和少量双侧胸腔积液。

CT：多个不规则结节影和斑片状实变 (箭头)、支气管血管束**增粗**和轻度支**气管壁增厚**。

# 呼吸道合胞病毒-检查和诊断

- 通过检测呼吸道分泌物(如痰液、咽拭子或鼻咽冲洗液)中的 RSV 确定特异性诊断。
- 免疫荧光 & ELISA法：鼻咽冲洗液、抽吸物和鼻咽拭子。对于儿童敏感性和特异性为80%~95%；但成人的敏感性略低。
- **RT-PCR检测**技术显示了**更高的敏感性和特异性**，特别是在成人中。
- 血清学诊断可通过 ELISA 或补体结合、中和试验比较急性期和恢复期血清标本。这些检查可能对较大儿童和成人有用，但对**4个月以下**的儿童敏感性**较低**。

# 呼吸道合胞病毒-治疗

- 上呼吸道感染：主要通过缓解症状
- 下呼吸道感染：以支持治疗和对症治疗为主，根据需要给予呼吸治疗，包括雾化、分泌物抽吸、给予湿化氧气和抗支气管痉挛药物。
- 严重缺氧时，可能需要插管和辅助通气。
- RSV病毒进入人体后可导致**II型免疫反应**和**促炎因子**的释放，进而激活黏液分泌，加重气道阻塞。
- 因此临床上常使用**支气管舒张剂**、**糖皮质激素**和**白三烯受体拮抗剂**等作为对症治疗。

# RSV治疗-广谱抗病毒药物

- 目前尚无获批的抗病毒特效药，治疗以**广谱抗病毒药物**为主，但其在治疗RSV下呼吸道感染中的疗效存在**争议**。
- 新型 RSV 抗病毒药物多针对病毒的F蛋白，主要分为融合抑制剂和抗体两大类。

## 利巴韦林

- 利巴韦林是能够干扰病毒**合成**以抑制传播，有**吸入、口服和静脉**3种剂型，已有研究证明3种剂型的临床疗效相近。
- 在疾病**早期**，使用利巴韦林可**防止**患者从上呼吸道感染**进展**为下呼吸道感染；联合免疫球蛋白或**帕丽珠单抗**这类抗体制剂，可降低下呼吸道感染和死亡风险。
- 但对已感染患者，利巴韦林在与安慰剂相比差异无统计学意义。
- 由于利巴韦林在减少住院和病死率方面**没有**明显获益，且价格昂贵，仅建议利巴韦林用于接受移植手术**等高风险**患者。

# RSV治疗-广谱抗病毒药物

## 重组人干扰素 $\alpha$ (interferon $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )

重组人干扰素 $\alpha$  2a具有广谱抗病毒作用，其抗病毒机制主要通过干扰素同靶细胞表面干扰素受体结合，诱导靶细胞内多种抗病毒蛋白的产生，从而阻止病毒蛋白质的合成、抑制病毒核酸的复制和转录。


干扰素还具有多重免疫调节作用，可提高巨噬细胞的吞噬活性和增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒等，促进和维护机体的免疫监视、免疫防护和免疫自稳功能。

- 但不同的给药途径和剂型可能对疾病产生不同影响。
- 肌肉注射治疗组和安慰剂组在临床体征和病毒滴度改善方面差异有统计学意义。
- 给予毛细支气管炎症状儿童，雾化 IFN- $\alpha$  1b 可减少喘息和咳嗽。
- 下呼吸道感染的推荐剂量为：IFN- $\alpha$  1b 2~4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每日 2 次，5~7 d 为一个疗程；IFN- $\alpha$  2b 10 万~20 万 U/kg，每日2次，5~7 d 为一个疗程。

# RSV治疗- 融合抑制剂

融合抑制剂作用于病毒包膜中的融合蛋白，阻止病毒包膜与宿主细胞膜融合，从而发挥抗病毒效果。

- **齐瑞索韦 (AK0529)** 全球首个完成Ⅲ期注册临床研究的 RSV 融合抑制剂，可显著抑制病毒，改善临床症状。在 1~24 个月龄中**重度 RSV 感染**的住院患儿中，治疗第3天毛细支气管炎临床评分较安慰剂组降低 30%；治疗第5天病毒载量较安慰剂组降低 4.4 倍。且其安全性良好，两组间不良事件发生率相似。
- **Presatovir (GS-5806)** 一种口服 RSV 融合抑制剂。针对健康志愿者的人体挑战性研究显示，Presatovir 可显著降低 RSV 病毒载量、痰液总重量和临床疾病的严重程度。但Ⅱ期临床结果显示，Presatovir 未能显著改善造血干细胞移植患者、肺移植患者的病毒载量与临床结局
- **Sisunatovir (RV521)** 一种口服的小分子 RSV 融合抑制剂。Ⅱ期临床研究显示，与安慰剂相比，在200 mg和350 mg剂量下均显著降低 RSV 病毒载量，并具有较好的安全性。



# RSV治疗- 抗体类药物

- **EDP-938** 是 RSV 复制抑制剂，作用于病毒核蛋白（N 蛋白）。Ⅱa 期研究结果显示其具有良好的安全性，在降低病毒载量、总症状评分和黏液重量等指标上均优于安慰剂。目前正在正在进行针对 28 d 至 36 个月婴儿和成人急性上呼吸道感染的Ⅱ期临床研究。
- **ALX-0171** 是首个可直接雾化吸入的纳米抗体三聚体。其在成人 I 期研究中显示出良好的安全性。但由于未能在因 RSV 下呼吸道感染而住院的婴幼儿患者中展现出显著的疗效获益，其Ⅱ期研究于2019年中止。



# 呼吸道合胞病毒-预防药物

## 免疫预防可分为两类：

- **被动预防：**通过给予特定人群抗体或免疫球蛋白来提供短期的保护；
- **主动预防：**通过接种疫苗来刺激机体产生长期免疫力。
- 研发预防药物面临的最大挑战是确保其在目标人群——儿童和孕期妇女中的安全性。
- **国内**目前**尚无**获批的 RSV 预防药物。
- 全球首款 RSV 疫苗于 2023 年 5 月被美国国家药品监督管理局（FDA）批准上市，其有望减轻 RSV 造成的疾病负担。

# 呼吸道合胞病毒-被动预防

## 帕利珠单抗 (Palivizumab)

- 人源化小鼠单克隆抗体 (mAb) ， 能与 RSV 融合蛋白 (F) 的抗原位点结合， 并抑制随后的病毒感染。
- 1998 年帕利珠单抗被批准用于预防特定高危人群的严重 RSV 感染， 但至今**未**在国内获批。
- 某些高危婴儿亚组： 帕利珠单抗**预防**因 RSV感染住院的有效率高达 80%。 但其价格昂贵， 并且半衰期较短（约20天）， 需在易感染季节每月肌肉注射 5 次， 未广泛应用。
- 在一项双盲临床对照试验中， 420 名既往健康的RSV细支气管炎婴儿被随机分配到帕利珠单抗组（15 mg·kg<sup>-1</sup>体重）或安慰剂。 结果显示两组在再入院率、 住院持续时间上**未表现**出统计学差异。

# 呼吸道合胞病毒-被动预防

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 30, 2020

VOL. 383 NO. 5

Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

M. Pamela Griffin, M.D., Yuan Yuan, Ph.D., Therese Takas, B.S., Joseph B. Domachowske, M.D.,  
Shabir A. Madhi, M.B., B.Ch., Ph.D., Paolo Manzoni, M.D., Ph.D., Eric A.F. Simões, M.D., Mark T. Esser, Ph.D.,  
Anis A. Khan, Ph.D., Filip Dubovsky, M.D., Tonya Villafana, Ph.D., and John P. DeVincenzo, M.D.,  
for the Nirsevimab Study Group\*

## Nirsevimab

- 由赛诺菲巴斯德和阿斯利康联合开发、具有**延长半衰期**的呼吸道合胞病毒（RSV）单克隆抗体Nirsevimab，在二期B阶段临床试验中显著降低了整个RSV流行季节中由RSV引起的下呼吸道感染的就诊病例数
- 纳入了1453名29-35孕周的健康早产儿，在2016年11月至2019年12月RSV流行季节开始时对他们进行一次肌肉注射，试验组969名婴儿注射了Nirsevimab，对照组484名婴儿注射了安慰剂生理盐水。
- 在注射Nirsevimab的150天之内，试验组中RSV引起的下呼吸道感染就诊率与对照组相比下降了70.1%（95% CI: 52.3%-81.2%）。与此同时，在注射Nirsevimab的150天之内，试验组中RSV引起的下呼吸道感染住院率与对照组相比下降了78.4%（95% CI: 51.9%-90.3%）。此外，Nirsevimab的安全性与安慰剂生理盐水相似，未观察到任何超敏反应。
- 2022年欧盟批准 Nirsevimab 用于在第一个 RSV 流行季节期间预防新生儿和婴儿因 RSV 发生的下呼吸道感染。
- 在我国，Nirsevimab **已获准**纳入突破性治疗药物程序。

# 呼吸道合胞病毒-主动预防

## Arexvy

- 全球首个面向**60岁及以上**老年人的呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗，于23年5月获得美国FDA 批准上市。生产厂家：英国葛兰素史克（GSK）。
- III期试验，在接种Arexvy组（12466名参与者）和未接种Arexvy组（12494名参与者）中，分别发生了7例和40例由RSV引起的下呼吸道疾病（RSV-LRTD）病例。
- 该疫苗在60岁及以上老年人中的疗效为**82.6%**。
- 不良事件方面：最常观察到的是注射部位疼痛、疲劳、肌痛、头痛和关节痛。通常是轻度至中度的不良事件，且持续时间较短。
- 瑞士信贷（Credit Suisse）分析师：预计到2030年，RSV疫苗市场规模将**超过100亿**美元，GSK的Arexvy疫苗销售额峰值将达到25亿美元。

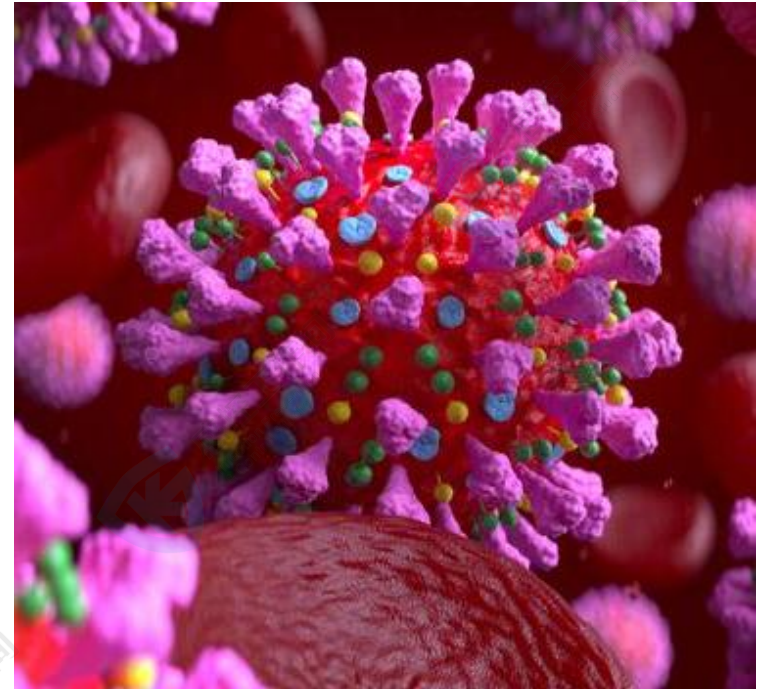
# 第三部分

## 人偏肺病毒感染 (HMPV)



# 人偏肺病毒-病原体

- 2001年，荷兰学者发现了一种新型病毒，将其命名为人偏肺病毒（Human metapneumovirus, HMPV），血清学研究表明其呼吸道感染历史至少 **60年**。
- 人偏肺病毒(HMPV) 归类于**副黏病毒科**(偏肺病毒属)。
- 其形态和基因组结构与禽类偏肺病毒相似，后者是公认的火鸡呼吸道病原体。
- HMPV颗粒可呈球形、丝状或多形性，直径为**150~600nm**。
- 颗粒表面有15nm的突起，外观与其他副黏病毒科相似。
- **单链RNA** 基因组编码9种蛋白
- HMPV 只有1种抗原型；2个基因型(A 和 B)。



# 人偏肺病毒-流行病学

- **世界范围**内广泛流行，潜伏期一般为**3~5 d**，全年均有检出，以冬季和春季检出率最高。
- 常与各种呼吸道病毒和细菌**混合感染**，如呼吸道合胞病毒、鼻病毒、副流感病毒、冠状病毒、流感病毒、肺炎链球菌、肺炎支原体和肺炎衣原体等
- 以**幼童**为主，50%的2岁儿童血清中存在抗体，**5岁时**几乎所有儿童都存在抗体。
- 其占儿童上呼吸道感染的**1%~5%**，占需要住院儿童的呼吸道疾病的**10%~15%**。
- 在**非卧床成人**和**老年**患者中，可引起**2%~4%**的急性呼吸道疾病。
- 其易引起养老院的感染暴发。加拿大养老院，感染率为18%~21%，病死率为3.25%~3.43%；美国养老院：感染率为39%，病死率高达31.1%。
- 中国CDC：2009年-2019年，HMPV检出率在8种常见的呼吸道病毒占**4.1%**。
- 美国CDC：2023年1月-4月，HMPV抗原和核酸阳性率分别高达19.4%和10.8%。

# 人偏肺病毒-发病机制

- 感染呼吸道上皮细胞、肺泡巨噬细胞和树突细胞，导致上皮细胞脱落、纤毛丧失和粘液分泌增多。
- 持续感染: T淋巴细胞活性延迟和病毒清除受损，感染树突状细胞影响超抗原诱导的 T 细胞活化，从而限制抗原特异性 CD4+ T 细胞增殖，损害长期免疫。
- 与RSV和流感病毒相比，HMPV对白介素 (IL) -12、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-10 等不同细胞因子的诱导效果较弱。
- 小鼠模型中：支气管肺泡灌洗液和肺组织中 IL-2、IL-8、IL-4、干扰素- $\alpha$ 、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白升高，引起血管和细支气管周围发生浸润和炎症。
- 在免疫和组织病理学：肺泡内形成泡沫、含铁血黄素巨噬细胞、破碎细胞和肺泡损伤。



# 人偏肺病毒-临床表现

- 可导致**所有年龄段**人群的上呼吸道和下呼吸道感染，主要症状：发热、咳嗽、鼻塞和喘息等常见症状。
- 在婴幼儿、老年人和免疫功能低下者：支气管炎、肺炎和急性呼吸窘迫综合征，甚至死亡。
- 儿童：喘息、并加重哮喘。50% 感染的儿童：中耳炎。
- 再次感染在较大儿童和成人中**很常见**，表现为**亚临床**表现、普通感冒综合征，**偶尔**出现肺炎，主要见于**老年患者**和**心肺疾病患者**。
- 严重的 HMPV 感染发生在**免疫缺陷**患者，包括肿瘤患者、造血干细胞移植和 HIV 患者。
- 感染早期：C反应蛋白水平**升高**，外周血淋巴细胞**减少**，单核细胞比例**升高**。
- 外周血淋巴细胞和单核细胞比例随着症状的缓解而恢复正常。

# 人偏肺病毒-诊断、治疗、预防

## 诊断

- 通过免疫荧光法、PCR(最灵敏的技术)可在鼻腔吸出物和呼吸道分泌物中检出 HMPV。

## 治疗

- HMPV感染的治疗主要以支持和**对症**为主。
- 利巴韦林在**体外**对 HMPV 有活性，但其在体内的疗效尚不清楚。

## 预防

- 针对HMPV 的疫苗还处于早期开发阶段。

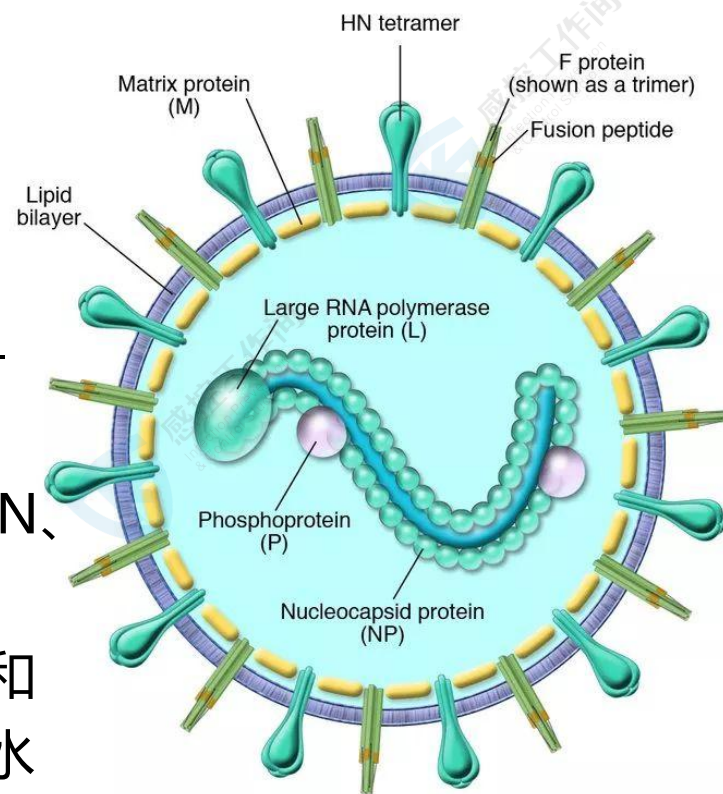
# 第四部分

## 副流感病毒



# 副流感病毒-病原体

- 1959年，首次发现与流感病毒、流行性腮腺炎病毒相似，但抗原性不同且有独特的生物学特性，将其命名为副流感病毒（human parainfluenza virus, HPIVs）
- 属于**副黏病毒科**的，有**包膜**、单股负链**RNA**病毒。直径为150~200 nm。
- 四个血清型：HPIV-1和HPIV-3为**呼吸道**病毒属，HPIV-2和HPIV-4为**腮腺炎**病毒。
- 基因组15,500个核苷酸，编码6种结构蛋白（NP、P、M、F、HN、L）
- 血凝素-神经氨酸酶蛋白（HN）具有血细胞凝集作用，可以使病毒和含有唾液酸的宿主细胞受体结合，同时也有神经氨酸酶活性，可以水解唾液酸残基和使宿主细胞释放新的病毒
- 融合蛋白（F蛋白）使细胞融合和溶解红细胞的作用。
- HPIVs通过HN蛋白和F蛋白的协同作用感染宿主细胞。



# 副流感病毒-流行病学

- 在美国，副流感病毒感染占**儿童**呼吸系统疾病的**4.3% ~ 22%**。是幼儿下呼吸道疾病的主要原因之一，**仅次于 RSV**。
- 传播方式：接触和/或飞沫传播，以及污染物。潜伏期为**3 ~ 6日**，儿童自然发病的潜伏期可能稍短。
- 成人：其感染症状通常较轻，在呼吸系统疾病占比例不到10%。
- 其是16 ~ 64岁需要住院患者的**第3种**常见病毒(0.7个分离株/1000人群)。
- HPIV-1 和 HPIV-2：引起哮喘、急性支气管炎和支气管肺炎；HPIV3 和 HPIV4：细支气管炎和肺炎。
- **HPIV-3**是最常见型别，感染率**最高**，持续时间较长，几乎常年均可检出，主要流行于**春夏季**。巴西的研究显示，**1岁以下的**婴儿感染率高达**78.85%**。

# 副流感病毒-发病机制

- 最初感染**鼻**和**口咽部**，继而传播到下呼吸道，感染2-5d后病毒复制到达高峰。
- 疾病的严重程度与感染部位密切相关，**轻微**的上呼吸道感染多发生于**鼻咽部**，累及**下呼吸道**时会引起严重疾病，如支气管炎，肺炎等。
- 当累及气管声门下区出现**气道阻塞**引起喉炎时，则出现声音嘶哑、咳嗽和喘鸣，严重时可出现缺氧，最终可致呼吸衰竭。
- 严重程度还取决于HPIVs 的病毒滴度、型别及宿主遗传性等。
- HPIVs感染婴幼儿后诱导的免疫反应**不能**有效的保护个体**免受**再次感染，可能与其免疫系统发育不成熟有关。
- 大龄儿童、青少年和成人也可发生**再**感染，但很少引起相对严重的下呼吸道疾病

# 副流感病毒-临床表现

- HPIVs 上呼吸道感染及下呼吸道感染，如咽扁桃体炎、支气管肺炎、喉炎、急性支气管炎等。
- HPIV-1、HPIV-2：急性支气管、支气管肺炎的主要亚型；
- HPIV-3：咽扁桃体炎、喉炎；HPIV-4：社区获得性肺炎及支气管炎。
- HPIV-1、HPIV-2可表现为鼻塞、肌痛、关节痛，较少有发热，而 HPIV-3 则多出现发热、咳嗽、鼻炎等
- 儿童可出现鼻炎、咽痛、声音嘶哑和咳嗽，伴或不伴有哮吼。大多数患儿在接下来的1~2日内恢复，偶尔会发生进行性气道阻塞和缺氧。
- 在较大的儿童和成人中，副流感病毒感染往往较轻，最常表现为普通感冒或声音嘶哑，伴或不伴咳嗽。但在重度免疫抑制的儿童和成人有重度、甚至致死性的病例。

# 副流感病毒-诊断、治疗、预防

## 诊断

- 通过免疫荧光法、PCR检测检测呼吸道分泌物、咽拭子或鼻咽冲洗液中的HPIV。

## 治疗

- 尚无特效药，多数为对症治疗。对于喘息明显或出现严重呼吸道阻塞者可用皮质类固醇类药物治疗。利巴韦林治疗还需进一步证实。

## 预防

- 针对HPIV的疫苗**正在**研发中



# 第五部分

## 腺病毒感染



# 腺病毒-病原体

- 人腺病毒 (human adenovirus, HAdV) 首次发现: Rowe等在 1953 年从健康人的**萎缩性扁桃腺**组织中分离培养出一种新型病毒。
- HAdV属于腺病毒科, 乳腺病毒属
- 直径60-90nm, **无包膜**, 线性双链 **DNA**
- 衣壳: 二十面体, 由252壳粒组成, 其中240个**六邻体**, 12个**五邻体**
- **五邻体**: 基底部分、伸出表面的一根末端有顶球的纤突 (8.5~76.5nm)
- 分为A-G共7个亚型, 69种血清型, 不同亚属具有不同的组织嗜性

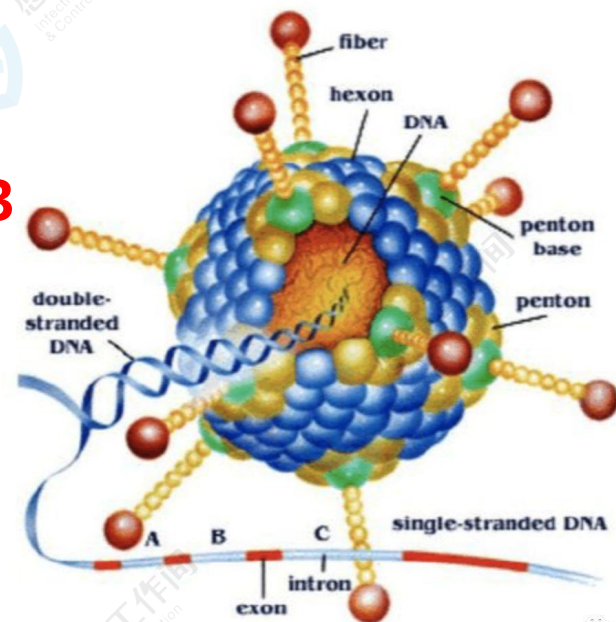


表1.腺病毒不同亚型对应的血清型和临床表现

亚群	主要血清型	临床表现
A	12、18、31、61	婴幼儿胃肠炎
B	3、7、11、14、16、21、34、35、50、55、66	上呼吸道感染、咽结膜炎、肺炎、间质性肾炎、出血性膀胱炎、肺炎
C	1、2、5、6、57	上呼吸道感染、肺炎、肝炎
D	8~10、13、15、17、19、20、22~30、32、33~39、42~49、51、53、54、56、58~60、63~67	流行性角膜结膜炎
E	4	上呼吸道感染、肺炎
F	40、41	婴幼儿胃肠炎
G	52	

- 可对呼吸系统、消化系统和泌尿系统等造成损伤。
- B、C和E组: 呼吸道疾病
- D组: 眼部感染
- A、F和G组: 消化道感染

# 腺病毒-流行病学

- 腺病毒感染最常见于**婴幼儿**。感染一年四季均有发生，但以秋季至春季最为常见。
- 在美国，腺病毒约占儿童急性呼吸道感染的10%，占成人呼吸道疾病的2%以下。
- 几乎100%的成年人都有针对多种血清型的血清抗体，表明感染在儿童期很常见。
- HAdV 呼吸道感染在我国南方地区夏季较多见，北方地区春、冬季流行较多。
- 2019年武汉市呼吸道 HAdV 阳性率为 8.06%，仅次于呼吸道合胞病毒
- 在封闭的环境下易暴发 HAdV 疫情，如军事训练基地、游泳池、学校等场所。
- 新冠暴发后，受防控政策的影响，HAdV 的检出率明显下降，但随着防控措施的解除，检出率逐渐恢复。
- 自 2021 年 5 月以来美国呼吸道 HAdV 的检出率又回升至新冠感染流行前的波动水平。

# 腺病毒-临床症状

- HAdV 呼吸道感染的潜伏期为 **3~8** 天，多数感染者症状较轻或呈自限性，
- 临床表现与流行性感冒（流感）相似，多为咳嗽、发热、咽喉痛和流涕。
- 重症患者可能出现胸腔积液、重症肺炎、**弥散性血管内凝血**等并发症。
- 不同型别 HAdV 呼吸道感染所致疾病的严重程度有差异，如 **HAdV-7** 型感染者比 **HAdV-3** 型感染者的重症肺炎症状**更严重**。
- **婴幼儿**免疫功能尚**未**发育完全，缺乏相应的体液及细胞免疫，所以较易感。
- 当免疫功能受损的患者（如先天性免疫缺陷综合征、人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染和器官移植）感染 HAdV 时，其临床表现往往更为**严重**，弥漫性感染更强。

# 腺病毒-临床症状

## 儿童

- 最常见的是急性上呼吸道感染，以**鼻炎**为突出表现。
- **有时**还会发生下呼吸道疾病，包括毛细支气管炎和肺炎。
- 3型和7型，会引起**咽结膜热**，一种儿童特有的急性发热性疾病，最常见于夏令营时暴发流行。
- 以双侧结膜炎为特征，其中**球结膜**和**眼睑结膜**呈颗粒状。
- 起初3~5日经常出现低热，并出现鼻炎、咽痛和宫颈腺病。
- 病情一般持续**1~2周**，可自行缓解。



# 腺病毒-临床症状

## 成人

- 最常见的疾病是在新兵营中由**腺病毒4型**和**7型**引起的急性呼吸道疾病。
- 明显的咽痛、逐渐发热，常在发病后第2日或第3日达到**39℃**。
- 咳嗽、鼻炎、局部淋巴结肿大常见。
- 咽部水肿、充血以及扁桃体肿大，一般无渗出物。
- 若已发展为肺炎，听诊和胸部X线检查可提示**片状浸润区**。

## 免疫抑制患者：播散性疾病和肺炎。

- 造血干细胞移植(HSCT)患者：腺病毒感染表现为肺炎、肝炎、肾炎、结肠炎、脑炎和出血性膀胱炎。
- 实体器官移植(SOT)患者：腺病毒感染可累及移植的器官(如肝移植中的肝炎、肾移植中的肾炎),但也可播散至其他器官。

# 腺病毒-诊断、治疗、预防

## 诊断

- 通过鼻咽抽吸物、结膜或呼吸道分泌物、尿液或粪便的 ELISA或PCR 可进行快速的病毒诊断。

## 治疗

- 只有**对症**治疗和**支持**疗法，尚无特效药。**利巴韦林**和**西多福韦**在体外对某些腺病毒有活性，但尚无来自对照研究的确切疗效数据。

## 预防

- 针对**腺病毒4型和7型**的活疫苗已经开发出来，并且对新兵营中急性呼吸道疾病的控制非常有效。

医生培训 / 护士培训 / 岗前教育

# 感谢您的聆听