

Research on Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection

Yiwei Miao

Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is an important causative pathogen of bronchiolitis and pneumonia in infants and young children. The mechanism of post-infection wheezing and asthma later is not completely understood, even though RSV bronchiolitis can be easily recognized. Neither vaccine nor specific medicine effectively against RSV is yet available. The prophylaxis and the clinical efficacy of medicine have been investigated deeply, which provide ideas and prospects to meet RSV challenges.

Keywords

respiratory syncytial virus; bronchiolitis; medical efficacy; infants

呼吸道合胞病毒感染防治研究

苗一伟

重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 中国·重庆 400014

摘要

呼吸道合胞病毒 (RSV) 是引起婴幼儿毛细支气管炎、肺炎的重要病原。RSV 感染引起的毛细支气管炎诊断并不困难, 但关于感染后喘息、发生哮喘的机制并不明确。目前尚没有防治 RSV 感染的疫苗与特效药。随着对 RSV 感染预防控制及治疗方法的深入研究, 为临床面对 RSV 挑战提供了新思路与前景。

关键词

呼吸道合胞病毒; 毛细支气管炎; 药物疗效; 婴幼儿

1 引言

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 属副粘病毒科, 肺炎病毒属。1956 年 Morris 从一只只有“感冒”症状的实验动物黑猩猩的鼻咽分泌物中分离出第一株。1957 年 Chanock 先后从 BALTIMORE 市两名分别患肺炎和有喘息症状患儿的咽拭子中分离到。因其在组织培养中能形成特殊的细胞融合病变而得名。RSV 是婴幼儿下呼吸道感染的最主要病原体, 2~6 个月发病率最高。早产、先天性心脏病、肺发育不良等是致危的主要因素。RSV 感染不仅可诱发哮喘, 而且与病情的加重有关。

目前对 RSV 感染后免疫及炎症反应发生机制尚不甚明确。认为体液免疫主要参与免疫保护机制, 但这种保护作用是非常不完全的, 再感染经常发生^[1-2]。在 T 细胞免疫方面,

CDs+ 较 CD4+T 细胞在清除病毒及介导免疫保护上都有较强作用; 近来发现以 INF- γ /IL-4 为代表的 Th1/Th2 型免疫失衡与发病有关; 而对粘附分子及趋化因子的研究部分解释了炎症反应的发生机制^[3-4]。

2 RSV 感染的流行病学和临床学研究进展

RSV 为副黏液病毒科肺炎病毒属的单负链 RNA 病毒, 包膜表面的 G 和 F 蛋白介导病毒入侵气道上皮细胞, 具有免疫原性, 能使机体产生中和抗体。G 蛋白高度变异, 相应的细胞受体并不明确, 与抗原表位决定簇和病毒基因多样性的关系密切, 在根据抗原性区分 RSVA、B 亚型方面 G 蛋白作用重大。RSV 容易感染 2 岁以下婴幼儿、免疫缺陷及年老体弱者, 流行时间与地理气候有关, 温带地区, 每年 11 月至次年 4 月流行; 而热带雨林地区, RSV 呈全年流行。在中国大多数地区,

RSV 相关疾病流行高峰在 1、2 月份。世界各地可能在同一时间流行不同的 A、B 亚型,而同一地区可以出现 A、B 亚型流行的变迁,多数情况下 A 亚型是流行的优势群^[5]。

RSV 引起的毛细支气管炎致病机制复杂,与病毒引起的细胞病理改变、免疫反应以及个体遗传差异性的共同作用有关。研究表明,2 岁时几乎所有的儿童均感染过 RSV,1 岁时超过一半感染过 RSV,普通人群中 2% 的婴儿因 RSV 毛细支气管炎住院治疗,而早产儿合并慢性肺疾病者患 RSV 毛细支气管炎概率高达 33%^[6]。关于 RSV 毛细支气管炎与反复喘息、哮喘的关系,一方面,RSV 感染引起气道上皮细胞的损伤,可以直接影响气道结构和功能,或者在变应原长期作用下诱导异常免疫反应,进而形成气道炎症及高反应性;另一方面,机体的易感因素包括基因多态性、肺功能异常、心血管畸形及免疫调节功能等,可能是造成 RSV 重症毛细支气管炎、反复喘息的真正原因。

我国 RSV 流行的高峰季节发生在南方的夏秋季和北方的冬春季。此外,RSV 感染在我国曾引起数次大规模的暴发流行。近年来,北方出现的几次较大规模的流行,都发生在经济相对落后的农村地区。2000 年,中国河南汝阳地区一次暴发流行的 RSV 感染的调查研究显示患儿的社会经济状况,包括家庭经济收入、居住环境、父母受教育程度都与病情轻重密切相关。在 RSV 的季节性流行中多可同时分离到两个亚型的 RSV 毒株,但多以 A 亚型为主。在不同的年份,两亚型株的比例可达 10:1 或更高。首都儿科研究所对部分地区的 RSV 株亚型鉴定结果发现,无论是暴发流行,还是散发流行,流行的 RSV 同样是以 A 亚型为^[7]。其原因推测与其有较强的致病性、人群对 A 亚型 RSV 保护性免疫力较弱、已形成地区性流行趋势以及分离培养相对较易等因素有关。

RSV 致呼吸道感染的临床特征已为儿科医生熟知。1998 年首都儿科研究所对 22 例病原为 A 亚型 RSV 毛细支气管炎患儿的临床特征进一步总结,发现患儿以幼婴为主,1~6 个月龄婴儿占 82%;男婴为多,男:女为 4.5:1;发热一般低于 38℃(54%);起病 2d 即出现喘憋(64%);以及胸部 X 线主要表现为两肺野斑片阴影(77%)和肺气肿(64%)等^[10]。北京儿童医院进行了呼吸道合胞病毒感染程度与危险因素的相关分析,认为 RSV 感染严重程度与早产、年龄 <3 个月密切相关,两者是重症感染的危险因素,且早产是重症感染的预示指标^[8]。

3 RSV 蛋白在感染和免疫中的作用

RSV 为单股副链 RNA 病毒,标准株 A2 株核酸由 15 222 个核酸组成,主要编码 10 种蛋白。穿膜蛋白 F、G 和 SH;非糖基化的基质蛋白 M 和 M2;蛋白 N、P 和 L,它们和病毒 RNA 相结合形成核衣壳;以及非结构蛋白 NS1 和 NS2。其中穿膜蛋白 F 和 G 的功能对 RSV 的致病特征产生主要影响。F 蛋白是融合性糖蛋白,介导病毒体与受染细胞及受染细胞间的膜融合作用^[9]。F 蛋白和 G 蛋白都是激发机体产生保护性中和抗体的最主要病毒抗原,但 F 蛋白的作用更重要:①F 蛋白在 RSV 的不同亚型和不同株之间相对保守(A、B 亚型间 F 蛋白的抗原同源性为 90% 左右);②给动物被动转移氨基酸 F 和 G 蛋白的单克隆抗体,抗 F 蛋白抗体可以使上下呼吸道得到保护,而抗 G 蛋白抗体只能保护下呼吸道感染;③利用分别表达 RSV F 和 G 蛋白的重组痘苗毒免疫动物,F 蛋白诱导的中和抗体滴度为 G 蛋白的 6 倍;④在 T 细胞免疫方面,F 蛋白主要引起 CD4+T 细胞反应,为 Th1 型;而 G 蛋白则引起 CD4+T 细胞反应,且以 Th2 型反应为主^[10]。

G 蛋白为病毒吸附于宿主细胞表面的病毒蛋白,是已知 RSV 蛋白中变异最显著的蛋白。单克隆抗体技术的应用改变了 RSV 只存在单一血清型的观点,证明其具有 A、B 两个亚型,两亚型间抗原相关性为 25%。澳大利亚、欧洲和美国等地 30 多年的流行病学调查及我国部分地区 RSV 亚型的序列变异性分析发现,标准株 A2 株和 18537 株之间,G 蛋白氨基酸序列变异性达 47%,是最高的。不同亚型 G 蛋白激发的中和抗体亦缺乏亚型间的交叉保护作用^[11]。

4 RSV 病毒感染的防治

目前对 RSV 感染尚无特异有效的治疗和预防方案。三氮唑核苷是一种合成的核苷酸类似物,试管内能抑制 DNA 和 RNA 病毒。临床给药途径主要为雾化吸入,每天持续 12~20 h,疗程 3~7 d,疗效为多数人肯定。但应注意其对血液系统有副作用,还可能对胎儿有致畸作用。近年有人报告,用高浓度三氮唑核苷每日 3 次,每次雾化 2 h 有效,RSV 感染时的使用指征:①尽早应用于严重紫绀先天性心脏病患儿、严重肺气管发育不全、心脏手术后患儿;②用于中度紫绀先天性心脏病患儿以减少气管插管,用于有症状的肺支气管发育不全,肺囊性纤维性变,T 细胞免疫缺陷;③用于严重低氧

血症 (氧气吸入 $\text{PaQ}_2 < 8.0 \text{ kPa}$, $\text{PaQ}_2 > 5.3 \text{ kPa}$) 给患儿雾化吸入时护理人员应戴口罩及手套, 孕妇应避免, 以避免受到免疫抑制和对后代的有害影响^[12]。

应用静脉注射免疫球蛋白 (IVIG), 对易感婴幼儿和患儿, 均有一定的保护作用。由于 IVIG 中的 RSV 中和抗体滴度变化较大, 现改用静脉注射经纯化的特异性 RSV 免疫球蛋白。对 RSV 所致的呼吸道感染患儿和伴先天性心脏病、支气管肺发育不良、免疫缺陷、新生儿、早产儿或伴其他严重疾病的高危儿, 应用 RSV 免疫球蛋白具有很好的耐受性和有保护作用。

干扰素 (IFN) 为一多肽分子, 是一种广谱抗病毒药, 还具有调控宿主免疫应答之效。临床上可在病毒未经培养或血清学鉴定之前即开始使用。干扰素不由胃肠道吸收, 给药方法包括肌肉、静脉、皮下注射、雾化吸入和滴鼻。我国目前应用的剂型有人白细胞 IFN 和基因重组 rIFN 两种, 临床应用广泛的是 a-2a 和 a-2b 剂型, 最近对基因重组 γ -干扰素 (rIFN-7) 的应用也进行了初步的探讨, 发现 rIFN-7 治疗组在临床 Lowell 评分降低、咳嗽消失、发热降至正常等方面所需天数较生理盐水对照组明显缩短, 认为 rIFN-7 治疗婴幼儿 RSV 感染毛细支气管炎是较为有效的方案^[13]。

皮质类固醇的应用一直有争议, 疗效也不肯定, 多主张全身用药。可采用局部吸入疗法。对有特应性素质的婴幼儿, 还可同时吸入沙丁胺醇等支气管扩张剂。

超声雾化、拍背吸痰为简单易行的呼吸治疗手段。采用医用雾化器, 雾化液为 20 ml 生理盐水。每次雾化吸入 20 min, 根据 PaCO_2 值调整吸入次数, 平均每天 2 次。雾化吸入停止后 25 min 左右由护士拍背吸痰。临床实践证明雾化吸痰治疗不仅有助于气道湿化和炎性分泌物的清除, 而且由于梗阻解除和通气改善, 使重症病例的呼吸性酸中毒乃至 D 型呼吸衰竭较迅速纠正, 避免了误用、滥用碱性药物。

由于 RSV 感染的致病机制尚不明确, RSV 疫苗的研制步履艰难, 目前仍不尽人意^[14]。1969 年福尔马林灭活疫苗 FI-RSV 疫苗致疾病恶化的现象 (VED) 使得其后近 30 a 至今仍无有效而安全的新疫苗。但基于免疫机制尤其细胞免疫研究的进展, 在 RSV 疫苗的研制方面, 抗 IL-4 及 IL-40 抗体及基因重组 IL-12 等已被用于研究疫苗的免疫佐剂, 并在动物实验中发现可使干预组在受 RSV 感染后呈现 Th1 型保护反应^[15-17]。儿科临床强调防止交叉感染。密切接触对 RSV 传播

很重要。Hail 等发现的分泌物由手指自我接种于鼻粘膜和结膜, 然后播散进上呼吸道, 病毒可在衣物、纸巾存活 45 min 以上。发病后 8~10d 40%~60% 患者已停止播散, 个别可延至 4 周以上。因此, 要防止交叉感染, 勤洗手 (尤其是接触患儿后) 是一个很有效的经济实用办法^[18]。

5 RSV 感染的临床治疗

目前尚无治疗 RSV 引起的毛细支气管炎的特效药, 尽管药物疗效研究较多, 但许多临床试验研究范围局限, 统计量不够, 不足以提供精确的药物评价。根据现有的循证医学证据, 将 RSV 的治疗方法分为肯定有效、可能有效及可能无效。

5.1 支持治疗——肯定有效

目前临床对于 RSV 引起的毛细支气管炎予以支持治疗效果是肯定的, 包括给氧、补液、保持呼吸道通畅。如果患儿血氧饱和度 (SpO_2) 始终低于 92%, 需要鼻导管或头罩方式改善机体缺氧情况。当血气分析示二氧化碳分压 55 mmHg, 或氧分压在 70 mmHg 时, 预示即将发生呼吸衰竭, 需要转入 ICU 进行机械通气。有研究报道缺氧是影响疾病严重度评分和病程最重要的因素。当患儿 SpO_2 始终能保持 94% 或病情稳定 4 h 以上并且能够正常进食, 方可停止吸氧。在小婴儿缺氧呼吸频率增加达到 60 次/min, 或进食量下降时应给予静脉补液防止脱水。在患儿哺乳前应予以生理盐水雾化后吸痰处理, 有利于保证进食量和呼吸的通畅协调。

5.2 高渗盐水雾化治疗——肯定有效

高渗盐水 (为 3% 盐水) 雾化治疗毛细支气管炎患儿主要的作用机制是通过减轻气道水肿、黏液阻塞, 刺激咳嗽反射等增加气道的清除能力。Zhang 等^[19] 通过循证医学研究, 采用类对照等处理, 对 254 例 (住院 189 例, 门诊 69 例) 毛细支气管炎患儿进行雾化高渗盐水与生理盐水分析比较, 结果显示高渗盐水组能缩短平均住院时间 (25.9%), 并且降低临床严重度评分 (包括呼吸频率、哮鸣音、三凹征及基本情况评分): 住院患儿第 1、2 天, 门诊患儿前 3 d 临床评分降低明显; 因为纳入分析的门诊与住院患儿病情及样本数量等因素存在差异, 尽管雾化高渗盐水缓解临床症状在门诊患儿中效果更明显, 不能得出高渗盐水更适用于轻中度毛细支气管炎的结论; 同样关于雾化高渗盐水能否降低毛细支气管炎患儿的住院率, 根据有限的研究也不能得出结论, 需要进一

步的研究佐证。

5.3 支气管扩张剂与肾上腺素——可能有效

目前没有足够的临床试验证明吸入 β 受体激动剂、异丙托溴铵以及肾上腺素喷雾剂对治疗 RSV 毛细支气管炎明确有效。有数据分析显示, RSV 感染患者中 β 受体激动剂不能减少降低住院率, 有意义地提高氧饱和度, 改善短期的临床评分; 对部分门诊病例可能会改善临床评分^[20]。异丙托溴铵是一种具有抗胆碱能作用的支气管扩张剂, 治疗毛细支气管炎的临床试验研究表明: 在住院时间上, 异丙托溴铵组和安慰剂组无统计学差异, 异丙托溴铵联合 β 受体激动剂组和单用 β 受体激动剂组比较也无统计学差异。异丙托溴铵和 β 受体激动剂联合治疗与安慰剂组相比, 确实能改善 24 h 的临床评分。因此, 认为联合吸入异丙托溴铵和 β 受体激动剂可能有效。

5.4 糖皮质激素——可能有效

由于存在免疫抑制等不良反应, 糖皮质激素用来治疗 RSV 的指征和剂量存在争议, 而对于不同种类类固醇, 如口服泼尼松、静脉用地塞米松或布地奈德, 作用是相似的。在一项前瞻性研究中, 让急性毛细支气管炎患儿在出院后一定时间内吸入规定剂量布地奈德治疗, 治疗组较安慰组更易出现喘息发作, 因而对布地奈德的安全性提出了质疑, 但其可能是有组间病例差异, 认为其真正的因果关系并不充分^[21]。临床上用糖皮质激素治疗毛细支气管炎的统计分析显示糖皮质激素在较小程度上有改善临床症状、缩短住院时间的作用, 但是在小样本分析时, 糖皮质激素用于首次喘息未见统计学差异。美国儿科学会 (AAP) 不推荐使用糖皮质激素治疗毛细支气管炎, 美国卫生保健与质量管理局 (AHRQ) 建议深入研究。

5.5 对重症毛细支气管炎治疗可能有效的方法

其他国家认为氦氧混合物 (Heliox) 和肺表面活性物 (PS) 可能有效, 仅用于治疗重症毛细支气管炎。Heliox 能够缓解气道阻力, 用面罩方式给予治疗, 能够减轻重症毛细支气管炎患儿喘息症状, 缓解心动过速和呼吸频率, 缩短 ICU 住院时间^[22], 然而用气管插管的方式给予治疗毛细支气管炎患儿, 其作用并不明显。PS 能够增加肺泡顺应性, 提高氧合能力, 缩短 ICU 机械通气时间。

参考文献

[1] Anderson LJ, Heilman CA. Protective and disease enhancing immune

- responses to respiratory syncytial virus [J]. *J Infect Dis*, 1995(1):1-7.
- [2] Openshaw PJM. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. The mouse model [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152:pp63-66.
- [3] Roman M, Calhoun WJ, Hinton DI, et al. Respiratory syncytial virus infection in infant is associated with predominant Th-2 like response [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156: pp190-195.
- [4] Paludan SR. Interleukin-4 and interferon- γ : the quintessence of a mutual antagonistic relationship [J]. *Scand J Immunol* 1998; 48:459-468.
- [5] Taylor G, Stott EJ, Furse J, et al. Protective epitopes on the fusion of respiratory syncytial virus recognized by murine and bovine monoclonal antibodies [J]. *J Gen Virol*, 1992; 73:2217-2223.
- [6] Alwan WH, Record FM, Openshaw PJM. Phenotype and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins [J]. *J Immunology* 1993; 150: 5211-5218.
- [7] 耿学辉, 朱汝男, 孙晓鸥, 等. 我国部分地区呼吸道合胞病毒分离株的亚型鉴定 [J]. *中华儿科杂志*, 1997(7):405-407
- [8] Hendry RM, Burns JC, Walsh EE, et al. Strain-specific serum antibody responses in infants undergoing primary infection with respiratory syncytial virus [J]. *J Infect Dis*, 1998 (157): 640-647.
- [9] Johnson PR, Olmsted RA, Prince GA, et al. Antigenic relationship between glycoproteins of human respiratory syncytial virus subgroups A and B: evaluation of the contribution of F and G glycoproteins to immunity [J]. *J Virol*, 1987(61):3163-3166.
- [10] 陈慧中, 苏英姿, 齐春华, 等. A 亚型呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的临床研究 [J]. *中华儿科杂志*, 1999 (1):32-34.
- [12] 孔晓慧, 刘春艳, 寿好长, 等. 呼吸道合胞病毒感染程度与危险因素的相关分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2000 (10): 603-606.
- [13] 姚龙整理. 常见病毒性急性呼吸道感染的防治 [J]. *中华儿科杂志*, 2000(10):641-645.
- [14] 齐春华, 陈慧中, 王之梁, 等. 基因重组干扰素 7 治疗呼吸道合胞病毒所致毛细支气管炎的临床疗效分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2000(10):599-602.
- [15] Graham BS. Pathogenesis of respiratory syncytial virus vaccine augmented pathology [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995(152):63-66.
- [16] Tang TW, Graham BS. Interleukin-12 treatment during immunization elicits a T helper cell type 1-like immune response in mice

- challenged with respiratory syncytial virus and improves vaccine immunogenicity[J]. *J Infect Dis*, 1995(172): 734–738.
- [17] Tang YW, Graham BS. Anti-IL-4 treatment at immunization modulates cytokine expression, reduces illness, and increases cytotoxic T lymphocyte activity in mice challenged with respiratory syncytial virus[J]. *J Clin Invest* 1994(94):1953–1958.
- [18] Neuzil KM, Johnson JE, Tang YW, et al. Adjuvants influence the quantitative and qualitative immune response in BALB/C mice immunized with respiratory syncytial virus PG subunit vaccine[J]. *Vaccine* 1997(5):525–532.
- [19] Cramer H. Antisense approaches for inhibiting respiratory syncytial virus [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2005 (2):207–220.
- [20] Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children [J]. *J Infect Dis*, 1990 (6):1283–1290.
- [21] Broughton S, Bhat R, Roberts A, et al. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants [J]. *Arch Dis Child*, 2006(1):26–30.
- [22] Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis [J]. *N Engl J Med*, 2003(1): 27–35.