

· 综述 ·

# 呼吸道合胞病毒监测体系现状及展望

李欢欢<sup>1</sup>, 程伟<sup>2</sup>, 刘社兰<sup>2</sup> 综述, 陈恩富<sup>2</sup> 审校

1. 浙江医院, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江省疾病预防控制中心

**摘要:** 目的 呼吸道合胞病毒 (RSV) 是婴幼儿下呼吸道感染最常见的病原体, 给全球带来了严重的疾病负担。开展 RSV 监测对预防和控制其流行具有重要作用。目前, 流行性感 (流感) 监测体系是全球性的, 而 RSV 监测体系是发达国家建立的较多且建立时间较早。RSV 监测体系主要表现为两种形式: 一种为极少数发达国家建立的标准、特定的 RSV 监测体系, 另一种是大多数国家基于流感监测平台建立的 RSV 监测体系。本文就 RSV 监测体系的现状及展望进行综述, 为未来 RSV 监测体系的建设发展提供依据。

**关键词:** 呼吸道合胞病毒; 下呼吸道感染; 监测体系

**中图分类号:** R183.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 04-0359-04

## Current situation and prospect of respiratory syncytial virus surveillance system

LI Huan-huan\*, CHENG Wei, LIU She-lan, Chen En-fu

*\*Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China*

**Abstract:** Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common pathogen of lower respiratory infection among infants, leading to serious burden of disease all over the world. The surveillance of RSV plays an important role in preventing and controlling its epidemic. At present, the surveillance systems of RSV are not as global as that of influenza, which have been established much more and earlier in the developed countries. The RSV surveillance system are manifested in two types: specific and standard surveillance systems established by very few developed countries and surveillance systems based on the influenza surveillance established by most other countries. This article reviews the current status and prospect of RSV surveillance systems to provide reference for the development of RSV surveillance system in the future.

**Key words:** Respiratory syncytial virus; Lower respiratory infection; Surveillance system

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 可引起人畜共患的急性呼吸道传染病, 临床以下呼吸道感染, 尤其是毛细支气管炎和肺炎最为常见。RSV 感染多见于 2 岁以下婴幼儿, 特别是 6 月龄以下婴儿, 给社会造成了巨大的疾病负担<sup>[1-3]</sup>。2015 年世界卫生组织 (WHO) 免疫产品咨询委员会推测未来 5—10 年 RSV 疫苗将上市并投入使用, 强调 RSV 为一种疫苗可预防、技术可行性高、低收入和中等收入国家主要疾病负担的病原体<sup>[4]</sup>。尽管如

此, 目前对 RSV 的季节性变化、人群分布以及地区差异等的认识仍不足, 这将影响免疫预防措施的实施和评估<sup>[5-7]</sup>。当前全球已经建立 RSV 监测体系的国家并不多, 即便已建立的 RSV 监测体系也存在较大的差异。因此, 建立规范、敏感的 RSV 监测体系迫在眉睫。本文对 RSV 监测体系建立的现状及展望进行综述, 为 RSV 监测体系的发展提供依据。

### 1 RSV 监测体系现状

已建立的 RSV 监测体系虽然能在某种程度上反映 RSV 流行的季节性和地区分布等特征, 但是各地的监测工作存在较大的差异, 给监测结果的比较、解释和应用带来困难。目前的 RSV 监测体系大致可分为两种: 全国性 RSV 监测体系和基于流行性感

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.04.008

基金项目: 2017 年浙江省自然科学基金项目 (Y17H260003); 浙江医院科研项目 (2014YJ025)

作者简介: 李欢欢, 硕士, 医师, 主要从事科研管理工作

通信作者: 陈恩富, E-mail: enfchen@cdc.zj.cn

(流感)监测平台的RSV监测体系。

**1.1 全国性RSV监测体系** 极少数国家建立了标准、特定的全国性RSV监测体系,可以持续、高质量地开展监测工作。美国疾病预防控制中心通过国家呼吸道和肠道病毒监测体系(National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, NREVSS)开展RSV监测工作。NREVSS设立于1989年,是一个自愿的、基于实验室的监测体系,监测信息约85%~90%以医院为基础,其他来源于公共卫生机构实验室和商用实验室<sup>[8]</sup>。NREVSS可提供所有实验室RSV检测数量,以及不同标本类型、地区RSV病毒的检测情况<sup>[9]</sup>。日本RSV监测始于2003年,通过国家传染病流行病学监测(National Epidemiological Surveillance for Infectious Diseases, NESID)体系报告<sup>[10]</sup>。NESID体系根据日本传染病控制法的要求设立,报告内容为法定传染病、哨点监测疾病和食物/动物/环境中的病原体。由于RSV是一种在幼年人群中发病率较高的季节性传染病病原体,所以采用哨点监测<sup>[1,10]</sup>。考虑到数据的代表性,尽可能随机选择哨点医院。此外,根据当地的人口数确定每个公共卫生中心覆盖区域的哨点数<sup>[11]</sup>。此类监测虽然能获得有代表性的、稳定的和及时的监测结果,但需要耗费大量的人力、物力和财力,所以仅仅存在于极少数的发达国家。

**1.2 基于流感监测平台的RSV监测体系** 此类监测未针对RSV设立专门的监测病例定义、监测场所、抽样和实验室检测方法等,而是在进行流感监测时对采集的标本增加了RSV检测。

2003年欧洲流感监测项目组成立了RSV工作组,主要目的是探索在欧洲流感监测平台上开展RSV监测的可行性<sup>[12-13]</sup>。2006年和2009年该工作组根据流感监测体系收集到的RSV数据,对此类RSV监测形式进行评估,评估结果认为现有的流感监测体系是开展RSV监测最实用的平台,但需在某些环节如监测病例定义、实验室检测方法和标本采集等方面作出调整<sup>[12,14]</sup>。2004年美国疾病预防控制中心设立全球疾病监测(Global Disease Detection, GDD)项目,旨在增强全球发现和应对新发传染病的能力<sup>[6]</sup>。GDD项目的主要研究内容为流感,工作模式类似于我国的流感监测,在检测流感病毒的同时增加了RSV检测项目,为参与项目的国家提供了重要的RSV流行数据。因各个国家的实验室检测能力、诊疗标准和人群就医行为等差异,虽同属于GDD项目,但在开展RSV监测时所采用的监测病例

定义、选择对象等方面存在差异,见表1<sup>[15-20]</sup>。由于此类RSV监测是基于流感监测平台开展的,所以花费少、可行性较高,是现在大多数国家开展RSV监测的主要形式,且已在一些国家持续开展多年。但是由于流感和RSV流行特征并不完全一致,这种监测方式最主要的问题是监测敏感性不高,结果存在偏倚。

**1.3 我国RSV监测体系** 我国目前RSV监测只有GDD项目中的内容,尚未开展全国性的监测工作或制定统一的RSV监测方案。现有研究表明,RSV是我国儿童ARI的重要病原体,但是尚未发现我国RSV的季节性、人群分布和地区分布特征,亟需建立全国性的监测体系,加强RSV监测<sup>[3,21]</sup>。

## 2 RSV监测体系展望

基于流感监测平台建立全球统一的RSV监测体系是未来RSV监测体系的发展方向。2015年以来WHO已对RSV监测问题召开数次专题会议,就如何基于流感监测体系开展RSV监测且不降低流感监测工作质量进行讨论。各国专家就RSV监测体系的各个环节,如监测病例定义、监测点选择、抽样方法、实验室检测、数据收集、病例报告、结果分析和监测评估等进行讨论,均认为建立像全球流感监测体系的标准化的RSV监测体系是可行的<sup>[22]</sup>。WHO与全球6个地区的15个国家达成协议,准备基于这些国家的流感监测体系开展RSV监测试点工作。但是在流感监测体系中开展RSV监测并不是简单的增加RSV检测项目,需要适当作出一些变化<sup>[23]</sup>。

**2.1 RSV监测病例定义的敏感性** 监测病例定义必须有足够的敏感性。流感监测中采用的ILI和SARI监测病例定义都包含发热,但许多RSV感染儿童病例均无发热症状<sup>[24]</sup>,这可能对RSV监测的敏感性产生影响。有研究对0~59月龄患儿基于ILI、SARI和ARI这3种病例的定义分析RSV的住院率差异,发现采用ARI监测病例定义的敏感性最高,采用ILI和SARI监测病例定义低估了约50%~80%的RSV住院率<sup>[25]</sup>。RHA等<sup>[26]</sup>对5岁以下ARI病例进行RSV监测,发现采用SARI监测病例定义将丢失36%的病例,在3月龄以下婴儿中将丢失49%的病例。因此,监测病例定义中如果包含发热将会严重降低监测的敏感性。WHO在RSV监测试点国家推荐的ILI、SARI监测病例定义均作了适当优化,即监测对象中还包含体温正常的ILI和SARI病例。此外,为了提高监测的敏感性,0~6月龄婴儿的SARI病例定义还应包含

表 1 GDD 项目中不同国家 RSV 监测的对象、场所和病例定义

国家	监测对象	监测场所	监测病例定义
中国 <sup>[15]</sup>	5岁以下人群	医院病房	严重急性呼吸道感染 (severe acute respiratory infection, SARI) 病例: 发热 (≥38 ℃) 伴以下症状或体征之一: 咳嗽、咽喉痛、气促 (<2月龄: 呼吸频率>60次/min; 2~11月龄: 呼吸频率>50次/min; 1~4岁: 呼吸频率>40次/min)、异常呼吸音 (干或湿啰音、咳喘), 呼吸困难, 咯血, 胸痛或胸部 X 片检查异常
埃及 <sup>[16]</sup>	除 31 天内婴儿外的其他人群	医院病房、门诊	急性呼吸道感染 (acute respiratory infection, ARI) 病例: 急性起病 (至少出现 1 种以下症状: 发热 ≥38 ℃ 或主观感觉发热并伴急性发病, 白细胞计数异常或体温 <35 ℃) 和 ≥1 种呼吸道症状
泰国 <sup>[17]</sup>	全人群	医院病房	ARI 病例: 出现 2 种活动性感染 (至少出现 1 种以下情况: 主诉发热, 寒战, 体温 >38.2 ℃ 或 <35 ℃, 白细胞计数异常) 和下呼吸道症状 (至少出现 1 种以下情况: 异常呼吸音, 呼吸急促、咳嗽、咳痰, 呼吸困难)
危地马拉 <sup>[18]</sup>	全人群	医院病房和诊所	医院病房 ARI 病例为: (1) 至少出现 1 种急性感染症状 (体温 ≥38 ℃ 或 <35.5 ℃, 白细胞计数异常 (<5 岁: 白细胞计数 <5 550 个/μL 或 >15 000 个/μL; ≥5 岁: 白细胞计数 <3 000 个/μL 或 >11 000 个/μL; 异常升高或降低); (2) 至少出现 1 种呼吸道症状 (呼吸急促、咳嗽、咳痰, 胸膜胸痛, 咯血, 呼吸困难, 咽喉痛, <2 岁的儿童出现无法进食、异常呼吸音或鼻涕) 诊所 ARI 病例: (1) 发热 >38 ℃; (2) 咳嗽或咽喉痛
肯尼亚 <sup>[19]</sup>	全人群	医院门诊、病房、病家和家访	流感样病例 (influenza-like illness, ILI): (1) 门诊: 发热 (体温 ≥38 ℃), 伴咳嗽或咽喉痛; (2) 病家: 主观发热或体温 ≥38 ℃, 伴咳嗽或咽喉痛 SARI 病例, <5 岁: (1) 病房: 咳嗽或呼吸困难, 伴以下症状之一: 气促 (<2 月龄: 呼吸频率 ≥60 次/min; 2~11 月龄: 呼吸频率 ≥50 次/min; 1~4 岁: 呼吸频率 ≥40 次/min), 危险症状 (体检时拒食或呛奶、严重呕吐、抽搐、嗜睡或昏迷), 胸壁凹陷, 喘鸣, 氧饱和度 <90%; (2) 家访: 咳嗽或呼吸困难, 伴气促 (同病房定义) 或体检时胸壁凹陷 SARI 病例, ≥5 岁: (1) 病房: 咳嗽、呼吸困难或胸痛, 伴以下症状之一: 发热 (体温 ≥38 ℃), 或氧饱和度 <90%; (2) 家访: 咳嗽、呼吸困难或胸痛, 伴发热 (体温 ≥38 ℃)
南非 <sup>[20]</sup>	2 周以上至 5 岁以下儿童	医院病房	ARI 病例: 不同年龄段的标准不同, 但所有 ARI 病例发病时间都必须是住院 7 天内。2 周~3 月龄: 新生儿败血症或由主治医师在婴儿出生后诊断为急性下呼吸道感染 (acute lower respiratory infection, ALRI); 3~59 月龄, 由主治医师诊断为 ALRI

缺氧和 (或) 脓毒症<sup>[23]</sup>。

**2.2 RSV 检测和采样方法** RSV 有多种实验室检测方法, 如病毒分离培养法、免疫荧光法和多重反转录聚合酶链反应等, 应综合考虑检测方法的选择。全球流感监测体系中, 大多采用实时聚合酶链反应法。WHO 在试点国家推荐的检测方法也是实时聚合酶链反应法, 并且建立了 3 个参比实验室, 以提高监测质量。对于采集标本的类型, 主要取决于病例的年龄: (1) 婴幼儿鼻咽拭子或鼻拭子标本的阳性检出率较高; (2) 年龄较大的儿童、青少年和成年人鼻腔和咽喉拭子标本最为适宜; (3) 老年人在某些情况下, 痰标本最为适宜<sup>[23]</sup>。

**2.3 RSV 监测对象的全覆盖** RSV 监测体系应能覆盖高危人群和全年龄段人群。高危人群指的是早产儿, 儿童, 以及患有心肺疾病、神经疾病或免疫损害的成人。了解高危人群的 RSV 感染情况对于制定疫苗接种方案极其重要。此外, 越来越多的研究表明 RSV 造成的疾病负担不仅表现在儿童中, 在成人和老年人中 RSV 感染也是很严重的问题, 因此监测的对象应包括全年龄段人群<sup>[27-29]</sup>。

### 3 结 语

RSV 是全球儿童下呼吸道感染的主要原因, 在 RSV 疫苗投入使用前, 需要充分了解 RSV 的疾病负担和流行特征, 因此开展 RSV 监测至关重要。基于流感监测平台开展的 RSV 监测是未来的发展方向, 但为了获得较为科学的 RSV 监测结果需对流感监测的病例定义、采样方法和监测对象等环节作出改善和优化。WHO 已在部分国家先行开展监测试点, 未来应及时对试点地区的 RSV 监测状况进行总结和评价, 为是否进一步推广此类监测方案提供依据。

### 参 考 文 献

[1] SCHELTEMA N M, GENTILE A, LUCION F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series [J]. The Lancet Glob Health, 2017, 5 (10): e984-e991.  
[2] SHI T, MCALLISTER D A, O'BRIEN K L, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study [J]. Lancet,

- 2017, 390 (10098): 946–958.
- [3] ZHANG Y, YUAN L, ZHANG Y, et al. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2015, 5 (2): 020417.
- [4] CAMPBELL H, BONT L, NAIR H. Respiratory syncytial virus (RSV) disease—new data needed to guide future policy [J]. *J Glob Health*, 2015, 5 (2): 020101.
- [5] World Health Organization. WHO informal consultation on surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform [R]. Geneva: World Health Organization, 2015: 1–21.
- [6] BREIMAN R F, VAN BENEDEEN C A, FARNON E C. Surveillance for respiratory infections in low- and middle-income countries: experience from the Centers for Disease Control and Prevention's Global Disease Detection International Emerging Infections Program [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 167–172.
- [7] KIM L, RHA B, ABRAMSON J S, et al. Identifying gaps in respiratory syncytial virus disease epidemiology in the United States prior to the introduction of vaccines [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (6): 1020–1025.
- [8] PANOZZO C A, STOCKMAN L J, CURNS A T, et al. Use of respiratory syncytial virus surveillance data to optimize the timing of immunoprophylaxis [J]. *Pediatrics*, 2010, 126 (1): e116–e123.
- [9] ROSE E B, WHEATLEY A, LANGLEY G, et al. Respiratory syncytial virus seasonality – United States, 2014–2017 [J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67 (2): 71–76.
- [10] KANOU K, ARIMA Y, KINOSHITA H, et al. Respiratory Syncytial Virus Surveillance System in Japan: assessment of recent trends, 2008–2015 [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2018, 71 (3): 250–255.
- [11] TANIGUCHI K, HASHIMOTO S, KAWADO M, et al. Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999–2005 [J]. *J Epidemiol*, 2007 (S17): 3–13.
- [12] MEERHOFF T J, FLEMING D, SMITH A, et al. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System [J]. *BMC Infect Dis*, 2006 (6): 128.
- [13] BROBERG E K, WARIS M, JOHANSEN K, et al. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016 [J]. *Euro Surveill*, 2018, 23 (5): 17–00284.
- [14] MEERHOFF T J, MOSNIER A, SCHELLEVIS F, et al. Progress in the surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) in Europe: 2001–2008 [J]. *Euro Surveill*, 2009, 14: 19346.
- [15] HUO X, FANG B, LIU L, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus infection among children aged <5 years, Jingzhou City, China, 2011 [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 184–188.
- [16] ROWLINSON E, DUEGER E, TAYLOR T, et al. Incidence and clinical features of respiratory syncytial virus infections in a population-based surveillance site in the Nile Delta Region [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 189–196.
- [17] NAORAT S, CHITTAGANPITCH M, THAMTHITIWAT S, et al. Hospitalizations for acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in Thailand, 2008–2011 [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 238–245.
- [18] MCCRACKEN J P, PRILL M M, ARVELO W, et al. Respiratory syncytial virus infection in Guatemala, 2007–2012 [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 197–206.
- [19] BIGOGO G M, BREIMAN R F, FEIKIN D R, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in rural and urban Kenya [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 207–216.
- [20] MOYES J, COHEN C, PRETORIUS M, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010–2011 [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208 (S3): 217–226.
- [21] LU L, YAN Y, YANG B, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2015 (15): 431.
- [22] World Health Organization. WHO Expert Working Group Meeting on RSV surveillance based on the GISRS Platform [R]. Geneva: World Health Organization, 2016: 1–13.
- [23] World Health Organization. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [R]. Geneva: World Health Organization, 2017: 1–31.
- [24] HALL C B, WEINBERG G A, IWANE M K, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (6): 588–598.
- [25] SAHA S, PANDEY B G, CHOUDEKAR A, et al. Evaluation of case definitions for estimation of respiratory syncytial virus associated hospitalizations among children in a rural community of northern India [J]. *J Glob Health*, 2015, 5 (2): 010419.
- [26] RHA B, DAHL R M, MOYES J, et al. Performance of surveillance case definitions in detecting respiratory syncytial virus infection among young children hospitalized with severe respiratory illness—South Africa, 2009–2014 [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018 (2018–06–21) [2018–11–19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931284>.
- [27] FLEMING D M, TAYLOR R J, LUSTIG R L, et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom [J]. *BMC Infect Dis*, 2015 (15): 443.
- [28] GAMINO-ARROYO A E, MORENO-ESPINOSA S, LLAMOSAS-GALLARDO B, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 11 (1): 48–56.
- [29] HARVALA H, CARNAHAN A, AXELSSON S, et al. Evaluation of the national laboratory-based surveillance system for respiratory syncytial virus in Sweden, 2015–2016 [J]. *J Clin Virol*, 2018 (104): 11–15.