

鼻病毒感染对健康的影响研究

刘晓林¹ 吴巨龙¹ 袁琳琳² 吕慧¹ 禹长兰^{3*}

1. 山东省疾病预防控制中心, 山东 济南 250014

2. 山东大学齐鲁医学院流行病学系, 山东 济南 250012

3. 烟台市疾病预防控制中心, 山东 烟台 264003

摘要: 鼻病毒 (rhinovirus, RV) 是导致严重呼吸道疾病的主要病毒性原因之一, 有时甚至需要住院治疗, 在严重程度、经济成本和社会资源消耗方面与流感和呼吸道合胞病毒等其他呼吸道病毒的负担相当。鼻病毒分 3 型 169 个亚型, 在肠道病毒属中呈现出最大的多样性, 然而, 型和亚型在 RV 感染临床结果中的作用仍不清楚。本综述旨在收集与 RV 疾病相关的数据, 以便找到临床结果与型和 / 或亚型的联系, 以指导制定针对性的预防和治疗等相关措施。

关键词: 呼吸道; 鼻病毒; 分型; 哮喘; 健康

1 鼻病毒简介

鼻病毒 (rhinovirus, RV) 感染最常见的症状被描述为“普通感冒”, 症状较轻, 包括流鼻涕、鼻塞、喉咙痛和咳嗽。但这种“普通感冒”病毒并不局限于上呼吸道, 在过去的二十年里, RV 是导致可能需要住院治疗的严重 (下呼吸道) 呼吸道疾病的主要病毒原因之一^[1]。RV 现已被确定为呼吸道疾病的主要原因, 其最严重的临床表现可能比流感或呼吸道合胞病毒等其他常见呼吸道病毒性疾病造成的损失更高^[2]。在更严重的临床表现中, RV 与慢性呼吸道疾病的恶化有关, 例如哮喘和慢性阻塞性肺病恶化、慢性细支气管炎和社区获得性肺炎^[3]。

RV 感染的临床表现多种多样, 疾病的严重程度可能与一系列宿主和环境因素有关。此外, 无症状感染和重症感染可能与病毒本身相关的因素有关。然而, 由于 RV 是肠道病毒属中最多样化的病毒家族, 使得研究变得更为复杂。目前的 RV 分类包括三个型 (RV-A、RV-B 和 RV-C), 进一步分为 169 个亚型^[4], 包括 80 种 RV-A、32 种 RV-B 和 57 种 RV-C。确定这些亚型中临床最相关的亚型可能有助于开发针对该病毒的针对性治疗方法。尽管对此做了多项研究, 但 RV 型 / 亚型与症状、季节、严重程度和其他病毒之间的联系还很少。由于人群中流行的亚型数量庞大, 毒性更强的 RV 可能被忽视。本综述旨在整理描述与季节性、高危人群和其他流行病毒相关的 RV 传播的数据, 以便找到临床结果与型和 / 或亚型的联系。

2 鼻病毒的流行病学

鼻病毒的传播和相关疾病 RV 被认为是通过接触污染物 (病毒污染的物体) 或手感染的^[5]。RV 在物体表面上的感染性在几小时内迅速下降。另一种传播途径是飞沫传播, 大概占感染者的 10%^[6]。

经过大约两天的潜伏期后, 可能会出现有症状的感染^[7]。RV 感染的临床表现多种多样, 包括轻微的上呼吸道症状, 也会引起更严重的下呼吸道疾病。上呼吸道感染通常被称为“普通感冒”, 其症状包括流鼻涕、充血、喉咙痛和头痛, 这些症状通常不会干扰呼吸气体交换 / 正常的血液氧合^[8]。在临床重症病例中, RV 感染引起细支气管炎^[9]和社区获得性肺炎^[10]。两者的定义都是肺部炎症, 伴有严重咳嗽、发烧和呼吸困难 / 气道阻塞, 导致喘息 (一种高音调的哨声), 可能导致低氧血症和呼吸衰竭。在幼年期, 频繁出现喘息的 RV 感染可导致慢性呼吸道疾病, 例如哮喘^[11]。对于患有慢性气道疾病的个体, RV 感染是病情恶化的最常见原因。除了呼吸道疾病外, RV 还与急性中耳炎有关^[12]。

临床表现和症状严重程度 RV 包括三个型 (RV-A、RV-B 和 RV-C), 目前未发现三个型所致临床表现存在差异^[13-14]。虽然症状无法区分 RV 型别, 但越来越多的证据表明 RV-A 和 RV-C 不仅更普遍, 而且更常与严重疾病相关。相比之下, RV-B 在无症状受试者中更常见^[15-16]。

病毒的复制能力是致病性的潜在决定因素。临床研究中经常报导病毒载量较高与更严重的症状 (包括更长的住院时

间)相关^[17]。在住院儿童中,与RV-A相比,RV-C患者的PCR Ct值显著较低,表明RV-C的病毒载量较高。与RV-A相比,RV-C感染症状物更明显。然而,仅病毒载量可能不足以解释症状的严重程度,无明确证据表明较高的病毒载量与需要住院治疗的RV疾病相关^[18]。与RV感染相关的症状表现很复杂,可能取决于许多其他因素,例如合并症、合并感染、年龄、病毒类型和哮喘表现^[19]。

鼻病毒感染的季节性RV感染全年都会发生,但是感染高峰期秋季,春季感染相对较少^[20]。RV-A和RV-C是主要的流行型别,全年都会交换优势。RV-B检测频率不高,但似乎与其他肠道病毒交替流行。RV-A和RV-C流行高峰季节性可能不同。RV-C被发现在冬季占主导地位,而RV-A是一年中剩余时间占主导地位^[21]。病毒性疾病受季节性变化(湿度、温度和气候)影响较大。

RV是一种全球传播的病毒,在多个大陆和社区同时发现了许多RV序列^[22]。从RV-A和C型别流行率的季节性和交换表明,RV亚型在短时间内发生快速更替,并在大范围地理区域内的循环。用于遏制SARS-CoV-2传播的非药物措施(戴口罩、保持社交距离、封锁等)导致流感、腺病毒和呼吸道合胞病毒等呼吸道病毒的发病率大幅下降。然而,尽管由于公共卫生措施而减少了接触,但RV却出现发病率上升,并且似乎以其习惯性季节性模式相似的速度与SARS-CoV-2共同循环^[23]。儿童的传染性和患病率较高,因为他们较少受到社交距离措施和戴口罩的影响,这可能解释了与其他呼吸道病毒相比,公共卫生措施对减少RV传播的影响较小的原因^[24]。

免疫和治疗策略目前还没有批准的RV预防疗法或疫苗,目前的治疗重点是减少宿主反应介导的症状,而不是针对病毒来限制复制和感染持续时间。早期疫苗接种试验取得了一定的效果,并表明针对RV的免疫反应可以防止再次感染^[25]。然而,RV亚型之间缺乏交叉反应性阻碍了该研究的进展,抗原多样性是疫苗开发的主要挑战^[26]。2016年, Lee等人通过在恒河猴中使用单一多价疫苗中和50种RV亚型,证明交叉反应性RV疫苗是可能的^[27]。由于可以实现针对所有RV亚型的三分之一,因此识别临床相关亚型对指导疫苗开发至关重要^[28]。

开发针对RV感染的抗病毒药物一直是众多研究的目标。在早期的抗病毒策略中,病毒靶向衣壳结合药物显示

出预防病毒进入的功效^[29],但也带来了迅速出现的耐药性问题^[30]。其他病毒靶标包括病毒RNA依赖性RNA聚合酶和病毒蛋白酶中的保守区域,但尚未有药物获得临床使用批准^[31]。

干扰素(IFN)是另一类已被广泛研究的抗病毒先天免疫刺激分子。早期研究测试了通过预防性鼻内IFN- α 2治疗预防严重症状的情况。治疗确实减轻了病毒引起的症状,但这被干扰素引起的鼻部炎症所抵消。在哮喘队列中测试了吸入雾化IFN- β ,以确定它是否可以预防病毒感染。尽管没有达到主要终点,但这项研究显示了其调节易感人群先天免疫反应的潜力^[32]。另一种方法是通过刺激模式识别受体来激活先天免疫,而不是使用单独的先天抗病毒效应分子。使用合成TLR2/6激动剂进行先天免疫启动已被证明可以预防RV、流感和SARS-CoV-2^[33]。

3 重点人群中的RV感染

儿童是RV的主要感染者,导致RV在社区中的传播,每年的感染人数是成人的四倍^[34]。与其他儿童和成人的接触可能是社区中RV传播的最重要来源。RV阳性病例随着年龄的增长而减少。除了感染频率之外,儿童出现有症状感染的风险也增加。一项非洲病例对照研究证明了这一点,其中RV感染通常与13至59个月大的儿童肺炎相关。另一项针对住院儿童的研究报告称,所有RV严重急性呼吸道感染的71.4%是在三岁以下儿童中发现的。在因严重急性呼吸道感染(SARI)住院的突尼斯儿童中,大多数RV阳性病例是在6个月以下的儿童中检测到的^[35]。

RV-C与儿童疾病有特殊的关联,并且更常见于两岁以下的儿童。RV-A则在成年人中更常见。对RV-C的易感性增加可能是由于幼儿免疫系统不成熟,而RV-A由于其总体患病率较高,因此随着年龄的增长而变得更加常见。最近的一项研究使用了来自美国、芬兰和澳大利亚14个队列的17,664份样本,结果发现RV-C感染与五岁以下儿童的特定关联。Choi等人研究结果表明从两岁起,针对属于RV-C的RV亚型的中和抗体反应显著增加,并随着年龄的增长而增加。这表明RV-C比RV-A更具免疫原性,随着年龄的增长,对该型别的保护性免疫力增加,使得RV-A感染变得越来越普遍。

哮喘人群RV和哮喘之间的关系已在许多评论中讨论过^[36]。RV感染是复发性喘息的原因之一,引发气道狭窄或炎

症^[37]。RV引起的喘息在五岁以下儿童中非常普遍,并且与较大年龄的哮喘相关。即使在哮喘风险低的儿童的队列中,也发现RV感染与哮喘发作之间存在关联^[38]。RV不仅与哮喘发作相关,还发现在哮喘确诊后,RV是儿童和成人病情恶化的触发因素。RV-C于2006年被发现^[39],有研究发现RV-C与较高的哮喘检测数量和可能增加的哮喘严重程度相关,特别是在五岁以下的儿童中。RV-A在不需要住院的哮喘患者中可能更具临床意义,它与更严重的哮喘症状和更长的咳嗽有关^[40]。

老年人和免疫力低下者 老年人是RV感染常见的另一个群体。RV经常在急诊科的老年患者中检测到^[41],另外,老年人出现严重并发症的风险可能更高。与流感引起的肺炎相比,RV相关肺炎在老年患者中的发病率和死亡率更高。患有RV相关肺炎的老年患者也更有可能是慢性呼吸道疾病,这凸显了RV作为一种病毒,与弱势群体相关性^[42]。免疫功能低下的患者感染RV后相关疾病风险增加^[43]。缺乏免疫力可能导致鼻病毒无法被清除的慢性病毒感染,病毒长时间排毒和再次感染^[44]。

4 结论

本综述探讨了RV与疾病之间的复杂关系。尽管存在这种复杂性,但一些明确的信号已经出现,表明不同的RV型别确实在特定的疾病情况中发挥着作用。当然,RV-A和RV-C更为普遍,并且与更严重的疾病结果相关。这两个型别可能在季节性方面表现出差异,因为据报道它们在几个月内会交替出现优势。RV型别的流行可能主要受年龄影响,数据表明RV-C可能与幼儿期特别相关。RV型或亚型与疾病严重程度之间的具体关联仍不清楚。因此,了解决定RV感染后疾病结果的复杂变量,对RV型别和亚型进行更好的监测呼吸道病原防控的重要方向。

参考文献:

[1]Principi N., Zampiero A., Gambino M., Scala A., Senatore L., Lelii M., Ascolese B., Pelucchi C., Esposito S. Prospective evaluation of rhinovirus infection in healthy young children. *J. Clin. Virol.* 2015;66:83 - 89.

[2]Fine J., Bray-Aschenbrenner A., Williams H., Buchanan P., Werner J. The Resource Burden of Infections with Rhinovirus/Enterovirus, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus in Children. *Clin. Pediatr.* 2019;58:177 - 184.

[3]Greenberg S.B. Respiratory Consequences of Rhinovirus Infection. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:278 - 284. doi: 10.1001/archinte.163.3.278.

[4]王擎,罗明,王雪,黄芳,龚成. 人鼻病毒的研究进展. *中华实验和临床病毒学杂志*. 2023; 37: 216-221.

[5]Winther B., McCue K., Ashe K., Rubino J., Hendley J. Rhinovirus contamination of surfaces in homes of adults with natural colds: Transfer of virus to fingertips during normal daily activities. *J. Med. Virol.* 2011;83:906 - 909.

[6]Liu L., Li Y., Nielsen P.V., Wei J., Jensen R.L. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air.* 2016;27:452 - 462.

[7]Chen W.J., Arnold J.C., Fairchok M.P., Danaher P.J., McDonough E.A., Blair P.J., Garcia J., Halsey E.S., Schofield C., Ottolini M., et al. Epidemiologic, clinical, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults: Rhinovirus among adults and children. *J. Clin. Virol.* 2015;64:74 - 82.

[8]常颖,黄光举,张慧玉,李娟,徐静. 儿童呼吸系统鼻病毒感染流行特征分析. 2024; 19:312-315.

[9]Hayden F.G. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev. Med. Virol.* 2004;14:17 - 31. doi: 10.1002/rmv.406.

[10]Walker E., Ison M.G. Respiratory viral infections among hospitalized adults: Experience of a single tertiary healthcare hospital. *Influ. Other Respir. Viruses.* 2014;8:282 - 292.

[11]程利红,刘莉,梁胜楠,钱璐,周璞,张金忠,杜银菊. 2016 ~ 2018年聊城市部分儿童社区获得性肺炎患者的病原体分布及耐药性分析. *预防医学论坛*. 2021; 27: 410-412,419.

[12]Schilder A.G., Chonmaitree T., Cripps A.W., Rosenfeld R.M., Casselbrant M.L., Haggard M.P., Venekamp R.P. Otitis media. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16063.

[13]Adam D.C., Chen X., Scotch M., MacIntyre C.R., Dwyer D., Kok J. The Molecular Epidemiology and Clinical Phylogenetics of Rhinoviruses Among Paediatric Cases in Sydney, Australia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;110:69 - 74.

[14]Golke P., Hönemann M., Bergs S., Liebert U.G. Human Rhinoviruses in Adult Patients in a Tertiary Care Hospital in Germany: Molecular Epidemiology and Clinical Significance.

Viruses. 2021;13:2027.

[15]Li W., Yu B., Zhou J., Wang Y., Xue B., Pan J., Ran Y., Yang X., Yang F., Li H. Genetic diversity and epidemiology of human rhinovirus among children with severe acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Virol. J.* 2021;18:174.

[16]Choi T., Devries M., Bacharier L.B., Busse W., Camargo C.A., Jr., Cohen R., Demuri G.P., Evans M.D., Fitzpatrick A.M., Gergen P.J., et al. Enhanced Neutralizing Antibody Responses to Rhinovirus C and Age-Dependent Patterns of Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021;203:822 – 830.

[17]Clark T.W., Ewings S., Medina M.-J., Batham S., Curran M.D., Parmar S., Nicholson K.G. Viral load is strongly associated with length of stay in adults hospitalised with viral acute respiratory illness. *J. Infect.* 2016;73:598 – 606.

[18]Xiao Q., Zheng S., Zhou L., Ren L., Xie X., Deng Y., Tian D., Zhao Y., Fu Z., Li T., et al. Impact of Human Rhinovirus Types and Viral Load on the Severity of Illness in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015;34:1187 – 1192.

[19]Granados A., Peci A., McGeer A., Gubbay J.B. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2017;86:14 – 19.

[20]Van der Linden L., Bruning A.H., Thomas X.V., Minnaar R.P., Rebers S.P., Schinkel J., de Jong M.D., Pajkrt D., Wolthers K.C. A molecular epidemiological perspective of rhinovirus types circulating in Amsterdam from 2007 to 2012. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22:1002.e9 – 1002.e14.

[21]Morobe J.M., Nyiro J.U., Brand S., Kamau E., Gicheru E., Eyase F., Otieno G.P., Munywoki P.K., Agoti C., Nokes J. Human rhinovirus spatial-temporal epidemiology in rural coastal Kenya, 2015–2016, observed through outpatient surveillance. *Wellcome Open Res.* 2019;3:128.

[22]Lopes G.P., Amorim P.S., de Melo B.D.O., Maramaldo C.E.C., Bomfim M.R.Q., Neto L.G.L., Alves M.S., Silva F.B., Soeiro-Pereira P.V., Falcaí A. Identification and seasonality of rhinovirus and respiratory syncytial virus in asthmatic children in tropical climate. *Biosci. Rep.* 2020;40:BSR20200634.

[23]Vittucci A.C., Piccioni L., Coltella L., Ciarlitto C.,

Antilici L., Bozzola E., Midulla F., Palma P., Perno C.F., Villani A. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18:9550.

[24]Mansuy J., Bourcier M., Tr é meaux P., Dimeglio C., Izopet J. COVID-19 pandemic period, where are the seasonal viruses? *J. Med. Virol.* 2021;93:4097 – 4098.

[25]Redlberger-Fritz M., Kundi M., Aberle S.W., Puchhammer-Stockl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J. Clin. Virol.* 2021;137:104795.

[26]Girkin J., Loo S.-L., Esneau C., Maltby S., Mercuri F., Chua B., Reid A.T., Veerati P.C., Grainge C.L., Wark P.A., et al. TLR2-mediated innate immune priming boosts lung anti-viral immunity. *Eur. Respir. J.* 2021;58:2001584.

[27]Glanville N., Johnston S.L. Challenges in developing a cross-serotype rhinovirus vaccine. *Curr. Opin. Virol.* 2015;11:83 – 88.

[28]Lee S., Nguyen M.T., Currier M.G., Jenkins J.B., Strobert E.A., Kajon A.E., Madan-Lala R., Bochkov Y.A., Gern J.E., Roy K., et al. A polyvalent inactivated rhinovirus vaccine is broadly immunogenic in rhesus macaques. *Nat. Commun.* 2016;7:12838.

[29]Hayden F.G., Herrington D.T., Coats T.L., Kim K., Cooper E.C., Villano S.A., Liu S., Hudson S., Pevear D.C., Collett M., et al. Efficacy and Safety of Oral Pleconaril for Treatment of Colds Due to Picornaviruses in Adults: Results of 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Clin. Infect. Dis.* 2003;36:1523 – 1532.

[30]Lanko K., Sun L., Froeyen M., Leyssen P., Delang L., Mirabelli C., Neyts J. Comparative analysis of the molecular mechanism of resistance to vapendavir across a panel of picornavirus species. *Antivir. Res.* 2021;195:105177

[31]Mello C., Aguayo E., Rodriguez M., Lee G., Jordan R., Cihlar T., Birkus G. Multiple Classes of Antiviral Agents Exhibit In Vitro Activity against Human Rhinovirus Type C. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;58:1546 – 1555.

[32]Djukanovic R., Harrison T., Johnston S.L., Gabbay F., Wark P., Thomson N.C., Niven R., Singh D., Reddel H.J., Davies

D.E., et al. The effect of inhaled IFN- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190:145 - 154.

[33]Proud P.C., Tsitoura D., Watson R.J., Chua B.Y., Aram M.J., Bewley K.R., Cavell B.E., Cobb R., Dowall S., Ho C.M.K., et al. Prophylactic intranasal administration of a TLR2/6 agonist reduces upper respiratory tract viral shedding in a SARS-CoV-2 challenge ferret model. *EBioMedicine.* 2021;63:103153.

[34]Busse W.W., Lemanske R.F., Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet.* 2010;376:826 - 834.

[35]Haddad-Boubaker S., Mefteh K., Mejri C., Bouaffsoun A., El Moussi A., Boutiba I., Mnif K., Slim A., Kechrid A., Smaoui H. High genotypic diversity of Rhinoviruses obtained from Tunisian children with severe acute respiratory infection. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2021;15:726 - 735.

[36]Ortega H., Nickle D., Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. *Rev. Med. Virol.* 2021;31:e2193.

[37]Calvo C., Aguado I., Garc í a-Garc í a M.L., Ruiz-Chercoles E., D í az-Martinez E., Albaladejo R.M., Campelo O., Olivás A., Muñoz-Gonzalez L., Pozo F., et al. Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing. *An. Pediatr. Eng. Ed.* 2017;87:104 - 110.

[38]De Winter J.J., Bont L., Wilbrink B., van der Ent C.K., Smit H.A., Houben M.L. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: Results of a healthy birth cohort study. *Immun. Inflamm. Dis.* 2015;3:398 - 405.

[39]Arden K.E., Faux C.E., O' Neill T., McErlean P., Nitsche A., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. Molecular characterization and distinguishing features of

a novel human rhinovirus (HRV) C, HRVC-QCE, detected in children with fever, cough and wheeze during 2003. *J. Clin. Virol.* 2010;47:219 - 223.

[40]Arden K.E., Chang A.B., Lambert S.B., Nissen M.D., Sloots T.P., Mackay I.M. Newly identified respiratory viruses in children with asthma exacerbation not requiring admission to hospital. *J. Med. Virol.* 2010;82:1458 - 1461.

[41]Pierangeli A., Scagnolari C., Selvaggi C., Verzaro S., Spina M.T., Bresciani E., Antonelli G., Bertazzoni G. Rhinovirus frequently detected in elderly adults attending an emergency department. *J. Med. Virol.* 2011;83:2043 - 2047.

[42]Hung I.F.N., Zhang A.J., Esposito S., Chan J.F.W., Zhu S.H.S., Zhang R., Chan T.-C., Chan K.-H., Yuen K.-Y. Unexpectedly Higher Morbidity and Mortality of Hospitalized Elderly Patients Associated with Rhinovirus Compared with Influenza Virus Respiratory Tract Infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:259.

[43]Lee N., Smith S., Zelyas N., Klarenbach S., Zapernick L., Bekking C., So H., Yip L., Tipples G., Taylor G., et al. Burden of noninfluenza respiratory viral infections in adults admitted to hospital: Analysis of a multiyear Canadian surveillance cohort from 2 centres. *Can. Med. Assoc. J.* 2021;193:E439 - E446.

[44]Tapparel C., Cordey S., Junier T., Farinelli L., Van Belle S., Soccia P.M., Aubert J.-D., Zdobnov E., Kaiser L. Rhinovirus Genome Variation during Chronic Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *PLoS ONE.* 2011;6:e21163.

作者简介:

刘晓林 (1983—), 女, 山东济南, 汉, 硕士, 山东省疾病预防控制中心, 副主任医师, 传染病预防控制, 通讯地址: 山东省济南市经十路 16992 号。

课题来源: 山东省中医药科技项目 (2021M010)。