

## 儿童副流感病毒感染研究进展

孟一星 邓莉

**【摘要】**人副流感病毒(HPIVs)是引起儿童急性上、下呼吸道感染的一种重要病毒,属于副黏病毒科,分为4个亚型(HPIV1~4),其中HPIV1、2多在秋季流行,是导致儿童喉炎的主要病原体;HPIV3于春季、秋季均可流行,可导致新生儿及婴儿毛细支气管炎、肺炎;HPIV4感染多症状轻微,占比较低,相关数据较少。在全球范围内,HPIV是引起儿童喉炎、气管支气管炎、毛细支气管炎和肺炎等急性呼吸道感染疾病的常见病原,因其感染就诊、住院人数众多,且导致免疫功能低下人群病重、病死率增加,造成了沉重的疾病负担。HPIV感染的确诊依赖病原学检测,其中核酸检测灵敏度、特异度高,目前在临床应用范围越来越广。虽然目前尚无针对该病毒的特效药物,但重组神经氨酸酶融合蛋白DAS181,以及神经氨酸酶抑制剂BCX2798和BCX2855的相关研究不断进展。另外,针对HPIV的多种疫苗目前已进入了临床试验阶段。本综述总结HPIV感染的病毒学特征、流行病学特征、临床表现、诊断及治疗,以及疫苗方面的相关内容及研究进展,以供临床医师参考。

**【关键词】**人副流感病毒; 儿科

**Research progress on human parainfluenza viruses infection in children** Meng Yixing, Deng Li.  
Department of Infectious Diseases, Capital Institute of Pediatrics Affiliated Children Hospital, Beijing 100020, China

Corresponding author: Deng Li, Email: cherryd0721@sina.com

**【Abstract】** Human parainfluenza viruses (HPIVs) are important viruses which cause acute upper and lower respiratory tract infections in children. They belong to the Paramyxoviridae family and are divided into four subtypes (HPIV1-4). HPIV1 and HPIV2, which are mainly prevalent in autumn, are the main cause of laryngitis in children. HPIV3 causes epidemic in spring and autumn, often causing neonatal and infant bronchiolitis and pneumonia. Symptoms of HPIV4 infection are mostly mild, accounting for a relatively low proportion of the relevant data. Globally, HPIVs are common causes of acute respiratory tract infections in children, such as laryngitis, tracheobronchitis, bronchiolitis, pneumonia and so on. Heavy disease burden was resulted from the large numbers of outpatients and inpatients, as well as the high rates of severity and fatality among immunocompromised. The diagnosis depends on the pathogen detection, among which nucleic acid detection has high sensitivity and specificity, and is now being used more and more widely in clinical applications. Although there is no specific drug for the virus at present, studies on recombinant neuraminidase fusion protein DAS181, and neuraminidase inhibitors BCX2798 and BCX2855 are progressing. Breakthroughs on the treatment of the virus will be completed in the near future. In addition, several vaccines against HPIVs are currently in clinical trials. In this review, the virology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and vaccines of human parainfluenza viruses are summarized for clinical reference.

**【Key words】** Human parainfluenza viruses; Pediatrics

副流感病毒是人类和动物均可感染的重要病原体,是一种有包膜的单股负链RNA病毒,属副黏病毒科,与正黏

病毒科的流感病毒抗原性、生物学特性均不同。人副流感病毒(human parainfluenza viruses, HPIVs)可分为4种血清型,即HPIV1、HPIV2、HPIV3和HPIV4,其中4型又可分为HPIV4a和HPIV4b两个亚型。虽然各型病毒在结构上相似,但其流行病学特点和临床特征均存在差异。HPIVs是引起儿童急性呼吸道感染的主要病毒之一,可造成沉重的疾病负担。本文就HPIVs的病毒学、流行病学、临床表现、诊

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.05.002

基金项目:北京市医院管理中心儿科学协同发展中心专项(No. XTCX201822)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院感染科

通信作者:邓莉, Email: cherryd0721@sina.com

断及治疗以及预防等进行综述总结,以供临床参考。

### 一、病毒学特征

1. 病毒结构: HPIVs为有包膜的单股负链RNA病毒,在电镜下病毒粒子呈多形性,以球形为主,直径为120~250 nm,基因组全长约15 500个核苷酸,可编码6种结构蛋白<sup>[1]</sup>。血凝素神经氨酸酶蛋白(hemagglutinin neuraminidase protein, HN)和融合蛋白(fusion protein, F)位于包膜表面,基质蛋白(matrix protein, M)位于包膜的内表面,大分子蛋白(large RNA polymerase, L)、磷蛋白(phosphoprotein, P)、核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, NP)与病毒RNA一起构成病毒的核衣壳。

HN蛋白同时具有血凝素和神经氨酸酶活性,一方面有促使血细胞凝集的作用,另一方面可使病毒和含有神经氨酸的宿主细胞受体结合,也可水解神经氨酸残基,使宿主细胞释放新的病毒<sup>[2]</sup>。F蛋白可使病毒的包膜与宿主细胞的细胞膜相融合,亦可溶解红细胞。HN蛋白和F蛋白在病毒感染宿主细胞的过程中起关键作用,可促使病毒吸附和侵入靶细胞。故HN和F蛋白的结构和功能决定了HPIVs的致病性和免疫原性等重要生物学特性;同时HN和F蛋白也是HPIVs疫苗研究的主要靶蛋白。M蛋白覆盖在包膜的内表面,在病毒组装、出芽过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。NP蛋白可结合RNA,为L和P蛋白的转录提供模板,最终复制出基因组全长。P与L蛋白为依靠RNA的RNA聚合酶的两个亚基,共同组成多聚酶复合物(P-L),在病毒RNA的合成中起主要调节作用<sup>[4]</sup>。NP、P、L蛋白与RNA一起构成核糖核蛋白复合体,完成RNA的转录和复制。除此之外,每种HPIVs均可表达出至少1种与其他型别HPIVs不同的蛋白质,这些蛋白质的作用在不同HPIVs间存在差异,在病毒复制中亦有调节作用<sup>[5]</sup>。

免疫特性: 宿主感染HPIVs后一方面可引起体液免疫反应,产生针对两种表面糖蛋白(HN和F蛋白)的免疫球蛋白G抗体(immunoglobulin G, IgG),以及分泌型免疫球蛋白A抗体,从而清除病毒<sup>[6]</sup>。另外,CD4<sup>+</sup> T和CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞可产生干扰素抗病毒,可见细胞免疫在病毒清除过程中十分重要<sup>[7]</sup>。HPIVs自然免疫虽不能产生有效且持久的终身免疫保护,但再次感染往往症状较轻,且不易引起严重的下呼吸道感染。

### 二、流行病学特征

HPIVs自1955年首次从患病儿童体内分离出,目前已被证明可导致儿童或成人上呼吸道感染(upper respiratory tract infection, URTI),5岁以下儿童、老年人或免疫功能低下成人的下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI),具有明显的双峰年龄分布模式<sup>[8]</sup>。该病毒在世界各地均有分布,不同型别的感染率存在时间差异。热带和亚热带地区全年HPIV感染率无明显变化<sup>[9]</sup>。在

美国,HPIV1通常会每隔1年秋季流行1次<sup>[10]</sup>。HPIV2的流行季节为秋季,HPIV3感染往往在非HPIV1流行年份的春季或秋季出现流行高峰<sup>[8]</sup>。HPIV4感染的流行病学数据较少,这可能因HPIV4感染往往症状轻微,且开展该项病毒检测的医疗机构相对较少<sup>[11]</sup>。美国一项长达15年的病毒监测研究显示,HPIV3是HPIV最为常见的血清型,占52%(20 962/40 617),其次是HPIV1(26%、10 475/40 617)和HPIV2(12%、4 927/40 617),HPIV4占比较少,仅占2%(954/40 617)<sup>[8]</sup>。个体营养不良、维生素A缺乏、非母乳喂养、免疫低下、环境过度拥挤、烟雾或其他有毒环境等均为HPIV流行的易感因素。

在全球范围内,约13%的5岁以下儿童LRTI病例、4%~14%的LRTI住院病例和4%的LRTI死亡病例可归因于HPIVs感染<sup>[12]</sup>。一篇关于亚洲国家HPIVs流行状况的文献综述显示,HPIVs流行率为1%~66%<sup>[13]</sup>。一项来自美国长达20年的研究显示,18% URTI,22% LRTI和64%喉炎归因于HPIVs感染<sup>[14]</sup>。分别在5岁以下儿童、5~19岁儿童中关于因LRTI而住院的两项研究结果显示,HPIVs占比反次于流感病毒和呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)<sup>[15-16]</sup>,一项18岁以下儿童因LRTI而住院的研究显示,HPIVs占比仅次于RSV<sup>[17]</sup>。我国关于儿童急性呼吸道感染的研究提示呼吸道感染儿童的病原体流行病学存在一定地区差异,其中武汉地区15岁及以下急性呼吸道感染儿童中,HPIVs检出率仅次于肺炎支原体和乙型流感病毒<sup>[18-19]</sup>。可见HPIVs感染造成了巨大的疾病负担。

### 三、临床表现

HPIVs主要引起急性呼吸道感染,包括咽喉炎、气管炎、支气管炎、毛细支气管炎和肺炎。儿童患者中,40%~60% HPIVs感染导致URTI,20%以下HPIVs感染导致除喉以外的下呼吸道疾病<sup>[14,17]</sup>。HPIV1和HPIV2是导致喉炎的主要原因,占喉炎病因的50%~75%,HPIV2引起的喉炎症状通常较HPIV1轻,但也可导致严重的气道损害,甚至需住院接受治疗,HPIV3感染常与LRTI相关,尤其是新生儿和婴儿的毛细支气管炎、肺炎<sup>[17,20-21]</sup>。HPIV4往往与轻症的URTI相关,但在小婴儿或患有慢性病、免疫功能低下的人群中亦可引起毛细支气管炎、肺炎。

喉炎(包括急性喉气管炎和急性喉气管支气管炎)的发病率在1~2岁时达到高峰,男性患儿较女性患儿发病率高;约8%(2 184/27 355)喉炎儿童需要住院治疗,约1%(13/710)需要插管<sup>[22-23]</sup>。疾病最初表现为发烧、声音嘶哑、“犬吠样”咳嗽;发展为中重度喉梗阻时表现为吸气性喉鸣、“三凹征”、呼吸疲劳甚至需要插管。喉炎症状通常在治疗后1~3 d内消失,严重者可能持续长达7 d<sup>[24]</sup>。

气管支气管炎:即大气道炎症,表现为发热、进行性咳嗽,但肺部无炎症改变,多见于年龄较大的儿童,约

25%病例与HPIVs感染相关,其中以HPIV3最为常见,但在慢性病患者或免疫功能低下人群中,HPIV4感染亦可引起该病<sup>[25]</sup>。

毛细支气管炎:临床较为常见的婴幼儿小气道感染,HPIVs均可导致该病,10%~20%由HPIV1以及HPIV3引起,典型表现为咳嗽、喘息、呼吸窘迫,发作前1~3 d可出现发热和鼻塞<sup>[26-27]</sup>。症状高峰时间为5~7 d,平均症状持续时间为8~15 d,而早产儿或患有先心病、支气管肺发育不良、免疫功能低下的婴儿病程将更长<sup>[24]</sup>。

肺炎:一般表现为发热、咳嗽,肺实质受损时可有低氧血症。4种血清型均与儿童肺炎相关,HPIV1和HPIV3最为常见,分别占HPIVs感染相关住院病例的0.9%~6%和1.6%~11.2%,多为间质肺炎<sup>[26]</sup>。

在免疫功能低下儿童中(如处于化疗中或移植术后,或患有其他免疫缺陷综合征)HPIVs感染往往会加重,且病死率显著增加。一项回顾性研究发现,在274例接受造血干细胞移植的儿童中,有47%的病毒感染是因HPIVs而起,其中41%(7/17)诊断为肺炎<sup>[28]</sup>。

虽然HPIVs感染通常与呼吸道疾病相关,但HPIVs感染的非呼吸道并发症在成人和儿童中均有报道。HPIV1和HPIV3可引起中耳炎和鼻窦炎;婴儿感染HPIVs可能会有呼吸暂停或心动过缓,而年龄较大的儿童感染后可并发肾病、肝炎、心肌炎、心包炎和致命的横纹肌炎<sup>[29-30]</sup>。HPIVs也可引起高热惊厥、脑炎、脑膜炎,甚至与多发性硬化、格林-巴雷综合征有关<sup>[31]</sup>。

#### 四、诊断及治疗

1. 诊断: HPIVs感染临床表现无特异性,故确诊需依赖特异性的病原学检测。现有实验室检查方法包括病毒培养,抗原-抗体检测以及核酸检测。检测的关键在于样本,鼻拭子、咽拭子、鼻部冲洗液、痰液和支气管肺泡灌洗液均可用于检测。上呼吸道样本在疾病早期呈阳性,而在疾病后期,检测下呼吸道分泌物更为重要。

病毒培养:多年来,病毒培养一直被认为是诊断的金标准。传统病毒培养往往需要5~14 d。目前已有可用新型的微量混合细胞培养技术,如“R-Mix”可用于成功培养包括HPIVs在内的各种呼吸道病毒,可在24 h内获得结果,缩短了诊断时间<sup>[32]</sup>。

抗原检测能够迅速建立诊断,且实验室设备要求低,可广泛使用,直接检测HPIV1~3特异性免疫荧光标记抗体,且价格低廉,目前尚无HPIV4的特异性抗体,但该方法灵敏度有限(63%~95%),故不作为首选<sup>[1,33]</sup>。

血清抗体检测:因抗体出现需一定时间,血清学诊断很少用于临床早期诊断,主要用于研究。需要免疫球蛋白M抗体阳性,或者恢复期比急性期血清IgG抗体滴度升高至少4倍。

核酸检测:目前聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)应用范围越来越广,灵敏度(最高可达100%)、特异性(95%~98%)和诊断速度上均为最优选择,但受到成本以及实验室技术条件的限制,目前通常采用包括HPIV1~4在内的多种呼吸道病原的多重实时PCR检测,可一次检测多种呼吸道病原<sup>[34]</sup>。但应注意使用多重PCR时,敏感度可能会下降,导致HPIVs某些亚型检出率下降。

2. 治疗:目前尚未发现针对HPIVs感染明确有效的药物,多数为对症治疗。大多数治疗方案使用吸入或全身应用利巴韦林,联合静脉注射免疫球蛋白和(或)糖皮质激素。但现有的研究在随机性、给药途径、给药剂量以及患者健康状态、HPIVs感染类型等各方面并不统一,故缺乏明确的关于HPIVs疗效的结论。

目前广谱抗病毒药利巴韦林雾化被许可用于治疗幼儿严重的RSV感染,口服和静脉注射利巴韦林已用于治疗其他病毒感染,如丙型肝炎和拉沙热。利巴韦林对处于HPIVs感染病程后期,特别是存在呼吸功能衰竭的肺炎无效,但早期治疗能否预防疾病进展目前尚无统一的意见<sup>[35]</sup>。目前关于利巴韦林的研究多集中在免疫功能缺陷人群,且大多数研究中该药并未取得理想的效果。然而,新的有效抗病毒药物研究正在进行中,即重组神经氨酸酶融合蛋白DAS181,可通过作用于宿主细胞受体,阻止HPIVs的HN蛋白与其结合,其最初被开发用于治疗流感,目前该药物已被批准用于治疗肺移植和受体中造血干细胞移植后的HPIVs相关肺炎<sup>[36]</sup>,最近在免疫功能缺陷患者中的Ⅱ期临床试验初步结果并不十分理想,但可改善不需要机械通气组的氧合状态<sup>[37]</sup>。另外,类似于治疗流感病毒的奥司他韦,正在研发中的抗病毒药HN抑制剂BCX2798和BCX2855可结合HN蛋白,阻止其与宿主细胞结合,目前在小鼠HPIVs感染模型中已被证实有效<sup>[38-39]</sup>。

#### 五、预防

目前尚无预防HPIVs的疫苗上市。现阶段研究主要集中在HPIV3上,因HPIV3更易造成婴儿和老年人住院率升高、疾病诊疗费用的增加。近年来HPIV3减毒活疫苗的研究不断发展,目前进入了临床试验评估阶段。

牛副流感病毒3(bovine parainfluenza virus, BPIV3)在基因结构上与HPIV3相似,BPIV3(Kansas株)是从病牛体内分离的用于预防HPIV3感染的减毒活疫苗。Ⅰ期临床试验结果显示该疫苗在2~6月龄及6月龄~3岁的婴幼儿中均有良好的适应性<sup>[40]</sup>;Ⅱ期临床试验在2月龄的婴儿中开展,进一步验证了其良好的复制性和免疫原性,但其安全性尚待进一步证实<sup>[41]</sup>。

冷适应株HPIV3cp45是对HPIV3野毒株经过反复冷传代培养实验后获得的。HPIV3cp45疫苗的Ⅰ、Ⅱ期临床试验结果均表明,其免疫原性和安全性均较好。目前,该疫苗

的III期临床试验也在进行中<sup>[42-43]</sup>。但该疫苗可能面临随样本量增大而不稳定的问题。

rHPIV3cp45是通过HPIV3cp45的致病位点进行定点突变,从而获得的重组减毒活疫苗。Englund等<sup>[44]</sup>研究显示,该疫苗具有较好的复制性、免疫原性和适应能力,接种两剂可更好地产生免疫应答。

亚单位疫苗的主要组分为病毒抗原,以此诱发机体产生免疫应答。在HPIV3疫苗研究中,主要的靶蛋白是HN和F蛋白。亚单位疫苗目前还未进入临床试验阶段。现今采用新型有效的疫苗佐剂与抗原成分联用也是一个重要的技术进展<sup>[45]</sup>。同时含有RSV的F蛋白及HPIV3的HN蛋白的亚单位疫苗目前处于动物实验阶段<sup>[46]</sup>。

MEDI-534利用BPIV3的逆转录核酸序列为载体,插入HPIV3的HN和F基因,再向其中插入RSV的F基因,构建重组嵌合减毒活疫苗。该疫苗是首个进行临床评估的RSV疫苗,I期临床试验结果表明MEDI-534在儿童中应用安全、有效<sup>[47-48]</sup>。预测不久的将来用以预防HPIV3感染的安全有效的疫苗有望研制成功。

## 六、总结

HPIVs是造成儿童呼吸道感染的常见病毒之一,可引起咽炎、喉炎、气管支气管炎、毛细支气管炎和肺炎,以及呼吸道以外疾病表现,造成严重的疾病负担。目前治疗主要为对症治疗,几种新型的抗病毒药物正在研发中。且目前尚无预防HPIVs的疫苗上市,针对HPIV3的几种候选疫苗已进入临床试验阶段。

## 参 考 文 献

- [1] Henrickson KJ. Parainfluenza viruses[J]. Clin Microbiol Rev,2003,16(2):242-264.
- [2] Jiang J, Wen H, Chi M, et al. Functional analysis of amino acids at stalk/head interface of human parainfluenza virus type 3 hemagglutinin-neuraminidase protein in the membrane fusion process[J]. Virus Genes,2018,54(3):333-342.
- [3] Takimoto T, Murti KG, Bousse T, et al. Role of matrix and fusion proteins in budding of Sendai virus[J]. J Virol,2001,75(23):11384-11391.
- [4] Cevik B, Smallwood S, Moyer SA. The L-L oligomerization domain resides at the very N-terminus of the sendai virus L RNA polymerase protein[J]. Virology,2003,313(2):525-536.
- [5] Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses[J]. Curr Opin Virol,2012,2(3):294-299.
- [6] Spriggs MK, Murphy BR, Prince GA, et al. Expression of the F and HN glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by recombinant vaccinia viruses: contributions of the individual proteins to host immunity[J]. J Virol,1987,61(11):3416-3423.
- [7] Aguayo-Hiraldo PI, Arasaratnam RJ, Tzannou I, et al. Characterizing the cellular immune response to parainfluenza virus 3[J]. J Infect Dis,2017,216(2):153-161.
- [8] Fry AM, Curns AT, Harbour K, et al. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004[J]. Clin Infect Dis,2006,43(8):1016-1022.
- [9] Chew FT, Doraisingham S, Ling AE, et al. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics[J]. Epidemiol Infect,1998,121(1):121-128.
- [10] Marx A, Torok TJ, Holman RC, et al. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics[J]. J Infect Dis,1997,176(6):1423-1427.
- [11] Vachon ML, Dionne N, Leblanc E, et al. Human parainfluenza type 4 infections, Canada[J]. Emerg Infect Dis,2006,12(11):1755-1758.
- [12] Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health,2021,9(8):e1077-e1087.
- [13] Rafeek RAM, Divarathna MVM, Noordeen F. A review on disease burden and epidemiology of childhood parainfluenza virus infections in Asian countries[J]. Rev Med Virol,2021,31(2):e2164.
- [14] Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old[J]. J Infect Dis,1997,175(4):807-813.
- [15] Wang X, Li Y, Mei X, et al. Global hospital admissions and in-hospital mortality associated with all-cause and virus-specific acute lower respiratory infections in children and adolescents aged 5-19 years between 1995 and 2019: a systematic review and modelling study[J]. BMJ Glob Health,2021,6(7):e006014.
- [16] Shi T, McLean K, Campbell H, et al. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health,2015,5(1):010408.
- [17] Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics[J]. Pediatr Infect Dis J,1994,13(4):269-273.
- [18] 吴泽刚,黎知青,顾剑,等. 武汉地区儿童急性呼吸道感染的常见病原检测[J]. 实用预防医学,2019,26(2):133-137.
- [19] 刘文渊,张艺之,周城波,等. 基于多重RT-PCR检测法的儿童呼吸道病原体流行特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(4):467-471.
- [20] Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, et al. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction[J]. Pediatr Infect Dis J,2004,23(Suppl 1):S11-S18.
- [21] Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children[J]. Clin Infect Dis,1994,18(5):770-779.
- [22] Rosychuk RJ, Klassen TP, Metes D, et al. Croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: a large population-based study[J]. Pediatr Pulmonol,2010,45(1):83-91.
- [23] Sofer S, Dagan R, Tal A. The need for intubation in serious upper respiratory tract infection in pediatric patients (a retrospective study)[J]. Infection,1991,19(3):131-134.
- [24] Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review[J]. BMJ,2013,347:f7027.
- [25] Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, et al. Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature[J]. Pediatr Infect Dis J,2000,19(9):893-896.
- [26] Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza

- virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2001,20(7):646-653.
- [27] Denny FW. The clinical impact of human respiratory virus infections[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1995,152(4 Pt 2):S4-12.
- [28] Lujan-Zilbermann J, Benaïm E, Tong X, et al. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Infect Dis*,2001,33(7):962-968.
- [29] MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, et al. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome[J]. *J Pediatr*,1986,108(3):378-382.
- [30] Wilks D, Burns SM. Myopericarditis associated with parainfluenza virus type 3 infection[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,1998,17(5):363-365.
- [31] Vreede RW, Schellekens H, Zuijderwijk M. Isolation of parainfluenza virus type 3 from cerebrospinal fluid[J]. *J Infect Dis*,1992,165(6):1166.
- [32] Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, et al. MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses[J]. *J Clin Microbiol*,2007,45(9):2779-2786.
- [33] Hierholzer JC, Bingham PG, Coombs RA, et al. Comparison of monoclonal antibody time-resolved fluoroimmunoassay with monoclonal antibody capture-biotinylated detector enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus antigen detection[J]. *J Clin Microbiol*,1989,27(6):1243-1249.
- [34] Selvaraju SB, Selvarangan R. Evaluation of xTAG respiratory viral panel FAST and xTAG human parainfluenza virus analyte-specific reagents for detection of human parainfluenza viruses in respiratory specimens[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2012,72(3):278-281.
- [35] Nichols WG, Gooley T, Boeckh M. Community-acquired respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2001,7(Suppl): S11-S15.
- [36] Drozd DR, Limaye AP, Moss RB, et al. DAS181 treatment of severe parainfluenza type 3 pneumonia in a lung transplant recipient[J]. *Transpl Infect Dis*,2013,15(1):E28-E32.
- [37] Chemaly RF, Marty FM, Wolfe CR, et al. DAS181 treatment of severe lower respiratory tract parainfluenza virus infection in immunocompromised patients: A phase 2 randomized, placebo-controlled study[J]. *Clin Infect Dis*,2021,73(3):e773-e781.
- [38] Watanabe M, Mishin VP, Brown SA, et al. Effect of hemagglutinin-neuraminidase inhibitors BCX 2798 and BCX 2855 on growth and pathogenicity of Sendai/human parainfluenza type 3 chimera virus in mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2009,53(9):3942-3951.
- [39] Eveno T, Dirr L, El-Deeb IM, et al. Targeting human parainfluenza virus type-1 haemagglutinin-neuraminidase with mechanism-based inhibitors[J]. *Viruses*,2019,11(5):417.
- [40] Karron RA, Makhene M, Gay K, et al. Evaluation of a live attenuated bovine parainfluenza type 3 vaccine in two- to six-month-old infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*,1996,15(8):650-654.
- [41] Greenberg DP, Walker RE, Lee MS, et al. A bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe and immunogenic in early infancy[J]. *J Infect Dis*,2005,191(7):1116-1122.
- [42] Madhi SA, Cutland C, Zhu Y, et al. Transmissibility, infectivity and immunogenicity of a live human parainfluenza type 3 virus vaccine (HPIV3cp45) among susceptible infants and toddlers[J]. *Vaccine*,2006,24(13):2432-2439.
- [43] Karron RA, Casey R, Thumar B, et al. The cDNA-derived investigational human parainfluenza virus type 3 vaccine rcp45 is well tolerated, infectious, and immunogenic in infants and young children[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2011,30(10):e186-e191.
- [44] Englund JA, Karron RA, Cunningham CK, et al. Safety and infectivity of two doses of live-attenuated recombinant cold-passaged human parainfluenza type 3 virus vaccine rHPIV3cp45 in HPIV3-seronegative young children[J]. *Vaccine*,2013,31(48):5706-5712.
- [45] Garg R, Brownlie R, Latimer L, et al. Vaccination with a human parainfluenza virus type 3 chimeric FHN glycoprotein formulated with a combination adjuvant induces protective immunity[J]. *Vaccine*,2017,35(51):7139-7146.
- [46] Garg R, Brownlie R, Latimer L, et al. A chimeric glycoprotein formulated with a combination adjuvant induces protective immunity against both human respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3[J]. *Antiviral Res*,2018,158:78-87.
- [47] Gomez M, Mufson MA, Dubovsky F, et al. Phase- I study MEDI-534, of a live, attenuated intranasal vaccine against respiratory syncytial virus and parainfluenza-3 virus in seropositive children[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2009,28(7):655-658.
- [48] Yang CF, Wang CK, Malkin E, et al. Implication of respiratory syncytial virus (RSV) F transgene sequence heterogeneity observed in Phase 1 evaluation of MEDI-534, a live attenuated parainfluenza type 3 vectored RSV vaccine[J]. *Vaccine*,2013,31(26):2822-2827.

(收稿日期: 2021-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

孟一星, 邓莉. 儿童副流感病毒感染研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(5):295-299.