尼塞韦单抗对婴幼儿呼吸道合胞病毒及相关事件的保护效果

Amber Hsiao, PhD, MPH,[1] John Hansen, MPH,[1] Bruce Fireman, MA,[1] Julius Timbol, MS,[1] Ousseny Zerbo, PhD,[1] Karine Mari, MSc,[2] Christopher Rizzo, MD,[3] William La Via, MD,[3] Ruvim Izikson, MD, MPH,[3] Nicola P. Klein, MD, PhD[1]

[1]Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, California; [2]Sanofi Pasteur S.A., Lyon, France; and [3]Sanofi Vaccines, Swiftwater, Pennsylvania

Address correspondence to: Nicola P. Klein, MD, PhD, Kaiser Permanente Vaccine Study, Center 1 Kaiser Plaza, Oakland, CA 94612. nicola.klein@kp.org

已知信息 RSV 是导致婴幼儿 LRTD 最主要的病因。真实世界研究的结果表明，长效单抗尼塞韦单抗对住院 RSV-LRTD 具有保护效果。

本研究新增信息 尼塞韦单抗能够显著降低 RSV-LRTD、住院 RSV-LRTD 以及非 LRTD 型 RSV 感染发生率。尼塞韦单抗免疫后，发生 RSV-LRTD 的婴儿就诊次数更少，住院率也更低。

摘 要

背景与目的 呼吸道合胞病毒 (RSV) 是导致婴幼儿下呼吸道疾病 (LRTD) 的最常见病原体。2023 年，美国免疫实践咨询委员会推荐使用尼塞韦单抗预防婴幼儿 RSV 相关 LRTD。本研究评估了 2023—2024 年 RSV 流行期间，在美国北加州凯撒医疗集团健康婴儿中，使用尼塞韦单抗对聚合酶链反应 (PCR) 确诊 RSV-LRTD 及 RSV 相关医疗资源使用的保护效果。

方法 纳入 2023 年 4 月及之后出生、符合尼塞韦单抗使用条件的健康足月婴儿，排除母亲接种 RSV 疫苗或存在高危因素的婴儿。通过以日历时间为时间轴构建的 Cox 回归模型（按出生月份分层，校正性别以及种族或族裔）评估尼塞韦单抗对 RSV-LRTD 的保护效果。计算公式：(1−校正风险比)×100%。采用线性回归评估尼塞韦单抗对每一例 RSV-LRTD 患儿医疗就诊次数的影响，并以 logistic 回归分析其对住院概率的作用。

结果 研究纳入 31 900 例婴儿，其中 15 647 例 (49.1%) 接受尼塞韦单抗免疫。免疫组与非免疫组发生 RSV-LRTD 的患儿数分别为 35 例 (6.10 / 1 000 人-年) 和 462 例 (58.51 / 1 000 人-年)。尼塞韦单抗对 RSV-LRTD 的保护效果为 87.2% (95% 置信区间：81.7% ～ 91.1%)，对住院 RSV-LRTD 的保护效果达 98.0% (95% 置信区间：85.1% ～ 99.7%)，对 PCR 确诊 RSV 感染的保护效果为 71.0% (95% 置信区间：65.3% ～ 75.8%)。尼塞韦单抗免疫组的 RSV-LRTD 患儿较非免疫组患儿的就诊次数更少（校正均差：−0.86；$P = 0.001$），住院率也更低（比值比：0.11；95% 置信区间：0.01 ～ 0.85)。

结论 尼塞韦单抗对婴儿 RSV 相关 LRTD 及轻症 RSV 感染均具有高度的保护效果。尼塞韦单抗免疫后，发生 RSV-LRTD 的婴儿就诊次数显著减少，住院风险明显降低。

引 言

呼吸道合胞病毒 (RSV) 是引发婴幼儿下呼吸道疾病 (LRTD) 的首要病原体，每年在全球范围内流行 [1-3]。几乎所有 2 岁以下的儿童均感染过 RSV，其中 40% 会发展为 LRTD（主要为毛细支气管炎或肺炎）[4-8]。所有婴儿（包括健康足月儿）均有发生重症 RSV-LRTD 的风险，该疾病是 1 岁以下婴儿住院的首要原因 [5,6,9-11]，但大多数 RSV 相关医疗就诊发生于门诊，尤其是健康婴儿群体 [9,12-14]。

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
苏州大学附属儿童医院 苏州大学

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

既往帕利珠单抗是唯一获批用于预防 RSV 重症 LRTD 的单抗，需在 RSV 流行季每月给药，并且仅适用于高危婴儿[15]（即胎龄 ≤ 35 周早产儿、支气管肺发育不良或血流动力学显著异常的先心病患儿）[16]。2023 年 7 月，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准长效单抗尼塞韦单抗用于预防婴儿 RSV 相关 LRTD[17]。免疫实践咨询委员会随后建议：所有 ＜ 8 月龄且出生或即将进入首个 RSV 流行季的婴儿以及 8 ～ 19 月龄且即将进入第 2 个 RSV 流行季的高危儿童，均应接种[17]。

健康足月儿（胎龄≥ 29 周）2b / 3 期 MELODY 试验汇总数据显示：尼塞韦单抗对需要医疗干预的 RSV 下呼吸道感染 (LRTI) 保护效力为 79.5% (95% 置信区间：65.9% ～ 87.7%)，对住院 RSV-LRTI 的保护效力为 77.3% (95% 置信区间：50.3% ～ 89.7%)，对需要重症监护室 (ICU) 治疗 RSV-LRTI 的保护效力达 86.0% (95% 置信区间：62.5% ～ 94.8%)[18-20]。3b 期 HARMONIE 随机对照试验显示，其对住院 RSV-LRTI (83.2%；95% 置信区间：67.8% ～ 92.0%) 和极重症 RSV-LRTI (75.7%；95% 置信区间：32.8% ～ 92.9%) 具有相似的效力[21]，但目前缺乏其在门诊就诊环境中的保护效力数据[22]。

为评估常规接种尼塞韦单抗的真实世界效果，我们于 2023—2024 年 RSV 流行期间，在美国北加州凯撒医疗集团开展了一项针对健康足月婴儿的观察性队列研究。本文报告尼塞韦单抗对婴儿 RSV 相关医疗事件的保护效果研究 (BEAR 研究)[23] 中的共同主要终点及部分次要终点的保护效果。

方　法

研究背景

美国北加州凯撒医疗集团 (KPNC) 是一个综合性医疗保健服务体系，拥有约 460 万名年度会员，年出生约 4 万例婴儿，其医疗服务涵盖 259 家诊所和 21 家医院，会员几乎全部的医疗行为均在该体系内完成。电子病历系统完整记录疫苗接种以及诊断和实验室检测等数据。KPNC 会员约占北加州人口的 1 / 3，在种族、民族和社会经济学特征方面能够较好地代表该地区的参保人群，但极低收入群体比例略低于实际[24]。

KPNC 于 2023 年 10 月 19 日开始常规接种尼塞韦单抗[17]，对于在此日期及之后出生的所有符合条件的婴儿，KPNC 在其出院前、急诊科 (ED) 就诊或儿童保健门诊期间提供接种服务。同时，对此前出生的符合条件的婴儿，KPNC 通过将门诊补种作为常规医疗内容之一，主动联系接种。

自 2006 年起，KPNC 采用多重反转录聚合酶链反应 (PCR) 检测方法 (Cepheid GeneXpert PCR 检测）同步筛查 RSV 和流感病毒，近年来该检测还增加了对 SARS-CoV-2 的筛查。2023—2024 年呼吸道疾病流行季节，常规 PCR 检测的时间范围为 2023 年 10 月 1 日—2024 年 4 月 30 日。儿科医师可根据临床判断，在所有医疗场景（包括门诊）常规开展 PCR 检测。

KPNC 机构审查委员会批准了本研究方案，并豁免了书面知情同意要求。

研究人群

这是一项回顾性队列研究，本研究纳入 2023 年 4 月 1 日—2024 年 4 月 30 日出生的“健康”婴儿[23]。随访始于 2023 年 10 月 19 日或出生日期（以较晚者为准）。要求婴儿在 KPNC 出生，并且母亲在 KPNC 接受产前检查，以确认母亲的 RSV 疫苗接种状态。

研究人群中符合“健康”标准的婴儿需满足以下条件：妊娠 ≥ 37 周足月出生，以及无任何可能增加严重 RSV 疾病风险的高危诊断（补充材料表 S1)。由于高风险婴儿更可能接受尼塞韦单抗防护治疗、主动寻求医疗救治（并导致诊疗升级）以及接受相关检测，为减少偏倚，本研究排除了有基础疾病的婴儿和早产儿。

同时排除以下 2 类婴儿：母亲在妊娠期间接种过 RSV 疫苗，以及在 2023 年 10 月 19 日之前（即随访开始前 2023 年 4 月 1 日—10 月 18 日）有 RSV PCR

检测阳性记录（经核酸检测确诊为RSV感染）的婴儿。

研究结局

主要结局为随访期间首次出现PCR确诊RSV感染伴LRTD诊断，定义为在RSV PCR阳性检测前后7～10 d（补充材料表S2），至少有1次LRTD诊断的医疗就诊。采用ICD-10编码确定诊断，首次医疗就诊日期为事件起始日。只要住院≥1次的病例，均计为住院RSV-LRTD。

作为共同主要结局，统计每次RSV-LRTD发作期间的就诊次数。每次就诊按门诊、ED、住院或ICU治疗进行分类。住院治疗计为单次就诊（不计住院时长），除非婴儿在发作时间窗内多次入院。若婴儿在同日内先至ED就诊后住院，则视为单次就诊，并归类为住院就诊，这是因为需要住院治疗的婴儿通常会先经ED进行分诊。

次要结局为所有PCR确诊的RSV感染（无论是否伴有LRTD）。

另将PCR确诊流感作为阴性对照结局（假设其与尼塞韦单抗无关）。

所有结局记录时间为2023年10月19日—2024年4月30日。

统计学分析

为评估尼塞韦单抗免疫接种对主要结局的保护效力，比较接种组与未接种组婴儿发生RSV-LRTD的风险比。通过Cox回归分析估算首次RSV-LRTD发作的校正风险比（HR_{Adj}）。尼塞韦单抗的效果计算公式：$(1-HR_{Adj})\times 100\%$，表示接种组与未接种组婴儿在该结局上的风险差异百分比。

尼塞韦单抗免疫状态在随访期间可能发生动态变化。随访起始时间为2023年10月19日或婴儿出生日（以较晚者为准）。若婴儿在随访期间接种尼塞韦单抗，则接种当日及之前计为未接种状态，接种后计为已接种状态。Cox模型采用日历时间尺度，风险集按出生月份和日历日进行条件分层。根据预设方案，在模型中纳入以下协变量进行调整：性别（基于电子病历中监护人报告的数据）、种族和（或）族裔。纳入性别变量是因既往研究报道男性与RSV住院风险相关[9,25,26]；将种族和（或）族裔作为社会建构因素纳入模型，这是因为与非西班牙裔白人婴儿相比，黑人、西班牙裔及其他种族婴儿的RSV发病率更高[27–29]。

针对次要结局（所有PCR确诊的RSV感染）及事后分析（住院RSV-LRTD），采用相同Cox模型进行分析。

对≥8月龄接种者进行截尾处理[17]，未接种者则不设删失，持续贡献≥8月龄后的未接种随访时间。

针对共同主要结局（RSV-LRTD发作期间的就诊次数），采用线性回归分析尼塞韦单抗接种与就诊次数的关联。在事后分析中，分别估算尼塞韦单抗接种与RSV-LRTD发作婴儿住院概率和ED就诊概率的关联。线性及logistic回归分析均校正出生月份、性别及种族和（或）族裔变量。

为探索接种尼塞韦单抗后达到抗体峰值浓度所需的时间（若存在），开展2项敏感性分析，排除接种后＜2 d和＜7 d的病例[30]。另开展一项不截尾≥8月龄接种者的敏感性分析。

为评估残余混杂因素影响，我们同样分析了尼塞韦单抗与PCR确诊流感的关联。KPNC机构采用多重PCR检测，同时筛查RSV和流感。若存在残余混杂因素，则预期其对尼塞韦单抗-流感关联的影响模式应与尼塞韦单抗-RSV关联相似，但尼塞韦单抗不应具有流感保护效应。

所有数据分析均使用SAS软件9.4版完成，未对缺失数据进行填补，均为95%置信区间。

结　果

2023年4月1日—2024年4月30日在KPNC出生的49 680例婴儿中，31 900例健康足月婴儿符合纳入标准，其中15 647例（49.1%）接受尼塞韦单抗预防接种（图1）。研究人群中，近半数为女性（49.2%），

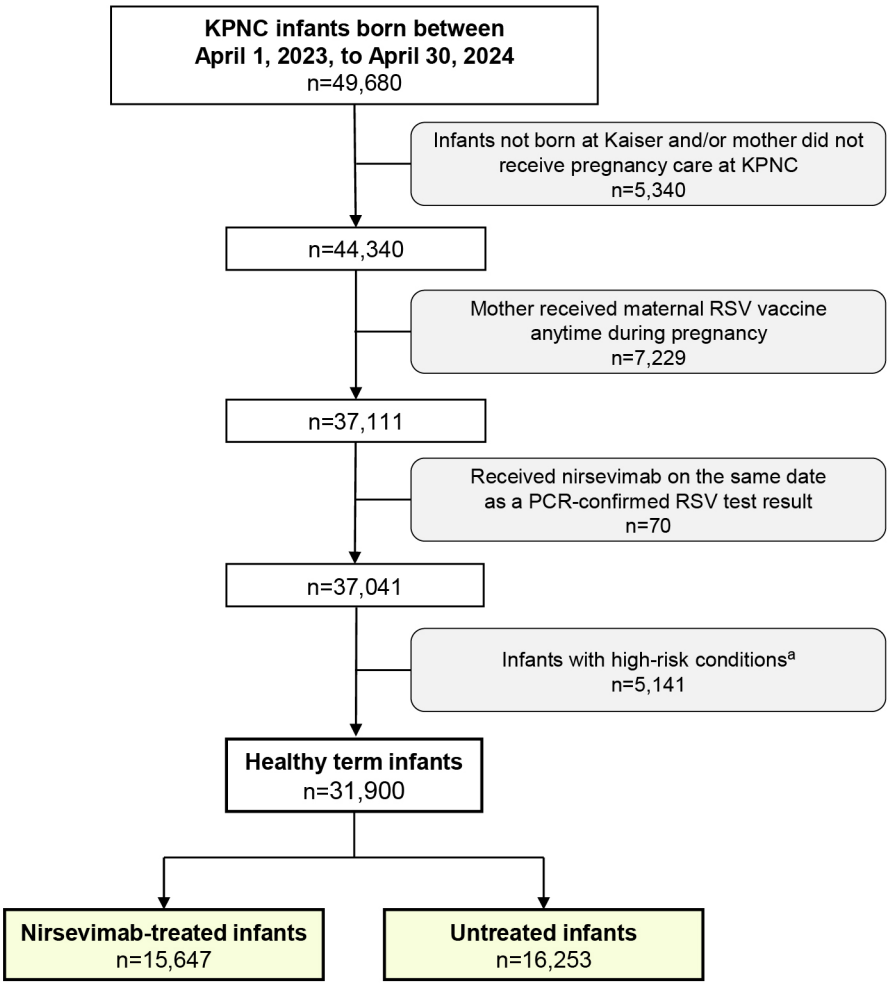


图 1　符合 KPNC 研究纳入标准的人群。高风险婴儿 (5 141 例) 包括：2 345 例妊娠不足 37 周的早产儿，952 例伴有高风险因素的妊娠不足 37 周婴儿，以及 1 844 例妊娠满 37 周及以上但伴有高风险因素的婴儿。

多数为西班牙裔 (31.1%)、白人 (30.4%) 或亚裔 (23.2%)。

在接种疫苗的婴儿中，多数于 11 月 (45.3%) 或 12 月 (30.8%) 接受尼塞韦单抗接种 (补充材料表 S3 和图 S1)，平均接种年龄为 2.6 个月 (标准差：2.3 个月)。除亚裔族、婴儿喂养方式及部分出生月份外，接种组与未接种组婴儿各变量比例的标准化差值均 ＜ |0.2| (效应量较小 [31]，见表 1)。大多数婴儿在门诊接种尼塞韦单抗 (87.5%)。接种后随访时间最长达 193 d [中位数：148 d；四分位距 (IQR)：126 ～ 167 d]。2023 年 10 月 19 日前出生的 20 030 例婴儿中，48.3% (9 676 例) 接受尼塞韦单抗接种 (补充材料表 S4)；10 月 19 日及之后出生的 11 870 例婴儿中，50.3% (5 971 例) 接受了接种。

2023 年 10 月 19 日—2024 年 4 月 30 日共有 5 056 例婴儿接受至少 1 次 PCR 检测，其中 1 114 例 (22.0%) 检测结果为 RSV 阳性。研究人群的 RSV 活动高峰出现在 12 月 (图 2)。分析时排除 30 例在 2023 年 10 月 19 日之前已确诊 PCR 阳性 RSV 感染的婴儿。

尼塞韦单抗的保护效力

共同主要结局：首次 RSV-LRTD 发作

在接种尼塞韦单抗的婴儿中，共观察到 35 例首

表 1　健康足月婴儿研究人群的人口学与基线特征（按是否接受尼塞韦单抗接种进行分组）

	总人数 31 900 例，n (%)	接种尼塞韦单抗 15 647 例，n (%)	未接种尼塞韦单抗 16 253 例，n (%)	标准化差值 [a]
婴儿出生月份				
2023 年 4 月	2 878 (9.0)	238 (1.5)	2 640 (16.2)	−0.53
2023 年 5 月	2 992 (9.4)	977 (6.2)	2 015 (12.4)	−0.21
2023 年 6 月	3 022 (9.5)	1 365 (8.7)	1 657 (10.2)	−0.05
2023 年 7 月	3 133 (9.8)	1 877 (12.0)	1 256 (7.7)	0.14
2023 年 8 月	3 211 (10.1)	1 983 (12.7)	1 228 (7.6)	0.17
2023 年 9 月	3 009 (9.4)	2 044 (13.1)	965 (5.9)	0.25
2023 年 10 月	3 116 (9.8)	2 142 (13.7)	974 (6.0)	0.26
2023 年 11 月	2 807 (8.8)	2 049 (13.1)	758 (4.7)	0.30
2023 年 12 月	1 680 (5.3)	1 055[b] (6.7)	625 (3.8)	0.13
2024 年 1 月	1 263 (4.0)	690[b] (4.4)	573 (3.5)	0.05
2024 年 2 月	1 194 (3.7)	600[b] (3.8)	594 (3.7)	0.01
2024 年 3 月	1 442 (4.5)	626 (4.0)	816 (5.0)	−0.05
2024 年 4 月	2 153 (6.7)	1 (0.0)	2 152 (13.2)	−0.55
性别				
女	15 710 (49.2)	7 718 (49.3)	7 992 (49.2)	0.003
男	16 190 (50.8)	7 929 (50.7)	8 261 (50.8)	−0.003
种族或民族				
亚裔	7 396 (23.2)	4 380 (28.0)	3 016 (18.6)	0.23
黑人	1 593 (5.0)	689 (4.4)	904 (5.6)	−0.05
夏威夷 / 太平洋岛民	275 (0.9)	134 (0.9)	141 (0.9)	−0.001
西班牙裔	9 926 (31.1)	4 686 (29.9)	5 240 (32.2)	−0.05
多种族	900 (2.8)	465 (3.0)	435 (2.7)	0.02
美洲原住民 / 阿拉斯加原住民	111 (0.3)	61 (0.4)	50 (0.3)	0.01
未知	1 995 (6.3)	787 (5.0)	1 208 (7.4)	−0.10
白人	9 704 (30.4)	4 445 (28.4)	5 259 (32.4)	−0.09
5 min Apgar 评分				
0 ～ 3	22 (0.1)	13 (0.1)	9 (0.1)	0.01
4 ～ 6	159 (0.5)	89 (0.6)	70 (0.4)	0.02
7 ～ 10	30 327 (95.1)	15 138 (96.7)	15 189 (93.5)	0.15
未知	1 392 (4.4)	407 (2.6)	985 (6.1)	−0.17
分娩方式				
剖宫产	7 967 (25.0)	4 138 (26.4)	3 829 (23.6)	0.01
未知	1 384 (4.3)	404 (2.6)	980 (6.0)	0.02
阴道分娩	22 549 (70.7)	11 105 (71.0)	11 444 (70.4)	0.15
婴儿前 6 个月喂养方式				
未知	693 (2.2)	33 (0.2)	660 (4.1)	−0.27
母乳 + 配方混合喂养	16 968 (53.2)	9 111 (58.2)	7 857 (48.3)	0.20
纯母乳喂养	12 462 (39.1)	5 647 (36.1)	6 815 (41.9)	−0.12
纯配方奶喂养	1 777 (5.6)	856 (5.5)	921 (5.7)	−0.01
出生胎龄 (GA)				
早期足月 (370 / 7 ～ 386 / 7 周）	9 231 (28.9)	4 568 (29.2)	4 663 (28.7)	0.01
完全足月 (390 / 7 ～ 406 / 7 周）	19 743 (61.9)	9 664 (61.8)	10 079 (62.0)	−0.01
晚期足月 (410 / 7 ～ 416 / 7 周）	2 848 (8.9)	1 385 (8.9)	1 463 (9.0)	−0.01

表 1（续） 健康足月婴儿研究人群的人口学与基线特征（按是否接受尼塞韦单抗接种进行分组）

过期产（≥ 420 / 7 周）	78 (0.2)	30 (0.2)	48 (0.3)	−0.02
尼塞韦单抗给药地点				
医院	不适用	1 962 (12.5)	不适用	不适用
门诊	不适用	13 685 (87.5)	不适用	不适用

[a] 标准化差值计算公式为免疫组与非免疫组比例差值除以标准误，绝对值＞ 0.20 定义为存在差异（小效应量）。[b]16 例婴儿（2023 年 12 月 5 例，2024 年 1 月 10 例，2024 年 2 月 1 例）于 8 月龄～＜ 12 月龄接种尼塞韦单抗。这些婴儿在分析中作为未治疗组贡献随访时间，并在接种时截尾。

次 RSV-LRTD 发病（发病率为 6.10 / 1 000 人-年）（表 2），这些病例发生在给药后 2 ～ 113 d（中位时间：40 d；IQR：23 ～ 52 d）。

在未接种的婴儿中，观察到 462 例首次 RSV-LRTD 发病（发病率为 58.51 / 1 000 人-年）（表 2），这些病例发生在随访开始后 3 ～ 155 d（中位时间：46 d；IQR：28 ～ 70 d）。

与未接种相比，尼塞韦单抗对 RSV-LRTD 的校正后有效性为 87.2%（95% 置信区间：81.7% ～ 91.1%；P ＜ 0.000 1）（表 2）。

其他结局

接种组婴儿共发生 158 次 PCR 确诊 RSV 感染（无论是否伴有 LRTD 诊断）（27.53 例 / 1 000 人-年），未接种组共发生 956 次（121.00 例 / 1 000 人-年）（表 2）。与未接种组相比，尼塞韦单抗接种对任何 PCR 确诊 RSV 感染的防护效力为 71.0%（95% 置信区间：65.3% ～ 75.8%；P ＜ 0.000 1）（表 2）。

事后分析显示，尼塞韦单抗对住院 RSV-LRTD 的防护效力达 98.0%（95% 置信区间：85.1% ～ 99.7%；P ＜ 0.000 1）（补充材料表 S5）。

尼塞韦单抗对医疗资源使用的影响

共同主要结局：RSV-LRTD 发作相关的就诊次数

在 35 例发生 RSV-LRTD 的接种组婴儿中，共就诊 75 次，多数为门诊（57 例；76%），其次为 ED（17 例；23%）（补充材料表 S6）。在 462 例发生 RSV-LRTD 的未接种组婴儿中，共就诊 1 241 次，多数亦为门诊（807

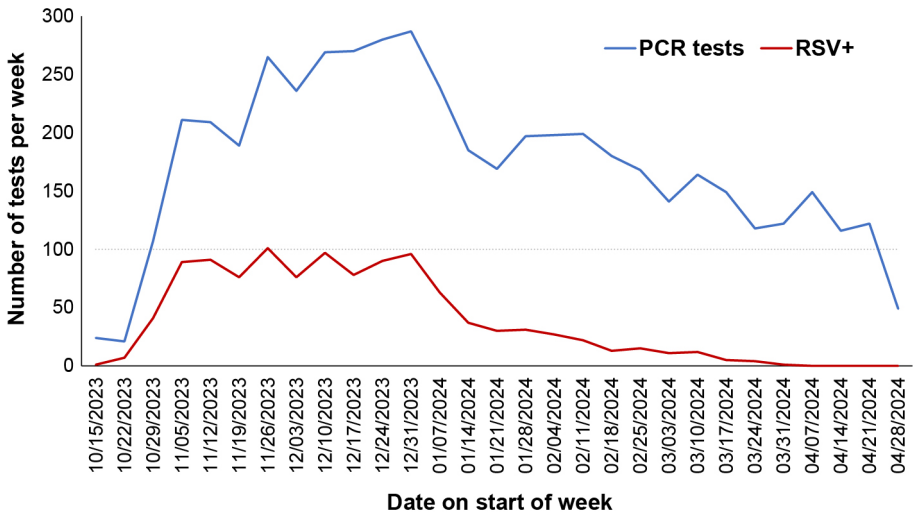


图 2 2023—2024 年流感季节期间 PCR 检测及 RSV 阳性的结果。本图仅记录每一例婴儿（5 056 例）的首次检测结果：若婴儿有多项阴性检测结果，则记录首次检测日期；若出现 RSV 阳性结果（1 114 例），则记录首次阳性日期。

表 2　尼塞韦单抗免疫与未免疫健康足月婴儿中 PCR 确诊 RSV-LRTD 首发病及 PCR 确诊 RSV 的校正风险比

组别	接种尼塞韦单抗 15 647 例		未接种尼塞韦单抗 16 253 例		未校正 RR	校正 HR_{Adj}[a]	估计治疗有效性 / %	*P* 值
	n (IP)	IR (95% 置信区间	n (IP)	IR (95% 置信区间)	(95% 置信区间)	(95% 置信区间)	(95% 置信区间)[b]	
主要结局：PCR 确诊 RSV 下呼吸道疾病首发病	35 (0.002)	6.1 (4.38 ～ 8.49)	462 (0.03)	58.51 (53.41 ～ 64.09)	0.104 (0.074 ～ 0.147)	0.128 (0.089 ～ 0.183)	87.2 (81.7 ～ 91.1)	＜ 0.001
次要结局：PCR 确诊 RSV 感染	158 (0.01)	27.53 (23.55 ～ 32.17)	956 (0.06)	121 (113.60 ～ 129.00)	0.227 (0.192 ～ 0.269)	0.29 (0.242 ～ 0.347)	71.0 (65.3 ～ 75.8)	＜ 0.001

HR_{Adj}：校正风险比；IP：发病比例；IR：发病率 (每 1 000 人 - 年)；RR：相对风险。

[a] 采用基于日历时间轴的 Cox 比例风险回归模型，校正性别和种族 (或) 民族因素，并按出生月份进行分层分析。[b] 计算公式：$(1-HR_{Adj})\times 100\%$，以百分比表示。[c] 假设检验：零假设 H0 设定为 $HR_{Adj} = 1$。

例；65%) 或 ED (367 例；30%)。

与未接种组相比，接种组婴儿在 RSV-LRTD 发作期间的平均就诊次数减少 0.86 次 (*P* = 0.001；表 3)。事后分析针对所有 RSV 感染 (无论是否伴有 LRTD)，也发现接种组婴儿平均就诊次数较未接种组减少 0.12 次 (*P* = 0.001；补充材料表 S7)。

住院、ED 及重症监护治疗 (事后分析)

在发生 RSV-LRTD 的婴儿中，接种尼塞韦单抗的婴儿的校正后住院概率低于未接种组 [比值比 (OR)：0.11；95% 置信区间：0.01 ～ 0.85；*P* = 0.035；补充材料表 S6 和 S8]。接种组婴儿 ED 就诊的校正后概率也低于未接种组 (OR：0.30；95% 置信区间：0.13 ～ 0.67；*P* = 0.003；补充材料表 S6 和 S9)。

因发生住院 RSV-LRTD 而需要 ICU 治疗的婴儿数量过少，无法评估 ICU 治疗的 OR (补充材料表 S6)。

敏感性分析

在敏感性分析中，将“视为接种有效”所需等待时间分别设定为 2 d (87.5%，95% 置信区间：82.0% ～ 91.3%) 或 7 d (87.7%，95% 置信区间：82.0% ～ 91.6%) 时，估算的保护效果与主要分析结果一致 (补充材料表 S5)。

当不删除 ≥ 8 月龄接种尼塞韦单抗婴儿 (16 例) 的数据时，保护效果估计值未发生变化 (补充材料表 S5)。

尼塞韦单抗与经 PCR 确诊的流感无显著关联 (*P* = 0.67)，这一发现提示本研究分析未受到可能同时影响 RSV 与流感感染风险的其他混杂因素的影响 (补充材料表 S5)。

讨　论

在这项针对 2023—2024 年 RSV 流行季健康足月婴儿的大规模真实世界研究中，与未接种尼塞韦单抗的婴儿相比，接种组婴儿的 RSV-LRTD 发病率降低 87%，住院 RSV-LRTD 发病率降低 98%。此外，尼塞韦单抗免疫接种还使 RSV 感染 (无论是否伴有 LRTD 诊断) 发病率降低 71%。这些结果表明，尼塞韦单抗在预防 RSV-LRTD 以及较轻度的 RSV 感染方面均具有高度有效性。

在发生 RSV-LRTD 以及所有 RSV 感染 (无论 LRTD 诊断与否，事后分析) 的婴儿中，接种组婴儿的医疗就诊次数少于未接种组，并且多数就诊发生在门诊。此外，接种组发生 RSV-LRTD 的婴儿住院或 ED 就诊的概率也显著降低。上述结果表明，常规接种尼塞韦单抗有望同时减轻 RSV 相关疾病在住院和门诊场景中的医疗资源负担。

本研究结果与 2023—2024 年流行季美国和法国的 2 项检验阴性设计研究的结果相似 [22,30]。第 1 项研

表 3　尼塞韦单抗免疫与未免疫健康足月婴儿每一例 RSV-LRTD 就诊次数均数的校正差异

	接种尼塞韦单抗组 [a] 每次 RSV-LRTD 发病平均就诊次数（总就诊次数 / RSV-LRTD 患儿数）	未接种尼塞韦单抗组 [a] 每次 RSV-LRTD 发病平均就诊次数（总就诊次数 / RSV-LRTD 患儿数）	未校正均值差（95% 置信区间）	校正后均值差 [b]（95% 置信区间）	*P* 值 [c]
医疗就诊次数	2.14 (75 / 35)	2.69 (1 241 / 462)	−0.54 (−1.04 ～ −0.05)	−0.86 (−1.36 ～ −0.36)	0.001

[a] 发作时平均年龄 (IQR) 天数：免疫组 111 d (53 ～ 172 d)；非免疫组 143 d (83 ～ 205 d)；[b] 线性回归模型校正出生月份、性别和种族或族裔因素；[c] 假设检验：H0 设定为就诊次数均值无差异。

究纳入了来自美国 7 家儿科医疗中心的 765 例 ＜ 8 月龄且经 PCR 确诊为 RSV 感染的婴儿，估计尼塞韦单抗对 RSV 相关急性呼吸道感染的保护效果为 89% (95% 置信区间：79% ～ 94%)，对 RSV 相关住院的保护效力为 93% (95% 置信区间：82% ～ 97%)[30]。第 2 项来自法国的研究纳入了 883 例 ＜ 12 月龄且经 PCR 确诊为 RSV 感染的婴儿，并且采用更加严格的毛细支气管炎诊断标准，估计尼塞韦单的抗保护效果为 79.7% (95% 置信区间：67.7% ～ 87.3%)，该结果虽略低于本研究的结果，但总体一致 [22]。

事后分析尼塞韦单抗对住院 RSV-LRTD 的效果估计值为 98% (95% 置信区间：85.1% ～ 99.7%)，该区间与西班牙、法国、卢森堡和美国采用检验阴性或其他病例对照设计的观察性研究报道的范围 (70% ～ 90%)[32–37] 基本一致。与本研究不同的是，由于尼塞韦单抗供应短缺而优先用于高风险婴儿，因此纳入了高风险婴儿以及新生儿和极低龄婴儿 [33,35]。

本研究的一项优势在于：在 KPNC 地区，2023—2024 年 RSV 流行季有 49% 的符合条件的健康足月婴儿接种了尼塞韦单抗。在整个流行季期间，KPNC 为所有符合条件婴儿（包括健康足月婴儿）提供了充足的尼塞韦单抗供应。与其他研究不同，本研究的疫苗接种并未仅限于最年幼或高风险婴儿 [33–37]。本研究中，未发现有力证据可以表明尼塞韦单抗的接种存在基于婴儿风险或人口学特征的筛选或差异性接种。除亚裔婴儿比例及部分出生月份存在微小的差异以外，接种组与未接种组婴儿的人口学特征相似。由于多数婴儿在 RSV 流行季高峰前完成接种，因此能够获得更精确的尼塞韦单抗的保护效果估计值（置信区间较窄）。

本研究还具有其他优势。首先，在 KPNC 地区，儿科医生在呼吸道病毒流行季对所有门诊和住院的 ＜ 1 岁婴儿出现呼吸道症状时常规开展 PCR 检测，因此 RSV 的识别不仅限于重症病例，尼塞韦单抗保护效力的评估也不太可能受到检测模式偏倚的影响。其次，本研究采用队列设计（而非通常仅限于 ED 或住院检测婴儿的检验阴性设计），利用了 KPNC 关于全人群的广泛数据。在按相同出生月份和相同日历日风险分层的基础上，比较了接种组与未接种组的婴儿，并且进一步校正了性别及种族和（或）族裔变量。第三，敏感性分析发现尼塞韦单抗接种与 PCR 确诊流感无关联，这强化了结果未受到诸如就医行为等混杂因素的影响。

本研究也存在若干局限。由于接种后 7 d 内发生 RSV-LRTD 的病例属于极少数，因此无法评估尼塞韦单抗接种后的起效时间。此外，尽管 KPNC 开展了大量的 PCR 检测，但是未量化在呼吸道症状婴儿中实际接受检测的比例，因此 RSV 阳性婴儿可能存在检测偏倚。进一步作为一项观察性研究，未测量的混杂因素 [如较低的社会经济地位 [38,39]、有兄弟姐妹 [38,40] 和（或）入托 [38] 等可能增加 RSV 感染风险的因素] 可能影响研究结果。本研究亦未纳入 ＜ 37 周

出生的婴儿或有高危因素的婴儿，因此研究结果可能不适用于高风险人群。最后，尽管 KPNC 服务人群具有多样性和规模优势，但研究结果可能无法推广至其他地区的人群。

结　论

在 2023—2024 年流行季，尼塞韦单抗对健康足月婴儿的 RSV-LRTD 和较轻的 RSV 感染均有高度的预防效果。这些发现支持美国免疫实践咨询委员会的建议：对于进入首个 RSV 流行季且符合条件（＜ 8 月龄）的婴儿，应接种尼塞韦单抗以降低 RSV 感染风险。

缩略语

ED：急诊科 (emergency department)

HRAdj：校正后风险比 (adjusted hazard ratio)

ICU：重症监护病房 (intensive care unit)

KPNC：凯撒医疗北加州分部 (Kaiser Permanente Northern California)

LRTD：下呼吸道疾病 (lower respiratory tract disease)

PCR：聚合酶链反应 (polymerase chain reaction)

PY：人-年 (person-years)

RSV：呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus)

（石婷 译　田健美 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. Lancet. 2019;394(10200):757–779. PubMed doi: 10.1016/s0140-6736(19)30721-4.

2 Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 2015;372(9):835–845. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1405870.

3 Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al; RSV Global Epidemiology Network. 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. Lancet. 2017;390(10098):946–958. PubMed doi: 10.1016/s0140-6736(17)30938-8.

4 Andeweg SP, Schepp RM, van de Kassteele J, Mollema L, Berbers GAM, van Boven M. Population-based serology reveals risk factors for RSV infection in children younger than 5 years. Sci Rep. 2021;11(1):8953. PubMed doi: 10.1038/s41598-021-88524-w.

5 Munro APS, Martino´ n-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. Curr Opin Infect Dis. 2023;36(5):379–384. PubMed doi: 10.1097/qco.0000000000000952.

6 Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917–1928. PubMed doi: 10.1056/nejm200106213442507.

7 Greenough A, Cox S, Alexander J, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. Arch Dis Child. 2001;85(6):463–468. PubMed doi:10.1136/adc.85.6.463.

8 Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(2 Suppl):S40–S44. PubMed doi: 10.1097/01.inf.0000053884.21238.13.

9 Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med. 2009;360(6):588–598. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa0804877.

10 Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. Pediatrics. 2013;132(2):e341–e348. PubMed doi: 10.1542/peds.2013-0303.

11 Suh M, Movva N, Jiang X, et al. Respiratory syncytial virus is the leading cause of United States infant hospitalizations, 2009–2019: a study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. J Infect Dis. 2022;226(Suppl 2):S154–S163. PubMed doi: 10.1093/infdis/jiac120.

12 Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. Pediatrics. 2008;122(1):58–64. PubMed doi: 10.1542/peds.2007-2087.

13 Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. Infect Disord Drug Targets. 2012;12(2):92–97. PubMed doi: 10.2174/187152612800100099.

14 Paramore LC, Mahadevia PJ, Piedra PA. Outpatient RSV lower respiratory infections among high-risk infants and other pediatric populations. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):578–584. PubMed doi: 10.1002/ppul.21224.

15 U.S. Food and Drug Administration. SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use. Accessed December 11,

2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103770s5185lbl.pdf

16 Brady MT, Byington CL, Davies HD, et al; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2014;134(2):415–420. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-1665.

17 Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72(34):920–925. PubMed doi: 10.15585/mmwr.mm7234a4.

18 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al; Nirsevimab Study Group. Singledose nirsevimab for prevention of rsv in preterm Infants. N Engl J Med. 2020;383(5):415–425. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa1913556.

19 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med. 2022;386(9):837–846. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa2110275.

20 Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. Lancet Child Adolesc Health. 2023;7(3):180–189. PubMed doi: 10.1016/s2352-4642(22)00321-2.

21 Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. N Engl J Med. 2023;389(26):2425–2435. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa2309189.

22 Lassoued Y, Levy C, Werner A, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. Lancet Reg Health Eur. 2024;44:101007. PubMed doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101007.

23 National Library of Medicine. BEYFORTUS™ (Nirsevimab) Effectiveness Against Medically-Attended RSV Events in Infants (BEAR Study). ClinicalTrials.gov. Accessed May 26, 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325332.

24 Gordon N. Similarity of adult Kaiser Permanente members to the adult population in Kaiser Permanente's Northern California service area: comparisons based on the 2017/2018 cycle of the California Health Interview Survey. Published November 8, 2020. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21338.35524.

25 Suss RJ, Simões EAF. Respiratory syncytial virus hospital-based burden of disease in children younger than 5 years, 2015–2022. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e247125. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.7125.

26 Tan Y, Shilts MH, Rosas-Salazar C, et al. Influence of sex on respiratory syncytial virus genotype infection frequency and nasopharyngeal microbiome. J Virol. 2023;97(3):e0147222. PubMed doi: 10.1128/jvi.01472-22.

27 Curns AT, Rha B, Lively JY, et al. Respiratory syncytial virusassociated hospitalizations among children <5 years old: 2016 to 2020. Pediatrics. 2024;153(3):e2023062574. PubMed doi: 10.1542/peds.2023-062574.

28 Iwane MK, Chaves SS, Szilagyi PG, et al. Disparities between black and white children in hospitalizations associated with acute respiratory illness and laboratory-confirmed influenza and respiratory syncytial virus in 3 US counties–2002–2009. Am J Epidemiol. 2013;177(7):656–665. PubMed doi: 10.1093/aje/kws299.

29 Rha B, Curns AT, Lively JY, et al. Respiratory syncytial virusassociated hospitalizations among young children: 2015–2016. Pediatrics. 2020;146(1):e20193611. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-3611.

30 Moline HL, Toepfer AP, Tannis A, et al. Respiratory syncytial virus disease burden and nirsevimab effectiveness in young children from 2023–2024. JAMA Pediatr. 2024;179(2):179–187 PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.5572.

31 Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. J Mod Appl Stat Methods. 2009;8(2):597–599. doi: 10.22237/jmasm/1257035100.

32 Ares-Go´mez S, Mallah N, Santiago-Pérez M-I, et al; NIRSE-GAL study group. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a populationbased longitudinal study. Lancet Infect Dis. 2024;24(8):817–828. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9.

33 Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. N Engl J Med. 2024;391(2):144–154. PubMed doi: 10.1056/NEJMoa2314885.

34 Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. Euro Surveill. 2024;29(4):2400033. PubMed doi: 10.2807/1560-7917.Es.2024.29.4.2400033.

35 Lo´ pez-Lacort M, Mun˜ oz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. Euro Surveill. 2024;29(6):2400046. PubMed doi: 10.2807/1560-7917.Es.2024.29.6.2400046.

36 Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, et al; New Vaccine Surveillance Network Product Effectiveness Collaborators. Early estimate

of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024;73(9):209–214. PubMed doi: 10.15585/mmwr.mm7309a4.

37 Xu H, Aparicio C, Wats A, et al. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus: a test-negative casecontrol study. medRxiv. Preprint posted online September 12, 2024. doi: 10.1101/2024.09.12.24313545.

38 Cacho F, Gebretsadik T, Anderson LJ, et al. Respiratory syncytial virus prevalence and risk factors among healthy term infants, United States. Emerg Infect Dis. 2024;30(10):2199–2202. PubMed doi: 10.3201/eid3010.240609.

39. Koivisto KM, Nieminen T, Hermunen T, Rantanen M, Saxén H, Madanat-Harjuoja L. Parental socioeconomic status and an infant's risk of hospital admission for respiratory syncytial virus. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024;13(11):568–575. PubMed doi: 10.1093/jpids/piae101.

40. Heikkinen T, Valkonen H, Waris M, Ruuskanen O. Transmission of respiratory syncytial virus infection within families. Open Forum Infect Dis. 2015;2(1):ofu118. PubMed doi: 10.1093/ofid/ofu118.

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(2):e2024069510*】