

儿童腺病毒肺炎的临床诊治进展

贾六十¹, 冶秀兰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月28日

摘要

人腺病毒(Human adenovirus, HAdV)已被认为是引起广泛疾病的病原体, 包括呼吸道疾病、角膜结膜炎、肠胃炎、膀胱炎和脑膜脑炎; 目前发现血清型有7个亚组(HAdV-A~HAdV-G)和超过70个血清型, 不同类型的HAdV表现出不同的组织趋向性, 与感染的临床表现相关。近些年, HAdV因其自身病毒不断变异进化等相关原因, 对临床儿童腺病毒肺炎的诊治提出新挑战。本综述以已有研究结果为基础, 就儿童腺病毒感染的流行病学、感染机制、实验室诊断、临床表现、诊治及预防进展进行论述。

关键词

儿童, 人腺病毒, 感染机制, 临床特征, 治疗, 预防

Progress in Clinical Diagnosis and Treatment of Adenovirus Pneumonia in Children

Liushi Jia¹, Xiulan Ye^{2*}

¹Postgraduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 23rd, 2022; accepted: Nov. 18th, 2022; published: Nov. 28th, 2022

Abstract

Human adenovirus has been considered as the pathogen causing a wide range of diseases, including respiratory diseases, keratoconjunctivitis, gastroenteritis, cystitis and meningoencephalitis. At

*通讯作者。

文章引用: 贾六十, 冶秀兰. 儿童腺病毒肺炎的临床诊治进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10847-10855.
DOI: 10.12677/acm.2022.12111562

present, seven subgroups (HAdV-A~HAdV-G) and more than 70 serotypes have been found. Different types of HAdV show different tissue trends, which are related to the clinical manifestations of infection. In recent years, due to the constant variation and evolution of its own virus, HAdV has posed new challenges to the diagnosis and treatment of adenovirus pneumonia in children. Based on the existing research results, this review discusses the epidemiology, infection mechanism, laboratory diagnosis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of adenovirus infection in children.

Keywords

Children, Human Adenovirus, Infection Mechanism, Clinical Features, Treatment, Prevention

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

人腺病毒(Human adenovirus, HAdV)是一种无包膜双链 DNA 病毒,属于腺病毒科哺乳动物腺病毒属[1], HAdV 是呼吸道感染中重要的病原体,儿童作为特殊人群,占呼吸道感染的重要部分,可引起严重的下呼吸道感染,近些年,随着科学技术的不断进步发展,对 HAdV 诊断技术不断更新发展, HAdV 感染引起的呼吸道症状无明显特征,不易与其他呼吸道感染病原体区别,需要借助检验技术,进一步明确感染类型; HAdV 肺炎目前缺乏特异性治疗药物,需要不断研发针对性药物,用于 HAdV 肺炎的特异性治疗,降低重症率和病残率。

2. 儿童腺病毒感染的流行病学

据报道,腺病毒感染的流行率为 2%~35% [2],包括上呼吸道感染(5%~17%)、支气管炎(5%~11%)、毛细支气管炎(2%~16%)和肺炎(4%~11%)。最常与呼吸道感染相关的 HAdV 类型为 B 种(HAdV-3、HAdV-7、HAdV-11、HAdV-14、HAdV-21)、C 种(HAdV-c1、-C2、-C5 和 -C6)和 E 种(HAdV-4) [3],严重肺炎与 3、7、14、21 和 55 型有关,其中 1-7 型血清型占婴儿和儿童 HAdV 感染的 80%以上[4]。HAdV 的感染呈全球性公共感染性病毒,因儿童解剖学和免疫学特征,儿童成为呼吸系统疾病感染的主要群体,随着全球气候变化、检测技术的不断升级、防控策略的影响,儿童 HAdV 感染也相应的发生了变化, HAdV 感染流行也不断挑战儿童生命健康、国家经济资源。

2.1. 地域分布

HAdV 在不同地域、时间、类型在不同地区的流行病学调查结果各异,在严重急性呼吸道感染中, HAdV 在中国北方的患病率为 20.1%,在中国东部为 8.2% [5],重症急性呼吸道感染患儿占 88.2% [6],北方以 HAdV-3 (30.8%)和 HAdV-7 (26.9%)为主,南方以 HAdV-3 (44.4%)和 HAdV-2 (22.2%)为优势流行型[7]。HAdV 肺炎曾在国内有两次较大规模的流行,1958 年冬季[8],我国华北和东北地区曾发生腺病毒肺炎大流行,病原学研究显示,以 HAdV3 和 HAdV7 为主,约占 90%。2018 年底至 2019 年上半年,我国中部和南部地区再次出现腺病毒肺炎大流行,2019 年湖南地区儿童 HAdV-DNA 检出率达 24.75% (往年检出率为 7.94%~13.76%) [9],同期湖北地区儿童重症腺病毒肺炎明显增多,主要为 HAdV7 [10]。2019~2020 年浙江地区对腺病毒的研究中发现[11],2019 年全年 HAdV 的感染检测阳性率均较高,明显

高于 2020 年, 自新型冠状病毒肺炎疫情爆发以来, 采取精准的预防和干预措施后, 腺病毒的感染阳性率减低 4 倍, 显著减少了腺病毒的传播, 相关学者认为, 后期随着新冠肺炎缓解措施的放松以及商店和工作场所的重新开放, HAdV 的流行趋势将继续持续。由于新毒株在国家间传播, HAdV 不断以重组的方式进行进化, 改变了其组织嗜性和中和特性, 产生高致病性、高传染率的新毒株, 包含 A 亚组(61 型)、B 亚组(55、66、68、76~79 型)、C 亚组(57、89 型)、D 亚组(53、54、56、58~60、62~65、67、69~75、80~88、90~103 型) [12], 新型 HAdV 毒株引起的呼吸道感染疫情在包括中国在内的许多国家频繁发生[13]。在世界范围内传播的 HAdV-3 毒株的非均匀变异度高的地区具有高度异质性, 并且自最初分离以来一直在持续突变, 造成全球范围内 HAdV-3 呼吸道感染流行率的增加[14]。

2.2. 季节模式

不同地区 HAdV 相关呼吸道感染的流行高峰季节不同, 甚至同一地区不同监测年份也不同。大部分病毒具有明显的季节性, 不同类别在不同季节、不同地域流行情况存在差异性, 在早期的研究中, 全年腺病毒的感染常年呈地方性或散发性流行特点, 全年高温热地区无明显的季节分布和高峰[15], 在我国亚热带湖中地区[16], HAdV 全年均可发病, 尤以春节至初秋高发, 其中以 HAdV-B3 最常见, 其次为 HAdV-B7 和 HAdV-E4, HAdV-B3 与其他类型的 HAdV 呈交替流行出现, 这与在我国北方发现的情况类似[17]。湖南的一项研究表明[18], 不同毒株的季节性分布格局不同, 夏季以 HAdV3 为主, 春季以 HAdV7 为主。国外 Price RHM [19]等人在 6.5 年的时间里研究了苏格兰气象因素和病毒季节性之间的关系发现, 腺病毒并没有明显的季节性, HAdV 全年存在, 没有明显的季节性, 而在巴西南部, 在冬季更为频繁, 但与其他呼吸道病毒相比, 在夏季更为流行[6]。

2.3. 年龄分布

人腺病毒可导致任何年龄的感染, 但最常见的是儿童, 特别是幼儿和婴儿, 到 10 岁时, 大多数儿童至少有 1 次腺病毒感染。腺病毒作为呼吸道感染的重要病原体, 占儿童呼吸道感染的 5%~10%, 占成人呼吸道感染的 1%~7% [20] [21]; 以往的研究表明, 腺病毒是导致儿童呼吸道感染的主要病原体, 尤其是 5 岁以下儿童[22], 婴幼儿早期感染腺病毒可引起肺部严重损害和应发慢性疾病, 甚至可能危及生命。相关研究发现, HAdV3、HAdV7 和 HAdV21 是 6 月至 5 岁之间腺病毒肺炎最常见的病因类型[23]。在莫斯科 [24]住院急性呼吸道感染的儿童中, 2018 年腺病毒阳性率为 9.3%, 1~3 岁儿童为主要人群, 2020 年腺病毒阳性率为 3.7%, 发病人群主要集中在 3 至 7 岁, 新型冠状病毒肺炎后, 儿童腺病毒的检出率降低, 儿童腺病毒发病中位数增加, 而这一结果与英国相关研究一致[25]。

3. 腺病毒感染机制

腺病毒是中等大小(70~100 nm)的非包膜病毒, 具有二十面体核衣壳, 内含 34~36 kbp 长度的编码 40 多个不同蛋白的双链线性 DNA 基因组, 基因组包含有 RNA 聚合酶 II 转录的早(E1A、E1B、E2A、E2B、E3 和 E4)、中(IX、IVa2、L4 中间体和 E2 晚期)、晚期 mRNA (L1-L5)转录单位[26], 二十面体壳主要由 240 个六体三聚体囊体, 在二十面体的每个顶点有 12 个五聚五边形囊体, 以及从五边形延伸出的 12 根纤维组成[27]; 当 HAdVs 结合到细胞表面受体时, 三聚体黏附宿主细胞表面, 通过内吞作用进入[28], 进入细胞后, 病毒在细胞核内进行 RNA 转录、基因组复制和子代病毒粒子的组装[29], 受感染的细胞随后将裂解并释放病毒颗粒, 从而使细胞功能不断受损。HAdV 在 A, C, D, E 和 F 种的初始附着是通过纤维球形结构域与宿主细胞跨膜 CAR 蛋白(柯萨奇 B, 腺病毒受体)的高亲和力结合介导的, 该蛋白在多种组织中大量表达[30], B 物种和 D 物种 Ad37 中的纤维旋钮结合 CD46, CD46 是存在于大多数细胞类型(包括造血细胞)质膜上的补体级联调节因[31], HAdV 感染引起细胞 DNA、mRNA 和蛋白质合成抑制,

并使感染细胞功能退化产生炎症反应, 引起灶状或融合性坏死性肺炎和支气管炎。

4. 儿童腺病毒感染的临床特征

腺病毒呼吸道感染的严重程度不一, 从轻微的上呼吸道症状到严重的致死性肺炎, 许多类似于普通感冒的症状, 包括流鼻涕、发烧、咳嗽和喉咙痛, 也可引发严重下呼吸道感染如支气管炎、细支气管炎和肺炎, 而下呼吸道感染发病较急, 伴持续咳嗽和高热, 甚至严重的呼吸困难或呼吸急促, 肺部可闻及明显湿罗音和喘鸣音, 胸片通常表现为双侧弥漫性浸润, 可为支气管、支气管周围或间质浸润[32] [33]; 对于重症和危重症肺炎, 病死率高, 病后引发复发性喘息、闭塞性细支气管炎和支气管扩张等严重后遗症。在婴幼儿中, 腺病毒肺炎常常持续 2~4 周, 影像学改变缓解缓慢, 恢复期长, 病情经常恶化[34], 严重腺病毒感染也可引发肺外并发症, 包括脑膜炎、脑炎、肝炎、肾炎、播散性血管内凝血障碍和皮疹[35] [36] [37]。目前, HAdV-3 和 HAdV-7 是儿童重症呼吸道疾病患者中最重要的类型。对中国儿童腺病毒抗体水平的研究发现, 不同年龄对 HAdV-和 HAdV-7 的抗体阳性率均增高[38], 重症 HAdV-7 肺炎, 危重率达 60%, 死亡率达 14.7% [10]。

近期研究显示, 在呼吸道感染病例中, HAdV 与其他病原菌合并感染率高达 37.50%~74.85% [39], 但是 HAdV 和其他呼吸道病毒的合并感染, 仅在 13.46% 的急性呼吸道感染病例中被检测到[16]。Zhou 等人发现, 在肺炎支原体感染中, HAdV 是最常见的合并感染微生物, 并与耐药性支原体肺炎相关[40], 腺病毒合并支原体感染可明显延长[41]发热时间, 引发呼吸急促及肺部影像学的改变, 如肺实变、肺不张、胸腔积液、多叶病变等[42]。而重症腺病毒的感染率、临床特征和预后受儿童年龄的影响, 6~12 个月儿童易发生鼻塞性毛细支气管炎, 其中男性儿童发热持续时间较长, 易并发高碳酸血症、血清低血蛋白, 病程中使用创机械通气和类固醇药物的儿童更易出现预后不良[43]。

5. 特殊儿童腺病毒感染

对于免疫缺陷、移植后和肿瘤的患儿, 预防应当大于治疗, 因其免疫系统相较于正常儿童更加脆弱, 相关研究发现, 免疫缺陷患儿腺病毒感染的死亡率是免疫正常患者的 136 倍[44],

儿童骨髓移植后腺病毒发病率增加[45], 在严重的 HAdV 肺炎和骨髓移植受者中, 可引发罕见且爆发的腺病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症[46] [47], 可明显增加重症率和死亡率, 对患儿产生严重的安全威胁。

6. 儿童腺病感染的实验室诊断

HADV 种类繁多, 不断进化出现新型类别, 感染后症状较为相似, 不宜区分, 需要借助检验技术进行进一步区分, 目前用于腺病毒感染是实验室诊断方法有病毒分离、腺病毒抗原检测、血清特异性抗体检测和宏基因组二代测序, 各种方法具有各自的优势。

6.1. 病毒分离

病毒分离为传统且经典的病原学方法, 大多数腺病毒可利用原代人胚肾细胞培养进行分离, 其方法相对可靠, 阳性率高, 可利用标准血清鉴定血清型, 被认为是传统的诊断腺病毒感染的“金标准”, 采用小瓶或孔板培养加样本离心可快速检出培养物中的腺病毒, 需要 7~14 天, 因其实验室技术要求、诊断时间较长等原因, 不太适合临床, 一般用于回归性诊断和实验室病毒研究。

6.2. 腺病毒抗原检测

腺病毒抗原检测其原理为检测呼吸道样本中特异性腺病毒六邻体蛋白或纤维蛋白, 常用方法包括放

射免疫法、免疫荧光法和 ELLSA 等, 可在数小时内完成检测, 适用于快速诊断, 相比与病毒分离方法, 特异性可达 95% 以上, 但敏感性较低。Rocholl [48] 等采用直接荧光法检测儿童鼻洗样本中腺病毒抗原, 与病毒分离相比较, 特异性达 100%, 敏感性为 62.5%。

6.3. 血清特异性抗体检测

血清特异性抗体检测为腺病毒感染的间接指标, 可用方法有中和实验、ELLSA 和血凝抑制试验, 血清特异性 IgM 抗体可提示急性腺病毒感染, 但阳性率不高, 当急性期和恢复期双份血清特异性 IgG 抗体滴度 ≥ 4 倍增高时, 可回顾性诊断急性期感染。

6.4. 血清特异性抗体检测

血清特异性抗体检测可在石蜡包埋的活检和尸检组织标本中检测腺病毒 DNA 进行组织病原学诊断方法, 特异性和敏感性均高, 被认为是快速诊断腺病毒感染的“金标准”, 近年来运用较为普遍, 尤其是疫情流行后, 检测腺病毒 DNA 的常用方法有实时定量 PCR、多重 PCR、巢式 PCR 和重组酶介导核酸扩增技术。

6.5. 宏基因组二代测序(mNGS)

mNGS 为一种检测新技术, 能广泛覆盖病原体, 可检测跨物种来源微生物, 通过深度测序鉴定新发或未知病原体, 可直接鉴定病原体的种类或亚型, 对于疑难和危重症感染性疾病的快速病原学诊断有重要意义和临床应用价值。

7. 儿童腺病毒感染治疗

目前暂还没有获得许可特异性和有效的药物用于临床腺病毒感染的治疗, 尤其是严重的腺病毒感染, 新药研发较少, 目前可选用的抗腺病毒的药物和疗法包括利巴韦林、西多福韦、Brincidofovir、腺病毒特异性 T 细胞免疫过继转移疗法和血浆高效价特异性抗体疗法, 利巴韦林和西多福韦在体外有良好的抗腺病毒活性, 但临床治疗的成功经验有限, 在应用时应谨慎权衡获益与药物不良反应之后考虑是否应用。

7.1. 利巴韦林(RBV)

RBV 是鸟苷酸类似物, 为单磷酸次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂, 能够阻碍病毒核酸合成, 具有广谱抗病毒效能, 对呼吸但合胞病毒、流感病毒、人偏肺病毒、腺病毒等有抑制作用, 临床上常用于慢性丙肝、肾综合征出血热早期、病毒性呼吸道感染、呼吸道合胞病毒所致肺炎或支气管炎、腺病毒肺炎等治疗。同济医院对感染重症腺病毒肺炎用较大剂量利巴韦林抗病毒治疗, 重症组使用 RBV 治疗后发热超过 3 天比率仅为 7.7%, 危重症组为 51.4%, 两组比较存在差异性意义, 提示早期应用利巴韦林可缩短热程, 并降低危重症发生风险[10]。

7.2. 西多福韦(CDV)

西多福韦是一种胞嘧啶核苷酸类似物, 对多种 DNA 病毒包括人巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、多瘤病毒和腺病毒具有抗病毒效应, 为长效抗病毒药物, 其主要副作用为肾毒性。Ljungman [49] 等采用西多福韦治疗异体造血干细胞移植受者的腺病毒感染, 治愈率达 69%; Yusuf [50] 等报告, 58 例儿科造血干细胞移植接受西多福韦治疗后, 57 例获得临床症状完全缓解。

7.3. Brincidofovir (BCV)

Brincidofovir 是模拟天然单酰基磷脂, 在细胞内讲解为抗病毒活性成分 CDV 二磷酸酯, 为口服制剂,

体外对双链 DNA 病毒具有广泛抑制活性, 包括腺病毒、人巨细胞病毒、人单纯疱疹病毒等, 与 CDV 相比, BCV 体外抑制腺病毒活性更强, 肾毒性更低。在动物模型中, 能显著降低腺病毒相关疾病的发生率和死亡率。美国 FDA 已授予 BCV 治疗和预防人腺病毒和人巨细胞病毒的快速通道地位; 欧盟 EMA 已授予 BCV 治疗人腺病毒、预防人巨细胞病毒和治疗天花的资格, 而在我国应用较少。

7.4. 腺病毒特异性 T 细胞免疫过继转移疗法

腺病毒特异性 T 细胞免疫过继转移疗法其疗效与 T 细胞数量无关, 且腺病毒特异性 T 细胞可持续扩增, 不受腺病毒血症的影响。Di Nardo [51] 等报告 1 例 10 岁男孩接受去 T 细胞单倍体相结合造血干细胞移植后, 发生严重腺病毒肺炎使用 ECMO 治疗, 在使用 CDV 治疗后发生出血性膀胱炎, 采用腺病毒特异性 T 细胞免疫过继转移治疗后, 患者在 7 天内顺利脱离 ECMO, 在 10 天内脱离呼吸机, 取得较好的效果。

7.5. 血浆高效价特异性抗体疗法

基于免疫血浆可以建立被动免疫, 在感染患者进行特异性免疫之前控制疾病进展的假设, 近一个世纪以来, 人们一直在研制恢复期血浆和恢复期血液的产物, 如特异性免疫球蛋白, 以治疗没有特异性治疗方法的病毒感染性疾病[52]。因此, 有学者认为从健康献血者中筛选的高滴度中和抗体(nab)血浆可能有助于控制严重致死性 HAdV 肺炎。有相关研究表明, 在严重致死性腺病毒肺炎的儿童患者中, 高滴度的中和血浆抗体与较低的死亡风险相关, 高滴度的中和血浆抗体可明显降低发热的持续时间[53], 但是血浆为血液制品, 可能在应用中发生发热、过敏反应、溶血等风险, 在临床中应用较少。

8. 腺病毒的预防

虽然早期已对 HAdV 疫苗展开研究, 但目前暂无取得明显的成效, 虽然研制了针对 3、7、14、55 型等几种常见类别的疫苗, 但缺乏对照行和区域局限性, 并没有完全大量投入使用[54], 对于 HAdV 应当以预防为主, 控制传染源, 阻断传播途径、保护易感人群, 相关研究表明, 手部卫生可使呼吸道疾病相对减少 11% [55], 表明对于特殊儿童采取相应的防护措施对于呼吸道相关疾病的防控是积极有效的。

9. 儿童腺病毒感染诊疗进展

在临床诊疗过程中, 对于腺病毒呼吸标本检测阳性结果存在相应的挑战, 对医务工作带来难题, 基因重组产生的新型别提示了系统的 HAdV 分子流行病学的必要性, 有学者发现在过去的十几年中, HAdV-57 曾被误判为 HAdV-6, HAdV-57 存在流行现象[56], 用 PCR 法在健康无症状儿童中的腺病毒 DNA 检出率为 11%, 而用病毒分离的检出率仅为 0.6%, 这提示对于核酸阳性儿童, 可能无病毒的增值[57]。在一项 76 名儿童 581 次上呼吸道感染的队列研究中发现, PCR 法可在同一宿主鼻咽洗液中检出相同血清型腺病毒 DNA, 持续时间超过 200 天[58], 这表明腺病毒可能存在超长的检出率, 且腺病毒混合感染率高, 这对于其具体病毒的致病性有待进一步明确, 而对于检测出呼吸道标本 HAdV40 和 HAdV41PCR 阳性结果, 其临床意义不明确, 有待进一步的研究[59]。

10. 小结

综上所述, HAdV 为一种临床工作中广泛且常见的病毒, 病毒因其不断重组进化, 不断产生高传染性、高致病性病毒, 引发不同地区的流行, 儿童 HAdV 肺炎在儿童肺炎中占比较高, 可常年散发, 也可引起局部爆发性流行, 有着高的重症率和病残率, 迄今尚无安全有效的防治手段, 缺乏针对性药物, 虽然有相关个案药物治疗成功的案例报道, 因其应用数量较少, 临床疗效有待进一步的研究, 对于儿童

HAdV 肺炎治疗存在巨大的挑战, 需要相关部门加强管理及监测, 及时了解不同地区的流行类型, 不断研发针对性药物和疫苗, 加强科学宣教, 如在公共场所保持安全社交距离, 严格遵守呼吸礼仪、戴口罩、勤洗手、保持环境卫生等个人防护措施, 对于有呼吸道症状儿童, 应积极就医, 早期明确诊断, 并给与有效干预措施, 降低儿童腺病毒感染的重症率及病死率。

参考文献

- [1] Hoeben, R.C. and Uil, T.G. (2013) Adenovirus DNA Replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, a013003. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013003>
- [2] 杨传宇, 赵林清. 人腺病毒流行病学研究进展[J]. 病毒学报, 2021, 37(3): 732-739. <https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003974>
- [3] Lynch III, J.P. and Kajon, A.E. (2016) Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **37**, 586-602. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584923>
- [4] Nadan, S., Taylor, M.B., Groome, M.J., *et al.* (2019) Epidemiology of Human Astroviruses among Children Younger than 5 Years: Prospective Hospital-Based Sentinel Surveillance in South Africa, 2009-2014. *Journal of Medical Virology*, **91**, 225-234. <https://doi.org/10.1002/jmv.25308>
- [5] Li, Y., Zhou, W., Zhao, Y., Wang, Y., *et al.* (2015) Molecular Typing and Epidemiology Profiles of Human Adenovirus Infection among Paediatric Patients with Severe Acute Respiratory Infection in China. *PLOS ONE*, **10**, e0123234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123234>
- [6] Pscheidt, V.M., Gregianini, T.S., Martins, L.G. and Gorini da Veiga, A.B. (2021) Epidemiology of Human Adenovirus Associated with Respiratory Infection in Southern Brazil. *Reviews in Medical Virology*, **31**, e2189. <https://doi.org/10.1002/rmv.2189>
- [7] 段亚丽, 朱云, 徐保平, 李昌崇, 陈爱欢, 邓力, 鲍一笑, 曹玲, 孙云, 宁丽敏, 符州, 刘春艳, 殷菊, 申昆玲, 周云连, 谢正德. 儿童社区获得性肺炎中人腺病毒感染的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 27-32.
- [8] 邓金鑒. 1958 年冬在北京流行的婴幼儿肺炎的研究[J]. 中华儿科杂志, 1959, 10(6): 449-453+455.
- [9] 刘沁, 谢乐云, 张兵, 钟礼立, 余阆, 曾赛珍. 湖南地区儿童腺病毒肺炎流行病学调查[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 752-757.
- [10] 黄浩, 陈瑜, 马丽娅, 闫苗苗, 邓钰, 张文迪, 袁义, 熊鹏, 方峰, 刘铜林. 儿童重症腺病毒肺炎的临床特征及高危因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(1): 14-19.
- [11] Zhang, J., Cao, J. and Ye, Q. (2022) Nonpharmaceutical Interventions against the COVID-19 Pandemic Significantly Decreased the Spread of Enterovirus in Children. *Journal of Medical Virology*, **94**, 3581-3588. <https://doi.org/10.1002/jmv.27806>
- [12] Human Adenovirus Working Group (2019) HAdV Genotype Numbers 87-103 Have Been Assigned. <http://hadvwg.gmu.edu>
- [13] Lin, M.R., Yang, S.L., Gong, Y.N., *et al.* (2011) Clinical and Molecular Features of Adenovirus Type 2, 3, and 7 Infections in Children in an Outbreak in Taiwan, 2011. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.004>
- [14] Haque, E., Banik, U., Monowar, T., Anthony, L. and Adhikary, A.K. (2018) Worldwide Increased Prevalence of Human Adenovirus Type 3 (HAdV-3) Respiratory Infections Is Well Correlated with Heterogeneous Hypervariable Regions (HVRs) of Hexon. *PLOS ONE*, **13**, e0194516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194516>
- [15] Motamedifar, M., Amini, E. and Talezadeh Shirazi, P. (2013) Frequency of Rotavirus and Adenovirus Gastroenteritis among Children in Shiraz, Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **15**, 729-733. <https://doi.org/10.5812/ircmj.4415>
- [16] Xu, D., Chen, L., Wu, X. and Ji, L. (2022) Molecular Typing and Epidemiology Profiles of Human Adenovirus Infection among Hospitalized Patients with Severe Acute Respiratory Infection in Huzhou, China. *PLOS ONE*, **17**, e0265987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265987>
- [17] Yao, L.H., Wang, C., Wei, T.L., *et al.* (2019) Human Adenovirus among Hospitalized Children with Respiratory Tract Infections in Beijing, China, 2017-2018. *Virology Journal*, **16**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1185-x>
- [18] Xie, L., Zhang, B., Xiao, N., *et al.* (2019) Epidemiology of Human Adenovirus Infection in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infections in Hunan, China. *Journal of Medical Virology*, **91**, 392-400.

- <https://doi.org/10.1002/jmv.25333>
- [19] Price, R.H.M., Graham, C. and Ramalingam, S. (2019) Association between Viral Seasonality and Meteorological Factors. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 929. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37481-y>
 - [20] Sandkovsky, U., Vargas, L. and Florescu, D.F. (2014) Adenovirus: Current Epidemiology and Emerging Approaches to Prevention and Treatment. *Current Infectious Disease Reports*, **16**, Article No. 416. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0416-y>
 - [21] Lee, J., Choi, E.H. and Lee, H.J. (2010) Comprehensive Serotyping and Epidemiology of Human Adenovirus Isolated from the Respiratory Tract of Korean Children over 17 Consecutive Years (1991-2007). *Journal of Medical Virology*, **82**, 624-631. <https://doi.org/10.1002/jmv.21701>
 - [22] Liu, C., Xiao, Y., Zhang, J., *et al.* (2015) Adenovirus Infection in Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections in Beijing, China, 2007 to 2012. *BMC Infectious Diseases*, **15**, Article No. 408. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1126-2>
 - [23] Huang, X., Yi, Y., Chen, X., *et al.* (2021) Clinical Characteristics of 204 Children with Human Adenovirus Type 7 Pneumonia Identified by Whole Genome Sequencing in Liuzhou, China. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **40**, 91-95. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002925>
 - [24] Yakovlev, A.S., Belyaetdinova, I.K., Mazankova, L.N., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Infection in Children in Moscow in 2020: Clinical Features and Impact on Circulation of Other Respiratory Viruses: SARS-CoV-2 Infection in Children in Moscow in 2020. *International Journal of Infectious Diseases*, **116**, 331-338. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.358>
 - [25] Poole, S., Brendish, N.J. and Clark, T.W. (2020) SARS-CoV-2 Has Displaced Other Seasonal Respiratory Viruses: Results from a Prospective Cohort Study. *Journal of Infection*, **81**, 966-972. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.010>
 - [26] Nemerow, G.R., Pache, L., Reddy, V. and Stewart, P.L. (2009) Insights into Adenovirus Host Cell Interactions from Structural Studies. *Virology*, **384**, 380-388. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.10.016>
 - [27] Shieh, W.J. (2021) Human Adenovirus Infections in Pediatric Population—An Update on Clinico-Pathologic Correlation. *Biomedical Journal*, **45**, 38-49. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.009>
 - [28] Seth, P. (1994) Mechanism of Adenovirus-Mediated Endosome Lysis: Role of the Intact Adenovirus Capsid Structure. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **205**, 1318-1324. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2809>
 - [29] Murti, K.G., Davis, D.S. and Kitchingman, G.R. (1990) Localization of Adenovirus-Encoded DNA Replication Proteins in the Nucleus by Immunogold Electron Microscopy. *Journal of General Virology*, **71**, 2847-2857. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-12-2847>
 - [30] Stasiak, A.C. and Stehle, T. (2020) Human Adenovirus Binding to Host Cell Receptors: A Structural View. *Medical Microbiology and Immunology*, **209**, 325-333. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00645-2>
 - [31] Persson, B.D., John, L., Rafie, K., *et al.* (2021) Human Species D Adenovirus Hexon Capsid Protein Mediates Cell Entry through a Direct Interaction with CD46. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2020732118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2020732118>
 - [32] Tan, D., Fu, Y., Xu, J., *et al.* (2016) Severe Adenovirus Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults: Chest Radiographic and CT Findings. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 848-854. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.38>
 - [33] Shachor-Meyouhas, Y., Hadash, A., Kra-Oz, Z., *et al.* (2019) Adenovirus Respiratory Infection among Immunocompetent Patients in a Pediatric Intensive Care Unit during 10-Year Period: Co-morbidity Is Common. *Israel Medical Association Journal*, **21**, 595-598.
 - [34] Xu, N., Chen, P. and Wang, Y. (2020) Evaluation of Risk Factors for Exacerbations in Children with Adenoviral Pneumonia. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4878635. <https://doi.org/10.1155/2020/4878635>
 - [35] Gu, J., Su, Q.Q., Zuo, T.T. and Chen, Y. (2021) Adenovirus Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 228 Case Reports. *Infection*, **49**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01484-7>
 - [36] Hussain, S.A., Zafar, A., Faisal, H., Vasylyeva, O. and Imran, F. (2021) Adenovirus-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. *Cureus*, **13**, e14194. <https://doi.org/10.7759/cureus.14194>
 - [37] Zhang, X.F., Tan, C.B., Yao, Z.X., Jiang, L. and Hong, S.S. (2021) Adenovirus Infection-Associated Central Nervous System Disease in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **40**, 205-208. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003000>
 - [38] Tian, X., Fan, Y., Wang, C., *et al.* (2021) Seroprevalence of Neutralizing Antibodies against Six Human Adenovirus Types Indicates the Low Level of Herd Immunity in Young Children from Guangzhou, China. *Virologica Sinica*, **36**, 373-381. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00307-1>
 - [39] Zhao, M.C., Guo, Y.H., Qiu, F.Z., *et al.* (2020) Molecular and Clinical Characterization of Human adenovirus Associated with Acute Respiratory Tract Infection in Hospitalized Children. *Journal of Clinical Virology*, **123**, Article ID: 104254. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104254>

- [40] Zhou, Y., Wang, J., Chen, W., *et al.* (2020) Impact of Viral Coinfection and Macrolide-Resistant Mycoplasma Infection in Children with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 633. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05356-1>
- [41] Thibeault, C., Suttorp, N. and Opitz, B. (2021) The Microbiota in Pneumonia: From Protection to Predisposition. *Science Translational Medicine*, **13**, eaba0501. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba0501>
- [42] Wei, J., Wu, S., Jin, X., Zhang, J. and Pan, S. (2022) Association of *Mycoplasma pneumoniae* Coinfection with Adenovirus Pneumonia Severity in Children. *Allergologia et Immunopathologia*, **50**, 31-36. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i1.476>
- [43] Wang, X., Tan, X. and Li, Q. (2022) The Difference in Clinical Features and Prognosis of Severe Adenoviral Pneumonia in Children of Different Ages. *Journal of Medical Virology*, **94**, 3303-3311. <https://doi.org/10.1002/jmv.27680>
- [44] Spaeder, M.C. (2013) Severe Adenoviral Respiratory Infection in Children. *Intensive Care Medicine*, **39**, 1157-1158. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2893-0>
- [45] Walls, T., Shankar, A.G. and Shingadia, D. (2003) Adenovirus: An Increasingly Important Pathogen in Paediatric Bone Marrow Transplant Patients. *The Lancet Infectious Diseases*, **3**, 79-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00515-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00515-2)
- [46] Demey, B., Brault, C., Maizel, J. and Francois, M. (2021) From Upper Respiratory Symptoms to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Case Report of a Human Adenovirus Infection in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *Pathogens*, **10**, Article No. 340. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030340>
- [47] La Fay, C., Bosdure, E., Baravalle-Einaudi, M., *et al.* (2020) Severe Adenovirus Pneumonia with Hemophagocytic Syndrome and Respiratory Failure. *Archives de Pédiatrie*, **27**, 383-385. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.07.003>
- [48] Rocholl, C., Gerber, K., Daly, J., Pavia, A.T. and Byington, C.L. (2004) Adenoviral Infections in Children: The Impact of Rapid Diagnosis. *Pediatrics*, **113**, e51-e56. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e51>
- [49] Ljungman, P., Ribaud, P., Eyrich, M., *et al.* (2003) Cidofovir for Adenovirus Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **31**, 481-486. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703798>
- [50] Yusuf, U., Hale, G.A., Carr, J., Gu, Z., Benaim, E., *et al.* (2006) Cidofovir for the Treatment of Adenoviral Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Transplantation*, **81**, 1398-1404. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000209195.95115.8e>
- [51] Di Nardo, M., Li Pira, G., Amodeo, A., *et al.* (2014) Adoptive Immunotherapy with Antigen-Specific T Cells during Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Adenovirus-Related Respiratory Failure in a Child Given Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, **61**, 376-379. <https://doi.org/10.1002/pbc.24753>
- [52] Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., *et al.* (2020) Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 9490-9496. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- [53] Peng, H., Chen, F., Zuo, Y., *et al.* (2022) Mortality Reduction in Pediatric Patients with Severe Fatal Human Adenoviral Pneumonia Treated with High Titer Neutralizing Antibodies (NAbs) Plasma: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03225-1>
- [54] Tian, X., Jiang, Z., Fan, Y., Qiu, S., Zhang, L., Li, X., Zhou, Z., Liu, T., Ma, Q., Lu, X., Zhong, B. and Zhou, R. (2018) A Tetravalent Vaccine Comprising Hexon-Chimeric Adenoviruses Elicits Balanced Protective Immunity against Human Adenovirus Types 3, 7, 14 and 55. *Antiviral Research*, **154**, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.04.001>
- [55] Jefferson, T., Del Mar, C.B., Dooley, L., *et al.* (2020) Physical Interventions to Interrupt or Reduce the Spread of Respiratory Viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD006207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub5>
- [56] Tatsumi, C., Iizuka, S., Mita, T., Wada, M., Hanaoka, N. and Fujimoto, T. (2018) First Identification of Human Adenovirus 57 (HAdV-57) in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, **71**, 259-263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub5>
- [57] 方峰. 儿童腺病毒肺炎的病原诊断与抗病毒治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(22): 1681-1684.
- [58] Kalu, S.U., Loeffelholz, M., Beck, E., *et al.* (2010) Persistence of Adenovirus Nucleic Acids in Nasopharyngeal Secretions: A Diagnostic Conundrum. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **29**, 746-750. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d743c8>
- [59] Song, E., Wang, H., Kajon, A.E., *et al.* (2016) Diagnosis of Pediatric Acute Adenovirus Infections: Is a Positive PCR Sufficient? *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, 827-834. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001119>