

• 综 述 •

呼吸道合胞病毒的治疗药物研发进展

潘永刚, 刘晓志, 高 健, 王志明*

华北制药集团新药研究开发有限责任公司 抗体药物研制国家重点实验室, 河北 石家庄 050015

摘 要: 呼吸道合胞病毒 (RSV) 是婴幼儿、老年人和免疫功能低下者诱发下呼吸道感染的主要原因。RSV 引起严重的呼吸系统疾病, 与长期喘息和后期哮喘风险增加有关。虽然 RSV 疫苗的开发已经有 50 多年, 仍然没有批准上市的疫苗, 对于预防和治疗 RSV 感染的疫苗和有效治疗药物尚未满足临床需求。帕利珠单抗和利巴韦林目前可用于 RSV 感染的预防和治疗, 但不完全有效。因此需要针对 RSV 的预防和治疗提出新的疗法, 用于满足临床医疗需求。近 10 年来, 新抗病毒药物和单克隆抗体的研发, 已经显示出对 RSV 治疗的临床应用前景, 并且可能在未来几年陆续上市。尽管 RSV 融合蛋白 (F 蛋白) 已成为小分子抑制剂和单克隆抗体最受欢迎的靶点, 但靶向病毒其他蛋白质的新方法也得到了发展。同时针对逃逸株, 可能会采用联合用药, 用于 RSV 病毒的治疗。对处于不同临床研发阶段的抗 RSV 病毒药物和单克隆抗体进行了综述。

关键词: 呼吸道合胞病毒; 单克隆抗体; 帕利珠单抗; 利巴韦林

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)02 - 0433 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.050

Research progress on drugs in treatment of respiratory syncytial virus

PAN Yong-gang, LIU Xiao-zhi, GAO Jian, WANG Zhi-ming

State Key Laboratory of Antibody Research and Development; New Drug Research and Development Company Ltd., North China Pharmaceutical Corporation, Shijiazhuang 050015, China

Abstract: Respiratory syncytial virus (RSV) is the major cause inducing lower respiratory tract infection for infants, the elderly, and immunocompromised persons. Respiratory diseases caused by RSV are associated with long-term breath and an increased risk of later asthma. Although the development of RSV vaccine has been for 50 years, there is still no approved vaccine for the prevention and treatment of RSV infection. The vaccine and effective drugs in treatment of RSV infection has not meet clinical needs. Palivizumab and ribavirin are currently the only available in the prevention and treatment of RSV infection, but not completely effective. Therefore it is necessary for the prevention and treatment of RSV new therapies to meet the clinical medical needs. In the past 10 years, the development of new antiviral drugs and monoclonal antibody has shown the prospect of clinical application of RSV treatment, and may become available in the next few years. Although the RSV fusion protein (F protein) has become the most popular target for small molecule inhibitors and monoclonal, the new method to other virus protein targets has also been developed. At the same time for the escape mutants, the drug combination may be used in treatment of RSV virus. In this paper, anti RSV drugs and monoclonal antibodies in different clinical stages are reviewed.

Key words: respiratory syncytial virus; monoclonal antibodies; palivizumab; ribavirin

幼儿易发呼吸道感染, 其中呼吸道合胞病毒 (RSV) 是导致幼儿急性下呼吸道疾病和住院的主要因素。全球范围内, 每年 RSV 导致 3 380 万 5 岁以

下的儿童患病, 其中因急性下呼吸道疾病的 340 万患儿需要住院治疗^[1-4]。RSV 是属于肺炎链球菌科的包膜病毒。RSV 基因组由编码 11 种蛋白的 10 个

收稿日期: 2017-11-15

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制专项 (2017ZX09303008)

作者简介: 潘永刚, 男, 研究方向为生物制品质量研究与质量控制。Tel: (0311)859920526 E-mail: 13073182298@163.com

*通信作者 王志明, 工作于华北制药集团新药研究开发有限责任公司。

基因组成：非结构蛋白1和2(NS1和NS2)、核蛋白(N)、磷蛋白(P)、基质蛋白(M)、小疏水蛋白(SH)、融合蛋白(F)、附着糖蛋白(G)、大RNA依赖性RNA聚合酶(L)和转录抗体终止子蛋白(M2-1)和M2-2蛋白。尽管针对RSV复制、发病机制和传播进行了深入的研究^[5-6]，但至今仍没有疫苗批准上市^[7-8]。批准用于预防和治疗药物是帕利珠单抗和利巴韦林，临床推荐使用这两种药物用于RSV感染的高风险患者，但其效果存在争议^[9]。目前，处于不同研发阶段的疫苗和治疗药物，可能在未来几年批准上市用于抗RSV感染的治疗。由于RSV可能发生逃避突变，会降低药物治疗效果，此外还应保护小儿、免疫力低下老年及成人远离RSV病毒^[10-11]。对于婴幼儿和老年人，RSV仍然是重要的病原体。现在临床使用的两种抗病毒药物不足以预防和治疗RSV感染。虽然不同作用机制的几种抑制RSV复制的药物和单克隆抗体已经取得实质性进展，但大多数抗病毒研究集中在RSV融合抑制剂和核蛋白抑制剂。临床试验为这些RSV抑制剂的发展提供了进一步的支撑。随着临床研究的深入，针对危险人群的抗RSV药物有望获得批准，但仍需要开发第2代广谱RSV抑制剂。

抗病毒药物的研究导致新型RSV药物抑制剂的出现^[12]。依照药物同病毒及宿主相互作用机制的不同，这些抑制剂可以分为RSV病毒颗粒失活剂、RSV复制/蛋白质合成抑制剂、RSV细胞结合抑制剂、RSV入侵细胞抑制剂和细胞凋亡的宿主细胞调节剂等。这些抗病毒药物处于不同的临床研究阶段。本研究按照核苷酸合成抑制剂、融合抑制剂和非融合非核苷酸合成抑制剂的分类对其进行介绍。

1 核苷酸合成抑制剂

核苷酸合成抑制剂是包含一个碱基或一个链接核糖样部分碱基的核苷类似物，可以被病毒聚合酶包裹进而终止核苷酸的聚合反应抑制病毒复制。利巴韦林就是核苷类似物，是唯一获准用于RSV下呼吸道感染住院患者的抗病毒药物。虽然最近数据表明，利巴韦林可能降低死亡率，但其疗效和安全性仍存在争议。

RNA依赖的RNA聚合酶复合物是抗RSV药物的一个新靶点，因为它没有细胞同源基因，其组成部分在病毒株间高度保守。RNA聚合酶复合物的作用机制包括调节蛋白质间以及RNA-蛋白质间的相互作用。RSV聚合酶至少参与3种酶反应：(1)

RNA聚合(合成病毒基因组和病毒mRNA)；(2)封盖活性；(3)甲基转移酶活性。病毒RSV聚合酶参与RSV病毒的L和P蛋白复合物的合成，而基因组复制和转录酶活性还需要N和N Plus M2-1蛋白的参与。P蛋白介导了携带核糖核蛋白(RNP，N蛋白和病毒RNA复合物) L蛋白和M2-1蛋白的相互作用。RNP中P和N蛋白的相互作用是病毒复制的关键和药物作用靶点。这些抑制剂分子可以干扰蛋白间的相互作用，为设计发现新RSV抑制药物提供依据。

1.1 ALS-8176

ALS-8176是一种核苷类似物，可终止RNA链合成，抑制L蛋白聚合，可以降低85%以上志愿者的呼吸道合胞病毒的病毒载量。对接种RSV的健康成人，连续5d使用ALS-8176。使用鼻腔药物清洗，治疗降低73%~88%的RSV病毒载量，并且具有剂量相关性，ALS-8176治疗2d后，检测不到RSV的RNA，而安慰剂治疗的志愿者的第7天检测不到RSV的RNA。体外检测了ALS-8176的抗病毒性，并定位其作用位点是RSV L蛋白的保守区III，在用ALS-8176处理的RSV感染的患者体内没有检测到耐药病毒。这一令人鼓舞的结果表明，RSV没有对ALS-8176产生耐药性，并能有效抑制RSV复制。

1.2 GS-5734

GS-5734是一种具有体外抗RSV抗病毒活性的核苷类似物，通过抑制新生病毒RNA转录，这种药物抑制RSV病毒RNA聚合酶催化的RNA合成。GS-5734已被证明可能抑制埃博拉病毒(EBOV) RNA聚合酶活性，目前处于临床研发阶段。由于RSV RNA聚合酶与EBOV RNA聚合酶的催化亚结构域具有高度的序列和结构同源性，因此这种药物也可能在体内显示出针对RSV的抗病毒活性。

2 融合抑制剂

病毒与宿主关系的基础研究为病毒和宿主相互作用研究、病毒复制和肺部病变研究提供了新支撑。有几种策略可以用于阻止RSV病毒结合和入侵。抑制RSV复制中细胞因子的作用是抗病毒的另一种策略。基于蛋白质组学的策略研究，对与RSV共同纯化的宿主肌动蛋白结合蛋白、细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖研究和分子伴侣蛋白(HSP70和HSP90)等蛋白质进行了研究。RSV结合和进入宿主上皮细胞，很可能取决于在病毒介导信号的上皮细胞上的共同受体，另外，RSV的F蛋白具有影响

病毒载量和黏蛋白诱导的结构域^[13]。小分子药物和 RSV 的 F 蛋白结合并抑制膜融合,通常和 F 蛋白的融合前构象亚稳定结合^[14]。一些小分子药物抑制剂稳定 F 蛋白构象,防止结构重排发生膜融合。最近,RSV 的 F 蛋白晶体结构研究为药物的作用模式和耐药性研究提供了结构基础^[15]。

2.1 GS-5806

RSV 融合抑制剂是有效的抗病毒药物,其有效性在 RSV 感染的动物模型中得到验证。最近研究显示,GS-5806 选择性地对几种 A 和 B 亚型的 RSV 具有抑制作用。GS-5806 是一种口服型的 RSV 抑制剂,可以阻断病毒-细胞融合过程,阻止 RSV 进入,是一种 F 蛋白变构阻断剂。GS-5806 在人气道上皮细胞的研究中表现出高效力。增加时间和温度变化的研究表明 GS-5806 不阻断 RSV 与细胞的连接,但会干扰病毒进入。RSV 实验感染的健康成年人的临床试验表明,GS-5806 口服治疗可以降低病毒载量,黏液质量,并降低症状评分。尽管在有效性研究中得到了预期结果,但是临床研究中出现了 GS-5806 的耐药毒株,也出现了其他 RSV 融合抑制剂(如 VP-14637)的交叉耐药毒株,但是这些耐药毒株对帕利珠单抗和利巴韦林保持完全敏感。

2.2 VP-14637

VP-14637 是 ViroPharma 公司的一种融合抑制剂,临床前研究证明了其可以阻断 RSV 感染。体外研究显示,这种药物对 75 种 RSV A 和 B 亚型临床分离株具有抗病毒活性。使用干粉吸入器能将 VP-14637 快速送达患者的呼吸道,2012 年,启动了感染 RSV 健康受试者的 VP-14637 (MDT-367) 药效的临床研究,但因未知原因实验停止^[16]。

2.3 其他

JNJ-53718678、BTA-C585 和 AK-0529 是处于临床开发中的 3 种融合抑制剂。一项对感染 RSV 的 37 例健康志愿者的研究显示,JNJ-53718678 降低了 RSV 病毒载量、疾病严重程度和症状持续时间^[17]。BTA-C585 在大鼠实验中表现出 RSV 抗病毒活性,已经完成了健康志愿者和 RSV 感染者的 3 项临床研究,但结果尚未公布。AK-0529 通过阻断病毒进入和细胞融合,抑制了 RSV 复制。一项口服给药 AK-0529 的随机、双盲、安慰剂对照的 I 期临床研究中,对药物的安全性、耐受性和药动学进行了评估。结果显示 AK-0529 耐受良好,安全性极好。目前,正在进行感染 RSV 的住院婴儿的 AK-0529 临

床试验(NCT02654171)。

多项研究显示,抗病毒药物 VP-14637、GS-5806 和 BTA-C585 具有相似的抑制 RSV 融合的抗病毒机制,同时耐药 RSV 突变体也显示出对这些抑制剂的交叉耐药性。逃逸突变可能发生在与抑制剂直接接触的残基上,或构象的柔性区域,而干扰抑制剂的结合。至少有 3 种耐药机制:(1)正构机制,突变位点是与抑制剂直接接触的氨基酸;(2)变构机制,突变位点是于远离结合位点的氨基酸,阻止或调整构象变化以干扰抑制剂的结合;(3)动力学耐受机制,这种突变增加了融合前 F 蛋白的不稳定性,增加触发速率并减少抑制剂结合的机会。这些机制并不是单独发挥作用,因为有一些突变,不但影响药物结合同时也增加使融合前 F 蛋白的不稳定性。尽管出现了对多种融合抑制剂具有抗性的 RSV 变体,但值得注意的是,耐药病毒通常不会像野生型 RSV 一样在体外繁殖,这表明病毒对于抑制剂的逃逸是需要适合度代价的。

3 非融合非核苷酸合成抑制剂

3.1 核蛋白抑制剂

RSV 核蛋白对于病毒装配和复制是必需的,并在 RSV A 和 B 亚型中是最保守的基因之一,为抗病毒治疗的重要靶点。一种新化合物 RSV604 通过直接与 N 蛋白结合,抑制 RNA 合成释放。在一项双盲、随机、安慰剂对照的 RSV604 临床研究中,志愿者为干细胞移植后 RSV 感染的成人。由于患者数量少、基础条件复杂及 RSV 季节性等限制,与安慰剂相比未观察到病毒载量变化的显著性差异^[18]。

小干扰 RNA (siRNA) 技术被用于 RSV 的治疗。ALN-RSV01 是一种与核蛋白基因高度保守区域互补的双链 siRNA 双链体(19-核苷酸),在预防和治疗模型中都是一种有效的抗病毒药物。与对照组相比,这种 siRNA 已显示在小鼠实验中减少 RSV 病毒载量 3 个对数。在一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中,将 ALN-RSV01 作为鼻腔喷雾剂施用于感染 RSV 的患者,与安慰剂相比,ALN-RSV01 治疗使 RSV 滴度降低了 38%,并且随着时间的推移也降低 RSV 感染。在随后的临床试验中,ALN-RSV01 显示降低了肺移植受者 RSV 感染后闭塞性细支气管炎综合征的风险。进入临床试验后,RSV604 和 ALN-RSV01 的研发停止。

3.2 抗-F 蛋白单克隆抗体

单克隆抗体已被用于住院患儿 RSV 的防治。

虽然新研发的重组单克隆抗体处于不同的发育阶段^[19-20],但目前唯一获得批准的预防性治疗只有帕利珠单抗。但因其价格昂贵,通常只针对 RSV 感染严重的患儿使用。

3.2.1 帕利珠单抗 帕利珠单抗是一种 IgG1 型的 RSV 中和单克隆抗体,作用位点是 F 蛋白抗原位点 II 的保守表位,抑制 F 蛋白介导的细胞融合。临床前研究显示用这种单克隆抗体预防降低了棉鼠下呼吸道 RSV 的复制^[21]。另几项临床试验表明,帕利珠单抗可降低 RSV 在高危患儿的住院风险。然而,2014 年,美国儿科学会传染病委员会得出结论,药物对于妊娠 29 周以上出生婴儿的临床获益有限,加上成本高昂,帕利珠单抗不在这个年龄段使用^[22]。目前,正在对 RSV-细支气管炎 (NCT02442427) 治疗 3 个月以下婴儿的帕利珠单抗临床实验正在进行中。

3.2.2 REGN2222 REGN2222 是针对 F 蛋白的全人源的单克隆抗体,用于预防而非治疗,并已被证明有效减少棉鼠中 RSV 病毒的复制。在健康成人中进行了两项临床研究,以评估 REGN2222 的安全性、耐受性、药动学和免疫原性,并表明该抗体具有良好的耐受性,其半衰期长并免疫原性低。目前,Regeneron Pharmaceuticals 公司正在进行 III 期临床研究,以评估 REGN2222 对预防早产儿 RSV 感染的疗效和安全性 (NCT02325791)。

3.2.3 MEDI8897 MEDI8897 是一种修饰的 Fc 的重组人 IgG1 κ 型单克隆抗体,半衰期较长,是一种来源于融合前特异性单克隆抗体 D25 的变体,用于预防而非治疗,通过结合病毒粒子和感染细胞上的融合前构象的 F 蛋白来实现 RSV 的中和。在一项 I 期健康成年人安慰剂对照研究中,MEDI8897 平均半衰期是 85~117 d (单次剂量 300、1 000 或 3 000 mg 静脉注射或 100、300 mg 肌肉注射)。在安慰剂和 MEDI8897 受试者中都检测到抗药物抗体反应,并且 MEDI8897 的安全性与安慰剂类似。上述结果支持其针对第 1 个 RSV 季节婴儿的临床研究。

3.2.4 ALX-0171 ALX-0171 是一种纳米抗体三聚体,同 F 蛋白的抗原性位点 II 并中和 RSV,ALX-0171 在阻断 RSV 复制方面优于帕利珠单抗,作为预防性使用时非常有效地降低 RSV 滴度,作为治疗使用可直接递送到棉鼠肺部。ALX-0171 的物理稳定性使其能够抵抗药物雾化时所需的极端条件。ALX-0171 是首个通过雾化直接输送到肺部的

纳米抗体治疗药物。目前已经完成了 4 项临床试验,首项婴儿的 I/II a 期结果显示,与安慰剂相比,吸入 ALX-0171 的治疗可以减少病毒载量而直接影响 RSV 复制。在鼻内治疗后的受试者血清中检测到 ALX-0171,抗药物抗体对其药动学无影响。一项针对 RSV 下呼吸道感染住院患儿的 II b 期临床研究,针对剂量范围疗效研究开始于 2017 年 1 月 (NCT02979431)。

4 结语

RSV 抗病毒策略依赖于少数药物和抗体方法,即帕利珠单抗,作为有效但成本昂贵。至今仍缺乏安全有效的 RSV 疫苗,来控制疾病的感染。近期没有 RSV 抗病毒药物上市,大多数的疫苗研发都失败了^[23-26]。

由于 F 蛋白七肽重复区域 B 对于融合抑制剂的广泛敏感性,以及异常泛耐药性的报道,未来研究方向集中于 RSV 聚合酶抑制剂中的 F 蛋白抑制剂领域。在 RNA 合成的不同阶段 RSV 的 RNA 聚合酶复合物同配体结合的结构研究,有助于发现针对 RNA 聚合酶复合物其他靶点 (L 蛋白) 的新型抑制剂。一些 L 蛋白抑制剂处于临床前研究阶段,如 AZ-27、BI-D、YM-53403、PC789 和 EP-023938,还有一些处于临床研究阶段^[27]。

RSV 复制周期依赖于多种宿主蛋白和途径,因此有研究者提出将宿主因子作为靶点开发抗病毒药物的新策略。这种方法的主要优点是,RSV 逃逸突变体出现的可能性较低,但主要挑战是任何避免不希望脱靶效应和毒性。有多种途径可以考虑开发抗病毒药物,包括阻断 RSV 进入宿主细胞的受体。这些受体包括核仁素、膜联蛋白 II、CX3CR1、TLR4 和凝集素。这些受体涉及与 RSV 的 F 和 G 蛋白的相互作用。F 蛋白的结晶学研究,为更好认识膜融合过程中有关结构和抗原性的改变提供了依据。DS-Cav1 和抑制剂结合的结构分析,进一步推动了对不同逃避突变机制的理解。G 蛋白晶体结构尚未解决,一旦可用,它将提供有关 G 蛋白同 CX3CR1 和其他宿主蛋白相互作用的机制。这对于更好地理解抑制模式是必要的,为新型 RSV 抑制剂提供帮助。

为了增加抗病毒效力,应该探索结合抑制剂的协同效应。这种联合方法也可能会限制 RSV 耐药变异体的出现。随着越来越多的 RSV 抗病毒药物进入临床试验,将为评估药物间协同效应及广泛耐药性的确定提供更多可能。

随着 RSV 疫苗和抗病毒药物的开发和应用,很

可能出现 RSV 的逃逸突变体。应积极的推进抗病毒药物和疫苗的开发,已满足婴儿、老年人和免疫功能低者的 RSV 感染问题。目前越来越多的临床疫苗和药物试验支持对 RSV 抗病毒策略的高度兴趣。由于 RSV 疫苗安全有效问题的存在,抗病毒 RSV 药物研发继续升温,尤其是小分子药物。

参考文献

- [1] Ramagopal G, Brow E, Mannu A, *et al.* Demographic, clinical and hematological profile of children with bronchiolitis: a comparative study between respiratory syncytial virus [RSV] and [Non RSV] groups [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(8): SC05-SC08.
- [2] Míguez A, Iftimi A, Montes F. Temporal association between the influenza virus and respiratory syncytial virus (RSV): RSV as a predictor of seasonal influenza [J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(12): 2621-2632.
- [3] Wheeler S M, Dotters-Katz S, Heine R P, *et al.* Maternal effects of respiratory syncytial virus infection during pregnancy [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(11): 1951-1955.
- [4] Paynter S, Ware R S, Sly P D, *et al.* Respiratory syncytial virus seasonality in tropical Australia [J]. *Aust N Z J Public Health*, 2015, 39(1): 8-10.
- [5] Zhou L, Xiao Q, Zhao Y, *et al.* The impact of viral dynamics on the clinical severity of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8): 1276-1284.
- [6] Tuan T A, Thanh T T, Hai Nt, *et al.* Characterization of hospital and community-acquired respiratory syncytial virus in children with severe lower respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2010 [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9(3): 110-119.
- [7] Eroglu E, Singh A, Bawage S, *et al.* Immunogenicity of RSV F DNA vaccine in BALB/c mice [J]. *Adv Virol*, 2016, 2016: 7971847.
- [8] Zhu T, Zhang C, Yu L, *et al.* The preventive effect of vaccine prophylaxis on severe respiratory syncytial virus infection: a meta-analysis [J]. *Virol Sin*, 2015, 30(5): 371-378.
- [9] Glick A F, Kjelleren S, Hofstetter A M, *et al.* RSV hospitalizations in comparison with regional RSV activity and inpatient palivizumab administration, 2010-2013 [J]. *Hosp Pediatr*, 2017, 7(5): 271-278.
- [10] Binder W, Thorsen J, Borczuk P. RSV in adult ED patients: do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(8): 1162-1165.
- [11] Sharma A, Wu W, Sung B, *et al.* Respiratory syncytial virus (RSV) pulmonary infection in humanized mice induces human anti-RSV immune responses and pathology [J]. *J Virol*, 2016, 90(10): 5068-5074.
- [12] Villenave R, Broadbent L, Douglas I, *et al.* Induction and antagonism of antiviral responses in respiratory syncytial virus-infected pediatric airway epithelium [J]. *J Virol*, 2015, 89(24): 12309-12318.
- [13] Van der Gucht W, Leemans A, De Schryver M, *et al.* Respiratory syncytial virus (RSV) entry is inhibited by serine protease inhibitor AEBSF when present during an early stage of infection [J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 157.
- [14] Hause A M, Henke D M, Avadhanula V, *et al.* Sequence variability of the respiratory syncytial virus (RSV) fusion gene among contemporary and historical genotypes of RSV/A and RSV/B [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175792.
- [15] Killikelly A M, Kanekiyo M, Graham B S. Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34108.
- [16] Feng Q, Su Z, Song S, *et al.* Histone deacetylase inhibitors suppress RSV infection and alleviate virus-induced airway inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(3): 812-822.
- [17] Schroeter A, Groh I A, Del Favero G, *et al.* Inhibition of topoisomerase II by phase II metabolites of resveratrol in human colon cancer cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(12): 2448-2459.
- [18] Vissers M, Schreurs I, Jans J, *et al.* Antibodies enhance CXCL10 production during RSV infection of infant and adult immune cells [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 458-464.
- [19] Boukhvalova M, Blanco J C, Falsey A R, *et al.* Treatment with novel RSV Ig RI-002 controls viral replication and reduces pulmonary damage in immunocompromised *Sigmodon hispidus* [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(1): 119-126.
- [20] Perron M, Stray K, Kinkade A, *et al.* GS-5806 inhibits a broad range of respiratory syncytial virus clinical isolates by blocking the virus-cell fusion process [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(3): 1264-1273.
- [21] Cullen L M, Schmidt M R, Morrison T G. The importance of RSV F protein conformation in VLPs in stimulation of neutralizing antibody titers in mice previously infected with RSV [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(12): 2814-2823.

- [22] Straňák Z, Saliba E, Kosma P, *et al.* Predictors of RSV LRTI hospitalization in infants born at 33 to 35 weeks gestational age: a large multinational study (PONI) [J]. *PloS one*, 2016, 11(6): e0157446.
- [23] Ali A, Yousafzai M T, Waris R, *et al.* RSV associated hospitalizations in children in Karachi, Pakistan: implications for vaccine prevention strategies [J]. *J Med Virol*, 2017, 89(7): 1151-1157.
- [24] Jaberolansar N, Toth I, Young P R, *et al.* Recent advances in the development of subunit-based RSV vaccines [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 15(1): 53-68.
- [25] Hua Y, Jiao Y Y, Ma Y, *et al.* DNA vaccine encoding central conserved region of G protein induces Th1 predominant immune response and protection from RSV infection in mice [J]. *Immunol Lett*, 2016, 179: 95-101.
- [26] Widjoatmodjo M N, Bogaert L, Meek B, *et al.* Recombinant low-seroprevalent adenoviral vectors Ad26 and Ad35 expressing the respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein induce protective immunity against RSV infection in cotton rats [J]. *Vaccine*, 2015, 33(41): 5406-5414.
- [27] Chu H Y, Tielsch J, Katz J, *et al.* Transplacental transfer of maternal respiratory syncytial virus (RSV) antibody and protection against RSV disease in infants in rural Nepal [J]. *J Clin Virol*, 2017, 95: 90-95.