

• 综 述 •

儿童呼吸道合胞病毒感染的药物治疗研究进展及其预防策略

高微微, 邹映雪*

天津市儿童医院/天津大学儿童医院 马场院区 呼吸科, 天津 300074

摘 要: 呼吸道合胞病毒是引起儿童下呼吸道感染的主要原因, 目前临床主要的治疗措施为对症支持治疗, 尚缺乏特异性抗病毒药物和安全有效的预防措施。近年来, 多种新型药物已经进入了临床研究后阶段, 部分药物已上市。综述了治疗呼吸道合胞病毒的早期和新型抗病毒药物的研究进展以及呼吸道合胞病毒主动、被动免疫预防策略, 旨在提高临床医生对儿童呼吸道合胞病毒防治策略的认识。

关键词: 早期抗病毒药物; 新型抗病毒药物; 呼吸道合胞病毒; 主动免疫; 被动免疫

中图分类号: R985; R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)08 - 2073 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.043

Research progress on drug therapy and prevention strategies of respiratory syncytial virus infection in children

GAO Wei-wei, ZOU Ying-xue

Department of Respiratory, Machang District, Tianjin Children's Hospital/Tianjin University Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Abstract: Respiratory syncytial virus (RSV) is the main cause of lower respiratory tract infection in infants. At present, the main clinical treatment measures for RSV were symptomatic support treatment, and there was still a lack of specific antiviral drug and safe and effective preventive measures. In recent years, many drugs have entered the post-clinical research phase, and some drugs have been on the market. This article reviews the research progress of early antiviral drug and new antiviral drug for the treatment of RSV, as well as the prevention strategies of active and passive immunity of RSV, in order to improve clinicians' understanding of the prevention and treatment strategies of children's RSV.

Key words: early antiviral drug; new antiviral drug; respiratory syncytial virus; active immunity; passive immunity

呼吸道合胞病毒是引起儿童下呼吸道感染的主要原因, 几乎所有儿童 2 岁前至少感染过 1 次。呼吸道合胞病毒传染性较强, 其基本再生指数为 4.5^[1], 儿童普遍易感。轻症者仅表现为上呼吸道感染, 而对于早产儿和合并有先天性支气管肺发育不良、先天性心脏病、神经肌肉病、免疫抑制等基础疾病的呼吸道合胞病毒感染高风险儿童极易出现急性下呼吸道感染, 发展为重症, 与后期持续肺功能异常和发展为哮喘、过敏致敏率风险增加有关^[2]。2015 年全球范围内呼吸道合胞病毒导致 3 310 万 5

岁以下儿童急性下呼吸道感染, 其中大约 320 万患儿住院、5.96 万死亡, 45% 的呼吸道合胞病毒 - 急性下呼吸道感染住院和住院死亡发生在 6 个月以下婴儿^[3]。多年来呼吸道合胞病毒 - 急性下呼吸道感染的发病率、住院率、死亡率等似乎并没有明显改善, 在全球范围内造成的严重医疗、经济负担形势仍然十分严峻。目前临床主要的治疗措施为对症支持治疗, 尚缺乏特异性抗病毒药物和安全有效的预防措施。

呼吸道合胞病毒属于肺炎病毒科正肺病毒属,

收稿日期: 2023-05-26

基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A)

作者简介: 高微微, 女, 主治医师, 硕士。E-mail: gweiwei417423500@126.com

*通信作者: 邹映雪, 主任医师, 博士。E-mail: zouyingxue@126.com

是单股负链 RNA 病毒,基因组长达 15.2 kb,共编码 11 种蛋白质,其中 G(黏附)蛋白、F(融合)蛋白和 SH(小疏水)蛋白是疏水性跨膜表面糖蛋白,G 蛋白和 F 蛋白是刺激机体产生中和抗体的主要抗原蛋白,G 蛋白主要负责与宿主细胞黏附,F 蛋白在病毒的融合、萌芽和传播中起重要作用,它以融合前(pre-F)和融合后(post-F)两种构象形式存在,具有更多的中和抗体靶向表位和高度的抗原保守性,是目前呼吸道合胞病毒防治药物研发的主要靶点。

近年来,在生物技术的迅猛发展和全球多项政策的支持下,呼吸道合胞病毒抗病毒药物和免疫预防策略的研发有了很大的进展,尤其是新型冠状病毒感染疫情以来,政府和科研人员更是加快了步伐,许多呼吸道合胞病毒的新型抗病毒药物和单克隆抗体、疫苗等研究成果公布,多种药物也已经进入了临床研究后阶段,部分药物已上市,可能改变未来呼吸道合胞病毒防治方向。本文综述了治疗呼吸道合胞病毒的早期抗病毒药物、新型抗病毒药物的研究进展以及呼吸道合胞病毒主动、被动免疫预防策略,旨在提高临床医生对儿童呼吸道合胞病毒防治策略的认识。

1 早期抗病毒药物

早期抗病毒治疗是控制呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的有效策略之一,同时可以通过影响病毒载量减轻疾病传播。

利巴韦林作为美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的呼吸道合胞病毒抗病毒药物,最早在 1972 年,气雾吸入利巴韦林就在实验性呼吸道合胞病毒感染中进行了首次描述,随后在重症呼吸道合胞病毒感染的婴儿中也进行了研究。然而利巴韦林在减少呼吸道合胞病毒-急性下呼吸道感染死亡率、住院时间等方面一直都有争议^[4-5]。1 项共纳入 788 例呼吸道合胞病毒感染者的 Meta 分析结果显示,雾化/口服利巴韦林与安慰剂组相比,患者死亡率无明显差异^[6]。同时,考虑到利巴韦林对患者的潜在毒性和对卫生保健人员安全的担忧,以及给药途径(气雾吸入)的不便、诱发气道痉挛,使其使用目前仅限于免疫功能低下患者的危及生命的呼吸道合胞病毒感染^[4]。第 4 届欧洲白血病感染会议推荐利巴韦林用于治疗急性髓系白血病患者在接受异基因造血干细胞移植后发生的呼吸道合胞病毒感染^[7]。

干扰素具有广谱的抗病毒活性,尤其对 RNA 病

毒有效。I 型干扰素在呼吸道合胞病毒感染中有调节免疫反应和病毒清除的双重特性,已有研究证明在呼吸道合胞病毒感染环境下,新生小鼠不能产生足够的 I 型干扰素,而给予干扰素- α 后可降低呼吸道合胞病毒相关的免疫病理反应和病毒载量,并防止过强的 Th2 型免疫反应和气道高反应^[8],同时,在新生小鼠感染呼吸道合胞病毒前给予干扰素- α 可增强黏膜呼吸道合胞病毒特异性 IgA 的产生^[9],再加上呼吸道黏膜上皮细胞中含有丰富的 I 型干扰素受体,所以提高 I 型干扰素的数量可能为呼吸道合胞病毒治疗策略提供新的思路。临床研究提示干扰素- α 可改善呼吸道合胞病毒相关的临床症状^[10],与其他治疗策略联合使用可能具有相当大的潜力。我国儿童呼吸道合胞病毒相关专家共识指出在常规治疗基础上可试用重组人干扰素- α 进行抗病毒治疗^[11]。

关于糖皮质激素,美国儿科学会和我国指南均不推荐常规应用全身糖皮质激素^[4, 11]。我国指南指出对于有过敏体质或家族史的喘息患者,可试用雾化吸入糖皮质激素联合支气管扩张剂,而白三烯受体拮抗剂和抗菌药物不作为常规推荐用药^[11]。

2 新型抗病毒药物

呼吸道合胞病毒治疗的新型抗病毒药物主要可分为防止病毒进入宿主细胞的融合抑制剂和干扰病毒繁殖或重组的复制抑制剂两大类。

齐瑞索韦(ziresovir、AK-0529)是一种口服抗病毒药物,为呼吸道合胞病毒 F 蛋白融合抑制剂,用于治疗儿童和成人的呼吸道合胞病毒感染。该药物在两个目标人群中均表现出良好的生物利用度和可接受的安全性,已完成 I、II 期临床研究^[12-13]。2020—2022 年 1 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、III 期临床研究在我国进行,旨在评价其在 1~24 月龄呼吸道合胞病毒住院儿童中的安全性、耐受性、药动学、药效学和抗病毒效果,国内多个中心均参与了此项研究,2022 年 4 月爱科百发宣布其达到了 III 期临床试验的主要研究终点,与安慰剂相比显著降低症状评分和病毒载量^[14],成为全球首个成功在儿童患者中完成关键性 III 期临床试验的呼吸道合胞病毒抗病毒药物,国家药品监督管理局已于 2022 年 12 月受理其上市申请(商品名:爱司韦),并纳入优先评审品种,有望短期在国内上市。

普沙托韦(presatovir、GS-5806)也是一种口服呼吸道合胞病毒 F 蛋白融合抑制剂。在 1 项健康成

人的随机、双盲、对照研究中,普沙托韦可降低呼吸道合胞病毒病毒载量和疾病严重程度^[15],具有良好的安全性和药动学特征^[16],主要不良事件为中性粒细胞计数减低和丙氨酸氨基转移酶升高,都不严重^[15]。其在造血干细胞移植受试者呼吸道合胞病毒相关上下呼吸道感染临床试验中虽然也表现出良好的安全性和耐受性,但没有改善病毒学或临床预后、未达到主要研究终点^[17-18]。在肺移植后呼吸道合胞病毒感染成人中的 IIb 期临床试验也显示普沙托韦不能显著改善患者鼻合胞病毒载量、症状或肺功能^[19]。目前没有在儿童中的 II、III 期临床试验。

还有很多尚未到达 III 期临床试验的呼吸道合胞病毒抗病毒药物,如 ALX-0171 (Ablynx 公司)。ALX-0171 是具有抗病毒特性的新型三价纳米体,可以雾化鼻内给药,最新 1 项 IIb 期临床试验显示雾化吸入 ALX-0171 可以降低呼吸道合胞病毒-急性下呼吸道感染患儿的病毒载量,但不能改善临床结局,暂无进一步开发的计划^[20]。而 ALS-008176 是一种新型呼吸道合胞病毒复制抑制剂,通过三磷酸核苷类似物抑制呼吸道合胞病毒复制。1 项共纳入 62 名健康成人的随机、双盲临床试验证实了 ALS-008176 可以使受试者呼吸道合胞病毒病毒载量、病毒载量的曲线下面积、峰值病毒载量和病毒脱落持续时间降低,就其作用机制来说,与融合抑制剂相比,ALS-008176 除了保护未感染的宿主呼吸道上皮细胞外,还抑制呼吸道合胞病毒在已感染细胞内的复制,而融合抑制剂则不会抑制病毒在感染细胞内的复制^[21]。

呼吸道合胞病毒下呼吸道感染一旦确定,抗病毒药物就可能无法改善临床病程,所以未来呼吸道合胞病毒抗病毒药物研究应侧重于显著下呼吸道感染出现之前的早期干预^[20]。另外已有研究发现普沙托韦在实验性治疗期间出现了耐药^[22],所以耐药问题仍需关注。关于抗病毒药物之间的相互作用,有体外试验显示融合抑制剂(普沙托韦或齐瑞索韦)和复制抑制剂(ALS-008176)组合使用表现出协同抗病毒作用,而融合抑制剂之间存在拮抗作用^[23],故不同作用机制药物的联合应用可以被考虑用于进一步的动物和临床试验。

3 主动、被动免疫预防策略

呼吸道合胞病毒的预防,尤其是高危婴幼儿,除了传统的手卫生、呼吸道隔离保护、提倡母乳喂养、避免烟草环境、改善居住条件等,目前主、被

动免疫更受关注。

3.1 被动免疫

关于呼吸道合胞病毒被动免疫问题,目前大家关注度最高的是单克隆抗体,世界卫生组织也在 2021 年制定了关于呼吸道合胞病毒被动免疫理想单克隆抗体的产品特性说明,旨在促进研发高效安全的单克隆抗体。与多克隆抗体相比,其主要优势在于具有极高的中和活性,几乎没有液体超负荷和干扰日常疫苗接种时间表的风险,并且没有传播血源性病原体的可能。目前临床上开发的大多数抗呼吸道合胞病毒单克隆抗体都是针对 F 蛋白病毒表位的 IgG 抗体。

帕利珠单抗(palivizumab)是一种针对呼吸道合胞病毒 F 蛋白的人源化单克隆抗体,1998 年, FDA 批准使用帕利珠单抗主要用于预防由呼吸道合胞病毒感染引起的高危儿童的严重下呼吸道感染,包括≤35 周早产儿、患有慢性肺疾病和有血流动力学显著异常的先天性心脏病患儿。帕利珠单抗半衰期为 28 d,因此建议在呼吸道合胞病毒流行季节按每月 15 mg/kg 肌肉注射,一般来说从 11 月份开始每月使用 1 次,持续 5 个月,通常可以确保整个呼吸道合胞病毒流行季节有足够的血清浓度来发挥最好的作用。然而帕利珠单抗自获批以来,美国儿科学会在不断修订帕利珠单抗在高危儿童中的使用指南,越来越限制其使用,2014 年指南中已不再推荐其用于出生≥29 周且无慢性肺疾病和先心病的早产儿^[24]。目标人群较窄,不能广泛地应用于全部婴幼儿群体,且生产成本高,使用剂量大,这可能是其使用受限的原因之一,目前主要在发达国家使用,我国尚未引进。近几年有关帕利珠单抗的研究大多仍为继续评价其在特殊儿童中的有效性和安全性研究^[25-26]。经过总结多年的文献证据,美国儿科学会于 2023 年 6 月 26 日发表文章指出仍继续支持其 2014 年政策,建议帕利珠单抗应用于预防呼吸道合胞病毒住院风险增加的高危婴幼儿,如慢性肺病、先天性心脏病、唐氏综合征、免疫功能低下、肺解剖结构异常和神经肌肉病、囊性纤维化患者,不建议用于预防其他健康早产儿和健康足月儿^[27]。

莫维珠单抗(motavizumab)是源自帕利珠单抗的第二代单克隆抗体,其亲和力和体外中和活性均较帕利珠单抗高。但 2010 年美国 FDA 抗病毒药物咨询委员会以安全问题为由未授予其许可,开发已

停止。MK-1654 是德国默克公司研发的一种全人源单抗，临床数据相对较少，仅有 1 项 I 期临床试验和在成人中的 II 期临床试验^[28]，目前正在 12 月龄以下儿童中进行 III 期临床试验的招募工作。

尼塞韦单抗 (nirsevimab、MEDI8897) 是正在开发研究的一种重组人源化 IgG1 单克隆抗体，其靶点为呼吸道合胞病毒融合前构象 F 蛋白，能有效地中和呼吸道合胞病毒病毒，通过 YTE 位点突变技术获得修饰后的 Fc 结构域，使其比帕利珠单抗具有更高的效力和更长的半衰期，在呼吸道合胞病毒流行季节前只需单剂注射即可提供持续保护，不仅可用于早产儿和高危婴儿，同时对健康足月儿也可提供保护，避免呼吸道合胞病毒 - 急性下呼吸道感染就的就诊和住院^[29-30]。尼塞韦单抗已被 FDA 授予快速通道资格，2021 年已达到 III 期临床试验的主要研究终点。2022 年 11 月尼塞韦单抗在欧盟迎来首批，商品名为 Beyfortus，用于预防新生儿和婴儿呼吸道合胞病毒 - 急性下呼吸道感染，美国 FDA 已于 2023 年 6 月批准尼塞韦单抗上市，成为全球首个且唯一可广泛用于新生儿和婴儿群体的单剂次被动免疫制剂，有望取代目前呼吸道合胞病毒预防护理标准，成为全球新一代呼吸道合胞病毒预防药物。我国国家药品监督管理局也于 2023 年 5 月 12 日受理其上市申请，纳入优先审评品种，有望短期在国内上市。此外国外已有研究在评估其应用于所有婴儿的成本 - 效益比，以期将来政策制定提供依据^[31]。

3.2 主动免疫

呼吸道合胞病毒疫苗的研发是所有病原体领域中最活跃的。关于呼吸道合胞病毒疫苗的初次尝试是 20 世纪 60 年代的福尔马林灭活疫苗，其非但不能预防呼吸道合胞病毒感染，而且存在接种者再次感染呼吸道合胞病毒病情加重现象，甚至有两名婴儿在该临床试验中死亡。这次失败的试验使人类对呼吸道合胞病毒疫苗的研发停止了数十年，并且从那时起对呼吸道合胞病毒疫苗进行了非常严格的审查。

近 10 年来，随着呼吸道合胞病毒病原学和结构生物学的研究不断深入，新的研究成果不断应用到疫苗的设计和研发中，呼吸道合胞病毒疫苗的研究已经取得了巨大的进步。截至 2023 年 6 月 2 日，有 19 种呼吸道合胞病毒疫苗正处于临床试验阶段，包括有减毒活疫苗 7 种、蛋白疫苗 7 种 (包括灭活

疫苗、颗粒疫苗和亚单位疫苗)、重组载体疫苗 2 种、RNA 疫苗 3 种，其中在儿童中开展的有 9 种，主要为减毒活疫苗^[32]。减毒活疫苗可模拟自然感染过程，产生细胞和体液免疫，与自然暴露后感染呼吸道合胞病毒人群的疾病增强无关^[33]。美国过敏和传染病研究所 (NIAID) 对几种减毒活疫苗在 6 个月以上婴儿中进行了临床研究，但目前大多处于 I 期临床试验，正式公布的结果很少^[34]。此外，还有针对结核分枝杆菌和呼吸道合胞病毒的重组减毒活疫苗 rBCG-N-hRSV，在成人中进行的 I 期临床试验显示其能诱导特异性抗分枝杆菌和 RSV-N 蛋白的 IgG 抗体产生，具有良好的安全性^[35]。

然而，耐受性和安全性历来是减毒活疫苗的一个问题，必须要在疫苗株的毒力与免疫原性之间取得微妙的平衡，以确保安全但具有免疫原性的疫苗。亚单位疫苗由纯化的蛋白质组成，去除了与病毒无关的抗原决定簇，减少疫苗不良反应，提高疫苗效果，缺点是免疫性弱，需要加佐剂，而且有发生疾病增强作用的风险。目前呼吸道合胞病毒亚单位疫苗的试验研究多是在成人中进行的，儿童很少^[34]。载体疫苗可诱导产生抗体和 T 细胞免疫，没有发生疾病增强作用的风险，但接种者可能产生抗载体免疫，这可能会削弱最佳的免疫反应，特别是在加强疫苗接种剂量时^[5]。基于载体的呼吸道合胞病毒疫苗研究较少，1 种基于腺病毒血清型 26 的呼吸道合胞病毒融合前疫苗 (Ad26.RSV.Pre-F) 正在 12~24 个月儿童中进行 II 期临床试验^[36]。

3.3 母体疫苗

母体疫苗是一种专门针对新生儿的免疫预防策略，与单克隆抗体相比，除了通过胎盘转移获得被动免疫外，还可以通过其在阻断呼吸道合胞病毒母婴传播方面的间接作用而对婴儿提供更大的保护，尤其是高危婴儿^[37]。截止目前呼吸道合胞病毒母体疫苗达到 III 期临床试验的共有 3 种，分别是来自葛兰素史克的 GSK3888550A、辉瑞的 RSV preF、诺瓦瓦克斯的 ResVax，前两种正在进行招募工作^[34]，最受关注的当属美国诺瓦瓦克斯的 ResVax，其目标人群有儿童、孕妇和老年人，是首个进入 III 期临床试验的母体呼吸道合胞病毒疫苗，但 2020 年公布的试验结果显示虽然其不良事件发生与安慰剂相似，降低出生 90 d 内小婴儿呼吸道合胞病毒 - 急性下呼吸道感染发生率、住院率和减少严重低氧血症方面有一定效果，但未达到预定的主要研究终

点, 疫苗保护率不到 50%^[38]。

虽然母体疫苗是一种很有前景的预防策略, 但也面临很多挑战, 主要是接种窗口、接种时机的问题。目前关于接种窗口的研究不多, 有预估孕周 28~32 周窗口期母体呼吸道合胞病毒疫苗接种率可能达到 76.6%, 而扩大疫苗接种窗口则不能显著增加疫苗覆盖率^[39], 另呼吸道合胞病毒母源抗体的半衰期仅为 36 d^[40], 而并非所有儿童都在呼吸道合胞病毒季节出生, 可能没有足够的抗体为整个呼吸道合胞病毒季节提供保护, 再加上 50% 以上的免疫球蛋白胎盘转移发生在妊娠 32 周以后, 只有适于胎龄儿的呼吸道合胞病毒抗体胎盘转移才最高^[41], 所以母体疫苗可能也无法对早产儿提供有效保护。

4 结语

呼吸道合胞病毒感染仍然是世界范围内的一个重大问题, 目前无特效抗病毒药物, 新型抗病毒药物齐瑞索韦有望在短期内上市。在新的预防策略可用之前, 被动给予抗呼吸道合胞病毒单克隆抗体可能是最好的预防手段, 目前被批准的有帕利珠单抗, 但其使用只局限在高危儿童, 对于普通健康婴儿, 长效的尼塞韦单抗和安全有效的疫苗可能开启预防呼吸道合胞病毒的新时代, 就目前研发进展来看, 尼塞韦单抗显然更有竞争力, 而疫苗至少还需 5~10 年研发时间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reis J, Shaman J. Simulation of four respiratory viruses and inference of epidemiological parameters [J]. *Infect Dis Model*, 2018, 3: 23-34.
- [2] Messina A, Germano C, Avellis V, et al. New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) [J]. *Early Hum Dev*, 2022, 174: 105666.
- [3] Shi T, McAllister D A, O'Brien K L, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2017, 390(198): 946-958.
- [4] Kimberlin D W, Brady M T, Jackson M A. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases* [M]. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2018: 682-692.
- [5] Domachowske J B, Anderson E J, Goldstein M. The future of respiratory syncytial virus disease prevention and treatment [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(Suppl 1): 47-60.
- [6] Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc H N, et al. Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 4037-4051.
- [7] Hirsch H H, Martino R, Ward K N, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, meta pneumovirus, rhinovirus, and coronavirus [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(2): 258-66.
- [8] Cormier S A, Shrestha B, Saravia J, et al. Limited type I interferons and plasmacytoid dendritic cells during neonatal respiratory syncytial virus infection permit immunopathogenesis upon reinfection [J]. *J Virol*, 2014, 88(16): 9350-9360.
- [9] Hijano D R, Siefker D T, Shrestha B, et al. Type I interferon potentiates IgA immunity to respiratory syncytial virus infection during infancy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11034.
- [10] He L, Yang L, Zhang H, et al. Efficacy and safety of interferon on neonates with respiratory syncytial virus pneumonia [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 220.
- [11] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(4): 241-250.
- [12] Ark Biosciences. Anti-RSV study in Chinese patients (ASCENT) [NCT03699202] [EB/OL]. (2019-11-27) [2023-06-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699202>.
- [13] Ark Biosciences. Viral Inhibition Children for Treatment of RSV (VICTOR) [NCT02654171] [EB/OL]. (2020-01-14) [2023-06-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654171>
- [14] 爱科百发. 爱司韦在治疗呼吸道合胞病毒感染的住院婴幼儿中的临床三期试验达到主要终点 [EB/OL]. (2023-04-07) [2023-6-26]. <https://www.arkbiosciences.com/2022n/109>
- [15] DeVincenzo J P, Whitley R J, Mackman R L, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 711-722.
- [16] German P, Xin Y, Chien J W, et al. Phase 1 First-in-human, single- and multiple-ascending dose, and food effect studies to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of presatovir for the treatment of respiratory syncytial virus infection [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(8): 1025-1034.
- [17] Marty F M, Chemaly R F, Mullane K M, et al. A phase 2b,

- randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study evaluating antiviral effects, pharmacokinetics, safety, and tolerability of presatovir in hematopoietic cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(11): 2787-2795.
- [18] Chemaly R F, Dadwal S S, Bergeron A, *et al.* A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ppresatovir for the treatment of respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic-cell transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(11): 2777-2786.
- [19] Gottlieb J, Torres F, Haddad T, *et al.* A randomized controlled trial of presatovir for respiratory syncytial virus after lung transplant [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(7): 908-916.
- [20] Cunningham S, Piedra P A, Martinon-Torres F, *et al.* Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(1): 21-32.
- [21] DeVincenzo J P, McClure M W, Symons J A, *et al.* Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2048-2058.
- [22] Stray K, Perron M, Porter D P, *et al.* Drug resistance assessment following administration of respiratory syncytial virus (RSV) fusion inhibitor presatovir to participants experimentally infected with RSV [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(9): 1468-1477.
- [23] Gao Y, Cao J, Xing P, *et al.* Evaluation of small molecule combinations against respiratory syncytial virus *in vitro* [J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2607.
- [24] 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 [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): 415-420.
- [25] Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, *et al.* Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD013757.
- [26] Mori M, Watabe S, Taguchi T, *et al.* Study protocol: A multicenter, uncontrolled, open-label study of palivizumab in neonates, infants, and preschool children at high risk of severe respiratory syncytial virus infection [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 106.
- [27] Caserta M T, O'Leary S T, Munoz F M, *et al.* COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection [J]. *Pediatrics*, 2023, 26: e2023061803.
- [28] Maas B M, Lommerse J, Plock N, *et al.* Forward and reverse translational approaches to predict efficacy of neutralizing respiratory syncytial virus (RSV) antibody prophylaxis [J]. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103651.
- [29] Bergeron H C, Tripp R A. Breakthrough therapy designation of nirsevimab for the prevention of lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus infections (RSV) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(1): 23-29.
- [30] Hammitt L L, Dagan R, Yuan Y, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(9): 837-846.
- [31] Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, *et al.* Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-related outcomes and costs among all US infants in their first RSV season: A static model [J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(Suppl 2): S282- S292.
- [32] Program for Appropriate Technology in Health. RSV vaccine and mAb snapshot [EB/OL]. (2023-06) [2023- 06-26]. <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>.
- [33] Wright P F, Karron R A, Belshe R B, *et al.* The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines [J]. *Vaccine*, 2007, 25(42): 7372-7378.
- [34] Program for Appropriate Technology in Health. RSV Clinical Trial Tracker [EB/OL]. (2023-01) [2023-06-26]. <https://www.path.org/resources/rsv-and-mab-trial-tracker/>
- [35] Abarca K, Rey-Jurado E, Muñoz-Durango N, *et al.* Safety and immunogenicity evaluation of recombinant BCG vaccine against respiratory syncytial virus in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 27: 100517.
- [36] Janssen Vaccines & Prevention B.V. A study to evaluate the safety, reactogenicity, and immunogenicity of adenovirus serotype 26 based respiratory syncytial virus pre-fusion (Ad26.RSV.Pre-F) vaccine in RSV- seronegative toddlers 12 to 24 months of age [NCT03606512] [EB/OL]. (2022-11-30) [2023-06-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606512>.
- [37] Brand S P, Munywoki P, Walumbe D, *et al.* Reducing respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization in a

- lower-income country by vaccinating mothers-to-be and their households [J]. *Elife*, 2020, 9: e47003.
- [38] Madhi S A, Polack F P, Piedra P A, *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(5): 426-439.
- [39] Nyiro J U, Bukusi E, Mwaengo D, *et al.* Implications of gestational age at antenatal care attendance on the successful implementation of a maternal respiratory syncytial virus (RSV) vaccine program in coastal Kenya [J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1723.
- [40] Nyiro J U, Sande C, Mutunga M, *et al.* Quantifying maternally derived respiratory syncytial virus specific neutralising antibodies in a birth cohort from coastal Kenya [J]. *Vaccine*, 2015, 33(15): 1797-1801.
- [41] Yildiz M, Kara M, Sutcu M, *et al.* Evaluation of respiratory syncytial virus IgG antibody dynamics in mother-infant pairs cohort [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(7): 1279-1286.

【责任编辑 解学星】